

BIOTECH-REPORT

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2019



Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und Nutzen
für Patienten mit Autoimmunerkrankungen

Die 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 der Unternehmen zu steigern und das Geschäftsergebnis dauerhaft zu verbessern. BCG wurde 1963 von Bruce D. Henderson gegründet und ist heute an mehr als 90 Standorten in über 50 Ländern vertreten. Das Unternehmen befindet sich im alleinigen Besitz seiner Geschäftsführer. Weitere Informationen finden Sie auf unserer Internetseite www.bcg.de.



© Foto DNA: Fotolia, Fotograf: DigitalGenetics #64573096

Der vfa ist der Wirtschaftsverband der forschenden Pharma-Unternehmen in Deutschland. Er vertritt die Interessen von 45 weltweit führenden forschenden Pharma-Unternehmen und über 100 Tochter- und Schwesterfirmen in der Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik. Die Mitglieder des vfa repräsentieren mehr als zwei Drittel des gesamten deutschen Arzneimittelmarktes und beschäftigen in Deutschland mehr als 80.000 Mitarbeiter. Sie gewährleisten den therapeutischen Fortschritt bei Arzneimitteln und sichern das hohe Niveau der Arzneimitteltherapie. vfa bio vertritt die Biotechnologie-Interessen im vfa und setzt sich dafür ein, das medizinische und wirtschaftliche Potenzial der Biotechnologie zu nutzen und Deutschland zum führenden Biotechnologie-Standort Europas zu machen. vfa bio gehören derzeit 29 Unternehmen an.

BIOTECH-REPORT

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2019

Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und Nutzen
für Patienten mit Autoimmunerkrankungen

JÜRGEN LÜCKE

MATHIAS BÄDEKER

MARKUS HILDINGER

© 2019 Boston Consulting Group GmbH. Alle Rechte vorbehalten

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

Boston Consulting Group GmbH
Marketing & Communications/Rechte
Ludwigstraße 21
80539 München
Fax: 089 2317-4718

E-Mail: marketing.de@bcg.com

Vorwort

UNTERNEHMEN, DIE IN DER medizinischen Biotechnologie aktiv sind, sind nicht nur wirtschaftlich erfolgreich, sondern sind zudem echte Fortschrittstreiber. In den meisten Gebieten der Medizin sind Biopharmazeutika mittlerweile nicht mehr wegzudenken. Sie kommen beispielsweise Patientinnen und Patienten mit Autoimmun-, Krebs- und Stoffwechselkrankheiten oder diversen seltenen Erkrankungen zugute.

Biopharmazeutika sind darüber hinaus auch von gesamtgesellschaftlichem Nutzen, wie anhand einiger Beispiele aus dem Bereich der Autoimmunerkrankungen im vorliegenden Report gezeigt wird. So haben sie ihren Anteil daran, dass die Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gesunken ist und weniger Erwerbsminderungsrenten aufgrund dieser Erkrankung in Anspruch genommen werden müssen.

Neben den Patienten und der gesamten Gesellschaft profitiert auch der Standort Deutschland von der medizinischen Biotechnologie, denn diese Branche generiert Steuereinnahmen und eine ständig steigende Zahl hoch qualifizierter Arbeitsplätze – insbesondere in Forschung, Entwicklung und Produktion. Wir sind hierzulande in der medizinischen Biotechnologie gut aufgestellt, befinden uns jedoch im intensiven globalen Wettbewerb der Standorte. Wir sollten daher alles daransetzen, unsere gute Position zu halten und möglichst noch weiter aus-

zubauen. Hier kann die Politik mit adäquaten innovationsoffenen Rahmenbedingungen helfen, beispielsweise beim Aufbau eines förderlichen Kapital- und Forschungsökosystems und mit einer innovationsfreundlichen Kultur.

Dieser Tage hören wir in Äußerungen zur Biotechnologie verstärkt vielversprechende Adjektive wie *interdisziplinär*, *ressortübergreifend*, *gesamtgesellschaftlich* und *nachhaltig*. Das macht Mut! Und Mut brauchen wir, um die Herausforderungen der Zukunft anzugehen. Was in anderen Ländern ausgeprägter und verbreiteter ist als bei uns und was wir anstreben sollten, sind Risikobereitschaft und Chancenorientierung.

Wir sind überzeugt, dass sich innovationsoffene Rahmenbedingungen auch auf diese weichen Faktoren förderlich auswirken. Nun müssen den Worten Taten folgen. Maßnahmen der Bundesregierung wie die Hightech-Strategie, die Agenda "Von der Biologie zur Innovation", die "Dekade gegen Krebs" und die Agentur für Sprunginnovationen können, wenn sie kraftvoll und nachhaltig ausgestaltet sind, helfen, Deutschland kompetitiv aufzustellen und zukunftsfähig zu machen. Nur dann wird auch künftig der Innovationskreislauf, der Forschung und Fortschritt antreibt, zum Nutzen für die Patienten, die Gesellschaft und den Standort Deutschland funktionieren.



Dr. Frank Mathias
Vorsitzender vfa bio

Bild: © vfa/D. Laessig



Dr. Jürgen Lücke
Senior Partner und Managing Director der Boston Consulting Group
Leiter der Praxisgruppe Health Care für Mittel- und Osteuropa sowie für die Region Middle East

Inhalt

2	Vorwort
4	Zusammenfassung
5	Executive Summary
6	Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland
16	Die Entwicklung von Biosimilars im deutschen Markt
24	Einleitung Autoimmunerkrankungen
32	Entzündlich-rheumatische Autoimmunerkrankungen
40	Autoimmunerkrankungen der Haut
45	Autoimmunerkrankungen des Darms
49	Multiple Sklerose
55	Seltene Autoimmunerkrankungen
58	Bedeutung von Devices bei Autoimmunerkrankungen
60	Patientenbegleitprogramme
63	Ausblick und Empfehlungen
66	Abkürzungsverzeichnis
67	Quellen

Die Beispiele für in Entwicklung befindliche 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 exemplarisch erwähnten Biopharmazeutika erhebt diese Studie keinerlei 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.

Zusammenfassung

DIE WICHTIGSTEN WIRTSCHAFTSDATEN DER medizinischen Biotechnologie in Deutschland aus dem Jahr 2018 auf einen Blick:

- Der Umsatz mit Biopharmazeutika (Apotheken- und Klinikmarkt) erhöhte sich gegenüber 2017 um 11,7 % auf 11,4 Milliarden Euro. Der Anteil dieses Umsatzes am Gesamtpharmamarkt stieg von 26 % auf 27,4 %. Wachstum gab es in fast allen Anwendungsgebieten; umsatzstärkster Bereich ist die Immunologie.
- Biosimilars wiesen nach ihrer Markteinführung in Deutschland ein sehr starkes Wachstum auf und erreichten bereits im ersten Jahr signifikante Marktanteile von 25 bis 50 %. Im Durchschnitt erzielten sie 2018 einen Umsatzanteil von 38 %.
- 2018 wurden 38 Biopharmazeutika neu zugelassen (58 % aller Neuzulassungen) – so viele wie noch nie. Dies unterstreicht die zunehmende Bedeutung der Biopharmazeutika für die Versorgung.
- Die Zahl der biopharmazeutischen Präparate in der klinischen Entwicklung von in Deutschland tätigen Unternehmen hat sich gegenüber dem Vorjahr aufgrund der vielen Neuzulassungen von 639 auf 635 leicht verringert – die Pipeline ist aber weiterhin sehr gut gefüllt. Biosimilars machten Ende 2018 rund 20 % der biopharmazeutischen Phase-III-Pipeline aus.
- 2018 gab es in Deutschland 400 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie. 119 davon vermarkten bereits Biopharmazeutika und/oder besitzen eine eigene Produktpipeline, die übrigen 281 tragen z. B. durch Technologieplattformen zur Medikamentenentwicklung bei, ohne selbst eigene Wirkstoffe zu entwickeln.
- Die Firmen der medizinischen Biotechnologie haben weiter neue Mitarbeiter eingestellt und die Beschäftigtenzahl deutlich um 5,7 % auf 49.700 erhöht – ebenfalls ein neuer Rekordstand.

Das Schwerpunktthema des Biotech-Reports 2019 ist der Nutzen von Biopharmazeutika für Patienten mit Autoimmunerkrankungen. Verursacht werden Autoimmunerkrankungen durch eine überschießende Reaktion des Immunsystems gegen körpereigene Zellen oder Gewebe. Es gibt schätzungsweise 80 bis 100 verschiedene Autoimmunerkrankungen, von denen weltweit mindestens 5 bis 8 % der Bevölkerung betroffen sind. Sie sind nach Herz-Kreislauf- und Tumorerkrankungen die dritthäufigste Erkrankungsgruppe in den Industrienationen. Neben häufigen Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis und Multipler Sklerose gibt es auch seltene Autoimmunerkrankungen wie die erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura oder periodische Fiebersyndrome. Rund 30 Biopharmazeutika sind zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen zugelassen. Deutschland ist ein wichtiger Forschungs- und Entwicklungsstandort für Autoimmunerkrankungen: Im Jahr 2018 wurden 97 industrieinitiierte klinische Studien in diesem Bereich gestartet, die damit mit 20 % den zweiten Platz direkt hinter den Studien im Bereich der Krebserkrankungen einnehmen.

Neben den Medikamenten spielen insbesondere bei chronischen Erkrankungen auch Devices (Applikationshilfen) und Patientenbegleitprogramme eine wichtige Rolle: Sie erhöhen die Therapietreue und tragen somit zu besseren klinischen Ergebnissen bei. Diese kommen durch Einsparung von Folgekosten auch der gesamten Gesellschaft zugute.

Um weiterhin am Standort Deutschland erfolgreich Biopharmazeutika entwickeln, produzieren und den Patienten verfügbar machen zu können, bedarf es eines stabilen und förderlichen äußeren Rahmens. Dazu gehört insbesondere, den Standort Deutschland zu stärken, Innovationskapital zu mobilisieren und die Chancen für mehr Gesundheit zu nutzen. Unter Berücksichtigung dieser Punkte und wenn alle im Gesundheitssystem involvierten Akteure bei deren Umsetzung an einem Strang ziehen, kann der Innovationskreislauf aufrechterhalten werden – zum Nutzen für die Patienten, für die Gesellschaft und für den Standort Deutschland.

Executive Summary

KEY ECONOMIC DATA ON medical biotechnology in Germany in 2018 at a glance:

- Sales of biopharmaceuticals (in the pharmacy and hospital market) increased by 11.7% relative to 2017, to €11.4 billion. The share of this revenue as a percentage of the total pharmaceuticals market rose from 26% to 27.4%. Nearly all fields of application saw growth, while immunology had the most revenues.
- Biosimilars showed very strong growth following their market launch in Germany and already achieved significant market shares of 25-50% in their first year. On average, they made up 38% of revenues in 2018.
- 38 new biopharmaceutical drugs were approved in 2018 (58% of all new approvals), more than ever before. This underlines the increasing significance of biopharmaceuticals in medical care.
- Due to the large number of new approvals, the number of biopharmaceutical compounds in clinical development from companies operating in Germany fell slightly over the year, from 639 to 635—but the pipeline is still very well filled. At the end of 2018, biosimilars made up around 20% of the phase III biopharmaceutical pipeline.
- In 2018, there were 400 medical biotechnology companies in Germany. 119 of them are already marketing biopharmaceuticals and/or have their own product pipelines; the remaining 281 contribute to drug development in other ways, such as with technology platforms, without developing their own active ingredients.
- Medical biotechnology companies have continued to hire new staff, whose numbers increased significantly to 49,700, or 5.7%—another new record.

The focus topic of the Biotech-Report 2019 is the benefit of biopharmaceuticals for patients with autoimmune diseases. Autoimmune diseases are caused by an overreaction of the immune system to the body's own cells or tissues. There are an estimated 80 to 100 different autoimmune diseases, affecting at least 5 to 8% of the world's population. After cardiovascular diseases and tumors, they are the third most frequent disease group in industrial countries. Besides common autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, psoriasis, and multiple sclerosis, there are also rare autoimmune diseases such as acquired thrombotic thrombocytopenic purpura and periodic fever syndromes. Around 30 biopharmaceuticals are approved for the treatment of autoimmune diseases. Here, Germany is an important research and development location: In 2018, 97 clinical studies on autoimmune diseases were initiated by the industry. This corresponds to a 20% share and ranks second—directly after cancer studies.

Aside from drugs, devices (application aids) and patient support programs also play a significant role, especially in chronic diseases: They improve patients' adherence to therapies and thus contribute to better clinical results, which can also benefit society as a whole by reducing follow-up costs.

To keep successfully developing and producing new biopharmaceuticals in Germany and making them available to patients, the industry needs stable and favorable frame conditions. This includes, in particular, making Germany a good place for business, mobilizing innovation capital, and utilizing opportunities for better health. If these points are taken into account, and all players in the health care system pull together to implement them, the innovation cycle can be sustained—to the benefit of patients, society, and Germany as a business location.

Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland

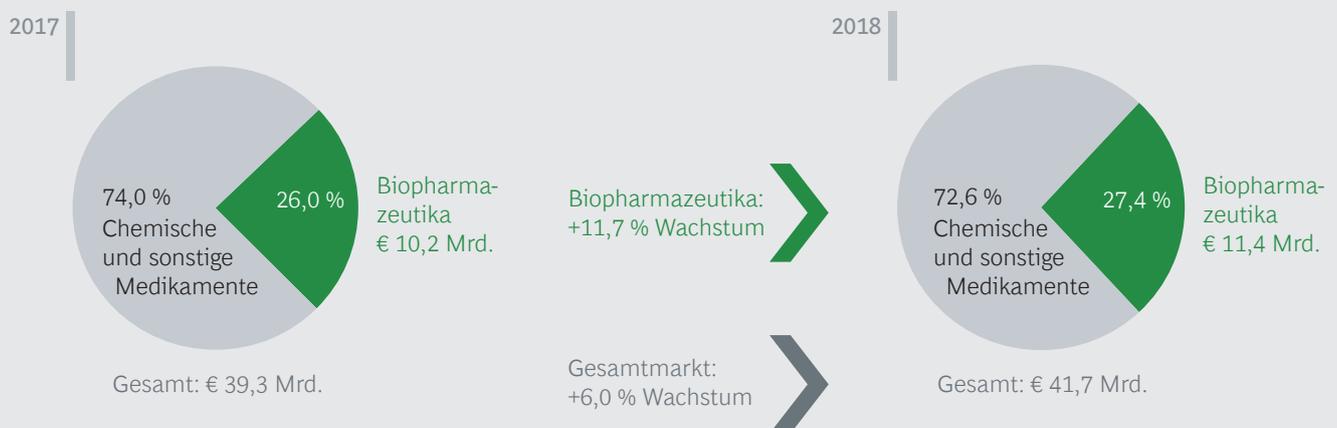
IM JAHR 2018 WURDE in Deutschland mit Biopharmazeutika ein Umsatz von rund € 11,4 Mrd. erzielt, ein Wachstum von 11,7 % gegenüber dem Vorjahr. Zum Vergleich: Die Umsätze des gesamten deutschen Pharmamarktes legten in der gleichen Zeit um 6,0 % zu. Die steigenden Umsatzzahlen für Biopharmazeutika sind auf die vermehrt zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapieoptionen durch die vielen zulassungsstarken Jahre für Biopharmazeutika zurückzuführen. Der Anteil der Biopharmazeutika am gesamten Pharmamarkt ist dadurch von 26,0 % auf 27,4 % gestiegen. Da Preiserhöhungen für verschreibungspflichtige Arzneimittel gesetzlich ausgeschlossen sind, zeigt dies, dass Biopharmazeutika immer wichtiger für die Versorgung von Patienten werden (Abbildung 1).

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

Um die Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland einzuschätzen, wurden die Aktivitäten deutscher Biotech- und Pharma-Unternehmen jeglicher Größe sowie deutscher Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen analysiert. Umsatzangaben beziehen sich auf den Apotheken- und Klinikmarkt im GKV- und PKV-Segment nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge. Nicht berücksichtigt sind Umsatzminderungen aufgrund individueller Rabattverträge zwischen Herstellern und Kas-

ABBILDUNG 1 | Biopharmazeutika-Wachstum setzt sich fort

Umsatz und Marktanteil Biopharmazeutika¹ in Deutschland (netto)



¹Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge

Anmerkung: Biopharmazeutika = Arzneimittel und Impfstoffe, deren Wirkstoffe bzw. Antigene mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden

Quelle: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG; BCG-Analyse

sen zu einzelnen Präparaten, da diese Rabatte einzeln nicht öffentlich sind. Durch diese Rabatte tragen die forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen zur finanziellen Solidität des GKV-Systems bei: So summierte sich 2018 das gesamte Rabattvolumen für Arzneimittel (sowohl biopharmazeutische als auch chemisch-synthetisch hergestellte) auf über € 8 Mrd., davon knapp € 4,0 Mrd. für die gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge und die aus dem AMNOG-Verfahren resultierenden Abschläge auf den Herstellerpreis plus weitere € 4,4 Mrd. für individuell mit den Kassen ausgehandelte Rabatte.

Die Immunologie war mit 32 % der umsatzstärkste Bereich (Abbildung 2). Immunologie, Onkologie und Stoffwechselerkrankungen kamen zusammen auf 75 % des biopharmazeutischen Gesamtumsatzes. Innerhalb dieser Spitzengruppe zeigten Onkologie und Immunologie mit jeweils 14 % das stärkste Wachstum. Daneben konnten auch Biopharmazeutika zur Behandlung von hämatologischen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Erkrankungen der Atemwege (ohne Infektionskrankheiten) im zweistelligen Prozentbereich zulegen. Das hohe Wachstum bei Herz-Kreislauf (+65 %) und Atemwegserkrankungen (+31 %) entspricht aber nur einem geringen absoluten Zuwachs, da diese Marktsegmente noch sehr klein sind. Die erst ab 2015 eingeführten PCSK9-Inhibitoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (zur Senkung

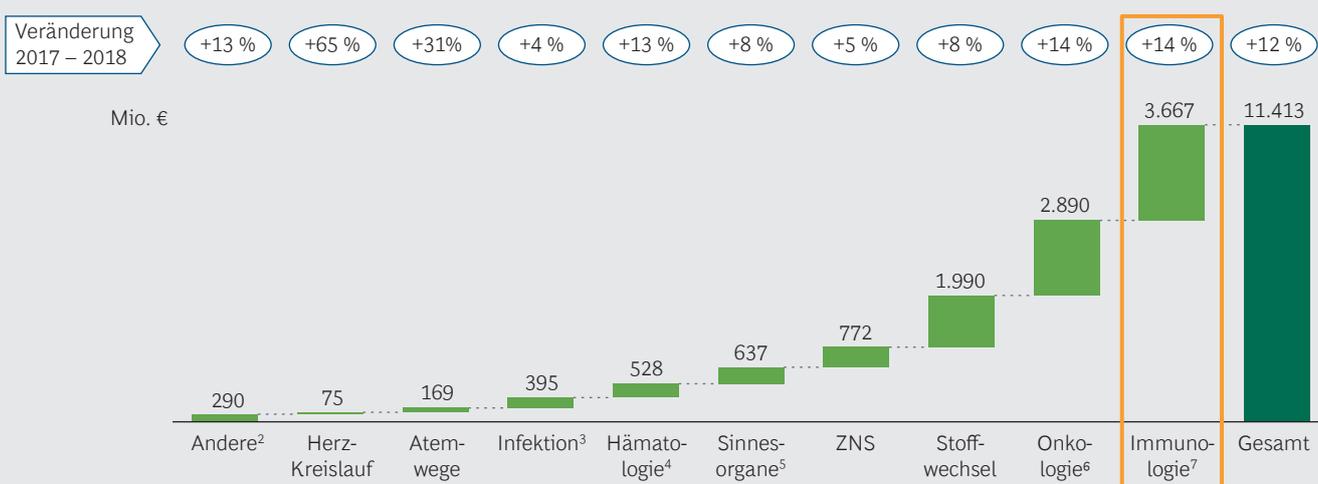
des Cholesterinspiegels) sind ein wesentlicher Wachstumstreiber in diesem Gebiet.

Unter "Onkologie" sind alle Krebstherapeutika – gegen solide sowie hämatologische Tumore – zusammengefasst. Bei den hämatologischen Erkrankungen werden die nicht-malignen Blutkrankungen analysiert (z. B. Gerinnungsstörungen). Unter "Immunologie" werden Biopharmazeutika gegen Autoimmunkrankheiten außerhalb des Zentralnervensystems (ZNS) geführt (z. B. rheumatoide Arthritis oder Schuppenflechte). Biopharmazeutika in der Immunonkologie werden unter "Onkologie" und solche gegen Multiple Sklerose unter "ZNS" aufgeführt. Diabetes Typ 1 wird bei Stoffwechsel, Asthma bei den Atemwegserkrankungen erfasst.

Biopharmazeutika sind inzwischen in vielen Therapiegebieten vertreten. Ihr Umsatzanteil am Gesamtmarkt hat sich über die Jahre stets erhöht (2006: 12 %, 2011: 19 %, 2016: 25 %, 2017: 26 %, 2018: 27 %). In den drei bedeutendsten Anwendungsgebieten (Immunologie, Onkologie, Stoffwechsel) sowie im Bereich Sinnesorgane lag der Biopharmazeutika-Anteil wie in den Jahren zuvor jeweils deutlich über dem Durchschnitt. Insgesamt können starke Unterschiede bei den biopharmazeutischen Umsatzanteilen je nach Anwendungsgebiet festgestellt werden.

ABBILDUNG 2 | Immunologie ist umsatzstärkster Bereich

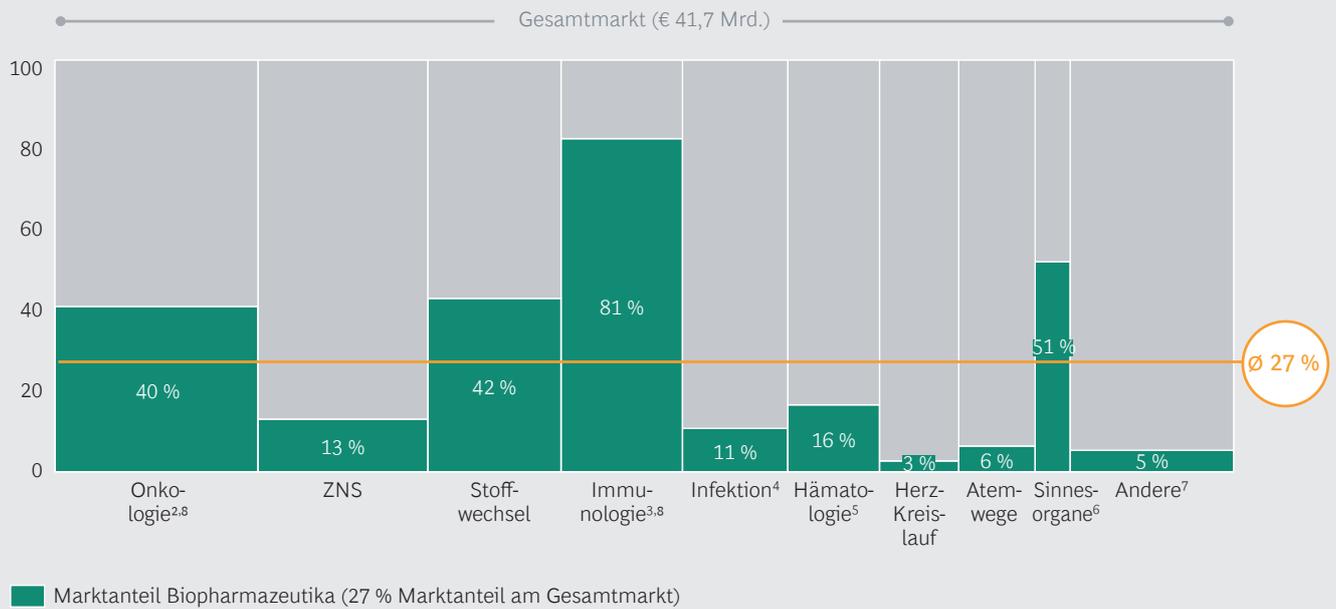
Umsatz¹ mit Biopharmazeutika in Deutschland 2018 (netto)



¹Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge ²U. a. Osteoporose ³U. a. Impfstoffe und antivirale Wirkstoffe ⁴Ohne hämatologische Onkologie ⁵U. a. Makuladegeneration ⁶Inklusive Immunonkologika ⁷U. a. TNF- α -Inhibitoren; ohne Multiple Sklerose (s. ZNS), Basiswert aufgrund einer geänderten ATC-Klassifizierung neu angepasst
Quelle: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG; BCG-Analyse

ABBILDUNG 3 | Herausragende Rolle der Biopharmazeutika in der Immunologie

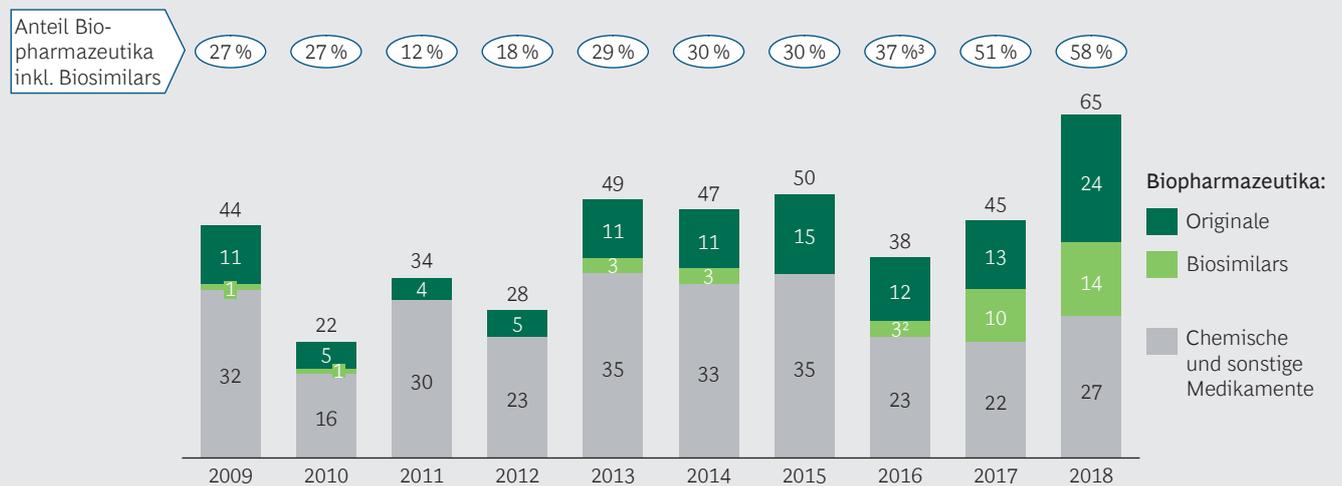
Umsatzanteil von Biopharmazeutika am Gesamtmarkt¹ in Deutschland 2018



¹Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge ²Inklusive Immunonkologika ³U. a. TNF- α -Inhibitoren; ohne Multiple Sklerose (s. ZNS) ⁴U. a. Impfstoffe und antivirale Wirkstoffe ⁵Ohne hämatologische Onkologie ⁶U. a. Makuladegeneration ⁷U. a. Osteoporose ⁸Basiswert aufgrund einer geänderten ATC-Klassifikation neu angepasst
Quelle: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG; BCG-Analyse

ABBILDUNG 4 | Biopharmazeutika-Zulassungen auf Allzeithoch

Zahl der Neuzulassungen¹



¹Neuzulassungen in der EU; neue Wirkstoffe oder neue Kombinationen bekannter Wirkstoffe inklusive Biosimilars ²Inklusive Enoxaparin (nicht rekombinantes Biosimilar)

³Anteil Biopharmazeutika exklusive Enoxaparin

Quelle: EMA; Europäische Kommission; vfa; BCG-Analyse

Abbildung 3 zeigt die Bedeutung der Biopharmazeutika in den verschiedenen Anwendungsgebieten. Die x-Achse bildet den Gesamtmarkt (Biopharmazeutika und chemisch-synthetische Medikamente) und seine Umsatzsegmentierung ab. Je mehr Umsatz in einem Anwendungsgebiet erzielt wird, desto größer ist dessen Länge auf der x-Achse; das heißt, Onkologie ist das umsatzstärkste Segment, gefolgt von ZNS usw. Auf der y-Achse ist der jeweilige Anteil der Biopharmazeutika am Gesamtumsatz im entsprechenden Anwendungsgebiet dargestellt. So entfallen 40 % des Umsatzes in der Onkologie auf Biopharmazeutika, jedoch nur 13 % des Umsatzes im Bereich ZNS.

Mit 81 % liegt der Umsatzanteil von Biopharmazeutika in der Immunologie seit Jahren auf hohem Niveau (2017: 75 %), gefolgt vom Bereich Sinnesorgane mit 51 % (keine Veränderung zum Vorjahr), wobei dieses Therapiegebiet gemessen am Gesamtumsatz klein ist. Nahezu gleichauf folgen die Onkologie (z. B. Melanom oder chronisch lymphatische Leukämie) mit 40 % (2017: 43 %) und der Bereich Stoffwechsel (z. B. Diabetes Typ 1 und 2 oder Erbkrankheiten aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten) mit 42 % (2017: 41 %). In der nicht-onkologischen Hämatologie (z. B. Hämophilie, Anämie) beträgt der Anteil unverändert 16 %. Einen geringeren Anteil haben Biopharmazeutika mit 13 % bzw. 11 % bei ZNS-Erkrankungen (z. B. Multiple Sklerose) und in der Infektionsabwehr (z. B. Impfstoffe); auch hier sind keine großen Veränderungen im Vergleich zum Vorjahr festzustellen.

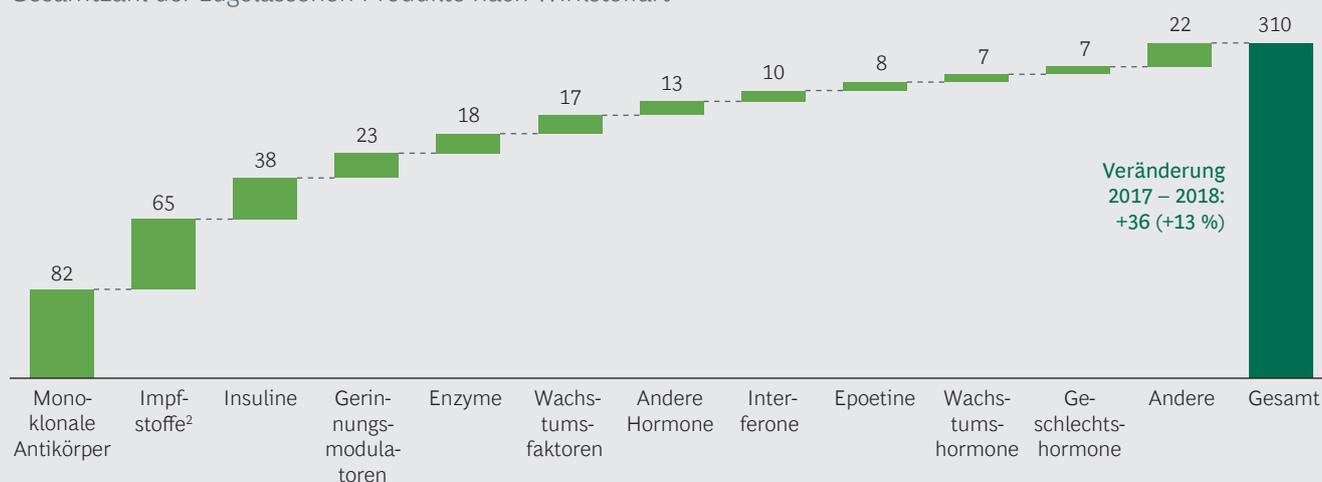
Gerade bei Erkrankungen des ZNS werden seit einigen Jahren verstärkt inzwischen verfügbare orale, chemisch-synthetische Medikamente verordnet, die den Biopharmazeutika Konkurrenz machen. Dies zeigt, dass der Umsatzanstieg bei Biopharmazeutika kein Naturgesetz ist, sondern entscheidend davon abhängt, welche Alternativen es im jeweiligen Indikationsgebiet gibt. Atemwegs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie alle anderen Therapiegebiete weisen mit ca. 3 bis 6 % nach wie vor nur einen geringen Biopharmazeutika-Anteil auf.

Biopharmazeutika-Zulassungen auf Allzeithoch

In der EU wurden 2018 insgesamt 65 Medikamente mit einem neuen Wirkstoff, einem biosimilaren Wirkstoff oder einer neuen Kombination bekannter Wirkstoffe zugelassen. Unter diesen Neuzulassungen befinden sich 38 Biopharmazeutika – ein historisches Allzeithoch. Insgesamt machen Biopharmazeutika damit mehr als die Hälfte (58 %) der Neuzulassungen aus – ebenfalls eine Rekordzahl (Abbildung 4). Die biopharmazeutischen Zulassungen setzen sich aus 24 Original-Biopharmazeutika (doppelt so viele wie im langjährigen Durchschnitt) und 14 Biosimilars zusammen; das ist für beide bisher der mit Abstand höchste Wert. Bemerkenswert ist weiterhin, dass im sechsten Jahr in Folge Original-Biopharmazeutika im zweistelligen Bereich zugelassen worden sind.

ABBILDUNG 5 | Antikörper und Impfstoffe stellen knapp 50 % aller Biopharmazeutika

Gesamtzahl der zugelassenen Produkte nach Wirkstoffart¹



¹Inklusive Biosimilars ²Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt

Anmerkung: Stichtag 31.12.2018

Quelle: Unternehmensauskünfte; EvaluatePharma; BCG-Analyse

TABELLE 1 | Neuzulassungen von Biopharmazeutika und Biosimilars in Deutschland/EU (2018)

Klassifizierung	Wirkstoff	Therapiegebiet	Anmerkung
Monoklonale Antikörper	Benralizumab	Eosinophiles Asthma	
	Burosumab	Hypophosphatämie	Orphan Drug
	Caplacizumab	Erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP)	Orphan Drug
	Durvalumab	Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs	Immunonkologikum
	Emicizumab	Hämophilie A	
	Erenumab	Migräne-Prophylaxe	
	Galcanezumab	Migräne-Prophylaxe	
	Gemtuzumab Ozogamicin	Akute myeloische Leukämie	Antibody-Drug-Konjugat; Orphan Drug
	Lanadelumab	Erbliches Angioödem	Orphan Drug
	Mogamulizumab	Kutane T-Zell-Lymphome	Orphan Drug
	Ocrelizumab	Multiple Sklerose	
	Tildrakizumab	Plaque-Psoriasis	
Rekombinante Proteine	Damoctocog alfa pegol	Hämophilie A	
	Metreleptin	Lipodystrophien	Orphan Drug
	Rurioctocog alfa pegol	Hämophilie A	
	Semaglutid	Typ-2-Diabetes	
	Velmanase alfa	Alpha-Mannosidose	Orphan Drug
	Vestronidase alfa	Mukopolysaccharidose VII	Orphan Drug
	Vonicog alfa	von-Willebrand-Jürgens-Syndrom	
Impfstoffe	Dengue-Impfstoff	Prävention von Dengue-Fieber	
	Herpes-Zoster-Impfstoff	Prävention von Herpes-Zoster-Infektionen	
ATMP ¹	Axicabtagen ciloleucel	B-Zell-Lymphome	Gentherapeutikum; CAR-T-Zelltherapie (autolog); Orphan Drug
	Tisagen lecleucel	Akute lymphatische Leukämie, B-Zell-Lymphome	Gentherapeutikum; CAR-T-Zelltherapie (autolog); Orphan Drug
	Voretigen neparvovec	Erbliche Netzhautdystrophien	Gentherapeutikum; Orphan Drug
Nicht rekombinantes ATMP	Darvadstrocel	Analfisteln bei Morbus Crohn	Zelltherapeutikum (allogen); Orphan Drug
Biosimilars	5 × Pegfilgrastim	Neutropenie	
	4 × Trastuzumab	Brustkrebs u. a.	
	2 × Adalimumab	Rheumatoide Arthritis u. a.	
	Bevacizumab	Darmkrebs u. a.	
	Infliximab	Rheumatoide Arthritis u. a.	
	Insulin glargin	Diabetes	

¹ATMP: Advanced Therapy Medicinal Products (Arzneimittel für neuartige Therapien)
 Quelle: vfa bio

Die 38 Neuzulassungen für Biopharmazeutika betreffen verschiedene Therapiegebiete und umfassen folgende Produktklassen (Tabelle 1): monoklonale Antikörper (zwölf neue plus acht biosimilare), andere rekombinante Proteine (sieben neue plus sechs biosimilare), zwei neue Impfstoffe sowie drei neuartige Therapien (ATMP), darunter die beiden ersten CAR-T-Zelltherapeutika.

