

BCG REPORT

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2012

Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und neue
Anwendungsgebiete zum Nutzen für die Patienten



The Boston Consulting Group (BCG) ist eine internationale Managementberatung und weltweit führend auf dem Gebiet der Unternehmensstrategie. BCG unterstützt Unternehmen aus allen Branchen und Regionen dabei, Wachstumschancen zu nutzen und ihr Geschäftsmodell an neue Gegebenheiten anzupassen. In partnerschaftlicher Zusammenarbeit mit den Kunden entwickelt BCG individuelle Lösungen. Gemeinsames Ziel ist es, nachhaltige Wettbewerbsvorteile zu schaffen, die Leistungsfähigkeit des Unternehmens zu steigern und das Geschäftsergebnis dauerhaft zu verbessern. BCG wurde 1963 von Bruce D. Henderson gegründet und ist heute an 77 Standorten in 42 Ländern vertreten. Das Unternehmen befindet sich im alleinigen Besitz seiner Geschäftsführer. Weitere Informationen finden Sie auf unserer Internetseite www.bcg.de.

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2012

Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und neue
Anwendungsgebiete zum Nutzen für die Patienten

Axel Heinemann

Markus Hildinger

Mathias Bädeker

Juni 2012

bcg.com

© 2012 The Boston Consulting Group GmbH. Alle Rechte vorbehalten

Für Nachbestellungen und Nachdruckgenehmigungen wenden Sie sich bitte an BCG unter folgender Adresse:

The Boston Consulting Group GmbH
Marketing & Communications/Rechte
Ludwigstraße 21
80539 München

Fax: +49 89 2317-4718

E-Mail: marketing.de@bcg.com



Inhalt

1	Zusammenfassung	6
2	Zielsetzung	10
3	Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland	11
3.1	Einseitige politische Markteingriffe kassieren Wachstum	11
3.2	In Deutschland sind aktuell rund 200 Biopharmazeutika zugelassen	12
3.3	Kontinuierliches Wachstum der Biopharmazeutika-Pipeline – insbesondere in klinischen Studien der Phase III	19
3.4	Trotz hoher Potenziale Stagnation auf allen Ebenen	20
3.5	Wirtschaftlicher Ausblick	21
3.6	Die medizinische Biotechnologie bietet vielfältige berufliche Einstiegs- und Weiterentwicklungsmöglichkeiten	22
4	Biopharmazeutika: Neue Anwendungsgebiete zum Nutzen für die Patienten	29
4.1	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	33
4.1.1	Hypercholesterinämie und heterozygote Familiäre Hypercholesterinämie: Blockade des Proteins PCSK9	33
4.1.2	Schwere Familiäre Hypercholesterinämie: Maßgeschneidertes Antisense-Oligonukleotid verhindert Produktion von Apolipoprotein B	34
4.1.3	Ein Schwangerschaftshormon zur Behandlung der akuten Herzinsuffizienz	36
4.2	Systemischer Lupus Erythematodes	37
4.2.1	Monoklonaler Antikörper zur Behandlung des adulten SLE	41
4.2.2	Fusionsprotein zur Behandlung des SLE	43
4.3	Impfstoffe	43
4.3.1	Impfstoff zur Prävention einer Erkrankung durch Meningokokken B	43
4.3.2	Therapeutischer Impfstoff gegen Lungenkrebs	45
4.4	Weitere Anwendungsgebiete	46
4.4.1	Ein menschlicher Wachstumsfaktor gegen Kniegelenkarthrose	46
4.4.2	Ein Peptibody gegen Eierstockkrebs	47
4.4.3	Ein monoklonaler Antikörper zur Behandlung der Castleman-Krankheit	47
4.4.4	Ein monoklonaler Antikörper zur neuartigen, zielgerichteten Immuntherapie des Multiplen Myeloms	48
5	Ausblick	51

Vorwort

vfa bio

Biopharmazeutika – Hoffnungsträger mit ausgebremstem Wachstumspotenzial! So lässt sich der aktuelle Bericht "Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2012" vielleicht am ehesten auf den Punkt bringen. Hoffnungsträger deshalb, weil es die richtig gute Nachricht gibt, dass die Pipeline für neue Biopharmazeutika kontinuierlich wächst. Als The Boston Consulting Group vor sechs Jahren den ersten Biotech-Report für vfa bio – die Interessengruppe Biotechnologie im Verband der forschenden Pharma-Unternehmen – erarbeitet hat, gab es 256 neue Wirkstoffe in klinischer Entwicklung. Im vergangenen Jahr waren es mit 556 schon weit mehr als doppelt so viele.

Die Firmen der medizinischen Biotechnologie investieren also gegenwärtig Milliarden in ihre Entwicklungsprogramme. Und die Medikamentenentwicklung wird künftig sogar eher noch komplexer und damit auch teurer werden. Daher treibt mich die Frage um, woher das Geld dafür kommen soll. Denn Deutschland ist 2011 kein Wachstumsmarkt für Biopharmazeutika mehr gewesen – das ist die schlechte Nachricht dieses Berichts. Und sie kommt nicht überraschend: Wir hatten bereits im letzten Bericht ein Abflachen des Umsatzwachstums prophezeit, da der im August 2010 von 6 auf 16 Prozent erhöhte Zwangsabbatt (bei gleichzeitigem Preismoratorium) im Jahr 2011 ganzjährig zum Tragen kommt und neben den gesetzlichen Krankenkassen auch den privaten Krankenversicherungen zu gewähren ist.

Und die Marktaussichten werden nicht besser, denn der Umsatz mit Biopharmazeutika stagniert bereits, ehe alle vorgesehenen Maßnahmen der Kostendämpfung überhaupt voll greifen. Ein Land, das Wachstum durch zu viele staatliche Markteingriffe quasi verbietet, ist leider kein gutes Umfeld für ein Investment! Denn die Schere zwischen Investitionen und Wachstum klafft immer weiter auseinander. Noch konnte die Zahl der Unternehmen der

medizinischen Biotechnologie ebenso wie die Zahl ihrer Mitarbeiter konstant gehalten werden. Die Stagnation beim Umsatz wirft aber natürlich die Frage auf, ob dies mittel- und langfristig zu halten sein wird.

Ein Blick in die biopharmazeutische Entwicklungspipeline zeigt das große Potenzial der medizinischen Biotechnologie. Fast die Hälfte der Entwicklungsprojekte betrifft ganz neue Anwendungsgebiete, in denen es vor 2011 noch keine gentechnischen Präparate – manchmal sogar überhaupt keine Arzneimittel – gab, die den Krankheitsverlauf ändern können. Dabei erstreckt sich die Bandbreite von seltenen Krankheiten bis hin zu Volkskrankheiten. Beispiele hierzu werden im zweiten Teil dieses Berichts aufgezeigt. Das Innovationspotenzial ist somit ungebrochen und bringt neue Hoffnungen für viele Patienten.

Um das Potenzial der Biopharmazeutika zu nutzen, bräuchten wir anstelle einer rein auf Kostendämpfung angelegten Gesundheitspolitik wettbewerbsfähige Rahmenbedingungen. Gelingt es, das Umfeld für die Entwicklung sowie den Markt für neue Biopharmazeutika in Deutschland wieder förderlicher zu machen, dann würde dies mit einem dreifachen Gewinn – win³ – einhergehen: Gewinnen würden die Patienten, weil ihnen neue therapeutische Optionen Linderung oder gar Heilung ermöglichen könnten; gewinnen würde die Gesellschaft, weil neue Therapien helfen könnten, die Kosten von Arbeitsunfähigkeit bzw. Pflege zu senken. Und gewinnen würde auch der Standort Deutschland, nicht zuletzt hinsichtlich des Erhalts und weiteren Ausbaus qualifizierter Arbeitsplätze.

Dr. Frank Mathias
Vorsitzender vfa bio



Vorwort

The Boston Consulting Group

Die medizinische Biotechnologie ist eine der Schlüsselindustrien des 21. Jahrhunderts: Sie bietet den Zugang zur Behandlung bisher unheilbarer Krankheiten für die Patienten; der Gesellschaft nützt die Biotechnologie durch Verringerung der Kosten von Morbidität und Mortalität; es werden am Wirtschaftsstandort Deutschland hochqualifizierte Arbeitsplätze geschaffen. Frei von wesentlichen Subventionen hat sich hier in Deutschland eine international wettbewerbsfähige Industrie entwickelt, deren Produkte (noch) nicht durch Konkurrenz aus aufstrebenden Nationen wie Indien, China, Russland oder Brasilien bedroht sind.

In den letzten Jahren haben sich die Investitionen zur Entwicklung eines Medikamentes bis zur Marktreife deutlich erhöht. Leider sind im gleichen Zeitraum die zu erwartenden Erträge gesunken. So haben viele Länder aufgrund der Finanz- und Wirtschaftskrise ihre Ausgaben im Gesundheitswesen drastisch gesenkt. Insbesondere die Ausgaben für Medikamente kamen ins Visier der Regierungen als vermeintliche "schnelle Lösung" zur Kostensenkung – ohne Berücksichtigung möglicher späterer Folgekosten bei der Behandlung von Erkrankungen der Bevölkerung. So wurden in Deutschland die Zwangsrabatte verschärft und der Zugang zu innovativen Medikamenten erschwert.

In Deutschland endet jetzt die freie Marktpreisbildung spätestens ein Jahr nach Markteinführung eines neuen Medikamentes, was für den Standort Deutschland durchaus negative Konsequenzen nach sich ziehen könnte: war Deutschland in der Vergangenheit zumeist der erste Markt in Europa, in dem ein neues Medikament auf den Markt kam, könnte sich dies in Zukunft ändern. Es bleibt sogar fraglich, ob alle innovativen Produkte überhaupt noch in Deutschland direkt verkauft werden, da viele andere Länder den deutschen Preis als

Referenzpunkt für ihre eigenen Preisverhandlungen nehmen, von dem aus Abschläge vorgenommen werden; dies könnte eine Markteinführung in Deutschland unwirtschaftlich machen.

Diese Tendenzen werden sich mittel- und langfristig auf die Entwicklung neuer Medikamente auswirken: wenn auf der einen Seite die Investitionskosten steigen, auf der anderen Seite mit weniger Erträgen zu rechnen ist, wird weniger in neue Produkte investiert werden. Dies wiederum führt zum Verlust hochqualifizierter Arbeitsplätze. Es wäre bedenklich für den Standort Deutschland, wenn neben der Produktion auch die Innovation abwandern würde. Um seinen heutigen Lebensstandard langfristig zu sichern, ist Deutschland insbesondere auf Innovation angewiesen, da es nur durch "Köpfe" und weniger durch "Hände" mit den aufstrebenden Nationen Asiens und Südamerikas mithalten kann.

Jedoch ist es noch nicht zu spät, diesem Trend entgegenzuwirken. Durch eine sinnvolle Anpassung der wirtschaftlichen Rahmenbedingungen kann es Deutschland gelingen, diese negative Spirale zu durchbrechen und seine Wettbewerbsfähigkeit im Bereich der medizinischen Biotechnologie zu steigern. Politik und Kassen sollten bei ihren Aktivitäten mit bedenken, dass eine Gesellschaft mit zunehmender Lebenserwartung gerade auch auf innovative Medikamente angewiesen ist: so können diese dazu

beitragen, die Lebensqualität und Arbeitskraft der Menschen zu erhalten und Krankheiten kostengünstiger für die Gesellschaft zu behandeln.



Dr. Axel Heinemann
Senior Partner und Managing
Director
BCG Düsseldorf

1 Zusammenfassung

Im Jahr 2011 stagnierten die Umsätze mit Biopharmazeutika – also mit gentechnisch hergestellten Medikamenten – in Deutschland bei rund € 5,4 Mrd. Ursächlich hierfür sind insbesondere einseitige politische Markteingriffe in Form des seit August 2010 von 6 % auf 16 % erhöhten Zwangsrabatts, gekoppelt mit einem Preismoratorium. Trotz ungünstiger Marktentwicklung und sich verschlechternder Rahmenbedingungen investierten die Firmen der medizinischen Biotechnologie aber immer noch Milliarden in Entwicklungsprojekte und konnten bisher ihre Mitarbeiterzahl konstant halten. Dazu haben 386 Unternehmen (2010: 383) beigetragen: 118 davon (2010: 114) sind kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen, mittelständische und große Arzneimittelhersteller sowie deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen, die Produkte bereits vermarkten und/oder eine eigene innovative Produktpipeline besitzen. Die übrigen 268 Unternehmen (2010: 269) tragen durch ihre Technologieplattformen zur Medikamentenentwicklung bei, ohne selbst eigene Wirkstoffe zu entwickeln.

Weitere Wirtschaftsdaten der medizinischen Biotechnologie in Deutschland:

- ◇ Der Umsatz mit Biopharmazeutika stagnierte im Vergleich zu 2010 und belief sich auf rund € 5,4 Mrd. Der Anteil am Gesamtpharmamarkt erhöhte sich leicht von 18 % auf 19 %. Wachstum gab es lediglich bei Mitteln gegen immunologische (z. B. rheumatische) Krankheiten; in den anderen großen Anwendungsgebieten stagnierte oder sank der Umsatz.
- ◇ Die Anzahl der weitestgehend hochqualifizierten Mitarbeiter in der medizinischen Biotechnologie konnte in Deutschland mit gut 35.500 konstant gehalten werden.

- ◇ Im Jahr 2011 waren 4 von 34 neu zugelassenen Arzneimitteln Biopharmazeutika (12 %).
- ◇ Die Zahl der biopharmazeutischen Präparate in der klinischen Entwicklung hat sich binnen Jahresfrist von 516 auf 556 erhöht (+ 8 %); die Zahl der Produkte in Phase III – also der letzten klinischen Entwicklungsphase vor Beantragung der Zulassung – stieg sogar um knapp ein Fünftel (+ 18 %) an. Insgesamt hat sich die Zahl der Entwicklungskandidaten seit der ersten Ausgabe dieses Berichts im Jahr 2006 durch kontinuierliche Investitionen der Unternehmen in ihre biopharmazeutischen Pipelines mehr als verdoppelt.

Diese wirtschaftlichen Kennzahlen zeigen, dass die medizinische Biotechnologie in Deutschland weiterhin ein sehr großes Potenzial aufweist, das jedoch nur durch das finanzielle Engagement sowie das Know-how der Wirtschaft auch in Innovationen für Patienten umgesetzt werden kann. Setzt sich die gegenwärtige, dirigistische Marktregulierung fort, könnte es schwierig werden, die Investitionen und Beschäftigtenzahlen auf dem jetzigen Niveau zu halten. Denn weitere Maßnahmen zur Kostendämpfung – wie der neue Modus zur Festlegung der Erstattungsbeträge für innovative Medikamente – beginnen jetzt zu wirken. Gleichzeitig erhöhen sich die Kosten für die Arzneimittelentwicklung kontinuierlich. Für die Firmen geht also die Schere zwischen steigenden Ausgaben einerseits und stagnierenden bzw. schrumpfenden Einnahmemöglichkeiten andererseits immer weiter auseinander. Auf diese negative Entwicklung werden sie reagieren müssen, was den Nachschub an Innovationen für die Patienten langfristig gefährden könnte.

Dabei würde eine Verbesserung der Bedingungen, unter denen die Branche agiert, einen dreifachen Gewinn (win³) versprechen:

- ◇ Gewinnen würden die Patienten, weil ihnen mit neuen therapeutischen Optionen geholfen werden könnte
- ◇ Gewinnen würde die Gesellschaft, weil neue Therapien voraussichtlich helfen würden, die Kosten für Arbeitsunfähigkeit bzw. Pflege zu senken
- ◇ Und gewinnen würde auch der Standort Deutschland, nicht zuletzt hinsichtlich qualifizierter Arbeitsplätze.

Folgende Maßnahmen können zu einer wettbewerbsfähigen Weiterentwicklung der Rahmenbedingungen beitragen:

- ◇ die Weiterentwicklung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) sowie des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung neu eingeführter Medikamente,
- ◇ die Einführung einer steuerlichen Forschungsförderung nach dem Vorbild anderer Staaten und

- ◇ weitere Verbesserungen im Steuerrecht speziell für kleine, forschungsintensive Unternehmen.

Diese Maßnahmen würden dabei helfen, die vielen biopharmazeutischen Entwicklungsprojekte weiterzuführen und zum Abschluss zu bringen. Von diesen Projekten erschließt rund die Hälfte medizinisches Neuland, denn sie betreffen Krankheiten, gegen die es bisher noch überhaupt keine Arzneimittel oder noch keine Biopharmazeutika gibt, etwa Alzheimer-Demenz, Arthrose oder Hirnhautentzündung durch B-Meningokokken. Diese neuen Anwendungsgebiete von Biopharmazeutika stehen im Mittelpunkt des medizinischen Teils der diesjährigen Studie.

Anhand konkreter Beispiele wird die Innovationskraft der medizinischen Biotechnologie beleuchtet, wobei die gezeigten Entwicklungspräparate ein großes medizinisches Spektrum von seltenen Erkrankungen wie der Castleman-Krankheit (rund 340 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland) bis hin zu Volkskrankheiten wie Hypercholesterinämie mit vielen Millionen Betroffenen abdecken.



1 Executive Summary

Revenues from biopharmaceuticals—that is, recombinant drugs—stagnated in Germany in 2011, at around 5.4 billion euros. This was mainly caused by unilateral political market regulation in the form of mandatory rebates that have increased from 6% (before August 2010) to 16%, as well as a price moratorium. Despite unfavorable market developments and deteriorating business conditions, companies within the medical biotechnology field have still invested billions in development projects and were able to keep the number of employees constant. Of the 386 (2010: 383) companies contributing to that, 118 (2010: 114) are small and medium-sized biotechnology companies, along with medium-sized and large pharmaceutical manufacturers as well as German subsidiaries of international pharma and biotech companies, which already market products and/or have their own innovative product pipeline. The other 268 companies (2010: 269) contribute to drug development with their technology platforms—without developing their own drugs.

Additional economic data of medical biotechnology in Germany:

- ◇ Biopharmaceutical revenues stagnated compared to 2010 and amounted to roughly 5.4 billion euros. The share of the total pharmaceutical market increased slightly from 18% to 19%. Growth could only be observed for drugs targeting immunological diseases (e.g., rheumatoid arthritis), whereas revenues stagnated or declined in all the other large application areas.
- ◇ The number of primarily highly qualified employees in medical biotechnology in Germany could be kept constant at around 35,500.

- ◇ In 2011, 4 of 34 newly approved drugs were biopharmaceuticals (12%).
- ◇ The number of biopharmaceutical drugs in clinical development increased from 516 to 556 within one year (+ 8%). The number of products in Phase III, the last phase of clinical development prior to submission for regulatory approval, even increased by nearly one fifth (+ 18%). Altogether, the number of biopharmaceuticals in development has more than doubled from the first edition of this report in 2006 due to the continuous investment by biopharmaceutical companies in their respective pipelines.

Those economic figures clearly demonstrate that medical biotechnology in Germany still has a huge potential and that this potential can only be translated into innovation for patients through the financial and intellectual resources of the private sector. If the current trend towards political market regulation continues, it will become increasingly challenging to keep investments and employment at its current level—especially as additional cost containment measures, such as the new mode of determining reimbursement rates for innovative drugs, have only just started to take effect. At the same time, the cost of developing pharmaceuticals continues to increase. As a consequence, the gap is widening between increasing costs on the one hand and stagnating or decreasing revenue potential on the other hand. Companies will have to react to such negative market dynamics at some point, which could endanger supply of innovations for patients in the long run.

Improving the business environment within the biopharmaceutical industry would deliver a triple win (win³):

- ◇ A win for patients as they could be helped by new therapeutic options.
- ◇ A win for our society as new therapies might contribute to lower the cost of disability and long-term care.
- ◇ A win for Germany as a location for business, e.g., in terms of qualified workforce.

The following measures can contribute to a competitive advancement of the business environment in Germany:

- ◇ Further development of the Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz AMNOG (Act for the Restructuring of the Pharmaceutical Market in Statutory Health Insurance) as well as the process of early benefit assessment of newly introduced drugs.

- ◇ An introduction of R&D tax subsidies—as already established in other countries.

- ◇ Additional improvements in tax regulations—especially for small, R&D-focused enterprises.

Those measures would help in advancing and completing many biopharmaceutical projects currently in development. Half of those projects enter new application areas as they target diseases that are currently not addressed by drugs or biopharmaceuticals, such as Alzheimer's disease, arthritis, or meningitis caused by Meningococcus B. The main focus of this year's report is on exactly those new application areas. The innovative force of the medical biotechnology will be highlighted by specific examples ranging from rare diseases such as Castleman's disease (with about 340 new cases per year in Germany) to common diseases such as hypercholesterolemia with millions of people affected.

2 Zielsetzung

Die vorliegende Studie ist die siebte einer gemeinsam von vfa bio und The Boston Consulting Group erarbeiteten Reihe zur Lage der medizinischen Biotechnologie in Deutschland. Sie analysiert – wie schon die Studien der Jahre zuvor – die Aktivitäten der in Deutschland in der medizinischen Biotechnologie arbeitenden Unternehmen. Dabei wird im ersten Abschnitt (Kapitel 3) ein Überblick über die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland gegeben. Die Bestandsaufnahme umfasst das Jahr 2011 im Vergleich zum Vorjahr und bezieht sich auf die biotechnologischen Aktivitäten der folgenden Firmengruppen in Deutschland: 1. kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen, 2. mittelständische und große

Arzneimittelhersteller und 3. deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen.

Im zweiten Abschnitt (Kapitel 4) werden in der diesjährigen Studie anhand mehrerer Beispiele von in Deutschland tätigen Unternehmen Anwendungsgebiete vorgestellt, in denen vor 2011 noch keine Biopharmazeutika zugelassen waren. Für diese in Entwicklung befindlichen Biopharmazeutika wird ihr potenzieller Nutzen für Patienten, Gesellschaft und Standort aufgezeigt. Zudem werden die für ihre Entwicklung erforderlichen wettbewerbsfähigen Rahmenbedingungen benannt.

Die Beispiele für in Entwicklung befindliche Biopharmazeutika enthalten bestimmte, in die Zukunft gerichtete Aussagen, die auf gegenwärtigen Annahmen und Prognosen beruhen. Verschiedene bekannte wie auch unbekannte Risiken, Ungewissheiten und andere Faktoren können dazu führen, dass die tatsächlichen Ergebnisse von den hier gegebenen Einschätzungen abweichen. Im Hinblick auf die erwähnten Entwicklungskandidaten erhebt diese Studie keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Dieser Bericht stellt keine Verschreibungs- oder Therapiegrundlage für Ärzte dar, sondern soll einen Überblick über die Branche liefern und anhand ausgewählter Beispiele den durch Studien belegten Nutzen von Biopharmazeutika veranschaulichen. Die zugelassenen Anwendungsgebiete, mögliche Nebenwirkungen und Gegenanzeigen sind insbesondere der Packungsbeilage bzw. Fachinformation der jeweiligen Medikamente zu entnehmen. Die Informationsbeispiele dieses Berichts ersetzen auch nicht die Beratung und Behandlung der Patienten durch entsprechende Ärzte.

3 Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland

Sofern nicht explizit anders ausgewiesen, umfasst der Begriff Biopharmazeutika in dieser Studie Arzneimittel und Impfstoffe, deren Wirkstoffe mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden. Um die Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland einzuschätzen, wurden die Aktivitäten von insgesamt 386 Unternehmen analysiert. Dazu gehören kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen, mittelständische und große Arzneimittelhersteller sowie deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen.

Erstmals wurden für diesen Bericht auch parenterale Zubereitungen erfasst. Parenterale Zubereitungen sind in Apotheken individuell für einen Patienten hergestellte Infusionslösungen, in die Medikamente (meist Krebstherapeutika) der Hersteller eingearbeitet werden. Diese neue Erfassung ist durch das 15. Änderungsgesetz zum Arzneimittelgesetz (15. AMG-Novelle) erforderlich geworden, das erhebliche Änderungen bei der Abrechnung von parenteralen Zubereitungen für die gesetzlichen Krankenkassen mit sich brachte (§ 129 SGB V, Abs. 5c und § 130a Abs. 1 Satz 6 und 7): Seit Januar 2010 müssen parenterale Zubereitungen gesondert (wirkstoffspezifisch) abgerechnet werden, wobei die Zusammensetzung der Zubereitungen den Apothekenrechenzentren elektronisch übermittelt wird. Dadurch wird erstmalig die Erfassung der Umsätze mit parenteralen Zubereitungen ermöglicht. Zuvor waren in parenteralen Zubereitungen verarbeitete Medikamente nicht als solche zu erkennen und folglich auch für die Berechnung des Marktes "unsichtbar". Parenterale Zubereitungen, die zu Lasten der privaten Krankenversicherung abgerechnet werden, sind von der 15. AMG-Novelle nicht tangiert und können demzufolge auch nicht in den Datenbanken abgebildet werden.

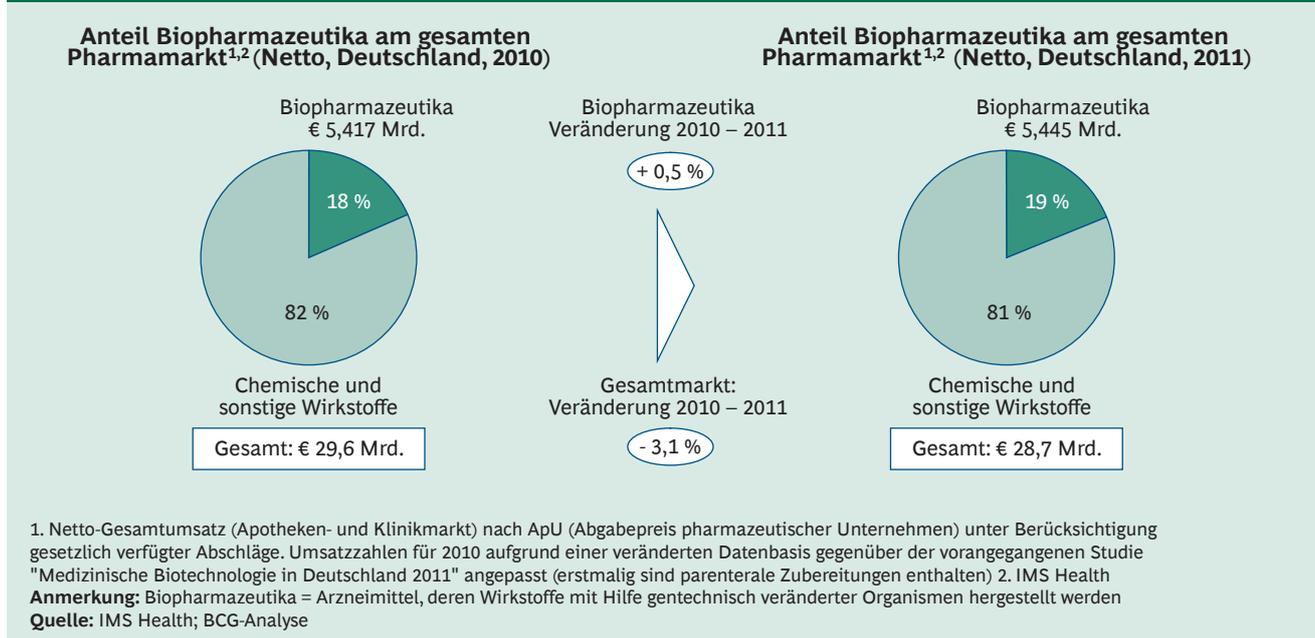
IMS Health hat rückwirkend zum Januar 2010 seine Datenbanken entsprechend angepasst. Die Zahlen für den Gesamtumsatz mit Arzneimitteln in Deutschland sowie mit Biopharmazeutika wurden für die vorliegende Studie entsprechend rückwirkend für 2010 neu berechnet. Dies erlaubt einen direkten Vergleich der Jahre 2010 und 2011.

