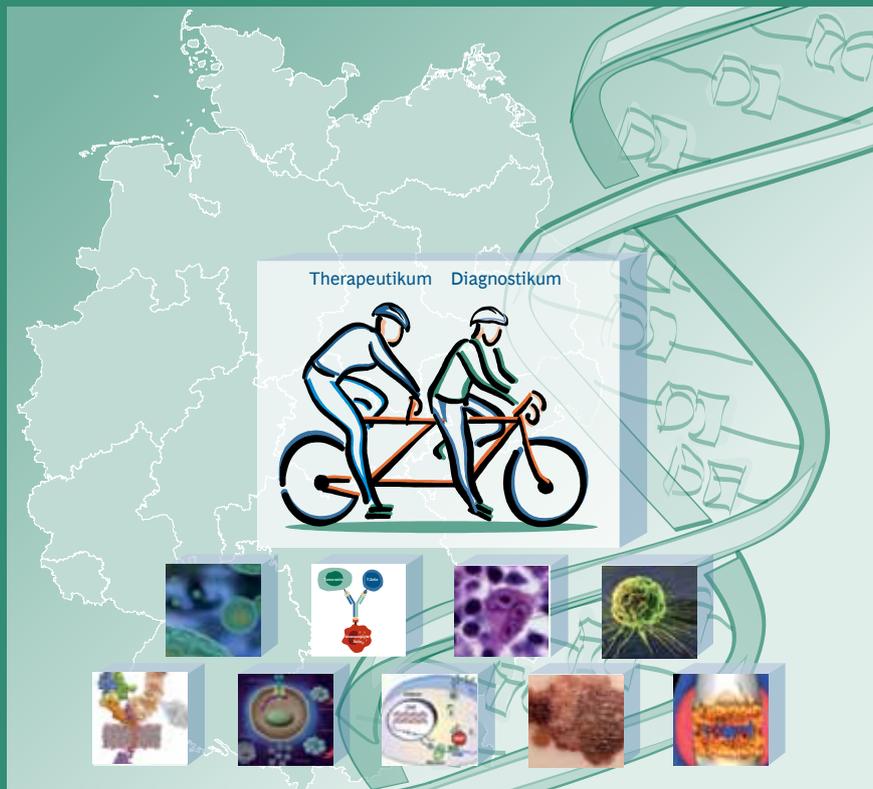


BCG REPORT

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2011

Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und Nutzen
der Personalisierten Medizin



The Boston Consulting Group (BCG) ist eine internationale Managementberatung und weltweit führend auf dem Gebiet der Unternehmensstrategie. BCG unterstützt Unternehmen aus allen Branchen und Regionen dabei, Wachstumschancen zu nutzen und ihr Geschäftsmodell an neue Gegebenheiten anzupassen. In partnerschaftlicher Zusammenarbeit mit den Kunden entwickelt BCG individuelle Lösungen. Gemeinsames Ziel ist es, nachhaltige Wettbewerbsvorteile zu schaffen, die Leistungsfähigkeit des Unternehmens zu steigern und das Geschäftsergebnis dauerhaft zu verbessern. BCG wurde 1963 von Bruce D. Henderson gegründet und ist heute an 74 Standorten in 42 Ländern vertreten. Das Unternehmen befindet sich im alleinigen Besitz seiner Geschäftsführer. Weitere Informationen finden Sie auf unserer Internetseite www.bcg.de.

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2011

Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und Nutzen
der Personalisierten Medizin

Max von Holleben

Michael Pani

Axel Heinemann

Juni 2011

bcg.com

© 2011 The Boston Consulting Group GmbH. Alle Rechte vorbehalten

Für Nachbestellungen und Nachdruckgenehmigungen wenden Sie sich bitte an BCG unter folgender Adresse:

The Boston Consulting Group GmbH
Marketing & Communications/Rechte
Ludwigstraße 21
80539 München

Fax: 089 2317-4718
E-Mail: marketing.de@bcg.com



Inhalt

1	Zusammenfassung	6
2	Zielsetzung	8
3	Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland	9
3.1	Hoher medizinischer Bedarf bedingt Marktzuwachs für Biopharmazeutika	9
3.2	In Deutschland sind aktuell rund 200 Biopharmazeutika zugelassen	10
3.3	Die Entwicklungspipeline für Biopharmazeutika wächst kontinuierlich	12
3.4	Die Zahl der Mitarbeiter nimmt trotz zunehmend schwieriger Bedingungen leicht zu	14
3.5	Die medizinische Biotechnologie bietet vielfältige Karrieremöglichkeiten	15
3.6	Wirtschaftlicher Ausblick	19
4	Die Personalisierte Medizin	20
4.1	Die Personalisierte Medizin – mit definierten Tandems aus Therapeutikum und Diagnostikum	20
4.2	Aktuelle Ansätze zur Personalisierten Medizin sind stark auf die Onkologie fokussiert	22
4.3	Die Personalisierte Medizin bietet ein neues und effektives Instrumentarium für den behandelnden Arzt	22
4.4	Starker Anstieg des Biomarker-Einsatzes in klinischen Studien seit 1990	26
4.5	Die Personalisierte Medizin kann zu einer erhöhten Kosteneffizienz im Gesundheitssystem führen	26
4.6	Ausgewählte Beispiele für Personalisierte Medizin	28
	Monoklonale Antikörper gegen HER2 bei Brustkrebs	28
	Monoklonale Antikörper gegen EGFR bei Darmkrebs	29
	Immunisierung gegen Krebs	32
	Radioisotop-gekoppelter monoklonaler Antikörper gegen ED-B-Fibronektin	33
	Trifunktionaler Antikörper bei malignem Aszites	34
	Tumorthherapie durch Hemmung der TGF- β 2-Expression	35
	Bestimmung der Tumorzellzahl zur wirkstoffunabhängigen Personalisierung	37
	Biopharmazeutika zur Zytokin- und B-Zell-Inhibition bei rheumatoider Arthritis	37
	PEG-Interferon zur Behandlung der Hepatitis C	38
4.7	Personalisierte Medizin: Ausblick, Herausforderungen und politische Rahmenbedingungen	41
	Die Triade der Personalisierten Medizin	41
	Nutzen der Personalisierten Medizin und essenzielle Voraussetzungen	43
	Herausforderungen für die Pharma- und Biotech-Unternehmen durch die Personalisierte Medizin	43
	Gesundheitspolitische Rahmenbedingungen für die Personalisierte Medizin	45

Vorwort

vfa bio

Biopharmazeutika haben in den letzten Jahren beeindruckend bewiesen, wie gut sie Patienten mit schweren Krankheiten helfen können. Die Verschreibung solcher Medikamente ist auch in 2010 weiter gestiegen und verzeichnet ein Umsatzwachstum von rund 8 %. Dieses Plus ist aufgrund des gesetzlichen Preismoratoriums für erstattungsfähige Medikamente auch nicht auf Preiserhöhungen, sondern einzig und allein auf den gestiegenen medizinischen Bedarf zurückzuführen.

In diesem Jahr ist allerdings auch bei einem weiteren Anstieg des Bedarfs ein Abflachen des Umsatzwachstums zu erwarten, da der im August 2010 von 6 auf 16 Prozent erhöhte Zwangsrabatt im Jahr 2011 ganzjährig zum Tragen kommt und neben den gesetzlich Versicherten auch die privat Versicherten einschließt. Bereits im letzten Jahr konnten zwangsrabattbedingt rund 310 Millionen Euro des Umsatzes nicht bei den Unternehmen verbucht werden, sondern kamen den Krankenkassen zugute. Dennoch stellt sich die Branche diesen Auswirkungen und hat – trotz derart gedämpfter Perspektive – die Zahl ihrer Mitarbeiter nicht nach unten angepasst, sondern mit mehr als 35.000 Beschäftigten sogar noch leicht erhöht.

Diese und weitere Ergebnisse liefert der vorliegende Bericht "Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2011", den The Boston Consulting Group für vfa bio – die Interessengruppe Biotechnologie im Verband der forschenden Pharma-Unternehmen – erstellt hat.

Der zweite Teil des Berichts beleuchtet en détail die Personalisierte Medizin als einen bedeutenden Ansatz, mit dem die immer wichtiger werdende Effizienz im Gesundheitswesen verbessert werden kann. Bei diesem Therapiekonzept werden bestimmte Medikamente erst nach einem Vortest eingesetzt, durch den abgeschätzt werden kann, dass das Medikament dem Patienten wahrschein-

lich helfen kann und ihm keine problematischen Nebenwirkungen bereitet. Therapieabbrüche oder unwirksame Therapieversuche können so vermieden bzw. wesentlich verkürzt werden. Dies ist gut für die Patienten, deren Versorgungs- und Lebensqualität schneller verbessert werden kann, und gleichermaßen gut für das Gesundheitssystem, denn die Personalisierte Medizin kann dazu beitragen, dessen hohe Leistungsfähigkeit durch eine Steigerung der Kosteneffizienz zu erhalten.

Alle Akteure des Gesundheitswesens sollten nun gemeinsam an der Optimierung der Rahmenbedingungen arbeiten, um personalisierte Verordnungen auch über das schon heute praktizierte Maß hinaus zu etablieren. Dies ist gerade im Hinblick auf die weiter stark gewachsene Zahl an Entwicklungsprojekten und den wachsenden Anteil an personalisierten Anwendungen essenziell. So wird meiner Ansicht nach die Personalisierte Medizin nur dann auf ein breiteres Fundament gestellt werden können, wenn beispielsweise der Zusatznutzen der neu entwickelten Tandems aus Diagnostikum und Arzneimittel auch anerkannt wird.

Damit der Innovations- und Investitionsmotor der medizinischen Biotechnologie zukünftig nicht ins Stocken gerät, müssen die Leistungen auch adäquat und verlässlich honoriert werden. Nur dann kann es gelingen, das große Potenzial der medizinischen Biotechnologie auszuschöpfen und geeignete Lösungen für den nach wie vor hohen medizinischen Bedarf zu finden sowie neue therapeutische Optionen für Patienten mit schweren Erkrankungen zur Verfügung zu stellen.

Dr. Frank Mathias
Vorsitzender vfa bio



Vorwort

The Boston Consulting Group

Wer vor zehn Jahren eine zunehmende Konvergenz von Technologien voraussagte und darüber hinaus kühne Thesen zu daran gekoppelten Chancen und Nutzen aufstellte, wurde in der öffentlichen Meinung gern als Phantast oder Visionär tituliert.

Während in der medialen Welt diese Konvergenz längst stattgefunden hat und in Form von WLANs, Musikdownloads und Smartphones allgegenwärtig ist, konvergieren Diagnostik und Therapie im Gesundheitswesen in weniger allgegenwärtiger Weise. Das Schlagwort ist "Personalisierte Medizin", welche eine sehr zielgerichtete Entwicklung und Anwendung von Medikamenten ermöglicht.

So liegen im Jahr 2011 in Deutschland für mittlerweile zwanzig Präparate in der Onkologie und Immunologie/Transplantation sowie gegen HIV und Epilepsie verpflichtend oder empfehlend einzusetzende Diagnostiktests vor. Zahlreiche in der Entwicklung befindliche Diagnostikansätze lassen auf eine sich stark ausweitende Nutzung der Personalisierten Medizin schließen – wesentlicher Taktgeber ist die Identifikation und Validierung geeigneter Biomarker. De facto wird sich die künftige Medikation der Patienten immer stärker an einer vorgeschalteten diagnostischen Befundung des zu erwartenden Nutzens eines Medikaments orientieren.

Zudem lässt die Nutzung von Biomarkern als maßgeblicher Faktor für die Einsetzbarkeit der Personalisierten Medizin in mehr als einem Drittel aller onkologischen Studien auf eine noch stärkere Zielorientierung und höhere Erfolgchancen in der Entwicklung und Zulassung von Medikamenten hoffen. Und: Ein Ende der Entwicklung ist nicht abzusehen; neben der Ausweitung der Anwendungen der Personalisierten Medizin ist mit einer höheren Präzision in der Aussagekraft durch Biomarker nicht nur im Genom, sondern auch im Proteom und beim Stoffwech-

sel zu rechnen. Daran gekoppelt ist die Aussicht auf eine Aussage zum Ansprechverhalten von Patienten auf Medikamente in Echtzeit. Smartphone-gekoppelte Sensoren und App(let)s werden den Patienten selbst zunehmend in die Lage versetzen, seine Therapie aktiv zu managen.

Während jedoch Produkte der Kommunikations- und Medienindustrie euphorisch gefeiert und dort hohe Wachstumsraten und Profite erzielt werden, werden die Fortschritte und Erfolge in der Biotechnologie und Personalisierten Medizin eher im Stillen kommentiert. Mit der vorliegenden Studie sollen daher die erzielten Fortschritte und herausragenden Erfolge in der biotechnologischen Medikamentenforschung wie auch der Personalisierten Medizin herausgestellt werden. Es wäre sehr wünschenswert, diesen Wert nicht auf eine Diskussion um den Zwangsrabatt zu reduzieren, sondern die beteiligten Individuen, Forschungseinrichtungen und Unternehmen gebührend zu würdigen. Anders als in anderen Industrien wird hier eine Absicht auf nachhaltige Gewinnerzielung gezeigelt – in Ignoranz ihrer Bedeutung für eine Verstärkung der Bemühungen auch in der Zukunft.

Unsere Forscher und Entwickler sollen mit diesem Bericht anhand konkreter Beispiele für erzielte Erfolge zur unermüdeten Fortsetzung ihres Engagements ermuntert werden. Betroffenen Patienten soll mit aller Vorsicht die Aussicht auf eine gezieltere und schnellere Behandlung eröff-

net werden. Den Politikern und finanzierenden Institutionen soll eine größere Ausgewogenheit der zu betrachtenden Perspektiven nahegelegt werden.



Dr. Axel Heinemann
Senior Partner und Managing
Director
BCG Düsseldorf

1 Zusammenfassung

Im Jahr 2010 ist der Bedarf an Biopharmazeutika – also an gentechnisch hergestellten Medikamenten – in Deutschland weiter gewachsen. Die Bedeutung von Biopharmazeutika hat damit weiter zugenommen. Dazu haben 114 (2009: 112) kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen, mittelständische und große Arzneimittelhersteller sowie deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen, die Produkte bereits vermarkten und/oder eine eigene innovative Produktpipeline besitzen, und 269 (2009: 268) Unternehmen mit Technologieplattformen (aber ohne eigene Wirkstoffentwicklung) beigetragen.

- ◇ Die Zahl der Mitarbeiter in der medizinischen Biotechnologie verzeichnete ein leichtes Wachstum gegenüber 2009 (+2 % im Vergleich zum Vorjahr).
- ◇ Der Umsatz mit Biopharmazeutika konnte 2010 im Vergleich zum Vorjahr um rund 8 % auf knapp € 4,9 Mrd. (bereinigt um den Zwangsrabatt) gesteigert werden. Der Gesamtpharmamarkt wuchs im gleichen Zeitraum um gut 3 %. Damit erhöhte sich der Anteil der Biopharmazeutika auf 17 % (2009: 16 %) des Gesamtpharmamarktes in Deutschland. Aufgrund des seit August 2009 geltenden Preismoratoriums ist die Zunahme der Umsätze mit Biopharmazeutika ausschließlich auf den erhöhten medizinischen Bedarf zurückzuführen.
- ◇ Biopharmazeutika sind in bestimmten Therapiebereichen stark vertreten. So beträgt ihr Anteil am Umsatz in der Immunologie 74 %, im Bereich Stoffwechsel 35 %, in der Onkologie 32 % und in der Hämatologie 23 %.

- ◇ Im Jahr 2010 waren 6 von 22 neu zugelassenen Arzneimitteln Biopharmazeutika (27 %).
- ◇ 516 Biopharmazeutika befanden sich 2010 in der klinischen Entwicklung. Gegenüber 2009 ist die Pipeline um 12 % gewachsen. Entwicklungsschwerpunkte liegen insbesondere auf Krebspräparaten und Impfstoffen.

Im Mittelpunkt der diesjährigen Studie steht die Personalisierte Medizin. Bei diesem Therapiekonzept werden bestimmte Medikamente erst nach einem Vortest eingesetzt, durch den abgeschätzt werden kann, ob das Medikament dem Patienten wahrscheinlich helfen kann und keine problematischen Nebenwirkungen bereitet. Therapieabbrüche oder unwirksame Therapieversuche können dadurch vermieden werden. Der größte medizinische Nutzen der Personalisierten Medizin besteht also darin, dass ein Patient rasch das für ihn am besten geeignete Medikament erhält. Dies erhöht sowohl die Versorgungs- als auch die Lebensqualität. Darüber hinaus kann die Personalisierte Medizin die Kosteneffizienz im Gesundheitswesen durch eine effizientere Verwendung vorhandener Mittel und Ressourcen erhöhen und somit helfen, die Leistungsfähigkeit des Gesundheitssystems auf dem heutigen hohen Niveau zu erhalten. Um dies zu erreichen, müssen alle Akteure des Gesundheitswesens bestmögliche Rahmenbedingungen schaffen, um personalisierte Verordnungen auch außerhalb der schon heute bestehenden Nischen zu etablieren.



1 Executive Summary

In 2010, the demand for biopharmaceuticals—that is, recombinant drugs—continued to grow in Germany. The importance of biopharmaceuticals has thus further increased, aided by 114 (2009: 112) small and medium-sized biotech companies, medium-sized and large drug manufacturers, and German subsidiaries of international pharmaceutical and biotech companies which are already marketing products and/or have their own innovative product pipelines, as well as 269 (2009: 268) companies with technology platforms (but no own drug development).

- ◇ The number of employees in medical biotechnology showed slight growth compared with 2009 (+2% compared with the previous year).
- ◇ Sales of biopharmaceuticals in 2010 increased by some 8% to approx. €4.9 billion compared with the previous year (adjusted for the mandatory rebate). In the same period, the total pharmaceutical market grew by more than 3%. The share of biopharmaceuticals thus increased to 17% (2009: 16%) of the total pharmaceutical market in Germany. As a result of the price moratorium in effect since August 2009, the increase in sales of biopharmaceuticals can be attributed exclusively to the increased medical need.
- ◇ Biopharmaceuticals are represented strongly in certain fields of therapy. For example, their revenue share is 74% in immunology, 35% in the area of metabolism, 32% in oncology, and 23% in hematology.

- ◇ In 2010, 6 of the 22 newly approved drugs were biopharmaceuticals (27%).
- ◇ 516 biopharmaceuticals were in clinical development in 2010. Compared with 2009, the pipeline grew by 12%. The development focus was particularly on cancer drugs and vaccines.

The focus of this year's study is on personalized medicine. In this therapy concept, certain drugs are administered only after a preliminary test that determines whether the drug is likely to benefit the patient without causing problematic side effects. Thus, discontinuation of treatment or ineffective therapy attempts can be avoided. The greatest medical benefit of personalized medicine is thus that the patient quickly receives the best suited drug. This increases both the quality of care and the quality of life. In addition, personalized medicine can increase cost efficiency in the health care sector through more efficient use of existing funds and resources, thus helping to maintain the performance of the health care system at the current high level. To achieve this, all players in health care must create the best possible conditions to establish personalized prescriptions beyond the niches existing today.

2 Zielsetzung

Die vorliegende Studie ist die sechste einer gemeinsam von vfa bio und The Boston Consulting Group erarbeiteten Reihe zur Lage der medizinischen Biotechnologie in Deutschland. Sie analysiert – wie schon die Studien der Jahre zuvor – die Aktivitäten der in Deutschland in der medizinischen Biotechnologie arbeitenden Unternehmen. Dabei wird im ersten Abschnitt (Kapitel 3) ein Überblick über die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland gegeben. Die Bestandsaufnahme umfasst das Jahr 2010 im Vergleich zum Vorjahr und bezieht sich auf die biotechnologischen Aktivitäten der folgenden Firmengruppen in Deutschland: 1. kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen, 2. mittelständische und große Arzneimittelhersteller und 3. deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen.

Im zweiten Abschnitt (Kapitel 4) wird in der diesjährigen Studie der Nutzen der Personalisierten Medizin mit einem besonderen Fokus auf Biopharmazeutika dargestellt. Im Rahmen dieses Schwerpunktthemas werden acht Beispiele für personalisierte Biopharmazeutika von in Deutschland tätigen Unternehmen vorgestellt. Diese Beispiele sind eingebettet in eine umfassende Diskussion zur Einordnung der Personalisierten Medizin in die medizinische Historie und den ärztlichen Alltag, zu ihrem Nutzen für Patienten und Gesellschaft und zu den für ihren Einsatz erforderlichen gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen.

Die Beispiele für in Entwicklung befindlicher Tests und Biopharmazeutika enthalten bestimmte, in die Zukunft gerichtete Aussagen, die auf gegenwärtigen Annahmen und Prognosen beruhen. Verschiedene bekannte wie auch unbekannte Risiken, Ungewissheiten und andere Faktoren können dazu führen, dass die tatsächlichen Ergebnisse von den hier gegebenen Einschätzungen abweichen. Im Hinblick auf die erwähnten Entwicklungskandidaten erhebt diese Studie keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Dieser Bericht stellt keine Verschreibungs- oder Therapiegrundlage für Ärzte dar, sondern soll einen Überblick über die Branche liefern und anhand ausgewählter Beispiele den durch Studien belegten Nutzen von Biopharmazeutika veranschaulichen. Die zugelassenen Anwendungsgebiete, mögliche Nebenwirkungen und Gegenanzeigen sind insbesondere der Packungsbeilage bzw. Fachinformation der jeweiligen Medikamente zu entnehmen. Die Informationsbeispiele dieses Berichts ersetzen auch nicht die Beratung und Behandlung der Patienten durch entsprechende Ärzte.

3 Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland

Sofern nicht explizit anders ausgewiesen, umfasst der Begriff Biopharmazeutika in dieser Studie Arzneimittel und Impfstoffe, deren Wirkstoffe mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden.

Um die Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland einzuschätzen, wurden die Aktivitäten von insgesamt 383 Unternehmen analysiert. Dazu gehören kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen, mittelständische und große Arzneimittelhersteller sowie deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen.

3.1 Hoher medizinischer Bedarf bedingt Marktzuwachs für Biopharmazeutika

Im Jahr 2010 wurde in Deutschland mit Biopharmazeutika nominal ein Umsatz von knapp € 5,17 Mrd. ausgewiesen (Gesamtumsatz in Apotheken und Krankenhäusern *ohne Abzug* gesetzlicher oder sonstiger Rabatte). Die Umsätze des gesamten deutschen Pharmamarktes wuchsen um 3,4 % im Vergleich zu 2009; der Anteil der Biopharmazeutika am Gesamtpfarmamarkt stieg 2010 geringfügig von 16 % auf 17 %. Insbesondere durch die Erhöhung des Zwangsrabatts um 10 Prozentpunkte von 6 % auf 16 % seit August 2010 auf über Apotheken vertriebene patentgeschützte Arzneimittel kamen im Jahr 2010 rund € 310 Mio. dieses Umsatzes nicht bei den Unternehmen an, sondern den Krankenkassen zugute. 2009 waren es € 180 Mio. gewesen. Bereinigt um den Zwangsrabatt, ist der Umsatz mit Biopharmazeutika um rund 8 % gegenüber 2009 auf € 4,86 Mrd. gewachsen. Dieser Umsatzanstieg im Bereich der Biopharmazeutika ist dabei ausschließlich auf den steigenden medizinischen Bedarf in

vielen Therapiegebieten und infolgedessen auf mehr Verordnungen von Biopharmazeutika zurückzuführen, denn die Abgabepreise sind – bedingt durch das gesetzlich verfügte, rückwirkend seit dem 1. August 2009 geltende Preismoratorium für erstattungsfähige Medikamente – gegenüber 2009 stabil geblieben. Die Erhöhung des Zwangsrabatts sowie weitere bereits beschlossene Kostensenkungsmaßnahmen werden erst im Jahr 2011 vollumfänglich wirksam und so zu einer Dämpfung des Anstiegs, möglicherweise sogar zu einer Stagnation des Umsatzvolumens von Biopharmazeutika führen (Abb. 1).

