

VDMA-Trendanalyse:

Die Zukunft der personalisierten Medizin im Feststoffbereich – ein Szenario

Personalisierte Medizin ist dabei, die weltweiten Gesundheitssysteme tiefgreifend zu verändern. Dies gilt nicht nur für die heute übliche individualisierte Behandlung von Krebserkrankungen, sondern für die gesamte Bandbreite der Arzneimitteltherapie und alle Darreichungsformen.

Die Kombination neuer Diagnoseverfahren mit den Möglichkeiten datenbasierter Medizin und den Entwicklungen der pharmazeutischen Technologie ermöglicht neue integrierte Geschäftsmodelle, und in der Folge eine disruptive Erneuerung der Arzneimittelherstellung und -versorgung, gerade im Feststoffbereich. Das zeigt das hier dargestellte Zukunftsszenario.

Für den pharmazeutischen Maschinenbau ändern sich damit nicht nur die Anforderungen an Herstellung und Verpackung. Wahrscheinlich wird der Maschinenbau sich auch an neue Kundenstrukturen und Marktspielregeln anpassen müssen.

Doch noch ist unklar, wer die Treiber der Veränderung sein werden, die bestehende Pharmaindustrie, innovative Start-ups oder die Tech-Giganten des Silicon Valley und auch, ob diese sich gegen Vorbehalte der Stakeholder der Gesundheitsbranche durchsetzen und personalisierte Arzneimittel im Feststoffbereich einen signifikanten Marktanteil erreichen werden.

Ein Arztbesuch im Jahr 2032

Morten Schlothauer, der vor zwei Wochen seinen 70sten Geburtstag feierte, hat heute, am 8. Januar 2032, einen Termin bei seinem langjährigen Hausarzt, Herrn Dr. Golz.

Obwohl fit und voll im Leben stehend, leidet Herr Schlothauer, wie die meisten seiner Altersgenossen, an einigen typischen chronischen Gebrechen, die ihn jedoch wegen der gut eingestellten Medikation nicht wirklich behindern.

Folgende acht Wirkstoffe nimmt er täglich ein:

- 100 mg Acetylsalicylsäure gegen leichte Arteriosklerose,
- 2 x 500 mg Metformin Hydrochlorid und 10 mg Dapagliflozin gegen Diabetes 2 bei leichtem Übergewicht,
- 0,5 mg Dutasterid und 0,4 mg Tamsulosin Hydrochlorid gegen gutartige Prostatavergrößerung,
- 40 mg Simvastatin zur Senkung des Cholesterinspiegels,
- 6,94 mg Amlodipin Besilat als Blutdrucksenker,
- 0,05 mg Levothyroxin gegen seine leichte Schilddrüsenunterfunktion.

Dabei müssen Einnahme und Dosierung der Wirkstoffe genau überwacht und an die jeweils aktuellen Lebensumstände angepasst werden, denn bei einigen Wirkstoffen kann es unerwünschte Wechselwirkungen geben [1]:

- Levothyroxin kann die Wirkung von Metformin beeinträchtigen, so dass der Blutzuckerspiegel steigt.
- Amlodipin kann die Nebenwirkungen von Simvastatin, Muskelschmerzen und Muskelschwäche, verstärken.

Außerdem hat Herr Schlothauer bei den Feierlichkeiten zu seinem Geburtstag ernährungsmäßig etwas über die Stränge geschlagen und auch sein Fitnessprogramm vernachlässigt.

Doch über all dies muss sich Morten Schlothauer keine Gedanken machen.

Die Health- and Wellness-App seiner Krankenkasse, die über sein Smartphone seine wichtigsten Lebens- und Gesundheitsparameter laufend überwacht, hat für Morten Schlothauer wegen des leicht gestiegenen Blutzuckerspiegels und des Unterschreitens der vorgesehenen Bewegungsziele den Termin bei Dr. Golz vereinbart und in seinen Kalender eingetragen.

Die Gesundheitsdaten von Herrn Schlothauer stammen aus verschiedenen Quellen. Den Blutzucker misst ein winziger, selbstklebender Sensor, der Glukose aus der Zellflüssigkeit über die Haarfollikel zieht [2], den Blutdruck ein winziges Implantat in seiner Arterie [3]. Puls, Schlafrhythmus und Bewegungsdaten werden von seiner Health-Watch gesammelt [4], in der auch alle anderen Daten der integrierten Patientenversorgung zusammenlaufen.

Morten Schlothauer hat die sensorischen Daten durch die tägliche Eingabe seiner subjektiven Befindlichkeit vervollständigt.

