Der Markt der Personalisierten Medizin

Dr. Michael H. Thiel

SANEMUS AG, München

Personalisierte Medizin – zu verstehen als ‚providing the right treatment, to the right patient, at the right dose, at the right time' [1]– ist sicherlich eines der meistverwendeten Schlagwörter, wenn es um die optimale medikamentöse Behandlung des Patienten in der Zukunft geht. Weg von der ‚One-Pill-Fits-All'-Therapie, hin zur patientenspezifischen Behandlung mit zielgerichteten, auf das genetische Profil der Zielzelle ausgerichteten Therapeutika (*Targeted Therapeutics*), basierend auf einer vorangegangenen molekulardiagnostischen und pharmakogenetischen Untersuchung der erkrankten Zielzellen (*Companion Diagnostics*). In diesem Artikel soll zum einen die Personalisierte Medizin in den Kontext der Personalisierten Patientenversorgung eingeordnet und zum anderen die wirtschaftliche Bedeutung der Personalisierten Medizin im globalen Pharma- und Diagnostika-Markt dargestellt und die Wachstumspotentiale untersucht werden.

Personalisierte Medizin als Teil der Personalisierten Patientenversorgung

Hippokrates, als Begründer der modernen Medizin, postulierte bereits zu seiner Zeit: Es ist viel wichtiger zu wissen, welche Person die Erkrankung hat, als welche Erkrankung die Person hat. Als Folge der Entschlüsselung des menschlichen Genoms, den großen Fortschritten in den ‚Omics'- Wissenschaften wie Proteomics, Pharmacogenomics etc. sowie der Molekulardiagnostik in den letzten Jahren hat es auch große Fortschritte in der personalisierten Patientenversorgung gegeben. Wie aus Abb. 1 hervorgeht, lässt sich die personalisierte Patientenversorgung heute in drei große Teilbereiche untergliedern:

- Regenerative Medizin
- Immuntherapie
- Personalisierte Medizin

Bevor detailliert auf den Bereich der Personalisierten Medizin eingegangen wird, sollen zuerst die Bereiche der Regenerativen Medizin und der Immuntherapie kurz dargestellt werden.

Regenerative Medizin

Basis der regenerativen Medizin sind Stammzellen bzw. Gene oder Gensequenzen. Die Regenerative Medizin lässt sich weiter unterteilen in:

Tissue Engineering: Auf der Basis von autologen Stammzellen wird spezifisches Gewebe wie Haut, Knorpel, Leberzellen etc. gezüchtet. In diesen Bereichen ist die Kommerzialisierung des Tissue Engineering bereits weit fortgeschritten.

Zelltherapie: Hier werden lebende Zellen in das erkrankte Gewebe injiziert oder transplantiert, die das erkrankte Gewebe ersetzen bzw. die Regeneration des erkrankten Gewebes initiieren sollen. Das beste Beispiel für eine erfolgreich angewandte Zelltherapie in der Praxis ist die Transplantation von Knochenmarksgewebe bei Leukämie-Patienten.

Gentherapie: Ziel der Gentherapie ist es, ein defektes Gen zu reparieren, indem ein gesundes Gen, z. B. mittels eines viralen Vektors, in die Zelle eingeschleust wird. Die Gentherapie befindet sich noch in den Kinderschuhen, große Hoffnungen werden auf den Einsatz der Gentherapie zur Behandlung von Erbkrankheiten gesetzt.

■ AUTOR

Dr. Michael H. Thiel

studierte Volkswirtschaftslehre und promovierte an der Universität Bonn. Er war in leitender Funktion in globalen Pharmaunternehmen – Bayer AG, MSD GmbH, Daiichi Sankyo Europe GmbH – in den Bereichen operatives und strategisches Marketing, Business Development und Licensing tätig. Bei Roland Berger Management Consultans war Michael Thiel Projektleiter im Healthcare Competence Center. Seit 2009 arbeitet er bei der SANEMUS AG, einer auf Life Science fokussierten Management Consulting und Corporate Finance Beratung in München.

