

Wert von Innovationen in der Krebstherapie

*Fortschritt als gesellschaftliche
Herausforderung?*



*Prof. Dr. rer. pol. Günter Neubauer
Prof. Dr. med. Aljoscha Neubauer*

Vorwort

Rasante Fortschritte in der Entwicklung von Diagnostika und Arzneimitteln haben wesentlich zu verbesserten Behandlungsmöglichkeiten bei Krebserkrankungen beigetragen.

So sind nicht nur die Heilungschancen – und zwar bei einigen Tumorarten ganz erheblich – gestiegen, sondern die Menschen leben heutzutage weitaus länger mit der Erkrankung als früher, und dies mit einer für sie wünschenswerten Lebensqualität.

Unter Berücksichtigung der demographischen Entwicklung führt die längere Behandlungsdauer mit modernen Therapien zu unterschiedlichen Auffassungen über die finanzielle Belastung des Gesundheitssystems, die durch Diagnostik, Therapie, Pflege und Frühverrentungen von Betroffenen entstehen. Diskutiert werden unter anderem folgende Fragen: Was bedeutet Innovation? Was bringt der Fortschritt? Gibt es valide Belege für den Nutzen innovativer Arzneimittel? Will sich die Gesellschaft diesen Fortschritt leisten?

Thema dieser Broschüre ist die Darstellung, welche Arbeit, welche Investitionen, welche forschenden Qualitäten hinter der Innovation stecken und wie wir heute den Fortschritt verstehen, der von universitären Institutionen aber auch von Pharmaforschern geleistet wird.

*Prof. Dr. Günter Neubauer
Prof. Dr. Aljoscha Neubauer*

Inhaltsverzeichnis

1. Krebserkrankungen und ihre Kosten in Deutschland	
1.1 Steigende Patientenzahlen	6
1.2 Erkrankungen und Sterberate durch Krebs	7
1.3 Krankheitsentwicklung	10
1.4 Hohe gesellschaftliche Belastung durch Krebs	12
1.5 Aktuelle Gesundheitsausgaben	14
1.6 Verteilung der Gesundheitsausgaben	15
1.7 Ausgabenentwicklung Onkologika	15
2. Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln	
2.1 Entwicklung von Arzneimitteln zur Krebstherapie	16
2.2 Personalisierte Medizin	17
2.3 Biomarker	18
2.4 Forschung und Entwicklung	19
2.5 Rahmenbedingungen und Kosten	20
2.6 Rahmenbedingungen des Marktzugangs	22
3. Innovationen in Diagnostik und Therapie	
3.1 Innovationen bei Krebsmedikamenten	23
3.2 Innovation und Überlebenschance	25
3.3 Vielfalt in der Therapieauswahl	26
4. Schlusswort	27
Autoren und Impressum	28
Quellenverweis	29

KREBSERKRANKUNGEN UND IHRE KOSTEN IN DEUTSCHLAND

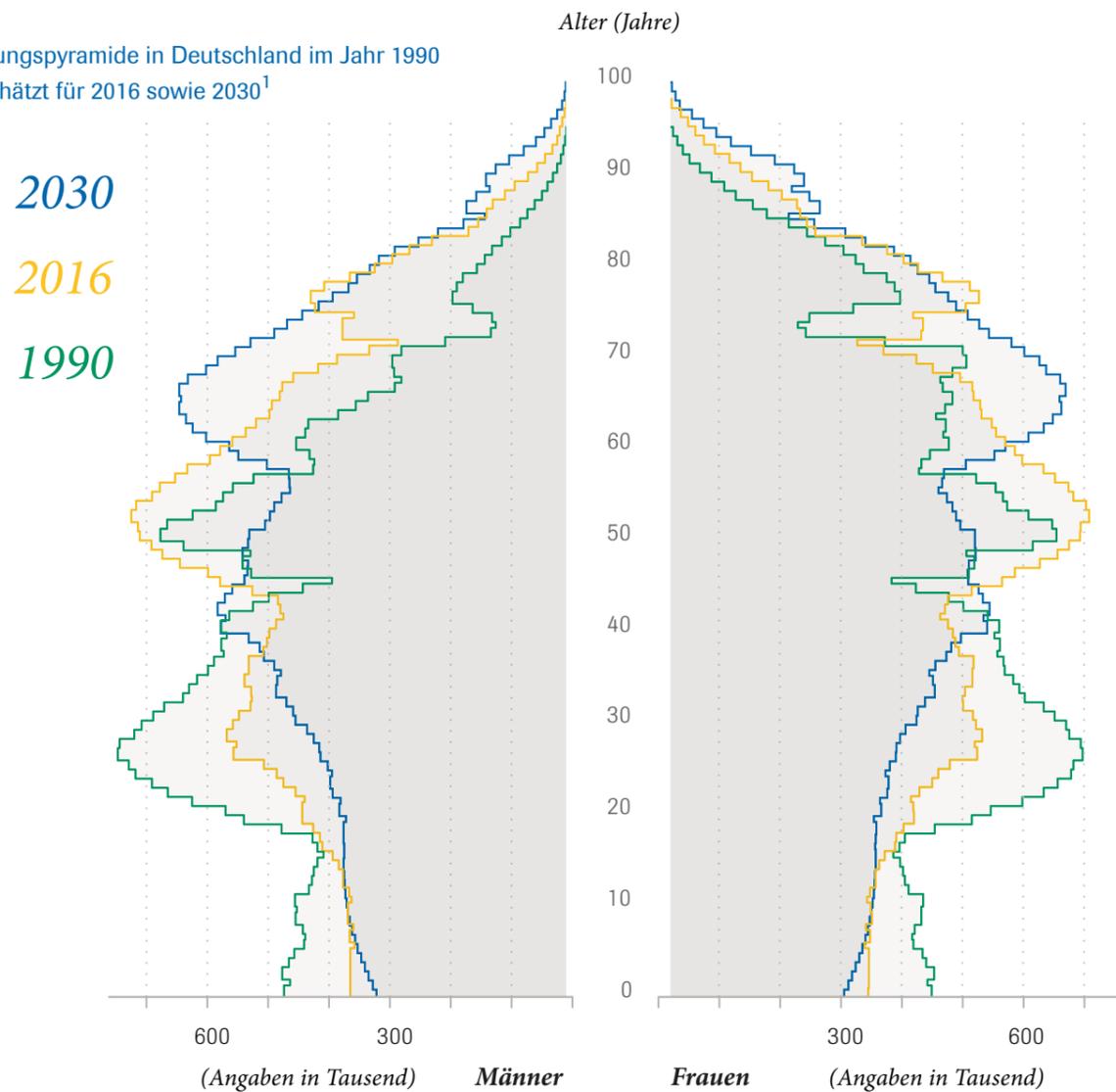
1.1 Steigende Patientenzahlen

Der Hauptgrund für die steigende Zahl an Krebsneuerkrankungen in Deutschland ist die demographische Entwicklung.

In Zukunft ist mit einer zunehmenden Zahl älterer Menschen in unserer Bevölkerung zu rechnen. Ein Trend, der sich voraussichtlich auch über die nächsten Jahre und Jahrzehnte fortsetzen wird, wie die Berechnungen zur demographischen Entwicklung des statistischen Bundesamtes zeigen (→ Abb. 1).

Krebs tritt typischerweise im höheren Lebensalter auf. So erkrankt die Mehrzahl der betroffenen Personen nach dem 60. Lebensjahr. Sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern steigt mit zunehmendem Alter die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr an Krebs klar an (→ Abb. 2/S. 7).

Abb. 1 | Bevölkerungspyramide in Deutschland im Jahr 1990 und geschätzt für 2016 sowie 2030¹



1.2 Erkrankungen und Sterberate durch Krebs

Um die Häufigkeit von Krebserkrankungen weiter zu beschreiben, können folgende epidemiologische Maßzahlen beitragen:



► Im Jahr 2012 erkrankten in Deutschland rund 477.950 Menschen neu an Krebs.

► Das sind rund 55.000 Neuerkrankungen pro Jahr mehr als zehn Jahre zuvor.

► Die Diagnose Krebs wurde bei Männern mit ca. 252.060 Fällen im Jahr 2012 häufiger gestellt als bei Frauen, bei denen ca. 225.890 Krebserkrankungen diagnostiziert wurden.

Abb. 2 | Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, Deutschland 2011-2012 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs)²

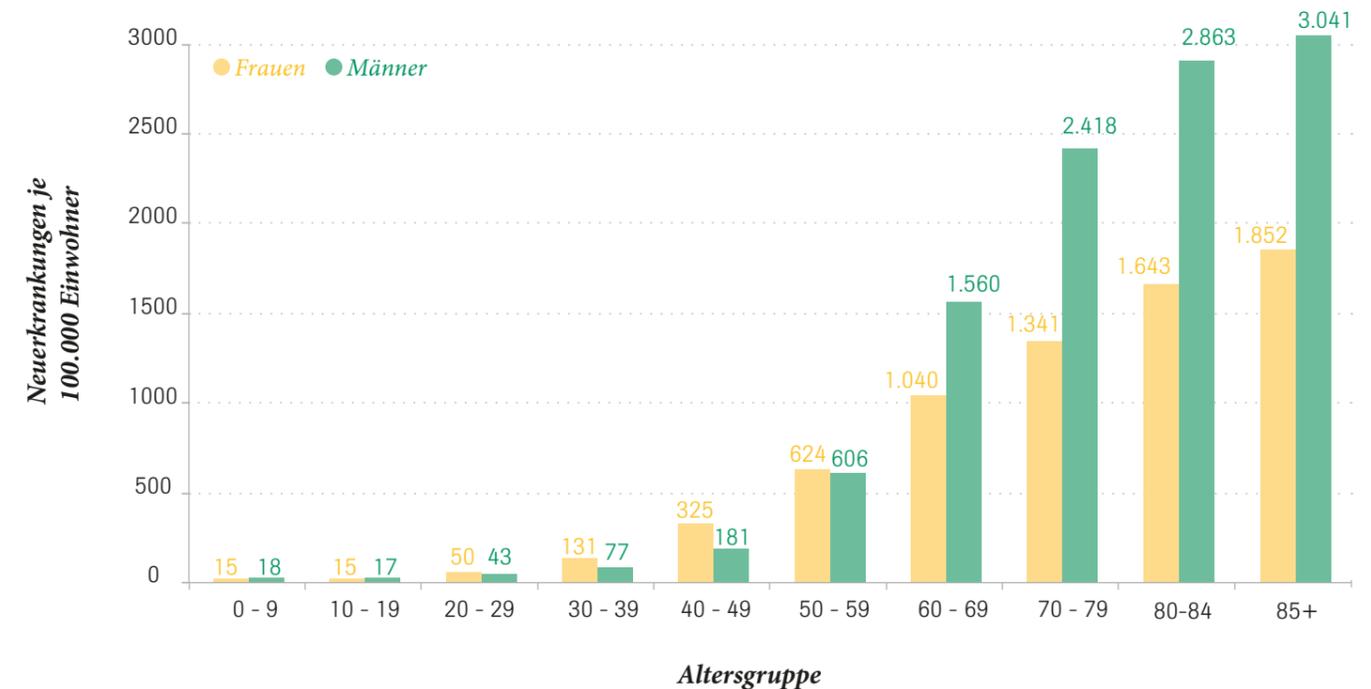
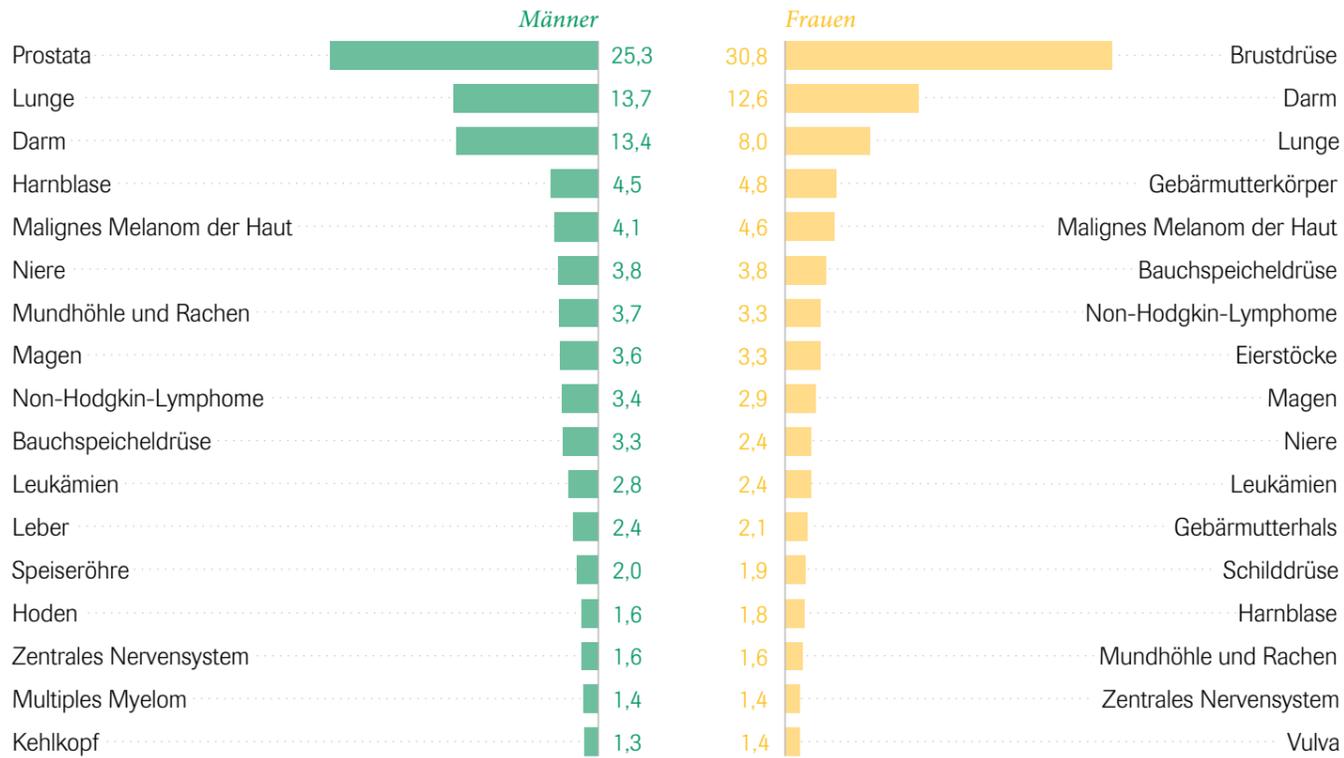