Abb. 1: Bedeutung der Biopharmazeutika nimmt weiter zu

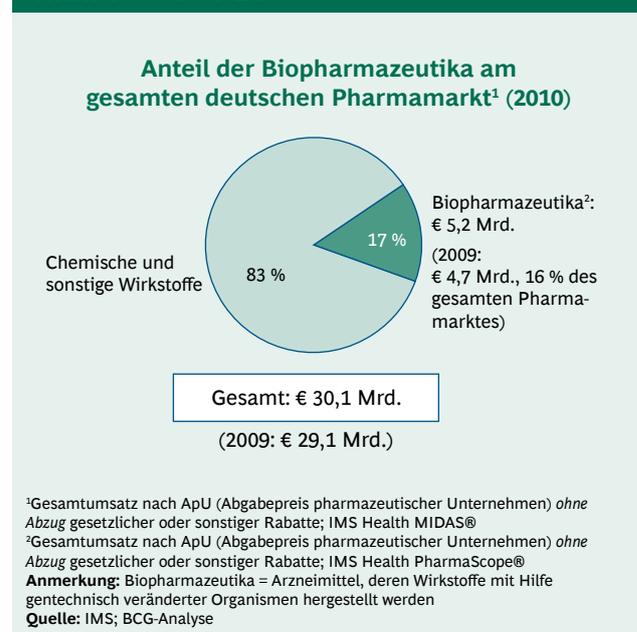
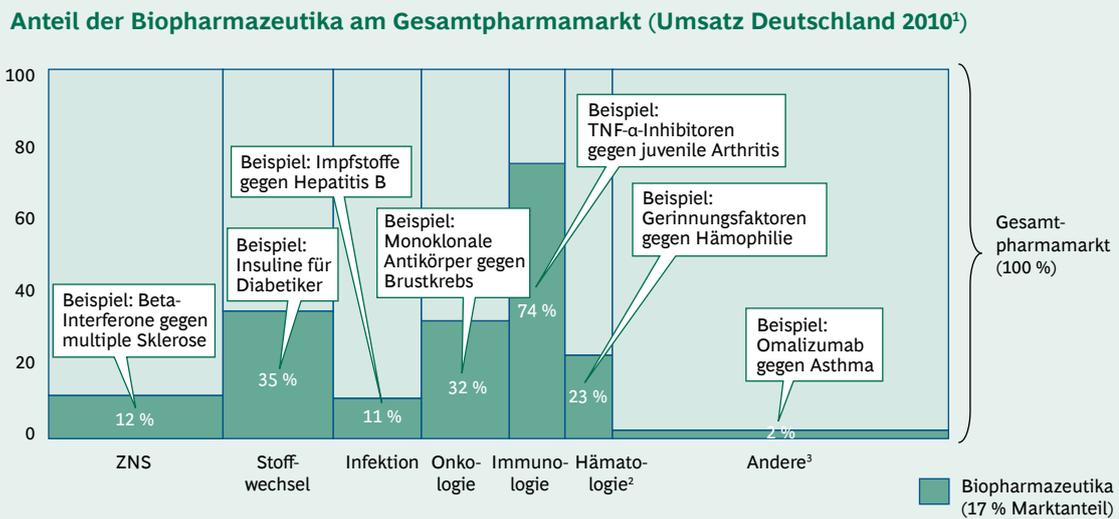


Abb. 2: Hoher medizinischer Bedarf – Anteil an Biopharmazeutika vergrößert sich in wichtigen Therapiebereichen



¹ Gesamtumsatz nach ApU (Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen) ² Exklusive hämatologischer Onkologie ³ u. a. Gastroenterologie, Dermatologie, Urologie etc.
Quelle: IMS Health MIDAS®; BCG-Analyse

In manchen Therapiegebieten ist der Einsatz von Biopharmazeutika nicht mehr wegzudenken. So wird der 17%ige Anteil am Gesamtpharmamarkt in einzelnen Gebieten deutlich überschritten (Abb. 2) – z. B. in der Immunologie und dabei insbesondere in der Therapie von Patienten mit rheumatoider Arthritis. Hier machen die Biopharmazeutika bereits drei Viertel des Umsatzes aus (74 %). In den Bereichen Stoffwechsel (z. B. Diabetes) und Onkologie (z. B. Brust-, Darm- und Blutkrebs) sind es jeweils ein Drittel (35 % bzw. 32 %), in der nicht-onkologischen Hämatologie (z. B. Hämophilie, Anämie) knapp ein Fünftel (23 %). Eine geringere Bedeutung haben die Biopharmazeutika mit 12 % bzw. 11 % bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems (hier im Wesentlichen für die Behandlung von Patienten mit multipler Sklerose) und in der Infektionsabwehr (hauptsächlich durch Impfstoffe). Alle anderen Therapiegebiete (u. a. Gastroenterologie, Pneumologie) zeigen mit ca. 2 % nach wie vor nur eine sehr geringe Durchdringung mit Biopharmazeutika.

3.2 In Deutschland sind aktuell rund 200 Biopharmazeutika zugelassen

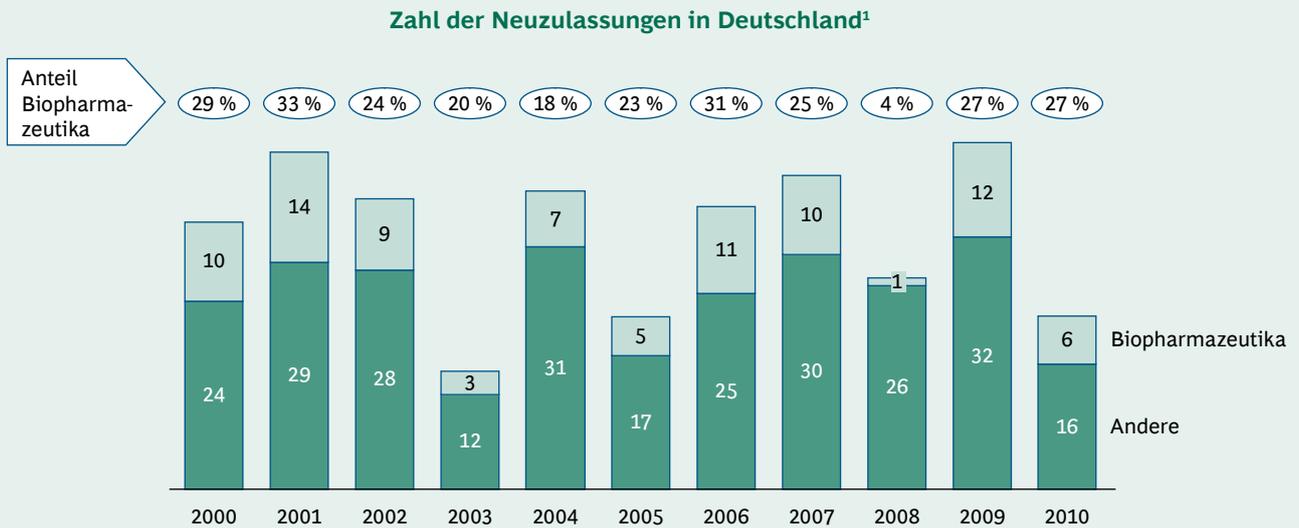
In Deutschland wurden 2010 insgesamt 22 neue Wirkstoffe und neue Kombinationen bekannter Wirkstoffe zu-

gelassen – in absoluten Zahlen damit deutlich weniger als jeweils in den letzten vier Jahren. Der relative Anteil der Biopharmazeutika lag 2010 mit 27 % jedoch eindeutig im Durchschnitt der letzten zehn Jahre, in denen Biopharmazeutika bei den Neuzulassungen im Schnitt jeweils rund ein Viertel ausmachten (Abb. 3).

Damit waren Ende 2010 198 Biopharmazeutika auf dem deutschen Markt zugelassen (inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe). Unterteilt nach Molekülklassen, stellen die "anderen rekombinanten Proteine" mit insgesamt 115 nach wie vor den größten Anteil. Diese Gruppe umfasst neben einer großen Anzahl an Hormonen (Insuline, Epoetine, Wachstums- und Geschlechtshormone) auch Enzyme, Gerinnungsmodulatoren und Wachstumsfaktoren. Zudem sind 58 (biotechnologisch und gentechnisch hergestellte) Impfstoffe sowie 25 monoklonale Antikörper zugelassen. Dabei zeigen die monoklonalen Antikörper mit 14 % das stärkste Wachstum gegenüber 2009, während die Anzahl der anderen rekombinanten Proteine und der Impfstoffe lediglich um 3 % bzw. 7 % zunahm (Abb. 4).

Die sechs Neuzulassungen für Biopharmazeutika im Jahr 2010 verteilen sich auf unterschiedliche Therapiegebiete

Abb. 3: Insgesamt weniger Zulassungen im Jahr 2010, aber relativer Anteil der Biopharmazeutika weiterhin auf gleichem Niveau



¹Neue Wirkstoffe oder neue Kombinationen bekannter Wirkstoffe
Quelle: EMA; Europäische Kommission; vfa; BCG-Analyse

Abb. 4: Rund 200 Biopharmazeutika¹ auf dem deutschen Markt zugelassen



¹Inkl. biotechnologisch und gentechnisch hergestellter Impfstoffe ²Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt
Anmerkung: Stichtag 31.12.2010
Quelle: Unternehmensinformationen; EvaluatePharma; BCG-Analyse

(Tab. 1): Zwei der sechs Wirkstoffe stammen aus der Onkologie, wobei mit Filgrastim wie bereits 2009 ein weiteres Biosimilar des bereits im Markt vorhandenen G-CSF zugelassen worden ist. Zwei weitere fallen in den Bereich der Knochenerkrankungen (Osteoporose und Knochenentzündung). Die beiden Wirkstoffe aus der Gruppe der anderen rekombinanten Proteine dienen der Behandlung von Patienten mit den seltenen Erbkrankheiten Angioödem und Morbus Gaucher Typ 1.

Von den vier neu zugelassenen biotechnologisch hergestellten Impfstoffen (Tab. 1) dienen drei der Immunisierung oder Prophylaxe gegen die Influenzastämme H1N1 ("Schweinegrippe") und H5N1 ("Vogelgrippe"). Sie sind zwar nicht im Markt verfügbar, können jedoch im Falle einer offiziell erklärten Pandemie eingesetzt werden. Ein weiterer biotechnologisch hergestellter Impfstoff hat den Schutz vor Infektionen durch bestimmte Meningokokken (Serogruppen A, C, W135 und Y) zum Ziel.

3.3 Die Entwicklungspipeline für Biopharmazeutika wächst kontinuierlich

Eine Betrachtung der Entwicklungspipeline für Biopharmazeutika lässt die große Bedeutung dieser Wirkstoffklasse über die letzten Jahre hinweg ebenfalls erkennen. Seit der ersten Ausgabe dieses Berichts im Jahr 2006 ist die Zahl der Entwicklungskandidaten kontinuierlich gestiegen. Ende 2010 befanden sich insgesamt 516 Präparate in den klinischen Entwicklungsphasen, was einer Zunahme von 12 % gegenüber dem Vorjahr entspricht. Dieses Wachstum ist hauptsächlich durch die erneut starke (19%ige) Zunahme der Präparate in der zweiten klinischen Erprobungsphase begründet, während Phase I lediglich um 6 % gegenüber 2009 gewachsen ist. Besonders erfreulich nach der Stagnation im Vorjahr ist die mit 13 % deutliche Zunahme der in der klinischen Phase III oder sogar bereits im Zulassungsverfahren befindlichen Präparate. Die Zunahme an Entwicklungskandidaten in Phase

Tabelle 1: Neuzulassungen von Biopharmazeutika und biotechnologisch hergestellten Impfstoffen in Deutschland/EU 2010

	Wirkstoff	Therapiegebiet	Wirkung/Nutzen
Antikörper	Ofatumumab	Chronische lymphatische Leukämie	Bindet an eine neue Zielstruktur auf den B-Lymphozyten und erweitert damit die Therapieoptionen (seltene Krankheit)
	Denosumab	Osteoporose	Neuer Wirkmechanismus bei Osteoporose; bindet und blockiert RANKL und hemmt damit den Knochenabbau
	Besilesomab ¹	Diagnose der Knochenentzündung	Lokalisiert Entzündungen und Infektionen in Knochen; bindet an die Oberfläche von Granulozyten
Andere rekombinante Proteine	Conestat Alfa	Erblich bedingtes Angioödem	Aus der Milch transgener Kaninchen zur Behandlung von Anfällen des hereditären Angioödems
	Velaglucerase Alfa	Morbus Gaucher Typ 1	Weiteres Enzymersatzpräparat zur Behandlung der Stoffwechselerkrankung Morbus Gaucher (seltene Krankheit)
	Filgrastim	Neutropenie	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor Biosimilar-Zulassung; keine Erweiterung der Therapieoptionen
Biotechnologisch hergestellte Impfstoffe	Präpandemischer Influenza-Impfstoff (H5N1) ²	Immunisierung gegen Influenza H5N1	Impfstoff zum Schutz vor dem Grippevirus A/H5N1 ("Vogelgrippe")
	Zwei pandemische Influenza-Impfstoffe (H1N1) ²	Influenza-Prophylaxe im Pandemiefall	Impfstoffe zum Schutz vor dem Grippevirus A/H1N1 (Neue Influenza oder "Schweinegrippe") bei einer Grippepandemie
	Meningokokken-Konjugat-Impfstoff	Verhütung von Infektionen durch Meningokokken der Serogruppen A, C, W135 und Y	Impfstoff zum Schutz vor invasiven Erkrankungen, die durch vier Gruppen des Bakteriums Neisseria meningitidis (A, C, W135 und Y) hervorgerufen werden; bisher nur unkonjugierte Wirkstoffe und Impfstoffe verfügbar

¹Nicht gentechnisch hergestellt ²Zulassung ohne Marktausbietung
Quelle: vfa

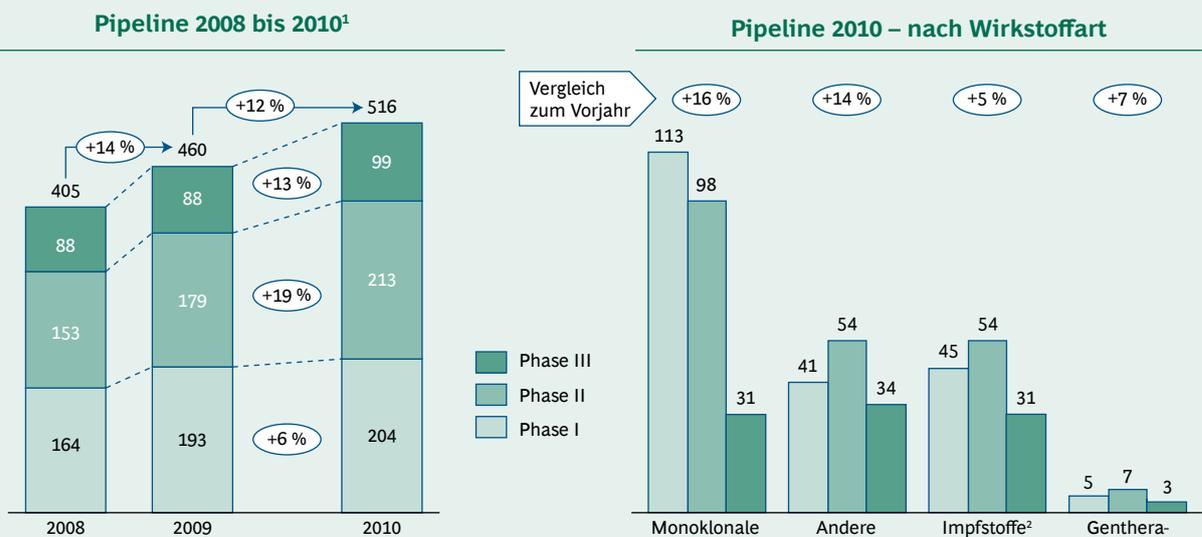
II und Phase III zeigt, dass sich die positiven Entwicklungstendenzen der Phasen I und II der Vorjahre in die jeweils nächsthöhere Phase der Entwicklung durchziehen.

Wie bereits in den Vorjahren verzeichnet die Wirkstoffklasse der monoklonalen Antikörper mit 16 % den stärksten Zuwachs (Anstieg in allen Phasen auf insgesamt 242) und unterstreicht somit ihre Reputation als Wachstumsmotor der medizinischen Biotechnologie. Allerdings zeigt die Entwicklungspipeline der anderen rekombinanten Proteine mit +14 % und insgesamt 129 Entwicklungsprojekten einen annähernd gleichen Zuwachs. Die Zahl der Entwicklungskandidaten für biotechnologisch und/oder gentechnisch hergestellte Impfstoffe nahm im letzten Jahr ebenfalls zu (+5 %). Der weiterhin relativ kleine Teil der Gentherapeutika hat um 7 % gegenüber 2009 zugelegt (Abb. 5).

Entlang der Therapiegebiete liegt der quantitative Entwicklungsschwerpunkt nach wie vor bei onkologischen

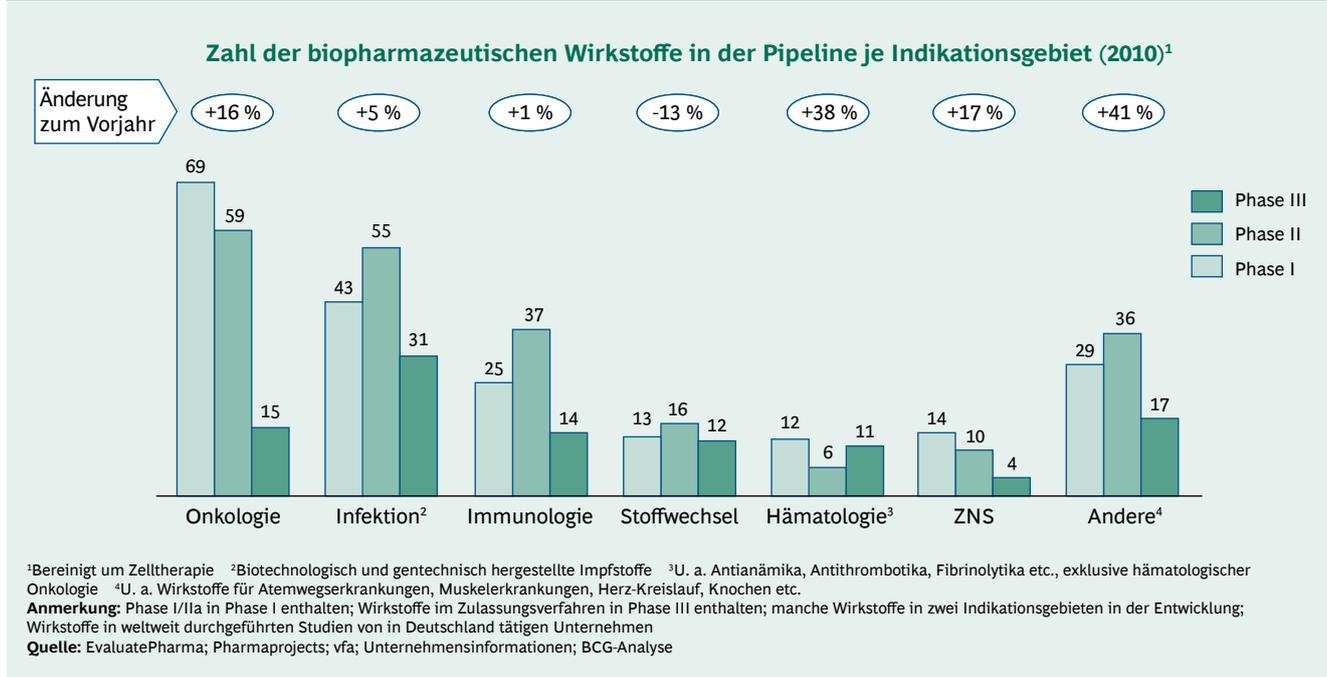
Präparaten und Antiinfektiva, die um 16 % auf 143 bzw. um 5 % auf 129 Kandidaten angestiegen sind. Dabei sind über 50 % der in Entwicklung befindlichen Krebstherapeutika in den Phasen II und III. Gemeinsam mit den Antiinfektiva machen sie damit nunmehr knapp über die Hälfte der Entwicklungskandidaten aus. Das mit 41 % stärkste Wachstum gegenüber 2009 zeigt die Gruppe der anderen Wirkstoffe, die sich mit 82 Entwicklungsprojekten auf Platz 3 – noch vor der Immunologie – befindet. Hierzu haben insbesondere Therapeutika gegen Atemwegs- und Muskelerkrankungen beigetragen. Daneben zeigen sowohl die Hämatologie (+38 %) als auch der Bereich ZNS (+17 %) ein weiterhin starkes Wachstum der biopharmazeutischen Entwicklungspipeline. Die hohen Wachstumsquoten in diesen Bereichen sind teilweise bedingt durch die noch relativ geringe Basis von ca. 30 Entwicklungskandidaten. Lediglich die Immunologie hat nach einem starken Wachstum von 2008 auf 2009 im Jahr 2010 kaum zugelegt (+1 %). Demgegenüber sank die Zahl der Entwicklungskandidaten für Stoffwechselerkrankungen sogar um 13 % gegenüber dem Vorjahr (Abb. 6).

Abb. 5: Kontinuierliches Wachstum der Biopharmazeutika-Pipeline – Wachstum in allen Entwicklungsphasen und Wirkstoffarten



¹Bereinigt um Zelltherapie ²Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt
Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen
Quelle: EvaluatePharma; Pharmaprojects; vfa; Unternehmensinformationen; BCG-Analyse

Abb. 6: Krebspräparate und Impfstoffe sind nach wie vor Entwicklungsschwerpunkte



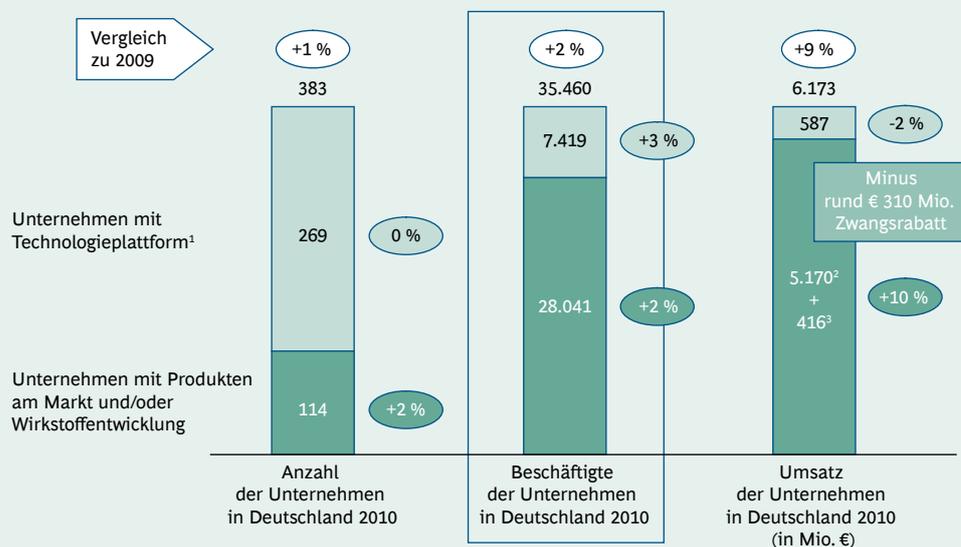
3.4 Die Zahl der Mitarbeiter nimmt trotz zunehmend schwieriger Bedingungen leicht zu

In Deutschland waren 2010 insgesamt 383 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie tätig; sie erwirtschafteten einen Gesamtumsatz von € 6,2 Mrd. Der größte Teil dieses Umsatzes (€ 5,6 Mrd.) wird von den 114 Unternehmen erarbeitet, die eigene Medikamente entwickeln oder bereits vermarkten. Neben den bereits diskutierten Produktumsätzen von nominal € 5,17 Mrd. (vor Abzug aller Rabatte) generieren gerade kleinere Biotech-Unternehmen Umsätze in Form von Meilensteinzahlungen und Lizenzgebühren aus Kooperationsverträgen. Insgesamt hat sich der Umsatz dieser Unternehmen im Vergleich zum Vorjahr um 10 % erhöht. Demgegenüber fiel der Umsatz der Unternehmen mit Technologieplattformen leicht um 2 % auf € 587 Mio., während er im Vorjahr um 13 % auf € 600 Mio. gestiegen war (Abb. 7).

