

BIOTECH-REPORT

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2025



Wirtschaftsdaten Biopharmazeutika und Präzisionsmedizin
als Innovationstreiber des Diagnostik-Therapie-Tandems

Die Boston Consulting Group (BCG) unterstützt führende Akteure aus Wirtschaft und Gesellschaft in partnerschaftlicher Zusammenarbeit dabei, Herausforderungen zu meistern und Chancen zu nutzen. Seit der Gründung 1963 leistet BCG Pionierarbeit im Bereich Unternehmensstrategie.

Die Boston Consulting Group hilft Kunden, umfassende Transformationen zu gestalten: Die Beratung ermöglicht komplexe Veränderungen, eröffnet Wachstumschancen, schafft Wettbewerbsvorteile, verbessert die Kunden- und Mitarbeiterzufriedenheit und bewirkt so dauerhafte Verbesserungen des Geschäftsergebnisses.

Die vielfältigen, internationalen Teams von BCG bringen tiefgreifende Expertise in unterschiedlichen Branchen und Funktionen mit, um Veränderungen anzustoßen. BCG verzahnt führende Managementberatung mit Expertise in Technologie, Digital und Analytics, neuen Geschäftsmodellen und der übergeordneten Sinnfrage für Unternehmen. Sowohl intern als auch bei Kunden setzt BCG auf Gemeinschaft und schafft dadurch Ergebnisse, die Kunden nach vorn bringen.

Weitere Informationen: www.bcg.com



Fotos: Hektische Einkaufszeit by Jürgen Fälchle: © AdobeStock #74908730; Close up view of a dna double helix, dna damage, concept of disorder or genetic mutation (3d render) by lucadp © AdobeStock #258496989; Magnifying glass by Anya © AdobeStock #481659672

Der vfa ist der Wirtschaftsverband der forschenden Pharma-Unternehmen in Deutschland.

Er vertritt die Interessen von 46 weltweit führenden forschenden Pharma-Unternehmen und ihren rund 90 Tochter- und Schwesterfirmen in der Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik.

Die Mitglieder des vfa stehen für mehr als die Hälfte des deutschen Arzneimittelmarktes und beschäftigen in Deutschland rund 100.000 Mitarbeiter:innen. Rund 20.000 davon arbeiten in Forschung und Entwicklung.

Sie gewährleisten den therapeutischen Fortschritt bei Arzneimitteln und sichern das hohe Niveau der Arzneimitteltherapie. Jährlich investiert die deutsche Pharmaindustrie über 10 Milliarden Euro in die Medikamentenentwicklung.

BIOTECH-REPORT

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2025

Wirtschaftsdaten Biopharmazeutika und Präzisionsmedizin
als Innovationstreiber des Diagnostik-Therapie-Tandems

JÜRGEN LÜCKE

MATHIAS BÄDEKER

MARKUS HILDINGER

© 2025 Boston Consulting Group. Alle Rechte vorbehalten

JUNI 2025 | BOSTON CONSULTING GROUP • vfa

Inhalt

Vorwort	3
Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland	4
Einführung in die Präzisionsmedizin	17
Chancen und besondere Herausforderungen in der Präzisionsmedizin	28
Präzisionsmedizin zum Nutzen für die Patient:innen	38
Situation der Präzisionsmedizin in Deutschland	55
Handlungsempfehlungen zur Präzisionsmedizin	66
Primer: Diagnostika	73
Abkürzungsverzeichnis	87
Die Autoren	89
Quellen	90

Die Beispiele für in Entwicklung befindliche Biopharmazeutika enthalten bestimmte, in die Zukunft gerichtete Aussagen, die auf gegenwärtigen Annahmen und Prognosen beruhen. Verschiedene bekannte wie auch unbekannte Risiken, Ungewissheiten und andere Faktoren können dazu führen, dass die tatsächlichen Ergebnisse von den hier gegebenen Einschätzungen abweichen.

Im Hinblick auf die exemplarisch erwähnten Biopharmazeutika erhebt diese Studie keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit. Die im Rahmen dieser Studie geführten Interviews geben ausschließlich die persönlichen Einschätzungen und Meinungen der befragten Personen wieder.

Vorwort

Der Biotech-Report zur medizinischen Biotechnologie 2025 *Wirtschaftsdaten Biopharmazeutika und Präzisionsmedizin als Innovationstreiber des Diagnostik-Therapie-Tandems* beleuchtet erneut die aktuellen Entwicklungen im Branchensegment derjenigen Unternehmen, die in Deutschland Biopharmazeutika entwickeln, produzieren und/oder vertreiben. In diesem Jahr liegt ein besonderer Fokus auf dem zukunftsweisenden Feld der Präzisionsmedizin und ihrem Potenzial, die Patientenversorgung grundlegend zu verändern. Bereits im Jahr 2011 haben wir uns diesem Thema gewidmet, damals noch unter dem Namen "personalisierte Medizin". Angesichts der vielen Fortschritte und der wachsenden Zahl der Präzisionstherapeutika in Deutschland möchten wir das Thema 2025 daher erneut in den Fokus stellen.

Die wichtigsten Wirtschaftsdaten der medizinischen Biotechnologie in Deutschland für 2024 auf einen Blick:

- Biopharmazeutika (einschließlich Biosimilars) machten mit 38 Neuzulassungen einen Anteil von 64 % an allen EU-Zulassungen aus.
- Die Pipeline der Firmen der medizinischen Biotechnologie bleibt stabil auf einem hohen Niveau: Die Zahl der biopharmazeutischen Präparate in klinischer Entwicklung erhöhte sich leicht von 674 auf 677.
- Der Umsatz der Hersteller mit Biopharmazeutika in Deutschland (Apotheken- und Klinikmarkt) erhöhte sich gegenüber 2023 um 9,1 % (ohne Berücksichtigung des abgesenkten Herstellerabschlags). Der Anteil des Biopharmazeutika-Umsatzes am Gesamtpharmamarkt stieg leicht von 33,7 % auf 35,0 %.
- Der Umsatz mit Biosimilars erhöhte sich in diesem Markt gegenüber 2023 um 11 % auf € 2,8 Mrd. Dies entspricht einer jährlichen Wachstumsrate von 50 % für den Zeitraum von 2007 bis 2024.

- Die Zahl der Beschäftigten in der medizinischen Biotechnologie wächst weiter auf gut 52.150 – ein Plus von knapp 2 %, was ca. 1.000 Mitarbeiter:innen mehr im Vergleich zum Vorjahr entspricht.

Präzisionsmedizin steht für einen Paradigmenwechsel: weg von Standardtherapien, hin zu zielgerichteten und sogar individualisierten Behandlungsstrategien, die auf Fortschritten sowohl in der molekularen Medizin als auch der Diagnostik beruhen. Diese Fortschritte werden im Report anhand zahlreicher Fallbeispiele, zum Beispiel zu präziseren diagnostischen Verfahren sowie verbesserten therapeutischen Ansätzen, diskutiert. Zur Veranschaulichung, welchen konkreten Nutzen Präzisionstherapeutika und deren Begleitdiagnostika für Patient:innen schaffen, werden ebenfalls Beispiele vorgestellt.

Insgesamt stößt das Konzept der Präzisionsmedizin in Deutschland auf großes Interesse, sieht sich aber auch mit verschiedenen Herausforderungen konfrontiert. Dazu zählen beispielsweise die Nutzenbewertung für Präzisionstherapien, Unterschiede zwischen dem ambulanten und dem stationären Sektor oder auch die rechtlichen Rahmenbedingungen.

Positiv zu bewerten ist, dass die Förderung der Präzisionsmedizin – von regulatorischen Rahmenbedingungen über Forschungsförderung bis zur Dateninfrastruktur – zunehmend als strategischer Standortfaktor erkannt wird. Der aktuelle Koalitionsvertrag setzt mit der expliziten Erwähnung der personalisierten Medizin ein klares politisches Signal zur Förderung der Präzisionsmedizin und definiert damit zentrale Leitlinien für die künftige Innovations- und Gesundheitspolitik in Deutschland.

Werden alle Weichen richtig gestellt, kann Deutschland seine Rolle als führender Standort für Präzisionsmedizin weiter ausbauen und gleichzeitig den medizinischen Nutzen für die Patient:innen spürbar voranbringen.



Dr. Matthias Meergans
Geschäftsführer Forschungspolitik
Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)



Dr. Jürgen Lücke
Managing Director und Senior Partner
EMESA Business Development Chair
Boston Consulting Group

Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland

Pharma- und Biotech-Unternehmen erzielten 2024 in Deutschland einen Umsatz von rund € 21,4 Milliarden mit Biopharmazeutika (unter Berücksichtigung gesetzlicher Herstellerabschläge, jedoch ohne Einbeziehung individueller Rabattverträge zwischen Herstellern und Kassen zu einzelnen Präparaten). Das entspricht einem Wachstum von 14,1 % gegenüber dem Vorjahr (die Datenbasis für 2023 wurde infolge einer Aktualisierung der zugrunde liegenden Datenplattform leicht modifiziert). Im selben Zeitraum nahmen die Umsätze des gesamten deutschen Pharmamarktes (in gleicher Weise berechnet) um 9,8 % zu. Die steigenden Umsätze für Biopharmazeutika sind wie schon in den Vorjahren auf den hohen medizinischen Bedarf und die vermehrt zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapieoptionen durch viele zulassungsstarke Jahre für Biopharmazeutika zurückzuführen. Darüber hinaus wurde der temporär auf 12 % erhöhte Herstellerabschlag im Rahmen des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes Anfang 2024 wieder auf 7 %

gesenkt, was ebenfalls zum Wachstum des Nettomarktes beiträgt. Ohne Berücksichtigung des abgesenkten Herstellerabschlags liegt das Wachstum bei 9,1 %. Der Umsatzanteil der Biopharmazeutika am Pharmamarkt insgesamt ist dadurch von 33,7 % auf 35,0 % angestiegen (Abbildung 1.01).

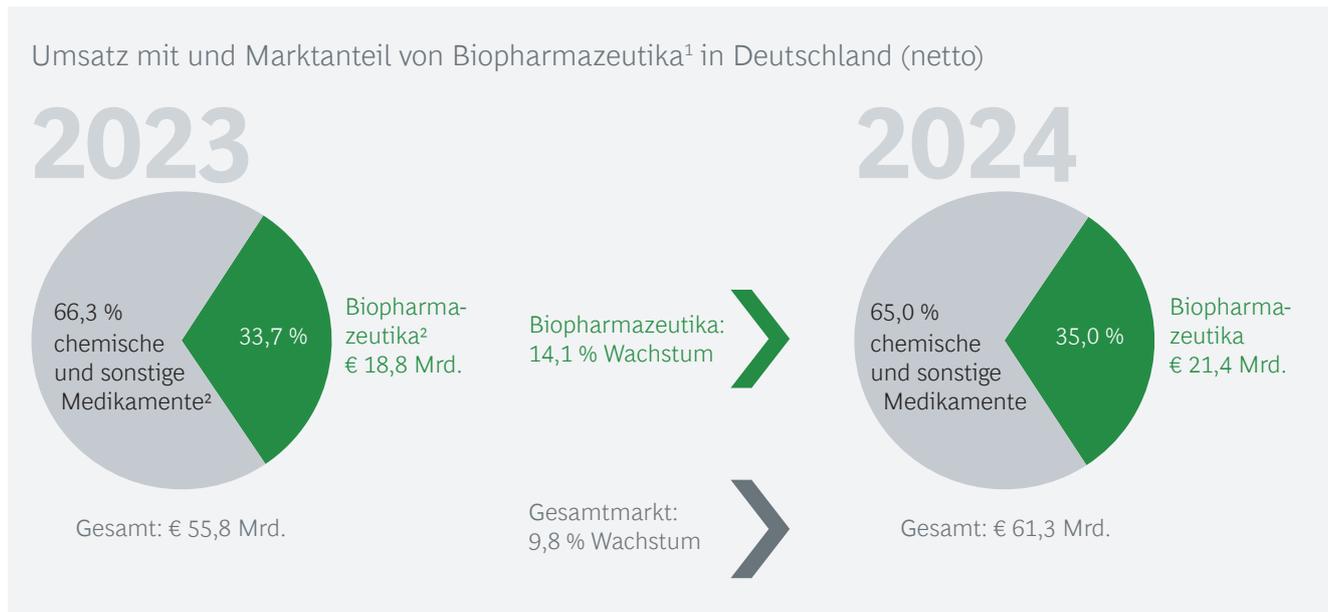
Da Preiserhöhungen für Arzneimittel von wenigen Ausnahmen abgesehen weiterhin gesetzlich ausgeschlossen sind, belegen diese Zahlen eindrucksvoll die wachsende Bedeutung von Biopharmazeutika für die Versorgung der Patient:innen.

Unverändert sind Onkologie und Immunologie auch 2024 die beiden umsatzstärksten Bereiche mit einem Marktanteil von 32 % bzw. 28 % (Abbildung 1.02). Gemeinsam mit den Stoffwechselerkrankungen machen die beiden führenden Bereiche fast drei Viertel des biopharmazeutischen Gesamtumsatzes aus.

Sofern nicht explizit anders ausgewiesen, umfasst der Begriff "Biopharmazeutika" in diesem Report therapeutische Arzneimittel und Impfstoffe, deren Wirkstoffe bzw. Antigene mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden.

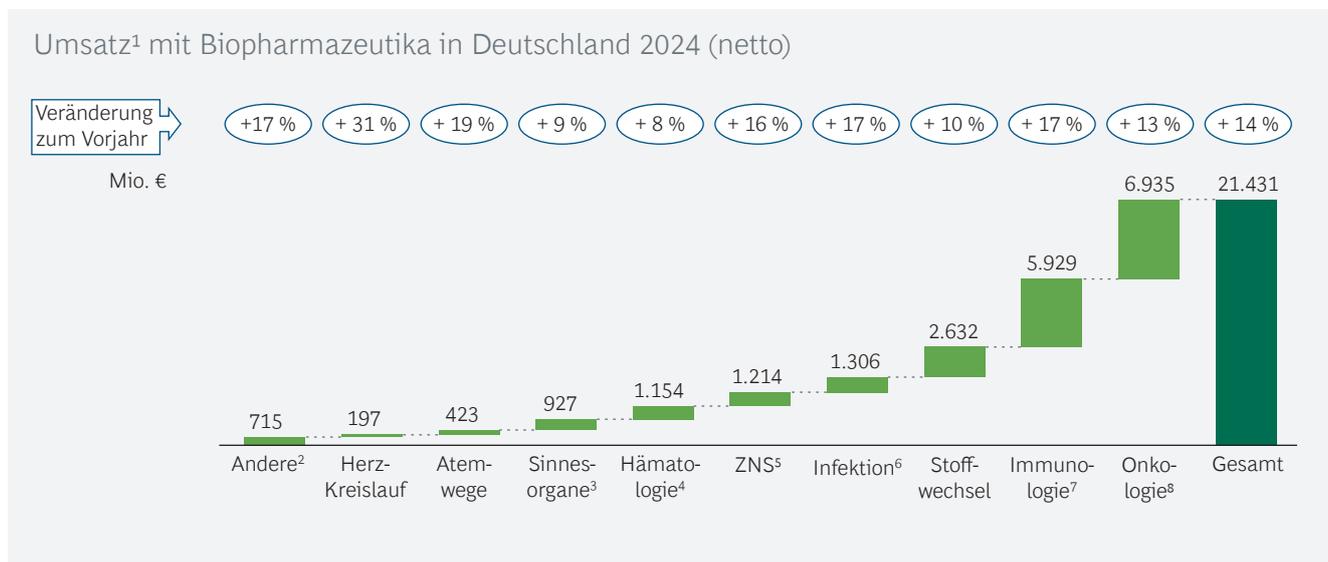
Um die Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland einzuschätzen, wurden die Aktivitäten deutscher Biotech- und Pharma-Unternehmen jeglicher Größe sowie deutscher Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen analysiert. Umsatzangaben beziehen sich auf den Apotheken- und Klinikmarkt im GKV- und PKV-Segment nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge. Nicht berücksichtigt sind Umsatzminderungen aufgrund individueller Rabattverträge zwischen Herstellern und Kassen zu einzelnen Präparaten, da diese Rabatte im Einzelnen nicht öffentlich verfügbar sind. Durch diese Rabatte tragen die forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen zur finanziellen Solidität des GKV-Systems bei: So summierte sich 2024 das gesamte Rabattvolumen für Arzneimittel (biopharmazeutische und chemisch-synthetisch hergestellte) auf € 15,9 Mrd., davon € 9,7 Mrd. (-3 %) für die gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge und die aus dem AMNOG-Verfahren resultierenden Abschläge auf den Herstellerpreis plus weitere € 6,2 Mrd. (+7,0 %) für individuell mit den Kassen ausgehandelte Rabatte.

Abbildung 1.01 | Biopharmazeutika mit weiter wachsendem Marktanteil



¹Nettogesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge ²Datenbasis im Vergleich zum Vorjahr leicht modifiziert
Anmerkung: Biopharmazeutika = Arzneimittel, deren Wirkstoffe mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden
Quelle: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG; BCG-Analyse

Abbildung 1.02 | Deutliches Wachstum in allen Anwendungsbereichen



¹Nettogesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge; Datenbasis im Vergleich zum Vorjahr leicht modifiziert ²U. a. Osteoporose ³U. a. Makuladegeneration ⁴Ohne hämatologische Onkologie
⁵U. a. Multiple Sklerose ⁶U. a. Impfstoffe und antivirale Wirkstoffe ⁷U. a. TNF- α -Inhibitoren; ohne Multiple Sklerose ⁸Inklusive Immunonkologika
Quelle: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG; BCG-Analyse

Unter "Onkologie" sind alle Krebstherapeutika – d. h. gegen solide sowie hämatologische Tumore – zusammengefasst. Zu den "hämatologischen Erkrankungen" zählen nicht maligne Erkrankungen (z. B. Gerinnungsstörungen). Unter "Immunologie" werden Biopharmazeutika gegen Autoimmunerkrankungen außerhalb des Zentralnervensystems (z. B. rheumatoide Arthritis oder Psoriasis) auf-

geführt. Biopharmazeutika in der Immunonkologie werden unter "Onkologie" und solche gegen Multiple Sklerose unter "ZNS" einsortiert. Diabetes Typ 1 und 2 sowie Erbkrankheiten aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten werden bei "Stoffwechsel", Asthma wird bei "Atemwege" und Impfstoffe bei "Infektion" erfasst.

Alle Anwendungsgebiete verzeichneten in 2024 ein Umsatzwachstum. Den größten prozentualen Umsatzanstieg mit 31 % sowie 19 % gab es in den Bereichen Herz-Kreislauf sowie Atemwegserkrankungen, was im Wesentlichen auf neuartige Cholesterinsenker bzw. auf neue Asthma-Medikamente zurückzuführen ist. Auch die beiden größten Segmente Onkologie und Immunologie wuchsen mit 13 % bzw. 17 % deutlich zweistellig. In der Onkologie haben dazu insbesondere neue Antikörper-Therapien beigetragen. In der Immunologie spielen neuartige Antikörper, z. B. zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen, ebenfalls eine große Rolle. Das gilt auch für den mit 16 % wachsenden Bereich ZNS, z. B. Antikörper zur Behandlung von Multipler Sklerose oder Migräne. Im Bereich der Infektion (Wachstum 17 %) spielen Impfstoffe gegen RSV (Respiratorisches Synzytial-Virus) sowie Meningitis eine große Rolle.

Biopharmazeutika sind inzwischen in vielen Therapiegebieten vertreten. Ihr Umsatzanteil am Gesamtmarkt ist in den letzten zehn Jahren stetig gestiegen und lag im letzten Jahr bei 35,0 % so hoch wie noch nie (2014: 22 %, 2023: 33,7 %). In den drei umsatzstärksten Anwendungsgebieten (Onkologie, Immunologie, Stoffwechselerkrankungen) sowie im Bereich Sinnesorgane lag der Biopharmazeutika-Anteil wie in den Jahren zuvor jeweils über dem Durchschnitt – in der Immunologie und bei den Sinnesorganen sogar deutlich. Insgesamt variieren

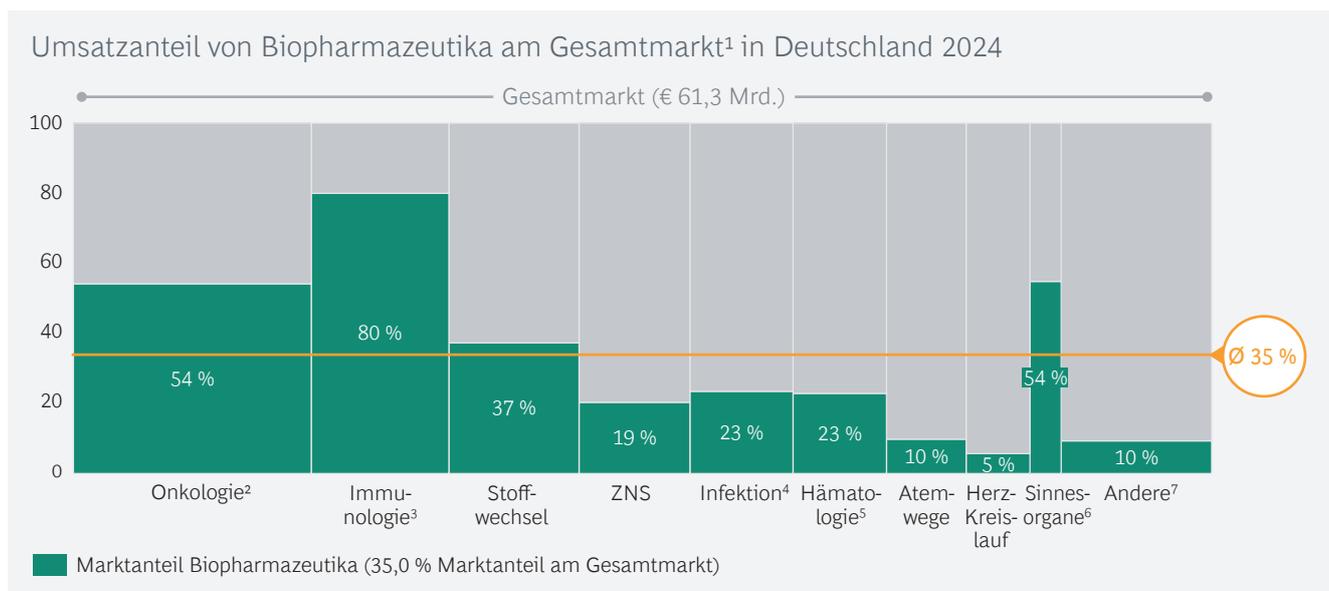
jedoch die biopharmazeutischen Umsatzanteile je nach Anwendungsgebiet stark.

Abbildung 1.03 zeigt, wie stark Biopharmazeutika in den einzelnen Therapiegebieten vertreten sind – sowohl gemessen am Gesamtumsatz des jeweiligen Segments (x-Achse) als auch an ihrem prozentualen Anteil daran (y-Achse). Die x-Achse bildet den Gesamtmarkt (Biopharmazeutika und chemisch-synthetische Moleküle) und seine Umsatzsegmentierung ab. Je höher der Umsatz in einem Anwendungsgebiet, desto größer ist dessen Breite auf der x-Achse; d. h., Onkologie ist das umsatzstärkste Segment, gefolgt von Immunologie usw. Auf der y-Achse ist der jeweilige Anteil der Biopharmazeutika am Gesamtumsatz im entsprechenden Anwendungsgebiet dargestellt.

Mit 80 % liegt der Umsatzanteil von Biopharmazeutika in der Immunologie seit Jahren auf einem konstant hohen Niveau (2023 bei 81 %, 2022 bei 80 %). Dahinter liegen der große Bereich Onkologie, in dem der Biopharmazeutika-Anteil am Umsatz konstant bei 54 % geblieben ist, sowie der in absoluten Zahlen gesehen kleinere Bereich Sinnesorgane mit ebenfalls 54 %.

Einen geringeren Anteil haben Biopharmazeutika mit 23 % im Bereich Infektion (2023: 21%) sowie mit ebenfalls 23 % im Anwendungsbereich der nicht onkologischen

Abbildung 1.03 | Biopharmazeutika: Hoher Marktanteil in vier Bereichen



¹Nettogesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge; Datenbasis im Vergleich zum Vorjahr leicht modifiziert ²Inklusive Immunonkologika ³U. a. TNF- α -Inhibitoren; ohne Multiple Sklerose (s. S. 25)
⁴U. a. Impfstoffe und antivirale Wirkstoffe ⁵Ohne hämatologische Onkologie ⁶U. a. Makuladegeneration ⁷U. a. Osteoporose
 Quelle: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG; BCG-Analyse

Hämatologie (z. B. Hämophilie, Anämie; 2023: 23 %) und ZNS mit 19 % (2023: 19 %). Alle anderen Therapiegebiete sowie Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen weisen mit ca. 5 % bis 10 % nach wie vor nur einen geringen Biopharmazeutika-Anteil auf. Somit konnten Biopharmazeutika in allen Anwendungsgebieten ihren Umsatzanteil im Jahr 2024 weitestgehend halten oder ausbauen.

Biopharmazeutika machen 64 % aller Neuzulassungen aus

Im Jahr 2024 wurden mit insgesamt 59 Zulassungen ähnlich viele Medikamente mit einem neuen Wirkstoff, einem biosimilaren Wirkstoff oder einer neuen Kombination bekannter Wirkstoffe zugelassen wie in den Jahren 2020 bis 2022. Der Anteil an Biopharmazeutika inklusive Biosimilars ist dabei mit 64 % so hoch wie noch nie zuvor, was insbesondere an der hohen Zahl von insgesamt 20 Biosimilars liegt. Die Anzahl der Original-Biopharmazeutika ist mit 18 Zulassungen auf einem ähnlichen Niveau wie im Vorjahr (Abbildung 1.04).

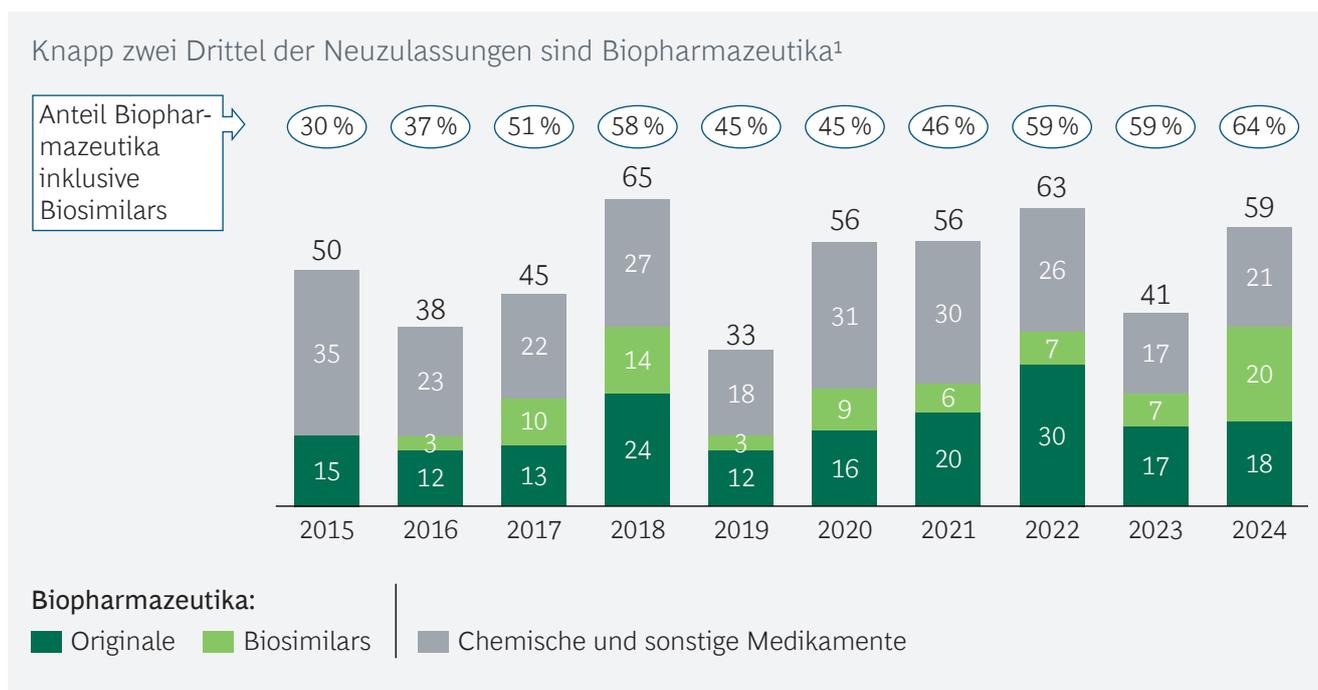
Die 38 Neuzulassungen für rekombinante Biopharmazeutika betreffen verschiedene Therapiegebiete und

umfassen folgende Produktklassen (Tabelle 1): Rekombinante Antikörper (12 neue plus 20 Biosimilars), vier rekombinante Proteine sowie zwei ATMPs (Advanced Therapy Medicinal Products; Arzneimittel für neuartige Therapien).

Damit waren Ende 2024 insgesamt 447 Biopharmazeutika (bei den Impfstoffen wurden für diese Darstellung auch biotechnologisch und nicht gentechnisch hergestellte Impfstoffe hinzugezählt) für den deutschen Markt zugelassen, was einem Zuwachs von 7 % bzw. 30 Produkten gegenüber dem Vorjahr entspricht (38 neue Zulassungen minus 8 Rücknahmen). Bei den Rücknahmen handelt es sich um Zulassungsrücknahmen und nicht nur um einen Rückzug aus dem Markt.

Den größten Zuwachs gab es analog zu den Vorjahren bei den rekombinanten Antikörpern, die mit 183 Zulassungen über 40 % aller zugelassenen Biopharmazeutika ausmachen. Rekombinante Antikörper umfassen neben den "klassischen" Antikörpern auch Derivate, die auf vollständigen Antikörpermolekülen basieren (z. B. Antikörperfusionsproteine), oder Derivate basierend auf reduzierten Antikörpermolekülen (z. B. Nanobodies) sowie Antikörper-Konjugate (z. B. Antibody-Drug Conjugates, ADCs). Zusammen mit den Impfstoffen deckten die Antikörper 59 % aller Zulassungen ab (Abbildung 1.05).

Abbildung 1.04 | 2024: So viele Biosimilar-Zulassungen wie noch nie



¹Neuzulassungen in der EU; neue Wirkstoffe oder neue Kombinationen bekannter Wirkstoffe inklusive Biosimilars
 Quelle: EMA; Europäische Kommission; vfa; BCG-Analyse

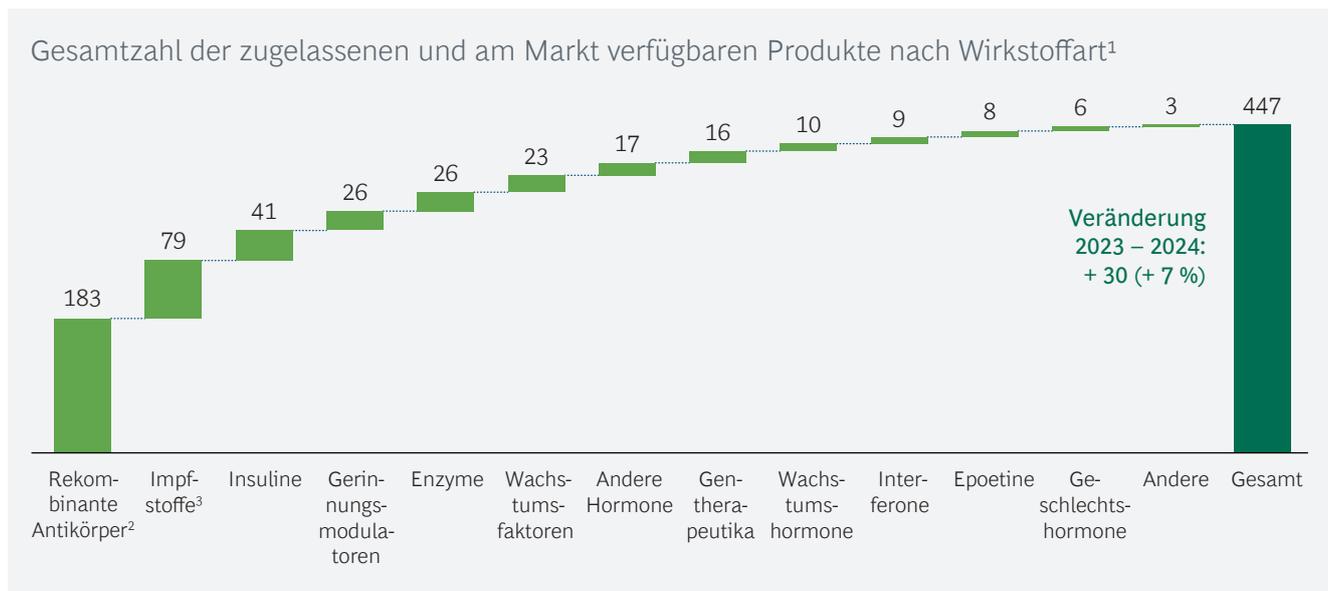
Tabelle 1 | Neuzulassungen von Biopharmazeutika und Biosimilars in Deutschland/EU (2024)

Klassifizierung	Wirkstoff	Therapiegebiet	Anmerkung
Rekombinante Antikörper	Concizumab	Hämophilie A und B	
	Marstacimab	Hämophilie A und B	
	Mirvetuximab Soravtansin	Ovarial-, Tuben- oder primäres Peritonealkarzinom	Orphan-Drug
	Toripalimab	Nasopharynxkarzinome und Plattenepithelkarzinome des Ösophagus	
	Zolbetuximab	Adenokarzinom des Magens und des ösophagealen Übergangs	Orphan-Drug
	Odronextamab	Follikuläres Lymphom, diffus großzelliges B-Zell-Lymphom	
	Crovalimab	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	
	Sotatercept	Pulmonale arterielle Hypertonie	Orphan-Drug
	Sugemalimab	Nicht kleinzelliger Lungenkrebs	
	Bevacizumab gamma	Neovaskuläre (feuchte) altersbedingte Makuladegeneration	
	Retifanlimab	Merkelzellkarzinom	Orphan-Drug
	Rozanolixizumab	Myasthenia gravis, generalisiert	Orphan-Drug
	Rekombinante Proteine	rADAMTS13	Thrombotische thrombozytopenische Purpura, kongenital
Efanesoctocog alfa		Hämophilie A	Orphan-Drug
Insulin icodec		Diabetes mellitus (Typ 1 und 2)	
Efbemalenograstim alfa		Neutropenien durch Chemotherapie	
ATMPs¹	Fidanacogen Elaparvovec	Hämophilie B	
	Exagamglogen Autotemcel	Sichelzellerkrankung, Beta-Thalassämie	Orphan-Drug
Biosimilars	9 × Ustekinumab	Morbus Crohn, Plaque-Psoriasis, u. a. Ustekinumab-Indikationen	
	2 × Aflibercept	Altersabhängige Makuladegeneration	
	2 × Denosumab	Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Krebs; Riesenzelltumore des Knochens	
	2 × Ranibizumab	Altersabhängige Makuladegeneration	
	Bevacizumab	Darmkrebs	
	Omalizumab	Allergisches Asthma	
	Rituximab	Non-Hodgkin-Lymphom	
	Tocilizumab	Rheumatoide Arthritis	
	Trastuzumab	Brust- und Magenkrebs	

¹ATMPs = Advanced Therapy Medicinal Products (Arzneimittel für neuartige Therapien)

Quelle: vfa

Abbildung 1.05 | Starker Zuwachs an neuen Produkten



¹Inklusive Biosimilars ²Inklusive Antikörperderivaten ³Biotechnologisch oder gentechnisch hergestellt, inklusive der mRNA-Impfstoffe

Anmerkung: Stichtag 31.12.2024

Quelle: Unternehmensauskünfte; EvaluatePharma; BCG-Analyse

Forschungsintensive Biopharmazeutika-Pipeline durch kontinuierliche Investitionen

Wie in den Vorjahren wurden im Rahmen dieser Studie auch die klinische Entwicklungspipeline deutscher Biotech- und Pharma-Unternehmen jeglicher Größe sowie deutscher Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen von Phase I bis zum Zulassungsverfahren für neue biopharmazeutische Wirkstoffe (d. h. Wirkstoffe, die noch für keine Indikation in der EU zugelassen sind) und biosimilare Wirkstoffe analysiert. Das Ergebnis: Die biopharmazeutische Pipeline hat sich seit 2005 weit mehr als verdoppelt – von 256 klinischen Entwicklungskandidaten im Jahr 2005 auf 677 Ende 2024 (Abbildung 1.06, links). Die Stabilisierung auf hohem Niveau setzt sich damit weiter fort (2024: +0,4 %, 2023: +0,3 %). Insgesamt werden – durch Zulassung oder Abbruch – in etwa so viele Projekte beendet, wie neue hinzukommen. Während im letzten Jahr die Zahl der Phase-I-Projekte um 1,5 % zurückging, stieg die der Phase-II-Projekte im selben Maße an.

Ungeachtet dieser Schwankungen stehen die absoluten Zahlen weiterhin für sehr hohe und kontinuierliche Investitionen in die Biopharmazeutika-Pipeline.

Die Wirkstoffgruppe der rekombinanten Antikörper stellt wie auch in den Vorjahren mit 64 % (2023: 65 %) den

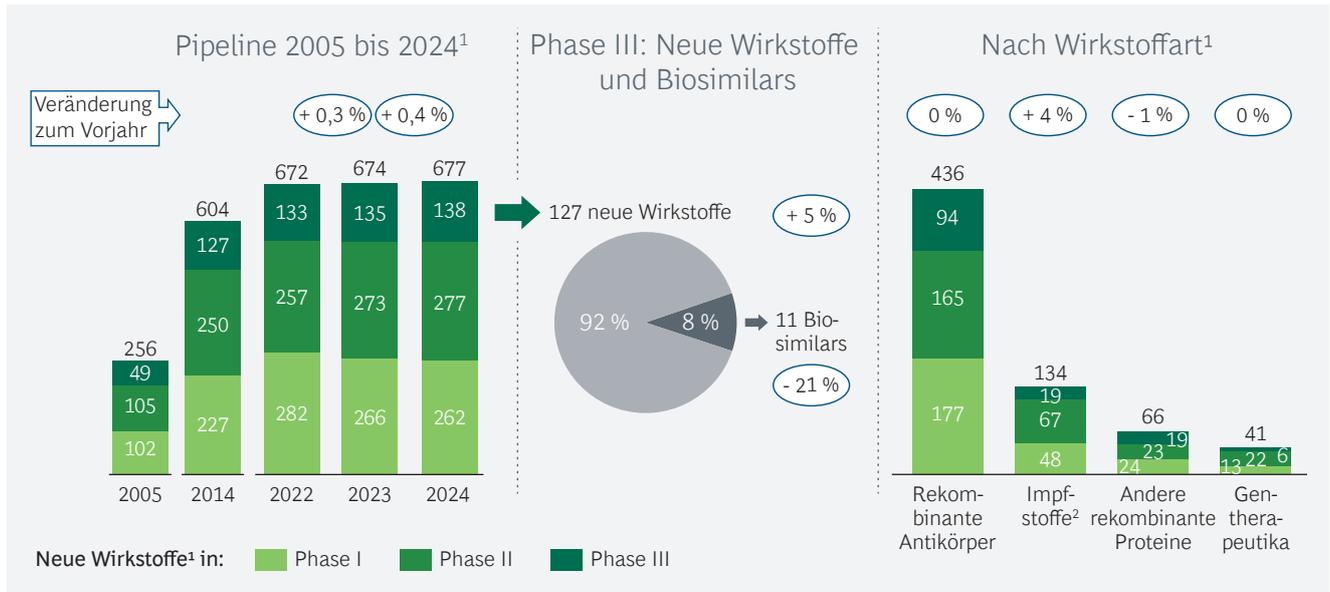
größten Anteil an Entwicklungskandidaten (436 von 677 Projekten), was erneut ihre Bedeutung als Wachstumsmotor der medizinischen Biotechnologie unterstreicht (Abbildung 1.06, rechts). Auch hier werden nur neue Antikörpermoleküle erfasst – nicht solche, die bereits zugelassen sind und nun in einer zusätzlichen Indikation getestet werden. Die Gruppe der Impfstoffe verbuchte im Jahr 2024 mit 4 % das größte Wachstum. Bei den Projekten mit "anderen rekombinanten Proteinen" (beinhaltet z. B. Enzyme und Insuline) zeigte sich ein leichter Rückgang um 1 %; die Gruppe der Gentherapeutika bleibt stabil bei 41 Projekten.

Wie schon im Jahr 2023 ging auch in 2024 die Zahl der Biosimilar-Entwicklungskandidaten in Phase III zurück (-21 %) (Abbildung 1.06, Mitte). Damit stellten sie 8 % der Biopharmazeutika-Kandidaten in dieser Phase. Insgesamt lag der Schwerpunkt der Entwicklungsaktivitäten der Pharma- und Biotech-Unternehmen weiterhin deutlich auf den Neuentwicklungen von Biopharmazeutika.

Manche Wirkstoffe werden in mehr als einem Anwendungsgebiet klinisch geprüft (Abbildung 1.07), sodass die hier ermittelte Summe höher ist als die Gesamtzahl der Entwicklungsprojekte in Abbildung 1.06 (677 Projekte in Abbildung 1.06 vs. 753 Projekte in Abbildung 1.07).

Medizinisch gesehen liegt der Entwicklungsschwerpunkt seit 2010 kontinuierlich auf den onkologischen Projekten (einschl. Projekten zu hämatologischen malignen

Abbildung 1.06 | Antikörper dominieren weiterhin die Pipeline



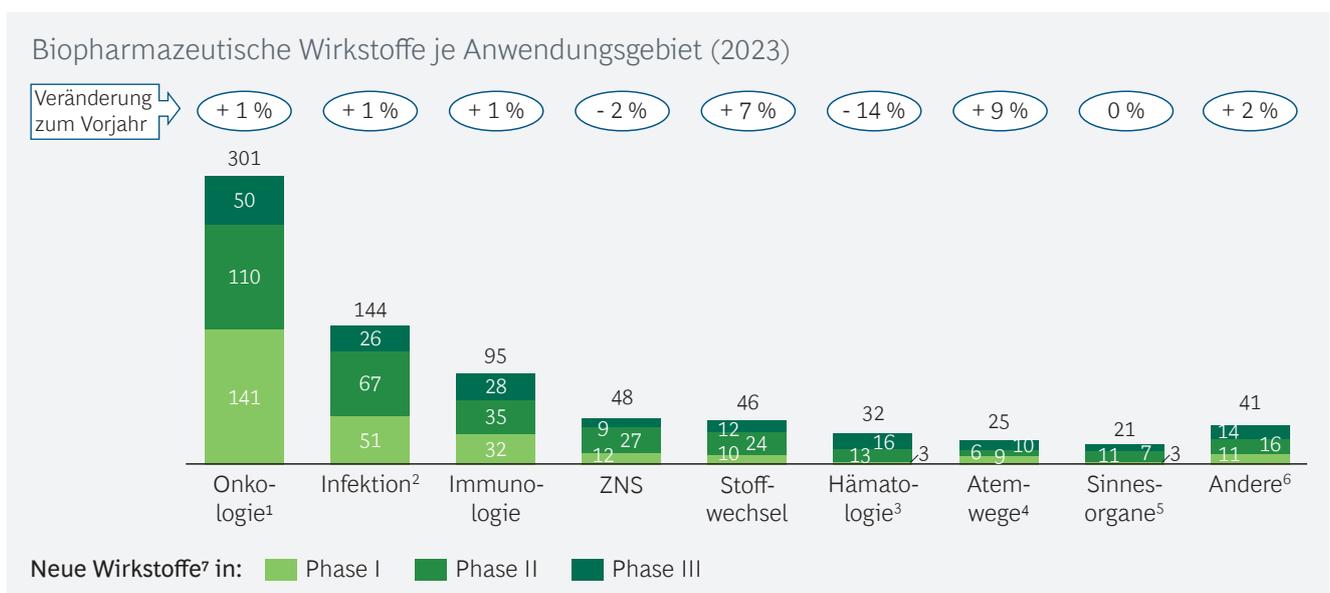
¹Zahl neuer Wirkstoffe in der am weitesten fortgeschrittenen Phase; analysiert wurden neue biopharmazeutische Wirkstoffe (d. h. Wirkstoffe, die noch für keine Indikation in der EU zugelassen sind) und biosimilare Wirkstoffe ²Biotechnologisch oder gentechnisch hergestellt
Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Wirkstoffe, die in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen geprüft werden
Quelle: EvaluatePharma; Citeline Pharmaprojects Pipeline Service, Januar 2025; vfa; Unternehmensauskünfte; BCG-Analyse

Erkrankungen), zu denen 40 % (301, +1 % gegenüber 2023) aller Entwicklungskandidaten gehören. Der Bereich Prävention und Therapie von Infektionen wächst wie die Immunologie um jeweils 1 %. Zusammengenommen stellen die drei größten Bereiche (Onkologie, Infektion, Immunologie) rund 72 % aller Entwicklungsprojekte mit neuen oder biosimilaren Wirkstoffen (Abbildung 1.07).

Zahl der Beschäftigten wächst weiter

In Deutschland waren 2024 in der medizinischen Biotechnologie insgesamt 144 Unternehmen tätig, die eigene Medikamente entwickeln und teilweise auch vermarkten – ein Anstieg um 3,6 % gegenüber dem Vorjahr (2023: 139). Die Zahl der Beschäftigten wuchs um knapp 2 % auf

Abbildung 1.07 | Onkologie bleibt Entwicklungsschwerpunkt



¹Inklusive Immunonkologika ²Inklusive biotechnologisch oder gentechnisch hergestellter Impfstoffe ³U. a. Antianämika, Antithrombotika, Fibrinolytika, ohne hämatologische Onkologie ⁴U. a. Asthma, ohne infektiöse Atemwegserkrankungen ⁵Augen- und Ohrenerkrankungen ⁶U. a. Wirkstoffe gegen Erkrankungen von Muskeln, Knochen, Herz-Kreislauf ⁷Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Mehrfachzählung möglich: Manche Wirkstoffe in zwei oder mehr Anwendungsgebieten in der Entwicklung; Wirkstoffe, die in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen geprüft werden
Quelle: EvaluatePharma; Citeline Pharmaprojects Pipeline Service, Januar 2024; vfa; Unternehmensinformationen; BCG-Analyse

ca. 52.150 – ein Plus von ca. 1.000 Mitarbeiter:innen im Vergleich zum Vorjahr. Der bereits über mehrere Jahre anhaltende positive Beschäftigungstrend setzt sich somit fort und unterstreicht die Rolle der medizinischen Biotechnologie als Schlüsselindustrie in Deutschland.

Zehn-Jahres-Vergleich zeigt erneut die wachsende Bedeutung der Branche

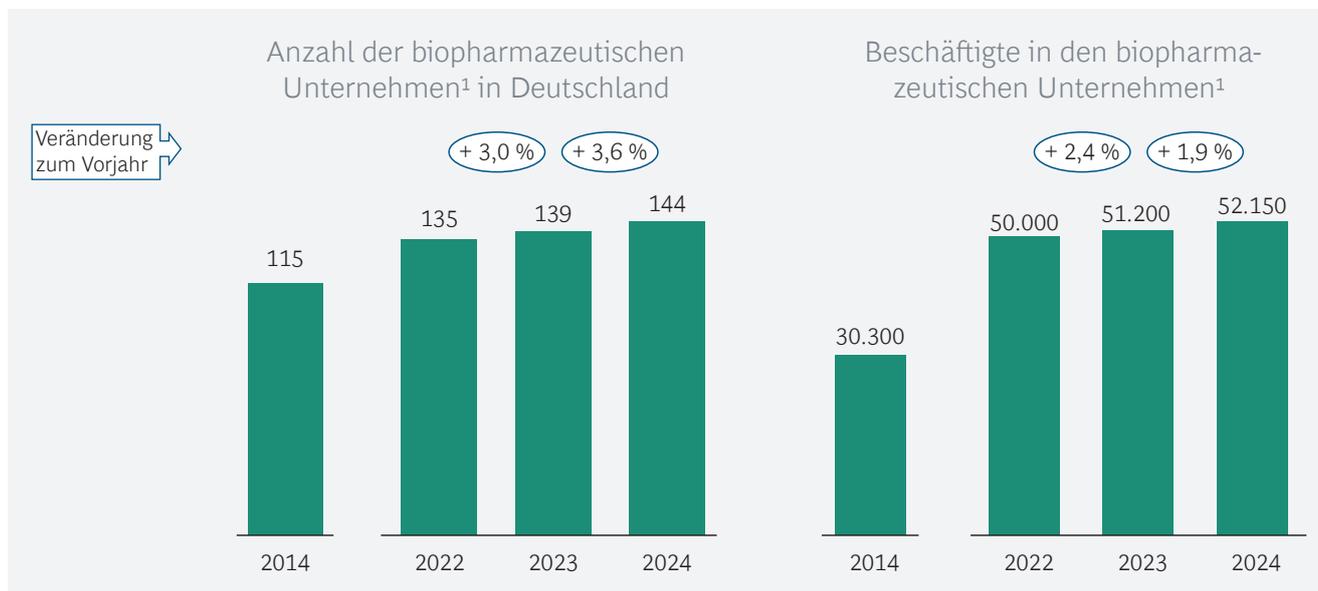
Der Zehn-Jahres-Vergleich ausgewählter Wirtschaftsdaten für die Jahre 2014 und 2024 macht die wachsende Bedeutung der Biopharmazeutika für die Patient:innen und den Standort Deutschland zum wiederholten Male deutlich (Abbildung 1.09):

- Die Zahl der Biopharmazeutika (inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe) wuchs von 226 auf 447.
- Ebenfalls deutlich, nämlich um 12 % – von 604 auf 677 –, konnte die Biopharmazeutika-Pipeline (inklusive biotechnologisch und nicht gentechnisch hergestellter Impfstoffe) ausgeweitet werden.

- Die Umsätze mit Biopharmazeutika in Deutschland haben sich von € 7,5 Mrd. auf € 21,4 Mrd. verdreifacht, während sich der Anteil der Biopharmazeutika am Gesamtmarkt von 22 % auf 35 % vergrößerte – das entspricht einem relativen Anstieg um fast 60 %.
- Die Zahl der Beschäftigten in den biopharmazeutischen Unternehmen in Deutschland mit eigenen Produkten am Markt oder in der Entwicklung wuchs um 72 % von 30.270 auf rund 52.150 Mitarbeiter:innen.

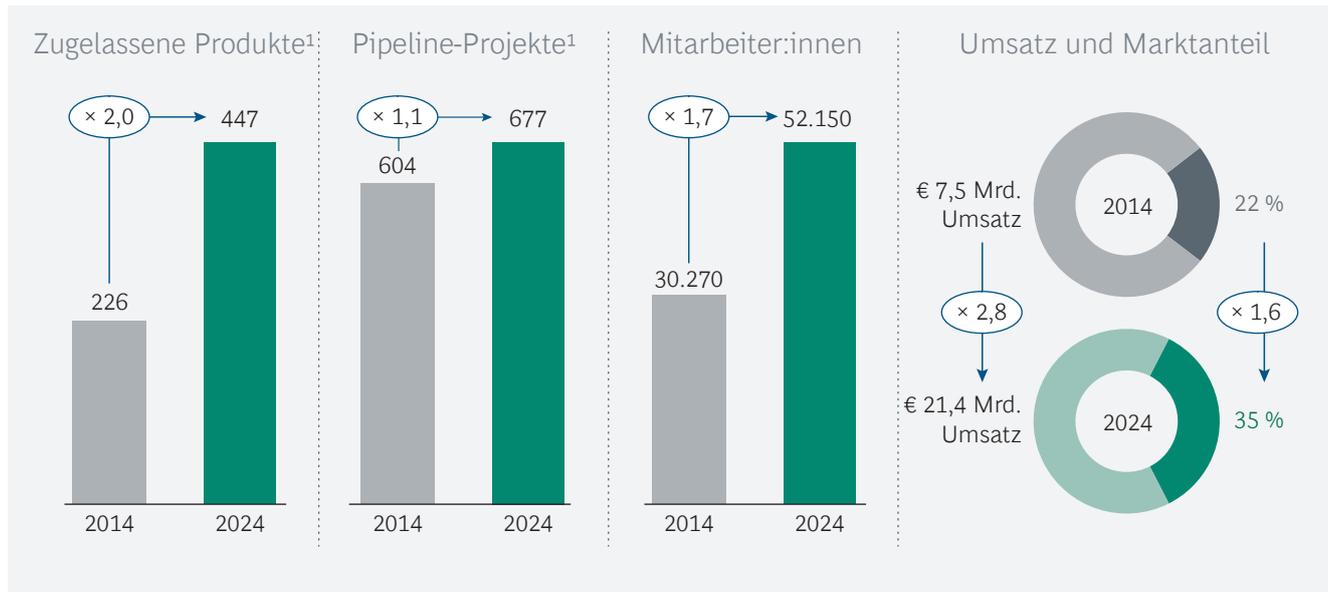
Diese Entwicklungen zeigen: Biopharmazeutika sind medizinisch wie wirtschaftlich eine Erfolgsgeschichte. Die Unternehmen der medizinischen Biotechnologie sind somit nicht nur wirtschaftlich erfolgreich, sondern zudem auch ein Treiber für den Fortschritt. Angesichts komplexer regulatorischer Anforderungen und hoher wirtschaftlicher Entwicklungsrisiken bedarf es verlässlicher Rahmenbedingungen und eines innovationsfreundlichen Umfelds für Investitionen, Forschung und Fortschritt.

