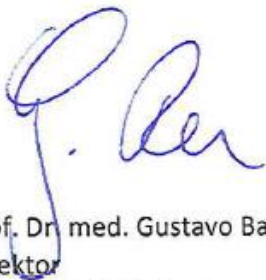


Präzisionsmedizin in der onkologischen Versorgung

Kernforderungen für die frühe Nutzenbewertung zur Verbesserung der sachgerechten Patientenversorgung



Prof. Dr. med. Gustavo Baretton
Direktor
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden



Dr. med. Johannes Bruns
Generalsekretär
Deutsche Krebsgesellschaft e.V.



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Onkologin
Berlin



Prof. Dr. med. Niels Reinmuth
Chefarzt Thorakale Onkologie
Asklepios Fachkliniken München-Gauting

Inhaltsverzeichnis

1	Kernforderungen einer sachgerechten Versorgung mit Präzisionsmedizin in der Onkologie (Executive Summary)	3
2	Problembeschreibung	4
2.1	Bedeutung von zielgerichteten Therapien in der Onkologie	5
2.2	Zulassung und Evidenz von zielgerichteten Therapien	6
2.3	Ablauf der Bewertung von Medikamenten im AMNOG-Prozess.....	6
2.3.1	Subindikationen von zielgerichteten Therapien	7
2.4	Zielgerichtete Therapien und Biomarkertests	7
2.4.1	Aktuelle Versorgung und Finanzierung	7
2.4.2	Aktuelle Herausforderungen	8
3	Ziel.....	8
4	Bestehende Instrumente zur Verbesserung der onkologischen Versorgung in Deutschland	8
5	Aktuelle Versorgung mit zielgerichteten Therapien in der Onkologie anhand ausgewählter Beispiele	9
5.1	RET-Fusion beim Lungenkarzinom	10
5.1.1	Patientenpfad für eine datengenerierende Versorgung	10
5.2	NTRK-Genfusion.....	11
6	Indikationsunabhängiger Patientenpfad	12
7	Lösungsvorschlag: Strukturierter Zugang zu Präzisionsmedizin durch zusätzliche Evidenzgenerierung ..	12
8	Fazit	13
9	Literaturverzeichnis.....	14
	Anhang 1: Übersicht zu erhebender Daten	16

1 Kernforderungen einer sachgerechten Versorgung mit Präzisionsmedizin in der Onkologie (Executive Summary)

Ausgangslage

Krebserkrankungen stellen mit knapp 25 Prozent aller Todesfälle im Jahr 2019 die zweithäufigste Todesursache in Deutschland dar und stehen im Fokus der aktuellen Gesundheitsversorgung.¹ Forschung und Versorgung konzentrieren sich zunehmend auf Therapien im Bereich der Präzisionsmedizin, die einen signifikanten und klinisch bedeutsamen medizinischen Fortschritt, insbesondere in dem Bereich der Onkologie, erreichen.² In der Präzisionsmedizin orientiert sich die Therapie nicht allein an der Tumorart, sondern auch an den molekulargenetischen Eigenschaften des Tumors („Biomarker“), um genau dort zielgerichtet anzusetzen und idealerweise den Patienten* eine nebenwirkungsarme Therapie zu ermöglichen.³ Für die individuelle Therapieentscheidung eines Patienten sind die molekulare Diagnostik des Tumorgewebes und der Nachweis des Vorliegens des entsprechenden Biomarkers unabdingbar und folglich prognoseentscheidend.

Herausforderung

Tumore weisen spezielle molekulargenetische Merkmale auf, die oft nur bei einem geringen Prozentsatz der Tumoren nachweisbar sind. Die Folge ist, dass pharmazeutische Unternehmen teilweise nur kleine Patientengruppen einbringen können, wenn sie Studien zur Marktzulassung des zielgerichteten Arzneimittels durchführen wollen. Die geringe Größe der Patientengruppen bedingt daher häufig alternative Studiendesigns.

Das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) behandelt zielgerichtete Therapien trotz der kleinen Patientengruppen wie unspezifische und breitanwendbare Arzneimittel; sie unterliegen damit keiner Sonderregelung wie beispielsweise die Orphan Drugs. Darum ist im AMNOG-Prozess eine Regelung für diese zielgerichteten Therapien notwendig, die im Falle von kleinen Patientenzahlen eine Evidenzgenerierung nach dem Marktzugang vornimmt. Die entsprechende zielgerichtete Therapie kann im Folgenden die Sicherheit und die Versorgung der Patienten gewährleisten.

Lösungsansätze

Für die Evidenzgenerierung wird eine indikationsübergreifende, niederschwellige und interdisziplinäre Dokumentation der Kerndaten von zielgerichteten Therapien in der Versorgung benötigt. Der Umfang der Kerndaten soll die durchgeführte molekulare Diagnostik, die Dauer der Therapie und die Gründe eines Therapieabbruchs beinhalten. Um eine flächendeckende und intersektorale Datenerhebung von zielgerichteten Therapien zu ermöglichen, ist eine pragmatische und kostengünstige Lösung nötig. Im Folgenden wird vorgeschlagen, die relevanten Daten bei den niedergelassenen Ärzten und Kliniken zu erheben, an die zertifizierten Zentren der Deutschen Krebsgesellschaft zu überführen und datenschutzkonform zu sammeln. Für die anschließende Datenauswertung und Evidenzgenerierung wird empfohlen, die in den zertifizierten Zentren gesammelten Daten datenschutzkonform an ein unabhängiges Institut oder medizinisches Register weiterzuleiten. Der G-BA erhält anschließend die Ergebnisse zur Nutzenbewertung der zielgerichteten Therapien. Das Ziel besteht darin, eine wissenschaftlich relevante Aussage über den Nutzen von zielgerichteten Therapien treffen zu können.

* Um eine gute Lesbarkeit zu gewährleisten, verwenden wir bei Personenbezeichnungen die männliche Form. Damit sprechen wir aber ausdrücklich gleichermaßen Personen weiblichen, männlichen und diversen Geschlechts an.

¹ Vgl. Destatis Statistisches Bundesamt, Todesursachen, <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/todesfaelle.html;jsessionid=778FE78296FA66BC1CD00681CF952269.live722> (abgerufen 04.08.2021).

² Vgl. aerzteblatt, Eva Richter-Kuhlmann, Präzisionsmedizin: Chancen und Risiken im Blick, 2020, <https://www.aerzteblatt.de/archiv/214248/Präzisionsmedizin-Chancen-und-Risiken-im-Blick> (abgerufen 25.10.2021).

³ Vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, ONKO INTERNETPORTAL, Biomarker: Basis für die personalisierte Krebsmedizin, <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/biomarker-basis-fuer-die-person.html> (abgerufen 25.10.2021).

Im Oktober 2021 veröffentlichten die Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. (TMF) und das Institut für Qualität und Patientensicherheit (BQS) das „Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit“. Das Gutachten wurde vom Bundesministerium für Gesundheit in Auftrag gegeben und gibt klare Handlungsempfehlungen, die u.a. die Schaffung einer Zentralstelle für medizinische Register, die konkrete Einbindung des G-BA und die Erweiterung bestehender Register vorsieht. Die Umsetzung und Regulierung dieser Handlungsempfehlungen obliegen einem hohen strukturellen und personellen Aufwand, der viel Zeit in Anspruch nehmen wird. Für die bedarfsgerechte Versorgung von Patienten mit Präzisionsmedizin in der Onkologie wird eine zeitnahe Lösung, wie zum Beispiel der in diesem Whitepaper beschriebene Lösungsansatz, benötigt.

