

# **Gesundheitsökonomische Aspekte der Individualisierung der Medizin**

Von der Wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät der  
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover  
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Wirtschaftswissenschaften  
– Doctor rerum politicarum –

genehmigte Dissertation

von

Diplom-Ökonom Martin Heinrich Johann Frank  
geboren am 18.09.1981 in Zeven

2015

Referent: Prof. Dr. J.-Matthias Graf von der Schulenburg

Korreferent: Prof. Dr. Wolfgang Greiner

Tag der Promotion: 7. Mai 2015

## **Zusammenfassung**

Die zunehmende Individualisierung der Medizin stellt einen Paradigmenwechsel dar. Die medizinische Versorgung findet derzeit auf einem Kontinuum von "One size fits all" und individualisierten Ansätzen statt, wobei zum Ersten ein Trend zur Entwicklung und Anwendung individualisierter Gesundheitsleistungen beobachtet werden kann. Entsprechende Ansätze werden unter dem Begriff „Individualisierte Medizin“ zusammengefasst, wobei andere Bezeichnungen, wie „Personalisierte Medizin“ oder „Stratifizierte Medizin“, häufig synonym und ohne klare definitorische Abgrenzung verwendet werden. In der vorliegenden Dissertation wird eine Einordnung dieser Begriffe vorgenommen. Ein wesentlicher Treiber dieser Individualisierung ist die Berücksichtigung von biologischen Informationen und insbesondere der genetischen Eigenschaften des Menschen. Die Entwicklung von stratifizierten Pharmakotherapien oder die Erstellung von genetischen Risikoprofilen zu Präventionszwecken sind beispielhafte Anwendungsgebiete. Zum Zweiten findet eine Individualisierung der Leistungserbringung in unterschiedlichen Anwendungsgebieten statt, die sich in einer Veränderung von Versorgungsprozessen und -strukturen manifestiert. Ein wesentlicher Grund hierfür sind kleinere Fallzahlen, die insbesondere durch eine präzisere Klassifikation von Erkrankungen und die Bildung von Erkrankungssubgruppen entstehen. Wesentliche Veränderungen können bereits in der Versorgung von onkologischen Patienten und von Menschen mit seltenen Erkrankungen beobachtet werden. Die vorliegende Dissertation analysiert und bewertet gesundheitsökonomische Aspekte der Individualisierung der Medizin.

Diese kumulative Dissertation umfasst zehn Publikationen. Die ersten drei Module analysieren, welche Nutzen und Kosten durch eine Implementierung der genetischen Diagnostik, eine Voraussetzung für die Individualisierung der Medizin, in der Versorgung entstehen. Die Kosten für die Durchführung von genetischen Analysen sind derzeit nicht konkret abschätzbar, aber beträchtlich. Daher sollte eine Kostenerstattung an konkrete Indikationen gekoppelt werden. Genetische Analysen können einen großen Nutzen in unterschiedlichen Anwendungsgebieten haben. Hierzu gehören beispielsweise die Erstellung von genetischen Risikoprofilen zu Präventionszwecken und stratifizierte Pharmakotherapien. Gesundheitsökonomische Aspekte einer Arzneimittelstratifizierung und methodische Ansätze zur Durchführung von Kosteneffektivitätsanalysen bei stratifizierten Pharmakotherapien werden in zwei weiteren Modu-

len analysiert. Eine Stratifizierung von Pharmakotherapien wird in der Regel den Patientennutzen erhöhen, die Kostenauswirkungen sind allerdings im Einzelfall unterschiedlich. Gesundheitsökonomische Modellierungen zur Ermittlung der Kosteneffektivität nutzen derzeit unterschiedliche Methoden und sollten zukünftig spezifische Besonderheiten von stratifizierten Pharmakotherapien berücksichtigen. Die Komplexität von Modellierungen und Kostenerstattungsentscheidungen wird zunehmen. Drei weitere Module untersuchen die Kosteneffektivität von stratifizierten Pharmakotherapien in der Onkologie. Verbesserungen des Gesamtüberlebens stehen stark wachsende Therapiekosten gegenüber. Eine Implementierung von pharmakogenetischen Testverfahren war hingegen in den meisten untersuchten Fällen kosteneffektiv. Die letzten beiden Module untersuchen, wie Versorgungsprozesse und -strukturen bei seltenen Erkrankungen verbessert werden können. Insbesondere eine zentralisierte und spezialisierte Leistungserbringung kann den sehr heterogenen und spezifischen Versorgungsanforderungen dieser kleinen Patientengruppen gerecht werden, wobei stets die Frage der Effizienz und Finanzierbarkeit beachtet werden sollte.

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass individualisierte Gesundheitsleistungen einen hohen patientenrelevanten Nutzen stiften können, aber in der Regel mit höheren Versorgungskosten einhergehen. Weitere Evaluationen des spezifischen Nutzens, der Kosten einzelner Leistungen sowie von Versorgungsprozessen und -strukturen sind notwendig. Letztendlich werden durch die Individualisierung höhere Kosten entstehen und es wird eine gesellschaftliche und politische Entscheidung sein, wie viel Individualisierung finanziert werden kann und soll.

**Schlagwörter:**

Individualisierte Medizin, Personalisierte Medizin, Stratifizierte Medizin, Gendiagnostik, Biomarker, Onkologie, Seltene Erkrankungen, Gesundheitspolitik

## **Abstract**

The increasing individualization of medicine is a paradigm shift. “One size fits all” as well as individualized approaches are currently used in health care systems. At present, more and more individualized services are used in medical care. These approaches are often defined as “individualized medicine”. However, “personalized medicine” and “stratified medicine” are often used synonymously and without any differentiation. This dissertation provides a classification of these concepts. The increasing knowledge about human genetics is a main driver for individualization. Genetic information is for example used for the implementation of stratified pharmacotherapies as well as for the preparation of genetic risk profiles to conduct prevention. Smaller patient groups, for example patients with rare diseases, are a challenge for standardized health care processes and structures, which are adopted with regard to the individualization of health care. This dissertation analyzes and evaluates health economic aspects of the individualization of medicine.

This dissertation consists of ten publications. The first three publications analyze costs and benefits of genetic diagnostics. Costs for genetic analyses procedures are currently ambiguous and significant. Therefore, reimbursement should be interconnected to specific indications. The execution of genetic diagnostics is useful in different areas of application, for instance for the preparation of genetic risk profiles to conduct prevention as well as for the implementation of stratified pharmacotherapies. Furthermore, two publications analyze health economic aspects of stratified pharmacotherapies as well as methodologies for health economic modeling. Generally, the implementation of stratified pharmacotherapies increases patients benefits. However, effects on health care costs differ in particular cases. Health economic models currently use different methods for the calculation of the cost-effectiveness of stratified pharmacotherapies. Health economic modeling approaches should therefore consider specific characteristics of stratified pharmacotherapies in the future. In summary, complexity of health economic modeling as well as reimbursement decisions will increase. Cost-effectiveness of stratified pharmacotherapies in oncology was analyzed in three publications. The implementation of stratified pharmacotherapies increases overall survival and causes higher treatment costs. Nevertheless, the application of pharmacogenetic testing was mainly cost-effective. The last two publications analyze, how health care processes and structures for patients with rare diseases could

be improved. Especially centralized and specialized health care are important to provide appropriate health care for patients with rare diseases. However, economic viability of health care delivery and financial limitations should be taken into consideration.

The individualization of health care increases patients benefits in many cases and normally causes higher costs. Further evaluations of the benefits and costs of specific services as well as of health care processes and structures are necessary. Finally, individualization will generally cause higher costs for medical care. Therefore, society as well as health care decision makers must decide how much money to spend on the individualization of health care services.

**Key words:**

Individualized Medicine, Personalized Medicine, Stratified Medicine, Genetic Diagnostics, Biomarker, Oncology, Rare Diseases, Health Policy

# Inhalt

1	Hintergrund und Fragestellungen .....	1
1.1	Von “One size fits all” zu individualisierten Versorgungsformen .....	1
1.2	Ökonomische Implikationen der Individualisierung der Medizin.....	4
2	Beitrag der vorliegenden kumulativen Dissertationsarbeit.....	7
2.1	Kosten und Nutzen der genetischen Diagnostik .....	7
2.2	Gesundheitsökonomische Aspekte einer Stratifizierung von Pharmakotherapien und methodische Ansätze für die Durchführung von Kosteneffektivitätsanalysen .....	14
2.3	Kosteneffektivität stratifizierter Pharmakotherapien in der Onkologie .....	19
2.4	Versorgungsprozesse und -strukturen am Beispiel seltener Erkrankungen .....	22
3	Ergebnisse und Ausblick auf den weiteren Forschungsbedarf.....	26
	Referenzen .....	30
	Module der kumulativen Dissertation.....	33

# 1 Hintergrund und Fragestellungen

## 1.1 Von “One size fits all” zu individualisierten Versorgungsformen

Die Implementierung der individualisierten Medizin wird seit einigen Jahren kontrovers diskutiert und stellt einen Paradigmenwechsel in der Medizin dar, der vielfältige ethische, rechtliche und ökonomische Fragen aufwirft. Individualisierte Versorgungsformen sollen durch zielgerichtete Prävention, systematische Diagnostik und den Einsatz maßgeschneiderter, auf die Bedürfnisse und Merkmale einzelner Patienten oder Patientengruppen ausgerichteter Therapieverfahren die Wirksamkeit sowie Qualität einer Behandlung verbessern, eine Reduktion von Nebenwirkungen ermöglichen und langfristig die Kosteneffektivität steigern [1]. In den letzten Jahren ist ein starker Trend, insbesondere durch die Weiterentwicklung von genetischen Analysemöglichkeiten und biomedizinischen Technologien, zur Implementierung und Anwendung individualisierter Versorgungsansätze zu erkennen. Die Entwicklung und Anwendung dieser diagnostischen Instrumente ist eine Voraussetzung für eine Individualisierung in der medizinischen Versorgung und ermöglicht eine präzisere Klassifikation von Erkrankungen, die hierdurch zielgerichteter behandelt werden sollen. Die Berücksichtigung der genetischen Eigenschaften des Patienten ist hierbei der innovative Kern im Rahmen der Individualisierung der Medizin, wodurch der Paradigmenwechsel charakterisiert wird. Der Grad der Individualisierung in der medizinischen Versorgung beeinflusst hierbei die Nutzung unterschiedlicher Begriffe, die keiner einheitlichen Definition unterliegen [2, 3]. Daher ist es notwendig, Typologien zu bilden. Hierbei können Individualisierungstendenzen im Hinblick auf medizinische Leistungen beziehungsweise Technologien sowie im Hinblick auf Versorgungsprozesse und -strukturen differenziert werden.

Häufig verwendete Begriffe für individualisierte Versorgungsformen sind „Individualisierte Medizin“, „Personalisierte Medizin“ oder „Stratifizierte Medizin“. Entsprechende Begriffe werden im Folgenden verwendet und beziehen sich vor allem auf medizinische Leistungen beziehungsweise Technologien: Die „Individualisierte Medizin“ bezeichnet patientenindividuelle beziehungsweise einzigartige Behandlungsverfahren, die durch patientenspezifische Merkmale determiniert werden. Im Rahmen der „Personalisierten Medizin“ werden Behandlungsverfahren an das Vorhandensein personengruppenspezifischer Merkmale geknüpft, die nur für diese Patientengruppen ein-



gesetzt werden. Die „Stratifizierte Medizin“ ist eine Unterkategorie im Bereich der „Personalisierten Medizin“ und bezieht sich ausschließlich auf Pharmakotherapien, bei denen vor Behandlungsbeginn eine biomarkergestützte Einteilung einer Patientenpopulation in klinisch relevante, homogene Subgruppen stattfindet. Eine zusammenfassende Abgrenzung von individualisierten medizinischen Leistungen beziehungsweise Technologien ist in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1: Abgrenzung von medizinischen Leistungen/Technologien**

	<b>Produktkategorie</b>	<b>Merkmale</b>	<b>Anwendung</b>
<b>Individualisierte Medizin</b>	medizinische Leistungen	patientenspezifisch	einzelne Patienten
<b>Personalisierte Medizin</b>	medizinische Leistungen	personengruppenspezifisch	Patientengruppen
<b>Stratifizierte Medizin</b>	Pharmakotherapien	personensubgruppenspezifisch/Einsatz von Biomarkern	homogene Patientensubgruppen

Quelle: eigene Darstellung.

Organisatorische Implikationen bedingen zudem eine Individualisierung von Versorgungsprozessen und -strukturen. Vormals einheitliche Patientenkollektive können durch die Nutzung von neuartigen diagnostischen Technologien, im engeren Sinne von genetischen Informationen, die Anwendung von individualisierten Gesundheitsleistungen und eine zunehmende Berücksichtigung von Patientenbedürfnissen und -präferenzen in kleinere Subgruppen unterteilt werden, die hierdurch nutzenstiftender behandelt werden sollen. Um diese Potenziale nutzen zu können, sind Veränderungen der Versorgungsstrukturen und -prozesse notwendig.

Die derzeitige medizinische Versorgung in Form von Prävention, Diagnostik, Therapie und der Implementierung entsprechender Versorgungsprozesse und -strukturen findet in Deutschland auf einem Kontinuum von standardisierten “One size fits all”- und individualisierten Ansätzen statt, wobei die Abgrenzungen nicht trennscharf sind. “One size fits all“-Ansätze werden allgemeingültig ohne eine Differenzierung im Hin-

blick auf patientenspezifische Merkmale angewendet. Tabelle 2 zeigt einige nicht vollständig trennscharfe Beispiele der Anwendung unterschiedlicher Technologien in verschiedenen Versorgungsbereichen und organisationsbezogene Adaptionen der Versorgungsprozesse und -strukturen.

**Tabelle 2: Von “One size fits all” zur individualisierten medizinischen Versorgung**

	<b>“One size fits all”</b>	<b>Personalisierte Medizin</b>	<b>Individualisierte Medizin</b>
<b>Diagnostik</b>	Standarddiagnostik (z. B. Hautkrebs-Screening)	Biomarker/Pharmakogenetische Testverfahren	Ganzgenomanalyse
<b>Prävention</b>	allgemein empfohlene Schutzimpfungen (z. B. Tetanusimpfung)	Schutzimpfung bestimmter Risikogruppen (z. B. Hepatitis-A-Impfung)	Maßnahmen auf Basis des genetischen Risikoprofils (z. B. prophylaktische Mastektomie)
<b>Therapie</b>	erkrankungsspezifische Arzneimitteltherapien	stratifizierte Pharmakotherapien	individuelle Tumorimpfstoffe
<b>Versorgungsprozesse und -strukturen</b>	haus- und fachärztliche Versorgung	ambulante spezialfachärztliche Versorgung	Leibarzt

Quelle: eigene Darstellung.

Die genannten Beispiele zeigen einen Trend zur Implementierung von individualisierten Leistungen in der Versorgung. “One size fits all”-Ansätze, wie beispielsweise die Standarddiagnostik, allgemein empfohlene Schutzimpfungen und die erkrankungsspezifische Arzneimitteltherapie, werden seit Jahren angewendet. Auch einige personalisierte Versorgungsansätze sind traditionell in der Versorgung zu finden; hierzu gehören beispielsweise Impfungen für verschiedene Risikogruppen. Innovativ ist die Nutzung von diagnostischen Technologien zur Generierung genetischer Informatio-

nen für eine Anwendung der Personalisierten Medizin (Kapitel 2.1), beispielsweise über Biomarkertestverfahren. Dies ist eine Voraussetzung für die Anwendung von stratifizierten Pharmakotherapien, die eine immer größere Verbreitung in der Versorgung finden und vor allem in der Onkologie angewendet werden (Kapitel 2.2 und 2.3). Zukünftig werden individualisierte Ansätze eine immer größere Rolle spielen. Ein Beispiel hierfür sind Ganzgenomanalysen als diagnostisches Instrument (Kapitel 2.1), die derzeit noch nicht in der Regelversorgung erfolgen. Hierdurch werden Informationen über das genetische Risikoprofil eines Individuums generiert, wodurch präventive Maßnahmen, beispielsweise eine prophylaktische Mastektomie bei einer Mutation der BRCA-Gene, ausgelöst werden können. Neben der Prothetik sind individualisierte Therapien in der Regelversorgung kaum verbreitet. Allerdings werden derzeit beispielsweise individualisierte Tumorimpfstoffe entwickelt, die eine Immunantwort gegen patientenindividuelle Tumorantigene bedingen sollen. Versorgungsprozesse und -strukturen sollten den Anforderungen einer Individualisierung von medizinischen Technologien und entsprechend kleinerer Patientengruppen gerecht werden. Die in der Regel auf Kohortenstudien aufbauende evidenzbasierte Medizin und leitliniengerechte Behandlung von Patienten wird hierbei vor vielfältige Herausforderungen gestellt. Kleinere Patientengruppen mit spezifischen Eigenschaften und Versorgungsbedürfnissen müssen zudem möglichst effizient versorgt werden. Ein Beispiel hierfür ist die Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen, die durch neuartige diagnostische Technologien präziser klassifiziert und diagnostiziert werden können (Kapitel 2.4). Das Merkmal der Seltenheit und die hierdurch bedingten kleinen Fallzahlen stellen spezifische Anforderungen an die Versorgung. Eine Konsequenz hieraus ist beispielsweise die Implementierung der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung gemäß § 116b SGB V. Allgemein sind zurzeit nur wenige Adaptionen der Versorgungsprozesse und -strukturen im Hinblick auf die Individualisierung zu erkennen.

## **1.2 Ökonomische Implikationen der Individualisierung der Medizin**

Die zunehmende Individualisierung ist nicht nur ein Phänomen in der Medizin, sondern ein prägender gesellschaftlicher Veränderungsprozess in Bezug auf Lebensstil und Konsumpräferenzen. Aus ökonomischer Perspektive lassen sich einige allgemeingültige Fakten ableiten. Individualisierte Güter und Dienstleistungen werden in

Bezug auf spezifische Kundenbedürfnisse entwickelt und produziert. Hierdurch kann eine höhere Bedürfnisbefriedigung erreicht werden, da individuelle Konsumentenpräferenzen befriedigt werden können. In der Regel sind individualisierte Produkte mit höheren Kosten verbunden, sodass die konsumentenspezifische Zahlungsbereitschaft im Hinblick auf die individuellen Produkteigenschaften die Kaufentscheidung determiniert. Ein Beispiel hierfür ist die Wahl zwischen einem Standard-, Konfektions- oder Maßanzug. Im Gegensatz hierzu ist die Standardisierung eine wesentliche Grundbedingung für die kostengünstige Verfügbarkeit von Gütern und Dienstleistungen. Unter dem Begriff „Standardisierung“ lässt sich die Vereinheitlichung von Produkten, Eigenschaften und Prozessen subsumieren. Die Standardisierung ermöglichte die Etablierung der Massenfertigung in industriellen Produktionsprozessen zu Beginn des 20. Jahrhunderts. Hierbei wurden „Economies of Scale“ genutzt, die bei einer steigenden Produktionsmenge ein Absinken der Stückkosten, beispielsweise durch Fixkostendegression, bedingen können. Ein wesentliches Beispiel hierfür ist das durch Henry Ford entwickelte Modell T „Tin Lizzy“, das in großen Stückzahlen mit fast identischer Ausstattung produziert wurde und hierdurch zu niedrigen Preisen angeboten werden konnte. Das Automobil wurde hierdurch für viele Bevölkerungsschichten verfügbar.

**Tabelle 3: Von der einheitlichen „Massenfertigung“ zur „kundenspezifischen Individualfertigung“**

	<b>Einheitliche Massenfertigung</b>	<b>Kundenindividuelle Massenfertigung</b>	<b>Kundenspezifische Individualfertigung</b>
<b>Anzug</b>	Standardanzug	Konfektionsanzug	Maßanzug
<b>Automobil</b>	Ford Modell T „Tin Lizzy“	Serienfahrzeuge mit Produktkonfiguration	Designstudien
<b>Produktionsprozesse und -strukturen</b>	standardisierte Produktion, beispielsweise maschinelle Produktion in Fertigungsstraßen	standardisierte Produktion mit modularisierten Merkmalen, beispielsweise hinsichtlich Passformen oder Farben	individuelle Entwicklungs- und Fertigungsprozesse, beispielsweise Produktion in Handarbeit

Quelle: eigene Darstellung.

Tabelle 3 zeigt einige nicht vollständig trennscharfe Beispiele von Produkten mit unterschiedlichem Individualisierungsgrad sowie entsprechende Produktionsprozesse und -strukturen. Hierbei lassen sich Analogien zwischen „einheitlicher Massenfertigung“ und “One size fits all”, zwischen „kundenindividueller Massenfertigung“ und „Personalisierter Medizin“ sowie „kundenspezifischer Individualfertigung“ und „Individualisierter Medizin“ herstellen.

Die individuelle Zahlungsbereitschaft der Konsumenten bestimmt über die Inanspruchnahme von standardisierten oder individualisierten Gütern und Dienstleistungen und wird maßgeblich durch den Nutzen und die Kosten für den einzelnen Konsumenten beeinflusst. Dies gilt jedoch nur in Bereichen, in denen der Konsument eigenständig über die Verwendung seines Budgets entscheidet und festlegt, ob er bereit ist, mehr Geld für individualisierte Leistungen, wie den maßgeschneiderten Anzug, auszugeben.

In Deutschland findet eine Kostenerstattung für notwendige Gesundheitsleistungen durch die gesetzliche und private Krankenversicherung statt. Entscheidungen der Patienten über eine Leistungsanspruchnahme werden nur sehr bedingt durch die Kosten der Leistungen beeinflusst. Die Finanzierung individualisierter Leistungen durch die Krankenkassen setzt kollektive Entscheidungsprozesse voraus. Daher entscheiden Dritte – die Institutionen des Gesundheitswesens und insbesondere der Gemeinsame Bundesausschuss – treuhänderisch über die Leistungen, die den Versicherten zur Verfügung stehen sollen. Das Angebot von standardisierten oder individualisierten Gütern und Dienstleistungen muss somit bestimmt werden und ist nicht zuletzt von der Ressourcenausstattung des Gesundheitswesens abhängig. Grundsätzlich sind Informationen über den Nutzen und die Kosten einer Leistung zur Entscheidungsunterstützung notwendig. Gesundheitsökonomische Evaluationen können diese Entscheidungsfindung unterstützen, indem Nutzen und Kosten von individualisierten Behandlungsansätzen im Vergleich zu standardisierten Versorgungsformen ermittelt werden. Hierbei wird häufig proklamiert, dass eine Individualisierung von medizinischen Leistungen nicht nur die Wirksamkeit positiv beeinflusst, sondern auch kostensenkend wirken kann. In der Diskussion wird allerdings auch vor einer immensen Kostensteigerung für die Gesundheitssysteme gewarnt. Die ökonomischen Auswirkungen sind daher derzeit ungewiss und die Durchführung gesundheitsökonomi-

scher Evaluationen ist erschwert, da sich die Komplexität der Therapien erhöht und patientenspezifische Kosten- und Nutzenparameter berücksichtigt werden müssen.

Die vorliegende Arbeit soll die gesundheitsökonomischen Aspekte der Individualisierung der Medizin erörtern und dabei folgende Forschungsfragen beantworten:

1. *Welche Kosten und Nutzen entstehen durch eine Implementierung der genetischen Diagnostik in der medizinischen Versorgung? (Kapitel 2.1)*
2. *Welche gesundheitsökonomischen Aspekte sind bei einer Stratifizierung von Pharmakotherapien zu beachten und welche methodischen Ansätze sollten bei der Durchführung von Kosteneffektivitätsanalysen berücksichtigt werden? (Kapitel 2.2)*
3. *Führt die Implementierung von stratifizierten Arzneimitteltherapien in der Onkologie zu Verbesserungen der Kosteneffektivität? (Kapitel 2.3)*
4. *Wie kann die Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen verbessert werden? (Kapitel 2.4)*

## **2 Beitrag der vorliegenden kumulativen Dissertationsarbeit**

### **2.1 Kosten und Nutzen der genetischen Diagnostik**

Durch die Entschlüsselung des menschlichen Genoms sollen Erkrankungen besser verstanden und wirksamer behandelbar werden. Seit der Veröffentlichung der Entschlüsselung des menschlichen Genoms im Jahr 2001 [4, 5] und der erstmaligen vollständigen Sequenzierung individueller menschlicher Genome im Jahr 2007 [6] hat die Genomsequenzierung einen besonderen Stellenwert in der molekularbiologischen und medizinischen Forschung eingenommen. Das im Rahmen des Human Genome Projects entstandene Wissen stellt ein öffentliches Gut dar, das in translationalen Forschungsvorhaben weiterentwickelt und in die medizinische Anwendung überführt wird. Ein Beispiel hierfür sind die Projekte des International Cancer Genome Consortium, in deren Rahmen eine molekulare Analyse und Identifizierung von Biomarkern bei 50 verschiedenartigen Tumoren stattfindet [7]. Dies ist eine Voraussetzung für die Entwicklung von stratifizierten Pharmakotherapien (Kapitel 2.2 und 2.3).

Die Entwicklung von „Next-Generation-Sequencing“-Technologien hat den zeitlichen Aufwand und die Sequenzierungskosten deutlich verringert, sodass eine zunehmende Anwendung genetischer Analysen in der klinischen Versorgung stattfindet. Derzeit sind bereits rund 1.800 genetische Testverfahren auf dem Markt erhältlich [8], vielfach in Form von Biomarkern. Häufig wird artikuliert, dass die vollständige Analyse eines menschlichen Genoms (Ganzgenomsequenzierung) bereits für unter 1.000 US-Dollar möglich sein wird oder sogar schon Realität ist [9], wobei die kostenintensive Dateninterpretation und -speicherung hierbei nicht beachtet wird. Hierdurch eröffnen sich vielfältige Anwendungsmöglichkeiten für umfassende genetische Analyseverfahren. Insbesondere die prädiktive Gendiagnostik kann vor einem Erkrankungseintritt genutzt werden und Informationen über das individuelle Erkrankungsrisiko im Hinblick auf unterschiedlichste Indikationen liefern sowie entsprechende Präventionsentscheidungen determinieren. Eine große Herausforderung bleibt die Interpretation der gewonnenen prädiktiven Daten, die bestimmte Risiken beziehungsweise probabilistische Aussagen über die Wahrscheinlichkeit einer zukünftigen Erkrankung ausdrücken oder erst in der Zukunft relevant sein könnten.

Die Durchführung von genetischen Analysen ist eine Grundvoraussetzung für die Anwendung vieler individualisierter Behandlungsverfahren. Die Kosten von genetischer Diagnostik sollten daher in gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien berücksichtigt werden (Kapitel 2.2). In der Publikation „Genome Sequencing: A Systematic Review of Health Economic Evidence“ (Modul 1) wird die derzeitige gesundheitsökonomische Evidenz in Bezug auf die menschliche Genomsequenzierung erfasst. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche konnten lediglich sechs Publikationen identifiziert werden, die alle eine Kostenkalkulation für die Genomsequenzierung durchführten. Die Kostenkalkulationen liefern sehr unterschiedliche Ergebnisse und sind kaum vergleichbar, da die Bandbreite beziehungsweise der Aufwand für die Durchführung genetischer Analysen von der individuellen Fragestellung abhängt. Hierbei können

- das Ganzgenom (ca. 3.000 Millionen Basen): „Whole Genome Sequencing“
- alle protein-kodierenden Sequenzen (ca. 60 Millionen Basen von ca. 20.000 Genen): „Exome Sequencing“
- oder protein-kodierende Sequenzen von ausgewählten Genen (wenige Millionen Basen von <1.000 Genen): „Gene Panels“



analysiert werden. Der Umfang der gewonnenen Informationen und der notwendige Aufwand für die Datengenerierung unterscheiden sich hierbei erheblich.

In den eingeschlossenen Studien wurden verschiedene Kostenkomponenten, unterschiedliche Bestandteile des Prozesses einer genetischen Analyse und verschiedenartige Sequenziertechnologien, die einem starken technischen Fortschritt unterliegen, berücksichtigt. Die geringsten Kosten für die Durchführung einer Ganzgenomsequenzierung wurden in einer Studie mit 300 US-Dollar beziffert. Alle Studien berücksichtigten ausschließlich die technischen Kosten des Sequenzierungsprozesses, die lediglich einen Bestandteil des Genomanalyseprozesses darstellen. Es sind daher weiterführende Kostenkalkulationen notwendig, welche die humangenetische Beratung, die Sequenzierung, die Datenauswertung, die Datenspeicherung, die Ergebnisvalidierung und die Ergebnisübermittlung berücksichtigen sollten. Die tatsächlichen Kosten für die Durchführung einer Ganzgenomsequenzierung bleiben somit unklar und sollten deutlich über 300 US-Dollar liegen.

Die Untersuchung zeigt, dass die häufig postulierte Durchführbarkeit einer Ganzgenomsequenzierung für unter 1.000 US-Dollar heute und in naher Zukunft in einem qualitätsgesicherten Versorgungssystem nicht realistisch zu sein scheint. Eine mögliche Anwendung von Ganzgenomsequenzierungen bei umfassenden Bevölkerungsgruppen ist daher unwahrscheinlich. Selbst wenn die Kosten einer Ganzgenomsequenzierung 1.000 US-Dollar betragen würden, entstünden in Deutschland jährliche Diagnosekosten von rund 660 Millionen US-Dollar bei einer Anwendung bei allen Neugeborenen und von ca. 500 Millionen US-Dollar bei einer Anwendung für alle onkologischen Patienten. In diesem Beitrag wird somit gezeigt, dass genetische Analysen weiterhin beträchtliche Kosten für das Gesundheitssystem verursachen werden und eine Kostenerstattung an spezifische Faktoren, wie beispielsweise familiäre Dispositionen oder Indikationen, gekoppelt werden muss.

Die genetische Diagnostik kann einen medizinischen Nutzen in unterschiedlichen Anwendungsgebieten, wie der Stratifizierten Medizin oder der Erstellung eines individuellen genetischen Risikoprofils, haben. Eine Messung des Nutzens kann hierbei beispielsweise über medizinische Ergebnisse beziehungsweise Endpunkte oder eine Erfassung der Lebensqualität erfolgen. Für den Patienten beziehungsweise Konsu-



menten können genetische Informationen in vielfältigen Bereichen einen zusätzlichen Nutzen stiften, beispielsweise im Hinblick auf eine Reduktion von Unsicherheit über Erkrankungsrisiken oder Erbanlagen. Der Nutzen genetischer Informationen drückt sich somit in unterschiedlichen Variablen aus und kann auch negativ sein. Eine monetäre Bewertung des patienten- beziehungsweise konsumentenspezifischen Nutzens von Informationen aus der genetischen Diagnostik kann über die Ermittlung der maximalen Zahlungsbereitschaft (willingness to pay) erfolgen, die durch eine Indifferenz hinsichtlich der Leistungsanspruchnahme bei einem spezifischen Preis definiert ist. Die Zahlungsbereitschaft ist somit ein Indikator für den Nutzen eines Gutes. Liegt der Preis der Leistung unter der Zahlungsbereitschaft, entsteht eine Konsumentenrente, liegt der Preis darüber, wird die Leistung nicht in Anspruch genommen. Die Studie „Die Zahlungsbereitschaft von Studierenden der Wirtschaftswissenschaften für prädiktive onkologische Gentests – eine empirische Analyse“ (Modul 2) untersucht daher die Zahlungsbereitschaft von jungen Erwachsenen für die Inanspruchnahme eines prädiktiven onkologischen Gentests, der Informationen über das individuelle genetische Risikoprofil im Hinblick auf die Eintrittswahrscheinlichkeit einer onkologischen Erkrankung, die häufig durch hereditäre Faktoren beeinflusst wird, liefert.

Rund die Hälfte der Befragten ist an der Inanspruchnahme eines prädiktiven onkologischen Tests interessiert und bereit, für die Durchführung des prädiktiven Gentests zu bezahlen. Weiterhin zeigt die Untersuchung, dass das Interesse und die Zahlungsbereitschaft primär von persönlichen Einstellungen und eigenen Einschätzungen zum Erkrankungsrisiko beeinflusst werden. Es wurde analysiert, welche soziodemografischen Faktoren, Einstellungen und Einschätzungen das Interesse an einem prädiktiven onkologischen Gentest sowie die Zahlungsbereitschaft determinieren. Im Rahmen von ordinalen Probit-Regressionen konnten vier Faktoren identifiziert werden, welche das Interesse an einem prädiktiven onkologischen Gentest signifikant beeinflussen. Die persönliche Meinung zur Anwendung von prädiktiven Gentests, die Einschätzung des persönlichen Erkrankungsrisikos sowie Religiosität wirken sich positiv auf dieses Interesse aus, während von einer Mitgliedschaft in einer Religionsgemeinschaft ein negativer Einfluss ausgeht. Die ordinalen Probit-Regressionen zeigen zudem, dass die grundsätzliche Zahlungsbereitschaft signifikant von einem Interesse an den Informationen aus dem prädiktiven Test, der Wahr-

nehmung der persönlichen finanziellen Situation sowie einer vorherigen Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen positiv beeinflusst wird. Signifikant negative Einflussfaktoren sind das Alter sowie der soziale Hintergrund. Die Höhe der Zahlungsbereitschaft lag bei rund zwei Drittel der Zahlungswilligen bei unter 100 Euro. Rund 10 % der Zahlungswilligen sind bereit, maximal 500 Euro für Informationen aus einem prädiktiven onkologischen Gentest zu bezahlen. Eine Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen und die Einschätzung des persönlichen Erkrankungsrisikos wirken sich signifikant positiv auf die Höhe der Zahlungsbereitschaft aus, während eine nicht deutsche Staatsangehörigkeit einen signifikant negativen Einfluss auf die Höhe der Zahlungsbereitschaft hat.

Viele junge Erwachsene messen dem Wissen ihres zukünftigen Erkrankungsrisikos einen bedeutenden Nutzen bei. Hiermit wird insbesondere die Chance verbunden, Präventionsmaßnahmen zu ergreifen. Bereits heute werden prädiktive Gentests in der klinischen Versorgung angewendet und auch auf Selbstzahlermärkten vertrieben. Die Informationen aus prädiktiven Testverfahren können allerdings auch einen negativen Nutzen haben. Einige Menschen möchten ihr Recht auf Nichtwissen wahrnehmen und negative Effekte auf ihre Lebensqualität, beispielsweise durch psychische Belastungen aufgrund des Wissens über ein hohes Erkrankungsrisiko, vermeiden. Dies könnte ein Grund dafür sein, warum rund die Hälfte der Befragten kein Interesse an der Durchführung eines prädiktiven onkologischen Gentests hatte. Zudem erlauben prädiktive Testverfahren in der Regel keine deterministischen Aussagen, sondern erzeugen Wahrscheinlichkeiten für die Manifestation einer Erkrankung. Daher sind eine umfassende Beratung und Aufklärung vor der Testdurchführung und Ergebnisübermittlung notwendig. Eine Regulierung des Marktes für genetische Analysen, beispielsweise im Hinblick auf Selbstzahlermärkte und privatwirtschaftliche Angebote, scheint daher angebracht zu sein.

Prädiktive Befunde sind nicht nur bei der Anwendung von genetischen Analysen zur Erstellung eines Risikoprofils zu erwarten. Insbesondere bei der Durchführung von Ganzgenomsequenzierungen werden stets zusätzliche Informationen generiert, die über die intendierte diagnostische Fragestellung hinausgehen. Diese sogenannten Zufallsbefunde sind beispielsweise bereits aus der Durchführung von bildgebenden Verfahren, wie der Röntgen- oder Magnetresonanztomografie, bekannt. Allerdings

werden entsprechende Befunde bei einer Ganzgenomsequenzierung nicht mehr zufällig auftreten, sondern zur klinischen Normalität und somit zu sogenannten Zusatzbefunden. Es kommt zu einer Erweiterung der Indikation, da diagnostische Befunde für verschiedene potenzielle Erkrankungen generiert werden, nach denen ursächlich nicht gesucht worden ist. Somit liegt ein potenzieller Nutzen von genetischen Analysen für den Patienten nicht nur in der Beantwortung der primären Fragestellung. Der Buchbeitrag „Klinische Genomsequenzierung und der Umgang mit Zusatzbefunden im Spannungsfeld von ethisch-rechtlichen Voraussetzungen und ökonomischen Erwägungen“ (Modul 3) diskutiert und bewertet verschiedene Verfahren, wie mit der Generierung von Zusatzbefunden aus ethischer, ökonomischer und rechtlicher Perspektive umgegangen werden sollte.

Der Beitrag zeigt, dass eine Rückmeldung von Zusatzbefunden einen Einfluss auf das Wohl des Patienten und seiner Angehörigen hat und kostenerhöhend oder -senkend wirken kann. Ein Nutzen für den Patienten kann insbesondere gegeben sein, wenn Zusatzbefunde präventiv oder therapeutisch wirksame Maßnahmen auslösen. Allerdings sind bei vielen möglichen Zusatzbefunden auch negative Auswirkungen auf die Lebensqualität denkbar, wenn beispielsweise nicht therapierbare und in der Regel tödlich verlaufende Erkrankungen entdeckt werden. Daher ist es bedeutsam, dass der Wille des Patienten vor einer genetischen Analyse im Hinblick auf die Rückmeldung von Zusatzbefunden erfasst wird, nachdem eine Aufklärung durch den behandelnden Arzt stattgefunden hat. Auch aus ökonomischer Perspektive ist es entscheidend, dass eine Rückmeldung von Zusatzbefunden in Bezug zum Patientennutzen vorgenommen wird. Wenige Rückmeldungen würden das Gesundheitswesen zwar kurzfristig monetär entlasten, da keine weiteren Folgekosten durch verifizierende diagnostische Maßnahmen oder durch präventive oder therapeutische Leistungen entstehen würden. Gleichermaßen kann durch die frühzeitige Anwendung von präventiven Maßnahmen ein Krankheitseintritt verzögert oder verhindert werden, wodurch sich ein langfristiges Einsparungspotenzial ergeben könnte. Aus diesem Grund wurden Kriterien für die Rückmeldung von Zusatzbefunden entwickelt, die berücksichtigt werden sollten:

- Penetranz der Erkrankung (Wahrscheinlichkeit einer späteren Manifestation der Erkrankung)
- Medizinische Relevanz

- Präventive Relevanz (Lässt sich die Erkrankung verhindern oder der Erkrankungseintritt verzögern?)
- Therapeutische Relevanz (Stehen therapiespezifische medizinische Maßnahmen zur Verfügung, die eine Erkrankung heilen, die Schwere der Erkrankung vermindern oder die Erkrankungsprogression verlangsamen?)
- Schweregrad der Erkrankung (Wie sind die Folgen der Erkrankung für den Betroffenen einzuschätzen?)
- Intangible Kosten und Nutzen des Wissens und Nichtwissens (Diagnosebezogene Einschränkungen wie Depression oder der Verlust oder Gewinn an Lebensqualität durch Veränderungen der Lebensführung?)
- Auswirkungen auf Familienmitglieder (Lebensführung sowie Präventions- und Therapiemöglichkeiten?)

Grundsätzlich ist auch eine ausnahmslose Nichtrückmeldung sowie vollständige Rückmeldung von Zusatzbefunden denkbar. Die erste Lösung würde allerdings das Recht auf Wissen des Patienten verletzen und Zusatzbefunde mit erheblicher medizinischer Bedeutung missachten, was der Fürsorgepflicht des Arztes widersprechen würde. Die zweite Lösung würde die unterschiedliche Validität, Penetranz und gesundheitliche Relevanz verschiedenartiger Zusatzbefunde außer Acht lassen, das Recht auf Nichtwissen des Patienten verletzen und möglicherweise medizinisch sowie ökonomisch nicht sinnvolle präventive und therapeutische Maßnahmen auslösen. In wissenschaftlichen Fachkreisen wird derzeit über eine Implementierung von Positivlisten diskutiert, die bereits teilweise genutzt werden. Positivlisten legen ex ante fest, über welche möglichen Befunde der Patient aufgeklärt, wonach im medizinischen Kontext gesucht und welche Befunde schließlich an den Patienten zurückgespiegelt werden sollten. Für die Erstellung von Positivlisten könnten die skizzierten Kriterien für die Rückmeldung von Zusatzbefunden verwendet werden. Positivlisten haben viele Vorteile, ihre Verbindlichkeit für den behandelnden Arzt ist allerdings umstritten. Zudem müssten Positivlisten aufgrund des Erkenntnisfortschritts und der zunehmenden Evidenz über Kausalzusammenhänge zwischen genetischen Dispositionen und Erkrankungen konstant einer regelmäßigen Evaluation und iterativen Fortentwicklung unterzogen werden. Auch ein Einsatz von Negativlisten ist möglich, diese unterliegen aber ähnlichen Problemen wie Positivlisten und müssten weit mehr

Zusatzbefunde umfassen. Eine weitere Handlungsoption ist die Rückmeldung von Zusatzbefunden über die Einschätzungsprärogative des Arztes. Diese könnte durch die Implementierung und Nutzung eines sogenannten Erfahrungsregisters unterstützt werden, das einer Positivliste ähnlich ist. Die Verbindlichkeit in der Entscheidung ist hierbei allerdings geringer, wodurch der Arzt auf situative Elemente – beispielsweise sind Zusatzbefunde für einen onkologischen Patienten unbedeutender als für weniger schwer erkrankte Menschen – reagieren kann. Der Beitrag skizziert abschließend einen idealtypischen Prozess der Rückmeldung von Zusatzbefunden in der klinischen Praxis, der zukünftig am Universitätsklinikum Heidelberg und am Deutschen Krebsforschungszentrum umgesetzt werden soll.

## **2.2 Gesundheitsökonomische Aspekte einer Stratifizierung von Pharmakotherapien und methodische Ansätze für die Durchführung von Kosteneffektivitätsanalysen**

Stratifizierte Medizin bezeichnet eine biomarkergestützte Einteilung einer Patientenpopulation in klinisch relevante, homogene Subgruppen [1]. Die stratifizierte Arzneimitteltherapie basiert somit auf einer Erweiterung des Diagnosespektrums, in dem zusätzliche pharmakogenetische Testverfahren sogenannte Biomarker, beispielsweise genetische Merkmale, untersuchen, die über die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Arzneimittels vor seiner Anwendung Auskunft geben sollen. Ein Biomarker ist ein Merkmal, das als Indikator für biologische oder pathogene Prozesse sowie für das pharmakologische Ansprechen auf eine therapeutische Intervention objektiv gemessen und bewertet werden kann [10]. Über prädiktive Biomarker wird das krankheitsspezifische Patientenkollektiv in Responder, Non-Responder und Adverse-Drug-Responder gruppiert beziehungsweise in klinisch relevante und homogene Subgruppen kategorisiert. Stratifizierte Arzneimitteltherapien sind somit nicht patientenindividuell maßgeschneidert. Die Pharmakogenetik spielt für die Stratifizierung eine große Rolle und untersucht, inwieweit genetische Merkmale, wie Polymorphismen oder seltene genetische Varianten, für die interindividuellen Unterschiede in der Wirkung und dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen von Arzneimitteln verantwortlich sind [11]. Abbildung 1 zeigt eine Klassifikation von Biomarkern, die zu unterschiedlichen Zwecken verwendet werden können.

## Abbildung 1: Klassifizierung von Biomarkern

### ***Diagnostische Biomarker:***

- Früherkennung
- Krankheitsklassifizierung

### ***Prädiktive Biomarker:***

- Ermittlung von Patienten, die wahrscheinlich auf einen bestimmten Wirkstoff anzusprechen vermögen
- Ermittlung von Patienten, die wahrscheinlich auf einen bestimmten Wirkstoff unerwünschte Arzneimittelwirkungen erleiden werden

### ***Metabolische Biomarker:***

- Dosisbestimmung

### ***Outcome Biomarker:***

- Vorhersage der Quantität des Therapieansprechens
- Vorhersage der Erkrankungsprogression
- Vorhersage eines Rezidivs

Quelle: in Anlehnung an Khleif et al. [12].

Im November 2014 waren in Deutschland bereits 42 Wirkstoffe zugelassen, von denen 31 eine vorgeschriebene und elf eine empfohlene genetische Analyse vor der Anwendung vorsehen [13]. Insbesondere im Bereich der Onkologie werden bereits Wirkstoffe angewendet, die eine pharmakogenetische Testung der Tumorzellen durch sogenannte „companion diagnostics“ vor einem Therapiebeginn in der Zulassung explizit vorschreiben. Hierbei soll eine genetische Mutation der Tumorzellen mit einem negativen Einfluss auf den Wirkmechanismus ausgeschlossen werden.

Eine Stratifizierung von Pharmakotherapien wirft vielfältige gesundheitsökonomische Fragestellungen auf. Die Publikation „Gesundheitsökonomische Aspekte einer stratifizierten Medizin in der rheumatoiden Arthritis“ (Modul 4) analysiert die ökonomischen Auswirkungen einer Therapiestratifizierung am Beispiel der rheumatoiden Arthritis, in der sehr hochpreisige Biologika verordnet werden. In der klinischen Praxis der medikamentösen Behandlung der rheumatoiden Arthritis sind stratifizierte Therapiekonzepte derzeit nicht verbreitet. Eine große Heterogenität in Bezug auf das Therapieansprechen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen beim Einsatz von Pharmakotherapien bei Patienten mit vermeintlich vergleichbarem Krankheitsbild

bedingen jedoch vielfältige Forschungsbemühungen im Hinblick auf die Identifizierung und Entwicklung von Biomarkern. Ein wesentliches Ziel einer Implementierung von stratifizierten Therapien in der Rheumatologie ist eine Abkehr vom „Trial-and-error-Verfahren“ hin zu einem diagnosebasierten, stratifizierenden Therapiealgorithmus.

Eine Stratifizierung könnte zu unterschiedlichen Erkrankungszeitpunkten ökonomisch relevante Versorgungsverbesserungen bedingen. In einer frühen Erkrankungsphase könnten prognostische Biomarker Hinweise auf die zu erwartende Erkrankungsschwere und -aktivität liefern und somit die zu wählende Aggressivität einer Therapie determinieren. Bei einer guten Prognose könnten weniger innovative Therapieoptionen, wie Methotrexat, gewählt und die Kosten für hochpreisige Biologika eingespart werden. Zudem könnten prädiktive Biomarker vor der initialen Behandlung oder nach einem Therapieversagen eingesetzt werden, um hierdurch die Wahl einer Pharmakotherapie zu unterstützen und potenziell nicht wirksame Arzneimittel auszuschließen oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden.

Die Auswirkungen einer zukünftigen Stratifizierung auf die Kosteneffektivität sind nicht eindeutig zu bestimmen und fallabhängig. Grundlegend ist hierbei die Ermittlung des inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisses (ICER) durch einen Vergleich zwischen der Situation ohne den diagnostischen Einsatz von Biomarkern und der Situation eines Biomarkertests vor Therapiebeginn. Für eine ökonomische Bewertung sind die Kosten- sowie Nutzendifferenzen zu ermitteln und miteinander in ein Verhältnis zu setzen. Grundsätzlich ist ein höherer Patientennutzen zu erwarten. Die Kostenauswirkungen sind allerdings nicht eindeutig. Hierbei sind speziell die Kosten für den Einsatz des Biomarkertests, die Einsparungen für das gegebenenfalls nicht genutzte Arzneimittel und die zusätzlichen Kosten für die mögliche Ersatztherapie zu berücksichtigen. Insbesondere hohe Preise für Ersatztherapien und ein geringer Anteil aller getesteten Patienten, welche die für die Arzneimitteltherapie notwendigen Charakteristika aufweisen, können hohe Stratifizierungskosten für das Gesundheitssystem bedingen. Falls vielfältige Biomarker vorhanden sein sollten, stellt sich zudem die Frage, welche Patienten wann getestet werden sollten. Diskussionswürdig ist hierbei vor allem der Einbezug von Testkosten als zu berücksichtigende



Kostenparameter in Kosteneffektivitätsanalysen für Patienten, die nicht für eine Therapie mit dem jeweiligen Präparat infrage kommen.

Der Beitrag zeigt zudem, dass die Entwicklung und Implementierung von stratifizierten Pharmakotherapien zu einem Anstieg der Versorgungskosten führen können. Zunächst müssen potenzielle Biomarker identifiziert, im Anschluss technische und analytische Validierungsprozeduren entwickelt und durchgeführt sowie abschließend qualitätsgesicherte Testverfahren etabliert werden. Darauf aufbauend ist bei einer gemeinsamen Entwicklung mit einem Arzneimittel als „companion diagnostic“ eine klinische Validierung des Biomarkers und des Testverfahrens in klinischen Studien notwendig, um eine Zulassung zu erreichen. Abschließend ist eine Kostenerstattung des Testverfahrens durch die Krankenkassen sicherzustellen, wobei Kostenträger derzeit zurückhaltend agieren. Stratifizierte Pharmakotherapien werden zudem in der Regel höhere Arzneimittelpreise bedingen, da Produktumsätze für die pharmazeutische Industrie durch eine Verkleinerung des Absatzmarktes und hohe Fixkosten für die Arznei- und Testkostenentwicklung tendenziell sinken.

Die Onkologie und insbesondere die Indikation des metastasierten Kolorektalkarzinoms nehmen eine Vorreiterrolle bei der Implementierung von stratifizierten Pharmakotherapien ein. In diesem Bereich werden bereits sehr hochpreisige Pharmakotherapien angewendet und es findet eine umfangreiche gesundheitsökonomische Diskussion statt. Die Publikation „Influence of Pharmacogenomic Profiling Prior to Pharmaceutical Treatment in Metastatic Colorectal Cancer on Cost Effectiveness – A Systematic Review“ (Modul 5) untersucht im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche die ökonomische Evidenz in Bezug auf die Durchführung von pharmakogenetischen Testverfahren vor einer Arzneimittelbehandlung beim metastasierten Kolorektalkarzinom. Hierbei wurde nicht nur die Kosteneffektivität der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Testverfahren und Arzneimittel untersucht, vielmehr wurden methodische Unterschiede der Studien herausgearbeitet und Empfehlungen für die Durchführung von Kosteneffektivitätsstudien bei stratifizierten Arzneimitteltherapien generiert.

Die Anwendung von prädiktiven Biomarkertestverfahren führte zu einer Kostensenkung in allen eingeschlossenen Studien und war kosteneffektiv. Allerdings waren die



klinischen Datengrundlagen und die methodischen Ansätze der Studien sehr unterschiedlich, sodass nur eine geringe Vergleichbarkeit und hohe Ergebnisunsicherheit gegeben ist. Wesentliche Unterschiede und Einflussfaktoren auf die Unsicherheit der Kosteneffektivitätsergebnisse wurden in folgenden Bereichen aufgezeigt:

- Berücksichtigung von prädiktiven Biomarkerkosten
  - Keine Berücksichtigung der Biomarkerkosten
  - Berücksichtigung der Biomarkerkosten von Patienten, die bei einem positiven Ergebnis mit der stratifizierten Pharmakotherapie behandelt werden
  - Berücksichtigung der Biomarkerkosten auch von Patienten, die nicht das stratifizierte Arzneimittel erhalten, als zusätzliche Kosten für die stratifizierte Pharmakotherapie
- Charakteristika des prädiktiven Biomarkers
  - Sensitivität
  - Spezifität
  - Validität
  - Reliabilität
  - Testzeitpunkt
  - Sequenz von Biomarkertests
  - Häufigkeit der genetischen Mutationen bei unterschiedlichen Ethnizitäten
  - Prognostische Effekte
- Verfügbarkeit und Validität der klinischen Daten
  - Verlässlichkeit von Daten aus retrospektiven Subgruppenanalysen
  - Heterogenität von Therapieeffekten zwischen Subgruppen
  - Wirksamkeit von individuellen Dosierungen

Diese Unsicherheiten zeigen, dass Richtlinien für die Durchführung von Kosteneffektivitätsanalysen für stratifizierte Pharmakotherapien notwendig sind. Zunächst sollten Biomarkerkosten für die Stratifizierung in gesundheitsökonomischen Modellierungen grundsätzlich berücksichtigt werden. Darüber hinaus sollte die Qualität der berücksichtigten Biomarker, beispielsweise Sensitivität und Spezifität, ein Inputfaktor für Kosteneffektivitätsanalysen sein. Prädiktive Biomarker sind zudem häufig gleichzeitig prognostische Biomarker, sodass Verzerrungen bei einem Vergleich von zwei Phar-

makotherapien auftreten können, wenn die klinische Datengrundlage aus unterschiedlichen Patientensubgruppen stammt. Entsprechende Effekte sollten möglichst bereinigt werden. Durch die Existenz vielfältiger Biomarker wird die Wirksamkeit einer Pharmakotherapie durch die Reihenfolge und den Zeitpunkt der Testung beeinflusst. Viele Effektivitätsdaten stammen zudem aus retrospektiven Subgruppenanalysen, sodass die statistische Validität der Datengrundlage zu beachten ist. Diese und weitere Einflussfaktoren sollten daher bei einer Modellierung im Rahmen von Kosteneffektivitätsanalysen beachtet werden. Allerdings konnte ein großes Potenzial zur Verbesserung der Kosteneffektivität durch die Implementierung von pharmakogenetischen Testverfahren identifiziert werden. Zusammenfassend erhöht sich die Komplexität bei der Wahl des Therapieverfahrens und von Kostenerstattungsentscheidungen immens.

### **2.3 Kosteneffektivität stratifizierter Pharmakotherapien in der Onkologie**

Die Versorgung mit Pharmakotherapien führt in der Onkologie zu besonders hohen Kosten. Daher stellt sich die Frage, ob eine Implementierung von stratifizierten Arzneimitteltherapien in der Onkologie zu einer Verbesserung der Kosteneffektivität beitragen kann. Zur Beantwortung dieser Frage können gesundheitsökonomische Modellierungen und eine systematische Aufarbeitung der gesundheitsökonomischen Evidenz herangezogen werden.

Im Rahmen einer gesundheitsökonomischen Markovmodellierung wurde die Kosteneffektivität von Cetuximab im Vergleich zu Bevacizumab in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit wild-typ Kirsten Ratten-Sarkom viralem Onkogen (KRAS) Tumor und einer auf die Leber beschränkten Metastasierung durch ein Kolorektalkarzinom aus der Perspektive der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung analysiert. Cetuximab wird als stratifizierte Pharmakotherapie eingesetzt, weshalb vor einer Applikation ein prädiktiver Biomarkertest notwendig ist. Bei einer KRAS-Mutation darf Cetuximab nicht angewendet werden. Für Bevacizumab existiert derzeit kein prädiktiver Biomarkertest. Die Publikation "Cost-Effectiveness of Targeted Therapy with Cetuximab in Patients with K-ras Wild-Type Colorectal Cancer Presenting with Initial-

ly Unresectable Metastases Limited to the Liver in a German Setting” (Modul 6) beschreibt das konkrete Vorgehen und die Ergebnisse.

Die diskontierten, lebenszeitbasierten Behandlungskosten betragen für eine Behandlungsstrategie mit einer Cetuximab-Erstlinientherapie 99.134 Euro, bei einer Wahl von Bevacizumab als Erstlinientherapie entstanden Therapiekosten von 91.563 Euro. Eine Behandlung mit Cetuximab führte hierbei zu einem diskontierten Lebenszeitgewinn von 0,5 Lebensjahren. Das ICER einer Behandlung mit Cetuximab im Vergleich zu Bevacizumab betrug 15.020 Euro pro Lebensjahr mit einem 95-prozentigen Konfidenzintervall aus der probabilistischen Sensitivitätsanalyse von 3.806 bis 24.660 Euro. Die Resultate waren in den probabilistischen und univariaten Sensitivitätsanalysen robust.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Therapiekosten in der Onkologie bereits jetzt sehr hoch sind und stratifizierte Pharmakotherapien nicht zwangsläufig zu niedrigeren Kosten führen. Zudem ist der Nutzen von pharmakogenetischen Testverfahren stets vom Nutzen des zugehörigen Arzneimittels abhängig, sodass keine getrennte Betrachtung stattfinden kann. Im untersuchten Beispiel war die Nutzung der stratifizierten Pharmakotherapie allerdings kosteneffektiv, da auch in der Vergleichstherapie ein hochpreisiger monoklonaler Antikörper verwendet wurde. Eine wesentliche Limitation war die Datengrundlage, sodass lediglich ein indirekter Vergleich zweier unterschiedlicher Studienpopulationen erfolgen konnte.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die Publikation “A Systematic Review of Cost-Effectiveness of Monoclonal Antibodies for Metastatic Colorectal Cancer” (Modul 7). Auf der Basis eines systematischen Literaturreviews wurde die gesundheitsökonomische Evidenz (Kosteneffektivitäts- und Kosten-Nutzwertstudien) im Hinblick auf die Anwendung von monoklonalen Antikörpern bei Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom aufbereitet. Die Implementierung von monoklonalen Antikörpern hat zu Versorgungsverbesserungen beigetragen, allerdings auch die Behandlungskosten stark erhöht. Drei in dieser Indikation genutzte Antikörper sind Bevacizumab, Cetuximab und Panitumumab. Cetuximab und Panitumumab werden hierbei als stratifizierte Pharmakotherapien genutzt und dürfen lediglich bei Patienten mit Wild-

typ-KRAS-Tumoren angewendet werden. Abschließend wurde eine Analyse der Qualität der eingeschlossenen Studien durchgeführt.

Im Rahmen dieser Analyse wurden 843 Publikationen untersucht und 15 Studien eingeschlossen, welche die Kosteneffektivität von Bevacizumab, Cetuximab oder Panitumumab evaluierten. Die eingeschlossenen Studien zeigen, dass eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern größtenteils und unabhängig von ihrer Stratifizierung nicht kosteneffektiv ist. Allerdings konnte auch nachgewiesen werden, dass die Durchführung eines pharmakogenetischen Testverfahrens zur Ermittlung von KRAS-Mutationen vor der Einleitung einer Therapie mit Cetuximab oder Panitumumab im Vergleich zu einer Situation ohne Testung eine deutliche Kosteneffektivität zeigt. Die Qualität der untersuchten Studien war insgesamt hoch, allerdings berücksichtigte das eingesetzte Bewertungsinstrument keine methodischen Besonderheiten, die bei Kosteneffektivitätsanalysen von stratifizierten Pharmakotherapien beachtet werden sollten.

In der Publikation "A Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Targeted Therapies for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)" (Modul 8) wurde ebenfalls ein systematisches Literaturreview zur Analyse der gesundheitsökonomischen Evidenz (Kosteneffektivitäts- und Kosten-Nutzwertstudien) für die Anwendung von zielgerichteten Pharmakotherapien bei Patienten mit metastasiertem und nicht kleinzelligem Lungenkarzinom durchgeführt. Vier in dieser Indikation genutzte zielgerichtete Pharmakotherapien sind Bevacizumab, Crizotinib, Erlotinib und Gefitinib. Crizotinib, Erlotinib und Gefitinib werden hierbei als stratifizierte Pharmakotherapien angewendet. Abschließend wurde eine Analyse der Qualität der eingeschlossenen Studien durchgeführt.

Im Rahmen der Analyse wurden 407 Publikationen untersucht und 19 Studien eingeschlossen, welche die Kosteneffektivität von Bevacizumab, Erlotinib und Gefitinib evaluierten. Eine Erstlinienbehandlung mit Erlotinib im Vergleich zu Best Supportive Care scheint kosteneffektiv zu sein. Gleiches gilt für einen Vergleich von Erlotinib mit Docetaxel in späteren Therapielinien. In lediglich zwei Studien war Gefitinib in Erst- und Folgetherapielinien kosteneffektiv. Die Ergebnisse zur Kosteneffektivität von Bevacizumab und Anwendung von pharmakogenetischen Testverfahren sind sehr hete-

rogen. Die Qualität der untersuchten Studien war insgesamt mittelmäßig, allerdings berücksichtigte das eingesetzte Bewertungsinstrument keine methodischen Besonderheiten, die bei Kosteneffektivitätsanalysen von stratifizierten Pharmakotherapien beachtet werden sollten.

Die dargestellten Untersuchungen zeigen, dass eine Implementierung von Biomarkertests die Kosteneffektivität in vielen Fällen verbessert, dass aber stratifizierte Pharmakotherapien in der Onkologie nur bedingt kosteneffektiv sind und die Versorgungskosten erhöhen, was auf die hohen Preise dieser Arzneimittel zurückgeführt werden kann. Einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens durch stratifizierte Pharmakotherapien in der Onkologie stehen stark wachsende Therapiekosten gegenüber.

## **2.4 Versorgungsprozesse und -strukturen am Beispiel seltener Erkrankungen**

Eine Individualisierung von Versorgungsprozessen und -strukturen ist insbesondere bei seltenen Erkrankungen von besonderer Relevanz. Seltene Erkrankungen sind überwiegend genetisch bedingt und können einen großen Einfluss auf die Lebensqualität und Lebenserwartung der Betroffenen haben, da sie meist chronisch und schwerwiegend verlaufen. In der Europäischen Union (EU) wird eine Erkrankung als selten klassifiziert, wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen von ihr betroffen sind [14]. In der EU leben rund 30 Millionen Menschen mit einer seltenen Erkrankung [15]. Trotz der vielen Betroffenen sind die rund 6.000 bis 8.000 unterschiedlichen seltenen Erkrankungen sehr heterogen. Eine Gemeinsamkeit ist jedoch, dass vielfach eine Diagnosestellung schwierig ist und für viele Erkrankungen keine Therapiemöglichkeiten bekannt sind. Genetische Analysen spielen eine bedeutende Rolle und können Erkenntnisse zur Pathogenese liefern, wodurch die Diagnose von seltenen Erkrankungen maßgeblich unterstützt werden kann [16, 17]. Neben Fortschritten bei der Erkrankungsklassifizierung und Diagnose besteht eine wesentliche Hoffnung darin, dass durch ein verbessertes Verständnis der Erkrankungen neue Therapiemöglichkeiten entwickelt werden können. Die in vielen Bereichen des Gesundheitssystems standardisierte Versorgung stößt bei seltenen Erkrankungen, aufgrund der in vielen Fällen spärlichen medizinischen Evidenz und der geringen Erfahrung der Leis-

tungserbringer, an ihre Grenzen. Derzeit werden vielfältige Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgung diskutiert und implementiert, die insbesondere Versorgungsprozesse und -strukturen auf die spezifischen Bedürfnisse kleiner Patientengruppen anpassen sollen. Eine besondere Rolle spielt hierbei die Entwicklung eines nationalen Aktionsplans für Menschen mit seltenen Erkrankungen [18] und zugehöriger Maßnahmen.

Die Publikation “Rare is Frequent and Frequent is Costly: Rare Diseases as a Challenge for Health Care Systems” (Modul 9) untersucht Herausforderungen für Gesundheitssysteme bei der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen. Aus einer ökonomischen Perspektive sollten Gesundheitssysteme eine angemessene und qualitativ hochwertige Gesundheitsversorgung offerieren (Stabilisierung). Der Bevölkerung sollte gleichermaßen ein Zugang zur Gesundheitsversorgung offenstehen und es sollten die Personen mit dem höchsten Bedarf priorisiert werden (Distribution). Abschließend sollten die Ressourcen des Gesundheitswesens effizient genutzt werden und den Patientennutzen maximieren (Allokation). Insbesondere bei der Entwicklung von Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen ist es kaum möglich, alle drei Ziele gleichermaßen zu erfüllen, da diese oftmals in Konkurrenz zueinander stehen; dennoch sollten sie stets beachtet werden.

Wesentliche Herausforderungen bei seltenen Erkrankungen liegen in der Diagnosestellung. Viele Patienten durchlaufen eine Odyssee durch das Gesundheitssystem auf dem Weg zu einer Diagnose und verursachen hierbei hohe Kosten. Eine Implementierung von Informationssystemen und eine umfangreichere Nutzung von genetischen Analysemöglichkeiten können die Diagnosestellung unterstützen. Darüber hinaus ist eine Zentralisierung der Versorgung und Spezialisierung der Leistungserbringung notwendig. Hierbei stellt sich die Frage, welche Anforderungen Zentren für seltene Erkrankungen erfüllen sollten und wie viele Zentren benötigt werden. Bei sehr seltenen Erkrankungen kann es nötig sein, wenige spezialisierte Zentren in Deutschland oder gar in der EU zu implementieren und eine Zusammenarbeit dieser Zentren zu organisieren. Eine wesentliche Herausforderung ist hierbei die Finanzierung im föderalen System Deutschlands und einer grenzüberschreitenden Versorgung innerhalb der EU. Einige Studien haben zudem gezeigt, dass die Finanzierung

der vorhandenen Zentren für seltene Erkrankungen in Deutschland unzureichend ist und vorhandene Finanzierungssysteme der Komplexität einer Behandlung nicht gerecht werden. Abschließend findet eine umfangreiche Diskussion über die Arzneimittelversorgung bei seltenen Erkrankungen, über sogenannte Orphan Drugs, statt. Aufgrund der geringen Patientenzahl bestehen lediglich geringe Anreize für die pharmazeutische Industrie, Forschungs- und Entwicklungsinvestitionen in diesem Bereich durchzuführen. Zur Stimulation der Arzneimittelentwicklung wurden umfangreiche regulatorische Anreizsysteme geschaffen, die zu einer Zunahme von Orphan-Drug-Designationen und -Zulassungen geführt haben. Diese Pharmakotherapien haben häufig eine hohe Wirksamkeit, sind aber auch sehr hochpreisig, sodass sehr hohe Kosten pro gewonnenem qualitätsadjustiertem Lebensjahr zu verzeichnen sind. Es stellt sich daher die Frage, ob Preisfindungs- und Kostenerstattungsverfahren, wie beispielsweise über den deutschen AMNOG-Prozess, Sonderregelungen für die Bewertung von Orphan Drugs enthalten sollten. Zudem entstehen Anreize für die pharmazeutische Industrie, häufigere Indikationen, insbesondere im Bereich der Onkologie, zu „orphanisieren“ und „slicing“ über die Bildung von genetisch determinierten Subgruppen zu betreiben. Durch die Bildung kleinerer Indikationsgruppen könnte die Orphan-Drug-Förderung in Anspruch genommen werden. Anhand dieser Beispiele lässt sich zeigen, dass eine Individualisierung der Versorgungsprozesse und -strukturen zu hohen Kosten führen, aber auch einen hohen Nutzen für die Betroffenen haben kann. Entsprechende Ressourcen stehen allerdings nicht mehr für die Versorgung von häufigeren Indikationen zur Verfügung und gesetzgeberische Maßnahmen bedingen oftmals nicht erwünschte Anreize. Aus diesen Gründen sollte stets ein Abwägungsprozess im Hinblick auf Nutzen und Kosten einzelner Maßnahmen erfolgen.

Aufgrund der aufgezeigten Herausforderungen bei der Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen werden in nächster Zeit vielfältige Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgung von seltenen Erkrankungen in den Versorgungssystemen implementiert. In Deutschland hat das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) 52 Maßnahmen entwickelt, die im Rahmen eines Nationalen Aktionsplans, der im August 2013 von der deutschen Bundesregierung verabschiedet worden ist, umgesetzt werden. Die Publikation „Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen



in Deutschland: Ein Vergleich mit dem Nationalen Aktionsplan“ (Modul 10) stellt Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgung vor. Diese Maßnahmen wurden im Rahmen eines Forschungsvorhabens für das deutsche Bundesministerium für Gesundheit entwickelt und stellen eine wesentliche Diskussionsgrundlage für das NAMSE und die Entwicklung des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit seltenen Erkrankungen dar. Aus diesem Grund wird ebenfalls ein Vergleich der im Forschungsbericht vorgeschlagenen Maßnahmen mit den Inhalten des Nationalen Aktionsplans vorgenommen.

Die Versorgungssituation von Patienten mit seltenen Erkrankungen wurde mittels quantitativer und qualitativer empirischer Erhebungen anhand von Fragebögen, Experteninterviews und Fokusgruppendifkussionen bei Patientenvertretern, Leistungserbringern und Akteuren aus den Institutionen des Gesundheitswesens ermittelt. Hierauf aufbauend wurden vielfältige Handlungsempfehlungen zu unterschiedlichen Versorgungsbereichen aufgestellt. Die Implementierung von spezialisierten Versorgungsformen stellt hierbei eine wesentliche Empfehlung dar. Die Bildung von Versorgungszentren und die Vernetzung von Leistungserbringern und Forschern sind für eine ganzheitliche und koordinierte Therapie sowie die Entwicklung von therapeutischen Optionen essenziell. Unterstützend sollten Shared-Care- und Case-Manager-Modelle implementiert werden. Derzeit fehlen allerdings noch entsprechende Finanzierungsmodelle, die eine Umsetzung ermöglichen würden. Insbesondere im Bereich der ambulanten Versorgung bilden die derzeitigen Vergütungssysteme den Aufwand für die Informationsbeschaffung und die Behandlung der meist komplexen Erkrankungsbilder kaum ab. Der Leistungszugang und die Kostenerstattung sind für die Betroffenen eine weitere Herausforderung. In vielen Fällen ist eine wohnortnahe spezialisierte Behandlung nicht möglich, zudem ist die Evidenz im Arznei-, Heil- und Hilfsmittelbereich häufig gering, sodass Einzelfallentscheidungen durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen nötig sind. Hierbei könnte durch die Entwicklung von Therapieleitlinien und Patientenpfaden die vorhandene Evidenz ermittelt und transparent dargestellt werden. Vorliegende Informationen sollten dafür qualitätsgesichert aufbereitet werden. Hierdurch kann eine Verbesserung des besonders relevanten Informations- und Erfahrungsaustausches erreicht werden. Neben einigen weiteren Aspekten ist die Arzneimittelversorgung zu beachten. Neben Orphan Drugs werden viele Erkrankungen, für die keine zugelassenen Arzneimittel existieren, mit



Arzneimitteln ohne indikationsspezifische Zulassung im sogenannten Off-Label-Use behandelt. Die Evidenz über die Ergebnisse der Off-Label-Use-Therapien sollte hierbei systematisch erfasst und es sollten daraus unterstützende Behandlungsrichtlinien entwickelt werden.

Bei einem Vergleich der Handlungsfelder aus dem Forschungsbericht mit denen des Nationalen Aktionsplans wird deutlich, dass anzustrebende Maßnahmen zukünftig beispielsweise die Implementierung von Referenzzentren für seltene Erkrankungen, Maßnahmen zur schnelleren Diagnosefindung sowie die Förderung der Forschung und des Informationsmanagements sein werden. Grundsätzlich besteht eine hohe Übereinstimmung der Maßnahmen aus dem Forschungsbericht und dem Nationalen Aktionsplan. Ein grundsätzliches Problem besteht allerdings im Hinblick auf eine nachhaltige Verstetigung vieler Maßnahmen, die eine Entwicklung und Implementierung neuer Vergütungsinstrumente notwendig macht. Insbesondere im Bereich der Bildung von Zentren und der spezialisierten Leistungserbringung existieren bis heute keine konkreten Finanzierungsmodelle. Dieses Beispiel zeigt, dass eine individualisierte beziehungsweise erkrankungsgruppenspezifische Adaption bestehender standardisierter Strukturen und Prozesse auf spezifische Bedürfnisse schwer umzusetzen ist und vor allem von der Frage der Finanzierbarkeit determiniert wird.

### **3 Ergebnisse und Ausblick auf den weiteren Forschungsbedarf**

Die Individualisierung der Medizin ist bereits in vielfältigen Bereichen Realität und wird sich als Trend weiter fortsetzen. Der Grad der Individualisierung ist in unterschiedlichen Versorgungsbereichen noch sehr divergent. Vor allem die zunehmende Entwicklung und Anwendung von diagnostischen Technologien wird die medizinische Versorgung weiter individualisieren. Zu welchem Grad eine Individualisierung der Versorgung medizinisch und ökonomisch geboten ist, bedarf einer Evaluation in einzelnen Indikationen. Die vorliegenden Arbeiten skizzieren Auswirkungen der Individualisierung der Medizin und geben erste Antworten auf die aufgeworfenen Fragestellungen.

1. *Welche Kosten und Nutzen entstehen durch eine Implementierung der genetischen Diagnostik in der medizinischen Versorgung?*

Die Kosten für die Durchführung von Ganzgenomanalysen sind derzeit noch nicht abschätzbar. Die analysierten Kostenstudien liefern sehr unterschiedliche Ergebnisse. Die Kosten von genetischen Analysen sind von der spezifischen Fragestellung abhängig, und es besteht ein starker Kostenverfall aufgrund des technischen Fortschritts bei Sequenzierungstechnologien. In einem qualitätsgesicherten Versorgungssystem werden die Durchführungskosten einer Ganzgenomsequenzierung in absehbarer Zeit bei über 1.000 US-Dollar liegen. Die häufig angeführte Durchführbarkeit einer Ganzgenomsequenzierung als Screeningmaßnahme ist daher unrealistisch und eine Kostenerstattung sollte an familiäre Dispositionen oder konkrete Indikationen gekoppelt werden. Genetische Analysen können allerdings einen Nutzen in unterschiedlichen Anwendungsgebieten haben, wie das Beispiel der stratifizierten Pharmakotherapien zeigt. Es konnte auch gezeigt werden, dass junge Erwachsene an der Inanspruchnahme eines prädiktiven onkologischen Gentests interessiert und zahlungsbereit sind. Hierdurch können zielgerichtete Präventionsmaßnahmen eingeleitet werden. Allerdings kann ein Wissen über das genetische Risikoprofil auch einen negativen Nutzen haben, da beispielsweise die Lebensqualität negativ beeinflusst werden kann. Insbesondere bei Ganzgenomsequenzierungen werden stets Zusatzinformationen generiert, die über die intendierte diagnostische Fragestellung hinausgehen. Für die Rückmeldung dieser Befunde bedarf es einer Regulierung. Daher wurden Kriterien für die Rückmeldung von Zusatzbefunden entwickelt, die dem Patientennutzen dienen sowie ökonomisch vertretbar sind und zukünftig am Universitätsklinikum Heidelberg sowie am Deutschen Krebsforschungszentrum eingesetzt werden sollen.

2. *Welche gesundheitsökonomischen Aspekte sind bei einer Stratifizierung von Pharmakotherapien zu beachten und welche methodischen Ansätze sollten bei der Durchführung von Kosteneffektivitätsanalysen berücksichtigt werden?*

Eine Stratifizierung von Pharmakotherapien kann zu unterschiedlichen Erkrankungszeitpunkten relevante Versorgungsverbesserungen bedingen. Grundsätzlich ist hierbei ein höherer Patientennutzen zu erwarten, die Kostenauswirkungen sind allerdings im Einzelfall unterschiedlich. Die gemeinsame Entwicklung und Zulassung von companion diagnostics und Wirkstoffen wird hierbei tendenziell höhere Arzneimittel-

preise bedingen. Gesundheitsökonomische Modellierungen von stratifizierten Pharmakotherapien nutzen unterschiedliche Methoden und berücksichtigen kaum spezifische Besonderheiten. Daher sollten zukünftige Modellierungen prädiktive Biomarkerkosten, die Charakteristika des prädiktiven Biomarkers und die Verfügbarkeit sowie Validität der klinischen Daten beinhalten. Die Komplexität von Modellierungen und Kostenerstattungsentscheidungen wird zunehmen.

*3. Führt die Implementierung von stratifizierten Arzneimitteltherapien in der Onkologie zu Verbesserungen der Kosteneffektivität?*

Die dargestellten Analysen in der Onkologie zeigen, dass stratifizierte Pharmakotherapien Versorgungskosten tendenziell steigern. Eine Implementierung von pharmakogenetischen Testverfahren war in den analysierten Fällen meist kosteneffektiv, allerdings sind die Arzneimittelkosten für stratifizierte Therapiekonzepte meist sehr hoch. Der Nutzen von Biomarkertestverfahren ist hierbei stets vom Nutzen des zugehörigen Arzneimittels abhängig, sodass keine getrennte Bewertung vorgenommen werden kann. Die Implementierung von stratifizierten Therapieverfahren in der Onkologie war in vielen Fällen nicht kosteneffektiv. Verbesserungen des Gesamtüberlebens stehen stark wachsende Therapiekosten gegenüber.

