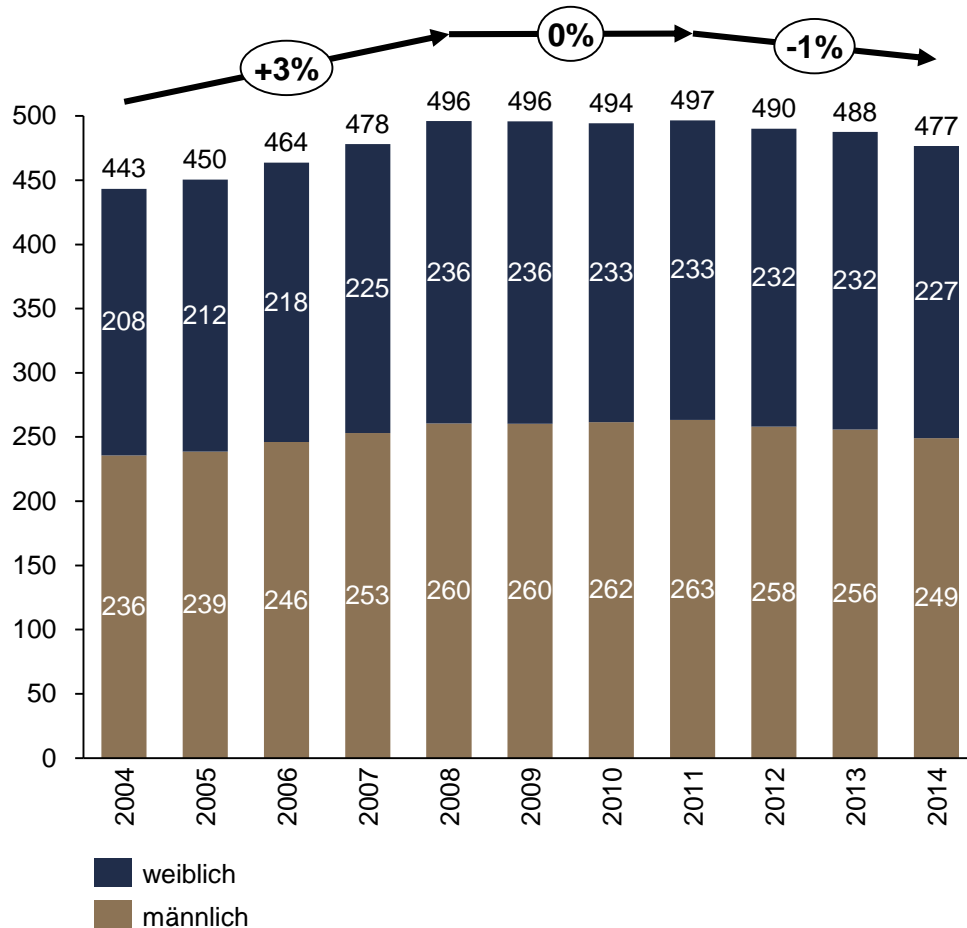




Marktpotential für biomedizinische Gendiagnostik

München, Juli 2018

Die Summe aller jährlichen Krebsneuerkrankungen in Deutschland ist seit 2011 leicht rückläufig



Kommentar

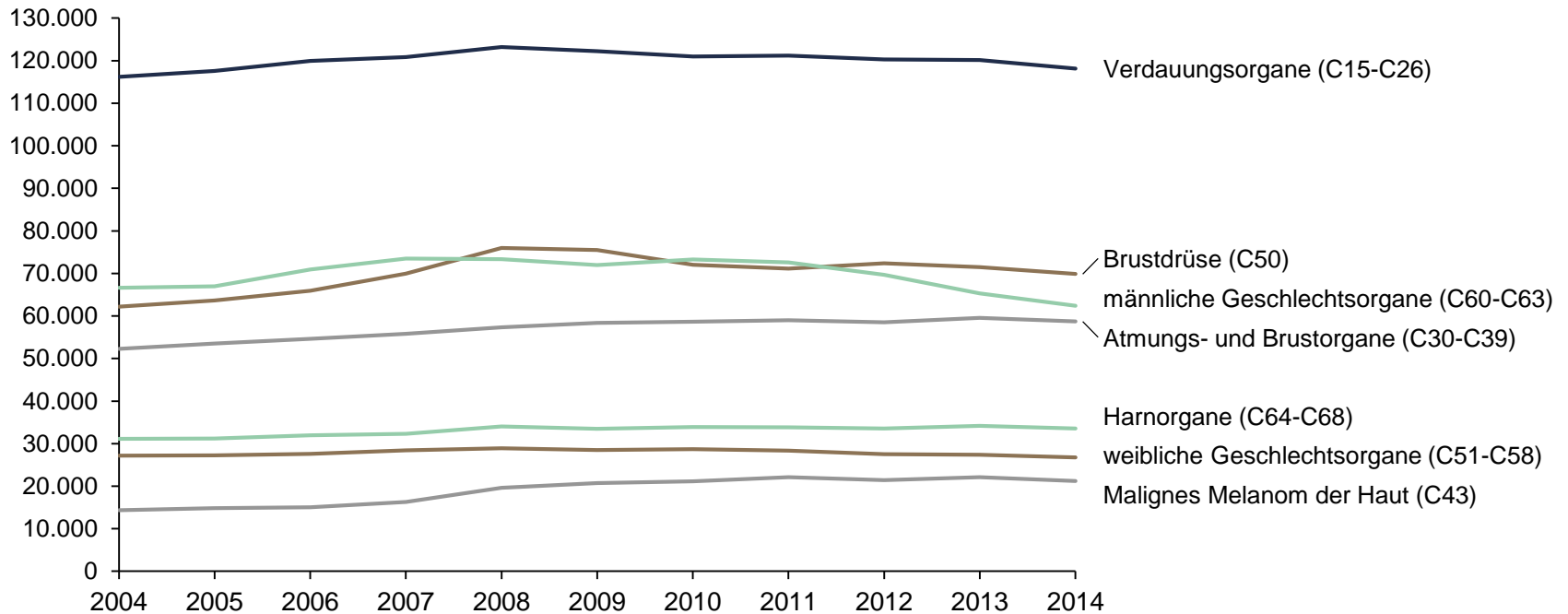
- Seit 1970 sind die onkologischen Neuerkrankungsraten in Deutschland kontinuierlich gestiegen
- Steigende Lebenserwartung und der demografische Wandel spielen dafür eine zentrale Rolle.
- Auch trägt der technische Fortschritt dazu bei, dass primär in westlichen Ländern die Diagnose früher und häufiger gestellt wird
- Jedoch haben sich die Raten in den letzten Jahren stabilisiert
- Zwischen 2004 und 2014 ist die absolute Inzidenz lediglich leicht gestiegen
- Seit 2011 lässt sich sogar ein Rückgang der Krebsneuerkrankungen erkennen
- Die Inzidenz gemessen an der absoluten Fallzahl betrug 2014 ca. 477.000
- Männer sind über den gesamten Betrachtungszeitraum häufiger betroffen als Frauen

