

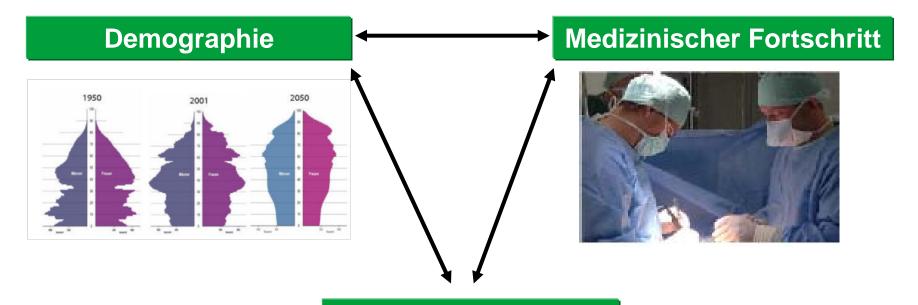
Personalisierte Medizin: "Wo sind die Chancen und Risiken aus Kostenträgersicht?"

AOK – Die Gesundheitskasse für Niedersachsen Brigitte Käser

19. vfa-Round-Table mit Patienten-Selbsthilfegruppen, Berlin

Herausforderungen für unser Gesundheitssystem



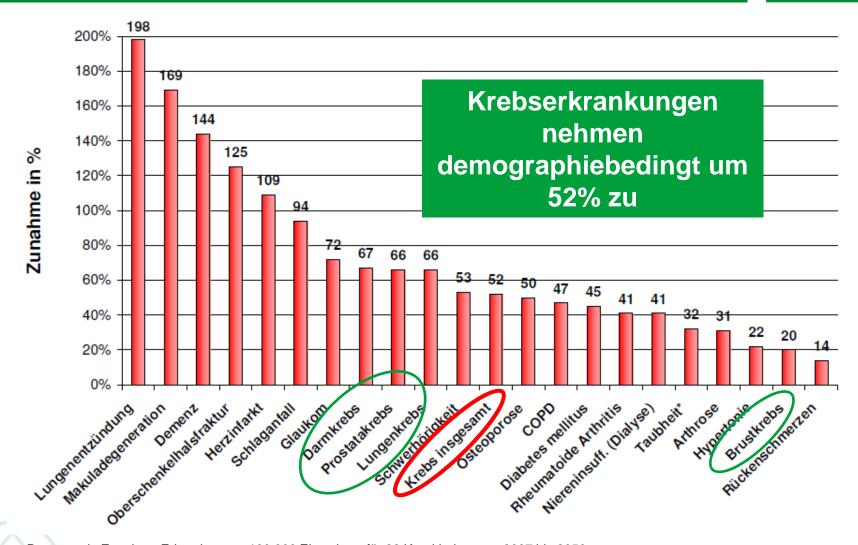


Finanzierung



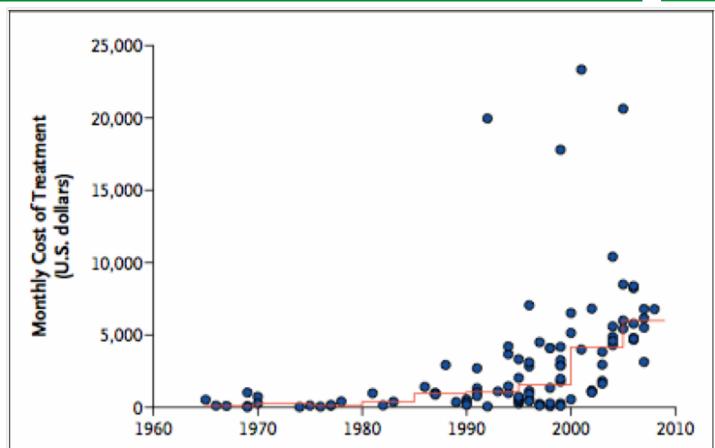
Herausforderung Demographie: Zunahme Erkrankter von 2007 bis 2050





