

## **Personalisierte Medizin**

–

### **Kernstück ist die gezielte Diagnostik**

1. Die Personalisierte Medizin ist in den letzten Jahrzehnten zunehmend in den Fokus von Gesundheitsforschung und Gesundheitspolitik gerückt. Sie verspricht eine passgenaue Behandlung durch Risiko-Nutzen-Entscheidung vor der Therapiewahl. Dies resultiert in größerem Therapieerfolg und geringeren Nebenwirkungen.
2. Das Thema Personalisierte Medizin wird vor allem mit pharmazeutischem Fortschritt und Arzneimittelinnovationen verbunden. Voraussetzung und Kernstück der Personalisierten Medizin ist jedoch die gezielte Diagnostik.
3. Die Bedeutung der Labordiagnostik für den nutzenstiftenden Einsatz der Personalisierten Medizin beschränkt sich nicht auf die wichtige Funktion der Begleitdiagnostik beim Medikamenteneinsatz (Companion Diagnostics). Sie umfasst darüber hinaus ein weites Spektrum von Anwendungen in der Diagnosestellung, beim Therapiemonitoring sowie mittels prognostischer und prädiktiver Informationen und Risikoanalysen bei genetischen Vorbelastungen. Adressierte Indikationen reichen von onkologischen Erkrankungen über Autoimmunerkrankungen bis hin zu Infektionskrankheiten.
4. Da die Personalisierte Medizin weiter an Bedeutung gewinnen wird, ist die Systematik des Erstattungssystems weiterzuentwickeln und zukunftsfest zu machen. Insbesondere sollten die Regelungen des SGB V zur Erstattung der Begleitdiagnostik dahingehend angepasst werden, dass eine Erstattung der Diagnostik zeitgleich zur Erstattung des Arzneimittels und nicht erst sechs Monate später erfolgt. Die Rahmenbedingungen für Studien können nicht ohne weiteres aus dem Arzneimittelbereich übertragen werden, sondern sollten den Bedingungen und Möglichkeiten in der Diagnostik entsprechen. Um Laborinnovationen patientenzentriert zu gestalten, sollten Gesundheitsdaten zur Sekundärnutzung auch für Zwecke der industriellen Forschung zugänglich gemacht werden.

## Personalisierte Medizin ist ein facettenreicher Begriff

Die Personalisierte Medizin rückt immer stärker in den Fokus von Gesundheitsforschung und Gesundheitspolitik. Sie verspricht eine passgenaue Behandlung, damit größeren Therapieerfolg und geringere Nebenwirkungen. Neben dem großen Nutzen für den einzelnen Patienten leistet personalisierte Medizin einen Beitrag zu einem kosteneffizienteren Einsatz von Ressourcen im Gesundheitswesen, so etwa durch die Vermeidung teurer Fehltherapien. Während Personalisierte Medizin von den einen als Hoffnungsträger eingeschätzt wird, warnen andere vor überzogenen Erwartungen. Intensive Forschung der letzten Jahre hat zu einem besseren Verständnis der molekularen Ursachen von Krankheiten geführt. Daraus können Ansatzpunkte für die Diagnostik und Therapie identifiziert werden. Die fortschreitende molekulare Differenzierung betrifft vor allem onkologische, neurologische und immunologische Erkrankungen. Das Erkennen von immer mehr Zusammenhängen in der molekularen Diagnostik geht einher mit der Generierung großer, komplexer und sich ändernder Datenmengen. Ihre Verarbeitung (Big Data) nimmt an Bedeutung zu und ist ein erfolgskritischer Punkt in diesem Bereich.

Mit dem Begriff Personalisierte Medizin – synonym werden häufig die Begriffe Individualisierte oder Stratifizierte Medizin sowie Präzisionsmedizin verwendet – wurde häufig die Erwartung verknüpft, dass medizinische Interventionen im Sinne einer Individualmedizin für eine einzelne Person erforscht und entwickelt werden. Dieser „Maßanzug“ entspricht jedoch nur in seltenen Fällen den aktuellen Möglichkeiten. Vielmehr bildet die Personalisierte Medizin Subgruppen von Patientenpopulationen auf der Basis von genetischen, molekularen oder zellulären Merkmalen der Patientinnen und Patienten. Diese Stratifizierung führt zu einer differenzierten Behandlung, die auf einer hinsichtlich Präzision und Lenkungswirkung optimierten Diagnose beruht. Das therapeutische „one size fits all“ wird durch „Konfektionsgrößen“ ersetzt.

Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products – ATMP) gehören ebenfalls zur Personalisierten Medizin. Sie umfassen Anwendungen, die auf Genen, Geweben oder Zellen beruhen, und tatsächlich auf das einzelne Individuum zugeschnitten sind. Auch die Entwicklung und die Anwendung von ATMP in der medizinischen Versorgung erfordern eine spezielle Labordiagnostik. ATMP sind jedoch nicht Bestandteil dieses Papiers.

In den Versorgungsalltag haben es bislang vor allem die Companion Diagnostics geschafft: aktuell ist bei 98 Wirkstoffen eine Testung vor dem Medikamenteneinsatz vorgeschrieben oder empfohlen (Stand 2022, vfa). Die Diagnostik in der Personalisierte Medizin geht aber über diese Begleitdiagnostik hinaus.

## Personalisierte Medizin ist ohne gezielte Diagnostik undenkbar

Das Thema Personalisierte Medizin wird vor allem mit pharmazeutischem Fortschritt und Arzneimittelinnovationen verbunden. Angesichts der nach wie vor großen Zahl nicht oder nicht hinreichend therapierbarer Krankheiten kann dies nicht verwundern.

Voraussetzung der Personalisierten Medizin ist jedoch eine gezielte Labordiagnostik. Sie ermöglicht ein immer besseres Verständnis von physiologischen und pathologischen Zuständen. Mit Blick auf die jeweilige klinische bzw. therapeutische Fragestellung werden geeignete Biomarker benötigt. Die Identifikation und Validierung geeigneter Biomarker werden von Expertinnen und Experten als wesentlicher Taktgeber für eine stärkere Nutzung der Personalisierten Medizin angesehen.

## Die Einsatzgebiete sind vielfältig

- **Diagnosestellung**  
Eine Voraussetzung für die richtige Behandlung ist die Identifikation der Krankheitsursache. Da die klinischen Symptome in einigen Fällen keine genaue Aussage zu einem bekannten Krankheitsbild erlauben, unterstützt der Einsatz von Biomarkern Ärztinnen und Ärzte bei der Diagnose vieler Erkrankungen.
- **Wahl der geeigneten Therapie durch prädiktive Marker**  
Moderne Krebstherapien werden heute unter Verwendung von prädiktiven Diagnostika entwickelt, die die krebsauslösende Mutation genau ermitteln und den gezielten Einsatz der dazu passenden Therapie gestatten. Der effiziente Einsatz oft teurer Medikamente wird dadurch realisierbar, da diese nur bei den Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den Wirkstoff ansprechen. Im Ergebnis sinkt die Versagerquote, aber auch schwere und sogar lebensgefährliche Nebenwirkungen können minimiert werden. So liefern biomarkerbasierte Tests die Grundlage zur Wahl der richtigen Therapie. Ein solches Vorgehen ist dem Prinzip „Versuch und Irrtum“, das heute oftmals noch Anwendung findet, in jeder Hinsicht überlegen.
- **Monitoring unter Therapie**  
Vor allem Therapien, die sich über einen längeren Zeitraum erstrecken, können ihre Wirkung einbüßen oder verlieren. Auch hier entfaltet personalisierte Diagnostik einen Nutzen für die Patienten. So hilft die Untersuchung von Anti-Drug-Antikörpern beim Einsatz von Biologika bei Rheumaerkrankten dabei, den Wirkverlust teurer Therapien zu erkennen und rechtzeitig auf ein wirksames Medikament umzustellen bzw. die Dosierung anzupassen. Ein Therapiemonitoring mittels Biomarkern gibt den Patientinnen und Patienten die Sicherheit, dass die Therapie wirkt und verbessert damit die Therapietreue. Rückfälle und ein weiteres irreversibles Fortschreiten der Erkrankung können so verhindert werden.

- **Prognostische Marker**

Mit prognostischen Markern können Informationen über den Krankheitsverlauf, z. B. die Rückfallwahrscheinlichkeit bei Krebserkrankungen, gewonnen werden. Werden nach der kurativen Behandlung minimale Mengen an verbleibendem Tumormaterial im Blut nachgewiesen, steigt die Gefahr eines Tumorrückfalls. Ein bildgebender Nachweis kann in diesem frühen Stadium nach einer Operation häufig keine validen Ergebnisse liefern.