3.1 Einseitige politische Markteingriffe kassieren Wachstum

Im Jahr 2011 wurde in Deutschland mit Biopharmazeutika ein Umsatz von € 5,445 Mrd. erzielt (Abb. 1). Die Umsätze für die Jahre 2010 und 2011 (Gesamtumsatz in Apotheken und Krankenhäusern) wurden unter Berücksichtigung der parenteralen Zubereitungen und abzüglich der gesetzlich verfügbaren Abschläge ("Zwangsrabatt"; aber ohne Abzug sonstiger Rabatte) berechnet und miteinander verglichen. Die Umsatzentwicklung für Biopharmazeutika entspricht im Vergleich zu 2010 einer Stagnation (+ 0,5 %). Die Umsätze des gesamten deutschen Pharmamarktes gingen um 3,1 % im Vergleich zu 2010 zurück, während die Krankenkassen im Jahr 2011 stattdessen Milliarden-Überschüsse verbuchen konnten. Grundlage für diese stagnierenden bzw. rückläufigen Entwicklungen im Arzneimittelbereich sind einseitige politische Markteingriffe, insbesondere das Preismoratorium und die Erhöhung des Zwangsrabatts um 10 Prozentpunkte von 6 % auf 16 % seit August 2010 auf verschreibungspflichtige Arzneimittel, die nicht einem Festbetrag unterliegen. Seit dem 1. Januar 2011 gilt der erhöhte Zwangsrabatt zudem nicht nur für die Versicherten der gesetzlichen Krankenkassen, sondern auch für alle Privatversicherten.

Der Anteil der Biopharmazeutika am Gesamt-Pharmamarkt stieg 2011 geringfügig von 18 % auf 19 % (Abb. 1). Die Zahl der Verschreibungen von Biopharmazeutika än-

Abb. 1: Deutschland 2011 für Biopharmazeutika kein Wachstumsmarkt mehr



derte sich im Vergleich zum Vorjahr ebenfalls nur unwesentlich (+ 1,0 %). Wachstum (+ 5,8 %) gab es lediglich bei Mitteln gegen immunologische (z. B. rheumatische) Krankheiten und den mit Blick auf den Umsatz kleinen anderen Anwendungsgebieten (+ 35,4 %); in den anderen großen Anwendungsgebieten stagnierte oder sank der Umsatz (Abb. 2). Damit war Deutschland 2011 für Biopharmazeutika kein Wachstumsmarkt mehr. Diese Entwicklung war bereits im letztjährigen Bericht "Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2011" mit Blick auf die seit 2011 vollumfänglich wirksamen Kostensenkungsmaßnahmen im Arzneimittelbereich prognostiziert worden.

Dennoch ist der Einsatz von Biopharmazeutika in vielen Therapiegebieten heute nicht mehr wegzudenken, und ihr Umsatzanteil liegt zum Teil sogar über den durchschnittlichen 19 %. Insgesamt hat sich der Anteil von Biopharmazeutika in wichtigen Anwendungsgebieten im Vergleich zu 2010 nicht wesentlich verändert (Abb. 3).

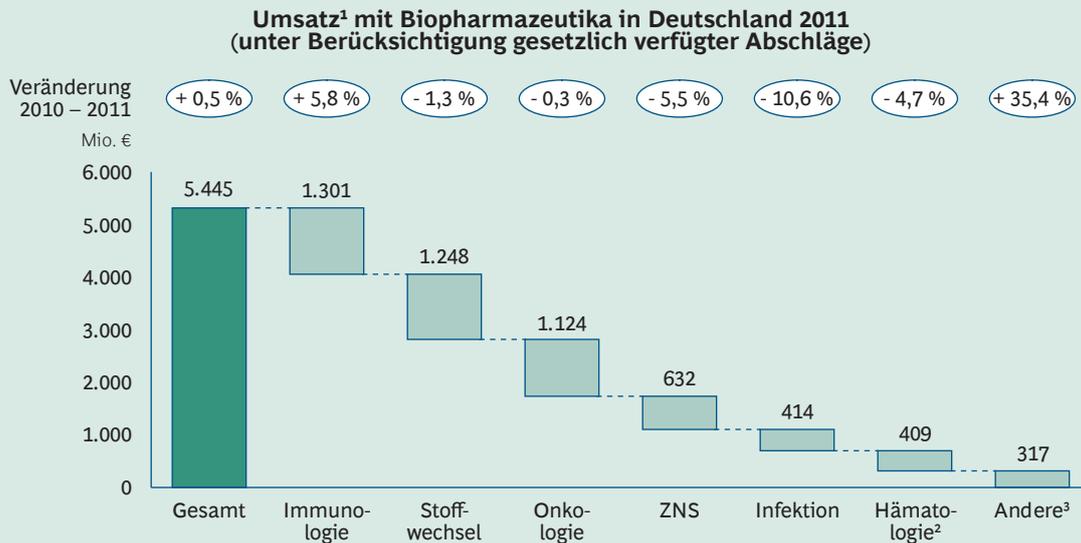
Besonders hoch ist der Anteil von Biopharmazeutika am Umsatz in der Immunologie, wie z. B. zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Hier machen die Biopharma-

zeutika 71 % des Umsatzes aus. In den Bereichen Stoffwechsel (z. B. Diabetes) und Onkologie (z. B. Brust-, Darm- und Blutkrebs) sind es jeweils ca. ein Drittel (38 % bzw. 35 %), in der nicht-onkologischen Hämatologie (z. B. Hämophilie, Anämie) ein Viertel (26 %). Eine geringere Bedeutung haben die Biopharmazeutika mit 13 % bzw. 16 % bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems (für die Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose) und in der Infektionsabwehr (hauptsächlich Impfstoffe). Alle anderen Therapiegebiete (u. a. Ophthalmologie, Pneumologie) zeigen mit ca. 3 % nach wie vor nur eine sehr geringe Durchdringung mit Biopharmazeutika.

3.2 In Deutschland sind aktuell rund 200 Biopharmazeutika zugelassen

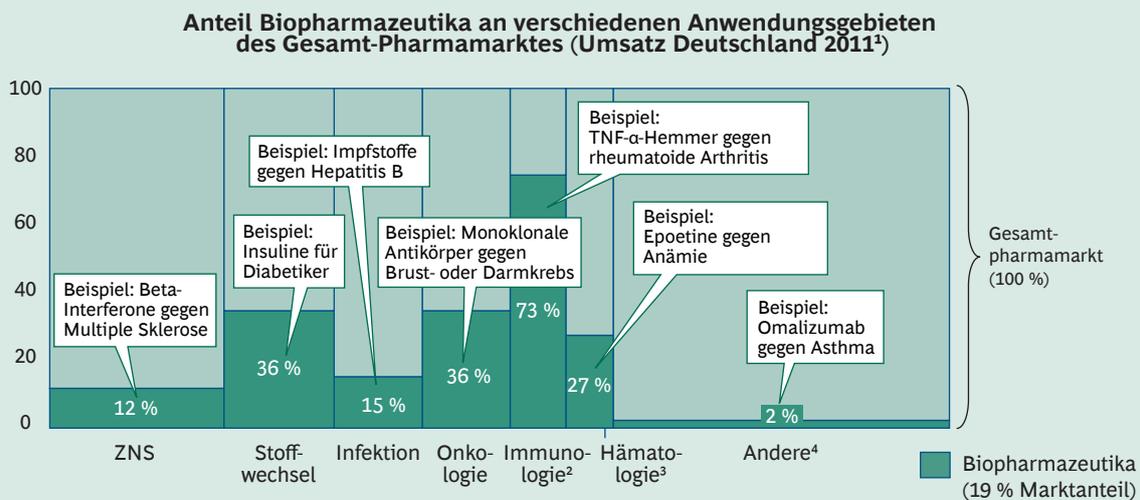
In Deutschland wurden 2011 insgesamt 34 Medikamente mit neuem Wirkstoff oder neuen Kombinationen bekannter Wirkstoffe zugelassen – in absoluten Zahlen damit deutlich mehr als 2010 (22 Zulassungen). Unter diesen Neuzulassungen waren 4 Biopharmazeutika. Der Anteil der Biopharmazeutika lag damit 2011 mit 12 % unter dem Durchschnitt der letzten zwölf Jahre von 20 bis 25 % (Abb. 4). Da die Zulassungszahlen jedoch erfah-

Abb. 2: Stagnation bzw. Rückgang des Umsatzes mit Biopharmazeutika in den meisten Anwendungsgebieten



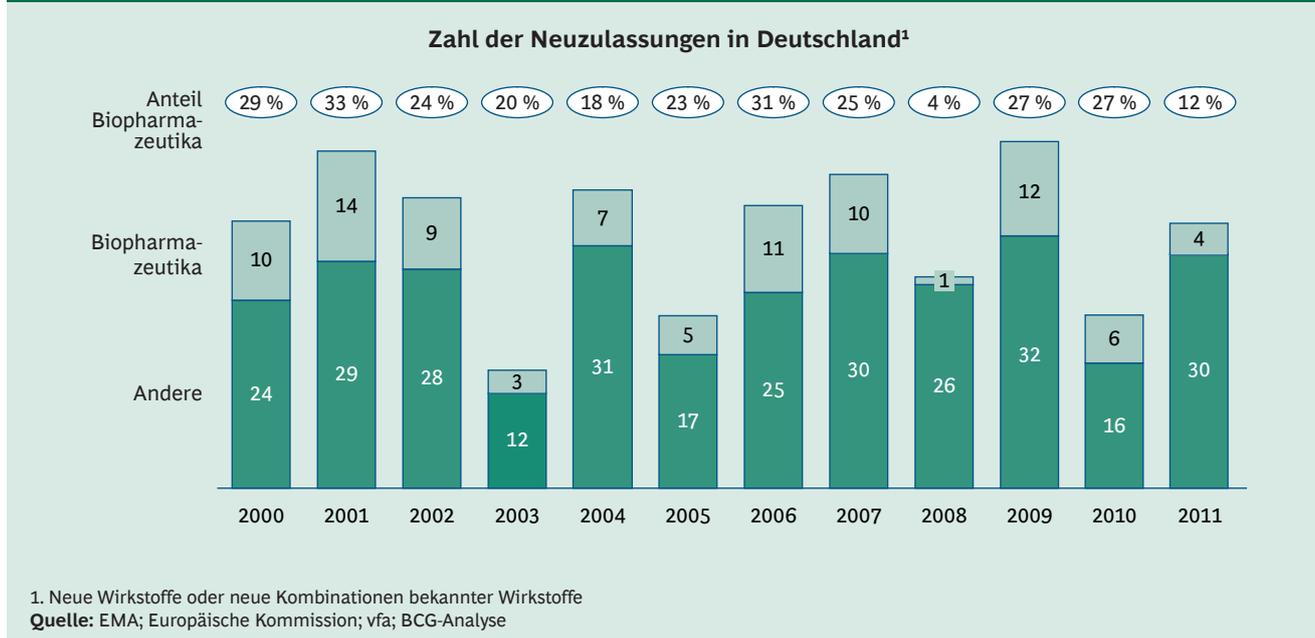
1. Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Klinikmarkt) nach ApU (Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen) unter Berücksichtigung gesetzlich verfügbarer Abschlüsse. Umsatzzahlen für 2010 aufgrund einer veränderten Datenbasis gegenüber der vorangegangenen Studie "Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2011" angepasst (erstmalig sind parenterale Zubereitungen enthalten) 2. Exklusive hämatologische Onkologie 3. U. a. Ophthalmologie, Osteoporose (monoklonale Antikörper), Pneumologie
Quelle: IMS Health; BCG-Analyse

Abb. 3: Anteil von Biopharmazeutika in verschiedenen Anwendungsgebieten praktisch gleichbleibend



1. Netto-Gesamtumsatz nach ApU (Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen); Umsatzzahlen für 2010 aufgrund einer veränderten Datenbasis angepasst 2. TNF-α-Hemmer gegen Rheumatoide Arthritis; exklusive Multipler Sklerose (s. ZNS) 3. U. a. Epoetine gegen Anämie; exklusive hämatologischer Onkologie 4. U. a. Ophthalmologie, Osteoporose (monoklonale Antikörper), Pneumologie
Quelle: IMS Health; BCG-Analyse

Abb. 4: 34 Neuzulassungen in Deutschland (2011) – darunter 4 Biopharmazeutika



rungsgemäß starken Schwankungen unterworfen sind, lässt sich daraus keine Tendenz hinsichtlich eines abnehmenden Biopharmazeutika-Anteils bei den Zulassungen erkennen. Vielmehr könnten im laufenden Jahr 2012 bis zu 8 Biopharmazeutika neu zugelassen werden.

Die 4 Neuzulassungen für Biopharmazeutika im Jahr 2011 verteilen sich auf unterschiedliche Therapiegebiete und Produktklassen. Hinzu kommen zwei biotechnologisch, aber ohne Einsatz gentechnischer Methoden hergestellte Produkte (Tabelle 1).

Eins der beiden neu zugelassenen Präparate mit monoklonalen Antikörpern ist seit rund 50 Jahren die erste Neuzulassung zur Behandlung des adulten Systemischen Lupus Erythematodes, einer schwerwiegenden Autoimmunerkrankung. Das andere Antikörper-Medikament wurde für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms entwickelt. Daneben erhielt ein rekombinantes Protein zur Verhinderung der Abstoßung von Nierentransplantaten die Zulassung. Auch Impfstoffe sind mit einem Nasenspray-Influenza-Impfstoff für Kinder und Jugendliche ab 24 Monaten (bis zum vollendeten 18. Lebensjahr) unter den neu zugelassenen Biopharmazeutika vertreten.

Die beiden neu zugelassenen biotechnologisch, aber ohne Einsatz gentechnischer Methoden hergestellten Produkte umfassen einen Influenza-Impfstoff, der im Falle einer offiziell erklärten Pandemie eingesetzt werden kann (Produktion erfolgt basierend auf den dann aktuellen A/H5N1-Antigenen), sowie ein Protein zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur¹, einer Sehnenveränderung in der Hand.

Damit waren Ende 2011 197 Biopharmazeutika auf dem deutschen Markt zugelassen (inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe). Unterteilt nach Molekülklassen stellen die "anderen rekombinanten Proteine" mit insgesamt 114 nach wie vor den größten Anteil. Zu diesen zählen neben einer großen Anzahl an Hormonen (Insuline, Epoetine, Wachstums- und Geschlechtshormone) auch Enzyme, Gerinnungsmodulatoren und Wachstumsfaktoren. Zudem sind 56 (biotechnologisch und gentechnisch hergestellte) Impfstoffe sowie 27 Medikamente mit monoklonalen Antikörpern zugelassen (Abb. 5).

1. Dieses wurde im Mai 2012 vom Hersteller vom Markt genommen, weil die besonderen Bedingungen für den Therapievergleich – in diesem Fall eine nicht medikamentöse Methode – vom G-BA bei der frühen Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurden.

Tabelle 1: Neuzulassungen von Biopharmazeutika und biotechnologisch hergestellten Medikamenten in Deutschland/EU 2011

Klassifizierung	Wirkstoff	Therapiegebiet	Wirkung/Nutzen	
Rekombinant	Antikörper	BELIMUMAB	Systemischer Lupus Erythematodes (SLE)	Monoklonaler Antikörper, der über die Bindung an BLYS die Lebensdauer der B-Lymphozyten verkürzt; reduziert Entzündungen und Organschädigungen bei SLE-Patienten
		IPILIMUMAB	Fortgeschrittenes Melanom	Monoklonaler Antikörper, der über die Bindung an CTLA-4 T-Zellen aktiviert; T-Zellen töten die nach Behandlung im Körper verbliebenen Tumorzellen bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ab
	Andere rekombinante Proteine	BELATACEPT	Abstoßung von Nierentransplantaten	Fusionsprotein auf Antikörperbasis, das über die Bindung an T-Zellen deren Aktivität unterdrückt; verhindert die Abstoßung einer verpflanzten Niere
	Gentechnisch (rekombinant) hergestellter Impfstoff	INFLUENZA-IMPfstoff	Influenza-Prophylaxe bei Kindern	Nasenspray-Impfstoff zur Vorbeugung gegen Influenza A (Subtypen H1N1 und H3N2) und Influenza B; für Kinder und Jugendliche ab 24 Monate bis zum vollendeten 18. Lebensjahr
Nicht rekombinant	Biotechnologisch hergestellter Impfstoff	INFLUENZA-IMPfstoff	Influenza-Prophylaxe im Pandemiefall	Impfstoff zum Schutz vor dem Grippevirus A/H5N1 („Vogelgrippe“)
	Biotechnologisch hergestelltes Protein	MIKROBIELLE COLLAGENASE	Dupuytren'sche Kontraktur	Collagenase-Präparat aus Clostridium histolyticum; zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur (Sehnenveränderung in der Hand) bei Erwachsenen durch Zersetzung der zur Fingerkrümmung führenden Kollagen-Stränge

Abb. 5: 197 Biopharmazeutika auf dem deutschen Markt Ende 2011 zugelassen



1. Inkl. biotechnologisch und gentechnisch hergestellter Impfstoffe 2. Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt
Anmerkung: Stichtag 31.12.2011

Quelle: Unternehmensauskünfte; EvaluatePharma; BCG-Analyse

Biopharmazeutika im Spiegel internationaler Entwicklungen – sinkende Wachstumsraten erfordern Erschließung neuer Therapiegebiete



Dagmar Wald-Eßer,
Projektmanagerin
Gesundheitspolitik,
IMS Health

Biopharmazeutika bieten innovative und vielversprechende Therapiemöglichkeiten für schwer kranke Patienten; sie waren auch jahrelang Garanten eines stetigen Wachstums für die forschenden Arzneimittelhersteller. Dieser Wachstumsmotor ist nicht nur in Deutschland ins Stocken geraten.

Aufgrund ihres hohen Molekulargewichtes und ihrer Herstellung in lebenden Zellkulturen benötigen Biopharmazeutika sehr aufwändige Produktionsprozesse. Wegen der

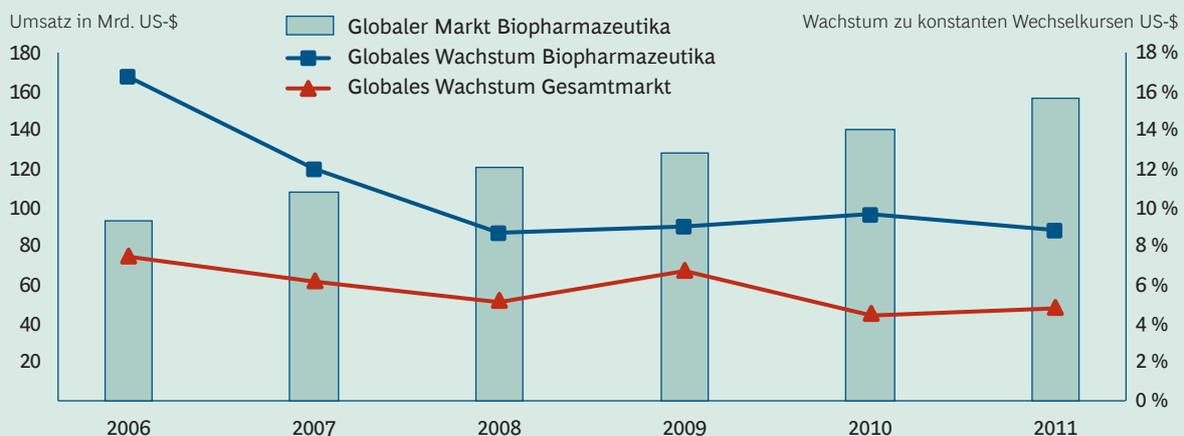
enormen Investitionen in Forschung, Entwicklung und Produktion sind sie zudem meist im Hochpreissegment angesiedelt. Das stellt auch die Gesundheitspolitik vor besondere Herausforderungen: Zwar lassen sich mit Biopharmazeutika oft erheblich bessere Therapieerfolge erzielen, jedoch erhalten aus Kostengründen nicht alle Patienten, die sie eigentlich benötigen, diese Präparate.

In Anbetracht zunehmender Regulierungen des Arzneimittelmarktes fürchten die Hersteller daher, dass die Refinanzierung der eingesetzten Mittel immer schwieriger wird und machen dies u. a. am international deutlich unterschiedlichen Einsatz von Biopharmazeutika fest. Denn die Hauptmärkte Europas tragen vergleichsweise wenig zum Wachstum bei.

Haupteinsatz in der Spezial-, aber auch Primärversorgung und Prävention

Mit einem Umsatz von US\$ 156,6 Mrd. haben Biopharmazeutika derzeit weltweit einen Anteil von 18 % an den

Wachstumsrate von Biopharmazeutika trotz eines steilen Rückgangs immer noch doppelt so hoch wie im Gesamtmarkt



Anmerkung: Bruttoangaben, ohne Berücksichtigung gesetzlich verfügbarer Abschläge und ohne Abzug sonstiger Rabatte
Quelle: IMS Health; MIDAS; MAT Dezember 2011; nur Biopharmazeutika-Markt

gesamten Arzneimittelausgaben. Ihre Domäne ist der Bereich der Spezialpräparate, so verordnen Ärzte Biopharmazeutika besonders häufig bei Autoimmunerkrankungen und in der Onkologie. Nur rund ein Viertel der Biopharmazeutika werden in der Primärversorgung eingesetzt. Auch hier sind die Schwerpunkte eindeutig. Ganze 21 Prozentpunkte entfallen auf die Diabetes-Behandlung und Impfstoffe.

Ferner ist die Prävention hervorzuheben, denn auf biopharmazeutische Impfstoffe entfällt ein Ausgabenanteil von immerhin 8 %. Das ist insofern bemerkenswert, als sich zukünftige Erwartungen in der Forschung vermehrt auf Vakzine zur Verhinderung schwerer Erkrankungen richten. So weisen neuere Forschungsergebnisse darauf hin, dass jedes sechste Karzinom wohl durch Infekte bedingt ist (vgl. Ärztezeitung vom 08.05.2012). Neben Antibiotika und antiviralen Mitteln setzt man hier auch auf Impfungen als Gegenmaßnahme. HPV-Impfstoffe gegen Gebärmutterhalskrebs markierten dabei bereits einen Meilenstein.

Allerdings haben Biopharmazeutika weltweit an Wachstum verloren. Zwar sind die Zuwächse in diesem Segment immer noch doppelt so groß wie im gesamten Pharmamarkt; ein seit 2006 zu verzeichnender steiler Rückgang führt aber in der Branche zu großer Verunsicherung. IMS Health schätzt die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate des Biopharmazeutikamarktes auf rund + 7,7 % in den Jahren 2010 – 2015 und + 4,8 % in den Jahren 2015 – 2020. Damit wird für 2020 ein weltweites Marktvolumen von rund US\$ 250 Mrd. erwartet (Bruttoangaben, ohne Berücksichtigung gesetzlich verfügbarer Abschläge und ohne Abzug sonstiger Rabatte).

Unterschiedliche Preisbildungs- und Erstattungssysteme in Europa

Zahlreiche Eingriffe in den Markt, insbesondere in die Preisbildung und Erstattung, begrenzen das nach Markteinführung erzielbare Umsatzvolumen und beschränken die Refinanzierungsmöglichkeiten der Forschungs- und Entwicklungskosten auf einen engen Zeitraum. Arzneimittelpreise werden nicht durch Angebot und Nachfrage, sondern den "Trial and Error"-Prozess bei der Implementierung von Regulierungsmaßnahmen geprägt.

Nachdem in vielen Ländern Europas bereits staatliche Eingriffe in die Preisbildung mit unterschiedlichen Ausprägungen etabliert wurden, gelten auch in Deutschland durch das AMNOG neue Regeln.

In der EU wird derzeit die Überarbeitung einer Richtlinie diskutiert, die mehr Transparenz bei den europäischen Regelungen für die Erstattung bringen soll. Dessen ungeachtet wird der europäische Markt aufgrund der unterschiedlichen Rahmenbedingungen aber weiterhin sehr heterogen bleiben.

Europäische Märkte im Vergleich: Deutschland (noch) Nr. 1

Bezogen auf die wirtschaftliche Bedeutung sind die USA ganz klar der Schlüsselmarkt für Biopharmazeutika. Hier wurden 2011 rund 46 % mit diesen Präparaten generiert. Bereits mit deutlichem Abstand landet Japan bei diesem Vergleich mit 9,1 % des Umsatzes an der zweiten Position. Auf Platz 3 folgt Deutschland mit 7,8 %, das in Europa die Spitzenreiterposition einnimmt. Es folgen Frankreich (6,0 %), Italien (4,0 %), Spanien (3,3 %) und das Vereinigte Königreich (2,7 %).

Problematisch ist der Anteil der Top5 EU-Pharmamärkte am Wachstum des Biopharmazeutikamarktes. Hierzu konnten die europäischen Top-Länder nur mit insgesamt 14,6 % beitragen und liegen damit einen Prozentpunkt unter dem Wert, den Japan trotz deutlich kleinerer Bevölkerung mit 15,7 % allein generierte. Unangefochtener Spitzenreiter sind auch hier mit 45,3 % die USA.

Deutschland rangiert zwar auch in diesem Feld an der Spitze der Top 5 Pharmamärkte Europas, hier sind aber die Folgen der politischen Eingriffe seit dem GKV-Änderungsgesetz und AMNOG besonders spürbar. Sowohl das Preismoratorium als auch die gesetzlich vorgeschriebenen Herstellerrabatte haben bereits jetzt die Grenzen des Wachstums deutlich markiert. So frisst z. B. in Deutschland der ab August 2010 geltende hohe Zwangsrabatt von 16 % in 2011 nahezu das gesamte Marktwachstum bei den Biopharmazeutika auf (s. vorliegender Bericht "Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2012").

Kommen dann noch die Auswirkungen des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung hinzu, die ja erst langsam zu wirken beginnen, wird sich mit hoher Wahrscheinlichkeit das bereits jetzt geringe Wachstum noch weiter minimieren.