2 Problembeschreibung

In den vergangenen Jahren gab es große Fortschritte in der Behandlung von Krebserkrankungen. Einen enormen Beitrag haben zielgerichtete Therapien geleistet, die eine passgenaue Behandlung entsprechend der genetischen und molekularen Merkmale eines Tumors ermöglichen. Die zielgerichteten Wirkstoffe setzen dazu an bestimmten, z.B. aufgrund von Genfusionen oder -mutationen veränderten, Proteinen in oder auf der Krebszelle an, die ursächlich für das maligne Wachstum sind (sogenannte „Treiber“). So blockieren sie u. a. die Vermehrung von Krebszellen, induzieren den programmierten Zelltod (Apoptose) oder zerstören die Krebszellen mit speziellen toxischen Substanzen.⁴

Weisen Krebspatienten eine spezifische, adressierbare Veränderung im Tumor auf, liegen die Voraussetzungen für die Anwendung einer verfügbaren zielgerichteten Therapie vor. Dies bedeutet oft, allerdings nicht immer, eine sehr hohe Wirkung dieser zielgerichteten Therapie. Für die Diagnose einer Tumormutation ist die Durchführung einer geeigneten Biomarkertesting nötig. Durch die systematische Analyse des Tumorgewebes kann die molekulare Ursache für die tumortreibenden Alterationen erkannt und darauf aufbauend eine genauere Therapieplanung und Prognoseabschätzung ermöglicht werden. Biomarkertests sind für eine bedarfsgerechte Anwendung einer zielgerichteten Therapie oder eines biologischen Produkts daher unerlässliche Voraussetzung.⁵

Zielgerichtete Therapien in der Onkologie sind für die Behandlung von Tumoren mit z.B. dem gleichen genetischen oder zellulären Merkmal zugelassen. Daher sind sie nicht für eine gesamte Tumorentität angezeigt, sondern nur für eine über die Genveränderung genau definierte Population innerhalb der jeweiligen oder mehreren Indikationen. Je kleiner eine Patientengruppe ist, die von einer Tumormutation betroffen ist, desto schwieriger ist der Nachweis eines Zusatznutzens in den erforderlichen Studien. In der Onkologie werden in den kommenden Jahren immer mehr Wirkstoffe auf den Markt kommen, die diesen seltenen zielgerichteten Therapien zuzuordnen sind. Zudem wird für zielgerichtete Therapien von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) oftmals eine bedingte Zulassung ausgesprochen. Diese Arzneimittel werden teilweise bei positiven Signalen in Bezug auf die Wirksamkeit – häufig adressieren diese Arzneimittel eine Erkrankung mit einem hohen medizinischen Bedarf (unmet medical need) – und in Bezug auf die Verträglichkeit mit den Ergebnissen von Phase-(I-)II-Studien zugelassen. Es liegen für derartige Arzneimittel oft noch keine Daten aus Phase-III-Studien vor, die für die Nutzenbewertung regelhaft gefordert werden. Die bedingte Zulassung erfordert eine weitere Erhebung klinischer Daten, die vorzugsweise aus randomisierten klinischen Studien stammen, und durch Real World Daten ergänzt werden soll. Für seltene zielgerichtete Therapien mit bedingter Zulassung braucht es daher eine Möglichkeit, weitere Daten zu generieren.

⁴ Vgl. Padma V. V. (2015). An overview of targeted cancer therapy. *BioMedicine*, 5(4), 19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4662664/>

⁵ Vgl. Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Positionspapier Personalisierte Medizin, 2020, <https://www.vfa.de/embed/positionspapier-personalisierte-medizin.pdf>, abgerufen am 08.07.20210

Das AMNOG-Verfahren unterscheidet im Rahmen der Nutzenbewertung nicht, ob die Therapie für eine große oder kleine Patientenkohorte zugelassen ist, sondern stellt an alle Arzneimittel die gleichen Anforderungen, mit Ausnahme der seltenen Erkrankungen nach § 35a SGB V.⁶

Die EMA definiert eine Erkrankung als selten, wenn sie lediglich bei fünf von 10.000 Personen auftritt.⁷ In Deutschland gilt für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen der Zusatznutzen nach § 35a SGB V automatisch als belegt. Durch die frühe Nutzenbewertung wird ausschließlich ermittelt, welches Ausmaß des Zusatznutzens für das Arzneimittel belegt ist. Diese Sonderregelung wird aufgehoben, wenn der bundesweite Umsatz des Arzneimittels innerhalb von 12 Monaten die Schwelle von 50 Millionen Euro überschreitet.⁸ Zählt die Indikation nicht zu den seltenen Erkrankungen, durchlaufen zielgerichtete Therapien eine vollumfängliche frühe Nutzenbewertung ohne einen von vornherein angenommenen Zusatznutzen. Dies trifft auch zu, wenn ihr Anwendungsgebiet, bedingt durch die betrachtete, spezifische Fusion oder Mutation innerhalb einer Indikation, z.T. stark eingeschränkt ist. Für den Evidenznachweis gelten die gleichen Anforderungen wie für unspezifische Therapien, die für die Gesamtheit der Erkrankten einer Indikation eingesetzt werden.⁹

Aufgrund der kleinen Patientengruppen können kaum Studien vorgelegt werden, die den Anforderungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) entsprechen.¹⁰ Diese "Präzisionstherapeutika" sind nur bei den wenigen Patienten anwendbar, bei denen die spezifische genetische Alteration vorliegt.¹¹ Aktuell betrifft dies vor allem onkologische Arzneimittel, andere Indikationen werden jedoch folgen. Zur weiteren Evidenzgenerierung nach Markteinführung hat der Gesetzgeber jüngst die anwendungsbegleitende Datenerhebung für spezielle Therapien eingeführt.¹²

Auch im Bereich der Medizinprodukte hat der Gesetzgeber bereits eine Lösung für Produkte geschaffen, die zwar ein Potenzial aufweisen, aber noch keinen Zusatznutzen nachweisen können: die Erprobung gem. § 137e SGB V. Die Erprobung hat das Ziel, weitere Daten zu generieren, um den Nutzen der Medizinprodukte bewerten zu können.¹³ Der § 137e SGB V präsentiert somit eine geeignete, analoge Lösung, um eine Nutzenbewertung zu integrieren.

2.1 Bedeutung von zielgerichteten Therapien in der Onkologie

Die Präzisionsmedizin umfasst ein weites Spektrum von verschiedenen Indikationen. Die Bereiche beinhalten Therapien der Onkologie, Neurologie, Kardiologie, Infektiologie, Immunologie, Hämatologie, Endokrinologie und Ophthalmologie. Die Onkologie stellt dabei den größten Umfang der zielgerichteten Therapien dar, wobei aktuell die Indikationen Brustkrebs, Leukämie und Lungenkrebs die meisten Therapieoptionen umfassen.¹⁴ Die Indikationen Pankreaskarzinom, Blasenkrebs und Eierstockkrebs verfügen hingegen über die wenigsten Optionen in der zielgerichteten Therapie.¹⁵

Insgesamt listet der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller (vfa) 98 zugelassene Wirkstoffe für die zielgerichtete Therapie (Stand: Januar 2022). Für 89 dieser Wirkstoffe ist eine Begleitdiagnostik

⁶ Vgl. § 35a SGB V, § 35a SGB 5 - Einzelnorm ([gesetzes-im-internet.de](https://www.gesetze-im-internet.de)) (abgerufen 16.08.2021)

⁷ Vgl. European Medicines Agency, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview> (abgerufen 08.07.2021).

