

**vfa-Positionspapier
„Personalisierte Medizin“**

ZUSAMMENFASSUNG

Beim Therapiekonzept der „*Personalisierten Medizin*“ werden Medikamente erst eingesetzt, wenn ein diagnostischer Test gezeigt hat, dass das Medikament bei dem Patienten wirken wird, keine (bzw. weniger) problematischen Nebenwirkungen bereitet oder welche Dosierung für ihn am besten geeignet ist. Therapieabbrüche, vergebliche Therapieversuche oder Nebenwirkungen können dadurch vermindert bzw. ihre Auswirkungen reduziert werden. So kann ein Medikament, das für die Therapie bestimmter Erkrankungen essenziell ist, aber seltene, schwere Nebenwirkungen hervorrufen kann, weiterhin zur Verfügung stehen, wenn ein entsprechender Test die für die Nebenwirkungen empfänglichen Patienten im Vorfeld eindeutig identifizieren kann. Zusätzlich kann auch der Therapiefortschritt durch fortlaufende diagnostische Tests überwacht werden.

Seite 1/20

Der größte medizinische Nutzen der Personalisierten Medizin in der Arzneimitteltherapie besteht darin, dass ein Patient auf Basis eines diagnostischen Tests das für ihn am besten geeignete Medikament in der für ihn adäquaten Dosierung erhält. Dies erhöht sowohl die Versorgungs- als auch die Lebensqualität. Darüber hinaus kann die Personalisierte Medizin die Kosteneffizienz im Gesundheitswesen durch eine effizientere Verwendung vorhandener Mittel und Ressourcen erhöhen – da z. B. unwirksame Therapien vermieden werden - und somit helfen, die Leistungsfähigkeit des Gesundheitssystems auf dem heutigen hohen Niveau zu erhalten und weiter zu verbessern.

Alle Akteure des Gesundheitswesens sollten aus Sicht des vfa gemeinsam an der Optimierung der Rahmenbedingungen arbeiten, um Verordnungen personalisierter Medikamente über das schon heute praktizierte Maß hinaus zu etablieren und die Forschung im Umfeld der Personalisierten Medizin voranzutreiben. Dies ist gerade im Hinblick auf den wachsenden Anteil an Therapiekonzepten im Zusammenhang mit der Personalisierten Medizin essenziell, um deren Vorzüge (s. o.) bestmöglich auszuschöpfen.

Das Konzept der Personalisierten Medizin hängt nicht nur von konkreten Therapievorschriften oder -empfehlungen mit den dazugehörigen diagnostischen Tests ab, es benötigt auch eine angemessene Erstattung von Leistungen, damit die Entwicklung und der spätere Einsatz der benötigten Tests überhaupt möglich und vorangetrieben wird. Auch die Bereitstellung einer geeigneten Infrastruktur für das Aufarbeiten komplexer und großer Datenmengen („Big Data“) sowie die Einbettung der Personalisierten Medizin in

den normalen Behandlungsablauf von Patienten, begleitet von entsprechenden Effizienzkontrollen, sind wichtige Grundvoraussetzungen für eine erfolgreiche Personalisierte Medizin.

Seite 2/20

Dies könnte z. B. über den Aufbau von Versorgungs- und Forschungsnetzwerken erreicht werden. Nur die frühzeitige Betrachtung des Gesamtkonzepts der Personalisierten Medizin wird letztlich dazu beitragen, dass der Innovations- und Investitionsmotor auf diesem – sehr dynamischen - Gebiet nicht ins Stocken gerät und Patienten auch von diesem medizinischen Fortschritt Nutzen haben können.

Inhalt

Seite 3/20

A) Die Grundlagen	4
Unser Verständnis der Personalisierten Medizin	4
Nutzen/Ziel der Personalisierten Medizin	5
Personalisierte Medizin zum Vorteil für Patient und Arzt	6
In erster Linie wird der Patient von der Personalisierten Medizin durch eine bessere Versorgung und Lebensqualität profitieren... 6	6
Kritik an der Personalisierten Medizin	7
„Orphanisierung“ durch Personalisierte Medizin?	7
B) Trends und Entwicklungen	8
Aktuelle Herausforderungen im Umfeld der Personalisierten Medizin	8
Förderung der Personalisierten Medizin entlang der gesamten Wertschöpfungskette	9
Nur validierte und qualitätsgesicherte diagnostische Tests	9
Schaffung einer klaren und eindeutigen, regional vernetzten Infrastruktur	10
Frühe Nutzenbewertung: Passen die bestehenden Methoden zur Personalisierten Medizin?	11
Sicherstellung der angemessenen Erstattung der eingesetzten Untersuchungsmethoden	12
Verstärkte Biomarker-Forschung im Zuge der Therapieentwicklung	14
Biobanken - Bedeutung für die Biomarkerforschung und damit verbundene Datenschutzaspekte	15
Effizienter Umgang mit Daten - Notwendige IT-Plattformen schaffen	16
Kosteneinsparung oder -steigerung durch die Personalisierte Medizin?	17
Rahmenbedingungen für die Personalisierte Medizin gestalten .	18

A) Die Grundlagen

Seite 4/20

Die fortschreitende Aufklärung molekularer Ursachen von Krankheiten legt die Basis für eine weitergehende Differenzierung von Krankheiten und Patientengruppen in der Personalisierten Medizin. So werden zunehmend molekulare Ansatz-/Angriffspunkte identifiziert, die die Entwicklung neuartiger Medikamente oder die verbesserte Anwendung von Medikamenten mit optimiertem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil ermöglichen. Daneben erlaubt die Einbeziehung großer Mengen von bereits vorhandenen oder neu gewonnener Daten („Big Data“) die Erstellung diagnostischer Skalen, die in bestimmten Indikationsbereichen (z. B. auf der Intensivstation) die rasche und sichere Identifikation von Patienten mit bestimmten Erkrankungs-Risiken ermöglichen.

Unser Verständnis der Personalisierten Medizin

Personalisierte Medizin bedeutet, dass zusätzlich zur regulären Untersuchung des Patienten (Differentialdiagnose des Arztes) diagnostische Tests in die Therapieentscheidungen oder die begleitende Therapiekontrolle einbezogen werden. Der Test dient in diesem Falle nach der prinzipiellen Diagnosestellung der Wahl des geeigneten Therapeutikums und/oder der optimalen Dosis für den Patienten und/oder zur Kontrolle des Therapiefortschritts.

