

Neue Medikamente gegen Krebs

von Bernhard Wörmann¹

ABSTRACT

Krebsmedikamente stehen zurzeit an der Spitze der Neuzulassungen von Arzneimitteln. Das Spektrum der Innovationen ist breit und reicht von gezielten Medikamenten über Chemotherapie bis zu unterschiedlichen Formen der Immuntherapie. Die Integration dieser neuen Arzneimittel in bestehende Behandlungsalgorithmen ist eine Herausforderung. Die zunehmende Verfügbarkeit von aussagekräftigen biologischen Markern führt zu einer Aufspaltung großer Krankheitsentitäten in kleine Subgruppen, die formal und inhaltlich dem Status seltener Erkrankungen entsprechen (Orphan-Drug-Status). Auch die hohen Kosten der neuen Medikamente in der Onkologie erfordern eine kritische Bewertung ihrer Wirksamkeit und ihres Nutzens. Endpunkte dieser Bewertungen müssen sich am Patienten und am gesellschaftlichen Kontext orientieren.

Schlüsselwörter: Onkologie, neue Medikamente, Risiko-Nutzen-Bewertung

Cancer drugs top the list of newly approved substances in Europe. The spectrum of innovations is broad. It ranges from targeted therapy, i.e. kinase inhibitors, via novel cytostatics to various forms of immunotherapy. The integration of these novel drugs into therapeutic algorithms is challenging. The increasing availability of predictive markers leads to splitting large disease entities into small subgroups. These then fulfill all criteria of rare diseases and qualify for orphan drug status. The complexity of disease management and the high costs ask for a critical assessment both of the benefits and of the risks of the new drugs.

Keywords: oncology, new drugs, risk benefit assessment

1 Einleitung: Welche neuen Medikamente es gibt und wie sie eingesetzt werden

Die Onkologie gehört zurzeit zu den innovativsten Fachgebieten in der Medizin. Die intensive Förderung der Grundlagenforschung in den vergangenen 30 Jahren hat zu fundierten Kenntnissen der Entstehung und der Verbreitung von Krebszellen geführt. Dabei wurden zahlreiche Strukturen identifiziert, die als Ziele für innovative Therapien geeignet sind.

Einen guten Überblick über die Entwicklung der vergangenen Jahre gibt die Aufstellung der neuen Medikamente, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung seit 2011 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss durchgeführt wurden (Abbildung 1).

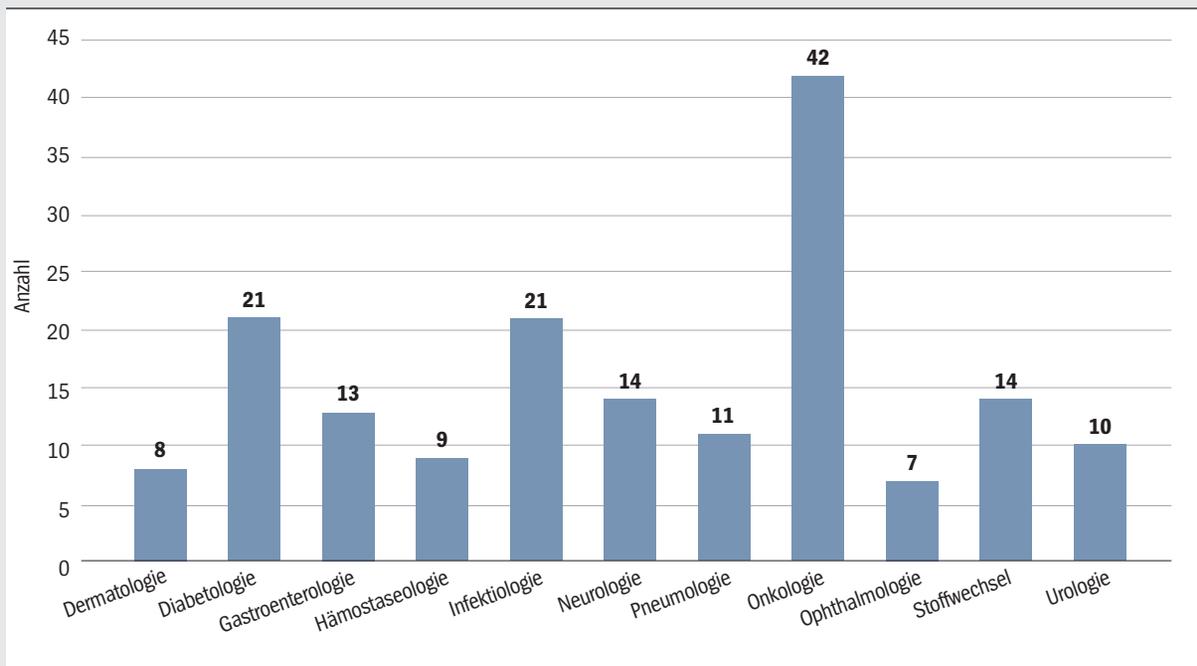
Innerhalb der Onkologie ist die Verteilung sehr bunt. Das Indikationsspektrum der neuen Medikamente reicht von seltenen Entitäten wie einer Form des Schilddrüsenkarzinoms bis zu häufigen Erkrankungen wie dem Mamma- oder dem Lungenkarzinom. Anders gesagt: Es gibt nicht das neue Medikament als großen Hoffnungsträger, sondern Fortschritt in vielen Einzelbereichen. Dieser Fortschritt ist wellenförmig. Besonders viele neue Medikamente gab es in den vergangenen Jahren für das fortgeschrittene und kastrationsresistente Prostatakarzinom, das metastasierte Melanom und die chronische lymphatische Leukämie bei Patienten mit signifikanter Komorbidität.

