

10. BIOTECH-REPORT

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2005 · 2015 · 2025



Bedeutung für Patienten, Gesellschaft und Standort

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 82 Standorten in 46 Ländern vertreten. Das Unternehmen befindet sich im alleinigen Besitz seiner Geschäftsführer. Weitere Informationen finden Sie auf unserer Internetseite www.bcg.de.



Der vfa ist der Wirtschaftsverband der forschenden Pharmaunternehmen in Deutschland. Er vertritt die Interessen von 44 weltweit führenden forschenden Pharmaunternehmen und über 100 Tochter- und Schwesterfirmen in der Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik. Die Mitglieder des vfa repräsentieren mehr als zwei Drittel des gesamten deutschen Arzneimittelmarktes und beschäftigen in Deutschland mehr als 77.000 Mitarbeiter. Sie gewährleisten den therapeutischen Fortschritt bei Arzneimitteln und sichern das hohe Niveau der Arzneimitteltherapie. vfa bio vertritt die Biotechnologie-Interessen im vfa und setzt sich dafür ein, das medizinische und wirtschaftliche Potenzial der Biotechnologie zu nutzen und Deutschland zum führenden Biotechnologie-Standort Europas zu machen. vfa bio gehören derzeit 31 Unternehmen an.

10. BIOTECH-REPORT

MEDIZINISCHE BIOTECHNOLOGIE IN DEUTSCHLAND 2005 • 2015 • 2025

BEDEUTUNG FÜR PATIENTEN, GESELLSCHAFT UND STANDORT

JÜRGEN LÜCKE

MATHIAS BÄDEKER

MARKUS HILDINGER

Der vorliegende Bericht ist der zehnte einer gemeinsam von vfa bio und The Boston Consulting Group erarbeiteten Reihe zur Lage der medizinischen Biotechnologie in Deutschland.

Die Bestandsaufnahme umfasst die biotechnologischen Aktivitäten folgender Firmen in Deutschland:

- kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen,
- mittelständische und große Arzneimittelhersteller und
- deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen.

Sofern nicht explizit anders ausgewiesen, umfasst der Begriff Biopharmazeutika Arzneimittel und Impfstoffe, deren Wirkstoffe bzw. Antigene mithilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden.

© 2015 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: 089 2317-4718

E-Mail: marketing.de@bcg.com

INHALT

6	Zusammenfassung
8	Zielsetzung
10	Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland
22	Weiterhin hoher medizinischer Bedarf
28	Renaissance der Impfstoffe
33	Personalisierte Medizin weiter im Trend
37	Biopharmazeutischer Fortschritt durch neue Technologien
44	Auf dem Weg vom Hersteller zum Partner im Gesundheitswesen
49	Ausblick

VORWORT

vfa bio

JOYEUX ANNIVERSAIRE – HERZLICHEN GLÜCKWUNSCH!

Der Biotech-Report, den The Boston Consulting Group für vfa bio erarbeitet, erscheint in diesem Jahr bereits zum zehnten Mal. Wir können stolz sein auf die medizinische Biotechnologie in Deutschland, denn vieles hat sich in den letzten zehn Jahren getan. Im Vergleich zu 2005 haben wir deutlich mehr zugelassene Biopharmazeutika – zum Nutzen für immer mehr Patienten. Und wir forschen weiter und haben heute sehr viel mehr experimentelle Biopharmazeutika in der klinischen Erprobung als vor zehn Jahren.

Auch im Hinblick auf den Standort Deutschland können wir die Entwicklungen in der medizinischen Biotechnologie feiern, denn die Zahl der Beschäftigten ist ebenfalls deutlich angestiegen. Wir können also mit Stolz festhalten, dass sich alle Kenngrößen in den letzten zehn Jahren positiv entwickelt haben – nicht zuletzt durch das kontinuierliche Engagement der forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen.

Zehn Jahre medizinische Biotechnologie in Deutschland bedeuten also gute Nachrichten unter anderem für Patienten mit schweren Erkrankungen, denen bisher noch gar nicht oder nicht hinreichend geholfen werden konnte. Und dies ist gleichermaßen von gesamtgesellschaftlichem Vorteil, denn Biopharmazeutika – richtig und rechtzeitig eingesetzt – können helfen, Fehlzeiten aufgrund von Krankheiten zu verkürzen, Berufsunfähigkeit zu verhindern und Menschen die volle Teilhabe am gesellschaftlichen Leben zu ermöglichen. Gerade in Ländern mit einem ausgeprägten Anstieg des Altersdurchschnitts und zunehmendem Fachkräftemangel wie in Deutschland ist dies besonders wichtig, da hier Wohlstand auch durch eine ausreichende Zahl an Erwerbstätigen sowie die Aufrechterhaltung ihrer Produktivität gesichert werden muss.

Heißt das nun, dass alles gut ist? Nein, hier muss ich leider Wasser in den Festtagswein gießen. Häufig treffen wir auf eine gesplante Wahrnehmung: Alle wollen Innovationen, und Patienten wollen das Medikament, das ihnen am besten hilft – aber gleichzeitig werden innovative Therapien kleingeredet oder einseitig als Kostenbedrohung dargestellt. Vielmehr sollten wir stattdessen den vielfältigen Nutzen diskutieren, den biopharmazeutische Innovationen schaffen.

Die forschenden Pharma- und Biotech-Firmen haben in den letzten zehn Jahren signifikanten Wert für Patienten, für die Gesellschaft und für den Standort Deutschland geschaffen. Und sie werden dies auch in Zukunft tun. Aber auch die Politik ist gefordert. Denn um weiterhin in und für Deutschland erfolgreich neue Biopharmazeutika entwickeln und den Patienten verfügbar machen zu können, bedarf es Nachhaltigkeit und Planungssicherheit. Bei allen inhärenten medizinischen Unwägbarkeiten unserer Branche kann nur so der kontinuierliche Kreislauf aus Wertschätzung und Honorierung biopharmazeutischer Innovationen, die ihrerseits wiederum zu Investitionen in Forschung, Entwicklung und Produktion führen, aufrechterhalten werden.

Ich werde auch nicht müde zu erwähnen, dass es längst überfällig ist, endlich auch in Deutschland eine steuerliche Forschungsförderung einzuführen und vor allem die steuerlichen Rahmenbedingungen für kleine, forschungsintensive Unternehmen und Wagniskapitalfirmen zu verbessern.



Auf dass der Innovationskreislauf auch in Zukunft rundlaufen möge – zum Wohle der Patienten, der Gesellschaft und des Standorts Deutschland!

Dr. Frank Mathias
Vorsitzender vfa bio
© vfa/D. Laessig

VORWORT

The Boston Consulting Group

IN DEN LETZTEN ZEHN Jahren hat die biopharmazeutische Forschung die Gesundheit und das Leben vieler Menschen nachhaltig verbessert. So gibt es heute Behandlungsmöglichkeiten für Krankheiten, die zuvor gar nicht oder nur unzureichend behandelt werden konnten, wie Krebs oder immunologische Erkrankungen. Dies spiegelt sich auch in der Anzahl der zugelassenen Biopharmazeutika wider, die sich um 46 % von 155 im Jahr 2005 auf 226 im Jahr 2014 erhöht hat. Noch deutlicher ist im gleichen Zeitraum die Anzahl der in der Entwicklung befindlichen Biopharmazeutika gestiegen: um 136 % auf 604. Somit profitieren heute deutlich mehr Menschen von biopharmazeutischen Arzneimitteln als noch vor zehn Jahren, und es ist absehbar, dass sich dieser Trend auch in den nächsten zehn Jahren fortsetzen wird.

In der vorliegenden zehnjährigen Jubiläumsausgabe des Biotech-Reports blicken wir aber nicht nur zurück, sondern auch in die Zukunft. Ein wichtiger Trend ist der zunehmende Fokus auf den Mehrwert (Value) von Medikamenten, also den Wert der patientenrelevanten Behandlungsergebnisse geteilt durch die Medikamentenkosten. Gerade in Hinsicht auf die demografische Entwicklung werden Krankenkassen verstärkt darauf achten müssen, wie sie innerhalb des existierenden Budgets die bestmögliche Versorgung garantieren können. Für die Hersteller von (höherpreisigen) Biopharmazeutika wird es daher immer wichtiger, nicht nur die Wirksamkeit und Sicherheit eines Medikaments zu belegen, sondern auch dessen Mehrwert, denn Krankenkassen sind immer weniger bereit, neue Medikamente ohne Vorliegen entsprechender Daten zu erstatten. Hier müssen Behandlungsergebnisse auch breiter definiert werden und Aspekte wie schnellere Rückkehr ins Berufsleben oder verbesserte Lebensqualität berücksichtigen. Firmen, die bereits in klinischen Studien oder in Studien nach der Zulassung den Mehrwert ihres Medikaments zeigen können oder diesen Mehrwert durch Zusammenarbeit oder

Partnerschaft mit anderen Firmen – auch branchenübergreifend – oder zusätzliche Dienstleistungen und Innovationen schaffen, werden zu den Gewinnern zählen.

Für die Hersteller von Biopharmazeutika bedeutet diese Entwicklung, dass sie für die Zulassung eines Biopharmazeutikums über den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit hinaus denken müssen. Wenn Ergebnisse – insbesondere auch aus dem Alltag – ein wichtiger Wettbewerbsvorteil werden, dann schaffen präzise diagnostische Tests (welche Patientengruppe profitiert von dem jeweiligen Medikament am meisten?) und Adhärenz im Alltag (durch Einsatz innovativer Applikatoren, Sensoren und Apps) kritische Wettbewerbsvorteile. Die Firmen müssen sich fragen, wo sie sich innerhalb dieses Spektrums zwischen reinem Arzneimittelhersteller und Anbieter von kompletten Gesundheitslösungen bewegen wollen.

Um diese Vision wahr werden zu lassen, muss sich die biopharmazeutische Industrie am Mehrwert ihrer Medikamente messen lassen und die Krankenkassen müssen bereit sein, über Mehrwert zu diskutieren und nicht in erster Linie nach kurzfristigen Budgetgesichtspunkten zu entscheiden. Auch die Politik ist gefragt – sie sollte angemessene Rahmenbedingungen schaffen, die es ermöglichen, dass fairer Wettbewerb Innovationen und Verbesserungen im Gesundheitswesen honoriert. Wenn alle Parteien an einem Strang zum Wohle der Patienten ziehen, werden letztendlich alle profitieren.



Dr. Jürgen Lücke
Senior Partner and
Managing Director
BCG Düsseldorf
Leiter der Health-Care-
Praxisgruppe in Deutsch-
land und Österreich

ZUSAMMENFASSUNG

DIE WICHTIGSTEN WIRTSCHAFTSDATEN DER medizinischen Biotechnologie in Deutschland auf einen Blick:

- Der Umsatz mit Biopharmazeutika erhöhte sich 2014 gegenüber 2013 real um 7 % und belief sich auf rund 7,5 Milliarden Euro. Der Anteil am Gesamtpharmamarkt (Apothekenmarkt und Klinikmarkt) stieg von 21,4 % auf 22,0 %.
- Die Zahl der Mitarbeiter in der medizinischen Biotechnologie erhöhte sich in Deutschland leicht auf 37.715 (+3,7 %). Diese sind größtenteils hoch qualifiziert.
- 2014 war mit insgesamt 47 neu zugelassenen Arzneimitteln erneut ein starkes Jahr. Darunter sind wie im Vorjahr 14 Biopharmazeutika – knapp ein Drittel (30 %) aller Neuzulassungen.
- Die Zahl der biopharmazeutischen Präparate in der klinischen Entwicklung hat sich binnen Jahresfrist von 587 auf 604 erhöht (+3 %), was die weiterhin hohen Investitionen in die biopharmazeutische Pipeline widerspiegelt.
- 2014 gab es in Deutschland 389 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie (2013: 387).

Im 10-Jahres-Vergleich wird die wachsende Bedeutung der Biopharmazeutika für Patienten und Standort besonders deutlich:

	2005	2014
Zugelassene Biopharmazeutika	155	226
Biopharmazeutika in der Pipeline ¹	256	604
mAbs ² in der Pipeline	79	357
Umsatz mit Biopharmazeutika	€ 2,6 Mrd.	€ 7,5 Mrd.
Marktanteil von Biopharmazeutika	12 %	22 %
Marktanteil Biopharmazeutika Stoffwechsel	23 % ³	38 %
Marktanteil Biopharmazeutika Onkologie	21 % ³	38 %
Marktanteil Biopharmazeutika Immunologie	19 % ³	73 %
Beschäftigtenzahlen	26.420	37.715

¹Inkl. biotechnologisch und gentechnisch hergestellter Impfstoffe

²Monoklonale Antikörper

³Erstmalige Aufschlüsselung im Biotech-Report 2007 für Kalenderjahr 2006

Um das große Potenzial der medizinischen Biotechnologie in Deutschland zu heben und den medizinischen Fortschritt sicherzustellen, braucht die Branche stabile und innovationsfördernde Rahmenbedingungen. Nur so kann der kontinuierliche Kreislauf aus Wertschätzung und Honorierung biopharmazeutischer Innovationen, die ihrerseits wiederum zu Investitionen in Forschung, Entwicklung und Produktion führen, aufrecht erhalten werden – zum Nutzen für Patienten, für die Gesellschaft und für den Standort Deutschland.

Aus den Trends der vergangenen Jahre können die folgenden Thesen über Entwicklungen abgeleitet werden, welche die biopharmazeutische Industrie in den nächsten zehn Jahren prägen dürften:

- 1 Die Unternehmen investieren kontinuierlich in die biopharmazeutische Pipeline:** Anzahl der Entwicklungskandidaten in der Pipeline auf hohem Niveau, Anteil an Neuzulassungen bei 30 bis 40 %.
- 2 Nutzen für immer mehr Patienten:** Durch Neuzulassungen und Indikationserweiterungen werden zukünftig mehr Patienten mit Biopharmazeutika behandelt.
- 3 Weiterhin hoher medizinischer Bedarf:** Biopharmazeutika werden sich in weiteren Anwendungsgebieten etablieren.
- 4 Renaissance der Impfstoffe:** Die Bedeutung von Impfstoffen wird zunehmen, insbesondere auch durch die Einführung therapeutischer Impfstoffe.
- 5 Personalisierte Medizin weiter im Trend:** Der Anteil personalisierter/stratifizierter Biopharmazeutika wird stark zunehmen.
- 6 Biopharmazeutischer Fortschritt durch neue Technologien:** Neue Analysekonzepte und therapeutische Anwendungen werden die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten weiter verbessern.
- 7 Auf dem Weg vom Hersteller zum Partner im Gesundheitswesen:** Zusätzlich zum Biopharmazeutikum wird die Mitwirkung bei der integrierten Gesundheitsversorgung entscheidend sein.

EXECUTIVE SUMMARY

THE KEY ECONOMIC DATA in medical biotechnology in Germany at a glance:

- Sales of biopharmaceuticals increased in 2014 by 7% in real terms compared to 2013 and reached around 7.5 billion euros. Their share in the total pharmaceutical market (pharmacies and hospitals) increased from 21.4% to 22.0%.
- The number of employees in medical biotechnology within German increased slightly to 37,715 (+3.7%). Most of them are highly qualified.
- With a total of 47 newly approved medicinal products, 2014 was another strong year and—as in the previous year—nearly one third (30%, 14 drugs) were biopharmaceuticals.
- The number of biopharmaceutical preparations in clinical development has increased from 587 to 604 (+3%) within the space of one year, and this reflects the continuing high investment in the biopharmaceutical pipeline.
- In 2014, there were 389 companies involved in medical biotechnology in Germany (2013: 387).

A ten-year comparison clearly demonstrates the increasing importance of biopharmaceuticals to both patients and location:

	2005	2014
Approved biopharmaceutical products	155	226
Biopharmaceutical products in the pipeline ¹	256	604
mAbs ² in the pipeline	79	357
Sales of biopharmaceuticals	€2.6B	€7.5B
Biopharmaceuticals market share	12%	22%
Share of biopharmaceuticals metabolism	23% ³	38%
Share of biopharmaceuticals oncology	21% ³	38%
Share of biopharmaceuticals immunology	19% ³	73%
Number of employees	26,420	37,715

¹Incl. biotechnological and genetically engineered vaccines

²Monoclonal antibodies

³First breakdown in the Biotech-Report 2007 for the calendar year 2006

In order to leverage the enormous potential of medical biotechnology in Germany and to ensure continuous advances in medicine, the industry needs stable and innovation-friendly conditions. This is the only way to preserve the continuous cycle of appreciation and reimbursement of biopharmaceutical innovation, which in turn will lead to investment in research, development, and production—to the benefit of patients, society, and Germany.

The trends of previous years allow us to deduce the following assumptions on developments, which are likely to shape the biopharmaceutical industry over the course of the next ten years:

- 1 Companies are investing continuously in the biopharmaceutical pipeline:** High number of development candidates in the pipeline, share of new approvals around 30–40%.
- 2 Benefits for more and more patients:** New approvals and indication extensions will enable more patients to be treated with biopharmaceuticals in the future.
- 3 Unmet medical need:** Biopharmaceuticals will become established in further areas of application.
- 4 Renaissance of vaccines:** The importance of vaccines will increase, particularly with the introduction of therapeutic vaccines.
- 5 Personalized medicine a growing trend:** The share of personalized/stratified biopharmaceuticals will increase significantly.
- 6 Biopharmaceutical advances thanks to new technologies:** New analysis concepts and therapeutic applications will continue to improve treatment options for patients.
- 7 On the way from manufacturer to healthcare partner:** Not only biopharmaceuticals themselves but also the involvement in the provision of integrated healthcare will be crucial.

ZIELSETZUNG

DER VORLIEGENDE BERICHT IST die zehnjährige Jubiläumsausgabe einer gemeinsam von vfa bio und The Boston Consulting Group erarbeiteten Reihe zur Lage der medizinischen Biotechnologie in Deutschland. Sie analysiert – wie schon die Berichte der Jahre zuvor – die Aktivitäten der in Deutschland in der medizinischen Biotechnologie tätigen Unternehmen. Dabei wird im Kapitel *Die wirtschaftliche Situation* ein Überblick über die ökonomische Lage der medizinischen Biotechnologie in Deutschland gegeben. Die Bestandsaufnahme vergleicht das Jahr 2014 mit dem Vorjahr hinsichtlich der biotechnologischen Aktivitäten folgender Firmengruppen in Deutschland: 1. kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen, 2. mittelständische und große Arzneimittelhersteller und 3. deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen. Darüber hinaus werden wichtige Wirtschaftsdaten über die letzten zehn Jahre hinweg verglichen, um die Bedeutung der biopharmazeutischen Industrie für Patienten,

Gesellschaft und den Standort Deutschland zu beleuchten.

In den folgenden Kapiteln des diesjährigen Berichts werden fünf weitere Thesen vorgestellt, die auf Trends in der biopharmazeutischen Industrie in den letzten zehn Jahren basieren, welche darüber hinaus auch in den nächsten zehn Jahren prägend sein dürften. Diese Thesen umfassen neue Anwendungsgebiete für Biopharmazeutika, Personalisierte Medizin, Impfstoffe, neue Technologien sowie Wege für die Entwicklung vom biopharmazeutischen Hersteller zum Partner im Gesundheitswesen.

Abschließend wird verdeutlicht, dass die medizinische Biotechnologie stabile Rahmenbedingungen zur Sicherstellung des medizinischen Fortschritts für Patienten benötigt, um so den kontinuierlichen Kreislauf aus Wertschätzung und Honorierung biopharmazeutischer Innovationen sowie Investitionen in Forschung, Entwicklung und Produktion aufrecht zu erhalten.

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 exemplarisch erwähnten Biopharmazeutika erhebt dieser Bericht keinerlei 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.

Biotechnologie als Schlüsseltechnologie



Dr. Helge Braun
MdB, Staatsminister bei der
Bundeskanzlerin

Die zehnte Ausgabe des Biotech-Reports ist ein guter Anlass, Entwicklungen und Perspektiven der Biotechnologie-Branche in Deutschland zu würdigen.

Wir können stolz auf eine vielfältige und lebendige Biotechnologie-Branche sein. Im europäischen Vergleich ist sie in vielen Bereichen, wie der Krebsforschung und der industriellen Biotechnologie, sehr erfolgreich.

Nach einer Gründungswelle von Biotechnologie-Unternehmen haben die rund 600 deutschen Biotechnologie-Unternehmen heute ein Durchschnittsalter von circa 15 Jahren. Gerade für das Wachstum junger innovativer Unternehmen in dieser Branche sind die Finanzierungsbedingungen wichtig.