Weder dieser Umsatzrückgang bei den Unternehmen mit Technologieplattformen noch die prägnanten gesundheitspolitischen Einschnitte im Arzneimittelbereich hat-

ten bisher einen negativen Einfluss auf die Anzahl der Mitarbeiter in der medizinischen Biotechnologie in Deutschland. Deren Zahl ist sowohl bei den Unternehmen mit Technologieplattformen als auch bei den Firmen, die eigene Medikamente entwickeln oder bereits vermarkten, leicht um 3 % bzw. 2 % gestiegen. Die Anzahl der Unternehmen mit Technologieplattformen blieb – im Unterschied zu den vorherigen Jahren – auf gleichem Niveau (269 gegenüber 268 im Jahr 2009). Die Zahl der Firmen mit Produkten in der Entwicklung oder schon auf dem Markt hat sich um weitere zwei auf jetzt insgesamt 114 erhöht (Abb. 7). Ob diese erfreuliche Entwicklung bei den Arbeitsplätzen auch 2011 anhält, bleibt abzuwarten, da die gesetzlichen Sparmaßnahmen im Arzneimittelbereich erst ab diesem Jahr ihre volle Wirkung entfalten.

Abb. 7: Unternehmen der medizinischen Biotechnologie – medizinischer Bedarf bleibt Innovations- und Investitionsmotor



¹ Aber ohne eigene Wirkstoffentwicklung ² Umsatz mit Biopharmazeutika (Krankenhäuser und Apotheken), IMS Health PharmaScope®
³ Umsatz mit Lizenzen, Meilensteinzahlungen, Serviceleistungen etc. von aufstrebenden Unternehmen mit eigener Wirkstoffpipeline; BCG-Schätzung
 Quelle: Bureau van Dijk; IMS; vfa-Mitgliedsunternehmen; Ernst & Young 2010; BCG-Analyse

3.5 Die medizinische Biotechnologie bietet vielfältige Karrieremöglichkeiten

Von Beginn an ist die Zahl der Beschäftigten in der medizinischen Biotechnologie in Deutschland kontinuierlich gestiegen und hat mit heute über 35.000 eine beachtliche Anzahl erreicht. Dazu haben sowohl die großen, internationalen forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen als auch die kleinen bis mittelgroßen Biotech-Unternehmen beigetragen. Sie bieten eine Fülle unterschiedlicher Arbeitsplätze, die oft eine hohe Qualifikation erfordern und für deren Besetzung daher Akademiker sowie Personen mit Ausbildungsberuf benötigt werden. Beispielhaft seien hier Naturwissenschaftler wie Biologen, Biochemiker, Biotechnologen, Chemiker, Molekularbiologen, Pharmazeuten, Physiker, aber auch Mediziner, Tierärzte, Biostatistiker, Juristen, Mathematiker, Psychologen, Verfahreningenieure, Volks- und Betriebswirtschaftler genannt. In Ausbildungsberufen arbeiten insbesondere Laborkräfte wie biologisch-technische, chemisch-technische und pharmazeutisch-technische Assistenten, Produktionstechniker wie Chemikanten und Pharmakan-

ten, Tierpfleger sowie Arbeitnehmer mit kaufmännischen Abschlüssen.

Zum ersten Mal seit Erscheinen dieser Studienreihe soll im diesjährigen Report die Vielfalt der Aufgaben und Karrieremöglichkeiten in der medizinischen Biotechnologie vorgestellt werden. Illustriert wird dies durch Werdegänge von sechs Mitarbeitern aus Unternehmen der medizinischen Biotechnologie. Auffällig ist die enorme Bandbreite der Karriereoptionen, die sich allein schon an diesen wenigen Beispielen zeigt: Sie reicht von der Kommunikation über die Qualitätssicherung bis zur Forschung und Entwicklung. Die Beispiele verdeutlichen weiterhin die vielfältigen, die gesamte biotechnologische Wertschöpfungskette abdeckenden Jobmöglichkeiten, die sich gerade für biomedizinische Wissenschaftler ergeben. Deren persönliche Werdegänge können sich selbst bei gleichem Studienfach sehr stark unterscheiden.

Jobs in der Biotechnologie



Dr. Achim Möller
Abbott GmbH & Co. KG
Projektleiter Neuroscience
Discovery

Werdegang

Seit 2002: Volwiler Research Fellow (Abbott)

Ab 1993: Fachgebietsleiter Abteilung Pharmawirkstoffe (BASF AG)

Ab 1989: Gruppenleiter Immunologie (BASF Bioreserach Corporation)

Ab 1983: Laborleiter Biotechnologie (BASF AG)

Studium und Promotion sowie Postdoktorat in der Biologie

"Ich hatte das große Glück, maßgeblich an der Entdeckung eines ganz neuen therapeutischen Prinzips beteiligt gewesen zu sein – dem der Anti-TNF-Wirkung. Wenn so viele Menschen so lange an einem Projekt arbeiten und dann den Durchbruch miterleben dürfen, ist dies sicherlich einer der ganz großen Momente im Leben eines Forschers.

Forschung hat nichts mit Routine zu tun. Manchmal arbeitet man gefühlte Ewigkeiten an einer Substanz und tritt auf der Stelle. Und dann, ganz plötzlich, macht man eine alles entscheidende Beobachtung. Innovationen entstehen oft jenseits der vorgegebenen Wege – das ist das besonders Spannende an der Pharma- und Biotech-Forschung."



Dr. Detlef Hecker
Amgen GmbH
Senior Medical Advisor
Therapeutic Area
Hematology/Oncology

Werdegang

Seit 2009: Senior Medical Advisor bei Amgen GmbH

1996 – 2008: Verschiedene Positionen bei Essex Pharma GmbH

1991 – 1993: Verschiedene Positionen bei Bristol-Myers Squibb GmbH

1991: Klinikreferent bei Lilly Deutschland GmbH

Studium und Promotion in der Biologie

"Die Arbeit in einem innovativen Biotech-Unternehmen ist fordernd, spannend und ungemein interaktiv – viele verschiedene Expertisen werden benötigt, um am Ende das Ziel zu erreichen: ein neues Arzneimittel zum Nutzen für die Patienten. Man lernt dabei ständig hinzu.

Bei der Entwicklung 'intelligenter' Medikamente dabei zu sein ist absolut faszinierend, da die erzielten Fortschritte für mich zu den beeindruckendsten Leistungen in der Medizin gehören."

Jobs in der Biotechnologie



genzyme

Sabine Grätz
Genzyme GmbH
Business Unit Manager
Endocrinology

Werdegang

2003: Einstieg bei Genzyme als Marketing Assistant, Weiterentwicklung zum Product Manager, seit 2008 Business Unit Manager

2002 – 2003: Junior Product Manager bei Baxter Oncology GmbH

1985 – 2001: Verschiedene Positionen bei ASTA Medica AG

Ausbildung zur Industriekauffrau

"Nach damals fast 20 Jahren in der klassischen Pharmabranche war die Biotechnologie für mich absolutes Neuland. Mit innovativen Therapien in Spezialmärkten erfolgreich zu sein, erfordert viel Kreativität und Engagement sowie leidenschaftlichen Einsatz zum Wohle der Patienten.

Und dieses attraktive Arbeitsumfeld ist für mich noch heute Ansporn, den Weg konsequent weiterzugehen, um Ärzte mit neuen Therapieempfehlungen bestmöglich bei der Behandlung ihrer Patienten zu unterstützen."



MediGene

Dr. Ralf Dubielzig
MediGene AG
Director Quality Assurance

Werdegang

Entwicklung über die Qualitätskontrolle in der Forschung und Entwicklung zur allgemeinen Qualitätssicherung und dort Aufstieg zum Direktor Qualitätssicherung

Einstieg bei MediGene in die präklinische Forschung

Studium und Promotion in der Biologie

"Als Qualitätssicherer muss man ein effektives System zur Kontrolle und Dokumentation bereitstellen, das eine nachvollziehbare und verlässliche Herstellung und Prüfung von Medikamenten garantiert. Das ist sehr aufwendig, aber eine zentrale Voraussetzung für die Produktqualität und damit für die Patientensicherheit."

Jobs in der Biotechnologie



PD Dr. med. Sigbert Jahn
Merck Serono GmbH
Medical Director

Werdegang

Zwölf Jahre Berufserfahrung in der Pharmaindustrie, davon neun Jahre im Schwerpunkt Biotechnologie (BiogenIdec, Serono, Merck Serono) als Leiter medizinischer Organisationseinheiten

Ärztliche Tätigkeit und Forschung als Immunologe und Dermatologe an der Charité Berlin

Studium der Biomedizin in Moskau

"Bei den Biotechnologie-Unternehmen war ich an der Markteinführung von Biopharmazeutika beteiligt, deren Wirkprinzip ich als Immunologe und Arzt selbst mit erforscht hatte. Da hat sich letztendlich die Mühe gelohnt!

Als Arzt in meiner Firma Sorge ich dafür, dass die Medikamente ständig weiterentwickelt werden. So werden sie für immer mehr Patienten zu einer Chance für die Linderung oder Heilung ihrer Krankheit."



Dr. Claudia Gutjahr-Löser
MorphoSys AG
Vice President,
Head of Corporate
Communications
& Investor Relations

Werdegang

Seit 2007 VP, Head of Corporate Communications & Investor Relations

2002: Einstieg als Corporate Communication Manager bei MorphoSys AG

2000 – 2002: Cassiopeia AG, zunächst als Manager Investor Relations, dann als Assistentin des CEO

Studium und Promotion in der Biologie

"Schon während meiner Doktorarbeit war ich davon fasziniert und begeistert, neue Erkenntnisse anschaulich zu vermitteln – im Labor selbst war es mir immer 'zu einsam'.

Ich sehe mich in meiner Position heute als 'Dolmetscherin zwischen den Welten': zwischen der Forschung, die bei uns gemacht wird, und den Interessenten an unserem Unternehmen, die oft keinen naturwissenschaftlichen Hintergrund haben."

3.6 Wirtschaftlicher Ausblick

Die medizinische Biotechnologie hat sich in der Wirtschaftskrise behaupten können. Dies belegen das Umsatzwachstum und die kontinuierlich ansteigenden Mitarbeiterzahlen. Ob eine ähnlich gute Bilanz auch in den nächsten Jahren gezogen werden kann, hängt maßgeblich von den Rahmenbedingungen ab, die seitens der Politik vorgegeben werden. In der zweiten Hälfte 2010 sind verschiedene, teilweise massive Markteingriffe des Gesetzgebers verabschiedet oder in Kraft gesetzt worden. Die bereits seit dem 1. August 2010 erfolgte starke Anhebung des Zwangsrabatts von 6 % auf 16 % vom Herstellerabgabepreis ist in den aktuellen nominalen Umsatzzahlen nicht abgebildet. Zudem wird sie 2011 nicht nur für fünf, sondern für volle zwölf Monate zum Tragen kommen. Hinzu tritt, dass ab 1. Januar 2011 sowohl der erhöhte Zwangsrabatt als auch die rabattierten Preise nach der frühen Nutzenbewertung nicht nur für Versicherte der gesetzlichen Krankenkassen, sondern auch für alle Privatversicherten gelten.

Mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), das am 1. Januar 2011 in Kraft trat, beginnt die größte Zäsur für den Arzneimittelmarkt, da die Marktpreisbildung spätestens ein Jahr nach Markteinführung eines Medikaments mit einem neuen Wirkstoff endet. Jedes neue Arzneimittel wird vom G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) auf seinen Zusatznutzen gegenüber einer bereits vorhandenen Therapie geprüft. In einem Nutzenbe-

schluss stellt der G-BA fest, ob ein solcher Zusatznutzen vorliegt und wie groß er ist. Auf Basis dieses Beschlusses und der Preise in anderen EU-Ländern beginnen dann Erstattungs-/Rabattverhandlungen des Herstellers mit dem Spitzenverband der Krankenkassen. Sollte keine Einigung erzielt werden, entscheidet eine Schiedsstelle, wobei in jedem Fall der rabattierte Preis ab dem 13. Monat nach Markteinführung gilt. Für Impfstoffe gelten eigene Regelungen, die sich direkt an den Preisen in einigen EU-Ländern orientieren. Präparate ohne Zusatznutzen werden sofort mit einem Festbetrag oder einem Erstattungsbetrag auf Höhe der Vergleichstherapie belegt. Damit ist für die Pharma- und Biotech-Unternehmen die Abschätzung des künftigen Umsatzes in Deutschland noch wesentlich schlechter kalkulierbar geworden als bisher.

Diese Maßnahmen werden aber auch die Beschaffung von Kapital für die kleinen und mittelständischen Biotech-Unternehmen zunehmend erschweren. Dies steht in deutlichem Widerspruch zur Intention der öffentlichen Förderprogramme in diesem Bereich. Eine zukunftsorientierte Innovationspolitik sieht anders aus: Diese würde es auf wettbewerblichem statt auf dirigistischem Wege ermöglichen, die Lösungen zu nutzen, welche die medizinische Biotechnologie in den Krankheitsgebieten mit hohem "unmet medical need" bieten kann – zum Vorteil für den Standort Deutschland und vor allem zum Vorteil für die betroffenen Patienten.

4 Die Personalisierte Medizin

4.1 Die Personalisierte Medizin – mit definierten Tandems aus Therapeutikum und Diagnostikum

Die Personalisierte Medizin ist hochaktuell. Während eine Stichwortsuche im Internet nach dem englischen Begriff für "Personalisierte Medizin" im Jahr 2000 ca. 500.000 Treffer erzielte, waren es Ende 2010 bereits ca. 5 Millionen. Das entspricht einem durchschnittlichen Zuwachs von 26 % pro Jahr! Wie bei anderen im öffentlichen Diskurs stark präsenten Themen und Begriffen ist auch hier das Auslegungsspektrum sehr breit; daher besteht Bedarf für eine eindeutige Definition.

Für den vorliegenden Report gilt folgende Definition (Abb. 8): Personalisierte Medizin bedeutet, dass in die Verordnungsentscheidungen für die Patienten ein vorgeschalteter diagnostischer Test einbezogen wird, der individuelle Merkmale der Patienten auf genetischer, molekularer oder zellulärer Ebene charakterisiert. Sie führt zu einer nach einzelnen Patientengruppen (statt allein nach der

Krankheitsdiagnose) differenzierten Medikation – vergleichbar mit dem Angebot von Bekleidung in Konfektionsgrößen statt "one size fits all" (Stratifizierung von Patientengruppen). Das erklärte Ziel dieses Ansatzes ist es, die individuell beste Therapie auszuwählen. Der Weg dahin besteht in der Evaluierung der in Betracht kommenden Therapie im Hinblick auf folgende Kriterien:

- ◇ Würde der Patient voraussichtlich auf dieses Medikament ansprechen?
- ◇ Würde der Patient das Medikament voraussichtlich vertragen?
- ◇ Wie sollte das Medikament bei diesem Patienten am besten dosiert werden?

Die Personalisierte Medizin benötigt geeignete Biomarker im Hinblick auf die jeweilige klinische bzw. therapeutische Fragestellung, deren Validität in klinischen Studien nachzuweisen ist.

Abb. 8: Definition der Personalisierten Medizin

Definition

- Personalisierte Medizin umfasst definierte Tandems aus Arzneimittel und Test: Einsatz eines passenden Arzneimittels nach einem diagnostischen Test auf genetischer, molekularer oder zellulärer Ebene
- Personalisierte Medizin ordnet die Patienten auf Basis diagnostischer Testung einzelnen Behandlungsgruppen zu ("Konfektionsgrößen")
- Personalisierte Medizin ist keine Individualmedizin ("Maßanzug")

Ziel

- Patientenspezifische Evaluierung einer anzuwendenden Therapie und Monitoring des Therapieverlaufs bzgl. Wirksamkeit, Verträglichkeit/Sicherheit und Dosierung
- Stratifizierung der Patientensubpopulationen (im Sinne von Patientenselektion) mittels geeigneter Biomarker im Hinblick auf die jeweilige klinisch-therapeutische Fragestellung

Spitzencluster München: Ein regionales Zukunftskonzept für die Personalisierung der Medikamentenentwicklung



Prof. Horst Domdey,
Geschäftsführer der Bio^M Biotech Cluster
Development GmbH

Das Konzept klingt eigentlich so einfach: Ein kleiner Test verrät, welches Medikament dem individuellen Patienten am besten hilft. Personalisierte Medizin soll so unnütze Behandlungen vermeiden sowie wirksamere Therapien, weniger Nebenwirkungen und dadurch einen schonenden Umgang mit den knappen Ressourcen im Gesundheitswesen zum Wohle des Patienten ermöglichen.

In diesem Bericht ist diese Zukunftsvision – die in einigen Fällen von bereits zugelassenen Medikamenten heute schon Wirklichkeit geworden ist – bereits dargestellt worden. Für eine noch viel breitere Anwendung der Personalisierten Medizin gibt es jedoch eine Fülle von "Baustellen", von A wie erst einmal die passende Arznei zu entwickeln bis Z wie die Zulassungsverfahren auf eine engere Kombination von Diagnostik und zielgerichteter Therapie in kleineren Patientengruppen anzupassen.

Um die Personalisierte Medizin erfolgreich umzusetzen, braucht es den Austausch aller Partner entlang der medizinischen Wertschöpfungskette. In München haben wir daher nach einem durch das BMBF im "Spitzencluster-Wettbewerb" ausgezeichneten und nun mit rund € 40 Mio. geförderten Konzept ein kooperatives Netzwerk von derzeit 100 Partnern aus Industrie und Akademia aufgebaut, wobei die Industriepartner ihrerseits ebenfalls rund € 40 Mio. beisteuern. Zu den beteiligten Unternehmen gehören Branchengrößen wie Roche Diagnostics in Penzberg und Novartis Pharma in Nürnberg, aber auch lokale Biotech-Unternehmen wie MorphoSys, Trion Pharma, Kinaxo, Priaxon, Supremol und zahlreiche weitere. Die wissenschaftli-

chen Kooperationspartner forschen an der Ludwig-Maximilians-Universität, der Technischen Universität München, den beiden Universitätskliniken, dem Helmholtz Zentrum München sowie an weiteren Einrichtungen im Großraum München.

Angetrieben vom Clustermanagement der Bio^M GmbH geht es nun an die Umsetzung der hochgesteckten Ziele: Unter dem Motto "m⁴ – Personalisierte Medizin und zielgerichtete Therapien" wollen wir in München eine wirklich neue Dimension in der Medikamentenentwicklung erreichen. Derzeit werden 32 Kooperationsprojekte gefördert, in denen zumeist ein Unternehmen mit einer oder mehreren akademischen Forschungsgruppen zusammenarbeitet. Die Projekte widmen sich der Wirkstoffentwicklung, der Durchführung von klinischen Studien, neuen diagnostischen Verfahren oder der Entwicklung von Plattformtechnologien zur Entdeckung von Biomarkern. Die adressierten Indikationen sind vorrangig Krebs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Autoimmunerkrankungen.

Ergänzend befinden sich fünf sogenannte "Strukturprojekte" im Aufbau, die bessere Rahmenbedingungen schaffen werden für mehr Effizienz in der Produktentwicklung. Dazu gehört u.a. die *m⁴ Biobank Alliance*, die akademischen und industriellen Nutzern einen vereinfachten und zentralen Zugang zu Münchens Bioproben-Ressourcen bereitstellen wird. Hier werden auch gemeinsame Qualitätsstandards für die Sammlung, Lagerung und Verknüpfung mit klinischen Daten erarbeitet und indikationsspezifisch Gewebe- und Nichtgewebe-Proben gesammelt.

Einer der Knackpunkte für diese "Medizin der Zukunft" ist nämlich der eingangs erwähnte "kleine Test", denn es ist alles andere als trivial, einen Biomarker zu finden, der spezifisch und sensitiv zur Stratifizierung von Patientengruppen herangezogen werden kann. Aufgrund der multifaktoriellen Pathogenese der meisten Erkrankungen ist zudem auch nicht zu erwarten, dass ein einzelnes Merkmal ausreichend ist.

Das mit Zigtausenden von Gewebe- und Serumproben bereits heute sehr gut ausgestattete Münchner Netzwerk der Biobanken halten wir daher für eine essenzielle Voraussetzung, um die für die Personalisierte Medizin wichtigste Grundlage zu schaffen: den richtigen Biomarker für den speziellen Krankheitstyp eines Patienten zu kennen.

Weitere Informationen: www.m4.de, www.bio-m.org

Abzugrenzen ist diese Definition gegen diverse Ansätze, die versuchen, medizinische Prognosen aus dem individuellen genetischen Profil abzuleiten. Diese Ansätze – ebenso wie die Herstellung individueller Arzneimittel auf Basis der genetischen Ausstattung eines Patienten (vergleichbar mit einem Maßanzug; Sonderfall der Personalisierten Medizin) – fallen nicht unter den Begriff der Personalisierten Medizin im Sinne des vorliegenden Reports und sind dementsprechend auch nicht Gegenstand dieser Studie.

Im vorliegenden Report sollen Biopharmazeutika vorgestellt werden, die aufgrund ihres molekularen Wirkmechanismus ein unterschiedliches Wirkungs- oder Nebenwirkungsprofil bei verschiedenen Patientengruppen zeigen, welche genetische Unterschiede oder Unterschiede bei anderen Biomarkern aufweisen. So wird beispielsweise eine systematische Einteilung der Patienten in solche, die auf das Medikament voraussichtlich ansprechen ("Responder"), und solche, bei denen dies nicht der Fall sein dürfte ("Non-Responder"), möglich. Die Beispielpunkte dieser Studie umfassen ein definiertes "Tandem" aus Therapeutikum und Diagnostikum. Die aufgeführten Beispiele sind eine Auswahl bereits zugelassener oder in fortgeschrittenen Entwicklungsstadien befindlicher Ansätze.

4.2 Aktuelle Ansätze zur Personalisierten Medizin sind stark auf die Onkologie fokussiert

Die moderne biomedizinische Forschung bedingt und erfordert eine zunehmende Personalisierung der in Entwicklung befindlichen Medikamente. Die fortschreitende molekulare Differenzierung vor allem bei onkologischen und immunologischen Erkrankungen ist Wegbereiter dieses Trends, wobei die Methoden der modernen Biotechnologie und Molekularbiologie essenziell für die Entwicklung der Personalisierten Medizin sind.

In Deutschland sind aktuell 20 Arzneimittel zugelassen, die die oben beschriebenen Kriterien der Personalisierten Medizin erfüllen. Drei davon sind biopharmazeutischen Ursprungs, bei 17 handelt es sich um "small molecules" (chemisch-synthetisch hergestellte Wirkstoffe). 16 der 20 Medikamente werden gegen Krebserkrankungen eingesetzt, sicherlich auch bedingt durch das ständig zu-

nehmende Wissen um die molekularen Hintergründe der verschiedenen Krebsarten.

Der Hauptgrund für eine personalisierte Anwendung ist derzeit die mitunter nur in einer bestimmten Patientengruppe gegebene Wirksamkeit eines Medikaments. Darüber hinaus gibt es vier Beispiele für Therapeutika, welche bei bestimmten Patientengruppen zu gravierenden Nebenwirkungen führen können, die es zu vermeiden gilt. Die große Bedeutung der Personalisierung wird dadurch unterstrichen, dass für 16 der 20 Arzneimittel der diagnostische Vortest verpflichtend vorgeschrieben ist (Abb. 9).