Damit waren Ende 2018 insgesamt 310 Biopharmazeutika (inkl. biotechnologisch hergestellter Impfstoffe) für den deutschen Markt zugelassen (Abbildung 5). Dies entspricht einem Zuwachs von 13 % gegenüber dem Vorjahr. Der Schwerpunkt liegt auf monoklonalen Antikörpern und Impfstoffen, die zusammen knapp 50 % aller Biopharmazeutika ausmachen. Besonders starkes Wachstum zeigten erneut die monoklonalen Antikörper, die von 63 auf 82 Produkte angestiegen sind und nun erstmals die Impfstoffe (Zunahme von 63 auf 65 Produkte) überholt haben. Es ist davon auszugehen, dass sich der Anstieg bei den monoklonalen Antikörpern auch in den nächsten Jahren fortsetzen wird.

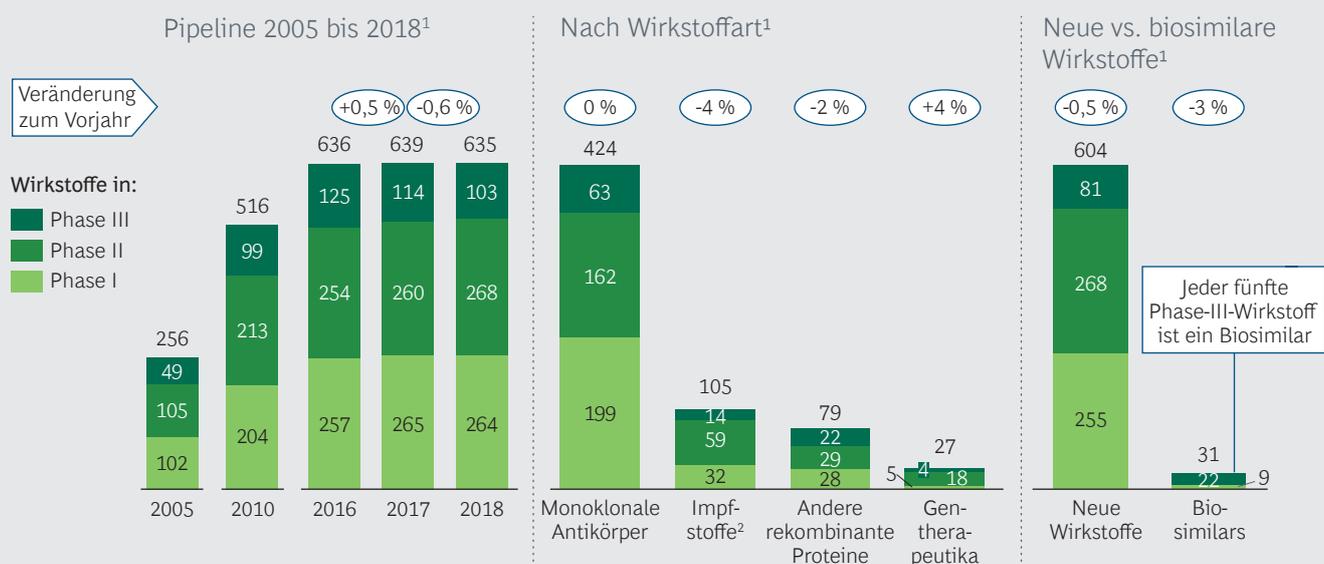
Weiterhin hohe Investitionen in gut gefüllte Biopharmazeutika-Pipeline

Im Rahmen dieser Studie wurde auch die klinische Entwicklungspipeline für biopharmazeutische Wirkstoffe (ohne Projekte für Zulassungserweiterungen) analysiert – also die Gesamtheit aller klinischen Entwicklungsprogramme inklusive solcher, bei denen bereits das Zulassungsverfahren läuft.

Das Ergebnis: Die biopharmazeutische Pipeline hat sich seit 2005 weit mehr als verdoppelt – von 256 klinischen Entwicklungskandidaten im Jahr 2005 auf 635 Ende 2018. Der jährliche Anstieg hat sich in den letzten Jahren verlangsamt und liegt seit 2011 nur noch im einstelligen Prozentbereich bzw. kehrte sich 2018 erstmals leicht um (von 639 auf 635). Entsprechend hat sich die Gesamtzahl der Entwicklungskandidaten seit 2016 fast nicht mehr verändert. Insgesamt ist in den letzten Jahren ein Steady State zu erkennen, bei dem etwa so viele Projekte beendet werden (durch Zulassung oder Abbruch) wie neue dazukommen. Dessen ungeachtet stehen die absoluten Zahlen für weiterhin sehr hohe und kontinuierliche Investitionen in die Biopharmazeutika-Pipeline (Abbildung 6, links). Während die Zahl der Phase-I-Projekte nahezu konstant blieb, stieg sie in Phase II um 3 % an. Wie in den beiden Jahren zuvor gingen die Phase-III-Projekte (inkl. EU-Zulassungsverfahren) zurück (2018: -10 %; 2017: -9 %; 2016: -5 %), was auf die hohe Zahl an biopharmazeutischen Neuzulassungen zurückzuführen ist. Die Konstanz bzw. der leichte Anstieg in den frühen klinischen Phasen resultiert aus dem Nachschub an Entwicklungskandidaten aus den Forschungslabors der Unternehmen.

Wie bereits in den Vorjahren stellte die Wirkstoffgruppe der monoklonalen Antikörper mit 67 % den Löwenanteil der Entwicklungskandidaten, was ihre Bedeutung als Wachstumsmotor der medizinischen Biotechnologie unterstreicht (Abbildung 6, Mitte). Die Gentherapeutika verbuchten im Jahr 2018 ein

ABBILDUNG 6 | Biopharmazeutika-Pipeline weiterhin gut gefüllt



¹Zahl neuer Wirkstoffe in der am weitesten fortgeschrittenen Phase 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; Cyteline's Pharmaprojects Pipeline Service, Jan. 2019; vfa; Unternehmensauskünfte; BCG-Analyse

Wachstum von +4 %, was jedoch in absoluten Zahlen nur einem zusätzlichen Projekt entspricht. Bei monoklonalen Antikörpern war erstmals ein Steady State zwischen Zu- und Abgängen in der Pipeline zu beobachten, was insbesondere an den vielen Neuzulassungen in dieser Produktgruppe liegen dürfte. Bei den Projekten mit "anderen rekombinanten Proteinen" kam es 2018 – wie schon in den vier Jahren zuvor – zu einem Rückgang (-2 %) auf nunmehr 79 Kandidaten. Die Impfstoffe verzeichneten ebenfalls erneut einen leichten Rückgang (-4 %) auf 105 Entwicklungskandidaten.

2018 gab es mit 31 fast ebenso viele Biosimilar-Entwicklungskandidaten wie im Jahr zuvor (32) (Abbildung 6, rechts). In der Phase III (inkl. EU-Zulassungsverfahren) sind aber mit 22 deutlich weniger als im Vorjahr (28), was auf die vielen Biosimilar-Zulassungen im Jahr 2018 zurückzuführen sein dürfte. Damit machen Biosimilars gut 20 % der gesamten biopharmazeutischen Phase-III-Pipeline aus. In Phase I (9 Biosimilar-Projekte) dürften systembedingt noch längst nicht alle potenziellen Biosimilar-Aktivitäten auch als solche ausgewiesen worden sein, da zu diesem frühen Zeitpunkt nicht immer klar ist, ob die Biosimilar-Kriterien auch erfüllt werden. Insgesamt bleibt der Schwerpunkt der Entwicklungsaktivitäten der Pharma- und Biotech-Unternehmen aber weiter-

hin klar bei den Neuentwicklungen von Biopharmazeutika.

Medizinisch gesehen liegt der Entwicklungsschwerpunkt seit 2010 kontinuierlich auf den onkologischen Projekten, zu denen nunmehr 39 % (275, +7 %) aller Entwicklungskandidaten gehören, gefolgt von den Bereichen Immunologie (116, -5 %) sowie Prävention und Therapie von Infektionen (102, -12 %). Zusammengenommen stellen diese drei Bereiche rund 70 % aller Entwicklungsprojekte (Abbildung 7).

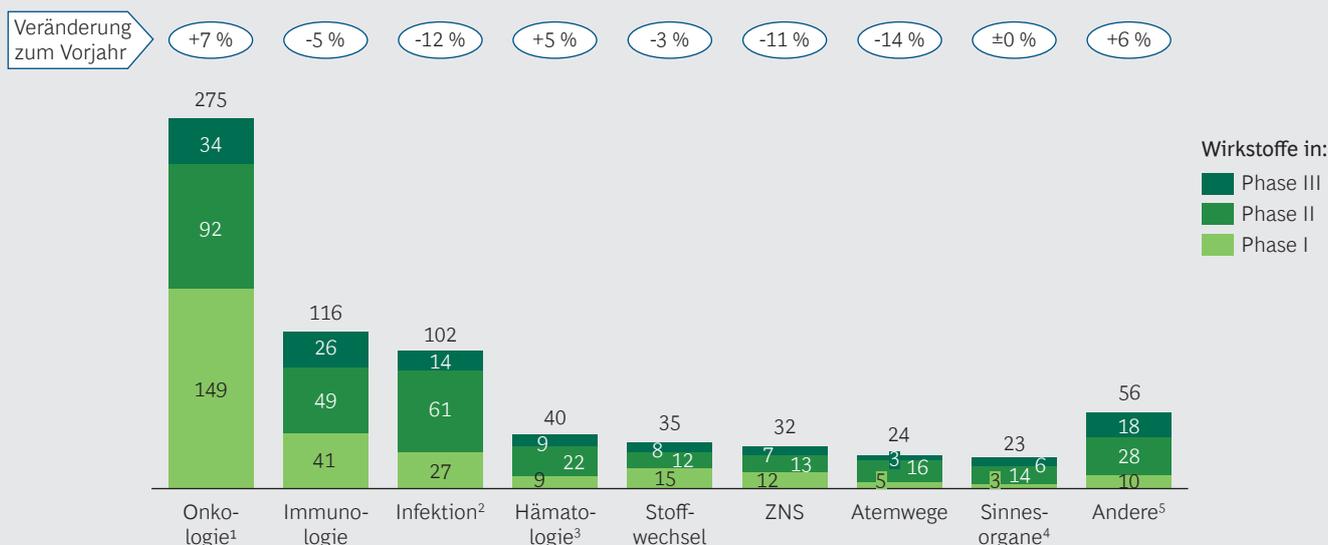
Während die hämatologische Pipeline (ohne hämatologische Onkologie) 2015 und 2016 geschrumpft war, verbuchte sie 2017 und 2018 ein Wachstum von 6 bzw. 5 %. Die übrigen Anwendungsgebiete stagnierten (Sinnesorgane) oder verzeichneten einen Rückgang (Stoffwechsel -3 %, ZNS -11 %, Atemwegserkrankungen -14 %).

Gut für den Standort Deutschland: Zahl der Beschäftigten wächst weiter

In Deutschland waren 2018 insgesamt 400 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie tätig. Darunter befinden sich 119 Unternehmen, die eigene Medikamente entwickeln und teilweise auch bereits vermarkten (2017: 118). Die Zahl der Unternehmen mit Technologieplattformen, zu

ABBILDUNG 7 | Onkologie bleibt größter Entwicklungsschwerpunkt

Biopharmazeutische Wirkstoffe je Anwendungsgebiet



¹Inkl. Immunonkologika ²Inkl. biotechnologisch und gentechnisch hergestellter Impfstoffe ³U. a. Antianämika, Antithrombotika, Fibrinolytika, ohne hämatologische Onkologie ⁴Augen- und Ohrenerkrankungen ⁵U. a. Wirkstoffe gegen Erkrankungen von Muskeln, Knochen, Herz-Kreislauf
Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Mehrfachzählung möglich: manche Wirkstoffe in zwei oder mehr Anwendungsgebieten in der Entwicklung; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen
Quelle: EvaluatePharma; Celine's Pharmaprojects Pipeline Service, Jan. 2019; vfa bio; Unternehmensinformationen; BCG-Analyse

VON DER BIOLOGIE ZUR INNOVATION: BIOBASIERT UND BIOINTELLIGENT IN DIE ZUKUNFT



Anja Karliczek
Mitglied des Deutschen Bundestages
Bundesministerin für Bildung und
Forschung

Foto: © Bundesregierung /
Laurence Chaperon

"Bio" und Spitzentechnologie – machte man eine Straßenumfrage, würden vermutlich die wenigsten Menschen diese beiden Begriffe miteinander verbinden. Dabei liegt genau in dieser Verbindung unsere Zukunft. Biologische Ressourcen, Prinzipien und Verfahren spielen eine immer wichtigere Rolle in industriellen Prozessen und für unser Leben. Die Biotechnologie ist eine der innovativsten Branchen in Deutschland.

Eine besondere Stellung nimmt die medizinische Biotechnologie ein. Mehr als die Hälfte der Biotech-Unternehmen entwickeln Medikamente, Impfstoffe oder neue Diagnostika. Hier entstehen visionäre Ideen, die auch mit Unterstützung des Bundesforschungsministeriums umgesetzt werden konnten. Dazu zählen Antibiotika gegen die gefährlichen MRSA-Keime, neue Zelltherapeutika gegen Autoimmunerkrankungen oder computergestützte Methoden zur Erforschung der Herzinsuffizienz. Für die Zukunft sehen wir noch größeres Potenzial: Impfungen gegen Diabetes oder Krebs, im Kindesalter implantierte Herzklappen, die mitwachsen, und künstlich hergestellte Organe für lebensrettende Transplantationen. Dies sind nur einige Themen unserer geplanten ressortübergreifenden Agenda "Von der Biologie zur Innovation", kurz Bio-Agenda.

Das Bundesforschungsministerium hat das Potenzial der Biotechnologie schon früh erkannt und fördert die Branche bereits seit einigen Jahrzehnten – in unterschiedlichen Anwendungsfeldern: von der Gesundheit, über die Landwirtschaft bis hin zur industriellen Produktion. So unterstützen wir seit 2010 mit der "Nationalen Forschungsstrategie Bioökonomie 2030" die Vision einer biobasierten, nachhaltigen Wirtschaftsweise. Ihre Nachfolgestrategie werden wir

gemeinsam mit dem Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft im Herbst dieses Jahres veröffentlichen.

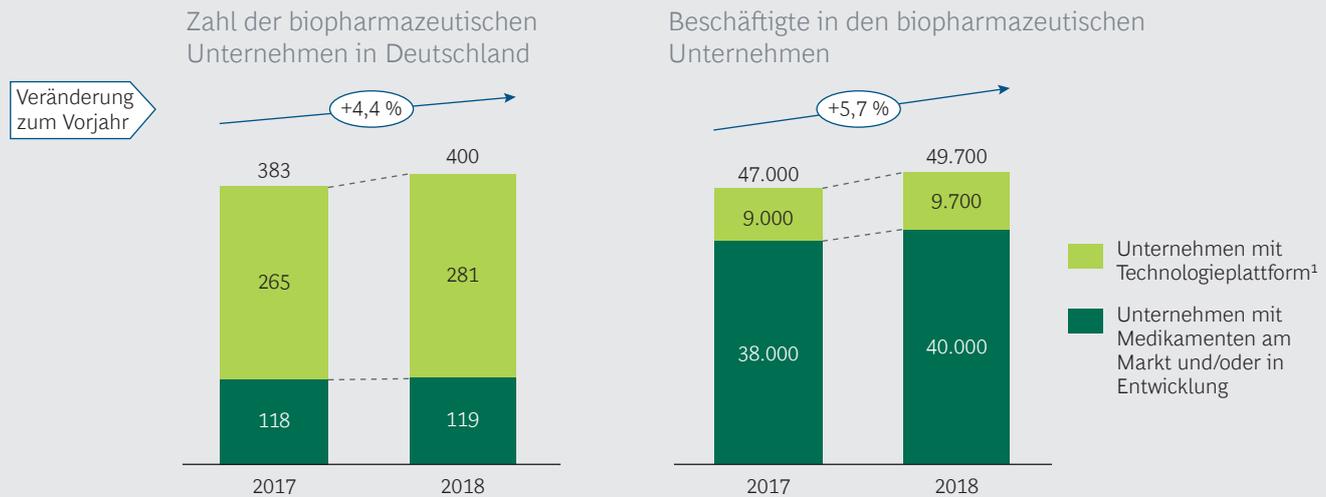
Wir sichern Deutschland damit langfristig eine führende Position im globalen Wettbewerb und geben der Umsetzung von Klima- und Entwicklungszielen einen spürbaren Schub. Eine nachhaltige, biobasierte Wirtschaftsweise schafft Perspektiven für heutige und kommende Generationen und für die Stabilität von Gesellschaften.

Die neue Bioökonomiestrategie wird die erste sein, die unter dem Dach der Bio-Agenda startet. Als eines ihrer Aushängeschilder wird sie einen wesentlichen Beitrag zur Umsetzung der Bio-Agenda leisten. Während bei der Bioökonomie biogene Ressourcen als Ausgangsbasis im Fokus stehen, wollen wir mit der Bio-Agenda noch weitere Themenfelder, die von den Erkenntnissen der modernen Biologie profitieren, in den Blick nehmen: die medizinische Biotechnologie, Bionik, aber auch die Nutzung biologischer Prinzipien in der Technik und Produktion.

Wir werden insbesondere die Kooperation zwischen Lebens-, Natur- und Ingenieurwissenschaften weiter fördern. Aus Gesprächen mit der Wirtschaft wissen wir, dass es vor allem bei der Übersetzung von Forschungsergebnissen in marktfähige Produkte noch hakt. Für die medizinische Biotechnologie heißt das vor allem Verbesserung der Eigenkapitalverfügbarkeit, Stärkung des Unternehmergeistes und die Unterstützung einer effizienten Translation. Wir werden diese Herausforderungen mit der Bio-Agenda gezielt aufgreifen. Bereits in diesem Sommer wollen wir dem Kabinett ein Eckpunktepapier zur Bio-Agenda vorlegen. Aufbauend darauf werden wir gemeinsam mit den verschiedenen Akteuren Maßnahmen zur Umsetzung initiieren.

Wenn wir heute über unser zukünftiges Wirtschaften nachdenken, müssen wir Ressourcen, Umwelt und Klima im Auge behalten. Mit der Bio-Agenda öffnen wir das Fenster für unkonventionelle und revolutionäre Ideen und wollen auch der Biotechnologie-Branche Mut machen, neue Wege zu gehen. Das wird uns langfristig nicht nur einen wirtschaftlichen Standortvorteil bringen, sondern auch dazu beitragen, unser aller Zukunft zu sichern.

ABBILDUNG 8 | Zahl der Beschäftigten wächst weiter



¹Umfasst Firmen mit ausschließlich präklinischer Wirkstoffentwicklung, Dienstleister/Zulieferer sowie Diagnostikahersteller
 Quelle: Bureau van Dijk; vfa-Mitgliedsunternehmen; BIOCUM AG; BCG-Analyse

denen sowohl Dienstleister und Zulieferer als auch Diagnostikahersteller sowie Firmen mit ausschließlich präklinischer Wirkstoffentwicklung zählen, erhöhte sich von 265 auf 281 (Abbildung 8). Damit gibt es weiterhin mehr als doppelt so viele Plattform-Unternehmen in Deutschland wie Unternehmen mit Eigenentwicklung.

Umgekehrt sieht es bei der Zahl der Mitarbeiter aus: Von den insgesamt 49.700 Beschäftigten der forschungsintensiven medizinischen Biotechnologie arbeiten gut 80 % bei den Unternehmen mit Eigenentwicklung. Insgesamt stieg die Zahl der Mitarbeiter in der medizinischen Biotechnologie in Deutschland um 5,7 % an – ein Plus von 2.700 Mitarbeitern im Vergleich zum Vorjahr. Der positive Trend des Vorjahres (2017: +6,6 %) konnte somit zum Vorteil für den Standort Deutschland fortgesetzt werden.

10-Jahres-Vergleich zeigt wachsende Bedeutung der Branche

Der 10-Jahres-Vergleich ausgewählter Wirtschaftsdaten seit 2009 macht die wachsende Bedeutung der Biopharmazeutika für die Patienten und den Standort Deutschland deutlich (Abbildung 9):

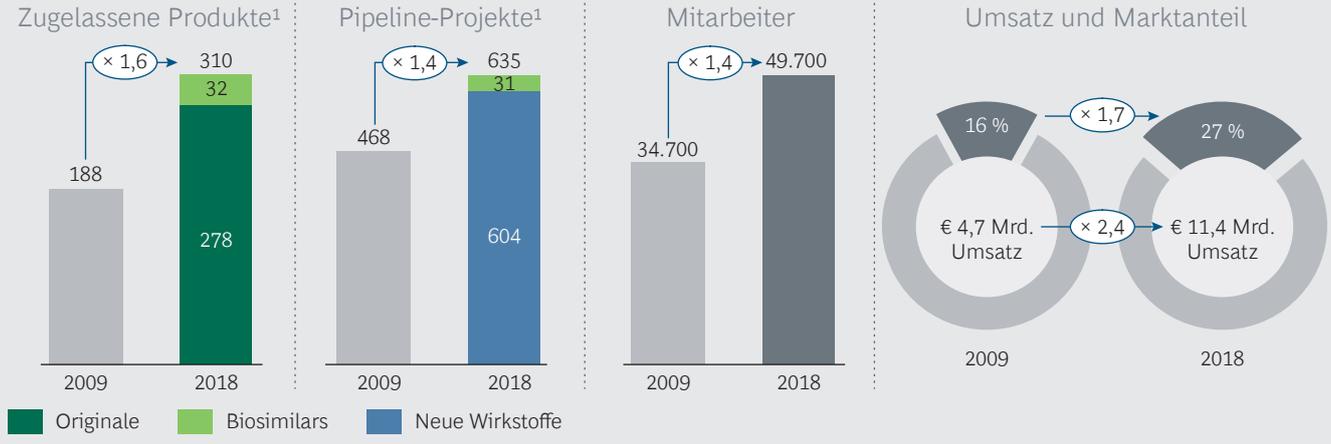
- 2009 waren insgesamt 188 Biopharmazeutika in Deutschland zugelassen – 2018 waren es bereits 310 (jeweils inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe).
- Ebenfalls deutlich gewachsen ist die Biopharmazeutika-Pipeline (inklusive biotechnologisch

hergestellter Impfstoffe): Diese hat um 40 % von 468 in 2009 auf 635 in 2018 zugelegt.

- Die Umsätze mit Biopharmazeutika in Deutschland haben sich von 2009 bis 2018 von € 4,7 Mrd. auf € 11,4 Mrd. mehr als verdoppelt, während der Anteil der Biopharmazeutika am Gesamtmarkt von 16 % auf 27 % anstieg.
- Die Zahl der Beschäftigten in der biopharmazeutischen Industrie in Deutschland wuchs von 34.700 Angestellten (2009) auf 49.700 (2018).

Diese Zahlen belegen, dass Biopharmazeutika medizinisch wie kommerziell eine Erfolgsgeschichte sind. Deshalb sind diejenigen Unternehmen, die auf dem Gebiet der medizinischen Biotechnologie aktiv sind, wirtschaftlich erfolgreich und zudem Fortschrittstreiber. Der Standort Deutschland zieht aus der Branche dann einen Nutzen, wenn er es den forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen ermöglicht, hierzulande Wertschöpfung aus der biopharmazeutischen Forschung, Entwicklung, Produktion und Vermarktung zu generieren. Dies ist zwar derzeit im Großen und Ganzen in Deutschland der Fall, aber dessen ungeachtet gibt es immer noch Verbesserungsbedarf bei den Rahmenbedingungen für Biopharmazeutika. Verlässliche Rahmenbedingungen sind angesichts der langen Dauer und hohen Kosten für die Entwicklung dieser Medikamente wichtige Voraussetzungen für Investitionen und Innovationen und damit für Forschung und Fortschritt. Entsprechende Handlungsempfehlungen finden sich im Kapitel "Ausblick und Empfehlungen" (s. Seite 63).

ABBILDUNG 9 | 10-Jahres-Vergleich zeigt wachsende Bedeutung der Branche



¹Inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe
Quelle: BCG-Analyse

Die Entwicklung von Biosimilars im deutschen Markt

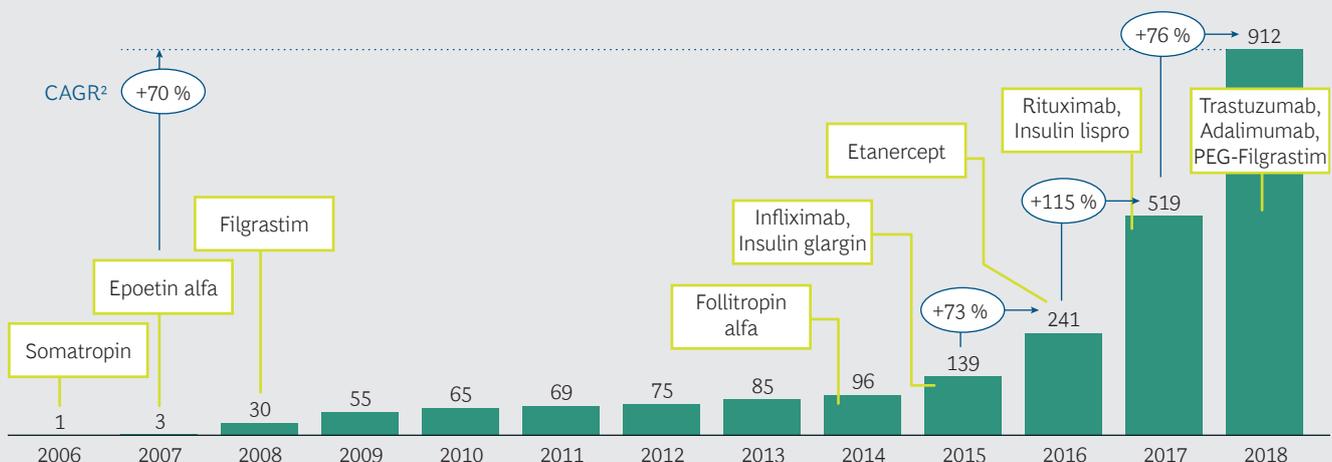
MIT ABLAUF DES PATENTSCHUTZES von Biopharmazeutika können Biosimilars auf den Markt kommen, die ähnlich (similar) zum Referenzprodukt sind und keine klinisch relevanten Unterschiede in Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zum Referenzprodukt aufweisen. Im Jahr 2006 wurde das erste Biosimilar in der EU zugelassen – Somatropin zur Behandlung von Wachstumsstörungen. Seitdem sind viele weitere Biosimilars dazugekommen. Ihr Markt wächst seit 2007 im Durchschnitt um 70 % pro Jahr. In den letzten Jahren lag ihr Wachstum – aufgrund besonders vieler Zulassungen für biosimilare Infiximab-, Rituximab-, Trastuzumab- und Adalimumab-Antikörper – sogar noch über dem Durchschnitt. Im Jahr 2018 betrug der Umsatz mit Biosimilars € 912 Mio.,

eine Steigerung von 76 % gegenüber dem Vorjahr (Abbildung 10).

Wo Biosimilars in Konkurrenz zu Originalen stehen, erzielen sie im Schnitt bereits 38 % Umsatzanteil (Abbildung 11; Daten für 2018). Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich neben den Biosimilar-Anbietern auch die Anbieter von Originalpräparaten dem Wettbewerb stellen und entsprechende Rabattverträge mit den Krankenkassen abschließen. Um Verzerrungen durch Neueinführungen zu vermeiden, wurden nur solche Produkte für die Analyse berücksichtigt, für die bereits seit einem Jahr mindestens ein Biosimilar am Markt etabliert war. Denn in den ersten Monaten nach Markteintritt haben Biosimilars ihr Marktpotenzial noch nicht voll realisieren können.

ABBILDUNG 10 | Biosimilars mit starkem Umsatzanstieg

Biosimilar-Umsatz (in Mio. €)¹



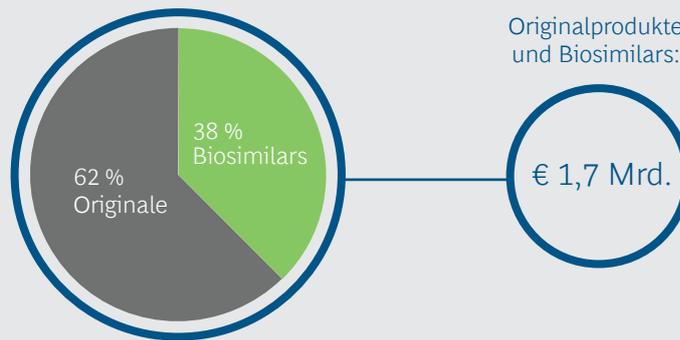
¹IMS AMV®; Gesamtmarkt: Klinikdaten: Umsatz in Euro zu bewerteten Klinikpreisen; Apothekenmarkt: Umsatz in Euro zum Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) ohne Berücksichtigung von Abschlägen und Einsparungen aus Rabattverträgen; ohne niedermolekulare Heparine

²CAGR = compound annual growth rate (durchschnittliche jährliche Wachstumsrate)

Quelle: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG; BCG-Analyse

ABBILDUNG 11 | Biosimilars erreichen hohen Marktanteil

Umsatzanteil für Wirkstoffe, für die seit mindestens 12 Monaten Biosimilars am Markt sind (2018, netto)



Quelle: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG: IMS PharmaScope®; Umsatz in Euro zum Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU = Erstattungsbetrag für AMNOG-Produkte und Listenpreis für übrige Produkte) abzüglich Hersteller-Zwangsrabatte im GKV- und PKV-Markt, ohne Einsparungen aus Rabattverträgen nach § 130a SGB V; ohne niedermolekulare Heparine; BCG-Analyse

Die Etablierungsphasen von Biosimilars im deutschen Markt in den vergangenen Jahren zeigen deutlich: Biosimilars gewinnen bereits im ersten Jahr nach ihrer Einführung signifikante Marktanteile von 25 bis 50 % (Abbildung 12). Die Marktdurchdringung von Biosimilars ist dabei von vielen Faktoren abhängig, darunter auch von der Höhe des Preisunterschieds zum Originalprodukt und der Zahl der verfügbaren biosimilaren Produkte. Für alle Biosimilars gilt, dass eine ausgewogene Information von Ärzten und Patienten entscheidend ist für die Akzeptanz der Produkte.

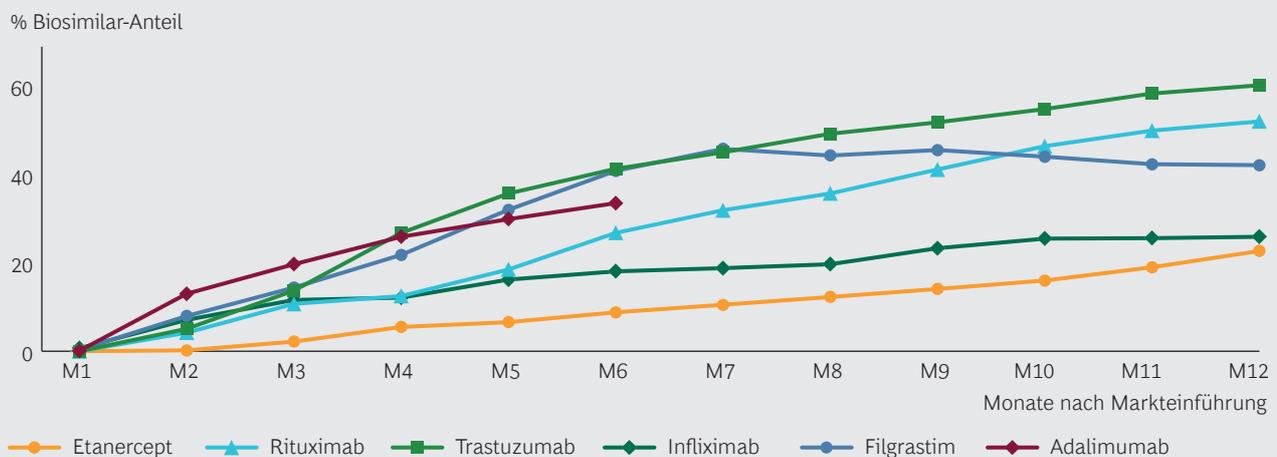
Der Wettbewerb biopharmazeutischer Therapieoptionen ist ein essenzielles Element zur Verbesse-

rung der Versorgung von Patienten, wobei der Einsatz von Biosimilars dem Gesundheitssystem finanzielle Freiräume eröffnen kann, die ihrerseits wiederum für innovative Arzneimittel genutzt werden können.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Biosimilars in Deutschland ein sehr starkes Wachstum aufweisen und bereits im ersten Jahr nach ihrer Markteinführung signifikante Marktanteile gewinnen. Dies belegt, dass der Wettbewerb in vollem Gang ist und keine weiteren politischen Interventionen braucht.

ABBILDUNG 12 | Biosimilars gewinnen bereits im ersten Jahr signifikante Marktanteile

Biosimilar-Anteil an der jeweiligen Substanz nach Absatz in DDD (= Daily Defined Doses) nach Markteintritt des ersten Biosimilars – Apothekenmarkt Deutschland



Quelle: IMS PharmaScope®, Apothekenmarkt in DDD = Daily Defined Doses inkl. Parallelimporten

vfa bio: KEINE AUTOMATISCHE SUBSTITUTION VON BIOPHARMAZEUTIKA IN DER APOTHEKE

Bei der automatischen Substitution in der Apotheke (Aut idem) erhalten Patienten nicht das konkret vom Arzt verordnete Medikament, sondern ein von ihrer Krankenkasse vorgewähltes. Diese Substitutionsregelung ist für Generika – also Nachahmerpräparate von chemisch-synthetisch hergestellten Medikamenten – in Deutschland etablierte Praxis. Biopharmazeutika sind bezüglich Herstellung und Anwendung jedoch besonders komplexe und anspruchsvolle Medikamente. Die automatische Substitution in der Apotheke ist deshalb bisher aus Qualitäts- und Sicherheitsgründen folgerichtigerweise auch nicht zulässig.

Hinsichtlich der Auswahl der Therapie, der Patientenaufklärung, der Unterstützung bei der Anwendung des jeweiligen Device (Applikationshilfe) und der Überwachung der Arzneimittelsicherheit (Pharmakovigilanz) kommt dem Arzt bei Biopharmazeutika die entscheidende Rolle zu. Die Zuordnung von Nebenwirkungen wäre bei einem – gerade auch wiederholten – Produktwechsel in der Apotheke nicht mehr hinreichend sichergestellt, insbesondere bei Nebenwirkungen, die erst im späteren Therapieverlauf auftreten können. Da der Arzt bei einem Austausch in der Apotheke keine Information darüber bekäme, welches Arzneimittel der Patient tatsächlich erhalten hat, wäre die rechtlich vorgeschriebene Dokumentation inkl. eindeutiger Identifizierbarkeit und Rückverfolgbarkeit unterbrochen. Die automatische Substitution von Biopharmazeutika in der Apotheke stünde somit sowohl der Therapiefreiheit als auch der Patientensicherheit diametral entgegen.

Die automatische Austauschbarkeit in Verbindung mit Rabattverträgen hat bei Generika mit dazu beigetragen, dass diese oder ihre Wirkstoffe inzwischen vielfach aus Indien oder China kommen. Damit ist die Versorgung mit Generika in Deutschland in hohem Maße von anderen Ländern abhängig geworden. Eine Aut-idem-Regelung für Biopharmazeutika könnte sich mittel- bis langfristig nachteilig auch auf die Produktion von Biopharmazeutika in Deutschland auswirken und eine zunehmende Abhängigkeit von der Produktion außerhalb Deutschlands befördern.

Der Wettbewerb zwischen Original-Biopharmazeutika und Biosimilars ist in Deutschland bereits in vollem Gange und bekommt gegenwärtig noch mehr Schwung, weil umsatzstarke Biopharmazeutika aus dem Patent laufen und die Konkurrenz weiterwächst. Es bedarf daher keiner dirigistischen Maßnahmen, die zudem noch die Arzneimittelsicherheit und die Rahmenbedingungen für die Produktion am Standort Deutschland verschlechtern. Die zentrale Rolle des Arztes bei der Erstverordnung und beim Wechsel der biopharmazeutischen Therapie unter adäquater Einbeziehung des Patienten ist und bleibt die entscheidende Voraussetzung für die qualitätsgesicherte Anwendung von Biopharmazeutika.

MENSCHEN IN DER MEDIZINISCHEN BIOTECHNOLOGIE

Die in der medizinischen Biotechnologie tätigen Unternehmen in Deutschland bieten attraktive Arbeits- und Entwicklungsmöglichkeiten für ihre meist hoch qualifizierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Neben der Tätigkeit am Arbeitsplatz können die Beschäftigten aber auch an der Erfüllung der gesellschaftlichen Verantwortung der Firmen mitwirken. Unter dem Begriff "Corporate Social Responsibility" (CSR) läuft eine Vielzahl an Aktivitäten zum freiwilligen sozialen Engagement.