Deswegen hat sich die Bundesregierung vorgenommen, die Bedingungen für Wagniskapital zu verbessern. Ein zentraler Punkt ist der steuerliche Umgang mit Verlusten, für den wir eine europarechtskonforme Lösung suchen. Hierdurch könnte der Exit aus einer Investition deutlich verbessert werden.

Als Schlüsseltechnologie ist die Biotechnologie ein entscheidender Innovationsmotor der deutschen Wirtschaft. Das demonstriert die Branche nicht allein durch außergewöhnlich hohe Forschungs- und Entwicklungsausgaben. Die Biotechnologie bietet Potenziale für

Gesundheit, Ernährung, Landwirtschaft, Umweltschutz und nachhaltige Industrieproduktion. Gerade im Gesundheitsbereich profitieren bereits heute zahlreiche Patientinnen und Patienten von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln, z. B. in den Bereichen Immunologie, Stoffwechsel, Onkologie und bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Mit ihrer breiten Forschungs- und Innovationsförderung trägt die Bundesregierung wesentlich zur Entwicklung der Biotechnologie-Branche in Deutschland bei. Die Bundesregierung hat mit der neuen Hightech-Strategie eine umfassende ressortübergreifende Innovationsstrategie vorgelegt. Darin greifen wir neue Themen auf und führen neue Instrumente der Innovationsförderung ein.

Besonders hervorheben möchte ich hier das Gesundheitsforschungsprogramm und die Nationale Forschungsstrategie BioÖkonomie der Bundesregierung. Mit der Gründungsinitiative Biotechnologie (GO-Bio) werden Gründungsteams aus den Lebenswissenschaften in der Vorgründungs- und Gründungsphase unterstützt. Auch mit der jährlich stattfindenden „Innovationsakademie Biotechnologie“ stärkt die Bundesregierung die Gründungskultur.

Um die Entwicklung und Produktion innovativer biotechnologischer Produkte am Standort Deutschland zu stärken, bedarf es aufeinander abgestimmter forschungs-, gesundheits- und wirtschaftspolitischer Rahmenbedingungen. Um die entscheidenden Standortfaktoren umfassend zu diskutieren, hat die Bundesregierung Vertreter von Wirtschaft, Wissenschaft und Gewerkschaft zum Pharma-Dialog eingeladen.

Gemeinsam wollen wir einen Beitrag dazu leisten, Deutschland als Standort für die Schlüsseltechnologie Biotechnologie voranzubringen.

DIE WIRTSCHAFTLICHE SITUATION

DER MEDIZINISCHEN BIOTECHNOLOGIE IN DEUTSCHLAND

SOFERN NICHT EXPLIZIT ANDERS ausgewiesen, umfasst der Begriff Biopharmazeutika in diesem Bericht Arzneimittel und Impfstoffe, deren Wirkstoffe bzw. Antigene mithilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden. Um die Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland einzuschätzen, wurden die Aktivitäten von insgesamt 389 Unternehmen analysiert. Dazu gehören kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen, mittelständische und große Arzneimittelhersteller sowie deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen. Umsatzangaben beziehen sich auf den Apotheken- und Klinikmarkt, wobei der gesetzliche Zwangsrabatt abgezogen wurde. Nicht berücksichtigt sind individuelle Rabattverträge zwischen Herstellern und Kassen zu einzelnen Präparaten, da diese Rabatte nicht öffentlich sind.

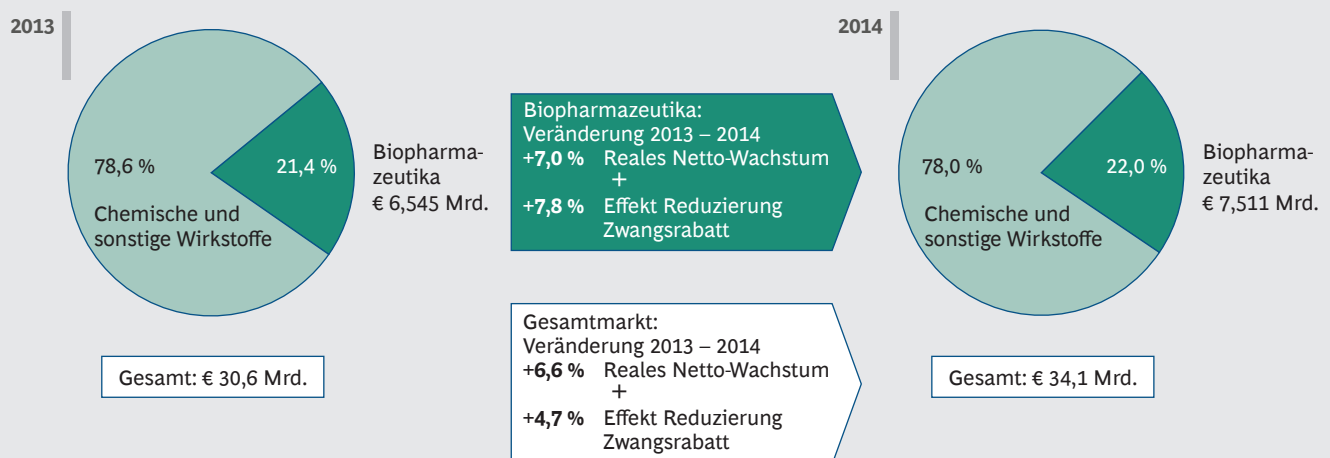
Biopharmazeutika wachsen stärker als Gesamtmarkt

Im Jahr 2014 wurde in Deutschland mit Biopharmazeutika ein Umsatz von rund € 7,5 Mrd. erzielt (zu Hersteller-Abgabepreisen), wobei das reale Wachstum bei 7 % liegt. Die Reduzierung des Zwangsrabatts¹ im Jahr 2014 von 16 % auf zunächst 6 %, ab April 2014 auf 7 %, steuerte einmalig weitere 7,8 % zum Wachstum bei. Die Umsätze des gesamten deutschen Pharmamarktes stiegen in der gleichen Zeit real um 6,6 %, wobei weitere 4,7 % der Reduzierung des Zwangsrabatts geschuldet sind. Der von 21,4 % auf 22,0 % gestiegene Anteil der Biopharmazeutika am gesamten Pharmamarkt verdeutlicht ihren wachsenden Stellenwert (Abbildung 1).

¹ Gesetzlich festgelegter Rabatt, den der Hersteller den Krankenkassen einräumen muss.

ABBILDUNG 1 | Realer Umsatz mit Biopharmazeutika wächst um 7 %

Umsatz und Anteil von Biopharmazeutika am gesamten Pharmamarkt^{1,2} (netto, Deutschland, in Mrd. €)



¹ Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach ApU (Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen) abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge

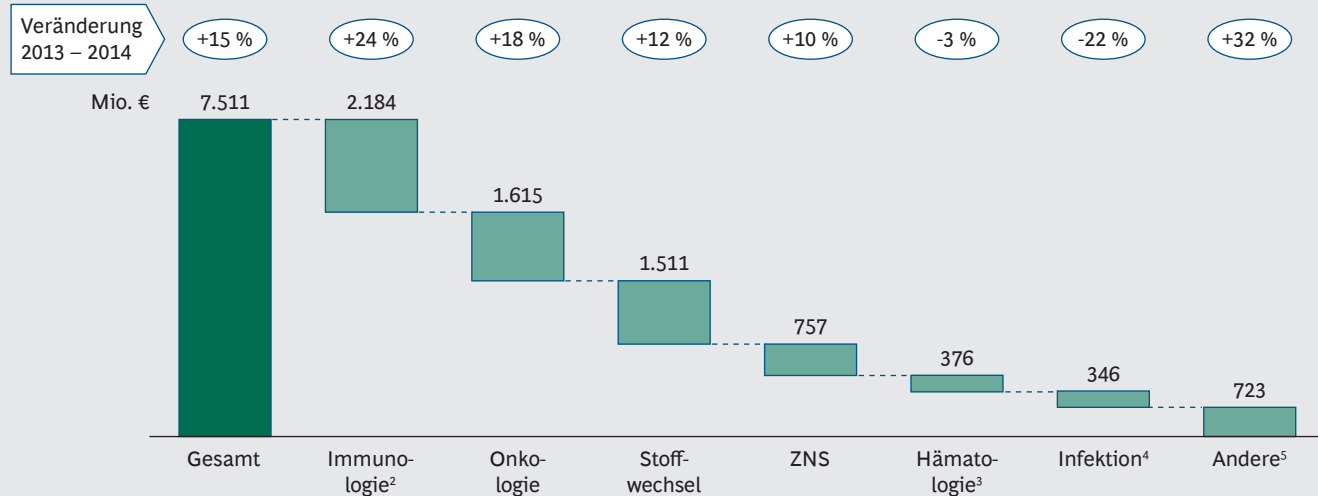
² IMS Health

Anmerkung: Biopharmazeutika = Arzneimittel und Impfstoffe, deren Wirkstoffe bzw. Antigene mithilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden.

Quelle: IMS Health; BCG-Analyse

ABBILDUNG 2 | Die umsatzstärksten Bereiche sind Immunologie, Onkologie und Stoffwechsel

Umsatz¹ mit Biopharmazeutika in Deutschland 2014 (in Mio. €)



¹Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach ApU (Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen) abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge

²U. a. TNF- α -Hemmer; exklusive Multipler Sklerose (s. ZNS)

³Exklusive hämatologischer Onkologie

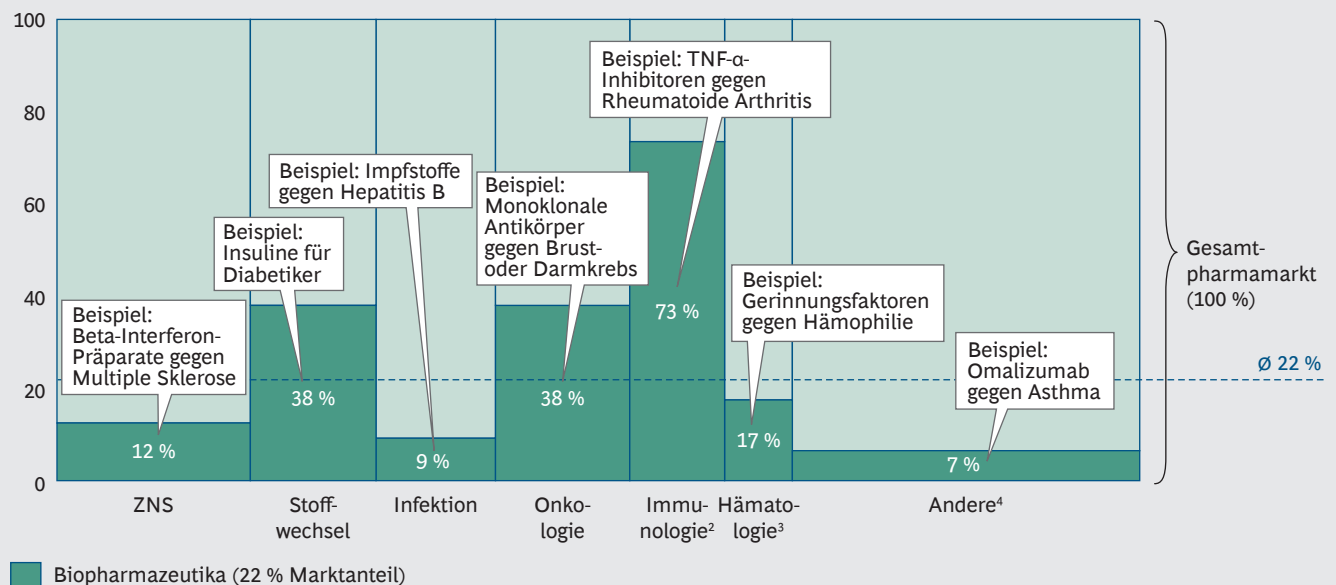
⁴Rückgang u. a. bedingt durch geringere Peginterferon-Umsätze in der Therapie von Hepatitis C

⁵U. a. Osteoporose, Erkrankungen der Augen und der Atemwege

Quelle: IMS Health; BCG-Analyse

ABBILDUNG 3 | Anteil von Biopharmazeutika variiert je nach Anwendungsgebiet stark

Anteil von Biopharmazeutika in Immunologie, Onkologie und Stoffwechsel überdurchschnittlich hoch¹ (Umsatz Deutschland 2014)



¹Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach ApU (Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen) abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge

²U. a. TNF- α -Hemmer; exklusive Multipler Sklerose (s. ZNS)

³Exklusive hämatologischer Onkologie

⁴U. a. Osteoporose, Erkrankungen der Augen und der Atemwege

Quelle: IMS Health; BCG-Analyse

Die umsatzstärksten Bereiche waren – wie im Vorjahr – die Immunologie, Onkologie sowie Stoffwechselerkrankungen, die alle ein zweistelliges Wachstum verbuchen konnten. Lediglich bei Biopharmazeutika im Bereich nicht-onkologischer Hämatologie und gegen Infektionen ging der Umsatz zurück (Abbildung 2).

Biopharmazeutika sind in vielen Therapiegebieten heute nicht mehr wegzudenken, jedoch variiert ihr Anteil je nach Anwendungsgebiet stark. Insgesamt hat sich der Umsatzanteil über alle Therapiebereiche hinweg nicht wesentlich verändert (2013: 21,4 %; 2014: 22 %), wobei er jedoch in einigen Anwendungsgebieten deutlich über den durchschnittlichen 22 % liegt (Abbildung 3).

Mit 73 % ist der Umsatzanteil von Biopharmazeutika in der Immunologie (z. B. bei der Behandlung von Rheumatoider Arthritis, Schuppenflechte oder Lupus) besonders hoch. In den Bereichen Stoffwechsel (z. B. Diabetes Typ 1 und 2 oder Erbkrankheiten aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten) und Onkologie (z. B. Brustkrebs oder chronisch lymphatische Leukämie) sind es jeweils gut ein Drittel (38 %). In der nicht-onkologischen Hämatologie (z. B. Hämophilie, Anämie) sank der Anteil im Vergleich zu 2013 um drei Prozentpunkte auf nunmehr 17 %. Eine geringere Präsenz haben die Biopharmazeutika mit 12 % bzw. 9 % bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems (z. B. Multiple Sklerose) und in der Infektionsabwehr (z. B. Impfstoffe). Letzte-

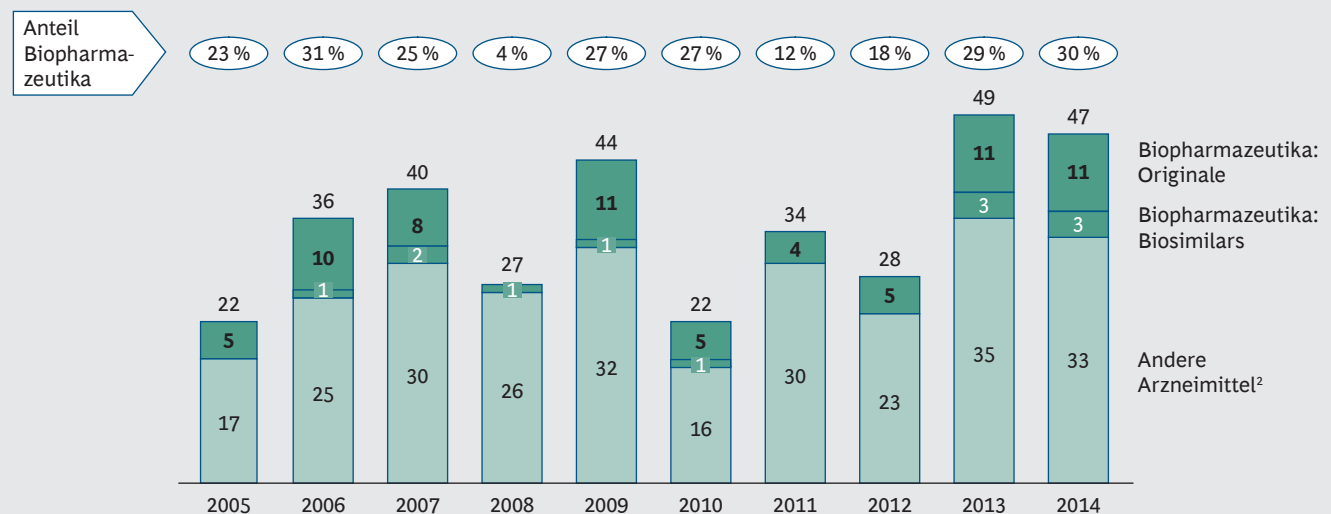
re verzeichnet insgesamt den stärksten relativen Rückgang (von 15 % auf 9 %), was primär der Markteinführung neuer Peginterferon-freier Arzneimittelkombinationen zur Therapie von Hepatitis C geschuldet ist. Alle anderen Therapiegebiete zeigen mit ca. 7 % nach wie vor nur einen geringen Biopharmazeutika-Anteil, doch wächst deren Bedeutung beispielsweise in der Therapie von Asthma und Augenkrankheiten wie feuchte Makuladegeneration sowie diabetische Makulaödem.

Zahl der Neuzulassungen weiter auf hohem Niveau

In Deutschland bzw. der EU wurden 2014 insgesamt 47 Medikamente mit neuem Wirkstoff oder neuen Kombinationen bekannter Wirkstoffe zugelassen, was den zweithöchsten Wert seit über zehn Jahren darstellt – übertroffen nur im Jahr 2013 mit 49 Neuzulassungen. Unter den Neuzulassungen des letzten Jahres befanden sich 14 Biopharmazeutika, darunter elf Originale und drei Biosimilars. Somit stellten Biopharmazeutika 30 % aller Neuzulassungen – ein Anteil, der wie auch im Jahr zuvor (29 %) weit über dem Durchschnitt der letzten zehn Jahre lag (Abbildung 4).

Da die Unternehmen weiterhin kontinuierlich in die biopharmazeutische Pipeline investieren und somit die Zahl der Entwicklungskandidaten in der Pipeline auf hohem Niveau verbleibt, ist

ABBILDUNG 4 | Zahl der Neuzulassungen weiter auf hohem Niveau¹



¹Neuzulassungen in Deutschland/EU; neue Wirkstoffe oder neue Kombinationen bekannter Wirkstoffe inklusive Biosimilars

²Mit chemischen und sonstigen Wirkstoffen

Quelle: EMA; Europäische Kommission; vfa; BCG-Analyse

damit zu rechnen, dass sich der Anteil der Biopharmazeutika an den Neuzulassungen in den nächsten zehn Jahren bei 30 bis 40 % einpendeln wird.

Die 14 Neuzulassungen für Biopharmazeutika betreffen verschiedene Therapiegebiete und Produktklassen (Tabelle 1).

Von den vier neu zugelassenen Antikörpern finden zwei in der Krebsbehandlung Anwendung, einer adressiert die immunologischen Erkrankun-

gen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, ein anderer dient der Behandlung der seltenen Castleman-Krankheit.

Unter den sieben anderen neu zugelassenen rekombinanten Proteinen befinden sich drei zur Behandlung von Diabetes Typ 2 sowie zwei zur Behandlung von Hämophilien.

Zudem wurde ein Biopharmazeutikum zur Behandlung der seltenen Stoffwechselerkrankung Mukopolysaccharidose IVA (Morquio A-Syndrom)

TABELLE 1 | Neuzulassungen von Biopharmazeutika und biotechnologisch hergestellten Medikamenten in Deutschland/EU 2014

Klassifizierung	Wirkstoff	Therapiegebiet	Wirkung/Nutzen
Antikörper	Obinutuzumab	Chronisch lymphatische Leukämie	Monoklonaler Antikörper zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, bei denen eine Behandlung mit Fludarabin nicht infrage kommt; Orphan Drug
	Ramucirumab	Magenkrebs	Monoklonaler Antikörper zur Behandlung bestimmter Erwachsener mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs; Orphan Drug
	Siltuximab	Castleman-Krankheit	Monoklonaler Antikörper zur Behandlung von multizentrischer Castleman-Krankheit; Orphan Drug
	Vedolizumab	Morbus Crohn, Colitis ulcerosa	Monoklonaler Antikörper zur Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, wenn die konventionelle Therapie oder eine Medikation mit TNF- α -Hemmern sich als unwirksam oder nicht länger wirksam erwiesen hat bzw. nicht vertragen wird
Andere rekombinante Proteine	Albiglutid	Diabetes Typ 2	Lang wirksamer GLP-1-Agonist zur Behandlung bestimmter Diabetes-Patienten; einmalige Anwendung pro Woche
	Dulaglutid	Diabetes Typ 2	Lang wirksamer GLP-1-Agonist zur Behandlung bestimmter Diabetes-Patienten; einmalige Anwendung pro Woche
	Elosulfase alfa	Mukopolysaccharidose IVA (Morquio A-Syndrom)	Rekombinant hergestelltes Enzym zur Enzyersatztherapie für Patienten mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom) mit einem Mangel an N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase; Orphan Drug
	Insulin degludec/ Liraglutid	Diabetes Typ 2	Neue Kombination von bereits eingeführten rekombinanten Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes Typ 2 bei Patienten, deren Glukosespiegel im Blut mithilfe antidiabetischer Arzneimittel allein oder in Kombination mit Insulin nicht zufriedenstellend eingestellt ist
	Nonacog gamma	Hämophilie B	Rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor für Patienten mit Hämophilie B aufgrund von Faktor-IX-Mangel zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen
	Peginterferon beta-1a	Multiple Sklerose	Pegyliertes Interferon beta-1a zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose; zur einmaligen Anwendung alle 14 Tage
	Simoctocog alfa	Hämophilie A	Rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor für Patienten mit Hämophilie A aufgrund von Faktor-VIII-Mangel zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen
Biosimilar-Zulassungen	Filgrastim	Neutropenien	Biosimilar-Zulassung; keine Erweiterung der Therapieoptionen
	Follitropin alfa	Fertilitätsstörungen	Biosimilar-Zulassung; keine Erweiterung der Therapieoptionen
	Insulin glargin	Diabetes bei Kindern ab zwei Jahren und bei Erwachsenen	Biosimilar-Zulassung; keine Erweiterung der Therapieoptionen

Quelle: vfa bio

zugelassen sowie ein pegyliertes und damit längere Zeit wirkendes Interferon zur Behandlung der Multiplen Sklerose. 2014 wurden außerdem wie im Vorjahr drei Biosimilars zugelassen.

