

BIOTECH-REPORT

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2022



Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und medizinische
Bedeutung für Menschen mit seltenen Erkrankungen

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:innen. Weitere Informationen finden Sie auf unserer Internetseite www.bcg.de.



Foto: Gene Editing © Fotolia, freshidea #88568525

Silhouettes of people © Fotolia, PrintingSociety #57193055

Der vfa ist der Wirtschaftsverband der forschenden Pharma-Unternehmen in Deutschland. Er vertritt die Interessen von 47 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 rund 80.000 Mitarbeiter:innen. 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 30 Unternehmen an.

BIOTECH-REPORT

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2022

Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und medizinische
Bedeutung für Menschen mit seltenen Erkrankungen

JÜRGEN LÜCKE

MATHIAS BÄDEKER

MARKUS HILDINGER

© 2022 Boston Consulting Group. Alle Rechte vorbehalten

Für Nachbestellungen und Nachdruckgenehmigungen wenden Sie sich bitte an BCG unter permissions@bcg.com

JUNI 2022 | BOSTON CONSULTING GROUP • vfa bio

Vorwort

Die medizinische Biotechnologie ist Grundlage für viele neue Therapeutika. Für die Erforschung seltener Erkrankungen, die zu 80 % genetischen Ursprungs sind, spielt sie zudem eine ganz besondere Rolle. Denn genetische und molekularbiologische Methoden sowie Erkenntnisse über das menschliche Erbgut sind unerlässlich für ein besseres Verständnis dieser Erkrankungen und natürlich auch für das Finden möglicher therapeutischer Ansätze. Wir haben uns deshalb für Orphan Drugs – also Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen – als Schwerpunktthema für unseren diesjährigen Biotech-Report entschieden.

In Deutschland leben insgesamt rund 4 Millionen Menschen, die an einer seltenen Erkrankung leiden. In der EU ist Anfang 2000 die "EG-Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden" in Kraft getreten. Und diese Verordnung ist ein echter Erfolg: Vor 2000 dürfte jährlich kaum mehr als ein Medikament gegen eine seltene Erkrankung zugelassen worden sein. Inzwischen sind es insgesamt schon 200! Allerdings gibt es angesichts von 8.000 verschiedenen seltenen Erkrankungen weiterhin noch sehr viel zu tun. Die entsprechenden Förderungen sind also nach wie vor notwendig.

Ziel der Ampel-Regierung – so hat sie es in ihrem Koalitionsvertrag festgehalten – ist ein Aufbruch für Innovationen und Investitionen. Die Bundesregierung

spricht sich für ein vorsorgendes, krisenfestes und modernes Gesundheitssystem, das die Chancen biotechnologischer und medizinischer Verfahren nutzt, sowie für einen starken Produktionsstandort Deutschland aus. Die Bekämpfung seltener Erkrankungen wird explizit genannt. Über diese politischen Bekenntnisse freuen wir uns, zeigen sie doch auch eine Wertschätzung für unsere Branche. Nun wird es auf die richtigen Weichenstellungen ankommen!

Denn der Standort Deutschland bedarf dringend einer Stärkung in den Bereichen Produktion, Digitalisierung und klinische Prüfungen sowie innovationsfreundliche Rahmenbedingungen. Und das "Ja" zur Biotechnologie sollte durch eine ganze Reihe an Maßnahmen untermauert werden, die den immer stärkeren Fachkräftemangel ebenso adressieren wie die nach wie vor weltweit nicht kompetitive Finanzierungslage für Biotech-Start-ups in Deutschland. Unsere Regierung dürfte alle Hände voll zu tun haben.

Die medizinische Biotechnologie hat bereits in der Covid-19-Pandemie eindrucksvoll unter Beweis gestellt, was in ihr steckt. Mit den richtigen Maßnahmen wird sie ihr Potenzial vollumfänglich entfalten können – zum Nutzen für die Patient:innen und den Standort Deutschland!



Dr. Frank Mathias
Vorsitzender vfa bio
© Foto: Rentschler Biopharma SE



Dr. Jürgen Lücke
Managing Director und Senior Partner
der Boston Consulting Group
EMESA Business Development Chair

Inhalt

2	Vorwort
4	Zusammenfassung
5	Executive Summary
6	Corona Spezial: Medizinische Biotechnologie ermöglicht noch bessere Impfstoffe und Therapeutika
8	Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland
19	Menschen in der medizinischen Biotechnologie
25	Einleitung: Was sind seltene Erkrankungen, und was sind Orphan Drugs?
36	Besondere Herausforderungen bei der klinischen Entwicklung und Produktion von Orphan Drugs
39	Beispiele für den (klinischen) Nutzen von biopharmazeutischen Orphan Drugs
50	Bedeutung der Digitalisierung für seltene Erkrankungen
57	Auf einen Blick: Wissenswertes und aktuelle Entwicklungen rund um Orphan Drugs
59	Handlungsempfehlungen für die Bundesregierung
60	Abkürzungsverzeichnis
61	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 Ärzt:innen 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 Patient:innen durch entsprechende Ärzt:innen.

Zusammenfassung

Die wichtigsten Wirtschaftsdaten der medizinischen Biotechnologie in Deutschland für 2021 auf einen Blick:

- Der Umsatz mit Biopharmazeutika (Apotheken- und Klinikmarkt) erhöhte sich gegenüber 2020 um 10,2 % auf 16,1 Milliarden Euro. Der Anteil dieses Umsatzes am Gesamtpharmamarkt stieg leicht von 30,8 % auf 31,4 %. Wachstum gab es in allen medizinischen Anwendungsgebieten. In diesen Zahlen sind die von der Bundesregierung getragenen Umsätze mit SARS-CoV-2-Impfstoffen nicht enthalten, die für 2021 in Deutschland bei schätzungsweise 2 bis 2,5 Milliarden Euro gelegen haben dürften.
- Biosimilars zeigen nach ihrer Markteinführung in Deutschland ein starkes Wachstum; sie erreichen bereits im ersten Jahr signifikante Marktanteile von bis zu 80 %.
- Mit 26 neu zugelassenen Biopharmazeutika kamen diese auf einen Anteil von 46 % aller Neuzulassungen – ein ähnlicher Wert wie 2020.
- Die Pipeline ist trotz der Erschwernisse durch die Coronapandemie weiter gewachsen, und zwar um 1,8 %: Die Zahl der biopharmazeutischen Präparate in klinischer Entwicklung erhöhte sich binnen Jahresfrist von 657 auf 669.
- Die Firmen der medizinischen Biotechnologie stellten weiterhin neue Beschäftigte ein. Die Belegschaft vergrößerte sich um 3,1 % auf gut 46.000 – das ist erneut ein Rekordstand.

Im Mittelpunkt des Biotech-Reports 2022 stehen Orphan Drugs, also Medikamente für Menschen mit seltenen Erkrankungen. Eine Erkrankung gilt in der EU als selten, wenn davon nicht mehr als fünf von 10.000 Personen betroffen sind. Es gibt schätzungsweise 8.000 verschiedene seltene Erkrankungen; in Deutschland leiden ca. 4 Millionen Menschen an einer davon. Bisher wurden in der EU 200 Orphan Drugs zugelassen. Die Mehrzahl aller Orphan Drugs

(68 %) durchläuft das Standard-Zulassungsverfahren bei der europäischen Zulassungsagentur (EMA), 25 % werden bedingt (mit Auflagen) zugelassen und 7 % unter außergewöhnlichen Umständen. Die EMA überprüft unmittelbar vor der Zulassung erneut den Orphan-Status und damit auch den Zusatznutzen im Vergleich zu bereits verfügbaren Arzneimitteln. In drei Vierteln dieser Fälle – genau bei 74,4 % der Überprüfungen – hat die EMA den neuen Orphan Drugs eine verbesserte Wirksamkeit attestiert. Nach ihrer EU-Zulassung durchlaufen Orphan Drugs in Deutschland wie alle Medikamente das AMNOG-Verfahren inklusive der Erstattungsbeitragsverhandlungen.

Die in der EU Anfang 2000 in Kraft getretene "EG-Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden" ist ein Erfolg. Eine Weiterführung der Förderung ist notwendig, da es für rund 98 % aller seltenen Erkrankungen noch keine Orphan Drugs gibt. Um dieses Gebiet weiter voranzubringen, müssen die Methodik der Nutzenbewertung an die Besonderheiten der seltenen Erkrankungen angepasst, die Vernetzung ausgebaut und die Registerlandschaft verbessert werden. Außerdem sollten zur Beschleunigung der Diagnosestellung digitale Lösungen und die Infrastruktur gefördert werden.

Um das große Potenzial der medizinischen Biotechnologie in Deutschland zu heben und den medizinischen Fortschritt sicherzustellen, braucht die Branche insgesamt stabile und innovationsfördernde Rahmenbedingungen. Ziel der Ampelkoalition – so hat sie es Ende 2021 in ihrem Koalitionsvertrag festgehalten – ist ein Aufbruch für Innovationen und Investitionen. Für die Pharma- und Biotech-Industrie sind dies eigentlich gute Voraussetzungen und eine Chance, die Rolle einer Schlüsselindustrie einzunehmen. Hierfür müssen die Weichen allerdings richtig gestellt werden, indem – bei einem klaren Bekenntnis zur Biotechnologie – der Standort gestärkt und die Innovationskraft nachhaltig gefördert werden, zum Nutzen für die Patient:innen, inklusive solcher mit einer seltenen Erkrankung.

Executive Summary

Key economic data on medical biotechnology in Germany for 2021 at a glance:

- Sales of biopharmaceuticals (in the pharmacy and hospital market) increased by 10.2% relative to 2020, to €16.1 billion. The share of this revenue as a percentage of the total pharmaceuticals market rose slightly from 30.8% to 31.4%. Nearly all fields of medical application saw growth. These figures do not include SARS-CoV-2 vaccine sales covered by the federal government, estimated at between €2 billion and €2.5 billion in Germany in 2021.
- Biosimilars show strong growth since their market launch in Germany; they already achieve significant market share of up to 80% within the first year.
- With 26 newly approved biopharmaceuticals, these accounted for 46% of all new registrations—a similar figure as in 2020.
- The pipeline continued to grow by 1.8% in spite of the difficulties caused by the coronavirus pandemic: The number of biopharmaceutical compounds in clinical development rose within the space of one year, from 657 to 669.
- Companies active in medical biotechnology continue to hire. The workforce increased by 3.1% to over 46,000—another record level.

The focus of the Biotech-Report 2022 is on orphan drugs, i.e., drugs for people with rare diseases. A disease is considered rare in the EU if no more than five in 10,000 people are affected by it. There are an estimated 8,000 different rare diseases; in Germany, about 4 million people suffer from one of them. To date, 200 orphan drugs have been approved in the EU. The majority of all orphan drugs (68%) go through the standard approval process at the European Medicines Agency (EMA); 25% are approved conditionally, while 7% are approved under exceptional circumstances. Immediately before approval,

EMA reassesses the orphan status, and thus also the additional benefit compared to already available drugs. In three quarters of these cases—more precisely, 74.4% of the reassessments—EMA has certified improved efficacy for the new orphan drugs. After their EU approval, orphan drugs go through the AMNOG procedure in Germany, like all medicines, including negotiations regarding reimbursement rates.

The European Regulation on Orphan Medicinal Products, which came into force in the EU at the beginning of 2000, has been a success. Continued funding is necessary because for approximately 98% of all rare diseases there are no orphan drugs available yet. To further advance this field, the methodology of benefit assessment must be adapted to the specifics of rare diseases, the network expanded, and the registry landscape improved. In addition, digital solutions and infrastructure should be supported to accelerate diagnosis of the disease.

To leverage the vast potential of medical biotechnology in Germany and ensure medical progress, the industry as a whole needs stable, innovation-friendly framework conditions. The goal of the German governing coalition, as it stated in its coalition agreement at the end of 2021, is an upswing for innovation and investment. These are actually good conditions for the pharmaceutical and biotech industry, and an opportunity to become a key industry. Achieving this, however, will require setting the right course by strengthening the location and sustainably promoting innovative strength—with a clear commitment to biotechnology—for the benefit of patients, including those with rare diseases.

Corona Spezial: Medizinische Biotechnologie ermöglicht noch bessere Impfstoffe und Therapeutika

Gegen die Coronapandemie haben Unternehmen in Rekordzeit eine Reihe von Impfstoffen, Therapeutika und prophylaktisch einsetzbaren Antikörpern entwickelt und großtechnisch produziert. Das hat wesentlich dazu beigetragen, Menschenleben zu retten und vielen Infizierten eine intensivmedizinische Behandlung zu ersparen. Dennoch besteht die Pandemie auch nach mehr als zwei Jahren ungebrochen fort. Denn die mittlerweile entstandenen Varianten des ursprünglichen Erregerstamms sind noch infektiöser und lassen sich durch einige der zugelassenen Impfstoffe, Prophylaktika und Therapeutika weniger gut bekämpfen. Deshalb hat die Entwicklung weiterer Medikamente aller drei Gruppen für die Unternehmen nach wie vor hohe Priorität. Hinzu kommen die Probleme der Menschen mit "Long Covid", also mit Spätfolgen einer akuten Covid-19-Erkrankung. Auch für sie arbeiten Unternehmen an Medikamenten.

Impfstoffe

Weltweit sind mittlerweile Covid-19-Impfstoffe in zweistelliger Zahl zugelassen, fünf davon auch in der EU (Stand 09.05.2022): Zwei verwenden mRNA, zwei basieren auf Vektorviren, einer auf einem rekombinanten Protein. Trotz unterschiedlicher Technologien beruhen sie alle auf der Anwendung modernster medizinischer Biotechnologie. Auch sind sie alle gut wirksam darin, schwere Krankheitsverläufe meist zu verhindern. Ihr Vermögen, jegliche Ansteckung – gerade auch mit der Omikron-Variante – zu verhindern, ist allerdings limitiert. Weltweit wird deshalb an variantenangepassten Impfstoffen sowie an Vakzinen der nächsten Generation mit guter Schutzwirkung auch vor mild verlaufenden Infektionen gearbeitet.

Der in der westlichen Welt meistverwendete Impfstoff – der mRNA-Impfstoff von BioNTech/Pfizer – wurde in Deutschland erfunden und dann von beiden Unternehmen gemeinsam entwickelt. Ein Netzwerk von in Deutschland ansässigen Firmen leistet auch einen wesentlichen Beitrag zu seiner Produktion im

globalen Maßstab. An der Produktion der übrigen vier EU-zugelassenen Impfstoffe waren oder sind deutsche Unternehmen ebenfalls beteiligt – als Zulieferer oder Lohnfertiger. Für den Aufbau weiterer Produktionsstätten für mRNA-Impfstoffe in der Welt liefert das Mainzer Unternehmen BioNTech Produktionscontainer, die vor Ort zu funktionsfähigen Einheiten verbunden werden können. Erstes Einsatzgebiet ist Afrika. Die Tübinger CureVac entwickelt ebenfalls transportable Produktionseinheiten.

Künftig dürften sich die Aktivitäten am Standort Deutschland für Covid-19-Impfstoffe noch ausweiten, denn hierzulande arbeiten Unternehmen und Institute an 17 neuen Covid-19-Impfstoffen – darunter solchen zur nasalen Applikation (für einen besonders starken Schutz vor einer Ansteckung) oder speziell für Immunsupprimierte. Außerdem wollen Unternehmen an deutschen Standorten an der Produktion weiterer Impfstoffe mitwirken.

Die Bundesregierung hat zudem mit fünf in Deutschland tätigen Unternehmen bzw. Konsortien Pandemiebereitschaftsverträge geschlossen. Damit verpflichten sich die Unternehmen, im Pandemiefall Produktionskapazitäten so einzusetzen, dass sie binnen Monaten einen Impfstoff gegen den neuen Erreger(stamm) ausliefern können – je nach vorgehaltener Technologie einen mRNA-, einen Vektor- oder einen Proteinbasierten Impfstoff. Die Gesamtkapazität geht weit über den Eigenbedarf Deutschlands hinaus und kann auch zur Versorgung anderer Länder beitragen.

Therapeutika

Viele Unternehmen entwickeln auch therapeutische Medikamente gegen Covid-19. Da die Krankheit verschiedene Stadien durchläuft und viele Organe betrifft, benötigt man Medikamente unterschiedlicher Art:

- antivirale Medikamente für Patient:innen in der Anfangsphase der Erkrankung,

- Medikamente gegen Thrombosen und andere Herz-Kreislauf-Probleme,
- Medikamente zur Dämpfung der überschießenden Immunreaktion bei schwerer Erkrankung,
- Medikamente zur Stabilisierung der Lungenfunktion bei schwerer Erkrankung,
- Medikamente zum Überwinden der Spätfolgen ("Long Covid").

Mittlerweile konnten mehrere antivirale Medikamente zugelassen werden, ebenso dämpfende Immunmodulatoren. Gegen das bei Erkrankten hohe Risiko von Blutgerinnseln können mehrere Gerinnungshemmer innerhalb ihrer Zulassung eingesetzt werden. Nur für die Stabilisierung der Lungenfunktion konnten noch keine Medikamente zugelassen werden.

Mehr als 600 Medikamente werden derzeit daraufhin geprüft, ob sie sich für eine der genannten Anwendungen eignen. Dabei handelt es sich sowohl um biopharmazeutische als auch um chemisch-synthetische Medikamente. Die meisten waren zuvor bereits gegen andere Erkrankungen im Einsatz oder in der Entwicklung. Unter den antiviralen Medikamenten sind allerdings auch Neuentwicklungen. Dazu zählen mehrere biopharmazeutische Antikörper-Medikamente, deren Entwicklungszeit bis zur Zulassung weniger als zwei Jahre betrug: ein absoluter Rekord, da sonst für neue Medikamente Entwicklungszeiten von durchschnittlich 13 Jahren angesetzt werden. Die Antikörper sollen die Viren inaktivieren, ehe diese die Körperzellen befallen können. Wirksam sind sie bei Verabreichung durch Infusion oder Injektion in den ersten Tagen einer Infektion. Mehrere Unternehmen arbeiten daran, sie auch in inhalierbarer Form verfügbar zu machen.

Neben den Antikörpern entwickeln Unternehmen und Forschungsinstitute – auch in Deutschland – noch weitere Wirkstofftypen, welche die Viren extrazellulär blockieren sollen, darunter Aptamere, Nanobodies, DARPins und Fusionsproteine. Auch diese Wirkstoffe, von denen einige bereits mit Patient:innen erprobt werden, beruhen alle auf Biotechnologie.

Biotechnologisch hergestellt werden auch viele Medikamente, die zur Immundämpfung eingesetzt oder erprobt werden. Erfunden wurden sie ursprünglich gegen Autoimmunkrankheiten wie rheumatoide Arthritis, periodische Fiebersyndrome oder ANCA-assoziierte Vaskulitis.

Deutsche Unternehmen entwickeln Covid-19-Medikamente für alle genannten Aufgabenbereiche. Dabei spielen sie sowohl biotechnologische Kompetenzen als auch solche im Umgang mit chemischen Substanzen aus. Zu Deutschlands Stärken im Ländervergleich gehört unter anderem die Entwicklung von therapeutischen RNA-Molekülen unterschiedlichen Typs.

Die medizinische Biotechnologie zeigt also generell und gerade auch am Standort Deutschland ihr Potenzial, Antworten auf neue medizinische Herausforderungen zu erarbeiten, und das sogar in früher ungekannter Geschwindigkeit. Deutschland tut gut daran, diese Technologie am Standort weiter auszubauen und dafür Sorge zu tragen, dass das ausgeprägte Miteinander von akademischen, industriellen und behördlichen Akteuren, das sich im Verlauf der Arbeit an Pandemie-Medikamenten entwickelt hat, erhalten bleibt.

Starke deutsche Biotechnologie

Wegweisende Beiträge zur Pandemiebekämpfung



Erster Covid-19-Impfstoff mit EMA-Zulassung in Deutschland erfunden und produziert



Weltweit erster Covid-19-Test in Deutschland entwickelt



Deutsche Biotech-Unternehmen führend in der mRNA-Technologie



Mehr als 50 Projekte von Unternehmen und Instituten in Deutschland für weitere Covid-19-Impfstoffe und -Therapeutika

Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland

Im Jahr 2021 wurde in Deutschland mit Biopharmazeutika ein Umsatz von rund € 16,1 Mrd. erzielt; das entspricht einem Wachstum von 10,2 % gegenüber dem Vorjahr. Im selben Zeitraum nahmen die Umsätze des gesamten deutschen Pharmamarktes um 8,1 % zu. Wie in den Vorjahren sind die steigenden Umsatzzahlen für Biopharmazeutika auf den weiterhin hohen medizinischen Bedarf und die vermehrt zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapieoptionen durch die vielen zulassungsstarken Jahre für Biopharmazeutika zurückzuführen. Ihr Umsatzanteil am gesamten Pharmamarkt ist dadurch von 30,8 % auf 31,4 % im Jahr 2021 angestiegen (Abbildung 1). Da Preiserhöhungen für Arzneimittel weiterhin gesetzlich ausgeschlossen sind, zeigen diese Zahlen eindrucksvoll die wachsende Bedeutung von Biopharmazeutika für die Versorgung von Patient:innen.

Onkologie und Immunologie blieben mit jeweils rund 28 % Marktanteil die beiden umsatzstärksten Bereiche (Abbildung 2), wobei die Onkologie erstmals leicht vor der Immunologie lag. Zusammen mit den Stoffwechselerkrankungen machten die drei größten Anwendungsgebiete fast drei Viertel des biopharmazeutischen Gesamtumsatzes aus.

Unter Onkologie sind alle Krebstherapeutika – gegen solide sowie hämatologische Tumore – zusammengefasst. Bei den hämatologischen Erkrankungen werden die nicht-malignen Erkrankungen eingeordnet (z. B. Gerinnungsstörungen). Unter Immunologie werden Biopharmazeutika gegen Autoimmunerkrankheiten außerhalb des Zentralnervensystems (z. B. rheumatoide Arthritis oder Psoriasis) aufgeführt. Biopharmazeutika in der Immunonkologie werden unter Onkologie und solche gegen Multiple Sklerose unter

Sofern nicht explizit anders ausgewiesen, umfasst der Begriff "Biopharmazeutika" in dieser Studie therapeutische 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 Kassen zu einzelnen Präparaten, da diese Rabatte im Einzelnen nicht öffentlich sind. Durch diese Rabatte tragen die forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen zur finanziellen Solidität des GKV-Systems bei: So summierte sich 2021 das gesamte Rabattvolumen für Arzneimittel (biopharmazeutische und chemisch-synthetisch hergestellte) auf € 11,6 Mrd., davon € 6,5 Mrd. (+13 %) für die gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge und die aus dem AMNOG-Verfahren resultierenden Abschläge auf den Herstellerpreis plus weitere € 5,1 Mrd. (+2 %) für individuell mit den Kassen ausgehandelte Rabatte.

Die SARS-CoV-2-Impfstoffe und -Antikörper sind nicht in den Netto-Gesamtumsätzen des Apotheken- und Krankenhausmarktes enthalten, da sie direkt von der Bundesregierung über ein zentrales EU-Corona-Impfstoffprogramm bzw. im Fall der Antikörper als Direktbezug bei den Herstellern beschafft sowie bezahlt werden.

ABBILDUNG 1 | Hoher medizinischer Bedarf ist Wachstumstreiber für Biopharmazeutika

Umsatz mit und Marktanteil von 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

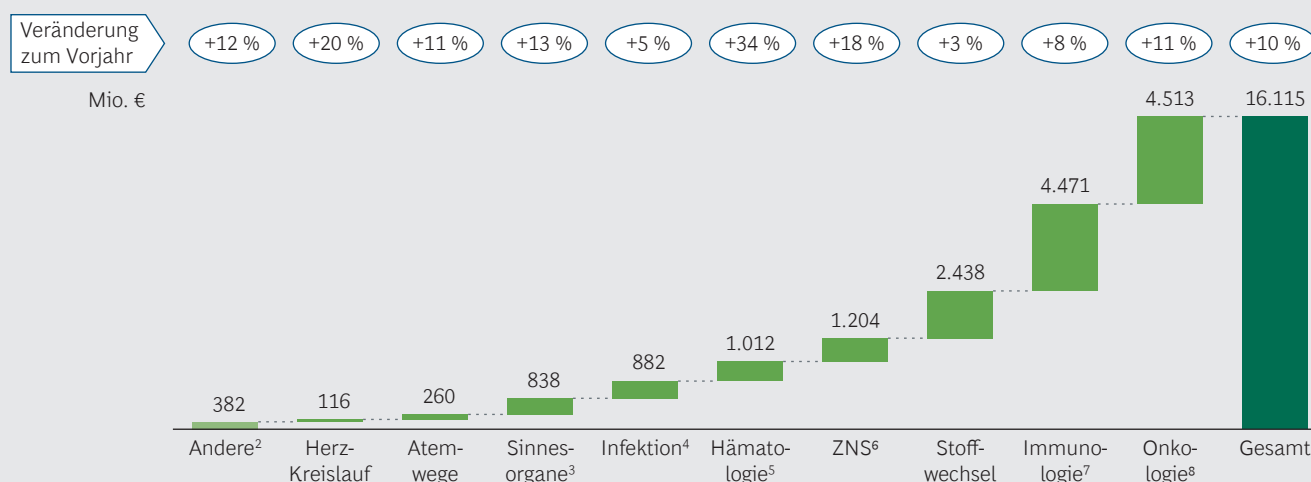
ZNS einsortiert. Diabetes Typ 1 und 2 sowie Erbkrankheiten aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten werden bei Stoffwechsel, Asthma bei den Atemwegserkrankungen und Impfstoffe bei Infektion erfasst.

Insgesamt verzeichneten alle Anwendungsgebiete bis auf Immunologie, Infektion und Stoffwechsel im Jahr 2021 ein zweistelliges Umsatzwachstum, wobei die

Hämatologie im zweiten Jahr in Folge mit 34 % am stärksten wuchs. Ursächlich hierfür war insbesondere eine Gesetzesänderung, nach der Hämophiliepräparate seit September 2020 über die Apotheken abgegeben werden müssen, während sie davor wegen des bis dahin zulässigen Direktvertriebs in den Daten nicht erfasst werden konnten. Der Bereich des Zentralnervensystems wies mit 18 % ebenfalls erneut ein starkes Wachstum auf, was insbesondere auf das

ABBILDUNG 2 | Onkologie erstmals umsatzstärkstes Anwendungsgebiet

Umsatz¹ mit Biopharmazeutika in Deutschland 2021 (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. Makuladegeneration ⁴U. a. Impfstoffe und antivirale Wirkstoffe ⁵Ohne hämatologische Onkologie

⁶U. a. Spinale Muskelatrophie ⁷U. a. TNF- α -Inhibitoren; ohne Multiple Sklerose (s. ZNS) ⁸Inklusive Immunonkologika

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

ABBILDUNG 3 | € 2 – 2,5 Mrd. Umsatz mit SARS-CoV-2-Impfstoffen in Deutschland 2021

Nur Schätzwerte verfügbar

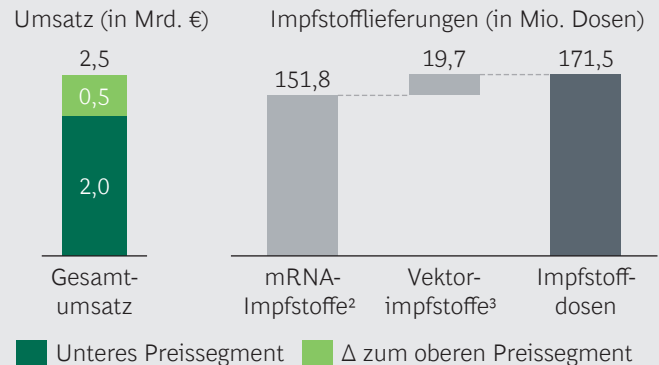
Keine offiziellen Daten zu Umsätzen mit SARS-CoV-2-Impfstoffen verfügbar

Angaben zu Umsätzen basieren auf Schätzungen:

- EU-weit verhandelte Preise nicht öffentlich, nur Schätzwerte verfügbar
- Anzahl gelieferter Dosen beim BMG einsehbar

"Reale" Umsätze könnten aufgrund national bestellter Tranchen noch etwas höher sein

Umsatzschätzung und Lieferungen für 2021¹



¹Basierend auf Impfstofflieferungen in 2021; keine GKV-/PKV-Regelleistung, Finanzierung über die Bundesregierung ²Impfstoffe von BioNTech und Moderna
³Impfstoffe von AstraZeneca und Johnson & Johnson
 Quelle: <https://impfdashboard.de/>; BCG-Analyse

Gentherapeutikum Onasemnogen abeparvovec zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie sowie den rekombinanten Antikörper Ocrelizumab zur Behandlung der Multiplen Sklerose zurückzuführen ist. Bemerkenswert ist darüber hinaus der Zuwachs von 20 % im Herz-Kreislauf-Segment, der im Wesentlichen durch die PCSK9-Inhibitoren Alirocumab und Evolocumab bedingt ist, die zur Senkung zu hoher Cholesterinspiegel eingesetzt werden.

Abbildung 2 umfasst – wie auch Abbildung 1 – die Netto-Gesamtumsätze des Apotheken- und Krankenhausmarktes. Daher sind für das Anwendungsgebiet Infektion die Umsätze für SARS-CoV-2-Impfstoffe nicht enthalten, weil diese über ein zentrales EU-Corona-Impfstoffprogramm direkt von der Bundesregierung beschafft sowie bezahlt werden. Da der Bund keine genauen Zahlen veröffentlicht, kann der Umsatz mit von der Bundesregierung in 2021 bestellten SARS-CoV-2-Impfstoffen lediglich geschätzt werden. Dieser belief sich auf etwa € 2 bis 2,5 Mrd. für die gelieferten 171,5 Millionen Dosen Impfstoffe, das Gros davon (151,8 Millionen) mRNA-Impfstoffe (Abbildung 3).

Biopharmazeutika sind inzwischen in vielen Therapiegebieten vertreten. Ihr Umsatzanteil am Gesamtmarkt ist in den letzten zehn Jahren stetig gestiegen und hat im Jahr 2021 zum zweiten Mal in Folge die Marke von 30 % überschritten (2011: 19 %, 2016: 24,8 %, 2020: 30,8 %, 2021: 31,4 %). In den drei bedeutendsten Anwendungsgebieten (Onkologie, Immunologie, Stoffwechsel) sowie im Bereich Sinnesorgane lag der Biopharmazeutika-Anteil wie in den Jahren zuvor jeweils deutlich über dem Durchschnitt. Insgesamt variieren jedoch die biopharmazeutischen Umsatzanteile je nach Anwendungsgebiet stark.

Abbildung 4 zeigt die Bedeutung der Biopharmazeutika in den verschiedenen Anwendungsgebieten. Die x-Achse bildet den Gesamtmarkt (Biopharmazeutika und chemisch-synthetische Moleküle) und seine Umsatzsegmentierung ab. Je höher der Umsatz in einem Anwendungsgebiet, desto größer ist dessen Länge auf der x-Achse; d. h., 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 44 % des Umsatzes in der Onkologie auf Biopharmazeutika, im Bereich Herz-Kreislauf sind es dagegen nur 4 %.

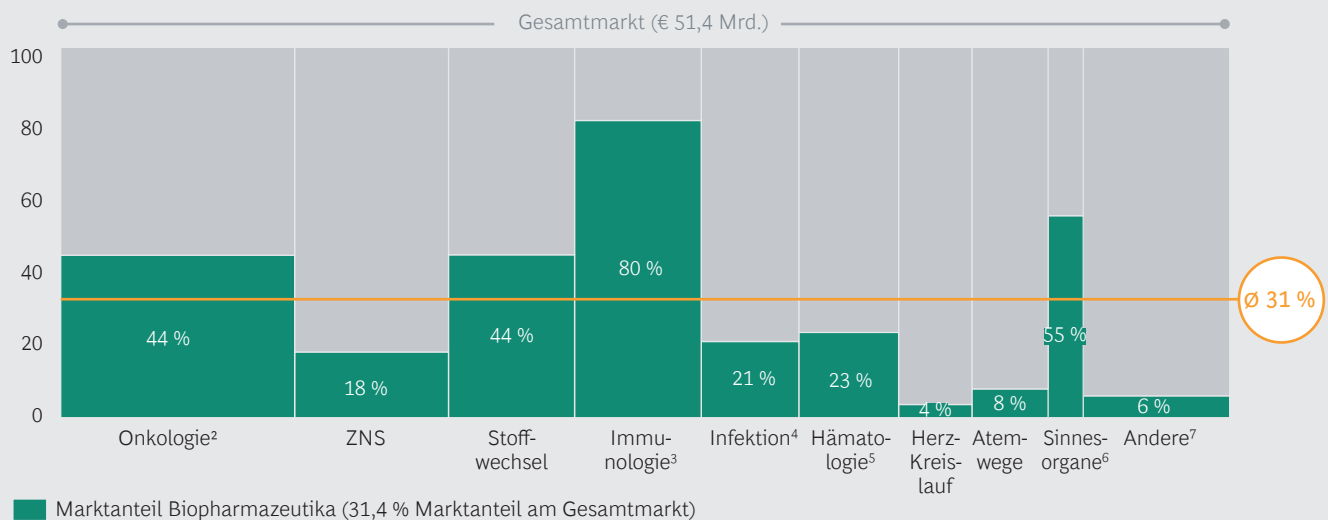
Der Umsatzanteil von Biopharmazeutika in der Immunologie liegt seit Jahren auf hohem Niveau (2020: 81 %, 2021: 80 %), gefolgt vom Bereich Sinnesorgane mit 55 % (2020: 45 %), der jedoch in absoluten Zahlen zu den kleinsten Anwendungsgebieten gehört. Platz 3 teilen sich Stoffwechsel (2020: 45 %) und Onkologie (2020: 43 %) mit jeweils 44 %. Einen geringeren Anteil haben Biopharmazeutika mit 23 % in den Anwendungsbereichen nicht-onkologische Hämatologie (z. B. Hämophilie, Anämie) (2020: 20 %), Infektion mit 21 % (2020: ebenfalls 21 %) und ZNS mit 18 % (2020: 16 %). Alle anderen Therapiegebiete sowie Atemwegs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen weisen mit ca. 4 bis 8 % nach wie vor nur einen geringen Biopharmazeutika-Anteil auf. Somit konnten Biopharmazeutika in allen Anwendungsgebieten ihren Umsatzanteil im Jahr 2021 weitestgehend halten oder ausbauen.