Diese umfassen z. B. Wohltätigkeitsaktionen, Sachspenden, Zusammenarbeit mit Schulen, Vereinen oder anderen gemeinnützigen Einrichtungen sowie das Freistellen von Mitarbeitern für soziale Aktivitäten.

In diesem Kapitel sprechen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Unternehmen darüber, welchen Beitrag sie konkret leisten und wie ihre Arbeitgeber dieses Engagement ermöglichen und befördern.



AbbVie-Mitarbeiter engagieren sich sozial in der Region bei der Aktion "Helfende Hände"

“ "Helfende Hände" heißt die Aktion, bei der sich AbbVie-Mitarbeiter seit über zehn Jahren ehrenamtlich engagieren. Jährlich helfen wir in diesem Rahmen gemeinnützigen Einrichtungen, Kindergärten oder Schulen und übernehmen Verantwortung in der Region. Dank der Zusammenarbeit mit der Stadt Ludwigshafen gehen wir dorthin, wo unsere Hilfe benötigt wird. Bis zu 170 Mitarbeiter packen bei den zweitägigen Aktionen mit an und leisten einen wichtigen sozialen Beitrag in der Nachbarschaft unseres Forschungs-, Entwicklungs- und Produktionsstandortes Ludwigshafen, denn hier sind wir seit mehr als 130 Jahren verwurzelt."

abbvie



Thomas Müller, technischer Ausbildungsreferent, mit dem Geflüchteten Mohamed Noori aus Afghanistan an einer Werkzeugmaschine

“ Boehringer Ingelheim nimmt im Rahmen unterschiedlichster Projekte seine soziale und gesellschaftliche Verantwortung wahr. So unterstützt das Familienunternehmen unter anderem die Integration von Menschen aus Flucht- und Krisengebieten. Geflüchtete Menschen brauchen eine Beschäftigungsperspektive, und Deutschland benötigt Fachkräfte. Für Boehringer Ingelheim ist die Qualifizierung von Flüchtlingen zu Facharbeitern und Sachbearbeitern eine echte Win-win-Situation. Mit ihrer meist hohen Lernwilligkeit und Motivation bereichern sie die Ausbildung und fördern die Entwicklung interkultureller Kompetenzen in ihren Ausbildungsgruppen."

 **Boehringer
Ingelheim**



Auszubildende in den Berufen Industriekaufrau, Fachkraft für Lagerlogistik und Fachinformatiker Fachrichtung Systemintegration

“ Als Azubis bei Rentschler Biopharma haben wir im Laufe unserer Ausbildung die Gelegenheit, eine soziale Woche bei der St. Elisabeth-Stiftung zu absolvieren, und werden dafür freigestellt. Die Möglichkeiten, uns dort sinnvoll einzubringen, sind vielfältig und reichen von der Arbeit mit Menschen mit Behinderung in den Heggbacher Werkstätten bis zur Betreuung von Seniorengruppen. Das Übernehmen von Verantwortung, auch im direkten Austausch mit den betroffenen Menschen, war für uns eine sehr wertvolle und spannende Erfahrung. Wir sind dankbar, dass unser Arbeitgeber soziales Engagement aktiv unterstützt."

 **Rentschler
Biopharma**



Aras Sulaiman-Ali
Alter: 28
Technischer Assistent

“ Vor vier Jahren bin ich als Flüchtling aus dem Irak nach Deutschland gekommen. Trotz meines abgeschlossenen Biologiestudiums war es anfangs nicht leicht, auf dem Arbeitsmarkt Fuß zu fassen. Social Bee, eine gemeinnützige Zeitarbeitsfirma für Flüchtlinge, hat mir die Stelle bei der apceth Biopharma GmbH vermittelt. Ich bin sehr froh, dass apceth mir die Chance gegeben hat, zu zeigen, was ich kann. Seit April habe ich eine Festanstellung, und künftig werde ich als Technischer Assistent an der Herstellung von Zelltherapien mitwirken – eine spannende und verantwortungsvolle Tätigkeit, auf die ich mich sehr freue.”



Sophia Zeeden
Alter: 34
Change Managerin, Human Resources

“ Für meine persönliche Entwicklung habe ich bei Bayer bisher regelmäßig die Chance bekommen, die Stelle zu wechseln, und von operativen über strategische bis zu Experten- und Projektaufgaben eine große Bandbreite an Themen und Methoden kennengelernt. 2018 war ich über ein Programm der Bayer Stiftung für drei Monate in Mexiko und habe mit blinden Frauen gearbeitet, die in einem sozialen Innovationsprojekt eine diagnostische Tasttechnik zur Brustkrebsfrüherkennung erlernten. Die Vielfalt an Möglichkeiten, die das Unternehmen bietet, den eigenen Horizont zu erweitern, und die Übernahme sozialer Verantwortung begeistern mich nach wie vor.”



Dr. Leonie Uhl
Alter: 49
Government Affairs Senior Manager

“ Soziales Engagement ist für mich bei Amgen eine Herzensangelegenheit. Besonders bei unserer Beteiligung am Deutschlandstipendium blicken wir auf eine lange Tradition zurück: Wir waren von Anfang an dabei und fördern heute 40 talentierte Studierende. Es ist für mich immer wieder eine große Freude und eine Inspiration für meine Arbeit, junge Nachwuchsforscher auf einem Stück ihres außergewöhnlichen, eindrucksvollen Weges zu begleiten.”



Andreas Schmitz
Alter: 38
Head of Human Resources Penzberg

“ Geflüchteten, die oft unter physischen und psychischen Belastungen leiden, wollte ich schnell und unbürokratisch helfen. Als Gesamtleiter und Koordinator der Roche-Initiative "Aus Fremden werden Freunde" – die bereits 2015 initiiert wurde – kann ich genau das: helfen. Das soziale Engagement und die Ideen meiner Kolleginnen und Kollegen faszinieren mich immer wieder. Durch unsere Initiative können wir unter anderem Ausbildungsplätze, Sprachpatenschaften und Schwimmkurse möglich machen, um Geflüchteten eine nachhaltige Integration zu ermöglichen.”





Ute Simon
Head Clinical Research

“ Anlässlich des Geburtstages von Novartis findet einmal im Jahr der Community Partnership Day statt. An diesem Tag können wir Mitarbeiter uns ehrenamtlich bei sozialen und ökologischen Projekten engagieren. Statt der Arbeit im Labor, am Schreibtisch oder Produktionsband reparieren wir dann zum Beispiel Fahrräder im Kinderheim, sortieren Kleiderspenden für Flüchtlinge oder entholzen Grünanlagen. Im vergangenen Jahr habe ich, zusammen mit meinen Kollegen, die Ruheräume einer heilpädagogischen Kindertagesstätte in Nürnberg renoviert, in denen die Kinder einen Rückzugsort finden. Der Tag ist eine tolle Möglichkeit, am Standort gemeinsam anzupacken.”



AbbVie-Mitarbeiter der Werksicherheit engagieren sich sozial in ihrer Freizeit im Kinderhospiz

“ Die AbbVie-Werksicherheit engagiert sich auch im privaten Umfeld für Sicherheit, Schutz und die Menschen in der Region. Tatkräftig arbeiten die Mitarbeiter ehrenamtlich an verschiedenen sozialen Projekten mit und stärken dabei gleichzeitig den Zusammenhalt und die Teamdynamik, welche auch im Berufsalltag enorm wichtig sind. Mit ihrem Einsatz unterstützen sie u. a. ein Kinderhospiz oder ein Lebenshilfe-Projekt und sorgen damit nicht nur für handwerkliche Unterstützung, sondern auch für strahlende Gesichter, wenn sich die Kinder beispielsweise am Feuerwehrauto und beim Löschen ausprobieren dürfen. Klar, dass sich alle schon aufs nächste Jahr freuen.”



Boehringer Ingelheim kooperiert mit dem Heggbacher Wohn- und Werkstattverbund der St. Elisabeth-Stiftung in Biberach

“ Boehringer Ingelheim begreift es als Teil seiner gesellschaftlichen Verpflichtung, Menschen mit Einschränkungen zu ermöglichen, am Arbeitsleben teilzuhaben. Kennzeichnend dafür ist die Zusammenarbeit mit den Behinderten-Werkstätten ZOAR in Heidesheim, dem Heggbacher Wohn- und Werkstattverbund der St. Elisabeth-Stiftung in Biberach und dem AfB (Arbeit für Menschen mit Behinderung), dem ersten europäischen gemeinnützigen IT-Unternehmen, das ausgemusterte IT-Hardware von Konzernen und öffentlichen Einrichtungen aufbereitet und wiederverkauft. Diese Kooperation sichert Arbeitsplätze für Menschen mit Handicap und hilft, Ressourcen und Umwelt zu schonen.”



Mitarbeiter von Novartis in Nürnberg verteilen Geschenke an eine soziale Einrichtung (von links nach rechts: Sophie Grundmann, Claudia Hoellwarth, Liddy Hilburger, Konstantin Articus)

“ Wir haben in Nürnberg eine lieb gewonnene Tradition: Jedes Jahr an Weihnachten können wir Mitarbeiter bedürftigen Menschen aus sozialen Einrichtungen in der Umgebung eine besondere Freude machen. Am Empfang hängen an einem Weihnachtsbaum über 150 Wünsche, die jeder "pflücken" und so einen speziellen Wunsch erfüllen kann. Von Kosmetikartikeln oder Büchern bis hin zu Kleidung ist alles dabei. Kurz vor Weihnachten übergeben wir die Geschenke persönlich. Für uns ist das immer wieder ein Highlight. Das Foto zeigt uns vor der Geschenkübergabe an Wohnungslose einer Notunterkunft im letzten Jahr, die uns zum Dank selbst gemachte Marmelade und Kekse gaben.”





Dr. Roman Stampfli

Alter: 49

Vice President und General Manager

“ Uns zu engagieren und die naturwissenschaftliche Ausbildung zu fördern, ist bei uns zentraler Bestandteil unserer Unternehmenskultur. Das internationale Fortbildungsprogramm Amgen Biotech Experience der Amgen Foundation bildet nach dem Train-the-Trainer-Prinzip sehr erfolgreich Lehrkräfte darin aus, Biotechnologie experimentell an ihrer Schule zu unterrichten. Dafür steht ihnen auch die notwendige Laborausstattung zur Verfügung. Erst letztes Jahr habe ich einen der Kurse besucht und mich persönlich davon überzeugt: Das Programm macht die Biotechnologie zu einem Erlebnis.”



Esma Sevdi

Alter: 35

Assistant to Head of Communications

“ Soziales Engagement spielt in meinem Leben eine entscheidende Rolle – der jährliche Roche Children's Walk liegt mir besonders am Herzen: Dahinter verbirgt sich ein weltweit von Roche durchgeführter Benefiz-Lauf, an dem sich auch Mitarbeitende deutschlandweit beteiligen. Ziel ist es, Einrichtungen und Organisationen zu unterstützen, die sich für notleidende Kinder auf der ganzen Welt einsetzen. Die Geldspenden der Mitarbeitenden werden vom Konzern verdoppelt. Von Anfang an, also seit 2003, bin ich mit dabei, engagiere mich nun schon jahrelang im Organisationsteam und unterstütze die Aktion aus voller Überzeugung.”



Czarina Incienzo

Assistenz des Geschäftsführers Fertigung

“ 2013 hat ein schwerer Taifun die Philippinen getroffen, darunter auch die Insel Leyte, auf der ich aufgewachsen bin. Ich beschloss daraufhin, Verantwortung für meine Heimat zu übernehmen, und rufe seither regelmäßig zu Geld- und Sachspenden auf. Einmal im Jahr fliege ich selbst nach Hause, um die Spenden zu verteilen und vor Ort weitere Hilfsgüter zu kaufen.

Meinen Hilfsverein Rice & Books möchte ich weiter ausbauen und Kindern über Stipendien eine vernünftige Schulbildung ermöglichen. Sanofi und vor allem mein Vorgesetzter unterstützen mich bei meinem Projekt organisatorisch, und viele Kolleginnen und Kollegen haben bereits Spenden in erheblicher Höhe bereitgestellt.”

<http://riceandbooks.org>



Katharina Geppert

Oncology Territory Manager

“ Bei Takeda entscheiden die Mitarbeiter, welche CSR-Projekte unterstützt werden – so kann jeder zum sozialen Engagement beitragen. Im Rahmen unseres "Employee Participation Program" habe ich eine Woche lang Einblick in die Kampagne Shot@Life der UN Foundation in Laos erhalten. Hier trägt Takeda mit 8 Mio. Euro dazu bei, Kinder in 40 Entwicklungsländern impfen zu lassen.

Wir haben Familien zu Hause besucht und waren bei der Aufklärung über Familienplanung, Ernährung und Impfungen in Gesundheitszentren auf dem Land dabei. Die Bedürfnisse in Ländern wie Laos sind vollkommen anders als bei uns – schon einfache Mittel machen hier einen großen Unterschied.”





Christiane Fleiter
Lead Engagements &
Corporate Social Responsibility

“ Soziales Engagement fördern: Pfizer stellt Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter für soziale Projekte von der Arbeit frei. Sie helfen beispielsweise jede Woche als Lesepaten Grundschulern. Im Winter kocht eine Gruppe in der Kältehilfe für obdachlose Menschen, und in ganz Deutschland engagieren sich Kolleginnen und Kollegen als digitale Mentoren für geflüchtete Menschen. Im Rahmen der Pfizer Engagement-Tage setzen sich seit zehn Jahren hierzulande rund 100 Mitarbeiter jedes Jahr für soziale Projekte in der Nachbarschaft ein. Und als Global Health Fellows können Pfizer-Kollegen in Afrika oder Asien gemeinsam mit Partnerorganisationen die Gesundheitsversorgung vor Ort stärken.”



Torsten Kunze
Alter: 49
Field Access Manager

“ Vor genau zehn Jahren kam ich zu Novo Nordisk, wo ich nun seit fünf Jahren im gesundheitspolitischen Außendienst tätig bin. Hier habe ich u. a. die Möglichkeit, auf regionaler Ebene mit den verschiedensten Akteuren vor Ort spannende Projekte mitzuentwickeln und voranzutreiben.

Novo Nordisk engagiert sich vorrangig im Indikationsgebiet Diabetes. So war es für mich naheliegend, ein Projekt wie das Schulprojekt "#DiABETES" mitzuintitieren und zu unterstützen. So kann ich, selbst Vater zweier schulpflichtiger Kinder, (m)einen kleinen Beitrag zu einer positiven Gesundheitsentwicklung unserer Kinder und Jugendlichen im Land Brandenburg beisteuern.”



Dr. Andrea Seitz
Alter: 46
Senior Manager Medical Communications

“ Die biotechnologische Forschung ist ein sehr spannendes Feld. Ich freue mich immer ganz besonders, wenn ich meine Faszination und Begeisterung dafür mit interessierten Jugendlichen am außerschulischen Lernort Science College Overbach teilen kann. Nach den Vorträgen wollen sie oft wissen, welche Wege nach der Schule in die angewandte Forschung führen. Es freut mich, Jugendliche dabei völlig unabhängig von ihrer Herkunft für die Biotechnologie begeistern zu können. Genau das fördert die Amgen Foundation schon seit vielen Jahren.”



Eine Schülerin experimentiert bei dem Bildungsprojekt "IT2School" mit einer VR-Brille aus dem Modul "3D-Druck und Virtual Reality"

“ Boehringer Ingelheim engagiert sich in Zusammenarbeit mit der Wissensfabrik Deutschland e.V. in verschiedenen Projekten unter anderem dafür, Schüler für IT-Berufe und IT-Themen zu interessieren. Über das Bildungsprojekt "IT2School" sollen komplexe Themen aus der digitalen Welt praxisnah und leicht nachvollziehbar vermittelt werden, um mehr Schülerinnen und Schüler auf eine zunehmend digitalisierte Welt vorzubereiten.”



Einleitung Autoimmun- erkrankungen

Was sind Autoimmunerkrankungen?

Der Terminus "Autoimmunerkrankung" wird als Oberbegriff für 80 bis 100 verschiedene Krankheiten verwendet, deren Ursache in einer überschießenden Reaktion des Immunsystems gegen körpereigene Zellen oder Gewebe liegt. Das Immunsystem, das den Menschen normalerweise vor Krankheitserregern, Giftstoffen und Krebszellen schützen soll, missdeutet bei einer Autoimmunerkrankung eine körpereigene (und nicht-maligne) Struktur als fremd und greift sie an. Autoimmunerkrankungen äußern sich als schwere Entzündungsreaktionen, die zu Schäden an den betroffenen Organen führen. Wenn lebensnotwendige Organe betroffen sind, kann eine Autoimmunerkrankung tödlich verlaufen. Der Körper versucht, die geschädigten Organteile nach Möglichkeit zu regenerieren; jedoch schreiten die Autoimmunreaktionen in der Regel lebenslang fort, sofern keine Behandlung erfolgt. Die Ursachen sind in den meisten Fällen noch nicht geklärt; oft ist anscheinend ein Zusammenspiel von genetischer Prädisposition und Umwelteinflüssen der Auslöser. Autoimmunerkrankungen können auch durch bakterielle oder virale Antigene ausgelöst werden.

In ihrer Gesamtheit kommen Autoimmunerkrankungen relativ häufig vor: Weltweit sind mindestens 5 bis 8 % der Bevölkerung betroffen. Autoimmunerkrankungen sind nach Herz-Kreislauf- und Tumorerkrankungen die dritthäufigste Erkrankungsgruppe in den Industrienationen. Ab welchem Alter eine Autoimmunkrankheit auftritt, ist unterschiedlich: Während beispielsweise Diabetes Typ 1 typischerweise im Kindesalter beginnt, tritt Multiple Sklerose erst frühestens ab dem Jugendalter auf.

Viele Autoimmunerkrankungen treten so selten auf, dass die meisten Menschen sie gar nicht kennen. Ein Beispiel dafür ist die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), bei der thrombotische Blutgerinnsel entstehen, die die Kapillaren insbesondere

im Gehirn und in der Niere verstopfen und dadurch zu schwerwiegenden Organschäden führen können. Auch die hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) ist selten. Sie beruht auf einer gesteigerten Aktivität der Makrophagen (Immunzellen, die normalerweise eine "Müllabfuhr"-Funktion im Körper wahrnehmen) sowie einer vermehrten Produktion bestimmter Immunzellen. Unbehandelt können beide Erkrankungen tödlich verlaufen.

Daneben gibt es auch eine Vielzahl an häufigeren Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis (Hauterkrankung), Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa (Darmerkrankungen), Diabetes Typ 1 (Stoffwechselerkrankung), Multiple Sklerose (Erkrankung des Nervensystems) oder rheumatoide Arthritis ("Gelenkrheuma") (Abbildung 13).

Klassifizierung von Autoimmunerkrankungen

Die Vielseitigkeit und Komplexität von Autoimmunerkrankungen wird durch folgende Eigenschaften deutlich:

- Sie können angeboren oder erworben sein.
- Der ganze Körper (systemisch) oder nur einzelne Gewebe und Organe (lokal) können betroffen sein.
- Die Klassifizierung kann anhand der beteiligten Komponenten des Immunsystems erfolgen.

Die meisten Autoimmunerkrankungen sind erworben; oft trägt eine gewisse genetische Veranlagung zum Ausbruch der Erkrankung bei. Viele zugrunde liegende Mechanismen und auslösende Faktoren sind noch nicht abschließend bekannt, was die Heterogenität von Autoimmunerkrankungen widerspiegelt. In den meisten Fällen handelt es sich um das Wechselspiel einer genetischen Disposition mit

Fact Sheet Autoimmunerkrankungen

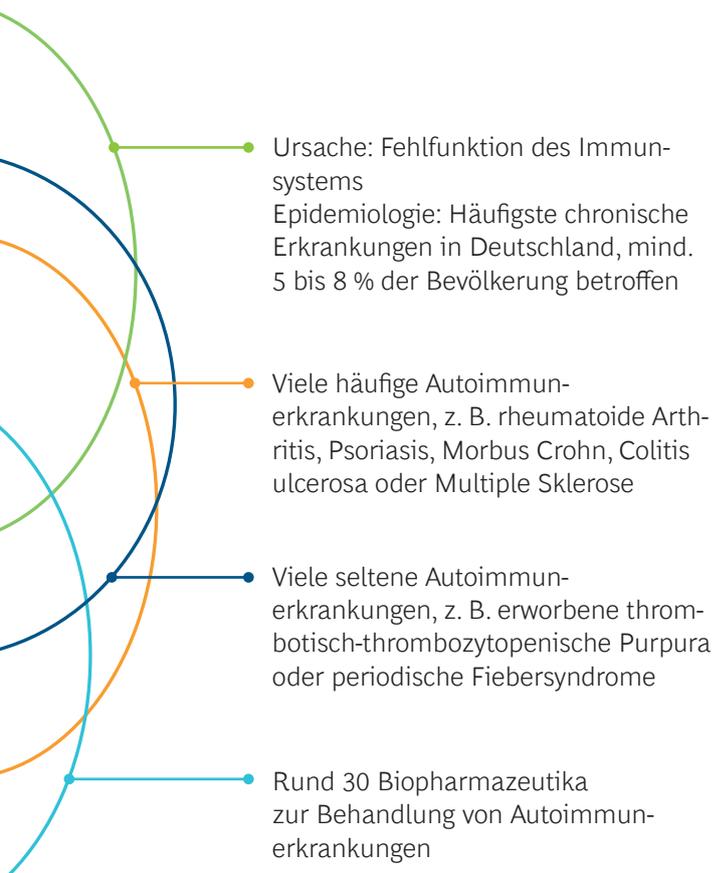
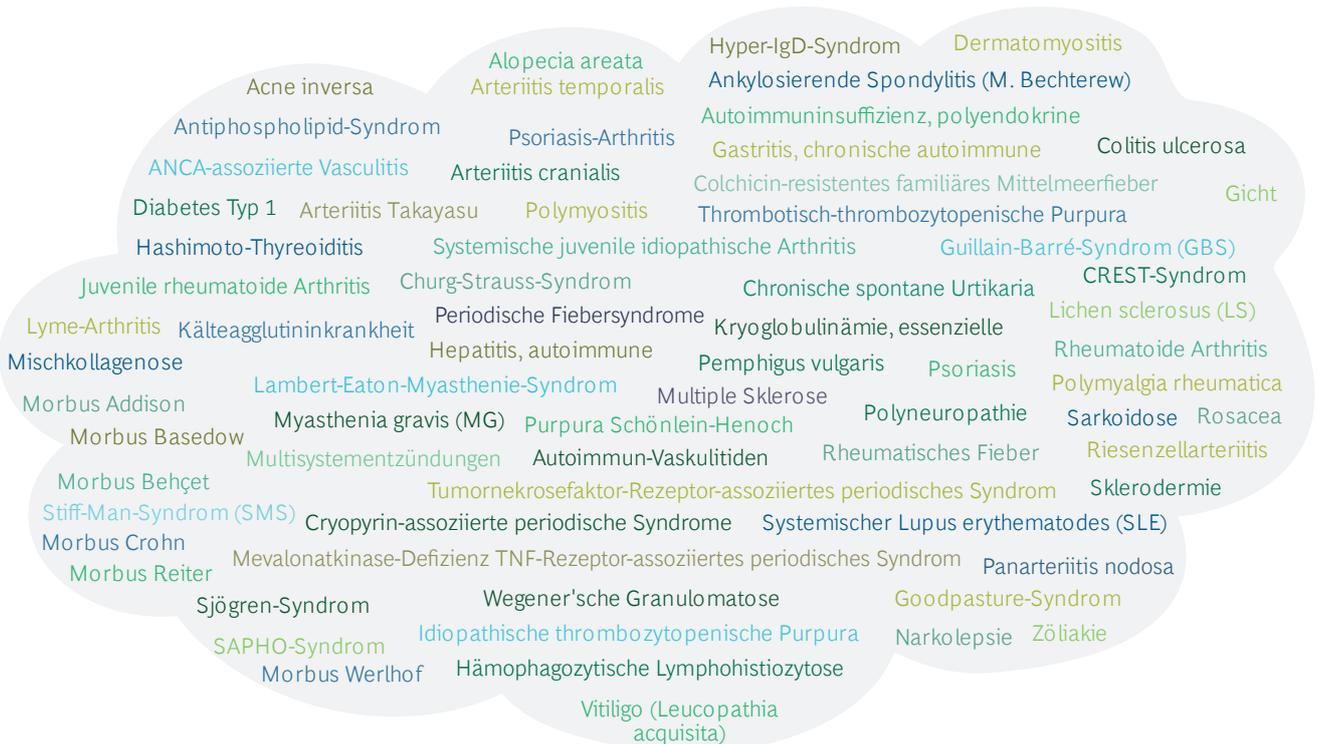


TABELLE 2 | Zugelassene immunmodulatorische Biopharmazeutika gegen Autoimmunerkrankungen

Abatacept	Ixekizumab
Adalimumab	Natalizumab
Alemtuzumab	Ocrelizumab
Anakinra	Omalizumab
Belimumab	Peginterferon beta-1a
Brodalumab	Risankizumab
Canakinumab	Rituximab
Caplacizumab	Romiplostim
Certolizumab pegol	Sarilumab
Etanercept	Secukinumab
Golimumab	Tildrakizumab
Guselkumab	Tocilizumab
Infliximab	Ustekinumab
Interferon beta-1a	Vedolizumab
Interferon beta-1b	

ABBILDUNG 13 | Es gibt eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen (Auswahl)



Umweltfaktoren, das zu einer gestörten Regulation des Immunsystems und somit zum Toleranzverlust gegenüber körpereigenen Zellen, Geweben, Organen oder Substanzen führt. Zu den auslösenden Faktoren gehören Stress, Umweltschadstoffe, Medikamente, hormonelles Ungleichgewicht (z. B. in der Schwangerschaft oder aufgrund von Fettleibigkeit) sowie bestimmte Viren, Bakterien oder Parasiten. Ähneln letztere körpereigenen Strukturen, kann es passieren, dass das Immunsystem im Rahmen der gewollten Fremdkörperabwehr fälschlicherweise "lernt", die ähnlichen körpereigenen Strukturen als fremd zu betrachten und anzugreifen. Solche Mechanismen werden z. B. bei der Entstehung von Multipler Sklerose und von Diabetes Typ 1 diskutiert.

Eine weitere Klassifizierung beruht auf der lokalen Ausdehnung der Autoimmunerkrankung, d. h., ob diese lokal (organspezifisch) oder systemisch – also im ganzen Körper – auftritt. Zu den lokalen Autoimmunerkrankungen gehören unter anderem Multiple Sklerose, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa oder Psoriasis. Zu den systemischen Autoimmunerkrankungen zählt man die Erkrankungen des entzündlich-rheumatischen Formenkreises wie rheumatoide Arthritis oder systemischer Lupus erythematodes (SLE) (Immunreaktionen gegen multiple Organe).

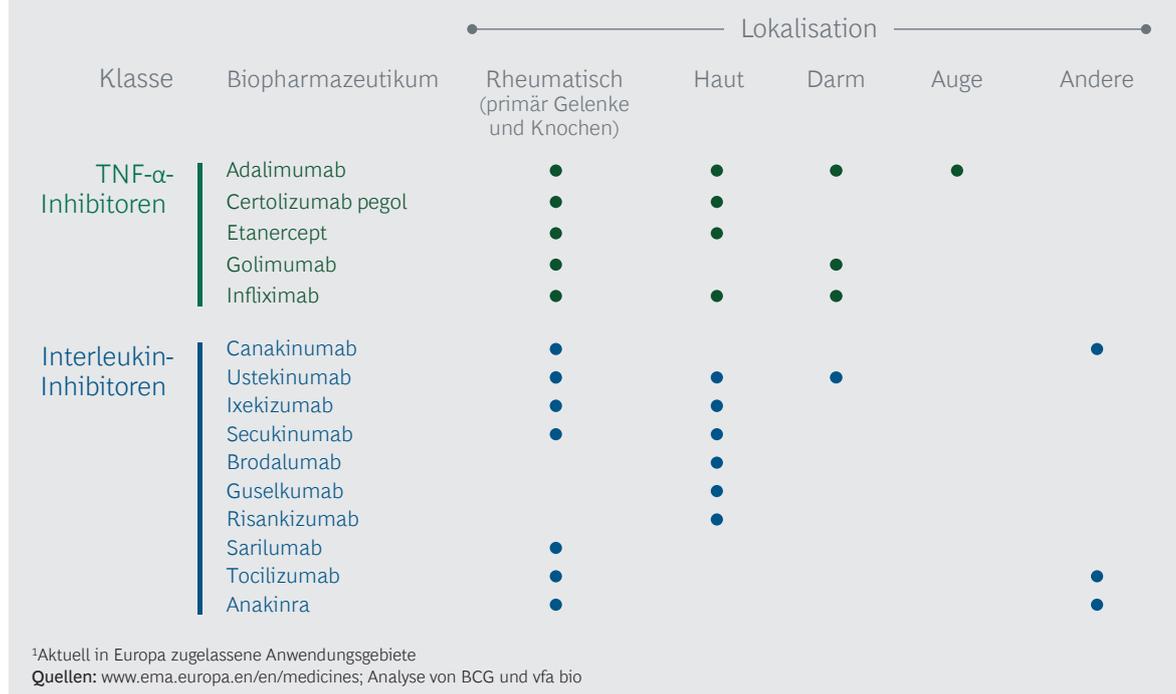
Autoimmunerkrankungen können auch anhand der beteiligten Komponenten des Immunsystems

unterschieden werden. Hierbei erfolgt eine Einteilung in B- und T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis) sowie in solche, die auf einer Überaktivierung des angeborenen Immunsystems beruhen (z. B. periodische Fiebersyndrome) oder IgE-vermittelt sind (z. B. chronische spontane Urtikaria).

Zugelassene Biopharmazeutika zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen Gegenwärtig sind in Deutschland rund 30 Biopharmazeutika zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen zugelassen (Tabelle 2). Einige dieser Biopharmazeutika werden in den folgenden Kapiteln ausführlicher beschrieben. Die meisten von ihnen dienen der Modulation bestimmter Immunreaktionen im Körper. Hinzu kommen die Insuline und das Glucagon, welche die Funktion der durch die Autoimmunreaktion zerstörten Zellen in der Bauchspeicheldrüse ersetzen.

Einige Biopharmazeutika sind gegen ein und dasselbe Zielmolekül (Target) gerichtet. So gehören Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab zur Gruppe der TNF- α -Inhibitoren. Sie binden und hemmen den Botenstoff TNF- α , mit dem Immunzellen weitere Immunzellen für Entzündungsreaktionen aktivieren – und das in unterschiedlichen Bereichen des menschlichen Körpers. Daher finden TNF- α -Inhibitoren Anwendung zur Behandlung von

ABBILDUNG 14 | Biopharmazeutika wirken in verschiedenen Bereichen des Körpers bei Autoimmunerkrankungen¹

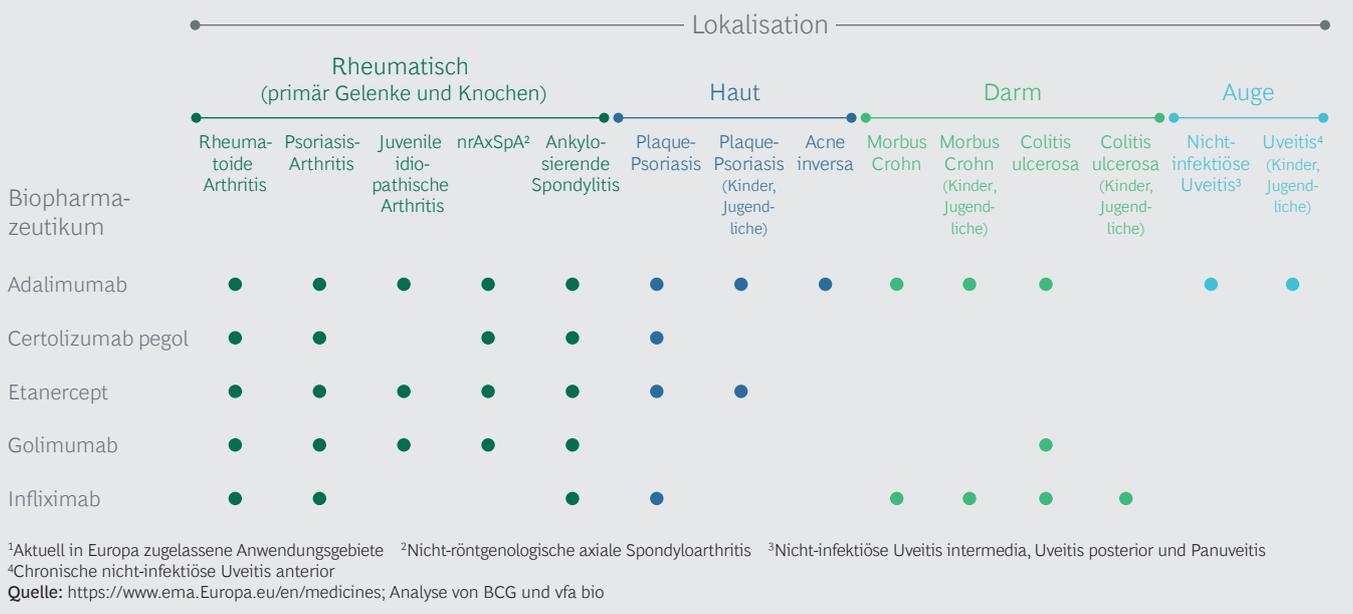


Krankheiten, die auf den ersten Blick nichts miteinander zu tun zu haben scheinen – wie rheumatoide Arthritis, die unter anderem die Gelenke betrifft, die Hauterkrankung Psoriasis und die Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Hier haben sich die zeit- und kostenintensive Erforschung der Krankheitsursachen auf molekularer Ebene sowie der in allen Anwendungsgebieten erforderliche Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit in klinischen Studien ausgezahlt. Wie TNF- α sind auch Interleukine von zentraler Bedeutung bei der Entstehung und Aufrechterhaltung entzündlicher Reaktionen. Deshalb kann deren Hemmung ebenfalls zum Abklingen der Entzündungsreaktionen bei auf den ersten Blick unterschiedlichen Krankheiten führen. Eine Reihe biopharmazeutischer Interleukin-Inhibitoren ist zum Teil schon länger zugelassen (Abbildung 14).

Dennoch gibt es auch innerhalb der Gruppe der TNF- α - und Interleukin-Inhibitoren Unterschiede zwischen den einzelnen Biopharmazeutika: Sie sind trotz desselben zugrunde liegenden Wirkmechanismus in unterschiedlichen Anwendungsgebieten zugelassen, auch da die Wirkstoffe unterschiedlich aufgebaut sind und das Zielmolekül auf unterschiedliche Weise binden und hemmen (Abbildung 15, am Beispiel der TNF- α -Inhibitoren). Hinzu kommt, dass nicht alle Moleküle auch in allen in Frage kommenden Krankheiten klinisch geprüft wurden.

Auch bei gleichem Target sind verschiedene Biopharmazeutika also nicht einfach austauschbar. Vielmehr unterscheiden sie sich hinsichtlich ihrer zugelassenen Indikationen. Unterschiede gibt es auch in ihrer Anwendung (Injektion oder Infusion), der Eignung für Frauen in der Schwangerschaft sowie der Devices (Applikationshilfen).

ABBILDUNG 15 | Übersicht TNF- α -Inhibitoren¹



INNOVATIONEN BEI BIOLOGIKA UND NICHT-BIOLOGIKA IM SICH WANDELNDEN AUTOIMMUN-MARKT



Dr. Ulrike Banning
Senior Consultant, IQVIA European
Thought Leadership

Viele Menschen weltweit leiden unter Autoimmunerkrankungen, bei denen die körpereigenen Abwehrmechanismen sich fälschlicherweise gegen das eigene Gewebe richten. Die häufigsten sind rheumatoide Arthritis, Psoriasis und Morbus Crohn. Etwa ein Fünftel des gesamten pharmazeutischen Umsatzes wird durch Medikamente zur Autoimmun-Behandlung erwirtschaftet – global betrachtet und auch in Deutschland.¹ Somit stellt der Autoimmun-Markt nach der Onkologie den zweitumsatzstärksten Markt in Deutschland dar.