Abbildung 1.08 | Zahl der Beschäftigten in der medizinischen Biotechnologie weiter auf hohem Niveau



¹Unternehmen mit Produkten am Markt und/oder Arzneimittelentwicklung
Quelle: Bureau van Dijk; vfa-Mitgliedsunternehmen; BCG-Analyse

Abbildung 1.09 | 10-Jahres-Vergleich: Positive Entwicklung setzt sich fort



¹Inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe
Quelle: BCG-Analyse

Die Entwicklung von Biosimilars im deutschen Markt

Mit Ablauf des Patentschutzes von Biopharmazeutika können Biosimilars auf den Markt kommen, die ähnlich (similar) zum Referenzprodukt sind und keine klinisch relevanten Unterschiede in Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zum Referenzprodukt aufweisen. Im Jahr 2006 wurde das erste Biosimilar in der EU zugelassen – Somatropin zur Behandlung von Wachstumsstörungen. Seitdem sind viele weitere dazugekommen. Ihr Gesamtumsatz wächst seit 2007 jedes Jahr zweistellig – im Durchschnitt um 50 %. In den letzten Jahren fiel das Wachstum mit 7 %, 8 % und zuletzt 11 % allerdings deutlich geringer aus.

Im Jahr 2024 erzielten die Biosimilars am deutschen Markt einen Umsatz von € 2,8 Mrd. (+11 %) (Abbildung 1.10; 2023: € 2,5 Mrd.).

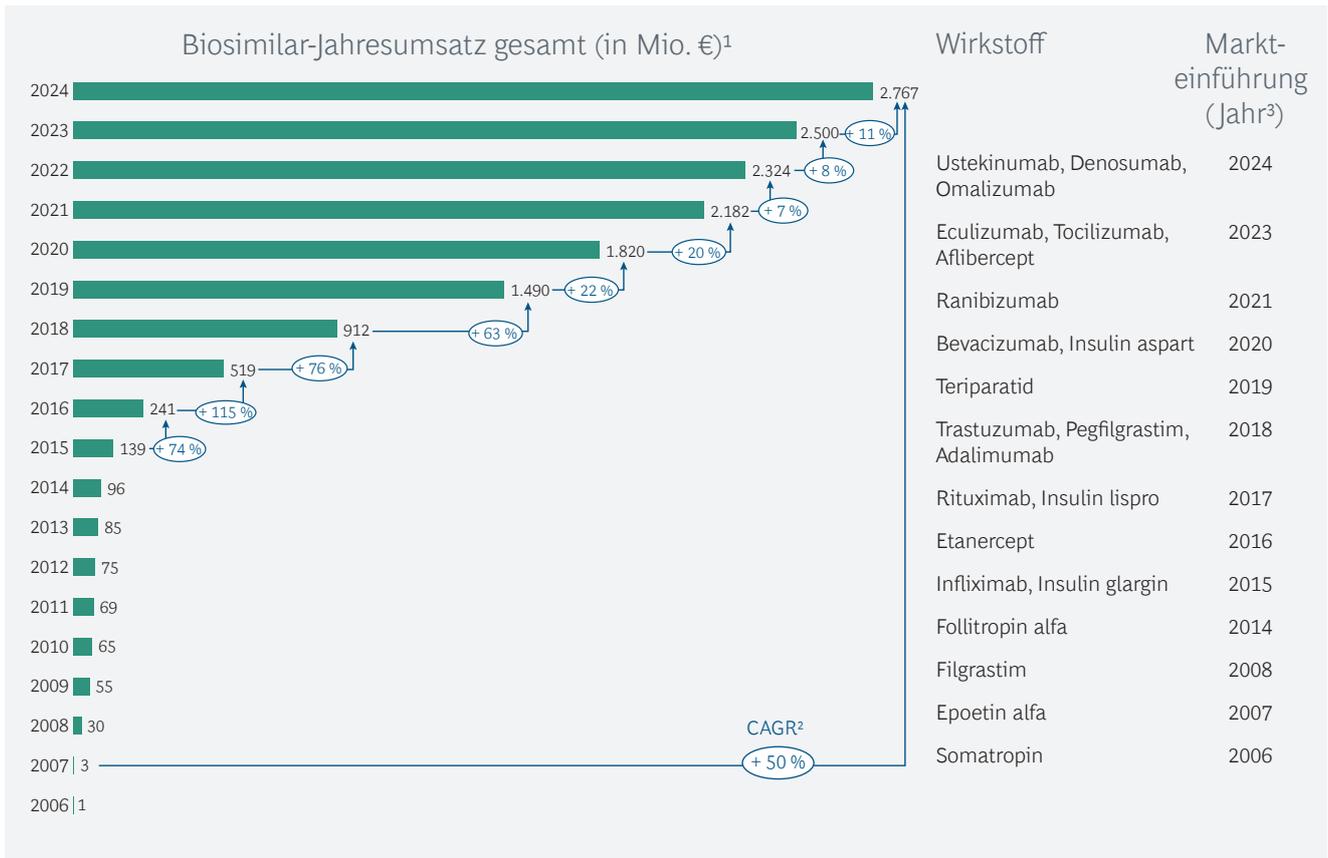
Wo Biosimilars in Konkurrenz zu Originalen stehen (biosimilarfähiger Markt), erzielen sie im Schnitt inzwischen einen Umsatzanteil von 59 % (Abbildung 1.11; 2023: 67 %). Der im Vergleich zu 2023 kleinere Umsatzanteil ist in der Erweiterung um die neu hinzu gekommenen Wirkstoffe Tocilizumab, Eculizumab und Ranibizumab zu sehen. Durch den anfänglich noch geringen Umsatz fällt der Biosimilar-Anteil in der Bilanz kleiner aus als im Vorjahr.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass sich auch die Anbieter von Originalpräparaten dem Wettbewerb stellen: So schließen sie beispielsweise entsprechende Rabattverträge mit den Krankenkassen ab (Abbildung 1.11).

Die vergangenen Jahre haben gezeigt, dass Biosimilars bereits im ersten Jahr nach ihrer Einführung in Deutschland Marktanteile von bis zu 80 % gewonnen haben (Abbildung 1.12). In den Folgejahren wuchs ihr Marktanteil weiter – auf 97 % für Bevacizumab, 96 % für Rituximab, 93 % für Infliximab und 91 % für Trastuzumab (Stand: Ende 2024; für das 2024 eingeführte Ustekinumab waren bis Ende 2024 Daten der ersten 6 Monate verfügbar). Diese Zahlen bestätigen: Der Wettbewerb funktioniert sowohl im Hinblick auf das Tempo der Marktdurchdringung der Biosimilars als auch im Hinblick auf ihre aktuellen Verordnungsanteile.

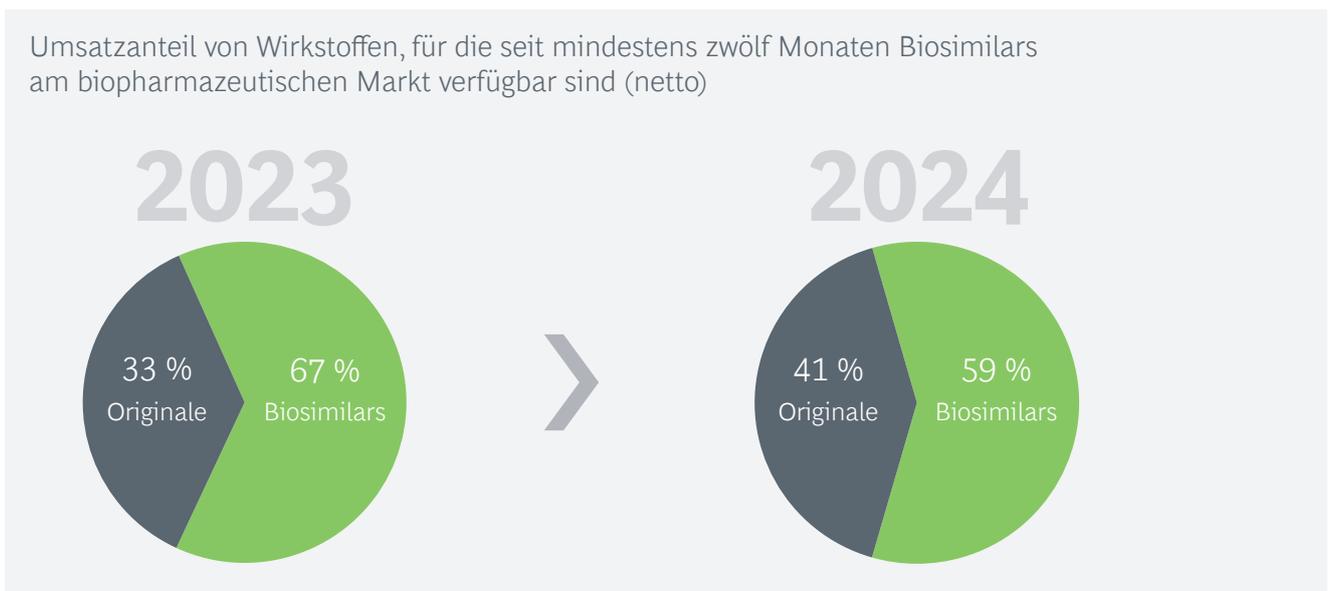
Die Marktdurchdringung von Biosimilars ist dabei von vielen Faktoren abhängig, darunter von der Höhe des Preisunterschieds zum Originalpräparat – dessen Hersteller ebenfalls preislich auf den Wettbewerb reagieren kann – und der Zahl der verfügbaren biosimilaren Produkte. Für alle gilt gleichermaßen, dass eine sachliche und aktuelle Information von Ärzt:innen und Patient:innen entscheidend ist für die Akzeptanz der Produkte. (Abbildung 1.12)

Abbildung 1.10 | Biosimilar-Umsätze wachsen wieder zweistellig



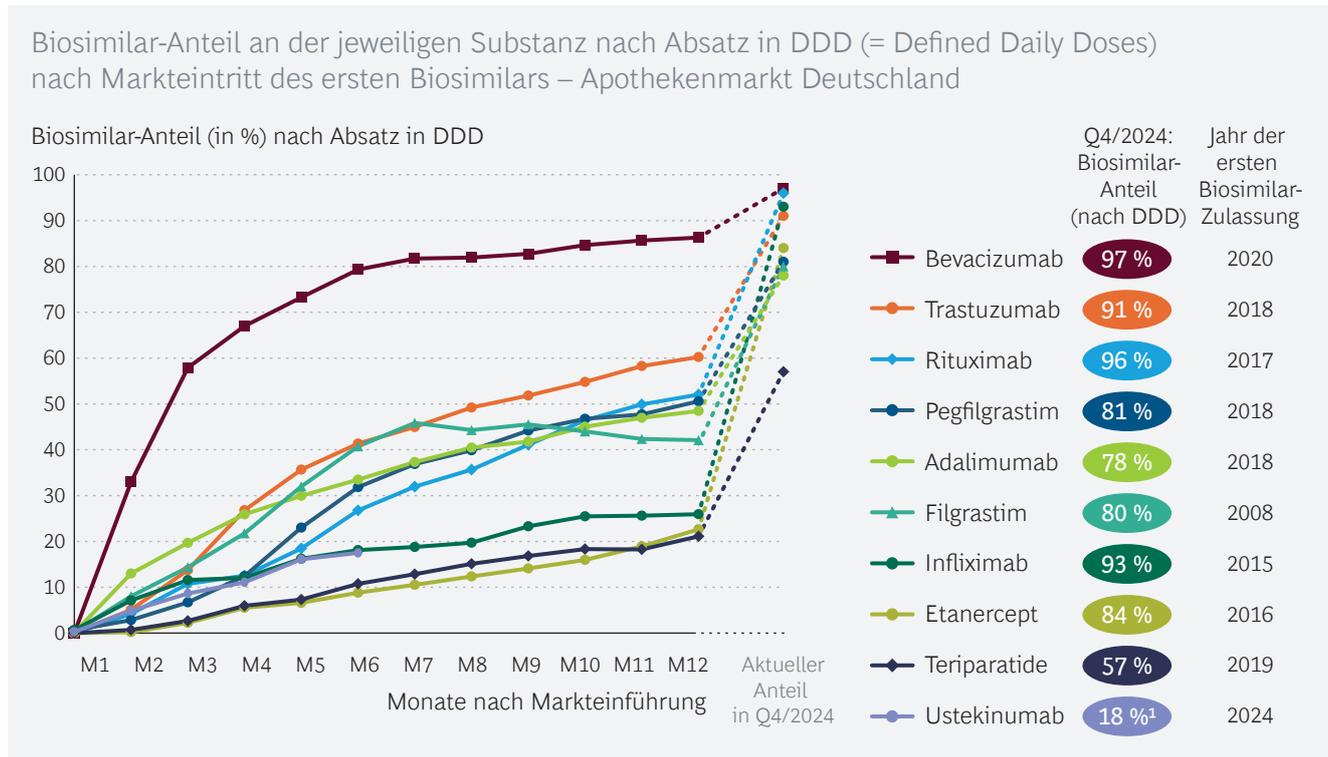
¹IQVIA™ Dataview® Arzneimittelverbrauch (AMV); Gesamtmarkt: Klinikdaten: Umsatz in Euro zu bewerteten Klinikpreisen; Apothekenmarkt: Umsatz in Euro nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen ohne Berücksichtigung von Abschlägen und Einsparungen aus Rabattverträgen; ohne niedermolekulare Heparine
²CAGR = Compound Annual Growth Rate (durchschnittliche jährliche Wachstumsrate) ³Angegeben ist das Jahr der Markteinführung des ersten Biosimilars dieses Wirkstoffs
 Quelle: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG; BCG-Analyse

Abbildung 1.11 | Biosimilar-fähiger Markt: Biosimilar-Anteil sinkt in 2024



Anmerkung: Umsatz in Euro zum Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen im niedergelassenen Bereich (Erstattungsbetrag für AMNOG-Produkte und Listenpreis für übrige Produkte) abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge im GKV- und PKV-Markt, ohne Einsparungen aus Rabattverträgen nach § 130a SGB V; gemessen an den aktuell 19 Substanzen, die bereits über zwölf Monaten am Markt verfügbar sind; ohne niedermolekulare Heparine
 Quelle: IQVIA™ PharmaScope®; BCG-Analyse

Abbildung 1.12 | Der Wettbewerb funktioniert: Biosimilars mit schnellem Uptake und hohen Verordnungsanteilen



¹6 Monate nach Markteinführung

Quelle: IQVIA™ PharmaScope®, Apothekenmarkt in DDD = Defined Daily Doses, Stand Dezember 2024

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Biosimilars in Deutschland ein sehr starkes Wachstum aufweisen und bereits im ersten Jahr nach ihrer Markteinführung hohe Marktanteile gewinnen konnten. Die wettbewerbliche

Dynamik biopharmazeutischer Therapieoptionen ist längst in vollem Gang und trägt neben erheblichen Einsparungen im Gesundheitswesen auch zur Verbesserung der Versorgung von Patient:innen bei.

ERFOLGSGESCHICHTE BIOPHARMAZEUTIKA IN DEUTSCHLAND IM JAHR 2024



€ 21,4 Mrd. Umsatz¹ mit Biopharmazeutika – entspricht einem Marktanteil von 35 %



Onkologie und Immunologie: die beiden umsatzstärksten Bereiche mit einem Marktanteil von 32 % bzw. 28 %



18 Original-Biopharmazeutika sowie 20 Biosimilars in 2024 – entspricht zusammen 64 % aller Neuzulassungen



Gut gefüllte Pipeline: 677 Kandidaten in der klinischen Entwicklung, knapp 2/3 davon rekombinante Antikörper



Biosimilars mit schnellem Wachstum – im ersten Jahr bis zu 80 % Marktanteil



Über 52.000 Beschäftigte in der medizinischen Biotechnologie – ein neuer Höchststand – knapp 2 % mehr als im Vorjahr

¹Nettogesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge

PRÄZISIONS- ODER INDIVIDUALISIERTE MEDIZIN – UNTERSCHIEDE UND BEDEUTUNG



Dr. Sven Fraterman
Managing Director and Partner
Boston Consulting Group, München



Dr. Carolin Barth
Managing Director and Partner
Boston Consulting Group, Zürich

Präzisionsmedizin und individualisierte Medizin sind eng miteinander verwandte Ansätze mit dem Potenzial, die Gesundheitsversorgung durch zielgerichtete Behandlungen in der Onkologie, bei seltenen Krankheiten und in der Spezialmedizin signifikant zu verändern.

Am einen Ende des Spektrums umfasst die Präzisionsmedizin die Stratifizierung von Patient:innen auf Basis spezifischer Biomarker oder genetischer Mutationen, um gezielte therapeutische Interventionen durch eine direkt verfügbare medikamentöse Behandlung zu ermöglichen. Ein bemerkenswertes Beispiel in der Onkologie sind Kinase-Inhibitoren – etwa EGFR-, ALK-, ROS1- oder KRAS-Inhibitoren –, die basierend auf präzisen genetischen Mutationsanalysen eingesetzt werden. Mit dem Fortschritt von Technologien wie Next-Generation Sequencing (NGS), digitaler Pathologie und Liquid Biopsies wird eine präzise, einfachere Tumorcharakterisierung über mehrere Mutationen hinweg möglich, wodurch Ärzte Therapien gezielter auswählen können. Für Biotech-Unternehmen, die in diesem Bereich tätig sind, ist es von entscheidender Bedeutung, geeignete diagnostische Marker in Zusammenhang mit ihrem Wirkmechanismus zu identifizieren. Während dies relativ einfach ist, wenn ein direkter genetischer Link besteht, wird es deutlich komplexer, wenn die Biomarkerdetektion eine nuancierte Analyse von Proteinexpressionsmustern oder -niveaus erfordert – dann sind anspruchsvollere diagnostische Verfahren und Analysen notwendig.

Eine Erweiterung des Ansatzes auf seltene Krankheiten zeigt mit genetisch bedingten Erkrankungen einen weiteren Archetyp der Präzisionsmedizin. Therapien für spinale Muskelatrophie wie Zolgensma und Spinraza oder Behandlungen der zystischen Fibrose sind Beispiele für gezielte Ansätze im Umgang mit spezifischen genetischen Erkrankungen oder Mutationen. Diese Herangehensweise hat die Therapieergebnisse bei zuvor kaum behandelbaren Erkrankungen signifikant verbessert und verdeutlicht den Einfluss der Präzisionsmedizin über die Onkologie hinaus. Im Rahmen dieses Ansatzes müssen Biotech-Unternehmen in der Lage sein, genetische Variationen und Mutationsprofile genau zu verstehen – dies erfordert tiefgehende

genomische Analysen, um sicherzustellen, dass Therapien gezielt die richtigen Patientengruppen ansprechen.

Am personalisiertesten oder individuellsten Ende des Spektrums stehen therapeutische Strategien, die speziell auf einzelne Patienten zugeschnitten sind. Individualisierte Therapien wie mRNA-Impfstoffe gegen Krebs oder CAR-T-Zell-Therapien repräsentieren die Spitze der Präzisionsmedizin. mRNA-Impfstoffe erfordern die Identifizierung und Nutzung tumorspezifischer Antigene durch hochentwickelte Analytik, um patientenspezifische immunologische Reaktionen auszulösen. Ein ähnliches Prinzip liegt der CAR-T-Zell-Therapie zugrunde: Dabei werden patienteneigene Immunzellen entnommen, genetisch modifiziert, um Krebszellen zu erkennen und gezielt anzugreifen, und anschließend dem Patienten erneut verabreicht – eine individualisierte Behandlungsform. Hier ist die Therapie selbst maßgeschneidert, was von Biotech-Unternehmen umfangreiche Expertise in Gewebegewinnung und -verarbeitung, fortgeschrittene Analytik zur Antigenselektion sowie optimierte klinische Prozesse erfordert, um Therapien rasch und effizient bereitzustellen mit dem Ziel, bestmögliche klinische Ergebnisse zu erreichen.

Über Onkologie und seltene Krankheiten hinaus eröffnen sich inzwischen weitere vielversprechende Anwendungsgebiete individualisierter Medizin, etwa in der Immunologie. Die Anpassung von CAR-T-Zell-Verfahren für Autoimmunerkrankungen belegt das weitreichende Potenzial präziser und individualisierter Therapien und erweitert das Anwendungsspektrum für Biotech-Unternehmen.

Zusammenfassend zeigt das sich entwickelnde Kontinuum von der Präzisionsmedizin hin zur hochgradig individualisierten Medizin den transformativen wissenschaftlichen und klinischen Fortschritt. Diese Ansätze erfordern von Biotech-Unternehmen spezifische Kompetenzen in den Bereichen Biomarker-Identifizierung, diagnostische Entwicklung, fortgeschrittene Bioinformatik und klinische Logistik. Sie bieten einerseits oft einen substantiellen Nutzen für die Patienten und tragen andererseits zu einer Effizienzsteigerung im Gesundheitswesen bei.

EINFÜHRUNG IN DIE PRÄZISIONSMEDIZIN

Fortschritte in der molekularen Medizin und Diagnostik treiben die Forschung und Entwicklung in der Präzisionsmedizin voran. Diese wissenschaftlichen Fortschritte bilden die Basis für präzisionsmedizinische Anwendungen in der klinischen Praxis, die zunehmend gezieltere und individuell angepasste Behandlungsstrategien ermöglichen. Die Zulassungszahlen für Medikamente belegen diese Entwicklung: Seit dem letzten Biotech-Report zur Präzisionsmedizin im Jahr 2011 – seinerzeit noch "personalisierte Medizin" genannt – hat sich die Zahl der Präzisionstherapeutika in Deutschland von 23 auf 151 mehr als versechsfacht. Angesichts all dieser Fortschritte erscheint es angebracht, das Thema 2025 erneut in den Fokus zu rücken.

Definition und Abgrenzung der Präzisionsmedizin

Was aber genau ist unter Präzisionsmedizin zu verstehen? In der Literatur finden sich unterschiedliche Definitionen – enger und eher breiter gefasste. Für den vorliegenden Report wird folgende Definition verwendet:

Präzisionsmedizin bedeutet, dass in die Entscheidung über die Initiierung oder Weiterführung einer Therapie ein oder mehrere diagnostische Tests einbezogen werden, die individuelle Merkmale der Patient:innen auf molekularer (inkl. genetischer) oder zellulärer Ebene charakterisieren. Sie führen zu einer nach einzelnen Patient:innengruppen (statt nur nach der klinischen Krankheitsdiagnose) differenzierten Therapie. Zusätzlich werden zur Präzisionsmedizin solche Therapien gezählt, bei denen die Individualität der behandlungsbedürftigen Person dadurch berücksichtigt wird, dass das Therapeutikum unter Verwendung von Zellen, Geweben oder Gensequenzen der Person hergestellt wird. Das erklärte Ziel der Präzisionsmedizin ist es, die Therapie individuell bestmöglich auszuwählen und zu steuern.

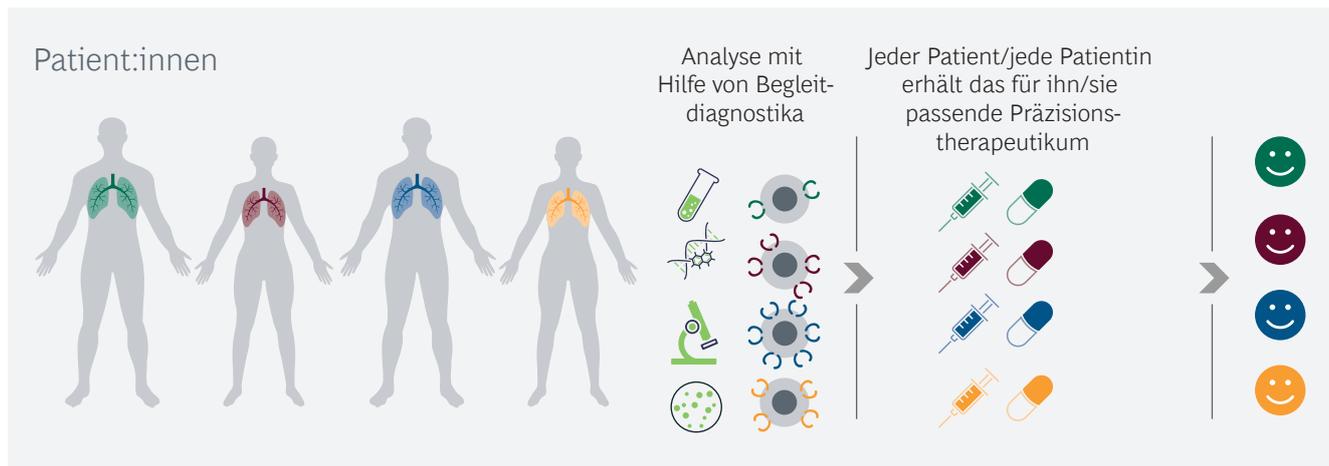
Der früher gebräuchliche Begriff "Personalisierte Medizin" wird zunehmend durch "Präzisionsmedizin" ersetzt, da "Personalisierte Medizin" immer wieder missverstanden wurde, etwa als Medizin, die individuelle Bedürfnisse der Patient:innen oder ausführliche Ärzt:innen-Patient:innen-Gespräche in den Vordergrund stellt. Tatsächlich geht es jedoch um einen passgenaueren Therapieansatz im Einzelfall. Anders verhält es sich mit der "Gender-Medizin", die geschlechtsspezifische Unterschiede in der medizinischen Versorgung berücksichtigt. Da sie kein spezifisches diagnostisches Verfahren voraussetzt, ist diese kein Beispiel für Präzisionsmedizin. Zum Ziel der Präzisionsmedizin, die individuell beste Therapie zu wählen, kann sie aber ebenfalls beitragen.

Die Präzisionsmedizin folgt (wenn es nicht um Individualtherapeutika geht) dem sogenannten Tandem-Prinzip: Diagnostische Tests (Begleitdiagnostika oder Companion Diagnostics bzw. CDx) und darauf abgestimmte Therapeutika (Präzisionstherapeutika) bilden eine untrennbare Einheit – bildlich gesprochen eine Art Tandem. Somit erhält jede:r Patient:in die basierend auf der Diagnostik jeweils optimale Behandlung, was eine sicherere oder wirksamere Therapie verspricht (Abbildung 2.01; siehe auch die [Box für eine Übersicht über die wichtigsten Definitionen im Bereich der Präzisionsmedizin](#)).

Die **Begleitdiagnostika**, die meist zu den In-vitro-Diagnostika (IVDs) gehören, werden entwickelt, um die Eignung des dazugehörigen Medikamentes im Einzelfall vorherzusagen. Sie prüfen, ob die zu behandelnde Person zu der Patient:innenteilpopulation zählt, für die in der Arzneimittelentwicklung die Eignung festgestellt wurde. Dadurch lassen sich unnötige Behandlungen vermeiden und direkt diejenige Therapie auswählen, die die höchste Erfolgswahrscheinlichkeit für die zu behandelnde Person verspricht.

Zu den Präzisionstherapeutika zählen gemäß der in diesem Bericht verwendeten Definition auch **Individualtherapeutika** – selbst dann, wenn kein Begleit-

Abbildung 2.01 | Präzisionsmedizinischer Behandlungsansatz



Quelle: BCG-Analyse

diagnostikum zum Einsatz kommt. Der Einzigartigkeit der behandlungsbedürftigen Person wird in diesem Fall dadurch Rechnung getragen, dass das Therapeutikum individuell hergestellt wird – unter Verwendung körpereigener Zellen, Gewebe oder patient:innenspezifischer Gensequenzen. Daraus ergibt sich ein maßgeschneiderter Behandlungsansatz, der sich deutlich von konventionellen, standardisierten Therapien unterscheidet. Ein prominentes Beispiel für diese Form der Präzisionsmedizin sind CAR-T-Zell-Therapien: Körpereigene Immunzellen werden genetisch so verändert, dass sie gezielt bestimmte Tumorzellen erkennen und bekämpfen können (siehe Seite 31; konkretes Fallbeispiel auf Seite 46).

Bedeutung von Diagnostika und Biomarkern in der Präzisionsmedizin

Ein **Diagnostikum** ist ein Werkzeug oder Verfahren, das in der Medizin genutzt wird, um

- ➔ eine Prädisposition für eine Erkrankung zu erkennen (Vorsorge),
- ➔ Krankheiten frühzeitig zu diagnostizieren sowie
- ➔ Therapieentscheidungen zu unterstützen im Hinblick auf
 - Therapieselektion (z. B. Auswahl des bestgeeigneten Medikaments oder Entscheidung, nicht zu therapieren [watchful waiting]),
 - Therapieüberwachung (Beobachtung und Bewertung des Therapieverlaufs inklusive Nachsorge) und
 - Therapiesteuerung (aktive Anpassung der Therapie anhand der Ergebnisse der Therapieüberwachung).

Hierzu zählt eine Vielzahl von Untersuchungsmethoden: die einfache Blutdruckmessung, Laboruntersuchungen zu in Geweben oder Körperflüssigkeiten enthaltenen Stoffen, die Sequenzierung von DNA oder RNA und bildgebende Verfahren wie die Röntgendiagnostik oder histologische Untersuchungen. Auch Substanzen, die dem Körper zu Untersuchungszwecken zugeführt werden, beispielsweise Kontrastmittel bei der Computertomographie (CT), zählen zu den Diagnostika. Ist ein diagnostischer Test Voraussetzung für die Behandlungsentscheidung mit einem bestimmten Medikament, spricht man – wie einleitend bereits erwähnt – in diesem Zusammenhang von einem Begleitdiagnostikum bzw. einem Tandem aus Diagnostikum und Therapeutikum.

Bei der Diagnostik spielen Biomarker eine zentrale Rolle. **Biomarker** sind messbare Indikatoren. Sie geben Aufschluss über normale oder krankhaft veränderte biologische Prozesse oder Zustände. Beispiele für Biomarker sind:

Blutzucker (Glukose): Ein Biomarker zur Diagnose und Therapiesteuerung bei Diabetes.

Cholesterinwerte: Sie geben Hinweise auf das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

PSA-Wert (prostataspezifisches Antigen): Ein Biomarker, der zur Früherkennung und Verlaufskontrolle von Prostatakrebs eingesetzt wird.

Tumormarker wie HER2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2): Ein Biomarker, dessen Genkopiezahl oder Expressionsstärke bei Tumorzellen zur Diagnose, Prognose und Therapieentscheidung bei

Brustkrebs und einigen anderen Tumoren (z. B. Magenkrebs) eingesetzt wird.

C-reaktives Protein (CRP): Ein Entzündungsmarker, dessen erhöhte Konzentration im Blut Infektionen oder chronische Entzündungen anzeigt.

Einzelne Biomarker können jedoch nicht immer eindeutig einem bestimmten Zustand oder Krankheitsprozess zugeordnet werden. So kann etwa der PSA-Wert sowohl bei einem Prostatakarzinom als auch bei einer gutartigen Entzündung oder mechanischen Reizung der Prostata erhöht sein.

Biomarker umfassen im weiteren Sinne jedoch nicht nur Marker, die durch Labortests aus Körperflüssigkeiten oder -geweben analysiert werden (molekulare Biomarker), sondern auch solche, die mit Hilfe bildgebender Verfahren sichtbar gemacht werden (bildgebende Biomarker). So gilt die Darstellung von Morbus-Alzheimer-typischen Veränderungen im Gehirn durch die Magnetresonanztomographie (MRT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als bildgebender Biomarker für diese neurodegenerative Erkrankung. Ebenso werden Größe, Form und Kontrastmittelverhalten eines Tumors in einem CT-Bild als Biomarker für die Diagnose, den Ausbreitungsgrad und den Verlauf einer Krebserkrankung herangezogen.

Begleitdiagnostika und Biomarker ermöglichen die Früherkennung und präzisere Diagnosestellung und sind unverzichtbar für die Auswahl eines passenden Präzisionstherapeutikums. Gerade in der Onkologie¹ revolutionierte dieser Ansatz die Therapie: Vor der Entdeckung von Biomarkern wurden die meisten Krebspatient:innen mit Chemotherapie behandelt, unabhängig von den molekularen Charakteristika ihres Tumors. Chemotherapie wirkt vergleichbar einem Breitbandantibiotikum: Sie greift unspezifisch alle sich schnell teilenden Zellen an – sowohl gesunde als auch Krebszellen. Die Konsequenz sind oft erhebliche Nebenwirkungen. Präzisionsmedizinische Ansätze setzen hingegen auf maßgeschneiderte Therapien, die gezielt in krankheitsrelevante Signalwege eingreifen. Dabei ist zu beachten, dass auch Präzisionsmedikamente mit schweren Nebenwirkungen einhergehen können. Doch in vielen Fällen

kann die Lebensqualität trotz Nebenwirkungen verbessert werden. Denn die Therapie wirkt gezielter und schädigt gesunde Zellen weniger stark als herkömmliche Behandlungen. Die bislang entwickelten onkologischen Präzisionsmedikamente versprechen in der Regel auch keine absolute Heilung. Jedoch können sie im Vergleich zur klassischen Chemotherapie das Überleben um Monate oder Jahre erhöhen, insbesondere bei Erkrankungen wie Lungenkrebs², Brustkrebs³ oder metastasiertem malignen Melanom⁴. Zudem besteht die Möglichkeit, dass das weitere Überleben von Patient:innen durch Präzisionstherapeutika gesichert werden kann, wenn bereits angewendete Therapien aufgrund von Resistenzen oder neuen Mutationen nicht mehr wirken (Fallbeispiel auf Seite 39). So gibt es beispielsweise Patient:innen, die sich in der siebten Therapielinie befinden und mit ihrem Krebs bereits seit Jahren leben (vgl. Interview, Seite 52).

Fortschritte seit dem letzten Biotech-Report 2011 mit dem Schwerpunkt Präzisionsmedizin

Die Fortschritte in der Präzisionsmedizin (siehe u. a. Abbildung 2.02 A) seit dem Biotech-Report von 2011 beruhen vor allem auf neuen Erkenntnissen, präziseren diagnostischen Verfahren (einschließlich neuer Technologien wie Liquid Biopsy⁵ [Seite 44, Fallbeispiel Seite 43], Next Generation Sequencing⁶ [Seite 50, Fallbeispiel Seite 48], Künstlicher Intelligenz [Seite 86]) sowie verbesserten therapeutischen Ansätzen. Speziell für solche individuellen Therapien, die zu den Gentherapien zählen, war die Entwicklung neuer Vektoren für den Gentransfer wie auch der CRISPR-Cas-Technologie entscheidend, denn erst mit diesen technologischen Fortschritten ließen sich die zuvor bei experimentellen Gentherapien beobachteten Sicherheitsprobleme weitgehend vermeiden.

Zusätzlich haben veränderte politische Rahmenbedingungen in Deutschland wie das Gesetz zur Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung (GVWG), die Genomdatenverordnung (GenDV) und das genomDE-Konsortium, die Nutzung genomischer Daten in der medi-

¹ Onkologie ist der medizinische Fachbereich, der sich mit der Entstehung, Diagnostik, Prävention, Therapie und Nachsorge von Krebserkrankungen – inklusive solider Tumore und maligner hämatologischer Erkrankungen – beschäftigt.

² Liu SYM et al. *Emerging evidence and treatment paradigm of non-small cell lung cancer*. J Hematol Oncol. 2023 Apr 17;16(1):40.

³ He X et al. *Long-Term Survival Analysis of Adjuvant Chemotherapy with or without Trastuzumab in Patients with T1, Node-Negative HER2-Positive Breast Cancer*. Clin Cancer Res 2019 Dec 15;25(24):7388-7395.

⁴ Ribas A et al. *Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomized, controlled, phase 2 trial*. Lancet Oncol. 2015 Aug;16(8):908-18.

⁵ Liquid Biopsy bezeichnet ein minimalinvasives Verfahren, bei dem Tumorbestandteile wie zellfreie DNA oder zirkulierende Tumorzellen aus Körperflüssigkeiten – meist Blut – analysiert werden, um Informationen über den Krebs zu gewinnen.

⁶ Next Generation Sequencing (NGS) ist eine Hochdurchsatz-Technologie zur parallelen Analyse von Millionen DNA- oder RNA-Fragmenten, die eine schnelle, kosteneffiziente und umfassende Entschlüsselung genetischer Informationen ermöglicht.

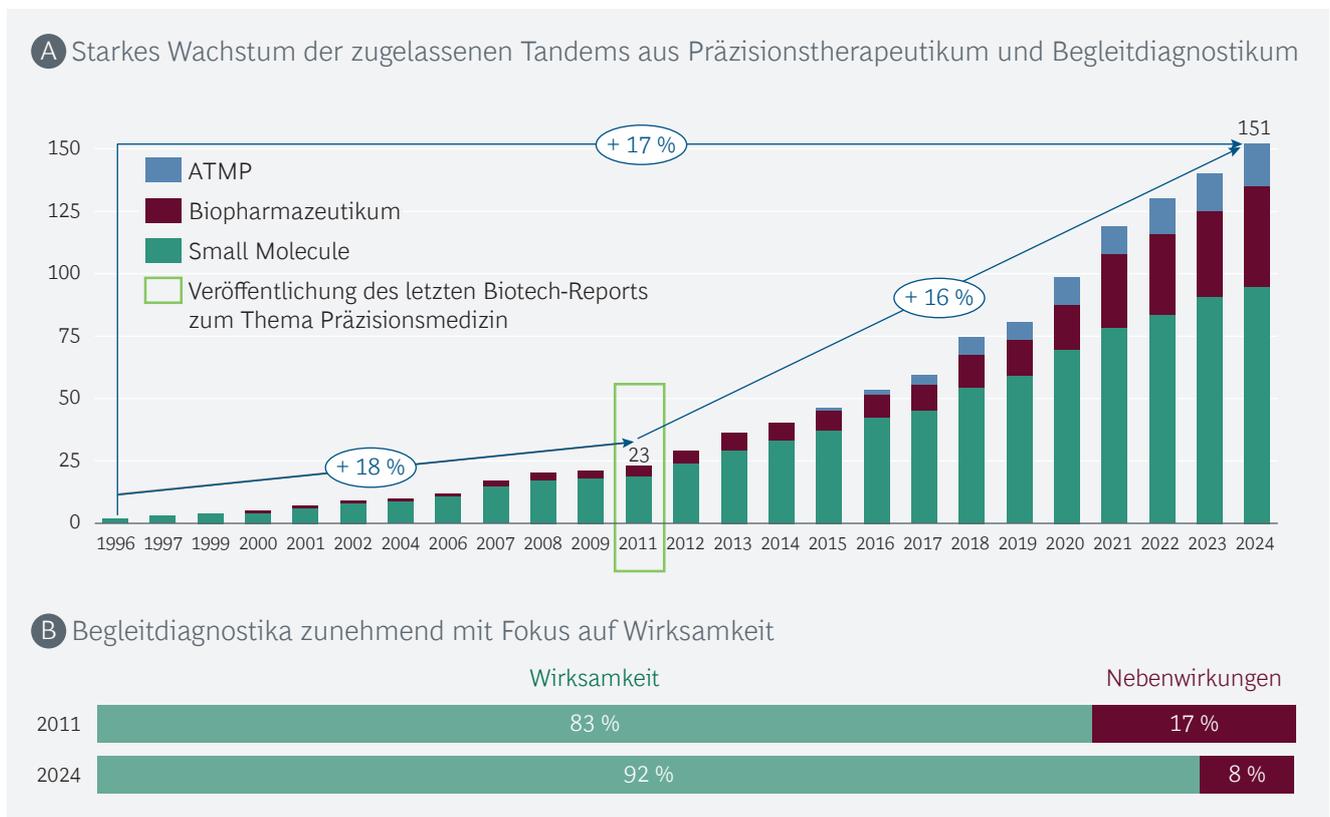
zinischen Versorgung vorangetrieben (s. Kapitel Situation der Präzisionsmedizin in Deutschland).

Schaut man sich die Zahlen im Detail an, dann hat sich der vormals dominante Anteil von Medikamenten mit chemisch-synthetischen Wirkstoffen (Small Molecules) trotz weiterem absoluten Wachstum relativ gesehen von 83 % (2011) auf 62 % (2024) verringert, da vermehrt Biopharmazeutika (von 17 % auf 27 %) und ATMPs (Advanced Therapy Medicinal Products wie Gen- und Zelltherapeutika; von 0 % auf 11 %) hinzukamen (Abbildung 2.02 A). So wurde zum Beispiel das erste Tandem aus Gentherapeutikum und Begleitdiagnostikum im Jahr 2018 zugelassen. Letzteres dient der Identifizierung einer biallelischen RPE65-Mutation, die für die erblich bedingte Netzhautdystrophie Lebersche ererbte Amaurose (LCA) verantwortlich ist. Die Mutation des RPE65-Gens führt zu einem Funktionsverlust des essenziellen Enzyms RPE65 und letztlich zu fortschreitender Erblindung. Das entsprechende Präzisions-ATMP, Voretigen Neparvovec, nutzt einen adeno-assoziierten Virusvektor (AAV), um eine funktionierende Kopie des RPE65-Gens direkt in die Retinazellen zu übertragen. Ziel ist es, die Funktion der Photorezeptorzellen wiederherzustellen und das Sehvermögen erkennbar zu verbessern.

Auch Individualtherapeutika zählen zur Gruppe der ATMPs. Das Erste dieser Art wurde im Jahr 2016 zugelassen: CD34-positive Blutstammzellen, in die mit Hilfe eines retroviralen Vektors das funktionelle Gen für Adenosin-Desaminase (ADA) integriert wurde – zur Behandlung der schweren kombinierten Immundefizienz (ADA-SCID; SCID = severe combined immunodeficiency), einer seltenen Erkrankung, die ohne Behandlung bereits in jungen Jahren zum Tod führt. Insgesamt wurden bisher neun Individualtherapeutika in Deutschland zugelassen, wobei fünf davon als CAR-T-Zell-Therapien (Seite 31) zur Behandlung maligner Erkrankungen des lymphatischen Systems Anwendung finden.

Auch im Hinblick auf den Testanlass kam es zu Verschiebungen (Abbildung 2.02 B): Während im Jahr 2011 noch 83 % der Tests zur Bewertung der Wirksamkeit und 17 % zur Erfassung von Nebenwirkungen zugelassen waren, halbierte sich der Anteil mit dem Fokus auf Nebenwirkungen im Jahr 2024 auf 8 %. Diese Verschiebung in Richtung Wirksamkeitsbewertung könnte zum einen mit dem wachsenden Verständnis von Krankheitsursachen zusammenhängen – sowie mit der damit einhergehenden Entdeckung von Biomarkern und Targets (Zielen), die mit Medikamenten adressierbar sind.

Abbildung 2.02 | Dynamische Entwicklung der Präzisionsmedizin



Anmerkung: Jeder Eintrag steht für ein spezifisches Tandem aus Präzisionstherapeutikum und entsprechendem Begleitdiagnostikum
 Quelle: BCG-Analyse; vfa-Datenbank, Stand Mai 2025

Zum anderen ist das Auftreten vieler Nebenwirkungen so komplex, dass sich allein auf Basis einer genetischen Analyse nicht sicher vorhersagen lässt, ob sie auftreten werden oder nicht. Nachdem die einfacheren Zusammenhänge bereits erforscht wurden, sind die Fortschritte in diesem Bereich wahrscheinlich langsamer geworden.

Interessanterweise blieb jedoch der dominierende Onkologieanteil relativ stabil (2011: 78 %; 2024: 76 %) (Abbildung 2.03). Denn Genmutationen sind ein zentraler Teil der Pathophysiologie maligner Erkrankungen und mithin gut diagnostizierbar. Aber auch die frühen Erfolge der Präzisionsmedizin gerade auf diesem Therapiegebiet, ihre medizinische Dringlichkeit und die entsprechend erheblichen Forschungsinvestitionen bieten eine Erklärung für diese Dominanz. Innerhalb der onkologischen Therapien führten im Jahr 2024 Lungenkrebs (27 %; alle Formen), Brustkrebs (23 %), Leukämien (18 %), Darmkrebs (8 %) und Melanome (7 %) die Rangliste an. Bei den nicht onkologischen Indikationen belegten Immunologie, Stoffwechselkrankheiten und neuromuskuläre Erkrankungen die drei vordersten Ränge (28 %, 25 % und 22 % der nicht onkologischen Tandems).

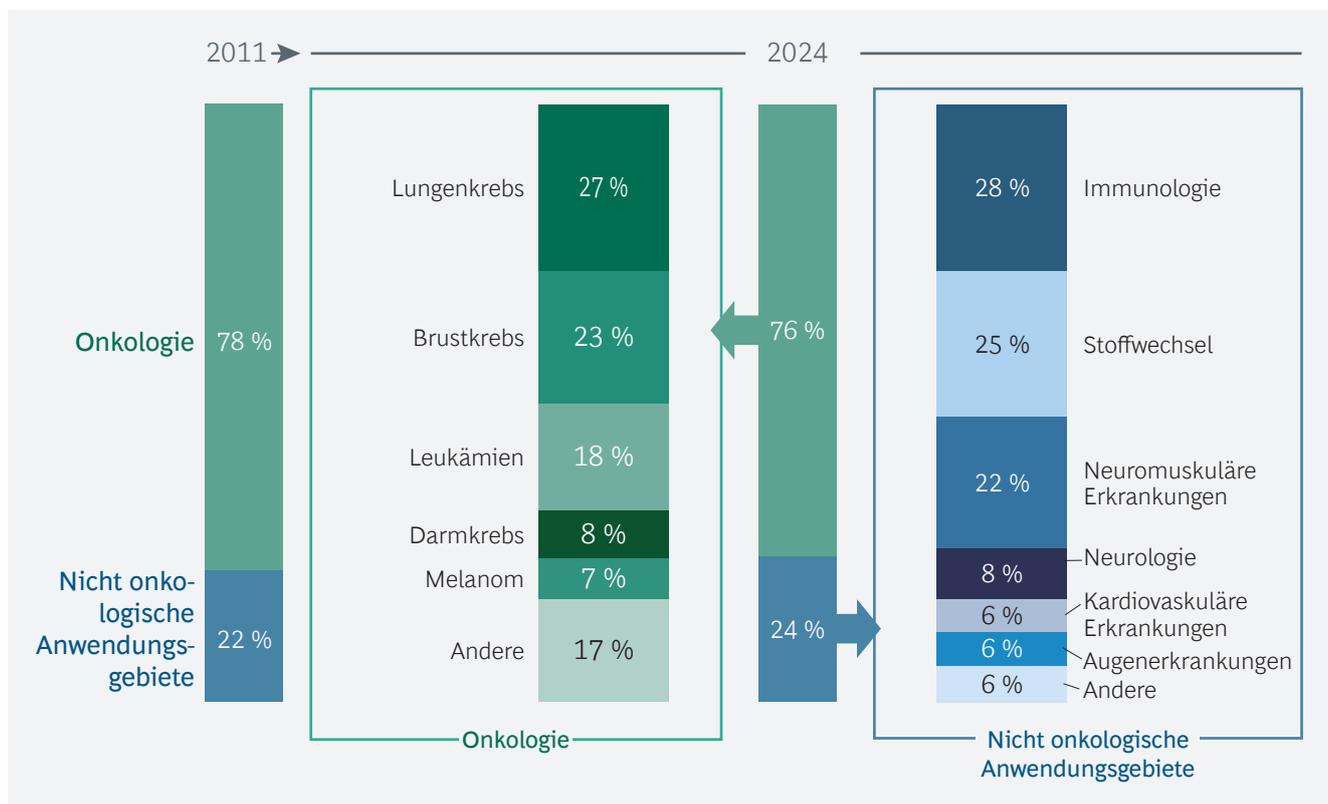
Vorteile, Chancen und Grenzen der Präzisionsmedizin

Die Präzisionsmedizin bietet Chancen und schafft dadurch zugleich Wert entlang der gesamten Patient Journey (Abbildung 2.04).

Am Anfang der Patient Journey stehen eine präzise frühzeitige **Diagnose** und das Vermeiden von Fehldiagnosen. Je früher eine Erkrankung korrekt erkannt wird, desto höher ist in der Regel die Genesungs- bzw. Überlebenswahrscheinlichkeit. Denn zum einen ist bei einer frühzeitigen Diagnose die Krankheit noch nicht so weit fortgeschritten, zum anderen kann man durch eine korrekte Diagnose zeitraubende unnötige, unwirksame oder unverträgliche Therapien vermeiden. Deshalb bedeutet eine frühzeitige korrekte Diagnose oftmals auch eine geringere psychische Belastung für Betroffene und deren Angehörige.

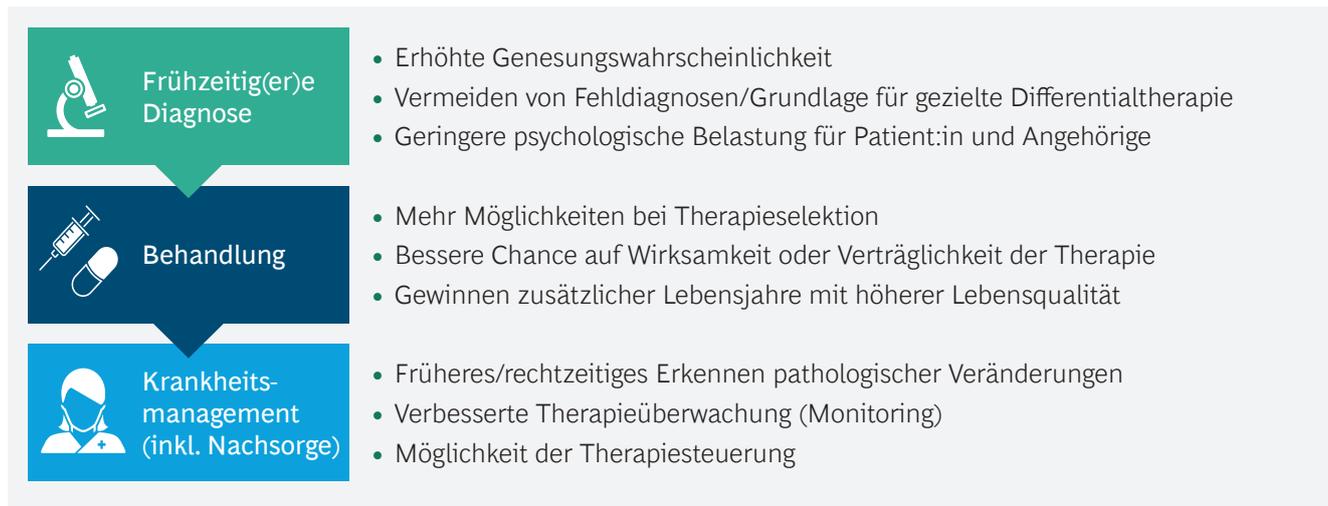
Auch bei der **Behandlung** bietet Präzisionsmedizin bessere Chancen im Hinblick auf verfügbare Therapieoptionen, auf Wirksamkeit oder Verträglichkeit der Therapie und auf eine Genesung bzw. höhere Überlebenswahrscheinlichkeit. Kurzum: Präzisionsmedizin kann Patient:innen zusätzliche Lebensjahre und eine

Abbildung 2.03 | Konstante Dominanz onkologischer Anwendungen in der Präzisionsmedizin



Anmerkung: Jeder Eintrag steht für ein spezifisches Tandem aus Präzisionstherapeutikum und entsprechendem Begleitdiagnostikum
 Quelle: BCG-Analyse, vfa-Datenbank; Stand Mai 2025

Abbildung 2.04 | Wert der Präzisionsmedizin entlang der Patient Journey



Quelle: BCG-Analyse

höhere Lebensqualität schenken. Ein Beispiel hierfür ist der Präzisionsantikörper Trastuzumab für Patient:innen mit HER2-positivem Brustkrebs, der aufgrund seiner EU-Zulassung im Jahr 2000 eine Langzeitanalyse der Überlebenswahrscheinlichkeit über mehr als zwanzig Jahre erlaubt. Brustkrebs stellt in Deutschland die häufigste Krebserkrankung bei Frauen dar – mit jährlich rund 75.000 Neuerkrankungen⁷. Auch Männer können von Brustkrebs betroffen sein, jedoch relativ selten mit rund 700 Neuerkrankungen⁷. Etwa 15 % bis 20 % aller Fälle sind HER2-positiv⁸, also durch eine Überexpression des HER2/neu-Gens gekennzeichnet. Diese Tumoren galten lange als besonders aggressiv und prognostisch ungünstig, bevor zielgerichtete Therapien wie Trastuzumab verfügbar wurden. Trastuzumab bindet und blockiert gezielt den HER2-Rezeptor auf der Oberfläche der Krebszellen und inhibiert dadurch das Tumorwachstum. Gleichzeitig markiert er die Tumorzellen für das Immunsystem, das die Krebszellen dann zerstören kann. Langzeitnachsorge-daten zeigen signifikante Lebenszeitgewinne mit einer Steigerung der 10-Jahres-Überlebensrate um etwa 40 % bei einer Brustkrebsbehandlung mit Trastuzumab⁹ (Abbildung 2.05).

Nicht zuletzt schafft Präzisionsmedizin auch beim **Krankheitsmanagement** Mehrwert. Sie ermöglicht ein kontinuierliches und einfaches Monitoring, indem beispielsweise weniger invasive diagnostische Methoden oder bildgebende Verfahren häufigere Analysen erlauben. Somit ermöglicht sie ein frühzeitige(re)s und

hoffentlich rechtzeitiges Erkennen pathologischer Veränderungen. Gemeinsam mit zunehmend verfügbaren Präzisionstherapeutika können Behandlungen besser gesteuert werden. Ein Beispiel hierfür ist die Anpassung der Krebsbehandlung aufgrund von Daten aus einer Liquid Biopsy (Seite 44), die eine nicht invasive Überwachung des Tumorgeschehens ermöglicht, oder die Messung der Neurofilament Light Chain zur möglichen Optimierung der Therapie bei Multipler Sklerose, indem sie als Indikator für neuronale Schädigung dient.