*4. Wie kann die Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen verbessert werden?*

Schnellere und korrektere Diagnosestellungen, beispielsweise durch genetische Analysen, sind eine Grundvoraussetzung für die Einleitung von Therapiemaßnahmen und können Kosten durch Über-, Unter- und Fehlversorgung einsparen. Nach einer Diagnose ist häufig eine zentralisierte und spezialisierte Leistungserbringung notwendig. Hierbei sind die sehr heterogenen und spezifischen Versorgungsanforderungen der kleinen Patientengruppen in den unterschiedlichen Indikationen zu beachten. Entsprechende Versorgungsprozesse und -strukturen sollten durch die Gesundheitspolitik implementiert werden. Allerdings kann eine erkrankungsgruppenspezifische Adaption von Versorgungsprozessen und -strukturen zu hohen Kosten für das Gesundheitssystem führen, wie das Beispiel der Orphan Drugs zeigt. Hierbei ist stets die Frage der Effizienz und Finanzierbarkeit zu beachten.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Individualisierung der medizinischen Versorgung einen hohen patientenrelevanten Nutzen stiften kann, aber in der Regel mit höheren Versorgungskosten einhergeht. Die Gesundheitssysteme müssen sich auf die Herausforderungen der Individualisierung einstellen. Hierzu ist eine Evaluation des spezifischen Nutzens sowie der Kosten einzelner medizinischer Leistungen beziehungsweise von Technologien sowie Versorgungsprozessen und -strukturen notwendig. Letztendlich werden durch die Individualisierung höhere Kosten entstehen und es wird eine gesellschaftliche und politische Entscheidung sein, wie viel Individualisierung finanziert werden kann und soll.

Weiterer Forschungsbedarf besteht insbesondere im Hinblick auf eine Fortentwicklung von gesundheitsökonomischen Methoden zur Bewertung der Kosteneffektivität von stratifizierten beziehungsweise individualisierten Therapien und von Versorgungsprozessen sowie -strukturen. Darüber hinaus besteht ein Bedarf an validen Kostendaten für die Durchführung von genetischen Analysen und entsprechender Folgebehandlungen, um die medizinischen und ökonomischen Auswirkungen der zunehmenden Implementierung von genetischer Diagnostik in der Regelversorgung besser abschätzen zu können. Diese werden derzeit im Rahmen einer Kostenerhebung für die Ganzgenomsequenzierung erhoben. In der Zukunft werden nicht nur stratifizierte, sondern auch individualisierte Therapien in der Versorgung eingesetzt werden. Ein Beispiel hierfür sind individualisierte Tumorimpfstoffe, deren Zulassung und Kostenerstattung eine Adaption der bisherigen regulatorischen Prozesse bedingen werden. Weiterhin sollten Kostendaten für die Versorgung von seltenen Erkrankungen in spezialisierten Zentren erhoben werden. Zusammenfassend besteht ein großer Forschungsbedarf in Bezug auf die Kosten beziehungsweise die Finanzierbarkeit und Zahlungsbereitschaft beziehungsweise den Nutzen der Individualisierung der Medizin.

## Referenzen

- 1 Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften/Acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften/Union der Deutschen Akademien der Wissenschaften (2014): Stellungnahme: Individualisierte Medizin – Voraussetzungen und Konsequenzen. URL: [http://www.leopoldina.org/uploads/tx\\_leopublication/2014\\_Stellungnahme\\_IndividualisierteMedizin.pdf](http://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2014_Stellungnahme_IndividualisierteMedizin.pdf); Stand: 20. Dezember 2014.
- 2 Hüsing, B./Hartig, J./Bührlen, B. et al. (2008): Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem: Zukunftsreport. URL: <http://www.tab-beim-bundestag.de/de/pdf/publikationen/berichte/TAB-Arbeitsbericht-ab126.pdf>; Stand: 20. Dezember 2014.
- 3 Schleidgen, S./Klingler, C./Bertram, T. et al. (2013): What is personalized medicine: Sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC Medical Ethics* 14:55.
- 4 Lander, E. S./Linton, L. M./Birren, B. et al. (2001): Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409(6822): 860-921.
- 5 Venter, J. C./Adams, M. D./Myers, E. W. et al. (2001): The sequence of the human genome. *Science* 291(5507): 1304-1351.
- 6 Levy, S./Sutton, G./Ng, P. C. et al. (2007): The diploid genome sequence of an individual human. *PLoS Biology* 5(10): e254.
- 7 International Cancer Genome Consortium (ICGC) (2014): ICGC Cancer Genome Projects. URL: <https://icgc.org/>; Stand: 20. Dezember 2014.
- 8 Antoñanzas, F./Rodríguez-Ibeas, R./Hutter, M. F. et al. (2012): Genetic testing in the European Union: Does economic evaluation matter? *The European Journal of Health Economics* 13(5): 651-661.

- 9 Service, R.F. (2006): Gene sequencing. The race for the \$1000 genome. *Science* 311(5767): 1544-1546.
- 10 Biomarkers Definitions Working Group (2001): Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 69(3): 89-95.
- 11 Schwab, M./Marx, C./Zanger, U. M. et al. (2002): Pharmakogenetik der Zytochrom-P-450-Enzyme: Bedeutung für Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten. *Deutsches Ärzteblatt* 99(8): A497-A504.
- 12 Khleif, S. N./Doroshov, J. H./Hait, W. N. et al. (2010) AACR-FDA-NCI cancer biomarkers collaborative consensus report: Advancing the use of biomarkers in cancer drug development. *Clinical Cancer Research* 16(13): 3299-3318.
- 13 Verbandforschender Arzneimittelhersteller e. V. (Hrsg.) (2014): Personalisierte Medizin – in Deutschland zugelassene Arzneimittel; URL: [www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/individualisierte-medizin.html/individualisierte-medizin.pdf](http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/individualisierte-medizin.html/individualisierte-medizin.pdf); Stand: 1. Dezember 2014.
- 14 Europäisches Parlament und Europäischer Rat (2000): Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften* vom 22. Januar 2000. URL: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141/reg\\_2000\\_141\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_de.pdf); Stand: 20. Dezember 2014.
- 15 Kaplan, W./Wirtz, V./Mantel-Teeuwisse, A. et al. (2013): Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update. URL: [http://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/MasterDocJune28\\_FINAL\\_Web.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/MasterDocJune28_FINAL_Web.pdf); Stand: 20. Dezember 2014.

- 16 Lee, H./Deignan, J. L./Dorrani, N. et al. (2014): Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *The Journal of the American Medical Association* 312(18): 1880-1887.
- 17 Yang, Y./Muzny, D. M./Xia, F. et al. (2014): Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *The Journal of the American Medical Association* 312(18): 1870-1879.
- 18 Bundesministerium für Gesundheit/Bundesministerium für Bildung und Forschung/Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (2013): Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen: Handlungsfelder, Empfehlungen und Maßnahmenvorschläge. URL: [http://www.namse.de/images/stories/Dokumente/nationaler\\_aktionsplan.pdf](http://www.namse.de/images/stories/Dokumente/nationaler_aktionsplan.pdf);  
Stand: 20. Dezember 2014.

## **Module der kumulativen Dissertation**

Modul 1:

Frank M/Prenzler A/Eils R/von der Schulenburg JM

Genome Sequencing: A Systematic Review of Health Economic Evidence. Health Economics Review 2013; 3: 29.

Modul 2:

Siol V/Lange A/Prenzler A/Neubauer S/Frank M

Die Zahlungsbereitschaft von Studierenden der Wirtschaftswissenschaften für prädiktive onkologische Gentests – eine empirische Analyse. Das Gesundheitswesen online first. DOI: 10.1055/s-0035-1547300.

Modul 3:

Frank M/Gantner G/Molnár-Gábor F/Wiemann S

Klinische Genomsequenzierung und der Umgang mit Zusatzbefunden im Spannungsfeld von ethisch-rechtlichen Voraussetzungen und ökonomischen Erwägungen. In: Frewer A/Reis A/Bergemann L (Hrsg.): Gute oder vergütete Behandlung? Ethische Fragen der Gesundheitsökonomie; Jahrbuch Ethik in der Klinik 2014, Band 7: 183-216.

Modul 4:

Frank M/Mittendorf T

Gesundheitsökonomische Aspekte einer stratifizierten Medizin in der rheumatoiden Arthritis. Zeitschrift für Rheumatologie 2013; 72(1): 12-19.

Modul 5:

Frank M/Mittendorf T

Influence of Pharmacogenomic Profiling Prior to Pharmaceutical Treatment in Metastatic Colorectal Cancer on Cost Effectiveness: A Systematic Review. Pharmacoeconomics 2013; 31(3): 215-228.



Modul 6:

Asseburg C/Frank M/Köhne CH/Hartmann JT/Griebsch I/Mohr A/Osowski U/Schulten J/Mittendorf T

Cost-Effectiveness of Target Therapy with Cetuximab in Patients with K-ras Wild-Type Colorectal Cancer Presenting with Initially Unresectable Metastases Limited to the Liver in a German Setting. *Clinical Therapeutics* 2011; 33(4): 482-497.

Modul 7:

Lange A/Prenzler A/Frank M/Kirstein M/Vogel A/von der Schulenburg JM

A Systematic Review of Cost-effectiveness of Monoclonal Antibodies for Metastatic Colorectal Cancer. *European Journal of Cancer* 2014; 50(1): 40-49.

Modul 8:

Lange A/Prenzler A/Frank M/Golpon H/Welte T/von der Schulenburg JM

A Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Targeted Therapies for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *BMC Pulmonary Medicine* 2014; 14:192.

Modul 9:

von der Schulenburg JM/Frank M

Rare is Frequent and Frequent is Costly: Rare Diseases as a Challenge for Health Care Systems. *The European Journal of Health Economics* 2015; 16(2): 113-118.

Modul 10:

Frank M/Eidt-Koch D/Aumann I/Reimann A/Wagner TOF/von der Schulenburg JM

Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland – ein Vergleich mit dem Nationalen Aktionsplan. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2014; 57(10): 1216-1223.

## **Modul 1**

### **Genome Sequencing: A Systematic Review of Health Economic Evidence**

Frank, Martin

Prenzler, Anne

Eils, Roland

von der Schulenburg, J.-Matthias

*Health Economics Review 2013; 3: 29.*

REVIEW

Open Access

# Genome sequencing: a systematic review of health economic evidence

Martin Frank<sup>1\*</sup>, Anne Prenzler<sup>1</sup>, Roland Eils<sup>2</sup> and J-Matthias Graf von der Schulenburg<sup>1</sup>

## Abstract

Recently the sequencing of the human genome has become a major biological and clinical research field. However, the public health impact of this new technology with focus on the financial effect is not yet to be foreseen. To provide an overview of the current health economic evidence for genome sequencing, we conducted a thorough systematic review of the literature from 17 databases. In addition, we conducted a hand search. Starting with 5 520 records we ultimately included five full-text publications and one internet source, all focused on cost calculations. The results were very heterogeneous and, therefore, difficult to compare. Furthermore, because the methodology of the publications was quite poor, the reliability and validity of the results were questionable. The real costs for the whole sequencing workflow, including data management and analysis, remain unknown. Overall, our review indicates that the current health economic evidence for genome sequencing is quite poor. Therefore, we listed aspects that needed to be considered when conducting health economic analyses of genome sequencing. Thereby, specifics regarding the overall aim, technology, population, indication, comparator, alternatives after sequencing, outcomes, probabilities, and costs with respect to genome sequencing are discussed. For further research, at the outset, a comprehensive cost calculation of genome sequencing is needed, because all further health economic studies rely on valid cost data. The results will serve as an input parameter for budget-impact analyses or cost-effectiveness analyses.

**Keywords:** Genome; Sequencing; Health economics; Cost analysis

## Introduction

Since the publication of a draft sequence of the human genome in 2001 [1,2] and the completion of a full sequence through the Human Genome Project in 2003 [3], the sequencing of the human genome has become a major biological and clinical research field. These research activities aim to thoroughly understand genetic diseases, e. g. cancer or rare diseases, and correspondingly to develop targeted medicines that prevent or cure these illnesses.

The literature distinguishes between several types of genome sequencing based on the extent of the analysis. The sequencing of every single base in the human genome, whole-genome sequencing (WGS), is the most comprehensive type.

Whole-exome sequencing (WES) focuses on the protein-coding portion of the genome. The exome represents

only about 1% of the full genome, or approximately 30 megabases (Mb) [4]. The entire human genome consists of three billion bases. Finally single genes or specific subsets of genes can be explored. In general, the advantage of targeted sequencing approaches is the increased sequence coverage of regions of interest and a higher throughput in comparison with comprehensive sequencing methods [5,6].

Several sequencing technologies have been developed throughout the years. Since the introduction of the Sanger method [7] (first-generation sequencing) in the 1970s, these technologies have undergone various modifications. The major aims of the development of new technologies (next-generation sequencing), with regard to WGS, were to reduce the time and costs for sequencing. The Illumina HiSeq is currently, beside other sequencing platforms, widely-used for WGS.

The rapid development of these technologies and the increasing number of publications show that many scientists are involved in this research field. Competition is promoted by scientific vision and by scientific prizes

\* Correspondence: mf@ivbl.uni-hannover.de

<sup>1</sup>Leibniz University Hannover, Center for Health Economics Research  
Hannover, Königsworther Platz 1, 30167, Hannover, Germany  
Full list of author information is available at the end of the article

offered by institutes and foundations. For instance, the often cited 'race to the \$1 000 genome' [8,9] has played an important role. The origin of this figure lies in the vision offered by Collins et al. on behalf of the Human Genome Research Institute, formulated in 2003 [3]. The authors want to 'provoke creative dreaming'. One vision is the 'ability to sequence deoxyribonucleic acid (DNA) at costs that are lower by four to five orders of magnitude than the current cost, allowing a human genome to be sequenced for \$1 000 or less'. In addition to the race to the \$1 000 genome, the X Prize Foundation in the US wants to grant \$10 million to the first team, being able to design a rapid, accurate, and economic system. The technology must be capable of sequencing 100 human genomes in ten days. Furthermore, the error rate needs to be <1 in 100 000 bases, the coverage at least 98%, and the cost no more than \$10 000 for each sequenced genome [10]. However, the competition was cancelled in 2013.

The costs or, in general the economic effect of these new technologies are of special interest especially from a public health point of view. Since there are on-going discussions on the application of these technologies to every new-born, to all newly diagnosed cancer patients or to even the broad population, it is necessary to focus on health economic aspects first in order to gain insight into the potential public health impact.

In this review, we analyse the current health economic evidence with respect to the sequencing of the human genome. Health economists distinguish between several methodological approaches. On one hand, some studies calculate the costs of new technologies and their economic burden. On the other hand, full economic evaluations go beyond pure effectiveness or cost measurements by combining assessments of costs and the consequences/outcomes of defined diagnostic procedures or interventions. Thereby, three evaluation approaches can be distinguished: cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, and cost-benefit analysis [11]. Cost-effectiveness analyses evaluate alternative technologies (e.g. genome sequencing versus standard diagnostic techniques) in comparing costs and a common effectiveness parameter (e.g. life-years gained through the diagnostic link of patient subgroups to specific treatments). Cost-utility analyses use utilities like quality-adjusted life-years (QALYs) as benefit parameters. The two main advantages of cost-utility analysis are that they adjust for quality of life and allow comparisons between indications. In cost-benefit analyses, not only the cost but also the benefit is measured in monetary units. However, because of the difficulty in expressing patient benefit in monetary terms, this approach is rarely used in practice. The incremental approach is a common factor in all economic evaluations: they divide the additional costs of alternative A versus alternative B by the additional

benefit of alternative A versus alternative B, resulting in the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). It states the costs per additional benefit parameter (e.g. QALYs), which need to be afforded in the case of implementing alternative A in routine care.

In the context of genome sequencing, the following health economic questions are of interest. How much do the sequencing technologies cost? Do health economic studies, which estimate the potential benefit of genome sequencing in relation to its costs, exist? What is the estimated health economic burden of these technologies? Therefore, the aim of this study was to conduct a systematic literature review of the current health economic evidence for genome sequencing. We focus not only on WGS, but also on other sequencing strategies like WES, in order to obtain a thorough overview of the current health economic evidence with respect to sequencing. Finally, based on the findings of the literature and the general knowledge on health economics, e.g. [11], we emphasize aspects that are important for health economic studies in this particular field of research.

## Materials and methods

A systematic literature search was conducted via database research of the German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI). DIMDI develops and operates database-supported information systems for drugs and medical devices. Hence, database research via DIMDI represents a standard for conducting international systematic literature reviews in Germany.

The following 17 German and international databases were searched: Deutsches Ärzteblatt, BIOSIS Previews, Cochrane Database of Systematic Reviews, DAHTA-Datenbank, EMBASE Alert, EMBASE, GMS, GMS Meetings, Social SciSearch, Health Technology Assessment Database, SciSearch, Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank, MEDLINE, NHS Economic Evaluation Database, Thieme Verlagsdatenbank, and Thieme Verlagsdatenbank PrePrint.

The full-text search included publications published in German or in English from 2002 to 2012. An update was performed May 2013 in MEDLINE which listed the majority of all hits.

We used the following combination of German and English search terms, with \* serving as a wildcard:

- 1 Title: (sequenc\* OR \*sequenz\*)  
AND
- 2 Text fields: (cost\* OR economic\* OR quality of life\*  
OR QALY OR quality adjusted life years OR kosten\*  
OR \*ökonomi\* OR lebensqualität)

Full-text publications written in English or in German were included. After the elimination of duplicates, two

researchers evaluated the title and abstract of the remaining publications independently and identified possible relevant articles with health economic content. We focused on identifying cost analyses or studies that estimate the potential benefit of genome sequencing in relation to its costs (e.g. cost-effectiveness studies). The two researchers' results were combined and disparities were discussed. After ordering the publication, we went through the full texts thoroughly.

### Results

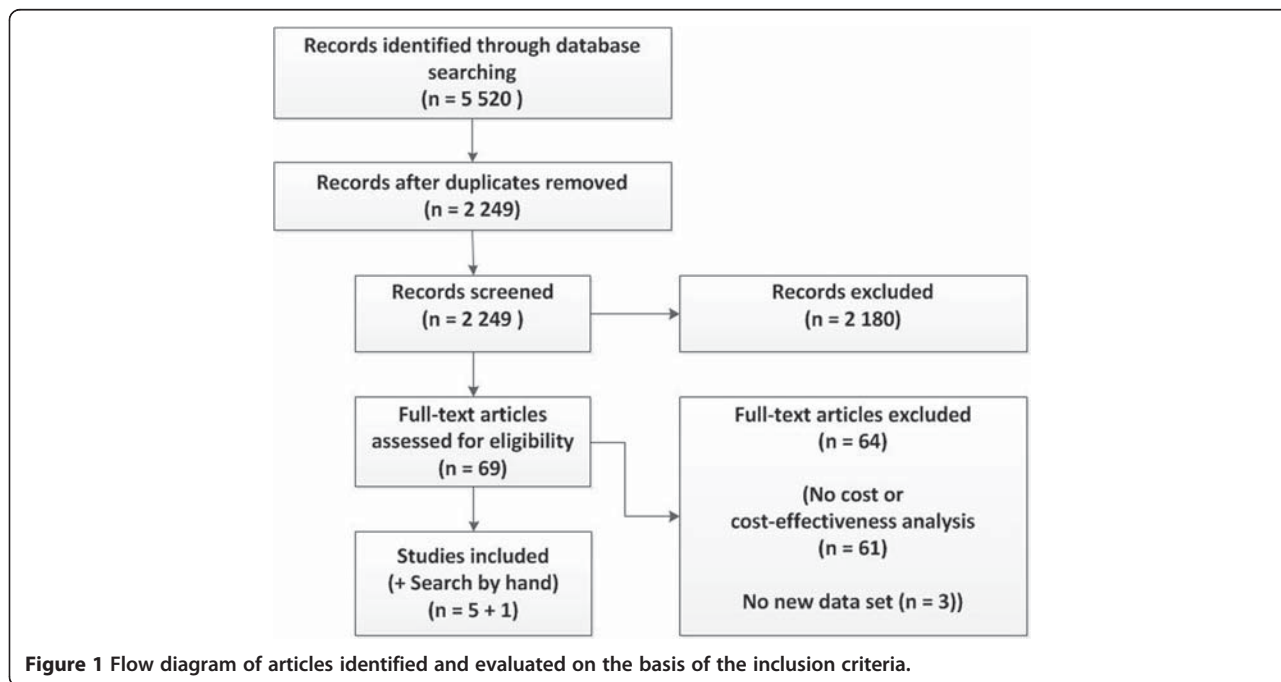
The database search identified 5 520 records, of which 3 271 were duplicates. After screening the titles and/or abstracts, 2 180 publications were excluded and 69 full-text articles were assessed for eligibility. The inclusion criteria were fulfilled by five articles, which were used for this review. In addition, we included one publication from an online source. Even though it is not a full-print publication it is often cited in this context. Therefore, it was included. Figure 1 summarizes the search process.

The other full-text publications were not included because they did not contain comprehensive cost or cost-effectiveness data. Studies based on identical data were excluded from this review.

First, we focused on the five full-text publications. All five studies (see Table 1) compared cost data for the use of different sequencing platforms. No publication giving results of a cost-effectiveness analysis or a comparable study was found.

One major distinction between the reviewed studies is the consideration of acquisition costs. Tucker et al. [12] state that commercially available instruments cost between \$400 000 and \$1 350 000 each, not including costs associated with the software, training, and data transfer as well as storage. However, Glenn [13] states that the costs for the second-generation platforms currently range from \$ 49 500 to \$ 695 000. Moreover, the cost calculation process differs between the included studies. The cost calculation process was not described in a transparent way in any of the reviewed studies.

Costs per Mb for the application of the sequencing platforms differ. Moreover, the cost per Mb for the use of identical sequencing technologies varies between the identified studies, because they might include different factors like depreciation costs, personal costs, or lab facility costs. Using the example of the Roche/454 GS FLX Titanium, Glenn determined the cost per Mb of \$12.40. In contrast, Pareek et al. [14] calculated a cost per Mb of \$84.39. The Sanger method is the most expensive sequencing technology, costing approximately \$500 per Mb [18]. The human genome consists of approximately 3 000 Mb. Hence, the WGS process would cost approximately \$1 500 000. However, genome sequencing with the Illumina HiSeq 2000 platform seems to be one of the least expensive alternatives, costing \$0.10 per Mb [13]. In this case, only \$300 are required for the WGS process. Technical specifications differ between the sequencing platforms. Especially raw



**Figure 1** Flow diagram of articles identified and evaluated on the basis of the inclusion criteria.

**Table 1 Included studies**

Author	Title	Bibliography
Glenn TC	Field guide to next-generation DNA sequencers	Mol Ecol Resour 2011; 11: 759-769
Kircher M, Kelso J	High-throughput DNA sequencing—concepts and limitations	Bioessays 2010; 32: 524-536
Pareek CS, Smoczynski R, Tretyn A	Sequencing technologies and genome sequencing	J Appl Genetics 2011; 52: 413-435
Shendure J, Ji H	Next-generation DNA sequencing	Nat Biotechnol 2008; 26: 1135-1145
Tucker T, Marra M, Friedman JM	Massively Parallel Sequencing: The Next Big Thing in Genetic Medicine	Am J Hum Genet 2009; 85: 142-154

accuracy is important for the sequencing quality. Moreover, a high throughput per day is necessary for WGS. In Table 2, we merged the results of the included studies.

Finally, the internet source, that we have already mentioned, was evaluated. The National Human Genome Research Institutes webpage informs about longitudinal sequencing costs and updates the data on a regular basis [15]. Two cost categories are distinguished and defined as production and non-production costs. The cost for sequencing decreases faster than Moore's law [16], which was \$0.06 per Mb and \$5 826 per genome in April 2013. However, the cost calculation process

is not stated, and no cost values are given for the separated categories.

The results varied between assessment dates due to the decreasing costs of sequencing technologies. Technical adjustments to the sequencing platforms, such as coverage, differ between the included studies as well. Although some authors have gathered cost data on the existing sequencing platforms, the real costs for the whole sequencing workflow remain a 'black box'. And the reason for this is, that the numerous resources connected to genome sequencing are insufficiently incorporated into the cost calculations. To conduct an adequate cost analysis, all necessary resources required for the application of WGS

**Table 2 Results of the reviewed studies**

	Author (publication year)	Throughput Mb/day	Bases/read	Raw accuracy	Cost per instrument	Cost per Mb approximately
Sanger	Kircher et al. (2010)	6	800	0.99991	-	\$500.00
Roche/454 GS FLX Titanium	Shendure et al. (2008)	-	250	-	\$500 000	\$60.00
	Tucker et al. (2009)	1 200	400	0.99	-	\$84.40
	Kircher et al. (2010)	750	400	0.9991	-	\$20.00
	Glenn (2011)	-	400	0.99	-	\$12.40
	Pareek et al. (2011)	1 000	400	0.995	\$500 000	\$84.39
Illumina Genome Analyzer II/Ix	Tucker et al. (2009)	2 500	75+	0.985	-	\$6.00
	Kircher et al. (2010)	5 000	100	0.991	-	\$0.50
Illumina Solexa	Shendure et al. (2008)	-	36	-	\$430 000	\$2.00
	Pareek et al. (2011)	1 500	36	0.985	\$400 000	\$5.97
Illumina HiSeq 2000	Glenn (2011)	-	100 + 100	0.99	-	\$0.10
Applied Biosystems SOLiD 4	Shendure et al. (2008)	-	35	-	\$591 000	\$2.00
	Pareek et al. (2011)	1 850	35	0.9994	\$525 000	\$5.81
	Tucker et al. (2009)	2 500	50	0.994	-	\$5.80
	Kircher et al. (2010)	5 000	50	0.991	-	\$0.50
Life Technologies SOLiD 5500	Glenn (2011)	-	75 + 35	0.99	-	<\$0.08
Life Technologies SOLiD 5500xl	Glenn (2011)	-	75 + 35	0.99	-	<\$0.07
Helicos HeliScope	Shendure et al. (2008)	-	30	-	\$1 350 000	\$1.00
	Tucker et al. (2009)	3 100	30-35	0.99	-	-
	Kircher et al. (2010)	5 000	32	0.99	-	\$0.50
	Glenn (2011)	-	35	-	-	-
	Pareek et al. (2011)	2 500	>1000	>0.99	-	-
Polonator	Shendure et al. (2008)	-	13	-	\$155 000	\$1.00



and their specific values should be included. However, inclusion of resources for the cost analysis depends on the perspective of the evaluation. We will stress this aspect later in the discussion.

There are no accepted standards for what kind of measures the companies need to report [13]; therefore, it is difficult to compare the technologies from different providers. In addition, Shendure et al. [17] state that a simple comparison between 'per base' costs may be misleading, because statistically more accurate bases may be worth more than less accurate bases. Furthermore, a direct comparison of error rates is problematic, as most companies report errors based on sequence reads of the particular templates that are favourable for their platform. They use these particular templates for quality control [13]. However, for health economic evaluations, it is important to include valid error rates: these are comparable to the sensitivity and specificity of diagnostic instruments, which play an important role in evaluations. Hence, Glenn [13] suggested that it would be useful to develop a standard set of conditions, analyses, and templates to compare next-generation-platforms, chemistry, and software upgrades.

The substantial—but numerically unknown—expenditures in data management and analysis, time, and personnel, which are not yet included in the analysis, also contribute to the 'black box'. As Glenn [13] shows, computational resources required to process and analyse data vary between the platforms because short reads require analysis that is more intensive. For larger amounts of data, it is even necessary to use high-performance computing clusters (HPCCs). Furthermore, costs for the instrument acquisition and maintenance need to be considered, depending on the perspective of the analysis. According to Kircher et al. [18], these factors remain important challenges; hence, inclusion of financial investments needs to be discussed, depending on the study perspective. Glenn's figures [13] also assume that the equipment will be housed in well and properly functioning laboratory. If genome sequencing is to be established in a new facility, then the costs will increase considerably. In this context, Tucker et al. [12] emphasise that the initial costs, which are needed to set up a massively parallel sequencing platform, are extremely high.

Mardis [19] highlights challenges regarding the high effort in analysing sequenced data. Thereby it is important to distinguish between the computational analysis in order to identify important gen variants and the manual analysis to interpret the data. Mardis emphasizes that for the both analyses many professionals are required, including molecular and computational biologists, geneticists, pathologists, and physicians with extensive knowledge of the disease and treatment modalities.

Moreover, these professionals are typically supported by research nurses, genetic counsellors, and information technology (IT) and systems support specialists. Furthermore, Mardis claims that aspects of data analysis, including the filtering of reliable variants and their clinical validity as well as the communication of results to the treating physician and ultimately to the patient, are underestimated problems and require many resources. Hence, the costs for the sequencing process itself seem to be only a marginal part of the whole cost of the WGS process. This point is also emphasized by Stone and Levenson [20]. They say that genomic data have no practical use without a complicated, costly bioinformatics analysis by specialists.

Another important factor is storage costs. The storage of one person's WGS data requires approximately 2.5 terabytes of disk space. Computer systems to analyse and store data are costly [21]. Glenn [13] assumes that the storage costs may even be higher than the analysis costs. If the cost of the sequencing processes decreases and the quality of sequence data and analysis improves, re-sequencing the patient rather than re-evaluating the old data may be more appropriate [21]. However, if storage facilities improve in the future, the storage and re-analysis of data might become more efficient. In many situations, sample availability restricts or prohibits re-sequencing. In this context, it is important to stress the highly dynamic process of the technologies and the difficulties in forecasting further developments. For example, Carr et al. [22] outline the technical progress of length and costs of base pairs over the years. Wetterstrand [15] also documents the development. However, future developments are difficult to predict. Nevertheless, data analysis and storage should be included in a comprehensive cost analysis.

Bick and Dimmock [21] also raise an issue regarding the confirmation of the results. A high possibility of false-positive results leads to insecurity and it has a tremendous impact on health care costs. If other, more established methods are needed to verify the results of WGS, one must include the costs of these methods in a health economic evaluation. For example, when analysing a recessive disorder that is a compound heterozygote, the two putative pathogenic variants will need to be confirmed. Furthermore, Brick et al. state that the cost of custom sequencing for each mutation is about \$ 200. The expectation is that, as the technology matures, the need for confirmatory testing will diminish. However, this is not the case yet.

Other authors focus on challenges in the clinical application of WGS and emphasize the difficulties in integrating the patient into the information system [19,22]. Current clinical tests, e.g. an human immunodeficiency virus (HIV)-test, provide patients with meaningful information about a particular disorder; however,

the results of WGS cannot easily be translated into meaningful information yet. With respect to new-born screening, Valle [23] is concerned whether large-scale genomic sequencing provides any information with clinical use in infants. Furthermore, patients weigh individual risks differently; they may have difficulties in understanding and applying probabilities and risks. Finally, every person has some kind of genetic predisposition to some kind of disorder; this knowledge could result in several social problems, involving reproductive decisions, insurance contracts, or employment, example. g. Another issue in clinical practice will be shortcomings of qualified manpower in the whole sequencing process. The need for professionals with different qualifications is discussed above. Hence, the question is who is able to provide accurate information to patients before sequencing and a skilled interpretation of the results afterwards. It seems that there are several natural barriers to the expansion of gene sequencing technologies into clinical practice.

### **Discussion**

Based on the literature findings as well as the general knowledge on health economics e.g. [11], we developed a list of aspects that needs to be considered before conducting a health economic analysis of genome sequencing. As stated in the introduction, some health economic studies consider only cost parameters when calculating costs of new technologies and their economic burden. However, full economic evaluations go beyond pure cost measurements by combining costs and the consequences/outcomes of defined diagnostic procedures or interventions. In the future, this list will help researchers who plan to conduct a health economic analysis.

### **Overall aim: improvement of clinical research or routine care?**

Currently, genome sequencing is mainly conducted for clinical research proposes. However, in general, health economic evaluations are made for clinical practice. They are necessary to decide whether the additional benefit of a new diagnostic technology is worth the additional costs and hence eligible for reimbursement in routine care. This separation between research and routine care is crucial. For instance, in Germany the Statutory Health Insurance, which decides on the reimbursement of new diagnostic and therapeutic technologies, is not allowed by law to support research. It is only in charge of the health care of the insurants. Hence, if (whole) genome sequencing for routine care was to be reimbursed, it would be important to emphasise the direct benefit of the technology for patients and the comprehensive costs of its application for health care systems. The following aspects all

refer to the overall aim of receiving reimbursement for genome sequencing in clinical practice.

### **Technology**

As the previous findings show, different technologies for WGS (Roche/454, Helicos, etc.) vary considerably. Hence, within the health economic evaluation it is very important to clearly state which technology is used and to clarify technical calibrations like coverage.

### **Population/indication**

A famous concept, developed for epidemiologic and clinical studies, is the so-called PICO-framework. PICO stands for Population Indication Comparator Outcomes and it is an important tool in evidence-based medicine. This framework is also helpful for health economic studies. It is important to focus on a specific population with a definite indication. In general, diagnostic or therapeutic technologies are not reimbursed for every kind of population and indication. Comparable to clinical approval by the European Medicines Agency or the U.S. Food and Drug Administration, reimbursement approval is very restricted. This emphasises the importance of clearly describing the populations and indications that benefit from the new technology.

### **Comparator**

Comparable to a classical randomized controlled study, a new technology should always be compared to another existing technology. This is important to identify additional benefits and additional costs of the new technology. It is advisable to take as a comparator a technology that is already reimbursed by health insurance. Another possibility for a comparator is 'do nothing' if no eligible standard care for comparison is available. Hence, for genome sequencing, a reasonable comparator could be 'not to conduct a diagnostic test'.

### **Alternatives after sequencing**

In this section, we want to emphasize the importance of obtaining actionable results from the sequencing process. Depending on the sequencing result, the diagnostic procedure must result in a preventive or therapeutic action. If, independent of the result, the output is only 'nice to know', then, the use of the diagnostic procedure may not be justified. There may be an exception if a patient has ailments for some time and their cause is unclear. Although the diagnosis may not lead to therapeutic actions due to the incurable nature of the disease (e.g. Huntington's disease), future diagnostic procedures could be avoided and the patients would know the cause of their indisposition. This may positively affect their health-related quality of life.



Another important aspect is that the alternatives after sequencing mainly depend on the so-called positive list for incidental findings. This list includes all the diagnoses that should be communicated to the physicians/patients after sequencing. Hansson [24] recommends investigations into whether evidence-based prevention or treatment is available for the particular gene finding. Otherwise, a clinical utility is questionable. Hansson also states that DNA donors should be informed that incidental findings must first be confirmed and translated into clinical application before information is communicated to them. Nevertheless, the more comprehensive the list of communicable incidental findings is, the more complex the health economic evaluation will be, because various treatment options, depending on the different diagnoses, including their effectiveness, need to be considered. However, the discussion of which criteria should determine the indication list is continuing [25,26].

#### **Outcomes**

One can distinguish between surrogate-parameters and patient-relevant outcomes. Surrogate-parameters are measurable patient characteristics intended to substitute for a patient-relevant clinical endpoint such as median overall-survival. An example of a surrogate-parameter in the context of genome sequencing is the number of detected gene mutations. However, the role of patient-relevant outcomes is increasing. Patient-relevant outcomes capture those outcomes that are relevant to the patient, such as health-related quality of life or life expectancy. In the case of WGS, the identification of the patient-relevant outcome is not trivial. For instance, an earlier diagnosis does not necessarily lead to better health-related quality of life or higher survival. Furthermore, the patient benefit that is generated depends largely on the subsequent treatment options. Importantly, findings that are interesting for research purposes and that may lead to patient benefits in the future are not to be included in such a health economic evaluation.

#### **Probabilities**

On the basis of the previous aspects, it is important to identify reliable and valid probabilities. Based on the sequencing data generated, how much higher is the risk that a person will develop cancer or other diseases? How valid and reliable is this analysis? Because sequencing technologies also produce errors, the resulting false-positive results and their clinical and economic impact need to be considered in a health economic analysis. In addition, even if a variant is accurately defined, further evidence of both clinical validity and utility are needed if its discovery is to be meaningful. This aspect emphasizes the immense need for research on valid clinical data.

Without these data, a full economic evaluation is not feasible.

#### **Costs**

Finally, cost data are an obligatory part of health economic evaluations. As discussed before, no valid cost analysis exists so far.

A cost analysis is subdivided into the identification, quantification, and valuation of resources. In this context, it is important to stress that the number of resource types depend on the study perspective. When choosing the perspective of social health insurance, the reimbursement scheme is of interest. From a management point of view, a full cost calculation needs to consider not only the pure sequencing costs, but also the resources required for acquisition, maintenance, and analysis. Because reimbursement of whole-genome sequencing by social health insurance is not yet foreseen, the identification and valuation of all the resource connected to sequencing might be the first step. This calculation could then serve as the basis for subsequent reimbursement.

Such a calculation implies that, first, the whole sequencing process needs to be determined and documented; hence, the resources must be quantified and valued. Furthermore, all of the steps in the cost analysis need to be documented separately to conduct a transparent investigation. As the valuation mainly depends on the respective nation, it is possible to transfer the results to another country's specific health care settings by simply adjusting the valuation of the resources. In addition, the cost model must allow different kinds of sequencing platforms and sensitivity analyses. In sensitivity analyses, uncertain variables are varied in order to check the robustness of the calculation and to identify the cost-driving variables. Hereby, it is expected that the high throughput sequencing of gene panels will be less costly than WGS.

As all further health economic studies rely on valid cost data, at first, a detailed cost study is needed, which incorporates all actions connected to genome sequencing—starting from informed consent and sampling to the point of communicating the results. The results could also serve as an input for a budget-impact analysis.

Conducting a valid cost analysis is only the first step. Full health economic evaluations must also include the follow-up costs as well as the benefits for patients. However, before that, considerable research is needed to improve the clinical data, which are an important input for health economic studies.

Because of the comprehensive and complex health economic challenges connected to genome analyses, health economic research will and must grow in the future to explore the benefits and costs of these novel technologies for patients and society.

## Conclusion

This review indicates that it is still a long way to achieve the \$1 000 genome—when all costs are considered, we hypothesise that this price will not be achieved. Nevertheless, even if the \$1 000 genome was realizable one day, e.g. in the German context, it would cost around \$ 660 million to sequence every new-born and \$ 500 million to sequence every new cancer patient [27], which would have a major public health impact. Hence, there is further research necessary to justify these costs in relation to the additional benefit for the patients.

## Compliance with ethics guidelines

Since we conducted a systematic literature review and no experiment, there exists no conflict with ethics guidelines.

## Abbreviations

DIMDI: German institute for medical documentation and information; DNA: Deoxyribonucleic acid; HIV: Human immunodeficiency virus; HPCC: High-performance computing cluster; ICER: Incremental cost-effectiveness ratio; IT: Information technology; Mb: Megabase; QALY: Quality-adjusted life-year; WES: Whole-exome sequencing; WGS: Whole-genome sequencing.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

MF und AP: literature search and analysis, discussion, writing of the manuscript. RE and JMS: discussion, critical review. All authors read and approved the final manuscript.

## Acknowledgements

We would like to thank the Marsilius Kolleg for their unconditional financial support of the EURAT group. We acknowledge support by Deutsche Forschungsgemeinschaft and Open Access Publishing Fund of Leibniz Universität Hannover.

## Author details

<sup>1</sup>Leibniz University Hannover, Center for Health Economics Research Hannover, Königsworther Platz 1, 30167, Hannover, Germany. <sup>2</sup>German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany.

Received: 24 October 2013 Accepted: 2 December 2013

Published: 12 Dec 2013

## References

- Lander ES, Linton LM, Birren B, et al: **Initial sequencing and analysis of the human genome.** *Nature* 2001, **409**:860–921.
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al: **The sequence of the human genome.** *Science* 2011, **291**:1304–1351.
- Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS: **A vision for the future of genomics research.** *Nature* 2003, **422**:835–847.
- Majewski J, Schwartzentruber J, Lalonde E, Montpetit A, Jabado N: **What can exome sequencing do for you?** *J Med Genet* 2011, **48**:580–589.
- Ng SB, Turner EH, Robertson PD, et al: **Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes.** *Nature* 2009, **461**:272–276.
- Turner EH, Lee C, Ng SB, Nickerson DA, Shendure J: **Massively parallel exon capture and library-free resequencing across 16 genomes.** *Nat Methods* 2009, **6**:315–316.
- Sanger F, Nicklen S, Coulson AR: **DNA sequencing with chain-terminating inhibitors.** *Proc Natl Acad Sci* 1977, **74**:5463–5467.
- Von Bubnoff A: **Next-generation sequencing: the race is on.** *Cell* 2008, **132**:721–723.
- Service RF: **Gene sequencing: The race for the \$1000 genome.** *Science* 2006, **311**:1544–1546.
- X Prize Foundation: **The price about all of us.** <http://genomics.xprize.org>. Accessed 23 October 2013.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL: **Methods for the economic evaluation of health care programmes.** Oxford; 2005.
- Tucker T, Marra M, Friedman JM: **Massively parallel sequencing: the next big thing in genetic medicine.** *Am J Hum Genet* 2009, **85**:142–154.
- Glenn TC: **Field guide to next-generation DNA sequencers.** *Mol Ecol Resour* 2011, **11**:759–769.
- Pareek CS, Smoczynski R, Tretyn A: **Sequencing technologies and genome sequencing.** *J Appl Genet* 2011, **52**:413–435.
- Wetterstrand KA: **DNA sequencing costs: data from the NHGRI large-scale genome sequencing program.** [www.genome.gov/sequencingcosts](http://www.genome.gov/sequencingcosts). Accessed 23 October 2013.
- Moore GE: **Cramming more components onto integrated circuits.** *Electronics* 1965, **38**:114–117.
- Shendure J, Ji H: **Next-generation DNA sequencing.** *Nat Biotechnol* 2008, **26**:1135–1145.
- Kircher M, Kelso J: **High-throughput DNA sequencing—concepts and limitations.** *Bioessays* 2010, **32**:524–536.
- Mardis ER: **The \$1,000 genome, the \$100,000 analysis?** *Genome Med* 2010, **2**:84.
- Stone K, Levenson D: **Nerve center: genomic testing update: whole genome sequencing may be worth the money.** *Ann Neurol* 2012, **71**:A7–A9.
- Bick D, Dimmock D: **Whole exome and whole genome sequencing.** *Curr Opin Pediatr* 2011, **23**:594–600.
- Carr PA, Church GM: **Genome engineering.** *Nat Biotechnol* 2009, **27**:1151–1162.
- Valle D: **At \$1,000, is genomic sequencing clinically useful in newborns? Many key questions remain unanswered.** *Am J Med Genet A* 2012, **158A**:11.
- Hansson MG: **Biobanks: validate gene findings before telling donors.** *Nature* 2012, **484**:455.
- Wolf SM, Lawrenz FP, Nelson CA, et al: **Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations.** *J Law Med Ethics* 2008, **36**:219–248.
- Wolf SM, Crock BN, Van Ness B: **Managing incidental findings and research results in genomic research involving biobanks and archived data sets.** *Genet Med* 2012, **14**:361–384.
- Federal Statistical Office: **Current population and the information system of the federal health monitoring.** 2012. [www.destatis.de](http://www.destatis.de) and [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de). Accessed 23 October 2013.

10.1186/2191-1991-3-29

Cite this article as: Frank et al.: Genome sequencing: a systematic review of health economic evidence. *Health Economics Review* 2013, 3:29

Submit your manuscript to a SpringerOpen® journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Immediate publication on acceptance
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► [springeropen.com](http://springeropen.com)

## **Modul 2**

### **Die Zahlungsbereitschaft von Studierenden der Wirtschaftswissenschaften für prädiktive onkologische Gentests – eine empirische Analyse**

Siol, Verena

Lange, Ansgar

Prenzler, Anne

Neubauer, Sarah

Frank, Martin

*Das Gesundheitswesen*

*Online first. DOI: 10.1055/s-0035-1547300.*

## **Zusammenfassung**

### **Zielsetzung:**

Ziel der vorliegenden Studie ist es, das Interesse junger Erwachsener an einem prädiktiven onkologischen Gentest und ihre Zahlungsbereitschaft für dessen Inanspruchnahme zu untersuchen. Darüber hinaus wird analysiert, welche soziodemographischen Faktoren, Einstellungen und Einschätzungen die beiden Zielgrößen determinieren.

### **Methodik:**

Im Juli 2013 haben 348 Studierende der Wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät an der Leibniz Universität Hannover an einer direkten Befragung per Fragebogen teilgenommen. Im Fokus der Erhebung standen das Interesse und die Zahlungsbereitschaft der Befragten hinsichtlich Informationen über das Vorliegen einer Krebsdisposition in ihrem Erbgut. Einleitend ist die Stichprobe mithilfe deskriptiver Statistik analysiert worden. Anschließend sind ordinale Probit-Regressionen durchgeführt und die erwarteten marginalen Effekte berechnet worden.

### **Ergebnisse:**

Rund die Hälfte der Studierenden ist an der Inanspruchnahme eines prädiktiven onkologischen Tests interessiert und bereit, für die Durchführung des Gentests zu bezahlen. Zudem messen die zahlungsbereiten Probanden den Informationen aus dem genetischen Testverfahren – teils beachtliche – monetäre Werte bei. Weiterhin zeigt die Untersuchung, dass das Interesse und die Zahlungsbereitschaft bei dieser Studienpopulation primär von persönlichen Einstellungen und eigenen Einschätzungen beeinflusst werden.

### **Schlussfolgerungen:**

Junge Erwachsene sind an einem prädiktiven onkologischen Gentest interessiert. Die vorliegende Studie belegt, dass diese dem Wissen ihres zukünftigen Erkrankungsrisikos einen bedeutenden Nutzen beimessen.

### **Schlüsselwörter:**

Zahlungsbereitschaft, Prädiktive Gentests, Direkte Befragung, Studierende, Ordinale Probit-Regression

## **Abstract**

### **Objectives:**

The present study aims to investigate the interest of young adults in predictive oncological genetic testing and their willingness to pay for such a test. Furthermore, major determinants of the two variables of interest were identified.

### **Methods:**

348 students of economics from the Leibniz University of Hanover were queried in July 2013 using an extensive questionnaire. Among other things, the participants were asked if they are interested in information about the probability to develop cancer in the future and their willingness to pay for such information. Data was analysed using descriptive statistics and ordinal probit regressions. Additionally marginal effects were calculated.

### **Results:**

About 50% of the students were interested in predictive oncological genetic testing and willing to pay for the test. Moreover, the participants who were willing to pay for the test partly attach high monetary values to the receivable information. The study shows that the interest and their willingness to pay of the students were primary influenced by individual attitudes and perceptions.

### **Conclusions:**

The study proves that young adults were interested in predictive genetic testing and appreciate information about their probability of develop cancer someday.

### **Keywords:**

Willingness to pay, predictive genetic testing, direct survey, students, ordinal probit regression

## 1 Hintergrund

In den letzten Jahrzehnten konnten infolge intensiver Forschung bedeutende Fortschritte in der molekularen Diagnostik erreicht werden. Zu diesen zählt die Aufdeckung der genetischen Grundlagen zahlreicher Erbkrankheiten, insbesondere hereditärer Krebserkrankungen. Aufgrund des verbesserten Verständnisses der Pathogenese ist es heutzutage möglich, prädiktive Diagnosen zu stellen. Dafür wird bei einem derzeit vermeintlich gesunden Menschen ein prädiktiver Gentest durchgeführt, welcher darüber Auskunft gibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit dieser in seinem weiteren Leben an einer bestimmten Krankheit erkranken wird. Prädiktive Gentests erheben Informationen über das Vorliegen einer Krankheitsdisposition - mit potentiell weitreichenden Auswirkungen auf die Lebensführung des Getesteten, aber auch der leiblichen Familienangehörigen. Eine wesentliche Chance prädiktiver Testverfahren liegt in der Option, präventive Maßnahmen, beispielsweise Früherkennungsuntersuchungen, zu ergreifen. Prädiktive genetische Tests auf monogene Erkrankungen, wie zum Beispiel erblichen Brustkrebs, werden aufgrund der bestehenden Handlungsmöglichkeiten und der sich daraus ableitenden Aussicht auf eine Früherkennung meist positiv bewertet. Allerdings stellt das Wissen um ein erhöhtes Erkrankungsrisiko nicht selten eine seelische Belastung für den Betroffenen dar [1, 2]. Der Betroffene wird mit einer krankheitsspezifischen Penetranz in seinem späteren Leben erkranken, wobei der Manifestationszeitpunkt sowie der Krankheitsverlauf ungewiss sind. Die Penetranz beschreibt hierbei die prozentuale Wahrscheinlichkeit, dass ein spezifischer Genotyp eine phänotypische Ausbildung bedingt. Für viele Menschen hat zudem das Recht auf Nicht-Wissen eine hohe Relevanz. Darüber hinaus enthält das menschliche Genom vielfältige Informationen, deren Bedeutung und deren Einfluss auf die spätere Lebensführung heute noch nicht absehbar sind.

Im Laufe der Zeit werden, insbesondere infolge der sinkenden Durchführungskosten von genetischen Analysen [3], mehr und mehr Gentests in der klinischen Praxis implementiert. Infolgedessen sind in den vergangenen Jahren zahlreiche Studien durchgeführt worden, die das Interesse von Privatpersonen hinsichtlich der Inanspruchnahme prädiktiver genetischer Tests hinterfragt haben [4, 5]. Zur Bestimmung der potentiellen Nachfrage wird zumeist der Ansatz der Messung

der Zahlungsbereitschaft (Willingness to pay) gewählt. Die an einer Studie teilnehmenden Probanden wägen bei dieser Methode ab, welchen Nutzen sie einem Gut beimessen. Ihre Wertschätzung für das angebotene Produkt drückt sich anschließend in dem von ihnen angegebenen Maximalpreis aus, den sie bereit wären, für dieses zu bezahlen [6, 7]. Eine Vielzahl an Studien hat gezielt die Zahlungsbereitschaft für prädiktive onkologische Gentests bei Personen erforscht, die leibliche, an einer hereditären Krebserkrankung leidende Verwandte haben [8-10]. Seltener ist dagegen geprüft worden, ob die Allgemeinbevölkerung jenen Gentests einen Nutzen beimisst [11, 12]. Die durchgeführten Studien kommen diesbezüglich zu unterschiedlichen Resultaten und verweisen darauf, dass die Zahlungsbereitschaft von verschiedenen soziodemographischen Faktoren abhängt [4-17]. Nur wenige Studien untersuchen - neben anderen themenbezogenen Fragestellungen - die Zahlungsbereitschaft junger Erwachsener [16, 17]. Hinsichtlich der Chancen und Risiken, die das Wissen des eigenen Erkrankungsrisikos einem Menschen bietet, ist es jedoch relevant, deren Wertschätzung zu erheben. Die Einleitung von Präventionsmaßnahmen ist angesichts der verhältnismäßig langen Restlebenserwartung vorrangig für jüngere Menschen ohne Vorerkrankungen von Nutzen. Ziel der Studie ist es daher, das Interesse junger Erwachsener an einem prädiktiven onkologischen Gentest und ihre hypothetische Zahlungsbereitschaft für dessen Inanspruchnahme bzw. die gewonnenen Informationen zu ermitteln. Die Ergebnisse der Ermittlung der hypothetischen Zahlungsbereitschaft können gleichermaßen als Entscheidungsgrundlage für Anbieter von genetischen Testverfahren im Hinblick auf das Nachfragevolumen als auch die Preissetzung für einen Selbstzahlermarkt genutzt werden. Zudem sollen Hinweise auf eine Ressourcenallokation bzw. Kostenerstattung im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) generiert werden. Entsprechende Nutzenmessungen sollten allerdings an einem konkreten Produkt durchgeführt werden und potenziell mögliche individuelle Wohlfahrtsverluste bei einer Aufnahme in den GKV-Leistungskatalog Berücksichtigung finden, die im Rahmen einer "willingness to accept"- Studie erhoben werden sollten.



## 2 Methodik

Im Juli 2013 ist die Zahlungsbereitschaft für einen prädiktiven onkologischen Gentest bei Studierenden der Wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät an der Leibniz Universität Hannover im Rahmen einer direkten Befragung mittels Fragebogen erhoben worden. Zu vermuten ist, dass diese Probanden, infolge ihrer Aufnahme eines wirtschaftswissenschaftlichen Studiums, eher an wissenschaftlichen und monetären Fragestellungen interessiert sind als andere Gleichaltrige. Zudem haben die Studierenden Erfahrungen mit und Kenntnisse über die Durchführung von Zahlungsbereitschaftsstudien und können daher die Zielstellung der Befragung nachvollziehen. Die Studienteilnehmer wurden in Vorlesungen unterschiedlicher wirtschaftswissenschaftlicher Fachdisziplinen befragt, für die sich 424 Studierende eingetragen hatten. Der Fragebogen wurden in den ersten 15 Minuten der Veranstaltung ausgeteilt, die Hintergründe der Befragung mündlich, neben einem erklärenden Text auf dem Fragebogen, erläutert und die Fragebögen abschließend wieder eingesammelt.

Der eingesetzte Fragebogen ist direkt für die Studie entwickelt worden. Im Vorfeld der Befragung wurde dieser in einem Pre-Test erprobt und der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover (Ethik-Votum Nr. 1865-2013) vorgelegt. Den Kern des Fragebogens bildet die Erhebung des Interesses und der Zahlungsbereitschaft der Studierenden hinsichtlich eines prädiktiven onkologischen Gentests. Allerdings ist hierbei zu beachten, dass nicht ein konkretes Produkt vorgestellt wurde. Vielmehr wurde die Zahlungsbereitschaft für Informationen aus einem prädiktiven Testverfahren erhoben, dass eine allgemein erhöhte Wahrscheinlichkeit, an einer onkologischen Krankheit zu erkranken, ermittelt. Es wurde über Chancen und Risiken dieses zusätzlichen Wissens aufgeklärt. Als Chance wurde die Möglichkeit der Einleitung von Präventionsmaßnahmen und Früherkennungsuntersuchungen, als Risiko Einschränkungen der Lebensqualität durch psychische Belastungen aufgeführt. Zuerst wurde der Teilnehmende gefragt, ob er an der Inanspruchnahme eines prädiktiven Gentests interessiert ist, der sein Risiko für das Auftreten einer Krebserkrankung bestimmt. Eine fünfstufige Likert-Skala, ausgehend von „Nein“ über „Eher nein“, „Unentschieden“ und „Eher ja“ bis zu „Ja“, gab dabei die möglichen Antworten vor. Anschließend wurde gefragt, ob der Studierende bereit ist, selbst für den



prädiktiven onkologischen Gentest zu zahlen. Die Antwortvorgaben lauteten hierbei „Nein“, „Ich weiß nicht“ und „Ja“. Sofern eine Zahlungsbereitschaft bestand, ist der Proband gebeten worden, diese mit einem Maximalpreis näher zu definieren. In Anlehnung an die aktuellen Preise von derzeit privatwirtschaftlich verfügbaren Gentests konnte der Befragte zwischen sieben Geldbeträge (in Euro) wählen: 25, 50, 100, 200, 500, 1000 und „mehr als 1000€“ [18-23].

Darüber hinaus sind mehrere erklärende Variablen erhoben worden. Zu diesen zählten die folgenden soziodemographischen Faktoren: Geschlecht, Alter, Nationalität, Familienstand, Elternschaft, Religionszugehörigkeit, Religiosität, Bildungsjahre der Eltern (als Proxyvariable für den sozialen Hintergrund des Befragten), Wahrnehmung des eigenen Einkommens im Vergleich zur Finanzlage von Kommilitonen und Art der Krankenversicherung. Zudem wurde erfasst, ob der Proband den Einsatz von Gentests im Allgemeinen befürwortet. Von Interesse waren ebenso gesundheitsbezogene Aspekte: das Gesundheitsbewusstsein des Befragten, die Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen, eine Einschätzung des persönlichen Erkrankungsrisikos sowie die Krankheitsgeschichte des Studierenden und seiner Familie. Ferner ist erhoben worden, wie sich Studierende im Falle des Nachweises eines erhöhten Krebsrisikos zukünftig verhalten würden. Ein Item erfasste diesbezüglich, ob ein gesundheitsbewussteres Leben (gute Ernährung, viel Sport et cetera) angestrebt werden würde. Eine weitere Frage ermittelte die voraussichtliche spätere Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen.

Die erhobenen Daten wurden mit SPSS 21 und STATA 13 ausgewertet. Einleitend ist die Stichprobe mithilfe deskriptiver Statistik analysiert worden. Darauf folgten die Durchführung dreier ordinaler Probit-Regressionen sowie die Berechnung der erwarteten marginalen Effekte und erwarteten Wahrscheinlichkeiten (jeweils für einen durchschnittlichen Befragten), um herauszufinden, welchen Einfluss die erklärenden Variablen auf die unabhängigen Variablen haben. Die erwartete Wahrscheinlichkeit gibt an, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass die jeweilige Antwortkategorie gewählt wird. Die marginalen Effekte verdeutlichen hingegen, wie sich die erwarteten Wahrscheinlichkeiten für die ein-

zelen Antwortkategorien der abhängigen Variable ändern, wenn sich die jeweilige unabhängige Variable ändert.

### 3 Ergebnisse

An der direkten Befragung haben 362 Studierende teilgenommen. Dies entspricht einer Teilnahmequote von rund 85 %. Von der Auswertung sind 14 Fragebögen, aufgrund notwendiger fehlender Angaben, ausgeschlossen worden. Gründe hierfür waren, dass ein Großteil der Fragen nicht beantwortet worden ist oder es sich um Studierende anderer Fakultäten handelte. Die finale Stichprobe bestand somit aus 348 Studierenden. Tabelle 1 stellt die soziodemographische Merkmale und das Antwortverhalten der befragten Kohorte zusammenfassend dar.

**Tabelle 1: Deskriptive Darstellung der Stichprobe**

<b>Soziodemographische Faktoren</b>	
<b>Geschlecht (n = 347)</b>	
männlich	60,8 %
weiblich	39,2 %
<b>Alter (n = 347)</b>	
Mittelwert (± SD)	21,8 Jahre (± 2,2)
<b>Nationalität (n = 346)</b>	
deutsch	95,1 %
andere	4,9 %
<b>Familienstand (n = 348)</b>	
ledig	97,7 %
verheiratet	2,3 %
<b>Elternschaft (n = 348)</b>	
nein	99,1 %
ja	0,9 %
<b>Religionszugehörigkeit (n = 336)</b>	
Christentum (katholisch)	25,6 %
Christentum (evangelisch)	50,9 %
Islam	5,9 %
Buddhismus	0,9 %
andere	1,2 %
konfessionslos	15,5 %
<b>„Ich bin ein religiöser Mensch.“ (n = 348)</b>	
nein	37,9 %
eher nein	23,6 %
unentschieden	16,1 %

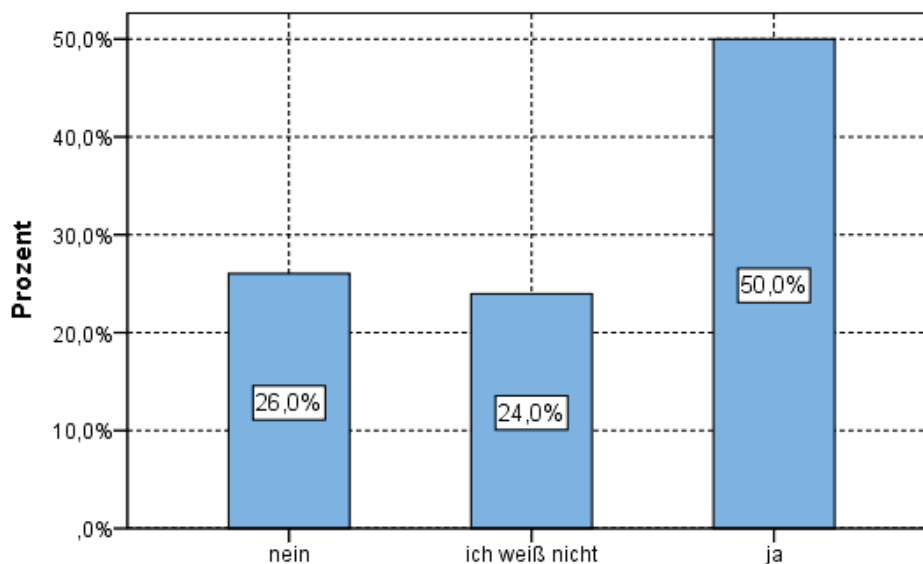
eher ja	16,4 %
ja	6,0 %
<b>Wahrnehmung der eigenen Einkommenslage im Vergleich zu der anderer Studierender (n = 346)</b>	
viel schlechter	1,7 %
eher schlechter	15,0 %
gleich	42,5 %
eher besser	34,4 %
viel besser	6,4 %
<b>Art der Krankenversicherung (n = 348)</b>	
gesetzlich	87,4 %
privat	12,6 %
<b>Schulabschluss der Eltern (n = 328)</b>	
Schule ohne Abschluss beendet	1,5 %
Haupt- / Volksschulabschluss	5,8 %
Realschulabschluss / Mittlere Reife	25,9 %
Fachhochschulreife	4,9 %
Allgemeine Hochschulreife / Abitur	21,3 %
Fachhochschulabschluss	7,6 %
Universitätsabschluss	28,4 %
Promotion	4,3 %
anderer Abschluss	0,3 %
<b>Bildungsjahre (n = 328)</b>	
Mittelwert ( $\pm$ SD)	13,9 Jahre ( $\pm$ 3,8)
<b>Persönliche Einstellung zu prädiktiven Gentests</b>	
<b>„Ich finde die Anwendung von prädiktiven Krebs-Gentests richtig und wichtig.“ (n = 348)</b>	
stimme gar nicht zu	2,6 %
stimme eher nicht zu	10,9 %
unentschieden	13,8 %
stimme eher zu	48,0 %
stimme voll zu	24,7 %
<b>Gesundheitsbewusstsein und Vorsorgeverhalten</b>	
<b>„Ich finde, dass ich gesundheitsbewusst lebe.“ (n = 348)</b>	
nein	2,9 %
eher nein	10,6 %
unentschieden	25,0 %
eher ja	47,1 %
ja	14,4 %
<b>„Ich nehme regelmäßig an Vorsorgeuntersuchungen teil.“ (n = 348)</b>	
nein	30,5 %
eher nein	34,5 %
unentschieden	17,2 %

eher ja	12,3 %
ja	5,5 %
<b>Eigener Gesundheitszustand und Familienanamnese</b>	
<b>Derzeitiger Gesundheitszustand des Befragten (n = 347)</b>	
sehr schlecht	0,0 %
eher schlecht	2,6 %
unentschieden	12,7 %
eher gut	54,7 %
sehr gut	30,0 %
<b>Krebserkrankung eines leiblichen Familienangehörigen (n = 346)</b>	
ja	60,1 %
nein	39,9 %
<b>Eigene Einschätzung des persönlichen Erkrankungsrisikos</b>	
<b>Eigenes Krebs-Erkrankungsrisiko (n = 347)</b>	
sehr niedrig	4,3 %
eher niedrig	29,1 %
unentschieden	48,4 %
eher hoch	15,6 %
sehr hoch	2,6 %
<b>Interesse und Zahlungsbereitschaft</b>	
<b>Interesse an der Inanspruchnahme eines prädiktiven Krebs-Genests (n = 348)</b>	
nein	8,6 %
eher nein	22,4 %
unentschieden	16,7 %
eher ja	36,8 %
ja	15,5 %
<b>Zahlungsbereitschaft für einen prädiktiven Krebs-Genest (n = 342)</b>	
nein	26,0 %
ich weiß nicht	24,0 %
ja	50,0 %
<b>Höhe der Zahlungsbereitschaft (n = 168)</b>	
25€	11,9 %
50€	26,2 %
100€	28,5 %
200€	14,9 %
500€	10,1 %
1000€	4,8 %
mehr als 1000€	3,6 %
<b>Verhalten bei Nachweis eines erhöhten Erkrankungsrisikos</b>	
<b>Gesundheitsbewusstes Verhalten (n = 347)</b>	
weniger gesundheitsbewusst	1,1 %
keine Verhaltensänderung	19,9 %
gesundheitsbewusster	79,0 %

Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen (n = 348)	
weniger Teilnahme	1,2 %
keine Verhaltensänderung	10,6 %
stärkere Teilnahme	88,2 %

Die Auswertung ergab, dass 52,3% der Studierenden Interesse an der Inanspruchnahme eines prädiktiven onkologischen Gentests haben. Fast ein Drittel der Befragten gab dagegen an, eher oder bestimmt keinen Test durchführen lassen zu wollen. Bezüglich der Zahlungsbereitschaft zeigte sich, dass die Hälfte der Teilnehmenden bereit ist, für die durch den Test bereitgestellten Informationen Geld zu bezahlen. Gleichwohl wussten 24,0% der Studierenden zum Zeitpunkt der Befragung nicht, ob sie hierfür Geld aufwenden würden. Zudem würden 26,0% der Befragten nicht für entsprechende Informationen zahlen wollen. Von den 168 Studierenden, die für den Gentest bezahlen würden, gaben rund zwei Drittel an, maximal 100€ ausgeben zu wollen. Rund ein Viertel der Befragten wäre bereit, 200€ oder 500€ zu zahlen. Schließlich betrug die Zahlungsbereitschaft bei 3,6% der Teilnehmenden mehr als 1000€. Die Abbildungen 1 und 2 verdeutlicht diese Ergebnisse.

**Abbildung 1: Zahlungsbereitschaft für einen prädiktiven onkologischen Gentest**



**Abbildung 2: Höhe der Zahlungsbereitschaft für einen prädiktiven onkologischen Gentest**

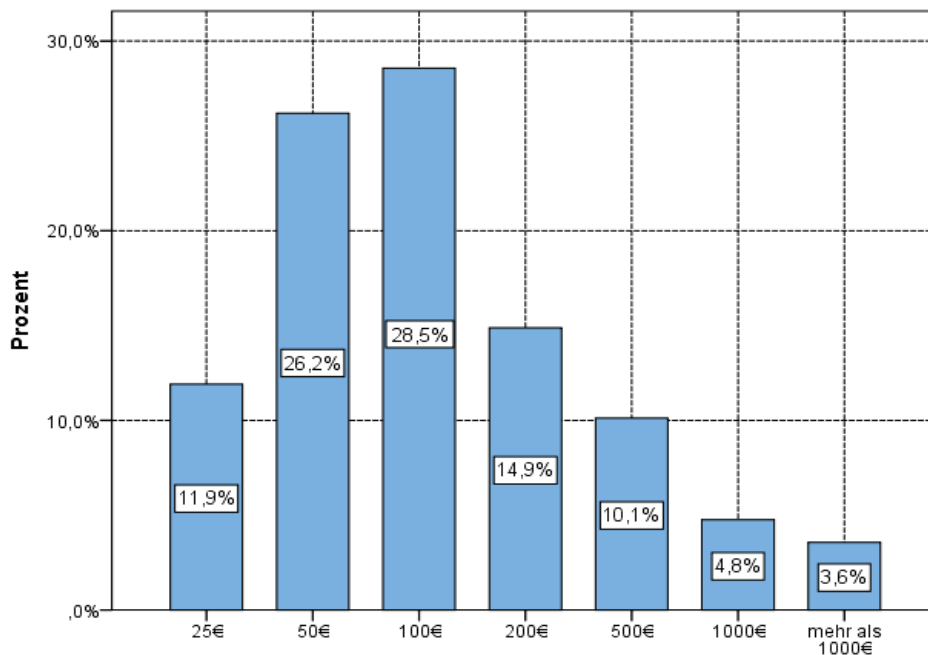


Tabelle 2 stellt die ordinale Probit-Regression im Hinblick auf das Interesse an einem onkologischen Gentest dar. Vier Faktoren beeinflussen das Interesse an einem prädiktiven genetischen Test signifikant: Die persönliche Meinung zur Anwendung von prädiktiven Gentests, die eigene Einschätzung des persönlichen Erkrankungsrisikos sowie die Religiosität wirken sich positiv auf das Interesse aus, während von der Mitgliedschaft in einer Religionsgemeinschaft ein negativer Einfluss auf das Interesse ausgeht. Demnach sind Studierende, die den Einsatz jener Tests im Allgemeinen befürworten, eher an der Inanspruchnahme eines prädiktiven onkologischen Gentests interessiert. Die Akzeptanz des Testverfahrens führt zu einer 32,7 prozentigen Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, dass ein Befragter interessiert ist. Zudem haben Teilnehmende, die ihr eigenes Erkrankungsrisiko als erhöht einschätzen, ein größeres Interesse an dem genetischen Test. Weiterhin sind die Befragten, die eher nicht, unentschieden oder eher religiös sind, stärker an onkologischen Testverfahren interessiert, als nicht-religiöse Befragte. Die Zugehörigkeit zu einer Religionsgemeinschaft wirkt sich hingegen negativ auf das Interesse aus. Konfessionslosigkeit senkt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Interesse vorliegt, um 7,2%.

**Tabelle 2: Ergebnisse der ordinalen Probit-Regression für das Interesse an einem prädiagnostischen Gentest**

Variable	Koeffizient (SE)	Marginale Effekte				
		(1) Interesse: nein	(2) Interesse: eher nein	(3) Interesse: un- entschieden	(4) Interesse: eher ja	(5) Interesse: ja
<i>Erwartete Wahrscheinlichkeit</i>		0,037***	0,217***	0,214***	0,437***	0,095***
<b>Soziodemographische Faktoren</b>						
Geschlecht: weiblich (Ref.: männlich)	0,243 (0,154)	- 0,019	- 0,057	- 0,020	0,053	0,043
Alter	0,018 (0,032)	- 0,001	- 0,004	- 0,001	0,004	0,003
Mitglied in einer Religionsgemein- schaft: ja (Ref.: nein)	- 0,365* (0,190)	0,024**	0,083**	0,035	- 0,069**	- 0,072*
Religiöser Mensch: eher nein (Ref.: nein)	0,410** (0,175)	- 0,034**	- 0,098**	- 0,030*	0,094**	0,069**
Religiöser Mensch: unentschieden (Ref.: nein)	0,464** (0,205)	- 0,037**	- 0,109**	- 0,036*	0,102**	0,080*
Religiöser Mensch: eher ja (Ref.: nein)	0,333* (0,200)	- 0,030*	- 0,080*	- 0,022	0,079*	0,053
Religiöser Mensch: ja (Ref.: nein)	- 0,105 (0,312)	0,013	0,025	0,002	- 0,029	- 0,012
Sozialer Hintergrund (= Anzahl der Bildungsjahre der Eltern)	- 0,025 (0,018)	0,002	0,006	0,002	- 0,006	- 0,004
<b>Persönliche Einstellung zu prädiagnostischen Gentests</b>						
Befürwortung der Anwendung von prädiagnostischen Krebs-Gentests: eher nein (Ref.: nein)	- 0,208 (0,504)	0,061	0,017	- 0,024	- 0,048	- 0,006
Befürwortung der Anwendung von	0,180	- 0,045	- 0,026	0,016	0,047	0,007

präaktiven Krebs-Gentests: unentschieden (Ref.: nein)	(0,482)							
Befürwortung der Anwendung von präaktiven Krebs-Gentests: eher ja (Ref.: nein)	0,946** (0,456)	- 0,156	- 0,200***	0,012	0,255**			0,088***
Befürwortung der Anwendung von präaktiven Krebs-Gentests: ja (Ref.: nein)	1,806*** (0,470)	- 0,186	- 0,352***	- 0,094*	0,305***			0,327***
<b>Gesundheitsbewusstsein und Vorsorgeverhalten</b>								
Gesundheitsbewusster Lebensstil: eher nein (Ref.: nein)	- 0,282 (0,429)	0,022	0,067	0,023	- 0,062			- 0,049
Gesundheitsbewusster Lebensstil: unentschieden (Ref.: nein)	- 0,217 (0,425)	0,016	0,051	0,019	- 0,046			- 0,039
Gesundheitsbewusster Lebensstil: eher ja (Ref.: nein)	- 0,082 (0,425)	0,005	0,019	0,008	- 0,016			- 0,016
Gesundheitsbewusster Lebensstil: ja (Ref.: nein)	- 0,293 (0,465)	0,023	0,069	0,023	- 0,065			- 0,051
Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen: eher nein (Ref.: nein)	0,137 (0,167)	- 0,011	- 0,033	- 0,011	0,031			0,024
Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen: unentschieden (Ref.: nein)	- 0,053 (0,207)	0,005	0,013	0,003	- 0,013			- 0,008
Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen: eher ja (Ref.: nein)	0,078 (0,244)	- 0,006	- 0,019	- 0,006	0,018			0,013
Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen: ja (Ref.: nein)	0,084 (0,320)	- 0,007	- 0,020	- 0,006	0,019			0,014
<b>Eigener Gesundheitszustand und Familienanamnese</b>								
Derzeitiger Gesundheitszustand: unentschieden (Ref.: eher schlecht)	- 0,036 (0,442)	0,002	0,007	0,004	- 0,005			- 0,008



Derzeitiger Gesundheitszustand: eher gut (Ref.: eher schlecht)	-0,452 (0,429)	0,032	0,104	0,040	-0,092	-0,085
Derzeitiger Gesundheitszustand: sehr gut (Ref.: eher schlecht)	-0,161 (0,448)	0,008	0,035	0,018	-0,025	-0,036
An Krebs erkrankter leiblicher Verwandter: ja (Ref.: nein)	0,132 (0,141)	-0,011	-0,032	-0,010	0,030	0,022
<b>Eigene Einschätzung des persönlichen Erkrankungsrisikos</b>						
Eigenes Erkrankungsrisiko: eher niedrig (Ref.: sehr niedrig)	0,857** (0,336)	-0,159*	-0,170***	0,029	0,234***	0,066***
Eigenes Erkrankungsrisiko: unent- schieden (Ref.: sehr niedrig)	1,022*** (0,330)	-0,174*	-0,210***	0,017	0,273***	0,093***
Eigenes Erkrankungsrisiko: eher hoch (Ref.: sehr niedrig)	1,361*** (0,355)	-0,192**	-0,283***	-0,020	0,327***	0,168***
Eigenes Erkrankungsrisiko: sehr hoch (Ref.: sehr niedrig)	0,636 (0,516)	-0,134	-0,116	0,036	0,174	0,039
<b>Verhalten bei Nachweis eines erhöhten Erkrankungsrisikos</b>						
Gesundheitsbewussteres Verhal- ten: ja (Ref.: keine Verhaltensänderung)	0,194 (0,176)	-0,017	-0,047	-0,013	0,047	0,031
Stärkere Teilnahme an Vorsorge- untersuchungen: ja (Ref.: keine Verhaltensänderung)	0,224 (0,225)	-0,021	-0,055	-0,014	0,055	0,034

Anzahl an Beobachtungen: 310 Studierende der Wirtschaftswissenschaften

Nagelkerke R<sup>2</sup>: 0,369

Signifikanz des Modells: 0,000\*\*\*

Weitere Kontrollvariablen (insignifikant): Nationalität (deutsch vs. andere), Familienstand (ledig vs. verheiratet), Elternschaft (ja vs. nein) Krankenversiche-  
rungsart (gesetzlich vs. privat)

Ref.: Referenz, SE: Standardabweichung in Klammern

\*\*\* p<0,01; \*\* p<0,05; \* p<0,1

Die ordinale Probit-Regression bezüglich der Zahlungsbereitschaft wird in Tabelle 3 zusammenfassend dargestellt. Das Interesse an den Informationen aus einem prädiktiven Gentest besitzt einen signifikant positiven Einfluss auf die Zahlungsbereitschaft. Im Vergleich zu den nicht Interessierten haben die interessierten Studierenden eine um 79,9% gesteigerte Wahrscheinlichkeit, für ein genetisches Testverfahren zahlen zu wollen. Bedeutend ist zudem die Wahrnehmung der persönlichen Finanzlage. Die Befragten, die ihre finanzielle Situation – verglichen mit der ihrer Kommilitonen – besser einschätzen, sind eher bereit, für die Inanspruchnahme des genetischen Testverfahrens zu bezahlen. Die Einschätzung, finanziell besser gestellt zu sein als andere Studierende, führt zu einer 31,0 prozentigen Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, zahlungsbereit zu sein. Ebenso weisen Studierende, die bereits an Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit auf, für Informationen über ihre genetische Dispositionen zahlen zu wollen. Signifikant negative Einflussfaktoren sind das Alter des Probanden und der soziale Hintergrund, abgebildet über die Anzahl der Bildungsjahre der Eltern.