Hersteller vor massiven Herausforderungen

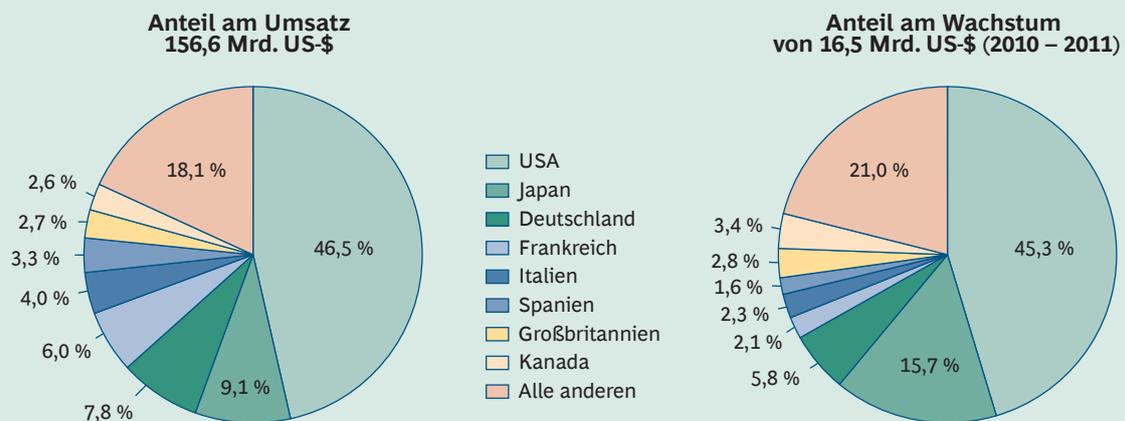
Diese Entwicklung stellt die Hersteller von Biopharmazeutika vor massive Herausforderungen. Hohe Preise machen den Biopharmazeutikamarkt attraktiv für Biosimilars und Reimporte. Zwar belief sich der Marktanteil von Biosimilars im Jahr 2011 lediglich auf 1,2 % des Biopharmazeutika-Umsatzes, Patentausläufe und Modelle zur Förderung von Biosimilars können in den nächsten Jahren jedoch zu einem deutlichen Anstieg führen. Allein in den nächsten drei Jahren laufen Patente für Biopharmazeutika aus, die einen globalen Wert von mehr als 60 Mrd. US-Dollar haben.

Daher ist das Erschließen neuer Therapiegebiete notwendig, um weiterhin Wachstum – auch in Europa – zu generieren. Erfolgversprechend sind dabei die Präparate, die derzeit in den Pipelines der Unternehmen stecken. Nach Angaben von BCG und vfa bio betreffen 46 % der aktuel-

len Entwicklungen neue Anwendungsgebiete, in denen bislang keine Biopharmazeutika verfügbar sind. Hierzu gehören neben Alzheimer und Hautkrebs auch Prostatakrebs, Systemischer Lupus Erythematoses sowie die Prophylaxe von Hirnhautentzündungen.

Klar ist: Der Bedarf an innovativen Biopharmazeutika wird – auch durch die demographische Entwicklung – in den nächsten Jahren weiter wachsen. Langfristig werden sich die hohen Entwicklungskosten neuer Wirkstoffe jedoch nur dann rechnen, wenn Eingriffe in die Preisbildung und Erstattungspreise mit Augenmaß erfolgen. Noch ist Deutschland ein Land, in dem neue biopharmazeutische Wirkstoffe recht früh für die Patienten verfügbar sind. Doch auch hier könnte es künftig zu Änderungen kommen, und deutsche Patienten werden womöglich länger auf innovative Präparate warten müssen als Patienten in anderen europäischen Ländern.

Globale Märkte im Vergleich (2011) – Deutschland (noch) Nr. 1 in Europa



Anmerkung: Bruttoangaben, ohne Berücksichtigung gesetzlich verfügbarer Abschläge und ohne Abzug sonstiger Rabatte
 Quelle: IMS Health; MIDAS; MAT Dezember 2011; nur Biopharmazeutika-Markt

3.3 Kontinuierliches Wachstum der Biopharmazeutika-Pipeline – insbesondere in klinischen Studien der Phase III

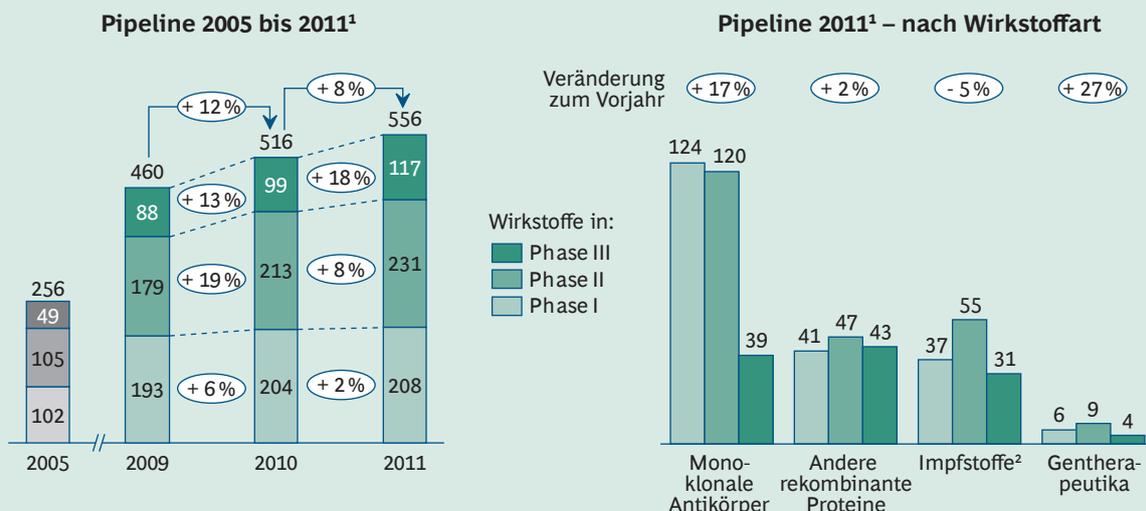
Im Rahmen dieser Studie wurde auch die klinische Entwicklungspipeline für Biopharmazeutika betrachtet – also die Gesamtschau aller klinischen Entwicklungsprogramme, inklusive solcher, bei denen schon ein Zulassungsverfahren läuft. An der Entwicklung der letzten Jahre lässt sich die stetig wachsende Bedeutung der Biopharmazeutika ebenfalls erkennen: Seit der ersten Ausgabe dieses Berichts im Jahr 2006 hat sich die Zahl der Wirkstoffkandidaten mehr als verdoppelt, von 256 Präparaten im Jahr 2005 auf 556 Präparate Ende 2011 (Abb. 6, links). Allein gegenüber dem Vorjahr nahm die Anzahl der klinischen Entwicklungskandidaten um 8 % zu, und dies trotz der sich verschlechternden Rahmenbedingungen für die biopharmazeutische Industrie in Deutschland. Dieses Wachstum ist hauptsächlich durch die mit + 18 % erneut starke Zunahme der Präparate in der dritten klinischen Erprobungsphase begründet. Die Zahl der Projekte in Phase I ist hingegen lediglich um 2 % gegenüber 2010 gewachsen – dies stellt möglicherweise

ein erstes Zeichen dafür dar, dass die Unternehmen bei den sich verschlechternden Rahmenbedingungen zurückhaltender wurden, Projekte aus der präklinischen Entwicklung in die kostenintensive klinische Entwicklung zu überführen.

Wie bereits in den Vorjahren verzeichnet die Wirkstoffgruppe der monoklonalen Antikörper mit 17 % einen soliden Zuwachs (Anstieg in allen Phasen auf insgesamt 283) und unterstreicht somit ihre Reputation als Wachstumsmotor der medizinischen Biotechnologie (Abb. 6, rechts). Zwar wuchsen Gentherapeutika mit 27 % noch stärker, jedoch ausgehend von einer sehr kleinen Basis an Projekten (von 15 auf 19).

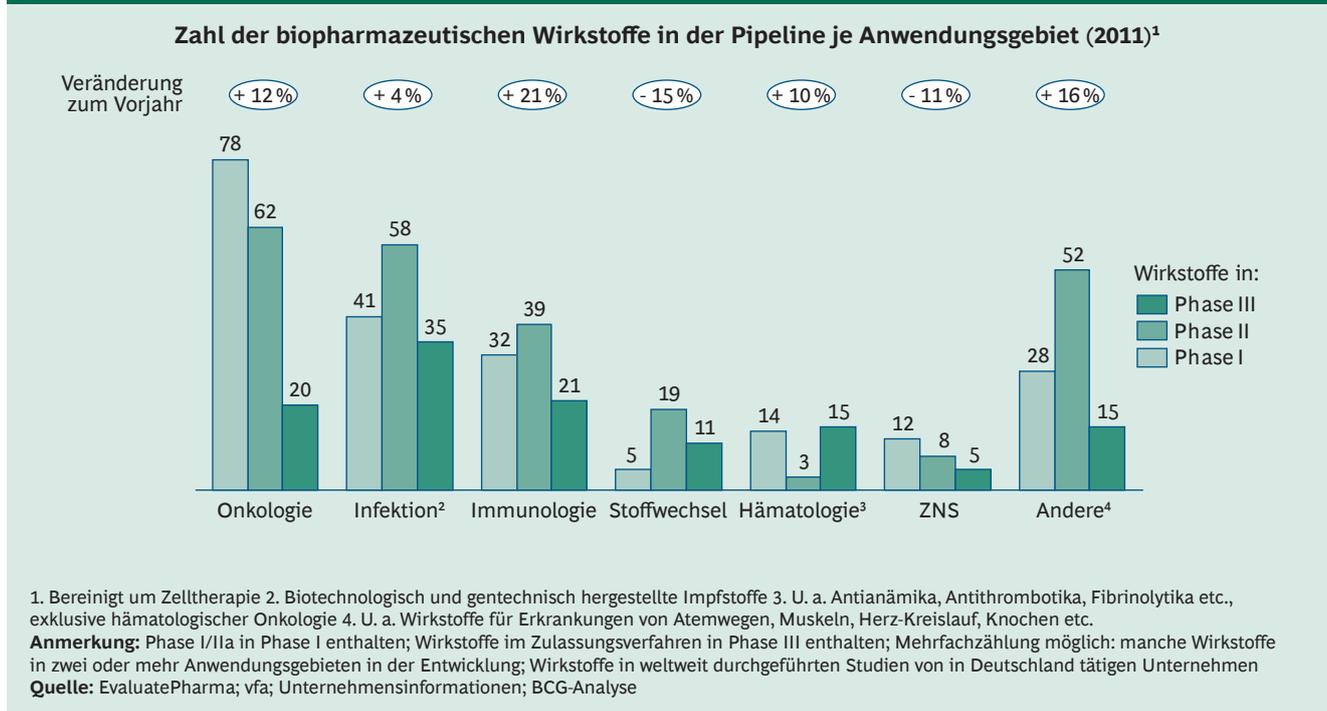
Kaum Zuwachs gab es hingegen bei den Projekten mit "anderen rekombinanten Proteinen" (+ 2 %; insgesamt 131 Entwicklungsprojekte). Die Zahl der Entwicklungskandidaten für biotechnologisch und/oder gentechnisch hergestellte Impfstoffe verringerte sich 2011 um 5 %, was primär auf weniger Produkte in der klinischen Phase I zurückzuführen ist.

Abb. 6: Kontinuierliches Wachstum der Biopharmazeutika-Pipeline – insbesondere in klinischen Studien der Phase III



1. Anzahl neuer Wirkstoffe in der am weitesten fortgeschrittenen Phase, bereinigt um Zelltherapie 2. Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt
Anmerkung: Projekte in Phase I/IIa wurden Phase I zugeordnet; Projekte im Zulassungsverfahren sind in Phase III enthalten; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen
Quelle: EvaluatePharma; vfa; Unternehmensauskünfte; BCG-Analyse

Abb. 7: Entwicklungsschwerpunkt nach wie vor bei onkologischen Präparaten und Antiinfektiva



Entlang der Therapiegebiete liegt der zahlenmäßige Entwicklungsschwerpunkt nach wie vor bei onkologischen Präparaten und (präventiven und therapeutischen) Antiinfektiva, die um 12 % auf 160 bzw. um 4 % auf 134 Kandidaten angestiegen sind (Abb. 7). Dabei sind rund 50 % der in Entwicklung befindlichen Krebs-therapeutika in den Phasen II und III der klinischen Entwicklung. Gemeinsam mit den Antiinfektiva machen sie damit nunmehr knapp über die Hälfte der Entwicklungskandidaten aus.

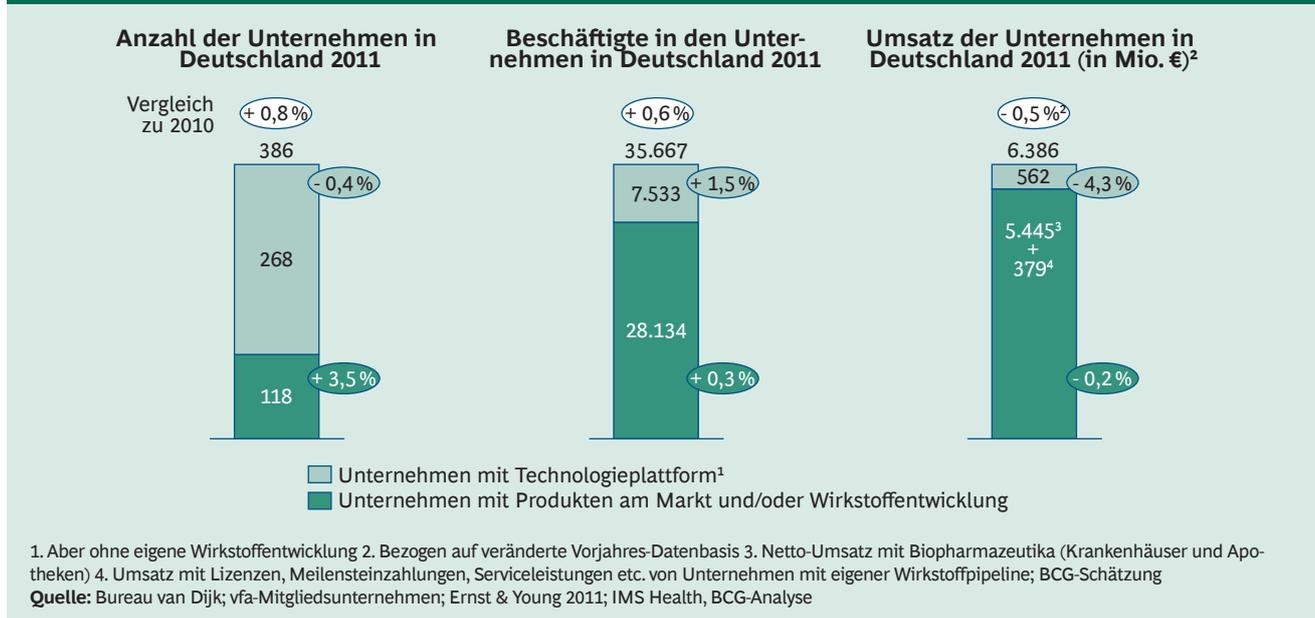
Das mit 21 % stärkste Wachstum gegenüber 2010 zeigen die Wirkstoffe für die Immunologie mit 92 Entwicklungsprojekten, gefolgt von denen für andere Anwendungsgebiete mit 16 % Wachstum und 95 Entwicklungsprojekten. Für die Anwendungsgebiete Stoffwechselkrankheiten und Krankheiten des zentralen Nervensystems (ZNS) verringerte sich die Anzahl der Entwicklungsprojekte um 15 % (minus 6 Projekte) bzw. 11 % (minus 3 Projekte). Im Bereich Stoffwechselkrankheiten ist dies durch weniger Neuprojekte in Phase I bedingt. Und wie auch im Bereich ZNS haben wegen der kleinen Anzahl an Projekten klei-

ne Änderungen bei den Projektzahlen größere prozentuale Auswirkungen (Abb. 7).

3.4 Trotz hoher Potenziale Stagnation auf allen Ebenen

In Deutschland waren 2011 insgesamt 386 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie tätig; sie erwirtschafteten einen Gesamtumsatz von € 6,4 Mrd. Der größte Teil dieses Umsatzes (€ 5,8 Mrd.) wird von den 118 Unternehmen erarbeitet, die eigene Medikamente entwickeln oder bereits vermarkten. Neben den bereits diskutierten Produktumsätzen von € 5,4 Mrd. generierten gerade kleinere Biotech-Unternehmen Umsätze auch in Form von Lizenzgebühren und Meilensteinzahlungen aus Kooperationsverträgen in Höhe von € 0,4 Mrd. Insgesamt hat sich der Umsatz dieser Unternehmen im Vergleich zum Vorjahr um 0,2 % verringert. Der Umsatz der Unternehmen mit Technologieplattformen (aber ohne eigene Medikamentenentwicklung) fiel das zweite Jahr in Folge, wobei sich der Trend sogar noch verstärkt hat (von - 2 % in 2010 auf - 4 % in 2011). Die Umsätze der

Abb. 8: Trotz hoher Potenziale Stagnation auf allen Ebenen



Unternehmen mit Technologieplattformen summierten sich auf € 562 Mio. (Abb. 8).

Weder der Umsatzrückgang noch die prägnanten gesundheitspolitischen Einschnitte im Arzneimittelbereich hatten bisher einen negativen Einfluss auf die Anzahl der Mitarbeiter in der medizinischen Biotechnologie in Deutschland. Deren Zahl ist sowohl bei den Unternehmen mit Technologieplattformen als auch bei den Firmen, die eigene Medikamente entwickeln oder bereits vermarkten, relativ konstant geblieben (Abb. 8). Ob diese erfreuliche Entwicklung bei den Arbeitsplätzen auch 2012 anhält, bleibt abzuwarten, zumal einige große Firmen in Deutschland bereits Restrukturierungsmaßnahmen eingeleitet oder angekündigt haben.

Die Anzahl der Unternehmen mit Technologieplattformen blieb erneut auf Vorjahresniveau (268 im Jahr 2011). Die Zahl der Firmen mit Produkten in der Entwicklung oder schon auf dem Markt hat sich um weitere 4 auf jetzt insgesamt 118 erhöht (Abb. 8).

3.5 Wirtschaftlicher Ausblick

Die politischen Rahmenbedingungen haben sich 2011 in Deutschland für die biopharmazeutische Industrie weiter verschlechtert: Die Schere zwischen Investition und Wachstum klappt immer weiter auseinander. Dies gefährdet langfristig den Nachschub an Innovationen für die Patienten sowie die Arbeitsplätze in einer der wichtigsten Zukunftsindustrien unseres Landes. So haben einseitige politische Markteingriffe in Form von Zwangsrabatten und Preismoratorium das Wachstum im Jahr 2011 "kassiert". Mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), das am 1. Januar 2011 in Kraft trat, setzt sich die Ära der dirigistischen Marktregulierung weiter fort. Das AMNOG ist die größte Zäsur für den Arzneimittelmarkt, da die Marktpreisbildung spätestens ein Jahr nach Markteinführung eines Medikaments mit einem neuen Wirkstoff endet. Ab diesem Zeitpunkt gilt ein zwischen Hersteller und dem Spitzenverband der Krankenkassen ausgehandelter Erstattungsbetrag.

Der Weg zu diesem Erstattungsbetrag ist vielstufig: Jedes neue Arzneimittel wird nun vom G-BA (dem Gemeinsamen Bundesausschuss) hinsichtlich seines Zusatznutzens gegenüber einer bereits vorhandenen Therapie bewertet, was

grundsätzlich richtig ist. Hierbei stützt sich der G-BA in aller Regel auf ein von ihm beauftragtes Gutachten durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). In einem Nutzenbeschluss stellt der G-BA das Vorhandensein sowie das Ausmaß eines solchen Zusatznutzens fest (s. Kapitel 5). Auf Basis dieses Beschlusses und der Preise in anderen EU-Ländern beginnen dann Erstattungs-/Rabattverhandlungen des Herstellers mit dem Spitzenverband der Krankenkassen. Sollte hierbei keine Einigung erzielt werden, entscheidet eine Schiedsstelle über den Erstattungsbetrag, der dann rückwirkend ab dem 13. Monat nach Markteinführung gilt. Der Erstattungsbetrag gilt laut Gesetz nicht nur für die gesetzlichen Krankenkassen, sondern auch für die privaten Krankenversicherungen. Präparate ohne Zusatznutzen werden sofort mit einem Festbetrag belegt; falls dies nicht möglich ist, wird für sie ein Erstattungsbetrag auf maximaler Höhe der Vergleichstherapie verhandelt.

Durch die Implementierung dieses neuen Modus zur Festlegung von Erstattungsbeträgen ist für die Pharma- und Biotech-Unternehmen die Abschätzung des künftigen Umsatzes in Deutschland schlecht kalkulierbar geworden. Hinzu kommen die möglichen negativen Auswirkungen auf die Umsätze in anderen Ländern, die sich meist an den deutschen Medikamentenpreisen orientieren. Die ersten Nutzenbewertungsverfahren haben gezeigt, dass dieses für alle Beteiligten in Deutschland neue Prozedere noch nicht "rund läuft". So gibt es bei einer Reihe von Punkten Justierungs- und Verbesserungsbedarf (s. Kapitel 5). Noch investieren die Firmen Milliarden in ihre biopharmazeutische Pipeline, die seit vielen Jahren ein kontinuierliches und oft zweistelliges Wachstum aufweist. Werden Firmen dies aber weiterhin tun, wenn sich die Innovation am Ende des Tages nicht mehr auszahlt? Schon heute kostet die Entwicklung eines einzigen neuen Wirkstoffes US-\$ 1 – 1,6 Mrd. bis zur Zulassung² – Tendenz steigend. Forschung und Entwicklung werden zukünftig noch komplexer, teurer und langwieriger: Neben den Daten für die Zulassung müssen noch weitere Daten für die Nutzen- bzw. Kosten-Nutzen-Bewertungen gewonnen werden, wobei erschwerend hinzukommt, dass sich die Anforderungen von Land zu Land unterscheiden; und meist müssen Firmen auch nach der Zulassung noch weitere, von der europäischen Zulassungsagentur EMA verlangte Studien durchführen.

Dabei kann und wird es Innovationen nicht zum Nulltarif geben – die staatlichen Maßnahmen in ihrer gegenwärtigen

Form gefährden vielmehr den Pharmaforschungsstandort Deutschland und die Versorgung der Patienten mit neuen therapeutischen Optionen, die in vielen Anwendungsgebieten dringend benötigt werden. Eine zukunftsorientierte Innovationspolitik sieht anders aus: Diese würde es auf wettbewerblichem statt auf dirigistischem Wege ermöglichen, die Lösungen zu nutzen, welche die medizinische Biotechnologie in den Krankheitsgebieten mit hohem "unmet medical need" bieten kann – zum dreifachen Vorteil: für die betroffenen Patienten, die Gesellschaft und den Standort Deutschland.

3.6 Die medizinische Biotechnologie bietet vielfältige berufliche Einstiegs- und Weiterentwicklungsmöglichkeiten

Trotz der sich verschlechternden Rahmenbedingungen bleibt die Anzahl der Beschäftigten in der medizinischen Biotechnologie in Deutschland mit heute gut 35.500 zu meist hoch qualifizierten Angestellten auf beachtlichem Niveau. Dazu haben sowohl die großen, internationalen forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen als auch die kleinen bis mittelgroßen Biotech-Unternehmen beigetragen. Sie bieten eine Fülle unterschiedlicher Arbeitsplätze, die oft eine hohe Spezialisierung und Expertise erfordern und für deren Besetzung neben Akademikern insbesondere Personen mit Fachausbildungen benötigt werden. Bei den Ausbildungsberufen sind vor allem Laborkräfte wie biologisch-technische, chemisch-technische und pharmazeutisch-technische Assistenten, Produktionstechniker wie Chemikanten und Pharmakanten, Tierpfleger sowie Absolventen mit kaufmännischen Abschlüssen gefragt.

Zum zweiten Mal seit Erscheinen dieser Studienreihe soll auch im diesjährigen Report die Vielfalt der Aufgaben und Karrieremöglichkeiten in der medizinischen Biotechnologie vorgestellt werden – in diesem Jahr mit dem Schwerpunkt auf der Aus- und Weiterbildung. Illustriert wird dies anhand der Werdegänge von neun Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern aus verschiedenen Unternehmen der medizinischen Biotechnologie in Deutschland. Auffällig ist die enorme Bandbreite der Einstiegsmöglichkeiten, die die gesamte biotechnologische Wertschöpfungskette abdeckt: Sie reicht von der Ausbildung zum/zur Kaufmann/Kauffrau für Marketingkommunikation über die Ausbildung zum Elektroniker für Automatisierungstechnik bis hin zu den "klassischen" Ausbildungsberufen wie Biologielaborant/-in und Chemielaborant/-in.

Jobs in der Biotechnologie



Stephan Rief
Pharmazeutische Entwicklung,
parenterale Arzneiformen

Werdegang

1982 – 1986: Weiterbildung zum Chemotechniker in der Fachrichtung Chemie

1975 – 1978: Ausbildung zum Chemielaboranten bei der Knoll AG in Ludwigshafen

"Zu Beginn meiner Ausbildung habe ich mir nicht vorstellen können, wie vielseitig und abwechslungsreich die Arbeit in der medizinischen Biotechnologie sein kann. In der pharmazeutischen Entwicklung kann man einen Pharmawirkstoff von der ersten Formulierung bis zur Zulassung begleiten.

Nach wie vor fasziniert mich ganz besonders, wie viele unterschiedliche Fachrichtungen – auch international – bei der Entwicklung eines innovativen Arzneimittels zusammenarbeiten müssen. Dies gibt immer wieder Impulse, die eigene Arbeit zu überdenken. Sich dem Wandel der Pharmaentwicklung und den unterschiedlichen behördlichen Auflagen zu stellen, Impulse aufzugreifen und neue Wege zu gehen, dies ist das Interessante an meiner Arbeit in der biotechnologischen Forschung."



Joachim Nußbaum
Global Drug Discovery
Global Biologics
Biotech Development

Werdegang

2003 – 2005: Fernstudium der Molekularen Biologie, Universität Mainz

1995 – 1999: IHK-Ausbildung zum Industriemeister Chemie

1982 – 1985: Ausbildung zum Biogielaboranten

"Das Interesse an Technik und Naturwissenschaften führte mich als 16-jähriger zur Bayer AG, wo ich auf eine innovative und engagierte Ausbildungsabteilung traf.

Fort- und Weiterbildung haben mein Arbeitsleben stets begleitet. Ich bin froh, mit Bayer einen Arbeitgeber gefunden zu haben, der dies immer unterstützt hat.

Seit vielen Jahren beschäftige ich mich mit dem hochinteressanten Arbeitsgebiet der Biotechnologie und hoffe, dass das noch lange so bleibt."

Jobs in der Biotechnologie



**Boehringer
Ingelheim**

Alexander Aigner
Ausbildung zum Elektroniker
für Automatisierungstechnik

Werdegang

Seit 2010: Ausbildung zum Elektroniker für Automatisierungstechnik bei Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG in Biberach. Im Laufe der Ausbildung mehrmonatige Einsätze in den Vor-Ort-Stellen Biopharmaceuticals Biotec I und II sowie in den Sterilherstellungen

2009 – 2010: Einjährige-Berufsfachschule für Elektrotechnik in Biberach

2003 – 2009: Mittlere Reife an der Realschule Munderkingen

"Mit der Ausbildung zum Elektroniker für Automatisierungstechnik habe ich auf jeden Fall eines meiner Hobbys zum Beruf gemacht. Außerdem macht mir die abwechslungsreiche Arbeit teilweise alleine, aber auch mit vielen netten Kollegen im Team viel Spaß.

Teil der Ausbildung ist das Aufbauen und Verdrahten von Anlagen sowie das Programmieren von Anlagenabläufen. Dies konnte ich in den Vor-Ort-Einsätzen ausführen und dabei an meine Grenzen gehen.

In der gentechnischen Fermentation und in den Sterilherstellungen war ich für den Umbau, die Wartungen und Fehlerbehebung an den Anlagen zuständig. Dafür muss man bei ihnen jede Schraube kennen und wissen, wozu sie da ist."