Pharm. Ind. 76, Nr. 12, 1852–1855 (2014)
© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

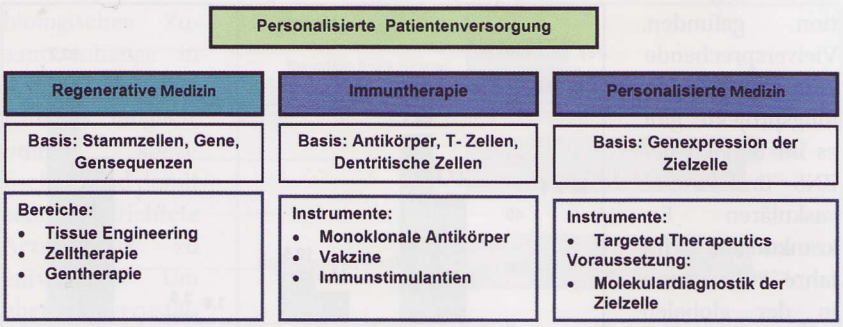
Markt: Der globale Markt für Regenerative Medizin wird im Jahre 2012 auf ca.12 Mrd. US-Dollar geschätzt, bis zum Jahre 2018 soll der Markt auf 31 Mrd. US-Dollar wachsen [2]. Ca. 60 % dieses Marktes entfallen auf Anwendungen im Bereich der Orthopädie.

Immuntherapie

Basis der Immuntherapie sind Antikörper, T-Zellen und Dendritische Zellen, Ziel ist die Aktivierung des körpereigenen Immunsystems zur Krankheitsbekämpfung. Der globale Vakzine Markt mit einem Umsatz von 13.7 Mrd. US-Dollar im Jahre 2012 wuchs nur noch leicht mit 2 %, was wohl auch auf die Impfmüdigkeit der Bevölkerung zurückzuführen ist [3]. Der Markt der Immunstimulanzien wie Interferon oder Interleukin belief sich auf 20.4 Mrd. US-Dollar im Jahre 2012, die Wachstumsrate betrug 5 % [3]. Große Hoffnungen liegen derzeit auf dem Gebiet der Tumorvakzinierung. Gardasil ist das erste, zugelassene, kausal wirkende Vakzin zur Prävention des Zervix-Karzinoms mit einem Umsatz von 1.1 Mrd. US-Dollar im Jahre 2012 und einer Wachstumsrate von 36 % [3]. Weitere, große Hoffnungsträger sind Vakzine zur Unterstützung der Chemotherapie von Tumorpatienten. Tumorspezialisten gehen heute davon aus, dass die Kombination von Chemotherapie/Personalisierter Medizin und Vakzinierung sich in den nächsten Jahren zur erfolgsträchtigsten Strategie bei der Tumorbekämpfung entwickeln wird. Hier zwei Beispiele aus dem Bereich der Tumorvakzinierung:

- 2010 wurde Provenge (Dendreon Inc.) als erste, aus den Tumorzellen des Patienten gewonnene Vakzine von der FDA zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostata-Karzinoms zugelassen, nachdem die Hormontherapie ausgeschöpft ist. Die Vakzine besteht aus autologen dentritischen Zellen, die außerhalb des Körpers modifiziert werden. Der Provenge-Umsatz stagniert bei ca. 300 Mio. US-Dollar jährlich, was vornehmlich auf logistische Probleme bei der Herstellung der Vakzine zurückgeführt wird [4].
- Die immatics GmbH in Tübingen geht einen anderen Weg. Sie hat eine vielversprechende Plattform-Technologie zur Vakzinierung mit tumor-assoziierten Peptiden entwickelt, die von überexprimierten Antigenen auf der Tumorzelle gewonnen werden. Injiziert wird im Prinzip ein Cocktail aus den am häufigsten vorkommenden Antigenen der entsprechenden Tumorentität. IMA 901 ist in Phase III beim Nierenkarzinom und wird in Kombination mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Sutent (Pfizer) getestet. IMA 910 befindet sich in Phase II beim Colon-Karzinom. immatics hat im November 2013 ein Kooperationsabkommen mit Roche zur Entwicklung von Tumorvakzinen unterschrieben [5], dass einen Wert für immatics von bis zu 1 Mrd. US-Dollar erreichen kann und Modellcharakter für andere große Player im Onkologie Markt haben könnte.