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der ordinalen Probit-Regression für die Höhe der Zahlungsbereitschaft. Die Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen und die eigene Einschätzung des persönlichen Erkrankungsrisikos haben einen signifikant positiven Einfluss auf die Höhe der Zahlungsbereitschaft, während sich der Faktor Nationalität signifikant, jedoch negativ auf deren Höhe auswirkt. Schließlich sind die nicht-deutschen Befragten seltener bereit, einen hohen Betrag für den Gentest auszugeben, als ihre deutschen Kommilitonen. Gegenüber den Nicht-Vorsorgenden sind die Teilnehmenden, die regelmäßig Vorsorgeuntersuchungen in Anspruch nehmen, eher bereit, höhere Beträge für einen prädiktiven Krebs-Gentest zu bezahlen. Des Weiteren sind Befragte, die ihr Erkrankungsrisiko als hoch einschätzen, eher bereit höhere Geldbeträge für Informationen über ihre genetischen Dispositionen zu bezahlen.

**Tabelle 3: Ergebnisse der ordinalen Probit-Regression für die Zahlungsbereitschaft für einen prädiagnostischen onkologischen Gentest**

Variable	Koeffizient (SE)	Marginale Effekte		
		(1) Zahlungsbereitschaft: nein	(2) Zahlungsbereitschaft: ich weiß nicht	(3) Zahlungsbereitschaft: ja
<i>Erwartete Wahrscheinlichkeit</i>		0,178***	0,350***	0,472***
<b>Soziodemographische Faktoren</b>				
Geschlecht: weiblich (Ref.: männlich)	-0,079 (0,191)	0,021	0,011	-0,032
Alter	-0,105** (0,042)	0,028**	0,014**	-0,042**
Mitglied in einer Religionsgemein- schaft: ja (Ref.: nein)	-0,238 (0,238)	0,057	0,037	-0,095
Religiöser Mensch: eher nein (Ref.: nein)	0,198 (0,213)	-0,052	-0,027	0,079
Religiöser Mensch: unentschieden (Ref.: nein)	0,271 (0,255)	-0,068	-0,039	0,108
Religiöser Mensch: eher ja (Ref.: nein)	-0,108 (0,248)	0,032	0,010	-0,042
Religiöser Mensch: ja (Ref.: nein)	0,518 (0,427)	-0,116	-0,088	0,204
Wahrnehmung der eigenen Einkom- menslage im Vergleich zu der anderer Studierender: eher schlechter (Ref.: viel schlechter)	0,960 (0,658)	-0,351	0,050	0,301*
Wahrnehmung der eigenen Einkom- menslage im Vergleich zu der anderer	1,217* (0,630)	-0,417*	0,014	0,403***

Studierender: gleich (Ref.: viel schlechter)					
Wahrnehmung der eigenen Einkommenslage im Vergleich zu der anderer Studierender: eher besser (Ref.: viel schlechter)	1,008 (0,625)	- 0,364	0,045		0,319**
Wahrnehmung der eigenen Einkommenslage im Vergleich zu der anderer Studierender: viel besser (Ref.: viel schlechter)	0,984 (0,705)	- 0,358	0,048		0,310*
Sozialer Hintergrund (= Anzahl der Bildungsjahre der Eltern)	- 0,045** (0,022)	0,012**	0,006*		- 0,018**
<b>Persönliche Einstellung zu prädiagnostischen Gentests</b>					
Befürwortung der Anwendung von prädiagnostischen Krebs-Gentests: eher nein (Ref.: nein)	- 0,498 (0,614)	0,126	0,071		- 0,197
Befürwortung der Anwendung von prädiagnostischen Krebs-Gentests: unentschieden (Ref.: nein)	- 0,844 (0,605)	0,245*	0,075		- 0,320
Befürwortung der Anwendung von prädiagnostischen Krebs-Gentests: eher ja (Ref.: nein)	- 0,262 (0,572)	0,059	0,045		- 0,104
Befürwortung der Anwendung von prädiagnostischen Krebs-Gentests: ja (Ref.: nein)	0,055 (0,587)	- 0,010	- 0,011		0,021
<b>Gesundheitsbewusstsein und Vorsorgeverhalten</b>					
Gesundheitsbewusstester Lebensstil: eher nein (Ref.: nein)	- 0,312 (0,580)	0,046	0,068		- 0,114
Gesundheitsbewusstester Lebensstil: unentschieden (Ref.: nein)	- 0,400 (0,571)	0,063	0,085		- 0,148
Gesundheitsbewusstester Lebensstil: eher ja (Ref.: nein)	- 0,837 (0,576)	0,174**	0,147		- 0,321

Gesundheitsbewusster Lebensstil: ja (Ref.: nein)	- 0,820 (0,621)	0,169*	0,145	- 0,314
Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen: eher nein (Ref.: nein)	0,277 (0,204)	- 0,080	- 0,028	0,108
Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen: unentschieden (Ref.: nein)	0,439* (0,265)	- 0,118*	- 0,055	0,173*
Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen: eher ja (Ref.: nein)	0,551* (0,312)	- 0,141*	- 0,076	0,217*
Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen: ja (Ref.: nein)	0,248 (0,390)	- 0,072	- 0,025	0,097
<b>Eigener Gesundheitszustand und Familienanamnese</b>				
Derzeitiger Gesundheitszustand: unentschieden (Ref.: eher schlecht)	- 0,100 (0,548)	0,033	0,005	- 0,037
Derzeitiger Gesundheitszustand: eher gut (Ref.: eher schlecht)	0,209 (0,542)	- 0,061	- 0,020	0,081
Derzeitiger Gesundheitszustand: sehr gut (Ref.: eher schlecht)	0,438 (0,567)	- 0,116	- 0,056	0,173
An Krebs erkrankter leiblicher Verwandter: ja (Ref.: nein)	- 0,046 (0,178)	0,012	0,006	- 0,018
<b>Eigene Einschätzung des persönlichen Erkrankungsrisikos</b>				
Eigenes Erkrankungsrisiko: eher niedrig (Ref.: sehr niedrig)	0,023 (0,407)	- 0,006	- 0,003	0,009
Eigenes Erkrankungsrisiko: unentschieden (Ref.: sehr niedrig)	0,001 (0,403)	- 0,000	- 0,000	0,000
Eigenes Erkrankungsrisiko: eher hoch (Ref.: sehr niedrig)	0,349 (0,445)	- 0,082	- 0,056	0,139
Eigenes Erkrankungsrisiko: sehr hoch (Ref.: sehr niedrig)	0,304 (0,628)	- 0,073	- 0,048	0,121
<b>Verhalten bei Nachweis eines erhöhten Erkrankungsrisikos</b>				
Gesundheitsbewussteres Verhalten: ja (Ref.: keine Verhaltensänderung)	0,238 (0,215)	- 0,066	- 0,028	0,094

Stärkere Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen: ja (Ref.: keine Verhaltensänderung)	0,420 (0,273)	- 0,125	- 0,037**	0,162
<b>Interesse an der Inanspruchnahme eines prädiagnostischen Krebs-Gentests</b>				
Interesse: eher nein (Ref.: nein)	1,317*** (0,431)	- 0,434***	0,255***	0,179***
Interesse: unentschieden (Ref.: nein)	2,046*** (0,451)	- 0,687***	0,255***	0,432***
Interesse: eher ja (Ref.: nein)	2,673*** (0,447)	- 0,814***	0,139**	0,674***
Interesse: ja (Ref.: nein)	3,071*** (0,499)	- 0,853***	0,054	0,799***

Anzahl an Beobachtungen: 304 Studierende der Wirtschaftswissenschaften

Nagelkerke R<sup>2</sup>: 0,519

Signifikanz des Modells: 0,000\*\*\*

Weitere Kontrollvariablen (insignifikant): Nationalität (deutsch vs. andere), Familienstand (ledig vs. verheiratet), Elternschaft (ja vs. nein) und Krankenversicherung (gesetzlich vs. privat)

Ref.: Referenz, SE: Standardabweichung in Klammern

\*\*\* p<0,01, \*\* p<0,05, \* p<0,1

**Tabelle 4: Ergebnisse der ordinalen Probit-Regression für die Höhe der Zahlungsbereitschaft für einen prädiagnostischen Gentest**

		Marginale Effekte						
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>Variable</b>	<b>Koeffizient (SE)</b>	25 Euro	50 Euro	100 Euro	200 Euro	500 Euro	1000 Euro	mehr als 1000 Euro
<i>Erwartete Wahrscheinlichkeit</i>		0,071***	0,280***	0,340***	0,171***	0,087***	0,034**	0,017*
<b>Soziodemographische Faktoren</b>								
Geschlecht: weiblich (Ref.: männlich)	-0,264 (0,221)	0,036	0,062	-0,005	-0,035	-0,03	-0,017	-0,011
Alter	-0,055 (0,053)	0,007	0,013	-0,001	-0,007	-0,006	-0,003	-0,002
Nationalität: andere (Ref.: deutsch)	-1,731*** (0,537)	0,235***	0,407***	-0,032	-0,228***	-0,199***	-0,109**	-0,074*
Mitglied in einer Religionsgemeinschaft: ja (Ref.: nein)	-0,401 (0,264)	0,054	0,094	-0,008	-0,053	-0,046	-0,025	-0,017
Religiöser Mensch: eher nein (Ref.: nein)	0,192 (0,262)	-0,026	-0,045	0,004	0,025	0,022	0,012	0,008
Religiöser Mensch: unentschieden (Ref.: nein)	0,000 (0,290)	0	0	0	0	0	0	0
Religiöser Mensch: eher ja (Ref.: nein)	0,366 (0,320)	-0,05	-0,086	0,007	0,048	0,042	0,023	0,016

Religiöser Mensch: ja (Ref.: nein)	0,065 (0,412)	-0,009	-0,015	0,001	0,009	0,007	0,004	0,003
Wahrnehmung der eigenen Einkommenslage im Ver- gleich zu der anderer Studie- render: eher schlechter (Ref.: viel schlechter)	0,360 (0,856)	-0,049	-0,085	0,007	0,047	0,041	0,023	0,015
Wahrnehmung der eigenen Einkommenslage im Ver- gleich zu der anderer Studie- render: gleich (Ref.: viel schlechter)	0,654 (0,815)	-0,089	-0,154	0,012	0,086	0,075	0,041	0,028
Wahrnehmung der eigenen Einkommenslage im Ver- gleich zu der anderer Studie- render: eher besser (Ref.: viel schlechter)	0,356 (0,810)	-0,048	-0,084	0,007	0,047	0,041	0,022	0,015
Wahrnehmung der eigenen Einkommenslage im Ver- gleich zu der anderer Studie- render: viel besser (Ref.: viel schlechter)	0,614 (0,851)	-0,083	-0,144	0,011	0,081	0,071	0,039	0,026
<b>Persönliche Einstellung zu prädiagnostischen Gentests</b>								
Befürwortung der Anwen- dung von prädiagnostischen Krebs- Gentests: eher nein (Ref.: nein)	-0,916 (0,864)	0,124	0,215	-0,017	-0,121	-0,105	-0,058	-0,039
Befürwortung der Anwen- dung von prädiagnostischen Krebs- Gentests: unentschieden (Ref.: nein)	-0,168 (0,828)	0,023	0,04	-0,003	-0,022	-0,019	-0,011	-0,007



Befürwortung der Anwendung von prädiagnostischen Krebs-Genetests: eher ja (Ref.: nein)	-0,946 (0,760)	0,128	0,223	-0,018	-0,125	-0,109	-0,06	-0,04
Befürwortung der Anwendung von prädiagnostischen Krebs-Genetests: ja (Ref.: nein)	-0,237 (0,751)	0,032	0,056	-0,004	-0,031	-0,027	-0,015	-0,01
<b>Gesundheitsbewusstsein und Vorsorgeverhalten</b>								
Gesundheitsbewusster Lebensstil: eher nein (Ref.: nein)	-0,366 (0,606)	0,05	0,086	-0,007	-0,048	-0,042	-0,023	-0,016
Gesundheitsbewusster Lebensstil: unentschieden (Ref.: nein)	-0,533 (0,602)	0,072	0,125	-0,01	-0,07	-0,061	-0,034	-0,023
Gesundheitsbewusster Lebensstil: eher ja (Ref.: nein)	-0,775 (0,611)	0,105	0,182	-0,014	-0,102	-0,089	-0,049	-0,033
Gesundheitsbewusster Lebensstil: ja (Ref.: nein)	-0,760 (0,677)	0,103	0,179	-0,014	-0,1	-0,087	-0,048	-0,032
Teilnahme an Vorsorgetests: eher nein (Ref.: nein)	0,266 (0,263)	-0,036	-0,063	0,005	0,035	0,031	0,017	0,011
Teilnahme an Vorsorgetests: unentschieden (Ref.: nein)	0,748** (0,324)	-0,101**	-0,176**	0,014	0,098**	0,086**	0,047*	0,032*

Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen: eher ja (Ref.: nein)	- 0,019 (0,340)0	0,003	0,004	0	- 0,002	- 0,002	- 0,001	- 0,001
Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen: ja (Ref.: nein)	1,407*** (0,530)	- 0,191**	- 0,331**	0,026	0,185**	0,162**	0,089**	0,060*
<b>Eigener Gesundheitszustand und Familienanamnese</b>								
Derzeitiger Gesundheitszustand: unentschieden (Ref.: eher schlecht)	0,422 (0,649)	- 0,057	- 0,099	0,008	0,056	0,048	0,027	0,018
Derzeitiger Gesundheitszustand: eher gut (Ref.: eher schlecht)	0,791 (0,642)	- 0,107	- 0,186	0,015	0,104	0,091	0,05	0,034
Derzeitiger Gesundheitszustand: sehr gut (Ref.: eher schlecht)	0,960 (0,662)	- 0,13	- 0,226	0,018	0,126	0,11	0,061	0,041
An Krebs erkrankter leiblicher Verwandter: ja (Ref.: nein)	- 0,219 (0,208)	0,03	0,052	- 0,004	- 0,029	- 0,025	- 0,014	- 0,009
<b>Eigene Einschätzung des persönlichen Erkrankungsrisikos</b>								
Eigenes Erkrankungsrisiko: eher niedrig (Ref.: sehr niedrig)	1,214* (0,675)	- 0,165*	- 0,286*	0,023	0,160*	0,140*	0,077	0,052
Eigenes Erkrankungsrisiko: unentschieden (Ref.: sehr niedrig)	1,471** (0,647)	- 0,200**	- 0,346**	0,028	0,194**	0,169**	0,093*	0,063*
Eigenes Erkrankungsrisiko: eher hoch (Ref.: sehr niedrig)	1,525** (0,687)	- 0,207**	- 0,359**	0,029	0,201**	0,175**	0,096*	0,065

Eigenes Erkrankungsrisiko: sehr hoch (Ref.: sehr niedrig)	1,568* (0,952)	-0,213	-0,369	0,029	0,207	0,18	0,099	0,067
<b>Verhalten bei Nachweis eines erhöhten Erkrankungsrisikos</b>								
Gesundheitsbewussteres Verhalten: ja (Ref.: keine Verhaltensänderung)	-0,182 (0,267)	0,025	0,043	-0,003	-0,024	-0,021	-0,011	-0,008
Stärkere Teilnahme an Vor- sorgeuntersuchungen: ja (Ref.: keine Verhaltensänderung)	0,060 (0,404)	-0,008	-0,014	0,001	0,008	0,007	0,004	0,003

Anzahl an Beobachtungen: 151 Studierende der Wirtschaftswissenschaften

Nagelkerke R<sup>2</sup>: 0,325

Signifikanz des Modells: 0,018\*\*\*

Weitere Kontrollvariablen (insignifikant): Familienstand (ledig vs. verheiratet), Elternschaft (ja vs. nein), Krankenversicherungsart (gesetzlich vs. privat) und Sozialer Hintergrund (= Anzahl der Bildungsjahre der Eltern)

Ref.: Referenz, SE: Standardabweichung in Klammern

\*\*\* p<0,01, \*\* p<0,05, \* p<0,1

## 4 Diskussion

Dies ist die erste Studie, die das Interesse an einem prädiktiven onkologischen Gentest und die Zahlungsbereitschaft für dessen Inanspruchnahme bei jungen Erwachsenen in Deutschland analysiert. Die Untersuchung ergab, dass die befragten Studierenden sowohl zu großen Teilen an entsprechenden genetischen Informationen interessiert (52,3%) als auch zahlungsbereit (50,0%) sind.

Zu hinterfragen bleibt, wie die ermittelte Zahlungsbereitschaft im Vergleich mit den Resultaten anderer Studien zu bewerten ist. Bei einer Untersuchung von Levitt (2001), die vergleichbare Fragen gleichwohl an Studierende richtete, fielen das Interesse und die Zahlungsbereitschaft höher aus. Die Probanden gehörten jedoch anderen europäischen Nationen an und belegten andere Studienfächer. Ein weiterer Unterschied lag in der Fokussierung der Fragestellung auf einen prädiktiven Gentest im Bereich des Mammakarzinoms [16]. Im Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen wiesen Bosompra et al. (2001) bei einer Umfrage bezüglich prädiktiven onkologischen Tests in der Allgemeinbevölkerung ein größeres Interesse nach. Allerdings bestand bei den Probanden – gegenüber den Studierenden – seltener eine Zahlungsbereitschaft [7]. Anzumerken ist weiterhin, dass in Untersuchungen, deren Studienpopulation sich ausschließlich aus leiblichen Verwandten von an einer Krebsart leidenden Menschen zusammensetzen, das stärkste Interesse an prädiktiven Gentests vorliegt. Beispielsweise wollten in einer Studie von Petersen et al. (1999) 92,4% der Teilnehmenden wissen, ob sie über eine Disposition für ein Kolonkarzinom verfügen. Rund die Hälfte der Probanden war bereit, für diese Information zu bezahlen [8]. Somit ist festzuhalten, dass die Studierenden vergleichsweise weniger interessiert, jedoch ebenso häufig zahlungsbereit sind.

In der vorliegenden Erhebung maßen die Studierenden einem prädiktiven onkologischen Gentest einen relativ hohen Nutzen bei. In der Studie von Levitt (2001) gaben 57,0% der Studierenden einen Geldbetrag unter 50€ an [16]. Andere Untersuchungen zeigen, dass ältere Befragte häufiger bereit sind, höhere Beträge zu zahlen, wobei zu beachten ist, dass diesen in der Regel ein höheres Einkommen für die Inanspruchnahme genetischer Testverfahren zur Verfügung steht als jüngeren Menschen [6]. Im Hinblick auf die aktuellen Preise privatwirt-

schaftlich verfügbarer prädiktiver Gentests (mindestens 99€ [19]) ist abschließend anzumerken, dass die Mehrzahl der Studierenden eher einen Teil der Kosten übernehmen würde.

Ein Grund für die Indifferenz beziehungsweise den Zahlungsunwillen der anderen Probanden könnte ihre mangelnde Zahlungsfähigkeit sein [16, 24]. Denkbar ist ebenfalls, dass jene Studierenden der Ansicht sind, die Kosten für die Durchführung prädiktiver Gentests sollten durch Krankenkassen getragen werden [25]. Schließlich ist davon auszugehen, dass bei Desinteresse an der Inanspruchnahme eines prädiktiven Gentests keine Zahlungsbereitschaft vorliegt [7].

Hinsichtlich der durchgeführten ordinalen Probit-Regressionen ist anzumerken, dass von der Mehrzahl der soziodemographischen Faktoren kein signifikanter Einfluss auf das Interesse, die Zahlungsbereitschaft und die Höhe der Zahlungsbereitschaft ausgeht. Für das Interesse an dem prädiktiven onkologischen Gentest ist vor allem bedeutend, ob Studierende religiös sind. In diesem Fall werden Befragte eher nicht an einer Testung interessiert sein. Mögliche Gründe könnten in ihren Befürchtungen liegen, der Einsatz prädiktiver Gentests könne zu einem Anstieg von Abtreibungen oder zu genetischer Diskriminierung führen [26, 27]. Gegenteilig wirkt sich Konfessionsgebundenheit aus. Ausschlaggebend für das Vorliegen einer Zahlungsbereitschaft sind dagegen die Faktoren Alter und sozialer Hintergrund. Das Resultat, dass mit steigendem Alter die Zahlungsbereitschaft der jungen Bevölkerung sinkt, ist angesichts der geringen Altersspannweite innerhalb dieser Untersuchung (17 Jahre, 78,7% der Befragten sind zwischen 20 und 24 Jahre alt) nur bedingt aussagekräftig. Aktuelle Studien zeigen, dass deutsche Studierende mit fortschreitendem Alter ihr Einkommen primär zur Finanzierung der lebensnotwendigen Ausgaben nutzen [28]. Dass insbesondere Teilnehmende aus höher gebildeten Elternhäusern eine geringere Zahlungsbereitschaft aufweisen, könnte in einer umfangreicheren privaten Auseinandersetzung mit wissenschaftlichen Themen begründet liegen und infolgedessen ein entsprechendes Verständnis hervorbringen. Sofern ein Befragter aufgrund seines individuellen Wissensstandes den aus prädiktiven Gentests entstehenden Risiken für seine Lebensführung eine größere

Bedeutung beimit als den Potentialen, resultiert daraus Zahlungsunwille [8, 12]. Zu beachten ist des Weiteren der positiv signifikante Einfluss des Einkommens auf die Zahlungsbereitschaft. Wie in früheren Studien konnte auch hier gezeigt werden, dass der Zahlungsbereitschaft die Zahlungsfähigkeit vorausgeht [7].

Im Rahmen der Studie ist gezeigt worden, dass Einstellungen und Einschätzungen einen starken Einfluss auf das Interesse und die Zahlungsbereitschaft haben. Ob ein Studierender bereit ist, für einen prädiktiven onkologischen Gentest zu bezahlen, hängt vorrangig davon ab, ob er grundlegend an der Inanspruchnahme eines solchen interessiert ist. Das Interesse selbst wird zuvor von der Einstellung eines Probanden zur Anwendung prädiktiver Testverfahren und der eigenen Einschätzung des persönlichen Erkrankungsrisikos determiniert. Ein positiver Zusammenhang zwischen der Akzeptanz des Einsatzes jener Gentests und dem Interesse an einem solchen Test ist bereits in anderen Studien beschrieben worden [9]. Dennoch ist diese Tendenz in der vorliegenden Untersuchung besonders ausgeprägt. Zudem sind insbesondere die Studierenden interessiert, die ihr eigenes Krebsrisiko als hoch einschätzen. Grund hierfür könnte ihr Wunsch sein, Gewissheit über das von ihnen vermutete Vorliegen eines erhöhten Erkrankungsrisikos zu erlangen [11]. Ebenso wurde gezeigt, dass die Höhe der Zahlungsbereitschaft von der Beurteilung des Erkrankungsrisikos abhängt. Ausschlaggebend sind weiterhin Verhaltensweisen der Probanden. Die Wertschätzung für prädiktive Gentests drückt sich bei Studierenden, die an Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen, sowohl in ihrer Zahlungsbereitschaft als auch in ihren angegebenen Maximalpreisen aus. Anzunehmen ist, dass sich ihnen jene Tests als eine Chance darstellen, ihr Vorsorgeverhalten zu optimieren [29]. Die individuellen Risikopräferenzen haben somit einen starken Einfluss auf die Inanspruchnahme genetischer Testverfahren. Untersuchungen zeigen allerdings, dass viele Menschen nur schlecht mit Wahrscheinlichkeiten umgehen und ihr tatsächliches Risiko nur schwer abschätzen können – insbesondere die Unterscheidung zwischen absolutem und relativem Risiko ist schwer verständlich [30-32]. Dies könnte auch eine Erklärung dafür sein, dass 24,0% der Befragten keine Angabe zu ihrer Zahlungsbereitschaft getätigt haben. Aus diesem Grund sollte eine umfassende Beratung und Aufklärung vor

der Inanspruchnahme von genetischen Testverfahren stattfinden – gleiches gilt ebenfalls für die Übermittlung und Erläuterung der Ergebnisse. Aus diesen und weiteren Gründen wird bereits kritisch diskutiert, ob privatwirtschaftliche Anbieter entsprechende Leistungen anbieten dürfen sollten [33-35]. Die Anwendung der genetischen Diagnostik in der Praxis bedarf daher einer Regulierung, deren Inhalte gerade für den klinischen Forschungs- und Versorgungskontext umfassend diskutiert werden [36, 37]. Die Validität der Ermittlung der Zahlungsbereitschaft in dieser Studie ist somit maßgeblich vom Informationsstand und der Kapazität der rationalen Informationsverarbeitung der Befragten abhängig. Bei Studierenden ist von einer verhältnismäßig hohen Informationsverarbeitungskapazität auszugehen. Zudem wurde möglichst objektiv über die Chancen, Risiken und Limitationen eines prädiktiven onkologischen Testverfahrens im Fragebogen aufgeklärt. Allerdings sind Limitationen bei der Ermittlung der Zahlungsbereitschaft nicht auszuschließen, da kein objektives Verständnis der Eigenschaften prädiktiver Testverfahren bei allen Beteiligten zu erwarten ist. Jedoch können entsprechende Analysen, gerade in unregulierten Selbstzahlermärkten, zu einer kritischen Betrachtung der Preise und der Informationsvermittlung entsprechender Leistungsanbietern führen.

Abschließend ist zu beachten, dass die Studie folgende Limitationen aufweist. Die Resultate sind infolge der Homogenität der Probanden und der geringen Stichprobengröße nicht repräsentativ. Zudem ist ihre Aussagekraft begrenzt, da es sich bei der hypothetischen Zahlungsbereitschaftsmessung um einen Ansatz handelt, mit dem Güter, Dienstleistungen und (Gesundheits-)Zustände fiktiv bewertet werden [38]. Daher sollten produktspezifische Zahlungsbereitschaftsstudien durchgeführt werden, wenn über die Aufnahme entsprechender Leistungen in den Leistungskatalog der GKV entschieden werden soll. Derzeit existiert der beschriebene prädiktive onkologische Gentest nicht in dieser Art in der Praxis. Möglich ist beispielsweise die Bestimmung des zukünftigen Erkrankungsrisikos einer Person hinsichtlich eines Mammakarzinoms, nicht aber ihr allgemeines Krebsrisiko. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist daher zu beachten, dass Risiken und Potenziale des beschriebenen Testverfahrens nicht quantitativ angegeben werden konnten und somit eine individueller Interpretati-

onsspielraum bei den Teilnehmenden bestand, der allerdings auch bei zukünftigen prädiktiven Testverfahren nicht auszuschließen ist.

## **5 Fazit**

Die Untersuchung hat gezeigt, dass bei Studierenden Interesse an einem und Zahlungsbereitschaft für einen prädiktiven Krebs-Gentest bestehen. Die Geldbeträge, die die zahlungsbereiten Teilnehmenden angegeben haben, verdeutlichen, dass diese dem Wissen ihres zukünftigen Erkrankungsrisikos einen – teils beachtlichen – Nutzen beimessen. Ferner zeigt die Studie, dass bei jenen jungen Menschen vornehmlich persönliche Einstellungen und Einschätzungen anstelle von soziodemographischen Faktoren das Vorliegen von Interesse und Zahlungsbereitschaft determinieren.

## **Literaturverzeichnis**

1. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen. Dtsch Arztebl 1998; 95: 1396-1403
2. Aretz S, Propping P, Nöthen MM. Indikationen zur molekulargenetischen Diagnostik bei erblichen Krankheiten. Dtsch Arztebl 2006; 103: 550-560
3. National Human Genome Research Institute. DNA sequencing costs (2013). Im Internet: [www.genome.gov/sequencingcosts/](http://www.genome.gov/sequencingcosts/); Stand: 16. Dezember 2013
4. Sanderson SC, Wardle J, Jarvis MJ et al. Public interest in genetic testing for susceptibility to heart disease and cancer: a population-based survey in the UK. Prev Med 2004; 39: 458-464
5. Henneman L, Vermeulen E, van El CG et al. Public attitudes towards genetic testing revisited: comparing opinions between 2002 and 2010. Eur J Hum Genet 2013; 21: 793-799



6. Kopits IM, Chen C, Roberts JS et al. Willingness to pay for genetic testing for Alzheimer's disease: a measure of personal utility. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011; 15: 871-875
7. Bosompra K, Ashikaga T, Flynn BS et al. Psychosocial factors associated with the public's willingness to pay for genetic testing for cancer risk: a structural equations model. *Health Educ Res* 2001; 16: 157-172
8. Petersen GM, Larkin E, Codori AM et al. Attitudes toward colon cancer gene testing: survey of relatives of colon cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 337-344
9. Graves KD, Peshkin BN, Luta G et al. Interest in genetic testing for modest changes in breast cancer risk: implications for SNP testing. *Public Health Genomics* 2011; 14: 178-189
10. Wagner A, Tops C, Wijnen JT et al. Genetic testing in hereditary non-polyposis colorectal cancer families with a MSH2, MLH1, or MSH6 mutation. *J Med Genet* 2002; 39: 833-837
11. Neumann PJ, Cohen JT, Hammitt JK et al. Willingness to pay for predictive tests with no immediate treatment implications: a survey of U.S. residents. *Health Econ* 2012; 21: 238-251
12. Bruno M, Tommasi S, Stea B et al. Awareness of breast cancer genetics and interest in predictive genetic testing: a survey of a southern Italian population. *Ann Oncol* 2004; 15: 148-154
13. Caughey AB, Washington AE, Gildengorin V et al. Assessment of demand for prenatal diagnostic testing using willingness to pay. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 539-545
14. Neumann PJ, Hammitt JK, Mueller C et al. Public attitudes about genetic testing for Alzheimer's disease. *Health Aff* 2001; 20: 252-264

15. D'Agincourt-Canning L, Baird P. Genetic testing for hereditary cancers: the impact of gender on interest, uptake and ethical considerations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 58: 114-123
16. Levitt M. Let the consumer decide? The regulation of commercial genetic testing. *J Med Ethics* 2001; 27: 398-403
17. Berth H, Dinkel A, Balck F. Chancen und Risiken genetischer Diagnostik - Ergebnisse einer Umfrage in der Allgemeinbevölkerung und bei Medizinstudierenden. *Z Med Psychol* 2003; 12: 177-185
18. 23andMe Inc. Allgemeiner prädiktiver DNA-Test für 120 Krankheitsdispositionen (2013). Im Internet: [www.23andme.com/health/all/store/cart.html](http://www.23andme.com/health/all/store/cart.html); Stand: 20. Juli 2013
19. DNA-Direkt. Prädiktiver Gentest bezüglich Alzheimer (2013). Im Internet: [www.dnadirekt.de/apo-e-test/apo-e-test.html](http://www.dnadirekt.de/apo-e-test/apo-e-test.html); Stand: 20. Juli 2013
20. EasyDNA Ltd. Allgemeiner Gentest für 25 Krankheitsdispositionen (2013). Im Internet: [www.easydna.ch/genetic-predisposition-dna-testing.html](http://www.easydna.ch/genetic-predisposition-dna-testing.html); Stand: 20. Juli 2013
21. Graceful Earth Inc. Prädiktiver Gentest bezüglich Alzheimer (2013). Im Internet: [www.gracefulearth.com/alzheimerstest-1.aspx](http://www.gracefulearth.com/alzheimerstest-1.aspx); Stand: 20. Juli 2013
22. MediChecks.com Ltd. Prädiktiver Gentest bezüglich Brust- und Eierstockkrebs (2013). Im Internet: [www.medichecks.com/index.cfm?s=2&d=19&thc=2&test=BRCA&name=Breast+Cancer+Genetic+Test.html](http://www.medichecks.com/index.cfm?s=2&d=19&thc=2&test=BRCA&name=Breast+Cancer+Genetic+Test.html); Stand: 20. Juli 2013

23. Partners HealthCare Center for Personalized Genetic Medicine. Prädiktiver Gentest bezüglich Darmkrebs des Laboratory for Molecular Medicine (2013). Im Internet: [www.pcpgm.partners.org/lmm/ordering/prices-CPTcodes\\_revised.html](http://www.pcpgm.partners.org/lmm/ordering/prices-CPTcodes_revised.html); Stand: 20. Juli 2013
24. O'Brien B, Viramontes JL. Willingness to pay: a valid and reliable measure of health state preference? *Med Decis Making* 1994; 14: 289-297
25. Peterson EA, Milliron KJ, Lewis KE et al. Health insurance and discrimination concerns and BRCA1/2 testing in a clinic population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 79-87
26. Berth H, Dinkel A, Balck F. Gesundheit durch Gentests? Akzeptanz und Befürchtungen gegenüber genetischen Untersuchungen in einer deutschlandrepräsentativen Stichprobe. *Z Gesundheitspsychol* 2002; 10: 97-107
27. Schwartz MD, Hughes C, Roth J et al. Spiritual faith and genetic testing decisions among high-risk breast cancer probands. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 381-385
28. Bundesministerium für Bildung und Forschung. Die wirtschaftliche und soziale Lage der Studierenden in Deutschland 2012 - 20. Sozialerhebung des Deutschen Studentenwerks (2013). Im Internet: [www.bmbf.de/pub/wsl\\_dsl\\_2012.pdf](http://www.bmbf.de/pub/wsl_dsl_2012.pdf); Stand: 16. Dezember 2013
29. Chaliki H, Loader S, Levenkron JC et al. Women's receptivity to testing for a genetic susceptibility to breast cancer. *Am J Public Health* 1995; 85: 1133-1135
30. Mason D, Prevost AT, Sutton S. Perceptions of absolute versus relative differences between personal and comparison health risk. *Health Psychol* 2008; 27: 87-92

31. Weinstein ND, Marcus SE, Moser RP. Smokers' unrealistic optimism about their risk. *Tob Control* 2005; 14: 55-59
32. Skinner CS, Kreuter MW, Kobrin S et al. Perceived and actual breast cancer risk: optimistic and pessimistic biases. *J Health Psychol* 1998; 3: 181-193
33. U.S. Food and Drug Administration. Stellungnahme zu den Direct-to-consumer Gentests des amerikanischen Unternehmens "23andMe" (2013). Im Internet: [www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2013/ucm376296.htm](http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2013/ucm376296.htm); Stand: 19. Dezember 2013
34. Hogarth S, Javitt G, Melzer D. The current landscape for direct-to-consumer genetic testing: legal, ethical, and policy issues. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9: 161-182
35. Caulfield T, McGuire AL. Direct-to-consumer genetic testing: perceptions, problems, and policy responses. *Annu Rev Med* 2012; 63: 23-33
36. Deutscher Ethikrat. Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung (2013). Im Internet: [www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-zukunft-der-genetischen-diagnostik.pdf](http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-zukunft-der-genetischen-diagnostik.pdf); Stand: 19. Dezember 2013
37. Marsilius-Kolleg der Universität Heidelberg. Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung (2013). Im Internet: [www.uni-heidelberg.de/md/totalsequenzierung/informationen/mk\\_eurat\\_stellungnahme\\_2013.pdf](http://www.uni-heidelberg.de/md/totalsequenzierung/informationen/mk_eurat_stellungnahme_2013.pdf); Stand: 19. Dezember 2013
38. Schöffski O. Nutzentheoretische Lebensqualitätsmessung. In: Schöffski O, von der Schulenburg JM, Hrsg. *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2012: 341-391

## **Modul 3**

### **Klinische Genomsequenzierung und der Umgang mit Zusatzbefunden im Spannungsfeld von ethisch-rechtlichen Voraussetzungen und ökonomischen Erwägungen**

Frank, Martin

Gantner, Gösta

Molnár-Gábor, Fruzsina

Wiemann, Stefan

*Frewer A/Reis A/Bergemann L (Hrsg.): Gute oder vergütete  
Behandlung? Ethische Fragen der Gesundheitsökonomie;  
Jahrbuch Ethik in der Klinik 2014, Band 7: 183-216.*

Martin Frank, Gösta Gantner,  
Fruzsina Molnár-Gábor, Stefan Wiemann<sup>1</sup>

## **Klinische Genomsequenzierung und der Umgang mit Zusatzbefunden im Spannungsfeld von ethisch-rechtlichen Voraussetzungen und ökonomischen Erwägungen**

### **1. Zusatzbefunde im Rahmen der genetischen Diagnostik**

#### **1.1. Erwartbarkeit zusätzlicher Befunde**

Die Ganzgenomsequenzierung wird gegenwärtig in Deutschland primär zu wissenschaftlichen Zwecken eingesetzt und konnte bereits bei der Erforschung der molekularen Grundlagen vieler Erb- und Tumorerkrankungen als Standard-Methode etabliert werden.<sup>2</sup> Sie wird jedoch zunehmend im medizinisch-diagnostischen Kontext, insbesondere in den qualitätsgesicherten Versorgungssystemen der Onkologie und der Humangenetik, angewendet.<sup>3</sup> Die Anwendung der Ganzgenomsequenzierung im klinisch-diagnostischen Kontext soll zu einem besseren Verständnis der konventionell gewonnenen Befunde einer er-

---

1 Alle Autoren sind oder waren Mitglieder der Arbeitsgruppe „EURAT - Ethische und Rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms“. Sie waren gleichermaßen an der Entstehung dieses Beitrages beteiligt.

2 Vgl. z.B. Rausch et al. (2012).

3 Vgl. Borrell (2010), Foundation for Genomics and Population Health (2011), Kohlmann et al. (2012), Foundation for Genomics and Population Health (2012) und Ulahannan et al. (2013). Die klinische Relevanz genomweiter Analysen wird mit hohem Mitteleinsatz erforscht. In Heidelberg können einige Pilotprojekte aus den Disziplinen Pädiatrie, Humangenetik und Onkologie auf ihre ethischen, rechtlichen und gesundheitsökonomischen Aspekte untersucht werden. Es werden verschiedene Verfahren der Genomsequenzierung zu Zwecken eingesetzt, die der klinischen Versorgung nahe kommen. So wird am Institut für Humangenetik der Einsatz der Ganzgenomsequenzierung bei seltenen Erkrankungen erforscht. In der Pädiatrie sind ebenfalls erste Patienten sequenziert worden. Auch die translationale Krebsforschung wird mit großem Mitteleinsatz vorangetrieben. Das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) zielt auf einen breiten Einsatz der Ganzgenomsequenzierung in der klinischen Praxis ab. DKFZ und NCT haben zudem das „DKFZ Heidelberg Center for Personalized Oncology“ (DKFZ-HIPO) gegründet, das zukünftig für Patienten am NCT umfassende genetische Analysen anbieten soll.

kranken Person führen, hierdurch präventive sowie therapeutische Maßnahmen optimieren und in bestimmten Fällen eine individualisierte bzw. stratifizierte Therapie ermöglichen. Beim Einsatz dieser Technologie ist regelmäßig mit zusätzlichen Informationen über Mutationen und Varianten zu rechnen, die über die intendierte diagnostische Fragestellung hinausgehen, da jeder Mensch Träger von individuellen Prädispositionsgenen ist und insbesondere heterozygote Merkmale für monogene Erkrankungen aufweist.<sup>4</sup> Im klinischen Normalfall stellen sogenannte *Zufallsbefunde* solche Befunde dar, nach denen im Rahmen der diagnostischen Fragestellung nicht gesucht werden sollte und mit deren Entdeckung im Allgemeinen nicht gerechnet werden konnte.<sup>5</sup> Bei bildgebenden Verfahren, wie Röntgen- oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen, ist das Auftreten von Zufallsbefunden bereits länger beschrieben.<sup>6</sup> Schon in den 1990er Jahren wurde die Problematik solcher Befunde, insbesondere ihre Mitteilung an den Patienten, in internationalen Empfehlungen geregelt.<sup>7</sup> Das qualitativ Neue der Genomsequenzierung ist, dass, aufgrund der umfassenden Untersuchungsmethode, kein durch sie erzeugter Befund als wirklich zufällig eingestuft werden kann – vielmehr wird das Aufdecken solcher „zusätzlichen“ Befunde zur klinischen Normalität. Diese Befunde, die außerhalb der eigentlichen Fragestellung liegen und deren Erhebung zwar nicht-intendiert war, mit denen aber immer zu rechnen ist, sollten daher treffender als *Zusatzbefunde* bezeichnet werden. Für die medizinische Praxis bedeutet dies, dass Ärzte mit zusätzlichen Befunden rechnen und Patienten über solche Befunde angemessen aufgeklärt werden müssen.

## **1.2. Herausforderungen von Zusatzbefunden an eine gute und vergütete Versorgung**

Nach medizinischen und ethischen Prinzipien lässt sich eine Versorgung als gut bezeichnen, wenn sie das Patientenwohl steigert.<sup>8</sup> Das Wohl des Patienten ist eine subjektive Größe; ihr Verständnis durch den jeweiligen Patienten soll im Rahmen des Arzt-Patienten-Verhältnisses ermittelt werden, und es soll auf Basis der Einwilligung des Patienten in der Regel durch Therapie und Behandlung gefördert werden. Die ethisch und rechtlich festgeschriebene Fürsorgepflicht

---

4 Vgl. Nachman/Crowell (2000).

5 Vgl. Deutscher Bundestag (2009), S. 99-100.

6 Siehe nur Illes et al. (2002), (2004) und (2006) sowie Hentschel/Klix (2006).

7 Vgl. Europarat (1992) und (1997) sowie Human Genome Organization (1996).

8 „Salus aegroti suprema lex“ (Prinzip der Fürsorge und Hilfeleistung, wie bereits seit der Antike).

des Arztes dient nicht zuletzt der Berücksichtigung des subjektiven Wohlbefindens des Patienten.<sup>9</sup> Um die Steigerung des Patientenwohls im qualitätsgesicherten Versorgungssystem erfolgreich messen und abrechnen zu können, findet eine „Verobjektivierung“ des subjektiven Wohlbefindens statt. Diese Verobjektivierung wird im Begriff des Patientennutzens gefasst, der eine objektive Größe sein soll und abhängig von der Erfüllung überwiegend verallgemeinerbarer Kriterien ist. Der patientenrelevante Nutzen bestimmt maßgeblich die Zweckmäßigkeit und Möglichkeit einer Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft. § 35b SGB V definiert, am Beispiel der Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln, eine Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität als wesentliche Kriterien zum Nutznachweis einer neuartigen Therapie. Für eine Abbildung in den Vergütungssystemen sind entsprechende Nutznachweise einer solchen Therapie von hoher Bedeutung.

Gute Versorgung soll vergütet werden. Deswegen muss das, was dem Wohl förderlich ist, „übersetzt“ werden in das, was dem Patienten gemäß ob-

---

9 Im Folgenden verwenden wir den Ausdruck „Fürsorgepflicht“, um diejenige Verpflichtung des Arztes zu bezeichnen, die aus seiner Rolle als Arzt folgt: Es handelt sich um die Pflicht, das Patientenwohl zu fördern (beneficence). Diese Pflicht lässt sich einerseits auf den bioethischen Prinzipien-Ansatz zurückführen, wie er prominent im „Georgetown-Mantra“ von Beauchamp und Childress in den 70er Jahren kodifiziert und bezogen auf genetische Analysen etwa von der Bioethik-Kommission des US-Präsidenten fortgeschrieben wurde. Beauchamp/Childress (2009), S 197 ff. und Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues (2013), S. 83 f. Andererseits begründet das zivilrechtliche Schuldverhältnis die Pflicht des Arztes, dem Patientenwohl zu dienen und ihn vor Schaden zu schützen. Die Vertragspartner sind auf der einen Seite nach dem Grundsatz von Treu und Glauben (§ 242 BGB) angehalten, auf eine bestmögliche Durchführung des Vertrags hinzuwirken, woraus sich neben den Hauptleistungspflichten u.a. leistungssichernde Schutzpflichten ergeben. In der Vertragsbeziehung zwischen Arzt und Patient beansprucht die Informationsebene der Aufklärung, Einwilligung und Beratung den Grundsatz von Treu und Glauben nach § 242 BGB in besonderer Weise. Auf der anderen Seite können aus dem Schuldverhältnis Schutzpflichten nach § 241 Abs. 2 BGB erwachsen. Danach ist jede Vertragspartei zur Rücksicht auf die Rechte, Rechtsgüter und Interessen des anderen Teils verpflichtet. Nach § 241 Abs. 2 BGB richtet sich der Umfang der Schutzpflichten nach dem Inhalt des Schuldverhältnisses, welcher u.a. mit Blick auf den Vertragszweck zu bestimmen ist. Der Zweck des Vertrags ist aus Sicht des Patienten die Förderung seines eigenen gesundheitlichen Wohls auch dann, wenn es um die Teilnahme an translationalen klinischen Studien geht. Aus dieser Zweckrichtung des Patienten ergeben sich umgekehrt die Beratungs-, Obhuts- und Fürsorgepflichten des verantwortlichen Arztes, da dieser wegen des Grundsatzes der Vertragstreue dazu angehalten ist, auf eine bestmögliche Vertragsdurchführung hinzuwirken. Vgl. Molnár-Gábor/Weiland (2014), S. 139 ff.



jektiver Kriterien nützt. Der verobjektivierte ökonomische Nutzenbegriff wird von seiner Grundlage, vom subjektiven Wohlbefinden, nicht abgekoppelt, was sich daran zeigt, dass die Definition des patientenrelevanten Nutzens auch Faktoren mit subjektiven Elementen als wesentliche Bestimmungskriterien umfasst (z.B. die Verbesserung der Lebensqualität). Diese subjektiven Elemente gewinnen bei der Anwendung einer Genomsequenzierung als diagnostische Maßnahme an Bedeutung und können eine Abrechenbarkeit dieser Maßnahmen erschweren. Daher wird der Berücksichtigung des Patientenwohls im Kontext umfassender Genomanalysen eine besondere Rolle zukommen.

Für die Träger der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung sind Fragen im Hinblick auf die Kosten einer Etablierung als diagnostische Standardmethode sowie der Kosteneffektivität, welche sich jeweils nur indikationspezifisch beantworten lassen, ebenfalls von hoher Relevanz. Derzeit ist die Ganzgenomsequenzierung bzw. die hierfür nötige Anwendung von "Next Generation Sequencing"-Methoden nicht adäquat in den Systemen der Diagnosis Related Groups (DRG) und des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) abgebildet. Das liegt an noch fehlenden Nutznachweisen und einer befürchteten massiven Kostenauswirkung für das Gesundheitssystem.

Wenn bei einer genomweiten Analyse zu diagnostischen Zwecken mit zusätzlichen, die Gesundheit und die Lebensführung betreffenden Befunden zu rechnen ist, kommt es zu einer *Erweiterung der Indikation*.<sup>10</sup> Diese Erweiterung betrifft auch die Funktion der Indikationsstellung im Vergütungssystem der deutschen Krankenkassen. Die Abrechenbarkeit bestimmter Leistungen wird generell vermöge der Indikation an den Nutzen in jeweils konkreten medizinischen Krankheitsbildern gekoppelt. Im Gegensatz dazu lässt sich der Nutzen einer Genomanalyse nicht ausschließlich an die primäre Indikationsstellung binden. Vielmehr können hierdurch gewonnene diagnostische Informationen einen Nutzen in mannigfaltigen Indikationen haben, die jedoch erst durch die Analyse erkannt werden. Ähnliche Probleme sind, in geringerem Maße, auch bei der Analyse von Gen-Panels oder der Exomsequenzierung vorhanden. Ent-

---

10 Eine derartige Debatte um die Indikationsproblematik bei prädiktiven genetischen Tests wurde vielfach geführt, sie reicht bis in die 90er Jahre zurück. Siehe z.B. den Überblicksartikel von Lanzerath (1998), S. 193 ff. Dieser Beitrag dokumentiert die Bedenken gegen die klassische medizinische Teleologie, die Indikation bei prädiktiven Gentests weiterhin nahtlos an „Health purposes“ zu binden. Allerdings unterstreicht die Leopoldina-Stellungnahme der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina et al. (2010), S. 5 noch einmal diesen Bezug auf Gesundheit: „Das Ziel einer prädiktiven genetischen Diagnose und einer darauf aufbauenden individualisierten Medizin (Engl.: „personalized medicine“) besteht darin, Menschen zu helfen, gesund zu bleiben, die Gesundheit zurückzuerlangen oder wenigstens die Krankheitsfolgen zu mildern.“

scheidungen über die Kostenerstattung eines Einsatzes der Ganzgenomsequenzierung in bestimmten Indikationen hängen somit nicht nur vom primären Nutzen der Erkenntnisgenerierung im Hinblick auf die intentionale Fragestellung ab. Der Nutzen des Einsatzes dieser Technologie wird zudem durch die zusätzlich generierten Informationen und deren Übermittlung durch den behandelnden Arzt beeinflusst.

Zusatzbefunde, die im Rahmen der genetischen Diagnostik entstehen, haben insbesondere einen *prädiktiven Charakter*, da die mit diesen Befunden verknüpften Erkrankungen zum Zeitpunkt der Auffindung solcher Befunde offensichtlich nicht akut vorlagen. Auf Basis dieser zusätzlichen Informationen können präventive oder therapeutische Maßnahmen ergriffen werden, die sowohl für das Wohl des Patienten als auch für das Wohl seiner genetisch Verwandten erheblich sein können. Allerdings können diese zusätzlich generierten Informationen auch einen negativen Einfluss auf das Wohlbefinden des Patienten haben, wenn beispielsweise eine nicht-therapierbare und in der Regel tödlich verlaufende Erkrankung frühzeitig diagnostiziert wird und sich die Kenntnis über diese zukünftig (potenziell) eintretende Erkrankung negativ auf die Lebensqualität des betroffenen Patienten auswirken könnte. Es entsteht ein Spannungsfeld zwischen der Einleitung der dem Patientenwohl förderlichen medizinischen Maßnahmen auf der einen Seite und einer unnötigen Belastung des Patienten sowie einer unnötigen Kostensteigerung für die Gesundheitsversorgung auf der anderen Seite, wenn z.B. präventive Maßnahmen zur Vermeidung einer Erkrankung eingeleitet werden, die auch ohne diese Maßnahmen mit hoher Wahrscheinlichkeit gar nicht ausbrechen würde.

Der prädiktive Charakter von genetischen Zusatzbefunden erschwert ihre Bewertung unter objektiven Nützlichkeitsabwägungen. Zusatzbefunde werden also in der Regel auf Risikoinformationen beruhen. Eine festgelegte Interpretation solcher Informationen gibt es häufig nicht.<sup>11</sup> Bei der Ermittlung eines medizinischen Befundes aus der genetischen Information kommt zudem dem subjektiven Empfinden des betroffenen Patienten eine wesentliche Rolle zu.<sup>12</sup> Diese Tatsache erschwert die Festlegung des objektiven Nutzens der Indikationsstellung aufgrund von Zusatzbefunden und kann als Kriterium bei der Abrechnung einer ergriffenen Maßnahme nur schwer verallgemeinert und vorhergesagt werden: Was je als „nützlicher“ Zusatzbefund einzustufen ist, lässt sich aufgrund der Interpretationsbedürftigkeit und der möglichen psychischen

---

11 Wie schwierig und schwerwiegend der Umgang mit Risiko-Informationen in der Medizin ist, wurde in den letzten Jahren in einer Fülle an Studien diskutiert. Wir verweisen hier lediglich auf Gigerenzer/Gray (2011).

12 Damm (2011), S. 274.

Folgen der Mitteilung von Zusatzbefunden schwer im Vorfeld einer Untersuchung darlegen. Zugleich ist aber der Nutzen einer Genomsequenzierung faktisch von großem Belang, denn nur das, was Patientennutzen stiftet, erfüllt die nötigen Voraussetzungen, um möglicherweise durch die Krankenkassen vergütet zu werden. Eine Vergütung des Einsatzes dieser Technologie in der klinischen Versorgung kann zwar zielführend sein, eine direkte Kopplung an einen Nutznachweis ist aber erschwert, sodass gerade im Bereich der Zusatzbefunde spezifische Bewertungs- und Rückmeldemethoden entwickelt werden müssten, die das „subjektive Element“ angemessen berücksichtigen können. Der Umfang der hierdurch bestimmten rückmeldungswürdigen Zusatzbefunde wird einen wesentlichen Einfluss auf die budgetären Auswirkungen für die Krankenversicherungsträger haben. Darüber hinaus ist in der Zukunft ein Einsatz der Ganzgenomsequenzierung ohne konkrete Indikation bzw. Fragestellung im Sinne eines *Screenings* denkbar, um hierdurch im Vorfeld nicht konkret bestimmbar, aber mit hoher Wahrscheinlichkeit vorhandene Befunde zu ermitteln, deren frühzeitige Kenntnis einen signifikanten Einfluss auf das Wohl des Betroffenen haben kann. Angesichts dieser Herausforderungen, die mit dem regelmäßigen Auftreten von Zusatzbefunden verknüpft sind, muss der Umgang mit derartigen Funden im Fokus einer guten Praxis der Genomsequenzierung stehen. Der folgende Beitrag diskutiert und bewertet verschiedene Möglichkeiten des Umgangs mit Zusatzbefunden bei einer Genomsequenzierung in der klinischen Diagnostik. Die Bewertung der unterschiedlichen Handlungsoptionen erfolgt in ethischer, rechtlicher und ökonomischer Hinsicht und weist auf Spannungen hin, die sich aus den unterschiedlichen normativen Voraussetzungen ergeben können. Den Kern dieser Analyse stellt ein operationalisierbarer Vorschlag zur Rückmeldungspraxis dar, der in Heidelberg durch die EURAT-Gruppe<sup>13</sup> erarbeitet wurde.

## **2. Handlungsoptionen für die Rückmeldung von Zusatzbefunden und ihre Bewertung**

Gegenwärtig herrscht in medizinischen Fachkreisen Ungewissheit, wie mit medizinisch möglicherweise relevanten, aber nicht-intendierten Befunden aus genetischen Analysen umgegangen werden soll.<sup>14</sup> Die Aufklärung des Patienten zu möglichen Befunden und deren mögliche Auswirkungen sowie die Einwilligung zur Durchführung der diagnostischen Untersuchung sind Voraussetzung jeder

---

13 Weiterführende Informationen zur EURAT-Projektgruppe sind unter <http://www.uni-heidelberg.de/totalsequenzierung> zu finden.

14 Vgl. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues (2012), S. 95-98.

Rückmeldung eines Befundes, einschließlich von Zusatzbefunden. Die Aufklärung kann grundsätzlich als ein gemeinsamer Entscheidungsfindungsprozess (shared-decision making) des Patienten und des Arztes im Hinblick auf zurückzumeldende Befunde und Zusatzbefunde ausgestaltet sein, oder es erfolgt eine rein informative Aufklärung über (Zusatz-)Befunde, die auch ohne Einwirkungsmöglichkeiten des Patienten zurückgemeldet werden. Verschiedene Expertengruppen haben diesbezüglich teilweise divergente Handlungsempfehlungen für die klinische Praxis veröffentlicht,<sup>15</sup> die derzeit in der Fachöffentlichkeit diskutiert werden.

Im Folgenden werden fünf Optionen dargelegt, wie mit Zusatzbefunden aus einer Genomsequenzierung umgegangen werden kann. Bei der Bewertung wird sich zeigen, dass nur einige dieser technisch möglichen Varianten sowohl ethisch-juristisch vertretbar als auch ökonomisch sinnvoll sind. Der Umgang mit Zusatzbefunden findet auf einem Kontinuum zwischen zwei Extrempositionen statt: Der vollständigen Rückmeldung einerseits und der Nicht-Rückmeldung jedweder Zusatzbefunde andererseits. Die Rückmeldung von Zusatzbefunden kann schließlich über Positiv- oder Negativlisten operationalisiert oder vollständig der Einschätzungsprärogative des Arztes überlassen werden. Diejenigen Optionen, die überhaupt infrage kommen, können untereinander kombiniert und durch weitere Maßnahmen ergänzt werden.

## **2.1. Generelle Nicht-Rückmeldung**

Sollten lediglich erhobene Befunde zur intendierten diagnostischen Fragestellung zurückgemeldet werden, wäre damit eine generelle Nicht-Rückmeldung von Zusatzbefunden verbunden. Ein wesentlicher Vorteil dieses Vorgehens wäre, dass keine gesonderte Aufklärung und Beratung des Patienten über die Möglichkeit des Vorliegens und der möglichen Konsequenzen von Zusatzbefunden stattfinden muss. Allerdings wäre hierdurch das Recht des Patienten auf Wissen nicht gewahrt. Valide Zusatzbefunde mit erheblicher medizinischer Bedeutung für den Patienten oder seine genetischen Verwandten würden daher generell nicht für die Einleitung von präventiven oder therapeutischen Maßnahmen genutzt werden können: Die Erfüllung der Fürsorgepflicht des Arztes schließt daher in der Regel eine generelle Nicht-Rückmeldung von Zusatzbefunden aus ethischer und juristischer Sicht aus. Aus ökonomischer Perspektive würde eine Nicht-Rückmeldung das Gesundheitssystem zwar kurzfristig mone-

---

15 Vgl. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues (2013) und American College of Medical Genetics and Genomics (2013).

tär entlasten, da keine weiteren Folgekosten durch verifizierende diagnostische Maßnahmen oder durch präventive oder therapeutische Maßnahmen entstehen würden. In bestimmten Fällen aber könnte durch die frühzeitige Anwendung von präventiven Maßnahmen ein Krankheitseintritt verzögert oder gar verhindert werden, wodurch sich ein deutliches Einsparungspotenzial ergeben könnte. Gleiches könnte auch dann gelten, wenn ein frühzeitiger Beginn einer therapeutischen Behandlung dazu beitragen kann, die Erkrankungsprogression und somit die Schwere der Erkrankung zu verringern. Hierdurch können, neben einer Steigerung des Patientenwohls, langfristig Kosten in der Gesundheitsversorgung reduziert werden.<sup>16</sup> Dabei ist grundsätzlich anzumerken, dass aus ökonomischer Perspektive nicht lediglich die Minimierung von Kosten der Gesundheitsversorgung im Fokus steht, sondern vielmehr das Kosten-Nutzenverhältnis bzw. die Effizienz von unterschiedlichen Maßnahmen das wesentliche Entscheidungskriterium sein sollte.

## 2.2. Vollständige Rückmeldung

Eine Weitergabe aller Zusatzbefunde an den Patienten ist aus mehreren Gründen weder sinnvoll noch praktikabel. Gegen eine ungefilterte Weitergabe aller Befunde sprechen ihre unterschiedliche Validität, Penetranz und gesundheitliche Relevanz. Deuten Zusatzbefunde auf mögliche Krankheiten hin, so unterscheiden sich diese im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit ihres Ausbruchs sowie den möglichen Zeitpunkt des Eintritts und deren Therapierbarkeit. Es widerspräche der ärztlichen Fürsorgepflicht, wenn eine Mitteilung von Zusatzbefunden mit geringer Validität und Penetranz den Betroffenen dazu veranlassen könnte, sich für nicht sinnvolle präventive oder therapeutische Maßnahmen zu entscheiden. Die oftmals beeinträchtigenden Wirkungen potenziell risikobehafteter und Kosten verursachender Maßnahmen wären in solchen Fällen einer Rückmeldung kaum vertretbar. Eine generelle Rückmeldung von zusätzlichen Befunden würde außerdem den Willen derjenigen Patienten übergehen, die keine Rückmeldung von Zusatzbefunden wünschen. Auch sprechen die hohe Komplexität der möglichen Zusatzbefunde, es könnten mehrere hundert sein, und der damit verbundene extrem hohe Zeitaufwand für die Aufklärung des Patienten vor der Genomanalyse sowie die Beratung über die erhobenen Befunde gegen eine solche Vorgehensweise. Die vorwiegende Wirkung einer ungefilterten Weitergabe wären folglich eine Verunsicherung des Patienten, eine

---

16 Vgl. dazu am Beispiel der Alzheimer-Frühdiagnose den Beitrag von Schmidhuber et al. in diesem Band.



mögliche Beeinträchtigung durch unnötige Präventions- oder Therapiemaßnahmen und ein hoher Aufwand, mit entsprechenden Kosten, für die Patientenaufklärung und -beratung. Die Kostenauswirkungen auf das Gesundheitssystem sind in diesem Szenario kaum abzusehen, da vielfältigste weitergehende diagnostische und präventive Maßnahmen ausgelöst werden würden. Zudem müssten alle Funde vor einer Rückmeldung in Diagnostiklaboratorien validiert werden, wodurch zusätzliche Kosten für die gesetzlichen und privaten Krankenversicherungsträger entstehen. Deswegen ist diese Option des Umgangs mit Zusatzbefunden abzulehnen.

### 2.3. Positivliste

Unter Positivlisten werden Aufstellungen medizinischer Leistungen verstanden, die im Rahmen der ärztlichen Versorgung eingesetzt und deren Kosten durch die Krankenkassen erstattet werden können. Eine Positivliste im Kontext der Genomsequenzierung stellt eine Liste von Befunden dar, die an den Patienten zurückgemeldet werden sollten. Die dort aufgeführten Gene einschließlich der Beschreibung der Auswirkungen einer möglichen Mutation legen ex-ante fest, über welche möglichen Befunde der Patient aufgeklärt, wonach im medizinischen Kontext gesucht und welche Befunde schlussendlich an den Patienten zurückgespiegelt werden sollten. Nicht jede Rückmeldung dieser Befunde wird zwingend eine medizinische Leistung nach sich ziehen, sondern kann sich beispielsweise lediglich auf die Lebensführung des Betroffenen und/oder seiner genetisch Verwandten auswirken. Zwei Arten von Positivlisten müssen hierbei unterschieden werden. Einerseits muss für jede Erkrankung, bei der zu diagnostischen Zwecken die Genomsequenzierung zum Einsatz kommt, eine Liste mit allen indikationsrelevanten genetischen Befunden erstellt werden. Andererseits könnte eine Positivliste sinnvoll sein, die nicht-indikationsbasierte Gene umfasst, die bei Auffälligkeiten weiterverfolgt werden sollen. Nur auf diese zweite Liste wird im Folgenden Bezug genommen, da die erste Liste expliziter Gegenstand der diagnostisch-intendierten Maßnahme ist.<sup>17</sup>

Für die Aufstellung einer Positivliste für Zusatzbefunde müssen Kriterien entwickelt werden, anhand derer einzelne Zusatzbefunde bewertet und über eine Aufnahme auf die Positivliste entschieden werden kann. Eine Hauptschwierigkeit bei der Erstellung einer Positivliste ist die Gewichtung und Aggre-

---

17 So werden beispielsweise im onkologischen Kontext sämtliche Befunde, die gemacht werden und die mit der Tumorerkrankung ursächlich verknüpft sind, nicht auf der Positivliste der Zusatzbefunde, sondern auf der Liste der Befunde erscheinen.

gation der einzelnen Entscheidungskriterien. Im dritten Kapitel dieses Beitrags werden entsprechende Kriterien für die Befundklassifikation entwickelt und dargestellt. Die Entwicklung einer Methodik und die Erstellung einer Positivliste sollten weder eine Angelegenheit des Gesetzgebers noch des einzelnen Arztes sein. Vielmehr sollten *Expertengremien* aus Medizinern, Epidemiologen, biomedizinischen Forschern, Juristen und ethischen sowie sozialwissenschaftlichen Experten deren Entwicklung vorantreiben. Ob die Einberufung und Besetzung derartiger Gremien den medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, der Bundesärztekammer oder den einzelnen Standorten, an denen genomweite Analysen zu klinischen Zwecken durchgeführt werden, überlassen werden sollte, ist zu diskutieren. Die Einrichtung von einheitlichen Standards wäre allerdings anzustreben. Aufgrund des Erkenntnisfortschritts und der zunehmenden Evidenz über Kausalzusammenhänge zwischen genetischen Dispositionen und Erkrankungen wird eine Positivliste immer einer regelmäßigen Evaluation und iterativen Fortentwicklung unterzogen werden müssen.

Das „*American College of Medical Genetics*“ (ACMG) hat als erste humangenetische Fachgesellschaft eine Positivliste bei genomweiten Analysen empfohlen. Das Neue an der Stellungnahme des ACMG ist, dass erstmals eine Positivliste mit konkreten Genen und Mutationen bzw. Befunden und den dadurch verursachten Erkrankungen erstellt wurde. Die Liste mit rückmeldungspflichtigen Befunden, dort als „Zufallsbefunde“ (incidental findings) bezeichnet, ist der Kern der Empfehlung für das „clinical exome and genome sequencing“.<sup>18</sup> Die Arbeitsgruppe kam zu der Entscheidung, ein Minimum an genetischen Erkrankungen und spezifischen Genen in diese Liste aufzunehmen. Derartige Befunde sind nach Auffassung des Experten-Komitees, welches diese Liste zusammengestellt hat, von erheblicher Relevanz für den Patienten, da sie mit schwerwiegenden Erkrankungen ursächlich verknüpft, hoch-penetrant und behandelbar sind.<sup>19</sup> Die ACMG-Liste ist zwar zunächst arbiträr, aber als erster Vorschlag zu verstehen. Sie umfasst vor allem Tumor- sowie Herz-Kreislaufkrankungen,

---

18 American College of Medical Genetics and Genomics (2013). Eine erste Zusammenstellung einer Positivliste und ihrer Kommentierung, die als Grundlage für die ACMG-Positivliste in der Stellungnahme diente, ist das Resultat einer Umfrage unter 16 Spezialisten aus dem Gebiet der Humangenetik. Vgl. Green et al. (2012).

19 Wenn sie nicht behandelbar sind, so kann aber das Wissen um eine Mutation mit einer direkten Auswirkung auf die Therapieentscheidung verbunden sein, wie beispielsweise im Falle einer p53 Mutation: Bei Vorliegen dieser Mutation müsste die Radiotherapie bei dem Betroffenen unverzüglich eingestellt werden. Die Vermeidung einer kontraindizierten Maßnahme würde darüber hinaus weniger Kosten durch die Vermeidung einer Fehlversorgung und eine Steigerung des Wohls der Betroffenen bedingen. Das spräche für eine Mitteilung des Zusatzbefundes im Interesse sowohl der Qualität der Behandlung als auch im Sinne der ökonomischen Effizienz.

aber kaum Erbkrankheiten. Das ACMG begründet die Aufstellung einer Positivliste damit, dass ohne entsprechende Vorgaben der Aufklärungsprozess vor einer Genomsequenzierung nicht durchführbar wäre. Müsste über alle möglichen Zusatzbefunde aufgeklärt werden, so wäre die Aufklärung im Vorfeld einer Genomsequenzierung kaum zu leisten. Neben einer zu befürchtenden Überforderung des Patienten mit molekularbiologischem und medizinischem Fachwissen wäre der erforderliche Zeitbedarf für die Aufklärung zu groß. Zudem würde eine entsprechend anspruchsvolle Aufklärung ebenfalls den Arzt überfordern, denn es ist kaum möglich, über alle Befunde aktuelle Informationen nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft vorzuhalten. Die Positivliste wurde daher als eine erste Lösung entworfen, da hierdurch der Aufklärungsbedarf auf ein praktikables Minimum sinke, durch die Auswahl der zu untersuchenden Mutationen aber erhebliche Auswirkungen etwaiger positiver Befunde induziert würden. Jedes zuständige Diagnostiklabor solle beauftragt werden, anhand bioinformatischer Filter nach den gelisteten genetischen Veränderungen zu suchen und entdeckte Mutationen in den Genen entsprechend dieser Positivliste dem behandelnden Arzt mitzuteilen. Dieser wiederum müsste, wenn sich die Ergebnisse nach seiner Überprüfung bestätigen lassen, die zusätzlichen Befunde an den Patienten weitergeben und ihn beraten.

In der ursprünglichen Fassung der Stellungnahme des ACMG, die aber nun revidiert wurde, sollte dem Patienten nicht die Entscheidung überlassen werden, ob er Befunde, die auf dieser Liste verzeichnet sind, erhalten möchte oder nicht: Sein Recht auf Nicht-Wissen wurde explizit der treuhänderischen Pflicht (fiduciary duty) des Arztes – verstanden als eine Fürsorgepflicht, dem Patienten nicht zu schaden – untergeordnet.<sup>20</sup> Wenn der Patient von seinem Recht auf Nicht-Wissen Gebrauch machen möchte, blieb ihm gemäß der ursprünglichen Einschätzung des ACMG nur die Möglichkeit, die genetische Untersuchung insgesamt abzulehnen. Weiterhin sollen die Positivliste des ACMG und die damit verbundene Rückmeldepraxis nicht nur für Einwilligungsfähige, sondern auch und ohne Einschränkung für Kinder gelten. Die

---

20 „Based upon these considerations, the Working Group did not favor offering the patient a preference as to whether or not to receive the minimum list of incidental findings described in these recommendations. We recognize that this may be seen to violate existing ethical norms regarding the patient’s autonomy and “right not to know” genetic risk information. However, in selecting a minimal list that is weighted toward conditions where prevalence may be high and intervention may be possible, we felt that clinicians and laboratory personnel have a fiduciary duty to prevent harm by warning patients and their families about certain incidental findings and that this principle supersedes concerns about autonomy, just as it does in the reporting of incidental findings elsewhere in medical practice.” American College of Medical Genetics and Genomics (2013), S. 11.



Stellungnahme des ACMG ist vor allem deshalb in die Kritik geraten, weil eine höhere Gewichtung des Nicht-Schadensprinzips (als Fürsorgepflicht) gegenüber dem Recht auf Nicht-Wissen schwerlich zu rechtfertigen ist,<sup>21</sup> denn das Recht auf Nicht-Wissen eines Patienten ist Ausdruck seiner Autonomie, deren Eingrenzung nur in begründeten Ausnahmefällen möglich ist. Ein derartiger Ausnahmefall scheint bei einer Genomsequenzierung allerdings nicht vorzuliegen. ACMG hat seine Position zur obligatorischen Rückmeldung von Befunden, wie bereits erwähnt, jüngst revidiert und empfiehlt nun eine „opt-out“-Möglichkeit anzubieten, um das Recht auf Nicht-Wissen angemessen zu berücksichtigen.<sup>22</sup>

Die Etablierung einer Positivliste für die Rückmeldung von Zusatzbefunden ist in Deutschland nur unter zwei Voraussetzungen tragfähig. Erstens ist dem Patienten die Möglichkeit einzuräumen, der Mitteilung von Zusatzbefunden in der Einwilligungserklärung auch zu widersprechen. Zweitens sind Ausnahmeregelungen bei Patienten im Kindesalter zu berücksichtigen.<sup>23</sup> Doch auch wenn diese beiden Bedingungen bei der Implementierung von Positivlisten in der Patientenversorgung erfüllt werden, bestehen erhebliche normative, aber auch wissenschaftlich-medizinische Zweifel an der Tauglichkeit einer Positivliste. Es ist nicht einleuchtend, dass sich der Aufklärungsbedarf vor der Diagnosestellung verringern würde, wie in der Stellungnahme von ACMG behauptet: Um dem Patienten eine informierte Entscheidung zu ermöglichen, muss auch auf die Befunde hingewiesen werden, die nicht auf der Positivliste verzeichnet sind und deswegen nicht berücksichtigt werden. Auch ist, auf den deutschen Rechtsrahmen bezogen, keineswegs geklärt, ob die Einführung einer Positivliste die Wahrnehmung der Fürsorgepflicht des Arztes erleichtern und ihn vor Haftung wirksam schützen würde. Zudem bliebe eine „begrenzte“ und „übersichtliche“ Positivliste abhängig vom jeweiligen Stand der Forschung sowie von der Expertise derjenigen Fachexperten, die an deren Erstellung beteiligt waren. Welchen Grad der Verbindlichkeit diese Liste für den einzelnen Mediziner haben könnte oder müsste, ist keineswegs eindeutig. Ist es vertretbar, die Arztprerogative bei gelisteten Zusatzbefunden insofern stark einzuschränken, als der Mediziner zu einer Rückmeldung an den Patienten verpflichtet würde? Weiterhin geht mit der Positivliste eine Erweiterung des Behandlungsauftrags einher.

---

21 Unter den etlichen Reaktionen erwähnen wir hier nur Allyse/Michie (2013) und Wolf et al. (2013).

22 Vgl. American College of Medical Genetics and Genomics (2014).

23 Laut Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission muss die Rückmeldung von Befunden aus einer Genomsequenzierung eines Kindes auf solche beschränkt werden, die im Kindesalter bereits manifest oder behandelt werden können. Vgl. Gendiagnostik-Kommission (GEKO) (2011), S. 1258-1259.

Der Arzt soll nach weiteren Befunden suchen, die außerhalb des ursprünglichen Behandlungsauftrags liegen.

Diesen Bedenken gegen den Einsatz von Positivlisten steht ein gewichtiges Argument in der ACMG-Stellungnahme gegenüber, das für eine Erweiterung des Behandlungsauftrags spricht: Die Suche nach relevanten Zusatzbefunden ist Bestandteil der Fürsorgepflicht des Arztes. Dies vor Augen lautet die entscheidende Frage: Warum sollte der Arzt nicht auch nach medizinisch erheblichen Befunden suchen, die im genetischen Datensatz enthalten sind und deren Kenntnis den Patienten und seine genetisch Verwandten vor Schaden schützen könnte? In naher Zukunft werden dafür die entsprechenden bioinformatischen Instrumente, sowohl für die Erkennung von Tumorerkrankungen als auch von Erbkrankheiten, zur Verfügung stehen. Dazu werden Algorithmen entwickelt, die einen Zusammenhang zwischen gefundenen genetischen Veränderungen und Krankheiten auf der Basis von in Datenbanken gespeicherten Informationen zu Assoziationen zwischen Mutationen und Erkrankungen erkennen können.<sup>24</sup> Die Entwicklung derartiger Algorithmen schreitet zügig voran. Aller Voraussicht nach wird ein umfassender Einsatz zeitnah möglich sein. Würde aber der Einsatz von Positivlisten generell unterbleiben, wäre zu entscheiden, ob entweder eine umfassende oder gar keine automatische Suche nach genetischen Auffälligkeiten jenseits der eigentlichen Fragestellung stattfinden sollte. Inwiefern wird damit die Fürsorgepflicht des Arztes tangiert? Ist es ethisch und rechtlich zu rechtfertigen, diese Suche zu unterlassen?