Die stetig zunehmende Prävalenz dieser Erkrankungen verursacht ein Wachstum des Marktes – in Umsatz und Absatz. Biologika, als effiziente zielgerichtete Therapieoptionen, haben signifikant zur Marktausweitung beigetragen. In Deutschland zeigt sich ihr Markterfolg am erhöhten Volumenverbrauch, welcher 2014 3 % des Marktes betrug und in 2018 auf 4 % gestiegen ist. Auch in den anderen EU-5-Ländern hat sich der Absatzanteil in diesem Zeitraum um 1 bis 2 % gesteigert. Deutschland liegt bei der Verordnung von Biologika im europäischen Mittelfeld und beim Umsatzanteil im unteren Bereich der EU-5-Länder. Der Umsatzanteil der Biologika am Autoimmun-Markt ist in den vergangenen zwei Dekaden noch deutlicher gestiegen, doch verändert sich nun die Marktdynamik: Während im Zeitraum von 2014 bis 2017 das durchschnittliche jährliche Wachstum in Deutschland noch bei 15 % lag, betrug es von 2017 bis 2018 nur 10 %. Auch der Marktanteil der Biologika hat sich reduziert: Er betrug 2014 noch 93 % und liegt 2018 bei 90 % (Abbildung 1).

Diese Wachstums- und Marktanteilsabnahme im Umsatz liegt in der zunehmenden Verfügbarkeit und Nutzung kostengünstigerer Biologika-Nachbauten, der Biosimilars, begründet. Biosimilars verändern den Markt maßgeblich: Durch ihren Markteintritt hat sich der Autoimmun-Markt zu einem der kompetitivsten Pharmamärkte entwickelt. Der erhöhte Wettbewerb drückt die Medikamentenpreise sowohl

der Biosimilars als auch des Gesamtmarktes und ermöglicht somit eine nachhaltig finanzierbare Volumen-Marktausweitung.²

Weitere Neuerungen verändern das Marktgeschehen: Die etablierten Biologika-Originale wie die TNF- α -Inhibitoren müssen sich nun nicht nur dem Wettbewerbsdruck durch Biosimilars stellen, sondern bekommen auch zunehmend Konkurrenz durch weitere biologische und nicht-biologische Innovationen. TNF- α -Inhibitoren dominieren als Originale und Biosimilar-Versionen den Markt und gelten, wenn DMARDs nicht ausreichen, als Mittel erster Wahl. Insbesondere biologische Therapien, die den Interleukin-vermittelten Signalweg verändern, wie beispielsweise die IL-17-Inhibitoren, zeigen in klinischen Studien beeindruckende Wirksamkeitsergebnisse und entwickeln sich zu einer ernstzunehmenden Konkurrenz.³ Die bereits gelaunchten neuen Wirkstoffe verzeichnen stark wachsende Marktanteile: Im ersten Quartal 2014 erwirtschafteten die Interleukin-Inhibitoren 2 % des deutschen Marktwertes, im vierten Quartal 2018 bereits 24 %. Auch bei den niedermolekularen Substanzen gibt es neue Wettbewerber. Seit 2017 sind JAK-Inhibitoren, wie Tofacitinib und Baricitinib, in Deutschland verfügbar. Sie erreichten Ende 2018 einen Marktanteil von 5 % (Abbildung 2).

Durch Biosimilars und den Launch neuer Substanzgruppen ist der Wettbewerbsdruck deutlich gestiegen. Im Jahr 2014 erwirtschafteten die Top-3-Firmen noch 63 % des deutschen Gesamtmarkt-Umsatzes im Autoimmun-Markt; 2018 kamen zehn Firmen auf denselben Marktanteil. Insgesamt sind in diesem Zeitraum 29 neue Produkte gegen Autoimmunerkrankungen eingeführt worden. Und die Zahl der Wettbewerber wird weiter steigen: Allein für die Hauptindikationen rheumatoide Arthritis, Psoriasis/Psoriasis-Arthritis und Morbus Crohn/Colitis ulcerosa befinden sich weltweit 200 Produkte zwischen der zweiten klinischen Phase und dem Registrierungsprozess. Etwa die Hälfte dieser Produktkandidaten sind Biologika (Abbildung 3).

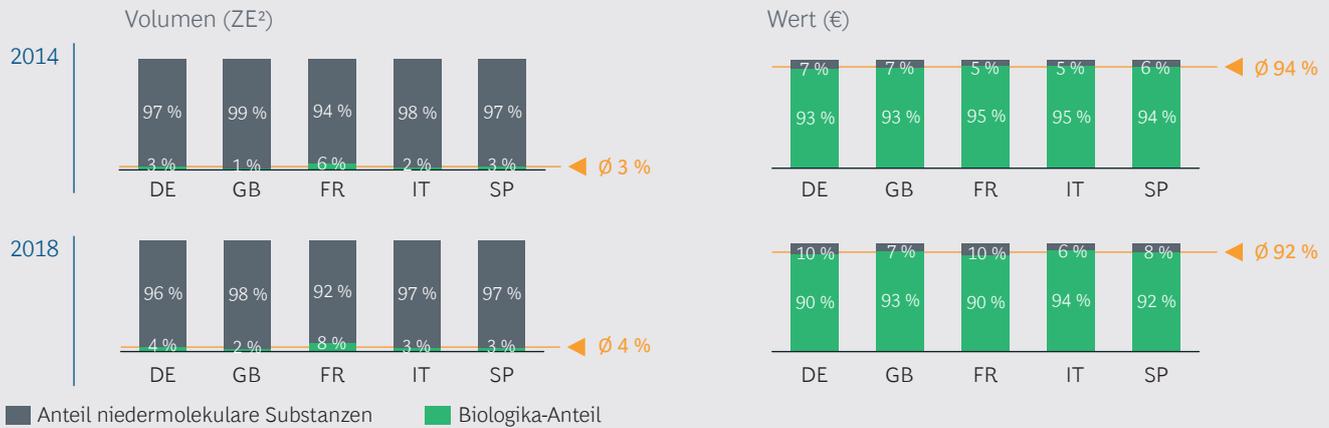
Das immense wirtschaftliche Potenzial des Autoimmun-Marktes – bedingt durch die zugrunde liegende große Patientenpopulation und den hohen medizinischen Bedarf – wird auch weiterhin ein treibender Faktor sein, Investitionen in die Entwicklung neuer Produkte zu tätigen. Biologika werden maßgeblich zum Nutzen für die Patienten beitragen.

¹IQVIA MIDAS QTR (März 2018): Bruttoumsatz in US-\$ für verschreibungspflichtige Pharmazeutika inkl. Parallelimporten; Autoimmun-Markt = ATC L4B, M1C, Vedolizumab, Ustekinumab, Secukinumab, Alefacept, Efalizumab, Ixekizumab, Apremilast, Brodalumab, Tildrakizumab

²IQVIA White Paper (Sept. 2018): The Impact of Biosimilar Competition in Europe

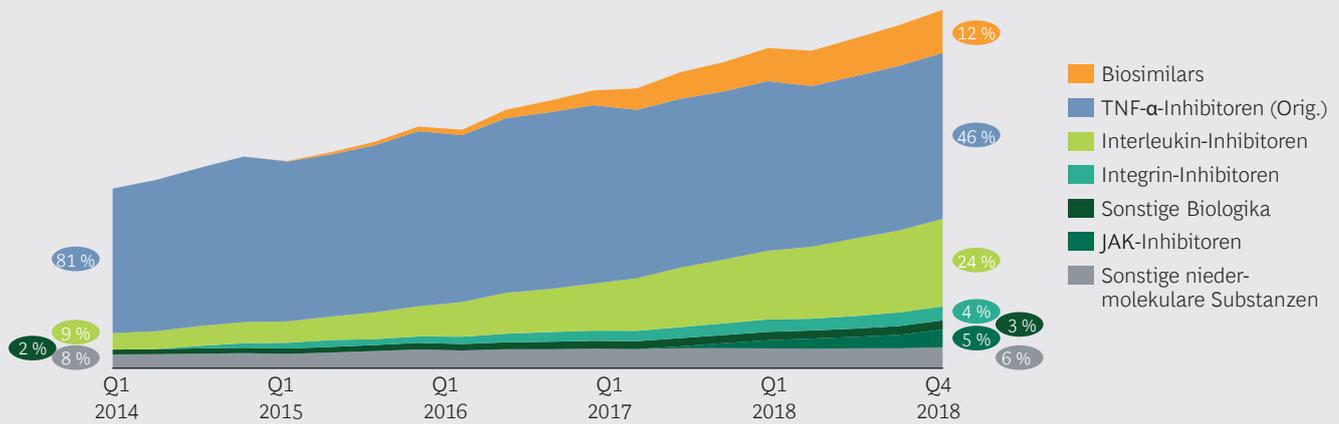
³IQVIA (März 2019): Psoriasis drives autoimmune sales growth, <https://www.iqvia.com/blogs/2019/03/psoriasis-drives-autoimmune-sales-growth>

Abbildung 1 | Biologika-Anteil am Autoimmun-Markt¹ im EU-5-Vergleich



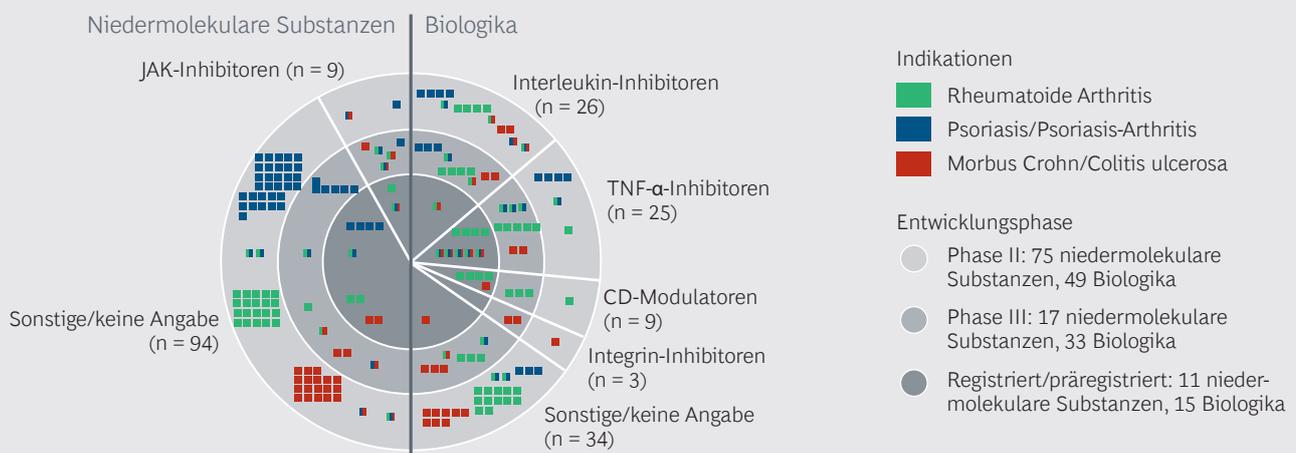
¹Autoimmun-Markt = ATC L4B, M1C, Vedolizumab, Ustekinumab, Secukinumab, Alefacept, Efalizumab, Ixekizumab, Apremilast, Brodalumab, Tildrakizumab ²Zähleinheiten
 Quelle: IQVIA European Thought Leadership; IQVIA MIDAS 2018; Bruttoumsatz inkl. Parallelimporten

Abbildung 2 | Entwicklung des deutschen Autoimmun-Marktes nach Substanzklassen (€)



Quelle: IQVIA European Thought Leadership; IQVIA MIDAS 2018; Bruttoumsatz inkl. Parallelimporten; Autoimmun-Markt = ATC L4B, M1C, Vedolizumab, Ustekinumab, Secukinumab, Alefacept, Efalizumab, Ixekizumab, Apremilast, Brodalumab, Tildrakizumab

Abbildung 3 | Globale Entwicklungspipeline ausgewählter autoimmunologischer Indikationen



Quelle: IQVIA European Thought Leadership; IQVIA Pipeline Intelligence 03/2019; nur aktive Entwicklungsphasen, global höchste Phase

Autoimmunerkrankungen sind ein Entwicklungsschwerpunkt in Deutschland

Basierend auf einer Analyse der 490 industrieeinitiierten klinischen Studien, die in Deutschland im Jahr 2018 gestartet wurden, liegen Autoimmunerkrankungen direkt hinter Krebserkrankungen auf Platz 2 mit 20 % aller Studien bzw. in absoluten Zahlen 97 Studien (Abbildung 16). Autoimmunerkrankungen haben damit in Deutschland bei der Arzneimittelentwicklung einen höheren Stellenwert als in anderen studienstarken europäischen Ländern: Die forschenden Pharma- und Biotechfirmen starten hierzulande etwa doppelt so viele Studien auf diesem Gebiet wie in Frankreich oder Großbritannien und anderthalbmal so viele wie in Spanien.

Im Zentrum stehen dabei häufige Autoimmunerkrankungen (94 % der Studien) (Abbildung 17): Mit 56 % werden die meisten Studien für Psoriasis und entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) durchgeführt. Auf den früheren Studienschwerpunkt rheumatoide Arthritis entfallen nur noch fünf Studien in 2018 (5 % der Studien zu Autoimmunkrankheiten). Auch zu Multipler Sklerose, einem weiteren früheren Topthema der Arzneimittelentwicklung der letzten zehn Jahre, wurden 2018 hierzulande nur noch zwei Studien gestartet.

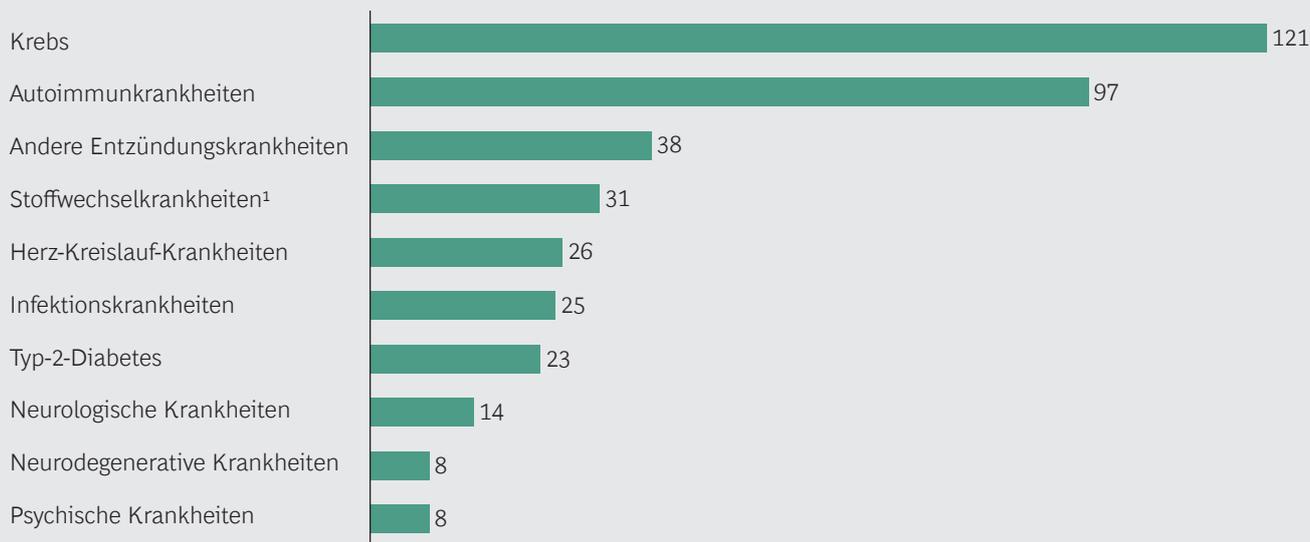
Die forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen investieren darüber hinaus auch in die Erforschung und Entwicklung von Therapien gegen seltene Autoimmunerkrankungen. Sechs Studien dazu wurden 2018 in Deutschland begonnen.

Industrieinitiierte Studien machen etwa 90 % aller Studien in Deutschland aus. Damit ist Deutschland eines der wichtigsten Länder für klinische Studien der Pharma- und Biotech-Firmen. Das eröffnet Patienten, die an unzureichend behandelbaren Krankheiten leiden, frühzeitig die Gelegenheit, neue Therapieoptionen zu erhalten, und Ärzten die Möglichkeit, aktiv am medizinischen Fortschritt mitzuwirken.

In den nächsten Kapiteln wird näher auf die folgenden Autoimmunerkrankungen eingegangen: rheumatische Erkrankungen, Haut- und Darmerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems sowie seltene Autoimmunerkrankungen.

Beleuchtet werden darüber hinaus die Bedeutung von Devices und die Wichtigkeit von Begleitprogrammen für Patienten mit Autoimmunerkrankungen.

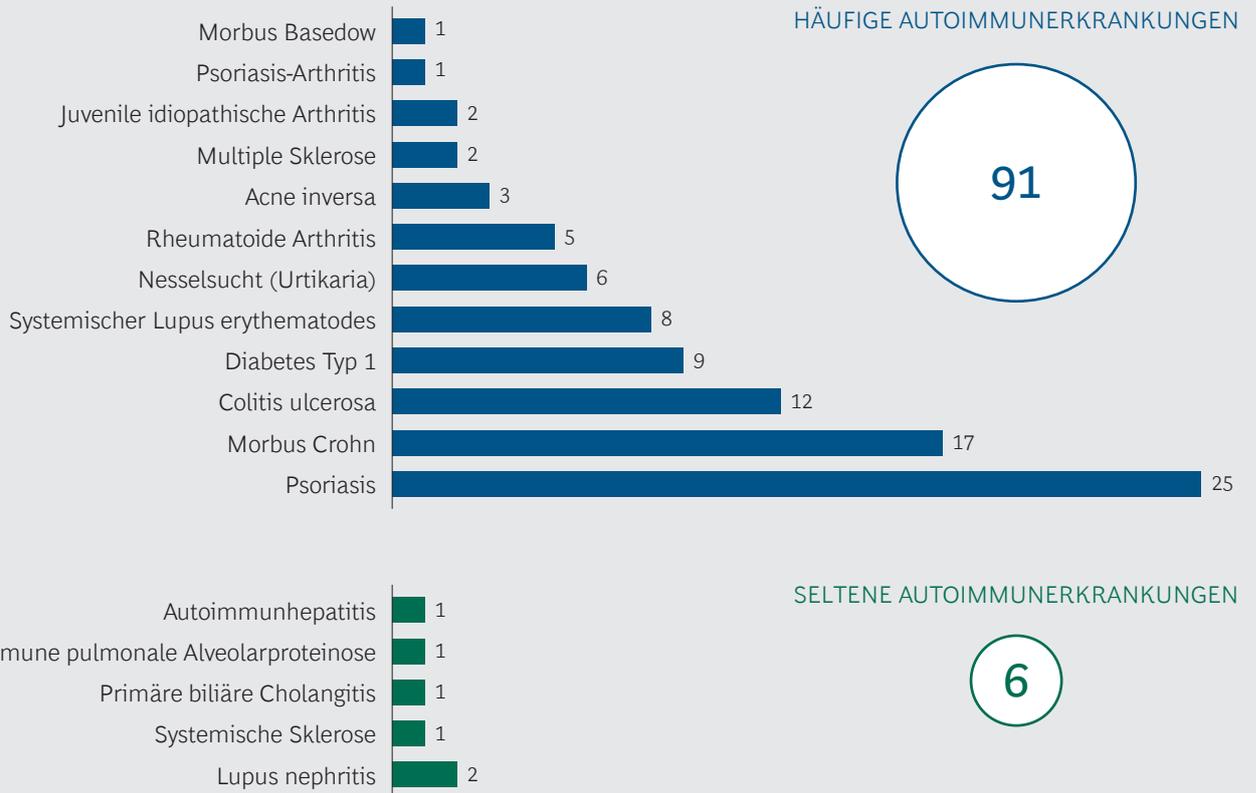
ABBILDUNG 16 | Industrielle klinische Studien in Deutschland – die zehn häufigsten Anwendungsgebiete 2018



¹Ohne Typ-2-Diabetes

Quelle: vfa auf Basis des Studienregisters Clinicaltrials.gov; Stand Mai 2019; Studien, die 2018 in Deutschland gestartet wurden

ABBILDUNG 17 | Industrielle klinische Studien in Deutschland zu Autoimmunerkrankungen



Quelle: vfa auf Basis des Studienregisters Clinicaltrials.gov; Stand Mai 2019; Studien, die 2018 in Deutschland gestartet wurden

Entzündlich-rheumatische Autoimmunerkrankungen

CHRONISCHE ERKRANKUNGEN BEDEUTEN EINE erhebliche Belastung für den Betroffenen, seine Angehörigen und für die Gesellschaft. Sie verringern die Leistungsfähigkeit des Einzelnen und damit des Landes und verursachen Kosten für die sozialen Sicherungssysteme durch Arbeitsausfälle, Frühverrentungen, Pflegeaufwand etc. Sind Kinder und Jugendliche betroffen, beeinträchtigen chronische Erkrankungen ihre Schul- und Berufsausbildung. Zudem stellen Familienplanung und Schwangerschaften ein besonderes Problem und eine große Belastung für Betroffene dar. Das alles gilt in vollem Umfang für die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, an denen hierzulande 1,5 Millionen Menschen leiden.¹

Zur medikamentösen Therapie rheumatischer Erkrankungen stehen neben Glukokortikoiden konventionelle synthetische Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (krankheitsmodifizierende anti-rheumatische Medikamente), die csDMARDs, und biologische DMARDs (bDMARDs) zur Verfügung, seit 2017 mit den Januskinase-Inhibitoren auch noch gezielte synthetische DMARDs (tsDMARDs). Die bDMARDs kommen bei nicht ausreichendem Ansprechen auf csDMARDs zur Anwendung und werden häufig auch mit nicht-biologischen DMARDs kombiniert. Die Zulassung der ersten bDMARDs stellte einen Meilenstein in der Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen dar: Dies waren die beiden TNF- α -Inhibitoren Infliximab (ein monoklonaler Antikörper, 1999) und Etanercept (ein Fusionsprotein, 2000). In den Folgejahren gelang es, über weitere Biopharmazeutika auch in andere Signalwege einzugreifen und so für immer mehr Patienten wirksame Behandlungsmöglichkeiten zu schaffen.

Bei den zugelassenen bDMARDs unterscheidet man gemäß Wirkmechanismus primär zwischen

- TNF- α -Inhibitoren, die den entzündungsfördernden Botenstoff TNF- α in seiner Wirkung hemmen,
- IL-1-Inhibitoren (IL = Interleukin) und IL-6-Inhibitoren, die über die entsprechenden Rezeptoren die entzündungsfördernden Botenstoffe IL-1 bzw. IL-6 hemmen,
- IL-1-, IL-17- und IL-12/IL-23-Inhibitoren, die durch direkte Bindung die entzündungsfördernden Botenstoffe IL-1, IL-17, IL-12 bzw. IL-23 hemmen,
- B-Zell-Modulatoren, die Antikörper-produzierende B-Zellen zerstören, die an der Entzündungsreaktion beteiligt sind,
- Modulatoren der T-Zell-Aktivierung, die die Aktivierung der an der Entzündungsreaktion beteiligten T-Zellen verhindern.

Neben dem Ziel, durch therapeutische Vielfalt möglichst jedem Patienten eine gut wirksame und verträgliche Therapie anbieten zu können, griffen Pharmaforscher noch weitere Anliegen von Patienten und Ärzten auf. So ist die Therapie mit bDMARDs dadurch gekennzeichnet, dass sie regelmäßige Injektionen (teils sogar Infusionen) erfordert. Deshalb haben die Hersteller viel in die Entwicklung von Devices investiert, die auch von Patienten mit bereits deformierten Händen für eine einfache und sichere Selbstinjektion genutzt werden können. Auch an der Reduktion des Injektionsvolumens wurde gearbeitet, um Schmerzen bei der Injektion zu minimieren. Diese Entwicklungen erleichtern den Patienten die Durchführung einer Dauertherapie und erhöhen die Adhärenz, was wie-

¹ Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (Hrsg). Rheuma in Zahlen. 2018. <https://dgrh.de/Start/DGRh/Presse/Daten-und-Fakten/Rheuma-in-Zahlen.html>

BIOLOGIKA IN DER THERAPIE VON ENTZÜNDLICH RHEUMATISCHEN UND WEITEREN AUTOIMMUNERKRANKUNGEN – REVOLUTION UND EVOLUTION



Prof. Gerd-Rüdiger Burmester
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
Rheumatologie und Klinische Immunologie,
Charité – Universitätsmedizin,
Berlin

Ein Schlüsselerlebnis, das mich als Medizinstudent an der Medizinischen Hochschule Hannover zur Rheumatologie brachte, war eine Vorlesung, in der ein Patient mit einer ankylosierenden Spondylitis ("Morbus Bechterew") vorgestellt wurde. Er litt unter großen Schmerzen in seiner Wirbelsäule und musste mit dem Fußballspielen aufhören. Als begeisterter Fußballer nahm ich mir vor, an der Bekämpfung rheumatischer Erkrankungen mitzuwirken, und analysierte in meiner Doktorarbeit die an den Zerstörungsvorgängen beteiligten Zellen.

Durch die neuen Therapieverfahren betreuen wir heute Patientinnen und Patienten, die in den höchsten Sportligen spielen und sogar Weltmeister sind, was wir uns vor 40 Jahren in den kühnsten Träumen nie ausgemalt hätten. War es früher schwer, vor lauter Rollstühlen eine rheumatologische Poliklinik zu betreten, haben wir heute die meisten Rollstühle weitergereicht. Die damals häufig erforderlichen Gelenkpunktionen sind fast schon eine Rarität, und durch entzündliches Rheuma bedingte Operationen sind selten geworden. Viele Betroffene können ein weitgehend normales Leben führen.

Über 2 % der Bevölkerung leiden unter entzündlich rheumatischen Erkrankungen, zu denen die rheumatoide Arthritis (RA), die Spondyloarthritis (z. B. "Morbus Bechterew"), die Kollagenosen (z. B. systemischer Lupus erythematosus) und Gefäßentzündungen (z. B. Riesenzellarteritis) gehören. Meist sind Gelenkschmerzen und -schwellungen sowie Hauterscheinungen vorhanden, nicht selten auch mit Beteiligung innerer Organe und Allgemeinsymptomen. Durch ihr vielfältiges Bild stellen sie in der Diagnostik häufig ein großes Problem dar. Eine frühe Erkennung ist jedoch äußerst wichtig, da bei einer unmittelbaren Behandlung in der Regel Schäden verhindert werden können. So hat kaum ein medizinisches Fachgebiet in den

letzten Jahren derartig große Erfolge bei früher schwer verlaufenden Erkrankungen erzielt wie die Rheumatologie, was neben einer stark verbesserten Labordiagnostik auch der modernen Bildgebung (vor allem Ultraschall und MRT) zu verdanken ist.

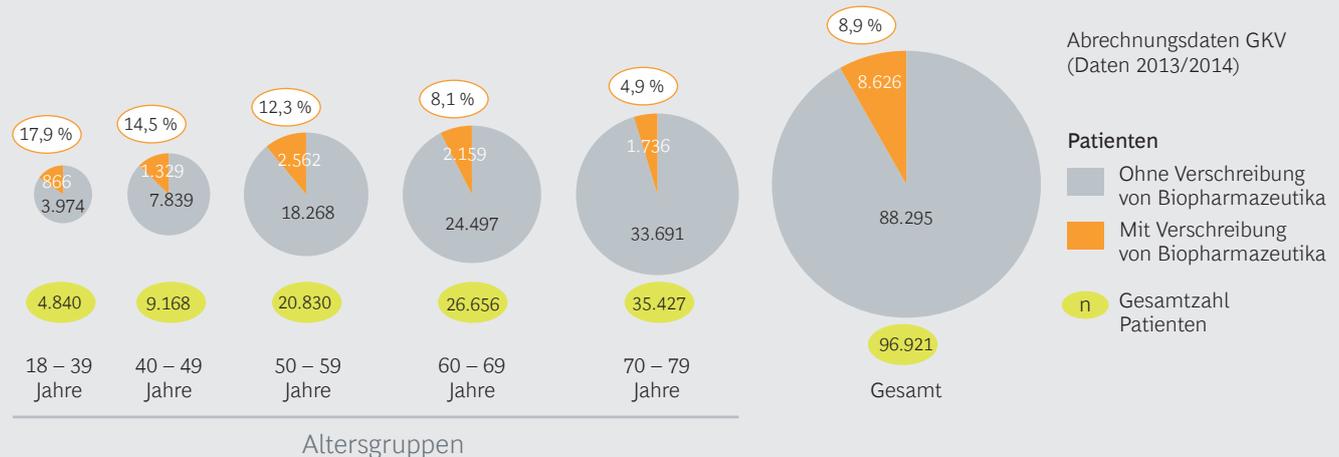
In der Therapie dieser Erkrankungen gab es mehrere Meilensteine – so bei der RA die Entdeckung des Cortisons und dann vor allem der Einsatz von Methotrexat (MTX), beginnend in den späten 1980er Jahren. Auch die Erkenntnis, dass unmittelbar nach der Diagnose intensiv therapiert werden muss und dass wir unsere Strategien auf Remission als Therapieziel ausrichten müssen, trägt zum Erfolg bei. Aber: Nicht wenige Patienten sprechen auf eine Therapie mit MTX nicht an bzw. vertragen es nicht. Hier sind dann Biologika zum Standardrepertoire z. B. bei der Behandlung der RA geworden.

Allgemein können sie in mehrere Gruppen unterteilt werden: Biologika gegen Zytokine oder deren Rezeptoren (z. B. TNF- α -Blocker, Inhibitoren von Interleukin-17, -23 oder -6), Hemmstoffe der Ko-Stimulation bei der Lymphozyten-Aktivierung und schließlich Antikörper gegen bestimmte Zellgruppen, z. B. B-Lymphozyten. Bemerkenswert sind beim Einsatz der Biologika insbesondere die Wirkungen auf die radiologisch messbare Progression der Gelenkerstörungen. Zahlreiche Studien, z. B. bei RA und Psoriasis-Arthritis, zeigen, dass diese Medikamente die Gelenkerstörung verzögern oder in Verbindung mit MTX häufig sogar einen vollständigen Stillstand der destruktiven Veränderungen erlauben.

Neben den sehr effektiven Biologika – jetzt auch als preisgünstigere Biosimilars – bei der Therapie entzündlich rheumatischer Erkrankungen sind aktuell weitere interessante Präparate verfügbar, die in den Zellen selbst Aktivierungsvorgänge bei Entzündungen modulieren. Diese "JAK-Inhibitoren" genannten neuen Medikamente, die als niedermolekulare Moleküle eine orale Verabreichung erlauben, haben unser therapeutisches Repertoire weiter verstärkt. Biologika werden weiterhin ein integraler Bestandteil der Therapie bleiben. Trotz aller erzielten Erfolge dürfen wir in unseren Bemühungen um verbesserte Diagnostik und Therapien jedoch nicht nachlassen, da noch viele Lücken bei der Bekämpfung von Autoimmunerkrankungen bestehen.

ABBILDUNG 18 | Ältere Patienten bekommen seltener Biopharmazeutika verschrieben

Medikamentöse Versorgung von Menschen mit rheumatoider Arthritis



Quelle: Albrecht K et al. Ambulante Versorgung und Krankheitslast der rheumatoiden Arthritis. Eine Analyse von Abrechnungsdaten und einer Versichertenbefragung. Z Rheumatol 2018;77(2):102–112

derum zu besseren Behandlungsergebnissen führt. Schließlich folgte auch die Entwicklung der ersten gezielten synthetischen DMARDs einem Patientenwunsch, nämlich dem nach oral einnehmbaren DMARDs mit einer den bDMARDs vergleichbaren zielgerichteten Wirkung.

Rheumatoide Arthritis

Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine häufige chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung. Sie betrifft primär die Gelenke, kann aber auch andere Organe schädigen. Die Genese ist bislang unklar. Die Gelenke sind im Anfangsstadium angeschwollen und heiß, im weiteren Verlauf schmerzhaft und steif. Langfristig kommt es ohne Behandlung zu einer fortschreitenden Zerstörung der Gelenke mit Versteifungen, Deformationen und Einschränkungen der Funktion sowie der Lebensqualität. Zudem haben unbehandelte Patienten ein erhöhtes Risiko für bis zur Erblindung führende Augenentzündungen sowie für Herz-Kreislauf-bedingte Todesfälle.²

Nach aktuellen Schätzungen leben derzeit ca. 550.000 Menschen mit RA in Deutschland. Frauen sind etwa dreimal so häufig betroffen wie Männer. Jährlich erkranken ca. 20 bis 40 von je 100.000 Personen neu an RA. Generell können Menschen aller Altersgruppen an RA erkranken, jedoch steigt die Inzidenz mit dem Alter an.³

Behandlung von rheumatoider Arthritis und Zugang zu Biopharmazeutika

Ziele der gegenwärtigen Behandlung der RA sind eine möglichst frühzeitige Beherrschung der Krankheitsaktivität sowie ein schnelles Erreichen einer Remission (dauerhaftes oder zumindest vorübergehendes Verschwinden der Krankheitssymptome). Gemäß der S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)⁴ werden sowohl konventionelle als auch biologische DMARDs zur Behandlung eingesetzt. Sobald bei einem Patienten RA diagnostiziert wird, sollte eine Therapie mit konventionellen DMARDs begonnen werden, wobei Methotrexat (MTX) als Goldstandard gilt. Nach unzureichendem Ansprechen zweier csDMARD-Therapien soll eine bDMARD- oder tsDMARD-Therapie zum Einsatz kommen – wenn möglich in Kombination mit MTX. Einige Rheumapatienten werden unter einer optimierten Therapie auf Dauer beschwerdefrei. Die Leitlinie gibt daher erstmals Empfehlungen zur "Deeskalation", einem Ausschleichen der Rheuma-Medikamente.⁴

In Deutschland wird nur ein geringer Teil der Patienten (8,9 %) mit Biopharmazeutika behandelt, wobei der Anteil mit zunehmendem Alter sinkt: Während 17,9 % der 18 bis 39 Jahre alten Patienten Biopharmazeutika erhalten, sind es bei den 70- bis 79-Jährigen nur 4,9 % (Abbildung 18).

² Innala L et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. Arthritis Res Ther. 2011 Aug 15;13(4):R131

³ Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (Hrsg.). Rheuma in Zahlen. 2018. <https://dgrh.de/Start/DGRh/Presse/Daten-und-Fakten/Rheuma-in-Zahlen.html>

⁴ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004l_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritis_krankheitsmod_Med_2018-10_01.pdf

Mit Blick auf den patientenindividuellen Nutzen, aber auch gesamtgesellschaftlich wäre es vorteilhaft, wenn mehr Patienten rechtzeitig Zugang zu Biopharmazeutika bekämen.

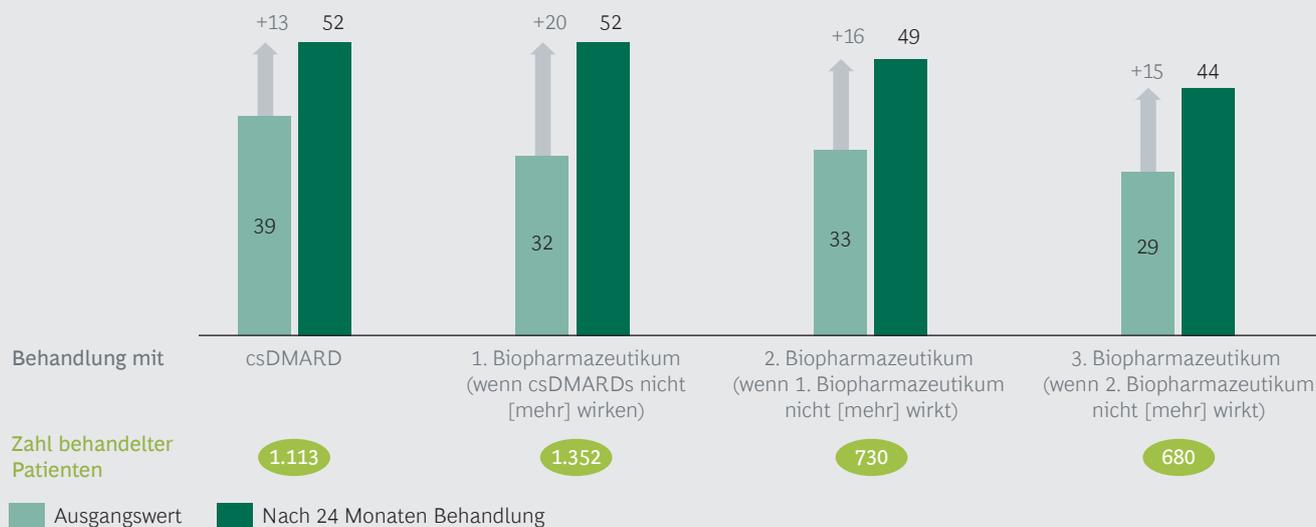
Um Langzeitdaten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von bDMARDs bei der Behandlung von RA-Patienten zu gewinnen, wurde frühzeitig ein Register aufgebaut, in dem Patientendaten anonymisiert gespeichert werden: Im RABBIT-Register (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie) werden mit freiwilliger finanzieller Unterstützung der Firmen, die bDMARDs zur Behandlung von RA in Deutschland vermarkten, seit rund 18 Jahren Daten von inzwischen 11.000 Erwachsenen mit RA gesammelt. Diese Langzeitbeobachtung half beispielsweise, die Auswirkungen der bDMARDs auf die Infektanfälligkeit einzuschätzen, aber auch, die Sorge vor etwaigen vermehrt auftretenden Tumor-erkrankungen zu entkräften. Zudem liefert das RABBIT-Register Antworten auf eine im deutschen Gesundheitswesen viel diskutierte Frage nach der therapeutischen Vielfalt, also z. B. warum verschiedene Biopharmazeutika für RA-Patienten wichtig sind. Hierzu wurden Daten von RA-Patienten im Alter von 50 bis 59 Jahren herangezogen und bezüglich des Auftretens von Schmerzen analysiert (mit Werten von 0 = ex-

treme Schmerzen bis 100 = komplette Schmerzfreiheit). RA-Patienten konnten sich bei Behandlung mit einem konventionellen DMARD auf der Schmerzskala innerhalb von 24 Monaten nach Therapiebeginn von 39 auf 52 Punkte verbessern; einige Patienten sprachen jedoch auf konventionelle DMARDs nicht an, die Schmerzen verschlimmerten sich sogar (von 39 auf 32 Punkte). Hier konnte die Behandlung mit einem bDMARD helfen: Die Patienten verbesserten sich im Durchschnitt um 20 Punkte auf der Schmerzskala und befanden sich bezüglich Schmerzen auf demselben Niveau wie Patienten, bei denen bereits ein konventionelles DMARD Wirkung gezeigt hatte. Bei einigen Patienten jedoch entspannte sich die Schmerzsituation auch mit dem ersten bDMARD nicht. Sie bekamen ein zweites bDMARD verschrieben und konnten sich so um 16 Punkte verbessern. Und selbst wenn das zweite bDMARD nicht half, konnte das dritte bDMARD die Schmerzen immer noch um 15 Punkte lindern (Abbildung 19). Diese Daten zeigen eindeutig, dass Patienten, die auf ein bestimmtes Biopharmazeutikum nicht (mehr) ansprechen, dies durchaus auf ein anderes tun. Es ist daher sinnvoll und notwendig, eine Vielzahl an Biopharmazeutika gegen eine Erkrankung zur Verfügung zu haben, da Patienten – auch im Verlauf ihrer Erkrankung – unterschiedlich reagieren.

