

Der Vorstand der Bundesärztekammer hat in seiner Sitzung vom 17.01.2020 auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats diese Stellungnahme beraten und beschlossen:

## Präzisionsmedizin: Bewertung unter medizinisch-wissenschaftlichen und ökonomischen Aspekten

### Vorwort

In den letzten Jahren haben methodologische Neuerungen zu medizinisch-wissenschaftlichen Fortschritten geführt, die u. a. auf einer stärkeren Stratifizierung von Krankheiten durch Biomarker beruhen und mit Begriffen wie Präzisionsmedizin, individualisierter oder personalisierter Medizin beschrieben werden. Diese Entwicklungen erwecken einerseits Hoffnungen auf neue Behandlungs- oder Heilungsmöglichkeiten, andererseits bestehen Sorgen bezüglich ihrer Finanzierbarkeit in einem solidarisch strukturierten Gesundheitssystem. Im Auftrag des Vorstands der Bundesärztekammer wurden diese Fragestellungen durch einen im Januar 2018 eingerichteten, interdisziplinär besetzten Arbeitskreis des Wissenschaftlichen Beirats bearbeitet, um eine informative Handreichung für die Ärzteschaft und die Öffentlichkeit zu erstellen. Nach ausführlicher Diskussion ist unter der gemeinsamen Federführung von Prof. Dr. med. Dr. h. c. Manfred Dietel und Prof. Dr. rer. nat. Heyo Kroemer die Stellungnahme „Präzisionsmedizin: Bewertung unter medizinisch-wissenschaftlichen und ökonomischen Aspekten“ entstanden. Allen Beteiligten, insbesondere den ehrenamtlich tätigen Mitgliedern des Arbeitskreises, danken wir an dieser Stelle ausdrücklich für ihre wertvollen Beiträge zur Stellungnahme sowie zu den intensiven und stets konstruktiven Diskussionen in den Sitzungen des Arbeitskreises.

Eingangs zeigt die Stellungnahme anhand von Beispielen auf, wie sich die Behandlungsmöglichkeiten in Onkologie und Infektiologie durch Verfahren und Arzneimittel der Präzisionsmedizin erheblich erweitert haben, etwa in der zielgerichteten Therapie maligner Tumoren nach systematischer molekularer Analyse auf spezielle Biomarker oder in immunonkologischen Therapien mit monoklonalen Antikörpern. Präzisionsmedizin kommt aber auch in anderen Bereichen der Medizin zum Einsatz, z. B. in der mutationsspezifischen Behandlung einzelner Krankheitsbilder in Pneumologie und Neuropädiatrie. Die Stellungnahme stellt methodische Neuerungen in molekularen und proteomischen Testverfahren als unverzichtbare Grundlagen für diese diagnostischen und therapeutischen Entwicklungen dar. Auch Fortschritte in der elektronischen Datenverarbeitung werden diskutiert: Bei der Vorauswahl kritischer radiologischer oder histopathologischer Bilder ist die automatisierte Bildauswertung bereits klinischer Alltag, computerbasierte Assistenzsysteme für die ärztliche Diagnose und Therapie befinden sich in der Entwicklung. Die Stellungnahme for-

muliert Forderungen zum Umgang mit den erhobenen Daten. Es wird darüber hinaus deutlich unterstrichen, dass der Ausbau methodischer oder technischer Mittel die ärztliche Endverantwortung für Diagnose und Therapie nicht in Frage stellt.

Auch mit Fragestellungen, die sich durch den Einsatz der Präzisionsmedizin im klinischen Alltag ergeben, setzt sich die Stellungnahme eingehend auseinander. Denn neben der Hoffnung auf neue Heilungschancen bestehen Befürchtungen, ob angesichts der teilweise geringen Fallzahlen geltende wissenschaftliche Standards der Evidenzgenerierung und der Zulassung unterlaufen werden könnten. Daraus wird die Forderung abgeleitet, dass Präzisionsmedizin die üblichen Zulassungsverfahren mit Nutznachweisen durch prospektive randomisiert-kontrollierte Studien erfüllen sollte.

Eingehend erörtert die Stellungnahme die – aufgrund der z. T. sehr hohen Kosten häufig gestellte – Frage nach der Finanzierbarkeit präzisionsmedizinischer Diagnostik und Therapie in einem solidarisch finanzierten Gesundheitssystem. Die Stellungnahme präsentiert beispielhaft Arzneimittelkosten der präzisionsmedizinischen und der konventionellen Behandlung ausgewählter Erkrankungen. Da eine Projektion der Kosten für präzisionsmedizinische Diagnostik und Therapie kaum möglich ist, werden Anhaltspunkte für die zukünftige Entwicklung erörtert. Hohen Kosten für Präzisionsmedizin stehen u. a. mögliche Einsparungen durch sinkende Arzneimittelkosten nach Patentauslauf, ein verbessertes Kosten-Nutzenverhältnis für effektivere Therapien sowie Modelle für am Anwendungsnutzen orientierte Arzneimittelpreise gegenüber. Nutzen und Preise präzisionsmedizinischer Therapien sind, so eine wesentliche Forderung der Stellungnahme, in Einklang zu bringen. Zumindest aktuell scheinen die mit der Präzisionsmedizin verbundenen Kosten die Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems nicht in Frage zu stellen.

Insgesamt wird deutlich, dass Präzisionsmedizin Veränderungen für das Gesundheitswesen mit sich bringt. So sind mit der Präzisionsmedizin auch intellektuelle, organisatorische und wirtschaftliche Herausforderungen für die damit befassten Ärzte verbunden. Diese Stellungnahme soll über die Chancen und Risiken von Präzisionsmedizin auf der Grundlage des aktuellen Stands der Wissenschaft informieren und dadurch eine Diskussion über diese neuen Entwicklungen unterstützen.



Dr. med. (I) K. Reinhardt  
Präsident der Bundesärztekammer  
und des Deutschen Ärztetages



Prof. Dr. med. Dr. h. c. P. C. Scriba  
Vorsitzender des Wissenschaftlichen  
Beirats der Bundesärztekammer



Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Dietel  
Federführender des Arbeitskreises  
„Sogenannte ‚Präzisionsmedizin‘“



Prof. Dr. rer. nat. H. Kroemer  
Federführender des Arbeitskreises  
„Sogenannte ‚Präzisionsmedizin‘“

Die unter der Überschrift Präzisionsmedizin zusammengefassten Entwicklungen stellen nicht nur eine intellektuelle, organisatorische und wirtschaftliche Herausforderung für die damit befassten Ärzte<sup>1</sup>, sondern auch für das gesamte Gesundheitssystem sowie für seine Organisation und Ausstattung dar. Dies umfasst die Ausbildung im Studium, die Weiter- und Fortbildung, die regulatorischen Prozesse bei der Medikamentenzulassung und die Integration in die solidarische Finanzierung.

Diese Stellungnahme beginnt mit Beispielen für aktuelle Anwendungsgebiete der Präzisionsmedizin. Damit soll den Lesern, soweit erforderlich, die Richtung der gegenwärtigen Entwicklung verdeutlicht werden. Es folgt ein wissenschaftsorientierter Überblick über die methodischen Fortschritte, welche präzisionsmedizinisches Arbeiten überhaupt erst ermöglichen. Nach der Beschreibung der molekularen und proteomischen Testverfahren folgen eine kurze Einführung in die Medizininformatik und in die datenintensiven Wissenschaften, als Basis für „Künstliche Intelligenz“, „Deep Learning“ und den Umgang mit „Big Data“ bezogen auf Präzisionsmedizin. Durchgehend werden die kritische Beurteilung des Nettonutzens der Präzisionsmedizin sowie deren zukünftige Chancen vorgestellt. Die auf den ersten Blick erschreckend wirkende Höhe der ökonomischen Auswirkungen der Präzisionsmedizin wird durch die Beachtung eines wohlüberlegten Einsatzes und mit Blick auf die zu erzielende erhebliche Effizienzsteigerung in der Medizin relativiert.

Die Präzisionsmedizin bringt mit innovativen Analyseverfahren und zumeist hochwirksamen Therapiestrategien mittels neuer Arzneimittel zweifelsfrei einen erheblichen Nutzen für zahlreiche Patienten, aber auch für die Gesellschaft im Allgemeinen. Diese erfolgreichen therapeutischen Ansätze gilt es ebenso zu identifizieren wie das zukünftige Entwicklungspotenzial der Präzisionsmedizin und die Möglichkeiten einer aktiven Mitgestaltung. Insgesamt wird nicht erwartet, dass die Ausgaben für Präzisionsmedizin die Finanzierbarkeit des deutschen Gesundheitswesens in Frage stellen. Unabhängig davon wäre eine ökonomisch begründete Begrenzung oder Priorisierung nicht ethisch vertretbar.

## 1 Definition und Bezeichnung: Individualisierte, personalisierte, stratifizierende oder Präzisionsmedizin?

Mit den weitgehend synonym gebrauchten Begriffen „individualisierte, personalisierte, stratifizierende oder Präzisionsmedizin“ wird ein Ansatz bezeichnet, bei dem Merkmale und Faktoren des einzelnen Patienten und seiner Erkrankung einen weiter zunehmenden Einfluss auf die Beurteilung des Nutzens und der Risiken therapeutischer Modalitäten für den jeweiligen Patienten gewinnen und dadurch Therapieentscheidungen maßgeblich beeinflussen können.

Die Medizin handelte schon immer nach den Grundsätzen der Präzision und der individuellen Therapie – dies ist somit kein grundsätzlich neuer Denkansatz. Auch bisher haben individuelle Patientenmerkmale wie Alter, Geschlecht, bestehende Komorbiditäten und Patientenpräferenzen Therapieentscheidungen beeinflusst. Neu ist allerdings der Umfang der molekularen, genetischen und proteomischen Merkmale des Patienten, die für eine

optimale Therapiesteuerung seiner Erkrankungen zu berücksichtigen sind. Hierzu werden neue molekularbiologische, genetische oder immunologische Analysen eingesetzt (sog. Biomarker). Auch für die in diesem Zusammenhang neu entwickelten Medikamente gilt, dass wie bei allen Arzneimitteln die zu beachtenden Anwendungsregeln für definierte Patientengruppen im Rahmen des Zulassungsprozesses formuliert werden.

