Neue Versorgungsformen und innovative Arzneimitteltherapien in der Onkologie

Disput um ärztliche Zweitmeinung und fehlende evidenzbasierte Grundlagen

Der kürzlich vorgestellte Nationale Krebsplan ist – wie Staatssekretärin Marion Caspers-Merk im Interview (s. S. 17) erläutert, als langfristiges Kooperations- und Koordinierungsprogramm angelegt, das bis 2010 zunächst mit drei von vier Handlungsfeldern beginnt: Das sind die Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung sowie der onkologischen Versorgungsstrukturen und Qualitätssicherung und der Stärkung der Patientenorientierung. Der wichtige Punkt der „Sicherstellung einer effizienten onkologischen Behandlung" indes wurde zurückgestellt, weil zunächst der Auftrag für ein wissenschaftliches Fachgutachten vergeben wurde, welches dieses komplexe Thema unter medizinischen, gesundheitsökonomischen, aber auch leistungsrechtlichen Aspekten vorstrukturieren und aufbereiten soll. An diesem Fachgutachten ist neben anderen Spitzenkräften aus Onkologie und Versorgung auch Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig (Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie der Robert-Rössle-Klinik/HELIOS Klinikum Berlin-Buch und Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) beteiligt, der sich auf der Zeno-Veranstaltung „Neue Versorgungsformen und innovative Arzneimitteltherapien in der Onkologie" einen ebenso bemerkenswerten wie argumentativen Schlagabtausch mit Prof. Dr. Torsten Strohmeyer (Leiter Forschung & Medizin von GSK), aber auch mit Wilfried Jacobs (Vorstandsvorsitzender der AOK Rheinland/Hamburg) lieferte.

>> Kernpunkte des Disputs waren zum einen die Problemkreise der Zulassung, des Off Label-Use (siehe dazu auch: Fachkommentar Prof. Dr. Ludwig auf Seite 21), zum anderen aber auch der Vorschlag, den der Vorstandsvorsitzende der AOK Rheinland/Hamburg ins Spiel brachte: Einen neuen Ansatz der Zweitmeinung, der für AOK-Versicherte im Rheinland und Hamburg nicht nur, aber auch in der Onkologie eingeführt werden soll – genauer gesagt: seit dem 1. August dieses Jahres bereits eingeführt wurde.

Dazu hat Jacobs 16 Professoren verpflichtet, davon einige aus dem Bereich Onkologie. Exklusiv für AOK-Versicherte soll dadurch künftig die Möglichkeit geschaffen werden, bei lebensverändernden Diagnosen einfacher und schneller als bisher eine ärztliche Zweitmeinung einholen zu können. Dazu soll ein Ärzteteam der AOK jeden vorgebrachten Fall individuell prüfen und dann dafür sorgen, dass der Versicherte innerhalb von acht Tagen einen Termin bei einem der von der AOK ausgesuchten Spitzen-Mediziner erhält. Für Jacobs geht es dabei „schlicht und ergreifend um die Frage des Einstiegs in die Therapie", die eben gerade in der Onkologie eine ganz wichtige sei. Die Forderung des AOK-Chefs: „Ich denke an den Patienten, denn wenn der eine Zweitmeinung bekommt, die die Richtigkeit der Erstmeinung bestätigt, hat er ein völlig anderes Gefühl."

Die Krux der Zweitmeinung

Die Reaktion der Ärzteschaft auf die kassenseitig installierte Zweitmeinung war, so Jacobs, erst einmal negativ. Doch das bestärkt ihn umso mehr darin, dieses System der Zweitmeinung durchzuführen. Während niedergelassene Onkologen in diesem Kassen-Zweitmeinungsangebot sinistre Einmischungstendenzen in ärztliche Therapiehoheit vermuten, als auch die rein ökonomisch motivierte Frage aufwerfen, wie denn der Zweitmeinungsarzt davon ausgeschlossen werden könne, im Zweifel den Rat suchenden Patienten selbst zu behandeln, falls diesem dessen Person oder Meinung besser zusagt, hat ein ebenso anerkannter wie erfahrener und seit vielen Jahren in der Klinik tätiger Onkologe wie Ludwig gar nichts gegen die Zweitmeinung an sich. „Ich praktiziere Zweitmeinungen jeden Tag", sagt Ludwig, der sich indes davor verwahrt, dafür ein System nutzen zu müssen, für das die AOK wohl „hochkarätige, möglicherweise aber mit Interessenkonflikten belastete Experten" verpflichtet.

Ludwig, der den AOK-Vorschlag in der jetzt vorgeschlagenen Form eher in eine Marketing-, denn eine medizinisch-sinnvolle Maßnahme einordnet, legt noch nach: „Ärzte, die die Zweitmeinung nicht propagieren, lehne ich ab." Er persönlich rate jedem Patienten, der vor einer schwerwiegenden Entscheidung steht, auch noch zu einem anderen Arzt zu gehen, jedoch zu einem - und das ist seine conditio sine qua non - „von dem ich weiß, dass dieser sowohl kompetent ist, langjährige Erfahrungen hat, als auch unabhängig von Dritten ist". Gerade bei den neuen Wirkstoffen, die in der Onkologie eingesetzt werden müssen, ginge es doch darum, dass nicht jede Innovation - für die eine Evidenz oftmals einfach nicht ausreichend gegeben sei - sofort eingesetzt wird. Ludwigs Zweitmeinungs-Ansatz wird daher immer frei von Einflüssen Dritter bleiben.