⁸ Vgl. Hecken et al.: „Onkologie und Ökonomie – wie frei sind wir wirklich in der Behandlung von Patient*innen?“, 2021, <https://www.karger.com/Article/FullText/517496> (abgerufen 16.08.2021).

⁹ Vgl. § 35a SGB V, § 35a SGB 5 - Einzelnorm ([gesetzes-im-internet.de](https://www.gesetze-im-internet.de)) (abgerufen 16.08.2021)

¹⁰ Vgl. DAK Gesundheit, „AMNOG-Report“, 2019, <https://www.dak.de/dak/download/amnog-report-2019-pdf-2099700.pdf> (abgerufen 06.07.2021).

¹¹ Vgl. Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Positionspapier Personalisierte Medizin, 2020, <https://www.vfa.de/embed/positionspapier-personalisierte-medizin.pdf> (abgerufen 08.07.2021)

¹² Vgl. Hecken et al.: „Onkologie und Ökonomie – wie frei sind wir wirklich in der Behandlung von Patient*innen?“, 2021, <https://www.karger.com/Article/FullText/517496> (abgerufen 16.08.2021).

¹³ Vgl. § 137e SGB V, https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_137e.html (abgerufen 16.08.2021).

¹⁴ Vgl. In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Personalisierte Medizin; <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/individualisierte-medizin.html> (abgerufen 16.08.2021).

¹⁵ Vgl. Verband Forschender Arzneimittelhersteller, In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Personalisierte Medizin; <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/individualisierte-medizin.html> (abgerufen 20.04.2022).

vorgeschrieben, für neun weitere wird diese lediglich empfohlen. 72 dieser Wirkstoffe sind für die zielgerichtete Krebsmedizin zugelassen.¹⁵

In Anbetracht der Inzidenzen zeigen sich jedoch vermehrt ungleiche Verteilungen von Therapieoptionen der unterschiedlichen onkologischen Erkrankungen. Dies stellt das Robert Koch-Institut (RKI) in seinem aktuellen Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland dar. Der Bericht übermittelt für das Jahr 2013 rund 16.000 Blasenkrebs-Neuerkrankungen und knapp 13.400 Leukämie-Neuerkrankungen, wobei aktuell für Blasenkrebs eine zielgerichtete Therapie und für differenzierte Leukämieformen 18 zielgerichtete Therapien zur Verfügung stehen.¹⁶

2.2 Zulassung und Evidenz von zielgerichteten Therapien

Die biomarkerbasierte Stratifizierung für zielgerichtete Therapien führt vorwiegend zu kleinen Patientenkohorten innerhalb der gleichen Indikation. Dies macht die Durchführung randomisierter klinischer Studien mit vertretbarem zeitlichem und logistischem Aufwand teilweise unmöglich. Diese neuartigen Therapien erfordern daher zunehmend, dass neben klassischen Studiendesigns auch neue Studienkonzepte ergänzend angewandt werden.¹⁷

Die EMA hat auf diese Entwicklung reagiert und behandelt bestimmte Arzneimittel im Rahmen der zentralen Zulassung priorisiert. Verfahren wie die beschleunigte Zulassung, die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen sowie eine Zulassung mit Auflagen zur Evidenzgenerierung sind das Ergebnis. Arzneimittel, für die mit den Zulassungsbehörden eines der oben genannten Zulassungsverfahren vereinbart wurde, müssen in ersten Studien ein Potenzial gezeigt haben. Diese priorisierte Behandlung für bestimmte Arzneimittel durch die EMA stellt das AMNOG-Verfahren vor große Herausforderungen, da das Verfahren auf denselben, zulassungsbegründenden klinischen Studien beruht. Besonders in der Präzisionsmedizin kann es aus ethischen, tumorbiologischen und operativen Gründen unmöglich sein, randomisierte, kontrollierte Studien durchzuführen. In diesem Fall stehen die Anforderungen des G-BA / IQWiG der gesellschaftlichen Erwartung eines frühen Zugangs zu den Arzneimitteln entgegen.¹⁸

2.3 Ablauf der Bewertung von Medikamenten im AMNOG-Prozess

Seit Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2011 wird für jedes Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff eine frühe Nutzenbewertung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), dem Therapiestandard, durchgeführt. Die Festlegung einer zVT durch den G-BA zu Beginn des Verfahrens sichert den Bezug des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung zum nationalen Versorgungsstandard. Die pharmazeutischen Hersteller müssen mit der Markteinführung des neuen Arzneimittels dem G-BA ein Nutzendossier vorlegen, in dem die Ergebnisse aller relevanten Studien aufbereitet sind. Das AMNOG-Verfahren umfasst neben der Nutzenbewertung des Arzneimittels auch das öffentliche Stellungnahmeverfahren und den Beschluss des G-BA nach sechs Monaten, der das Ausmaß des Zusatznutzens festlegt.¹⁹ Das Ausmaß kann in folgende Kategorien klassifiziert werden: Erheblicher Zusatznutzen, beträchtlicher Zusatznutzen, geringer Zusatznutzen, Zusatznutzen nicht quantifizierbar, Zusatznutzen nicht belegt oder geringerer Nutzen.²⁰ Auf Grundlage des Beschlusses wird der Preis des neuen Arzneimittels zwischen dem pharmazeutischen Hersteller und dem GKV-Spitzenverband verhandelt. Das AMNOG-Verfahren geht über einen Zeitraum von 12 Monaten ab der Markteinführung des neuen Arzneimittels.²¹

¹⁶ Vgl. Robert-Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/280-aKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (abgerufen 21.06.2021).

¹⁷ Vgl. Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Positionspapier Personalisierte Medizin, 2020, <https://www.vfa.de/embed/positionspapier-personalisierte-medizin.pdf> (abgerufen 08.07.2021).

¹⁸ Vgl. DAK Gesundheit, „AMNOG-Report“, 2019, <https://www.dak.de/dak/download/amnog-report-2019-pdf-2099700.pdf> (abgerufen 06.07.2021).

¹⁹ Vgl. Gemeinsamer Bundesausschuss, „AMNOG – Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V“, <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/> (abgerufen 08.07.2021)

²⁰ Vgl. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, „Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG und Auswirkungen auf die Vertragsärzte“, <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201601/043h/index.php>, abgerufen am 08.07.2021.

²¹ Vgl. Gemeinsamer Bundesausschuss, „AMNOG – Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V“, <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/> (abgerufen 08.07.2021)

2.3.1 Subindikationen von zielgerichteten Therapien

Für zielgerichtete Therapien, die lediglich Tumore mit einem bestimmten genetischen oder zellulären Merkmal in einer oder mehrerer Indikationen behandeln, vergibt die Europäische Arzneimittel Agentur keinen Orphan Drug-Status. Die EMA schließt die Aufteilung einer Indikation in kleinere „orphanfähige“ Subindikationen kategorisch aus.²² Somit müssen zielgerichtete Therapien, trotz der mit Orphan Drugs vergleichbaren Hürden, bei der Evidenzgewinnung einen vollständigen Nutzenbewertungsprozess durchlaufen. Es bestehen dieselben Anforderungen wie bei der Nutzenbewertung unspezifischer Therapien, die für die Behandlung einer vollständigen Indikation zugelassen sind. Für unspezifische Therapien kommen in der Regel deutlich größere Patientenpopulationen in Frage, was in der Regel größere, direkt vergleichende Zulassungsstudien möglich macht.²³

2.4 Zielgerichtete Therapien und Biomarkertests

Für die Anwendung von Präzisionsmedizin wird ein Biomarkertest vorausgesetzt. Damit die Patienten von den therapeutischen Vorteilen der Präzisionsmedizin profitieren können, ist ein flächendeckender und sektorenunabhängiger Einsatz der Biomarkertests nötig. Zum jetzigen Zeitpunkt steht eine reguläre Vergütung von Biomarkertests im stationären Bereich noch aus.