Die Personalisierte Medizin umfasst also definierte Tandems aus Arzneimittel und validierten diagnostischen Tests zur Aufklärung der molekularen Ursachen einer Erkrankung – sog. Companion Diagnostics – und einem entsprechenden Arzneimittel. Dies ermöglicht z. B. innerhalb bestimmter Krebserkrankungen eine differenzierte Therapie für einzelne Patientengruppen– vergleichbar mit dem Angebot von Bekleidung in verschiedenen Konfektionsgrößen statt *„einer Größe für alle“* („one-size-fits-all“).

Voraussetzung hierfür sind umfassende klinisch und technisch validierte diagnostische Tests, die nach vorgegebenen Standards entwickelt und zugelassen werden müssen. Mit solchen Tests können die Patienten dann in geeignete Patientengruppen aufgeteilt („stratifiziert“) werden - deshalb wird die Personalisierte Medizin teilweise auch als „Stratifizierende Medizin“ bezeichnet.

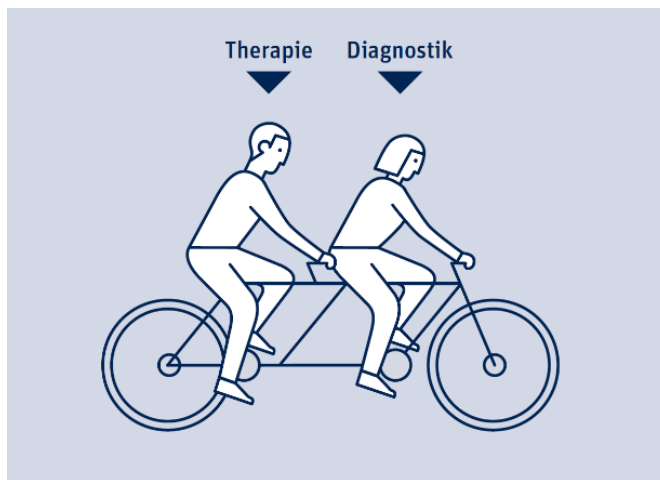


Abbildung 1: Die Personalisierte Medizin: Definierte Tandems aus Diagnostik und Therapie führen zum Ziel
(Quelle: Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2011, vfa bio/BCG)

Nutzen/Ziel der Personalisierten Medizin

Ziel der Personalisierten Medizin ist, die Entwicklung und Anwendung von noch wirksameren und sichereren Arzneimitteln dahingehend voranzutreiben, dass neue Medikamente ganz gezielt auf bestimmte Gruppen von Patienten, passend zu den molekularen Mechanismen ihres Krankheitsbildes, zugeschnitten werden.

Im Rahmen der Patientenversorgung soll das Wissen der molekularen und pathophysiologischen Hintergründe einer Erkrankung helfen, die Betroffenen gezielt - ohne Umweg über „Versuch und Irrtum“ - mit dem Medikament zu behandeln, das für sie am besten geeignet ist.

Bezogen auf Sicherheit und Effektivität ermöglicht die Personalisierte Medizin entscheidende Verbesserungen in der Diagnose und Therapie. So bietet diese Methodik große Chancen, um medizinische Behandlungen besser, sicherer und effektiver zu machen. Davon profitieren nicht nur Patienten, sondern auch Ärzte, Kostenträger und die Gesellschaft als Ganzes.

Die fortschreitende molekulare Differenzierung vor allem bei onkologischen, neurologischen und immunologischen Erkrankungen sowie die digitale Transformation des Gesundheitssektors (auch in nicht-onkologischen bzw. kardiovaskulären Erkrankungen) sind Wegbereiter dieses Trends, wobei die Methoden der modernen Biotechnologie und Molekularbiologie, aber auch digitale Technologien essenziell für die Entwicklung der Personalisierten Medizin sind. In Deutschland ist bereits eine Vielzahl von Arzneimitteln für lebensbedrohliche oder schwere Erkrankungen zugelassen, die im Rahmen der oben beschriebenen Kriterien der Personalisierten Medizin

eingesetzt werden – eine stetig aktualisierte Auflistung finden Sie unter www.vfa.de/personalisiert.

Seite 6/20

Personalisierte Medizin zum Vorteil für Patient und Arzt

Für den Patienten wichtig bei der Bewertung der in Betracht kommenden Therapie sind folgende Fragestellungen, die durch die Personalisierte Medizin adressiert werden:

- Wirksamkeit: Auf welche Therapie werde ich am besten ansprechen?
- Sicherheit: Werde ich die ausgewählte Therapie gut vertragen?
- Dosierung: Was ist die für mich am besten geeignete Dosierung des Arzneimittels?

In erster Linie wird der Patient von der Personalisierten Medizin durch eine bessere Versorgung und Lebensqualität profitieren.

Seit jeher spielen das Wissen und die Erfahrung des behandelnden Arztes die entscheidende Rolle bei Diagnose und Therapie einer Erkrankung. Die Personalisierte Medizin ermöglicht u. a. eine noch genauere Identifizierung der molekularen Ursachen bzw. Zusammenhänge einer Erkrankung des jeweiligen Patienten und der dafür geeigneten Therapie. Sie ist damit ein zusätzliches Werkzeug, das durch die Fortschritte der Molekularbiologie und anderer Techniken ermöglicht wurde.

Die Methoden der Personalisierten Medizin reihen sich dabei in das Instrumentarium der dem Arzt zur Verfügung stehenden Diagnostik und Therapie ein - beginnend mit der üblichen Anamnese und Untersuchung des Patienten über verschiedene diagnostische Methoden (z. B. Labortests, Bildgebung) zu einer immer genaueren Eingrenzung der Erkrankung. Die Personalisierte Medizin ergänzt und verfeinert damit die bisherige Diagnostik und differenziert Krankheitsentitäten mit Hilfe molekularbiologischer Marker, indem sie durch Informationen über patientenindividuelle Besonderheiten wie z. B. sogenannte Treibermutationen bei Krebs oder eine bestimmte Enzymausstattung, die für den Abbau eines Arzneistoffs wichtig sind, Hinweise auf die richtige Therapie, ihre Dosierung oder zu erwartende Verträglichkeit gibt.