Prozentuale Zunahme Erkrankter pro 100.000 Einwohner für 22 Krankheiten von 2007 bis 2050 Quelle: Fritz Beske, Alexander Katalinic, Elke Peters, Ron Pritzkuleit, Morbiditätsprognose 2050

Monatliche Durchschnittskosten von Krebsarzneimitteln von 1965 bis 2008 zum Zeitpunkt der Zulassung



Monatliche Durchschnittskosten von Krebsarzneimitteln zum Zeitpunkt der Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA), zwischen 1965-2008. Gezeigt werden Kosten für eine einmonatige Krebsbehandlung einer Person, die 70kg wiegt. Preise sind angepasst an den Wert des Dollars in 2007 und reflektieren den gesamten Preis der Arzneimittel zum Zeitpunkt der Zulassung, d.h. sowohl den Erstattungsbetrag der Medicare, als auch den Betrag, der durch Patienten selbst erbracht wird bzw. durch private Zusatzversicherungen.

Quelle: Bach 2009.

Ausgaben 2011 für "personalisierte" Arzneimittel in der Onkologie



Wirkstoff	Anzahl Packung	Ausgaben 2011 AOKN (brutto)
Cetuximab	5.004	6.803.349 €
Dasatinib	144	776,946 €
Exemestan	2.547	1.184.459 €
Fulvestrant	1.953	1.797.502 €
Gefitinib	160	546.826 €
Imatinib	1754	11.329.694 €
Lapatinib	523	831.227 €
Letrozol	6.457	2.737.118 €
Nilotinib	345	1.613.286 €
Panitumumab	686	1.981.006 €
Tamoxifen	11.106	230.357 €
Toremifen	9	1.822 €
Trastuzumab	11.325	26.999.773 €
Gesamt:	49.655	67.415.222 €

Zwar gemessen an den Gesamtkosten für Arzneimittel bisher geringer Kostenanteil (rd. 6%) für "personalisierte" Arzneimittel aber

. . .

Quelle: eigene Auswertung; AOKN

.... hohe Monatstherapiekosten bei "personalisierten" Arzneimittel



Kosten ausgewählter Krebsmedikamente

Erbitux

Merck, Deutschland

Monats-Therapiekosten

5267€

Indikationen

Darmkrebs, Krebs im Kopf- und Halsbereich



Roche, Schweiz

Monats-Therapiekosten

3345€

Indikationen

Brust- und Magenkrebs

DER SPIEGEL 32/2011

124

Vectibix

Amgen, USA

Monats-Therapiekosten

3537€

Indikation Darmkrebs



Glivec

Novartis, Schweiz

Herceptin' 150 mg

Monats-Therapiekosten

4189€

Indikationen

u.a. akute lymphatische Leukämie, chronische myeloische Leukämie



... bei fraglichem Nutzen?



Produktname	Arzneistoff	Indikation/Erkrankung	Durchschnittliche Lebensverlängerung
Tarceva® Tabl.	Erlotinib	Bauchspeicheldrüsenkrebs	+ 24 Tage
Vectibix® —	Panitumumab	Darmkrebs <	+ 35 Tage
Erbitux®	Cetuximab	Darmkrebs •	+ 1,2 Monate
Alimta®	Pemetrexed	Lungenkrebs	+ 1,7 Monate
Tarceva® Tabl.	Erlotinib	Lungenkrebs	+ 2,0 Monate
Avastin®	Bevacizumab	Lungenkrebs	+ 2,0 Monate
Erbitux®	Cetuximab	Krebs im Kopf-/Hals-Bereich	+ 2,7 Monate
Nexavar®	Sorafenib	Leberzellkarzinom	+ 2,8 Monate
Nexavar® Tabl.	Sorafenib	Nierenzellkarzinom	+ 3,4 Monate
Avastin®	Bevacizumab	Darmkrebs	+ 4,4 Monate
Herceptin®	Trastuzumab	Brustkrebs •	+ 4,8 Monate

Quelle: Claudia Wild, Brigitte Piso (Hg.): "Zahlenspiele in der Medizin"

Welchen Nutzen haben Patienten von Arzneimitteln?