46 % aller Neuzulassungen sind Biopharmazeutika

Nach lediglich 33 Zulassungen im Jahr 2019 wurden in der EU in den Jahren 2020 und 2021 jeweils 56

ABBILDUNG 4 | Biopharmazeutika stark in vier Bereichen

Umsatzanteil von Biopharmazeutika am Gesamtmarkt¹ in Deutschland 2021



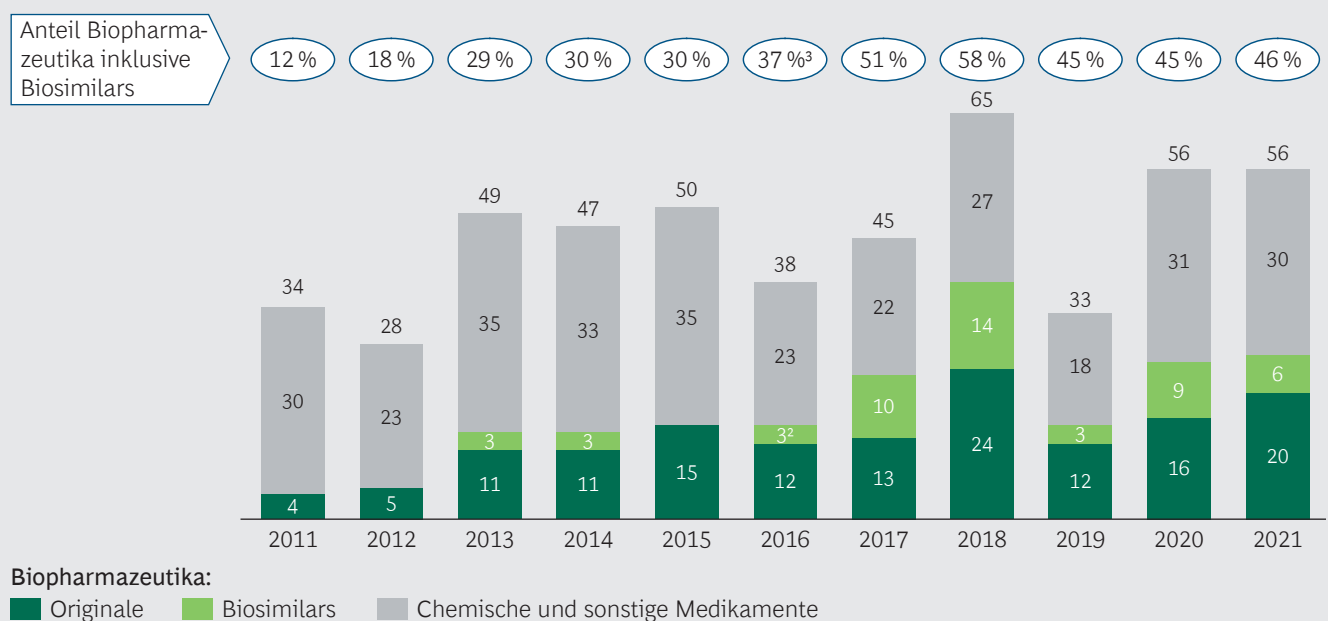
¹Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge ²Inklusive Immunonkologika ³U. a. TNF- α -Inhibitoren; ohne Multiple Sklerose (s. ZNS) ⁴U. a. Impfstoffe und antivirale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

Medikamente mit einem neuen Wirkstoff, einem biosimilaren Wirkstoff oder einer neuen Kombination bekannter Wirkstoffe zugelassen – das ist die zweithöchste Zahl seit 2011. Unter den Neuzulassungen des Jahres 2021 befinden sich 26 Biopharmazeutika, ebenfalls die zweithöchste Anzahl

nach dem Rekordjahr 2018. Damit liegt bereits im neunten Jahr in Folge die Zahl der Biopharmazeutika-Zulassungen im zweistelligen Bereich. Insgesamt machen die 20 Original-Biopharmazeutika und sechs Biosimilars fast die Hälfte (46 %) der Neuzulassungen aus (Abbildung 5).

ABBILDUNG 5 | Biopharmazeutika-Zulassungen halten hohes Niveau

46 % der Neuzulassungen sind Biopharmazeutika¹



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

TABELLE 1 | Neuzulassungen von Biopharmazeutika in der EU (2021)

Klassifizierung	Wirkstoff	Therapiegebiet	Anmerkung
Rekombinante Antikörper	Amivantamab	Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs	
	Bimekizumab	Plaque-Psoriasis	
	Casirivimab/Imdevimab	Covid-19	Kombination zweier neuer Wirkstoffe
	Dostarlimab	Endometriumkrebs	
	Evinacumab	Familiäre Hypercholesterinämie	
	Regdanvimab	Covid-19	
	Sacituzumab Govitecan	Brustkrebs	
	Satralizumab	NMOSD (<i>Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder</i>)	Orphan Drug
	Sotrovimab	Covid-19	
	Tafasitamab	Großzelliges B-Zell-Lymphom	
	Tralokinumab	Atopische Dermatitis	
	Trastuzumab Deruxtecan	Brustkrebs	
ATMP ¹	Idecabtagen vicleucel	Multiples Myelom	Orphan Drug
	Somapacitan	Wachstumshormonmangel	Orphan Drug
Wachstumshormon			
Weiteres Protein	Tagraxofusp	Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie	Orphan Drug
Impfstoffe	SARS-CoV-2-Impfstoff	Prävention von Covid-19	Vektorimpfstoff
	SARS-CoV-2-Impfstoff	Prävention von Covid-19	Vektorimpfstoff
	SARS-CoV-2-Impfstoff	Prävention von Covid-19	Proteinbasierter Impfstoff
	Hepatitis-B-Impfstoff	Prävention von Hepatitis-B-Infektionen	
	Pneumokokken-Impfstoff	Prävention invasiver Pneumokokkenerkrankungen	
Biotechnologisch hergestellter Impfstoff ²	SARS-CoV-2-Impfstoff	Prävention von Covid-19	mRNA-Impfstoff
Biosimilars	2 × Adalimumab	Rheumatoide Arthritis u. a.	
	2 × Bevacizumab	Darmkrebs u. a.	
	Ranibizumab	Makuladegeneration u. a.	
	Insulin aspart	Diabetes	

¹ATMP: Advanced Therapy Medicinal Product (Arzneimittel für neuartige Therapien) ²Nicht rekombinant
 Quelle: vfa

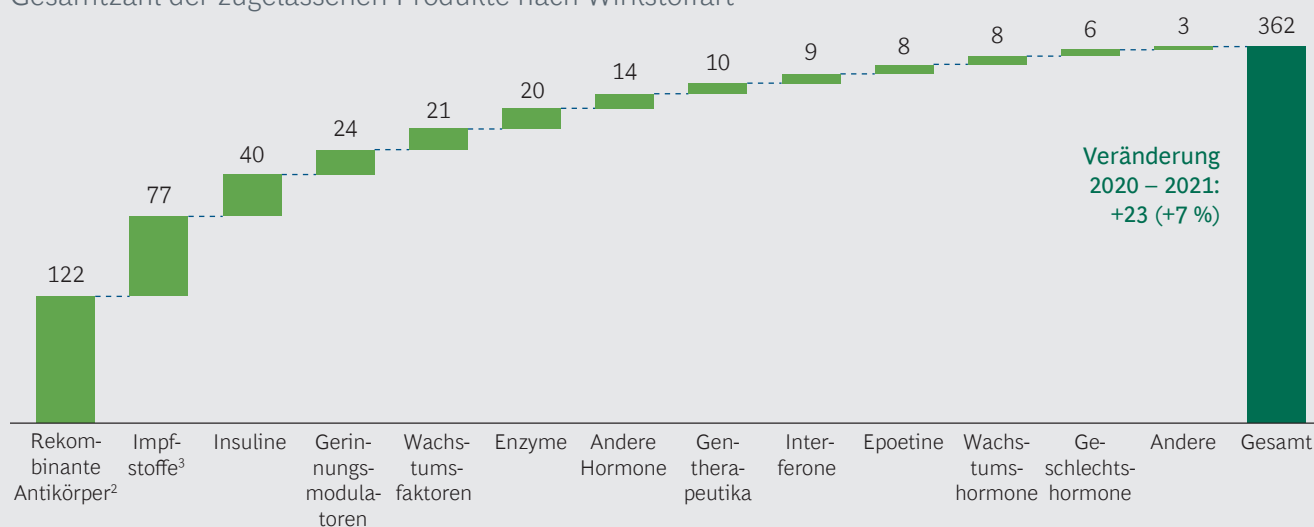
Die 26 Neuzulassungen für rekombinante Biopharmazeutika betreffen verschiedene Therapiegebiete und umfassen folgende Produktklassen (Tabelle 1): Rekombinante Antikörper (zwölf neue plus fünf biosimilare), andere rekombinante Proteine (zwei neue plus ein biosimilares), eine Gentherapie (ATMP, neuartige Therapie) sowie fünf neue rekombinante Impfstoffe, darunter drei zur Prävention von Covid-19 (zwei Vektorimpfstoffe, ein proteinbasierter Impfstoff). Außerdem kam 2021 noch ein weiterer biotechnologisch hergestellter, mRNA-basierter Impfstoff gegen Covid-19 hinzu.

Damit waren Ende 2021 insgesamt 362 Biopharmazeutika (inklusive biotechnologisch hergestellter Impf-

stoffe) für den deutschen Markt zugelassen. Dies entspricht einem deutlichen Zuwachs von 7 % bzw. 23 Produkten gegenüber dem Vorjahr. Der Schwerpunkt lag wie in den Jahren zuvor auf rekombinanten Antikörpern, die mit 122 Zulassungen rund ein Drittel aller zugelassenen Biopharmazeutika ausmachten. Rekombinante Antikörper umfassen neben den "klassischen" Antikörpern auch Derivate, die auf vollständigen Antikörpermolekülen basieren (z. B. Antikörperfusionsproteine), Derivate basierend auf reduzierten Antikörpermolekülen (z. B. Nanobodies) sowie Antikörper-Konjugate (z. B. Antibody-Drug Conjugates, ADC). Zusammen mit den Impfstoffen deckten die Antikörper 55 % aller Zulassungen ab (Abbildung 6).

ABBILDUNG 6 | Großer Zuwachs an neuen Produkten

Gesamtzahl der zugelassenen Produkte nach Wirkstoffart¹



¹Inklusive Biosimilars ²Inklusive Antikörperderivate ³Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt, inkl. der mRNA-Impfstoffe

Anmerkung: Stichtag 31.12.2021

Quelle: Unternehmensauskünfte; EvaluatePharma; BCG-Analyse

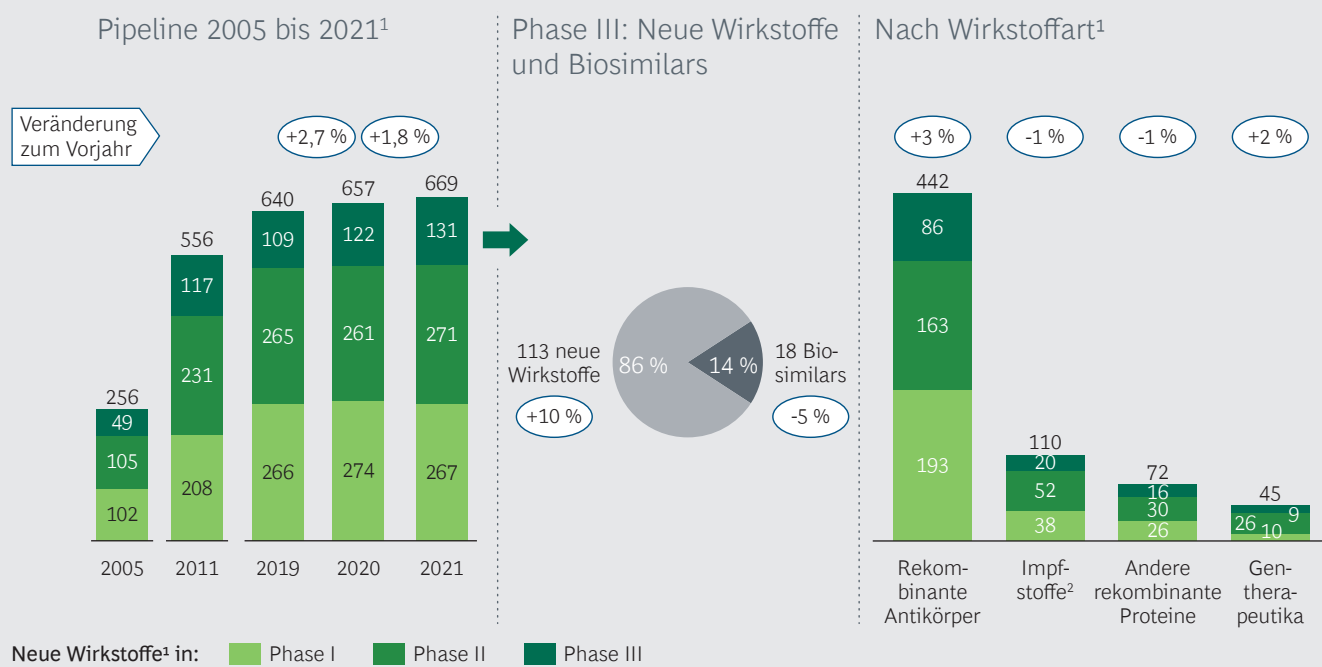
Kontinuierlich hohe Investitionen in gut gefüllte Biopharmazeutika-Pipeline

Im Rahmen dieser Studie wurde auch die klinische Entwicklungspipeline für neue biopharmazeutische Wirkstoffe (d. h. Wirkstoffe, die noch in keiner Indikation in der EU zugelassen sind) und biosimilare Wirkstoffe analysiert. Das Ergebnis: Die biopharmazeutische Pipeline hat sich seit 2005 weit mehr als verdoppelt – von 256 klinischen Entwicklungskandidaten im Jahr 2005 auf 669 Ende 2021 (Abbildung 7, links). Das leichte Wachstum aus dem Vorjahr (+2,7 %) setzte sich auch 2021 fort (+1,8 %). Während die Zahl der Phase-I-Projekte leicht zurückging, stieg die der Phase-II-Projekte um 3,8 %, die der Phase-III-Projekte (inklusive EU-Zulassungsverfahren) sogar um 7,3 % an. Insgesamt stehen diese Zahlen für weiterhin sehr

hohe und kontinuierliche Investitionen in die Biopharmazeutika-Pipeline. Dass die Entwicklungspipeline auch 2021 zulegen konnte, ist insofern bemerkenswert, als es aufgrund der Coronapandemie und der damit einhergehenden Überlastung der Krankenhäuser in vielen Ländern sehr schwierig war, klinische Prüfprogramme zu starten.

Wie bereits in den Vorjahren stellte die Wirkstoffgruppe der rekombinanten Antikörper mit 66 % (2020: 65 %) den Löwenanteil der Entwicklungskandidaten (442 von 669 Projekten), was ihre Bedeutung als Wachstumsmotor der medizinischen Biotechnologie unterstreicht (Abbildung 7, rechts). Erfasst werden auch hier ausschließlich neue Antikörpermoleküle, d. h. keine, die bereits zugelassen

ABBILDUNG 7 | Antikörper dominieren die Pipeline



¹Zahl neuer Wirkstoffe und Biosimilars in der am weitesten fortgeschrittenen Phase; analysiert wurden neue biopharmazeutische Wirkstoffe (d. h. Wirkstoffe, die noch in keiner Indikation in der EU zugelassen sind) und biosimilare Wirkstoffe 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; Citeline's Pharmaprojects Pipeline Service, Jan. 2021; vfa; Unternehmensauskünfte; BCG-Analyse

sind und in einer weiteren Indikation wie z. B. Covid-19 geprüft werden. Bei den Projekten mit "anderen rekombinanten Proteinen" sowie bei den Entwicklungskandidaten für Impfstoffe zeigte sich ein leichter Rückgang (jeweils -1 %). Dass es trotz der zahlreichen Corona-Impfstoff-Entwicklungen keine Zunahme im Bereich der Impfstoffe gab, ist damit zu erklären, dass die Firmen im Vergleich zu den Vorjahren weniger andere neue Impfstoffprojekte initiiert haben. Außerdem sind Corona-Impfstoff-Entwicklungen von Firmen ohne Aktivitäten in Deutschland hier nicht berücksichtigt.

2021 sank die Zahl der Biosimilar-Entwicklungskandidaten in Phase III wie bereits im Jahr zuvor (-5 %) (Abbildung 7, Mitte). Dessen ungeachtet stellten sie immer noch 14 % der Biopharmazeutika-Kandidaten in dieser Phase. Insgesamt blieb der Schwerpunkt der Entwicklungsaktivitäten der Pharma- und Biotech-Unternehmen weiterhin deutlich auf den Neuentwicklungen von Biopharmazeutika.

Manche Wirkstoffe werden in mehr als einem Anwendungsgebiet klinisch geprüft (Abbildung 8), sodass die hier ermittelte Summe höher ist als die Gesamtzahl der Entwicklungsprojekte in Abbildung 7 (669 Projekte in Abbildung 7 vs. 747 Projekte in Abbildung 8). Medizinisch gesehen liegt der Entwicklungsschwerpunkt seit 2010 kontinuierlich auf

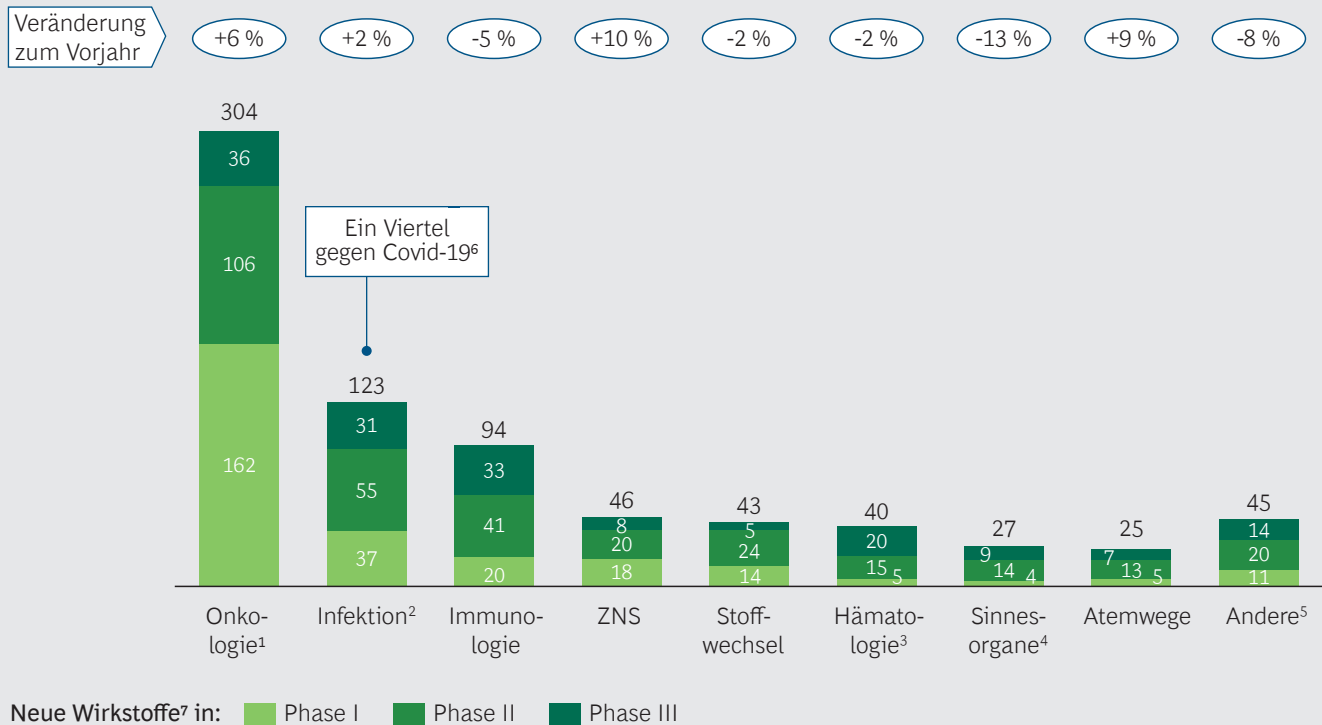
den onkologischen Projekten, zu denen 41 % (304, +6 % gegenüber 2020) aller Entwicklungskandidaten gehören. Der Bereich Prävention und Therapie von Infektionen konnte seinen im Jahr 2020 zum ersten Mal errungenen zweiten Platz mit 123 Projekten (+2 %) gegenüber der Immunologie verteidigen und sogar ausbauen, auch deshalb, weil die Immunologie mit jetzt 94 Projekten um 5 % schrumpfte. Das größte Wachstum verzeichnete mit 10 % der Bereich ZNS, gefolgt vom Anwendungsgebiet Atemwege mit 9 %, wobei in beiden Bereichen das Wachstum von einem niedrigen Niveau ausging. Zusammengefasst stellen die drei größten Bereiche (Onkologie, Infektion, Immunologie) rund 70 % aller Entwicklungsprojekte mit neuen oder biosimilaren Wirkstoffen (Abbildung 8).

Zahl der Beschäftigten wächst weiter

In Deutschland waren 2021 in der medizinischen Biotechnologie insgesamt 130 Unternehmen tätig, die eigene Medikamente entwickeln und teilweise auch vermarkten – ein Anstieg um 3,2 % gegenüber dem Vorjahr (2020: 126). Die Zahl der Beschäftigten wuchs um 3,1 % auf 46.000 – ein Plus von 1.400 Mitarbeiter:innen im Vergleich zum Vorjahr. Der bereits über mehrere Jahre anhaltende positive Beschäftigungstrend konnte somit zum Vorteil für den Standort Deutschland fortgesetzt werden (Abbildung 9).

ABBILDUNG 8 | Onkologie bleibt Entwicklungsschwerpunkt

Biopharmazeutische Wirkstoffe je Anwendungsgebiet



¹Inklusive Immunonkologika ²Inklusive 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 ⁶Impfstoff oder Therapeutikum ⁷Zahl neuer Wirkstoffe und Biosimilars in der am weitesten fortgeschrittenen Phase; analysiert wurden neue biopharmazeutische Wirkstoffe (d. h. Wirkstoffe, die noch in keiner Indikation in der EU zugelassen sind) und biosimilare Wirkstoffe

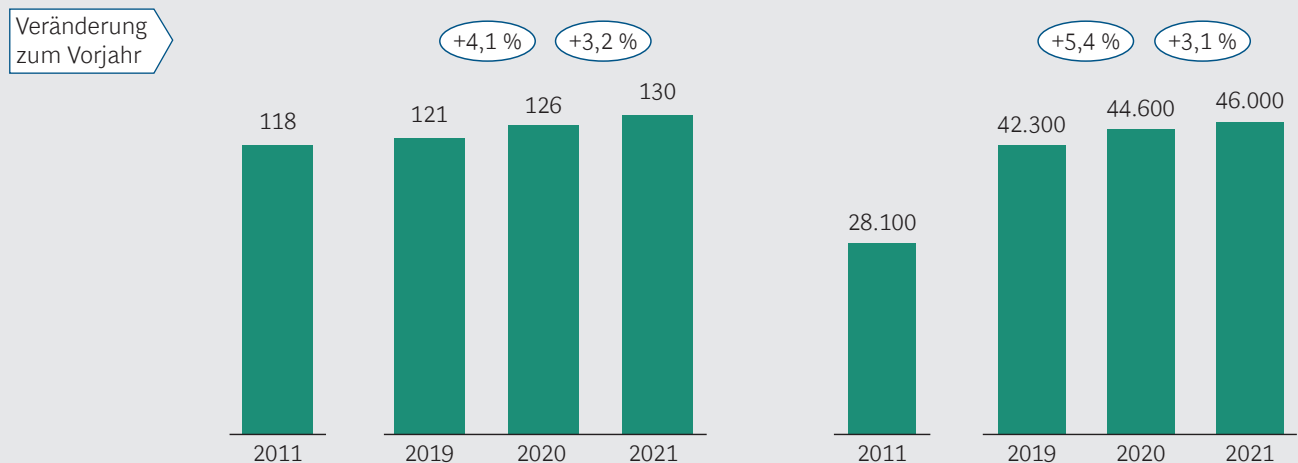
Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Mehrfachzählung möglich: Manche Wirkstoffe in zwei oder mehr Anwendungsgebieten in der Entwicklung; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen

Quelle: EvaluatePharma; Citeline's Pharamaprojects Pipeline Service, Jan. 2021; vfa; Unternehmensinformationen; BCG-Analyse

ABBILDUNG 9 | Zahl der Beschäftigten in der medizinischen Biotechnologie wächst weiter

Zahl der biopharmazeutischen Unternehmen¹ in Deutschland

Beschäftigte in den biopharmazeutischen Unternehmen¹



¹Unternehmen mit Produkten am Markt und/oder Arzneimittelentwicklung

Quelle: Bureau van Dijk; vfa-Mitgliedsunternehmen; BCG-Analyse

10-Jahres-Vergleich zeigt wachsende Bedeutung der Branche

Der 10-Jahres-Vergleich ausgewählter Wirtschaftsdaten für die Jahre 2011 und 2021 macht die wachsende Bedeutung der Biopharmazeutika für die Patient:innen und den Standort Deutschland gleichermaßen deutlich (Abbildung 10):

- Die Zahl der Biopharmazeutika (inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe) wuchs von 197 auf 362.
- Ebenfalls deutlich, nämlich um 20 % – von 556 auf 669 –, konnte die Biopharmazeutika-Pipeline (inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe) ausgeweitet werden.
- Die Umsätze mit Biopharmazeutika in Deutschland haben sich von € 5,5 Mrd. auf € 16,1 Mrd. fast verdreifacht, während sich der Anteil der Biopharmazeutika am Gesamtmarkt von 19 % auf 31 % vergrößerte – das ist ein Anstieg um 63 %.
- Die Zahl der Beschäftigten in den biopharmazeutischen Unternehmen in Deutschland mit eigenen Produkten am Markt oder in der Entwicklung wuchs um 64 % von 28.100 auf rund 46.000 Mitarbeiter:innen.

Diese Zahlen belegen: Biopharmazeutika sind medizinisch wie kommerziell eine Erfolgsgeschichte. Die Unternehmen der medizinischen Biotechnologie sind somit nicht nur wirtschaftlich erfolgreich, sondern zudem auch Fortschrittsstreiber. Angesichts der langen Dauer und hohen Kosten für die Entwicklung dieser

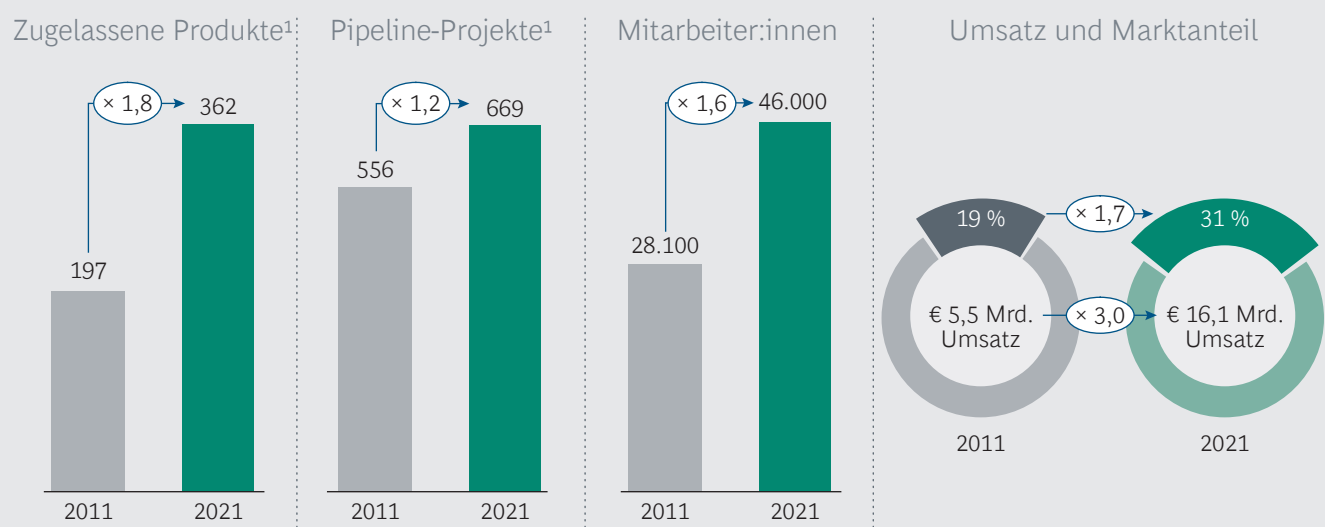
Medikamente sind verlässliche Rahmenbedingungen und ein innovationsfreundliches Umfeld essenzielle Voraussetzungen für Investitionen, Forschung und Fortschritt (s. Handlungsempfehlungen für die Bundesregierung, S. 59).

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 dazugekommen. Ihr Gesamtumsatz nimmt seit 2007 jedes Jahr zweistellig zu, mit einer durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate von 61 %. In den letzten Jahren wurde ihr Wachstum durch besonders viele Zulassungen für biosimilare Antikörper (Infliximab, Rituximab, Trastuzumab, Adalimumab, Bevacizumab) angetrieben. Im Jahr 2021 erreichen die Biosimilars am deutschen Markt mit € 2.182 Mio. (+20 %) erstmals einen Umsatz von mehr als € 2 Mrd. (Abbildung 11; 2020: € 1,820 Mio.).

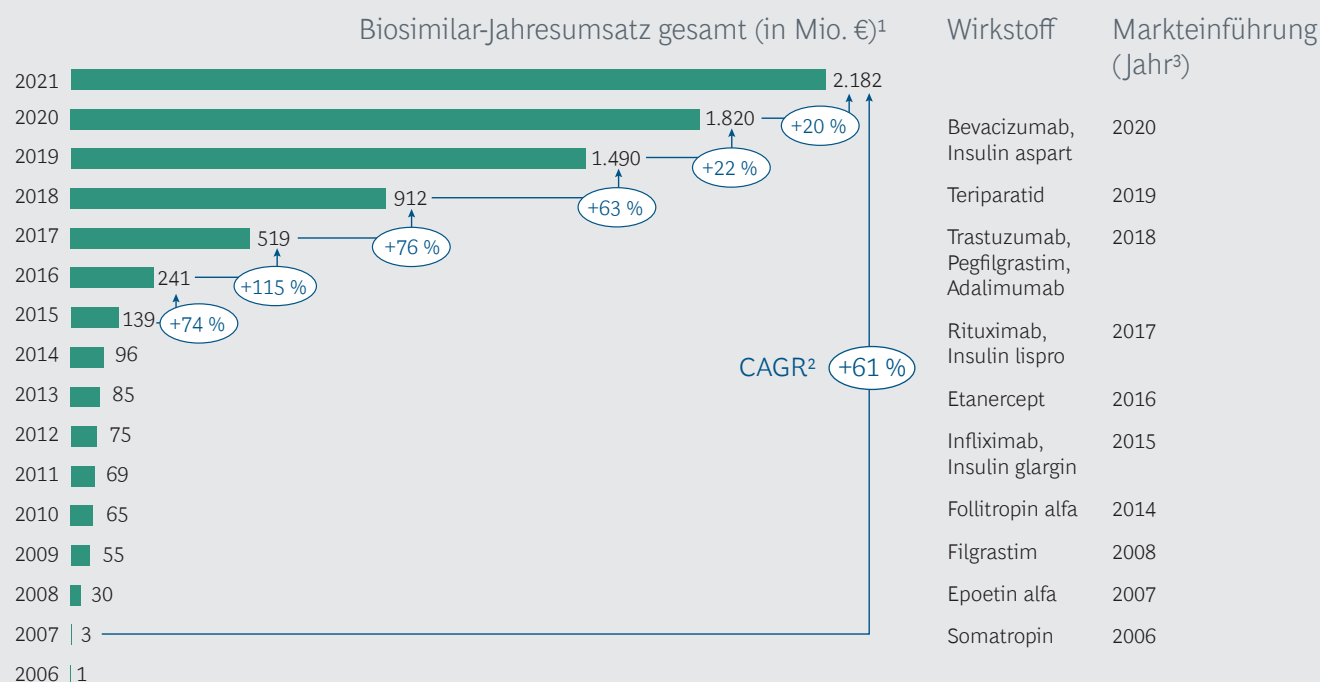
Wo Biosimilars in Konkurrenz zu Originalen stehen (biosimilarfähiger Markt), erzielen sie im Schnitt inzwischen einen Umsatzanteil von 60 % (Abbildung 12; 2020: 52 %). Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich auch die Anbieter von Originalpräparaten dem Wettbewerb stellen: So schließen sie beispiels-

ABBILDUNG 10 | 10-Jahres-Vergleich: Positive Entwicklung setzt sich fort



¹Inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe
Quelle: BCG-Analyse

ABBILDUNG 11 | Biosimilar-Umsätze überschreiten erstmals € 2 Mrd.