■ **Abbildung 1**



Übersicht der Bereiche der Personalisierten Patientenversorgung (Quelle für alle Abbildungen: eigene Darstellung).

Ziel der Personalisierten Medizin

Ziel der Personalisierten Medizin ist es, auf Basis einer molekuardiagnostischen Untersuchung (*Companion Diagnostics*) der erkrankten Zielzelle eine individuell optimale Therapie mit zielgerichteten Therapeutika (*Targeted Therapeutics*) zu initiieren. Dies ist eine Abkehr von der ‚One-Pill-Fits-All'-Therapie, wo erst nach dem Trial-and-Error-Verfahren das optimale Medikament für den Patienten gefunden wird. Das Zusammenspiel von Molekulardiagnostik und zielgerichteten Therapeutika wird in Zukunft immer größeren Raum in der Medizin einnehmen.

Markt für Personalisierte Medizin im Jahre 2012

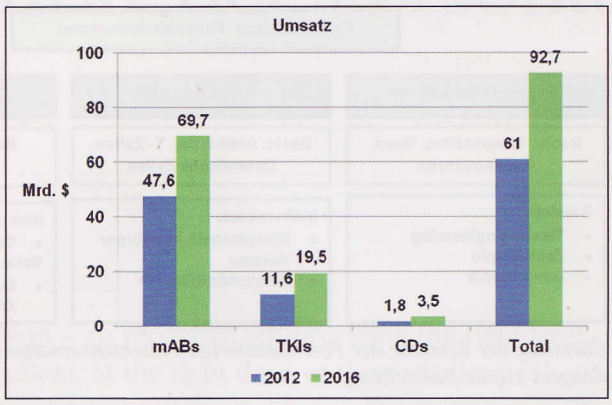
Der gesamte Markt für Personalisierte Medizin belief sich im Jahre 2012 auf 61 Mrd. US-Dollar, für das Jahr 2016 wird der Markt auf 92.7 Mrd. US-Dollar geschätzt (Abb. 2), was einer jährlichen Wachstumsrate von 13 % entspricht (Quelle: eigene Berechnungen).

Der Markt setzt sich zusammen aus den Teilmärkten der Targeted Therapeutics und der Companion Diagnostics (Abb. 3). Der heutige Markt der Targeted Therapeutics kann weiter unterteilt werden in den Markt der monoklonalen Antikörper (mAbs) und den Markt der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs). Monoklonale Antikörper wurden Mitte der 90er Jahre eingeführt und haben mittlerweile einen festen Platz im Therapieschema von Tumorerkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder anderen Erkran-

© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

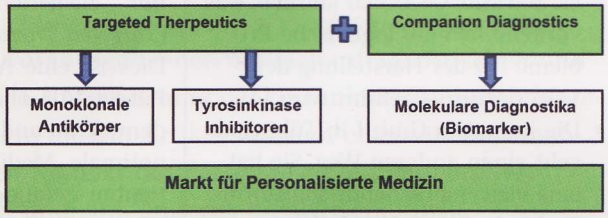
kungen wie der Makula-Degeneration gefunden. Vielversprechende klinische Entwicklungsprojekte gibt es im Bereich der ZNS- und kardiovaskulären Erkrankungen. Im Jahre 2012 waren in der globalen IMS-Umsatzstatistik [3] der Top 15 Arzneimittel bereits 5 mABs vertreten: Humira (Abbvie), Remicade (Abbvie), Mabthera (Roche), Avastin (Roche) und Herceptin (Roche). Der globale Umsatz mit mABs im Jahre 2012 wird auf 47.6 Mrd. US-Dollar geschätzt, die Wachstumsrate betrug 11 % [3]. Wie aus Abb. 4 hervorgeht, entfallen 42 % dieses Umsatzes auf den Bereich der Autoimmunerkrankungen, 41 % auf Tumorerkrankungen und 17 % auf sonstige Indikationsgebiete. Tyrosinkinase-Inhibitoren, als zweite Substanzgruppe der Targeted Therapeutics, haben ihren Siegeszug mit der FDA-Zulassung von Glivec (Imatinib) der Firma Novartis im Jahre 2001 begonnen. Laut IMS belief sich der globale Umsatz mit Tyrosinkinase-Inhibitoren im Jahre 2012 auf 11.6 Mrd. US-Dollar bei einer Wachstumsrate von 14 % [3]. Tyrosinkinase-Inhibitoren werden überwiegend zur Therapie von Tumorpatienten eingesetzt. Wesentlicher Bestandteil des Konzeptes der Personalisierten Medizin sind die Companion Diagnostics. Erst wenn mittels molekulardiagnostischer Tests sichergestellt ist, dass der Tumorpatient die entsprechende Genexpression aufweist, um mit einem für die Erkrankung spezifischen mAB oder TKI behandelt zu werden, wird die Therapie begonnen. Der globale Umsatz mit Companion Diagnostics wird auf 1.8 Mrd. US-Dollar im Jahre 2012 geschätzt und soll sich bis 2016 auf 3.5 Mrd. US-Dollar fast verdoppeln [6].