Damit waren Ende 2014 insgesamt 226 Biopharmazeutika auf dem deutschen Markt zugelassen (inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe), ein Zuwachs von 5 % gegenüber dem Vorjahr. Unterteilt nach Wirkstoffgruppen stellen die „anderen rekombinanten Proteine“ mit insgesamt 133 nach wie vor den größten Anteil. Zu diesen zählen neben Hormonen und anderen Botenstoffen (Insuline, Epoetine, Wachstums- und Geschlechtshormone, Wachstumsfaktoren) auch Enzyme und Gerinnungsmodulatoren. Zudem sind 59 (biotechnologisch und gentechnisch hergestellte) Impfstoffe und 34 Medikamente mit monoklonalen Antikörpern zugelassen (Abbildung 5).

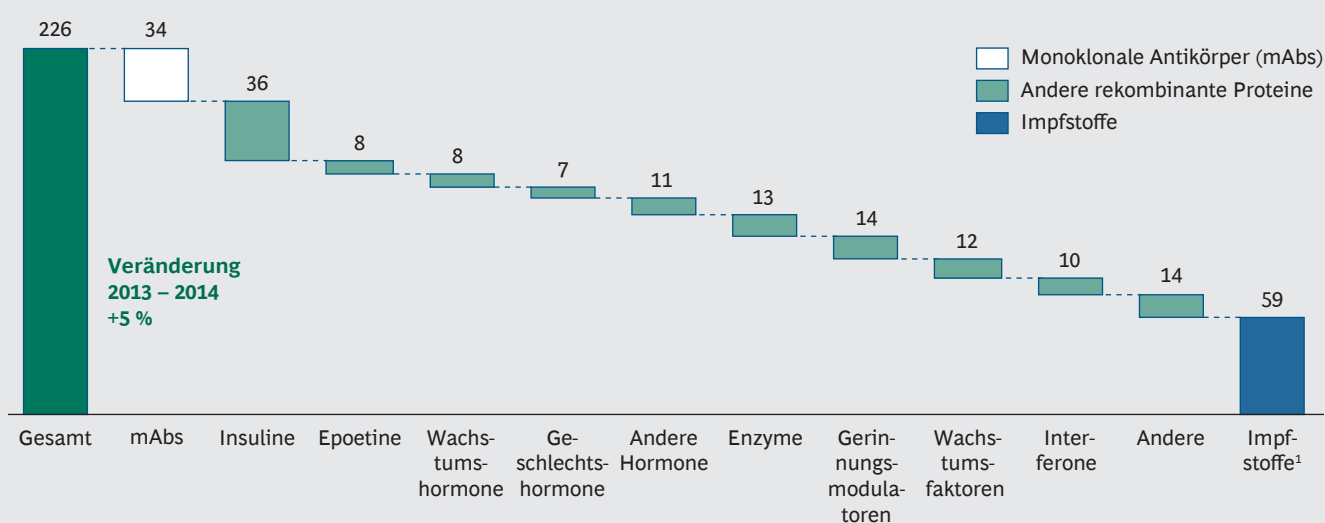
Weiterhin hohe Investitionen in gut gefüllte Biopharmazeutika-Pipeline

Im Rahmen der Erstellung dieses Berichts wurde auch die klinische Entwicklungspipeline für biopharmazeutische Wirkstoffe (ohne Zulassungserweiterungen) inklusive Biosimilars analysiert – also die Gesamtheit aller klinischen Entwicklungsprogramme, inklusive solcher, bei denen bereits ein Zulassungsverfahren läuft. An dieser Entwicklung lässt sich über die letzten Jahre ebenfalls die stetig wachsende Bedeutung der Biopharmazeutika erkennen: So hat sich die Pipeline in den letzten zehn Jahren weit mehr als ver-

doppelt – von 256 Präparaten im Jahr 2005 auf 604 Präparate Ende 2014. Gegenüber dem Vorjahr nahm die Zahl der klinischen Entwicklungskandidaten nur um 3 % zu, getrieben durch eine Zunahme der Präparate in der dritten klinischen Erprobungsphase um 10 %, wobei hier vor allem Biosimilars zum Wachstum beitrugen (Abbildung 6, rechts). Die Zahl der Projekte in Phase I und II ist hingegen mehr oder weniger konstant geblieben. Obwohl sich der jährliche Anstieg in den letzten Jahren verlangsamt hat und seit 2011 nur noch einstellig war, stehen die absoluten Zahlen für weiterhin sehr hohe Investitionen in die Biopharmazeutika-Pipeline (Abbildung 6, links). Gleichwohl ist nicht auszuschließen, dass die Verlangsamung des Anstiegs zumindest partiell auf fehlende finanzielle Mittel insbesondere bei den kleinen und mittelständischen Unternehmen (KMU) zurückzuführen ist.

Wie bereits in den Vorjahren verzeichnet die Wirkstoffgruppe der monoklonalen Antikörper mit 7 % einen soliden Zuwachs bei einem ohnehin schon hohen Ausgangswert (Anstieg in allen Phasen von 333 im Jahr 2013 auf 357 im Jahr 2014) und unterstreicht somit ihre Bedeutung als Wachstumsmotor der medizinischen Biotechnologie (Abbildung 6, Mitte). Ebenso konnten Gentherapeutika im Jahr 2014 zweistellig (+10 %) auf 23 Entwicklungskandidaten wachsen, jedoch ausgehend von einer niedrigen Basis. Dagegen verharrten die Entwicklungskandidaten für biotechnologisch und/oder gentechnisch hergestellte Impfstoffe mit 113 Kandidaten praktisch auf

ABBILDUNG 5 | Rekordniveau an zugelassenen Biopharmazeutika¹
Gesamtzahl der bisher zugelassenen Produkte nach Wirkstoffart²



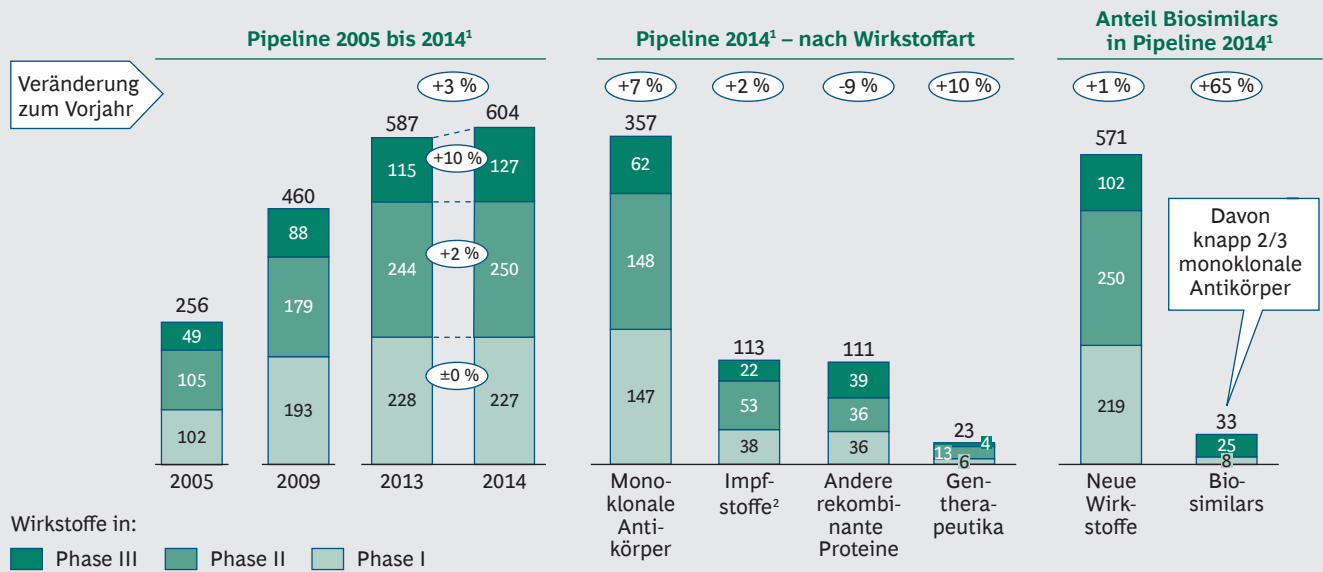
¹Inklusive biotechnologisch und gentechnisch hergestellter Impfstoffe

²Inklusive Biosimilars

Anmerkung: Stichtag 31.12.2014

Quelle: Unternehmensauskünfte; EvaluatePharma; BCG-Analyse

ABBILDUNG 6 | Biopharmazeutika-Pipeline weiterhin gut gefüllt



¹Anzahl neuer Wirkstoffe in der am weitesten fortgeschrittenen Phase

²Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt

Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen

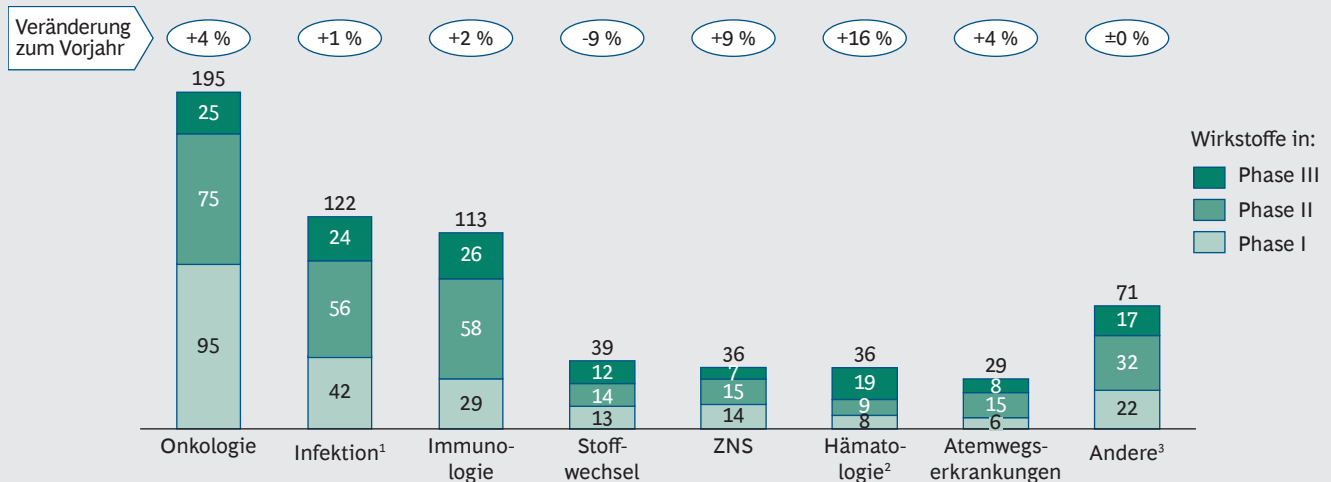
Quelle: EvaluatePharma; Citeline's Phmaprojects Pipeline Service, Januar 2015; vfa bio; Unternehmensauskünfte; BCG-Analyse

Vorjahresniveau (111 Kandidaten), das allerdings in absoluten Zahlen hoch ist. Bei den Projekten mit „anderen rekombinanten Proteinen“ kam es 2014 erneut zu einem Rückgang (-9 %) auf 111 Kandidaten.

Medizinisch gesehen liegt der Entwicklungsschwerpunkt nach wie vor auf onkologischen Präparaten und (präventiven und therapeutischen) Antiinfektiva, die zusammen knapp über die Hälfte aller Entwicklungskandidaten repräsentieren.

ABBILDUNG 7 | Entwicklungsschwerpunkte: Krebspräparate, Antiinfektiva und immunologische Medikamente

Zahl der biopharmazeutischen Wirkstoffe je Anwendungsgebiet in der Pipeline (2014)



¹Inkl. biotechnologisch und gentechnisch hergestellter Impfstoffe

²U. a. Antianämika, Antithrombotika, Fibrinolytika etc., exklusive hämatologischer Onkologie

³U. a. Wirkstoffe für Erkrankungen von Muskeln, Knochen, Herz-Kreislauf, Augen etc.

Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Mehrfachzählung möglich: manche Wirkstoffe in zwei oder mehr Indikationsgebieten in der Entwicklung; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen

Quelle: EvaluatePharma; Citeline's Phmaprojects Pipeline Service, Januar 2015; vfa bio; Unternehmensinformationen; BCG-Analyse

Die Zahl der onkologischen Entwicklungsprojekte stieg um 4 % auf 195 an, wobei sich rund die Hälfte der Projekte in den klinischen Phasen II und III befindet; die Antiinfektiva blieben mit 122 Kandidaten (+1 %) in etwa auf Vorjahresniveau. Mit nur geringem Abstand folgen immunologische Präparate (+2 % auf 113 Kandidaten); zusammen mit den Projekten aus den Gebieten Onkologie und Infektion stellen sie etwas über zwei Drittel der gesamten Biopharmazeutika-Pipeline dar.

Insgesamt wuchs lediglich die Hämatologie mit +16 % zweistellig (von 31 auf 36 Entwicklungskandidaten), gefolgt von Wirkstoffen gegen Krankheiten des zentralen Nervensystems (ZNS) mit +9 % (von 33 auf 36), wobei sich jedoch aufgrund der kleinen numerischen Basis kein eindeutiger Trend ableiten lässt. Beide Gebiete teilen sich den fünften Platz. Für Atemwegserkrankungen erhöhte sich die Zahl der Entwicklungsprojekte um 4 %, bei anderen Anwendungsgebieten gab es kein Wachstum. Nur im Bereich Stoffwechsel kam es zu einem Rückgang um 9 %, der sich jedoch mit der Zulassung von fünf Medikamenten im Jahr 2014 in diesem Anwendungsgebiet erklären lässt (Abbildung 7).

Gut für den Standort Deutschland: Biopharmazeutische Industrie setzt positiven Trend fort

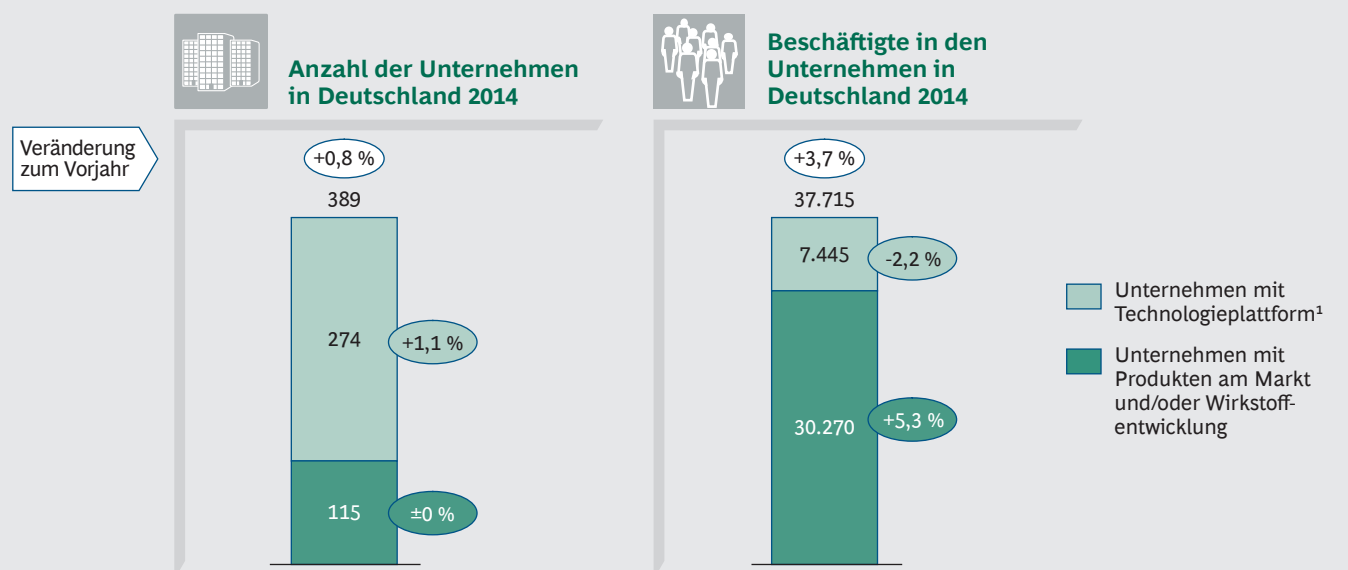
In Deutschland waren 2014 insgesamt 389 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie

tätig. Darunter befinden sich wie im Jahr zuvor 115 Unternehmen, die eigene Medikamente entwickeln oder bereits vermarkten. Die Zahl der Unternehmen mit Technologieplattformen, mit denen sie als Zulieferer oder Dienstleister für andere Unternehmen, die selbst Medikamente entwickeln, tätig sind, erhöhte sich leicht (274 im Jahr 2014 vs. 271 im Jahr 2013) (Abbildung 8).

Damit gibt es mehr als doppelt so viele Plattformunternehmen in Deutschland wie Unternehmen mit Eigenentwicklung. Umgekehrt sieht es bei der Zahl der Mitarbeiter aus: Von den insgesamt 37.715 Beschäftigten der medizinischen Biotechnologie arbeiten rund 80 % bei den Unternehmen mit Eigenentwicklung. Die Zahl der Mitarbeiter in der medizinischen Biotechnologie in Deutschland stieg 2014 insgesamt um 3,7 % an, wobei das Wachstum durch die Unternehmen mit eigener Wirkstoffentwicklung und/oder Medikamenten am Markt getrieben wurde (+5,3 %).

Zudem nimmt Deutschland in Europa die Spitzenposition bei der Produktion der Wirkstoffe von Biopharmazeutika ein (Abbildung 9): 23 der 226 in der EU zugelassenen biopharmazeutischen Wirkstoffe werden (ausschließlich oder unter anderem) in Deutschland produziert; lediglich in den USA werden mit 52 noch mehr dieser biopharmazeutischen Wirkstoffe hergestellt. Ein großer Teil der in Deutschland produzierten Biopharmazeutika wird exportiert, da diese auch in den USA und z. T. in vielen weiteren Ländern zugelassen sind.