Auch über die Patient Journey hinaus bietet die Präzisionsmedizin Chancen. So zeigen präzisionsmedizinisch eingesetzte Medikamente in der klinischen Entwicklung eine höhere Erfolgswahrscheinlichkeit bei klinischen Studien (Seite 29) und ermöglichen aufgrund der Stratifizierung der Teilnehmer:innen eine effizientere Durchführung klinischer Studien.

Zudem arbeiten Kliniken und medizinische Zentren, Labore, die Industrie und Krankenkassen immer enger zusammen – diese Vernetzung führt zu positiven Effekten für alle Beteiligten (siehe Interview auf Seite 70). So entsteht nach und nach ein Präzisionsmedizin-Ökosystem, das sich durch diese Zusammenarbeit stetig entwickelt und verstärkt.

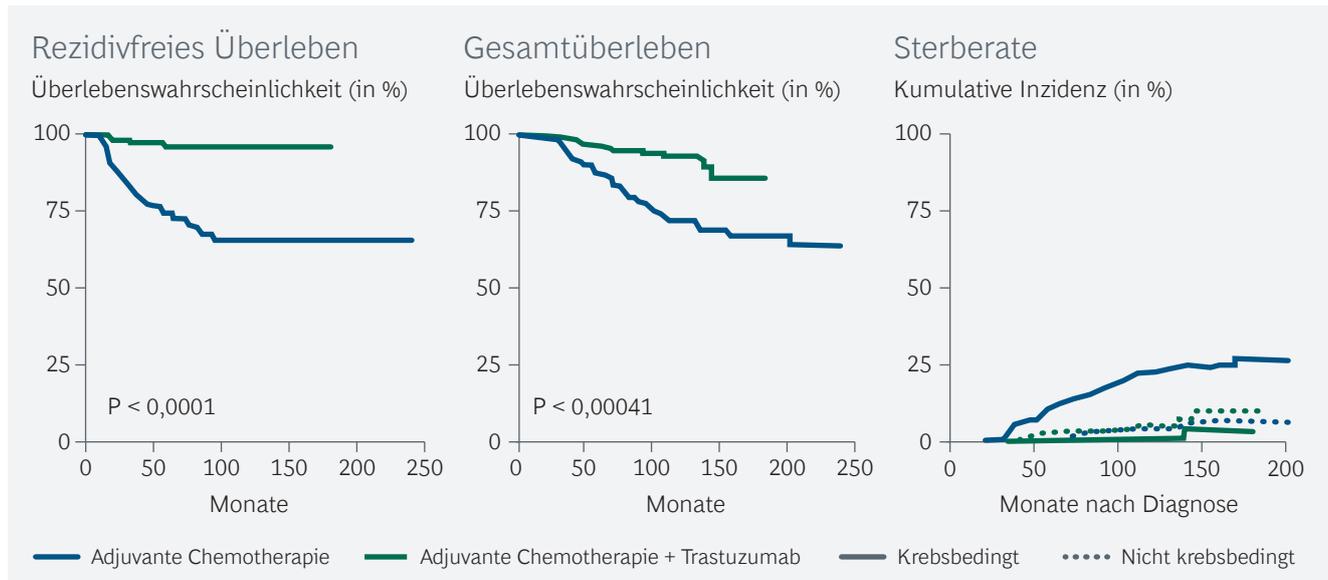
Ein weiterer Vorteil der Präzisionsmedizin liegt in einer möglichen Verbesserung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses. Zwar sind die anfänglichen Ausgaben für molekular-

⁷ https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html

⁸ <https://www.brustkrebs.de/her2>

⁹ He X et al. Long-Term Survival Analysis of Adjuvant Chemotherapy with or without Trastuzumab in Patients with T1, Node-Negative HER2-Positive Breast Cancer. Clin Cancer Res 2019 Dec 15;25(24):7388-7395.

Abbildung 2.05 | Trastuzumab verlängert das mediane Gesamtüberleben bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs



Anmerkung: Todesfälle bei Gesamtüberleben beinhalten alle Todesursachen (nicht nur Brustkrebs); rezidivfreies Überleben = Überleben ohne Rückkehr des Brustkrebses
 Quelle: He X et al. Long-Term Survival Analysis of Adjuvant Chemotherapy with or without Trastuzumab in Patients with T1, Node-Negative HER2-Positive Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2019 Dec 15;25(24):7388-7395

lare Tests und maßgeschneiderte Therapien in der Regel höher als bei herkömmlichen Therapien, z. B. Chemotherapie, doch langfristig können sich diese Investitionen durch zusätzlich gewonnene QALYs¹⁰ (Quality-Adjusted Life Years) amortisieren. So konnte beispielsweise eine Kosteneffizienz in mehreren Studien bei Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Mutationen nachgewiesen werden (Abbildung 2.06).

Während die Ergebnisse zwischen den einzelnen Studien aufgrund unterschiedlicher Annahmen, zum Beispiel unterschiedlichen Werten für die zusätzlich gewonnenen QALYs oder unterschiedlichen (Kosten für) Begleitdiagnostika, variierten, zeigte das Endergebnis in allen Studien einen positiven monetären Nettonutzen. Zu einem ähnlichen Schluss kam eine weitere Metaanalyse¹¹ von 83 Publikationen bezüglich der Kosteneffizienz der Präzisionsmedizin. Die untersuchten Studien deckten unterschiedliche Indikationen ab (43 % Krebs, 28 % kardiovaskuläre Erkrankungen, 11 % Nebenwirkungen). 82 % der Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Präzisionsmedizin im Vergleich zur Standardtherapie mindestens kosteneffizient war; 72 % zeigten eine Kosteneffizienz bzw. Kosteneinsparungen.

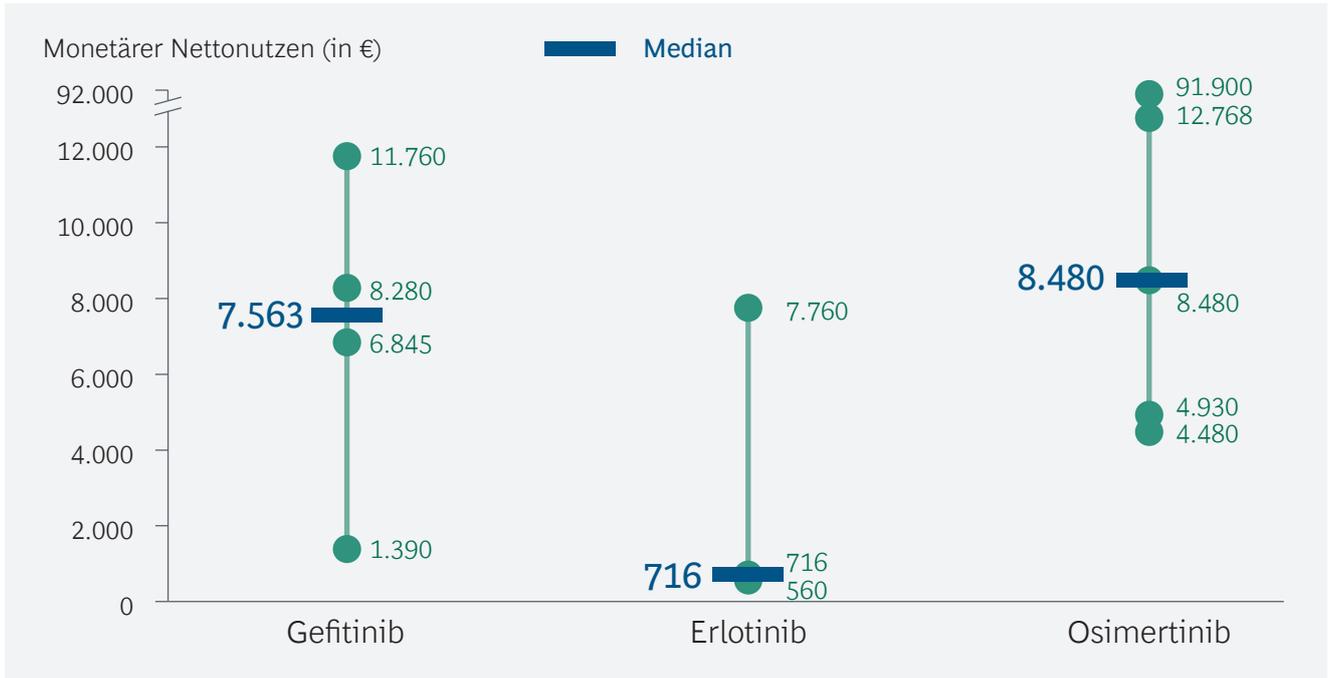
Trotz aller Erfolge stößt die Präzisionsmedizin noch an ihre Grenzen. Nicht für alle Erkrankungen existieren bereits spezifische Biomarker, diagnostische Tests oder passende, zielgerichtete Therapien. Häufig erschweren auch die Komplexität biologischer Systeme und die Vielzahl von Umwelteinflüssen präzise Vorhersagen. Und selbst bei Erkrankungen, für die es Präzisionstherapeutika gibt, bedeuten Präzisionstherapeutika nicht zwingend eine Heilung, gerade im Bereich der Onkologie. Auch können Präzisionstherapeutika trotz ihrer zielgerichteten Eigenschaften mit schweren Nebenwirkungen einhergehen.

Darüber hinaus ist der Zugang zu präzisionsmedizinischen Verfahren – insbesondere solchen, die auf neueren Technologien basieren – noch nicht flächendeckend gewährleistet und die zeitnahe Kostenübernahme durch Krankenkassen nicht immer gesichert. Datenschutz spielt ebenfalls eine große Rolle, da genetische Daten besonders sensibel sind und ein verantwortungsvoller Umgang mit diesen Informationen unerlässlich ist. Diese Aspekte werden im Kapitel "Situation der Präzisionsmedizin in Deutschland" ausführlicher betrachtet.

¹⁰ Ein QALY (Quality-Adjusted Life Year) ist ein Maß für den Gesundheitsgewinn, bei dem ein Lebensjahr in voller Gesundheit den Wert 1 erhält und ein Lebensjahr in weniger guter Gesundheit einen entsprechend niedrigeren, um Kosten und Nutzen medizinischer Maßnahmen vergleichbar zu machen. Ein QALY kann auch monetär bewertet werden, um abzuschätzen, welche medizinischen Maßnahmen wirtschaftlich gerechtfertigt sind. Je nach Land variieren diese Werte, da gesellschaftliche, ethische und ökonomische Faktoren eine Rolle spielen. So liegt der häufig genutzte Referenzwert für ein QALY (Wert 1, d. h. ein Jahr bei voller Gesundheit) in den USA bei USD 100.000, in Deutschland bei EUR 50.000 und in Großbritannien bei GBP 20.000 bis 30.000 (NICE). Die monetäre Bewertung eines QALY hilft dabei, Gesundheitssysteme transparent und effizient zu gestalten, indem entschieden werden kann, ob der Nutzen einer medizinischen Behandlung ihre Kosten rechtfertigt.

¹¹ Kasztura M et al. Cost-effectiveness of precision medicine: a scoping review. Int J Public Health. 2019 Dec;64(9):1261-1271.

Abbildung 2.06 | Der Einsatz von Präzisionstherapeutika bei NSCLC-Patient:innen mit EGFR-Mutationen ist kosteneffizient



Anmerkung: Jeder Punkt repräsentiert das Ergebnis einer unabhängigen pharmakoökonomischen Studie

Quelle: BCG-Analyse; Henderson R et al. *Cost-effectiveness of precision diagnostic testing for precision medicine approaches against non-small-cell lung cancer: A systematic review.* Mol Oncol. 2021 Oct;15(10):2672-2687

Trotz dieser Herausforderungen überwiegen jedoch klar die Vorteile: Die Präzisionsmedizin hat das Potenzial, die Gesundheitsversorgung in den kommenden Jahren spür-

bar zu verbessern – zum Nutzen aller Beteiligten: von Patient:innen und Mediziner:innen bis hin zur Gesellschaft und Industrie.



Prof. Dr. med. Eicke Latz

Professor für Experimentelle Rheumatologie,
Wissenschaftlicher Direktor
Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ) Berlin, ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft

Wie sind Sie zur Präzisionsmedizin gekommen?

„Ich war ursprünglich Intensivmediziner, und als Intensivmediziner sieht man immunologische Super-GAUs – Dinge, die man nicht versteht. Im Jahr 2000 habe ich die Medizin verlassen und bin in die USA, um an der angeborenen Immunität zu forschen. Die Grundlagenforschung im Bereich der Immunologie hat viele neue Angriffspunkte für neue Medikamente hervorgebracht. Für eine schnelle klinische Translation dieser neuen, sehr spezifisch angreifenden Substanzen und Antikörper ist es sinnvoll, eine präzisere Diagnostik aufzubauen.“

Wie sehen Sie die Versorgungslage der Präzisionsmedizin in Deutschland bei immunologischen Erkrankungen?

„Im Vergleich zur Onkologie stehen wir bei Erkrankungen wie Rheuma oder kardiovaskulären Erkrankungen noch recht am Anfang. Aktuell werden viele der neuen Medikation hauptsächlich empirisch getestet und nicht auf Basis der molekularen Mechanismen, die Erkrankungen auslösen können. Viele Patienten und Patientinnen erhalten nicht die passende Behandlung, während die Krankheit dann weiter voranschreitet. Der heutige Standard in der Diagnostik umfasst nur wenige Messgrößen – etwa die Anzahl der Blutzellen, wie es schon Virchow gemacht hat, oder Auto-Antikörper und wenige Entzündungsparameter, wie den CRP-Wert. Doch das hat mit moderner Präzisionsmedizin noch wenig zu tun.“

Ein Problem liegt auch in der Aufbereitung der Proben: Während sich die DNA kaum verändert, wenn eine Probe eine Weile liegt, verfallen andere Bestandteile – besonders solche, die für immunologische Untersuchungen wichtig sind – sehr schnell. Genetische

Analysen funktionieren deshalb heute schon gut, zum Beispiel in der Kinderrheumatologie. Trotzdem kommen die betroffenen Kinder meist erst nach Besuchen bei drei oder vier verschiedenen Ärzten oder Ärztinnen zu den Spezialisten – oft, weil zum Beispiel das Fieber oder andere Entzündungssymptome auf Antibiotikatherapie nicht ansprechen. Wir analysieren dann gezielt bestimmte Gene, von denen wir wissen, dass Mutationen bestimmte entzündliche Erkrankungen auslösen können. Im Bereich der Tumorerkrankungen ist das Wissen zu den genetischen Grundlagen bei den behandelnden Ärzten und Ärztinnen schon besser fortgeschritten. Bei immunologischen Erkrankungen ist das Verständnis von genetischen Auslösern geringer – und genau deshalb kommen Patienten und Patientinnen mit genetischen Erkrankungen häufig später zu den Spezialisten.

Ich denke, es wird einige Jahre dauern, bis wir in der Immunologie auf dem Stand der Onkologie von heute sind, aber das hängt auch sehr von Investitionen ab. Es gibt in Deutschland bisher keine echte Strategie, die Präzisionsdiagnostik in der Immunologie voranzutreiben. Daran arbeiten wir auch gemeinsam mit der Pharmaindustrie.

Was sind die besonderen präzisionsmedizinischen Herausforderungen im Bereich immunologischer Erkrankungen?

„Bei der Beratertätigkeit bei Pharmafirmen kommt immer wieder die Frage auf: Wem sollen wir das neu entwickelte spezifische Medikament am besten geben? Hier gibt es tatsächlich eine Implementierungslücke. Die Medizin charakterisiert Erkrankungen hauptsächlich phänotypisch und zu selten molekular. Derzeit fallen über 80 % der neuen Medikamente in der klinischen Entwicklung

durch, und hier würde eine Präzisionsmedizin die Effizienz der klinischen Testung sicherlich erhöhen. Beispielsweise ist Lupus nicht eine Erkrankung, sondern es gibt viele Mechanismen, die die Autoimmunität hervorrufen können. Daher müssen wir die Erkrankungen besser einteilen, also stratifizieren. Wir brauchen in Zukunft eine präzisere Diagnostik für neue Medikamente, wenn wir sie besser durch die klinische Prüfung bringen wollen.

Präzisionsdiagnostik ist in der Immunologie sehr komplex. Es ist nicht mit einer Gensequenzierung getan – wir müssen uns das System holistischer anschauen. Man muss dazu eine tiefere Immunphänotypisierung vornehmen – Genetik spielt zwar eine Rolle, aber auch Epigenetik, individuelle Umwelt- und Lebensstilrisikofaktoren und die persönliche Immunfunktion. Man muss sich beispielsweise auch das Mikrobiom und Plasmaproteom anschauen: Man kann heutzutage circa 5.000 Proteine messen – es gibt da Hunderte neuer potenzieller Biomarker für Krankheiten und Krankheitsverläufe. Aber abgesehen von der Genetik sind die Technologien noch nicht in der Regelversorgung angekommen.

Mir ist es auch wichtig, dass es klarer wird, dass Entzündungsreaktionen nicht nur durch Medikamente adressiert werden, sondern dass auch eine Veränderung des Lebensstil einen Einfluss auf das Immunsystem hat. Man muss sich nur anschauen, wie der Lebensstil mit einer chronischen Entzündungsreaktion verbunden ist, die dann langfristig eine Krankheitsentstehung begünstigt: Ein Alzheimer-Risikofaktor ist zum Beispiel der Bauchumfang im Alter von 40 Jahren! Wenn man die kausalen Ketten von Risikofaktoren und Erkrankungen über eine Aktivierung des Immunsystems durch diagnostische Messungen besser verstehen lernt, kann man daraus auch Präventionsmaßnahmen ableiten. Man muss hier auch die Bevölkerung zu diesen Dingen aufklären. Für Ernährung und Lebensstil ist das schwieriger darzustellen, aber wir müssen diese kausalen Ketten gut transportieren und analysieren.

Was wäre Ihre Vision bzw. Ihr Ziel für die Präzisionsmedizin?

” Wo wollen wir hin? Weg von phänotypischer Medizin hin zu einer mehr KI-basierten, tiefen Analyse des Immunsystems und zu einer molekularen Definition von Erkrankungen. Daraus kann man auch Präventionsansätze ableiten und personalisiertes Risikofaktor-Management betreiben. Hierzu braucht man Experten und Expertinnen in verschiedenen Bereichen. Diese Art der Wissensgenerierung kann nur interdisziplinär erreicht werden.

Vor zehn Jahren hätte man das, was wir heute tun, für undenkbar gehalten. Aber dank Künstlicher Intelligenz können wir Muster erkennen, die wir sonst nicht ohne Weiteres erkennen. So lassen sich Diagnosen leichter und präziser stellen und man kann daraus ganz gezielte Therapieempfehlungen ableiten. Wenn man das mit Risikofaktoren verknüpft, kann man in Zukunft auch eine personalisierte Prävention möglich machen. Das ist meiner Meinung nach extrem wichtig.

Woran forschen Sie gegenwärtig?

” Wir machen tiefe Analysen des Immunsystems, um neue Biomarker für Erkrankungen zu finden. Das ist noch weit entfernt vom Versorgungsalltag, ebenso wie Analysen zur Antwort auf Therapien. Ein Beispiel: Viele Patienten und Patientinnen mit Rheuma erhalten eine TNF-Therapie¹, die aber nicht bei allen funktioniert. Wir schauen uns an, welche Signaltransduktionswege bei den Patienten und Patientinnen noch aktiv sind, was dann neue Angriffspunkte für Medikamente sein könnten.

Wir müssen aber das System an sich ändern: Heute geht man zum Arzt oder zur Ärztin, wenn man krank ist; aber wir wollen nicht nur die Kranken reaktiv behandeln, sondern viel früher intervenieren und Menschen gesünder halten durch präventive Medizin. Daher machen wir eine tiefe phänotypische Charakterisierung des Immunsystems basierend auf einem holistischen Ansatz (siehe oben). Das ist ein dickeres Brett als bei Krebs. Wir schauen uns – wie erwähnt – auch Umweltrisikofaktoren an, die wir in Zukunft über Geräte analysieren, die auf Autos sitzen,

¹ Die TNF-Therapie bei Rheuma verwendet Medikamente, die den Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) blockieren, um Entzündungen zu reduzieren und Gelenkschäden zu verhindern

so dass wir hyperlokal Parameter erfassen wie Umweltverschmutzung und Lärm. Mit modernen Technologien können wir heute sehr genau nachvollziehen, welchen Umweltbelastungen eine Person ausgesetzt war – je nachdem, wo sie lebt. KI hilft außerdem dabei, das Lebensumfeld ganzheitlich zu erfassen, etwa den Zugang zu Grünflächen. So entsteht Schritt für Schritt eine ganzheitliche Sicht auf die Gesundheit des Menschen.

Ein entscheidender Punkt ist die Qualität der Probenverarbeitung vor der eigentlichen Analyse – also die sogenannte Präanalytik. Die Tests, die wir einsetzen, sind sehr empfindlich. Deshalb haben wir spezialisierte Biopsie-Einheiten entwickelt, in denen wir Blutproben entnehmen und Gewebeproben durchführen. Das Blut muss direkt im Anschluss verarbeitet werden, sonst können Störfaktoren wie Zellabbau entstehen. Bei uns laufen alle Schritte automatisiert ab – von der Probenaufbereitung bis zur Diagnostik, inklusive Zellanalysen, die von Robotern durchgeführt werden.

Wir machen auch Einzelzell-Diagnostik und entwickeln Algorithmen, die zur Diagnostik herangezogen werden können. Wir erforschen auch die Aktivierung von Signaltransduktion auf Einzelzell-Ebene mittels Massenzytometrie, auch CyTOF genannt mit Blutzellen, um zu sehen, welche Signaltransduktionswege in welchen Zellen aktiviert werden. Unser Ziel ist es, zurück zu den Auslösern und eigentlichen Ursachen der Erkrankung zu gehen.

Dafür müssen wir die genauen Signaltransduktionswege erkennen und später gezielt beeinflussen. Viele aktuelle Therapien – wie Antikörper gegen bestimmte Entzündungsbotsstoffe – setzen erst sehr spät in der Entzündungskaskade an. Deshalb wirken sie nicht bei allen Patienten und Patientinnen und können zudem Nebenwirkungen haben.

Wie bewerten Sie Deutschland als Standort für Startups und Translation wissenschaftlicher Erkenntnisse – auch im Vergleich zu anderen europäischen Ländern und den USA?

” Ich selbst bin Biotech-Entrepreneur und habe einige Firmen gegründet. Wir versuchen damit, unsere wissenschaftlichen Erkenntnisse schnell in neue Medikamente zu überführen und sozusagen unsere Forschung zu translatieren. In den USA funktionierte das bisher sehr gut, da das nötige Risikokapital vorhanden ist und die Bedingungen für Biotechnologie sehr gut aufgebaut wurden. In Deutschland haben wir hier sehr viel Aufholarbeit auf verschiedenen Ebenen zu leisten. Wir verwenden derzeit mehr als 3 % unseres Bruttoinlandproduktes für die Forschung. Wenn dann aber die Translation vornehmlich in den USA erfolgt, ist das im Grunde eine Wirtschaftsförderung für die USA. Hier sollte die Politik die richtigen Impulse setzen, dass wir auch in Zukunft in Deutschland Investitionen in die Biotechnologie und auch Börsengänge der Unternehmen erleichtern.

CHANCEN UND BESONDERE HERAUSFORDERUNGEN IN DER PRÄZISIONSMEDIZIN

Dieses Kapitel beleuchtet Chancen und Herausforderungen der Präzisionsmedizin entlang der wichtigsten Phasen – von der Forschung und Entwicklung über die Zulassung bis hin zur Versorgung von Patient:innen.

Forschung zur Präzisionsmedizin

Jeder Biomarker, der Hinweise darauf gibt, wie sich eine Krankheit entwickelt oder ob ein bestimmtes Medikament bei einem Patienten oder einer Patientin wirksam ist, trägt dazu bei, die Präzisionsmedizin gezielt weiterzuentwickeln. In der Praxis stellt die Identifizierung und Validierung neuer Biomarker allerdings eine wissenschaftliche Herausforderung dar. Denn moderne Techniken wie das Next Generation Sequencing sowie verschiedene Omics- und bildgebende Verfahren generieren enorme Datenmengen, in denen die Schlüssel zu neuen Biomarkern verborgen liegen, die aber nur mit aufwendiger Verarbeitung dieser Daten interpretiert werden können. Hier ermöglicht der Einsatz von Big-Data-Methoden wie Machine-Learning, bislang verborgene Muster und Zusammenhänge zu erkennen. Um die Ergebnisse richtig einzuordnen und ihre klinische Relevanz zu bewerten, bleibt jedoch menschliche Expertise unverzichtbar.

Ebenso wichtig für die Entwicklung verlässlicher Biomarker ist oft der Zugang zu qualitativ hochwertigen Biobanken, die nun auch im Koalitionsvertrag als Grundlage für Präventions- und Präzisionsmedizin aufgeführt sind. Eine Biobank ist eine systematisch angelegte Sammlung biologischer Proben (wie Blut, Gewebe oder DNA) und zugehöriger Daten, die unter standardisierten Bedingungen für Forschungszwecke aufbewahrt und zur Verfügung gestellt werden. Hierbei spielen die Verfügbarkeit und die strukturelle Qualität der Proben eine entscheidende Rolle. Wichtig sind zudem die standardisierte Gewinnung, Aufbewahrung und Dokumentation nach definierten Protokollen. Während große Biobanken welt-

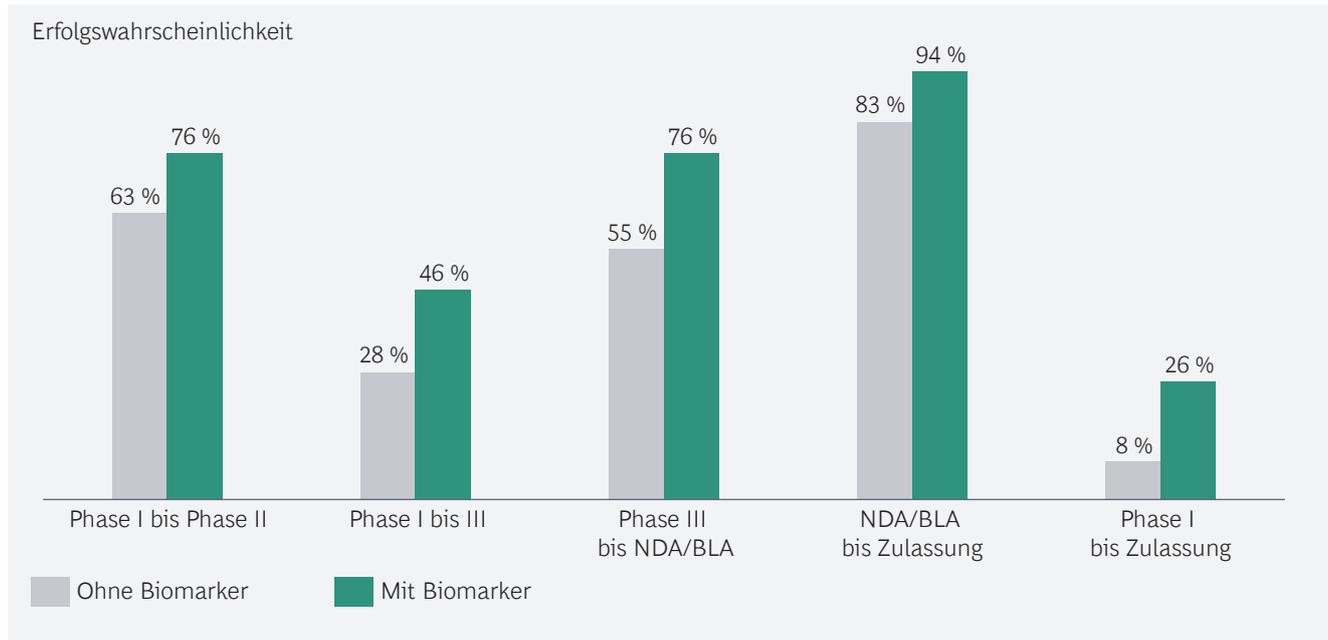
weit wertvolle Ressourcen für die Forschung bereitstellen, erschweren unterschiedliche rechtliche Rahmenbedingungen und technische Standards häufig die effiziente Nutzung über Ländergrenzen hinweg. Durch eine Verbesserung der Interoperabilität (= Standardisierung und Harmonisierung von Datenformaten) könnte der wissenschaftliche Austausch entscheidend verbessert werden.

Entwicklung präzisionsmedizinischer Therapien

Die klinische Entwicklung neuer präzisionsmedizinischer Therapien bringt spezifische Chancen und Herausforderungen mit sich, die über das bei herkömmlichen Arzneimitteln Gewohnte hinausgehen.

Ein zentrales Thema in der Präzisionsmedizin (soweit es nicht um individuelle Medikamente geht) ist die Stratifizierung von Patient:innengruppen, also deren Aufteilung in Subgruppen je nach Befund einer genetischen oder molekularen Analyse. Diese Subgruppen sind dann in sich vergleichsweise homogen, was die Möglichkeit bietet, für die Studien nur Patient:innen aus derjenigen Subgruppe zur Teilnahme einzuladen, auf die das Wirkprinzip des zu erprobenden Medikaments abgestimmt ist. Dadurch sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass Non-Responder:innen teilnehmen, bei denen die Behandlung nicht oder nur gering wirken kann. Dies kann im Prinzip die Erfolgswahrscheinlichkeit klinischer Studien in jeder Phase der klinischen Entwicklung erhöhen (Abbildung 2.07): Während ohne Biomarker die Erfolgswahrscheinlichkeit von Phase I bis zur Zulassung lediglich 8 % beträgt, steigt sie bei Studien mit Biomarkern auf 26 %. In der Praxis allerdings kann es vorkommen, dass Biomarker nicht schon ab Phase I zur Verfügung stehen, sondern erst bei der Analyse von Phase-II-Ergebnissen oder sogar erst nach der Zulassung gefunden werden (Abbildung 2.07).

Abbildung 2.07 | Erfolgswahrscheinlichkeit klinischer Studien mit oder ohne Einsatz von Biomarkern zur Selektion von Patient:innen



Anmerkung: NDA = New Drug Application; BLA = Biologics License Application (Zulassungsantrag für Biopharmazeutika bzw. ATMPs [BLA] oder für andere Medikamente [NDA])
 Quelle: BIO/CRA, *The benefits of personalised medicine to patients, society and healthcare systems*. Juli 2018

Ob die Entwicklung neuer Medikamente in der Präzisionsmedizin schneller oder langsamer verläuft, hängt stark vom Einzelfall ab. Zur Beschleunigung kann beitragen, dass sich die Wirksamkeit in präzisionsmedizinischen Studien oft schon mit weniger Patient:innen und deshalb auch in kürzerer Zeit nachweisen lässt. Gleichzeitig bringt es diese Spezialisierung mit sich, dass es sehr aufwendig sein kann, überhaupt genug Patient:innen mit dem passenden genetischen Profil zu finden – insbesondere, wenn eine Mutation selten ist. Die multi-zentrische Suche kostet dann viel Zeit. Hinzu kommt, dass eine klassische klinische Studie mit einer Kontrollgruppe, eine sogenannte randomisierte kontrollierte Studie (RCT), bei kleinen Patient:innengruppen schwer oder gar nicht umsetzbar sein kann – und das erst recht, wenn es gegen eine solche Kontrollgruppe auch ethische Bedenken gibt, weil es gar keine akzeptable Behandlungsalternative gibt.

Nicht zuletzt deshalb setzt man in der Präzisionsmedizin verstärkt auf neue Studiendesigns, die aussagekräftige Ergebnisse selbst bei geringen Patient:innenzahlen ermöglichen und/oder flexibel auf neue Erkenntnisse reagieren können – zum Beispiel Basket-, Umbrella- oder adaptive Studien (Abbildung 2.08).

Basket-Studien sind klinische Studien, in denen Patient:innen mit unterschiedlichen Tumorarten, aber

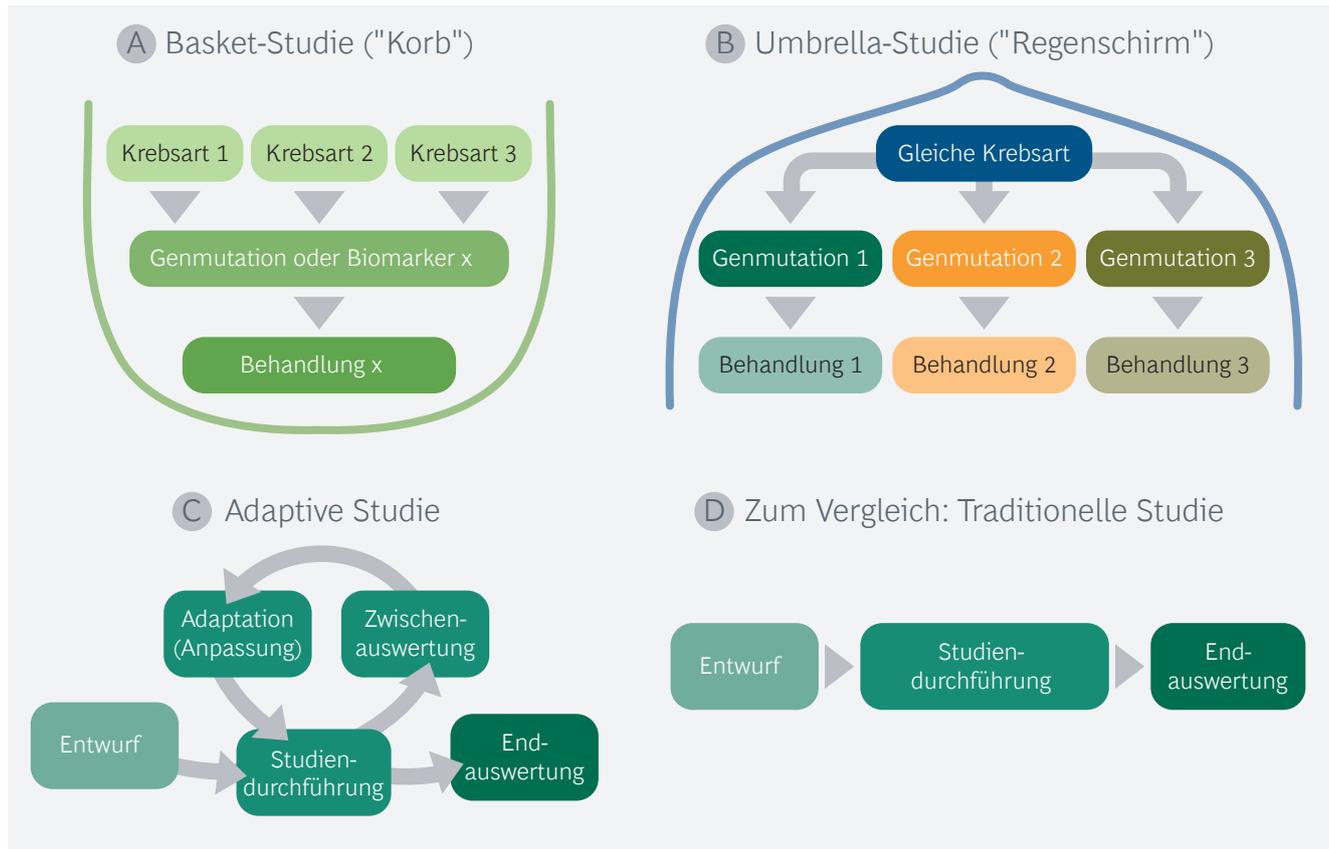
derselben genetischen bzw. molekularen Veränderung gemeinsam untersucht werden, um herauszufinden, ob eine bestimmte Therapie unabhängig von der Tumorart wirksam ist. Ein Beispiel für eine Basket-Studie in der Präzisionsmedizin ist die VE-BASKET-Studie¹, in der der Wirkstoff Vemurafenib bei Patient:innen mit unterschiedlichen Krebsarten, aber einer gemeinsamen BRAF-V600-Mutation getestet wurde. Unabhängig vom Ursprungsorgan des Tumors – z. B. Lunge, Dickdarm, Schilddrüse oder seltene Tumorarten wie Erdheimgeschichten – erhielten alle Patient:innen dieselbe zielgerichtete Therapie. Die Studie zeigte, dass bestimmte genetische Veränderungen ein effektiveres Kriterium für die Therapieauswahl darstellen können als die Tumorart. Dieses Konzept kann man noch erweitern, wie im Fall der NCI-MATCH-Studie, einem "Basket-of-Baskets-Trial": Patient:innen mit verschiedenen Krebsarten wurden zunächst einer genetischen Analyse unterzogen. Je nach identifizierter Mutation oder molekularer Signatur wurden sie in einen von 38 unterschiedlichen Behandlungsarmen (Baskets) eingeteilt, ohne Berücksichtigung des Ursprungsorgans. So erhielten zum Beispiel alle Patient:innen mit einer ROS1-Translokation Crizotinib, alle Patient:innen mit NRAS-Mutationen Binimetinib etc.²

Das Gegenstück zu Basket-Studien sind sogenannte **Umbrella-Studien**. Hierbei fokussiert man sich auf eine

¹ Hyman DM et al. *Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations*. N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):726-36.

² <https://ecog-acrin.org/clinical-trials/eay131-nci-match-precision-medicine/nci-match-eay131/#:~:text=NCI-MATCH%20is%20a%20precision,enrolled%20across%20all%20treatment%20arms>

Abbildung 2.08 | Übersicht über innovative Studiendesigns in der Präzisionsmedizin



Quelle: Adaptiert nach healthscientific.net; Pallmann P. et al. *Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them*. BMC Medicine (2018) 16:29

bestimmte Krebsart und untersucht verschiedene Behandlungsansätze für unterschiedliche Mutationen oder Biomarker. Das Ziel ist es, mehrere Untergruppen von Patient:innen mit derselben Krebsart gleichzeitig zu analysieren und basierend auf ihren molekularen Profilen zu behandeln. Ein Beispiel für eine Umbrella-Studie ist die Lung-MAP-Studie bei NSCLC, in deren Rahmen verschiedene zielgerichtete Therapien gleichzeitig getestet werden, basierend auf den jeweiligen molekularen Tumorprofilen der NSCLC-Patient:innen, d. h. NSCLC. Im Rahmen dieser Studie werden verschiedene zielgerichtete Therapien gleichzeitig getestet, basierend auf den jeweiligen molekularen Tumorprofilen der Patient:innen. NSCLC-Patient:innen mit einer RET-Fusion erhalten beispielsweise Selpercatinib, während solche mit einer KRAS-G12C-Mutation Sotorasib erhalten.³ Eine zentrale methodische Frage bei Umbrella-Studien betrifft die Gestaltung der Vergleichsarme. In der Regel erhalten Patient:innen im Vergleichsarm die aktuelle Standardbehandlung unabhängig von ihrem molekularen Profil, da der Fokus darauf liegt, den Zugewinn durch Präzisionstherapien gegenüber einer "One size fits all"-Standardbehandlung zu messen.

Unter **adaptiven Studien** versteht man klinische Studien, die bereits während der Durchführung aufgrund von Zwischenergebnissen hinsichtlich Designs, Studiengröße oder Behandlungsarmen flexibel angepasst werden können, um die Effizienz und Aussagekraft der Studien zu erhöhen. Ein Beispiel für eine adaptive Studie ist die RECOVERY-Studie, die dazu dient, schnell wirksame Behandlungen gegen COVID-19 zu identifizieren. Im Rahmen dieser Studie wurden gleichzeitig mehrere mögliche Therapien bei hospitalisierten COVID-19-Patient:innen getestet und dynamische Anpassungen vorgenommen: Zeigte eine Therapie keine Wirkung, wurde sie gestoppt – erwies sie sich hingegen als erfolgversprechend, wurden zusätzliche Patient:innen dieser Behandlung zugeteilt. Sobald neue Medikamente verfügbar wurden, konnten sie in die bestehende Studie integriert werden, ohne eine neue starten zu müssen. Zudem gab es in der RECOVERY-Studie einen für alle Gruppe als Vergleich nutzbaren Kontrollarm mit Standardtherapie. Ein ähnliches Beispiel ist die seit 2010 laufende I-SPY-2-Studie für Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium. Die Patientinnen werden hierbei anhand von Biomarkern wie HER2-Status, Hormonrezeptoren oder genetischen Tumorprofilen in

³ <https://www.cancer.gov/research/participate/clinical-trials-search/v?id=NCT03851445&r=1>

Untergruppen eingeteilt. Das Studiendesign erlaubt es, die Studie analog den dynamischen Adaptationen in der RECOVERY-Studie fortlaufend anzupassen, d. h. wirkungslose Therapien beenden. Ist ein Medikament in einer bestimmten Untergruppe besonders wirksam, werden mehr Patientinnen mit dem entsprechenden Biomarkerprofil mit diesem Medikament behandelt.

In jüngster Zeit wird auch der Einsatz virtueller Kontrollarme diskutiert: Eine mit historischen Behandlungsdaten ausreichend trainierte KI könnte die Verteilung von Krankheitsverläufen innerhalb eines Kontrollarms vorhersehen. Dadurch ließe sich auf einen realen Vergleichsarm verzichten – was auch ethische Bedenken hinsichtlich Placebo-Kontrollgruppen ausräumen würde.

Eine zusätzliche Herausforderung in der stratifizierenden Präzisionsmedizin ist, dass neben dem Medikament auch ein passender Begleittest entwickelt und geprüft werden muss. Bislang sind eigene Leistungsstudien notwendig, um zu zeigen, dass der Test zuverlässig diejenigen Patient:innen identifiziert, für die die Therapie geeignet ist. Unter Leistungsstudien versteht man Studien, die verlässliche Daten zur Qualität eines Begleitdiagnostikums liefern. Hierzu zählen insbesondere Studien zur Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit der Tests sowie zur klinischen Validität, d. h. zur Frage, inwieweit das diagnostische Verfahren tatsächlich patient:innenrelevante Informationen liefert. Diese Studien müssen parallel zur Arzneimittelentwicklung durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die Begleitdiagnostika den geforderten Standards entsprechen und in der klinischen Praxis zuverlässig eingesetzt werden können (weitergehende Informationen zu diesem Thema befinden sich ab Seite 73 im Primer: Diagnostika und im Expert:inneninterview auf Seite 79). In diesem Zusammenhang wird zunehmend diskutiert, auch Patient:innen in Studien aufzunehmen, bei denen das betreffende Medikament eigentlich nicht indiziert ist. Dahinter steckt der Gedanke, die Grenzen und die Genauigkeit des Tests zu evaluieren und möglicherweise bisher unentdeckte Patient:innenpopulationen, die von der Therapie profitieren könnten, nicht zu übersehen.

Die klinische Entwicklung von Individualtherapeutika, wie beispielsweise patient:innenspezifischer Zell- und Gentherapien, ist ebenfalls mit besonderen Herausforderungen verbunden, die über die klassischen Hürden der Arzneimittelentwicklung hinausgehen. Ein zentrales Problem besteht darin, dass in klinischen Studien jeder Patient/jede Patientin ein spezifisch für ihn/sie hergestelltes Medikament bekommt – kein:e Teilnehmer:in erhält exakt dasselbe Medikament. Dies erschwert den

direkten Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit innerhalb der Studienpopulation.

Herstellung präzisionsmedizinisch einzusetzender Therapeutika

Im Gegensatz zu in großem Maßstab hergestellten Arzneimitteln werden von einigen Medikamenten für die Präzisionsmedizin insgesamt geringere Produktionsvolumina gebraucht, da sie sich nur für vergleichsweise wenige Patient:innen eignen. Für die Herstellung dieser Medikamente sind flexiblere Produktionsanlagen und überarbeitete Produktionskonzepte notwendig – die übliche Skalierung findet daher auf einem wesentlich niedrigeren Niveau statt.

Besonders deutlich werden diese Herausforderungen bei modernen Zell- und Gentherapeutika, bei denen die Herstellungsprozesse nicht nur komplexer, sondern zum Teil auch patient:innenspezifisch sind. Bei der CART-Zell-Therapie beispielsweise werden patient:inneneigene Immunzellen vom Typ T-Zellen entnommen und im Labor genetisch verändert (dann heißen sie CAR-T-Zellen) und vermehrt, bevor sie dem Patienten bzw. der Patientin wieder zugeführt werden. Solche individualisierten Herstellungsprozesse erfordern hochspezialisierte Produktionsanlagen (inklusive Reinräumen) und eine komplexe Logistik. Verwechslungen oder Kontaminationen mit zeitgleich für andere Patient:innen hergestellte CAR-T-Zellen müssen unbedingt vermieden werden. Zudem ist das Zeitfenster oft eng: Bei einigen zell- und gentherapeutischen Ansätzen dürfen zwischen der Zellentnahme und der Rückführung in den Körper nur wenige Tage vergehen.

Die Gewährleistung einer gleichbleibenden Qualität bei individualisierten Produkten stellt eine weitere Herausforderung dar. Dabei spielen auch regulatorische Fragen eine große Rolle: Je individueller das Produkt, desto komplexer die Zulassungs- und Qualitätsprüfungsprozesse. Auf der anderen Seite bietet die Entwicklung präzisionsmedizinischer Produktionsverfahren auch Chancen für die Industrie als Ganzes, da flexible, modulare Produktionsanlagen langfristig zu effizienteren Produktionsabläufen führen können. Zudem entstehen neue Geschäftsmodelle und Spezialisierungsmöglichkeiten für Unternehmen, die sich auf die Herstellung individualisierter Therapeutika konzentrieren.

Zulassung präzisionsmedizinischer Therapien

Im Rahmen der Zulassung ergibt sich eine besondere Komplexität: Es müssen sowohl Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels als auch Zuverlässigkeit und Aussagekraft des entsprechenden Begleitdiagnostikums bewertet werden. In den USA sind die beiden Abteilungen für die Arzneimittelzulassung (CDER⁴ bzw. CBER⁵) und für In-vitro-Diagnostika (CDRH⁶) innerhalb der Food and Drug Administration (FDA) angesiedelt. Die FDA verlangt sogar die parallele Prüfung und Zulassung eines Begleitdiagnostikums und seines dazugehörigen Therapeutikums. Die Hersteller reichen in der Regel einen Antrag auf Premarket Approval (PMA) für das Begleitdiagnostikum und eine New Drug Application/Biologics License Application (NDA/BLA) für das Therapeutikum gleichzeitig ein (Tabelle 01).

In der EU ist die Situation fragmentierter: Für die Konformitätsbewertung der Begleitdiagnostika sind die sogenannten Benannten Stellen (siehe Seite 32) zuständig, für das entsprechende Therapeutikum ist es die European Medicines Agency (EMA). Eine institutionalisierte Zusammenarbeit zwischen den Benannten Stellen und der EMA existiert bisher noch nicht. Dies führt in der Regel zu einem erhöhten Gesamtarbeits- und -zeitaufwand für die Genehmigung eines präzisionsmedizinischen Tandems. Es kann in der EU sogar vorkommen, dass ein The-

rapeutikum bereits auf dem Markt ist, das dazugehörige Begleitdiagnostikum aber noch nicht zugelassen wurde. Hinsichtlich einer besseren Synchronisation wäre eine engere Zusammenarbeit zwischen den Behörden, wie sie in den USA stattfindet, wünschenswert. Für weiterführende Informationen zum Zulassungsprozess von (Begleit-)Diagnostika wird an dieser Stelle auf den Primer: Diagnostika (Seite 73) verwiesen.

Noch offen ist auch, ob die Zulassungsbehörden künftig öfter oder seltener Studien mit innovativem Design als Bewertungsgrundlage anerkennen. Bislang zeigt sich auf Behördenseite durchaus eine Bereitschaft dafür – insbesondere, wenn sie das Potenzial haben, Patient:innen einen schnelleren Zugang zu vielversprechenden Therapien zu eröffnen.

Anders als das Zulassungsverfahren bei der EMA bleibt das AMNOG-Verfahren in Deutschland stark auf klassische RCTs fokussiert. Nicht randomisierte Daten – etwa aus einarmigen Studien – finden nur in Ausnahmefällen Berücksichtigung bei der (Zusatz-)Nutzenbewertung. Die besonderen Anforderungen und Limitationen der Präzisionsmedizin werden dabei kaum einbezogen. Diese Diskrepanz erschwert eine sachgerechte Bewertung des Nutzens als Grundlage für anschließende Preisverhandlungen. Das stellt ein strukturelles Problem im aktuellen Bewertungsrahmen dar (ausführlicher dargestellt auf Seite 58).

⁴ Center for Drug Evaluation and Research (reguliert Small Molecules)

⁵ Center for Biologics Evaluation and Research (reguliert Biopharmazeutika und ATMPs)

⁶ Center for Devices and Radiological Health (reguliert Medizinprodukte und strahlungserzeugende Geräte)

Tabelle 2 | Vergleich der Zulassungsverfahren für Arzneimittel und deren Begleitdiagnostika in den USA und der EU

	USA	EU
Zuständige Behörden	Zentralisierte Behörde (FDA: CDER/CBER + CDRH)	Getrennte Zuständigkeiten (EMA + Benannte Stellen)
Prozesskoordination	Hohe Integration: Parallele Einreichung möglich; zentralisierte und koordinierte Tandem-Bewertung	Geringe Integration: Verschiedene Prüfstellen
Datenanforderungen	Hohe Anforderungen, aber klare Leitlinien	Strengere Anforderungen unter IVDR, weniger koordiniert
Zulassungszeitraum	Kürzer, da synchronisierter Prozess	Länger, da fragmentierter Prozess
Planungssicherheit	Höher, aufgrund klarer FDA-Leitlinien	Geringer, da weniger abgestimmte Verfahren

Quelle: BCG-Analyse

Präzisionsmedizin in der medizinischen Praxis

Die Chancen und der Nutzen der Präzisionsmedizin für Patient:innen und Ärzt:innen wurde bereits thematisiert (Seite 21, Abbildung 2.04) – daher beschäftigt sich dieser Abschnitt tiefer mit den Herausforderungen, die es zu beseitigen gilt, will man die Präzisionsmedizin noch weiter etablieren.

Um Präzisionsmedizin in der medizinischen Alltagspraxis zu verankern, bedarf es einer umfassenden Schulung des medizinischen Personals. Ärzt:innen müssen über die Verfügbarkeit und Erstattungssituation diagnostischer Tests im Bilde sein und die Testergebnisse richtig interpretieren sowie gleichzeitig die daraus resultierenden Therapieentscheidungen kompetent treffen und den Patient:innen verständlich kommunizieren können.

Die Situation wird dadurch erschwert, dass die EMA in ihren Zulassungsunterlagen zwar bestimmte Biomarker nennt, aber keine festen Testverfahren vorschreibt. Ärzt:innen müssen daher eine geeignete, validierte Testmethode auswählen, was Unsicherheiten bei der Interpretation der Testergebnisse und der Erstattung durch die Krankenkassen verursachen kann.

Wichtig ist auch ein sensibler Umgang mit genetischen Daten. Datenschutzbestimmungen müssen zum einen

Missbrauch verhindern und das Vertrauen der Patient:innen in die Präzisionsmedizin stärken, zum anderen aber auch im klinischen Alltag praktikabel anwendbar sein. Es muss hierbei die richtige Balance zwischen Schutz und Zugänglichkeit der relevanten medizinischen Daten für behandelnde Ärzt:innen und gegebenenfalls involvierte Humangenetiker:innen gefunden werden. In Fällen, in denen genetische Analysen Rückschlüsse auf vererbte Erkrankungsrisiken zulassen, sollte eine humangenetische Beratung sichergestellt werden, um Patient:innen umfassend über mögliche Konsequenzen für sie und ihre Familien aufzuklären. Die Umsetzung entsprechender Datenschutzkonzepte und die Entwicklung ethischer Leitlinien für den Umgang mit solchen Informationen sind daher unerlässlich für eine verantwortungsvolle Integration der Präzisionsmedizin in den klinischen Alltag.

Eine weitere zentrale Herausforderung ist die zeitnahe, synchronisierte und adäquate Kostenerstattung für präzisionsmedizinische Therapeutika und Diagnostika. Da hochspezialisierte Therapien in Kombination mit Diagnostika oft deutlich teurer sind als konventionelle, stellt sich immer wieder die Frage, wie eine Finanzierung im solidarisch getragenen Gesundheitssystem sachgerecht gestaltet werden kann. Eine angemessene Vergütung ist ein wesentlicher Rahmenfaktor für den Zugang und die Integration innovativer Therapien in die Versorgung. Dazu mehr in Kapitel 4.



Prof. Dr. Matthis Synofzik

Sektionsleiter Translationale Genomik Neurodegenerativer Erkrankungen
Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Zentrum für Neurologie, Tübingen

Wie sind Sie zur Präzisionsmedizin gekommen?

„ Ursprünglich bin ich über meine klinischen Tätigkeiten im Bereich seltener Erkrankungen zur Präzisionsmedizin gekommen – primär im Hinblick auf Diagnose. Die genetischen Ursachen einer Erkrankung sind der Schlüssel zur Diagnose und darüber hinaus auch für das mechanistische Verständnis, wie eine Erkrankung entsteht, und somit letztendlich auch der Schlüssel zum Therapeutikum, das wirklich an der Ursache ansetzt. So kam ich von der Diagnose über das mechanistische Verständnis zum therapeutischen Verständnis – alles basierend auf den genetischen Ursachen.