2.4.1 Aktuelle Versorgung und Finanzierung

Für die Behandlung des Lungenkrebses stehen aktuell 21 zielgerichtete Therapien zur Verfügung, die eine spezifische und nebenwirkungsarme Behandlung der Patienten ermöglichen.²⁴ Dennoch zeigt eine im Jahr 2020 auf dem Deutschen Krebskongress präsentierte Befragung unter 97 Onkologen in Niederlassung und Krankenhaus, dass Patienten, unter Einbezug aller Einrichtungen, nur unzureichend auf Biomarker getestet wurden (am Beispiel der folgenden Biomarker EGFR: 80 %, ALK: 77 %, ROS1: 71 %, BRAF: 63 %).²⁵ Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) fordert diesbezüglich eine routinemäßige Analyse bestimmter Biomarker (EGFR, ALK, BRAF, ROS1), die in der S3-Leitlinie zur Behandlung des Lungenkarzinoms als Voraussetzung für den Einsatz zielgerichteter Therapien, festgelegt werden soll.²⁶ In der aktualisierten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) wurde für Patienten im Stadium IV ebenfalls eine Testung aufgenommen, die *zielgerichtet, integriert und qualitätsgesichert* erfolgen soll.²⁷

Zielgerichtete Therapien stellen eine selektive Therapieoption dar, die speziell auf die Treibermutationen des Tumorgewebes wirken. Das Vorliegen von solchen Treibermutationen wird durch Biomarkeranalysen festgestellt. Um eine ortsungebundene Krebstherapie mit vergleichbaren Qualitätsanforderungen aller Patienten zu gewährleisten, muss eine sektorenunabhängige Biomarkertestung des Tumorgewebes erfolgen. Die Finanzierung der Biomarkertestung erfolgt bisher nur ambulant (Abschnitt 19.4 „In-vitro-Diagnostik tumorgenetischer Veränderungen“, EBM-Katalog) und ist im § 87 Abs. 5b SGB V durch das GKV-Versorgungsstärkungsgesetz (GKV-VSG) und das GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) verankert. Die fehlende Finanzierung der Biomarkertestung im stationären Bereich führt zu einer geringeren Testrate bei Patienten, die im Krankenhaus behandelt werden oder zu einer finanziellen Belastung

²² Vgl. vfa-/vfa bio, „Positionspapier Orphan Drug“, <https://www.vfa.de/download/pos-orphan-drugs.pdf>, abgerufen am 24.09.2021.

²³ Vgl. Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Positionspapier Personalisierte Medizin, 2020, <https://www.vfa.de/embed/positionspapier-personalisierte-medizin.pdf> (abgerufen 08.07.2021)

²⁴ Vgl. <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/individualisierte-medizin.html> (abgerufen 21.06.2021)

²⁵ Vgl. Deutsche Gesellschaft für Pathologie; Der Pathologe, Positionspapier – Testung in der Onkologie, Berlin, 2020, S. 4, https://www.pathologie-dgp.de/media/Dgp/aktuelles/Positionspapier_Companion_Diagnostik_Der_Pathologe_September_2020.pdf (abgerufen 28.06.2021)

²⁶ Vgl. Deutsche Gesellschaft für Pathologie; Der Pathologe, Positionspapier – Testung in der Onkologie, Berlin, 2020, S. 4, https://www.pathologie-dgp.de/media/Dgp/aktuelles/Positionspapier_Companion_Diagnostik_Der_Pathologe_September_2020.pdf (abgerufen 28.06.2021)

²⁷ Vgl. Onkopedia; Leitlinie Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nscl/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am 03.08.2021

des Krankenhauses, aufgrund der fehlenden Abrechenbarkeit.²⁸ Zudem werden Patienten häufiger vom stationären in den ambulanten Bereich überwiesen. All dies bedingt eine Erhöhung der Fehlerquote durch Unterlassung von Testungen und eine Zeitverzögerung der bedarfsgerechten Versorgung von krebserkrankten Patienten.

2.4.2 Aktuelle Herausforderungen

Diese Verlagerung der Testungen vom stationären in den ambulanten Bereich bewirkt, dass die Kosten für Biomarkertests in der Dokumentation der Krankenhäuser nicht auftauchen und folglich die Ausgaben für und der leitliniengerechte Einsatz von Tumoranalysen verzerrt dargestellt werden.²⁹ Zudem kann die Verschiebung der Patienten aus dem stationären in den ambulanten Bereich zu einem verspäteten Therapiebeginn mit weitreichenden gesundheitlichen Folgen führen.

Ein Beispiel: Anhand der sektorenübergreifenden Betrachtung der EGFR-Testrate beim Lungenkrebs können die Unterschiede in der Finanzierung dargestellt werden. Es zeigt sich ein deutliches Gefälle der EGFR-Testungen in onkologischen Praxen mit 86%, in nicht-universitären Krankenhäusern mit 81% und in Lungenfachkliniken mit 67%.³⁰ Dieses unterschiedliche Ausmaß an Testungen begünstigt eine unterschiedliche Therapie und bedarfsgerechte Versorgung von Patienten trotz gleicher Indikation. Zudem hat die Häufigkeit von Biomarkertestungen Einfluss auf die Qualitätssicherung des Arzneimittelensatzes im Krankenhaus.

Aufgrund der unterschiedlichen Abrechnungsmodalitäten der Biomarkertestungen, die im ambulanten und stationären Bereich zur Anwendung kommen, zeigt die bedarfsgerechte Versorgung von Patienten deutliche sektorale Unterschiede auf. Patienten, die von ihrem Hausarzt aufgrund eines Tumorverdachts eine Überweisung in eine Klinik erhalten oder bei denen der Tumor zufällig im Rahmen einer anderen Untersuchung in der Klinik entdeckt wird, haben schlechtere Chancen eine Biomarkeranalyse zu erhalten als Patienten in einer niedergelassenen onkologischen Praxis. Wird den Patienten eine Biomarkertestung vorenthalten, besteht für die Patienten folglich keine Möglichkeit eine bestmögliche Therapie zu erhalten.

3 Ziel

Das Ziel ist es, Patienten eine verlässliche und qualitativ hochwertige onkologische Therapie zu ermöglichen, unabhängig von der Indikation und den örtlichen Versorgungsstrukturen. Dazu müssen zielgerichtete Therapien den Patienten zur Verfügung stehen, die von diesen profitieren. Dementsprechend muss die frühe Nutzenbewertung die Besonderheiten dieser Wirkstoffe berücksichtigen und Möglichkeiten schaffen, für diese Produkte Real-World-Evidence zu erheben. Dazu ist es auch notwendig, die Biomarkertestung sektorenunabhängig zu vergüten.