Therapieverfahren, die auf die molekularen Grundlagen der Erkrankung des einzelnen Patienten ausgerichtet sind, können so die Effektivität der Behandlung steigern und unerwünschte Nebenwirkungen vermeiden oder reduzieren – zum Wohle des Patienten und zur Unterstützung des Arztes.

Kritik an der Personalisierten Medizin

Seite 7/20

Wie bei jeder neuen Entwicklung gibt es auch im Zusammenhang mit der Personalisierten Medizin konträre Meinungen. So wird behauptet, die Personalisierte Medizin sei noch reine Zukunftsmusik, der Begriff sei nur eine neue Marketing-Strategie der pharmazeutischen Industrie, bzw. damit würden falsche Hoffnungen auf Kosteneinsparungen bei den Gesundheitsausgaben geweckt. Oder es wird kritisiert, der Begriff „Personalisierte Medizin“ würde die bisherigen Therapiebemühungen der Ärzte eher als nicht auf den individuellen Patienten zugeschnitten abwerten.

Diese Kritik an der Personalisierten Medizin ist nicht angemessen. Derzeit sind in Deutschland bereits eine Vielzahl von Arzneimitteln mit empfohlenem oder vorgeschriebenem diagnostischen Test zugelassen. Gerade in der Onkologie hat die Bereitstellung personalisierter Arzneimittel die ärztliche „Routine“ um neue Therapieoptionen, die der klassischen Chemotherapie in Bezug auf die weitere Lebenserwartung und –qualität nachweislich und deutlich überlegen sind, bereichert. Dieses Gebiet entwickelt sich immer dynamischer, und die Kenntnisse werden auf andere Therapiegebiete ausgeweitet. Die Personalisierte Medizin ist daher bereits ein integraler Bestandteil der Forschungs- und Entwicklungsanstrengungen der vfa-Mitgliedsunternehmen, aber auch vieler Ärzte bei der Behandlung ihrer Patienten.

Deshalb ist die breite und intensive Information der Öffentlichkeit über die „Personalisierte Medizin“ besonders wichtig.

„Orphanisierung“ durch Personalisierte Medizin?

Insbesondere von Seiten der Kostenträger wird im Zusammenhang mit der Personalisierten Medizin immer wieder die „Gefahr“ einer „Orphanisierung“ (gemeint ist die Aufspaltung einer häufigen Krankheit in sehr kleine Patientengruppen) durch Personalisierte Medizin thematisiert. Zwar werden die Gruppen der geeigneten Patienten durch die Personalisierte Medizin in der Regel kleiner, allerdings handelt es sich dabei nicht um eine künstliche „Orphanisierung“. Die Auswahl der Patienten beruht vielmehr auf wissenschaftlichen Erkenntnissen über die molekularen Ursachen/Zusammenhänge von Erkrankungen und ist somit eine direkte Folge des medizinisch/wissenschaftlichen Fortschritts. Der Erkenntnisgewinn muss sich in der Entwicklung von Arzneimitteln widerspiegeln und hat somit direkte Auswirkungen auf die Behandlung von Patienten.

Orphan Drugs

Der Begriff Orphan-Arzneimittel oder Orphan Drug leitet sich vom englischen Wort „Orphan“ („Waise“) ab und wird für Arzneimittel verwendet, die für die Behandlung seltener Krankheiten eingesetzt werden. Um in diesem für die Firmen unter normalen Marktbedingungen wenig interessanten Gebiet die Arzneimittelentwicklung anzuregen, wurde in der EU im Jahr 2000 eine Regelung in Kraft gesetzt. Diese sieht für Medikamente den Orphan-Status vor, die erstmals oder besser als bisherige Therapien gegen Krankheiten wirksam sind, von denen jeweils weniger als einer von 2.000 EU-Bürgern betroffen ist und die lebensbedrohlich sind oder zu chronischer Behinderung führen.

Von einer künstlichen Verkleinerung großer Indikationen durch Unternehmen über die Personalisierte Medizin kann somit keine Rede sein – diese wäre ökonomisch auch nicht sinnvoll. Da sich die Personalisierte Medizin aber auf die molekularen Ursachen von Erkrankungen fokussiert, leistet sie einen entscheidenden Beitrag zur Stratifizierung der Patienten innerhalb eines Therapiegebietes nach ihren molekularen Krankheitsmechanismen. Dies mit einer „Orphanisierung“ oder gar einem „Erfinden neuer Erkrankungen“ gleichzusetzen, ist nicht sachgerecht, da hier medizinisch definierte Patientengruppen im Fokus stehen.

Zudem hat die europäische Zulassungsagentur EMA ausgeschlossen, den Orphan-Drug-Status aufgrund einer Subgruppendefinition für eine ansonsten häufigere Krankheit zu gewähren. Dies ist in folgendem EMA-Dokument verankert:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/09/WC500003778.pdf

B) Trends und Entwicklungen

Aktuelle Herausforderungen im Umfeld der Personalisierten Medizin

Während auf der Seite der Forschung das Potenzial der Personalisierten Medizin erkannt wurde, bestehen in Deutschland offene Fragen insbesondere bei der Erstattung der diagnostischen Tests, welche die Grundlage für eine sachgerechte Nutzung der personalisiert einzusetzenden Arzneimittel mit empfohlenen oder vorgeschriebenen Tests sind.

Bei der Erstattung trennt sich der Weg des Tandems aus Diagnostik und Therapeutikum/Arzneimittel. Das Arzneimittel wird von der Behörde zugelassen und in aller Regel von der gesetzlichen Krankenversicherung erstattet. Ein zugehöriger diagnostischer Test unterliegt dem Zulassungsverfahren für Diagnostika und ist nach dessen erfolgreichem Abschluss zwar verkehrsfähig, jedoch nicht unbedingt erstattungsfähig. Voraussetzung für den Zugang von Patienten zu Ansätzen der Personalisierten Medizin ist daher ein effizientes und flächendeckendes Erstattungssystem für die notwendigen diagnostischen Tests und die Therapeutika. Dies ist von hoher Bedeutung, um die Chancen der Personalisierten Medizin sachgerecht zu nutzen, denn in Fällen, in denen kein Testergebnis vorliegt, darf ein Arzneimittel (bei obligatorischen, von der Zulassungsbehörde vorgeschriebenen, diagnostischen Tests) eigentlich nicht beim Patienten angewandt werden.