Altersgruppen: 0-85+

Diagnose Krebs gesamt (C00-C97 ohne C44)

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten RKI (2017)'; RKI: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland (2016)

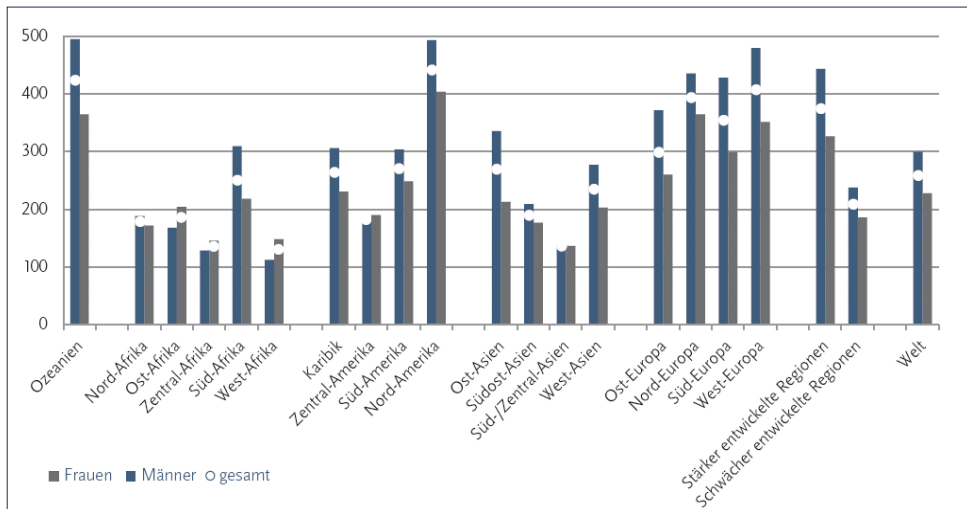
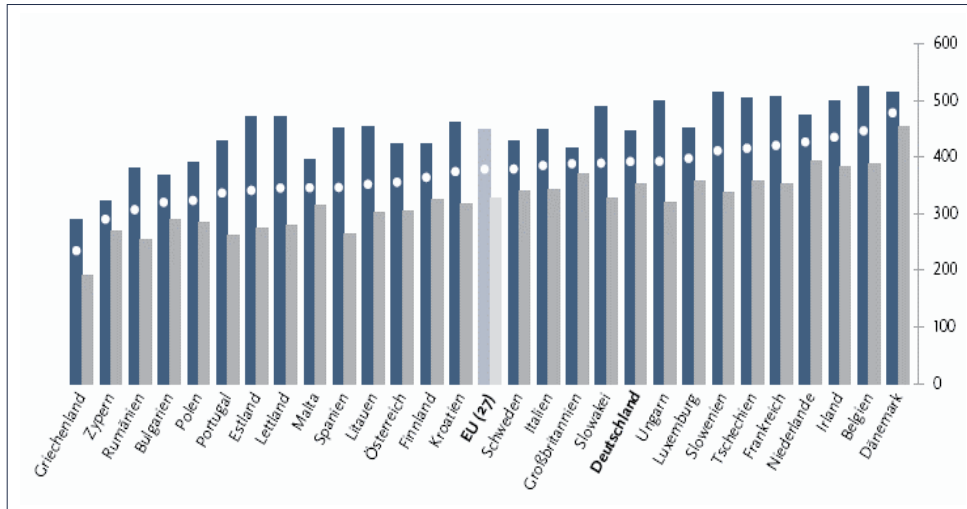
Führende Gruppe der onkologischen Neuerkrankungen sind bösartige Neubildungen an den Verdauungsorganen



Kommentar

- Mit über 100.000 Neuerkrankungen pro Jahr sind Neubildungen an den Verdauungsorganen die meist diagnostizierte Krebsart – 2014 erkrankten in Deutschland insgesamt über 118.000 Menschen
- Die Zahl ist seit 2008 jedoch eher rückläufig. Gründe hierfür liegen lt. RKI an der Früherkennungs-Koloskopie, welche seit 2002 ab dem 55. Lebensjahr angeboten wird
- Neuerkrankungen der Brustdrüse bei Frauen sowie der Geschlechtsorgane bei Männern sind die zweithäufigste Gruppe, wobei die Erkrankungen der Brustdrüse bei der Frau seit 2004 leicht gestiegen sind
- Auch im Bereich der Atmungs- und Brustorgane sowie der Haut sind die absoluten Fallzahlen in den letzten Jahren gestiegen

Die Inzidenzrate von Krebs in Deutschland befindet sich im weltweiten Vergleich eher im Mittelfeld