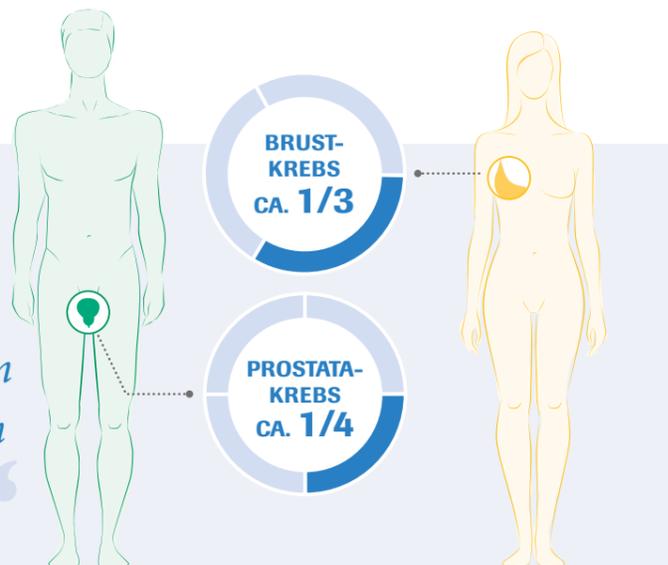
Abb. 3 | Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs)²



Die häufigsten Krebstodesursachen sind bei beiden Geschlechtern Krebsarten der Verdauungsorgane. Bei den Frauen folgt danach Brustkrebs und bei den Männern Lungenkrebs (→ Abb. 4/S.9).

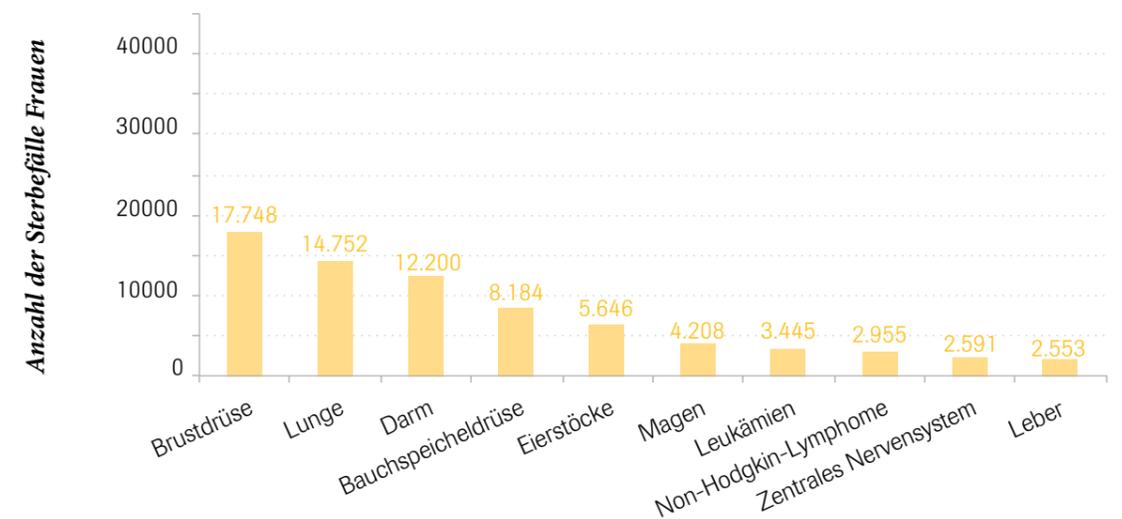
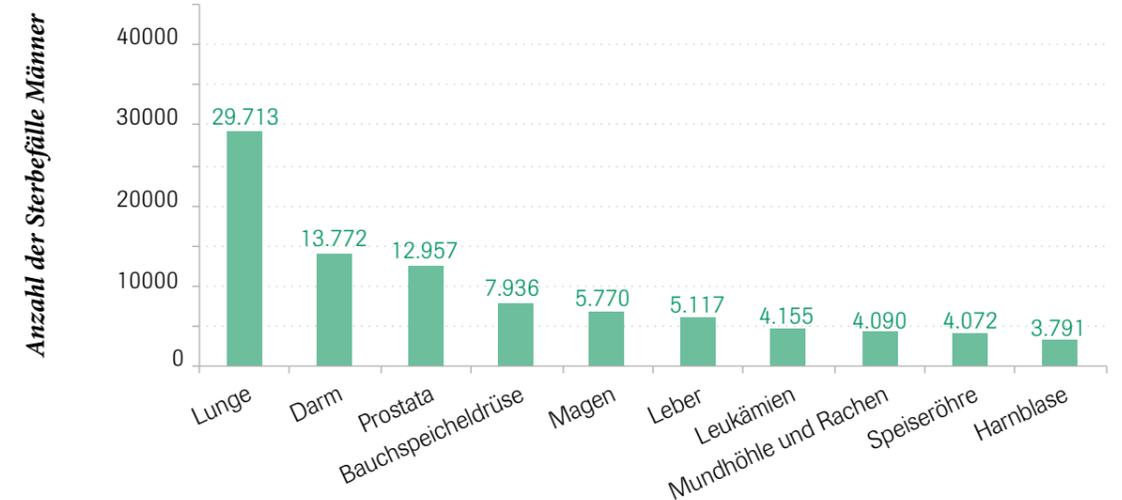
Hinsichtlich der Häufigkeit der neu auftretenden Erkrankungen macht bei Frauen Brustkrebs etwa ein Drittel aller Krebserkrankungen aus. Bei den Männern ist der Prostatakrebs mit einem Anteil von etwa einem Viertel die häufigste Krebsart.

(→ Abb. 3)



In Deutschland versterben pro Jahr rund 221.000 Menschen infolge einer Krebserkrankung.

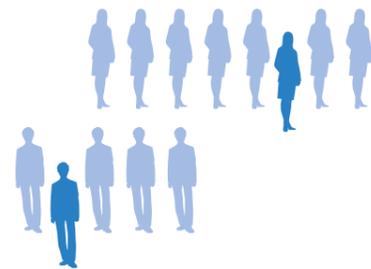
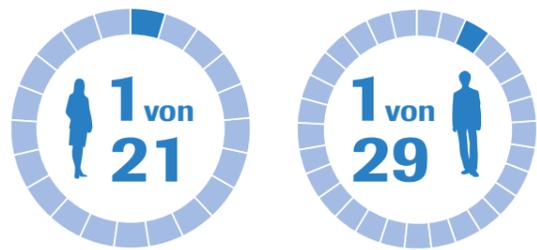
Abb. 4 | Anzahl Sterbefälle in Deutschland im Jahr 2012²



1.3 Krankheitsentwicklung

Die Betrachtung des Erkrankungsrisikos innerhalb der nächsten zehn Jahre lässt in Bezug auf Alter und Geschlecht folgende Entwicklung erwarten²:

- ▶ Jüngere Männer erkranken zukünftig weniger häufig als jüngere Frauen. So ist das Risiko, an Krebs zu erkranken, bei Frauen vom 45. Lebensjahr über den Zeitraum bis zum 55. Geburtstag 4,8 % (d.h. eine von 21 Frauen) gegenüber 3,4 % bei Männern (d.h. einer von 29 Männern) im gleichen Alter.
- ▶ Umgekehrt liegt die 10-Jahres Wahrscheinlichkeit einer Krebserkrankung jenseits des 65. Lebensjahres bei Männern mit einem Risiko von 20,6 % (d.h. einer von 5 Männern) höher als bei Frauen mit einem Risiko von 12,9 % (d.h. eine von 8 Frauen).



Das Risiko innerhalb der nächsten zehn Jahre an einer Krebserkrankung zu versterben, wird heute wie folgt prognostiziert²:

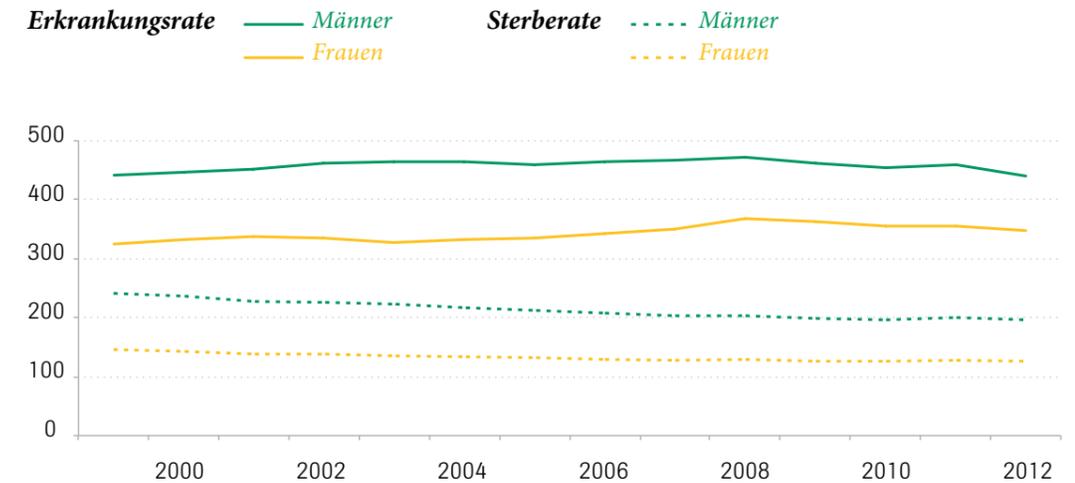
- ▶ Ab dem 65. Lebensjahr besteht bei den Männern ein Sterberisiko von 7,9 % und bei Frauen von 4,9 %.

Altersstandardisierungen auf Grundlage einer Standardbevölkerung werden häufig bei Krebsregistern zum Vergleich von Morbiditäts- oder Mortalitätsraten herangezogen. Sie vergleichen Daten unterschiedlicher Jahre oder Regionen miteinander, ohne dass es zu Verzerrungen aufgrund unterschiedlicher Altersstrukturen kommt. Die Daten beschreiben, wie die Mortalitäts- oder Morbiditätsraten in der betrachteten Bevölkerung wären, wenn die Bezugsbevölkerung einer Standardbevölkerung entspräche.