Im Hinblick auf die ökonomische Effizienz kann ein Einsatz von Positivlisten den Ressourceneinsatz sowie die Behandlungsqualität optimieren. Die Entwicklungen von Kriterien für die Aufnahme von Erkrankungen bzw. genetischen Dispositionen ist eine wesentliche Bedingung für die Erstellung einer Positivliste. Solange sich die Kriterien für eine Aufnahme auf die Positivliste am Patientennutzen orientieren, sind positive Effekte auf die ökonomische Effizienz zu erwarten, da potenziell nutzenstiftende Maßnahmen durchgeführt und Kosten für Maßnahmen mit einem vermeintlich geringen oder sogar negativen Nutzen vermieden werden. Allerdings könnte ein Nutzen in Form der Steigerung des Wohlbefindens, bspw. durch eine wissenschaftsbasierte Veränderung der Lebensführung, auch bei Patienten gegeben sein, deren Erkrankung nicht auf der Positivliste erfasst ist.

---

24 An solchen Lösungen arbeiten z.B. SAP („HANA“) und Molecular Health (<http://www.molecularhealth.com>). Unternehmen wie Illumina und IonTorrent stellen eigene Softwarelösungen im Rahmen der Zertifizierung der Geräte in Kombination mit diagnostischen Anwendungen her.

## 2.4. Negativliste

Eine Negativliste ist eine Aufstellung medizinischer Leistungen, die im Rahmen der ärztlichen Versorgung nicht eingesetzt und deren Kosten durch die Krankenkassen nicht erstattet werden dürfen. Eine Negativliste im Kontext der Genomsequenzierung stellt eine Liste von Befunden dar, die an den Patienten *nicht* zurückgemeldet werden sollten. Die dort aufgeführten Gene einschließlich der Beschreibung der Auswirkungen dieser Befunde legen ex-ante fest, nach welchen möglichen Zusatzbefunden im medizinischen Kontext nicht gesucht wird. Im Falle der genetischen Diagnostik würde eine Negativliste Zusatzbefunde definieren, die dem Patienten nicht zurückgemeldet werden dürfen. Für einen Ausschluss von der Rückmeldung können verschiedene Gründe sprechen, die eine sinnvolle Zusammenstellung der Negativliste bestimmen, u.a. eine zu niedrige Penetranz oder die fehlende therapeutische oder präventive Relevanz. Wie im Falle der Positivliste müssten somit ebenfalls Kriterien definiert werden, die über die Aufnahme bestimmter Zusatzbefunde auf eine Negativliste entscheiden. Grundsätzlich entstehen ähnliche Probleme wie bei der Erstellung einer Positivliste. Sowohl die Negativ- als auch die Positivliste grenzen die Einschätzungsprärogative des Arztes ebenso wie die Einwilligungsmöglichkeiten und Informationsrechte des Patienten ein. Der Aufwand für die Erstellung von Entscheidungskriterien wird bei Positiv- als auch Negativlisten ähnlich ausfallen, allerdings müsste eine Negativliste deutlich mehr Zusatzbefunde umfassen als eine Positivliste – nämlich alle Zusatzbefunde, die nicht zurückgemeldet werden sollen und deren Zahl schwer einzuschätzen ist, aller Voraussicht nach aber sehr hoch ausfallen wird. Daher kann der Ausschluss bestimmter Auffälligkeiten mittels einer Negativliste keine Erleichterung für die Aufklärung und Beratung mit sich bringen und ist in der klinischen Versorgung nicht praktikabler, sondern vielmehr in der Anwendung einer Positivliste unterlegen.<sup>25</sup> Zudem wäre auch eine Negativliste dem ständigem Wachstum von biomedizinischem Wissen unterworfen und müsste entsprechend ständig aktualisiert werden.

---

25 Eine weitere Schwierigkeit würde sich daraus ergeben, dass eine Negativliste auch Gene enthalten könnte, die in einem bestimmten Krankheitskontext unbedingt als Befunde zu erheben wären, jedoch in vielen anderen Kontexten nicht. Wenn derartige Befunde in einer Negativliste aufgeführt wären, würde der Arzt diese Zusatzbefunde überhaupt nicht erhalten. Auch dieser Sachverhalt würde eher für eine Positivliste sprechen, da dort der Arzt immerhin die Möglichkeit hätte, zu entscheiden, einen Zusatzbefund weiterzugeben oder nicht.

## 2.5. Einschätzungsprärogative des Arztes

Eine weitere Regelungsmöglichkeit besteht darin, die Rückmeldung von Zusatzbefunden an den Patienten vollständig der individuellen *Einschätzungsprärogative* des Arztes zu unterstellen. In diesem Fall werden dem behandelnden Mediziner keine Vorgaben für die Zusatzbefundrückmeldung gemacht. Die Einschätzungsprärogative des Arztes ist alleiniger Maßstab der Entscheidung, ob validierte Zusatzbefunde,<sup>26</sup> auf der Grundlage der gegebenen Einwilligungserklärung, dem jeweiligen Patienten mitgeteilt werden. Der Arzt muss bei Zusatzbefunden abwägen, ob die Penetranz und die weiteren Eigenschaften des Befundes für eine Rückmeldung beim jeweiligen Patienten sprechen oder nicht. Doch auch in diesem Fall sind zumindest implizite Entscheidungskriterien notwendig, die der behandelnde Arzt bei der Entscheidungsfindung heranzieht. Die tatsächliche Entscheidung wird in der Praxis arztindividuell unterschiedlich ausfallen und insbesondere auch vom Wissen und der Erfahrung des Mediziners abhängen.

Diese Herangehensweise stellt hohe Ansprüche an das Wissen und die Urteilsfähigkeit des einzelnen Arztes. Sie hat eine enorme haftungsrechtliche Bedeutung, da die Möglichkeit besteht, ihm Verantwortung zuzuweisen, die er lege artis nicht erfüllen kann. In der Praxis wird es kaum möglich sein, dass jeder Arzt, gerade aufgrund des schnellen Wissenszuwachses im Bereich der molekularen Genetik, über die Relevanz aller zu erwartenden Zusatzbefunde informiert sein kann. Eine durch ein Expertengremium erstellte Positivliste stellt eine Möglichkeit dar, mit diesen Wissensanforderungen an die Mediziner umzugehen, ihnen Entscheidungslast zu nehmen und die Entscheidung, im Rahmen der Einschätzungsprärogative, zu objektivieren. Eine Alternative zum unterstützenden Einsatz von Positivlisten wird im vierten Kapitel dieses Beitrags skizziert. Die Entstehung von Spielräumen für situatives Handeln bei einer Lösung, die von allgemeinen und verbindlichen Regeln im Umgang mit Zusatzbefunden absieht, ist positiv zu beurteilen. Bei einer lebensbedrohlichen und vermeintlich tödlich verlaufenden Erkrankung, insbesondere im onkologischen Kontext, könnte beispielsweise das Vorliegen von weiteren Befunden von untergeordneter Bedeutung für die Situation des Patienten und das aktuelle Handlungsge-

---

26 Dies würde zwangsläufig bedeuten, dass der behandelnde Arzt befugt ist, Zusatzbefunde für eine Validierung auszuwählen, diese zu veranlassen und abschließend, auf der Basis der validierten Zusatzbefunde, zurückzumelden. Da die Zusatzbefunde mit der ursprünglichen Indikation nicht zusammenhängen, ist eine ergänzende Kostenerstattung der Validierung derzeit nur schwerlich zu gewährleisten.

schehen sein.<sup>27</sup> Diese Betonung des ärztlichen Ermessens schließt zumindest diejenigen Listen aus, die mit der Bedingung einer generellen und verpflichtenden Rückmeldung von gelisteten Befunden verbunden sind. Eine Rückmeldung von Zusatzbefunden über die Einschätzungsprärogative des Arztes kann den individuellen Bedürfnissen des Patienten am stärksten gerecht werden, wenn der Arzt die individuellen Präferenzen des Patienten in seiner Entscheidungsfindung entsprechend berücksichtigt. So kann die subjektive Interpretation des Patientenwohls direkt in die ärztlichen Maßnahmen einfließen und somit als wesentliches Element des Patientennutzens berücksichtigt werden.

Für zukünftige Entscheidungen ist es bedeutsam, dass Evidenz generiert, gesammelt und schlussendlich wieder für Rückmeldungsentscheidungen über bestimmte Befunde genutzt werden kann. Neben der Berücksichtigung von wissenschaftlichen Studien kommt der systematischen Sammlung von Erfahrungswissen eine hohe Bedeutung zu. Die Etablierung eines entsprechenden Erfahrungsregisters wird im vierten Kapitel dargestellt und empfohlen.

### **3. Kriterien zur Unterscheidung verschiedener Befundklassen**

Alle genannten Handlungsmöglichkeiten für die Rückmeldung von Zusatzbefunden weisen gleichermaßen Vor- und Nachteile auf. Weder die vollständige Rückmeldung noch die Nicht-Rückmeldung sind in der klinischen Praxis gangbare Lösungen. Die Implementierung einer Positiv- oder Negativliste sowie die Berücksichtigung der Einschätzungsprärogative des Arztes sind in Reinform oder als Mischsystem zielführender. Positiv- als auch Negativlisten bedürfen allerdings der Definition von Entscheidungskriterien und einer Zuordnung von Zusatzbefunden in Befundklassen. Auch für den im Rahmen seiner Einschätzungsprärogative handelnden Arzt können entsprechende Systematisierungen den Entscheidungsfindungsprozess positiv beeinflussen.

Die Definition möglicher Kriterien zur Generierung von Befundklassen bedarf, aus Gründen der Legitimation, zumindest eines breiten Konsenses in

---

27 Selbst wenn solche weiteren Befunde für den untersuchten Patienten selbst von untergeordneter Bedeutung sein sollten, so heißt dies nicht, dass sie auch für die mit dem Untersuchten genetisch verwandten Personen auch von geringem Interesse sind. Es ist durchaus vorstellbar, dass diese weiteren Ergebnisse für die verwandten Personen von medizinischer Bedeutung sind oder sogar als Grundlage für die Einleitung bestimmter therapeutischer Maßnahmen dienen können. Hinsichtlich des Umgangs mit drittrelevanten Untersuchungsergebnissen ist im GenDG weder eine Pflicht zur Information des genetisch Verwandten vorgesehen noch ein Verbot der Weitergabe im Interesse des Rechts auf Nichtwissen verankert. Vgl. Wollenschläger (2013).



der wissenschaftlichen Fachgemeinschaft (bspw. der Bundesärztekammer und der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, wie z.B. der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik). Inwiefern eine darüber hinausreichende Legitimation durch politische Entscheidungsträger notwendig wird, müssen die Debatten der kommenden Jahre zeigen. Eine kontroverse Debatte über Kriterien für eine Positivliste findet derzeit in der Fachöffentlichkeit statt.<sup>28</sup> Aufgrund des expliziten klinischen Bezugs sind an dieser Stelle nochmals die Empfehlungen des ACMG sowie der Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues zu nennen.<sup>29</sup> Die Auswahl der rückmeldungspflichtigen Befunde auf der Positivliste der ACMG orientiert sich am klinischen Nutzen und der klinischen Validität. Konkrete Vorgaben werden von der Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues vermieden – vielmehr soll die Entscheidung über die Rückmeldung von Befunden gemeinsam durch den Arzt und den Patienten getroffen werden, wodurch jedoch hohe Anforderungen an den Aufklärungsprozess gestellt werden.<sup>30</sup> Diesbezüglich verweist die Kommission auf die hohe Bedeutung des Informed Consent und die Nennung von absoluten anstelle von relativen Risiken.<sup>31</sup> Relative Risiken beschreiben hierbei prozentuale Veränderungen des grundsätzlichen Erkrankungsrisikos beim Vorliegen einer bestimmten genetischen Disposition und können, bei ihrer Nennung, zu einer Überschätzung des tatsächlichen Erkrankungsrisikos durch den Patienten führen. Absolute Risiken bezeichnen hingegen die Veränderung der grundlegenden Eintrittswahrscheinlichkeit einer Erkrankung beim Vorliegen einer genetischen Disposition. Eine Sonderstellung kommt der Befundmitteilung bei Kindern zu (siehe hierzu auch Kapitel 2.3.).<sup>32</sup>

---

28 Vgl. z.B. American College of Medical Genetics and Genomics (2013); Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues (2013); Lanzerath (2014); Knoppers et al. (2013); Wolf et al. (2008); Wolf et al. (2012). Eine umfassende Übersicht über Empfehlungen zum Umgang mit Zusatzbefunden findet sich im Anhang der Studie der Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues (2013).

29 Auch weitere Institutionen und Autoren definieren Kriterien für die Unterscheidung verschiedener Befundklassen – allerdings explizit für den Umgang mit Zusatzbefunden im Rahmen von Forschungsvorhaben. Beachtenswert ist hierbei der deutlich höhere Konkretisierungsgrad im Hinblick auf mögliche Kriterien bei Empfehlungen aus dem nordamerikanischen Raum im Vergleich zum europäischen Kontext. Hierbei werden als wiederholte Entscheidungskriterien die medizinische Erheblichkeit und die Penetranz einer Erkrankung genannt. Die Bedeutung der Validität eines Befundes und die Berücksichtigung im Informed Consent-Prozess werden zudem betont. Vgl. bspw. Knoppers et al. (2013); Wolf et al. (2008); Wolf et al. (2012).

30 Vgl. Kohane et al. (2006).

31 Vgl. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues (2013), S. 11.

32 Vgl. Knoppers (2012). Für die deutsche Rechtslage siehe oben und Fn. 23.

Mögliche Kriterien, die sowohl bei der Auswahl der rückmeldungswürdigen als auch der aus der Rückmeldung ausgeschlossenen Zusatzbefunde im klinischen Kontext zu berücksichtigen sind, sollten sich am positiven aber auch negativen Nutzenpotenzial orientieren. Durch eine Anwendung dieser Kriterien sollen gleichermaßen die Qualität der Versorgung und die Effektivität der Leistungserbringung verbessert werden. Folgende Kriterien sind dabei zu diskutieren:

- Medizinische Relevanz
  - Präventive Relevanz (lässt sich die Erkrankung verhindern oder der Erkrankungseintritt verzögern?)
  - Therapeutische Relevanz (stehen therapiespezifische medizinische Maßnahmen zur Verfügung, die eine Erkrankung heilen, die Schwere der Erkrankung vermindern oder die Erkrankungsprogression verlangsamen?)
- Schweregrad der Erkrankung (wie sind die Folgen der Erkrankung für den Betroffenen einzuschätzen?)
- Intangible Kosten und Nutzen des Wissens und Nicht-Wissens (diagnosebezogene Einschränkungen wie Depression oder der Verlust oder Gewinn an Lebensqualität durch Veränderungen der Lebensführung?)
- Auswirkungen auf Familienmitglieder (Lebensführung sowie Präventions- und Therapiemöglichkeiten)

Die Penetranz einer Mutation, also der Grad an Gewissheit, dass die Erkrankung auch tatsächlich ausbrechen wird, müsste zudem äußerst hoch sein.

Zumindest zwei Kriterien tangieren darüber hinaus den „subjektiven Faktor“, welcher den Umgang mit Zusatzbefunden betrifft: Einerseits ist das Kriterium „Schweregrad der Erkrankung“ nicht nur unter rein naturwissenschaftlichen Gesichtspunkten zu verstehen, andererseits verbirgt sich hinter dem Kriterium „Intangible Kosten und Nutzen des Wissens und Nicht-Wissens“ ein Geflecht aus hochgradig individuellen Reaktionsweisen auf genetische (Risiko-)Informationen.

Neben angemessenen Kriterien wird in der Literatur seit Jahren über eine Unterteilung von Befunden in unterschiedliche *Klassen* (Befundarten) mit jeweiligen Handlungsempfehlungen diskutiert. Während Kriterien eine Bewertungsgrundlage von Zusatzbefunden darstellen, bietet sich eine Unterteilung in verschiedene Befundklassen im Hinblick auf die Patienten-Aufklärung und die Einwilligung an. Zwei geläufige Klassen sind Befunde von klinischer Relevanz („clinically important“), die zugleich behandelbar („medically actionable“) sind (I), sowie Befunde von klinischer Relevanz, die aber nicht notwendigerweise behandelt werden müssen („not necessarily associated with a medical interven-

tion“) (II).<sup>33</sup> Eine feingliedrigere Option stellt etwa das sog. „binning system“ dar.<sup>34</sup> Es erinnert an die Kategorisierung, welche die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik in ihrer Stellungnahme zu Zusatzbefunden vorgeschlagen hat.<sup>35</sup>

Die Einordnung spezifischer genetischer Befunde in Befundklassen stellt zusammenfassend eine Herausforderung dar. Erstens müssen genetische Befunde anhand der im Vorfeld definierten Kriterien den Befundklassen zugeordnet werden. Der „subjektive Faktor“ ist hierbei schwer zu berücksichtigen. Zweitens muss die Klassifizierung im Zeitablauf wiederkehrend überprüft werden, da neue Erkenntnisse aus der molekulargenetischen und medizinischen Forschung Berücksichtigung finden müssen. Beachtenswert ist hierbei der konstante Zugewinn an Evidenz in diesem Forschungsbereich. Drittens müssten die unterschiedlichen medizinischen Möglichkeiten der jeweils behandelnden Ärzte und Krankenhäuser berücksichtigt werden, was ein weiterer Grund für die oft geäußerte Forderung nach einer Bildung von Zentren für genetische Analysen sein könnte.<sup>36</sup>

#### **4. Heidelberger Vorschlag für die Rückmeldung von Zusatzbefunden in der klinischen Praxis**

Bei der Rückmeldung von Zusatzbefunden aus genomweiten Analysen sind verschiedene Optionen abzuwägen. Die Heidelberger EURAT-Gruppe hat einen Vorschlag entwickelt, welcher dem Einsatz von Positivlisten nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Forschung (Sommer 2013) kritisch gegenübersteht und der Einschätzungsprärogative des Arztes einen hohen Stellenwert

---

33 Vgl. Brunham/Hayden (2012), S. 1113.

34 Vgl. Berg et al. (2011). Im „binning system“ werden vier Kategorien von Befunden unterschieden, aus denen unterschiedliche Handlungsempfehlungen erfolgen: Kategorie 1: Genetische Eigenschaften, aus denen sich ein relevantes Risiko für eine Erkrankung ergibt, für die eine effektive Therapie bzw. wirksame Vorbeugemaßnahmen zur Verfügung stehen. Kategorie 2: Genetische Eigenschaften, die ein relevantes Risiko für eine zum Untersuchungszeitpunkt nicht behandelbare Erkrankung ausweisen. Kategorie 3: Genetische Eigenschaften, die das Risiko für das Auftreten einer Erkrankung nur gering modifizieren, z.B. Daten aus genomweiten Assoziationsstudien zu multifaktoriellen Erkrankungen. Kategorie 4: Genetische Eigenschaften, die für die untersuchte Person selbst keine gesundheitlichen Risiken bergen, aber zu Krankheiten bei eigenen Nachkommen und/oder Familienangehörigen führen und damit einen Einfluss auf die Familienplanung haben können.

35 Vgl. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (2013) und auch Rudnik-Schöneborn et al. (2013).

36 Vgl. Ropers (2013), S. 7.



beimisst. In einer Stellungnahme<sup>37</sup> wurde die Option der Einschätzungsprärogative bevorzugt und angesichts der Menge und der unterschiedlichen Beschaffenheit von möglichen Zusatzbefunden um zwei Instrumente, nämlich die Implementierung eines Erfahrungsregisters und eines Expertengremiums, erweitert. Dieser Vorschlag wird im Folgenden expliziert.

Eine Entscheidung, ob und welche Zusatzbefunde weitergegeben werden, soll demnach kontextabhängig erfolgen. Diese Abhängigkeit bezieht sich u.a. auf den Zustand und Willen jedes einzelnen Patienten, die Fragestellung und den Anwendungsbereich. Jede ärztliche Entscheidung im Umgang mit entdeckten Zusatzbefunden kann in einem *Erfahrungsregister* erfasst werden, sodass sich Mediziner zukünftig an den Entscheidungen ihrer Kollegen orientieren können. Erfahrungsregister erfassen somit die Entscheidungen im Hinblick auf die Rückmeldung bestimmter Zusatzbefunde und bieten den Mediziner die Möglichkeit eines Erfahrungsaustausches. Diese Alternative zur Positivliste verpflichtet den Arzt zwar nicht, jeden gelisteten Zusatzbefund zu melden oder zu verschweigen, unterstützt ihn aber in seiner Entscheidung, ob ein potenzieller Zusatzbefund, unter Berücksichtigung des Patientenwillens, mitteilungsbedürftig ist. Soweit das Erfahrungsregister den neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen regelmäßig angepasst wird, stellt es eine Orientierungshilfe, aber keinen Maßstab ärztlichen Entscheidens dar.<sup>38</sup> Reichweite (Stadt, Bundesland, Staat, internationale Gemeinschaft) und Spezifität (für einzelne Disziplinen oder interdisziplinär) des Erfahrungsregisters müssen hierbei definiert werden. Weiterhin bestehen zumindest zwei Möglichkeiten, welche Befunde in diesem Register erfasst werden sollen: Zum einen könnte ein Erfahrungsregister insofern die Rückmeldepraxis widerspiegeln, als in ihm alle tatsächlich an den Patienten gemeldeten Befunde erfasst werden. Zum anderen könnte das Register alle diejenigen Befunde umfassen, die der Arzt für mitteilungsbedürftig hält. Im zweiten Fall wären im Erfahrungsregister auch diejenigen Befunde enthalten, die der Arzt zwar rückmelden würde, aber aufgrund der Einwilligungserklärung des Patienten nicht rückmelden kann. Das Erfahrungsregister könnte Evidenz für eine Fortentwicklung der Rückmeldepraxis schaffen, die zukünftig gleich-

---

37 Vgl. EURAT (2013).

38 Ein Erfahrungsregister ist somit nicht mit einer Positivliste zu verwechseln. Der Begriff der Positivliste wird explizit vermieden, da er nahe legt, dass die behandelnden Mediziner (oder das Diagnostiklabor) nach den Befunden auf der Liste aktiv suchen müssten. Eine aktive Suche nach Zusatzbefunden, die nicht im Zusammenhang mit einer Erkrankung oder einer ungeklärten Diagnose stehen, findet derzeit jedoch meist nicht statt. Mit zunehmender Evidenz über bestimmte Befunde kann es allerdings zukünftig geboten sein, Positivlisten zu implementieren, die eine aktive Suche nach diesen Befunden als Minimalziel nötig machen könnten (siehe Kapitel 2.3.).

ermaßen die Qualität und Effektivität der Versorgung positiv beeinflusst. Zumindest bei der ersten Version (Register aller rückgemeldeten Befunde) sind die Präferenzen der Patienten in das Register eingegangen. Damit wird zumindest ersichtlich, welche Typen von Zusatzbefunden für viele und welche nur für wenige Patienten rückmeldungswürdig sind. Das Erfahrungsregister wird nur mit solchen Maßnahmen erweitert, die wissenschaftlich begründet sind.

Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass Ärzte insbesondere bei schwierigen oder ihnen fachfremden Befunden (z.B. entdeckt der Onkologe nicht unbedingt eine neurologisch relevante genetische Veränderung) Entscheidungen nicht immer alleine treffen können und müssen: Ein ärztliches *Gremium* (Institutional Review Board) sollte zur Verfügung stehen, das kollektive Entscheidungen über den Umgang mit problematischen genetischen Auffälligkeiten trifft. Auch die Entscheidungen solcher Gremien könnten in einem Erfahrungsregister abgebildet werden.

Abbildung 1 visualisiert den Prozess zum Umgang mit Zusatzbefunden gemäß der „Heidelberger Praxis“. Der Fokus liegt explizit auf der Sequenzierung von bereits erkrankten Patienten: Zunächst muss grundsätzlich bestimmt werden, *ob* überhaupt eine Rückmeldung von Zusatzbefunden erfolgen soll. Mögliche Beispiele, bei denen gegebenenfalls keine Mitteilung an den Patienten erfolgen darf, sind retrospektive Analysen in bestehenden Datenbanken zu Forschungszwecken. Falls kein expliziter patientenunabhängiger Ausschlussgrund vorliegt, ist eine Rückmeldung grundsätzlich möglich. Ob sie erfolgen soll, hängt von zwei Faktoren ab. Zunächst bestimmt der Arzt, ob der Zustand des Patienten eine Rückmeldung von Zusatzbefunden erlaubt (Einschätzungsprärogative des Arztes). Wenn der Patient beispielsweise sehr schwer erkrankt ist, spielt das potentielle Vorliegen von weiteren Befunden eine geringere Rolle als bei Patienten mit unerheblichen Vorerkrankungen. Hier bestimmt die Einschätzungsprärogative des Arztes, ob bei diesem Patienten eine Rückmeldung anzustreben ist.

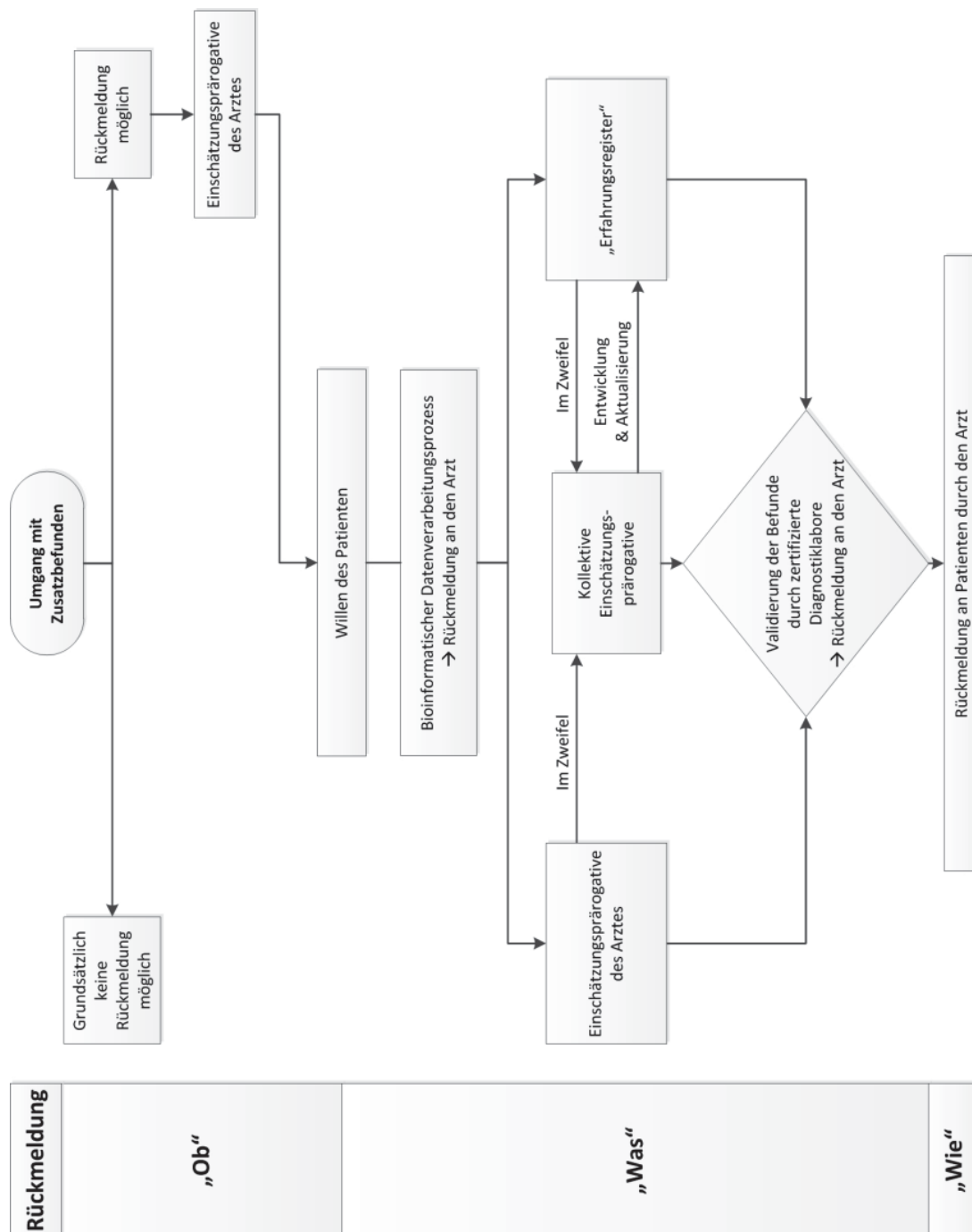


Abbildung 1: Heidelberger-Prozess der Rückmeldung von Zusatzbefunden in der klinischen Praxis.<sup>39</sup>

Des Weiteren bestimmt der Patient, ob und über welche Zusatzbefunde (*was*) er informiert werden möchte. Der Wille des Patienten wird im Rahmen des In-

<sup>39</sup> Diese Darstellung fokussiert den klinischen Einsatz genomweiter Analysen. Wie mit Zusatzbefunden aus Forschungsprojekten und klinischen Studien umgegangen werden kann, wird u.a. im Rahmen des Projekts ‚UK10K‘ skizziert. Vgl. Kaye et al. (2014), S. 3.

formed Consent (IC) abgefragt. Beispielsweise wird erfragt, ob medizinisch erhebliche Zusatzbefunde mitgeteilt werden sollen, für die es nach jetzigem Wissensstand zielgerichtete Therapie- und Vorsorgemaßnahmen gibt. Dem Patienten wird in einem Aufklärungsgespräch und in schriftlichen Informationen anhand von Beispielen deutlich gemacht, um welche potenziellen, medizinisch erheblichen Befunde es sich dabei handeln könnte.

Einen erheblichen Einfluss auf die Entdeckung, Bewertung und Weitergabe von Zusatzbefunden haben bioinformatische Datenverarbeitungsprozesse. Im Rahmen dieser Analyse der Daten wird aus den vorliegenden Patienten-Sequenzen zunächst ein Abgleich mit einer oder mehreren Referenz-Sequenzen durchgeführt. In diesem Prozess werden Abweichungen, also mögliche Mutationen, in der zu bewertenden Genom-Sequenz identifiziert. Dies liefert eine Liste von Abweichungen, die im Anschluss auf ihre mögliche Krankheitsrelevanz untersucht und bewertet werden müssen. Auch diese Prozesse werden in Zukunft größtenteils EDV-basiert über ein Library-System erfolgen, in dem die spezifisch identifizierten Abweichungen gegen Datenbanken von bekannten Mutationen abgeglichen werden. Derzeit wird insbesondere die Interpretation der Daten durch eine ausführende Person (in der Regel durch einen Molekularbiologen oder Molekulargenetiker) durchgeführt. Im Rahmen dieses Prozesses besteht auch jetzt schon die Möglichkeit, das Analysespektrum zu fokussieren. Beispielsweise können je nach Fragestellung nur bestimmte Ausschnitte des Genoms von Interesse sein und entsprechend ausgewertet werden. So sind in der COSMIC Datenbank<sup>40</sup> z.B. mehrere hundert mit Krebs assoziierte genetische Ausprägungen aufgeführt, auf die eine Analyse von Tumorpatienten fokussiert werden kann. Befunde in anderen Genen werden zumindest derzeit gar nicht an den behandelnden Arzt übermittelt, da diese mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht mit der Tumorerkrankung in Zusammenhang stehen. Das Diagnostiklabor und die entsprechenden individuellen bioinformatischen Datenverarbeitungsprozesse verwenden daher Filter, die sich auf relevante Gene und Mutationen für eine konkrete Krebserkrankung fokussieren.<sup>41</sup> Im Anschluss werden die Ergebnisse des datenverarbeitenden Prozesses an den Arzt zurückgemeldet.

---

40 Der derzeitige Cancer Gene Census (<http://cancer.sanger.ac.uk/cancergenome/projects/census/>) listet 522 Gene auf, die ursächlich, d.h. als „driver“, mit Krebs verknüpft sind (Onkogene und Tumorsuppressorgene). Von diesen sind derzeit 82 Gene als Keimbahnmutationen aufgeführt (31.01.2014).

41 Zusatzbefunde werden nur dann erhoben, wenn der Filter auch andere Indikationen abdeckt und somit für bestimmte Zusatzbefunde durchlässig ist. Je nachdem, wie strikt der Filter gesetzt wird, kann es dazu kommen, dass im Extremfall überhaupt keine Zusatzbefunde mehr erhoben werden. In diesem Fall wären das Erfahrungsregister und die Einschätzungsprärogative des Arztes ebenfalls nicht mehr von Relevanz.

Wenn allerdings die Entscheidung darüber, welche Zusatzbefunde weitergegeben werden, anhand von Erfahrungsregistern erfolgen soll, kommt die Einschätzungsprärogative des Arztes zum Tragen, und vorab darf keine auf die Indikation fokussierte Filterung der Befunde erfolgen (siehe das „COSMIC“-Beispiel). Aufgrund der Vielfalt von möglichen Zusatzbefunden, sowohl die entsprechenden Gene als auch die möglichen Erkrankungen betreffend, sollte eine kollektive Einschätzungsprärogative Anwendung finden, insbesondere wenn diese Zusatzbefunde außerhalb der eigentlichen fachlichen Expertise des behandelnden Arztes liegen. In diesem Fall sollte stets die Meinung eines Expertengremiums hinzugezogen werden, das interdisziplinär besetzt sein sollte. Neben molekularbiologischen, humangenetischen und ethischen Experten sollte hier auch die jeweils für den Befund zuständige fachärztliche Expertise vorhanden sein.

Erst nach dem Entscheidungsprozess über die an den Patienten weiterzugebenden Zusatzbefunde erfolgt eine durch ein zertifiziertes Diagnostiklabor durchgeführte Validierung. Im Falle einer Bestätigung des Vorliegens eines Zusatzbefundes erfolgt die Rückmeldung an den zuständigen Arzt durch das Diagnostiklabor. *Wie* eine Benachrichtigung des Patienten über genetische (Zusatz-)Befunde vonstattengeht, definiert das Gendiagnostikgesetz: Sie muss aufgrund des Arztvorbehalts immer durch einen Mediziner erfolgen. Idealerweise sollte die Rückmeldung durch den Arzt erfolgen, der die genetische Aufklärung/Beratung durchgeführt hat. Das Gespräch soll patientengerecht und fürsorglich geführt werden und stets das Patientenwohl berücksichtigen.<sup>42</sup> Diese Lösung kann somit eine hohe Behandlungsqualität gewährleisten, da die individuellen Präferenzen und Bedürfnisse der Patienten Berücksichtigung finden. Des Weiteren wird systematisch Evidenz über den Nutzen der Rückmeldung bestimmter genetischer Dispositionen gesammelt und in den Entscheidungsfindungsprozessen berücksichtigt, sodass ein effizienter Umgang mit den knappen Ressourcen des Gesundheitswesens gewährleistet werden kann.

---

42 Vgl. Gendiagnostik-Kommission (GEKO) (2011). Siehe hierzu ausführlich Buck-Lassen (2011) und May et al. (2005).

## **5. Zusammenfassung und Ausblick zum Umgang mit genetischen Zusatzbefunden**

### **5.1. Heidelberger Praxis vs. Positivliste: Gute vs. vergütete Praxis?**

Gemäß dem Heidelberger Vorschlag ist nach derzeitigem Stand des medizinischen Wissens die Implementierung einer Positivliste bei genomweiten Analysen in der klinischen Diagnostik nicht zu empfehlen. Am Beispiel der Argumente für und gegen eine Positivliste soll abschließend verdeutlicht werden, wie schwierig es ist, eine gute und vergütete Praxis des Umgangs mit genetischen Zusatzbefunden zu definieren.

Laut der EURAT-Stellungnahme wird der Umgang mit Zusatzbefunden bewusst vom Patientenwillen und der Arztprärogative abhängig gemacht. Zweck der „Heidelberger Praxis“ ist es, erstens den Patienten als Person zu achten (Respektierung seines Willens und Förderung seines Wohls) und zweitens den Arzt in seiner Entscheidungsfindung entlastend zu unterstützen. Der Patient gibt vor der Genomanalyse an, ob und welche Typen von Zusatzbefunden rückgemeldet werden sollen. Der Arzt entscheidet dann gemäß dem jeweiligen Stand des medizinischen Wissens, ob Befunde, die zu den vom Patienten gewünschten Befund-Typen zählen, eine Rückmeldung erforderlich machen oder nicht. Eine Pflicht zur aktiven Suche nach Zusatzbefunden besteht nicht und ihre Aufdeckung kann, aufgrund des derzeitigen Stands der Technik, nicht garantiert werden.

Allerdings würde durch die Aufstellung, permanente Aktualisierung und Implementierung einer Positivliste ein Standard definiert, der sowohl eine Gleichbehandlung aller Patienten garantiert als auch eine Vergütung durch die Krankenkassen ermöglicht, sofern alle gelisteten und mit bestimmten Mutationen verbundenen Erkrankungen sich positiv auf den Patientennutzen auswirken. Doch wie wird diese positive Auswirkung gemessen? Wie oben ausgeführt, ist insbesondere bei Zusatzbefunden mit prädiktivem Charakter diese Frage schwer allgemein zu beantworten, weil die Einschätzung von Risikoinformation hochgradig individuell ist. Außerdem würde die Implementierung einer Positivliste je nach normativem Stellenwert mit einer Erweiterung des Behandlungsauftrags des Arztes einhergehen. Zugleich setzt aber die Implementierung voraus, dass es mit dem angewendeten genetischen Testverfahren möglich ist, die aufgelisteten Befunde überhaupt erheben zu können. Müsste der Arzt aktiv nach allen aufgelisteten Befunden suchen, könnten sich im Falle eines Übersehens oder eines falsch-negativen Befundes schwerwiegende haftungsrechtliche Probleme ergeben. Solche Fälle können im Umgang mit großen Datenmengen, wie sie im Rahmen einer Ganzgenomsequenzierung entstehen, nicht ausge-



geschlossen werden. Zudem dürfte eine aktive Suche nach gelisteten Zusatzbefunden (nach derzeitigem Stand der computergestützten Auswertungstechnologie) zusätzliche Auswertungskosten bedingen.

Diese Gründe haben die EURAT-Gruppe dazu bewogen, von der Implementierung einer Positivliste Abstand zu nehmen. Die oben skizzierte „Heidelberger Praxis“ orientiert sich stark am Patientenwillen und an der Arztprärogative, wobei nicht ausschließlich nach objektiven Kriterien (Medizinische Relevanz) entschieden werden kann. Aber gerade hierdurch kann eine Steigerung des individuellen Patientenwohls erreicht und eine Kostenerstattung gefordert werden. Anstelle einer Positivliste wurde deswegen der Einsatz von Erfahrungsregistern empfohlen. Ein Erfahrungsregister fungiert nicht als verbindlicher, (rechtlich) verpflichtender Maßstab ärztlichen Handelns, sondern stellt eine Orientierungshilfe dar und entlastet damit den Arzt in einem sich rasant entwickelnden medizinischen Feld. Es garantiert und dokumentiert die individuellen Patientenpräferenzen und die ärztlichen Entscheidungen. Es repräsentiert insofern eine gute Praxis der Genomsequenzierung, als der Umgang mit Zusatzbefunden sowohl von der ärztlichen Expertise als auch von dem Willen des einzelnen Patienten bestimmt wird. Bezogen auf die oben geführte Nutzen-Diskussion lässt sich von einer Lösung sprechen, die einerseits gemäß medizinischer Kriterien genetische Informationen nur dann als rückmeldungswürdig einstuft, wenn sie einen medizinischen Nutzen für den Patienten oder Familienangehörige aufweisen. Andererseits wird aber auch der „subjektive Faktor“ im Nutzenbegriff berücksichtigt, wenn zudem der Patient darüber entscheiden kann, ob er gewisse Zusatzbefunde oder Befund-Typen wissen möchte oder nicht.

## **5.2. Ausblick**

Ob der Einsatz von Positivlisten unter Gesichtspunkten der Effizienz in einem größtenteils solidarisch finanzierten Gesundheitswesen im Gegensatz zum Heidelberger Umgang mit Zusatzbefunden zu bevorzugen ist, kann aufgrund der derzeitigen Datenlage nicht geklärt werden. Deswegen sollte die Kosteneffektivität der Rückmeldung bestimmter Befunde beachtet werden, welche insbesondere für die Kostenträger eine hohe Relevanz hat. Hierbei sind die Kostenauswirkungen einer Rückmeldung in Bezug auf eine weitere Inanspruchnahme von diagnostischen und therapeutischen Leistungen, aber auch die Einsparungen von zukünftigen diagnostischen Analysen und therapeutischen Anwendungen bei einem potenziell höheren Schweregrad der Erkrankung bei Detektion zu berücksichtigen. Diese Kostenparameter sind in ein Verhältnis zu dem zusätzli-

chen Patientennutzen zu setzen. In den meisten Indikationen ist die Daten- bzw. Evidenzlage für die Durchführung von Kosteneffektivitätsanalysen derzeit noch zu dürftig. Entsprechende Studien zur Ermittlung des Kosten-Nutzenverhältnisses liegen nicht vor und sollten zukünftig durchgeführt werden. Allerdings sind hierfür zunächst valide Daten aus klinischen Studien bzw. der Versorgungsforschung notwendig, die die Auswirkungen der Rückmeldung von Zusatzbefunden in der klinischen Praxis untersuchen. Die entsprechende Datengenerierung setzt somit eine Anwendung in der Versorgung voraus, die erst nach Etablierung einer Kostenerstattung für die Ganzgenomsequenzierung umfassend durchgeführt werden kann und sollte. Auch wenn in der Zukunft anhand solcher Kosten-Nutzen-Analysen ein effizienter Umgang mit Zusatzbefunden etabliert werden könnte, so können sich, wie so oft in der medizinischen Praxis, Benachteiligungen im Einzelfall ergeben. Sie können aber dann – zumindest teilweise – kompensiert werden, wenn Arzt und Patient Entscheidungskorridore eingeräumt bleiben, in denen sie von den aus Effizienzgründen definierten Rahmenbedingungen in begründetem Falle abweichen können.

Die ständig wachsende Evidenzbasis macht zudem eine regelmäßige Überprüfung der Rückmeldungspraxis notwendig. Zurückliegende und auf genetischen Daten basierende Entscheidungen des Arztes müssen daher heute oder zukünftig nicht mehr dem Stand des medizinischen Wissens entsprechen. Ein Einsatz von Erfahrungsregistern wäre diesbezüglich gegenüber Positivlisten nicht im Nachteil, weil sie auf Basis der sich ändernden Erfahrungen aktuell gehalten werden. Dazu kommt, dass sie ebenso durch Fachgremien sukzessive revidiert und kommentiert werden würden, um eine jüngst noch sinnvolle, heute aber durch neue Erkenntnisse überholte Rückmeldungspraxis auf den neuesten Stand zu bringen.

Durch den immer geringeren Zeitbedarf der Durchführung einer Ganzgenomsequenzierung und aufgrund der sinkenden Durchführungskosten ist eine Diskussion über den Einsatz der Ganzgenomsequenzierung als Screeningmethode zu erwarten. Die qualitätsgesicherte Anwendung in der klinischen Versorgung wird allerdings deutlich höhere und weitere Kosten, bspw. für Datenspeicherung und -management, als die reinen Durchführungskosten der Sequenzierung verursachen.<sup>43</sup> Entsprechende Erwägungen dürfen, neben ethischen Aspekten, in dieser Diskussion nicht vergessen werden.

Die immer kostengünstigere Verfügbarkeit genetischer Daten und das ständig wachsende Wissen über nicht nur medizinische Anwendungsmöglichkeiten machen es derzeit unmöglich, zukünftige Auswirkungen auf die Versorgungsqualität und Kostenentwicklung zu skizzieren. Viele generierbare Infor-

---

43 Vgl. Frank et al. (2013).



mationen werden primär einen Bezug auf die Lebensführung haben oder sind von geringer medizinischer Relevanz. In diesen Fällen könnte die Schaffung eines Selbstzahlermarktes für die Analyse diesbezüglicher Gene zielführend sein. In welchem Rahmen bzw. für welche Fragestellungen die Träger der Krankenversicherung für die Durchführung von genetischen Analysen eine Kostenerstattung gewährleisten sollten, ist hierbei vom Patientennutzen abhängig zu machen, der über spezifische Kriterien bzw. die Eingruppierung bestimmter genetischer Dispositionen in Befundklassen kategorisiert werden kann. Ein entsprechendes Vorgehen ist ebenfalls bei der Rückmeldung von Zusatzbefunden anzuwenden. Entsprechend sollten Methoden des Next-Generation Sequencing in den Vergütungssystemen abgebildet werden. Grundsätzlich besteht derzeit allerdings noch ein Mangel an wissenschaftlicher Evidenz über den Nutzen der Rückmeldung bestimmter Befunde und die diesbezüglichen Präferenzen der Betroffenen. Erschwerend kommt der prädiktive Charakter vielfältiger Befunde hinzu. Der systematischen Generierung von Evidenz und dem Sammeln von Erfahrungen durch die unmittelbare Berücksichtigung des Patientenwillens, beispielsweise in einem Erfahrungsregister, kommt daher eine hohe Bedeutung zu, und sie wird einen erheblichen Einfluss auf die Qualität, Effizienz und Struktur der zukünftigen Versorgung haben.

Zurzeit sind retrospektive Analysen aufgrund einer noch nicht ausreichenden Leistungsfähigkeit vorhandener EDV-Systeme zur nachträglichen Rückmeldung bestimmter Befunde bei einem zukünftigen medizinischen Erkenntnisfortschritt von geringer Relevanz für das Versorgungsgeschehen. In der Zukunft könnte es die steigende Rechenleistung möglich machen, dass jeder Mensch seine individuelle Genomsequenz, oder die von einer Referenzsequenz abweichenden Positionen seines Genoms, in einem Chip auf seiner Gesundheitskarte mit sich führt. Dieser Datensatz könnte bei jedem Arztbesuch ausgelesen und nach dem jeweiligen Stand des medizinischen Wissens neu bewertet werden. Auch könnte dann z.B. ein Gynäkologe eine andere Positivliste in seinem Analyserechner verwenden als ein Dermatologe, um dann nur die möglicherweise indikationsspezifischen Befunde angezeigt zu bekommen. Allerdings ist dieses Szenario noch sehr visionär. Wie ein derartiger Umgang, der vielleicht bald technisch möglich wird, mit geltenden Datenschutzstandards in Einklang zu bringen wäre, wie er als Verfahren *lege artis* zum Wohle des Patienten und seiner Familienangehörigen konzipiert und finanziert werden kann und welche Reaktionen er in der Öffentlichkeit mit welchen Folgen auf die Gesetzgebung bewirken wird, bleibt offen. Deutlich machen diese Fragen aber das Erfordernis, den Umgang mit Zusatzbefunden aus genomweiten Analysen nicht nur als Spezialproblem von klinischen Akteuren zu begreifen: Sollte in Zukunft vermehrt die Exom- oder Genomsequenzierung als diagnostische Maßnahme ein-

gesetzt werden, so werden eben diese Fragen zu klären sein, die sowohl Grundrechte (Persönlichkeitsrechte) betreffen als auch gesellschaftspolitischer Debatten bedürfen und den Gesetzgeber vor neue Herausforderungen stellen.

#### Interessenkonflikt

Die beteiligten Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

#### Förderung

Diese Studie wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (Förderkennzeichen: 01GP1203) sowie das Marsilius-Kolleg an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg finanziell gefördert.

#### Danksagung

Unser besonderer Dank gilt der Heidelberger EURAT-Gruppe für ihre wertvollen Diskussionsbeiträge.

## Literatur

- Allyse, M./Michie, M. (2013): Not-so-incidentale findings: the ACMG recommendations on the reporting of incidental findings in clinical whole genome and whole exome sequencing. In: Trends in Biotechnology 31, 8 (2013), S. 439-441.
- American College of Medical Genetics and Genomics (2013): ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing. [https://www.acmg.net/docs/ACMG\\_Releases\\_Highly-Anticipated\\_Recommendations\\_on\\_Incidental\\_Findings\\_in\\_Clinical\\_Exome\\_and\\_Genome\\_Sequencing.pdf](https://www.acmg.net/docs/ACMG_Releases_Highly-Anticipated_Recommendations_on_Incidental_Findings_in_Clinical_Exome_and_Genome_Sequencing.pdf) (18.04.2014).
- American College of Medical Genetics and Genomics (2014): ACMG Updates Recommendation on „Opt Out“ for Genome Sequencing Return of Results. [https://www.acmg.net/docs/Release\\_ACMGUpdatesRecommendations\\_final.pdf](https://www.acmg.net/docs/Release_ACMGUpdatesRecommendations_final.pdf) (18.04.2014).
- Beauchamp, T. L./Childress, J. F. (2009): The Principles of Biomedical Ethics. 6. Auflage. New York, Oxford.
- Berg, J. S./Khoury, M. J./Evans, J. P. (2011): Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health: meeting the challenge one bin at a time. In: Genetics in Medicine 13, 6 (2011), S. 499-504.
- Borrell, B. (2010): US clinics quietly embrace whole-genome sequencing. In: Nature News. <http://www.nature.com/news/2010/100914/full/news.2010.465.html> (18.04.2014).
- Brunham, L. R./Hayden M. R. (2012): Whole-Genome Sequencing: The New Standard of Care? In: Science 336, 6085 (2012), S. 1112-1113.
- Bucka-Lassen, E. (2011): Das schwere Gespräch. Einschneidende Diagnosen menschlich vermitteln. 2. Auflage. Köln.
- Damm, R. (2011): Entwicklung und Entgrenzung medizinrechtlicher Grundbegriffe am Beispiel von Indikation und Information. In: Viehöver/Wehling (2011), S. 271-302.
- Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften/acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften/Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (für die Union der deutschen Akademien der Wissenschaften) (2010): Stellungnahme. Prädiktive Genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention. Halle/Saale.
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (2013): Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu genetischen Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung. [http://www.gfhev.de/de/leitlinien/LL\\_und\\_Stel](http://www.gfhev.de/de/leitlinien/LL_und_Stel)

lungnahmen/2013\_05\_28\_Stellungnahme\_zu\_genetischen\_Zufallsbefunden.pdf (18.04.2014).

Deutscher Bundestag (2009): Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung (18. Ausschuss) gemäß § 56a der Geschäftsordnung. Zukunftsreport Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. Drucksache 16/12000. <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/120/1612000.pdf> (18.04.2014).

EURAT (2013): Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms, Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung. [http://www.uni-heidelberg.de/md/totalsequenzierung/informationen/mk\\_eurat\\_stellungnahme\\_2013.pdf](http://www.uni-heidelberg.de/md/totalsequenzierung/informationen/mk_eurat_stellungnahme_2013.pdf) (18.04.2014).

Europarat (1992): Recommendation No. R (92) 3 on Genetic Testing and Screening for Health Care Purposes. <https://www1.umn.edu/humanrts/instree/coerecr92-3.html> (18.04.2014).

Europarat (1997): Recommendation No. R (97) 5 on the Protection of Medical Data. <https://www1.umn.edu/humanrts/instree/coerecr97-5.html> (18.04.2014).

Foundation for Genomics and Population Health (2011): Next steps in the sequence. The implications of whole genome sequencing for health in the UK. PHG Foundation. Cambridge. <http://www.phgfoundation.org/reports/10364/> (18.04.2014).

Foundation for Genomics and Population Health (2012): Genomics in Medicine. Delivering genomics through clinical practice. Report of the Joint Committee on Medical Genetics. PHG Foundation. Cambridge. <http://www.phgfoundation.org/reports/12093/> (18.04.2014).

Frank, M./Prenzler, A./Eils, R./Graf von der Schulenburg, J.-M. (2013): Genome sequencing: A systematic review of health economic evidence. In: *Health Economics Review* 3, 29 (2013). doi:10.1186/2191-1991-3-29.

Gendiagnostik-Kommission (GEKO) (2011): Richtlinie zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen nach § 14 i.V.m. § 23 Abs. 2 Nr. 1 c GenDG. In: *Bundesgesundheitsblatt* 54 (2011), S. 1257-1261.

Gigerenzer, G./Gray, J. A. M. (Hrsg.) (2011): *Better doctors, better patients, better decisions. Envisioning healthcare 2020.* Cambridge.

Green, R. C./Berg, J. S./Berry, G. T./Biesecker, L. G./Dimmock, D. P./Evans, J. P./Grody, W. W./Hegde, M. R./Kalia, S./Korf, B. R./Krantz, I./McGuire, A. L./Miller, D. T./Murry, M. F./Nussbaum, R. L./Plon, S. E./Rehm, H. L./Jacob, H. J. (2012): *Exploring concordance and discord-*

- ance for return of incidental findings from clinical sequencing. In: *Genetics in Medicine* 14, 4 (2012), S. 405-410.
- Hentschel, F./Klix, W.-E. (2006): Management inzidenter Befunde in der bildgebenden Diagnostik und Forschung. In: *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 74 (2006), S. 651-655.
- Human Genome Organization (1996): Statement on the Principled Conduct of Genetics Research 1996. <http://www.hugo-international.org/img/statement%20on%20the%20principled%20conduct%20of%20genetics%20research.pdf> (18.04.2014).
- Illes, J./Desmond, J. E./Huang, L. F./Raffin, T. A./Atlas, S. W. (2002): Ethical and practical considerations in managing incidental findings in functional magnetic resonance imaging. In: *Brain and Recognition* 50 (2002), S. 358-365.
- Illes, J./Rosen, A. C./Huang, L. F./Goldstein, R. A./Raffin, T. A./Swan, G./Atlas, S. W. (2004): Ethical consideration of incidental findings on adult brain MRI in research. In: *Neurology*, 62, 6 (2004), S. 888–890.
- Illes, J./Kirschen, M. P./Edwards, E./Bandettini, P./Cho, M. K./Ford, P. J./Glover, G. H./Kulynych, J./Macklin, R./Michael, D. B./Wolf, S. M. (2006): Incidental findings in brain imaging research. In: *Science* 311, 5762 (2006), S. 783-784.
- Kaye, J./Hurles, M./Griffin, H./Grewal, J./Bobrow, M./Timpson, N./Smee, C./Bolton, P./Durbin, R./Dyke, S./Fitzpatrick, D./Kennedy, K./Kent, A./Muddyman, D./Muntoni, F./Raymond, L. F./Semple, R./Spector, T. (2014): Managing clinically significant findings in research: the UK10K example. In: *European Journal of Human Genetics* advance online publication (2014), S. 1-5.
- Knoppers, B. M. (2012): Paediatric research and the communication of not-so incidental findings. In: *Paediatrics and Child Health* 17, 4 (2012), S. 190-192.
- Knoppers, B. M./Deschênes, M./Zawati, M. H./Tassé, A. M. (2013): Population studies: return of research results and incidental findings Policy Statement. In: *European Journal of Human Genetics* 21, 3 (2013), S. 245-247.
- Kohane, I. S./Masys, D. R./Altman, R. B. (2006): The incidentalome: a threat to genomic medicine. In: *JAMA* 296, 2 (2006), S. 212-215.
- Kohlmann, A./Grossmann, V./Haferlach, T. (2012): Integration of Next-Generation Sequencing Into Clinical Practice: Are we there yet? In: *Seminars in Oncology* 39, 1 (2012), S. 26-36.

- Lanzerath, D. (1998): Prädiktive genetische Tests im Spannungsfeld von ärztlicher Indikation und informationeller Selbstbestimmung. In: *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik* 3 (1998), S. 193-203.
- Lanzerath, D. (2014): Incidental findings in genetic research: Ethical issues. In: Lanzerath et al. (2014), S. 73-81.
- Lanzerath, D./Rietschel, M./Heinrichs, B./Schmäl, C. (Hrsg.) (2014): *Incidental findings: Scientific, legal and ethical issues*. Köln.
- May, A. T./Niewohner, S./Bickhardt, J./Kreß, H./Rothärmel, S. (2005): Standards für die Beratung zu Patientenverfügungen. *Ethik in der Medizin* 4, 17 (2005), S. 332-336.
- Molnár-Gábor, F./Weiland, J. (2014): Die Totalsequenzierung des menschlichen Genoms als medizinischer Eingriff. Bewertung und Konsequenzen. In: *Zeitschrift für medizinische Ethik* 2, 60 (2014), S. 135-147.
- Nachman, M. W./Crowell, S. L. (2000): Estimate of the mutation rate per nucleotide in humans. In: *Genetics* 156, 1 (2000), S. 297-304.
- Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues (2012): *Privacy and Progress in Whole Genome Sequencing*. Washington D. C. <http://bioethics.gov/sites/default/files/PrivacyProgress508.pdf> (18.04.2014).
- Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues (2013): *Anticipate and Communicate: Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to Consumer Contexts*. [http://bioethics.gov/sites/default/files/FINALAnticipateCommunicate\\_PCSBI\\_0.pdf](http://bioethics.gov/sites/default/files/FINALAnticipateCommunicate_PCSBI_0.pdf) (18.04.2014).
- Rausch, T./Jones, D. T. W./Zapatka, M./Stütz, A. M./Zichner, T./Weischenfeldt, J./Jäger, N./Remke, M./Shih, D./Northcott, P. A./Pfaff, E./Tica, J./Wang, Q./Massimi, L./Witt, H./Bender, S./Pleier, S./Cin, H./Hawkins, C./Beck, C./von Deimling, A./Hans, V./Brors, B./Eils, R./Scheurle, W./Blake, J./Benes, V./Kulozik, A. E./Witt, O./Martin, D./Zhang, C./Porat, R./Merino, D. M./Wasserman, J./Jabado, N./Fontebasso, A./Bullinger, L./Rücker, F. G./Döhner, K./Döhner, H./Koster, J./Molenaar, J. J./Versteeg, R./Kool, M./Tabori, U./Malkin, D./Korshunov, A./Taylor, M. D./Lichter, P./Pfister, S. M./Korbel, J. O. (2012): Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations. In: *Cell* 148, 1-2 (2012), S. 59-71.
- Ropers, H.-H. (2013): Wer hat Deutungshoheit über das Genom? In: *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, 22.11.2013, S. 7.
- Rudnik-Schöneborn, S./Langanke, M./Erdmann, P./Robiński, J. (2013): Ethische und rechtliche Aspekte im Umgang mit genetischen Zufallsbefunden – Herausforderungen und Lösungsansätze. In: *Ethik in der Medizin* (Online first), DOI 10.1007/s00481-013-0244-x.



- Ulahannan, D./Kovac, M. B./Mulholland, P. J./Cazier, J.-B./Tomlinson, I. (2013): Technical and implementation issues in using next-generation sequencing of cancers in clinical practice. In: *British Journal of Cancer* (2013), S. 1-9.
- Viehöver, W./Wehling, P. (Hrsg.) (2011): *Entgrenzung der Medizin. Von der Heilkunst zur Verbesserung des Menschen?* Bielefeld.
- Wolf, S. M./Lawrenz, F. P./Nelson, C. A./Kahn, J. P./Cho, M. K./Clayton, E. W./Fletscher, J. G./Georgieff, M. K./Hammerschmidt, D./Hudson, K./Illes, J./Kapur, V./Keane, M. A./Koenig, B. A./Leroy, B. S./McFarland, E. G./Paradise, J./Parker, L. S./Terry, S. F./Van Ness, B./Wilfond, B. S. (2008): Managing incidental findings in human subjects research: Analysis and recommendations. In: *Journal of Law, Medicine & Ethics* 36, 2 (2008), S. 220-248.
- Wolf, S. M./Crock, B. N./Van Ness, B./Lawrenz, F./Kahn, J. P./Beskow, L. M./Cho, M. K./Christmann, M. F./Green, R. C./Hall, R./Illes, J./Keane, M./Knoppers, B. M./Koenig, B. A./Kohane, I. S./Leroy, B./Maschke, K. J./McGeveran, W./Ossorio, P./Parker, L. S./Petersen, G. M./Richardson, H. S./Scott, J. A./Terry, S. F./Wilfond, B. S./Wolf, W. A. (2012): Managing incidental findings and research results in genomic research involving biobanks and archived datasets. In: *Genetics in Medicine* 14, 4 (2012), S. 361-384.
- Wolf, S. M./Annas, G. J./Elias, S. (2013): Patient Autonomy and Incidental Findings in Clinical Genomics. In: *Science* 340, 6136 (2013), S. 958-959.
- Wollenschläger, F. (2013): Der Drittbezug prädiktiver Gendiagnostik im Spannungsfeld der Grundrechte auf Wissen, Nichtwissen und Geheimhaltung. Krankheitsveranlagungen im Familienverbund und das neue Gendiagnostikgesetz. In: *Archiv des öffentlichen Rechts* 138, 2 (2013), S. 161-203.

## **Modul 4**

### **Gesundheitsökonomische Aspekte einer stratifizierten Medizin in der rheumatoiden Arthritis**

Frank, Martin  
Mittendorf, Thomas

*Zeitschrift für Rheumatologie 2013; 72(1): 12-19.*



## Redaktion

G.-R. Burmester, Berlin  
 E. Feist, Berlin

M. Frank<sup>1</sup> · T. Mittendorf<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Center for Health Economics Research Hannover, Leibniz Universität Hannover

<sup>2</sup> Herescan GmbH, Hannover

## Gesundheitsökonomische Aspekte einer stratifizierten Medizin in der rheumatoiden Arthritis

**In der rheumatoiden Arthritis lässt sich eine große Heterogenität in Bezug auf das Therapieansprechen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen beim Einsatz von Pharmakotherapien bei Patienten mit vermeintlich vergleichbarem Erkrankungsbild feststellen. Ein besonderes Forschungsinteresse liegt daher auf der Entwicklung von stratifizierten Therapiekonzepten bzw. der Identifizierung von Patientencharakteristika, die patientenspezifische Arzneimittelwirkungen besser vorherzusagen vermögen. Hierdurch soll Patienten eine wirksame Arzneimitteltherapie mit einem hohen klinischen Nutzen zugänglich gemacht werden. Des Weiteren können so im Gesundheitswesen Kosten für den Einsatz nicht wirksamer Arzneimittel eingespart werden.**

Die rheumatoide Arthritis (RA) als Autoimmunerkrankung ist die häufigste entzündliche Erkrankung der Gelenke mit einem chronischen Verlauf. Dies hat weitreichende Auswirkungen auf die Lebensqualität [33], insbesondere durch eine hohe Schmerzlast und Funktionsbeeinträchtigungen, was sich zudem negativ auf die Arbeits- sowie Erwerbsfähigkeit auswirkt [20, 27]. Durch die Chronizität der Erkrankung und den progredienten Verlauf entstehen hohe Kosten für das Gesundheitswesen und die Gesellschaft [10, 11, 28]. Ein wesentliches Therapieziel ist daher die Herstellung eines Zustandes der dauerhaften Remission der Erkrankung bzw. das Erreichen einer geringen Erkrankungsaktivität [29].

### Erfolge der Pharmakotherapie

Durch ein verbessertes Verständnis über die molekulare Pathogenese der RA konnten vielfältige zielgerichtete biologische Therapieansätze entwickelt werden, deren Wirkmechanismen in spezifische Vorgänge der Immunreaktion eingreifen [13, 21]. Hervorzuheben ist hierbei insbesondere die Entwicklung von Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ -Antagonisten, deren Einführung in die klinische Praxis Behandlungsmöglichkeiten und -ergebnisse stark verbesserten [15, 30]. Insbesondere durch eine intensiviertere medikamentöse Therapie konnten in den letzten Jahren in Deutschland eine durchschnittlich geringere Krankheitsaktivität, weniger Tage der Arbeitsunfähigkeit und eine bessere Partizipation am Erwerbsleben erreicht werden [16, 36]. Zudem befinden sich vielfältige Erfolg versprechende biologische Therapieansätze in der Entwicklung. Die Kosten für den Einsatz dieser Biologika sind allerdings seit langer Zeit in der gesundheitspolitischen Diskussion. So gehören z. B. TNF- $\alpha$ -Antagonisten zu den weltweit umsatzstärksten Arzneimitteln und bedingen Jahrestherapiekosten von um die 20.000 EUR.

### Stratifizierte Medizin durch diagnostische Biomarker

Die Stratifizierung von Pharmakotherapien ist eine Möglichkeit, den Patientennutzen einer Arzneimitteltherapie zu verbessern und gleichermaßen unnötige Verschreibungen zu verringern. Das Konzept der stratifizierten Medizin basiert auf einer biomarkergestützten Ein-

teilung einer Patientenpopulation in klinisch relevante Subgruppen [12]. Der Grundgedanke ist hierbei die Weiterentwicklung des „One size fits all“-Ansatzes im Hinblick auf beispielsweise genetische oder molekulare Patientencharakteristika, anhand derer homogene Subgruppen gebildet werden können. Somit steht weniger der individuelle Patient im Fokus, sondern eine Gruppe von Patienten mit spezifischen Merkmalen, die einen Einfluss auf die Wirksamkeit eines Arzneimittels haben. Die stratifizierte Medizin ist somit von den sehr unterschiedlich definierten Begriffen der individualisierten oder personalisierten Medizin abzugrenzen, die sich verstärkt auf individuell maßgeschneiderte Therapieansätze beziehen.

In der klinischen Praxis sowie in klinischen Studien zur RA zeigen sich bei dem Einsatz einzelner Medikamente signifikante Unterschiede im Ansprechverhalten, der Remission und bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Patienten mit vermeintlich ähnlichem Erkrankungsbild. Ziel der stratifizierten Medizin ist die Identifikation von Patienten, die wahrscheinlich besonders gut (Responder) oder eben nicht (Non-Responder) auf ein bestimmtes Arzneimittel ansprechen oder aller Voraussicht nach unerwünschte Arzneimittelwirkungen erleiden werden. Eine wesentliche Verbesserung der medikamentösen Therapie könnte bei der rheumatoiden Arthritis durch die Identifizierung von Einflussfaktoren auf das Therapieergebnis über diagnostische Biomarker erreicht werden, um eine ergebnisabhängige Pharmakotherapie mit hohem Wirkpotenzi-

Hier steht eine Anzeige.



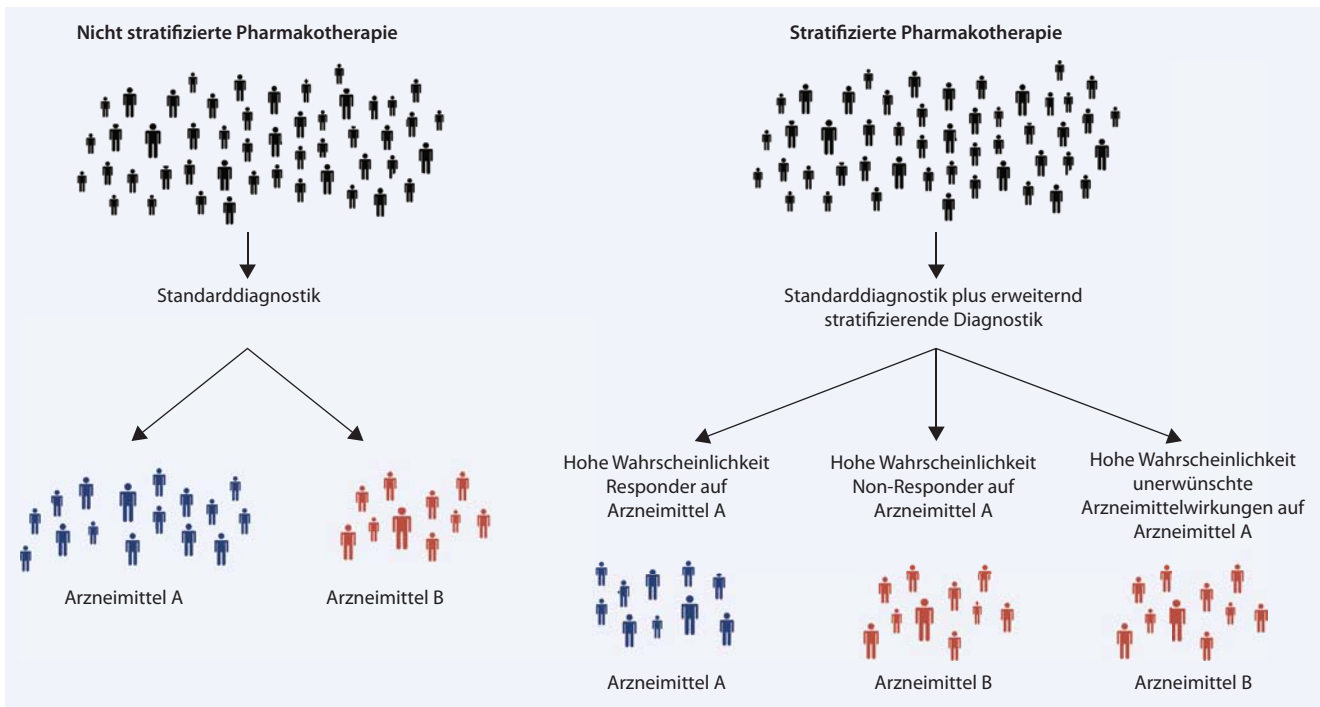


Abb. 1 ▲ Unterschiede zwischen nicht stratifizierten und stratifizierten Pharmakotherapien

al vor Therapiebeginn auswählen zu können (Abb. 1).

Diese diagnostischen Biomarker lassen sich in 3 Kategorien klassifizieren [14].

- Resistenzbiomarker identifizieren Patientengruppen, die voraussichtlich nicht auf ein Arzneimittel ansprechen.
- Im Gegensatz hierzu geben Ansprechbiomarker diagnostische Informationen über Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf ein spezifisches Arzneimittel ansprechen werden.
- Zuletzt sollen über Risikobiomarker Patientengruppen identifiziert werden, die aufgrund von diagnostizierten Merkmalen ein hohes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufweisen.

Für den Einsatz von stratifizierten Therapien bei der RA sind die Identifizierung von Biomarkern und die Entwicklung entsprechender diagnostischer Testverfahren für „disease-modifying anti-rheumatic drugs“ (DMARDs) oder Biologika notwendig. Entsprechende diagnostische Tests sind in der klinischen Praxis noch nicht verbreitet, allerdings konzentrieren sich vielfältige Forschungsbemü-

hungen auf diesen Bereich. Im Gegensatz hierzu sind in der Onkologie bereits einige Arzneimittel zugelassen, deren Anwendung einen Biomarkertest vor Therapiebeginn voraussetzt. Beispiele sind Cetuximab, wo vor Behandlungsbeginn ein Test auf eine Mutation des „Kirsten Rat Sarcoma“ (*KRAS*)-Gens notwendig ist, oder Trastuzumab, bei dem vor Therapiebeginn ein Biomarkertest auf ein positives „Human epidermal growth factor receptor 2“ (*HER2*)-Gen durchgeführt werden muss, um hierdurch vor Therapiebeginn potenzielle Non-Responder zu identifizieren.

### Ansatzpunkte in der Rheumatologie

Im Bereich der rheumatoiden Arthritis wurden bereits vielfältige Biomarker identifiziert, die einen Einfluss auf die Wirksamkeit einer Pharmakotherapie zu haben scheinen. Ein Großteil dieser Untersuchungen basiert allerdings eher auf retrospektiven Analysen und kleineren klinischen Studien [2]. Fortschritte in der Proteomik oder Pharmakogenetik, in der Einflüsse von genetischen Polymorphismen auf das Behandlungsergebnis analysiert werden, können zukünftig die Eta-

blierung von stratifizierten Therapiekonzepten ermöglichen. Potenzielle Biomarker sind beispielsweise genetische Polymorphismen, Rheumafaktoren, serologische Faktoren oder Umwelteinflüsse. Ein grundlegendes Problem ist hierbei die multikausale Wirkung dieser Faktoren auf das Behandlungsergebnis.

» Ziel der stratifizierten Medizin in der Rheumatologie ist die Hinwendung zu einem diagnosebasierten stratifizierenden Therapiealgorithmus

Ein wesentliches Ziel der stratifizierten Medizin in der Rheumatologie ist eine Abkehr vom „Trial-and-error-Verfahren“ hin zu einem diagnosebasierten, stratifizierenden Therapiealgorithmus. Hierbei gibt es verschiedene Zeitpunkte, an denen der Einsatz von Biomarkertests und die zugehörige Wahl einer jeweils adäquaten Pharmakotherapie perspektivisch sinnvoll sein könnten. Zum Ersten ist eine frühzeitige Diagnose notwendig, um eine Erkrankungsprogression zu verhindern.

In der frühen Erkrankungsphase, im sog. „window of opportunity“, hat eine schnelle Therapie mit gutem Ansprechen erhebliche Auswirkungen auf den langfristigen Behandlungserfolg [8]. Hierfür wären prognostische Biomarker im Hinblick auf Erkrankungsschwere und -aktivität zu entwickeln. Potenzielle Biomarker sind das Vorhandensein von Rheumafaktoren, zyklischen Citrullin-Peptid-Antikörpern (CCP-AK) oder HLA-DR B1 0401, 0404 und 0104-Molekülen [21]. Entsprechende diagnostische Ergebnisse könnten in der Folge Einfluss auf die zu wählende Aggressivität einer Therapie haben. Aus ökonomischer Perspektive könnten bei einer guten Prognose zunächst mit einer höheren diagnostischen Sicherheit weniger innovative Therapieoptionen wie Methotrexat (MTX) gewählt und hierdurch Kosten für den Einsatz von hochpreisigen Biologika eingespart werden.

In der initialen Behandlung der RA ist MTX derzeit immer noch der Goldstandard bei der Wahl einer Pharmakotherapie [31, 35]. Allerdings spricht etwa ein Drittel der Patienten nicht auf die Gabe von MTX an oder zeigt unerwünschte Arzneimittelwirkungen [9]. Im Hinblick auf das Ansprechverhalten wurden einige mögliche Biomarker zur Identifizierung von entsprechenden Patientencharakteristika in Studien untersucht, die als weiteren Angriffspunkt für den Einsatz einer Stratifizierung eine wirksame medikamentöse Therapie gewährleisten könnten. Die Entwicklung von Biomarkern gestaltet sich in diesem Bereich allerdings schwierig, da der exakte Wirkmechanismus von MTX letztlich nicht vollständig ergründet ist [9].

Bei MTX-intoleranten Patienten oder bei einem Therapieversagen werden nach einem nachfolgenden Versagen eines klassischen DMARDs als weitere Option Biologika, in der Regel TNF- $\alpha$ -Antagonisten, eingesetzt. In dieser Phase der Erkrankung sollten daher in einem dritten Zeitfenster Patienten identifiziert werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf spezifische TNF- $\alpha$ -Antagonisten, wie z. B. Infliximab, Adalimumab oder Etanercept, anzusprechen vermögen oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen zeigen könnten. Die Kombination von TNF- $\alpha$ -Antagonisten mit MTX

Z Rheumatol 2013 · 72:12–19 DOI 10.1007/s00393-011-0883-6  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

M. Frank · T. Mittendorf

## Gesundheitsökonomische Aspekte einer stratifizierten Medizin in der rheumatoiden Arthritis

### Zusammenfassung

In der klinischen Praxis der medikamentösen Behandlung der rheumatoiden Arthritis sind stratifizierte Therapiekonzepte derzeit nicht verbreitet. Eine große Heterogenität in Bezug auf das Therapieansprechen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen beim Einsatz von Pharmakotherapien bei Patienten mit vermeintlich vergleichbarem Krankheitsbild bedingen jedoch vielfältige Forschungsbemühungen im Hinblick auf die Identifizierung und Entwicklung von diagnostischen Biomarkern. Auf Basis einer umfassenderen Diagnostik sollen Therapiealgorithmen patientenspezifisch optimiert und folglich der Patientennutzen gesteigert wer-

den. Zudem sollen Kosten für den Einsatz nicht wirksamer Arzneimittel eingespart werden, was die Kosteneffektivität einzelner Wirkstoffe, insbesondere von Biologika, verbessern könnte. Für die pharmazeutische Industrie bedeutet eine Stratifizierung von Arzneimitteltherapien eine Verkleinerung des potenziellen Absatzmarktes, aber auch bessere Chancen für eine Zulassung und möglicherweise höhere Erstattungspreise.

