

Den Kampf gegen Krebs neu denken

Ein Report von Bristol Myers Squibb



Inhalt

	Executive Summary		Wissensexplosion	3
	Vorwort		Forschung ist der Schlüssel für Fortschritt	4
1	Der Wert von Gesundheit	1.1.	COVID-19: Bedrohung der öffentlichen Gesundheit	8
		1.2.	Krebs: Auch eine Pandemie	10
2	Gegen Krebs: Der Beitrag von Arzneimitteltherapien	2.1.	Krebsbekämpfung 2022: Was heute möglich ist	16
		2.2.	Innovative Krebstherapien: Die Revolution beim Multiplen Myelom	21
		2.3.	Malignes Melanom: Im Zeichen des medizinischen Fortschritts	24
		2.4.	Neue Krebsmedikamente, steigende Lebenserwartung	28
		2.5.	Das A und O der Pharmaforschung	30
		2.6.	Forschung auf dem Weg in die Krebsbehandlung der Zukunft	34
3	Kampf gegen Krebs: Eine gesamtgesellschaftliche Aufgabe	3.1.	Erfolgreiche Krebstherapie ist Teamwork	38
		3.2.	Nutzen der Arzneimittelinnovationen in der Onkologie: Eine breitere Perspektive	43
		3.3.	Kosten im Kontext: Die Ausgabenentwicklung von Krebsmedikamenten	48
		3.4.	Vorfahrt für Innovationen – mit dem richtigen Fahrplan!	54
		3.5.	Vision Zero: Jeder Krebsfall ist einer zu viel	60
4	Fazit: Krebs geht uns alle an			62
	Literatur			64

Wissensexplosion

Eigentlich braucht es nur dieses eine Wort, um zu beschreiben, was momentan in der Onkologie vor sich geht. Die Folge der Entwicklung: In vielen Fällen können Ärzt:innen Krebs heute so behandeln, wie es noch vor nicht allzu langer Zeit undenkbar war. Mit gentechnisch veränderten, körpereigenen Immunzellen dem Tumor zu Leibe rücken? Das ist nicht mehr Science-Fiction, sondern für schwer kranke Patient:innen, die die sogenannte CAR-T-Zelltherapie erhalten, Realität. Und die pharmazeutische Forschung und Entwicklung läuft weiter auf Hochtouren – mit vielen potenziellen Innovationen in der Pipeline, die die Therapie von Menschen mit bösartigen Tumoren in Zukunft auf den Kopf stellen könnten.

Doch mit Arzneimitteln allein lässt sich Krebs nicht schachmatt setzen. Nicht nur, weil andere Faktoren ebenfalls eine Rolle spielen: Prävention und Früherkennung zum Beispiel. Sondern auch, weil der medizinische Fortschritt bei den einzelnen Patient:innen in Deutschland ankommen muss, um seine Wirkung entfalten zu können. Und weil aus Theorie nur dann Praxis werden kann, wenn die Gesellschaft offen ist für innovatives Forschen – und die Rahmenbedingungen stimmen.

Krebs stellt uns daher eine gesamtgesellschaftliche Aufgabe. Um sie bewältigen zu können, müssen alle Akteur:innen im Gesundheitswesen zusammenarbeiten – und sich einer unbequemen Frage stellen: Begegnen wir Krebs wirklich so, wie wir es mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik könnten? Schnell wird deutlich: Die Antwort lautet „Nein“. Schon heute wären zahlreiche Erkrankungen und Todesfälle vermeidbar, betonen Fachleute.

Um das zu ändern, braucht es in der Onkologie, im Gesundheitswesen **ein Umdenken. Ein Überdenken. Und Neu-Denken.**

Zum Beispiel in Bezug auf die Frage, welchen Wert die Gesellschaft einem möglichst effektiven Kampf gegen Krebserkrankungen beimisst.

Der vorliegende Bericht arbeitet heraus ...

- ... wie wichtig Gesundheit für die einzelnen Menschen und die Bevölkerung als Ganzes ist (1. Kapitel),
- ... stellt den Beitrag von Arzneimitteltherapien angesichts bösartiger Tumoren dar (2. Kapitel),
- ... nimmt eine gesamtgesellschaftliche Perspektive in Sachen Krebs ein (3. Kapitel)
- ... und zieht ein klares Fazit: Krebs geht alle etwas an – Teamwork ist gefragt (4. Kapitel).

Forschung ist der Schlüssel für Fortschritt

Mehrere Umfragen zeigen: In der COVID-19-Pandemie ist die Wertschätzung für die pharmazeutische Industrie gestiegen. [1] [2] Immer mehr Menschen wird bewusst: Wir als forschende Unternehmen spielen eine wichtige und verantwortungsvolle Rolle für die Gesellschaft, in der wir leben und arbeiten. Schließlich ist Gesundheit mehr als individueller Nutzen. Sie ist Rückgrat einer stabilen Wirtschaft und eines offenen, freien Zusammenlebens. Bedroht wird es nicht nur durch das Coronavirus. Mit jährlich rund 500.000 neuen Fällen allein in Deutschland bringt Krebs unermessliches Leid mit sich – auf persönlicher sowie auf gesellschaftlicher Ebene. [21] Die gute Nachricht: Die Pipelines der forschenden Pharmaunternehmen sind gut gefüllt, insbesondere in der Onkologie erleben wir einen Innovationsboom. Doch das ist keine Selbstverständlichkeit.

VORWORT VON NEIL ARCHER

Jedes Jahr verlieren in Deutschland über 230.000 Menschen den Kampf gegen Krebs – dieses gewaltige Ausmaß ist wenig bekannt. [21] Gerade in der Corona-Pandemie sind in den letzten Jahren schwerwiegende Erkrankungen in den Hintergrund gerückt – sowohl in der öffentlichen Wahrnehmung als auch in den Diagnosen und Therapien.

Zu der großen physischen sowie psychischen Belastung der Betroffenen und Angehörigen kommen die tiefen Spuren hinzu, die diese Erkrankung in der Gesellschaft, in der Wirtschaft hinterlässt. Immer noch zu viele Menschen werden zu früh aus ihrem Leben und ihrem Beruf gerissen, müssen ihr privates Engagement aufgeben, zum Teil in Erwerbsminderungsrente gehen.

Doch es passiert viel: Der Innovationsgeist, der zu den neuartigen Impfstoffen gegen COVID-19 führte, treibt die weltweit forschende Pharmaindustrie in der Onkologie schon seit vielen Jahrzehnten an. Und so gelingt es in der Therapie nun immer häufiger, aus einem ehemaligen Todesurteil eine chronische Erkrankung zu machen – in manchen Fällen gibt es gar Hoffnung auf Heilung.



Neil Archer
General Manager,
Bristol Myers Squibb Deutschland

Mit seinem Gesundheitssystem ist Deutschland vergleichsweise gut aufgestellt – das wurde in der Coronakrise deutlich. Wir sind Europameister, wenn es um den Zugang zu innovativen Arzneimitteln geht: In keinem anderen Land schaffen es neue Medikamente schneller ans Krankenbett. [3]

Ein Grund: Sie werden hier unmittelbar nach Zulassung von den Krankenkassen erstattet – Rabatte werden erst danach ausgehandelt. Basis bildet das sogenannte AMNOG-Verfahren: 2011 eingeführt, sieht es vor, dass neue Arzneimittel auf ihren Zusatznutzen gegenüber einer bewährten Therapie geprüft werden – das Ergebnis ist die Grundlage für die nachgelagerten Preisverhandlungen zwischen dem pharmazeutischen Unternehmen und Kassen. So führt diese Regelung zu einem schnellen Zugang der Patient:innen zu Innovationen und leistet gleichzeitig einen Beitrag zur finanziellen Stabilität der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Gegen Krankheiten wie Krebs: Innovationsoffenheit

Dennoch gibt es viel zu tun: Über die vergangenen Jahre wanderten immer mehr pharmazeutische Produktionsstätten ins Ausland – etwa nach Indien und China – ab; und auch bei der Zahl der klinischen Studien verliert Deutschland im internationalen Vergleich an Boden. Unter dem Eindruck der Pandemie bekannten Politiker:innen, man wolle sich dafür einsetzen, dass Deutschland wieder zur „Apotheke der Welt“ sowie zu einem starken Pharma- und Forschungsstandort wird. Sicher ist: Weitere Sparmaßnahmen, die zu Lasten der forschenden Unternehmen gehen, wären angesichts des globalen Wettbewerbs ein Schritt in die falsche Richtung.

Was wir uns als forschendes Pharmaunternehmen wünschen? Eine Politik, die innovationsoffen ist, die mit Augenmaß agiert, die den Beitrag, den wir als Industrie zur Gesundheit der Menschen leisten, anerkennt; und die Arzneimittel sowie Impfstoffe nicht einseitig mit Blick auf Ausgaben betrachtet. Denn ein immer besser werdender Kampf gegen Krankheiten wie Krebs ist essenzielle Investition in unser Land, unsere alternde Gesellschaft, unsere Wirtschaft – das zeigt der vorliegende Report.

1.

Der Wert von Gesundheit

Mit der Gesundheit ist es so eine Sache: Sie ist ein hohes Gut. Doch hat man es, wird es als selbstverständlich hin genommen, sein Wert unterschätzt. Die COVID-19-Pandemie war in dieser Hinsicht ein Weckruf: Sie hat schonungslos offengelegt, was Krankheit anrichten kann, und gezeigt, wie wichtig Gesundheit ist – für jeden einzelnen Menschen, für die Gesellschaft, für die Wirtschaft. Das gilt nicht nur bei Virusinfektionen, sondern auch bei Leiden wie Krebs.

Denn auch Krebs ist eine Pandemie. Sie trifft immer mehr Menschen – die Krankheitslast steigt und steigt. Das Gesundheitssystem stellt das vor eine gewaltige Herausforderung. Doch spätestens seit COVID-19 ist klar: Es lohnt sich, so eine Herausforderung anzunehmen. Es lohnt sich, kontinuierlich in Gesundheit zu investieren – um Krankheit zu vermeiden, sie immer besser zu therapieren oder gar zu heilen.



1.1. COVID-19: Bedrohung der öffentlichen Gesundheit

Das Coronavirus SARS-CoV-2, welches die Lungenkrankheit COVID-19 auslösen kann, hat die Menschen und die Gesundheitssysteme weltweit auf eine harte Probe gestellt. Aber es kann auch Katalysator für Veränderung sein – um sich besser auf künftige Krisen vorzubereiten, um andere gesundheitliche Herausforderungen entschlossener anzugehen.



Pandemie ist, wenn ein Rekord den nächsten jagt: im negativen, aber auch im positiven Sinne. Die negative Seite ist offensichtlich: Allein in den ersten beiden Jahren nach dem ersten Todesfall im Januar 2020 erkrankten weltweit mehr als 300 Millionen Menschen an COVID-19 – über fünf Millionen starben. [4] Mindestens – Fachleute gehen davon aus, dass viele Fälle nicht gemeldet werden. Hinzu kommen zahlreiche Betroffene, die nach Genesung unter Langzeitfolgen wie andauernde Müdigkeit oder Atembeschwerden – dem sogenannten „Long COVID“ – leiden.

Und damit nicht genug: Ein Team um den Wissenschaftler José Manuel Aburto von der Universität Oxford hat Daten aus 29 Ländern – darunter mehrere europäische Staaten sowie Chile und die USA – untersucht. Das Fazit ihrer Studie: „Die Lebenserwartung bei Geburt ging zwischen 2019 und 2020 in 27 von 29 Ländern zurück.“ Für Westeuropa hatte die Pandemie den größten Einbruch seit dem 2. Weltkrieg zur Folge. [5]

Das Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB) kam außerdem zu dem Schluss: In Deutschland ist die Lebenserwartung von 2019 auf 2020 bei Männern um 0,3 Jahre und bei Frauen um 0,1 Jahr gefallen. Vor der Coronakrise war das anders: Zuletzt ging es hierzulande nur aufwärts. Andere Länder wie die USA hat es noch stärker getroffen (-2,2 Jahre bzw. -1,7 Jahre). [6]

Krankheit, Todesfälle, geschlossene Geschäfte, Kurzarbeit, angespannte Lieferketten: Auch wirtschaftlich hat COVID-19 seine Spuren hinterlassen. Laut dem Institut der deutschen Wirtschaft (IW) beliefen sich die Ausfälle der hiesigen Wirtschaft in den ersten zwei Pandemie-Jahren auf rund 350 Milliarden Euro. [7]

Das macht einmal mehr deutlich: Gesundheit ist mehr als nur eine individuelle Angelegenheit. Gesundheit ist

Garant für Wohlstand und gesellschaftliche Entwicklung. Gesundheit ist ein Wirtschaftsfaktor.

COVID-19 treibt zu Höchstleistungen an

Diese Erkenntnis ist Teil der anderen Seite der Medaille: Denn diese Pandemie hat nicht nur negative, sondern auch positive Rekorde hervorgebracht. Nachdem die Weltgesundheitsorganisation (WHO) [8] im März 2020 offiziell die Corona-Pandemie ausgerufen hatte, dauerte es keine vier Monate mehr, bis in Europa ein erstes Arzneimittel zur Behandlung von COVID-19 zur Verfügung stand. [9] Neun Monate waren es bis zum ersten Impfstoff. [10] Schnell verfügbar waren auch diverse Tests zur Diagnose. Es sind diese Innovationen, denen zu verdanken ist, dass nicht noch mehr Menschen gestorben sind.

Aus diesen Erfolgen, aber auch aus den Fehlern, die im gemeinsamen Vorgehen gegen COVID-19 gemacht wurden, lässt sich lernen. Das ist zumindest das, was zahlreiche Expert:innen fordern. So gibt es zum Beispiel ein Impulspapier von „acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften“, das deutlich macht, wie „das Gesundheitssystem widerstandsfähiger und gleichzeitig leistungsfähiger werden kann“. [11] Demnach steigt die „Resilienz des eigenen Systems“, wenn „die europäische und deutsche Forschung, Wissenschaft und Produktion gestärkt werden“. Zu den vorgeschlagenen Maßnahmen gehört zudem, die Möglichkeiten der Digitalisierung „konsequent“ zu nutzen und auszubauen.

Die Pandemie hat offengelegt, welche Rolle die gezielte Erhebung von Daten – etwa beim Nachverfolgen und Unterbrechen von Infektionsketten – spielen kann. Das Nicht-Auswerten von Daten kann laut den Onkologen Prof. Dr. Christof von Kalle und Prof. Dr. Michael von Bergwelt gar lebensgefährlich sein – es braucht in

ihren Augen daher eine patient:innen-zentrierte Verarbeitung von Gesundheitsdaten. [12]

Gesundheit in den Mittelpunkt

Einen regelrechten „Neustart“ des Gesundheitssystems sieht die Robert-Bosch-Stiftung vonnöten. [13] Im Prinzip geht es darum, das Gesundheitssystem von Grund auf neu zu denken. Die Rede ist von „Paradigmenwechsel“ oder gar von einer „dritten Revolution“. Zwar sei das deutsche Gesundheitssystem leistungsfähig, wenn es darum geht, erkrankte Menschen zu behandeln. Es müsse aber zu einem „echten Gesundheits-System umgebaut werden“, in dessen Mittelpunkt die Gesunderhaltung der Bürger:innen steht.

Laut dem Papier der Stiftung hat die Corona-Pandemie „viele angestaute Probleme“ überschattet – und „andere umso mehr unter das Vergrößerungsglas“ gelegt. Vor allem habe sie „spürbar“ gemacht, „welch zentrale Bedeutung individuelle und öffentliche Gesundheit haben: Ohne sie steht plötzlich alles Kopf, brechen Lieferketten auseinander, bleiben Schulen und Arbeitsplätze leer, steht das öffentliche Leben weitgehend still.“

Es ist wohl die fundamentalste und gleichzeitig wichtigste Lehre, die Deutschland aus der Pandemie ziehen kann. Denn sie gilt nicht nur für neuauftretende Viren wie SARS-CoV-2.

Auch andere, gerade chronische Krankheiten bedeuten – meist im Verborgenen – tagtäglich tiefe Einschnitte für die Betroffenen und ihre Familien. Sie führen dazu, dass Kinder nicht zur Schule sowie Erwachsene nicht zur Arbeit gehen – und sie nicht am öffentlichen Leben teilhaben können. Aus COVID-19 zu lernen, heißt daher auch: Das Gelernte auf andere Bereiche zu übertragen. Auf Bereiche wie den Kampf gegen Krebs.

1.2. Krebs: Auch eine Pandemie

Sie gehören zu den häufigsten Todesursachen weltweit: Krebserkrankungen. [14] Allein im Jahr 2020 starben rund zehn Millionen Menschen daran; bei 19,3 Millionen Menschen entwickelte sich ein bösartiger Tumor. Die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) rechnet mit einer steigenden Zahl der Fälle: 2040 könnten es schon mehr als 30 Millionen Neuerkrankungen jährlich sein. [15] [16] Gerade alternde Gesellschaften wie Deutschland stehen vor einer Mammutaufgabe.

BEITRAG VON KRISTINA STORCK



Kristina Storck

Associate Director,
Innovation & Access Strategy,
Bristol Myers Squibb Deutschland

Es stimmt: Durch den Fokus auf SARS-CoV-2 ist an anderen Stellen im Gesundheitssystem vieles liegengeblieben – etwa in der Versorgung von Krebs-Patient:innen. Früherkennungsuntersuchungen wurden verschoben, Therapien verspätet begonnen, Nachsorgetermine ausgesetzt. [17] [18] Die Folgen der Pandemie werden noch lange zu spüren sein.

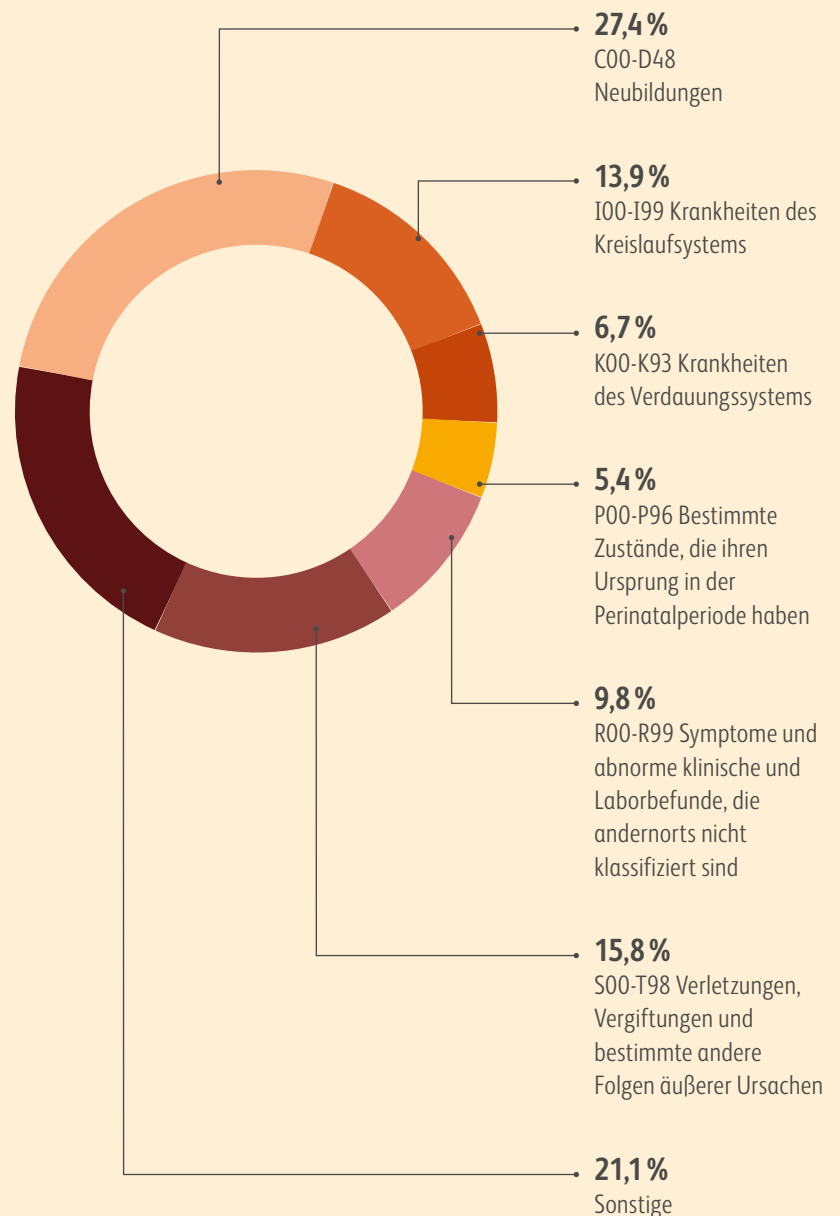
Gleichzeitig hat die Coronakrise gezeigt, was möglich ist, wenn alle an einem Strang ziehen; wenn Wissenschaftler:innen weltweit ihre Köpfe zusammenstecken, bürokratische Prozesse effizienter gestaltet und neue (digitale) Technologien als Chance betrachtet werden. Schließlich hätte am Anfang der Pandemie kaum jemand gedacht, dass so schnell Medikamente, Vakzine und Tests verfügbar sein würden. In diesem Sinne kann die Krise auch ein Fortschrittsbeschleuniger sein. Stichwort: mRNA-Technologie. Forschende hatten sie gegen Krebs erprobt – nun kam sie zuerst in Corona-Impfstoffen zum Einsatz. In großer Geschwindigkeit bildete

sich damit ein enormer Erfahrungsschatz – der die Krebsforschung befruchtet.

Auch Krebs ist eine Pandemie. Sie wütet weltweit – und in Deutschland: Würden wir für jeden der Todesfälle, die hierzulande pro Jahr auf Krebs zurückgehen, ein Kreuz an einer deutschen Autobahn aufstellen, dann stünde etwa alle 57 Meter eins, sagen Fachleute der Initiative „Vision Zero“. [19] Insgesamt sind es jährlich rund 231.000 Menschen, die laut „Todesursachenstatistik“ [20] an „bösartigen Neubildungen“ versterben. Es werden circa 500.000 Neudiagnosen gestellt. Einer Publikation der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland und des Robert Koch-Instituts zufolge erkrankt jeder: zweite Deutsche im Laufe des Lebens an Krebs, jeder: Vierte bis Fünfte stirbt daran. [21]

Anders als bei COVID-19 fehlt hier bislang der öffentliche Aufschrei, die entschlossene Initiative, die diesen Zahlen die Stirn bietet. Doch die Coronakrise –

Abb. 01
Verlorene Lebensjahre in Deutschland anteilig nach ICD-Diagnosen (2020), gerundet, in Prozent* [22]



* Vorzeitige Sterblichkeit: Tod unter 65 Jahren unter Einbeziehung der unter Einjährigen.

und ihr Weckruf in Bezug auf die Frage, welchen Stellenwert Gesundheit in unserer Gesellschaft einnimmt – bietet die Gelegenheit, das zu ändern.

Krebs: Hohe Krankheitslast

Denn auch die wirksame Bekämpfung von Krebs ist von großer gesellschaftlicher Bedeutung. Das zeigt der Blick auf die Ursachen für vorzeitige Sterblichkeit (unter 65 Jahren): Rund 27 Prozent der pro Jahr insgesamt verlorenen Lebensjahre gehen in Deutschland auf Neubildungen (Tumoren) zurück – die meisten davon sind bösartig (s. Abb. 01). [22] Krebs ist der Hauptgrund, weshalb Menschen im erwerbsfähigen Alter aus ihrem Leben, ihren Familien, ihrem Beruf gerissen werden.

Wie hoch die globale Krankheitslast über 29 Krebstypen und 204 Länder und Territorien hinweg ist, das hat ein US-amerikanisches Forschungsteam analysiert: Berechnet wurden die sogenannten disability-adjusted life years

Abb. 02
Risiko, in den nächsten 10 Jahren an Krebs zu erkranken [21]

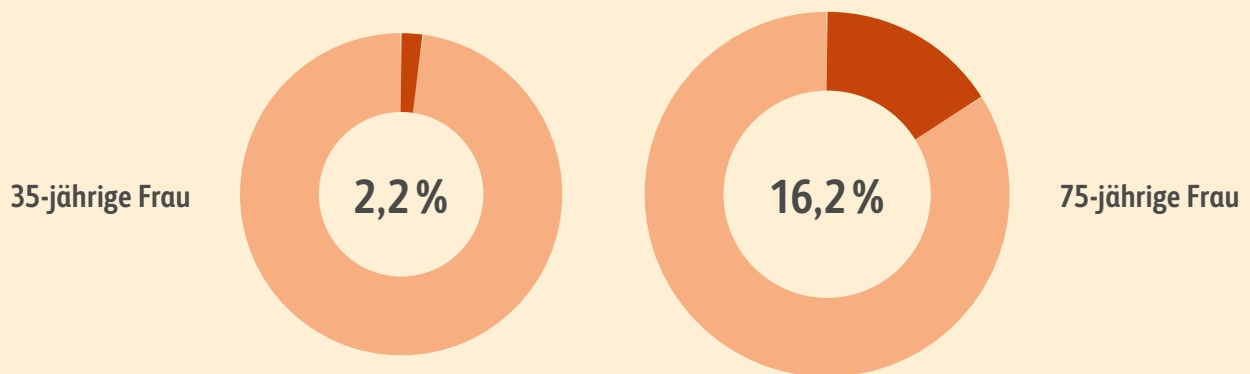


Abb. 03
Die Bevölkerung in Deutschland wird immer älter: Bevölkerungspyramide (1990, 2018, 2030) adaptiert nach [25]

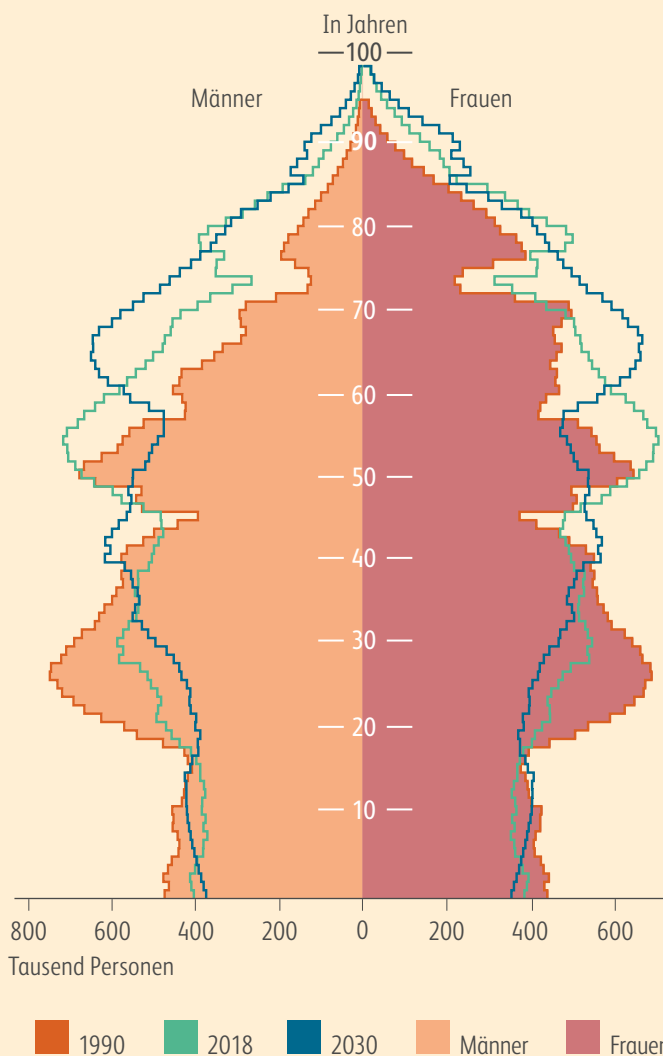
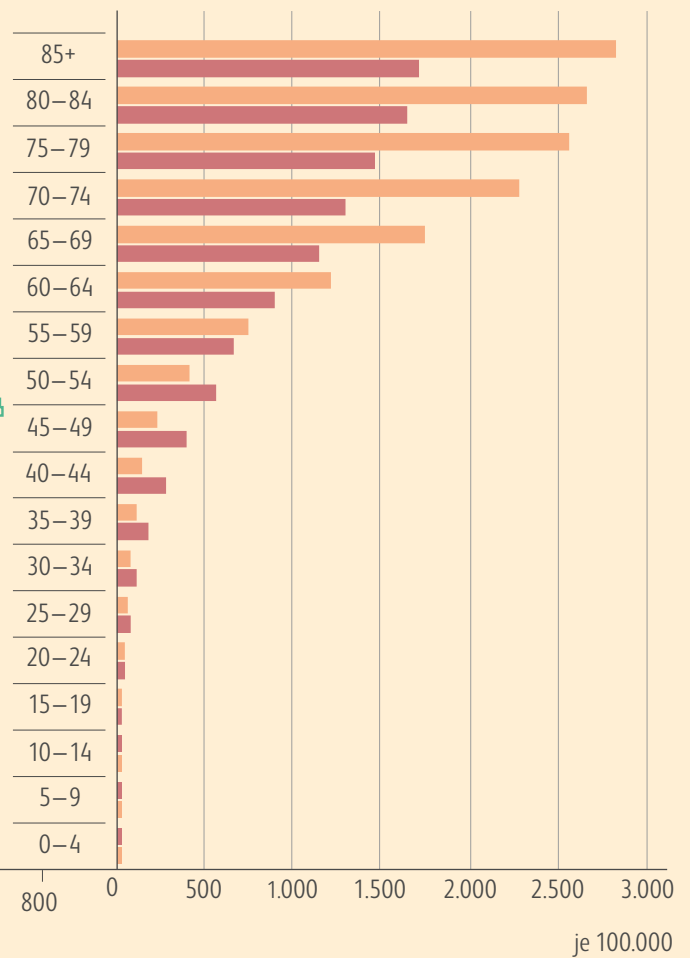


Abb. 04
Krebsrisiko steigt mit dem Alter: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht* [21]



*ICD-10 C00 – C97 ohne C44, Deutschland 2017 – 2018

(DALYs). Sie beinhalten zum einen die Jahre, die Menschen durch vorzeitigen Tod verlieren, und zum anderen die Jahre, die sie mit Krankheit oder Behinderung verbringen. Das Ergebnis: 2019 waren es 250 Millionen DALYs.