Der Fortschritt in der Onkologie wurde wesentlich dadurch befördert, dass Ende der 1990er-Jahre gleich zwei völlig neue Substanzklassen in die Therapie eingeführt wur-

¹ Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie · Berolinahaus, Alexanderplatz 1 · 10178 Berlin · Telefon: 030 27876089-0 · E-Mail: woermann@dgho.de

ABBILDUNG 1

Verteilung neuer Medikamente nach Fachgebieten von 2011 bis 2014



Quelle: Wörmann; Grafik: G+G Wissenschaft 2015

Aufgenommen wurden alle Medikamente, für die ein Verfahren zur frühen Nutzenbewertung beim Gemeinsamen Bundesausschuss eröffnet wurde. Bei fachlicher Überlappung wurden Medikamente allen zuständigen Fachgebieten zugeordnet, zum Beispiel Hepatitis C bei Gastroenterologie und Infektiologie, Prostatakarzinom bei Onkologie und Urologie.

den: Antikörper und Kinase-Inhibitoren. Schlüsselsubstanzen bei den Antikörpern waren Rituximab bei indolenten Lymphomen und Trastuzumab beim HER2-positiven Mammakarzinom. Schlüsselsubstanz bei den Kinase-Inhibitoren war Imatinib bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie. Auch aktuell zeigt sich diese Verschiebung der systemischen Therapie von den konventionellen Zytostatika, gemeinhin als Chemotherapie bezeichnet, zu den neuen und gezielteren Substanzen an recht hohen Zahlen neuer Medikamente aus der Substanzklasse der Antikörper und Kinase-Inhibitoren (siehe Tabelle 1).

Die große Mehrzahl der in den vergangenen Jahren in der Onkologie zugelassenen Medikamente wurde bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien, im Rückfall oder bei Nichtansprechen auf andere Medikamente getestet.

Es gibt heute fast keine maligne Erkrankung mehr, für die nicht mindestens ein wirksames Medikament zur Verfügung steht. Bei Malignomen wie Mamma-, Lungen-, Prostata- oder Dickdarmkarzinom sind mehr als zehn Krebsmedikamente zugelassen. Evidenzbasierte Leitlinien der

TABELLE 1

Substanzklassen neuer Medikamente von 2011 bis 2014

| Substanzklasse | Anzahl |
|--------------------|--------|
| antihormonell | 2 |
| Kinase-Inhibitoren | 12 |
| Antikörper | 6 |
| Zytostatika | 5 |
| andere | 5 |

Quelle: Wörmann; Grafik: G+G Wissenschaft 2015

Aufgenommen wurden alle neuen Medikamente, für die ein Verfahren zur frühen Nutzenbewertung beim Gemeinsamen Bundesausschuss eröffnet wurde. Jedes neue Medikament wurde nur einmal aufgenommen, auch wenn es in mehr als einem Verfahren bewertet wurde, zum Beispiel bei Indikationserweiterung.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, einzelner Fachgesellschaften oder internationale Konsensusempfehlungen integrieren die neuen Medikamente in Therapiealgorithmen (*Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie et al.; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al.*).

Die Komplexität aktueller Therapiealgorithmen lässt sich gut beim Lungenkarzinom darstellen. Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Seit mehr als 40 Jahren unterscheiden die Pathologen das kleinzellige vom nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. Für diese beiden Patientengruppen gelten unterschiedliche Therapieempfehlungen. Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem Teil der mittleren Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung, primäre (neoadjuvante) und adjuvante Chemotherapie, meist kombiniert als multimodale Therapie. Für die große Mehrzahl von Patienten in fortgeschrittenen Stadien ist die Therapie palliativ. Ziele der Therapie sind die Linderung von Symptomen und die Verlängerung der Überlebenszeit. Trotz Fortschritten ist die krebspezifische Mortalität mit 80 Prozent beim Lungenkarzinom sehr hoch.