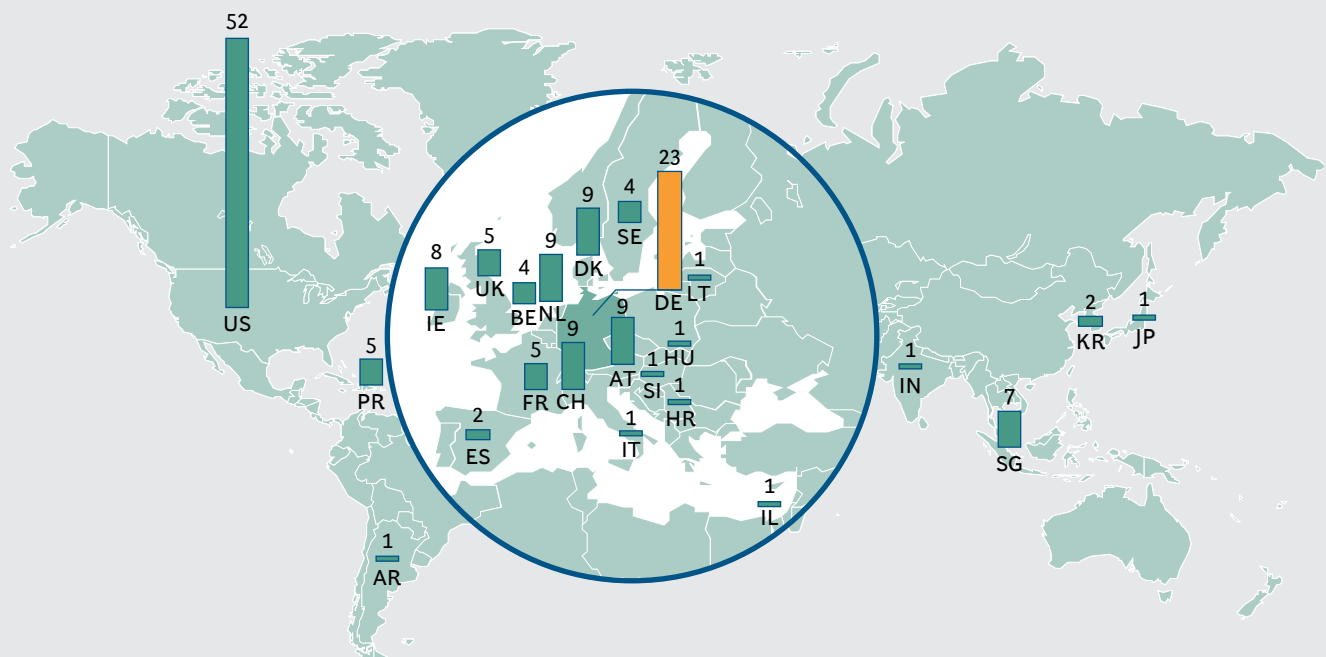
ABBILDUNG 8 | Biopharmazeutische Industrie setzt positiven Trend bei Beschäftigung fort



Quelle: Bureau van Dijk; vfa-Mitgliedsunternehmen; Ernst & Young 2014; BCG-Analyse

ABBILDUNG 9 | Deutschland nimmt in Europa die Spitzenposition bei der Produktion von in der EU zugelassenen Biopharmazeutika ein

Anzahl der pro Land produzierten und in der EU zugelassenen biopharmazeutischen Wirkstoffe¹



¹Auswertung von 125 in der EU zugelassenen biopharmazeutischen Wirkstoffen, zu denen der Produktionsort bekannt ist. Davon werden 28 Medikamente an mehreren Produktionsstandorten produziert; insgesamt sind 24 Länder vertreten.

Quelle: <http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/amzulassungen-gentec.html>

10-Jahres-Vergleich verdeutlicht wachsende Bedeutung der Biopharmazeutika für Patienten und Standort

In dieser zehnten Ausgabe des Biotech-Reports zur medizinischen Biotechnologie in Deutschland soll Bilanz über die Entwicklung der Biopharmazeutika in den letzten zehn Jahren gezogen werden. Im 10-Jahres-Vergleich wird die wachsende Bedeutung der Biopharmazeutika für Patienten und Standort besonders deutlich (Abbildung 10):

- 2005 waren insgesamt 155 Biopharmazeutika in Deutschland zugelassen – dem stehen 226 zugelassene Biopharmazeutika im Jahr 2014 gegenüber. Einen noch deutlicheren Anstieg verzeichnete die Biopharmazeutika-Pipeline: Diese wuchs von 256 im Jahr 2005 auf 604 im Jahr 2014, wobei monoklonale Antikörper der Haupttreiber waren (2005: 79 Kandidaten vs. 2014: 357 Kandidaten).
- Die Umsätze mit Biopharmazeutika in Deutschland haben sich von 2005 bis 2014 von € 2,6 Mrd. auf € 7,5 Mrd. verdreifacht, während sich der Anteil der Biopharmazeutika am Umsatz des Gesamtmarktes von 12 % auf 22 % annähernd verdoppelte.

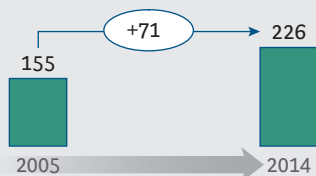
- War im Jahr 2005 Stoffwechsel noch das bei weitem umsatzstärkste Biopharmazeutika-Segment – vor allem durch gentechnisch hergestellte Insuline –, haben 2014 Onkologie (21 %) und Immunologie (29 %) den höchsten Anteil an den Gesamtumsätzen. In allen drei Anwendungsgebieten stieg zudem der Anteil der Biopharmazeutika am Gesamtumsatz des jeweiligen Segments, am stärksten in der Immunologie von 19 % im Jahr 2006 auf 73 % im Jahr 2014.
- Die Zahl der Beschäftigten in der biopharmazeutischen Industrie in Deutschland wuchs von 26.420 Angestellten (2005) auf nunmehr 37.715 (2014).

Diese positiven Entwicklungen können jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass es in Deutschland immer noch Handlungsbedarf zur Verbesserung der Rahmenbedingungen für Biopharmazeutika gibt. Verlässliche Rahmenbedingungen sind angesichts der langen Dauer und hohen Kosten für die Entwicklung dieser Medikamente wichtige Voraussetzungen für Investitionen und Innovationen. Sie ermöglichen die risikoreiche Entwicklung neuer Biopharmazeutika,

ABBILDUNG 10 | 10-Jahres-Vergleich verdeutlicht wachsende Bedeutung der Biopharmazeutika für Patienten und Standort

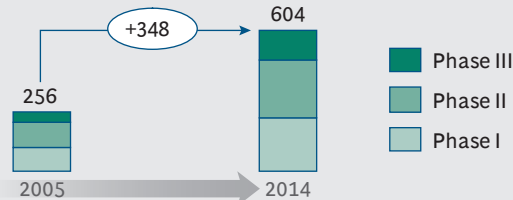
Zulassungen

Weit über 200 Biopharmazeutika auf dem Markt¹



Pipeline

Anzahl der Pipeline-Produkte mehr als verdoppelt



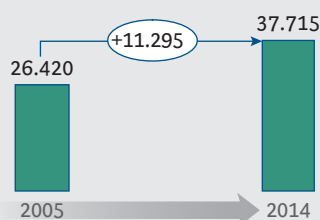
mAbs² in der Pipeline

Anzahl der monoklonalen Antikörper in der Pipeline mehr als vervierfacht



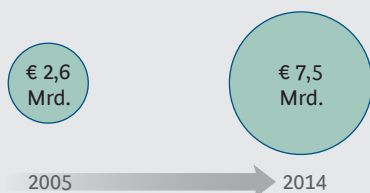
Beschäftigung

Kontinuierlich steigende Beschäftigtenzahlen



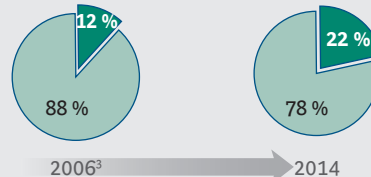
Umsatz (netto)

Umsätze mit Biopharmazeutika verdreifacht



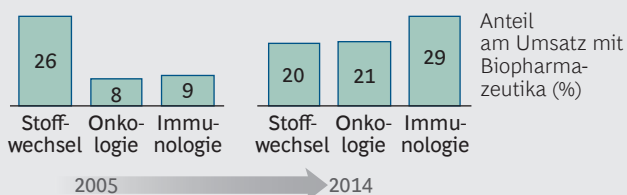
Marktanteil der Biopharmazeutika

Marktanteil der Biopharmazeutika am gesamten Pharmamarkt fast verdoppelt



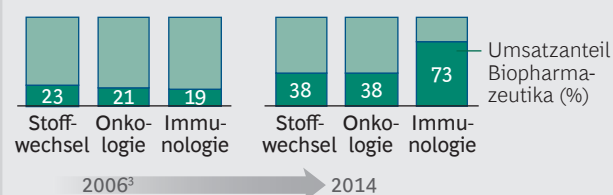
Bedeutung für Therapiegebiete

Immunologie löst Stoffwechsel als umsatzstärkstes Biopharmazeutika-Segment ab



Anteil pro Therapiegebiet

Steigender Bedarf an Biopharmazeutika besonders in der Immunologie – Anteil steigt von 19 % auf 73 %



¹Inkl. biotechnologisch und gentechnisch hergestellter Impfstoffe

²Monoklonale Antikörper

³Erstmalige Aufschlüsselung im Biotech-Report 2007 für das Kalenderjahr 2006

die zur Sicherstellung des medizinischen Fortschritts für Patienten erforderlich sind. Dies gilt insbesondere auch im Hinblick auf die schwierige Finanzierungssituation von KMU. So ist speziell in Deutschland Wagniskapital sehr rar, und seit Jahren sind fast keine Biotech-Börsengänge mehr

zu verzeichnen. Als Konsequenz daraus mussten insbesondere kleine und mittlere Biotech-Firmen zwangsläufig gravierende Sparmaßnahmen einleiten und können deshalb vielversprechende Entwicklungskandidaten nicht mehr voranbringen. Vor diesem Hintergrund sind innovationsför-

dernde und nachhaltige Rahmenbedingungen für eine möglichst hohe Wertschöpfung der Branche umso wichtiger.

Zugang der Patienten zu Innovationen

Zudem erhalten in Deutschland bei weitem nicht alle Patienten die für sie laut früher Nutzenbewertung am besten geeignete Medikation – das betrifft nicht nur Biopharmazeutika. Für jedes der in Abbildung 11 dargestellten Medikamente hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seiner frühen Nutzenbewertung angegeben, bei wie vielen Patienten es anderen Mitteln überlegen ist. Man sollte annehmen, dass diese Patienten das entsprechende Medikament dann auch verordnet bekommen. Die Balken geben an, wie viel Prozent der Patienten dieses Medikament tatsächlich erhielten. Hier wird deutlich, dass die von diesen Mitteln verordneten Mengen für diese Patienten keinesfalls ausreichen. Eine Verbesserung der Versorgungsqualität, die von der Politik mithilfe der frühen Nutzenbewertung gemäß dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) erreicht werden sollte, konnte also bisher noch nicht in zufriedenstellendem Maße realisiert werden.

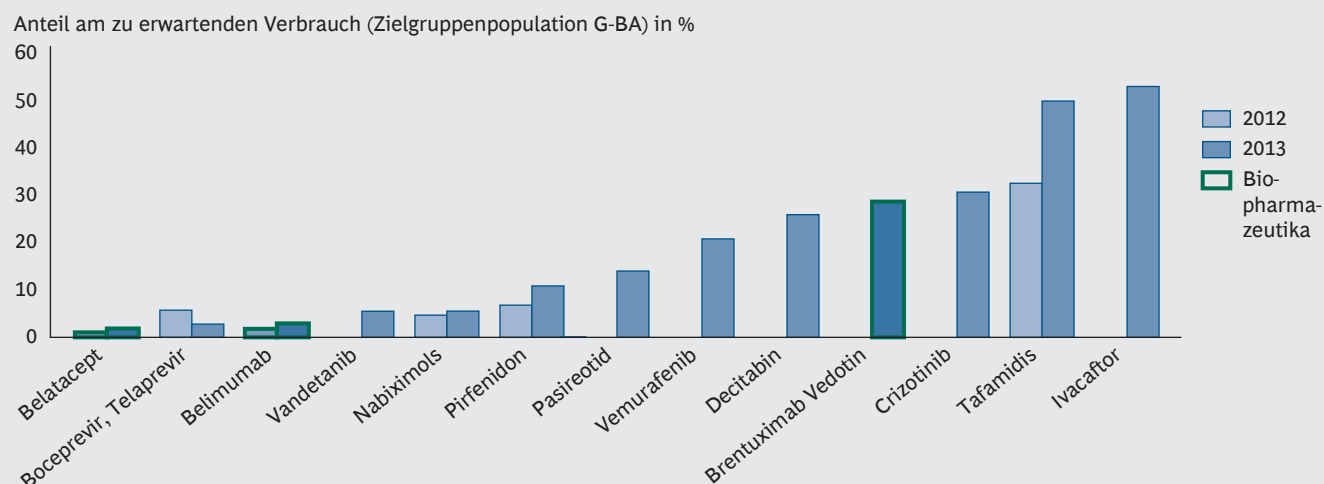
Es gibt zwar keine formale vierte Hürde in Deutschland, jedoch nachgeordnete verschrei-

bungsregulierende Maßnahmen, die dazu beitragen, den Zugang der Patienten zu neuen Therapien zu verzögern; hier besteht in Deutschland im europäischen Vergleich Änderungsbedarf, wie am Beispiel des Einsatzes von TNF- α -Inhibitoren gezeigt werden soll. Zwar haben die Verschreibungen von TNF- α -Inhibitoren in Deutschland in den letzten fünf Jahren zugenommen, vergleichsweise liegen sie aber immer noch hinter denen in anderen europäischen Ländern mit ähnlichem Bruttoinlandsprodukt zurück.

So wurde in Deutschland im Jahr 2010 nur knapp ein Fünftel der TNF- α -Inhibitoren pro Einwohner verschrieben wie in Norwegen (Abbildung 12), was einer eher zögerlichen Aufnahme in die Verschreibungspraxis geschuldet ist (Abbildung 13). Nach ihrer Markteinführung stieg die täglich verschriebene Medikamentendosis der TNF- α -Inhibitoren nur langsam an, was dazu führt, dass diese innovativen Medikamente in Deutschland die Patienten langsamer erreichen als beispielsweise in Norwegen.

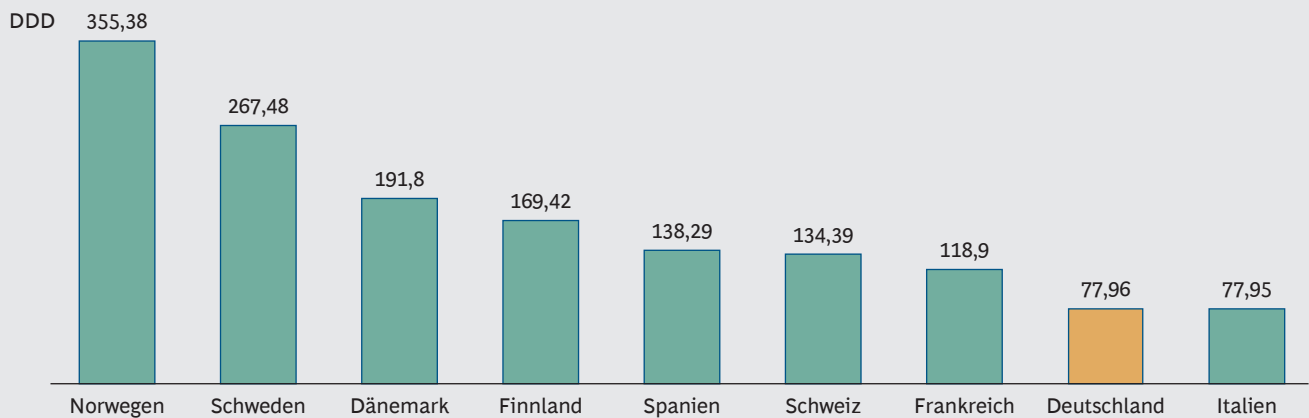
Die Situation der TNF- α -Inhibitoren steht exemplarisch für viele andere innovative Medikamente. Hier gibt es zweifellos Handlungsbedarf für die Politik, damit Patienten möglichst schnell und unbürokratisch die für sie am besten geeignete Medikation erhalten.

ABBILDUNG 11 | Nicht alle Patienten erhalten die (laut früher Nutzenbewertung) für sie am besten geeignete Medikation



Quelle: Arzneimittel-Atlas 2014, S. 412, Abb. 5.3

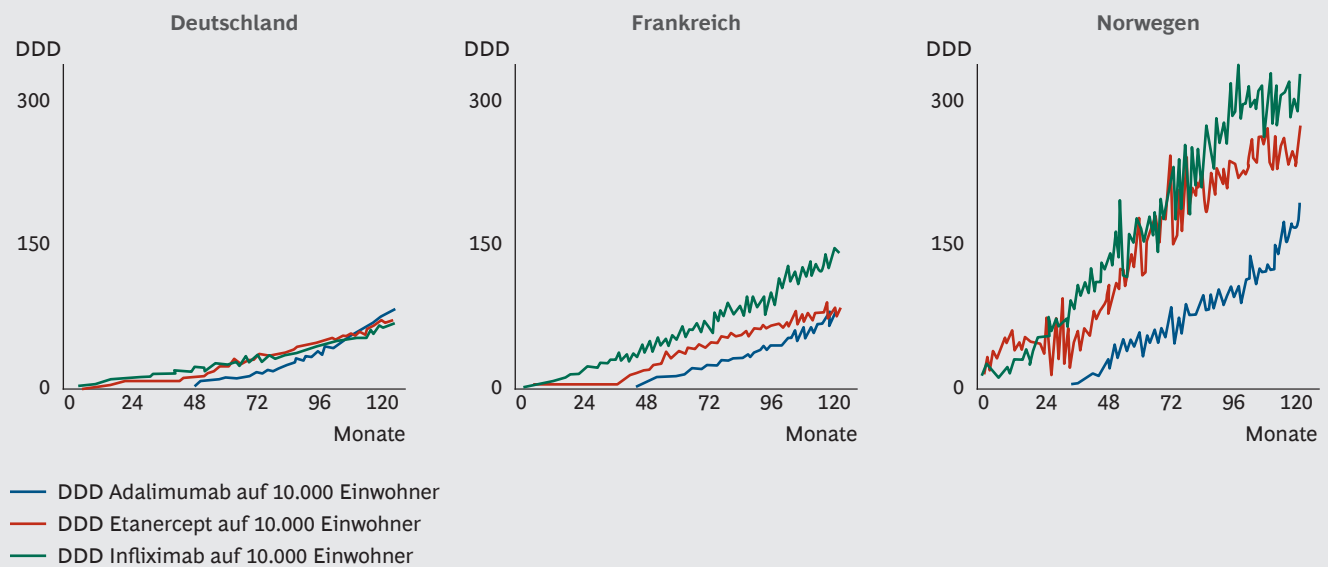
ABBILDUNG 12 | Deutschland immer noch mit Aufholbedarf bei TNF- α -Inhibitoren
Durchschnittliche DDD¹ (2010) pro 1.000 Einwohner (pro Monat)



¹DDD: Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)

Quelle: Brekke et al. Diffusion of pharmaceuticals: Cross-Country Evidence of Anti-TNF Drugs. Eur J Health Econ (2014) 15:937–951

ABBILDUNG 13 | Sehr langsame Aufnahme von TNF- α -Inhibitoren in Deutschland



Quelle: Brekke et al. Diffusion of pharmaceuticals: Cross-Country Evidence of Anti-TNF Drugs. Eur J Health Econ (2014) 15:937–951

Biologicals: Wachsender Zukunftsmarkt bei Arzneimitteln



Prof. Dr. h.c. Herbert Rebscher
Vorstandsvorsitzender
der DAK-Gesundheit

Der erste Kontakt von Kostenträgern zu einem Biological war eine kleine Revolution. Insulin wurde aus Darmbakterien hergestellt und musste nicht mehr aus Kadavern der Schlachtbetriebe gewonnen werden. Qualität und Sicherheit machten einen Quantensprung. Auch rekombinantes Erythropoetin oder Granulocyten-Reifungsfaktoren wurden einheitlich positiv wahrgenommen, weil hier natürliche Vorgänge imitiert wurden und so der Erfolg oder die Nebenwirkungen von Chemotherapien positiv beeinflusst werden konnten.

Vor etwas mehr als einer Dekade kamen dann hochpreisige Substanzen mit Namen wie Rituximab, Infliximab, Adalimumab zur Behandlung von Blutkrebs und entzündlichen Erkrankungen, wie beispielsweise Colitis oder Rheuma, hinzu. Hier schwankte die Wahrnehmung zwischen den Extremen „Das ist der letzte Versuch“ und „Dies sind die Wunder einer neuen Medizin-Ära“. Damals war es schwer, den Nutzen dieser Präparate konkret zu fassen, weil eine über die Zulassung hinausgehende Evaluation nicht vorgesehen war. Erschwert wurde die Bewertung durch die Erkenntnis der RABBIT-Studie, dass nur ein Drittel der mit Biologicals versorgten Patienten mit Rheumatoider Arthritis die naturgemäß eng gefassten Einschlusskriterien der Zulassungsstudien jemals erfüllt hätten.