4.3 Die Personalisierte Medizin bietet ein neues und effektives Instrumentarium für den behandelnden Arzt

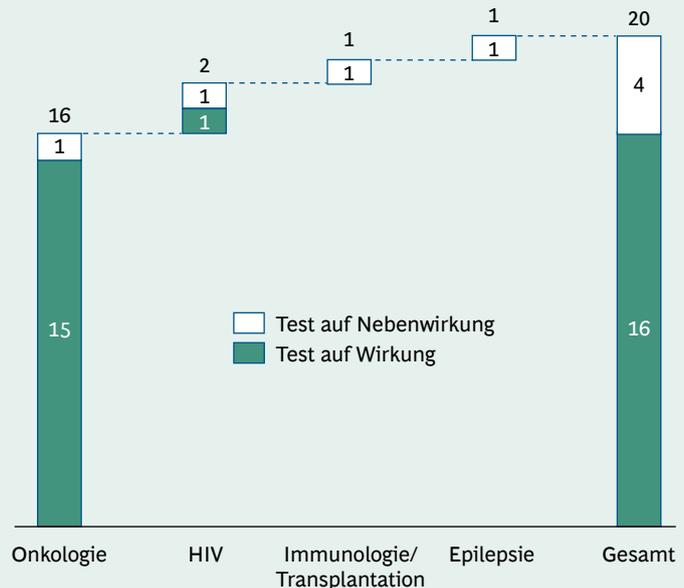
Seit jeher spielen das Wissen und die Erfahrung des behandelnden Arztes die entscheidende Rolle bei der Diagnose einer Erkrankung. Daran wird auch die Personalisierte Medizin nichts ändern. Sie versteht sich nicht als eine "automatisierte" Diagnostik als Basis für die Entscheidungsfindung, sondern soll dem Arzt vielmehr eine noch genauere Identifizierung der Erkrankung des jeweiligen Patienten und der dafür geeigneten Therapie ermöglichen. Die Methoden der Personalisierten Medizin sind dazu geeignet, sich reibungslos in das Instrumentarium der Diagnostik einzureihen. Dieses beginnt mit der üblichen Patientenanamnese und führt über verschiedene diagnostische Methoden (z. B. Labortests, Bildgebung) zu einer immer spezifischeren Identifikation der vorliegenden Erkrankung. Die Personalisierte Medizin ergänzt und verfeinert einerseits die bisherige Diagnostik; sie kann aber auch durch Informationen über patientenindividuelle Besonderheiten wie eine bestimmte Enzymausstattung, die für den Abbau eines Arzneistoffs wichtig ist, Hinweise auf die Dosierung oder Verträglichkeit eines Medikaments geben.

Bei einer Betrachtung der Medizingeschichte der vergangenen Jahrhunderte erscheint die Personalisierte Medizin als logischer nächster Schritt in Diagnose und Therapie und als direkte Konsequenz der Errungenschaften der modernen biomedizinischen Forschung. In gleicher Weise, wie der klinische Fortschritt bislang immer durch den wissenschaftlichen Fortschritt getrieben war, stellt auch im Falle der Personalisierten Medizin die fortschreitende

Abb. 9: Aktuelle personalisierte Arzneimittel – stark auf Onkologie fokussiert

Wirkstoff	Indikation	Test
Abacavir	HIV	P
Anastrozol	Brustkrebs	P
Arsentrioxid	Leukämie	P
Azathioprin	Transplantation	E
Carbamazepin	Epilepsie	E
Cetuximab	Darmkrebs	P
Dasatinib	ALL	P
Exemestan	Brustkrebs	P
Fulvestrant	Brustkrebs	P
Gefitinib	Lungenkrebs	P
Imatinib	ALL/CLL	P
Lapatinib	Brustkrebs	P
Letrozol	Brustkrebs	P
Maraviroc	HIV	P
Mercaptopurin	Leukämien	E
Nilotinib	CML	P
Panitumumab	Darmkrebs	P
Tamoxifen	Brustkrebs	E
Toremifen	Brustkrebs	P
Trastuzumab	Brustkrebs	P

Anzahl der in Deutschland aktuell zugelassenen Arzneimittel mit verpflichtender oder empfohlener Personalisierung



P Pflichttest E Test empfohlen ● Wirkung ○ Nebenwirkung

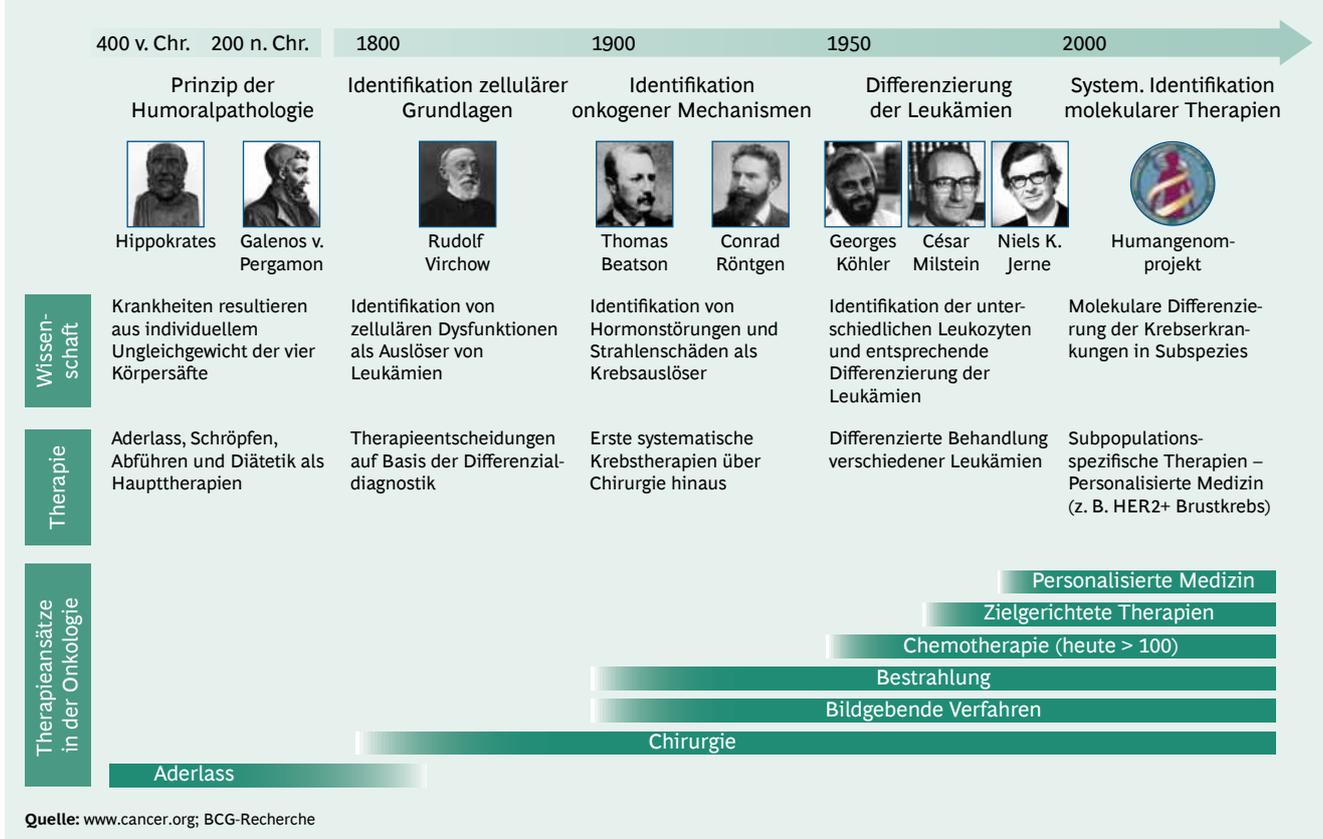
Quelle: www.vfa.de/personalisiert

Aufklärung molekularer Grundlagen von Krankheiten und genetischer Ausstattung den Grundstein dar für eine weitergehende Differenzierung von Krankheiten und Patientengruppen. Dieser Aspekt der Personalisierten Medizin soll im Folgenden am Beispiel der Onkologie illustriert werden (Abb. 10).

Die bis ins frühe 19. Jahrhundert populäre Humoralpathologie ("Viersäftelehre") führte fast alle Krankheiten, darunter auch Krebs, auf ein Ungleichgewicht der vier Körpersäfte Blut, gelbe Galle, schwarze Galle und Schleim zurück. Die daraus abgeleiteten Therapien waren meist Aderlass, Schröpfen, Abführen oder Diätetik, um die Säfte wieder ins Gleichgewicht zu bringen. Dieses eher limitierte Therapiespektrum illustriert, wie wenig eine Personalisierung der Behandlung zu dieser Zeit überhaupt möglich war, so dass man in der Tat von einem "One size fits all"-System sprechen kann.

Mit der zunehmenden Bedeutung der medizinischen Wissenschaft rückte diese Lehre langsam in den Hintergrund, da seit Beginn des 19. Jahrhunderts die zellulären Grundlagen mehr und mehr erfasst wurden. Beispielhaft lässt sich die durch Rudolf Virchow (1821 – 1902) begründete Zellulärpathologie nennen, die Krankheiten auf eine Störung in den Körperzellen zurückführte. Virchow war es auch, der Mitte des 19. Jahrhunderts als Erster die Leukämie beschrieb. Während Virchow noch eher unspezifisch von Zeldysfunktionen sprach, konnten bald die ersten Ursachen onkologischer Erkrankungen nachgewiesen werden. So identifizierten beispielsweise Thomas Beatson (1848 – 1933) und Conrad Röntgen (1845 – 1923) Hormonstörungen bzw. Strahlenschäden als Auslöser von Krebserkrankungen. Basierend auf diesen Entdeckungen und in Kombination mit kontinuierlichen Fortschritten bei den bildgebenden Verfahren konnten mit der hormonellen Behandlung und der gezielten Bestrahlung die ers-

Abb. 10: Die Personalisierte Medizin als Ergebnis der medizinischen Forschung – wissenschaftlicher Fortschritt als Motor der Entwicklung der Medizin



ten über die Chirurgie hinausgehenden Krebstherapien entwickelt werden.

Die seit den 1950er Jahren erzielten großen Fortschritte bei der Aufklärung der zellulären und molekularen Grundlagen des Immunsystems führten zur funktionellen und molekularen Identifikation vieler verschiedener Leukozytenarten, die zuvor lediglich auf Basis äußerer Merkmale (z. B. Färbeverhalten) unterschieden worden waren. Mit diesem neuen Wissen konnten nunmehr die verschiedenen Leukämien auf die unterschiedlichen lymphoiden oder myeloiden Ursprungszellen zurückverfolgt werden, was zu einer deutlichen Differenzierung der Blutkrebstherapien führte. In der Leukämiebehandlung kamen Ende der 1990er Jahre auch die ersten zielgerichteten Therapien auf. Nach der Entdeckung von CD20, einem speziellen Molekül auf der Außenseite von B-Lymphozyten, wurde das Biopharmazeutikum Rituximab

entwickelt, ein monoklonaler Antikörper, der sich passgenau an CD20 heftet. Mit dessen Zulassung (1997 in den USA, 1998 in Deutschland/EU) wurde bei Leukämien eine molekulare Personalisierung in die Praxis eingeführt, denn Lymphome mussten nun zunächst in B- oder T-Zell-Lymphome unterschieden werden, bevor Rituximab bei B-Zell-Lymphomen gegeben werden konnte.

Durch die großen Fortschritte in der Aufklärung der genetischen und biochemischen Ursachen der unterschiedlichsten Krankheiten werden seither mehr und mehr molekulare Ansatzpunkte identifiziert, die eine ständige Optimierung des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils der Medikamente ermöglichen.

Perspektiven Personalisierter Medizin in Deutschland



Prof. Heyo K. Kroemer,
Wissenschaftlicher Vorstand/Dekan,
Leiter der Abteilung Allgemeine Pharmakologie,
Universitätsmedizin Greifswald

"Ziel der Personalisierten Medizin (PM) ist es, durch modernste Diagnostik und den nachfolgenden Einsatz neuer, auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten ausgerichteter Therapieverfahren die Effektivität der Behandlung zu steigern, unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden und die Kosten zu reduzieren."

Basierend auf dieser Definition ist PM eigentlich ein uralter Hut. Chirurgen operieren schon immer hochindividuell, jeder Internist wird sich in seinem täglichen Handeln an der obigen Maxime orientieren. Und was ist nun bisher praktisch herausgekommen, etwa in der Pharmakogenomik als wesentlichem Teil der PM? Kein Kardiologe genotypisiert heute einen Patienten vor Gabe von Metoprolol, und selbst das erblich bedingte Fehlen der Bioaktivierung von Tamoxifen bei 10 % aller Frauen mit Brustkrebs hat bisher keinen endgültigen Eingang in die Therapie gefunden.

Parallel zu dieser eher kritischen Betrachtung beobachten wir derzeit, dass sich viele internationale Forschungsorganisationen sowie Pharma- und Biotech-Unternehmen mit dem Potenzial der PM sehr intensiv auseinandersetzen. So erarbeitet derzeit die European Science Foundation einen Ausblick zu PM, der die zukünftige Förderstrategie der EU wesentlich beeinflussen soll. Die Leopoldina als Nationale Akademie der Wissenschaften hat Arbeitsgruppen zu PM eingesetzt, die in kurzer Frist eine Stellungnahme zur Politikberatung schreiben sollen. Nordrhein-Westfalen hat ein millionenschweres kompetitives Forschungsprogramm zu PM ausgeschrieben.

Retrospektiv wird man der heutigen Zeit ein ungewöhnliches, zeitgleiches Zusammentreffen verschiedener Faktoren zuordnen: Zum einen die extreme Nachfragesituation – der strukturell bedingte "medical need". Die rasante demographische Veränderung wird uns zudem zwingen, die vorhandenen Ressourcen zielgerichteter einzusetzen; dabei wird PM ein unverzichtbares Werkzeug. Parallel dazu beobachten wir eine Explosion der analytischen Möglichkeiten (genomweite Analysen, Omics-Technologien, molekulare Bildgebung), die uns in Verbindung mit der Informatik das Werkzeug an die Hand geben, Patienten viel genauer als bisher zu charakterisieren. Dritter Spieler im Prozess ist das beginnende integrale Verständnis komplexer Krankheitsprozesse.

Um nun konkret, und zwar unabhängig vom jeweiligen Krankheitsbild, einen PM-Ansatz in die klinische Praxis zu überführen, bedarf es zunächst einer exzellent charakterisierten Referenzpopulation, auf die eine Personalisierung bezogen wird. Wer nicht weiß, was normal ist, kann nicht personalisieren. Parallel zu der Referenzpopulation braucht man mit gleicher Qualität phänotypisierte Krankheitskohorten. Sowohl aus der Referenzpopulation als auch aus der Krankheitskohorte muss eine Biobank aufgebaut werden, die technisch und organisatorisch allen Anforderungen entspricht. Die technische Verknüpfung zu therapeutischen Entscheidungen schafft die Krankenhausinformatik, ein in Deutschland vollkommen unterentwickeltes Feld. Parallel erscheint es mir unabdingbar, die PM prospektiv ethisch zu begleiten. Bereits das Sammeln großer Datenmengen als wesentliche Voraussetzung von PM kann ethische Probleme aufwerfen. Gleiche Aufmerksamkeit durch kritische gesundheitsökonomische Begleitung verdient die unbewiesene Aussage, dass PM langfristig die Kosten senken soll.

Es gibt in Deutschland einige erfolgversprechende Ansätze in PM, insbesondere im Bereich der Onkologie. Eine komplexe Organisationsmatrix auf der Basis der genannten Prämissen bietet das GANI_MED-Projekt (Greifswald Approach to Individualized Medicine). Es handelt sich um ein internationales Konsortium zur Einführung Personalisierter Medizin in eine Universitätsklinik. Wenn Deutschland eine führende internationale Rolle in diesem Bereich spielen will, wird es unabdingbar sein, eine Organisationsstruktur zu schaffen, die der Umsetzung Personalisierter Medizin in die praktische Anwendung gewidmet ist.

Weitere Informationen:
http://www.medizin.uni-greifswald.de/GANI_MED/

4.4 Starker Anstieg des Biomarker-Einsatzes in klinischen Studien seit 1990

Aufgrund der zunehmenden Bedeutung der Entwicklung zielgerichteter Therapien rückt die Notwendigkeit der Erforschung, Identifizierung und Absicherung (Validierung) aussagekräftiger Biomarker immer mehr in den Mittelpunkt der Forschungsaktivitäten. Dabei umfasst der Begriff Biomarker ein weites Spektrum – von genetischen über biochemische bis hin zu komplexen Merkmalen (oder komplexen Eigenschaften) wie z. B. der Immunkompetenz eines Patienten. Unabhängig von der Art des Biomarkers ergibt die Auswertung der im Auftrag der Industrie durchgeführten Studien, die im internationalen Studienregister ClinicalTrials.gov verzeichnet sind, eine starke Zunahme der Biomarker-Verwendung in klinischen Studien in den letzten 20 Jahren, und zwar von ca. 4 % vor 1990 bis auf 20 % aller industriegesponserten Studien in den Jahren seit 2005 (Abb. 11, links). Interessanterweise wird der Einsatz von Biomarkern am häufigsten in der klinischen Phase II mitgeprüft. Dies liegt vermutlich daran, dass in dieser Phase zum ersten Mal die Wirksamkeit eines Medikaments mit Patienten untersucht wird. Demgegenüber fällt die Biomarker-Verwendung in den Phasen III und IV wieder ab, da offensichtlich nicht

bei allen Medikamenten, bei denen ursprünglich eine Personalisierung mit erforscht wurde, dieser Ansatz auch tatsächlich trägt (Abb. 11, rechts). Insgesamt verdeutlichen diese Zahlen, dass die Unternehmen sich auf Basis vorklinischer Erkenntnisse bereits sehr früh in der klinischen Entwicklung – ab Phase I – mit der Identifizierung der von einem therapeutischen Ansatz am meisten profitierenden Patientengruppen beschäftigen.

Erwartungsgemäß hält die Onkologie mit 50 % den größten Anteil an den Studien mit Biomarker-Prüfung. Mehr als jede dritte onkologische Studie (37 %) wird unter Verwendung von Biomarkern durchgeführt. Weitere wichtige Indikationen sind Herz-Kreislauf- und Muskelerkrankungen sowie die Immunologie (Abb. 12).

4.5 Die Personalisierte Medizin kann zu einer erhöhten Kosteneffizienz im Gesundheitssystem führen

Der größte medizinische Nutzen der Personalisierten Medizin besteht darin, dass ein Patient rasch das für ihn am besten geeignete Medikament erhält. Dadurch können wirkungslose Behandlungen von Non-Respondern oder Therapien, die aufgrund von Unverträglichkeiten vorzei-

Abb. 11: Starker Anstieg des Biomarker-Einsatzes in klinischen Studien seit 1990 – Hauptfokus auf Phase I und Phase II

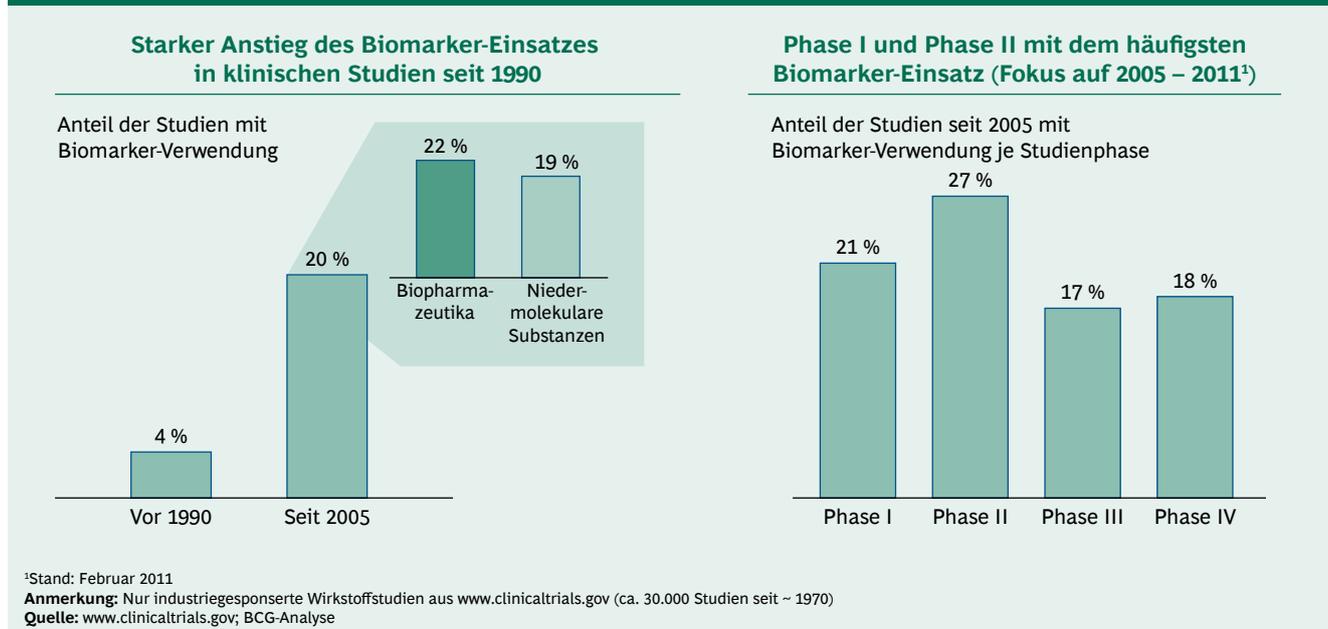
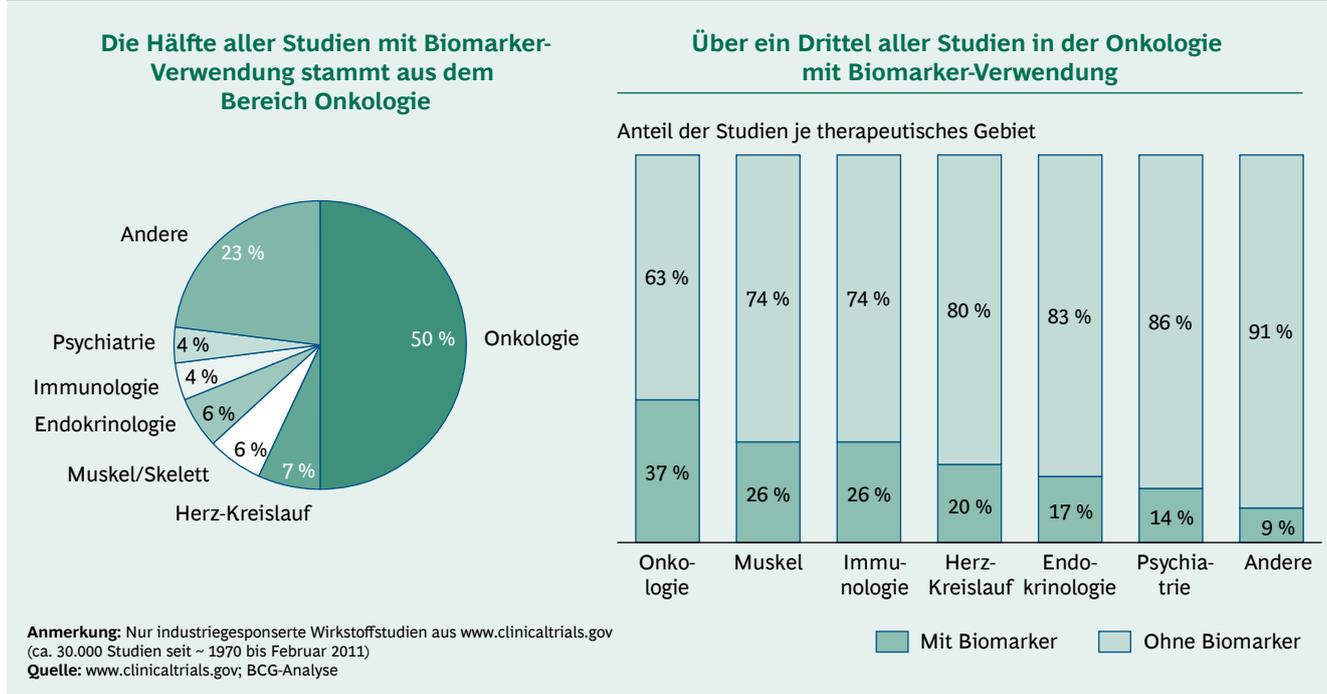


Abb. 12: Onkologie ist Vorreiter in der Verwendung von Biomarkern



tig abgebrochen werden müssten, vermieden werden. Dies verbessert die Effizienz im Gesundheitssystem (bezüglich der Verwendung vorhandener Mittel und Ressourcen) insbesondere durch das Vermeiden

- ◇ schwererer Krankheitsverläufe (weil nicht rechtzeitig wirksam eingegriffen wird),
- ◇ schwerer Nebenwirkungen,
- ◇ zusätzlich benötigter Maßnahmen (Krankenhauseinweisungen, Medikamente) wegen schwerer Nebenwirkungen und
- ◇ zusätzlicher Personalkosten.

Hinzu kommen noch vermiedene indirekte Kosten sowie volkswirtschaftliche Vorteile durch den reduzierten Ausfall von Arbeitskraft.

Dem stehen ein zusätzlicher Diagnostik- und IT-Systemaufwand gegenüber sowie zusätzliche Kosten für die erforderliche Lagerung medizinischer Proben etc. Auch ist

auf Seiten der Leistungserbringer mit höheren Kosten durch steigenden Zeitaufwand pro Patient und die notwendigen Fortbildungen der Ärzte zu rechnen.