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten hinsichtlich der Krebserkrankungen zeigen im Zeitverlauf seit 1998 einen leichten Abfall der Erkrankungshäufigkeit bei Männern und eine Zunahme bei Frauen, wobei sich die Entwicklung der Krankheitszahlen den Schätzungen zufolge inzwischen jedoch stabilisiert hat (→ Abb. 5/S. 11). Das bedeutet, dass insgesamt der beobachtete Anstieg von Krebserkrankungen überwiegend auf die in Deutschland älter werdende Bevölkerung zurückzuführen ist.

Die altersstandardisierten Sterberaten an Krebs nehmen stetig ab. Das Risiko für Personen der gleichen Altersgruppe, an einer Krebserkrankung zu versterben, ist heute erkennbar geringer als noch vor 10-15 Jahren.

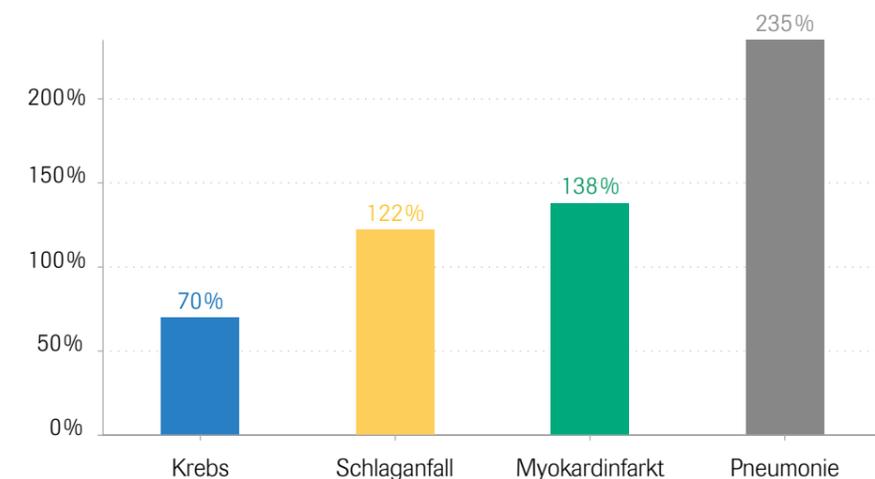
Abb. 5 | Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberate (Europastandard) nach Geschlecht in Deutschland 1998-2012, je 100.000 Einwohner²



Prognostiziert man die derzeitige Entwicklung in die Zukunft, so ergibt sich für das Jahr 2050 folgendes Bild:

- ▶ Die Häufigkeit von Krebsneuerkrankungen wird vom Jahr 2000 bis 2050 um etwa 70 % zunehmen.
- ▶ Noch ausgeprägter dürfte der erwartete Anstieg bei anderen Erkrankungen, beispielsweise Schlaganfall oder Herzinfarkt (Myokardinfarkt) sowie bei der Lungenentzündung (Pneumonie) sein (→ Abb. 6).

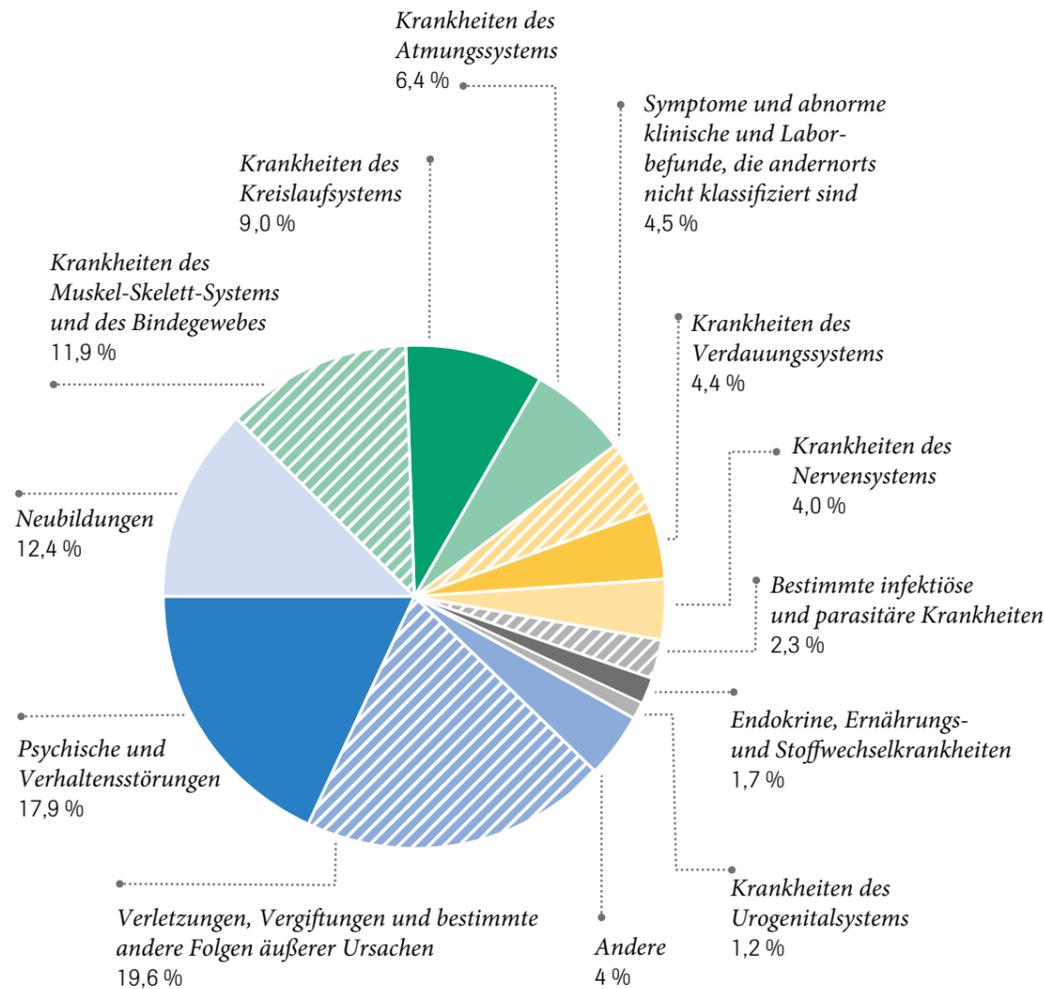
Abb. 6 | Prognose der Neuerkrankungsraten vom Jahr 2000 bis 2050³



1.4 Hohe gesellschaftliche Belastung durch Krebs

Misst man die gesellschaftliche Belastung einer Erkrankung in verlorenen Erwerbstätigkeitsjahren, so fallen auf Krebserkrankungen 12,4 % dieser Ausfälle (→ Abb. 7).

Abb. 7 | Verlorene Erwerbstätigkeitsjahre 2008 in Deutschland nach ausgewählten Krankheitsklassen⁴

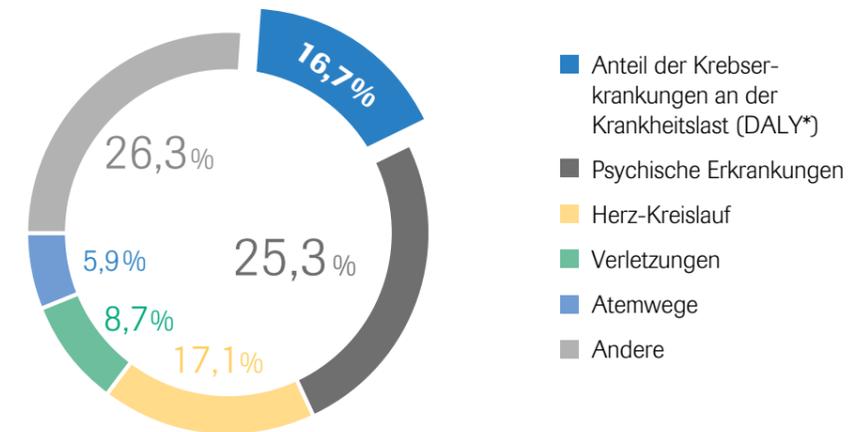


Die Analyse der Krankheitslast – gemessen an DALYs* – zeigt, dass Krebs mit einem Anteil von 16,7 % eine enorm belastende Erkrankung für die Gesellschaft darstellt (→ Abb. 8.1/S. 13). Verglichen damit machen 6,4 % Behandlungskosten nur einen geringen Teil an den gesamten Gesundheitskosten aus (→ Abb. 8.2/S. 13).

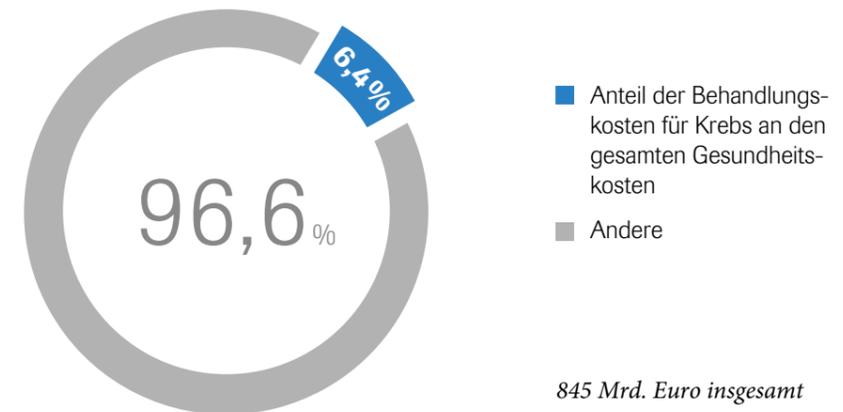
* Das DALY (Disease-Adjusted Life Year) stellt eine Kenngröße zur Erfassung der Belastung der Gesellschaft aufgrund einer Erkrankung dar. 1 DALY bedeutet ein verlorenes „gesundes“ Lebensjahr. Die Summe aller DALYs quantifiziert den Unterschied zwischen dem derzeitigen Gesundheitsstatus und einer idealisierten alterungs- und erkrankungsfreien Gesellschaft.

Abb. 8 | Krankheitslast und Behandlungskosten bei Krebserkrankungen in Europa⁵

8.1



8.2



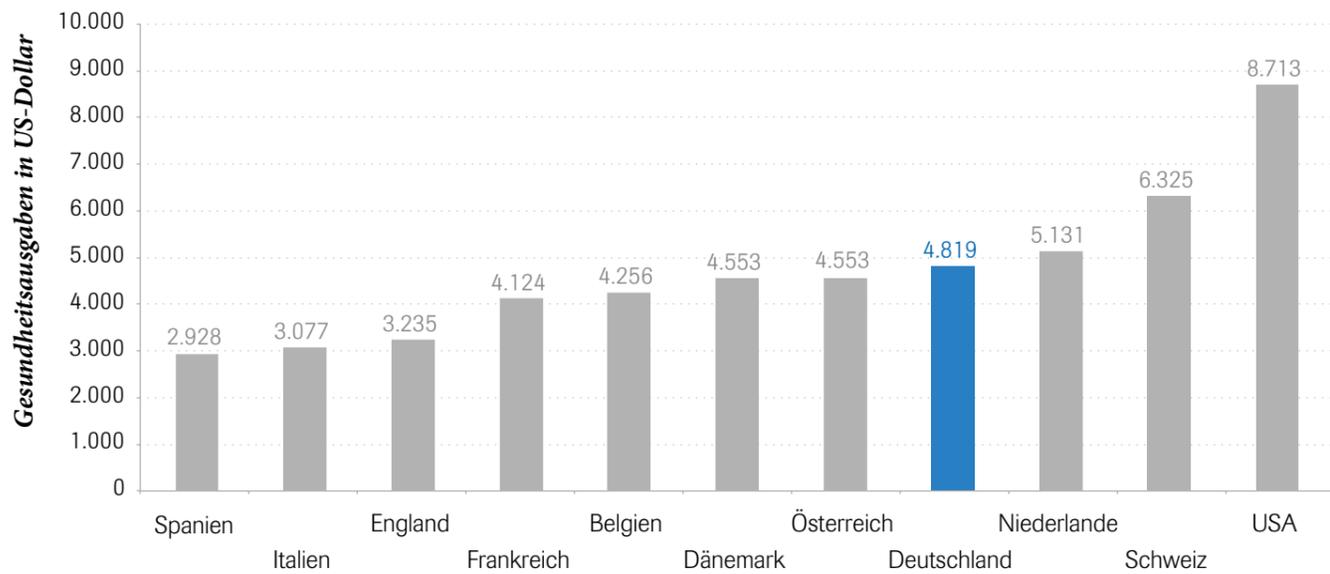
845 Mrd. Euro insgesamt

Im Vergleich mit anderen Krankheiten führen Krebserkrankungen zu einer besonders hohen gesellschaftlichen Belastung bezogen auf den Ausfall von Erwerbstätigkeit. Im Gegensatz dazu führen die Behandlungskosten der Krebserkrankungen, gemessen an der gesamten Krankheitslast, zu vergleichsweise geringen Behandlungskosten.