¹IQVIA™ Dataview® Arzneimittelverbrauch (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) ³Angabe ist das Jahr der Markteinführung des ersten Biosimilars dieses Wirkstoffs
 Quelle: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG; BCG-Analyse

weise entsprechende Rabattverträge mit den Krankenkassen ab.

Die vergangenen Jahren haben gezeigt, dass Biosimilars bereits im ersten Jahr nach ihrer Einführung in Deutschland Marktanteile von bis zu 80 % gewinnen (Abbildung 13). Und im Anschluss wächst ihr Marktanteil weiter, z. B. auf 92 % für Rituximab, 90 % für Bevacizumab, 89 % für Infliximab und 85 % für Trastuzumab (Stand Ende 2021). Diese Zahlen bestätigen: Der Wettbewerb funktioniert sowohl im Hinblick auf

das Tempo der Marktdurchdringung der Biosimilars als auch im Hinblick auf ihre aktuellen Verordnungsanteile.

Die Marktdurchdringung von Biosimilars ist dabei von vielen Faktoren abhängig, darunter von der Höhe des Preisunterschieds zum Originalpräparat – dessen Hersteller ebenso preislich auf den Wettbewerb reagieren kann – und der Zahl der verfügbaren biosimilaren Produkte. Für alle gilt gleichermaßen, dass eine sachliche und aktuelle Information von Ärzt:in-

ABBILDUNG 12 | Biosimilarfähiger Markt: Biosimilars erreichen erstmals 60 %

Umsatzanteil von Wirkstoffen, für die seit mindestens zwölf Monaten Biosimilars am biopharmazeutischen Markt sind (netto)



Anmerkung: Umsatz in Euro zum Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen im niedergelassenen Bereich (Erstattungsbetrag für AMNOG-Produkte und Listenpreis für übrige Produkte) abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge im GKV- und PKV-Markt, ohne Einsparungen aus Rabattverträgen nach § 130a SGB V; gemessen an den aktuell 16 Substanzen, die bereits über zwölf Monate am Markt verfügbar sind; ohne niedermolekulare Heparine
 Quelle: IQVIA PharmaScope®; BCG-Analyse

nen und Patient:innen entscheidend ist für die Akzeptanz der Produkte.

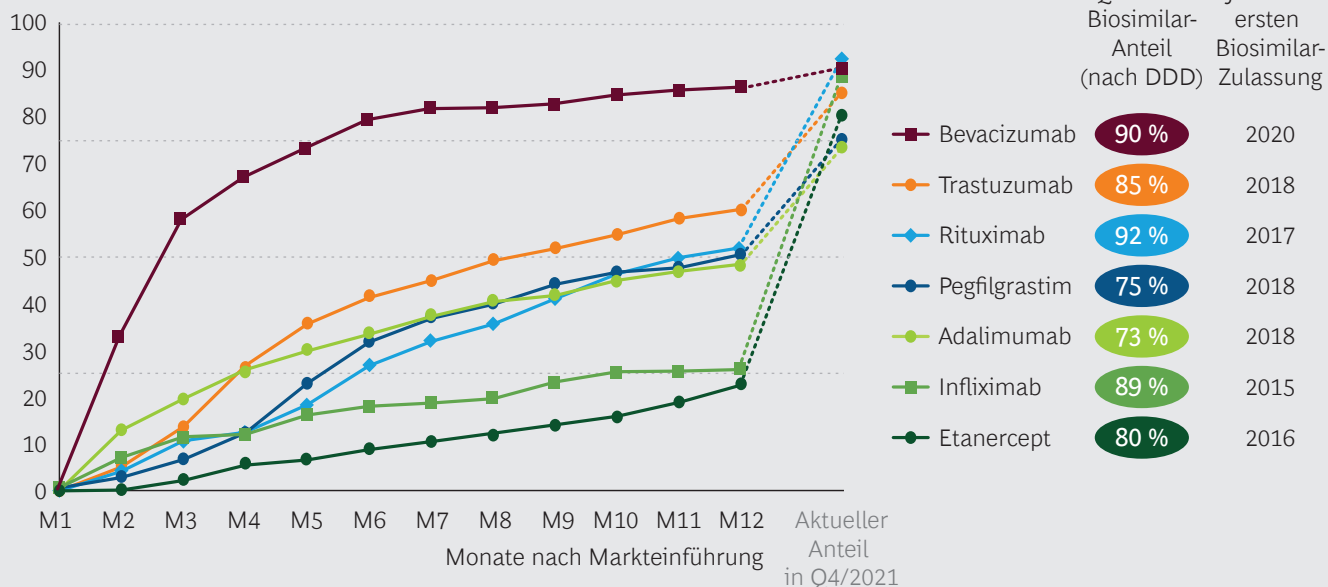
Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Biosimilars in Deutschland ein sehr starkes Wachstum aufweisen und bereits im ersten Jahr nach ihrer Markteinführung signifikante Marktanteile gewinnen. Die

wettbewerbliche Dynamik biopharmazeutischer Therapieoptionen ist längst in vollem Gang und trägt zur Verbesserung der Versorgung von Patient:innen bei. Weitere politische Interventionen wie die ab August 2022 geplante automatische Substitution von Biopharmazeutika in der Apotheke sind in diesem Zusammenhang weder erforderlich noch hilfreich.

ABBILDUNG 13 | Der Wettbewerb funktioniert: Biosimilars mit schnellem Uptake und hohen Verordnungsanteilen

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

Biosimilar-Anteil (%) nach Absatz in DDD



Quelle: IQVIA PharmaScope®, Apothekenmarkt in DDD = Defined Daily Doses

Menschen in der medizinischen Biotechnologie

Die Zahl der Beschäftigten in den biopharmazeutischen Unternehmen in Deutschland mit eigenen Produkten am Markt oder in der Entwicklung ist in den letzten zehn Jahren deutlich gestiegen – von 28.100 auf inzwischen rund 46.000 Mitarbeiter:innen. Die Arbeitsplätze – insbesondere in Forschung, Entwicklung und Produktion – sind in der Regel hoch qualifiziert.

In diesem Kapitel schildern Mitarbeiter:innen aus vfa bio-Mitgliedsunternehmen Ausbildungsaktivitäten ihrer Firmen, so z. B. betriebseigene Ausbildungsaktivitäten, Trainee-Programme, die Zusammenarbeit mit den Industrie- und Handelskammern oder duale Studiengänge. Es zeigt sich, dass im Bereich Pharma und Biotech viele sehr attraktive Ausbildungsunternehmen zu finden sind.

“



Nancy Herrmann
Leiterin Ausbildung



Ausbildung ist eine wichtige Investition in die Zukunft. Unseren Auszubildenden und dualen Student:innen bieten wir eine qualitativ hochwertige Ausbildung, begleitet durch kompetentes, erfahrenes und motiviertes Personal in einem modernen Umfeld. Durch externe Kooperationen steuern wir die Ausbildung entsprechend den Bedürfnissen der Auszubildenden. Freiraum für Mitgestaltung, Förderung von Verantwortungsbewusstsein und ein Austausch auf Augenhöhe sind uns dabei sehr wichtig. Zusätzlich verknüpfen wir Inhalte mit zentralen gesellschaftlichen Themen, wie z. B. Digitalisierung, interkulturelle Strukturen und Nachhaltigkeit.



Jean Katherine Meier
Head of People & Organization Novartis Oncology Germany



Unsere Nachwuchskräfte sind hoch qualifiziert. Ihr Know-how ebenso wie ihre Motivation entscheiden über unsere Zukunft. Deswegen investieren wir kontinuierlich in Aus- und Weiterbildung und erhöhen mit neuen Standorten wie zuletzt München die Attraktivität unserer Präsenz in Deutschland. Unsere Mitarbeitenden erwarten ein innovatives, integratives Arbeitsumfeld, in dem sich alle Altersgruppen wohlfühlen. Unser Arbeitsumfeld ist geprägt von einer Unternehmenskultur, in der sich eigenverantwortliches und flexibles Arbeiten sowie Freizeit, Familie und Beruf besser miteinander vereinbaren lassen, und Gleichberechtigung auf allen Ebenen unser tägliches Handeln bestimmt.



Anne Margarete Hennings
Duale Studentin
Gesundheits- und Sozialmanagement (B. A.)



Als duale Studentin wird mir bei UCB die Möglichkeit geboten, Einblicke in alle Abteilungen zu bekommen. Der konkrete Durchlauf erfolgt individuell. Den Inhalt meines Studiengangs "Gesundheits- und Sozialmanagement" kann ich gut mit meinen Aufgaben bei UCB verbinden, und meine Interessen an medizinischen und pharmazeutischen Fragen kommen zur Geltung.



Jana Steiner
Data Scientist



Industrie 4.0 ist bei AbbVie von der Forschung über die Produktion bis zum Vertrieb relevant. Als duale Informatik-Masterstudentin erlebe ich das täglich und kann so die an der Hochschule gehörte Theorie optimal in der Praxis nachvollziehen. Durch unsere abteilungsübergreifende Zusammenarbeit beim Ausbildungsplan erhalten die dualen Data-Science-Bachelorstudent:innen bei AbbVie eine spannende Ausbildung. Vielfältige Erfahrungen sammeln sie in ihren Praxisphasen, die in allen Unternehmensbereichen stattfinden können. Dadurch wird die Anwendung von Big Data, maschinellem Lernen und Co. aus unterschiedlichen Blickwinkeln umfassend beleuchtet.



Laurin S. Waldmann

Access & Payer Strategy Manager
(ehemaliger Medical Trainee bei Bristol Myers Squibb)



Das Medical-Trainee-Programm bei Bristol Myers Squibb gab mir die Chance, die Bereiche Medical Affairs, Market Access, Clinical Operations und Health Economics mit großer Flexibilität kennenzulernen und mich vor allem in unterschiedlichen Rollen auszuprobieren. Dieses breite Verständnis für die pharmazeutische Industrie in so kurzer Zeit erlangt zu haben ist für meine derzeitige Funktion und sicherlich auch für zukünftige Rollen im Unternehmen von großem Nutzen. Vor allem aber kam ich in jeder Station mit großartigen Menschen in Kontakt, von denen ich viel lernen konnte und mit denen ich über alle Stationen hinweg verbunden geblieben bin.



Dr. Sandra Bosold

Senior Pharmaceutical Advisor Rare Diseases



Ausbildung kann für alle Beteiligten inspirierend und nachhaltig sein: Unser PhiP-(Pharmazeut im Praktikum-)Programm ist dafür ein gutes Beispiel. Ein speziell zugeschnittenes Curriculum führt die Pharmazeut:innen in die Arbeitswelt der pharmazeutischen Industrie ein und geht auf rechtliche und regulatorische Fragen oder Vorgaben für Qualität und Sicherheit ein. Oft bleiben nach dem Praktikum die Kontakte zum Unternehmen bestehen. Für uns ist der Austausch sehr inspirierend, und im besten Fall können wir neue Talente rekrutieren. Daher entwickeln wir nach diesem Vorbild derzeit ein neues bereichsübergreifendes Medical-Trainee-Programm.



Christine Höcht

Associate Director Sales Effectiveness Manager



Mit meinem Hintergrund als Wirtschaftsmathematikerin habe ich nicht das typische Studium für die Pharmaindustrie. Ich bin allerdings überzeugt, dass sich eine Firma genau dann weiterentwickeln kann, wenn sie unterschiedliche Perspektiven, Erfahrungen und Ausbildungen ihrer Mitarbeiter wertschätzt und vielfältigen Diskussionen Raum gibt.

Warum bin ich nach Stationen in großen Pharmaunternehmen den Schritt zu Galapagos gegangen? Weil ich Teil davon sein will, was bei Galapagos entsteht. Weil ich mich hier mit meiner Erfahrung und Persönlichkeit einbringen und weiterentwickeln kann. Und weil Galapagos' große Stärke in einem One-Team-Mindset begründet liegt.



Jana Mergenthaler

Duale Studentin im Bereich Gesundheitsmanagement



Das duale Studium bei der Roche Pharma AG in Grenzach-Wyhlen gibt mir vielfältige Einblicke in die unterschiedlichsten Bereiche. Ich spüre deutlich, wie mir dieses echte Arbeiten auf Augenhöhe nachhaltige Lerneffekte schenkt und gleichzeitig hilft, stets auch eigene Ideen einzubringen. In jeder Praxisphase werde ich in den Teams der einzelnen Abteilungen immer herzlich aufgenommen. Regelmäßige Austausche mit Kolleg:innen lassen mein Netzwerk wachsen, und die enge Zusammenarbeit mit anderen Auszubildenden wird von Beginn an ermöglicht. So lerne ich Roche und die Menschen dahinter auf eine praktische, umfassende und einfach wunderbare Art kennen.



Christin Henning

Senior Associate Medical Affairs



Im Anschluss an mein Biochemiestudium habe ich 2020 mein 18-monatiges Traineeprogramm im Medical-Bereich bei Biogen gestartet. Von Beginn an hatte ich zwei Mentorinnen an meiner Seite, die mich toll unterstützt haben. Der Traineeplan wurde passend zu meinen Interessen und Neigungen individuell und flexibel gestaltet. Nach dem Start im Bereich Medical Operations konnte ich in mehreren medizinischen und Commercial-Teams zwischen drei und sechs Monate Erfahrungen sammeln und erste Projekte eigenständig betreuen. Dieses praxisnahe Arbeiten hat mich bestens qualifiziert, nach der Traineezeit meine jetzige Position im MS-Medical-Team zu übernehmen.



Jasmin Raschendorfer
Personalleiterin Forschung & Entwicklung Deutschland

sanofi

In Frankfurt verbinden wir innovative Forschungsplattformen mit industrieller Hochtechnologie zu einem zukunftsorientierten Biocampus. Hohe Dynamik und neue, vermehrt digitale Aufgabenfelder stellen dabei große Anforderungen. Gleichzeitig bieten sie unseren Mitarbeiter:innen enorme Entwicklungschancen. Mit großer Neugier ständig auf der Suche nach besseren Lösungen – das prägt unsere Arbeit bei Sanofi. Ein spannendes Umfeld und starker Zusammenhalt in diversen Teams mit zahlreichen zukunftsgerichteten Aus- und Weiterbildungsangeboten motivieren und befähigen: mit Leidenschaft unser Bestes zu geben, um das Leben der Menschen zu verbessern.



Udo Lendl
Director Medical Scientific Liaison Lead

Galápagos
Pioneering for patients

Galapagos wagt den Schritt, sich von einem rein forschungsorientierten Unternehmen hin zu einem vollintegrierten Arzneimittelhersteller zu entwickeln. Diesen Meilenstein mitzugestalten ist extrem spannend. Gerade in solchen Übergangsphasen sind Kreativität, Enthusiasmus, aber auch Improvisation gefragt. Wie bei einem guten Jazzmusiker klappt gute Improvisation am besten mit viel Erfahrung und der spontanen Kombination von zuvor Gelerntem. In meinem Team arbeiten sehr unterschiedliche Menschen daran, den sicheren Einsatz unserer Medikamente zu gewährleisten. Eine konsequente Fort- und Weiterbildung, wie sie Galapagos befördert, ist daher unerlässlich.



Jörg König
Senior Scientific Advisor Rare Diseases

Pfizer

Neue therapeutische Ansätze erfordern einen hohen Schulungsbedarf. Wir nutzen dafür auch innovative digitale Formate der Wissensvermittlung. Beispiel Gentherapien: Sie haben großes Potenzial, das Leben von Menschen mit seltenen Erkrankungen nachhaltig positiv zu verändern. Gleichzeitig sind sie Neuland in der medizinischen Versorgung und verbunden mit einem hohen Maß an Interdisziplinarität und Kenntnis der spezifischen Sicherheitsaspekte. Daher setzen wir intern neue Curricula über Indikationsgebiete hinweg auf. Parallel entwickeln wir Fortbildungsangebote, die den hohen Informations- und Abstimmungsbedarf der anwendenden Zentren decken.



Luis Tress
Auszubildender zum Industriemechaniker (2. Lehrjahr)

Takeda

In der Ausbildung wurde bei uns am Standort in Singen schon sehr früh ein Online-Lernprogramm implementiert. So konnten wir in der Pandemie schnell auf Homeoffice wechseln und uns theoretische Lerninhalte, wie z. B. Arbeitssicherheit und fachliches Wissen, aneignen. Durch den großen Vorteil, dass Takeda allen Auszubildenden einen eigenen Laptop stellt, war auch Homeschooling keine Hürde. Besonders hilfreich: der digitale Austausch im Ausbildungsnetzwerk, um sich für die Zwischenprüfung vorzubereiten. Für mich ist das ein wichtiger Schritt in die Zukunft und auch ein großer Vertrauensbeweis uns Auszubildenden gegenüber.



Marion Bolkart
Personalreferentin, verantwortlich für die kfm. Ausbildung

Rentschler
Biopharma

Die fortschreitende Digitalisierung ist auch bei uns ein heißes Thema. Um die zukünftigen Herausforderungen in diesem Bereich zu meistern, sind wir auf qualifizierte Menschen angewiesen. Da diese am Markt sehr begehrt sind, setzen wir gezielt auf unsere eigene Ausbildung von Fachkräften. Zum Beispiel bilden wir in Kooperation mit der DHBW* Ravensburg Wirtschaftsinformatiker:innen im Bereich Data Science und Business Engineering aus. So konnten wir schon einige neue Kräfte für unsere Digital Unit gewinnen. Ich freue mich auf die Zusammenarbeit mit Menschen, die unser Team verstärken wollen, um gemeinsam nachhaltig Nutzen zu stiften!

* Duale Hochschule Baden-Württemberg



Silke Stang
Leiterin Akademie und Personalentwicklung



Ein Highlight unserer internen Ausbildung ist unsere Trainingsfacility, eine Art Produktionsstätte in Miniaturformat. Hier erhalten neue Mitarbeiter:innen der Produktion eine passgenaue Vorbereitung auf ihre Tätigkeit bei uns in Laupheim. International geschieht dies in Zusammenarbeit mit diversen Institutionen. Darüber hinaus setzen wir neben digitalen Lernlösungen auch auf "Lernen im Netzwerk" und gestalten hierfür mit unseren Kollaborationspartnern gemeinsame Angebote. Wir bieten unseren Mitarbeiter:innen bedarfsgerechte und entsprechend abwechslungsreiche Trainings mit hoher Transferwirksamkeit, die sie gezielt für ihre Arbeit nutzen können.



Marius-Konstantin Klever
Amgen-Deutschlandstipendiat an der Charité Berlin



Die Förderung durch ein Amgen-Deutschlandstipendium war für mich der große Wendepunkt in meinem Medizinstudium. Einerseits wurde mein Interesse für die Hämatologie/Onkologie durch ein ausgezeichnetes Praktikum in der Krebsforschung bei der Amgen Research (Munich) GmbH überhaupt geweckt. Andererseits ermöglichte mir die Förderung durch ein renommiertes Biotechnologie-Unternehmen die Teilnahme an diversen klinischen Tätigkeiten in Dänemark, Norwegen und im Südpazifik sowie Forschungsaufenthalte bei der Max-Planck-Gesellschaft und an der Harvard Medical School. All diese Erfahrungen machen meine medizinische Ausbildung spannend und einzigartig.



Dr. Klaus Kaiser
Leiter der Funktion Downstream in der Biologischen Entwicklung in Wuppertal

Felix Wunderlich
Chemielaborant in der Funktion Downstream



Mit den Möglichkeiten der Zell- und Gentherapie, Krankheiten zukünftig nicht nur behandeln, sondern sogar heilen zu können, wächst auch die Komplexität bei deren Entwicklung und Herstellung. Um diesen Herausforderungen begegnen zu können, braucht es vor allem gut ausgebildete Expert:innen. Bei Bayer stellen wir sicher, dass unsere zukünftigen Bio- und Chemielaborant:innen als Auszubildende in unseren Entwicklungslaboren und Herstellbetrieben die Arbeit von Anfang an kennenlernen und in mehrmonatigen Ausbildungsblöcken vor Ort praktische Erfahrungen sammeln. Damit wir auch morgen innovative Therapien für Patient:innen weltweit bereitstellen können.



Joline Klömpken
Ausbildungsleitung



Bei UCB fördern wir in Kooperation mit der Fachhochschule für Ökonomie & Management und der IHK Düsseldorf das duale Studium in den Fachrichtungen Betriebswirtschaftslehre, Gesundheitsmanagement und Digitalisierung in Kombination mit einer Ausbildung zum Industriekaufmann (m/w/d). UCB überträgt bereits frühzeitig Verantwortung an unsere dualen Student:innen. Dies ermöglicht es ihnen, sich zu entfalten und persönlich sowie beruflich weiterzuentwickeln. UCB steht ihnen jederzeit zur Seite und begleitet sie auf ihrem Weg. Dabei fördern wir nicht nur ein wertschätzendes Arbeitsumfeld für alle, sondern leben eine Kultur der Offenheit, Chancengleichheit und des Respekts.



Petra Romer-Aschenbrenner
Leiterin Ausbildungsmarketing Deutschland



Boehringer Ingelheim bietet mit fast 600 Ausbildungsplätzen eine Vielzahl von attraktiven Ausbildungs- und Studiengängen für Schüler:innen mit unterschiedlichen Interessen und Fähigkeiten an. In der biotechnologischen Entwicklung und Herstellung werden Produktionsfachkräfte ebenso gesucht wie Pharmakant:innen und Laborant:innen. Ein besonderes Highlight in unserem Ausbildungsportfolio ist ein Bildungsgang, bei dem die Laborantenausbildung mit einem Hochschulstudium der Biotechnologie kombiniert wird. So sind wir in der Lage, eine große Bandbreite an Qualifikationen, die wir für unsere innovative Biotechnologie benötigen, aus der eigenen Ausbildung zu generieren.



Anisha Iqbal

Trainee Market Access – Future Leader Programm*

Über Rotationen durch verschiedene Abteilungen habe ich die Chance, vielfältige Erfahrungen zu sammeln und ein interdisziplinäres Netzwerk aufzubauen. Meine persönliche und fachliche Weiterbildung während des Programms wird durch gezieltes Coaching und Mentoring durch die Führungskräfte unterstützt.

Besonders schätze ich bei GSK die wertschätzende Unternehmenskultur und positive Arbeitsatmosphäre. Es freut mich, aktiv etwas bewegen und an Veränderungen mitwirken zu können. Hier gibt es einen Zusammenhalt unter den Kolleg:innen, den ich einfach großartig finde.

*Dreijähriges Trainee-Programm zum Berufseinstieg für Absolvent:innen von Universitäten oder Fachhochschulen; Stationen unter anderem in Market Access, Marketing, Neue Produkte Strategie, Vertrieb, Corporate Affairs und weiteren Abteilungen möglich



Nico Renner

360° Trainee



Das 360°-Trainee-Programm bietet mir die Möglichkeit, im Rahmen von drei- bis sechsmonatigen Rotationen in verschiedensten Bereichen (Finance, Market Access, Marketing) proaktiv Verantwortung zu übernehmen.

Für mich ist es dabei besonders spannend, verschiedene Akteure im Gesundheitswesen kennenlernen zu dürfen, was mir hilft, die Branche als Ganzes zu verstehen. Das mir entgegengebrachte Vertrauen gibt mir dabei jeden Tag das Gefühl, wirklich etwas für Patient:innen und Angehörige bewegen zu können.



Marie Schwab

Auszubildende im 2. Lehrjahr



Die Begeisterung, mit der bei Biogen jede/jeder sein Bestes für schwerkranke Menschen gibt, hat mich von Anfang an beeindruckt. Schon nach vier Monaten meiner zweijährigen Ausbildung zur Industriekauffrau wurde das Biogen-Office wegen Corona geschlossen. Das war natürlich erst mal ein Schock. Aber dann habe ich schnell gemerkt: Auch eine virtuelle Ausbildung kann in einem tollen Team gut funktionieren. Für Biogen ist die Digitalisierung ein zentrales Thema, und so wurden schnell alle erforderlichen technischen Voraussetzungen geschaffen, sodass ich von Anfang an viele spannende Projekte aktiv mitgestalten konnte, auch ohne im Büro zu sein.



Nadi Ibrahim

Specialist Apprenticeship Programs



AbbVie legt großen Wert auf die Gewinnung und Bindung junger Nachwuchskräfte. Deshalb haben wir die Zahl unserer Ausbildungsplätze, inklusive dualen Studium, in den vergangenen Jahren nahezu verdoppelt. Wir bilden heute für die Zukunft aus, daher prüfen wir unser Ausbildungsangebot fortlaufend und erweitern es bei Bedarf. Die enge Zusammenarbeit mit unserem Betriebsrat, den Industrie- und Handelskammern und Fachhochschulen ermöglicht uns Ausbildung auf höchstem Niveau. Mit außerbetrieblichen Maßnahmen und vielfältigen Rotationsmöglichkeiten werden unsere Auszubildenden optimal auf ihre Zukunft vorbereitet und lernen viele Facetten von AbbVie kennen.



Hendrik Niehage

Biologielaborant in der Funktion Upstream der Biologischen Entwicklung



Weiterbildungen wie z. B. berufsbegleitende Studiengänge werden in der biologischen Entwicklung zur persönlichen Weiterentwicklung unterstützt. Ich habe selbst vier Jahre berufsbegleitend Molekulare Biologie studiert und schreibe derzeit an meiner Bachelorarbeit. Die eigenen theoretischen Kenntnisse auf dem Gebiet der Biologie weiter auszubauen, um sich dadurch auch beruflich weiterentwickeln zu können, ist eine große Chance für mich. In unserer Abteilung kümmere ich mich um unsere Auszubildenden. Diese wollen wir bestmöglich fördern und fordern. Gerade in der sich schnell verändernden Welt eines Entwicklungsbereichs sind motivierte und flexible Kolleg:innen besonders wichtig.

WAISEN IN DER MEDIZIN – AUFSCHWUNG DURCH ORPHAN DRUGS



Stefan Schwartze
Beauftragter der Bundesregierung
für die Belange der Patientinnen
und Patienten
© Foto: Jan Pauls

Erkrankungen, die nur wenige Menschen betreffen, stellen nicht allein die Medizin, sondern vor allem auch die Betroffenen und ihre Familien vor enorme Herausforderungen. Menschen mit Seltenen Erkrankungen haben vielfach eine jahrelange Odyssee hinter sich. Bis sie Ärztinnen und Ärzte finden, die eine zutreffende Diagnose stellen und passende Behandlungsmöglichkeiten anbieten, vergehen mitunter Jahre. Die Mehrzahl Seltener Erkrankungen ist bisher zu wenig erforscht, wirksame Therapien liegen in weiter Ferne. Aber es geht voran: In den letzten Jahren sind zahlreiche Maßnahmen ergriffen worden, die die Situation betroffener Patientinnen und Patienten verbessern können. Dazu gehört die Gründung eines Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltenen Erkrankungen sowie der Aufbau von mittlerweile 30 interdisziplinären und teilweise bereits zertifizierten bzw. sich in der Zertifizierung befindenden Zentren im gesamten Bundesgebiet, die auf die Behandlung Seltener Erkrankungen spezialisiert sind und kartografisch im se-atlas abgebildet werden. Und nicht zuletzt die Förderung der Selbsthilfe, die in Gestalt der ACHSE e.V. einen herausragenden Beitrag für eine vermehrte öffentliche Wahrnehmung und die Vernetzung von Betroffenen und Behandelnden leistet.

Das reicht aber noch nicht. Es bedarf noch sehr viel mehr Arbeit, um den Menschen in dieser Situation nachhaltig zu helfen. Eine der Kernaufgaben insbesondere der Zentren ist es, langfristig eine qualitativ hochwertige Versorgung der Betroffenen in der Fläche sowie eine auskömmliche Finanzierung der Behandlung sicherzustellen. Wichtig ist es meines Erachtens auch, die Erforschung der Krankheitsursachen zu intensivieren, wofür die Nationale Strategie für Genommedizin, genomDE, einen entscheidenden Beitrag leisten kann. Die Sequenzierung des Erbgutes hilft uns, Erkrankungen besser zu verstehen und personalisierte Präventions- und Therapieansätze zu entwickeln.

Eine besondere Bedeutung in der Therapie kommt den Orphan Drugs zu, deren Entwicklung angesichts kleiner Fallzahlen und des hohen Forschungsbedarfs eine große Herausforderung darstellt. Um die Rahmenbedingungen für die Entwicklung zu verbessern und wirtschaftliche Anreize zu setzen, gelten in der Europäischen Union zahlreiche Sonderregelungen. In Deutschland gilt der Zusatznutzen von Orphan Drugs im Rahmen des AMNOG-Prozesses (AMNOG = Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz) bis zu einer gewissen Umsatzschwelle als gesetzt. Da die Behandlungskosten jedoch im Einzelfall sehr hoch sein können und Orphan Drugs trotz des geringen Verordnungsvolumens in der gesetzlichen Krankenversicherung einen nicht unerheblichen Teil der gesamten Arzneimittelkosten ausmachen, steht das Privileg des "fiktiven Zusatznutzens" beständig in der Kritik. Anfang des Jahres hat der Vorsitzende des Gemeinsamen Bundesausschusses, Prof. Dr. Josef Hecken, auf Basis einer aktuellen Auswertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eine gesetzliche Klarstellung dahingehend gefordert, dass eine Bevorzugung nur noch für jene Orphan Drugs gelten soll, die als erstes eine medikamentöse Therapie bei Seltenen Erkrankungen ermöglichen. Alle anderen sollten sich einem direkten Therapievergleich stellen müssen.

Mit Blick auf die Patientinnen und Patienten möchte ich zu dieser Diskussion darauf hinweisen, dass die Förderung und Privilegierung von Orphan Drugs kein Selbstzweck ist. Ziel muss es sein, schnell und für möglichst viele Betroffene ein für ihre Erkrankung wirksames Arzneimittel zu finden. Den Spagat zu schaffen, einerseits bewährte Anreize für die Entwicklung aufrechtzuerhalten und damit einen echten Fortschritt für die Patientinnen und Patienten zu erzielen und andererseits gleichzeitig zu verhindern, dass die gesetzliche Krankenversicherung für teure Medikamente ohne Zusatznutzen aufkommen muss, ist eine schwierige Aufgabe. Dennoch müssen wir uns dieser Herausforderung stellen. Denn wir sind es den betroffenen Menschen schuldig, eine Lösung in ihrem Sinne zu finden.

Einleitung: Was sind seltene Erkrankungen, und was sind Orphan Drugs?

Seltene Erkrankungen werden im Englischen als *Orphan Diseases* bezeichnet. Der Begriff "Orphan" (= Waise) ist darauf zurückzuführen, dass diese Krankheiten aufgrund ihrer Seltenheit in der Therapieforschung lange weitestgehend vernachlässigt wurden – sie waren im wahrsten Sinne des Wortes verwaist. In der EU gilt eine Erkrankung als selten, wenn davon nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen betroffen sind. Derzeit sind ungefähr 8.000 verschiedene seltene Krankheiten bekannt. In Deutschland leben insgesamt rund 4 Millionen Personen, die an einer dieser seltenen Erkrankungen leiden. Medikamente zur Behandlung seltener Krankheiten werden *Orphan Drugs* genannt (Infokasten 1).

Bei der Entwicklung von Orphan Drugs ist aufgrund der kleinen Zahl an Betroffenen und damit der geringen Marktgröße die Deckung der Forschungs-, Entwicklungs- und Produktionskosten unter üblichen Marktbedingungen häufig nicht möglich. Daher haben einige Länder spezielle Gesetze verabschiedet, um die Entwicklung solcher Medikamente zu fördern. In der EU ist Anfang 2000 die "EG-Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden" (Nr. 141/2000) in Kraft getreten. Die Voraussetzungen, um hier den Orphan Drug-Status zu erhalten und entsprechend gefördert zu werden, sind in Infokasten 2 zusammengefasst – das Kriterium der Seltenheit reicht für die Zuerkennung des Status eines Orphan Drugs allein nicht aus.