Die Bezeichnung dieses Ansatzes als „individualisierte, personalisierte oder stratifizierende Medizin“ ist umstritten. Nachfolgend wird – wie international derzeit üblich – der Begriff „Präzisionsmedizin“ verwendet, der neben der Stratifizierung nach Biomarkern und Daten bei der Umsetzung die Berücksichtigung der Bedürfnisse und Präferenzen des Patienten signalisiert, wie dies auch die Definition der amerikanischen Zulassungsbehörde für diesen Behandlungsansatz impliziert.

## 2 Beispiele für Anwendungsgebiete der Präzisionsmedizin

Die Präzisionsmedizin hat bereits heute in vielen Fachdisziplinen ihren Wert bewiesen. Im Folgenden werden ausgewählte Anwendungsgebiete dargestellt, in denen die Präzisionsmedizin bereits Eingang in die klinische Versorgung gefunden hat. Anhand dieser Beispiele werden Grundprinzipien der Präzisionsmedizin erläutert.

### 2.1 Onkologie

Über mehrere Jahrzehnte basierte die systemische Therapie maligner Tumoren ganz wesentlich auf zytotoxischen Substanzen (Zytostatika), die relativ unspezifisch die Zellteilung angreifen und dadurch das Tumorwachstum hemmen. Die damit verbundenen Nebenwirkungen insbesondere auf die Blutbildung und das Immunsystem der Patienten stellen dabei oft eine Herausforderung dar.

Seit ca. zwei Jahrzehnten hat ein grundlegender Wandel in der onkologischen Behandlung stattgefunden. Dieser wird einerseits von sog. zielgerichteten Substanzen und andererseits von immunologisch wirksamen Substanzen geprägt. Hier ergeben sich z. T. ebenfalls nicht unbedeutende, neuartige Nebenwirkungen. Auch werden durch die Modifikation patienteneigener Immunzellen – adoptiver Zelltransfer, z. B. mit chimären Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) – zunehmend Erfolge in der Therapie von Lymphomen, Leukämien und Karzinomen erzielt.

Die im Folgenden beschriebenen neuen Therapieformen sind durchweg eng mit hochkomplexen Analyseverfahren verbunden. Die Leistungsfähigkeit der durchführenden Institute und Laboratorien sollte in regelmäßigen Qualitätsprüfungen dokumentiert werden.

#### 2.1.1 Zielgerichtete Therapie („targeted therapy“)

Die systematische molekulare Analyse maligner Tumoren („genetic profiling“) trägt entscheidend zur primären Diagnostik, zum Nachweis von Biomarkern im Gewebe, zur Vorhersage der Reaktion maligner Zellen auf Krebsmedikamente sowie zur immer genaueren Prognoseabschätzung und Therapieplanung bei. Präzisionsmedizinische Methoden kommen bei der Aufarbeitung zahlreicher Tumorarten heute routinemäßig zum Einsatz, insbesondere bei Brust-, Eierstock-, Darm-, Schilddrüsen-, Kopf-Hals- und Lungenkrebs, malignen Melanomen, Leukämien und malignen Lymphomen sowie bei einer Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor („Cancer of Un-

<sup>1</sup> Die in diesem Werk verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

known Primary“). Bei Gehirntumoren wird mittlerweile die Mehrzahl der Läsionen nicht nur morphologisch, sondern zusätzlich mittels Genanalysen klassifiziert. Auch bei selteneren Tumoren, z. B. neuroendokrinen Karzinomen oder malignen Weichgewebstumoren (Sarkomen), erfolgt regelhaft eine ausführliche molekulare und immunologische Analyse des Gewebes, um die Diagnostik abzusichern oder mögliche Therapieansätze zu verifizieren.

Es ist davon auszugehen, dass in den nächsten Jahren ein großer Teil der Krebspatienten schon bei Erstdiagnose, insbesondere aber im Rezidiv und bei Refraktärität, mit molekularbiologisch stratifizierten Verfahren („molecularly-informed precision medicine“) behandelt werden. Wahrscheinlich werden künftig genomweite Analysen der Tumore erfolgen. Ziel ist die molekulare Klassifikation von Tumorerkrankungen anhand des molekularen Profils. Dieses Profil umfasst deregulierte zelluläre Regulationswege, gibt aber auch Hinweise auf hereditäre Prädispositionen. In den letzten Jahren wurde zudem die Tumorgenomsequenzierung im Blut von Patienten als valides Verfahren etabliert, um minimalinvasiv Tumoren genetisch zu charakterisieren und den Verlauf der Therapie zu überwachen. Ein anderes Anwendungsgebiet für die Therapie von Krebspatienten wird die Pharmakogenetik sein, also die Verwendung von genetischer Information zur Abschätzung der individuellen Pharmakodynamik und -kinetik der Medikamente, sowie zur verbesserten Abschätzung von Akut- und Spätnebenwirkungen.

Darüber hinaus werden die in silico erhobenen Daten parallel in individuellen Patienten-Zellkulturmodellen in vitro und anschließend in vivo getestet, z. B. um die Präsenz von in silico identifizierten Zielmolekülen und deren Erreichbarkeit („drugability“) in der individuellen Tumorzelle des Patienten in vitro abzuschätzen.

Neben dem Einsatz molekular-basierter individueller Strategien in Diagnostik und Therapie werden individualisierte Nachsorgekonzepte für Patienten mit hohem Rezidivrisiko entstehen, mit deren Hilfe mögliche Spätfolgen frühzeitig erfasst und prophylaktisch behandelt werden, beispielsweise um therapieassoziierte kardiovaskuläre Nebenwirkungen zu vermeiden.

Ogleich durch neue Therapien in den letzten Jahrzehnten sowohl bei Kindern als auch bei erwachsenen Krebspatienten erhebliche Erfolge erzielt wurden, stellen viele Tumorentitäten, deren Rezidive und Metastasen unverändert eine große medizinische Herausforderung dar. Deren Entstehungsmechanismen über die Genom- und Proteomanalysen hinaus weiter zu entschlüsseln, um innovative und möglichst präzise Tumormedikamente zu entwickeln, bleibt die Aufgabe der nächsten Jahre.

### 2.1.2 Immunonkologische Therapien

Immuntherapeutische Verfahren von Krebserkrankungen haben sich in den vergangenen Jahrzehnten dynamisch entwickelt. Dabei wurde zunächst die Therapie mit therapeutischen monoklonalen Antikörpern gegen spezielle Zielproteine in Tumorzellen entwickelt. Beispiele hierfür sind Trastuzumab gegen den „human epidermal growth factor receptor 2“ beim Mammakarzinom oder Rituximab gegen das B-Lymphozyten-Antigen CD20 bei Lymphomen. In jüngerer Zeit wurde ein neues Prinzip in die Therapie eingeführt, nämlich die Aufhebung einer immunologischen Checkpoint-Blockade durch sog. Checkpoint-Inhibitoren, z. B. „cytotoxic T-lymphocyte-asso-

ciated Protein 4“ oder PD-1/PD-L1 („programmed cell death protein 1/programmed cell death 1 ligand 1“). Diese werden beispielsweise bei malignen Melanomen oder bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen („non-small-cell lung cancer“, NSCLC) eingesetzt. Hier können Medikamente wie Nivolumab und Pembrolizumab eine deutliche Lebensverlängerung bewirken. Der Wirkmechanismus dieser Medikamente liegt in der Aufhebung immunsuppressiver Signale wie z. B. der durch PD-1 und dessen Liganden PD-L1 vermittelten Hemmung zytotoxischer T-Zellen. Die Wirksamkeit der Checkpoint-Inhibitoren in verschiedenen Tumorerkrankungen ist höchst unterschiedlich. So zeigt die Immuntherapie mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren bei Hodgkin-Lymphom und Melanomen die höchsten Remissions- und Langzeitüberlebensraten (1, 2). Doch auch im Lungenkarzinom und in Kopf-Hals-Tumoren konnten unter Verwendung von PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren deutlich vergrößerte Ansprechraten und verlängerte Überlebensraten im Vergleich zu Standardtherapie gemessen werden (3, 4). Die Wirkung ist nicht nur abhängig von der Expression von PD-L1 im Tumor und umgebenden Gewebe, sondern auch von der Mutationslast des Tumors und der daraus resultierenden Zunahme von Neo-Antigenen. Aufgrund der Fülle laufender klinischer Studien zu Immunonkologika (allein oder in Kombination) ist zu erwarten, dass sich diese Entwicklung in den nächsten Jahren dynamisch fortsetzt.

Auch die therapeutische Krebsimpfung erlebt derzeit eine Renaissance in der Forschung, weil die Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren neue Chancen eröffnet und die neuen Vakzinationsstrategien nicht nur effektiver tumorspezifische T-Zellen induzieren, sondern auf verschiedene Weise auch eine Impfung gegen Antigene des jeweiligen individuellen Tumors, also eine Personalisierung der Vakzine, erlauben würden (5). Dabei werden verschiedene Strategien zur Immunisierung mittels kurzer oder langer Peptide (mit geeignetem Adjuvans), zur Synthese individueller antigen-kodierender mRNA (Boten-Ribonukleinsäure) und weitere Möglichkeiten zurzeit intensiv erforscht.