In Zellen von Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom lassen sich zahlreiche erworbene genetische Aberrationen nachweisen. Einige sind von zentraler Bedeutung für das Wachstum dieser Krebszellen. Abbildung 2 gibt einen Überblick, wie solche neuen und gezielten Substanzen in einen Therapiealgorithmus integriert werden (*Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie et al.*).

Noch vor zehn Jahren reichte beim Lungenkarzinom die histologische Unterscheidung in nichtkleinzellig und in kleinzellig zur Therapieentscheidung aus. Die neuen und gezielten Medikamente sind wirksamer und besser verträglich als Chemotherapie, aber nur bei molekulargenetisch definierten Patientengruppen. Damit hat die Einführung neuer, gezielter Substanzen auch die erforderliche Diagnostik verändert. Die Tyrosinkinase-Inhibitoren Afatinib, Erlotinib und Gefitinib sind wirksamer und besser verträglich als Chemotherapie, aber nur bei Patienten mit ganz bestimmten Mutationen, hier mit Aktivierung des EGFR-Gens. Diese machen fünf bis 15 Prozent aller Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom aus und treten vor allem bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom sowie bei Nie- oder Leichtrauchern auf. Crizotinib ist wirksamer und besser verträglich als Chemotherapie bei Patienten mit einer anderen aktivierenden Mutation, hier des ALK-Gens. Diese tritt bei bis zu vier Prozent der Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom auf.

Eine ähnliche Entwicklung gibt es bereits beim Melanom. Die neuen Kinase-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib sind wirksamer und besser verträglich als eine Chemotherapie mit Dacarbazin, aber ebenfalls nur bei Patienten mit einer bestimmten Mutation, hier des BRAF-Gens. Diese findet sich bei 40 bis 50 Prozent aller Melanom-Patienten.

2 Wie der Nutzen neuer Substanzen gemessen wird

Die evidenzbasierte Erhebung der Wirksamkeit neuer Substanzen erfolgt in einer festgelegten Sequenz klinischer Studien von der Phase I bis zur Phase IV (siehe Tabelle 2).

Die Phase III beinhaltet die Testung der neuen Substanz in einer randomisierten klinischen Studie gegenüber dem bisherigen Standard. Die große Mehrzahl von Zulassungsstudien in der Onkologie waren Studien der Phase III. Da viele Substanzen in sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadien getestet wurden, war oft Best Supportive Care + Placebo der gewählte Vergleichsarm.

Ein kritischer Punkt für die Beurteilung der Wirksamkeit einer neuen Substanz ist die Frage der Festlegung des geeigneten Endpunktes der jeweiligen Studie. Abbildung 3 stellt graphisch die möglichen Endpunkte onkologischer Studien dar (*Wörmann et al. 2013, 39ff.*).

Die Überlebenszeit ist ein wichtiger, bei vielen onkologischen Indikationen auch der wichtigste Endpunkt für die Patienten. Überlebenszeit wird in Studien vom Zeitpunkt des Therapiebeginns bis zum Ableben gemessen. Bei Patienten mit sehr fortgeschrittenen Erkrankungen und kurzer verbleibender Lebenszeit kann der Einfluss eines neuen Medikamentes mit guter methodischer Sicherheit bestimmt werden. Schwierig wird die Beurteilung der Überlebenszeit bei Patienten