ABBILDUNG 19 | "Outcomes"-Daten bei rheumatoider Arthritis (RABBIT-Register, Deutschland)

SCHMERZSKALA (0 = extreme Schmerzen, 100 = komplette Schmerzfreiheit)

72 Punkte
Durchschnittswert
der Bevölkerung¹



¹Gesamtbevölkerung im Alter von 50 bis 59 Jahren

Quelle: Gerhold K et al. Health-related quality of life in patients with long-standing rheumatoid arthritis in the era of biologics: data from the German biologics register RABBIT. Rheumatology 2015 Oct;54(10):1858–1866

Neben dem RABBIT-Register und den Kerndokumentationen der Rheumazentren¹⁰ existieren noch weitere Register in Deutschland für entzündlich-rheumatische Erkrankungen:

- Das BiKeR-Register (Biologika in der Kinderreumatologie) dient der Langzeitbeobachtung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie mit Biopharmazeutika bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) im Vergleich zur herkömmlichen Basistherapie.⁵
- Das JuMBO-Register (Juvenile arthritis Methotrexate/Biologics long-term Observation) ist eine Weiterführung des BiKeR-Registers. Die weitere Beobachtung der erwachsenen Patienten soll Aussagen über die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit einer Behandlung mit Biopharmazeutika (im Vergleich zu MTX) sowie zu den Folgekosten der JIA im Erwachsenenalter ermöglichen.⁶
- Das Rhekiss-Register (Rheuma – Kinderwunsch und Schwangerschaft) erfasst den Krankheitsverlauf bei Kinderwunsch und Schwangerschaften bei Patientinnen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Patientinnen sollen maximal zwei Jahre vor der Schwangerschaft, während der Schwangerschaft und vier Jahre nach der Geburt (zusammen mit dem Kind) an der Langzeitstudie teilnehmen.⁷
- Mit dem RABBIT-SpA-Register erfolgt die Langzeitbeobachtung der Wirksamkeit und Sicherheit der eingesetzten Therapien bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis oder Psoriasis-Arthritis.⁸

Bei all diesen Registern tragen Pharma-Unternehmen zur Finanzierung und damit zur Generierung von real-world evidence bei, also von Daten der Patienten unter realen Alltagsbedingungen.

Nutzen von Biopharmazeutika für RA-Patienten und für die Gesellschaft

Biopharmazeutika sind hochwirksame Medikamente in der RA-Behandlung, da sie Schmerzen und Bewegungseinschränkungen der Patienten erheblich mindern oder ganz verhindern und in vielen Fällen auch die Gelenkdeformation und -zerstörung teilweise oder sogar gänzlich

abwenden oder stoppen können. Hierdurch haben diese Produkte die RA-Behandlung revolutioniert: Während früher Menschen mit RA starke Deformationen der Gelenke und ein Leben im Rollstuhl fürchten mussten, sind diese extremen Verläufe der Erkrankung heutzutage selten geworden.

Neben dem direkten Nutzen für den Patienten ist dies auch von gesellschaftlicher Bedeutung, denn Biopharmazeutika können wesentlich zum Erhalt der Arbeitsfähigkeit von RA-Patienten beitragen. Der Erhalt ihrer Berufstätigkeit ist nicht nur für die Patienten selbst wichtig, sondern stellt für Arbeitgeber und Sozialsysteme eine Kostenentlastung dar. Denn der Produktivitätsverlust umfasst bei RA-Patienten mit rund 66 % der Gesamtkosten den größten Anteil. Bei einer Auswertung der Daten von Mitgliedern der Krankenkasse AOK wurde festgestellt, dass die Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage bei RA-Patienten von 2002 auf 2012 um 27 % (Frauen) bzw. 7 % (Männer) gesunken ist.⁹ Die Häufigkeit, mit der RA-bedingte Erwerbsminderungsrenten bezogen werden mussten, nahm zwischen 2001 und 2011 bei RA-Patienten um 36 % (Frauen) bzw. 30 % (Männer) ab (Daten der Deutschen Rentenversicherung).⁸ Die Kerndokumentationen¹⁰ der Rheumazentren (Abbildungen 20 und 21) belegen, dass sich zwischen 1997 und 2016 sowohl die Zahl als auch die Dauer der Krankenhausaufenthalte beinahe halbiert hat und sich zugleich der Anteil der erwerbstätigen RA-Patienten im Alter unter 65 Jahren bei den Frauen von 37 % auf 60 % beinahe verdoppelte, bei den Männern von 47 % auf 68 % um fast 50 % erhöhte.

Der direkte gesellschaftliche Nutzen in Form eingesparter Sozialleistungen ist offensichtlich. Dazu kommt noch der Nutzen durch den Erhalt der Kompetenz der Betroffenen für die Betriebe, in denen sie tätig sind, und ebenso für die Familienfunktion.

Neben dieser signifikanten Entlastung der Sozialsysteme verringern Biopharmazeutika auch die RA-bedingte Sterblichkeit. So konnte in einer Studie mit mehr als 4.000 RA-Patienten nachgewiesen werden, dass die Verwendung von Biopharmazeutika das Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis

⁵ <http://biker-register.de>

⁶ <https://gkjr.de/forschungsprojekte/juvenile-idiopathische-arthritis/langzeitbeobachtung-jumbo/fragestellung-konzept/>

⁷ <https://rhekiss.de>

⁸ <https://rabbit-spa.de>

⁹ Mau W et al. Trends der Erwerbstätigkeit von Rheumakranken. *Z Rheumatol* 2014;73(1):11–19

¹⁰ Datenbank mit Daten zur Versorgungslage rheumatisch erkrankter Menschen in Deutschland. Im Jahresrhythmus liefern die beteiligten Rheumazentren Daten zum Diagnosespektrum, zu den angewandten Behandlungen sowie zu Krankheitslast und Krankheitsfolgen entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. Die Kerndokumentation dient als Instrument zur Beschreibung und Analyse der medizinischen Versorgungsleistung. Die gesammelten Daten geben Anhaltspunkte für die Versorgungsplanung und Qualitätssicherung in der Rheumatologie.

ABBILDUNG 20 | Rheumatoide Arthritis: Biopharmazeutika tragen zu weniger Krankenhausaufenthalten bei RA-Patienten bei ...

Häufigkeit und Dauer der Krankenhausaufenthalte bei RA-Patienten, 1997 – 2016

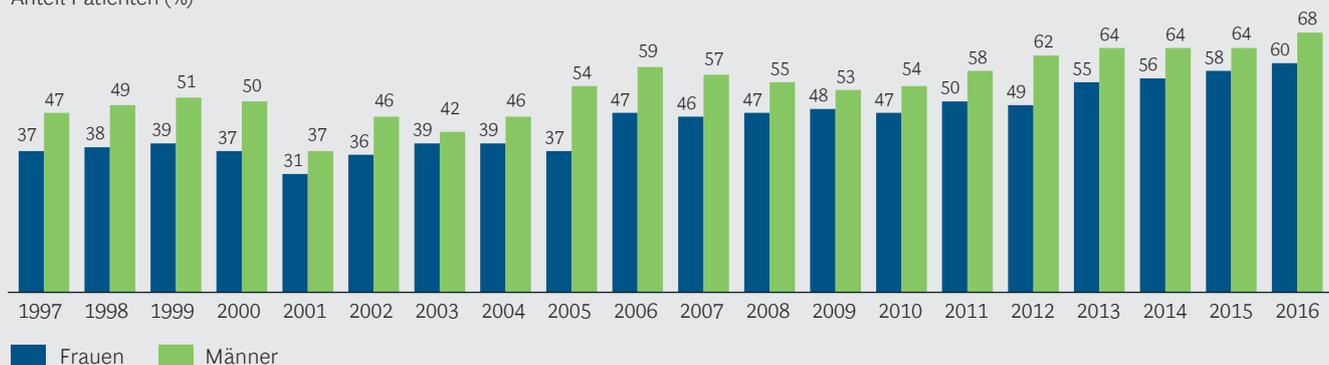


Quelle: Daten der Kerndokumentation (2016); Deutsches Rheuma-Forschungszentrum

ABBILDUNG 21 | ... und zu höherer Erwerbstätigkeit der RA-Patienten

Anteil der erwerbstätigen RA-Patienten unter 65 Jahren, 1997 – 2016

Anteil Patienten (%)



Quelle: Daten der Kerndokumentation (2016); Deutsches Rheuma-Forschungszentrum

wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder Herzinsuffizienz zu sterben, um 25 % verringert.^{11,12} Dieses Ergebnis wird durch eine Auswertung der Daten des deutschen RABBIT-Registers bestätigt. Danach ist die Sterblichkeit der mit Biopharmazeutika behandelten Patienten im Vergleich zur konventionellen Therapie deutlich verringert. Sofern es gelingt, die Krankheitsaktivität auf einem niedrigen Niveau zu halten, können Menschen mit RA demzufolge heute mit einer normalen Lebenserwartung rechnen. Bei unverändert hoher Krankheitsaktivität ist die Sterblichkeit hingegen dreimal so hoch wie in der Normalbevölkerung.

Anwendung von Biopharmazeutika bei Kindern, Jugendlichen und Schwangeren mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

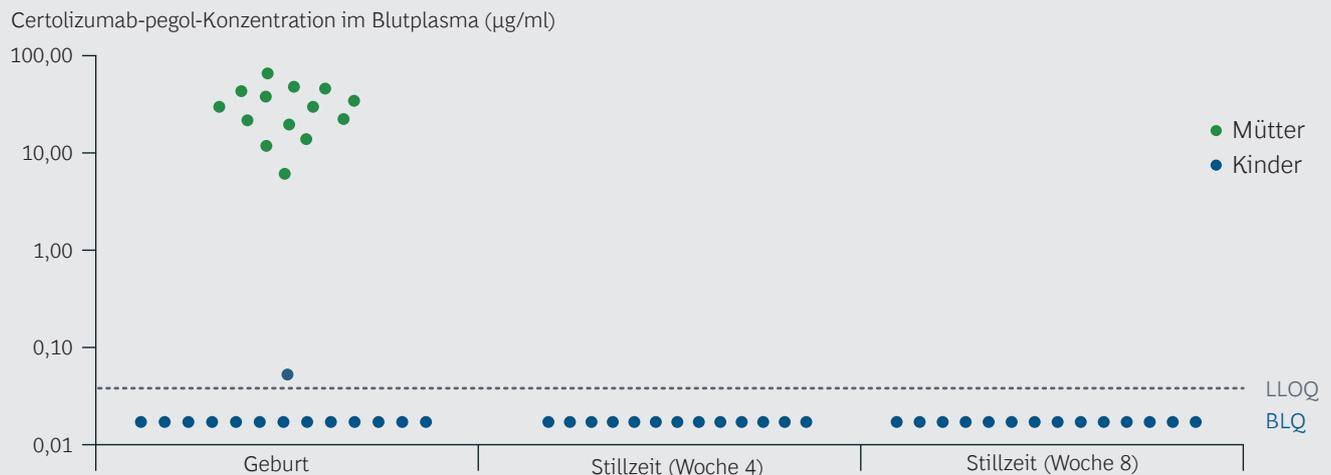
Es ist ein gesellschaftlicher Auftrag, auch Kinder und Jugendliche am medizinischen Fortschritt teilhaben zu lassen. Als erstes bDMARD wurde Etanercept 2000 für Kinder ab vier Jahren (seit 2011: ab zwei Jahren) mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) zugelassen – lange bevor 2007 die Durchführung pädiatrischer Entwicklungsprogramme in der EU Pflicht wurde. Auch weitere Biopharmazeutika zur Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen wie Adalimumab, Golimumab, Canakinumab, Tocilizumab und Abatacept sind für Kinder zugelassen.

JIA betrifft bereits kleine Kinder. Deswegen ergibt sich daraus eine besonders lange Krankheitsdauer und ein besonders großer Nutzen einer adäquaten Behandlung. Die systemische juvenile idiopathi-

¹¹ American College of Rheumatology (ACR) Meeting, Washington (Nov. 2012): Präsentation von Dr. Diane Lacaille von der British Columbia University (Canada)

¹² http://www.rheumatology.org/about/newsroom/2012ASM/2012ASM_03.asp

ABBILDUNG 22 | Keine signifikanten Mengen von Certolizumab pegol im Fötus und in der Muttermilch



Anmerkung: Im Rahmen einer Phase-IV-Studie wurden 14 Mütter mit ihren Kindern bezüglich Mutter-Kind-Übertragung von Certolizumab pegol untersucht. Die Konzentration von Certolizumab pegol wurde im Blutplasma bestimmt.
LLOQ (lower limit of quantification): Untere Nachweisgrenze; eine exakte Quantifizierung ist nur bis zu diesem Schwellenwert mit der angewandten analytischen Methode möglich
BLQ (below the lower limit of quantification): Werte unterhalb der unteren Nachweisgrenze (LLOQ)
Quelle: Mariette X et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):228–233

sche Arthritis (SJIA) gilt gemeinhin als schwerste Form des kindlichen Rheumas. Sie betrifft 10 bis 20 % aller JIA-Fälle. Zwei Drittel der JIA-bedingten Todesfälle sind auf SJIA zurückzuführen. Die SJIA-Inzidenz wird mit 0,4 bis 0,9 pro 100.000 Personen und Jahr angegeben.¹³ Die Krankheit manifestiert sich vorwiegend bis zum 5. Lebensjahr (mit einer Häufung im 2. Lebensjahr); Jungen und Mädchen sind in etwa gleich häufig betroffen.¹⁴

Die Fortschritte bei der Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen bei Kindern haben viel Positives bewirkt: Viele Kinder können heutzutage ein weitgehend normales Leben führen; dauerhafte Gelenkschäden können vermieden werden. Beispielhaft ist, dass inzwischen auch Sport für die betroffenen Kinder und Jugendlichen möglich wurde: Die Befreiungsrate von Kindern mit rheumatischen Erkrankungen vom Schulsport ist zwischen 2000 und 2011 von 46 % auf 11 % deutlich gesunken.¹⁵ Das ist auch deshalb wichtig, weil der frühere Rat für minderjährige JIA-Patienten, Sport (und damit auch Vereinssport) zu meiden, oft zu sozialem Rückzug und auch zu Übergewicht geführt hat. Zwischen 2003 und 2012 ließ sich eine wesentliche Senkung des Anteils übergewichtiger JIA-Patienten

feststellen.¹⁶ 2016 wurde berichtet, dass mittlerweile schon sieben von zehn jugendlichen Rheumatikern ab 13 Jahren sportlich aktiv sind.¹⁷

Neben Kindern und Jugendlichen sollten auch Schwangere am medizinischen Fortschritt partizipieren bzw. Paare bei ihrer Familienplanung Sicherheit erhalten. Gerade bei chronischen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, bei denen eine dauerhafte medikamentöse Therapie notwendig ist, stellt sich die Frage, ob die Therapie während der Schwangerschaft und Stillzeit fortgesetzt werden kann oder ausgesetzt werden muss. Frauen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen erfüllen sich ihren Kinderwunsch seltener als andere Frauen. Dies liegt am unzureichenden Wissen über die Risiken einer medikamentösen Therapie während einer Schwangerschaft für Mutter und Kind, an der Angst vor schädlichen Auswirkungen für den Fötus oder das Neugeborene sowie an der Furcht vor einer Verschlechterung des eigenen Gesundheitszustands durch Absetzen der Therapie. So ist einer der zugelassenen TNF- α -Inhibitoren aufgrund seiner Molekülstruktur weitestgehend nicht plazentagängig und wird auch nicht in die Muttermilch sezerniert (Abbildung 22). Dies ist eine wichtige Information für die Auswahl eines

¹³ Gurion R et al. Systemic Arthritis in Children: A Review of Clinical Presentation and Treatment. *Int J Inflamm.* 2012;271569

¹⁴ Behrens, EM et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol* 2008;35(2):343–348

¹⁵ 41. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). 2013

¹⁶ Schenck S et al. Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2015;44:288–295

¹⁷ Milatz F et al. Körperliche und sportliche Aktivität bei juveniler idiopathischer Arthritis – Ergebnisse aus dem Sportmodul im Rahmen der Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher (Meeting Abstract KR.20). 2016. <http://www.egms.de/static/en/meetings/dgrh2016/16dgrh276.shtml>

Biologikums für die Weiterbehandlung schwangerer RA-Patientinnen.

Weitere entzündlich-rheumatische Autoimmunerkrankungen

Neben RA und SJIA gibt es noch weitere entzündlich-rheumatische Autoimmunerkrankungen, so die ankylosierende Spondylitis sowie den systemischen Lupus erythematoses.

Während an RA oft eher ältere Menschen leiden, betrifft die ankylosierende Spondylitis (früher Morbus Bechterew genannt) insbesondere junge Menschen (15 bis 30 Jahre). Das mittlere Alter bei Symptombeginn beträgt 26 Jahre. Männer scheinen häufiger betroffen zu sein als Frauen. In Deutschland sind etwa 340.000 Menschen an ankylosierender Spondylitis erkrankt.¹⁸

Die Erkrankung hat einen charakteristischen, schubweisen Verlauf – zu Beginn vor allem verbunden mit Rückenschmerzen. Während des chronischen Verlaufs kommt es zu einer zunehmenden Versteifung im Bereich der Wirbelsäule, die in späten Stadien durch schwere Deformationen die Atmung beeinträchtigen kann. Auch weitere Symptome wie Augenentzündungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören zum Krankheitsbild. Die ankylosierende Spondylitis wird medikamentös mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Medikamenten und mit bestimmten Biopharmazeutika behandelt.

Systemischer Lupus erythematoses (SLE) ist eine chronische systemische Autoimmunerkrankung. Die Krankheit ist nach einer speziellen rotfleckigen Hautmanifestation, dem Schmetterlingserythem, benannt, das an die weißen Haarpartien im Wolfsgesicht (Wolf, lateinisch: lupus) erinnern soll. In Deutschland leiden rund 82.000 Patienten an dieser Krankheit.^{19,20} Die ersten Symptome treten meist zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr auf,

neun von zehn Patienten sind Frauen.²¹ Der Krankheitsverlauf ist kaum vorhersagbar und zeigt ein äußerst heterogenes Erscheinungsbild, wobei sich Phasen relativer Normalität mit Krankheitsschüben abwechseln. Das Hauptproblem beim SLE ist die fortschreitende Organschädigung, die neben den medizinischen Problemen auch zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führt. Es können Niere, Lunge, Haut, Gelenke, Herz und Nervensystem betroffen sein, mit zum Teil rascher Verschlechterung der Organfunktionen. Häufig leiden Patienten zudem unter schweren Ermüdungserscheinungen, der "bleiernen" Müdigkeit oder "Fatigue". Die Krankheit ist mit vielen Fehlzeiten assoziiert und führt zu einer deutlichen Erhöhung der Erwerbsunfähigkeit, die bei SLE sogar ausgeprägter ist als bei RA. Bis 2011 zielte die Therapie primär auf die Behandlung der Symptome durch Verabreichung allgemein entzündungshemmender und immunsuppressiver Medikamente ab. 2011 wurde ein neues Biopharmazeutikum, Belimumab, als erstes Medikament seit mehr als 50 Jahren für die Behandlung des adulten SLE zugelassen; weitere Biopharmazeutika zur Behandlung des SLE befinden sich in der Entwicklung.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Biopharmazeutika bereits heute eine wichtige Rolle in der Behandlung entzündlich-rheumatischer Autoimmunerkrankungen spielen. Forschende Pharma- und Biotech-Unternehmen investieren kontinuierlich in die Erforschung und Entwicklung innovativer Medikamente. Die therapeutische Vielfalt ist wichtig, um möglichst allen Patienten eine passende therapeutische Option anbieten zu können – zum Nutzen für die Patienten und für die Gesellschaft. Aufgrund des hohen medizinischen Bedarfs, der Entwicklung weiterer innovativer Präparate sowie der Zulassung weiterer Biosimilars dürfte die Bedeutung von Biopharmazeutika für diese Anwendungsgebiete in Deutschland künftig noch zunehmen.

¹⁸ Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (Hrsg.). Rheuma in Zahlen. 2018. <http://dgrh.de/Start/DGRh/Presse/Daten-und-Fakten/Rheuma-in-Zahlen.html>.

¹⁹ Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11(3):229

²⁰ Rus V et al. Systemic lupus erythematosus. In: Silman A, Hochberg M (eds.). *Epidemiology of the rheumatic diseases*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press. 2001. 123–140

²¹ https://www.rheuma-liga.de/fileadmin/user_upload/Dokumente/Mediencenter/Publikationen/Merkblaetter/3.1_Systemischer_Lupus_erythematoses.pdf

Autoimmunerkrankungen der Haut

AUTOIMMUNERKRANKUNGEN DER HAUT KOMMEN häufig vor. Die bekannteste ist die Psoriasis (Schuppenflechte). Auch der zuvor beschriebene systemische Lupus erythematoses (s. Seite 39) wird mitunter zu den Autoimmunerkrankungen der Haut gezählt, da sich bei ihm häufig Hautsymptome zeigen. Dazu kommen weniger bekannte Autoimmunerkrankungen wie die chronische spontane Urtikaria (Nesselsucht) oder Acne inversa (Hidradenitis suppurativa). Im Folgenden wird auf Psoriasis, chronische spontane Urtikaria und Acne inversa näher eingegangen.

Psoriasis

Psoriasis (altgriechisch psora = Krätze, da die Erkrankung im Altertum irrtümlicherweise mit der Krätze gleichgesetzt wurde) ist eine Autoimmunerkrankung primär der Haut, bei der an verschiedenen Hautstellen stark schuppene, punkt- bis handtellergroße Areale auftreten. Häufigste Lokalisationen sind Kniekehlen, Ellenbogen, Kopfhaut, Handflächen und Fußsohlen, aber auch Nägel. Bei den Betroffenen kommt es zu starkem Juckreiz und Hautläsionen (Schädigungen der Haut). Sind auch Gelenke oder Wirbelkörper (Spondylitis) von der Psoriasis betroffen, spricht man von Psoriasis-Arthritis, die in etwa 10 bis 20 % der Fälle vorkommt. Die Hautausschläge verursachen eine erhebliche psychische Belastung und Stigmatisierung. Infolgedessen ist bei Psoriasispatienten eine gehäufte Neigung zu Depressionen und Suizidalität zu beobachten. Patienten mit Psoriasis haben eine stark eingeschränkte Lebensqualität und versterben häufiger an Begleiterkrankungen wie Herzinfarkt (2,7-mal so häufig wie die Normalbevölkerung).¹ Dies ist vermutlich auf das lang-

jährige Entzündungsgeschehen zurückzuführen, das unter anderem auf das Blutgefäßsystem übergreifen kann.²

Psoriasis kann erstmals bereits im Kindesalter auftreten, häufiger jedoch zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Ein weiterer Peak wird zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr beobachtet.^{3,4} In Deutschland leben ca. 2 Millionen Betroffene.⁵ Der Plaque-Typ ist mit 90 % die häufigste Variante. Die Patienten zeigen rote Verfleckungen (Plaques) der Haut mit silbrigen Schuppen. 90 % der Fälle verlaufen chronisch: Die Patienten sind ein Leben lang entweder andauernd oder aber in Schüben von der Psoriasis betroffen.

Zur Beurteilung des Schweregrades wird u. a. ein Index verwendet, der aus befallener Fläche, Entzündung und Schuppung berechnet wird, der "Psoriasis Area and Severity Index" (PASI). So entspricht eine mittelschwere bis schwere Psoriasis einem PASI > 10.

Zur Behandlung der Psoriasis wird eine Stufentherapie empfohlen.⁵ Zunächst kommen lokale Therapien zur Anwendung, also alternierend wirkstofffreie Pflegecremes und wirkstoffhaltige Präparate (Harnstoff, Salicylsäure, Vitamin D3, Kortison, Abkömmlinge der Vitamin-A-Säure). Bei unzureichendem Erfolg kann zusätzlich eine Foto- bzw. Lichttherapie (UV-B, UV-A, UV-A mit Lichtsensibilisator = PUVA) durchgeführt werden. Die nächste Therapiestufe – üblicherweise bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis – beinhaltet systemische Therapien. Typische, seit langem angewendete Medikamente sind

¹ Sterry W et al. on behalf of the International Psoriasis Council. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Brit J Dermatol* 2007;157(4):649–655

² Neimann AL et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(5):829–835

³ Nast A et al. Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2011

⁴ Ferrandiz C et al. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:867–873

⁵ S3 – Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris – Update 2017, S. 6. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf

ZURÜCK INS LEBEN DANK BIOLOGIKA



Helene Ball
Vorstandsmitglied im
Deutschen Psoriasis Bund

Lange Zeit war die Diagnose meiner Erkrankung unklar: Ist es Rheuma? Arthrose? Oder doch eine Psoriasis-Arthritis? In der Zeit der Ungewissheit besorgte ich mir so viel Informationen über diese Krankheitsbilder, wie ich konnte. Als gelernte Krankenschwester wusste ich, wie man das macht. Ich wandte mich beispielsweise an den Deutschen Psoriasis Bund und erfuhr dort von Zusammenhängen, die damals – Ende der 1990er Jahre – noch nicht weit bekannt waren.

Psoriasis (Schuppenflechte) ist eine erblich bedingte chronische Hauterkrankung. Ihr Auftreten bzw. Ausbrechen kann durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden. Sie ist nicht ansteckend, aber jeder, der die genetische Veranlagung hat, kann sie bekommen. Wenn Psoriasis ausbricht, wandern die Zellen der obersten Hautschicht (Epidermis) siebenmal schneller an die Hautoberfläche als bei Gesunden. Das verursacht die für diese Krankheit charakteristischen Schuppungen. Aber noch etwas anderes passiert in der Haut. Es laufen Reaktionen des Abwehrsystems (Immunsystems) gegen körpereigene Strukturen ab, die Entzündungsprozesse auslösen. Deshalb zählt die Psoriasis zu den entzündlichen Autoimmunerkrankungen.

Diese Entzündungen können sich auch in und nahe den Gelenken abspielen: in der Gelenkhaut (Synovitis), in den Knochen und im Knochenmark (Ostitis, Osteomyelitis), in der Knochenhaut (Periostitis) sowie im gelenknahen Ansatz von Sehnen, Bändern und Gelenkkapseln (Enthesitis). Diese Form wird dann Psoriasis-Arthritis genannt. 20 Prozent der an Schuppenflechte Erkrankten entwickeln im Lauf ihres Lebens eine Gelenkbeteiligung.

Ich gehörte dazu und nahm meine Erkrankung an. Aufgrund meiner guten Erfahrungen mit dem Deutschen Psoriasis Bund (DPB e.V.) begann ich mich ehrenamtlich zu engagieren, stellte mich für den Vorstand, wurde gewählt und gründete im März 2017 die Selbsthilfegruppe Saarland. Für mich

ist es ein sehr schönes Gefühl, anderen Menschen bei ihren Fragen zur Psoriasis weiterhelfen zu können.

Mit meinem Wissen und meinen Kontakten in der Selbsthilfe fand ich immer wieder die für mich passende Therapieform. Nur eines war mir enorm wichtig: Keine Biologika! Ich hatte zu viele Bedenken wegen möglicher Nebenwirkungen, die vielleicht noch nicht bekannt waren, weil die Medikamentengruppe noch ganz neu war.

Doch vor drei Jahren verschlechterte sich mein Gesundheitszustand so sehr, wie ich es niemals für möglich gehalten hätte. Ich war damals 66 Jahre alt. Ich hatte extreme Schmerzen in den Gelenken und war bald nicht mehr in der Lage, die Aktivitäten des alltäglichen Lebens auszuführen. Ich besaß Schuhe in drei Größen, um je nach Schwellung der Füße das richtige Paar auswählen zu können. Ich konnte bald ohne Hilfsmittel nicht mehr laufen, und einige Zeit später kam ich nicht mehr aus dem Bett heraus. Ich war ein kompletter Pflegefall geworden.

Spätestens zu dieser Zeit war ich auch psychisch schwer belastet. Depressive Phasen nahmen zu. Das Gefühl, unnützlich zu sein, war schwer zu ertragen, ebenso wie das Zulassen von Hilfe in fast allen Dingen – selbst bei der Intimpflege. Dazu kam noch eine starke Fatigue. Meine Lebensqualität sank rapide.

Alle Therapieansätze (MTX, Cortison, Leflunomid, Sulfasalazin) blieben ohne länger anhaltenden Erfolg, ebenso wie ein Klinikaufenthalt und eine Rehamaßnahme. 2018 war ich dann doch bereit, eine Biologika-Therapie zu beginnen. Schnell stellten sich Erfolge ein. Nebenwirkungen blieben aus, die Haut wurde erscheinungsfrei und die Gelenke weitgehend schmerzfrei. Zwar blieben eine eingeschränkte Beweglichkeit wegen irreparabler Deformationen der Gelenke und Verkürzungen von Sehnen sowie geringe Beeinträchtigungen bei einigen Aktivitäten des alltäglichen Lebens. Aber der Gewinn an Lebensqualität war enorm, und die Freude darüber lässt sich gar nicht beschreiben. Mir ist die Teilhabe am Leben wieder möglich. Ich kann meine selbstständige Tätigkeit als Bildungsreferentin wieder ausüben, mich wieder ehrenamtlich im Deutschen Psoriasis Bund engagieren und meinen sportlichen Aktivitäten nachgehen. Ich liebe Yoga, Schwimmen und Spaziergänge.

Methotrexat (MTX), Ciclosporin, Acitretin und Fumarsäureester. Allerdings verträgt ein Teil der Patienten diese Therapien nicht auf längere Zeit oder spricht nicht dauerhaft darauf an.

Mit der Zulassung der ersten Biopharmazeutika zur Behandlung der Psoriasis im Jahr 2004 (Abbildung 23) kam es zu deutlichen Verbesserungen in der Psorisietherapie. Die biopharmazeutischen Präparate zeigen bei vielen bisher nicht ausreichend behandelbaren Patienten eine gute Wirksamkeit bei gleichzeitig beherrschbarem Nebenwirkungsspektrum. Dadurch kann inzwischen statt des früher üblichen Therapieziels (PASI-75-Ansprechen) ein höheres Ansprechen angestrebt werden, z. B. ein PASI-90-Ansprechen, also eine 90%ige Verbesserung der Krankheitssymptome. In Deutschland sind derzeit elf Biopharmazeutika mit teilweise unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Therapie der Psoriasis zugelassen. Viele dieser Medikamente haben auch eine Zulassung zur Behandlung anderer entzündlicher Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis.

Da die Kinderhaut stärker durchlässig ist und die Wirkstoffe deshalb schneller in den Blutkreislauf gelangen, ist bei der topischen Therapie eine sparsame Verwendung von Salben angebracht. Bei schweren Fällen (PASI > 50) erfolgt eine systemische Behandlung; allerdings sind hierfür nur einige Wirkstoffe für Kinder zugelassen (z. B. MTX). Bei Unverträglichkeit oder unzureichender Wirksamkeit der topischen Therapie dürfen bei der chronischen schweren Plaque-Psoriasis – wie bei den entzündlich-rheumatischen Autoimmunerkrankungen – auch für Kinder und Jugendliche Biopharmazeutika verschrieben werden. Etaner-

cept (seit 2008), Adalimumab (seit 2015) und Ustekinumab (seit 2015) verfügen über entsprechende Kinderzulassungen zur Psoriasisbehandlung.