Die mit dem AMNOG eingeführte frühe Nutzenbewertung muss heute um eine einföhrungsbegleitende Versorgungsforschung ergänzt werden, die die Effekte in der realen Versorgungssituation misst. Diesen Grundsatz verfolgt die DAK-Gesundheit bei der Bewertung von innovativen Versorgungskonzepten. Dabei bedienen wir uns in den meisten Fällen einer virtuellen Kontrollgruppe, die aus den vorhandenen Routinedaten gebildet wird, um so den Nutzen z. B. eines neuen Arzneimittels in der Routineversorgung zu messen. Was bleibt, ist die Forderung nach einer strukturierten

systemweiten Messung des Versorgungserfolges auch nach der Einföhrung von Innovationen, aber auch von Nachahmern. Und dies leitet über zu den sogenannten Biosimilars. Das sind Substanzen, die im Wesentlichen die gleichen Eigenschaften und Wirkungen haben wie bereits zugelassene Biologicals (Originalpräparate). Es sind Kopien bestehender Biologicals, im Unterschied zu Generika auf Ebene der Moleküle ähnlich, aber eben nicht ganz gleich. Problematisch sind allerdings die Entwicklungs- und Produktionskosten und damit schlussendlich der Preis, der kaum geringer ist als der des Originalpräparats. Es wird somit sehr viel Aufwand für die Entwicklung einer Substanz aufgebracht, die vor mehr als zehn Jahren schon erfunden wurde. Dies bedeutet allerdings für andere Krankheitsarten und Betroffene, dass wertvolle Forschungsjahre verloren gehen, zumal die Biosimilars ja aufgrund der rechtlichen Bewertung auch nicht immer und zwingend zu einem relevanten Wettbewerb mit nachfolgenden günstigen Preiseffekten föhren.

Welche Möglichkeiten Biologicals und deren Weiterentwicklung, die Gentherapie, bieten, zeigt ein Beispiel aus der Gegenwart. Hier wird der komplexe Wirkstoff nicht *in vitro* von Organismen synthetisiert und dann dem Patienten verabreicht. Stattdessen wird ein modifizierter Organismus in den Patienten injiziert und dort das Gen platziert, das nachfolgend die Muskelzellen des Empfängers in die Lage versetzt, ein fehlendes Enzym zu synthetisieren. Die Produktion des Biologicals erfolgt somit *in vivo*. So kann im besten Fall der Patient geheilt werden. Jedoch ist auch hier bei der Einföhrung dieser hochkomplexen Therapieform eine begleitende Versorgungsforschung, z. B. über Register, essenziell, um Fehlsteuerungen und Gefährdungen zu vermeiden.

Es zeigt sich, dass Biologicals eine wertvolle Ergänzung der bestehenden Therapieoptionen darstellen. Dabei muss stets der Nutzen des Patienten in der konkreten Versorgungssituation das Maß aller Dinge sein. Die Weiterentwicklung der Biologicals erschließt dieser Substanzklasse nicht nur immer weitere Therapiegebiete, sondern auch die logische Fortentwicklung in die zweifelsohne noch ganz am Anfang stehende Gentherapie. Dies zeigt auch in eine Richtung, in der diese Form der Therapie für das Erleben des Patienten quasi einer Heilung ohne weitere Interventionen gleichkommt.

WEITERHIN HOHER MEDIZINISCHER BEDARF

BIOPHARMAZEUTIKA WERDEN SICH WEITERE Anwendungsgebiete erschließen.

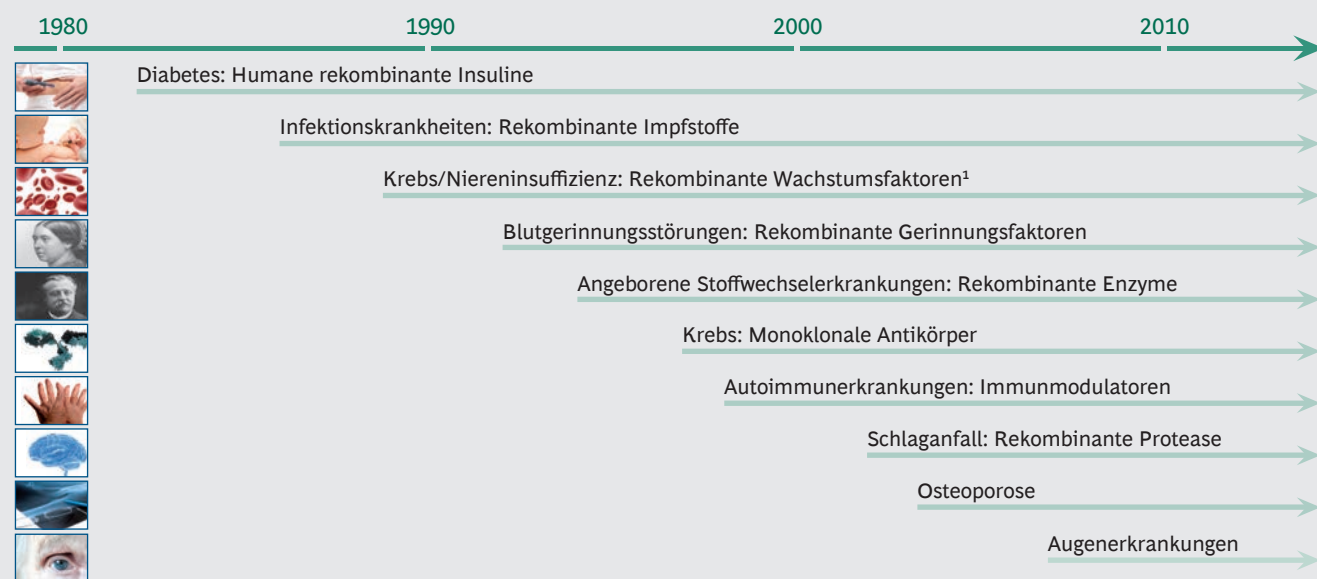
Die medizinische Biotechnologie ist bereits in wichtigen Anwendungsgebieten etabliert und unverzichtbar (Abbildung 14).

So wurden in Deutschland im Jahr 1982 die ersten rekombinanten Biopharmazeutika – Humaninsulin-Präparate zur Behandlung von Diabetes – zugelassen. Darauf folgten weitere Hormone und Wachstumsfaktoren wie menschliches Wachstumshormon gegen Minderwuchs oder Epoetine gegen Anämie bei Niereninsuffizienz oder Krebs. Ende der 1990er Jahre wurden dann erste monoklonale Antikörper zur Behandlung von Krebs und Autoimmunerkrankungen zugelassen. Dane-

ben gibt es noch viele andere Anwendungsgebiete, in denen Biopharmazeutika die Therapie oftmals revolutioniert haben und heute nicht mehr wegzudenken sind, wie bei Infektionskrankheiten (vor allem Schutzimpfungen), Blutgerinnungsstörungen, angeborenen Stoffwechselkrankheiten (z. B. Morbus Gaucher), Schlaganfall, Osteoporose oder Makuladegeneration.

Gegenwärtig befinden sich viele Biopharmazeutika in der Pipeline, die Behandlungsmöglichkeiten für Krankheiten versprechen, für die es bisher noch keine Biopharmazeutika oder überhaupt noch keine ausreichenden Behandlungsmöglichkeiten gibt; hier liegt der Schwerpunkt auf Krebs, Alzheimer, Infektionskrankheiten und Autoimmunerkrankungen, wobei Biopharmazeutika zuneh-

ABBILDUNG 14 | Die medizinische Biotechnologie ist bereits in wichtigen Anwendungsgebieten etabliert und unverzichtbar



¹Ungefähr zeitgleich auch rekombinantes Wachstumshormon gegen Minderwuchs

mend auch für Volkskrankheiten wie z. B. Hypercholesterinämie entwickelt werden.

Biopharmazeutika helfen Menschen mit seltenen Erkrankungen

Bisher wurden in der EU 109 Medikamente für seltene Erkrankungen zugelassen

Nach wie vor leiden sehr viele Menschen an Krankheiten, für die es noch keine effektive Behandlung gibt. Dies trifft insbesondere für die seltenen Erkrankungen zu. Zu diesen gehören z. B. viele seltene Formen von Krebs sowie angeborene Stoffwechselstörungen. In der EU gilt eine Erkrankung als selten, wenn davon nicht mehr als fünf Patienten unter 10.000 Personen betroffen sind. Dies mag auf den ersten Blick wenig erscheinen, entspricht aber immerhin ungefähr vier Millionen Menschen allein in Deutschland. Schätzungen gehen davon aus, dass es insgesamt 6.000 bis 8.000 seltene Erkrankungen gibt, was in Bezug auf Deutschland durchschnittlich 500 bis 700 Patienten pro Krankheit entspräche. Hier existiert jedoch eine sehr große Bandbreite. So sind in Deutschland ca. 300 Personen von der Stoffwechselstörung Niemann-Pick Typ B betroffen. Bei der fokal segmentierten Glomerulosklerose, bei der Teile des Nierengewebes geschädigt werden und vernarben, sodass die Niere ihre Funktionstüchtigkeit einbüßt, sind es dagegen ca. 37.000 Menschen.

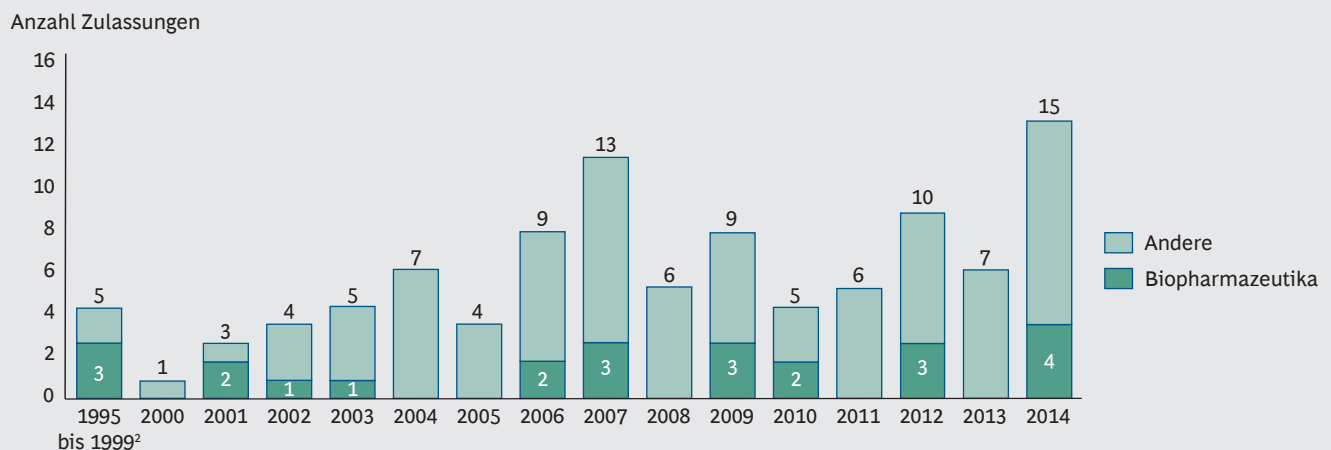
Lange Zeit wurden viele dieser Krankheiten von der Forschung vernachlässigt, was sich in dem englischen Begriff *Orphan Diseases* für seltene

Erkrankungen wiederfindet: Die Krankheiten gelten als verwaist (englisch *Orphan* = Waise). Erstens fehlt das Wissen über die Krankheitsursachen, zweitens können nur wenige Ärzte diese Krankheiten überhaupt diagnostizieren, und drittens ist die Entwicklung von Arzneimitteln gegen sie aufgrund der geringen Patientenzahl mit großen Herausforderungen verbunden. Um diese Situation nachhaltig zu verbessern, wurden konkrete staatliche Fördermaßnahmen verabschiedet: So trat 1983 der Orphan Drug Act in den USA in Kraft, 1993 führte Japan eine Orphan Drug-Regelung ein, und im Jahr 2000 folgte in der EU die „EG-Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden“ (Nr. 141/2000). Den Regelwerken gemein sind Förderinstrumente zur Entwicklung von Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen wie in der EU eine zehnjährige Marktexklusivität¹ nach der Zulassung und (teilweise) Befreiung von Gebühren.

Die Förderinstrumente zeigen Wirkung: So wurden in der EU seit Inkrafttreten der EG-Verordnung bis Ende 2014 109 Orphan Drugs, also Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen, zugelassen (Abbildung 15). Davor war pro Jahr im Durchschnitt nur ein einziges Medikament auf den Markt gekommen, das den Kriterien entsprochen hätte. Der Schwerpunkt der bisher zugelassenen Orphan Drugs liegt im Bereich seltener Formen von Krebs und Stoffwechselerkrankungen, die

¹Innerhalb dieser Zeit darf kein ähnliches Medikament in diesem Anwendungsgebiet zugelassen werden, es sei denn, dass es einen erheblichen Zusatznutzen (wie bessere Wirksamkeit oder Verträglichkeit) bietet oder einen Versorgungsengpass überwinden hilft (diese Regelung kam bisher kaum zur Anwendung).

ABBILDUNG 15 | Bisher wurden 109 Orphan Drugs (OD) in der EU zugelassen¹
Neuzulassungen für Medikamente mit Orphan-Status in der Europäischen Union



¹Einige dieser Medikamente sind für die Therapie mehrerer seltener Krankheiten zugelassen.

²1995 bis 1999 sind fünf Medikamente zugelassen worden, die für den Orphan-Status qualifiziert gewesen wären (1997 drei, 1998 und 1999 je eins).

Quelle: vfa (Stand: Dezember 2014)

zusammen ca. zwei Drittel aller zugelassenen Orphan Drugs abdecken. In beiden Anwendungsgebieten sind auch Biopharmazeutika vertreten, z. B. durch monoklonale Antikörper gegen seltene Krebsarten (z. B. Leukämien) und Enzyme für Enzyersatztherapien gegen angeborene Stoffwechselerkrankungen. Im Durchschnitt handelt es sich bei einem Fünftel der jährlich in Deutschland/in der EU neu zugelassenen Medikamente um Orphan Drugs. Trotz dieses vergleichsweise hohen Anteils gibt es jedoch bisher erst für gut 1 % der seltenen Erkrankungen zugelassene Orphan Drugs. Daher ist davon auszugehen, dass auch in Zukunft zunehmend Biopharmazeutika für Patienten mit seltenen Erkrankungen entwickelt werden, zumal sich auch die Methoden zur Diagnose und die Technologien zur Behandlung seltener Erkrankungen ständig verbessern (siehe das Kapitel *Biopharmazeutischer Fortschritt durch neue Technologien*).

Die klinische Entwicklung von Orphan Drugs beinhaltet große Herausforderungen

Generell gelten für Orphan Drugs dieselben Regeln und Voraussetzungen für eine erfolgreiche Zulassung wie für andere Medikamente auch, das heißt, sie müssen wirksam und sicher sein und eine entsprechende technische Qualität aufweisen. Dennoch unterscheidet sich die klinische Entwicklung von Orphan Drugs von der für andere Arzneimittel: Dies fängt mit dem Studiendesign an. Im Vergleich zu häufigen Erkrankungen kann man hier nicht auf Protokolle bereits durchgeführter Studien zurückgreifen, sondern muss die Studie meist *de novo* entwerfen. Zudem ist es oft mit einem besonders hohen Aufwand verbunden, geeignete klinische Endpunkte bzw. Indikatoren zur Messung des Therapieerfolgs zu ermitteln. Diese müssen vom Hersteller teilweise selbst – in Kooperation mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und möglichst unter Beteiligung der Patienten – etabliert werden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen können die Studien zudem nur mit relativ wenigen Patienten durchgeführt werden, sodass der Nachweis der statistisch signifikanten Wirksamkeit eine große Herausforderung darstellt. Hier sind spezielle Studiendesigns erforderlich, die diese Besonderheiten adressieren.

Fälschlicherweise wird häufig angenommen, dass durch die geringere Zahl von Studienteilnehmern die Entwicklungskosten für Orphan Drugs niedriger seien als für Medikamente gegen verbreitete Krankheiten. Bei vielen seltenen Erkrankungen müssen aber oft zunächst einmal Diagnosemöglich-

keiten entwickelt und vorbereitende Untersuchungen zum natürlichen Krankheitsverlauf sowie zu geeigneten Endpunkten durchgeführt werden. Dies geht in der Regel mit einem deutlichen Mehraufwand einher. Weiterhin können die Studien nur in wenigen Kliniken oder Praxen durchgeführt werden, was für die Patienten mit weiten Entfernungen und für die Firmen mit hohem Aufwand verbunden ist.

Die Kosten pro Patient in einer klinischen Studie für eine seltene Erkrankung sind somit oft deutlich höher als für eine häufigere Erkrankung. Ebenso ist es ein Trugschluss, dass die Entwicklung aufgrund der geringen Patientenzahlen generell schneller durchgeführt werden kann. Tatsächlich kann die Gewinnung der wenigen geeigneten Patienten bei noch wenig erforschten Krankheiten besonders schwierig und extrem zeitaufwendig sein.

Es gibt keine „Orphanisierung“ („Slicing“) und keine „künstlichen“ seltenen Erkrankungen

Hinter den Stichworten „Orphanisierung“/„Slicing“ verbirgt sich die Mutmaßung, dass Hersteller aus häufigen Erkrankungen „seltene“ machen würden, indem sie Untergruppen aus größeren Anwendungsgebieten „herausschneiden“ („Slicing“) und somit indirekt neue Orphan-Erkrankungen erfinden würden. Die EMA/Europäische Kommission gewährt jedoch einem Medikament, das für eine Untergruppe von Patienten mit einer häufigeren Erkrankung vorgesehen ist, keinen Orphan-Status, sondern schließt ein „Slicing“, das heißt eine Aufteilung einer Krankheit in kleinere „orphanfähige“ Teilgruppen, aus. Man kann also nur dann einen Orphan-Status für eine Untergruppe innerhalb eines Anwendungsgebiets erhalten, wenn bereits das „größere“ Anwendungsgebiet an sich die Bedingungen für den Orphan-Status erfüllt. Doch selbst wenn ein „Slicing“ möglich wäre, würde eine künstliche Aufteilung größerer Anwendungsgebiete durch Hersteller ökonomisch nur wenig Sinn machen, da für jedes Anwendungsgebiet separate klinische Studien durchgeführt werden müssten und man somit für kleinere Märkte mehr Studien durchführen müsste.

Biopharmazeutika leisten einen signifikanten Beitrag im demografischen Wandel

Noch nie war die Lebenserwartung in Deutschland so hoch wie heute. Wer heute geboren wird, kann mit einer Lebensdauer von rund 78 Jahren (Männer) bzw. 83 Jahren (Frauen) rechnen. Män-

ner, die heute 70 Jahre alt sind, werden statistisch gesehen noch beinahe weitere 14 Jahre leben, 70-jährige Frauen sogar noch fast weitere 17 Jahre.² Diese positive Entwicklung verdanken wir auch dem medizinischen Fortschritt.

Viele Krankheiten, die noch vor ein oder zwei Generationen unweigerlich zum Tode geführt hätten, können heutzutage geheilt oder zumindest in ihrem Fortschreiten aufgehalten werden. Auf der anderen Seite sind seit den siebziger Jahren die Geburten in Deutschland stark rückläufig, was in der Bilanz zu einem Älterwerden der Gesellschaft führt. Der demografische Umbruch wird – wenn man ihn nicht rechtzeitig gestaltet – die internationale Wettbewerbsfähigkeit und das etablierte Sozialsystem Deutschlands vor große Herausforderungen stellen.

Ansatzpunkte für die Ausgestaltung des demografischen Wandels sind:

- eine Stabilisierung der Zahl der Erwerbstätigen,
- die Aufrechterhaltung ihrer Produktivität,
- ein global wettbewerbsfähiger Standort Deutschland zur Finanzierung der Sozialsysteme sowie
- innovative Produkte und Dienstleistungen für ein besseres, gesünderes und längeres Leben.

²Statistisches Bundesamt 2015

Zu allen genannten Ansatzpunkten können Biopharmazeutika einen wesentlichen Beitrag leisten (Abbildung 16).

So kann z. B. die Zahl der Erwerbstätigen durch einen Rückgang von Frühverrentungen auch bei sinkender Zahl von Neuzugängen stabilisiert werden: Mehrere chronische Krankheiten wie die Rheumatoide Arthritis lassen sich durch Biopharmazeutika lindern und in ihrem Verlauf verzögern, sodass Betroffene länger aktiv am Arbeitsleben teilhaben können. Ebenso können Biopharmazeutika – richtig und rechtzeitig eingesetzt – Ausfalltage (z. B. wegen Krankheit), Minderungen der Erwerbsfähigkeit und das Risiko von Arbeitsunfähigkeit und Frühverrentungen verringern. Eine hohe Produktivität ist auch zur Sicherung des Standorts Deutschland und zur Finanzierung der Sozialsysteme unerlässlich, nicht zuletzt aufgrund der Konkurrenz aus den zunehmend stärker werdenden asiatischen Ländern.

