

Wundermittel?



Leukämiemittel
„Glivec“ von
Novartis (NVR) als
100-Milligramm-
Hartkapsel (SI)

Neue Krebsmedikamente versprechen viel Heilung und wenig Nebenwirkung. Die Realität sieht häufig anders aus: wenig Heilung, aber hohe Kosten. | Von Veronika Hackenbroch

WIE EINEN ZAUBERSTAB streckt der Arzt seinen Zeigefinger gen Sternenhimmel aus. „Die Therapie erweitern. Das Leben verlängern“, heißt es dazu in der Werbung für das Darmkrebsmedikament Stivarga (Wirkstoff: Regorafenib) der Firma Bayer. Weiter unten steht: „Stivarga – die Therapie, die Perspektive schafft“.

Eine Perspektive haben Patienten, die Regorafenib bekommen, ohne Therapie meist nicht mehr. Das Mittel ist zugelassen für das letzte Stadium der Krankheit, wenn der Tumor bereits metastasiert ist und alle anderen Therapien versagt haben oder nicht infrage kommen.

Doch anders als es die Werbung suggeriert, kann auch Regorafenib meist nicht mehr allzu viel ausrichten. In einer von Bayer geförderten Studie an 760 Patienten lebten die mit dem neuen Medikament Behandelten im Durchschnitt statt 151 Tage noch 196 Tage – und mussten dabei in mehr als der Hälfte der Fälle schwere Nebenwirkungen in Kauf nehmen, etwa bleierne Müdigkeit, Durchfall, Gewichtsabnahme oder Blutungen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (G-BA), der neu zugelassene Arzneimittel bewertet, bescheinigte dem Bayer-Medikament lediglich einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zur besten Standardtherapie; für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sowie das Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment in Wien ist sogar dieser geringe Zusatznutzen fraglich – unter anderem wegen der erheblichen Nebenwirkungen.

Regorafenib ist nur einer von rund 70 neuen Wirkstoffen gegen Krebs, die Pharmafirmen seit 2008 auf den Markt gebracht haben. Die Präparate – meist Antikörper

oder, wie Regorafenib, Enzymhemmstoffe – attackieren molekulare Ziele und sollen auf diese Weise Krebszellen ganz präzise abtöten oder dem Tumor die Blutzufuhr abschneiden. Das klingt ausgezeichnet – vor allem im Gegensatz zur klassischen Chemotherapie, die kranke wie gesunde Zellen gleichermaßen angreift.

Als größter Durchbruch gilt bis heute der 2001 zugelassene Enzymhemmstoff Imatinib, der die Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie (CML) revolutionierte. Während früher jedes Jahr rund 20 Prozent der Erkrankten starben, leben dank Imatinib (Handelsname „Glivec“) inzwischen nach zehn Jahren immer noch mehr als 80 Prozent aller CML-Patienten.

Doch Imatinib und die nach seinem Vorbild entwickelten neuen CML-Medikamente gehören leider zu den Ausnahmen unter den Newcomer-Präparaten. Viele Monate oder gar Jahre an geschenkter Lebenszeit, geschweige denn Heilung dürfen die Schwerstkranken von den neuen Arzneien nicht unbedingt erwarten.

Erst seit 2011 wird in Deutschland der Nutzen neuer Arzneimittel im Vergleich zur Standardtherapie einige Zeit nach der Zulassung noch einmal vom Gemeinsamen Bundesausschuss bewertet. Die Transparenz durch diese Prüfung sei „nicht zu unterschätzen“, lobt Jürgen Windeler, Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das die wissenschaftliche Grundlage für die G-BA-Entscheidungen liefert. „Damit gibt es zumindest eine Diskussionsgrundlage.“

27 Krebsmedikamente haben diese Prozedur bereits durchlaufen. Das Ergebnis ist zwiespältig.

Auf der einen Seite schneiden die Krebsmittel „im Verhältnis zu den anderen bisher bewerteten Arzneimitteln sogar überdurchschnittlich gut ab“, sagt Josef Hecken, Vorsitzender des G-BA. Elf Substanzen bescheinigte der Expertenkreis immerhin einen „beträchtlichen Zusatznutzen“, die zweithöchste Bewertungsstufe: darunter zum Beispiel Abirateronacetat, das gegen Prostatakrebs eingesetzt wird, Pomalidomid zur Behandlung des multiplen Myeloms, das Lungenkrebsmittel Aflatinib sowie Vemurafenib, das beim malignen Melanom zur Anwendung kommt.

DOCH 16 der neuen Krebsmedikamente – rund 60 Prozent – bekamen vom G-BA lediglich die Beurteilung „geringer Zusatznutzen“. Oder das Gremium befand sogar, der Zusatznutzen sei nicht belegt beziehungsweise die Datenlage so dünn, dass der Nutzen nicht quantifizierbar sei.