### 2.1.3 Gentherapie mit CAR-T-Zellen

Große Beachtung findet aufgrund erfolgreichen Einsatzes bei pädiatrischen Patienten mit akuter B-Zell-Leukämie aktuell die Behandlung mit CAR-T-Zellen. Mit Hilfe viraler Gentransfervektoren werden patienteneigene T-Zellen außerhalb des Körpers mit chimären Antigenrezeptoren (CAR) ausgestattet und dem mit lymphodepletierender Chemotherapie konditionierten Patienten retransfundiert. Die genveränderten eigenen T-Zellen sind in der Lage, im Patienten zu expandieren und den Tumor zu bekämpfen (6).

Diese Gentherapie hat die Zulassung für die Behandlung akuter lymphoblastischer Leukämie bei Patienten bis 25 Jahren und des diffus-großzelligen B-Zell-Lymphoms bei Erwachsenen erhalten. Kürzlich erfolgte die Zulassung einer zweiten CAR-T-Zell-Therapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem großzelligem B-Zell-Lymphom. Prospektiv randomisierte Studien zur Behandlung mit CAR-T-Zellen liegen nicht vor (7). Allerdings ist gut belegt, dass die Behandlung in 20 bis 30 % der Fälle mit schweren, z. T. lebensbedrohlichen Nebenwirkungen verbunden sein kann. Am bedeutendsten sind der sog. „Zytokin-Sturm“ und schwere, meist transiente neurologische Störungen und eine B-Zell-Aplasie, verbunden mit einer Immunschwäche (8).

## 2.2 Infektiologie

In den letzten Jahren wurde die Genotypisierung des Hepatitis-C-Virus zur Therapie der chronischen Hepatitis C mit neuen antiviralen Arzneimitteln intensiv diskutiert, um die Indikationsstellung zu präzisieren. Anlass der Diskussion waren sowohl die bisher unerreichten Heilungsraten der Hepatitis C (ca. 90 % aller Patienten) als auch die bisher hohen Behandlungskosten (9). Die Kosten waren weder aus Forschungs- noch aus Herstellungskosten abzuleiten und wurden mit dem Nutzen des Arzneimittels insbesondere hinsichtlich der Verhinderung von Leberzirrhose und Lebertransplantation begründet. Während in Ländern wie England, Frankreich oder der Schweiz eine Fibrose der Leber als begründende Behandlungsindikation gefordert wird, kann in Deutschland derzeit jede chronische Hepatitis C, auch ohne Fibrosezeichen, behandelt werden. Dies ist medizinisch sinnvoll, verändert aber die Kosteneffizienz der Behandlung erheblich, da nur drei von zehn Patienten mit chronischer Hepatitis C im Verlauf eine Leberzirrhose und die damit verbundenen Komplikations- und Kostenrisiken entwickeln (10). Anzumerken ist, dass seit 2015 die Kosten für Hepatitis-C-Präparate deutlich rückläufig sind (11).

## 2.3 Pneumologie (Mukoviszidose)

Unter dem Begriff der Präzisionsmedizin werden bei der Mukoviszidose vorwiegend die mutationspezifischen, den „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“-Kanal-modulierenden Therapien zusammengefasst. Der erste zielgerichtete Wirkstoff Ivacaftor wurde im Jahr 2012 für die sog. „Gating“-Mutation zugelassen. Die Wirksamkeit des Medikaments wurde in zahlreichen Studien belegt, bei einigen sehr jungen Patienten konnte sogar eine bereits seit der Geburt bestehende Pankreasinsuffizienz positiv beeinflusst werden. In Deutschland gibt es ca. 200 Patienten, die eine für diese kostenintensive Therapie geeignete Mutation aufweisen.

Weitere Medikamente der sog. zweiten Generation sind z. T. bereits zugelassen oder befinden sich aktuell in Phase-III-Studien. Diese werden auch für Patienten mit einer Heterozygotie für die Phe508del-Mutation getestet (12). Damit wird die zukünftige Zahl der Patienten, welche von der kausalen Therapie profitieren könnten, deutlich größer werden.

## 2.4 Neuropädiatrie

Das sicher prominenteste Beispiel neuer Therapieansätze in der pädiatrischen Neurologie stellt der Wirkstoff Nusinersen als individuelle Therapieoption bei spinaler Muskelatrophie (SMA) dar, der eine Mutation des „survival motor neuron“ (SMN) 1-Gens zugrunde liegt. Hierdurch kann das SMN-Protein nicht gebildet werden, was zum Untergang der Motoneurone führt. Nusinersen ist ein intrathekal appliziertes Antisense-Oligonukleotid, das die SMN2-prä-RNA bindet, so dass durch Splicen ein funktionsfähiges SMN-Protein gebildet wird. Für Patienten mit SMA Typ 1 konnte ein verlängertes Überleben und das Erreichen von mehr Muskelfunktion nachgewiesen werden. Eine Phase-III-Studie zeigte eine Zunahme der motorischen Funktion in der Interventionsgruppe, während in der nicht behandelten Kontrollgruppe die motorische Funktion abnahm. Die Studie wurde daraufhin aufgrund ihres Erfolgs vorzeitig abgebrochen. Auch bei Patienten, die unter SMA Typ 2 leiden, zeigte sich eine Verbesserung der motorischen Funkti-

on. Seit Mai 2017 ist Nusinersen in Europa zur Therapie der SMA Typ 1 und 2 zugelassen.

## 3 Methodische Fortschritte

Im folgenden Abschnitt werden wesentliche Methoden dargestellt, welche in der Durchführung der Präzisionsmedizin wichtig sind. In vielen Fällen, beispielsweise in der Gensequenzierung, schufen z. T. bahnbrechende methodische Verbesserungen die Voraussetzung dafür, dass diese Techniken heute routinemäßig für Patienten angewendet werden können. Eine Zunahme der Menge an erhobenen und gespeicherten Daten sowie Fortschritte in ihrer digitalisierten Verarbeitung unterstützen u. a. schnellere und stärker stratifizierte Diagnosen und Therapien unter Integration von Erkenntnissen, z. B. aus aktuellen klinischen Studien. Daten können zunehmend auch durch tragbare, miniaturisierte Computersysteme, sog. Wearables, gesammelt und verarbeitet werden (s. u.).

Hierbei gilt festzuhalten, dass der medizinische Einsatz der im Folgenden beschriebenen Innovationen stets auf der Grundlage ihres Zusatznutzens und durch ärztliche Indikationsstellung bestimmt werden soll. Die ärztliche Endverantwortung bei Diagnose und Therapie bleibt auch (oder gerade) bei diesen neuen Verfahren uneingeschränkt erhalten. Die letzte Entscheidung für den Einsatz dieser Methoden muss vom behandelnden Arzt mit dem Patienten getroffen werden.

### 3.1 Molekulare und proteomische Testverfahren – „low level – high throughput“

Die Präzisionsmedizin beruht ganz wesentlich auf revolutionären technologischen Entwicklungen, die es ermöglichen, an immer kleineren Proben immer tiefergehende morphologische, immunologische, molekulare und funktionelle Analysen durchzuführen. Ohne diese methodologischen Innovationen wäre die Präzisionsmedizin weder in der Onkologie, der Infektiologie oder anderen Gebieten denkbar.

Bei den in der Präzisionsmedizin eingesetzten Testverfahren gilt es stets zu bedenken, ob durch die Bestimmung des Substrats („Biomarker“) die diagnostischen oder therapeutischen Fragestellungen tatsächlich beantwortet werden können. Zwar können sog. „High-Throughput“- oder Hochdurchsatz-Sequenziermaschinen innerhalb weniger Stunden tausende Mutationen, z. B. in einem Tumor, detektieren. Es ist jedoch von der jeweiligen Erkrankung bzw. klinischen Fragestellung abhängig, welchen Stellenwert identifizierte Merkmale hinsichtlich Diagnose, Therapie und Prognose haben und ob sie als sog. robuste Biomarker gelten können. Die große Heterogenität der genetischen Charakteristika verschiedener Tumorerkrankungen sowie der Zellklone innerhalb eines Tumors trägt zusätzlich zur Komplexität bei. Es muss also immer der Grundsatz gelten, dass durch die Bestimmung eines Biomarkers eine für den einzelnen Fall klinisch relevante Fragestellung gelöst wird.

Daher muss verhindert werden, dass durch unkritische Anwendung der verschiedenen Analyseverfahren ein dramatischer Anstieg falsch positiver Befunde generiert wird, die ggf. nicht adäquate, d. h. wirkungslose Behandlungen mit entsprechenden Nebenwirkungen auslösen und darüber hinaus erhebliche Kosten verursachen. Bei dem nur zu verständlichen Wunsch des Arztes und des Patienten, alle Möglichkeiten auszuschöpfen, muss ein klares Konzept zur Kontrolle des Einsatzes der Biomarker-basierten Präzisionsmedizin vorliegen.

### 3.1.1 Sequenzierung

Das sog. „Next-Generation-Sequencing“ (NGS) zur Hochdurchsatz-Sequenzierung hat jahrzehntlang gebräuchliche Sequenzierungsverfahren wie die Sanger- und Pyro-Sequenzierung in der klinischen Diagnostik weitgehend abgelöst. Es erlaubt die massive parallele Sequenzierung von Millionen DNA-Fragmenten innerhalb eines Sequenzierlaufs sowie eine umfassendere Analyse als konventionelle Sequenziermethoden. Dazu wird anhand einer an die Fragestellung sowie das zu analysierende Material angepassten Probenaufbereitung und Sequenziermethode genomische DNA oder RNA präpariert, zumeist mittels Polymerase-Kettenreaktion vermehrt und der Sequenzierung zugeführt. NGS ermöglicht, Tausende genetischer Varianten in relativ kurzem Zeitraum zu erfassen und deren Bedeutung mittels validierter Algorithmen und leistungsstarker Rechner bioinformatisch zu interpretieren. Das in der täglichen Praxis zumeist verwendete „Amplikon-based Targeted“ NGS ist hinsichtlich seiner Sequenzierungstiefe und damit verbundenen Sensitivität der Sequenzierung des vollständigen Exoms („whole-exome sequencing“) und der Sequenzierung des vollständigen Genoms („whole-genome sequencing“) überlegen. Die zur Analyse notwendigen Geräte werden im Hinblick auf ihre Geschwindigkeit und Präzision der Massensequenzierung laufend optimiert. Es existieren kleine, sog. „Benchtop“-Instrumente, die aufgrund stabiler Preise, auch der Verbrauchsmaterialien, in der täglichen Praxis einsetzbar sind.