1.5 Aktuelle Gesundheitsausgaben

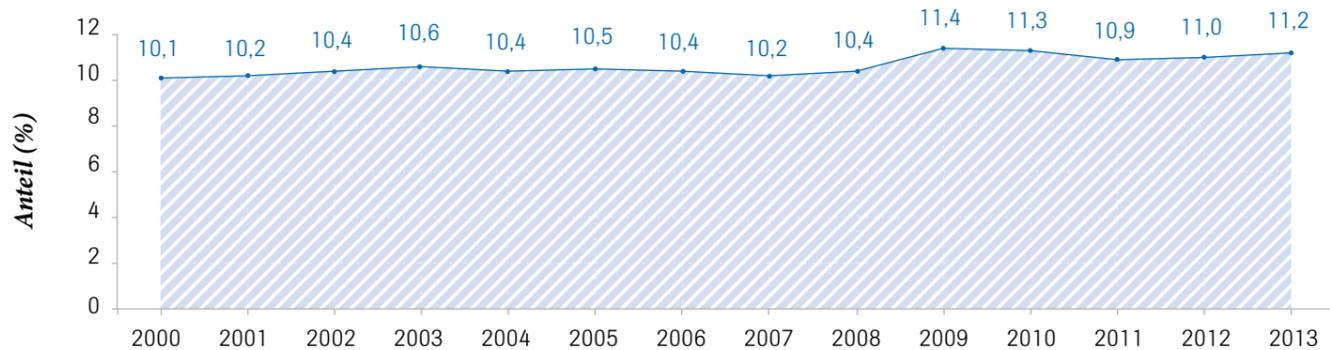
Im Jahr 2013 lagen die gesamten Gesundheitsausgaben in Deutschland, pro Einwohner gerechnet, im Mittel bei 3.910 Euro (2012: 3.770). Im europäischen Vergleich nimmt Deutschland hinsichtlich der Gesundheitsausgaben pro Einwohner eine Mittelstellung ein (→ Abb. 9). Der Anteil der Gesundheitsausgaben am Brutto-Inlandsprodukt lag im Jahr 2013 in Deutschland bei 11,2 % (2012: 11,0 %; 2011: 10,9 %). Die Ausgaben für Kreislaufsystem, Erkrankungen des Verdauungssystems, psychische und Verhaltensstörungen sowie Krankheiten des Muskel-Skelettsystems sind sowohl bei Männern als auch Frauen die Hauptausgabenbereiche. Danach folgen Krebserkrankungen, wobei deren Ausgaben rund die Hälfte derer des Kreislaufsystems betragen⁶.

Abb. 9 | Gesundheitsausgaben pro Kopf im Jahr 2013⁷



Eine Anpassung an unterschiedliche Kaufkräfte erfolgte durch die OECD, um eine Verzerrung des Vergleichs durch unterschiedliche wirtschaftliche Verhältnisse in den Ländern zu minimieren. Der Anteil der Gesundheitsausgaben am Brutto-Inlandsprodukt (BIP) lag nach Angaben des statistischen Bundesamtes in Deutschland im Jahr 2013 bei 11,2 %. Damit ist der Ausgabenanteil über die letzten Jahre stabil (→ Abb. 10).

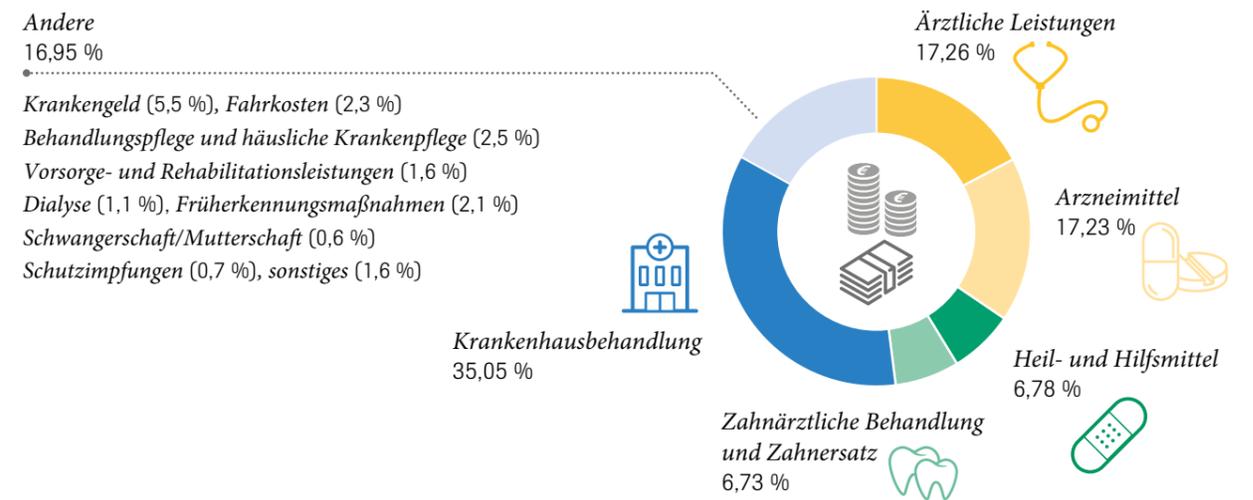
Abb. 10 | Gesundheitsausgaben in Deutschland als Anteil am BIP (in %)⁸



1.6 Verteilung der Gesundheitsausgaben

Die Ausgaben für Gesundheitsleistungen verteilen sich auf verschiedene Bereiche: Der Hauptanteil entfällt auf ärztliche Leistungen im ambulanten und stationären Bereich, gefolgt von pflegerischen und therapeutischen Leistungen. Auf Arzneimittel entfallen rund 17 % der Gesundheitsausgaben (→ Abb. 11).

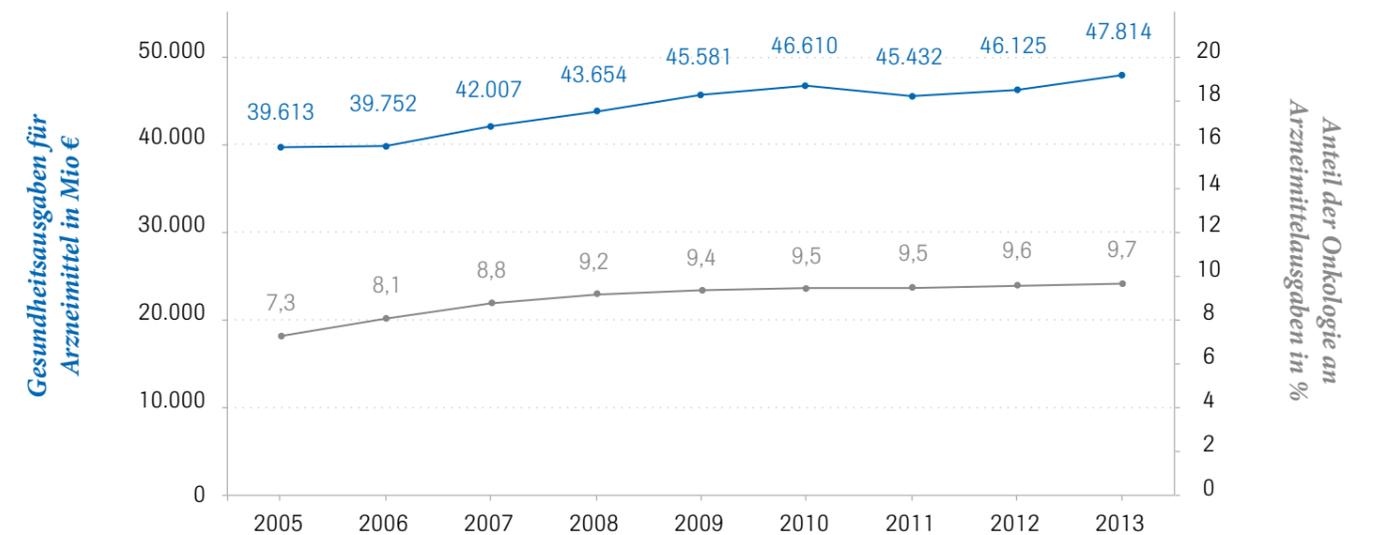
Abb. 11 | Gesundheitsausgaben 2014 nach Leistungsbereichen⁹



1.7 Ausgabenentwicklung Onkologika

Die Ausgaben für Arzneimittel steigen seit Jahren leicht an, wobei der Anstieg für Krebsmedikamente nahezu parallel zum allgemeinen Anstieg der Arzneimittelausgaben verläuft. Nach einem deutlichen Anstieg zwischen 2005 und 2008 von etwa 7,5 % auf ≥9 % hat sich der Anteil der Onkologie an den Arzneimittelausgaben stabilisiert (→ Abb. 12).

Abb. 12 | Ausgaben für Onkologika im pharmazeutischen Arzneimittelmarkt^{10,11}



2 FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG VON ARZNEIMITTELN

2.1 Entwicklung von Arzneimitteln zur Krebstherapie

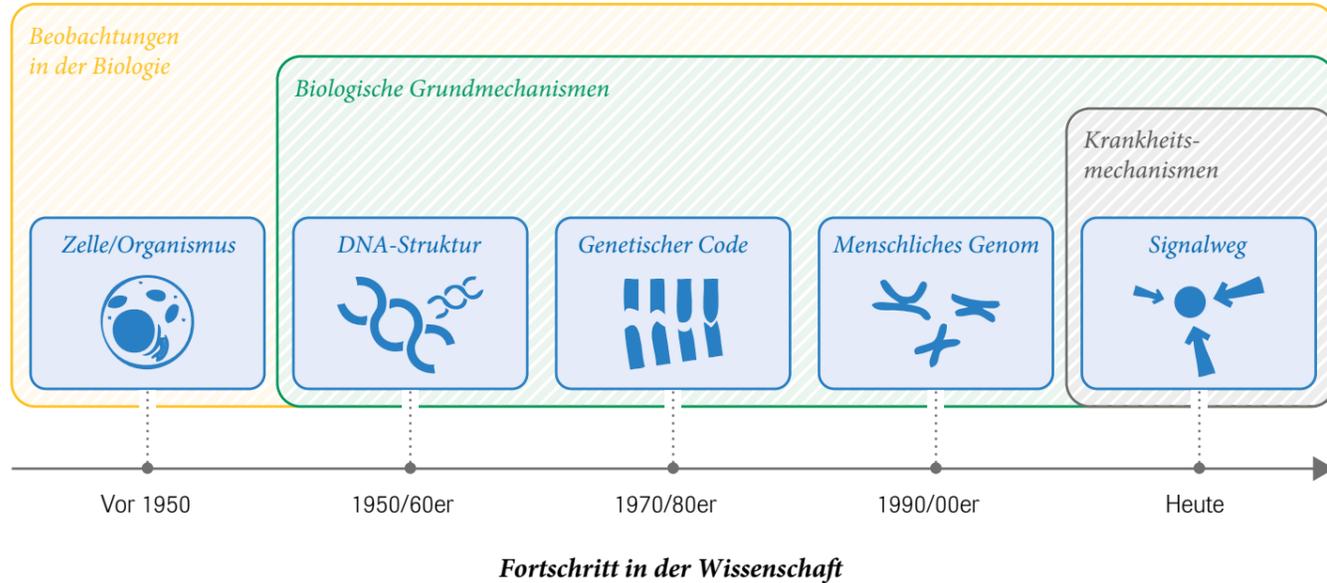
In den vergangenen Jahren haben Fortschritte in allen medizinischen Bereichen zur Verbesserung der Therapieergebnisse bei Krebspatienten geführt.