Welche Rolle spielen seltene Erkrankungen in der Präzisionsmedizin

„ Bei der Entwicklung von Therapien – wie auch Therapiestudien und Therapieendpunkten – setze ich bei einer bestimmten biologischen Variable an, hier: der genetischen Ursache einer Erkrankung. Das bedeutet: Ich setze nicht bei einem klinischen Syndrom oder anderen allgemeinen Eigenschaften an, sondern ganz gezielt bei einer bestimmten – allerdings mechanistisch entscheidenden – biologischen Variable. Auch wenn es dann unter Umständen nur sehr wenige, gar vielleicht nur eine Handvoll oder sogar – im extremen Fall – nur EIN einziger Mensch wird, auf den dieser gezielte Ansatz dann passt. Das ist Präzisionsmedizin: Therapien werden letztlich individuell auf einen Patienten zugeschnitten, unter Berücksichtigung ganz spezifischer individueller Merkmale, um so gezieltere und wirksamere Therapien zu entwickeln. Und weil bei seltenen Erkrankungen klar definierte biologische Merkmale – hier: die genetische Ursache – in ihrer Effektstärke so stark im Vordergrund stehen, sind seltene Erkrankungen Vorreiter einer

Präzisionsmedizin. Aber selbiges Prinzip kann natürlich ebenso auf häufigere Erkrankungen zutreffen: Die Alzheimer- oder Parkinson-Erkrankung ist auch nicht homogen, sondern besteht aus Gruppen von Patient:innen, die genetisch individuelle Risikofaktoren und einen individuellen klinischen Verlauf aufweisen. Das, was wir bei seltenen Erkrankungen lernen, lässt sich also auch auf häufigere neurodegenerative Erkrankungen übertragen. Es gibt nicht DIE Alzheimer-Erkrankung oder DIE Parkinson-Erkrankung. Nur, wenn wir die Krankheiten in Untergruppen aufbrechen, können wir therapeutisch erfolgreich sein. Somit sind seltene Erkrankungen Vorreitermodelle für häufigere Erkrankungen im Rahmen der Präzisionsmedizin.

Was versteht man unter dem Konzept des krankheitsagnostischen bzw. genetisch-mechanistischen Denkens? Hätten Sie hierfür ein konkretes Beispiel?

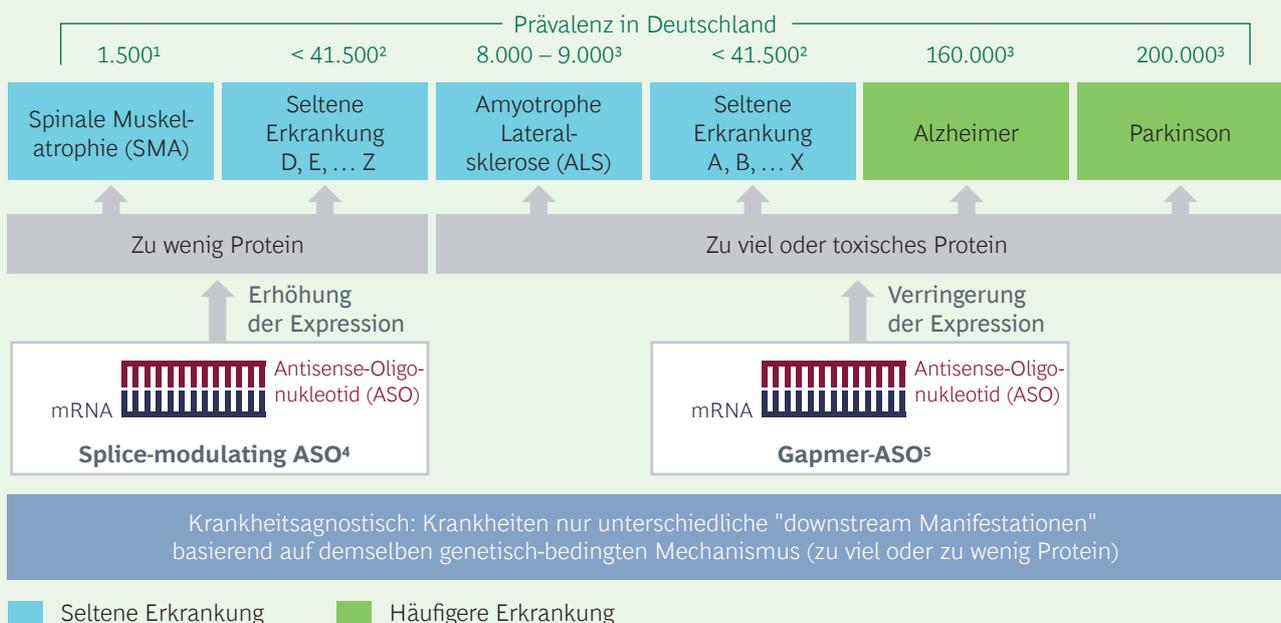
„ Die Medizin denkt klassischerweise in Krankheiten – die Alzheimer-Erkrankung ist eine Krankheit, die Parkinson-Erkrankung eine andere. Aber über die "oberflächliche" klinische Symptomatik hinaus kann es sein, dass beide Krankheiten unterschiedliche Manifestationen analoger oder sogar derselben biologischen Grundprinzipien sind, zum Beispiel eines "Zuviels an Protein". Wenn ich dies erkenne, denke ich nicht mehr in einzelnen Krankheiten, sondern zusammenhängend: Wir haben ein Übermaß an Protein, was zu einer Erkrankung führt – sei es nun Alzheimer, Parkinson oder eine andere Krankheit. Das, was uns klinisch symptomatisch sehr unterschiedlich erscheint, kann zugrunde liegend vielmehr als ein ähnliches Cluster von Krankheiten gesehen werden – Krankheiten aufgrund eines "Zuviel an Protein". Krankheitsagnostisch zu denken bedeutet dann, jenseits der klinischen Manifestation

nach gemeinsamen genetisch-mechanistischen Prinzipien zu suchen, was konkret heißt: Ich muss eine Therapie entwickeln, die Protein herunterreguliert. Mit einem Plattformansatz einer Technologie, die dies unabhängig von der Natur des jeweiligen einzelnen entsprechenden Proteins leistet, kann ich mehrere Krankheiten adressieren, angefangen von seltenen Erkrankungen bis hin zu häufigeren Erkrankungen. So entsteht ein programmierbarer und skalierbarer Plattformansatz: Ein grundsätzliches, optimales Schlüsselgrundgerüst eines Therapeutikums wird einmal hergestellt; und dann brauchen nur noch die Schlüsseleinkerbungen an die jeweilige Krankheit (= die individuellen "Schlüssellöcher") angepasst zu werden. Das meine ich mit krankheitsagnostischem Denken – die Suche nach gemeinsamen Prinzipien über unterschiedliche Krankheiten hinweg.

Ich gebe Ihnen ein konkretes Beispiel: Jemand mit einer seltenen Erkrankung hat ein Protein mit zu hoher Expression, das heißt, ein Zuviel dieses Proteins verursacht die Krankheit. Gibt es hier einen RNA-Ansatz, mit dem ich das Protein herunterregulieren kann? Falls ja, dann kann ich diesen Ansatz bei Patient:innen mit dieser seltenen Erkrankung anwenden. Doch dann kann man sich

auch die Frage stellen: Gibt es eventuell auch häufigere Erkrankungen, bei denen ein Protein überexprimiert ist? Und kann ich da nicht denselben RNA-Ansatz übernehmen und das RNA-Therapeutikum leicht modifizieren, sozusagen die "Kerben" des Schlüssels anpassen, um auch hier die übermäßige Herstellung des Proteins zu korrigieren? Das gemeinsame Prinzip ist: Ein Protein ist zu viel – ich verringere es mit einem präzisen, passgenauen Therapeutikum basierend auf demselben RNA-Ansatz, einem sogenannten Antisense-Oligonukleotid (ASO). Wenn ich den Proof-of-Principle des ASO-Ansatzes zur Verringerung der Proteinexpression anhand einer einzelnen behandelten Person bei einer seltenen Erkrankung erbringen kann, dann kann man diesen Ansatz als Plattformtechnologie verwenden und leicht modifiziert auch für andere Patient:innen mit anderen Erkrankungen, die auf einem Zuviel eines Proteins beruhen, übertragen. So ist zum Beispiel bei einer seltenen Form der Epilepsie ein Ionenkanal überexprimiert – hier kann man einen ASO-Ansatz gegen diesen Ionenkanal entwickeln. Und den gleichen Ansatz kann ich dann auch dazu nutzen, um das Tau-Protein oder das Amyloid-Protein, welche bei Alzheimer hochreguliert sind, herunterzuregulieren. Der ASO-Ansatz funktioniert übrigens auch in einem zwei-

Abbildung 2.09 | Konzept des krankheitsagnostischen Denkens



¹<https://biogenlinc.de/de/medical-education/nmd/allgemeine-informationen/> ²Prävalenz < 5 in 10.000 ³<https://www.dzne.de/> ⁴Bindet gezielt an prä-mRNA (mRNA vor Spleißen), um das Spleißen zu modifizieren und dadurch die Produktion von funktionellen oder therapeutisch gewünschten Proteinvarianten zu fördern (Spleißen ist der Prozess, bei dem nicht kodierende Teile [Introns] aus der prä-mRNA entfernt und die kodierenden Teile (Exons) miteinander verbunden werden, um eine reife mRNA für die Herstellung von Proteinen zu bilden) ⁵Bindet gezielt an seine Target-mRNA und baut diese durch Rekrutierung der RNase H (ein RNA-abbauendes Enzym) ab
Quelle: Modifiziert nach M. Synofzik

ten Szenario, wo nicht zu viel, sondern zu wenig Protein die Ursache einer Erkrankung ist, denn mit ASOs lässt sich "defekte" RNA auch restaurieren (siehe Abbildung oben zur Veranschaulichung).

Es gibt also zwei genetisch-mechanistische, krankheitsagnostische ASO-Ansätze: Proteinreduktion oder Proteinrestoration.

Welche Fortschritte wurden bei der Entwicklung von Präzisionstherapien in der Neurologie erzielt?

„ Hier kommen mir zuerst die gerade erwähnten ASO-Therapien in den Sinn. Ein konkretes Beispiel: die spinale Muskelatrophie. Hier ist die RNA so verändert, dass das entsprechende Protein nicht mehr gebildet wird – ein Fall von zu wenig Protein. Wissenschaftler:innen haben einen ASO-Ansatz entwickelt, mit dem die RNA eines ganz ähnlichen Proteins wieder richtig abgelesen werden kann, sodass das Protein wieder korrekt hergestellt wird. Dieses Medikament, Nusinersen, ist bereits auf dem Markt.

Ein anderes Beispiel, für einen Fall, wo zu viel Protein schädlich ist, ist die Amyotrophe Lateralsklerose. Zur Behandlung von ALS, die auf Mutationen im SOD1-Gen beruht, wurde ein ASO-Ansatz entwickelt, der gegen die RNA des SOD1-Gens gerichtet ist. Auch dieses Medikament – Tofersen – ist in den USA und Europa zugelassen.

Diese Prinzipien lassen sich auf eine Vielzahl weiterer Erkrankungen übertragen. Beispielsweise kann der Grundmechanismus von Tofersen auch gegen das Tau-Protein bei Alzheimer-Patient:innen eingesetzt werden. Dies befindet sich bereits in Phase 2 der klinischen Entwicklung.

Woran forschen Sie im Bereich der Präzisionsmedizin gegenwärtig?

„ Gegenwärtig versuche ich, die gesamte translationale Pipeline von der Identifikation genetischer Ursachen neurologischer Erkrankungen über die Entwicklung darauf basierender Therapeutika bis hin zur klinischen Translation in First-in-Human Treatments und Therapiestudien abzudecken. Speziell geht es mir darum, bei Krankheitsgruppen oder auf Ebene ganz individueller Patient:innen die genetischen Ursachen herauszufinden, um dann zu

sehen: Wie kann ich diese spezifisch behandeln? Welcher Typ einer genetischen Veränderung liegt vor, und kann ich hier einen maßgeschneiderten RNA-Therapieansatz zur Korrektur dieses Typs eines genetischen Fehlers entwickeln?

Während ich an Therapiestudien zu ASOs bei häufigen Erkrankungen (z. B. Alzheimer-Erkrankungen) wie auch seltenen Erkrankungen als Studienzentrum fungiere, ist meine primäre Laborforschung auf seltene Erkrankungen als Modellerkrankungen fokussiert; aber indem ich neue Erkenntnisse über ASOs und präklinische und klinische Therapieendpunkte und ihr Ansprechen auf diese Therapien sammle, generiere ich Erkenntnisse über die optimierte Erfassung der Wirksamkeit, der Nebenwirkungen, und des Designs für präklinische und klinische Studien für diese Therapien. Dieses zum Beispiel, indem ich untersuche, wie ich den Erfolg meiner Therapien am besten messen kann: Wie kann ich selbst bei einem einzelnen Individuum, das sein/ihr ganz maßgeschneidertes ASO erhält, die Effektivität bestimmen? Wie kann ich Studienendpunkte anwenden, die für individuelle Proband:innen Evidenzen liefern, und sie dann auf andere, auch häufigere Krankheiten übertragen? Und wie kann ich das ASO optimieren, damit die beobachteten Nebenwirkungen nicht mehr auftreten? Und das kann ich dann auch auf die ASO-Therapien der häufigen Erkrankungen anwenden.

Die Generierung klinischer Evidenz bei Präzisionstherapeutika – gerade auch bei seltenen Erkrankungen – ist aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmer:innen eine große Herausforderung. Wie kann man Ihrer Meinung nach diese Hürde überwinden?

„ Man muss sich vom klassischen Goldstandard der Medikamentenentwicklung über die Sukzession von Phase-I- zu Phase-II- zu Phase-III-Studien lösen und alternative Ansätze für seltene Erkrankungen entwickeln. Denn dieses herkömmliche klassische Paradigma der Medikamentenentwicklung funktioniert nicht für – bei seltenen Erkrankungen inhärent! – kleine Gruppen. Wenn wir nun sagen, dass wir sogar patient:innenindividuelle Präzisionsmedizin betreiben, dann braucht es auch neue Studiendesigns, Analyseverfahren und regulatorische Anpassungen. Wir sollten mit Plattform-Trials arbeiten – bis hin zu Plattform-Trials nicht nur mit kleinen Gruppen, sondern mit einzelnen Patient:innen als einem

Arm im Plattform-Trial. Das ist ein komplett neues Denken in der Regulatorik und Medikamentenentwicklung.

Ein Beispiel für einen Plattform-Trial aus der Onkologie: Ich behandle ein bestimmtes Target X über verschiedene Krebsarten hinweg und fasse dies als Plattformansatz zusammen. Diese Trials basieren auf Gruppen. Man kann aber auch noch einen Schritt weiter gehen und die Trials sogar auf einzelnen Individuen aufbauen: Individuum A erhält Therapie 1, Individuum B erhält Therapie 2 usw. und durch gezielte, aggregierbare Outcome-Messungen wird Evidenz generiert. Somit könnten solche n-of-1 Therapiearme dann aggregiert ausgewertet werden. So kann man robuste Evidenz generieren – allerdings gibt es noch regulatorische Herausforderungen.

Offenheit für Plattform-Trials und neue Plattform-Trial-Designs ist entscheidend. Die EMA anerkennt sowohl die Problematik als auch die Chancen solcher stratifizierten Therapien – die regulatorische Realität hängt noch hinterher. Jedoch ist sich die EMA dieser Herausforderung bewusst und zeigt eine Offenheit für die gemeinsame Entwicklung solcher neuen Ansätze.

Wie hat die genetische Diagnostik die Diagnose neurodegenerativer Erkrankungen verändert?

” Hier sehe ich primär drei Entwicklungen:

Erstens: Next Generation Sequencing, der Gamechanger in der genetischen Diagnostik. Mittels NGS kann man schnell und günstig das gesamte Genom untersuchen. Indem man so viele Gene so schnell und preisgünstig untersucht, ist es uns möglich geworden, dass Genetik nicht mehr nur eine Orchidee ist, sondern Teil der Standarddiagnostik.

Zweitens: Genetische Theranostik. Entscheidend ist, dass wir diagnostische Ergebnisse nun auch immer mehr therapeutisch anwenden können. Wir machen also Diagnostik nicht nur um der Diagnostik willen, sondern auch um der Therapie willen. Diagnostik dient dazu, Therapien zu entwickeln oder die richtige Therapie auszuwählen. Sie treibt also sowohl die Therapieentwicklung als auch die Therapieanwendung voran.

Und die dritte Stufe von der genetischen Diagnostik über die Theranostik ist das, was ich als neue Fachrichtung "interventionelle Neurogenetik" ins Leben rufen möchte. Wir können diagnostische Merkmale nicht nur darstellen, sondern auch darauf basierend behandeln oder spezifische Therapieansätze entwickeln.

Wie könnte man den Standort Deutschland für die Präzisionsmedizin noch attraktiver machen? Was würden Sie konkret vorschlagen?

” Seltene Erkrankungen sind Blueprints auch für die Präzisionsmedizin häufigerer Erkrankungen. Indem ich beispielsweise hier einen ASO-Ansatz anwende und hinsichtlich Nebenwirkungen und Wirksamkeitsmessung verstehe von der präklinischen Forschung über die Klinik bis hin zur Zulassung, kann ich lernen, wie sich solche Ansätze auch für kleinste Fallzahlen auf den Markt bringen lassen. Somit sind sie zugleich auch Vorreiter für individuelle präzisionsmedizinische Ansätze bei häufigeren Erkrankungen. Dieses Verständnis und die Förderung seltener Erkrankungen als Wegbereiter für die Präzisionsmedizin müssten auch politisch anerkannt und gezielt unterstützt werden. Deutschland sollte hier eine Vorreiterrolle einnehmen – und hat alles Potenzial dazu!

PRÄZISIONSMEDIZIN ZUM NUTZEN FÜR DIE PATIENT:INNEN

Zur Veranschaulichung, wie Präzisionstherapeutika und deren Begleitdiagnostika Nutzen für Patient:innen schaffen, wurden fünf Beispiele ausgewählt, die im Folgenden näher beleuchtet werden:

- Tyrosinkinase-Inhibitoren zum Nutzen für Patient:innen mit nicht kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC, non-small-cell lung cancer) inklusive Repotrectinib zum Nutzen für Patient:innen mit fortgeschrittenem, ROS1-Fusions-positivem NSCLC
- Der Radioligand Lutetium-^(177Lu)Vipivotid-Tetraxetan zum Nutzen für Patienten mit PSMA-positivem Prostatakarzinom
- Das Antiöstrogen Elacestrant zum Nutzen für Patient:innen mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenen Brustkrebs
- Die CAR-T-Zell-Therapie C-CAR031 zum Nutzen für Patient:innen mit fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom
- Präzisionsmedizinische Therapie zum Nutzen für Patient:innen mit Krebs mit unbekanntem Primärtumor

Tyrosinkinase-Inhibitoren bei nicht kleinzelligem Lungenkrebs

Lungenkrebs umfasst verschiedene Krebsarten mit unterschiedlicher Prognose. Er gehört zu den häufigsten Tumorerkrankungen in Deutschland mit 55.000 bis 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr, wobei nicht kleinzelliger Lungenkrebs für 85 % aller Fälle verantwortlich

ist.¹ Mit der Erforschung von Biomarkern und der Entwicklung darauf basierender Diagnostika und Präzisionstherapeutika hat sich die Situation grundlegend verbessert, da sich hierdurch klar eingrenzen lässt, welche Therapien am besten wirken. So werden heute bei fast der Hälfte aller NSCLC-Patient:innen Mutationen gefunden, von denen sich gegenwärtig grob zwei Drittel mit Präzisionsmedikamenten behandeln lassen (Abbildung 2.10).

Aufgrund der Einführung dieser diagnostischen Tests und der entsprechenden Präzisionstherapeutika hat sich das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) bei Patient:innen mit NSCLC im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie signifikant verbessert. So zeigten Patient:innen mit fortgeschrittenem EGFR-mutierten NSCLC, die mit EGFR-Inhibitoren behandelt wurden, ein medianes OS von nahezu 40 Monaten, während es unter konventioneller Chemotherapie weniger als 10 Monate betrug.² Auch die Lebensqualität ist deutlich erhöht³, da die modernen Medikamente oft weniger Nebenwirkungen verursachen als die klassische Chemotherapie.

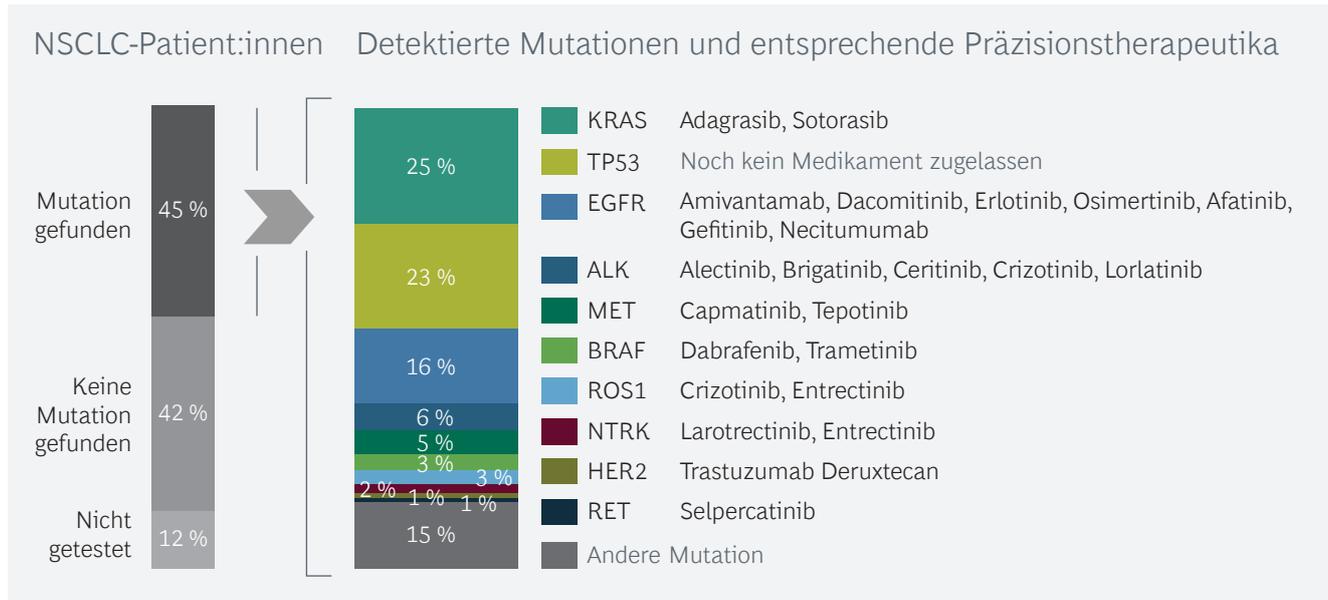
Biomarker spielen auch eine wichtige Rolle in der klinischen Entwicklung und Zulassung von EGFR-Inhibitoren, da sie helfen, Patient:innen zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Therapie ansprechen. Da EGFR-Mutationen nur bei etwa 15 % der NSCLC-Patient:innen vorkommen, wäre in einer unselektierten Studienpopulation der Therapieerfolg statistisch schwierig(er) nachzuweisen, da ohne eine gezielte Vorselektion die Ergebnisse durch die 85 % potenziellen Non-Responder-Patient:innen verwässert werden würden. Entsprechendes gilt auch für andere Studien zur Entwicklung von Präzisionsmedikamenten.

¹ https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html

² Liu SYM et al. *Emerging evidence and treatment paradigm of non-small cell lung cancer*. J Hematol Oncol. 2023 Apr 17;16(1):40

³ Die mediane Ansprechdauer bezeichnet in der Onkologie die mittlere (mediane) Zeitspanne, in der ein Tumor nach Beginn des Ansprechens auf eine Therapie wirksam kontrolliert bleibt, bevor er wieder wächst.

Abbildung 2.10 | Übersicht über Biomarker und entsprechende, in der EU zugelassene Präzisionstherapeutika für Patient:innen mit NSCLC



Anmerkung: ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; NTRK: Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase; RET: Rearranged During Transfection; TP53: Tumor Protein 53; bei ALK und ROS1 handelt es sich um Translokationen, bei NTRK um eine Fusion, bei allen anderen Biomarkern um Mutationen
Quelle: BCG-Analyse; Griesinger F et al. *Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315)*. Lung Cancer 2021 Feb;152:174-184

Unabhängig von spezifischen, das Wachstum fördernden Mutationen in den Tumorzellen können vielen betroffenen Patient:innen auch sogenannte Checkpoint-Inhibitoren helfen, die das Immunsystem gegenüber Krebszellen sensibilisieren. Um die Eignung im Einzelfall zu klären, werden in der Praxis unterschiedliche diagnostische Tests durchgeführt, zum Beispiel PD-L1-Expressionstests. PD-L1 ist ein Oberflächenmolekül auf Tumorzellen, das diesen hilft, sich der Immunabwehr zu entziehen, indem es Immunzellen deaktiviert. Wird PD-L1 durch einen Checkpoint-Inhibitor blockiert, kann das Immunsystem die Tumorzellen wiedererkennen und angreifen.

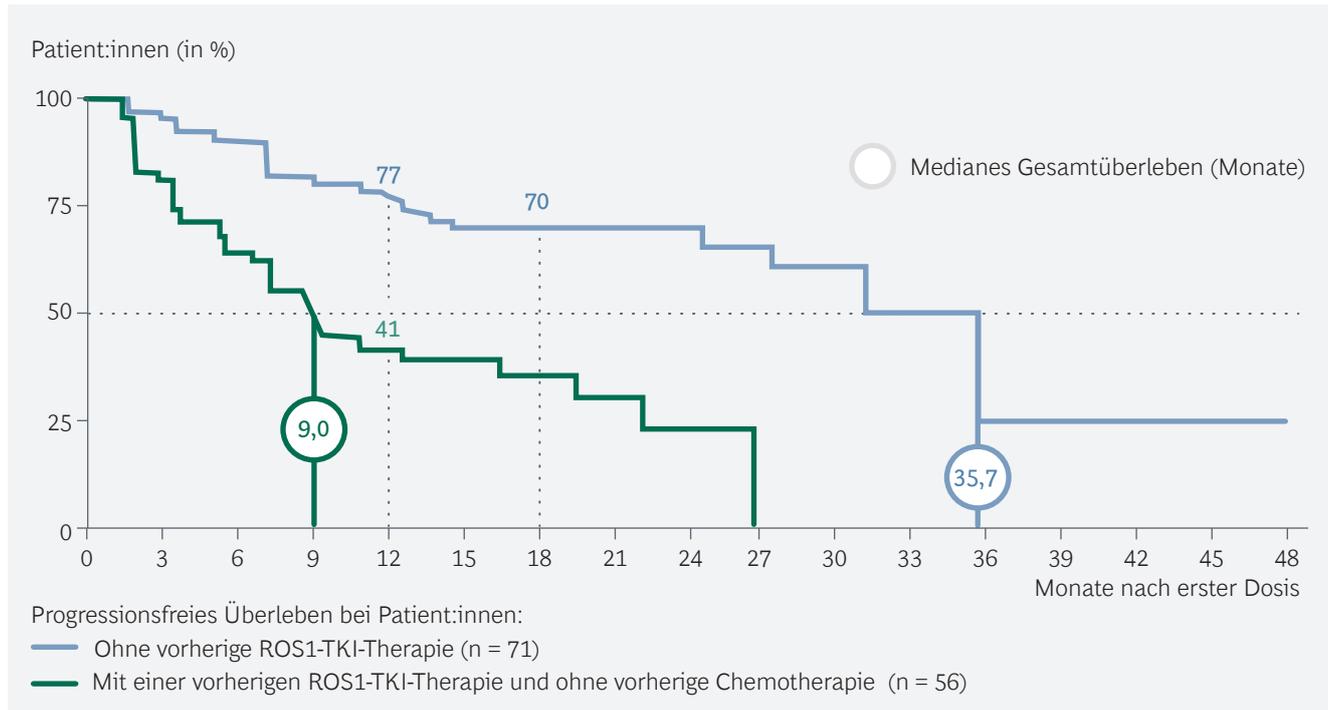
Repotrectinib bei fortgeschrittenem, ROS1-Fusions-positivem NSCLC

Repotrectinib ist ein neuartiger ROS1- und TRK-Tyrosin-Inhibitor (TKI) zur Behandlung von NSCLC. ROS1-Fusionen treten bei etwa 2 % aller NSCLC-Fälle auf. Die bisher zugelassenen ROS1-TKIs wie Crizotinib und Entrectinib zeigen oft gute Ergebnisse, jedoch entstehen häufig (bei > 50 % der Patient:innen) Resistenzen, besonders die sogenannte G2032R-Mutation, und die Wirkung im Gehirn ist eingeschränkt. Repotrectinib wurde daher speziell entwickelt, um häufig auftretende Resistenzmutationen wie ROS1 G2032R zu überwinden und eine verbesserte intrakranielle (d. h. innerhalb des Schädels) Wirksamkeit gegen Hirnmetastasen zu bewirken.

Die internationale Phase I/II-Studie TRIDENT-1 evaluierte Repotrectinib unter anderem für Patient:innen mit fortgeschrittenem ROS1-Fusions-positivem, nicht kleinzelligem Lungenkrebs. Patient:innen, die zuvor keine ROS1-TKI-Therapie erhalten hatten, zeigten eine Ansprechrate von 79 % (komplette und partielle Remission), mit einer medianen Ansprechdauer von 34,1 Monaten und einem medianen progressionsfreien Überleben von 35,7 Monaten. Bei Patient:innen, die bereits mit einem ROS1-TKI, jedoch nicht mit Chemotherapie vorbehandelt waren, lag die Ansprechrate bei 38 %, die mediane Ansprechdauer bei 14,8 Monaten und das mediane progressionsfreie Überleben bei 9,0 Monaten (Abbildung 2.11).

Besonders hervorzuheben ist die Aktivität gegen die schwer behandelbare ROS1-G2032R-Mutation, bei der eine Ansprechrate von 59 % erreicht wurde. Repotrectinib wurde gezielt entwickelt, um solche Resistenzmutationen zu überwinden. Seine kompakte makrozyklische Struktur ermöglicht es, sterische Hindernisse durch Mutationen wie G2032R zu umgehen und so die Bindung an das mutierte ROS1-Protein aufrechtzuerhalten. Ein weiterer Vorteil von Repotrectinib ist die geringere Neigung zur Entwicklung neuer Resistenzmutationen während der Behandlung. So wurden in der TRIDENT-1-Studie bei therapie-naiven Patient:innen, die mit Repotrectinib behandelt wurden, keine neuen ROS1-Resistenzmutationen festgestellt. Repotrectinib bietet somit einen klinischen Fortschritt gegenüber etablierten ROS1-Inhibitoren.

Abbildung 2.11 | Repotrectinib erhöht progressionsfreies Überleben bei Patient:innen mit ROS1-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC



Anmerkung: Daten der internationalen Phase-I/II-Studie TRIDENT-1 für Patient:innen mit fortgeschrittenem ROS1-Fusions-positivem, nicht kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC). Die Patient:innen erhielten 160 mg Repotrectinib einmal täglich für 14 Tage, gefolgt von 160 mg zweimal täglich. Die Behandlung erfolgte kontinuierlich, bis entweder ein Fortschreiten der Erkrankung, nicht tolerierbare Nebenwirkungen oder der Rückzug des Einverständnisses durch den Patienten bzw. die Patientin eintraten
 Quelle: Drilon A et al. Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2024 Jan 11;390(2):118-131

Lutetium (¹⁷⁷Lu) Vipivotid-Tetraxetan bei PSMA-positivem Prostatakarzinom

Prostatakrebs ist mit etwa 23 % die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland mit rund 65.820 Erstdiagnosen pro Jahr.⁴ Ab 50 ist das Risiko mit steigendem Lebensalter deutlich erhöht. Man unterscheidet grundsätzlich drei Erkrankungsstadien: örtlich begrenzter Prostatakrebs, örtlich fortgeschrittener Prostatakrebs und metastasierter, fortgeschrittener Prostatakrebs. Bei letzterer Form hat der Krebs bereits Metastasen in Lymphknoten, Knochen oder anderen Geweben und Organen gebildet, sodass eine vollständige Heilung trotz erheblicher therapeutischer Fortschritte in den letzten Jahren in der Regel nicht möglich ist. Daher ist hier das Ziel, die Tumorausbreitung zu stoppen oder zumindest zu verlangsamen und die (etwa durch Schmerzen eingeschränkte) Lebensqualität der Patienten zu erhalten oder zu verbessern. Hierfür kommen primär Antihormontherapie und – bei metastasiertem oder kastrationsresistentem Prostatakrebs – auch Chemotherapie in Frage. (Unter einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom versteht man eine Form von Prostatakrebs, bei dem der Tumor trotz einer wirksamen medikamentösen Antihormontherapie oder Entfernen der Hoden – also trotz

dauerhaft niedrigem Testosteronspiegel – weiterhin wächst oder sich ausbreitet. Das bedeutet, dass der Krebs nicht mehr auf die herkömmliche Androgendeprivationstherapie anspricht, die ursprünglich dazu dient, das Tumorstadium durch Entzug von Androgenen zu hemmen.)

In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurden mehrere neue Therapieklassen zugelassen, die die Überlebenschancen für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) erhöhen. Dazu gehören unter anderem taxanbasierte Chemotherapeutika und Inhibitoren des Androgenrezeptor-(AR-) Signalwegs (ARPI). Patienten mit fortschreitendem mCRPC, bei denen die Behandlung mit ARPI und Taxanen nicht (mehr) anspricht, verbleiben jedoch nur begrenzte weitere Therapieoptionen. Hier stellt die Therapie mit Lutetium-(¹⁷⁷Lu-)Vipivotid-Tetraxetan (¹⁷⁷Lu-PSMA-617) eine vielversprechende Behandlungsmöglichkeit dar.

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wurde in der EU im Dezember 2022 zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortschreitendem PSMA-positivem mCRPC (PSMA: prostata-spezifisches Membranantigen). PSMA ist ein Transmembranprotein, das bei mehr als 90 % der Prostatakrebserkrankungen vorkommt – auf "normalen

⁴ <https://www.krebsinformationsdienst.de/prostatakrebs>; <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/prostatakrebs/definition-und-haeufigkeit.html>

Zellen" jedoch nur begrenzt. Allerdings können Intensität und Homogenität der PSMA-Expression bei Prostatakrebs variieren, was die Reaktion auf PSMA-gerichtete Therapien beeinflussen kann. Die Identifikation von Patienten für die Behandlung mit Lu-PSMA-617 sollte gemäß EMA durch PSMA-Bildgebung erfolgen. Dabei wird ein radioaktiv markierter Wirkstoff (z. B. 68Ga-PSMA-11 oder 18F-PSMA-1007) in die Blutbahn gespritzt, der gezielt an PSMA bindet. Anschließend wird mit einem PET/CT- oder PET/MRT-Scan sichtbar gemacht, ob und wo sich PSMA-positive Zellen im Körper befinden.

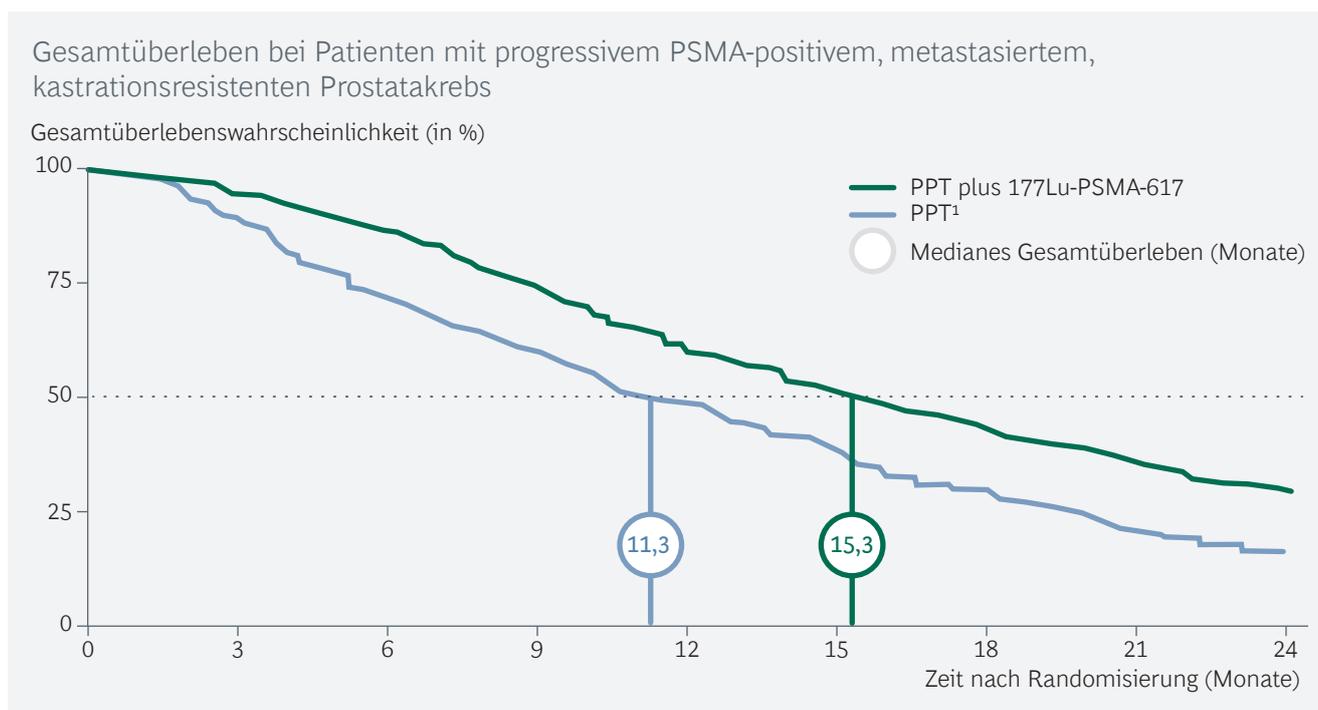
Bei ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 handelt es sich um eine sogenannte Radioligandentherapie ([Box Radioligandentherapie](#)): Die aktive Komponente ist das Radionuklid Lutetium-177, das mit einem niedermolekularen Liganden verbunden ist, der mit hoher Affinität und Spezifität an PSMA bindet. Durch die Bindung von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 an eine PSMA-exprimierende Tumorzelle werden diese Zielzelle sowie umliegende Zellen durch die von Lutetium-177 emittierte Beta-Minus-Strahlung an der DNA geschädigt, was letztlich zum Zelltod führen kann. Das empfohlene Behandlungsschema beträgt 7,4 GBq intravenös alle 6 Wochen (± 1 Woche) bis zu einer Gesamtzahl von maximal 6 Dosen. Die Wirksamkeit der Therapie bei Patienten mit einem fortschreitenden PSMA-positiven mCRPC wurde im Rahmen der randomisierten,

multizentrischen, offenen Phase-III-Studie VISION beurteilt. 831 erwachsene Patienten wurden randomisiert (2 : 1) und erhielten entweder ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 7,4 GBq alle 6 Wochen mit insgesamt bis zu 6 Dosen plus PPT (protocol-permitted treatment; bestmögliche Standardversorgung; n = 551) oder PPT allein (n = 280). Zu den nach Ermessen des Arztes bzw. der Ärztin verabreichten PPTs gehörten unterstützende Maßnahmen einschließlich Schmerztherapie, Flüssigkeitszufuhr, Bluttransfusionen, Bestrahlung von lokalen Prostatakarzinom-Zielarealen, auf die Knochen abzielende Substanzen und Androgen-deprivationstherapien. Nicht als PPT galten Arzneimittel in der Erprobung, zytotoxische Chemotherapie, Immuntherapie, andere systemische Radioisotope und Hemikörper-Strahlentherapie, in deren Rahmen eine Körperhälfte palliativ großflächig bestrahlt wird.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das Gesamtüberleben und das radiographische progressionsfreie Überleben entsprechend einer verblindeten unabhängigen zentralen Begutachtung. Im Endergebnis verbesserte sich das mediane Gesamtüberleben in der PPT plus ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Gruppe im Vergleich zur PPT-Kontrollgruppe signifikant um 4 Monate (15,3 vs. 11,3; Abbildung 2.12), das mediane radiographische progressionsfreie Überleben signifikant um 5,4 Monate (8,7 vs. 3,4).⁵

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pluvicto-epar-product-information_en.pdf

Abbildung 2.12 | ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 verlängert das Gesamtüberleben bei Prostatakrebs



¹Behandlung gemäß Studienprotokoll (PPT, protocol-permitted treatment) nach Wahl des behandelnden Arztes bzw. der behandelnden Ärztin
Anmerkung: Daten einer internationalen, prospektiven, offenen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie (VISION) mit 831 Patienten mit progressivem PSMA-positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs
Quelle: Soon YY et al. Lu-177 PSMA vs Comparator Treatments and Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. JAMA Network Open. 2024 Sep 3;7(9):e2433863

Box | Radioligandentherapie

Die Radioligandentherapie (RLT) findet in der nuklearmedizinischen Onkologie in der Diagnostik und der Therapie Anwendung. Radioliganden bestehen aus zwei Teilen: einem Bindungselement, dem sogenannten Liganden, der an bestimmte Oberflächenstrukturen (Rezeptoren) auf den Tumorzellen bindet, und dem Radionuklid, einem radioaktiven Isotop, das die eigentliche diagnostische oder therapeutische Wirkung entfaltet, wenn es beim Zerfall radioaktive Strahlung freisetzt (bei diagnostischen Anwendungen Positronen, bei therapeutischen Anwendungen Alpha- oder Beta-Strahlen). Es werden solche Rezeptoren als Target ausgewählt, die vor allem auf Tumorzellen vorkommen, nicht jedoch auf gesunden Zellen (Abbildung 2.13). Die RLT bietet auch eine große Flexibilität, da unterschiedliche Radionuklide und Liganden kombiniert werden können, um verschiedene Tumorarten zu adressieren.

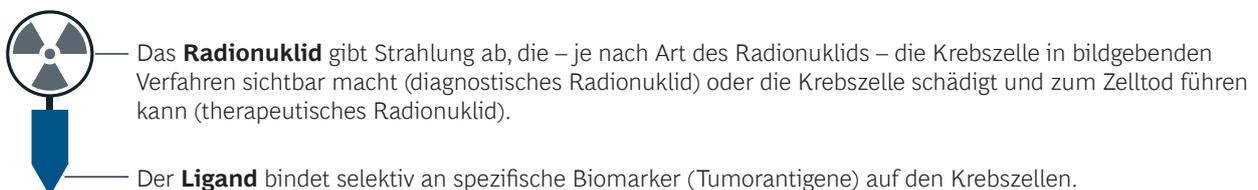
Beim diagnostischen Einsatz treffen die vom Liganden emittierten Positronen nach sehr kurzer Strecke im Gewebe auf Elektronen, wobei es zur sogenannten Annihilation (gegenseitigen Auslöschung) kommt. Dabei entstehen zwei Gammaquanten, die in nahezu entgegengesetzter Richtung ausgesandt werden. Diese Gammaquanten

können das umliegende Gewebe durchdringen und werden anschließend vom PET-Scanner detektiert. Auf diese Weise können genau jene Patient:innen ausgewählt werden, die am ehesten von einer therapeutischen Anwendung der RLT profitieren könnten, was als "See it, treat it"-Ansatz bezeichnet wird.

Im Rahmen der therapeutischen Anwendung werden Tumorzellen durch die Wirkung der Alpha- und Beta-Strahlen geschädigt oder abgetötet, während umliegendes gesundes Gewebe weitgehend verschont bleibt. Im Gegensatz zu Gammaquanten werden Alpha- und Beta-Strahlen im Gewebe schnell absorbiert, sodass sie den Detektor nicht erreichen. Die Selektivität des Radioliganden ist ein entscheidender Vorteil gegenüber der herkömmlichen Strahlentherapie, die auch bei gut gewählter Bestrahlungsrichtung oft gesundes Gewebe mit beeinträchtigt. Sie vermindert das Auftreten von Nebenwirkungen wie Hautreizungen oder starken Schleimhautentzündungen, wie sie von herkömmlichen Strahlentherapien bekannt sind.

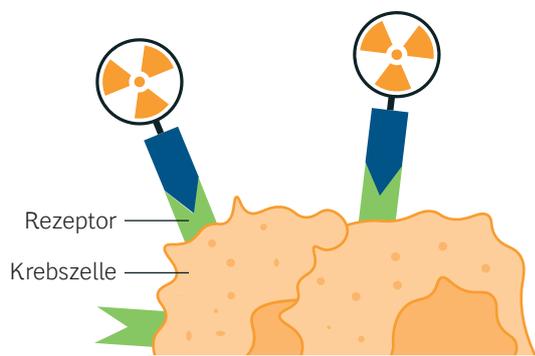
Die benötigten Radionuklide werden in speziellen Generatoren erzeugt und anschließend chemisch an den Liganden

Abbildung 2.13 | Wie die Radioligandentherapie funktioniert



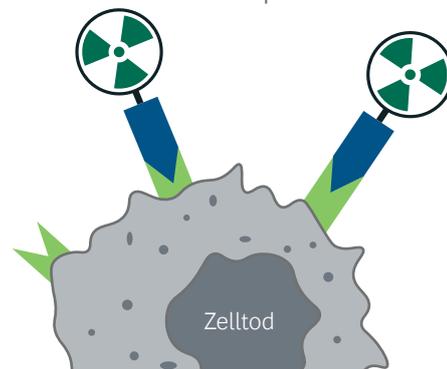
Verschiedene Radioisotope und Liganden können kombiniert werden, um verschiedene Krebsarten zu diagnostizieren, zu überwachen und/oder potenziell zu behandeln.

Diagnostik (Bildgebung)



 Diagnostisches Radionuklid (emittiert Positronen, die im Gewebe auf Elektronen treffen und einander auslöschen [annihilieren], wobei zwei Gammaquanten entstehen, die mit PET-Scannern detektiert werden können)

Therapie



 Therapeutisches Radionuklid (emittiert Alpha- oder Beta-Strahlen)

Quelle: BCG-Analyse; adaptiert nach <https://www.novartis.com/de-de/geschichten/strahlentherapie-gegen-krebszellen>

gekoppelt. Das fertige Präparat wird in sterile Fläschchen abgefüllt und in spezielle strahlensichere Behälter verpackt, um dann zeitnah an Kliniken oder Krankenhäuser ausgeliefert zu werden. Dieser komplexe Produktionsprozess muss bedarfsgerecht für jede zu behandelnde Person innerhalb weniger Tage erfolgen, damit der Radioligand aufgrund der kurzen Halbwertszeit nicht zu viel seiner Wirksamkeit verliert.

Ein Anwendungsbeispiel für die RLT ist die Therapie fortgeschrittener neuroendokriner Tumoren des Magen-Darm-Trakts mit Radioliganden, die mit Lutetium-177 beladen sind. Lutetium-177 ist ein Beta-Minus-Strahler,

emittiert aber zusätzlich auch Gammastrahlen und kann daher mit Hilfe von SPECT detektiert werden. Auch beim Prostatakarzinom, bei dem vermehrt das Prostatakarzinom-spezifische Membranantigen (PSMA) auf der Oberfläche der Krebszellen vorkommt, hat sich die RLT in bestimmten fortgeschrittenen Stadien als wirksame Behandlungsoption etabliert. Der Ablauf einer solchen Behandlung gliedert sich in der Regel in mehrere Sitzungen, in denen die Radioliganden intravenös verabreicht werden. Sie verteilen sich daraufhin im Körper und reichern sich an den Tumorzellen an. Die radioaktive Strahlung wirkt über einige Tage bis wenige Wochen. Überschüssige Liganden werden über den Stoffwechsel ausgeschieden.

Elacestrant bei ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs

Brustkrebs ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung bei Frauen mit jährlich rund 75.000 Neuerkrankungen; dazu kommen noch rund 600 bis 800 Neuerkrankungen bei Männern.⁶ Hierbei gilt ER-positiver, HER2-negativer fortgeschrittener Brustkrebs als die häufigste Form des metastasierten Brustkrebses. Diese Tumoren wachsen hormonabhängig, da sie Östrogenrezeptoren (ER) exprimieren (ER-positiv sind), während sie kein HER2-Protein im Übermaß⁷ produzieren (HER2-negativ sind). Die Behandlung basiert primär auf einer Anti-hormontherapie mit Aromatase-Inhibitoren⁸ (sie drosseln die Östrogenbildung) und selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren, die dem wachstumsfördernden Effekt von Östrogen entgegenwirkt. Im metastasierten Stadium stellen CDK4/6-Inhibitoren⁹ in Kombination mit einer endokrinen Therapie derzeit den Therapiestandard in der Erstlinie dar. Bei Fortschreiten der Erkrankung oder Resistenz gegenüber der Antihormontherapie kommen weitere zielgerichtete Therapien wie PI3K-Inhibitoren¹⁰ oder mTOR-Inhibitoren¹¹ in Kombination mit endokriner Therapie in Frage, bevor eine Chemotherapie erwogen wird. Die Prognose hat sich durch neue Behandlungsmöglichkeiten in den letzten Jahren deutlich verbessert. Dennoch bleibt fortgeschrittener Brustkrebs unheilbar, sodass der

Fokus der Therapie auf Verlängerung des Überlebens und Erhalt bzw. Verbesserung der Lebensqualität liegt.

Eine der größten Herausforderungen in der Behandlung dieses fortgeschrittenen Tumortyps besteht darin, die endokrine Resistenz nach dem Versagen der anti-hormonellen Erstlinientherapie zu überwinden. Zu den molekularen Resistenzmechanismen gehören unter anderem Mutationen im Östrogenrezeptor-1-Gen (ESR1), die bei bis zu 40 % aller Patient:innen auftreten. Diese Mutationen entstehen häufig im metastasierten Krankheitsstadium unter endokriner Therapie, insbesondere bei Behandlung mit Aromatase-Inhibitoren.

Im September 2023 erhielt Elacestrant die EU-Zulassung. Es handelt sich hierbei um einen oralen selektiven Östrogenrezeptor-Degrader (SERD), der den Östrogenrezeptor (insbesondere auch in seiner mutierten Form) bindet, dessen Abbau fördert und somit das wachstumsfördernde, östrogenunabhängige Signal in ER-positiven, HER2-negativen Brustkrebszellen hemmt. Indiziert ist Elacestrant als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen (und Männern) mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines

⁶ <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/brustkrebs-bei-maennern.html>

⁷ HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) ist ein wachstumsfördernder Rezeptor auf der Zelloberfläche, der bei Überexpression das Tumowachstum beschleunigen kann und eine wichtige Rolle bei der Klassifizierung und Behandlung von Brustkrebs spielt.

⁸ Aromatase-Inhibitoren sind Medikamente, die das Enzym Aromatase hemmen und dadurch die Umwandlung von Androgenen in Östrogene verhindern, wodurch sie das Wachstum hormonabhängiger Tumore, insbesondere bei ER-positivem Brustkrebs, reduzieren, indem sie diesen Tumorzellen die Wachstumsreize entziehen.

⁹ CDK4/6-Inhibitoren sind Medikamente, die die cyclinabhängigen Kinasen 4 und 6 blockieren, wodurch der für die Zellteilung notwendige Zellzyklus gestoppt und die unkontrollierte Vermehrung von Krebszellen, insbesondere bei ER-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, gehemmt wird.

¹⁰ PI3K-Inhibitoren sind zielgerichtete Medikamente, die den PI3K-Signalweg (PI3K = Phosphatidylinositol-3-Kinase) blockieren, welcher häufig bei Brustkrebs verändert ist, und können so das Wachstum und Überleben der Krebszellen hemmen.

¹¹ mTOR-Inhibitoren sind zielgerichtete Medikamente, die den mTOR-Signalweg (mTOR = mechanistic Target of Rapamycin) hemmen und bei hormonrezeptorpositivem fortgeschrittenem Brustkrebs eingesetzt werden, um das Tumowachstum zu bremsen und Resistenzen gegenüber endokrinen Therapien zu überwinden.

CDK4/6-Inhibitoren, fortgeschritten ist. Der Nachweis einer aktivierenden ESR1-Mutation erfolgt in Plasmaproben mit Hilfe von Liquid Biopsy ([Box Liquid Biopsy](#)). ESR1-Mutationen entwickeln sich unter Therapie und zeigen eine starke klonale Heterogenität, d. h., mehrere genetisch unterschiedliche Krebszellen entstehen parallel. Deshalb ist es wichtig, diese Veränderungen kontinuierlich zu überwachen. Liquid Biopsy eignet sich hierfür besonders gut, da sie frühzeitig (oft Monate vor einer klinischen Verschlechterung) die ESR1-Mutationen und die klonale Vielfalt der Metastasen nachweisen kann.

Die Wirksamkeit von Elacestrant wurde im Rahmen der EMERALD-Studie nachgewiesen, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie, die Elacestrant als Monotherapie mit Standard-(endokrin)therapie verglich. Eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen und Männer ab 18 Jahren mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine oder zwei Linien endokriner Therapie erhalten hatten und zwingend mit einem CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit Fulvestrant oder einem Aromataseinhibitor behandelt

Box | Liquid Biopsy

"Liquid Biopsy" (auf Deutsch: Flüssigbiopsie) ermöglicht das Erfassen von Informationen zu einer Tumorerkrankung aus einer einfachen Blutprobe oder (seltener) aus Urin, Liquor oder anderen Körperflüssigkeiten. Da riskante und belastende Gewebebiopsien entfallen oder nur noch ergänzend eingesetzt werden, ermöglichen Liquid Biopsies auch eine kontinuierliche Therapieüberwachung. Das gilt umso mehr, wenn der Tumor an einer schwer zugänglichen Stelle sitzt oder sich aufgrund des Gesundheitszustands des Patienten oder der Patientin invasive Eingriffe verbieten.

Eine Liquid Biopsy beginnt in der Regel mit einer einfachen Blutabnahme. Im Labor werden anschließend darin tumorassoziierte Bestandteile identifiziert (Abbildung 2.14). Zu diesen gehören unter anderem zirkulierende Tumorzellen (CTCs), zellfreie Tumor-Nukleinsäuren in Form von ctDNA (= circulating tumor DNA), ctRNA (= circulating tumor RNA) oder miRNA (= microRNA) sowie Tumor-Exosomenvesikel (EV)¹. Mit Hilfe moderner Sequenzierungstechnologien reichen bereits kleinste Mengen an ctDNA aus, um genetische Veränderungen im Tumor festzustellen. Dies kann wichtige Informationen liefern über Tumortyp, Aggressivität und potenzielle Angriffspunkte für Präzisionstherapien aufgrund bestimmter Mutationen.