### Schlüsselwörter

Therapiealgorithmen · Gesundheitsökonomie · Stratifizierte Medizin · Biomarker · Kosteneffektivität

## Health economic aspects of a stratified medicine for rheumatoid arthritis

### Abstract

Up to now stratified therapy concepts have not played an important role in the treatment of patients with rheumatoid arthritis; however, a high heterogeneity regarding the effectiveness of therapies and occurrence of side effects in patients with the same indications provokes research efforts aiming at identifying and developing diagnostic biomarkers. Comprehensive diagnostics could lead to improved patient-oriented therapy algorithms and hence, a higher patient-relevant benefit could be achieved. Furthermore, costs for non-effective therapy options could be reduced, which might improve the cost-ef-

fectiveness of single active agents, especially biologicals. For the pharmaceutical industry an enhanced stratification of pharmaceuticals leads to smaller patient target groups and smaller markets on the one hand but on the other hand it may result in higher chances of receiving approval as well as higher reimbursement prices.

### Keywords

Therapy algorithms · Health economics · Stratified medicine · Biomarker · Cost-effectiveness

hat zwar unzweifelhaft zu deutlichen Behandlungserfolgen geführt, allerdings existieren derzeit kaum Biomarker, die eine Stratifizierung von Patienten in Bezug auf die Aktivierung von unterschiedlichen TNF-Signalübertragungswegen ermöglichen. Die klinische Erfahrung zeigt hierbei, dass lediglich rund zwei Drittel aller mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten behandelten Patienten auf die Therapie ansprechen [34]. Diagnostische Biomarker könnten somit die Auswahl eines wirksamen TNF- $\alpha$ -Antagonisten oder von anderen Biologika unterstützen. Vielfältige pharmakogenetische Studien sind allerdings daran gescheitert genetische Polymorphismen zu identifizieren, die ein Ansprechen vor-

herzusagen vermögen [23]. Ein Beispiel mit kontroversen Ergebnissen im Hinblick auf das Ansprechverhalten ist hierbei ein Polymorphismus des *TNF- $\alpha$ -308-G/A-Gens* [17, 19, 22]. Diskutiert wird derzeit ebenfalls ein Zusammenhang zwischen einem verbesserten Ansprechverhalten auf TNF- $\alpha$ -Antagonisten und Patienten mit seronegativem Rheumafaktorstatus [24]. Insgesamt ist die derzeitige Datenlage allerdings noch nicht ausreichend, um valide Korrelationen bzw. Kausalitäten zwischen spezifischen Patientencharakteristika und dem Ansprechverhalten auf TNF- $\alpha$ -Antagonisten herzustellen [13], nichtsdestotrotz sind bereits vielfältige Polymorphismen von Genen, mit

möglichem Einfluss auf die Wirkung von TNF- $\alpha$ -Antagonisten, identifizierbar [25] und umfangreichere Studien notwendig.

In der weiteren Therapiekaskade, nach Versagen des ersten TNF- $\alpha$ -Antagonisten, steht bei der RA entweder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse oder auf ein anderes Biologikum als Alternativen zur Verfügung [35]. Am erfolgversprechendsten erscheint an diesem Behandlungspunkt eine Stratifizierung von Patienten, die mit Rituximab behandelt werden sollen, zu sein. In Studien konnte gezeigt werden, dass seronegative Patienten schwächer auf Rituximab ansprechen als seropositive Patienten [32]. Somit könnte dies ein potenzieller Biomarker sein, der für oder eher gegen einen Einsatz dieses Arzneimittels sprechen könnte.

### Kosteneffektivität von Arzneimitteln

Eine mögliche Stratifizierung der medikamentösen Therapie wirft vielfältige ökonomische Fragen auf und wird zukünftige gesundheitsökonomische Kosteneffektivitätsanalysen, in denen Kosten und Nutzen eines Arzneimittels gleichermaßen eine Rolle spielen, stark beeinflussen. Aus ökonomischer Perspektive ist die Kosteneffektivität bzw. das Kosten-Nutzen-Verhältnis eines Arzneimittels ein wesentliches Kriterium für Preisbildung oder Kostenerstattungsentscheidungen. Die Etablierung von diagnostischen Biomarkern in der klinischen Praxis mit einer ergebnisabhängigen Wahl eines Arzneimittels des Bestandsmarktes bedingt vielfältige Nutzen- und Kosteneffekte im Vergleich zu einer Situation, in der ein Arzneimittel ohne einen vorherigen Biomarkertest eingesetzt wird. Grundlegend ist hierbei die Ermittlung des inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisses (ICER) durch einen Vergleich zwischen der Situation ohne den diagnostischen Einsatz von Biomarkern und der Situation eines Biomarkertests vor Therapiebeginn. Für eine ökonomische Bewertung sind die Kosten- sowie Nutzendifferenzen zu ermitteln und miteinander in ein Verhältnis zu setzen.

Anhand einer beispielhaften Modellrechnung für die Gabe eines Biologikums lässt sich die Herangehensweise verdeutlichen. Unter den Annahmen, dass bei

einer Stratifizierung der Pharmakotherapie (SP) im Gegensatz zu einer Nichtstratifizierung (NSP) die Wahrscheinlichkeit einer Remission von 50 auf 75% bei der Gabe des Biologikums ansteigt, sich der Preis für das Arzneimittel in Höhe von 20.000 EUR nicht verändert und Kosten für den Biomarkertest in Höhe von 1000 EUR anfallen, lässt sich unter Vernachlässigung von evtl. Kosteneinsparun-

$$\begin{aligned} \text{ICER} &= \frac{\text{inkrementelleKosten}}{\text{inkrementellerNutzen}} \\ &= \frac{\text{KostenSP} - \text{KostenNSP}}{\text{NutzenSP} - \text{NutzenNSP}} \\ &= \frac{(20.000\text{€} + 1.000\text{€}) - 20.000\text{€}}{0,75 - 0,5} \\ &= \frac{1.000\text{€}}{0,25} \end{aligned}$$

gen für beispielsweise vermiedene Hospitalisierungen das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis ermitteln.

Die 25%ige Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, eine dauerhafte Remission durch die Stratifizierung der Therapie zu erreichen, würde Kosten von 1000 EUR verursachen. Somit würden je zusätzlich durch die Stratifizierung erreichte Remission inkrementelle Kosten von 4000 EUR für das Gesundheitssystem entstehen, sollte eine Stratifizierung in der klinischen Praxis angewendet werden. Dies ist lediglich ein hypothetisches Beispiel, das die Funktionsweise der inkrementellen Kosteneffektivität verdeutlichen soll, bei der die Testkosten natürlich ebenfalls Berücksichtigung finden müssen.

Darüber hinaus wird sich durch den Einsatz von diagnostischen Biomarkern bei einem Patientenkollektiv zunächst die Anzahl der Patienten verringern, die initial für eine Therapie mit einem ersten Arzneimittel der Wahl infrage kommen. Somit verringert sich der Gesamtnutzen für das nicht stratifizierte Patientenkollektiv durch dieses Arzneimittel, allerdings steigt der durchschnittliche Nutzen auf Ebene des einzelnen Patienten, der positiv stratifiziert wurde. Die durch den Biomarker identifizierten Non-Responder oder Patienten mit einem hohen Risiko auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen erhalten, so vorhanden, alterna-

tive Therapien, beispielsweise in Form eines weiteren alternativen Arzneimittels, das ebenfalls einen Nutzen schafft. Auf der Kostenseite können Ausgaben für das Arzneimittel mit Biomarkertest verringert werden. Allerdings entstehen neben Kosten für den notwendigen Biomarkertest zusätzliche Kosten für die Alternativbehandlung, die vorher nicht angefallen wären und insbesondere bei einem Wechsel zwischen verschiedenen Biologika nicht unbedingt geringer sein müssen als bei einer nicht wirksamen Behandlung mit raschem Nichtansprechen und entsprechendem Absetzen des primären Arzneimittels der Wahl.

### » Durch die Etablierung von diagnostischen Biomarkern lässt sich voraussichtlich ein höherer Patientennutzen erreichen

Zusammenfassend lässt sich durch die Etablierung von diagnostischen Biomarkern aller Voraussicht nach in der Summe ein höherer Patientennutzen erreichen. Dies wird in erster Linie dadurch bedingt, dass Patienten schneller Therapien zugeführt werden können, die eine höhere Wirkwahrscheinlichkeit haben. Die finalen Kosteneffekte sind wiederum nicht immer eindeutig. Bei hohen Kosten für diagnostische Testverfahren oder kostenintensiven Alternativarzneimitteln ist ein Kostenanstieg durch stratifizierte Pharmakotherapien ebenso möglich. In diesem Fall müssten die zusätzlichen Kosten für den erreichten Nutzenzuwachs ermittelt werden. Eine Anwendung von diagnostischen Biomarkern bei allen Patienten kann insbesondere hohe Kosten für das Gesundheitssystem verursachen, wenn nur wenige Patienten die für die Arzneimitteltherapie notwendigen Charakteristika aufweisen und somit nur wenige Patienten nach dem Test mit dieser Pharmakotherapie behandelt werden. Gerade beim Vorhandensein vielfältiger Biomarker stellt sich daher die Frage, welche Patienten wann getestet werden sollten. Diskussionswürdig ist hierbei insbesondere der Einbezug von Testkosten für Patienten, die nicht für eine Therapie mit dem jeweiligen Präparat infrage



kommen, als zu berücksichtigende Kostenparameter in Kosteneffektivitätsanalysen für einzelne Arzneimittel. In letzter Konsequenz wird durch den Einsatz von Biomarkern und der damit verbundenen Priorisierung einzelner Therapiealternativen auf individueller Patientenebene nach dem Kriterium der klinischen Wirksamkeit auch die Diskussion geführt werden müssen, ob einzelne Therapiealternativen individuellen Patienten aufgrund des Ergebnisses der Stratifizierung nicht mehr zur Verfügung stehen. Wenn dies nicht der Fall ist und am Anfang ausgeschlossene Alternativen lediglich später im Behandlungskontinuum eingesetzt werden, sind die Chancen einer Steigerung der Kosteneffektivität gering, wenn das Preisniveau über alle Alternativen hinweg relativ gleich ist.

Wie beschrieben, verändert sich die Kosteneffektivität einzelner Arzneimittel durch den Einsatz von vorgeschalteten Biomarkern. Die Kosteneffektivität von TNF- $\alpha$ -Antagonisten, deren Kosten-Nutzen-Verhältnis international Gegenstand der gesundheitspolitischen Diskussion ist und bereits vielfach analysiert wurde [1, 6, 26], ist hier nochmals beispielhaft anzuführen. Die in bisherigen Analysen eingehenden Nutzenwerte wurden in der Regel in klinischen Studien erhoben, in die naturgemäß auch Therapiergebnisse von Patienten eingingen, die nicht auf die Therapie ansprachen oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen zeigten. Bei einem möglichst umfassenden prospektiven Ausschluss dieser Patienten bzw. der Integration von diagnostischen Biomarkern in klinische Studien würde sich theoretisch ein deutlich verbesserter Patientennutzen und – unter der Voraussetzung gleichbleibender Preise für den Wirkstoff – eine bessere Kosteneffektivität zeigen.

### **Problemfelder der Biomarkerentwicklung und der Etablierung in der klinischen Praxis**

Die Etablierung von diagnostischen Biomarkern in der klinischen Praxis ist von vielfältigen vorgelagerten Schritten abhängig [4, 18, 21], die zum Teil sehr kostenintensiv sein können. Zunächst müssen potenzielle Biomarker identifiziert,

im Anschluss technische und analytische Validierungsprozeduren entwickelt und durchgeführt sowie abschließend qualitätsgesicherte Testverfahren etabliert werden. Darauf aufbauend ist bei gemeinsamer Entwicklung mit einem Arzneimittel eine klinische Validierung des Biomarkers und des Testverfahrens in klinischen Studien notwendig, um eine Zulassung durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA) oder die European Medicines Agency (EMA) zu erreichen. Abschließend ist zudem international und natürlich auch in Deutschland eine Kostenübernahme des Testverfahrens durch die Krankenkassen sicherzustellen. Die Validität sowie Spezifität bzw. Sensitivität eines Biomarkers haben zudem Auswirkungen auf die klinische Anwendbarkeit und Kosteneffektivität. Diskussionswürdig sind zudem ethische Fragestellungen, wenn aufgrund des Ergebnisses eines Biomarkertests einem Patienten eine für ihn wahrscheinlich nicht oder nur bedingt wirksame Therapie vorenthalten wird – insbesondere wenn keine Ersatztherapie zur Verfügung steht. Nicht zuletzt hat eine leichte Durchführbarkeit des Biomarkertests erhebliche Auswirkungen auf die Akzeptanz und Anwendung in der täglichen Praxis.

---

### **» Die Validität sowie Spezifität bzw. Sensitivität eines Biomarkers haben Auswirkungen auf die klinische Anwendbarkeit und Kosteneffektivität**

---

Wesentliche Hindernisse für die flächendeckende Einführung von diagnostischen Biomarkertests in der klinischen Praxis basieren auf ökonomischen Gründen. Das Festlegen eines angemessenen Preises und die Kostenerstattung von Biomarkertestverfahren sind für die biotechnologische und die pharmazeutische Industrie essenzielle Voraussetzungen, um in die Entwicklung von stratifizierten Therapiekonzepten zu investieren [3]. Allerdings sind die Kostenträger bei Kostenerstattungsentscheidungen im Hinblick auf klinische Biomarker zurückhaltend, da in vielen Fällen eine zu geringe Evidenz in Bezug

auf Kosteneinsparungen und substanzielle Verbesserungen des Patientennutzens vorherrscht [5]. Zudem werden zukünftige Produktumsätze durch eine kleinere Patientenanzahl, die für eine Anwendung infrage kommt, geschmälert. Durch diese Verkleinerung des potenziellen Absatzmarktes und hohe Fixkosten für die Entwicklung von innovativen Arzneimitteln, die zu großen Teilen aufgrund regulatorischer Anforderungen unabhängig von der später zu behandelnden Patientenpopulation anfallen, ist in der Zukunft bei neuartigen Wirkstoffen eher von steigenden Preisen für stratifizierbare Pharmakotherapien auszugehen. Dies wird allerdings ebenfalls stark davon abhängen, ob bei gegebenen volkswirtschaftlichen Rahmenbedingungen überhaupt höhere Preise für Innovationen durchsetzbar sind.

Für den Bestandsmarkt ist die nachträgliche Entwicklung von Biomarkertests aus Sicht der pharmazeutischen Industrie kaum rational. Eine Ausnahme hiervon könnte allerdings der Nachweis eines besonders hohen Nutzens für eine bestimmte Patientengruppe darstellen. Auf diesem Wege könnten Patienten, die bis dato mit anderen medikamentösen Therapien behandelt wurden, für das eigene Produkt gewonnen werden. Hiermit wird die Hoffnung auf bessere Chancen für eine Zulassung und höhere Erstattungspreise verbunden [37]. Therapieeffekte können klarer nachgewiesen werden, da Patienten, die nicht auf einen spezifischen Wirkmechanismus ansprechen, nicht mit in die Studie eingeschlossen werden. Mit Einführung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2011 gewinnt der patientenrelevante Zusatznutzen als Entscheidungskriterium für Preisverhandlungsprozesse in Deutschland an erheblicher Bedeutung. Somit hat der in einer stratifizierten und zielgerichteten Patientenpopulation gezeigte zusätzliche Nutzen eines Arzneimittels einen hohen Einfluss auf den späteren Erstattungspreis und kann mögliche Umsatzeinbußen durch geringere Absatzmengen kompensieren. In einigen Bereichen wie der Onkologie ist dieser Schritt bereits getan, und vielfach werden heute Wirkstoffe zusammen mit sog. „companion diagnostics“ bzw. der gleichzeitigen

Entwicklung von zugehörigen Biomarkern zur Marktreife gebracht.

In Bezug auf die Entwicklung von stratifizierten Pharmakotherapien bei der Behandlung der RA müssen zunächst das Wissen über die Pathogenese der Erkrankung sowie molekularbiologische Zusammenhänge erweitert werden und in die Arzneimittel- bzw. Biomarkerentwicklung einfließen. Ein weiteres Problemfeld wird die Umsetzung in der klinischen Praxis sein, da stratifizierte Therapieansätze eine Abkehr von standardisierten Abläufen und Verhaltensänderungen bei Medizinern voraussetzen [7]. Zunächst muss ein Bewusstsein über zusätzlich durchzuführende Labortests und die jeweilige Interpretation geschaffen werden, bevor weitere Entscheidungen wie die Medikamentenauswahl oder -dosierung entsprechend angepasst werden.

Die meisten Studien zur Identifizierung von Biomarkern evaluieren zudem Veränderungen im Therapieansprechen anhand des Disease Activity Score (DAS) 28 oder der European League Against Rheumatism (EULAR)-Responsekategorien, um das Therapieansprechen eines Patienten zu definieren. Diese Messungen konzentrieren sich primär auf die Qualität des Ansprechens und weniger auf die Identifizierung von Patienten, die nicht auf eine Therapie ansprechen oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen erleiden könnten. Daher steht eher die Definition des Behandlungsalgorithmus mit unterschiedlichen Arzneimitteln im Fokus und weniger der Ausschluss von Patienten von spezifischen Pharmakotherapien [13]. Spezifische Kriterien für eine Gruppenbildung sind allerdings eine grundlegende Voraussetzung für eine Stratifizierung und den Nachweis von Effekten. Im Hinblick auf diese Ansprechbiomarker werden jedoch vielmehr Anhaltspunkte für die Stärke des Ansprechens ermittelt und weniger deterministische Aussagen, ob ein Patient auf eine Pharmakotherapie anspricht oder eben nicht. In diesem Fall müssten Grenzwerte für ein notwendiges Ausmaß des Therapieansprechens definiert werden, ab wann eine Pharmakotherapie verordnet werden sollte, was kaum praktikabel sein dürfte. Dies steht einer Eintragung eines empfohlenen oder verpflichtenden Biomarker-

tests in den Zulassungstext eines Arzneimittels sowie einer Kostenerstattung des Tests durch die Krankenkassen eher entgegenstehen.

### Fazit für die Praxis

- In der klinischen Praxis stehen diagnostische Biomarker bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis nur sehr eingeschränkt zur Verfügung.
- Die Bestimmung eines optimalen Therapiealgorithmus wird sich künftig verstärkt an diagnostischen Biomarkern orientieren, die patientenspezifische Charakteristika analysieren. Hierdurch soll ein besseres Ansprechen des Patienten und die Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen erreicht und somit ein höherer Patientennutzen generiert werden.
- Eine entsprechend verbesserte Rate an zügig erreichten Remissionen auf Patientenebene kann gesellschaftliche Kosten durch geringere Arbeitsunfähigkeitszeiten verringern und eine verbesserte Erwerbsfähigkeit der Patienten bedingen.
- Folgekosten für das Gesundheitssystem, beispielsweise durch Hospitalisierungen oder chirurgische Eingriffe, können durch einen geringeren Anteil an unerwünschten Arzneimittelwirkungen und eine geringere Erkrankungsprogression verringert werden. Zudem könnten Arzneimittel kosteneffektiver eingesetzt werden, da Kosten für unwirksame Pharmakotherapien vermieden werden und die behandelte Patientensubgruppe einen höheren Nutzen zeigt.
- Entscheidend für den gesundheitsökonomischen Erfolg solcher Strategien zur Stratifizierung von Patienten wird allerdings auch sein, dass durch Testergebnisse primär verworfene Therapiealternativen nicht nur lediglich später im Behandlungsverlauf eingesetzt werden. Zusätzlich zur gewünschten und sinnvollen klinischen Priorisierung einzelner Alternativen wird auch die ethische wie die ökonomische Frage der Rationierung diskutiert werden müssen.

### Korrespondenzadresse

M. Frank

Center for Health Economics Research  
Hannover,  
Leibniz Universität Hannover  
Königsworther Platz 1, 30167 Hannover  
mf@ivbl.uni-hannover.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Brennan A, Bansback N, Nixon R et al (2007) Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. *Rheumatology* 46:1345–1354
2. Bridges SL (2007) Personalized medicine in rheumatoid arthritis: hopes and challenges. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 65:174–177
3. Chiang A, Million RP (2011) Personalized medicine in oncology: next generation. *Nat Rev Drug Discov* 10:895–896
4. Cook J, Hunter G, Vernon JA (2009) The future costs, risks and rewards of drug development: the economics of pharmacogenomics. *Pharmacoeconomics* 27:355–363
5. Deverka PA (2009) Pharmacogenomics, evidence, and the role of payers. *Public Health Genomics* 12:149–157
6. Doan QC, Chiou CF, Dubois RW (2006) Review of eight pharmacoeconomic studies of the value of biologic DMARDs (Adalimumab, Etanercept, and Infliximab) in the management of rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharm* 12:555–569
7. Evans WE, Relling MV (2004) Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 429:464–468
8. Goekoop-Ruiterman YP, Vries-Bouwstra JK de, Allaart CF et al (2008) Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 58 (2 Suppl):S126–S135
9. Hughes LB, Danila MI, Bridges SL (2009) Recent advances in personalizing rheumatoid arthritis therapy and management. *Per Med* 6:159–170
10. Hülsemann JL, Mittendorf T, Merkesdal S et al (2005) Direct costs related to rheumatoid arthritis: the patient perspective. *Ann Rheum Dis* 64:1456–1461
11. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K et al (2006) Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 65:1175–1183
12. Hüsing B, Hartig J, Bühlren et al (2008) Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem: Zukunftsreport. Büro für Technologiefolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB): Arbeitsbericht Nr. 126. <http://www.tab-beim-bundestag.de/de/pdf/publikationen/berichte/TAB-Arbeitsbericht-ab126.pdf> (Zugegriffen: 30.07.2012)
13. Isaacs JD, Ferracciolo G (2011) The need for personalised medicine for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 70:4–7



14. Jackson DB, Sood AK (2011) Personalized cancer medicine—advances and socio-economic challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 8:735–741
15. Kavanaugh A, Cohen S, Cush JJ et al (2004) The evolving use of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 31:1881–1884
16. Kirchhoff T, Ruof J, Mittendorf T et al (2011) Cost of illness in rheumatoid arthritis in Germany in 1997–1998 and 2002: cost drivers and cost savings. *Rheumatology* 50:756–761
17. Lee YH, Rho YH, Choi SJ et al (2006) Association of TNF-alpha-308 G/A polymorphism with responsiveness to TNF-alpha-blockers in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 27:157–161
18. Littman (2009) Translational strategies to implement personalized medicine: rheumatoid arthritis examples. *Per Med* 6:429–437
19. Maxwell JR, Potter C, Hyrich KL et al (2008) Association of the tumour necrosis factor-308 variant with differential response to anti-TNF agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet* 17:3532–3538
20. Merkesdal S, Hülsemann JL, Mittendorf T et al (2006) Produktivitätskosten der rheumatoiden Arthritis in Deutschland: Kostenzusammensetzung und Prädiktion der Hauptkostenkomponenten. *Z Rheumatol* 65:527–534
21. Miossec P, Verweij CL, Klareskog L et al (2011) Biomarkers and personalised medicine in rheumatoid arthritis: a proposal for interactions between academia, industry and regulatory bodies. *Ann Rheum Dis* 70:1713–1718
22. Pavy S, Toonen EJ, Miceli-Richard C et al (2010) Tumour necrosis factor alpha -308G-> A polymorphism is not associated with response to TNFalpha blockers in Caucasian patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 69:1022–1028
23. Plenge RM, Criswell LA (2008) Genetic variants that predict response to anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis: current challenges and future directions. *Curr Opin Rheumatol* 20:145–152
24. Potter C, Hyrich KL, Tracey A et al (2009) Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 68:69–74
25. Ranganathan P (2005) Pharmacogenomics of tumor necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics* 6:481–490
26. Regier DA, Bansback N, Dar Santos A et al (2007) Cost-effectiveness of tumor necrosis factor-alpha antagonists in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 7:155–169
27. Robert Koch Institut (2010) Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Heft 49. [http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc\\_show\\_pdf?p\\_id=12929&p\\_sprache=d&p\\_uid=gasts&p\\_aid=25277511&p\\_lfd\\_nr=1](http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=12929&p_sprache=d&p_uid=gasts&p_aid=25277511&p_lfd_nr=1) (Zugegriffen: 30.07.2012)
28. Rouf J, Hülsemann JL, Mittendorf T et al (2003) Costs of rheumatoid arthritis in Germany: a micro-costing approach based on healthcare payer's data sources. *Ann Rheum Dis* 62:544–549
29. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ et al (2010) Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 69:631–637
30. Smolen JS, Han C, Heijde D van der et al (2006) Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54:716–722
31. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al (2010) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 69:964–975
32. Strangfeld A, Eveslage M, Kekow J et al (2009) Effectiveness of treatment with rituximab depends on autoantibody status – results from 2 years of experience in the German biologics register RAB-BIT [abstract]. *Arthritis Rheum* 60:S1680
33. Uhlig T, Loge JH, Kristiansen IS et al (2007) Quantification of reduced health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *J Rheumatol* 34:1241–1247
34. Verweij CL (2009) Predicting the future of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther* 11:115
35. Wollenhaupt J, Alten R, Backhaus M et al (2009) Aktualisiertes Therapieschema der Rheumatoiden Arthritis. Ergebnisse eines Konsensusprozesses deutscher Rheumatologen 2009. *Akt Rheumatol* 34:234–239
36. Ziegler S, Huscher D, Karberg K et al (2010) Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Ann Rheum Dis* 69:1803–1808
37. Zuckerman R, Milne CP (2012) Industry perspectives on personalized medicine. *Nat Rev Drug Discov* 11:178

## **Modul 5**

# **Influence of Pharmacogenomic Profiling Prior to Pharmaceutical Treatment in Metastatic Colorectal Cancer on Cost Effectiveness: A Systematic Review**

Frank, Martin

Mittendorf, Thomas

*PharmacoEconomics 2013; 31(3): 215-228.*

# Influence of Pharmacogenomic Profiling Prior to Pharmaceutical Treatment in Metastatic Colorectal Cancer on Cost Effectiveness

## A Systematic Review

Martin Frank · Thomas Mittendorf

Published online: 22 January 2013  
© Springer International Publishing Switzerland 2013

### Abstract

**Background** Metastatic colorectal cancer (mCRC) imposes a substantial health burden on individual patients and society. Furthermore, rising costs in oncology cause a growing concern about reimbursement for innovations in this sector. The promise of pharmacogenomic profiling and related stratified therapies in mCRC is to improve treatment efficacy and potentially save costs. Among other examples, the commonly used epidermal growth factor receptor (EGFR) antibodies cetuximab and panitumumab are only effective in patients with *kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS)* wild-type cancers. Hence, the adaptation of predictive biomarker testing might be a valid strategy for healthcare systems worldwide.

**Objective** This study aims to review the clinical and economic evidence supporting pharmacogenomic profiling prior to the administration of pharmaceutical treatment in mCRC. Moreover, key drivers and areas of uncertainty in cost-effectiveness evaluations are analysed.

**Methods** A systematic literature review was conducted to identify studies evaluating the cost effectiveness of predictive biomarkers and the result dependent usage of pharmaceutical agents in mCRC.

**Results** The application of predictive biomarkers to detect *KRAS* mutations prior to the administration of EGFR antibodies saved treatment costs and was cost effective in all identified evaluations. However, because of the lack of data regarding cost-effectiveness analyses for predictive biomarker testing, e.g. for first-line treatment, definitive conclusions cannot be stated. Key drivers and areas of uncertainty in current cost-effectiveness analyses are, among others, the consideration of predictive biomarker costs, the characteristics of single predictive biomarkers and the availability of clinical data for the respective pharmaceutical intervention. Especially the cost effectiveness of *uridine diphosphate-glucuronyl transferase 1A1 (UGT1A1)* mutation analysis prior to irinotecan-based chemotherapy remains unclear.

**Conclusion** Pharmacogenomic profiling has the potential to improve the cost effectiveness of pharmaceutical treatment in mCRC. Hence, quantification of the economic impact of stratified medicine as well as cost-effectiveness analyses of pharmacogenomic profiling are becoming more important. Nevertheless, the methods applied in cost-effectiveness evaluations for the usage of predictive biomarkers for patient selection as well as the level of evidence required to determine clinical effectiveness are areas for further research. However, mCRC is one of the first indications in which stratified therapies are used in clinical practice. Thus, clinical and economic experiences could be helpful when adopting pharmacogenomic profiling into clinical practice for other indications.

---

M. Frank (✉)  
Center for Health Economics Research Hannover,  
Leibniz University Hannover, Königsworther Platz 1,  
30167 Hannover, Germany  
e-mail: mf@ivbl.uni-hannover.de

T. Mittendorf  
Herescon GmbH, Hannover, Germany

### Key Points for Decision Makers

- Pharmacogenomic profiling with kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) testing prior to epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody treatment might have the potential to offset later treatment costs, was cost effective and should be considered for reimbursement
- The complexity of treatment choices, analyses of cost effectiveness and reimbursement decisions is increased with the addition of pharmacogenomic profiling prior to pharmaceutical treatment
- A consensus guideline for health economic evaluations of biomarker-directed therapies is necessary due to a lack of standard approaches taken by current economic evaluations

## 1 Background

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide (1.233 million new cases per year) causing about 600,000 deaths per year [1]. In Europe, CRC is the most common cancer [2]. Metastatic disease occurs in approximately 25 % of newly diagnosed patients and almost 50 % of all CRC patients will develop metastases over time, contributing to the high mortality rate [3]. Hence, metastatic CRC (mCRC) imposes a substantial health burden on individual patients and society, owing to its relatively high incidence and mortality.

Stratified medicine, sometimes described as personalized medicine, is a branch of medicine where therapies are matched to specific patient characteristics using clinical biomarkers. Hence, clinical biomarkers link patient subgroups to treatment [4]. Biomarkers can be defined as a characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes or pharmacologic responses to a therapeutic intervention [5]. The promise of stratified therapies in mCRC is to improve treatment efficacy by targeting specific molecular features of cancer cells. Recent discoveries in cancer biology enabled the pharmaceutical development of stratified anticancer drugs using biomarker tests [6]. Biomarkers in oncology facilitate a segmentation of patients into subgroups by identifying genetic profiles of tumours, which are characteristic for a specific tumour type, that are likely to respond to pharmaceutical treatment. Moreover, biomarkers can identify those patients who are likely to have an adverse event to a specific agent and therefore might help to reduce adverse effects, like toxicity. Hence, genetic and immunohistochemistry tests as molecular diagnostics should improve treatment efficacy.

Pharmacogenomics deals with somatic, or acquired, genetic variations, particularly in tumour tissue, and their association with response to pharmaceutical treatment [7].

Generally, prognostic and predictive biomarkers can be distinguished [8]. Prognostic biomarkers provide general information about the prospective success of treatment, independent of the use of specific pharmaceutical treatment options. Accordingly, prognostic biomarkers are characteristics that can be used as indicators of disease prognosis. In contrast, predictive biomarkers provide information about the prospective personalized benefit of a specific treatment for different patients. Hence, predictive biomarkers are characteristics that can be used for prediction and monitoring of clinical response to an intervention and are necessary to establish patient subgroups to accordingly use stratified therapies. Moreover, predictive biomarkers can be further divided into three broad classes differing with regard to their findings. Firstly, resistance biomarkers provide diagnostic information about patients who will most likely not respond to treatment. Secondly, response biomarkers help to identify drugs to which patients will very probably respond. Lastly, risk biomarkers detect and classify patients who have a high risk of experiencing adverse events [9].

The objective of this article is to review clinical and economic evidence supporting the use of biomarker-directed therapies in mCRC. Cost effectiveness of biomarker-directed therapies depends on costs and utilities of the agent as well as of the biomarker test. Hence, efficacy as well as cost effectiveness of pharmacogenomic testing and the related use of pharmaceutical agents are considered. Moreover, key drivers and areas of uncertainty in cost-effectiveness analyses are discussed.

## 2 Treatment and Pharmacogenomic Profiling in mCRC

Systemic therapies in mCRC are mainly palliative. Hence, primary treatment aims are to improve overall survival time and maintain quality of life. In some mCRC patients, especially those with colorectal metastases limited to the liver, tumour response is the focus of treatment. A secondary resectability of these metastases can be achieved by tumour shrinkage in some patients [10, 11]. Improvements in long-term survival can be achieved by surgical resection of these colorectal liver metastases as well as persistent disease-free survival in selected cases [12, 13].

During the past decade, pharmaceutical treatment has significantly improved the median overall survival time of mCRC. This progress is mainly driven by a greater number of treatment options, improvements in chemotherapy, the introduction of monoclonal antibodies and the adoption of resections of colorectal liver metastases [14, 15].

Moreover, improved clinical diagnostics enabled earlier detections of mCRC.

Available chemotherapy agents with antitumour activity are, e.g., 5-fluorouracil (5-FU), irinotecan (introduced in 1996) and oxaliplatin (introduced in 2004). These agents are mainly used in different combinations, e.g. the FOLFOX (oxaliplatin, leucovorin, and fluorouracil) regimen or the FOLFIRI (irinotecan, leucovorin, and fluorouracil) regimen, with or without a monoclonal antibody agent. More recently, the monoclonal antibodies bevacizumab (introduced in 2004; targeting the vascular endothelial growth factor [VEGF]), cetuximab (introduced in 2004; targeting the epidermal growth factor receptor [EGFR]) and panitumumab (introduced in 2006; targeting EGFR) were approved as targeted therapies for mCRC treatment [16]. Specific molecular features of cancer cells are exploited by these targeted drugs, usually not affecting

cells not containing that target. The approval status for monoclonal antibody therapy in mCRC differs between Europe and the USA. Table 1 summarizes the main facts about these pharmaceutical agents in mCRC.

Edwards et al. [16] conducted a systematic review of worldwide treatment guidelines for mCRC in 2011. In the most recent guidelines, the addition of monoclonal antibodies to combination chemotherapy in the treatment of mCRC was recommended. However, a simultaneous application of EGFR antibodies and bevacizumab to chemotherapy decreases treatment outcomes and is therefore not advised [17, 18]. No predictive biomarker exists for the treatment with bevacizumab [15, 19]. In contrast, the EGFR antibodies cetuximab and panitumumab are only effective in patients with *kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS)* wild-type mCRC. Patients with activating mutations in the *KRAS* gene, which mainly occur

**Table 1** Approved monoclonal antibodies for mCRC

Generic drug name	Year first approved for mCRC	Target	Approved population	Type	EMA approved treatment regimens in mCRC	US FDA approved treatment regimens in mCRC
Bevacizumab	2004	VEGF	All mCRC pts	Recombinant humanized monoclonal antibody	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combination with IV 5-FU-based chemotherapy for 1st- or 2nd-line treatment</li> </ul>
Cetuximab	2004	EGFR	<i>KRAS</i> wild-type mCRC pts	Chimeric monoclonal IgG <sub>1</sub> antibody	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pts with EGFR expressing <i>KRAS</i> wild-type mCRC:</li> <li>• in combination with irinotecan-based chemotherapy</li> <li>• in 1st-line treatment in combination with FOLFOX</li> <li>• as a single agent in pts who have failed oxaliplatin- and irinotecan-based therapy and who are intolerant to irinotecan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Single agent in EGFR expressing mCRC after failure of both irinotecan- and oxaliplatin-based regimens or in pts who are intolerant to irinotecan-based regimens</li> <li>• In combination with irinotecan in EGFR expressing mCRC in pts who are refractory to irinotecan-based chemotherapy</li> <li>• Not recommended for the treatment of mCRC with <i>KRAS</i> mutations in codons 12 or 13</li> </ul>
Panitumumab	2006	EGFR	<i>KRAS</i> wild-type mCRC pts	Fully human monoclonal IgG <sub>2</sub> antibody	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pts with <i>KRAS</i> wild-type mCRC:</li> <li>• in 1st-line treatment in combination with FOLFOX</li> <li>• in 2nd-line treatment in combination with FOLFIRI for pts who have received 1st-line fluoropyrimidine-based chemotherapy (excluding irinotecan)</li> <li>• as monotherapy after failure of fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan-containing chemotherapy regimens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Single agent for mCRC with disease progression or following fluoropyrimidine, oxaliplatin and irinotecan chemotherapy regimens</li> <li>• Not recommended for the treatment of mCRC with <i>KRAS</i> mutations in codons 12 or 13</li> </ul>

5-FU 5-fluorouracil, EGFR epidermal growth factor receptor, EMA European Medicines Agency, FOLFIRI irinotecan, leucovorin, and fluorouracil, FOLFOX oxaliplatin, leucovorin, and fluorouracil, IgG immunoglobulin G, IV intravenous, KRAS kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, mCRC metastatic colorectal cancer, pts patients, VEGF vascular endothelial growth factor

in codons 12 or 13, did not appear to benefit from these targeting biological agents [20–23]. Approximately 60 % of CRC tumours are *KRAS* wild type [8]. A predictive biomarker test for resistance is mandatory to detect the *KRAS* genotype of tumours prior to treatment with these EGFR agents. Thus, cetuximab and panitumumab are exclusively used as stratified treatments for the subgroup of patients with *KRAS* wild-type mCRC.

Moreover, approximately 10 % of *KRAS* wild-type tumours show *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF)*-V600E mutations [24, 25]. *BRAF* mutations may further influence the effectiveness of EGFR antibodies. Di Nicolantonio et al. [26] illustrated the necessity of *BRAF* wild-type status for the response of the tumour to panitumumab or cetuximab treatment. Hence, *BRAF* testing is not mandatory but could be used to select patients who are eligible for EGFR antibody treatment. However, testing for the *BRAF* mutation is not yet widely used and is expensive [27].

In addition to that, no mandatory predictive biomarker exists for the treatment with chemotherapy agents. However, studies in patients undergoing irinotecan-based therapy identified a genetic variant of the *uridine diphosphate-glucuronyl transferase 1A1 (UGT1A1)* gene, which is commonly associated with severe toxicity. Patients with a genetic mutation in *UGT1A1* have a higher risk of severe neutropenia or diarrhoea [28]. Hence, an appropriate dosage of irinotecan can be set by using biomarkers [29]. Besides, prophylactic use of granulocyte-colony stimulation factors (G-CSFs) can reduce the risk of neutropenia by allowing a higher irinotecan dosing [30]. Moreover, a low activity of the enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) is associated with the accumulation of 5-FU and severe toxicities, including diarrhoea, neutropenia or neurotoxicity [31]. Due to the low frequency of DPYD polymorphisms, a low sensitivity and specificity of genotyping as well as vague validity for recommendations on 5-FU dosing, genetic tests for DPYD status are uncommon in clinical practice [32, 33]. Examples of pharmacogenomic profiling prior to the administration of pharmaceuticals in mCRC are provided in Table 2.

Beyond that, many other genetic mutations may affect treatment efficacy in mCRC, e.g. mutations in the *phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)* gene, the *phosphatase and tensin homologue (PTEN)* gene, the *excision cross-complementing (ERCC1)* gene, the *thymidylate synthase* gene and in p.G13D tumours [34–38]. However, most predictive biomarkers aiming at the detection of these mutations still require further validation before being implemented in clinical practice [39].

Cost-effectiveness evaluations for the additional administration of monoclonal antibodies in mCRC demonstrated that the incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) of novel biologics are relatively high compared with other treatment options [40–44]. Various stratified agents presuming predictive biomarker tests are currently evaluated in phase III clinical trials in oncology [45]. Thus, rising costs in oncology cause discussions about the reimbursement of pharmaceuticals in mCRC as well as adequate cost-effectiveness thresholds [46]. Moreover, treatment in mCRC closely correlates with disease progression. After disease progression following first-line treatment, second and subsequent treatment lines are used, incorporating various combination therapies or monotherapies. In summary, an optimal use, combination and sequencing of pharmaceutical agents in different treatment lines are constantly evolving due to novel molecular research data, the introduction of new pharmaceutical agents, evolving data from clinical trials and the development of predictive biomarkers. Hence, the complexity of treatment choices, cost-effectiveness analyses and reimbursement decisions increases.

### 3 Literature Review

A systematic literature review was conducted in accordance with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement [47] to examine the economic evidence supporting pharmacogenomic profiling prior to the administration of pharmaceutical

**Table 2** Examples of pharmacogenomic profiling prior to the administration of pharmaceuticals in mCRC

Type of predictive biomarker	Biomarker to detect mutations in	Generic drug name	Consequences if genetic mutation detected
Resistance	<i>KRAS</i>	Cetuximab	No treatment allowed
		Panitumumab	No treatment allowed
	<i>BRAF</i>	Cetuximab	Consideration of different treatment
		Panitumumab	Consideration of different treatment
Risk	<i>UGT1A1</i>	Irinotecan	Dose reduction or prophylactic use of G-CSFs
	DPYD	5-FU	Dose reduction

5-FU 5-fluorouracil, *BRAF* v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, *DPYD* dihydropyrimidine dehydrogenase, *G-CSF* granulocyte-colony stimulating factor, *KRAS* kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, *mCRC* metastatic colorectal cancer, *UGT1A1* uridine diphosphate-glucuronyl transferase 1A1



agents in mCRC. Using the meta-database of the German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI), a systematic literature search in MEDLINE, BIOSIS Previews, the German Agency of Health Technology Assessment (DAHTA) database, EMBASE, the German Medical Science (GMS) database and the Sci-Search database was conducted in September 2012. DIMDI develops and operates database-supported information systems for drugs and medical devices. Hence, database research via DIMDI represents the standard for conducting international systematic literature reviews in Germany. The full-text search included publications published in English from 2002 to 2012. The following search terms were used and combined, whereas \* served as a wildcard: (i) [(colorectal OR colon OR rectum OR bowel) AND (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm)] AND [(metasta\* OR advanced OR stadium 3 OR stadium iii OR stadium 4 OR stadium iv OR stage 3 OR stage iii OR stage 4 OR stage iv) OR mcrc]; (ii) biomarker OR profiling OR individuali\* OR personali\* OR stratified OR subgroup\* OR pharmacogen\* OR test\* OR kras OR egfr OR braf OR ugt1a1 OR dpyd OR target\*; and (iii) [(economic OR technology assessment) OR [cost\* AND (effectiveness OR utility OR benefit)]. Finally, (i), (ii) and (iii) were connected with AND. After elimination of duplicates, titles and/or abstracts of all identified publications were reviewed manually by two independent researchers. Full texts for

potential inclusion in the review were also assessed independently, where the title and/or abstract information was not sufficient for decision making. Disagreement was settled through discussion. Figure 1 summarizes the search process.

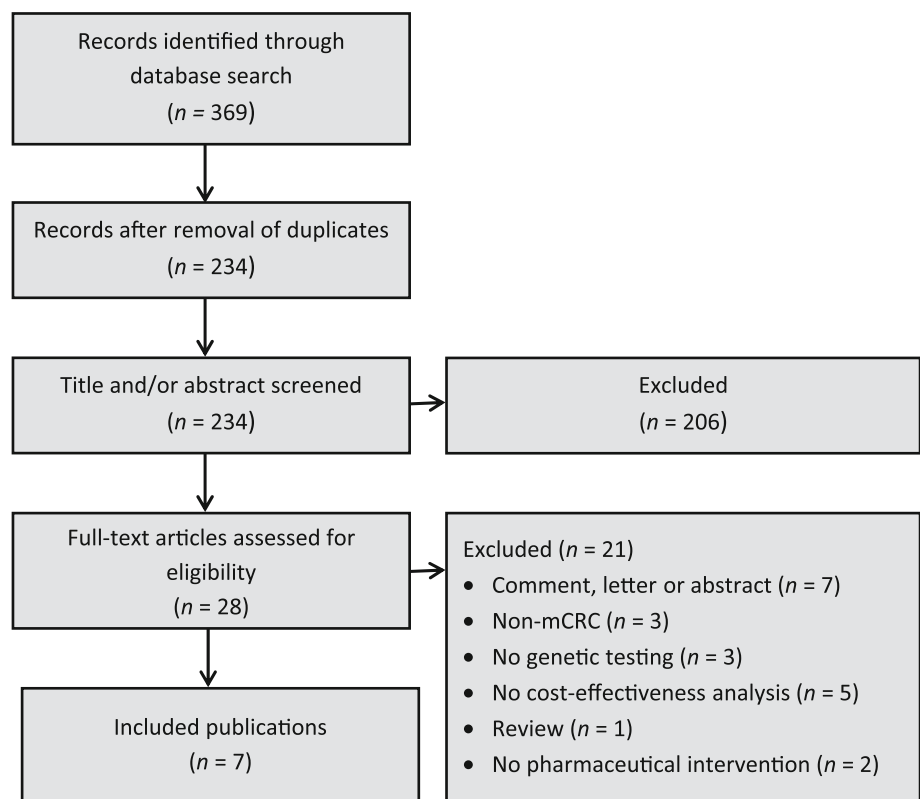
Studies were selected for inclusion according to predetermined inclusion criteria:

- Economic analysis that compares relative costs and outcomes
- mCRC
- Economic evaluation of a situation with/without biomarker testing prior to pharmaceutical treatment

Thus, cost-effectiveness evaluations in patients with mCRC exploring the value of predictive biomarker testing prior to pharmaceutical treatment as well as drug interventions comparing outcomes with or without the incorporation of previous predictive molecular tests were included. Comments, letters, abstracts and review articles were excluded.

The database search identified 369 records, 135 of which were duplicates. After screening of titles and/or abstracts, 206 publications were excluded and 28 full-text articles were assessed for eligibility. Inclusion criteria were fulfilled by seven articles. Some identified articles started with the evaluation later in the treatment cascade after genetic testing, which was not included in the economic

**Fig. 1** Flow diagram of articles identified and evaluated based on inclusion criteria. *mCRC* metastatic colorectal cancer





evaluation, and were therefore excluded [48]. No other relevant cost-effectiveness studies were identified in the reference lists of included publications. A quality assessment of the included studies was not conducted.

#### 4 The Cost Effectiveness of Pharmacogenomic Profiling and the Subsequent Use of Pharmaceuticals in mCRC

Seven studies [27, 49–54] evaluating the cost effectiveness of predictive resistance as well as risk biomarkers and the dependent usage of pharmaceutical agents in mCRC were detected. All studies vary in terms of perspectives, country settings and assumptions. A description of selected characteristics of the identified cost-effectiveness studies is given in Table 3.

The cost effectiveness of predictive resistance biomarkers and the subsequent use of monoclonal antibodies were analysed in four studies [27, 49–51]. All of these evaluations explored the cost effectiveness of cetuximab treatment after failure of chemotherapy in second or subsequent treatment lines with or without prior predictive biomarker testing of the *KRAS* mutation status. Only one study [51] included a cost-effectiveness analysis of panitumumab. Cost-effectiveness analyses for first-line treatment with cetuximab or panitumumab could not be identified. An analysis of the cost effectiveness of *BRAF* mutation screening subsequent to a *KRAS* mutation analysis was conducted in one study [27]. No studies were found for bevacizumab.

Blank et al. [27] detected that a subsequent testing of *BRAF* status after *KRAS* screening prior to additional cetuximab treatment combined with best supportive care (BSC) was the most cost-effective approach compared with single *KRAS* testing or cetuximab treatment of all patients without biomarker testing. Patients with *KRAS* or *BRAF* mutation were treated with BSC alone. The study compared *KRAS* and subsequent *BRAF* testing prior to treatment with additional cetuximab application in *KRAS* and *BRAF* wild-type patients with a strategy without predictive testing and treatment of all patients with BSC alone [27]. The ICER was €62,653 per QALY gained (prices as of 2011). Due to imperfect sensitivity and specificity of the biomarker, clinical efficacy was slightly superior when cetuximab was administered without any previous predictive test [27].

In a Canadian study by Mittmann et al. [49], the ICER could be improved when a *KRAS* biomarker test was conducted and only patients with *KRAS* wild-type tumours were treated with additional cetuximab together with BSC. The ICER for additional treatment with cetuximab in patients with *KRAS* wild-type tumours was Can\$120,061 per life-year gained (LYG) and Can\$186,761 per QALY gained (prices as of 2009). Costs for *KRAS* mutation

screening were not considered because those patients with *KRAS* mutant tumours who receive only BSC treatment were previously tested too [49].

An evaluation by Shiroiwa et al. [50] came to an ICER of US\$120,000 per LYG and US\$180,000 per QALY gained (prices as of 2010) for a pre-treatment *KRAS* mutation analysis followed by the result dependent administration of cetuximab monotherapy in patients with *KRAS* wild-type tumours or BSC treatment in *KRAS* mutant tumours in comparison with a strategy without biomarker testing and treatment of all patients with BSC. Moreover, a dominant ICER was assessed by comparing the strategy of *KRAS* mutation analysis with result dependent cetuximab monotherapy in *KRAS* wild-type patients or BSC treatment in *KRAS* mutant tumours with a treatment of all patients with cetuximab without predictive molecular diagnostics [50].

Vijayaraghavan et al. [51] analysed the cost effectiveness of *KRAS* mutation testing prior to cetuximab monotherapy and treatment with cetuximab in combination with other chemotherapy agents as well as panitumumab monotherapy. For the treatment with cetuximab or panitumumab monotherapy, previous *KRAS* biomarker tests saved treatment costs with identical efficacy of EGFR treatment. Prior *KRAS* oncogene screening before treatment with combination therapy was also considered cost effective [51].

Three studies [52–54] explored the cost effectiveness of predictive risk biomarkers related to the use of chemotherapeutic agents. All studies evaluated the cost effectiveness of testing for genetic mutation in *UGT1A1*, two of them [52, 54] for the subsequent use of first-line administration of FOLFIRI and one [53] for the result dependent administration of irinotecan monotherapy after failure of chemotherapy in second or subsequent treatment lines. Cost-effectiveness analyses examining previous testing for DPYD and the related use of 5-FU were not detected.

The cost effectiveness of screening for *UGT1A1* mutations and the related administration of first-line FOLFIRI treatment were reported by Gold et al. [52]. Irinotecan dosing was reduced by 25 % for Caucasian patients with *UGT1A1* variant homozygosity. However, the treatment efficacy of irinotecan dose reduction is vague. Hence, Gold et al. [52] determined that the efficacy of irinotecan would have to be more than 98.4 % of full-dose efficacy at a threshold of US\$100,000 per QALY (prices as of 2009) for genetic testing to remain the preferred choice.

Pichereau et al. [54] conducted a similar evaluation. Nevertheless, Caucasian patients with *UGT1A1* variant homozygosity received prophylactic G-CSFs followed by treatment with full irinotecan dosing. The ICER for avoiding one febrile neutropenia case per 1,000 patients was around €1,000 (prices as of 2010) [54].

**Table 3** Summary of the identified cost-effectiveness studies

Study	Country/ perspective	Treatment line	Intervention	Biomarker	ICER	Cost for biomarker considered	Sensitivity and specificity of biomarker considered	Comments
<i>Predictive resistance biomarkers and the related use of monoclonal antibodies</i>								
Blank et al. [27] (prices as of 2011)	Switzerland/ healthcare system	After failure of chemotherapy (2nd or subsequent lines)	CTX plus BSC vs. BSC	(1) No CTX treatment and no testing (2) KRAS testing with subsequent BRAF testing (3) KRAS testing (4) CTX treatment without testing	NA (2) vs. (1): €62,653 per QALY (3) vs. (2): €313,537 per QALY (4) vs. (3): €314,588 per QALY	Yes	Yes	BSC was given to all pts Additional CTX treatment, if testing and no mutations were detected
Mittmann et al. [49] (prices as of 2009)	Canada/ healthcare system	After failure of chemotherapy (2nd or subsequent lines)	CTX plus BSC vs. BSC	Treatment of KRAS wild- type tumour pts (after KRAS testing) Treatment of the entire study population (no KRAS testing)	Can\$120,061 per LYG; Can\$186,761 per QALY Can\$199,742 per LYG; Can\$299,613 per QALY	No	No	
Shiroiwa et al. [50] (prices as of 2010)	Japan/ healthcare payer	After failure of chemotherapy (2nd or subsequent lines)	CTX vs. BSC	(1) No KRAS testing: all pts receive BSC (2) No KRAS testing: all pts receive CTX (3) KRAS testing: KRAS wild-type tumour pts receive CTX; pts with KRAS mutant tumour receive BSC	NA (2) vs. (1): US\$160,000 per LYG; US\$230,000 per QALY (3) vs. (1): US\$120,000 per LYG; US\$180,000 per QALY (3) vs. (2): dominant	Yes	No	

Table 3 continued

Study	Country/ perspective	Treatment line	Intervention	Biomarker	ICER	Cost for biomarker considered	Sensitivity and specificity of biomarker considered	Comments
Vijayaraghavan et al. [51] (prices as of 2011)	USA and Germany/ healthcare payer	After failure of chemotherapy (2nd or subsequent lines)	Panitumumab (pts with <i>KRAS</i> mutant tumour receive BSC) CTX (pts with <i>KRAS</i> mutant tumour receive BSC) Combination therapy (pts with <i>KRAS</i> mutant tumour receive BSC) Combination therapy (pts with <i>KRAS</i> mutant tumour receive irinotecan or FOLFIRI)	<i>KRAS</i> testing vs. no <i>KRAS</i> testing	Dominant  Dominant  Less expensive and less effective (no ICER stated)  US\$35,539 per LYG	Yes	Yes	Combination therapy is CTX plus irinotecan for the USA and CTX plus FOLFIRI for Germany
<i>Predictive risk biomarkers and the related use of chemotherapeutic agents</i>								
Gold et al. [52] (prices as of 2009)	USA/ Medicare	1st line	FOLFIRI	<i>UGT1A1</i> testing vs. no <i>UGT1A1</i> testing	At a threshold of US\$100,000 per QALY, efficacy of irinotecan in homozygotes after dose reduction had to be $\geq 98.4\%$ of full-dose efficacy for genetic testing to remain preferred	Yes	Yes	For pts with <i>UGT1A1</i> variant homozygosity, irinotecan dosing was reduced by 25 % Treatment efficacy of lower dosed irinotecan was unclear Frequency of <i>UGT1A1</i> variant homozygosity is based on Caucasian population data

Table 3 continued

Study	Country/ perspective	Treatment line	Intervention	Biomarker	ICER	Cost for biomarker considered	Sensitivity and specificity of biomarker considered	Comments
Obradovic et al. [53] (prices as of 2008)	USA/ healthcare payer	After failure of chemotherapy (2nd or subsequent lines)	Irinotecan monotherapy	(1) No <i>UGT1A1</i> testing (2) <i>UGT1A1</i> testing: for pts with <i>UGT1A1</i> variant homozygosity, prophylactic use of G-CSFs and full dosing of irinotecan	NA	Yes	No	
					<i>African population:</i> (2) vs. (1): US\$49,088 per severe neutropenia avoided; US\$3,506,260 per LYG <i>Caucasian population:</i> (2) vs. (1): US\$53,718 per severe neutropenia avoided; US\$3,836,998 per LYG <i>Asian population:</i> (2) vs. (1): US\$103,205 per severe neutropenia avoided; US\$7,371,770 per LYG			
Pichereau et al. [54] (prices as of 2010)	France/ hospital	1st line	FOLFIRI	<i>UGT1A1</i> testing vs. no <i>UGT1A1</i> testing	(3) <i>UGT1A1</i> testing: for pts with <i>UGT1A1</i> variant homozygosity, irinotecan dosing was reduced by 20 %	Yes	No	
					<i>African and Caucasian population:</i> (3) vs. (1): dominant <i>Asian population:</i> (3) vs. (1): US\$95,455 per severe neutropenia avoided; US\$6,818,203 per LYG €942.80–1,090.10 to avoid 1 febrile neutropenia case per 1,000 pts			For pts with <i>UGT1A1</i> variant homozygosity, prophylactic use of G-CSFs and full dosing of irinotecan Frequency of <i>UGT1A1</i> variant homozygosity is based on Caucasian population data

BSC best supportive care, *BRAF* v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, *CTX* cetuximab, *FOLFIRI* irinotecan, leucovorin, and fluorouracil, *G-CSF* granulocyte-colony stimulating factor, *ICER* incremental cost-effectiveness ratio, *KRAS* Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, *LYG* life-year gained, NA not applicable, pts patients, *UGT1A1* uridine diphosphate-glucuronyl transferase 1A1

Cost effectiveness of screening for *UGT1A1* mutations and the related administration of irinotecan monotherapy after failure of chemotherapy in second and subsequent treatment lines was explored by Obradovic et al. [53]. In patients with *UGT1A1* variant homozygosity, irinotecan dosing was reduced by 20 % or prophylactic G-CSFs followed by treatment with full irinotecan dosing was implemented. Irinotecan dose reduction was cost effective in comparison with the prophylactic use of G-CSFs and following full-dose treatment with irinotecan in patients with *UGT1A1* mutation. The cost effectiveness differed between treatment groups when irinotecan dosing was reduced after testing for genetic mutations in *UGT1A1*. A dominant ICER for the testing of genetic mutations in *UGT1A1* with related dose reduction in patients with *UGT1A1* variant homozygosity was determined for an African as well as a Caucasian population compared with a strategy without *UGT1A1* mutation screening. In contrast, the ICER for the Asian population was US\$95,455 per severe neutropenia avoided and US\$6,818,203 per LYG (prices as of 2008). Hence, testing for genetic mutations in *UGT1A1* was not a dominating strategy for the Asian population [53].

In conclusion, the cost effectiveness of the available *UGT1A1* mutation test prior to irinotecan-based chemotherapy remains unclear. The usage of predictive resistance biomarkers to detect *KRAS* mutations prior to the administration of EGFR antibodies saved treatment costs and seemed to offer cost-effective options in all identified evaluations. Separated from the decision to use predictive *KRAS* or *BRAF* mutation screening prior to EGFR antibody treatment, the treatment with additional cetuximab or panitumumab to BSC yielded high ICERs [27, 49, 50]. Moreover, cost-effectiveness analyses of first-line treatment with EGFR antibodies were not detected. Furthermore, the comparator was mainly BSC not considering other possible chemotherapeutic interventions, like the FOLFIRI or FOLFOX regimens. Due to the lack of data regarding cost-effectiveness analyses of predictive biomarker testing and result dependent use of cetuximab or panitumumab, definitive conclusions cannot be stated. However, the previous use of *KRAS* and *BRAF* biomarkers seemed to improve cost effectiveness at least for the treatment in second and subsequent treatment lines.

## 5 Key Drivers and Areas of Uncertainty in Cost-Effectiveness Analyses

Improved efficacy for stratified patient groups and cost savings associated with the avoided treatments of patients who will likely not benefit from pharmaceutical agents must exceed the additional costs of biomarker testing for

identifying appropriate patients. Various key drivers and areas of uncertainty could be identified in the cost-effectiveness analyses. These can be classified into (a) consideration of predictive biomarker costs, (b) characteristics of the predictive biomarkers and (c) availability of clinical data for the incorporated pharmaceutical interventions. Table 4 summarizes key drivers and areas of uncertainty in cost-effectiveness analyses.

Firstly, the consideration of biomarker costs is a fundamental key driver for cost effectiveness. Almost all the cost-effectiveness studies [27, 50–54] considered costs for predictive biomarkers. Mittmann et al. [49] did not include costs for *KRAS* mutation analyses, because all patients were screened for *KRAS* mutation status and costs did not differ between treatment arms. In this evaluation, ICERs for the treatment of different homogeneous patient groups were explored. This study type poses the question whether biomarker costs should only be considered for stratified agents whose applications are linked to the diagnostic results of specific molecular features of cancer cells. In addition, costs for the use of biomarkers in patients not receiving the linked stratified agent due to the test results could be considered as additional costs for the potential application of the stratified drug. Thus, the cost effectiveness of treatment agents that are linked to pharmacogenomic testing would deteriorate.

Secondly, predictive biomarker characteristics influence cost effectiveness. Quality criteria for the use of predictive

**Table 4** Key drivers and areas of uncertainty in cost-effectiveness analyses

Consideration of predictive biomarker costs	No consideration due to the screening of all patients Consideration only for stratified agents whose applications are linked to the diagnostic result Consideration of biomarker costs in patients not receiving the stratified agent as additional costs of the stratified drug
Characteristics of predictive biomarkers	Sensitivity Specificity Validity Reliability Time of testing Sequence of biomarker testing Frequency of genetic mutations in different ethnicities Prognostic effects
Availability of clinical data for the incorporated pharmaceutical intervention	Accuracy of data based on retrospective subgroup analyses Heterogeneity of treatment effects between subgroups Efficacy of individualized dosing

biomarkers demand high sensitivity and specificity. Hence, false-negative or false-positive results would be minimized. Only three studies [27, 51, 52] considered the sensitivity and specificity of biomarkers. Recent clinical studies showed a sensitivity of *KRAS* oncogene testing of approximately 95 % and a specificity of nearly 100 % [55, 56]. In the future, cost-effectiveness analyses of predictive biomarkers should include the influence of sensitivity and specificity.

A further source of uncertainty relates to the reliability of *KRAS* testing and the accuracy of the test itself. The context in which the test was applied, the range of genotypes tested, the nature of the mutation and the analytical performance of the laboratory test are important factors. Moreover, recommendations for the exclusive use of EGFR antibodies in patients with *KRAS* wild-type tumours are mainly based on small hypothesis-generating studies [20, 21, 57] and retrospective subgroup analyses [23], rather than on the formal synthesis of evidence for the *KRAS* genotype as a predictive biomarker. Recent randomized studies raised the question whether the *KRAS* oncogene status is a predictive biomarker for response to EGFR antibodies at all [58, 59]. In these studies, the outcome in clinical endpoints did not significantly differ between patients with *KRAS* mutant or wild-type tumours. Hence, it is uncertain if the *KRAS* oncogene status is a treatment effect modifier of response to EGFR antibodies [8]. However, Adelstein et al. [8] demonstrated in a meta-analysis of 11 randomized controlled trials a significant correlation between the *KRAS* oncogene status and the addition of EGFR antibodies to standard treatment in the outcomes progression-free survival and response rate. Moreover, only 60–70 % of anti-EGFR therapies are effective in *KRAS* wild-type tumours [60]. Due to this finding, other predictive biomarkers, like the *BRAF* oncogene status, could be used additionally in order to select patients who are sensitive to anti-EGFR therapies. In addition, De Roock et al. [61] determined that response to the treatment with cetuximab differs between *KRAS* mutant tumours. Treatment with cetuximab in patients with chemotherapy-refractory CRC with p.G13D-mutated tumours was associated with longer overall and progression-free survival than similarly treated patients with other *KRAS* mutated tumours. In conclusion, many genetic factors seem to influence the efficacy of a treatment. In the coming years, probably more biomarkers will be validated for pharmacogenomic testing prior to the treatment of mCRC. Thus, the potential inclusion of further predictive biomarkers, their sequencing and the time of testing will be influencing the efficacy of a treatment. Specific clinical data are necessary to decrease uncertainty in cost-effectiveness analyses. Hence, more small clinical studies with lower evidence levels are needed to face these circumstances.

The included studies [52–54] evaluating *UGT1A1* mutation analysis prior to chemotherapy treatment demonstrated a huge impact of population ethnicity on cost effectiveness. The frequency of genetic mutations differs between ethnicities and so does the effectiveness of a genetic test. Hence, differences in frequencies between ethnic groups should be stated in cost-effectiveness analyses. Moreover, ethical considerations should be taken into account [62], for example when rationing of medical interventions for specific ethnicities is discussed.

Some articles have demonstrated that *KRAS* and *BRAF* oncogene mutations are associated with a poor prognosis for overall survival [63–65]. Thus, the *KRAS* biomarker might be a prognostic biomarker too. This may be a key driver for cost effectiveness, if clinical data for the intervention in focus and the comparator are taken from different patient subgroups. Hence, utility and cost-effectiveness data are of great uncertainty. A persistent methodological issue is how heterogeneity in cost-effectiveness model parameters should be estimated and how uncertainty could be appropriately quantified [66]. An area for future research is the development of a methodology for the estimation of the prognostic influence on differences in patient benefits between patient subgroups stratified with predictive biomarkers.

Lastly, available clinical trial data is an area of uncertainty for cost-effectiveness analyses in oncology. The efficacy of pharmacogenomic profiling always depends on the effects of subsequent treatments, which increases the complexity of cost-effectiveness evaluations and raises methodological questions. Hence, more and more specific clinical data regarding stratified patient groups are needed in the future. Analyses of specific patient subgroups in clinical trials will become even more important, after detecting potential heterogeneity of treatment effects, e.g. for a specific endpoint or toxicity. However, retrospective analysis of clinical trial subgroups bears a high risk for demonstrating significant correlations with sometimes missing causal relations. At the least an interaction test for the heterogeneity of treatment effects between subgroups needs to be conducted, in order to draw conclusions about effect modifications [67, 68]. Moreover, *post hoc* analyses should be avoided and used with caution. Prognostic factors within subgroups should be checked for comparability. Ideally, clinical trials should predefine (genetic-based) subgroup analyses and be powered as well as stratified by subgroup variables in order to detect subgroup effects, if anticipated [69].

Several further angiogenesis inhibitors are undergoing clinical trials for the treatment of mCRC [70]. At this time, some novel target agents are under phase III clinical trial investigation [71]. However, major barriers for the widespread adoption of diagnostic tests into clinical practice are



based on economic reasons [72]. Determining appropriate pricing and reimbursement of biomarkers are crucial for the biotechnology and pharmaceutical industry to invest in the development of stratified therapies [45]. However, payers are reluctant to make decisions on the reimbursement of pharmacogenomic profiling, due to a lack of evidence that cost savings and substantial benefits for patients can be achieved [73]. Moreover, the development of stratified therapies causes additional costs for identifying biomarkers, the development of genetic test techniques and the integration of the biomarker into clinical practice [72, 74]. Besides, revenues are limited due to fewer available patients for treatment and therefore a smaller sales volume. These smaller markets and high fixed costs for the development and production of biologics determine the high prices for stratified therapies impairing cost effectiveness. However, targeted therapies in oncology are often approved for different cancers, since the mechanisms of action are specific to molecular features of cancer cells, which can be found in different cancer types. Among others, bevacizumab is approved for the treatment of advanced, metastatic or recurrent unresectable non-small-cell lung cancer and cetuximab is approved for the treatment of locally advanced or recurrent cancer of the head and neck. Furthermore, pharmaceutical companies will need to utilize biomarkers concurrently with the development of new agents in oncology to demonstrate significant advances in efficacy and to achieve higher reimbursements [75]. Technological developments like whole genome sequencing methods will advance pharmacogenomics too. A recent study already identified genetic variants that correlate with response to treatment [76]. Translation of pharmacogenomic knowledge into clinical practice will determine a comprehensive need.

## 6 Conclusions

Pharmacogenomic profiling has the potential to improve the cost effectiveness of pharmaceutical treatment in mCRC. Hence, quantification of the economic impact of stratified medicine as well as cost-effectiveness analyses of pharmacogenomic profiling are becoming more important. Nevertheless, the methods applied in cost-effectiveness evaluations for the usage of predictive biomarkers for patient selection as well as the level of evidence required to determine clinical effectiveness are areas for further research. However, mCRC is one of the first indications in which stratified therapies are used in clinical practice. Thus, clinical and economic experiences could be helpful when adopting pharmacogenomic profiling into clinical practice for other indications.

**Acknowledgments** No sources of funding were used to conduct this study or prepare the manuscript. The authors have no conflicts of interest that are directly relevant to this article and its preparation was not influenced by any third party. TM and MF have received funding for model development of cost-effectiveness analysis in CRC from Merck Serono.

**Author contributions** MF was the lead author, had the idea for the paper, and created the overall design as well as the initial draft. TM is guarantor for the overall content, and contributed through the literature search, discussion of the design and structure, writing, and review of the manuscript.

## References

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127(12):2893–917.
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010; 46(4):765–81.
3. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl. 5):v93–7.
4. Trusheim MR, Berndt ER, Douglas FL. Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6(4):287–93.
5. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95.
6. Schilsky RL. Personalized medicine in oncology: the future is now. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(5):363–6.
7. Ferraldeschi R, Newman WG. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a clinical reality. *Ann Clin Biochem*. 2011;48(5): 410–7.
8. Adelstein BA, Dobbins TA, Harris CA, et al. A systematic review and meta-analysis of KRAS status as the determinant of response to anti-EGFR antibodies and the impact of partner chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47(9): 1343–54.
9. Jackson DB, Sood AK. Personalized cancer medicine: advances and socio-economic challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(12): 735–41.
10. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol*. 2005;16(8): 1311–9.
11. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(1): 38–47.
12. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*. 2004; 240(4):644–57.
13. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*. 2007;25(29):4575–80.
14. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009; 27(22):3677–83.



15. Köhne CH, Lenz HJ. Chemotherapy with targeted agents for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist*. 2009;14(5):478–88.
16. Edwards MS, Chadda SD, Zhao Z, et al. A systematic review of treatment guidelines for metastatic colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2012;14(2):31–47.
17. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):672–80.
18. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(6):563–72.
19. Jubb AM, Miller KD, Rugo HS, et al. Impact of exploratory biomarkers on the treatment effect of bevacizumab in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(2):372–81.
20. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res*. 2006;66(8):3992–5.
21. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer*. 2007;96(8):1166–9.
22. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1626–34.
23. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1757–65.
24. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949–54.
25. Jarry A, Masson D, Cassagnau E, et al. Real-time allele-specific amplification for sensitive detection of the BRAF mutation V600E. *Mol Cell Probes*. 2004;18(5):349–52.
26. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(35):5705–12.
27. Blank PR, Moch H, Szucs TD, et al. KRAS and BRAF mutation analysis in metastatic colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis from a Swiss perspective. *Clin Cancer Res*. 2011;17(19):6338–46.
28. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1382–8.
29. Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, et al. UGT1A1\*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(17):1290–5.
30. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8–32.
31. Van Kuilenburg AB, Meinsma R, van Gennip AH. Pyrimidine degradation defects and severe 5-fluorouracil toxicity. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2004;23(8–9):1371–5.
32. Yong WP, Innocenti F, Ratain MJ. The role of pharmacogenetics in cancer therapeutics. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(1):35–46.
33. Soh TI, Yong WP, Innocenti F. Recent progress and clinical importance on pharmacogenetics in cancer therapy. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(10):1621–32.
34. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5924–30.
35. Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, et al. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. *Cancer Res*. 2009;69(5):1851–7.
36. Etienne MC, Chazal M, Laurent-Puig P, et al. Prognostic value of tumoral thymidylate synthase and p53 in metastatic colorectal cancer patients receiving fluorouracil-based chemotherapy: phenotypic and genotypic analyses. *J Clin Oncol*. 2002;20(12):2832–43.
37. Shirota Y, Stoehlmacher J, Brabender J, et al. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2001;19(23):4298–304.
38. Chua W, Kho PS, Moore MM, et al. Clinical, laboratory and molecular factors predicting chemotherapy efficacy and toxicity in colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;79(3):224–50.
39. Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(19):1308–24.
40. Tappenden P, Jones R, Paisley S, et al. The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales. *Eur J Cancer*. 2007;43(17):2487–94.
41. Tappenden P, Jones R, Paisley S, et al. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technol Assess* 2007;11(12):1–iv.
42. Starling N, Tilden D, White J, et al. Cost-effectiveness analysis of cetuximab/irinotecan vs active/best supportive care for the treatment of metastatic colorectal cancer patients who have failed previous chemotherapy treatment. *Br J Cancer*. 2007;96(2):206–12.
43. Annemans L, Van Cutsem E, Humblet Y, et al. Cost-effectiveness of cetuximab in combination with irinotecan compared with current care in metastatic colorectal cancer after failure on irinotecan: a Belgian analysis. *Acta Clin Belg*. 2007;62(6):419–25.
44. Shiroiwa T, Fukuda T, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab combined with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer in Japan. *Clin Ther*. 2007;29(10):2256–67.
45. Chiang A, Million RP. Personalized medicine in oncology: next generation. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(12):895–6.
46. Fojo T, Grady C. How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(15):1044–8.
47. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1006–12.
48. Asseburg C, Frank M, Kohne CH, et al. Cost-effectiveness of targeted therapy with cetuximab in patients with K-ras wild-type colorectal cancer presenting with initially unresectable metastases limited to the liver in a German setting. *Clin Ther*. 2011;33(4):482–97.
49. Mittmann N, Au HJ, Tu D, et al. Prospective cost-effectiveness analysis of cetuximab in metastatic colorectal cancer: evaluation of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group CO.17 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(17):1182–92.
50. Shiroiwa T, Motoo Y, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of KRAS testing and cetuximab as last-line therapy for colorectal cancer. *Mol Diagn Ther*. 2010;14(6):375–84.
51. Vijayaraghavan A, Efrusy MB, Goke B, et al. Cost-effectiveness of KRAS testing in metastatic colorectal cancer patients in the United States and Germany. *Int J Cancer*. 2011;131(2):438–45.
52. Gold HT, Hall MJ, Blinder V, et al. Cost effectiveness of pharmacogenetic testing for uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 before irinotecan administration for metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2009;115(17):3858–67.

53. Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness of UGT1A1 genotyping in second-line, high-dose, once every 3 weeks irinotecan monotherapy treatment of colorectal cancer. *Pharmacoeconomics*. 2008;9(5):539–49.
54. Pichereau S, Le Louran A, Lecomte T, et al. Cost-effectiveness of UGT1A1\*28 genotyping in preventing severe neutropenia following FOLFIRI therapy in colorectal cancer. *J Pharm Pharm Sci*. 2010;13(4):615–25.
55. Tol J, Dijkstra JR, Vink-Borger ME, et al. High sensitivity of both sequencing and real-time PCR analysis of KRAS mutations in colorectal cancer tissue. *J Cell Mol Med*. 2010;14(8):2122–31.
56. Jimeno A, Messersmith WA, Hirsch FR, et al. KRAS mutations and sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer: practical application of patient selection. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1130–6.
57. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol*. 2008;19(3):508–15.
58. Maughan TS, Adams R, Smith G, et al. Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): mature results of the MRC COIN trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (15s): abstr 3502.
59. Tveit K, Guren B, Glimelius B. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinic acid/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the Nordic VII study (NCT00145314), by the Nordic colorectal cancer biomodulation group. *Ann Oncol*. 2010;21(8):vii9.
60. Garcia-Saenz JA, Sastre J, Díaz-Rubio García E. Biomarkers and anti-EGFR therapies for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2009;11(11):737–47.
61. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, S et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA*. 2010;304(16):1812–20.
62. Smart A, Martin P, Parker M. Tailored medicine: whom will it fit? The ethics of patient and disease stratification. *Bioethics*. 2004;18(4):322–42.
63. Richman SD, Seymour MT, Chambers P, et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27(35):5931–7.
64. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, et al. Systematic review: anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2011;154(1):37–49.
65. Lievre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol*. 2008;26(3): 374–9.
66. Sculpher M. Subgroups and heterogeneity in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):799–806.
67. Brookes ST, Whitely E, Egger M, et al. Subgroup analyses in randomized trials: risks of subgroup-specific analyses; power and sample size for the interaction test. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(3): 229–36.
68. Wang R, Lagakos SW, Ware JH, et al. Statistics in medicine-reporting of subgroup analyses in clinical trials. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2189–94.
69. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet*. 2005;365(9454):176–86.
70. Ortega J, Vigil CE, Chodkiewicz C. Current progress in targeted therapy for colorectal cancer. *Cancer Control*. 2010;17(1):7–15.
71. Chu E. An update on the current and emerging targeted agents in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2012;11(1): 1–13.
72. Davis JC, Furstenthal L, Desai AA, et al. The microeconomics of personalized medicine: today's challenge and tomorrow's promise. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(4):279–86.
73. Deverka PA. Pharmacogenomics, evidence, and the role of payers. *Public Health Genomics*. 2009;12(3):149–57.
74. Cook J, Hunter G, Vernon JA. The future costs, risks and rewards of drug development: the economics of pharmacogenomics. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(5):355–63.
75. Million RP. Impact of genetic diagnostics on drug development strategy. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(6):459–62.
76. Ashley EA, Butte AJ, Wheeler MT, et al. Clinical assessment incorporating a personal genome. *Lancet*. 2010;375(9725): 1525–35.