Förderung der Personalisierten Medizin entlang der gesamten Wertschöpfungskette

Voraussetzung für die Personalisierte Medizin ist die Erforschung neuer Biomarker, die gezielt gefördert werden sollte. Dazu gehört der Aufbau von möglichst standardisierten Biobanken in Deutschland in Kooperation von akademischer und industrieller Forschung.

Biomarker müssen überprüft werden, ob sie genügend Aussage- und Vorhersagekraft besitzen. Bei dieser sog. Validierung, aber auch generell bei der Entwicklung neuer molekulargenetischer Untersuchungsmethoden müssen alle Beteiligten (akademische Institutionen, Pathologien, pharmazeutische Unternehmen, Zulassungsbehörden, Ethik-Kommissionen, Nutzenbewertungsagenturen u. a.) frühzeitig kooperieren und gemeinsame Ansätze und Standards entwickeln. Von diesen Institutionen müssen zuvor auch die Anforderungen an solche diagnostischen Tests, an deren Validierung und Zulassung definiert werden, sowie eine angemessene Erstattung der Untersuchungsmethoden sichergestellt werden. Positiv ist, dass es inzwischen ein Förderprogramm des Bundesforschungsministeriums zur Vereinheitlichung und Vernetzung von Biobanken in Deutschland gibt.

Nur validierte und qualitätsgesicherte diagnostische Tests

Aus Sicht des vfa ist unbedingt auf eine sachgerechte Validierung und Qualitätssicherung aller genutzten diagnostischen Tests (auch von in Diagnostiklaboren selbst entwickelten Tests) zu achten, um falsch positive oder falsch negative Testergebnisse zu vermeiden – im Interesse der Ergebnissicherheit für den Patienten und den behandelnden Arzt. Falsche Testergebnisse würden die Patienten um die Vorteile der Personalisierten Medizin bringen.

Alle Beteiligten sollten an treffsicheren, zuverlässigen und aussagenkräftigen diagnostischen Tests interessiert sein.

Derzeit gibt es in Deutschland bereits intensive Bemühungen zur Qualitätssicherung. So führen die Pathologielabore zur Validierung neuer Untersuchungsmethoden z. B. Ringversuche durch, die die Vergleichbarkeit der Ergebnisse und deren Korrektheit sichern sollen. Labore, die die Qualitätsstandards erfüllen, werden formell akkreditiert. Ringversuche und Akkreditierung sind aber weder verpflichtend, noch für alle Einrichtungen gleichermaßen gültig. Deshalb bedarf es gemeinsamer Anstrengungen für konkrete Maßnahmen zur Qualitätssicherung in Deutschland. Die Umsetzung der im April 2017 vom Europäischen Parlament verabschiedeten Verordnung über In-vitro-Diagnostika (In Vitro Diagnostics Regulation, IVDR), mit der auch Companion Diagnostics reguliert werden, könnte ein wichtiges Element werden und die Qualität diagnostischer Tests positiv beeinflussen. Diese neue Verordnung tritt allerdings erst Ende Mai 2022 in Kraft.

Aktuell sind die Kostenträger in Deutschland nicht bereit, sich in ausreichendem Maß an der Finanzierung der Validierungs- und Qualitätssicherung zu beteiligen. Dieser Umstand bevorzugt indirekt Einrichtungen, die nicht in die Validierungs- und Qualitätssicherung investieren. Es muss künftig sichergestellt werden, dass nur qualitätsgesicherte diagnostische Tests von den Krankenkassen erstattet werden.

Bei der Qualitätssicherung sind die Bereiche Forschung/Studien und (Routine-) Krankenversorgung getrennt zu betrachten. Lückenlose Standardisierung ist bei Studien ein Grundelement; in der Krankenversorgung gibt es jedoch andere Schwerpunkte.

Gleichzeitig ist darauf zu achten, die Standards so aufzustellen, dass auch neue Technologien zügig zum Nutzen der Patienten eingesetzt werden können. Dazu sind internationale Aktivitäten zur Angleichung der Anforderungen an validierte Testsysteme erforderlich. Dies könnte über die seit 1989 bestehende International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) erfolgen, bei der die Zulassungsbehörden und die Pharmaindustrie der USA, Japan und der EU unter Einbeziehung weiterer Länder daran arbeiten, weltweite Standards für den Nachweis der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Medikamenten zu erreichen. Europa könnte hier eine Vorreiterrolle einnehmen und diesem Bereich – auch im Sinne einer Steigerung der Wettbewerbsfähigkeit des Studienstandortes – initiativ werden.

Schaffung einer klaren und eindeutigen, regional vernetzten Infrastruktur

Im Hinblick auf die bessere Translation im Zusammenhang mit der Personalisierten Medizin ist die Schaffung einer dezidierten diagnostischen Infrastruktur für klinische Studien und zur

Patientenversorgung von Bedeutung; entsprechende Forschungs- und Versorgungsnetzwerke würden die Stratifizierung von Patientengruppen auf Basis von Biomarkern erleichtern und damit sowohl die Forschung als auch die Versorgung verbessern. Dies würde auch helfen, die Qualität der Testungen sicherzustellen und auch zwischen den Zentren die Vergleichbarkeit vereinfachen. Davon würde aber auch die Anwendung personalisierter Therapien im therapeutischen Alltag profitieren, die eine solche Infrastruktur ebenfalls nutzen könnte – und sollte.

Diese Forschungs- und Versorgungsnetzwerke sollten regional gebildet werden. Diese sollten dann interne Qualitätsmaßstäbe definieren, die sicherstellen, dass Proben in angeschlossenen Einrichtungen nach gleichen Standards gewonnen und verarbeitet werden. Davon würde die Forschung in Deutschland, aber auch die medizinische Versorgung und damit die Patienten profitieren. So würde auch ermöglicht, dass neue Entwicklungen (die zum Teil hohe technische Investitionen erfordern) innerhalb des Netzwerks von selektierten, besonders kompetenten Standorten umgesetzt werden können, natürlich bei freier Austauschmöglichkeit der Proben zwischen den angeschlossenen Zentren. Auf diese Weise müsste auch nicht jede Einrichtung einen teuren Gerätepark (z. B. Next Generation Sequencing-Geräte) vorhalten.