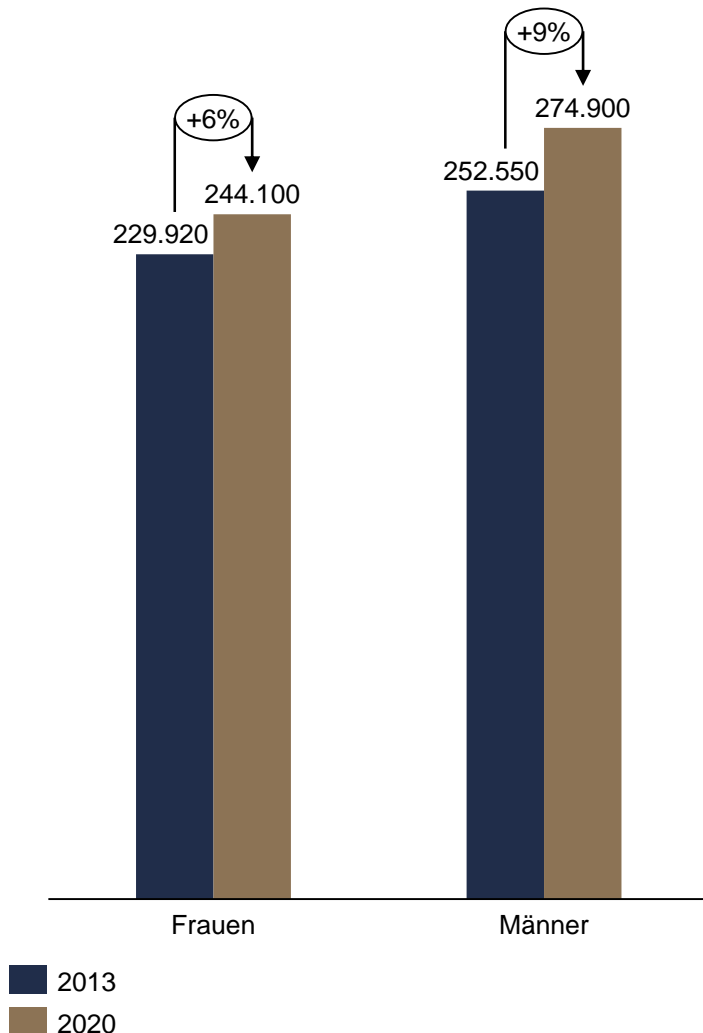
Kommentar

- Innerhalb der EU bestehen erhebliche Unterschiede bei den Neuerkrankungs- und Sterberaten an Krebs.
 - Am höchsten sind die Neuerkrankungsraten in Belgien, Dänemark und Irland, während die Inzidenz in fast allen südeuropäischen Mitgliedsstaaten vergleichsweise niedrig ist.
 - Deutschland liegt im Mittelfeld: Die Erkrankungsraten bei den Frauen liegen geringfügig höher, die Sterberaten bei den Männern etwas niedriger als die Werte für die gesamte EU
-
- Weltweit unterscheidet sich die Entwicklung der Neuerkrankungen insbesondere bei den Männern
 - Hier zeigt sich in den USA ein volatiler Verlauf: Seit 1990 geht die Inzidenz zurück, wobei die Kurve sehr stark von den Trends beim Prostatakrebs geprägt wird
 - In der Gesamtbetrachtung liegen die altersstandardisierten Erkrankungsraten in Westeuropa etwas niedriger als in Nordamerika und Ozeanien, aber deutlich höher als in Südamerika, Asien und Afrika

Grafik zeigt die jeweilige Inzidenzrate je 100.000 Einwohner

Quelle: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland (2016)

Prognosen für 2020 zeigen europaweit einen geringen Anstieg an onkologischen Neuerkrankungen



Kommentar

- Lt. RKI ist in den kommenden Jahren aufgrund der zu erwartenden weiteren Zunahme älterer Menschen von einem Anstieg der absoluten Erkrankungszahlen auszugehen
- Primär aufgrund der geburtenstarken Jahrgänge der 1950er und 1960er Jahre
- Nach der aktuellen Bevölkerungsprognose wäre bei gleichbleibenden Erkrankungsraten bis zum Jahr 2020 im Vergleich zu 2013 mit einem Anstieg der absoluten Erkrankungszahlen von 12% bei den Männern und 7% bei den Frauen zu rechnen.
- Jedoch lässt sich zuletzt bei einigen der häufigen Tumoren (unter anderem Magen- und Darmkrebs) ein Rückgang der Inzidenz feststellen
- Aus diesem Grund fällt der vorhergesagte Anstieg für Krebserkrankungen insgesamt mit 9% beziehungsweise 6% etwas geringer aus.

Trotz sinkender Fallzahlen sind Onkologika weiterhin die Kostenführer im GKV-Arzneimittelmarkt

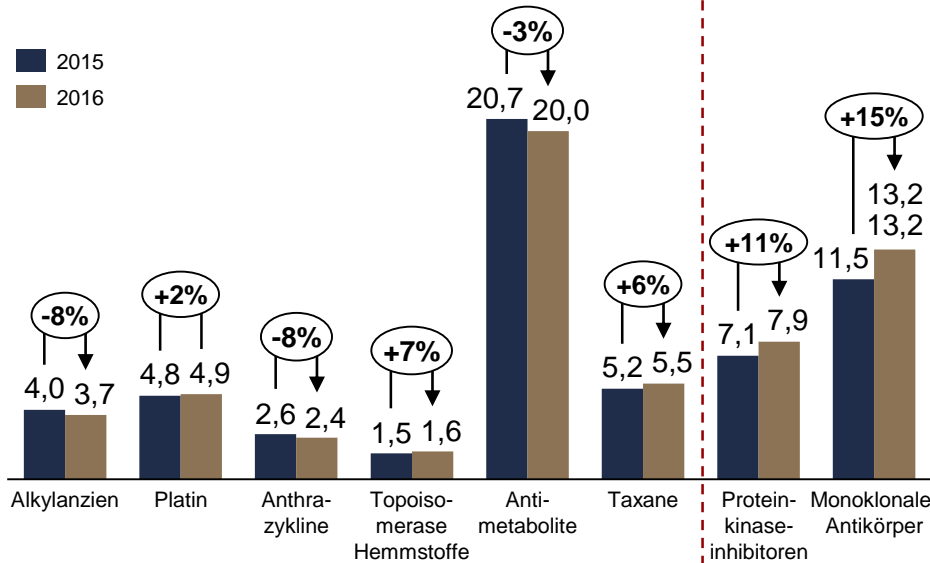
Verordnungen sowie Bruttoumsatz von Onkologika in 2016