Medikamente zur Behandlung von	Unwirksam in % der Fälle
Antidepressiva	38 %
Asthma	40 %
Diabetes	43 %
Arthritis	50 %
Alzheimer	70 %
Krebs	75 %

Quelle: Brian B. Spears, Margo Heath-Chiozzi, Jeffrey Juff, Clinical Trends in Molecular Medicine, Volume 7, Issue 5, 1. Mai 2001, S. 201-204

Responder vs. Non-Responder bei ausgewählten Wirkstoffen



Clopidogrel

Statine (HMG-

Ausgaben AOKN 2010: 8,6 Mio.€

Paroxetin

CoAr-I)

Cetuximab (KRAS mut)

Cetuximab (KRAS wt)



∅ + 1,2Lebens-monate

Quelle: Prof. Theo Dingermann, Vortrag "Wie zielgerichtet sind Arzneimittel heute schon", Bad Zwischenahn, 16.April 2011

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) als Kostenfaktor



- 2007 erlitten in Deutschland rd. 2 Mio. Erwachsene bei einer ambulanten Behandlung eine UAW*
- Daraus resultierten Gesamtversorgungskosten i.H.v. 816 Mio.€*
 - → Davon entfielen auf KH-Behandlungskosten 58%
 - → Auf Notfallbehandlung 11%
 - → Auf Pflege 21%
 - → Sonstige Versorgungskosten 10%
- Etwa 50% des UAW wären heute schon vermeidbar (Allergien, Wechselwirkungen, Überdosierung (Classen, D.C., et al., JAMA 1997, 277,301)

^{*} Die Studie (Stark R, John J, Leidl R: Health care use and costs of adverse drug events emerging from outpatient treatment in Germany: A modelling approach. BMC Health Services Research 2011, 11:9) ist frei abrufbar unter http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1472-6963-11-9.pdf

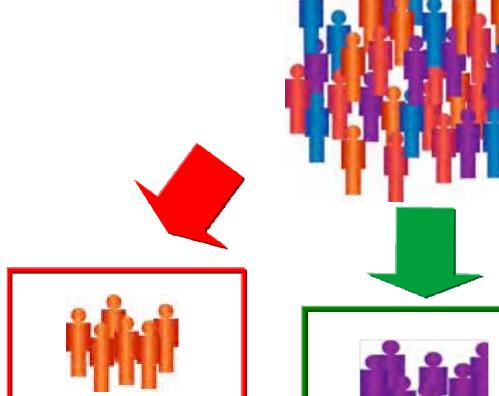
Zwischenfazit:



- Kostentreiber bei den Arzneimitteln sind patentgeschützte neue Arzneimittel insb. bei den Spezialpräparaten und Onkologika (Jahrestherapiekosten Ø 40 –50T€)
- Der Nutzen dieser Arzneimittel ist mitunter fraglich oder nur marginal
- Die Kosten unerwünschter Arzneimittelwirkungen belasten das Gesundheitssystem massiv
- Auch die fehlende Wirksamkeit vieler (auch patentfreier) Wirkstoffe bei bestimmten Patientengruppen führt zu Fehlallokationen und Ineffizienzen im Gesundheitssystem

Problemlösung Stratifizierung?





Non-Responder







Die Verheißung



- EPMA¹: Predictive, Preventive, Personalised Medicine: "Paradigmenwechsel von der heilenden zur vorhersagbaren und personalisierten Medizin"
- GANI_Med²: "Ziel ist, durch modernste Diagnostik und den nachfolgenden Einsatz neuer, auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten ausgerichtete Therapieverfahren die Effektivität der Behandlung zu steigern, unerwünschte Effekte zu vermeiden und die Kosten erheblich zu reduzieren"

2) Greifswald Approach to Individualized Medicine

¹⁾ European Association for Predictive, Preventive and Personalised Medicine

Die Wirklichkeit – personalisiert oder stratifiziert?