Chronische spontane Urtikaria

Urtikaria, im Volksmund auch Nesselsucht genannt, ist eine entzündliche Reaktion der Haut auf unterschiedlichste Reize wie Medikamente, Nahrungsmittel oder psychischen Stress. Charakteristisch für die Erkrankung sind juckende Quaddeln auf der Haut oder Angioödeme (Schwellungen) der Haut oder Schleimhaut.⁶ Beschwerden können kontinuierlich oder in Schüben (spontane Urtikaria) auftreten. Sobald eine Urtikaria länger als sechs Wochen andauert, ist sie chronisch. Die Erkrankungsdauer schwankt erheblich und kann sich über mehrere Jahre erstrecken. Die chronische spontane Urtikaria betrifft 1 bis 2 % der Bevölkerung, Frauen etwa doppelt so häufig wie Männer. Die Erkrankung tritt meist zwischen der vierten und sechsten Lebensdekade auf.⁷

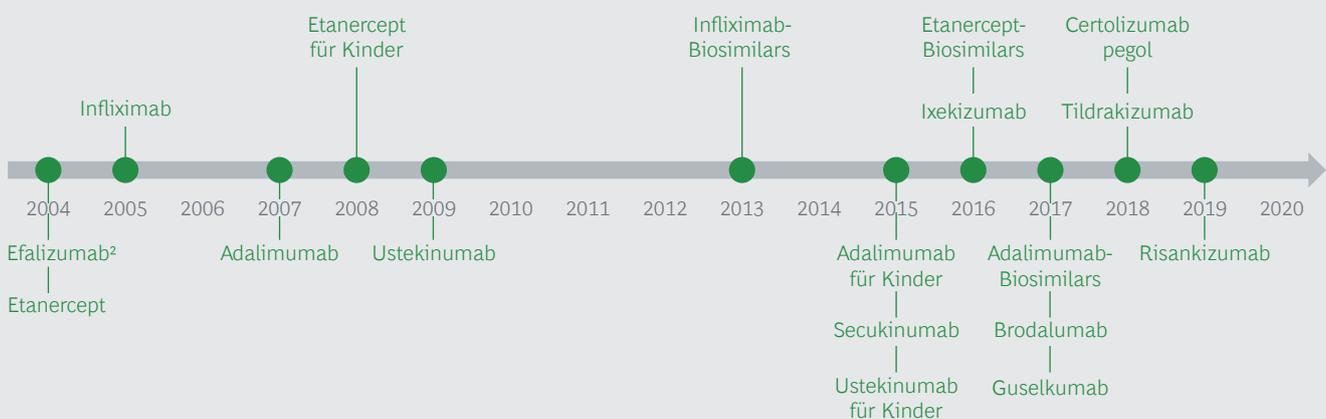
Insbesondere bei schwerem Verlauf empfiehlt sich eine systematische Suche nach den Auslösern, um diese künftig zu meiden. Neben diesem kausalen bzw. kurativen Ansatz stehen zahlreiche Therapien zur Verfügung, mit denen die Symptome gelindert werden können. Die Basistherapie besteht in der Einnahme von Antihistaminika. Auf diese sprechen ca. 60 % aller Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria gut an, die übrigen Patienten jedoch nicht.⁸ In diesen Fällen wird die zusätzliche Gabe

⁶ https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ddg.13531_g

⁷ Maurer M et al. Urtikaria – gezielte Anamnese und ursachenorientierte Therapie. Dtsch Arztebl 2008;105(25):458–465

⁸ Maurer M et al. Unmet clinical needs in chronic urticaria. A GA²LEN task force report. Allergy 2011;66:317–330

ABBILDUNG 23 | Viele biopharmazeutische Therapieoptionen zur Behandlung von Psoriasis¹

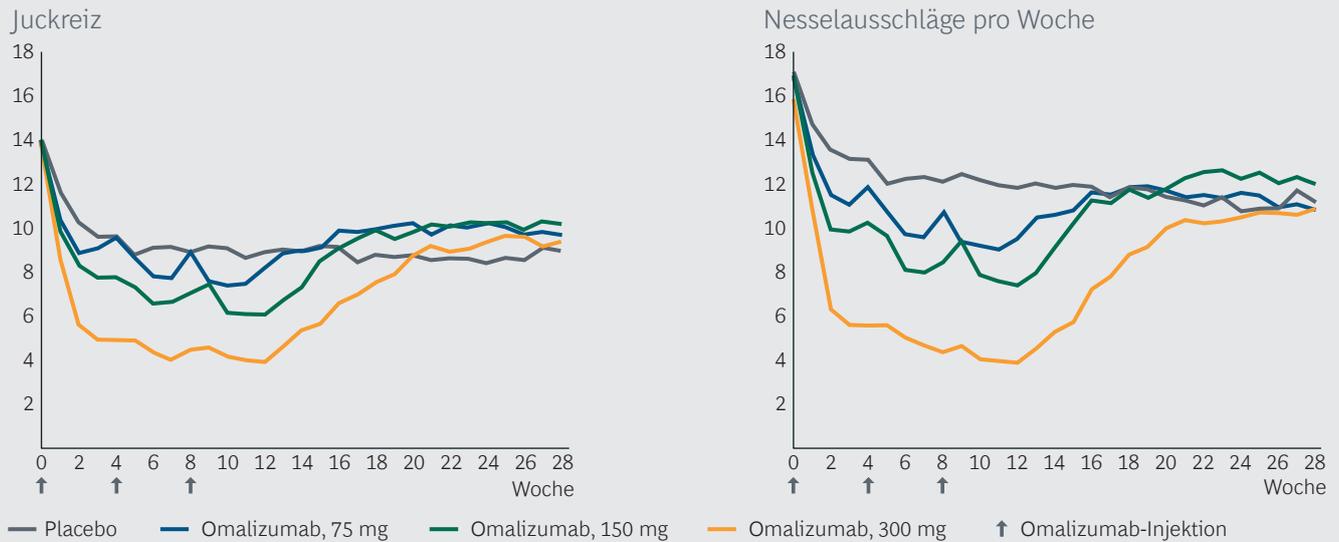


¹EU-Zulassungen; bei Biosimilars: erste Zulassung angegeben, entspricht i. d. R. nicht der Markteinführung

²Nicht mehr zugelassen

Quelle: www.ema.europa/en/medicines; Analyse von BCG und vfa bio

ABBILDUNG 24 | Omalizumab gegen chronische spontane Urtikaria



Anmerkung: Doppelblinde, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie mit 323 Patienten mit moderater bis schwerer chronischer spontaner Urtikaria, die auf eine Antihistamin-Therapie nicht ansprechen. Die Patienten erhielten drei subkutane Omalizumab-Injektionen bzw. Placebo im Abstand von vier Wochen, gefolgt von einer 16-wöchigen Beobachtungsphase. Der Schweregrad des Juckreizes wurde von den Patienten selbst bestimmt auf einer Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 21.
Quelle: Maurer M et al. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. N Engl J Med. 2013 Mar 7;368(10):924–935

zunächst von Omalizumab, dann von Ciclosporin (ein Immunsuppressivum) empfohlen, wobei zwar das Biopharmazeutikum Omalizumab zur Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria zugelassen ist, nicht aber Ciclosporin.⁹

Omalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper. Er bindet und neutralisiert eine bestimmte Antikörperklasse, das Immunglobulin E (IgE). IgE ist der wichtigste und stärkste natürliche Mastzellaktivator. Aktivierte Mastzellen schütten entzündungsfördernde Faktoren wie z. B. Histamine aus. In klinischen Studien mit bisher über 1.000 Patienten mit Urtikaria konnte die Wirksamkeit von Omalizumab nachgewiesen werden: Zahlreiche Patienten – auch jene, die vorher auf Antihistaminika nicht oder kaum angesprochen hatten – erlebten signifikante Verbesserungen ihrer Symptomatik. So wurden im Rahmen einer Phase-III-Studie 323 Patienten mit moderater bis schwerer chronischer spontaner Urtikaria, die auf eine Antihistamin-Therapie nicht ansprechen, mit Omalizumab oder Placebo behandelt. Bei den Patienten, die mit Omalizumab behandelt wurden, nahm der Juckreiz dosisabhängig signifikant ab. In Korrelation dazu verringerte sich gleichzeitig auch die Zahl der Nesselausschläge pro Woche (Abbildung 24).

Acne inversa

Acne inversa, auch Hidradenitis suppurativa (HS) genannt, ist eine weitere chronische Autoimmunerkrankung der Haut. Gemäß Schätzungen leiden etwa 1 % der Bevölkerung unter dieser Krankheit.¹⁰ Frauen sind zwei- bis fünfmal so häufig betroffen wie Männer. Acne inversa beginnt meist im jungen Erwachsenenalter und tritt nach dem 50. Lebensjahr seltener auf.¹¹

Charakteristisch für die Erkrankung sind entzündete Hautbereiche mit wiederkehrenden schmerzhaften Knoten und Abszessen (Eiteransammlungen). Läsionen können in allen Körperstellen mit Haarfollikeln auftreten. Am häufigsten betroffen sind Bereiche, in denen zwei Hautpartien aneinander reiben, z. B. in den Achselhöhlen, an der Innenseite der Oberschenkel, am Gesäß oder – bei Frauen – unter der Brust. In schweren Fällen kann es auch zu einer schmerzhaften Fistelbildung (Verbindungskanal zu einem anderen Organ) und Vernarbung der betroffenen Hautbereiche kommen.

Bei Betroffenen mit einer leichten Form der Erkrankung treten kleine Beulen, Mitesser oder Zysten ohne Narbenbildung auf. Von einer mittelschweren Form spricht man, wenn die Knoten und Abszesse an verschiedenen Stellen wiederholt auftreten und beim Abheilen Narben zurückbleiben

⁹ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13397>

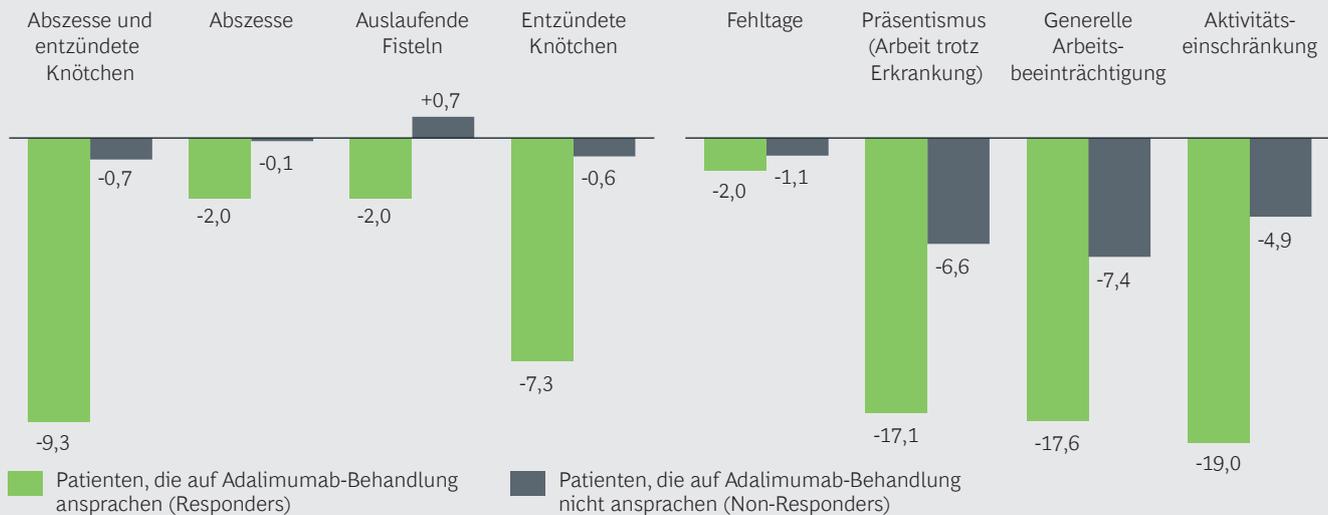
¹⁰ Zouboulis CC et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Apr;29(4):619–644

¹¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/humira-h-c-481-ii-0137-epar-assessment-report-variation_en.pdf

ABBILDUNG 25 | Adalimumab gegen Acne inversa

Absolute Veränderung der Läsionszahl

Absolute Veränderung der WPAI-Werte



WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (je niedriger der Wert, desto geringer ist der Einfluss der Erkrankung auf das Leben der Patienten)

Anmerkung: Retrospektive Analyse der Daten aus zwei Phase-III-Studien (PIONEER I und II) mit insgesamt 629 Patienten. Die Daten zeigen die von Patienten berichtete Veränderung zwölf Wochen nach Behandlungsbeginn mit Adalimumab.

Quelle: Kimball AB et al. Achieving Hidradenitis Suppurativa Response Score is Associated with Significant Improvement in Clinical and Patient-reported Outcomes: Post Hoc Analysis of Pooled Data From PIONEER I and II. Acta Derm Venereol. 2018 Nov 5;98(10):932–937

können. Die schwerste Form ist gekennzeichnet durch großflächige Hautläsionen, häufig auch in Kombination mit Fisteln. Auch hier kommt es bei der Abheilung der Zysten und Abszesse zu Narbenbildung.¹²

Die genaue Ursache für Acne inversa ist noch unbekannt. Man geht davon aus, dass eine Kombination aus genetischen und Umweltfaktoren involviert ist. Risikofaktoren sind unter anderem Fettleibigkeit und Rauchen.¹³

Wie bei vielen anderen Hauterkrankungen belastet Acne inversa die Betroffenen auch psychisch und verringert ihre Lebensqualität – sogar noch mehr als bei anderen chronischen Hauterkrankungen wie Psoriasis oder atopisches Ekzem.¹⁴ Aus Scham und Schmerzen ziehen sich die Betroffenen oft aus ihrem sozialen Umfeld zurück. Wissenschaftlichen Studien zufolge leiden bis zu 40 % der Patienten unter Depressionen.¹⁵ Außerdem verursacht die Erkrankung auch volkswirtschaftlichen Schaden: Aufgrund dieser Krankheit fehlen betroffene Frauen monatlich im Durchschnitt 2,9 Arbeitstage, erkrankte Männer 1,7 Arbeitstage.¹⁶

¹² Hurley H. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach. In: Roenigk RK, Roenigk HH (eds.). Dermatologic Surgery. New York: Marcel Dekker. 1989. 729–739

¹³ Jemec G. Clinical Practice: Hidradenitis Suppurativa. N Engl J Med. 2012;366:158–164

¹⁴ Alavi A et al. Quality-of-Life Impairment in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Canadian Study. Am J Clin Dermatol. 2014;16(1):61–65

¹⁵ Kurek A et al. Depression is a frequent co-morbidity in patients with acne inversa. J Dtsch Dermatol Ges. 2013 Aug;11(8):743–749

¹⁶ Zouboulis Ch et al. S1-Leitlinie zur Therapie der Hidradenitis suppurativa/ Acne inversa. J Dtsch Dermatol Ges. 2012 Oct;10 Suppl 5:S1–S31

Gegenwärtig gibt es noch keine Heilung für Acne inversa, d. h., die Erkrankung wird symptomatisch behandelt. Hierbei kommen je nach Schweregrad zum Einsatz von Medikamenten zum Einsatz, zum anderen erfolgen chirurgische Eingriffe. Auch eine Veränderung der Lebensweise (Gewichtsreduktion, Aufhören mit dem Rauchen) wird empfohlen. In schweren Fällen werden Immunsuppressiva wie z. B. Kortisoninjektionen in Kombination mit Antibiotika (topisch oder oral) verschrieben und besonders schwer betroffene Hautläsionen mittels Lasertherapie oder Chirurgie entfernt.

Bei mittelschwerer und schwerer Acne inversa besteht – sofern andere Therapien nicht wirken oder nicht vertragen werden – die Möglichkeit, Biopharmazeutika einzusetzen. Der TNF- α -Inhibitor Adalimumab hat dafür 2015 die Zulassung erhalten. In einer retrospektiven Analyse von zwei Phase-III-Studien mit insgesamt 629 Patienten konnten signifikante Verbesserungen für die betroffenen Patienten festgestellt werden (Abbildung 25). So hat sich die Zahl der Abszesse und Knötchen bei Patienten, die auf Adalimumab ansprechen, deutlich verringert und die Arbeitsfähigkeit erhöht: Die Patienten fehlten weniger häufig und fühlten sich weniger eingeschränkt bei der Arbeit oder anderen allgemeinen Aktivitäten.¹⁷

¹⁷ Kimball AB et al. Achieving Hidradenitis Suppurativa Response Score is Associated with Significant Improvement in Clinical and Patient-reported Outcomes: Post Hoc Analysis of Pooled Data From PIONEER I and II. Acta Derm Venereol. 2018 Nov 5;98(10):932–937

Autoimmunerkrankungen des Darms

DER DARM SPIELT EINE wichtige Rolle im Immunsystem. Gerät seine Immunbalance aus dem Gleichgewicht, kann es zu entzündlichen Autoimmunerkrankungen kommen – die beiden häufigsten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sind Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

Morbus Crohn

Morbus Crohn ist nach dem Gastroenterologen Burrill Bernhard Crohn benannt, der 1932 die Krankheit zum ersten Mal beschrieben hat. Sie kann den gesamten Verdauungstrakt betreffen, vom Mund bis zum Enddarm. Charakteristisch für die Erkrankung ist, dass sich in der Darmschleimhaut entzündete und gesunde Bereiche abwechseln. Bei einem Schub können gleichzeitig mehrere, voneinander unabhängige Bereiche betroffen sein. Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa sind bei Morbus Crohn alle Wandschichten betroffen, was die Entstehung von Abszessen und Fisteln begünstigt und die Behandlung der Krankheit erschwert. Die genaue Krankheitsursache ist bisher noch nicht geklärt – man vermutet ein Zusammenspiel von erblichen und Umweltfaktoren. Betroffen sind überwiegend Menschen zwischen 15 und 30 sowie 60 und 79 Jahren.¹ In Deutschland sind rund 125.000 Menschen an Morbus Crohn erkrankt, und jährlich tritt bei sechs bis sieben von 100.000 Personen diese Krankheit neu auf.^{2,3}

Die Patienten haben eine erhöhte Stuhlfrequenz (müssen z. T. mehr als zehnmal pro Tag die Toilette aufsuchen); der meist durchfallartige Stuhl kann Blut und/oder Darmschleim enthalten. Es können krampfartige Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbre-

chen auftreten. Da die Funktion des Darms beeinträchtigt ist, können Mangelernährung und Müdigkeit eine Folge sein. In schweren Fällen kann ein Darmverschluss auftreten. Ebenso kann in seltenen Fällen die Darmwand reißen und es infolgedessen zu einer Bauchfellentzündung kommen.

Patienten erleben Phasen ohne Krankheitsaktivität (Remission), die durch Rückfälle unterbrochen sind. Wie bei anderen Autoimmunerkrankungen können sich weitere Organsysteme wie Haut, Gelenke oder Augen entzünden. Zudem ist das Risiko für Darmkrebs erhöht.

Gegenwärtig gibt es noch keine Heilung für Morbus Crohn, aber mit den verfügbaren Therapien kann häufig eine langfristige Remission erzielt werden.⁴ Zur Behandlung finden primär Immunsuppressiva Anwendung. Häufig werden bei akuten Schüben Glukokortikoide als Entzündungshemmer verabreicht. Aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils sind sie für eine dauerhafte Therapie jedoch nicht geeignet. Hierfür kommen Immunmodulatoren wie Azathioprin und 6-Mercaptopurin in Frage. Bei Patienten, die auf diese konventionellen Therapien nicht (mehr) ansprechen oder diese nicht vertragen, bieten Biopharmazeutika (Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab, Vedolizumab) eine weitere Behandlungsoption. Bei sehr schweren Fällen von Morbus Crohn sind auch chirurgische Eingriffe angezeigt, um Darmverschluss oder -riss zu vermeiden bzw. zu beheben, Abszesse zu entfernen oder Fisteln zu verschließen.

Ein Beispiel für ein zur Behandlung von Morbus Crohn zugelassenes Biopharmazeutikum ist Ustekinumab (auch zugelassen für die Behandlung von Psoriasis und weiteren Krankheiten). Ustekinumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der die

¹ Rutgeerts P et al. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2009;136(4):1182–1197

² https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/DGVS_Empfehlung_fuer_Diagnostik_und_Therapie_des_Morbus_Crohn.pdf

³ Ott C et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008 Sep;20(9):917–923

⁴ <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/1/3/2456546>

entzündungsfördernden Botenstoffe Interleukin-12 und -23 bindet und neutralisiert. In einer Phase-III-Studie (UNITI-1) erhielten 741 erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf dafür zugelassene TNF- α -Inhibitoren nicht ansprachen oder inakzeptable Nebenwirkungen zeigten, Ustekinumab oder Placebo. In einer weiteren Phase-III-Studie (UNITI-2) wurden 628 Patienten, die auf eine konventionelle Therapie nicht ansprachen oder inakzeptable Nebenwirkungen zeigten, mit Ustekinumab oder Placebo behandelt. In beiden Studien erzielte Ustekinumab eine höhere Remissionsrate: Bei UNITI-1 waren nach acht Wochen bis zu 20,9 % der mit Ustekinumab behandelten Patienten in Remission, aber nur 7,3 % der Patienten mit Placebo. Bei UNITI-2 erreichten sogar bis zu 40,2 % der mit Ustekinumab behandelten Patienten eine Remission gegenüber 19,6 % in der Placebo-Gruppe. Diese Daten zeigen, dass Ustekinumab solchen Patienten helfen kann, die auf eine konventionelle Therapie oder einen TNF- α -Inhibitor nicht ansprechen oder diese(n) nicht vertragen. Nach Abschluss des ersten Behandlungszyklus erhielten die Patienten aus beiden Studien als Erhaltungstherapie Ustekinumab vs. Placebo. Auch hier setzte sich der positive Behandlungstrend fort: Bis zu 41,1 % der mit Ustekinumab behandelten Patienten aus UNITI-1 waren nach 44 Wochen in klinischer Remission (26,2 % in der Placebo-Gruppe), bei

UNITI-2 waren es sogar bis zu 62,5 % (vs. 44,3 % in der Placebo-Gruppe) (Abbildung 26).

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist eine weitere chronisch-entzündliche Darmerkrankung. Hier kommt es zu Entzündungen der Schleimhaut im Dickdarm (Kolon) und Enddarm (Rektum). Diese führen zu offenen Geschwüren, die eitern und leicht bluten können. Der Name der Krankheit ist abgeleitet von diesen Dickdarmgeschwüren (Dickdarmentzündung: Colitis, Geschwür: Ulcus). In Deutschland sind etwa 150.000 Einwohner an einer Colitis ulcerosa erkrankt. Für die meisten Patienten beginnt die Erkrankung während der Schulzeit oder Berufsausbildung und dauert während des gesamten Lebens an.⁵ Die genaue Krankheitsursache ist bisher noch nicht geklärt; man vermutet auch hier ein Zusammenspiel von erblichen und Umweltfaktoren.

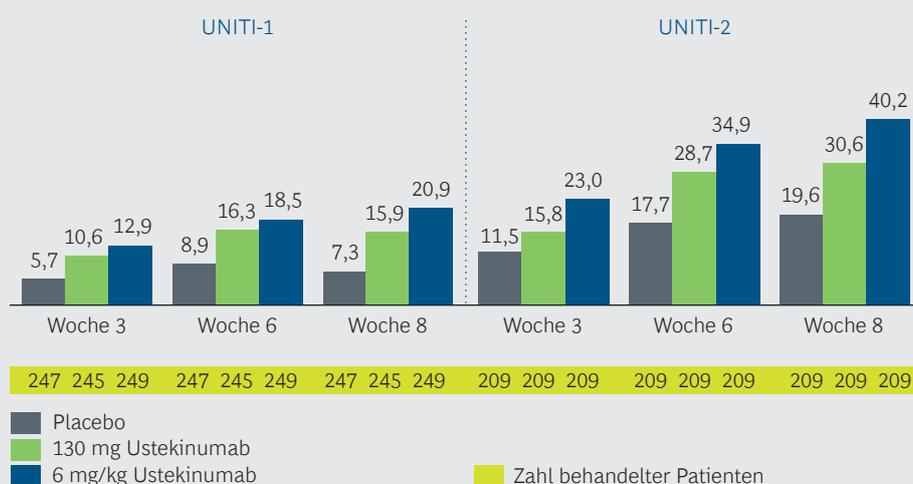
Die häufigsten Symptome sind krampfartige Bauchschmerzen und eine erhöhte Stuhlfrequenz, wobei der Stuhl durchfallartig und blutig ist. Da die Funktion des Darms beeinträchtigt ist, können auch Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Mangelernährung und Müdigkeit auftreten. Auch begleitende Fieberschübe kommen regelmäßig vor.

⁵ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009l_S3_Diagnostik_Therapie_Colitis_ulcerosa_2018-10.pdf

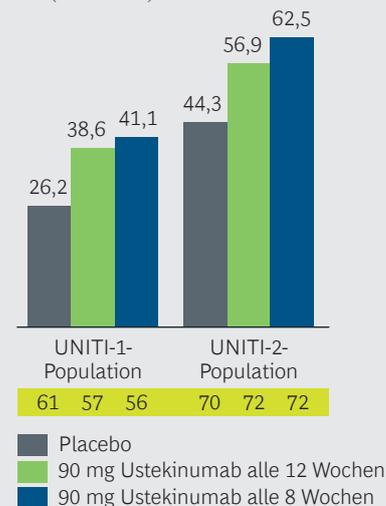
ABBILDUNG 26 | Ustekinumab: Wirksamkeit gegen Morbus Crohn

(A) Einleitungsphase

Prozent der Patienten in klinischer Remission



(B) Erhaltungstherapie (Woche 44)



Anmerkung: Daten aus zwei Placebo-kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studien

(A) Die Patienten erhielten entweder 130 mg oder 6 mg/kg Körpergewicht Ustekinumab. Die UNITI-1-Studie umfasste 741 Patienten, die auf TNF- α -Inhibitoren nicht ansprachen oder inakzeptable Nebenwirkungen zeigten; die UNITI-2-Studie umfasste 628 Patienten, die auf konventionelle Therapie nicht ansprachen oder bei denen bei konventioneller Therapie inakzeptable Nebenwirkungen auftraten.

(B) Patienten, die nach sechs Wochen eine klinische Antwort auf die Ustekinumab-Therapie zeigten, wurden in eine Erhaltungstherapiestudie aufgenommen und mit 90 mg Ustekinumab bzw. Placebo alle acht oder zwölf Wochen behandelt.

Quelle: Feagan BG et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2016 Nov 17;375(20):1946–1960

Patienten erleben generell Phasen ohne Krankheitsaktivität (Remission), die durch Rückfälle unterbrochen sind. Die Remissionsphasen können sich über Monate oder sogar Jahre erstrecken. Wie bei anderen Autoimmunerkrankungen können sich die entzündlichen Prozesse auch auf andere Organsysteme wie Haut, Gelenke oder Augen ausbreiten. Und wie bei Morbus Crohn ist auch bei dieser chronisch-entzündlichen Darmerkrankung das Risiko für Darmkrebs erhöht. Colitis ulcerosa unterscheidet sich von Morbus Crohn darin, dass hier nur der Dickdarm betroffen ist. Zudem betrifft Colitis ulcerosa nur die oberflächliche Schleimhautschicht, aber im gesamten Darm. Fisteln kommen bei Colitis ulcerosa viel seltener vor.

Gegenwärtig gibt es noch keine Heilung für Colitis ulcerosa; häufig kann aber eine langfristige Remission erzielt werden. Generell kommen in etwa die gleichen Medikamente zum Einsatz wie zur Behandlung des Morbus Crohn, wobei jedoch verstärkt lokal wirksame Medikamente wie Mesalazin oder bestimmte Glukokortikoide verabreicht werden. Glukokortikoide werden aber wegen ihrer Nebenwirkungen nur zur Behandlung eines akuten Schubes, nicht zur Dauertherapie verwendet. Dafür werden 5-Aminosalicylate eingesetzt. Bei Patienten, die auf diese konventionellen Therapien nicht (mehr) ansprechen oder diese nicht vertragen, bieten Biopharmazeutika sowie Ciclosporin und Tacrolimus weitere Behandlungsoptionen. Bei sehr schweren Fällen sind chirurgische Eingriffe indi-

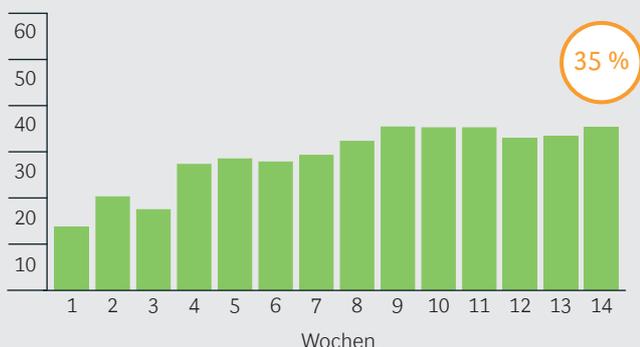
ziert, um z. B. eine Darmruptur zu vermeiden. Unter bestimmten Voraussetzungen kann auch der entzündete Teil oder der ganze Dickdarm entfernt werden, um die Krankheit zu heilen.

Für die Behandlung von Colitis ulcerosa sind bereits einige Biopharmazeutika (Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Vedolizumab) zugelassen; einige weitere befinden sich in der klinischen Entwicklung. Ein Beispiel hierfür ist der humanisierte monoklonale Antikörper Etrolizumab. Er richtet sich gegen die $\beta 7$ -Untereinheit von Integrinen. Integrine sind Zellmembranproteine, die an Zell-Zell-Interaktionen und der Verankerung von Zellen beteiligt sind. Über diese Funktion spielen Integrine auch bei entzündlichen Prozessen eine wesentliche Rolle. Wenn Etrolizumab an die entsprechenden Integrine bindet, können diese nicht mehr als Rezeptor für entzündungsfördernde Immunzellen dienen, die ansonsten in die Darmschleimhaut einwandern und dort entzündliche Reaktionen in Gang setzen. In einer nicht-verblindeten Phase-II-Studie mit 130 Patienten mit moderater oder schwerer Colitis ulcerosa, die auf TNF- α -Inhibitoren nicht ansprachen oder diese nicht vertrugen, konnte im Verlauf der 14-wöchigen Beobachtungszeit ein deutlicher Rückgang von Stuhlfrequenz und rektalen Blutungen festgestellt werden (Abbildung 27). Ein Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) ist bereits für die Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn zugelassen.

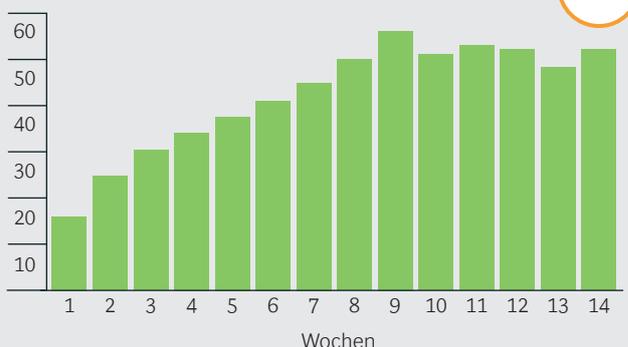
ABBILDUNG 27 | Wirksamkeit von Etrolizumab gegen Colitis ulcerosa

Prozent Patienten mit SF- und RB-Remission bis Woche 14

SF-Remission¹



RB-Remission²



¹SF: Stuhlfrequenz (Remission definiert als \leq einmal Stuhlgang pro Tag) ²RB: Rektale Blutungen (Remission definiert als keine rektalen Blutungen)
Anmerkung: Daten einer nicht-verblindeten klinischen Studie (HICKORY OLI) mit 130 Patienten mit moderater und schwerer Colitis ulcerosa, die auf TNF- α -Therapie nicht ansprachen. Die Patienten erhielten 105 mg Etrolizumab subkutan alle vier Wochen.
Quelle: Peyrin-Biroulet L. Oral presentation. UEG conference. 2017

INNOVATIVE THERAPIEOPTIONEN KOMMEN SCHNELL IN DIE VERSORGUNG: ANZAHL BEHANDELTEN PATIENTEN STEIGT SIGNIFIKANT



Dr. Gertrud Demmler
Vorständin der Siemens-
Betriebskrankenkasse SBK



Dr. Johannes Thormählen
Vorstand der GWQ ServicePlus AG

Autoimmunerkrankungen entstehen, wenn die Immunabwehr nicht nur körperfremde Viren und Bakterien bekämpft, sondern auch körpereigene Strukturen als "fremd" erkennt und "Auto-Antikörper" gegen diese Strukturen bildet. Betroffenen sein können faktisch alle Körperregionen bzw. Organe von der Haut über das Bindegewebe bis zum Gastrointestinaltrakt. Es gibt über 140 Autoimmunerkrankungen, an denen in Deutschland schätzungsweise 10 bis 15 Millionen Patienten leiden. In den letzten beiden Jahren sind neue Biologika auf den Markt gekommen, die zum Teil erstmals eine Therapie von Autoimmunerkrankungen ermöglichen (z. B. für Neurodermitis) oder die in Bereichen, in denen bereits Therapiealternativen zur Verfügung stehen, mit neuen Wirkprinzipien Ärzten weitere Therapieoptionen an die Hand geben (rheumatoide Arthritis oder Plaque-Psoriasis). Gerade im Bereich Psoriasis kommen zurzeit einige neue Präparate auf den Markt, bei denen in klinischen Studien der Endpunkt PASI¹ 100 erreicht wurde, also eine "vollständige Erscheinungsfreiheit". Man kann sich kaum vorstellen, welche neue Lebensqualität das für Patienten mit einer zum Teil langen Leidensgeschichte bedeutet.

Von 2016 bis 2018 ist der Anteil der Patienten, die mit Arzneimitteln gegen Autoimmunerkrankungen behandelt wurden, um 25 % gestiegen. Die Kosten sind im gleichen Zeitraum um 44 %, der Anteil der Patienten, die Zugang zu biologischen Arzneimitteln erhalten, ist auf 47 % gestiegen. Grundsätzlich ist zu beobachten, dass immer mehr "ungezielte" Therapien, bei denen das ganze Immunsystem mit den entsprechenden Nebenwirkungen ausgebremst wurde, durch spezifische Antikörpertherapien ersetzt bzw. in späteren Therapielinien ergänzt werden. Weiterhin warten aber noch viele Patienten auf neue biologische Arzneimittel, mit denen weitere Behandlungsalternativen neben den ubiquitär im Körper wirkenden älteren Immunsuppressiva ermöglicht werden (z. B. bei Lupus erythematoses).

Wir können stolz darauf sein, in unserem Land vielen Patienten niedrigschwellig und schnell Zugang zu innovativen biologischen Arzneimitteln zu ermöglichen, insbesondere dann, wenn die Behandlungsergebnisse dazu führen, dass der Umgang mit der Erkrankung und die Lebensqualität signifikant steigen oder vollständige Symptombefreiheit erreicht wird. Dann ist die Versichertengemeinschaft auch bereit, die Aufwände für höhere Arzneimittelkosten zu tragen. Es muss aber auch für innovative neue Therapien die Frage gestellt werden: Ist der aufgerufene Preis auch immer ein angemessener Preis? Wie übersetzt man in Therapiegebieten ohne vergleichbare Arzneimittel einen Zusatznutzen in einen adäquaten Preis? Die europäischen Preise helfen nur sehr bedingt weiter, denn in der Regel sind die Listenpreise nicht die realen Erstattungspreise, und geheime Rabatte zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und den jeweiligen Ländern bleiben unberücksichtigt. Hier müssen wir zu Lösungen kommen, wie der Wert einer Therapie besser als heute beziffert werden kann. Es kann nicht sein, dass faktisch alle neuen Antikörpertherapien – eigentlich unabhängig von Patientenpopulation und derzeitigen Behandlungsalternativen – im ersten Jahr ca. 20.000 Euro kosten. Kann man ein System à la "QALY"² für Deutschland adaptieren? Oder bleibt letztlich nur die Alternative, eine harte vierte Hürde aufzubauen und die Nutzenbewertung und Preisverhandlung vor die Erstattungsfähigkeit zu stellen? Wir erleben im Moment wenig Offenheit, die Frage der Angemessenheit und Erstattungsfähigkeit aus dem strategischen Blickwinkel einer langfristigen Finanzierbarkeit mit den Kassen zu diskutieren. Vielmehr werden gezielte Vermarktungsstrategien dazu genutzt, über die Betroffenheit einzelner Patientengruppen die Grundsatzfragen zu umgehen. Für Deutschland mit seinem einmalig breiten Zugang zu neuen Therapien für die gesamte Bevölkerung und seinem wirtschaftlich interessanten Marktvolumen ist das langfristig keine belastbare Strategie.

¹Psoriasis Area and Severity Index ²Quality-adjusted life years

Multiple Sklerose

MULTIPLE SKLEROSE (MS) IST eine Autoimmun-erkrankung, bei der körpereigene Abwehrzellen die Myelinscheiden der Nervenfortsätze angreifen. Dies führt i. d. R. zunächst zu reversiblen, später jedoch zu irreparablen neurologischen Schäden. Schätzungsweise 240.000 Menschen mit MS leben in Deutschland.^{1,2} Sie ist die häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters: Bei 70 % der Patienten beginnt die Krankheit zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, Frauen erkranken mehr als doppelt so häufig wie Männer.

Die genaue Ursache sowie die Risikofaktoren für MS sind immer noch nicht aufgeklärt; man geht jedoch davon aus, dass sowohl genetische als auch Umweltfaktoren an der Krankheitsentstehung beteiligt sind. Kennzeichnend für die Krankheit sind unter anderem Störungen von Sinnesempfindungen und Bewegungsabläufen bis hin zu Lähmungen, Ermüdungserscheinungen (Fatigue), kognitiven Störungen und Depressionen. Einem MS-Register in Deutschland zufolge leidet fast die Hälfte der Patienten unter Einschränkungen der Mobilität. So sind in Deutschland 28 % der MS-Patienten auf Gehhilfen angewiesen, 6 % der Patienten sogar auf einen Rollstuhl.³

Ärzte unterscheiden verschiedene Formen von MS. Bei der schubförmig-remittierenden Form (RRMS: relapsing-remitting MS; 77 % der Patienten) treten Schübe von Symptomen (Rückfälle) auf, gefolgt von Phasen der Rückbildung der Symptome (Remissionen). Bei der primär-progredienten (6 %) und sekundär-progredienten (17 %) Form findet

eine fortschreitende Verschlechterung ohne Remission statt.⁴

Behandlung der Multiplen Sklerose

Multiple Sklerose ist gegenwärtig nicht heilbar. Jedoch lassen sich die Symptome akuter Schübe medikamentös, z. B. durch Verabreichung von Glukokortikoiden, lindern. Mit einer anderen Gruppe von Medikamenten, die man als krankheitsmodifizierende Therapien (Disease-Modifying Therapies, DMTs) bezeichnet und die kontinuierlich angewendet werden müssen, lassen sich die Schubfrequenz senken, die Entzündung im Zentralnervensystem (ZNS) eindämmen und auch das Fortschreiten der Behinderung verzögern. Ziel ist es, Arbeitsfähigkeit und Unabhängigkeit sowie die Lebensqualität der Betroffenen so lange wie möglich zu erhalten. Sind bereits funktionelle Ausfälle aufgetreten, sollen die Betroffenen mit möglichst wenig Beeinträchtigungen stabilisiert werden. Daher ist es auch eine wesentliche Herausforderung für Arzt und Patient, kontinuierlich zu therapieren, auch wenn "keine Besserung" feststellbar ist. Der Adhärenz (Einnahmetreue) kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Hierbei spielen auch Devices eine wichtige Rolle. Je früher die Diagnose gestellt wird und man mit der Behandlung beginnt, desto besser ist die Prognose, wobei die medikamentöse Therapie bis zum Lebensende durchgeführt werden muss.