TABELLE 2

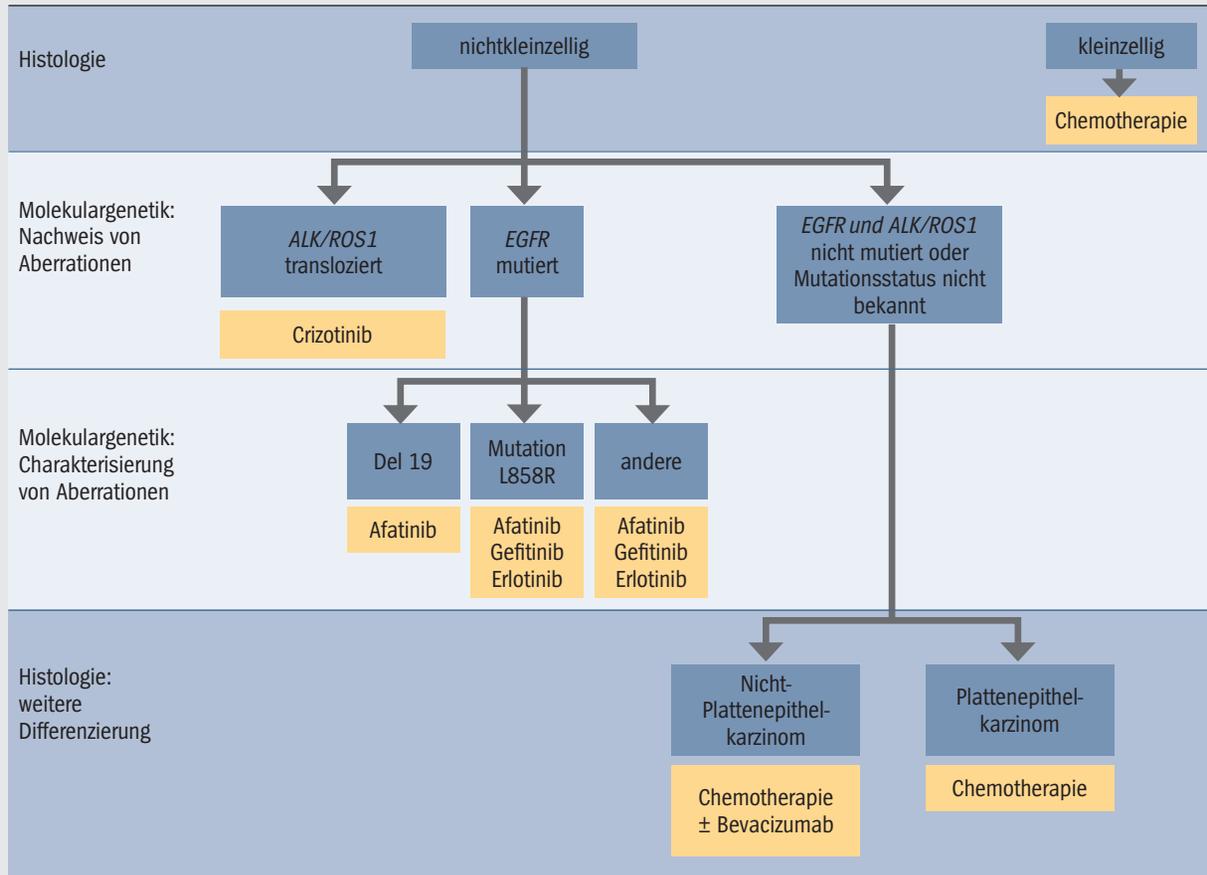
Die vier Phasen klinischer Studien

| Phase | Inhalt und Ziel |
|-------|---|
| I | Verträglichkeit und Sicherheit, Dosisfindung |
| II | Wirksamkeit bei Patienten, Sicherheit |
| III | Wirksamkeit bei Patienten, Vergleich gegen Standard |
| IV | Wirksamkeit in größeren Kollektiven, seltene Nebenwirkungen |

Quelle: Wörmann; Grafik: G+G Wissenschaft 2015

ABBILDUNG 2

Therapiealgorithmus bei Patienten mit fortgeschrittenem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und gutem Allgemeinzustand



ALK: Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR: Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ROS1: Gen, das bei Lungenkarzinom mutiert sein kann; Del 19: Deletion eines Teils von Chromosom 19; Mutation L858R: genetische Aberrationen des EGFR-Gens

Quelle: Wörmann; Grafik: G+G Wissenschaft 2015

ten, die nach der Studiensubstanz mit anderen Medikamenten behandelt oder zum Beispiel einer Stammzelltransplantation zugeführt wurden. Auf der anderen Seite können solche zugelassenen und verfügbaren Maßnahmen einem Studienpatienten nicht vorenthalten werden. Auch Tod aufgrund von Komorbidität kann die Überlebenszeit beeinflussen und die Zuordnung der Überlebenszeit zu dem Studienmedikament schwierig, manchmal unmöglich machen.