1

WAS SIND ORPHAN DRUGS?

Orphan Drugs sind Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen.

Eine Erkrankung gilt in der EU als selten, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen daran leiden. Es existieren insgesamt ungefähr 8.000 seltene Erkrankungen, von denen in Deutschland ca. 4 Millionen Menschen betroffen sind.

Circa 2.400 Medikamente besitzen in der EU eine Orphan Drug-Zuerkennung. 200 Orphan Drugs sind inzwischen zugelassen (Stand April 2022) – inklusive 66 Medikamente mit ehemaligem Orphan Drug-Status. Die zugelassenen Orphan Drugs adressieren rund 150 seltene Erkrankungen (ca. 2 % aller seltenen Erkrankungen).

Rund 60 % der Orphan Drugs werden zur Behandlung von Krebs und Stoffwechselstörungen eingesetzt.

Rund 30 % der zugelassenen Orphan Drugs sind Biopharmazeutika.

2

VORAUSSETZUNGEN FÜR DEN ORPHAN DRUG-STATUS IN DER EU

Erkrankung muss selten sein:

Prävalenz $\leq 5/10.000$

+

Erkrankung muss schwer sein:

Lebensbedrohlich oder zu chronischer Invalidität führend

+

Orphan Drug muss Behandlung verbessern:

Nutzen, wenn bislang zufriedenstellende Behandlungsoption fehlt

oder

Erheblicher Nutzen (*Signifikant Benefit*) gegenüber bestehender Behandlungsoption

Um die Ausweisung eines Arzneimittels als Orphan Drug zu erhalten, muss in einem beliebigen Stadium der Entwicklung – aber vor dem Einreichen des Zulassungsantrags – ein Antrag gestellt werden. Hierbei muss der Antragsteller belegen, dass das Mittel die Kriterien für die Zuerkennung des Orphan Drug-Status gemäß Infokasten 2 erfüllt. Das *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)* bei der europäischen Zulassungsagentur EMA entscheidet über den Antrag. Nach positivem Votum dieses Komitees wird der Orphan Drug-Status durch die Europäische

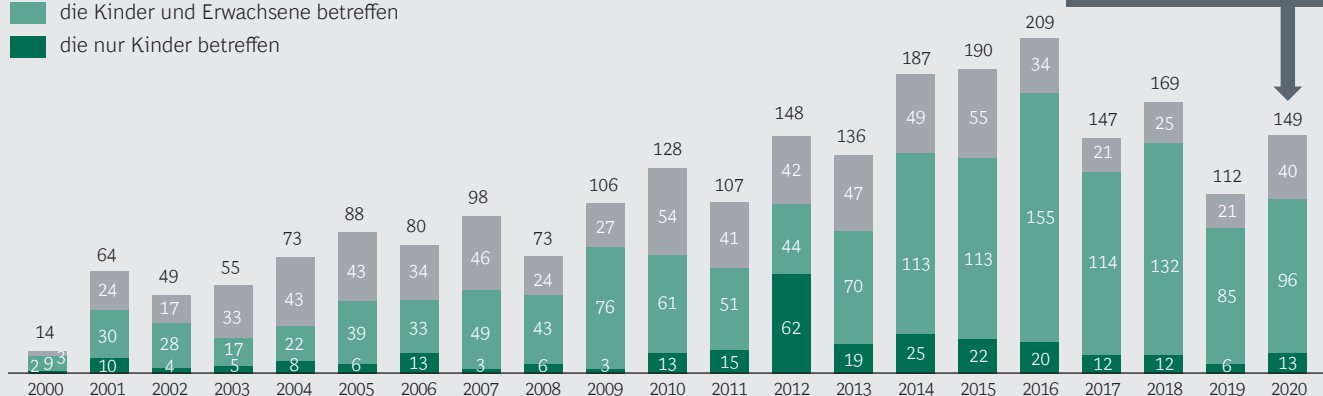
Kommission vorläufig zuerkannt. Unmittelbar vor der Zulassung des Medikaments wird dann nochmals überprüft, ob dieses die Orphan Drug-Kriterien nach wie vor erfüllt.

Gegenwärtig besitzen rund 2.400 Wirkstoffe eine Orphan Drug-Zuerkennung in der EU, wobei 70 % aller Orphan Drug-Zuerkennungen Medikamente betreffen, die auch eine pädiatrische Indikation aufweisen, also für Kinder geeignet sein können (Abbildung 14). Von 2000 bis 2016 stieg die Zahl der

ABBILDUNG 14 | 70 % aller Orphan Drug-Zuerkennungen betreffen auch Kinder

Orphan Drugs zur Therapie seltener Erkrankungen, ...

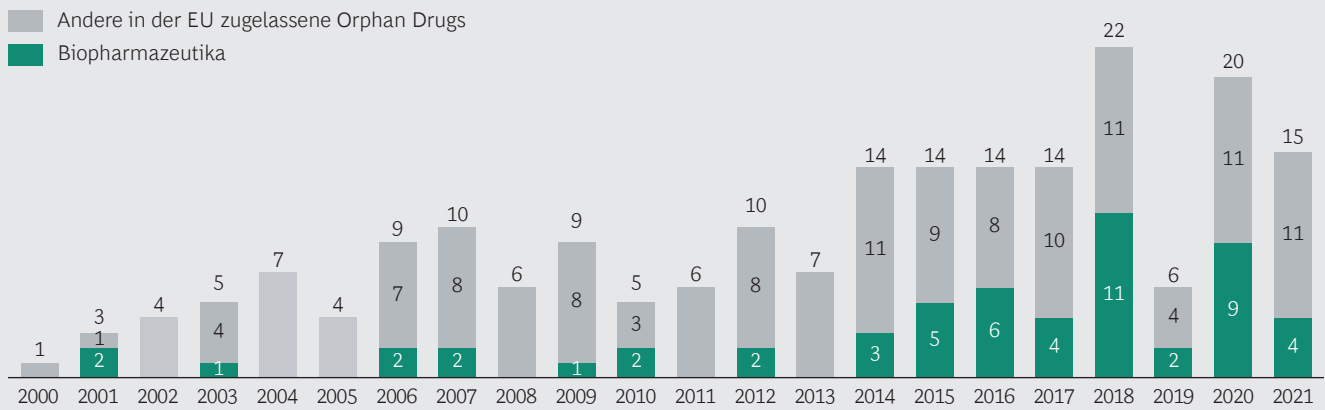
- die nur Erwachsene betreffen
- die Kinder und Erwachsene betreffen
- die nur Kinder betreffen



109 aller Orphan Drug-Zuerkennungen betreffen auch Kinder

Quelle: European Medicines Agency, Orphan Medicines Figures 2000-2020

ABBILDUNG 15 | Dynamik der Orphan Drug-Zulassungen in der EU
 Rund 30 % sind Biopharmazeutika¹



Anmerkung: Einige dieser Medikamente sind für die Therapie mehrerer seltener Krankheiten zugelassen; die Abbildung umfasst auch zehn Medikamente, die inzwischen keinen Orphan Drug-Status mehr haben oder vom Markt genommen worden sind; vor 2000 sind fünf Medikamente zugelassen worden, die für den Orphan Drug-Status qualifiziert gewesen wären (1997 drei, 1998 und 1999 je eins)
Quelle: vfa, Stand Dezember 2021

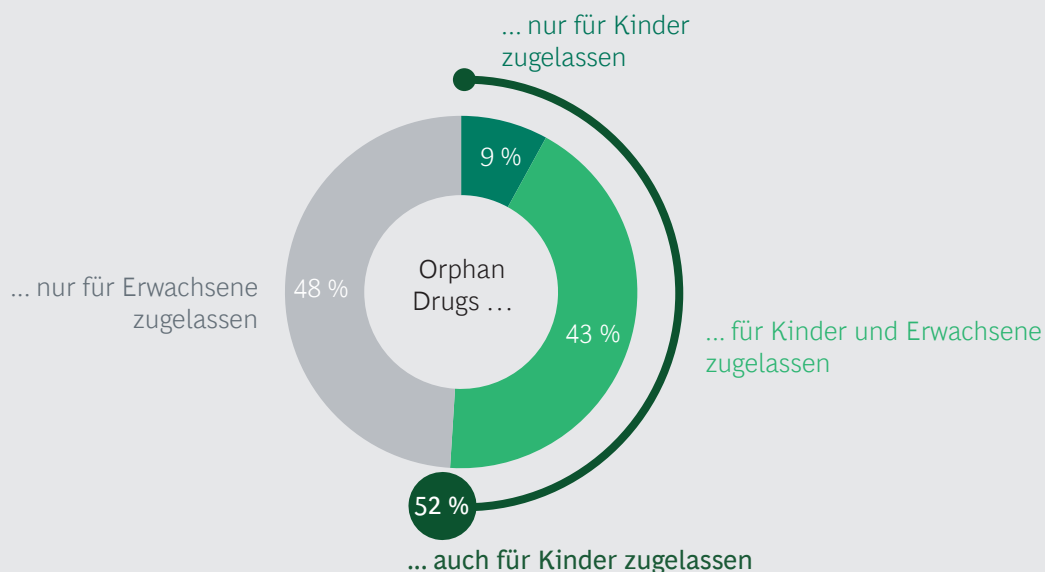
Orphan Drug-Zuerkennungen insgesamt um den Faktor 15 – von 14 Zuerkennungen im Jahr 2000 auf 209 im Jahr 2016 – und hielt sich bis Ende 2021 mit rund 150 Zuerkennungen pro Jahr auf hohem Niveau.

Gegenwärtig (Stand April 2022) sind in der EU 200 Orphan Drugs zugelassen, davon rund 30 % Biopharmazeutika. Die Zahl der zugelassenen Orphan Drugs liegt deutlich unter der Zahl der Orphan Drug-Zuerkennungen, da – wie bei anderen Medikamenten auch – viele Entwicklungsansätze es nicht bis zur Marktzulassung schaffen. Seit 2014 blieb die Zahl der Orphan Drug-Neuzulassungen relativ konstant im

zweistelligen Bereich; der Anteil der biopharmazeutischen Orphan Drugs nahm seit 2010 deutlich zu (Abbildung 15).

Rund die Hälfte aller zugelassenen Orphan Drugs ist auch für Kinder zugelassen (Abbildung 16). Dies ist wichtig, da viele seltene Erkrankungen erblich bedingt sind und sich deshalb oft schon im Kindesalter zeigen. Die Entwicklung von Orphan Drugs ist sehr anspruchsvoll, aufwendig und komplex, und dies gilt umso mehr für die klinische Entwicklung von Orphan Drugs für Kinder.

ABBILDUNG 16 | Rund die Hälfte aller Orphan Drugs ist auch für Kinder zugelassen



Quelle: vfa, Stand April 2022

In den letzten zehn Jahren machten Orphan Drugs jeweils durchschnittlich knapp 30 % der in Deutschland neu eingeführten Medikamente aus. Dennoch adressieren die zugelassenen Orphan Drugs erst rund 150 der insgesamt 8.000 seltenen Erkrankungen (= ca. 2 %). Der medizinische Bedarf ist demzufolge immer noch sehr hoch.

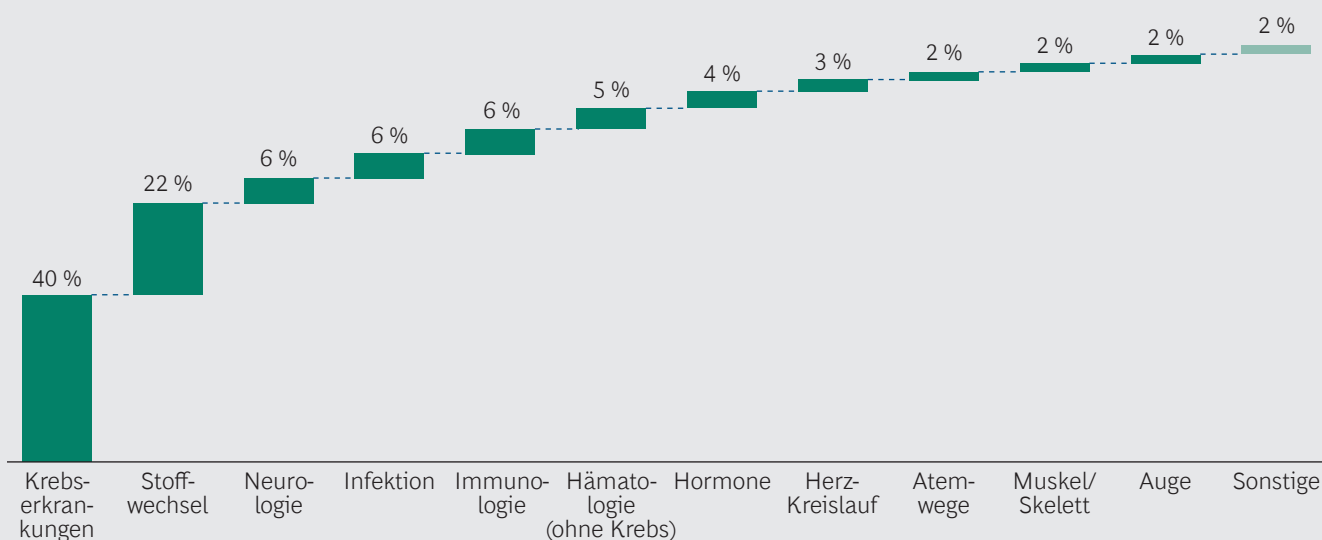
Von den zugelassenen Orphan Drugs haben 134 noch einen aktiven Orphan Drug-Status. Hinzu kommen 66 weitere Medikamente, bei denen entweder dieser Status zurückgegeben wurde oder dieser – wie gesetzlich geregelt – zehn Jahre nach der Zulassung abgelaufen ist; diese ehemaligen Orphan Drugs stehen aber fast alle weiterhin den Erkrankten zur Verfügung. Der Orphan Drug-Status wird mitunter auch von einer Pharmafirma zurückgegeben, wenn sich später herausstellt, dass das Medikament nicht nur bei

Patient:innen mit einer seltenen Erkrankung wirksam ist, sondern auch eine Zulassung für eine häufigere Erkrankung erhalten kann.

Betrachtet man die Anwendungsgebiete für zugelassene Orphan Drugs, so stellen Medikamente zur Behandlung von Krebserkrankungen mit 40 % die größte Gruppe dar, gefolgt von Medikamenten zur Behandlung von Stoffwechselstörungen (22 %) (Abbildung 17). Das ist insofern nachvollziehbar, als die Diagnose Krebs etwa 200 verschiedene Erkrankungen umfasst; manche davon, wie Brust- oder Prostatakrebs, treten sehr häufig auf, viele andere, wie Eierstock- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Leukämien, nur selten. Inzwischen gibt es zugelassene Orphan Drugs auch für zahlreiche andere Anwendungsgebiete, z. B. Herz-Kreislauf-, Atemwegs- oder Augenerkrankungen.

ABBILDUNG 17 | Rund 60 % der Orphan Drugs sind zur Behandlung von Krebserkrankungen und Stoffwechselstörungen zugelassen

Prozentualer Anteil der 200 Wirkstoffe¹ gegen 152 seltene Erkrankungen



¹Darin enthalten 66 Wirkstoffe, die keinen Orphan Drug-Status mehr haben
 Quelle: vfa, Stand April 2022

Wie werden Orphan Drugs in der EU gefördert?

In der EU ist Anfang 2000 die "EG-Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden" in Kraft getreten. Vor 2000 dürfte jährlich kaum mehr als ein Medikament gegen eine seltene Erkrankung herausgekommen sein. Seit 2000 ist die Zahl der zugelassenen Orphan Drugs stetig gestiegen und liegt jetzt bei 200.

Um die Entwicklung von Orphan Drugs zu fördern, bietet die EU einige Anreize (Infokasten 3):

- Der Hersteller erhält nach der Zulassung des Orphan Drugs eine **zehnjährige Marktexklusivität**, d. h., während dieser Zeit darf kein anderes Orphan-Medikament in diesem Anwendungsgebiet zugelassen werden, sofern es nicht von erheb-

lichem Nutzen (*Significant Benefit*) wie besserer Wirksamkeit oder Verträglichkeit ist oder ausnahmsweise hilft, einen Versorgungsengpass zu überwinden. Damit soll verhindert werden, dass die ohnehin schon geringen Absatzmöglichkeiten für ein Unternehmen durch Wettbewerber mit ähnlichen Medikamenten noch kleiner werden.

- Unternehmen erhalten eine **partielle oder vollständige Befreiung von den EMA-Gebühren** (wie z. B. für wissenschaftliche Beratung bezüglich klinischer Entwicklung, Inspektion der Herstellungsstätte vor der Zulassung, Zulassungsgebühren), wobei kleine und mittlere Unternehmen (KMU) im Gegensatz zu Nicht-KMU von den meisten Gebühren vollständig befreit sind.

3

FÖRDERUNG VON ORPHAN DRUGS IN DER EU

Die europäische Orphan Drug-Gesetzgebung fördert die Entwicklung von Medikamenten gegen seltene Erkrankungen durch:

Zehnjährige Marktexklusivität

Ähnliche Medikamente werden in diesem Zeitraum für diese Erkrankung nur dann zugelassen, wenn sie besser wirksam oder verträglich sind oder in Ausnahmefällen helfen, einen Versorgungsengpass zu überwinden.

Vollständige (KMU¹) oder teilweise (Nicht-KMU) Befreiung von EMA-Gebühren

- Beratung bei der Entwicklung: Keine Gebühren für KMU; 75%ige Ermäßigung bei nicht-pädiatrischen, keine Gebühren bei pädiatrischen Ansätzen für Nicht-KMU
- Inspektion vor der Zulassung: Keine Gebühren für KMU und Nicht-KMU
- EMA-Gebühren für die Zulassung: Keine Gebühren für KMU, 10%ige Ermäßigung für Nicht-KMU
- Gebühren für Aktivitäten der EMA im ersten Jahr nach der Zulassung, inkl. jährlicher Gebühr: 100%ige Ermäßigung für KMU, keine Ermäßigung für Nicht-KMU

Diese Anreize sind in Relation zu den hohen Forschungs- und Entwicklungskosten sowie den hohen Entwicklungsrisiken von Arzneimitteln gering.

¹KMU = kleine und mittlere Unternehmen
Quelle: EMA; vfa

Wie werden Orphan Drugs in der EU zugelassen?

Für die klinische Erprobung und Zulassung von Orphan Drugs gelten dieselben Anforderungen wie für alle anderen Medikamente, denn diese sind unabhängig von der Häufigkeit einer Krankheit: Stets müssen Wirksamkeit, Sicherheit sowie die technische Qualität des Medikaments belegt werden. Die Bewertung der Zulassungsunterlagen erfolgt im zentralisierten Verfahren durch das bei der EMA angesiedelte *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Wenn die Nutzen-Risiko-Bewertung und die Überprüfung des Zusatznutzens positiv ausfallen, verabschiedet dieses Komitee eine Zulassungsempfehlung, die anschließend durch die Europäische Kommission in eine verbindliche Zulassung für alle 27 EU-Mitgliedsstaaten sowie für Island, Liechtenstein und Norwegen überführt wird.

Die EMA verfügt über spezielle Zulassungswege, um in Gebieten mit besonders hohem medizinischen Bedarf – für häufige ebenso wie für seltene Erkrankungen – innovative Arzneimittel schneller als im Standardverfahren zuzulassen (Infokasten 4):

- Die bedingte Zulassung (*Conditional Approval*) wird zunächst befristet und mit Auflagen erteilt, wenn ein Arzneimittel einen hohen Beitrag zur Patient:innengesundheit leisten kann, aber noch nicht das volle Datenpaket vorliegt. Im Zeitraum von 2015 bis 2021 traf dies auf 25 % der Orphan Drug-Zulassungen zu. Die Zulassungsbehörde prüft im Anschluss jährlich, ob die Auflagen erfüllt sind oder werden.
- Bei der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen (*Exceptional Circumstances*) muss der Antragsteller nachweisen, dass es für die jeweilige Indikation nicht möglich ist, Studiendaten im Umfang einer Standardzulassung zu liefern. Dies kann bei seltenen Erkrankungen zutreffen, kann jedoch auch bei häufigen Erkrankungen der Fall sein. Auch hier wird der Medikamenteneinsatz in der Versorgung eng beobachtet. Im Zeitraum von 2015 bis 2021 fielen 7 % der Orphan Drug-Zulassungen in die Rubrik "außergewöhnliche Umstände".

4

SPEZIELLE ZULASSUNGSVERFAHREN GELTEN FÜR HÄUFIGE SOWIE FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN GLEICHERMASSEN

Bedingte Zulassung (*Conditional Approval*)

- Für Arzneimittel mit einem hohen Beitrag zur Patient:innengesundheit
- Zunächst befristet mit Auflagen (jährliche Überprüfung)

Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen (*Exceptional Circumstances*)

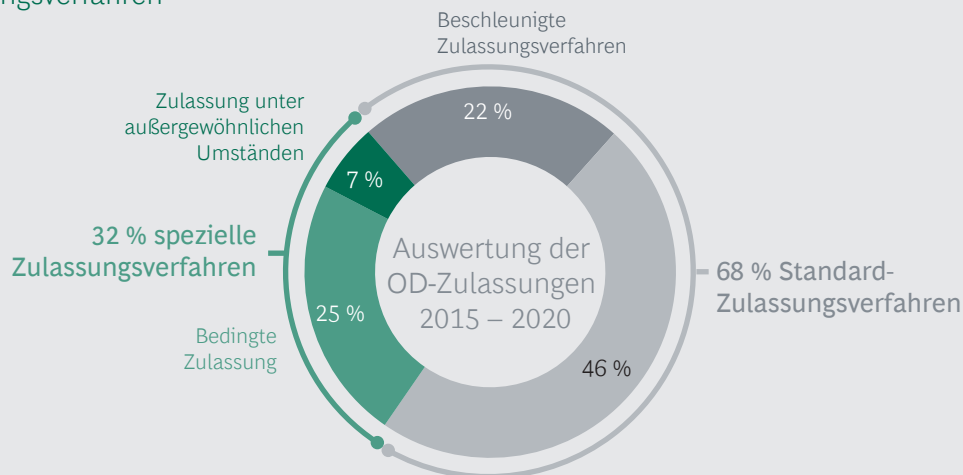
- Studiendaten im Umfang einer klassischen Zulassung aufgrund der Indikation nicht (nie!) möglich

Außerdem kann die EMA sowohl für häufige als auch für seltene Erkrankungen das Zulassungsverfahren beschleunigen (*Accelerated Assessment*) – für Arzneimittel, die eine besonders große Therapielücke füllen. Hierbei wird die Bearbeitungszeit bei der EMA von 210 auf 150 Tage verkürzt.

Unabhängig von der Häufigkeit einer Erkrankung: Wirksamkeit, Sicherheit und technische Qualität müssen immer gezeigt werden – das gilt auch für Orphan Drugs.

Quelle: vfa

ABBILDUNG 18 | 32 % der Orphan Drug-Zulassungen erfolgen auf Basis spezieller Zulassungsverfahren



Quelle: Auswertung vfa, basierend auf EMA-Angaben

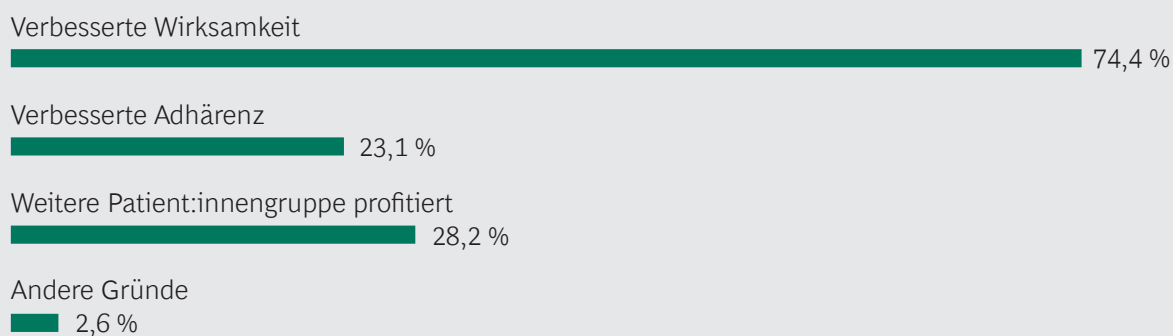
Die Mehrzahl aller Orphan Drugs (68 %) durchläuft also demnach das Standard-Zulassungsverfahren (Abbildung 18). Losgelöst von den bedingten Zulassungen oder den Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen kann die EMA ein beschleunigtes Zulassungsverfahren (*Accelerated Accessment*) durchführen, das ebenfalls unabhängig von der Häufigkeit einer Erkrankung ist. Es kommt bei Arzneimitteln zur Anwendung, bei denen das Präparat eine besonders große Therapielücke füllt. Hierbei wird die Bearbeitungszeit bei der EMA von 210 auf 150 Tage verkürzt. Im Zeitraum von 2015 bis 2021 traf dies auf 22 % der Orphan Drug-Zulassungen zu.

Zusätzlich müssen Orphan Drugs im Rahmen des Zulassungsverfahrens immer auch ihren Zusatznutzen gegenüber möglichen Vergleichstherapien – sofern vorhanden – zeigen, um den Orphan-Status zum Zeitpunkt der Zulassung behalten zu dürfen. Bei etwas mehr als 75 % aller seltenen Krankheiten, für

die Orphan Drugs verfügbar sind, gibt es nur ein Medikament pro Krankheit. Man spricht deshalb auch von "Solisten". Bei knapp 25 % der Anwendungsgebiete haben die Betroffenen bereits Auswahlmöglichkeiten zwischen mehreren zugelassenen Orphan Drugs. Die EMA überprüft unmittelbar vor der Zulassung erneut den Orphan-Status und damit auch den Zusatznutzen im Vergleich zu bereits verfügbaren Arzneimitteln: Bei der Mehrzahl dieser Überprüfungen hat die EMA eine verbesserte Wirksamkeit als Zusatznutzen attestiert – und zwar in 74,4 % der Fälle (Abbildung 19).

Besteht zum Zeitpunkt der Zulassung für ein Arzneimittel mit Orphan Drug-Status kein Zusatznutzen (mehr), z. B. weil inzwischen besser wirksame Medikamente für diese Erkrankung verfügbar sind oder weil die Datenlage für den Nachweis des Zusatznutzens nicht ausreicht, wird dem Arzneimittel der Orphan Drug-Status entzogen. Die entsprechenden Beurteilungen werden auf der EMA-Website veröffentlicht.

ABBILDUNG 19 | Überprüfung des Orphan Drug-Status durch die EMA im Rahmen der Zulassung: Verbesserte Wirksamkeit ist Hauptgrund für Zusatznutzen



Anmerkung: Mehrfachnennungen möglich

Quelle: Auswertung vfa, basierend auf den Angaben in den *Orphan Maintenance Assessment Reports* der EMA

Wie ist die Situation für Orphan Drugs und für Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland?

Orphan Drugs durchlaufen wie alle Medikamente das AMNOG-Verfahren

Der Hersteller eines Orphan Drugs muss – wie bei anderen Medikamenten auch – beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Zeitpunkt der Markteinführung ein Dossier einreichen, das Angaben zum Arzneimittel und zum Ausmaß des Zusatznutzens enthält. Nach der Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA muss der Hersteller mit dem Spitzenverband der Krankenkassen über den Erstattungsbetrag für sein Medikament verhandeln. Wie bei allen anderen Arzneimitteln finden diese Verhandlungen auf Basis des vom Hersteller eingereichten Dossiers und der Bewertung durch den G-BA statt.

Bezeichnet wird der gesamte Prozess als AMNOG-Verfahren, bei dem von Beginn an die Notwendigkeit mitbedacht wurde, die besondere Situation bei Orphan Drugs zu berücksichtigen. Diese Medikamente müssen bereits im Rahmen der Zulassung zeigen, dass sie einen erheblichen Nutzen (*Significant Benefit*) gegenüber Vergleichstherapien – sofern solche überhaupt vorhanden sind – haben, um den Status eines Orphan Drugs zu behalten. Ihr Zusatznutzen gilt deshalb im AMNOG als belegt. Kann ein Hersteller für sein Orphan Drug zum Zeitpunkt der Zulassung keinen erheblichen Nutzen (*Significant Benefit*) nachweisen, so wird diesem der Orphan Drug-Status unmittelbar vor der Zulassung entzogen. Daher gilt für die G-BA-Bewertung der Zusatznutzen grundsätzlich als belegt; er muss jedoch bewertet werden.

Erzielt ein Orphan Drug allerdings einen Jahresumsatz von € 50 Mio. oder mehr, gilt sein Zusatznutzen nicht mehr als belegt, und es wird wie die anderen Arzneimittel behandelt: Der Verweis auf den Orphan Drug-Status ist nicht mehr ausreichend, sondern der Hersteller muss ein Dossier mit dem Nachweis des Zusatznutzens einreichen, das von IQWiG und G-BA im Rahmen einer erneuten frühen Nutzenbewertung geprüft wird. Es kann demgemäß passieren, dass ein Orphan Drug das AMNOG-Verfahren zweimal durchläuft: zunächst in der "Orphan-Variante" und später – nach Überschreitung der Umsatzschwelle von € 50 Mio. – in der gewöhnlichen Form.

Deutschland setzt mit diesem für Orphan Drugs angepassten AMNOG-Prozess ein wichtiges Zeichen, da dieser als logische Umsetzung der EU-Regelung den Besonderheiten der seltenen Erkrankungen Rechnung trägt und somit einen reibungslosen Marktzugang für die betroffenen Patient:innen ermöglicht.

Dies könnte und sollte als Blaupause für die gesamte EU dienen. Denn in Deutschland funktioniert der Zugang zu Orphan Drugs für die Patient:innen besonders gut. Hierzulande sind 95 % aller in der EU zugelassenen Orphan Drugs verfügbar, in Frankreich liegt dieser Anteil hingegen nur bei 72 %. Auch die Zeitspanne zwischen EU-Zulassung und Verfügbarkeit für Patient:innen ist in Deutschland mit 102 Tagen europaweit am kürzesten, im europäischen Mittel beträgt sie 636 Tage. Deutschland ist hier also führend in der EU, und das ist die positive Folge der Orphan-Regelung im AMNOG.

Seit Einführung des AMNOG im Jahr 2011 ist der Anteil der Arzneimittelausgaben an den Gesamtausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mit rund 16 % nahezu konstant geblieben. Die Einzelpreise für Orphan Drugs sind wegen der geringen Patient:innenzahlen zwar meist höher als die für Arzneimittel gegen Volkskrankheiten. Dies wird jedoch relativiert, da von einer seltenen Erkrankung jeweils nur wenige Menschen betroffen sind. Der Aufwand für die Erforschung und Entwicklung ist aufgrund der besonderen Herausforderungen für Orphan Drugs (s. S. 36 ff.) allerdings mindestens so hoch wie für Arzneimittel zur Therapie von Volkskrankheiten. Und natürlich haben auch Patient:innen mit seltenen Erkrankungen einen Anspruch auf adäquate Therapie.

Sowohl der Orphan-Status – und damit die zehnjährige Marktexklusivität – als auch der Patentschutz sind zeitlich begrenzt. Enden diese Schutzrechte, greift auch für Orphan Drugs die gleiche Marktdynamik wie bei anderen Medikamenten: Es kommen Generika bzw. Biosimilars (im Fall von Biopharmazeutika) auf den Markt, wenn sich dies für die Hersteller von Nachahmerprodukten lohnt. Das führt letztendlich zu finanziellen Einsparungen für die Kostenträger.

Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen

Um die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen zu verbessern, initiierte das Bundesgesundheitsministerium (BMG) gemeinsam mit dem Bundesforschungsministerium (BMBF) und der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) im Jahr 2010 das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen (NAMSE). Dem Aktionsbündnis gehören 28 Akteure des deutschen Gesundheitswesens an. Das NAMSE bündelt bestehende Initiativen, vernetzt Forscher:innen und Ärzt:innen und führt Informationen für Mediziner:innen und Patient:innen zusammen. Für die weitere Umsetzung der Maßnahmen aus dem 2013 veröffentlichten Nationalen Aktionsplan wurde 2018 die Fortsetzung des NAMSE beschlossen. Seit November 2021 können sich Zentren für seltene Erkrankungen nach

AUF EINE GUTE KOMMUNIKATION UND VERNETZUNG KOMMT ES AN



Daniela Teichert
Vorsitzende des Vorstands
der AOK Nordost
© AOK Nordost/Andrea Katheder

Schätzungen zufolge leiden allein in Deutschland etwa vier Millionen Menschen an einer Seltenen Erkrankung. Dabei machen ihnen nicht nur die Symptome der Krankheit selbst zu schaffen, sondern vor allem die zermürbende Ungewissheit – die Frage, was es eigentlich ist, woran sie leiden, und wer und was ihnen helfen kann. Viele von ihnen haben bereits eine Odyssee durch unser verzweigtes Gesundheitssystem hinter sich. Die Seltenen Erkrankungen werden nicht umsonst auch "Orphan Diseases" genannt. Sie sind die "Waisen" unter den Krankheiten, da sie wegen ihrer Seltenheit nur unzureichend erforscht und bekannt sind.