Anders gesagt: Es sind pro Jahr 250 Millionen Lebensjahre, die Menschen weltweit aufgrund von Krebs nicht in Gesundheit verbringen. [23]

Mehr Krebserkrankungen im Alter

In Zukunft wird die gesellschaftliche Herausforderung „Krebs“ noch größer werden, als sie heute schon ist. Denn obwohl Tumorleiden auch viele jüngere Menschen treffen, treten sie – bis auf ein paar Ausnahmen – bei Älteren häufiger auf.

Der Grund: Krebs entsteht weitgehend durch Veränderungen im Erbgut. Umso länger jemand lebt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass viele solcher Veränderungen in einer Zelle auftreten. [24]

So erkranken in der Gruppe der Männer ab 85 Jahre und älter fast 3.000 von 100.000 an einem Krebs; bei den 50- bis 54-Jährigen sind es weniger als 500 von 100.000 (s. Abb. 04).

Ein anderes Beispiel: Das Risiko einer 35-jährigen Frau, in den nächsten zehn Jahren ihres Lebens eine Krebsdiagnose zu erhalten, liegt bei 2,2 Prozent – im Alter von 75 Jahren beträgt es schon 16,2 Prozent. [21]

Demografische Entwicklung: Krebs nimmt zu

Die demografische Entwicklung wirkt dabei beschleunigend. [25] Das Statistische Bundesamt schreibt, „dass die Zahl der 65-Jährigen und Älteren seit 1991 von 12 Millionen auf 18,3 Millionen im Jahr 2020 deutlich gestiegen ist.“ Besonders stark wächst die Gruppe der Hochbetagten: 1991 gab es knapp 1,2 Millionen Menschen ab 85 Jahre – 2020 waren es 2,5 Millionen. Gleichzeitig weisen die jüngeren Geburtsjahrgänge sinkende Personenzahlen auf. [26]

Es ist daher davon auszugehen, dass die Zahl der Tumorfälle in den kommenden Jahren zunehmen und die Krankheitslast steigen wird. Die Gesundheitssysteme stellt das vor große Aufgaben. Schließlich geht es künftig nicht mehr nur darum, wie die Menschen länger leben. Sondern es braucht Antwort auf folgende Frage: Wie leben die Menschen länger bei guter Gesundheit?

Klar ist schon jetzt: Es wird nicht die eine Lösung geben. Denn „Gesundheit“ ist ein komplexes Geschehen. Themen wie individuelle Veranlagung, Aufklärung, Prävention, Therapie oder Nachsorge spielen darin eine Rolle. Will man Krankheiten wie Krebs in ihre Schranken weisen, muss an mehreren Stellschrauben gedreht werden. Gefragt sind – wie schon bei COVID-19 – alle Beteiligten im Gesundheitssystem: die Bürger:innen, Patient:innen-Organisationen, ärztliches Fachpersonal und Pflegekräfte, akademische Forschung, pharmazeutische Industrie, Kostenträger:innen und Politik.



Was ist Krebs?

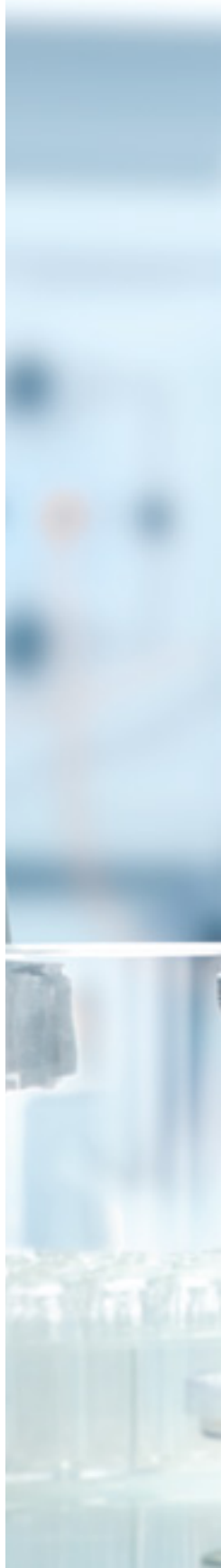
Ein Tumor entsteht, wenn sich Zellen im Körper unkontrolliert vermehren. Dieser kann gutartig sein und keine weiteren Beschwerden verursachen. Ist er bösartig, ist von Krebs die Rede: Er wächst in gesundes Gewebe hinein und zerstört Zellen. Außerdem kann er sogenannte Metastasen bilden – sich also in andere Organe ausbreiten. [114]

2.

Gegen Krebs: Der Beitrag von Arzneimitteltherapien

Die ältesten Funde für krebsartige Wucherungen in menschlichen Knochen-Fossilien sind rund 1,7 Millionen Jahre alt. [27] Schon in der Antike war den Menschen Krebs bekannt [28] – mindestens so alt ist auch die Suche nach geeigneten Behandlungsmöglichkeiten. Im „Goldenen Zeitalter der Chirurgie“ des 19. Jahrhunderts stand die Operation im Fokus der Onkologie. Heute ist die Bandbreite an Therapieoptionen um ein Vielfaches größer. Darunter: Innovative Arzneimittel, die die Behandlung bösartiger Tumoren immer besser, zielgerichteter, erfolgreicher machen.

„In Deutschland wie in den meisten anderen wohlhabenden Ländern ist der vor allem in den letzten 20 Jahren erkennbare deutliche Rückgang der altersstandardisierten Sterblichkeit an Krebs bei steigender beziehungsweise zuletzt stabil bleibender Inzidenz in erster Linie auf Fortschritte in der Therapie [...] zurückzuführen“, meint das Robert Koch-Institut. [29] Anders gesagt: Die Chance, eine Krebsdiagnose zu überleben, steigt. Die folgenden Kapitel bieten einen Überblick über das, was pharmazeutische Innovationen heute schon leisten – und was die Zukunft der Krebsbehandlung bringen könnte.





2.1. Krebsbekämpfung 2022: Was heute möglich ist

Wann ist Krebs endlich heilbar? Es ist die Frage aller Fragen. Eine kurze und einfache Antwort gibt es nicht. Denn jede Tumorerkrankung ist ein individuelles, komplexes Geschehen. Doch in den vergangenen Jahrzehnten ist in der Onkologie viel passiert – dank eines regelrechten Innovationsbooms, der die Art und Weise, wie wir Krebs denken und behandeln, auf den Kopf gestellt hat.

Lange Zeit ruhte die Behandlung auf drei Säulen: Operation, Bestrahlung, Chemotherapie. Bei letzterer kommen bestimmte Medikamente – sogenannte Zytostatika – zum Einsatz, die das Wachstum, die Teilung und die Vermehrung von Krebszellen hemmen. Dabei wirken Chemotherapien relativ unspezifisch im ganzen Körper und können auch gesunde Zellen schädigen. [30]

Inzwischen hat sich das Arsenal an medikamentösen Optionen, aus dem Ärzt:innen wählen können, vergrößert. Das ist gut, denn heute ist klar: Krebs ist nicht gleich Krebs – sondern eine Vielzahl an Erkrankungen. Das Wissen, wie Tumorerkrankungen auf molekularer Ebene funktionieren, welche Mechanismen dahinterstecken, wächst. So wurde anfangs etwa zwischen kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Lungen-Karzinom unterschieden. Heute geht man von einer Vielzahl an Varianten aus, die zum Beispiel durch unterschiedliche Genmutationen hervorgerufen werden – sie sind Ansatzpunkt für zielgerichtete, spezifisch wirkende Therapien. [31] [32]

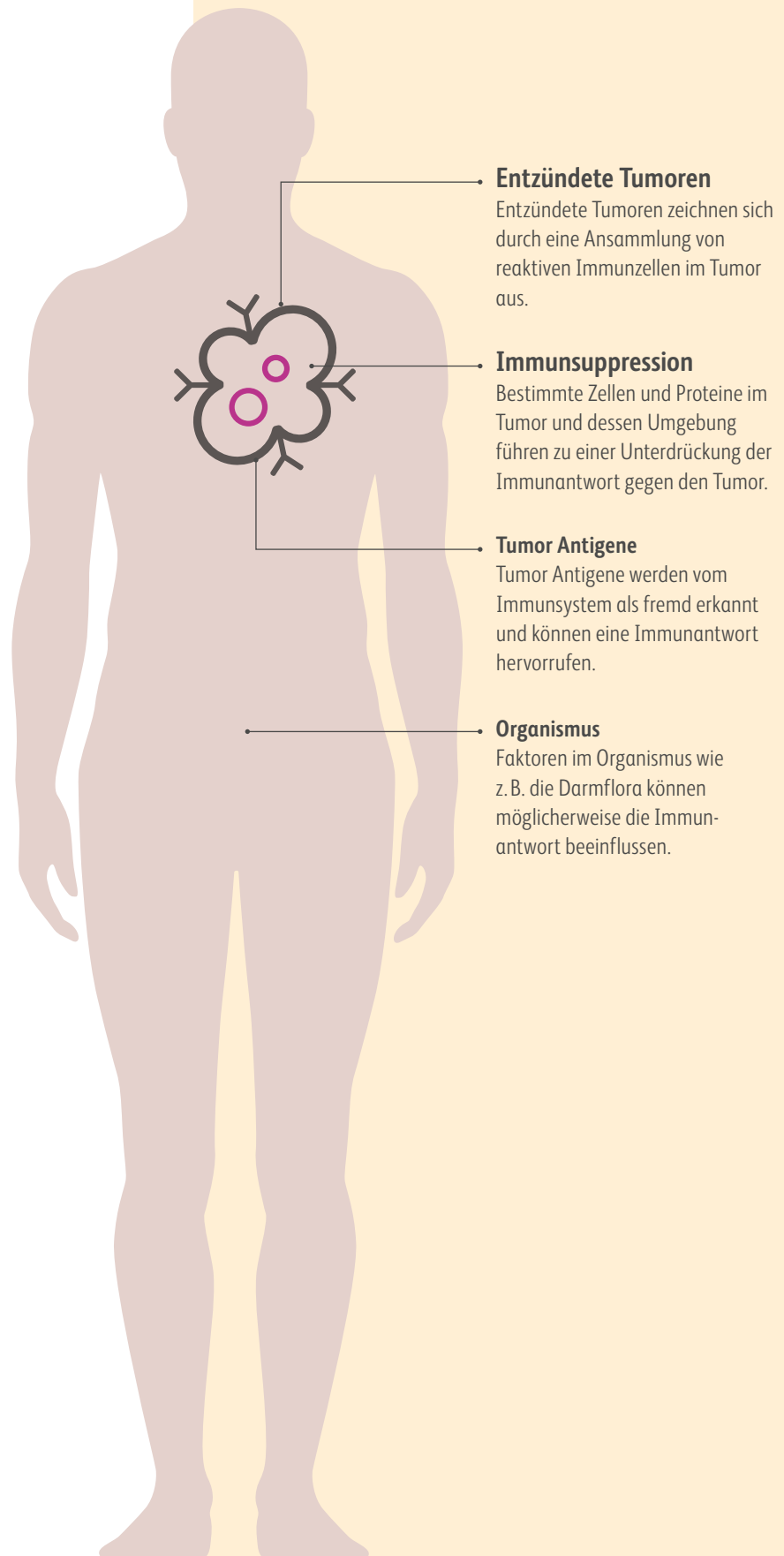
Immunonkologie: Ein wissenschaftlicher Durchbruch

Und damit nicht genug: Mit der Immunonkologie wurde vor wenigen Jahren ein neues Kapitel im Kampf gegen Krebs aufgeschlagen. Wirkstoffe aus dieser Klasse richten sich nicht direkt gegen den Tumor. Die Idee ist vielmehr, das eigene Immunsystem zu (re)aktivieren, sodass es selbst die abnormalen Zellen erkennen und bekämpfen kann. Denn eigentlich ist das Immunsystem genau dafür ausgerüstet – doch Tumoren verfügen über die Fähigkeit, Teile der körpereigenen Abwehr auszuschalten und sich so dem Angriff zu entziehen. [33]

Wie gut das Prinzip der Immunonkologie funktionieren kann, verdeutlichen folgende Beispiele: Der metastasierte Hautkrebs galt lange Zeit als unbehandelbar; Chemotherapien brachten nicht den erhofften Erfolg. [34] Mit Immuntherapien wurde ein Wandel eingeläutet. Heute können immer mehr Betroffene immer länger mit ihrer Erkrankung leben (mehr dazu: s. Kapitel 2.3).

Eine Therapieoption gibt es nun auch beim malignen Pleuramesotheliom

Abb. 05
Einflussfaktoren der immunonkologischen
Antwort



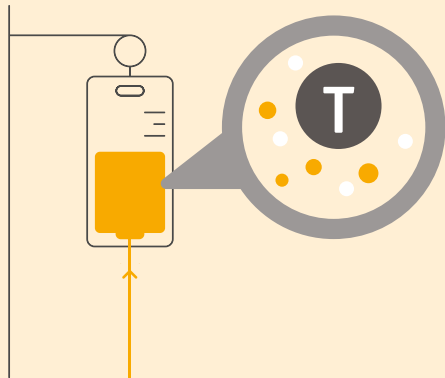
(MPM) – eine Erkrankung, die vor allem auf Asbestbelastung zurückzuführen ist. Im Juni 2021 hat die Europäische Kommission eine Immuntherapie zugelassen, die nach über 15 Jahren erstmals eine neue Option für die Erstlinienbehandlung darstellt und das Überleben im Vergleich zur traditionellen Chemotherapie verbessert. [35] [36] [115]

Immunonkologie und Biomarker: Ein Weg der Präzisionsmedizin

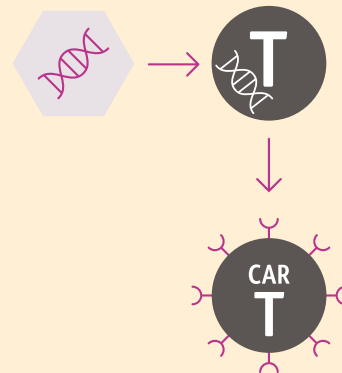
Die Immunonkologie hat in der Krebsbehandlung neue Türen geöffnet: Durch sie können Ärzt:innen vielen Menschen mit fortgeschrittenen bösartigen Tumoren heute die Chance auf Langzeitüberleben geben – in einigen Fällen war das noch vor einem Jahrzehnt undenkbar. Eine große Rolle spielen unter anderem sogenannte Checkpoint-Inhibitoren: Dabei handelt es sich um Wirkstoffe, die bestimmte Schaltstellen des Immunsystems blockieren. Die Folge: Tumorzellen können dort nicht mehr hemmend tätig

Abb. 06

So funktioniert die CAR-T-Zelltherapie

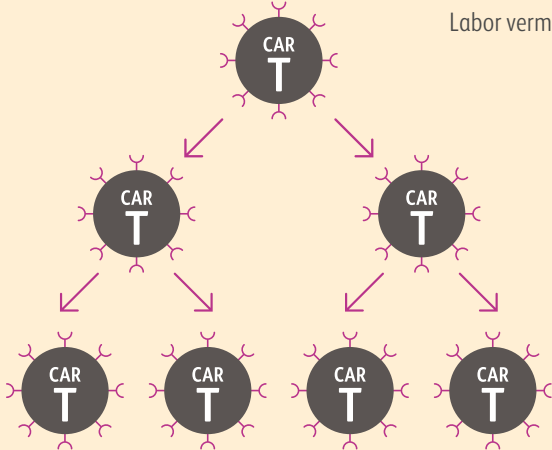


1 Patient:innen werden weiße Blutkörperchen entnommen. Anschließend werden T-Zellen isoliert und aktiviert.

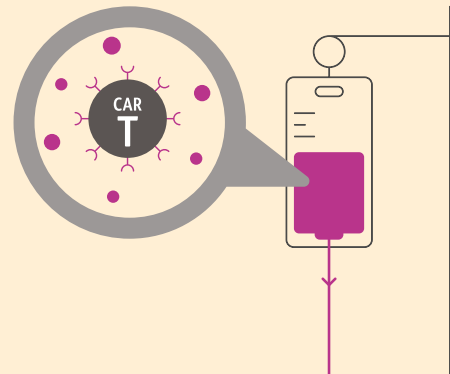


2 T-Zellen werden gentechnisch verändert, so dass sie Chimäre Antigenrezeptoren (CARs) bilden (= CAR-T-Zellen).

3 CAR-T-Zellen werden im Labor vermehrt.



4 Nach einer Chemotherapie zur Lymphodepletion erfolgt bei den Patient:innen die Einmal-Infusion der gentechnisch veränderten T-Zellen. Sie können nun Krebszellen erkennen.



werden. Das heißt: Checkpoint-Inhibitoren lösen die Bremsen, die das Immunsystem davon abhalten, den Krebs effektiv anzugreifen. [37]

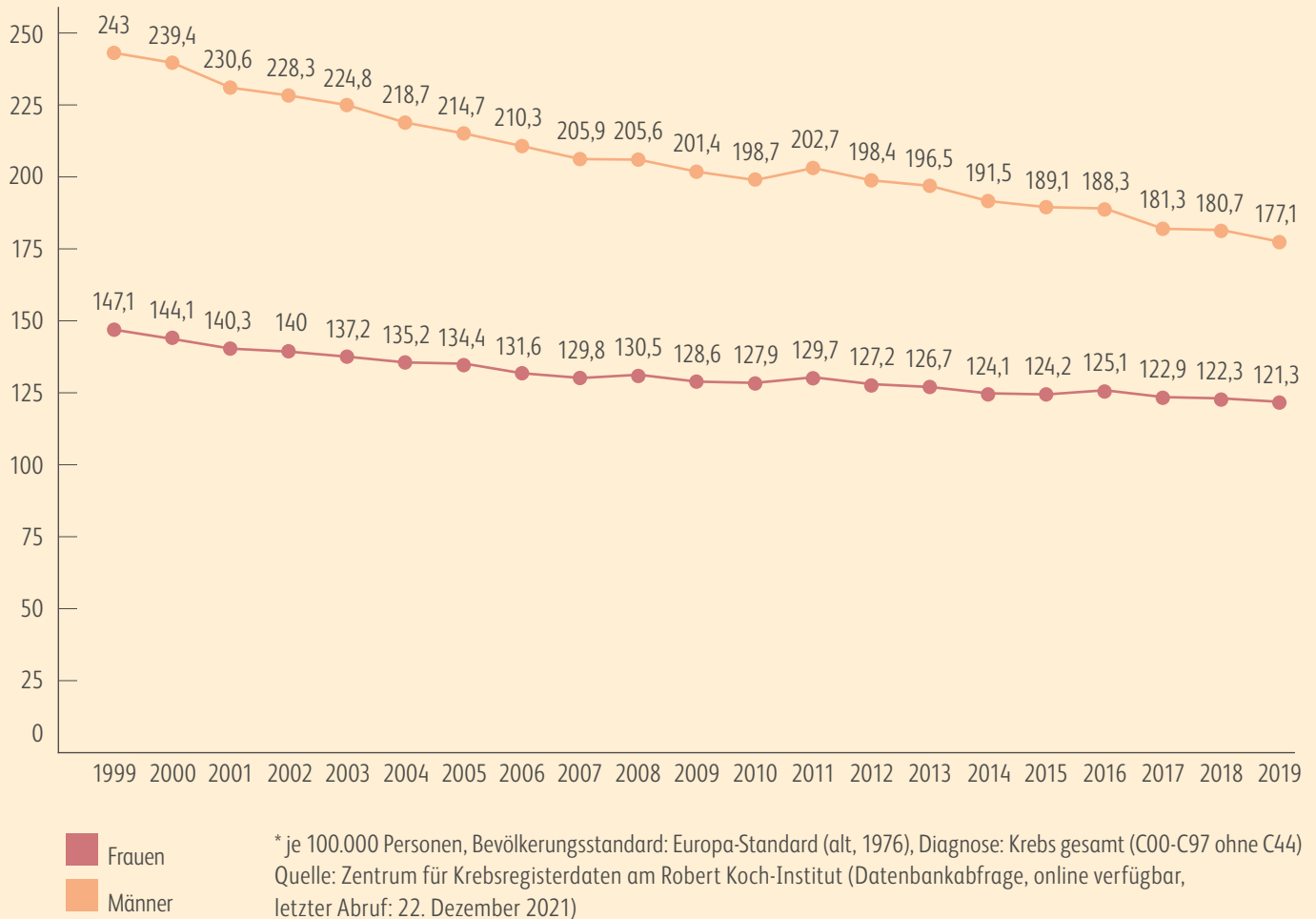
es unter anderem möglich, die Wahrscheinlichkeit vorherzusagen, mit der ein:e Patient:in auf ein bestimmtes Medikament ansprechen wird. [38]

Weil jeder Mensch einzigartig ist, rückt zunehmend die Frage in den Fokus, welche:r Patient:in von welcher Behandlung zu welchem Zeitpunkt am besten profitiert. Das Ziel: maßgeschneiderte, personalisierte Krebstherapien, die weg von einem Gießkannen-Prinzip oder „one fits all“-Ansatz gehen. Dabei kommen sogenannte „Biomarker“ zum Einsatz – messbare Parameter in Gewebe, Blut und anderen Körperflüssigkeiten, die biologische Prozesse beschreiben. Ihre Untersuchung macht

CAR-T-Zelltherapie: Präzisionsmedizin par excellence

Im Prinzip ist sie Gen-, Zell- und Immuntherapie in einem: die Behandlung mit CAR-T-Zellen, die es seit 2018 in Europa gibt. Den Patient:innen werden dazu eigene Immunzellen – die T-Zellen – mittels sogenannter Leukapherese aus dem Körper entnommen. Diese werden gentechnisch verändert, so dass sie

Abb. 07
Altersstandardisierte Sterberaten an Krebs*
in Deutschland nach Geschlecht [41]



Chimäre Antigenrezeptoren (CARs) bilden. Diese ermöglichen den CAR-T-Zellen, die Krebszellen aufzuspüren und abzutöten. Im Labor werden die CAR-T-Zellen vermehrt. Die Patient:innen erhalten eine Chemotherapie zur Lymphodepletion zur Vorbereitung des Körpers, damit die CAR-T-Zellen optimal anwachsen und sich vermehren können. Anschließend erhalten die Patient:innen ihre eigenen CAR-T-Zellen als Einmalinfusion zurück. Der Angriff gegen die Krebszellen beginnt. [39] [116]

Für Patient:innen mit bestimmten Blutkrebsarten, die auf die bisher verfügbaren Therapien nicht mehr ansprechen, eröffnet das Hoffnung auf

neue Therapieoptionen. Die Forschung geht weiter, sowohl mit Blick auf weitere Blutkrebsarten wie auch bei soliden Tumoren. Auch die Kombination mit anderen Medikamenten wie den Checkpoint-Inhibitoren wird klinisch erprobt – so ließen sich die Krebszellen über mehrere Wege gleichzeitig angreifen.

Mehr Neuerkrankungen, sinkende Sterblichkeit

Welche Folgen immer bessere Therapiemöglichkeiten haben können, zeigt folgendes: Wissenschaftler des schwedischen „Institute of Health Economics“ analysierten Daten aus 31 europäi-

schen Ländern über einen Zeitraum von fast 25 Jahren. Das Ergebnis: Die Zahl der Krebsneuerkrankungen stieg von 1995 bis 2018 um rund 50 Prozent – die Zahl der Todesfälle aber nur um 20 Prozent. Werden Effekte von Bevölkerungswachstum und Alterung herausgerechnet, ist die Sterblichkeit in den meisten Ländern sogar gesunken. [40] Die altersstandardisierten Sterberaten an Krebs sind auch in Deutschland rückläufig. [41]

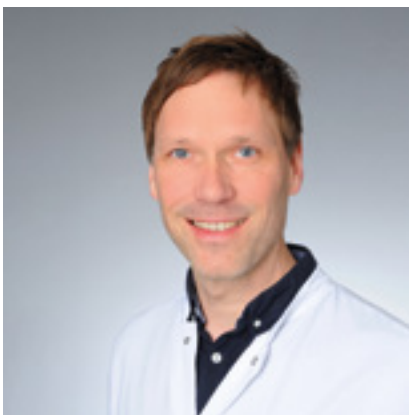
Der Wissenschaft und Forschung gelingt es immer besser, die wachsende Zahl der Neuerkrankungen von der Sterblichkeit zu entkoppeln.



2.2. Innovative Krebstherapien: Die Revolution beim Multiplen Myelom

Das Multiple Myelom ist eine unheilbare, tödliche Blutkrebs-erkrankung, bei der Plasmazellen, die für die normale Anti-körperbildung des Menschen verantwortlich sind, entarten und die normale Blutbildung im Knochenmark verdrängen. Dies führt zu Blutarmut, Schwäche und einer gesteigerten Infektionsrate. Die Auflösung der Knochensubstanz führt zu Knochenbrüchen und kann ein Nierenversagen auslösen. Die Behandlungsmöglichkeiten haben sich in den vergangenen Jahren dramatisch verbessert.