Die Risiken eines zentralisierten Ansatzes, so zum Beispiel Zeit- und Effizienzverluste bei der Probenbearbeitung, komplizierte Kommunikationswege oder deutliche längere Anreisewege von Patienten, stehen bei einem regional vernetzten Ansatz nicht zu befürchten. Regionale Netzwerke haben also nichts mit Zentralisierung zu tun, sondern sichern die lokale Abdeckung mit entsprechenden Einrichtungen.

Frankreich kann dabei als Beispiel dienen; dort gibt eine solche Infrastruktur bereits, und daher ist Frankreich aktuell der führende Studienstandort für personalisierte Arzneimittel in Europa.

Frühe Nutzenbewertung: Passen die bestehenden Methoden zur Personalisierten Medizin?

Nicht nur bei der Personalisierten Medizin stehen die pharmazeutischen Unternehmen nach der Zulassung eines Medikaments vor der nächsten Herausforderung: Insbesondere das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vertritt die Auffassung, dass auch bei der Personalisierten Medizin nur Studien mit der höchsten Evidenzstufe zur Nutzenbewertung herangezogen werden sollen. Dies bedeutet konkret nur randomisierte, kontrollierte, doppelblinde klinische Studien („RCTs“) und Metaanalysen aus solchen Studien. Die Personalisierte Medizin kann jedoch zu Problemen bei der vom IQWiG geforderten Anwendung der

klassischen Methoden der statistischen Betrachtung führen, insbesondere vor dem Hintergrund kleiner Patientengruppen: Gerade bei Entwicklungen der Personalisierten Medizin sind neue Studienkonzepte von hoher Bedeutung, wie zum Beispiel sogenannte Umbrella- oder Basket-Studien, in denen verschiedene Krankheitsbilder nach molekularen Biomarkern stratifiziert gezielt behandelt werden. Im Hinblick auf die Nutzenbewertung stellt sich ferner die Frage nach der Vergleichstherapie bei personalisierten Therapien und nach geeigneten Methoden bei deren Bewertung. Hier sind Diskussionen aller Beteiligten von Nöten, um einen sachgerechten Bewertungsmaßstab aufzustellen und zu definieren.

Aus Sicht des vfa kommt es darauf an, hier die Anforderungen der klinischen Forschung (inkl. ethischer Fragestellungen), der Zulassungsbehörden, der Nutzenbewertungseinrichtungen und anderer Beteiligten auf eine abgestimmte, gemeinsame Basis zu stellen. Dabei stellt sich auch die Frage nach der Verlässlichkeit der gemeinsamen Beratungen von Bundesoberbehörden und IQWiG/G-BA. Aktuell wird zwar eine gemeinsame Beratung „*Joint Scientific Advice*“ von Bundesoberbehörde und G-BA angeboten, aber insbesondere im Hinblick auf die Festlegung von Vergleichstherapien, Studienendpunkten oder Studienprotokollen ist eine Verlässlichkeit der Beratungsergebnisse nur für die Bundesoberbehörde gegeben – diese erkennen die im Rahmen einer Beratung festgehaltenen Aspekte auch im Zulassungsverfahren an. Beim G-BA/IQWiG gibt es diese Verlässlichkeit nicht. Sie ist aber notwendig, um klinische Prüfungen planbar und durchführbar zu halten. Wenn dies ausbleibt, werden neue Therapiechancen der Personalisierten Medizin für den Patienten zeitnah nicht zur Verfügung stehen.

Sicherstellung der angemessenen Erstattung der eingesetzten Untersuchungsmethoden

Die Finanzierung der Companion Diagnostics sollte möglichst sektorenübergreifend (gleichsinnig in Klinik und ambulant) organisiert werden. Hierzu müssen bestehende Regelungen mit Einfluss auf die Erstattung praxisnah angepasst werden, z.B. IV-Verträge, ASV, EBM, DRG, Situationen mit gemischter Finanzierung etc. Auch sollte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung der Zusatznutzen personalisierter Arzneimittel entsprechend gewürdigt werden; personalisierte Arzneimittel und die zugehörigen validierten Untersuchungsmethoden müssen angemessen und zeitnah honoriert werden können.

Das System der GKV benötigt ein transparentes, einheitliches und praktikables Verfahren zur Nutzenbewertung für den Zugang zu innovativen Untersuchungsmethoden und Therapien. Die Erstattung muss beide Elemente (Arzneimittel und diagnostische Untersuchungsmethode) sachgerecht erfassen – und im Endeffekt

eine faire und kostendeckende Finanzierung sicherstellen. Die Abrechnungsmodalitäten von diagnostischen Methoden sind teilweise unzureichend und behindern den medizinischen Fortschritt für die Patienten. So werden aktuell die realen Kosten der Diagnostik häufig nicht kostendeckend abgebildet, oder die benötigten Zeiträume für die Festsetzung einer sachgerechten Erstattung von Untersuchungsmethoden sind zu lang. Beides kann einen Anreiz darstellen, mit klinisch nicht validierten, kostengünstigeren, Methoden zu testen, oder auf die Testung von vornherein zu verzichten und somit personalisierte Therapieoptionen außer Acht zu lassen.

2017 wurden mit dem GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) u.a. auch Regelungen für die zeitnahe Erstattung von Companion Diagnostics verabschiedet. Ob diese die aufgezeigten Probleme wirklich nachhaltig lösen, bleibt aber abzuwarten. Der grundsätzlich unterschiedliche Zugang von Arzneimitteln und Companion Diagnostics in die GKV-Versorgung wird eine Reformbaustelle bleiben. Denn die Grundproblematik, dass Companion Diagnostics als ärztliche Maßnahmen eigenen und gegenüber Arzneimitteln abweichenden Regelungen betreffend den Zugang zur vertragsärztlichen Versorgung unterworfen sind, bleibt bestehen. Und neben der nach wie vor bestehenden Erstattungslücke zwischen Zulassung bzw. Marktzugang des Arzneimittels und Nutzenbewertungsbeschluss des GBA bzw. „zeitgleicher“ Anpassung des EBM bleibt auch unklar, wie beispielsweise vorgegangen werden soll, wenn die Durchführung einer Begleitdiagnostik in der Fachinformation des Arzneimittels nicht zwingend vorgeschrieben ist, sondern - was durchaus vorkommt - nur empfohlen wird.