Die NGS-basierte Erregerdiagnostik ermöglicht u. a. für Tuberkulose und Hepatitis eine umfassende, schnelle und zuverlässige Identifikation von Mikroorganismen. Funktionelle Genomanalysen können zudem bei zahlreichen weiteren Indikationen, z. B. Sepsis, Endokarditis, Fruchtwasserinfektionen, aber auch dem Biomarker-Screening, der Genomcharakterisierung von Krankheitserregern oder Mikrobiomstudien eingesetzt werden.

### 3.1.2 Proteomik und Proteinanalytik

Als Proteom wird die Gesamtheit aller Proteine in den Zellen bezeichnet. Aufgrund der Komplexität und Variabilität von Proteinen stellt deren Analytik und die darauf aufbauende Synthetik eine wissenschaftliche Herausforderung dar. Die Proteomanalyse ist als ein wichtiger Schlüssel zum Verständnis der Erkrankungen und zur Erforschung der Behandlungsmöglichkeiten, z. B. zur Ergänzung der genomischen Analyse zu werten. Die Proteomanalytik, zumeist mittels Massenspektrometrie durchgeführt, hat bisher noch keine breite Anwendung in der Präzisionsmedizin gefunden.

Proteine werden zunehmend als mögliche Ansatzpunkte für moderne Diagnose und Therapie betrachtet. In den letzten Jahren wurden klinisch orientierte, umfassende Proteinanalysetechniken mittels massenspektrometrischer Methoden aufgebaut. Mit diesen Analysetechniken können beispielweise sog. aberrante Neoproteine, z. B. in malignen Tumoren, als mögliche Zielstrukturen der Therapie erfasst werden. Neuere Entwicklungen zeigen, dass mit diesen Verfahren wichtige Eigenschaften krankheitsrelevanter Proteine analysiert werden können, um ggf. therapeutisch aktive Substanzen („small molecules“, therapeutische Antikörper etc.) gegen die pathologischen Proteine zu entwickeln. So werden schon heute Proteine identifiziert, die zumeist als antikörperbasierte Medikamente z. B. gegen bestimmte Tumore, Autoimmunerkrankungen oder bei genetischen Alterationen therapeutisch einsetzbar werden sollen.

### 3.2 Datenverarbeitung und Analysemethoden – Big Data, Künstliche Intelligenz und Deep Learning in der Präzisionsmedizin

Künstliche Intelligenz (KI) hat sich in vielen Bereichen des täglichen Lebens bereits als wesentliches Steuerungsinstrument zahlreicher komplexer Vorgänge bewährt, häufig ohne dass wir dies bemerken. Sie ist schon heute in selbststeuernden Autos, in KI-gesteuerter Bewässerung von Weinbergen, in Energieversorgungssystemen, in der regionalen Wasserverteilung und Hunderten anderen Anwendungen ein integraler Bestandteil des täglichen Lebens. Folglich wird KI auch in der Medizin nahezu ubiquitär diskutiert. Kritiker stören sich allerdings an dem Begriff „Künstliche Intelligenz“ und ziehen es vor, von „assistierter menschlicher Intelligenz“ zu sprechen.

Die stetig wachsende Verfügbarkeit großer Datenmengen („Big Data“) sowie Fortschritte in ihrer digitalisierten Verarbeitung und statistischen Auswertung tragen zu einem verbesserten Verständnis der Krankheitsentstehung und -prävention sowie zur Entwicklung stärker stratifizierter Diagnose- und Therapiemöglichkeiten bei. Hierzu zählt die kontinuierliche Integration neuer Daten, z. B. aus aktuellen klinischen Studien, in optimale Therapievorschlüsse.

Eine weitere neue Dimension eröffnet sich durch die Einführung von sog. Wearables, d. h. tragbaren, teils miniaturisierten Computersystemen, die kontinuierlich medizinisch relevante Daten eines Patienten erfassen und mittels kognitivem Hypervisor, der die Datenströme verbundener Wearables sammelt, verarbeitet, interpretiert, ggf. archiviert und an das zentrale Supportsystem überträgt. Dieses wiederum analysiert die Daten, interpretiert sie im Zusammenhang mit den bereits für den individuellen Patienten vorhandenen Daten, um dann eine tiefergehende personalisierte Interpretation zu liefern.

In der gesamten Medizin, also auch in der Akut- und Notfallmedizin, der stationären und hausärztlichen Versorgung, sowie im „home care“-Bereich werden die medizinische Versorgung und die Wissenschaft zukünftig immer stärker von derartigen Systemen beeinflusst werden. Die Einführung und stetige Weiterentwicklung der Cloud-Technologie, das sog. „Cloud Computing“ mit kognitiver Funktionalität, werden in absehbarer Zeit flächendeckend für die ärztliche Versorgung auch in wenig besiedelten Gebieten zur Verfügung stehen.

Die Datenerhebung wird zukünftig vermutlich durch neue Techniken weiterentwickelt, die mittels mikrofluidischer Strukturen mit integrierten langzeitstabilen Reagenzien quantitative Diagnostik von komplexen Immun- und Gen-Analysen ermöglichen. Die mikrofluidischen Strukturen erlauben relativ kurze Analysezeiten und erhöhen dabei sogar die Datenqualität. Gerade bei zeitkritischen Entscheidungen, wie im Falle des Nachweises eines Herzinfarkts oder eines Schlaganfalls, wird dies Leben retten können. Möglicherweise kann die Notwendigkeit, Gewebeproben zu entnehmen, ebenfalls vermindert werden. Insbesondere beim Monitoring onkologischer Erkrankungen wäre dies von erheblichem Vorteil. Ob dies in der Realität eintreten wird, muss sich in weiteren klinischen Studien zeigen.

Unbestreitbar ist, dass zukünftig verstärkt eine unvorstellbare Menge an Informationen (u. a. diagnostische und klinische Daten, Verlaufsbeobachtungen, Informationen zur Therapie und Bildern) entsteht. Mit konventionellen mathematischen oder statistischen Methoden ist eine informatisch sinnvolle Bearbeitung dieser Datenmengen kaum mehr möglich, so dass diese vom Arzt oder Ärzteteam nur mittels KI-gesteuerter Systeme (kognitiver

Assistenzsysteme) bewältigt werden können, um die damit verbundenen therapeutischen Entscheidungen optimal zu treffen. Es gibt bereits zahlreiche Systeme („Automation in Medical Imaging“, vgl. auch „Clinical and Patient Decision Support System“ der U. S. Food and Drug Administration, FDA), die Ärzten die komplexen Informationen, die aus den verschiedenen diagnostischen Prozessen (Labordaten, bildgebende Techniken, histologische und molekulare Gewebeuntersuchungen etc.) gewonnen werden, übersichtlich darstellen und Therapieempfehlungen liefern. Diese Support- oder Assistenzsysteme sind nicht nur statistische Programme, sondern haben die Eigenschaft, selbstlernende Systeme zu sein. Neu gewonnene Informationen – sei es aus der Wissenschaft, sei es aus der Praxis – werden automatisch in das System integriert, so dass zumindest theoretisch das Supportsystem immer auf dem neuesten Stand der Wissenschaft ist. Diese Systeme basieren auf Methoden des maschinellen Lernens („Machine Learning“). Sie sollen Hinweise auf mögliche Zusammenhänge aufzeigen, Hypothesen generieren und kontinuierlich in sich stetig verbessernde und aktualisierende Konzepte integrieren, um möglichst präzise computergenerierte Diagnosen zu stellen und ggf. Therapieempfehlungen vorzuschlagen.

Deep-Learning-Systeme sind in der Lage, große Mengen unterschiedlich strukturierter Daten zu bearbeiten und in ihrer Bedeutung zu interpretieren (13). Damit lassen sich bisweilen Merkmale identifizieren, die durch das menschliche Gehirn nicht mit der gleichen Konstanz erkannt werden können. Mit KI steht dem Gesundheitswesen ein neues Instrumentarium zur Verfügung, welches möglicherweise bei der Auswertung von Bedeutung sein könnte (s. 3.2.1.3).

Das Scheitern des Projekts „Watson Health“ (ein klinisch orientiertes IBM-System zur Zusammenführung und Auswertung von Millionen klinischer Daten) zeigt indes, dass die guten theoretischen Ansätze in der komplexen Praxis bisher noch an Grenzen stoßen. Zudem besteht ein weiteres grundsätzliches Problem dieser Methoden in der Kontrolle und Nachvollziehbarkeit der Informationsströme und der Algorithmus-basierten Auswertungen. Eine weitere grundsätzliche Schwierigkeit besteht darin, dass auch in Zukunft große, qualitativ gute Datensätze von tausenden Patienten nur sehr schwer zu erheben sein werden. Ohne hier auf die Einzelheiten eingehen zu können, muss wie bei allen anderen Methoden der Medizin ein überprüfbarer Nutzen nachweisbar sein. Mit dem Argument, Kausalität lasse sich auch bei der Analyse großer Datenmengen nicht als unnötig wegdefinieren, fordern Kritiker gerade für die Medizin die vielfach ausstehende und entsprechend der guten wissenschaftlichen Praxis vorzunehmende Validierung auch für diese Verfahren der KI (14–19).