Claudia Wild, Leiterin des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment, hat Zulassungsberichte der Europäischen Arzneimittelagentur in London systematisch ausgewertet. Ihr Befund war in vielen Fällen ernüchternd: „Häufig wird das Überleben nur um wenige Wochen verlängert, bei gleichzeitig schweren Nebenwirkungen.“ Etliche Mittel verlängerten sogar lediglich das „progressionsfreie Überleben“ – die Zeit, bis der Tumor wieder anfängt zu wachsen –, die Lebenszeit der Patienten insgesamt jedoch im Durchschnitt nicht. Nicht selten schmelzen die Metastasen unter der Therapie zunächst dahin – um dann später umso schneller zurückzukehren.

Und selbst wenn die Schwerstkranken im Schnitt einige Wochen länger lebten, sei es nicht selbstverständlich, dass sie dies



Klassische
Chemotherapie
ist im Kampf
gegen Krebs
vielen neuen
Präparaten über-
legen.

BEWÄHRTE MITTEL WERDEN IN MANCHEN LÄNDERN KNAPP.

immer wollten, so Wild. „Wenn Sie einem Patienten sagen: ‚Sie werden vielleicht zwei Wochen länger leben, die ganze Zeit aber speien‘, wird manch einer entgegen: ‚Das will ich nicht.‘“

Doch in den Zulassungsstudien, erklärt der G-BA-Vorsitzende Hecken, fehlten oft valide Daten zur Lebensqualität, obwohl diese für Patienten mit Krebserkrankungen im Endstadium eine entscheidende Rolle spielen. „Daten zur Lebensqualität könnten wesentlich dazu beitragen, dass Patienten und Ärzte eine gut informierte Entscheidung für oder gegen eine medikamentöse Therapie treffen können“, so Hecken. „Bislang konnten wir aber nur in einem Fall einen Zusatznutzen wegen der Verbesserung der Lebensqualität aussprechen.“

Bei all diesen Unsicherheiten steht eines fest: Die neuen Krebsmedikamente sind in der Regel so extrem teuer, dass die Kosten das gesamte Gesundheitssystem schwer belasten. Die Behandlung mit dem Darmkrebsmittel Regorafenib etwa kostet derzeit fast 69 000 Euro pro Patient und Jahr, berichtet der industrieunabhängige *Arzneimittelbrief*. Einem Bericht des *Handelsblatts* zufolge erhofft sich Hersteller Bayer von Regorafenib einen weltweiten Jahresumsatz von bis zu einer halben Milliarde Euro.

Der Wirkstoff Axitinib gegen das Nierenzellkarzinom kostet laut Arzneiverordnungsreport 72 957 Euro pro Behandlungsjahr, das Brustkrebsmittel Eribulin

43 099 Euro. Und das, obwohl die G-BA-Experten beiden Medikamenten nur einen geringen Zusatznutzen bescheinigt haben.

Tatsächlich sieht das Arzneimittelneuerordnungsgesetz vor, dass, wenn die Nutzenbewertung durch den G-BA schlecht ausfällt, der Preis zwischen Krankenkassen und Herstellern neu verhandelt wird. Während hochwirksame Arzneimittel viel kosten dürfen, sollen die Preise für mittelmäßige und nutzlose Medikamente abgesenkt werden. Doch ob der neue Preis dabei am Ende auch immer dem medizinischen Wert entspricht, ist fraglich: Das Ergebnis der Preisverhandlungen darf nur mit Zustimmung des Herstellers veröffentlicht werden – und bleibt deshalb (außer für die Apotheker) meist geheim.

In den USA haben bereits die ersten Ärzte gegen die horrenden Preise rebelliert. 2012 lehnten es Mediziner vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York, einer der berühmtesten Krebskliniken der Welt, ab, Darmkrebspatienten in ihrem Krankenhaus mit dem neuen Medikament Aflibercept zu behandeln. Das Mittel, argumentierten sie, verlängere das Leben der Patienten im Durchschnitt um 42 Tage – genauso viel wie das bereits seit einigen Jahren zugelassene Medikament Avastin. Doch es kostete doppelt so viel.

Die Frage nach dem Preis stellt sich aber auch noch anders: Darf man den Fortschritt so teuer machen, dass nur we-

nige etwas davon haben? Vergangenes Jahr protestierten 119 der führenden Leukämieexperten der Welt in der Fachzeitschrift *Blood* gegen die horrenden Kosten für Imatinib und verwandte Leukämiepräparate. Weltweit können sich schätzungsweise drei Viertel der 1,2 bis 1,5 Millionen CML-Kranken die hochwirksamen Therapien nicht leisten – und haben deshalb eine deutlich kürzere Lebenserwartung.