Arzneimittelgruppe	Verordnungen	DDD	Bruttoumsatz
	Mio.	Mio	Mio. €
Alkylanzien	0,3	3,7	130,8
Platinverbindungen	0,3	4,9	106,8
Anthracycline	0,2	2,4	72,5
Topoisomerasehemmstoffe	0,2	1,6	64
Antimetabolite	1	20	401,1
Taxane	0,4	5,5	267,9
Vincaalkaloide	0,1	0,6	30,9
Weitere Zytostatika	0,3	7	574
Proteinkinaseinhibitoren	0,3	7,9	1273,3
Monoklonale Antikörper	1,5	13,2	2077,2
Hormonantagonisten	1,7	147,4	816,3
Weitere onk. Präparate	0,1	4,8	18,8
Gesamtsumme Onkologika	6,3	218,8	5.833,70
Anteil am GKV-Arzneimittelmarkt	0,9%		13,9%
GKV-Arzneimittelmarkt	740,9		41.840,30

Kommentar

- Für Patienten der GKV wurden 2016 insgesamt 6,3 Mio. Verordnungen für Onkologika ausgestellt.
- Dies entspricht lediglich 0,9% aller verordneten Arzneimittel des GKV-Arzneimittelmarktes
- Andererseits verursachen die Onkologika mit 5,8 Mrd. € und einem Umsatzanteil von 13,9% die höchsten Kosten des GKV-Arzneimittelmarktes
- Umsatzstärkste Arzneimittelgruppen sind Monoklonale Antikörper sowie Proteinkinaseinhibitoren
- Sie verursachen rund 60% der Gesamtkosten für Onkologika im GKV-Arzneimittelmarkt

Proteinkinaseinhibitoren und Monoklonale Antikörper weisen das größte Wachstum im Verordnungsvolumen auf



Auszug: Verordnungen von Proteinkinaseinhibitoren und monoklonalen Antikörpern 2016

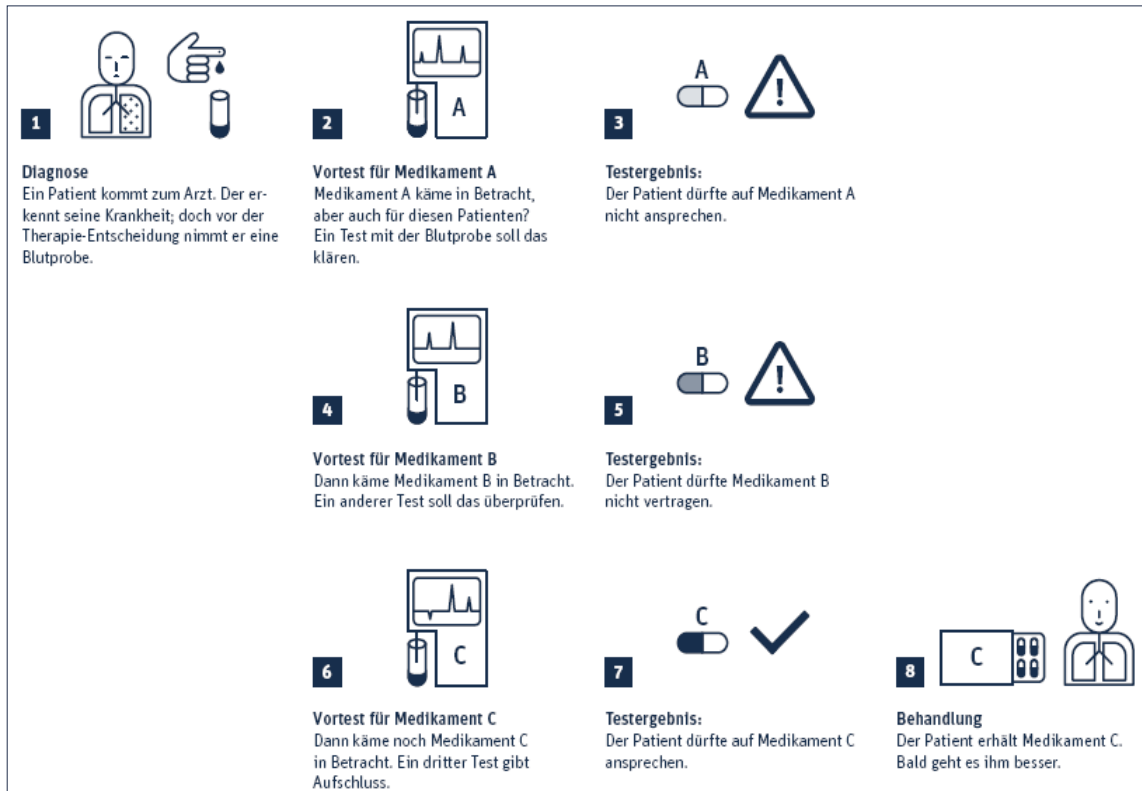
Präparat	Bestandteile	DDD Mio.	Änderung %	DDD-Br €
Mekinist	Trametinib	0,15	(+426,2)	268,59
Inlyta	Axitinib	0,14	(-8,4)	125,96
Iressa	Gefitinib	0,12	(-21,6)	114,64
Vargatef	Nintedanib	0,12	(+28,9)	97,97
Xalkori	Crizotinib	0,12	(+29,7)	202,94
Zydelig	Idelalisib	0,11	(+1,5)	181,85
		7,8	(+10,6)	161,81
Monoklonale Antikörper				
Herceptin*	Trastuzumab	3,7	(+3,1)	114,41
Avastin*	Bevacizumab	2,9	(+5,0)	187,25
Mabthera*	Rituximab	2,2	(-1,2)	129,34
Perjeta*	Pertuzumab	1,1	(+77,8)	144,26
Opdivo*	Nivolumab	0,93	(+879,9)	254,25
Erbix*	Cetuximab	0,48	(-4,0)	192,72
Herceptin	Trastuzumab	0,40	(+7,4)	120,33
Mabthera	Rituximab	0,39	(+4,6)	130,16
Vectibix*	Panitumumab	0,31	(+2,0)	182,63
Kadcyla*	Trastuzumab Emtansin	0,30	(+16,3)	237,55
Keytruda*	Pembrolizumab	0,26	(+430,2)	296,33