In den vergangenen Jahren hat es hier teilweise schon beachtliche Fortschritte gegeben. Intensive Forschung und hochqualifizierte Zentren machen in Deutschland mittlerweile eine hochentwickelte und spezialisierte Versorgung auf weltweitem Spitzenniveau möglich. Das ist nicht zuletzt dem Engagement des NAMSE, eines Zusammenschlusses von Vertreter:innen unter anderem von Kliniken, Wissenschaft und Selbsthilfe, zu verdanken. Auch die 2006 ins Leben gerufene "Eva Luise und Horst Köhler Stiftung für Menschen mit Seltenen Erkrankungen" hat mit ihrem jährlich ausgeschriebenen Forschungspreis dazu beigetragen, die Waisen der Medizin aus ihrem Schattendasein zu holen. Für die betroffenen Menschen ist die Forschung das Licht am Ende eines sehr dunklen Tunnels.

Wichtig sind eine gute Kommunikation und der Zugang zu wissenschaftlichen Daten

Aber wie kommen Forschungsergebnisse möglichst zielgerichtet in der Versorgung an? Die Antwort muss aus unserer Sicht lauten: durch eine gute Vernetzung und darauf aufbauend eine gute Kommunikation zwischen allen Beteiligten – Wissenschaft, medizinischen Expert:innen, Haus- und Fachärzt:innen. In der Realität mangelt es an vielen Stellen bisher genau daran. Dabei wäre es ratsam, gerade bei den

Seltenen Erkrankungen gleich mehrere Fachbereiche mit einzubeziehen. Die behandelnden Ärzt:innen sollten entweder selbst über Spezialwissen verfügen oder sich schnell mit Spezialist:innen austauschen können. Auch der Zugang zu wissenschaftlichen Daten spielt eine wichtige Rolle – gerade mit Blick auf die schwierige Diagnostik bei Patient:innen mit Seltenen Erkrankungen.

Langzeit-Messbarkeit von Therapienutzen

In dem unter der Konsortialführerschaft der Charité – Universitätsmedizin umgesetzten Innovationsfondsprojekt TRANSLATE-NAMSE haben wir in einem großen Netzwerk die klinische Expertise verschiedener Fachrichtungen und Einrichtungen miteinander und mit der wissenschaftlichen Expertise der Humangenetik verbunden. Die Beteiligten nutzen und pflegen gemeinsame Datenbanken. Der positive Effekt wirkt in zwei Richtungen: Die medizinische Versorgung profitiert von den wissenschaftlichen Erkenntnissen. Andersherum fließen Erkenntnisse aus den Versorgungsprogrammen in die Datenbank zurück und unterstützen somit die Forschung.

Ein weiterer wichtiger Aspekt für uns als Krankenkasse: Wir wollen grundsätzlich allen unseren Versicherten den Zugang zu den neuesten Diagnostik- und Therapieverfahren ermöglichen. Gleichzeitig muss der medizinische Fortschritt bezahlbar bleiben. Das gelingt aus Sicht der AOK Nordost, indem Therapienutzen anhand von Real-World-Data messbar gemacht wird – und zwar über einen langen Zeitraum hinweg und nicht nur zeitlich begrenzt im Kontext von Zulassungsstudien. Dieses Wissen muss darüber hinaus für die an der Versorgung Beteiligten jederzeit nutzbar sein. So können wir zukünftig unseren Versicherten eine zielgerichtete Behandlung anbieten, von der wir wissen, dass sie wirklich hilft. Gleichzeitig werden unnötige Kosten für teure, aber unwirksame Therapien und weitere Odysseen der Patient:innen vermieden.

Die Erfolge von TRANSLATE-NAMSE in der frühzeitigen Diagnosestellung bei komplexen und seltenen Krankheitsbildern zeigen, dass wir mit einem solchen Netzwerk die zukünftige Versorgung der betroffenen Patient:innen entscheidend verbessern können.

den fachlichen Vorgaben des NAMSE und des G-BA als sogenannte Typ-A-Zentren zertifizieren lassen und können so mehr Mittel für ihre zusätzlichen Leistungen erhalten.

Zudem setzt sich das NAMSE für die Kodierung seltener Erkrankungen ein. Diese werden inzwischen routinemäßig auf der Grundlage von Alpha-ID-SE kodiert, wobei jeder seltenen Erkrankung (SE) eine bestimmte Kennziffer (ID) zwecks Klassifizierung zugeteilt wird. Die Mehrzahl der seltenen Erkrankungen ist damit versorgungsepidemiologisch erfassbar, sodass es eine belastbare Grundlage für die Honorierung von ärztlichen Leistungen und für die Gesundheitsberichterstattung gibt. Ab dem 1. Januar 2023 wird zudem die eindeutige Kodierung von seltenen Erkrankungen im stationären Bereich verbindlich.

Ebenso ist das NAMSE in genomDE involviert. Dieses vom Bundesgesundheitsministerium geförderte Projekt ging im Oktober 2021 an den Start. Ziel ist der Aufbau einer bundesweiten Plattform zur medizinischen Genomsequenzierung, um schneller zur richtigen Diagnose zu gelangen. Das ist gerade für seltene Erkrankungen von größter Bedeutung, da viele davon durch Erbgutveränderungen verursacht werden.

CORD-MI und se-atlas

Gerade über seltene Erkrankungen weiß man noch relativ wenig. Umso wichtiger ist es, dass die vorhandenen Daten breit zugänglich gemacht und effizient genutzt werden. Das Verbundvorhaben CORD-MI (*Collaboration On Rare Diseases* – Medizininformatik-Initiative) wurde im Februar 2020 ins Leben gerufen. Ihm gehören 20 Universitätskliniken sowie weitere Partnerinstitutionen an. Das Projekt baut auf der Infrastruktur der Medizininformatik-Initiative (MII) auf, die durch das Bundesforschungsministerium gefördert wird. Zentrales Ziel der MII ist die Etablierung von Datenintegrationszentren, die datenschutzkonform und einheitlich relevante Daten aus der Klinikversorgung sowie der klinischen und biomedizinischen Forschung zur Verfügung stellen und somit über Standorte hinweg auswertbar machen sollen. Im Rahmen der MII wird CORD-MI vom BMBF mit rund € 6 Mio. über einen Zeitraum von zwei Jahren gefördert, um die Patient:innenversorgung sowie die Forschung im Bereich seltener Erkrankungen mittels Medizininformatik voranzubringen. In diesem Zusammenhang verbessert und vereinheitlicht CORD-MI die Dokumentation seltener Erkrankungen in Kliniken und ermöglicht somit standortübergreifende innovative Datenanalysen. Gemeinsam mit Industriepartnern werden beispielsweise Lösungen entwickelt, um die Dokumentation mit Hilfe spezieller Klassifikationen wie der zuvor erwähnten Alpha-ID-SE zu verbessern.

Die durch CORD-MI gewonnenen Daten sollen auch in den Medizinischen Versorgungsatlas für Seltene Erkrankungen (se-atlas) einfließen. Der se-atlas entstand im Rahmen des NAMSE und ging im Jahr 2015 online. Es handelt sich um eine webbasierte Informationsplattform, die einen Überblick über die Versorgungsmöglichkeiten bei seltenen Erkrankungen in Deutschland bietet. Der se-atlas richtet sich an Betroffene und deren Angehörige, Mediziner:innen, nicht-medizinisches Personal sowie an die breite Öffentlichkeit. So können etwa Betroffene Kontaktinformationen von Selbsthilfeorganisationen und Versorgungseinrichtungen in ihrer Nähe finden.

Welche Herausforderungen gibt es im Bereich Orphan Drugs?

Anwendungsbegleitende Datenerhebungen:

Die Generierung schlüssiger Daten ist bei seltenen Erkrankungen oft eine große Herausforderung. Das im August 2019 in Kraft getretene Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) gibt dem G-BA die Möglichkeit, anwendungsbegleitende Studien zu fordern sowie die Verordnung von Orphan Drugs auf die an einer Studie teilnehmenden Fachärzt:innen/Krankenhäuser zu begrenzen. Diese Studien sollen helfen, das Ausmaß des Zusatznutzens besser bestimmen zu können. Durch die zusätzlichen Daten aus der Versorgung soll darüber hinaus ein positiver Beitrag zur besseren Patient:innenversorgung in Deutschland geleistet werden. Die Bewertungsmethodik des AMNOG ist bisher allerdings auf häufigere Krankheiten mit größeren Datenmengen ausgerichtet; IQWiG und G-BA haben Daten aus nicht-randomisierten Studien regelmäßig für die Bewertung des Zusatznutzens zurückgewiesen und zeigten sich nicht bereit, die erschwerten Bedingungen der Evidenzgewinnung bei seltenen Erkrankungen angemessen zu berücksichtigen.

Die AMNOG-Bewertungspraxis müsste sich also in Zukunft ändern, um Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen nicht mit einer Methodik auszubremsen, die nicht für sie gemacht ist, und um die Chancen, die Versorgungsdaten bieten, zu nutzen. Andernfalls besteht das Risiko, dass künftig vermehrt in der Versorgung etablierte Orphan Drugs durch das Raster der Zusatznutzenbewertung fallen und am Ende für die Versorgung der Patient:innen nicht mehr zur Verfügung stehen könnten.

Die europäische Orphan Drug-Verordnung steht auf dem Prüfstand: Der Zugang von Patient:innen mit seltenen Erkrankungen zu Orphan Drugs ist in den Ländern der EU sehr unterschiedlich. Auch aus diesem Grund steht die EU-Verordnung zu Orphan Drugs inklusive der damit einhergehenden Fördermaßnahmen auf dem Prüfstand. Ende 2022 wird mit einem Gesetzesvorschlag der Europäischen Kommis-

sion gerechnet. Auch wenn die Überprüfung dieser EU-Verordnung nach mehr als 20 Jahren Geltungsdauer nachvollziehbar und angemessen ist, sollte eine Einschränkung der Fördermaßnahmen für die Entwicklung von Orphan Drugs unbedingt vermieden werden. Zum einen würde dies letztendlich weniger Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten auf diesem Gebiet mit hohem medizinischen Bedarf bedeuten und damit künftig weniger neu zugelassene Orphan Drugs in der EU zur Folge haben. Zum anderen würde sich hierdurch an der Situation des ungleichen Zugangs zu Orphan Drugs innerhalb der EU nichts ändern. Menschen, die an einer seltenen Erkrankung leiden, würden noch mehr als bisher benachteiligt, und dies würde Patient:innen in allen EU-Ländern treffen.

Die EU-Verordnung für Orphan Drugs ist ein Erfolg. Da aber bisher nur für rund 2 % aller seltenen Erkrankungen ein Medikament zugelassen ist, sollte

die positive Dynamik auf diesem Gebiet keinesfalls ausgebremst werden. Stattdessen ist für die Entwicklung von Therapien für die verbleibenden rund 98 % der seltenen Erkrankungen eine weitere Förderung unbedingt notwendig. Außerdem sollte die Methodik der Nutzenbewertung an die Besonderheiten der seltenen Erkrankungen (d. h. wenige Patient:innen) angepasst werden. Um die Versorgung von Patient:innen mit seltenen Erkrankungen mittel- und langfristig weiter zu verbessern, sind überdies insgesamt mehr Vernetzung (national, europäisch und weltweit), eine Förderung der Registerlandschaft sowie das Heben der Potenziale von Versorgungsdaten erforderlich.

Neben den Rahmenbedingungen und politischen Themen bestehen auch ganz konkrete, praktische Herausforderungen bei der klinischen Entwicklung und Produktion von Orphan Drugs. Auf diese Aspekte wird im folgenden Kapitel eingegangen.

Besondere Herausforderungen bei der klinischen Entwicklung und Produktion von Orphan Drugs

Für Medikamente zur Behandlung seltener Erkrankungen gelten die gleichen Regeln und Voraussetzungen für eine erfolgreiche Zulassung wie für andere Medikamente auch: Sie müssen in klinischen Prüfungen ihre Wirksamkeit und Sicherheit unter Beweis stellen und in hoher technischer Qualität produziert werden. Dennoch gibt es einige spezifische Herausforderungen bei der klinischen Entwicklung und Produktion von Orphan Drugs.

Besondere Herausforderungen bei der klinischen Entwicklung von Orphan Drugs

Für weit verbreitete Krankheiten liegen umfassende Erkenntnisse und Daten zum Verlauf sowie zur Diagnose vor. Bei vielen seltenen Erkrankungen müssen dagegen grundlegende Untersuchungen erst durchgeführt werden. Dass die Erkrankungen selten sind und oft auch erst sehr spät erkannt werden, erschwert die Identifizierung und Rekrutierung von Patient:innen für klinische Prüfungen. Die Entwicklung von Orphan Drugs für Kinder stellt Hersteller zudem vor weitere besondere Ansprüche (Infokasten 5).

Im Unterschied zu häufigen Erkrankungen kann bei der Entwicklung eines Studiendesigns meist nicht auf Protokolle bereits durchgeführter Studien zurückgegriffen werden, sondern diese müssen ganz neu entworfen werden. Da der Krankheitszustand der Patient:innen oft heterogen ist und auch immer häufiger Gruppen vulnerabler Patient:innen (z. B. Kinder) in die Studien aufgenommen werden, ist es mit besonders hohem Aufwand verbunden, geeignete klinische Endpunkte bzw. Indikatoren zur Messung des Therapieerfolgs zu ermitteln. Diese müssen vom Hersteller teilweise selbst – in Kooperation mit der EMA und möglichst unter Beteiligung der Patient:innen – etabliert werden. Erschwerend kommt hinzu, dass die relativ kleine Zahl der Patient:innen in den klinischen Prüfungen den Nachweis der statistisch signifikanten Wirksamkeit verkompliziert. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen verteilen sich die Patient:innen häufig auch global über viele Studienzentren, wobei

jedes Studienzentrum nur eine sehr kleine Zahl an Patient:innen betreut. Dies führt zu einer überproportionalen Erhöhung des Koordinationsaufwands.

Aus all diesen Gründen dauert die Zeit von der Patenteinreichung bis zur Zulassung bei Medikamenten gegen seltene Erkrankungen im Schnitt 2,3 Jahre länger (durchschnittlich insgesamt ca. 15 Jahre) als bei Arzneimitteln gegen häufigere Erkrankungen.¹ Allein schon die Rekrutierungszeit für klinische Prüfungen ist bei seltenen Erkrankungen nachweislich länger als bei häufigen Krankheiten, und zwar bei nicht-onkologischen Erkrankungen um knapp 40 %.² All diese Aspekte erklären auch, warum die Kosten pro Patient:in in einer klinischen Prüfung für eine seltene Erkrankung oft deutlich höher sind als für eine häufigere Erkrankung.

Bei Orphan Drugs liegt aufgrund der geringen Zahl an Patient:innen oft nur eine statt der üblicherweise zwei Zulassungsstudien der Phase III vor. In einzelnen Fällen erfolgt die Zulassung auch bereits auf Basis einer Phase-II-Studie. In diesen Fällen wird die Zulassung mit Auflagen für den Zulassungsinhaber erteilt, weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten nach der Zulassung zu erheben und der EMA nachzureichen. Bei mindestens der Hälfte der Orphan Drug-Neuzulassungen müssen die Firmen zudem Register aufsetzen. Darin sind möglichst alle mit dem entsprechenden Medikament behandelten Patient:innen zu erfassen und diese bis zu 20 Jahre weiter zu beobachten.

Die Schwierigkeiten, die sich bei der Entwicklung von Orphan Drugs stellen, lassen sich exemplarisch am Beispiel von AAV5-RPGR aufzeigen. Dies ist eine Gentherapie zur Behandlung der Erbkrankheit X-gekoppelte Retinitis pigmentosa (S. 40, derzeit in Phase III der klinischen Entwicklung), die

¹ Tufts Center for the Study of Drug Development. Impact Report. Volume 20, Number 3, May/June 2018

² Trialrove by Informa Pharma Intelligence, Oktober 2021, https://images.intelligence.informa.com/Web/InformaUKLimited/%7B5b566040-d6a2-443f-823d-0b179ebc8823%7D_JN_5222_Rare_Disease_Strategies_Infographic_-_v4.pdf

DIE PULMONALE HYPERTONIE, EINE NISCHENERKRANKUNG ALS WEGBEREITER FÜR DIE THERAPIE VON VOLKSERKRANKUNGEN?



Prof. Dr. med. Hossein-Ardeschir Ghofrani

Lehrstuhl für Pulmonal-Vaskuläre Forschung, Justus-Liebig-Universität Gießen

Leiter des Schwerpunkts Pulmonale Hypertonie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen

Direktor der Abteilung Pneumologie, Thoraxzentrum, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim

Professor for Pulmonary Vascular Medicine, Imperial College London, UK

Bereits im Jahre 1891 berichtete Ernst von Romberg, ein deutscher Internist, von Lungengefäßveränderungen, die er in einer Autopsie feststellte und als "pulmonalvaskuläre Sklerose" beschrieb. Der argentinische Arzt Abel Ayerza hielt 1901 einen Vortrag über einen Symptomkomplex aus chronischer Zyanose, Luftnot und Polyzythämie in Verbindung mit einer Sklerose der Lungenarterien. Im folgenden Jahrhundert nahm die Zahl wissenschaftlicher Arbeiten zum Thema Lungenhochdruck langsam Fahrt auf und hat sich seit den 1990er Jahren exponentiell gesteigert. Einhergehend mit einer immer subtileren Beschreibung pathologisch-anatomischer Veränderungen wurden mehr und mehr molekulare, zelluläre und genetische sowie epigenetische Ursachen unterschiedlicher Formen des Lungenhochdrucks identifiziert, was in den letzten gut 20 Jahren auch zur Entwicklung zahlreicher, insbesondere medikamentöser Therapien der schwersten Formen des Lungenhochdrucks geführt haben. Hierbei spielte die Erforschung der seltenen, aber durchaus als "Modellerkrankung" zu verstehenden idiopathischen pulmonal-arteriellen Hypertonie (iPAH) eine prominente Rolle. Während Patient:innen mit dieser Form des Lungenhochdrucks noch vor zwei Jahrzehnten eine durchschnittliche Überlebensdauer von weniger als drei Jahren hatten und die Lungentransplantation nur für wenige Ausgewählte die einzige Therapiemöglichkeit darstellte, können Patient:innen heute mit modernen (Kombinations-)Therapien teilweise viele Jahrzehnte mit guter Lebensqualität erreichen.

Mittlerweile stehen unseren Patient:innen mit PAH zahlreiche Medikamente in verschiedenen Darreichungsformen und Kombinationen zur Verfügung, die bislang alle zu den Vasodilatoren zählen. Damit ist ihr Effekt auf die vaskuloproliferativen Vorgänge in der pulmonalen Zirkulation, die bei dieser chronisch progressiven Erkrankung die vorherrschende Rolle spielen, allerdings eher moderat. Mit den in vorklinischer und teilweise auch bereits in klinischer Entwicklung befindlichen antiproliferativen Substanzen

könnten Fortschritte im Sinne einer "Disease Modification" möglich werden. Aufgrund der sich bereits abzeichnenden Heterogenität der individuellen Therapieansprache insbesondere auf die neuen Substanzen wird zeitgleich mit Hochdruck an der Entwicklung aussagekräftiger Biomarker oder anderer Parameter geforscht, die im Sinne eines "Precision Medicine"-Ansatzes eine individualisierte Therapie ermöglichen.

Die translationale Forschungslandschaft in Deutschland hat bei den bereits zur Marktreife gebrachten Therapien für die Behandlung der PAH eine herausragende Rolle gespielt. Aber auch Konzepte wie die Implementierung der Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, Einzel- und Gruppenförderprogramme durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die enge Verzahnung universitärer und außeruniversitärer Forschungsinstitutionen (z. B. Fraunhofer-Gesellschaft, Helmholtz-Gemeinschaft, Max-Planck-Gesellschaft) führen zu genuinen Neuentwicklungen im Bereich seltener Erkrankungen, die auch international eine viel beachtete Dynamik erzeugen. Last, but not least ist der Schlüssel des Erfolgs sowohl bei der klinischen Betreuung unserer Patient:innen als auch für die erfolgreiche Entwicklung neuer Therapien sowie aus Versorgungsforschungsaspekten die Bildung träger- und sektorenübergreifender Versorgungsnetzwerke. Nur so wird es Spezialist:innen ermöglicht, Zugang zu Patient:innen weit über die Grenzen ihrer Stamminstitution hinaus zu haben, gleichzeitig aber auch, ihre Expertise wohnortnah zu den Patient:innen bringen zu können. Hinsichtlich pulmonal-vaskulärer Erkrankungen blicken wir hier auf eine extrem erfolgreiche Historie und eine ermutigende Zukunft. Die großen Herausforderungen im Sinne breitenmedizinischer Erkrankungen, z. B. für Patient:innen mit Lungenhochdruck in Verbindung mit Linksherzerkrankungen und/oder chronischen Lungenerkrankungen, gilt es jetzt mit ähnlicher Energie anzugehen.

BESONDERE HERAUSFORDERUNGEN BEI DER KLINISCHEN ENTWICKLUNG VON ORPHAN DRUGS

Anspruchsvolles, individuell zu entwickelndes Studiendesign

- Keine "Blaupausen"
- Problem des statistisch signifikanten Wirksamkeitsnachweises bei kleinen Teilnehmer:innenzahlen
- Aufwendiger Prozess, um die geeigneten klinischen Indikatoren bzw. Endpunkte für den Therapieerfolg zu ermitteln

Schwierige und langwierige Rekrutierung für klinische Studien

- Sehr kleine Zahl an Patient:innen, deren Krankheitszustand oft heterogen ist
- Überproportional hoher Koordinationsbedarf und Kostenaufwand für global angelegte Studien mit wenigen Studienzentren

Quelle: vfa

unbehandelt zur Erblindung führt. Die Identifizierung von Patient:innen ist aufwendig: Da es bisher keine Therapiemöglichkeit gab, wurde der für die Diagnosestellung notwendige Gentest oft erst gar nicht durchgeführt und wurden die Patient:innen dann auch nicht an Spezialzentren überwiesen. In Deutschland existieren lediglich vier Zentren an Unikliniken, die das anspruchsvolle Verfahren (subretinale Injektion nach vorheriger Glaskörperentfernung) überhaupt durchführen können. Zwar muss die Therapie pro Auge nur einmal angewendet werden. Doch aufgrund der erforderlichen Nachbeobachtungszeit müssen die Patient:innen viele Jahre die langen Anfahrtswege zu den Zentren in Kauf nehmen, was den Therapieaufwand erhöht.

Besondere Herausforderungen bei der Produktion biopharmazeutischer Orphan Drugs

Die biologische und klinische Wirksamkeit von Biopharmazeutika hängt wesentlich vom Herstellungs- und Aufreinigungsprozess ab. Man sagt daher auch: "Der Prozess ist das Produkt." Zur Etablierung einer neuen Biopharmazeutika-Produktion wird das Gen, das die genetische Information für den herzustellenden Wirkstoff enthält, in eine dafür geeignete Zelle eines Produktionsorganismus (z. B. eine Säugetier- oder Hefezelle) eingefügt. Danach wird der Produktionsprozess aufgesetzt: Es werden die Bedingungen

(Temperatur, Nährstoffe, Rührgeschwindigkeit etc.) bestimmt, unter denen die Zellen sich optimal entwickeln können, sowie ein effektiver Weg zur Gewinnung, Aufreinigung und Lagerung des Wirkstoffs entwickelt. Viele biopharmazeutische Orphan Drugs – wie beispielsweise die lysosomalen Speicherenzyme – gehören keiner bereits etablierten Produktklasse an, sodass die gesamten Produktions- und Aufreinigungsbedingungen komplett neu aufgesetzt werden müssen. Dies erfordert sowohl Zeit als auch tiefgreifende Expertise.

Nach der Etablierung des Produktionsprozesses muss das biopharmazeutische Orphan Drug für die Markversorgung hergestellt werden. Aufgrund der relativ kleinen Zahl an Patient:innen sind die Produktionsvolumina vergleichsweise gering – es genügen im Allgemeinen wenige, verhältnismäßig kleine Chargen (*Batches*) pro Jahr. Dafür bieten sich insbesondere flexible Einwegsysteme (*Single-Use/Disposable Systems*) aus Kunststoff an, die für kleinere Volumina (derzeit bis ca. 2.000 Liter) konzipiert und flexibel einsetzbar sind.

Diese Systeme ermöglichen einen zügigen Wechsel zwischen verschiedenen Produkten in Mehrzweckanlagen und ebenso ein schnelleres Hochfahren der Kapazitäten. Die zeit- und kostenintensive Reinigung der traditionellen Glas- und Edelstahlfermenter entfällt, da alle Komponenten, die mit dem Produkt in

Berührung kommen, nur einmal verwendet werden. Außerdem sind solche Systeme weniger anfällig für (verschleppte) Kontaminationen, z. B. durch Viren. Auch im Bereich der Proteinaufreinigung setzen sich Einwegsysteme mehr und mehr durch.

Ganz besondere Herausforderungen an die Produktion stellen die ATMP (*Advanced Therapy Medicinal Products*). ATMP umfassen Gen- und Zelltherapeutika und sind fast ausnahmslos Orphan Drugs. Sie sind sehr komplex herzustellen und erfordern völlig neue Technologien für die Produktion, Qualitätsprüfung und Aufreinigung. Der Herstellungsprozess besteht bei zellbasierten Ansätzen aus einem mehrstufigen Verfahren: Zum einen muss der Gentransfer-Vektor hergestellt werden, zum anderen müssen geeignete Zellen des Patienten bzw. der Patientin ex vivo durch Gentransfer verändert werden.

Im Vergleich zur Produktion rekombinanter Proteine sind die ATMP-Produktionsmethoden noch nicht so

effizient. Auch konnten die Inbetriebnahme neuer Produktionsstätten und die Ausbildung entsprechender Fachkräfte nicht mit der seit etwa fünf Jahren steigenden Nachfrage Schritt halten. Engpässe machen sich insbesondere bei zellbasierten, autologen Produkten bemerkbar, da hier eine Massenproduktion nicht möglich ist, sondern es für jede Patientin und jeden Patienten einer individuellen Produktion bedarf.

Deutschland hat bei der Großproduktion von Biopharmazeutika in den letzten Jahren im internationalen Vergleich an Boden verloren (2021 nur noch Platz 5 weltweit nach Platz 3 drei Jahre zuvor). Es wäre jedoch möglich, auf dem Gebiet der Zukunftstechnologie ATMP eine führende Rolle zu erreichen, wenn die bekannten Defizite stringent angegangen würden. Davon würden sowohl der Standort als auch und vor allem die Patient:innen profitieren, die auf neue Behandlungsoptionen warten.

Beispiele für den (klinischen) Nutzen von biopharmazeutischen Orphan Drugs

Die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Erkrankungen stellt alle Beteiligten vor große Herausforderungen – sowohl im Hinblick auf wissenschaftlich-medizinische als auch wirtschaftliche Aspekte. Inzwischen gibt es erfreulicherweise eine Reihe von Maßnahmen, die dabei helfen, diese Herausforderungen zu bewältigen. In der Konsequenz widmen sich immer mehr Unternehmen der Erforschung und Entwicklung von Orphan Drugs.

Einige Beispiele biopharmazeutischer Orphan Drugs, die entweder bereits zugelassen oder noch in der kli-

nischen Entwicklung sind, werden auf den folgenden Seiten vorgestellt. Die Angaben zur Prävalenz (Häufigkeit der Erkrankung) wurden, soweit verfügbar, den einschlägigen Berichten der EMA entnommen (*Public summary of opinion on orphan designation* oder *Orphan Maintenance Assessment Report*) und beziehen sich auf die Länder der Europäischen Union. Der klinische Nutzen für die Patient:innen wurde in der Regel basierend auf der am weitesten fortgeschrittenen klinischen Prüfung, für die Ergebnisse vorliegen, aufbereitet.

AAV5-RPGR VERBESSERT SEHVERMÖGEN BEI DER AUGENKRANKHEIT X-CHROMOSOMALE RETINITIS PIGMENTOSA (in klinischer Entwicklung)

Kurze Beschreibung der Erkrankung

- Rezessive, X-chromosomale Erbkrankheit
- Degeneration der Netzhaut (Netzhautdystrophie), die zu einem fortschreitenden Verlust an Photorezeptoren (Sehzellen) in der Netzhaut führt
- Ursache: Mutationen im RPGR-Gen, die zum Funktionsverlust des RPGR-Proteins führen; Mutationen im RPGR-Gen verantwortlich für 70 % aller Fälle von X-chromosomaler Retinitis pigmentosa
- Fast ausschließlich Männer betroffen (da das RPGR-Gen auf dem X-Chromosom liegt, das bei Männern nur einmal vorkommt), weibliche Überträgerinnen haben meist keine schwerwiegenden Symptome

Prävalenz

- Retinitis pigmentosa: 3,3 : 10.000 – entspricht rund 27.500 Menschen in Deutschland¹
- X-chromosomale Retinitis pigmentosa aufgrund von Mutationen im RPGR-Gen verantwortet nur einen Teil der Fälle von Retinitis pigmentosa

Symptome

- Nachtblindheit ab früher Kindheit
- Zunehmender, fortschreitender Verlust der Sehkraft auch bei Tageslicht
- Führt in der Regel nach mehreren Jahrzehnten zur Erblindung

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

- Verlangsamen des Krankheitsfortschritts, jedoch keine Heilung
- Antioxidantien (z. B. Vitamin-A-Palmitat)
- Vermeiden von UV-Strahlen (Sonnenbrille)

Wirkmechanismus von AAV5-RPGR

- Gentherapeutikum
- Eine intakte Kopie des defekten RPGR-Gens wird mittels eines Gentransfervektors in die Photorezeptorzellen der Netzhaut eingeschleust; hierdurch wird funktionales RPGR-Protein in den Photorezeptorzellen hergestellt, das das fehlende bzw. nicht-funktionale RPGR-Protein ersetzt

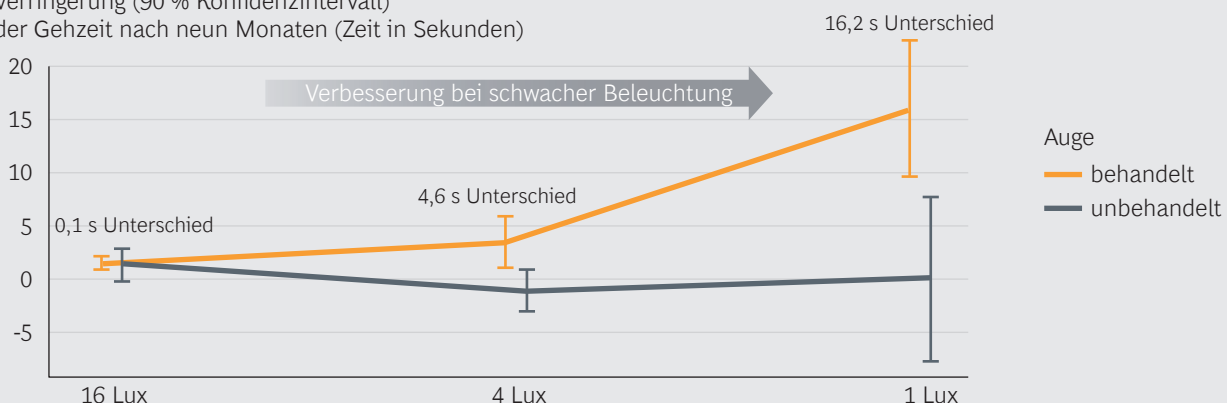
Beispiel zum klinischen Nutzen für Patienten

- Studie: MGT009 (offene, multizentrische Phase-I/II-Studie)
- Studiendurchführung:
 - Zehn männliche Patienten (fünf Jahre oder älter) mit Retinitis pigmentosa aufgrund von Mutationen im RPGR-Gen
 - Die Patienten erhielten entweder eine niedrige, mittlere oder hohe Dosis des rekombinanten Gentherapeutikums AAV5-RPGR, wobei dieses jeweils in ein Auge injiziert wurde – das andere Auge diente als Vergleich
 - Die Patienten mussten einen Hindernisparcours bei unterschiedlichen Lichtverhältnissen durchlaufen unter Messung der dafür benötigten Zeit; es wurde jeweils ein Auge abgedeckt
- Ergebnis: Signifikante Verbesserung der Gehzeit (um 16,2 Sekunden) nach neun Monaten im Vergleich zur Ausgangslage bei den Patienten, die entweder mit einer niedrigen oder einer mittleren Dosis von AAV5-RPGR behandelt wurden (s. Abbildung)

Signifikante Verbesserung der Gehzeit nach neun Monaten verglichen mit der Ausgangslage (niedrige und mittlere Dosis; n = 6)

Verringerung (90 % Konfidenzintervall)

der Gehzeit nach neun Monaten (Zeit in Sekunden)



