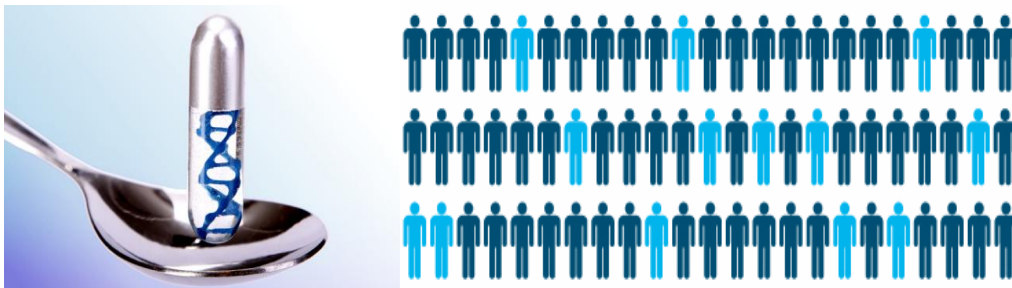


Vorschau

Personalisierte Medizin ATMPs & Companion Diagnostics



Report 2016

Rechtsrahmen - Regulierung - Technologien - Anbieter - Märkte

Market Access & Reimbursement



... smarte Lösungen für knifflige Probleme...

ITC - Institut TakeCare GmbH

Alte Rabenstraße 32

D-20148 Hamburg

TEL 040 - 854 0291 - 01

FAX 040 - 854 0291 - 29

E-Mail kj.preuss@institut-takecare.de

Internet www.institut-takecare.de

Inhaltsverzeichnis

EXECUTIVE SUMMARY.....	5
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	8
DEFINITIONEN.....	10
<i>ATMP, Biomarker, CDx, Gendiagnostik, Personalisierte Medizin, Targeted Cancer Therapies</i>	
ZIEL, ZWECK UND METHODIK DIESES REPORTS.....	13
1. EINFÜHRUNG UND HINTERGRUND.....	14
2. RAHMENBEDINGUNGEN.....	16
2.1 INSTITUTIONEN UND EINRICHTUNGEN.....	16
2.1.1 <i>Nutzenorientierte Einrichtungen.....</i>	16
<i>AkdÄ, BfArM, DIMDI, EMA, G-BA, GEKO, IQWiG, MDK, PEI, VDGH</i>	
2.1.2 <i>Vergütungsorientierte Einrichtungen.....</i>	22
<i>DKG, KBV, SpiBu, InEK, InBA</i>	
2.2 GENDIAGNOSTIK.....	26
2.2.1 <i>Technologien.....</i>	26
<i>Sequenzierungstechnologien, Transkriptomik, Proteomik, Metabolomik, Gentests aus der Apotheke</i>	
2.2.2 <i>Rechtsrahmen und Regulierung.....</i>	31
<i>GenDG, CE-Zertifizierung, In-vitro-Diagnostika, Richtlinie 98/79/EG, DTC-Genomik</i>	
2.3 FORSCHUNG UND FÖRDERPROGRAMME.....	35
<i>DEUTSCHE FÖRDERPROGRAMME (BMBF, BMG, DFG), EUROPÄISCHE FÖRDERPROGRAMME (IMI, FP7, HORIZON 2020)</i>	
2.4 INFORMATIONSTECHNOLOGIE (IT).....	39
2.4.1 <i>Big Data und Data Mining.....</i>	39
<i>Definitionen, Bedeutung für PM, Status Quo, Grenzen und Barrieren</i>	
3. STRATIFIZIERTE MEDIZIN.....	40
3.1 BIOMARKER.....	42
<i>DIAGNOSTISCH, PRÄDIKTIV, PROGNOTISCH, PHARMAKODYNAMISCH, ENTDECKUNG, VALIDIERUNG, SLICING</i>	
3.2 COMPANION DIAGNOSTICS.....	46
3.2.1 <i>Technologien.....</i>	48
<i>CDx zur Therapieauswahl (Zelboraf®), CDx zur Dosisoptimierung (AmpliChip CYP450)</i>	
3.2.2 <i>Rechtsrahmen und Regulierung.....</i>	50
<i>Neuordnung des Medizinprodukterechts auf EU-Ebene, neue Risikoklassifizierung A,B,C und D</i>	
3.2.3 <i>Market Access und Reimbursement.....</i>	53
<i>stationär, ambulant, EBM, GOP, §137e SGB V - Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden</i>	
3.2.4 <i>Anbieter.....</i>	56
<i>Global (QIAGEN, Abbott Molecular, Ventana etc.) Deutschland (Siemens, ZMDB, Epigenomics etc.)</i>	
3.2.5 <i>Markt.....</i>	59
<i>globaler Umsatz, Trend und Prognose, Arzneimittel mit vorgeschriebener oder empfohlener Begleitdiagnostik</i>	