Weiterhin sind die juristischen, ethischen, sozialrechtlichen und methodischen Fragen zur Transparenz und Kontrolle von Ergebnissen der KI der computergestützten Diagnose- und Therapieempfehlungen zu klären. Zurzeit bestehen Vorschläge für eine zweistufige Auswertung durch einzelne neuronale Netzwerke z. B. zur Analyse histologischer Scans und zur anschließenden Klassifizierung der kritischen Befunde. Auf diese Weise ist die schrittweise Entstehung der Diagnose nachvollziehbar.

Es stellt sich die Frage, wer schließlich Fehlbehandlungen verantwortet, die auf einer fehlerhaften computergenerierten Diagnose beruhen. Ärzte dürfen sich nicht einfach auf eine Maschine verlassen, ohne deren Ergebnisse zu prüfen. Dies ist aus rechtlichen und ethischen Gründen nicht akzeptabel. Rechtliche Rahmenbedingungen für sog. Decision Supportsysteme ergeben

sich aus dem Medizinproduktrecht. Demgemäß muss der Nachweis erbracht werden, dass der versprochene Nutzen erreicht werden kann und welche Risiken vorliegen.

Im Folgenden werden einige typische Anwendungsgebiete von Big Data, KI und Deep Learning aufgezeigt.

### 3.2.1 Beispielhafte Anwendungsgebiete von Big Data, KI und Deep Learning

In der gegenwärtigen Situation muss sauber zwischen der mittels KI bereits recht zuverlässigen Muster-Erkennung (z. B. Gesichtserkennung, automatische Bildanalyse) und den deutlich komplexeren Vorhersagemodellen eines zukünftigen Zustands (z. B. Prognosen, zu erwartender Therapieerfolg) unterschieden werden.

#### 3.2.1.1 Allgemeine Analyse umfassender Datensätze mit KI

„Machine Learning“ wird in der computergestützten onkologischen Diagnostik sowie der datenbasierten Therapieentscheidung künftig eine immer größere Rolle spielen. Ein künftiges Anwendungsgebiet wird dabei die Datenbewirtschaftung hoch komplexer Fälle und Dateien sein, die dann für Therapieentscheidungen oder gar Tumorkonferenzen herangezogen werden. Dabei wird der Versuch unternommen, alle behandlungsrelevanten Informationen wie den klinischen Status, die zahlreichen radiologischen Befunde, laborchemische Parameter, die histopathologischen Diagnosen, die immunologischen und molekularen Analysen (DNA, RNA etc.) und anderes in einer Datenbank zu verknüpfen und unter Hinzunahme von externen Informationen wie aktuellen klinischen Studien, Verfügbarkeit spezieller Medikamente (zielgerichtete Onkologika, Immunonkologika) und zahlreichen weiteren Parametern Behandlungsoptionen vorzuschlagen. Die computergestützten Assistenzsysteme sollen dabei nicht nur das aktuelle Wissen bereitstellen, sondern auch Entscheidungsvorschläge machen. Diese Anwendungen sind zurzeit noch nicht ausgereift und weit von einer medizinischen Anwendung entfernt.

Eine besondere Anwendung für diesen Bereich wäre auch die automatisierte Beobachtung von Krankheitsverläufen, beispielsweise in Kombination mit tragbaren Geräten.

#### 3.2.1.2 KI-basierte Bildauswertung in der Radiologie

Auf der Grundlage digitaler Bilddatenarchive können Deep-Learning-Algorithmen eigenständig Charakteristika, Muster und Gesetzmäßigkeiten in Gewebeproben oder Röntgenbildern automatisch analysieren. Zurzeit werden diese Systeme zur Vorauswahl kritischer Befunde und Bildpunkte eingesetzt. Solche Systeme können Mammogramme bereits mit hoher Sicherheit auswerten. Auch Follow-up-Untersuchungen, z. B. bei Prostata- oder Leberkrebs, werden durch die computergestützte Diagnostik vorbereitet. Weitere Beispiele sind die Feststellung von Veränderungen der Plaques in MRT-Untersuchungen bei Patienten mit Multipler Sklerose durch Computerprogramme oder die Suche nach strukturellen Veränderungen zum Hinweis auf manchmal nur wenige Krebszellen, z. B. zur quantitativen Auswertung von tumorinfiltrierenden Lymphozyten in Gewebeschnitten (20).

#### 3.2.1.3 KI in der Pathologie

Eine besondere Rolle spielt die KI schon heute bei der Erstellung von Routinebefunden in der pathologischen Begutachtung von Krebserkrankungen. Beispielsweise ist in der Diagnostik des

Prostatakarzinoms in den USA (z. B. bei der FDA) ein KI-gestütztes Verfahren in der Zulassung, welches die automatisierte Auswertung von Prostatastanzbiopsien in die Routineanwendung führen wird (21). Dieses Verfahren wird die Tumordiagnostik mit Hilfe der KI verändern. Es soll – auch angesichts des Mangels an Pathologen – sehr bald in den USA, China und andernorts zum Einsatz kommen. Erste Studien weisen aber darauf hin, dass insbesondere bei negativen Befunden der automatisierten Auswertung eine sorgfältige Kontrolle durch den Pathologen unerlässlich ist (22).

In einigen Jahren könnten z. B. das Brust- oder Hautkrebscreening oder zytologische Vorsorgeprogramme von intelligenten algorithmusgesteuerten Systemen ausgewertet und dokumentiert werden (23, 24).

### 3.2.2 Von Massendaten zu handlungsleitendem Wissen – Konsequenzen für Patienten und Gesellschaft

Die Beobachtung großer Gruppen von Erkrankten oder (noch) Gesunden ist prinzipiell kein neuer Ansatz des Erkenntnisgewinns in der Medizin. Beispielsweise sind die 1948 initiierte, inzwischen mehr als zwei Generationen verfolgende Framingham-Studie oder die 2014 in Deutschland gestartete NAKO Gesundheitsstudie mit 200.000 Teilnehmern Werkzeuge für die Wissensgenerierung aus großen Datenmengen von vielen Patienten. Neu ist allerdings die Menge der bei der Präzisionsmedizin anfallenden Daten. Gerüstung und Mitarbeiter haben im Jahr 2017 gezeigt, dass aufbauend auf den Behandlungsdaten von 1.540 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) aus prospektiven Studien der deutsch-österreichischen Studiengruppe zur AML und Nutzung von 231 Prädiktoren die individuelle Prognose besser abgeschätzt werden kann als mit den bisher eingesetzten Kriterien der Expertengruppe im European LeukemiaNet (25). Somit können 20 bis 25 % der Stammzelltransplantationen bei gleichem Überleben vermieden werden. Diese Einzelbeispiele unterstreichen den möglichen Nutzen von Massendatenanalysen, wobei die folgenden allgemeinen Anforderungen zukünftig zu beachten sind:

- Standardisierung von Biomarkern und Datenbanken,
- standardisierte Sammlung von Behandlungsdaten zu Patienten außerhalb von klinischen Studien in Registern,
- unbeschränkter Zugang zu diesen Daten für wissenschaftliche Studien,
- transparente Publikation entwickelter Algorithmen zur Prognoseabschätzung und Therapiesteuerung.

Die Bewirtschaftung bzw. Erforschung dieser großen Datenmengen bedarf einer Risikoabwägung, die hier nur stichpunktartig behandelt werden kann:

- „Big Data“ müssen überprüfbare und korrekte medizinische Prognoseeinschätzungen oder Therapieempfehlungen ergeben, da fehlerhafte oder interessengeleitete Empfehlungen für den Patienten gefährlich sind.
- Die Privatisierung von Behandlungsdaten allein zu kommerziellen Zwecken ist kritisch zu diskutieren.
- Die monopolisierte Bewirtschaftung von Patientendaten durch einige wenige, massiv in diesem Bereich investierende IT-Firmen ist ebenfalls zu hinterfragen.
- Die Behandlungsempfehlung sollte immer eine ärztliche Entscheidung sein und nicht von der Industrie oder einer Behörde getroffen werden, selbst wenn KI dafür die methodischen Voraussetzungen schafft.

### 3.2.3 Einige Implikationen von KI für die ärztliche Aus-, Weiter- und Fortbildung sowie Berufsausübung

KI ersetzt den Arzt nicht, sondern unterstützt ihn. Veränderungen des ärztlichen Berufsbilds durch technische Entwicklungen sind ein in der Medizin immer wiederkehrender Vorgang. Allerdings sind mit jedem technischen Fortschritt in der Medizin Fragen verknüpft, die u. a. das Arztbild und die ärztliche Berufsausübung betreffen.

Ausbildungsprogramme für Nutzer der KI-Systeme sind bisher nur eingeschränkt entwickelt worden. In den Kliniken und unter den Ärzten gibt es immer einige, die sich dafür interessieren und sich selbstständig die notwendigen Kenntnisse aneignen. Um Ärzte vermehrt in den Prozess einzubeziehen, sollten systematische Qualifikationsstrategien entwickelt werden. Eine fachliche Qualifikation von Ärzten für Medizininformatik, Datenwissenschaften und computergestützte Biologie wird künftig notwendig werden. Dies könnte beispielsweise im Rahmen des 2016 gestarteten BMBF-Förderprogramms zur Medizininformatik erfolgen. Hier werden auch bezüglich der ärztlichen Qualifikation geeignete Strukturen für die professionelle und zugleich patientenorientierte Digitalisierung der Medizin zu entwickeln sein.

## 4 Wie wird die Präzisionsmedizin Bestandteil der Regelversorgung?

Bei Aufkommen der bei manchen Patienten mit großen Hoffnungen verbundenen Präzisionsmedizin entstand wegen der Kosten schnell auch die Befürchtung, dass hiermit die ansonsten gültigen Standards der Evidenzgenerierung und Zulassung von Verfahren und Medikamenten (26) bewusst unterlaufen werden könnten. Kleine, molekulargenetisch definierte Untergruppen von Patienten würden in einem Sonderverfahren (Orphan Drug-Status) für beschleunigte Zulassungen sorgen und damit die wirtschaftlichen Voraussetzungen eines solidarischen Gesundheitswesens gefährden bzw. gleichzeitig die Qualitätsstandards der evidenzbasierten Medizin unterlaufen.