Jacobs lässt sich davon nicht beirren und prognostiziert sogar, dass sein Zweitmeinungs-Projekt schnell auch in anderen AOKen umgesetzt werden könnte. „Wie beim Schachspiel muss der erste Zug sitzen", sagt Jacobs, darum sei gerade am Anfang der Therapie die Zweitmeinung gefragt, die er mit seinem Projekt nicht nur einführen, vielmehr gar revolutionieren will. „Wir führen deshalb ab 1. August das Recht auf eine Zweitmeinung ein", erklärt Jacobs kategorisch.

Damit soll sich ein Patient, bevor die erste Therapieentscheidung gefallen oder gar der erste Operateur angesetzt hat, in dem neuen medizinischen Kompetenzzentrum der AOK Rheinland/Hamburg eine Zweitmeinung einholen können. Dies werde - so Jacobs - die AOK „außerhalb des Budgets bezahlen". Falls einer der derzeit 80.000 bei der AOK Rheinland/Hamburg versicherten Krebspatienten (oder auch jeder andere Versicherte) keinen der 16 Professoren anrufen will, sondern irgendeinen anderen Arzt, nennt Jacobs gleich die zweite große Veränderung: „Auch das kann er, aber das soll der Patient alleine entscheiden."

Und wenn er das nicht kann, stellt ihm die AOK in Zukunft einen

	Medikament	Indikation	Standardth.	Design	Endpunkt
1	Nexavar	Leberzellkarzinom	Keine	RCT-Placebo	OS
2		Nierenzellkarzinom	Keine	RCT-Placebo	OS
3	Tarveva	NSCLC	Keine	RCT-Placebo	OS
4		Pankreaskarzinom	Gemcetabin	RCT-add on	OS
5	Sutent	GIST	Keine	RCT-Placebo	TTP
6		RCC	Interferon	RCT-Interferon	PFS
7		RCC 2nd line	Keine	Single Arm	OS
8	Avastin	Colon/Rektum	CT	RCT-Add on	OS
9		Mammakarzinom	Paclitaxel	RCT-Add on	OS
10		RCC	Interferon	RCT-Add on	PFS
11		NSCLC	CT	RCT-Add on	OS
12	Erbitux	Head & Neck	Radio	RCT-Add on	OS
13			CT	RCT-Add on	OS
14		Kolorektal	Irinotecan	RCT-Add on	ORR
15	Torisel	RCC	Interferon	RCT vs & Add on	OS
16	Imatinib	CML u.a. Orphans		Single Arm	ORR
17	Nilotinib	CML u.a. Orphans		Single Arm	ORR

Legende: OS = Overall Survival; TTP = Time to Progression; PFS = Progressionfree Survival; ORR = Overall Response Rate

Lotsen an die Seite, der helfen soll, den Patienten durch seinen individuellen Behandlungsweg zu führen und diesen auch zu optimieren. Dazu hat Jabobs - ebenfalls seit 1. August - drei Onkologen eingestellt, die die Aufgabe haben, Krebspatienten „durch den Medizinbetrieb zu begleiten". Wobei er schon jetzt sicher sei, dass das in der Öffentlichkeit gleich wieder dahingehend ausgelegt werde, dass dies seine Kasse nur unter dem Aspekt der Kostensenkung mache.

Der AOK-Chef argumentiert indes genau anders herum, wenn er sagt, dass die beste onkologische Versorgung dadurch gewährleistet würde, wenn endlich an der richtigen Stelle die richtigen Personen mit den richtigen Kompetenzen agieren würden - das erzeuge einerseits die beste Kostendämpfung, andererseits aber auch die höchste Effizienz. Sein Credo: „Mir geht es überhaupt nicht um die Kosten, sondern nur um die vernünftige Begleitung." Denn natürlich sei leitlinienorientierte onkologische Medizin teurer als die jetzige, aber dafür hoffentlich auch besser.

Es fehlt überall an Daten

Auch hier regt sich, ebenso wie beim Themenkreis der Zweitmeinung, Widerspruch bei Ludwig. Denn erstens könnten Zweitmeinungsärzte gar nicht so schnell die individuellen Patienten-Daten bekommen wie auch bewerten, die sie bräuchten. Zum Zweiten sei aber noch viel gravierender, dass jede Erst-, demnach eben auch jede Zweitmeinung immer nur auf jenen Erkenntnissen aufsetzen könne, die in der Onkologie tatsächlich existierten. Ludwig: „Wenn wir keine ausreichenden evidenzbasierten Daten haben, nützt auch eine Zweitmeinung wenig." Das betrifft nun aber nicht nur das meist zu geringe Datenpaket, das zum Zeitpunkt der Zulassung onkologischer Medikamente vorhanden ist, sondern auch andere medizinische wie versorgungsrelevante Fragen. Wie zum Beispiel, dass viele neue Wirkstoffe an unterschiedlichen, aber oft sehr kleinen Patientenkollektiven erforscht werden, dass oft gegen Placebo verglichen wird, oft kein einziger Head-to-Head-Vergleich vorliegt, oder wenn, dann gegen Zytokine beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, von denen die Onkologie seit langem weiß, dass diese Arzneimittel eigentlich nicht so richtig wirksam sind.