BEITRAG VON PRIV.-DOZ. DR. UDO HOLTICK



Priv.-Doz. Dr. Udo Holtick
Facharzt für Innere Medizin,
Hämatologie und Onkologie,
Uniklinik Köln

Foto: © MedizinFotoKöln/Michael Wodak

Bis vor etwa 20 Jahren war das Multiple Myelom nur durch konventionelle und bei fitten Patient:innen durch hoch-dosierte Chemotherapie zeitlich sehr begrenzt aufzuhalten. Viele Patient:innen starben innerhalb von zwei bis drei Jahren an der Erkrankung. Innerhalb von zwei Jahrzehnten hat sich die Prognose durch neue Therapieansätze so gebessert, dass etwa 80 Prozent der Betroffenen mindestens zehn Jahre überleben. Diese substantielle Verbesserung reflektiert die Entwicklung in der Onkologie allgemein. Von immunmodulatorischen Substanzen über zielgerichtete „small molecules“ und Immun-onkologika bis hin zu den zellulären Immuntherapien gibt es nun für das Myelom zahlreiche zugelassene Therapien oder Therapiekombinationen.

Mit verschiedenen Wirkmechanismen gegen das Multiple Myelom

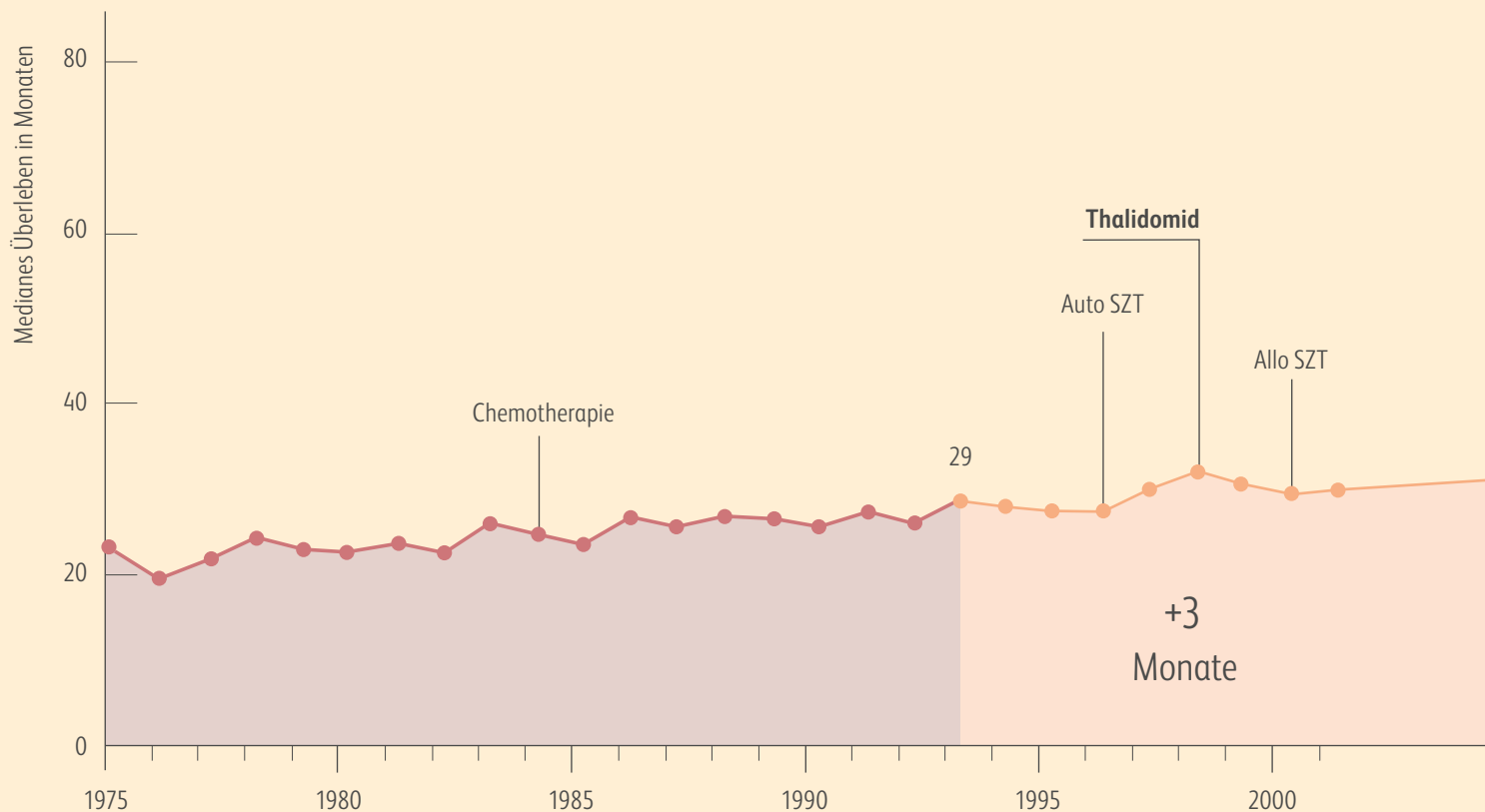
Den Anfang machte vor etwa 20 Jahren Thalidomid, eine sogenannte immun-

modulierende Substanz (ein Imid), die in Deutschland bis dahin unruhlich durch den „Contergan“-Skandal bekannt war und hier in einer völlig neuen Rolle den Beginn einer erfolgreicherer Ära der Myelom-Behandlung einläutete. Imide sind zudem als Tabletten verfügbar, so dass hier eine orale Therapieoption entstanden ist. Inzwischen sind Nachfolgesubstanzen mit verbessertem Verhältnis von Wirkung und Nebenwirkungen verfügbar.

Imide werden aktuell häufig in Kombinationen mit anderen Substanzgruppen, zum Beispiel Antikörpern oder Proteasom-Inhibitoren eingesetzt. Letztere waren die zweite Gruppe, die etwa ab 2005 einen weiteren, wichtigen Schritt für Myelom-Patient:innen bedeuteten. Die exzessive Eiweißproduktion von Myelomzellen nutzen Proteasom-Inhibitoren wie Bortezomib und Carfilzomib aus, indem sie Eiweißabbau und -recycling blockieren. Die Myelomzellen „ersticken an den Abfallstoffen“. Imide und Proteasom-Inhibitoren wurden gegen verschiedene Krebsentitäten getestet.

Abb. 08

Therapie des Multiplen Myeloms: In den vergangenen 25 Jahren ist viel passiert



Hinweise: Auto SZT = Autologe Stammzelltransplantation; Allo SZT = Allogene Stammzelltransplantation;
Für Darstellungszwecke, modifiziert nach Drawid A, et al. Poster präsentiert beim EHA-Kongress 2015; Abstract E1233,
ergänzt um [117], [118], [119], [120], [121], [122]

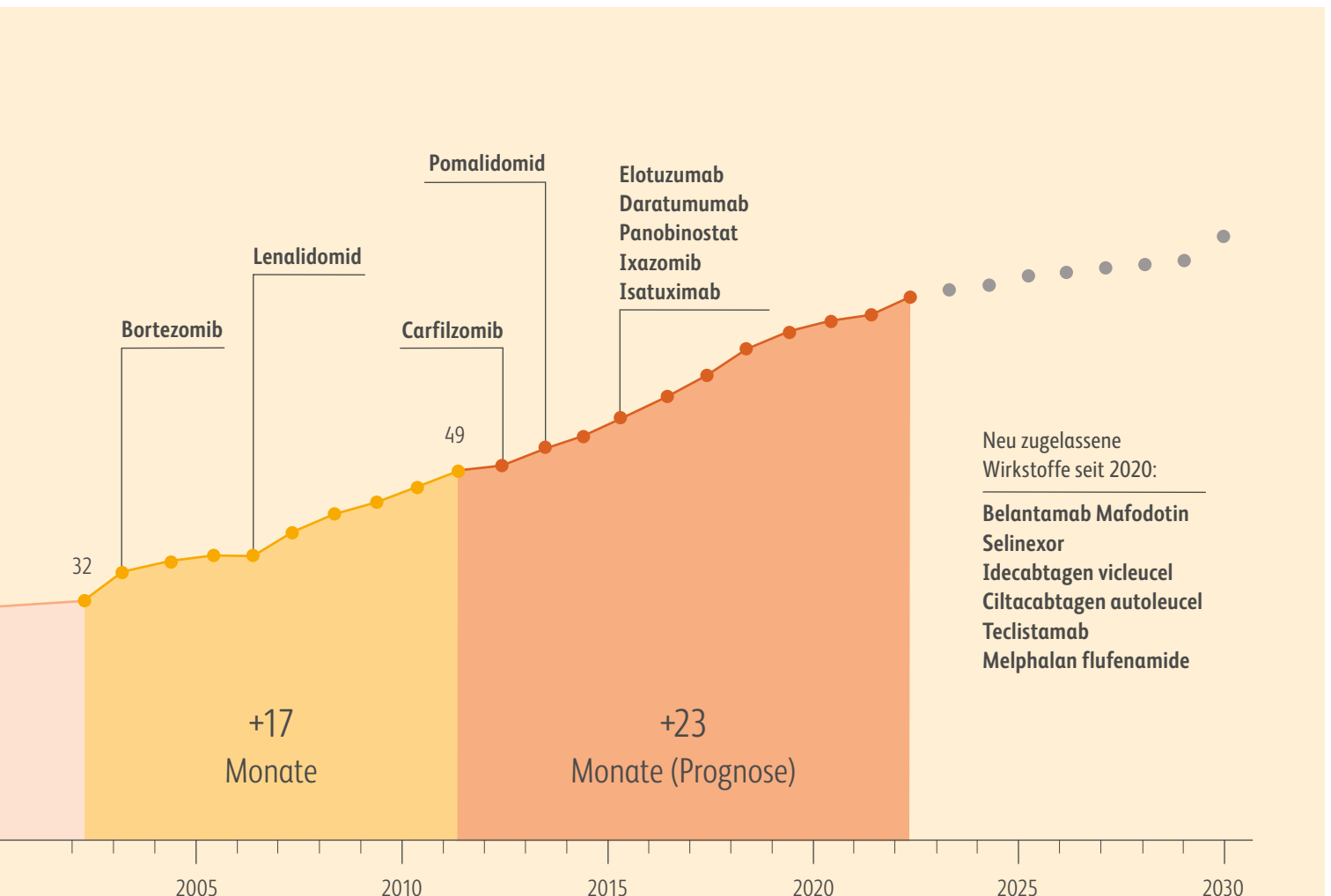
Lenalidomid ist zum Beispiel auch bei bestimmten Lymphom-Entitäten zugelassen. Noch spezifischer gegen Myelomzellen wirken Antikörper, die gegen Antigene, die vorwiegend oder in besonderer Ausprägung auf der Oberfläche von Myelomzellen verankert sind, gerichtet sind. Dazu gehören mit hoher Wirksamkeit die CD-38-Antikörper Daratumumab und Isatuximab sowie der SLAMF7-Antikörper Elotuzumab. Insbesondere die CD38-Antikörper haben das rezidivfreie Überleben der Patient:innen deutlich positiv beeinflusst und sind in den modernen Kombinationstherapien nicht mehr wegzudenken.

Trotz all dieser Entwicklung ist insbesondere für jüngere Patient:innen die Perspektive immer noch stark getrübt,

insbesondere, wenn eine oder mehrere der neuen Therapiemechanismen nicht mehr wirken. Wenn beispielsweise die beiden Hauptvertreter der Proteasom-Inhibitoren sowie der Imide und die CD38-Antikörper nicht mehr wirken, spricht man von einem penta-refraktären Myelom und die mediane Überlebenszeit verkürzt sich auf 5,2 Monate (Mammoth-Studie, 2019). Das macht eindrucksvoll deutlich, wie wichtig weiterhin neue Ideen und Konzepte sind.

Die CAR-T-Zelltherapie: Das Ereignis der vergangenen Jahre

Die CAR-T-Zelltherapie (Chimäre Antigenrezeptor-T-Zelltherapie) ist für die



Quellen: U.S. National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results Program.

Prognosen beruhen auf verschiedenen Datenquellen wie klinische Studien, Krebsregister und Expertenbefragungen.

Hämatologie das Ereignis der vergangenen Jahre. Die Idee entstammt den späten 1980er-Jahren. Man entnimmt Immunzellen der Patient:innen und pflanzt ihnen via Gentransfer den Anker für eine Zielstruktur auf der Tumorzelle ein (Abb. s. Kapitel 2.1.). Lange Zeit waren die experimentellen Erfolge nicht auf den Menschen übertragbar. Erst das gleichzeitige, gentechnische Mitliefern eines immunstimulierenden Proteins machte den Unterschied. Inzwischen sind auch gegen das auf Myelomzellen gebildete Eiweiß BCMA (B-Cell Maturation Antigen) gerichtete CAR-T-Zelltherapien zugelassen. Ob die Therapie auch beim Myelom, etwa in früheren Therapielinien, zu Heilungen führen kann, ist noch Gegenstand der Forschung. Eine neue Therapieoption

zum Beispiel für penta-refraktäre Myelom-Patient:innen liegt in jedem Fall vor.

Multiple Myelom-Therapie: Viel Dynamik

Eine weitere Option mit derselben Zielstruktur BCMA, stellt – neben den CAR-T-Zellen – Belantamab Mafodotin dar. Hier ist eine Chemotherapie an den Antikörper gekoppelt und trägt diese Chemotherapie zur Myelomzelle. Daneben werden aktuell zahlreiche sogenannte bi-spezifische Antikörper getestet, die auf der einen Seite Myelomzellen, zum Beispiel über BCMA, binden und auf der anderen Seite Immunzellen über den CD3-Rezeptor

anziehen. Hier gibt es zwar noch nicht viele Erfahrungen, aber gute Ansprechraten. Ein erster Vertreter ist zugelassen.

Dieser Überblick zeigt die hohe Dynamik auf, von der die Myelom-Therapie geprägt ist, der aber keineswegs vollständig sein kann. Viele weitere Therapieansätze blieben hier unerwähnt und befinden sich derzeit in unterschiedlichen Phasen klinischer Entwicklung, so dass für die nächsten Jahre optimistisch von einer weiteren substantiellen Verbesserung der Prognose von Myelom-Patient:innen ausgegangen werden kann.

2.3. Malignes Melanom: Im Zeichen des medizinischen Fortschritts

Rund 23.000 Menschen erkranken jedes Jahr in Deutschland an einem malignen Melanom – auch bekannt als „schwarzer Hautkrebs“. [21] Es ist die lebensbedrohlichste Variante eines Hautkrebses. [42] Doch in der Behandlung dieses bösartigen Tumors hat sich viel getan: Noch vor rund zehn Jahren kam die Diagnose „Malignes Melanom im fortgeschrittenen Stadium“ einem Todesurteil gleich. Heute haben immer mehr Betroffene die Chance auf ein Langzeitüberleben, sogar auf eine „Chronifizierung“ der Erkrankung.

BEITRAG VON DR. HOLGER KRÖNIG



Dr. Holger Krönig

Senior Medical Director Oncology,
Bristol Myers Squibb Deutschland

Als Onkologe war ich viele Jahre lang an der Uniklinik rechts der Isar in München tätig. Damals gab es gerade bei fortgeschrittenen Melanomen, die metastasiert, also gestreut haben, nur begrenzt Therapieoptionen. Dazu gehörten etwa eine Chemotherapie oder auch bestimmte Wirkstoffe aus der Substanzklasse der sogenannten Interleukine. Damit waren starke Nebenwirkungen verbunden und die seltenen Erfolge waren meist nur von kurzer Dauer. Das ist sehr frustrierend gewesen.

Pharmazeutische Forschung schafft neue Perspektiven

Heute haben die Ärzt:innen bei einem Melanom im metastasierten Stadium ganz andere medikamentöse Möglichkeiten: Bei Vorliegen bestimmter Genveränderungen bzw. Mutationen stehen zum einen zielgerichtete Medikamente

zur Verfügung, die ganz spezifisch in die Vorgänge eingreifen, die beim Wachstum des Tumors eine Rolle spielen.

Zum anderen gibt es immunonkologische Therapien, die das Immunsystem dazu befähigen, die fremdartigen Tumorzellen zu erkennen und zu bekämpfen. Denn der Krebs kann dem Angriff des Immunsystems aus dem Weg gehen: Dazu manipuliert der Tumor zum Beispiel bestimmte Schaltstellen, die Immun-Checkpoints. Es gibt Arzneimittel, die sogenannten PD-1- oder CTLA-4-Checkpoint-Inhibitoren, die bewirken, dass das Immunsystem wieder gegen Krebszellen aktiv werden kann. Das funktioniert besonders gut, wenn man sie kombiniert einsetzt. [43] Unter der immunonkologischen Kombinationstherapie leben nach 7,5 Jahren noch 48 Prozent der Betroffenen. [44]

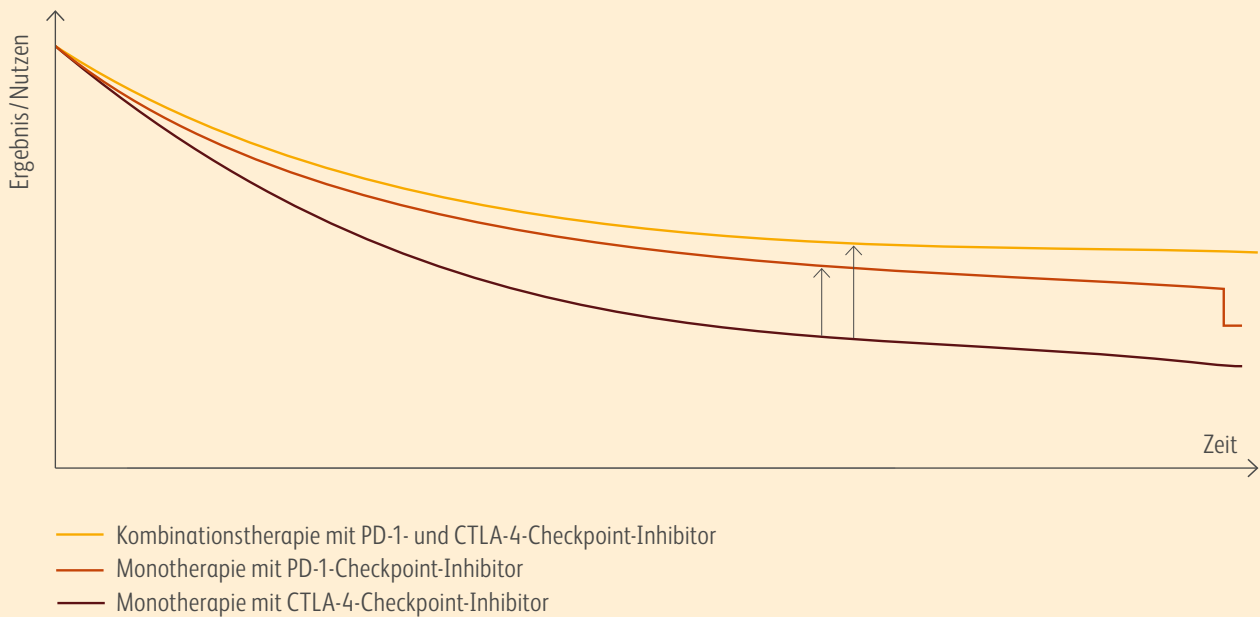
Das ist ein sehr großer Erfolg: Vor rund zehn Jahren lag diese Rate eher bei null.



Abb. 09

Schematische Darstellung der Erwartung an verbesserte Behandlungsergebnisse. [43]

Modifiziert nach James Larkin et al.



Das heißt: Mit der Verfügbarkeit der ersten immunonkologischen Wirkstoffe vor zehn Jahren, insbesondere aus der Substanzklasse der Checkpoint-Inhibitoren, boten sich Patient:innen völlig neue Perspektiven. Es war ein großer Schritt in der Behandlung des Melanoms. Viele haben dank der modernen Arzneimittel eine Chance auf Langzeitüberleben: Wir gehen in die Richtung einer Chronifizierung der Tumorerkrankung.

Heilung von metastasiertem Melanom?

In der Forschung tut sich nach wie vor sehr viel. Für Menschen mit metastasiertem Melanom besteht durchaus die Hoffnung auf Heilung – auch wenn es noch etwas dauern wird, bis das möglich ist.

Ziel ist es aktuell, durch weitere Kombinationen – sowohl mit bereits verfügbaren Arzneimitteln als auch mit neuen

Wirkstoffkandidaten – die Tiefe des Ansprechens auf die Therapie, die sogenannte Remission, weiter zu verbessern.

Zudem wollen wir lernen, welche Patient:innen auf die Arzneimittel ansprechen und welche nicht – um zielgerichteter vorhersagen zu können, welche Therapie für wen am besten geeignet ist. Auch geht es darum, die Verträglichkeit der Behandlung zu optimieren.

Hautkrebs: Prävention und Früherkennung

Seit den 1970er Jahren hat sich in Deutschland die Inzidenz des malignen Melanoms mehr als verfünffacht. Vor allem eine intermittierende UV-Exposition und schwere Sonnenbrände im Kindes- und Jugendalter begünstigen eine Erkrankung [29] – entsprechend ist es möglich, mit Prävention gegen-zusteuern.

Der Anstieg an Neuerkrankungen geht aber wahrscheinlich auch auf ein erhöhtes Bewusstsein in Ärzteschaft und Bevölkerung zurück – im Jahr 2008 wurde das Hautkrebs-Screening zur Früherkennung als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen für Menschen ab 35 Jahren eingeführt. [29]

Wird das Melanom in einem frühen Stadium erkannt, dann kann es operativ entfernt werden – für viele Betroffene ist die Therapie damit bereits erst einmal abgeschlossen und es folgen regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen. Gegebenenfalls kann eine adjuvante, begleitende Therapie zur Senkung des Rückfallrisikos zum Einsatz kommen. [123]

Es gilt: Trotz der medizinischen Fortschritte im Bereich des fortgeschrittenen malignen Melanoms wird es auch in Zukunft entscheidend sein, dass eine regelmäßige Hautkrebsvorsorge stattfindet. Denn umso früher dem Krebs ein Strich durch die Rechnung gemacht werden kann, desto besser.

Exkurs

Malignes Pleuramesotheliom (MPM): Neue Hoffnung durch Immunonkologie

Die Zulassung eines ersten immunonkologischen Wirkstoffes im Jahr 2011 war ein Meilenstein in der Krebstherapie. Inzwischen stehen Immunonkologika für verschiedene Krebsformen zur Verfügung – Erkenntnisse aus dem Bereich des malignen Melanoms befruchteten den Kampf gegen andere Leiden wie das Maligne Pleuramesotheliom (MPM).

Das MPM ist ein Tumor im Brustfell, der in 80 bis 90 Prozent der Fälle auf Asbest-Exposition zurückzuführen ist. [45] Bei Asbest handelt es sich um einen Stoff, der ab etwa 1930 in zahlreichen Produkten – vor allem beim Bauen – eingesetzt wurde. Weil sich später herausstellte, dass er gesundheitsgefährdend und krebserregend ist, ist es seit dem 31. Oktober 1993 in Deutschland verboten, Asbest bzw. asbesthaltige Produkte herzustellen, inverkehrzubringen und zu verwenden. [46]

Allerdings erkranken noch immer Menschen an einem MPM. Denn die sogenannte „Latenzzeit“ zwischen Asbest-Exposition und einer Krebserkrankung kann 15 bis 67 Jahre betragen. Mesotheliome gehören zu den Tumorarten mit den niedrigsten Überlebenschancen. [21] Als einziges Mittel der Wahl galt lange Zeit eine Kombinations-Chemotherapie.

Doch die Immunonkologie könnte die Behandlung signifikant verbessern und erhöht laut Befragungen von Patient:innen zudem die Lebensqualität. [35] [36]

2.4. Neue Krebsmedikamente, steigende Lebenserwartung

Öffentliche Diskussionen über neue Krebsmedikamente drehen sich oft fast ausschließlich um den Preis und steigende Ausgaben. Das aber verstellt den Blick auf den Nutzen, den innovative Therapien für die Patient:innen haben können. In einem Projektkurs Master BWL (M.Sc.) sind Studierende der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) mit Unterstützung von Bristol Myers Squibb der Frage nachgegangen, ob und inwiefern Arzneimittelinnovationen in der Onkologie zur positiven Entwicklung der Lebenserwartung beigetragen haben.

BEITRAG VON NINA ADÄ UND JOHANNES OBERMEIER
PROJEKTKURS GESUNDHEITSÖKONOMIE, MASTER BWL, LMU



Patient:innen in Deutschland ist das erstmal egal: Sie fragen nach einer Krebsdiagnose nicht nach dem Preis der Therapie. Sie wollen wissen: Wird mir das Arzneimittel helfen? Kann es mir Lebensjahre schenken? Und wenn ja, mit welcher Lebensqualität? Wird es mich vielleicht sogar heilen? Diese Perspektive steht im krassen Gegensatz zu dem, wie der aktuell zu beobachtende Innovationsschub in der Onkologie in der Öffentlichkeit diskutiert wird. Dort steht die Frage im Vordergrund, was solche Innovationen kosten dürfen. Allerdings macht eine Kosten- ohne eine Nutzenbetrachtung ökonomisch betrachtet keinen Sinn: Wer keine Informationen über den Nutzen hat, kann auch keine befriedigende Antwort darauf geben, welchen (monetären) Wert eine neue Therapie haben kann.

Vor diesem Hintergrund wurde in einer systematischen Übersichtsarbeit im Rahmen des LMU-Projektkurses

Gesundheitsökonomie analysiert, welchen Nutzen innovative Therapien über alle Krebsdiagnosen hinweg im Allgemeinen und am Beispiel des malignen Melanoms (schwarzer Hautkrebs) im Besonderen haben können.

Zur Evaluation des indikationsunabhängigen Nutzens wurden die Indikatoren Lebenserwartung, altersstandardisierte Sterblichkeitsrate und potenziell verlorene Lebensjahre (YPLL) herangezogen. Die Lebenserwartung von US-amerikanischen Krebs-Patient:innen ist durch innovative Krebsmedikamente um circa ein Jahr gestiegen und erklärt etwa neun Prozent des Gesamtanstiegs der US-amerikanischen Lebenserwartung bei Geburt. [47] Die altersstandardisierte Sterblichkeitsrate konnte durch innovative Krebstherapien gesenkt werden: In Mexiko ging sie zwischen 1991 und 2001 um 16 Prozent zurück. [48] In Frankreich fand eine Reduktion um ein bis drei Prozent statt. [49] Die Anzahl der YPLL wurde ebenfalls in allen untersuchten Ländern durch innovative Krebsmedikamente reduziert. YPLL meint die Summe der Jahre, die nicht gelebt werden, weil Menschen frühzeitig – in diesem Fall: vor einem Alter von 75 Jahren – versterben. Dabei schwankt die absolute Anzahl an vermiedenen YPLL je nach Bevölkerungsstärke eines Landes – und liegt zwischen 17.092 in der Schweiz und 719.133 in den USA. [50] [51]

Innovative Krebstherapien im Kampf gegen das maligne Melanom

Es zeigt sich zudem, dass das Ausmaß der gesteigerten Lebenserwartung durch innovative Medikamente je nach Diagnose variiert. [52] [53] Um den Einfluss von innovativen Arzneimitteln diagnosespezifisch zu untersuchen, wurde die Lebenserwartungsentwick-

lung von Menschen mit malignem Melanom analysiert.