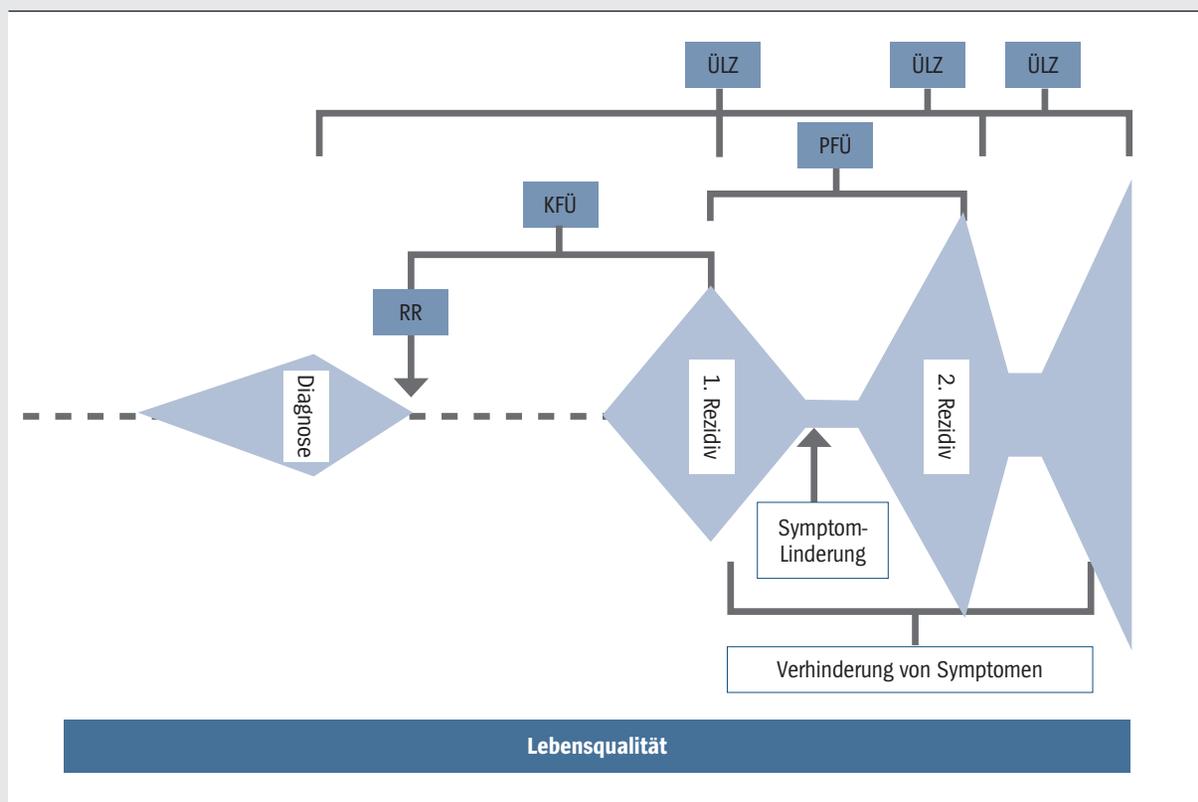
In manchen Studien wird zusätzlich differenziert zwischen der gesamten und der krebspezifischen Überlebenszeit. Die krebspezifische Überlebenszeit kann den Einfluss einer neuen Maßnahme auf die spezifische Krebserkrankung besser wiedergeben. Alle in Deutschland anerkannten und von den

Krankenkassen finanzierten Verfahren zur Krebsfrüherkennung von der Mammographie bis zum Hautkrebscreening beruhen auf Daten zur Reduktion der krebspezifischen Mortalität (Wörmann et al. 2014, 7). Bei neuen Medikamenten und in der palliativen Behandlungssituation ist in der Regel die Gesamtüberlebenszeit der geeignete Endpunkt. Bei etwa der Hälfte der neu zugelassenen Krebsmedikamente der vergangenen vier Jahre war die Gesamtüberlebenszeit der primäre Endpunkt in den Zulassungsstudien.

Eine Alternative zum Endpunkt Mortalität ist der Endpunkt Morbidität. Er erfasst den Einfluss des neuen Medikamentes auf die Erkrankung und krankheitsbezogene Symptome. In etwa einem Drittel der Zulassungsstudien, die zwi-

ABBILDUNG 3

Mögliche Endpunkte der Krebstherapie



KFU: krankheitsfreies Überleben; PFÜ: progressionsfreies Überleben; RR: Remissionsrate; ÜLZ: Überlebenszeit

Quelle: Wörmann; Grafik: G+G Wissenschaft 2015

schen 2011 und 2014 im Rahmen der Nutzenbewertung im Gemeinsamen Bundesausschuss evaluiert wurden, war die Morbidität durch das progressionsfreie Überleben erfasst worden. Dieser Endpunkt wurde in den vergangenen Jahren von der European Medicines Agency (EMA) und der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) bei sehr unterschiedlichen onkologischen Arzneimitteln und Therapieindikationen für die Zulassung neuer Arzneimittel akzeptiert. Gegenüber dem Endpunkt Überlebenszeit hat der Endpunkt progressionsfreies Überleben den Vorteil einer geringeren Beeinflussung durch spätere Behandlungen. Nachteil ist die nichtkontinuierliche Erfassung des individuellen Endpunktes. Rezidive und Progress werden meistens durch Bildgebung oder Laboranalysen erfasst. Ein weiteres grundlegendes Problem bei der Verwendung von bildgebender Diagnostik oder Laboranalysen als Endpunkt einer klinischen Studie ist der Bezug zur klinischen Symptomatik. Behandeln wir Laborwerte oder Patienten?

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben ist geeignet, die Wirksamkeit eines Arzneimittels zu erfassen. Sie sollte mit der Messung der Belastung des Patienten durch klinische Symptome verbunden werden. In den verbleibenden Verfahren wurden andere Endpunkte akzeptiert, für die dieselben Forderungen nach Bezug zu Symptomatik und Lebensqualität gelten.