Kommentar

- Die beiden umsatzstarken onkologischen Arzneimittelgruppen weisen im Vergleich zu 2015 das größte Verordnungswachstum auf
- Viele Wirkstoffe aus dieser Gruppe zeichnen sich durch ihre zielgerichtete Wirksamkeit aus. Ärzte sind daher vor der Anwendung oftmals dazu verpflichtet, den zu behandelnden Tumor auf spezielle genetische Veränderungen zu testen
- Beispiel **Pembrolizumab**:
 - Der Wirkstoff aus der Gruppe der Monoklonalen Antikörper wird primär zur Behandlung von malignen Melanomen sowie NSCLC eingesetzt
 - Das Verordnungsvolumen des Wirkstoffs ist im Vergleich zu 2015 um 430 % gestiegen
 - Vor der Anwendung des Medikaments ist der Arzt dazu verpflichtet einen prädiktiven Biomarker Test durchzuführen

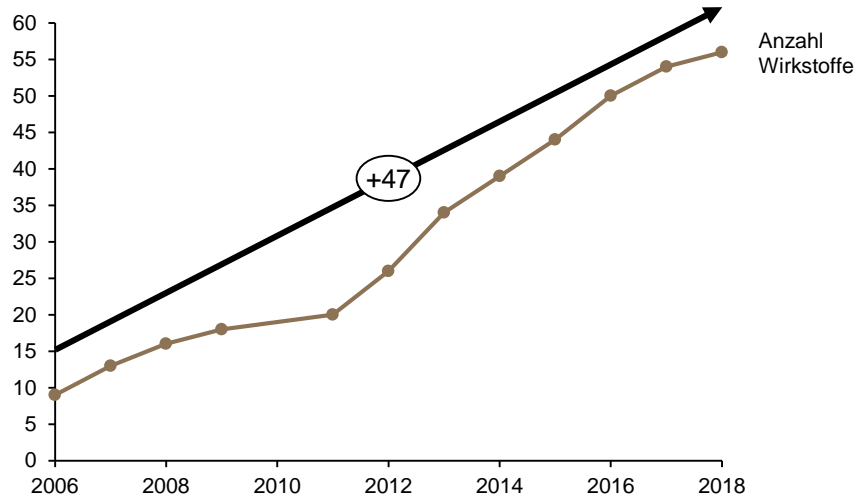
Prädiktive Marker zeigen auf, ob eine bestimmte Behandlung bei einem einzelnen Patienten voraussichtlich wirken wird

Prozess der Medikations-Findung



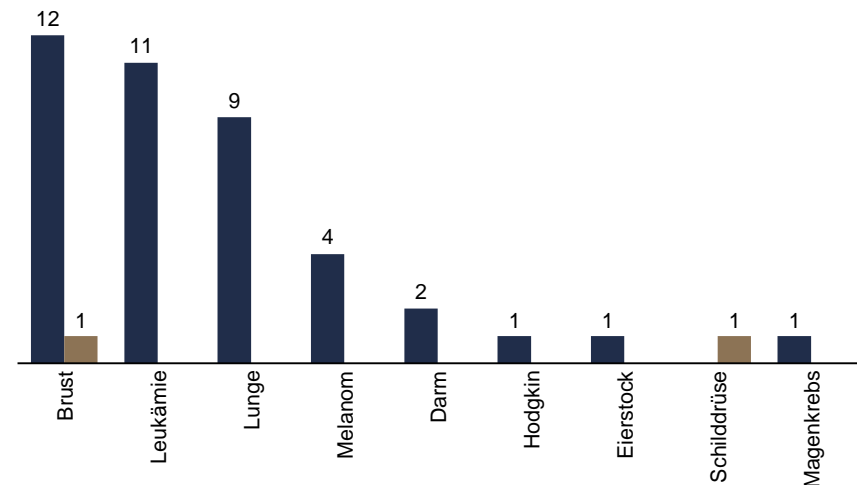
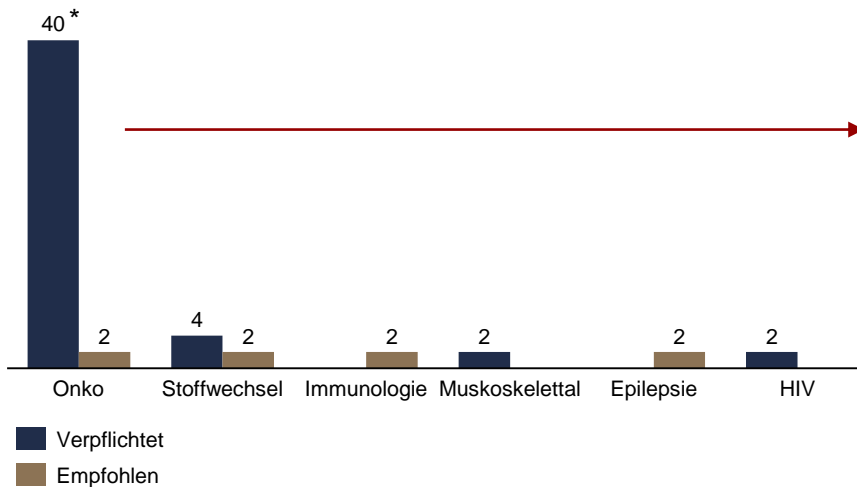
- Bei prädiktiven Verfahren werden einzelne Gene auf bestimmte Mutationen getestet
- Diese geben Auskunft darüber, ob ein bestimmtes zielgerichtetes Medikament zur Behandlung eines Patienten eingesetzt werden kann
- Neue Technologien wie Next Generation Sequencing ermöglichen eine parallele Sequenzierung, bei der eine Vielzahl an Genen gleichzeitig in kurzer Zeit analysiert werden kann
- Dadurch können auch kleinste Mutationen, sog. Punktmutationen im Erbgut aufgedeckt werden.
- Diese Mutationen werden als Biomarker genutzt und dienen als Hilfestellung bei der Abschätzung zur Wirksamkeit bestimmter Wirkstoffe