Quelle: Michaelides M et al. AAV5-RPGR Gene Therapy for RPGR-Associated X-Linked Retinitis pigmentosa: 12-month Results From a Phase 1/2 Clinical Trial. AAO Virtual Meeting – 13 November 2020

¹Public summary of opinion on orphan designation der EMA (EU/3/16/1715)

SUTIMLIMAB VERBESSERT SYMPTOMATIK BEI KÄLTEAGGLUTININKRANKHEIT (im EMA-Zulassungsverfahren)

Kurze Beschreibung der Erkrankung

- Verantwortlich für 16 – 32 % aller Fälle von AIHA (autoimmun-hämolytische Anämie)
- Kälteagglutinine (IgM-Autoantikörper) binden an Erythrozyten und führen zur Aktivierung des Komplementsystems (Teil des angeborenen Immunsystems), was zur Zerstörung der Erythrozyten und somit zu einer hämolytischen Anämie führt

Prävalenz

- Autoimmun-hämolytische Anämie: 2,3 : 10.000 – entspricht rund 19.000 Menschen in Deutschland¹
- Kälteagglutininkrankheit verantwortet nur einen Teil der Fälle von AIHA

Symptome

- Krankheitsbeginn oft erst ab dem 55. Lebensjahr
- Chronische Anämie, Kurzatmigkeit, Mattigkeit (Fatigue), blasse/bläuliche Hautfärbung, akute hämolytische Krisen, Thromboembolien (Herzinfarkt, Schlaganfall)
- Während hämolytischer Krisen: Schwere Schmerzen im Rücken und in den Beinen, Kopfschmerzen, Erbrechen, Durchfall, dunkler Urin, Hepatosplenomegalie (vergrößerte Leber und Milz)
- Kälte kann Symptomatik auslösen oder verstärken (daher der Name der Erkrankung)

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

- Behandlung der Symptome (z. B. Bluttransfusionen); bisher noch keine zugelassene Therapie in der EU
- Prophylaktisches Vermeiden von Kälte (auch kalter Getränke)

Wirkmechanismus von Sutimlimab

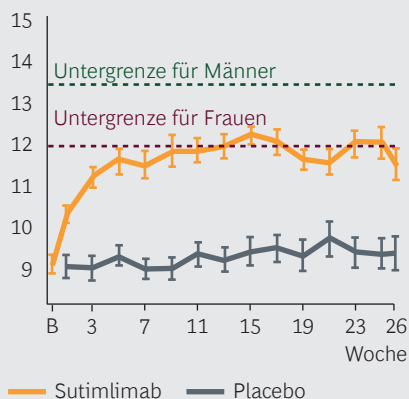
- Humanisierter monoklonaler Immunglobulin-(IgG-)Antikörper gegen C1s
- Hemmt selektiv die Komplementaktivierung durch Bindung und Inaktivierung des Komplementfaktors C1s; verhindert dadurch Zerstörung von funktionsfähigen Erythrozyten

Beispiel zum klinischen Nutzen für Patient:innen

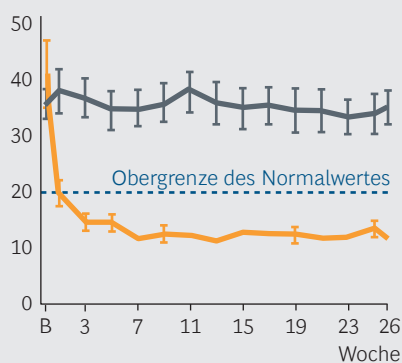
- Studie: CADENZA (26-wöchige randomisierte Doppelblind-Phase-III-Studie)
- Studiendurchführung:
 - 42 erwachsene Patient:innen mit Kälteagglutininkrankheit
 - Behandlungsarm (n = 22) mit Sutimlimab-Infusionen (6,5 g oder 7,5 g je nach Gewicht) an den Tagen 0 und 7, danach alle zwei Wochen;
 - anderer Arm (n = 20) mit Placebo
- Ergebnisse (nach 26 Wochen):
 - 73 % der Sutimlimab-Patient:innen erreichten primären Endpunkt vs. 15 % in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$; primärer Endpunkt: Erhöhung des Hämoglobin-Wertes um $\geq 1,5$ g/dl sowie keine symptomatische Behandlung wie Bluttransfusion erforderlich in den Wochen 5 bis 26)
 - Signifikante Erhöhung bzw. Verbesserung der Hämoglobin-Werte (Abbildung links)
 - Normalisierung der Bilirubin-Werte (Abbildung Mitte; Bilirubin entsteht beim Abbau von Hämoglobin; aufgrund der Hämolyse sind die Bilirubin-Werte bei unbehandelten AIHA-Patient:innen erhöht)
 - Klinisch relevante Verbesserung der FACIT-Ermüdungswerte, wobei höhere FACIT-Werte weniger Ermüdung bedeuten (FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, Fragebogen mit 13 Fragen bzgl. Lebensqualität/Fatigue) (Abbildung rechts)

Effekt von Sutimlimab und Placebo auf die Hämoglobin-, Bilirubin- und FACIT-Ermüdungswerte

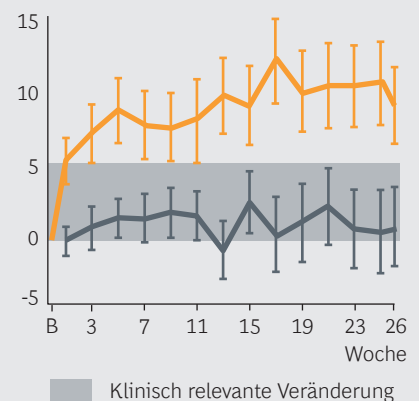
Durchschnittliche Hämoglobin-Konzentration (g/dl)



Durchschnittliche Bilirubin-Konzentration (µM)



Durchschnittliche Änderung in der FACIT-Ermüdung von Ausgangslage



Quelle: Röth A et al. Inhibition of Complement C1s By Sutimlimab in Patients with Cold Agglutinin Disease (CAD): Efficacy and Safety Results from the Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 CADENZA Study. ASH Annual Meeting 2021, Abstract 349

¹Public summary of opinion on orphan designation der EMA (EU/3/16/1609)

AXICABTAGEN CILOLEUCEL ERHÖHT ÜBERLEBENSRATE BEI REFRAKTÄREM DLBCL-BLUTKREBS (EU-Zulassung: 08/2018)

Kurze Beschreibung der Erkrankung

- DLBCL (*Diffuse Large B-Cell Lymphoma*, diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) ist die häufigste Form des Non-Hodgkin-Lymphoms, einer besonderen Form von Blutkrebs
- Beginnt im Lymphsystem durch Bildung von sich unkontrolliert teilenden und vermehrenden B-Lymphozyten
- Aggressiver Krankheitsverlauf, häufig mit Rückfällen (bei ca. 30 % der Patient:innen)
- Tritt am häufigsten in der sechsten Lebensdekade auf

Prävalenz

- 4,6 : 10.000 – entspricht rund 38.300 Patient:innen in Deutschland¹

Symptome

- Geschwollene Lymphknoten (Tumore auch außerhalb der Lymphknoten möglich), Fieber, nächtliche Schweißausbrüche, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Erschöpfung/Fatigue, Juckreiz

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

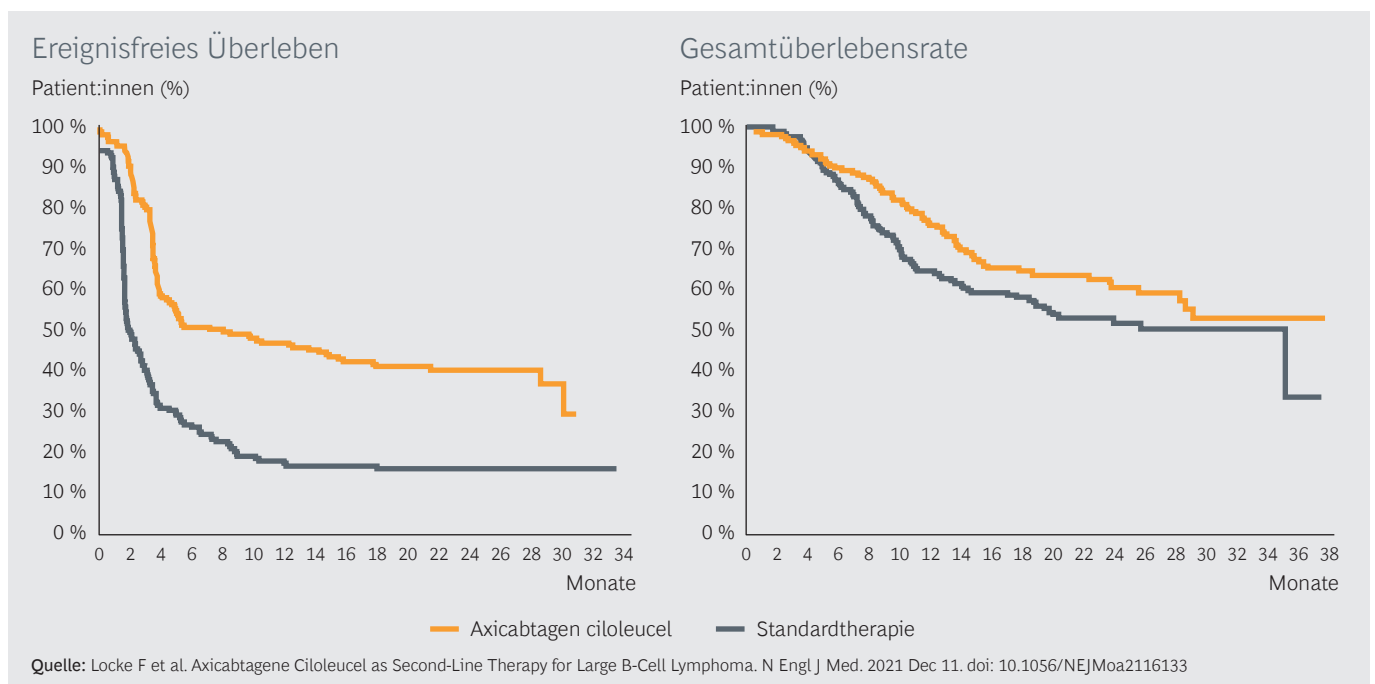
- Chemotherapie, Immuntherapie (mit Antikörpern), Bestrahlung – inklusive Kombinationstherapien
- Autologe Stammzelltransplantation

Wirkmechanismus von Axicabtagen ciloleucel

- Autologe CAR-T-Zelltherapie gegen CD19 (CAR-T = chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen)
- CD19 befindet sich auf der Oberfläche aller B-Zellen, auch auf entarteten B-Zellen
- Bei der CAR-T-Technologie werden dem/der Patient:in solche T-Zellen (zytotoxische Blutzellen) entnommen, die die entarteten Zellen töten können; diese Zellen werden außerhalb des Körpers gentechnisch so verändert, dass sie Tumorzellen erkennen können. Zurück im Körper der Patient:innen können sie CD19-positive Zellen (inklusive CD19-positiver Tumorzellen) erkennen und zerstören

Beispiel zum klinischen Nutzen für Patient:innen

- Studie: ZUMA-7 (internationale Phase-III-Studie)
- Studiendurchführung:
 - 359 Patient:innen mit refraktärem oder wiederkehrendem DLBCL
 - Patient:innen erhielten entweder Axicabtagen ciloleucel (n = 180) oder Standardtherapie (n = 179) aus zwei oder drei Zyklen einer vom Studienleiter ausgewählten Chemoimmuntherapie
 - Patient:innen mit vollständiger oder partieller Antwort auf die Chemoimmuntherapie erhielten eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation
 - Primärer Endpunkt: Ereignisfreies Überleben gemäß zentraler, verblindeter Analyse (Abbildung links)
 - Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberlebensrate (Abbildung rechts)
- Ergebnisse:
 - Ereignisfreies Überleben nach 24 Monaten statistisch signifikant ($p < 0,001$) erhöht, Axicabtagen ciloleucel vs. Kontrollgruppe: 41 % vs. 16 %
 - Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten: Axicabtagen ciloleucel 61 %, Kontrollgruppe 52 % (ohne statistische Signifikanz)



¹Orphan Maintenance Assessment Report der EMA (EMA/511556/2018)

BELANTAMAB MAFODOTIN ERHÖHT ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT BEI MULTIPLEM MYELOM (EU-Zulassung: 08/2020)

Kurze Beschreibung der Erkrankung

- Multiples Myelom (MM) gehört zu den malignen B-Zell-Lymphomen, d. h. Krebs von Zellen des lymphatischen Systems
- Unkontrollierte Vermehrung monoklonaler Plasmazellen führt zu deren Akkumulation im Knochenmark und zur Zerstörung der normalen Hämatopoese (Blutbildung)
- Überlebensrate ca. zwei bis fünf Jahre¹

Prävalenz

- 4 : 10.000 – entspricht rund 33.300 Patient:innen in Deutschland²
- Starker Anstieg der Erkrankungshäufigkeit ab dem 50. Lebensjahr³

Symptome

- Knochenschmerzen und -brüche, Anämie (Blutarmut), Übelkeit, Erschöpfung, Appetitlosigkeit, Nierenversagen (durch vermehrte Ablagerung von Proteinen)

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

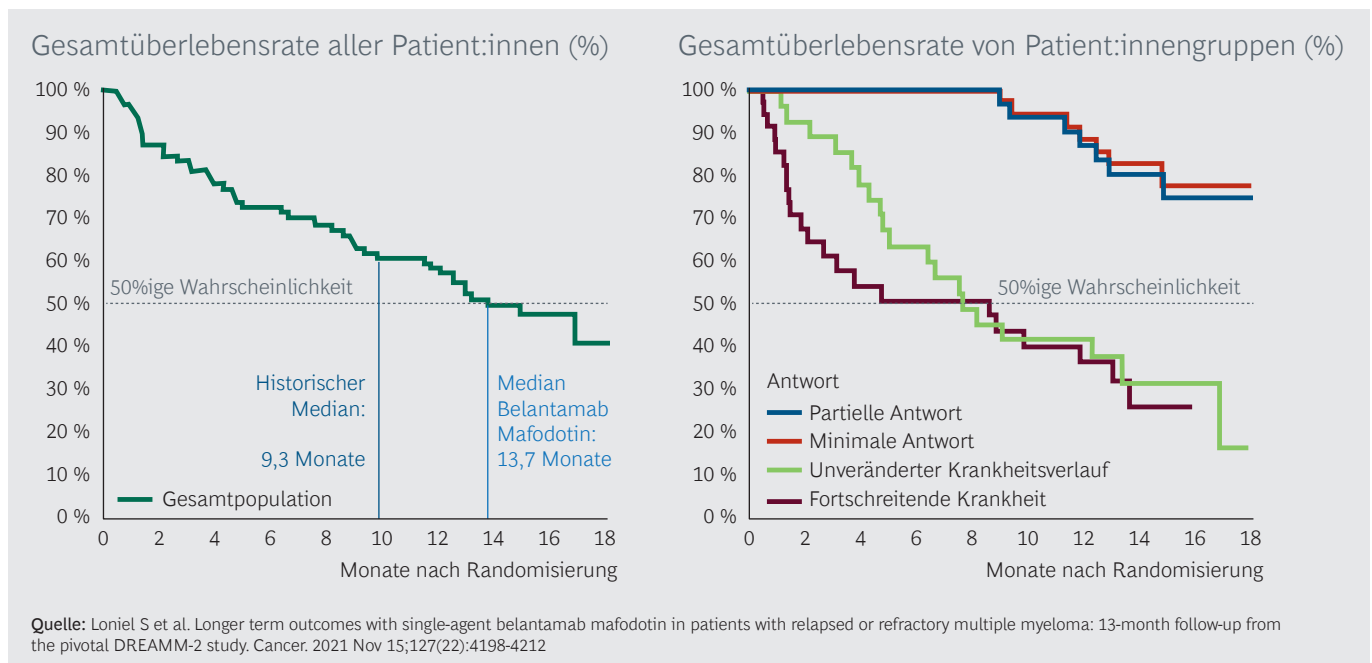
- Medikamentöse Behandlung
- Autologe Stammzelltransplantation
- Trotz mehrerer zugelassener Medikamente: 5-Jahres-Überlebensrate bei Patient:innen in Deutschland nur ca. 55 %³

Wirkmechanismus von Belantamab Mafodotin

- Antikörper-Wirkstoff-Konjugat bestehend aus einem rekombinanten Antikörper gegen BCMA (Belantamab), an den ein zelltötendes Molekül – ein Tubulin-Polymerisationsinhibitor – gekoppelt ist
- Das "B-cell maturation antigen" (BCMA) ist auf reifen B-Zellen und Tumorzellen bei Patient:innen mit Multiplem Myelom exprimiert; der Antikörper bindet an BCMA und wird in die Zielzelle aufgenommen, wodurch das Molekül freigesetzt wird; es unterbindet die Zellteilung durch Hemmung der Tubulin-Polymerisation: Die Krebszellen sterben

Beispiel zum klinischen Nutzen für Patient:innen

- Studie: Offene, einarmige Phase-II-Studie (Fortsetzung der DREAMM-2-Studie)
- Studiendurchführung:
 - 97 Patient:innen mit wiederkehrendem oder refraktärem Multiplem Myelom
 - 2,5 mg/kg Belantamab Mafodotin alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen
- Ergebnisse:
 - 4,4 Monate höhere Gesamtüberlebensrate im historischen Vergleich (13,7 vs. 9,3 Monate) (Abbildung links)
 - Besonders hohe Gesamtüberlebensrate bei Patient:innen, die auf die Therapie mit Belantamab Mafodotin ansprachen (Abbildung rechts)



¹DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)

²Orphan Maintenance Assessment Report der EMA (EMADOC-1700519818-499024)

³Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland. 2021

DARATUMUMAB VERRINGERT DIE WAHRSCHEINLICHKEIT VON ORGAN-SCHÄDEN BEI DER LEICHTKETTEN-(AL-)AMYLOIDOSE (EU-Zulassung: 06/2021)

Kurze Beschreibung der Erkrankung

- Protein-Ablagerungskrankheit
- Organschäden durch Ablagerung von Amyloid-Fibrillen im Körper: Krankhafte, CD38-positive Plasmazellen produzieren in großen Mengen strukturell veränderte Leichtketten – bestimmte Bestandteile von Antikörpern, die sich in unterschiedlichen Organen in Form von Amyloid-Fibrillen ansammeln und die entsprechenden Organe langfristig schädigen
- Keine bösartige Krankheit im Sinne einer Krebserkrankung, tritt jedoch bei ca. 10 % der Patient:innen mit Multiplem Myelom oder einer Lymphomkrankung auf
- Mittleres Erkrankungsalter: 65 Jahre

Prävalenz

- 1 : 10.000 – entspricht rund 8.300 Patient:innen in Deutschland¹

Symptome

- Organschäden durch Ablagerung von Amyloid-Fibrillen in Herz, Niere, Darm, Leber und Nervensystem (Gehirn nicht betroffen, da die Leichtketten die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können)

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

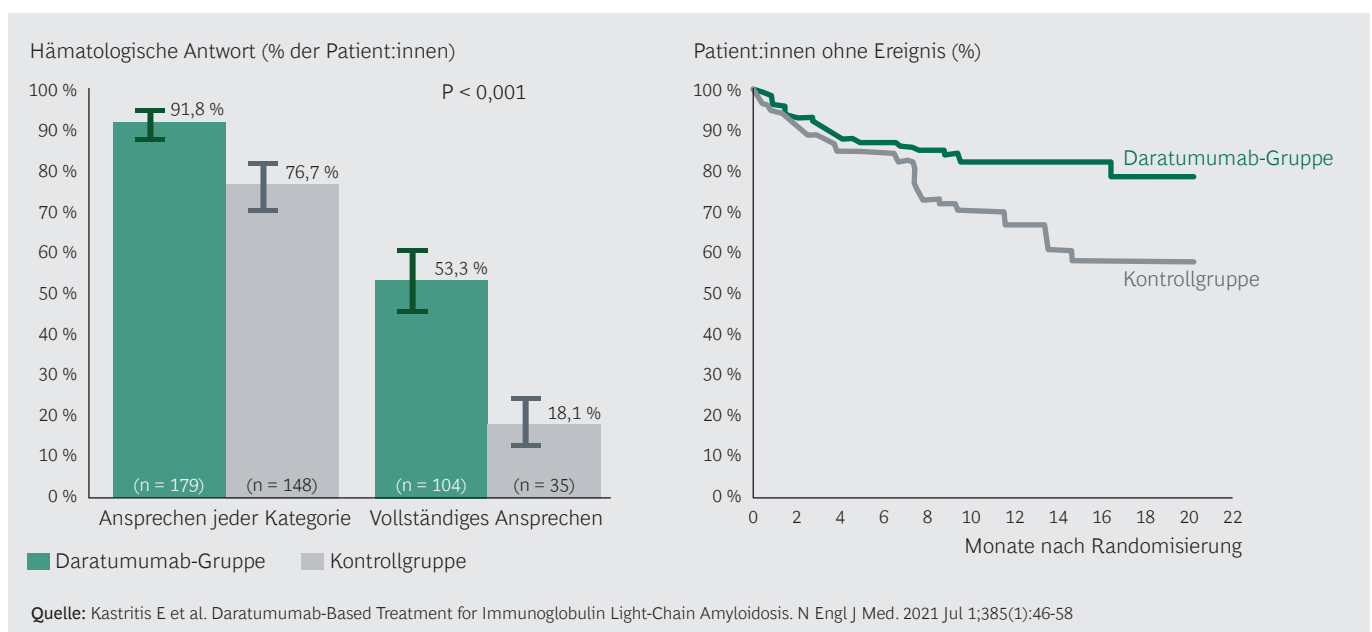
- Krankhafte Plasmazellen: Kortisontherapie, Chemotherapie, autologe Stammzelltransplantation
- Organschäden: Supportive Therapie bis zu Organtransplantation

Wirkmechanismus von Daratumumab

- Humaner IgG-Antikörper gegen CD38
- CD38 ist auf der Oberfläche aller Plasmazellen exprimiert; durch Bindung von Daratumumab wird das Immunsystem aktiviert und beseitigt die entsprechenden CD38-positiven Plasmazellen

Beispiel zum klinischen Nutzen für Patient:innen

- Studie: ANDROMEDA (internationale Phase-III-Studie)
- Studiendurchführung:
 - 388 Patient:innen mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose
 - Patient:innen wurden 1 : 1 in zwei Studienarme eingeteilt mit jeweils sechs Zyklen Cyclophosphamid, Bortezomib, Dexamethason mit oder ohne Daratumumab
 - Primärer Endpunkt: Vollständige hämatologische Antwort – definiert als Leichtkettenkonzentration unter dem oberen Normalgrenzwert
 - Sekundärer Endpunkt: Ereignisfreies Überleben. "Ereignis" wurde definiert als Verschlechterung eines wichtigen Organs (Herz- oder Nierenversagen) oder Fortschreiten der hämatologischen Erkrankung
- Ergebnisse:
 - Vollständiges Ansprechen auf Therapie bei 53 % der Patient:innen mit Daratumumab vs. lediglich 18 % ohne Daratumumab ($p < 0,001$) (Abbildung links)
 - Nach 20 Monaten: Rund 80 % der Patient:innen mit Daratumumab ohne Ereignis vs. lediglich rund 60 % ohne Daratumumab ($p < 0,02$) (Abbildung rechts)



¹Orphan Maintenance Assessment Report der EMA (EMADOC-1700519818-685605)

LETETRESGEN AUTOLEUCEL VERRINGERT TUMORGRÖSSE BEI SYNOVIALSARKOM (in klinischer Entwicklung)

Kurze Beschreibung der Erkrankung

- Synovialsarkom verantwortlich für 5 – 10 % aller Weichteilsarkome (Bindegewebstumore)¹ – entsteht vermutlich aus mesenchymalen Stammzellen (Bindegewebsstammzellen) oder Myoblasten (Muskelvorläuferzellen)
- Synovialsarkomzellen produzieren charakteristisches SS18-SSX-Fusionsprotein, das für die Tumorentstehung verantwortlich ist
- Günstige Prognose bei kleinen, nicht-metastasierten Sarkomen; 5-Jahres-Überlebensrate bei Patient:innen mit metastasierender Erkrankung 28 %², bei Patient:innen mit Metastasen bei Erstdiagnose nur noch 10 %³
- Häufigstes Auftreten in der zweiten und dritten Lebensdekade

Prävalenz

- Weichteilsarkom: 2,8 : 10.000⁴, davon 5 – 10 % Synovialsarkom
- In Deutschland: 8.300 Menschen mit Weichteilsarkom, davon 830 mit Synovialsarkom

Symptome

- Tumorlokalisation zumeist in Armen oder Beinen – insbesondere Gelenkregionen
- Langsames Tumorwachstum, anfänglich zumeist keine Schmerzen, häufig Lungenmetastasen

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

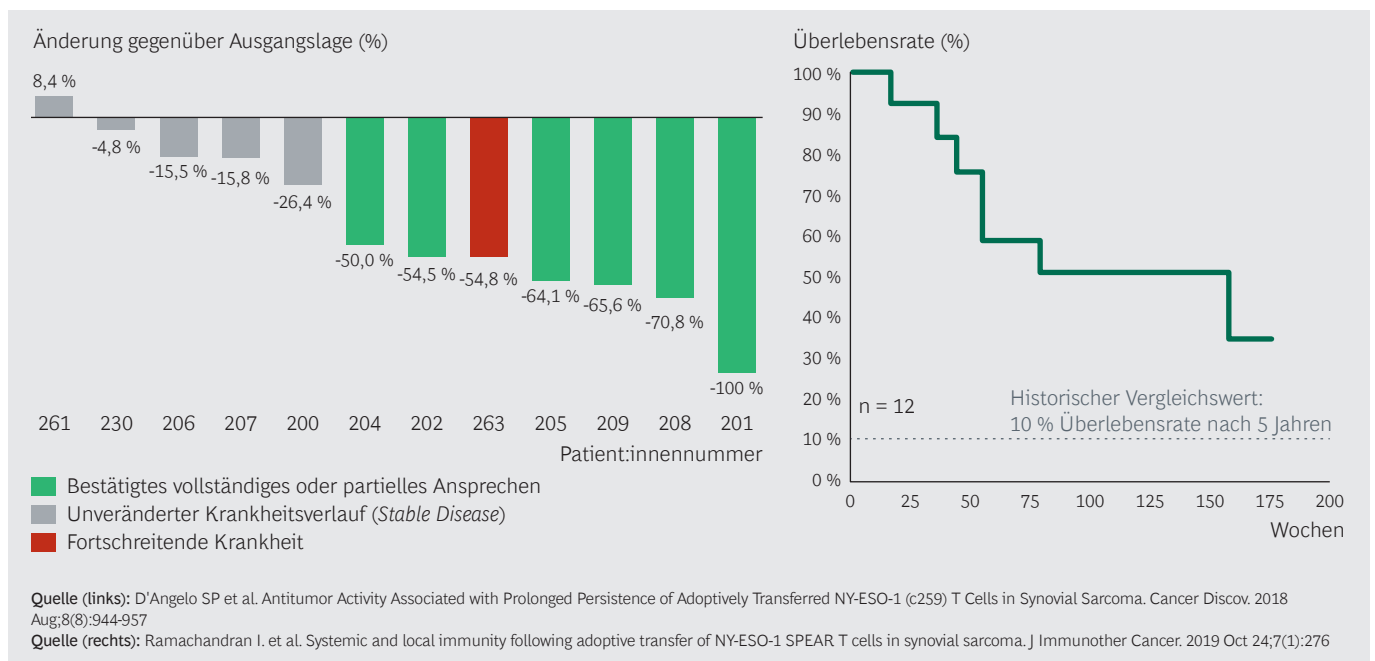
- Operation, zusätzlich lokale Bestrahlung und gegebenenfalls Chemotherapie
- Bestehende Behandlungsoptionen nicht ausreichend (s. niedrige 5-Jahres-Überlebensrate bei metastasierter Erkrankung)

Wirkmechanismus von Letetresgen autoleucel

- Autologe CAR-T-Zelltherapie gegen NY-ESO-1 (CAR-T = chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen)
- NY-ESO-1 (New York-esophageal cancer testis antigen-1) befindet sich auf der Oberfläche von Synovialsarkomzellen
- Bei der CAR-T-Technologie werden dem/der Patient:in solche T-Zellen (zytotoxische Blutzellen) entnommen, die die entarteten Zellen töten können; diese Zellen werden außerhalb des Körpers gentechnisch so verändert, dass sie Tumorzellen erkennen können. Zurück im Körper der Patient:innen können sie NY-ESO-1-positive Synovialsarkomzellen erkennen und zerstören

Beispiel zum klinischen Nutzen für Patient:innen

- Studie: Offene, nicht-randomisierte Phase-I/II-Studie
- Studiendurchführung:
 - Zwölf Patient:innen mit metastasiertem Synovialsarkom, welches das NY-ESO-1-Tumorantigen sowie HLA*02 aufweist
 - Patient:innen erhielten eine Hochdosis-Lymphozytendepletion mit Fludarabin und Cyclophosphamid und anschließend $3,6 \times 10^9$ transduzierte CAR-T-Zellen im Median
- Ergebnisse:
 - Elf von zwölf Patient:innen zeigten eine Verringerung der Tumorgröße – bei nur einem/einer von zwölf Patient:innen schritt die Krankheit fort (Abbildung links)
 - 3-Jahres-Überlebensrate bei 30 % (Abbildung links; zum Vergleich: historische 5-Jahres-Überlebensrate bei 10 %)



¹Riedel RF et al. Systemic Anti-Cancer Therapy in Synovial Sarcoma: A Systematic Review. Cancers. 2018 Nov 1;10(11):417

²Krieg AH et al. Synovial sarcomas usually metastasize after >5 years: a multicenter retrospective analysis with minimum follow-up of 10 years for survivors. Ann Oncol. 2011 Feb;22(2):458-467

³Palmerini et al. Synovial sarcoma: retrospective analysis of 250 patients treated at a single institution. Cancer. 2009 Jul 1;115(13):2988-2998

⁴Public summary of opinion on orphan designation der EMA (EMA/COMP/451054/2016)

OLIPUDASE ALFA VERBESSERT LEBER- UND MILZFUNKTION BEI DER STOFFWECHSELERKRANKUNG ASMD TYP A/B UND TYP B (im EMA-Zulassungsverfahren)

Kurze Beschreibung der Erkrankung

- Saure Sphingomyelinase-Defizienz (ASMD), auch als Morbus Niemann-Pick bezeichnet
- Gehört zu den lysosomalen Speichererkrankungen
- Beruht auf angeborenen Fehlern im Lipidstoffwechsel: Anhäufung des Lipids Sphingomyelin (Bestandteil von Zellmembranen) innerhalb der Zellen in den sogenannten Lysosomen, da das für den Abbau zuständige Enzym saure Sphingomyelinase nicht oder nicht ausreichend gebildet wird

Prävalenz

- < 0,5 : 10.000 – entspricht grob 4.200 Menschen in Deutschland¹

Symptome

- Schäden an inneren Organen (Vergrößerung von Leber und Milz, Lungenprobleme) und im Zentralnervensystem (ZNS)
- Typ A: Insbesondere ZNS betroffen; Erkrankte sterben meist in den ersten beiden Lebensjahren.
- Typ A/B und Typ B: Vor allem innere Organe und Knochenmark betroffen; ZNS-Symptomatik schwächer oder nicht vorhanden; manche Patient:innen erreichen das Erwachsenenalter

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

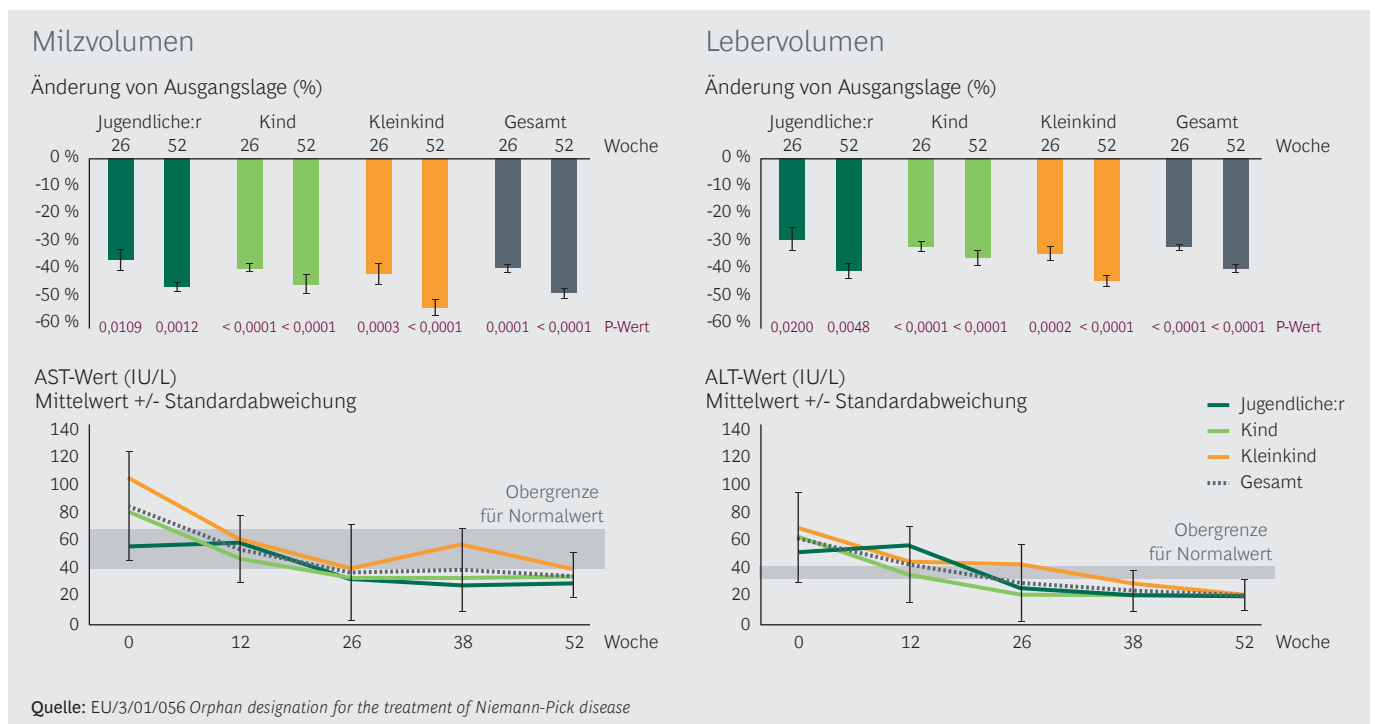
- Nur symptomatische Behandlung, da noch kein Medikament zur Behandlung zugelassen wurde