Da die nationalen und europäischen Zulassungsbehörden - anders als die amerikanische Zulassungsbehörde – keine konkreten Tests in der Zulassungsentscheidung vorschreiben, bleibt ggf. unklar, welche Testung herangezogen und erstattet werden soll. Mit der Verordnung über In-vitro-Diagnostika (IVDR), werden auch sogenannte „*therapiebegleitende Diagnostika*“ definiert und deren klinische Entwicklung/Zulassung ab Anwendung der IVDR im Jahr 2022 neu reguliert. Aber auch hier bleiben die konkreten Auswirkungen – auch auf die Erstattungsfragen – im Gesamtsystem abzuwarten.

Hingewiesen werden muss auch auf die Problematik im Bereich der stationären Versorgung, die nochmals einem anderen Vergütungsregime folgt. Die Kosten einer Testung sind dort in den Fallpauschalen (DRG) nicht oder nicht kostendenkend abgebildet. Den Krankenhäusern bleibt dann nur der Weg über die Beantragung von zusätzlichen NUB-Entgelten nach § 6 Abs. 2 KHEntgG, um eine ausreichende Erstattung der Diagnostik zu erhalten. Diese Problematik führt aber dazu, dass Krankenhäuser teilweise ihre gesetzlich krankenversicherten Patienten zur Durchführung der Testung

in den ambulanten Bereich überweisen, da dort die Vergütungssituation inzwischen besser ist. Dies ist für die teilweise schwerkranken Patienten aber kein tragbarer Ansatz, weshalb diese Problematik in den DRGs ebenfalls angegangen werden muss.

Seite 14/20

Es ist daher von besonderer Bedeutung, dass alle Stakeholder im System gemeinsam klare Eckpunkte und Standards für die notwendige Akzeptanz von Biomarkern diskutieren, festlegen und durchgängig anwenden.

Verstärkte Biomarker-Forschung im Zuge der Therapieentwicklung

Die forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen investieren in erheblichem Umfang in die Erforschung von Biomarkern und schaffen damit eine wesentliche Grundlage für die Personalisierte Medizin. Dabei umfasst der Begriff „Biomarker“ ein weites diagnostisches Spektrum – von traditionellen klinischen zu genetischen und biochemischen Biomarkern bis hin zu Ergebnissen aus bildgebenden Verfahren.

In der klinischen Forschung ist ein klarer Anstieg der Nutzung von Biomarkern in klinischen Studien zu beobachten (www.clinicaltrials.gov). Im Hinblick auf die Durchführung solcher klinischen Prüfungen ergeben sich aber neue Herausforderungen. Diese betreffen insbesondere die Studienplanung/-designs, die Rekrutierung (eine große Anzahl an Patienten muss molekular getestet werden, um die für den jeweiligen Ansatz geeigneten Patienten zu identifizieren) und die generelle Durchführung solcher Studien.

Die Etablierung von verlässlichen diagnostischen und prognostischen Markern für eine leistungsfähige molekulare Diagnostik steht bei vielen Erkrankungen erst am Anfang. Aus Sicht des vfa müssen hier verschiedene Beteiligte - Akademia, pharmazeutische Unternehmen, Hersteller von Diagnostika, Zulassungsbehörden und IQWiG/G-BA - gemeinsame Vorgehensweisen entwickeln. So haben, um die Durchführung von klinischen Studien in diesem Bereich zu unterstützen, der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen und der vfa bereits gemeinsam Mustertexte zur Patientenaufklärung im Zusammenhang mit genetischen Untersuchungen im Rahmen von klinischen Studien erstellt:

1. Mustertext zur Spende, Einlagerung und Nutzung von Biomaterialien sowie zur Erhebung, Verarbeitung und Nutzung von Daten in Biobanken (<https://www.ak-med-ethik-komm.de/docs/MustertextBiobanken.docx>)
2. Dasselbe Dokument steht zudem in englischer Sprache zur Verfügung (<https://www.ak-med-ethik-komm.de/docs/Template-for-informed-consent.docx>)

3. Mustertext zur Information und Einwilligung bei einer optionalen zusätzlichen Sammlung von Biomaterialien anlässlich einer klinischen Arzneimittelprüfung zur Nutzung außerhalb des Prüfplans (<https://www.ak-med-ethik-komm.de/docs/PharmakogenetikalsZusatzzuAMG.docx>)

Seite 15/20

Derartige Bausteine sind nötig, es bedarf aber noch weiterer Unterstützung durch Politik und Gesellschaft, um auch bei den Patienten die Bereitschaft zu erhöhen, sich an solche Studien zu beteiligen.

Unabdingbar für eine breite Forschung – auch der mit genetischen Proben – sind adäquate rechtliche Rahmenbedingungen und eine positivere Wahrnehmung durch Politik und Öffentlichkeit. Um öffentliche Akzeptanz zu finden, ist die strikte Einhaltung von ethischen und rechtlichen Grundsätzen einschließlich der Datenschutzbestimmungen erforderlich. Die pharmazeutischen Unternehmen im vfa haben sich seit langem genau dazu verpflichtet und sind auch über gesetzliche Regelungen daran gebunden; dies schafft überhaupt erst die Grundlage für verantwortungsvolle und rechtlich einwandfreie klinische Forschung. Damit können mögliche Risiken für den Einzelnen auf ein Minimum reduziert und gleichzeitig die Chancen für eine bessere Medizin dank neuartiger Erkenntnisse z. B. aus der Genetik deutlich verbessert werden – siehe auch gesondertes vfa-Positionspapier zum Thema „Pharmakogenetik“.

Biobanken - Bedeutung für die Biomarkerforschung und damit verbundene Datenschutzaspekte

Biobanken lagern langfristig in geeigneter Weise biologische Materialien und stellen diese in genau definierten Verfahren der Forschung zur Verfügung. Solchen Biobanken und den damit ermöglichten genetischen Untersuchungen kommt ein hoher Stellenwert bei der Fortentwicklung der Personalisierten Medizin zu. Biobank-Aktivitäten sind unerlässlich, da man mit diesen auf eine Vielzahl von Gewebe- und anderen Proben zur Forschung zurückgreifen kann, um mit modernsten biotechnologischen Methoden krankheitsassoziierte Biomarker zu identifizieren, und damit sowohl die Entstehung komplexer Erkrankungen besser zu verstehen als auch daraus frühzeitige Diagnosemöglichkeiten oder Vorsorgemaßnahmen entwickeln zu können.