Das Angebot an Therapien im Bereich malignes Melanom ist in den vergangenen Jahren stark gestiegen. Die Elektrochemotherapie, die adjuvante und neo-adjuvante Therapie sowie die Immuntherapie haben sich als wirksame und effektive Instrumente insbesondere im Kampf gegen das metastasierte Melanom bewährt. Dort waren für die Betroffenen die Überlebenschancen noch vor fünfzehn Jahren schlecht; das mediane Gesamtüberleben lag durchschnittlich bei circa einem Jahr. Mittlerweile können – besonders durch den Einsatz innovativer Immuntherapeutika – Werte von fünf Jahren und mehr erreicht werden. [54]

Eine systematische Auswertung von mehr als 400 klinischen Studien, von Registerstudien und Daten aus der Regelversorgung belegen den Nutzen innovativer Krebstherapien beim malignen Melanom. Hervorstechend unter den innovativen Therapien ist die Immuntherapie: Die Einführung eines monoklonalen Antikörpers im Jahr 2011 läutete eine bahnbrechende Entwicklung in der Krebsmedizin ein. Das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben erreicht inzwischen Spitzenwerte von 52 Prozent. Das bedeutet, dass 52 Prozent der beobachteten Betroffenen mit Krebs im metastasierten Stadium fünf Jahre nach Beginn der Behandlung bzw. Studie noch leben. [54]

Ausgaben für Krebsmedikamente: Nutzen in den Blick nehmen

Durch das hoch entwickelte deutsche Sozialversicherungs- und Gesundheitssystem und die damit verbundene, erhöhte und frühe Zugänglichkeit der Patient:innen zu Krebstherapien sowie

die Vielzahl an verfügbaren Medikamenten ist davon auszugehen, dass der positive Effekt von innovativen Krebsmedikamenten auf die Lebenserwartung hierzulande sogar noch stärker als in anderen Ländern ausfällt. Dies ist sowohl für die Lebenserwartungsentwicklung von Menschen mit malignem Melanom als auch über alle Diagnosen hinweg anzunehmen.

Wie alle Untersuchungen hat auch diese ihre Limitationen, die vor allem darauf beruhen, dass die Heterogenität der ausgewerteten Literatur eine verallgemeinernde Vergleichbarkeit erschwert. Trotzdem lässt sich der positive Effekt von innovativen Krebstherapeutika auf die Lebenserwartung der betroffenen Menschen deutlich zeigen.

Die Untersuchung hat auch ein Forschungs-Gap offengelegt: Es sollten Studien vorangetrieben werden, um zu zeigen, inwieweit die Ausgaben für innovative Krebsmedikamente weniger eine Belastung, sondern vielmehr ein Gewinn für öffentliche Haushalte und Sozialsystem sein können. Der Schwerpunkt sollte neben der Verbesserung von bereits stark erforschten Diagnosen wie dem malignen Melanom zudem auf bisher wenig erforschte Krebsdiagnosen ausgeweitet werden, da die Anzahl der verfügbaren Medikamente einen wesentlichen Einfluss auf die Lebenserwartung der Patient:innen zur Folge haben dürfte. Darüber hinaus sollten die Gründe für den unterschiedlichen Einfluss von innovativen Krebstherapien auf die Lebenserwartung in einzelnen Ländern untersucht werden. Basierend auf diesem Verständnis können gezielte gesundheitspolitische Maßnahmen abgeleitet werden, sodass der maximale Nutzen aus innovativen Krebstherapien realisiert werden kann.

2.5. Das A und O der Pharmaforschung

Ja, die medizinischen Fortschritte in der Onkologie sind groß. Das ist die eine Seite der Medaille. Die andere ist: Noch immer sterben zwischen 40 und 50 Prozent aller neu diagnostizierten Patient:innen irgendwann an ihrer Erkrankung. [55] Noch immer sind viele Diagnosen mit dem Wort „unheilbar“ verbunden. Und noch immer gibt es Leiden wie Bauchspeicheldrüsenkrebs, bei denen die Prognosen äußerst schlecht sind. Für die pharmazeutische Forschung bleibt viel zu tun – doch neue Medikamente fallen nicht vom Himmel.

BEITRAG VON DIERK NEUGEBAUER



Dierk Neugebauer
Vice President,
Market Access Germany,
Bristol Myers Squibb Deutschland

Laut einem Bericht des „IQVIA Institute for Human Data Science“ sind weltweit über 2.000 onkologische Wirkstoffe in der klinischen Entwicklung. (56) Die Pipeline an Arzneimittelkandidaten ist damit von 2011 auf 2021 um über 150 Prozent gewachsen – die Forschung läuft auf Hochtouren.

Pharmaforschung: Hochkomplex

Eine Erfolgsgarantie ist das nicht. Denn pharmazeutische Forschung und Entwicklung ist eine große wissenschaftliche Herausforderung. Von rund 5.000 bis 10.000 Substanzen, die sich in der präklinischen Entwicklung befinden, schafft es letztlich nur ein Arzneimittel zur Zulassung. Der Weg dahin ist lang – er dauert im Schnitt 13,5 Jahre. [57] Und: Weil das Wissen rund um Leiden wie Krebs wächst, dringen die Forschenden zunehmend in Krankheitsgebiete ein, die besonders komplex oder selten sind.

Das ist nicht nur eine wissenschaftliche, sondern auch eine wirtschaftliche Herausforderung. Der finanzielle Aufwand für pharmazeutische Forschung steigt stetig: seit den 1990ern um durchschnittlich 8,5 Prozent pro Jahr. Um ein patentgeschütztes Arzneimittel zu entwickeln – mitsamt Fehlschlägen sowie Zeit- bzw. Opportunitätskosten – können im Durchschnitt rund 2,6 Milliarden US-Dollar notwendig werden. [58]

Trotzdem ist die Pharmaindustrie eine der forschungsintensivsten Branchen überhaupt. Mehr als 20 Prozent des Umsatzes reinvestiert Bristol Myers Squibb in Projekte der Forschung und Entwicklung. [59]

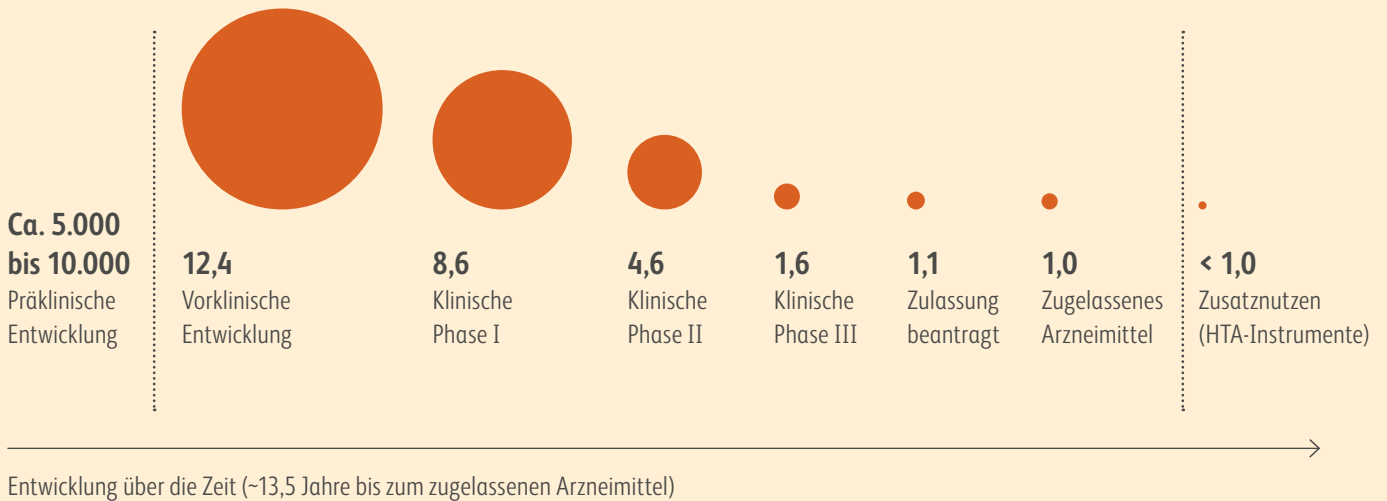
So funktioniert das Pharmageschäftsmodell

Solche Investitionen tätigen kann nur, wer wirtschaftlich erfolgreich ist. Denn eine neue Substanz, die sich in (kostenintensiver) Entwicklung befindet, bringt

Abb. 10

Von der Substanz zum zugelassenen und erstatteten Arzneimittel [57]

Anzahl der Substanzen



noch keine Einnahmen. Erst nach Zulassung und Markteintritt können mit dem Arzneimittel Umsätze generiert werden – die nach Ablauf des Patentschutzes wieder abnehmen (s. Abb. 11). Hinzu kommt: Zahlreiche Substanzen schaffen es nicht bis an das Krankenbett. Der US-amerikanische Pharmaverband PhRMA hat neun verschiedene Krebsarten unter die Lupe genommen: In der Zeit von 1998 bis 2019 zählte er zum Beispiel beim schwarzen Hautkrebs 158 in der klinischen Entwicklung durchgefallene Wirkstoffe. In derselben Zeit gab es zwölf Zulassungen. [60]

Das pharmazeutische Geschäftsmodell auf einen Nenner gebracht:

Die Einnahmen von bereits zugelassenen Medikamenten sind Basis für die Forschung und Entwicklung neuer Wirkstoffe. Oder anders gesagt: Die Arzneimittel von heute sind die Grundlage für die Medikamente von morgen.

Das bedeutet: Spitzenforschung, unternehmerischer Mut und wirtschaftlicher

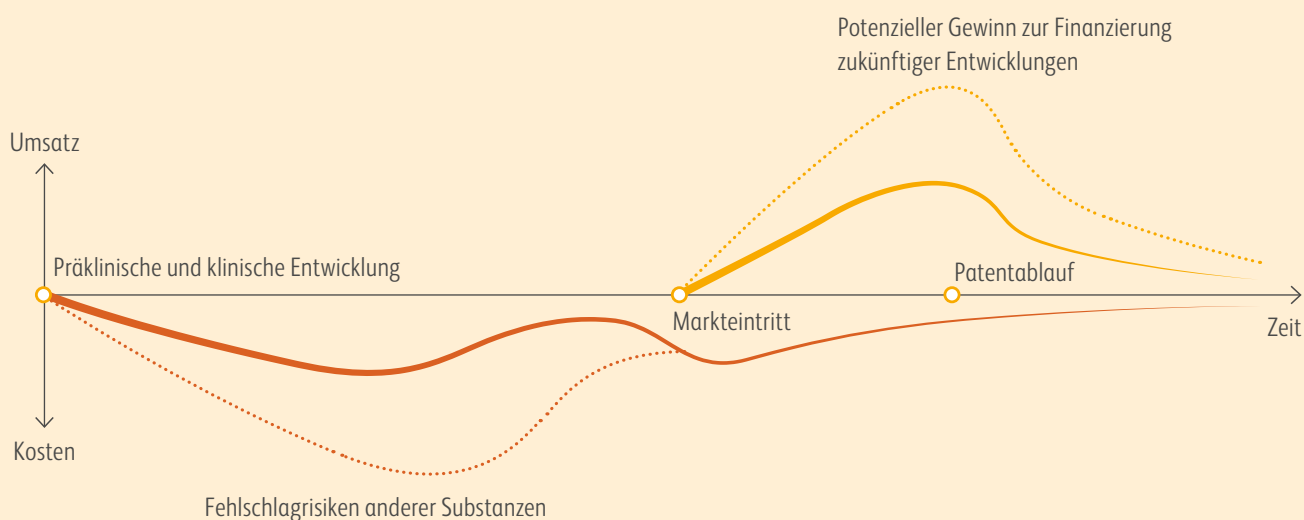
Erfolg sind die Voraussetzung für innovative Therapien, die Krankheiten wie Krebs immer besser behandelbar machen.

Innovationsanreize – Innovationsmotor

Kaum eine Branche ist so auf stabile Rahmenbedingungen angewiesen wie die Pharmabranche. Schließlich wurde die Entscheidung, in eine Idee für eine Innovation zu investieren, im Zweifel mehr als ein Jahrzehnt vor Zulassung getroffen.

Eine entscheidende Rolle spielen dabei sogenannte „Innovationsanreize“ – dazu gehört ein verlässlicher Patentschutz. Er macht erst möglich, dass privatwirtschaftlich organisierte Unternehmen – mit Aussicht auf eine Art „Erfinderlohn“ – die benötigten Ressourcen für die Forschung und Entwicklung eines neuartigen Medikaments oder Impfstoffes aufbringen können.

Abb. 11
Schematische Darstellung der Kosten- und Umsatzverläufe bei der Entwicklung von neuen Wirkstoffen



Die Arzneimittel von heute sind die Grundlage für die Medikamente von morgen.

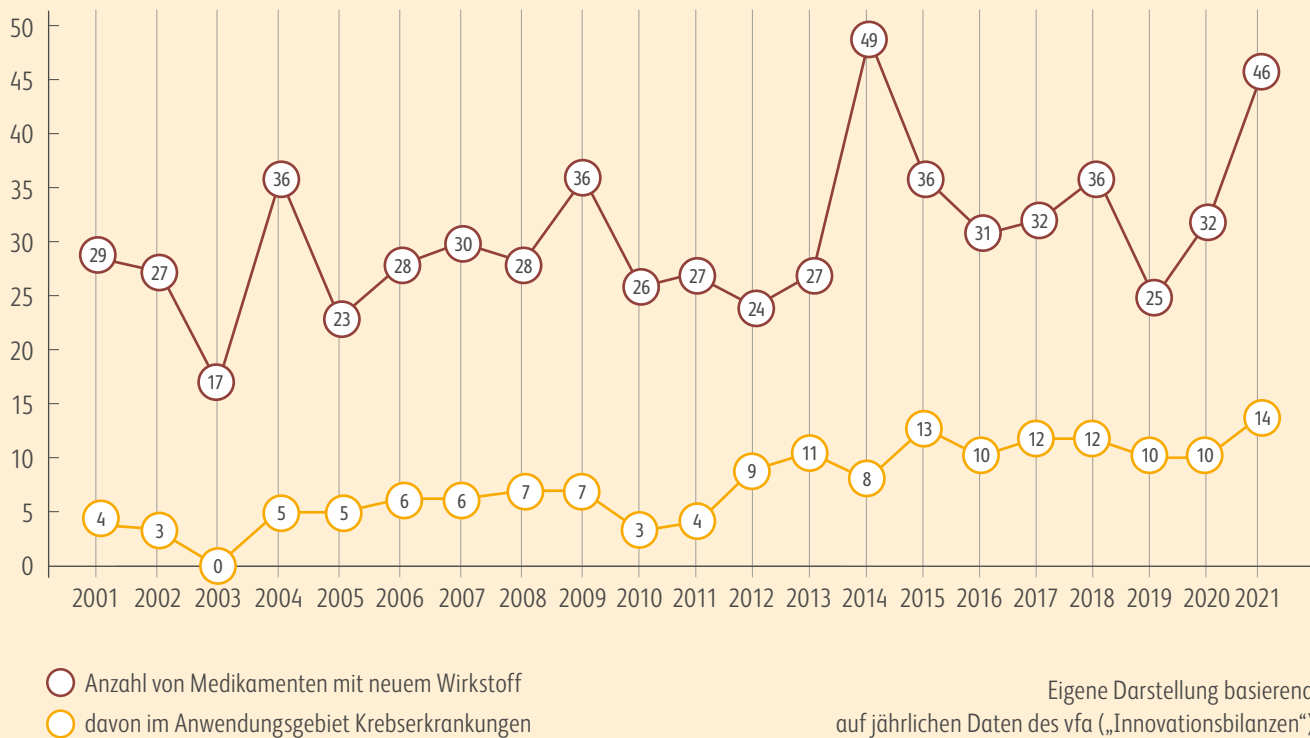
Patente sind daher ein Motor für Innovation. Denn nur mit ihnen ist das geistige Eigentum für eine begrenzte Zeit vor Nachahmung durch andere Firmen geschützt – in der Europäischen Union beträgt diese Spanne für Arzneimittel bis zu 25 Jahre. [61] Allerdings wird ein Wirkstoff in der Regel schon früh im Prozess der Forschung und Entwicklung patentiert – es verbleibt nur eine begrenzte Zeit, in der unter Patentschutz Einnahmen erzielt werden können.

Patentschutz und Patentablauf sind essenzieller Teil des Innovationszyklus: Um 1995 waren Menschen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen Zeuge eines Innovationsbooms – für sie standen immer mehr neuartige Arzneimittel zur Verfügung. Das zeigt ein Bericht des „IQVIA Institute for Human Data

Science“ [62], das elf Länder untersucht hat: Mit Blick auf neue und geschützte Präparate gehörten damals zu den „Top-5-Therapieklassen“ kardiovaskuläre Medikamente und Präparate, die das Cholesterin beeinflussen – sowie Arzneimittel gegen bakterielle Infektionskrankheiten, gegen Geschwüre und für die psychische Gesundheit. Mit der Zeit lief ihr Patentschutz ab: Bei den Statinen – bekannt als Cholesterinsenker – war das ab 2003 der Fall. Das brachte die nächste Innovationswelle ins Rollen: 2020 gehörten zu den „Top-5“ onkologische, immunologische, anti-diabetische, gerinnungshemmende und HIV-Medikamente. Soll heißen: Während aktuell unter anderem im Kampf gegen Krebs alle Zeiger auf „Innovation“ stehen, profitieren Patient:innen in anderen Therapiegebieten von kostengünstigen Nachfolge-Präparaten. Das wird wohl

Abb. 12

Markteinführung von Medikamenten mit neuem Wirkstoff in Deutschland seit 2001



Forschung schafft Fortschritt

in Zukunft so weitergehen: In den kommenden Jahren werden einige Onkologika ihren Patentschutz verlieren.

Der Wettbewerb in der Krebsforschung ist schon heute groß: Denn Patentschutz verhindert nicht, dass ein anderes Unternehmen ein weiteres Medikament in derselben Indikation mit unterschiedlichen molekularen Strukturen entwickelt. In den 1970er-Jahren dauerte es im Median 10,2 Jahre, bis auf ein neuartiges „First-in-Class“-Arzneimittel weitere Präparate derselben Wirkstoffklasse folgten. Diese Zeitspanne hatte sich bereits Anfang der 2000er auf 2,5 Jahre reduziert, wie Untersuchungen aus den USA zeigen. [63] Für die Patient:innen ist das eine gute Nachricht: Für sie werden Therapieoptionen verfügbar.

Weil der Innovationszyklus funktioniert, konnten forschende Pharmafirmen über die vergangenen Jahre zahlreiche neue Medikamente auf den deutschen Markt bringen. Allein 2021 waren es 46 – davon richteten sich 14 gegen verschiedene Krebsarten. Einige sind Ausdruck davon, dass die Onkologie immer personalisierter wird. So gibt es Arzneimittel, vor deren Anwendung ein Gen- oder Gewebetest notwendig ist, um festzustellen, ob bei den Betroffenen bestimmte Merkmale vorliegen – wie beispielsweise eine Mutation. Viele sind „Orphan Drugs“: Sie bedeuten also neue Behandlungsoptionen für Menschen mit seltenen Erkrankungen. [64] Ob diese Linie des Fortschritts auch in zehn oder zwanzig Jahren noch weitergeschrieben wird? Das entscheidet sich heute.

2.6. Forschung auf dem Weg in die Krebsbehandlung der Zukunft

Eine Welt, in der niemand mehr an Krebs sterben muss: Was manche Menschen als Wunschvorstellung in den Bereich des Unmöglichen verbannen, stellt für Forscher:innen eine Vision dar, die zu Höchstleistung antreibt. Tag für Tag setzen sie alles daran, dass die Therapie noch personalisierter, effektiver, verträglicher wird.

Immunonkologie weiterentwickeln

Bei den medizinischen Fortschritten der vergangenen Jahre spielte die Immunonkologie, die das körpereigene Immunsystem als Waffe gegen Krebs nutzt, eine große Rolle. Grund genug, noch tiefer in diese Welt einzutauchen. Denn ihr enormes Potenzial ist lange nicht ausgeschöpft: Das ist schon allein deshalb der Fall, weil es Menschen gibt, die nicht oder nicht mehr auf verfügbare Therapien ansprechen.

Geforscht wird daher ...

- ... an innovativen Wirkstoffansätzen, die ganz neue Angriffspunkte auf Krebszellen ins Visier nehmen,
- ... an der Optimierung bestehender Optionen – etwa hinsichtlich ihrer Verträglichkeit und Effizienz oder des Anwendungsspektrums,
- ... an Kombinationstherapien, die den Krebs von mehreren Seiten gleichzeitig angreifen.

So hat sich zum Beispiel die Kombination einer CAR-T-Zelltherapie mit anderen Medikamenten wie den Checkpoint-Inhibitoren in der Präklinik als vielver-

Ende der 1980er war HIV – ein Virus, das die Immunschwäche AIDS verursacht – quasi ein Todesurteil. Heute haben die Betroffenen eine annähernd normale Lebenserwartung. Vor rund 30 Jahren war eine Diagnose der Nervenkrankheit „Multiple Sklerose“ für viele Patient:innen geradezu eine Garantie, dass sie irgendwann im Rollstuhl sitzen – inzwischen kommen immer mehr ohne dieses Hilfsmittel aus. Und lange Zeit galt die Leberentzündung Hepatitis C als schwer behandelbar – seit 2014 ist sie fast immer heilbar.

Die Liste an Erfolgen pharmazeutischer Forschung ließe sich lang fortsetzen. Auch mit vielen Beispielen aus der Onkologie. Oder wer hätte vor zehn, zwanzig Jahren gedacht, dass eine Gentherapie – die CAR-T-Zelltherapie – Menschen mit bestimmten Formen von Blutkrebs eine Chance auf Leben geben kann, die eigentlich als „austherapiert“ galten? Weil Forscher:innen einst an diese Vision glaubten, ist das nun möglich.

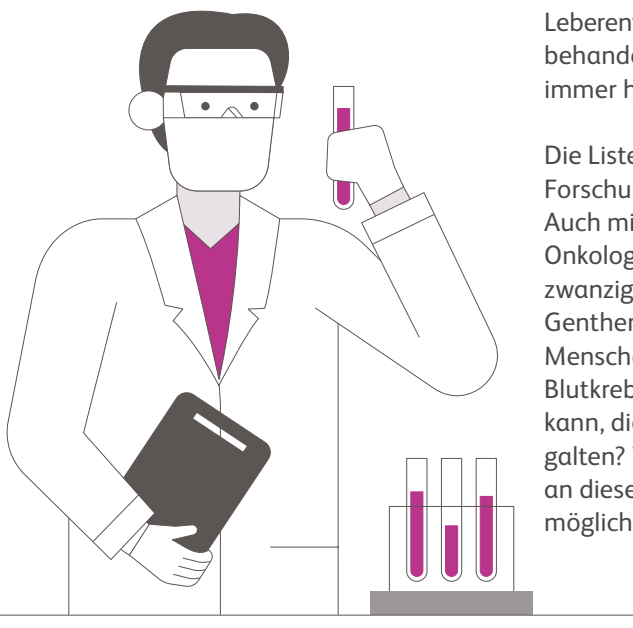
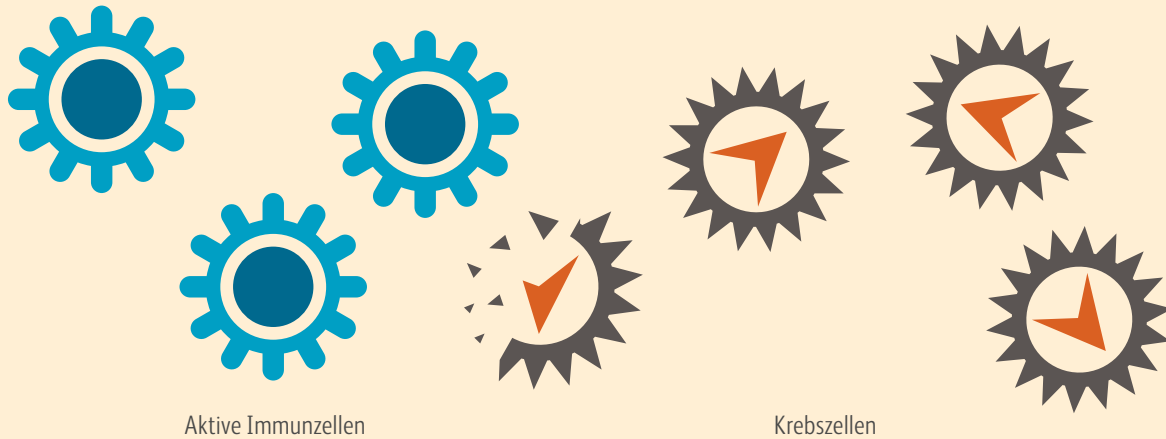


Abb. 13

Immunonkologische Wirkungsweise



Immunzellen wie NK-Zellen und T-Zellen sind schlagkräftige Waffen des Immunsystems. Neben Krankheitserregern können diese auch Krebszellen aufspüren und bekämpfen.

sprechend im Kampf gegen solide Tumore gezeigt. [65] Die Hoffnung ist, dass künftig mehr Menschen als bisher von „CAR-T“ profitieren können.

Ein Fokus liegt außerdem auf der Forschung an weiteren Biomarkern in Form biologischer Merkmale (siehe Kapitel 2.1.), die eine personalisierte, auf die jeweiligen Betroffenen zugeschnittene Therapie möglich machen. Darüber hinaus widmen sich pharmazeutische Unternehmen Anwendungen „beyond the pill“ – das sind zum Beispiel Handy-Apps, die Patient:innen dabei unterstützen, ihre Symptome zu managen und mit ihren behandelnden Ärzt:innen zu kommunizieren. [66]

Fortschritte in der Immunonkologie durch Zusammenarbeit beschleunigen

Damit künftig immer mehr Menschen mit Krebs dauerhaft bei guter Lebensqualität überleben können, gilt es, die klügsten Köpfe und besten Technologien an einen Tisch zu bringen. Bristol Myers Squibb kooperiert in diesem

Sinne zum Beispiel im International Immuno-Oncology Network (II-ON) mit verschiedenen Forschungseinrichtungen weltweit. Das Ziel: die Immunonkologie besser verstehen und neue Arzneimittel entwickeln – gerade für Patient:innen, bei denen verfügbare Immuntherapien bislang nicht so wirken wie erhofft. [67]

Die Rationale hinter derartigen Netzwerken: Zusammenarbeit und Wissens- bzw. Ideenaustausch über fachliche, institutionelle und Unternehmens-Grenzen hinweg helfen, die Forschung und Entwicklung zu beschleunigen, um die Versorgung von Krebskranken in Zukunft weiter zu verbessern. Silodenken ist in moderner Forschung ein No-Go: Das medizinische Wissen verdoppelt sich alle 73 Tage, sagen Fachleute. [68] Niemand kann da allein den Überblick behalten.

Die Digitalisierung ist dabei Herausforderung und Helferlein zugleich: Durch das Sammeln und Prozessieren großer Mengen von computergenerierten Gesundheitsdaten entsteht ein enormer Wissensschatz. Doch wie diesen Schatz

bergen, wie die Informationsflut strukturieren und daraus einen (medizinischen) Nutzen ziehen?

Hier kommen zunehmend digitale Instrumente wie Technologien der Künstlichen Intelligenz (KI) ins Spiel: Sie können gewaltige Datenmengen schneller und genauer als jemals zuvor verarbeiten und analysieren – auch im Rahmen der pharmazeutischen Forschung. Schließlich sind die Wissenschaftler:innen mit einer Vielzahl an Informationen aus unterschiedlichen Quellen konfrontiert – etwa, wenn ein Tumor nach seinen molekularen Eigenschaften oder in bildgebenden Verfahren untersucht wird. Letztlich kann KI dazu beitragen, neue Therapieansätze effizienter, schneller und gezielter zu entwickeln. [69]

So ist die Pharmaforschung schon heute auf dem Weg zur Krebsbehandlung der Zukunft – ein Weg, der eines Tages in eine Welt führen soll, in der niemand mehr an einem bösartigen Tumor sterben muss.

3.