Durch präventive Maßnahmen, zu denen die Aufklärung über Risikofaktoren, die Krebsfrüherkennung im Rahmen von Screening-Programmen oder Impfungen zählen, sollen möglichst viele Krebserkrankungen verhindert werden.

Für viele Krebserkrankungen stehen heute innovative Behandlungsmöglichkeiten und -konzepte zur Verfügung. Inzwischen können viele Behandlungen zielgerichtet auf die Krebsart und den Patienten abgestimmt werden.

Während bis zu den 50er Jahren die Beobachtungs-Biologie im Vordergrund stand, wurden im weiteren Verlauf zunehmend biologische Grundmechanismen entdeckt wie die genetische Struktur (DNA), der genetische Code oder das menschliche Genom. Mittlerweile sind spezifische Signalwege bei Tumorerkrankungen bekannt. Auf dieser Basis konnte bereits eine Vielzahl zielgerichteter Medikamente entwickelt werden. (→ Abb. 13).

Abb. 13 | Schrittweise besseres Verständnis über die Vorgänge in einer Krebszelle

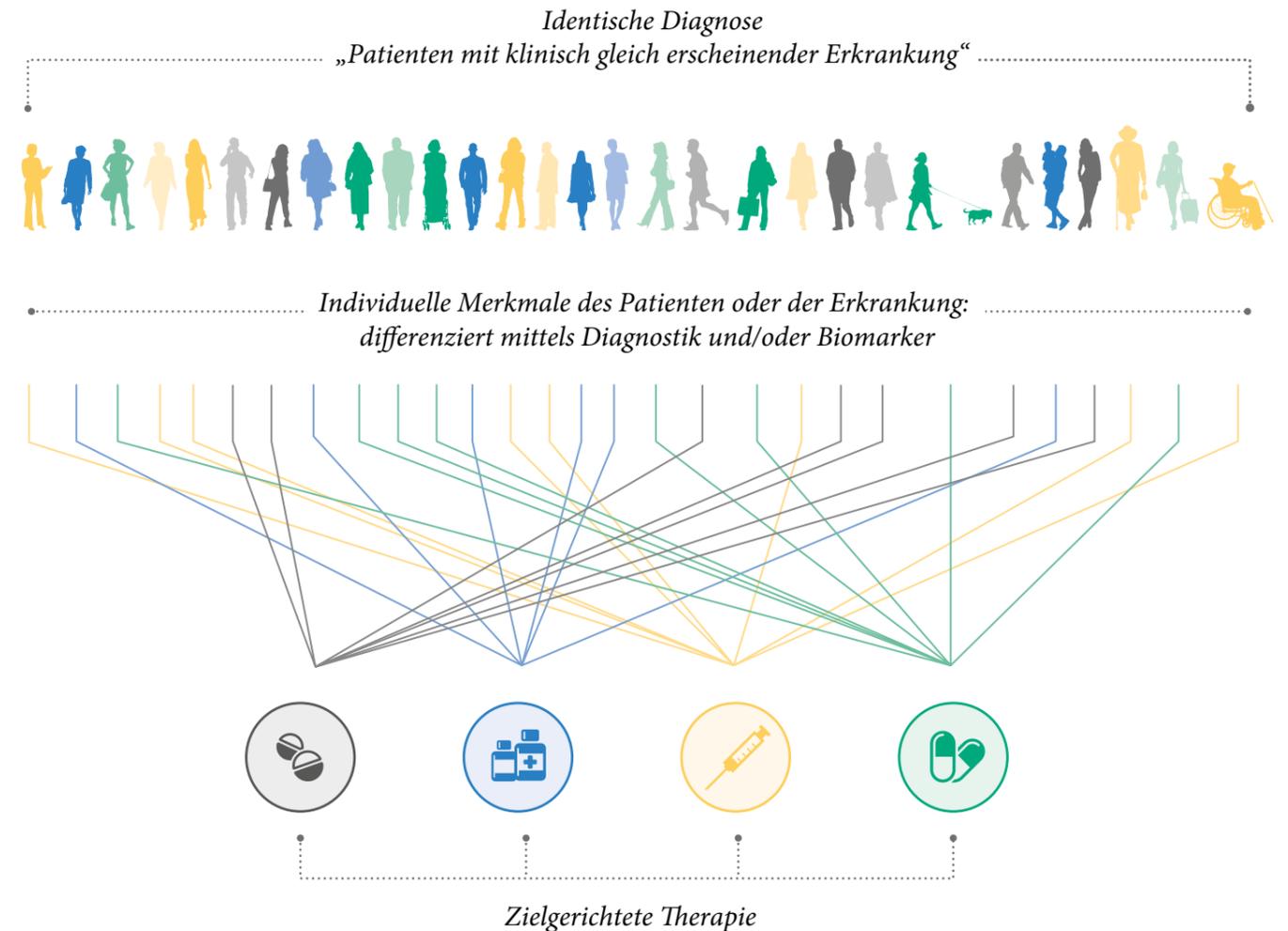


2.2 Personalisierte Medizin

Das Ziel der Personalisierten Medizin ist es, die Entwicklung und Anwendung von wirksamen und sicheren Arzneimitteln voranzutreiben und Medikamente zielgerichtet bei den Patienten einzusetzen, denen sie am besten helfen. Sie führt zu einer nach einzelnen Patientengruppen (statt allein nach der Krankheitsdiagnose) differenzierten Medikation – vergleichbar mit dem Angebot von Bekleidung in Konfektionsgrößen statt „one size fits all“ (Stratifizierung von Patientengruppen).

Patienten mit identischer Diagnose können auf die Behandlung mit dem gleichen Arzneimittel unterschiedlich ansprechen. Mögliche Ursachen sind individuelle Merkmale des Patienten oder krankheitsspezifische Faktoren, die die Wirkungsweise von Medikamenten beeinflussen.

Daher kann es sein, dass sich eine Behandlung für manche Patienten besonders gut und für andere nicht eignet. Das Konzept der Personalisierten Medizin nutzt die Kenntnis solcher Faktoren, um eine präzisere Steuerung der Therapie und eine bessere Kontrolle der Krankheit zu ermöglichen. Dies erfolgt beispielsweise durch einen der Therapie vorgeschalteten diagnostischen Test, der individuelle Merkmale der Patienten auf genetischer, molekularer oder zellulärer Ebene charakterisiert. Die Personalisierte Medizin benötigt daher geeignete Biomarker im Hinblick auf die jeweilige klinische bzw. therapeutische Fragestellung. Ein wichtiger Bestandteil ist daher die Entwicklung sogenannter Companion Diagnostics, das sind Tests, die in der Regel parallel zu einem neuen Medikament entwickelt werden und die Grundlagen der personalisierten Behandlung legen.



2.3 Biomarker

Aufgrund der zunehmenden Bedeutung der Entwicklung zielgerichteter Therapien spielen aussagekräftige Biomarker eine immer größere Rolle. Ein Biomarker ist ein Beurteilungsmerkmal, das objektiv gemessen und evaluiert wird als Indikator für normale biologische Prozesse, pathogene Prozesse oder biologische Antworten auf eine therapeutische Intervention¹².

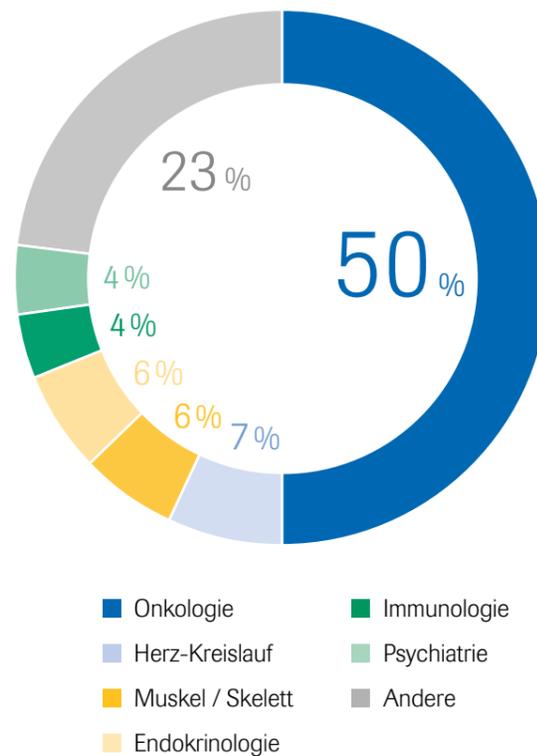
Erwartungsgemäß hält die Onkologie mit 50 % den größten Anteil an den Studien mit Biomarker-Prüfung. Mehr als jede dritte onkologische Studie (37 %) wird unter Verwendung von Biomarkern durchgeführt. Weitere wichtige Indikationen sind Herz-Kreislauf- und Muskelerkrankungen sowie die Immunologie (→ Abb. 14).

Der Nutzen der Personalisierten Medizin besteht darin, dass ein Patient das für ihn am besten geeignete Medikament erhält. Dadurch können wirkungslose Behandlungen von Non-Respondern oder Therapien, die aufgrund von Unverträglichkeiten vorzeitig abgebrochen werden müssten, vermieden werden. Dies verbessert die Effizienz im Gesundheitssystem (bezüglich der Verwendung vorhandener Mittel und Ressourcen) insbesondere durch das Vermeiden

- ▶ schwererer Krankheitsverläufe (weil nicht rechtzeitig wirksam eingegriffen wird)
- ▶ schwerer Nebenwirkungen
- ▶ zusätzlich benötigter Maßnahmen (Krankenhauseinweisungen, Medikamente) wegen schwerer Nebenwirkungen
- ▶ zusätzlicher Personalkosten.

Insgesamt kann – schon aufgrund der demographischen Entwicklung, die einen Anstieg der Fälle von Krebserkrankungen mit sich bringt – keine Reduktion der Gesundheitsausgaben durch die Personalisierte Medizin erwartet werden. Die Personalisierte Medizin wird jedoch einen deutlich effizienteren Einsatz der vorhandenen Mittel ermöglichen – und das bei verbessertem Therapieerfolg.

Abb. 14 | Aufteilung der klinischen Studien mit Biomarkern auf Krankheitsgebiete¹³



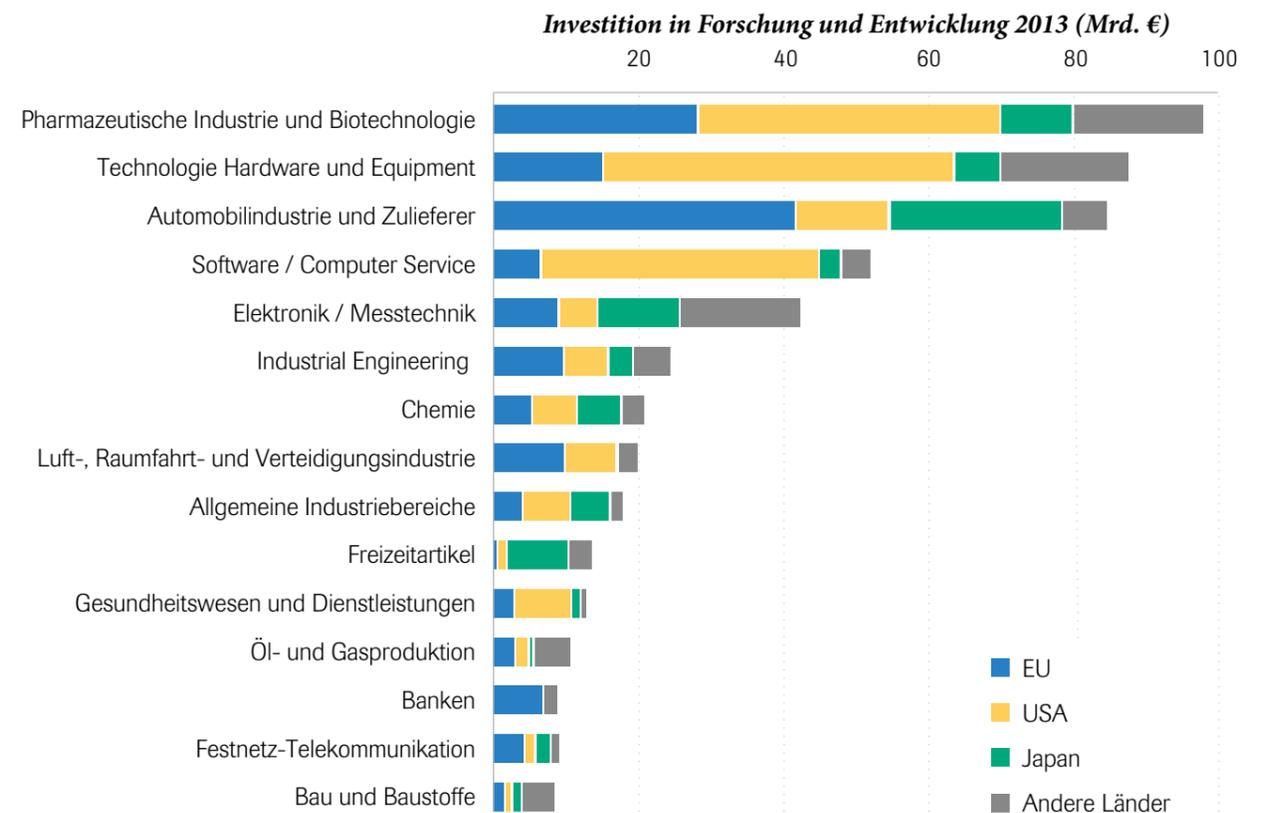
Die Personalisierte Medizin wird einen deutlich effizienteren Einsatz der vorhandenen Mittel ermöglichen – und das bei verbessertem Therapieerfolg.