■ Abbildung 2



Marktentwicklung Personalisierte Medizin 2012 bis 2016 [3, 6].

■ Abbildung 3



Markt für Personalisierte Medizin.

In Deutschland sind heute 36 Arzneimittel der Personalisierten Medizin zugelassen, für 28 dieser Arzneimittel sind diagnostische Tests vor Therapiebeginn vorgeschrieben, für 8 ist dies optional [7]. Laut Tufts-Report aus dem Jahre 2010 [8] werden bei 50 % der klinischen Entwicklungsprojekte bereits parallel Companion Diagnostics entwickelt, 80 % der Pharma- und Biotechfirmen haben Entwicklungsprojekte auf dem Gebiet der Personalisierten Medizin initiiert.

Wachstumstreiber der Personalisierten Medizin

■ Pharma- und Biotech-Firmen

- Im Rahmen ihrer strategischen Neuausrichtung fokussieren die großen Pharmafirmen ihre Aktivitäten auf Spezialisten-Märkte wie Onkologie, Autoimmunerkrankungen oder Orphan Diseases, da in diesen Märkten noch ein großer Bedarf an innovativen Arzneimitteln besteht. Es handelt sich hier durchweg um hochpreisige Arzneimittel.
- In diesen Indikationsgebieten haben sich die mABs und TKIs als sehr wirksame Arzneimittel erwiesen und sind in den Therapieschemata fest etabliert. Die Gefahr einer generischen Konkurrenz für mABs durch Biosimilars ist wegen der hohen regulatorischen Anforderungen an eine Zulassung und dem damit verbundenen Entwicklungsaufwand wesentlich geringer.
- Durch die Möglichkeit einer frühen Patientenstratifizierung im klinischen Entwicklungsprozess können die Patientenzahlen in den Studien und damit die Studienkosten und die Studiendauer reduziert werden, was zu einer schnelleren Markteinführung beitragen kann.
- Für die Medikamentenentwicklung bedeutet das aber auch die Notwendigkeit, parallel zum Arzneimittel ein geeignetes Companion Diagnostic zu entwickeln.
- Hier sind dann Firmen wie Roche im Vorteil, die unter einem Dach sowohl die Medikamentenentwicklung als auch die Entwicklung des Companion Diagnostic betreiben können.
- Ansonsten ist es die Herausforderung an die Pharma- und Biotechfirmen, geeignete Kooperationspartner in der Diagnostika-Industrie zu finden.

■ Diagnostika-Firmen

- Der Companion Diagnostics-Markt ist noch relativ jung, der Umsatz im Jahre 2012 belief sich auf ca. 1,8 Mrd. US-Dollar, was 4 % am gesamten globalen *In-Vitro*-Diagnostika-Markt entspricht. Aber dieses Marktsegment wächst sehr rasch, bedingt durch den Siegeszug der Targeted Therapeutics.