Kampf gegen Krebs: Eine gesamtgesellschaftliche Aufgabe

Was nützen neue wissenschaftliche Erkenntnisse, wenn sie reine Theorie bleiben und keinen Einzug in die Praxis finden? Was nützt aufwändige Forschung und Entwicklung, wenn die Ergebnisse aus klinischen Studien nicht den Sprung in die reale Welt schaffen? Was nützen innovative Onkologika und eine größer werdende Auswahl an wirksamen Behandlungsoptionen, wenn sie nicht (rechtzeitig) an das Krankenbett gelangen? Richtig: Nichts. Das zeigt: Um Krebs effektiv in die Schranken zu weisen, braucht es mehr als Arzneimittel. Es braucht eine gesamtgesellschaftliche, konzertierte Aktion.

Dabei gilt es, jeden Stein umzudrehen und an jeder Stellschraube zu drehen. Denn Tatsache ist: Wir könnten Krebs schon heute viel effektiver bekämpfen, als wir es momentan tun – durch bessere Prävention und Früherkennung, durch früheres und personalisiertes Behandeln sowie konsequente Nachsorge. Doch dafür braucht es den Mut, das Gesundheitssystem und seine Strukturen neu zu denken, zu reformieren. Und es ist zu hinterfragen, wie wir als Gesellschaft Krebserkrankungen in ihrer Gesamtheit betrachten: Sind sie unveränderliches Schicksal – oder eine in diesem Ausmaß nicht hinnehmbare Pandemie?



3.1. Erfolgreiche Krebstherapie ist Teamwork

Die Behandlung von Krebserkrankungen wird immer zielgerichteter, innovativer, besser. Aber sie wird auch komplexer: Die Behandlung erstreckt sich meist über Jahre, involviert die verschiedensten fachärztlichen Gruppen und erfordert die Bereitschaft fortwährenden Lernens, sodass der ständig generierte Wissenszuwachs den betroffenen Menschen zugutekommen kann. Die Frage ist, ob alles getan wird, damit der medizinische Fortschritt am Krankenbett ankommt. Die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) hat da ihre Zweifel: Wenn es darum geht, die Versorgung krebsskranker Menschen zu verbessern, sieht sie im deutschen Gesundheitswesen Luft nach oben.

EIN INTERVIEW MIT DR. MED. JOHANNES BRUNS



Dr. med. Johannes Bruns
Generalsekretär der
Deutschen Krebsgesellschaft
Foto: Deutsche Krebsgesellschaft

Herr Dr. Bruns: Wie gut sind wir in Deutschland in der Behandlung von Krebs?

Dr. med. Johannes Bruns: Das deutsche Gesundheitssystem ist gar nicht so schlecht bei gesundheitlichen Problemen, die sich mit wenigen Behandlungsschritten und wenigen ärztlichen Kontakten lösen lassen. Also: Es liegt eine Blinddarmentzündung vor, die wird operiert, danach ist die Behandlung abgeschlossen. Um es bildlich auszudrücken: Man fährt mit dem Bus zu einer Station, steigt aus – und der Bus interessiert einen nicht mehr.

... was ja im Falle einer Krebserkrankung eher selten der Fall ist ...

Bruns: Genau das ist der Punkt. Deshalb erzähle ich immer diese Geschichte einer Frau mit Mammakarzinom, die im Jahr 2004 ihre Diagnose erhielt und 2016 nach verschiedenen Interventionen und Therapien verstarb. In diesem Zeitraum erhielt sie 19 onkologische Arzneimittel, war in drei Krankenhäusern und wurde von fünf verschiedenen Niedergelassenen behandelt. Insgesamt sieben fachärztliche Richtungen waren involviert. Was ich sagen will: Diese Frau ist ein Beispiel dafür, dass

Menschen eine Diagnose gestellt bekommen, die sie dazu zwingt, im System über einen längeren Zeitraum mitzufahren. Der Bus, von dem ich sprach, bringt die Mitfahrenden nicht nur von A nach B. Die Fahrt ist länger und die Mitfahrenden brauchen den Bus immer wieder.

Was ist der Unterschied?

Bruns: Wir haben uns die Frage gestellt, was im Laufe einer solchen Krankheitsgeschichte eigentlich passiert und wer letztlich verantwortlich ist, dass es optimal läuft. Das ist bei einer Blinddarmoperation vergleichsweise einfach: Da sucht man sich zum Beispiel die besten Chirurg:innen. Aber ich finde, ein Gesundheitssystem muss sich daran messen lassen, wie es sich mit längerfristigen Krankheitsverläufen auseinandersetzt. Und da sind wir bei den Krebserkrankten: Die Betroffenen sind auf eine Vielzahl an Behandelnden mit unterschiedlicher Expertise angewiesen, haben teilweise parallel mit unterschiedlichen medizinischen Fachrichtungen zu tun – etwa aus der Strahlentherapie und der internistischen Onkologie. Aus der Sicht der Betroffenen kommt zwangsläufig die Frage auf: Wer führt meine Behandlung? Wer hat die Fäden in der Hand? Wer managt eigentlich die Qualität des Behandlungsprozesses?

Das sind berechnete Erwartungen, oder?

Bruns: Ja, aber in der Realität werden sie viel zu selten erfüllt. Denn die Betroffenen haben jeweils ganz viele Ärzt:innen, die für unterschiedliche Teile der Behandlungen – Diagnostik, Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie, Nachsorge, Begleiterkrankungen – zuständig sind. Die Behandlung muss aber als Ganzes gut funktionieren. Wir brauchen

ein Gesamtkonzept, um dokumentieren zu können, welche Behandlung gut funktioniert hat und welche nicht. Erst diese retrospektive Betrachtungsweise ermöglicht uns eine Analyse. Nur so ist es möglich, aus jedem einzelnen Krankheitsfall zu lernen, um beim nächsten Mal möglichst besser zu werden.

Sie wollen aus der Retrospektive heraus in die prospektive Betrachtung, um damit bessere Behandlungserfolge zu erzielen?

Bruns: Darum geht es. Dafür gibt es klinische Krebsregister, in der jeder Behandlungsschritt bei einer Tumorerkrankung erfasst wird. Sie versetzen uns in die Lage, retrospektiv Behandlungen mit Behandlungsergebnissen zu korrelieren. So gelingt es, aus der Rückschau auf bestimmte mal gute, mal weniger gute Krankheitsverläufe Lehren zu ziehen, damit die Behandlung beim nächsten Mal besser funktioniert. Wir sind in den vergangenen Jahren übrigens schon besser geworden, gerade was die Behandlung in Krankenhäusern angeht.

Erklären Sie das bitte.

Bruns: Es ist eine zentrale Forderung der Deutschen Krebsgesellschaft, dass jede Krebstherapie über ein interdisziplinäres Konsil gesteuert wird, das sogenannte Tumorboard. Daran sollen alle Fachkräfte teilnehmen, die in der Therapie voraussichtlich eine Rolle spielen werden. Dort wird die Behandlungsstrategie festgelegt, dort soll das Wissen und die Erfahrung der verschiedenen Fachrichtungen gleich zu Anfang der Behandlung Berücksichtigung finden. Die Tumorboards ermöglichen den Wechsel aus der retrospektiven in die prospektive Sicht; sie sind der Ort, an dem das medizinische Wissen in die Versorgungspraxis einfließt.

Und? Funktioniert dieser Transfer?

Bruns: Was wir mittlerweile wissen: Die Behandlung läuft besser, wenn wir eine prospektive Planung machen und möglichst alle an der Behandlung beteiligten Fachleute an einen Tisch holen. Diese interdisziplinären Tumorboards sind die beste Erfindung im Bereich der Onkologie. Vor 30 Jahren hat noch ein:e einzelne:r Chirurg:in entschieden, was gemacht wird. Das muss nicht schlecht gewesen sein, aber die Krebstherapie von heute ist um ein Vielfaches komplexer.

Also ist Onkologie Teamwork?

Bruns: Ich gehe mittlerweile so weit zu sagen: Onkologische Prozesse, die nicht im Team vorbereitet sind, sind Behandlungsfehler. Onkologie ist Teamwork und braucht strukturierte Prozesse. Ein Beispiel dazu aus meiner Zeit in der Chirurgie: Da haben wir Analkarzinome operiert und es war uns nicht bewusst, dass eine Bestrahlung vor der Operation das Behandlungsergebnis insgesamt deutlich hätte verbessern können. Mit einer strahlentherapeutischen Expertise bei der Entscheidung über die Therapiestrategie hätte dieses Wissen sicher Eingang in die Behandlungsstrategie gefunden. Deshalb ist mein Rat an Menschen, die an Krebs erkrankt sind: Begeben Sie sich in ein Krankenhaus, wo solche Prozesse intern sehr gut organisiert sind. Wir haben von der DKG ein Zertifizierungssystem erarbeitet, bei dem sichergestellt ist, dass einheitliche Qualitätsmaßstäbe eingehalten werden. Diese Zentren müssen jährlich Rechenschaft ablegen, dass sie sich an diese Regeln halten. Es ist nicht nur wichtig, dass sie gut operieren können. Sie müssen in der Onkologie vor allem gut kooperieren können.

Wenn die Zertifizierung zu besseren Ergebnissen führt: Müsste sie nicht verbindlich eingeführt werden?

Bruns: Die Zertifizierung ist freiwillig, darüber entscheidet jede Klinik selbst. Aber klar ist: Interventionen im Rahmen von vorgegebenen und überprüfbaren Prozessen führen im Ergebnis statistisch betrachtet zu Überlebensvorteilen. Dazu gibt es eine Reihe von Veröffentlichungen: Menschen, die in einem zertifizierten Krebszentrum behandelt worden sind, haben gegenüber anderen einen Vorteil.

Wir leben in Zeiten einer regelrechten Wissensflut. Vor diesem Hintergrund wird strukturiertes Management – und in diesem Fall Wissensmanagement – noch wichtiger, damit die Ergebnisse der Forschung auch bei den Patient:innen ankommen, oder?

Bruns: Dafür gibt es medizinische Leitlinien, die als zentrales Tool das abbilden sollen, was Einzelpersonen nicht mehr leisten können, nämlich den Gesamtüberblick über das aktuell verfügbare medizinische Wissen zu behalten. Sie sind für die behandelnden Fachleute die gefilterte Quelle des aktuellen Wissensstands.

Ist da nicht die Politik gefragt, die Zertifizierung verbindlich einzuführen? Immerhin geht es um bessere Chancen für schwerkranke Patient:innen.

Bruns: Der Aufbau und der Unterhalt solcher Zentren bedeutet Mehraufwand und früher sind solche komplexen und aufwändigen Zusatzleistungen wie interdisziplinäre Tumorboards nicht bezahlt worden. Unsere Forderung lautet, dass der Mehraufwand auch

erstattet wird. Überhaupt gilt, dass wir eine Politik brauchen, die bereit ist, selektiv zu entscheiden. Das klingt etwas abstrakt. Gemeint ist folgendes: Wir haben rund 500.000 neue Krebskranke jedes Jahr und rund 2.000 Krankenhäuser. Wenn jede Klinik Krebserkrankte behandelt, dann sind das rund 250 Fälle pro Klinik und Jahr; das macht keinen Sinn. Aus Sicht der Patient:innen wäre es die beste Entscheidung, die Onkologie in so genannte Krebschwerpunktkrankenhäuser zu verlagern.

Wie optimistisch sind Sie, dass das so umgesetzt wird?

Bruns: Das wird kommen. Einfach, weil eine solche strukturelle Veränderung bessere Ergebnisse liefert. Es gibt ein intrinsisches Interesse von Ärzt:innen, gute Medizin zu machen. Ich bin optimistisch, aber es wird sicher noch ein paar Jahre dauern.

Der Widerstand dürfte beträchtlich sein: Welche Klinik verzichtet freiwillig auf den Bereich Onkologie? Welche Ärzt:innen wollen an ein Zentrum Kompetenzen abgeben?

Bruns: Es geht nicht darum, alles zu zentralisieren und den Kolleg:innen in der Peripherie etwas wegzunehmen. Es steckt vielmehr ein Netzwerkgedanke dahinter. Im Grunde geht es um eine Art „Onkologie-Cloud“, in der das Wissen gebündelt und gemanagt – und eben für alle abrufbar ist. Die Umsetzung der Behandlung kann durchaus bei den Hausärzt:innen stattfinden. Wichtig ist nur, dass am Anfang dieses Tumorboard steht, damit alle wichtigen Parameter für einen möglichst optimalen Therapieverlauf Berücksichtigung finden. Dieses Board ist auch eine Art Rückversicherung im Therapieverlauf. Dahinter steht immer das Ziel:

Wie können wir für die Betroffenen das Beste herausholen?

Eine der meistgestellten Fragen dieser Zeit: Was können wir aus dem Pandemie-Management mitnehmen? Was sind mögliche „lessons learned“?

Bruns: Ich glaube, dass die Pandemie unterstreicht, dass wir eine gewisse Zentralisierung der Entscheidungen brauchen, sprich: zentrale Einheiten, die das Know-how zusammenführen, damit wir aus der Kakophonie der Meinungen und angesichts des sich ständig weiterentwickelnden Wissens zu besseren, zu evidenzbasierten Entscheidungen kommen. Da ist er wieder: der Gedanke, den wir schon bei den Krebszentren haben. Das hat auch den Vorteil, dass den Handelnden in der Peripherie der Rücken gestärkt wird. Das zentrale Erarbeiten von Standards ist einfach sinnvoll, damit am Ende ein besseres Ergebnis erreicht wird. Bei einer stärkeren Spezialisierung müssten Krebskranke nicht auf den Krankenhausflur geschoben werden, weil die Betten für COVID-19-Kranke gebraucht werden. Bildlich gesprochen: Wir haben ganz viele Lagerfeuer. Dabei würde ein großes reichen. Nicht jede:r soll alles machen – letztlich führt das zu einer besseren und effizienteren Medizin.



3.2. Nutzen der Arzneimittelinnovationen in der Onkologie: Eine breitere Perspektive

Die Bewertung von Arzneimittelinnovationen bei der Zulassung und Nutzenbewertung erfolgt nach streng vorgegebenen Kriterien und fokussiert sich auf die Evaluation der Forschungsevidenz auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin. Dies führt dazu, dass Aspekte, die über den Nutzen und die Wirksamkeit einzelner Arzneimittel hinaus gehen und von großer gesellschaftlicher sowie individueller Bedeutung sein können, nicht ausreichend berücksichtigt werden. In einem Projektkurs Master BWL (M.Sc.) haben Studierende der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) mit Unterstützung von Bristol Myers Squibb den Nutzen von neuen Medikamenten durch das Einnehmen einer breiteren Perspektive auf dem Gebiet der Onkologie beleuchtet.

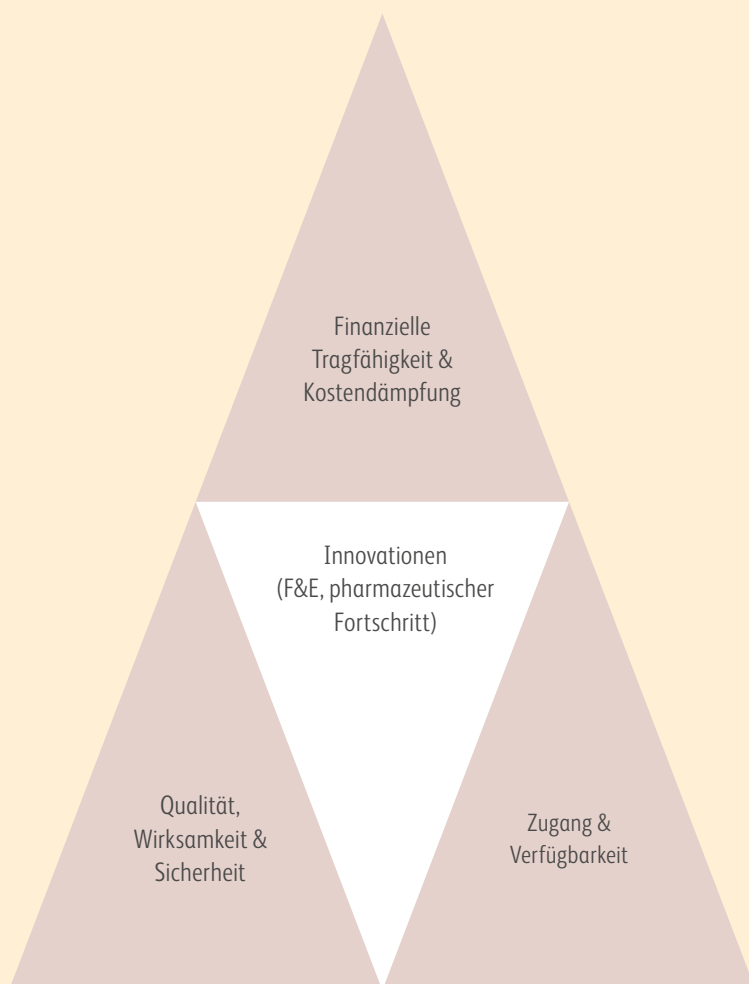
BEITRAG VON FABIO BALCKE UND MIA HOFMANN
PROJEKTKURS GESUNDHEITSÖKONOMIE, MASTER BWL, LMU

Bevor ein Arzneimittel, das alle präklinischen und klinischen Studien (Phase I-III) erfolgreich absolviert hat, in Europa auf den Markt gebracht werden kann, muss es durch die European Medicines Agency (EMA) – bzw. die Europäische Kommission – offiziell zugelassen werden. Zentral im Zulassungsverfahren sind die Beurteilung von pharmazeutischer Qualität, therapeutischer Wirksamkeit, Unbedenklichkeit, sowie ein günstiges Risiko-Nutzen-Verhältnis. [70] Das heißt: Für eine erfolgreiche Zulassung muss

das Arzneimittel einen die Risiken überwiegenden Nutzen aufweisen.

In Deutschland haben neue Arzneimittel im Vergleich zu vielen anderen europäischen Ländern nach der Zulassung einen direkten Marktzugang. [71] Dennoch müssen sich hierzulande alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen nach Markteintritt einer sogenannten frühen Nutzenbewertung (FNB) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)

Abb. 14
Eisernes Dreieck der Arzneimittelversorgung
 (eigene Darstellung nach Kissick 1994) [113]



Zielkonflikte: Die Eckpunkte des Dreiecks stellen Ziele mit identischer Priorität für die Arzneimittelversorgung dar.

unterziehen („Health-Technology-Assessment“, HTA). Der G-BA-Beschluss über den Zusatznutzen eines Arzneimittels gegenüber dem Therapiestandard bildet die Basis für die Preisverhandlungen zwischen dem Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-SV) und dem pharmazeutischen Unternehmen (pU). [72]

Als bewährte Grundlage für die Zulassungsentscheidungen und Zusatznutzenbewertungen gilt die evidenzbasierte Medizin (EBM). EBM bedeutet, medizinische Entscheidungen auf Grundlage von Belegen zu treffen, die mit objektiven wissenschaftlichen Methoden erhoben wurden. [73] In der Vergangenheit wurde EBM zunehmend mit Forschungsevidenz gleichgesetzt. [74] Die Folge: Gesamtgesellschaftliche und individuelle Aspekte, die über den Nutzen und die Wirksamkeit des einzelnen Arzneimittels hinausgehen, werden nicht zur Genüge einbezogen.

Bewertung von Arzneimittelinnovationen: Perspektive erweitern, Innovationsbarrieren abbauen

Folgendes Beispiel: Das Risiko, dass Arzneimittelinnovationen trotz eines positiven Risiko-Nutzen-Verhältnisses aufgrund mangelnder Evidenz nicht zugelassen werden und Krankheiten dadurch unbehandelt bleiben, wird im Rahmen des traditionellen Abwägungsprozesses bei der Zulassung nicht ausreichend berücksichtigt. [75] [76] Dieser beruht auf der Vermeidung medikamenteninduzierter Schäden und ist daher risikovers. [77] Um den Nutzen für die Gesellschaft zu optimieren, braucht es jedoch innovative Ansätze, die das traditionell auf randomisierten kontrollier-

ten Studien beruhende Paradigma der Forschungsevidenz zunehmend in Frage stellen. Die Anforderungen an Evidenz müssen unter Abwägung von Unsicherheit am medizinischen Bedarf ausgerichtet werden, wozu sich die beschleunigten und besonderen Verfahren bei der Zulassung eignen. [74] [78] [79]

Ein anderes Beispiel: Das Verfahren der Zusatznutzenbewertung kann – nach Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit – als indirekte vierte Hürde für Arzneimittelinnovationen in Deutschland betrachtet werden. Die Anforderungen sind häufig höher als bei der Zulassung und in anderen europäischen Ländern: Sie tragen so zur Entstehung von Diskrepanz und Parallelstrukturen bei sowie dazu, dass Innovationen gegebenenfalls nicht in die Versorgung kommen, weil ihnen aus formalen Gründen fälschlicherweise kein Zusatznutzen anerkannt wird. [80] Vor allem für Präparate mit bedingter Zulassung oder Orphan Drug Status sind starre Bewertungsmethoden problematisch, weil diese zwangsläufig eine geringere Evidenzbasis aufweisen. Die Nutzenbewertung legt ihr Hauptziel auf die Kostendämpfung, was sich in den im letzten Jahrzehnt gesunkenen deutschen Preisen widerspiegelt, die in über der Hälfte der Fälle unter dem europäischen Durchschnitt liegen. Die niedrigen deutschen Preise haben dazu geführt, dass die Verfügbarkeitsquote durch Markteintrittsbarrieren und Marktaustritte gesunken ist, wodurch es gegebenenfalls zu Versorgungslücken kommen kann. [81] Berücksichtigt werden derartige Aspekte in der Zusatznutzenbewertung nicht.

Es gilt: Innovationsbarrieren, die durch unflexible und übermäßige Anforderungen bei der Regulierung entstehen,

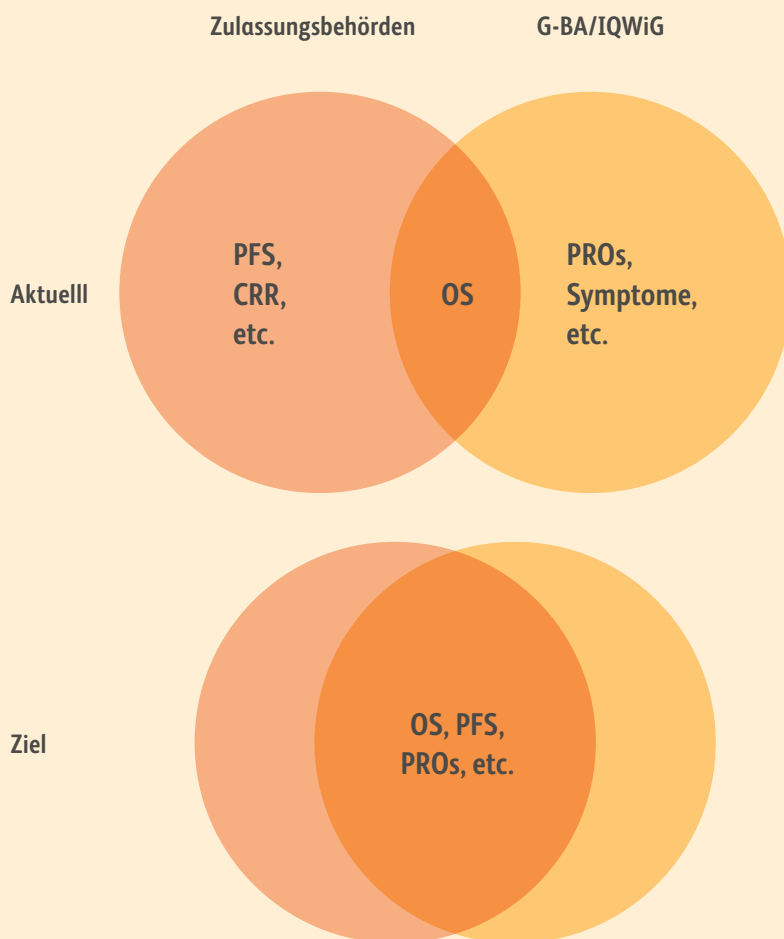
müssen abgebaut werden, um einen optimalen Nutzen für die Gesellschaft und öffentliche Gesundheit zu erzielen. Damit Investitionen in innovative Forschung und Entwicklung zur Krebsbekämpfung weiterhin getätigt werden, müssen Preise als zentrale Steuerungsparameter zur Austarierung von Zielkonflikten die richtigen Signale und Anreize für Investitionen in künftige Forschung setzen. Dies ist insbesondere im Hinblick auf innovative Therapien in der Onkologie wie Advanced Therapeutic Medicinal Products und Gentherapien mit zunehmend kleineren Zielpopulationen mit einer oftmals geringen Evidenzbasis und transformierten Ausgabenverläufen relevant. Neuartige Arzneimittelkandidaten sind mit Risiko und Unsicherheit behaftet, aber liefern oft einen erheblichen gesellschaftlichen Nutzen. [82]

Lücken- und makellose Evidenzfindung?

Mit genauerem Blick auf die individuellen Aspekte bei der Zusatznutzenbewertung von Arzneimittelinnovationen zeigt sich, dass die Anforderungen an eine makellose Evidenzfindung in einem zeitlichen und ökonomischen Zielkonflikt mit der Durchführbarkeit der dazu notwendigen Studien stehen.

Das wird bei dem Thema „Endpunkte“ deutlich: Als Endpunkt wird eine Auswahl an Messkriterien definiert, deren Aufgabe darin besteht, eine Aussage über die Wirksamkeit, Verträglichkeit sowie die Schädlichkeit oder Nützlichkeit von Arzneimitteln und therapeutischen Interventionen zu liefern. Dazu gehören zum Beispiel Mortalitätsendpunkte wie das sogenannte Overall Survival (OS), also das Gesamtüberleben.

Abb. 15
Akzeptanz von Endpunkten? Diskrepanz zwischen Zulassung und Nutzenbewertung (G-BA/IQWiG) [86]



PFS = Progression-Free-Survival
CRR = Clinical Response Rate
OS = Overall Survival
PROs = Patient Reported Outcomes

Die Endpunkte in der Kategorie Mortalität geben Aufschluss über die Reduktion der Sterblichkeit durch die jeweilige Intervention und sind aus diesem Grund besonders innerhalb der Onkologie von Relevanz. [73]

In bestimmten Fällen kann es dazu kommen, dass nicht genügend oder gar keinerlei Daten und somit auch keine Ergebnisse zu für die Patient:innen relevanten Endpunkten einer pivotalen Studie vorliegen. In solchen Fällen können sogenannte Surrogatendpunkte, also Ersatzendpunkte zur Bewertung herangezogen werden. [83] [84] Dank dieser können unter anderem Studienergebnisse schneller erbracht werden. Es lässt sich also sagen, dass Surrogate ihre Daseinsberechtigung aus einem ökonomischen Zielkonflikt ableiten. Dieser Zielkonflikt besteht einerseits in dem Anspruch auf eine makellose Evidenzfindung, welchem andererseits eine Studienumgebung mit limitierten monetären sowie zeitlichen Ressourcen gegenübersteht. Surrogatendpunkte müssen jedoch ebenfalls validiert werden, um für eine Nutzenbewertung zugelassen zu werden. [85]

Anerkennung und Nicht-Anerkennung von Endpunkten

Es kommt regelmäßig zu Szenarien, bei denen Endpunkten innerhalb der Zulassung ein hohes Nutzenniveau zugesprochen wird, welches aber bei der Zusatznutzenbewertung keine Beachtung findet. Begründet werden kann dies durch die unterschiedlichen Auffassungen, welche Health-Technology-Assessment-Organisationen und Zulassungsbehörden von Patient:innen-Relevanz und der Erhebung von Endpunkten besitzen. [86]

Das progressionsfreie Überleben (Progression-Free-Survival, PFS) ist ein Endpunkt, welcher stets unter diesem Aspekt zu leiden hat. Es definiert die Zeitspanne ab Randomisierung einer Studie bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod der Patient:innen. [86] Trotz diverser Nutzenaspekte wie z. B. der möglichen Verlängerung des Overall Survival oder positiver Effekte auf die Lebensqualität der Betroffenen, die das progressionsfreie Überleben mit sich bringt, kann dieser Endpunkt in der Zusatznutzenbewertung kaum Fuß fassen. Nicht verwunderlich ist daher, dass die Stimmen um die Akzeptanz dieses Endpunktes durch Patient:innen-Organisationen oder Fachgesellschaften lauter werden. [87] [88] Eine fehlende Anerkennung von Endpunkten wie z. B. dem progressionsfreien Überleben kann dabei nicht nur zu einer Minderung individueller Nutzenaspekte führen, sondern auch zu einem geminderten Nutzenurteil. Dies bringt erneut die Fragestellung nach gesetzten Innovationsanreizen und anschließender Auswirkung auf die Verfügbarkeit von Arzneimittelinnovationen auf.

