

WACHSTUMSMÄRKTE

Von der Molekulardiagnostik zur personalisierten Medizin

Dank der Genomforschung hat die Molekulardiagnostik erhebliche Fortschritte gemacht – davon profitiert jetzt die Pharmaindustrie und entwickelt personalisierte Therapien.

Mit den technologischen und wissenschaftlichen Fortschritten in der Molekulardiagnostik hat sich die Medizin stark verändert. So ist es mittels Biomarker möglich, Krankheiten früher, schneller und genauer zu diagnostizieren. Ärzte können ihren Patienten „maßgeschneiderte“ Therapien (Pharmacogenomics) verordnen. Das molekulardiagnostische Produktspektrum umfasst sowohl Geräte als auch darauf abgestimmte Testreagenzien.

Molekulardiagnostik

Der Markt für Molekulardiagnostik ist mit einem Volumen von rund 3 Mrd. US-\$, also rund 10% vom *in vitro*-Diagnostik (IVD)-Markt, noch relativ klein, zeichnet sich aber durch attraktive Wachstumsraten von rund 15% pro Jahr sowie hohe Eintrittsbarrieren, einen hohen medizinischen Bedarf an innovativen Tests und eine rege M&A-Aktivität aus. Die größten Anbieter sind Abbott, Johnson & Johnson, Qiagen, Roche und Siemens.

Neben den markteingeführten Tests, wie beispielsweise dem HC2-Test zur Diagnose von humanen Papillomaviren (HPV) zur Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs von Qiagen, sind derzeit weitere, sehr vielversprechende Tests in der Entwicklung. Hierzu gehört sicherlich auch SEQuRx von Sequenom. Das kalifornische Unternehmen versucht durch SNP-Analyse im Blut der Mutter das Auftreten von Trisomie 21 (Down-Syndrom) zu diagnostizieren. Erst kürzlich wurde der Test in einer Studie an 400 schwangeren Frauen getestet und konnte zu 99,9% das Down-Syndrom erkennen. Wissenschaftler sprechen bereits von dem „heiligen Gral“ der Schwangerschaftsvorsorge. 2010 stehen die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie an. Ein ähnlich bedeutsamer wissenschaftlicher Durchbruch wäre der Septin 9-Test von Epigenomics/Abbott zur Erkennung von Darmkrebs im Patientenblut. In drei Studien wurde eine Spezifität von 90% erzielt, das heißt bei 10% wurde fälsch-

Die Autoren



Dr. Christa Bähr leitet als CEFA/CFA-akkreditierte Fachanalystin das Life Sciences-Team im Equity Research der DZ BANK. Neben der Analyse gelisteter Unternehmen gehört die Beratung institutioneller Investoren zu ihren Aufgaben. Innerhalb der Deutschen Vereinigung für Finanzanalyse und Asset-Management (DVFA) ist sie zusammen mit **Dr. Markus**



Manns die Vorsitzende des DVFA Committee Life Science. Der studierte Mediziner Manns ist Senior Fondsmanager für Life Sciences bei der Union Investment Privatfonds GmbH. Unter anderem verwaltet er derzeit die mehrfach ausgezeichneten UniSector-Fonds Gentech- und Biopharma. Vor seinem Eintritt in die Finanzwelt sammelte Manns Erfahrung in der klinischen Forschung und im Projektmanagement in medizintechnischen Unternehmen.

licherweise Darmkrebs diagnostiziert, und eine Sensitivität von 70%, also bei 30% der Erkrankten wurde der Darmkrebs nicht erkannt. Im Herbst 2009 stehen die Ergebnisse einer weiteren Studie an. Oncomethylome Sciences arbeitet gemeinsam mit Johnson & Johnson ebenfalls an Blut- beziehungsweise urinbasierten DNA-Methylierungstests zur Früherkennung von Darm- und Prostatakrebs.

Regulierungsanforderungen in der Molekulardiagnostik

Bis 2006 waren molekulardiagnostische Tests nur gering reguliert. Die „Zulassung“ wurde im Regelfall durch die Markteinführung in einem CLIA-zertifizierten Referenzlabor, wie etwa Labcorp oder Quest, als Service-Test erzielt. Diese Tests ohne formelle FDA-Zulassung werden als sogenannte homebrew oder selbstentwickelte Tests bezeichnet. Seit 2006 ist für verschiedene DNA- oder Genexpressions-basierte Tests eine 501(k)-Zulassung oder ein komplexeres „Pre-Market-Approval“ (PMA) der FDA erforderlich (FDA Guidance for *in vitro*-Diagnostic

Multivariate Index Assays). Dadurch sind die Zulassungshürden stark angestiegen. Dies ist wiederum positiv für etablierte Unternehmen, die bereits einen Test vermarkten.