2.4 Forschung und Entwicklung

Die Pharmaindustrie bewegt sich in einem forschungsintensiven Umfeld: Rund 14-15 % der erzielten Umsätze werden aktuell in die Forschung reinvestiert. Für Deutschland sind dies etwa 6 Milliarden Euro und deutlich mehr als in anderen Branchen, inklusive anderen forschungsintensiven Branchen, wie z. B. der Elektronik/Messtechnik und Optik.

Die jährlich vom Zentrum für Europäische Wirtschaftsforschung durchgeführte Analyse zur Innovation der deutschen Wirtschaft zeigt aktuell, dass die pharmazeutische Industrie besonders stark von Forschung und Entwicklung geprägt ist. Das spiegelt sich auch in der Investitionshöhe wider (→ Abb. 15).

Abb. 15 | Ausgaben für Forschung & Entwicklung (F&E) nach Branchen und Anteil der Regionen (EU, USA, Japan und andere Länder) für die weltweit führenden 2500 Top-Unternehmen.¹⁴



2.5 Rahmenbedingungen und Entwicklungskosten

Forschung und Entwicklung erfordern im pharmazeutischen Bereich einen besonders hohen Aufwand: Von durchschnittlich 5.000 bis 10.000 Substanzen, die in die Entwicklung gelangen, kann nur eine zur Marktreife gebracht werden. Dieser Prozess dauert im Durchschnitt 13,5 Jahre (→ Abb. 16/S. 21).

Die Investitionen für die Entwicklung eines neuen Arzneimittels sind entsprechend hoch:

- ▶ An der Entwicklung eines neuen Arzneimittels arbeiten im Durchschnitt 420 Forscher.
- ▶ Sie müssen mehr als 6.500 Experimente durchführen.
- ▶ Sie müssen insgesamt mehr als sieben Millionen Arbeitsstunden aufwenden.
- ▶ Die Investitionskosten belaufen sich im Durchschnitt laut DiMasi¹⁵ auf 2.558 Millionen US Dollar, was heute etwa 2,268 Milliarden Euro entspricht.

420
FORSCHER

>6.500
EXPERIMENTE

>7.000.000
ARBEITSSTUNDEN

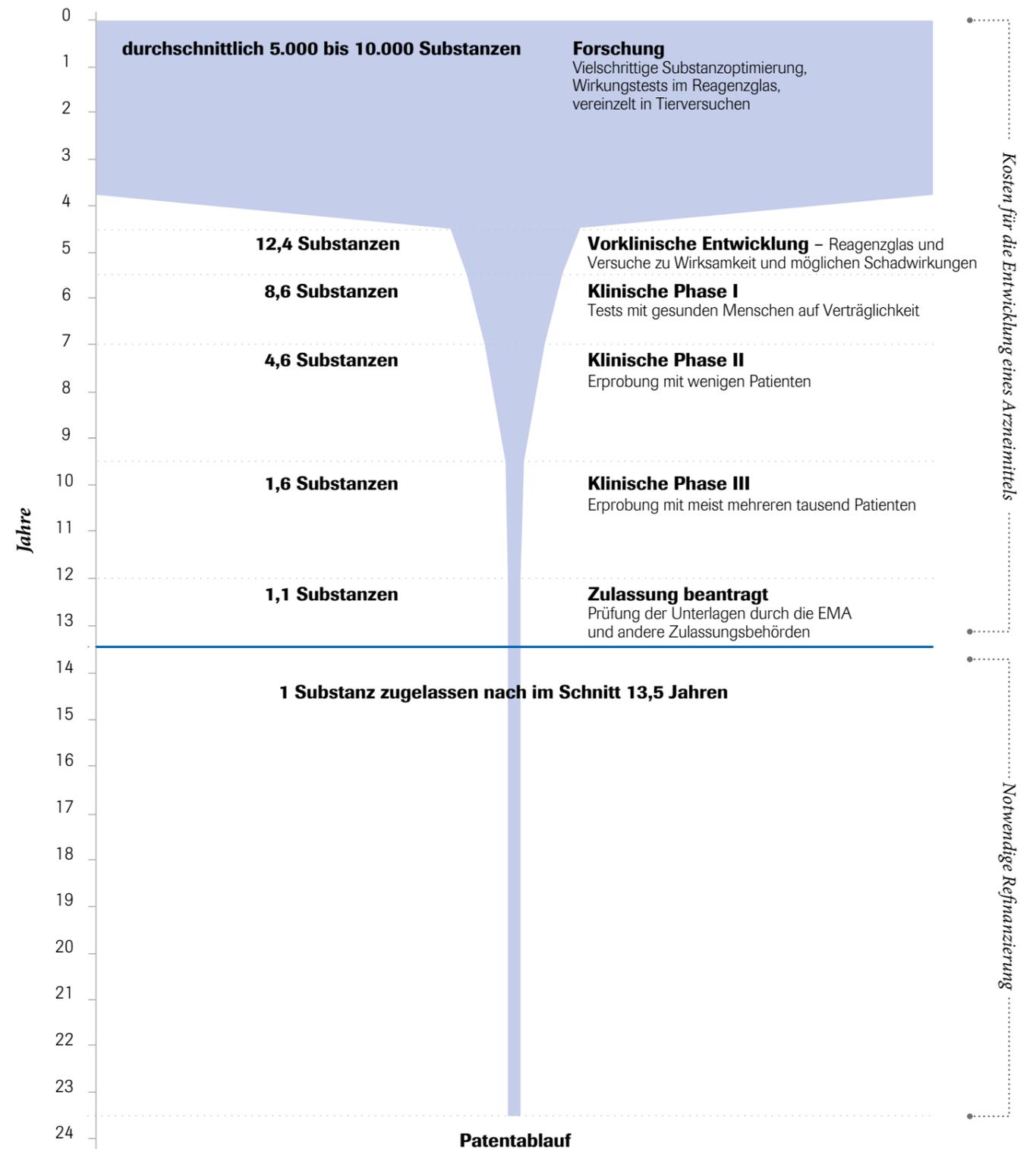
2.268.000.000 €
INVESTITIONSKOSTEN

Die Kosten für innovative Arzneimittel sind vor dem Hintergrund der Rahmenbedingungen, unter denen sie entwickelt und vertrieben werden, zu beurteilen:

- ▶ Dazu gehört unter anderem die Patentlaufzeit, die 20 Jahre ab dem Zeitpunkt der Anmeldung des Wirkstoffs zum Patent beträgt.
- ▶ In diese Zeit fallen die präklinische Entwicklung und die klinische Erprobung, so dass dem pharmazeutischen Hersteller für eine aktive Vermarktung des neuen Arzneimittels letztlich im Mittel sieben bis acht Jahre verbleiben.
- ▶ In dieser Zeit müssen die Forschungs- und Entwicklungskosten refinanziert werden.
- ▶ Die Preise, zu denen innovative Arzneimittel vertrieben werden, hängen – wie betriebswirtschaftlich üblich – letztlich auch von der vertriebenen „Stückzahl“ ab. Der Mengenfaktor steuert die Stückkosten und damit auch den Preis.

Nehmen wir in einem vereinfachten Beispiel 2,3 Milliarden Euro Forschungs- und Entwicklungskosten und 8 % des Weltmarktanteils für Deutschland für ein Arzneimittel an. Damit betragen die anteiligen Entwicklungskosten für dieses Arzneimittel 184 Millionen Euro für Deutschland: Wenn nun acht Jahre Patentschutz für die Vermarktung bestehen, sind dies 23 Millionen Euro pro Jahr in Deutschland. Käme dieses Arzneimittel bei 10.000 Patienten jährlich zum Einsatz, so entfielen alleine 2.300 Euro Jahrestherapiekosten auf die Refinanzierung. Bei 1.000 Patienten sind schon 23.000 Euro Jahrestherapiekosten alleine für die Refinanzierung der Forschungs- und Entwicklungskosten notwendig. Dabei sind in diesem vereinfachten Beispiel die Zinsen für das Kapital, die Herstellungs- und Vertriebskosten, Mehrwertsteuer etc. nicht berücksichtigt.

Abb. 16 | Von der Substanz zum Arzneimittel¹⁶



2.6 Rahmenbedingungen des Marktzugangs

Nach der Zulassung durch die EMA (European Medicines Agency, Europäische Arzneimittel-Agentur) sind Arzneimittel grundsätzlich gemäß Zulassung verordnungsfähig. Bis auf OTC- („over the counter“, nicht verschreibungspflichtig) und Lifestyle-Präparate (siehe § 34 SGB V, Sozialgesetzbuch Fünftes Buch) sind zugelassene Arzneimittel erstattungsfähig. Die Auswahl einer Therapie, einschließlich Arzneimitteln, obliegt dem Arzt. Wichtig ist weiterhin die standardgemäße und genaue Dokumentation der Therapie-Entscheidung und Behandlung.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist der Hersteller verpflichtet, spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens eines Arzneimittels ein so genanntes Nutzendossier beim G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) einzureichen. Das Dossier bildet die Basis und die maßgebliche Bewertungsgrundlage für die frühe Nutzenbewertung im Sinne des § 35a SGB V (Sozialgesetzbuch Fünftes Buch). Anhand dieses Dokuments soll der Zusatznutzen des Arzneimittels im Vergleich zu einer „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ bewertet werden.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt in der Regel durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und muss innerhalb von drei Monaten abgeschlossen sein. Sie hat aber lediglich den Charakter einer Empfehlung. Anschließend muss der G-BA auf Grundlage der feststellenden Nutzenbewertung des IQWiG und des Dossiers des Herstellers über den Zusatznutzen beschließen, wofür drei Monate Zeit vorgesehen sind. Der Beschluss des G-BA bildet für Arzneimittel mit dem betreffenden Wirkstoff dann die Basis für die Preisverhandlung zwischen Hersteller und der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), wobei die Preisverhandlung zwölf Monate nach Start des Verfahrens abgeschlossen sein muss oder in ein Schiedsverfahren mündet.