Bei Krebspatienten können aber auch Symptomlinderung oder Verhinderung von belastenden Komplikationen eine hohe, manchmal die höchste Priorität haben. In keiner der bisher abgeschlossenen Verfahren war die Lebensqualität insgesamt oder die krankheitsbezogene Lebensqualität der primäre Endpunkt einer Zulassungsstudie. Allerdings ist im Verlauf der vergangenen Jahre zu beobachten, dass die Sorgfalt bei der Erhebung von Parametern der Lebensqualität deutlich gestiegen ist. Die allgemeine Forderung von Patienten und Ärzten nach stärkerer Berücksichtigung der Le-

bensqualität bei der Nutzenbewertung ist inzwischen in der Öffentlichkeit angekommen. Die bisherigen Erfahrungen in der frühen Nutzenbewertung haben auch gezeigt, dass die bisher eingesetzten Instrumente leider nicht sehr gut sind. Auch bei Medikamenten, die die behandelten Patienten und Studienärzte persönlich mit deutlich höherer Lebensqualität assoziieren, zeigen die Messinstrumente sehr oft keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das kann auch eine Folge multinationaler Studien sein, in denen dieselben Messinstrumente bei Patienten von allen Kontinenten und jedem sozialen Hintergrund angewendet werden müssen. Hier besteht auf nationaler Ebene Bedarf an Versorgungsforschung – ein auch im Zusammenhang mit dem geplanten Innovationsfonds attraktives Thema.

3 Welchen Nutzen die neuen Medikamente in Deutschland haben

Nutzen und Wirksamkeit sind nicht dasselbe. Eine neue Substanz kann wirksam sein, aber keinen (signifikanten) Zusatznutzen gegenüber den schon vorhandenen Medikamenten haben. Sie kann auch einen medizinischen Zusatznutzen haben, aber nicht kosteneffektiv sein.

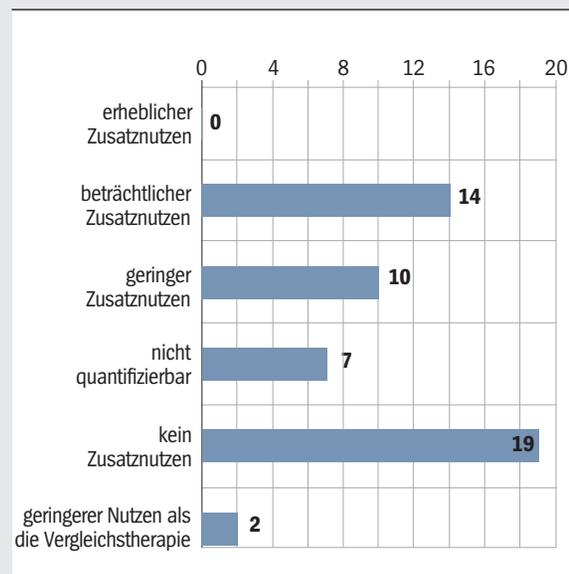
In Deutschland wurde Ende 2010 das Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG) verabschiedet. Es sieht vor, dass alle neuen Medikamente einer frühen Nutzenbewertung unterzogen werden. Diese findet im ersten Jahr nach der Markteinführung statt. Initial kann der pharmazeutische Unternehmer den Medikamentenpreis selbst festlegen. Auf der Basis der Festsetzung des Zusatznutzens wird dann zwischen pharmazeutischem Unternehmer und Kostenträgern ein Rabatt auf den initialen Preis ausgehandelt. Die Grundvorstellung ist, dass bei einem Medikament mit einem hohen Zusatznutzen ein niedriger oder kein Rabatt, bei einem Medikament mit einem geringen oder keinem Zusatznutzen ein hoher Rabatt gewährt werden soll.

Zu Beginn der Nutzenbewertung legt der Gemeinsame Bundesausschuss eine zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Diese kann, muss aber nicht mit dem Vergleichsarm der Zulassungsstudie übereinstimmen. Zusätzlich kann der Gemeinsame Bundesausschuss verschiedene Behandlungssituationen unterscheiden und dazu auch unterschiedliche Vergleichstherapien festlegen. Ein Beispiel für eine solche Subgruppenbildung ist das Verfahren zu Pertuzumab bei einer bestimmten Form des Mammakarzinoms. Hier wurden Patientinnen nach der Ausdehnung der Metastasierung unterschieden.

Am Ende des Prozesses der frühen Nutzenbewertung kategorisiert der Gemeinsame Bundesausschuss den Zusatz-

ABBILDUNG 4

Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung bei Krebsmedikamenten



nutzen. Es gibt folgende Kategorien (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011*):

- erheblicher Zusatznutzen
- beträchtlicher Zusatznutzen
- geringer Zusatznutzen
- nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- kein Zusatznutzen
- geringerer Nutzen als die Vergleichstherapie

Zusätzlich enthält die Feststellung des Gemeinsamen Bundesausschusses noch eine Aussage zur Ergebnissicherheit.

Anfang Januar 2015 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss die Nutzenbewertungsverfahren für 100 neue Medikamente abgeschlossen, ein Drittel betraf die Onkologie. Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung sind in Abbildung 4 dargestellt. Da es in einer Reihe von Verfahren mehrere Subgruppen für die Bewertung einschließlich distinkter Festlegung von Vergleichstherapien gab, ist die Gesamtanzahl der Ergebnisse in Abbildung 4 höher als die Gesamtzahl abgeschlossener Verfahren.