Seit Juni 2018 sind 56 Medikamente mit verpflichtendem oder empfohlenen Gentest zugelassen - davon sind 42 Onkologika



Kommentar

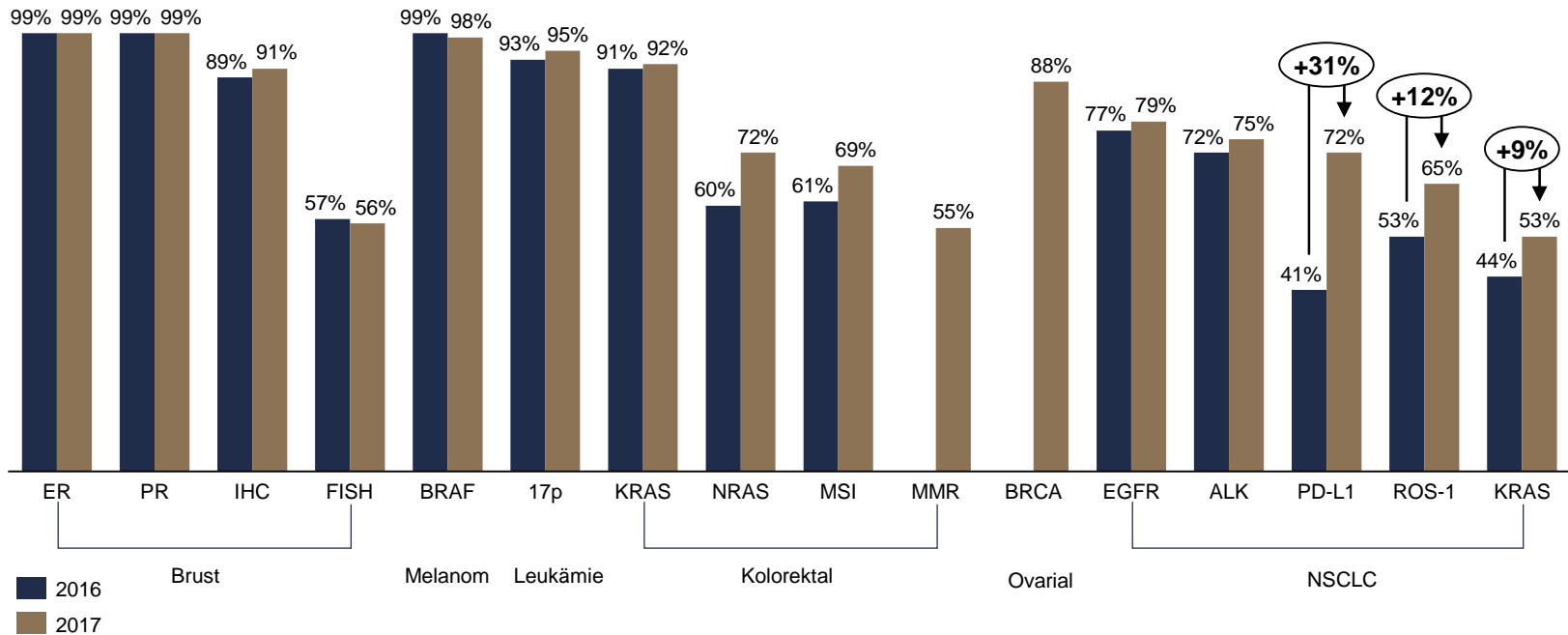
- Die Anzahl an Arzneimittelzulassung in Deutschland, die mit einem verpflichtenden Gentest gekoppelt sind, steigt kontinuierlich
 - 2018 konnten 75% dieser Zulassungen dem Bereich der Onkologie zugeordnet werden
 - Arzneimittel zur Behandlung von Brust- und Lungenkrebs sowie Leukämie bilden dabei den größten Anteil
- Die Entwicklung einer Vielzahl neuer zielgerichteter Wirkstoffe in der Onkologie haben dazu beigetragen, dass dieser Bereich derzeit eine **Vorreiterrolle** für die Entwicklung der individualisierten Medizin oder Präzisionsmedizin einnimmt!



*Wirkstoff Trastuzumab für Indikationen Brust- und Magenkrebs

Quelle: vfa, Arznei-Verordnungsreport (2017)

Die Anwendung biomarkerbasierter Tests in der personalisierten Medizin steigt bei den meisten Tumorerkrankungen