Inhaltsverzeichnis

4. INDIVIDUALISIERTE MEDIZIN	61
4.1 ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS (ATMPs)	62
<i>GENTHERAPEUTIKA, ZELLTHERAPEUTIKA, PRODUKTBEISPIELE, ZUGELASSENE ATMPs</i>	
4.2 PERSONALISIERTE TUMOR VAKZINE	67
<i>IVAC, GAPVAC, AKTIVE UND PASSIVE PERSONALISIERUNG, HERAUSFORDERUNGEN AKTIV PERSONALISIERTER MEDIZIN</i>	
4.3 GEZIELTE KREBSTHERAPIE	70
<i>MONOKLONALE ANTIKÖRPER, PROTEASOM-HEMMER, ANGIOGENESE INHIBITOREN, PARP-HEMMER</i>	
4.4 MEDIZINPRODUKTE	73
<i>Bedeutung für PM, Theragnostik, Telemedizin, Closed-Loop-Surgery etc</i>	
4.5 RECHTSRAHMEN UND REGULIERUNG.....	74
<i>ATMP-Verordnung, zentrale Zulassung, Krankenhausausnahme, Zertifizierungsverfahren</i>	
4.6 MARKET ACCESS UND REIMBURSEMENT	79
<i>GKV, NUB-Verfahren, DRG-Fallpauschalen, Wege zur Erstattung für ATMPs</i>	
4.7 ANBIETER	80
<i>Tigenix, Uro TISS, UniQure, Co.Don, Chiesi etc.</i>	
4.8 MARKT	82
<i>Globaler Umsatz, Wachstumsrate, Regenerative Medizin, Immuntherapie, Personalisierte Medizin</i>	
5. ZUKUNFTSSZENARIO	83
6. ÖKONOMISCHE VOR- UND NACHTEILE DER NEUEN ANSÄTZE	84
7. QUINTESSENZ	85
QUELLENVERZEICHNIS	87
DARSTELLUNGSVERZEICHNIS.....	95
DAS INSTITUT TAKECARE GMBH	96

Executive Summary

Personalisierte Medizin und viele der sich um diesen Begriff herum rankenden neuen Wortschöpfungen wecken Interesse und Hoffnungen bei Ärzten und Patienten, Befürchtungen bei Kostenträgern und Regulierungsinstitutionen und leuchtende Augen bei Analysten und Industrievertretern. Diese gilt es kritisch zu hinterfragen.

Die neuen Ansätze der so genannten „Personalisierten Medizin“ können in zwei abgrenzbare Teilbereiche untergliedert werden: Die Stratifizierte oder stratifizierende Medizin (u.a. Companion Diagnostics) und die Individualisierte Medizin (Advanced Therapies, therapeutische Unikate). Ein vertiefter Einstieg wird in diesem Report zum einen in das faszinierende Feld der ATMPs ermöglicht und zum anderen wird das Teilgebiet der Companion Diagnostics (CDx) aus unterschiedlichen Facetten beleuchtet. Beide Gebiete werden, trotz ihrer bestehenden Unterschiede, auf wissenschaftlichen Symposien und auch in der bislang nur spärlich vorhandenen Literatur gemeinsam behandelt. Grundsätzlich lassen sich die beiden o.g. Teilgebiete recht scharf voneinander abgrenzen, teilweise allerdings gibt es nicht unerhebliche Überlappungen, die eine saubere Trennung kaum oder nicht möglich machen.

Der Begriff Companion Diagnostics (CDx) bedeutet übersetzt „begleitende Diagnostika“ oder „therapiebegleitende Diagnostika“ und bezeichnet ein Therapiekonzept, das der stratifizierenden Medizin zuzuordnen ist. Der Grundgedanke dieses Therapiekonzeptes ist es, vor der Verabreichung eines Arzneimittels einen diagnostischen Test durchzuführen. Ziel des Tests ist es, anhand eines Biomarkers abzuschätzen, ob das jeweilige Medikament wirken wird, ob Nebenwirkungen zu erwarten sind oder welche Dosierung optimal wäre. Es handelt sich hierbei also um ein *Tandem* aus Therapeutikum und zugehörigem diagnostischen Test. Bei einer erfolgreichen Umsetzung ist es möglich, Therapieabbrüche, wirkungslose Therapien und Nebenwirkungen zu reduzieren und somit die Versorgungs- und Lebensqualität zu erhöhen.

