

# Innovationstransfer in den Versorgungsalltag

-

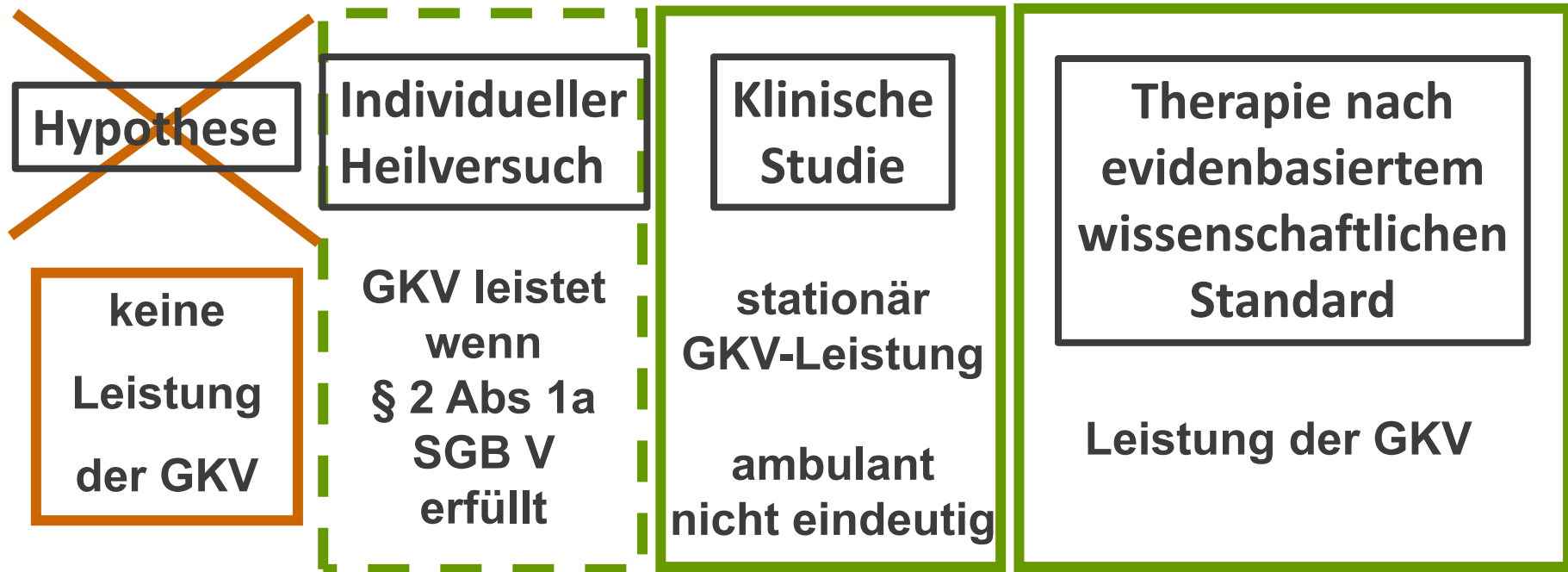
## Erfahrungen und Empfehlungen des MDK

Prof. Dr. med. Axel Heyll

Leiter des Kompetenz Centrum Onkologie  
des GKV-Spitzenverbandes und der MDK-Gemeinschaft

Berlin, den 19. September 2017

# Leistungsumfang der GKV in Abhängigkeit vom evidenzbasierten Status der Behandlung



*nach Francke R, Hart D MedR 2006 (3): 131-138*

# „Innovationstransfer“ durch Heilversuche

- Nutzen und Risiken häufig nicht ansatzweise zu bewerten
  - Gefährdung von Patientinnen und Patienten wird in Kauf genommen
  - Ethisch problematisch, da im Gegensatz zu klinischen Studien Einhaltung der Schutzrechte von Patientinnen und Patienten nicht gewährleistet ist, insbesondere eine adäquate Aufklärung
- Teilweise Vorgehen nach dem Prinzip Hoffnung, Erfolgsaussichten minimal
- Ggf. wirtschaftliche Interessen der Leistungserbringer handlungsleitend
- An Hochschulkliniken dominiert häufiger wissenschaftliches Interesse
  - Pilotstudie wäre angemessenere Lösung
- Heilversuch kann nicht beliebig oft wiederholt werden
  - Kein „individueller“ Heilversuch mehr, sondern systematische Erprobung
  - „Schwarze Studie“, Patientenschutzrechte werden damit verletzt
  - Grenze könnte bei n=10 liegen (Bender D, MedR 2005 (9), Seite 511 – 514)
- Aktuell ist ein Heilversuch mit keinem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn verbunden
  - Auch bei erfolglosen Behandlungen Gefahr der ständigen Wiederholung
  - Unnötige Belastungen und Risiken für Patientinnen und Patienten
  - Unnötige Ausgaben für GKV oder andere Zahler