Imatinib, das ganz gezielt ein bei CML-Kranken typischerweise im Übermaß produziertes Enzym hemmt, gilt als Paradebeispiel der sogenannten personalisierten Medizin – der für jeden Patienten und seine Tumorart zugeschnittenen Therapie. Eine ganze Reihe der neuen Krebsmedikamente basiert auf dieser Idee: Vor ihrer Verabreichung muss ein genetischer Test gemacht werden. Erst dann ist klar, ob überhaupt die Chance besteht, dass ein Patient auf den Wirkstoff anspricht. Nur wenn sich die geeigneten genetischen Merkmale im Tumorgewebe finden, wird den Betroffenen das neue Präparat verordnet.

Die personalisierte Medizin ist inzwischen zum zentralen Heilsversprechen der Pharmabranche geworden. Selbst Skeptiker in der Ärzteschaft bestreiten nicht: Wenn es wirklich möglich wäre vorherzusagen, ob ein Medikament bei einem bestimmten Patienten wirkt oder nicht, wäre dies ein großer Fortschritt. Doch die Realität hinkt dieser Vision noch meilenweit hinterher.

„**DIE DERZEITIGE EUPHORIE**“, so IQWiG-Chef Windeler, „beruht nicht auf solider Empirie, sondern lediglich auf hochfliegenden Ideen.“ In den vergangenen Jahren seien sogar weitere Probleme aufgetaucht, mit denen man ursprünglich gar nicht gerechnet habe. Zum Beispiel, dass sich das Genom eines Tumors mit der Zeit verändert. „Das macht alles noch viel komplizierter“, warnt Windeler.

Auch Günter Wiedemann, Onkologe und Chefarzt an der Oberschwabenklinik in Ravensburg, kann über die Begeisterung für die neuen teuren Krebsmedikamente meist nur den Kopf schütteln. „Viele denken: neu gleich gut und alt gleich schlecht“, sagt er. Das Gegenteil sei oft der Fall: „In vielen Fällen, in denen man Krebs wirklich heilen kann, braucht man dafür die klassischen Chemotherapeutika. Zum Beispiel zur Heilung von Leukämie bei Kindern oder zum Kurieren

des Hodgkin-Lymphoms. Die neuen Mittel hingegen haben oft nur einen marginalen Nutzen.“

Doch während die Krankenkassen für die neuen Medikamente Milliarden zahlen, ist die Versorgung mit den alten Mitteln, für die der Patentschutz abgelaufen ist, in etlichen Ländern bereits gefährdet. Denn die Herstellung der meist intravenös zu verabreichenden Substanzen ist teuer und kompliziert; die Preise, die die Krankenkassen zahlen, liegen hingegen oft so niedrig, dass sich die Herstellung schlicht nicht mehr lohnt.

Eine Umfrage unter über 80 Krankenhausapothekern in 20 europäischen Ländern ergab, dass 96 Prozent bereits einmal einen Mangel an Krebsmedikamenten hatten feststellen müssen: 21 Prozent selten, 39 Prozent häufig und 36 Prozent ständig.

Auch in Deutschland, wo die Lage noch vergleichsweise gut ist, kam es bereits zu Engpässen, zum Beispiel bei der Lieferung von 5-Fluorouracil (5-FU), einem der weltweit am häufigsten eingesetzten Chemotherapiemittel, das unter anderem zur Behandlung von Darm- und Brustkrebs dient.

Die US-Arzneimittelbehörde FDA hat sogar eine eigene Website für „drug shortages“ (Medikamentenengpässe) eingerichtet. Derzeit sind dort über 110 Arzneien aufgelistet, bei denen Lieferschwierigkeiten bestehen. In den USA mussten Chemotherapien bereits verschoben, unterbrochen oder in ihrer Zusammensetzung geändert werden, weil es an diesen Medikamenten mangle, berichtet Wiedemann. Geschockt kehrte er vor einigen Jahren von einem Kongress in den USA zurück. „Da besuche ich einen Weltkongress für Spitzenmedizin und erfahre, dass in den USA Daunorubicin fehlt, womit sich Leukämien bei Kindern heilen lassen“, empört er sich.

Wie viel die gute alte Chemotherapie auszurichten vermag, zeigt das Beispiel Darmkrebs. Unbehandelt haben Patienten mit metastasiertem Dickdarmkrebs eine Lebenserwartung von etwa sechs Monaten. Eine Chemotherapie kann das Gesamtüberleben auf etwa 20 bis 24 Monate verlängern. Wenn nichts mehr hilft, bringt Regorafenib – das neuartige Medikament, für das der in den Sternenhimmel gereckte ärztliche Zeigefinger wirbt – vielleicht noch etwas.

Das Mittel kann das Leben noch einmal verlängern – im Durchschnitt um sechs Wochen. ■