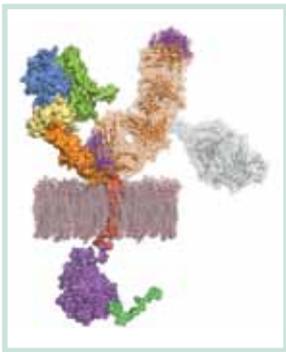
Insgesamt kann – auch aufgrund der demographischen Entwicklung, die beispielsweise einen Anstieg der Fälle von Krebserkrankungen, Schlaganfällen, Herzinsuffizienz, Parkinson und Alzheimer mit sich bringt – keine Netto-reduktion der Gesundheitsausgaben durch die Personalisierte Medizin prognostiziert werden. Die Personalisierte Medizin wird jedoch einen deutlich effizienteren Einsatz der vorhandenen Mittel ermöglichen – und das bei verbessertem Therapieerfolg.

In erster Linie wird der individuelle Patient von der Personalisierten Medizin durch eine höhere Versorgungssowie eine verbesserte Lebensqualität profitieren. Dies ist von besonderer Bedeutung, da viele personalisierte Arzneimittel der Behandlung von Erkrankungen dienen, die – wenn sie falsch behandelt werden oder unbehandelt bleiben – zum Tod führen können. Darüber hinaus sind beispielsweise Krebspatienten häufig durch ihre Krankheit und vorangegangene Therapien körperlich ge-

schwächt, so dass der Vermeidung unnötiger Nebenwirkungen höchste Bedeutung beizumessen ist.

4.6 Ausgewählte Beispiele für Personalisierte Medizin

Monoklonale Antikörper gegen HER2 bei Brustkrebs



Mit ca. 64.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist Brustkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung in Deutschland und mit großem Abstand die häufigste Krebsdiagnose bei Frauen. Etwa 8 bis 10 % aller Frauen erkranken einmal im Leben an Brustkrebs. Aufgrund der hohen Mortalität von 27 % ist er außerdem die häufigste on-

kologische Todesursache bei Frauen in Industriestaaten.¹ Frappierend ist dabei die starke Zunahme der Brustkrebsfälle um ca. 60 % seit 1980.² Als Ursachen für diese Entwicklung werden eine Vielzahl von Faktoren diskutiert, z. B. frühe erste Regelblutung, späte erste Schwangerschaft, geringe Anzahl an Schwangerschaften, kurzes bzw. kein Stillen, späte Menopause, Übergewicht, Alkoholkonsum, Rauchen, geringe körperliche Aktivität, aber auch das zunehmende Lebensalter sowie eine vollständige Erfassung aller Fälle durch systematisches Screening. Demgegenüber ist die Mortalität erfreulicherweise deutlich rückläufig.² Dies liegt sowohl an den sich kontinuierlich verbessernden Therapiemöglichkeiten als auch am immer früheren Zeitpunkt der Diagnose.

Abhängig von ihrer Entwicklung weisen die Tumoren große molekulare Unterschiede auf. Bereits in den 1980er Jahren konnte gezeigt werden, dass etwa 25 % aller Brustkrebserkrankungen durch eine stark erhöhte Produktion ("Überexpression") des Proteins "humaner epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2" (HER2) an der Oberfläche der Tumorzellen gekennzeichnet sind. Demgegenüber weisen die übrigen ca. 75 % der Brustkrebspatientinnen eine normale HER2-Expression auf. Die Überexpression von HER2 verstärkt die Proliferation (Vermehrung) dieser Zellen und vermittelt eine antiapoptotische (Zelltod-hemmende) Wirkung. Diese Eigenschaften führten dazu, dass HER2-überexprimierende Tumoren noch vor wenigen Jahren mit einer wesentlich

schlechteren Prognose für den Krankheitsverlauf verbunden waren als Tumoren mit normaler HER2-Expression.³

Der seit 1998 in den USA und seit 2000 in der EU zugelassene monoklonale Antikörper Trastuzumab macht sich diesen Unterschied der Brustkrebszellen zunutze, indem er spezifisch an das HER2-Protein bindet. Auf diese Weise werden sowohl die vom HER2 ausgehenden antiapoptotischen als auch die proliferativen Signale geblockt, was zu einer Wachstumshemmung des Tumors führt. Darüber hinaus leitet die Bindung des Antikörpers eine Immunantwort gegen den Tumor ein. Trastuzumab ist seit 2006 auch für die adjuvante Brustkrebstherapie (also zur Zerstörung eventuell verbliebener Krebszellen nach operativer Entfernung des Tumors bei noch nicht metastasierten Tumoren) zugelassen, nachdem die ursprüngliche Zulassung auf metastasierten Brustkrebs beschränkt war.

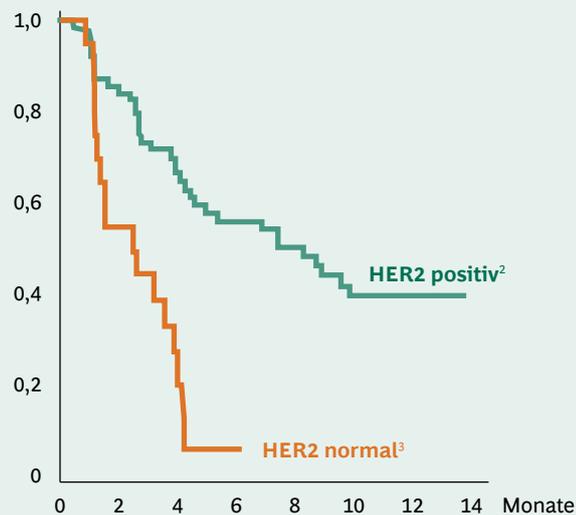
In klinischen Phase-II-Studien mit T-DM1, einer weiterentwickelten Trastuzumab-Verbindung, konnte gezeigt werden, dass auch dessen Wirkung auf HER2-überexprimierende Tumoren beschränkt ist. T-DM1 besteht aus dem Basis-Antikörper Trastuzumab, an den zusätzlich das hochpotente Zellgift DM1 gekoppelt ist. Da HER2 – wenn auch in unterschiedlichen Konzentrationen – auf allen Brustkrebstumoren zu finden ist sowie wegen der starken Toxizität von DM1 hatte man sich auch bei Tumoren mit normaler HER2-Expression eine positive Wirkung von T-DM1 erhofft. In einer Phase-II-Studie zeigten sich jedoch deutliche Unterschiede in der Wirksamkeit des Medikaments in Abhängigkeit vom HER2-Expressionsgrad der Tumoren (Abb. 13).⁴ Bei einer HER2-Überexpression zeigte T-DM1 im Vergleich zu Trastuzumab eine gesteigerte Effektivität.⁴

Diese ersten Studienresultate legen nahe, dass die Anwendung von T-DM1 nach seiner Zulassung – wie bei Trastuzumab – obligatorisch an eine vorhergehende molekulare Diagnostik des Tumors auf verstärktes Auftreten von HER2 gebunden sein wird. Hierbei wird entweder immunhistochemisch die HER2-Protein-Expression oder die Vervielfältigung (Amplifikation) des HER2-Gens in den Tumorzellen untersucht. Beide Biomarker sind bereits heute für einen möglichen Einsatz von Trastuzumab angezeigt.

Abb. 13: Nutzen der Personalisierten Medizin in der Brustkrebstherapie

Verlängertes progressionsfreies Überleben durch mAbs gegen HER2 am Beispiel von T-DM1

Progressionsfreies Überleben¹



¹Bei Patientinnen mit Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium nach vorausgegangener Trastuzumab-Therapie

²(n = 74) mittel, 8,2; 95 % CI, 4,4 bis nicht bestimmbar

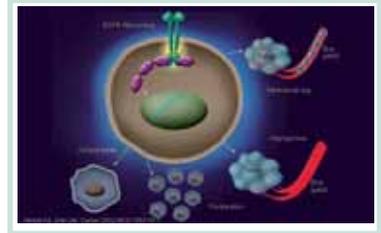
³(n = 21) mittel, 2,6; 95 % CI, 1,4 – 3,9

Quelle: Roche; Kaplan-Meier-Darstellung aus der Veröffentlichung einer Phase-II-Studie zu T-DM1; Burris, H. A. et al., J Clin Oncol 29 (2011)

Trastuzumab stellt einen großen Erfolg der Personalisierten Medizin dar. Ein in der Grundlagenforschung entdeckter molekularer Unterschied konnte erfolgreich für die gezielte Anwendung eines neuen Krebspräparats genutzt werden. Während die Überexpression von HER2 früher mit einer deutlich schlechteren Prognose für die Brustkrebspatientin einherging, sind die Heilungschancen bei dieser Tumorart – eine frühzeitige Behandlung mit Trastuzumab vorausgesetzt – heute sogar besser als für Tumoren mit normaler HER2-Expression.³

Monoklonale Antikörper gegen EGFR bei Darmkrebs

Das kolorektale Karzinom (Darmkrebs) ist mit ca. 70.000 neu diagnostizierten Patienten pro Jahr allein in Deutschland eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die



Zahl der Neuerkrankungen hat im Laufe der letzten 30 Jahre zugenommen, wenn auch mit ca. 30 % seit 1980 in deutlich geringerem Maße als beim Brustkrebs.² Die genauen Ursachen für diese Zunahme sind auch beim Darmkrebs unklar; es werden sowohl die Ernährung (kalorienreiche und ballaststoffarme Kost) als auch demographische Ursachen (steigende Lebenserwartung) vermutet. Durch die oftmals sehr späte Diagnose (25 % aller Neudiagnostizierten haben bereits das metastasierte Stadium erreicht) ist die Mortalität mit etwa 28.000 Fällen pro Jahr (ca. 40 %) sehr hoch und übertrifft die beiden anderen häufigsten Krebsarten – Brust- und Prostatakrebs – bei weitem.¹ Dementsprechend steigen die Überlebenschancen bei einer früheren Entdeckung und entsprechenden Behandlung dieser Erkrankung deutlich, weshalb bei Personen über 55 Jahre eine präventive Darmspiegelung alle zehn Jahre inzwischen durch die Krankenkassen erstattet wird.

Fast alle kolorektalen Tumoren zeichnen sich durch eine starke Expression des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors EGFR aus. Die Aktivierung des Rezeptors durch die Bindung verschiedener körpereigener Liganden (EGF, TGF- α) verstärkt über unterschiedliche Signalkaskaden das Überleben, das Wachstum und letztlich die Metastasierung der Tumoren.

An diesem molekularen Schalthebel setzen zwei zur Darmkrebstherapie zugelassene monoklonale Antikörper – Cetuximab und Panitumumab – an. Beide binden spezifisch an den EGFR und verhindern so wirkungsvoll eine Aktivierung der rezeptorvermittelten Signalwege (Abb. 14, rechts oben). Auf diese Weise erhöhen die beiden Medikamente die Chancen auf ein deutlich besseres Ansprechen der Patienten gegenüber den herkömmlichen Chemotherapieansätzen stark.⁵ Aus Studien mit Cetuximab und Panitumumab wurde deutlich, dass diese Wirkstoffe nicht bei allen Patienten mit EGFR-positiven



Prof. Peter M. Schlag,
Direktor des Charité Comprehensive Cancer Center

Zielgerichtete Tumorthherapie

Der aktuell zunehmend in den Vordergrund gerückte Begriff "personalisierte Tumorthherapie" ist dahingehend unglücklich gewählt, dass auch früher Tumorpatienten nicht nach "Schema F" behandelt wurden. Das Tumorstadium des Patienten, seine Begleiterkrankungen und seine Lebensumstände sind stets Komponenten einer personalisierten Therapie gewesen. Mit dem Begriff "zielgerichtete Tumorthherapie" wird besser verdeutlicht, um was es geht: nämlich Zielmoleküle im Tumorgewebe zu definieren, um über diese mit einer neuen Klasse von Medikamenten das Tumorwachstum gezielt zu blockieren. Diese Eingriffe können an ganz verschiedenen Schaltstellen erfolgen.

Bei vielen Tumorerkrankungen sind schon verschiedenste solcher Zielmoleküle bekannt, z. B. bei Brustkrebs, Dickdarmkrebs, Lungenkrebs, Lymphomen und Leukämie. Noch längst gibt es nicht gegen alle dieser bekannten Zielstrukturen zugelassene Medikamente. Auch werden ständig neue Zielstrukturen identifiziert, wobei viele dieser Moleküle mit Medikamenten auch nur schwer oder gar nicht angreifbar sein werden. Dazu erschwert ein zusätzliches Problem das Unterfangen: Jeder Tumor besitzt nicht nur ein Zielmolekül, sondern mehrere Zielmoleküle entfalten ihre Wirksamkeit in molekularen Netzwerken und können hier ihre Funktionen verstärken, ergänzen oder aufheben. Folglich kann die Tumorzelle bei Blockade eines Zielmoleküls alternative Wege finden, um Wachstum und Metastasierung aufrechtzuerhalten. Das molekulare Netzwerk ist somit sehr komplex, und viele alternative Wege sind noch weitgehend unbekannt.

Krebsmedikamente der neuen Generation

Mit neuen zielgerichteten Substanzen (Targeted Therapy) können wir heute beispielsweise beim Dickdarmkrebs einen bestimmten Wachstumsrezeptor (EGFR) oder Gefäßwachstumsrezeptor (VGFR) gezielt blockieren. Eine solche gezielte Krebstherapie hat zwar zu bemerkenswerten Erfolgen, aber bisher noch nicht zur Heilung geführt. Wir wissen inzwischen auch, dass die Blockade nur dann Sinn macht, wenn keine weitere Störung des Netzwerks vorliegt. Indem man Zielmoleküle auf ihre aktivierenden Mutationen hin untersucht, kann besser vorhergesagt werden, ob die Therapie überhaupt eine Chance hat (prädiktive Biomarker). Dadurch bleiben vielen Patienten auch unnötige, da ineffektive, Therapien erspart. Dies ist unter anderem deswegen wichtig, da auch die Targeted Therapy nicht nebenwirkungsfrei ist.

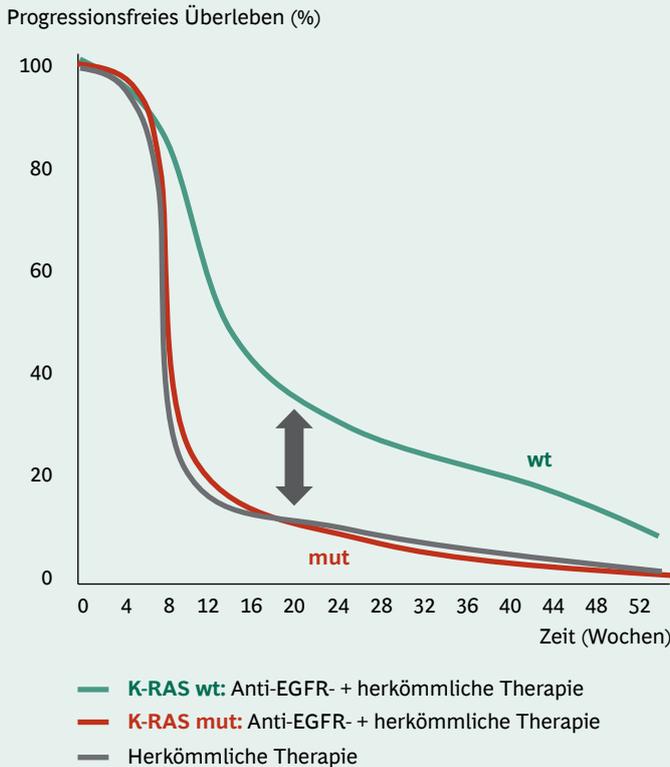
Es ist davon auszugehen, dass bald weitere Krebsmedikamente zur Verfügung stehen werden, die sich noch gezielter kombinieren lassen, und sich damit auch die Ansprechraten auf die Behandlung weiter verbessern werden. Die Behandlungsstrategie wird dabei von Tumor zu Tumor unter Umständen sehr unterschiedlich sein, wobei die derzeitigen Krebsmedikamente nicht prinzipiell dadurch abgelöst werden.

Ärztliche Kunst

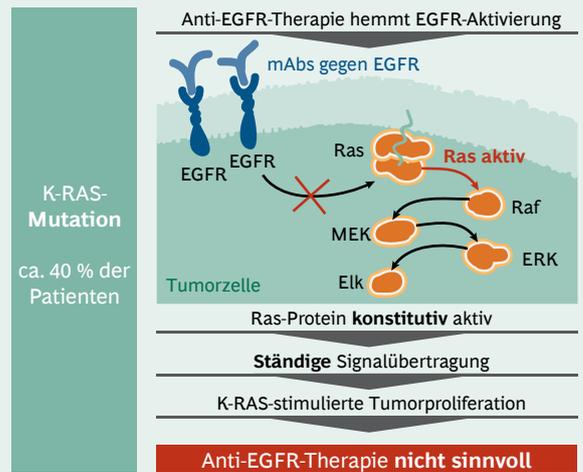
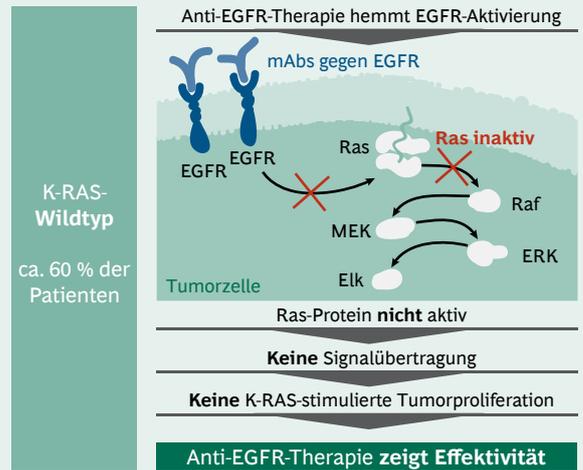
Je stärker eine Behandlung individualisiert und intensiviert wird, umso größer ist die Gefahr einer zunehmenden Steigerung der Behandlungskosten. Aus diesem Grund muss die jeweilige Behandlungsoption ausführlich auf ihren kurativen oder palliativen Effekt analysiert und müssen die Auswirkungen auf Lebensqualität sowie Behandlungslangzeitfolgen stets mit bedacht werden. Dies gilt für die ärztlichen und psychosozialen Aspekte nicht weniger als für die ökonomische Betrachtung neuer Therapien. Denn eine individualisierte Tumorthherapie bedeutet auch die ganzheitliche Betrachtung des Patienten, in die seine persönlichen Vorstellungen und sein familiäres und psychosoziales Umfeld hineinspielen. Das alles gilt es im Rahmen der Behandlungsstandards bei der Therapieauswahl zu berücksichtigen. Alle Aspekte gegeneinander abzuwägen, um gemeinsam mit dem Patienten zu einer für ihn optimalen Therapieentscheidung zu kommen, genau darin liegt die ärztliche Kunst einer auf den individuellen Patienten zugeschnittenen, also personalisierten Tumorthherapie.

Abb. 14: Nutzen der Personalisierten Medizin in der Darmkrebstherapie

Verlängertes progressionsfreies Überleben durch mAbs gegen EGFR bei K-RAS-wt-Patienten (schematische Darstellung)



Anmerkung: Kaplan-Meier-Kurve schematisiert nach Firmenangaben (Amgen; Merck Serono)
 wt = Wildtyp; mut = Mutation
Quelle: Amgen; Merck-Serono



kolorektalen Tumoren ihre volle Wirkung entfalten. Durch retrospektive molekulargenetische Untersuchungen von entnommenem Tumormaterial konnte gezeigt werden, dass Mutationen im K-RAS-Gen, wie sie bei ca. 40 % der Patienten auftreten, die tumorhemmende Wirkung der Anti-EGFR-Antikörper unterbinden.

K-RAS ist ein Protein, das in besagten Signalkaskaden infolge der EGFR-Aktivierung eine zentrale Rolle spielt. Diese Signalwege führen – wenn aktiviert – letztendlich zu Tumorwachstum und -proliferation. Bei einer Mutation von K-RAS ist dieses durchgehend aktiviert und somit

nicht mehr auf eine Aktivierung durch den EGFR angewiesen. Eine Blockade des Rezeptors durch den entsprechenden monoklonalen Antikörper ist damit wirkungslos, da die Signalkaskaden, bedingt durch das konstitutiv aktive K-RAS, ungehindert weiter ablaufen (Abb. 14, rechts unten). Die entsprechenden Patienten zeigen demzufolge keine Veränderung im progressionsfreien Überleben gegenüber mit Standard-Chemotherapie Behandelten und profitieren nicht von einer Antikörpertherapie (Abb. 14, links). Da andererseits bei 60 % der Patienten diese Mutation nicht vorliegt (Wildtyp), ist vor der Anwendung der beiden monoklonalen Antikörper Cetu-

ximab und Panitumumab eine diagnostische Testung des Tumorgenoms auf den K-RAS-Mutationsstatus verpflichtend vorgesehen. Durch Testung auf den K-RAS-Status wird eine personalisierte Therapie dieser durch hohe Mortalitätsraten gekennzeichneten Tumorerkrankung ermöglicht. Die damit erhöhte Vorhersagewahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs macht die personalisierte Anti-EGFR-Therapie aus Sicht der Behandler und Patienten wie auch der Kostenträger zu einer modernen und attraktiven Behandlungsoption.

Immunisierung gegen Krebs

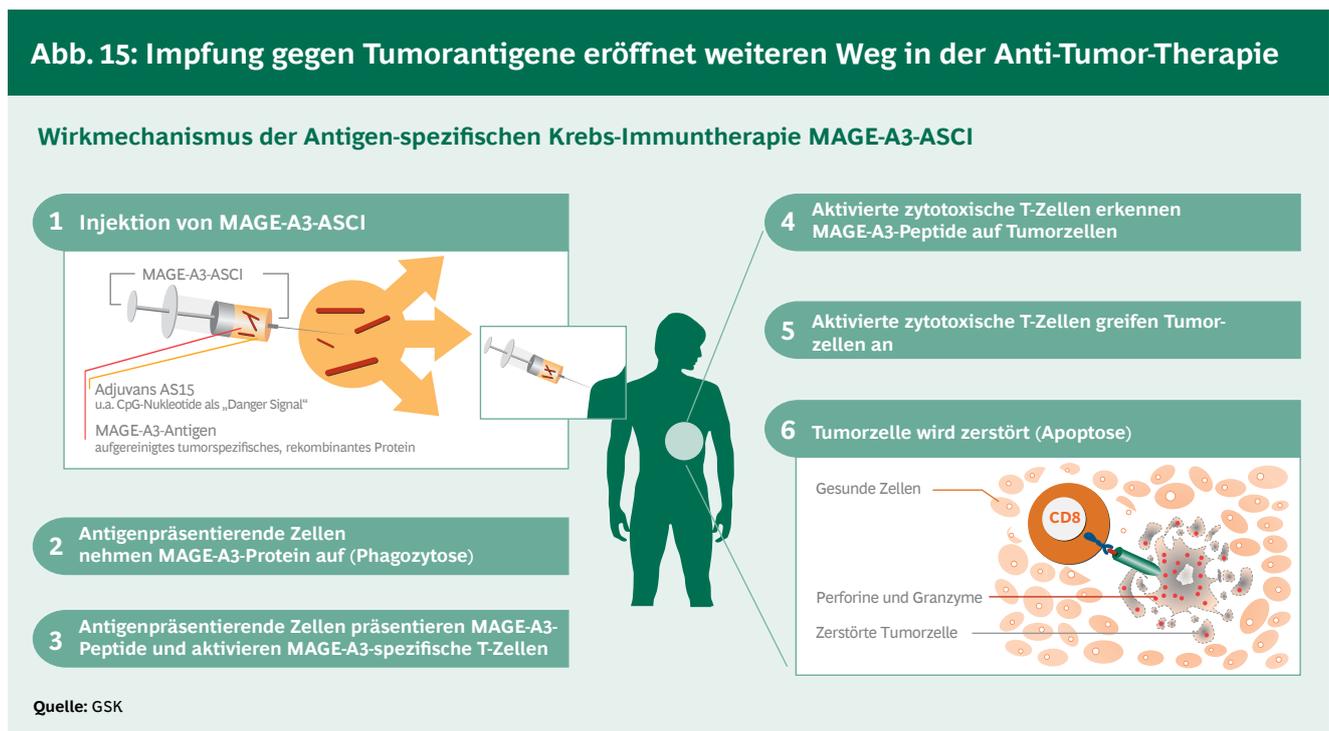


Einige Tumorzellen schaffen es mit Hilfe von Tricks, von der körpereigenen Immunabwehr unentdeckt zu bleiben. Indem ihnen Fragmente von Proteinen (sogenannte Antigenen) aus gesunden Körperzellen präsentiert werden, lernen die Effektorzellen des Immunsystems während ihrer Reifung, gesunde Körperzellen als "Selbst" zu erkennen und nicht anzugreifen. Um von den so gereiften Effektorzellen als "Selbst" erkannt und damit verschont zu werden, weisen sich die

Körperzellen gegenüber dem Immunsystem aus, indem sie ebenfalls Fragmente ihrer Proteine an der Oberfläche präsentieren. Krebszellen haben z. T. mutierte Gene und damit auch abweichende Proteine, wodurch sie bei der Antigenpräsentation eigentlich "auffliegen" müssten. Doch haben sie oftmals Mechanismen entwickelt, um eine erfolgreiche Immunantwort gegen sich zu unterbinden.