Eine darauf aufbauende Diskussion zielt außerdem darauf ab, inwieweit die Patient:innen innerhalb der frühen Nutzenbewertung tatsächlich eine so zentrale Rolle spielen, wie dies durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und den Gemeinsamen Bundesausschuss hervorgehoben wird. Tatsächlich zeigt sich, dass die Berücksichtigung von Präferenzen der Betroffenen die individuellen Nutzenaspekte deutlich steigern kann. Werden die Präferenzen der Patient:innen bei der Behandlung berücksichtigt, so kann dies zu einer erhöhten Zufriedenheit

und einer Verbesserung des Behandlungsergebnisses führen. [89] [90] Folglich sollte den Präferenzen der Betroffenen auch bei regulatorischen Verfahren ein entsprechender Stellenwert zugeschrieben werden. Innerhalb der frühen Nutzenbewertung ist dies allerdings äußerst begrenzt der Fall. Dies stößt besonders bei Fachgesellschaften und Präferenzforschenden auf Kritik. [91] [92] Ziel sollte es sein, die Patient:innen und ihre Präferenzen stärker in regulatorische Verfahren einzubinden, um beispielsweise der diversen Wahrnehmung sowie der Einstellung zu Risiken gerecht zu werden.

Breitere Perspektive: Zielkonflikte als Herausforderung

Im Zuge der umfassenden Betrachtung des Regulierungsprozesses konnte gezeigt werden: Bei der Einnahme einer breiteren ökonomischen und individuellen Perspektive auf Arzneimittelinnovationen ergeben sich aus der Abwägung von Evidenz, Zugang, Kosten und Innovationsanreizen unweigerlich Zielkonflikte. Mit einem Blick in die Zukunft lässt sich sagen, dass diese besonders im Hinblick auf die steigende Anzahl neuartiger Krankheits- und Therapieformen wie zum Beispiel Gentherapien an Bedeutung gewinnen. Diese weisen zunehmend kleine Zielpopulationen, eine geringere Evidenzbasis sowie transformierte Ausgabenverläufe auf und müssen im Spannungsfeld zwischen Regulierung und Innovationsförderung angemessen berücksichtigt werden. Dabei sollten die Zielkonflikte, die bei der Zulassung, Nutzenbewertung und der anschließenden Preisbildung entstehen, entzerrt werden.

3.3. Kosten im Kontext: Die Ausgabenentwicklung von Krebsmedikamenten

Onkologische Behandlungen sind aufwändig und teuer – sie hinterlassen tiefe Spuren in den Budgets von Krankenhäusern, Ärzt:innen, aber auch von Pflegeeinrichtungen und den Sozialkassen. Besonders im Fokus der Diskussionen sind dabei die Ausgaben der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV) für innovative Krebsmedikamente: Sie steigen seit Jahren. Das hat gute Gründe. Und ist im Grunde eine gute Nachricht.

Hinter dem Anstieg der GKV-Ausgaben für onkologische Arzneimittel stehen im Wesentlichen zwei Treiber:

1. Das Angebot neuer Krebstherapien wird größer

Das Angebot hochwirksamer Medikamente gegen Krebs steigt in rasantem Tempo. Von den 46 im Jahr 2021 in Deutschland neu eingeführten Arzneimitteln wirken 14 gegen eine Krebsart. [64]

In keiner Indikation wächst die Zahl der Medikamente momentan schneller.

2. Die Therapien werden immer präziser und wirksamer – und der Aufwand für Forschung und Entwicklung steigt

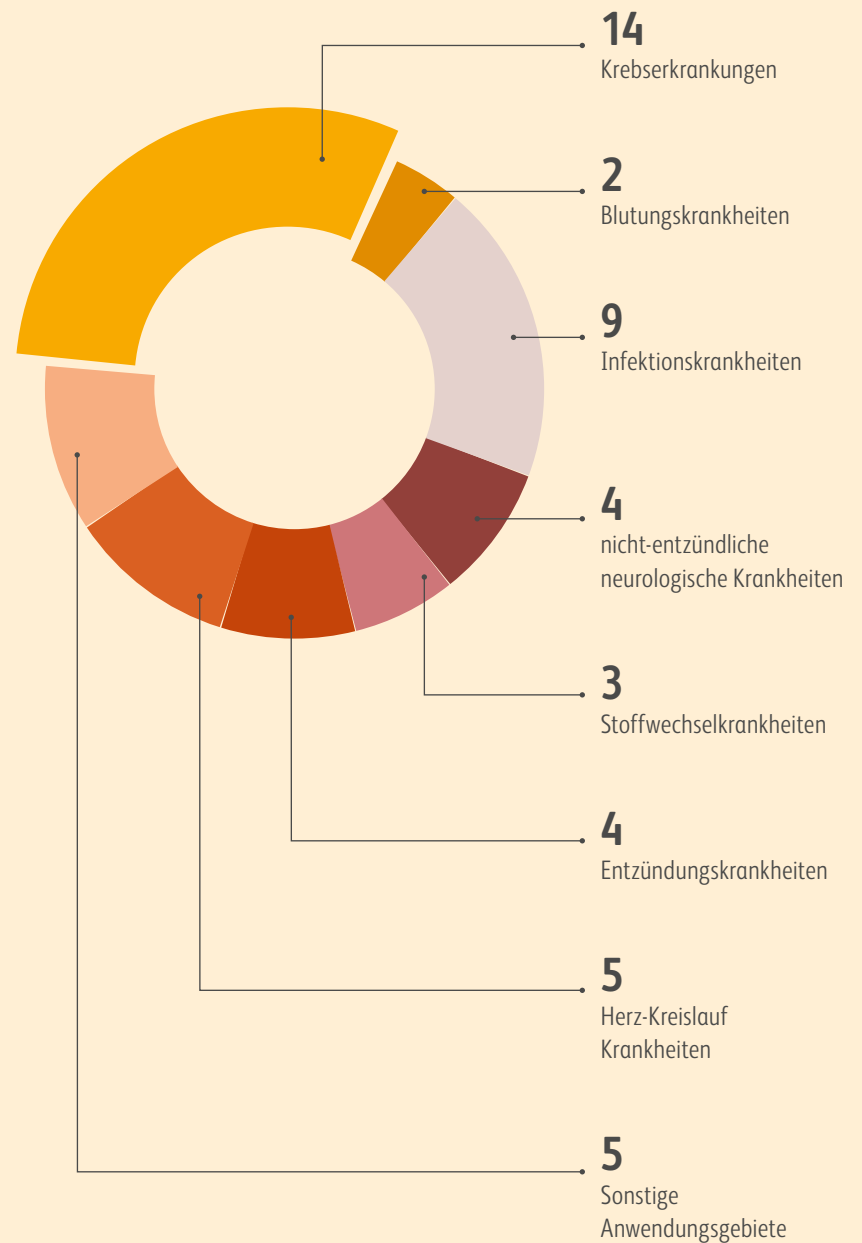
Onkologische Arzneimittel wirken immer gezielter und immer öfter sind sie in der Behandlung der Indi-

kation, für die sie entwickelt werden, ein Durchbruch. CAR-T-Zelltherapien sind so ein Beispiel: Sie kommen bei Menschen mit bestimmten Formen von Blutkrebs zum Einsatz, bei denen alle Behandlungspfade vergeblich waren – und können ihnen neue Perspektiven eröffnen. Doch der Weg zu neuartigen Durchbruchinnovationen ist steinig und sehr teuer: Die Kosten für Forschung und Entwicklung steigen seit Jahren – seit den 1990ern im Durchschnitt um circa 8,5 Prozent pro Jahr. [58] Das hat auch Auswirkungen auf die Preise der Therapien.

Rund drei Prozent – für die zweithäufigste Todesursache

Steigende Ausgaben für Krebsmedikamente sind also keine Überraschung: Zumal schon jetzt in Deutschland

Abb. 16
Anwendungsgebiete der 46 Medikamente mit neuem Wirkstoff von 2021 [64]

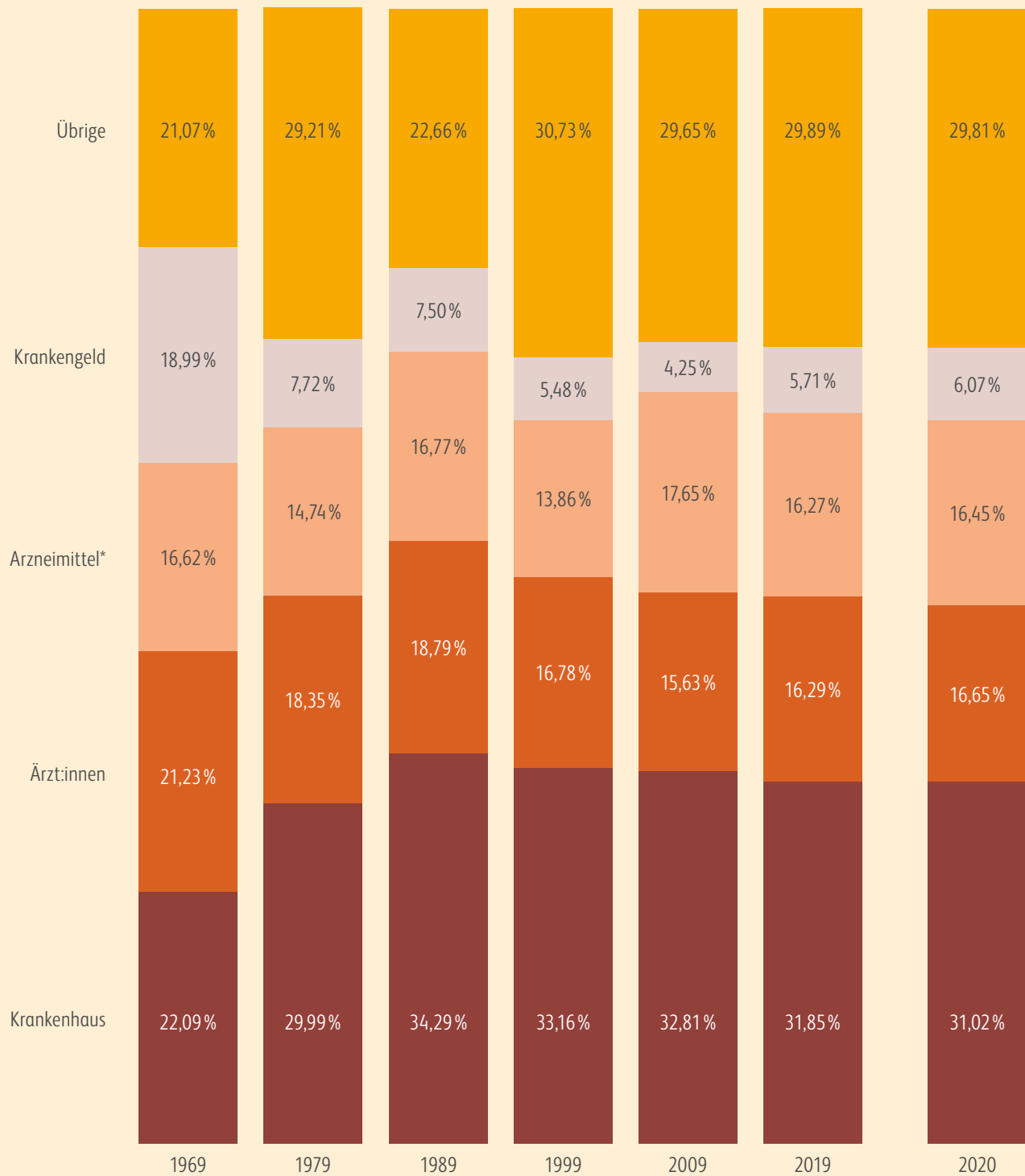


Quelle: vfa

jedes Jahr rund 500.000 Menschen neu an Krebs erkranken – die Krankheitslast wird demografiebedingt künftig zunehmen. [93] Gleichzeitig gilt für die Patient:innen: Noch nie waren ihre Chancen auf Behandlungserfolge größer. Nicht ausschließlich aufgrund neuer Medikamente, aber sicher auch deswegen. Hinter steigenden Ausgaben steckt daher eine Innovationskomponente: Sie sind Ausdruck dafür, dass in der Behandlung von Krebserkrankungen so viele Optionen zur Verfügung stehen wie noch nie.

An den Gesamtausgaben der GKV haben Onkologika einen Anteil von rund drei Prozent. [94] Angesichts der Tatsache, dass Krebs die zweithäufigste Todesursache ist und bald Nummer Eins sein könnte, könnte man sagen: nur rund drei Prozent.

Abb. 17
Verteilung der GKV-Ausgaben im Vergleich 1969 – 2020 [95]



* inkl. Großhandel, Apotheke, Steuer, Pharmazeutische Hersteller
Quelle: basierend auf BPI-Pharma-Daten und BMG 2021.

Können wir uns den Fortschritt leisten?

Trotzdem wirft der Innovationsboom die Frage auf, ob wir uns als Gesellschaft diesen Fortschritt leisten können. Es ist eine berechtigte Frage, zu der es eine beruhigende Antwort gibt. Dazu lohnt ein Blick auf die Ausgabenentwicklung bei Arzneimitteln über alle Indikationen hinweg: Ihr Anteil an den GKV-Gesamtausgaben ist seit Jahrzehnten stabil. 1969 machte er knapp über 16 Prozent aus – genauso wie 2020 (s. Abb. 17). Eingerechnet sind hier auch die Distribution über Apotheken und Großhandel sowie die Mehrwertsteuer. Der Anteil der pharmazeutischen Firmen an den GKV-Gesamtausgaben beläuft sich auf rund elf Prozent. [95]

Ein stabiler Anteil der Arzneimittel ausgaben – wie kann das sein? Ganz einfach: Neu zugelassenen, patentgeschützten Medikamenten steht ein hoher Anteil von Therapien gegenüber, die jedes Jahr ihren Patentschutz verlieren, aber der Gesellschaft weiterhin – nun aber zu erheblich niedrigeren Kosten – zur Verfügung stehen. Generika und Biosimilars sind Teil des Innovationskreislaufes. Sie schaffen finanziellen Spielraum, der wiederum Grundlage dafür ist, dass Geld für therapeutische Fortschritte vorhanden ist.

Dass dieser Innovationskreislauf funktioniert, zeigt eine Untersuchung des „IQVIA Institute for Human Data Science“, das elf Länder unter die Lupe genommen hat. [62] Im Jahr 1995

machten kardiovaskuläre, antibakterielle, neurologische Medikamente sowie Therapien gegen Magengeschwüre und Schmerzen zusammen 45 Prozent der gesamten Arzneimittel-Ausgaben aus – inzwischen sind es unter anderem wegen Patentabläufen 16 Prozent.

Stattdessen fließen heute circa 47 Prozent in die Onkologie, die Immunologie, die Neurologie und in den Kampf gegen Diabetes und Atemwegsleiden. 1995 waren es noch 14 Prozent gewesen. Entsprechend haben sich seitdem für die Patient:innen die Therapiemöglichkeiten geändert. Siehe Krebs: Mitte der 1990er-Jahre verursachten Chemo- und Hormontherapien den Großteil der Ausgaben in der Onkologie – Checkpoint-Inhibitoren oder CAR-T-Zelltherapien sucht man in den Zahlen von damals hingegen vergeblich. Der Grund: Es gab derartige zielgerichtete, personalisierte Therapien schlichtweg nicht. Heute ist das anders.

Ausgaben für innovative Arzneimittel: Investition in die Zukunft

Aus einem weiteren Grund ist eine differenzierte Sichtweise auf die Ausgaben für Arzneimittel sinnvoll. Denn innovative Therapien können einen Nutzen entwickeln, der weit über individuelle Aspekte von Gesundheit hinausgeht. So gelingt es heute, dass

Krebs in Deutschland

Todesursache Nummer

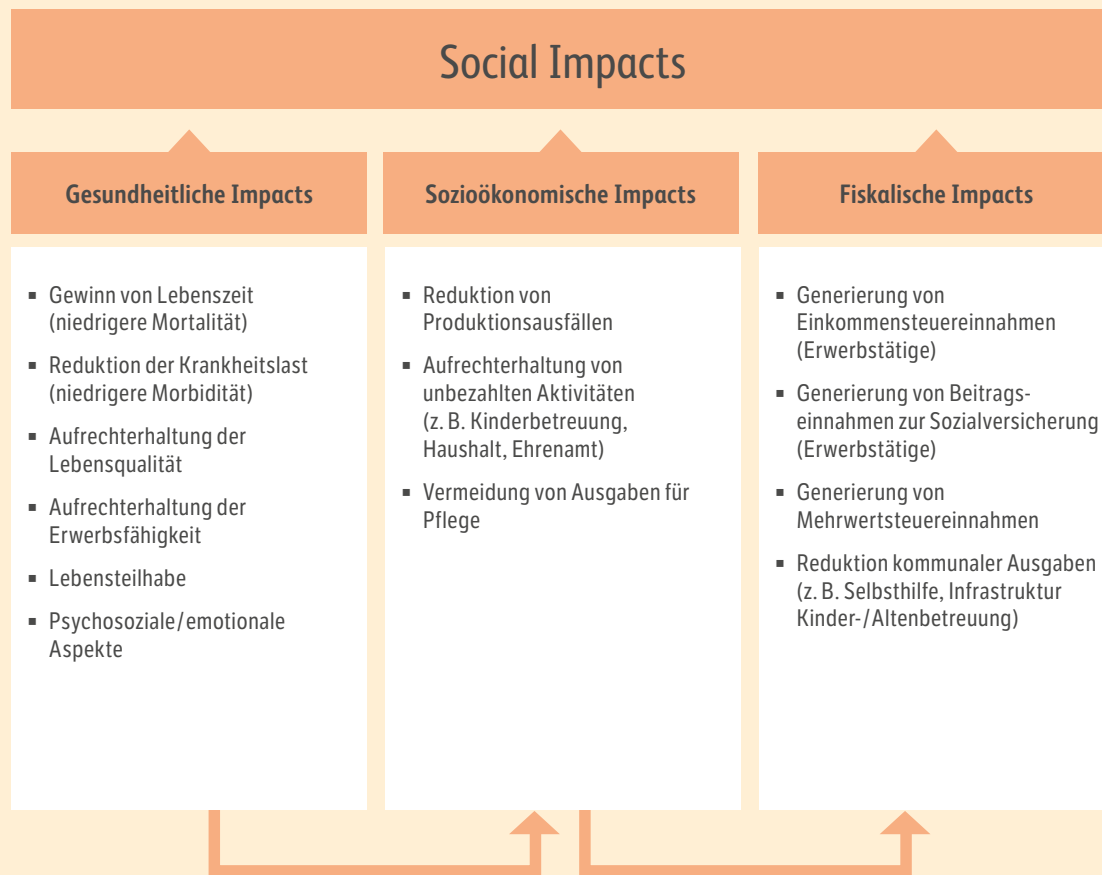
2

Rund

500.000

Neuerkrankungen pro Jahr

Abb. 18
Social Impacts im Überblick



immer mehr Menschen nach einer Krebserkrankung den Weg zurück ins Leben finden und zum Beispiel ihrer Arbeit nachgehen können. Das sorgt gesamtgesellschaftlich betrachtet für höhere Steuereinnahmen, es hilft, die Sozialkassen zu entlasten oder Kosten für Pflege und Betreuung zu reduzieren, und unterstützt Menschen dabei, einen aktiven Teil im gesellschaftlichen Leben zu spielen.

Eine Analyse von Daten zur gesundheitsbedingten Frühberentung der Deutschen Rentenversicherung zeigt, dass Krebskranke immer länger erwerbsfähig bleiben: 2015 waren es 2,2 Jahre mehr als noch 2001; das

durchschnittliche Alter bei Eintritt in die Erwerbsminderungsrente lag 2015 bei 53,4 Jahren. Moderne Onkologika leisten einen Beitrag dazu. Bei Indikationen mit hohem medikamentösen Innovationsgeschehen ist eine besonders deutliche Verschiebung der Berufsunfähigkeit nach hinten zu sehen. Ein Plus von 3,8 Jahren war es zum Beispiel bei Krebserkrankungen des lymphatischen Systems. [96]

Ausgaben für innovative Arzneimittel sind daher eine Investition in die Zukunft einer Gesellschaft – insbesondere angesichts einer immer älter werdenden Bevölkerung.

Exkurs

Listenpreise bei Arzneimitteln: Preise, die niemand bezahlt

Der Markt für Arzneimittel in Deutschland ist hoch reguliert – so auch seine Preise. Ein enges Netz aus Gesetzen, Regelungen und Verordnungen greift hier ein. Die Übersicht zu behalten, ist da nicht einfach, aber es gibt eine eiserne Grundregel: Den Preis, den ein pharmazeutisches Unternehmen für sein Arzneimittel für angemessen hält, bekommt es vom ersten Tag an nicht.

Zunächst greift ab dem ersten Tag ein Herstellerrabatt. Hinzu kommen Rabattverträge zwischen Herstellerfirmen und der GKV. Einen großen Sparbeitrag leistet das seit 2011 in Deutschland geltende Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; kurz: AMNOG. Denn in dem Verfahren der so genannten Frühen Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln wird ein Zusatznutzen gegenüber anderer verfügbarer Medikation als Grundlage für Preisverhandlungen herangezogen.

Insgesamt leistet die pharmazeutische Industrie einen jährlichen Sparbeitrag in Höhe von rund 21 Milliarden Euro (Stand: 2021). [97]

3.4. Vorfahrt für Innovationen – mit dem richtigen Fahrplan!

„Eine innovative Gesundheitswirtschaft ist Grundlage des weiteren medizinischen Fortschritts und birgt gleichzeitig viel Potenzial für Beschäftigung und Wohlstand“. Das bekennen die Ampel-Regierungsparteien im Koalitionsvertrag. [98] Die Verantwortlichen wollen „weiter in Forschung investieren, um medizinische Spitzenleistungen [...] zu ermöglichen.“ Unter anderem habe Deutschland „die Chance, zum international führenden Biotechnologie-Standort zu werden.“

BEITRAG VON LARS DUDECK



Lars Dudeck

Associate Director,
Government Affairs,
Bristol Myers Squibb Deutschland

Foto: Kristin Hennig

„Mehr Fortschritt wagen“: Es sind ambitionierte Ziele, die sich die Bundesregierung für die 20. Legislaturperiode auf die Fahnen geschrieben hat. „Wir stellen die Versorgung mit innovativen Arzneimitteln und Impfstoffen sicher“, heißt es etwa. Demnach gilt es Maßnahmen zu ergreifen, „um die Herstellung von Arzneimitteln inklusive der Wirk- und Hilfsstoffproduktion nach Deutschland oder in die EU zurückzuverlagern“. Außerdem wolle man mit „einer modernen Förderpolitik“ für „einen erfolgreichen Aufbruch in ein Innovationsjahrzehnt“ sorgen. Denn: „Mehr Innovationen stärken den Wirtschaftsstandort Deutschland ebenso wie die gesamtgesellschaftliche Entwicklung.“

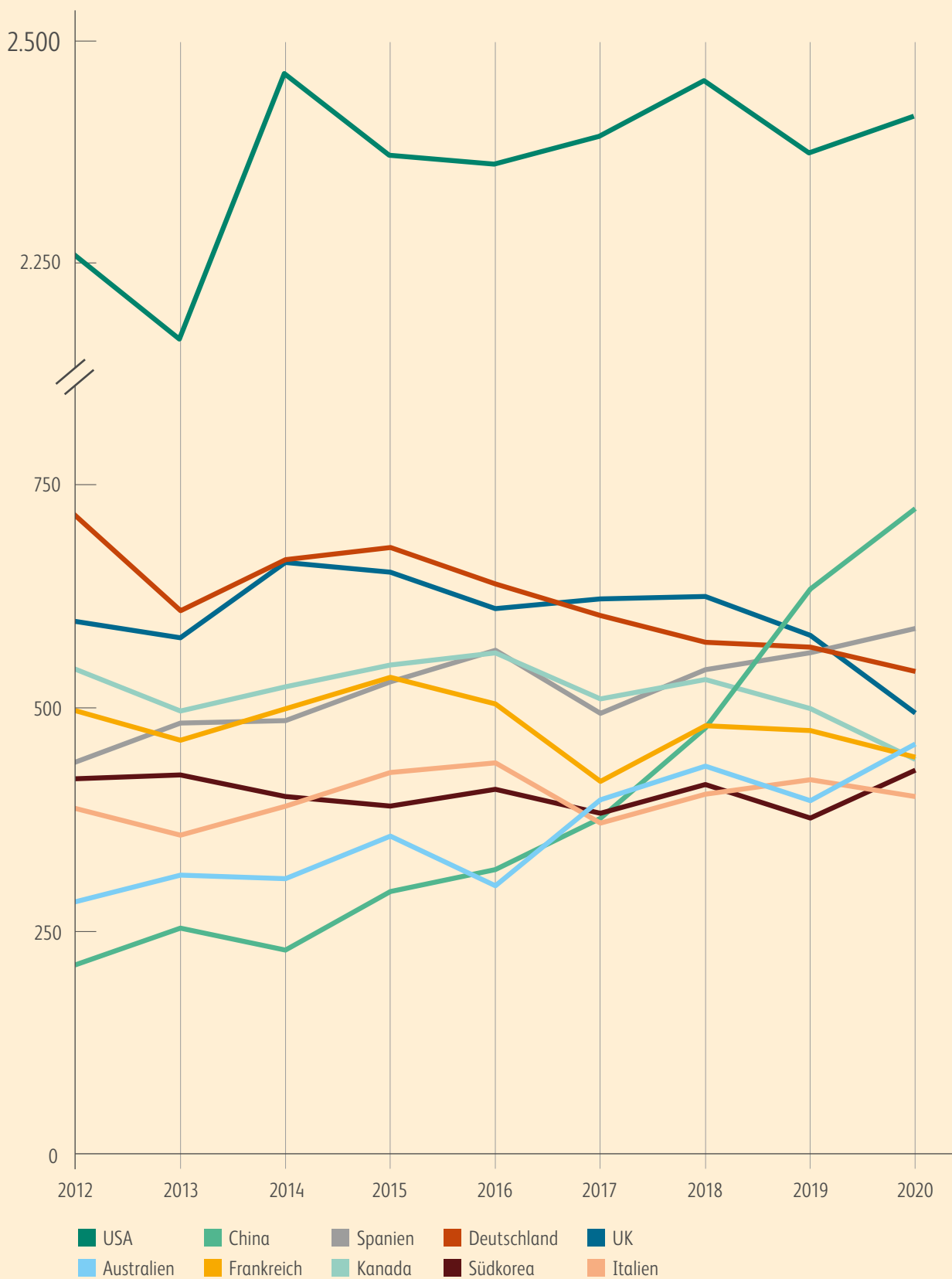
Die Politiker:innen von Bund und Ländern haben – trotz Erfolgen wie dem weltweit ersten mRNA-Corona-Impfstoff aus Mainz – viel zu tun. Gefragt ist dabei nicht nur die Gesundheitspolitik:

Sie muss mit den Bereichen Forschung, Wirtschaft und Digitales koordiniert werden, um diesen Zielen näher zu kommen. Die Voraussetzung: ein Verständnis dafür, wie innovative, pharmazeutische Forschung funktioniert – und was sie braucht, um Bestleistung abliefern zu können.