Somit ist gesundes Altwerden nicht nur für den Einzelnen sehr erstrebenswert, sondern es bringt auch Vorteile für die Gesellschaft als Ganzes. Biopharmazeutika haben hierzu bereits signifikant beigetragen und können auch in der Zukunft den demografischen Wandel mitgestalten helfen. Für ein besseres, gesünderes, längeres Leben bedarf

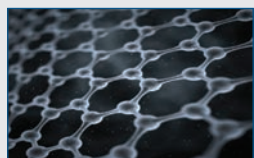
ABBILDUNG 16 | Wie man den demografischen Wandel mitgestalten kann



Mehr Erwerbstätige (z. B. weniger Frühverrentung)



Aufrechterhaltung der Produktivität der Erwerbstätigen



Global wettbewerbsfähiger Standort zur Finanzierung der Sozialsysteme



Innovative Produkte und Dienstleistungen für ein besseres, gesünderes, längeres Leben – von technischen/IT-Hilfsmitteln bis zu (Bio-)Pharmazeutika

Biopharmazeutika leisten einen signifikanten Beitrag zum Nutzen für Patienten und Gesellschaft im demografischen Wandel

Quelle: BCG-Analyse

es dabei auch innovativer Produkte, z. B. Prothesen, Implantate, Geräte zur bildgebenden Diagnostik sowie technische Assistenzsysteme für Beruf und Alltag, aber auch Medikamente gegen Alterskrankheiten, bei denen es sich häufig um Biopharmazeutika handelt.

Die Entwicklung innovativer Biopharmazeutika ist kosten- und zeitintensiv

Pro Medikament mit neuem Wirkstoff, das die Zulassung erreicht, muss eine Firma US-\$ 1,0 bis 1,6 Mrd. aufwenden.³ In dieser Zahl sind sowohl die direkten als auch die indirekten Kosten (Kapitalisierungskosten, Zeitwert des Geldes, Kosten der Fehlschläge) enthalten, zumal es nur eines von rund neun neuen Medikamenten von der Phase I später auch bis zur Zulassung schafft.⁴ Und obwohl die Kosten heute schon sehr hoch sind, gibt es Grund zur Annahme, dass sie künftig tendenziell noch weiter ansteigen werden. So wachsen die Zulassungsanforderungen kontinuierlich, und eine Zulassung ist praktisch immer mit Auflagen für weitere Studien verbunden, von deren Ergebnissen der Fortbestand des Zulassungsstatus abhängig ist. Zudem müssen seit 2007 nach EU-Recht alle Medikamente auch für Minderjährige entwickelt werden, wenn dies von einem Gremium der EMA, dem Ausschuss für Arzneimittel für Kinder, für medizinisch sinnvoll erachtet wird. Hier hat die medizinische Biotechnologie eine Vorreiterrolle inne, denn Biopharmazeutika wurden oft schon von Anfang an mit Blick auf die Anwendung bei Kindern entwickelt (z. B. Wachstumshormone, Insuline, Enzyersatztherapien) (siehe *Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2010*).

Mehrkosten werden nicht nur durch Auflagen der Zulassungsbehörden verursacht. Auch die länderspezifischen Nutzen- oder Kosten-Nutzen-Bewertungen nach der Zulassung, von denen die Erstat-

tungsfähigkeit der Präparate abhängt, sind Grund für steigende Kosten, etwa für die Erstellung länderspezifischer Dossiers für die Präparate. 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 wirtschaftliche 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 Durchschnitt 13,5 Jahre⁴, da mehr und komplexere Studien für die Zulassung und Erstattung notwendig sind, härtere („längere“) Endpunkte verlangt werden und bei der Zusammensetzung der Studienteilnehmerpopulation auf eine geografisch/ethnisch gemischte Zusammensetzung geachtet werden muss.

So erfahren Patienten mit schweren, chronischen Erkrankungen eine Verbesserung ihrer Lebensqualität oder sogar ein längeres Überleben, während der Gesellschaft dank biopharmazeutischer Innovationen voraussichtlich immense Folgekosten durch Arbeitsunfähigkeit und Frühverrentung erspart bleiben. Zu guter Letzt profitiert auch der Standort Deutschland von der Schaffung hochwertiger Arbeitsplätze in bestehenden Firmen sowie von der Gründung neuer Unternehmen in einer zukunftssträchtigen, innovativen Industrie.

³CRA International, The Current State of Innovation in the Pharmaceutical Industry (2008)

⁴Paul, S. M. et al., How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Rev., Drug Discov.* (2010) 9: 203–214

Biopharmazeutika: Zwischenbilanz einer Revolution



Prof. Dr. Karl Max Einhäupl
Vorstandsvorsitzender Charité –
Universitätsmedizin Berlin

Bild: © Charité –
Universitätsmedizin Berlin

Wer die letzten zwanzig Jahre der Entwicklung in der medizinischen Biotechnologie Revue passieren lässt, kann heute konstatieren: Das Glas ist zu drei Vierteln voll, mindestens. Viele Hoffnungen haben sich erfüllt, nur wenige Wermutstropfen trüben das Bild. Wer hätte beispielsweise den Erfolg der sogenannten TNF-Hemmer für möglich gehalten? Diese Präparate gegen einen Signalstoff des Immunsystems, den Tumornekrosefaktor (TNF), können bei Leiden wie Morbus Bechterew, Rheumatoider Arthritis und Morbus Crohn die Entzündungsaktivität so deutlich senken, dass selbst bislang therapierefraktäre Patienten profitieren.

Lang ist auch die Liste der Erfolge in der Onkologie: Berechnungen zufolge ist der Antikörper Rituximab seit seiner Zulassung vor 16 Jahren in den USA und Europa für die Heilung von etwa 200.000 Menschen mit malignen Lymphomen und lymphatischen Leukämien verantwortlich, deren Überlebensaussichten früher deutlich geringer waren. Imatinib hat die Prognose bei chronisch-myeloischer Leukämie komplett geändert: Heute gehen 90 % der Patienten in eine lang anhaltende Remission; nur noch etwa 10 % benötigen die Transplantation von Stammzellen eines gesunden Spenders.

Auch die Zukunftsaussichten stimmen hoffnungsfroh: Die Erforschung der intrazellulären Signalwege und die Entwicklung zielgerichteter Medikamente, die spezifisch in diese Signalwege eingreifen, bieten neue Behandlungsansätze. In der Immuntherapie hat die Erfolgsgeschichte der Checkpoint-Inhibitoren gerade erst begonnen. 70 % der bereits austherapierten Patienten mit Morbus Hodgkin sprechen auf diese Medikamente an, bei denen die natürliche „Bremse“ des Immunsystems gegenüber körpereigenen Zellen aufgehoben wird. Beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom und beim Melanom erleben zwischen 15 und

20 % der Patienten lang anhaltende Remissionen – hier ist das Wort „Revolution“ nicht fehl am Platz. An der Charité – Universitätsmedizin Berlin läuft momentan eine Studie zur Wirksamkeit dieser Therapien beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, bei Magenkrebs und demnächst beim Ovarialkarzinom.

Vor fast 120 Jahren entwickelten Emil von Behring und Paul Ehrlich an der Charité mit dem Diphtherieserum die erste Biologiktherapie überhaupt. Für Jahrzehnte war die Charité damals ein globales Zentrum der medizinischen Forschung. Heute hat unser Haus sich zurückgemeldet; das Ziel, als Forschungsstandort wieder globale Bedeutung zu erlangen, scheint realistisch. Voraussetzung dafür waren institutionelle Reformen, die 2013 zu einem erfolgreichen Abschluss gelangten. Gemeinsam mit dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin gründete die Charité eine in Deutschland einzigartige Forschungsstätte: das Berlin Institute of Health (BIH). Hier entsteht ein Raum engsten Austausches zwischen Grundlagenforschung und klinischer Praxis, der gerade für systembiologische und biotechnologische Fragestellungen hohe Bedeutung entwickeln wird. So will das BIH sich bei der adoptiven T-Zell-Therapie auf einem Spitzenplatz positionieren. Im Rahmen des Sonderforschungsbereichs Transregio 36 laufen derzeit die Vorbereitungen für die erste klinische Studie Deutschlands mit einem genmodifizierten, tumorspezifisch wirkenden T-Zell-Rezeptor auf Hochtour.

Translationale Medizin ist ein grundlegender Ansatz des BIH und ein zentrales Ziel der Charité. Dieser Anspruch berührt nicht nur die Schnelligkeit der Umsetzung medizinischer Forschungsergebnisse, sondern auch die gesellschaftliche Verträglichkeit der Preisbildung. Als öffentliche Institution dürfen wir bei aller Forschungseuphorie diesen Aspekt nicht außer Acht lassen. Einige der derzeit am Markt befindlichen Therapien kosten mitunter € 100.000 bis € 120.000 pro Patient und Jahr. Für gesetzliche und private Kassen summierte sich das 2014 zu Ausgaben von € 7,5 Mrd. allein für Biopharmazeutika. Es stimmt hoffnungsfroh, dass durch erfolgreiche Absprachen zwischen Unternehmen und Leistungserbringern sowie den sorgfältig kontrollierten Markteintritt von Biosimilar-Präparaten die bewährten Mechanismen unserer sozialen Marktwirtschaft zu wirken beginnen.

RENAISSANCE DER IMPFSTOFFE

INFEKTIONSKRANKHEITEN SIND DURCH ERREGER (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten) hervorgerufene Erkrankungen, die zum Teil lebensbedrohlich sind. Bei manchen besteht die Möglichkeit der vorbeugenden Impfung mittels Impfstoffen, durch die das Immunsystem „trainiert“ wird, sodass es im Falle einer Infektion die Erreger rechtzeitig eliminiert und die Krankheit erst gar nicht ausbricht.

Impfstoffe im eigentlichen Sinne werden auch Vakzine genannt. Der Name leitet sich von *vaccinus* – lateinisch „von der Kuh“ – ab. Denn mit Kuhpockenviren wurde in England erstmals ab 1796 wirksam gegen die Pocken geimpft – oder „vaccinated“, wie man dort sagte.

Impfstoffe stimulieren das Immunsystem des Geimpften (mittels Erregerbestandteilen oder ganzen, aber geschwächten oder abgetöteten Erregern) zum Aufbau eines entsprechenden Immunschutzes. Dieser besteht aus zielgerichteten Antikörpern und ggf. Immunzellen gegen den betreffenden Erreger, die Jahre oder sogar Jahrzehnte nachweisbar bleiben.

Neben Impfstoffen gegen einzelne Krankheiten gibt es auch Kombinations-Impfstoffe, die vor bis zu sechs Krankheiten gleichzeitig schützen. Hierdurch lässt sich die Zahl der erforderlichen Injektionen im Vergleich zu Einzelimpfungen verringern. Kombinations-Impfstoffe kommen vor allem für die Grundimmunisierung von Kindern und für Auffrischimpfungen bei Erwachsenen zum Einsatz.

Pharmaunternehmen haben bislang Impfstoffe gegen mehr als 25 Krankheiten entwickelt. Dieser Leistung ist es zu verdanken, dass viele früher gefürchtete Infektionskrankheiten heute ihren Schrecken verloren haben.

Die Herstellung von Impfstoffen erfolgt biotechnologisch. Zum Teil werden dabei auch rekombinante Verfahren angewendet. Mithilfe biotechnologischer Verfahren werden z. B. Impfstoffe gegen Grippeviren, Rotaviren, Pneumokokken und bestimmte Meningokokken hergestellt. Eine gentechnische Produktion von Impfstoffen ist unter anderem dann sinnvoll, wenn sich der Erreger nicht großtechnisch vermehren lässt. So werden die impfwirksamen Erregerbestandteile (Antigene) von Hepatitis-B-Viren und humanen Papillomviren sowie Cholerabakterien gentechnisch hergestellt. Auch für einen der Meningokokken- und Pneumokokken-Impfstoffe wird eine Komponente gentechnisch produziert. Eine gentechnische Herstellung ist aber auch dann wesentlich, wenn ein Fusionsprotein als Antigen genutzt werden soll, das in der Natur nicht vorkommt. Das ist beispielsweise beim ersten Malaria-Impfstoff der Fall, der sich derzeit im Zulassungsverfahren der EU befindet.

Zudem finden auch neuere Technologien Einzug in die Impfstoffentwicklung wie die „reverse Vakzinologie“: Ausgehend vom Genom des Krankheitserregers werden hierbei zunächst mögliche Oberflächenproteine durch eine Genomanalyse identifiziert, die eventuell als Antigene tauglich wären. Anschließend werden diese in Bakterien hergestellt. Aus einer Vielzahl von möglichen Antigenkandidaten werden dann letztendlich die vielversprechendsten Antigene ausgewählt.

Ende 2014 waren 59 biotechnologisch und gentechnisch hergestellte Impfstoffe in Deutschland zugelassen. Dies entspricht einer Steigerung um knapp 30 % im Vergleich zur ersten Erhebung im Rahmen dieser Berichtsreihe für das Jahr 2006. Die Impfstoffpipeline ist mit 113 Kandidaten gut gefüllt, wobei sich rund 20 % der Kandidaten in Phase III befinden, darunter Impfstoffe gegen

virale und bakterielle Infektionskrankheiten (z. B. gegen das Denguevirus, das Ebolavirus oder das Bakterium *Staphylococcus aureus*). In klinischer Entwicklung befindet sich aber auch eine Reihe therapeutischer Impfstoffe gegen Krebs. Hier richtet sich der Impfstoff nicht wie bei „klassischen“ Impfstoffen gegen einen „klassischen“ Erreger, sondern gegen Tumorzellen im Körper des Patienten. Durch Verabreichen eines therapeutischen Krebsimpfstoffs soll das Immunsystem dazu angeregt werden, Tumorzellen zu erkennen und zu bekämpfen.

Impfstoffe waren seit ihrer Einführung sehr erfolgreich und haben zum medizinischen Fortschritt beigetragen. So wurde die Kinderlähmung (Polio, eine Virusinfektion) in Deutschland fast ausgerottet: Wurden im Jahr 1961 in der damaligen Bundesrepublik Deutschland noch 4.461 Krankheitsfälle (von denen 305 letal verliefen) gemeldet, gingen die Erkrankungszahlen nach Einführung der Polio-Schluckimpfung (1962) schlagartig zurück; seit 1992 traten keine Infektionen durch das Virus mehr auf. Auch die chronische Hepatitis B, die durch das Hepatitis-B-Virus (HBV) verursacht wird, konnte durch Impfungen deutlich zurückgedrängt werden. HBV-Infizierte tragen ein 200-fach erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines primären Leberzellkarzinoms, etwa ein Drittel der Infizierten zeigt schwerwiegende Komplikationen. Ziel der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist die Ausrottung des Virus. 1992 hat sie dafür eine generelle Impfempfehlung ausgegeben, die seit 1995 in Deutschland in einer Impfempfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) aufgegriffen wurde. Danach sank die Zahl der gemeldeten Hepatitis-B-Erkrankungen in

Deutschland um 71 % von gut 2.300 im Jahr 2001 auf jeweils lediglich knapp 700 in den Jahren 2012 und 2013 (Abbildung 17).

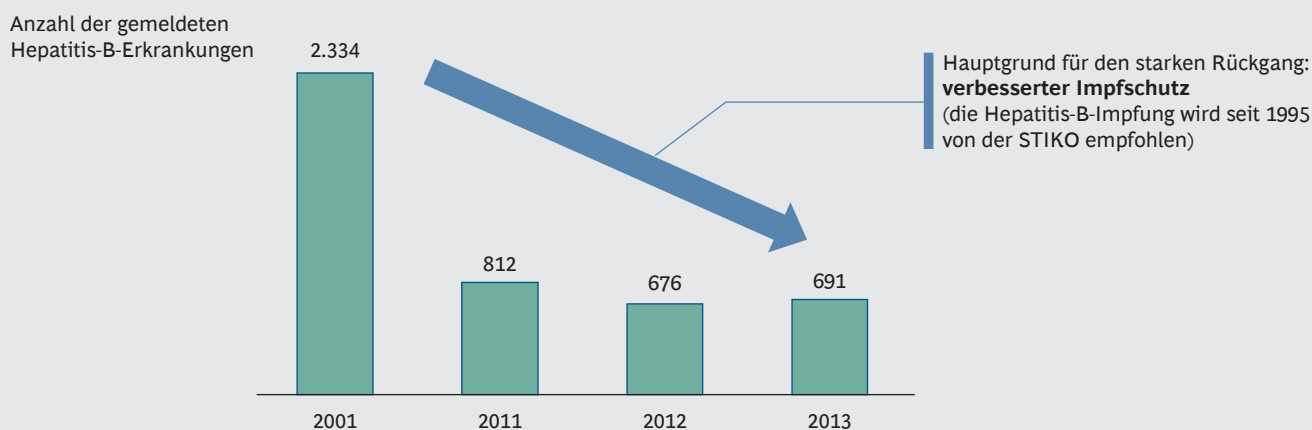
In den letzten Jahren hat sich jedoch eine gewisse Impfmüdigkeit breit gemacht. So ist in Deutschland die Zahl der Impfungen seit 2007 um 30 % zurückgegangen. Daher treten fast schon ausgerottet geglaubte Infektionskrankheiten wieder auf. Erst kürzlich kam es in einigen deutschen Städten zu Masernepidemien, was nicht verwundert, da Deutschland das WHO-Ziel einer Durchimpfungsrate von 95 % bei Masern bisher noch nicht erreicht hat.

Das ist bedauerlich, zumal Geimpfte dazu beitragen, dass z. B. Babys, bei denen eine Impfung noch nicht möglich ist, oder andere Personen, die nicht geimpft werden können, sich nicht anstecken können. Die jetzige Impfquote reicht auch nicht aus, um die zugesagte Eliminierung der Masern zu erreichen.

Europa ist bei der Impfstoffproduktion führend

Europa ist bei Impfstoffen führend. So wurden im Jahr 2010 79 % von weltweit über 4,5 Milliarden Impfdosen in Europa hergestellt (Abbildung 18). 91 % der europäischen Produktion werden exportiert, etwa die Hälfte davon für humanitäre Projekte in Entwicklungsländern. Hier zeigt sich auch das große Engagement der Impfstoffhersteller: Humanitäre Organisationen erhalten zwar 44 % aller Impfstoffdosen, tragen jedoch nur 4 % zum Umsatz der Hersteller bei, da sie die Impfstoffe zu besonders günstigen Konditionen beziehen.

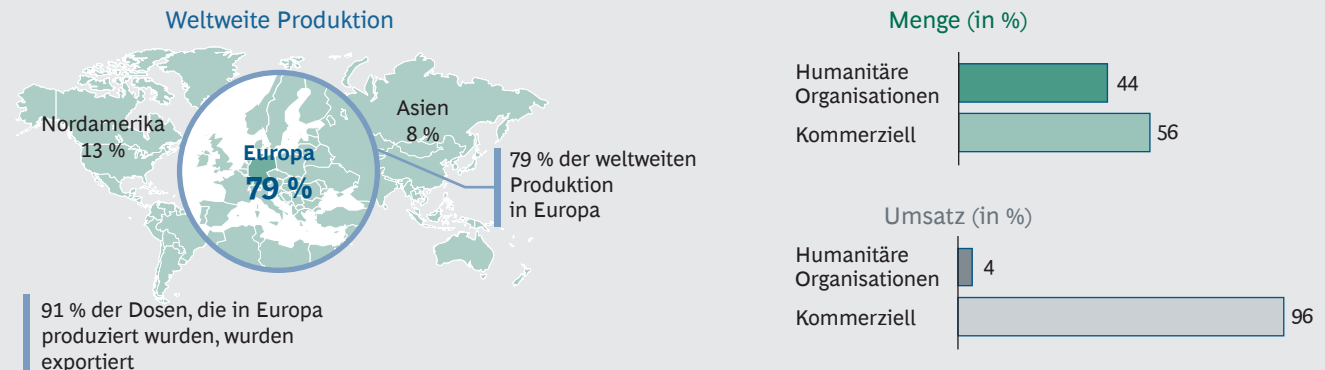
ABBILDUNG 17 | Hepatitis-B-Erkrankungen in Deutschland: Rückgang durch Impfung
Entwicklung der gemeldeten Hepatitis-B-Erkrankungen



Quelle: Robert-Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin Nr. 30 vom 28. Juli 2014

ABBILDUNG 18 | 79 % der Impfstoffe werden in Europa produziert, 44 % der produzierten Impfstoffe für humanitäre Zwecke (4 % vom Umsatz)

Schwerpunkt der Impfstoffproduktion in Europa:
Im Jahr 2010 wurden über **4,5 Milliarden** Dosen weltweit produziert¹.