An dieser Stelle setzt die sogenannte Antigen-spezifische Krebs-(Cancer-)Immuntherapie (ASCI) ein. Durch systematische Untersuchungen von aus verschiedenen Tumoren gewonnenen Immunzellen konnten einige Antigene identifiziert werden, die offensichtlich das Potenzial haben, eine gegen den Tumor gerichtete Immunreaktion auszulösen. Eines der dabei immer wieder in Erscheinung tretenden Antigene ist MAGE-A3, das in 30 % bis 65 % der Tumoren in verschiedenen Geweben vorkommt. Durch eine wiederholte Immunisierung der Tumorpatienten mit dem Antigen kommt es nach einigen Wochen zu einer zytotoxischen Immunantwort gegen den Tumor (Abb. 15).

Abb. 15: Impfung gegen Tumorantigene eröffnet weiteren Weg in der Anti-Tumor-Therapie



Aufgrund des vergleichsweise höchsten Vorkommens von MAGE-A3 in Melanomen ist ASCI bislang hauptsächlich in der Hautkrebstherapie getestet worden. Die Wirksamkeit der Immunisierung konnte bereits 1999 in ersten klinischen Studien gezeigt werden. So kam es bei ca. 30 % der Patienten zu einem Tumorrückgang durch die Behandlung.⁶ Allerdings muss die Immunisierung im Gegensatz zu den bekannten Impfungen in der Infektionsabwehr deutlich häufiger – bis zu 30 Mal über den gesamten Behandlungszeitraum – verabreicht werden, was möglicherweise eine Folge der anhaltenden lokalen Immunsuppression durch die Tumoren ist. Demgegenüber fällt die ASCI durch ein deutlich vermindertes Nebenwirkungsprofil, verglichen mit den bislang verabreichten unspezifischen Immunstimulanzien (Zytokine etc.), auf.

Die hohe molekulare Spezifität einer Immunantwort bedingt, dass der Tumor vor Beginn der Immunisierung auf das Vorkommen des spezifischen Antigens getestet werden muss; andernfalls bestünde das Risiko, die Therapie vergeblich einzusetzen. Deshalb wurde im Fall der ASCI bereits in der präklinischen Phase in enger Kooperation mit einem anderen forschenden Pharmaunternehmen mit der Entwicklung eines diagnostischen Tests begonnen, der eine Differenzierung der Tumoren nach ihrem Antigenvorkommen ermöglicht.

Aktuell befindet sich die ASCI mit MAGE-A3 in Phase III der klinischen Entwicklung; die Zulassung und Markteinführung ist frühestens 2014 zu erwarten. Darüber hinaus werden noch weitere Tumorantigene (z. B. PRAME und WT1, die zusammen mit MAGE-A3 auf ca. 80 % der Tumorzellen vorkommen) und andere Krebserkrankungen (z. B. Lungenkrebs) erforscht. So könnte die ASCI insbesondere für die Rezidivprophylaxe nach einer Tumoroperation neue Therapieoptionen ermöglichen, um die körpereigene Immunabwehr in die Lage zu versetzen, die letzten im Körper verbliebenen Tumorzellen zu lokalisieren und zu eliminieren. Weitere therapeutische Impfstoffe gegen verschiedene Erkrankungen sind gegenwärtig in unterschiedlichen Stadien der Forschung und Entwicklung und könnten künftig zur Behandlung verschiedener Krebserkrankungen zum Einsatz kommen.

Radioisotop-gekoppelter monoklonaler Antikörper gegen ED-B-Fibronectin



Die Behandlung mit ionisierenden Strahlen ist nach der Entdeckung der zellschädigenden Wirkung der Röntgenstrahlung um 1900 eine der Standardtherapien in der Krebsbehandlung geworden. Sich stark teilendes Gewebe, wozu auch viele Tumoren gehören, ist für die DNA-schädigenden Effekte der Strahlung deutlich empfindlicher als sich langsam vermehrende Zellen. Dieses therapeutische Prinzip macht sich der Wirkstoff Iod-131 Radretumab auf innovative Art und Weise zunutze. Er besteht aus einem humanen monoklonalen Antikörper, an den durch eine geeignete Brückenstruktur Iod gekoppelt ist, und zwar das Beta- und Gammastrahlen aussendende Isotop Iod-131. Der Antikörper selbst ist ohne therapeutische Wirkung, bindet aber selektiv an ED-B-Fibronectin, eine in Tumoren exprimierte Variante des Fibronectins, welches in der Umgebung von neugebildeten Blutgefäßen, die für die Versorgung und das Wachstum des Tumors sorgen, selektiv vorhanden ist. Durch die Bindung des Antikörpers an die Tumorzelle wird das Iod-131 in direkter Nähe dieser Zelle fixiert, so dass es diese lokal bestrahlt, ohne in größerem Ausmaß auch gesundes Gewebe zu schädigen. Aktuell befindet sich Iod-131 Radretumab in Phase II der klinischen Testung. Dabei konnte bisher besonders bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen, einer seltenen Blutkrebserkrankung (ca. 2.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland), eine deutliche Besserung der Blutwerte und der Symptome (partielle Remission) erzielt werden.⁷ Darüber hinaus wird aktuell die therapeutische Wirkung von Iod-131 Radretumab bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkrebs und mit metastasierenden Gehirntumoren getestet.

Bereits in Phase I der klinischen Testung wurde festgestellt, dass eine Personalisierung für dieses Medikament gleich in zweifacher Hinsicht sinnvoll ist: einerseits, um möglichst von vornherein diejenigen Patienten zu identifizieren, die auf die Behandlung ansprechen könnten, und andererseits, um solche Patienten auszuschließen, die mit schweren Nebenwirkungen (nämlich Thrombozytopenie, also Blutplättchenmangel) reagieren würden. Zwei Kriterien sind Voraussetzung für eine ausreichende Wirksamkeit von Iod-131 Radretumab: erstens, dass die Tumorzellen überhaupt ED-B-Fibronectin aufweisen,

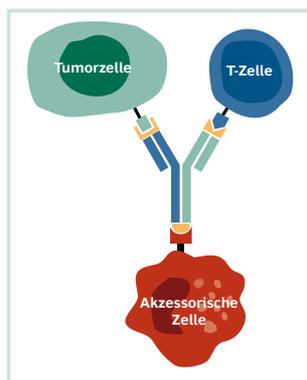
und zweitens, dass der Wirkstoff über die Blutversorgung in den Tumor gelangen kann (wofür nicht alle Tumoren gleichermaßen zugänglich sind).

Um die Eignung und Zugänglichkeit des Tumors für Iod-131 Radretumab festzustellen und gleichzeitig die Neigung des Patienten zur Entwicklung einer Thrombozytopenie zu prüfen, wird zunächst eine sehr kleine Dosis des Therapeutikums verabreicht. Bei einem für die Behandlung geeigneten Tumor reichert es sich im Tumor an und kann so durch bildgebende Verfahren sichtbar gemacht werden. Gleichzeitig kann man anhand der geringen Prüfdosis von Iod-131 Radretumab feststellen, ob die therapeutische Dosis zu einer Knochenmarktoxizität führen würde, was eine weitere Behandlung ausschliesse. Auf diese Weise wird die voraussichtliche Wirksamkeit dieses Medikaments durch eine Prüfung am Patienten vor der eigentlichen Therapie sichergestellt sowie das Risiko schwerer Nebenwirkungen minimiert.

Trifunktionaler Antikörper bei malignem Aszites

Maligner Aszites ist eine krankhafte Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle, die durch bestimmte Formen von Krebs verursacht wird. Patienten mit malignem Aszites haben eine schlechte Prognose, ihre mediane Lebenserwartung liegt bei vier bis sechs Monaten.⁸ Dabei treten große Mengen Flüssigkeit aus den Blutgefäßen in den Bauchraum aus und blähen diesen auf. Die bislang verfügbaren Maßnahmen beschränken sich meist auf eine Punktierung und damit auf die mechanische Entfernung der angestauten Flüssigkeit, die im Schnitt alle 13 Tage durchgeführt werden muss.⁹ Die Lebensqualität der Patienten ist dadurch erheblich reduziert.

Zusätzlich zu den vom Tumor selbst ausgehenden immunsuppressiven Mechanismen führt die ungewöhnlich hohe Anzahl regulatorischer Lymphozyten im Bauchfell zu einer weiteren Unterdrückung des Immunsystems im Kampf gegen die Tumorzellen. Hier kann das 2009 zugelassene Catumaxomab eingreifen. Im Unterschied zu al-



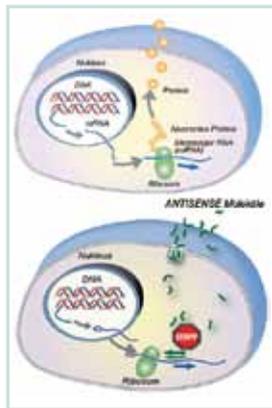
len anderen hier vorgestellten monoklonalen Antikörpern ist Catumaxomab ein trifunktionaler, bispezifischer Antikörper, der mit seinen beiden variablen Bindestellen unterschiedliche Strukturen erkennt. Die eine Seite bindet an das auf den meisten Karzinomen exprimierte Molekül EpCAM, während die andere Seite an die potentesten Killerzellen des Immunsystems, die T-Lymphozyten, über deren Oberflächenmolekül CD3 binden kann. Zusätzlich besitzt der Antikörper noch eine dritte Bindungsstelle an seiner Molekülbasis, mit der er eine weitere Zelle des Immunsystems an den Tumor heranführen kann (etwa eine dendritische Zelle oder eine andere akzessorische Zelle, die selbst ebenfalls T-Lymphozyten aktivieren kann). Auf diese Weise aktiviert Catumaxomab diesen Komplex aus Tumorzelle, T-Lymphozyt und akzessorischer Zelle, in welchem es mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer zytotoxischen Aktion der T-Lymphozyten gegen die Tumorzelle kommt. Dies führt zu einer signifikanten Verlängerung des Zeitraums bis zur nächsten Punktion von durchschnittlich 13 auf 77 Tage und erhöht zum anderen die Überlebenschancen der Patienten.¹⁰

Aufgrund des Wirkmechanismus ist der durchschnittliche Anteil der Lymphozyten an der Gesamtleukozytenanzahl, der sogenannte "relative lymphocyte count" (RLC), entscheidend für die Effektivität des Therapeutikums. Dieser Anteil liegt bei gesunden Menschen zwischen 12 % und 52 %, kann aber durch vorangegangene Bestrahlungen oder Chemotherapien stark erniedrigt sein.¹¹ Retrospektive Analysen der oben zitierten klinischen Phase-II/III-Studie haben ergeben, dass Patienten mit einem RLC ab 13 % besonders gut von einer Behandlung mit Catumaxomab profitieren (durchschnittlich um vier Monate verlängertes Gesamtüberleben).¹² Die positive palliative Wirkung von Catumaxomab im Sinne der Symptombefreiheit (Verlängerung der Zeit bis zum erneuten Auftreten eines punktionsbedürftigen Aszites) ist dagegen vom RLC unabhängig. Durch einen einfachen Test (Differentialblutbild) kann nun also festgestellt werden, ob die Patienten nicht nur palliativ, sondern auch kurativ von einer Catumaxomab-Behandlung profitieren werden. Da die Bauchwassersucht meist bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen auftritt, haben die Patienten in aller Regel bereits eine Vielzahl von Chemotherapien erfahren und so möglicherweise stark reduzierte Lymphozytenzahlen. Die Anwendung des Biomarkers gibt einen Hinweis darauf, das Medikament grundsätzlich früher im Krankheitsverlauf einzusetzen, solange der Patient noch über

ein intaktes Immunsystem verfügt. Dies ist besonders aufgrund der kritischen Prognose, die keine zeitliche Verzögerung erlaubt, essenziell.

Tumorthherapie durch Hemmung der TGF- β 2-Expression

Tumorerkrankungen im Gehirn spielen zwar quantitativ mit ca. 7.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland eine weniger bedeutende Rolle als Brust- oder Darmkrebs, weisen allerdings aufgrund der immer noch hohen Mortalität einen großen medizinischen Bedarf auf. Allein in Deutschland versterben jährlich ca. 6.000 Patienten an Hirntumoren.¹ Das liegt zum einen an der Empfindlichkeit des Gehirns gegenüber dem Tumorwachstum und zum anderen an der schlechten Zugänglichkeit für pharmazeutische wie für chirurgische Interventionen. Der medizinische Bedarf an Therapien wird weiterhin dadurch erhöht, dass zusätzlich zu den genannten Neuerkrankungen viele Krebserkrankungen primär anderer Organe auch zu Metastasen im Gehirn führen können.



Circa 90 % der hochgradigen primären Gehirntumoren (Glioblastome und anaplastische Astrozytome) zeigen eine Überexpression des "transforming growth factor beta 2" (TGF- β 2).¹³ Dieses Zytokin fördert das Tumorstadium durch die Bildung neuer Blutgefäße zur Versorgung des Tumors. Daneben unterstützt es einerseits die Migration und Invasion der Tumorzellen und unterdrückt andererseits die Immunreaktionen gegen den Tumor.¹⁴ Das Ziel eines neuen Wirkstoffs auf Nukleinsäurebasis – Trabedersen – ist die Hemmung der TGF- β 2-Produktion. Mit dem Mechanismus der RNA-Interferenz (Abfangen der Boten-RNA, die die Vorlage für die Produktion von TGF- β 2 ist) unterdrückt er spezifisch die Bildung von TGF- β 2. Dadurch kann Trabedersen die körpereigene Immunreaktion gegen den Tumor reaktivieren und das Wachstum des Tumors, seine Blutgefäßbildung und die Metastasierung hemmen. In der erfolgreich abgeschlossenen Phase IIb der klinischen Erprobung konnte bereits gezeigt werden, dass die Behandlung mit Trabedersen die Tumorkontroll- und die Überlebensraten der Patienten gegenüber der herkömm-

lichen Chemotherapie deutlich steigert.¹⁵ Aufgrund dieser positiven Ergebnisse wird das Medikament seit 2009 gegen die genannten Hirntumoren in Phase III und in früheren Erprobungsstadien auch gegen fortgeschrittenes Melanom (schwarzen Hautkrebs), Pankreas- und Kolonkarzinom getestet.

Durch die während einer Krebserkrankung verschlechterte Gesamtkonstitution eines Patienten ist oftmals auch die Immunkompetenz stark eingeschränkt. Da der zentrale Wirkmechanismus von Trabedersen auf einer Reaktivierung des Immunsystems beruht, sollte dieses für eine erfolgreiche Therapie allerdings weitgehend intakt sein.

Der Einfluss von Trabedersen auf die Aufhebung der Immunsuppression und Wiederherstellung der Immunzellfunktion durch Hemmung der TGF- β 2-Synthese wurde in einem eigens entwickelten Modell mit Tumorzellen und menschlichen Immunzellen gezeigt: Tumorzellen und Immunzellen desselben Patienten wurden nach Vorbehandlung mit Trabedersen in gemeinsamer Zellkultur gehalten und die Fähigkeit der Immunzellen gemessen, die Tumorzellen zu zerstören. Nach Trabedersen-Behandlung wiesen die Immunzellen eine signifikant höhere Anti-Tumor-Aktivität auf.¹⁶

Neben der Immunkompetenz ist noch eine zeitliche Komponente entscheidend für die Personalisierung: Die durch Trabedersen reaktivierte antitumorale Immunantwort ist zwar wirkungsvoller als eine herkömmliche Chemotherapie, benötigt aber auch länger, um eine nachweisliche Tumorreduktion zu erzielen. Daher ist die Mindestlebenserwartung des Patienten ein wichtiges Entscheidungskriterium dafür, ob der Patient von Trabedersen überhaupt einen Nutzen haben kann.

Personalisierung bedeutet hier also, eine Trabedersen-Behandlung für Patienten mit ausreichender Immunkompetenz und definierter Prognose bezüglich ihrer Lebenszeit in Erwägung zu ziehen. Bei sehr niedriger Immunkompetenz und schlechter Gesamtkonstitution des Patienten mit geringer Lebenserwartung bleibt es hingegen bei der herkömmlichen Chemotherapie. Eine Personalisierung über geeignete Immunmarker wird Bestandteil der für 2012 geplanten klinischen Phase-II/III-Studie bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom sein und damit Eingang in die klinische Realität finden.

Personalisierte Medizin aus Patientensicht



**Dr. phil. Karl-Gustav Werner,
Selbsthilfe-Initiative HFI e. V.**

Patienten wünschen eine auf ihre persönlichen Gesundheitsprobleme maßgeschneiderte ärztliche Behandlung. Das ist seit jeher Grundsatz des ärztlichen Vorgehens. Was ist nun neu bei der "Personalisierten Medizin"?

Belastbare Studien der molekularen Diagnostik haben vor zehn Jahren beispielsweise gezeigt, dass die Wirksamkeit von Arzneimitteln zwischen 25 % in der Onkologie und 62 % bei Depressionen lag (Spear et al., Trends in Molecular Medicine, Vol. 7, No. 5, May 2001). Aus Patientensicht muss jedoch das Ziel von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden sein, einen größtmöglichen Nutzen in den patientenrelevanten Eckpunkten Lebensqualität, Krankheitsbelastung und Gewinnung zusätzlicher Lebenszeit zu erreichen. Die Biotechnologie hat mit molekularer Diagnostik und biopharmazeutischen Behandlungsmethoden bei den Patienten Hoffnungen auf verbesserte Heilungschancen geweckt.

Personalisierte Medizin kann als zielgerichtete Biomarkerbasierte präventive und kurative Untersuchungs- und Behandlungsmethode beschrieben werden. Theranostik ist die Einheit von Biomarker-basierter Indikationsstellung, Therapieauswahl und Therapiemonitoring. Durch die auf den einzelnen Patienten angewendete molekulare Diagnostik, sei es durch industrielle Testverfahren (Assays), durch molekulare Labormedizin, molekulare Bildgebung oder Molekularpathologie, besteht die Chance auf eine Optimierung des Behandlungsergebnisses und sogar die Hoffnung, knappe Ressourcen künftig wirkungsvoller einzusetzen.

Bei Krebserkrankungen, multipler Sklerose, Hepatitis, rheumatoider Arthritis oder vielen seltenen Erkrankungen sind Biopharmazeutika bereits Therapie der Wahl. Dass einige Krebsarten nicht mehr zwangsläufig zum Tode führen, sondern als chronische Krankheiten eingeordnet werden, ist auch ein Verdienst dieser innovativen Produkte.

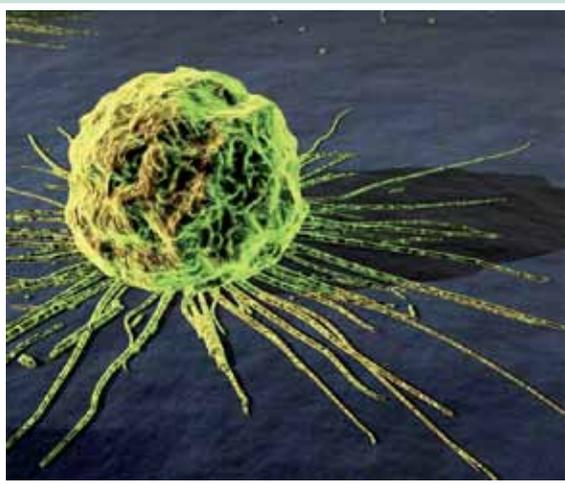
Etwa 200 Biopharmazeutika, deren Wirkstoffe mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt wurden, einschließlich biotechnologisch hergestellter Impfstoffe, sind in Deutschland zugelassen. Einige von ihnen dürfen nur mit obligatorischer molekularer Diagnostik angewendet werden. Es ist im Interesse der Patienten, dass nicht nur die Wirksamkeit im Zulassungsverfahren nachgewiesen wird, sondern auch Nutzen oder Zusatznutzen zur Vergleichstherapie belegt werden.

Die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom Dezember 2010 spricht vom "patientenrelevanten Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung der Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität". Der Gesetzgeber hat hierzu ein Prüfverfahren zwingend vorgeschrieben, an dem auch eine Patientenbeteiligung ermöglicht wurde. Die beteiligten Patienten bedürfen jedoch zu einer wirksamen Mitwirkung erheblicher Kenntnisse. Dieses Problem bedarf einer Lösung. Es gilt, eine Balance zwischen der Professionalisierung der Patientenbeteiligung und der wahrnehmbaren Stimme des einzelnen Erkrankten sicherzustellen.

Patienten erwarten von der Personalisierten Medizin nicht nur eine belastbare Bewertung von Wirkung und Nebenwirkung, sondern auch Antworten auf ethische Fragen. Gleichwohl gibt es keinen Sonderstatus für genetische Daten, die wie alle anderen diagnostischen Daten dem Datenschutz unterliegen.

Einige Patientenverbände haben sich in den vergangenen Jahren intensiv mit den Auswirkungen der Personalisierten Medizin auf den einzelnen Patienten, auf die Patient-Arzt-Beziehung und auf die notwendige Professionalisierung der Patentorganisationen beschäftigt. Diese Diskussion ist nicht abgeschlossen und muss mit Ärzten, Gesundheitswissenschaftlern und der Gesundheitspolitik geführt werden.

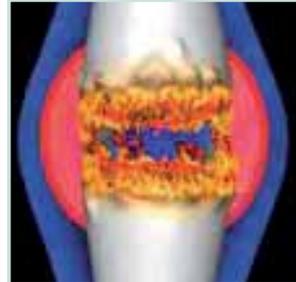
Bestimmung der Tumorzellzahl zur wirkstoffunabhängigen Personalisierung



Die Mehrzahl der heute verfügbaren Krebstherapien wird vor der Anwendung nicht einer auf molekularen Tests basierenden Auswahl der Patienten unterzogen. Aufgrund vielfältiger Einflussfaktoren ist jedoch ein Ansprechen auf die jeweilige Therapie nicht in allen Fällen oder nicht in ausreichendem Maße gewährleistet. Die Bestimmung der Tumorzellzahl im Blut – der sogenannten "cycling tumor cells" (CTC) – kann dazu beitragen, schnell eine gut wirksame Therapie zu finden.

Diese innovative diagnostische Methodik ist bereits in der EU und in den USA für einige Tumorerkrankungen zugelassen (metastasierter Brustkrebs, Darmkrebs und Prostatakrebs). Hierbei wird mit Hilfe eines Chips die Anzahl der zirkulierenden Tumorzellen in einer kleinen Blutprobe gemessen. Die Anzahl dieser Zellen gibt Hinweise auf das Wachstum und die Metastasierungsaktivität des Tumors.¹⁷ Durch wiederholte Messungen vor und nach Beginn einer Krebstherapie lässt sich minimalinvasiv (Blutentnahme) und zeitnah (in wenigen Tagen) das Ansprechen auf die gewählte Therapie überprüfen; diese kann dann angepasst und es kann dem Patienten eine optimierte Behandlung angeboten werden. Dies erhöht sowohl die Effektivität der Behandlung des Patienten als auch die Kosteneffizienz, da sich sehr schnell herausfinden lässt, ob eine Therapie wirksam ist oder geändert werden muss.