Die Liquid Biopsy zeigt in der klinischen Praxis in verschiedenen Bereichen vielversprechende Ansätze, wird jedoch in der Routineversorgung bislang nur in begrenztem Umfang erstattet. Das prominenteste Anwendungsbeispiel liegt im frühzeitigen Erkennen des Therapieansprechens und der Entwicklung von Resistenzen im metastasierten Stadium. Man geht zudem davon aus, dass ctDNA nicht nur vom ursprünglichen Tumor, sondern auch von neu entstandenen, resistenten Subklonen freigesetzt wird. Die Analyse der ctDNA kann daher ein umfassenderes und dynamischeres molekulares Bild des Tumorgeschehens liefern als eine punktuelle Gewebebiopsie. Auf dieser Grundlage lassen sich nicht nur Verlaufskontrollen durchführen, sondern auch **Therapieauswahl und -steuerung** vornehmen.

Daneben ist auch das **Therapiemonitoring** in der Onkologie ein wichtiges Anwendungsbeispiel. Steigt zum Beispiel die Menge an Tumor-DNA im Blut an, könnte dies auf ein Fortschreiten der Erkrankung hinweisen. Sinkt sie hingegen, spricht dies für ein Ansprechen auf die Therapie. Diese Informationen ermöglichen eine dynamische Anpassung der Behandlung – lange bevor Veränderungen in bildgebenden Verfahren sichtbar werden. Dies ist insbesondere im adjuvanten Therapiekontext von großer Bedeutung. So ermöglicht die ctDNA, nach der operativen Entfernung des Tumors sowie im weiteren Verlauf das Ansprechen auf eine adjuvante Therapie kontinuierlich zu überwachen und ein mögliches Rezidiv frühzeitig zu erkennen.

Bei Lungenkrebs beispielsweise wird Liquid Biopsy im Rahmen spezieller Versorgungsprogramme eingesetzt, um spezifische Mutationen zu identifizieren, die über die Wirksamkeit bestimmter zielgerichteter Therapien entscheiden. Mediziner:innen können so ohne eine riskante Gewebeentnahme aus der Lunge die optimale Behandlungsstrategie auswählen. Zusätzlich kann die Entwicklung von Resistenzen gegen Tyrosinkinase-Inhibitoren durch wiederholte Liquid Biopsies frühzeitig erkannt werden, was eine rechtzeitige Umstellung der Therapie ermöglicht, noch bevor klinische Symptome auftreten bzw. der Tumor dem CT-Bild zufolge wieder wächst.² Ähnliche Ansätze werden beim Prostatakrebs verfolgt, wo die Analyse von ctDNA hilft, die optimale Sequenz verschiedener Behandlungsoptionen zu bestimmen.³ Auch bei Brustkrebs hilft die Technologie dabei, den Therapieerfolg zu überwachen und frühzeitig Resistenzentwicklungen zu erkennen⁴ (Interview Seite 52).

Die Technologie zeigt auch großes Potenzial bei der **Früherkennung von Rezidiven** (Rückfällen) als Teil der Nachsorge. Studien haben beispielsweise gezeigt, dass ein Wiederauftreten von Darmkrebs anhand von ctDNA im Blut mehrere Monate früher detektiert werden kann als durch herkömmliche Methoden.⁵

¹ Exosomenvesikel (EVs) sind kleine, von Zellen abgeschnürte Membranbläschen (Vesikel), die Biomoleküle transportieren.

² Nagasaka M et al. *Liquid biopsy for therapy monitoring in early-stage non-small cell lung cancer*. Mol Cancer. 2021 Jun 1;20(1):82.

³ Lopez-Valcarcel M et al. *Liquid biopsy to personalize treatment for metastatic prostate cancer*. Am J Transl Res. 2024 May 15;16(5):1531-1549.

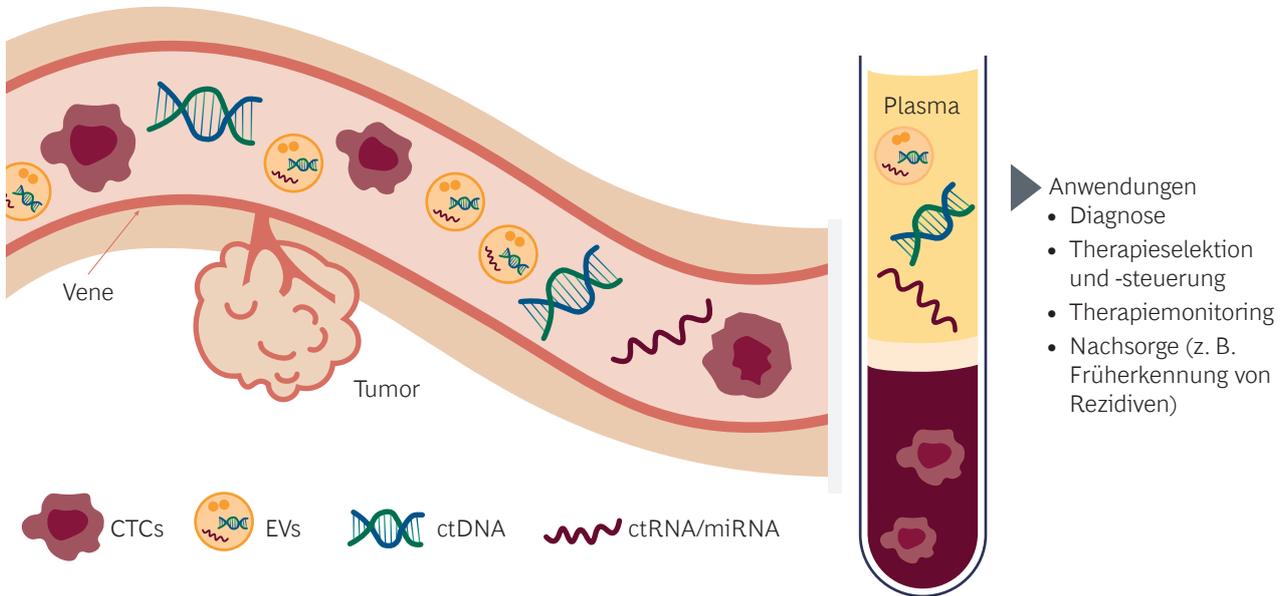
⁴ Freitas AJA et al. *Liquid Biopsy as a Tool for the Diagnosis, Treatment, and Monitoring of Breast Cancer*. Int J Mol Sci. 2022 Sep 1;23(17):9952.

⁵ Jin S et al. *Efficient detection and post-surgical monitoring of colon cancer with a multi-marker DNA methylation liquid biopsy*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Feb 2;118(5).

Darüber hinaus arbeiten Forscher:innen gegenwärtig daran, die Technologie zur **Früherkennung** von Krebserkrankungen einzusetzen. Erste solche Tests sind bereits

in den USA kommerziell erhältlich, wobei deren Zuverlässigkeit bzgl. False Positives⁶ gegenwärtig intensiv diskutiert wird.

Abbildung 2.14 | Prinzip und Anwendungsbeispiele der Liquid Biopsy



Abkürzungen: CTCs = Circulating Tumor Cells (zirkulierende Tumorzellen); EVs = Exosomenvesikel; ctDNA = circulating tumor DNA (zirkulierende TumordNA); ctRNA = circulating tumor RNA (zirkulierende TumordNA); miRNA = microRNA
Quelle: BCG-Analyse

⁶ Ein False Positive ist ein Fehler in Tests oder Vorhersagen, bei dem ein Ergebnis fälschlicherweise positiv ausfällt, obwohl der tatsächliche Zustand negativ ist.

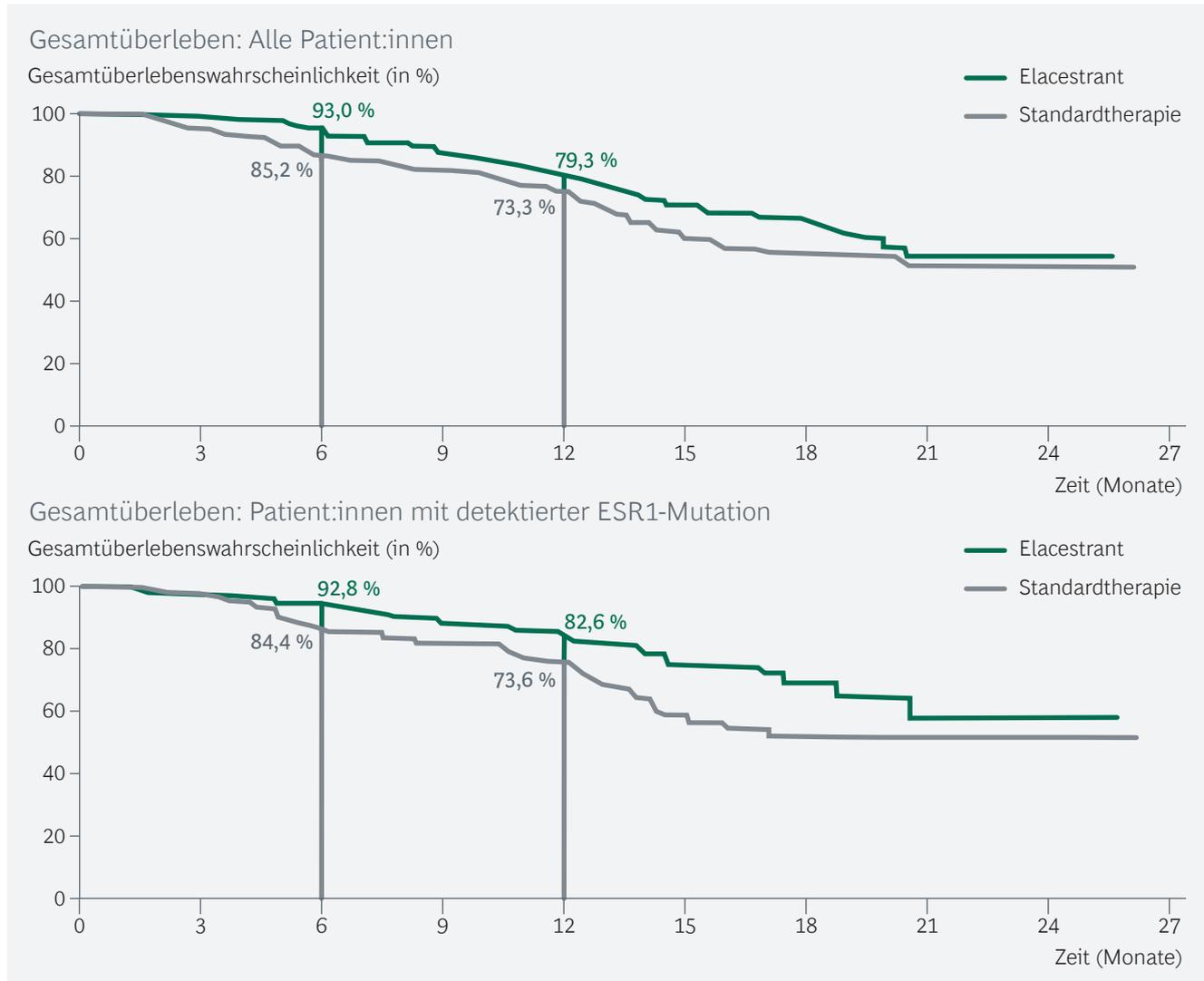
worden waren. Die Patient:innen wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder Elacestrant (345 mg täglich) oder eine Standardtherapie nach Wahl des Studienarztes bzw. der Studienärztin. Die Tumorbeurteilung erfolgte alle acht Wochen durch CT oder MRT. Die primären Endpunkte waren progressionsfreies Überleben bei Patient:innen mit ESR1-mutierten Tumoren sowie progressionsfreies Überleben in der Gesamtpopulation unabhängig vom ESR1-Mutationsstatus. (Abbildung 2.15)

Im Endergebnis zeigte Elacestrant eine höhere Wirksamkeit im Vergleich zur Standardtherapie. Dies galt insbesondere für Tumoren mit ESR1-Mutationen. So ver-

längerte Elacestrant das mediane progressionsfreie Überleben signifikant (3,8 vs. 1,9 Monate im Vergleich zur Standardtherapie) und reduzierte das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod um 45 % bei vorbehandelten Patient:innen mit ESR1-mutiertem Brustkrebs. Bei Patient:innen mit metastasierten ESR1-mutierten Tumoren, die zuvor über mehr als 12 Monate mit CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden, erhöhte sich das progressionsfreie Überleben sogar signifikant um 6,7 Monate (8,61 vs. 1,91 Monate im Vergleich zur Standardtherapie).¹²

¹² Bardia A et al. Elacestrant in ER+, HER2- Metastatic Breast Cancer with ESR1-Mutated Tumors: Subgroup Analyses from the Phase III EMERALD Trial by Prior Duration of Endocrine Therapy plus CDK4/6 Inhibitor and in Clinical Subgroups. Clin Cancer Res. 2024 Oct 1;30(19):4299-4309.

Abbildung 2.15 | Elacestrant verbessert das Gesamtüberleben bei Patient:innen mit ER-positivem/HER2-negativem fortgeschrittenen Brustkrebs



Anmerkung: Daten der EMERALD-Studie, einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie mit Patient:innen mit ER-positivem/HER2-negativem fortgeschrittenen Brustkrebs, die ein bis zwei Linien endokriner Therapie erhalten hatten, eine Vorbehandlung mit einem cyclinabhängigen Kinase-4/6-Inhibitor benötigten und maximal eine Chemotherapie erhalten hatten. Die Patient:innen wurden zufällig entweder Elacestrant 400 mg oral einmal täglich (n = 239 mit 233 Frauen und einem Mann) oder einer endokrinen Standardtherapie (n = 238 mit 237 Frauen und einem Mann) zugewiesen.
Quelle: Bidard FC et al. *Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial* J Clin Oncol. 2022 Oct 1;40(28):3246-3256.

C-CAR031 bei hepatozellulärem Karzinom

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC; hepatocellular carcinoma) ist die häufigste Form von Leberkrebs. Mit rund 8.800 neuen Fällen pro Jahr – wobei Männer deutlich häufiger betroffen sind als Frauen – zählt es absolut gesehen jedoch zu den vergleichsweise selteneren Krebserkrankungen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei ca. 70 Jahren. Häufig wird HCC erst in einem späten Stadium diagnostiziert. Aufgrund der schlechten

Prognose gehört HCC trotz seiner Seltenheit zu den häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland.¹³

Hauptursachen für die Entstehung von HCC sind Alkoholmissbrauch, chronische Virusinfektionen (mit Hepatitis-C- oder -B-Viren) sowie die nicht alkoholische Fettlebererkrankung, die mit Adipositas und Diabetes in Verbindung steht.

Die Standardbehandlung von HCC hängt maßgeblich vom Stadium der Erkrankung und dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten bzw. der Patientin ab.¹⁴

¹³ https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leberkrebs/leberkrebs_node.html

¹⁴ https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/leberkrebs/therapie.html#:~:text=Die%20wichtigsten%20chirurgischen%20Verfahren%20zur,eine%20vollständige%20Heilung%20zu%20erreichen.https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leberkrebs/leberkrebs_node.html#:~:text=Leberkrebs%20ist%20zwar%20relativ%20selten,und%20Männern%20um%2017%20Prozent.

Wird HCC frühzeitig diagnostiziert, bevor sich Metastasen gebildet haben, stehen chirurgische Verfahren wie Leber- teilentfernung oder Lebertransplantation im Vorder- grund. Ziel ist es, den Tumor komplett zu entfernen und eine vollständige Heilung herbeizuführen. Da HCC jedoch häufig erst relativ spät diagnostiziert wird, ist in mehr als drei Viertel aller Fälle eine chirurgische Entfernung nicht mehr möglich. Örtliche tumorzerstörende (lokal-ablative) Verfahren finden dann als Alternative zur Operation Anwendung, vor allem die Radiofrequenz-Ablation (RFA) und die Mikrowellen-Ablation (MWA). Diese thermo- ablativen Verfahren sind bei kleinen Tumoren (bis maxi- mal 3 cm Durchmesser) im Ergebnis bezüglich Lebensver- längerung mit operativen Verfahren vergleichbar. Prinzipiell ist hiermit also auch eine Heilung möglich. Bei der Abwägung zwischen Resektion und Ablation werden insbesondere die Lage des Tumors und die Leberfunktion (d. h. wie gut oder schlecht die Leber noch arbeitet) in Betracht gezogen.

Kann HCC weder operativ entfernt noch lokal-ablativ vollständig zerstört werden, kommen Verfahren wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und/oder eine systemische medikamentöse Therapie in Frage. Diese Behandlungen haben prinzipiell nicht mehr das Ziel, eine Heilung zu erreichen, sondern sollen das Krebswachstum so gut wie möglich aufhalten. Bei der TACE werden Chemotherapeutika direkt in die Leberarterie ein- gebracht, um das Tumorwachstum zu verlangsamen.

Bei metastasiertem oder inoperablem HCC stehen zunehmend systemische Therapien im Vordergrund. Hier wurden in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt. Lange Zeit war Sorafenib, ein Tyrosinkinase- Inhibitor, die einzige zugelassene Erstlinientherapie, doch in den letzten Jahren kamen neue zielgerichtete Medikamente wie Lenvatinib sowie die Kombination aus Atezolizumab, einem Immuncheckpoint-Inhibitor, und Bevacizumab, einem Angiogenese-Inhibitor, hinzu. Diese neueren Ansätze können die Überlebenszeit im Vergleich zu früheren Therapien deutlich verlängern.

Dennoch bleibt die Prognose im fortgeschrittenen Sta- dium ungünstig. Daher sind neue Behandlungsoptionen für Patient:innen mit fortgeschrittenem oder therapie- resistentem HCC, die mit herkömmlichen Ansätzen nur begrenzte Erfolgsaussichten haben, notwendig.

Hier könnte C-CAR031, welches sich gegenwärtig in Phase I der klinischen Entwicklung befindet, das Behand-

lungsspektrum erweitern. C-CAR031 ist eine autologe chimäre Antigenrezeptor-(CAR-)T-Zelltherapie, die gezielt das Glykoprotein Glypican-3 (GPC3) adressiert, einen Tumormarker, der häufig bei hepatozellulärem Karzinom (HCC) überexprimiert ist, auf "normalen" Zellen jedoch nahezu nicht vorkommt.

Bei CAR-T-Zellen handelt es sich um gentechnisch modi- fizierte T-Zellen¹⁵: Einem Patienten bzw. einer Patientin werden T-Zellen entnommen und im Labor gentechnisch modifiziert, sodass sie auf der Oberfläche zusätzlich einen chimären Antigenrezeptor (CAR) zur Erkennung bestimmter Krebszellen exprimieren. Die so ausgerüs- teten T-Zellen werden vermehrt und dem Patienten bzw. der Patientin zurückinfundiert. Dann können sie die- jenigen Tumorzellen erkennen und zerstören, die das ent- sprechende Antigen auf ihrer Oberfläche tragen. Daher ist die Anwendung von CAR-T-Zellen insbesondere bei solchen Tumoren sinnvoll, die ein spezifisches Antigen auf der Oberfläche exprimieren, das auf "normalen" Zellen nicht oder nur sehr selten vorkommt. Die gene- tisch modifizierten Immunzellen und ihre Tochter- zellen – so hat man bei schon länger zugelassenen CAR-T- Zell-Therapien gesehen – verbleiben über Monate und zum Teil sogar Jahre im Körper und können erneut gebildete Tumorzellen wiederholt angreifen.

CAR-T-Zell-Therapien wie C-CAR031, die sich gegen solide Tumore richten, sind eine relativ neue Entwicklung – alle bisher zugelassenen CAR-T-Zelltherapeutika adressieren primär hämatologische Krebsarten. Die Ursachen hierfür liegen am Mangel an geeigneten tumorspezifischen Anti- genen bei soliden Tumoren und an der bei diesen vor- liegenden immunsuppressiven Tumormikroumgebung. Beide Aspekte werden durch C-CAR031 adressiert, indem es zum einen das HCC-spezifische Tumorantigen GPC3 als Target verwendet und gleichzeitig einen dominant- negativen Transforming-Growth-Factor- β -Rezeptor II (dnTGF β RII) integriert hat, der die immunsuppressive Wirkung des TGF- β -Signalwegs blockiert, wodurch die Aktivität und Persistenz von CAR-T-Zellen in der tumor- hemmenden Mikroumgebung verbessert werden.

In einer First-in-Human-, offenen Phase-I-Studie wurde die Wirksamkeit von C-CAR031 untersucht. Patient:innen mit histologisch bestätigtem GPC3-positivem fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die auf systemische Therapien nicht angesprochen hatten, erhielten nach einer standardisierten Lymphodepletion eine einmalige intravenöse Infusion von C-CAR031. Von den sechs

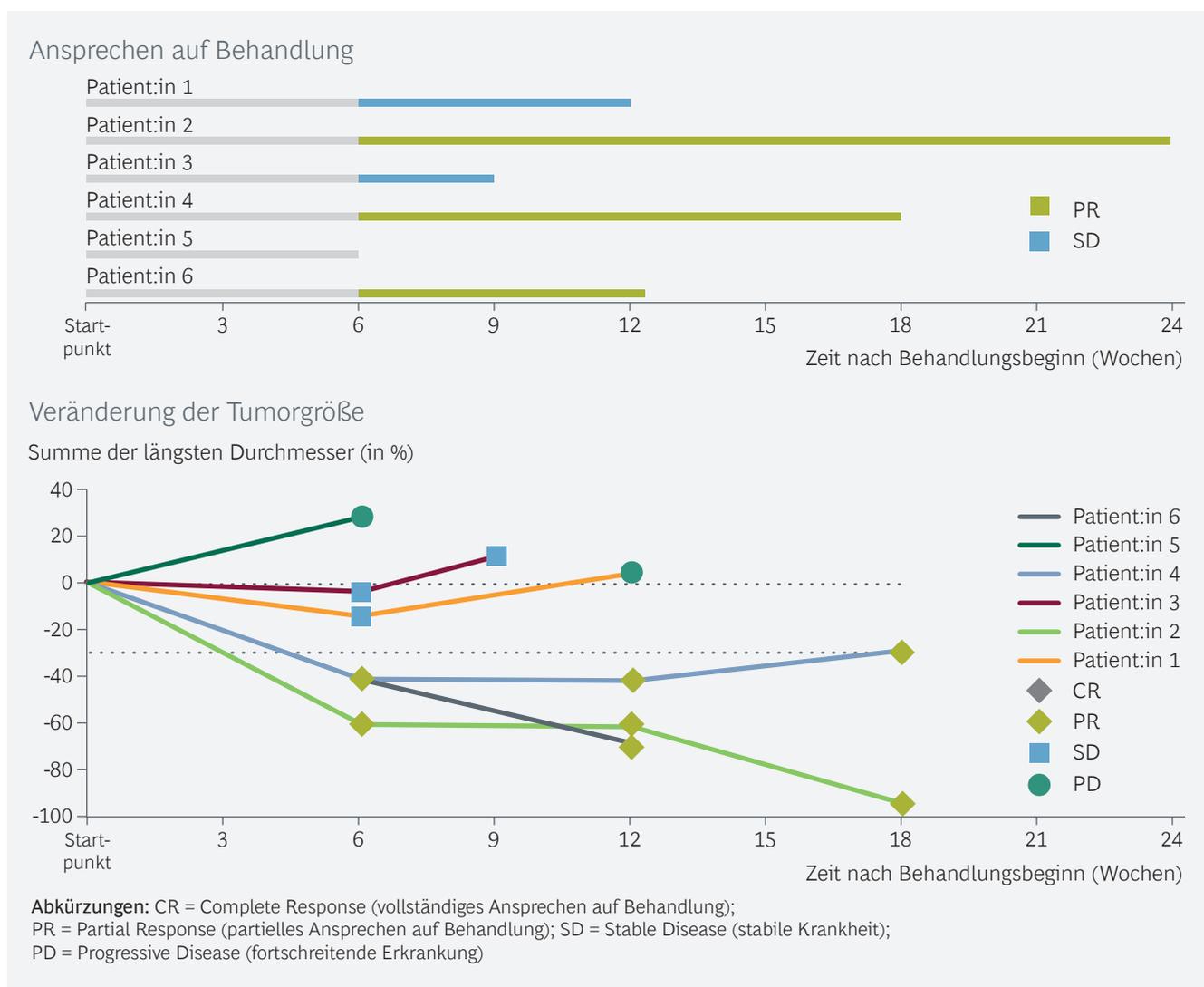
¹⁵ T-Zellen sind spezialisierte weiße Blutzellen des Immunsystems, die eine zentrale Rolle in der Immunabwehr spielen, indem sie infizierte oder entartete Zellen erkennen und gezielt zerstören.

Patient:innen, die für eine erste Wirksamkeitsbewertung in Frage kamen, zeigten drei ein partielles Ansprechen, zwei eine stabile Krankheit und ein:e Patient:in eine fortschreitende Erkrankung (Abbildung 2.16 oben). Zudem sank die Tumorlast anfänglich (Woche 6) bei fünf der sechs Patient:innen (Abbildung 2.16 unten). CAR-T-Zellen waren im Blut aller Patient:innen bis zum letzten Nachuntersuchungszeitpunkt nachweisbar. Während diese anfänglichen Daten äußerst vielversprechend sind, müssen die Ergebnisse noch in größeren Phase-II- und -III-Studien bestätigt werden.

Präzisionsmedizinische Behandlung bei Krebs mit unbekanntem Primärtumor

Cancer of Unknown Primary (CUP; Krebs mit unbekanntem Primärtumor) umfasst eine heterogene Gruppe metastasierter bösartiger Tumore, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose kein primärer Ursprung festgestellt werden kann. 2 bis 5 % aller soliden Tumorerkrankungen werden als CUP klassifiziert, wobei 80 bis 85 % der Fälle eine ungünstige Prognose aufweisen, mit einem medianen Gesamtüberleben von weniger als

Abbildung 2.16 | C-CAR031 zeigt Antitumoraktivität bei Patient:innen mit fortgeschrittenem Leberkrebs



Anmerkung: Daten einer offenen Phase-I-Dosis-Eskalationsstudie. Patient:innen mit histologisch bestätigtem, GPC3-positivem fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom, die auf systemische Behandlungen nicht angesprochen haben, erhielten eine einmalige intravenöse Infusion des CAR-T-Zelltherapeutikums C-CAR031 nach einer standardmäßigen Lymphodepletion

Quelle: Zhang Q et al. First report of preliminary safety, efficacy, and pharmacokinetics of C-CAR031 (GPC3-specific TGFBR1/2N CAR-T) in patients with advanced HCC. Poster 9863 AACR ANNUAL MEETING, April 2023, Orlando, Florida, USA

einem Jahr bei Behandlung mit einer platinbasierten Standardchemotherapie. Jedoch weisen bis zu einem Drittel der CUP-Patient:innen therapierbare genomische Veränderungen auf, welche mit Hilfe von Next Generation Sequencing ([Box Next-Generation Sequencing](#)) nachgewiesen werden können. Werden Patient:innen basierend auf den NGS-Resultaten mit den entsprechenden Präzisionstherapeutika behandelt, sollte sich das progressionsfreie Überleben verbessern lassen.

Diese Hypothese wurde im Rahmen der CUPISCO-Studie, einer prospektiven, randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten, multizentrischen Phase-II-Studie, bewiesen. Erwachsene Patient:innen mit neu diagnostiziertem ungünstigen nicht plattenepithelialen CUP, die nach drei Zyklen einer platinbasierten Standardchemotherapie in der Erstlinie eine Krankheitskontrolle (d. h. ein vollständiges Ansprechen, ein teilweises Ansprechen oder eine stabile Erkrankung) erreicht hatten, wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 3 : 1 entweder mit MGT (molecular guided therapy; präzisionsmedizinische Therapie) oder weiterhin mit platinbasierter Standardchemotherapie für mindestens drei zusätzliche Zyklen behandelt. Das NGS-Screening wurde für beide Gruppen mit Hilfe des FoundationOne-CDx-Tests an Tumorgewebe und/oder durch Liquid Biopsy (FoundationOne-Liquid-CDx-Test) anhand einer Blutprobe durchgeführt ([Box Liquid Biopsy](#)).

Die Behandlungsoptionen für Patient:innen in der MGT-Gruppe wurden basierend auf den NGS-Daten vom Studienarzt bzw. der Studienärztin unter Konsultation eines virtuellen molekularen Tumorboards festgelegt, dem auch ein Referenzpathologe/eine Referenzpathologin, ein Referenzonkologe/eine Referenzonkologin und bei Bedarf ein Genomik-Experte/eine Genomik-Expertin angehörten. Trotz des breiten Spektrums an zur Verfügung stehenden Präzisionstherapeutika zeigten mehr als zwei Drittel der Patient:innen in der MGT-Gruppe keine mit Präzisionsmedikamenten adressierbare Mutation und wurden daher (als Teil der MGT-Gruppe) mit Atezolizumab, einem Immuncheckpoint-Inhibitor, in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie behandelt. Bildgebende Untersuchungen (z. B. Computertomographie, Röntgen) wurden alle 9 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung durchgeführt.

Der primäre Endpunkt war das vom Studienarzt bzw. der Studienärztin beurteilte progressionsfreie Überleben. Dieses betrug 6,1 Monate in der MGT-Gruppe gegenüber 4,4 Monaten in der Chemotherapiegruppe. Die Wirkungen waren im Allgemeinen über alle Untergruppen hinweg konsistent, wobei der größte Nutzen bei jenen Patient:innen beobachtet wurde, die eine mit einem präzisionsmedizinischen Medikament adressierbare Mutation hatten und mit MGT behandelt wurden: So betrug das mediane progressionsfreie Überleben der Patient:innen mit einem verwertbaren molekularen Profil, die mit MGT behandelt wurden: MGT-Gruppe, Anwendbarkeit: ja, 8,1 Monate gegenüber 4,7 Monaten bei Patient:innen mit einem verwertbaren molekularen Profil, die mit Chemotherapie behandelt wurden: Chemotherapiegruppe, Anwendbarkeit: ja. In den Untergruppen der Patient:innen ohne verwertbares molekulares Profil betrug das mediane progressionsfreie Überleben 5,5 Monate bei den mit Atezolizumab plus Chemotherapie behandelten Patient:innen: MGT-Gruppe, Anwendbarkeit: nein und 4,4 Monate bei den nur mit Chemotherapie behandelten Patient:innen: Chemotherapiegruppe, Anwendbarkeit: nein. (Abbildung 2.18)

Gemäß vorläufigen Daten betrug das mediane Gesamtüberleben 14,7 Monate für die MGT-Gruppe gegenüber 11,0 Monaten für die Chemotherapiegruppe.

Die Ergebnisse der CUPISCO-Studie zeigten, dass eine frühzeitige Durchführung einer NGS-Analytik durch Gewebediagnostik und/oder Liquid Biopsy und die darauf basierende Aufnahme einer präzisionsmedizinischen Behandlung das progressionsfreie Überleben von Patient:innen mit CUP im Vergleich zur platinbasierten Standardchemotherapie signifikant verbessert. Angesichts der insgesamt schlechten Prognose einer ungünstigen CUP und des hohen Risikos einer raschen klinischen Verschlechterung bei Patient:innen mit dieser bösartigen Erkrankung könnte das Zeitfenster für die MGT ohne frühzeitiges NGS ansonsten verpasst werden. Zudem könnte das ungünstige CUP auch als Modellkrankheit für die Entwicklung tumordiagnostischer Behandlungsstrategien für andere Tumorarten dienen.

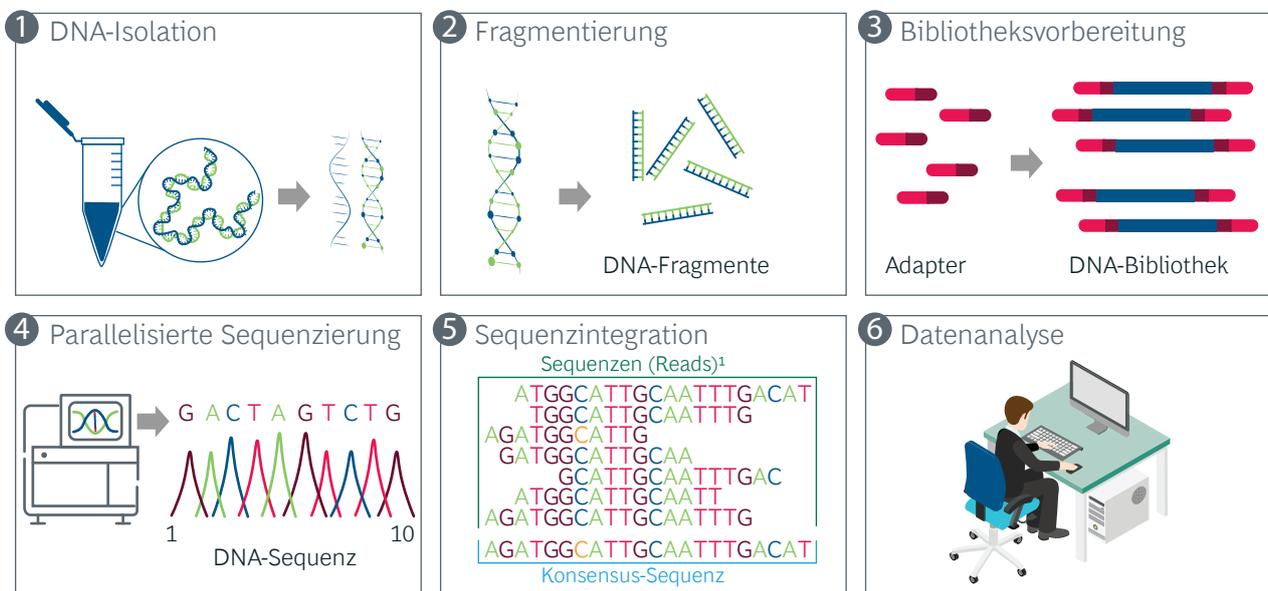
Box | Next-Generation Sequencing

Next-Generation Sequencing (NGS) kommt in Betracht, wenn mehr als nur die zwei Allele eines Gens oder mehr als nur ein kleiner Genabschnitt untersucht werden sollen. NGS ist dabei ein Oberbegriff für verschiedene neuere Sequenzierungstechnologien. Zur Durchführung genügen je nach Anwendung schon wenige Nanogramm an DNA. Im Gegensatz zu herkömmlichen Methoden werden beim NGS Tausende bis Millionen kurzer DNA-Fragmente gleichzeitig sequenziert und die einzelnen Daten bioinformatisch zu einem Gesamtbild zusammengefügt (Abbildung 2.17): dem gesamten Genom – also dem kompletten Erbgut eines Menschen.

Allerdings genügt es häufig, nur denjenigen Teil des Genoms zu sequenzieren, der Proteine kodiert, das sogenannte Exom (WES; Whole-Exome Sequencing). Das Exom macht lediglich 1 % bis 2 % des gesamten Genoms aus. Wenn man noch gezielter vorgehen möchte, kann man sich auch auf bestimmte Genabschnitte beschränken, sogenannte Panels. Diese enthalten gezielt Gene, die bei bestimmten Erkrankungen – etwa bestimmten Krebsarten – häufig verändert sind.

In jedem Fall entstehen dadurch genetische Profile, die sowohl in der Diagnostik als auch bei der personalisierten Therapieplanung – etwa bei Krebserkrankungen – eine zentrale Rolle spielen können.

Abbildung 2.17 | Wie NGS funktioniert



¹Nur ein Bruchteil aller Reads (Read = Ergebnis einer Sequenzierreaktion) dargestellt

- 1 DNA-Isolation:** Zunächst wird DNA aus einer Gewebeprobe isoliert – z. B. aus Tumorzellen, Blut oder anderen Körperflüssigkeiten.
- 2 Fragmentierung:** Die extrahierte DNA wird in viele kurze Stücke zerteilt (fragmentiert). Statt ein einzelnes, sehr langes DNA-Molekül in Gänze zu lesen, zerlegt man es in überschaubare Fragmente ("Schnipsel").
- 3 Bibliotheksvorbereitung:** An diese Fragmente werden spezielle Adapter-Sequenzen angeheftet, sodass sie an der Oberfläche von winzigen Trägermaterialien (z. B. Kügelchen oder Glasplättchen) haften.
- 4 Parallelisierte Sequenzierung:** Tausende bis Millionen dieser kurzen DNA-Fragmente werden gleichzeitig in winzigen Reaktionskammern sequenziert. Jede dieser Kammern fungiert wie ein separates Minilabor, in dem die Sequenzierung stattfindet. Bei der Sequenzierung fügen moderne Lesegeräte schrittweise farbige markierte Nukleotide (DNA-Bausteine) ein. Der Einbau dieser Nukleotide wird optisch detektiert, sodass sich am Ende eine Sequenz – eine Abfolge von "Buchstaben" (A, C, G, T für die unterschiedlichen DNA-Bausteine) – ergibt.
- 5 Sequenzintegration:** Hochleistungsrechner fügen die vielen kurzen Sequenzen wieder zu einem Gesamtbild zusammen, ähnlich einem Puzzle.
- 6 Datenanalyse:** Nach dem Fertigstellen der kompletten Sequenz erfolgt in der Regel eine umfangreiche bioinformatische Auswertung, um Variationen in der DNA zu identifizieren und zu interpretieren.

Anmerkung: Dargestellt ist eine der am weitesten verbreiteten NGS-Techniken. Es existieren jedoch noch weitere Technologien mit abweichenden Sequenzierchemien sowie ionenbasierter Detektion.

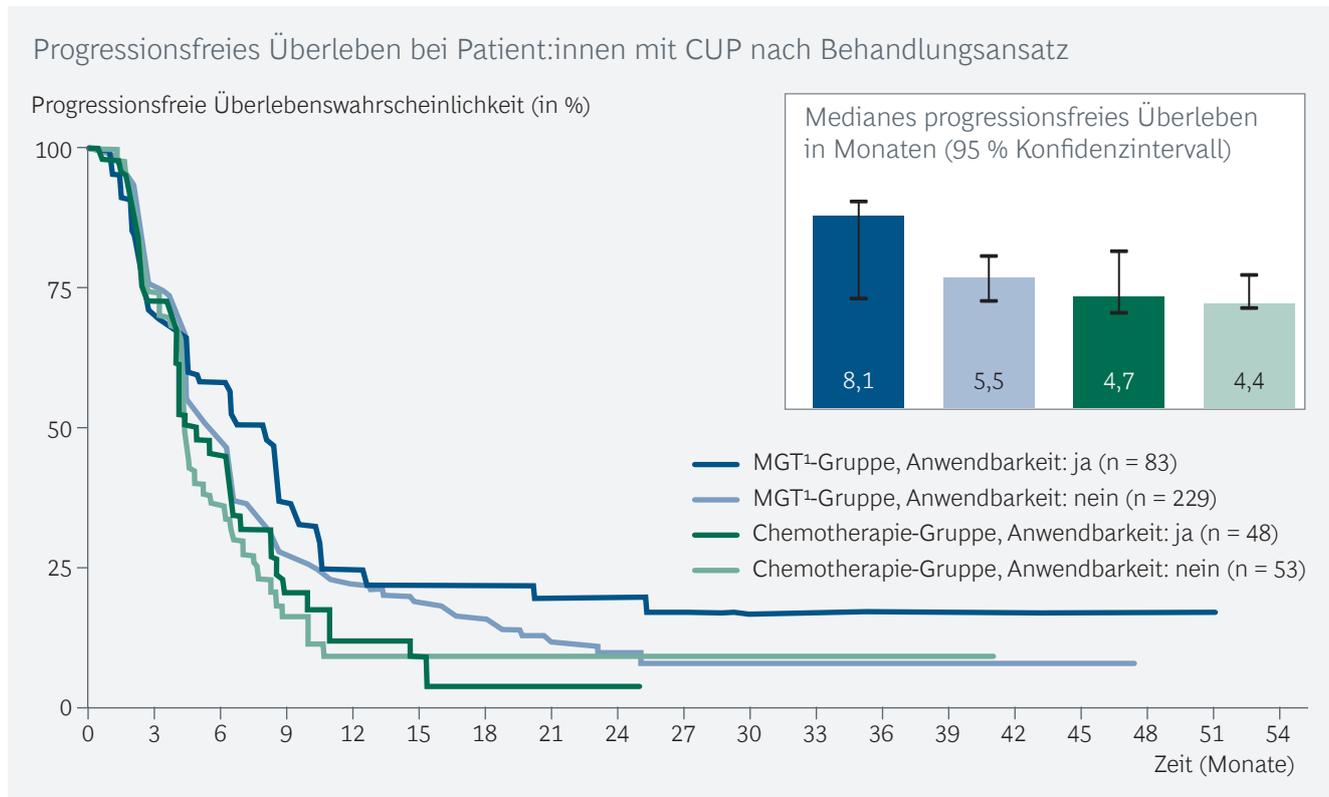
Quelle: BCG-Analyse

Angewendet wird NGS unter anderem auch bei Patient:innen mit fortgeschrittenem Lungenkrebs, um bestimmte Mutationen schnell zu identifizieren. Liegen solche Mutationen vor, können zielgerichtete Präzisionstherapeutika verschrieben werden, die genau diese Abweichungen adressieren, was die Erfolgsaussichten der Therapie erhöht (Seite 57). In manchen Fällen kann sogar auf eine belastende Chemotherapie verzichtet oder deren Einsatz verzögert werden.

Ebenso hilft NGS beim Screening nach ungewöhnlichen Gendefekten bei Patient:innen mit schwer zu diagnostizierenden seltenen Erkrankungen. So lassen sich beispielsweise angeborene Stoffwechselstörungen oder erbliche Herzerkrankungen leichter aufspüren. Dies ist von großer Bedeutung, um rechtzeitig eine passende Behandlung oder zumindest vorbeugende Maßnahmen einzuleiten.

In Deutschland ist die Erstattung von NGS durch gesetzliche Krankenkassen derzeit nur eingeschränkt Teil der Regelversorgung und erfolgt vor allem über Einzelfallentscheidungen, Selektivverträge oder im Rahmen des seit 2024 laufenden bundesweiten Modellvorhabens nach § 64e SGB V. Während beispielsweise einzelne Tests wie der Oncotype DX bei Brustkrebs nach positiver G-BA-Bewertung regulär übernommen wurden, gilt das für umfassende Tumor-NGS-Analysen bislang nicht. Selektivverträge, etwa im nationalen Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs, ermöglichen bereits jetzt eine extrabudgetäre Finanzierung für bestimmte Patient:innengruppen (s. Interview auf Seite 63). Das neue Modellvorhaben zielt darauf ab, durch strukturierte Anwendung und Evaluation bei onkologischen und seltenen Erkrankungen die Grundlage für eine zukünftige Regelversorgung zu schaffen. Die Entwicklungen deuten somit auf eine zunehmende Integration der Genommedizin in die GKV-Leistungen hin.

Abbildung 2.18 | Präzisionsmedizinische Ansätze erhöhen progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Chemotherapie bei Patient:innen mit CUP



Anmerkung: Daten einer prospektiven, randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten, multizentrischen Phase-II-Studie (CUPISCO). Patient:innen mit CUP, die nach drei Zyklen einer standardmäßigen platinbasierten Erstlinienchemotherapie eine Krankheitskontrolle erreichten, wurden im Verhältnis 3 : 1 entweder MGT oder weiterer Chemotherapie für mindestens drei weitere Zyklen eingeteilt

Quelle: Krämer A et al. *Molecularly guided therapy versus chemotherapy after disease control in unfavourable cancer of unknown primary (CUPISCO): an open-label, randomised, phase 2 study* Volume 404, Issue 10452p527-539 August 10, 2024



Eva Schumacher-Wulf
Gründerin und Chefredakteurin
Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin

Vor rund 20 Jahren erhielten Sie Ihre erste Krebsdiagnose. Können Sie uns über Ihre Erfahrungen und Ihren Weg berichten – inklusive Ihrer persönlichen Erfahrungen mit Präzisionsmedizin?

„Als ich 2004 meine erste Brustkrebsdiagnose erhielt, war noch nicht so viel die Rede von Präzisionsmedizin. Mein Tumor war hormonabhängig, und es gab eine anti-hormonelle Therapie für alle. Heute werden die Therapien eher dem individuellen Risiko angepasst. Das ist ein Segen, weil man sich unter Umständen unnötige Nebenwirkungen und Spätfolgen erspart.“

Ich wusste, dass ich ein lebenslanges Rückfallrisiko habe, und als 2018 Metastasen festgestellt wurden, ging ich zur Behandlung an das NCT¹ Heidelberg, ein Zentrum für Präzisionsonkologie. Es ist wichtig, dass der Tumor richtig angeschaut und sequenziert wird und man nach Targets sucht. Mit jeder Therapielinie² wird es schwieriger, und ich bin jetzt bei der siebten, da wird es sehr experimentell. Aber ich bin froh, dass ich mich so entschieden habe. Ich werde bis zum Lebensende in Behandlung bleiben – wenn eine Therapie nicht anspricht, bin ich ohne Behandlung schnell in einer kritischen Situation. Es muss jetzt schon feststehen, welche Therapie ich bekomme, wenn die gegenwärtige Therapie versagen sollte, da bereits jetzt die Zusage der Krankenkasse vorliegen muss, um keine Zeit zu verlieren. Eine meiner größten Sorgen ist nämlich, dass die Therapie nicht von der Krankenkasse erstattet wird. Daher muss ich immer lange im Voraus planen.

Bei mir wurde im CATCH-Studienkontext die Tumor-DNA am Gewebe umfassend mittels sogenannter Hoch-Durchsatz-Sequenzierung analysiert, um zu sehen, welche Treibermutation führend ist, die therapeutisch adressiert werden kann. Es ist auch möglich, verschiedene Targets gleichzeitig anzugreifen. Die Idee ist, dass der Tumor von verschiedenen Richtungen her angegriffen wird. Das sind dann Kombinationstherapien, die herausfordernd sein können bezüglich Nebenwirkungen. Treten starke Nebenwirkungen auf, muss mit dem Behandlungsteam ein Weg gefunden werden, diese zu reduzieren. Die Möglichkeiten reichen von bewährten Hausmitteln über die Supportivmedizin hin zu einer möglichen Dosisanpassung.

Mein Brustkrebs hat unter anderem die ERBB2-Mutation. Sie ist so selten, dass in der Routineversorgung nicht nach ihr geschaut wird. Es gibt zwar Medikamente, die bei dieser Mutation wirksam sind, diese sind jedoch überwiegend nicht für Brustkrebs zugelassen. Es handelt sich also um einen Off-Label-Use, und deswegen muss man einen Antrag bei der Krankenkasse stellen. Wird dieser abgelehnt, kann man zwar Widerspruch einlegen; allerdings gibt es für den Medizinischen Dienst keine feste Frist zur Bearbeitung von Widersprüchen, sodass sich die Entscheidung oft deutlich verzögert. Ich weiß nicht, wie viele Menschen sterben, während sie auf eine Antwort vom Medizinischen Dienst warten. Dass es keine Frist gibt, ist Psychoterror. Es ist schlimm, so abhängig zu sein von Bürokraten, die die medizinische Sachlage nicht so gut beurteilen können wie die Krebsforscher in spezialisierten Krebszentren. Ich habe mit meinen Ärzten die besten Experten, die die Rationale für die Behandlung begründen, und die immer richtig lagen.

¹ Nationales Centrum für Tumorerkrankungen

² Eine Therapielinie in der Onkologie bezeichnet die Reihenfolge einer Behandlung, also ob eine Maßnahme als erste, zweite oder weitere Behandlungsoption nach dem Fortschreiten oder Versagen früherer Therapien eingesetzt wird.

Der Medizinische Dienst lehnt nach meiner Erfahrung anfänglich fast alles ohne Begründung ab und verweist auf zugelassene Therapien, die noch nicht eingesetzt wurden, selbst wenn sie bei mir nicht wirksam wären. Viele Behandlungsoptionen sind auf der einen Seite ein Segen, auf der anderen Seite auch ein Fluch. Bei Lungenkrebs beispielsweise wird Off-Label-Use vom Medizinischen Dienst breiter akzeptiert, weil es weniger Therapieoptionen gibt. Bei Brustkrebs gibt es so viele Optionen, die zugelassen sind und die man theoretisch probieren müsste, bevor man die Genehmigung für ein wahrscheinlich wirksameres Medikament im Off-Label-Use erhält. So wird bei Brustkrebs beispielsweise im Rahmen der an deutschen NCTs durchgeführten CATCH-Studie die Hälfte aller Off-Label-Use Anträge abgelehnt³. Klar kann ich klagen, aber es vergeht viel Zeit, da bin ich längst tot. Es muss wirklich eine Frist für Einsprüche geben.

Sie sind Gründerin und Chefredakteurin von Mamma Mia! Können Sie uns mehr über das Magazin erzählen?

” 2006 habe ich die Zeitschrift gegründet, weil ich so viele Entscheidungen bezüglich meiner Krebsbehandlung treffen musste und keine ausführlichen Informationen gefunden habe. Viele Informationen waren Fachpersonen vorbehalten und nicht in patientengerechter Sprache geschrieben. Ich fand das blöd, es ging schließlich um mein Leben. So entstand die Idee, im Magazin patientengerecht die Fakten darzustellen, so dass Patienten auf Augenhöhe mitentscheiden können. Man soll nicht davon ausgehen, dass Patienten zu doof sind, um das zu verstehen. Patienten werden permanent entmündigt, weil man uns nicht zutraut, Entscheidungen zu treffen.

Welchen Einfluss hat Patient:innenaufklärung auf Behandlungsergebnisse oder Lebensqualität?

” Es gibt viele Untersuchungen, die zeigen, dass Patienten, die aktiv an ihrer Therapieentscheidung beteiligt sind, wesentlich therapietreuer sind und auch Nebenwirkungen besser tolerieren können, weil sie wissen, wofür sie es machen und nicht gleich den Mut verlieren, wenn es einmal zwick.

Gerade beim frühen Brustkrebs ist das relevant: Wenn der Brustkrebs weg ist, muss man bei bestimmten Tumorarten immer noch fünf bis zehn Jahre Therapien machen, um das Rückfallrisiko zu senken. Wenn ich mein Rückfallrisiko kenne und verstehe, weshalb ich die Therapie brauche, dann bleibe ich eher bei der Therapie.

Beim fortgeschrittenen Brustkrebs weiß ich, dass mein Leben am seidenen Faden hängt; auch da ist es gut zu wissen, was wie wirkt und welche Nebenwirkungen es macht, dann kann ich das kognitiv besser verarbeiten und halte die Therapie besser durch.

Wichtig wäre in dem Zusammenhang, dass die sprechende Medizin honoriert wird. Ärzte müssen sich viel Zeit zur Patientenaufklärung und zum Shared Decision Making⁴ nehmen, es wird aber gegenwärtig nicht honoriert. Das sollte sich ändern.

Welche Forderungen haben Sie als Patient:innenorganisation an die Politik? Und hätten Sie eventuell ein Beispiel dafür, was Patient:innenorganisationen in Deutschland bereits erreicht haben?

” Mir fällt gerade kein konkretes Beispiel ein, wo wir unser Ziel erreicht haben – so schnell bewegt sich in Deutschland nichts. Wir rennen keine offenen Türen ein – die meisten Entscheidungsträger sind froh, wenn man uns nicht hört. Aber wir haben dennoch definitiv Impulse gesetzt und Denkanstöße geliefert. Dass in der Nutzenbewertung die Lebensqualität stärker berücksichtigt wird, ist sicherlich ein Verdienst von uns.

Ein großes Problem ist, dass wir uns in Deutschland als Wissenschaftsstandort abschaffen – da sind Studien in anderen Ländern schon beendet, während in Deutschland noch nicht einmal der erste Patient behandelt wurde. Deutschland ist viel zu bürokratisch.

In puncto Datenschutz haben wir in 20 Jahren nichts erreicht. Warum darf ich als Krebspatientin nicht selbst über meine Daten bestimmen? Ich habe beispielsweise nichts zu verlieren und kann nur davon profitieren, wenn meine Daten für Forschungszwecke genutzt werden. Das

³ Pixberg C et al. Reimbursement in the Context of Precision Oncology Approaches in Metastatic Breast Cancer: Challenges and Experiences. Breast Care (Basel). 2024 Feb;19(1):10-17.

⁴ Shared Decision Making bezeichnet einen partizipativen Entscheidungsprozess, bei dem Ärzt:innen und Patient:innen gemeinsam medizinische Entscheidungen treffen, basierend auf medizinischer Evidenz und den individuellen Wünschen und Werten der Patient:innen.

muss jeder individuell entscheiden können. Ein ganz konkretes Beispiel: Wenn Krebsmedikamente zugelassen sind, dann gibt es aus den Studien viele Tumorproben mit Biomarkern und Informationen. Wir Patienten hätten gerne, dass diese Gewebeprobedaten der Akademie für Forschungszwecke zur Verfügung gestellt werden. Gegenwärtig werden diese Daten von Pharma häufig unter Verschluss gehalten, was nicht richtig ist. Das sind Daten, die mit Material von Patienten erstellt wurden. Nach der Zulassung sollten die Daten der Wissenschaft zur Verfügung gestellt werden. Forschung hört nicht mit der Zulassung auf. Wir werden uns dafür auch auf europäischer Ebene einsetzen.

Wie beurteilen Sie die Versorgungssituation mit Präzisionsmedizin für Patient:innen in Deutschland? Und welche Maßnahmen könnten die Versorgungssituation verbessern?