Wirkmechanismus von Olipudase alfa

- Olipudase alfa ist gentechnisch hergestellte saure Sphingomyelinase, die das im Körper fehlende oder unzureichend arbeitende körpereigene Enzym ersetzt (Enzyersatztherapie)
- Olipudase alfa wird nach intravenöser Verabreichung von Zellen aus dem Blut aufgenommen und gelangt in deren Lysosomen, wo es die gespeicherten Sphingomyeline abbaut und somit die Zellfunktion normalisiert; aufgrund der Blut-Hirn-Schranke gelangt Olipudase alfa jedoch nicht effektiv ins ZNS, sodass die Enzyersatztherapie nach Zulassung voraussichtlich bei ASMD Typ A/B und Typ B eingesetzt werden kann

Beispiel zum klinischen Nutzen für Patient:innen

- Studie: ASCEND-Peds/NCT02292654 (offene internationale pädiatrische Phase-I/II-Studie)
- Studiendurchführung:
 - 20 pädiatrische Patient:innen mit chronischer ASMD
 - Patient:innen erhielten intravenös bis zu 3 mg/kg Olipudase alfa alle zwei Wochen
 - Endpunkte u. a. Abnahme des Milz- und Lebertumors, Leberfunktionswerte AST und ALT (AST: Aspartataminotransferase, ALT: Alaninaminotransferase)
- Ergebnisse:
 - Statistisch signifikante, lang anhaltende (über ein Jahr) Verringerung des Milz- und Lebertumors
 - Statistisch signifikante, lang anhaltende Normalisierung der Leberfunktionswerte AST und ALT



¹EU/3/01/056 Orphan designation for the treatment of Niemann-Pick disease

POLATUZUMAB VEDOTIN VERLÄNGERT PROGRESSIONS- UND EREIGNIS-FREIES ÜBERLEBEN BEI ZUVOR UNBEHANDELTEM DLBCL-BLUTKREBS (in klinischer Entwicklung¹)

Kurze Beschreibung der Erkrankung

- DLBCL (*Diffuse Large B-Cell Lymphoma*, diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) ist die häufigste Form des Non-Hodgkin-Lymphoms, einer besonderen Form von Blutkrebs
- Beginnt im Lymphsystem durch Bildung von sich unkontrolliert teilenden und vermehrenden B-Lymphozyten
- Aggressiver Krankheitsverlauf, häufig mit Rückfällen (bei ca. 30 % der Patient:innen)
- Tritt am häufigsten in der sechsten Lebensdekade auf

Prävalenz

- 4,54 : 10.000 – entspricht 37.800 Menschen in Deutschland²

Symptome

- Angeschwollene Lymphknoten (Tumore auch außerhalb der Lymphknoten möglich), Fieber, nächtliche Schweißausbrüche, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Erschöpfung/Fatigue, Juckreiz

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

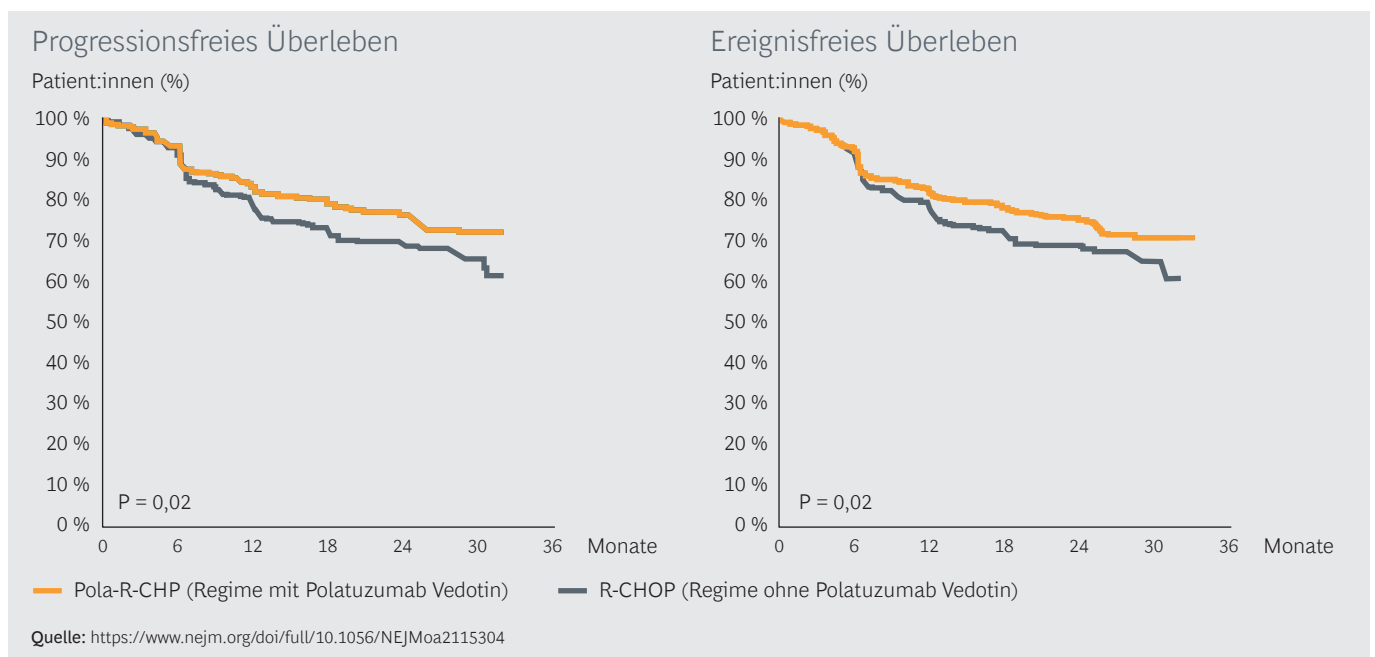
- Chemotherapie, Immuntherapie (mit Antikörpern), Bestrahlung – inklusive Kombinationstherapien
- Autologe Stammzelltransplantation

Wirkmechanismus von Polatuzumab Vedotin

- Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bestehend aus einem rekombinanten Antikörper gegen CD97b (Polatuzumab), an den der Tubulin-Polymerisationsinhibitor Monomethyl Auristatin E (Vedotin) gekoppelt ist
- CD97b ist als Bestandteil des B-Zell-Antigenrezeptors auf reifen B-Zellen und Tumorzellen bei Patient:innen mit DLBCL vorhanden; der Antikörper bindet an CD97b und wird in die Zielzelle aufgenommen; Vedotin wird dort freigesetzt, hemmt die zelluläre Tubulin-Polymerisation und damit die Zellteilung: Die Krebszellen sterben

Beispiel zum klinischen Nutzen für Patient:innen

- Studie: POLARIX (doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie)
- Studiendurchführung:
 - 879 erwachsene Patient:innen mit zuvor unbehandeltem Mittel- oder Hochrisiko-DLBCL
 - Die Patient:innen erhielten entweder sechs Zyklen einer Standardtherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; n = 439) oder einer R-CHOP-Therapie (n = 440), in der Vincristin durch Polatuzumab Vedotin ersetzt wurde (Pola-R-CHP), gefolgt von zwei Zyklen Rituximab.
 - Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben
 - Sekundärer Endpunkt: Ereignisfreies Überleben
- Ergebnisse:
 - Signifikante ($p = 0,02$) Verbesserung des progressions- und ereignisfreien Überlebens der Patient:innen, die mit Pola-R-CHP behandelt wurden, vs. R-CHOP-Vergleichsgruppe: nach zwei Jahren 76,7 % vs. 70,2 % beim progressionsfreien Überleben, 75,6 % vs. 69,4 % beim ereignisfreien Überleben



¹EMA-Zulassung seit 01/2020 für DLBCL-Patient:innen, deren Krebs zurückgekehrt ist oder nicht mehr auf andere Behandlungen anspricht und die keine Knochenmarktransplantation haben können

²Orphan Maintenance Assessment Report der EMA (EMA/OD/0000003161)

SATRALIZUMAB VERRINGERT DAS RISIKO FÜR DAS ERLEIDEN EINES SCHUBES BEI DER NEUROLOGISCHEN AUTOIMMUNKRANKUNG NMOSD (EU-Zulassung: 06/2021)

Kurze Beschreibung der Erkrankung

- NMOSD (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder) = Gruppe seltener Autoimmunerkrankungen mit Entzündungen im Zentralnervensystem (ZNS), Schwerpunkt Rückenmark und Sehnerv
- Bildung von Autoantikörpern gegen das Molekül Aquaporin 4 (AQP4) auf den Astrozyten (Stützzellen) im ZNS; unter Beteiligung von Interleukin-6 Angriff des körpereigenen Immunsystems auf die Astrozyten; führt zu deren Absterben und langfristig zum Verlust von Nervenzellen im Rückenmark und Sehnerv
- Durchschnittlicher Krankheitsbeginn: 39 Jahre, Frauen sechs- bis neunmal so häufig betroffen wie Männer

Prävalenz

- 0,4 : 10.000 Menschen, d. h. 3.300 Erkrankte in Deutschland¹

Symptome

- Schubförmiger Verlauf
- Symptome basieren auf Schädigung des Nervensystems, d. h. Sehstörungen, Muskelschwäche bis hin zu Lähmungen in Armen und Beinen, Störungen der Blasen- oder Darmfunktion, unstillbares Erbrechen, unstillbarer Schluckauf, Sensibilitätsstörungen
- Müdigkeit/Fatigue

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

- Akuttherapie: Kortikosteroide, Plasmapherese
- Langzeitimmuntherapie: Immunsuppressiva, bis 06/21 einzige zugelassene Therapie Eculizumab (anti C5-Antikörper) bei Patient:innen mit AQP4-Autoantikörpern

Wirkmechanismus von Satralizumab

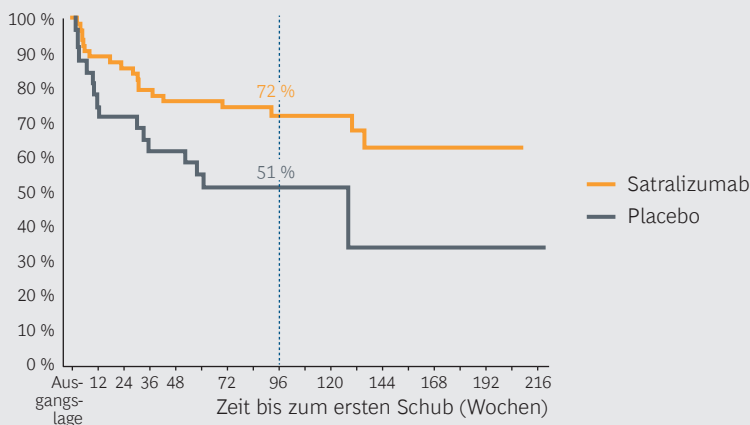
- Humanisierter Antikörper gegen Interleukin-6-Rezeptor
- Bindet an Interleukin-6-Rezeptor und verhindert dadurch das Binden von Interleukin-6. Interleukin-6 ist an der für NMOSD charakteristischen Entzündungsreaktion beteiligt; seine indirekte Inaktivierung durch Satralizumab verringert die Entzündungsaktivität im Nervensystem und kann somit erneute Schübe verzögern/verhindern

Beispiel zum klinischen Nutzen für Patient:innen

- Studien: SAKuraStar (doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie); SAKuraSky (doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie)
- Studiendurchführung:
 - 95 (SAKuraStar) bzw. 83 (SAKuraSky) Patient:innen mit mindestens einer NMOSD-Attacke innerhalb der letzten zwölf Monate
 - SAKuraStar: Die Patient:innen wurden im Verhältnis 2 : 1 zufällig eingeteilt und erhielten entweder 120 mg Satralizumab oder Placebo subkutan in den Wochen 0, 2, 4 und alle vier Wochen danach (ohne gleichzeitige Einnahme von Immunsuppressiva)
 - SAKuraSky: Die Patient:innen wurden im Verhältnis 1 : 1 zufällig eingeteilt und erhielten entweder 120 mg Satralizumab oder Placebo subkutan in den Wochen 0, 2, 4 und alle vier Wochen danach – zusätzlich zu einer gleichzeitigen Therapie mit Immunsuppressiva
 - Primärer Endpunkt: Zeit bis zum ersten Schub in der Doppelblindphase
- Ergebnisse:
 - SAKuraStar (ohne Immunsuppressiva): Nach 96 Wochen sind 72 % der Patient:innen in der Satralizumab-Gruppe schubfrei vs. 51 % in der Kontrollgruppe (Abbildung links)
 - SAKuraSky (mit Immunsuppressiva): Nach 96 Wochen sind 78 % der Patient:innen in der Satralizumab-Gruppe schubfrei vs. 59 % in der Kontrollgruppe (Abbildung rechts)

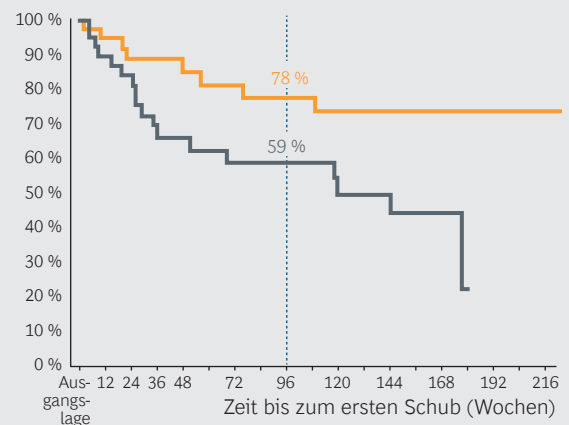
Satralizumab ohne Immunsuppressiva (SAKuraStar-Studie²)

Anteil der Patient:innen ohne Schub (%)



Satralizumab mit Immunsuppressiva (SAKuraSky-Studie²)

Anteil der Patient:innen ohne Schub (%)



Quelle (links): Traboulsee A et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol. 2020 May;19(5):402-412. (Rechts): Yamamura T et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med. 2019 Nov 28;381(22):2114-2124

¹Orphan Maintenance Assessment Report der EMA (EMA/OD/0000016001) ²Abgebildet ist die *Intention-to-Treat* (Prinzip zur Stärkung der Verlässlichkeit von Studienergebnissen und Vorbeugung von Verzerrungen)

NIPOCALIMAB VERBESSERT SYMPTOMATIK BEI DER NEUROMUSKULÄREN ERKRANKUNG MYASTHENIA GRAVIS (in klinischer Entwicklung)

Kurze Beschreibung der Erkrankung

- Neuromuskuläre Autoimmunerkrankung, bei der Autoantikörper (z. B. gegen Acetylcholinesterase-Rezeptoren) die neuromuskuläre Endplatte (Verbindung zwischen einer Nerven- und Muskelzelle zur Signalübertragung) zerstören, sodass keine Muskelkontraktion mehr erfolgen kann
- Beginnt häufig im mittleren Lebensalter

Prävalenz

- 2 : 10.000 – entspricht rund 16.500 Menschen in Deutschland¹

Symptome

- Schwere Muskelschwäche (insbesondere in den Armen und Beinen), die belastungsabhängig ist und sich in Ruhe wieder bessert
- Erschöpfung, Sehstörungen (Doppelbilder), Schluck- und Sprachstörungen

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

- Gegenwärtig nicht heilbar; Linderung der Symptome durch Immunsuppressiva, Kortison, Acetylcholinesterasehemmer (verbessern Reizübertragung an die Muskeln)
- Logopädische Therapie für Schluckbeschwerden und Sprachprobleme

Wirkmechanismus von Nipocalimab

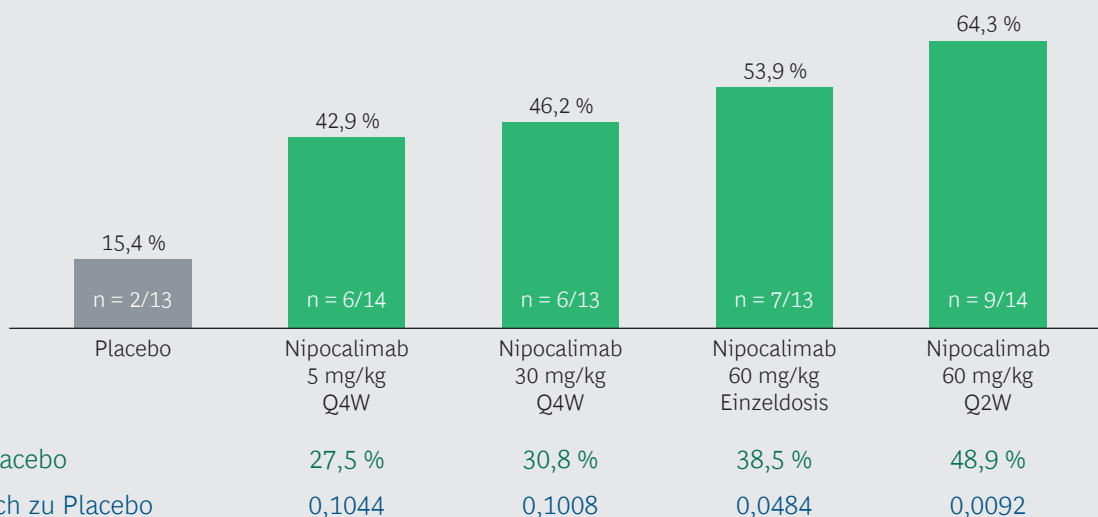
- Humaner IgG1-Antikörper gegen FcRn (neonataler Fc-Rezeptor)
- Bindet und blockiert den Rezeptor FcRn, der Antikörper vor zellulärem Abbau schützt; dadurch werden Antikörper (normale ebenso wie pathogene Autoantikörper) verstärkt abgebaut

Beispiel zum klinischen Nutzen für Patient:innen

- Studie: Doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Phase-II-Studie (Vivacity-MG)
- Studiendurchführung:
 - 68 erwachsene Patient:innen mit generalisierter Myasthenia gravis, die nicht auf Standardtherapie ansprechen
 - Die Patient:innen wurden gleichmäßig auf fünf Behandlungsgruppen verteilt (viermal Nipocalimab mit unterschiedlichen Dosierungen, einmal Placebo) und erhielten eine intravenöse Infusion alle zwei Wochen über einen Zeitraum von acht Wochen.
 - Primärer Endpunkt: Veränderung der MG-ADL-Antwort (*Gravis Activities of Daily Living*; Fragebogen mit acht Fragen bzgl. Schwere der Symptome) über einen Zeitraum von 57 Tagen (acht Wochen)
- Ergebnisse:
 - Verbesserung der Symptomatik in allen Nipocalimab-Gruppen vs. Placebo
 - Signifikante Verbesserung ($p < 0,01$) mit 60 mg/kg Nipocalimab alle zwei Wochen: Dauerhafte MG-ADL-Antwort bei 64,3 % der Patient:innen vs. 15,4 % bei Placebo

Dauerhafte MG-ADL-Antwort

Patient:innen (%)



Abkürzungen: Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen; MG-ADL: *Gravis Activities of Daily Living*

Quelle: Gupta J et al. Phase 2 trial evaluating the FcRn antagonist nipocalimab in adults with generalized myasthenia gravis. Poster presented at: 16th International Congress on Neuromuscular Diseases; 21-22 & 28-29 May; Virtual. 2021

¹Orphanet und *Public summary of opinion on orphan designation* der EMA zu "Rozanolixizumab for the treatment of myasthenia gravis" (EU/3/20/2272), da für Nipocalimab noch kein Orphan Drug-Status vorliegt

Bedeutung der Digitalisierung für seltene Erkrankungen

Video-Streaming, mit dem Smartphone Bilder machen und in der Cloud speichern, Online-Banking, Autofahren mit dem Navi: Digitalisierung ist inzwischen ein fester Bestandteil unseres Alltags. Analoge Informationen oder Abläufe werden dabei in eine digitale Form gebracht mit dem Ziel, Prozesse zu vereinheitlichen und zu vereinfachen und Informationen jederzeit an jedem Ort zugänglich zu machen. Digitalisierung wird auch die Versorgung von Patient:innen deutlich verändern und verbessern. Davon können Menschen mit seltenen Erkrankungen in besonderem Maße profitieren. Da die Kenntnisse über viele seltene Erkrankungen noch relativ gering sind, ist es umso wichtiger, dass bereits vorhandene Daten zugänglich gemacht werden. Indem alle Beteiligten, also Forscher:innen, Betroffene und behandelnde Ärzt:innen, fach- und standortübergreifend Zugang zu Daten und Unterstützung bei der Therapie erhalten, können Verbesserungen effektiver zu den Patient:innen gebracht werden. Im Folgenden wird dies für vier Bereiche erläutert:

- Diagnose seltener Erkrankungen
- Dokumentation und Kodierung seltener Erkrankungen
- Digitale Vernetzung der Beteiligten
- Digitale Unterstützung der Therapie

Diagnose seltener Erkrankungen

80 % der seltenen Erkrankungen sind erblich bedingt, basieren also auf genetischen Veränderungen im Genom der Betroffenen.¹ Drei bis vier Prozent der Neugeborenen sind von seltenen Erbkrankheiten betroffen. Screeningprogramme sind bei ihnen daher besonders effektiv. Dabei wird wenige Tage nach der Geburt eine Blutuntersuchung auf seltene angeborene Störungen des Stoffwechsels, des

Hormon-, des Blut-, des Immunsystems und des neuromuskulären Systems sowie auf Mukoviszidose angeboten. Durch die frühzeitige Diagnose und eine gezielte Behandlung möglichst bald nach der Geburt können Behinderungen und Todesfälle vermieden werden. Bis Herbst 2021 erstreckte sich das Screening auf 14 seltene angeborene Krankheiten, vor allem Stoffwechselstörungen. Seit Oktober 2021 sind es 16 – ergänzt wurden die Sichelzellerkrankheit und die Spinale Muskelatrophie.² Viele Länder der EU liegen hier allerdings weit vor Deutschland, so z. B. Italien mit 49, Ungarn mit 30 und Polen mit 29 Krankheiten, auf die Neugeborene in Screeningprogrammen untersucht werden.

Die Suche nach der Ursache einer seltenen Erkrankung gleicht oft der sprichwörtlichen Suche nach der Stecknadel im Heuhaufen. Jedoch lassen sich die Ursachen heute schneller denn je aufspüren, da das Genom eines Menschen in wenigen Tagen zu vertretbaren Kosten sequenziert werden kann. Hierdurch ist es auch einfacher geworden, eine genetische Diagnose treffsicher zu erstellen. Der Digitalisierung kommt dabei eine Schlüsselrolle zu, denn bei einer Genomsequenzierung entstehen sehr große Datenmengen. Schließlich besteht das Genom eines jeden Menschen aus ca. 3 Milliarden Basenpaaren, den "genetischen Buchstaben", und bei vielen Erbkrankheiten sind lediglich einer oder nur wenige der 3 Milliarden "Buchstaben" fehlerhaft. In der Praxis werden heute meist nicht mehr einzelne Gene nacheinander sequenziert, sondern umfassende genetische Diagnostik-Panels, die zu einer Verdachtsdiagnose passen, in einem "Groß-Panelansatz" gleichzeitig nach krankheitsverursachenden Veränderungen durchforstet. Wenn dies – wie bei vielen Patient:innen – doch nicht zur Diagnose führt, bleibt die Sequenzierung des gesamten Genoms erforderlich, um es nach dem vorliegenden Fehler zu durchsuchen. Zudem müssen die genetischen Daten zusätzlich mit klinischen Befunden

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>

² https://www.g-ba.de/downloads/17-98-2235/2020-12-17_G-BA_Versicherteninformation_Erweitertes-Neugeborenen-Screening_bf.pdf

SELTENE ERKRANKUNGEN ALS INNOVATIONSTREIBER FÜR DIAGNOSTIK UND THERAPIE



Prof. Jürgen R. Schäfer
Universitätsklinikum Gießen und
Marburg, Innere Medizin, Zentrum für
unerkannte und seltene Erkrankungen
© Foto: Pressestelle Philipps
Universität Marburg

Die oftmals schwierige Diagnostik von "selten in der Praxis gesehenen" Patientinnen und Patienten stellt für alle Beteiligten, so auch die Universitätsmedizin, eine große Herausforderung dar. Denn die Versorgung von Menschen mit komplexen und seltenen Erkrankungen gehört auch nach Einschätzung des Wissenschaftsrates zu den zentralen Aufgaben der Universitätsmedizin.¹

Mit der Einführung des DRG-Systems vor fast 20 Jahren gerieten die Universitätskliniken zunehmend unter wirtschaftlichen Druck, da (erwartbare) Strukturveränderungen stattfanden, die gerade für die "Seltenen" zu einem Problem wurden. Leidtragende waren nämlich zunächst all die Menschen, deren Erkrankungen im "Fallpauschalensystem" nicht mit "Pauschalen" abgebildet werden können. Dies trifft vor allem diejenigen, die mit seltenen und/oder komplexen Erkrankungen zunächst in den Kinderkliniken, endokrinologischen und rheumatologischen Abteilungen, medizinischen Polikliniken und allgemein-internistischen und neurologischen Kliniken gesehen werden. So wurde das zur Kostendämpfung gedachte Fallpauschalensystem irrsinnigerweise zu einer strukturbildenden Maßnahme und führte zu einem Rückbau der oben genannten Bereiche bis hin zur Bedeutungslosigkeit. Mehr noch, es zwang die Kliniken zu einer überbordenden Dokumentationspflicht und führte zur Frustration vieler Beschäftigter in den patientennahen Bereichen.

Um die Versorgung von Menschen mit seltenen und komplexen Krankheiten zu verbessern, führten die Universitätskliniken Zentren für seltene Erkrankungen (ZSE) ein. Sinnvollerweise sollen dort auch nach den Vorgaben von NAMSE (= Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen) Menschen mit bislang "unerkannten Krankheiten" eine Anlaufstelle finden. Deshalb nannten wir unser

Zentrum in Marburg auch bewusst "Zentrum für unerkannte und seltene Erkrankungen" mit dem Akronym "ZusE", in Erinnerung an den genialen Computerpionier Konrad Zuse (1910 – 1995). Allerdings sind die meisten dieser Zentren von Patientenfragen völlig überlaufen und schaffen es nicht annähernd, die Vielzahl von Anfragen zu bearbeiten. Da diese Bearbeitung extrem zeitaufwendig ist (schon die gewissenhafte Sichtung aller vorgelegten Befunde dauert Stunden!), ist die Zahl der zu bearbeitenden Fälle limitiert, was unerträglich lange Wartezeiten zur Folge hat.

Auf der anderen Seite führt diese enorme Belastung auch dazu, dass sich die Zentren vermehrt um vielfältige Innovationen im Bereich der Diagnosefindung bemühen und führend im Bereich der KI-Unterstützung zur Diagnosefindung sowie beim Aufbau von Registern und bei IT-unterstützten Versorgungsstrukturen sind. Aber auch die seltenen Erkrankungen selbst sind Innovationstreiber! So wurden zum Beispiel die Cholesterinsenker der PCSK9-Inhibitoren-Klasse nur dadurch entdeckt, dass einige wenige Patienten mit einer Hypercholesterinämie einen "Gain-of-Function"-Gendefekt des PCSK9-Proteins aufwiesen und umgekehrt eine Handvoll Patienten mit einer Hypocholesterinämie eine "Loss-of-Function"-Mutation. Für die forschende Pharmaindustrie war es aufgrund dieser Befunde naheliegend, PCSK9-inhibierende Antikörper (wie Alirocumab, Evolocumab) oder neuerdings Small interfering RNA (siRNA) (Inclisiran) zu entwickeln und als völlig neuartiges, hocheffektives Therapiekonzept zur Cholesterinsenkung einzuführen.

Und dies ist nur ein kleines Beispiel dafür, wie seltene Erkrankungen die innovative Pharmaforschung und unsere Therapiemöglichkeiten bereichern können. Wir selbst haben einen Patienten mit einer periodischen Paralyse identifiziert, dessen neuartiger Kanaldefekt zur völligen Lähmung unter Erhalt der Atemmuskulatur führt, was diesen Kanal zu einem interessanten Target für Muskelrelaxantien macht.² Ähnlich ungewöhnliche Patientinnen und Patienten haben auch all die anderen ZSEs in unserem Land. Eine engere Zusammenarbeit der forschenden Pharmaindustrie mit den ZSEs wäre daher wünschenswert. Weitere Beiträge zum Thema "Seltene Erkrankungen" finden Sie hier: <https://diagnose-selten.podigee.io/>.

¹<https://www.wissenschaftsrat.de/download/archiv/5663-16.pdf>

²Soufi M, et al. Increased KCNJ18 promoter activity as a mechanism in atypical normokalemic periodic paralysis. *Neurol Genet.* 2018 Oct 3;4(5):e274. doi: 10.1212/NXG.0000000000000274. PMID: 30338294; PMCID: PMC6186026

abgeglichen werden, um eine eindeutige Diagnose erstellen zu können. Hierfür sind die beiden Datensätze miteinander zu verknüpfen. Während die genetischen Daten digital vorliegen, müssen die klinischen Befunde zumeist erst noch digitalisiert werden.

Ein Beispiel für die digitale Diagnose seltener Erkrankungen ist das bereits erwähnte Projekt genomDE (s. S. 34). Ziel dieses Projekts ist der Aufbau einer bundesweiten Plattform zur medizinischen Genomsequenzierung, um schneller zur richtigen Diagnose zu gelangen. Das 2021 ins Leben gerufene Institut für Digitale Allgemeinmedizin an der Uniklinik RWTH Aachen ist ein weiteres Beispiel. Das Institut verknüpft die Themen Digitalisierung, Allgemeinmedizin und Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen. Auch hier hilft Digitalisierung, den Weg zur Diagnose bei seltenen Erkrankungen zu beschleunigen. Da Menschen mit seltenen Erkrankungen in der Regel zuerst bei ihren Hausärzt:innen vorstellig werden, ist deren Sensibilisierung für seltene Erkrankungen – auch mit Hilfe digitaler Medien wie Podcasts – essenziell für eine Verbesserung der entsprechenden Versorgungslage.

Sowohl bei der Diagnose seltener Erkrankungen, deren Ursachen bereits bekannt sind, als auch insbesondere bei der Aufschlüsselung der Ursachen von bisher weniger erforschten seltenen Erkrankungen spielt Künstliche Intelligenz (KI) eine immer größer werdende Rolle: KI kann mit Hilfe neuronaler Netze Zusammenhänge erkennen, die für Menschen nicht unmittelbar ersichtlich sind – vor allem, wenn dafür große Mengen an unterschiedlichen (medizinischen) Daten ("Big Data") auf Gemeinsamkeiten durchsucht werden müssen.

Dokumentation und Kodierung seltener Erkrankungen

"Big Data", die Nutzung von und der adäquate Umgang mit großen Datenmengen, bieten ein riesiges Potenzial zur Verbesserung der Versorgung von Patient:innen mit seltenen Erkrankungen, wie einzelne Studien belegen.^{3,4} Die Daten liegen jedoch häufig in verschiedenen Formaten vor und/oder befinden sich an nicht miteinander vernetzten Orten, wie z. B. in elektronischen Patient:innenakten, nationalen Patient:innenregistern oder klinik- bzw. praxis-internen klinischen und diagnostischen Datenbanken.