Als er vor zwei Tagen vergaß, seine tägliche Morgendosis einzunehmen, wurde Herr Schlothauer durch den Alarm seines Smartphones erinnert. Auch diese, dann verspätete Tabletteneinnahme, wurde in der Health-App registriert.

Vor seinem Arzttermin wurden alle Gesundheitsdaten bereits automatisch in Morten Schlothauers elektronische Cloud-Gesundheitsakte übertragen, auf die er seinem Hausarzt umfangreiche Zugriffsrechte eingeräumt hat. In der Arztpraxis werden diese Daten nun durch ein kleines Blutbild nebst CRP-Messung ergänzt; das Analysegerät stellt die Daten nach vier Minuten in der Cloud bereit [5].

Herrn Schlothauers Daten werden von Dr. Golz anonymisiert an das von einer Google-Tochter betriebene und europäischen Datenschutzrichtlinien unterworfenen KI-System „Dr. Generic“ der deutschen gesetzlichen Krankenversicherungen gesendet. Während sich Dr. Golz in einem kurzen aber intensiven Gespräch über das subjektive Befinden von Herrn Schlothauer informiert, liefert Dr. Generic bereits drei Therapievorschlüsse, die sowohl Ratschläge zu Bewegung und Ernährung, als auch die dazu passende Anpassung des Medikationsplans beinhalten.

Im Gespräch erläutert Dr. Golz die unterschiedlichen Optionen und legt gemeinsam mit Herrn Schlothauer den individuellen Gesundheitsplan für die nächsten Monate fest. Den Medikationsvorschlägen entsprechend, passt Dr. Golz die Dosierung der unterschiedlichen Wirkstoffe an und stellt einen aktuellen Medikationsplan sowie das entsprechende Rezept aus.

Mit beidem geht Morten Schlothauer in die Ortsapotheke seines Vertrauens.

Der Apothekerruft nach Autorisierung durch Herrn Schlothauer das E-Rezept und den Medikationsplan aus der Cloud ab, prüft beides aus pharmakologischer Sicht und bestellt den individuellen Wochenblister im Sachsenhäuser Apothekenzentrum für personalisierte Medizin, das von 180 Ortsapotheken gemeinsam getragen wird. Dort werden die Medikamente für alle Patienten dieser Frankfurter Apotheken individuell hergestellt.

Noch vor 5 Jahren musste Morten Schlothauer täglich acht verschiedene Tabletten und Kapseln einnehmen, was gelegentlich zu Verwechslungen und Falscheinahmen führte. Heute ermöglicht die moderne Technologie, die Anzahl der täglich von Herrn Schlothauer einzunehmenden Arzneimittel auf zwei zu reduzieren. Außerdem enthalten beide Arzneimittel einen sandkorngroßen Sensor, die „digital pill“, der bei Kontakt mit Magensäure reagiert und ein Signal über den Zeitpunkt der Einnahme an die Health-Watch sendet. So konnte in den letzten Jahren seine Patienten-Compliance deutlich erhöht werden.

Im Apothekenzentrum stehen für die Herstellung der patientenindividuellen Arzneimittel zwei verschiedene Technologien zur Verfügung.

Beim ersten Verfahren werden Micro pellets mit definierten Wirkstoffdosen und mittels Coating gesteuerter Bioverfügbarkeit automatisiert in einer Hartgelatinekapsel kombiniert. Dies geschieht analog zu dem Verfahren, mit dem bis etwa 2027 Fertigarzneimittel ausgeeinzelt und in die Tagesfächer eines Wochenblisters gefüllt wurden. Die Dosierung durch den Arzt entspricht dabei der früher üblichen Auswahl aus Standarddosen von Fertigarzneimitteln.

Die unterschiedlichen Micro pellets sind als Generika zugelassen und werden in genormten Kartuschen von denjenigen Generikaherstellern geliefert, die mit den jeweiligen Kostenträgern Rabattverträge abgeschlossen haben. Der Zulassungsprozess entspricht dem Verfahren für generische Fertigarzneimittel.

Beim zweiten Verfahren werden die Wirkstoffdosen vom verschreibenden Arzt uneingeschränkt individuell festgelegt. Auf Basis des Rezepts errechnet eine Software ein digitales Pillenmodell aus einem Polymer mit individuellen Ausbuchtungen zur Aufnahme der Wirkstoffdosen. Der an die Software angeschlossene 3D-Drucker druckt das Polymer, füllt die Ausbuchtungen mit den definierten Wirkstoffen und verschließt die Tablette mit einer Polymerschicht [6].