” Ich beschränke mich auf Brustkrebs – bei anderen Krebsarten läuft es besser. In Deutschland gibt es relativ flächendeckend molekulare Tumorboards⁵ an größeren Universitätsstandorten. Trotzdem müssen Patienten häufig weit reisen – da wäre eine Kooperation mit Kliniken ohne Tumorboards sinnvoll. Teilweise übernehmen Krankenkassen Taxifahrten, oder man kann das Blut lokal entnehmen lassen und einschicken. Meine Empfehlung wäre aber dennoch, an ein Zentrum mit molekularem Tumorboard zu gehen.

Es würde auch Sinn machen, die Präzisionsmedizin früher im Behandlungsverlauf einzusetzen. Laut dem CATCH⁶-Register haben 30 % der Patientinnen gegenüber einer Standardtherapie profitiert, und im CATCH-Register sind Patientinnen, die erst spät behandelt wurden – wenn man früher präzisionsmedizinisch behandeln würde, wäre der Anteil sicherlich noch höher. Aber wir sind noch weit weg davon, dass jeder Brustkrebs sequenziert wird.

Überhaupt wird zu wenig getestet, beispielsweise auf eine BRCA-Mutation, die sogar therapierelevant sein kann. Wenn alles getestet würde, was laut Leitlinien therapie-relevant ist, wäre dies schon ein großer Fortschritt.

Was die Erstattung anbetrifft, gibt es Modelle im Ausland, die auch in Deutschland etabliert werden sollten. Beispielsweise, dass die Hersteller für drei Monate experimentelle Therapiekosten übernehmen, und wenn die Therapie wirkt, übernimmt die Krankenkasse. Das Risiko einer experimentellen Therapie muss nicht allein die Solidargemeinschaft übernehmen, daran können sich auch die Unternehmen beteiligen. So können auch mehr Registerdaten gewonnen werden.

Es wird auch darauf hinauslaufen, dass Registerdaten in der Nutzenbewertung verwendet werden, da es angesichts immer seltenerer Mutationen, immer weniger große randomisierte Studien geben wird. Wir brauchen also Registerdaten. Die Daten können aber nur entstehen, wenn nicht nur sequenziert, sondern auch therapiert wird. Wir wollen doch wissen, wie man Patienten behandelt, nicht, wie man sie sequenziert. Wenn eine Fee vorbeikäme, dann würde ich mir ein globales Register für seltene Mutationen wünschen.

Welche Ratschläge würden Sie Patient:innen geben, die sich über PM informieren möchten?

” Wir haben einen Krebsratgeber herausgegeben zur Präzisionsonkologie in Zusammenarbeit mit dem NCT. Das ist ein guter Ausgangspunkt für Patientinnen. Der Ratgeber kann im Internet heruntergeladen werden. (<https://mammamia-online.de/shop/ratgeber-print-precisionsonkologie/>).

⁵ Ein molekulares Tumorboard ist ein interdisziplinäres Expertengremium, das genetische und molekulare Merkmale eines Tumors analysiert, um personalisierte Therapieempfehlungen für Krebspatient:innen zu entwickeln.

⁶ Das CATCH-Präzisionsonkologie Register ist auf Brustkrebs spezialisiert und zielt darauf ab, die genetische Vielfalt von Brustkrebszellen bei Patientinnen zu analysieren, um personalisierte Behandlungsstrategien zu entwickeln und die Therapieergebnisse zu verbessern.

SITUATION DER PRÄZISIONS- MEDIZIN IN DEUTSCHLAND

In Deutschland stößt das Konzept der Präzisionsmedizin auf großes Interesse, sieht sich jedoch auch mit verschiedenen Herausforderungen konfrontiert. Im Folgenden werden Aspekte der Versorgungssituation, der Nutzenbewertung, der Erstattung von Begleitdiagnostika sowie der staatlichen Förderprogramme und Initiativen beleuchtet.

Versorgungssituation in Deutschland

Deutschland nimmt in der Präzisionsonkologie – dem aktuell wichtigsten Bereich der Präzisionsmedizin – im europäischen Vergleich eine führende Rolle im Hinblick

auf die Versorgungssituation ein. Das belegt eine Studie des IQN Path¹, der ECPC² und der EFPIA³. Für diese Studie wurden 141 Laborleiter:innen und 1.665 Patient:innen befragt sowie 58 ausführliche Interviews mit Laborleiter:innen, Ärzt:innen und Kostenträgern durchgeführt. Zur Bewertung wurde der Zugang zu Einzelbiomarker- und NGS⁴-Diagnostik anhand von vier Kriterien (Zugang zu diagnostischen Laboratorien, Testverfügbarkeit, Test-erstattung, Testanordnungsrate) und die Qualität der Biomarkerdiagnostik anhand von drei Kriterien (Teilnahme an Qualitätssicherungsprogrammen, Laborakkreditierung, Test-Turnaroundzeit) herangezogen (Abbildung 2.19).

Gemessen an diesen Kriterien, gehört Deutschland zu den führenden Nationen innerhalb Europas und ist zugleich

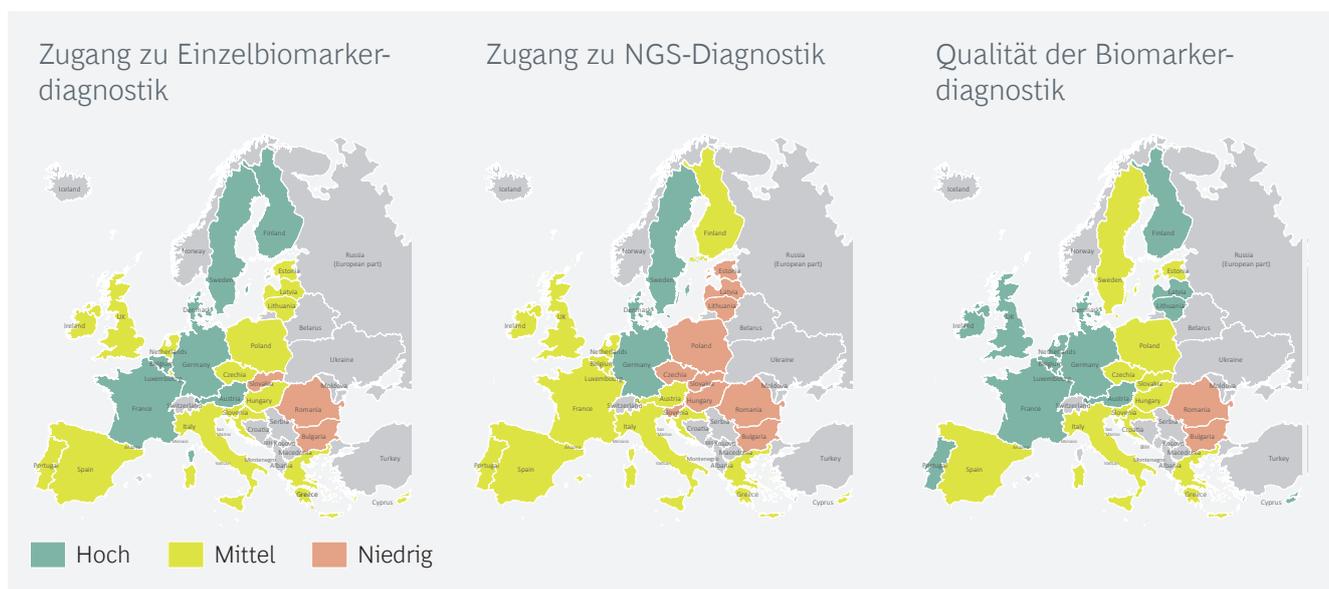
¹ International Quality Network for Pathology.

² European Cancer Patient Coalition.

³ European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations.

⁴ Next-Generation-Sequencing.

Abbildung 2.19 | Deutschland gut positioniert in Präzisionsonkologie: Biomarkerdiagnostik mit hoher Qualität und ausgezeichneten Zugangsmöglichkeiten



Quelle: Normanno N et al. Access and quality of biomarker testing for precision oncology in Europe. European Journal of Cancer 2022 Nov;176:70-77

das einzige Land, das bezüglich aller drei Aspekte (Zugang zu Einzelbiomarkerdiagnostik, Zugang zu NGS-Diagnostik und Qualität der Biomarkerdiagnostik) jeweils in der Spitzengruppe vertreten ist. Dieses Resultat spiegeln auch die Daten des CRISP⁵-Registers wider, einer Datenbank zur Erfassung und Analyse molekularer (inklusive genomischer) und klinischer Daten von Patient:innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC in Deutschland (Abbildung 2.20). Das CRISP-Register kann dank seiner umfassenden prospektiven und bundesweiten Datenerhebung zu Biomarker-Screenings und Testergebnissen repräsentative Zahlen zum NSCLC in Deutschland liefern.

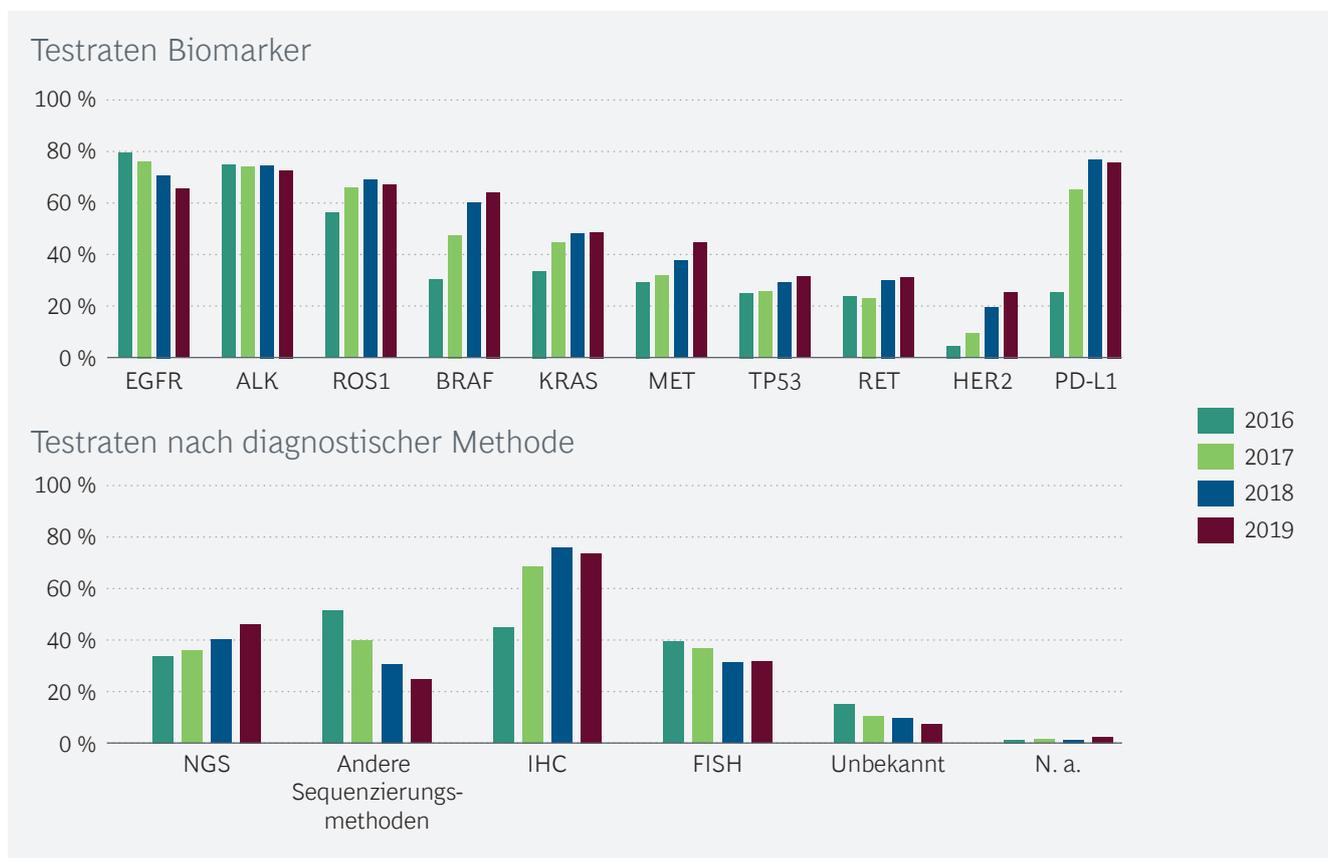
So lagen im Jahr 2019 die Testraten bei Patient:innen mit nicht-plattenepitheliale NSCLC für die Biomarker EGFR, ALK, ROS1 und BRAF in Deutschland bei 72,5 %, 74,5 %, 66,1 % und 53,0 %. Zudem sind im Zeitraum von 2016 bis 2019 mit Ausnahme der zwei häufigsten Tests (auf EGFR und ALK) die Testraten angestiegen. Die durchschnittliche Testquote für alle Patient:innen stieg im beobachteten Zeitverlauf an, und zwar von 80,8 % im Jahr

2015/16 über 86,1 % im Jahr 2017 und 90,3 % im Jahr 2018 auf 88,9 % im Jahr 2019. Bei den Testmethoden führt IHC, gefolgt von NGS und FISH, wobei der Einsatz von NGS im Jahr 2019 bereits bei über 40 % lag (weitere Informationen zu IHC, NGS und FISH finden sich auf Seiten 50 und 74). Die Zahlen zeigen auch, dass Patient:innen in der Regel auf mehrere Biomarker hin untersucht werden, wobei gleichzeitig unterschiedliche diagnostische Methoden Anwendung finden. Zudem stiegen die Testquoten zwar an, doch besteht weiterhin erheblicher Verbesserungsbedarf.

Beide Ergebnisse decken sich auch mit den im Rahmen dieses Berichts durchgeführten Expert:inneninterviews. So wurden in vielen Kliniken molekulare Tumorboards eingerichtet, um komplexe Fälle fächerübergreifend zu besprechen und individuelle Therapieempfehlungen zu formulieren. Ein Tumorboard ist ein interdisziplinäres Gremium aus Fachärzt:innen unterschiedlicher Disziplinen (z. B. Onkologie, Chirurgie, Radiologie, Pathologie), das gemeinsam die bestmögliche individuelle Therapie für Krebspatient:innen auf Basis aktueller medizinischer

⁵ Clinical Researchplatform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients.

Abbildung 2.20 | Einsatz von Begleitdiagnostika beim nicht-plattenepitheliale nicht-kleinzelligen Lungenkrebs in Deutschland



Quelle: Griesinger F et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). Lung Cancer 2021 Feb;152:174-184

Erkenntnisse und patientenspezifischer Faktoren festlegt (siehe Interview auf Seite 70). Der Erfolg dieses Behandlungsansatzes wurde im Rahmen einer GKV⁶-Studie anhand von Abrechnungsdaten bestätigt (Abbildung 2.21)

Das mediane Gesamtüberleben lag bei Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC im Median signifikant rund 20 % höher, wenn diese im Rahmen des nationalen Netzwerks Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs behandelt wurden, in dem sich (Stand Juli 2024) 29 Krebszentren⁷ aus ganz Deutschland zusammengeschlossen haben. Zudem wurden zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) in der Erstlinienbehandlung in der nNGM-Gruppe signifikant öfter verwendet als in der Non-nNGM-Gruppe (nNGM: 8,4 % vs. Non-nNGM: 5,1 %). Insgesamt (d. h. nNGM- plus Non-nNGM-Gruppe) hatten Patient:innen, die eine Erstlinien-TKI-Therapie erhielten, signifikant höhere 1-Jahres-Überlebensraten im Vergleich zu Patient:innen, die mit PD-1-/PD-L1-Inhibitoren und/oder Chemotherapie behandelt wurden (67,2 % vs. 40,2 %).

Trotz dieser vielversprechenden Resultate bleibt in Deutschland die flächendeckende präzisionsmedizinische Versorgung eine Herausforderung. So mangelt es insbesondere in ländlichen Regionen an spezialisierten Fachärzt:innen und ausreichend ausgestatteten diagnostischen Laboren.⁸ Zudem kann die mangelnde Vernetzung zwischen niedergelassenen Ärzt:innen und Kliniken dazu führen, dass Patient:innen nicht zeitnah von neuen Diagnose- und Therapieoptionen profitieren (vgl. Interview auf Seite 70). Hinzu kommen die hohen Kosten für spezialisierte Laboruntersuchungen und manche Präzisions-therapeutika, was zu Fragen der Finanzierung und Kostenerstattung führt – gerade auch außerhalb großer Kliniken.

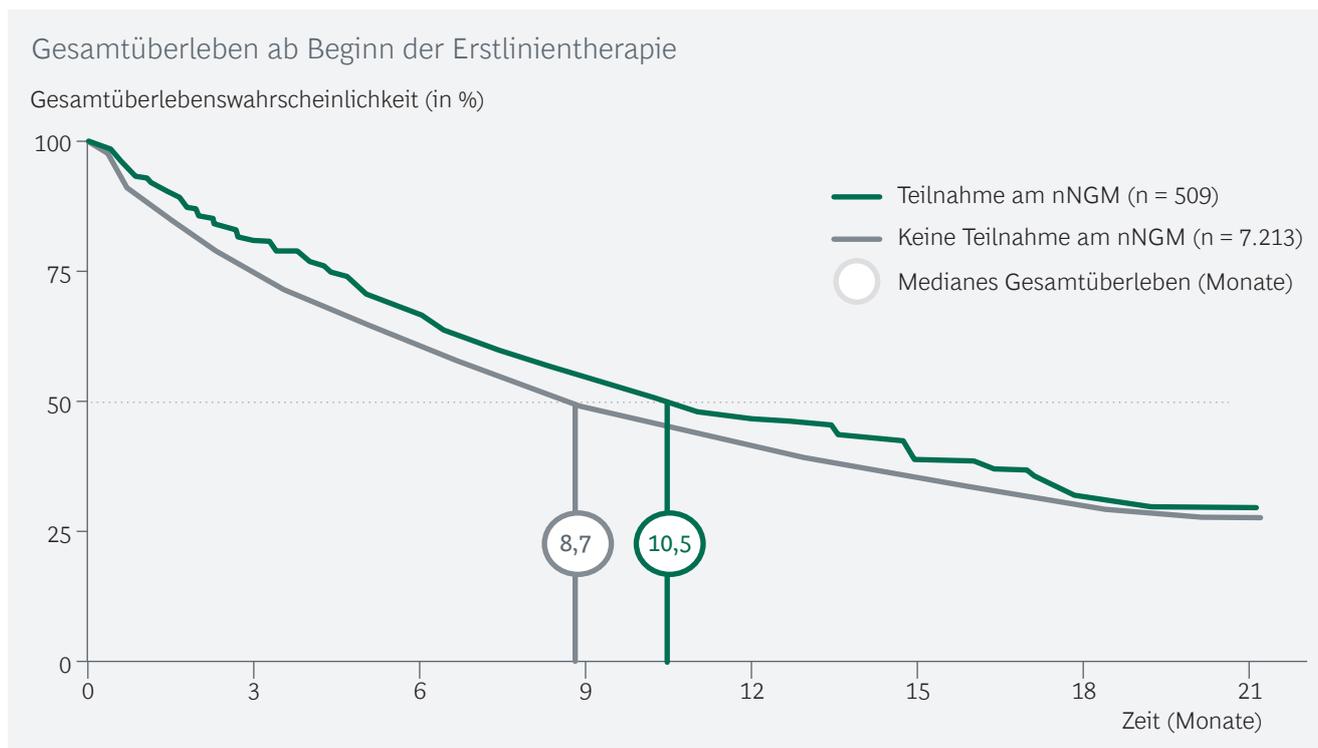
Auch bei CAR-T-Zell-Therapien ist das Potenzial in Deutschland bei weitem noch nicht ausgeschöpft. Laut der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) wurden im Jahr 2022 rund 650 Patient:innen in Deutschland mit einer CAR-T-Zell-Therapie behandelt – ein relativ kleiner Anteil im Vergleich zur Zahl der jährlich theoretisch für diese Behandlung in Frage kommenden Patient:innen.

⁶ Gesetzliche Krankenversicherung.

⁷ Ein Krebszentrum ist eine spezialisierte medizinische Einrichtung, die interdisziplinäre Diagnostik, Therapie, Nachsorge und Forschung im Bereich der Onkologie bündelt, um eine bestmögliche Behandlung von Krebspatient:innen nach aktuellen wissenschaftlichen Standards zu gewährleisten.

⁸ <https://facharztvermittlung.de/informationen/facharztmangel>

Abbildung 2.21 | Teilnahme am nationalen Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs ging mit einem signifikant besseren Gesamtüberleben bei NSCLC-Erkrankung einher



Anmerkung: Historische landesweite Kohortenanalyse von Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC und Erstdiagnose zwischen April 2019 und Juni 2020

Quelle: Kästner A et al. *Evaluation of the effectiveness of a nationwide precision medicine program for patients with advanced non-small cell lung cancer in Germany: a historical cohort analysis.* Lancet Reg Health Eur. 2023 Nov 22;36:100788

Gestützt wird diese Zahl durch eine Umfrage von IQVIA vom Juni 2023 unter hämatologischen Onkolog:innen, die CAR-T-Zell-Therapien an akkreditierten Zentren anwenden. Demnach werden in Deutschland nur 31 % der überwiesenen Patient:innen mit CAR-T-Zell-Präparaten behandelt. Die Gründe für eine Nichtbehandlung waren (mit möglicher Mehrfachnennung) Krankheitsfortschritt oder allgemeiner Gesundheitszustand (zu jeweils rund 70 %), Ablehnung der Behandlung durch den Patienten bzw. die Patientin (48 %) oder Erstattungsfragen (28 %).⁹

Nutzenbewertung für Präzisionstherapien weiterentwickeln

Die Nutzenbewertung neuer Arzneimittel muss mit den Entwicklungen der Präzisionsmedizin Schritt halten.¹⁰ Gerade in diesem Bereich ist die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien (RCT) oft weder praktikabel noch ethisch vertretbar. Die Zulassungsbehörden berücksichtigen diesen Wandel längst: Sie erkennen alternative Studiendesigns wie einarmige Studien mit historischen oder virtuellen Vergleichsgruppen bereits im Zulassungsverfahren an – insbesondere bei schwerwiegenden Erkrankungen mit ungedecktem medizinischem Bedarf.

Im AMNOG-Verfahren wird diese Entwicklung jedoch bislang nicht ausreichend abgebildet. Obwohl die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vorsieht, dass in besonderen Therapiesituationen die bestverfügbare Evidenz berücksichtigt werden kann, findet diese Regelung in der Bewertungspraxis des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) kaum Anwendung. Studien mit alternativen Designs werden häufig als unzureichend eingestuft – selbst wenn sie klinisch überzeugende Ergebnisse liefern. Dies betrifft etwa CAR-T-Zell-Therapien, bei denen eine herkömmliche Studienanlage häufig nicht realisierbar ist.

Es wird daher angeregt, dass der G-BA systematisch prüfen sollte, ob eine besondere Therapiesituation vorliegt. In solchen Fällen ist die bestverfügbare Evidenz unter Berücksichtigung geeigneter Endpunkte anzuerkennen – etwa durch Einbeziehung von Real-World-Daten oder Registerinformationen. Nur so kann der medizinische Fortschritt auch im AMNOG-Verfahren abgebildet und der Zugang zu innovativen Therapien gesichert werden.

Diagnostik als Nadelöhr der Präzisionsmedizin: Für eine koordinierte Einführung von Therapie und Test

Begleitdiagnostika sind oft Voraussetzung für personalisierte Therapien. Für Arzneimittel gilt das Prinzip der "Bewertung bei laufender Erstattung" – sie sind direkt nach Zulassung erstattungsfähig. Für neue Diagnostika im ambulanten Bereich gilt hingegen meist ein "Verbotsvorbehalt": Eine Erstattung ist erst nach positiver G-BA-Bewertung möglich. Das verzögert ihren Zugang zur Versorgung erheblich. Mit dem 2017 verabschiedeten Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG) gab es eine erste Verbesserung, indem der Abschluss der Nutzenbewertung des Arzneimittels mit der Erstattung des dazugehörigen Begleitdiagnostikums gekoppelt wurde. Konkret heißt das: Wenn die Nutzenbewertung des Arzneimittels abgeschlossen ist, muss es die Vergütungsziffer für das Begleitdiagnostikum geben – das war zuvor nicht zwingend der Fall. Jedoch bleibt immer noch eine mögliche Lücke bestehen, da das Präzisionsmedikament in Deutschland bereits mit der Zulassung bzw. Markteinführung erstattet wird, das Begleitdiagnostikum erst nach dem Abschluss der Nutzenbewertung (also rund ein Jahr später) erstattet werden muss. Hier wäre die Einführung einer vorläufigen EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab)-Ziffer und damit eine vorläufige Erstattung eine sinnvolle Option. Ohne eine solche Lösung kann die Verzögerung der Erstattungsfähigkeit der Begleitdiagnostika dazu führen, dass Mediziner:innen teilweise auf kostengünstigere, aber weniger valide Testmethoden umsteigen oder sogar ganz auf notwendige Untersuchungen verzichten und das dazugehörige Therapeutikum nicht verschreiben. Das wiederum kann letztlich dazu führen, dass Patient:innen unter Umständen Präzisionstherapien mit einer höheren Erfolgswahrscheinlichkeit vorenthalten bleiben. Hinzu kommt, dass der Zulassungsprozess der Präzisionstherapeutika und ihrer entsprechenden Begleitdiagnostika in der EU nicht koordiniert erfolgt (Seiten 32 und 76), so dass es in der Praxis durchaus vorkommen kann, dass ein Präzisionstherapeutikum bereits zugelassen ist, das entsprechende Begleitdiagnostikum jedoch noch auf seine Konformitätsbewertung bzw. CE-Zertifizierung wartet, so dass letztendlich auch das Medikament nicht verschrieben werden kann, sofern es keinen alternativen zugelassenen und erstattungsfähigen Test gibt. Hier könnte ein **koordinierter Zulassungsprozess** wie in den USA Abhilfe schaffen.

⁹ Spotlight Pharma Market 03/2024, <https://www.vfa.de/download/atmp-markt.pdf>

¹⁰ Zukunft AMNOG: Neue Impulse für die Patientenversorgung. <https://starkamstandort.de/files/Mediathek/Downloads/vfa-zukunft-amnog-broschuere.pdf>

Sektorengrenzen als Hürde für Präzisionsmedizin Rechtliche Rahmenbedingungen

Sektorenbedingte Unterschiede in der Versorgung und fehlende einheitliche Regelungen stellen Hürden für den Einsatz innovativer Diagnostikverfahren und die darauf aufbauende präzisionsmedizinische Therapie dar. Das Gesundheitswesen in Deutschland ist in verschiedene Sektoren gegliedert – insbesondere den ambulanten (z. B. niedergelassene Ärzt:innen) und den stationären Bereich (z. B. Krankenhäuser). Bei der Erstattung hochspezialisierter diagnostischer Verfahren – zum Beispiel umfassender Genomsequenzierungen – bestehen teils erhebliche Unterschiede zwischen diesen Sektoren.

Während einige Tests im ambulanten Bereich bereits fest in den EBM aufgenommen sind, fehlen für sie im stationären Bereich oft transparente und einheitliche Vergütungsregelungen. Ursache hierfür ist das Fallpauschalensystem (DRG, Diagnosis-Related Group), das die Kosten moderner Diagnostik oft nicht adäquat berücksichtigt. Die Aufwendungen für derartige Verfahren gelten im Rahmen der Pauschale als abgegolten – unabhängig vom tatsächlichen Ressourcenbedarf. Krankenhäuser sehen sich daher häufig gezwungen, entweder Zusatzentgelte zu beantragen – beispielsweise im Rahmen der Neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK)¹¹ – oder die Patient:innen an ambulante Einrichtungen für die Diagnostik zu verweisen. Letzteres stellt insbesondere für schwer kranke Menschen eine enorme Belastung dar.

Diese strukturellen Regelungslücken erschweren den flächendeckenden Einsatz der Präzisionsmedizin und führen zu Versorgungsungleichheiten. Ein konkretes Beispiel hierfür ist eine umfassende molekulare Tumordiagnostik, die in vielen Fällen nur im Rahmen klinischer Studien oder spezieller Initiativen (zum Beispiel des nationalen Netzwerks Genomische Medizin, Seite 64) umfassend erstattet wird, obwohl sie für die genaue Bestimmung einer gezielten Therapie unverzichtbar ist.

Detaillierte weitere Lösungsansätze, um die Herausforderungen bei der frühen Nutzenbewertung und Erstattung zu meistern und Sektorenunterschiede zu überwinden, werden auf Seite 66 ausführlicher besprochen.

Präzisionsmedizin beruht häufig auf sehr sensiblen persönlichen Daten wie etwa genetischen Informationen. Sie können Aufschluss über Krankheitsrisiken, Abstammung und andere persönliche Merkmale liefern. Datenschutz und ethische Fragen spielen daher eine zentrale Rolle. Gleichzeitig ist der Austausch dieser Daten für die Forschung und Weiterentwicklung der Präzisionsmedizin essenziell.

In diesem Zusammenhang greifen in Deutschland die datenschutzrechtlichen Bestimmungen der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO). Aufgrund der hohen Sensibilität medizinischer Informationen müssen diese Daten anonymisiert werden, bevor sie im Rahmen von Forschungsoperationen weitergegeben werden dürfen. Viele Forschungseinrichtungen stehen zudem vor dem Problem, dass die Anforderungen an Einwilligungserklärungen in unterschiedlichen Bundesländern oder Institutionen variieren. Dies erschwert – neben dem Fehlen einheitlicher Datenstandards – nationale und internationale Studien, die vergleichbare Daten brauchen, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Hier wäre eine Harmonisierung zielführend.

Neben der DSGVO kommt gerade in der Präzisionsmedizin auch das Gendiagnostikgesetz (GenDG) maßgeblich zur Anwendung. Dieses regelt unter anderem, wie genetische Untersuchungen durchgeführt werden dürfen und wie mit den gewonnenen Informationen umzugehen ist. So ist zum Beispiel eine genetische Beratung vorgeschrieben, wenn genetische Untersuchungen durchgeführt werden. Ein zentraler Aspekt ist dabei auch das "Recht auf Nichtwissen": Die Betroffenen können selbst entscheiden, ob sie über bestimmte genetische Befunde informiert werden möchten. Dies ist besonders relevant bei Zufallsbefunden, die nicht direkt mit der ursprünglichen Fragestellung zusammenhängen, aber wichtige gesundheitliche Implikationen haben können, zum Beispiel ein vererbbares Krankheitsrisiko oder eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, in der Zukunft an einer bestimmten Krankheit zu erkranken. Hier stellen sich zugleich auch ethische Fragen: Wie geht man mit prädiktiven genetischen Informationen um, die Aussagen über zukünftige Erkrankungsrisiken erlauben? Welche Auswirkungen haben solche Informationen auf Familienangehörige, die möglicherweise die gleichen genetischen Veranlagungen tragen? Diese Fragen erfordern eine sorgfältige Abwägung

¹¹ Das InEK prüft, ob die Methode tatsächlich als "neu" gelten kann oder ob sie bereits im bestehenden DRG-System ausreichend vergütet wird. Falls die Methode als NUB anerkannt wird, kann das Krankenhaus mit den Krankenkassen eine individuelle Vergütungsvereinbarung für diese Leistung treffen.

zwischen dem medizinischen Nutzen und den psychosozialen Auswirkungen genetischer Diagnostik.

Staatliche Förderprogramme und Initiativen

Deutschland möchte die Präzisionsmedizin als zentrales Zukunftsfeld stärken und hat dazu eine Reihe von Förderprogrammen und Initiativen ins Leben gerufen, die Forschung und klinische Anwendung unterstützen. Sowohl im Koalitionsvertrag der letzten als auch der aktuellen Legislaturperiode haben Politiker:innen auf Bundesebene ihr Commitment zum Ausdruck gebracht, die Präzisionsmedizin zu stärken. Im Folgenden werden einige dieser Initiativen näher vorgestellt.

Nationale Strategie für Genommedizin (genomDE)

genomDE ist eine Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) zur Etablierung einer nationalen Infrastruktur für die Genomsequenzierung in Deutschland. Ziel ist es, genomische Daten für die Forschung und klinische Anwendung nutzbar zu machen. Konkret soll genomische Diagnostik in das deutsche Gesundheitssystem integriert werden, was zu einer Verbesserung der Prävention, Diagnose und Therapie mit Hilfe von Präzisionsmedizin führen soll.

MASTER-Programm

Das MASTER-Programm¹² (Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication Research) ist ein molekulares Präzisionsonkologie-Programm in Deutschland. Sein Ziel: auf Basis genetischer Tumorprofile individuell angepasste Therapien zu bieten für Patient:innen mit fortgeschrittenen seltenen Krebserkrankungen sowie für Patient:innen, bei denen eine häufig auftretende unheilbare Krebserkrankung in ungewöhnlich jungem Alter diagnostiziert wurde.¹³ Das Programm verbindet moderne Analytik (mit Schwerpunkt auf Genom- und Transkriptomanalysen) mit umfassender klinischer Expertise und wird von mehreren renommierten medizinischen Einrichtungen getragen, etwa dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)

in Heidelberg und Dresden und den Mitgliedern des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK).

Das MASTER-Programm verfolgt noch ein zweites Ziel: durch systematische Erhebung und Auswertung genetischer Daten mehr über die zugrunde liegenden Pathomechanismen seltener Krebsarten zu erfahren und neue Therapiemöglichkeiten zu entwickeln.

Im Jahr 2022 wurde das MASTER-Programm für seinen innovativen Ansatz und die klinische Relevanz seiner Arbeit mit dem Paul-Martini-Preis ausgezeichnet.

Nationale Dekade gegen Krebs

Die Nationale Dekade gegen Krebs ist eine auf zehn Jahre (2019 bis 2028) angelegte Initiative des BMFTR (Bundesministerium für Forschung, Technologie und Raumfahrt) und des BMG, die gemeinsam mit zahlreichen Partnern aus Forschung, Versorgung und Selbsthilfe die Aktivitäten zur Krebsbekämpfung verstärken und bündeln möchten. Das Ziel ist es, möglichst viele Krebsneuerkrankungen zu verhindern, die deutsche Forschungsszene zu stärken und Menschen noch schneller und wohnortunabhängig von den Forschungsergebnissen profitieren zu lassen. Im Rahmen der Nationalen Dekade gegen Krebs wird auch die Entwicklung präzisionstherapeutischer Ansätze gefördert.

Innovationsfonds

Der Innovationsfonds, der vom BMG ins Leben gerufen wurde, fördert Projekte, die innovative Versorgungsformen erproben. Hierzu gehören auch Vorhaben, in denen neue Wege der personalisierten Therapie und Diagnostik im Versorgungsalltag getestet werden. Ziel ist es, Erkenntnisse zu gewinnen, ob und wie solche Ansätze flächendeckend eingesetzt werden können. Die gesetzlichen Krankenkassen unterstützen diese Projekte, haben jedoch gleichzeitig die Aufgabe, die Wirtschaftlichkeit der Konzepte zu bewerten. Ein Beispiel für ein vom Innovationsfonds unterstütztes Projekt ist das auf Seite 71 erwähnte Deutsche Netzwerk für Personalisierte Medizin (DNPM), in dessen Rahmen molekulare Tumorboards an Krankenhäusern implementiert wurden, wo Expert:innen verschiedener Fachrichtungen gemeinsam personalisierte Therapieempfehlungen erarbeiten.

¹² Vom Gen zur Therapie: DAS NCT/DKTK-MASTER-PROGRAMM. https://www.nct-dresden.de/de/assets/forschung/master-programm/ukd_nct_masterbroschure_2024_e3_240910.pdf

¹³ <https://www.nct-heidelberg.de/en/research/molecular-stratification/master.html>

Medizininformatik-Initiative

Eine Schlüsselrolle bei der Etablierung der Präzisionsmedizin spielt die Verknüpfung klinischer Daten. Genau hier setzt die Medizininformatik-Initiative (MII) an, die vom BMFTR gefördert wird. Ziel ist es, die digitale Vernetzung von Krankenhäusern und Forschungseinrichtungen voranzubringen und gemeinsame (Daten-) Standards zu etablieren, so dass relevante Patient:innen-daten unter Wahrung des Datenschutzes für Forschungs- und Behandlungszwecke über Institutsgrenzen hinaus geteilt und genutzt werden können. Ein konkretes Beispiel ist die Entwicklung einer gemeinsamen Dateninfrastruktur für die Analyse von Tumorsequenzierungsdaten, die es Ärzt:innen ermöglicht, aus den Behandlungserfahrungen anderer Zentren zu lernen. Ebenso könnten sich potenzielle Biomarker für den Therapieerfolg oder unerwünschte Nebenwirkungen durch Analyse der Behandlungsverläufe von Tausenden Patient:innen schneller und zuverlässiger identifizieren lassen.

Nationale KI-Strategie/KI-Aktionsplan

Künstliche Intelligenz gilt als "Enabler" für die Präzisionsmedizin, insbesondere wenn es um die Auswertung großer Datenmengen (Big Data) geht. Mit Verfahren des Maschinellen Lernens lassen sich Muster in Omics-Daten erkennen, die dem menschlichen Auge entgehen. Die Bundesregierung hat mit der Nationalen KI-Strategie und dem KI-Aktionsplan den Grundstein dafür gelegt, dass in Deutschland entsprechende Forschungs- und Anwendungsprojekte gefördert werden. Ein praktisches Beispiel ist die KI-basierte Bilderkennung bei MRT- oder CT-Aufnahmen, die in Kombination mit Gen- und Labordaten präzisere Diagnosen ermöglichen kann.

Staatliche Förderung von Biobanken

Um verlässliche Daten über längere Zeiträume zu sammeln, sind Biobanken von zentraler Bedeutung. Sie bewahren Patient:innenproben (z. B. Blut, Gewebe, DNA) sicher auf und verknüpfen diese mit klinischen Informationen. Der geregelte Zugang zu diesen Proben für Forschungszwecke erlaubt es, neue Erkenntnisse über Krankheitsverläufe zu gewinnen und potenzielle Biomarker und Angriffspunkte für Arzneimittel zu identifizieren. In Deutschland existieren bereits mehrere gut strukturierte Biobanknetzwerke (z. B. German Biobank Alliance), die sich national und international vernetzen.

Europäische Partnerschaft für Personalisierte Medizin (EP PerMed)

Auch auf europäischer Ebene zeigt sich ein wachsendes Interesse an personalisierten Ansätzen. Die Europäische Partnerschaft für Personalisierte Medizin (EP PerMed) vernetzt Forschungseinrichtungen und Kliniken über Landesgrenzen hinweg. Diese internationale Zusammenarbeit ist besonders wichtig bei seltenen Erkrankungen, da einzelne Länder oft nicht genügend Patient:innen für aussagekräftige Studien haben. Deutschland beteiligt sich an diesen Programmen, die oft in nationale Strategien und Fördermaßnahmen eingebettet sind.

Die beschriebenen Programme und Initiativen bilden gemeinsam ein kohärentes und sich gegenseitig ergänzendes Netzwerk, um Präzisionsmedizin in Deutschland nachhaltig zu etablieren und voranzubringen. Während genomDE eine essenzielle Infrastruktur für die systematische Integration genomischer Daten in Forschung und klinische Praxis bereitstellt, schafft die Medizininformatik-Initiative (MII) die digitale Vernetzung und standardisierte Datenbasis, die für eine effektive Zusammenarbeit zwischen klinischen Einrichtungen und Forschung notwendig ist.

Das MASTER-Programm konkretisiert diese Bemühungen, indem es auf Basis genetischer Analysen gezielte Therapieoptionen für Patient:innen mit seltenen oder schwer behandelbaren Krebserkrankungen bereitstellt und gleichzeitig wichtige Erkenntnisse für zukünftige Therapiekonzepte generiert. Unterstützt wird dieser Ansatz durch die Nationale Dekade gegen Krebs, die die Aktivitäten in den Bereichen Forschung, Prävention und Versorgung bündelt und insbesondere die Entwicklung und Anwendung personalisierter Therapien fördert.

Der Innovationsfonds ergänzt diese Initiativen, indem er innovative, praxisnahe Projekte fördert, welche die personalisierte Diagnostik und Therapie direkt im Versorgungsalltag testen und evaluieren. Parallel dazu sorgen staatlich unterstützte Biobank-Netzwerke für die langfristige und qualitätsgesicherte Sammlung wertvoller Proben und Daten, die entscheidend sind, um neue diagnostische und therapeutische Ansätze wissenschaftlich fundiert entwickeln zu können.

Die Nationale KI-Strategie dient als ein entscheidender "Enabler", indem sie fortschrittliche Technologien wie Maschinelles Lernen fördert, die es ermöglichen, komplexe Datensätze effektiv auszuwerten und Muster in

genomischen, klinischen und bildgebenden Daten zu erkennen. Ergänzt und erweitert wird das nationale Engagement durch die Europäische Partnerschaft für Personalisierte Medizin (EP PerMed), die internationale Kooperationen fördert und den Zugang zu breiteren Datenpools sowie spezialisierten Erkenntnissen ermöglicht, insbesondere bei seltenen Erkrankungen.

Zusammengenommen formen diese Programme ein umfassendes Ökosystem, um Deutschland als führenden Standort für Präzisionsmedizin zu etablieren und langfristig die Qualität sowie die Effektivität des Gesundheitssystems zu steigern.

Neben den oben dargestellten Beispielen gibt es noch viele weitere Förderprogramme und Initiativen, etwa die Etablierung der Nationalen Strategie für gen- und zellbasierte Therapien, die Förderung des Berlin Institute of Health, des Berlin Center for Gene and Cell Therapies und der Nationalen Forschungsdateninfrastruktur für personenbezogene Gesundheitsdaten (NFDI4Health) sowie nicht zuletzt eine Reihe von Exzellenzclustern im Bereich der Präzisionsmedizin (zum Beispiel ImmunoPreCept in Berlin, Precision Medicine in Chronic Inflammation in Norddeutschland) sowie das Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) und regionale Schwerpunktprogramme.

Zusammenfassung

Die Präzisionsmedizin in Deutschland bietet große Chancen, steht jedoch vor erheblichen Herausforderungen. Auf der einen Seite sind die technologischen und wissenschaftlichen Fortschritte enorm: Omics-Analysen werden immer kostengünstiger und schneller, KI-Systeme analysieren große Datenmengen effizient, und präzisionsmedizinische Ansätze eröffnen Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen neue Perspektiven. Gleichzeitig sind regulatorische und finanzielle Anpassungen erforderlich. Die frühe Nutzenbewertung nach AMNOG muss Lernkurven für neuartige Therapien zulassen, und die Finanzierung diagnostischer Tests darf nicht durch Sektorenunterschiede gebremst werden.

Der Umgang mit sensiblen Gesundheitsdaten erfordert stabile und zugleich innovationsfreundliche Datenschutz- und Ethik-Richtlinien. Programme wie die Medizin-informatik-Initiative, die Nationale Strategie für Genommedizin oder die Nationale KI-Strategie zeigen, dass Politik und Forschung daran arbeiten, diese Gratwanderung zu meistern. Entscheidend wird sein, dass alle Akteure – Forschung, Pharma, Krankenkassen, G-BA, Patient:innenorganisationen und Fachgesellschaften – enger zusammenarbeiten und sich auf gemeinsame Qualitäts- und Evidenzstandards einigen. Nur so kann die Präzisionsmedizin ihr volles Potenzial entfalten und zum Nutzen aller Betroffenen verfügbar gemacht werden.



Dr. med. Ursula Marschall Dipl. oec.

Forschungsbereichsleitung Medizin und Versorgungsforschung
BARMER Institut für Gesundheitssystemforschung (bifg)

Womit beschäftigt sich das BARMER Institut für Gesundheitssystemforschung?

» Anfang 2020 hat die BARMER ihre umfangreichen Versorgungsforschungsaktivitäten in ein eigenes Institut ausgegliedert, das BARMER Institut für Gesundheitssystemforschung (bifg). Wir haben unterschiedliche Forschungsbereiche. Ich leite den Bereich Medizin- und Versorgungsforschung. Hier finden die Datenanalysen mit engem Bezug zur medizinischen Versorgungssituation statt. Wichtig ist mir, dass der Datenschatz, den die Krankenkasse besitzt, ausgewertet wird, jedoch nicht nur rein aus analytischer Perspektive. Eine reine statistische Datenanalyse ohne Kenntnis des Versorgungskontextes führt schnell zu Fehlinterpretationen. Mein Team und ich analysieren Abrechnungsdaten im Hinblick auf die Versorgungssituation. Ziel ist es, Versorgungsdefizite zu identifizieren, damit wir Lösungsvorschläge für die Gesundheitsversorgung entwickeln können.

Wie sind Sie zum bifg gekommen? Was fasziniert Sie an Ihrer Arbeit?

» Ich bezeichne mich gerne als Mittlerin zwischen den Welten. Auf der einen Seite bin ich leidenschaftliche Anästhesistin und Vollblutklinikerin mit 15 Jahren Krankenhauserfahrung. Jedoch stellte ich fest, dass mir Management auch Spaß macht, und ging dann in die Unternehmensberatung. Auf diesem Weg bin ich letztendlich im Jahr 2007 zur BARMER gekommen und habe mich dort um die medizinstrategischen Belange gekümmert. Im Jahr 2015 übernahm ich dann auch den Neuaufbau des Versorgungsforschungsbereichs.

Zu meinem Aufgabenbereich zählt unter anderem auch die Mitarbeit am Innovationsfonds. Alle gesetzlichen

Krankenkassen zahlen in diesen Fonds ein (insgesamt ca. 200 Millionen Euro). In jeder Ausschreibungswelle erhalten wir eine Vielzahl von Anträgen. Ich prüfe aus medizinischer und datenanalytischer Perspektive, welche Projekte zur BARMER passen. Dabei ist mir besonders wichtig, dass wir innovative Ideen möglichst früh erkennen, um sie im Kassensystem zu implementieren.

Ein gutes Beispiel hierfür ist das nationale Netzwerk Genomische Medizin (nNGM). Die BARMER war 2007 die erste bundesweite Krankenkasse, die gemeinsam mit der AOK Rheinland/Hamburg einen Vertrag dazu ausgearbeitet hat. Die Idee wurde zunächst in Köln entwickelt und ist mittlerweile bundesweit ausgerollt. Ich habe die gesamte Entwicklung begleitet, war von der Idee von Anfang an zutiefst überzeugt und habe bereits damals das Innovationspotenzial gesehen – trotz der bestehenden Restriktionen im Gesundheitssystem. Aber man muss das Potenzial erkennen, um es dann im System verankern zu können.

Was versteht man unter Versorgungsforschung und welche Bedeutung hat sie speziell für die Weiterentwicklung der Präzisionsmedizin in Deutschland?

» Versorgungsforschung analysiert, wie Versorgung in der realen Versorgungspraxis tatsächlich abläuft. Krankenkassen verfügen über Abrechnungsdaten – jede Rechnung und jeder Prozess, der mit der Kasse abgerechnet wird, erzeugt Daten, die wir auswerten können. Wichtig ist dabei, die Daten nicht nur mit statistischen Methoden zu analysieren, sondern gezielt Fragestellungen zu Versorgungsverläufen zu entwickeln. Während klinische Studien oft klare Ein- und Ausschlusskriterien haben und Patient:innendaten nur über ein bis zwei Jahre doku-

mentieren, bieten unsere Daten Langzeitperspektiven unter Alltagsbedingungen.

Unser wissenschaftliches Data-Warehouse ist ein abgeschlossener Bereich (abgetrennt vom Internet) mit anonymisierten Daten ohne direkten Personenbezug (nur Geburtsjahr, nur die ersten drei Ziffern der Postleitzahl). Krankenkassen dürfen Sozialdaten nur maximal fünf Jahre aufbewahren. Da unsere Daten anonymisiert sind, unterliegen sie nicht dieser Beschränkung, sodass wir über mehr als zehn Jahre zurückreichende Daten verfügen. Das macht die Versorgungsforschung zusätzlich zu klinischen Studien so wichtig: Wir ergänzen klinische Studien mit Real-World-Evidenz. Dieses Konzept erlebt derzeit einen großen Boom, allerdings sehe ich häufig Datenanalysen, die ohne Einordnung durch medizinische Fachkräfte zu Fehlinterpretationen führen. Da werten Analytiker:innen Daten aus, kennen aber den Versorgungshintergrund in Deutschland nicht. Ein konkretes Beispiel: Bei Brustkrebs gibt es Präzisionsmedikamente für Patient:innen mit einem HER2-positiven Tumor. Dieser Parameter ist jedoch nicht erlösrelevant, er wird somit nicht immer kodiert und taucht daher in den Abrechnungsdaten selten auf. Ohne dieses Hintergrundwissen könnte man fälschlicherweise annehmen, dass Mediziner:innen den HER2-Status nicht überprüfen, was selbstverständlich nicht der Fall ist. Daher muss ich nicht nur Statistiker:innen im Team haben, sondern auch Mediziner:innen, um beide Perspektiven einnehmen zu können – die Datenperspektive und die medizinische Versorgungsperspektive. Gerade deshalb ist unser Institut so wichtig: Wir arbeiten interdisziplinär und professionsübergreifend.

Wie bewerten Sie die derzeitige Implementierung und Finanzierung der Präzisionsmedizin im deutschen Gesundheitssystem?

”Lassen Sie mich diese Frage im Hinblick auf Lungenkrebs und das bereits zuvor erwähnte nationale Netzwerk Genomische Medizin beantworten: Das nNGM ist ein hervorragender Prototyp für Präzisionsmedizin in Deutschland. Seit 2007 haben wir damit Strukturen geschaffen, die über reine molekulargenetische Testungen hinausgehen. Die eigentliche Herausforderung ist nicht nur die technische Durchführung diagnostischer Verfahren, sondern die Überführung neuer Erkenntnisse in die Versorgungsstrukturen. Ein Erfolgsfaktor des nNGM

ist, dass die Diagnostik zentral erfolgt, die Behandlung jedoch wohnortnah bei den Patient:innen – dies funktioniert jedoch nur über Netzwerkstrukturen.

Gerade angesichts der Tatsache, dass die gesetzlichen Krankenkassen jetzt noch zusätzlich Ganz-Genomsequenzierungen mit 700 Millionen Euro finanzieren, reicht es nicht, dass jemand molekulargenetische Testung oder Exomsequenzierung rein technisch durchzuführen weiß. Wichtig ist, wie man diese neuen Erkenntnisse, diesen innovativen Schatz, für die Patient:innenversorgung nutzen kann. Und dafür brauchen wir Netzwerke.

Das Innovationspotenzial der Präzisionsmedizin ist enorm, eine wahre Revolution in der Onkologie. Wir sollten jedoch in Deutschland nicht 25 verschiedene Leuchttürme haben, die alle nur für sich selbst strahlen, aber nicht zusammenwirken. Wir müssen ein Netzwerk bilden in der Versorgungsstruktur – sowohl ambulant als auch stationär –, damit sich letztendlich die Versorgung verbessert. Das zeigen auch die Daten, das heißt, Patient:innen, die am nNGM teilnehmen, haben einen Überlebensvorteil (Seite 57). Daher sollten alle Patient:innen mit kleinzelligem Lungenkrebs molekulargenetisch untersucht werden – es gibt heutzutage immer noch Patient:innen, die werden erst therapiert, dann molekulargenetisch untersucht – das macht keinen Sinn. An dieser Stelle möchte ich auch erwähnen, dass jeder Patient bzw. jede Patientin am nNGM teilnehmen kann. Man muss nur den Vertrag unterschreiben, dann erhält man Zugang zu allen Leistungen des Vertrages – kostenlos und ohne irgendwelche Gegenleistungen, wie zum Beispiel das Zurverfügungstellen der medizinischen Daten. Dennoch erklären sich 99,5 % der Patient:innen freiwillig dazu bereit, ihre Daten der medizinischen Forschung zur Verfügung zu stellen. Inzwischen stellen mehr als 90 % der gesetzlichen Krankenkassen ihren Versicherten entsprechende Verträge zur Verfügung.

Neben dem nNGM gibt es in Deutschland auch noch weitere Netzwerke, zum Beispiel das TRANSLATE-NAMSE-Projekt, das sich auf die Diagnose seltener Erkrankungen mittels Exomsequenzierung fokussiert, oder das FBREK, bei dem familiärer Brust- und Eierstockkrebs im Mittelpunkt steht. Und wenn wir über Vernetzung sprechen, dann brauchen wir auch eine digitale Vernetzung und digitale Strukturen. Auch hier spielt das nNGM mit seiner digitalen Infrastruktur, die im Innovationsfondsprojekt

DigiNet gerade untersucht wird, eine Vorreiterrolle und kann als Blaupause für andere Netzwerke dienen.

Wie unterstützen Krankenkassen wie die BARMER die Integration von präzisionsmedizinischen Ansätzen in die Versorgung?

” Wie zuvor erwähnt, waren wir die erste bundesweite Krankenkasse, die 2007 einen Selektivvertrag mit dem nNGM in Köln abgeschlossen hat. Selektivverträge ermöglichen Zusatzleistungen außerhalb der Regelversorgung. Diese Verträge sind Kosten, die eine Kasse zusätzlich alleine zahlt. Wir haben die unternehmerische Entscheidung 2007 getroffen, da wir an das innovative Potenzial der Präzisionsmedizin geglaubt haben – da waren wir ein First Mover. Inzwischen gibt es kassenübergreifende Verträge, die bundesweit flächendeckend sind. Das nNGM läuft aber weiterhin trotz der Verträge außerhalb der Regelversorgung, da einige innovative diagnostische Verfahren wie Liquid Biopsy noch nicht in der Regelversorgung angekommen sind.

Welche Herausforderungen bestehen bei der Erstattung und Vergütung von präzisionsmedizinischen Behandlungen?