¹Die Angaben beziehen sich auf die EVM-Mitglieder (EVM = European Vaccine Manufacturers).
Quelle: Vaccines Europe, „The vaccine industry in figures“, 2012

Diese Zahlen, die 2012 von der Fachgruppe der europäischen Impfstoffhersteller (EVM = European Vaccine Manufacturers) im Europäischen Pharmaverband EFPIA publiziert wurden, unterstreichen es: In keinem Sektor der Pharmaindustrie ist die Vorreiterrolle Europas ausgeprägter als in diesem. Und diese gute Position wird durch Standortentscheidungen der Pharmafirmen in den letzten Jahren weiter gefestigt: Zwar bauen sie derzeit auch in den USA, Kanada und China Produktionsanlagen für Impfstoffe auf, doch als Standorte für neue oder größere Produktionsanlagen haben ansonsten in den letzten Jahren Marburg, Dresden, Wavre (Belgien), Val-de-Reuil (Frankreich) und Rosia (Norditalien) den Zuschlag erhalten. In Deutschland werden Impfstoffe gegen echte Grippe und Vogelgrippe, Frühsommer-Hirnhautentzündung (FSME), Diphtherie, Keuchhusten und Tollwut produziert, zudem Adjuvantien (Hilfsstoffe, die die Immunogenität von Impfstoffen erhöhen) – für die Impfstoffproduktion weltweit.

Eine politische Unterstützung für die Impfstoffentwicklung und -produktion in Deutschland könnte nicht zuletzt durch folgende Maßnahmen erreicht werden: Festlegung konkreter nationaler Impfziele (als Ableitung der Impfziele der WHO) und Ausbau der nationalen Surveillance, verstärkte Bemühungen um mehr Akzeptanz von Impfungen in der Bevölkerung und bei den Heilberufen, zügige Bewertung neuer Impfungen durch die STIKO und zeitnahe Umsetzung der STIKO-Empfehlungen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und auf Landesebene

sowie Ausbau niederschwelliger Impfangebote für alle Versicherten.

Impfstoffe für neue Anwendungsgebiete

Impfstoffe haben einen wesentlichen Beitrag zur globalen Gesundheit geleistet, indem sie einen starken Rückgang vieler vormals tödlicher Infektionen bewirkt haben. Allerdings gibt es immer noch viele Infektionskrankheiten, für die bisher weder ein Impfstoff noch eine Therapie existiert. So ist die HIV-Infektion, die zu AIDS führt, zwar dank Kombinationstherapien kein Todesurteil mehr. Allerdings sind diese Medikamente lebenslang einzunehmen, und es können Resistenzen auftreten. Hinzu kommen Versorgungsprobleme in Entwicklungsländern. Zur Eindämmung und letztendlichen Eliminierung von HIV ist ein Impfstoff unabdingbar. Trotz vieler Fehlschläge in den letzten 20 Jahren arbeiten nach wie vor mehrere Firmen – meist in Partnerschaft mit öffentlichen Einrichtungen – an HIV-Impfstoffen, wobei sich einige Kandidaten in der klinischen Entwicklungsphase III befinden.

Auch für andere, insbesondere in Entwicklungsländern grassierende Infektionskrankheiten wie Denguefieber, Ebola, Tuberkulose oder Malaria befinden sich Impfstoffe in den späten Entwicklungsphasen. Gerade bei den Ebola-Impfstoffen hat sich gezeigt, wie durch ein gutes Zusammenspiel von Wissenschaft, Pharmafirmen und Zulassungsbehörden innerhalb recht kurzer Zeit erhebliche Fortschritte auf dem Weg zu gut wirksamen Impfstoffen erzielt werden können.

Um den Zugang zu Impfstoffen nicht an mangelnden finanziellen Mitteln scheitern zu lassen, wurde im Jahr 2000 Gavi gegründet, eine globale Impfallianz aus öffentlichen und privaten Einrichtungen. Ziel von Gavi ist es, den armen Ländern den Zugang zu Impfstoffen zu gewährleisten. Seit dem Jahr 2000 konnten durch Gavi zusätzlich 370 Millionen Kinder geimpft werden, was zur Vermeidung von mehr als 5,5 Millionen Todesfällen durch Hepatitis B, Masern, Keuchhusten und andere Infektionskrankheiten führte. Auch die Bill & Melinda Gates Stiftung unterstützt in erheblichem Umfang die Versorgung armer Länder mit bereits vorhandenen Impfstoffen sowie die Erforschung neuer Impfstoffe.

Neben Impfstoffen zur Vorbeugung von Infektionskrankheiten werden zunehmend auch therapeutische Impfstoffe zur Bekämpfung von Krebs und einigen weiteren Krankheiten entwickelt. Diese sollen das Immunsystem des Patienten darauf trainieren, pathogene Strukturen im

Körper (z. B. Krebszellen) anhand bestimmter krankheitstypischer Merkmale zu erkennen und zu bekämpfen. Rund 20 % der im späten Entwicklungsstadium befindlichen Impfstoffe sind therapeutische Krebsimpfstoffe, die sich insbesondere gegen Prostata- und Hautkrebs richten. Neben Krebsimpfstoffen entwickeln einige Firmen auch Impfstoffe gegen die Alzheimerkrankheit. Hier liegt der Schwerpunkt auf Impfstoffen gegen das Beta-Amyloid (Abeta), welches der Hauptbestandteil der sogenannten amyloiden Plaques ist. Diese Plaques im Gehirn der Alzheimerpatienten tragen wahrscheinlich zum Absterben der Hirnzellen und somit zur Demenz bei.

Auch wenn es in jüngster Zeit bei der Entwicklung therapeutischer Impfstoffe einige Rückschläge gab, besteht die Hoffnung, dass aufgrund der vielfältigen Aktivitäten insbesondere auf dem Gebiet der Immunonkologie Fortschritte auch bei diesen Impfstoffen erzielt werden.

Keine Angst vor Biopharmazeutika! Sie sind ein Segen für die Patienten.



Ulla Ohlms

Vorsitzende der Stiftung PATH –
Patients' Tumor Bank of Hope

Die Vorsilbe „Bio-“ ist beliebt und schmeichelt dem modernen gesundheitsbewussten Menschen – vor allem, wenn es um Lebensmittel geht. Sobald jedoch „Bio-“ mit dem Wort „Pharmazeutika“ verbunden oder Gentechnik als Herstellungsmethode genannt wird, kommen Abwehrmechanismen auf. Dahinter liegt eine diffuse Angst vor dem Wort „Gen“, die durch die allgemeine Angst vor „Chemie“ erweitert wird. Dabei ist doch alles Chemie, und alles enthält Gene: Kaffee, Bier, Gebratenes. Ohne Beeinflussung der Gene, ohne Züchtungsforschung hätten wir kein genießbares und schmackhaftes Obst, keinen guten Wein.

Aus der Medizin sind Biopharmazeutika nicht mehr wegzudenken. Patienten sollten deshalb ihre diffuse Skepsis überwinden. Dabei hilft, wie meist, fundiertes Wissen. Und so sollte gesunden und kranken Menschen bewusst sein, dass nicht selten ihr Leben von diesen Arzneimitteln abhängt. Wer weiß schon, dass der Fortschritt bei den biopharmazeutischen Produkten Anwendung und Verträglichkeit vieler lebensnotwendiger Medikationen erheblich verbessert hat? Die ersten Insulinpräparate wurden aus den Bauchspeicheldrüsen von Tieren hergestellt. Für mehrere Jahrzehnte war das Schweineinsulin die einzige medikamentöse Hilfe für Diabetiker. Seit 1979 wird Insulin gentechnisch hergestellt – ein Erfolg biopharmazeutischer Forschung.

Viele Krankheiten können heute mit Biopharmazeutika behandelt, gelindert und mitunter auch dauerhaft geheilt werden. Blutarmut, Multiple Sklerose und Rheuma sind nur einige Krankheiten, für deren Therapie Medikamente eingesetzt werden, die mit biotechnologischen oder gentechnischen Methoden hergestellt werden. In riesigen Behältern gärt und fermentiert es. Wissen die Patienten, dass die Bilder und Filmchen vom voll automatisierten „Pillendreher“ nur einen kleinen Teil unserer Arzneistoffe abbilden?

Bei der Behandlung von Krebs führen Biopharmazeutika zu erstaunlichen Behandlungserfolgen. Bahnbrechend war die Herstellung des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab. Er wird seit dem Jahr 2000 bei einer besonders aggressiven Form von Brustkrebs eingesetzt. Brustkrebspatientinnen mit schlechter Prognose können seitdem entweder geheilt werden oder eine deutliche Lebensverlängerung erwarten. Weitere Medikamente dieser Art sind inzwischen für viele Krebsarten auf dem Markt, und es kommen ständig neue hinzu.

Die Zulassung solcher Krebsmedikamente wird immer auch von Kritik begleitet. Da werden die hohen Kosten des neuen Wirkstoffs beklagt. Da wird bemängelt, dass sich laut klinischen Studien das Überleben „nur“ um sechs Monate verlängert. Muss man selbst krebskrank sein, um das für Zynismus zu halten? Muss ich als Brustkrebspatientin daran erinnern, wie wichtig es z. B. für junge Frauen ist, dass sie noch genau diese sechs Monate mit ihren Kindern verbringen können? Für schwer kranke Menschen ist außerdem die Lebensqualität ähnlich wichtig wie die Überlebenszeit. Das wird in Studienergebnissen nicht immer ausreichend abgebildet. Und in der Nutzenbewertung gibt es hohe Hürden für die Akzeptanz von Daten zur Lebensqualität.

An der Zulassung und dem Marktzugang von neuen Biopharmazeutika wirken nicht nur Wissenschaftler, Ärzte und forschende Pharmafirmen mit. Auch die Politik greift immer wieder regulierend ein. Im Prinzip ist nichts dagegen einzuwenden. Das sehr gute deutsche Gesundheitssystem muss bezahlbar bleiben. Dafür soll die Politik sorgen. Aber wenn Menschen ernsthaft krank werden, nehmen sie alles, was ihnen hilft. Das dürfen auch Politiker nicht ignorieren und als pure Verkaufsstrategie der Hersteller diffamieren.

Ich wünsche mir weniger Zynismus, wenn es um die Lebenszeit von Patienten geht. Ich wünsche mir weitere Forschungserfolge und echte Durchbrüche bei Alzheimer, bei MS, bei Parkinson und bei allen Krebsarten mit sehr schlechter Prognose. Auch wenn Brustkrebs inzwischen zu 85 % heilbar ist, wünsche ich mir doch dringend neue Medikamente für die Frauen mit geringer Überlebenswahrscheinlichkeit.

PERSONALISIERTE MEDIZIN WEITER IM TREND

DIE PERSONALISIERTE MEDIZIN IST hochaktuell und wird künftig weiter an Bedeutung gewinnen. Während eine Stichwortsuche im Internet nach dem englischen Begriff für „Personalisierte Medizin“ im Jahr 2000 ca. 500.000 Treffer erzielte, waren es Ende 2014 bereits ca. 8,6 Millionen. Wie bei anderen in der öffentlichen Diskussion stark präsenten Themen und Begriffen ist auch hier das Auslegungsspektrum sehr breit; daher besteht Bedarf für eine eindeutige Definition, die in diesem Report den Aussagen zur Personalisierten Medizin zugrunde gelegt wird (Abbildung 19).

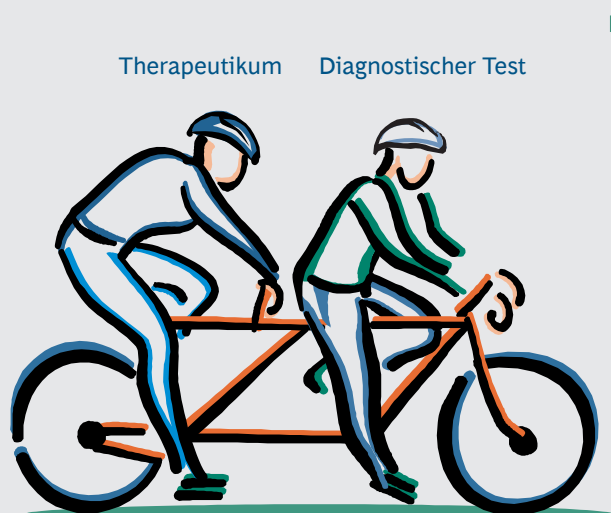
Was ist Personalisierte Medizin?

Die Personalisierte Medizin entspricht der Stratifizierten Medizin (teilweise auch als „Individualisierte Medizin“ oder „Präzisionsmedizin“

bezeichnet) und umfasst ein definiertes Tandem aus einem bestimmten Medikament (Therapeutikum) und einem oder mehreren zugehörigen diagnostischen Tests. Durch Einsatz der molekularen Diagnostik vor der Verordnung lässt sich abschätzen, ob das Medikament dem Patienten voraussichtlich helfen kann oder ihm keine problematischen Nebenwirkungen bereiten wird. Therapieabbrüche oder unwirksame Therapieversuche können dadurch vermieden werden. Die Personalisierte Medizin führt also zu einer nach einzelnen Patientengruppen (statt allein nach der Krankheitsdiagnose) differenzierten Medikation (Stratifizierung von Patientengruppen). Um eine Analogie zur Bekleidungsindustrie zu verwenden: Personalisierte Medizin ist weder „One-size-fits-all“ noch ein Maßanzug, sondern entspricht eher den Konfektionsgrößen, die nicht jedem, aber einer größeren Gruppe passen. Die Herstellung

ABBILDUNG 19 | Definition der Personalisierten Medizin:

Tandem aus Therapeutikum und diagnostischem Test/diagnostischen Tests



Definition

- Personalisierte Medizin (= Stratifizierte Medizin) umfasst definierte Tandems aus Arzneimittel und Test: Einsatz eines passenden Arzneimittels nach diagnostischer Testung auf genetischer, molekularer oder zellulärer Ebene
- Personalisierte Medizin ordnet die Patienten auf Basis diagnostischer Testung einzelnen Behandlungsgruppen zu („Konfektionsgrößen“)
- Personalisierte Medizin ist keine Individualmedizin („Maßanzug“)

Ziel

- Patientenspezifische Evaluierung einer anzuwendenden Therapie und Monitoring des Therapieverlaufs bzgl. Wirksamkeit, Verträglichkeit/Sicherheit oder Dosierung
- Stratifizierung der Patientensubpopulationen (im Sinne von Patientenselektion) mittels geeigneter Biomarker im Hinblick auf die jeweilige klinische therapeutische Fragestellung

individualisierter Medikamente, bei der ein Arzneimittel für genau einen Patienten hergestellt wird, ist ein Sonderfall der Personalisierten Medizin.

Seit jeher spielen das Wissen und die Erfahrung des behandelnden Arztes die entscheidende Rolle bei der Diagnose und Therapie einer Erkrankung. Daran wird auch die Personalisierte Medizin nichts ändern. Die Personalisierte Medizin ergänzt vielmehr das Instrumentarium der bestehenden diagnostischen Möglichkeiten. Dieses beginnt mit der üblichen Patientenanamnese und führt über verschiedene diagnostische Methoden zu einer immer spezifischeren Identifikation der vorliegenden Erkrankung, für die dann die passende Therapiewahl getroffen werden kann. Die Personalisierte Medizin ergänzt und verfeinert somit einerseits die bisherige Diagnostik; sie kann aber auch durch Informationen über patientenindividuelle Besonderheiten wie eine bestimmte Enzymausstattung, die für den Abbau eines Arzneistoffs wichtig ist, Hinweise auf die Dosierung oder Verträglichkeit eines Medikaments geben. Bei einer Betrachtung der Medizingeschichte der vergangenen Jahrhunderte erscheint die Personalisierte Medizin als logischer nächster Schritt bei Diagnose und Therapie und als direkte Konsequenz der Errungenschaften der modernen biomedizinischen Forschung. In gleicher Weise, wie der klinische Fortschritt bislang häufig durch den wissenschaftlichen Fortschritt getrieben war, stellt bei der Personalisierten Medizin die fortschreitende Aufklärung molekularer Grundlagen von Krankheiten und der genetischen Ausstattung der Patienten den Grundstein für eine weitergehende Differenzierung von

Krankheiten und Patientengruppen dar (den sogenannten Strata – daher der Ausdruck „Stratifizierte Medizin“). Das erspart Arzt und Patient insbesondere einiges an „Probieren“.

Zusammenfassend lässt sich also als Ziel der Personalisierten Medizin festhalten, die jeweils beste Therapie für eine bestimmte Patientengruppe auszuwählen. Der Weg dort besteht in der Evaluierung der in Betracht kommenden Therapien im Hinblick auf folgende Kriterien:

Wirksamkeit: Würde der Patient voraussichtlich auf dieses Medikament ansprechen?

Nebenwirkung: Würde der Patient das Medikament voraussichtlich vertragen?

Dosierung: Wie sollte das Medikament bei diesem Patienten am besten dosiert werden?

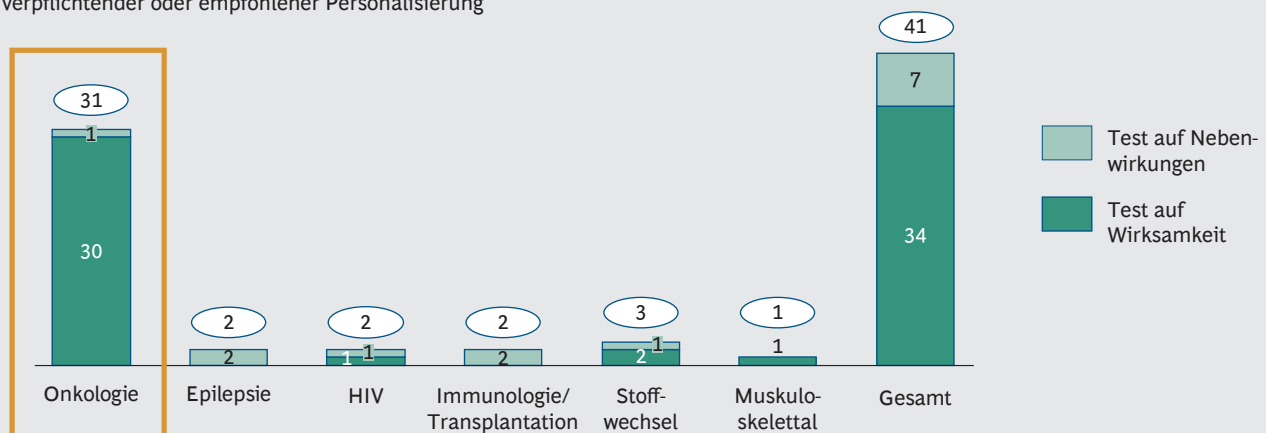
Zur Klärung dieser Fragen benötigt die Personalisierte Medizin geeignete Biomarker, deren Validität (also Zuverlässigkeit) in klinischen Studien nachgewiesen wurde. Dabei umfasst der Begriff „Biomarker“ ein weites Spektrum – von genetischen über biochemische bis hin zu komplexen Eigenschaften wie z. B. der Immunkompetenz eines Patienten.

Der Anteil personalisierter/stratifizierter Biopharmazeutika wird weiter zunehmen

In Deutschland waren Ende 2014 Medikamente basierend auf 41 Wirkstoffen zugelassen, welche die oben beschriebenen Kriterien der Personalisierten Medizin erfüllen (Abbildung 20) – das

ABBILDUNG 20 | Schwerpunkt der Personalisierten Medizin im Bereich Onkologie

Anzahl der in Deutschland zugelassenen Arzneimittel mit verpflichtender oder empfohlener Personalisierung



Quelle: Recherchen des vfa (www.vfa.de/personalisiert); Stand: Januar 2015

sind mehr als doppelt so viele wie im Jahr 2010. Für die meisten wurde die personalisierte Anwendung mit der Zulassung festgeschrieben, für einige wird sie durch die medizinischen Fachgesellschaften empfohlen. Der Großteil (ca. 80 %) der eingesetzten diagnostischen Tests prüft auf Wirksamkeit, 20 % auf Nebenwirkungen bzw. Dosierung (z. B. Blutverdünner). Obwohl das Testen auf Nebenwirkungen nur den kleineren Anteil der gelisteten Medikamente betrifft, ist diese Gruppe dennoch essenziell, da durch die Vortests der Zugang zu lebenswichtigen Medikamenten erhalten bleiben kann, die ansonsten wegen seltener schwerer Nebenwirkungen vom Markt genommen werden müssten; Beispiele hierfür sind Abacavir oder Natalizumab.