Kommentar

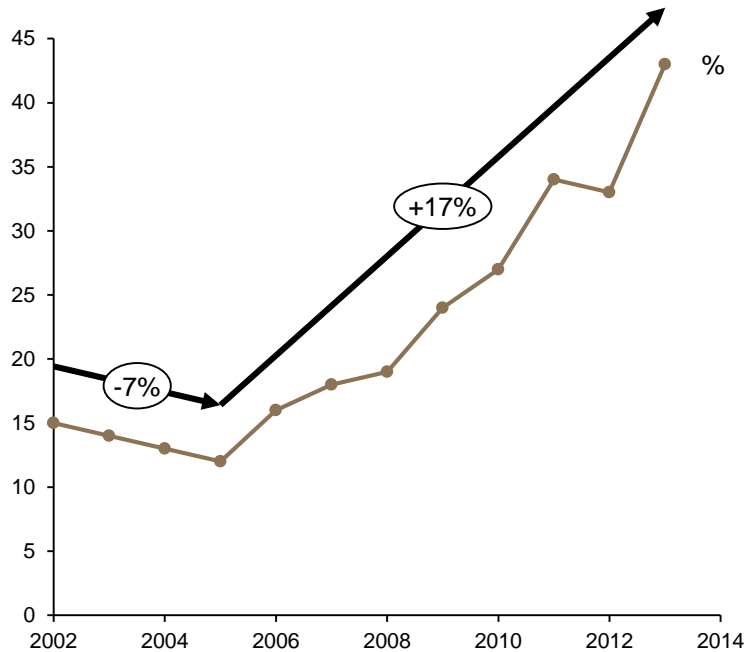
- Die Anwendung von Biomarkern ist bei der Behandlung von Patienten mit Brustkrebs, malignem Melanomen sowie Leukämie prozentual am höchsten
- Über alle Tumorarten hinweg ist der prozentuale Anteil an Patienten, die auf Biomarker getestet werden im Vergleich zu 2016 deutlich gestiegen – primär im Bereich NSCLC
- Jedoch fällt die Nutzung dieser Tests immer noch geringer aus, als in Leitlinien empfohlen!

Anmerkung: Daten stammen aus einer Umfrage in den USA. Befragt wurden insgesamt 435 Onkologen in 2017 sowie 425 in 2016.

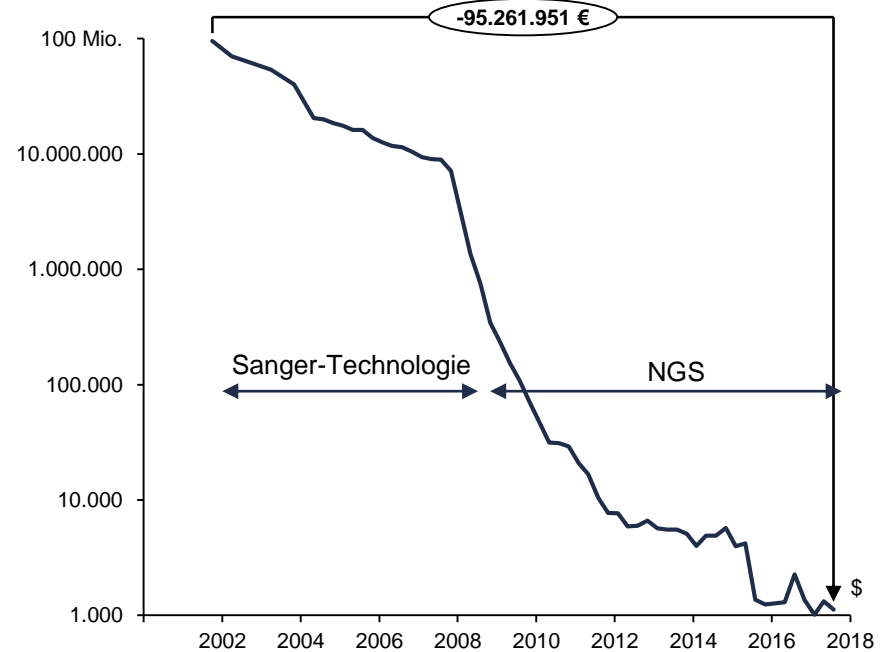
Quelle: IQVIA (2018)

Biomarker gewinnen auch in der Forschung zunehmend an Bedeutung - gleichzeitig sinken die Kosten zur Gensequenzierung

Prozentualer Anteil an Studien mit Biomarker Verwendung



Kostenentwicklung der Gen-Sequenzierung



Kommentar

- Der prozentuale Anteil an Studien, die mit Hilfe von speziellen Biomarkern Patienten in Gruppen mit erwarteten Therapieansprechen stratifizieren, steigt seit 2006 kontinuierlich
- Indes sinken die Kosten für Gen-Sequenzierung rapide – primär aufgrund der Einführung der NGS-Methode*

* Im Vergleich zu der bisher dominierenden Sanger-Methode liegt der Durchsatz der modernen Geräte um bis zu 100.000-fach höher. Das bedeutet, dass wesentlich mehr Gene als bisher und diese Gene mit einer sehr hohen Sequenzierentiefe (Genauigkeit) untersucht werden können.

Aufgrund der zunehmenden Bedeutung pharmakogenetischer Untersuchungen wurde 2016 eine neue Richtlinie veröffentlicht

Auszug: Richtlinie für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels

- Die Richtlinie richtet sich an Ärztinnen und Ärzte, die eine genetische Untersuchung mit dem Zweck der **Abschätzung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der individuellen Arzneimitteltherapie** durchführen. Diese schließt auch eine Ursachenabklärung bei Verdacht einer vorhandenen unerwünschten Arzneimittelwirkung oder nicht ausreichendem Ansprechen ein.
- **Pharmakogenetik** beschäftigt sich mit **dem Einfluss genetischer Eigenschaften** auf die Pharmakodynamik (Wirkqualität und -stärke), die Pharmakokinetik (Geschwindigkeit der Aufnahme, Metabolisierung und Ausscheidung) von Arzneistoffen sowie auf das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen
- Diese nach GenDG als diagnostisch eingeordnete genetische Untersuchung soll bei den betroffenen Personen **zu einer Optimierung der Arzneimittelanwendung** beitragen.
- Bei entsprechender Bedeutung der genetischen Eigenschaften können **geeignete Algorithmen** dazu beitragen, ggf. durch Dosisanpassung bzw. spezifische Auswahl von Arzneimitteln oder deren Vermeidung eine Verbesserung der Arzneimittelsicherheit und -wirksamkeit zu ermöglichen.
- Anforderungen: Basis für eine pharmakogenetische Untersuchung ist die begründete Annahme, dass **die entsprechende genetische Eigenschaft eine individuelle Bedeutung für die Anwendung oder Dosierung des klinisch indizierten Arzneimittels hat**