Die aktuelle S2e-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose von 2014 wird derzeit – erstmals auch unter Beteiligung von Patientenvertretern – aktualisiert. Einige Aspekte der Überarbeitung wurden bereits im Rahmen der Neurowoche 2018 in Berlin vorgestellt.⁵ So werden

¹ https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/86/VA-86-Multiple%20Sklerose-Bericht-V12_1.pdf

² <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/ms-forschung/multiple-sklerose-drei-viertel-der-befragten-erkrankten-haben-einen-schubfoermigen-verlauf/>

³ Flachenecker P et al. Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. Dtsch Arztebl 2008;105(7):113–119

⁴ Flachenecker P. Multiple sclerosis in Germany 2018 – update on baseline data from the German MS Registry ECTRIMS Online Library. Oct 10, 2018; 231798

⁵ <https://www.gelbe-liste.de/kongresse/dgn-kongress-2018/multiple-sklerose-aktualisierung-leitlinie>

in der neuen Fassung der Leitlinie die DMTs gemäß ihrer relativen Reduktion der entzündlichen Aktivität (Schubrate, MRT-Aktivität und schubbedingte Progression; MRT = Magnetresonanztomographie) in drei Kategorien eingeteilt. Patienten mit schubförmiger MS sollten zuerst mit Medikamenten der Kategorie 1 behandelt werden; falls diese nicht wirken oder vertragen werden, käme die nächsthöhere Kategorie zur Anwendung. In Kategorie 1 werden Beta-Interferone, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Teriflunomid und Azathioprin aufgeführt, in Kategorie 2 Fingolimod und Cladribin und in Kategorie 3 Alemtuzumab, Ocrelizumab, Natalizumab und Mitoxantron.

Eine Immuntherapie wird für Patienten mit schubförmiger MS empfohlen, wenn mindestens ein klinisch objektivierbarer Schub oder eine MRT-Aktivität in einem Zeitraum von bis zu zwei Jahren nachweisbar ist. Ab dem siebten Monat nach Beginn einer Immuntherapie soll eine Therapieeskalation mit dem Patienten besprochen werden, wenn mindestens ein klinisch objektivierbarer Schub, ein klinisch nicht objektivierbarer Schub bei einmaliger MRT-Aktivität oder eine wiederholte Aktivität im MRT vorliegt.⁵ Für Patienten mit früher primär-progredienter MS ist seit 2018 mit Ocrelizumab erstmals ein Medikament zugelassen.

Bedeutung von Biopharmazeutika in der MS-Therapie

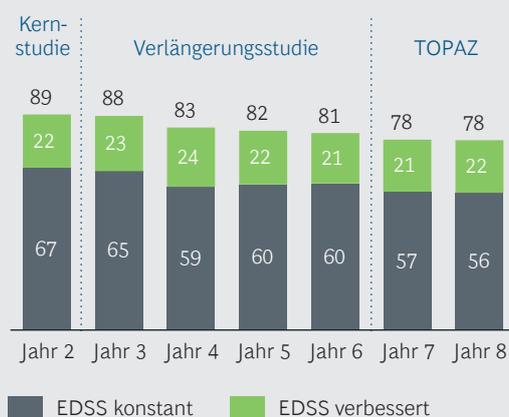
Biopharmazeutika spielen eine zentrale Rolle in der Behandlung der Multiplen Sklerose. Hierzu zählen aus der oben stehenden Liste die Beta-Interferone, Alemtuzumab, Ocrelizumab und Natalizumab. Trotz großer Fortschritte in der Therapie der MS können Patienten auch unter einer immunmodulierenden Basistherapie noch immer eine fortbestehende klinisch oder radiologisch feststellbare Krankheitsaktivität aufweisen. Das kann für den Patienten zu einem erhöhten Risiko für ein Fortschreiten der krankheitsbedingten Behinderungen führen. Hier bietet Alemtuzumab eine mögliche Verbesserung; der monoklonale Antikörper kommt für bestimmte MS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität in Frage.

Alemtuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das Oberflächenprotein CD52 auf B- und T-Lymphozyten bindet. Diese spielen eine entscheidende Rolle bei Entstehung und Fortschreiten der MS. Durch die Zerstörung dieser Immunzellen kann Alemtuzumab nicht nur die Schubrate verringern, sondern den Behinderungsgrad stabilisieren oder sogar verbessern. Alemtuzumab wird in zwei Behandlungsphasen im Abstand von einem Jahr verabreicht. Bei Bedarf können noch zwei zusätzliche Behandlungsphasen im Abstand von mindestens zwölf Monaten in Betracht gezogen werden.

ABBILDUNG 28 | Alemtuzumab stabilisiert oder verbessert Behinderungsgrad (EDSS)

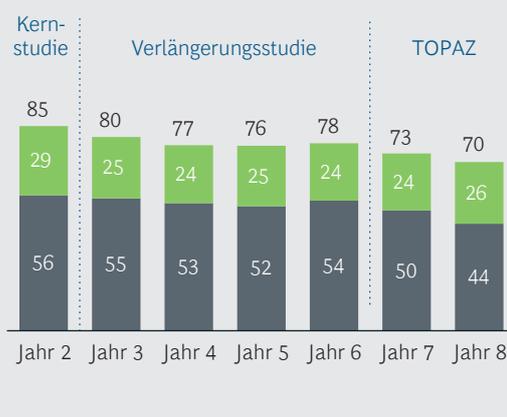
CARE-MS-I-Studie
(Patienten ohne vorherige Therapie)

Patienten (%)



CARE-MS-II-Studie
(Patienten mit erfolgloser vorheriger Therapie)

Patienten (%)



Die Mehrzahl der mit Alemtuzumab behandelten Patienten zeigte in jedem Jahr während des achtjährigen Studienzeitraums konstante oder sogar verbesserte EDSS-Werte, d. h., die Behinderung kam nicht nur zum Stillstand, sondern es kam sogar zu Verbesserungen

Anmerkung: Daten basieren auf Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bisher noch keine Behandlung gegen MS erhalten hatten. Die Patienten erhielten im Anschluss an die zweijährige CARE-MS-I-Kernstudie im Rahmen von zwei Verlängerungsstudien weiterhin Alemtuzumab je nach Bedarf oder andere Therapieformen.
Quelle: Comi G et al. Alemtuzumab improves clinical and MRI disease activity outcomes, including slowing of brain volume loss, in RRMS patients over 8 years: CARE-MS I follow-up (TOPAZ study). *Mult Scler* 2018;24:(S2)530–737, P1235

Anmerkung: Daten basieren auf Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bisher erfolglos gegen MS behandelt wurden. Die Patienten erhielten im Anschluss an die zweijährige CARE-MS-II-Kernstudie im Rahmen von zwei Verlängerungsstudien weiterhin Alemtuzumab je nach Bedarf oder andere Therapieformen.
Quelle: Singer BA et al. Alemtuzumab improves clinical and MRI disease activity outcomes, including slowing of brain volume loss, in RRMS patients over 8 years: CARE-MS II follow-up (TOPAZ study). *Mult Scler* 2018;24:(S2)328–529, P913

In den beiden Phase-III-Studien im Vergleich zu hochdosiertem Interferon beta (subkutan) führte die Gabe von Alemtuzumab zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Krankheitsaktivität bis zu 55 %.^{6,7} Bei einem Teil der Patienten kam es in einem Zeitraum über acht Jahre sogar zu einer leichten Rückbildung der Behinderung (Abbildung 28).

Ocrelizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das Zelloberflächenprotein CD20 gerichtet ist. CD20 ist primär auf Antikörper-produzierenden B-Zellen zu finden. Bindet Ocrelizumab an eine solche B-Zelle, so stirbt diese ab. B-Zellen werden für die zerstörenden Entzündungsreaktionen, die bei MS auftreten, mitverantwortlich gemacht. Mit Ocrelizumab steht nicht nur eine weitere Behandlungsmöglichkeit der schubförmigen MS, sondern auch die erste zugelassene Therapiemöglichkeit der frühen primär-progredienten MS zur Verfügung. Das Medikament muss alle sechs Monate per Infusion verabreicht werden. In zwei Phase-III-Studien mit 1.656 Patienten mit RRMS konnte Ocrelizumab im Vergleich zur Behandlung mit Interferon beta das Fortschreiten der Erkrankung über einen Zeitraum von insgesamt mehr als vier Jahren signifikant aufhalten (Abbildung 29).

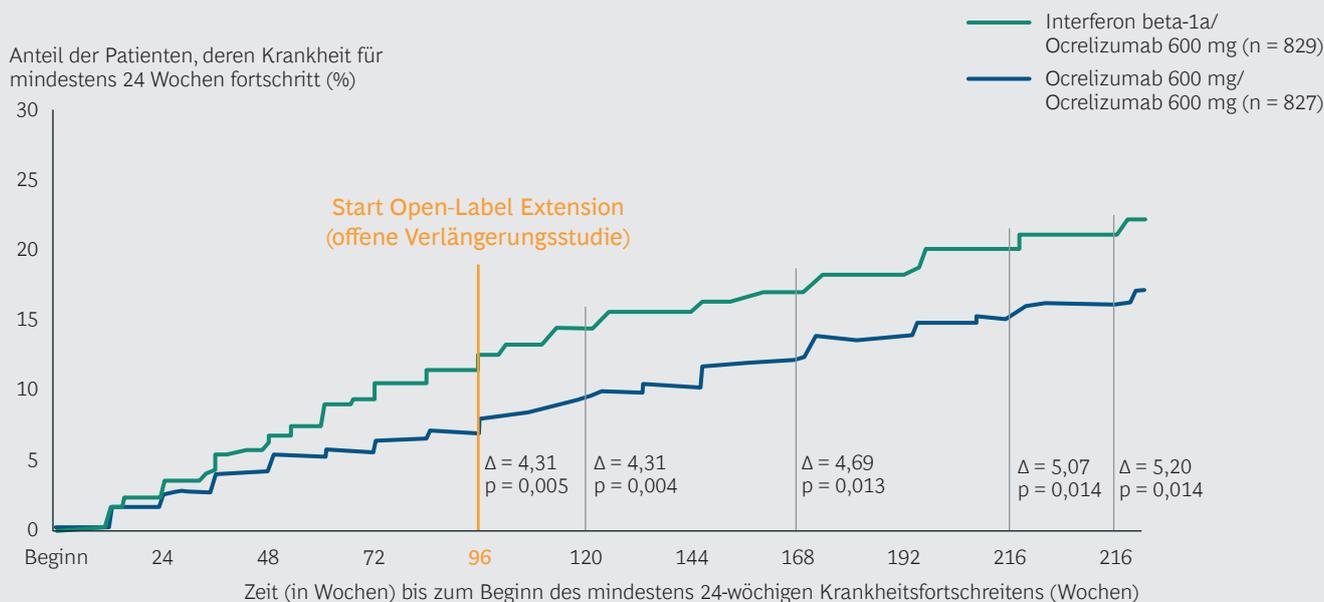
Multiple Sklerose und Schwangerschaft

Bei chronischen Erkrankungen, bei denen eine dauerhafte medikamentöse Therapie notwendig ist, stellt sich die Frage, ob die Therapie während einer Schwangerschaft ausgesetzt werden muss. Frauen mit MS erfüllen sich ihren Kinderwunsch seltener als andere Frauen. Die Gründe sind identisch mit denen, die für Patientinnen mit rheumatoider Arthritis gelten (s. Seite 38). Basierend auf internationalen Patientenregisterdaten wurde die Häufigkeit spontaner Aborte und Anomalien der Neugeborenen bei Patientinnen bestimmt, die während der Schwangerschaft nur mit Interferon beta, mit Interferon beta und anderen Medikamenten oder gar nicht medikamentös behandelt wurden (Abbildung 30). Demnach war die Zahl spontaner Aborte und der Lebendgeburten mit Anomalien bei den Patientinnen, die mit Interferon beta behandelt wurden, niedriger als bei Patientinnen ohne medikamentöse Behandlung. Daher haben die Hersteller von Interferon-beta-Medikamenten im November 2018 ein verändertes Wording zum Einsatz dieser Medikamente bei schwangeren Patientinnen bei der EMA eingereicht, das derzeit noch geprüft wird. Bisher sollten Schwangere möglichst nicht mit Beta-Interferonen behandelt werden.

⁶ Cohen JA et al. Lancet 2012;380(9856):1819–1828

⁷ Coles AJ et al; Lancet 2012;380(9856):1829–1839

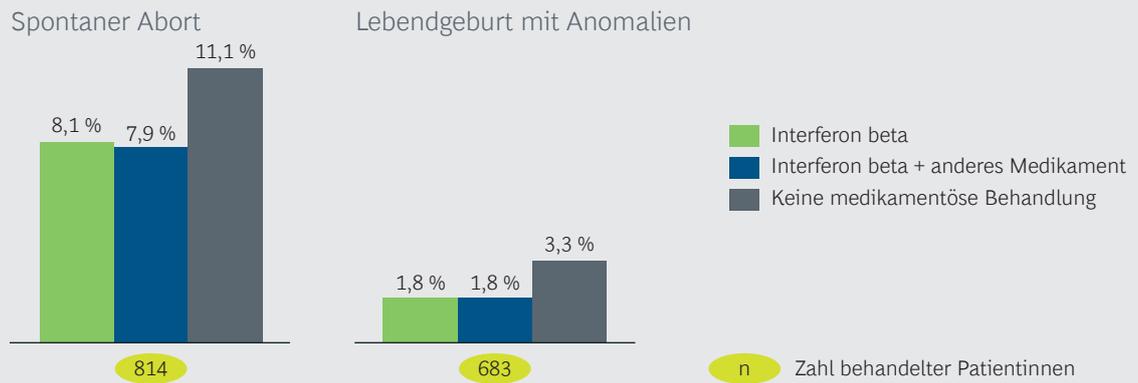
ABBILDUNG 29 | Ocrelizumab gegen Multiple Sklerose



Anmerkung: Daten kombiniert aus zwei Phase-III-Studien (OPERA I und OPERA II) mit 1.656 Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. Die Patienten erhielten in der klinischen Phase III (96 Wochen) entweder 600 mg Ocrelizumab oder Interferon beta-1a. Anschließend erhielten alle Patienten in einer offenen Verlängerungsstudie Ocrelizumab.

Quelle: Hauser et al. Posterpräsentation P590. ECTRIMS 2018

ABBILDUNG 30 | Behandlung mit Interferon beta beeinträchtigt weder die Schwangerschaft noch das Neugeborene



Anmerkung: Daten aus der europäischen Interferon-beta-Schwangerschafts-Registrierungsdatei

Quelle: Hellwig K et al. Pregnancy and Infant Outcomes with Interferon Beta: Data from the European Interferon Beta Pregnancy Registry and Population Based Registries in Finland and Sweden. Abstract No. A-0950-0000-02658; Presented at ECTRIMS 2018; 10–12 October; Berlin, Germany

Gesamtgesellschaftliche Betrachtung der Multiplen Sklerose

Die Krankheit beginnt vorwiegend im jungen Erwachsenenalter und setzt sich in die Lebensphase der Erwerbstätigkeit und ggf. Familienplanung fort. Dies betrifft zuallererst die Lebensqualität der Patienten, belastet aber auch die Gesellschaft als Ganzes in Form zunehmender direkter und indirekter Kosten.⁸ So sind z. B. 40 % der Patienten im Alter von 50 Jahren und 60 % der Patienten im Alter von 60 Jahren auf Gehhilfen angewiesen.³ Die Durchschnittskosten pro Patient und Jahr betragen rund 28.000 bis 63.000 Euro – je

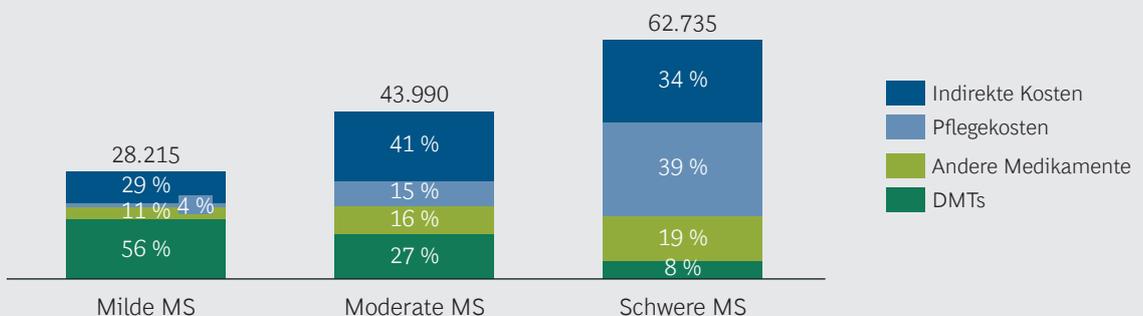
nach Schwere der Erkrankung. Die indirekten Kosten machen hierbei ca. ein Drittel der Gesamtkosten aus (Abbildung 31). Der Anteil der DMTs an den Gesamtkosten sinkt von ca. 56 % bei mildem auf lediglich 8 % bei schwerem Krankheitsverlauf, da zum einen erfolgreiche Therapien beendet werden, zum anderen die Pflegekosten den größten Kostenblock ausmachen.

Die Behandlung von MS-Patienten mit dem Biopharmazeutikum Natalizumab – eines der biopharmazeutischen MS-Medikamente – senkt die Zahl der Krankenhauseinweisungen sowie die Kosten pro Krankenhausaufenthalt pro Patient. Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der die Wanderung von Immunzellen durch die Blut-Hirn-Schranke unterbindet. Einer deutschen Studie

⁸ Direkte Kosten: Kosten, die durch Behandlung eines Patienten anfallen, z. B. für Medikamente, Labor, Personal. Indirekte Kosten: Kosten, die durch Produktivitätsverluste und Frühverrentung entstehen

ABBILDUNG 31 | Medikamente machen nur einen (kleinen) Teil der Gesamtkosten bei MS-Patienten aus

Durchschnittskosten in Euro pro Patient nach Schwere der Erkrankung

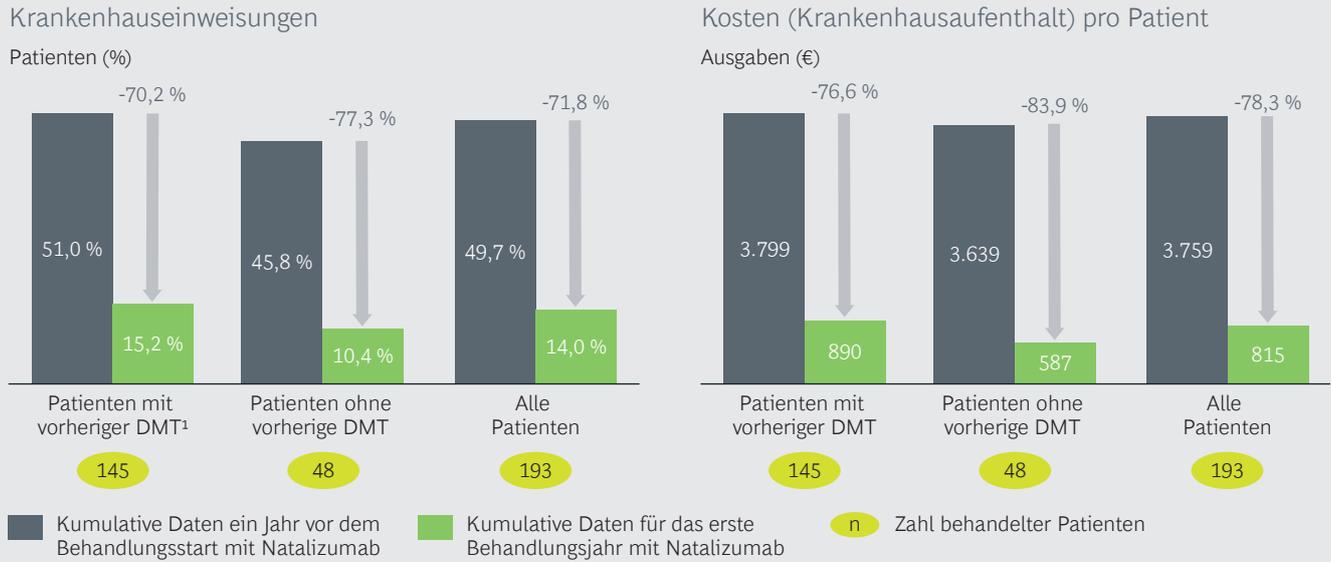


DMTs = Disease-Modifying Therapies (Medikamente, die den MS-Krankheitsverlauf modifizieren)

Anmerkung: Daten aus Deutschland von 5.475 MS-Patienten im Jahr 2015

Quelle: Flachenecker P et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. Mult Scler 2017 Aug;23(S2):78–90

ABBILDUNG 32 | Natalizumab reduziert Krankenhauseinweisungen und spart Kosten



¹DTM (Disease-Modifying Therapy) vor Behandlungsstart mit Natalizumab

Anmerkung: Die Daten basieren auf der Analyse von 193 erwachsenen Patienten in Deutschland unter realen Lebensbedingungen ("real-world data").

Quelle: Watson C et al. Health care resource utilization before and after natalizumab initiation among patients with multiple sclerosis in Germany. Clinicoecon Outcomes Res. 2017 Feb 1;9:85-97

zufolge verringert die Natalizumab-Behandlung die Krankenhauseinweisungen um rund 72 % und die Kosten pro Krankenhausaufenthalt pro Patient um gut 78 %, wobei die Einsparungen bei Patienten, die zuvor noch nicht mit einer DMT behandelt wurden, sogar noch größer sind (Abbildung 32).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Biopharmazeutika und andere innovative Medikamente den Verlauf der MS positiv beeinflussen können. Durch Biopharmazeutika wurde MS erst-

mals spezifisch behandelbar – zum Nutzen für die Patienten und im Hinblick auf die Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung und der damit verbundenen Produktivitätsverluste auch zum gesamtgesellschaftlichen Nutzen. Die Entwicklung von Biopharmazeutika gegen MS hat auch zu stark erhöhten F&E-Aktivitäten geführt, wodurch weitere biopharmazeutische sowie chemisch-synthetische Therapieoptionen für die Patienten entwickelt werden konnten.

IMMUNMEDIERTE ERKRANKUNGEN ALS BESONDERE HERAUSFORDERUNG FÜR DIE TRANSLATIONALE GESUNDHEITSFORSCHUNG



Dr. Frank Behrens
Wissenschaftskoordinator
des Fraunhofer Cluster of Excellence
Immune-Mediated Diseases CIMD,
Frankfurt am Main



Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger
Geschäftsführender Institutsleiter des
Fraunhofer-Instituts für Molekularbio-
logie und Angewandte Oekologie IME,
Sprecher des Fraunhofer Cluster of
Excellence Immune-Mediated Diseases
CIMD, Frankfurt am Main

Immunerkrankungen (ID) umfassen eine Vielzahl von miteinander verwandten Krankheiten, welche eine wesentliche pathophysiologische Gemeinsamkeit in der Fehlregulation des Immunsystems aufweisen. Die zugrunde liegenden chronischen Entzündungsvorgänge erhöhen das Risiko von Komorbiditäten, insbesondere jenen des Herz-Kreislauf-Systems. Circa 8 % der Weltbevölkerung sind von Immunerkrankungen betroffen. ID weisen unterschiedliche klinische Manifestationen auf und betreffen als Systemerkrankungen oft mehrere unterschiedliche Organsysteme. Für die optimale Versorgung der Patientinnen und Patienten ist daher ein fächerübergreifender Zugang erforderlich. Das stellt eine besondere Herausforderung für die aktuelle biomedizinische Forschung dar, die eher fachspezifisch auf das betreffende Organsystem statt auf den zugrunde liegenden Pathomechanismus fokussiert ist. Viele etablierte Therapien beruhen auf einer unspezifischen Entzündungshemmung. Derzeit wird in der translationalen Forschung die individuelle molekulare und phänotypische Ausprägung des Krankheitsbilds des Einzelnen noch zu oft ignoriert, so dass eine individualisierte Therapie derzeit nicht möglich ist. Außerdem setzen bestehende Therapien oft erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien an und sind nicht für eine Frühintervention, die zu einem Krankheitsstillstand oder einer Heilung führen könnte, geeignet. Nur wenn diese Aspekte gleichzeitig und umfassend in einem integrierten Therapiekonzept berücksichtigt werden, ist Heilung eine realistische Zukunftsvision.

Interdisziplinäre, fächerübergreifende Vernetzung zum Mehrwert des Patienten

Aufgrund des hohen medizinischen Bedarfs an kostenintelligenten und wirksamen Therapien auf dem Gebiet der ID forciert die Fraunhofer-Gesellschaft gezielt ihre Aktivitäten mit neuen multidisziplinären Kooperationsmodellen über die Biomedizin hinaus. Das Fraunhofer Cluster of Excellence Immune-Mediated Diseases CIMD bündelt beispielsweise unter Beteiligung der Kerninstitute IME, ITEM,

IZI und ausgewählter Partnerinstitute Aktivitäten auf dem Gebiet der immunmedierten Erkrankungen um den Nukleus des mit Unterstützung des hessischen Exzellenzförderungsprogramms LOEWE (Landes-Offensive zur Entwicklung Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz) gegründeten Zentrums für Translationale Medizin und Pharmakologie TMP in Frankfurt am Main. Somit werden interdisziplinäre Ansätze entlang der Wertschöpfungskette möglich, bei gleichzeitiger Verknüpfung der Krankheitsexpertise aus Medizin und Naturwissenschaften mit der Kreativität, den Kompetenzen und Technologien der Informatik und Ingenieurwissenschaften zu einem "4-D-Konzept" (Drugs, Diagnostics, Data, Devices). Diese interdisziplinären Kompetenzen finden sich bei Fraunhofer unter einem Organisationsdach. So sollen beispielsweise der reichhaltige Pool von medizinischen Daten aus der Sammlung verschiedenster Biomarker von definierten Patientensubgruppen, aber auch Daten aus dem Versorgungsalltag und aus klinischen Studien mit Hilfe von innovativen Datenanalysen vor dem Hintergrund medizinischen Wissens von forschenden Ärzten reflektiert und in neuartige Behandlungskonzepte übersetzt werden.

Darüber hinaus entwickelt Fraunhofer im Rahmen eines Leitprojekts (MEDI²CIN), dem sieben Fraunhofer-Institute angehören, ein digitales Patientenmodell, in das alle Omics-Ergebnisse, anamnestische, klinische und bildgebende Daten einfließen. Diese Vision der Fusionierung bisher (zeitlich und örtlich) verteilt und teils unstrukturiert vorliegender Gesundheits- und Krankheitsdaten von Individuen zu einem digitalen Abbild birgt disruptives Potenzial für die Gesundheitsbranche.

Nur durch eine fächerübergreifende Vernetzung und enge Kooperation zwischen Forschung und Versorgung kann ein Translationskreislauf entstehen und einen nachhaltigen Transfer hin zu innovativen und kostenintelligenten medizinischen Lösungen ermöglichen.

Seltene Autoimmunerkrankungen

SELTENE ERKRANKUNGEN WERDEN IM Englischen auch Orphan Diseases genannt. Der Begriff "Orphan" (englisch für "Waise") ist darauf zurückzuführen, dass diese Krankheiten aufgrund ihrer Seltenheit früher bei der Therapieforschung weitestgehend vernachlässigt wurden – sie waren sozusagen verwaist. Man schätzt, dass es 6.000 bis 8.000 seltene Erkrankungen gibt. In der EU wird eine Erkrankung als selten eingestuft, wenn davon nicht mehr als fünf von 10.000 Personen betroffen sind. In Deutschland leiden ca. 4 Millionen Menschen an einer der vielen seltenen Erkrankungen, darunter auch eine Reihe von Autoimmunerkrankungen. Im Folgenden werden beispielhaft vier seltene Autoimmunerkrankungen näher beschrieben, für die Biopharmazeutika entwickelt wurden: erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, periodische Fiebersyndrome, Multisystementzündungen und hämophagozytische Lymphohistiozytose.

Erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Die erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP) ist eine seltene Erkrankung, an der wenige Hundert Patienten pro Jahr in Deutschland erkranken.¹ Zu den Symptomen zählen Mikrothromben (Blutgerinnsel) in den kleinen Blutgefäßen, in deren Folge es zu einer mechanischen Zerstörung der roten Blutkörperchen und Blutarmut sowie zur Minderdurchblutung verschiedener Organe (Gehirn, Niere, Haut) und einigen unspezifischen Symptomen kommen kann. Dazu kommt ein Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie) im Blut, da diese in den Gerinnseln "verbraucht" werden. Dies kann nachfolgend zu Blutungen in Haut und Schleimhaut (Purpura) und inneren

Organen und damit zu einer raschen Verschlechterung der Situation führen.

Ursächlich sind für die aTTP körpereigene Autoantikörper gegen das Enzym ADAMTS-13, das indirekt an der Blutgerinnung beteiligt ist.² Bisherige Behandlungsmethoden sind die Plasmapherese (Austausch von Blutplasma, um die problematischen Autoantikörper aus dem Blutkreislauf zu entfernen) sowie eine konsequente Immunsuppression mit Glukokortikoiden. Außerdem kommen B-Zell-zerstörende monoklonale Antikörper zur Unterdrückung der Auto-Antikörperproduktion zum Einsatz, die jedoch keine EU-Zulassung zur Behandlung der aTTP haben. Die bisherigen Therapien sind nicht bei allen Patienten erfolgreich und können ein Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidive nach Monaten oder Jahren) nicht immer verhindern.^{2,3}

Seit 2018 hat der Mini-Antikörper (Nanobody) Caplacizumab als erstes Biopharmazeutikum eine EU-Zulassung zur Behandlung der aTTP. Dank der guten Löslichkeit im Plasma und der im Vergleich zu normalen Antikörpern geringeren Größe kann Caplacizumab sein Zielmolekül, den von-Willebrand-Faktor, überall erreichen und verhindern, dass sich Blutplättchen (Thrombozyten) an ihn anheften. Es vermindert dadurch die Thrombozytenaggregation und die Bildung von Mikrothromben; die roten Blutkörperchen bleiben intakt. In einer Phase-III-Studie mit 145 Patienten erreichten (nach erfolgreicher Plasmapherese) die mit Caplacizumab behandelten Patienten schneller eine Normalisierung der Thrombozytenzahl, wodurch sich das Krankheitsbild verbesserte.⁴

² Kremer H et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Nature Reviews 2017; 3:1–17

³ Bommer M et al. The differential Diagnosis and Treatment of thrombotic microangiopathies. Dtsch Arztebl Intern 2018;115:327–334

⁴ Peyvandi F et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. New England Journal of Medicine 2016;374:511–522

¹ https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=93585

Periodische Fiebersyndrome

Familiäres Mittelmeerfieber (FMF), Mevalonatkinase-Defizienz (MKD) und TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS) sind genetisch bedingte autoinflammatorische Erkrankungen, die durch wiederkehrende Fieberschübe gekennzeichnet sind. Häufig sind auch Haut und Gelenke entzündet. Die Schübe können Tage oder Wochen andauern und die Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigen.⁵

Colchicin ist die Standardtherapie für familiäres Mittelmeerfieber. 5 bis 10 % der Patienten sprechen allerdings auf die Behandlung mit Colchicin nicht an oder vertragen diese nicht; in diesen Fällen spricht man von Colchicin-resistentem FMF (crFMF). Für MKD und TRAPS gibt es keine spezifische Therapie, sondern lediglich eine allgemeine, symptomatische Behandlung.⁵

Charakteristisch für die genannten Erkrankungen ist die Überproduktion von entzündungsförderndem Interleukin-1 beta. Der monoklonale Antikörper Canakinumab bindet und neutralisiert Interleukin-1 beta und wirkt somit den entzündlichen Prozessen entgegen. Im Rahmen der CLUSTER-Studie (Phase III) wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Canakinumab zur Behandlung der periodischen Fiebersyndrome untersucht. Patienten wurden alle vier Wochen mit 150 mg Canakinumab oder Placebo behandelt. Die Wirksamkeit wurde anhand des Rückgangs des Krankheitschubs sowie des Anteils der Patienten, die über vier Monate hinweg auf die Therapie ansprachen, ermittelt (Abbildung 33). So bildete sich der Krank-

heitsschub bei 64 bis 81 % der mit Canakinumab behandelten Patienten zurück (vs. 21 bis 37 % in der Placebo-Gruppe), und 35 bis 61 % der mit Canakinumab behandelten Patienten sprachen vollständig auf die Behandlung an (vs. weniger als 8 % in der Placebo-Gruppe).

Multisystementzündungen

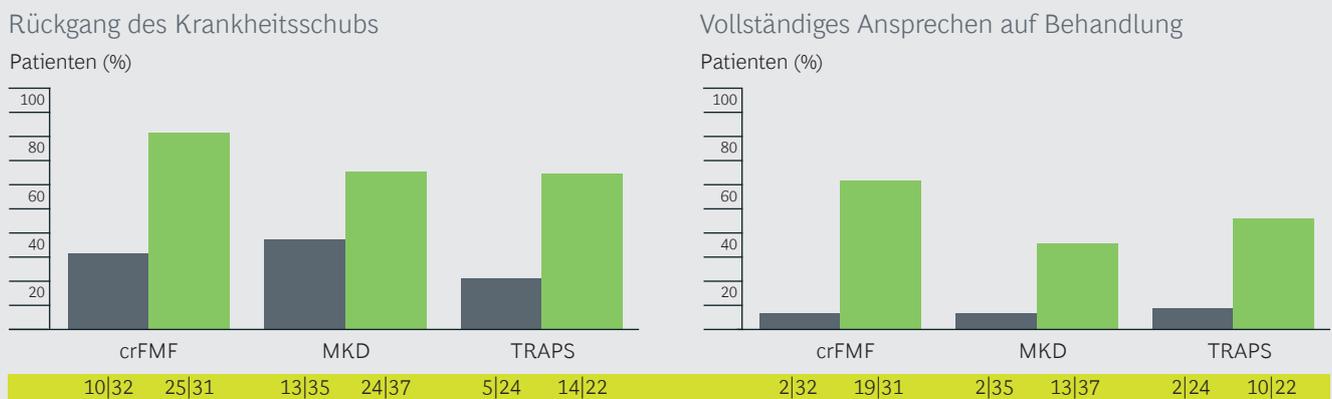
Die Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS) sind erblich bedingte Entzündungskrankheiten. Bei diesen werden systemische Entzündungen durch eine Überproduktion körpereigener Entzündungsstoffe ausgelöst. Verantwortlich hierfür sind Mutationen im CIAS1- oder NLRP3-Gen, die zu einer krankhaft erhöhten Produktion von Interleukin-1 beta führen. Zur Gruppe der CAPS gehören drei unterschiedliche seltene Erkrankungen: das Muckle-Wells-Syndrom, die familiäre Kälteurtikaria und NOMID (neonatal onset multisystem inflammatory disease). NOMID ist die schwerwiegendste CAPS-Form.

Symptome der Erkrankung sind neben systemischen Entzündungen Fieber und Nesselsucht-artige Ausschläge. Besonders betroffen von der Erkrankung sind Augen, ZNS und Knochen, wo gutartige Tumore entstehen können. Vor Einführung der Anti-Interleukin-1-Therapie mit Anakinra oder Canakinumab kam es häufig zu fortschreitendem Hör- und Sehverlust, kognitiven Einschränkungen und körperlichen Behinderungen; bis zu 20 % der NOMID-Patienten starben vor ihrem 20. Lebensjahr.⁶

⁵ De Benedetti F et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. N Engl J Med. 2018 May 17;378(20):1908–1919

⁶ Sibley CH et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. Arthritis Rheum. 2012 Jul;64(7):2375–2386

ABBILDUNG 33 | Canakinumab lindert Symptome bei periodischen Fiebersyndromen

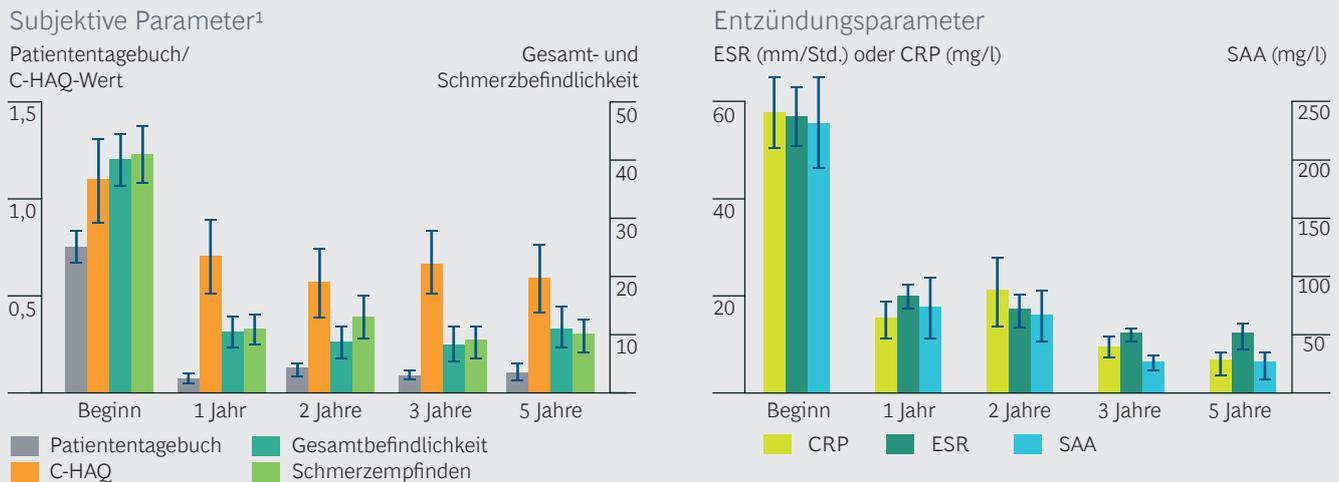


■ Placebo ■ Canakinumab, 150 mg jede vierte Woche ■ Zahl der Patienten mit Verbesserung | Zahl der Patienten gesamt
 crFMF = Colchicin-resistentes familiäres Mittelmeerfieber; MKD = Mevalonatkinase-Defizienz; TRAPS = TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom

Anmerkung: Placebo-kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie (CLUSTER) mit 181 Patienten, die nach einem Schub und alle vier Wochen danach 150 mg Canakinumab oder Placebo erhalten hatten. Vollständiges Ansprechen ist definiert als Rückgang des Ausgangsschubes sowie keine weiteren Schübe bis zur 16. Woche.