- Bisherige Beispiele "personalisierter" Medizin sind nicht "Patientenindividuell"
- Vielmehr handelt es sich um Biomarker-basierte Stratifizierungen von einheitlich erscheinenden Patientengruppen in klinisch relevante Sub-Gruppen, die unterschiedlich behandelt werden* in Bezug auf die Arzneimitteltherapie
- Besser daher: stratifizierte Arzneimitteltherapie anstatt "personalisierter oder individualisierter" Medizin

^{*}Definition nach Dr. Bärbel Hüsing, Frauenhofer ISI, Karlsruhe

Die Wirklichkeit – Beispiel Tamoxifen:



- Test wird empfohlen. Kosten 700 €
- CYP2D6 Genotyp; Metabolit Endoxifen; 8% der europ. Bevölkerung haben Genvarianten, die das Enzym nicht aktivieren, so das die Metabolisierung z.B. von Tamoxifen erheblich gestört wird. Ein Gentest kann diese genetischen Varianzen diagnostizieren
- Da Brustkrebs sehr häufig ist, ist der Test auch sehr lukrativ
- Aber: Studien* aus 2010 weisen aus, dass
 - → nur bei postmenopausalen Frauen dieser Test ggf. eine Entscheidungshilfe sein kann bei bestehenden Therapiealternativen
 - → bei jüngeren prämenopausalen Frauen keine Evidenz zur Verwendung des Tests bestehe
- Problem: Anwendung des Test bei beiden Patientinnengruppen kann Frauen eine möglicherweise wirksame Therapie vorenthalten

* H. Brauch • W. Schroth CYP2D6-Tamoxifen Pharmakogenetik beim frühen Mammakarzinom. Gynäkologe 2010 • 43:579–585

^{*}Michaela J. Higgins & Vered Stearns. CYP2D6 Polymorphisms and Tamoxifen Metabolism: Clinical Relevance. Curr Oncol Rep (2010) 12:7–15

Risiken und Nebenwirkungen "personalisierter" Medizin



- Vorschnelle Einführung von nicht validierten Biomarkern / Gentest
- Unreflektierte Anwendung von Gentests kann Patienten möglicherweise wirksame Behandlungen vorenthalten

Das Weglassen einer Therapie bei negativem Test bedarf des vorherigen Nachweises der Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien!

Risiken und Nebenwirkungen "personalisierter" Medizin



- Medikamente, die nur für Subgruppen geeignet sind, sind entspr. teuer
 - → Bisher Blockbuster-AM "one size fits all" Beispiel Atorvastatin: 13 Mrd. \$ Jahresumsatz, 15 Mio. Patienten behandelt, Jahrestherapiekosten 870 \$
 - → Beispiel Blockbuster "personalisierte" AM: Imatinib: 2,4 Mrd \$ Jahresumsatz, 55.000 Patienten, Jahrestherapiekosten 43.000 \$
- Verknüpfung des Tests mit dem selektiven Arzneimittel führt zur "Massentestung" großer Patientengruppen: der Test ist dann der Blockbuster!

Risiken und Nebenwirkungen "personalisierter" Medizin



- Subgruppen-Arzneimittel als Orphan Drug?
 - → "Zerstückelung" der Indikationsgebiete durch Herabindividualisierung von Krankheiten zur Umgehung der Nutzenbewertung neuer Arzneimittel?
 - → Josef Hecken, GBA-Vorsitzender (Ärztezeitung, 28.08.2012): "PM braucht ähnliche Bewertungsverfahren wie für Orphan Drugs gegen seltene Krankheiten"

Orphan Drugs - Sonderstatus im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) gilt für diese Medikamente der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Die Gesetzesregelung stellt somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug grundsätzlich als gegeben fest, ohne dass eine entsprechende wissenschaftliche Bewertung des Arzneimittels dafür die Grundlage bilden müsste.

Welche Forderungen ergeben sich daraus?



- Keine ungeprüfte Einführung von Gentests
- Ausreichende Validierung von Biomarkern (Problem: Heterogenität und Mutation von Tumoren)
- Es bedarf prospektiver Studien über die klinische Relevanz
- Zusatznutzen "personalisierter" Medizin muss belegt sein. → Evidenzbasierte Medizin und "personalisierte" Medizin sind keine Gegensätze*.