**Boehringer
Ingelheim**

Sarah Baier
Ausbildung zur
Biologielaborantin

Werdegang

2009 – 2012: Ausbildung zur Biologielaborantin bei Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG in Biberach. Im Laufe der Ausbildung achtmonatiger Vor-Ort-Einsatz in der Biopharmazie - Qualitätskontrolle - Kohlenhydratanalytik

2006 – 2009: Ernährungswissenschaftliches Gymnasium Sigmaringen mit Abschluss Abitur; während dieser Zeit Mitglied im Schülerforschungszentrum Bad Saulgau, Teilnahme am naturwissenschaftlichen Wettbewerb Jugend forscht

"Mit der Ausbildung zur Biologielaborantin habe ich definitiv meinen Traumberuf gefunden. Jeder Tag ist anders als der davor, meine Arbeit ist sehr abwechslungsreich, und häufig stehe ich dabei vor neuen Herausforderungen. Am besten gefällt mir das Planen, Durchführen und Auswerten von Experimenten. Dabei habe ich immer im Hinterkopf, dass deren Ergebnisse vielleicht die Entwicklung eines neuen Wirkstoffes ein klitzekleines Stück voranbringen oder die Qualität eines bereits vorhandenen Medikaments sichern.

Ich denke, die Qualitätskontrolle ist einer der wichtigsten Bereiche in einem Pharmaunternehmen überhaupt, denn jeder Patient möchte gerne, dass in seinem Medikament auch das drin ist, was drin sein sollte!"

Jobs in der Biotechnologie



**Boehringer
Ingelheim**

Patrick Stiller
Ausbildung zum
Chemielaboranten

Werdegang

2009 – 2012: Ausbildung zum Chemielaboranten bei
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG in
Biberach. Im Laufe der Ausbildung viermonatiger Vor-Ort-
Einsatz in der Biopharmazie - Qualitätskontrolle

2009: Abitur am Pestalozzi-Gymnasium in Biberach

"Von Beginn meiner Ausbildung an wusste ich, dass die Tätigkeit als Chemielaborant der richtige Beruf für mich ist. Ich habe die Entscheidung für diese Ausbildung in keinem Moment bereut. Ich finde es sehr spannend, ein Teil dieses 'Getriebes' zu sein, das nicht nur jeden Tag an neuen potenziellen Medikamenten forscht, sondern auch sicherstellt, dass alle Wirkstoffe die hohen Qualifikationen erreichen.

In der Biopharmazie war es spannend zu sehen, wie die entsprechenden Moleküle auf ihre Reinheit gemäß den europäischen und internationalen Richtlinien überprüft werden. In dieser Zeit hatte ich auch mit Methoden der Wasseranalytik zu tun, die die Qualität des zur Produktion der Medikamente verwendeten Wassers kontrolliert."



genzyme
A SANOFI COMPANY

Marie Lattemann
Ausbildung zur Kauffrau für
Marketingkommunikation

Werdegang

Seit August 2010: Ausbildung zur Kauffrau für Marketing-
kommunikation bei Genzyme, einem Unternehmen der
Sanofi-Gruppe

November 2009 – Februar 2010: Praktikum bei Ferrero

August 2009 – Oktober 2009: Praktikum bei Grey

Juni 2007: Abschluss allgemeine Hochschulreife

"Ich wollte eine Ausbildung, die mich fordert. Die bekommt man in einem Biotech-Unternehmen wie Genzyme wirklich!

Insbesondere das Marketing, welches sich mit innovativen und hochkomplexen Therapien befasst, bietet praxisnahe und kreative Aufgaben. Die Tatsache, dass diese Therapien für Patienten hoffnungbringend sind, machen meine Arbeit besonders sinnstiftend. Um diese komplexen Therapien verständlich zu machen, muss man eben kreativ werden.

Es führt mich als Mensch dazu, mich mit komplexeren Zusammenhängen tiefgreifender auseinanderzusetzen. Ich merke auch, dass es hier um mehr als Medikamente geht – Therapie, Hoffen, Bangen, der einzelne Patient und das große Gesundheitssystem – alles hängt in gewisser Weise zusammen."

Jobs in der Biotechnologie



Julia Richter
Ausbildung zur
Chemielaborantin

Werdegang

Seit Juli 2011: Research Assistant, Large Molecule Research - Protein Analytics

2008 – 2011: Ausbildung zur Chemielaborantin bei der Roche Diagnostics GmbH im Biotechnologiezentrum Penzberg

2008: Mittlere Reife

"Schon in der Schule haben mich die Unterrichtsfächer Chemie und Biologie fasziniert. Nach einem Schülerpraktikum bei Roche war ich mir sicher: 'Ich möchte Laborantin werden'.

Die Ausbildung zur Chemielaborantin war spannend, anspruchsvoll und vor allem vielseitig. Dadurch, dass ich während meiner Ausbildung in verschiedensten Bereichen von Roche tätig war, konnte ich immer wieder Neues lernen und herausfinden, welche Richtung ich nach der Ausbildung im Unternehmen einschlagen möchte. Diagnostics oder Pharma, Forschung oder doch eher Produktion?

Pharmaforschung war dann genau die richtige Wahl, denn es macht mir Spaß, mich täglich mit der Wirkungsweise innovativer Therapeutika zu beschäftigen."



Adrian Zwick
Ausbildung zum
Chemielaboranten

Werdegang

Seit Juli 2011: Research Assistant, Large Molecule Research - Protein Analytics

2008 – 2011: Ausbildung zum Chemielaboranten bei der Roche Diagnostics GmbH im Biotechnologiezentrum Penzberg

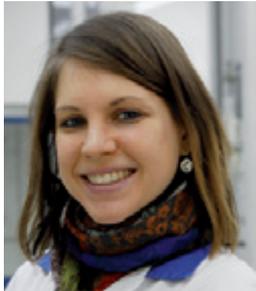
2008: Mittlere Reife an der Pfaffenwinkel-Realschule Schongau

"Am Anfang meiner Ausbildung zum Chemielaboranten hätte ich mir nicht träumen lassen, jemals molekularbiologisch zu arbeiten. Der Einblick in die unterschiedlichsten Bereiche der Pharma- und Diagnostika-Forschung sowie -Entwicklung hat dann aber mein Interesse daran geweckt.

Nach meiner Übernahme und einer kurzen Einarbeitungszeit wurde mir recht schnell Verantwortung übertragen. Probleme und Fragestellungen kann ich selbständig bearbeiten. Das empfinde ich als große Wertschätzung.

Mir war wichtig, in meinem Job möglichst wenig Routine zu haben. Dieses Kriterium erfüllt meine Arbeit in der Pharma-Forschung und -Entwicklung auf jeden Fall. Bei jedem Experiment, so einfach es auf den ersten Blick auch erscheinen mag, lerne ich etwas Neues."

Jobs in der Biotechnologie



SANOFI 

Kathrin Grau
Ausbildung zur
Chemielaborantin

Werdegang

Seit 2012: Chemielaborantin bei Sanofi in der Site Frankfurt Insulin

2011: Siegerin des nationalen und internationalen Grand Prix Chimique

2010: Teilnahme am ausbildungsintegrierten Deutsch-Französischen Austausch an der École Nationale de Chimie, Physique et Biologie in Paris inklusive der Erstellung einer projektbezogenen Arbeit

2009: Beginn der Ausbildung zur Chemielaborantin

"Ich habe mich nach meinem Abitur für eine Ausbildung und gegen ein Studium entschieden, denn ich wollte endlich praktisch arbeiten und in die Berufswelt einsteigen. Da mich Chemie und Biologie bereits während meiner Schulzeit faszinierten, wollte ich auch in diesem Bereich tätig werden.

Die Ausbildung hat mir viel Spaß gemacht. Es ist spannend und herausfordernd für mich, meinen Beitrag zu leisten, um Menschen mit unterschiedlichsten Krankheiten ein einfacheres Leben zu ermöglichen. Hier denke ich besonders an Diabetes-Patienten, die mit Hilfe unserer Insuline eine Erleichterung in ihrem Alltag finden.

Die Teilnahme am Grand Prix Chimique war aufregend und spannend für mich. Diesen internationalen Wettbewerb gibt es nur alle zwei Jahre für junge Leute, die eine Ausbildung im Bereich Chemie machen oder gerade abgeschlossen haben. Das passte 2011 super für mich, und ich bin stolz darauf, gewonnen zu haben."

Medizinische Biotechnologie: ein Förderschwerpunkt des Bundesforschungsministeriums



Dr. Helge Braun,
Parlamentarischer Staats-
sekretär bei der Bundes-
ministerin für Bildung
und Forschung

Im Jahr 2011 haben Biopharmazeutika mit € 5,4 Mrd. zu 19 % des Gesamtumsatzes der Pharmaindustrie in Deutschland beigetragen. In der Immunologie machen sie heute schon 73 %, in der Onkologie bereits etwa 36 % des Umsatzes aus¹. Zudem sind über 60 % der potenziellen Arzneistoffe, die derzeit in Deutschland entwickelt werden, Biopharmazeutika².

Mit Biopharmazeutika sind große Hoffnungen verbunden: Sie sollen zur Bekämpfung von bisher unheilbaren Krankheiten eingesetzt werden sowie zielgerichtetere und nebenwirkungsärmere Therapien ermöglichen. Dabei werden sie zunehmend erst nach einer patientenindividuellen Voreinschätzung, ob sie wirken und keine problematischen Nebenwirkungen eintreten können, eingesetzt. Dies führt zu einer erhöhten Versorgungs- und Lebensqualität für die einzelnen Patientinnen und Patienten und trägt zur Kosteneffizienzsteigerung im Gesundheitswesen bei, ohne das Wohl des Patienten aus den Augen zu verlieren. Doch eines gilt es dabei nicht zu vergessen: Die Produktionsverfahren für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel sind komplex und unterscheiden sich z. T. deutlich von den klassischen Verfahren, da sie auf Zell- oder Bakterienkulturen basieren. Die Anforderungen an die Mitarbeiter sind entsprechend hoch, die Investitionen in die Produktionsstätten groß und die Zulassungs- und Genehmigungsverfahren komplex.

Derzeit ist Deutschland nach den USA der weltweit zweitgrößte Produktionsstandort für Biopharmazeutika. Zudem unterhalten weltweit führende Pharma-Unternehmen hierzulande bedeutsame Forschungsstandorte, z. B. im Rheinland, im Rhein-Main-Gebiet sowie in den Regionen um

Biberach, Berlin, Hamburg und München. Diese gute Position gilt es für Deutschland im weltweiten Wettbewerb um die besten Wissens- und Wirtschaftsstandorte zu halten und weiter auszubauen, denn damit sind Arbeitsplätze und Wohlstand für uns alle verbunden.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) sieht seine Verantwortung insbesondere darin, die Forschung und Entwicklung sowie die Translation vielversprechender Forschungsergebnisse in die medizinische Anwendung zu fördern. Wesentlicher Bestandteil unserer Förderstrategie ist dabei der BioPharma-Wettbewerb, aus dem drei industriegeführte Verbünde hervorgingen, die vom BMBF mit insgesamt bis zu € 100 Mio. gefördert werden. Die Unternehmen entwickeln dabei gemeinsam mit Partnern aus Wissenschaft und Klinik neue Biopharmazeutika und medizinische Diagnostika. Ziel dieser Maßnahme ist es, Lücken in der Wertschöpfungskette zu schließen und die Erforschung und Entwicklung von neuen Medikamenten durch Einbeziehung der Biotechnologie-Branche zu stärken.

Ebenfalls gilt es den Wirtschaftsstandort Deutschland als Innovationsstandort attraktiver zu gestalten, neue Arbeitsplätze zu schaffen und ihn damit nachhaltig zu stärken. Ein Beispiel hierfür ist unser Spitzencluster-Wettbewerb: Hier fördern wir die leistungsfähigsten Cluster Deutschlands auf dem Weg in die internationale Spitze. Drei der zwölf ausgewählten BMBF-Spitzencluster haben sich dabei der Erforschung und Entwicklung personalisierter Therapien unter Einsatz biotechnologischer Methoden verschrieben. Sie werden derzeit mit insgesamt € 120 Mio. gefördert und investieren Eigenmittel in mindestens gleicher Höhe. Dies unterstreicht nicht nur die hohe Relevanz dieses Forschungsfeldes, sondern auch die Potenziale unseres Forschungsstandortes für "Biopharmaceuticals Invented in Germany".

Auch in Zukunft wird es ein zentrales Anliegen des BMBF sein, die Innovationskraft der deutschen Gesundheitswirtschaft zu stärken. Erfolgreich können wir letztendlich jedoch nur sein, wenn weitere Akteure aus Wirtschaft und Wissenschaft mit uns dieses Ziel verfolgen – und damit neue Hoffnung spenden für die vielen Menschen, die auf neue Therapieansätze warten.

1. "Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2012", BCG/vfa bio 2. "Deutscher Biotechnologie-Report 2011", Ernst & Young

4 Biopharmazeutika: Neue Anwendungsgebiete zum Nutzen für die Patienten

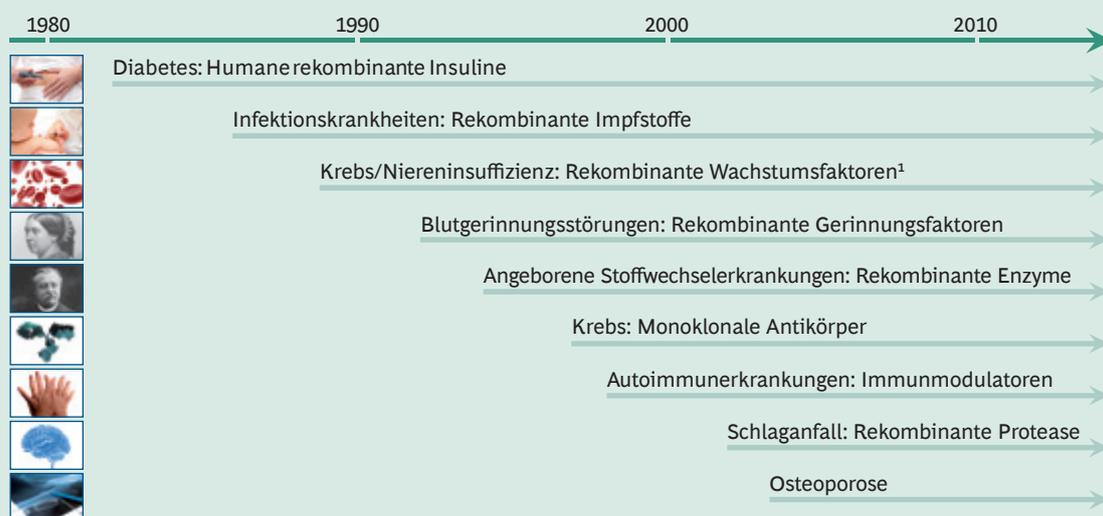
Die medizinische Biotechnologie ist bereits in wichtigen Anwendungsgebieten etabliert und unverzichtbar (Abb. 9).

So wurden in den frühen 1980er Jahren die ersten rekombinanten Biopharmazeutika – Humaninsulin-Präparate zur Behandlung des Diabetes – zugelassen. Darauf folgten weitere Hormone und Wachstumsfaktoren wie menschliches Wachstumshormon gegen Minderwuchs oder Erythropoietin gegen Anämie bei Niereninsuffizienz oder Krebs. Ende der 1990er Jahre wurden dann erste monoklonale Antikörper zur Behandlung von Krebs und Autoimmunerkrankungen zugelassen. Daneben gibt es noch viele weitere Anwendungsgebiete, in

denen Biopharmazeutika die Therapie oftmals revolutioniert haben und heute nicht mehr wegzudenken sind wie Blutgerinnungsstörungen, Stoffwechselkrankheiten (z. B. Morbus Gaucher), Schlaganfall oder Osteoporose.

Die Biopharmazeutika, die sich gegenwärtig in der Entwicklung befinden, versprechen bei immer mehr Krankheiten neue Behandlungsmöglichkeiten (Abb. 10). Von den im Rahmen dieser Studie untersuchten Biopharmazeutika in Entwicklung adressieren ca. 46 % neue Anwendungsgebiete, in denen es vor 2011 noch überhaupt keine gentechnischen Präparate gab; der Schwerpunkt liegt auf Krebs, Alzheimer, Infektionskrankheiten und Autoimmunerkrankungen.

Abb. 9: Die medizinische Biotechnologie ist bereits in wichtigen Anwendungsgebieten etabliert und unverzichtbar



1. Ungefähr zeitgleich auch rekombinantes Wachstumshormon gegen Minderwuchs
Quelle: www.vfa.de/gentech

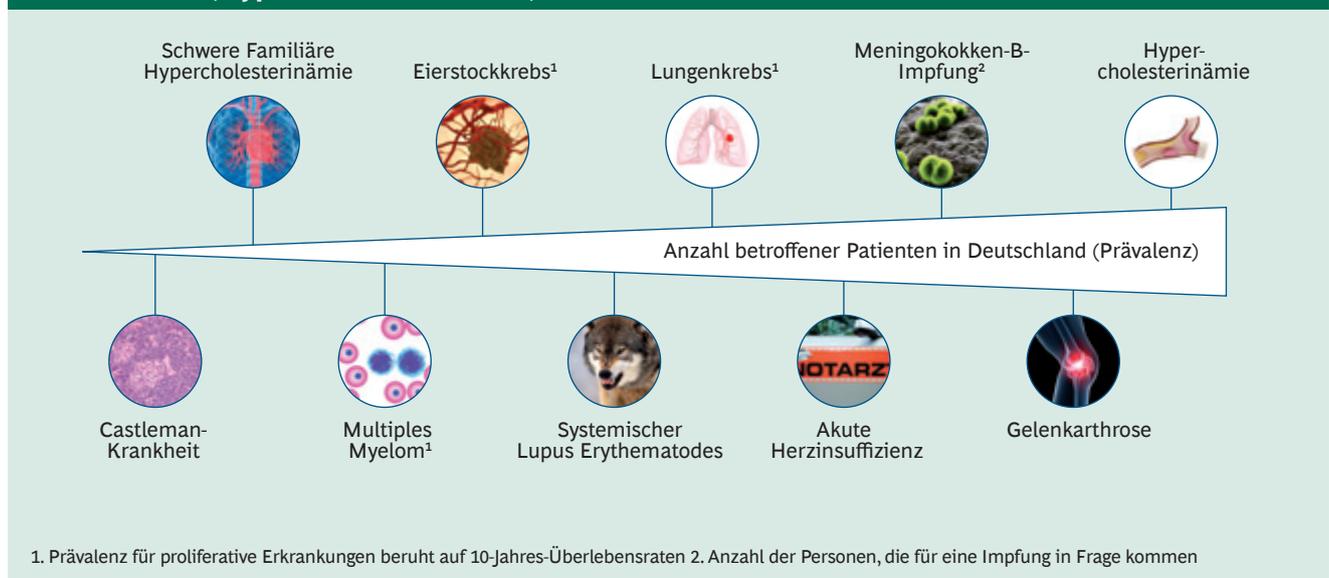
In dieser Studie stellen wir einige Beispiele neuer Anwendungsgebiete von Biopharmazeutika vor, die von seltenen Krankheiten wie der Castleman-Krankheit mit rund

340 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland bis hin zu Volkskrankheiten wie Hypercholesterinämie mit vielen Millionen Betroffenen reichen (Abb. 11).

Abb. 10: Biopharmazeutika in Entwicklung versprechen bei immer mehr Krankheiten neue Behandlungsmöglichkeiten



Abb. 11: Von weniger als tausend Patienten (Castleman) bis zu vielen Millionen Betroffenen (Hypercholesterinämie)



Die Entwicklung von Biopharmazeutika in neuen Anwendungsgebieten ist kosten- und zeitintensiv. Das erklärt, warum die Pharma- und Biotechnologie-Branche die weltweit höchste F&E-Intensität aufweist (15,3 % der weltweiten F&E-Ausgaben), wobei 15 Pharma-/Biotechnologie-Firmen zu den weltweit 50 forschungsstärksten Firmen zählen.¹ Pro Medikament mit neuem Wirkstoff, das die Zulassung erreicht, muss eine Firma 1 bis 1,6 Milliarden US-Dollar aufwenden.² In dieser Zahl sind sowohl die direkten als auch die indirekten Kosten (Kapitalisierungskosten – insbesondere Zinsen, Zeitwert des Geldes, Kosten der Fehlschläge) enthalten, zumal man nicht vergessen darf, dass es nur eins von rund neun neuen Medikamenten, die die Phase I erreicht haben,³ später auch bis zur Zulassung schafft. Und obwohl die Kosten heute schon sehr hoch sind, werden diese künftig noch weiter steigen. So wachsen die Zulassungsanforderungen ständig, und die Zulassung ist praktisch immer mit Auflagen für weitere Studien verbunden. Auch müssen seit 2007 nach EU-Recht neue Medikamente auch für Minderjährige entwickelt werden, wenn dies von einem Gremium der EMA (European Medicines Agency) für medizinisch sinnvoll erachtet wird. Dies wurde allerdings für Biopharmazeutika in der Regel schon von jeher so praktiziert (s. "Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2010").

Mehrkosten verursachen aber nicht nur Auflagen der Zulassungsbehörden. Auch die länderspezifischen Nutzen- oder Kosten-Nutzen-Bewertungen nach der Zulassung, von denen die Erstattungsfähigkeit der Präparate abhängt, verursachen wachsende Kosten, etwa für die Erstellung länderspezifischer Dossiers zu den Präparaten. In Deutschland sind dies die frühe Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss G-BA sowie die Erstattungsbetragsverhandlungen mit dem Spitzenverband der Krankenkassen.

Schließlich nimmt auch das Entwicklungsrisiko bei der Erschließung neuer Anwendungsgebiete zu, da es hier größtenteils um komplexe Krankheiten wie beispielsweise Alzheimer geht. Nicht zuletzt treiben auch die langen Entwicklungszeiten die Kosten. Schon heute dauert die Entwicklung eines Medikaments mit neuem Wirkstoff im Schnitt 13,5 Jahre³ – Tendenz steigend, da mehr und komplexere Studien zur Zulassung und Erstattung notwendig sind, härtere ("längere") Endpunkte verlangt werden, bei der Zusammensetzung der Studienteilnehmerpopulation die geographische/ethnische

Zusammensetzung berücksichtigt werden muss, Studien oft mit Kindern durchgeführt werden müssen und in manchen Anwendungsgebieten Probleme bei der Gewinnung von Studienleitern und Studienteilnehmern bestehen.

Insbesondere Studien bei seltenen Erkrankungen, bei denen die Studienteilnehmer international gesucht oder sogar für die Studiendauer in heimatferne Studienzentren eingeladen werden müssen, können extrem aufwändig sein und mit hohen Kosten pro Patient einhergehen. So mussten für eine Studie zur Behandlung von Morbus Pompe mit einem neuen Biopharmazeutikum Familien aus der ganzen Welt mit ihren erkrankten Säuglingen zu nur zwei Studienzentren in Großbritannien und Frankreich reisen – auf Einladung der Herstellerfirma –, was zu Kosten zwischen € 200.000 und € 400.000 pro Patient führte. Und in diesen Summen sind die Kosten für die Prüfmedikation und die Reisekosten für die Betreuer der pädiatrischen Patienten noch nicht einmal enthalten.

Ungeachtet der hohen Kosten und der langen Entwicklungszeiten ist die Entwicklung von Biopharmazeutika in neuen Anwendungsgebieten medizinisch notwendig und sinnvoll – mit einem dreifachen Nutzen (win³) für die Patienten, die Gesellschaft und den Standort Deutschland: So profitiert der Standort Deutschland von der Schaffung hochwertiger Arbeitsplätze sowie von der Gründung neuer Unternehmen inklusive der damit einhergehenden neuen Arbeitsplätze in einer zukunfts-trächtigen, innovativen Industrie; der Gesellschaft bleiben dank biopharmazeutischer Innovationen voraussichtlich immense Folgekosten im Hinblick auf Arbeitsunfähigkeit und Frühverrentung erspart, und Patienten mit schweren, chronischen Erkrankungen erfahren eine Verbesserung ihrer Lebensqualität oder sogar ein längeres Überleben.

Um weiterhin in Deutschland neue Biopharmazeutika zu entwickeln und den Patienten verfügbar zu machen, sind allerdings wettbewerbsfähige Rahmenbedingungen erforderlich. Hier besteht Handlungsbedarf in Deutschland, der in Kapitel 5 detailliert aufgezeigt wird.

Medizinische Biotechnologie – eine neue Basisinnovation?



Prof. Dr. Steffen Fleßa,
Lehrstuhl für Allgemeine
Betriebswirtschaftslehre und
Gesundheitsmanagement,
Universität Greifswald

Die wirtschaftliche und soziale Entwicklung erfolgt in der Regel nicht linear, sondern in Wellen. Seit der industriellen Revolution haben stets so genannte Basisinnovationen einen langfristigen, d. h. 20- bis 40-jährigen Aufschwung eingeleitet, der anschließend bis zu einer neuen Basisinnovation in einen Abschwung überging (Kondratieff-Zyklen). Wichtige Basisinnovationen waren die Erfindung der Dampfmaschine, die Eisenbahn, die Elektrotechnik, die Automobilität sowie die Informationstechnik. Sie sind hierbei keine Zufallsprodukte, sondern beseitigen die in ihrem zeitlichen Kontext jeweils bedeutendste Knappheit, wie z. B. die Dampfmaschine das Kraftproblem und die Eisenbahn das Transportproblem. Die Basisinnovationen führten jeweils zu einer revolutionären Entwicklung der Wirtschaft und der ganzen Gesellschaft, mussten jedoch auch zahlreiche Widerstände überwinden, bis sie zum Standard wurden.

Einige Autoren¹ gehen davon aus, dass die nächste Basisinnovation, die eine langfristige Welle auslösen könnte, die (psychosoziale) Gesundheit ist, da lebenslange Kreativität und Arbeitsfähigkeit des Menschen in der alternden Gesellschaft die größte Knappheit darstellt. Nur wenn es gelingt, Menschen bis ins hohe Alter gesund, zufrieden, kreativ und leistungsbereit zu erhalten, können die westlichen Gesellschaften in der globalisierten Welt überhaupt mithalten. Der Biotechnologie kommt hierbei selbstredend eine bedeutende Rolle zu.

Die medizinische Biotechnologie stellt eine Makroinnovation dar, die das komplette Gesundheits-, Sozial- und Wirtschaftssystem und ebenso das komplette Gesellschaftssystem mit seinen grundlegenden Wertvorstellungen, Rege-

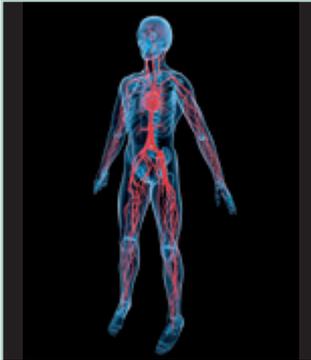
lungen, Prozessen und Strukturen betreffen kann. Eine typische Makroinnovation war die Einführung der Mobiltelefone. Sie bedeutete nicht nur eine Weiterentwicklung der technischen Infrastruktur, sondern das Paradigma der ständigen Erreichbarkeit und Informationsfähigkeit, hat weitreichende Auswirkungen auf das komplette Sozialsystem und prägt unsere Denk- und Handlungsmuster weit über das Mobiltelefon hinaus. So könnte auch die Biotechnologie grundlegende Akteure, Strukturen, Prozesse und Paradigmen der Gesellschaft verändern, indem sie beispielsweise das allgemeine Verständnis von Gesundheit und Krankheit mit seinen komplexen Auswirkungen auf das gesellschaftliche Wertesystem beeinflusst. Die heute verfügbaren Methoden der Biotechnologie stellen unser Verständnis von Gesundheit und Krankheit in Frage, indem sie Aufschluss über die genetische Disposition von Krankheiten geben. Der Gesunde wird zum "Noch-Nicht-Kranken".