Die offensichtliche Schlussfolgerung ist, dass das relativ häufigste Ergebnis „kein Zusatznutzen“ war. Diese Festlegung wurde in 19 von 52 Subgruppenanalysen (37 Prozent) getroffen und erstaunt auf den ersten Blick, nachdem alle

betroffenen Medikamente die Hürde der Zulassung schon genommen hatten.

Bei der Interpretation ist zu berücksichtigen, dass dieser Zusatznutzen immer im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu sehen ist. Ein Beispiel ist Dabrafenib beim BRAF-mutierten Melanom. Die Feststellung des Gemeinsamen Bundesausschusses war „kein Zusatznutzen“. In der Zulassungsstudie war Dabrafenib mit dem Zytostatikum Dacarbazin verglichen worden und zeigte einen hoch signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben und in der Remissionsrate. Die Daten zur Gesamtüberlebenszeit waren nur schwer interpretierbar, weil 59 Prozent der Patienten im Dacarbazin-Arm nach Progress in den Dabrafenib-Arm gewechselt waren (Crossover). In der frühen Nutzenbewertung wurde Dabrafenib korrekterweise mit dem inzwischen durch die EMA zugelassenen Vemurafenib verglichen. Dabei ergab sich – nicht unerwartet – kein Zusatznutzen: Die beiden Kinase-Inhibitoren sind als gleich wirksam zu werten.

4 Wie die Zukunft aussieht und wie sie aussehen sollte

Die Innovationswelle in der Onkologie ist ungebrochen. In manchen Indikationen gibt es fast mehr neue Substanzen als Patienten. Große Zentren werden für Studien von der pharmazeutischen Industrie umworben. Eine zu erwartende Entwicklung der nahen Zukunft ist die sogenannte Orphanisierung.

Die Entwicklung von Medikamenten für seltene Erkrankungen ist in einer markt- und gewinnorientierten Gesellschaftsform weniger attraktiv als die Entwicklung von Medikamenten für Volkskrankheiten. Die EMA hat darauf reagiert und die „Rare Disease (Orphan) Designation“ entwickelt. Sie geht davon aus, dass 30.000.000 Personen in der EU unter einer seltenen Erkrankung leiden. Definiert wurde eine Erkrankung als selten, wenn weniger als fünf von 10.000 Einwohnern in der EU an dieser Erkrankung leiden. Das entspricht etwa einer Gesamtzahl von 250.000 oder weniger Erkrankten. Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung für Arzneimittel gegen solche seltenen Erkrankungen ist eng an den Zulassungsprozess der EMA gekoppelt. Im AMNOG wurde festgeschrieben, dass bei Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt und dass keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden müssen. Wegen der Seltenheit der Erkrankungen ist die Durchführung qualitativ hochwertiger randomisierter klinischer Studien (RCT) mit hohen Patientenzahlen schwieriger. Wir werden zukünftig möglicherweise den Nutzen vieler Medikamente auf der Ba-

sis von weniger robusten Daten beurteilen müssen. Etwa ein Viertel der neu zugelassenen Medikamente in der Onkologie hat einen Orphan-Drug-Status.

Eine zweite Herausforderung ist der angemessene Preis. Die initial festgesetzten Preise für neue Krebsmedikamente liegen heute bei bis zu 8.000 Euro pro Monat, also bis zu 100.000 Euro pro Jahr. Die Nutzenbewertung war in Deutschland mit dem Ziel der Preisbegrenzung eingeführt worden. Das deutsche Verfahren ist – im Unterschied zu den Verfahren in England, Kanada und Australien – eine frühe Nutzenbewertung. Sie ist auch nicht Grundlage einer sogenannten Guidance, also weitergehender Festlegungen im Sinne von Behandlungspfaden, sondern ausschließlich als Basis für anschließende Rabattverhandlungen oder die Einordnung in eine Festbetragsgruppe konzipiert. Das deutsche Verfahren der Nutzenbewertung unterscheidet sich von den meisten anderen nationalen Verfahren auch durch die Beschränkung auf medizinische Endpunkte. Gesundheitsökonomische Daten sind nicht Gegenstand des Verfahrens. Das ist ein fundamentaler Unterschied zum Beispiel zum Vorgehen des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in England. Dort wird der Nutzen der jeweiligen Maßnahme(n) auf der Grundlage des Konzeptes der Quality-Adjusted Life Years (QALY) getroffen. An diesem konkreten Konzept gibt es reichlich Kritik. Dennoch werden auch in Deutschland mittel- und langfristig gesundheitsökonomische Aspekte in die Nutzenbewertung integriert werden.