Forschung: Ein globaler Wettbewerb

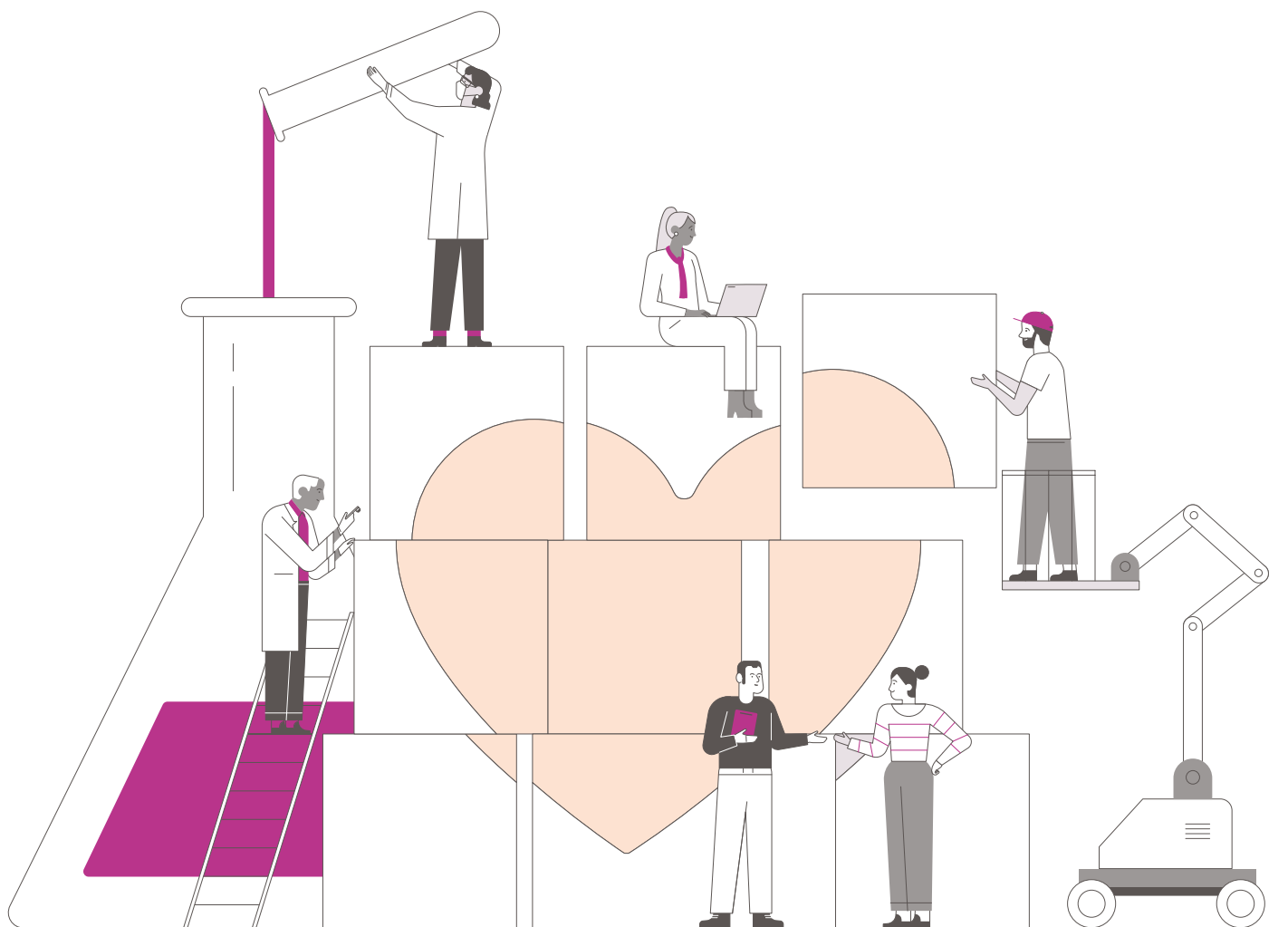
Forschung vollzieht sich in globalen Kontexten. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind weltweit rund 350 Coronaimpfstoffe in präklinischer und klinischer Entwicklung. [99] Allein eine solche Vielzahl an Projekten erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass es mindestens einen Erfolg, mindestens eine Zulassung gibt. So auch bei Krebs: Das „IQVIA Institute for Human Data Science“ spricht in einem Bericht von über 2.000 onkologischen Wirkstoffen in der

Abb. 19
**Zahl klinischer Studien forschender Pharma-Unternehmen
 im Vergleich der 10 führenden Länder [100]**



Stand: November 2021

Quelle: vfa auf Basis des Studienregisters clinicaltrials.gov;



weltweiten klinischen Pipeline. [56]
Was für die Gesellschaft und für den Fortschritt der Medizin gut ist, ist für privatwirtschaftliche Pharmafirmen eine Herausforderung: Das Risiko zu scheitern ist groß.

Und die schlechte Nachricht ist: Deutschland droht in diesem internationalen Rennen um Innovationen zunehmend ins Hintertreffen zu geraten. Die Zahl klinischer Studien von Pharma-Unternehmen sinkt hierzulande seit Jahren: 2020 führten die USA (2.416) und China (725), gefolgt von Spanien (591). Deutschland (542) belegte Platz vier. [100]

Das zeigt: An die Spitze der Biotechnologie- und Pharma-Standorte kommt die Bundesrepublik nicht im Alleingang. Es braucht ein langfristig angelegtes Netz aus Anreizen und verlässlichen

Rahmenbedingungen; einen Fahrplan, der Innovationen die Vorfahrt gibt – als klares Signal für Deutschland in die globale Investmentszene:

- Essenziell ist ein Bekenntnis zu einem starken Patentschutz für Arzneimittel und Impfstoffe. Patentschutz macht innovatives Forschen – auch in Kooperation mit anderen Firmen – erst möglich (siehe Kapitel 2.5.). Bei Einschränkung des Patentschutzes würde Deutschland im internationalen Vergleich an Attraktivität für Investitionen verlieren.
- Eine ähnlich große Rolle spielt die adäquate Honorierung von Innovationen: Für weltweit agierende Wirtschaftsunternehmen sind Preise ein wichtiger Indikator. Sie zeigen den Investor:innen, dass Innovationen gewünscht sind und finanzielle

Anerkennung erhalten. Verbunden mit dem Patentschutz sind sie der Antrieb, dass Firmen das Risiko eingehen, sich komplexen wissenschaftlichen Fragestellungen zu widmen. Tatsächlich können transparente und niedrige Preise sogar dazu führen, dass Arzneimittelinnovationen die Menschen in einem Land verspätet – oder gar nicht – erreichen.

- Insgesamt gilt es, die Forschungsbedingungen in Deutschland zu verbessern. Eine Baustelle: Bürokratie-Abbau – insbesondere bei klinischen Studien. Der Dokumentationsaufwand ist hoch, Bearbeitungszeiten sind lang. Formale Prozesse brauchen mehr Harmonisierung auf Bundesebene – etwa, was die Anforderungen der Ethik-Kommissionen oder Datenschutzregeln angeht. Die Chancen der Digitalisierung ließen sich besser nutzen. In anderen Ländern werden anonymisierte Gesundheitsdaten der Menschen konsequenter erhoben und für öffentliche sowie private Forschung zugänglich gemacht – das birgt große Potentiale für eine bessere Medizin der Zukunft.

Noch 2015 war Deutschland Europa-meister in Sachen klinischer Pharmastudien. Doch 2020 wurden hier 21 Prozent weniger Prüfungen durchgeführt als damals. Letztlich steht dabei auf dem Spiel, ob die Bürger:innen frühzeitig Zugang zu den Arzneimitteln der Zukunft haben und hiesige Wissenschaftler:innen den Fortschritt der

Medizin mitgestalten. Immerhin: In der größten Volkswirtschaft der Europäischen Union (EU) gibt es durchaus eine solide Forschungsinfrastruktur mitsamt exzellent ausgebildeten Menschen an Universitäten, öffentlichen Einrichtungen und in Firmen. Der auf EU-Ebene geplante Europäische Gesundheitsdatenraum lässt auf positive Impulse auch für die deutsche Digitalisierung des Gesundheitswesens hoffen. [101] Und Initiativen wie die „Nationale Dekade gegen Krebs“ des Bundesforschungsministeriums machen sich für Forschung und einen besseren Kampf gegen Krebserkrankungen stark. [102]

Gesundheitsausgaben, die sich lohnen

Hinter solchen Programmen steht die Einsicht, dass sich die Bemühungen und Ausgaben lohnen. Schließlich konnten in den vergangenen Jahren große Fortschritte erzielt werden – die Leberentzündung Hepatitis C ist heilbar, HIV kein Todesurteil mehr, Krebs besser behandelbar. Das hat Auswirkungen, die über die einzelnen Patient:innen und ihre Gesundheit hinausgehen. Die Belastungen von Pflegekräften und Familienangehörigen werden reduziert. Die Betroffenen können ein Ehrenamt oder unbezahlte Tätigkeiten ausüben; sie sind länger erwerbsfähig.

Überhaupt: Die Pharmaindustrie ist ein wichtiger Wirtschaftsfaktor, gerade in Deutschland. Sie beschäftigte 2019 knapp 120.000 Menschen in

heimischen Betrieben. Rund 41 Prozent der Arbeitnehmenden sind weiblich. Außerdem leisteten die Beschäftigten mit über 125.000 Euro Bruttowertschöpfung pro Person 2018 „den größten Beitrag zum gesamtwirtschaftlichen Erfolg der deutschen Industrie“, heißt es in einem Gutachten des Instituts der Deutschen Wirtschaft im Auftrag des Verbands forschender Pharma-Unternehmen (vfa). „Volkswirtschaftliches Wachstum benötigt industrielle Investitionen. Gemessen an der Beschäftigtenzahl liegen die Investitionen der Pharmaindustrie im Jahr 2019 deutlich oberhalb des Durchschnitts aller industriellen Branchen.“[103] Die Pharmaindustrie ist Zukunfts- und Wachstumsbranche: Sie erweist sich als resilient, als Anker in Krisenzeiten[104] und ist besonders forschungsintensiv. Für ein rohstoffarmes Land mit alternierender Bevölkerung spielt sie eine zentrale Rolle in Sachen Wohlstand und Wettbewerbsfähigkeit.

Deutschland: Medizinischer Fortschritt, der bei den Menschen ankommt

Gleichzeitig ist die Sorge, dass sich die Gesellschaft den medizinischen Fortschritt nicht leisten kann, unbegründet: Der Anteil der Arzneimittel an den Gesamtausgaben der Gesetzlichen

Krankenversicherung ist seit Jahrzehnten stabil (siehe Kapitel 3.3.). Das 2011 eingeführte AMNOG-Verfahren hat den Zweck, dass sich der Preis von Arzneimittelinnovationen daran orientieren soll, inwiefern sie einen Zusatznutzen gegenüber einer bewährten Therapie haben. Die dadurch erzielten Einsparungen werden Jahr für Jahr größer. Dass dieses Verfahren samt den Rabattverhandlungen zwischen pharmazeutischem Unternehmen und Kassen nachgelagert stattfindet, ist ein Grund, warum die Menschen in Deutschland so schnell wie nirgends sonst in Europa Zugang zu neuen Medikamenten bekommen – sie werden nach Zulassung unmittelbar erstattet. [3] [105]

Das System funktioniert. Nun gilt es, das zu bewahren – und darüber hinaus Deutschland als einen Forschungsstandort zu positionieren, der international ganz oben mitspielen kann. Sparmaßnahmen, die die hiesigen Firmen weiter belasten, sind kontraproduktiv, wenn ein „Innovationsjahrzehnt“ ausgerufen und die pharmazeutische Produktion nach Deutschland zurückgeholt werden soll. Und sie verkennen die Tatsache, dass von einer starken Gesundheits- und Pharmaindustrie alle profitieren: die einzelnen Patient:innen, die Gesellschaft, die Wirtschaft.



Exkurs

Eine Arzneimittel-Strategie für Europa: Auf Standortstärkung kommt es an

Im November 2020 hat die EU-Kommission ihre „Pharmaceutical Strategy for Europe“ vorgelegt. Ziel ist es unter anderem, die Wettbewerbsfähigkeit, Innovationskraft sowie Nachhaltigkeit der europäischen Pharmaindustrie zu fördern.

„Eine kompetitive und ressourceneffiziente Pharmaindustrie in der Europäischen Union (EU) ist von strategischem Interesse für die öffentliche Gesundheit, wirtschaftliches Wachstum, Beschäftigung, Handel und Wissenschaft.“[106]

Angesichts des globalen Wettbewerbs ist Standortstärkung gefragt. Denn in den vergangenen 25 Jahren sind innovative Forschung und Investitionen zunehmend aus Europa abgewandert – in die USA und nach China.[107] Doch politische Maßnahmen müssen gut gewählt sein, soll dieser Negativtrend gestoppt und nicht gar beschleunigt werden. Letzteres könnte passieren, wenn bestehende Anreizsysteme, die Forschung fördern, destabilisiert und geschwächt werden, warnt der Pharmaverband EFPIA.[108]

Ein Ziel der EU-Strategie ist außerdem, dass allen Menschen so schnell wie möglich innovative Arzneimittel zur Verfügung stehen. Allerdings ist das ein vielschichtiges Thema, das von nationalen Gegebenheiten in den Mitgliedsstaaten abhängig ist. So verweist EFPIA in einer Stellungnahme auf die negativen Folgen einer Internationalen Preisreferenzierung bei Arzneimitteln – ein System, das vielerorts Anwendung findet.[109] [110] Dabei orientieren sich die Verantwortlichen eines Landes bei der Arzneimittel-Preisfindung an anderen Ländern. Das aber berücksichtigt die Unterschiede der Nationen nicht – etwa in Bezug auf die Krankheitslast oder Wirtschaftskraft bzw. Zahlungsfähigkeit. Eine an die jeweiligen Umstände angepasste Preisdifferenzierung gilt im Gegensatz dazu ökonomisch als international wohlstandsfördernd und kann dabei helfen, dass die Patient:innen in Europa möglichst gleichberechtigt Zugang zu innovativen Arzneimitteln erhalten.[111]

3.5. Vision Zero: Jeder Krebsfall ist einer zu viel

Für immer noch viel zu viele Menschen wird Krebs leider eine Realität – weil sie selbst oder als Angehörige betroffen sind. Immerhin ist es in den vergangenen Jahren gelungen, die Krebssterblichkeit zu senken: Neue Therapien haben maßgeblich dazu beigetragen, dass bei den meisten Krebsarten die Chancen steigen, eine Erkrankung zu überleben. Zufrieden ist Onkologe Professor Dr. Christof von Kalle von der Charité trotzdem nicht. Denn viele Erkrankungen und Todesfälle müssten gar nicht sein, wenn die Möglichkeiten intelligenter Präventions- und Früherkennungskonzepte konsequent umgesetzt würden. Von Kalle ist Mitinitiator von Vision Zero e.V. Der zentrale Gedanke dieser Initiative ist so einfach wie bestechend: Jeder Krebsfall ist einer zu viel.

EIN INTERVIEW MIT PROF. DR. MED. CHRISTOF VON KALLE



Prof. Dr. med. Christof von Kalle
BIH-Chair für Klinisch-Translationale Wissenschaften, Direktor des Klinischen Studienzentrums an der Charité

Foto: © BIH/Stefan Zeitz

Die Onkologie sieht seit einigen Jahren einen großen Innovationsboom. Die Behandlungsmöglichkeiten werden vielfach besser, die Sterblichkeit sinkt bei den meisten Krebsarten. Sind wir auf dem richtigen Weg?

Prof. von Kalle: Ohne Zweifel haben wir in den vergangenen Jahren erhebliche Fortschritte erzielt. Neue Therapien – Stichwort Immunonkologie und Präzisionsmedizin – haben Therapieerfolge möglich gemacht, von denen wir vor ein paar Jahren nicht zu träumen gewagt hätten. Die Chancen, eine Krebserkrankung zu überleben, steigen. In manchen Indikationen gelingt es uns, die Krankheit zu chronifizieren – sprich: ihr die tödliche Gefahr zu nehmen. Bei anderen sehen wir sogar Heilungen. Allerdings springen wir viel zu kurz, wenn wir glauben, dass wir den Krebs nur mit immer besseren Behandlungsmethoden in den Griff bekommen werden.

Warum?

Prof. von Kalle: Wir gehen davon aus, dass wir jeden zweiten Krebsfall und damit auch jeden zweiten Krebs-Todesfall durch intelligente Präventionsmaßnahmen und Früherkennungskonzepte verhindern könnten. Spielen wir das mal im Kopf durch: Jedes Jahr müssen wir rund einer halben Million Menschen sagen: „Sie haben Krebs“. Setzen wir hingegen konsequent auf Vorbeugung und frühe Diagnose, könnten wir wohl rund 250.000 Fälle vermeiden – pro Jahr.

Warum tun wir das nicht?

Prof. von Kalle: Das ist eine gute Frage. Ein Punkt ist, dass insbesondere die Vorbeugung gegen ein Krebsgeschehen nicht die Aufmerksamkeit hat, die sie eigentlich haben müsste. Durch COVID-19 haben wir 2020 rund 90.000 Men-

schen verloren, durch Krebs mehr als 200.000. Will sagen: Die Krebsbekämpfung bräuchte die gleiche Aufmerksamkeit wie die Pandemie. Dann wären wir schon viel weiter.

Was wollen Sie mit der Initiative Vision Zero erreichen?

Prof. von Kalle: Vision Zero handelt konsequent nach der Erkenntnis, dass jeder Krebsfall einer zu viel ist. Wir kennen das Konzept zum Beispiel aus dem Straßenverkehr und der Luftfahrt, wo es sehr erfolgreich angewendet wird. Es besagt, dass wir auf jeder beteiligten Ebene alles tun müssen, um zu verhindern, dass ein Ereignis – ein Unfall oder eben eine Krebserkrankung – einen tödlichen Ausgang nimmt. Unser Fokus muss sich verschieben: Es muss unser Ziel sein, die negativen Folgen einer Krebserkrankung auf ganzer Fläche zu vermeiden, durch Verhinderung, Behandlung von Vorstufen oder eine frühe und bessere Therapie. Und wir müssen weg von einem „es sollte eigentlich mal jemand etwas tun“ und hin zu einem „wir müssen immer sofort alles Wichtige tun.“

Das ist ehrgeizig. Wie soll das gehen?

Prof. von Kalle: Große Herausforderungen brauchen ehrgeizige Ziele. Viele der Instrumente gibt es, aber wir nutzen sie nicht konsequent: Wir haben die HPV-Impfung, die Gebärmutterhalskrebs vermeiden kann, aber erreichen die Betroffenen nicht. Unsere niedrige HPV-Impfquote ist ein Skandal. Wir haben das Darmkrebscreening, an dem viel zu wenige teilnehmen, obwohl wir jedes Jahr 60.000 neue Fälle haben, von denen rund ein Drittel stirbt. Das machen unsere Nachbarländer zum Teil viel besser. Bei Lungenkrebs sehen wir ähnliche Zahlen, aber eine nachhaltige Prävention ist – vornehm ausgedrückt – ausbaufähig.

Vision Zero dreht sich also um die Prävention ...

Prof. von Kalle: Nicht nur. Wir müssen alle für die Versorgung der Patient:innen relevanten Strukturen auf den Prüfstand stellen und auf ihre Effizienz abklopfen. Wir müssen wie bei der Verkehrssicherheit jeden einzelnen Stein immer wieder umdrehen, und konkrete Ziele formulieren: Was wollen wir erreichen und bis wann? Wir müssen Handlungsfelder definieren, klare Verantwortlichkeiten und auch Budgets schaffen – immer mit dem Ziel vor Augen, wie wir die vermeidbaren Krebsfälle reduzieren können. Das gibt im Übrigen auch Ressourcen frei, um die von Krebs betroffenen Menschen besser behandeln zu können. Letztlich geht es dabei auch um Nachhaltigkeit.

Wie meinen Sie das?

Prof. von Kalle: Jede:r Zweite von uns wird im Laufe des Lebens mit einer Krebsdiagnose konfrontiert sein; die Zahl der Krebsfälle wird in den kommenden Jahren demografiebedingt weiter steigen, und jede:r Vierte von uns stirbt daran, im Mittel sechzehn Jahre zu früh. Wie bei Flugzeugabstürzen, Arbeits- und Verkehrsunfällen müssten wir als Gesellschaft sagen: Stopp! Das akzeptieren wir nicht. Und dann jeden einzelnen Punkt unserer Interaktion mit dieser komplexen Erkrankung neu ausrichten. Das ist eine gewaltige, aber sehr lohnende gesellschaftliche Herausforderung, die wir bisher lediglich mit einem Fünftel unserer Gesundheitsaufwendungen bekämpfen, wovon fast nichts in die Prävention fließt. Das ist wenig gescheit. Wir sollten – wie bei der Pandemie – nun den anderen Ärmel hochkrempeln, für eine gesamtgesellschaftliche, konzertierte Antwort gegen Krebs. Das wird sich wirklich lohnen.



Gemeinsam gegen Krebs

MEHR ÜBER VISION ZERO ONCOLOGY UNTER:
vision-zero-oncology.de

4.

Fazit: Krebs geht uns alle an

Im Prinzip sind alle Instrumente vorhanden, die notwendig sind, um Krebs konsequenter als bisher Einhalt zu gebieten: ein stetig zunehmendes Arsenal an Therapiemöglichkeiten, hochqualifizierte Mediziner:innen sowie Pflegekräfte, die grundlegende Infrastruktur, Möglichkeiten der Prävention und Diagnostik. Das ist eine gute Nachricht. Denn darauf lässt sich aufbauen – wenn alle dazu entschlossen sind.

Teamarbeit ist das, worauf es ankommt. Natürlich: Eine gut funktionierende Zusammenarbeit von Menschen mit ganz unterschiedlichen Hintergründen und Vorstellungen ist eine Herausforderung. Doch wo sie gelingt, kann sie Berge versetzen – Stichwort Coronapandemie. Daher steht fest: Eine Krebsbekämpfung der Zukunft braucht effektives Teamwork. Zu diesem Team gehören Patient:innen, Zivilgesellschaft, Medizin, Pflege, Politik, Selbstverwaltung, Industrie.



Krebs betrifft alle

Dass Teamwork gefragt ist, ergibt sich schon aus den Prognosen, die es von Organisationen wie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) gibt. Krebs geht alle etwas an: Denn bösartige Tumoren werden – rein rechnerisch auf Basis der zu erwartenden Bevölkerungsentwicklung – weiter zunehmen. So geht die DGHO davon aus, dass die Anzahl der jährlich neu auftretenden Erkrankungen von 2014 bis 2025 um absolut fast 53.000 Fälle auf rund 523.000 ansteigen wird. [112] Die Schlüsselwörter sind: „rein rechnerisch“. Denn diese Entwicklung mitsamt ihren Folgen ist in ihrem Ausmaß nicht in Stein gemeißelt. Ganz im Gegenteil: Sie lässt sich beeinflussen – falls es künftig besser gelingt, Krebserkrankungen und -todesfälle zu vermeiden und zu verhindern.

Voraussetzung ist, dass die Gesellschaft den Entschluss fasst, dass die Krebs-Pandemie nicht als unveränderliches Schicksal hinzunehmen ist. Sondern dass es sich lohnt in dessen Abwendung zu investieren: Ausgaben im Kampf gegen Krebs sind eine Investition in die Zukunftsfähigkeit der Gesellschaft – gerade angesichts einer immer älter werdenden Bevölkerung.

Heute die Weichen für Morgen stellen

Haben alle Team-Player diesen Konsens getroffen, dann lassen sich die Weichen für eine bessere Krebsversorgung der Zukunft stellen. Das will dieser Report deutlich machen. Für ein Gesundheitssystem, das Forschung und Innovation fördert und Arzneimittel nicht nur als Kostenfaktor ansieht; in dem über Grenzen von Fachdisziplinen, Berufen, Einrichtungen und Unternehmen hinweg kommuniziert sowie miteinander gearbeitet wird – und in dem der langfristige, gesamtgesellschaftliche Nutzen anstelle von kurzfristigen, punktuellen Differenzen in den Blick genommen wird. Die gemeinsame Vision: eine Welt, in der irgendwann niemand mehr an Krebs sterben muss.