Die Charakterisierung als Makroinnovation ist von Bedeutung, da diese Innovationen zahlreiche Barrieren zu überwinden haben, bevor sie zu einer Standardlösung werden. Je mehr gesellschaftliche Teilsysteme betroffen und je größer die Auswirkungen auf grundsätzliche Paradigmen sind, desto eher wird die Gesellschaft eine Innovation ablehnen. Wichtig ist, dass die innovationsfreudigen Promotoren, die es in der Politik, bei den Krankenkassen, in den Verbänden und in den Zulassungsbehörden gibt, in ihren Entscheidungen bestmöglich unterstützt werden. Hierzu müssen die Biotechnologie-Unternehmen ihre Produkte in Nischen zur Reife bringen, sodass sie als Innovationskeimlinge zur Verfügung stehen, um die neue Standardlösung zu werden. Damit sinkt das Risiko einer Innovationsadoption, und zugleich steigt deren Annahmewahrscheinlichkeit.

Die medizinische Biotechnologie hat die Voraussetzungen, eine Makro- und im sechsten Kondratieff auch eine Basisinnovation zu werden. Wie immer am Beginn eines neuen Zyklus muss zuerst das Establishment der alten Basislösung überwunden werden. Hierzu braucht es Best-Practice-Beispiele. Jedes neue Produkt, das erfolgreich eine bessere Diagnostik und Therapie ermöglicht, ist gleichzeitig ein Beitrag zur Etablierung der medizinischen Biotechnologie und eine Stärkung der Promotoren.

1. Granig, Peter; Nefiodow, Leo A. (2010): Gesundheitswirtschaft: Wachstumsmotor im 21. Jahrhundert.

4.1 Herz-Kreislauf-Erkrankungen



Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind gemäß Statistischem Bundesamt⁴ die häufigste Todesursache in Deutschland (2010): Fast jeder zweite Todesfall geht auf eine Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems zurück. Zu den Hauptrisikofaktoren zählen ein hoher Cholesterinspiegel, Bluthochdruck,

Diabetes, Rauchen, Übergewicht und Bewegungsmangel. 92 % der Todesfälle aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen treten bei Menschen jenseits des 65. Lebensjahres auf. Daher ist allein schon aufgrund der demographischen Entwicklung mit einer Zunahme von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu rechnen.

Die Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursacht hohe Kosten – Tendenz steigend. So entfallen 17 % der gesamten Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung von ca. € 30 Mrd. auf Herz-Kreislauf-Medikamente.⁵ Hinzu kommen die Kosten für Krankenhausbehandlungen und Rehabilitation von Herzinfarkt- und Schlaganfallpatienten sowie die indirekten Kosten für die Gesellschaft aufgrund der Abwesenheit vom Arbeitsplatz durch Krankheitstage und Frühverrentungen.

Obwohl bereits zahlreiche Medikamente für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zugelassen sind, reichen die gegenwärtigen Behandlungsmöglichkeiten nicht aus, um den medizinischen Bedarf ausreichend zu decken: So kann ein hoher Cholesterinspiegel nicht bei allen Menschen optimal therapiert werden. Und für akute Herzinsuffizienz stehen bislang nur symptomatische Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.

Wie einleitend erwähnt, ist die Hypercholesterinämie, die für ca. 50 % der koronaren Herzerkrankungen ursächlich ist, ein schwerwiegender Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Etwa ein Drittel der Bevölkerung im Alter zwischen 18 und 79 Jahren weist einen erhöhten Cholesterinspiegel (Gesamtcholesterin > 250 mg/dl) auf,⁶ wobei jede Senkung des Cholesterinspiegels um 1 mg/dl das Risiko für koronare Herzerkrankungen um 1 % bis 2 % verringern würde.⁷ Als gegenwärtiger Goldstandard zur Be-

handlung der Hypercholesterinämie gilt die Therapie mit Statinen. Jedoch helfen Statine nicht allen Patienten: Manche vertragen diese Medikamente nicht oder können aufgrund von Begleiterkrankungen nicht damit behandelt werden; andere wiederum erreichen trotz einer Statintherapie keine ausreichende Senkung des Cholesterinspiegels. Hier fehlt es an effektiven neuen Behandlungsmethoden.

Im Gegensatz zu der vor allem durch Ernährung und Lebensstil verursachten Hypercholesterinämie ist die genetisch bedingte Familiäre Hypercholesterinämie (FH) selten; statistisch gesehen ist jede 500. Person in der Bevölkerung betroffen. Diese Erbkrankheit beruht auf einer Genmutation, die zum (teilweisen) Funktionsverlust des LDL-Rezeptors (LDL: Low Density Lipoprotein) führt. Beim gesunden Menschen ist der LDL-Rezeptor für die Entfernung von Cholesterin aus dem Blutkreislauf verantwortlich. Ist dieser wie bei der FH nicht funktionsfähig, so erhöht sich der Cholesterinspiegel im Blut (bis zu 1.200 mg/dl),⁸ was zu frühzeitiger Arteriosklerose – einem Hauptrisikofaktor für Schlaganfälle und Herzinfarkte – führen kann.

4.1.1 Hypercholesterinämie und heterozygote Familiäre Hypercholesterinämie: Blockade des Proteins PCSK9

Eine mögliche neue Behandlungsmethode zur Senkung des Cholesterinspiegels könnten Medikamente sein, die das Protein PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9) zum Ziel haben. So weisen Menschen mit einem mutationsbedingtem Verlust der PCSK9-Aktivität eine 28%ige Verringerung des Cholesterinspiegels und eine 88%ige Risikoreduktion für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung auf.^{9, 10}

PCSK9 wird hauptsächlich von den Leberzellen sezerniert. Komplexe aus LDL-Rezeptoren, gebundenem LDL (welches das Cholesterin im Blut transportiert) und PCSK9 werden unter anderem von Leberzellen aufgenommen. Innerhalb der Zelle vermittelt PCSK9 den Abbau des LDL-Rezeptors, wodurch weniger LDL-Rezeptoren zur Zelloberfläche zurückkehren. Dadurch wird letztlich weniger LDL-Cholesterin aus dem Blutkreislauf entfernt, was einen erhöhten Cholesterinspiegel zur Folge hat. Folglich führt eine Blockade der PCSK9/LDL-Rezeptor-Interaktion zu mehr LDL-Rezeptoren auf den Zelloberflächen (da weniger LDL-Rezeptoren in der Zelle abgebaut werden) und somit zur Senkung des Cholesterinspiegels.

Medikamente, die die PCSK9/LDL-Rezeptor-Interaktion blockieren, würden sich daher sehr gut zur Senkung des Cholesterinspiegels eignen, auch in Kombination mit Statinen, da Statine die PCSK9-Konzentration erhöhen und somit selbst ihrem Cholesterin senkenden Effekt entgegenwirken.¹¹ Gegenwärtig sind mehrere monoklonale Antikörper gegen PCSK9 in der klinischen Entwicklung, unter anderem AMG145 und SAR236553/REGN727 in der Phase II.

AMG145 wird gegenwärtig in mehreren klinischen Studien erprobt: Als Monotherapie (360 Teilnehmer), in Kombination mit einem Cholesterin-Resorptionshemmer bei Patienten mit Statintoleranz, in Kombination mit Statinen und bei Patienten mit heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie.

In einer Phase-II-Studie an 183 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie erzielten die Patienten, die über einen Zeitraum von 12 Wochen mit einer von fünf Dosierungen des Antikörpers SAR236553/REGN727 in Kombination mit Atorvastatin behandelt wurden, im Mittel eine 40- bis 72%ige Reduktion des LDL-Cholesterinspiegels im Vergleich zu einer 5%igen LDL-Cholesterin-Reduktion mit Atorvastatin plus Placebo ($p < 0,0001$).¹²

4.1.2 Schwere Familiäre Hypercholesterinämie: Maßgeschneidertes Antisense-Oligonukleotid verhindert Produktion von Apolipoprotein B



Ungefähr 160.000 Patienten sind in Deutschland von einer Familiären Hypercholesterinämie (FH) betroffen.¹³ Ohne Behandlung tritt bei der Hälfte der Männer mit schwerer FH ein kardiovaskuläres Ereignis wie

Herzinfarkt oder Schlaganfall vor dem 50. Lebensjahr und bei einem Drittel der Frauen vor dem 60. Lebensjahr auf.

Von diesen Patienten mit FH leiden etwa 1 % – 2 % an einer schweren Form; dies sind in Deutschland ca. 2.200 Menschen.¹⁴ Patienten mit einer schweren FH können selbst mit Maximaldosen der verfügbaren lipid-

senkenden Medikamente keine ausreichende Senkung des Cholesterins erreichen. Darüber hinaus vertragen bis zu 10 % der Betroffenen eine Therapie mit Statinen aufgrund von Nebenwirkungen nicht oder nur in niedriger Dosierung. Für Patienten mit einer schweren FH blieb bislang als letzte Option lediglich die LDL-Apherese. Diese Prozedur ähnelt der Dialyse: Das Blut des Patienten wird durch eine Apherese-Apparatur geleitet, die das Cholesterin mechanisch aus dem Blut herausfiltert (Abb. 12).

Abb. 12: LDL-Apherese als gegenwärtig letzte Option für Patienten mit schwerer FH

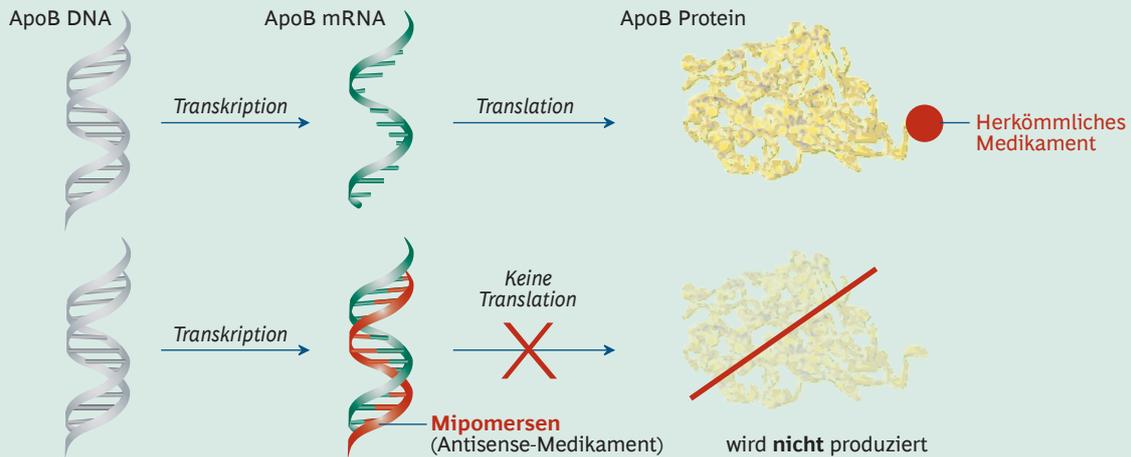


Anmerkung: Die LDL-Apherese ist teuer und invasiv. Die Kartusche im Hintergrund enthält die Lipide, die aus dem Blut des Patienten gefiltert wurden.

Quelle: Genzyme

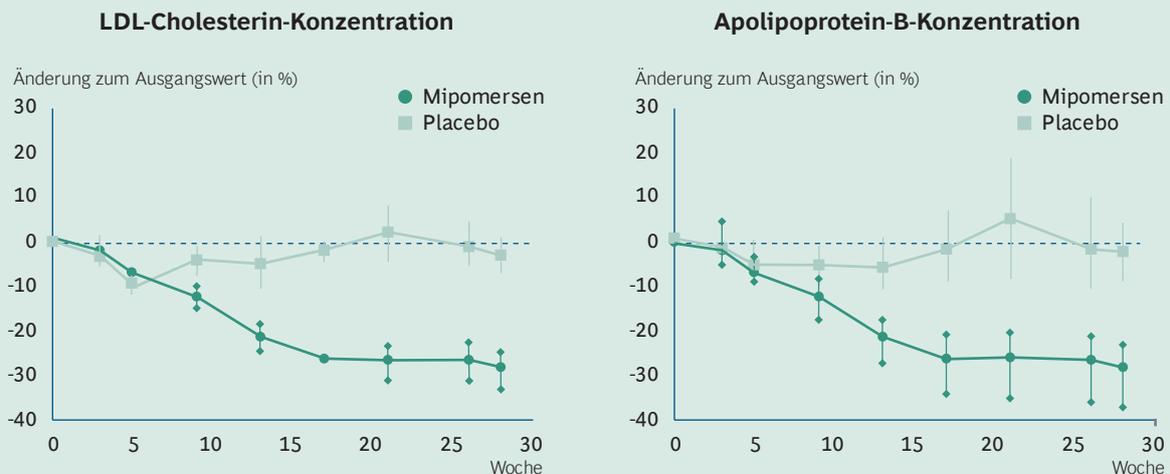
Die LDL-Apherese bringt – neben den hohen Kosten – signifikante Belastungen für den Patienten mit sich: So wird der Cholesterinspiegel nur vorübergehend gesenkt, das Infektionsrisiko ist aufgrund des venösen Zuganges erhöht, und der Patient muss jede Woche für eine mehrstündige Behandlung in eines der wenigen LDL-Apherese-Zentren reisen. Hier könnte das Medikament mit dem Wirkstoff Mipomersen eine wichtige therapeutische Lücke schließen. Mipomersen ist ein maßgeschneidertes Antisense-Oligonukleotid, welches einmal pro Woche subkutan injiziert wird. Es wurde speziell für Patienten mit schwerer FH entwickelt, die mit den heute verfügbaren lipidsenkenden Medikamenten trotz maximaler Dosierung nicht ausreichend behandelt wer-

Abb. 13: Wirkungsweise von Mipomersen



Anmerkung: Als maßgeschneidertes Antisense-Oligonukleotid bindet Mipomersen gezielt an die ApoB Boten-Ribonukleinsäure (mRNA) und unterbindet dadurch die Produktion (Translation) von ApoB in den Zellen

Abb. 14: Senkung der LDL-Cholesterin-Konzentration (links) und der ApoB-Konzentration (rechts) nach Verabreichung von Mipomersen



Anmerkung: Mipomersen führt zu einer signifikanten Reduktion des Cholesterinspiegels (LDL-Cholesterin) und der ApoB-Konzentration im Blut: Ergebnisse der Phase-III-Studie (34 Patienten behandelt mit Mipomersen, 17 Patienten mit Placebo)

Quelle: Raal, F.J. et al., Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 375(9719): 998-1006 (2010)

den können. Mipomersen vermindert die körpereigene Produktion des Apolipoproteins B (ApoB), eines Hauptbestandteils des Cholesterins. ApoB ist für den Cholesterintransport im Blutkreislauf notwendig. Die Verminderung seiner Produktion führt zur Senkung der Konzentration der atherogenen (= Arterienverkalkung fördernden) Partikel inklusive des Cholesterins (Abb. 13).

Mipomersen wurde in insgesamt 18 klinischen Studien an ca. 700 Studienteilnehmern getestet. Hier senkte es den Cholesterinspiegel der medikamentös völlig aus therapierten Patienten um weitere 25 % bis 47 % (Abb. 14). Diese dramatische Senkung entspricht dem durchschnittlich mit der invasiven LDL-Apherese erreichbaren Effekt. Basierend auf diesen Daten wurde für Mipomersen im Juli 2011 die Zulassung bei der EMA beantragt.

4.1.3 Ein Schwangerschaftshormon zur Behandlung der akuten Herzinsuffizienz



Herzinsuffizienz ist eine Volkskrankheit: Ca. 1,4 Millionen Menschen sind in Deutschland chronisch betroffen, und jährlich tritt bei 200.000 Personen eine akute Herzinsuffizienz auf.¹⁵ Aufgrund der demographischen

Entwicklung und verbesserter therapeutischer Optionen für andere kardiale Erkrankungen wie Herzinfarkt, infektiöse Herzerkrankungen und Arrhythmien ist davon auszugehen, dass Prävalenz und Inzidenz weiter steigen werden. Symptome einer akuten Herzinsuffizienz sind Atemnot, Lungenstauung bis hin zum Lungenödem, periphere Ödeme (z. B. starke Schwellungen der Beine) und andere Komplikationen, wobei 1 von 10 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz nach Einlieferung ins Krankenhaus ver stirbt.

Während bei der chronischen Herzinsuffizienz in den letzten Jahrzehnten Verbesserungen der Therapie erzielt werden konnten, ist dies bei der akuten Herzinsuffizienz nicht der Fall: Generell können die Symptome nur durch Diuretika, Nitrate und Medikamente, die die Pumpkraft der Herzmuskulatur stärken, behandelt werden. Es besteht also ein großer Bedarf an neuen Behandlungsmög-

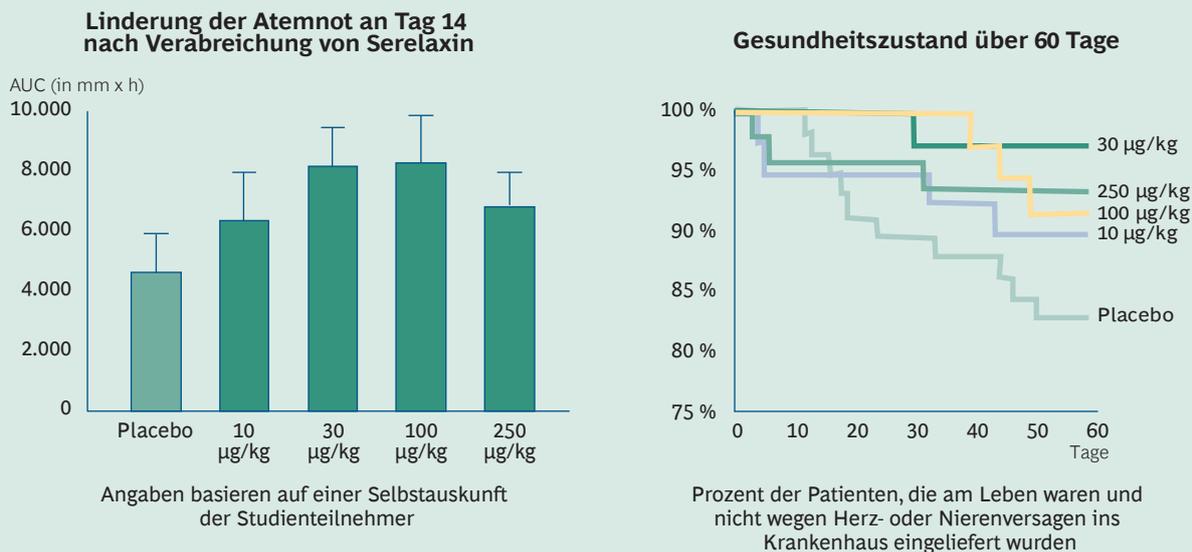
lichkeiten mit rascher symptomatischer Wirkung und gleichzeitiger Verbesserung der mittelfristigen Prognose der Patienten im Hinblick auf deren kardiale Mortalität und die Verringerung der Zahl erneuter Krankenhausbehandlungen.

Hier setzt Serelaxin an, welches gegenwärtig in Phase III zur Behandlung der akuten Herzinsuffizienz mit Anwendung im Krankenhausbereich (Notfallbehandlung) untersucht wird. Serelaxin ist ein rekombinant hergestelltes, körpereigenes Hormon (Relaxin-2). Es setzt über verschiedene Zielstrukturen (pleiotrope Effekte) an wesentlichen Ursachen der Herzinsuffizienz an. Relaxin-2, das Serelaxin zugrunde liegt, wird primär während der Schwangerschaft gebildet und passt das Herz-Kreislauf-System den erhöhten Belastungen während einer Schwangerschaft an. Beispiele für die Funktionsweise von Relaxin-2 (im Zusammenspiel mit anderen Proteinen) sind eine 20%ige Erhöhung des Herzauswurfes, eine 30%ige Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes oder eine um 45 % verbesserte Durchblutung der Nieren.¹⁶

Eine besondere Herausforderung bei der klinischen Entwicklung von Serelaxin stellt die Durchführung der Studien im Akutsetting (Notaufnahme) dar, da Serelaxin innerhalb von 16 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome verabreicht werden muss. Eine Phase-II-Studie mit 234 Patienten wurde bereits erfolgreich abgeschlossen. Hier linderte Serelaxin bereits innerhalb weniger Tage die Atemnot und führte auch zu einer Verringerung der Zahl erneuter Krankenhausbehandlungen. Die Linderung der Atemnot gilt als ein Maß dafür, wie viel Blut durch das Herz gepumpt wird, was wiederum indirekt Rückschluss auf die Herzfunktionalität bietet (Abb. 15).

Gegenwärtig befindet sich das Medikament in Phase III mit 1.100 Patienten. Erste Ergebnisse der Phase-III-Studie werden noch im Jahr 2012 erwartet.

Abb. 15: Serelaxin verbessert Gesundheitszustand bei Patienten mit akutem Herzversagen



Anmerkung: Klinische Ergebnisse der Pre-RELAX-AHF-Studie. Die Pre-RELAX-AHF- (Acute Heart Failure) Phase-II-Studie untersuchte die Wirkung von Relaxin (iv) bei Patienten mit akutem Herzversagen mit einem systolischen Blutdruck von mehr als 125 mm Hg und mild-bis-moderatem Nierenversagen. (AUC: Area under the Curve)
Quelle: Teerlink, J. R. et al., Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. Lancet 378(9792): 667-675 (2011)

4.2 Systemischer Lupus Erythematoses



Systemischer Lupus Erythematoses (SLE) ist eine chronische systemische Autoimmunerkrankung. Die Ursache ist noch nicht vollständig geklärt – es kommen jedoch sowohl endogene (genetische) als auch exogene Ursachen (z. B. Stress) zum Tragen. Die Krankheit ist nach einer speziellen

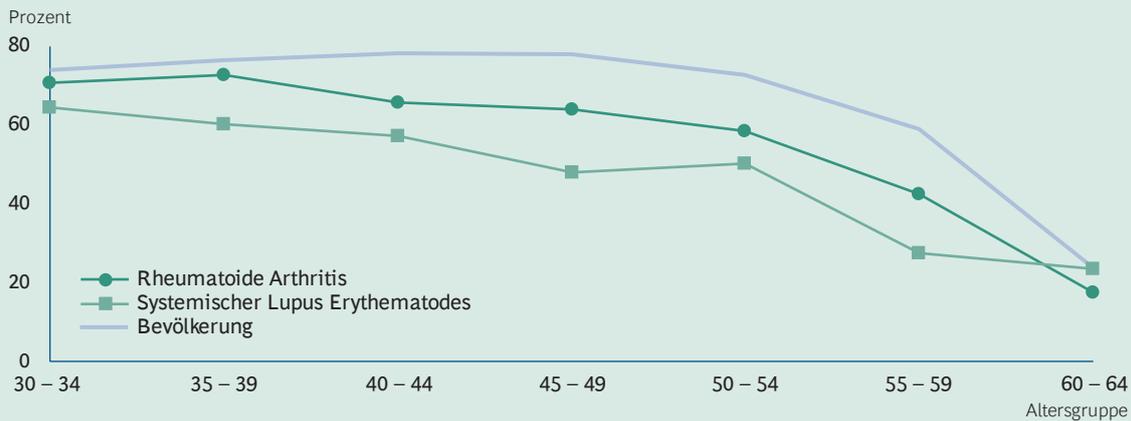
rotfleckigen Hautmanifestation, dem Schmetterlingserythem, benannt, welches an die weißen Haarpartien im Wolfsgesicht (Wolf lateinisch *Lupus*) erinnern soll. In Deutschland leiden rund 30.000 bis 35.000 Patienten an dieser Krankheit, wobei jedes Jahr 4.000 bis 8.000 neue Patienten hinzukommen.^{17, 18} Die ersten Symptome treten meist zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr auf, wobei Frauen zehnmal häufiger betroffen sind als Männer.

Der Krankheitsverlauf ist kaum vorhersagbar und zeigt ein äußerst heterogenes Erscheinungsbild, wobei sich Phasen relativer Normalität mit Krankheitsschüben abwechseln. Nicht selten zeigen Patienten jedoch auch einen chronisch aktiven Verlauf ohne zwischenzeitlich zur Ruhe kommende Krankheitsanzeichen.

Die Diagnose ist schwierig und oft aufgrund der unspezifischen Symptomatik verzögert. Der "Lupus" gehört zu den so genannten Autoimmunerkrankungen, deren gemeinsames Merkmal ist, dass im Körper eine spezielle Art von Antikörpern gebildet wird, die es bei Gesunden nicht gibt, nämlich Antikörper gegen Strukturen des eigenen Körpers. Sie werden medizinisch autoreaktive Antikörper oder Autoantikörper genannt. Solche Antikörper veranlassen die Entzündung und Zerstörung der Strukturen, an die sie binden.

Das Hauptproblem beim SLE ist die fortschreitende Organschädigung, die neben den medizinischen Problemen auch zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führt. Es können Niere, Lunge, Haut, Gelenke, Herz

Abb. 16: Der Anteil der Erwerbstätigen ist bei Patientinnen mit RA oder SLE vor allem in den Altersgruppen bis 59 Jahren deutlich erniedrigt



Quelle: Gesundheitsberichterstattung des Bundes

und Nervensystem betroffen sein, mit zum Teil rascher Verschlechterung der Organfunktionen. Häufig leiden Patienten zudem unter schweren Ermüdungserscheinungen, der "bleiernen" Müdigkeit oder "Fatigue". Die Krankheit ist häufig mit Fehlzeiten assoziiert und führt zu einer deutlichen Erhöhung der Erwerbsunfähigkeit (Abb. 16), die bei SLE sogar ausgeprägter ist als bei der bekannteren Autoimmunerkrankung Rheumatoide Arthritis (RA). Somit verwundert es nicht, dass SLE hohe indirekte Kosten verursacht, die vergleichbar sind mit den Kosten für RA (Abb. 17).