^{*} Prof. Windeler, IQWiG, Evidenzbasierung und personalisierte Medizin – ein Widerspruch? Jahrestagung des deutschen Ethikrates, 2012

"Personalisierte" Medizin und Qualitätssicherung



- Hohe Beratungs- und Informationsnotwendigkeit bei Patienten
 - → Welche Konsequenzen in der Therapie ergeben sich?
 - → Welche Risiken beinhalten Therapiealternativen?
 - → Was, wenn es keine Therapiealternative gibt?
- Eine hohe Differenzierung stellt hohe Anforderungen an die Qualität der Durchführung der Diagnostik und deren Interpretation
 - → Anforderungen an die Qualifikation des medizinischen Personals erhöhen sich
 - → Anforderungen an technische und personelle Ausstattung ändern sich

"Personalisierte" Medizin und Effizienz



- Molekulare Marker haben nur einen Nutzen durch eine daraus resultierende therapeutische Konsequenz
- Die Änderung der Therapie muss in das therapeutische Gesamtkonzept (Diagnostik, Therapieplanung und –durchführung) eingebunden sein
- Das geänderte Gesamtkonzept muss in geeigneten kontrollierten Studien überprüft werden
- Auch bei sehr kleinen Patientensubgruppen kann die Gruppe der differenzierten Therapien gegen die Standardtherapie in kontrollierten Studien überprüft werden
 - → Neue Studienkonzepte erforderlich
 - → Behandlung ausschließlich in Therapieoptimierungsstudien an Zentren erforderlich? – Beispiel Kinderonkologie

Die Kosten



- Befürchtung: höhere Kosten bei unklarem oder geringem Zusatznutzen
- Befürchtung: höhere Kosten aufgrund kleinerer Patientengruppen (Refinanzierung F&E, Gewinnmarge)
- Erhebliche Zusatzkosten über den neuen Blockbuster "Gentestung"
- Nicht validierte Einführung von Biomarkern in die Versorgung ist nicht nur ein Risiko für die Patienten, sondern kann auch nicht unerhebliche Folgekosten auslösen

Die ethische Betrachtung



- Notwendig ist eine ethische und gesellschaftspolitische Diskussion darüber, was uns zukünftig eine immer tiefergehende Stratifizierung bis hin zum Einzelpatienten "wert" ist und wie die erforderlichen Finanzmittel aufgebracht werden können
- Zunehmende Personalisierung anhand genetischer Biomerker führt zu einer Veränderung des Arzt-Patienten-Verhältnisses, stellt neue Anforderungen an die Patienteninformation und stellt "Nicht-Wissen-Wollen" in Frage*

^{*} Prof. Giovanni Maio, Chancen und Grenzen der personalisierten Medizin, GGW 2012

Die Chance



- Entwicklung von besseren = erfolgreicheren Pharmakotherapien
- Entwicklung von nebenwirkungsärmeren Therapien
- Damit geringere Kosten und/oder bessere Allokation der Finanzmittel in der Gesundheitsversorgung

Prof. Wasem, Cognomed Branchentreff, 24.08.2012: "es ist zu früh zu bewerten, ob die ökonomischen Chancen der personalisierten Medizin die Risiken überwiegen"

Conclusio



- Derzeit ist PM wohl noch mehr Fiktion als Realität
- bietet aber die Chance einer zielgerichteteren (stratifizierten) Arzneimitteltherapie
- birgt aber die Gefahr von hohen Kostensteigerungen bei (aktuell) ungesicherter Datenlage
- und darf nicht dazuführen, dass Patienten eine möglicherweise effektive Therapie vorenthalten wird
- deshalb bedarf es angepasster Studiendesigns zum evidenzbasierten Nachweis der Wirksamkeit einer stratifizierten ("personalisierten") Arzneimitteltherapie





Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Ihre Fragen beantwortet gern

Brigitte Käser Telefon 0511 – 8701 13000 brigitte.kaeser@nds.aok.de