Pharm. Ind. 76, Nr. 12, 1852–1855 (2014)
© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

- Der Markt wird heute dominiert von den großen Playern wie Roche Diagnostics oder Qiagen, die sehr früh das Potential der Personalisierten Medizin erkannt haben.
- Der Markt bietet aber durchweg Chancen für kleinere und mittlere Diagnostika-Firmen, wenn sie sich auf die Molekulardiagnostik spezialisieren und sich sehr früh im Entwicklungsprozess eines Targeted Therapeutic als kompetenter Entwicklungspartner für Biotech-Startups positionieren.

Zulassungsbehörden

- FDA und EMA verlangen heute bereits durchgängig bei der Zulassungseinreichung eines Targeted Therapeutic die Benennung eines geeigneten Companion Diagnostic um sicherzustellen, dass die richtigen Patienten identifiziert und behandelt werden.

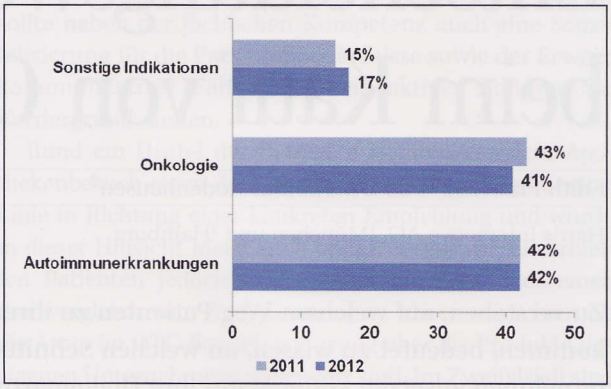
Krankenkassen

- Auch die Krankenkassen machen den molekulardiagnostischen Test des Patienten zur Auflage für die Kostenerstattung der Behandlung mit einem Targeted Therapeutic.

Fazit

Der Trend zur Personalisierung der Patientenbehandlung, der sich bereits erfolgreich in der Tumortherapie oder der Therapie von Autoimmunerkrankungen etabliert hat, wird sich in Zukunft auch auf andere Indikationsgebiete ausweiten. Mit dem zunehmenden Wissen um die molekularbiologischen Zusammenhänge in den Zielzellen wird es möglich, immer spezifischere und damit sehr zielgerichtete Arzneimittel zu entwickeln. Um aber sicherzustellen, dass auch die richtigen Patienten behandelt werden, bedarf es der vorangehenden Testung durch ein Companion Diagnostic. Diese Entwicklung hat auch weitreichende Konsequenzen für die Geschäftsstrategie der großen Pharma- und Biotechfirmen. Die großen Pharmafirmen haben sich in den letzten Jahren immer mehr aus den Massenmärkten zurückgezogen und fokussieren ihre R&D- und Marketing-/Vertriebsaktivitäten auf Spezialisten-Märkte. Die Personalisierte Medizin macht es jedoch erforderlich, entweder selbst eine eigene Diagnostik-Division zu unterhalten oder sehr eng mit Diagnostika-Firmen, die Know-how im Bereich der Molekular-diagnostik haben, zu kooperieren. Letzteres ist auch die große Herausforderung für die Biotechfirmen. Für die Diagnostika Firmen tut sich mit den Molekulardiagnostika ein neues, attraktives Geschäftsfeld auf. Die Personalisierte Medizin eröffnet somit ein großes Wachstumspotential – vorausgesetzt, die strategischen Weichen in den Unternehmen werden entsprechend gestellt.

Abbildung 4



Einsatz von mAbs nach Indikationsgebieten in 2011-2012 [3, 9].

QUELLEN

[1] FDA: Paving the Way for Personalized Medicine; October 2013.
[2] MedMarket Diligence, LLC, Report #S520, „Tissue Engineering, Cell Therapy and Transplantation: Products, Technologies & Market Opportunities, Worldwide, 2009-2018
[3] IMS Executive World Review 2013
[4] *www.dendreon.com*
[5] *www.immatics.com*
[6] Transparency Market Research 2013
[7] *www.vfa.de*
[8] Tufts Center for the Study of Drug Development 2010
[9] IMS Executive World Review 2012

Korrespondenz:
Dr. Michael H. Thiel
Partner SANEMUS AG
Frauenstr. 12
80469 München (Germany)
e-mail: michael.thiel@sanemus.com

© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)