Quelle: De Benedetti F et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. N Engl J Med. 2018 May 17;378(20):1908–1919

ABBILDUNG 34 | Anakinra verbessert Symptome bei Multisystementzündungen



C-HAQ = Childhood Health Assessment Questionnaire; CRP = C-reaktives Protein; ESR = Erythrozyten-Sedimentationsrate; SAA = Serumamyloid A

¹Die Daten wurden subjektiv vom Patienten angegeben

Anmerkung: Kohortenstudie mit 26 Patienten im Alter von 1 bis 42 Jahren, die mit 1 bis 5 mg Anakinra pro kg pro Tag für mindestens 36 Monate behandelt wurden.

Quelle: Sibley CH et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum.* 2012 Jul;64(7):2375–2386

2012 wurde die Wirksamkeit einer Behandlung mit dem Interleukin-1-Antagonisten Anakinra über fünf Jahre bei 26 Patienten mit NOMID gezeigt. Bei diesen verbesserten sich nach Therapiebeginn sowohl wichtige klinische Faktoren als auch diagnostische Entzündungsparameter signifikant und blieben im Verlauf der fünfjährigen Beobachtungszeit auf einem ähnlichen Niveau (Abbildung 34).

Primäre hämophagozytische Lymphohistiozytose

Die primäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (pHLH) ist eine seltene, erblich bedingte entzündliche Autoimmunerkrankung. Bei dieser Erkrankung vermehren sich T-Lymphozyten und produzieren zu viel von dem entzündungsfördernden Botenstoff Interferon-gamma, der eine Aktivierung und Vermehrung von Makrophagen in Knochenmark, Leber und Lymphknoten bewirkt. Dies kann unter anderem zu hohem, lang andauerndem Fieber sowie einer schweren Hepatosplenomegalie (Vergrößerung von Leber und Milz) führen. Unbehandelt beträgt die mittlere Überlebensdauer etwa zwei Monate.⁷ Die Häufigkeit der pHLH wird in der EU auf 0,12 pro 100.000 Kinder geschätzt, was 1,8 Fällen pro 100.000 Lebendgeburten entspricht.⁸

Gegenwärtig wird die primäre HLH mittels allogener (Fremdspender) hämatopoetischer Stammzell-

transplantation therapiert. Hierbei werden die blutbildenden Zellen des Patienten durch gesunde Stammzellen eines Spenders ersetzt, wodurch die fatale Makrophagen-Aktivierung und Interferon-gamma-Freisetzung unterbunden werden. Vor der Stammzelltransplantation müssen aber zunächst die akuten entzündlichen Krankheitssymptome des HLH-Syndroms kontrolliert werden. Bisher wurde hierzu eine Immunsuppression mittels Dexamethason, einem Glukokortikoid, und Etoposid, einem Zytostatikum (Zellgift gegen sich schnell teilende Zellen), angewendet, die jedoch nicht bei allen Patienten zu einer effektiven Kontrolle der Hyperinflammation führt.⁹

Der monoklonale Antikörper Emapalumab bietet einen neuen Behandlungsansatz. Er bindet an und neutralisiert das entzündungsfördernde Interferon-gamma und erhöht die Chance auf eine effektive Kontrolle der Hyperinflammation aufgrund des HLH-Syndroms. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Stammzelltransplantation. Gegenwärtig befindet sich Emapalumab in Europa im Zulassungsverfahren zur Behandlung der pHLH bei Kindern. So konnte in einer klinischen Studie bisher eine gute Kontrolle der klinischen Symptome des HLH-Syndroms bei Kindern mit pHLH durch die Therapie mit Emapalumab beobachtet werden.¹⁰

⁷ Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med* 2012;63:233–246

⁸ Meeths M et al. Incidence and clinical presentation of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(2):346–352

⁹ Jordan MB et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041–4052

¹⁰ Al-Salama ZT et al. Emapalumab: First Global Approval. *Drugs* 2019 Jan;79(1):99–103

Bedeutung von Devices bei Autoimmunerkrankungen

U NTER EINEM DEVICE (APPLIKATIONSHILFE) versteht man ein Gerät, mit dem ein nicht oral einnehmbares Medikament möglichst unkompliziert und patientenfreundlich verabreicht werden kann, z. B. über eine Injektion unter die Haut (subkutan) oder mittels Inhalation. Inzwischen wird jedes vierte zentral zugelassene Medikament mit einem Device entwickelt und zugelassen.¹ Gerade für chronisch kranke Patienten, die regelmäßig Injektionen mit Biopharmazeutika benötigen (darunter viele mit Autoimmunerkrankungen), spielen Devices eine wichtige Rolle. Mit ihrer Hilfe können sie die

Mittel regelmäßig selbst anwenden, statt dafür auf medizinisches Personal angewiesen zu sein, was ihrer Lebensqualität zugute kommt. Durch gutes Design der Devices kann die Therapietreue verbessert werden, was insbesondere bei chronischen Erkrankungen von großer Bedeutung ist. Deshalb spielen die Patientenbedürfnisse für die zielgruppengerechte Device-Entwicklung eine große Rolle. In den letzten 40 Jahren gab es hier große Entwicklungssprünge, angefangen auf dem Gebiet der Diabetes-Therapie.

So mussten sich manche Patienten zunächst mit Spritzen behandeln, die sie selbst befüllen mussten. Ein erster Fortschritt waren vorgefüllte Fertigspritzen (Abbildung 35). Darauf erfolgte ein großer

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-guidance-new-rules-certain-medical-devices>

ABBILDUNG 35 | Weiterentwicklung von Devices zum Nutzen für die Patienten am Beispiel eines MS-Medikaments

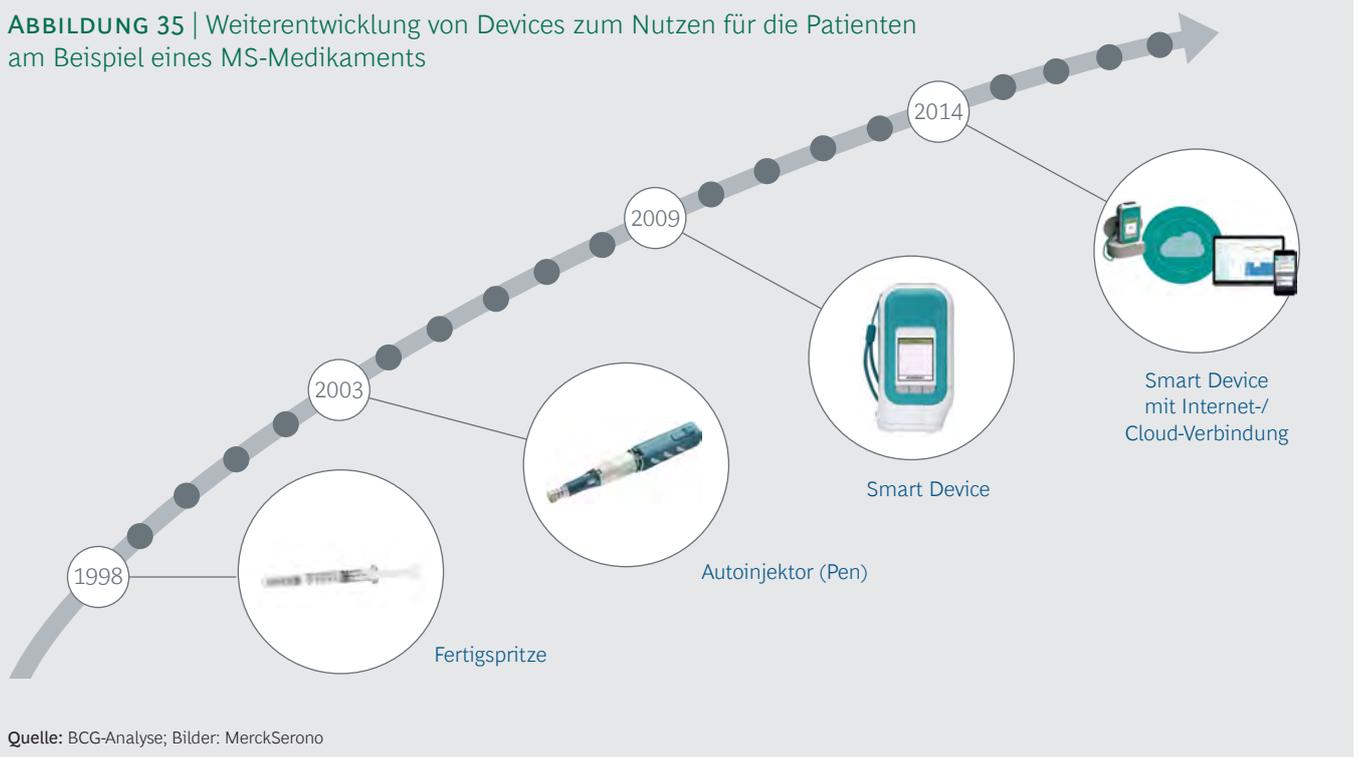


ABBILDUNG 36 | Funktionsweise eines modernen Device



EINFACH • FLEXIBEL • PATIENTENORIENTIERT

- 1  Einschalten
- 2  Medikament einlegen
- 3  Injektionsstellen anzeigen
- 4  Injizieren

Quelle: BCG-Analyse; Bilder: MerckSerono

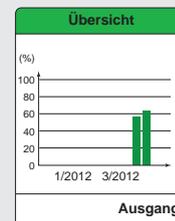
ÜBERWACHEN DER ADHÄRENZ
ÜBERSICHT ÜBER FRÜHERE DOSIERUNGEN



Frühere Dosierungen auswählen



Übersicht auswählen



Ansicht als grafische Balken monatlich oder jährlich

Sprung mit der Einführung von Autoinjektoren (sogenannten Pens): Hier übernimmt eine Mechanik das Injizieren, und meist ist die Nadel nicht sichtbar, um dem Patienten die Aversion gegen die Selbstverabreichung zu nehmen. Zunehmend dünnere und kürzere Nadeln haben die Injektion auch weniger spürbar gemacht. Meist kann das Injektionsvolumen vorab eingestellt werden. Weiterentwickelte Pens und Smart Devices (Abbildung 36), die mehr an ein Smartphone als an eine Spritze erinnern, enthalten oft weitere technische Neuerungen wie eine Memory-Funktion, um Informationen über erfolgte Injektionen zu speichern, was vergesslichen Patienten hilft und vom Arzt ausgewertet werden kann. Der letzte große Sprung erfolgte, als erste Devices auch Cloud-fähig wurden: Sie sind vernetzt, beispielsweise mit dem Smartphone, und können Daten direkt hoch- und herunterladen.

In wissenschaftlichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von Devices die Therapietreue (Adhärenz) der Patienten erhöht, was wiederum zu besseren Behandlungsergebnissen

führen kann. So wurde beispielsweise in einer Studie die Adhärenz von 258 Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose verfolgt, die ein Device über maximal 36 Monate verwendeten. Etwas mehr als 80 % der Patienten zeigten eine 90%ige Adhärenz, obwohl üblicherweise bei jedem vierten MS-Patienten Therapieabbrüche zu beobachten sind.² Devices bieten somit nicht nur einen Nutzen für den Patienten, sondern reduzieren auch Folgekosten, die mit Therapieabbrüchen einhergehen.

Allerdings müssen Patienten für die richtige Handhabung für jedes Device angeleitet werden. Häufige und ärztlich unbegleitete Wechsel des Device stellen deshalb eine Belastung für den Patienten dar und dürften einer fehlerarmen Dauertherapie nicht zuträglich sein.

² Riesl S et al. Steigerung der Therapietreue durch ein Therapiebegleitprogramm bei Multipler Sklerose. Nervenheilkunde 2008;27:818-822

Patientenbegleitprogramme

GERADE BEI CHRONISCH ERKRANKTEN ist Therapietreue von besonderer Bedeutung, da die medikamentöse Behandlung über einen sehr langen Zeitraum erfolgen muss. Auch in beschwerdefreien Phasen sollte der Patient die Behandlung fortsetzen, um eine Verschlechterung seines Gesundheitszustands zu verhindern. Hierbei können Devices helfen, da sie die Verabreichung des Medikaments vereinfachen. Nutzen können außerdem Patientenbegleitprogramme (englisch: Patient Support Programs). Denn im Rahmen eines solchen Programms werden typischerweise zwei Ziele verfolgt: 1) den Patienten und sein Umfeld über seine Erkrankung zu informieren (direkt oder indirekt über den Austausch mit anderen Betroffenen) und ihm adäquate Ratschläge zu geben (z. B. Änderung des Lebensstils) und 2) dem Patienten die Einhaltung der medikamentösen Therapie zu erleichtern (Erhöhung der Adhärenz).

Die Programme verwenden hierfür unterschiedliche Interaktionsmethoden und Kommunikationskanäle (Abbildung 37):

- Bereitstellung von Informationsmaterial, mit dessen Hilfe sich der Patient und dessen Umfeld über seine Erkrankung informieren kann (Startmaterial, Magazine, Broschüren, Internetressourcen etc.)
- Individuelle Beratung und direkter Informationsaustausch (kostenlose Rufnummern, Veranstaltungen, Injektionstraining, Chat-Funktionen, fachlicher Service etc.)
- Einnahme-Erinnerungen (SMS, E-Mail, App, Telefonanruf)

Patientenbegleitprogramme haben sich in der Praxis bereits bewährt. Studien in Deutschland im

ABBILDUNG 37 | Weniger Therapieabbrüche durch Patientenbegleitprogramme



Quelle: Riesel S et al. Steigerung der Therapietreue durch ein Therapiebegleitprogramm bei Multipler Sklerose. Nervenheilkunde 2008;27:818–822

Bereich Multiple Sklerose haben gezeigt, dass der Anteil der Therapieabbrüche innerhalb der ersten drei Monate nach Behandlungsbeginn durch Patientenbegleitprogramme von 26 % auf 7 % gesenkt werden konnte.¹ Auch bei rheumatoider Arthritis (RA) konnten Patientenbegleitprogramme ihren Wert unter Beweis stellen. Eins dieser Programme wurde beispielsweise im Rahmen der PASSION-Studie evaluiert. Dabei wurden Patienten mit RA über einen Zeitraum von 78 Wochen begleitet. 48,1 % der Patienten, die an einem Patientenbegleitprogramm teilnahmen, zeigten in diesem Zeitraum eine klinisch relevante Verbesserung, jedoch nur 37,8 % der Patienten ohne ein solches Programm.²

Die forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen erforschen und entwickeln also nicht nur

innovative biopharmazeutische Medikamente, sondern darüber hinaus auch wichtige Hilfen, damit Patienten die Therapie mit diesen Mitteln einfach handhaben und mit guter Adhärenz durchführen können. Denn sie verstehen sich nicht nur als Medikamentenlieferanten, sondern auch als Anbieter von Lösungen.

Kontinuierliche Investitionen in Forschung und Entwicklung auf all diesen Gebieten ermöglichen medizinischen Fortschritt – zum Nutzen für die einzelnen Patienten und darüber hinaus. Denn die medizinische Kompetenz und die Therapietreue kommen auch der Gesellschaft zugute, etwa über eine Entlastung der Sozialkassen und über mehr Teilhabe der Patienten am gesellschaftlichen Leben.

¹ Riesel S et al. Steigerung der Therapietreue durch ein Therapiebegleitprogramm bei Multipler Sklerose. *Nervenheilkunde* 2008;27:818–822

² Van den Bosch F et al. Impact of Participation in the Adalimumab (Humira) Patient Support Program on Rheumatoid Arthritis Treatment Course: Results from the PASSION Study. *Rheumatol Ther.* 2017 Jun;4(1):85–96

AUTOIMMUNERKRANKUNGEN: EVIDENZBASIERTE INVESTITIONS- ENTSCHEIDUNGEN ERFORDERN MEHR FORSCHUNG ZU DEN WEITREICHENDEN ERKRANKUNGSFOLGEN



Prof. Dr. Dr. Klaus Nagels
Medizinmanagement und
Versorgungsforschung, Universität
Bayreuth

Autoimmunerkrankungen sind heterogen und komplex. Etwa 100 Erkrankungen sind beschrieben; künftig könnten weitere 30 bis 40 hinzukommen. Die epidemiologische Bandbreite reicht von relativ häufigen bis zu sehr seltenen Erkrankungen. Frauen sind deutlich häufiger betroffen. Die aggregierten ökonomischen und gesellschaftlichen Folgen der Autoimmunerkrankungen sind bislang wenig untersucht.

Autoimmunerkrankungen haben gesellschaftlich eine große Bedeutung. Etwa 7,5 bis 10 % der Bevölkerung sind von den chronischen und oft fortschreitenden Erkrankungsbildern betroffen, die auch lebensbedrohliche Verläufe annehmen können. Der klinische Phänotyp kann je nach Erkrankung eine Vielzahl von Symptomen aufweisen, denen gemein ist, dass sie die Patienten in ihrer Lebensführung durch weitreichende Funktionsausfälle und Komplikationen bis zur Invaliderität massiv einschränken können.

Ebenso dramatisch sind die Folgen für die Gesellschaft. Viele Autoimmunerkrankte sind bereits in ihrer Ausbildungs- bzw. beruflichen Entwicklungsphase betroffen und können ihre Talente nicht voll entfalten. Oft müssen Betroffene ihre Erwerbstätigkeit bereits weit vor Erreichen der sechsten Lebensdekade einstellen. Im Hinblick auf die demografischen Herausforderungen ist dies für Gesellschaften eine Situation, die Handlungsdruck erzeugt.

Die Lebenserwartung bei vielen Autoimmunerkrankungen ist eingeschränkt. Ambulante und stationäre Pflegebedürftigkeit treten vergleichsweise früh ein. Die Kosten der medizinischen Behandlung sind hoch. Sie liegen in Deutschland im zweistelligen Milliardenbereich. Die direkten Kosten geben die gesellschaftlichen Belastungen im Sinne eines Surrogat-Parameters nur unvollständig wieder, zeigen aber eine deutliche Richtung auf. Sie werden international von

den indirekten Kosten regelmäßig um ein Vielfaches übertroffen. In Großbritannien geht man von direkten medizinischen Kosten zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis in Höhe von etwa 700 Mio. £ aus. Die gesellschaftlichen Kosten werden hingegen auf 8 Mrd. £ geschätzt. Studien für Deutschland gehen in diesem Zusammenhang von indirekten Kosten aus, die "lediglich" einen Faktor zwischen zwei und vier in Relation zu den direkten Kosten aufweisen.

Die lösungsorientierte biopharmazeutische Forschung hat in den letzten Jahren die Behandlungsmöglichkeiten durch innovative und wirksame Biopharmazeutika deutlich erweitert. Die Lebensqualität Betroffener konnte gesteigert werden. Aber auch der Beitrag der In-vitro-Diagnostik ist nicht zu unterschätzen, um schneller differentialdiagnostische Klarheit zu erlangen. Gelingt dies im Versorgungsalltag, können durch frühzeitig einsetzende Interventionen irreversible Schädigungen an Geweben oder Organsystemen verhindert oder verlangsamt werden. Dies wirkt sich nachweislich auf die direkten medizinischen Kosten aus, da beispielsweise weniger Hospitalisierungen erfolgen müssen. Darüber hinaus trägt die biopharmazeutische Forschung auch zur Fokussierung und Intensivierung der interdisziplinären immunologischen Forschung und damit zu noch präziseren Interventionen bei.

Die gesellschaftlichen Auswirkungen der Autoimmunerkrankungen werden gegenwärtig noch unterschätzt, da die Aggregation z. B. der Krankheitskosten einschließlich der sozialen Auswirkungen ("social impact") anders als bei Krebserkrankungen bisher nicht ausreichend erfolgt. Ob der aus nachvollziehbaren Gründen etablierte reaktive Bürokratismus zur Nutzenbewertung die Translation von komplexen medizinischen Interventionen positiv befördern kann, wird ein politisch relevantes Thema bleiben. Im Hinblick auf Autoimmunerkrankungen sind jedenfalls viele Forschungsfragen zur gesellschaftlichen Bedeutung und deren Auswirkungen noch offen. Die Beantwortung dieser Fragen könnte dazu beitragen, dass die maßgeblichen Akteure evidenzbasierte Investitionsentscheidungen auch vor dem Hintergrund gesellschaftlicher Verantwortung einfacher fällen können. Patienten würden von einer effizienten Translation wirksamer biopharmazeutischer Innovationen auf jeden Fall profitieren.

Ausblick und Empfehlungen

DIE MEDIZINISCHE BIOTECHNOLOGIE ERMÖGLICHT Innovationen und Fortschritte zum Nutzen für die Patienten, den Standort Deutschland und die gesamte Gesellschaft. Das erste Biopharmazeutikum, gentechnisch hergestelltes Humaninsulin, wurde in Deutschland 1982 zugelassen. Heute zählen wir bereits mehr als 300 Produkte, die gegen eine Vielzahl von Erkrankungen helfen. Aber nicht nur medizinisch ist die Biotechnologie eine Erfolgsgeschichte: Der 10-Jahres-Vergleich der Wirtschaftsdaten zeigt ihre kontinuierlich wachsende Bedeutung auch für den Standort Deutschland.

Angesichts der langen Dauer (über ein Jahrzehnt) und der hohen Kosten (über 1 Mrd. US-Dollar) für die Entwicklung eines innovativen Biopharmazeutikums sind verlässliche Rahmenbedingungen eine wichtige Voraussetzung für Investitionsentscheidungen der Pharma- und Biotech-Firmen in den Innovationskreislauf, der Forschung und Fortschritt antreibt. Wenn Deutschland mehr Anteil an der Wertschöpfung in der Biotechnologie – also an Forschung, Entwicklung und Produktion – erzielen möchte, muss dieser Innovationszyklus nachhaltig unterstützt werden (Abbildung 38). Dabei sind folgende Stellschrauben entscheidend:

- 1 Standort stärken
- 2 Innovationskapital mobilisieren
- 3 Chancen für mehr Gesundheit nutzen

Standort stärken: Eine Vielzahl standortrelevanter Faktoren muss angegangen werden, z. B. die Modernisierung der Ausbildung durch die erforderliche Anpassung an Industrie 4.0, die Durchlässigkeit der Systeme (Akademia – Industrie) sowie die Erkundung von Anwendungsmöglichkeiten der künstli-

chen Intelligenz im Gesundheitssektor. Die Zulassungsbehörden sollten gestärkt werden, um zeitnahe Beratungsgespräche und kompetitive Genehmigungszeiten für klinische Studien zu ermöglichen. Und die Translation wissenschaftlicher Ideen in Produkte muss – beispielsweise durch entsprechende Förderprogramme und/oder Inkubatoren – vorangebracht werden.

Innovationskapital mobilisieren: Die steuerliche Forschungsförderung soll nun – nachdem die verschiedensten Stakeholder dafür seit Jahrzehnten geworben haben – auch hierzulande auf den Weg gebracht werden. Das ist im europäischen Kontext und im Hinblick auf die Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands ein wichtiges Signal, da fast alle OECD-Länder dieses Instrument längst eingeführt haben. Nach dem aktuellen Gesetzentwurf soll das jährliche Fördervolumen max. € 500.000 pro Unternehmen (25 % von maximal € 2 Mio. der Personalkosten für Beschäftigte in Forschung und Entwicklung) betragen. Als erster Schritt ist diese Fördermaßnahme positiv zu sehen. Um jedoch eine entsprechende Hebelwirkung auf die Forschungsaktivitäten der Unternehmen auszulösen und einen relevanten Beitrag zur Realisierung des Ziels von 3,5 % des BIP für F&E-Tätigkeiten über dieses Instrument erreichen zu können, ist eine steuerliche Forschungsförderung mit einem deutlich größeren Volumen erforderlich.

Für die Erforschung, Zulassung und Vermarktung von Innovationen ist es zusätzlich zwingend notwendig, mehr Innovationskapital zu mobilisieren. Hier gibt es Best-Practice-Beispiele, an denen Deutschland sich orientieren könnte, beispielsweise den Zukunftsfonds in der Schweiz. Über einen solchen Dachfonds könnte in spezifische, auf die jeweiligen Technologien konzentrierte Wagniskapitalfonds investiert werden.

Damit die Finanzierung junger Unternehmen im Life-Science-Bereich nicht weiterhin von nur wenigen privaten Kapitalgebern mit endlichen Finanzmitteln abhängt, sind mehr Gelder sowie eine größere Bandbreite an Kapitalgebern erforderlich. Hilfreich könnte es sein, beispielsweise Lebensversicherungen und Stiftungen in begrenztem Umfang die Möglichkeit zum Beisteuern von (mehr) Wagniskapital zu eröffnen.

Ein runder Tisch mit den jeweiligen Akteuren – auch aus der Investorenwelt und der Versicherungswirtschaft – wäre ein guter Anfang, um die Rahmenbedingungen für die Mobilisierung von Innovationskapital mit Hilfe solcher Fonds in Deutschland zu diskutieren und auszuloten, welche gesetzlichen Bedingungen heute schon genutzt werden können und was verändert werden müsste.

Chancen für mehr Gesundheit nutzen: Für die Patienten ist vor allem die bestmögliche Nutzung der Chancen für mehr Gesundheit in Deutschland relevant. Stichworte sind hier beispielsweise die Digitalisierung (elektronische Patientenakte, E-Health) sowie Therapiefreiheit und therapeutische Vielfalt. Auch sollte die Diagnostik im stationären Bereich durch adäquate Erstattungsregeln verbessert werden. Zudem

muss die Akzeptanz von Registerdaten gefördert werden.

Deutschland ist in der medizinischen Biotechnologie zwar gut aufgestellt, befindet sich jedoch im intensiven Wettbewerb der Standorte und muss sich anstrengen, um die gute Position zu halten bzw. auszubauen. Hier können Bund und Länder mit innovationsfreundlichen Rahmenbedingungen für ein förderliches Kapital- und Forschungsökosystem sowie für eine innovationsfreundliche Kultur helfen. Erforderlich ist zudem eine Änderung des Mindsets aller Beteiligten – hin zu mehr Stolz und Mut sowie Chancenorientierung und Risikobereitschaft. Innovationsoffene Rahmenbedingungen können sich auch auf diese weichen Faktoren förderlich auswirken.

Maßnahmen der Bundesregierung wie die High-tech-Strategie, die Agenda "Von der Biologie zur Innovation", die "Dekade gegen Krebs" und die Agentur für Sprunginnovationen können – bei richtiger, kraftvoller und nachhaltiger Ausgestaltung – helfen, Deutschland kompetitiv zu positionieren und zukunftsfähig zu machen. Nur dann wird auch künftig der Innovationskreislauf zum Nutzen für die Patienten, die Gesellschaft und den Standort Deutschland funktionieren.

ABBILDUNG 38 | Innovationszyklus für Forschung und Fortschritt

Standort stärken



- Modernisierung der Ausbildung
- Förderung innovationsfreundlicher Rahmenbedingungen
- Gründungsinitiativen stärken

Translation wissenschaftlicher Ideen in Produkte voranbringen



Innovationskapital mobilisieren



- Mehr Wagnis- und Eigenkapital mobilisieren

- An Best-Practice-Beispielen orientieren, z. B. Zukunftsfonds der Schweiz oder Israel als Wagniskapitalgeber

Steuerliche Forschungsförderung einführen

Chancen für mehr Gesundheit nutzen



- Diagnostik im stationären Bereich durch adäquate Erstattungsregeln verbessern

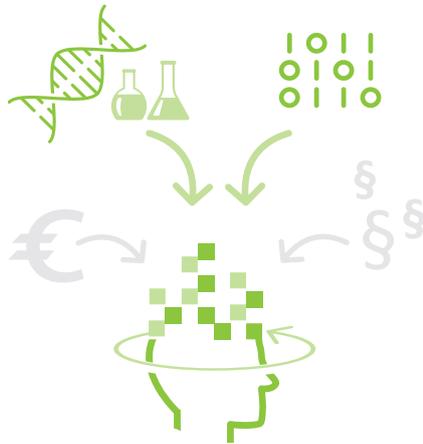
- Akzeptanz von Registerdaten fördern

- Therapiefreiheit des Arztes und therapeutische Vielfalt erhalten

Digitalisierung im Gesundheitswesen voranbringen



➤ Gesundheitsstandort Deutschland attraktiv gestalten



- Ausbildung modernisieren
 - » Bildung und Ausbildung um wirtschaftliche Aspekte und IT-Know-how ergänzen
 - » Ausbildung durch Anpassung an Industrie 4.0 modernisieren
- Gesundheitsstandort Deutschland stärken
 - » Innovationsfreundliche Rahmenbedingungen fördern
 - » Zulassungsbehörden stärken, um zeitnahe Beratungsgespräche und kompetitive Genehmigungszeiten für klinische Studien zu ermöglichen
- Translation wissenschaftlicher Ideen in Produkte voranbringen
 - » Translation z. B. durch Förderprogramme und/oder Inkubatoren weiter verbessern
 - » Gründungsinitiativen stärken

➤ Mehr Innovationskapital für den Forschungsstandort Deutschland mobilisieren



- Steuerliche Forschungsförderung mit ausreichendem Volumen einführen
- Mehr Wagniskapital durch mehr/weitere Geldgeber mobilisieren
- Mehr Eigenkapital mobilisieren
- An Best-Practice-Beispielen wie dem Zukunftsfonds der Schweiz oder Israel als Wagniskapitalgeber orientieren
- Beteiligungsmöglichkeiten z. B. für Lebensversicherungen, in einen solchen Fonds einzuzahlen, rechtlich regeln
- Alle Protagonisten zusammenbringen, um die gesetzlichen Erfordernisse zu diskutieren

➤ Chancen für mehr Gesundheit nutzen – Patient muss im Mittelpunkt stehen



- Diagnostik im stationären Bereich durch adäquate Erstattungsregeln verbessern
- Akzeptanz von Registerdaten fördern
- Therapiefreiheit des Arztes und therapeutische Vielfalt erhalten
- Digitalisierung im Gesundheitswesen voranbringen (elektronische Patientenakte, E-Health)
- Vernetzung aller Stakeholder im Gesundheitswesen weiter stärken

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AMNOG	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes	F&E	Forschung und Entwicklung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse	FMF	Familiäres Mittelmeerfieber
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers	G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ATC-Klassifikation	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation	GBS	Guillain-Barré-Syndrom
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products (Arzneimittel für neuartige Therapien)	GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
aTTP	acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura)	HLH	Primäre hämophagozytische Lymphohistiozytose
BCG	Boston Consulting Group	HS	Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)
bdMARDs	biologic disease-modifying antirheumatic drugs (biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente)	ID	Immune Disease (Immunkrankheit)
BLQ	below the lower limit of quantification	IgE	Immunglobulin E
CAGR	Compound Annual Growth Rate (durchschnittliche jährliche Wachstumsrate)	IL	Interleukin
CAPS	Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome	JAK-Inhibitor	Januskinase-Inhibitor
CAR	chimeric antigen receptor (chimärer Antigenrezeptor)	JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
C-HAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire	LLOQ	lower limit of quantification
CPMS	chronic progressive multiple sclerosis (chronisch-progrediente Multiple Sklerose)	LS	Lichen sclerosus
crFMF	Colchicin-resistentes familiäres Mittelmeerfieber	MG	Myasthenia gravis
CRP	C-reaktives Protein	MKD	Mevalonatkinase-Defizienz
csDMARDs	conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente)	MRT	Magnetresonanztomographie
CSR	Corporate Social Responsibility	MS	Multiple Sklerose
DCCV	Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung e.V.	MTX	Methotrexat
DDD	Daily Defined Doses	NOMID	neonatal onset multisystem inflammatory disease
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie	nrAspA	nonradiographic axial spondyloarthritis (nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis)
DMT(s)	disease-modifying therapy/therapies	PASI	Psoriasis Area and Severity Index
DMARDs	disease-modifying antirheumatic drugs (krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente)	pHLH	primäre hämophagozytische Lymphohistiozytose
DPB e.V.	Deutscher Psoriasis Bund e.V.	PKV	Private Krankenversicherung
EDSS	Expanded Disability Status Scale	PPMS	primary progressive MS (primär-progrediente Multiple Sklerose)
EMA	European Medicines Agency	PUVA	Psoralen plus UV-A
ESR	Erythrozyten-Sedimentationsrate	QALY	Quality-adjusted life years
EU	Europäische Union	RA	rheumatoide Arthritis
		RB	rektale Blutungen
		RRMS	relapsing-remitting MS (schubförmig-remittierende Multiple Sklerose)
		SAA	Serumamyloid A
		SF	Stuhlfrequenz
		SGB	Sozialgesetzbuch
		SJIA	systemische juvenile idiopathische Arthritis
		SLE	systemischer Lupus erythematoses
		SMS	Stiff-Man-Syndrom
		SPMS	secondary progressive MS (sekundär-progrediente Multiple Sklerose)

TRAPS	TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom
tsDMARDs	targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (gezielt wirkende krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente)
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura)
UV-A	Ultraviolett-A
UV-B	Ultraviolett-B
vfa	Verband der forschenden Pharma-Unternehmen
vfa bio	Interessengruppe Biotechnologie im Verband der forschenden Pharma-Unternehmen
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire
ZE	Zähleinheiten
ZNS	Zentralnervensystem

QUELLEN

Foto Titelseite

Für die Erlaubnis zum Abdruck des auf der Titelseite verwendeten Fotos bedanken sich die Verfasser der Studie beim Rechteinhaber: © Foto DNA: Fotolia, Fotograf: DigitalGenetics #64573096

Verwendete Datenbanken

Analysen und Statistiken des vfa

BIOCOM AG

Bureau van Dijk

EMA (European Medicines Agency)

Evaluate Ltd, EvaluatePharma

IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG

Citeline's Pharmaprojects® | Informa, 2019

vfa bio gehören derzeit 29 Unternehmen an:

AbbVie
Actelion Pharmaceuticals
Amgen
apceth Biopharma
AstraZeneca
Bayer
Biogen
BioNTech
Boehringer Ingelheim
Bristol-Myers Squibb
CureVac
GlaxoSmithKline
Janssen
Lilly Pharma
Medigene
Merck
Mologen
MSD Sharp & Dohme
Novartis Pharma
Novo Nordisk Pharma
Paion
Pfizer
Rentschler Biopharma
Roche
Sanofi
Sanofi Genzyme
Swedish Orphan Biovitrum
Takeda Pharma
UCB

Unser besonderer Dank gilt:

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

Den Mitgliedsfirmen von vfa bio für die Bereitschaft zur intensiven Kooperation

Dem Projektteam Frau Ellen Felder und Herrn Gerd Meyer für die grafische und redaktionelle Aufbereitung des Manuskripts

Die Autoren



Dr. Jürgen Lücke

*Senior Partner und Managing Director
der Boston Consulting Group
Leiter der Praxisgruppe Health Care für Mittel-
und Osteuropa sowie für die Region Middle East*



Dr. Mathias Bädeker

*Senior Knowledge Expert
Boston Consulting Group*



Dr. Markus Hildinger

Knowledge Expert Health Care

Kontakt

Für weitere Informationen zu diesem Bericht kontaktieren Sie bitte:

luecke.juergen@bcg.com

baedeker.mathias@bcg.com



BCG

BOSTON
CONSULTING
GROUP

vfa.
bio

Die forschenden
Pharma-Unternehmen

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2019

BOSTON CONSULTING GROUP

Wirtschaftsprüfungsgesellschaft

Wirtschaftsprüfungsgesellschaft

Wirtschaftsprüfungsgesellschaft

Wirtschaftsprüfungsgesellschaft

Wirtschaftsprüfungsgesellschaft

Wirtschaftsprüfungsgesellschaft

Wirtschaftsprüfungsgesellschaft

Wirtschaftsprüfungsgesellschaft