Diese Befürchtung hat sich insgesamt nicht bestätigt. Dennoch muss eindeutig festgehalten werden, dass auch die Medikamente und Verfahren, die im Rahmen der Präzisionsmedizin eingesetzt werden, zunächst exakt den gleichen Anforderungen nach Evidenz unterliegen wie andere Therapien: Damit Patienten von den Entwicklungen der Präzisionsmedizin profitieren und vor vermeidbaren Risiken geschützt werden, ist eine evidenzbasierte Bewertung und Quantifizierung des Nutzen- und Schädigungspotenzials von Verfahren und Arzneimitteln der Präzisionsmedizin (nachfolgend: VAPM) im Vergleich zur aktuellen Standardtherapie (= Beurteilung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie) erforderlich. Bezüglich dieser Anforderung gibt es keinen Unterschied zwischen VAPM und anderen Arzneimitteln, allerdings gibt es besondere methodische Spezifika, die bei der Nutzenbewertung von VAPM zu beachten sind.

Für Arzneimittel ist mit dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarkts in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen oder neuen Anwendungsgebieten eines zugelassenen Wirkstoffs in Deutschland eingeführt worden (§ 35a Abs. 1 SGB V). Dies gilt grundsätzlich auch für VAPM.

Der raschen Veränderung von Therapiestandards, neuen Biomarkern und VAPM tragen zum Teil adaptive Studiendesigns Rechnung. Aufzuführen sind hier Umbrella-Studien, die mehr als

eine einzelne Biomarker-gesteuerte Therapie bei einer Erkrankung untersuchen, sowie Basket-Studien, welche die Behandlung für auf einen Biomarker positiv getesteten Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten einschließen. Ob diese Studien genügend Evidenz für den Wirksamkeitsnachweis erbringen, ist nicht geklärt.

In besonderen Konstellationen schließen die Studien zu VAPM nur Biomarker-positive Patienten ein. Dies bezeichnet man als Anreicherungsdesign (Enrichment) (27). Grundlage dafür ist, dass manche gezielt wirksamen Medikamente nur bei vorhandener Zielstruktur wirken können, z. B. bei Mutationen im epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor („epidermal growth factor receptor“, EGFR) beim Lungenkarzinom. Die Bewertung des Zusatznutzens muss daher auf verbesserten Methoden beruhen, um auch diese Studien angemessen zu bewerten. Gleichwohl bleiben prospektiv randomisiert kontrollierte Studien der anzustrebende Standard.

Über die grundsätzliche Problematik der Nutzenbewertung von Medikamenten zur Behandlung seltener Erkrankungen oder Subgruppen von Erkrankungen, den sog. „Orphan Drugs“, wurde mehrfach publiziert (28–30). Zum einen ist es wichtig, Patienten mit z. B. seltenen Tumoren eine aussichtsreiche Therapie nicht vorzuenthalten. Zum anderen sind die Risiken, die teilweise aufgrund der nicht ausreichenden Absicherung gegeben sind, zu berücksichtigen. Insbesondere klare, molekular nachweisbare Ursachen-Wirkungsbeziehungen (Schlüssel-Schloss-Prinzip) sollten in der Regel einen einfachen Wirkungsnachweis erlauben, der keine großen Studien benötigt (klare Wirkung, kleine Fallzahl reicht für gute Evidenz). Hier bedarf es einer konstruktiven, aber auch kritischen Methodendiskussion (17–19).

Ausgehend von dem Ziel, vielversprechende Therapien rasch zu identifizieren und frühzeitig für Patienten verfügbar zu machen, werden Konzepte erprobt, um eine frühere Zulassung zu ermöglichen und die Generierung wichtiger Evidenz zum Arzneimittel in die Phase nach der Zulassung zu verlagern. Patienten erhalten damit Arzneimittel, deren Anwendung mit kaum beurteilbaren Risiken und Erfolgchancen verbunden sein können. Kosten klinischer Erprobung können damit vom Unternehmen auf die Versichertengemeinschaft verlagert werden. Es muss daher sichergestellt werden, dass die Ärzteschaft sich kritisch und aktiv an der Wissensgenerierung beteiligt und der dafür erforderliche Mehraufwand entsprechend vergütet wird.

## 5 Ökonomische Auswirkungen der Präzisionsmedizin

Die hohen Kosten für VAPM machen eine Abschätzung der ökonomischen Folgen der Präzisionsmedizin für das Gesundheitssystem in Deutschland erforderlich und werfen Fragen nach der Finanzierbarkeit bzw. nach der Notwendigkeit von Maßnahmen zur Sicherstellung der Finanzierbarkeit der Präzisionsmedizin auf.

Die nachfolgende Darstellung von Einflussfaktoren des ökonomischen Impacts der Präzisionsmedizin und Entwicklung kalkulatorischer Annahmen soll zur sachlichen Diskussion beitragen.

### 5.1 Beispiele für die ökonomischen Auswirkungen der Präzisionsmedizin

Die Präzisionsmedizin hat v. a. in der Pädiatrie (s. 5.1.1) und Onkologie (s. 5.1.2) bereits die Routineversorgung erreicht. Ihre

ökonomischen Auswirkungen können daher hier am besten analysiert und zukünftige Entwicklungen abgeschätzt werden.

#### 5.1.1 Mukoviszidose und spinale Muskelatrophie (SMA)

Zurzeit betragen die Behandlungskosten der Ivacaftor-Dauertherapie für Mukoviszidose etwa 250.000 € pro Patient und Jahr. Wirksam und zugelassen war Ivacaftor aber nur für 2 bis 4 % der ca. 8.000 Erkrankten in Deutschland, d. h. 240 Patienten, welche die G551D-Mutation aufweisen.

Die Therapie der SMA mit Nusinersen erfolgt – nach einer Aufsättigungsphase – lebenslang mit im Regelfall drei Therapiezyklen pro Jahr. Die Therapiekosten betragen im ersten Jahr etwa 600.000 €, danach jährlich etwa 300.000 €.

Der zusätzliche Behandlungserfolg beider Therapien wird anhand von funktionellen Parametern bestätigt (s. 2.3 und 2.4).

#### 5.1.2 Lungenkarzinom

Ein zahlenmäßig relevanteres Beispiel ist die Behandlung des Lungenkarzinoms. In Deutschland erkranken pro Jahr ca. 55.000 Menschen (31). Etwa 75 bis 80 % sind NSCLC, von denen zurzeit nur knapp 60 %, also ca. 25.000, eine genetische Biomarkeranalytik – z. B. Sequenzierung von EGFR oder anaplastischer Lymphomkinase (ALK) – oder eine proteomische Biomarkeranalytik (z. B. Expression von PD-L1) erhalten. Bei etwa 15 bis 20 % der Patienten werden hierbei genetische Alterationen in den Genen EGFR, ALK, Rezeptor-Tyrosinkinase kodierendes Gen (ROS1) oder Serin/Threonin-Kinase B-Raf kodierendes Gen (BRAF) gefunden, die bereits in der Erstlinie eine zielgerichtete Inhibitortherapie ermöglichen. Für Patienten, in deren Tumoren keine dieser Veränderungen gefunden wurden, besteht heute die Erstlinientherapie aus einer auf PD-1 gerichteten Immuntherapie alleine oder in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie. Somit kann heutzutage jeder Lungenkrebspatient entweder eine zielgerichtete Therapie oder eine Immuntherapie erhalten. Da sich durch den genetisch stratifizierten Einsatz der personalisierten Inhibitortherapie die Überlebensraten im Vergleich zur Chemotherapie deutlich gebessert haben, trägt die Bioanalytik unmittelbar zur Optimierung des Kosten-Nutzenverhältnisses bei.

So zeigen die aktuellen Studien zum Langzeitüberleben von Patienten, die aufgrund des Vorliegens einer ALK-Translokation mit Crizotinib behandelt worden sind, eindrucksvoll den Erfolg der VAPM. Das mediane Gesamtüberleben (OS) dieser Patienten betrug 81 Monate (32, 33), während historische Vergleichsdaten von Lungenkrebspatienten, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden, ein Gesamtüberleben von 7,9 Monaten zeigen (34). Durch den Einsatz von neueren und potenteren ALK-Inhibitoren konnte sowohl in retrospektiven als auch in prospektiven, randomisierten Studien ein weiterer Überlebensvorteil belegt werden (35). Auch bei Vorliegen einer EGFR-Mutation ergeben sich durch die Behandlung mit dem EGFR-Tyrosinkinase-Hemmer Osimertinib beachtliche Überlebensvorteile für die Patienten (36).

Verlässliche Zahlen zu den durch die Medikamente der Präzisionsmedizin erhöhten Systemkosten beim Lungenkarzinom liegen nicht vor. Dies liegt u. a. daran, dass sowohl die Preise der Medikamente als auch die Anwendungsstrategien (Kombinationstherapien) einem stetigen Wandel unterzogen sind. Geht man von jährlichen Therapiekosten von zurzeit ca. 80.000 bis 100.000 € pro Patient aus, so summieren sich die Ausgaben im



Jahr auf ca. 380 Mio. € (dies ist lediglich eine Annäherungsrechnung). Um die Zusatzkosten zu erfassen, müssen die Aufwendungen ohne Präzisionsmedizin davon subtrahiert werden, dies sind nach Leidl et al. 2016 pro Patient etwa 20.000 bis 25.000 €, in summa ca. 90 Mio. € (37); somit belaufen sich die zusätzlich entstehenden Kosten auf ca. 290 Mio. €.