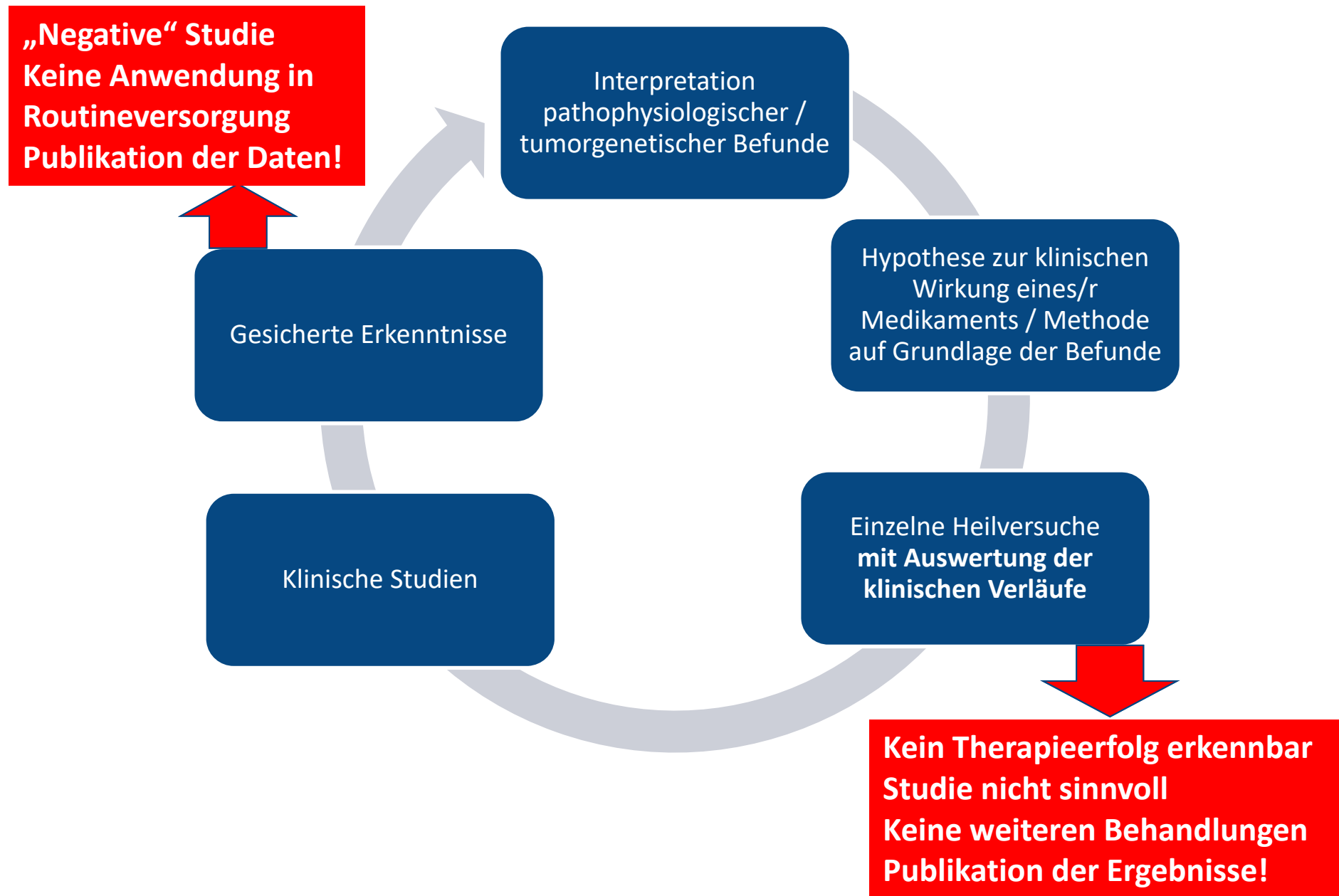
Von 5.000 bis 10.000 Substanzen,  
die von der pharmazeutischen  
Industrie geprüft werden, wird  
nur ein Wirkstoff zugelassen!

**Wirkhypothesen auf Grundlage  
pathophysiologischer oder  
genetischer Befunde sind mit  
großer Unsicherheit behaftet!**

**Systematische  
klinische Erprobung  
weiterhin unverzichtbar!**

(<http://www.vfa.de/de/arzneimittelforschung/so-funktioniert-pharmaforschung/so-entsteht-ein-medikament.html>).