4 Bestehende Instrumente zur Verbesserung der onkologischen Versorgung in Deutschland

Ein bestehendes Instrument, um die Versorgung onkologischer Patienten bundesweit einheitlich zu verbessern, stellen die von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zertifizierten onkologischen Zentren dar. Zertifizierte Zentren sind ein Netz von qualifizierten, interdisziplinären und transsektoralen Einrichtungen, die durch die Einbringung unterschiedlicher Facharztgruppen die Bereiche Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge/Palliation abdecken. Die fachlichen Anforderungen dieser Zentren stellen die Zertifizierungskriterien dar, die in den Erhebungsbögen der DKG dargestellt und auf Basis der aktuellen Leitlinien erstellt werden.³¹ Die zertifizierten Zentren ermöglichen eine qualitativ hochwertige und

²⁸ Vgl. Johannes Bruns, Deutsches Ärzteblatt, Companion-Diagnostik in der Onkologie: Im Krankenhaus nur mit Improvisationsgeschick, 2021, <https://www.aerzteblatt.de/archiv/218286/Companion-Diagnostik-in-der-Onkologie-Im-Krankenhaus-nur-mit-Improvisationsgeschick>, abgerufen 12.07.2021

²⁹ Vgl. Johannes Bruns, Deutsches Ärzteblatt, Companion-Diagnostik in der Onkologie: Im Krankenhaus nur mit Improvisationsgeschick, 2021, <https://www.aerzteblatt.de/archiv/218286/Companion-Diagnostik-in-der-Onkologie-Im-Krankenhaus-nur-mit-Improvisationsgeschick>, abgerufen 12.07.2021

³⁰ Vgl. Der Pathologe, Positionspapier – Testung in der Onkologie, Berlin, 2020, S. 4, https://www.pathologie-dgp.de/media/Dgp/aktuelles/Positionspapier_Companion_Diagnostik_Der_Pathologe_September_2020.pdf (abgerufen 28.06.2021)

³¹ Vgl. Deutsche Krebsgesellschaft; <https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft/zertifizierung.html> (abgerufen am 03.08.2021).

indikationsunabhängige onkologische Versorgung der Patienten. Die flächendeckende Versorgung durch zertifizierte Zentren ist aktuell jedoch noch nicht gegeben, sodass onkologische Patienten eine unterschiedliche Behandlung erfahren.

Ein weiteres Instrument, um eine einheitlich hohe Qualität in der Therapie zu gewährleisten, sind die Qualitätssicherungsrichtlinien nach § 136a Abs. 5 SGB V. Der G-BA ist demnach befugt, Anforderungen an die Qualität der Anwendung von neuartigen Therapien festzulegen. Dafür kann er Mindestanforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität festlegen. Diese Qualitätsanforderungen kann der G-BA aber lediglich für so genannte Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) festlegen, zu denen neben Gentherapeutika und somatische Zelltherapeutika auch biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte zählen.³² Der § 136a Abs. 5 SGB V umfasst daher nicht die Anforderungen an die Qualität der Anwendung von zielgerichteten Therapien, die nicht zur Gruppe der ATMPs gehören. Darüber hinaus bieten die Qualitätssicherungsrichtlinien keine Möglichkeit, Evidenz zu erheben.

Um die Versorgung von Lungenkrebspatienten zu verbessern und den Patienten innovative zielgerichtete Therapien anbieten zu können, haben sich im nationalen Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM) spezialisierte onkologische Zentren bundesweit zu einem Verbund zusammengeschlossen. Übergeordnetes Ziel des Verbunds ist die Verbesserung der Prognose der Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs, u. a. durch eine bundesweit einheitliche molekulare Diagnostik, den Aufbau einer gemeinsamen Dokumentations- und Evaluationsstruktur, und einer einheitlichen Qualitätssicherung durch die Netzwerkzentren.³³ Eine indikationsunabhängige Evidenzgenerierung ist im nNGM nicht durchführbar, da die qualitativ hochwertige Versorgung auf Lungenkrebspatienten spezialisiert ist.

Das Innovationsfondsprojekt „DigiNet“ beschreibt einen möglichen Lösungsansatz. Es soll die personalisierte Lungenkrebstherapie durch digitale Vernetzung spezialisierter Zentren des nNGM mit Krankenhäusern, Praxen und Patienten steuern.³⁴ Dieser Ansatz bezieht aber lediglich Lungenkrebspatienten ein und eignet sich nicht für eine indikationsunabhängige Versorgungsverbesserung und Evidenzgenerierung durch zielgerichtete Therapien.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die bestehenden Instrumente zur Verbesserung der onkologischen Versorgung sich entweder auf eine spezifische Krebsentität fokussieren oder, am Beispiel der zertifizierten Zentren, auf die indikationsunabhängige onkologische Verbesserung der Versorgung. Eine einheitliche, harmonisierte und indikationsunabhängige intersektorale Datengenerierung, die valide Daten zur Bewertung des Nutzens von zielgerichteten Therapien erhebt, existiert noch nicht.

5 Aktuelle Versorgung mit zielgerichteten Therapien in der Onkologie anhand ausgewählter Beispiele

Für den Lungenkrebs bestehen, wie beschrieben, mit dem nNGM bereits weit entwickelte Versorgungsstrukturen. Für die Therapie von selteneren Tumorindikationen hingegen sind die Versorgungsstrukturen weniger intersektoral und interdisziplinär ausgebaut. Eine bundesweite Vernetzung der zertifizierten gynäkologischen Zentren sowie eine harmonisierte Datenerhebung und -auswertung existiert beispielsweise für die seltene Tumorindikation des Endometriumkarzinoms nicht. Die Therapie der Patientinnen erfolgt in der onkologischen Fachpraxis, dem Krankenhaus und/oder einem zertifizierten Zentrum.

Die Vernetzung zertifizierter Zentren und weiterer an der Therapie von Krebserkrankungen beteiligten Berufsgruppen sowie die einheitliche Datenerhebung und -auswertung ist daher stark von der Indikation

³² Vgl. § 136a SGB V, https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_136a.html (abgerufen am 03.08.2021).

³³ Vgl. nNGM: <https://www.nngm.de/ueber-das-nngm/> (abgerufen 04.08.2021)

³⁴ Vgl. Gemeinsamer Bundesausschuss: Förderprojekte; <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/neue-versorgungsformen/dignet-steuerung-personalisierter-lungenkrebstherapie-durch-digitale-vernetzung-von-behandlungspartnern-und-patienten.434> (abgerufen am 03.08.2021).

abhängig. Betrachtet man die drei Indikationen Lungenkrebs, Schilddrüsenkrebs und Endometriumkarzinom lassen sich bundesweit stark unterschiedliche Versorgungsdichten von DKG-zertifizierten Zentren erkennen:

- Lungenkrebs: 78 zertifizierte Tumorzentren³⁵
- Endometriumkarzinom: 163 zertifizierte gynäkologische Fachzentren³⁶
- Schilddrüsenkrebs: 37 zertifizierte Zentren für endokrine Malignome³⁷

Im Folgenden wird die Versorgung in Bezug auf zwei unterschiedliche Biomarker skizziert. Zum einen wird die Versorgung der Patienten mit RET-Fusionen in der Indikation Lungenkrebs im nNGM beschrieben. Zum anderen wird aufgezeigt, wie sich die Versorgungsstrukturen von Patienten mit einer NTRK-Fusion darstellen. Ziel dieser Gegenüberstellung ist es, die unterschiedlichen Versorgungspfade bei der Therapie von onkologischen Erkrankungen darzulegen. Darauf aufbauend soll ein geeigneter indikationsunabhängiger Patientenpfad abgeleitet werden. Dieser etabliert eine bundesweit einheitliche und indikationsunabhängige Biomarkertestung und Einleitung von zielgerichteten Therapien für onkologische Patienten.