” Wir haben ganz häufig das Thema Off-Label-Use. Die Frage der Kostenübernahme stellt sich, wenn ein Medikament zwar eine bestimmte Mutation adressiert, jedoch für diese spezielle Krebsart noch nicht zugelassen ist, zum Beispiel eine Zulassung für ein Melanom vorliegt, nicht jedoch für Lungenkrebs – obwohl in beiden Fällen dieselbe Mutation vorliegt. Diese Zulassungen sind jetzt glücklicherweise für beide Krebsarten vorhanden. Im Rahmen des nNGM arbeiten wir intensiv mit dem Kom-

petenz-Centrum Onkologie des Medizinischen Dienstes zusammen. Gibt das Kompetenz-Centrum Onkologie aufgrund der aktuellen Studienlage eine Empfehlung für einen Off-Label-Use im speziellen Einzelfall ab, dann können wir in der Regel dem Antrag auf Kostenübernahme zustimmen und bezahlen das Medikament, auch wenn wir dazu nicht verpflichtet wären.

Gerade hierfür brauchen wir Netzwerkstrukturen und professionsübergreifende Teams: Der normale Krankenkassenmitarbeiter kennt sich im Leistungsrecht aus, ist aber kein Mediziner. Aber gerade die Präzisionsmedizin ist so komplex, da reicht es nicht aus, dass sie das Leistungsrecht kennen, da brauchen sie kompetente medizinische Expertise, um Patient:innen in ihrer speziellen Ausnahmesituation so gut und so schnell wie möglich zu unterstützen.

Wie sehen Sie das Innovationspotenzial der Präzisionsmedizin?

” Das Innovationspotenzial der Präzisionsmedizin kann ich nur doppelt, dreifach und vierfach unterstreichen. Wir brauchen das in Deutschland. Wir dürfen aber nicht vergessen, dass wir die Versorgungsstrukturen miteinander aufbauen müssen: Das ist ein Miteinander, das kann keine Krankenkasse alleine, das kann keine Klinik alleine, da braucht es Netzwerkstrukturen – ambulant, stationär, professionsübergreifend. Es geht nur zusammen. Das ist mir ganz wichtig; hier sage ich auch bewusst: Wir sind eine Krankenkasse, also ein Kostenträger, aber wir können mehr als nur Kosten tragen und – wie wir am Beispiel des nNGM bewiesen haben – Partner auf Augenhöhe in der Versorgung sein.

HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN ZUR PRÄZISIONSMEDIZIN

Die vorigen Kapitel verdeutlichen das Potenzial der Präzisionsmedizin, durch die Integration individueller genetischer und molekularer Daten sowie die Herstellung individuell anzuwendender Medikamente die Diagnose und Therapie von Erkrankungen entscheidend zu verbessern. Damit dieses Potenzial jedoch umfassend genutzt wird, bedarf es auch der politischen Unterstützung zur Gewährleistung optimaler Rahmenbedingungen in Deutschland. Generell sind die folgenden fünf Handlungsfelder von besonderer Bedeutung:



Deutschland als führenden Forschungsstandort für Präzisionsmedizin stärken



Gesellschaftliches Bewusstsein für Präzisionsmedizin fördern



Nutzenbewertung weiterentwickeln, um innovativen Ansätzen gerecht zu werden



Hohe Qualität diagnostischer Tests sicherstellen



Zulassungs- und Erstattungsprozesse für Diagnostika und Therapeutika synchronisieren



Deutschland als führenden Forschungsstandort für Präzisionsmedizin stärken

Adäquate gesetzliche und ethische Rahmenbedingungen sowie eine positive Wahrnehmung in Politik und Öffentlichkeit bilden die Basis für einen erfolgreichen Forschungsstandort. Um das Potenzial der Präzisionsmedizin für den Standort Deutschland voll zu heben, ist es unerlässlich, dass Deutschland weitere Anstrengungen unternimmt, um seine Position als Forschungsstandort in der Präzisionsmedizin auszubauen.

Von besonderer Bedeutung im Hinblick auf eine bessere Translation ist die Schaffung einer dedizierten

diagnostischen Infrastruktur für klinische Studien und zur Patient:innenversorgung. Hierzu sollten Forschungs- und Versorgungsnetzwerke bestehend aus Universitätskliniken, universitären und außeruniversitären Forschungseinrichtungen, regionalen Krankenhäusern, auf bestimmte Krankheiten oder Patient:innengruppen spezialisierten Zentren und diagnostischen Laboren gebildet werden, um Expertise zu teilen und interne Qualitätsmaßstäbe zu definieren, die für alle angeschlossenen Einrichtungen gelten.

Ebenso wichtig ist die Biomarkerforschung, die durch den Aufbau standardisierter Biobanken gefördert werden kann. Solche Biobanken sammeln nicht nur Probenmaterial, sondern auch Daten aus klinischen Studien und Behandlungsergebnisse. Damit stehen wertvolle Ressourcen für die Entwicklung und Validierung innovativer diagnostischer Verfahren und neuer Behandlungsansätze zur Verfügung. Gegenwärtig werden in Deutschland akademische Biobanken an 36 Standorten sowie ein IT-Entwicklungszentrum in der German Biobank Alliance unterhalten. Aktuell sind 95 % der medizinischen Fakultäten hierüber vernetzt; 1,5 Mio. Bioproben sind aktuell registriert. Allerdings fehlt es an Digitalisierung, indikationsspezifischem Biobanking, ausreichend internationaler Vernetzung, an Vergleichbarkeit und an Kapazitäten für den gemeinsamen Aufbau und Nutzen. Diese Problematik wird im Koalitionsvertrag aufgegriffen, wo die Schaffung einer "Nationalen Biobank" als Grundlage für Präventions-, Präzisions- und personalisierte Medizin erwähnt wird.

Jedoch ist nicht nur eine finanzielle staatliche Unterstützung des Aufbaus, der Pflege, der Vernetzung und der Standardisierung von Biobanken sinnvoll und notwendig, sondern auch die Förderung von daraus abgeleiteten Forschungsprojekten, um den "Datenschatz" der Biobanken zu heben. Im Rahmen dieser Projekte sollten Expert:innen der Molekularbiologie, der Bioinformatik und der klinischen Medizin zusammenarbeiten. Besonders wichtig dabei ist die frühzeitige Einbindung von Nachwuchswissenschaftler:innen und ein Angebot an attraktiven Karrierewegen, um den wissenschaftlichen Nachwuchs langfristig in Deutschland zu halten.

Von einer gezielten Stärkung des Forschungsstandortes profitieren letztlich alle Beteiligten: Die Wissenschaftler:innen erhalten optimale Bedingungen für Spitzenforschung, das Gesundheitssystem gewinnt an Qualität, und die Patient:innen erhalten einen schnelleren Zugang zu zukunftsweisenden Therapien.



Gesellschaftliches Bewusstsein für Präzisionsmedizin fördern

Die Politik kann wesentlich zur Verbesserung der Situation der Präzisionsmedizin in Deutschland beitragen, indem sie das Bewusstsein dafür in der Gesellschaft durch Aufklärungsarbeit unterstützt und die Akzeptanz für den Umgang mit präzisionsmedizinischen Daten durch die Etablierung transparenter, praktisch anwendbarer ethischer und rechtlicher Standards fördert.

Ein entscheidender Faktor zur Erhöhung der Awareness für Präzisionsmedizin in der Gesellschaft liegt in der gezielten Information und Aufklärung der Patient:innen. Das geschieht zwar bereits im Praxis- bzw. Klinikalltag, bedarf aber einer breiteren Ergänzung durch öffentliche Kampagnen und Informationsportale. Nur wer den konkreten Nutzen und mögliche Risiken kennt, kann informierte Entscheidungen treffen und proaktiv nach dem Zugang zu innovativen Technologien oder Behandlungsmethoden fragen. Zudem fungieren gut informierte Patient:innen häufig als Multiplikator:innen, da sie ihr Wissen in ihrem persönlichen Umfeld teilen und damit selbst zu einer weiteren Aufklärung beitragen. Ebenso wichtig sind in diesem Zusammenhang Patient:innenorganisationen, da diese häufig als erste Anlaufstelle dienen.

Die Grundlage einer gesellschaftlichen Akzeptanz für den Umgang mit präzisionsmedizinischen Daten liegt in einem umfassenden datenschutzrechtlichen und ethischen Rahmen, der die Privatsphäre der Patient:innen schützt und gleichzeitig den wissenschaftlichen Fortschritt fördert. An erster Stelle steht hier der sensible Umgang mit genetischen Daten, da diese weit mehr über einen Menschen aussagen als herkömmliche medizinische Informationen. Das Missbrauchspotenzial ist vielfältig: Arbeitgeber:innen könnten versucht sein, genetische Informationen für Personalentscheidungen zu verwenden, Versicherungen könnten Risikoprämien aufgrund genetischer Prädispositionen erheben, und auch im Bereich der Strafverfolgung oder bei Vaterschaftsfragen könnte ein unkontrollierter Zugriff auf genetische Daten problematische Folgen haben. Hier muss das Recht auf informationelle Selbstbestimmung gewahrt bleiben:

Patient:innen müssen transparent über die Verwendung ihrer Daten informiert werden und die Kontrolle über deren Verwendung behalten. Auch das Recht auf Nichtwissen ist zu berücksichtigen, denn nicht jeder Mensch möchte mit dem Wissen um mögliche zukünftige Erkrankungsrisiken leben. Dies gilt insbesondere für degenerative Krankheiten wie Morbus Alzheimer oder Parkinson, bei denen genetische Tests bereits in jungen Jahren eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung im Alter anzeigen können, ohne dass aus heutiger Sicht eine Heilung möglich ist. Die Entscheidung, ob man diese Information erhalten möchte – mit all den damit verbundenen psychischen Belastungen und möglichen Auswirkungen auf Lebensentscheidungen – muss bei der betroffenen Person selbst bleiben. Für die Erhebung, Speicherung und Weitergabe genetischer Daten sind daher klare gesetzliche Regelungen erforderlich. Strenge Zugriffsbeschränkungen, robuste IT-Sicherheitskonzepte sowie regelmäßige Kontrollen und Sanktionen bei Verstößen sind unabdingbar. Nur wenn Patient:innen darauf vertrauen können, dass ihre Daten nicht zweckentfremdet werden, ist eine breite Akzeptanz möglich.



Nutzenbewertung weiterentwickeln, um innovativen Ansätzen gerecht zu werden

Eine Nutzenbewertung ist zentrale Voraussetzung für die angemessene Erstattung von Präzisionsmedikamenten. Dies erfordert jedoch zumeist eine große Zahl an Studienteilnehmer:innen, was bei der Präzisionsmedizin aufgrund der Stratifizierung von Patient:innen oft schwierig bis unmöglich ist. Zunehmend rücken daher innovative Konzepte wie das adaptive Design sowie Umbrella- und Basket-Studien in den Vordergrund (Seite 29). Solche Ansätze ermöglichen auch bei kleineren Fallzahlen eine aussagekräftige Datenerhebung und belastbare Evidenz. Im Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung muss vom G-BA festgestellt werden, ob es unmöglich oder unangemessen ist, Studien der höchsten Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. In solchen Fällen muss eine Sonderstellung in der Nutzenbewertung eingeräumt werden: Es sind Nachweise der bestverfügbaren Evidenzstufe einzureichen und bei der Bewertung heranzuziehen.

Im Hinblick auf die Nutzenbewertung stellt sich ferner die Frage nach der geeigneten Vergleichstherapie bei Präzisionstherapeutika. Insbesondere bei seltenen Indikationen besteht die Möglichkeit, dass keine etablierte Standardtherapie vorhanden ist oder diese nur

eingeschränkt als Vergleich in Frage kommt. In solchen Fällen muss sorgfältig abgewogen werden, ob etwa historische Kontrollen, virtuelle Kontrollarme oder andere zielgerichtete Therapien als Referenz herangezogen werden können. Zugleich sollten für eine belastbare Bewertung auch alternative Endpunkte (z. B. patient:innenrelevante Parameter wie Lebensqualität) in Betracht gezogen werden, wenn traditionelle Surrogat-Endpunkte eine nur eingeschränkte Aussagekraft haben. Eine transparente Diskussion zwischen Kliniker:innen, EMA und Kostenträgern ist hier essenziell, um die Plausibilität der gewählten Vergleichstherapie zu gewährleisten und eine Methodik zu finden, die den Besonderheiten von Präzisions-therapeutika Rechnung trägt.



Hohe Qualität diagnostischer Tests sicherstellen

Diagnostische Tests sind ein integraler Bestandteil der Präzisionsmedizin. Um zuverlässige Ergebnisse zu erzielen, müssen alle Tests, einschließlich derer, die in den Diagnostiklaboren selbst entwickelt werden, einer strengen Validierung und kontinuierlichen Qualitätssicherung unterzogen werden. Nur so können Mediziner:innen und Patient:innen darauf vertrauen, dass die ermittelten Befunde eine verlässliche Grundlage für die individuelle Therapie bilden. Ein wichtiger Schritt zur Stärkung der Qualitätsstandards in der Diagnostik ist die Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika (IVDR), die 2017 vom Europäischen Parlament verabschiedet wurde und seit Mai 2022 verbindlich gilt. Sie umfasst auch Companion Diagnostics und verlangt unter anderem eine strengere Validierung, eine klinische Leistungsbewertung sowie ein umfassendes Qualitätsmanagementsystem für alle betroffenen Produkte. Für bestimmte Produktklassen gelten Übergangsfristen bis spätestens 2027.

Ein zentrales Problem in der aktuellen Versorgungsrealität besteht darin, dass die erheblichen Aufwendungen für Validierung, Qualitätssicherung und Zulassung diagnostischer Verfahren bislang nicht systematisch über bestehende Vergütungssysteme abgedeckt werden. Weder in Fallpauschalen noch in den Gebührenordnungen finden sich adäquate Abbildungsmöglichkeiten für diese qualitätssichernden Maßnahmen. In der Folge bleiben die Kostenträger weitgehend von einer finanziellen Beteiligung an der Sicherstellung diagnostischer Qualität ausgenommen. Dies führt in der Praxis dazu, dass wirtschaftlich günstigere,

jedoch potenziell weniger verlässliche Tests bevorzugt zum Einsatz kommen können. Um dieser Entwicklung entgegenzuwirken, müssen medizinische Leitlinien künftig systematisch jene Diagnostikverfahren benennen, die validiert und qualitätsgesichert sind. Voraussetzung dafür sind klar definierte Anforderungen an die Testqualität sowie ein verbindlicher Verweis auf regulatorische Standards – etwa im Sinne der europäischen In-vitro-Diagnostika-Verordnung (IVDR).

Neben strengen Zulassungsregeln bedarf es auch eines robusten Systems zur kontinuierlichen Leistungskontrolle. Regelmäßige externe Audits der Hersteller gemäß IVDR durch die Benannten Stellen und eine verpflichtende Teilnahme an Ringversuchen¹ können helfen, die Qualität dauerhaft zu sichern. Eine zentrale Datenbank für validierte (und erstattbare) Tests würde zudem die Transparenz erhöhen und Mediziner:innen die Auswahl geeigneter Diagnostika erleichtern. Auf globaler Ebene sollte die Entwicklung gemeinsamer Referenzmaterialien² und standardisierter Protokolle zur Durchführung diagnostischer Tests vorangetrieben werden, um die Vergleichbarkeit von Testergebnissen zwischen unterschiedlichen diagnostischen Laboren zu verbessern und die internationale Implementierung präzisionsmedizinischer Verfahren zu erleichtern.

Wichtige Schritte hin zu einheitlichen Qualitätsstandards sind auch bereits in Planung, zum Beispiel die Erweiterung der Rili-BÄK (Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen) um das Fachgebiet Pathologie. Somit wäre künftig auch gewebebasierte Diagnostik einbezogen, inklusive der Festlegung einheitlicher Qualitätsstandards. Im Kontext der Präzisionsmedizin ist das besonders relevant, da pathologische Analysen – etwa von Gewebeproben – eine zentrale Grundlage für personalisierte Diagnosen und Therapien bilden.



Zulassungs- und Erstattungsprozesse für Diagnostika und Therapeutika synchronisieren

Mit dem wachsenden Stellenwert der Präzisionsmedizin wird deutlich, dass das bestehende Erstattungssystem strukturell weiterentwickelt und zukunftssicher ausgestaltet werden muss. Ein zentrales Hemmnis in der aktuellen Versorgungspraxis liegt in der zeitlichen Entkopplung

¹ Verfahren, bei dem mehrere Labore die gleiche Probe unter identischen Bedingungen untersuchen, um die Leistung der Labore zu vergleichen

² Referenzmaterialien bei diagnostischen Tests sind standardisierte Substanzen mit bekannten Eigenschaften oder Konzentrationen, die zur Kalibrierung, Leistungsbewertung und Qualitätssicherung eines Tests verwendet werden.

von Arzneimittel- und Diagnostikaerstattung: Während zielgerichtete Therapien zunehmend auf die enge Kopplung von Therapeutikum und Begleitdiagnostikum angewiesen sind, erfolgt die Erstattung der Diagnostik nach § SGB V oftmals erst Monate nach der Arzneimittelzulassung. Diese asynchrone Regelung verzögert den Zugang zu innovativen Therapien und steht der praktischen Umsetzung präzisionsmedizinischer Ansätze entgegen. Erforderlich ist daher eine formale und zeitliche Synchronisierung der Zulassungs- und Erstattungsprozesse beider Komponenten "nach vorne", d. h., mit der Zulassung und Erstattung des Therapeutikums sollte gleichzeitig auch das entsprechende Diagnostikum zugelassen und erstattet sein. Nur wenn Begleitdiagnostika gemeinsam mit den entsprechenden Arzneimitteln bewertet und erstattet werden, kann eine zeitnahe und qualitätsgesicherte Anwendung im klinischen Alltag gewährleistet werden. Darüber hinaus ist die Umsetzung der europäischen In-vitro-Diagnostika Verordnung (IVDR) praxistauglich zu gestalten – mit klaren, aber verhältnismäßigen Anforderungen speziell für Companion Diagnostics.

Schließlich müssen auch die bestehenden Vergütungssysteme sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich angepasst werden, damit neue diagnostische Verfahren frühzeitig und kostendeckend abgerechnet werden können. Hierzu müssen bestehende Regelungen mit Einfluss auf die Erstattung praxisnah angepasst werden. Bislang werden nämlich die tatsächlichen Kosten der Diagnostik häufig nicht kostendeckend erstattet, und die Festlegung angemessener Erstattungsbeträge zieht sich oft in die Länge. In der Folge weichen Mediziner:innen teilweise auf kostengünstigere, aber weniger valide Methoden aus oder verzichten sogar vollständig auf notwendige Untersuchungen. Dies führt dazu, dass Patient:innen unter Umständen Präzisionstherapien mit einer höheren Erfolgswahrscheinlichkeit vorenthalten bleiben.

Insbesondere im stationären Bereich zeigt sich die Problematik des Fallpauschalensystems (DRG, Diagnosis-related Group). Die Kosten für moderne diagnostische Verfahren werden darin häufig nur unzureichend berücksichtigt, sodass Krankenhäuser gezwungen sind, Zusatzentgelte zu beantragen (NUB-Verfahren; NUB: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden). Krankenhäuser können jedoch jährlich nur vom 1. September bis zum 31. Oktober Anträge für NUB-Entgelte einreichen, wobei vereinbarte Entgelte jeweils nur für ein Jahr und nur für das

beantragende Krankenhaus gelten. Zudem erhielten 2023/2024 von den 981 beantragten NUB-Entgelten lediglich 29 % einen positiven Entscheid.³ Daneben findet mitunter eine Verlagerung des Testens in den ambulanten Bereich statt, d. h., eigentlich in Kliniken behandelte Patient:innen müssen diagnostische Tests bei einem niedergelassenen Arzt bzw. einer niedergelassenen Ärztin durchführen lassen, weil dort eine höhere Vergütungssicherheit besteht, was aber für schwer kranke Menschen eine enorme Belastung aufgrund der zusätzlichen Wege darstellt. Eine zukunftsfähige Lösung wäre, neue Testverfahren zügig in das Erstattungssystem zu integrieren und eine angemessene Vergütung sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich zu gewährleisten.

Politische Weichenstellung für die Präzisionsmedizin

Der aktuelle Koalitionsvertrag setzt mit der expliziten Erwähnung der personalisierten Medizin ein klares politisches Signal zur Förderung der Präzisionsmedizin und legt damit wichtige Leitlinien für die zukünftige Innovations- und Gesundheitspolitik in Deutschland fest.

Die im Koalitionsvertrag vorgesehenen Maßnahmen bilden eine zentrale Grundlage, um die Präzisionsmedizin in Deutschland nachhaltig zu fördern. Dazu gehören die geplante bessere Finanzierung der nationalen Strategie für Gen- und Zelltherapien, der Aufbau einer Nationalen Biobank sowie der Ausbau des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) und des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) unter der Koordination des Deutschen Krebsforschungszentrums. Präzisionsmedizin bietet mithin die Chance, dem Gesundheitssystem Innovationsimpulse zu geben und es über positive Skaleneffekte langfristig zu verbessern. Dafür braucht es jedoch entschlossenes politisches Handeln. Entscheidend sind der Aufbau gesellschaftlicher Awareness und Akzeptanz, eine leistungsfähige Forschungsinfrastruktur, hochwertige Diagnostik, eine angemessene Nutzenbewertung und eine zügige Erstattung. Diese Aspekte müssen gemeinsam mit Wissenschaft, Industrie, Kostenträgern und Patient:innenorganisationen vorangebracht werden.

³ <https://www.healthcareheads.com/news-details/inek-veroeffentlicht-nub-leistungen-fuer-2024-2214>



Prof. Dr. Peter Nisar Malek

Ärztlicher Direktor der Medizinischen Klinik, Abteilung Innere Medizin I am Universitätsklinikum Tübingen, Sprecher der Zentren für Personalisierte Medizin (ZPM-Netzwerk Baden-Württemberg), Leiter des Deutschen Netzwerks für Personalisierte Medizin (DNPM)

Wie sind Sie zur Präzisionsmedizin gekommen?

„ Ich hatte schon immer großes Interesse an den molekularen Grundlagen der Krebsentstehung. Gleichzeitig leite ich eine Klinik, die sich mit gastrointestinaler Onkologie beschäftigt. Somit kommt man zwangsläufig zur Präzisionsmedizin, wenn man die Molekularbiologie der Onkologie und die klinische Onkologie zusammenbringen möchte. In den letzten 10 Jahren war ich dann sehr stark mit dem Aufbau der entsprechenden klinischen Strukturen beschäftigt, um die wissenschaftlichen Erkenntnisse aus der Forschung in die Klinik zu bringen.

Woran forschen Sie im Bereich der Präzisionsmedizin gegenwärtig?

„ Eine wichtige Fragestellung für uns ist, wie wir aus dem großen onkologischen Datensatz, den wir über die Jahre aufgebaut haben, unter Verwendung von Künstlicher Intelligenz entsprechende Informationen für den einzelnen Patienten bzw. die einzelne Patientin ableiten können.

Daneben arbeiten wir auch am Thema Mikrobiom und Onkologie. Dafür haben wir vor zwei Jahren ein Forschungsinstitut gegründet, das sich mit dem Zusammenspiel von Tumorentstehung und Mikrobiom auseinandersetzt.

Und dann beschäftigen wir uns auch mit dem Einsatz von Wearables bzw. Trackern. Mit diesen Trackern nehmen wir Biosignale von Patient:innen auf, wie Sauerstoffsättigung, Puls, aber auch Bewegungsdaten. Über eine App verknüpfen wir diese Daten mit unseren klinischen Informationen. Die App erlaubt uns, das Ansprechen bzw. Nichtansprechen auf eine Therapie frühzeitig zu erkennen, noch bevor es möglicherweise in der klini-

schen Untersuchung deutlich wird. Das ist natürlich ein großer Fortschritt, weil wir dadurch viel früher unwirksame Therapien umstellen können – noch bevor die nächste Untersuchung in der Klinik ansteht.

Wir haben noch viele andere Projekte – aber dies sind drei der wichtigsten.

Was ist bzw. macht das ZPM-Netzwerk Baden-Württemberg?

„ Das Zentrum für Personalisierte Medizin haben wir vor 10 Jahren in Tübingen gegründet – es war damals das erste ZPM in Baden-Württemberg und Deutschland. Wir hatten ein ganz konkretes Ziel vor Augen: Basierend auf der molekularen Signatur des Tumors, insbesondere dessen DNA-Signatur, präzisionsmedizinische Entscheidungen zu treffen und den Patient:innen die entsprechenden Medikamente zugänglich zu machen. Hierfür mussten wir die notwendige Infrastruktur aufbauen im Hinblick auf harmonisierte Diagnostik, Bioinformatik, klinische Entscheidungsfindung, Durchführung und Follow-up der Therapie, Dokumentation, Datenaustausch und begleitende Forschungsprojekte.

Mit der Expansion des ZPM Tübingen zum ZPM-Netzwerk Baden-Württemberg durch den Beitritt der Universitätskliniken Freiburg, Heidelberg und Ulm musste auch eine landesweite IT-Infrastruktur geschaffen werden, um Informationen untereinander systematisch teilen, vergleichen und analysieren zu können.

Und dann musste natürlich auch ein Vergütungssystem mit den Krankenkassen vereinbart werden, da unser Ansatz in den ZPMs über die von den Krankenkassen routinemäßig erstatteten Leistungen hinausgeht. Dieser

Verhandlungsprozess dauerte fast zwei Jahre. Im Jahr 2020 schlossen wir die Vergütungsverträge ab, die die Panel- und Exom-Sequenzierungen sowie die Durchführung der molekularen Tumorboards abdecken. Beim molekularen Tumorboard wird das Exom des Tumors aus einer Tumorprobe sequenziert und die annotierte Sequenz Expert:innen zum Erstellen eines Fachgutachtens zur Verfügung gestellt. Im Rahmen des Fachgutachtens werden Medikamente empfohlen, die für diesen Tumor zum Beispiel aufgrund einer vorhandenen Mutation in Betracht kommen, selbst wenn diese noch keine Zulassung für den entsprechenden Tumor haben. In so einem Fall spricht man auch von Off-Label-Einsatz des Medikamentes. Für einen Off-Label-Einsatz muss man dem Medizinischen Dienst der Krankenkassen den Entscheidungsprozess im eingereichten Fachgutachten transparent vermitteln, um den Einsatz erstattet zu bekommen. Wir erhalten heute in der Regel innerhalb von ein bis zwei Wochen Rückmeldung mit einer Akzeptanzrate von 70 % bis 80 % bundesweit. Nach einem positiven Bescheid kann die Therapie beginnen, während der die Patient:in bzw. der Patient engmaschig weiterkontrolliert wird. Die erhobenen Daten werden in pseudonymisierter Form gespeichert und stehen dem gesamten Netzwerk zur Verfügung. Unser Ziel ist es z. B., aus den gesammelten Daten Hinweise darauf zu gewinnen, ob eine Phase-II-Studie Sinn ergeben würde, um systematisch zu überprüfen, ob dieses Medikament tatsächlich in dieser neuen Indikation auch wirksam ist.

Gegenwärtig arbeiten wir am ZPM 2.0 als Weiterentwicklung zum ZPM. Wir haben nämlich festgestellt, dass wir mit der DNA-Analytik allein an Grenzen stoßen. Wir brauchen zusätzlich auch Liquid Biopsies, um den Therapieverlauf zu beobachten. Das ist zwar in Forschungsprojekten schon seit Langem Routine, wir möchten es aber in die Versorgung bringen, also allen Patient:innen, die sich dafür qualifizieren, zugänglich machen. Ebenso müssen wir auch die komplexe Proteindiagnostik wie die Proteomik von Tumoren in unsere Entscheidungsfindungsprozesse mitaufnehmen. Und wir wollen uns auch noch stärker um Patient:innen kümmern, die auf bisherige Behandlungen gar nicht ansprechen.

Daneben betreiben wir verstärkt Outreach mit dem Ziel, auch periphere Krankenhäuser in unser Netzwerk zu integrieren. Hierbei stehen wiederum der Ausbau und die Ausweitung der IT-Infrastruktur im Mittelpunkt, so dass

wir letztendlich auch flächendeckend Daten aus der Peripherie bis hin zu einzelnen Praxen integrieren können.

Was versteht man unter dem DNPM, also dem Deutschen Netzwerk für Präzisionsmedizin?

” Das DNPM ist der nationale Rollout des ZPM-Netzwerks Baden-Württemberg. Über einen Innovationsfondsantrag, der mit 22 Millionen Euro gefördert wurde, konnten wir ein Projekt zum Ausrollen der ZPM-Struktur aus Baden-Württemberg auf ganz Deutschland in die Wege leiten. Das DNPM ist ein wichtiger Bestandteil des Modellversuchs zur Einführung der genomischen Medizin in Deutschland.

Gegenwärtig besteht das DNPM aus 26 Zentren. Im Mittelpunkt stehen auch hier dieselben Prinzipien wie im ZPM-Netzwerk Baden-Württemberg: Harmonisierung der Diagnostik, nationale IT-Infrastruktur, molekulare Tumorboards und Zertifizierungssysteme, die alle Zentren durchlaufen müssen. Das Projekt wird Mitte 2025 abgeschlossen. Im Rahmen des Projektes nahmen 4.700 Patient:innen an einer Evaluationsstudie teil, in deren Rahmen der Nutzen der ZPM-Struktur sowie die Endpunkte für molekulare Tumorboards überprüft werden. Eines der Projektziele, eine nationale Infrastruktur zu etablieren, haben wir somit bereits verwirklicht.

Wie sehen Sie die Versorgungslage der Präzisionsmedizin im Bereich der Onkologie in Deutschland?

” In der Onkologie ist die Versorgungslage in Deutschland hervorragend. Es existiert eine sehr gute Standardversorgung gemäß Leitlinien mit einem effektiv geregelten Übergang zu einem molekularen Tumorboard für gemäß Standardleitlinien austherapierte Patient:innen und Patient:innen mit seltenen Tumoren.

Natürlich sind Präzisionsmedikamente und Begleitdiagnostika wie Panel-Sequenzierungen in Deutschland auch Teil der Standardversorgung gemäß Leitlinien – gerade bei den größeren Tumoren wie Lungenkrebs, Brustkrebs oder Darmkrebs. Bei selteneren Tumoren, wie zum Beispiel dem Gallengangkarzinom, kommen wir bzw. die Tumorboards ins Spiel, da hier ein Off-Label-Einsatz eines Präzisionsmedikamentes indiziert sein könnte. Gerade in der Onkologie kommt ein Off-Label-Einsatz häufig vor, da zum Beispiel ein Brustkrebs-

medikament auch bei Darmkrebs wirken kann, wenn die Tumorsignatur gleich oder ähnlich ist – selbst wenn das Medikament keine Zulassung bei Darmkrebs hat.

Die Finanzierungslage in der Onkologie ist ebenfalls positiv: Im Rahmen des Modellversuchs zur Einführung der genomischen Medizin in Deutschland stehen 750 Millionen Euro zur Verfügung für Diagnostik im Sinne von Exom- und Gesamtgenom-Sequenzierungen für die Onkologie und für seltene Erkrankungen. Dann stellt sich noch die Frage nach der Erstattung der Medikamente. Bei einer Therapie gemäß Leitlinien ist die Erstattung durch die Krankenkassen bereits im Vorfeld gewährleistet. Beim Off-Label-Einsatz muss, wie zuvor erwähnt, ein Antrag beim Medizinischen Dienst der Krankenkassen gestellt werden.

Zudem hat die Auswertung bisheriger Daten aus den Zentren für Personalisierte Medizin (ZPM) in Baden-Württemberg bislang sehr ermutigende Ergebnisse zur Wirksamkeit der individualisierten Behandlung ergeben. In der Onkologie werden damit nun präzisionsmedizinische Einsätze bereits in früheren Behandlungslinien geplant.

Wie sehen Sie die Versorgungslage der Präzisionsmedizin außerhalb der Onkologie?

Hätten Sie hierfür ein konkretes Beispiel?

” In der Onkologie sind wir an dem Punkt angelangt, wo die molekulare Diagnostik kassenfinanziert und eine IT-Infrastruktur in Deutschland etabliert ist. Die nächste Stufe sehe ich in den inflammatorischen Erkrankungen, bei denen die Präzisionsmedizin noch nicht so weit fortgeschritten ist wie in der Onkologie. Bei inflammatorischen Erkrankungen ist die richtige Auswahl der Ersttherapie entscheidend. Zwar greifen die Therapien auch hier gezielt

in Pathways ein, die Erfolgsrate ist aber mit 35 % gegenwärtig eher noch niedrig. Und wenn das erste Medikament nicht erfolgreich ist, kommt es gerade bei entzündlichen Darmerkrankungen zu Schäden, die in der Regel operativ behandelt werden müssen.

Ein Grund dafür, dass die Präzisionsmedizin bei inflammatorischen Erkrankungen noch nicht so weit fortgeschritten ist, liegt in der im Vergleich zur Onkologie geringen Zahl an Biomarkern, da hier genetische Veränderungen weniger entscheidend sind, sondern vielmehr Veränderungen im Mikrobiom oder im Immunsystem. Das macht das Herausarbeiten von Biomarkern schwieriger. Wir versuchen jetzt durch die Standardisierung der Diagnostik zum Beispiel im Bereich Proteomik neue Biomarkersignaturen zu erarbeiten und mit klinischen Verläufen abzugleichen.

Wie könnte der Standort Deutschland für die Präzisionsmedizin noch attraktiver werden?

” Auch bei der Onkologie sind wir noch nicht am Ziel – es gibt immer noch viel zu tun. Das Geld wurde bisher in diesem Bereich sehr gut investiert, wir müssen aber die Ernte noch einfahren: Die ZPMs erzeugen einen sehr großen Schatz an genetischen und klinischen Daten. Es wäre wichtig, dass wir diesen Datenschatz auch heben. Hierzu wäre ein strukturiertes Forschungsförderungsprogramm sinnvoll mit Schwerpunkt auf Datenanalyse, zum Beispiel mittels Künstlicher Intelligenz oder automatisierter Verfahren. Daraus könnten sich dann interessante Phase-II-Studien ergeben, für die es auch finanzielle Unterstützung braucht. Die zentrale Frage hierbei ist: Wie können Forschung, Versorgung und Wirtschaft zusammenkommen, um solche Projekte von nationaler Bedeutung zu realisieren?

PRIMER: DIAGNOSTIKA

Dieses Kapitel ist ein Zusatzkapitel und für das Verständnis des Berichtes nicht notwendig. Es richtet sich an Leser:innen, die ihr Wissen über Diagnostika auffrischen oder sich Hintergrundwissen zu diesem Thema aneignen möchten.

Ein Diagnostikum ist ein Werkzeug oder Verfahren, das in der Medizin genutzt wird, um

- eine Prädisposition für eine Erkrankung zu erkennen (Vorsorge)
- Krankheiten frühzeitig zu diagnostizieren
- Therapieentscheidungen zu unterstützen im Hinblick auf
 - Therapieselektion (z. B. Auswahl des bestgeeigneten Medikaments oder auch dazu, nicht zu therapieren [watchful waiting])
 - Therapieüberwachung (Beobachtung und Bewertung des Therapieverlaufs, inklusive Nachsorge)
 - Therapiesteuerung (aktive Anpassung der Therapie anhand der Ergebnisse der Therapieüberwachung).

In-vitro-Diagnostika

Ein In-vitro-Diagnostikum (IVD) ist ein Medizinprodukt zur Untersuchung von Proben aus dem menschlichen Körper (z. B. Blut oder Gewebe) außerhalb des Körpers. Aus den Proben werden Biomoleküle (wie Nukleinsäuren, Proteine, Stoffwechselprodukte) mit Hilfe verschiedener IVD-Methoden analysiert. In der Routinediagnostik finden bewährte Verfahren wie PCR, IHC, FISH und ELISA Anwendung, die sich durch Schnelligkeit, Zuverlässigkeit und Kosteneffizienz auszeichnen (Tabelle 3).

In der Praxis erweist sich oft die Kombination verschiedener Methoden als sinnvoll. Ein Beispiel ist die

HER2-Testung bei Brustkrebs, die zunächst mit Hilfe von IHC durchgeführt und bei unklaren Fällen durch FISH ergänzt wird.

Neben den traditionellen Methoden haben in den letzten Jahren auch neue Technologien gerade in der Forschung an Bedeutung gewonnen, beispielsweise Next-Generation Sequencing (NGS) ([Box Next-Generation Sequencing](#)), Liquid Biopsy ([Box Liquid Biopsy](#)), der Einsatz von KI ([Box Einsatz von KI](#)) oder Omics-basierte Technologien ([Box Omics-basierte Technologien](#)), wobei im Rahmen der Präzisionsmedizin bisher vor allem NGS und Liquid Biopsy auch in die Versorgungspraxis Einzug gehalten haben. Omics-Technologien unterscheiden sich von traditionellen IVD-Methoden durch ihren umfassenderen Ansatz: Während traditionelle IVD-Methoden meist spezifische Biomarker oder Parameter einzeln analysieren, erlauben Omics-Technologien eine simultane Analyse großer Molekülgruppen (z. B. Gene, Proteine, Metaboliten), was systemweite Erkenntnisse ermöglicht. Der Großteil der Omics-Technologien findet gegenwärtig jedoch noch keine routinemäßige Anwendung in der Versorgungspraxis und dient primär Forschungszwecken.

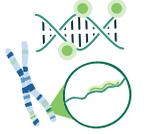
Durchführung von IVD-Tests in der Praxis

IVD-Tests lassen sich nach dem Ort ihrer Durchführung einteilen in

- zentrale Labordiagnostik,
- Pathologielabor sowie
- Point-of-Care-(PoC-)Diagnostik inklusive Selbstdiagnostik.

Zentrale Labordiagnostik findet in spezialisierten Laboren (Zentrallaboren) statt. Diese Labore verfügen über eine Vielzahl spezieller, häufig teurer analytischer Geräte sowie über geschultes Fachpersonal. Zu den Analysen, die primär in Zentrallaboren durchgeführt werden, zählen Next-Generation Sequencing, Massenspektrometrie (zum Nachweis von Stoffwechselprodukten oder Medika-

Tabelle 3 | Übersicht über die häufigsten traditionellen IVD-Methoden

Verfahren	Beschreibung	Anwendungsbeispiele	Vorteile
Polymerase-Kettenreaktion (PCR) 	<ul style="list-style-type: none"> Häufigste Methode in der molekularen Routinediagnostik Wird genutzt, um spezifische DNA- oder RNA-Sequenzen schnell millionenfach zu vermehren und präzise nachzuweisen Varianten wie die quantitative PCR (qPCR) oder digitale PCR (dPCR) erlauben eine zusätzliche Quantifizierung von Genexpressionsleveln oder Mutationsanteilen 	<p>Infektionsdiagnostik: Nachweis von Viren wie SARS-CoV-2 (COVID-19) oder HIV</p> <p>Krebsdiagnostik: Nachweis von EGFR- oder KRAS-Mutationen bei NSCLC</p> <p>Erbkrankheiten: Analyse genetischer Prädispositionen wie BRCA1/2-Mutationen bei Brust- oder Ovarialkrebs</p>	<ul style="list-style-type: none"> Hohe Sensitivität und Schnelligkeit Geringe Kosten
Immunhistochemie (IHC) 	<ul style="list-style-type: none"> Wird häufig in der Pathologie eingesetzt, um die Expression bestimmter Proteine in Gewebeproben mikroskopisch nachzuweisen Dabei werden Antikörper verwendet, die spezifisch an Zielproteine binden und durch Farbreaktionen sichtbar gemacht werden können 	<p>Krebsdiagnostik: Bestimmung der PD-L1-Expression bei Krebspatient:innen zur Auswahl geeigneter Immuntherapien</p> <p>Brustkrebs: Bestimmung der HER2-Expression</p> <p>Hormonrezeptorstatus (Brustkrebs): Nachweis von Östrogen- und Progesteronrezeptoren zur Entscheidung über eine anti-hormonelle Therapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> Vergleichsweise kostengünstig Direkt in der klinischen Pathologie durchführbar
Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) 	<ul style="list-style-type: none"> Wird zur Analyse spezifischer genetischer Veränderungen in Chromosomen genutzt Dabei binden fluoreszenzmarkierte DNA-Sonden an Zielregionen, die dadurch unter dem Mikroskop sichtbar gemacht werden 	<p>Lungenkrebs: Nachweis von ALK- oder ROS1-Translokationen</p> <p>Leukämien: Identifikation von Chromosomenaberrationen wie der Philadelphia-Chromosom-Translokation (BCR-ABL) bei chronisch myeloischer Leukämie (CML)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Hohe Spezifität bei der Identifikation genetischer Anomalien
ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) 	<ul style="list-style-type: none"> Wird verwendet, um Proteine, Antikörper oder Antigene in Körperflüssigkeiten wie Blut oder Serum mit Hilfe spezifischer Antikörper nachzuweisen 	<p>Frühe Schwangerschaftsdiagnose: Messung von hCG im Blut</p> <p>Autoimmunerkrankungen: Identifikation von Autoantikörpern bei Erkrankungen wie Lupus erythematoses oder rheumatoider Arthritis</p> <p>Infektionskrankheiten: Nachweis von HIV-Antikörpern zur Diagnose einer HIV-Infektion</p>	<ul style="list-style-type: none"> Hohe Automatisierbarkeit und breiter Einsatz bei serologischen Tests¹

¹Ein serologischer Test ist eine Laboruntersuchung, die Antikörper oder Antigene im Blutserum nachweist, um Infektionen, Immunreaktionen oder den Impfstatus zu bestimmen
 Quelle: BCG-Analyse

mentenspiegeln) und ELISA (zur Identifikation von Antikörpern, Antigenen oder Hormonen).

Pathologielabore sind auf die Analyse von Gewebe- und Zellproben spezialisiert und kombinieren histologische, immunhistochemische und molekulare Methoden. Zu den häufigsten in Pathologielaboren eingesetzten Methoden gehören die Immunhistochemie (IHC), die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und die Histopatho-

logie, d. h. die mikroskopische Untersuchung von Gewebeproben, um krankhafte Veränderungen und deren Ursachen zu diagnostizieren.

PoC-Diagnostik wird direkt am Ort der Patient:innenversorgung durchgeführt, sei es in Arztpraxen, Krankenhäusern oder sogar bei Patient:innen zu Hause. Diese Tests zeichnen sich durch eine einfache Handhabung und schnelle Ergebnisse aus und benötigen keine umfang-

reichen Schulungen. PoC-Diagnostika finden insbesondere bei Selbsttests, in der ambulanten Versorgung und in der Notfallmedizin breite Anwendung. Beispiele hierfür sind Blutzuckermessungen, Tests zur schnellen Infektionsdiagnostik (z. B. auf SARS-CoV-2) und Troponin-Schnelltests zur Erkennung von Herzinfarkten in der Notfallmedizin.

Eine Untergruppe der PoC-Diagnostika sind die sogenannten Selbstdiagnostika, die speziell für die Eigenanwendung durch Patient:innen entwickelt wurden. Diese Tests zeichnen sich durch besonders einfache Bedienbarkeit aus, sind jedoch oft weniger präzise als Labortests. Beispiele hierfür sind Schwangerschaftstests, die urinbasiert und für den Heimgebrauch geeignet sind, Blutdruckmessgeräte zur Routineüberwachung oder Sensoren für das Continuous Glucose Monitoring (CGM).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass zentrale Labore hochpräzise Analysen (im Hinblick auf Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit) ermöglichen, während PoC- und Selbstdiagnostika schnelle und einfache Lösungen für den unmittelbaren Einsatz bieten. Pathologielabore ergänzen diese Ansätze durch spezialisierte Diagnosen, insbesondere in der Onkologie.

Unterschiede zwischen In-Haus- und kommerziellen IVDs

Bei In-vitro-Diagnostika unterscheidet man zudem zwischen **In-Haus-Tests** (intern entwickelte Tests) und **kommerziellen Tests** (kommerzielle bzw. CE-IVDs). Beide Kategorien haben spezifische Vor- und Nachteile und unterscheiden sich vor allem in Bezug auf Flexibilität, Kosten, Validierung und regulatorische Anforderungen. In der Praxis wird oft eine Kombination beider Testarten eingesetzt, um den jeweiligen diagnostischen Herausforderungen gerecht zu werden.

In-Haus-Tests werden von Laboren oder Kliniken eigenständig intern entwickelt und validiert. Sie spielen eine wichtige Rolle bei speziellen oder seltenen Anwendungen, für die es keine kommerziellen Kits gibt. In diesem Bereich findet auch umfangreiche und zeitnahe Innovation statt. So waren die ersten Tests zu Beginn der COVID-19-Pandemie In-Haus-Tests. Allerdings ist die Qualität der Tests stark von den internen Ressourcen und der Expertise des jeweiligen Labors abhängig. Zudem stellt die Einführung der IVDR (In Vitro Diagnostic Regulation; EU-Verordnung 2017/746) eine große Herausforderung für Labore oder Kliniken mit In-Haus-Tests dar,

da sie strengere Anforderungen an die Validierung und Dokumentation für In-Haus-Tests stellt, um Genauigkeit, Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit sicherzustellen.

Kommerzielle Tests hingegen werden von Diagnostikunternehmen entwickelt, produziert und vertrieben. Die Validierung findet in der Regel extern statt. Um in der EU kommerziell vermarktet werden zu können, müssen kommerzielle Tests eine CE-Kennzeichnung tragen, die die regulatorische Konformität mit den EU-Regelungen garantiert.

Im Vergleich zu In-Haus-Tests sind kommerzielle Kits in der Anwendung unkomplizierter, da sie standardisiert und gebrauchsfertig verkauft werden und weniger technisches Fachwissen und Ressourcen im Labor erfordern. Allerdings können kommerzielle Kits kostspielig sein, insbesondere bei hohem Probenvolumen, und ihre Flexibilität ist begrenzt, da sie oft für eine spezifische Anwendung konzipiert und nur schwer anpassbar sind. Zudem existieren für seltene oder neue Anwendungen möglicherweise (noch) keine passenden kommerziellen Produkte. Anwendungsbeispiele für kommerzielle Kits sind standardisierte COVID-19-PCR-Kits, die weltweit verwendet werden, oder Diagnostika für Krebsbiomarker wie EGFR oder ALK in der Onkologie.

In Vitro Diagnostic Regulation (IVDR)

Die In Vitro Diagnostic Regulation (IVDR, EU 2017/746; auf Deutsch: In-vitro-Diagnostika-Verordnung) ist die europäische Rechtsgrundlage für IVDs. Sie gilt seit dem 26. Mai 2022 unmittelbar in allen EU-Mitgliedstaaten, ohne dass erst noch eine Umsetzung in nationales Recht notwendig gewesen wäre. Die IVDR teilt IVDs in vier Risikoklassen (A bis D) ein, basierend auf das mit ihrer Anwendung verbundene Risiko für Patient:innen und die öffentliche Gesundheit. Bei IVDs der niedrigsten Risikoklasse A kann der Hersteller die Konformitätsbewertung immer noch in Eigenregie durchführen; alle anderen Produkte müssen von einer Benannten Stelle extern überprüft werden.

Benannte Stellen (auf Englisch: Notified Bodies) sind unabhängige Prüforganisationen, die von den Mitgliedstaaten der EU offiziell anerkannt und von der Europäischen Kommission benannt werden. In Deutschland zählen beispielsweise der TÜV Rheinland und die DEKRA Certification GmbH zu den Benannten Stellen. Benannte Stellen bewerten die Konformität von Produkten – wie

Medizinprodukten oder In-vitro-Diagnostika – mit den Anforderungen der EU-IVDR (2017/746) oder der EU-MDR (2017/745) (MDR: Medical Device Regulation). Zudem führen sie Audits der Qualitätsmanagementsysteme der Hersteller durch. Sind sie von der Konformität der Produkte und der Tauglichkeit der QM-Systeme überzeugt, stellen sie die Zertifikate aus, die zur CE-Kennzeichnung berechtigen. Nur IVDs mit CE-Kennzeichen dürfen innerhalb der EU vermarktet werden.

Heute werden über 80 % aller IVDs von Benannten Stellen begutachtet, während unter dem alten System gemäß In-vitro-Diagnostika-Richtlinie 98/79/EG (IVDD) noch viele Produkte durch den Hersteller selbst zertifiziert werden konnten. Hersteller, die ihre Produkte unter der alten Richtlinie IVDD noch selbst zertifiziert haben, müssen für Produkte der Risikoklassen B, C und D eine Rezertifizierung unter der IVDR durch eine Benannte Stelle durchführen lassen. Für bestimmte Produkte gilt eine Übergangsfrist bis zum 31. Dezember 2029.

Die IVDR verlangt auch eine umfangreichere und detailliertere technische Dokumentation, die analytische und klinische Validierungsstudien einschließt. Hersteller müssen ihre technischen Unterlagen regelmäßig aktualisieren und dürfen sie nicht nur einmalig vorlegen. Die Anforderungen an klinische und analytische Leistungsbewertungen sind deutlich verschärft, weshalb umfassende Leistungsstudien notwendig werden, um die Zuverlässigkeit und Sicherheit sowie den Nutzen eines Diagnostikums zu belegen. Darüber hinaus sind Hersteller nun verpflichtet, ein intensiveres System zur Marktüberwachung (Post-Market Surveillance, PMS) aufzubauen. Dies beinhaltet regelmäßige Leistungsberichte und eine kontinuierliche Risikoüberwachung, die den Behörden und den Benannten Stellen vorgelegt werden müssen.

Das neue Rückverfolgbarkeitssystem mit Hilfe von UDI (Unique Device Identification) ist ein weiterer wichtiger Aspekt der IVDR. In Kombination mit der europäischen EUDAMED-Datenbank, die Informationen zu Produkten, Herstellern und Zertifikaten sammelt, soll dies für mehr Transparenz sorgen und es Behörden und Anwender:innen erleichtern, einzelne IVDs eindeutig zu identifizieren und im Bedarfsfall schneller zurückrufen zu können. Um das hohe Qualitätsniveau zu sichern, werden zudem strengere Anforderungen an die Benannten Stellen selbst gestellt, die ihrerseits regelmäßig von EU-Behörden auditiert werden müssen.

Klinische Labore dürfen In-Haus-Tests seit Verabschiedung der IVDR nur noch unter strengen Auflagen ein-

setzen. Unbedingt müssen auch In-Haus-Tests nach denselben Qualitäts- und Sicherheitsstandards geprüft worden sein wie kommerzielle Tests; eine vollständige Dokumentation und Validierung ist Pflicht. Vor ihrem Einsatz muss nachgewiesen werden, dass für die Zielgruppe keine gleichwertigen Alternativen mit CE-Kennzeichnung existieren. Aufgrund dieser strengeren Anforderungen ist ein vermehrter Einsatz kommerzieller Kits bei Standardtests zu beobachten. Dies führt zusammen mit dem erhöhten Dokumentations- und Validierungsaufwand zu generell steigenden Kosten für die Diagnostik.

Zulassung von In-vitro-Diagnostika in der Europäischen Union

Die Entwicklung und Zulassung von IVDs unterscheidet sich in der EU in wesentlichen Punkten von der Zulassung klassischer Arzneimittel. Während für Arzneimittel hauptsächlich die European Medicines Agency (EMA) sowie entsprechende EU-Regularien und -Richtlinien verantwortlich sind, erfolgt die Regulierung von IVDs durch nationale Behörden in Zusammenarbeit mit den zuvor erwähnten Benannten Stellen. Grundlage hierfür ist die IVDR.

Nachfolgend werden die wichtigsten Schritte, Anforderungen und Akteur:innen des Zulassungsprozesses für IVDs dargestellt und mit dem Prozess für Arzneimittel verglichen. Tabelle 4 bietet zudem einen Überblick über die Hauptunterschiede.

Arzneimittel unterliegen in der EU den Vorgaben aus Richtlinie 2001/83/EG und Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Die Zulassung von Arzneimitteln bedarf der Einreichung eines Zulassungsantrages (Marketing Authorisation Application, MAA), der zentralisiert, dezentralisiert oder national eingereicht werden kann. Dabei ist die zentralisierte MAA der Regelfall und für die meisten Arzneimittel (z. B. Biopharmazeutika) oder ATMPs sogar verpflichtend. Wird der Antrag positiv bewertet, erhält das Arzneimittel die Marktzulassung. Je nach Verfahren gilt sie in unterschiedlichen Mitgliedstaaten – beim zentralisierten Verfahren, das von der EMA durchgeführt wird und bei dem die Zulassung durch die EU-Kommission erfolgt, in allen EU-Ländern.