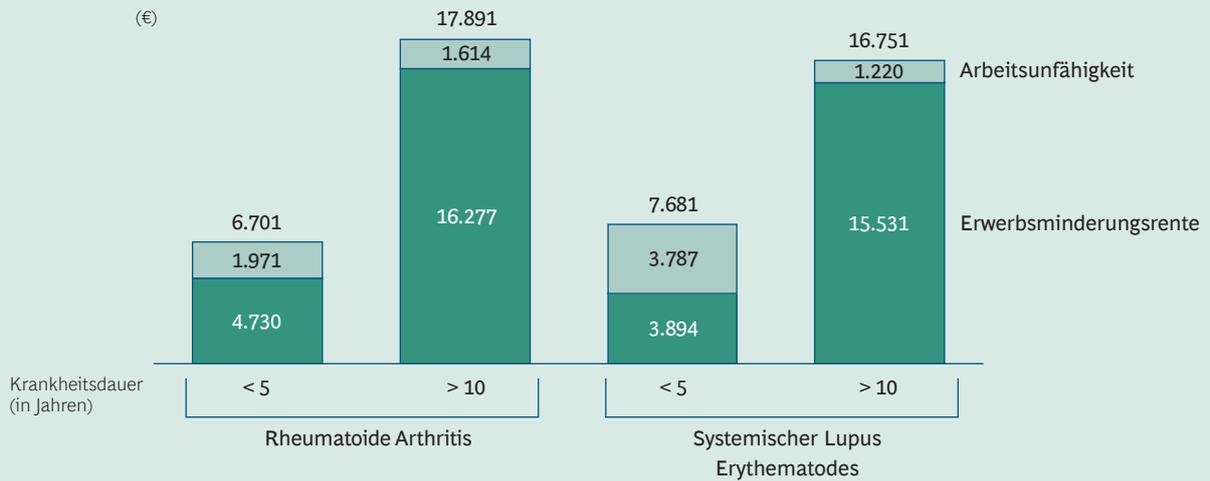
Bis 2011 zielte die Therapie primär auf die Behandlung der Symptome sowie die Verabreichung allgemein entzündungshemmend und immunsuppressiv wirkender Medikamente ab. Aufgrund der Heterogenität des Krankheitsverlaufes gibt es viele Behandlungsoptionen, deren Kombination sich im Einzelfall hauptsächlich nach dem Organbefall des Patienten richtet, und die mit jedem neuen Krankheitsschub wieder angepasst werden müssen. Einige der häufiger verwendeten Therapien sind: Kortikosteroide, Antimalariamittel, Entzündungshemmer, verschiedene Immunsuppressiva – seltener auch Plasmapherese, Immunadsorption, Stammzelltransplantation und intravenöse Immunglobuline. Der Einsatz von Präparaten außerhalb ihrer eigentlichen Zulassung ist beim SLE Behandlungsalltag. Während die 10-Jahres-Überlebensrate

bei 90 % liegt, ist die Lebensqualität trotz und zum Teil auch aufgrund der Behandlung, die eine ständige Gratwanderung zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit der eingesetzten Präparate bedeutet, deutlich beeinträchtigt.

Es lässt sich also festhalten, dass die vorhandenen Therapieoptionen mit Blick auf eine optimale Krankheitskontrolle, persistierende Krankheitsaktivität sowie unerwünschte Nebenwirkungen oft unzureichend sind. Bei systemischen Wirkstoffen (zytotoxischen Substanzen und Immunsuppressiva) belasten häufig die Nebenwirkungen, die nicht selten therapielimitierend sind. Patienten mit mittelschwerem bis schwerem SLE zeigen eine variable Antwort auf eine Therapie mit Immunsuppressiva, und einige Patienten mit fortgeschrittenem SLE sprechen auf die gegenwärtig verfügbaren Medikamente gar nicht mehr an. Es besteht also Bedarf an Therapien, mit denen die Symptome reduziert, die Krankheit stabilisiert und die krankheitsbedingten Organschäden begrenzt werden können, und die gleichzeitig besser verträglich sind.

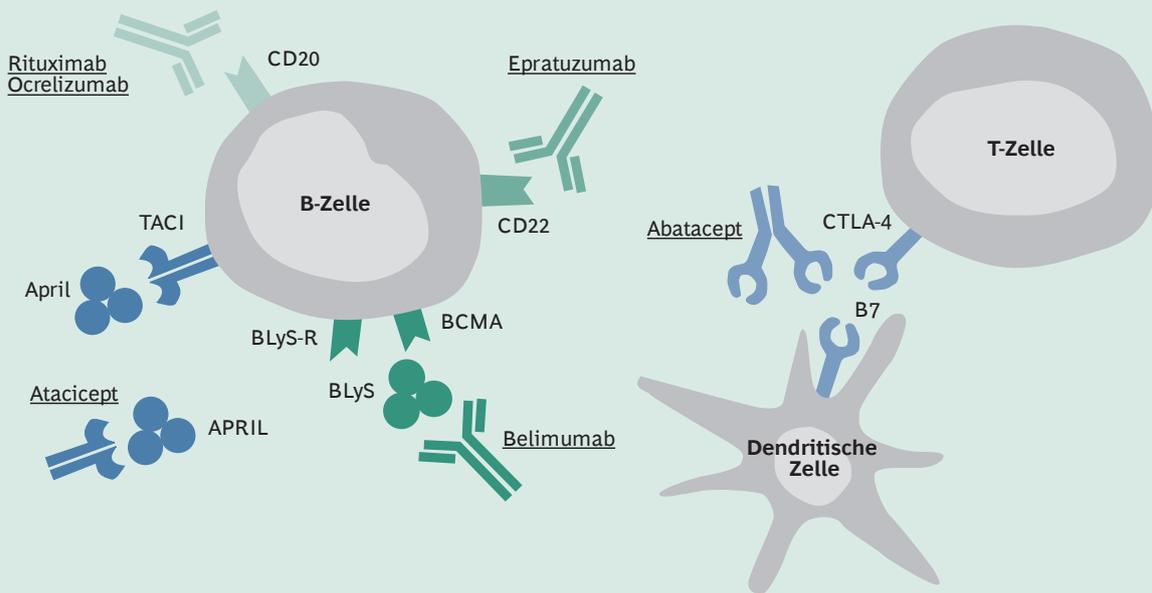
2011 wurde ein neues Biopharmazeutikum, Belimumab, als erstes Medikament seit mehr als 50 Jahren bei adultem SLE zugelassen – und weitere Biopharmazeutika zur Behandlung des SLE befinden sich in der Entwicklung, wie Atacicept, Abatacept, Epratuzumab, Ocrelizumab oder Rituximab (Abb. 18).

Abb. 17: Ähnliche jährliche indirekte Kosten pro Patient mit RA oder SLE in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer



Anmerkung: Produktivitätsausfall gemessen anhand von Arbeitsunfähigkeit und Erwerbsminderungsrente
Quelle: Mau, W. et al., Krankheitslast: Erste Routineberichterstattung zu sozialmedizinischen Folgen entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in Deutschland. Z Rheumatol (2008)

Abb. 18: Biopharmazeutika mit einem potenziellen Nutzen bei SLE (Auswahl)



Quelle: BCG-Analyse

Die Bedeutung der Forschung aus Sicht der Patientinnen und Patienten



Borgi Winkler-Rohlfing,
1. Vorsitzende Lupus
Erythematodes Selbsthilfege-
meinschaft e. V., Mitglied der
ACHSE und des Vorstandes
des Deutschen Rheuma-Liga
Bundesverbands sowie the-
menbezogene Patientenver-
treterin im G-BA

Gesundheit gilt weit verbreitet als das höchste Gut des Menschen. Deshalb wünschen sich alle Erkrankten schnelle und vollständige Genesung. Den meisten wird dieser Wunsch erfüllt, da der Körper über viele Selbstheilungskräfte verfügt oder es wirksame Medikamente gibt, die auch zugänglich sind.

Chronisch Kranke leben mit der Erfahrung, dass es für die eigene Erkrankung kein Medikament gibt, das heilen kann. Wer Glück hat, findet dennoch solche Medikamente, die die Krankheit behandelbar machen und ein Leben mit ihr ermöglichen. Andere wiederum müssen erkennen, dass es (noch) keine Medikamente gibt und für sie außer Symptombehandlung nichts getan werden kann.

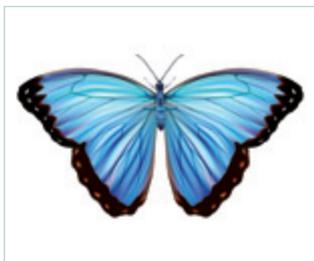
Mit diesen wenigen Erfahrungen sind die Bedürfnisse von Patientinnen und Patienten schon umrissen:

Für Krankheiten, deren Ursache noch nicht geklärt ist und die deshalb allenfalls symptomatisch behandelt werden können, steht die Grundlagenforschung an erster Stelle. Dies gilt für häufige Erkrankungen, vor allem aber auch für die seltenen Erkrankungen, die in dieser Hinsicht über Jahre prozentual vernachlässigt wurden. Dies wird nur möglich durch die Bereitstellung weiterer finanzieller Mittel, die von der Pharmaindustrie, aber auch aus Bundesmitteln generiert werden müssten. Die Selbsthilfe verfügt über den Kontakt zu vielen Patientinnen und Patienten und kann unter geregelten Vorgehensweisen das immense Erfahrungswissen sowie auch Biomaterial zur Verfügung stellen.

Einen weiteren Bereich stellt die Medikamentenforschung, vor allem hinsichtlich Phase-III- und Phase-IV-Studien, dar. Patientinnen und Patienten wünschen sich und warten auf neue Medikamente, wenn die vorhandenen Arzneimittel die bestehenden medizinischen Probleme nicht ausreichend lindern und/oder die Nebenwirkungen zu stark oder inakzeptabel sind. Wichtig ist den Erkrankten dabei, dass die Lebensqualität eine ausreichende Berücksichtigung findet und von Anfang an in Studien einbezogen wird. Dies gelingt am besten, wenn Patientenverbände frühzeitig in Forschungsvorhaben einbezogen werden. Auch hier könnte die Selbsthilfe wiederum nach geregelten Vorgehensweisen bei ihren Mitgliedern über Studien informieren.

In Deutschland gilt seit dem 01.01.2011 das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz AMNOG, das vorschreibt, nach der Zulassung eine Nutzenbewertung durchführen zu lassen, nach der sich dann der Preis eines Medikamentes zu richten hat. Patientinnen und Patienten verstehen grundsätzlich das Bemühen, den Zusatznutzen zu bestimmen und angesichts begrenzter Mittel die Preise daran auszurichten. Von entscheidender Bedeutung wird aber sein, ob sich die Bewertung tatsächlich an der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten orientiert. Noch liegen zu wenige Ergebnisse des Verfahrens vor, aber wenn Patienten echte Innovationen vorenthalten würden, hätte das Gesetz versagt.

4.2.1 Monoklonaler Antikörper zur Behandlung des adulten SLE



2011 wurde nach ungefähr 11 Jahren Forschung und Entwicklung (Abb. 19) das erste neue Medikament seit 50 Jahren für adulten SLE zugelassen: Belimumab, ein humanisierter, monoklonaler IgG1-Antikörper (IgG1 =

Immunglobulin G1) als Zusatztherapie für erwachsene Patienten mit aktivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.

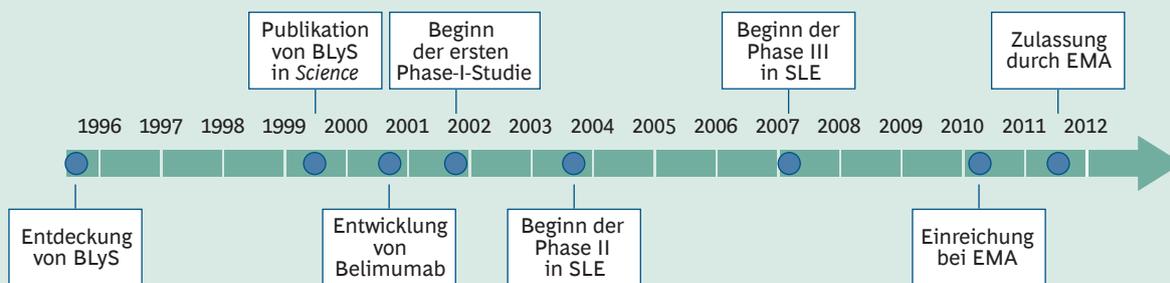
Zentral für seine Wirkung ist der körpereigene Immunbotenstoff (Zytokin) BLyS (B-Lymphozyten-Stimulator). Er ist für das Überleben und die Proliferation spezieller Zellen des Immunsystems (B-Zellen) sowie deren Umwandlung in Antikörper bildende Plasmazellen notwendig. Bei Patienten mit SLE ist BLyS im Übermaß vorhanden. Wird nun BLyS durch intravenös verabreichtes Belimumab gebunden und dadurch gehemmt, bleibt die Aktivierung autoreaktiver B-Zellen aus, was letztlich zu einer reduzierten Bildung von Autoantikörpern führt.

Belimumab wurde in zwei Phase-III-Studien untersucht: BLISS-52 (mit 865 Patienten) und BLISS-76 (mit 819 Patienten). In beiden Studien wurde Belimumab in Kom-

ination mit einer Standard-SLE-Therapie (u.a. mit Cortison-Derivaten) gegen die Standard-SLE-Therapie (ohne Belimumab, dafür mit Placebo) verglichen. Als primärer Nachweis für die Wirksamkeit wurde ein zusammengesetzter Endpunkt, der SLE-Responder-Index (SRI), eingeführt. Danach sind diejenigen Patienten als Responder definiert, die in Woche 52 gegenüber dem Studienbeginn alle unmittelbar patientenrelevanten Kriterien des SRI mit klinischer Signifikanz erfüllt hatten. So sprachen in der Studie BLISS-52 58 % der Patienten auf die Belimumab-Therapie gemäß SRI an, verglichen mit 44 % in der Placebo-Gruppe (Abb. 20, links). Darüber hinaus stabilisierte sich die Erkrankung bei den mit Belimumab behandelten Patienten, die signifikant weniger schwere Schübe im Laufe der Zeit hatten als die Patienten in der Placebo-Gruppe (Abb. 20, rechts). Zusätzlich konnten Cortisone bzw. Cortison-Derivate durch die Belimumab-Behandlung eingespart werden. Außerdem waren die Patienten vitaler und litten weit weniger an Fatigue (Abb. 21).

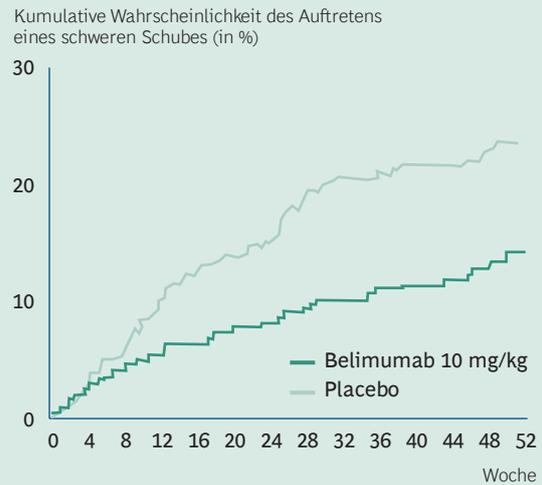
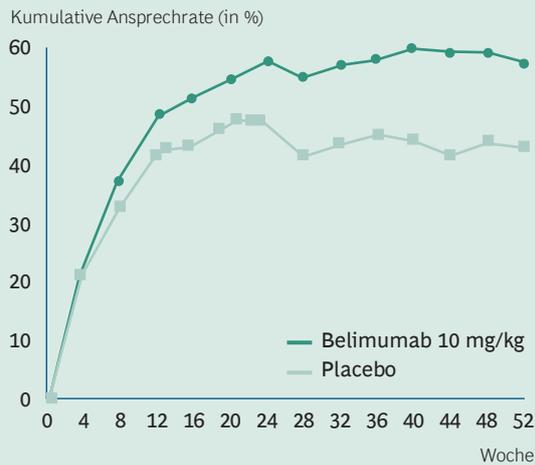
Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat das IQWiG die eingereichten Studien zwar für Zulassungszwecke als geeignet bezeichnet, diese aus formalen Gründen jedoch nicht für die Nutzenbewertung anerkannt. Die endgültige Entscheidung trifft der G-BA Mitte 2012.

Abb. 19: Entwicklung von Belimumab: Mehr als 10 Jahre von der Antikörperentwicklung bis zur Zulassung



Quelle: Stohl, W. & Hilbert, D. M., The discovery and development of belimumab: the anti-BLyS-lupus connection. Nat Biotechnol 30(1): 69-77 (2012)

Abb. 20: Belimumab reduziert Krankheitsaktivität: Ergebnisse der Vergleichsstudie BLISS-52

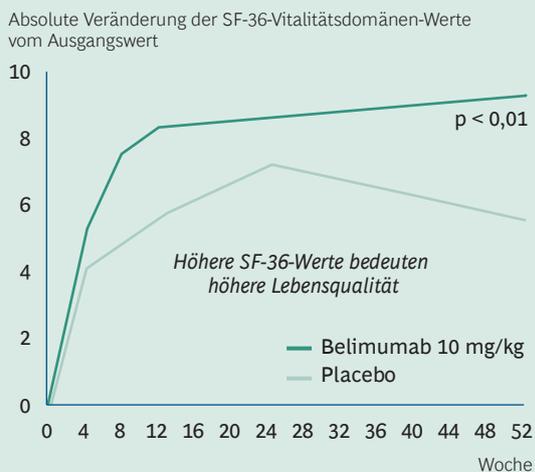


Anmerkung: Alle Patienten erhielten eine Standard-SLE-Therapie, die entweder um Belimumab oder Placebo ergänzt wurde. Belimumab führte zu einer signifikanten Reduktion der Krankheitsaktivität (links; von $p < 0,05$ in Woche 10 zu $p < 0,01$ ab Woche 28) und insbesondere auch zu einer signifikanten Reduktion schwerer Schübe (rechts)

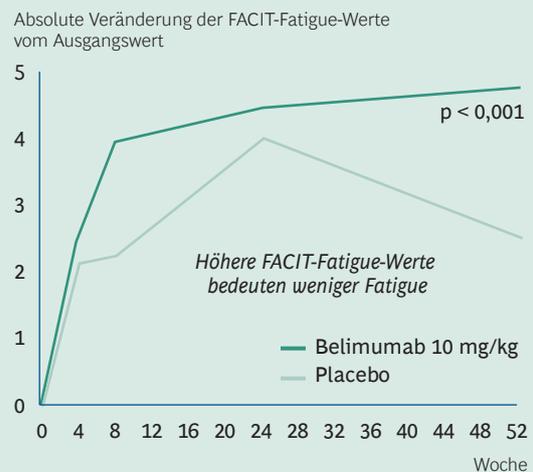
Quelle: Navarra, S. V. et al., Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 377(9767): 721-731 (2011)

Abb. 21: Belimumab erhöht Vitalität und verringert Fatigue

Belimumab erhöht Vitalität ...



... und verringert Fatigue



Anmerkung: Der Short-Form-36- (SF-36-) Fragebogen ist ein vielseitiger Gesundheitsfragebogen mit 36 Fragen zur Erhebung der Lebensqualität. Der FACIT-Fatigue-Fragebogen bewertet auf einer 13-Punkte-Skala Fatigue bei chronischer Erkrankung

Quelle: Cervera, et al., EUROPLUS 2011 – gepoolte Daten (BLISS-52, BLISS-76)

4.2.2 Fusionsprotein zur Behandlung des SLE



Atacicept, ein weiteres Biopharmazeutikum zur Behandlung von SLE, befindet sich gegenwärtig in der klinischen Entwicklung (Phase II/III). Dabei handelt es sich um ein humanes rekombinantes Fusionsprotein, bei dem

an das Fc-Fragment des humanen IgG1 der extrazelluläre Teil des TACI-Rezeptors (Transmembrane Activator and CAML Interactor) angefügt wurde. Dieses Molekül ist in der Lage, die beiden Immun-Botenstoffe BLYS und APRIL zu binden. Dies tut auch ein natürlicher TACI-Rezeptor, der sich auf B-Zellen befindet, denen er nach Bindung von BLYS und APRIL signalisiert, dass diese sich vermehren und Antikörper produzieren sollen. Der TACI-Rezeptor-Abschnitt von Atacicept fängt nun BLYS und APRIL ab, ehe sie die TACI-Rezeptoren der B-Zellen erreichen. Hierdurch wird die Vermehrung der B-Zellen und die Bildung von Antikörpern durch die B-Zellen verhindert – die Bildung von Autoantikörpern inbegriffen.

Gegenwärtig befindet sich Atacicept in einer Phase-II/-III-Studie mit 510 Teilnehmern, die über 52 Wochen beobachtet werden. Die Studie soll nach 4,5 Jahren Gesamtdauer Ende 2012 abgeschlossen werden.

Wie bereits erwähnt, befinden sich weitere Biopharmazeutika in unterschiedlichen Stadien der klinischen Entwicklung: Epratuzumab und Ocrelizumab (Phase III) sowie Rituximab und Abatacept (Phase II/III) könnten bei erfolgreichem Ausgang der klinischen Studien die therapeutischen Optionen für Patienten mit SLE ebenfalls erweitern.

4.3 Impfstoffe

Auch bei den Impfstoffen befinden sich zahlreiche innovative Produkte in der Entwicklung, von denen in diesem Kapitel zwei vorgestellt werden: Der Impfstoff 4CMenB zur Prävention von Erkrankungen durch Meningokokken B und der therapeutische Krebsimpfstoff Emepepimut-S.

4.3.1 Impfstoff zur Prävention einer Erkrankung durch Meningokokken B



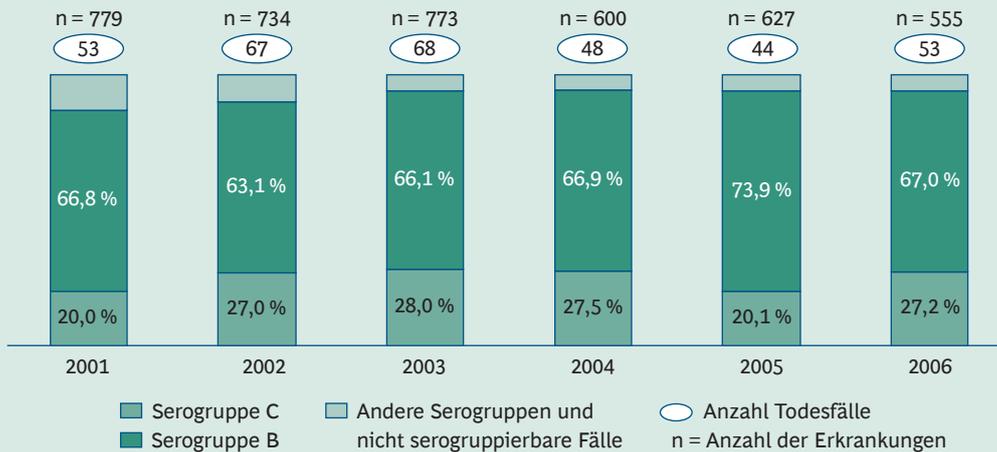
Erkrankungen durch Meningokokken verlaufen rasant und sind oft folgenschwer, sodass sie innerhalb von 24 bis 48 Stunden zum Tod führen können. Zu den Krankheitsbildern gehören die Meningitis und die Sepsis. Besonders gefährdet sind Säuglinge – in dieser Altersgruppe finden sich

die meisten Neuerkrankungen (Inzidenzen). Die Diagnose gestaltet sich sehr schwierig, da die Symptome anfänglich einer Grippe ähneln. Ohne Behandlung verläuft die Infektion zumeist tödlich, und selbst mit parenteraler Antibiotikatherapie, für die das Zeitfenster äußerst kurz ist, stirbt einer von zehn Patienten innerhalb von 24 bis 48 Stunden auf der Intensivstation an einem septischen Schock oder erhöhtem Druck im Schädel. Überlebende tragen häufig bleibende Schäden (Gehirnschaden, Lernschwierigkeiten, Hörverlust, Amputationen) davon.

Man unterscheidet fünf klinisch relevante Meningokokken-Serogruppen (A, C, W, Y und B). Während für 4 der 5 relevanten Serogruppen bereits Impfstoffe auf dem Markt sind, fehlt bisher ein Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppe B mit breiter Stammabdeckung. In Deutschland und vielen anderen Ländern werden die meisten Meningokokken-Erkrankungen durch Meningokokken der Serogruppe B verursacht (Abb. 22).

Die Entwicklung eines Impfstoffes gegen Meningokokken-B-Erkrankungen mit breiter Stammabdeckung ist seit langer Zeit ein dringender Entwicklungsbedarf, um diese Präventionslücke zu schließen. Die größte Herausforderung bestand darin, Antigene zu finden, die eine ausreichende Immunantwort hervorrufen und gleichzeitig möglichst viele Stämme des weltweit vorkommenden, hochvariablen Keims abdecken. Mit der Entwicklung des Vierkomponenten-Impfstoffs 4CMenB ist eine Innovation gelungen, die insbesondere auch die stark gefährdete Gruppe der Säuglinge schützen kann. 4CMenB befindet sich gegenwärtig im Zulassungsverfahren bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA.

Abb. 22: Anzahl der Erkrankungen und Todesfälle durch Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland



Quelle: Novartis Vaccines

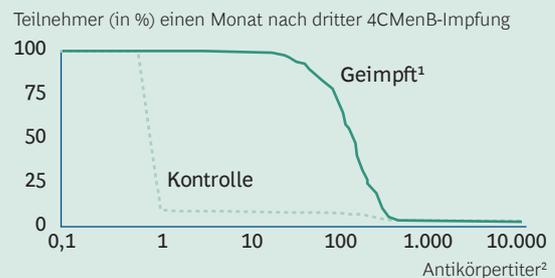
Entwickelt wurde 4CMenB mittels eines neuen Verfahrens ausgehend vom Genom, der sogenannten "reversen Vakzinologie". Hierzu wurden zunächst mögliche Oberflächenproteine durch die Analyse des MenB-Genoms identifiziert, welche anschließend in Bakterien exprimiert wurden. Aus einer Vielzahl von möglichen Antigenkandidaten wurden schließlich vier Antigene ausgewählt.

Der Impfstoff wurde in klinischen Studien mit über 7.900 Personen in verschiedenen Altersgruppen geprüft. Der Schwerpunkt der Studien lag bei Säuglingen und Kleinkindern (über 6.000). In der Hauptstudie mit 1.800 Säuglingen induzierte der Impfstoff eine signifikante Immunantwort bei alleiniger Verabreichung wie auch bei Verabreichung zusammen mit anderen Impfstoffen (Abb. 23). Letzteres ist deshalb wichtig, damit die Impfung in bereits etablierte Impfschemata integriert werden kann. Das vermeidet Belastungen durch mehr Einzelimpfungen.

Die umfangreichen klinischen Studien zu 4CMenB zeigen die schützende Immunogenität und Verträglichkeit bereits für Säuglinge ab zwei Monaten in unterschiedlichen Impfschemata. Aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht ist die frühe Impfung im ersten Lebenshalbjahr entscheidend, um die vergleichsweise hohen Inzidenzen im Säuglingsalter präventiv durch Impfung zu reduzieren. Der immunogene und verträgliche Impfstoff 4CMenB könnte auf Ba-

sis der klinischen Daten in Zukunft insbesondere Säuglinge vor Erkrankungen durch Meningokokken B schützen und den bestehenden pädiatrischen Impfkalender bereichern.