## **Modul 6**

### **Cost-Effectiveness of Target Therapy with Cetuximab in Patients with K-ras Wild-Type Colorectal Cancer Presenting with Initially Unresectable Metastases Limited to the Liver in a German Setting**

Asseburg, Christian

Frank, Martin

Köhne, Claus-Henning

Hartmann, Jörg Thomas

Griebsch, Ingolf

Mohr, Andrea

Osowski, Ulrike

Schulten, Jeltje

Mittendorf, Thomas

*Clinical Therapeutics 2011; 33(4): 482-497.*

1 **ABSTRACT**

2 **Background:** In patients with metastases limited to the liver (liver limited disease [LLD]),  
3 effective therapies such as monoclonal antibodies combined with chemotherapy may facilitate  
4 metastasis resection and improve long-term survival.

5 **Objective:** This study assessed the cost-effectiveness of bevacizumab and cetuximab in the  
6 treatment of patients with colorectal cancer presenting with initially unresectable liver metastases  
7 of the Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) wild type, from the perspective of  
8 the German statutory health insurance.

9 **Methods:** The health-economic modelling approach presented here made indirect comparisons  
10 between available data on bevacizumab and cetuximab treatment outcomes using evidence  
11 synthesis techniques, extrapolating from the follow-up duration of identified clinical trials to a  
12 longer time horizon of up to 10 years, and inferring costs and health outcomes based on modeled  
13 patient pathways. Expert opinion and Delphi panel methods were used for some assumptions,  
14 when evidence was missing. Probabilistic sensitivity analyses and different scenario analyses  
15 were applied to test for uncertainty around input parameters and assumptions.

16 **Results:** For the metastatic colorectal cancer LLD population with KRAS wild-type genotype,  
17 mean overall survival estimates were 37.7 months for first-line treatment with cetuximab plus  
18 FOLFIRI (irinotecan, leucovorin, fluorouracil) and 30.4 months for bevacizumab plus FOLFOX  
19 (oxaliplatin, leucovorin, fluorouracil). Corresponding discounted survival estimates were 2.88  
20 life-years with cetuximab plus FOLFIRI versus 2.38 life-years with bevacizumab plus FOLFOX,  
21 an average gain of 0.50 discounted life-years. The incremental cost-effectiveness ratio of  
22 cetuximab plus FOLFIRI versus bevacizumab plus FOLFOX was €15,020 per life-year gained in

1 the base case (with a 95% confidence interval from the probabilistic sensitivity analysis of  
2 €3,806–24,660). Results were robust in different scenario analyses as well as in the probabilistic  
3 sensitivity analysis.

4 **Conclusions:** First-line treatment with cetuximab plus FOLFIRI offers a cost-effective treatment  
5 option versus bevacizumab plus FOLFOX for the mCRC LLD population with KRAS wild-type  
6 genotype in Germany. KRAS testing should be performed on all presenting cases of metastatic  
7 colorectal cancer to ensure access to this treatment option.

8

9 **Key words:** cost-effectiveness analysis, metastatic colorectal cancer, liver limited disease,  
10 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS), targeted therapy, Germany

## 1 INTRODUCTION

2 Colorectal cancer is one of the most common forms of cancer and presents with distant  
3 metastases in 40% to 50% of newly diagnosed patients.<sup>1</sup> Due to its relatively high incidence and  
4 mortality compared with other cancers, it imposes a substantial health burden on individual  
5 patients as well as on society. In Europe, colorectal cancer accounts for 12.9% of all  
6 malignancies and is the second most lethal cancer, with an age-adjusted mortality of 26.7 per  
7 100,000 men and 16.5 per 100,000 women in Germany in the year 2006.<sup>2</sup>

8  
9 Approximately 40% of patients with metastatic colorectal cancer have metastases confined to the  
10 liver (liver limited disease, or LLD), and in the majority of cases these metastases are not  
11 primarily resectable by surgery.<sup>3</sup> In patients with a high tumor burden, insufficient post-surgery  
12 remnant liver capacity, or unfavorable location of the metastases, a reduction in tumor size may  
13 enable secondary resections. Resection of metastases is the only method enabling long-term  
14 survival that may even result in persistent disease-free survival in selected cases.<sup>4</sup> Hence,  
15 successful tumor shrinkage with subsequent resection of metastases forms the basis for  
16 significantly higher life expectancy for individual patients and may provide a cure from  
17 metastatic colorectal cancer, as defined by 5-year disease-free survival.

18  
19 Treatment of metastatic colorectal cancer has improved during the past decade with the  
20 introduction of new chemotherapeutic agents and biological therapies. Available chemotherapy  
21 regimens include FOLFOX (oxaliplatin, leucovorin, and fluorouracil) and FOLFIRI (irinotecan,  
22 leucovorin, and fluorouracil). In 2004 and 2008, respectively, two new biological agents,  
23 bevacizumab and cetuximab, were approved as first-line metastatic colorectal cancer therapies in

1 Germany. In 2010, only these two biological agents were approved for first-line metastatic  
2 colorectal cancer treatment in Germany.

3  
4 Cetuximab is an immunoglobulin G1 epidermal growth factor receptor (EGFR)–targeting  
5 monoclonal antibody. Cetuximab inhibits the downstream signaling of EGFR by blocking the  
6 binding sites of EGFR. Regulatory approval for cetuximab has been granted in combination with  
7 chemotherapy, or as monotherapy after failure of irinotecan- and oxaliplatin-based chemotherapy  
8 for patients with Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) wild-type metastatic  
9 colorectal cancer. Bevacizumab, a monoclonal antibody that targets the vascular endothelial  
10 growth factor (VEGF), has been indicated for the treatment of patients with metastatic colorectal  
11 cancer in combination with chemotherapy. A predictive biomarker is not yet established for  
12 bevacizumab, and thus biomarker testing prior to initiation of therapy is not required.

13 Innovation in medical technology in metastatic colorectal cancer is not only associated with  
14 improved life expectancy but also with increasing costs. Indeed higher costs in cancer care and a  
15 rising incidence raise complex questions related to the willingness to invest in novel treatment  
16 options. Currently, all chemotherapeutical agents (eg, fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin) and  
17 the targeting biologicals cetuximab and bevacizumab are reimbursed within their labeled  
18 indications in Germany. Due to rising healthcare costs, cost-effectiveness analyses are becoming  
19 more important.

20 Hence, the main aim of this study was to assess the cost-effectiveness of cetuximab in the first-  
21 line treatment of patients with metastatic colorectal cancer who had initially unresectable  
22 metastases limited to the liver and of the KRAS wild-type genotype, in comparison with first-  
23 line treatment with bevacizumab, in the German healthcare setting.



## 1   **METHODS**

2   The health-economic modelling approach presented here uses an indirect comparison between  
3   available data on bevacizumab and cetuximab treatment outcomes using evidence synthesis  
4   techniques, extrapolating from the duration of specific clinical trials with follow-up to a longer  
5   time horizon of up to 10 years, and inferring both costs and health outcomes based on the  
6   modeled patient pathways.

7   The patient-level simulation model was implemented using Microsoft Office Excel 2007<sup>®</sup>. A  
8   total of 200,000 hypothetical patient treatments were simulated to limit the impact of stochastic  
9   error associated with Monte Carlo simulation.

10

### 11   **Efficacy data**

12   No randomized clinical studies comparing cetuximab and bevacizumab in patients with LLD  
13   metastatic colorectal cancer were identified in the literature, so the restriction to only LLD  
14   population studies was lifted. The literature search was subsequently widened to include  
15   randomized controlled trials involving patients with LLD metastatic colorectal cancer or any  
16   patients with metastatic colorectal cancer, which constituted direct comparisons of bevacizumab  
17   and cetuximab or that compared one of the monoclonal antibodies combined with chemotherapy  
18   to a non-monoclonal antibody chemotherapy regimen (for use in an indirect comparison). In the  
19   randomized phase 3 studies that led to the approval of bevacizumab and cetuximab as first-line  
20   treatments in metastatic colorectal cancer,<sup>1,5</sup> bevacizumab was given in combination with  
21   FOLFOX or XELOX (oxaliplatin and capecitabine) (NO16966 study), and cetuximab in  
22   combination with FOLFIRI (CRYSTAL study). We focused on the health-economic comparison

1 of cetuximab plus FOLFIRI and bevacizumab plus FOLFOX. In Germany, 98% of patients  
2 received an infusional 5-fluorouracil regimen with either irinotecan or oxaliplatin in combination  
3 with monoclonal antibodies in the first-line setting in 2009.<sup>3</sup> Therefore, the data on FOLFOX-  
4 based chemotherapy in the NO16966 study were considered relevant. However, there are no  
5 direct comparisons between cetuximab plus chemotherapy and bevacizumab plus chemotherapy  
6 in the first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer, thus requiring the use  
7 of indirect evidence synthesis methods to obtain comparable estimates of overall survival,  
8 progression-free survival, and resection rates associated with cetuximab and bevacizumab. In the  
9 German clinical setting, administration schedules may vary from those specified by clinical trial  
10 protocols. Additionally, information on country-specific costs was generally not available from  
11 phase 3 studies and needed to be obtained from other data sources. Expert opinion from five  
12 German oncologists was therefore obtained to provide country-specific data in a standard Delphi  
13 panel process and to evaluate all decisive assumptions. In particular that input was used to  
14 validate a nearly equivalent overall- and progression-free survival of first-line FOLFOX and  
15 FOLFIRI as well as R0 resection rates. The experts were selected according to their clinical and  
16 scientific experience, geographic representation and setting. They were interviewed in a step-  
17 wise process until a consensus was achieved. Health-economic modelling techniques (indirect  
18 meta-analysis of survival-type outcomes, discrete event simulation, cost-benefit modeling) were  
19 used to combine data from different sources and to ensure that the results of the presented health-  
20 economic comparison were relevant to the German setting.<sup>6</sup>

21 Baseline characteristics of the patient populations included in the two pivotal studies,  
22 CRYSTAL<sup>1</sup> and NO16966,<sup>5</sup> indicated broad homogeneity, although CRYSTAL included a  
23 higher proportion of patients with a lower performance status (Eastern Cooperative Oncology

1 Group<sup>7</sup> status of 1 and 2). Based on recommendation of the Delphi panel and on clinical  
2 evidence of nearly equivalent overall and progression-free survival of first-line FOLFOX and  
3 FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer,<sup>8,9</sup> the comparator arms in the  
4 CRYSTAL and NO16966 studies, FOLFOX and FOLFIRI, served as a common comparator. As  
5 KRAS mutation status is not a predictive marker for bevacizumab, the effects measured in the  
6 NO16966 study were assumed to apply equally to the KRAS wild-type and mutated-type  
7 patients. For the indirect comparison required here, applicable to patients with known KRAS  
8 wild-type status, an evidence synthesis was therefore carried out using the published intent-to-  
9 treat data from the KRAS wild-type subgroup analysis of the CRYSTAL study and the published  
10 data for the intent-to-treat population of the NO16966 study. Separate survival models were  
11 fitted to the progression-free and overall survival curves extracted from published Kaplan–Meier  
12 graphs and numbers-at-risk to inform about censoring.<sup>10</sup> An indirect comparison evidence  
13 synthesis was used that respected within-trial randomization, combined with standard survival  
14 models. Weibull regression models provided the best fit in both the overall and progression-free  
15 survival cases. The R package ‘survival’ was used to fit these models.<sup>11,12</sup>

16 For R0 resection rates (ie, resections that successfully removed the malignant tumor, where the  
17 completeness of the operation is assessed on a scale from R0 [no malignant tissue left] to R2  
18 [malignant tissue left]), data from a direct randomized comparison of the two chemotherapy  
19 regimens of interest in LLD metastatic colorectal cancer were unavailable, and so standard meta-  
20 analytic techniques, which combine relative risks from available randomized studies, were used.

21

22

## 1 **Forecasting model**

2 To predict health outcomes and long-term costs, including cancer progression, resections, and  
3 subsequent chemotherapy lines, a continuous-time individual-event history simulation model  
4 with a 10-year time horizon was developed. The different pathways of the disease and prognosis  
5 are summarized by four discrete treatment states (**Figure 1**) representing patients after diagnosis  
6 with LLD, resected patients without cancer recurrence, patients after disease progression, and a  
7 terminal treatment phase with palliative intent. Treatment in metastatic colorectal cancer closely  
8 correlates with disease progression. Initially, for each of the hypothetical patients, overall and  
9 progression-free survival was predicted using the Weibull regression models described above, in  
10 a competing-events framework.

11 R0 resection rate was compared using relative risks from the available randomized studies:  
12 CRYSTAL and NO16966. In CRYSTAL, cetuximab plus FOLFIRI significantly increased the  
13 R0 resection rate in the overall KRAS wild-type population ( $p=0,027$ ) (ie, a relative risk of  
14  $0.051/0.02 = 2.55$ ). For cetuximab plus FOLFIRI, the number of R0 resections in patients  
15 presenting with LLD at study entry was 13.2 % versus 5.6% for FOLFIRI alone<sup>13</sup> (ie, a relative  
16 risk of  $0.132/0.056 = 2.357$ ). The relative risk of a R0 resection in the LLD subgroup of the  
17 NO16966 study (12.3% with bevacizumab plus chemotherapy versus 11.6% with chemotherapy  
18 alone) was 1.06.<sup>14</sup> Thus, cetuximab with chemotherapy increased the R0 resections more than  
19 bevacizumab plus chemotherapy. Differences between the trial populations were evident in the  
20 diverging estimates of the R0 resection rates in the non-monoclonal antibody patients, thus  
21 necessitating an approach based on the relative risks associated with each of the two monoclonal  
22 antibody treatments. The rate of R0 resection with chemotherapy alone observed in the NO16966  
23 study (11.6%) would then correspond with a R0 resection rate with cetuximab plus

1 chemotherapy of 27.3% (ie, applying the relative risk of 2.357 to a baseline of 11.6%). This  
2 assumes that the incremental treatment effects due to cetuximab and bevacizumab would have  
3 been observed in both the CRYSTAL and NO16966 studies if additional treatment arms using  
4 bevacizumab and cetuximab, respectively, had been included.

5 The clinical outcomes associated with those resections actually observed in the clinical trials  
6 were fully included in the results of the meta-regression on overall survival. For additional  
7 patients who were modeled to undergo resection in the present analysis, the overall survival  
8 subsequent to R0 resection was predicted from log-logistic models<sup>15</sup> fitted to published data<sup>4</sup> on  
9 the clinical prognosis of a population of initially unresectable patients who, via chemotherapy,  
10 were brought to a status allowing resection. These regression models of post-resection outcomes  
11 have been used in previous health-economic evaluations.<sup>15</sup>

12 The duration of all first-line therapies was limited to a maximum of 24 weeks, resection,  
13 progression or death, whichever occurred soonest. The maximum duration of 24 weeks was  
14 based on Delphi panel recommendation, guided by phase 3 data and registry information (intent-  
15 to-treat population: median 21–26 weeks for cetuximab plus FOLFIRI<sup>1</sup> and 24–27 weeks for  
16 bevacizumab plus FOLFOX<sup>5</sup>), as the exact duration of treatment in the LLD population was not  
17 published.

18 Second- and subsequent lines of chemotherapy were weighted according to their frequency in  
19 German practice,<sup>3</sup> to estimate the associated costs of treatment, based on recommendation from  
20 the Delphi panel. The different alternatives were not distinguished in terms of effect or side-  
21 effect profiles. **Table I** summarizes the incorporated data on the frequency of second- and  
22 subsequent lines of chemotherapy in Germany.<sup>3</sup>

## 1 **Costs**

2 Using a German statutory health insurance perspective, direct medical costs relating to the entire  
3 treatment process were included. Indirect costs were not included. In Germany, therapy for  
4 patients with metastatic colorectal cancer is mainly provided in the ambulatory setting (Merck  
5 Serono market research ‘Targeting cetuximab in regular hospitals for acute cases’; Data on file,  
6 2011). Hence, inpatient care costs are generally incurred during the treatment of adverse drug  
7 reaction and surgery for liver metastases only. All costs and utility outcomes were discounted at  
8 rates of 5% per annum.<sup>16</sup>

9 Costs for all treatment agents, appropriate dosing of all active substances, and administration  
10 schedules were estimated from *Lauer-Taxe*, treatment guidelines,<sup>17</sup> product labels, and European  
11 licenses (**Table II**). The adequate dosing was calculated for a reference patient weighing 70 kg  
12 and with a body surface dosing factor of 1.8 m<sup>2</sup>. In the model, first-line treatments were given for  
13 a maximum duration of 24 weeks.<sup>5</sup> First-line therapy was discontinued after disease progression  
14 (which resulted in initiation of second-line treatment after a diagnostic delay of 15 days).  
15 Patients who became resectable were modeled to undergo an average of 4 months of first-line  
16 treatment, followed by resection in month 5.<sup>18</sup> For all drug unit costs, price per mg was  
17 calculated using pharmacy retail prices and the best-value package size (prices as of December  
18 2010, assuming no wastage), subtracting patients’ copayments as well as any reductions of costs  
19 for statutory health insurance (mandatory pharmacy discount, mandatory pharmaceutical  
20 industry discount).<sup>19</sup> **Table III** illustrates the unit price calculations for cetuximab.

21 In addition to pharmaceuticals, ambulatory medical care provided by physicians was included. In  
22 Germany, costs for ambulatory care are calculated using the Uniform Valuation Scheme

1 (*Einheitlicher Bewertungsmaßstab*). Following that approach, costs of €89 per week for all  
2 weekly treatments (cetuximab), €118 every 2 weeks for all treatments with a 14-day cycle length  
3 (bevacizumab and most chemotherapies), and €146 per 3 weeks for all treatments with  
4 capecitabine were incurred for ambulatory treatment. Costs of grade 3 or 4 side effects due to  
5 bevacizumab or cetuximab plus chemotherapy, respectively, were included only if  
6 hospitalization was required. Less severe events were not considered as they are associated with  
7 negligible costs. Incidences of grade 3 or 4 adverse drug reactions as well as the proportion of  
8 patients requiring inpatient treatment and associated unit costs are shown in **Table IV**.<sup>20</sup>  
9 Inpatient costs were calculated using diagnosis-related groups (DRG)<sup>21</sup> multiplied with the  
10 current German DRG value (Z-Bax).<sup>22</sup> Patient out-of-pocket payments (€10 per day in hospital,  
11 limited to €280) were deducted. Calculated DRG costs for resection of liver metastases were  
12 €7,122 for each surgical attempt, based on recommendation from the Delphi panel. Progression  
13 after R0 resection was addressed by subsequent therapies. In the base case, these included re-  
14 resection costs for all progressing patients. Alternatively, chemotherapy following a resection  
15 was evaluated in a sensitivity analysis by applying a lower cost estimate representing  
16 chemotherapy. Costs of second- and subsequent lines of chemotherapy regimens were priced  
17 individually and applied in the model as a daily weighted cost average, according to the  
18 frequency of use in patients with metastatic colorectal cancer in Germany (**Table I**). In the  
19 palliative phase prior to death, chemotherapy was stopped and costs for 10 days of terminal care  
20 were applied, based on a specific managed-care contract using a lump-sum reimbursement of  
21 €230 per day.<sup>23</sup>

22

23



## 1 **Sensitivity analyses**

2 To test whether the results of the health-economic model were robust to changes in assumptions,  
3 the following probabilistic sensitivity analysis and univariate sensitivity analyses were carried  
4 out.

5 First, a probabilistic sensitivity analysis was used to characterize the uncertainty in the model  
6 output due to imperfect knowledge of overall and progression-free survival associated with the  
7 clinical evidence. The coefficients of the CRYSTAL,<sup>1</sup> NO16966,<sup>5</sup> and the Adam et al.<sup>4</sup> post-  
8 resection multivariate regressions were varied repeatedly according to their estimated  
9 multivariate normal distributions, reporting the resulting spread in key outcomes. A total of 500  
10 iterations were run to obtain the results presented here. Costs were not varied in the probabilistic  
11 sensitivity analysis because, unlike the knowledge of progression-free and overall survival,  
12 which is unknown due to the limited evidence base, knowledge on costs is unknown because of  
13 differences in practice. Key cost assumptions were thus verified in one-way sensitivity analyses.

14 Second, the assumptions regarding R0 resection rates were varied from the base case (27.3%  
15 with cetuximab plus chemotherapy and 11.6% with bevacizumab plus chemotherapy in the LLD  
16 population) to explore alternative estimates of these key effectiveness inputs. These resection  
17 rates observed in the international trials CRYSTAL and NO16966 are low compared with  
18 current clinical practice in Germany.<sup>24</sup> Clinical trials reported higher rates of R0 resection in  
19 LLD with both cetuximab (34% in the uncontrolled CELIM study<sup>18</sup>) and bevacizumab (15.4% in  
20 the LLD subpopulation in the BEAT registry<sup>14</sup>) plus chemotherapy. In the sensitivity analyses,  
21 these reported rates of R0 resection were explored, even if this approach did not respect  
22 randomization.

1 Third, to identify when differences in treatment outcomes were expected to accrue, the time  
2 horizon of the model was varied from 10 years (base case) to 5 and 3 years. Similarly, in a fourth  
3 sensitivity analysis, the impact of discount rates was quantified by varying them from 5% to 0%,  
4 3%, and 10%. A fifth sensitivity analysis explored what the cost-effectiveness would be if  
5 chemotherapy costs were the same for first-line treatment with cetuximab and bevacizumab. The  
6 rationale for this scenario is based on the fact that by comparing cetuximab plus FOLFIRI with  
7 bevacizumab plus FOLFOX, as was done in the base case, we were also implicitly evaluating the  
8 cost-effectiveness of FOLFIRI versus FOLFOX and not only of the two monoclonal antibodies.  
9 In a sixth sensitivity analysis, the costs of subsequent therapies were varied by  $\pm 10\%$  and  
10 treatment costs associated with progression subsequent to a resection were reduced by 50%  
11 because not more than half of the patients will undergo re-resection.

12 A final scenario explored the effects of restricting treatment duration of subsequent lines of  
13 chemotherapy to 20, 16, 10, and 5 months to evaluate the sensitivity of the model to the  
14 calculation of post-first-line costs for subsequent chemotherapies. The rationale for this scenario  
15 analysis was based on the heterogeneity of patients in daily practice. The model conservatively  
16 assumes that no additional benefits could be accrued from additional subsequent monoclonal  
17 antibody combination therapies, which do not reflect clinical experience, but necessary, as the  
18 analysis of first-line therapy effects was in focus. However, additional chemotherapy costs were  
19 included until the very last palliative phase in the base case. In daily practice, a large proportion  
20 of patients will stop additional lines of chemotherapy for a variety of reasons (eg, intolerability,  
21 patient preferences), only one of which (imminent death) is included in the base case. The  
22 economic impact of chemotherapy courses are addressed by this scenario analysis, which limits  
23 the maximum duration of subsequent lines of chemotherapy.

## 1 RESULTS

### 2 Base-case analysis

3 For the metastatic colorectal cancer LLD population with KRAS wild-type genotype, the model  
4 predicted a mean overall survival of 37.7 months following first-line treatment with cetuximab  
5 plus FOLFIRI, compared with a mean overall survival of 30.4 months following bevacizumab  
6 plus FOLFOX (an average improvement of 7.3 months). After discounting, the corresponding  
7 survival estimates were 2.88 life-years with cetuximab plus FOLFIRI versus 2.38 life-years with  
8 bevacizumab plus FOLFOX, an average gain of 0.50 discounted life-years. Most of this  
9 incremental benefit was explained by a higher simulated proportion of R0 resections in the  
10 cetuximab–FOLFIRI arm (27.3% versus 11.6% in bevacizumab–FOLFOX). Kaplan–Meier  
11 estimates of progression-free and overall survival are shown in **Figure 2** and **Figure 3**.

12 The total average lifetime discounted costs were €99,134 for a treatment strategy starting with  
13 first-line cetuximab, and €91,563 for a strategy starting with first-line bevacizumab. The  
14 expected benefits and costs led to an incremental cost-effectiveness ratio of cetuximab plus  
15 FOLFIRI versus bevacizumab plus FOLFOX of €15,020 per life-year gained in the base case.  
16 Different stopping rules for subsequent lines of chemotherapy that were more reflective of daily  
17 practice were explored in a scenario analysis. Health outcomes and costs for the treatment of  
18 KRAS wild-type patients with LLD are summarized in **Table V**.

19

20

21

## 1 **Sensitivity analyses**

2 The results of the probabilistic sensitivity analysis reflected the uncertainty in the clinical  
3 evidence base for overall and progression-free survival. Discounted total costs for cetuximab  
4 plus FOLFIRI (mean: €98,190; 95% confidence interval [CI]: €93,110–102,400) and  
5 bevacizumab plus FOLFOX (mean: €90,530; 95% CI: €86,140–95,320) resulted in an expected  
6 difference in overall costs of €7,660 (95% CI: €1,889–14,420). The corresponding gain in  
7 discounted life-years was 0.51 (95% CI: 0.36–0.67), with a resulting incremental cost-  
8 effectiveness ratio of €13,620 (95% CI: €3,806–24,660) per life-year gained (**Table VI**). The  
9 uncertainty inherent in these results is presented as a cost-effectiveness plane (**Figure 4**). The  
10 probability that cetuximab plus FOLFIRI is cost-effective at different willingness-to-pay  
11 thresholds per life-year gained is shown with cost-effectiveness acceptability curves (**Figure 5**).

12 When the cost and duration of subsequent chemotherapies were subjected to sensitivity analysis,  
13 we found that restricting the duration of subsequent chemotherapy treatments to a maximum of  
14 20 months resulted in no substantial changes in the incremental cost-effectiveness ratio but in  
15 significantly lower discounted overall costs. Assuming that patients were only treated with  
16 chemotherapy until a second disease progression, the subsequent treatment duration was set at a  
17 maximum of 5 months,<sup>12</sup> forming the lowest bound for duration of subsequent therapy. This  
18 resulted in overall costs per patient of €43,267 with first-line bevacizumab, and €55,580 with  
19 cetuximab (**Table VII**). The corresponding incremental cost-effectiveness ratio per life-year  
20 gained amounted to €24,400. This scenario provided an estimate for both ends of the continuum  
21 as prolonged therapy is necessary for some patients and should be conducted then.

1 Comparing cetuximab plus FOLFIRI with bevacizumab plus FOLFOX was an evaluation not  
2 only of two monoclonal antibodies but also of FOLFIRI versus FOLFOX. If chemotherapy costs  
3 were the same for first-line treatment with cetuximab and bevacizumab, the cost-effectiveness  
4 ratio of cetuximab versus bevacizumab was €7,560 per life-year gained (**Table VI**).

5

## 6 **Discussion**

7 In this health-economic analysis, first-line treatment of patients with LLD metastatic colorectal  
8 cancer and KRAS wild-type tumors using cetuximab plus FOLFIRI, instead of bevacizumab plus  
9 FOLFOX, provided about 0.50 additional discounted life-years at an average additional  
10 discounted cost of €7,571 per patient, including costs of potential resections as well as second-  
11 line and subsequent chemotherapies. At an incremental cost-effectiveness ratio of €15,020 per  
12 life-year gained, this intervention can be considered a cost-effective treatment alternative in first-  
13 line settings with the described patient population in most developed countries. Furthermore, the  
14 probabilistic sensitivity analysis showed that there was considerable uncertainty resulting from  
15 the clinical evidence base, and with a 95% confidence interval of €3,806–24,660 for incremental  
16 cost-effectiveness ratio per life-year gained, the incremental cost-effectiveness ratio was unlikely  
17 to exceed accepted health-economic thresholds.

18 Although the COIN trial, Hurwitz study, and NORDIC VII trial are phase 3 studies,<sup>25–27</sup> we did  
19 not include them in the analysis because of their inadequate or uncommon chemotherapy  
20 backbones. In the COIN trial, a XELOX backbone was mainly used. In the Hurwitz study, the  
21 bolus regimen IFL (irinotecan + FU + leucovorin) was incorporated, which is a combination that

1 is uncommon in standard practice, whereas in the NORDIC VII trial, a bolus regimen called  
2 FLOX was used as the backbone, which has never been compared with FOLFOX.

3 The base-case model was designed to evaluate the cost-effectiveness of cetuximab in  
4 combination with FOLFIRI, because the best available evidence on the additional overall and  
5 progression-free survival used FOLFIRI as a comparator.<sup>1</sup> However, the NO16966 study  
6 combined bevacizumab with FOLFOX, so it could be argued that, by comparing cetuximab plus  
7 FOLFIRI with bevacizumab plus FOLFOX, as was done in the base case, we were evaluating the  
8 cost-effectiveness not only of two monoclonal antibodies but also of FOLFIRI versus FOLFOX.  
9 As non-monoclonal antibody chemotherapy effects are identical in the base case, this is a  
10 conservative assumption because FOLFIRI is more expensive than FOLFOX in Germany (**Table**  
11 **II**). In current clinical practice, cetuximab is also commonly used with FOLFOX, whereas  
12 bevacizumab may also be used with FOLFIRI. Due to limited evidence on treatment effects of  
13 these combinations,<sup>28</sup> we focused on Phase III studies. Therefore, differential treatment efficacy  
14 is not evaluated here, but the difference in chemotherapy costs between FOLFIRI and FOLFOX  
15 is eliminated, resulting in a cost-effectiveness ratio of cetuximab versus bevacizumab of €7,560  
16 per life-year gained.

17 R0 resection rates reported in the non-monoclonal antibody arms for the LLD subgroups of the  
18 CRYSTAL (5.6%) and the NO16966 trial (11.6%) differed considerably. To reflect current  
19 clinical practice in the present model, for the base case we used an approach that combined the  
20 evidence on the relative risks of R0 resections in LLD patients due to monoclonal antibodies  
21 (2.357 with cetuximab in CRYSTAL) with the higher non-monoclonal antibody baseline rate of  
22 resections seen in the NO16966 LLD population. Further evidence for this approach can be taken  
23 from the OPUS study, which investigated the efficacy of a first-line treatment with cetuximab

1 plus FOLFOX. For the KRAS wild-type LLD population, R0 resection rates were 4.3% for  
2 FOLFOX alone and 16.0% for cetuximab plus FOLFOX.<sup>13</sup> Therefore, the relative risk of a R0  
3 resection was  $0.16/0.043 = 3.72$  in OPUS. Other clinical data show that the addition of  
4 cetuximab to FOLFIRI has a high potential to induce a response, which is especially important  
5 for treatment efficacy in LLD patients.<sup>29</sup> Moreover, the Delphi panel evaluated a R0 resection  
6 rate in LLD patients of 27.3% for cetuximab plus FOLFIRI as in line with their clinical  
7 experience. This approach required the incorporation of additional data<sup>4</sup> to estimate the expected  
8 increases in overall and progression-free survival due to these higher resection rates. Therefore,  
9 robustness to these inputs was a key issue in the one-way sensitivity analyses. We found results  
10 to be somewhat sensitive to these inputs (ranging from an incremental cost-effectiveness ratio  
11 per life-year gained of €9,170 when the highest reported resection rates are used, to €15,020 in  
12 the conservatively chosen base case). The uncertainty detected by these sensitivity analyses thus  
13 points to a lack of knowledge regarding the overall resection rates, but it is unlikely that these  
14 variations would have an impact on decision-making.

15 Resectability and resulting surgery of liver metastases is an important goal or outcome for  
16 patients with LLD metastatic colorectal cancer as they offer the potential for cure and have a  
17 high impact on overall survival. First-line treatment with chemotherapy in combination with  
18 cetuximab enables a higher rate of surgery in initially, non-resectable metastases by downsizing  
19 the metastases. To benefit from this approach, access to specialized surgical units and  
20 multidisciplinary teams is essential, in particular when using cetuximab. Thus, close cooperation  
21 of oncologists/gastroenterologists and specialized surgery units are essential in LLD metastatic  
22 colorectal cancer. In all scenarios, treatment with cetuximab was cost-effective compared with



1 bevacizumab plus FOLFOX. Usual practice resection data for the German population could  
2 further validate this finding.

3 There are other patient groups with potential treatment benefits, which were not analyzed in this  
4 study. Although some articles have discussed metastasectomy for selected patients with  
5 extrahepatic disease,<sup>30-32</sup> this topic remains controversial. In particular, the potential impact of  
6 downsizing lung metastases, which are the second most common form of distant metastases in  
7 metastatic colorectal cancer, to enable surgery via treatment with cetuximab or bevacizumab in  
8 combination with chemotherapy, was not analyzed. Therefore, determining treatment effects and  
9 surgery rates in this patient subpopulation also warrants further research.

10 Varying discount rates seemed to have had a larger effect on results compared with the stochastic  
11 uncertainties due to the trial-based estimates of overall and progression-free survival. Results of  
12 this sensitivity analysis suggest that most of the treatment differences tended to accumulate in  
13 resected patients in later years owing to higher 5-year survival rates. This assumption was  
14 confirmed by a sensitivity analysis that looked at time horizon. Hence, choice of first-line  
15 treatment may have far-reaching consequences for clinical benefits and also future costs. It is  
16 therefore important to identify candidates for first-line cetuximab treatment as early as possible  
17 in the course of metastatic colorectal cancer. Because the KRAS genotype is a predictive marker  
18 correlated to efficacy in treatment with cetuximab and a wild-type status is required for  
19 cetuximab treatment, KRAS testing should be carried out routinely in patients with metastatic  
20 colorectal cancer to enable all potential treatment options to be explored early. In 2010, 43% to  
21 63% of first-line patients undergo KRAS testing in Germany (Merck Serono market research  
22 ‘Potest’; Data on file, 2010).<sup>33</sup> Study results strongly suggest that first-line cetuximab offers a  
23 cost-effective treatment for metastatic colorectal cancer with LLD. Likewise, the availability of

1 different chemotherapy regimens and their combination with monoclonal antibodies is important  
2 for improving the life expectancy of patients with metastatic colorectal cancer.

3 In German clinical practice, some patients are treated with cetuximab in second-line therapy after  
4 treatment with bevacizumab in first-line, and *vice versa*. Effects and costs of a sequence of  
5 monoclonal antibody treatments were not included, since few patients in the CRYSTAL and  
6 NO16966 studies received antibodies in second- or later lines of therapy. Whereas clinical  
7 practice is changing to include the use of a second monoclonal antibody, the benefits of this  
8 practice are difficult to evaluate in a health-economic model because of a lack of studies  
9 comparing a second-line monoclonal antibody to non-monoclonal antibody second-line  
10 chemotherapy after using a monoclonal antibody in first-line. Currently, however, the use of a  
11 second monoclonal antibody following failure of the first monoclonal antibody is uncommon, so  
12 the model assumption of no second-line monoclonal antibody agrees well with German clinical  
13 practice. The high average overall costs that were accrued in the different model arms over time  
14 were mainly due to costs of second- and subsequent lines of chemotherapy, as therapy costs  
15 continued to accrue until the last palliative treatment phase. In daily practice, many patients may  
16 not receive as many different therapy sequences after failure of the first- or second-line  
17 treatment, as modeled was here. However, clinical guidelines<sup>17</sup> recommend the use of different  
18 subsequent chemotherapies, and current legislations do not limit the use of additional lines of  
19 chemotherapy. This motivated the described approach, which may not completely reflect daily  
20 practice but which needs to be taken into account in the absence of clinical data.

21 Sensitivity analyses of the duration of subsequent chemotherapies showed that the cost-  
22 effectiveness ratio of cetuximab was improved by more expensive or longer durations of  
23 subsequent therapies. This improved cost-effectiveness for cetuximab was driven by, on average,

1 a shorter treatment duration in subsequent therapies, as more resections occur in first-line  
2 treatment with cetuximab in combination with chemotherapy. Although the use of an average  
3 frequency for second- and subsequent lines of chemotherapy may not be the most accurate  
4 method for estimating the costs of additional lines of chemotherapy, it is impossible to obtain  
5 accurate data on all the treatment regimens and their sequencing. The sensitivity analysis also  
6 showed that even an increase or decrease in the costs for subsequent chemotherapies by 10% did  
7 not alter the general study conclusions.

8 Lastly, survival benefits due to an increased R1 resection rate were not incorporated.<sup>34</sup> Therefore,  
9 the cost-effectiveness of cetuximab may have been underestimated.

10 We acknowledge that the model has several limitations. First, it was not possible to compare  
11 first-line cetuximab treatment with alternative strategies involving the use of second-line  
12 monoclonal antibodies (ie, following a first-line monoclonal antibody or other chemotherapy)  
13 because the literature yielded no suitable data on the efficacy of second-line monoclonal  
14 antibody therapy conditional on previous use of other monoclonal antibodies. Determining more  
15 precisely subsequent treatment sequences, effects, and costs warrants further research.

16 Second, a clinical study directly comparing first-line cetuximab and bevacizumab would have  
17 improved the clinical evidence base and eliminated the need for the indirect treatment  
18 comparison. Nevertheless, this problem was addressed by extensive sensitivity analyses in which  
19 significant variations of important input parameters were conducted to test for the impact on  
20 relative results of the comparison.

21 Third, the use of patient-level data on the LLD subgroups in the clinical studies to validate  
22 homogeneity assumptions and identify key patient characteristics predictive of treatment

1 outcome would have been desirable, but we did not have patient-level data on baseline  
2 characteristics in order to reanalyze the two clinical studies. Fourth, at diagnosis, men on average  
3 were 69 years old and women 75 years in Germany,<sup>35</sup> whereas the study populations in the  
4 underlying clinical studies were younger.<sup>1,5</sup> Hence, clinical results might have been affected by  
5 the general condition of patients in the studies as compared to usual practice, but in the absence  
6 of data this factor could not be explored more precisely.

7 Fourth, some of the model assumptions had to be based on expert opinion to represent the  
8 German treatment context in the absence of hard evidence. These assumptions concern available  
9 first-, second-, and subsequent treatment options; the use of resection; and the outpatient  
10 modalities of treatment administration. Expert opinion is always inferior to harder evidence,  
11 which unfortunately is not available. To test for model impact, sensitivity analyses were applied.  
12 Furthermore, it has to be checked in individual cases if those assumptions hold true in other  
13 jurisdictions.

14

## 15 **CONCLUSIONS**

16 The results presented in this study suggest that cetuximab provides a cost-effective first-line  
17 treatment option for patients with metastatic colorectal cancer who have KRAS wild-type LLD,  
18 compared with bevacizumab plus FOLFOX. In the base-case and all other scenarios, the  
19 incremental cost-effectiveness ratio was within internationally accepted thresholds. Hence,  
20 KRAS testing should be performed on all presenting cases of metastatic colorectal cancer to  
21 ensure access to this treatment option.

22

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20

## ACKNOWLEDGMENTS

### **Financial disclosures/conflicts of interest:**

Christian Asseburg: employed by ESiOR Oy, a consultancy providing health-economic services to the pharmaceutical industry

Martin Frank: unrestricted research funding for the study and the preparation of the manuscript by Merck Serono GmbH

Claus-Henning Köhne: nothing to disclose

Jörg Thomas Hartmann: honoraria and paid expert testimony from Merck Serono

Ingolf Griebisch: employee of Merck Serono, which markets Erbitux, one of the products discussed in the manuscript

Andrea Mohr: employee of Merck Serono, which markets Erbitux, one of the products discussed in the manuscript

Ulrike Osowski: employee of Merck Serono, which markets Erbitux, one of the products discussed in the manuscript

Jeltje Schulten: employee of Merck Serono, which markets Erbitux, one of the products discussed in the manuscript

Thomas Mittendorf: unrestricted research funding for the study and the preparation of the manuscript by Merck Serono GmbH

1 **Role of funding source:**

2 This study was sponsored by Merck Serono GmbH, Darmstadt, Germany, which was involved in  
3 the interpretation of the data and the writing of the publication.

4

5 **Manuscript preparation**

6 The authors also thank Joanne Tang of Caudex Medical, Oxford, UK (supported by Merck  
7 Serono S.A. – Geneva, Switzerland, an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany), for  
8 assistance in assembling tables and figures and coordinating journal submission requirements.

9

## 1 **References**

- 2 1. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial  
3 treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:1408–1417.
- 4 2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in  
5 Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007;3:581–592.
- 6 3. iOMEDICO AG, Tumorregister kolorektales Karzinom (TKK), Sechste  
7 Zwischenauswertung, Datenstand 30.09.2009, Freiburg.
- 8 4. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver  
9 metastases downstaged by chemotherapy. *Ann Surg.* 2004;240:644–658.
- 10 5. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-  
11 based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized  
12 phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26:2013–2019.
- 13 6. Soto J. Health economic evaluations using decision analytic modeling. *Int J Technol*  
14 *Assess Health Care.* 2002;18:94–111.
- 15 7. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern  
16 Cooperative Oncology Group. *American J Clin Oncol.* 1982;5:649–655.
- 17 8. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse  
18 sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.*  
19 2004;22:229–237.
- 20 9. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus  
21 FOLFOX 4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the  
22 Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol.* 2005;23:4866–4875.



- 1 10. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses  
2 of the published literature for survival endpoints. *Stat Med.* 1998;17:2815–2834.
- 3 11. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing.  
4 Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2009.
- 5 12. Thernau T, Lumley T. Survival: survival analysis, including penalised likelihood. [http://r-  
7 forge.r-project.org/](http://r-<br/>6 forge.r-project.org/). Accessed October 11, 2010.
- 8 13. Van Cutsem E, Bokemeyer C, Heeger S, et al. Outcome according to metastatic site in  
9 patients with KRAS with tumors: analysis from the CRYSTAL and OPUS studies.  
10 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, January 20-22, 2011, San Francisco, CA.  
11 Abstract 472.
- 12 14. Okines A, Puerto OD, Cunningham D, et al. Surgery with curative-intent in patients  
13 treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer.  
14 First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer.* 2009;101:1033–  
15 1038.
- 16 15. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Cetuximab for the first-line  
17 treatment of metastatic colorectal cancer. [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA176  
19 Guidance.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA176<br/>18 Guidance.pdf). Accessed October 11, 2010.
- 20 16. Graf von der Schulenburg JM, Greiner W, Jost F, et al. German recommendations on  
21 health economic evaluation: third and updated version of the Hanover Consensus. *Value  
22 Health.* 2008;11:539–544.
- 23 17. Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, et al. S3 guidelines for colorectal carcinoma.  
*Z Gastroenterol.* 2010;48:65–136.

- 1 18. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumor response and secondary  
2 respecatability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with  
3 cetuximab: the CELIM randomised phase II trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:38–47.
- 4 19. Braun S, Prenzler A, Mittendorf T, et al. Bewertung von Ressourcenverbräuchen im  
5 deutschen Gesundheitswesen aus Sicht der Gesetzlichen Krankenversicherung.  
6 *Gesundheitswesen.* 2009;71:19–23.
- 7 20. Chau I, Cunningham D. Treatment in advances colorectal cancer: what, when, how? *Br J*  
8 *Cancer.* 2009;100:1704–1719.
- 9 21. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Fallpauschalenkatalog: G-DRG-  
10 Version 2010. [http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek\\_site\\_de/content/download/2367/  
11 15901/version/2/file/Fallpauschalenkatalog\\_2010\\_090930.pdf](http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/content/download/2367/15901/version/2/file/Fallpauschalenkatalog_2010_090930.pdf). Accessed October 11,  
12 2010.
- 13 22. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Z-Bax: Der aktuelle DRG-Preisindex des  
14 WIdO. [http://wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf\\_krankenhaus/Z-Bax/wido\\_kra\\_  
15 zbax\\_100712.pdf](http://wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_krankenhaus/Z-Bax/wido_kra_zbax_100712.pdf). Accessed October 11, 2010.
- 16 23. Vertrag über die Erbringung spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in  
17 Nordrhein gemäß § 132d SGB V i.V.m. § 37b SGB V. [http://www.ag-sapv.de/tl  
18 \\_files/public/mustervertraege/2009-06\\_Nordrhein.pdf](http://www.ag-sapv.de/tl_files/public/mustervertraege/2009-06_Nordrhein.pdf). Accessed October 11, 2010.
- 19 24. Freier W, Rauh J, Hutzschenreuter U, et al. The pattern of metastases in colorectal  
20 cancer. Data from a clinical registry. *Onkol Int J Cancer Res Treat.* 2010;33(Suppl  
21 6):175.

- 1 25. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan,  
2 fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*.  
3 2004;350:2335–2342.
- 4 26. Adams R, Wilson R, Seymour MT, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin-based  
5 combination chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer: a randomised  
6 non-inferiority trial (MRC COIN). *Eur J Cancer Suppl*. 2009;7:10.
- 7 27. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Randomized phase III study of 5-  
8 fluorouracil/folate/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without  
9 cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC VII study  
10 (NCT00145314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *Ann Oncol*.  
11 2010;21:viii9.
- 12 28. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin  
13 with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer.  
14 *J Clin Oncol*. 2009;27:663–671.
- 15 29. Folprecht G, Lutz MP, Schöffski P, et al. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic  
16 acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth  
17 factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol*. 2006;17:450-456.
- 18 30. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary  
19 metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2006;202:468–475.
- 20 31. Riquet M, Foucault C, Cazes A, et al. Pulmonary resection for metastases of colorectal  
21 adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:375–380.
- 22 32. Carpizo DR, d'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the  
23 presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2411–2421.

- 1 33. Ciardiello F, Wohlschlegel B, Teague T, et al. Awareness and penetration of KRAS  
2 mutation testing in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin*  
3 *Oncol.* 2010;28(suppl): e14074.
- 4 34. De Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, et al. R1 resections by necessity for colorectal liver  
5 metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg.* 2008;248:626-637.
- 6 35. Robert Koch Institute and Association of Population-based Cancer Registries in Germany  
7 (eds). Cancer in Germany 2003/2004: incidence and trends. [http://edoc.rki.de/documents/  
8 rki\\_fv/reJBwqKp45PiI/PDF/24aj8tYVir1Lo\\_08.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reJBwqKp45PiI/PDF/24aj8tYVir1Lo_08.pdf). Accessed October 11, 2010.

1 **Table I. Frequency of second-line and subsequent chemotherapies in Germany**

<b>Chemotherapy regimen</b>	<b>Frequency</b>
FOLFIRI	39%
FOLFOX	34%
Leucovorin + fluorouracil (bolus and infusional)	9%
XELOX	18%
None	0%

2 Data from Tumorregister kolorektales Karzinom.<sup>3</sup>

3

1 **Table II. Ambulatory costs for pharmaceutical treatment (using the cheapest formulation) in Germany (prices as of December 2010,**  
2 **assuming no wastage)**

Active ingredient	Cetuximab	Bevacizumab	Oxaliplatin	Irinotecan	Leucovorin	Fluorouracil	Capecitabine	Dimethindene maleate	Dexamethasone-21-dihydrogenphosphate	Costs for the maximum treatment duration of 24 weeks (€)
<b>Brand</b>	Erbitux®	Avastin®	Oxaliplatin Hospira®	Irinotecan Hospira®	Calciumfoli nat Vipharml®	Fluorouracil GRY®	Xeloda®	Fenistil®	Fortecortin®	
<b>Manufacturer</b>	Merck Serono GmbH	Roche Pharma AG	Hospira Deutschland GmbH	Hospira Deutschland GmbH	Vipharml GmbH	Teva-Gry Pharma GmbH	Roche Pharma AG	Novartis Consumer Health GmbH	Merck Serono GmbH	
<b>FOLFIRI</b>				x	x	x				16,398.72
<b>FOLFOX</b>			x		x	x				11,833.56
<b>Leucovorin + fluorouracil (de Gramont regimen)</b>					x	x				3,663.36
<b>XELOX</b>			x				x			11,543.65
<b>Bevacizumab + FOLFIRI</b>		x		x	x	x				32,148.72
<b>Bevacizumab + FOLFOX</b>		x	x		x	x				27,583.56
<b>Bevacizumab + XELOX</b>		x	x				x			27,293.65

<b>Cetuximab + FOLFIRI</b>	x				x	x	x		x	x	x	42,986.28
<b>Cetuximab + FOLFOX</b>	x				x	x	x		x	x	x	38,421.12
<b>Package size</b>	20 ml vial = 100 mg	16 ml vial = 400 mg	40 ml vial = 200 mg	5 ml vial = 100 mg	100 ml vial = 1,000 mg	100 ml vial = 5,000 mg	60 tablet = 9,000 mg	4 ml vial = 4 mg	4 ml vial = 4 mg	3 x 2 ml vials = 24 mg		
<b>Reimbursed amount per sales unit and per mg for statutory health insurance using pharmacy list prices</b>	€238.21 €2.38/mg	€1,499.66 €3.75/mg	€889.03 €4.45/mg	€228.07 €2.28/mg	€368.67 €0.37/mg	€23.81 €0.0048/mg	€73.32 €0.0082/mg €1.22/tablet	€7.95 €1.99/mg	€6.17 €0.26/mg			
<b>Dosage</b>	400 mg/m <sup>2</sup> first cycle 250 mg/m <sup>2</sup> follow-up cycle	5 mg/kg every cycle	FOLFOX: 85 mg/m <sup>2</sup> XELOX: 130 mg/m <sup>2</sup>	180 mg/m <sup>2</sup> every cycle	FOLFIRI: 800 mg/m <sup>2</sup> FOLFOX: 400 mg/m <sup>2</sup> Leucovorin + fluorouracil: 400 mg/m <sup>2</sup>	FOLFIRI: 6,000 mg/m <sup>2</sup> FOLFOX: 2,000 mg/m <sup>2</sup> Leucovorin + fluorouracil: 2,000 mg/m <sup>2</sup>	33,950 mg/m <sup>2</sup> first cycle 26,250 mg/m <sup>2</sup> follow-up cycle	Adults: 4 mg per use	Adults: 8 mg per use			
<b>Dosage frequency</b>	Every 7 days	Every 14 days	FOLFOX: Every 14 days XELOX: Every 21 days	Every 14 days	Every 14 days	Every 14 days	Every 21 days	Every 7 days	Every 7 days	Every 7 days		



1 **Table III. Example: unit price calculations for cetuximab**

	<b>Reimbursed amount per sales unit and per mg within the statutory health insurance using pharmacy list prices (€)</b>
Price per sales unit, including VAT	283.71
./. mandatory pharmacy discount	-1.75
./. mandatory pharmaceutical industry discount	-33.75
./. out-of-pocket payments	-10.00
Costs per sales unit	238.21

2 VAT = value added tax.

3

1 Table IV. Grade 3 or 4 adverse drug reactions of bevacizumab and cetuximab with hospitalization and associated average costs per  
 2 treatment.

	<b>Incidence: % bevacizumab</b>	<b>Incidence: % cetuximab</b>	<b>Rate of hospitalization (%)</b>	<b>Diagnosis -related group costs (€)</b>	<b>Average costs of adverse drug reactions per treatment (€)</b>
<b>Infusion-related reaction</b>	-	1	90	1,907	17.17
<b>Bleeding</b>	2	-	60	1,792	21.51
<b>Venous thromboembolic events</b>	8	-	90	2,681	193.04
<b>Arterial thromboembolic events</b>	2	-	95	1,907	40.15

<b>Perforations</b>	5	-	95	3,310	157.24
<b>Fistulas/abscesses</b>	1	-	90	2,927	26.35
<b>Diarrhea</b>	-	5.2	90	1,907	89.26

1 Data from Chau and Cunningham<sup>20</sup> and expert opinion (personal communication, 6 June 2010).

2

1 **Table V. Health outcomes and costs for the treatment of patients with KRAS wild-type liver limited disease**

	First-line cetuximab (plus FOLFIRI)	First-line bevacizumab (plus FOLFOX)	Difference
Discounted overall costs per treatment (€)	99,134	91,563	7,571
Probability of R0 resection (%)	27.3	11.6	15.7
Probability of R0 resection with subsequent 5-year survival (%)	8.9	2.2	6.7
Discounted overall survival (life-years)	2.88	2.38	0.50

2

3

1 **Table VI. Assumptions and results of sensitivity analyses**

	<b>Resulting incremental cost-effectiveness ratio per life-year gained (€)</b>
<b>Base case:</b> resection rates: 26.9% with cetuximab plus FOLFIRI, 11.6% with bevacizumab plus FOLFOX; discount rates: 5%, time horizon: 10 years, cost assumptions: <i>see text</i>	15,020
<b>Probabilistic sensitivity analysis</b> of clinical endpoints data on overall survival and progression-free survival	3,806–24,660
<b>Univariate sensitivity analyses</b>	
Optimistic resection rates: cetuximab 34%, bevacizumab 15.4%	9,170
Time horizon: 5 years	21,500
Time horizon: 3 years	38,700
Discount rates: 0%	12,300
Discount rates: 3%	13,900
Discount rates: 10%	18,100

Identical chemotherapy costs for both comparator arms	7,560
Subsequent chemotherapy costs +10%	13,500
Subsequent chemotherapy costs -10%	16,500
Costs of re-resection -50%	14,400

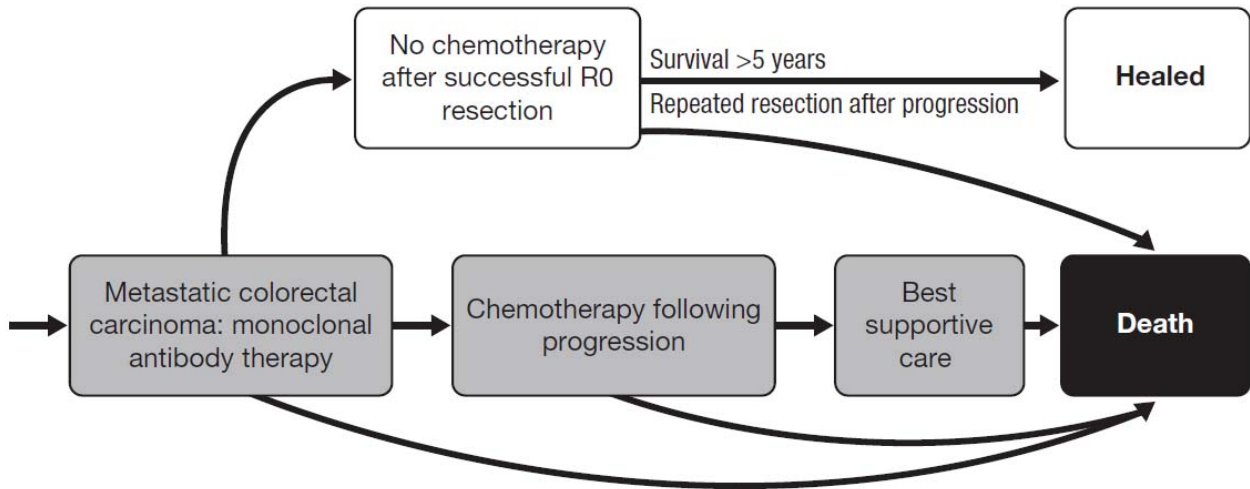
1 **Table VII. Sensitivity analysis: restrictions in the duration of subsequent lines of chemotherapy and corresponding costs**

	<b>Base case – chemotherapy after progression until best supportive care (2 weeks prior to death)</b>	<b>Subsequent chemotherapy after progression for a maximum of 20 months</b>	<b>Subsequent chemotherapy after progression for a maximum of 16 months</b>	<b>Subsequent chemotherapy after progression for a maximum of 10 months</b>	<b>Subsequent chemotherapy after progression for a maximum of 5 months</b>
Discounted overall costs per patient with first-line bevacizumab plus FOLFOX (€)	91,563	73,293	67,580	55,919	43,267
Discounted overall costs per patient with first-line cetuximab plus FOLFIRI (€)	99,134	81,652	76,307	66,281	55,580
Incremental cost- effectiveness ratio per life-year gained (€)	15,020	15,900	17,400	20,400	24,400

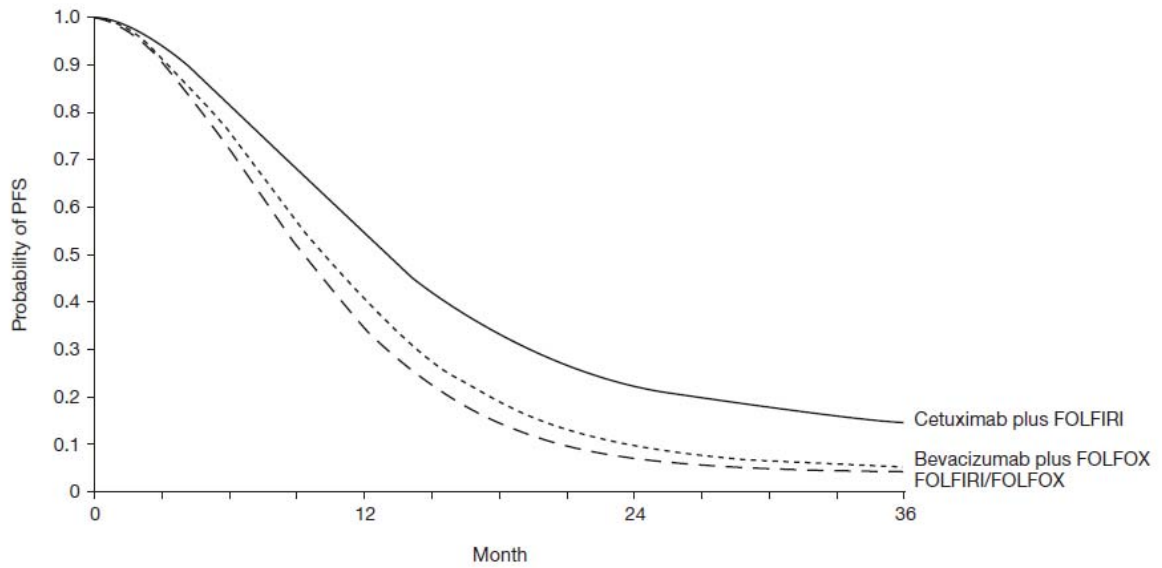
2



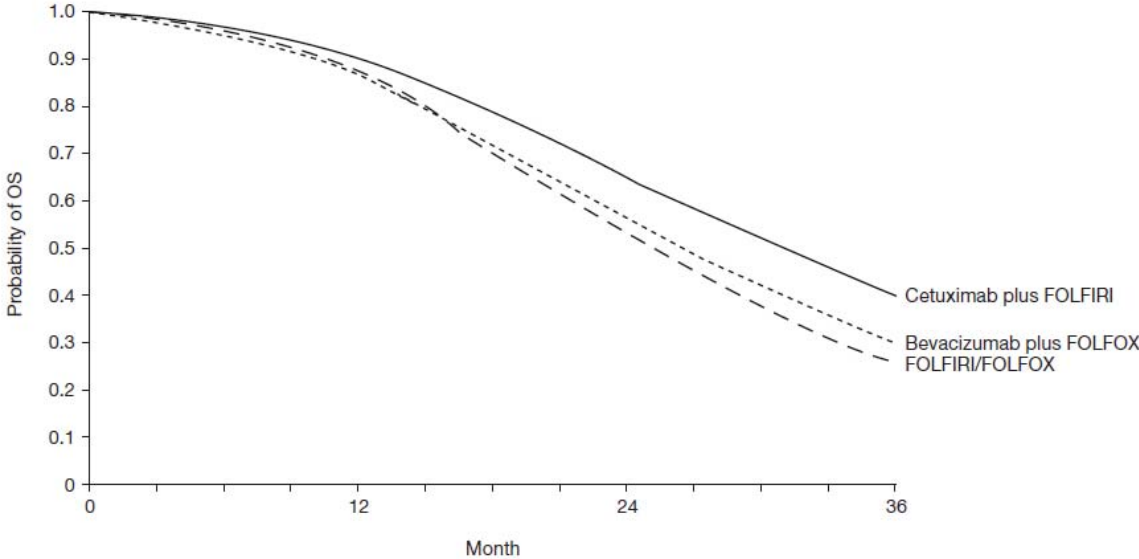
**Figure 1. Modeled pathway of treatment states.**



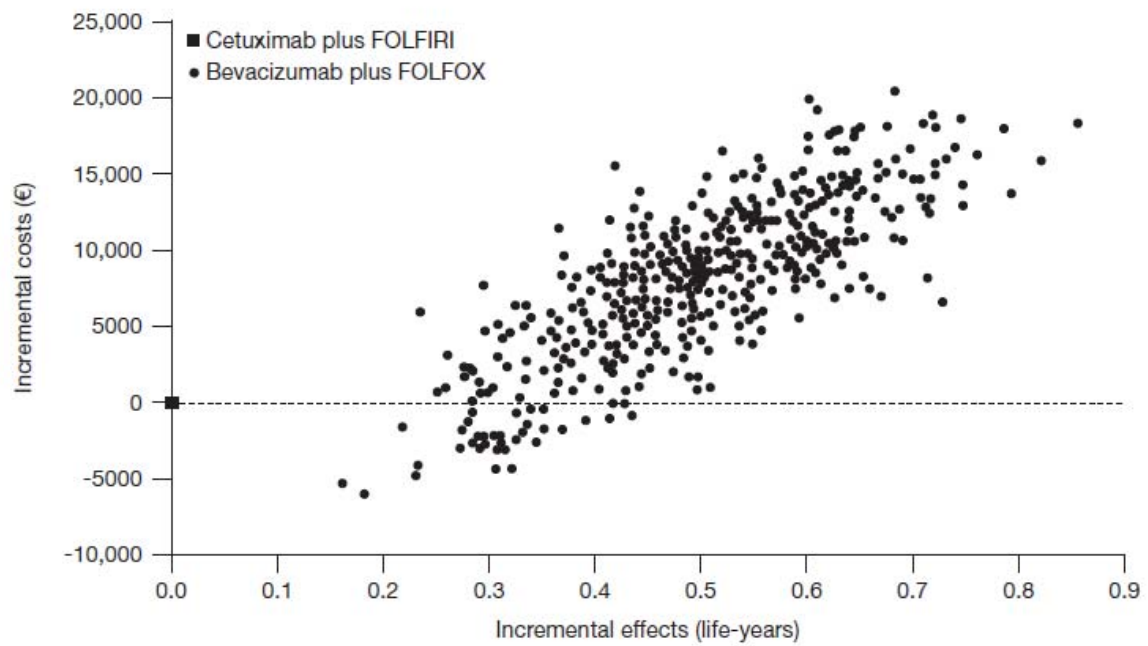
**Figure 2. Modeled progression-free survival (PFS) in KRAS wild-type patients based on Kaplan–Meier estimates.**



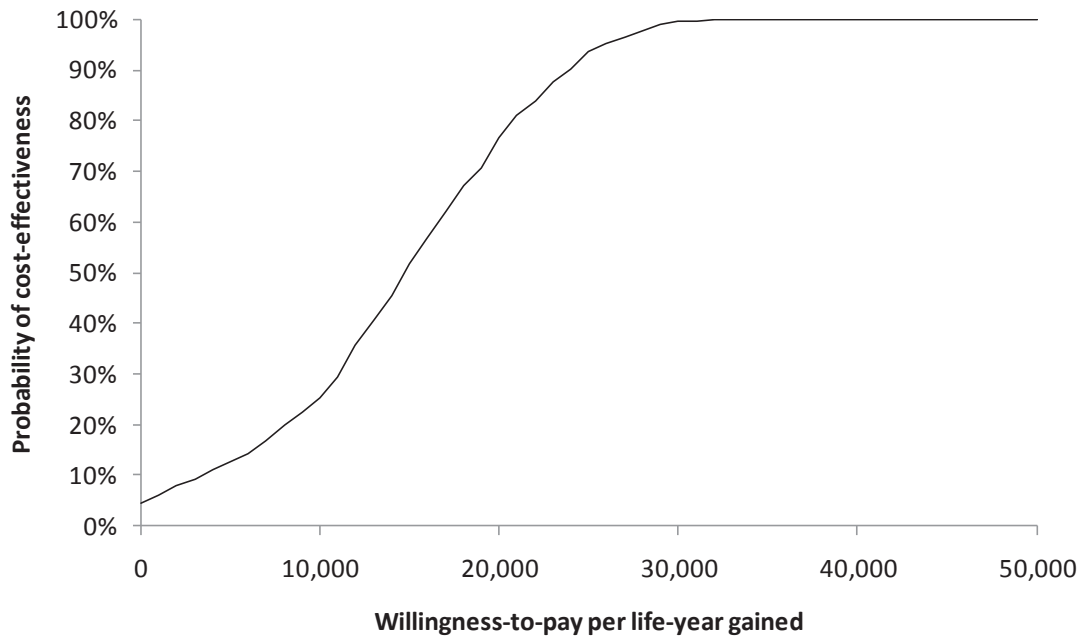
**Figure 3. Modeled overall survival (OS) in KRAS wild-type patients based on Kaplan–Meier estimates.**



**Figure 4. Cost-effectiveness plane showing the additional discounted effects (life-years gained) and discounted costs that may be expected if cetuximab is used in first-line treatment, instead of bevacizumab, under the associated uncertainty.**



**Figure 5. Probability that cetuximab plus FOLFIRI is cost-effective at different willingness-to-pay thresholds per life-year gained**



## **Modul 7**

### **A Systematic Review of Cost-Effectiveness of Monoclonal Antibodies for Metastatic Colorectal Cancer**

Lange, Ansgar

Prenzler, Anne

Frank, Martin

Kirstein, Martha

Vogel, Arnd

von der Schulenburg, J.-Matthias

*European Journal of Cancer 2014; 50(1): 40-49.*



Review

## A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer



A. Lange<sup>a,\*</sup>, A. Prenzler<sup>a</sup>, M. Frank<sup>a</sup>, M. Kirstein<sup>b</sup>, A. Vogel<sup>b</sup>,  
J.M. von der Schulenburg<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Leibniz University Hannover, Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Hannover, Germany

<sup>b</sup> Hannover Medical School, Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover, Germany

Available online 4 September 2013

### KEYWORDS

Advanced colorectal cancer  
Metastatic colorectal cancer  
Monoclonal antibody  
Bevacizumab  
Cetuximab  
Panitumumab  
Targeted therapy  
Health economics  
Cost-effectiveness analysis  
Cost-utility analysis

**Abstract** Metastatic colorectal cancer (mCRC) imposes a substantial health burden on patients and society. In recent years, advances in the treatment of mCRC have mainly resulted from the introduction of monoclonal antibodies (MoAbs). However, the application of these MoAbs considerably increases treatment costs. The objective of this article is to review and assess the economic evidence of MoAB treatment in mCRC. A systematic literature review was conducted and cost-effectiveness (CE) as well as cost-utility-studies were identified. For this, Medline, Embase, SciSearch, Cochrane, and nine other databases were searched from 2000 through February 2013 for full-text publications. The quality of the studies was assessed via a validated assessment tool (Quality of Health Economic Studies (QHES)). A total of 843 publications were screened. Of those, 15 studies involving the MoAbs bevacizumab, cetuximab and panitumumab met all inclusion criteria. Four studies analysed the CE of first-line treatment with bevacizumab and nine the CE of cetuximab in subsequent treatment lines. Two studies dealt with the CE of panitumumab. The analysis of sequential regimes and the direct comparison of two MoAbs were analysed by only one study each. The quality of the included studies was high with the exception of one study.

**Conclusions:** The treatment with bevacizumab, cetuximab and panitumumab is mainly considered to be not cost-effective in patients with mCRC. However, testing for Kirsten ras oncogene (KRAS) mutation prior to the treatment with cetuximab or panitumumab is found to be clearly cost-effective compared to no testing. Future research should focus on the CE of first-line treatment with cetuximab or panitumumab and studies on upcoming agents like regorafenib and aflibercept.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [al@ivbl.uni-hannover.de](mailto:al@ivbl.uni-hannover.de) (A. Lange), [ap@ivbl.uni-hannover.de](mailto:ap@ivbl.uni-hannover.de) (A. Prenzler), [mf@ivbl.uni-hannover.de](mailto:mf@ivbl.uni-hannover.de) (M. Frank), [Kirstein.Martha@mh-hannover.de](mailto:Kirstein.Martha@mh-hannover.de) (M. Kirstein), [Vogel.Arndt@mh-hannover.de](mailto:Vogel.Arndt@mh-hannover.de) (A. Vogel), [jms@ivbl.uni-hannover.de](mailto:jms@ivbl.uni-hannover.de) (J.M. von der Schulenburg).



## 1. Introduction

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers (about 1.2 million cases worldwide in 2008) [1]. It is expected that the incidence of CRC will increase due to the demographic developments and lifestyles in the Western world.

The most important prognostic factor of CRC is the disease stage at the time of diagnosis. Approximately 25% of newly diagnosed patients have already developed metastases; almost 50% of all CRC patients will form metastases over time as the disease progresses [2]. Metastatic colorectal cancer (mCRC) is characterised by a high mortality rate. Palliative treatment with 5-fluorouracil (FU) and leucovorin (LV) was the best available treatment for many years. In the last decade increased surgical resections of metastasis as well as the development of new chemotherapies, like oxaliplatin or irinotecan, have improved overall survival [3].

More recently, advances in the treatment of mCRC have resulted mainly from the introduction of monoclonal antibodies as additional first-line treatment to chemotherapy or in subsequent treatment lines. These targeting agents aim to inhibit the tumour growth by interfering with specific proteins involved in tumour growth and progression (cell signalling), e.g. by blocking the signal transduction through vascular endothelial growth factor (VEGF) or epidermal growth factor receptor (EGFR).

Currently widely-used monoclonal antibodies for the treatment of mCRC are the VEGF-antibody bevacizumab and the EGFR-antibodies cetuximab and panitumumab [4]. Moreover the anti-VEGF antibodies Regorafenib and Afibercept were approved for the treatment of patients with mCRC by the US Food and Drug Administration (FDA) in late 2012 but still seek for an approval by the European Medicines Agency (EMA) [5,6]. In contrast to bevacizumab, cetuximab and panitumumab are only approved for a treatment of the subgroup of patients with Kirsten ras oncogene (KRAS) wild-type tumours. Hence, a biomarker test to detect the KRAS genotype of tumours and therefore a stratification of patients is mandatory prior to treatment with these EGFR-agents.

The application of these monoclonal antibodies in the mCRC treatment considerably increases treatment costs. Hence, it is necessary to assess the economic impact of the use of these agents. Moreover, health economic evaluations are necessary to support price negotiations as well as reimbursement decisions.

There exist several kinds of study designs for health economic evaluations. The most important are cost effectiveness analysis (CEA) and cost utility analysis (CUA). Thereby, the wording depends on the benefit measure which is used in health economic evaluations. Life-years gained (LYG) and quality-adjusted life-years (QALY), which is an index value combining gained

additional life-time with quality of life during this time period, are the most frequently used benefit measures. Using QALY as the measure of consequence in a health economic evaluation is referred to as CUA; if other benefit measures like LYG are used, the evaluation is called CEA [7].

The main idea of health economic evaluations like CEA and CUA is to compare differences in costs to differences in health effects between alternative interventions [7]. The incremental approach is a common factor in all economic evaluations: they divide the additional costs of alternative A versus alternative B by the additional benefit of alternative A versus alternative B, resulting in the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). It reflects the costs per additional benefit parameter (e.g. LYG, QALYs) which shall be incurred in the case of implementing alternative A in routine care. With these calculations, CEA und CUA aim at supporting the decision process regarding pricing and reimbursement of new technologies in health care systems. The objective of this article is to review and assess the economic evidence of monoclonal antibody treatment in mCRC. A systematic literature review was conducted and CEA- as well as CUA-studies were identified and analysed. The quality of the studies was assessed via a validated assessment tool.

## 2. Method

Prior to the systematic literature research, PICO (population, intervention, controll, outcome) elements were defined according to the objective of this review and presented in Table 1.

A systematic literature search in AMED, BIOSIS Previews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, DAHTA-Database, Database of Abstracts of Reviews of Effects, EMBASE, EMBASE Alert, Health Technology Assessment Database, MEDLINE, NHS Economic Evaluation Database, SciSearch and SOMED database was conducted in September 2012 using the meta-database of the German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI) [8]. The search process was repeated in February 2013 in order to keep the review up to date. The full-text search included publications published in English and German during 2000–2012. The following German and English search terms were used and finally combined with AND: (i) (Darmkrebs OR Rektumkrebs OR mCRC OR CRC OR [{"colorectal?" OR kolorektal?" OR colon OR kolon OR Rectum OR Bowel} AND {Cancer OR Carcinom? OR Karzinom OR Tumour OR Tumour OR Neoplasm?}]); (ii) (stadium III OR stadium IV OR stadium 3 OR stadium 4 OR stage III OR stage IV OR stage 3 OR stage 4 OR metasta? OR advanced); (iii) (cetuximab OR panitumumab OR bevacizumab OR Regorafenib OR Afibercept); (iv) (Cost

Table 1

Review objective and PICO (population, intervention, control, outcome) elements.

*Review objective*

The objective of this article is to review the economic evidence of treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) with monoclonal antibodies

*Patients*

Studies of patients diagnosed with metastatic colorectal cancer. Studies were not restricted based on age of the patients or treatment lines

*Interventions/comparison*

Studies about treatments with approved monoclonal antibodies or antibodies still going through the approval process. The review is not limited to specific comparators

*Outcomes*

Incremental cost-effectiveness ratio (ICER), e.g. cost per quality-adjusted life-years (QALY) or cost per life year gained

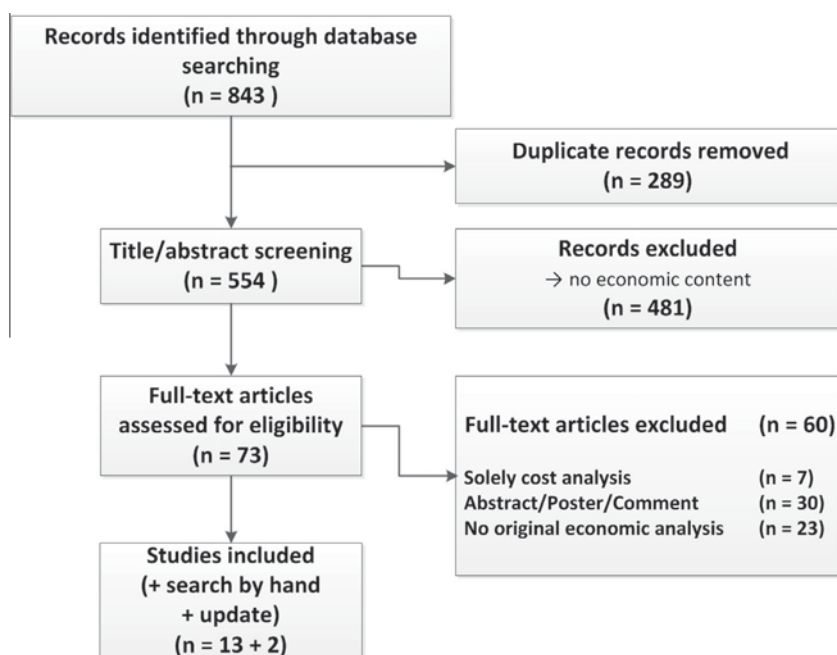


Fig. 1. Flow diagram of articles identified and evaluated based on inclusion criteria.

OR Cost? OR Kosten OR Kosten? OR efficien? OR effizienz?). The ‘?’ is used as a wild card to represent any number of characters. In addition, a hand search was conducted.

Titles and abstracts of all identified publications were reviewed independently by two researchers. Only original studies published in a full text were included. The eligibility of the studies for the review was also assessed independently. Disagreements were settled through discussion. Fig. 1 summarises the search process.