Im Hinblick auf die Wettbewerbsfähigkeit des Forschungsstandortes Deutschland kommt es aus Sicht des vfa darauf an, die regulatorischen Rahmenbedingungen so zu setzen, dass dieser zukunftssträchtige Bereich der Forschung nicht durch unnötige oder überzogene Vorgaben blockiert wird. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang z. B. die Diskussionen um ein sogenanntes Biobankengeheimnis (mit dem Biobankengeheimnis soll die Vertraulichkeit von Daten aus Biobanken gegenüber nicht

beteiligten Dritten sichergestellt werden. Da das bestehende Datenschutzrecht in diesem Punkt bereits ausreichend ist, ist eine gesonderte Regelung nicht sachgerecht.).

Seite 16/20

Hier wird völlig verkannt, dass auch gendiagnostische Untersuchungen im Zusammenhang mit der medizinischen Forschung keine besondere Stellung im Vergleich zu anderen diagnostischen Untersuchungen haben, die bereits seit Jahren angewendet werden. Die Daten zur Personalisierten Medizin unterliegen wie alle diagnostischen Daten dem Datenschutz. Niemand braucht daher Angst vor dem "gläsernen Patienten" zu haben, wenn er an einem Biobankprojekt teilnimmt.

Positiv ist in diesem Zusammenhang hervorzuheben, dass im Mai 2017 die German Biobank Alliance vom German Biobank Node (GBN) initiiert wurde. Gefördert wird diese vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Die GBN versteht sich als zentrale Kooperationsplattform für die deutsche Biobankengemeinschaft, in der elf BMBF-geförderte Biobanken und zwei IT-Entwicklungszentren in der German Biobank Alliance (GBA) zusammenarbeiten, um vorhandene Biomaterialien verschiedener Biobanken europaweit für die biomedizinische Forschung verfügbar zu machen. Dies dürfte die Forschung im Bereich personalisierte Medizin befördern.

Auch ist die medizinische Forschung bereits durch nationale, europäische bzw. internationale Regelwerke umfassend reguliert. So greifen u. a. die entsprechenden Regelungen des Arzneimittelgesetzes und der Verordnung für klinische Prüfungen sowie die europäischen und internationalen Regelwerke - z. B. die ICH-Leitlinien zur Guten Klinischen Praxis und die Richtlinie 2001/20/EG. Auch der Bereich des Datenschutzes ist bereits jetzt durch die bestehenden gesetzlichen Regelungen im Datenschutzgesetz und Arzneimittelgesetz ausreichend abgedeckt. Auch die ab Mai 2018 geltende EU-Datenschutzgrundverordnung wird auf EU-Ebene einen weitgehenden Schutz für in Biodatenbanken gespeicherten Daten sicherstellen. Zusätzliche spezialgesetzliche Regelungen für die Erhebung gendiagnostischer Daten im Rahmen der medizinischen Forschung sind daher entbehrlich und würden die Forschung möglicherweise unnötig behindern.

Effizienter Umgang mit Daten - Notwendige IT-Plattformen schaffen

Nicht nur die Zahl der personalisierten Therapien wird zunehmen, sondern auch die Komplexität bei der Testung: Durch die Fortschritte in der Erforschung der molekularen Ursachen von Erkrankungen wird sich die Informationsbasis erweitern, so dass man nach Wegen suchen muss, mit solchen komplexen

Informationen umzugehen – z. B. wenn bei einer Erkrankung (oder zu deren Ausschluss) gleichzeitig mehrere zu testende Biomarker erfasst werden müssen.

Seite 17/20

Um trotz der zunehmenden Komplexität im medizinischen Alltag schnell und zuverlässig Patientenprofile und jeweils benötigte Medikationen miteinander abgleichen zu können, werden qualitätsgesicherte, leistungsfähige und lernende internetbasierte Wissens- und Daten-Plattformen benötigt. Damit könnte im künftigen medizinischen Alltag auch eine große Anzahl von Therapien selbst bei komplexem Biomarker-Hintergrund zuverlässig angewandt werden. Notwendig könnten auch Tests werden, welche durch eine einzelne Untersuchung die Erfassung des aktuellen Status des Patienten ermöglichen – also die Frage klären, welche Konstellation der oft zahlreichen krankheits- oder therapiebestimmenden genetischen Faktoren bei diesem Patienten vorliegt.

Zudem muss auch sichergestellt sein, dass ein diagnostischer Test nur durchgeführt wird, wenn er wirklich für die Festlegung einer Therapie notwendig ist. Hier könnten insbesondere die Ansätze zur elektronischen Gesundheitskarte hilfreich sein, um z. B. genetische Informationen zum metabolischen Status des Patienten zu erfassen, die im Zusammenhang mit ganz unterschiedlichen Therapien und Erkrankungen von entscheidender Bedeutung sein können. Dies verringert zudem auch die Anzahl und Notwendigkeit für teure und für den Patienten belastende oder wiederholte diagnostische Tests. Dies setzt sichere IT-Systeme zur Speicherung, Verarbeitung und ggf. Weiterleitung der Daten voraus. Aus Sicht des vfa sollte dies kein technisches Problem darstellen, erfordert aber eine gesellschaftliche Diskussion und innovative IT-Lösungen. Dies könnte auch helfen, die notwendigen klinischen Prüfungen zielgerichteter und schneller aufzustellen.

IT-Lösungen könnten auch eine wichtige Rolle spielen, um einen datenschutzgerechten Zugriff auf Daten für die Forschung sicherzustellen. Für einen effizienten Ablauf von Medikamentenentwicklung und klinischer Studien ist heute die Verfügbarkeit anonymisierter klinischer und molekularer Daten aus unterschiedlichen Populationen essentiell; oft sollte man z.B. wissen, wie häufig eine bestimmte Genvariante in der Bevölkerung vorliegt, um besser kleinere Patientengruppen für klinische Studien zu identifizieren. Hier sieht der vfa auch eine Rolle für IT-Systeme.

Kosteneinsparung oder -steigerung durch die Personalisierte Medizin?