Biopharmazeutika zur Zytokin- und B-Zell-Inhibition bei rheumatoider Arthritis



Rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste Gelenkentzündung und betrifft weltweit ca. 1 % der Bevölkerung, in Deutschland also etwa 800.000 Personen. Die Krankheit beruht auf einem Autoimmunprozess, dessen genaue Ursachen nach wie vor weitgehend ungeklärt sind; sie ist gekennzeichnet durch eine schmerzhafte Entzündung der Gelenke, hauptsächlich im Bereich der Hände. Der Entzündungsprozess führt auf eine ebenfalls noch nicht geklärte Weise zur weitgehenden Zerstörung der Gelenke, was beispielsweise die typischen Verformungen von Händen und Fingern verursacht. Durch das Auslösen nekrotisierender (gewebeerstörender) Prozesse an lebenswichtigen Organen (z. B. dem Herzen) kann RA lebensbedrohliche Dimensionen annehmen.¹⁸

RA wird meist durch eine Hemmung der Aktivität des Immunsystems behandelt. Eines der hierbei breit eingesetzten Basismedikamente ist Methotrexat (MTX), das den Krankheitsverlauf der RA günstig beeinflusst. Neuere Biopharmazeutika gegen RA wirken, indem sie die Kommunikation zwischen den Immunzellen stören und so verhindern, dass immer mehr dieser Zellen in die Entzündung einbezogen werden. Mehrere bereits zugelassene Präparate (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol, Golimumab, Infliximab) fangen beispielsweise den Botenstoff Tumornekrosefaktor (TNF) ab.

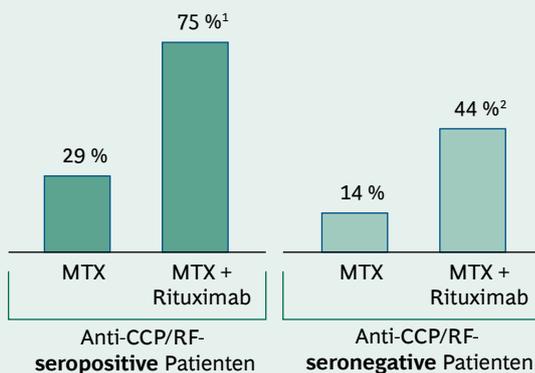
Weitere zugelassene Biopharmazeutika wirken auf andere Weise: Abatacept moduliert selektiv ein wichtiges Signal der T-Zell-Aktivierung, Anakinra bindet an den Interleukin-1-Rezeptor, Rituximab hemmt die Aktivität der B-Lymphozyten, und Tocilizumab bindet an den Interleukin-6-Rezeptor. Meist werden die genannten Biopharmazeutika in Kombination mit dem Basismedikament MTX verwendet.

Es hat sich gezeigt, dass ca. 70 % der Patienten gut mit den TNF-Inhibitoren zu behandeln sind. Warum ca. 30 % der Patienten nicht ausreichend auf diese Medikamente ansprechen, ist noch ungeklärt. Auf der Suche nach Möglichkeiten zur Vorhersage des Therapieansprechens wur-

Abb. 16: Personalisierung der Therapie von rheumatoider Arthritis mit Biopharmazeutika

Bessere Wirksamkeit von Rituximab bei anti-CCP/RF-seropositiven vs. -seronegativen Patienten

Anteil der Patienten mit einem guten bis mittleren EULAR-Ansprechen nach Behandlungswoche 24



Reflex-Studie (Phase-III-Studie für Rituximab vs. MTX bei Patienten mit RA)

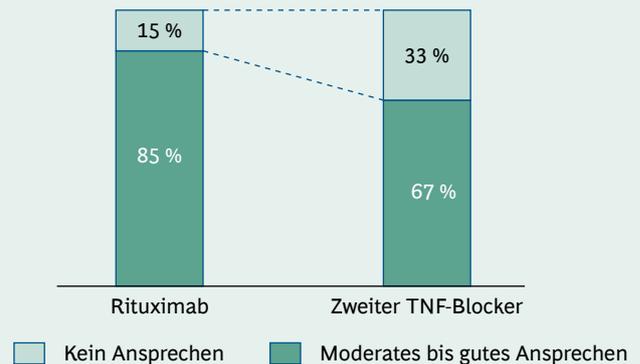
¹ p < 0,0001 vs. Placebo (seropositive Patienten)

² p < 0,05 vs. Placebo (seronegative Patienten)

Anmerkung: MTX = Methotrexat; CCP = zyklische citrullinierte Peptide; RF = Rheumafaktor; EULAR = The European League Against Rheumatism
Quelle: Reflex-Studie; DMK-Studie

Rituximab als Drittlinienoption bei Therapieversagen einer vorherigen Behandlung mit TNF-Blockern

EULAR-Ansprechen bei anti-CCP-positiven Patienten nach unzureichendem ersten Ansprechen auf TNF-Blocker



DMK-Studie (Kohortenstudie: Rituximab + MTX vs. TNF-Blocker + MTX bei vormaligem schlechten Ansprechen auf TNF-Blocker (Drittlinientherapie), Kekow et al., DGRH 2010, Abstract RA 2.27)

den zwei Laborparameter identifiziert: So hat sich eine hohe Konzentration des sogenannten Rheumafaktors RF im Blut als Indikator für einen aggressiveren Krankheitsverlauf herausgestellt. Patienten mit einem hohen RF-Titer zeigen auch eher ein schlechteres Ansprechen auf TNF-Inhibitoren.¹⁹ Ebenso geht eine hohe Konzentration bestimmter Antikörper im Blut (Anti-CCP, d. h. gegen zyklische citrullinierte Peptide gerichtete Antikörper) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer reduzierten Wirksamkeit von TNF-Inhibitoren einher, wie sich in der Deutschen MabThera-Kohortenstudie (DMK) zeigte. Außerdem wurde evident, dass die meisten der Patienten mit hohen Anti-CCP-Konzentrationen nach einer ersten, erfolglosen Therapie mit einem TNF-Inhibitor besser auf eine Therapie mit Rituximab ansprechen als auf einen weiteren TNF-Inhibitor²⁰ (Abb. 16).

Über die hier identifizierten Laborparameter RF und Anti-CCP hinaus wird aktuell auch das prädiktive Potenzial verschiedener "single nucleotide polymorphisms" (SNPs;

winzige Veränderungen im Erbgut) untersucht. Allerdings sind die zur Personalisierung benötigten Informationen mit bis zu 24 unterschiedlichen Markern hier deutlich komplexer als für die anderen in diesem Report beschriebenen Beispiele. Sollten sich diese Ansätze validieren lassen, könnte dies einen weiteren Fortschritt in der RA-Therapie bewirken.

PEG-Interferon zur Behandlung der Hepatitis C

Die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) stellt eine der international am weitesten verbreiteten chronischen Virusinfektionen dar und ist die Hauptursache für Leber-



transplantationen in den Industrienationen. Hier liegt die Prävalenz bei ca. 1 % der Bevölkerung, wohingegen sie in bestimmten Ländern Afrikas und Asiens bis zu 20 % er-

reicht.²¹ Weil die Infektion sehr oft symptomlos verläuft, bleibt sie bei der Mehrzahl der Infizierten unentdeckt und unbehandelt, was das Risiko für spätere schwere Leberkomplikationen bis hin zum Leberversagen erhöht.

Der aktuelle Therapiestandard besteht in der Kombination des niedermolekularen Ribavirin mit einem der pegylierten Alpha-Interferone (PEG-Interferon- α). Während PEG-Interferon- α die Virusvermehrung hemmt und die körpereigene Immunantwort aktiviert, sorgt Ribavirin für ein schnelleres Abnehmen der Viruslast in der Anfangsphase der Therapie sowie für die Vermeidung eines Wiederauftretens des Virus nach Absetzen der Therapie. Der wichtigste Parameter in der Hepatitis-C-Therapie ist das schnelle Anschlagen der Medikamente, "rapid virological response" (RVR) genannt. Dieses erkennt man daran, dass die Viruslast innerhalb der ersten vier Wochen unter die derzeitige Nachweisgrenze sinkt. Mit der RVR steigt die Chance auf eine nachhaltige Eliminierung des Virus ("sustained virological response", SVR), die das Ziel der heutigen Therapie ist. Die Dauer bis zum Erreichen

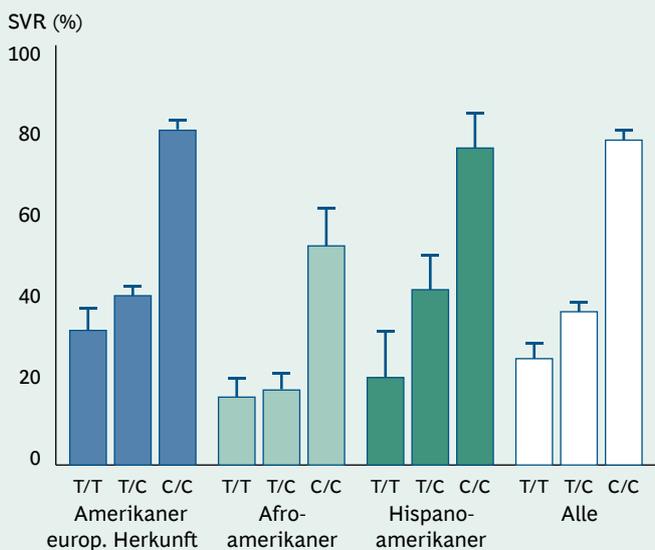
der Virusnachweisgrenze bestimmt den Responder-Status des Patienten. Wenn nach 12 bzw. nach 24 Wochen durchgehender Behandlung noch Viren nachweisbar sind, gelten die Patienten als Slow Responder (langsameres Ansprechen) bzw. als Non-Responder (kein Ansprechen).

Aufgrund der langwierigen Behandlung und der Nebenwirkungen ist die strikte Einhaltung der Therapie – die Adhärenz – ein kritischer Erfolgsfaktor. In diesem Zusammenhang sind Biomarker, anhand deren man eine prognostische Aussage über den Behandlungsverlauf treffen könnte, von großem Interesse: Man könnte mit ihrer Hilfe Patienten mit voraussichtlich schlechtem Ansprechen umfassender betreuen und so die Therapieadhärenz erhöhen.

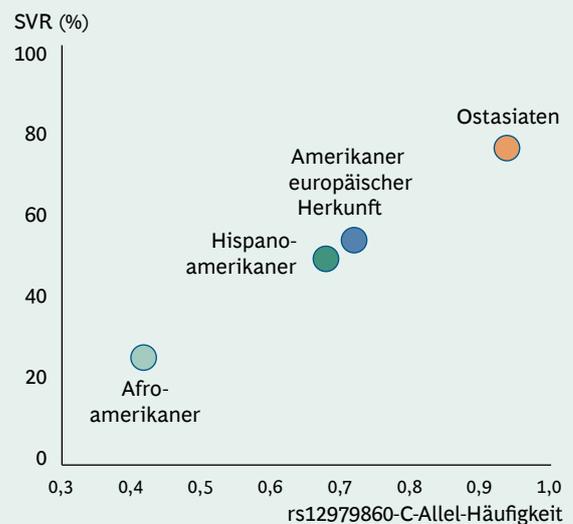
Neben dem jeweiligen Virus-Subtyp (Genotypen 1 – 6) haben auch etliche patientenspezifische Faktoren (Alter, Geschlecht, Ethnizität) Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs. So ist seit langer Zeit bekannt, dass Patienten afroamerikanischer Herkunft im Durch-

Abb. 17: Therapieerfolg von PEG-Interferon bei Hepatitis C abhängig von spezifischen SNPs

SVR-Rate in Abhängigkeit vom Genotyp des *IL28B-rs12979860*-Lokus und dem ethnischen Hintergrund der Patienten



SVR-Rate und C-Allel-Häufigkeit auf dem *IL28B-rs12979860*-Lokus in Abhängigkeit vom ethnischen Hintergrund der Patienten



Anmerkung: SVR = sustained virological response; SNP = single nucleotide polymorphism
Quelle: Roche

Die Potenziale der Personalisierten Medizin für die Gesundheitsversorgung



Dr. Bärbel Hüsing,
Leiterin des Geschäftsfelds "Biotechnologie
und Lebenswissenschaften",
Fraunhofer-Institut für System- und Innovations-
forschung, Karlsruhe

Innerhalb der Personalisierten Medizin entwickelt die Pharma- und Biotechnologieindustrie Arzneimitteltherapien, bei denen mit Hilfe molekularbiologischer Tests eine Identifizierung derjenigen Patientinnen und Patienten erfolgt, für die die Behandlung geeignet ist: Durch die Biomarker-basierte Stratifizierung zunächst einheitlich erscheinender Patientengruppen in klinisch relevante Subgruppen, die differenziert behandelt werden, sollen diese Subgruppen zielgenauer mit bei ihnen wirksamen, nebenwirkungsarmen Behandlungen versorgt und nicht erfolgversprechende Behandlungen vermieden werden.

In Deutschland wurden in den letzten Jahren gute Voraussetzungen geschaffen, die Potenziale der stratifizierenden Medizin für die Gesundheitsversorgung nutzbar zu machen: Die biomedizinisch orientierte Postgenomforschung ist gut aufgestellt; Pharma-, Diagnostik- und Biotechnologieunternehmen haben ihre Aktivitäten in der Personalisierten Medizin in den letzten Jahren intensiviert; eine Reihe von Arzneimitteln mit therapiebestimmender Diagnostik ist in Deutschland zugelassen; und die Personalisierte Medizin ist explizit als strategischer Schwerpunkt in der Hightech-Strategie 2020 der Bundesregierung und im Rahmenprogramm Gesundheitsforschung ausgewiesen. Gleichwohl stellt eine Biomarker-basierte, stratifizierende Medizin in der Arzneimitteltherapie bislang nur eine kleine Nische im Arzneimittelmarkt dar.

Um die Potenziale der Personalisierten Medizin für die Gesundheitsversorgung nutzbar zu machen, besteht folgender Handlungsbedarf:

- ◇ Um solche Innovationen voranzutreiben, die die klinische Entscheidungsfindung und das Behandlungsergebnis verbessern könnten, sollten die translationale Forschung ausgebaut und die klinische Validierung von Biomarkern intensiviert werden.
- ◇ Der Nachweis, ob und unter welchen Rahmenbedingungen die Potenziale der stratifizierenden Arzneimitteltherapie realisiert werden, ist methodisch belastbar mit geeigneten Studiendesigns zu erbringen. Zudem sollten nichtintendierte Wirkungen untersucht werden, zum Beispiel das Vorenthalten wirksamer Therapien.
- ◇ Die Einführung in die medizinische Versorgung stellt einen Balanceakt zwischen notwendiger Erweiterung des Wissens über Nutzen und Folgen einerseits und raschem Zugang zu Innovationen andererseits dar. Es ist zu erwägen, Instrumente stärker zu nutzen, durch die die klinische Anwendung sukzessive mit dem wachsenden Wissen über Validität und Nutzen ausgeweitet wird, wie beispielsweise Integration von HTA (Health Technology Assessment) in klinische Studien, konditionale Zulassung oder Anwendung zunächst nur in einschlägig ausgewiesenen Zentren.
- ◇ Unsicherheiten bestehen, wie der durch die Stratifizierung der Patientengruppen induzierte Trend zur Verkleinerung von Patientengruppen ("Orphanisierung") im Hinblick auf den Arzneimittelmarkt einzuschätzen ist. Mögliche ökonomische Unattraktivität für die forschende Pharmaindustrie, hohe Diagnostik- und Therapiekosten und damit ein zu hoher Budgeteinfluss werden befürchtet.
- ◇ Diagnostik und Therapie werden durch Biomarker-basierte stratifizierende Medizin komplexer, aufwendiger und bedürfen stärkerer Erklärung. Um den Adoptionsprozess in die Versorgung zu unterstützen, besteht Handlungsbedarf z. B. in Bezug auf die Qualifikation und fachliche Unterstützung des medizinischen Personals, die Berücksichtigung der Präferenzen und des Verhaltens der Patientinnen und Patienten sowie die Überprüfung von Vergütungsstrukturen.

Die Potenziale der Personalisierten Medizin werden sich entfalten lassen, wenn sich alle Akteure – Forschung, Unternehmen, Klinik, Patientinnen und Patienten, Krankenkassen und Politik – über die Bewertung der Handlungsfelder zeitnah verständigen und systemische, zwischen den Akteuren abgestimmte Lösungsoptionen und Strategien entwickeln.

schnitt besonders niedrige SVR-Raten aufweisen, während z. B. Ostasiaten durchschnittlich die höchsten SVR-Raten zeigen (Abb. 17).²² Vor kurzem wurde festgestellt, dass eine Ursache hierfür in der Sequenz des IL28B-Gens liegen könnte. Eine bestimmte Variante der Basenfolge an einer Stelle des Gens geht mit einer hohen SVR einher und ist bei Ostasiaten häufig anzutreffen, bei Afroamerikanern hingegen selten (Abb. 17). Dies dürfte die unterschiedlichen SVR-Raten zumindest teilweise erklären. Wie in der Abbildung ersichtlich, muss es aber weitere genetische Faktoren geben, die darauf Einfluss nehmen (Abb. 17, links). Viele weitere solcher Genmarker (z. T. ebenfalls im IL28B-Gen) werden bereits in aktuellen Forschungsarbeiten untersucht.

Dieser Marker ermöglicht also eine erste Einteilung der Patienten nach dem Kriterium, ob sie voraussichtlich schnell, langsam oder gar nicht ansprechen. Diese Differenzierung bietet das Potenzial, die generellen Therapieerfolge weiter zu erhöhen, da nun homozygote Träger des nachteiligen Allels, die trotzdem eine 30%ige SVR-Wahrscheinlichkeit haben, intensiv betreut werden könnten; dadurch könnte man die Therapieadhärenz und damit die Heilungschancen erhöhen. Darüber hinaus müssten Patienten mit einer guten Prognose nicht mehr über die vollen 24 Wochen behandelt werden.

4.7 Personalisierte Medizin: Ausblick, Herausforderungen und politische Rahmenbedingungen

Die Triade der Personalisierten Medizin

Wie in den vorangegangenen Abschnitten belegt, gewinnt die Personalisierte Medizin zunehmend an Bedeutung. Das ist zum einen – bedingt durch die biomedizinischen Forschungsaktivitäten in den letzten Jahrzehnten – den Fortschritten beim wissenschaftlichen Verstehen von Krankheitsprozessen und Arzneimittelwirkungen auf molekularer Ebene zu verdanken, zum anderen übt die demographische Entwicklung steigenden Druck auf die Gesundheitskosten aus. Dies erfordert eine immer effizientere Verwendung der zur Verfügung gestellten Finanzmittel, wobei die Personalisierte Medizin einen wichtigen Beitrag leisten kann. Aber nicht nur die Zahl der personalisierten Therapien wird zunehmen, sondern auch die Komplexität bei der Testung: Während für die Personalisierung der Behandlung von Darmkrebs mit den monoklonalen Antikörpern Cetuximab und Panitumumab



oder von Brustkrebs mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab jeweils lediglich ein Marker (K-RAS bzw. HER2) geprüft wird, müssen für die in diesem Bericht ebenfalls beschriebene Personalisierung bei der Therapie von Hepatitis C bereits zwei bis drei SNPs und deren unterschiedliche Allelzustände untersucht werden. Eine mögliche zukünftige Personalisierung bei rheumatoider Arthritis könnte sogar bis zu 24 gleichzeitig zu testende Biomarker umfassen.

Zusätzliche Komplexität könnte sich bei einem systematischen Einsatz der Personalisierten Medizin dann ergeben, wenn das diagnostische Ergebnis bereits Jahre vor einer möglichen Therapie – möglicherweise als Zufallsbefund – vorliegt. Wenn beispielsweise durch eine genetische Testung bei einem Patienten eine Arzneimittelunverträglichkeit, ein sehr langsamer oder ein sehr schneller Arzneistoffabbau festgestellt wird, ist dieser Befund auch viele Jahre später noch relevant und sollte rasch herangezogen werden können.

Um trotz dieser zunehmenden Komplexität im medizinischen Alltag schnell und zuverlässig Patientenprofil und jeweils benötigte Medikation miteinander abgleichen zu können, werden in Zukunft qualitätsgesicherte, leistungsfähige und lernende internetbasierte Plattformen benötigt (Abb. 18). Damit könnte im künftigen medizinischen

Interview



Balazs Szathmary,
Senior Director Global Strategy
and Operations Healthcare
and Life Sciences,
Oracle Deutschland

Herr Dr. Szathmary, ist das deutsche Gesundheitswesen IT-seitig bereit für eine umfassende Einführung der Personalisierten Medizin?

Das Gesundheitswesen ist seit jeher ein sehr informationsintensiver Bereich. Im Vergleich dazu ist die heutige IT-Durchdringung relativ gering. Das anteilige IT-Investitionsvolumen beträgt nicht einmal die Hälfte des Volumens im Finanzsektor (1 – 3 % vs. 8 – 10 %). Dennoch gibt es bereits weit entwickelte Krankenhausinformations- und Arztpraxis-Systeme, deren klinische Module viele Aspekte der Personalisierten Medizin abdecken. Viele dieser Funktionen werden aber noch nicht flächendeckend genutzt. Dies hat viele Gründe (Rechtslage, Finanzierung, persönliche Aspekte etc.) und limitiert den für die Personalisierte Medizin nötigen Austausch der Patientendaten zwischen den einzelnen behandelnden Ärzten.

Das heißt, ein solches System zum sicheren und reibungslosen Datenaustausch ist zwar in Grundzügen vorhanden, aber noch lange nicht umfassend etabliert?

Das ist richtig. Wichtige Grundpfeiler nehmen dabei die elektronische Gesundheitskarte und die damit verbundene Infrastruktur ein. Die gematik (Gesellschaft für Telematik-Anwendungen der Gesundheitskarte) ist seit 2005 mit der Planung und Einführung der nötigen Infrastruktur betraut. Gemäß der aktuellen Planung wird die Verteilung der elektronischen Gesundheitskarte und der entsprechenden Lesegeräte für die Arztpraxen ab Mitte 2011 beginnen. Auch bei der Kompatibilität der IT-Systeme gibt es noch Verbesserungsbedarf, da diese in vielen Fällen noch keinen internationalen Standard zum Datenaustausch unterstützen.

Lassen Sie uns von den technischen Voraussetzungen zu den finanziellen kommen: Was sind Ihrer Meinung nach die voraussichtlichen Kosten für die benötigte Infrastruktur in Deutschland?

Die Kosten für den Aufbau einer umfassenden Infrastruktur, die übrigens nicht nur für die Personalisierte Medizin benötigt wird, liegen nach Expertenschätzungen¹ im zweistelligen Milliardenbereich. Datennetzwerke, Sicherheitssysteme, Lesegeräte und allein 80 Millionen Gesundheits-

karten müssen bereitgestellt werden. Die Komplexität dieses Aufbaus ist vergleichbar mit dem Bau eines kompletten Autobahnnetzes, obwohl die Kosten natürlich weit geringer sind. Dabei liegen die positiven Aspekte der Personalisierten Medizin auf der Hand: eine höhere Behandlungseffektivität und -effizienz bei möglicherweise verminderten Nebenwirkungen und nicht zuletzt die Kosteneinsparung durch die Vermeidung unwirksamer Behandlungen.

Allerdings rechnet sich eine solche Großinvestition nach aktuellen Analysen erst nach ca. neun bis zehn Jahren¹, was – gerade in Zeiten knapper öffentlicher Budgets – die Investitionsbereitschaft einschränkt. Die Komplexität eines solchen Unterfangens wird hierzulande durch die dezentrale Organisation des Gesundheitssystems gesteigert. In Deutschland muss sich eine große Zahl von Interessengruppen (Behörden, Krankenkassen, Ärzteschaft, Patientenvereinigungen etc.) untereinander über die jeweiligen Investitionsanteile und Verantwortlichkeiten einig werden.

Könnte eine solche Infrastruktur denn nicht im Sinne von sog. Public-Private-Partnerships gemeinsam mit großen IT-Unternehmen aufgebaut werden?

Ja, einige große IT-Unternehmen sind schon seit langem an der Entwicklung von Gesundheitsinfrastruktur-Komponenten beteiligt und haben in den vergangenen Jahren bereits große Investitionen getätigt.

IT-seitig sind also die Haupthindernisse bezüglich der umfassenden Einführung der Personalisierten Medizin eher organisatorischer und finanzieller Natur?