Abb. 23: 4CMenB erzeugt eine robuste Immunantwort gegen Meningokokken B

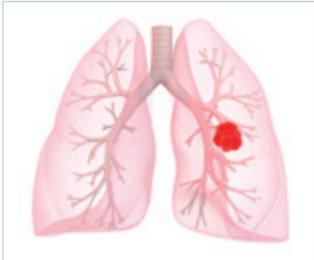


1. Impfschema (4CMenB wurde nach 2, 4 und 6 Monaten verabreicht, zusammen mit Routine-Impfstoffen)
 2. Gemessen als SBA-Titer (Serum Bactericidal Activity): Je höher der Titer, desto besser der prophylaktische Schutz vor einer MenB-Infektion.
- Anmerkung:** 4CMenB erzeugt eine robuste Immunantwort gegen Meningokokken B, z.B. gegen den hier abgebildeten Stamm 5/99 im Rahmen einer Phase-IIb-Studie (August 2008 bis Juli 2010) mit 1.885 Kindern in Europa im Alter von zwei Monaten. Angezeigt wird zu jedem Titerwert der x-Achse, welcher Anteil der Geimpften ihn

erreicht bzw. überschreitet. Ein gewisser Prozentsatz der Studienteilnehmer besaß bereits eine Immunität gegenüber MenB, was auf eine asymptomatische Besiedlung mit MenB oder auf eine Infektion mit einem kreuzreaktiven Bakterium zurückgeführt werden kann

Quelle: Gossger, N. et al., Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. JAMA 307(6): 573-582 (2012)

4.3.2 Therapeutischer Impfstoff gegen Lungenkrebs



Krebs ist die zweithäufigste Todesursache in Deutschland, wobei Lungenkrebs besonders häufig vorkommt (häufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern und zweithäufigste bei Frauen nach Brustkrebs). Jährlich sterben 40.000 Menschen in Deutschland an nichtkleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC = *non-small cell lung cancer*), wobei 50.000 Menschen jedes Jahr neu an diesem Krebs erkranken. Die Krankheit wird bei der Mehrzahl der Patienten erst in einem späten Stadium (Phase IIIB/IV) diagnostiziert. Hier liegt die 2-Jahres-Überlebensrate bei 11 % bis 14 %. Trotz der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten (Operation, Chemo- und Strahlentherapie) sind die Heilungschancen bei Lungenkrebs mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 5 % sehr niedrig. Daher ist der Bedarf an neuen, wirksamen Medikamenten hoch.

Emepepimut-S ist ein therapeutischer Krebsimpfstoff und befindet sich gegenwärtig in Phase III der klinischen Entwicklung zur Behandlung von NSCLC. Die Wirksamkeit

von Emepepimut-S basiert auf der Aktivierung des körpereigenen Immunsystems gegen Krebszellen: Der Impfstoff induziert dabei eine Immunantwort gegen das Tumorantigen Mucin-1, ein Protein, welches von vielen Tumoren – auch von Lungenkrebszellen – im Übermaß gebildet wird, während es auf "normalen" (gesunden) Zellen nur in geringen Mengen vorkommt. Der Impfstoff stimuliert das körpereigene Immunsystem, Mucin-1-exprimierende Tumorzellen zu erkennen und anschließend zu zerstören. Im Detail besteht Emepepimut-S aus dem liposomal verpackten 25-Aminosäuren-Peptid MUC1 des Tumorantigens Mucin-1 (zur spezifischen Immunisierung) und dem TLR-Liganden MPL (TLR = Toll-Like Receptor, MPL = Monophosphoryl Lipid A) als Wirkverstärker (Adjuvans). Nach der Injektion wirkt der Impfstoff, indem er eine mehrschrittige Immunabwehr anstößt: Zunächst werden die Liposomen des Impfstoffs von bestimmten Immunzellen des Patienten, den dendritischen Zellen, aufgenommen. Diese präsentieren das Peptid MUC1, unterstützt durch MPL, anderen Immunzellen, unter anderem den zytotoxischen T-Zellen (CTL). Die MUC1-spezifischen CTL werden so aktiviert, vermehren sich und attackieren anschließend Mucin-1-exprimierende Tumorzellen, was zu deren Absterben führt (Abb. 24).

In einer Phase-II-Studie mit NSCLC-Patienten (Stadium III/IV) waren ca. doppelt so viele Patienten im Emepepi-

Abb. 24: Wirkungsweise von Emepepimut-S

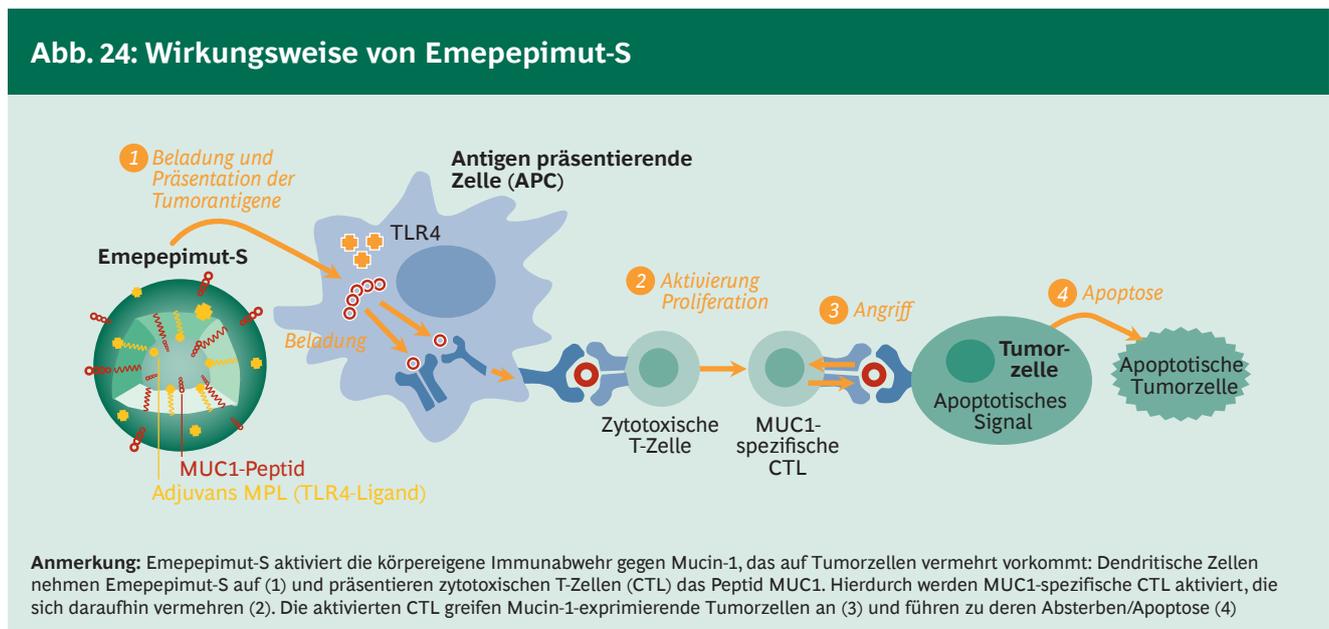
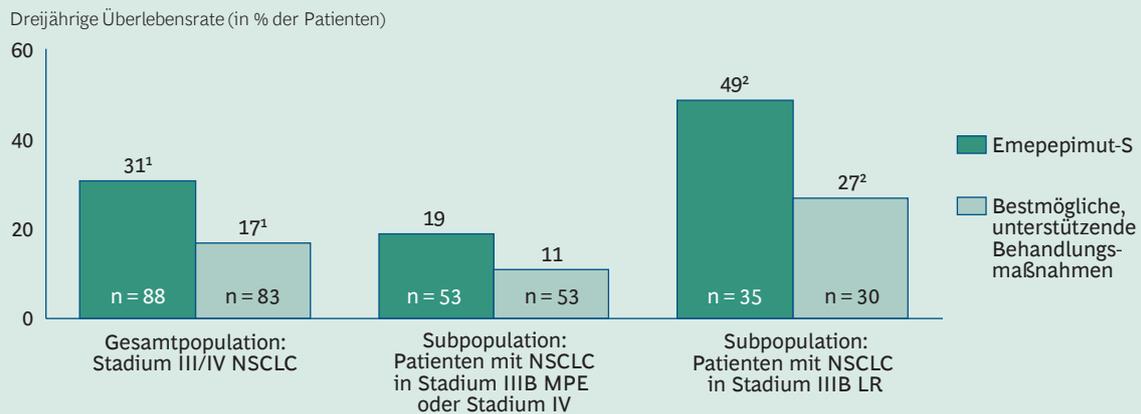


Abb. 25: Emepepimut-S führt zu einer signifikanten Erhöhung der dreijährigen Überlebensrate bei Patienten mit Lungenkrebs



1. Signifikant mit $p < 0,05$, 2. Signifikant mit $p < 0,1$

Anmerkung: Phase IIB randomisierte Multizentrenstudie (Open Label)

Abkürzungen: Tumorstadium LR = lokoregional (= lokal begrenzt), MPE = Maligner Pleuraerguss

Quelle: Butts, C. et al., Updated survival analysis in patients with stage IIIB or IV non-small cell lung cancer receiving BLP25 liposome vaccine (L-BLP25): phase IIB randomized, multicenter, open-label trial. J Cancer Res Clin Oncol 137(9): 1337-1342 (2011).

mut-S-Arm nach drei Jahren noch am Leben im Vergleich zur bestmöglichen, unterstützenden Behandlung (31 % mit Emepepimut-S vs. 17 % mit bestmöglicher, unterstützender Behandlung; Abb. 25). Bei Patienten im weiter fortgeschrittenen Stadium betrug die Überlebensrate zwar nur 19 %, war damit aber auch fast doppelt so hoch wie bei der Kontrollgruppe mit 11 %. Dieses Verhältnis findet sich auch bei Patienten im lokal begrenzten Stadium wieder: In dieser Subgruppe überlebten rund 50 % gegenüber 27 % in der Kontrollgruppe die ersten drei Jahre nach Diagnose.

Basierend auf diesen Daten wurden mehrere Phase-III-Studien begonnen, die gegenwärtig noch andauern.

4.4 Weitere Anwendungsgebiete

Neben den bereits erwähnten Anwendungsgebieten gibt es noch zahlreiche weitere Krankheiten mit hohem Bedarf an Innovationen, für die gegenwärtig Biopharmazeutika in der Entwicklung sind. Im Folgenden werden Beispiele für Kniegelenkarthrose, Eierstockkrebs, die Castleman-Krankheit und das Multiple Myelom vorgestellt.

4.4.1 Ein menschlicher Wachstumsfaktor gegen Kniegelenkarthrose



Kniegelenkarthrose (Gonarthrose) kann durch eine Fehlstellung der Knochen im Bein, einen Unfall oder durch Überlastung verursacht werden: Es kommt zu einem Abbau der Gelenkknorpel des Kniegelenkes. Ohne Knorpel wiederum reiben die Knochen direkt aufeinander, was zu

Entzündungen, Umbildung des knorpelnahe Knorpels, Schmerzen, Schwellungen, Bewegungseinschränkungen und Deformierung der Gelenke führt.

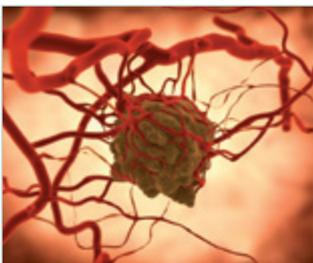
Das Hauptproblem bei der Gonarthrose ist die fehlende Fähigkeit des Körpers, Knorpel zu erneuern. Gegenwärtig gibt es kein Medikament, das das Wachstum der Knorpelzellen, der Chondrozyten, anregt; man kann also nicht in den Krankheitsverlauf eingreifen, sondern nur die Symptome behandeln. Hier kommen Schmerzmittel und Ent-

zündungshemmer zum Einsatz sowie unterstützende Therapien wie Physiotherapie und Gehhilfen. In schweren Fällen muss operiert werden (künstliche Gelenke oder autologe Chondrozyten-Transplantation).

In Deutschland besitzt jeder Vierte zwischen 18 und 79 Jahren mindestens eine arthrotisch veränderte Gelenkregion; jeder Zweite über 60 zeigt im Röntgenbild einen sichtbaren Gelenkschaden. Neben dem Hüftgelenk mit 200.000 Implantationen von Endoprothesen pro Jahr gehört das Knie mit jährlich rund 150.000 Prothesen zu den am häufigsten ersetzten Gelenken in Deutschland.

Ein neuer Ansatz zur Behandlung der Gonarthrose und akuter Knorpelverletzungen im Knie stellt Sprifermin dar, das einmal pro Woche direkt in das betroffene Gelenk injiziert wird. Gegenwärtig befindet sich das Biopharmazeutikum in klinischen Studien der Phase II. Sprifermin regt das Wachstum von Knorpelzellen an und sollte somit in den Verlauf der Gonarthrose eingreifen können. Es basiert auf dem humanen Wachstumsfaktor FGF-18 (FGF-18 = Fibroblast Growth Factor 18), der an der Regeneration von Knorpelgewebe, der Wundheilung und Angiogenese (Blutgefäßbildung) beteiligt ist. Aktuell wird Sprifermin in drei klinischen Studien geprüft; zwei betreffen Gonarthrose und eine akute Knorpelverletzungen im Knie.

4.4.2 Ein Peptibody gegen Eierstockkrebs



Eierstockkrebs ist mit 10.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland zwar eine seltene Erkrankung, wohl aber die sechsthäufigste Krebsart bei Frauen. Die genaue Ursache von Eierstockkrebs ist noch nicht vollständig aufgeklärt.

Weil die Krankheit im Anfangsstadium meist asymptomatisch verläuft und schwierig zu diagnostizieren ist, wird sie häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium erkannt. Dies trägt dazu bei, dass die Überlebensraten bei Eierstockkrebs sehr niedrig sind.

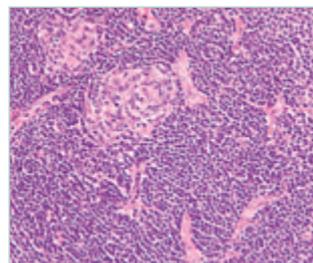
Die Standardbehandlung besteht aus einer Operation mit einer nachfolgenden Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel – der Bedarf an weiteren Behandlungsmöglichkeiten ist angesichts der niedrigen Überlebens-

raten hoch. Bevacizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den VEGF-Rezeptor (VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor), ist seit Dezember 2011 zur Behandlung von Eierstockkrebs zugelassen. Zudem ist Catumaxomab zugelassen zur Behandlung einer durch Eierstockkrebs verursachten Bauchwassersucht.

Unter den weiteren Biopharmazeutika, die gegenwärtig gegen Eierstockkrebs in der Entwicklung sind, ist das intravenös verabreichte AMG386, ein Peptibody, der an die Botenstoffe Angiopoietin-1 und Angiopoietin-2 bindet. Die Bindung von AMG386 an die beiden Angiopoietine verhindert deren Wechselwirkung mit dem Tie2-Rezeptor, wodurch die für das Tumorstadium notwendige Angiogenese, also die Neubildung von Blutgefäßen, unterbunden wird. Peptibodies selbst gehören zu einer neuen Klasse von Biopharmazeutika (ein erster Peptibody, Romiplostim, wurde 2009 zur Behandlung der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura zugelassen) und sind Fusionsproteine aus dem Fc-Teil eines Antikörpers und einem Peptid.

Gegenwärtig befindet sich AMG386 in Phase III der klinischen Entwicklung bei Eierstockkrebs und wird zudem auch in weiteren Krebsarten untersucht. In einer bereits abgeschlossenen Phase-II-Studie zeigte AMG386 in Kombination mit Paclitaxel bei fortgeschrittenem Eierstockkrebs eine vielversprechende Verlängerung der progressionsfreien Zeit im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Mit ersten Ergebnissen der Phase-III-Studien ist frühestens im Jahr 2015 zu rechnen.

4.4.3 Ein monoklonaler Antikörper zur Behandlung der Castleman-Krankheit

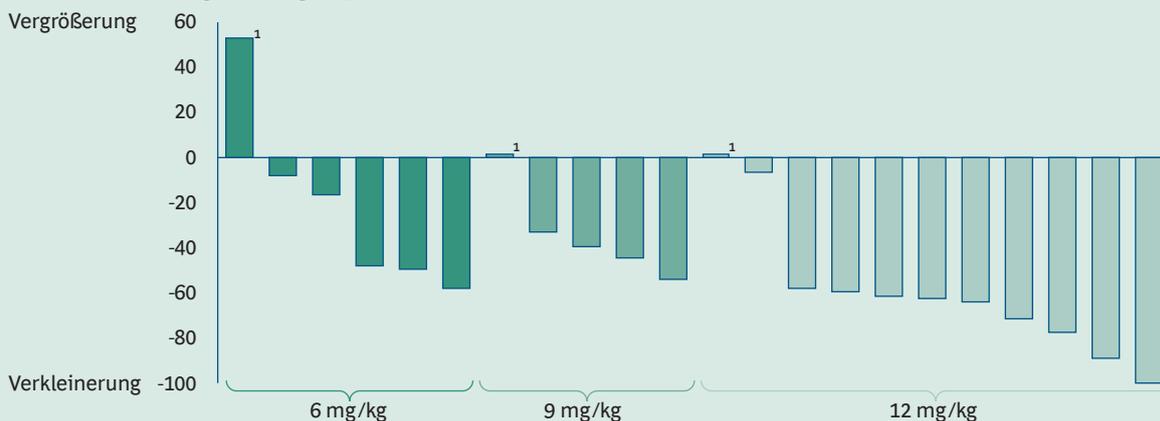


Die Castleman-Krankheit ist eine seltene Erkrankung (Orphan-Krankheit), die in der EU weniger als 50.000 Patienten betrifft.¹⁹ In Deutschland kommt es pro Jahr zu rund 340 Neuerkrankungen. Charakteristisch für die Krankheit

ist das gutartige Tumorstadium in mehreren Lymphknoten aufgrund einer übermäßigen Vermehrung (Hyperproliferation) von B-Zellen. Zwar ähnelt die Castleman-Krankheit somit einem Lymphom, sie wird jedoch nicht als

Abb. 26: Siltuximab führt zu einer signifikanten Verringerung der Tumorgöße

Prozentuale Veränderung der Tumorgöße pro Patient durch Siltuximab (n = 22)



1. Patienten, bei denen Siltuximab nicht angesprochen hat

Quelle: van Rhee, F. et al., Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease. J Clin Onc 2010 28(23): 3701-3708 (2010)

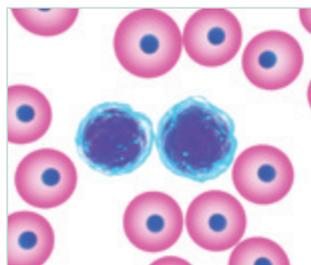
Krebs klassifiziert. Patienten, die an Castleman leiden, weisen ein erhöhtes Risiko für Infektionen, Nierenversagen und bestimmte Krebsarten auf. Ferner haben sie eine erhöhte Konzentration des Immun-Botenstoffes Interleukin-6 (IL-6) im Blut, einem Wachstumsfaktor mit unterschiedlichen biologischen Aktivitäten, der am Krankheitsbild von Castleman ursächlich beteiligt ist.

Die Diagnose gestaltet sich schwierig und bedarf einer Lymphknotenbiopsie, zumal die Symptome wie Fieber, Anämie, Gewichtsverlust und eine niedrige Zahl weißer Blutkörperchen auch bei vielen anderen Erkrankungen vorkommen können. Gegenwärtig ist noch kein Medikament zur Behandlung der Castleman-Krankheit zugelassen. Man beschränkt sich primär auf die Behandlung der Symptome.

Hier verspricht Siltuximab, ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen IL-6, eine mögliche Behandlung. Er wird intravenös alle drei Wochen verabreicht, bindet und neutralisiert IL-6, was zu einer Verbesserung des Krankheitsverlaufs führt. Gegenwärtig befindet sich Siltuximab in einer Phase-II-Studie, die noch bis 2016 andauert. In einer bereits abgeschlossenen Phase-I-Studie sprachen 19 von 22 Patienten klinisch auf die Behandlung mit Siltuximab an (Abb. 26). Bei einigen Patienten kam es sogar zu einer vollständigen Rückbildung der Tumormasse.

Neben Siltuximab wird gegenwärtig noch ein weiterer Antikörper (Tocilizumab) gegen IL-6 in den USA in einer Phase-II-Studie bei einer Sonderform der Castleman-Krankheit erprobt. Tocilizumab ist in Japan bereits zur Behandlung von Castleman zugelassen. Ferner ist Tocilizumab in Deutschland seit 2009 zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis auf dem Markt.

4.4.4 Ein monoklonaler Antikörper zur neuartigen, zielgerichteten Immuntherapie des Multiplen Myeloms



Das Multiple Myelom entwickelt sich auf der Basis bestimmter genetischer Faktoren und Umweltfaktoren, die zur Entartung einer Plasmazelle führen. Plasmazellen gehören zum körpereigenen Immunsystem

und können Antikörper produzieren. Das Multiple Myelom macht etwa 13 % aller Blutkrebsfälle aus und gehört zur Gruppe der malignen B-Zell-Lymphome, also bösartiger Neubildungen von Zellen des lymphatischen Systems mit einem Altersgipfel bei etwa 70 Jahren. Angesichts der derzeitigen demographischen Ent-

wicklung nimmt die Häufigkeit der Erkrankung in Deutschland zu.

Das Multiple Myelom ist durch eine exzessive unkontrollierte Vermehrung entarteter Plasmazellen im Knochenmark charakterisiert, was lokal zur Störung der normalen Blutbildung und damit beispielsweise zu einer Blutarmut (Anämie) sowie zur Zerstörung von Knochen und zu Knochenbrüchen führen kann. Die bösartig entarteten Plasmazellen, auch Myelomzellen genannt, produzieren vermehrt monoklonale Antikörper, also teilweise abnorme Eiweißkörper, die im Blut und/oder im Urin nachweisbar sind und aufgrund ihrer Ablagerung und einer Viskositätszunahme des Blutes zu Störungen zahlreicher innerer Organe führen können. So kann es an der Niere durch vermehrte Filtration und Ablagerung von Proteinen zur Organschädigung bis hin zum Nierenversagen kommen, aber auch Herz, Leber, Magen-Darm und Nerven werden in Mitleidenschaft gezogen. Bei der vermehrten Produktion funktionsloser Antikörperbruchstücke kommt es zur verstärkten Infektionsneigung, da eine ausreichende Zahl normaler schützender Antikörper nicht vorliegt. Zahlreiche Komplikationen des Multiplen Myeloms können zu diversen Beschwerden führen, die die Lebensqualität der Patienten mitunter stark einschränken.

In den letzten Jahren haben sich die Behandlungsoptionen durch Einführung neuer Wirkstoffe für diese Erkrankung zwar deutlich verbessert – so gibt es neben der autologen Stammzelltransplantation und der Hochdosis-Chemotherapie, z. B. mit Melphalan, mehrere beim Multiplen Myelom zugelassene Wirkstoffe wie Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib –, doch es gibt für diese Erkrankung noch immer keine Heilung. Das mediane Überleben konnte innerhalb der letzten zehn Jahre von 3 bis 4 Jahren auf 5 bis 7 Jahre gesteigert werden, aber es gibt für die betroffenen Patienten weiterhin einen dringenden Bedarf an besseren Behandlungsergebnissen. Eine Therapie, die die Anzahl an Myelomzellen reduziert, deren Nachwachsen verhindert sowie möglichst wenige Nebenwirkungen aufweist, ist erforderlich. Dadurch würden dann im besten Fall auch die oben genannten Komplikationen, die dem Patienten Beschwerden bereiten und seine Lebensqualität einschränken können, vermindert.

Daher ist es nicht verwunderlich, dass zahlreiche neue Wirkstoffe wie Carfilzomib, Pomalidomid und Panobino-

stat zur Behandlung des Multiplen Myeloms in der Entwicklung sind. Ein innovatives Beispiel von vielen ist der humanisierte, monoklonale Antikörper Elotuzumab, der gegenwärtig in Phase III der klinischen Entwicklung ist. Wie bei therapeutischen Antikörpern üblich, wird Elotuzumab intravenös gegeben. Ein Beispiel des Behandlungsplans sieht initial eine für zwei Zyklen wöchentliche und danach eine zweiwöchentliche Gabe vor.²⁰

Elotuzumab bindet an ein auf der Membranoberfläche bösartiger Plasmazellen stark und konstant, auf normalen Gewebszellen hingegen nur minimal bis gar nicht vorhandenes Glykoprotein. Die daraufhin erfolgende Aktivierung von Killerzellen des körpereigenen Immunsystems führt daher zu einer im Vergleich zu konventioneller Chemotherapie relativ spezifischen Zerstörung bösartiger Plasmazellen, der Myelomzellen. Aus den bisherigen klinischen Studien ergeben sich ermutigende Ansatzpunkte für eine weitere Entwicklung dieses innovativen Therapieprinzips mit Elotuzumab, bei dem körpereigene Abwehrzellen im Anschluss an die Verabreichung weitgehend spezifisch Myelomzellen zerstören. Interessant ist hierbei auch der in präklinischen Daten zu beobachtende Synergismus mit bereits bestehenden Therapieoptionen, also eine Wirkungsverstärkung z. B. mit Bortezomib oder Lenalidomid.

In einer Phase-I-Studie zeigte Elotuzumab in Kombination mit Bortezomib bei 27 Patienten, die auf eine bis drei Vortherapien nicht ansprachen oder bei denen das Multiple Myelom erneut aufgetreten war, eine Ansprechrate von 48 %.²¹ Die Kombination von Elotuzumab und Lenalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason führte in einer Phase-I-/II-Studie zu einer Gesamtansprechrate von 82 % bei Patienten, die auf eine bis drei Vortherapien nicht ansprachen oder bei denen das Multiple Myelom erneut aufgetreten war.²² Die häufigsten therapiebezogenen Nebenwirkungen bestanden in einer Verarmung an weißen Blutzellen und Blutplättchen und in Infusionsreaktionen, die aber von den Hämato-Onkologen als behandelnden Ärzten mittels einer Prämedikation generell gut behandelt werden konnten.²³

Mit Ergebnissen der gegenwärtig laufenden Phase-II- und Phase-III-Studien ist in den nächsten Jahren zu rechnen.

Forschung und Entwicklung – Garanten für eine lebenswerte Zukunft



Prof. Dr. Dr. h.c. Günter Stock,
Präsident der Berlin-
Brandenburgischen
Akademie der
Wissenschaften

Die Ausgaben für Forschung und Entwicklung (F&E) haben sich in Deutschland seit 1997 verdoppelt – eine bemerkenswerte Anstrengung, die aber dennoch nicht ganz ausreicht, um das Lissabon-Ziel der EU von 3 % des Bruttonationalproduktes für F&E-Investitionen zu erreichen. Betrachtet man die absoluten Zahlen, so investiert der öffentliche Sektor in Deutschland ca. € 20 Mrd. pro Jahr für F&E, die private Wirtschaft hingegen über € 46 Mrd. Dies dokumentiert eindrucksvoll, welches Vertrauen in die Leistungsfähigkeit der F&E-Einrichtungen im staatlichen und privaten Bereich besteht, aber auch, welchen herausgehobenen Stellenwert F&E für die Zukunftssicherung Deutschlands hat.

Angesichts der Erfolge, welche mit diesen Investitionen erzielt werden, kann man zufrieden feststellen, dass Deutschland bei Publikationen und weltmarktrelevanten Patenten eine Spitzenstellung einnimmt. Im Bereich der Produktinnovationen und speziell dem Export von Spitzentechnologie und forschungsintensiven Erzeugnissen ist jedoch trotz aller Außenhandelserfolge in den vergangenen Jahren eine rückläufige Tendenz zu erkennen: Der globale Wettbewerb ist härter geworden, sodass wir noch größere Anstrengungen unternehmen müssen.