- **Risikoanalyse bei genetischer Vorbelastung**

Krebserkrankungen treten in erster Linie im höheren Alter auf. Nur bei wenigen Patientinnen und Patienten steckt tatsächlich eine angeborene Veranlagung dahinter. Hereditäre, also erblich bedingte Tumorsyndrome treten meist in jeder Familiengeneration auf und die Erkrankung bricht bereits in jungen Jahren aus. Dabei liegt in der Regel eine Genmutation vor. Bekannte Hochrisikogene sind z. B. BRCA1 und BRCA2. Patientinnen und Patienten mit einer Mutation in einem der beiden Gene haben gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko für Tumorerkrankungen. So kann ein familiäres Risiko durch erbliche Vorbelastung bestimmt werden und ein engmaschigeres Monitoring erfolgen.

## **Das richtige Medikament in der richtigen Dosis bei der richtigen Person**

Stetige Fortschritte bei den bildgebenden Verfahren, in der Pathologie und insbesondere in der molekularen Labordiagnostik sind die Werttreiber der Personalisierten Medizin. Sie liefern immer spezifischere Informationen zu Patientenmerkmalen und zur Erkrankung selbst. Patientinnen und Patienten erhalten dadurch das für sie am besten geeignete Medikament. Die Aussicht auf Therapieerfolg erhöht sich.

Individuell betrachtet bedeutet das eine Steigerung der Lebensqualität und eine Verbesserung des Therapieergebnisses für erkrankte Personen. Wirkungslose und dennoch belastende Arzneimitteltherapien für Non-Responder (= Nichtansprechen auf eine therapeutische Maßnahme) werden vermieden. Ebenso können Behandlungen unterbleiben, die aufgrund von Unverträglichkeiten nicht durchgehalten werden können oder die voraussichtlich keine Wirksamkeit haben, den Erkrankten jedoch den Nebenwirkungen der Therapie aussetzen würden. Ein positiver Beitrag wird auch zur Dosisoptimierung geleistet.

In der Systemperspektive bedeutet die Personalisierte Medizin bessere Versorgungsqualität in Form von schneller Diagnosestellung und effizienterem Ressourceneinsatz. Die Gründe dafür liegen insbesondere in der Vermeidung von schweren Krankheitsverläufen, schweren Nebenwirkungen sowie von veranlassten Leistungen wie Krankenhauseinweisungen und zusätzlichen Medikamenten. Der vor der Arzneimittelgabe durchgeführte – in der Regel nur einmalig erforderliche – diagnostische Test trägt dazu bei, über längere Zeiträume anfallende Kosten in anderen Bereichen zu sparen.

## Dafür setzt sich der VDGH ein

### 1) Erstattungssystem weiterentwickeln

Durch voranschreitende Forschungsergebnisse im Bereich der Personalisierten Medizin gibt es immer mehr Einsatzgebiete für zielgerichtete Diagnostik und Therapie. Deshalb ist es wichtig, auch die Systematik des Erstattungssystems weiterzuentwickeln und zukunftsfest zu machen. In Deutschland gilt: Arzneimittel sind mit ihrer Zulassung in der Regel zu Lasten der GKV erstattungsfähig. Dazugehörige Begleitdiagnostika benötigen hingegen nach Inverkehrbringen eine Ziffer im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), um in der vertragsärztlichen Versorgung eingesetzt werden zu können. In der Vergangenheit lagen lange Zeiträume zwischen der Erstattungsfähigkeit des Arzneimittels und des dazugehörigen Diagnostikums. Dieses Problem hat der Gesetzgeber 2017 mit dem GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz aufgegriffen, Verbesserungen wurden eingeführt. So muss seitdem der Bewertungsausschuss bis zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung des Arzneimittels (in der Regel nach sechs Monaten) über eine EBM-Ziffer für die Begleitdiagnostik entscheiden. Trotz dieser Verbesserungen bestehen in den nachfolgenden Bereichen Handlungsbedarf, den der Gesetzgeber aufgreifen sollte:

- Für Patientinnen und Patienten ist wichtig, auch in der Zeitphase zwischen Zulassung des Arzneimittels und Beschluss des Bewertungsausschusses die Begleitdiagnostik in Anspruch nehmen zu können. Daher sollte für diese Phase eine vorläufige Erstattungsmöglichkeit geschaffen werden.
- Die Verpflichtung des Bewertungsausschusses zum Beschluss einer EBM-Ziffer gilt zudem nur, wenn die Begleitdiagnostik verpflichtend vorgeschrieben ist. Diese Regelung sollte auch dann Anwendung finden, wenn die Begleitdiagnostik nicht verpflichtend vorgeschrieben, aber laut Arzneimittelinformation (Fachinformation) empfohlen wird.
- Im stationären System erfolgt die Vergütung über die sogenannten Diagnosis Related Groups (DRG). Diese Fallpauschalen bilden in der Regel die Kosten für Biomarker-Testungen nicht oder nicht kostendeckend ab. Die Krankenhäuser können in diesen Fällen zwar ein sogenanntes NUB-Verfahren anstrengen, um für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (temporär) besondere Entgelte zu erhalten. Die auf die Refinanzierung von Biomarkern zielenden Anträge der Krankenhäuser sind bislang jedoch ausnahmslos erfolglos geblieben. Dieser Umstand kann u. a. dazu führen, dass schwer kranke Patientinnen und Patienten für Zwecke der Diagnostik in den ambulanten Bereich überwiesen werden. Da neu zugelassene Medikamente direkt als ein bewertetes Zusatzentgelt in den OPS-Katalog (Operationen- und Prozedurenschlüssel) aufgenommen und zunächst hierüber finanziert werden, sollte zeitgleich auch immer das dazugehörige Begleitdiagnostikum als eigenständiges Zusatzentgelt mit abgebildet werden.

## 2) Der Industrie Datenzugang gewähren

Die Nutzung von Daten hat in der Personalisierten Medizin einen besonderen Stellenwert. Schließlich nimmt nicht nur die Zahl personalisierter Ansätze zu, sondern auch die Komplexität der Diagnostik. Die Weiterentwicklung von personalisierter Diagnostik benötigt geeignete Instrumente und Datenzugänge, um medizinische Informationen systematisch zu erfassen und aufzubereiten. Ansonsten besteht das Risiko, dass wichtige Informationen aus der Forschung (z. B. aus Heilversuchen in onkologischen Spitzenzentren wie das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung) nicht zur Verfügung stehen. Erfolgversprechende Ansätze sind z. B. das Forschungsdatenzentrum Gesundheit oder das Modellvorhaben zur Genomsequenzierung nach § 64e SGB V. Limitierungen sind hier dadurch gegeben, dass die sehr strikte Auslegung des Datenschutzes momentan das Teilen der Daten zwischen den Zentren ausschließt und darüber hinaus begrenzte Zugriffsrechte auf Daten existieren. Das im Koalitionsvertrag der Bundesregierung angekündigte Gesundheitsdatennutzungsgesetz kann hier Abhilfe schaffen. Es muss zeitnah angegangen werden und sollte auch der Industrie den Zugang zu Gesundheits(versorgungs)daten ermöglichen, selbstverständlich unter Berücksichtigung eines angemessenen Datenschutzes. Andere Gesundheitssysteme sind Deutschland an dieser Stelle klar voraus.

## 3) Klinische Studien anpassen

Die Arzneimittelzulassung ist ein aufwändiger Prozess, in dem der Arzneimittelkandidat unterschiedliche klinische Phasen durchläuft. Erst nach erfolgreichem Absolvieren dieser Phasen kann das Arzneimittel auf den Markt gebracht werden. Bewertungen des Arzneimittels werden häufig mithilfe prospektiver randomisierter kontrollierter Studien (RCT) durchgeführt. In Zusammenhang mit der Personalisierten Medizin und der Entwicklung innovativer Diagnostika ist dieser alleinige Ansatz nicht zielführend, auch weil die Patientenpopulation klein ist. Insofern sollten zur Generierung von Evidenz in diesem Bereich auch retrospektive Untersuchungen von Probenmaterial aus Biobanken berücksichtigt werden. Andere europäische Länder wie z. B. Dänemark, Schweden oder Großbritannien wählen zudem den Weg der direkten Finanzierung gesundheitsökonomischer Studien durch „staatliche“ Institute.

## 4) Forschungsförderung ausbauen

Der Personalisierten Medizin sollte bei der Ausrichtung der Forschungspolitik über die bereits bestehenden Fördermöglichkeiten hinaus ein herausragender Stellenwert beigemessen werden. Dabei sollte nicht nur onkologische Erkrankungen in den Fokus gerückt werden. Entscheidend ist insgesamt die Unterstützung bei der Translation, damit Forschungsergebnisse zu neuen therapeutischen Zielen auch ihre Anwendung in der Gesundheitsversorgung finden. Dies unterstützt gerade klein- und mittelständische Diagnostikunternehmen als Innovationsträger. Sinnvoll ist auch die verstärkte Unterstützung von Public Private Partnerships und Kooperationen von Akademia und Industrie.

*September 2022*