## 5.2 Beispiel der Kostenentwicklung anhand der Ausgaben für onkologische Arzneimitteltherapie in Deutschland

Die Ausgaben in der GKV für Arzneimittel betragen 2017 und 2018 rund 40 Mrd. € und sind damit für 17 % der Leistungsausgaben der GKV verantwortlich (38, 39). Umsatzstärkste Arzneimittelgruppe waren 2017 erstmals die onkologischen Arzneimittel; 2018 wurden dafür rund sieben Mrd. € Nettokosten aufgewandt. Im Jahr 2018 erhielten im Vergleich mit 2015 mehr als dreimal so viele Versicherte der BARMER onkologische Arzneimitteltherapien mit Kosten > 100.000 € im Betrachtungsjahr (40). Auf Ebene des einzelnen Patienten wird Folgendes deutlich: Bei Versicherten der BARMER sind die Kosten pro behandeltem Versicherten mit NSCLC innerhalb von fünf Jahren um 53 % gestiegen. Die Therapiekosten des malignen Melanoms pro behandeltem Patienten haben sich in fünf Jahren fast verachtfacht.

Erste Modelle versuchen, durch kostenregulierende Verträge zwischen pharmazeutischen Unternehmen und den Krankenkassen die Finanzierung von VAPM an deren Anwendungsnutzen zu orientieren.

Die unter 5.1 dargestellten Beispiele zeigen folgende ökonomische Auswirkungen der Präzisionsmedizin, wobei die Kosten derzeit nicht verlässlich abzuschätzen sind:

- Die Kosten von vielen VAPM sind zurzeit noch relativ hoch. Dies ist aber nicht der Präzisionsmedizin zuzuschreiben, sondern der Tatsache geschuldet, dass viele dieser Medikamente noch unter Patentschutz stehen. Dies kann Kosten von > 100.000 € pro Patient und Jahr nach sich ziehen.
- Nach Einführung für einen kleinen Teil der Erkrankten erfolgt manchmal die schrittweise Ausweitung der Behandlung auf einen größeren Teil der Erkrankten. Dies erfolgt in der Regel, nachdem neue klinische Studien vorgelegt und der gesetzlich vorgeschriebene Zulassungsprozess durchlaufen wurde.
- Zukünftig wird eine simultane oder sequentielle Kombination von mehreren VAPM häufiger eingesetzt werden. Auch dies sollte in der Regel nur erfolgen, nachdem neue klinische Studien vorgelegt und der gesetzlich vorgeschriebene Zulassungsprozess durchlaufen wurde.
- Die Therapie erfolgt bisweilen nicht kurzfristig (wie z. B. bei Chemotherapie maligner Erkrankungen), sondern als Langzeittherapie zumeist bis zum Progress. Allerdings gilt dies nicht für alle Medikamente, die in der Präzisionsmedizin eingesetzt werden.

Deshalb muss ein kluges regulatorisches Setting Zusatznutzen und Preise in Einklang bringen. Denn der Preis korreliert nicht regelhaft mit dem Nutzen; ein besonders eklatantes Beispiel ist Imatinib: Vor der Indikationserweiterung auf die Behandlung von metastasierten malignen gastrointestinalen Stroma-Tumoren betragen die jährlichen Kosten pro Patient in den USA 31.930 US\$. Mit der Indikationserweiterung erhöhte Novartis den Preis auf 118.000 US\$ – obwohl keine zusätzlichen Forschungskosten anfielen und die Steigerung der Abnahmemenge

die Gewinnmarge bereits erhöhte (41). Diese Fehlentwicklungen in der Medizin sind allerdings nicht allein der Präzisionsmedizin zuzuschreiben, sondern entsprechen einem eklatanten Fehlverhalten von Teilen der Pharmaindustrie, wie auch die z. T. willkürlich erhöhten Preise des Insulins in den USA belegen.

## 5.3 Auswirkungen der Präzisionsmedizin auf die Finanzierbarkeit des Gesundheitswesens in Deutschland

Die ökonomischen Entlastungen durch Präzisionsmedizin sind noch schwerer abschätzbar als die finanziellen Belastungen. Eine getrennte Betrachtung der Effekte und der Kosten von Digitalisierung, Big Data-Analytik und der Präzisionsmedizin im engeren Sinne ist sinnvoll, auch wenn sich in der Gesamtschau gegenläufige Kostenentwicklungen in diesen Bereichen ggf. aufheben können.

Derzeit wird diskutiert, dass Verwaltungsprozesse trotz einer zunehmenden Komplexität der Vorgänge ökonomisch effizienter gestaltet werden können. Erste Schätzungen gehen von 10 bis 20 % Kostenreduktion bei Verwaltungskosten bei allen Beteiligten aus. Daten für Rechnungslegung, fehlerfreie und rechtssichere Zusammenführung, bestimmungsgemäße Übermittlung, automatisierte Prüfroutinen und Zahlungsvorgänge werden einen Produktivitätssprung bewirken und gleichzeitig dazu beitragen, das Fachpersonal von nichtmedizinischen Aufgaben zu entlasten. Dies gilt in gleicher Weise für die verschiedenen Versicherungsträger. Dort, wo unmittelbare Effekte für die höhere Produktivität der organisatorischen Abläufe und Verwaltungsprozesse durch digitale Unterstützungstools resultieren, trägt die Entwicklung unmittelbar zur Entlastung des Gesamtsystems bei und schafft Ressourcen für die Orientierung am Patienten. Auch hier gibt es aber im Gegensatz zu den gut abschätzbaren Kosten der Implementierung keine belastbaren Daten zu den realistisch zu erreichenden Einsparungen.

Aus der Analyse gut strukturierter Datenbestände können bisher nicht mögliche Hinweise für eine präzisere Therapie resultieren, die nicht zielführende therapeutische Optionen vermeiden. Die Opportunitätskosten – die Kosten der vermiedenen, weniger zielführenden Therapiealternativen – müssen mit den neuen teuren Therapieentscheidungen gegengerechnet werden. In welchem Umfang und wie schnell Präzisionsmedizin und Big Data-Analysen dazu führen werden, dass Patienten eine für sie nicht erfolversprechende Therapie erspart wird, ist aber eben falls nur durch zukünftige „Budget Impact“-Analysen abzuschätzen.

Auch muss beachtet werden, dass Kosten und Einsparungen mit einer unterschiedlichen zeitlichen Dynamik eintreten können. Während Behandlungskosten in der Regel direkt anfallen, treten Einsparungen durch vermiedene Erkrankungsfolgen oder vermiedene Behandlungen häufig erst nach Jahren ein. Als Entlastung sollten auch sozioökonomische und fiskalische Impacts einbezogen werden. Das ist z. B. der Fall, wenn durch Reintegration von Patienten Produktionsausfälle reduziert und somit die Generierung von Arbeitskräften und Steuereinnahmen aufrechterhalten wird. Auch bei kosteneffizienten Behandlungen ist der Aspekt der Finanzierbarkeit zu betrachten und kann nicht ungeprüft vorausgesetzt werden. Insbesondere dort, wo Präzisionsmedizin zu hohen Fallkosten führt, muss streng auf Evidenz für Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, langfristige Wirkung (Registerforschung) und Nutzen aus der Patientenperspektive („Patient Re-

ported Outcomes“) geachtet werden. Hierzu sollte die Gesetzgebung im Bereich des Datenschutzes angemessen weiterentwickelt werden.

Bei Gesamtausgaben der GKV für Arzneimittel von rund 40 Mrd. € in den Jahren 2017 und 2018 erscheint die Kostensteigerung von 1 Mrd. für VAPM in der Onkologie in 2019 nicht geeignet, die Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems in Frage zu stellen. Zu bedenken ist, dass auch in den nicht personalisierten Bereichen der Arzneitherapie, z. B. bei Antikoagulantien und Arzneimitteln zur Behandlung der Hepatitis C, Preise für neue Arzneimittel eingefordert werden, die (zu) hoch sind und eine erhebliche Belastung von Gesundheitssystemen darstellen.

Bei der Betrachtung der ökonomischen Auswirkungen des zunehmenden Einsatzes von VAPM ist neben der Frage der grundsätzlichen Finanzierbarkeit auch die Frage der Verteilung von Ressourcen im Gesundheitswesen zu berücksichtigen. Dabei muss streng auf Evidenz, langfristige Wirkung (Registerforschung) und Beeinflussung der Kostenstrukturen hingewirkt werden. Ausgehend von der Erwartung, dass Präzisionsmedizin zumindest mittelfristig keine für das Gesundheitssystem nicht bewältigbaren Kosten erzeugt, erscheinen diesbezüglich begründete Steuerungsmaßnahmen durch Rationierung und Priorisierung nicht drohend.

## 6 Fazit

Die unter dem Begriff Präzisionsmedizin zusammengefassten Entwicklungen stellen, wie in dieser Stellungnahme beispielhaft beschrieben, zweifelsfrei einen großen Fortschritt in der Medizin dar. Schon heute werden bei zahlreichen Erkrankungen Therapieergebnisse erzielt, die noch vor 10 oder 15 Jahren kaum vorstellbar waren. Dabei darf nicht übersehen werden, dass mit der Präzisionsmedizin intellektuelle, organisatorische und wirtschaftliche Herausforderungen für die damit befassten Ärzte verbunden sind. Auch für das Gesundheitssystem bringt die Präzisionsmedizin Veränderungen mit sich.