5.1 RET-Fusion beim Lungenkarzinom

Die 20 Zentren des nNGM-Verbunds sind bundesweit verteilt und sollen eine flächendeckende und hochwertige Diagnostik und Versorgung von Lungenkrebspatienten sicherstellen. Jedes Zentrum ist wiederum mit regionalen Netzwerkpartnern verbunden, bspw. niedergelassenen Onkologen und Kliniken. Die Tumordokumentation, einschließlich der Biomarkertestung, ist sektorenübergreifend vereinheitlicht und ermöglicht eine kohärente Datenerhebung. Die Tumordokumentation der jeweiligen Zentren und Netzwerkpartner wird zum einen in einer Datenbank des Zentrums gespeichert. Zum anderen gibt es eine zentrale Datenbank an der Universitätsklinik Köln für die gemeinsame, bundesweite Outcome-Evaluation basierend auf den molekularpathologischen Ergebnissen der einzelnen Zentren.

Das nNGM bietet bereits Strukturen zur Datensammlung und Evidenzgenerierung, allerdings nicht indikationsübergreifend. Die zertifizierten Zentren sind Mitglied in dem Verbund. In der regionalen Versorgung kooperieren die Netzwerke mit Netzwerkpartnern und haben die Tumordokumentation harmonisiert. Zudem stellt das nNGM ein überregionales Studienregister zur Verfügung.

Im folgenden Abschnitt wird ein möglicher Patientenpfad für Lungenkrebspatienten mit einer RET-Fusion skizziert. Die Skizzierung orientiert sich an den bestehenden Strukturen des nNGM-Verbundes und stellt beispielhaft dar, wie eine effektive Patientenversorgung mit Datengenerierung von zielgerichteten Therapien aussehen könnte.

5.1.1 Patientenpfad für eine datengenerierende Versorgung

Der Patientenpfad für Patienten mit einer RET-Fusion bindet die Diagnose des NSCLC ein und berücksichtigt die Diagnostik sowie die Qualitätssicherung zur Evidenzgenerierung.

Diagnose

Für die Diagnose des NSCLC werden drei Hauptszenarien beschrieben, die in der Versorgung vorkommen.

- Bei dem Patienten wird die Diagnose des NSCLC im ambulanten Bereich gestellt. Der Patient steht bereits aufgrund einer pneumologischen Vorerkrankung unter Therapie und wird in einer niedergelassenen Praxis bzw. Fachpraxis (Innere Medizin, Pneumologie, Hausarzt) oder in einem Medizinischem Versorgungszentrum (MVZ) behandelt.

³⁵ Vgl. DKG, 2021, [OncoMap - Liste der zertifizierten Krebszentren](#) (abgerufen 24.09.2021).

³⁶ Vgl. DKG, 2021, [OncoMap - Liste der zertifizierten Krebszentren](#) (abgerufen 24.09.2021).

³⁷ Vgl. DKG, 2021, [OncoMap - Liste der zertifizierten Krebszentren](#) (abgerufen 24.09.2021).

- Die Diagnose vom NSCLC des Patienten erfolgt ambulant in einer Lungenfachklinik, in der der Patient regulär auf seine pneumologische Vorerkrankung behandelt wird.
- Der Patient steht noch nicht unter Therapie und geht selbstständig, aufgrund der Schwere der Symptome, in ein Krankenhaus und erhält vor Ort die Diagnose.

Tumordiagnostik

Die Diagnose des NSCLC muss durch unterschiedliche Diagnostikverfahren bestätigt werden, um über einen nachfolgenden Therapieverlauf zu entscheiden.

- Der Patient wird in eine ambulante bzw. stationäre Radiologie überwiesen, in der ein CT oder alternativ ein MRT vorgenommen wird.
- Bei einem positiven Befund wird eine Biopsie in der onkologischen Fachpraxis oder im Krankenhaus mit einer onkologischen Fachabteilung vorgenommen.
- Das entnommene Tumorgewebe wird in einer Pathologie eines zertifizierten Zentrums im ambulanten Bereich molekularbiologisch untersucht und das NSCLC nach Tumorstadium und histologischen Befund klassifiziert.
- Der ambulant oder stationär arbeitende Radiologe führt eine Ausbreitungsdiagnostik durch, in der die bildgebenden Verfahren angewandt werden.

Therapieentscheidung

- Das Tumorboard findet unter Beteiligung der Fachärzte unter Anwesenheit mind. vier Fachdisziplinen (Innere Medizin, Strahlentherapie, Radiologie, Nuklearmedizin, Pathologie, Onkologie und Pneumologie) statt.
- Die unterschiedlichen Fachdisziplinen beraten im Tumorboard über die molekularpathologischen und bildgebenden Untersuchungen. Zudem werden personenbezogene Parameter und ggf. vorherige Therapien des Patienten in die Therapieentscheidung einbezogen.

Behandlung

- Der verantwortliche Onkologe initiiert die Therapie aufgrund der Empfehlungen des Expertengremiums unter Einbezug des Patientenwunsches.
- In dem Therapieverlauf werden in regelmäßigen Abständen Verlaufsuntersuchungen vorgenommen und eventuell erneut Tumorboards einberufen.

5.2 NTRK-Genfusion

Die neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusionen sind onkogene Treiber, die für eine Vielzahl an Krebsindikationen ursächlich sind. Tumore mit einer NTRK-Genfusion sind allerdings sehr selten. Eine NTRK-Genfusion ist bei etwa 0,3 – 0,5 Prozent aller soliden Tumoren und etwa 0,1 Prozent aller hämatologischen Krebserkrankungen nachweisbar. Neben soliden Tumoren, wie bspw. der Speicheldrüse, Schilddrüse, Lunge und Brust, kommen sie auch bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) und der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) vor.³⁸ Aufgrund der Vielzahl der betroffenen Indikationen werden Arzneimittel zur Therapie der NTRK-Genfusion nicht für bestimmte Indikationen zugelassen, sondern als tumoragnostische Behandlungsoption. Diese zeichnet sich dadurch aus, dass sie allein aufgrund der Therapiemöglichkeit einer molekularen Alteration zugelassen werden.³⁹ Daher empfehlen die medizinischen Fachgesellschaften in ihrem Positionspapier zur Anwendung der NTRK-Inhibitoren, dass die Wirksamkeit dieser neuen NTRK-Inhibitoren tumoragnostisch dokumentiert werden sollte.⁴⁰

³⁸ Vgl. Stenzinger et al., „Diagnostik und Therapie von Tumoren mit NTRK-Genfusion“, <https://link.springer.com/article/10.1007/s00292-020-00864-y> (abgerufen am 21.09.2021).

³⁹ Vgl. Positionspapier „NTRK-Inhibitoren als sog. Tumoragnostische Arzneimittel – Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie“; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V.; 2020 (abgerufen am 21.09.2021).

⁴⁰ Vgl. Positionspapier „NTRK-Inhibitoren als sog. Tumoragnostische Arzneimittel – Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie“; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V.; 2020 (abgerufen am 21.09.2021).

Bedingt durch die Seltenheit der Genfusion, der kurzen Beobachtungszeit in den klinischen Studien und dem Auftreten in unterschiedlichen Tumorentitäten ist die Datenlage noch lückenhaft.⁴¹ Eine indikationsunabhängige Evidenzgenerierung kann diese lückenhafte Datenlage bei seltenen Genfusionen oder -mutationen verbessern und Aussagen zur Wirksamkeit dieser Therapieoptionen liefern.