IVDs hingegen fallen unter die In-vitro-Diagnostika-Verordnung (IVDR, EU 2017/746) und folgen einem anderen Ansatz. Für die praktische Umsetzung dieser Verordnung sind nationale Behörden wie das deutsche

Tabelle 4 | Vergleich der Zulassungsverfahren für Arzneimittel und IVDs in der EU

	Arzneimittel	IVDs
Zulassungs-/Regulierungsbehörde	EMA (zentralisiertes Verfahren), nationale Behörden bei (selteneren) dezentralen und nationalen Verfahren	Nationale zuständige Behörden (z. B. BfArM in Deutschland) und (nationale) Benannte Stellen
Gesetzesgrundlage	EU-Regularien: Richtlinie 2001/83/EG und Verordnung (EG) Nr. 726/2004	EU-basierte In-vitro-Diagnostika-Verordnung (IVDR, EU 2017/746)
Klassifizierung	Keine generelle risikobasierte Klassifizierung ¹	Risikobasierte Klassifizierung (Klasse A, B, C, D)
Präklinische Studien	Präklinische Daten werden im Rahmen der Clinical Trial Application über das CTIS (Clinical Trials Information System) zentral in der EU eingereicht; nationale Behörden sind für Bewertung und Genehmigung der klinischen Studien in ihren jeweiligen Ländern zuständig	Analytische Leistungsanforderungen gemäß IVDR mit Konformitätsbewertung durch Benannte Stellen (Klasse B und höher)
Klinische Studien	Klinische Studien der Phasen I, II und III (Überwachung direkt durch nationale Behörden)	Klinische Leistungsanforderungen gemäß IVDR (inkl. dokumentierter Risiko-Nutzen-Bewertung) mit Konformitätsbewertung durch Benannte Stellen
Zeit von der Einreichung bis zur Zulassungsempfehlung	Zentralisiert: ca. 210 Tage (ohne Pausen), 12 bis 16 Monate bis zur endgültigen Zulassung	Ca. 6 bis 12 Monate, abhängig von der Komplexität und Arbeitsbelastung der Benannten Stellen
Anforderungen nach der Zulassung	Pharmakovigilanz; häufig zusätzlich auch Post-Authorization-Studien und pädiatrisches Entwicklungsprogramm (PIP)	Marktüberwachung; regelmäßige Aktualisierung der Leistungsbewertung; Einreichung periodischer Berichte; Rückverfolgbarkeitssystem

¹Es gibt keine generelle Risikoklassifizierung für alle Arzneimittel, aber je nach Zulassungsverfahren, Überwachungskategorie und Arzneimittelart werden Medikamente unterschiedlich eingestuft und reguliert
Quelle: BCG-Analyse

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zuständig, unterstützt durch Benannte Stellen, die die Konformitätsbewertung durchführen und von den EU-Mitgliedstaaten benannt und überwacht werden. Hersteller müssen die analytischen und klinischen Daten zu ihrem Produkt anhand der IVDR-Vorgaben (d. h. gemäß der analytischen und klinischen Leistungsanforderungen der IVDR) zusammenstellen und dokumentieren, wobei die Risikoklasse bestimmt, welche Anforderungen im Detail einzuhalten sind. Bei höherklassigen Diagnostika erfolgt eine Konformitätsbewertung durch die Benannten Stellen. Fällt diese positiv aus, erhält das Produkt das CE-Kennzeichen und darf in der gesamten EU in Verkehr gebracht werden.

Bei Arzneimitteln sind die präklinischen und klinischen Studien streng gegliedert. Präklinisch werden Wirksamkeit und ADME/Tox untersucht – d. h. Absorption (Aufnahme), Distribution (Verteilung), Metabolisierung (Verstoffwechselung), Ausscheidung (Exkretion) und Toxizität –, und zwar in Labortests und Tierversuchen. Darauf folgen klinische Studien der Phase I bis III, die von ersten Studien mit gesunden Freiwilligen mit dem Schwerpunkt

auf Sicherheit, einschließlich ADME/Tox, bis hin zu groß angelegten Wirksamkeitsstudien mit Patient:innen reichen. IVDs unterliegen hingegen stärker einem risikobasierten Ansatz, bei dem die analytische Leistungsbewertung (etwa in Bezug auf Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit), die klinische Leistungsbewertung (z. B. Nutzenbewertung, auch im Vergleich mit etablierten Verfahren) und ein dokumentiertes Risikomanagement je nach Klassifizierung entscheidend sind.

Die Zulassungsdauer für Arzneimittel kann je nach Verfahren stark variieren: Beim zentralisierten EMA-Verfahren beträgt sie in der Regel 12 bis 16 Monate, wobei der EMA um die 210 Tage ohne Pausen bis zur Erteilung einer Zulassungsempfehlung zur Verfügung stehen. Für IVDs benötigt man in der Regel 6 bis 12 Monate, um die CE-Kennzeichnung zu erhalten, abhängig von der Arbeitsbelastung und den Anforderungen der Benannten Stellen sowie der Komplexität des Produkts. Nach Marktzulassung oder CE-Kennzeichnung folgt für beide Produktgruppen eine fortlaufende Überwachung: Für Arzneimittel handelt es sich um die Pharmakovigilanz, also das Monitoring der Sicherheit und Wirksamkeit nach

der Markteinführung. Bei IVDs konzentriert man sich auf regelmäßige Aktualisierungen der Leistungsdokumentation und ein Risikomanagement, das im Rahmen der Konformitätsbewertung kontinuierlich aufrechterhalten werden muss.

Besonderheiten bei der Zulassung von Begleitdiagnostika

Die IVDR unterscheidet nicht nur zwischen unterschiedlichen Risikoklassen, sondern regelt auch spezifische Anwendungsfälle besonders streng. Ein solcher Anwendungsfall sind Begleitdiagnostika. Gemäß der IVDR werden Begleitdiagnostika in Risikoklasse C eingestuft – unterliegen also einer Konformitätsbewertung durch eine Benannte Stelle. Da ein Begleitdiagnostikum für die richtige Indikationsstellung und Dosierung eines speziellen Arzneimittels entscheidend sein kann, verlangt die IVDR, dass umfangreiche klinische Daten vorgelegt werden. Diese Daten müssen belegen, dass das Begleitdiagnostikum die therapeutische Entscheidung zuverlässig unterstützt (klinische Leistungsbewertung).

Anders als bei eigenständigen IVDs wird ein Begleitdiagnostikum häufig parallel zur Zulassung des dazugehörigen Arzneimittels geprüft. Konkret bedeutet dies, dass die EMA oder eine nationale Behörde das Arzneimittel prüft, während eine Benannte Stelle zeitgleich die Konformität des Begleitdiagnostikums unter den Vorgaben der IVDR bewertet. Die Hersteller von Begleitdiagnostika müssen ihre Dokumentation inklusive der klinischen Leistungsbewertung zudem auch der EMA vorlegen, um zu beweisen, dass der diagnostische Test tatsächlich die Wirksamkeit oder Sicherheit des entsprechenden Medikamentes unterstützt. Diese zusätzliche Hürde hat häufig negative Auswirkungen auf die Planung und Dauer des gesamten Zulassungsprozesses, da Diagnostik- und Medikamentenhersteller sowohl mit der EMA als auch mit nationalen Benannten Stellen interagieren müssen und keine unmittelbare Abstimmung oder Koordination zwischen der EMA und den Benannten Stellen erfolgt.

Erstattung von Diagnostika in Deutschland

Die Erstattung diagnostischer Leistungen in Deutschland unterliegt einem komplexen Regelwerk verschiedener Vergütungssysteme. Je nach Versorgungssektor und Versicherungsstatus kommen unterschiedliche Abrechnungsmechanismen zum Einsatz.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)

Der EBM regelt die Vergütung ambulant erbrachter ärztlicher Leistungen im Rahmen der gesetzlichen Kranken-

versicherung (GKV). Er enthält eine detaillierte Liste von abrechenbaren diagnostischen und therapeutischen Leistungen, die mit Punktwerten bewertet werden. Diese Punkte werden in Euro umgerechnet, wobei der Punktwert regional und vertragsärztlich variieren kann. Diagnostische Verfahren wie Laboruntersuchungen oder bildgebende Diagnostik sind hier klar definiert, jedoch oft an Budgetgrenzen gebunden.

Das AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz) spielt bei der Erstattung von Diagnostika keine direkte Rolle, da es primär für die Nutzenbewertung und Preisregulierung von Arzneimitteln konzipiert wurde. Das AMNOG-Äquivalent für Diagnostika ist am ehesten das Methodenbewertungsverfahren des G-BA nach § 135 SGB V. Dieses Verfahren weist einige konzeptionelle Parallelen zum AMNOG-Prozess auf:

Bewertungsprozess: Neue diagnostische Methoden müssen eine Nutzenbewertung durchlaufen, bevor sie in den Leistungskatalog der GKV aufgenommen werden.

Evidenzbasierung: Wie beim AMNOG werden wissenschaftliche Nachweise über Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit gefordert.

Erstattungsentscheidung: Der G-BA entscheidet über die Aufnahme in den Leistungskatalog und damit über die Erstattungsfähigkeit.

Ein wesentlicher Unterschied zum AMNOG besteht jedoch im Marktzugang: Während Arzneimittel nach Zulassung zunächst erstattungsfähig sind und erst im Nachgang bewertet werden ("Bewertung bei laufender Erstattung"), gilt für neue Diagnostika im ambulanten Bereich häufig ein "Verbotsvorbehalt" – sie sind erst nach positiver Bewertung durch den G-BA erstattungsfähig. Für In-vitro-Diagnostika wurde 2020 ein spezifischer Prozess mit der DiGA-Verordnung (Digitale Gesundheitsanwendungen) geschaffen, der ein beschleunigtes Bewertungsverfahren mit vorläufiger Erstattung ermöglicht – dies ähnelt strukturell stärker dem AMNOG-Prozess.

Diagnosis Related Groups (DRGs)

Im stationären Bereich werden Diagnostika über das DRG-Fallpauschalensystem abgerechnet. Diagnostische Leistungen sind Teil der Gesamtpauschale und werden nicht separat vergütet, d. h., die Erstattung erfolgt unabhängig von der tatsächlich erbrachten Leistung. Neue diagnostische Verfahren können über das sogenannte NUB-Verfahren (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) beantragt werden, um eine gesonderte Vergütung zu erhalten.



Dr. Martin Walger
Geschäftsführer
Verband der Diagnostica-Industrie
in Deutschland (VDGH)

©Bild: VDGH/Bildschön Berlin



Dr. Carolin Schächterle
Fachabteilung Life Science Research
Verband der Diagnostica-Industrie
in Deutschland (VDGH)

©Bild: VDGH/Bildschön Berlin

Womit beschäftigt sich der VDGH? Was sind seine Ziele?

„ Das wird primär durch unsere Mitgliedsunternehmen bestimmt. Wir haben 120 Mitglieder im VDGH – das Gros sind Hersteller von In-vitro-Diagnostika (IVD), aber auch Firmen im Bereich Life Science Research, die überwiegend in Forschungsmärkten aktiv sind. Wir als Verband bündeln gemeinsame Interessen der Unternehmen und verstehen uns als Sprachrohr der Branche gegenüber Stakeholdern im Gesundheitssystem. Aus der Struktur der Mitgliedschaft leiten wir die Prioritäten ab.

Unsere Mitglieder sind in hochregulierten Märkten unterwegs, gerade im Gesundheitssektor. Daher ist es ein wichtiges Ziel für uns, dass die Politik verlässliche und planbare Rahmenbedingungen schafft.

Ein zweiter Punkt betrifft die Forschung & Entwicklung (F&E). Wir liegen als Branche auf Platz 2 gleich hinter der Pharmaindustrie bezüglich F&E-Investitionen und müssen uns daher auch um forschungsfreundliche Rahmenbedingungen kümmern wie steuerliche Forschungszulagen oder Förderung von Schlüsseltechnologien. Zudem brauchen wir Durchlässigkeit und Strategien, um Innovationen schnell zu den Patient:innen zu bringen.

Ein dritter Punkt betrifft die Tatsache, dass gut 80 % unserer Mitgliedsfirmen KMUs sind. Daher sind uns auch Mittelstandsförderung und Bürokratieabbau ein Anliegen.

Und ein vierter und letzter Punkt: Wir reden über komplexe Produkte und Technologien. Uns geht es daher auch darum, Aufmerksamkeit für diese Produkte zu erzielen und den Wert der Labordiagnostik zu erklären und zu veranschaulichen. So helfen Diagnostika zum Beispiel

Menschen mit seltenen Erkrankungen, für die es wichtig ist, zu verstehen, woran sie erkrankt sind – unabhängig davon, ob eine Therapie existiert oder nicht. Wir müssen vom Diktum wegkommen, dass man nur dann eine Diagnose erstellt, wenn es eine Therapie gibt.

(Dr. Walger)

Welche aktuellen politischen oder regulatorischen Themen stehen derzeit besonders im Fokus des VDGH?

„ Wir sind mit Blick auf die neue Legislaturperiode breit aufgestellt und haben einen 10-Punkte-Katalog formuliert, wie wir uns eine Verbesserung des Gesundheitswesens vorstellen. Hier greife ich zwei Punkte heraus:

Punkt 1: Wir sind als Medizintechnikbranche Teil der industriellen Gesundheitswirtschaft (iGW). Wir wollen, dass sich eine nächste Bundesregierung noch mehr mit dem Potenzial der iGW für Beschäftigung und Wertschöpfung in Deutschland befasst. Wir brauchen auf der Politikseite die Unterstützung, damit wir dieses Potenzial voll entfalten können.

Der zweite Punkt betrifft Brüssel – das ist das Thema der Produktzulassung bzw. des Inverkehrbringens von Diagnostika. Der seit 2017 bestehende neue Rechtsrahmen der In-vitro-Diagnostik-Regulation (IVDR) ist dringend überarbeitungsbedürftig. Wir haben erzielt, dass es eine längere Übergangsphase gibt, aber wir müssen an die strukturellen Probleme dieser Gesetzgebung ran.

(Dr. Walger)

„ Wir setzen uns hierzulande auch sehr für die Forschungsförderung in den Lebenswissenschaften ein.

Das führt letztendlich auch zur Entdeckung neuer molekularer Biomarker, mit deren Hilfe man Patient:innen helfen kann – daher ist das auch ein wichtiger Punkt. In Deutschland sind aber leider die Forschungsförderungen heruntergegangen und zwar um 25 % zwischen 2020 und 2024. Das schürt schon etwas Unwohlsein und betrifft auch viele unserer Mitgliedsfirmen.

(Dr. Schächterle)

Wie sind Sie zum VDPH gekommen und was fasziniert Sie an Ihrer Arbeit?

” Heute ausnahmsweise mit dem Auto ☺. Spaß beiseite: Ich bin vor 17 Jahren zum VDPH gekommen. Ich habe fast mein gesamtes Berufsleben in Verbänden des Gesundheitssektors verbracht. Mich faszinieren die Technologien im Bereich der Diagnostik und der Life Science Research. Ich arbeite gerne für einen Verband, der überschaubar groß ist und mich fasziniert, dass wir täglich vor neuen Herausforderungen stehen. Der technische Fortschritt bringt das mit sich, und das macht mir sehr viel Spaß.

(Dr. Walger)

” Ich habe Biologie studiert und danach 10 Jahre in der Grundlagenforschung verbracht und kenne daher auch die andere Seite, da ich mit vielen Produkten unserer Mitgliedsfirmen gearbeitet habe. Ich bin dann 2019 als Quereinsteigerin in den Branchenverband eingestiegen. Mich fasziniert der Austausch mit so vielen verschiedenen Herstellern, die in einer Nische leben. Das ist ein bisschen eine verborgene Welt, die man anderen anhand von Beispielen erklären muss. Es ist definitiv eine erklärungsbedürftige Branche, und mir macht die Kommunikation Spaß, um den Wert der Branche darzustellen, und innerhalb eines Netzwerkes zu arbeiten.

(Dr. Schächterle)

Wie beurteilen Sie die aktuellen regulatorischen Anforderungen für Begleitdiagnostika in Deutschland?

” Das sehe ich kritisch, und würde gerne mit einer Betrachtung für Diagnostika im Allgemeinen beginnen. Seit 2017 haben wir mit der IVDR einen komplett neu gefassten europäischen Rechtsrahmen. Unter dem

Strich beinhaltet dieser neue Rechtsrahmen massive Verschärfungen für alle Beteiligten des Systems, nicht nur für uns als Hersteller, sondern auch für die Benannten Stellen, die das Konformitätsverfahren extern begleiten und prüfen. Das neue Niveau an Vorgaben – so gibt es eine neue Risikoklassifizierung von A, B, C, D, wobei D die strengsten Regeln hat – hat dazu geführt, dass wir eine Umkehr der Verhältnisse haben: Früher mussten 20 % der Produkte durch das Regime einer Benannten Stelle, heute müssen 80 % der Produkte unter Einbindung einer Benannten Stelle in Verkehr gebracht werden. Ein weiterer Punkt sind die Berichtspflichten, die massiv ausgeweitet worden sind – insbesondere auch die Verpflichtung zu periodischen Sicherheitsberichten, die nicht anlassbezogen gemacht werden müssen. Was die Qualifikationsanforderungen angeht, haben wir jetzt auch wesentlich strengere Regeln.

Ursprünglich war eine 5-Jahres-Übergangsfrist für die IVDR vorgesehen – das hielten wir von Anfang an nicht für realisierbar. Wir haben sehr früh davor gewarnt, dass es ein Desaster wird, und es wurde ein Desaster. Man hat jetzt noch mal die Reißleine gezogen und die Übergangsfristen verlängert. Das hat uns Luft verschafft, aber die strukturellen Probleme bestehen nach wie vor. Unser Punkt lautet: Man muss durch die einzelnen Maßnahmen der IVDR gehen. Wenn sie zur Produkt- und Patientensicherheit beitragen: OK – alles andere: herausnehmen. Damit bekommen wir auch eine Reduktion der Regulierungsdichte hin. Wir glauben, dass jetzt ein Window of Opportunity besteht, da alle EU-Institutionen den Willen zeigen, die IVDR inhaltlich anzufassen. Die geplante Evaluierung der IVDR wird jetzt vorgezogen, und wir haben die Möglichkeit, an mehreren Konsultationen auf Kommissionsebene teilzunehmen. Ich bin optimistisch, dass Regelungen, die keinen Impact auf Produkt- und Patientensicherheit haben, zurückgenommen werden.

Wir haben dann noch zwei Besonderheiten bzgl. Begleitdiagnostika: Diese sind alle Risikoklasse C, d. h. sie müssen alle von einer Benannten Stelle begutachtet werden. Zudem muss bei Begleitdiagnostika jedes Begleitdiagnostikum einzeln durch den Verfahrensprozess der Konformitätsbewertung (es geht nicht als generische Gruppe), und bei den Konformitätsbewertungsverfahren muss die Benannte Stelle die EMA einschalten. Wir können jetzt noch nicht genau einschätzen, wie-

viel Zeit dies kostet. Auf jeden Fall entstehen hierdurch zusätzliche finanzielle Belastungen für die Benannten Stellen und für die Hersteller. Bei Tests, die vom Volumen her überschaubar groß sind – das können Tests für Patient:innen mit seltenen Erkrankungen sein oder seltene Testszenarien –, kann es durchaus passieren, dass die Kosten der Rezertifizierung gemäß IVDR durch den neuen Rechtsrahmen so hoch sind, dass dies nicht mehr erlösbar ist. Laut einer Umfrage unter den Herstellern könnten 17 % der Produkte vom Markt genommen werden aufgrund der höheren Kosten. Das ist auch ein Problem für die Versorgungssicherheit – es kann durchaus zu Versorgungslücken kommen.

(Dr. Walger)

Wie beurteilen Sie den Marktzugang und die Erstattung von (Begleit-)Diagnostika in Deutschland?

” Für uns war das Jahr 2017 ein entscheidendes Jahr, weil da im SGB V die Grundlage geschaffen wurde, dass den Abschluss der Nutzenbewertung des Arzneimittels mit der Erstattung des dazugehörigen Begleitdiagnostikums gekoppelt hat. Konkret heißt das: Wenn die Nutzenbewertung des Arzneimittels abgeschlossen ist, muss es in der vertragsärztlichen Versorgung eine Vergütungsziffer für das Begleitdiagnostikum geben. Das war davor ein großes Problem, da es für das Diagnostikum keine zwingende Erstattung gab, selbst wenn das dazugehörige Medikament bereits zugelassen war. Jedoch besteht immer noch eine zeitliche Lücke, da das Diagnostikum erst nach dem Abschluss der Nutzenbewertung erstattet wird, das dazugehörige Medikament jedoch bereits nach seiner Zulassung. Die Lücke besteht also zwischen der Zulassung des Medikaments bzw. dessen Markteinführung in Deutschland und dem Abschluss der Nutzenbewertung. Hier wäre eine vorläufige EBM-Ziffer eine mögliche Lösung.

Zudem gibt es noch Luft nach oben, was die Vergütungsregeln angeht. Im Krankenhaussektor, wo nach DRG abrechnet wird, sind die Kosten für Diagnostika nicht

unmittelbar im DRG-System abgebildet. Und NUB-Entgelte funktionieren bis dato nicht für Diagnostika. Wir haben daher immer das Thema Mischkalkulation im Krankenhaus – aber was mache ich, wenn der Test 2.000 Euro kostet? Da kommt man mit einer Mischkalkulation nicht hin. Dieses Problem ist noch nicht gelöst, und wir würden uns wünschen, dass es mehr Verständnis dafür gibt und Diagnostika kostendeckend auch im stationären Bereich erstattet werden.

(Dr. Walger)

Wo sehen Sie gegenwärtig spannende Entwicklungen im Bereich der IVDs?

” LC/MS (Liquid Chromatography/Mass Spectrometry) könnte eine große Revolution einleiten – gerade auch in Kombination mit Künstlicher Intelligenz. Hier findet ein Technologiewandel statt. LC/MS findet zum Beispiel Anwendung beim therapeutischen Monitoring, der Hormonanalytik und bei metabolischen Erkrankungen.

(Dr. Walger)

” Wir hatten vor etwa drei Jahren ein Positionspapier zur personalisierten Diagnostik erstellt. Es geht bei personalisierten Diagnostika nicht mehr nur um Onkologie – obwohl auch hier noch nicht das Ende erreicht ist –, sondern auch um Autoimmun- und Infektionserkrankungen.

Technologisch sehe ich den Wandel von der PCR hin zur Sequenzierung. Genomisches Sequenzieren wird immer schneller, besser und günstiger. Da viele Begleitdiagnostika genetisch basierte Verfahren sind, um herauszufinden, ob ein Medikament passt, werden die verbesserten Bedingungen der Sequenzierungen große Fortschritte bringen.

Allem voran muss der Begriff Präzisionsmedizin bzw. Begleitdiagnostik künftig weitergedacht werden und auch Marker umfassen, die prädiktiv oder prognostisch sind oder für das Therapie-Monitoring, zum Beispiel im Rahmen einer Liquid Biopsy, eingesetzt werden.

(Dr. Schächterle)

Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ)

Für privatversicherte Patient:innen erfolgt die Abrechnung diagnostischer Leistungen nach der GOÄ. Diese erlaubt eine meist höhere Vergütung als der EBM (Faktor 1 bis 3,5). Die Abrechnung erfolgt auf Basis eines Gebührenfaktors, der je nach Aufwand und Schwierigkeit variiert. Innovative Diagnostika finden oft schneller Eingang in die Privatbehandlung, da keine kollektive Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit erforderlich ist. Im Gegensatz zum EBM ist die GOÄ jedoch nicht an Budgetierungen gebunden.

Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren stellen eine weitere Gruppe diagnostischer Tests dar. Hierzu zählen Sonographie (Ultraschalluntersuchung), Röntgendiagnostik, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) (Tabelle 5).

Diese Verfahren finden unter anderem breite Anwendung in der Onkologie, Kardiologie und Orthopädie (Tabelle 6).

Tabelle 5 | Übersicht über die wichtigsten bildgebenden Verfahren

Verfahren	Methode	Eignung	Typische Anwendung
Sonographie	Reflexion ausgesandter Schallwellen in Ultraschallfrequenz für Echtzeitbilder	Weichteile, Organe, Embryonen und Föten, Blutfluss in Echtzeit	Diagnostik bei abdominalen Organen (z. B. Gallen- oder Nierensteine), Verdacht auf Gefäßverschlüsse, Schwangerschaftsdiagnostik
Röntgendiagnostik	Röntgenstrahlen zur Durchleuchtung und Bildgebung (zweidimensional)	Knochen, dichte Gewebe, strukturelle Anomalien (z. B. skelettale Fehlbildungen)	Frakturen, Brustkorbdiagnostik, Gelenke
Computertomographie (CT)	Röntgenstrahlen für Schichtbilder (dreidimensional) ("Röntgen in 3D")	3D-Bilder von Organen, Anatomie, schnelle Diagnose, Metastasen	Diagnostik von Schlaganfällen, Gefäßverschlüssen, Frakturen, Tumoren, Traumen, Tuberkulose, Lungen- und Bauchdiagnostik
Magnetresonanztomographie (MRT)	Magnetfelder und Radiowellen zur Weichteildarstellung	Weichteile, Gelenke, Gehirn, Rückenmark, Prostata	Hirn- und Rückenmarkstumoren, Gelenke, Prostatakrebs
Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	Radioaktive Tracer zur Abbildung von Stoffwechselprozessen	Stoffwechselaktivität und -funktion	Tumorlokalisation, Tumor-Staging, neurologische Erkrankungen
SPECT (Einzelphotonen-Emissions-computertomographie)	Nuklearmedizinische Bildgebung mit Hilfe radioaktiv markierter Tracer, die einzelne Photonen emittieren	Funktionelle Informationen über Stoffwechsel und Durchblutung; geringere räumliche Auflösung als PET, aber breite Verfügbarkeit	Diagnostik von Durchblutungsstörungen des Herzens, Darstellung von Hirnfunktionsstörungen (z. B. bei Demenz), Erkennung von Knochenmetastasen

Quelle: BCG-Analyse

Tabelle 6 | Überblick über einige wichtige Anwendungen bildgebender Verfahren

Bereich	Verfahren	Marker	Anwendung
Onkologie 	FDG-PET/CT	Radioaktiv markierte Glukose (18F-FDG)	Darstellung des Glukosestoffwechsels, speziell bei stoffwechselaktiven Tumoren
	PSMA-PET/CT	PSMA-bindende Radiopharmazeutika	Erkennung von Prostatakrebs und Identifikation von Metastasen
	HER2-Imaging (PET oder PET/CT)	HER2-bindende Radiopharmazeutika (z. B. Zr-89-Trastuzumab)	Visualisierung von HER2-positiven Tumoren
Neurologie 	Amyloid-PET	Radioaktive Substanzen wie Florbetapir, Flutemetamol	Nachweis von Beta-Amyloid-Ablagerungen bei Alzheimer
	Dopamin-Transporter-SPECT (DaTSCAN)	Radioaktive Liganden für den Dopamin-Transporter	Diagnose von Parkinson-Syndromen
Entzündungen/ Infektionen 	Ga-68-Citrate-PET	Gallium-68-Isotop	Darstellung von Entzündungsprozessen im Körper
	Leukocyte Imaging (SPECT)	Radioaktiv markierte Leukozyten	Nachweis von Infektionen, Abszessen oder entzündlichen Herden
Herz-Kreislauf-System 	Myokard-Perfusions-szintigraphie (SPECT)	Technetium-99m, Thallium-201	Beurteilung der Herzmuskeldurchblutung
	F-18-NaF PET	Natriumfluorid (F-18)	Darstellung von Kalkablagerungen bei Atherosklerose

Quelle: BCG-Analyse

Die Ultraschalluntersuchung, auch Sonographie genannt, basiert auf hochfrequenten Schallwellen, die in den Körper gesandt und von verschiedenen Gewebeschichten unterschiedlich stark reflektiert werden. Ein Empfänger fängt diese Echos auf und wandelt sie in Bilder um. Durch den Einsatz moderner 3D- und 4D-Darstellungen, der Elastographie (ein Ultraschallverfahren, das die Gewebeelastizität misst, um zwischen weichen und harten Gewebestrukturen wie Tumoren zu unterscheiden) sowie der Kontrastmittelsonographie hat sich die Aussagekraft dieser Methode erheblich verbessert. Heutige Ultraschallgeräte sind sogar in der Lage, molekulare Prozesse im Gewebe sichtbar zu machen, und liefern somit immer detailliertere Informationen über die inneren Strukturen des menschlichen Körpers.

Ein weiterer zentraler Pfeiler der Diagnostik ist die klassische Röntgentechnik. Dank digitaler Bildgebung lassen sich hochauflösende zweidimensionale Aufnahmen anfertigen, die nur eine sehr geringe Strahlenbelastung für die Patient:innen mit sich bringen. Die Computertomographie (CT) erweitert diese Technologie um die dritte Dimension und ermöglicht präzise Schnittbilder des Körpers, indem sie innerhalb weniger Sekunden hunderte Schichten aufnimmt, aus denen anschließend dreidimensionale Modelle rekonstruierbar sind.

Eine röntgenstrahlungsfreie Alternative zum CT bietet die Magnetresonanztomographie (MRT), die starke Magnetfelder und Radiowellen einsetzt. Besonders bei der Darstellung von Weichgewebe ist die MRT anderen Methoden überlegen. Zudem lassen sich mit Spezialtechniken wie der funktionellen MRT aktive Hirnareale sichtbar machen.

Darüber hinaus ermöglichen nuklearmedizinische Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) die Sichtbarmachung von Stoffwechsellvorgängen und molekularen Veränderungen von Organen und Gewebe. Mit Hilfe radioaktiv markierter Substanzen lassen sich beispielsweise der Zuckerstoffwechsel oder die Durchblutungsmuster in Herz- und Tumorgewebe visualisieren. Während PET auf Positronen emittierende Radionuklide setzt, verwendet sogenannte SPECT Gammastrahler. PET bietet in der Regel eine höhere räumliche Auflösung und ermöglicht genauere quantitative Aussagen, was insbesondere bei der Früherkennung und Verlaufsbeobachtung von Tumorerkrankungen von Vorteil ist. Allerdings ist der technische und logistische Aufwand bei PET aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Radionuklide und der aufwendigeren Detektorsysteme meist höher, was diese Methode kostspieliger macht. SPECT hingegen ist weiter verbreitet und kostengünstiger, liefert aber meist weniger detaillierte Bilder und erlaubt nur

eine eingeschränkte Quantifizierung. Ihr Einsatz hat sich daher vor allem in der Routinediagnostik bewährt. Beide Verfahren lassen sich zudem mit anatomischen Bildgebungen wie CT kombinieren, um Funktionsinformationen und Strukturaufnahmen präzise miteinander zu verknüpfen.

Eine besonders effiziente Kombination stellt das PET/CT dar. Moderne PET/CT-Geräte ermöglichen die Kombination beider Scans in einem einzigen Durchgang. Während der CT-Teil präzise anatomische Aufnahmen von Organen, Knochen und Gewebe liefert, misst der PET-Teil mit Hilfe eines radioaktiv markierten Tracers (z. B. FDG) die Stoffwechselaktivität im Körper. Indem die beiden Daten-

sätze durch Software überlagert werden, lassen sich Strukturen und deren Funktionen abgleichen.

Dieses Vorgehen erlaubt eine exakte Lokalisation von Stoffwechselanomalien, was insbesondere bei der Diagnose und Therapieplanung von Krebserkrankungen von großem Nutzen ist.

Ein in diesem Zusammenhang besonders innovativer Ansatz ist die Radioligandentherapie (RLT), die sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eingesetzt werden kann. Häufig wird die RLT auch mit anderen Behandlungsmethoden wie Operation, Chemotherapie oder Immuntherapie kombiniert. Ihr widmet sich in dem vorliegenden Bericht ein eigener Absatz (Seite 42).

Box 1 | Definitionen der wichtigsten Begriffe in der Präzisionsmedizin

Präzisionsmedizin: Präzisionsmedizin bedeutet, dass in die Entscheidung über die Initiierung oder Weiterführung einer Therapie ein oder mehrere diagnostische Tests einbezogen werden, die individuelle Merkmale der Patient:innen auf molekularer (inkl. genetischer) oder zellulärer Ebene charakterisieren. Sie führen zu einer nach einzelnen Patient:innengruppen (statt nur auf der klinischen Krankheitsdiagnose) differenzierten Therapie. Zusätzlich werden hier zur Präzisionsmedizin solche Therapien gezählt, bei denen die Individualität der behandlungsbedürftigen Person dadurch berücksichtigt wird, dass das Therapeutikum unter Verwendung von körpereigenen Zellen oder Geweben der Person hergestellt wird. Das erklärte Ziel der Präzisionsmedizin ist es, die Therapie individuell bestmöglich auszuwählen und zu steuern.

Diagnostikum: Ein Werkzeug oder Verfahren, das in der Medizin genutzt wird, um

- eine Prädisposition für eine Erkrankung zu erkennen (Vorsorge)
- Krankheiten frühzeitig zu diagnostizieren
- Therapieentscheidungen zu unterstützen im Hinblick auf
 - Therapieselektion (z. B. Auswahl des bestgeeigneten Medikaments oder auch dazu, nicht zu therapieren [watchful waiting])
 - Therapieüberwachung (Beobachtung und Bewertung des Therapieverlaufs, inklusive Nachsorge)
 - Therapiesteuerung (aktive Anpassung der Therapie anhand der Ergebnisse der Therapieüberwachung).

In-vitro-Diagnostikum: Ein In-vitro-Diagnostikum (IVD) ist ein Medizinprodukt (z. B. Reagenz, Instrument, Software, System), das zur Untersuchung von Proben aus dem

menschlichen Körper (z. B. Blut oder Gewebe) außerhalb des Körpers bestimmt ist. Es dient dazu, Informationen bereitzustellen über:

- Physiologische oder pathologische Zustände
- Angeborene Beeinträchtigungen
- Reaktionen auf oder Wechselwirkungen mit Behandlungen (inkl. Verträglichkeiten)
- Die Überwachung therapeutischer Maßnahmen.

Per Definition gehören bildgebende Verfahren (zum Beispiel Röntgenuntersuchungen), die keine Proben aus dem Körper benötigen und bei denen die Untersuchung außerhalb des menschlichen Körpers stattfindet, nicht zu den IVDs.

Begleitdiagnostikum: Ein In-vitro-Diagnostikum, das speziell dazu bestimmt ist, die Eignung eines Patienten bzw. einer Patientin für eine spezifische Behandlung mit einem entsprechenden Arzneimittel zu ermitteln oder um Patient:innen zu identifizieren, die wahrscheinlich auf eine solche Behandlung ansprechen oder bei denen ein Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen besteht. Alternative Bezeichnungen: Companion Diagnostic, CDx.

Biomarker: (Mittels diagnostischer Verfahren) messbare Indikatoren, die Aufschluss über normale oder krankhaft veränderte biologische Prozesse oder Zustände geben. Sie sind Schlüsselkomponenten bei der Entwicklung und Nutzung von IVDs. Besonders bei Begleitdiagnostika spielen Biomarker eine zentrale Rolle, da sie helfen, die Eignung eines Patienten bzw. einer Patientin für eine spezifische Therapie zu ermitteln.

Box 2 | Überblick über die wichtigsten Omics-Technologien

Genomik: Das Fundament der Gesamtgenom-Analyse

Während sich die Genetik auf einzelne Gene konzentriert, steht bei der Genomik das gesamte Genom (die Gesamtheit aller Gene) im Vordergrund. Next-Generation Sequencing (Seite 50) ermöglicht das schnelle und kosteneffiziente Sequenzieren des gesamten Genoms oder gezielter Genabschnitte. Damit lassen sich genetische Veränderungen umfassend analysieren.

Epigenomik: Die Regulierung der Genexpression jenseits der DNA-Sequenz

Während bei der Genomik die DNA-Sequenz im Mittelpunkt steht, betrachtet die Epigenomik all jene Mechanismen, die die Genaktivität steuern, ohne dabei die eigentliche DNA-Sequenz zu verändern. Hierzu zählen beispielsweise chemische Veränderungen wie DNA-Methylierungen oder Veränderungen an den Histonen, also den Proteinen, um die sich die DNA wickelt. Diese Modifikationen wirken wie Schalter, die Gene ein- oder ausschalten können – beeinflusst durch Ernährung, Umweltfaktoren oder auch das Alter. Mit Hilfe moderner Analysemethoden lassen sich diese Muster immer genauer erfassen und individuelle Krankheitsrisiken besser verstehen. Ein Beispiel für die Anwendung der Epigenomik in der Präzisionsmedizin ist die Untersuchung des Methylierungsmusters des MGMT-Gens (MGMT: O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase, ein Enzym, das DNA repariert und somit die Wirksamkeit bestimmter Chemotherapeutika verringert) bei Glioblastomen, einer aggressiven Form von Hirntumoren. Sind bestimmte Bereiche des MGMT-Gens chemisch "stillgelegt" (methyliert), spricht der Tumor häufig besser auf eine Standard-Chemotherapie mit dem Wirkstoff Temozolomid an.¹

Transkriptomik: Die Untersuchung der Genexpression

Während die Genomik auf die DNA schaut, untersucht die Transkriptomik die RNA. Technologien wie **Microarrays** oder **RNA-Sequenzierung (RNA-Seq)** analysieren die Menge und Art der RNA-Moleküle. Diese Informationen sind essenziell, um festzustellen, welche Gene bei einer bestimmten Krankheit aktiviert oder unterdrückt werden. Ein Anwendungsbeispiel ist die Brustkrebsdiagnostik. Spezifische Tests wie Oncotype DX oder MammaPrint analysieren die RNA-Expression im Tumorgewebe und erlauben die Erstellung von RNA-Expressionsprofilen. Diese Profile helfen dabei, das individuelle Rückfallrisiko einer Patientin einzuschätzen. Zudem unterstützen sie Mediziner:innen bei der Entscheidung, ob eine Chemotherapie notwendig

ist oder ob auf weniger belastende Therapieformen zurückgegriffen werden kann.

Unter den Teilbereichen der Transkriptomik gewinnt insbesondere die **räumliche Transkriptomik** – also die Analyse der Genexpression in ihrem räumlichen Kontext – zunehmend an Bedeutung: Während herkömmliche Transkriptomik-Technologien vor allem Gesamtinformationen über die Genaktivität von Zellpopulationen liefern, ermöglicht die räumliche Transkriptomik eine präzise Zuordnung von RNA-Expressionen zu spezifischen räumlichen Positionen im Gewebe durch den Einsatz moderner Bildgebungsverfahren und hochauflösender Sequenzierungsmethoden². So kann beispielsweise in Tumorproben die unterschiedliche Genaktivität zwischen Krebszellen im Zentrum und solchen an der Invasionsfront sichtbar gemacht werden. Dies erlaubt ein tieferes Verständnis von zellulären Wechselwirkungen und Krankheitsmechanismen.

Proteomik: Die Welt der Proteine

Die Proteomik befasst sich mit der Gesamtheit aller Proteine in einer Zelle, einem Gewebe oder einem Organismus. Da Proteine in der Regel die Hauptakteure zellulärer Prozesse sind, liefern proteomische Analysen tiefgreifende Einblicke in Krankheitsmechanismen. Mittels Technologien wie der **Massenspektrometrie** oder **Protein-Microarrays** in Kombination mit bioinformatischen Auswertungstools können Tausende von Proteinen gleichzeitig analysiert (d. h. identifiziert (inkl. Modifikationen) und quantifiziert) werden. Diese Technologie wird zum Beispiel zur Erforschung neuer Biomarker eingesetzt.

Metabolomik: Der Stoffwechsel im Fokus

Die Metabolomik betrachtet die Gesamtheit der Stoffwechselprodukte (Metaboliten). Diese können Aufschluss über den Zustand einer Zelle oder eines gesamten Organismus geben. Technologien wie die **Kernspinresonanz-(NMR)-Spektroskopie** oder die **hochauflösende Massenspektrometrie³ (HR-MS)** ermöglichen die Identifizierung solcher metabolischer Biomarker. Diese kommen beispielsweise in der Onkologie, zur Vorhersage von Medikamentenwirkungen oder bei Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes Typ 1 und Typ 2 zum Einsatz. Ein konkretes Beispiel ist die Identifizierung des Onkometaboliten 2-Hydroxyglutarat (2-HG) mittels HR-MS. 2-HG reichert sich in Zellen mit IDH1- oder IDH2-Mutationen (IDH: Isocitrat-Dehydrogenase, ein wichtiges, zelluläres Stoffwechsellenzym) an und dient als diagnostischer Biomarker für bestimmte Gliome und Leukämien.

¹Hegi ME et al. *MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma*. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):997-1003

²Hochauflösende Sequenzierungsmethoden sind Verfahren, die eine präzise und detaillierte Bestimmung der Basenabfolge in DNA- oder RNA-Molekülen ermöglichen, wobei *hochauflösend* in diesem Kontext die Fähigkeit bezeichnet, auch kleinste genetische Veränderungen wie Einzelnukleotid-Polymorphismen, seltene Varianten oder strukturelle Veränderungen mit hoher Genauigkeit und Zuverlässigkeit zu identifizieren.

³Hochauflösende Massenspektrometrie ist ein analytisches Verfahren, bei dem *hochauflösend* die Fähigkeit bezeichnet, Ionen mit sehr ähnlichen Masse-zu-Ladung-Verhältnissen präzise voneinander zu unterscheiden, was die genaue Bestimmung der elementaren Zusammensetzung und Struktur von Molekülen ermöglicht.

Mikrobiomik: Die Welt der Mikroorganismen im menschlichen Körper

Die Mikrobiomik widmet sich der Untersuchung aller mikrobiellen Gemeinschaften (Mikrobiome), die den menschlichen Körper besiedeln (im Darm, in der Vagina, auf der Haut, in der Mundhöhle etc.). Moderne Sequenzierungsmethoden ermöglichen die Identifizierung und Quantifizierung unzähliger Mikrobenarten gleichzeitig. Hierdurch lassen sich zum Beispiel Zusammenhänge zwischen einer veränderten Darmflora und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Übergewicht oder sogar bestimmten neurologischen Erkrankungen erkennen. In der Präzisionsmedizin setzt man daher zunehmend auf die Mikrobiomik, um neue Biomarker zu identifizieren, Krankheitsrisiken einzuschätzen oder Therapien passgenauer zu gestalten. So haben Studien gezeigt, dass die Zusammensetzung des Darmmikrobioms beeinflussen kann, wie gut Krebspatient:innen auf das Zytostatikum 5-Fluorouracil ansprechen und welche Nebenwirkungen auftreten.⁴

Multi-Omics: Integration der Omics-Daten

Die Integration von Daten aus verschiedenen Omics-Bereichen ist eine der größten Stärken moderner molekularer Diagnostik. Dieser Ansatz wird als **Multi-Omics-Ansatz** bezeichnet. So können genomische Daten mit Informationen aus dem Transkriptom, Proteom und Metabolom kombiniert werden, um ein umfassendes Bild einer Krankheit zu erhalten. Die Fülle und Komplexität der Daten stellt jedoch eine enorme Herausforderung dar. Hier kann Künstliche Intelligenz (KI) Abhilfe schaffen. KI-Algorithmen sind in der Lage, Muster und Zusammenhänge zu erkennen, die für das menschliche Auge kaum sichtbar und auch für herkömmliche Algorithmen unlösbar sind. Dies ermöglicht die Identifikation neuer Biomarker, die Vorhersage von Krankheitsverläufen und die Optimierung von Therapien.

⁴ Zheng S et al. *Fusobacterium nucleatum promotes chemoresistance to 5-fluorouracil by upregulation of BIRC3 expression in colorectal cancer.* J Exp Clin Cancer Res. 2019 Jan 10;38(1):14

Box 3 | Künstliche Intelligenz

Künstliche Intelligenz (KI) spielt eine immer größere Rolle im Gesundheitswesen – nicht zuletzt auch in der Präzisionsmedizin. KI ahmt menschliches Denken nach – etwa beim Lernen oder Problemlösen. Besonders verbreitet ist das sogenannte Machine Learning (ML), bei dem Systeme aus Daten lernen und sich kontinuierlich verbessern. In der Präzisionsmedizin hilft ML dabei, aus genetischen Informationen, Bilddaten oder Krankheitsverläufen individuelle Muster zu erkennen – und so gezieltere Diagnosen und Therapien zu ermöglichen.

In der Präzisionsmedizin liegt der Fokus darauf, individuelle genetische, Umwelt- und Lebensstil-Unterschiede eines Menschen für maßgeschneiderte Behandlungsentscheidungen zu nutzen. Genau hierbei spielt KI ihre Stärken aus. In der Forschung zur Weiterentwicklung der Präzisionsmedizin ermöglicht ML eine effiziente Auswertung großer medizinischer Datenmengen. Die eingesetzten ML-Algorithmen analysieren diese Daten und erkennen Zusammenhänge und Muster, die für das menschliche Auge oft nicht erkennbar sind. **In der Humangenetik** analysieren ML-Algorithmen komplexe genetische Daten und können neue krankheitsrelevante Genvarianten identifizieren.

Doch gibt es auch ML-Modelle, die zur Erstellung personalisierter Behandlungsempfehlungen dienen. Sie werten dafür die elektronische Patientenakte aus und verknüpfen klinische Parameter mit Informationen über ähnliche Fälle. Sie erlauben auch Wahrscheinlichkeitsvorhersagen zum Auftreten einer bestimmten Erkrankung basierend auf dem genomischen Profil.

In der Onkologie unterstützen KI-Systeme nicht nur bei der Auswertung von Pathologiebildern zur Tumordetektion, sondern helfen auch bei der Vorhersage der Wirksamkeit verschiedener Behandlungsoptionen.

Auch **außerhalb der Onkologie** finden sich Anwendungsbeispiele: In der Kardiologie unterstützt KI bei der Auswertung von EKGs zur Früherkennung von Herzrhythmusstörungen und der Vorhersage von Herzinfarkten durch die Analyse verschiedener Risikofaktoren. In der Neurologie wird KI für die Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen und die Analyse von Hirnscans zur Schlaganfalldiagnostik eingesetzt.

Die Zukunft der Präzisionsmedizin wird maßgeblich von der intelligenten Verknüpfung verschiedener Datenquellen durch KI-Systeme geprägt sein. Langfristig wird dies bedeuten, dass Mediziner:innen stärker von "intelligenten Assistenten" unterstützt werden, die evidenzbasierte Handlungsempfehlungen geben. So wird die Medizin noch individueller.

Jedoch gibt es trotz dem enormen Potenzial noch einige Herausforderungen zu meistern: Es muss verständlich und nachvollziehbar sein, wie eine KI ihre Entscheidungen trifft, d. h. es darf sich nicht um eine Black Box handeln. Dies wird umso wichtiger, je autonomer ein KI-System patient:innenrelevante therapeutische Entscheidungen trifft. Zudem ist eine derartige Transparenz eine wichtige Voraussetzung für eine breite Akzeptanz bei medizinischem Personal und Patient:innen.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

2-HG	2-Hydroxyglutarat	ctRNA	Circulating Tumor RNA (zirkulierende Tumor-RNA)
AAV	Adeno-assoziiertes Virusvektor	CUP	Cancer of Unknown Primary
ADA	Adenosin-Desaminase	DaTSCAN	Dopamin-Transporter-SPECT
ADC	Antibody-Drug Conjugates	DDD	Defined Daily Doses
ADME/Tox	Absorption (Aufnahme), Distribution (Verteilung), Metabolisierung (Verstoffwechslung), Exkretion (Ausscheidung) und Toxizität	DiGA	Digitale Gesundheitsanwendungen
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase	DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung)	DKTK	Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung	DNPM	Deutsches Netzwerk für Personalisierte Medizin
AMV	Arzneimittelverbrauch	dnTGFβRII	Dominant-negativer Transforming-Growth-Factor-β-Rezeptor II
AMVSG	Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz	dPCR	Digitale PCR
AR	Androgenrezeptor	DRG	Diagnosis-Related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
ARPI	Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor	DSGVO	Datenschutzgrundverordnung
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Product (Arzneimittel für neuartige Therapien)	EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
BLA	Biologics License Application	ECPC	European Cancer Patient Coalition
BMFTR	Bundesministerium für Forschung, Technologie und Raumfahrt	EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
BMG	Bundesministerium für Gesundheit	EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
CAGR	Compound Annual Growth Rate (durchschnittliche jährliche Wachstumsrate)	ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
CAR	Chimärer Antigenrezeptor	EMA	European Medicines Agency
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research	EP PerMed	Europäische Partnerschaft für Personalisierte Medizin
CDER	Center for Drug Evaluation and Research	ER	Östrogenrezeptor (estrogen receptor)
CDRH	Center for Devices and Radiological Health	ESR1	Östrogenrezeptor-1-Gen
CDx	Companion Diagnostic (Begleitdiagnostikum)	EU	Europäische Union
CGM	Continuous Glucose Monitoring	EV	Exosomenvesikel
CML	Chronisch-myeloische Leukämie	FDA	Food and Drug Administration
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen auf Behandlung)	FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
CRISP	Clinical Registry of Individually Sequenced Patients	G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
CRP	C-reaktives Protein	GenDG	Gendiagnostikgesetz
CT	Computertomographie	GenDV	Genomdatenverordnung
CTCs	Circulating Tumor Cells (zirkulierende Tumorzellen)	GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ctDNA	Circulating Tumor DNA (zirkulierende Tumor-DNA)	GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
		GPC3	Glypican-3
		GVWG	Gesetz zur Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung
		HCC	Hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
		HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2

HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie	PET	Positronen-Emissions-Tomographie
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase	PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
IHC	Immunhistochemie	PKV	Private Krankenversicherung
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus	PMA	Premarket Approval
IQN Path	International Quality Network for Pathology	PMS	Post-Market Surveillance
IVD	In-vitro-Diagnostikum	PoC	Point of Care
IVDR	In Vitro Diagnostic Regulation (In-vitro-Diagnostika-Verordnung der EU)	PPT	Protocol-Permitted Treatment
KI	Künstliche Intelligenz	PR	Partial Response (partiell Ansprechen auf Behandlung)
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog	PSA	Prostata-spezifisches Antigen
LCA	Leber's Congenital Amaurosis (Leber'sche ererbte Amaurose)	PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
MAA	Marketing Authorisation Application	QALY	Quality-Adjusted Life Year
MASTER	Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication Research	qPCR	Quantitative PCR
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom	RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
MDR	Medical Device Regulation (EU-Verordnung über Medizinprodukte)	RET	Rearranged During Transfection
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor	RFA	Radiofrequenz-Ablation
MGT	Molecular-Guided Therapy	Rili-BÄK	Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
MII	Medizininformatik-Initiative	RLT	Radioligandentherapie
miRNA	microRNA	RNA-Seq	RNA-Sequenzierung
ML	Machine-Learning	RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
MRT	Magnetresonanztomographie	SCID	Severe Combined Immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt)
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin	SD	Stable Disease (stabile Krankheit)
MWA	Mikrowellen-Ablation	SERD	Selektiver Östrogenrezeptor-Degrader
NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen	SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputer-tomographie (Single-Photon Emission Computed Tomography)
NDA	New Drug Application	TACE	Transarterielle Chemoembolisation
NFDI4Health	Nationale Forschungsdateninfrastruktur für personenbezogene Gesundheitsdaten	TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
NGS	Next-Generation Sequencing	TP53	Tumor Protein 53
NMR	Kernspinresonanz	UDI	Unique Device Identification
nNGM	Nationales Netzwerk Genomische Medizin	vfa	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliger Lungenkrebs)	WES	Whole-Exome Sequencing
NTRK	Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase	ZNS	Zentralnervensystem
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden		
Omics	Sammelbegriff für verschiedene auf "-omics" auslautende Teilbereiche der Life-Sciences, z. B. Proteomics, Genomics, Epigenomics, Transkriptomics, Metabolomics		
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)		
PCR	Polymerase-Kettenreaktion		
PD	Progressive Disease (fortschreitende Erkrankung)		

Die Autoren



Dr. Jürgen Lücke
*Managing Director and Senior Partner
EMESA Business Development Chair
Boston Consulting Group*



Dr. Mathias Bädeker
*Senior Director - Biopharma R&D,
BCG Vantage
Boston Consulting Group*



Dr. Markus Hildinger
Knowledge Expert Health Care

Kontakt

Für weitere Informationen zu diesem Bericht kontaktieren Sie bitte:

luecke.juergen@bcg.com

baedeker.mathias@bcg.com

Unser besonderer Dank gilt:

Dr. Ivonne Mitar, Dr. Matthias Meergans, Dr. Rolf Hömke und Dr. Tim Flink vom vfa für die konstruktive Zusammenarbeit bei der Konzeption und inhaltlichen Ausgestaltung

Den Mitgliedsfirmen des vfa für die Bereitschaft zur intensiven Kooperation

Den Expert:innen, die sich für Interviews zur Verfügung gestellt haben, für ihre Zeit und die wertvollen fachlichen Einblicke, die maßgeblich zur Tiefe und Relevanz dieses Berichts beigetragen haben

Dem Lektorat und Ellen Felder für die redaktionelle und grafische Aufbereitung des Manuskripts

Mitgliedsunternehmen des vfa

Der vfa ist der Wirtschaftsverband der forschenden Pharma-Unternehmen in Deutschland.

Er vertritt die Interessen von 46 weltweit führenden forschenden Pharma-Unternehmen und ihren rund 90 Tochter- und Schwesterfirmen in der Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik.

Die Mitglieder des vfa stehen für mehr als die Hälfte des deutschen Arzneimittelmarktes und beschäftigen in Deutschland rund 100.000 Mitarbeiter:innen. Rund 20.000 davon arbeiten in Forschung und Entwicklung.

Sie gewährleisten den therapeutischen Fortschritt bei Arzneimitteln und sichern das hohe Niveau der Arzneimitteltherapie. Jährlich investiert die deutsche Pharmaindustrie über 10 Milliarden Euro in die Medikamentenentwicklung.

Die vollständige Liste aller Mitgliedsunternehmen ist auf der Website des vfa verfügbar:

<https://www.vfa.de/de/verband-mitglieder>

QUELLEN

Foto Titelseite

Für die Erlaubnis zum Abdruck des auf der Titelseite verwendeten Fotos bedanken sich die Verfasser der Studie beim Rechteinhaber:

Fotos: Hektische Einkaufszeit by Jürgen Fälchle: © AdobeStock #74908730; Close up view of a dna double helix, dna damage, concept of disorder or genetic mutation (3d render) by lucadp © AdobeStock #258496989; Magnifying glass by Anya © AdobeStock #481659672

Verwendete Datenbanken

Analysen und Statistiken des vfa

Bureau van Dijk

EMA (European Medicines Agency)

Evaluate Ltd, EvaluatePharma

IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG

Citeline's Pharmaprojects© | Informa, 2024

Für Nachbestellungen und Nachdruckgenehmigungen wenden Sie sich bitte an BCG unter permissions@bcg.com

Eine vollständige Liste von BCG-Publikationen und Hinweise zur Anforderung von Broschüren finden Sie auf unseren Internetseiten www.bcg.com/publications und www.bcg.de

Sie finden die Boston Consulting Group auch auf Facebook und Twitter

© 2025 Boston Consulting Group. Alle Rechte vorbehalten
6/2025



BCG BOSTON
CONSULTING
GROUP

vfa. Die forschenden
Pharma-Unternehmen