Die Methodik zur Erstellung des Reports folgt der bekannten Vorgehensweise für ähnlich gelagerte Projekte. Zunächst wird eine möglichst umfängliche Literatur-Recherche als Fundament durchgeführt. Diese wird ergänzt durch spezifische Recherchen zu Einzelthemen und/oder besonders relevanten Fragestellungen. Hierzu wird oft auf Internet-Recherche, aber auch auf Telefon-Interviews oder E-Mail Anfragen zurückgegriffen. Die dritte Ebene bildet der Round Table oder das Expertengespräch mit anerkannten Vertretern des neuen Wissensgebiets. Die Zukunftsprognosen und Szenarien wurden durch eine einstufige Delphi-Befragung flankiert.

Dieser Report soll vorrangig als erste, kontinuierlich fortzuschreibende Wissensbasis über ein neues Forschungs-, Wissens- und Erkenntnisfeld - die ATMPs - dienen. Darüber hinaus soll in einem zweiten und parallelen Schritt die vorliegende Wissensbasis in einen interaktiven NAVIGATOR transformiert werden, der es interessierten Kreisen ermöglicht, sich schnell und zielgerichtet zu spezifischen Fragestellungen zu informieren und auf der Basis der im Navigator angebotenen Informationen eine fundierte Entscheidung, insbesondere über die Preisstellung und Erstattung zu treffen. Die Zielsetzung für das Wissensgebiet der Companion Diagnostics ist ähnlich, wenngleich hier die Unsicherheiten im Vergleich zu den ATMPs geringer sind, denn sowohl das Diagnostikum als auch das dazu gehörige Arzneimittel, fallen in bekannte Produktkategorien.

Zunächst wird der Rahmen des Reports abgesteckt und die notwendigen Definitionen der unterschiedlichen ATMP-Klassen sowie der personalisierten Vakzine werden dargelegt. Über die rechtlichen Rahmenbedingungen für die Entwicklung und Zulassung von ATMPs und Companion Diagnostics wird der Einstieg in die Thematik geführt. Anschließend werden die relevanten Institutionen (Stakeholder) dargestellt und ihre Interaktionen sowie ihr Stellenwert für Zulassung und vor allem Erstattungsfragen aufgezeigt. Dann folgen Abschnitte über die zu Grunde liegenden Technologien der Gen-Diagnostik wie beispielsweise Sanger, NSG, FISH, und weitere Spezialfälle. Der medizinische Stellenwert der innovativen Technologien und Produkte wird beispielhaft an einzelnen Erkrankungen und den jeweils hierfür in Betracht kommenden ATMPs und oder Companion Diagnostics vorgestellt.

Aktuell besteht jedoch noch ein großes Ungleichgewicht zwischen dem technisch Möglichen und der praktischen Anwendung im Alltag der Gesundheitsversorgung. Die Rahmenbedingungen des Gesundheitssystems in Deutschland – aber auch auf internationaler Ebene – erschweren die Anwendung und Entwicklung der Personalisierten Medizin. Diesen Rahmenbedingungen und ihrer weiteren Entwicklung wird in diesem Report ausführlich Rechnung getragen. Besonders die regulatorischen Gegebenheiten für die Zulassung und Erstattung neuer Technologien bzw. des Tandems aus Diagnostikum und Therapeutikum bremsen diesen Prozess. Relevante Gesetze, Verordnungen und anderweitige Regulierungen werden erläutert und Hinweise auf zukünftige Entwicklungen aufgezeigt.

In Bezug auf die Regulierung des deutschen Gesundheitsmarkts und den Rechtsrahmen für Entwicklung, Herstellung, Zulassung und Erstattung neuer Arzneimittel und Medizinprodukte, spielen viele Institutionen und Einrichtungen – zunehmend auch europäische - eine wichtige Rolle. In einem eigenen Abschnitt werden relevante Institutionen aufgelistet und kurz beschrieben. Differenziert werden die Institutionen und/oder Einrichtungen danach, ob sie primär Nutzen bewertende Aufgaben innehaben oder ob der Schwerpunkt eher auf der Vergütung medizinischer Leistungen und Produkte liegt.

Für beide neuen Themengebiete werden die wichtigsten Vertreter, Entwicklungsprojekte Produktkonzepte und die dahinter stehenden Firmen oder Entrepreneure kurz vorgestellt. Auch den Marktcharakteristika und der zukünftigen Marktentwicklung werden jeweils einzelne Abschnitte zugeordnet.

In einem eigenen Abschnitt wird der Einfluss der Informationstechnologie und von „big Data“ auf die neuen Wissensbereiche hinterfragt. Auch der Personalisierten Medizin und den zukünftigen Entwicklungen ist ein eigenständiges Kapitel gewidmet. Jeder Mensch unterscheidet sich in einer Vielzahl an individuellen Merkmalen von anderen Menschen. Diese Merkmale können ganz unterschiedlicher Natur sein wie z. B. das Geschlecht, das Alter, die Körpergröße, der Fingerabdruck, die Genetik, die Epigenetik, die Blutgruppe oder die Haarfarbe. Einige dieser individuellen Merkmale haben einen Einfluss auf die Entstehung, den Verlauf, und die Behandlung von Erkrankungen und andere wiederum nicht. Die in diesem Sinne relevanten Merkmale werden Biomarker genannt.