Personalisierte Medizin – Praxisbeispiele

Viele der innovativen Tests werden nicht nur zur Diagnose einer Erkrankung verwendet, sondern dienen dazu, die Behandlung hinsichtlich des individuellen Genprofils anzupassen. Ein Beispiel für personalisierte Medizin ist der Oncotype-Test von Genomic Health. Oncotype klassifiziert frühen, nicht-metastasierten Brustkrebs anhand der Analyse von 21 Genen hinsichtlich seiner Aggressivität und der Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens und hilft Patientinnen nach erfolgreicher Tumorentfernung bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie. Nach Einschätzung von Wissenschaftlern könnten mit Hilfe des Tests rund die Hälfte der Brustkrebspatientinnen auf eine Chemotherapie verzichten. Der Test ist in den USA und Europa zugelassen, wird vom amerikanischen Onkologie-Verband ASCO empfohlen

und von den amerikanischen Kostenträgern erstattet. Ähnliche Tests haben Biomérieux mit Theros Breast Cancer Index und Agendia mit MammaPrint.

Herceptin mit HER2 und Erbitux mit K-ras sind die bekanntesten Medikamente der personalisierten Medizin, deren Möglichkeiten nachfolgend aufgezeigt werden sollen: Erbitux konnte in Studien eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von 8 auf 8,9 Monate zeigen und wurde zunächst für die Behandlung von fortgeschrittenem Darmkrebs für alle Patientengruppen zugelassen. Bei genauerer Analyse der Patienten konnte gezeigt werden, dass das Medikament bei etwa 40% der Darmkrebspatienten mit einer Mutation des K-ras-Gens nicht wirkt. Bei Patienten mit „normalem“ K-ras-Gen (=K-ras-Wild-Typ) dauert es unter Erbitux-Behandlung 9,9 Monate bis zum Fortschreiten der Erkrankung und bei Patienten mit einer Mutation des K-ras-Gens nur 7,6 Monate. Damit konnte gezeigt werden, dass von dem Medikament nur die rund 60% der Patienten mit nicht mutiertem K-ras-Gen profitieren. Den restlichen Patienten können die Nebenwirkungen erspart werden. Wie diese zahlreichen Anwendungen in der Praxis zeigen, hat die Molekulardiagnostik bereits Einzug in die moderne Medizin gehalten und ist heute fester Bestandteil vieler innovativer Therapien.

Hohes Marktwachstum erwartet – Wachstumstreiber

Wichtige Wachstumstreiber für molekulardiagnostische Tests sind insbesondere die geringe Marktdurchdringung und der medizinische Bedarf für neue Anwendungen. So ist zum Beispiel die Durchdringung von Qiagens HPV-Test zur Gebärmutterhalskrebsvorsorge in den USA bei 25% und in Europa bei 6%. Ein großes Problem mit hohem medizinischem Bedarf stellen beispielsweise Krankenhausinfektionen mit multiresistenten Erregern dar. In den USA erkranken etwa bereits rund 5 bis 15% der Patienten während eines Krankenhausaufenthalts an einer Infektion. Ein großer Teil der Erreger ist gegen Antibiotika resistent und daher nur sehr schwer zu behandeln. Mit MRSA-Tests zur rechtzeitigen Identifizierung der antibiotikaresistenten Erreger kann die Infektion und Ausbreitung rechtzeitig erkannt und therapiert werden. Cepheid und Becton-Dickinson bieten solche Tests an und Qiagen und Genprobe haben entsprechende Tests in der Entwicklung.