# Zyklus für Innovationstransfer in die Versorgung



# Klinische Erprobung

- Zunächst immer Phase 2-Studien mit Auswertung von Ansprechrate und Überleben
- Phase 3-Studien nicht immer möglich
  - Zu wenig Patienten, da z. B. bei seltenem Marker Kollektiv zu klein
  - Ethisch Verzicht auf neues Medikament bei fehlenden therapeutischen Alternativen und Hinweisen auf erhebliche Verbesserung der Prognose problematisch
- Surrogatparameter wie RR, PFS, TTP, u. s. w. weiterhin nicht ausreichend für Nutzenbeleg
- Bewertung eines möglichen Überlebensvorteils durch historischen Vergleich
  - „Dramatischer“ Effekt erkennbar, Phase 3-Studie ohne „crossover“ ethisch nicht möglich
  - grenzwertiger Effekte, Phase 3-Studie ohne „crossover“ ethisch unproblematisch
- Voraussetzung für Erkennung dramatischer Effekte: Klinisches Krebsregister mit Patienten mit gleicher Tumorerkrankung und identischem molekularem Profil aus der Zeit vor Einführung des neuen Medikaments oder der neuen Methode
- Um ein historisches Vergleichskollektiv sofort zur Verfügung zu haben, ist auch die Bestimmung von Markern sinnvoll, für die noch keine „gezielte“ Therapie verfügbar ist

# Crizotinib bei ALK+ NSCLC – in Zweitlinie vs. Chemotherapie

primärer Endpunkt  
war PFS  
HR 0,49  
p<0,001

Gesamtüberleben (Median)

Crizotinib 20,3 Monate vs. Chemotherapie 22,8 Monate  
HR 1.02, p=0,54

Im Chemotherapiearm 133 Pat. mit Progress, davon  
112 (84%) „cross over“ zu Crizotinib (64% aller Pat.)

*Shaw AT et al., N Engl J Med 368: 2385-2394, 2013*

## Vergleich mit Kollektiv aus „Vor-Crizotinib-Ära“ mit ALK+

HR 0,36 (95% CI 0,17 – 0,75) für Gesamtüberleben,  
hier zu wenig „historische“ Pat., deshalb 95% CI zu  
breit, besser: prospektives Register mit mehr Pat.

bei HR < 0,5 „dramatischer“ Effekt, Differenz allein  
durch Verzerrung wenig wahrscheinlich und  
Verzicht auf Crizotinib ethisch nicht akzeptabel

*Shaw AT et al., Lancet Oncol 12: 1004 – 1012, 2011*

# Optimale Versorgungsstruktur

- **Konzentration der molekulargenetischen Diagnostik onkologischer Erkrankung**
  - Diagnosebezogene Zentren, in der Regel Hochschulkliniken ggf. andere wissenschaftliche Einrichtungen
    - Je seltener die Diagnose, um so weniger Zentren
  - Qualitätssicherung
    - Gute apparative und personelle Ausstattung, hohe Prozessqualität bei Untersuchung
    - Enge Kooperation von Pathologen und Klinikern an den Zentren
      - Tumorkonferenzen: Diagnose, Therapieempfehlungen, Empfehlungen für Studienteilnahme
  - Verzahnung mit klinischer Forschung
    - Zusammenführung von molekularpathologischen Befunden und klinischen Verläufen
    - Konzentration an Zentren ermöglicht auch bei seltenen molekularen Subtypen klinische Studien
  - Wirtschaftliche Vorteile
    - Hohe Patientenzahl = hohe Anzahl an Untersuchungen = Gute Qualität zu günstigem Preis
- **Netz von qualifizierten onkologischen Einrichtungen (Kliniken, Schwerpunktpraxen) zur klinischen Versorgung onkologischer Patientinnen und Patienten in der Fläche**
  - Erhalten zusammen mit den tumorgenetischen Befunden vom Zentrum ein Konsil mit transparent begründeten Therapievorschlügen, ggf. auch Vorschlag zur Teilnahme an klinischer Studie
  - Dokumentieren gegenüber den Zentren die klinischen Verläufe



# Zusammenfassung

- Innovationstransfer in den Versorgungsalltag durch Heilversuche
  - Geringe Versorgungsqualität bei hohen Kosten
  - Kein wissenschaftlicher Erkenntnisgewinn
- „*Wissen generierende onkologische Versorgung*“ ist dringend geboten
  - Konzentration der Anwendung von Innovationen (neue Medikamente oder Methoden) auf onkologische Zentren (Kliniken, Schwerpunktpraxen)
  - Konzentration tumorgenetischer Untersuchungen auf wenige wissenschaftliche Institutionen, in der Regel Hochschulkliniken
  - Durch enge Kooperation Zusammenführen von molekulargenetischen Befunden und klinischen Verläufen
  - Bei erfolgreichen Heilversuchen systematische Erprobung in klinischen Studien
  - Register mit detaillierten Angaben zur Klinik und Tumorgenetik, um aussagekräftige historische Vergleiche zu ermöglichen
  - Faire Kostenverteilung zwischen Herstellern von Medikamenten oder Medizinprodukten und GKV
    - Auch für Heilversuche kostenlose Prüfware, wenn Hersteller von Erkenntnissen profitieren

**Danke für Ihre Aufmerksamkeit!**

# Copyright

- © 2017 MDK Nordrhein
  - Berliner Allee 52, 40212 Düsseldorf
  - Telefon: 0211/ 1382-0; Telefax: 0211/ 1382-189
  - <http://www.mdk-nordrhein.de>; E-Mail: [post@mdk-nordrhein.de](mailto:post@mdk-nordrhein.de)
- Alle Rechte vorbehalten, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des MDK Nordrhein reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.