Um eine sinnvolle Auswertung und den dafür nötigen standortübergreifenden Zugriff zu ermöglichen, müssen diese heterogenen Informationssysteme kodiert, d. h. in ein einheitliches Format und eine einheitliche Struktur gebracht werden. Daher sollten Informationssysteme in Forschungseinrichtungen, Kliniken und Praxen zumindest deutschlandweit, möglichst aber international interoperabel sein und eine gemeinsame Kodierung/Semantik benutzen. Die FAIR-Prinzipien für wissenschaftliche Daten bieten hierfür geeignete Grundregeln: *Findable, Accessible, Interoperable, Reusable*. Nur so kann mittels Digitalisierung dieser immense Datenschatz gehoben und können die daraus gewonnenen Erkenntnisse breit zugänglich gemacht werden, sodass Forscher:innen und Versorger:innen auf vorherigen Arbeiten aufbauen und unnötige, ineffiziente Doppelarbeiten vermeiden können.

In Deutschland werden im Rahmen der Medizin-informatik-Initiative (MII) dazu die Voraussetzungen geschaffen. Zentrales Ziel der MII ist die Etablierung von Datenintegrationszentren, die datenschutzkonform und einheitlich relevante Daten aus der Klinikversorgung sowie der klinischen und biomedizinischen Forschung zur Verfügung stellen und somit über Standorte hinweg auswertbar machen sollen. Dies schließt den Datenaustausch bei seltenen Erkrankungen ein. So unterstützt im Rahmen der MII das bereits erwähnte Verbundvorhaben CORD-MI (s. S. 34) die einheitliche Dokumentation und Kodierung seltener Erkrankungen in Deutschland. Gemeinsam mit Industriepartnern werden bei CORD-MI Lösungen entwickelt, um die Dokumentation mit Hilfe spezieller Klassifikationen wie der Alpha-ID-SE zu verbessern, wobei jeder seltenen Erkrankung (SE) eine bestimmte Kennziffer (ID) zwecks Kodierung zugeteilt wird.⁵ Ebenso fließen die durch CORD-MI gewonnenen Daten auch in den Medizinischen Versorgungsatlas für Seltene Erkrankungen (se-atlas) ein, sodass die Dokumentation seltener Erkrankungen breiter zugänglich gemacht wird.

Ein weiteres, bereits abgeschlossenes Projekt zur Unterstützung von Dokumentation und Kodierung seltener Erkrankungen ist das BIDA-SE (Big Data Anwendungen im Kontext seltener Erkrankungen). Ziel dieses Projekts war die Entwicklung praxisnaher Empfehlungen, wie und in welchem Umfang Big Data in Verbindung mit KI-Systemen im Kontext seltener Erkrankungen angewandt werden können. Dabei

³ Chawla NV et al. Bringing big data to personalized healthcare: a patient-centered framework. J Gen Intern Med. 2013 Sep;28 Suppl 3(Suppl 3):660-665

⁴ Samtivilai S et al. Linking rare and common disease: mapping clinical disease-phenotypes to ontologies in therapeutic target validation. J Biomed Semantics. 2016 Mar 23;7:8. doi: 10.1186/s13326-016-0051-7. eCollection 2016

⁵ <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen/kodierung-von-seltenen-erkrankungen.html>

sollte die klinische Perspektive im Vordergrund stehen.⁶

Digitale Vernetzung der Beteiligten

Die Digitalisierung bietet großes Potenzial zur Vernetzung von Forschungsaktivitäten zu seltenen Erkrankungen auch über Landesgrenzen hinweg. Um die international fragmentierten Forschungsaktivitäten miteinander zu verbinden, Kooperationen über Staatsgrenzen hinaus zu stärken, Expert:innen international zu vernetzen und Kosten zu reduzieren, wäre ein Überblick über bestehende Aktivitäten hilfreich. Diese Idee wurde bereits in EU-geförderten Projekten wie EJP RD (*European Joint Programme on Rare Diseases*), RD-Action (*Rare Disease-Action*) oder EU-RD (*European Platform on Rare Disease Registration*) aufgegriffen und sollte weiterentwickelt werden – insbesondere auch im Hinblick auf eine länderübergreifende Vernetzung von Forschungsdaten (z. B. Etablierung europäischer Patient:innenregister). Auch hier stellen heterogene Informationssysteme ohne einheitliche Datenstruktur eine Hürde dar, die es analog zur Situation in Deutschland ebenso auf internationaler Ebene zu überwinden gilt.

Digitale Unterstützung der Therapie

Viele seltene Erkrankungen sind chronisch. Gerade in diesen Fällen ist Therapietreue von besonderer Bedeutung, da die medikamentöse Behandlung über einen sehr langen Zeitraum erfolgen muss. Auch in beschwerdefreien Phasen sollten die Patient:innen die Behandlung fortsetzen, um eine Verschlechterung ihres Gesundheitszustands zu verhindern. Hierbei können Geräte und Apps helfen, da sie die Medikamentenverabreichung vereinfachen oder überwachen. Solche Apps können Teil eines Patient:innenbegleitprogramms (*Patient Support Program*) sein. Mit solchen Programmen will man typischerweise zwei Ziele erreichen:

- Die Patient:innen und ihr Umfeld über die Erkrankung informieren (direkt oder indirekt über den Austausch mit anderen Betroffenen) und ihnen adäquate Ratschläge zur Verfügung stellen
- Den Patient:innen die Einhaltung der medikamentösen Therapie erleichtern (Erhöhung der Therapietreue)

Die Programme verwenden hierfür unterschiedliche digitale und analoge Interaktionsmethoden und Kommunikationskanäle – diese sind in Abbildung 20 zusammenfassend dargestellt.

⁶ Sedlmayr B et al. Evaluation eines Zukunftsszenarios zur Nutzung von Big-Data-Anwendungen für die Verbesserung der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2020 Dec;158-159:81-91

ABBILDUNG 20 | Patient:innenbegleitprogramme



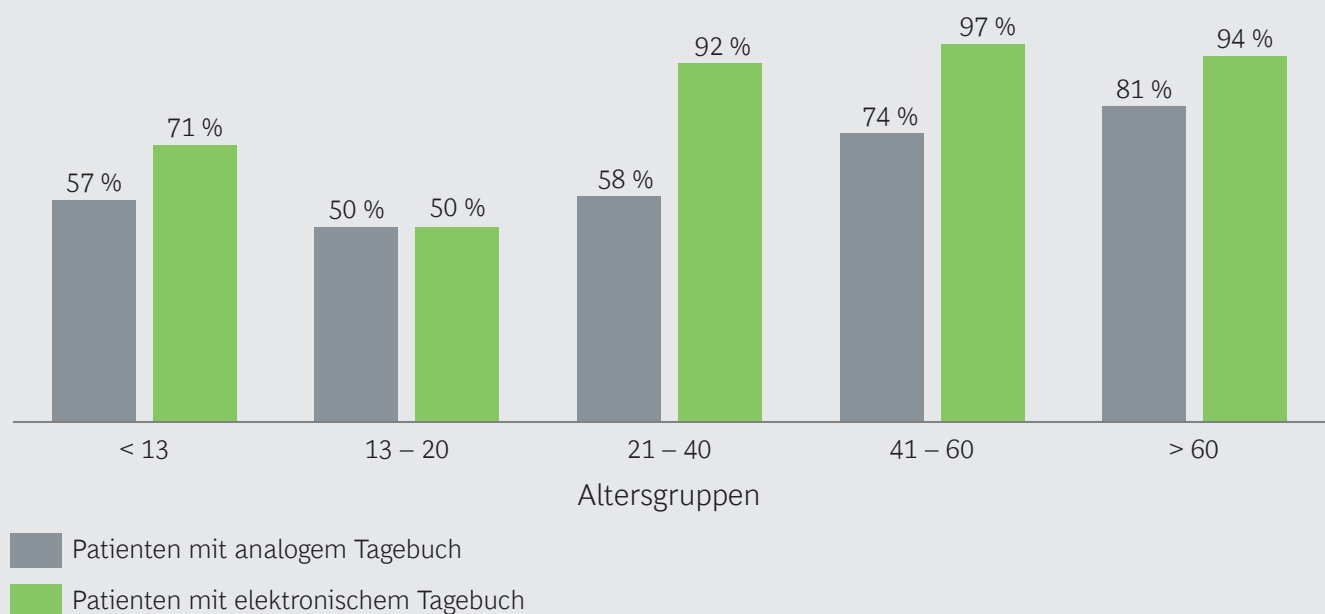
Fallstudie Hämophilie: Haemoassist®

Die erfolgreiche digitale Vernetzung der Stakeholder sowie die Unterstützung von Patient:innen im Rahmen eines speziellen Begleitprogramms lassen sich an der App Haemoassist® 2 für Patienten mit Hämophilie – einer X-chromosomalen Erbkrankheit, von der deshalb hauptsächlich Männer betroffen sind – veranschaulichen. Bei den Betroffenen ist die Blutgerinnung aufgrund des Fehlens oder mangelnder Aktivität der Blutgerinnungsfaktoren FVIII (Hämophilie A) oder FIX (Hämophilie B) gestört. Die Symptome reichen von spontanen über dauerhafte bis hin zu lebensgefährlichen Blutungen. In Deutschland leben rund 6.000 Menschen mit einer Hämophilie. Anders als in früheren Zeiten können die Betroffenen heute durch eine regelmäßige Gerinnungsfaktorfusion trotz ihrer Erkrankung ein weitgehend normales und uneingeschränktes Leben führen. Insbesondere die Einführung der ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung war ein großer Fortschritt im Hinblick auf die Lebensqualität der Patienten. Der notwendige Besuch eines Behandlungszentrums zur Faktorfusion entfällt, was gerade bei prophylaktischer Behandlung mit zwei bis drei Infusionen pro Woche eine immense Erleichterung darstellt. Jedoch müssen die behandelnden Ärzt:innen den Gerinnungsfaktorverbrauch ihrer Patienten dokumentieren. In der Praxis führen daher die Patienten ein Behandlungstagebuch, in das sie jede Gerinnungsfaktorfusion sowie auftretende Blutungen ein-

tragen. Früher erfolgte diese Dokumentation handschriftlich. In den letzten Jahren ersetzen jedoch immer mehr Hämophiliepatienten das papierbasierte Tagebuch durch eine Smartphone-Applikation (App) wie Haemoassist® 2. Die Vorteile der App liegen auf der Hand:

- Gemäß einer Studie des Hämophiliezentrums Bonn stieg die Protokollierungsrate bei der Blutungsdokumentation von 68 % auf 84 % ($p = 0,01$). Zeitgleich nahm die Therapietreue, ermittelt anhand der dokumentierten Einhaltung des ärztlichen Prophylaxeregimes, bei den Teilnehmern von 65 % auf 86 % zu ($p = 0,003$) (Abbildung 21).
- Eine Erinnerungsfunktion weist den Patienten auf die nächste Infusion hin.
- Die App geht über das einfache Dokumentieren des Verbrauchs hinaus und erlaubt auch die Erfassung von Blutungen – inklusive des Abspeicherns von Bildern der Blutung.
- Die Chargennummer des Medikaments lässt sich einfach über ein Handfoto der Verpackung importieren.
- Ein digitales Tagebuch kann weder zu Hause vergessen werden noch versehentlich verloren gehen.

ABBILDUNG 21 | Bei Hämophiliepatienten: Protokollierungsrate steigt nach Wechsel auf digitale Dokumentation



Anmerkung: Studie am Hämophiliezentrum Bonn mit 99 Hämophiliepatienten, welche die App Haemoassist® 2 zwischen sechs und zwölf Monaten genutzt hatten
Quelle: Banchev A et al. Impact of Telemedicine Tools on Record Keeping and Compliance in Haemophilia Care. Haemostaseologie 2019 Nov;39(4):347-354

- Die Daten werden in einer sicheren, datenschutzkonformen Datenbank gespeichert und lassen sich schnell und einfach übermitteln – Lese- oder Abschreibfehler werden vermieden.

Neben der App für die betroffenen Patienten gehören zu Haemoassist® 2 auch Websites für die behandelnden Ärzt:innen bzw. das entsprechende Hämo-philiezentrum und für verantwortliche Apotheker:innen, d. h., neben dem Patienten können auch andere Beteiligte im Rahmen ihrer jeweiligen Berechtigungen Zugriff auf die gesicherten Daten in Echtzeit nehmen. Somit verbindet die App alle relevanten Beteiligten miteinander:

- Durch Einsicht in die Daten können die behandelnden Ärzt:innen etwaige Auffälligkeiten wie beispielsweise eine erhöhte Blutungsfrequenz oder mangelnde Therapietreue des Patienten schnell erkennen. Zudem können sie über die App die Eckdaten in Bezug auf den Faktorverbrauch gemäß den gesetzlichen Vorschriften und ohne großen Zusatzaufwand an das Deutsche Hämo-philierregister übermitteln, das beim Paul-Ehrlich-Institut geführt wird. Ferner haben die Ärzt:innen die Möglichkeit, die patientenindividuelle Faktorverabreichung mit Hilfe des WAPPS (*Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service-Hemophilia*) zu optimieren. WAPPS ist eine zentralisierte, über

das Internet zugängliche App, die dabei hilft, Zeitpunkt und Dosierung bei prophylaktischer Faktorgabe optimal an die individuellen Bedürfnisse des Patienten anzupassen. So lässt sich z. B. der FVIII-Bedarf im Vorfeld einer geplanten körperlichen Aktivität prognostizieren. Dadurch können sich die Patienten auf Anraten ihrer Ärzt:innen im Vorfeld so dosieren, dass das Risiko einer Gelenkblutung bei der geplanten Aktivität gezielt minimiert wird.

- Apotheker:innen können über die App Patientendaten sowie Chargennummer und Packungszahl der Faktorpräparate mittels Barcodescanner dokumentieren. Die Webanwendung erstellt aus diesen Informationen automatisch einen einzigen Datensatz, der verschlüsselt an die behandelnden Ärzt:innen übermittelt wird.

Die forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen entwickeln also nicht nur innovative biopharmazeutische Medikamente für seltene Erkrankungen, sondern darüber hinaus auch wichtige digitale Hilfsmittel, damit Patient:innen ihre Behandlung einfacher handhaben und mit hoher Therapietreue durchführen können. Denn sie verstehen sich nicht nur als Medikamentenlieferanten, sondern auch als Anbieter von umfassenden Lösungen – von der Diagnose bis zur optimalen Behandlung.

MENSCHEN MIT SELTENEN ERKRANKUNGEN BRAUCHEN MEHR ALS NUR SCHNELLEN ZUGANG ZU ARZNEIMITTELN



Mirjam Mann
Geschäftsführerin ACHSE e.V.
© Foto: ACHSE e.V.



Menschen mit Seltenen Erkrankungen wollen trotz krankheitsbedingter Einschränkungen gute Lebensqualität erfahren und ihr Leben selbstbestimmt bestmöglich gestalten. Dafür brauchen sie eine gute Versorgung und geeignete Rahmenbedingungen. Dies erfordert nicht nur eine vernetzte Versorgung und Zugang zu guten Arzneimitteln, sondern auch die richtigen Hilfsmittel, eine qualifizierte Reha, kompetente Pflege und ausreichende Möglichkeiten, an der Gesellschaft richtig teilhaben zu können. Da die Betroffenen viel Lebenszeit damit verlieren, die richtige Versorgung und theoretisch verfügbare Unterstützungsmöglichkeiten – wie z. B. Schwerbehindertenausweis, zusätzliche finanzielle Unterstützung bei Hartz IV und Ähnliches – auch tatsächlich zu erhalten, brauchen sie Hilfe. ACHSE kämpft deshalb für "MyCaseManager", den eigenen Case-Manager auf Rezept, der die Betroffenen bei den vielen Verwaltungsvorgängen unterstützt. Dieser Case-Manager kennt sich im deutschen Gesundheits- und Sozialwesen aus, begleitet die Betroffenen auf ihrem Weg und setzt sich für ihre Anliegen ein.

Für den schnellen Zugang zu zugelassenen Arzneimitteln muss bislang in Deutschland in der Regel aber zum Glück nicht gekämpft werden. Dies schenkt Lebensqualität, und das wollen wir unbedingt erhalten! Allerdings nur für Arzneimittel, die auch tatsächlich einen Mehrwert zu anderen Behandlungsmöglichkeiten haben und dies zumindest mittelfristig auch belegen können.

Ob der Zusatznutzen von Orphan Drugs mit dem durch die EMA festgestellten "significant benefit" wissenschaftlich nachgewiesen wird, wird von den HTA-Behörden (HTA

= Health Technology Assessment) in Europa offenbar differenziert gesehen. Die Zulassungs- und HTA-Behörden müssen mit der Industrie und den Patientenvertretungen einen Konsens finden, wie und wann die für die richtige Therapieentscheidung notwendige Evidenz bei Orphan Drugs gesammelt werden kann und soll. Aus Sicht der ACHSE macht es Sinn, in den Zulassungsstudien so viel Evidenz wie möglich zu generieren, die auch die Fragen der HTA-Behörden berücksichtigt.

Damit Menschen mit Seltenen Erkrankungen mit den geeigneten Medikamenten versorgt werden können, muss auch der Preis stimmen. Ein fairer Preis belohnt das Risiko und das Know-how, das der Hersteller investiert hat, er wird geleistet für ein Produkt, das seinen Mehrwert belegt hat, und kann von der Gesellschaft getragen werden. Zugleich sollten genügend Anreize geboten werden, um auch für die große Mehrheit der Betroffenen, für die es noch gar keine Arzneimitteltherapie gibt, neue Produkte zu entwickeln.

Medikamente für sehr kleine Populationen werden nie billig sein können. Darüber hinaus werden auch noch die Mittel für vernetzte Versorgung, Hilfsmittel, Reha, Pflege, den oben genannten Case-Manager etc. gebraucht. Nur wenn glaubhaft gemacht werden kann, dass die einzelnen Orphan Drugs einen wirklichen Beitrag zur Versorgung leisten und wenn das Preisschild plausibel ist, werden wir auf Dauer die Unterstützung der Gesellschaft behalten. Dies ist die Sorge der Betroffenen in der aktuellen Debatte. Es sollte auch die Sorge der Industrie sein.

Auf einen Blick: Wissenswertes und aktuelle Entwicklungen rund um Orphan Drugs

Medikamente gegen seltene Erkrankungen werden dringend gebraucht. Die Politik hat sich dieses Themas angenommen: Im Jahr 2000 schuf die Europäische Union mit einer Verordnung verbesserte Rahmenbedingungen, um Behandlungsoptionen für seltene Erkrankungen zu erforschen und zu entwickeln. Und diese EU-Verordnung bewegt viel: Seit ihrer Einführung wurden bereits rund 200 Orphan Drugs zugelassen. Aber der Bedarf an neuen Behandlungsmöglichkeiten für seltene Erkrankungen bleibt weiterhin sehr hoch, denn bisher gibt es erst für ungefähr zwei Prozent der insgesamt ca. 8.000 seltene Erkrankungen zugelassene Medikamente.

In Deutschland sind 95 % aller in der EU zugelassenen Orphan Drugs verfügbar, in Frankreich beispielsweise liegt dieser Anteil hingegen nur bei 72 %. Auch die Zeitspanne zwischen EU-Zulassung und Verfügbarkeit für Patient:innen ist in Deutschland mit 102 Tagen europaweit am kürzesten, im europäischen Mittel beträgt sie 366 Tage.

Dieses gute Abschneiden Deutschlands, von dem die betroffenen Patient:innen profitieren, ist kein Zufall: Beim AMNOG wurde von Beginn an die Notwendigkeit mitbedacht, die besondere Situation bei Orphan Drugs zu berücksichtigen. Diese Medikamente müssen bereits im Rahmen der Zulassung zeigen, dass sie einen erheblichen Nutzen (*Significant Benefit*) gegenüber Vergleichstherapien – sofern solche überhaupt vorhanden sind – haben, um den Status eines Orphan Drugs zu behalten. Ihr Zusatznutzen gilt deshalb im AMNOG als belegt; der G-BA prüft in diesen Fällen nur, wie hoch der Zusatznutzen ist. Auf dieser Grundlage finden dann noch – wie bei allen anderen Medikamenten – die Erstattungsbetragsverhandlungen statt. Diese speziellen AMNOG-Vorgaben gelten, solange die Medikamente innerhalb von zwölf Monaten einen Umsatz von weniger als € 50 Mio. erzielen. Sobald ein Orphan Drug diese Schwelle überschreitet, wird es rechtlich wie alle anderen Arzneimittel behandelt und muss sich einer erneuten

Nutzenbewertung mit anschließender Erstattungsbetragsverhandlung stellen.

Unstrittig ist, dass die Generierung und Bewertung von Evidenz bei seltenen Erkrankungen alle Beteiligten vor große Herausforderungen stellt. So ist beispielsweise die Durchführung von randomisiert-kontrollierten Studien mit sehr kleinen Patient:innenzahlen häufig sehr schwierig. Bei der standardisierten Nutzenbewertung können diese Besonderheiten oft nicht berücksichtigt werden.

Aktuell wird eine mögliche Verschärfung des AMNOG diskutiert: Als gesetzliche Änderung wird erwogen, die Umsatzschwelle auf € 20 Mio. zu senken. Damit würde das AMNOG für viele Orphan Drugs plötzlich zu einer unüberwindbaren Hürde. Denn die AMNOG-Methodik ist auf große Patient:innengruppen ausgelegt, die es per definitionem bei seltenen Erkrankungen nicht gibt. Somit liegt beim Nachweis des AMNOG-Zusatznutzens ein methodisches Problem bei der Bewertung von Orphan Drugs vor. So liefen mit dem Absenken der Umsatzschwelle auf € 20 Mio. viele Orphan Drugs künftig Gefahr, ihren Zusatznutzen nicht belegen zu können, womit sie keine angemessene Ausgangslage für faire Preisverhandlungen mehr hätten. Das Ziel, einen umfassenden und frühen Zugang zu Orphan Drugs zu gewährleisten, wäre damit konterkariert.

Darüber hinaus wird aus den Reihen der Selbstverwaltung vorgeschlagen, dass in Zukunft nur noch bei "therapeutischen Solisten" der Zusatznutzen im AMNOG als belegt gelten soll. Dieser Idee liegt die Fehlannahme zugrunde, dass ein einziges Orphan Drug in der jeweiligen Indikation ausreicht, um allen Patient:innen gute Therapiechancen zu eröffnen. Auf lange Sicht bestünden dann keine Anreize mehr, weitere Therapieoptionen, die zu signifikanten Verbesserungen führen, zu entwickeln und in die Versorgung zu bringen – was für eine Vielzahl von Patient:innen Nachteile zur Folge hätte.

ORPHAN DRUGS: WISSENSWERTES IN ZEHN PUNKTEN



Orphan Drugs sind Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen. Eine Erkrankung gilt in der EU als selten, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen betroffen sind. Gegenwärtig sind rund 8.000 seltene Erkrankungen bekannt, von denen allein in Deutschland ca. 4 Millionen Menschen betroffen sind.



In der EU sind 200 Medikamente für seltene Erkrankungen, sogenannte Orphan Drugs, zugelassen (Stand April 2022) – zur Behandlung von 152 verschiedenen seltenen Erkrankungen (das entspricht ca. 2 % aller seltenen Erkrankungen). Es besteht also weiterhin ein sehr hoher medizinischer Bedarf.



Rund 60 % der Orphan Drugs sind zur Behandlung von Krebs und Stoffwechselstörungen zugelassen, die übrigen 40 % verteilen sich auf viele verschiedene Anwendungsgebiete.



Die klinische Entwicklung von Orphan Drugs ist häufig besonders herausfordernd, z. B. aufgrund des anspruchsvollen und individuell zu entwickelnden Studiendesigns sowie der sehr kleinen Zahl an Patient:innen und der daraus resultierenden langwierigen Rekrutierung für klinische Studien.



Die europäische Orphan Drug-Gesetzgebung fördert die Entwicklung von Orphan Drugs durch eine zehnjährige Marktexklusivität sowie vollständige (für KMU¹) oder teilweise (für Nicht-KMU) Befreiung von EMA-Gebühren.



Bei der Zulassung unterliegen Orphan Drugs denselben Kriterien wie alle anderen Medikamente, d. h., Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität in der Herstellung müssen gewährleistet sein. Nur 32 % der bisherigen Orphan Drug-Zulassungen sind auf Basis spezieller Zulassungsverfahren erfolgt (bedingte Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen).



Die EMA überprüft den Orphan Drug-Status vor der Zulassung. In solchen Fällen, in denen bereits ein Orphan Drug für das Anwendungsgebiet vorliegt, muss das neue Orphan Drug einen erheblichen Zusatznutzen gemäß EMA belegen: Verbesserte Wirksamkeit ist mit rund 74 % bislang der Hauptgrund.



Orphan Drugs stellen sich wie alle anderen neuen Wirkstoffe dem AMNOG-Verfahren einschließlich der Erstattungsbetragsverhandlungen.



Die EU-Verordnung für Orphan Drugs ist ein Erfolg. Die weitere Förderung ist notwendig, denn für rund 98 % aller seltenen Erkrankungen gibt es noch keine Orphan Drugs.



Weitere Handlungsempfehlungen:

- Die Methodik der Nutzenbewertung muss an die Besonderheiten der Evidenzgenerierung bei seltenen Erkrankungen (d. h. geringe Zahl an Patient:innen) angepasst werden.
- Die Vernetzung muss vorangebracht und die Registerlandschaft gefördert und verbessert werden. Dabei gilt es, die Potenziale der Versorgungsdaten zu nutzen.
- Zur Verbesserung und Beschleunigung der Diagnosestellung bedarf es der Förderung digitaler Lösungen und Infrastruktur.
- Die Struktur und Zertifizierung der Zentren für seltene Erkrankungen in Deutschland muss stringent vorangebracht werden.
- Die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen muss sichergestellt und gefördert werden.

¹KMU = kleine und mittlere Unternehmen

HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN FÜR DIE BUNDESREGIERUNG



Koalitionsvertrag "Mehr Fortschritt wagen"

Bekenntnis zur Biotechnologie, zu Innovationen
und zum Standort Deutschland:

Ziel der Ampelkoalition – so hat sie es in ihrem Koalitionsvertrag festgehalten – ist ein Aufbruch für Innovationen und Investitionen, um Antworten auf die Herausforderungen des demografischen Wandels, die grüne Transformation und die offensichtlichen Lücken in der Krisenresilienz des Standorts zu geben. Für die pharmazeutische Industrie – den Wirtschaftszweig mit den höchsten relativen Aufwendungen für Innovationen – sind dies eigentlich gute Voraussetzungen und eine Chance, die Rolle einer Schlüsselindustrie einzunehmen. Hierfür müssen die Weichen allerdings richtig gestellt werden:

Stärkung des
Standorts Deutschland



Nutzen für
Patient:innen



Förderung von
Innovationen



Bekenntnis
zur Biotechnologie

- 1** MINT-Unterricht an Schulen ausbauen und spezifische Studiengänge im Bereich Biotechnologie fördern
Fachkräfteausbildung modernisieren und den Erfordernissen anpassen durch Einführung einer Berufsqualifizierung "Biotechnologiefachkraft IHK" (duales Ausbildungssystem)
Finanzierung stärken durch Mobilisierung von mehr Geldern und eine größere Bandbreite an Kapitalgebern
- 2** Produktionsstandort stärken: Bürokratie abbauen, Genehmigungsverfahren für neue Produktionsstätten vereinfachen und beschleunigen, Planungsverfahren auch für Industrieprojekte modernisieren, EU-weite, diversifizierte Lieferketten etablieren
Standort für klinische Prüfungen stärken: Einheitliche Standards und harmonisierte Datenschutzregeln sowie schnellere Beratungs- und Genehmigungsverfahren etablieren
Digitalisierungsstandort stärken: Digitale Lösungen und Infrastruktur fördern und voranbringen
- 3** Unmittelbare inhaltliche Beteiligung der Industrie an allen relevanten Forschungs- und Innovationsstrategien der Bundesregierung sicherstellen, um eine rasche Umsetzung (Translation) vorhandener und künftiger Problemlösungen zu gewährleisten
Zugang zu Gesundheitsforschungsdaten auch für die industrielle Forschung ermöglichen
Innovationsregionen oder -zentren aufbauen, inkl. Etablierung eines deutschen Zentrums für "Advanced Therapy Medicinal Products"
Innovationsfreundliche Rahmenbedingungen fördern – angemessene Honorierung von Innovationen und Zugang für Patient:innen sicherstellen

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACHSE	Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen	FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
AIHA	Autoimmun-hämolytische Anämie	G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ALT	Alaninaminotransferase	genomDE	Nationale Genom-Strategie
AMNOG	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes	GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
AMV	Arzneimittelverbrauch	GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
AQP4	Aquaporin 4	ID	Identifikationsnummer
ASMD	Acid Sphingomyelinase Deficiency (saure Sphingomyelinase-Defizienz)	IgG	Immunglobulin G
AST	Aspartataminotransferase	IWQIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products (Arzneimittel für neuartige Therapien)	KI	Künstliche Intelligenz
BCG	Boston Consulting Group	KMU	Kleine und mittlere Unternehmen
BCMA	B-cell Maturation Antigen	MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (Fragebogen)
BIDA-SE	Big Data Anwendungen im Kontext seltener Erkrankungen	MII	Medizininformatik-Initiative
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung	MM	Multiples Myelom
BMG	Bundesministerium für Gesundheit	mRNA	Messenger-RNA (Messenger Ribonucleic Acid)
CAD	Cold Agglutinin Disease (Kälteagglutinin Krankheit)	NAMSE	Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen
CAGR	Compound Annual Growth Rate	NMOSD	Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen)
CAR-T	CAR-T-Zelltherapie	OD	Orphan Drug
CD	Cluster of Differentiation	PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use der EMA	PKV	Private Krankenversicherung
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products der EMA	RD-Action	Rare Disease Action
CORD-MI	Collaboration On Rare Diseases – Medizininformatik-Initiative	RPGR	X-chromosomal Retinitis-pigmentosa GTPase-Regulator
Covid-19	Coronavirus Disease 2019	SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus 2)
DARPINs	Designed Ankyrin Repeat Proteins	SE	Seltene Erkrankung
DDD	Defined Daily Doses	se-atlas	Medizinischer Versorgungsatlas für Seltene Erkrankungen
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	SGB	Sozialgesetzbuch
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)	siRNA	Small Interfering RNA
DRG	Diagnosis-Related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)	vfa	Verband der forschenden Pharma-Unternehmen
EJP RD	European Joint Programme on Rare Diseases	vfa bio	Interessengruppe Biotechnologie im Verband der forschenden Pharma-Unternehmen
EMA	European Medicines Agency	WAPPS	Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service-Hemophilia
EU	Europäische Union	ZNS	Zentralnervensystem
EU-RD	European Platform on Rare Disease Registration	ZSE(s)	Zentrum/Zentren für seltene Erkrankungen
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy	ZuSE	Zentrum für unerkannte und seltene Erkrankungen (Marburg)
FAIR	Findable, Accessible, Interoperable, Reusable (Prinzipien für wissenschaftliches Arbeiten)		

vfa bio gehören derzeit folgende Unternehmen an:

AbbVie
Amgen
Bayer
BeiGene
Biogen
BioNTech
Boehringer Ingelheim
Bristol Myers Squibb
CureVac
Daiichi Sankyo
Galapagos Biopharma
Gilead Sciences
GlaxoSmithKline
IDT Biologika
Janssen-Cilag
Lilly Pharma
Medigene
Merck
Miltenyi
Minaris Regenerative Medicine
MSD Sharp & Dohme
Novartis Pharma
Novo Nordisk Pharma
Pfizer
Rentschler Biopharma
Roche
Sanofi
Swedish Orphan Biovitrum
Takeda Pharma
UCB

Unser besonderer Dank gilt:

Dr. Sabine Sydow von vfa bio für die konstruktive Zusammenarbeit bei der Konzeption und inhaltlichen Ausgestaltung
Dr. Rolf Hömke für die Erarbeitung des Corona Spezials
Dr. Karin Holtricher für die Durchsicht der Orphan Drug-Kapitel
Den Mitgliedsfirmen von vfa bio für die Bereitschaft zur intensiven Kooperation
Dem Projektteam Ellen Felder und Gerd Meyer für die grafische und redaktionelle Aufbereitung des Manuskripts

Die Autoren



Dr. Jürgen Lücke
*Managing Director und Senior Partner
Boston Consulting Group
EMESA Business Development Chair*



Dr. Mathias Bädeker
*Senior Knowledge Expert
Team Manager Health Care
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

QUELLEN

Foto Titelseite

Für die Erlaubnis zum Abdruck des auf der Titelseite verwendeten Fotos bedanken sich die Verfasser der Studie beim Rechteinhaber: Foto: Gene Editing © Fotolia, freshidea #88568525
Silhouettes of people © Fotolia, PrintingSociety #57193055

Verwendete Datenbanken

Analysen und Statistiken des vfa
Bureau van Dijk
EMA (European Medicines Agency)
Evaluate Ltd, EvaluatePharma
IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG
Citeline's Pharmaprojects® | Informa, 2021

Für Nachbestellungen und Nachdruckgenehmigungen wenden Sie sich bitte an BCG unter permissions@bcg.com

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

Sie finden die Boston Consulting Group auch auf Facebook und Twitter

© 2022 Boston Consulting Group. Alle Rechte vorbehalten
6/2022





BOSTON
CONSULTING
GROUP



Die forschenden
Pharma-Unternehmen