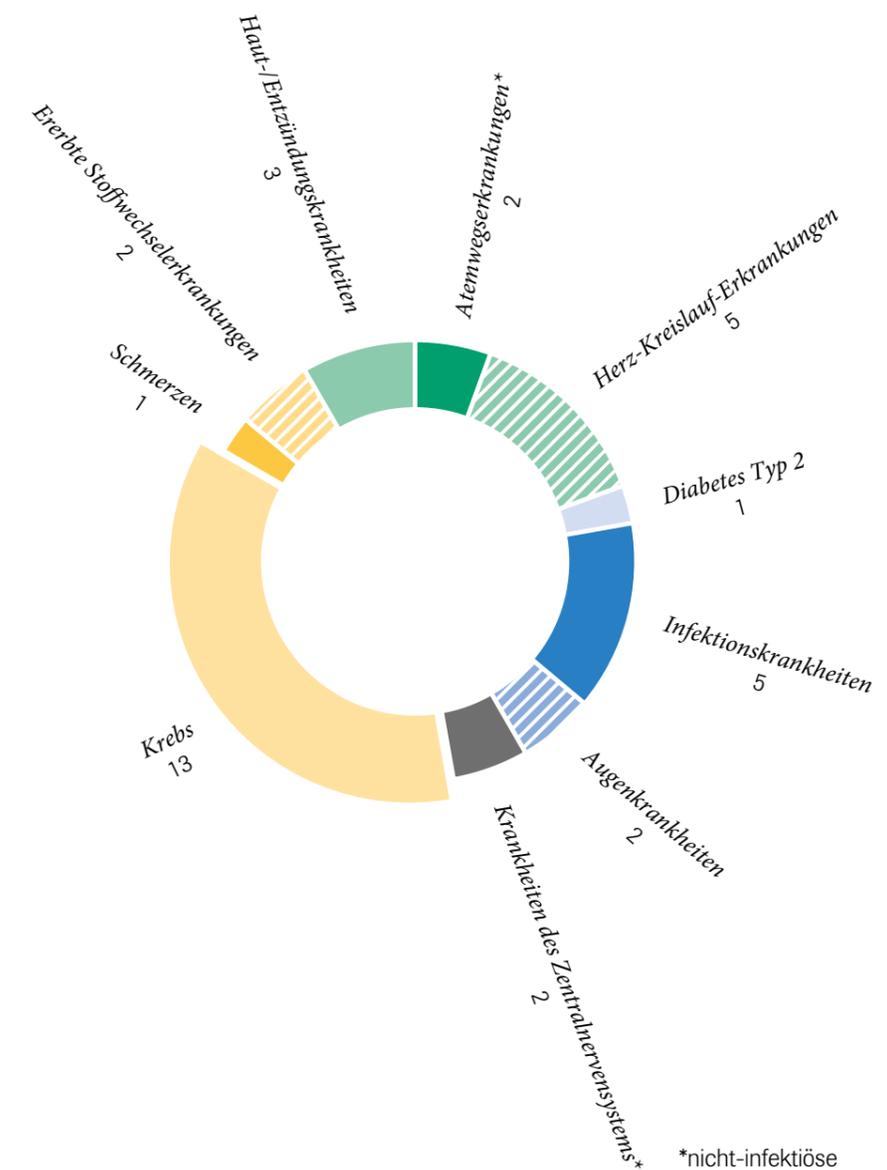
„In Deutschland gilt es weiterhin zu bedenken, dass durch eine Vielzahl von weiteren Regelungen, beispielsweise Zwangsrabatte, die Arzneimittelpreise reguliert werden.“

3 INNOVATIONEN IN DIAGNOSTIK UND THERAPIE

3.1 Innovationen bei Krebsmedikamenten

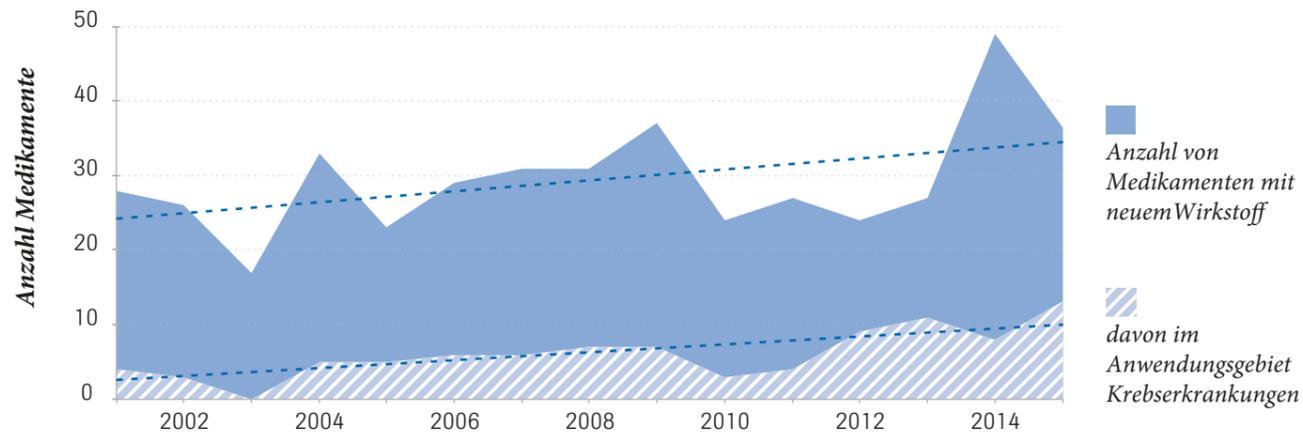
Im Fokus der öffentlichen Diskussion stehen zunehmend die Ausgaben für fortschrittliche, innovative Krebsmedikamente.

Abb. 17 | Anwendungsgebiete und Anzahl der 36 Medikamente mit neuem Wirkstoff 2015¹⁷



In den letzten 10 Jahren betrug der Anteil der Krebsmedikamente von allen neu eingeführten Arzneimitteln mit neuem Wirkstoff im Durchschnitt rund 21 %. Damit entfiel in den letzten Jahren im Durchschnitt eines von fünf aller neuzugelassenen, innovativen Arzneimittel auf Krebsmedikamente (→ Abb. 18/S.24).

Abb. 18 | Einführung von Medikamenten mit neuem Wirkstoff in Deutschland¹⁷



Die Fortschritte in der Krebstherapie, die sich in einer höheren Wirksamkeit und besseren Verträglichkeit der Therapien widerspiegeln, leisten wichtige Beiträge, um das Leben von Krebspatienten bei guter Lebensqualität zu verlängern. Einige Krebsarten sind heute bei frühzeitiger Diagnose heilbar oder können als chronische Erkrankungen behandelt werden. Viele Patienten können ein fast normales Leben führen. Die Aussicht auf ein längeres Leben mit der Diagnose Krebs hängt von vielen Faktoren ab:

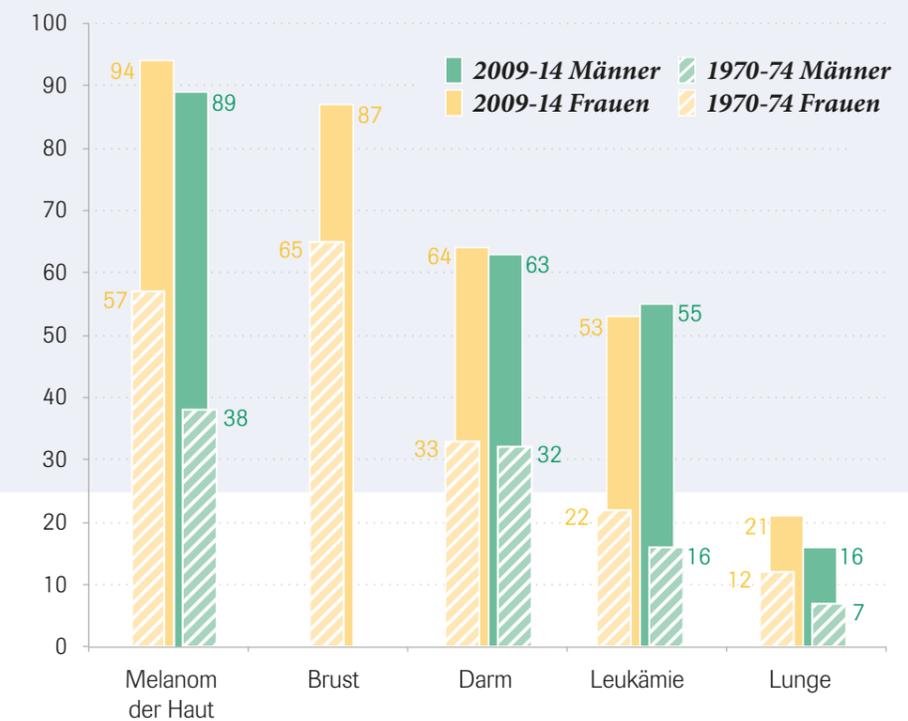
- ▶ Bei wenig aggressiven Tumoren, die den Organismus zunächst nicht beeinträchtigen, können Krebspatienten auch ohne Therapie lange Zeit und ohne größere Beschwerden mit der Erkrankung leben. Besonders im Alter schreiten einige Krebserkrankungen sehr langsam voran (z. B. Prostatakrebs).
- ▶ Bei frühzeitiger Diagnose steigen die Heilungschancen (→ Abb. 20/S. 25). Bei einigen Tumoren ist inzwischen sogar eine Heilung im fortgeschrittenen Stadium oder nach Metastasierung möglich. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen werden Heilungsraten von über 80 % erzielt. Aber auch Erwachsene haben bei bestimmten Tumorarten gute Chancen auf ein langes Leben.
- ▶ Auch die Möglichkeit, Krebs als chronische Erkrankung zu behandeln, ist auf bessere therapeutische und diagnostische Möglichkeiten zurückzuführen: Patienten mit Darmkrebs leben heute im Durchschnitt drei- bis viermal länger als früher. Nicht immer führen neue Behandlungen zu einer Heilung, wohl aber zu mehr Lebenszeit und besserer Lebensqualität.

3.2 Innovation und Überlebenschance

Dank vertiefter Kenntnisse zur Molekularbiologie der Tumorzelle konnten neue Arzneimittel mit neuen Wirkmechanismen entwickelt werden. Diese Entwicklung führte zu zielgerichteten Therapien, d. h. Therapien, die auf die spezifische Tumorbiologie ausgerichtet sind. Die Erforschung der Tumorbiologie führt zu einer Differenzierung von Tumoren, die das gleiche Organ befallen, aber histologisch und molekularbiologisch verschieden sind. Das Verständnis dieser Unterscheidungen, wie auch der Vorgänge bei der Tumorentstehung und der Metastasierung, zieht neue Konzepte der Tumorbekämpfung nach sich.

Abb. 19 | 5-Jahres Überlebensrate, unstandardisiert: Jahre 1970-74 vs. 2009-14¹⁹

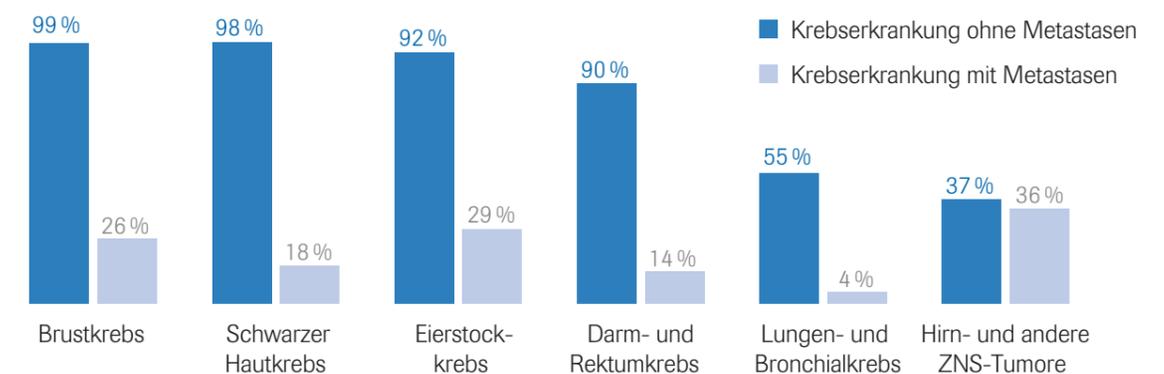
Durch verbesserte Früherkennung und innovative Therapien haben sich die Überlebensraten bei Krebserkrankten zum Teil eindrucksvoll verbessert.



Dieses Bild bestätigen auch die Ergebnisse der EURO CARE Studie, die europaweit einen Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate für die meisten Krebsentitäten zeigen konnte²⁰.

Abb. 20 | Frühzeitiges Erkennen und Behandeln erhöht die Überlebenschancen bei Krebs²¹

Vergleich der relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate von Krebserkrankungen mit und ohne Metastasen



Insgesamt leben Patienten heute nach ihrer Krebsdiagnose nahezu sechsmal länger als noch vor ungefähr 40 Jahren¹⁸.



3.3 Vielfalt in der Therapieauswahl

Welche Therapien am wirkungsvollsten sind, hängt vom individuellen Tumor und dessen Stadium (Ausdehnung, Anzahl befallener Lymphknoten sowie Metastasen) ab. Die Behandlung in spezialisierten Krebszentren, die multidisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachgruppen (Chirurgen, internistische Onkologen und Psycho-Onkologen) sowie die unterstützende und palliative Versorgung (z. B. Schmerzbehandlung, verbessertes Nebenwirkungsmanagement) leisten entscheidende Beiträge, um Krebspatienten bestmöglich zu behandeln.