Die generischen Wirkstoffe und das Polymer sind zugelassen. Die einzelnen Arzneimittel unterliegen den Regularien für die Herstellung von Rezepturarzneimitteln [7, 8].

Bei beiden Verfahren erfolgen Herstellung, Verblisterung und Verpackung der individualisierten Arzneimittel in einem validierten Prozess unter GMP-Bedingungen und unter Aufsicht einer sachkundigen Person. Der Herstellungsprozess wird durch geeignete Sensorik überwacht und elektronisch dokumentiert.

Spätestens 24 Stunden nach Bestellung nimmt Morten Schlothauer seine Arzneimittel in Wochenblistern zu Hause in Empfang.

Am Jahresende freut Herr Schlothauer sich über den Gutschein für ein Wellness-Wochenende mit seiner Frau, den ihm seine Krankenkasse für die Teilnahme am „Dr. Generic Wellnessprogramm“ überreicht.

Herr Dr. Golz, sein Hausarzt, freut sich über einen Bonus derselben Krankenkasse für die Betreuung von 40 Programmteilnehmern als Wellness-Coach und für die Bereitstellung der anonymisierten Gesundheitsdaten dieser Probanden zur wissenschaftlichen Auswertung.

Diese Auswertung findet unter Federführung der 2021 gegründeten EU-Behörde für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln und Medizinprodukten, European Health Technology Assessment Institution (EHTAI) statt.

Der EHTAI ist es in den letzten Jahren gelungen, auf Basis der sog. „Real World Evidence“ der gesammelten Gesundheitsdaten

- die Wechselwirkung von Arzneimitteln besser zu verstehen und entsprechende Medikationsrichtlinien zu erlassen,
- den therapeutischen Nutzen von Arzneimitteln auch nach der Zulassung kontinuierlich, effizient und genau zu überwachen und entsprechend regulatorisch zu reagieren,
- Bioverfügbarkeit und Dosierung von Arzneimitteln weniger an der Durchschnittspopulation sondern an patientenindividuellen Parametern zu orientieren,
- die Auswahlkriterien von Probanden für klinische Studien entscheidend zu verbessern,
- die durch fehlende Patientenadhärenz entstehenden Systemkosten in der EU um mehrere Milliarden € pro Jahr zu senken.

Aktuelle Entwicklungen lassen das Zukunftsszenario realistisch erscheinen

So fremd uns heute die Welt von Morten Schlothauer und Dr. Golz des Jahres 2032 erscheinen mag, so sprechen doch viele Entwicklungen für den Eintritt eines solchen oder ähnlicher Szenarien.

Die geschilderten Technologien sind heute alle bereits vorhanden und die technologische Entwicklung wird sich weiter beschleunigen:

- Wissenschaft und Industrie beschäftigen sich intensiv mit dem Thema innovativer Darreichungsformen in 2D- und 3D-Druck [9].
- Bereits im Jahr 2015 hat die FDA die erste im 3D-Druck hergestellte Tablette der Firma Aprelia zugelassen [10].
- Technologien zur Mikrodosierung in Hartgelatine kapseln sind erprobt und im Einsatz [11].
- Im Jahr 2017 wurde die Zulassung einer „digital pill“ der Firmen Otsuka und Proteus erteilt [12].

Die datenbasierte Medizin als Baustein der integrierten Patientenversorgung ist auf dem Vormarsch [13]:

- 2017 gab es weltweit bereits über 318.000 Health- und Wellness-Apps und 340 sog. „Wearables“ zum Monitoring von Wellness- und Gesundheitsdaten [14].
- Im laufenden Jahr hat Roche die Firma Flatiron Inc., die Daten onkologischer Patienten akten auswertet, für 2,1 Mrd. US\$ erworben [15].
- Leroy Hood, einer der Pioniere der Genomentschlüsselung verfolgt mit seiner Firma Arivale das ehrgeizige Ziel der „vollständigen Quantifizierung“ von 100.000 Kunden in „personal data clouds“ und will in 10 Jahren die Gesundheitsindustrie revolutionieren [16].
- Die FDA hat 2017 eine „Guidance of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices“ erlassen; die Daten können z.B. aus elektronischen Gesundheitsakten stammen [17].