Für den Kliniker Ludwig heißt das nichts anderes, als dass auch bei den derzeit fünf beim Nierenzellkarzinom neu zugelassenen Wirkstoffen mit Jahrestherapiekosten von 40.000 bis 60.000 Euro viel zu wenig Daten zur Wirksamkeit und nur wenige Daten zur Sicherheit vorhanden sind. Dafür aber stehen viele, viele offene Fragen im Raum, die noch alle unbeantwortet sind: wie jene der Dosis-Wirkungs-Beziehung, jene der optimalen Therapiefrequenz oder gar die Frage, wann eine systemische Therapie überhaupt am besten begonnen werden soll. Ludwigs Gretchenfrage: „Muss denn wirklich jedes Nierenkarzinom sofort behandelt werden?" Seine rhetorische Antwort: „Das wissen wir nicht." Man könne viele Patienten, selbst mit einem fortgeschrittenen Nierenkarzinom zwei Jahre lang beobachten, ohne dass sich viel verändert. Auch das hat Ludwig im Hinterkopf, wenn er von der Industrie (und auch den Zulassungsbehörden) mehr klinisch relevante Daten statt Surrogat-Endpunkte einfordert, wie sie in viel zu vielen Zulassungsstudien zu finden seien.

„Die aktuelle Zulassungssituation macht uns Kliniker nicht glücklich", sagt er deshalb. Und fordert von der Industrie, sich zu überlegen, was nach der Zulassung geschehen muss, um die Qualität der Therapie zu verbessern. Allen müsse doch klar sein, dass „der Benefit, wie er im Rahmen der Zulassung definiert wurde, nichts mit dem Nutzen für den Kliniker zu tun" habe. Denn dieser Nutzen komme nur durch das sorgsame Abwägen zwischen positiven und negativen Effekten unter Alltagsbedingungen zustande - wobei diese Situation in klinischen Zulassungsstudien definitiv nicht erreicht werden kann.

Die Krux der Lastline

Das will Prof. Dr. Torsten Strohmeyer, der Leiter Forschung & Medizin von GSK und stellvertretend für die Branche, nicht unkommentiert lassen. Für ihn ist das Fehlen ausreichender Survival-Benefits und Response-Raten, aber auch die Dominanz der statistischen Signifikanzen gegenüber wirklich klinisch relevanten Werten und auch der Trend zu immer mehr sequenziellen Zulassungen vornehmlich ein Ergebnis der gerade in der Onkologie geltenden Zulassungsprozedere.

Für die Zulassungsstudien seien nun mal biostatistisch saubere, und damit auch vergleichbare Signifikanzen ausschlaggebend. Wobei ihm aber auch noch keiner habe erzählen können, was klinische Relevanz überhaupt bedeute; denn dazu müsste die Gesellschaft erst einmal gewillt sein, in die epochale Diskussion um das Thema QALY einzusteigen.

Die Dominanz der statistischen Signifikanzen gegenüber klinisch relevanten Werten erklärt Strohmeyer aber auch dadurch, dass Zulassungsstudien onkologischer Entitäten meist nur in der Lastline-Therapie durchgeführt werden könnten. Wobei wohl jedem klar sein dürfte, dass der eigentliche Nutzen und das höchste Potenzial in den frühen Therapiestadien zu verorten sei, man aber Patienten schon aus ethischen Gesichtspunkten, aber auch aus medizinischen nicht zumuten könne, bewährte Therapien gegen noch nicht erforschte zu tauschen. Strohmeyer: „Mit dem Dilemma, dass der Markteintritt meist in der Lastline-Indikation stattfindet und erst danach zunehmend Vergleiche gegen dortigen Goldstandard möglich sind, müssen wir einfach leben."

Womit die Onkologie indes nicht für immer und ewig leben müsse, sei ein nicht ausreichendendes Datenpaket, das sich mit dem Tage der Zulassung nicht mehr verändere. Zunehmend würden die Zulassungsbehörden mehr und mehr Riskmanagement-Pläne einfordern, sowie exakt vorschreiben, in welchem Zeitraum welche Studien nachgeliefert werden müssen, will denn das Unternehmen für eine Neuzulassung ein „conditional approval" erreichen. Strohmeyer: „Ein einmal zugelassenes Präparat wird also nicht einfach so auf die Menschheit losgelassen." <<

Quelle: Prof. Dr. Torsten Strohmeyer, Leiter Forschung & Medizin, GSK / Vortrag: Zeno-Konferenz „Neue Versorgungsformen und innovative Arzneimitteltherapien in der Onkologie" / 16. Juni 2009 in Berlin