Verfügt man nun über das Wissen, wie sich Biomarker beispielsweise auf Gesundheit und Krankheit, auf Therapieerfolg und -versagen oder auf das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen auswirken, so kann dieses genutzt werden um eine höhere therapeutische Wirksamkeit und weniger unerwünschte Nebenwirkungen zu erzielen. Voraussetzung dafür ist zum einen die

Möglichkeit diese Merkmale valide zu ermitteln und zum anderen die Verfügbarkeit einer den vorhandenen Merkmalen entsprechenden, besseren Therapiealternative. Das Konzept der Stratifizierten Medizin ist es also, eine passgenauere medizinische Behandlung für Untergruppen (Strata) der Bevölkerung mit gemeinsamen und relevanten Merkmalen zu bieten, anstatt die Behandlungsentscheidungen ausschließlich auf die diagnostizierte Erkrankung und statistische Erfahrungswerte der unstratifizierten Gesamtbevölkerung zu stützen (Blockbuster Medizin).

Abgerundet wird der Report durch einen Ausblick auf die zukünftigen Entwicklungen sowie auf die mit den neuen Methoden und Technologien verbundenen Vor- und Nachteilen. Immer klarer wird, dass die rund 22.000 menschlichen Gene einer noch viel komplexeren Regulierung unterliegen als gedacht. Vom Human-Genom ist gerade einmal eine Hälfte funktional bekannt. Weniger als zwei Prozent der DNA (Exom) kodieren Proteine. Die große, offenbar nicht nutzlose Masse der DNA liegt außerhalb von Genen und gilt zu großen Teilen als „*terra incognita*“. Was dies für die Gendiagnostik bedeutet? Der Weg in eine klinische Routine-Gendiagnostik liegt in weiter Ferne, darin sind sich unabhängige Experten einig. Gendiagnostische Verfahren scheinen nach Lage der Dinge allenfalls bei monogenen Krankheiten und pharmako-genetischen Anwendungen medizinisch sinnvoll zu sein, gängige Praxis sind sie noch lange nicht.

Als Quintessenz lässt sich festhalten, dass die neuen Technologien und Konzepte der ATMPs und der Companion Diagnostics sowohl das Potenzial für Kostensteigerungen als auch für Kostensenkungen in sich tragen. Ungeachtet dieser vorwiegend ökonomischen Perspektive eröffnen sich medizinisch-therapeutisch kaum vorhersagbare Fortschritte in der Prävention, Diagnostik und Therapie von vielen Erkrankungen. Dieser Report ermöglicht einen ersten umfassenden Einstieg in ein faszinierendes neues Wissensgebiet der Medizin.



Das Institut TakeCare GmbH

Das empirisch wissenschaftliche Institut Take Care GmbH wurde im Jahr 2007 in Hamburg gegründet. Das Institut hat seinen Schwerpunkt in der angewandten Versorgungsforschung. Es werden Reports zu Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität generiert. Versorgungsrealität und Versorgungsqualität sind zwei zentrale Themenfelder der Institutsarbeit.



Im Fokus der Institutsarbeit stehen insbesondere „Seltene Erkrankungen“ sowie die zu ihrer Behandlung eingesetzten Orphan Drugs und ATMPs sowie Companion Diagnostics.

Fragestellungen zum Market Access für Arzneimittel, Medizinprodukte, Gentests und Orphan Drugs runden das Tätigkeitsfeld des Instituts ab. Darüber hinaus dient das Institut als interdisziplinäres Forum und Kommunikationsplattform sowie als Mediator und Ansprechpartner für die oben genannten Kernaufgaben.

Das Institut TakeCare möchte einen substantiellen Beitrag zur Verbesserung der Versorgungsqualität und Versorgungstransparenz leisten um die Diffusion von wirklichen Innovationen im Gesundheitswesen zum Wohle der Patienten und Versicherten zu beschleunigen.

Das Institut TakeCare verfügt über ein breites und tiefes Netzwerk von Kooperationspartnern. Viele Senior Experten und erfahrene Industrie Executives stehen als Partner für die Lösung spezieller Fragestellungen zur Verfügung.

Institut TakeCare GmbH

Alte Rabenstr. 32
20148 Hamburg

Telefon: +49 (0) 40- 85 40 291- 00
Telefax: +49 (0) 40 - 85 40 291- 29

E-Mail: info@institut-takecare.de
Internet: <http://www.institut-takecare.de>