We collected data for each included article across a range of elements, including authors, journal, study question, population, intervention, setting, perspective and funding source.

Results in terms of incremental costs, cost-effectiveness ratios and cost-utility ratios were converted to US dollars at the exchange rate prevalent in the year of publication to ensure comparability [9].

The Quality of Health Economic Studies (QHES) instrument was used to evaluate the quality of the

included studies (Table 2) [10]. QHES is a validated instrument designed to measure the quality of health economic analyses. Each study was scored in 16 items for quality between 0 and 100, whereby 0 represents lowest quality and 100 highest quality. Each item has a weighted point value that was generated from regression analysis [10]. After summing-up points for the 16 items the studies are grouped by the following quartiles: (1) extremely poor quality (0–24); (2) poor quality (25–49); (3) fair quality (50–74) and (4) high quality (75–100) [11].

The QHES evaluation was conducted independently by two researchers. Question 3 was interpreted as meaning that a justification for the choice of data must be given to fulfil this criteria. Therefore, using data from randomised controlled trials (RCT’s) without any justification of choice, e.g. by a systematic literature review was categorised as not sufficient. The price years for the measurement of costs were not stated occasionally and in case associated with item 9.

Table 2  
The Quality of Health Economic Studies (QHES) instrument.

Questions	Points	Yes	No
1. Was the study objective presented in a clear, specific and measurable manner?	7		
2. Were the perspective of the analysis (societal, third-party payer, etc.) and reasons for its selection stated?	4		
3. Were variable estimates used in the analysis from the best available source (i.e. randomised control trial – best, expert opinion – worst)?	8		
4. If estimates came from a subgroup analysis, were the groups prespecified at the beginning of the study?	1		
5. Was uncertainty handled by (1) statistical analysis to address random events, (2) sensitivity analysis to cover a range of assumptions?	9		
6. Was incremental analysis performed between alternatives for resources and costs?	6		
7. Was the methodology for data abstraction (including the value of health states and other benefits) stated?	5		
8. Did the analytic horizon allow time for all relevant and important outcomes? Were benefits and costs that went beyond 1 year discounted (3% to 5%) and justification given for the discount rate?	7		
9. Was the measurement of costs appropriate and the methodology for the estimation of quantities and unit costs clearly described?	8		
10. Were the primary outcome measure(s) for the economic evaluation clearly stated and did they include the major short-term, long-term and negative outcomes?	6		
11. Were the health outcomes measures/scales valid and reliable? If previously tested valid and reliable measures were not available, was justification given for the measures/scales used?	7		
12. Were the economic model (including structure), study methods and analysis, and the components of the numerator and denominator displayed in a clear, transparent manner?	8		
13. Were the choice of economic model, main assumptions, and limitations of the study stated and justified?	7		
14. Did the author(s) explicitly discuss direction and magnitude of potential biases?	6		
15. Were the conclusions/recommendations of the study justified and based on the study results?	8		
16. Was there a statement disclosing the source of funding for the study?	3		
Total points	100		

### 3. Results

The database search identified 843 records, 289 of them were duplicates. After screening titles and abstracts of the remaining 554 records, 481 publications were excluded because they did not cover any relevant economic content. Seventy-three full text articles were assessed for eligibility. Inclusion criteria were fulfilled by 13 articles (Fig. 1). One additional record was identified by the subsequent database search in February 2013; another record by hand search. No further relevant study was identified.

All in all, fifteen studies were included in the assessment. All publications vary regarding a plurality of elements, particularly country setting, treatment combinations and treatment line. Table 3 provides a detailed summary of the results of the identified CEA and CUA.

#### 3.1. Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy

Four studies analyse the cost-effectiveness of first-line treatment with bevacizumab and chemotherapy compared to chemotherapy alone [12–15]. Chemotherapies covered are infusional oxaliplatin/capecitabine (XELOX), irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin (IFL), 5-fluorouracil/leucovorin (FU/LV), infusional 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin (FOLFOX), infusional 5-fluorouracil/leucovorin/irinotecan (FOLFIRI), bolus 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin (bFOL), capecitabine/oxaliplatin (CAPOX) and 5-FU/Leucovorin.

Shiroiwa et al. [13] adopted a patient's perspective. They clarify the out-of-pocket payment for bevacizumab plus XELOX in comparison to XELOX monotherapy and its cost-effectiveness in Japan. Since the ICER is very low, the authors conclude that patients are willing to spend additional out of pocket payments to gain more lifetime. Besides, first-line treatment with bevacizumab plus different chemotherapies, Shiroiwa et al. [14] additionally consider bevacizumab plus FOLFOX as a subsequent treatment. The authors conclude that additional bevacizumab plus chemotherapy treatment is not cost-effective when compared to chemotherapy treatment without bevacizumab. Only Tappenden et al. [15] estimate the cost-utility of bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy using QALYs. They conclude that the addition of bevacizumab to chemotherapy regimens is not likely to be cost-effective in the setting of England and Wales. Lee et al. [12] analyse the combination of bevacizumab plus FOLFIRI in comparison to FOLFIRI alone and conclude that the addition of bevacizumab significantly improves patients' survival. Hence, the authors conclude that bevacizumab can be considered as cost-effective in Korea.

#### 3.2. Bevacizumab plus chemotherapy versus cetuximab plus chemotherapy

Asseburg et al. [16] conduct the only study that evaluates the cost-effectiveness (CE) of first-line treatment with cetuximab plus chemotherapy compared to bevacizumab plus chemotherapy. However, their analysis is confined to patients with liver metastases

Table 3  
Summary of the included publications.

Author (publication year)	Country/perspective (pharma sponsored?)	Treatment line	Treatment	Incremental costs (in US-\$)	LYG gained	QALY's gained	Cost-effectiveness (CE in US-\$)	Cost-utility (CU in US-\$)
<i>Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy</i>								
Shiroiwa et al. (2010a) [13]	Japan/patient (no)	First	Bevacizumab + XELOX versus XELOX (patients younger 70)	¥48,000 (\$513)	0.1123	/	¥427,000 (\$4563)	/
			Bevacizumab + XELOX versus XELOX (patients older 70)	¥11,000 (\$118)	0.1123	/	¥98,000 (\$1047)	/
Shiroiwa et al. (2007) [14]	Japan/payer (no*)	First	Bevacizumab + IFL versus IFL	¥4,800,000 (\$41,273)	0.4	/	¥11,900,000 (\$102,322)	/
			Bevacizumab + FU/LV versus FU/LV	¥2,200,000 (\$18,917)	0.13	/	¥17,400,000 (\$149,614)	/
			Bevacizumab + FOLFOX versus FOLFOX	¥3,700,000 (\$31,815)	0.27	/	¥13,500,000 (\$116,080)	/
			Bevacizumab + bFOL versus bFOL	¥4,600,000 (\$39,553)	0.27	/	¥16,900,000 (\$145,315)	/
			bevacizumab + CAPOX versus CAPOX	¥7,400,000 (\$63,629)	0.86	/	¥8,500,000 (\$73,087)	/
		Subsequent	Bevacizumab + FOLFOX versus FOLFOX	¥3,600,000 (\$30,955)	0.17	/	¥14,100,000 (\$121,239)	/
Tappenden et al. (2007) [15]	United Kingdom (UK)/NHS* (no)	First	Bevacizumab + IFL (irinotecan + 5-FU/Leucovorin) versus IFL	£19,361 (\$35,202)	0.41	0.31	£46,853 (\$85,188)	£62,857 (\$114,286)
			Bevacizumab + 5-FU/Leucovorin versus 5-FU/Leucovorin	£15,615 (\$28,391)	0.19	0.18	£84,396 (\$153,448)	£88,436 (\$160,793)
Lee et al. (2012) [12]	South Korea/payer (yes)	First	Bevacizumab + FOLFIRI versus FOLFIRI	\$36,469	1.177	/	\$30,971	/
<i>Bevacizumab plus chemotherapy versus cetuximab plus chemotherapy</i>								
Asseburg et al. (2011) [16]	Germany/payer (yes)	First	Cetuximab + FOLFIRI versus bevacizumab + FOLFOX	€7571 (\$10,027)	0.5	/	€15,020 (\$19,893)	/
<i>Cetuximab versus other treatments</i>								
Annemans et al. (2007) [22]	Belgium/health care system (no*)	Subsequent	Cetuximab + irinotecan versus Current care (6 week therapy)	€4890 (\$6134)	0.2916	/	€16,766 (\$21,033)	/
			Cetuximab + irinotecan versus Current care (12 week therapy)	€13,592 (\$17,051)	0.3375	/	€40,273 (\$50,522)	/
Norum (2006) [23]	Norway/payer (yes)	Subsequent	Cetuximab + irinotecan versus conventional care (no chemo)	€34,256–€45,764 (\$42,601–\$56,912)	0.1416–0.1666	/	€205,536–€323,040 (\$255,604–\$401,731)	/
Starling et al. (2007) [17]	UK/NHS (yes)	Subsequent	Cetuximab + irinotecan versus ASC/BSC	£18,901 (\$34,777*)	0.4398	0.3281	£42,975 (\$79,073*)	£57,608 (\$105,997*)
Mittmann et al. (2009) [19]	Canada/health care system (No)	Subsequent	Cetuximab (no testing) + BSC versus BSC	C\$23,969 (\$22,315)	0.12	0.08	C\$199,742 (\$185,962)	C\$299,613 (\$278,943)
			Cetuximab (KRAS testing) + BSC versus BSC	C\$33,617 (\$31,298)	0.28	0.18	C\$120,061 (\$111,778)	C\$186,761 (\$173,877)
Shiroiwa et al. (2010b) [18]	Japan/payer (yes)	Subsequent	Cetuximab (KRAS testing for WT) or BSC (no KRAS WT) versus BSC	\$22,000	0.18	0.13	\$120,000	\$180,000
			Cetuximab (no testing) versus BSC	\$28,000	0.18	0.12	\$160,000	\$230,000
			KRAS testing cetuximab (KRAS WT only) versus cetuximab (no testing)	-\$6,200	0.00	0.00	dominant	dominant
Vijayaraghavan et al. (2012) [24]	United States of America (USA) and Germany/payer (yes)	Subsequent	Cetuximab (no testing) versus KRAS testing cetuximab (KRAS WT only)	\$8040	0.00	/	Higher costs/same effectiveness	/
	USA/payer (yes)	Subsequent	KRAS testing cetuximab + irinotecan (KRAS WT) or irinotecan versus KRAS testing cetuximab + irinotecan (KRAS WT) or BSC	\$1073	0.03	/	\$35,539	/
	Germany/payer (yes)	Subsequent	Cetuximab + FOLFIRI (no testing) versus KRAS testing cetuximab + FOLFIRI (KRAS WT) or BSC	€9560 (\$13,281)	0.03	/	€316,637 (\$439,870)	/

Table 3 (continued)

Author (publication year)	Country/perspective (pharma sponsored?)	Treatment line	Treatment	Incremental costs (in US-\$)	LYG gained	QALY's gained	Cost-effectiveness (CE in US-\$)	Cost-utility (CU in US-\$)
Medical Advisory Secretariat (2010) [25]	Canada/Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (no)	Subsequent	KRAS testing cetuximab (KRAS WT only) versus BSC	C\$16,891 (\$14,776)	/	0.3082	/	C\$54,802 (\$47,942)
			Cetuximab (no testing) versus KRAS Testing cetuximab (KRAS WT) or BSC	C\$11,094 (\$9705)	/	-0.0090	/	dominated
			KRAS testing cetuximab + irinotecan (KRAS WT only) versus BSC	C\$21,959 (\$19,210)	/	0.5141	/	C\$42,710 (\$37,363)
			Cetuximab + irinotecan (no testing) versus KRAS testing	C\$21,425 (\$18,743)	/	0.1311	/	C\$163,396 (\$142,941)
			cetuximab + irinotecan (KRAS WT only)					
Blank et al. (2011) [20]	Swiss/health care system* (no)	Subsequent	Cetuximab (KRAS and BRAF testing) or BSC (no KRAS and BRAF WT) versus BSC	€30,788 (\$40,776*)	/	0.491	/	€62,653 (\$82,979*)
			Cetuximab (KRAS testing for WT) or BSC (no KRAS WT) versus cetuximab (KRAS and BRAF testing for WT) or BSC (no KRAS and BRAF WT)	€590 (\$781*)	/	0.002	/	€313,537 (\$415,256*)
			Cetuximab (no testing) versus KRAS testing cetuximab (KRAS WT) or BSC	€3301 (\$4372*)	/	0.01	/	€314,588 (\$416,648*)
			Cetuximab (KRAS and BRAF testing for WT) or BSC (no KRAS and BRAF WT) versus BSC	\$22,033	0.034	/	\$648,396	/
Behl et al. (2012) [21]	USA/health care system* (no)	All lines	Cetuximab (KRAS testing for WT) or BSC versus cetuximab (KRAS and BRAF testing for WT) or BSC (no KRAS and BRAF WT)	\$1023	0.0004	/	\$2,814,338	/
		All lines	Cetuximab (no testing) versus cetuximab (KRAS testing for WT) or BSC	\$7493	0.0026	/	\$2,932,767	/
<i>CEA of panitumumab</i>								
Vijayaraghavan et al. (2012) [24]	USA and Germany/payer (yes)	Subsequent	Panitumumab (no testing) versus KRAS testing panitumumab (KRAS WT only)	\$7546	0.00	/	Higher costs/same effectiveness	/
Medical Advisory Secretariat (2010) [25]	Canada/Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (No)	Subsequent	KRAS testing panitumumab (KRAS WT only) versus BSC	C\$10,821 (\$9,466)	/	0.2264	/	C\$47,795 (\$41,812)
			Panitumumab (no testing) versus KRAS Testing panitumumab (KRAS WT) or BSC	C\$8,188 (\$7,163)	/	0.0266	/	C\$308,236 (\$269,649)
<i>CEA of different treatment sequences</i>								
Wong et al. (2009) [26]	USA/payer (yes)	Sequential	Bevacizumab + FOLFIRI (1-line), FOLFOX (2nd-line),cetuximab (3rd-line), BSC versus FOLFIRI (1-line), FOLFOX (2nd-line), BSC	\$67,313	0.41	/	\$170,896	/
			Bevacizumab + FOLFOX (1-line), irinotecan (2nd-line), cetuximab + irinotecan (3rd-line), BSC versus bevacizumab + FOLFIRI (1-line), FOLFOX (2nd-line),cetuximab (3rd-line), BSC	\$44,388	0.16	/	\$243,096	/

Abbreviations: ASC, active supportive care; BRAF, BRAF oncogene; BSC, best supportive care; CE, cost-effectiveness; CU, cost-utility; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; KRAS, Kirsten ras oncogene; LYG, life-year gained; NHS, National Health Service; QALY, quality-adjusted life year; WT, wild type.

Regimes: 5-FU, 5-fluorouracil; bFOL, bolus 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin; CAPOX, capecitabine/oxaliplatin; FOLFIRI, infusional 5-fluorouracil/leucovorin/irinotecan; FOLFOX, infusional 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin; FU/LV, 5-fluorouracil/leucovorin; IFL, irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin; XELOX, infusional oxaliplatin/capecitabine.

\* Assumed.

(liver-limited disease [LLD]) in a German setting. According to the results, first-line treatment with cetux-

imab plus FOLFIRI offers a cost-effective treatment option (\$19,893) when compared to bevacizumab plus



FOLFOX for patients with LLD and KRAS wild-type tumours.

### 3.3. *Cetuximab versus other treatments*

The cost-effectiveness of cetuximab in subsequent treatment lines is analysed by nine studies [17–25]. Three of them evaluate the CE comparing cetuximab added to irinotecan versus best supportive care (BSC) or active supportive care (ASC) [17,22,23]. Annemanns et al. [22] calculate an ICER of \$21,033 per LYG for a 6 week long treatment and \$50,522 per LYG for a 12 week long treatment with cetuximab plus irinotecan versus current care in a Belgium setting. They conclude that cetuximab plus Irinotecan is a cost-effective treatment regime in both scenarios. Norum [23] states that cetuximab plus irinotecan is an effective third-line therapy in comparison to conventional care; however, due to the very high drug costs it is not cost-effective for the Norwegian setting. Only Starling et al. [17] conduct a CUA in addition to the CEA and evaluate cetuximab plus irinotecan versus ASC/BSC. The ICER is \$79,073 per LYG and \$105,997 per QALY gained, respectively.

Four studies examine the CE and cost-utility of subsequent cetuximab monotherapy taking KRAS mutation testing into consideration [18,19,24,25]. Mittmann et al. [19] do not use a model but conduct a CEA based on prospectively collected resource utilisation and health utility data from a large RCT. They as well as Shiroywa et al. [18] show an improvement in the ICER when only patients with KRAS wild-type tumours are treated with cetuximab. Despite the differences in the setting of both studies the ICER is similar at around \$180,000 per QALY gained with cetuximab plus KRAS testing versus BSC. Shiroywa et al. [18] consequently show that testing for KRAS mutation before administering cetuximab is dominant to no testing and treating all patients with cetuximab. However, in this evaluation cetuximab with or without testing is not cost-effective. Vijayaraghavan et al. [24] analyse the cost-effectiveness of KRAS mutation testing prior to cetuximab monotherapy as well as cetuximab in combination with other chemotherapy agents. Testing for KRAS mutation previous to the treatment with the monoclonal antibody compared to no testing is considered to be cost-effective. The Canadian Medical Advisory Secretariat [25] also analyses the cost-utility of KRAS mutation testing previous to the treatment with cetuximab monotherapy as well as cetuximab plus Irinotecan (combination therapy) versus BSC. In contrast to Vijayaraghavan et al. [24], they do not assume identical efficacy of the treatment options when administered to either only KRAS wild-type patients or all patients. For cetuximab a negative effect on patients with mutant KRAS oncogene is assumed and KRAS testing is dominant (lower costs/higher efficacy). For the combination therapy the effect of treatment with the monoclonal antibody on patients

with KRAS mutation is however positive. Therefore, the efficacy is slightly higher for no testing but at a great amount of additional costs leading to a high ICER per QALY gained (\$142,941). The cost-utility of cetuximab monotherapy as well as combination therapy with previous KRAS testing compared to BSC is also evaluated in this study. The combination therapy showed the best ICER per QALY gained of all treatment options and is the preferred option when all strategies are considered simultaneously. Besides, KRAS mutation testing seems to be cost-effective.

Further studies evaluate oncogene BRAF mutation testing in addition to KRAS mutation testing [20,21]. Blank et al. [20] and Behl et al. [21] detect that a subsequent testing of BRAF status after KRAS screening prior to the administration of cetuximab combined with BSC is the most cost-effective approach compared to single KRAS testing or cetuximab treatment of all patients without any testing. Patients with KRAS or BRAF mutation are treated with BSC only. The absolute results, however, are considerably different between these both studies: \$82,979 [20] per QALY gained versus \$648,396 [21] per LYG.

### 3.4. *Panitumumab*

Vijayaraghavan et al. [24] also analysed the cost-effectiveness of KRAS mutation testing prior to panitumumab monotherapy. As a result, KRAS testing seems to be cost-effective. The same applies to the study by the Medical Advisory Secretariat [25]. They analyse the cost-utility of KRAS mutation testing previous to the treatment with panitumumab monotherapy as well as the cost-utility of panitumumab treatment with KRAS testing compared to BSC. They calculate an ICER of \$41,812 for panitumumab treatment with KRAS testing compared to BSC and suggest that testing before administering the monoclonal antibody is cost-effective.

### 3.5. *CEA of different treatment sequences*

Wong et al. [26] evaluate sequential regimens, bevacizumab being the first-line treatment and cetuximab third-line treatment (other chemotherapies in the remaining lines), and, among others, compare them to sequential regimens without these antibodies. They show that the benefit of adding monoclonal antibody treatment comes at higher cost (\$170,896 per LYG). The ICER is getting worse when Irinotecan is used in addition to cetuximab in 3rd-line treatment.

### 3.6. *Quality assessment (QHES)*

The results of the quality assessment using the QHES instrument are presented in Table 4. Moreover, the fre-

Table 4  
Results of the Quality of Health Economic Studies (QHES) assessment.

Study	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Score
Shiroiwa et al. (2010a)	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	x	x	✓	✓	✓	64
Shiroiwa et al. (2007)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	x	x	✓	✓	✓	✓	✓	x	71
Tappenden et al. (2007)	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	89
Lee et al. (2012)	✓	x	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	88
Asseburg et al. (2011)	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	84
Annemans et al. (2007)	✓	✓	x	✓	x	✓	x	x	x	✓	✓	x	x	x	✓	x	39
Norum (2006)	✓	✓	x	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	✓	✓	70
Starling et al. (2007)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	x	x	✓	✓	✓	77
Mittmann et al. (2009)*	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	n/a	n/a	✓	✓	✓	85
Shiroiwa et al. (2010b)	✓	✓	x	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	87
Blank et al. (2011)	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	84
Behl et al. (2012)	✓	x	x	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	80
Vijayaraghavan et al. (2012)	✓	✓	x	✓	x	✓	✓	x	x	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	61
Medical Advisory Secretariat (2010)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	✓	✓	87
Wong et al. (2009)	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	84
Statement frequency	15	12	5	15	12	15	12	11	8	13	14	10	8	12	15	13	

\* No model is used in the study. Questions 12 and 13 are therefore not applicable.

quency how often each criterion was met by the 15 studies is shown. The quality of the included studies is at a high level (Mean QHES Score: 76.3 standard deviation (SD): 13.6) and almost two third can be considered as high-quality studies. Only one study [22] is classified as poor quality.

The study objectives are clearly presented by all studies (Question 1). The perspective of the analysis is not stated by Tappenden et al. [15] as well as Behl et al. [21] (Question 2). It can be assumed, however, that Tappenden et al. [15] use the perspective of the UK NHS since the analysis was commissioned by the NICE. Lee et al. [12] state that they use a payer perspective. However, they considered patient co-payments in their analysis. More than half of the studies [12,13,16,18,20–24,26] may not have used data from the best available source (Question 3). As mentioned before, using data from RCT without any justification is not considered appropriate. When subgroup analyses were conducted, the groups were prespecified (Question 4). Three studies [22–24] do not handle uncertainty in an appropriate way (Question 5). Conducting probabilistic sensitivity analysis usually fulfilled this criterion. Norum [23] as well as Vijayaraghavan et al. [24] conduct only a one-way sensitivity analysis, whereas Annemans et al. [22] do not report all results of the sensitivity analysis. An incremental analysis is performed by all studies, since this was an inclusion criterion for this review (Question 6). Shiroiwa et al. [14,18] do not provide detailed information on the methods used to derive effectiveness or about the survival curves from the pivotal trial. The data abstraction for the patients who received current care is, moreover, not clear in the study conducted by Annemans et al. [22] (Question 7). Information on the discounting process of costs or utilities is not stated in three publications [15,22,24]. Shiroiwa et al. [14] do not state the time horizon and do not discount utilities

(Question 8). Seven studies [14,17,20–22,24,26] do not measure costs appropriately (Question 9) concerning statement of the price year [17,20], inclusion of all relevant costs [14,22,26], description of the estimation of quantities [21] and the measurement of costs [24]. Since Shiroiwa et al. [14] do not state the time horizon, it is unclear if all long term costs are included (Question 10). No sufficient justification is given by Shiroiwa et al. [13] for the application of quality-adjusted progression free survival (QAPFS) (Question 11). While Mittmann et al. [19] use no economic model, the model is not displayed transparently by four studies [13,16,17,22]. In the study by Asseburg et al. [16] it remains unclear whether it is a Markov model or a decision tree (Question 12). No justification for the choice of model [13,17,22,23] and no discussion on results [25], assumptions and limitations [23,24], respectively, was given by half of the studies (Question 13). The direction and magnitude of potential bias is not discussed by three studies [22,23,25] (Question 14). However, the conclusions stated by the authors of all studies are based on the study results and appear to be reasonable (Question 15). Finally, Shiroiwa et al. [14] as well as Annemans et al. [22] do not disclose the source of funding for the study (Question 16). However, it is assumed that the studies were not sponsored by pharmaceutical companies since no pharmaceutical authors or contributors are included.

#### 4. Discussion

To our knowledge, this is the first review that analysis the CE of monoclonal antibodies in the treatment of patients with mCRC. Six main results were derived:

(1) Our review revealed that the ICER's for the first-line treatment with bevacizumab plus chemo are consistently very high and bevacizumab does not seem

to be cost-effective in the treatment of mCRC. Lee et al. [12], however, calculated an ICER that is potentially cost-effective due to a very high incremental effect of bevacizumab on the overall survival. Nevertheless, this value was derived from an indirect treatment comparison and hence should be considered with caution. (2) Subsequent line treatment with cetuximab plus chemo or BSC (without testing) does not seem to be cost-effective as well. However, since testing for KRAS mutation is mandatory according to the FDA and EMA approvals before administering cetuximab, these results are no longer of relevance. (3) The majority of studies that evaluated the treatment of cetuximab with previous KRAS testing also indicate no cost-effectiveness. One study [25] suggests that the combination therapy with irinotecan is potentially cost-effective. (4) The evidence indicates a possible cost-effectiveness of subsequent treatment with panitumumab and previous KRAS testing [25]. Nevertheless, this result is based on only one study. (5) Testing for KRAS mutation prior to the treatment with cetuximab or panitumumab is found to be clearly cost-effective. This good result arises from the targeted use of the very costly monoclonal antibodies. (6) This review also discloses that the quality of the included studies is high with the exception of one study [22]. The assessment, however, also revealed that there are some criteria that are often not met. Particularly the plausible selection of data as well as the justification of model choice and main assumptions are partly insufficient.

Besides these main findings, the review shows a need for further research. It is noteworthy that no full study exists that analyses the cost-effectiveness of first-line treatment with cetuximab or panitumumab. Furthermore, the evidence for subsequent treatment with panitumumab is only based on one study. Moreover, only one study intends to analyse the cost-effectiveness of the two different monoclonal antibodies cetuximab plus chemotherapy versus bevacizumab plus chemotherapy [16]. However, this analysis is limited to patients with LLD. Except for one study [26], all analyses focus on the cost-effectiveness of either first-line or subsequent line treatment. There is a lack of evidence regarding the cost-effectiveness of sequential treatment regimes that are analysed by Wong et al. [26]. They intend to understand the cost implications of broad categories of therapies. Finally, no evidence at all was found for the new agents regorafenib and aflibercept.

There are limitations that need to be acknowledged regarding the present review. Systematic reviews are different from traditional narrative reviews or expert commentaries. They are transparent, rigorous and replicable [27]. However, other factors that can influence policy making, including public opinion and expert advice, need to be considered. Systematic reviews do not equate meta-analysis but intend to reveal the best available evidence. Therefore, the literature search in the present

review was conducted in many different databases and was updated shortly before the completion of this manuscript. In addition, it must be considered that there could be a publication bias which influences the available evidence. This problem may be particularly important here, since most studies are sponsored by stakeholders.

Furthermore, the results of the quality assessment in this review should be considered with caution due to the subjective character. Two researches performed the assessment independently to minimise the subjectivity of the assessment. Afterwards the results were compared and discussed if differences in the assessment occurred. Additionally, the quality of the studies was assessed using the CHEC Instrument [28]. Both instruments are not directly comparable since the CHEC instrument does not involve the allocation of points. The trend of the assessment, however, was compared. No meaningful differences were apparent.

Pharmacogenomic profiling plays an important role in the pharmaceutical treatment in mCRC. However, the economic consequences are not to be foreseen. On the one hand, pharmacogenomic testing generates additional costs for health care systems; on the other hand it may reduce treatment costs due to targeted therapy. This stratification of pharmaceutical therapies reduces revenues due to fewer available patients for treatment and therefore smaller sales volume. These smaller markets and high fixed costs for the development and production of biologics may determine high prices for stratified therapies which result in less cost-effectiveness. This result is indicated by this review. However, the society has to decide if it is willing to pay relatively more for these targeted therapies [29].

## Funding

The study was funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF).

## Conflict of interest statement

None declared.

## References

- [1] World Health Organisation. Globocan. <<http://globocan.iarc.fr>>; 2008 [accessed 06.03.13].
- [2] van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl. 5):v93–7.
- [3] Lim HJ, Gill S, Speers C, et al. Impact of irinotecan and oxaliplatin on overall survival in patients with metastatic colorectal cancer: a population-based study. *J Oncol Pract* 2009;5:153–8.
- [4] Tol J, Punt CJA. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Clin Ther* 2010;32:437–53.



- [5] U.S. Food and Drug Administration. Afibercept, <<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm314438.htm>> [accessed 06.03.13].
- [6] U.S. Food and Drug Administration. Regorafenib, <<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm321378.htm>> [accessed 06.03.13].
- [7] Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- [8] German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI). <<http://www.dimdi.de>>.
- [9] Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD). StatExtracts: PPPs and exchange rates. <[http://stats.oecd.org/Index.aspx?DatasetCode=SNA\\_TABLE4](http://stats.oecd.org/Index.aspx?DatasetCode=SNA_TABLE4)> [accessed 06.03.13].
- [10] Ofman JJ, Sullivan SD, Neumann PJ, et al. Examining the value and quality of health economic analyses: implications of utilizing the QHES. *J Manag Care Pharm* 2003;9:53–61.
- [11] Spiegel BMR, Targownik LE, Kanwal F, et al. The quality of published health economic analyses in digestive diseases: a systematic review and quantitative appraisal. *Gastroenterology* 2004;127:403–11.
- [12] Lee E, Revil C, Ngoh CA, et al. Clinical and cost effectiveness of bevacizumab + FOLFIRI combination versus FOLFIRI alone as first-line treatment of metastatic colorectal cancer in South Korea. *Clin Ther* 2012;34:1408–19.
- [13] Shiroiwa T, Fukuda T, Tsutani K. Out-of-pocket payment and cost-effectiveness of XELOX and XELOX plus bevacizumab therapy: from the perspective of metastatic colorectal cancer patients in Japan. *Int J Clin Oncol* 2010;15:256–62.
- [14] Shiroiwa T, Fukuda T, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab combined with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer in Japan. *Clin Ther* 2007;29:2256–67.
- [15] Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales. *Eur J Cancer* 2007;43:2487–94.
- [16] Asseburg C, Frank M, Kohne C, et al. Cost-effectiveness of targeted therapy with cetuximab in patients with K-ras wild-type colorectal cancer presenting with initially unresectable metastases limited to the liver in a German setting. *Clin Ther* 2011;33:482–97.
- [17] Starling N, Tilden D, White J, Cunningham D. Cost-effectiveness analysis of cetuximab/irinotecan vs active/best supportive care for the treatment of metastatic colorectal cancer patients who have failed previous chemotherapy treatment. *Br J Cancer* 2007;96:206–12.
- [18] Shiroiwa T, Motoo Y, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of KRAS testing and cetuximab as last-line therapy for colorectal cancer. *Mol Diagn Ther* 2010;14:375–84.
- [19] Mittmann N, Au H, Tu D, et al. Prospective cost-effectiveness analysis of cetuximab in metastatic colorectal cancer: evaluation of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group CO.17 trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1182–92.
- [20] Blank PR, Moch H, Szucs TD, Schwenkglenks M. KRAS and BRAF mutation analysis in metastatic colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis from a Swiss perspective. *Clin Cancer Res* 2011;17:6338–46.
- [21] Behl AS, Goddard KAB, Flottesmesch TJ, et al. Cost-effectiveness analysis of screening for KRAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1785–95.
- [22] Annemans L, van Cutsem E, Humblet Y, van Laethem JL, Bleiberg H. Cost-effectiveness of cetuximab in combination with irinotecan compared with current care in metastatic colorectal cancer after failure on irinotecan – a Belgian analysis. *Acta Clin Belg* 2007;62:419–25.
- [23] Norum J. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer: a model-based cost-effectiveness analysis. *J Chemother* 2006;18:532–7.
- [24] Vijayaraghavan A, Efrusy MB, Goke B, Kirchner T, Santas CC, Goldberg RM. Cost-effectiveness of KRAS testing in metastatic colorectal cancer patients in the United States and Germany. *Int J Cancer* 2012;131:438–45.
- [25] Medical Advisory Secretariat. KRAS testing for anti-EGFR therapy in advanced colorectal cancer: an evidence-based and economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010;10:1–49.
- [26] Wong Y, Meropol NJ, Speier W, Sargent D, Goldberg RM, Beck JR. Cost implications of new treatments for advanced colorectal cancer. *Cancer* 2009;115:2081–91.
- [27] Badger D, Nursten J, Williams P, Woodward M. Should All Literature Reviews be Systematic? *Eval Res Educ* 2000;14:220–30.
- [28] Evers S, Goossens M, de Vet H, van Tulder M, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21:240–5.
- [29] Fojo T, Grady C. How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1044–8.

## **Modul 8**

# **A Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Targeted Therapies for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)**

Lange, Ansgar

Prenzler, Anne

Frank, Martin

Golpon, Heiko

Welte, Tobias

von der Schulenburg, J.-Matthias

*BMC Pulmonary Medicine 2014; 14:192.*

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# A systematic review of the cost-effectiveness of targeted therapies for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)

Ansgar Lange<sup>1\*</sup>, Anne Prenzler<sup>1</sup>, Martin Frank<sup>1</sup>, Heiko Golpon<sup>2</sup>, Tobias Welte<sup>2</sup> and J-Matthias von der Schulenburg<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** Non-small cell lung cancer (NSCLC) imposes a substantial burden on patients, health care systems and society due to increasing incidence and poor survival rates. In recent years, advances in the treatment of metastatic NSCLC have resulted from the introduction of targeted therapies. However, the application of these new agents increases treatment costs considerably. The objective of this article is to review the economic evidence of targeted therapies in metastatic NSCLC.

**Methods:** A systematic literature review was conducted to identify cost-effectiveness (CE) as well as cost-utility studies. Medline, Embase, SciSearch, Cochrane, and 9 other databases were searched from 2000 through April 2013 (including update) for full-text publications. The quality of the studies was assessed via the validated Quality of Health Economic Studies (QHES) instrument.

**Results:** Nineteen studies (including update) involving the MoAb bevacizumab and the Tyrosine-kinase inhibitors erlotinib and gefitinib met all inclusion criteria. The majority of studies analyzed the CE of first-line maintenance and second-line treatment with erlotinib. Five studies dealt with bevacizumab in first-line regimes. Gefitinib and pharmacogenomic profiling were each covered by only two studies. Furthermore, the available evidence was of only fair quality.

**Conclusion:** First-line maintenance treatment with erlotinib compared to Best Supportive Care (BSC) can be considered cost-effective. In comparison to docetaxel, erlotinib is likely to be cost-effective in subsequent treatment regimens as well. The insights for bevacizumab are miscellaneous. There are findings that gefitinib is cost-effective in first- and second-line treatment, however, based on only two studies. The role of pharmacogenomic testing needs to be evaluated. Therefore, future research should improve the available evidence and consider pharmacogenomic profiling as specified by the European Medicines Agency. Upcoming agents like crizotinib and afatinib need to be analyzed as well.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer, Monoclonal antibody, Bevacizumab, Erlotinib, Gefitinib, Crizotinib, Afatinib, Targeted therapy, Health economics, Cost-effectiveness analysis, Cost-utility analysis, Tyrosine kinase inhibitors

## Background

Lung cancer is one of the most common cancers in the world and accounts for 12.7% of all new cancers in 2008 [1]. The high world incidence of lung cancer is expected to increase in the next decades, particularly in countries with medium standards due to adoption of unhealthy western lifestyles such as smoking [2].

Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for about 9 out of 10 cases of all lung cancers [3]. The survival rate for patients with NSCLC is markedly influenced by the stage at diagnosis [4]. At initial diagnosis approximately 25% of patients have regional metastasis and 55% of patients have already developed distant metastasis due to the high vascularization and rich supply of lymphatic vessels of the lung [5]. This is a reason, why lung cancer is considered the most common cause of death from cancer (18.2% of all cancer related deaths) [1].

Surgery in combination with adjuvant chemotherapy is a potentially curative option in early-stage disease. If

\* Correspondence: al@ivbl.uni-hannover.de

<sup>1</sup>Leibniz University Hannover, Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Otto-Brenner-Str. 1, D-30159 Hannover, Germany  
Full list of author information is available at the end of the article

patients are not eligible for surgery, radiation therapy combined with chemotherapy is a treatment alternative. In patients with metastatic disease, platinum-based chemotherapy with carboplatin or cisplatin has been considered the main treatment option for decades [6]. However, survival rates for lung cancer patients, especially when they have developed metastasis, are quite poor.

More recently, advances in the treatment of NSCLC have resulted from the addition of targeted anti-cancer drugs to chemotherapy. These targeting agents aim to inhibit the tumor growth by interfering with specific proteins (cell signaling) involved in tumor progression, e.g. by blocking the signal transduction through Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) or Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) gene.

Currently approved targeted agents for the treatment of advanced NSCLC are the VEGF antibody bevacizumab; erlotinib and gefitinib (all targeting EGFR) as well as crizotinib targeting ALK. Another EGFR tyrosine kinase inhibitors, Afatinib, is currently under review at the European Medicine Agency (EMA) and US Food and Drug Administration (FDA). Originally, Merck KGaA sought to get approval by EMA for its EGFR antibody cetuximab for the treatment of NSCLC. However, in September 2012, the company withdrew its application [7]. An overview of the targeted agents for the treatment of metastatic NSCLC and the current FDA and EMA approval status is provided in Table 1.

Despite the potential benefit of targeted agents in the treatment of NSCLC, their application is discussed controversial due to their high prices [8]. Hence, it is necessary to assess the economic impact of the use of these agents in NSCLC. Moreover, health economic evaluations are necessary to support price negotiations as well as reimbursement decisions.

The objective of this article is therefore to review and assess the economic evidence of treatments with targeted agents in advanced NSCLC. A systematic literature review was conducted to identify and analyze cost-effectiveness analysis (CEA) and cost-utility analysis (CUA) studies that used modelling approaches. The quality of the studies was assessed via a validated assessment tool.

## Method

Prior to the systematic literature research, PICO (Population – Indication – Comparator – Outcome) elements were defined according to the objective of this review (see Table 2).

A systematic literature search in AMED, BIOSIS Previews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, DAHTA-Datenbank, Database of Abstracts of Reviews of Effects, EMBASE, EMBASE Alert, Health Technology Assessment

Database, MEDLINE, NHS Economic Evaluation Database, SciSearch and SOMED database was conducted in September 2012 using the meta-database of the German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI). The search process was repeated again in April 2013 in order to keep the review up to date. The full-text search included publications published in English and German during 2000 to 2012. The following search terms (English and German) were used and finally combined with AND: (i) ({non small cell lung OR non small cell bronchial OR non small lung OR non small bronchial OR nscl}) AND {cancer OR carcinom? OR tumour OR neoplasm?}; (ii) (stadium IIIb OR stadium IV OR stadium 3b OR stadium 4 OR stage IIIb OR stage Iv OR stage 3b OR stage 4 OR metasta? OR advanced); (iii) (cetuximab OR gefitinib OR bevacizumab OR erlotinib OR crizotinib OR afatinib); (iv) (Cost OR Cost? OR efficien?). The “?” was used as a wild card to represent any number of characters. In addition, a hand search was conducted. (*Note: The search algorithm reveals that we included the EGFR-antibody cetuximab in our search terms. This is due to the fact that the withdrawal of Merck KGaA occurred after the first data extraction in September 2012. Nevertheless, we did not consider cetuximab in the final assessment.*)

Titles and abstracts of all identified publications were reviewed independently by two researchers. Only original studies published in a full text were included. The eligibility of the studies for the review was also assessed independently. Disagreements were settled through discussion. Figure 1 summarizes the search process.

We collected data for each included article across a range of elements, including e.g. authors, journal, study question, population, intervention, setting, perspective and, funding source (see Additional file 1).

Results in terms of incremental costs, cost-effectiveness ratios and cost-utility ratios were converted to US dollars at the exchange rate prevalent in the year of publication to ensure comparability [9].

The Quality of Health Economic Studies (QHES) instrument was used to evaluate the quality of the included studies (Table 3) [10]. QHES is a validated instrument designed to measure the quality of health economic analyses. Each study was scored in 16 items for quality between 0 and 100, whereby 0 represents lowest quality and 100 highest quality. Each item has a weighted point value that was generated from regression analysis. No partial points per item are intended [10]. After summing-up points for the 16 items the studies are grouped by the following quartiles: (1) extremely poor quality (0–24); (2) poor quality (25–49); (3) fair quality (50–74); and (4) high quality (75–100) [11].

The QHES evaluation was conducted independently by two researchers. Question 3 was interpreted as meaning that a justification for the choice of data must be

**Table 1 Targeted agents for the treatment of metastatic NSCLC**

Generic drug name	Target	Approved population	Type	EMA approved treatment regimens in NSCLC	FDA approved treatment regimens in NSCLC
Afatinib	EGFR	EGFR positive NSCLC patients	Tyrosine-kinase inhibitor	<i>Under review</i>	<i>Under review</i>
Bevacizumab	VEGF	All NSCLC patients	Recombinant humanized monoclonal antibody	In addition to platinum-based chemotherapy for first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent NSCLC other than predominantly squamous cell histology (Aug 2007)	Non-squamous NSCLC, with carboplatin and paclitaxel for first line treatment of unresectable, locally advanced recurrent or metastatic disease (Oct 2006)
Cetuximab	EGFR		Chimeric monoclonal IgG <sub>1</sub> antibody	<i>None. Merck KGaA withdrew its application formally in Sep 2012</i>	-
Crizotinib	ALK	ALK positive NSCLC patients	Anaplastic lymphoma kinase inhibitor	Adult patients with previously treated ALK-positive NSCLC (Oct 2012)	Patients with locally advanced or metastatic NSCLC that is ALK-positive as detected by an FDA-approved test (Aug 2011)
Erlotinib	EGFR	EGFR positive NSCLC patients	Tyrosine-kinase inhibitor	Patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure of at least one prior chemotherapy regimen (Oct 2005)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Treatment of patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure of at least one prior chemotherapy regimen (Nov 2004)</li> <li>Maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic NSCLC whose disease has not progressed after four cycles of platinum-based first-line chemotherapy (April 2010)</li> <li>First-line treatment of metastatic NSCLC patients whose tumors have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations (May 2013)</li> </ul>
Gefitinib	EGFR	EGFR positive NSCLC patients	Tyrosine-kinase inhibitor	Adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC with activating mutations of EGFR (Jun 2009)	Monotherapy for the continued treatment of patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure of both platinum-based and docetaxel chemotherapies who are benefiting or have benefited (May 2003). The approval was limited to cancer patients who, in the opinion of their treating physician, are currently benefiting, or have previously benefited, from gefitinib treatment (Jun 2005)

(Status as of May 2013).

**Table 2 Review objective and PICO elements**

<b>Review objective</b>	The objective of this article is to review the economic evidence of treatment of NSCLC with targeted agents.
<b>Participants</b>	Studies of participants diagnosed with NSCLC. Studies were not restricted based on age of the participants or treatment lines.
<b>Interventions/Comparison</b>	Studies about treatments with approved targeted agents or agents still going through the approval process. The review is not limited to specific comparators
<b>Outcomes</b>	ICER, e.g. cost per QALY or cost per life year gained/saved

given to fulfill this criteria. Therefore, using data from randomized controlled trials (RCT's) without any justification of choice, e.g. by a systematic literature review, was categorized as not sufficient. The price years for the measurement of costs were not stated occasionally and in case associated with item 9.

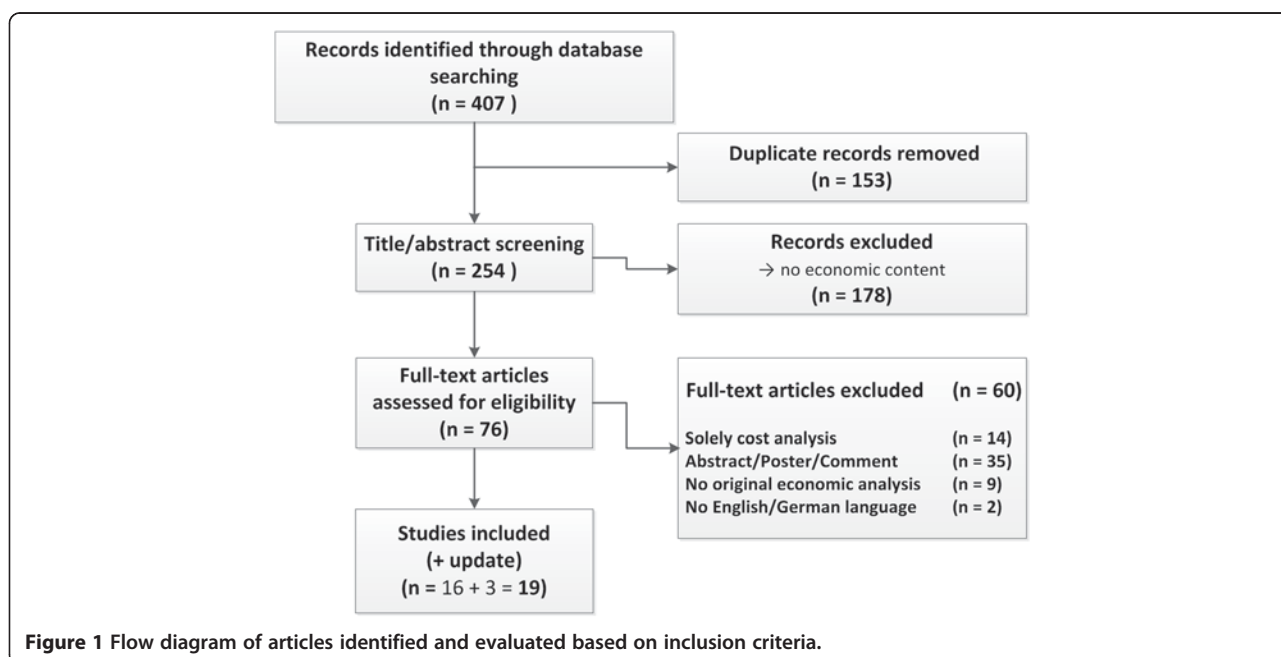
## Results

The database search identified 407 records, 153 of them were duplicates. After titles and/or abstract screening of the remaining 254 records, 178 publications were excluded because they did not cover any relevant economic content. 76 full text articles were assessed for eligibility. Inclusion criteria were fulfilled by 16 articles (Figure 1). Three additional records were identified by a subsequent database search in April 2013.

All in all, 19 studies were included in the assessment. All publications vary regarding a plurality of elements, particularly country setting, treatment combinations and treatment line. Table 4 provides a detailed summary of the results of the identified CEA und CUA.

### Erlotinib vs. BSC or chemotherapy

Eleven studies analyzed the cost-effectiveness of the treatment with erlotinib compared to BSC or chemotherapy [12-22]: One study focused on first-line treatment [16], three on first-line maintenance treatment [13-15] and seven studies on subsequent treatment lines [12,17-22]. Wang et al. [16] analyzed the cost-effectiveness of first-line erlotinib monotherapy compared to carboplatin-gemcitabine combination therapy in patients with advanced EGFR mutation-positive NSCLC. They conclude that erlotinib is cost-effective from the perspective of the Chinese health care system. However, their ICER calculation is based on differences in progression free survival (PFS). Vergnenegre et al. [13] estimated the cost-effectiveness of first-line maintenance treatment with erlotinib vs. BSC in a German, France and Italian setting. The authors conclude that erlotinib is cost-effective in first-line maintenance therapy at a time horizon of five years. Restricting patients to those with EGFR wild type, Walleser et al. [14] also assessed the cost-effectiveness of first-line maintenance treatment with erlotinib over a lifetime horizon. They deduce cost-effectiveness of erlotinib for the country settings of UK, Germany, France and Italy. Klein et al. [15] focused on the cost-effectiveness of first-line maintenance therapy with pemetrexed from a US payer perspective; however, the authors have also considered erlotinib in



**Figure 1** Flow diagram of articles identified and evaluated based on inclusion criteria.



**Table 3 The QHES instrument**

Questions	Points	Yes	No
1. Was the study objective presented in a clear, specific, and measurable manner?	7		
2. Were the perspective of the analysis (societal, third-party payer, etc.) and reasons for its selection stated?	4		
3. Were variable estimates used in the analysis from the best available source (i.e., randomized control trial - best, expert opinion - worst)?	8		
4. If estimates came from a subgroup analysis, were the groups prespecified at the beginning of the study?	1		
5. Was uncertainty handled by (1) statistical analysis to address random events, (2) sensitivity analysis to cover a range of assumptions?	9		
6. Was incremental analysis performed between alternatives for resources and costs?	6		
7. Was the methodology for data abstraction (including the value of health states and other benefits) stated?	5		
8. Did the analytic horizon allow time for all relevant and important outcomes? Were benefits and costs that went beyond 1 year discounted (3% to 5%) and justification given for the discount rate?	7		
9. Was the measurement of costs appropriate and the methodology for the estimation of quantities and unit costs clearly described?	8		
10. Were the primary outcome measure(s) for the economic evaluation clearly stated and did they include the major short-term, long-term, and negative outcomes?	6		
11. Were the health outcomes measures/scales valid and reliable? If previously tested valid and reliable measures were not available, was justification given for the measures/scales used?	7		
12. Were the economic model (including structure), study methods and analysis, and the components of the numerator and denominator displayed in a clear, transparent manner?	8		
13. Were the choice of economic model, main assumptions, and limitations of the study stated and justified?	7		
14. Did the author(s) explicitly discuss direction and magnitude of potential biases?	6		
15. Were the conclusions/recommendations of the study justified and based on the study results?	8		
16. Was there a statement disclosing the source of funding for the study?	3		
Total Points	100		

their calculations. They showed that the treatment with erlotinib causes lower costs and lower efficacy when compared to pemetrexed at a time horizon of three years. These results applied to patients with nonsquamous and patients with squamous and nonsquamous histology. Therefore, no ICER was calculated. Furthermore, the reported values indicate that erlotinib is hardly cost-effective when compared to BSC in patients with metastatic non-squamous NSCLC.

Araújo et al. [17] analyzed erlotinib in subsequent treatment lines versus docetaxel, pemetrexed, and BSC for the Portuguese health care system. They conclude that erlotinib is dominant with lower cost and higher efficacy than docetaxel as well as pemetrexed. However, the ICER per QALY compared to BSC was \$ 236,924. Carlson et al. [12] drew a similar conclusion concerning erlotinib vs. docetaxel or pemetrexed for a US setting. Erlotinib seems to be dominant, since more QALYs were gained at lower costs. The cost-effectiveness of erlotinib vs. docetaxel was also analyzed for the setting of the National Health Service (NHS). Lewis et al. [18] concluded that erlotinib is dominant and cost-effective. In contrast, Thongprasert et al. [19] and Cromwell et al. [20] did not reveal cost-effectiveness for erlotinib vs. docetaxel for the Thai and Canadian setting, respectively. Two years

costs were higher with only slightly better efficacy for erlotinib in the second-line treatment of advanced NSCLC patients from a Thai payer perspective [19]. However, Cromwell et al. [20] did not discover statistical difference in terms of costs and overall survival (OS) for the second-line treatment with erlotinib. The cost-effectiveness of erlotinib vs. BSC was assessed somewhat opposing in the studies by Cromwell et al. [21] and Bradbury et al. [22] for the Canadian setting. Cromwell et al. [21] revealed a potential cost-effectiveness of erlotinib for the third-line treatment compared to BSC. By contrast, Bradbury et al. [22] reported no cost-effectiveness of erlotinib for second and third-line treatment due to a substantial lower benefit in terms of OS. However, they calculated an increasing effectiveness of erlotinib when the analysis was restricted to a second-line treatment setting.

#### Gefitinib vs. chemotherapy

Only two studies were identified that evaluated the cost-effectiveness of gefitinib [19,23]. Zhu et al. [23] considered EGFR mutation status in their cost-effectiveness model for first-line gefitinib maintenance therapy. Only patients with EGFR mutation-positive NSCLC received gefitinib. They concluded that gene-guided gefitinib maintenance treatment is indicated as a cost-effective



**Table 4 Summary of the included publications**

Author (Publication year)	Country/perspective (Pharma sponsored?)	Treatment line	Treatment	Incremental costs In US-\$	LYG gained	QALY's gained	ICER (per LYG) In US-\$	ICER (per QALY) In US-\$
<b>Erlotinib vs. BSC/chemotherapy</b>								
Wang et al. (2013) [16]	China/health care system (no)	First	Erlotinib vs. carboplatin-gemcitabine chemotherapy	\$ 48,119***	0.84	0.58	\$ 30,455	\$ 85,927
Vergnégre et al. (2012) [13]	France/payer (yes)	First maintenance	Erlotinib plus BSC vs. BSC	1,140 € (\$ 15,476*)	0.28		39,783 € (\$ 55,266*)	
	Germany/payer (yes)			13,141 € (\$ 18,255*)	0.28		46,931 € (\$ 65,196*)	
	Italy/payer (yes)			7,808 € (\$ 10,847*)	0.28		27,885 € (\$ 38,738*)	
Walleiser et al. (2012) [14]	UK/payer (no)	First maintenance	Erlotinib vs. BSC	7,898 € (\$ 10,460*)	0.39		20,711 € (\$ 27,430*)	
	Germany/payer (no)			9,580 € (\$ 12,688*)			25,124 € (\$ 33,275*)	
	France/payer (no)			8,873 € (\$ 11,752*)			23,271 € (\$ 30,821*)	
	Spain/payer (no)			8,488 € (\$ 11,242*)			22,261 € (\$ 29,483*)	
	Italy/payer (no)			8,149 € (\$ 10,793*)			21,368 € (\$ 28,300*)	
Klein et al. (2010) [15]	USA/payer (yes)	First maintenance	Erlotinib vs. pemetrexed	\$ -24,474	-0.1629		no statement	
			Erlotinib vs. BSC	\$ 7,470	0.0982		\$ 76,069**	
Araújo et al. (2008) [17]	Portugal/health care system (yes)	Subsequent	Erlotinib vs. BSC	10,366 € (\$ 15,184)	0.15	0.064	70,424 € (\$ 103,159)	161,742 € (\$ 236,924)
			Erlotinib vs. docetaxel	-2,784 € (\$ -4,078)	0	0.025	Dominant	Dominant
			Erlotinib vs. pemetrexed	-6,284 € (\$ -9,205)	0	0.009	Dominant	Dominant
Carlson et al. (2008) [12]	USA/payer (yes)	Subsequent	Erlotinib vs. docetaxel	\$ -2,127		0.01	Dominant	Dominant
			Erlotinib vs. pemetrexed	\$ -6,782		0.01	Dominant	Dominant
Lewis et al. (2010) [18]	UK/NHS (yes)	Subsequent (second)	Erlotinib vs. docetaxel	£ -226 (\$ -352)		0.032	Dominant	Dominant
Thongprasert et al. (2012) [19]	Thailand/payer (yes)	Subsequent	Erlotinib vs. docetaxel	\$ 1,746		0.0140		\$ 124,703
Cromwell et al. (2011) [20]	Canada/health care system (no)	Subsequent	Erlotinib vs. docetaxel	2,891 CAD (\$ 2,529)	0.003		Not calculated, no statistical differences	
Cromwell et al. (2012) [21]	Canada/health care system (no)	Subsequent	Erlotinib vs. BSC	1,1102 CAD (\$ 9,712)	0.25		36,838 CAD (\$ 32,226)	
Bradbury et al. (2010) [22]	Canada/health care system (no)	Subsequent	Erlotinib vs. BSC	12,303 CAD (\$ 11,454)	0.13		94,638 CAD (\$ 88,109)	
<b>Gefitinib vs. chemotherapy</b>								
Zhu et al. (2013) [23]	China/health care system (no)	First	Gefitinib (WT patients only) vs. routine care	\$ 26,150	0.74	0.46	\$ 35,337	\$ 57,066
Thongprasert et al. (2012) [19]	Thailand/payer (yes)	Subsequent	Gefitinib vs. docetaxel	\$ -247	/	0.0140	/	Dominant

**Table 4 Summary of the included publications (Continued)**

<b>Erlotinib (various combinations)</b>									
Chouaid et al. (2012) [24]	France/payer (yes)	First	Erlotinib followed by docetaxel and gemcitabine (DG) vs. DG followed by erlotinib ( <i>fit elderly patients</i> )	3,954 € (\$ 5,497)	/	-0.01	/	395,400 € (\$ 549,700)	
Chouaid et al. (2013) [25]	France/payer (yes)	First	Erlotinib followed by gemcitabine vs. gemcitabine followed by erlotinib ( <i>frail elderly patients</i> )	130€ (\$ 181)	/	-0.02	/	/	
Carlson et al. (2009) [26]	USA/societal (no)	Subsequent	EGFR protein expression test (erlotinib if high expression/docetaxel if low expression) vs. No testing (erlotinib monotherapy)	\$ 6,274	/	0.04	/	\$ 179,612	
			EGFR gene copy number test (erlotinib if high number/docetaxel if low number) vs. No testing (erlotinib monotherapy)	\$ 9,209	0.12	0.06	\$ 78,367	\$ 162,018	
<b>Bevacizumab (plus chemotherapy) vs. chemotherapy</b>									
Giuliani et al. (2010) [27]	Italy/payer (yes)	First	Bevacizumab plus cisplatin and gemcitabine vs. pemetrexed plus cisplatin	4,007 € (\$ 5,566)	0.12		34,919 € (\$ 48,509)		
Ahn et al. (2011) [28]	Korea/payer (yes)	First	Bevacizumab plus cisplatin and gemcitabine vs. cisplatin plus pemetrexed	\$ 33,322	1.10		\$ 30,318		
	Taiwan/payer (yes)	First	Bevacizumab plus cisplatin and gemcitabine vs. cisplatin plus pemetrexed	\$ 64,541	1.19		\$ 54,317		
Goulart et al. (2011) [29]	USA/payer (no)	First	Bevacizumab plus carboplatin-paclitaxel vs. carboplatin-paclitaxel	\$ 71,620	0.23	0.13	\$ 308,982	\$ 559,610	
Klein et al. (2009) [30]	USA/payer (yes)	First	Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab vs. cisplatin/pemetrexed	\$ 24,528	0.0727	0.0244	\$ 337,179	\$ 1,006,065	
Klein et al. (2010) [15]	USA/payer (yes)	First	Bevacizumab vs. pemetrexed	\$ 9,187	-0.0480		Dominated		

Abbreviations: BSC best supportive care, CAD Canadian dollar, ICER incremental cost-effectiveness ratio, LYG life-year gained, QALY quality-adjusted life year, UK United Kingdom, vs. versus, WT wild type.  
 \*Price year assumed \*\*Not calculated by the authors \*\*\*Stated by the authors

The components of nominator and denominator, however, indicate that erlotinib is dominant.

option compared to routine follow-up in China. From a Thai payer perspective, Thongprasert et al. [19] revealed that gefitinib is dominant compared to docetaxel in the second-line treatment without taking pharmacogenomic profiling into consideration.

#### **Erlotinib (various combinations)**

Three other studies addressed the cost-effectiveness of treatments including erlotinib [24-26]. The objective of a study by Chouaid et al. [24] was to assess the cost-effectiveness of erlotinib followed by chemotherapy after disease progression, compared to the reverse strategy from the perspective of the French health care system. Chemotherapy included docetaxel and gemcitabine. They focused on a highly specific population of fit elderly; no significant differences in patient outcomes were identified. However, first-line treatment with chemotherapy was slightly more expensive. Chouaid et al. [25] replicated this study design for frail elderly patients and, once again, could not detect meaningful differences in terms of cost-effectiveness. Carlson et al. [26] evaluated the cost-utility of implementing epidermal growth factor receptor (EGFR) testing before initiating second-line therapy with erlotinib. Two testing strategies were compared. The EGFR protein expression test and the EGFR gene copy number test. Within the testing strategies, erlotinib was given to patients with high expression or a high copy number and docetaxel to those with low expression or a low number, respectively. Erlotinib monotherapy, without testing, was used as the comparator. The analysis showed that EGFR testing has the potential to improve quality-adjusted life expectancy in NSCLC. However, the improvement could only be achieved at high costs and the results had a high uncertainty.

#### **Bevacizumab (plus chemotherapy) vs. chemotherapy**

Five studies evaluated the cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of advanced non-squamous NSCLC [15,27-30]. Four of these studies compared bevacizumab plus chemotherapies to chemotherapies alone [27-30]. Giuliani et al. [27] analyzed bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine vs. pemetrexed in combination with cisplatin. They conclude that the bevacizumab-based therapy can be considered as cost-effective in Italy. Comparing the same treatment regimens for the Korean and Taiwanese setting, Ahn et al. [28] revealed similar results. Both, Ahn et al. [28] as well as Giuliani et al. [27], used an indirect comparison to obtain efficacy data since no head-to-head trials existed. However, the results of both studies were completely different in terms of LYG. Goulart et al. [29] assessed the cost-effectiveness of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone for the US setting. Chemotherapeutic agents were carboplatin and paclitaxel. They

concluded that bevacizumab is not cost-effective when added to chemotherapy; neither when considering LYG nor when taking QALY's into account. The cost-effectiveness of bevacizumab added to carboplatin and paclitaxel in comparison to pemetrexed plus cisplatin was further analyzed by Klein et al. [30]. Marginal benefits in terms of LYG and QALY's can only be achieved at very high costs. Hence, bevacizumab based treatment is supposed to be not cost-effective. Beyond, Klein et al. [15] concluded that bevacizumab monotherapy is dominated by pemetrexed in the first-line maintenance treatment due to lower efficacy and higher costs.

#### **Quality assessment (QHES)**

The results of the quality assessment using the QHES instrument are presented in Table 5. The table shows how often each criterion was met by the 19 studies. The quality of the included studies is at a fair level (Mean QHES Score: 66.5 SD: 17.2). More than 40% of the studies are classified as high quality and almost half of the studies are of fair quality. Only two studies are classified as poor quality [24,25].

The study objectives as well as the perspective of the analysis are clearly presented by all studies (Question 1 & 2). Only three studies [20-22] justify the data selection e.g. through a systematic literature review. The remaining studies may not have used data from the best available source (Question 3). As mentioned before, using data from RCT without any justification was not considered appropriate. Klein et al. [15] used data from a subgroup analysis, which, however, the authors do not describe properly (Question 4). Uncertainty is not handled sufficiently by more than half of the studies (Question 5) [13,15,18-21,24,25,27,30]. Conducting probabilistic sensitivity analysis usually fulfilled this criterion. All studies perform an incremental analysis, since this was an inclusion criterion for this review. However, Klein et al. [15,30] do not undertake a full incremental analysis between all available comparators (Question 6). Detailed information on the methods used to derive data or parts of the data is not reported in eight studies (Questions 7) [13,15,19,23-25,27,30]. All studies handle time horizons and discounting correctly, except for Klein et al. [30] who do not discount in the base case as well as Chouaid et al. [24,25] who do not discount nor clarify the time horizon of their model (Question 8). The costs were not measured appropriately in two thirds of the publications (Question 9) concerning the statement of the price year [13,14,28,30], inclusion of all relevant costs [13,24,27], description of the estimation of quantities [15,26,30], and details on expert panels [17-19]. In seven studies it remains unclear if all long term costs were included (Question 10), due to no consideration of subsequent treatment costs [13,16,22,29], overall insufficient reporting [24,25], and

**Table 5 Results of the QHES assessment**

Study	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Score
Wang et al. (2013) [16]	√	√	x	√	√	√	√	√	√	x	x	√	√	x	x	√	65
Vergnenegre et al. (2012) [13]	√	√	x	√	x	√	x	√	x	x	√	√	x	x	√	√	51
Walleser et al. (2012) [14]	√	√	x	√	√	√	√	√	x	√	x	√	x	x	√	x	61
Klein et al. (2010) [15]	√	√	x	x	x	x	x	√	x	√	√	√	√	x	√	√	57
Araújo et al. (2008) [17]	√	√	x	√	√	√	√	√	x	√	√	x	√	x	x	√	62
Carlson et al. (2008) [12]	√	√	x	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	92
Lewis et al. (2010) [18]	√	√	x	√	x	√	√	√	x	√	√	x	√	x	√	√	61
Thongprasert et al. (2012) [19]	√	√	x	√	x	√	x	√	x	√	√	√	√	x	√	x	61
Cromwell et al. (2011) [20]*	√	√	√	√	x	√	√	√	√	√	√	n.a.	n.a.	√	√	√	76
Cromwell et al. (2012) [21]*	√	√	√	√	x	√	√	√	√	√	√	n.a.	n.a.	√	√	√	76
Bradbury et al. (2010) [22]*	√	√	√	√	√	√	√	√	√	x	√	n.a.	n.a.	√	√	√	79
Zhu et al. (2013) [23]	√	√	x	√	√	√	x	√	√	√	√	√	x	√	√	√	80
Chouaid et al. (2012) [24]	√	√	x	√	x	√	x	x	x	x	√	x	√	x	√	√	43
Chouaid et al. (2013) [25]	√	√	x	√	x	√	x	x	√	x	√	x	x	x	√	√	44
Carlson et al. (2009) [26]	√	√	x	√	√	√	√	√	x	x	√	√	√	√	√	√	78
Giuliani et al. (2010) [27]	√	√	x	√	x	√	x	√	x	√	√	√	√	x	√	√	64
Ahn et al. (2011) [28]	√	√	x	√	√	√	√	√	x	√	√	√	√	x	√	√	78
Goulart et al. (2011) [29]	√	√	x	√	√	√	√	√	√	x	√	√	√	√	√	√	86
Klein et al. (2009) [30]	√	√	x	√	x	x	x	x	x	√	√	√	√	√	√	√	57
<b>Statement frequency</b>	19	19	3	18	9	17	11	16	8	12	17	12	12	8	17	17	

\*No model is used in the study. Question 12 & 13 are therefore not applicable.

incomplete cost consideration of the societal perspective [26]. The results by Walleser et al. [14] might be sensitive to the usage of a QoL measurement, whereas Wang et al. [16] have given no justification for using an unusual health outcome measure (Question 11). While three studies [16,20-22] use no economic model, the model is displayed in an intransparent manner by three studies [18,24,25] and the analysis reported selectively by one study [17] (Question 12). No justification for the choice of the model was given by four studies [13,14,23,25] (Question 13). The direction and magnitude of potential bias is not discussed by eleven studies [13-19,24,25,27,28] (Question 14). With one exception, the conclusions stated by the authors are based on the respective study results and appear to be reasonable. Only Araújo et al. [17] and Wang et al. [16] seem to have selectively reported the results of their models (Question 15). Finally, Walleser et al. [14] as well as Thongprasert et al. [19] do not disclosure the source of funding for the study (Question 16).

## Discussion

This is a comprehensive review that analyses the cost-effectiveness of targeting agents in the treatment of patients with metastatic NSCLC. There exist other systematic reviews, which deal with the efficient treatment regimens for patients with metastatic NSCLC. However, they focus on later lines of treatment, do not include a

quality assessment, or lack of current evidence [31,32]. However, cost-effectiveness analyses aim at supporting the decision-making process regarding pricing and reimbursement of new technologies in health care systems.

Seven main results were derived:

(1) The majority of studies indicate a cost-effectiveness of erlotinib compared to BSC in the first-line maintenance treatment of NSCLC. However, the results for subsequent treatment lines are ambiguous and do not allow firm conclusions to be drawn. (2) Three studies show a dominance of erlotinib when compared to docetaxel in subsequent-line settings. Thongprasert et al. [19], however, report no cost-effectiveness for patients with metastatic NSCLC. (3) The insights regarding bevacizumab in the first-line treatment of advanced non-squamous NSCLC are miscellaneous. Some studies indicate a potential cost-effectiveness [27,28], whereas others report a very high ICER [15,29,30]. (4) The evidence indicates a possible cost-effectiveness of gefitinib, regardless of patients EGFR mutation status [19,23]. Nevertheless, these results are based on only two studies. (5) Pharmacogenomic profiling is only considered by two studies [23,26]. One study indicates that testing might not be cost-effective prior to the treatment with erlotinib [26] whereas another study shows that gene-guided gefitinib maintenance treatment is potentially cost-effective [23]. Hence, no final conclusion can be drawn. (6) No evidence was found

for crizotinib and afatinib. There is a need for health economic analysis of the treatment with crizotinib and afatinib (7) The review discloses that the available evidence is of only fair quality; particularly when compared to other economic studies in the field of cancer [33]. However, only the results by Araújo et al. [17] appear to have been reported selectively to favor a medication.

Besides these main findings, the review shows a need for further research. Future studies should clarify the cost-effectiveness of erlotinib in subsequent treatment lines based on efficacy data from meta-analysis or medical reviews. Moreover, only one study exists that analyses the cost-effectiveness of the recently approved first-line treatment with erlotinib. The reliability of the results by Wang et al. [16], in addition, is limited. In terms of data validity, further cost-effectiveness analyses are also necessary for the treatment with bevacizumab. Additionally, only poor evidence exists for the treatment with gefitinib. Due to the EMA approval, further research should focus on the cost-effectiveness in all lines for the treatment of NSCLC with activating mutations of EGFR-tyrosine kinase [34]. Thereby, it is important to meet the international health economics standards when evaluations are conducted. Hence, the validity of the results is more reliable. Our quality assessment revealed that there are some criterions that are often not met. Particularly the plausible selection of data, the handling of uncertainty, the measurement of costs as well as the discussion of the direction and magnitude of potential biases were partly insufficient. Future research should take the standards more into account.

In addition, due to the rising importance of pharmacogenomic profiling in the pharmaceutical treatment of metastatic NSCLC, EGFR and ALK testing should also be considered in future models for the treatment with erlotinib and crizotinib, respectively. In general, the economic consequences are not to be foreseen. On the one hand, pharmacogenomic testing generates additional diagnostic costs for health care systems; on the other hand, it may reduce treatment costs due to a better response to these targeted agents. However, there is a lack of standard modeling techniques used in health economic evaluations for biomarker and diagnostic tests, as a recent review by Frank et al. [35] has shown in the case of metastatic colorectal cancer. Hence, further research should focus on clinical and economic evidence supporting pharmacogenomic profiling prior to the administration of targeted therapies in NSCLC.

There are limitations that need to be acknowledged regarding the present review. Systematic reviews are different from traditional narrative reviews or expert commentaries. They are transparent, rigorous and replicable [36]. However, other criteria that can influence policy making, including public opinion and expert advice,

need to be considered. Systematic reviews do not equate meta-analysis but intend to reveal the best available evidence. Therefore, the literature search in the present review was conducted in many different databases and was updated shortly before the completion of this manuscript. In addition, it must be considered that there could be a publication bias which influences the available evidence. This problem may be particularly important here, since most studies are sponsored by stakeholders. Due to the ongoing research and development in the field of cancer the approval states are subject to frequent changes. Therefore the results of some studies included here are not valid for the present drug's approval states.

Furthermore, the results of the quality assessment in this review should be considered with caution due to the subjective character. Two researches performed the assessment independently to minimize the subjectivity of the assessment. Afterwards the results were compared and discussed if differences in the assessment occurred. Additionally, the quality of the studies was assessed using the CHEC Instrument [37]. Both instruments are not directly comparable since the CHEC instrument does not involve the allocation of points. The trend of the assessment, however, was compared. No meaningful differences were apparent. However, there are quality aspects which have recently gained importance, e.g. if indirect comparison methods are used, and which the above mentioned instruments do not consider.

## Conclusion

All in all, this review underlines the high economic impact of targeted therapies in the treatment of NSCLC. A general conclusion regarding the cost-effectiveness of targeted therapies, however, cannot and should not be drawn, since the results depend on the concrete medication, the treatment line, the setting and the potential application of tests.

## Additional file

**Additional file 1: Data extraction template.**

### Competing interests

For the manuscript with the title "A systematic review of the cost-effectiveness of targeted therapies for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)", my co-authors and I have no conflicts of interest to declare.

### Authors' contributions

AL made substantial contributions to conception as well as the design of the study and drafted the paper. AP and MF have been involved in drafting the manuscript and contributed to the literature evaluation. HG, TW and JMS participated in the study design as well as coordination and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

### Funding

The study was funded by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF).



#### Author details

<sup>1</sup>Leibniz University Hannover, Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Otto-Brenner-Str. 1, D-30159 Hannover, Germany.  
<sup>2</sup>Hannover Medical School, Clinic for Pneumology, Hannover, Germany.