Aus ärztlicher Sicht gibt es eine ganze Reihe von Anmerkungen, Kritikpunkten und Wünschen. Dazu gehören:

- **Wir brauchen Medikamente für frühe Krankheitsstadien.** Fast alle neuen Medikamente der vergangenen Jahre wurden bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen, bei Patienten im Rezidiv oder bei Refraktärität gegenüber anderen Medikamenten getestet und zugelassen. Die Therapie-situation war und blieb palliativ. Das kann nur der erste Schritt gewesen sein. Einen relativ höheren Nutzen haben Medikamente, wenn sie als Bestandteil von kurativen Konzepten, in der Primärtherapie oder adjuvant nach lokalen Therapiemaßnahmen, eingesetzt werden.
- **Nicht jedes neue Medikament ist eine Innovation.** Auch bei den neuen Substanzen in der Onkologie gibt es eine Reihe von Nachfolgepräparaten ohne großen Zusatznutzen gegenüber den schon zugelassenen Präparaten. Ein positives Beispiel für Innovation ist die chronische myeloische Leukämie. Das zuletzt zugelassene Ponatinib ist wirksam bei Patienten, die gegenüber den bisher zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren resistent sind. Diese Resistenzentwicklung sehen wir auch bereits bei anderen gezielten Medikamenten, beispielsweise beim BRAF-positiven Melanom.
- **Auch gezielte Medikamente haben Nebenwirkungen.** Die – im Interesse der Krebspatienten – frühe Zulassung neuer Medikamente erlaubt keine Beurteilung von Lang-

zeitnebenwirkungen, oft auch nicht von Interaktionen mit anderen Wirkstoffen. Viele der neuen Medikamente sind oral applizierbar, der Patient sieht den Arzt weniger regelmäßig als bei intravenös verabreichten Zytostatika. Bei der Erfassung und der Zuordnung auch seltener Nebenwirkungen gibt es großen Bedarf an sorgfältigen Beobachtungsstudien und Registern.

- **Neue Medikamente werden einzeln getestet, aber in Therapiekonzepten eingesetzt.**

In der großen Mehrzahl von onkologischen Indikationen wird es in Zukunft nicht allein um den Einsatz eines neuen Medikamentes für sich, sondern um die optimale Sequenz der Therapie gehen. Viele der neuen Medikamente sind parallel und unabhängig voneinander entwickelt worden. Da sie unterschiedliche Wirkprinzipien haben, zum Beispiel Immuntherapie und Kinase-Inhibitoren beim Melanom, werden sie sequenziell eingesetzt werden. Wir brauchen direkte Vergleiche (sogenannte Head-to-Head-Studien) mit Integration der Sequenzen im Studiendesign.

Die nächste große Welle von Innovationen kündigt sich bei der Immuntherapie an. Immunologisch wirksame Medikamente können die Überlebenszeit verlängern, haben aber oft kurzfristig wenig Einfluss auf die Symptomatik der Patienten. Abhängig von der Indikation werden Kombinationstherapien neuer Medikamente erforderlich sein.

- **Endpunkte sind multidimensional.**

Sowohl für die pharmazeutischen Unternehmen als auch für Methodiker sind eindimensionale Endpunkte wie Überlebenszeit leichter erfassbar. Das entspricht nicht der Realität des Patienten. Der Patient möchte länger leben **und** keine belastenden Krankheitssymptome haben **und** in der bildgebenden Diagnostik beziehungsweise in den Laboranalysen das Verschwinden seines Tumors sehen

und keine Therapienebenwirkungen, aber eine gute Lebensqualität haben. Diese Multidimensionalität muss sich in den Studien und in der Nutzenbewertung abbilden.

Literatur

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe: Leitlinienprogramm Onkologie; www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-programme/ol-programm.html

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie, Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie: Onkopedia-Leitlinien; www.dgho-onkopedia.de/de → onkopedia leitlinien

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2011): Allgemeine Methoden. Version 4.0 vom 23. September 2011, 45 ff.; www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf

Wörmann B et al. (2013): Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Internistische Onkologie, Band 2; www.dgho.de → Informations-Pool → Gesundheitspolitische Schriftenreihe → Band 2 – Nutzenbewertung

Wörmann B et al. (2014): Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014. Evidenz – aktueller Stand – Perspektiven. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Band 4; www.dgho.de → Informations-Pool → Gesundheitspolitische Schriftenreihe → Band 4 – Krebsfrüherkennung

DER AUTOR



Prof. Bernhard Wörmann,

Jahrgang 1954, Studium der Humanmedizin und der katholischen Theologie in Münster und Montpellier; Ausbildung in Innerer Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie. Stationen in Münster, Dortmund, München, Minneapolis (USA) und wieder Münster, danach Oberarzt an der Georg-August-Universität in Göttingen; 1999 bis 2009 Chefarzt der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie am Klinikum Braunschweig; seit 2010 Medizinischer Leiter der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; seit 2011 ärztliche Tätigkeit im Ambulanten Gesundheitszentrum der Charité am Campus Virchow in Berlin.