Chemotherapie

Lange Zeit standen den Ärzten zur Krebsbehandlung nur die klassischen Chemotherapie-Medikamente zur Verfügung. Diese Arzneimittel greifen in den Vermehrungsvorgang von Zellen ein und stören den Zyklus, den eine Zelle bis zur nächsten Zellteilung durchläuft. Damit möglichst viele Tumorzellen zerstört werden, wird meist eine Kombination aus mehreren Zytostatika eingesetzt, die an verschiedenen Stellen des Zellzyklus ansetzen. Die Chemotherapie wirkt systemisch und erfasst insbesondere die teilungsaktiven Zellen; daher werden auch gesunde Zellen in Mitleidenschaft gezogen (z. B. Zellen der Mund- und Darmschleimhaut).

Antihormontherapie

Bestimmte Krebsarten, an deren Zellen Hormonrezeptoren nachgewiesen wurden, können oft über viele Jahre mit antihormonellen Maßnahmen erfolgreich behandelt werden. Eine solche Therapie kommt bisher bei Brust-, Gebärmutter- und Prostatakrebs in Betracht. Dabei werden Medikamente verabreicht, die die Produktion oder Wirkung von Östrogen bzw. Testosteron im Körper verringern.

Zielgerichtete Therapien

Seit Ende der 1990er Jahre stehen zielgerichtet wirkende Arzneimittel zur Verfügung. Diese Arzneimittel richten sich gegen ausgewählte Angriffspunkte auf oder in der Tumorzelle. Dadurch werden gezielt Signalwege unterbunden, mit denen die Tumorzelle ihr Wachstum steuert und sich vermehrt. Zu der Gruppe der zielgerichtet wirkenden Arzneimittel zählen z. B. monoklonale Antikörper. Vertreter einer ganz neuen Generation zielgerichteter Wirkstoffe sind sogenannte Antikörper-Wirkstoff-Konjugate. Diese innovativen Substanzen binden gezielt an bestimmte Strukturen auf den Krebszellen und schleusen ein Chemotherapeutikum direkt in die Zellen ein. Dies macht sie zu hochwirksamen Arzneimitteln, die gleichzeitig weniger unerwünschte Nebenwirkungen wie Haarausfall, Übelkeit und Infektionen verursachen.

Diagnostische Tests in Kombination mit zielgerichteten Therapien

Mit Hilfe diagnostischer Tests lassen sich heute Patientengruppen mit identischen molekularbiologischen oder genetischen Merkmalen eindeutig identifizieren. Bei bestimmten Krebsarten kann den Patienten ein diagnostischer Test angeboten werden, der eine genaue Bestimmung des Tumors durch sogenannte Biomarker z. B. HER2-Test, BRAF V600-Test ermöglicht. Die Tests werden in der Regel von Pathologen durchgeführt und damit die Grundlage für die Therapieentscheidung gelegt. So wird sichergestellt, dass der richtige Patient für die zielgerichtete Behandlung identifiziert wird.

Kombinationstherapien

Kombinationstherapien, zählen zu den wichtigsten und wirksamsten Strategien, um das Leben von Krebspatienten zu verlängern. Dazu werden verschiedene Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, die sich in ihrer Wirkung gegenseitig ergänzen, eingesetzt.

Ausblick – die Forschung geht weiter

Durch die intensive Forschung wurden in der Krebstherapie bereits bedeutende Fortschritte erzielt. Dennoch besteht nach wie vor bei einigen Krebsarten ein hoher Bedarf, die Behandlungsergebnisse durch kontinuierliche Innovationen weiter zu verbessern. Interessante neue Ansätze und Konzepte sind in der präklinischen und klinischen Entwicklung. Dazu zählen u. a. neue Therapiestrategien, bei denen Tumore mithilfe des Immunsystems bekämpft werden, oder auch Antikörper der nächsten Generation.

4. Schlusswort

Der demographische Wandel in der Gesellschaft ist ein Faktum und die Verlängerung des Lebens ist insgesamt zu begrüßen.

Es wird derzeit darüber diskutiert, dass bereits jetzt auf diesen Wandel in der Altersstruktur reagiert werden muss – intensiv z. B. beim Thema Renteneintrittsalter. Das Gesundheitswesen, hier am Beispiel der Onkologie, steht vor der Herausforderung, in Zukunft mehr ältere Menschen und dementsprechend auch mehr kranke Menschen adäquat zu versorgen. Zudem verbessert sich durch Forschung und Entwicklung neuer Wirkstoffe die Qualität der Behandlung und damit wird wiederum ein verlängertes Leben, mit dem Ziel guter Lebensqualität, erreicht. Wir stehen also vor dem Paradoxon, dass die technischen Möglichkeiten für ein Älterwerden bei hoher Lebensqualität gegeben sind, diese Möglichkeiten uns aber an die Grenzen der finanziellen Ressourcen bringen und Regularien auf den Plan rufen, um die Kosten für diesen möglichen Fortschritt einzudämmen. Von der Gesellschaft ist die Frage zu beantworten, wie sie mit den Anforderungen an Ärzte, das soziale Netz und der Finanzierung umgehen will.

Was ist das Leben wert? Was ist eine bessere Lebensqualität wert? Was ist der ältere Mensch wert? Und wenn die Verlängerung des Lebens, die Verbesserung der Lebensqualität und die Teilhabe der Älteren an der Gesellschaft einen Wert haben, wer kann es dann wie bezahlen? Diese Diskussion ist berechtigt, sollte aber auf Basis solider Fakten geführt werden, die in dieser Broschüre dargestellt wurden: Die onkologische Versorgung in Deutschland gehört nicht zu den aufwändigsten Versorgungsformen, gerät aber in politischen Debatten häufiger unter Beschuss

als z. B. Herz-/Kreislaufkrankungen, die einen weit höheren finanziellen Aufwand erfordern. Mit dem medizinischen Fortschritt ist es gelungen, Krebs zu einer Erkrankung mit Hoffnung auf Überleben zu machen und es werden weiterhin Fortschritte erzielt: Trotz steigender Neuerkrankungsraten sind die Sterberaten rückläufig. Krebsprävention, Früherkennung und Veränderungen der Lebensgewohnheiten werden die Zahl der Neuerkrankungen senken und können zu einer Ausgabenentlastung des Gesundheitssystems führen.

Die vorliegenden Zahlen und Fakten lassen den Schluss zu, dass die Krebstherapie mit den notwendigen Innovationen finanzierbar ist und bleibt. Gemäß des Innovationszyklus wurde in vielen Bereichen beobachtet, dass durch Neuerungen die Gesamtkosten vorübergehend ansteigen und sich dann stabilisieren. Die Preise innovativer Arzneimittel hängen aber wesentlich von der Anzahl der zu behandelnden Patienten ab. Damit die Entwicklungskosten refinanziert werden, können bei einer Krebserkrankung, die nur wenige Patienten betrifft, die jährlichen Therapiekosten pro individuellem Patienten nicht auf einen so niedrigen Wert fallen, wie für so genannte Volkskrankheiten.

Bestehende sowie neue innovative Arzneimittel bieten die Chance, Krebs zumindest teilweise zu heilen oder in einen langfristig stabilen Krankheitsverlauf mit lebenswerter Qualität zu wandeln. Inwieweit diese Ziele erreicht werden sollen, hat jede Gesellschaft für sich zu entscheiden.

Innovative Medikamente haben schon zu bedeutenden Fortschritten in der Krebstherapie geführt. Die Forschung muss weitergehen, um Behandlungserfolge auch zukünftig verbessern zu können.

Autoren und Impressum



Univ.-Prof. Dr. rer. pol. Günter Neubauer lehrte von 1976 bis 2006 an der Universität der Bundeswehr München mit dem Schwerpunkt Gesundheitsökonomik und ist Direktor des wissenschaftlichen Beratungsinstituts für Gesundheitsökonomik (IfG). Er war von 1986 bis 1990 Mitglied der Enquete Kommission

„Reform der GKV“ des Deutschen Bundestages und von 1990 bis 1998 Mitglied des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Er ist Mitglied in mehreren Beratungs- und Aufsichtsgremien der Gesundheitswirtschaft im In- und Ausland, Vorsitzender des Erweiterten Bewertungsausschusses für Zahnärzte, Vorstand von Health Care Bayern e.V. und Mitglied des gesundheitsökonomischen Beirates der Bundesärztekammer.



Prof. Dr. med. Aljoscha Neubauer, arbeitet seit Abschluss des Studiums der Betriebswirtschaftslehre 1996 als Diplom-Kaufmann am Institut für Gesundheitsökonomik (IfG). Nach Abschluss des Medizinstudiums und Promotion Tätigkeit ab 1999 als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Augenklinik der Ludwig-

Maximilian-Universität, München. Seit 2007 Mitglied des Lehrkörpers der Fakultät und Autor zahlreicher Peer-Review Publikationen zu ökonomischen, methodischen und klinischen Fragestellungen. Die letzten Jahre lagen seine Arbeitsschwerpunkte am IfG auf evidenzbasierter Medizin sowie angewandten gesundheitsökonomischen Untersuchungen, insbesondere im Vergütungsbereich und Marktzugang von Pharmaka und Medizinprodukten sowie medizinischen Klassifikationssystemen.

Quellenverweis

- 1 DESTATIS, Statistisches Bundesamt (www.destatis.de/bevoelkerungspyramide; abgerufen am 7.4.2016)
- 2 RKI, Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Auflage, 2015
- 3 Beske F: Gesundheitsversorgung 2050 – Herausforderungen einer alternden Gesellschaft – eine Prognose. *Arzt und Krankenhaus*, 11, 326, 2007
- 4 Krankheitskostenrechnung, Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn
- 5 Wilkin N, Jönsson B: A pan-european comparison regarding patient access to cancer drugs. *Karolinska Institutet*, 11-12, 2005
- 6 Statistisches Bundesamt (<http://www.destatis.de>), 2015
- 7 OECD 2015 (<http://stats.oecd.org>; abgerufen am 14.10.2015)
- 8 Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de; abgerufen am 14.10.2015), 2015
- 9 GKV Spitzenverband 2015 (https://www.gkv-spitzenverband.de/presse/zahlen_und_grafiken/gkv_kennzahlen/gkv_kennzahlen.jsp, abgerufen am 7.4.2016)
- 10 Gesundheitsausgabenrechnung ([gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de); abgerufen am 14.10.2015), 2015
- 11 Dietrich W et al.: Kosten innovativer Arzneimitteltherapien in der Onkologie. *FORUM* 26, 50, 2011
- 12 Biomarkers Definitions Working Groups: Biomarkers and Surrogate Endpoints: Preferred Definitions and Conceptual Framework. *Clin. Ther. Pharmacol.* 69, 89-95, 2001
- 13 von Holleben M et al.: Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2011, 06, 2010 (www.bcg.com; abgerufen am 14.10.2015)
- 14 Hernández H et al.: The 2014 EU Industrial R&D Investment Scoreboard, European Commission, 2014
- 15 DiMasi et al.: Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J of Health Economics* 47, 20-33, 2016
- 16 Paul SM et al.: How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Reviews Drug Discovery* 9, 203-214, 2010
- 17 VFA 2015 (<http://www.vfa.de/de/presse/pressemittteilungen/pm-bilanz2015>, abgerufen am 5.4.2016)
- 18 Macmillan Cancer Support 2011: Living after diagnosis; median cancer survival times (<http://www.macmillan.org.uk/Documents/AboutUs/Newsroom/LivingAfterCancer-MedianCancerSurvivalTimes.pdf>, abgerufen am 5.4.2016)
- 19 RKI, Krebs in Deutschland 2007/2008, 8. Auflage, 2012
- 20 De Angelis R et al.: Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* 15, 23-34, 2014
- 21 SEER*Stat (1975–2013) SEER 18 Research Data



In Zusammenarbeit mit dem IfG,
Institut für Gesundheitsökonomik,
München

© 2016 WORTREICH Gesellschaft für individuelle Kommunikation mbH,
Limburg an der Lahn

Kreation und Grafik: Lynn Marie Zapp, Düsseldorf
Satz und Druck: AWG Druck GmbH, Runkel-Ennerich



Mit Unterstützung der Roche Pharma AG