Vor diesem Hintergrund sind folgende Punkte besonders relevant:

- Ausgehend von den fundamentalen Neuerungen im Bereich der genomischen und proteomischen Diagnostik (Biomarker-Analytik) haben sich in der therapeutisch-klinischen Medizin neue Behandlungsmöglichkeiten eröffnet.
- Zielgerichtete Therapien haben sich insbesondere in der Onkologie bei zahlreichen Tumortypen als lebensverlängernd erwiesen. Weitere Therapieverfahren der Präzisionsmedizin kommen erfolgreich u. a. in der Infektiologie, Immunologie und Pädiatrie zur Anwendung.
- Der durch die Präzisionsmedizin begründete Fortschritt hat zu Veränderungen geführt, die auch klinische Risiken in sich bergen, wie z. B. neuartige Nebenwirkungsspektren.
- Auch die neuen Möglichkeiten der Datenverarbeitung (Big Data, KI, Deep Learning) tragen wesentlich zur Entwicklung der Präzisionsmedizin bei, bedürfen aber einer kritischen Evaluation bezüglich ihrer Relevanz für die klinische Anwendung. Unbeschränkter Zugang zu dokumentierten Behandlungsergebnissen und Transparenz der angewendeten Algorithmen unter Berücksichtigung des Datenschutzes ist zu gewährleisten, um ggf. Evidenzlücken bezüglich der VAPM schließen zu können. Eine Registererfassung und nachgehende Versorgungsforschung sind anzustreben.

- Um dem Fortschritt Rechnung zu tragen, sind insbesondere auch Anpassungen der Aus-, Weiter- und Fortbildung von Ärzten notwendig.
- Vor dem Einsatz in der klinischen Routine ist der Nachweis des Nutzen- und Schadenspotentials von VAPM durch belastbare klinische Studien, idealerweise prospektiv randomisierte Studien erforderlich. Grundsätzlich ist auch eine Bewertung anhand von starker, Mechanismus-basierter Evidenz zu diskutieren.
- Die Anwendung innovativer Verfahren der Präzisionsmedizin sollte in zertifizierten Zentren und Einrichtungen der Schwerpunktversorgung erfolgen. Diese sind zur Registerführung und multizentrischen Evaluation zu verpflichten.
- Nach derzeitigem Stand werden durch die Präzisionsmedizin weder die Grenzen der Finanzierungsfähigkeit des Gesundheitssystems überschritten noch ethische Fragen, z. B. Priorisierung, negativ berührt.

## Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AML	Akute myeloische Leukämie
CAR-T-Zellen	Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen
CD20	B-Lymphozyten-Antigen CD20
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	Epidermal growth factor receptor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Künstliche Intelligenz
NGS	Next-generation sequencing
NSCLC	Non-small-cell lung cancer
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand 1
RNA	Ribonukleinsäure
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	Survival motor neuron
VAPM	Verfahren und Arzneimittel der Präzisionsmedizin

## Literatur

1. Ansell SM: Nivolumab in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res* 2016; 23(7): 1623–6.
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al.: Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381(16): 1535–46.
3. Cohen EEW, Soutières D, Le Tourneau C, et al.: Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 393(10167): 156–67.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1823–3.
5. Sahin U, Türeci Ö: Personalized vaccines for cancer immunotherapy. *Science* 2018; 359(6382): 1355–60.
6. Pehlivan KC, Duncan BB, Lee DW: CAR-T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia: transforming the treatment of relapsed and refractory disease. *Curr Hematol Malig Rep* 2018; 13(5): 396–406.
7. The Lancet Oncology: CAR T-cell therapy: perceived need versus actual evidence. *Lancet Oncol* 2018; 19(10): 1259.
8. Jin Z, Xiang R, Qing K, et al.: The severe cytokine release syndrome in phase I trials of CD19-CAR-T cell therapy: a systematic review. *Ann Hematol* 2018; 97(8): 1327–35.
9. Wang LS, D'Souza LS, Jacobson IM: Hepatitis C – a clinical review. *J Med Virol* 2016; 88(11): 1844–55.
10. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM: Hepatitis C. *Lancet* 2015; 385: 1124–35.
11. Hillienhof A: Arzneimittel: Kosten für Hepatitis-C-Medikamente rückläufig. *Dtsch Arztebl* 2018; 115(15): A-678 / B-588 / C-588.

12. Middleton PG, Mall MA, Dřevinek P, et al.: Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med* 2019; 381(19): 1809–19.
13. Binder H: Big Data und Deep Learning in der Onkologie. *Der Onkologe* 2018; 24(5): 361–7.
14. Antes G: Big Data und Personalisierte Medizin: Goldene Zukunft oder leere Versprechungen? *Dtsch Arztebl* 2016; 113(15): A-712 / B-600 / C-592.
15. Caliebe A, Burger H, Knoerzer D, Kieser M: Big Data in der Klinischen Forschung: Vieles ist noch Wunschdenken. *Dtsch Arztebl* 2019; 116(35): A-1534–9.
16. Challen R, Denny J, Pitt M: Artificial intelligence, bias and clinical safety. *BMJ Qual Saf* 2019; 28: 231–7.
17. Davis AD, McKee AE, Kibbe WA, Villaflor VM: Complexity of delivering precision medicine: opportunities and challenges. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018; 38: 998–1007.
18. Hunter DJ, Longo DL: The precision of evidence needed to practice „precision medicine“. *N Engl J Med* 2019; 380(25): 2472–4.
19. Rödiger T, Müller AC, Graalman J, Schlomm T: Genauere Evidenz für Präzisionsmedizin notwendig. *Dtsch Arztebl* 2019; 116(39): A-1708–12.
20. Klauschen F, Müller KR, Binder A, et al.: Scoring of tumor-infiltrating lymphocytes: From visual estimation to machine learning. *Semin Cancer Biol* 2018; 52(Pt 2): 151–7.
21. Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L: Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. *Nat Med* 2019; 25(8): 1301–9.
22. Goldenberg SL, Nir G, Salcudean SE: A new era: artificial intelligence and machine learning in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2019; 16(7): 391–403.
23. Brinker TJ, Hekler A, Enk AH, et al.: Deep learning outperformed 136 of 157 dermatologists in a head-to-head dermoscopic melanoma image classification task. *Eur J Cancer* 2019; 113: 47–54.
24. Hekler A, Utikal JS, Enk AH, et al.: Pathologist-level classification of histopathological melanoma images with deep neural networks. *Eur J Cancer* 2019; 115: 79–83.
25. Gerstung M, Papaemmanuil E, Martincorena I, et al.: Precision oncology for acute myeloid leukemia using a knowledge bank approach. *Nat Genet* 2017; 49: 332–40.
26. Ludwig WD: Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Berlin: Springer 2019; 31–60.
27. Simon R: Clinical trials for predictive medicine: new challenges and paradigms. *Clin Trials* 2010; 7: 516–24.
28. Joppi R, Bertele V, Garattini S: Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1009–24.
29. Ludwig WD, Schwabe U: Orphan-Arzneimittel. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Berlin: Springer 2019; 213–47.
30. Michels S, Wolf J, Hallek M: Neue Konzepte der Zulassung von Onkologika jenseits randomisierter klinischer Studien. *Der Onkologe* 2019; 25 (Suppl 1): 83–9.
31. Deutsche Krebsgesellschaft: Lungenkrebs, Bronchialkarzinom: Definition und Häufigkeit. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/definition/lunge-seite-1.html> (letzter Zugriff: 18.03.2020).
32. Pacheco JM, Gao D, Smith D, et al.: Natural History and factors associated with overall survival in stage IV ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2019; 14(4): 691–700.
33. Kron A, Alidousty M, Scheffler M, et al.: Impact of TP53 mutation status on systemic treatment outcome in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2018; 29(10): 2068–75.
34. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al.: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–8.
35. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al.: Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(9):829–38.
36. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al.: Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 113–25.
37. Leidl R, Wacker M, Schwarzkopf L: Better understanding of the health care costs of lung cancer and the implications. *Exp Rev Respir Med* 2016; 10: 373–5.
38. Schwabe U, Ludwig WD: *Arzneiverordnungen 2017 im Überblick*. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Berlin: Springer 2018; 3–26.
39. Schwabe U, Ludwig WD: *Arzneiverordnungen 2018 im Überblick*. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Berlin: Springer 2019; 3–30.
40. Grandt D, Lappe V, Schubert I: *Barmer Arzneimittelreport 2019 – Impfungen bei Kindern und Jugendlichen*. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – Band 16. <https://www.barmer.de/blob/195962/b7b2e41d474e012dd5bfa087f0c0dfb/data/barmer-arzneimittelreport-2019.pdf> (letzter Zugriff: 18.03.2020).
41. Kushnick HL: Pricing cancer drugs: when does pricing become profiteering? *AMA J Ethics* 2015; 17: 750–3.

#### Mitglieder des Arbeitskreises

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Manfred Dietel (*Federführender*)  
em. Direktor des Instituts für Pathologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Berlin Mitte

Prof. Dr. med. Kai Daniel Grandt  
Chefarzt der Klinik für Innere Medizin I, Klinikum Saarbrücken

Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Direktor der Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinik Köln

Dr. med. Günther Jonitz  
Präsident der Ärztekammer Berlin

Prof. Dr. phil. Dr. h. c. Robert Jütte  
Leiter des Instituts für Geschichte der Medizin der Robert Bosch Stiftung, Stuttgart

Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg  
em. Direktor der Universitätsfrauenklinik Ulm  
Präsident der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF)

Prof. Dr. rer. nat. Heyo Kroemer (*Federführender*)  
Vorstandsvorsitzender der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dr. med. Günther Matheis  
Präsident der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz

Prof. Dr. med. Wilhelm-Bernhard Niebling  
Leiter des Lehrbereichs Allgemeinmedizin am  
Universitätsklinikum Freiburg

Prof. Dr. rer. pol. h. c. Herbert Rebscher  
Geschäftsführer von IGV research – Institut für Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung, Gyhum-Hesedorf  
Professor für Gesundheitsökonomie und -politik, Universität Bayreuth

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Peter C. Scriba  
Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer, em. Direktor der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dr. med. Martina Wenker  
Präsidentin der Ärztekammer Niedersachsen

Prof. Dr. med. Fred Zepp  
Direktor des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin,  
Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

#### Geschäftsführung

Bundesärztekammer

Dezernat Wissenschaft, Forschung und Ethik  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin  
E-Mail: [dezernat6@baek.de](mailto:dezernat6@baek.de)