6 Indikationsunabhängiger Patientenpfad

Die folgende Skizze präsentiert den indikationsunabhängigen Patientenpfad eines Patienten mit einer Tumormutation. Der Patientenpfad orientiert sich an der Versorgungsstruktur des nNGM und schließt alle Indikationen ein. Die Empfehlung liegt darin, einen einheitlichen und indikationsunabhängigen Patientenpfad zu etablieren, der die Versorgung der Patienten gleichstellt.

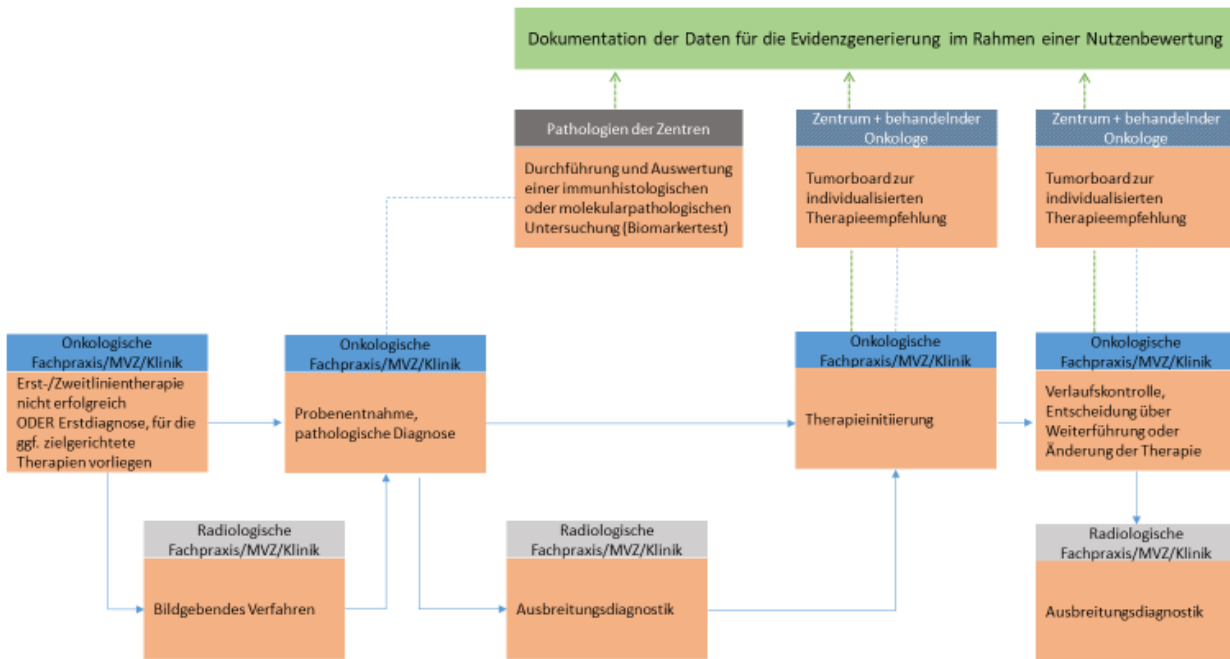


Abbildung 1: Indikationsunabhängiger Patientenpfad

7 Lösungsvorschlag: Strukturierter Zugang zu Präzisionsmedizin durch zusätzliche Evidenzgenerierung

Innovative Therapien im Bereich der Präzisionsmedizin nehmen in der aktuellen Forschung und Versorgung von Patienten an Bedeutung zu. Da zielgerichtete Therapien hauptsächlich kleine Patientengruppen mit unzureichender Evidenz bei Markteinführung betreffen, wird eine therapiebegleitende Datengenerierung benötigt. Die Evidenzgenerierung ist durch eine effektive Datenzusammenführung, Aufbereitung und anschließende Verfügbarkeit der gebündelten Daten umzusetzen.⁴² Die therapiebegleitende Datengenerierung von zielgerichteten Therapien soll als Grundlage für eine wissenschaftlich fundierte Nutzenbewertung des G-BA dienen und Ärzten in niedrighschwelliger Form zur Verfügung gestellt werden. Im Folgenden soll durch die Interoperabilität die Anwendung von Präzisionsmedizin bedarfsgerecht und flächendeckend ermöglicht werden.

⁴¹ Vgl. Positionspapier „NTRK-Inhibitoren als sog. Tumornagnostische Arzneimittel – Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie“; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V.; 2020 (abgerufen am 21.09.2021).

⁴² Vgl. Pharma Fakten, „Wir brauchen Daten für die Forschung“, 2021, <https://www.pharma-fakten.de/news/details/1099-wir-brauchen-daten-fuer-die-forschung/> (abgerufen 06.07.2021).

Die zu erhebenden Daten schließen die Indikatoren der molekularen Diagnostik, die Therapiedauer und Gründe für einen Therapieabbruch von Patienten unter zielgerichteter Therapie ein. Insbesondere die Gründe für einen Therapieabbruch lassen sich beispielsweise retrospektiv in einem jährlichen Turnus durch eine unaufwändige Datenerhebung und -auswertung erfassen. Dieser Lösungsvorschlag fokussiert folglich eine simple und schnell durchführbare Dokumentation, die durch eine dichotome Antwortmöglichkeit (ja/nein) unterstützt wird. Das Ziel besteht darin, eine wissenschaftlich relevante Aussage über den Nutzen von zielgerichteten Therapien treffen zu können. Ein Vorschlag zu relevanten Indikatoren ist diesem Dokument angehängt (siehe Anhang 1).

Für eine repräsentative Evidenzgenerierung, die zu einer Nutzenbewertung von zielgerichteten Therapien beitragen kann, muss eine intersektorale und flächendeckende Erfassung der molekularen Diagnostik, der Therapiedauer und der Gründe eines Therapieabbruchs gewährleistet sein. Daraus resultierend wird der Vorschlag unterbreitet, die erwähnten Daten ganzheitlich aus niedergelassenen Facharztpraxen, Kliniken und zertifizierten Zentren zu erfassen, zusammenzuführen und auszuwerten. Um alle intersektoralen Leistungserbringer einzubeziehen, wird folglich eine pragmatische und unaufwändige Methodik der Datenerfassung benötigt, die einen hohen finanziellen Aufwand ausschließt. Als pragmatisches Beispiel könnte das bestehende Netzwerk der zertifizierten Zentren der DKG genutzt werden. Dieses arbeitet seit jeher sektorenübergreifend und können so als Datensammelstelle der niedergelassenen Facharztpraxen und Kliniken dienen. In Zukunft besteht die Option, die klinischen Krebsregister als fest etabliertes und bundesweites Netzwerk in die einheitliche Datenerfassung einzubeziehen. Für die Datenauswertung sollte ein unabhängiges Institut oder medizinisches Register eingebunden werden, das eine interessensunabhängige Ergebnisdarstellung garantiert. Die Ergebnisse werden anschließend dem G-BA für die Nutzenbewertung zur Verfügung gestellt.

Zur Umsetzung einer intersektoralen Datenerhebung stehen mehrere Maßnahmen zur Verfügung. Die Datenerfassung kann an dem wissenschaftlichen Interesse oder an den organisatorischen Möglichkeiten der behandelnden Ärzte orientiert sein. Als Gegensatz ist es ebenfalls möglich, eine verpflichtende Datenerfassung und -weiterleitung der behandelnden Ärzte an das Netzwerk der DKG zu etablieren.

8 Fazit

Um Patienten den Zugang zu zielgerichteten Therapien mit bedingter Zulassung zeitnah zu ermöglichen, bedarf es einer Anpassung der Regelung der frühen Nutzenbewertung für diese Arzneimittel. Das Potenzial zielgerichteter Therapien mit bedingter Zulassung kann aufgrund der oftmals geringen Fallzahlen nicht aussagekräftig im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet werden. Daher sollte es eine möglichst systemangepasste Evidenzgenerierung geben.