Spätestens seit der FDA-Empfehlung im Jahr 2003 zur Erhebung von pharmakogenetischen Daten im Rahmen von klinischen Studien (FDA Guidance for Pharmacogenomic Data Submissions) hat auch das Interesse der Phar-

Ausgewählte Therapeutika in der personalisierten Medizin

Medikament Indikation	Test Parameter	Firma	Umsatz 2008	Funktion/Beschreibung
Herceptin Brustkrebs	HER2 Genmutation	Roche	3,4 Mrd. Euro	Companion Diagnostic/Herceptin wirkt nur bei den 20 bis 30% der Patienten mit übermäßig erhöhter HER2-Rezeptor-Expression.
Atripla, Viread AIDS	HIV Viruslast	Gilead Sciences	1,1 Mrd. Euro	Monitoring des Behandlungserfolges / Steigt unter der Therapie die Zahl der HI-Viren im Blut an, dann deutet dies auf eine Resistenzentwicklung hin und der Patient bekommt ein anderes Medikament.
Pegasis Hepatitis C	Hepatitis C Viruslast	Roche	1,1 Mrd. Euro	Monitoring des Behandlungserfolges / Pegasis eliminiert bei einigen HCV-Patienten mit Genotyp 2/3 bereits nach 4-wöchiger Gabe den Virus. Die Behandlungsdauer wird von 24 Wochen auf 16 Wochen reduziert.
Erbitux Darmkrebs	K-ras Genmutation	Merck KGaA	565 Mio. Euro	Companion Diagnostic / Erbitux wirkt nur bei ca. 60% der Darmkrebspatienten mit nicht-mutiertem K-ras-Gen.
Glivec gastrointestinaler Stromatumor (GIST)*	c-KIT Protein	Novartis	~400 Mio. Euro	Companion Diagnostic / Glivec wirkt nur bei ca. 85% der Patienten mit gastrointestinalem Stromatumor (GIST), die das Protein c-KIT exprimieren.
Coumadin Vorhofflimmern**	VKORC1 und CYP2C9 Genmutation	BMS	147 Mio. Euro	Dosisbestimmung / ca. 30% der Patienten bauen Coumadin infolge individueller Genvariationen langsamer ab und sollten eine reduzierte Dosis erhalten.
Vectibix Darmkrebs	K-ras Genmutation	Amgen	110 Mio. Euro	Companion Diagnostic / Vectibix wirkt nur bei ca. 60% der Darmkrebspatienten mit nicht-mutiertem K-ras-Gen
Azathioprine Autoimmunerkrankungen	TPMT Genmutation	Novartis Sandoz	<10 Mio. Euro	Dosisbestimmung / Etwa 10% der Patienten haben eine niedrige thiomethylpurintransferase (TPMT)-Enzymaktivität und sollten eine reduzierte Dosis erhalten.

* Gesamturnsatz Glivec 2,6 Mrd. Euro, davon rund 15% GIST, ** in 2007, Quelle: Unternehmensangaben, DZ BANK

maindustrie an der Entwicklung von diagnostischen Tests und der Personalisierung der Medizin zugenommen. Mittlerweile werden bei fast allen klinischen Studien genetische Daten analysiert. Bei manchen Medikamenten sind die Ergebnisse bereits im Beipackzettel dokumentiert und helfen bei der Patientenselektion und Dosierung. Personalisierte Medizin verspricht für den Patienten geringere Nebenwirkungen sowie höhere Wirksamkeit und für die Krankenkassen niedrigere Kosten und sollte damit einen wichtigen Beitrag zur Effizienzverbesserung des Gesundheitssystems leisten.

Maßgeschneiderte Therapie – von einer Vision zur Realität

Es wird erwartet, dass der Molekulardiagnostik-Markt in den nächsten Jahren ein hohes Wachstum von 10 bis 20% erreichen kann und

die „maßgeschneiderte Therapie“ sich zunehmend von einer Vision zur Realität weiterentwickelt. Damit sollte sie auch wirtschaftlich an Bedeutung gewinnen und das Interesse des Kapitalmarktes an den damit verbundenen Potentialen dürfte weiter zunehmen. Dies umso mehr, als die Attraktivität des Sektors sich nicht nur in den hohen Wachstumsraten und Gewinnmargen, sondern auch in der regen M&A-Aktivität zeigt. Hiervon sollten Investoren – wie in den letzten Jahren – durch attraktive Übernahmeprämien profitieren. So wurde zum Beispiel im Jahr 2007 Digene von Qiagen und 2008 Third Wave von Hologic, Innogenetics von Solvay, Ventana von Roche und Ibis Bioscience von Abbott übernommen. Die zukunftsweisende medizinische Entwicklung steht deshalb auch im Fokus der 2. DVFA Life Science Conference „Von der Molekulardiagnostik zur Personalisierten Medizin“ am 16. und 17. Juni 2009 in Frankfurt am Main. ■