Die Pharmaindustrie fokussiert sich seit Jahren auf personalisierte Medizin, in der Onkologie ist sie bereits Standard:

- Für 75% aller Krebspatienten ist ein bestimmtes Arzneimittel nicht wirksam [18].
- 73% aller in Entwicklung befindlichen Arzneimittel sind personalisiert für bestimmte Patientengruppen [18].
- 2016 waren 27% aller von der FDA zugelassenen NMEs personalisiert [18].
- Die FDA unterstützt die „Next Generation Sequencing (NGS) Tests“ für die zielgerichtete individualisierte Arzneimittelentwicklung mit ihrer Initiative für „Precision Medicine“ [19].

Und schließlich sprechen wirtschaftliche Gründe für unsere Vision der Welt im Jahr 2032:

- Allein der deutsche Markt für Multimedikation von Patienten mit einem Alter von über 65 Jahren beträgt 6,6 Mrd. € und hochgerechnet für Europa, Japan und die USA 118 Mrd. € [20].
- Fehlende Patientenadhärenz führt allein in den die USA zu Systemkosten von jährlich 100 bis 290 Mrd. US\$ [21] und zu geschätzten 125.000 jährlichen Todesfällen [22].

Auch für die Frage, wer mögliche Treiber der aufgezeigten Entwicklung sein können, ergeben sich seit kurzen interessante Antworten:

- Im Januar erklärten Amazon, Berkshire Hathaway und JPMorgan Chase, einen Gesundheitsdienstleister für ihre mehr als 1 Mio. Mitarbeiter zu gründen. Dabei solle „der Fokus auf Technologie“ eine wichtige Rolle spielen [23].
- Apple will im Frühjahr zwei Gesundheitszentren eröffnen und diese Kliniken nutzen, um mit seinen Mitarbeitern Technologien im Gesundheitswesen zu testen [24].

Bedeutung des Szenarios für den Maschinenbau

Welche Realisierungschance das aufgezeigte Szenario tatsächlich hat, ist schwer zu schätzen. Die Autoren halten in den nächsten zehn bis fünfzehn Jahren einen Marktanteil von bis zu 20% für möglich, mit entsprechenden Folgen für die Wertschöpfungsketten der Pharmabranche und des zuliefernden Maschinenbaus.

Die Technologie zur Herstellung individueller Arzneimittel in festen Formen erfordert flexible Maschinen für die Losgröße 1. Tabletten werden mittels additiver Fertigung schichtweise aufgebaut oder Micro pellets in einzelne Hartgelatine kapseln abgezählt. Welche Technologien sich am Ende durchsetzen, muss sich erweisen. Wahrscheinlich ist, dass sich, wie bei der Einführung des Videorecorders und des Smartphones, am Ende nur wenige standardisierte Technologieplattformen durchsetzen werden. Auf diesen entwickelt sich dann eine neue Art von Systemgeschäft, das die gesamte Herstellung und Logistik vom Wirkstoff bis zum individuellen Arzneimittel umfasst.

Ob Formulierung und Verpackung der Arzneimittel in Pharmaunternehmen, neuen Compounding-Zentren oder ganz dezentral in Ortsapotheken stattfinden werden, ist nicht absehbar. Ebenso wenig klar ist, wem etwaige Zentren gehören werden, der Pharmaindustrie, Apothekenverbänden, Kostenträgern oder ganz neuen Marktteilnehmern aus der digitalen Welt.

Deutschland läuft Gefahr in diesem Szenario der Entwicklung hinterher zu laufen. Die Marktteilnehmer stehen sich zu oft in starren Verbandsstrukturen gegenüber und wachen eifersüchtig über angestammte Privilegien. Dabei gäbe es viel zu gewinnen:

- Die Rolle der Ärzte als Gestalter von Therapie und Medikation würde weiter gestärkt.
- Die Kostenträger könnten die im Vergleich zur heutigen Massenproduktion von Fertigarzneimitteln höheren Stückkosten durch die Senkung der Fallkosten deutlich überkompensieren, bei gleichzeitiger Steigerung des medizinischen Nutzens jeder Medikation.
- Ortsapotheker könnten sich, um nicht vollends durch ausländische Versandapotheken mit angeschlossenen Compounding-Zentren ersetzt zu werden, an die Spitze der Entwicklung stellen und damit Patientenbindung und Servicelevel erhöhen.
- Die heimische Pharmaindustrie hätte die Chance, sich ein neues Geschäftsfeld zu erschließen, bevor ihre Rolle durch Digital Health Unternehmen und Compounding-Zentren herausgefordert wird.

Die Autoren rechnen eher damit, dass die Disruption in den USA beginnt, getrieben von Start-up-Unternehmen und finanziert vom Risikokapital der dortigen Tech-Giganten. Dann kann aus einer möglichen Disruption auch schnell ein Beben werden.