Ja, denn die Standards und Techniken sind verfügbar. Die großen Hindernisse sind aktuell die Bereitstellung der Infrastruktur und die Einigung aller Unternehmen auf einen allgemeingültigen Standard. Aber es gibt natürlich über die IT hinaus noch etliche andere Umsetzungsaspekte, beispielsweise rechtlicher oder abrechnungstechnischer Natur, zu klären.

Wie ist die Perspektive der IT-Unternehmen bezüglich der Personalisierten Medizin? Ist sie eine strategische Zukunftsoption für die IT-Branche?

Die Personalisierte Medizin und die mit ihr verbundenen IT-Systeme spielen in den zukünftigen Strategien der meisten IT-Unternehmen eine große Rolle. Viele Unternehmen (so auch Oracle) sind hier auch bereits aktiv. Allerdings muss zur vollen Ausschöpfung des enormen Potenzials der Personalisierten Medizin noch viel passieren. Gerade für den hier diskutierten umfassenden und systematischen Ansatz wird es der Unterstützung aller Interessengruppen inkl. der Politik bedürfen. Fehlt diese Unterstützung, wird die Personalisierte Medizin nur punktuell genutzt werden können – und nur wenige Menschen werden davon profitieren.

¹Endbericht zur Kosten-Nutzen-Analyse der Einrichtung einer Telematik-Infrastruktur im deutschen Gesundheitswesen, gematik GmbH & Booz Allen Hamilton – Juli 2006

Alltag auch eine große Anzahl von Therapien selbst bei komplexem Biomarker-Hintergrund zuverlässig personalisiert werden. Diese Plattformen sollten beständig und systematisch aktualisiert sowie unabhängig validiert werden.

Solche Plattformen sind auch im größeren Zusammenhang mit der Einführung der Gesundheitskarte zu sehen (siehe auch Interview S. 42), denn es ist entscheidend, dass dieses System auch die Abbildung unterschiedlicher Biomarker-Profile ermöglicht. Eine über viele behandelnde Ärzte und Therapien reichende, patientenspezifische Versorgung wird sich flächendeckend nicht ohne umfassende IT-Unterstützung leisten lassen. Daher ist eine Triade aus Diagnostikum, Arzneimittel und IT-Plattform für die weitere Verbreitung der Personalisierten Medizin anzustreben.

Nutzen der Personalisierten Medizin und essenzielle Voraussetzungen

Die in diesem Report aufgezeigten Arzneimittelbeispiele fußen alle auf dem Grundprinzip der Personalisierten Medizin: das passende Medikament in der adäquaten Dosierung für den jeweiligen Patienten. Die Personalisierte Medizin hat das Potenzial, durch die vorab bessere Einschätzung des Behandlungserfolgs die Therapie effizienter zu gestalten. Patienten erhalten schnell die für sie passende Therapie; unnötige – weil unwirksame – Behandlungen können vermieden und Nebenwirkungen vermindert werden. Die Personalisierte Medizin kann somit zu einer höheren Versorgungs- sowie einer verbesserten Lebensqualität für die Patienten führen. Neben diesem patientenbezogenen Nutzen kann eine verstärkte Personalisierung in der Arzneimitteltherapie auch helfen, die Leistungsfähigkeit unseres Gesundheitssystems durch eine verbesserte Effizienz der Mittelverwendung (Kosteneffizienz) auf dem heutigen hohen Niveau zu erhalten. Dies ist gerade in Zeiten knapper Kassen von höchster Relevanz.

Damit das gesamte Potenzial der Personalisierten Medizin genutzt werden kann, müssen einige essenzielle Voraussetzungen erfüllt sein. Von wissenschaftlicher Seite muss für die Identifizierung und klinische Validierung immer neuer Biomarker gesorgt werden. Gerade letztere Anforderung ist für eine breite Anwendung unerlässlich und fordert von den forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen einen kontinuierlich hohen Ressourcen-

einsetz. Durch die steigende Bedeutung genetischer und molekularbiologischer Analysen ist zudem eine umfassende Qualitätssicherung im Bereich der Probenentnahme sowie Probenlagerung nötig, damit Proben auch mehrfach zuverlässig ausgewertet und zugeordnet werden können. Zusätzlich wird die zunehmende Personalisierung zu einem steigenden Schulungsaufwand auf Seiten der Ärzte führen, bedingt durch eine ständig wachsende Zahl von Tandems aus Diagnostikum und Arzneimittel und deren computergestützter Auswertung. Auch im Bereich der eingangs genannten Arzneimittelunverträglichkeiten ist eine weitere Sensibilisierung der medizinischen Leistungserbringer unerlässlich. Eine stärkere IT-Durchdringung und Vernetzung der Leistungserbringer kann hierbei helfen. An verschiedenen Stellen werden hierfür bereits wichtige Grundlagen erarbeitet, z. B. durch die Gesellschaft für Telematikanwendungen (gematik) im Hinblick auf die elektronische Gesundheitskarte. Weitere Anstrengungen sind jedoch erforderlich (siehe auch Interview S. 42). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass es keinen Sonderstatus genetischer Daten ("genetischer Exzeptionalismus") gibt, sondern dass die Daten zur Personalisierten Medizin wie alle diagnostischen Daten dem Datenschutz unterliegen, der selbstverständlich auch für die künftige Gesundheitskarte gilt. Niemand braucht daher Angst vor dem "gläsernen Patienten" zu haben.

Diese Anforderungen werden weitere Investitionen seitens aller Beteiligten des Gesundheitssystems erfordern, um in Zukunft eine Personalisierung der Therapien zu erreichen und damit die bestmögliche Patientenversorgung inklusive Kosteneffizienz für das Gesundheitssystem sicherzustellen.

Herausforderungen für die Pharma- und Biotech-Unternehmen durch die Personalisierte Medizin

Durch die zunehmende Bedeutung der Diagnostik werden die bereits heute komplexen Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten für neue Arzneimittel noch komplexer werden. Dadurch wird der Aufbau interner diagnostischer Expertise noch relevanter. Auf der anderen Seite erfordert die enge Verknüpfung von Therapeutikum mit Diagnostikum neue Formen von Kooperationen und Partnerschaften zwischen Pharma- und Biotech-Unternehmen, Diagnostikherstellern und Serviceanbietern. Dies könnte zu einem Strukturwandel des

Personalisierte Medizin aus Sicht der Diagnostik-Industrie



Dr. Martin Walger,
Geschäftsführer,
Verband der Diagnostica-Industrie e. V. (VDGH)

Wir befinden uns auf dem Weg zu einer individualisierten Medizin – so lautet eine zentrale Aussage des Ende 2010 vorgestellten neuen Rahmenprogramms Gesundheitsforschung der Bundesregierung. Diesen Weg zu begehen ermöglichen uns die enormen Fortschritte in der lebenswissenschaftlichen Grundlagenforschung, die zu einem tieferen Verständnis der Krankheitsentstehung und -ausprägung führen. Vor allem die Genomforschung, die molekulare medizinische und die zellbiologische Forschung tragen dazu bei, immer mehr relevante Krankheitsfaktoren zu kennen und ihr Zusammenwirken zu verstehen.

Ziel der individualisierten oder Personalisierten Medizin ist es, durch modernste Diagnostik und den Einsatz maßgeschneiderter patientenorientierter Therapieverfahren die Effektivität der Behandlung zu steigern und die Kosteneffizienz zu verbessern. Wann die Personalisierte Medizin unsere Gesundheitsversorgung tatsächlich prägen könnte, darauf gibt es heute keine abschließende Antwort. Die Wissensbasis wächst kontinuierlich – eine Durchdringung scheint aber eher noch 15 bis 20 Jahre zu erfordern.

Die größten Potenziale der verbesserten Diagnostik bzw. der Personalisierten Medizin liegen in der

- ◇ zielführenden Prävention und Krankheitsfrüherkennung,
- ◇ genauen Diagnose und Prognose von Krankheiten,
- ◇ gezielten Auswahl von Therapieoptionen,
- ◇ verbesserten Verlaufskontrolle von Krankheiten/Therapiemonitoring.

Labortests spielen in allen Feldern der Personalisierten Medizin eine Schlüsselrolle. Die bislang größten Fortschritte dürften bei der personalisierten Arzneimitteltherapie zu verzeichnen sein. Durch den Einsatz (molekularer) Diagnostik vor Einsatz eines Arzneimittels lässt sich in zunehmendem Umfang die Arzneimittelanwendung patientenorientiert optimieren. Eine höhere Wirksamkeit und weniger Nebenwirkungen/Toxizität lassen sich durch die Stratifizierung der Patientengruppen und die darauf aufsetzende Wirkstoffauswahl und -dosierung erzielen. Nicht wirksame Interventionen können durch die Identifikation von Non-Respondern vermieden werden. Zusammengenommen stärken diese Effekte die Therapietreue des Patienten. Und bereits bei der Arzneimittelentwicklung kann dieser Ansatz zu einer Reduktion von Zeitaufwand und Kosten beitragen.

Auch wenn die Liste von erfolgreichen Beispielen einer personalisierten Arzneimitteltherapie kontinuierlich wächst, so stehen einer noch stärkeren Durchdringung auch Hindernisse entgegen: Die Kosten für die Entwicklung und Zulassung geeigneter In-vitro-Diagnostika (IVD) sind nicht unerheblich, insbesondere bei genbasierten Tests. Das Einsatzgebiet und damit die erwartete Marktgröße sind häufig stark begrenzt. Die Kombination dieser Umstände kann prohibitiv wirken. Eine stärkere Incentivierung der Forschung und Entwicklung ist insofern wünschenswert.

Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, dass bei IVD die Erstattung seitens der gesetzlichen Krankenkassen nicht automatisch mit der Zulassung erfolgt, sondern zu einem späteren Zeitpunkt von anderen Institutionen und ergebnisoffen entschieden wird. So entsteht die kuriose Situation, dass das zugelassene und erstattungsfähige Medikament den vorhergehenden Einsatz eines IVD nahelegt oder sogar verpflichtend vorgibt, der Test aber von den Krankenkassen nicht finanziert wird. Um glaubhaft von "companion diagnostics" sprechen zu können, müsste also eine harmonisierte Entscheidungsfindung zu dem Arzneimittel und dem erforderlichen Labortest erfolgen, insbesondere für den Einsatz im vertragsärztlichen Bereich.

Dass auf der Seite der Kostenträger kurzfristig Kostensteigerungen befürchtet werden, kann prima vista nachvollzogen werden. Angesichts des demographischen Wandels wird es sich unser Gesundheits- und Sozialsystem jedoch nicht mehr leisten können, bei bestimmten Patienten oder Patientengruppen nicht indizierte oder unwirksame Therapien einzusetzen. Hier setzt die Personalisierte Medizin in ökonomischer Hinsicht an.

Marktes führen, möglicherweise mit dem Ergebnis, dass sich die Geschäftstätigkeit von Pharma- und Biotech-Unternehmen breiter fächert und dass neue Formen der Partnerschaft mit Diagnostikunternehmen gefunden werden.

In den Strategien zur Unternehmensentwicklung vieler Pharma- und Biotech-Firmen spielen diese Aspekte bereits eine wichtige Rolle, wie Kooperationen mit und auch Übernahmen von Diagnostikunternehmen durch Pharma-/Biotech-Firmen gezeigt haben.

Gesundheitspolitische Rahmenbedingungen für die Personalisierte Medizin

Damit das Potenzial der Personalisierten Medizin bestmöglich genutzt werden kann, müssen auch von Seiten der Gesundheitspolitik die geeigneten Bedingungen geschaffen werden. So sollte im Rahmen der in Deutschland seit dem 1. Januar 2011 eingeführten frühen Nutzenbewertung der Zusatznutzen personalisierter Arzneimittel entsprechend gewürdigt werden. Zudem muss eine angemessene und zeitgleiche Erstattung der personalisierten Arzneimittel und Diagnostika sichergestellt sein. Wie im Bild des Tandems aus Therapeutikum

und Diagnostikum illustriert, ist Letzteres als integraler Bestandteil der Therapie zu verstehen.

Zusätzlich ist auch für die Erbringer der medizinischen Leistung eine Kompensation für den Mehraufwand für Diagnostik und Patientenaufklärung erforderlich. Die steigende Komplexität der diagnostischen Methoden und ihrer Ergebnisse führt unweigerlich auch zu einem erhöhten Schulungs- und Arbeitsaufwand für Ärzte. Zudem kann das volle Potenzial der Personalisierten Medizin nur ausgeschöpft werden, wenn dem Arzt ausreichend Zeit und Mittel zur Durchführung auch komplexerer Analysen zur Verfügung gestellt werden (Abb. 19).

Die hier genannten Aspekte zur Erstattung spielen gerade auch vor dem Hintergrund der Förderpolitik des Bundes eine große Rolle. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung hat in seiner High-tech-Strategie 2020 für Deutschland²³ die Personalisierte ("individualisierte") Medizin ausdrücklich als ein zentrales Zukunftsprojekt hervorgehoben, mit Hilfe dessen Deutschland auch in Zukunft im internationalen Wettbe-

Abb. 19: Personalisierte Medizin schafft Zusatznutzen und Kosteneffizienz



werb um Talente, Technologien und Marktführerschaft erfolgreich bleiben soll. Einen besonderen Anteil an diesem Erfolg sollen dabei kleine und mittelständische Unternehmen haben. Genau deren Position könnte aber durch eine zu restriktive Erstattungspolitik nachhaltig geschwächt werden, wenn sich ihre F&E-Investitionen und Erfolge nicht mehr hinreichend rentieren würden. Dies

würde dazu führen, dass die angestrebte Innovationspolitik durch die reale Gesundheitspolitik konterkariert wird. Damit der Innovations- und Investitionsmotor der medizinischen Biotechnologie auch in Zukunft rund laufen kann, müssen also Innovationen adäquat und verlässlich honoriert werden.

Abbildungsverzeichnis

1	Bedeutung der Biopharmazeutika nimmt weiter zu	9
2	Hoher medizinischer Bedarf – Anteil an Biopharmazeutika vergrößert sich in wichtigen Therapiebereichen	10
3	Insgesamt weniger Zulassungen im Jahr 2010, aber relativer Anteil der Biopharmazeutika weiterhin auf gleichem Niveau	11
4	Rund 200 Biopharmazeutika auf dem deutschen Markt zugelassen	11
5	Kontinuierliches Wachstum der Biopharmazeutika-Pipeline – Wachstum in allen Entwicklungsphasen und Wirkstoffarten	13
6	Krebspräparate und Impfstoffe sind nach wie vor Entwicklungsschwerpunkte	14
7	Unternehmen der medizinischen Biotechnologie – medizinischer Bedarf bleibt Innovations- und Investitionsmotor	15
8	Definition der Personalisierten Medizin	20
9	Aktuelle personalisierte Arzneimittel – stark auf Onkologie fokussiert	23
10	Die Personalisierte Medizin als Ergebnis der medizinischen Forschung – wissenschaftlicher Fortschritt als Motor der Entwicklung der Medizin	24
11	Starker Anstieg des Biomarker-Einsatzes in klinischen Studien seit 1990 – Hauptfokus auf Phase I und Phase II	26
12	Onkologie ist Vorreiter in der Verwendung von Biomarkern	27
13	Nutzen der Personalisierten Medizin in der Brustkrebstherapie	29
14	Nutzen der Personalisierten Medizin in der Darmkrebstherapie	31
15	Impfung gegen Tumorantigene eröffnet weiteren Weg in der Anti-Tumor-Therapie	32
16	Personalisierung der Therapie von rheumatoider Arthritis mit Biopharmazeutika	38
17	Therapieerfolg von PEG-Interferon bei Hepatitis C abhängig von spezifischen SNPs	39
18	Die Triade der Personalisierten Medizin	41
19	Personalisierte Medizin schafft Zusatznutzen und Kosteneffizienz	45

Quellen

Verwendete Bilder

Für die Erlaubnis zum Abdruck der in der Studie und auf der Titelseite verwendeten Bilder bedanken sich die Verfasser der Studie bei folgenden Unternehmen:

Titelbild wie bei den Einzelerkrankungen

Roche: HER2-Molekül in der Zellmembran mit gebundenem Trastuzumab

Amgen: Wirkungsweise monoklonaler Anti-EGFR-Antikörper

National Cancer Institute, unknown photographer/artist: Melanom

National Cancer Institute, unknown photographer/artist: Mikroskopische Aufnahme einer Reed-Sternberg-Zelle im Verbund mit gesunden Leukozyten

Fresenius Biotech: Schematische Darstellung der Wirkungsweise von Catumaxomab

Antisense-Pharma: Schematische Darstellung der Wirkung von Trabedersen

National Cancer Institute, unknown photographer/artist: Rasterelektronenmikroskopische Darstellung einer Tumorzelle

Roche: Illustrative Darstellung eines entzündeten Fingergelenks

Novartis Vaccines: Illustrative Darstellung von Hepatitis-C-Viren

Verwendete Datenbanken

Analysen und Statistiken des vfa

Bureau van Dijk

EMA

Evaluate plc, EvaluatePharma

IMS Health GmbH & Co. OHG

Pharmaprojects

U.S. National Library of Medicine, Publikationsdatenbank MEDLINE

ClinicalTrials.gov

Literatur

- 1 Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C. & Parkin, D. M., GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Hrsg.: International Agency for Research on Cancer (<http://globocan.iarc.fr>), Lyon 2010.
- 2 Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.), Krebs in Deutschland 2005/2006: Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe, Berlin 2010.
- 3 Dawood, S. et al., Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: An institutional-based review. *J Clin Oncol* 28, 92–98 (2010).
- 4 Burris, H. A. et al., Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)—positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* 29, 398–405 (2011).
- 5 Amado, R. G. et al., Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26, 1626–1634 (2008); Karapetis, C. S. et al., K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 359, 1757–1765 (2008); Jonker, D. J. et al., Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 357, 2040–2048 (2007); Douillard, J.-Y. et al., Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line

treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 28, 4697–4705 (2010); van Cutsem, E. et al., Lessons from the adjuvant bevacizumab trial on colon cancer: What next? *J Clin Oncol* 29, 1–4 (2011).

- 6 Marchand, M. et al., Tumor regressions observed in patients with metastatic melanoma treated with an antigenic peptide encoded by gene MAGE-3 and presented by HLA-A1. *Int J Cancer* 80, 219–230 (1999).
- 7 Sauer, S. et al., Expression of the oncofetal ED-B-containing fibronectin isoform in hematologic tumors enables ED-B-targeted ¹³¹I-L19SIP radioimmunotherapy in Hodgkin lymphoma patients. *Blood* 113, 2265–2274 (2009); Del Conte et al., Radioimmunotherapy (RIT) with ¹³¹I-L19SIP in solid cancers (SC) and lymphoproliferative diseases: Final results of the first human trial. *ASCO Annual Meeting Proceedings*, Abstract 2523 (2010).
- 8 Ayantunde, A. A. & Parsons, S. L., Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study. *Ann Oncol* 18, 945–949 (2007); Parsons, S. L. et al., Malignant ascites: a 2-year review from a teaching hospital. *Eur J Surg Oncol* 22, 237–239 (1996).
- 9 Ross, G. J. et al., Sonographically guided paracentesis for palliation of symptomatic malignant ascites. *Am J Roentgenol* 153, 1309–1311 (1989).
- 10 Heiss, M. M. et al., The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer* 127, 2209–2221 (2010).
- 11 Das MSD Manual der Diagnostik und Therapie. 7. Auflage, München 2007.
- 12 Heiss, M. M. et al., The role of relative lymphocyte count as a new biomarker for the effect of catumaxomab on overall survival in patients with malignant ascites: Follow-up results from a phase II/III study. *ASCO Annual Meeting*, Abstract 2512 (2011).
- 13 Kjellman, C. et al., Expression of TGF- β isoforms, TGF- β receptors, and SMAD molecules at different stages of human glioma. *Int J Cancer* 89, 251–258 (2000).
- 14 Maxwell, M. et al., Effect of the expression of transforming growth factor-beta 2 in primary human glioblastomas on immunosuppression and loss of immune surveillance. *J Neurosurg* 76, 799–804 (1992).
- 15 Bogdahn, U. et al., Targeted therapy for high-grade glioma with the TGF- β 2 inhibitor trabedersen: results of a randomized and controlled phase IIb study. *Neuro-Oncol* 13, 132–142 (2011).
- 16 Jachimczak, P. et al., The effect of transforming growth factor-beta 2-specific phosphorothioate-anti-sense oligodeoxynucleotides in reversing cellular immunosuppression in malignant glioma. *J Neurosurg* 78, 944–951 (1993); Hau, P. et al., Inhibition of TGF- β 2 with AP 12009 in recurrent malignant gliomas: from preclinical to phase I/II studies. *Oligonucleotides* 17, 201–212 (2007).
- 17 Cristofanilli, M. et al., Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 351, 781–791 (2004).
- 18 Fassbender, H. G., Pathology and Pathobiology of Rheumatic Diseases, Berlin 2002.
- 19 Potter, C. et al., 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 (2009); Tight Junctions: Rheumatologisches/Dermatologisches Forschungssymposium, Kiel 2010.
- 20 Kekow, J. et al., Überlegenheit von Rituximab nach Versagen des ersten TNF-Blockers. *DGRH*, Abstract RA2.27 (2010).
- 21 World Health Organization (Hrsg.), Hepatitis C – global prevalence (update). *Weekly Epidemiological Record* 74, No. 49, 421–428 (1999).

- 22 Ge, D. et al., Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 461, 399–401 (2009).
- 23 Bundesministerium für Bildung und Forschung (Hrsg.), Ideen. Innovation. Wachstum. Hightech-Strategie 2020 für Deutschland, Bonn/Berlin 2010.

vfa bio gehören derzeit 29 Unternehmen an:

Abbott, Actelion, Amgen, Antisense Pharma, Basilea Pharmaceutica, Bayer, Biogen Idec, Biopharm, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cytolon, Genzyme, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Lilly, MediGene, Merck Serono, Merz, MOLOGEN, MorphoSys, Novartis, NOXXON Pharma, PAION, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, TaconicArtemis, TRION Pharma, UCB

Autoren



Dr. Axel Heinemann
Senior Partner und Managing Director im Düsseldorfer Büro der Boston Consulting Group
Kernmitglied der Praxisgruppe Health Care



Dr. Max von Holleben
Mitglied der Praxisgruppe Health Care



Dr. Michael Pani
Kernmitglied der Praxisgruppe Health Care

Unser besonderer Dank gilt:

Den Vertretern von vfa bio Frau Dr. Sabine Sydow und Herrn Dr. Siegfried Throm für die konstruktive Zusammenarbeit

Den Mitgliedsfirmen von vfa bio für die Bereitschaft zur intensiven Kooperation

Dem Projektteam Dr. Mathias Baedeker und Christine Ahlgrimm

Herrn Burkhard Engelmann, Gerd Meyer und Frau Ellen Treml für die redaktionelle und grafische Aufbereitung des Manuskripts

Für weitere Informationen zu dieser Studie kontaktieren Sie bitte:

Dr. Axel Heinemann, heinemann.axel@bcg.com

Dr. Max von Holleben, vonholleben.max@bcg.com

Eine vollständige Liste von BCG-Publikationen und Hinweise zur Anforderung von Broschüren finden Sie auf unseren Internetseiten www.bcg.com/publications und www.bcg.de.



BCG

THE BOSTON CONSULTING GROUP

Abu Dhabi
Amsterdam
Athens
Atlanta
Auckland
Bangkok
Barcelona
Beijing
Berlin
Boston
Brussels
Budapest
Buenos Aires
Cannberra
Casablanca
Chicago

Cologne
Copenhagen
Dallas
Detroit
Dubai
Düsseldorf
Frankfurt
Geneva
Hamburg
Helsinki
Hong Kong
Houston
Istanbul
Jakarta
Johannesburg
Kiev

Kuala Lumpur
Lisbon
London
Los Angeles
Madrid
Melbourne
Mexico City
Miami
Milan
Minneapolis
Monterrey
Moscow
Mumbai
Munich
Nagoya
New Delhi

New Jersey
New York
Oslo
Paris
Perth
Philadelphia
Prague
Rio de Janeiro
Rome
San Francisco
Santiago
São Paulo
Seoul
Shanghai
Singapore
Stockholm

Stuttgart
Sydney
Taipei
Tel Aviv
Tokyo
Toronto
Vienna
Warsaw
Washington
Zurich

bcg.com

Drucker:
das soll auf den Binderücken