Biomarker haben ein großes Marktpotential, jedoch geben sich Leistungsträger bei der Erstattung bisher eher zurückhaltend

Problem: Erstattungssituation

Kostenträger

- ▶ Niedrigere wissenschaftliche Evidenz für einen patientenrelevanten Zusatznutzen
- ▶ Neue hochpreisige Biomarker-Tests rücken in den Fokus der Krankenkassen und Regulationsbehörden
- ▶ Befürchtung, dass diese die neuen Blockbuster im Markt werden

Leistungserbringer

- ▶ Derzeit unklare Wege in die Kostenerstattung durch die Sozialleistungsträger
- ▶ Solange eine zusätzliche Vergütung nicht gewährleistet ist, ist die Anwendung innovativer Biomarker Tests eher zurückhaltend



Neuerungen

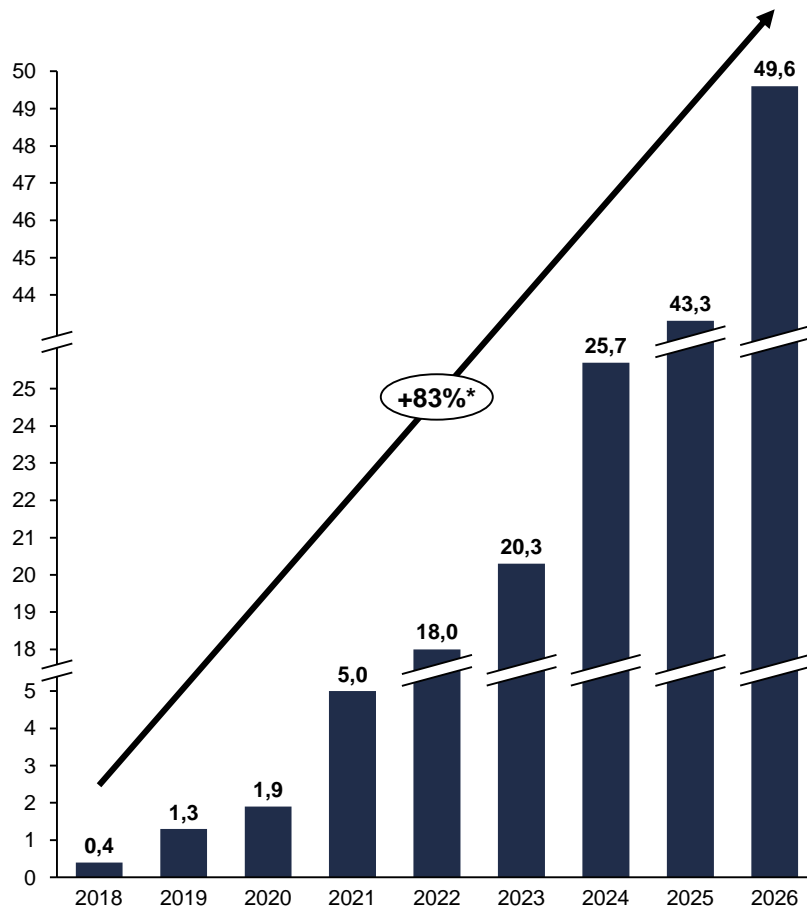
- 1. Juli 2016: Inkrafttreten des überarbeiteten EBM für den Fachbereich Humangenetik (Kapitel 11) sowie Schaffung eines neuen Kapitels für Molekularpathologie (Kapitel 19)
- Einsatz von NGS-Panels wird somit auch in der gesetzlichen Krankenversicherung bei den meisten Indikationen **in begrenztem Umfang** ermöglicht
- Untersuchungen > 25 kb unterliegen einer Genehmigungspflicht
- Lediglich im Einzelfall kann eine Kostenübernahme für umfangreichere Untersuchungen (z.B. große NGS-Panels, Exom-Analysen) beim Versicherer beantragt werden → SGB V, § 13



Neue Verfahren wie die Untersuchungen im Rahmen der Liquid Biopsy oder der Next Generation Sequencing befinden sich noch in der Forschungsphase - **Stellenwert und Nutzen muss in Studien erst belegt werden!**

Für das Jahr 2025 schätzen Experten das weltweite Marktvolumen für Gendiagnostik und gendiagnostische DL auf rund \$ 49,6 Mrd.

Umsatz auf dem Markt für pers. Gendiagnostik weltweit
(in Mrd \$)



*CAGR

Quelle: Arthur D. Little (2017), IQVIA (2018)

Der Markt der personalisierten Medizin wird weiter wachsen

→ Bei den 14 neuen Wirkstoffen die allein 2017 im Bereich der Onkologie auf den Markt kamen, handelt es sich durchgängig um zielgerichtete Therapien

Der Einsatz von Biomarker wird weiter steigen

→ Durch die steigende Anzahl an Zulassungen zielgerichteter Therapien, vor allem in der Onkologie, werden Biomarker immer häufiger zur Therapieentscheidung herangezogen
→ Auch Leitlinien werden die Anwendung biomarkerbasierter Tests immer häufiger beinhalten

Die Forschung im Bereich der Biomarker nimmt weiter zu

→ Es ist eine kontinuierliche Einführung neuer Testverfahren zu erwarten

Einschränkungen in der Kostenerstattung von Gentests werden reduziert

→ Verbesserte Klassifizierung der Patienten in Responder und Non-Responder
→ Vermeidung unnötiger Nebenwirkungen
→ Einsparung bei steigenden Therapiekosten
→ Thematik wird auch patientenseitig immer weiter in den Fokus rücken

Real-World Daten erfahren eine exorbitante Zunahme

→ Big Data eröffnet Chancen künstliche Intelligenz zur Verbesserung bei Diagnostik, Behandlung und auch Arzneimittelforschung zu nutzen.