Ein geeignetes Instrument für die Evidenzgenerierung kann die Dokumentation der molekularen Diagnostik und weiterer wesentlicher Parameter im Therapieverlauf darstellen. Um die erhobenen Datensätze für die Nutzenbewertung verwenden zu können, sollte eine intersektorale Datenerhebung und Zusammenführung mit anschließender Auswertung erfolgen. Zuletzt müssen dem G-BA die Ergebnisse zur Nutzenbewertung zugänglich gemacht werden.

Zur bedarfsgerechten Anwendung von zielgerichteten Therapien ist zudem ein guter Zugang zu Biomarkertests notwendig. Aufgrund der fehlenden Vergütungsmöglichkeit dieser Leistungen im stationären Sektor werden Patienten im Versorgungsalltag in den ambulanten Sektor überwiesen. Daher bedarf es einer Anpassung der Vergütung auch im stationären Sektor.

9 Literaturverzeichnis

- Albrecht Stenzinger, Cornelis M. van Tilburg, Ghazaleh Tabatabai, Florian Länger, Norbert Graf, Frank Griesinger, Lukas C. Heukamp, Michael Hummel, Thomas Klingebiel, Simone Hettmer, Christian Vokuhl, Sabine Merkelbach-Bruse, Friedrich Overkamp, Peter Reichardt, Monika Scheer, Wilko Weichert, C. Benedikt Westphalen, Carsten Bokemeyer, Philipp Ivanyi, Sonja Loges, Peter Schirmacher, Bernhard Wörmann, Stefan Bielack & Thomas T. W. Seufferlein; „Diagnostik und Therapie von Tumoren mit NTRK-Genfusion“; abrufbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00292-020-00864-y>.
- Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft; „Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG und Auswirkungen auf die Vertragsärzte“; abrufbar unter: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201601/043h/index.php>.
- DAK Gesundheit, „AMNOG-Report“, 2019; abrufbar unter: <https://www.dak.de/dak/download/amnog-report-2019-pdf-2099700.pdf>.
- Destatis Statistisches Bundesamt; Todesursachen; abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/todesfaelle.html;jsessionid=778FE78296FA66BC1CD00681CF952269.live722>.
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V.; Positionspapier „NTRK-Inhibitoren als sog. Tumoragnostische Arzneimittel – Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie“; 2020.
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie; Positionspapier – Testung in der Onkologie, Berlin, 2020, Der Pathologe S. 4; abrufbar unter: https://www.pathologie-dgp.de/media/Dgp/aktuelles/Positionspapier_Companion_Diagnostik_Der_Pathologe_September_2020.pdf.
- Deutsche Krebsgesellschaft; „OncoMap - Liste der zertifizierten Krebszentren“; 2021; abrufbar unter: <https://www.oncomap.de/centers>.
- Deutsche Krebsgesellschaft; abrufbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft/zertifizierung.html>.
- Deutsche Krebsgesellschaft; Onko Internetportal; „Biomarker: Basis für die personalisierte Krebsmedizin“; abrufbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/biomarker-basis-fuer-die-person.html>.
- European Medicines Agency; Orphan Designation: Overview; abrufbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>.
- Eva Richter-Kuhlmann, „Präzisionsmedizin: Chancen und Risiken im Blick“, 2020, Ärzteblatt; abrufbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/214248/Praezisionsmedizin-Chancen-und-Risiken-im-Blick>.
- Fünftes Buch Sozialgesetzbuch; Paragraf 136a; abrufbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/___136a.html.
- Fünftes Buch Sozialgesetzbuch; Paragraf 137e; abrufbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/___137e.html.
- Fünftes Buch Sozialgesetzbuch; Paragraf 35a; abrufbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/___35a.html.
- Gemeinsamer Bundesausschuss, „AMNOG – Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V“; abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/>.
- Gemeinsamer Bundesausschuss; Förderprojekte; abrufbar unter: <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/neue-versorgungsformen/dignet-steuerung-personalisierter-lungenkrebstherapie-durch-digitale-vernetzung-von-behandlungspartnern-und-patienten.434>.
- Hecken et al.: „Onkologie und Ökonomie – wie frei sind wir wirklich in der Behandlung von Patient*innen?“, 2021; abrufbar unter: <https://www.karger.com/Article/FullText/517496>.
- Johannes Bruns; „Companion-Diagnostik in der Onkologie: Im Krankenhaus nur mit Improvisationsgeschick“, 2021, Deutsches Ärzteblatt; abrufbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/218286/Companion-Diagnostik-in-der-Onkologie-Im-Krankenhaus-nur-mit-Improvisationsgeschick>.

- Nationales Netzwerk genomische Medizin (nNGM); abrufbar unter: <https://www.nngm.de/ueber-das-nngm/>.
- Padma V. V. (2015): "An overview of targeted cancer therapy"; BioMedicine, 5(4), 19; abrufbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4662664/>.
- Pharma Fakten, „Wir brauchen Daten für die Forschung“; 2021; abrufbar unter: <https://www.pharma-fakten.de/news/details/1099-wir-brauchen-daten-fuer-die-forschung/>.
- Robert Koch Institut; „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“; abrufbar unter: <https://e-doc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Positionspapier Personalisierte Medizin, 2020, abrufbar unter: <https://www.vfa.de/embed/positionspapier-personalisierte-medizin.pdf>.
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller; „In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Personalisierte Medizin“; abrufbar unter: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/individualisierte-medizin.html>.
- vfa-/vfa bio, „Positionspapier Orphan Drug“; abrufbar unter: <https://www.vfa.de/download/pos-or-phandrugs.pdf>.

Anhang 1: Übersicht zu erhebender Daten

Um die in den Zentren und bei der Therapie der seltenen Genfusionen und -mutationen dokumentierten Daten für die Evidenzgenerierung im Rahmen einer Nutzenbewertung nutzen zu können, sollten folgende Daten erhoben und in aufbereiteter Form an den G-BA übermittelt werden:

Kategorie	Indikatoren / Leitfragen	Einheit
Personenbezogene Daten	Geschlecht	m/w/d
	Alter	Jahr
	Vorerkrankungen	▪ Wenn ja, welche?
	Symptome	▪ Ja /nein
	Art der Symptome	▪ Schmerzen ja / nein ▪ Ausfallerscheinungen ja / nein ▪ Müdigkeit ja / nein
Pathologische Daten / Initiierung zielgerichteter Therapie	Welche Tumorentität(en) sind betroffen?	▪ Aufzählung
	Wurde ein Biomarker-Test durchgeführt?	▪ Ja / nein ▪ Art des Biomarker-Tests ▪ Ergebnis
	Liegt eine Mutation / Fusion vor, für die es eine zielgerichtete Therapie gibt?	▪ Ja / nein ▪ Art der Mutation / Fusion
	Einleitung der zielgerichteten Therapie	▪ Ja / nein ▪ Ja: Welche Therapie (Wirkstoff) wurde eingeleitet? ▪ Nein: Grund für Nichteinleitung der Therapie
	Gründe für einen Therapieabbruch	Zu starke Nebenwirkungen
Progression		▪ Ja / nein
Wunsch des Patienten		▪ Ja / nein
ECOG Performance Status		▪ Skala (0,1,2,3,4,5) ▪ Status 5: ▪ Todestag ▪ Todesursache