Konsequenterweise hat die Bundesregierung daher vor einigen Jahren eine Hightech-Strategie entwickelt, um hier eine Trendwende einzuleiten. Gemeinsam mit Industrie und Wissenschaft will sie sich dabei auf die außerordentlich wichtigen Bedarfsfelder Klima und Energie, Gesundheit und Ernährung sowie Mobilität, Sicherheit und Kommunikation konzentrieren, um zukünftigen Herausforderungen noch besser begegnen zu können.

Diese sind nur zu bewältigen, wenn wir den Mut zur Konzentration und zu anderen und intensiveren Formen der Zusammenarbeit haben. Hierzu gehören klassische *Public-Private-Partnerships*, aber auch *Public-Public-Partnerships*, wie sie beispielsweise bereits im Karlsruher Modell der Zusammenarbeit zwischen der Helmholtz-Gemeinschaft und einer Hochschule realisiert ist. In diesem Kontext müssen auch *Private-Private-Partnerships* erwähnt werden, wie sie z. B. in der pharmazeutischen Industrie bei der gemeinsamen Nutzung von Substanzbanken für die Wirkstofffindung oder bei gemeinsamen Entwicklungen für besonders schwierige Indikationen getestet werden. Ein weiteres wichtiges Ziel ist auch die Schaffung großer europäischer Forschungsverbünde. Während es zu Beginn des industriellen Zeitalters noch richtig sein konnte, technologische Erfolge zu feiern und erst später deren gesellschaftliche Folgen zu reflektieren, ist dies heute nicht mehr möglich. Stattdessen ist eine inter- und multidisziplinäre Begleitung von Anfang an unerlässlich – eine neue Qualität der Nutzen-Risiko-Debatte und Kosten-Nutzen-Debatte ist mithin dringlich geboten.

Notwendigerweise gehört hierzu aber auch die permanente Selbstreflexion – "*gleich von Anfang an den Nutzen einer wissenschaftlichen Arbeit zu bedenken (theoria cum praxi)*", war ein Postulat von Leibniz, der damit zum Begründer eines neuen und heute weltweit verbreiteten Akademienprinzips wurde. Damit sah er etwas voraus, was über Jahrhunderte nicht beachtet wurde, nämlich dass sich Forschung und Wissenschaft nicht so einfach in Grundlagen-, Anwendungs- und Produktionsforschung trennen und dann sequenziell organisieren lassen, sondern dass es um interagierende Forschungstypologien geht.

In Deutschland haben wir sehr gut gelernt, bei der Nutzen-Risiko-Debatte über die Risiken zu sprechen. Wir müssen jedoch auch über den Nutzen sehr viel zukunftsöffener diskutieren, um zu einer balancierten Bewertung zu kommen. Dies ist eine Aufgabe, der sich Akademien verstärkt annehmen sollten. Dann wird es uns gelingen, die vor uns liegenden Herausforderungen zu bewältigen. Nicht weniger, sondern nur mehr Forschung wird uns helfen, diesen Weg erfolgreich zu gehen.

5 Ausblick

Die Entwicklung von Biopharmazeutika benötigt wettbewerbsfähige Rahmenbedingungen. Um weiterhin in Deutschland erfolgreich neue Biopharmazeutika entwickeln und den Patienten verfügbar machen zu können, bedarf es verbesserter Rahmenbedingungen. Hier besteht insbesondere folgender Handlungsbedarf:

1. Wettbewerbsfähige Weiterentwicklung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) und der frühen Nutzenbewertung
2. Einführung einer steuerlichen Forschungsförderung
3. Verbesserung der steuerlichen Rahmenbedingungen für kleine, forschungsintensive Firmen

Wettbewerbsfähige Weiterentwicklung von AMNOG und früher Nutzenbewertung

Die ersten Nutzenbewertungsverfahren haben gezeigt, dass dieses für alle Beteiligten neue Prozedere noch nicht "rund läuft". So gibt es bei einer Reihe von Punkten Justierungs- und Verbesserungsbedarf. Dazu gehören die Festlegung einer wirklich zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA, ein Verzicht auf nachträgliche Bildung von Untergruppen von Patienten sowie eine angemessene Bewertung von Orphan Drugs. Hinzu kommen Probleme aufgrund der Festlegung im AMNOG, dass die zwischen dem Spitzenverband der Krankenkassen und den jeweiligen pharmazeutischen Unternehmen ausgehandelten Erstattungsbeträge nicht vertraulich sein sollen.

Zweckmäßigkeit der Vergleichstherapie: Anzustreben ist, dass der G-BA für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Vergleichstherapie der Zulassungsstudien verwendet und Abweichungen hiervon begründet.

Inzwischen hat der G-BA für künftige Beratungsgespräche zugesichert, dass er seine Wahl der Vergleichstherapie ausführlich begründen und bei der Markteinführung des Präparates veröffentlichen werde. Für noch in Entwicklung befindliche Medikamente sollten G-BA und Hersteller frühzeitig und gemeinsam über die zweckmäßige Vergleichstherapie unter Einbeziehung der Zulassungsbehörde beraten. Damit wäre gewährleistet, dass die regulatorischen Anforderungen der europäischen EMA und der US-amerikanischen FDA berücksichtigt würden. Denn wenn verschiedene Länder verschiedene Vergleichstherapien einfordern, bestünde die Gefahr einer unnötigen Verzögerung der Markteinführung innovativer Medikamente und einer wesentlichen Verteuerung.

Nachträgliche Bildung von Untergruppen von Patienten:

Ein großes Problem stellt die Praxis des IQWiG dar, bei Zulassungsstudien der Firmen nachträglich Untergruppen von Patienten zu bilden. Dies führt dazu, dass bei solchen Untergruppen die Zahl der Patienten nicht mehr ausreicht, um eine valide Aussage beispielsweise zum Nutzen oder zur Sicherheit eines Arzneimittels machen zu können. Die Studiengröße wurde aber ursprünglich an dem angestrebten Nachweis der Wirksamkeit ausgerichtet und allein schon aus medizinisch-ethischen Gründen nicht überdimensioniert. Daher sollten grundsätzlich keine Untergruppen gebildet werden. Dies sollte nur erfolgen, wenn es sachlich aufgrund der internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin geboten ist.

Bewertung von Orphan Drugs: Gemäß AMNOG wird Orphan Drugs ein Zusatznutzen ohne erneute Prüfung zuerkannt, solange ihr Umsatz zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung € 50 Mio. in einem Jahr (Apothekenabgabepreis) nicht überschreitet. Ab einem Jahresumsatz von € 50 Mio. ist der Hersteller verpflichtet, umfassende Angaben zum Zusatznutzen vorzulegen. Unter

diesem Jahresumsatz muss der Hersteller zwar für sein Orphan Drug bei Vermarktungsbeginn ein Dossier einreichen, kann aber darin für die Aspekte Nutzen und Zusatznutzen auf die europäische Zulassung verweisen. Dies ist sachgerecht, da ein Medikament den Orphan Drug-Status von der Europäischen Kommission nur erhält, wenn es voraussichtlich einen signifikanten therapeutischen Nutzen im Vergleich mit bisher vorhandenen Behandlungen aufweist. Und dies wird unmittelbar vor der Zulassung anhand der dann vorliegenden Studien erneut überprüft. Insofern wäre die neuerliche Nutzenbewertung von Orphan Drugs im Rahmen des AMNOG eine unnötige Doppelbewertung, zumal der G-BA ohnehin rechtlich an die Zulassungsentscheidungen der Europäischen Kommission gebunden ist. Dass die Europäische Kommission einem Orphan Drug einen Zusatznutzen attestiert und der G-BA diesen im Anschluss verneinen würde, wäre mit dem juristischen Grundsatz der einheitlichen Verwaltung nicht vereinbar. Dessen ungeachtet hatte das IQWiG im ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein Orphan Drug diesem in seinem Bewertungsvorschlag jeglichen Zusatznutzen abgesprochen ("kein Zusatznutzen belegt"). Diesem Vorschlag ist der G-BA in seinem Nutzenbewertungsbeschluss allerdings nicht gefolgt, sondern hat – im Einklang mit dem AMNOG – einen Zusatznutzen festgestellt. Weiterhin hat der GBA angekündigt, dass er künftig die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Orphan Drugs in eigener Regie durchführen will. Damit sollte eine rechtskonforme Bewertung von Orphan Drugs künftig gewährleistet sein. Der vom G-BA für das erste bewertete Orphan Drug anerkannte Zusatznutzen wurde allerdings als "nicht quantifizierbar" eingestuft. Der G-BA wies in diesem Zusammenhang explizit darauf hin, dass dies innerhalb der Abstufungen 1 (erheblich) bis 3 (gering) liegt. Hier muss sich zeigen, ob diese Interpretation auch vom GKV-Spitzenverband bei den Erstattungsverhandlungen geteilt wird.

Vertraulichkeit der Erstattungsbeträge: In seiner gegenwärtigen Version sieht das AMNOG keine vertraulichen Erstattungsbeträge vor. Ein vertraulicher Erstattungsbetrag schafft jedoch Vorteile für alle Beteiligten, da er das Ziel einer moderaten Ausgabenentwicklung im deutschen Gesundheitssystem erfüllt, ohne die nationale und internationale Arzneimittelversorgung zu beeinträchtigen. So erhöhen vertrauliche Erstattungsbeträge die Spielräume für Rabatte im deutschen Gesundheitssystem,

da ein Kellertreppeneffekt bezüglich internationaler Preisreferenzierung vermieden wird. Nach einer Analyse von Professor Dr. Jürgen Wasem an der Universität Duisburg-Essen aus dem Jahr 2011²⁴ werden die deutschen Arzneimittelpreise in mehr als 30 Ländern bei der dortigen Preisbildung direkt oder indirekt berücksichtigt. Ist der Erstattungsbetrag in Deutschland nicht vertraulich, so müssen Innovatoren Auswirkungen auf die Preise in anderen Ländern in ihre Preisverhandlungen in Deutschland einkalkulieren, und sie wären nicht in der Lage, höhere Rabatte in Deutschland zu gewähren. Im schlimmsten Fall käme es also zu besagtem Kellertreppeneffekt, wobei in neuen Preisverhandlungen die internationalen Preise als Grundlage für weitere Preissenkungen in Deutschland herangezogen würden, was letztendlich einem Teufelskreis gleichkäme. Die logische Konsequenz nicht vertraulicher Erstattungsbeträge wären niedrigere Rabatte und eine verzögerte Markteinführung innovativer Produkte in Deutschland, um den Effekt der internationalen Preisreferenzierung abzufedern. All dies wäre weder im Interesse des Innovators noch des deutschen Gesundheitssystems. Somit liegt es im Interesse aller Beteiligten, die Arzneimittel zum regulären Listenpreis über Großhandel und Apotheke zu handeln; parallel würde der pharmazeutische Hersteller die Rabatte direkt an die Krankenkassen erstatten – analog zu den schon existierenden, bewährten Rabattverträgen.

Steuerliche Forschungsförderung

Während die steuerliche Forschungsförderung als Ergänzung zur projektbezogenen Förderung in allen größeren und den meisten kleineren OECD-Ländern bereits seit Langem etabliert und anerkannt ist, verfügt Deutschland bisher noch immer nicht über dieses sinnvolle Instrument. Um eine steuerliche Förderung auch in Deutschland in die Tat umzusetzen, wäre die Einführung einer Steuergutschrift in Höhe von 10 % aller eigenfinanzierten F&E-Aufwendungen unabhängig von der Betriebsgröße sinnvoll. Sollte das Unternehmen Verluste machen, könnte die Steuergutschrift direkt ausgezahlt werden, was insbesondere Start-ups zugutekäme, indem deren Liquidität und Investitionsfähigkeit gestärkt würde.

Dabei sollte die steuerliche Forschungsförderung nicht zu Lasten der Projektförderung gehen, die innovationsstrategisch gezielt entscheidende Engpässe zu überwinden hilft oder besonders risikoreiche Wachstumsfelder erschließt. Vielmehr könnte die steuerliche Forschungsför-

derung als einfaches, unbürokratisches Verfahren mit Rechtsanspruch und einheitlichen Fördersätzen die Projektförderung mit Antragsverfahren, Ablehnungsrisiko und höheren Fördersätzen sinnvoll ergänzen.

Die Vorteile des Vorhandenseins einer steuerlichen Forschungsförderung liegen auf der Hand: Sie vermeidet Hemmnisse in der Durchführung von F&E wie den hohen Aufwand für die Antragstellung und das Erfordernis, noch vor Projektbeginn Forschungsfördermittel zu beantragen. Zudem kommt sie für Forschungsvorhaben zum Tragen, die eine freie Themen- und Kooperationspartnerwahl erfordern, und hilft Unternehmen, die unmittelbaren Forschungsbedarf haben, da sie sowohl vom Zeitlichen als auch von der Höhe der Förderung planbar ist.

Verbesserung der steuerlichen Rahmenbedingungen für kleine, forschungsintensive Unternehmen

Investitionen in Biotechnologie-Unternehmen sind generell langfristiger Natur und risikoreich. Hinzu kommen häufig hohe Verlustvorträge in den Bilanzen sowie häufige Wechsel der Anteilseigner von Start-ups als Teil der Finanzierungsstrategie ("Exit"), wobei die Lebensdauer von Wagniskapitalfonds wesentlich kürzer ist als die Produktzyklen in der biopharmazeutischen Industrie.

Um eine Investition in kleine, forschungsintensive Unternehmen am Standort Deutschland attraktiver zu machen, sollten die steuerlichen Rahmenbedingungen verbessert werden. Hier bietet sich die Gewährung steuerlicher Anreize an, z. B. ein Verlustvortrag über mehrere Jahre mit der Möglichkeit der Verrechnung mit späteren Gewinnen, so wie es in den USA, Großbritannien oder Frankreich der Fall ist. Zudem sollte man den Wegfall der Verlustvorträge beim Wechsel der Anteilseigner rückgängig machen. Hier gab es zwar bereits eine leichte Verbesserung durch das Wachstumsbeschleunigungsgesetz vom Dezember 2009. Damit bleiben Verlustvorträge erhalten, allerdings nur, soweit sie die anteilig auf sie entfallenden stillen Reserven nicht übersteigen. Hier gibt es also noch weiteren Verbesserungsbedarf. Dies bestätigte erst kürzlich der SAP-Gründer Dietmar Hopp gegenüber der WirtschaftsWoche: "Kein Risikokapitalgeber kommt nach Deutschland, wenn die Verlustvorträge bei Gesellschafterwechsel ganz oder teilweise verloren gehen – ein Zustand, der ausländische Investoren komplett aus Deutschland fernhält und deutsche In-

vestoren empfindlich trifft. Ich lasse bei Beteiligungen daher von vornherein durchrechnen, ob ich ein Unternehmen komplett allein durchfinanzieren kann. Wenn später weitere Geldgeber benötigt werden, lasse ich lieber die Finger davon." Jedoch können sich die meisten institutionellen Investoren einen so langen Atem nicht leisten, da Wagniskapitalfonds – wie erwähnt – generell eine kürzere Lebensdauer im Vergleich zu den langen Entwicklungszeiten innovativer Arzneimittel haben.

Zudem sollte die Senkung der Wesentlichkeitsgrenze von 10 % auf 1 % bei der Veräußerung von Unternehmensanteilen zurückgenommen werden. Diese Herabsetzung führt durch die Ausweitung der Steuerbemessungsgrundlage zur partiellen Erhöhung der Steuerbelastung privater Investoren und zu Problemen durch die Besteuerung von Mitarbeiteranteilen.

Die Umsetzung der obigen Maßnahmen würde zu wettbewerbsfähigen Rahmenbedingungen führen, die dringend notwendig sind, um Biopharmazeutika weiterhin erfolgreich am Standort Deutschland entwickeln und vermarkten zu können. Dies hätte Vorteile für alle drei beteiligten Gruppierungen (win³):

- ◇ die **Patienten** mit schweren und/oder chronischen Erkrankungen, für die weiterhin ein schneller Zugang zu innovativen Biopharmazeutika gewährleistet bliebe,
- ◇ die **Gesellschaft**, der dank biopharmazeutischer Innovationen immense Folgekosten im Hinblick auf beispielsweise Arbeitsunfähigkeit und Frühverrentung erspart blieben, und
- ◇ den **Standort Deutschland**, an dem weiterhin hochwertige Arbeitsplätze in einer zukunftssträchtigen, innovativen Industrie entstünden.

Abbildungsverzeichnis

- 1 Deutschland 2011 für Biopharmazeutika kein Wachstumsmarkt mehr
- 2 Stagnation bzw. Rückgang des Umsatzes mit Biopharmazeutika in den meisten Anwendungsgebieten
- 3 Anteil von Biopharmazeutika in verschiedenen Anwendungsgebieten praktisch gleichbleibend
- 4 34 Neuzulassungen in Deutschland (2011) – darunter 4 Biopharmazeutika
- 5 197 Biopharmazeutika auf dem deutschen Markt Ende 2011 zugelassen
- 6 Kontinuierliches Wachstum der Biopharmazeutika-Pipeline – insbesondere in klinischen Studien der Phase III
- 7 Entwicklungsschwerpunkt nach wie vor bei onkologischen Präparaten und Antiinfektiva
- 8 Trotz hoher Potenziale Stagnation auf allen Ebenen
- 9 Die medizinische Biotechnologie ist bereits in wichtigen Anwendungsgebieten etabliert und unverzichtbar
- 10 Biopharmazeutika in Entwicklung versprechen bei immer mehr Krankheiten neue Behandlungsmöglichkeiten
- 11 Von weniger als tausend Patienten (Castleman) bis zu vielen Millionen Betroffenen (Hypercholesterinämie)
- 12 LDL-Apherese als gegenwärtig letzte Option für Patienten mit schwerer FH
- 13 Wirkungsweise von Mipomersen
- 14 Senkung der LDL-Cholesterin-Konzentration (links) und der ApoB-Konzentration (rechts) nach Verabreichung von Mipomersen
- 15 Serelaxin verbessert Gesundheitszustand bei Patienten mit akutem Herzversagen
- 16 Der Anteil der Erwerbstätigen ist bei Patientinnen mit RA oder SLE vor allem in den Altersgruppen bis 59 Jahren deutlich erniedrigt
- 17 Ähnliche jährliche indirekte Kosten pro Patient mit RA oder SLE in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer
- 18 Biopharmazeutika mit einem potenziellen Nutzen bei SLE (Auswahl)
- 19 Entwicklung von Belimumab: mehr als 10 Jahre von der Antikörperentwicklung bis zur Zulassung
- 20 Belimumab reduziert Krankheitsaktivität: Ergebnisse der Vergleichsstudie BLISS-52
- 21 Belimumab erhöht Vitalität und verringert Fatigue
- 22 Anzahl der Erkrankungen und Todesfälle durch Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland
- 23 4CMenB erzeugt eine robuste Immunantwort gegen Meningokokken B
- 24 Wirkungsweise von Emepepimut-S
- 25 Emepepimut-S führt zu einer signifikanten Erhöhung der dreijährigen Überlebensrate bei Patienten mit Lungenkrebs
- 26 Siltuximab führt zu einer signifikanten Verringerung der Tumorgroße

Quellen

Verwendete Bilder

Für die Erlaubnis zum Abdruck der in der Studie und auf der Titelseite verwendeten Bilder bedanken sich die Verfasser der Studie bei folgenden Unternehmen:

Titelbild: iStockphoto, shutterstock, fotolia

Abbildung 9 (von oben nach unten): iStockphoto, iStockphoto, shutterstock, iStockphoto, Wikimedia Commons, shutterstock, shutterstock, iStockphoto, iStockphoto

Abbildung 10 (von oben nach unten): iStockphoto, iStockphoto, iStockphoto, shutterstock, iStockphoto

Abbildung 11 (von oben nach unten und links nach rechts): iStockphoto, shutterstock, iStockphoto, shutterstock, shutterstock, Wikimedia Commons, shutterstock, iStockphoto, iStockphoto, shutterstock

Icon zu 4.1 Herz-Kreislauf-Erkrankungen: iStockphoto

Icon zu 4.1.2 Schwere Familiäre Hypercholesterinämie: Maßgeschneidertes Antisense-Oligonukleotid verhindert Produktion von Apolipoprotein B: iStockphoto

Icon zu 4.1.3 Ein Schwangerschaftshormon zur Behandlung der akuten Herzinsuffizienz: iStockphoto

Icon zu 4.2 Systemischer Lupus Erythematoses: iStockphoto

Icon zu 4.2.1 Monoklonaler Antikörper zur Behandlung des adulten SLE: iStockphoto

Icon zu 4.2.2 Fusionsprotein zur Behandlung des SLE: iStockphoto

Icon zu 4.3.1 Impfstoff zur Prävention einer Erkrankung durch Meningokokken B: shutterstock

Icon zu 4.3.2 Therapeutischer Impfstoff gegen Lungenkrebs: iStockphoto

Icon zu 4.4.1 Ein menschlicher Wachstumsfaktor gegen Kniegelenkarthrose: shutterstock

Icon zu 4.4.2 Ein Peptibody gegen Eierstockkrebs: shutterstock

Icon zu 4.4.3 Ein monoklonaler Antikörper zur Behandlung der Castleman-Krankheit: Wikimedia Commons

Icon zu 4.4.4 Ein monoklonaler Antikörper zur neuartigen, zielgerichteten Immuntherapie des Multiplen Myeloms: shutterstock

Verwendete Datenbanken

Analysen und Statistiken des vfa

Bureau van Dijk

EMA (European Medicines Agency)

Evaluate plc, EvaluatePharma

IMS Health GmbH & Co. OHG

Pharmaprojects

U.S. National Library of Medicine, Publikationsdatenbank MEDLINE

Literatur

- 1 The 2011 EU Industrial R&D Investment Scoreboard, http://iri.jrc.ec.europa.eu/research/scoreboard_2011.htm
- 2 CRA International, The current state of innovation in the pharmaceutical industry (2008)
- 3 Paul, S. M. et al., How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov* 9: 203-214 (2010)
- 4 Statistisches Bundesamt: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Aktuell.html>
- 5 Gesundheitsberichtserstattung des Bundes: Gesamtmarkt GKV-Rezepte mit Fertigarzneimitteln für das Jahr 2010 (ATC-Gruppe C)
- 6 Deutsche Gesellschaft für Ernährung (2010)
- 7 Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 344: 1383-1389 (1994)
- 8 Thompson, G. R. et al., Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol*, 21: 492-498 (2010)
- 9 Cohen, J. C. et al., Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 354: 1264-1272 (2006)
- 10 Steinberg, D. & Witztum, J. L., Inhibition of PCSK9: A powerful weapon for achieving ideal LDL cholesterol levels. *PNAS* 106(24): 9546-9547 (2009)
- 11 Mayne, J. et al., Plasma PCSK9 levels are significantly modified by statins and fibrates in humans. *Lipids Health Dis* 7: 22 (2008)
- 12 McKenney, J. M. et al., Safety and Efficacy of a Monoclonal Antibody to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Serine Protease, SAR236553/REGN727, in Patients With Primary Hypercholesterolemia Receiving Ongoing Stable Atorvastatin Therapy. *J Am Coll Cardiol* (2012)
- 13 Goldstein, J. L., Hobbs, H. H., Brown, M. S., Chapter 120: Familial Hypercholesterolemia (2006)

- 14 Genzyme (ein Mitglied der Sanofi-Gruppe)
- 15 Novartis
- 16 Teichman, S. L. et al., Relaxin, a pleiotropic vasodilator for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev* 14(4): 321-329 (2009)
- 17 Voss, A. B. et al., Systemic lupus erythematosus in the county Fynen. An epidemiologic study. *Ugeskr Laeger* 161: 3837-3840 (1999)
- 18 Johnson, A. E. et al., The prevalence and incidence of SLE in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum* 38: 551-558 (1995)
- 19 Public summary of opinion on orphan designation, Chimeric-anti-interleukin 6 monoclonal antibody for the treatment of Castleman's disease, 8 November 2011, EMA/COMP/147287/2008 Rev.1
- 20 ClinicalTrials.gov Identifier NCT01335399
- 21 Jakubowiak, A. et al., EHA (2010)
- 22 Moreau, P. et al., EHA (2011)
- 23 Lonial, S., A Phase 2 Study of Elotuzumab in Combination with Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. ASH (2011)
- 24 Prof. Dr. Jürgen Wasem, Vertraulichkeit des Erstattungsbetrags nach Paragraph 130b SGB V – Gutachterliche Stellungnahme für den vfa e. V.; Duisburg-Essen (2011)

vfa bio gehören derzeit 32 Unternehmen an:

Abbott, Actelion, Amgen, Antisense Pharma, Apceth, AstraZeneca, Basilea Pharmaceutica, Bayer, Biogen Idec, Biopharm, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cytolon, Genzyme (ein Mitglied der Sanofi-Gruppe), GlaxoSmithKline, InterMune, Janssen-Cilag, Lilly, MediGene, Merck Serono, Merz, MOLOGEN, MorphoSys, Novartis, NOXXON Pharma, PAION, Pfizer, Roche, Sanofi, TaconicArtemis, Trion Pharma, UCB

Autoren



Dr. Axel Heinemann
Senior Partner und Managing Director im Düsseldorfer Büro der Boston Consulting Group
Kernmitglied der Praxisgruppe Health Care



Dr. Markus Hildinger
Assoziiertes Mitglied der Praxisgruppe Health Care



Dr. Mathias Bädeker
Topic Specialist in der Praxisgruppe Health Care

Unser besonderer Dank gilt:

Den Vertretern von vfa bio Frau Dr. Sabine Sydow, Herrn Dr. Siegfried Throm und Herrn Dr. Rolf Hömke für die konstruktive Zusammenarbeit

Den Mitgliedsfirmen von vfa bio für die Bereitschaft zur intensiven Kooperation

Dem Projektteam Frau Christine Ahlgrimm, Herrn Sebastian Puia, Herrn Gerd Meyer und Frau Romy Uhlig für die redaktionelle und grafische Aufbereitung des Manuskripts

Für weitere Informationen zu dieser Studie kontaktieren Sie bitte:

heinemann.axel@bcg.com

baedeker.mathias@bcg.com

Eine vollständige Liste von BCG-Publikationen und Hinweise zur Anforderung von Broschüren finden Sie auf unseren Internetseiten www.bcg.com/publications und www.bcg.de.



BCG

THE BOSTON CONSULTING GROUP

Abu Dhabi
Amsterdam
Athens
Atlanta
Auckland
Bangkok
Barcelona
Beijing
Berlin
Boston
Brussels
Budapest
Buenos Aires
Canberra
Casablanca
Chennai

Chicago
Cologne
Copenhagen
Dallas
Detroit
Dubai
Düsseldorf
Frankfurt
Geneva
Hamburg
Helsinki
Hong Kong
Houston
Istanbul
Jakarta
Johannesburg

Kiev
Kuala Lumpur
Lisbon
London
Los Angeles
Madrid
Melbourne
Mexico City
Miami
Milan
Minneapolis
Monterrey
Montréal
Moscow
Mumbai
Munich

Nagoya
New Delhi
New Jersey
New York
Oslo
Paris
Perth
Philadelphia
Prague
Rio de Janeiro
Rome
San Francisco
Santiago
São Paulo
Seattle
Seoul

Shanghai
Singapore
Stockholm
Stuttgart
Sydney
Taipei
Tel Aviv
Tokyo
Toronto
Vienna
Warsaw
Washington
Zurich
bcg.com