Danksagungen

Die Autoren bedanken sich bei den folgenden Gesprächspartnern, die ihnen für Interviews zum Thema zur Verfügung standen:

- Dr. Gerhard Bauer-Lewerenz, Geschäftsführer Chemengineering GmbH
- Dr. Markus Dachtler, Geschäftsführender Gesellschafter Gen-Plus GmbH & Co. KG
- Malte Freynhagen, Inhaber Duburg-Apotheke Flensburg
- Heiner Hoppmann, Founding Partner Fidelio Healthcare Partners
- Prof. Dr. Gerald Huber, bis Ende 2017 Geschäftsführer ratiopharm GmbH
- Prof. Dr. P. Kleinebudde, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich Heine Universität Düsseldorf
- Ralph Lindemann, Gruppenleiter Pharmazeutische Technologie, Chemengineering GmbH
- Dr. Norbert Windhab, VP Strategic Projects Healthcare, Evonik Nutrition and Care GmbH

Anmerkung der Autoren:

Eine im Artikel nicht reflektierte Frage ist, ob das skizzierte Szenario wünschenswert wäre. Die Autoren und einige ihrer Gesprächspartner sehen in der datenbasierten Verbesserung der Gesundheitsvorsorge zwar Chancen, in der dafür erforderlichen Preisgabe persönlicher Daten und den möglichen Folgen für die individuelle Freiheit jedoch ein mindestens ebenso großes Risiko. Dies wird sorgfältig abgewogen werden müssen.

Dr. Peter Golz, stellvertretender Geschäftsführer VDMA-Fachverband Nahrungsmittelmaschinen und Verpackungsmaschinen

Morten Schlothauer, Geschäftsführer Tetragon Consulting Unternehmensberatung GmbH

Quellenangaben

- [1] <https://www.apotheken-umschau.de/Medikamente/Wechselwirkungscheck>
- [2] <http://www.bath.ac.uk/announcements/bloodless-revolution-in-diabetes-monitoring/>
- [3] <http://publica.fraunhofer.de/starweb/pub09/servlet.starweb>
- [4] https://www.philips.de/c-p/DL8790_00/gesundheitsuhr
- [5] http://www.axonlab.com/DE_ger/Arztpraxen/Humanmedizin/Point-of-Care/ABX-Micros-CRP-200
- [6] <https://www.3d-grenzenlos.de/magazin/forschung/pille-fuer-alles-aus-3d-drucker-27175963/>
- [7] Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApBetrO), §7
- [8] Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG), §13 & §21
- [9] TechnoPharm 6, Nr. 4, 198-203 (2016)
- [10] Press Release Aprecia, Blue Ash, Ohio, August 3, 2015; https://www.apre-cia.com/pdf/2015_08_03_Spritam_FDA_Approval_Press_Release.pdf
- [11] <https://www.hoefliger.com/technologien/pharma-solid/>
- [12] Otsuka Press Release, 14.11.2017; <https://www.proteus.com/press-releases/otsuka-and-proteus-announce-the-first-us-fda-approval-of-a-digital-medicine-system-abilify-mycite/>
- [13] <https://www.vci.de/hessen/landesverband/themen/initiative-gesundheitsindustrie-hessen-technologien-fuer-integrierte-patientenversorgung-academia-meets-industry-iv.jsp>
- [14] IQVIA Institute, Digital Health Report
- [15] Roche Pressemitteilung, 15.02.2018; https://www.roche.com/dam/jcr:af93574b-0028-443d-b788-c2f40a5ebf8c/en/180215_MR_Flatiron_de.pdf
- [16] <http://www.diagnosticsworldnews.com/2018/02/27/leroy-hood-on-how-systems-driven-21st-century-medicine-could-transform-healthcare.aspx>
- [17] Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices, FDA, 31.08.2017
- [18] The Personalized Medicine Report, PMC, 2017
- [19] <https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/invitrodiagnostics/precision-medicine-medicaldevices/default.htm>
- [20] Eigene Hochrechnung der Autoren
- [21] www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp1307084
- [22] <http://annals.org/aim/fullarticle/1357338/interventions-improve-adherence-self-administered-medications-chronic-diseases-united-states>
- [23] <https://www.nytimes.com/2018/01/30/technology/amazon-berkshire-hathaway-jpmorgan-health-care.html>
- [24] <http://www.spiegel.de/netzwelt/web/apple-draengt-mit-eigenen-kliniken-auf-den-gesundheitsmarkt-a-1195883.html>