Received: 25 July 2013 Accepted: 20 November 2014  
Published: 4 December 2014

#### References

- World Health Organisation: *Globocan*; 2008. <http://globocan.iarc.fr>.
- Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D: **Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study.** *Lancet Oncol* 2012, **13**:790–801.
- American Cancer Society: *Lung Cancer (Non-Small Cell)*; <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf>.
- Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlander N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK: *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007, National Cancer Institute*; [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/).
- Spiro SG, Gould MK, Colice GL: **Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition).** *Chest* 2007, **132**:149S–160S.
- Schultheis A, Wolf J, Büttner R: **Lungenkarzinom.** *Internist* 2013, **54**:179–187.
- European Medicines Agency (EMA): *Merck KGaA Withdraws its Application for an Extension of the Indication for Erbitux (cetuximab)*; [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/09/news\\_detail\\_001608.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/09/news_detail_001608.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).
- Fojo T, Grady C: **How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question.** *J Natl Cancer Inst* 2009, **101**:1044–1048.
- Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD): *StatExtracts: PPPs and Exchange Rates*. [http://stats.oecd.org/Index.aspx?DatasetCode=SNA\\_TABLE4](http://stats.oecd.org/Index.aspx?DatasetCode=SNA_TABLE4).
- Ofman JJ, Sullivan SD, Neumann PJ, Chiou C, Henning JM, Wade SW, Hay JW: **Examining the value and quality of health economic analyses: implications of utilizing the QHES.** *J Manag Care Pharm* 2003, **9**:53–61.
- Spiegel BMR, Targownik LE, Kanwal F, Derosa V, Dulai GS, Gralnek IM, Chiou C: **The quality of published health economic analyses in digestive diseases: a systematic review and quantitative appraisal.** *Gastroenterology* 2004, **127**:403–411.
- Carlson JJ, Reyes C, Oestreicher N, Lubeck D, Ramsey SD, Veenstra DL: **Comparative clinical and economic outcomes of treatments for refractory non-small cell lung cancer (NSCLC).** *Lung Cancer* 2008, **61**:405–415.
- Vergnenegre A, Ray JA, Chouaid C, Grossi F, Bischoff HG, Heigener DF, Walzer S: **Cross-market cost-effectiveness analysis of erlotinib as first-line maintenance treatment for patients with stable non-small cell lung cancer.** *Clinicoecon Outcomes Res* 2012, **4**:31–37.
- Walleser S, Ray J, Bischoff H, Vergnenegre A, Rosery H, Chouaid C, Heigener D, J DCC, Tiseo M, Walzer S: **Maintenance erlotinib in advanced nonsmall cell lung cancer: cost-effectiveness in EGFR wild-type across Europe.** *Clinicoecon Outcomes Res* 2012, **4**:269–275.
- Klein R, Wielage R, Muehlenbein C, Liepa AM, Babineaux S, Lawson A, Schwartzberg L: **Cost-effectiveness of pemetrexed as first-line maintenance therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer.** *J Thorac Oncol* 2010, **5**:1263–1272.
- Wang S, Peng L, Li J, Zeng X, Ouyang L, Tan C, Lu Q, Minna JD: **A trial-based cost-effectiveness analysis of erlotinib alone versus platinum-based doublet chemotherapy as first-line therapy for Eastern Asian nonsquamous non-small-cell lung cancer.** *PLoS One* 2013, **8**:e55917.
- Araújo A, Parente B, Sotto-Mayor R, Teixeira E, Almodovar T, Barata F, Queiroga H, Pereira C, Pereira H, Negreiro F, Silva C: **An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer.** *Rev Port Pneumol* 2008, **14**:803–827.
- Lewis G, Peake M, Aultman R, Gyldmark M, Morlotti L, Creeden J, De LOM: **Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom.** *J Int Med Res* 2010, **38**:9–21.
- Thongprasert S, Tinmanee S, Permsuwan U: **Cost-utility and budget impact analyses of gefitinib in second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer from Thai payer perspective.** *Asia Pac J Clin Oncol* 2012, **8**:53–61.
- Cromwell I, van der Hoek K, Melosky B, Peacock S: **Erlotinib or docetaxel for second-line treatment of non-small cell lung cancer: a real-world cost-effectiveness analysis.** *J Thorac Oncol* 2011, **6**:2097–2103.
- Cromwell I, van der Hoek K, Malfair Taylor SC, Melosky B, Peacock S: **Erlotinib or best supportive care for third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a real-world cost-effectiveness analysis.** *Lung Cancer* 2012, **76**:472–477.
- Bradbury PA, Tu D, Seymour L, Isogai PK, Zhu L, Ng R, Mittmann N, Tsao M, Evans WK, Shepherd FA, Leighl NB: **Economic analysis: randomized placebo-controlled clinical trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer.** *J Natl Cancer Inst* 2010, **102**:298–306.
- Zhu J, Li T, Wang X, Ye M, Cai J, Xu Y, Wu B: **Gene-guided gefitinib switch maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: an economic analysis.** *BMC Cancer* 2013, **13**:39.
- Chouaid C, Le Caer H, Locher C, Dujon C, Thomas P, Auliac JB, Monnet I, Vergnenegre A: **Cost effectiveness of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non small cell lung cancer (NSCLC) in fit elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0504).** *BMC Cancer* 2012, **12**:301.
- Chouaid C, Le Caer H, Corre R, Crequit J, Locher C, Falchero L, Dujon C, Berard H, Monnet I, Vergnenegre A: **Cost analysis of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non-small-cell lung cancer in frail elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0505).** *Clin Lung Cancer* 2013, **14**:103–107.
- Carlson JJ, Garrison LP, Ramsey SD, Veenstra DL: **The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenomic approaches to EGFR-tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small-cell lung cancer.** *Value Health* 2009, **12**:20–27.
- Giuliani G, Grossi F, de Marinis F, Walzer S: **Cost-effectiveness analysis of bevacizumab versus pemetrexed for advanced non-squamous NSCLC in Italy.** *Lung Cancer* 2010, **69**(Suppl 1):S11–7.
- Ahn M, Tsai C, Hsia T, Wright E, Chang JW, Kim HT, Kim J, Kang JH, Kim S, Bae E, Kang M, Lister J, Walzer S: **Cost-effectiveness of bevacizumab-based therapy versus cisplatin plus pemetrexed for the first-line treatment of advanced non-squamous NSCLC in Korea and Taiwan.** *Asia Pac J Clin Oncol* 2011, **7**(Suppl 2):22–33.
- Goulart B, Ramsey S: **A trial-based assessment of the cost-utility of bevacizumab and chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced non-small cell lung cancer.** *Value Health* 2011, **14**:836–845.
- Klein R, Muehlenbein C, Liepa AM, Babineaux S, Wielage R, Schwartzberg L: **Cost-effectiveness of pemetrexed plus cisplatin as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer.** *J Thorac Oncol* 2009, **4**:1404–1414.
- Bongers ML, Coupe VMH, Jansma EP, Smit EF, Uyl-de Groot CA: **Cost effectiveness of treatment with new agents in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review.** *Pharmacoeconomics* 2012, **30**:17–34.
- Jakel A, Plested M, Dharamshi K, Modha R, Bridge S, Johns A: **A systematic review of economic evaluations in second and later lines of therapy for the treatment of non-small cell lung cancer.** *Appl Health Econ Health Policy* 2013, **11**:27–43.
- Lange A, Prenzler A, Frank M, Kirstein M, Vogel A, von der Schulenburg JM: **A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer.** *European journal of cancer* 2014, **50**:40–49.
- European Medicines Agency (EMA): *Iressa (gefitinib)*. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001016/human\\_med\\_000857.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001016/human_med_000857.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
- Frank M, Mittendorf T: **Influence of pharmacogenomic profiling prior to pharmaceutical treatment in metastatic colorectal cancer on cost effectiveness. A systematic review.** *Pharmacoeconomics* 2013, **31**:215–228.
- Badger D, Nursten J, Williams P, Woodward M: **Should all literature reviews be systematic?** *Eval Res Educ* 2000, **14**:220–230.
- Evers S, Goossens M, De VH, Van Tulder M, Ament A: **Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria.** *Int J Technol Assess Health Care* 2005, **21**:240–245.

doi:10.1186/1471-2466-14-192

Cite this article as: Lange et al.: A systematic review of the cost-effectiveness of targeted therapies for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *BMC Pulmonary Medicine* 2014 **14**:192.

## **Modul 9**

### **Rare is Frequent and Frequent is Costly: Rare Diseases as a Challenge for Health Care Systems**

von der Schulenburg, J.-Matthias  
Frank, Martin

*The European Journal of Health Economics* 2015; 16(2):  
113-118.



## Rare is frequent and frequent is costly: rare diseases as a challenge for health care systems

J.-Matthias Graf von der Schulenburg ·  
Martin Frank

Published online: 30 October 2014  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

### Why are rare diseases important and difficult to handle?

Of 30,000 known diseases about 6,000–7,000 are defined as rare diseases, also commonly known as orphan diseases [1]. Within the European Union (EU), rare diseases are specified as indications with a prevalence of less than 5 out of 10,000 [2]. In other jurisdictions, different critical prevalence rates prevail when it comes to the classification of rare diseases: the United States (US) 7.5, Japan 4 and Australia 1.2 patients per 10,000 in a population [3]. Although the number of patients in each rare disease indication is low, the aggregated number of patients living with a rare disease is large. Many of them do not know that they are affected by a rare disease and are still searching for a diagnosis or therapy. In total, the prevalence of all rare diseases is approximately 5 %, which equals, for instance, about half of the prevalence of diabetes. Therefore, experts assume that 400 million people worldwide are rare-disease patients. Focusing on the EU, 27–36 million people suffer from rare diseases. Within the USA, there is an estimated prevalence of approximately 25 million US citizens [4]. Only within Germany, approximately 4 million patients suffer from a rare disease [5]. This adds up to a paradox of rarity. Many rare diseases are associated with a significant negative effect on life expectancy and quality of life. As a considerable number of those diseases are caused by gene mutations, many patients are children suffering from a hereditary disease. Treating patients with

rare diseases is not uncommon for physicians. However, in many cases, care providers are not aware of the fact that they are medicating a rare disease.

Rare diseases are mostly but not always hereditary diseases. Many infections are widely prevalent in some parts of the world but rare in others. There are some rare types of cancer, too. One of the most common rare diseases is cystic fibrosis (CF) or mucoviscidosis. It is very rare in Asia but has a prevalence of 5 out of 10,000 in Europe's population. CF is a complex lifelong chronic disease caused by genetic mutations. In most cases, multiple organ systems are affected. In the 1950s, life expectancy for children with CF was only a few months. Today, the average median survival for patients with CF has increased to 3–5 decades. In Germany, with a total population of 83 million people, there are about 8,000 patients living with CF. In contrast, there is one disease, ribose-5-phosphate isomerase deficiency, which has only been diagnosed a single time, so that it is the rarest genetic disease on earth. This makes clear why it is not appropriate to formulate general statements on rare diseases. In the following editorial, economic challenges caused by rare diseases are discussed. In addition, four actual research projects on rare diseases are presented, and conclusions stated.

### Rare diseases from an economic point of view

In Richard Musgrave's famous article "The Voluntary Exchange Theory of Public Economy" [6], published in 1939, he structured the responsibilities of a government into three major functions or "branches": the stabilization of the economy, the (re)distribution, and the achievement of an efficient allocation of resources. Transferring this conceptual division of the responsibilities of governments

---

J.-M. Graf von der Schulenburg (✉) · M. Frank  
Center for Health Economics Research Hannover, Leibniz  
University Hannover, Königsworther Platz 1, 30167 Hannover,  
Germany  
e-mail: jms@ivbl.uni-hannover.de

to the health care system, we see, from an economic point of view, three major tasks for health care systems: the health care system should provide stable, appropriate and high-quality care to the patients in the country (stabilization). People should have equal access to health care facilities. Those who have the largest needs should be prioritized. The financing scheme of the health care system should be in line with the equity values of the society (distribution). Health services should produce health outcomes efficiently, and the resources used in medical care should be used in order to maximize the wellbeing of the patients (allocation). These are precisely the economic challenges for all health policies in countries around the world, and apply in particular to the treatment of rare diseases.

### Challenges for health care systems posed by rare diseases

From a dual economic and organizational point of view, rare diseases are the cause of a number of challenges for health care systems:

1. In many cases, the diagnosis of rare diseases is difficult and time-consuming, because the majority of physicians have little or no experience with those diseases. As a consequence, educational efforts and better information systems supporting physicians and informing patients are needed. On their way to a diagnosis, some patients undergo an odyssey through the health care system, often getting neither the correct treatment nor a name for their sickness. Accelerated diagnostics could reduce health-related sufferings as well as the underuse and misuse of health care resources. In the future, novel diagnostic technologies based on genome sequencing methods will improve diagnoses. At this time, genome sequencing is still expensive.
2. Because the number of patients is small, the question is how to organize appropriate care for those patients. In particular, for patients with CF and some other rare indications, the German health care system offers specialized out-patient care units, mostly outside university medical centers, financed by the social health insurance system (SHI), to provide treatment for patients. It is always claimed that these centers are underfunded. In fact, there are not only medical reasons why CF patients are mostly treated in hospital-based special-care centers. A German study showed that treating those patients is economically uninteresting for for-profit hospitals and office-based physicians. The quarterly costs are about 500 euro without drugs, but the reimbursement is less than 250 euro [7]. Hence, a lot of these specialized care units are underfunded, and there are fewer economic incentives for hospitals to provide high-quality care for patients with rare diseases. Moreover, a study calculated mean annual outpatient costs for medication at 21,603 euro per patient [8]. These examples show why health care for people with rare diseases is costly, and that there are too few resources for treatment in some cases.
3. Is it more suitable to have only a few centers, or even only one center in each country or large region like the EU or the US, to serve those patients? Or is there a need for less specialized, but therefore more frequent, treatment centers closer to patients' homes? Cross-border health care provision is a challenge for health care systems in the EU, especially with regard to reimbursement of these services. Furthermore, there are additional challenges for the German health care system, which is constructed on the concept of federalism. The organization of health care for people with rare diseases is predominantly arranged by decentralized regional authorities, e.g., accreditations of specialized care centers for rare diseases are conducted by the regional health ministries of the federal states. However, the EU has developed criteria for the establishment and collaboration of European Reference Networks (ERNs) for rare diseases. Article 12 of Directive 2011/24/EU establishes the legal framework for creating a system of ERNs in the EU [9]. ERNs should be able to collaborate, coordinate and share their knowledge across borders to ensure efficiency of health systems and access to high-quality health care. Indeed, there is a lack of evidence with regard to efficient and validated models of organization and cross-border financing of complex networks such as ERNs.
4. In many cases, the treatment of rare diseases is extremely costly. One example is the inherited disorder Gaucher's disease, which can be treated with an enzyme replacement therapy. A model-based cost-effectiveness analysis calculated lifetime costs of 5,716,473 euro for a patient with type 1 Gaucher's disease in a Dutch setting. However, the treatment is extremely effective. Over an 85-year lifetime period, 55.86 QALYs (quality-adjusted life years) were gathered, resulting in a cost-effectiveness ratio of 884,994 euro per QALY [10]. Comparable results were shown for enzyme replacement therapies for patients with Fabry disease [11]. A study analyzed the budget impact of orphan drugs in Sweden and France from 2013 to 2020, using a dynamic forecasting model. Orphan drugs caused 2.7 % in Sweden and 3.2 % in France of total drug expenditure in 2013. A portion of 4.1 % in Sweden and 4.9 % in France was estimated

by 2020 [12]. In particular, drug costs for payers are quite high due to the small number of patients treated and the unique position of the pharmaceutical companies offering orphan drugs. Society and payers have to decide, in a common effort, how willing they are to pay for rare disease treatment. As resources are limited, there is a macroeconomic allocation dilemma: if society spends more on the treatment of rare diseases, it leaves fewer resources for the treatment of more common diseases. Is it fair to spend large portions of the health care budget on small patient groups, and less money on large patient groups? This leads to a more general question: is the number of patients an adequate criterion for the allocation of public resources in medical care at all? Is there a suitable argument justifying the payment of extraordinarily high prices, just because of the rarity of a disease [13]?

5. It is expected that pharmaceutical companies will spend less money on drug research and development used in the treatment of patients with rare diseases, due to the market being limited and highly specialized, and the payback period of research costs being much longer than in broad indications as asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, hypertension, coronary heart disease (CHD), depression and dementia. It is hypothesized that patients with rare diseases have been underserved by commercial drug development [14]. As a consequence, in many jurisdictions—among others in the EU and the US—specific legislations have been enacted to stimulate more research. In this regard, new drugs for rare diseases have been developed, which would not be—presenting the arguments—commercially viable otherwise. Today, the European Commission has designated 923 orphan medical products. Ninety drugs have had approval to be traded as orphan drugs in the EU [15]. However, revenues are generated by the quantity of sales of the drug as well as the price. One economic solution would be that the price-setting of orphan drugs should be free and available to an unrestricted market. However, utility and, moreover, cost-utility of a drug should be the basis for reimbursement. Following this idea, many countries have imposed a fourth hurdle for drugs: after the licensing of a drug, the payers' organization or a public institution decides on the pricing and reimbursement of drugs. For instance, Australia imposed such a fourth hurdle in 1987 with the Pharmaceutical Benefit Advisory Committee. It was followed by Canada in 1994 with the Patented Medicines Prices Review Board, and by the UK in 1999 with the National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Last but not least, Germany

introduced its fourth hurdle in 2011, splitting tasks between the Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), which conducts the assessment, and the Federal Joint Commission (G-BA), which grants the appraisal. As a particularity, in Germany, orphan drugs with a market turnover of less than 50 million euros are always assumed to have an additional benefit without any further proof being necessary. Economists may question whether this special status of orphan drugs is justified. Under the assumption of sound market mechanisms, higher prices for those drugs should compensate the supplier for fewer patients. In addition, the development of innovative treatments is much easier and more feasible in a very specific disease area, compared to a large one already overcrowded by therapy options.

6. In the event that price mechanisms do not provide sufficient incentives to encourage pharmaceutical companies to develop orphan drugs, another question needs to be raised. In tangible terms, there is a need to discuss the right regulations and incentives to stimulate a sufficient supply of treatment options—without overshooting—for patients with rare diseases. For instance: is it better to lower the requirements for the proof of efficacy, quality and safety, increase the price level, or subsidize research?
7. Another challenge is the avoidance of crowding-out effects: in the case that the treatment of patients with rare diseases is more profitable, if research on drugs for patients with rare diseases is highly subsidized and if it is easier for researchers to publish on rare indications, we will have fewer physicians treating patients with more common diseases, less research on drugs for a broader population and less scientific research on widespread diseases. Currently, 40 % of the spending in biomedical research is allocated to research and development of cancer drugs [16]. Many of these cancer indications are rare diseases. A study for the German Federal Ministry of Health forecasted that within the following 5–7 years, probably 30–50 new cancer drugs will be approved in Europe [17]. Moreover, there are incentives for pharmaceutical companies to conduct “salami slicing” and to divide cancer indications into small orphan sections, often based on genetic discrepancies of the tumor, to use the benefits of the orphan drug legislation.

It is not surprising that rare diseases have been a heatedly debated topic among scientists, health policy-makers and payers. For instance, the EU initiated a lot of actions in the past few years in order to improve the treatment of patients with rare diseases. Among others, the EU initiated a concerted action plan called EUROPLAN (European

**Table 1** Importance of different health care aspects for patients with rare diseases

How important are the following aspects of treatment of your rare disease?						
<i>n</i> = 47	Very important (%)	Important (%)	Neutral (%)	Less important (%)	Unimportant (%)	No information (%)
Close to home health care	12.8	25.5	36.2	17.0	2.1	6.4
High level of expertise of the medical caregiver	85.1	10.6	0.0	0.0	0.0	4.3
Timely appointment	29.8	46.8	10.6	8.5	0.0	4.3
Good cooperation between medical and non-medical caregiver	44.7	25.5	17.0	4.3	0.0	8.5
Good collaboration with family doctor	46.8	38.3	6.4	4.3	0.0	4.2
Unchanging key contacts	40.4	48.9	6.4	0.0	0.0	4.3
Early access to diagnostic tools	42.6	40.4	4.3	4.3	4.3	4.1
Psychological care for patients and relatives	51.1	34.0	8.5	2.1	0.0	4.3
Fast access to new drugs	34.0	29.8	17.0	8.5	4.3	6.4
Availability of specially trained non-medical therapists	42.6	29.8	19.1	2.1	0.0	6.4
Easy access to aid	57.4	23.4	6.4	6.4	2.1	4.3
Information about new treatment options	61.7	31.9	2.1	0.0	0.0	4.3
Information about treatment centers	55.3	31.9	2.1	0.0	0.0	10.7
Access of treatment options outside Germany	12.8	21.3	36.2	12.8	10.6	6.3
Others	0.0	0.0	6.4	0.0	0.0	93.6

Project for Rare Diseases National Plans Development). In addition, the European Commission founded an expert committee for rare diseases, EUCERD (European Union Committee of Experts on Rare Diseases), which gives its advice to the commission. One recommendation was the implementation/initiation of national concerted action plans in all EU member states. The US has imposed an Orphan Drug Act, which covers both rare diseases and non-rare diseases “for which there is no reasonable expectation that the cost of developing and making available in the US a drug for such disease or condition will be recovered from sales in the US of such drug” [18]. Currently, there is an ongoing debate on orphan drug policies and the reimbursement of orphan drugs [13, 14, 19, 20]. The question remains: what are the costs and benefits of worldwide activities ushered in to increase the awareness of rare diseases and to provide incentives to spend more on research and development of treatments for patients with rare diseases?

### Approaches for better health care for patients with rare diseases

In the following paragraphs, we report about three German and one European research project to improve the treatment of patients with rare diseases.

In a research project for the Federal Government of Germany, patients with rare diseases were asked what they

considered as important for an appropriate treatment of their disease. The most important factor was the competence of the physician, followed by excellent information and easy access to medical appliances. Moreover, the patients pointed to the fact that it is mostly unimportant for them whether the treatment centers are close to their homes; if necessary, they can arrange access for treatment outside the country [5]. Table 1 shows the importance of different health care aspects for patients with rare diseases.

Based on this study, the German Federal Ministry of Health convened a round table in 2010, called NAMSE (National Action Plan for People with Rare Diseases). In NAMSE, 28 different key bodies and organizations of the German health care system discussed a road map to improve the situation for patients with rare diseases [21]. The results were summarized in a national action plan, which was published and approved by the German Federal Government in August 2013 [22]. It includes 52 policy proposals.

ZIPSE [23] and se-atlas [24], launched in 2013, are projects based on the German plan of action for people with rare diseases. The aim of the ZIPSE project [23] is to conceptualize and realize a central information portal about rare diseases. With this, the health and well-being of people with rare diseases should be improved. The portal itself should not contain primary information, but should refer to existing information sources, such as Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)). In addition, the project team should create a user guide for relevant and appropriate sources of

information. For that, a comprehensive evaluation regarding the information demand of patients as well as care providers will be conducted by qualitative research studies. Furthermore, the benefits and costs of the portal will be evaluated. ZIPSE brings together various stakeholders and experts. It consists of three single projects. The first one deals with the theoretical concept of a central portal. Moderated workshops will be conducted to gather information about, e.g., relevant information providers or quality criteria for information sources. The second project will evaluate information demands by conducting interviews with the target groups (patients as well as care providers). Thereupon, reference routines for targeting group-specific bundles of information from primary sources are created. A prototype of a central web-based information portal shall be implemented in the third project.

The project se-atlas [24] started in June 2013 and is scheduled to be completed by May 2015. The goal of the project se-atlas is to focus on an innovative representation of medical care options for people with rare diseases in Germany, derived from the Orphanet data set. In addition to the name and address of an institution, information like the rare disease treated, individual contact data including telephone numbers, opening hours, etc. is also stored. Data will be presented in both the format of an interactive map and a detailed listing. The project is intended to help complete the existing data set and to improve accessibility by enhancing search functions and by testing new ways of interaction in order to keep the data relevant and up to date. Potential users of the information platform are patients and their relatives, practitioners, non-medical personnel and the general public. Based on the search term entered and the estimated or provided location of the user, information on relevant expert centers will be presented by the website, in the form of a map and a detailed listing. The user should be able to filter the presented health care providers by different criteria such as distance, specification and quality. The goal is to provide a fast and intuitive overview about the different facilities.

Psychosocial care and coordinated teamwork by different care providers are especially important for patients with rare diseases. The VEMSE study analyses the utilities and costs of a multi-professional team approach, including psychosocial services in German CF patients. Evidence from prospective controlled trials supporting this comprehensive approach, regarding the effect on medical, psychosocial and economic outcomes, is lacking. The aim of VEMSE is to investigate the effect of a care program integrating medical and psychosocial interventions into the quality of care for CF patients in the German health care system. One hundred fifty-one CF patients aged 6 years or older were recruited in three CF out-patient clinics and will be followed up for 2 years. Three hundred patients from

other CF centers, receiving usual care and matched for sex, age and lung-function, were identified as controls. Patients in the intervention group were offered a program based on individual treatment agreements (ITA) between patient/care-giver and CF physician. ITAs focus on patient-specific goals and may include medical, nutritional, and/or physiotherapeutic measures. In addition to current center standards, expert exercise counseling, patient education and psychosocial interventions were provided when necessary. ITAs are supported by external case-managers. The primary efficacy criterion is the quality of care, assessed by the frequency of BMI and lung-function measurements per year. Secondary criteria include a range of medical (e.g., mortality, lung-function, BMI) and psychosocial (quality of life, adherence, care-giver distress) parameters. In addition, the use of economic resources is assessed. The study commenced clinically in May 2012.

BURQOL-RD [25] is a 3-year project under the second Program of Community Action in the Field of Public Health. It commenced in April 2010 and is promoted by DG Sanco. The aim of BURQOL-RD is to generate a model to quantify the socio-economic costs and health-related quality of life (HRQL), both for patients and for caregivers, for up to ten rare diseases in different European countries. This model will be adaptable and sufficiently sensitive to capture the differences in the distinct health and social care systems in the EU member states. The information generated by the BURQOL-RD consortium will help to:

1. Design future policies in the area of rare diseases, which will ultimately have positive benefits for EU citizens' health, both that of patients and of their caregivers. Readily transfer the protocols established to other RDs and to other countries.
2. Compare the availability and access to specific health resources for specific RDs in each country.
3. Explore the potential relationships between HRQL and access to healthcare resources.

## Conclusion

From an economic point of view, the health care system should achieve the following goals: efficient production of health care, just distribution of resources and stable financing. The current intensive discussion on rare diseases demonstrates the difficulty in achieving all three goals at the same time. Rare diseases collectively are frequent. That is why they are an extraordinary financial and organizational challenge for payers. The treatment of patients with rare diseases is either very costly and/or extremely difficult. For many of those diseases, no effective therapy exists.



Because the diseases are rare, incentives are needed to stimulate research for developing and maintaining appropriate treatments for those patients. However, resources spent on rare diseases either increase health care costs or lead to shortcomings in the provision of standard health care. To provide high-quality care and to meet patients' needs, a network of high-competence centers for patients with rare diseases must be developed in Europe. Moreover, a critical review of the reimbursement system is needed as well as the installation of information systems for the diagnosis and treatment of rare diseases for physicians and patients. In many countries, there is still a lack of high-quality information on rare diseases. The EU has provided an umbrella regulation to improve the treatment for those patients. The example of Germany shows how governmental programs fill out those umbrella regulations and try to improve health care for patients with rare diseases. But the example also shows that it is not easy to adapt to the system overnight.

**Acknowledgments** No sources of funding were used to conduct this study or prepare this manuscript. The authors have no conflicts of interest that are directly relevant to this article.

## References

- Orphanet: about rare diseases. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutRareDiseases.php?lng=EN](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN) (2014). Accessed 2 May 2014
- Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_en.pdf) (2009). Accessed 2 May 2014
- Orphanet: What is an orphan drug? [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN&stapage=ST\\_EDUCATION\\_EDUCATION\\_ABOUTORPHANDRUGS](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS) (2014). Accessed 2 May 2014
- Kaplan, W., Wirtz, V., Mantel-Teeuwisse, A., Stolk, P., Duthey, B., Laing, R.: Priority medicines for Europe and the World 2013 update. World Health Organization, Department of Essential Drugs and Medicines Policy. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/prioritymedicines\\_report\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/prioritymedicines_report_en.pdf) (2013). Accessed 2 May 2014
- Eidt, D., Frank, M., Reimann, A., Wagner, T.O.F., Mittendorf, T., Schulenburg, J.-M.: Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltenen Erkrankungen in Deutschland. A study for the German Federal Ministry of Health. [http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/\\_media/Autorentexte\\_Massnahmen-seltene-Krankheiten\\_200908.pdf](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Autorentexte_Massnahmen-seltene-Krankheiten_200908.pdf) (2009). Accessed 2 May 2014
- Musgrave, R.A.: The voluntary exchange theory of public economy. *Q J Econ* **53**, 213–237 (1939)
- Eidt, D., Mittendorf, T., Wagner, T.O.F., Reimann, A., Schulenburg, J.-M.: Cost analysis for ambulatory treatment of cystic fibrosis in Germany. Overview of the prospective study results. *Med Klin* **104**, 529–535 (2009)
- Eidt-Koch, D., Wagner, T.O.F., Mittendorf, T., Schulenburg, J.-M.: Outpatient medication costs of patients with cystic fibrosis in Germany. *Appl Health Econ Health Policy* **8**, 11–118 (2010)
- Article 12 of Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 16 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare: criteria of European Reference Networks (ERN) [http://ec.europa.eu/health/cross\\_border\\_care/docs/cons\\_implementation\\_ern\\_concept\\_paper\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/cross_border_care/docs/cons_implementation_ern_concept_paper_en.pdf) (2011). Accessed 2 May 2014
- Van Dussen, L., Biegstraaten, M., Hollak, C.E., Dijkgraaf, M.G.: Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis* **9**, 51 (2014)
- Rombach, S.M., Hollak, C.E.M., Linthorst, G.E., Dijkgraaf, M.G.W.: Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* **8**, 29 (2013)
- Hutchings, A., Schey, C., Dutton, R., Achana, F., Antonov, K.: Estimating the budget impact of orphan drugs in Sweden and France 2013–2020. *Orphanet J Rare Dis* **9**, 22 (2014)
- McCabe, C., Claxton, K., Tsuchiya, A.: Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *Br Med J* **331**, 1016–1019 (2005)
- Drummond, M.F., Wilson, D.A., Kanavos, P., Ubel, P., Rovira, J.: Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care* **23**, 36–42 (2007)
- European commission: register of designated orphan medicinal products <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm> (2014). Accessed 2 May 2014
- Cutler, D.M.: Are we finally winning the war on cancer? *J Econ Perspect* **22**, 3–26 (2008)
- Glaeske, G., Höfken, K., Ludwig, W.-D., Schrappe, M., Weißbach, L., Wille, E.: Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie. A study for the German Federal Ministry of Health. [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/O/Onkologie/Gutachten\\_Sicherstellung\\_einer\\_effizienten\\_Arzneimittelversorgung\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/O/Onkologie/Gutachten_Sicherstellung_einer_effizienten_Arzneimittelversorgung_in_der_Onkologie.pdf) (2010). Accessed 2 May 2014
- US Orphan Drug Act: <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdact/significantamendmentstotheact/orphandrugact/default.htm> (2014). Accessed 2 May 2014
- Côte, A., Keating, B.: What is wrong with orphan drug policies? *Value Health* **15**, 1185–1191 (2012)
- Drummond, M.F., Towse, A.: Orphan drug policies: a suitable case for treatment. *Eur J Health Econ* **15**, 335–340 (2014)
- National action league for people with rare diseases: <http://www.namse.de/english.html>. Accessed 2 May 2014
- National plan of action for people with rare diseases: action fields, recommendations, proposed actions. <http://www.namse.de/images/stories/Dokumente/Aktionsplan/national%20plan%20of%20action.pdf>. Accessed 2 May 2014
- Zentrales Informationsportal über seltene Erkrankungen: <http://www.portal-se.de/startseite.html>. Accessed 2 May 2014
- se-atlas—Kartierung von Versorgungsleistungen für Menschen mit Seltenen Erkrankungen: <https://www.se-atlas.de/startseite/>. Accessed 2 May 2014
- BURQOL RD: <http://www.burqol-rd.com/>. Accessed 2 May 2014

## **Modul 10**

### **Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland – ein Vergleich mit dem Nationalen Aktionsplan**

Frank, Martin

Eidt-Koch, Daniela

Aumann, Ines

Reimann, Andreas

Wagner, Thomas Otto Friedrich

von der Schulenburg, J.-Matthias

*Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung –  
Gesundheitsschutz 2014; 57(10): 1216-1223.*



Bundesgesundheitsbl 2014 · 57:1216–1223  
DOI 10.1007/s00103-014-2040-2  
Online publiziert: 11. September 2014  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

M. Frank<sup>1</sup> · D. Eidt-Koch<sup>2</sup> · I. Aumann<sup>1</sup> · A. Reimann<sup>3</sup> · T.O.F. Wagner<sup>4</sup> ·  
J.-M. Graf von der Schulenburg<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz Universität Hannover, Hannover

<sup>2</sup> Fakultät Gesundheitswesen, Ostfalia – Hochschule für angewandte Wissenschaften, Wolfsburg

<sup>3</sup> Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e. V., Berlin

<sup>4</sup> Pneumologie/Allergologie, Medizinische Klinik 1, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

# Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland

## Ein Vergleich mit dem Nationalen Aktionsplan

Seltene Erkrankungen sind überwiegend schwerwiegende und chronische Erkrankungen, die häufig einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen haben. Allein in Deutschland leben rund 4 Mio. Patienten mit einer seltenen Erkrankung. In der Europäischen Union (EU) sind es ca. 30 Mio. Menschen [1]. In der EU wird eine Erkrankung als selten klassifiziert, wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen von ihr betroffen sind [2]. Aufgrund der Schwere der meisten seltenen Erkrankungen und der Zahl der von den einzelnen Erkrankungen Betroffenen ist ihre Bedeutung in der Gesundheitsversorgung erheblich.

Auf EU-Ebene wurden in den letzten Jahren vielfältige Maßnahmen initiiert, um die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen zu verbessern. Es wurde ein Aktionsprogramm aufgesetzt, aus dem das Projekt EUROPLAN (European Project for Rare Diseases National Plans Development) hervorgegangen ist [3]. Zudem beschloss die Europäische Kommission die Einsetzung eines EU-Sachverständigenausschusses für seltene Erkrankungen (EUCERD: European Union Committee of Experts on Rare Diseases) [4], der die Kommission in allen Belangen im Bereich der seltenen Erkrankungen unterstützt. Hervorzuheben ist in

diesem Zusammenhang die Empfehlung des Rates der Europäischen Union, auf nationalstaatlicher Ebene Aktionspläne zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung zu erarbeiten sowie Fachzentren und europäische Referenznetze zu schaffen [5].

Im Jahr 2009 wurde durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) ein Forschungsbericht „Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland“ [6] veröffentlicht, der von den Autoren des vorliegenden Beitrages erstellt wurde. Im Folgenden sollen die wesentlichen Ergebnisse des Forschungsberichts zusammengefasst dargestellt und es soll ein Vergleich mit den Inhalten des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit seltenen Erkrankungen durchgeführt werden [7]. Ein wesentliches Ergebnis dieses Gutachtens war, dass die Erstellung eines nationalen Aktionsplans für Menschen mit seltenen Erkrankungen durch ein zu etablierendes nationales Aktionsbündnis sinnvoll sein könnte. Am 08.03.2010 wurde auf Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit gemeinsam mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und der ACHSE e. V. das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit seltenen Erkrankungen (NAMSE) gegrün-

det. Im NAMSE sind 28 Bündnispartner vertreten, die in 4 Arbeitsgruppen spezifische Handlungsfelder zur Gesundheitsversorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen bearbeitet haben [8]. Die Arbeitsergebnisse wurden in einen Nationalen Aktionsplan für Menschen mit seltenen Erkrankungen überführt, der am 20.08.2013 veröffentlicht wurde [7]. Im Folgenden werden einige wesentliche Handlungsempfehlungen des Forschungsberichts [6] vorgestellt und in Bezug zu den 52 Maßnahmen des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit seltenen Erkrankungen gesetzt, um aktuelle Entwicklungen und noch zu adressierende Handlungsfelder aufzuzeigen.

### Methodik

Durch quantitative und qualitative empirische Erhebungen wurde die Ist-Situation in der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen analysiert. Als Evaluationsinstrumente wurden Fragebögen, strukturierte Experteninterviews und Fokusgruppendifkussionen eingesetzt (Abb. 1). Außerdem erfolgte eine Auswertung der relevanten Fachliteratur. Die Erhebung wurde hauptsächlich im Jahr 2009 durchgeführt.

Im ersten Schritt wurden zur Erfassung einer umfassenden und differen-

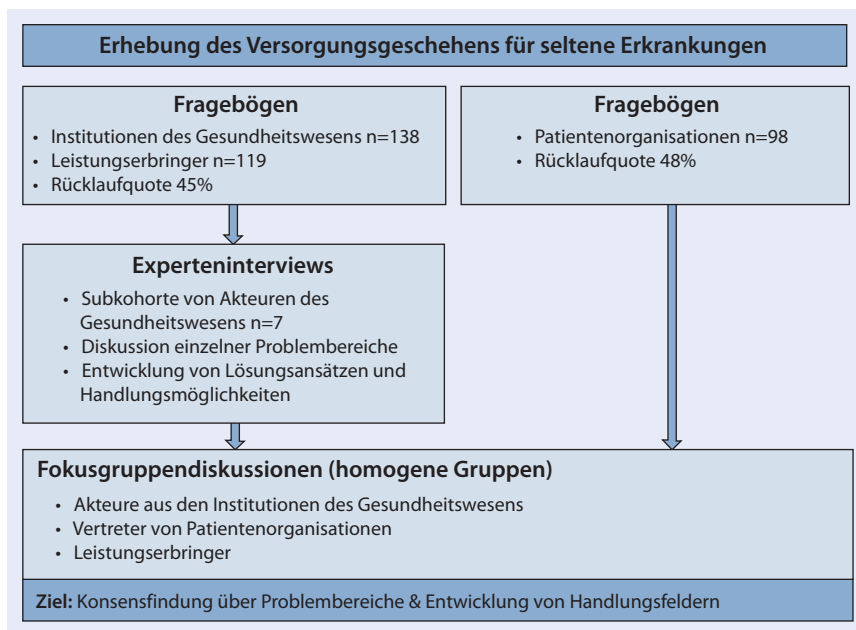


Abb. 1 ▲ Übersicht Methodik

zierten Sichtweise auf das Versorgungsgeschehen im Bereich der seltenen Erkrankungen 2 Fragebögen entwickelt und postalisch verschickt. Ein Fragebogen richtete sich an Personen aus Institutionen des Gesundheitswesens und an Leistungserbringer. Ein weiterer Fragebogen wurde an verschiedene Patientenorganisationen aus dem Bereich der seltenen Erkrankungen versendet. Ziel der Befragung der Patientenorganisationen war die Evaluation von Erfahrungen Betroffener, während die Befragung von Institutionen des Gesundheitswesens und von Leistungserbringern der Evaluation von Versorgungsstrukturen bzw. der Wissens- und Marktlage diente. Die zurückgesendeten Fragebögen wurden in einer Doppelein-gabe erfasst und mit dem Statistikprogramm SPSS 16,0 und Microsoft-Excel bearbeitet. Es wurden systematische Plausibilitätschecks durchgeführt.

In einem zweiten Schritt wurden Experteninterviews mit Personen aus einer Subkohorte der bereits per Fragebogen befragten Akteure durchgeführt. Anhand dieser Experteninterviews wurden vertiefend spezifische Problembereiche, erste Erkenntnisse aus der Fragebogenerhebung sowie Lösungsansätze mit spezialisierten Akteuren des Gesundheitswesens diskutiert. Die Experten sollten möglichst differenzierte Bereiche der Versor-

gung repräsentieren, um eine hohe sachspezifische Streuung und Kompetenz der Interviewten sicherzustellen. Die Experteninterviews wurden in qualitativer, ermittelnder, nicht standardisierter und fokussierter Form durchgeführt. Nach einer Transkription wurden die Interviews einer Einzelanalyse unterzogen.

Im letzten Schritt wurden die identifizierten Problembereiche und Handlungsmöglichkeiten in homogenen Fokusgruppen diskutiert. Dabei sollten die aufgeworfenen Thesen befürwortet oder gemäß der Meinung der jeweiligen Fokusgruppe modifiziert werden. Es wurde jeweils eine Fokusgruppendifkussion mit Akteuren aus den Institutionen des Gesundheitswesens, Patientenorganisationen sowie Leistungserbringern durchgeführt. Die Aussagen der Fokusgruppe und die jeweiligen Argumente wurden protokollarisch erfasst.

## Ergebnisse und Lösungsszenarien

### Beschreibung der Befragungskohorte

Von den insgesamt 355 verschickten Fragebögen wurden 158 ausgefüllt zurückgesendet. Als Betroffene wurden stellvertretend 98 Selbsthilfegruppen für Patienten

mit seltenen Erkrankungen befragt, die alle Mitglied der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE e. V.) sind. 47 Mitglieder dieser Patientenorganisationen beantworteten den Fragebogen. Die Gruppe der Institutionen des Gesundheitswesens bestand unter anderem aus Kostenträgern, Kassenärztlichen Vereinigungen und den Landesgesundheitsministerien. Aus dieser Gruppe wurden 138 Personen bzw. Einrichtungen befragt, von denen 53 antworteten. Darüber hinaus wurden 119 Leistungserbringer angeschrieben, von denen 58 einen ausgefüllten Fragebogen zurückschickten. Diese Gruppe bestand insbesondere aus spezialisierten Medizinern aus der Versorgung und Forschung sowie aus Vertretern der Pharma- und Medizinprodukteindustrie.

Die Ergebnisse aus den Fragebögen, Experteninterviews und Fokusgruppendifkussionen wurden 5 Bereichen zugeordnet. Die einzelnen Bereiche sowie zentrale identifizierte Handlungsfelder sind in der **Abb. 2** dargestellt. Ausgewählte Handlungsempfehlungen werden im Folgenden erläutert.

## Allgemeine Situation

### Öffentliche Aufmerksamkeit

Die Aufmerksamkeit für die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen wird insgesamt als zu gering bewertet, wobei in den letzten Jahren bereits Fortschritte erzielt werden konnten. Eine Erhöhung der Aufmerksamkeit in der fachlichen Öffentlichkeit, insbesondere bei spezialisierten Leistungserbringern, könnte mit Blick auf die individuellen und sehr speziellen Bedürfnisse von Patienten mit seltenen Erkrankungen und ihren Angehörigen zu einem besonders hohen patientenrelevanten Nutzensgewinn führen.

### Vergütungssituation

Die Komplexität und Heterogenität der seltenen Erkrankungen scheint in den derzeitigen ambulanten Vergütungssystemen nicht adäquat abgebildet zu sein. Die bisherige Vergütung über den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) orientiert sich ausschließlich an den durchschnittlichen vertragsärztlichen Leistungen im „Case-Mix“. Eine Abbildung der tatsächlich erbrachten Leistungen ist in

## Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland. Ein Vergleich mit dem Nationalen Aktionsplan

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** In Deutschland leben schätzungsweise 4 Mio. Patienten mit einer seltenen Erkrankung. Ihre Versorgung ist aufgrund der Seltenheit und Heterogenität der unterschiedlichen Erkrankungsbilder problematisch. Das Bundesministerium für Gesundheit hat deshalb im Jahr 2009 einen Forschungsbericht zum Thema „Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland“ veröffentlicht.

**Zielsetzung.** Ziel des vorliegenden Beitrags ist es, die wesentlichen Empfehlungen dieses Forschungsberichts vorzustellen und in Bezug zu den aktuellen Entwicklungen im Bereich der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen zu setzen.

**Methodik.** Die Versorgungssituation von Patienten mit seltenen Erkrankungen wurde mit Fragebögen, Experteninterviews und Fo-

kusgruppendifkussionen bei Patientenvertretern, Leistungserbringern und Akteuren aus den Institutionen des Gesundheitswesens ermittelt.

**Ergebnisse.** Als wesentliche Handlungsbereiche wurden im Forschungsbericht die Zentren- und Netzbildung, spezialisierte Versorgungsformen, Diagnose und Therapie, Information und Erfahrungsaustausch, Leistungsvergütung und Kostenerstattung, Leitlinien und Patientenpfade, die Forschung sowie die Implementierung eines Nationalen Aktionsbündnisses und die Entwicklung eines Nationalen Aktionsplans ermittelt.

**Diskussion.** Im März 2010 wurde ein Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit seltenen Erkrankungen (NAMSE) gegründet. Das NAMSE erstellte einen Nationalen Aktionsplan zur Verbesserung der Versorgung im Bereich der seltenen Erkrankungen, der im

August 2013 durch die Bundesregierung beschlossen wurde. Somit wurden 2 wichtige Handlungsbereiche aus dem Forschungsbericht bereits umgesetzt. Bei einem Vergleich der Handlungsfelder aus dem Forschungsbericht mit denen des Nationalen Aktionsplans wird deutlich, dass anzustrebende Maßnahmen zukünftig beispielsweise die Einführung von Referenzzentren für seltene Erkrankungen, Maßnahmen zur schnelleren Diagnosefindung sowie die Förderung der Forschung und des Informationsmanagements sein werden.

### Schlüsselwörter

Seltene Erkrankungen · Versorgungsforschung · Gesundheitspolitik · Nationaler Aktionsplan für Menschen mit seltenen Erkrankungen · Gesundheitssystemforschung

## Measures to improve the health situation of patients with rare diseases in Germany. A comparison with the National Action Plan

### Abstract

**Background.** Approximately 4 million patients with a rare disease live in Germany. The medical care of these patients is problematic because of the rarity and heterogeneity of different clinical pictures. The Federal Ministry of Health has therefore published a research report on “Measures to improve the health situation of people with rare diseases in Germany” in 2009.

**Objective.** The aim of this paper is to present the main recommendations of this research report and relate it to current developments in the field of medical care for people with rare diseases.

**Methodology.** The care situation of patients with rare diseases was determined using questionnaires, expert interviews and focus group discussions with representatives of

patients, service providers and stakeholders from the health institutions.

**Results.** The main range of actions that have been identified in the research report were centre and network formation, specialized forms of medical care, diagnosis and treatment, information and experience exchange, performance fees and reimbursement of the costs, guidelines and patient pathways, the research, the implementation of a National Action Alliance and the development of a National Action Plan.

**Discussion.** In March 2010 a National Action League for People with Rare Diseases (NAMSE) was founded. The NAMSE created a national plan of action for people with rare diseases for improving medical care in the field of rare diseases which was approved

by the Federal Government in August 2013. Thus, two important areas of the research report have already been implemented. In a comparison of the areas of activity of the research report with those of the National Action Plan it becomes clear that priorities will be in the context of health services research in rare diseases, for example the introduction of centres of reference for rare diseases, measures to accelerate the diagnostic process and the promotion of research and information management in the future.

### Keywords

Rare diseases · Healthcare services research · Healthcare policy · National plan of action for people with rare diseases

vielen Fällen nicht möglich. Die Entwicklung und Implementierung neuer Vergütungsinstrumente im Bereich der seltenen Erkrankungen scheint daher erforderlich zu sein. Hierbei ist neben den besonderen Anforderungen an spezialisierten Leistungen (beispielsweise erhöhter Zeitaufwand) auch der nichtärztliche Leistungsanteil (psychosoziale Versorgung, Ernäh-

rungsberatung etc.) angemessen zu berücksichtigen.

Sowohl aus historischen als auch aus medizinischen Gründen werden zahlreiche seltene Erkrankungen ambulant im Krankenhaus behandelt, ohne dass die organisatorischen und finanziellen Voraussetzungen hierfür erfüllt sind. Krankenhausträger werden bei vielen Erkran-

kungen mit dem betriebswirtschaftlichen Problem unzureichender Deckungsbeiträge konfrontiert. Die tatsächlichen Kosten der Behandlung von Patienten mit seltenen Erkrankungen werden von den Krankenkassen nur unzureichend vergütet und müssen häufig über Spenden, Quersubventionierung etc. kompensiert werden. Insgesamt besteht ein Hand-

Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen (SE) in Deutschland				
<b>Allgemeine Versorgungssituation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufmerksamkeit und Bedeutung der SE in Deutschland</li> <li>• Umfang und Qualität der Versorgung bei SE</li> <li>• Zugang zur Versorgung</li> <li>• Vergütungssituation</li> </ul>	<b>Informations- und Erfahrungsaustausch</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationsmöglichkeiten über SE</li> <li>• Möglichkeiten des Erfahrungsaustausches</li> </ul>	<b>Diagnose und Therapie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschleunigung der Diagnosestellung</li> <li>• Therapieleitlinien und Patientenpfade</li> </ul>	<b>Spezialisierte Versorgungsformen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Derzeitige Versorgungsformen</li> <li>• Errichtung von Referenzzentren</li> <li>• Netzwerke für SE</li> <li>• Gemeinsame Versorgung (Shared Care)</li> </ul>	<b>Forschung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epidemiologische Forschung und Einrichtung von Registern</li> <li>• Orphan Drugs und Off-Label-Use</li> <li>• Forschungsförderung bei SE</li> </ul>
Handlungsfelder				
Nationaler Aktionsplan für Menschen mit seltenen Erkrankungen				
<b>Patientenorientierung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Forschung</li> <li>• Begutachtung durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen</li> <li>• Förderung und Qualifizierung der Selbsthilfe</li> <li>• Europäische Vernetzung</li> </ul>	<b>Informationsmanagement</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gute Patienteninformation für SE</li> <li>• Gemeinsame Botschaften zum Thema SE</li> <li>• Zentrales Informationsportal</li> <li>• Ärztliche und zahnärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildung</li> <li>• Öffentlichkeitsarbeit</li> <li>• Telemedizin</li> </ul>	<b>Diagnose</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erstkontakt bei Primärversorgern</li> <li>• Software-Technologien zur Diagnosefindung</li> <li>• Innovative Sequenzieretechnologie zur molekularen Diagnostik</li> <li>• Leitlinien</li> </ul>	<b>Register</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Web-Portal von Registern für SE in Deutschland</li> <li>• Steuerungsgruppe von Registerbetreibern zum Austausch über „Register für SE“</li> <li>• Softwareentwicklung einer Modelldatenbankstruktur als Hilfestellung für den Aufbau und das Führen eines krankheitsspezifischen Registers für SE</li> <li>• Register für „Patienten mit unklarer Diagnose“</li> <li>• Projekt „nicht-krankheitsspezifisches Register“</li> </ul>	<b>Forschung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ursachenforschung und Genomanalyse</li> <li>• Pathophysiologie und Krankheitsmechanismen</li> <li>• Entwicklung von diagnostischen Testverfahren</li> <li>• Wissenschaftsinitiierte prospektive, kontrollierte klinische Studien</li> <li>• Versorgungsforschung</li> <li>• Ethische, rechtliche und soziale Aspekte</li> <li>• Kooperation von Akademie und Industrie</li> <li>• Zusammenarbeit mit internationalen Partnern</li> <li>• Einrichtung von Zentren für SE und Definition von Merkmalen für eine Klassifizierung</li> </ul>
<b>Versorgung, Zentren, Netzwerke</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zentrenmodell für SE</li> <li>• Orphan Drugs, Off-Label-Use und Evidenzgenerierung</li> </ul>		<b>Implementierung und Weiterentwicklung</b>		

Abb. 2 ▲ Handlungsfelder

lungsbedarf, um die Behandlungsqualität und Existenz der derzeitigen Leistungserbringer für die spezialisierte Behandlung seltener Erkrankungen nicht zu gefährden.

### Zugang und Kostenerstattung

In allen Bereichen des Versorgungsgeschehens, vor allem aber im ambulanten Bereich, wird beim Zugang zu Versorgungsleistungen ein erheblicher Verbesserungsbedarf gesehen. Aufgrund der geringen Verbreitung spezialisierter Versorgungseinrichtungen und des umfassenden Bedarfes an ambulanten Leistungen ist der Zugang zu einer dauerhaften und qualitativ hochwertigen Versorgung erschwert, was zu hohen zeitlichen und monetären Kosten für die Betroffenen führt. Eine vermehrte Einrichtung von Zentren und die Implementierung von Shared-Care-Modellen könnten den Zugang zur ambulanten Leistungserbringung zukünftig verbessern. Auch im Bereich der Versorgung mit Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln ist von einem teilweise eingeschränkten Zugang, insbesondere für einkommensschwächere Fami-

lien, auszugehen. Die vorliegende Evidenz für viele medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten ist häufig nur gering und verursacht, insbesondere im Bereich des Off-Label-Use, Probleme bei der Kostenerstattung. Kostenerstattungen im Bereich der Heil- und Hilfsmittel sind, sofern es keine konkreten Regelungen gibt, oftmals von Einzelfallentscheidungen abhängig, die sich an Stellungnahmen des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen (MDK) orientieren. Für den MDK ist es jedoch aufgrund der Vielzahl und Heterogenität der seltenen Erkrankungen in der Regel schwierig, den Bedarf und die Notwendigkeit der Nutzung vieler medizinischer Produkte einzuschätzen. Darüber hinaus bestehen allgemeine Erstattungsrestriktionen.

### Informations- und Erfahrungsaustausch

Zu einigen seltenen Erkrankungen sind nur wenige Informationen verfügbar. Relevante und qualitätsgesicherte Krankheitsinformationen bzw. Informationsdatenbanken über seltene Erkrankun-

gen (z. B. Orphanet Deutschland) existieren zwar, allerdings sind diese häufig nur spezialisierten Leistungserbringern bekannt oder in vielen Fällen nur bedingt patientenverständlich. Insbesondere bei den spezialisierten Leistungserbringern beschränken die zeitlichen Ressourcen eine Informationsweitergabe an den Patienten. Die Betroffenen müssen sich daher häufig selbstständig und mit großer Eigeninitiative über ihre Erkrankung, entsprechende Therapiemöglichkeiten, spezialisierte Einrichtungen usw. informieren. Für viele Patienten stellt dies eine Hürde beim Zugang zu Versorgungsleistungen dar. Hinzu kommt eine besondere Benachteiligung von Patienten mit niedrigem Bildungsniveau oder Migrationshintergrund, da es für diese Personengruppen aufgrund intellektueller, sprachlicher oder kultureller Barrieren besonders schwierig ist, an krankheitsrelevante Informationen zu gelangen.

Die Implementierung einer zentralen bzw. der Ausbau der vorhandenen webbasierten Informationsangebote bietet vielfältige Vorteile und erscheint sinnvoll. Umfassende Informationsdatenban-



ken können speziell von medizinischen Leistungserbringern als diagnostisches Instrument verwendet werden, aber auch im Anschluss an eine Diagnose eine zielgerichtete und frühzeitige Überweisung an spezialisierte Einrichtungen und die Selbsthilfe sowie eine erste Bereitstellung von Informationen an die Betroffenen ermöglichen. Für Patienten ohne Diagnose bieten Informationsdatenbanken eine erste allgemeine Orientierungshilfe, aber es können krankheitsrelevante Informationen auch von Patienten mit einer Diagnose abgerufen werden. Ein großes Problem bei der Implementierung solcher Informationsdatenbanken ist die Vielzahl und Heterogenität der seltenen Erkrankungen, ein permanenter Aktualisierungsbedarf sowie die Qualitätssicherung. Die Informationen sollten zudem zielgruppenspezifisch und somit patientenverständlich aufbereitet sein. Insgesamt stellen der Aufbau und die Pflege von qualitätsgesicherten Informationsangeboten über seltene Erkrankungen ein aufwendiges Unterfangen dar, das einer umfassenden und dauerhaften Finanzierung bedarf.

### Diagnose und Therapie

#### Beschleunigung der Diagnosestellung

Viele Patienten mit seltenen Erkrankungen müssen derzeit unverhältnismäßig lange auf eine zutreffende Diagnose warten oder erhalten nie eine korrekte Diagnose. Die Folge ist oftmals eine jahrelange „Odyssee“ der Betroffenen zwischen verschiedenen medizinischen Leistungserbringern. Dies verursacht Kosten für das Gesundheitswesen und führt zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen durch die hohe psychosoziale Belastung. Da bei seltenen Erkrankungen in der Regel mehrere Organe gleichzeitig betroffen sind und Symptome systemisch auftreten, ist die Diagnosestellung grundsätzlich erschwert. Folge dieser diagnostischen Probleme sind Fehldiagnosen und entsprechende Fehlbehandlungen, die Fehlversorgungen mit zusätzlichen Komplikationen auslösen können. Zur Beschleunigung der Diagnosestellung sind insbesondere krankheitsspezifisches Wissen und Erfahrung der Leistungserbringer notwendig. Da diagnosti-

sche Kenntnisse zu spezifischen seltenen Erkrankungen meist nicht zum aktiven Wissen vieler Leistungserbringer gehören und entsprechende Diagnoseerfahrungen in der Regel fehlen, sollten Pädiater, Allgemeinmediziner und hausärztlich tätige Internisten als wichtige Weichensteller fungieren und bei unklaren Diagnosen möglichst zeitnah eine Überweisung an spezialisierte Einrichtungen oder humangenetische Institute vornehmen.

Ein bedeutsames Instrument zur Beschleunigung der Diagnosestellung ist, bei entsprechend geeigneten Erkrankungen, das Neugeborenencreening. Es stößt allerdings auf ethische Bedenken bei den Befragten, die in zukünftigen Entscheidungen über seinen erweiterten Einsatz zu berücksichtigen sind. Die Pränataldiagnostik kann bei einigen seltenen Erkrankungen ebenfalls zu einer wesentlichen Beschleunigung der Diagnosestellung führen. Maßnahmen der Pränataldiagnostik, die ohne therapeutische Relevanz sind und üblicherweise zu einem Abbruch der Schwangerschaft führen oder zumindest die Eltern unter einen entsprechenden Entscheidungsdruck setzen, sind zudem stets unter ethischen Gesichtspunkten zu reflektieren. Von entscheidender Bedeutung für die Diagnostik ist zudem die DNA-Sequenzierung, die zukünftig eine immer wichtigere Rolle spielen wird [9, 10].

#### Therapieleitlinien und Patientenpfade

Die Entwicklung und Einhaltung von Therapieleitlinien bzw. von Patientenpfaden besitzen ein hohes Potenzial zur Erhöhung der Behandlungsqualität, sind jedoch aufgrund einer teils sehr schwachen Evidenzlage nur unter erschwerten Bedingungen durchführbar. Die Formulierung von Leitlinien oder Patientenpfaden ist allerdings grundsätzlich sinnvoll, wenn systematische Evidenz (verschiedener Evidenzstufen) vorliegt und durch ihre Zusammenstellung und Bewertung eine bessere Versorgung des Patienten erreicht werden kann. Dabei ist eine Balance zwischen dem hierdurch generierbaren Nutzen und dem Aufwand zu wahren. Allerdings können insbesondere die Arbeitsprozesse bei der Erstellung einer Leitlinie oder eines Patientenpfads nützlich sein.

Hierbei kann bestehendes Wissen synthetisiert und für eine Verbesserung der Patientenversorgung zugänglich gemacht werden. Möglicherweise sollte in diesem Zusammenhang ein allgemeines Konzept zur Entwicklung von Leitlinien bei seltenen Erkrankungen entwickelt werden, das den speziellen Anforderungen der Seltenheit gerecht wird, aber doch eine möglichst hohe Evidenz sicherstellt. Innerhalb dieses Projekts könnten auch Maßnahmen entwickelt werden, um seltene Erkrankungen verstärkt im Bereich der Differenzialdiagnostik von Leitlinien für häufigere Erkrankungen und in Symptomleitlinien zu berücksichtigen, ohne die Komplexität dieser Leitlinien unverhältnismäßig zu erhöhen.

### Spezialisierte Versorgungsformen

Die Bildung von Versorgungszentren und die Vernetzung von Leistungserbringern bzw. Forschern sind für die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen von hoher Bedeutung. Entsprechende Versorgungsformen sollten daher eine ganzheitliche und koordinierte Therapie bei spezialisierten Leistungserbringern ermöglichen. Die Komplexität der meisten seltenen Erkrankungen mit Multiorganbeteiligung macht eine interdisziplinäre und sektorübergreifende Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen ärztlichen und nichtärztlichen Leistungserbringern zu einem dringenden Desiderat. Das sektoral und zumindest im niedergelassenen Bereich typischerweise immer noch monodisziplinär ausgerichtete deutsche Gesundheitswesen stellt daher besondere Herausforderungen an eine sachgerechte Versorgung. Auch die interdisziplinäre Vernetzung zwischen einzelnen Fachgruppen und der Informationstransfer zwischen den verschiedenen Schnittstellen der Versorgung sind hierbei von Relevanz. Grundvoraussetzung für eine qualitativ hochwertige Versorgung ist daher eine hohe Kompetenz und umfassende Zusammenarbeit der Leistungserbringer sowie deren ausreichende Ressourcenausstattung.

Die Koordination von komplexen Therapiemaßnahmen ist bei seltenen Erkrankungen für den Behandlungserfolg von großer Bedeutung. Versorgungskonzepte

sollten daher hierfür eine Institution im Versorgungsgeschehen vorsehen. Diese Institution bzw. der betreffende Mediziner könnte die Funktion eines „Case-Managers“ übernehmen. Auf diesem Wege könnte die Gesamtbehandlung kompetent koordiniert und ein fester Ansprechpartner für die Betroffenen implementiert werden, der den jeweiligen Behandlungsablauf, entsprechend den individuellen Bedürfnissen der Patienten, adjustieren könnte. Es müsste hierbei krankheitspezifisch entschieden werden, auf welcher Ebene des Versorgungsgeschehens – eher in spezialisierten Einrichtungen oder bei wohnortnahen Leistungserbringern – ein solcher „Case-Manager“ implementiert werden sollte. Ein Einbezug humangenetischer Beratungsstellen könnte für die Therapiekoordination ebenfalls relevant sein.

Insgesamt scheint eine qualitativ hochwertige Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen vorwiegend in krankheits- oder erkrankungsgruppenspezifischen Zentren, ggf. in Zusammenarbeit mit regional tätigen Ärzten und Therapeuten in Shared-Care Modellen, möglich zu sein. Aufgrund der hohen Spezialisierung krankheitsspezifischer Krankenhausambulanzen besteht ein Vorteil gegenüber einer Behandlung bei Hausärzten oder niedergelassenen Fachärzten. Forschung und klinische Studien werden des Weiteren fast ausschließlich in Krankenhäusern und vor allem in Hochschulkliniken durchgeführt. Die organisatorische Eingliederung krankheitsorientierter Zentren in medizinische Hochschulen könnte ein besonders hohes Erfolgspotenzial aufweisen, da Forschung und Lehre in diesen Institutionen besonders stark vertreten sind und eine hohe Spezialisierung vieler Ärzte gegeben ist. Die Größe dieser Krankenhäuser und das Vorhandensein vielfältiger Fachbereiche kommen einer interdisziplinären Behandlung komplexer Erkrankungen zusätzlich entgegen. Ein großes Problem stellen jedoch nicht nur die fehlenden Finanzierungsmodelle für eine europaweite Versorgung dar, die bei sehr seltenen Erkrankungen notwendig werden, sondern es fehlen auch bisher auskömmliche Finanzierungsmodelle für Zentren in Deutschland.

## Forschung

### Forschungsförderung und Einrichtung von Register

Die Forschung ist für die zukünftige Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen von herausragender Bedeutung. Da für viele Erkrankungen keine oder nur sehr wenige Therapiemöglichkeiten bekannt sind, können schon kleine Forschungsfortschritte signifikante Verbesserungen für die gesundheitliche Situation bedingen und die Lebenserwartung bzw. Lebensqualität nachhaltig positiv beeinflussen. Jedoch wird die Durchführung von Forschungsvorhaben und klinischen Studien aufgrund der Seltenheit der einzelnen Erkrankungen erschwert. Die europäische Zusammenarbeit bei der Erforschung von seltenen Erkrankungen spielt daher eine besonders wichtige Rolle. Ein systematischer Aufbau bzw. ein Ausbau bestehender Register könnte die Versorgung verbessern. Eine umfassende, systematische und langfristige Dokumentation von Patientendaten über Symptome, Krankheitsverläufe, Krankheitsentitäten und die Wirkungen angewandter Behandlungsmaßnahmen durch alle an der Behandlung beteiligten Akteure ist zur Optimierung der Patientenversorgung und Wissenserweiterung essenziell.

### Orphan Drugs und Off-Label-Use

Für viele seltene Erkrankungen fehlen adäquate medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten. Da für die pharmazeutische Industrie bisher nur geringe Anreize bestanden, spezielle Arzneimittel für seltene Erkrankungen, sog. Orphan Drugs, zu entwickeln, fördert die EU seit einigen Jahren die Arzneimittelentwicklungen in diesem Bereich. Zwar lässt sich aufgrund der langen Entwicklungszeiten für neuartige medizinische Präparate noch keine abschließende Beurteilung des Förderprogrammes durchführen, allerdings deuten die hohe Anzahl von Präparaten mit einem Designationsstatus und eine verstärkte Anzahl von Zulassungen auf seine Wirksamkeit hin. Viele seltene Erkrankungen, für die keine Orphan Drugs zur Verfügung stehen, können nur in einem sog. Off-Label-Use von für andere Erkrankungen zugelassenen Arzneimitteln therapiert werden. Hier ergeben sich je-

doch Unsicherheiten bei der Anwendung und Kostenerstattung, da die Evidenz zur Wirksamkeit dieser Arzneimittel bei seltenen Erkrankungen vielfach gering ist. Einem Off-Label-Use könnte durch einen in der Behandlung der jeweiligen seltenen Erkrankung einschlägig erfahrenen Facharzt zugestimmt werden. Notwendige Bedingungen für diese Vorgehensweise sind, dass die Erkrankung schwerwiegend (lebensbedrohlich oder zu einer dauerhaften erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führend) ist, keine zugelassenen Alternativen für den konkreten Patienten verfügbar (z. B. auch aufgrund von absoluten Kontraindikationen) sind und Evidenz besteht, die eine solche Anwendung rechtfertigt. Der verordnende Arzt müsste hierbei eine Pflicht zu einer erweiterten Dokumentation haben, die auch zu einer späteren, retrospektiven, aggregierten Datenanalyse herangezogen werden könnte. Damit wäre auch die Möglichkeit gegeben, die bestehende Evidenzbasis systematisch zu vergrößern.

## Diskussion

Patienten mit seltenen Erkrankungen sind mit besonderen Versorgungsproblemen konfrontiert. Als wesentliche Handlungsbereiche wurden die allgemeine Versorgungssituation, der Informations- und Erfahrungsaustausch, die Diagnose und Therapie, spezialisierte Versorgungsformen sowie die Forschung identifiziert.

Viele der bereits im Forschungsbericht [6] diskutierten Handlungsvorschläge wurden seitens des NAMSE aufgegriffen und weiter spezifiziert. 52 spezifische Maßnahmen sind im Nationalen Aktionsplan für Menschen mit seltenen Erkrankungen definiert worden [7]. In **Abb. 2** sind die wesentlichen Kernelemente des Gutachtens sowie des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit seltenen Erkrankungen dargestellt. Deutlich wird, dass die Handlungsfelder des NAMSE eng mit den Themengebieten aus diesem Gutachten verbunden sind. Die Kernelemente dieses Gutachtens finden sich in den jeweiligen Handlungsfeldern des Nationalen Aktionsplans wieder. Zudem wird anhand der **Abb. 2** deutlich, dass beide Ausarbeitungen einen Schwerpunkt auf die Einführung von Re-

ferenzzentren für seltene Erkrankungen, auf Maßnahmen zur schnelleren Diagnosefindung sowie auf die Förderung der Forschung und des Informationsmanagements legen. Im Folgenden werden einige Handlungsfelder des Forschungsberichts mit den Maßnahmen des Nationalen Aktionsplans verglichen. Insgesamt zeigt sich zwischen dem Forschungsbericht und dem Nationalen Aktionsplan eine große Übereinstimmung der Maßnahmen.

Anhand der Fragebögen, Experteninterviews und Fokusgruppendifkussionen konnte die Notwendigkeit zur Errichtung von Referenzzentren für seltene Erkrankungen identifiziert werden. Dabei werden der Aufbau von krankheits- oder erkrankungsgruppenspezifischen Zentren sowie die Implementierung von Shared-Care-Modellen gefordert. Das NAMSE hat diese Thematik innerhalb ihrer Empfehlungen aufgegriffen und die Einführung eines Zentrenmodells (A, B, C) empfohlen. Diese Zentren unterscheiden sich im Hinblick auf das Leistungsspektrum und sind untereinander stark vernetzt. Das Typ-C-Zentrum (Kooperationszentrum) stellt die interdisziplinäre Versorgung im ambulanten Bereich bei Personen mit gesicherter Diagnose oder klarer Verdachtsdiagnose sicher (beispielsweise durch ein medizinisches Versorgungszentrum oder eine Gemeinschaftspraxis). Die Zentren vom Typ B (Fachzentren) stellen die Versorgung für die Patientengruppe im Typ C zusätzlich für den stationären Bereich bereit. Das Zentrum vom Typ A (Referenzzentrum) umfasst mehrere Zentren vom Typ B, die zudem eine krankheitsübergreifende Struktur aufweisen, um auch Patienten mit unklarer Diagnose zu versorgen. Zwischen den einzelnen Zentren soll eine starke Vernetzung erfolgen, sodass vor allem undiagnostizierte Patienten schnell eine gesicherte Diagnose erhalten.

Die Entwicklung und Etablierung der Zentren kann nur gelingen, wenn eine langfristige Finanzierung gesichert werden kann. Im Forschungsbericht wurde bereits auf die Problematik der Finanzierung der vorgesehenen Zentren eingegangen. Zwar gibt es konkrete Vorstellungen über die Arten von Versorgungseinrichtungen und über die von die-

sen zu erfüllende Qualitätsanforderungen. Jedoch scheint bisher keine konkrete Finanzierungsmöglichkeit gegeben zu sein, auch wenn mehr und mehr Behandlungs- und Forschungszentren für seltene Erkrankungen entstehen [11]. In den Zentren für seltene Erkrankungen werden zudem häufig Lotsen eingesetzt, die eine Diagnosestellung mit krankheitsgruppenspezifischem Wissen unterstützen sollen. Für den Bereich der ambulanten Behandlung in speziellen Krankenhauszentren wurde bereits in einer Studie (zur ambulanten Behandlung bei Mukoviszidose) eine deutliche Unterdeckung bei der Vergütung der erbrachten medizinischen Leistungen nachgewiesen [12]. Auch das NAMSE greift diese Problematik auf und empfiehlt, bei der Finanzierung dieser Zentren bestehende Strukturen im Rahmen der Kollektivverträge zu nutzen. Dafür sollen in Verhandlungen zwischen Kostenträgern, Leistungserbringern und Patientenvertretern geeignete Beträge für gesonderte Versorgungsleistungen bei Patienten mit seltenen Erkrankungen sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich vereinbart werden [8]. Fraglich bleibt allerdings, ob und in welchem Maße die Kostenträger bereit sind, zusätzliche finanzielle Mittel für die Versorgung bereitzustellen.

Neben der Errichtung von Referenzzentren ist die Erweiterung der Informationsmöglichkeiten über seltene Erkrankungen ein weiteres bedeutendes Handlungsfeld des Forschungsberichts und des Nationalen Aktionsplans. Der Ausbau von vorhandenen zentralen internetbasierten Informationsdatenbanken spielt dabei eine bedeutende Rolle. Die Errichtung einer zentralen Informationsplattform ermöglicht es allen Interessengruppen, sich zu informieren. So kann diese Plattform Leistungserbringern dabei helfen, Patienten gezielt zu Spezialisten zu übermitteln oder geeignete Behandlungen zu identifizieren. Patienten mit oder ohne Diagnose können sich über zentrale Anlaufstellen informieren bzw. Kontakt zu „Lotsen“ in den Zentren für seltene Erkrankungen herstellen. Das NAMSE nimmt diesen Vorschlag innerhalb des Handlungsfeldes „Informationsmanagement“ auf und fordert die Etablierung eines zentralen Informationsportals über seltene Erkrankun-

gen. Dabei soll das Portal keine Primärinformationen bereitstellen, sondern die vorhandenen Informationsquellen qualitätsgesichert zusammenführen. Eine große Aufgabe in dem Projekt wird vor allem die Sicherstellung der Informationsqualität darstellen. Zudem soll geprüft werden, ob die Errichtung eines Beratungstelefon erforderlich ist. Diese Maßnahme wird bereits umgesetzt [13]. Auch die Frage der dauerhaften Finanzierung des Informationsportals wird ein wichtiges Arbeitspaket darstellen [14].

Die Erstellung des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit seltenen Erkrankungen ist eine äußerst positive Entwicklung, die sich in den nächsten Jahren in vielfältigen Maßnahmen zur Verbesserung ihrer Versorgung niederschlagen wird. Allerdings wird es notwendig sein, den Erfolg des Nationalen Aktionsplans bzw. der einzelnen Maßnahmen zu evaluieren und im Bedarfsfall im Sinne der Zielerreichung steuernd einzugreifen. Zu diesem Zweck sollten Indikatoren für die Zielerreichung der einzelnen definierten Maßnahmen entwickelt und in einem Evaluationskonzept erhoben werden. Das Bundesministerium für Gesundheit forciert eine diesbezügliche wissenschaftliche Begleitung des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit seltenen Erkrankungen [15]. Eine erfolgreiche Umsetzung der Maßnahmen ist nur dann möglich, wenn alle Beteiligten Kooperationen eingehen und gemeinsame Schnittstellen ausloten, um die allgemeine Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen zu verbessern. Gerade die durch die Gesundheitspolitik angestoßenen Prozesse, wie beispielsweise der NAMSE-Prozess, haben die Vernetzung und Kommunikation verschiedenster Institutionen des Gesundheitswesens positiv beeinflusst, was zu einer nachhaltigen Verbesserung der Versorgungssituation für Menschen mit seltenen Erkrankungen führen kann.

---

### Korrespondenzadresse

---

**M. Frank**

Center for Health Economics Research  
Hannover (CHERH)  
Leibniz Universität Hannover  
Königsworther Platz 1, 30167 Hannover  
mf@ivbl.uni-hannover.de

---



**Forschungsförderung.** Diese Studie wurde durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) finanziell gefördert.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Frank, D. Eidt-Koch, I. Aumann, A. Reimann, T.O.F. Wagner und J.-M. Graf von der Schulenburg geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Kaplan W, Wirtz V, Mantel-Teeuwisse A, Stolk P, Duthley B, Laing R (2013) Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update. World Health Organization, Department of Essential Drugs and Medicines Policy. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/prioritymedicines\\_report\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/prioritymedicines_report_en.pdf). Zugegriffen: 14. April 2013
2. Europäisches Parlament, Europäischer Rat (2000) Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden, in: Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften vom 22. Januar 2000. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:DE:PDF> Stand: 29.07.2013. Zugegriffen: 1. April 2014
3. EUROPLAN: European Project for Rare Diseases National Plans Development. (2010) [http://www.europlanproject.eu/\\_newsite\\_986989/index.html](http://www.europlanproject.eu/_newsite_986989/index.html). Zugegriffen: 10. April 2014
4. EUCERD (European Union Committee of Experts on Rare Diseases). <http://www.eucerd.eu/>. Zugegriffen: 14. April 2014
5. Rat der Europäischen Union (2009) Empfehlung des Rates vom 8. Juni 2009 für eine Maßnahme im Bereich seltener Krankheiten, in: Amtsblatt Nr. C 151 vom 3. Juli 2009, S. 0007–0010. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32009H0703%2802%29:DE:HTML> Zugegriffen: 14. April 2014
6. Bundesministerium für Gesundheit (2009) Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltenen Erkrankungen. [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Forschungsberichte/110516\\_Forschungsbericht\\_Seltene\\_Krankheiten.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Forschungsberichte/110516_Forschungsbericht_Seltene_Krankheiten.pdf). Zugegriffen: 14. April 2014
7. BMG, BMBF, ACHSE e. V. (2013) Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit seltenen Erkrankungen (NAMSE), Handlungsfelder, Empfehlungen und Maßnahmenvorschläge. [http://www.name.de/images/stories/Dokumente/nationaler\\_aktionsplan.pdf](http://www.name.de/images/stories/Dokumente/nationaler_aktionsplan.pdf). Zugegriffen: 25. März 2014
8. Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit seltenen Erkrankungen (NAMSE) (2012) Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit seltenen Erkrankungen (NAMSE). [http://www.name.de/images/stories/Dokumente/NAMSE\\_Flyer.pdf](http://www.name.de/images/stories/Dokumente/NAMSE_Flyer.pdf). Zugegriffen: 14. April 2014
9. Moran N (2014) 10,000 rare-diseases genomes sequenced. *Nat Biotechnol* 32:7
10. Boycott KM, Vanstone MR, Bulman DE, MacKenzie AE (2014) Rare-diseases genetics in the era of next-generation sequencing: Discovery to translation. *Nat Rev Genet* 14:681–691
11. Rieß O, Graessner H (2006) Behandlungs- und Forschungszentrum für Seltene Erkrankungen Tübingen. *Med Genet* 22:351–362
12. Eidt D, Mittendorf T, Wagner TOF, Reimann A, von der Schulenburg JM (2009) Evaluation von Kosten der ambulanten Behandlung bei Mukoviszidose in Deutschland – Übersicht über die Ergebnisse einer prospektiven Studie. *Med Klin* 104:529–525
13. Zentrales Informationsportal für seltene Erkrankungen (ZIPSE) (2013) <http://www.portal-se.de>. Zugegriffen: 14. April 2014
14. Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt DLR e. V. (2013) Öffentliche Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) im Rahmen der Ressortforschung: „Forschung zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen“. [http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/dokumente/gesundheitsforschung/Bekanntmachung\\_Forschung\\_zur\\_Verbesserung\\_der\\_gesundheitlichen\\_Situation\\_von\\_Menschen\\_mit\\_seltenen\\_Erkrankungen.pdf](http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/dokumente/gesundheitsforschung/Bekanntmachung_Forschung_zur_Verbesserung_der_gesundheitlichen_Situation_von_Menschen_mit_seltenen_Erkrankungen.pdf). Zugegriffen: 02. Aug. 2013
15. Bundesministerium für Gesundheit (2014) Wissenschaftliche Begleitung des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit seltenen Erkrankungen – Entwicklung eines Evaluationskonzeptes und Durchführung der Evaluation. [http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/dokumente/gesundheitsforschung/Bekanntmachung\\_wiss\\_Begleitung\\_Nationaler\\_Aktionsplan\\_SE.pdf](http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/dokumente/gesundheitsforschung/Bekanntmachung_wiss_Begleitung_Nationaler_Aktionsplan_SE.pdf). Zugegriffen: 13. März 2014