Literatur

- 1 **PwC.** Healthcare-Barometer 2022. pwc.de. [Online] 2022. [Letzter Abruf: 1. April 2022]. <https://www.pwc.de/de/gesundheitswesen-und-pharma/health-care-barometer.html>
- 2 **GRAYLING.** Pandemie beschert der Pharmaindustrie einen Imagegewinn – mit einigen Ausnahmen. grayling.com. [Online] 5. Oktober 2021. [Letzter Abruf: 1. April 2022]. <https://grayling.com/de/news-and-views/pandemie-beschert-der-pharmaindustrie-einen-imagegewinn-mit-einigen-ausnahmen/>
- 3 **EFPIA & IQVIA.** efpia.eu. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2021 Survey. [Online] April 2022. [Letzter Abruf: 22. April 2022]. <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/efpia-news/shortening-the-wait-patient-access-to-medicines-in-europe>
- 4 **William Yang (Taipei).** dw.com. COVID two years on: World still awaits answers about virus origin. [Online] 11. Januar 2022. [Letzter Abruf: 8. Februar 2022]. <https://www.dw.com/en/covid-two-years-on-world-still-awaits-answers-about-virus-origin/a-60388262>
- 5 **José Manuel Aburto et al.** Quantifying impacts of the COVID-19 pandemic through life-expectancy losses: a population-level study of 29 countries. International Journal of Epidemiology. dyab207, 26. September 2021, <https://doi.org/10.1093/ije/dyab207>
- 6 **Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB).** bib.bund.de. COVID-19: Lebenserwartung in Deutschland im internationalen Vergleich nur gering gesunken. [Online] 12. Oktober 2021. [Letzter Abruf: 25. Oktober 2021]. <https://www.bib.bund.de/DE/Presse/Mitteilungen/2021/2021-10-12-COVID-19-Lebenserwartung-in-Deutschland-im-internationalen-Vergleich-nur-gering-gesunken.html>
- 7 **Institut der deutschen Wirtschaft (IW).** iwkoeln.de. Zwei Jahre Pandemie: Corona kostete bisher 350 Milliarden Euro Wertschöpfung. [Online] 23. Januar 2022. [Letzter Abruf: 8. Februar 2022]. <https://www.iwkoeln.de/presse/pressemitteilungen/michael-groemling-corona-kostete-bisher-350-milliarden-euro-wertschoepfung.html>
- 8 **World Health Organization.** who.int. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. [Online] 11. März 2020. [Letzter Abruf: 25. August 2022]. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>
- 9 **European Medicines Agency, EMA.** www.ema.europa.eu. Veklury. [Online] [Letzter Abruf: 26. Juli 2021]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>
- 10 **Europäische Kommission.** ec.europa.eu. COVID-19: EU-Kommission erteilt BionTech/ Pfizer-Impfstoff erste EU-weite Zulassung. [Online] 22. Dezember 2020. [Letzter Abruf: 26. Juli 2021]. https://germany.representation.ec.europa.eu/news/covid-19-eu-kommission-erteilt-biontechpfizer-impfstoff-erste-eu-weite-zulassung-2020-12-22_de
- 11 **Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, acatech.** acatech.de. Lehren aus der Pandemie: Das Gesundheitssystem besser gegen Krisen wappnen. [Online] 25. Februar 2021. [Letzter Abruf: 26. Oktober 2021]. <https://www.acatech.de/allgemein/lehren-aus-der-pandemie-das-gesundheitssystem-besser-gegen-krise-wappnen/>
- 12 **Pharma Fakten.** pharma-fakten.de. „Krebs-Pandemie“: Aus der Coronavirus-Krise lernen. [Online] 10. Juli 2020. [Letzter Abruf: 26. Oktober 2021]. <https://www.pharma-fakten.de/news/details/952-krebs-pandemie-aus-der-coronavirus-krise-lernen/>
- 13 **Robert Bosch Stiftung.** Die Neustart! Zukunftsagenda – für Gesundheit, Partizipation und Gemeinwohl. 2021.
- 14 **World Health Organization, WHO.** who.int. Cancer. [Online] [Letzter Abruf: 26. Juli 2021]. <https://www.who.int/health-topics/cancer>

- 15 **International Agency for Research on Cancer (IARC).** [iarc.who.int](https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2020/12/pr292_E.pdf). Latest global cancer data: Cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020. [Online] 15. Dezember 2020. [Letzter Abruf: 27. Oktober 2021]. https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2020/12/pr292_E.pdf
- 16 —. gco.iarc.fr. Global Cancer Observatory. [Online] [Letzter Abruf: 03. März 2022]. <https://gco.iarc.fr>
- 17 **Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ.** www.dkfz.de. Corona Task Force warnt weiterhin vor zu spät diagnostizierten Krebserkrankungen. [Online] 14. Mai 2020. [Letzter Abruf: 26. Juli 2021]. <https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2020/dkfz-pm-20-31-Corona-Task-Force-warnt-weiterhin-vor-zu-spaet-diagnostizierten-Krebserkrankungen.php>
- 18 **Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO)/AOK-Bundesverband.** aok-bv.de. Viel „Luft nach oben“ bei der Krebs-Früherkennung. [Online] 20. Oktober 2021. [Letzter Abruf: 26. Oktober 2021]. https://www.aok-bv.de/presse/pressemitteilungen/index_24985.html
- 19 **Pharma Fakten.** www.pharma-fakten.de. „Vision Zero“ bei Krebs: Die akzeptierte Opferzahl ist Null. [Online] 25. März 2020. [Letzter Abruf: 26. Juli 2021]. <https://www.pharma-fakten.de/news/details/908-vision-zero-bei-krebs-die-akzeptierte-opferzahl-ist-null/>
- 20 **Statistisches Bundesamt, DESTATIS.** www.destatis.de. Todesursachenstatistik. [Online] [Letzter Abruf: 26. Juli 2021]. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23211-0002#abreadcrumb>
- 21 **Robert Koch-Institut (RKI) (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg).** Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe. Berlin: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=1842B96460F58C8A-4EC7B285B17B4D39.internet071?__blob=publicationFile, 2021
- 22 **Gesundheitsberichterstattung des Bundes, GBE.** www.gbe-bund.de. Vorzeitige Sterblichkeit (Verlorene Lebensjahre - Standardbevölkerung Deutschland 2011, Tod unter 65 Jahren, 2020, unter Einbeziehung der unter Einjährigen). [Online] [Letzter Abruf: 19. Mai 2022]. https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_set_hierlevel?p_uid=gast&p_aid=70028248&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=562&p_ansnr=93810768&p_version=12&p_dim=D.946&p_dw=14490&p_direction=rollup
- 23 **Jonathan M Kocarnik et al.** The global burden of 29 cancer groups from 2010 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2019. *Journal of Clinical Oncology*. 20. May 2021, Bd. 39, 15.
- 24 **Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ.** www.dkfz.de. Was ist Krebs? [Online] 13. Februar 2019. [Letzter Abruf: 26. Juli 2021]. <https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2019/dkfz-pm-19-07k-Was-ist-Krebs.php>
- 25 **Statistisches Bundesamt, DESTATIS.** service.destatis.de. Bevölkerungspyramide - Bevölkerung in Deutschland. [Online] [Letzter Abruf: 26. Juli 2021]. <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html>
- 26 —. www.destatis.de. Ältere Menschen. [Online] [Letzter Abruf: 26. Juli 2021]. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Demografischer-Wandel/Aeltere-Menschen/bevoelkerung-ab-65-j.html>
- 27 **Edward J. Odes et al.** *South African Journal of Science*. Earliest hominin cancer: 1.7-million-year-old osteosarcoma from Swartkrans Cave, South Africa. [Online] 28. Juli 2016. [Letzter Abruf: 27. Oktober 2021]. <https://www.sajs.co.za/article/view/3566>
- 28 **Gregory Tsoucalas und Markos Sgantzos.** *JBUON*. Hippocrates (ca 460-370 BC) on nasal cancer. [Online] 2016. [Letzter Abruf: 27. Oktober 2021]. <https://www.jbuon.com/archive/21-4-1031.pdf>
- 29 **Robert Koch-Institut (RKI).** Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y, 2016>

- 30 **Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ.**
www.krebsinformationsdienst.de. Wie läuft eine Chemotherapie ab? [Online] 25. Januar 2019. [Letzter Abruf: 26. Juli 2021].
<https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/chemotherapie/durchfuehrung.php>
- 31 **Deutsche Krebsgesellschaft.**
ONKO Internetportal. Genetik verbessert Verständnis von Lungenkrebs. [Online] 4. Mai 2017. [Letzter Abruf: 26. Juli 2021].
<https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/lungenkrebs/genetik-verbessert-verstaendnis-von-lungenkrebs.html>
- 32 **Pharma Fakten.**
www.pharma-fakten.de. Zielgerichtete Therapie: Krebs ist nicht Krebs. [Online] 2. Oktober 2018. [Letzter Abruf: 26. Juli 2021].
<https://www.pharma-fakten.de/grafiken/detail/677-zielgerichtete-therapie-krebs-ist-nicht-krebs/>
- 33 **National Cancer Institute.**
www.cancer.gov. Immunotherapy to Treat Cancer. [Online] 24. September 2019. [Letzter Abruf: 26. Juli 2021].
<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>
- 34 **ecancer.** ecancer.org. ESMO 2019: One in two patients with metastatic melanoma alive after five years with combination immunotherapy. [Online] 28. September 2019. [Letzter Abruf: 26. Juli 2021].
<https://ecancer.org/en/news/16680-esmo-2019-one-in-two-patients-with-metastatic-melanoma-alive-after-five-years-with-combination-immunotherapy>
- 35 **Bristol Myers Squibb.**
investors.bms.com. Bristol Myers Squibb Receives European Commission Approval for Opdivo (nivolumab) Plus Yervoy (ipilimumab) as First-Line Treatment for Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma. [Online] 2. Juni 2021. [Letzter Abruf: 26. Juli 2021].
<https://investors.bms.com/iframes/press-releases/press-release-details/2021/Bristol-Myers-Squibb-Receives-European-Commission-Approval-for-Opdivo-nivolumab-Plus-Yervoy-ipilimumab-as-First-Line-Treatment-for-Unresectable-Malignant-Pleural-Mesothelioma>
- 36 **Pharma Fakten.**
www.pharma-fakten.de. Asbest: Noch immer für Krebs-Neuerkrankungen verantwortlich. [Online] 5. Juli 2021. [Letzter Abruf: 26. Juli 2021].
<https://pharma-fakten.de/news/1103-asbest-noch-immer-fuer-krebs-neuerkrankungen-verantwortlich/>
- 37 **Pardoll, Drew M.** The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Apr; 12(4): 252–264.
- 38 **Oldenhuis, CN et al.** Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology. *European Journal of Cancer* 44(7):946-53. 2008.
- 39 **Pharma Fakten.**
www.pharma-fakten.de. CAR-T: Krebsbekämpfung mit Gen-, Zell- und Immuntherapie zugleich. [Online] 7. Februar 2018. [Letzter Abruf: 26. Juli 2021].
<https://www.pharma-fakten.de/grafiken/detail/588-car-t-krebsbekampfung-mit-gen-zell-und-immuntherapie-zugleich/>
- 40 **The Swedish Institute for Health Economics, IHE.** ihe.se. Comparator Report on Cancer in Europe 2019 – Disease Burden, Costs and Access to Medicines. [Online] 2019. [Letzter Abruf: 26. Juli 2021].
<https://ihe.se/en/publicering/comparator-report-on-cancer-in-europe-2019/>
- 41 **Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut.** krebstdaten.de. Datenbankabfrage. [Online] [Letzter Abruf: 22. Dezember 2021]
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html
- 42 **Deutsche Krebshilfe.** krebshilfe.de. Was ist schwarzer Hautkrebs? [Online] [Letzter Abruf: 20. Dezember 2021].
<https://www.krebshilfe.de/informieren/ueber-krebs/krebsarten/hautkrebs/was-ist-schwarzer-hautkrebs/>
- 43 **James Larkin et al.** Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. 2019.
- 44 **Hodi FS et al.** ASCO, 2022; Presentation #9522.
- 45 **Isabelle Opitz et al.** ERS/ESTS/ EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2020, Bd. 58, 1, S. 1-24.
- 46 **Umweltbundesamt.**
umweltbundesamt.de. Asbest. [Online] 29. April 2020. [Letzter Abruf: 20. Dezember 2021].
<https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/umwelteinflusse-auf-den-menschen/chemische-stoffe/asbest#undefined>

- 47 **Lichtenberg F. R.** The effect of new cancer drug approvals on the life expectancy of American cancer patients, 1978–2004. *Economics of Innovation and New Technology*; 18 (5). 2009, S. 407-428.
- 48 —. The impact of pharmaceutical innovation on cancer mortality in Mexico, 2003–2013. *Lat Am Econ Rev*; 26 (8). 2017, S. 1-22.
- 49 —. The contribution of pharmaceutical innovation to longevity growth in Germany and France, 2001-2007. *CESIFO WORKING PAPER* (3095). 2010.
- 50 —. The impact of pharmaceutical innovation on premature cancer mortality in Switzerland, 1995–2012. *Eur J Health Econ*; 17. 2016, S. 833–854.
- 51 —. How cost-effective are new cancer drugs in the U.S.? *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*; 20 (1). 2020, S. 39-55.
- 52 **Buxbaum J. D, Chernew M. E, Fendrick A. M et. al.** Contributions of Public Health, Pharmaceuticals, and Other Medical Care to US Life Expectancy Changes, 1990-2015. *Health Affairs*; 39 (9). 2020, S. 1546-56.
- 53 **Howard D. H, Chernew M. E, Abdelgawad T. et. al.** New Anticancer Drugs Associated with Large Increases In Costs And Life Expectancy. *Health Affairs*; 39 (9). 2017, S. 1581-87.
- 54 **Moreira, A., et al.** Current Melanoma Treatments: Where Do We Stand? *Cancers*; 13(2). 2021, S. 221-234.
- 55 **Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa).** Wie aus Wissen medizinischer Fortschritt wird: Neue Krebsmedikamente. Berlin: <https://www.vfa.de/wie-aus-wissen-medizinischer-fortschritt-wird.pdf>, 2017
- 56 **IQVIA Institute for Human Data Science.** *iqvia.com. Global Oncology Trends 2022.* [Online] 26. Mai 2022. [Letzter Abruf: 09. Juni 2022]. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2022>
- 57 **Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa).** *vfa.de. So entsteht ein neues Medikament.* [Online] 7. Februar 2018. [Letzter Abruf: 16. November 2021]. <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/so-entsteht-ein-medikament.html>
- 58 **DiMasi JA, Grabowski HG und Hansen RW.** Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. 2016. S. 20–33.
- 59 **EY.** Die größten Pharmafirmen weltweit: Analyse der wichtigsten Finanzkennzahlen der Geschäftsjahre 2018, 2019 und 2020. 2021.
- 60 **PhRMA.** Researching Cancer Medicines - Setbacks and Stepping Stones. 2020.
- 61 **Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa).** *vfa.de. So entsteht ein neues Medikament: Innovationen brauchen einen soliden Rahmen.* [Online] 7. Februar 2018. [Letzter Abruf: 22. Dezember 2021]. https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/so-entsteht-ein-medikament.html/_2-innovationen-brauchen-einen-soliden-rahmen
- 62 **IQVIA Institute for Human Data Science.** *Drug Expenditure Dynamics 1995–2020.* s.l. : IQVIA, 2021.
- 63 **Henry G. Grabowski et al.** *healthaffairs.org. The Roles Of Patents And Research And Development Incentives In Biopharmaceutical Innovation.* [Online] Februar 2015. [Letzter Abruf: 22. Dezember 2021]. <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hlthaff.2014.1047>
- 64 **Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa).** *vfa.de. Bilanz: 46 neue Medikamente im Ausnahmejahr 2021.* [Online] 22. Dezember 2021. [Letzter Abruf: 22. Dezember 2021]. <https://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm-024-2021-bilanz-46-neue-medikamente-im-ausnahmejahr-2021.html>
- 65 **Bristol Myers Squibb.** *bms-onkologie.de. CAR-T-Zellen.* [Online] [Letzter Abruf: 26. Januar 2022]. <https://www.bms-onkologie.de/zelltherapie/car-t-zellen>
- 66 —. *news.bms.com. Voluntis and Bristol-Myers Squibb to Co-Develop Digital Therapeutics For Oncology.* [Online] 3. März 2020. [Letzter Abruf: 18. November 2021]. <https://news.bms.com/news/details/2020/Voluntis-and-Bristol-Myers-Squibb-to-Co-Develop-Digital-Therapeutics-For-Oncology/default.aspx>
- 67 —. *bms.com. Collaborating to advance cancer research: The International Immuno-Oncology Network.* [Online] 31. Mai 2017. [Letzter Abruf: 17. November 2021]. <https://www.bms.com/life-and-science/science/the-international-immuno-oncology-network.html>

- 68 **Peter Densen.** Challenges and Opportunities Facing Medical Education. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* . 2011, 122, S. 48-58.
- 69 **Bristol Myers Squibb.** bms.com. Hacking R&D: The role of artificial intelligence. [Online] 7. Januar 2019. [Letzter Abruf: 18. November 2021]. <https://www.bms.com/life-and-science/science/the-role-of-artificial-intelligence.html>
- 70 **Lorenz, Martin.** Das gemeinschaftliche Arzneimittelzulassungsrecht: Unter besonderer Berücksichtigung der Reform 2004/2005. Baden-Baden : Nomos, 1. Aufl., 2006.
- 71 **Lohmüller, J., Schröder, M. und Telschow, C.** . Der GKV-Arzneimittelmarkt 2018: Trends und Marktsegmente. [Hrsg.] U. Schwabe, et al. *Arzneiverordnungs-Report 2019—Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare.* 2019, S. 249-300.
- 72 **Beggerow, E., Kuhn, M. und Haas, A.** AMNOG - und dann? Arzneimittel zwischen Erstattungs- und Festbetrag. *Das E-magazin des GKV-Spitzenverbands.* 2019, 13, S. 1-14.
- 73 **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020. Köln : IQWiG, 2020.
- 74 **Schlegl, E., Ducournau, P. und Ruof, J.** Different Weights of the Evidence-Based Medicine Triad in Regulatory, Health Technology Assessment, and Clinical Decision Making. *Pharmaceutical Medicine,* 31(4). 2017, S. 213–216.
- 75 **Eichler, H. G. et al.** The risks of risk aversion in drug regulation. *Nature Reviews Drug Discovery,* 12(12). 2013, S. 907–916.
- 76 **Miller, H. I.** hoover.org. The FDA's Imprudent Caution. [Online] Hoover Institution, 1. Juni 2010. [Letzter Abruf: 26. Mai 2021]. <https://www.hoover.org/research/fdas-imprudent-caution>
- 77 **Osimani, B.** . The precautionary principle in the pharmaceutical domain: A philosophical enquiry into probabilistic reasoning and risk aversion. *Health, Risk & Society,* 15(2). S. 123–143.
- 78 **Ludwig, W.-D. Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa.** [Hrsg.] U. Schwabe & D. Paffrath. *Arzneiverordnungs-Report 2016—Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare.* 2016.
- 79 **Eichler, H. G. et al.** Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: A mounting dilemma. *Nature Reviews Drug Discovery,* 7(10). 2008, S. 818–826.
- 80 **Frick, M.** Das AMNOG besser in die Versorgung einpassen. *Gesundheits- und Sozialpolitik,* 70(2). 2016, S. 15–18.
- 81 **Cassel, D., & Ulrich, V.** AMNOG-Daten 2020: Funktionsweise und Ergebnisse der Preisregulierung für neue Arzneimittel in Deutschland. Berlin : BPI Maris, 2019.
- 82 **Lee Mendoza, R.** . Incentives and disincentives to drug innovation: Evidence from recent literature. *Journal of Medical Economics,* 22(8). 2019, S. 713–721.
- 83 **Kaiser, T.** *Klinische Studien – Welche Endpunkte zählen?* Springer Medizin, Ausgabe 2. 2016.
- 84 **Kvitkina, T. et al.** Patientenrelevante Endpunkte und Surrogate in der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln: erste Erfahrungen. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen,* 108. 2014, S. 528-538.
- 85 **Aidelsburger, P., Bausch, J.** *Klinische Studien – Welche Endpunkte zählen?* Springer Medizin, Ausgabe 2. 2016.
- 86 **Berger, D., Walter, M.** *Klinische Studien – Welche Endpunkte zählen?* Springer Medizin, Ausgabe 2. 2016.
- 87 **Frick, M.** *AMNOG 2.0 - Informationsprobleme.* Springer Medizin, Ausgabe 4. 2017.
- 88 **Lux, M. et al.** Surrogate threshold effect based on a meta-analysis for the predictive value of progression-free survival for overall survival in hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast cancer research and treatment,* 176(3). 2019, S. 495–506.
- 89 **Bien, D. et al.** Patients' Preferences for Outcome, Process and Cost Attributes in Cancer Treatment: A Systematic Review of Discrete Choice Experiments. *Patient* 10(5). 2017, S. 553-565.
- 90 **Schmidt, K. et al.** Therapy preferences of patients with lung and colon cancer: a discrete choice experiment. *Patient Prefer Adherence,* 11. 2017, S. 1647-1656.
- 91 **Cella, D. et al.** *Neue Medikamente in der Onkologie: Nutzen, Risiken und Herausforderungen.* Onkologie 36. 2013, S. 12-19.

- 92 **Mühlbacher, A.** Die Methode der Nutzenbewertung in Deutschland: Von impliziten Werturteilen zur evidenzbasierten Patientenbeteiligung im AMNOG Prozess. Gesundheits- und Sozialpolitik, 70(2). 2016, S. 56-62.
- 93 **Robert Koch-Institut (RKI).** rki.de. Epidemiologisches Bulletin 6/2020. [Online] 6. Februar 2020. [Letzter Abruf: 15. November 2021]. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/06_20.pdf?__blob=publicationFile
- 94 **Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa).** Eigene Berechnung auf Basis von Daten des IGES Instituts und des Statistischen Bundesamts, Datenstand: 2020.
- 95 **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI).** bpi.de. Pharma-Daten 2021 . [Online] November 2021. [Letzter Abruf: 19. Mai 2022]. https://www.bpi.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Publikationen/Pharma-Daten/Pharma-Daten_2021_DE.pdf
- 96 **Julian Witte et al.** Krankheitskosten – Finanzielle Belastung von Krebspatienten – Evidenz für den deutschen Versorgungskontext. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement. 2019, 4.
- 97 **Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa).** vfa.de. Bundesregierung dreht Innovationen den Hahn zu. [Online] 27. Juli 2022. [Letzter Abruf: 25. August 2022]. <https://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm-023-2022-bundesregierung-dreht-innovationen-den-hahn-zu.html>
- 98 **bundesregierung.de.** Mehr Fortschritt wagen: Bündnis für Freiheit, Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit. Koalitionsvertrag zwischen SPD, Bündnis 90/Die Grünen und FDP. [Online] 2021. [Letzter Abruf: 17. Mai 2022]. <https://www.bundesregierung.de/breg-de/service/gesetzesvorhaben/koalitionsvertrag-2021-1990800>
- 99 **World Health Organization.** who.int. COVID-19 vaccine tracker and landscape. [Online] 13. Mai 2022. [Letzter Abruf: 17. Mai 2022]. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- 100 **Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa).** vfa.de. Deutschland verliert bei klinischen Studien an Boden. [Online] 2021. [Letzter Abruf: 17. Mai 2022]. <https://www.vfa.de/de/arzneimittelforschung/forschungsstandort-deutschland/klinische-studien-deutschland.html>
- 101 **Europäische Kommission.** ec.europa.eu. Europäischer Gesundheitsdatenraum. [Online] [Letzter Abruf: 17. Mai 2022]. https://ec.europa.eu/health/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space_de
- 102 **Bundesministerium für Bildung und Forschung.** bmbf.de. Nationale Dekade gegen Krebs. [Online] 03. Februar 2022. [Letzter Abruf: 17. Mai 2022]. https://www.bmbf.de/bmbf/de/forschung/gesundheit/nationale-dekade-gegen-krebs/nationale-dekade-gegen-krebs_node.html
- 103 **Institut der Deutschen Wirtschaft.** iwkoeln.de. Daten und Fakten: Die deutsche Pharmaindustrie. [Online] 07. April 2021. [Letzter Abruf: 17. Mai 2022]. <https://www.iwkoeln.de/studien/jasmina-kirchhoff-simon-schumacher-die-deutsche-pharmaindustrie.html>
- 104 **pharma-fakten.de.** Pharma: Krisenfest, stabilisierend, wertschöpfend. [Online] 09. April 2021. [Letzter Abruf: 17. Mai 2022]. <https://www.pharma-fakten.de/grafiken/detail/1067-pharma-krisenfest-stabilisierend-wertschoepfend/>
- 105 **Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa).** vfa.de. Deutschland ist schnell. [Online] 25. Mai 2021. [Letzter Abruf: 17. Mai 2022]. <https://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm-009-2021-deutschland-ist-schnell.html>
- 106 **Europäische Kommission.** ec.europa.eu. Pharmaceutical Strategy for Europe. [Online] 2020. [Letzter Abruf: 17. Mai 2022]. https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-02/pharma-strategy_report_en_0.pdf
- 107 **European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA).** efpia.eu. EU Industrial and Pharmaceutical Strategy: An Opportunity to Drive Europe's Health and Growth. [Online] 10. März 2020. [Letzter Abruf: 17. Mai 2022]. <https://www.efpia.eu/media/413646/eu-industrial-and-pharmaceutical-strategy-an-opportunity-to-drive-europe-s-health-and-growth.pdf>

- 108 —. [efpia.eu](https://www.efpia.eu). Will the EU Pharmaceutical Strategy help Europe become a world leader in medical innovation once again? [Online] 25. November 2020. [Letzter Abruf: 17. Mai 2022].
<https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/statements-press-releases/will-the-eu-pharmaceutical-strategy-help-europe-become-a-world-leader-in-medical-innovation-once-again/>
- 109 —. ec.europa.eu. Rückmeldung von: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations EFPIA. [Online] 27. April 2021. [Letzter Abruf: 17. Mai 2022].
https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12963-Uberarbeitung-der-allgemeinen-EU-Arzneimittelvorschriften/F2242371_de
- 110 —. [efpia.eu](https://www.efpia.eu). Principles for application of international reference pricing systems. [Online] Juni 2014. [Letzter Abruf: 17. Mai 2022].
<https://www.efpia.eu/media/15406/efpia-position-paper-principles-for-application-of-international-reference-pricing-systems-june-2014.pdf>
- 111 **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)**. [bpi.de](https://www.bpi.de). AMNOG-Daten 2019. [Online] Mai 2019. [Letzter Abruf: 17. Mai 2022].
https://www.bpi.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Publikationen/AMNOG-Daten/AMNOG-Daten_2019.pdf
- 112 **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**. Deutschlandweite Prognose der bevölkerungsbezogenen Morbiditätserwartung für häufige Krebserkrankungen. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. 2020, Bd. 14, 2.
- 113 **Kissick, W. L.** . Medicine's dilemmas: Infinite needs versus finite resources. New Haven: Yale University Press, 1994
- 114 **Krebsinformationsdienst (DKFZ)**. [krebsinformationsdienst.de](https://www.krebsinformationsdienst.de). Was ist Krebs? [Online] 05.07.2021. [Letzter Abruf: 12. Oktober 2022].
<https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/krebs-tumor-metastasen-definition.php>
- 115 **Zalcman G et al.** ESMO, 2022; Oral Presentation #LBA71.
- 116 **Krebsinformationsdienst (DKFZ)**. [krebsinformationsdienst.de](https://www.krebsinformationsdienst.de). CAR-T-Zell-Therapien in Europa zugelassen. [Online] 30.08.2018. [Letzter Abruf: 12. Oktober 2022].
<https://www.krebsinformationsdienst.de/fachreise/nachrichten/2018/fk11-car-t-zell-therapie-krebs-zulassung.php>
- 117 **GlaxoSmithKline (GSK)**. [fachinfo.de](https://www.fachinfo.de). Fachinformation - BLENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Online] Juni 2022. [Letzter Abruf: 13. Oktober 2022].
<https://www.fachinfo.de/suche/fi/023119>
- 118 **Stemline Therapeutics B. V.** [fachinfo.de](https://www.fachinfo.de). Fachinformation – NEXPOVIO® 20 mg Filmtabletten. [Online] Juli 2022. [Letzter Abruf: 13. Oktober 2022].
<https://www.fachinfo.de/suche/fi/023843>
- 119 **Bristol-Myers Squibb**. [fachinfo.de](https://www.fachinfo.de). Fachinformation – ABECMA® 260 – 500 × 106 Zellen Infusionsdispersion. [Online] Juni 2022. [Letzter Abruf: 13. Oktober 2022].
<https://www.fachinfo.de/suche/fi/023472>
- 120 **European Medicines Agency (EMA)**. ema.europa.eu. Carvykti. [Online] 2022. [Letzter Abruf: 13. Oktober 2022].
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti>
- 121 **European Medicines Agency (EMA)**. ema.europa.eu. Pepaxti. [Online] 2022. [Letzter Abruf: 13. Oktober 2022].
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pepaxti>
- 122 **European Medicines Agency (EMA)**. ema.europa.eu. Tecvayli. [Online] 2022. [Letzter Abruf: 13. Oktober 2022].
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecvayli>
- 123 **Bristol Myers Squibb**. fi.b-ms.de. Fachinformation – OPDIVO® 10 mg/ml. [Online] September 2022. [Letzter Abruf: 08. November 2022].
<https://fi.b-ms.de/Opdivo>

Über Bristol Myers Squibb Onkologie

Bristol Myers Squibb ist ein weltweit tätiges Biopharma-Unternehmen mit einer klaren Mission: die Erforschung, Entwicklung und die Bereitstellung von innovativen Medikamenten, die Patient:innen dabei helfen, schwere Erkrankungen zu überwinden.

Unsere Vision ist es, als ein weltweit führendes Biopharma-Unternehmen das Leben von Patient:innen durch Forschung und Wissenschaft zu verbessern. Wir vereinen dabei die Agilität der Biotechnologie mit den Ressourcen, der Erfahrung und der globalen Reichweite eines weltweit agierenden Pharmaunternehmens. In den Bereichen Onkologie, Hämatologie, Immunologie, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Fibrose und Neurowissenschaften sowie für eine der vielfältigsten Pipelines in der pharmazeutischen Industrie leisten wir in Deutschland mit rund 1.200 Mitarbeitenden einen wichtigen Beitrag zu Innovationen, die das Leben von Patient:innen verbessern.

Seit mehr als 50 Jahren erforscht das Unternehmen neue Behandlungsansätze gegen Krebs. Mit einem globalen Entwicklungsprogramm, das mehr als 50 Studien in verschiedenen Tumorentitäten umfasst und in die weltweit über 50.000 Patient:innen eingeschlossen sind, nimmt Bristol Myers Squibb eine Vorreiterrolle in der Immunonkologie ein. Dieser Ansatz richtet sich nicht gegen den Tumor selbst, sondern aktiviert das körpereigene Immunsystem zur Bekämpfung der Krebszellen.

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Arnulfstraße 29
80636 München