Der größte medizinische Nutzen der Personalisierten Medizin besteht aus Sicht des vfa darin, dass ein Patient rasch und ohne langes Ausprobieren verschiedener, zugelassener Therapien das für

ihn am besten geeignete Medikament erhält, und zwar auf Basis von Informationen zu den molekularen Ursachen/Zusammenhängen seiner Erkrankung. Dadurch können wirkungslose Behandlungen oder Therapien, die aufgrund von Unverträglichkeiten vorzeitig abgebrochen werden müssen, vermieden werden. Dies verbessert die Effizienz im Gesundheitssystem (bezüglich der Verwendung vorhandener Mittel und Ressourcen) insbesondere durch das Minimieren von:

- Unwirksamen Therapien
- schwereren Krankheitsverläufe (weil nicht rechtzeitig wirksam eingegriffen wurde),
- schweren, vermeidbaren Nebenwirkungen und den damit verbundenen Therapiemaßnahmen,
- falschen Dosierungen (zu niedrig = zeigt keine ausreichende Wirkung; zu hoch = Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen steigt) und nicht gerechtfertigtem Therapie-Abbruch, sowie
- zusätzlichen Personalkosten.

Hinzu kommen noch verminderte indirekte Kosten sowie volkswirtschaftliche Vorteile durch den reduzierten Ausfall von Arbeitskraft. Dem steht ein zusätzlicher Diagnostikaufwand gegenüber. Auch ist auf Seiten der Leistungserbringer ein erhöhter Aufwand durch den steigenden Zeitbedarf pro Patient und die notwendige Fortbildung zu rechnen.

Nicht zuletzt aufgrund der demographischen Entwicklung und dem damit verbundenen Anstieg von Krebserkrankungen, Schlaganfällen, Herzinsuffizienz, Parkinson'sche Erkrankung und Alzheimer Erkrankung kann – aus Sicht des vfa - keine Netto-reduktion der Gesundheitsausgaben durch die Personalisierte Medizin prognostiziert werden. Die Personalisierte Medizin ermöglicht aber einen verbesserten Therapieerfolg und deutlich effizienteren Einsatz der vorhandenen Mittel und steigert so die Effizienz im Gesundheitswesen.

Rahmenbedingungen für die Personalisierte Medizin gestalten

Damit das Potenzial der Personalisierten Medizin bestmöglich genutzt werden kann, müssen auch von Seiten der Gesundheitspolitik die geeigneten Bedingungen geschaffen werden. Dazu gehören:

Förderung der Personalisierten Medizin entlang der gesamten Wertschöpfungskette: Das beginnt mit der Erforschung neuer Biomarker, für die entsprechende

Förderungsmöglichkeiten geschaffen werden sollten, und dem Aufbau einer zielgerichteten Biobanken-Landschaft in Deutschland. Auch sollten akademische und industrielle Forschung hier eng miteinander kooperieren. Nach der Entdeckung neuer Biomarker müssen diese validiert werden. Hierfür müssen zwischen den Beteiligten (Akademia, pharmazeutische Unternehmen, Zulassungsbehörden, Nutzenbewertungsagenturen) gemeinsame Vorgehensweisen und Standards entwickelt werden.

Seite 19/20

Zulassungsverfahren: Nach der Forschung und klinischen Entwicklung kommt auch dem Zulassungsverfahren eine hohe Bedeutung zu. Hier stellt sich die Frage, wie im Zusammenhang mit dem Zulassungsverfahren der Bezug zwischen Arzneimittel und einem diagnostischen Test auf regulatorischer Ebene hergestellt werden und wie die einheitliche Handhabung der notwendigen Tests sichergestellt werden kann. Die Auswirkungen der Verordnung über In-vitro-Diagnostika (IVDR), mit der auch Companion Diagnostics reguliert werden, wird hier neue Vorgehensweisen erfordern. Deren Auswirkung ab 2022 bleibt jedoch abzuwarten.

Sicherstellung der angemessenen und zeitgleichen Erstattung der personalisierten Arzneimittel und Diagnostika. So sollte im Rahmen der in Deutschland seit dem 1. Januar 2011 eingeführten frühen Nutzenbewertung der Zusatznutzen personalisierter Arzneimittel entsprechend gewürdigt werden. Zudem muss eine angemessene und zeitgleiche Erstattung der personalisierten Arzneimittel und der zugehörigen, validierten Diagnostika sichergestellt sein. Hier wird ein automatischer, gesetzlich fixierter Rechtsanspruch auf umfassende Erstattung essentieller Tests benötigt, wenn die Zulassung, die Fachinformation oder die Leitlinien einen diagnostischen Test für den Einsatz eines spezifischen Arzneimittels fordern.

Zusätzlich ist ein transparentes, einheitliches und praktikables Verfahren zur Nutzenbewertung für den Zugang von innovativen Labordiagnostika in die GKV unabdingbar. Die Nutzenbewertung muss beide Elemente (Arzneimittel und diagnostischer Test) erfassen und zeitnah abschließen.

Sicherstellung der höchsten Qualität der für die Personalisierte Medizin eingesetzten Tests: Der vfa plädiert dafür, dass alle Testverfahren für die Arzneimittel validiert und Qualitäts-gesichert sein müssen. Dies ist im Sinne der Patienten erforderlich, um falsch positive oder falsch negative Testergebnisse zu minimieren und zuverlässige Testergebnisse zu erhalten, unabhängig davon wo und von wem der diagnostische Test durchgeführt wurde.

Aufbau von Versorgungs- und Forschungsnetzwerken zur besseren Etablierung der Personalisierten Medizin:

In Deutschland sollte zur Unterstützung der Forschung mit Biomarkern im Rahmen der klinischen Studien und der Anwendung personalisierter Therapien eine spezifische diagnostische Infrastruktur flächendeckend aufgebaut werden – und zwar in Form von regional vernetzten Versorgungs- und Forschungsnetzwerken.

Patienten und Ärzte einbinden: Schließlich muss vermieden werden, dass Patienten mit solchen ggf. für sie schwierig einzuordnenden Informationen allein umgehen müssen. Dabei kommt den Ärzten eine besondere Bedeutung zu. Diese sollten sich daher sachgerecht fortbilden, was auch in der Honorierung der Ärzte entsprechend berücksichtigt werden müsste.

Die dargestellten konzeptionellen, juristischen, wissenschaftlichen und logistischen Erfordernisse sollten im Interesse der Patienten von allen Beteiligten des Gesundheitssystems gemeinsam angegangen werden. Damit könnten in Zukunft mehr personalisierte Therapien zur Verfügung stehen, und die Qualität der Patientenversorgung kosteneffizient gesichert werden.

Stand: Juli 2018