Der Schwerpunkt der personalisierten Arzneimittel liegt mit 31 von 41 zugelassenen Arzneistoffen im Bereich Onkologie. Andere Anwendungsgebiete spielen (noch) eine eher untergeordnete Rolle. Doch dies wird sich voraussichtlich in den nächsten Jahren weiter ändern: Dank der großen Fortschritte in der Aufklärung genetischer und biochemischer Ursachen unterschiedlichster Krankheiten durch verbesserte oder neue diagnostische Verfahren (siehe Kapitel *Biopharmazeutischer Fortschritt durch neue Technologien*) werden immer mehr molekulare Ansatzpunkte identifiziert, die eine ständige Optimierung des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils von Medikamenten ermöglichen. Aufgrund der zunehmenden Bedeutung zielgerichteter Therapien rückt die Notwendigkeit der Erforschung, Identifizierung und Absicherung (Validierung) aussagekräftiger Biomarker immer mehr in den Mittelpunkt der Forschungsaktivitäten.

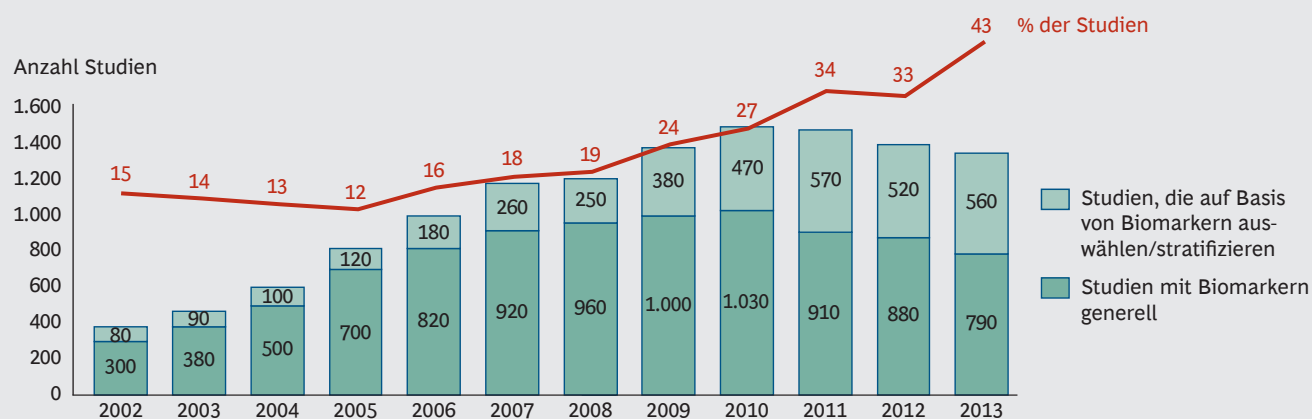
Die Onkologie nimmt auch beim Einsatz von Biomarkern in klinischen Studien eine Vorreiterstellung ein: Waren vor zehn Jahren Biomarker nur in 12 % aller onkologischen Studien vorgesehen, so waren es im Jahr 2013 bereits 43 %. Gleichzeitig nahm der Anteil der Studien, in denen Biomarker zur Stratifizierung (Auswahl) der Patienten eingesetzt werden, von 15 % im Jahr 2005 auf 42 % im Jahr 2013 zu (Abbildung 21). Jedoch führt nicht jedes klinische Entwicklungsprogramm, bei dem Biomarker gesucht oder erprobt werden, am Ende auch zu einer personalisierten Therapie. In vielen Fällen erweist sich ein Biomarker in den Studien als irrelevant oder besitzt trotz relativer Relevanz nicht genügend Trennschärfe.

Abgesehen vom Einsatz in der klinischen Entwicklung können Biomarkern auch zu einer nachträglichen Personalisierung von Therapeutika führen. Es können also auch zu bereits etablierten Medikamenten Biomarker gefunden werden, die es dann ermöglichen, diese Medikamente gezielter einzusetzen.

Die Personalisierte Medizin kann zu einer erhöhten Kosteneffizienz im Gesundheitssystem führen

Der größte medizinische Nutzen der Personalisierten Medizin besteht darin, dass ein Patient rasch das für ihn am besten geeignete Medikament erhält. Dadurch können wirkungslose Behandlungen oder mit problematischen Nebenwirkungen verbundene Therapien vermieden werden. Somit erhöht sich für Patienten sowohl die Versorgungs- als auch die Lebensqualität.

ABBILDUNG 21 | Starker Anstieg des Einsatzes von Biomarkern in der Onkologie
Studien mit Biomarkern in der Onkologie



Quelle: Fern Barkalow, Recent Trends in Personalized Medicine, citeline Report, April 2014

Gleichzeitig verbessert die Personalisierte Medizin die Effizienz im Gesundheitssystem bezüglich der Verwendung vorhandener Mittel und Ressourcen, insbesondere durch Vermeidung

- schwererer Krankheitsverläufe (weil nicht rechtzeitig wirksam eingegriffen wird),
- schwerer Nebenwirkungen inklusive diesbezüglich zusätzlich benötigter Maßnahmen (z. B. Krankenhauseinweisungen, weitere Medikamente),
- direkter Therapiekosten (durch Vermeiden unwirksamer Medikation),
- zusätzlicher Personalkosten.

Hinzu kommen vermiedene indirekte Kosten sowie volkswirtschaftliche Vorteile durch den reduzierten Ausfall von Arbeitskraft. Dem stehen ein zusätzlicher Diagnostik- und IT-Systemaufwand sowie zusätzliche Kosten beispielsweise für die erforderliche Lagerung medizinischer Proben gegenüber. Auch ist aufseiten der Leistungserbringer mit höheren Kosten durch den steigenden Zeitaufwand pro Patient und die notwendigen Fortbildungen der Ärzte zu rechnen. Insgesamt kann keine Netto-reduktion der Gesundheitsausgaben durch die Personalisierte Medizin prognostiziert werden, auch weil die demografische Entwicklung beispielsweise einen Anstieg der Fälle von Krebserkrankungen, Schlaganfällen, Herzinsuffizienz, Parkinson und Alzheimer mit sich bringen wird. Die Personalisierte Medizin wird jedoch einen deutlich effizienteren Einsatz der vorhandenen Mittel ermöglichen – und das bei gleichzeitig verbessertem Therapieerfolg.

Nutzen der Personalisierten Medizin

Kritiker werfen den Akteuren der Personalisierten Medizin vor, dass die Entwicklung von Medikamenten für einzelne Patientengruppen zu einer Explosion der Kosten im Gesundheitssystem führen würde. Dem ist entgegenzuhalten, dass viele Krankheiten, die früher unter einem Begriff zusammengefasst waren, sich aufgrund neuerer Forschungserkenntnisse als heterogen erwiesen haben. Als Beispiel sei Brustkrebs genannt. Patientinnen, deren Krebszellen ein spezielles Protein (HER2) im Übermaß auf der Oberfläche aufweisen, kann durch den Einsatz von Medikamenten gegen HER2 geholfen werden. Jedoch ist ein Vortest notwendig, um herauszufinden, ob die Brustkrebszellen tatsächlich HER2-positiv sind. Ansonsten wäre das entsprechende Medikament

nicht wirksam (Tandem aus Therapeutikum und diagnostischem Test). Es gibt also nicht den „einen“ Brustkrebs, sondern neben weiteren Brustkrebsentitäten HER2-positiven vs. HER2-negativen Brustkrebs.

Breit wirkende Krebsmedikamente haben häufig sehr starke Nebenwirkungen, da sie über Krebszellen hinaus auch alle anderen sich schnell teilenden Zellen abtöten – darunter solche, die gesund sind. Medizinischer Fortschritt ist auf vielen Gebieten nur möglich, indem man durch den Einsatz von Biomarkern die Ursachen einer Erkrankung genauer analysiert und dann ein Medikament verwendet, das spezifisch der Patientengruppe mit einem bestimmten Biomarker nutzt. Hier muss noch mehr in Forschung und Entwicklung investiert werden.

Der Staat ist gefordert, angemessene Rahmenbedingungen zu schaffen, sodass Firmen bereit sind, in die langwierige und risikoreiche Entwicklung von Diagnostika und Therapeutika zu investieren. Zudem sollte in Deutschland zur Unterstützung der Forschung mit Biomarkern im Rahmen von klinischen Studien eine spezifische diagnostische Infrastruktur flächendeckend aufgebaut werden. Davon würde auch die spätere Anwendung personalisierter Therapieansätze im therapeutischen Alltag profitieren, die eine solche Infrastruktur ebenfalls nutzen könnte. Solche lokalen Diagnostikzentren würden für die Forschung wie auch für den Einsatz im therapeutischen Alltag große Vorteile bieten und qualitative Verbesserungen ermöglichen, z. B. durch Standardisierung. Nur so ist die erforderliche Validierung und Qualitätssicherung aller genutzten diagnostischen Tests zu erreichen, um falsch positive oder falsch negative Testergebnisse zu vermeiden – im Interesse der Ergebnissicherheit für den Patienten, den behandelnden Arzt und die Forschung.

Der größte medizinische Nutzen der Personalisierten Medizin besteht darin, dass ein Patient rasch das für ihn am besten geeignete Medikament erhält. Dies erhöht sowohl die Versorgungs- als auch die Lebensqualität. Darüber hinaus kann die Personalisierte Medizin die Kosteneffizienz im Gesundheitswesen durch eine effizientere Verwendung vorhandener Mittel und Ressourcen erhöhen und somit helfen, die Leistungsfähigkeit des Gesundheitssystems auf dem heutigen hohen Niveau zu erhalten. Um dies zu erreichen, müssen alle Akteure des Gesundheitswesens bestmögliche Rahmenbedingungen schaffen, um personalisierte Verordnungen auch außerhalb der schon heute bestehenden Nischen zu etablieren.

BIOPHARMAZEUTISCHER FORTSCHRITT DURCH NEUE TECHNOLOGIEN

IN DEN NÄCHSTEN ZEHN Jahren werden neue Analysekonzepte und therapeutische Anwendungen die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten weiter verbessern. Im Folgenden werden einige vielversprechende Ansätze beschrieben, ohne damit einen Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben.

Neue Analysekonzepte für die Personalisierte Medizin

Wie im Kapitel *Personalisierte Medizin weiter im Trend* dargelegt, gewinnen Analysekonzepte als Teil des Tandems aus diagnostischem Test (bzw. diagnostischen Tests) und Therapeutikum immer mehr an Bedeutung. So wird die Diagnostik zunehmend sensativer und ermöglicht häufig, parallel gleich mehrere Parameter zu analysieren, wobei die Kosten durch den technischen Fortschritt und die zunehmende Anwendung oft sogar sinken.

Viele der neuen Methoden basieren auf der Analyse des menschlichen Genoms. Zwar ist der Großteil der DNA bei allen Menschen identisch. Dennoch gibt es unzählige Unterschiede, die jeden Menschen einmalig sein lassen. Die enorme Vielfalt beruht dabei vor allem auf Unterschieden in der Nukleotidsequenz des Erbguts, hervorgegangen aus Mutationen (Veränderungen), die sich über Generationen akkumuliert haben. Ein wesentlicher Teil dieser Sequenzunterschiede besteht in sogenannten SNPs (gesprochen „Snips“, für den englischen Begriff „Single Nucleotide Polymorphisms“ bzw. „Einzel-nukleotidpolymorphismen“). Dies sind genetische Varianten eines einzelnen Basenpaares in der Nukleotidsequenz. Manche SNPs sind für bestimmte Krankheiten (mit)verantwortlich. Diese versucht man mithilfe genetischer Forschung zu finden. Die Schwierigkeit hierbei besteht dar-

in, zwischen pathologisch nicht relevanten Normvarianten und krankheitsauslösenden Varianten zu unterscheiden. Das Wissen um die SNPs ermöglicht bereits heute eine frühzeitige Diagnose von Erkrankungen, die auf lediglich einem Gendefekt beruhen (sogenannte monogene Erbkrankheiten). Es wurden aber auch SNPs identifiziert, die das Risiko für Krebs oder entzündliche Erkrankungen wie Morbus Crohn anzeigen. Andere SNPs im menschlichen Genom können die Wirksamkeit einer medizinischen Behandlung beeinflussen, z. B. die Behandlung von Hepatitis C mit pegyliertem Interferon alfa.

SNPs können durch mehrere Methoden identifiziert werden. Eine der umfassendsten ist die direkte Genomsequenzierung, das sogenannte Next Generation Sequencing (NGS), da hierdurch alle potenziellen SNPs auf einmal erfasst werden können. Auf diesem Gebiet gab es in den letzten Jahren enorme Fortschritte und Verbesserungen, sodass diese Technologie in den nächsten zehn Jahren zu einer Routinediagnostik werden dürfte. Kostete die Sequenzierung des ersten menschlichen Genoms im Jahr 1990 noch rund US-\$ 1 Mrd., so waren es zehn Jahre nach dem Abschluss des Human Genome Projektes im Jahr 2013 nur noch US-\$ 3.000 bis US-\$ 5.000, und in den nächsten zehn Jahren werden es wohl US-\$ 1.000 oder sogar noch weniger sein.

Parallel dazu konnte auch der Zeitaufwand dramatisch reduziert werden: Hat die Sequenzierung des ersten Genoms vor 25 Jahren noch rund sechs bis acht Jahre gedauert, werden dafür heute nur noch ein bis zwei Tage benötigt. Durch die Genomanalyse konnten inzwischen auch immer mehr Gene mit bekannter krankheitsverursachender Mutation identifiziert werden: 1990 waren es lediglich 53 Gene, 2003 bereits 1.474 und 2013 sogar 2.972. Die Zahl der Erkrankungen mit

Biopharmazeutika gehört die Zukunft



Prof. Dr. Heinz Riesenhuber
Mitglied des Deutschen Bundestages
(MdB)

Bild: © Foto-AG Gymnasium Melle

Neue Impfstoffe und Antikörper gegen Krebs, innovative Therapien für seltene Krankheiten, Rheuma, Diabetes, Blutarmut und viele mehr sind ohne Biotechnik kaum noch vorstellbar. Seit Einführung der ersten Biopharmazeutika vor über 30 Jahren hat sich die medizinische Biotechnologie besonders in Deutschland als wichtiger Wirtschaftsfaktor etabliert, mit steigenden Umsätzen – 2014: rund € 7,5 Mrd. – und inzwischen über 37.000 meist hoch qualifizierten Arbeitsplätzen. Wir sind heute nach den USA der größte Produzent von Biopharmazeutika weltweit und mit führend in der Forschung. Neben den großen Pharmakonzernen sind vor allem die rund 400 in diesem Bereich tätigen kleinen Biotech-Unternehmen die treibende Kraft hinter vielen bahnbrechenden Entwicklungen der letzten Jahre. Die Grundlage dafür hat vor allem die staatlich geförderte Aufholjagd in der Biotechnologie seit den 1980er Jahren gelegt.

Der Bedarf an Innovationen wächst ständig weiter, denn bisher gibt es nur für ein Drittel der rund 30.000 Krankheiten Therapien. Und ständig kommen neue Herausforderungen durch tödliche Infektionskrankheiten wie Ebola hinzu. Bei der Entwicklung von Biopharmazeutika werden sich in den nächsten Jahren – auch getrieben durch die zunehmende Digitalisierung – wichtige Trends weiter verstärken, die neue Märkte erschließen und die Gesundheitsversorgung weiter verbessern.

So müssen wir uns richtig aufstellen im wachsenden Markt für Biosimilars, denn immer mehr Patente von Biopharmazeutika laufen bald aus. Wir müssen individualisierte, maßgeschneiderte Therapien weiter vorantreiben und brauchen dafür mehr strategische Allianzen zwischen Pharmaindustrie, Biotech-Unternehmen und Forschungsinstituten entlang der

gesamten Wertschöpfungskette; dazu gibt die Bundesregierung wichtige Impulse mit ihrem Aktionsplan. Wir brauchen Konzepte für die Produktion von Medikamenten in Tabakpflanzen und anderen „Biofabriken“. Und wir brauchen frühzeitig eine sachliche Diskussion, die die Sorgen der Menschen ernst nimmt, die Lösungen zur Vermeidung von Risiken anbietet und die gleichzeitig die großen Chancen der Gentechnologie nicht nur im Pharmabereich bejaht.

Eine der größten Herausforderungen für die medizinische Biotechnologie insgesamt bleibt auch die ausreichende Finanzierung, besonders in den ersten zehn bis 15 Jahren nach der Unternehmensgründung. Diese finanzielle Durststrecke kann nur mit erheblichen Wagniskapitalinvestitionen überbrückt werden. Aber noch immer ist der deutsche Wagniskapitalmarkt im internationalen Vergleich schwach aufgestellt. Die Bundesregierung hat deshalb neue Impulse für Venture Capital (VC) versprochen und arbeitet intensiv an Lösungen. Nach der Einführung des steuerfreien INVEST-Zuschusses und dem Ausbau von European Angels Fund und High-Tech Gründerfonds für bessere Startchancen geht es jetzt vor allem um bessere Wachstumschancen für junge Technologieunternehmen. Vorrangiges Ziel ist es, baldmöglichst eine europarechtskonforme Lösung zu finden, um ihre Verlustvorträge bei späteren Finanzierungsrunden zu sichern.

Helfen wird auch: der geplante staatliche 500-Mio.-Euro-Fonds, der als Koinvestor direkt in erfolversprechende Start-ups investieren kann; dass die KfW sich künftig wieder als Ankerinvestor an VC-Fonds beteiligen will; und dass wir die Rechtssicherheit für Crowdfunding verbessert haben. Wir arbeiten außerdem an besseren Exit-Möglichkeiten für Investoren, auch wenn ein eigenes Börsensegment für Tech-Start-ups vorerst außer Reichweite scheint. Auch die seit langem geforderte steuerliche Forschungsförderung bleibt weiter in der politischen Diskussion.

Wir kämpfen alle gemeinsam auch künftig für den Erfolg der medizinischen Biotechnologie, denn sie ist unverzichtbar für die Behandlung von Krankheiten und für ein gesundes Leben in der alternden Gesellschaft, für eine moderne Gesundheitswirtschaft sowie einen starken Innovationsstandort und für den notwendigen Strukturwandel zu einer nachhaltigen Wirtschaft.

TABELLE 2 | Genomsequenzierung: Von \$ 1 Mrd. und 6 – 8 Jahren zu \$ 3.000 – 5.000 und 1 – 2 Tagen

	Beginn des HGP ¹ 1990	Ende des HGP ¹ 2003	10 Jahre nach dem HGP ¹ 2013
Kosten für die Erstellung einer Genomsequenz	US-\$ 1 Mrd.	US-\$ 10 – 50 Mio.	US-\$ 3.000 – 5.000
Zeit für die Erstellung einer Genomsequenz	6 – 8 Jahre	3 – 4 Monate	1 – 2 Tage
Humangenomsequenzen	0	1	Tausende
Gesamtzahl an DNA-Basen in der GenBank	49 Millionen	31 Billionen	150 Billionen
Genomsequenzen von Wirbeltieren	0	3	112
Zahl der Gene mit bekannter krankheitsverursachender Mutation	53	1.474	2.972
Zahl der Phänotypen/Erkrankungen mit bekannten Molekularbasen	61	2.264	4.847

¹HGP = Humangenomprojekt

Quelle: National Human Genome Institute

bekannten SNPs stieg von 61 (1990) auf 4.847 (2013) (Tabelle 2).

Heutzutage findet die Genomanalyse – abgesehen von der Diagnostik von Erbkrankheiten – auch zunehmend Einzug in die Krebsdiagnostik. Hier wird das Genom der Tumorzellen sequenziert, um Mutationen im Tumor aufzudecken und daraufhin die beste Behandlungsstrategie für den jeweiligen Patienten auszuwählen.

Eine vielversprechende Variante der Genomsequenzierung ist das System PhenIX (Phenotypic Interpretation of eXomes), das Befunde aus dem klinischen Krankheitsbild eines Patienten mit seiner genetischen Analyse kombiniert. Bei dieser Technologie sequenziert man nicht das gesamte Genom, sondern nur die knapp 3.000 Gene, die dafür bekannt sind, Krankheiten auslösen zu können. Das sind weit weniger als alle rund 20.000 Gene des Patienten – das sogenannte Exom –, die wiederum nur 1,5 % des gesamten Genoms ausmachen. Da hierbei der Großteil des Genoms nicht sequenziert zu werden braucht, werden Zeit und Kosten sowie die Datenmenge erheblich reduziert.

Die Schnittmenge beider Analyseverfahren (klinisches Krankheitsbild und Sequenzierung einer Teilmenge des Exoms) grenzt die möglichen Krankheitsursachen deutlich ein. Das System liefert schließlich eine wahrscheinlichkeitsgewichtete Rangfolge derjenigen Erbkrankheiten, an denen der Patient leiden könnte. Das Ziel der Wissenschaftler ist es, diese Art der Gendiagnostik möglichst an den Anfang des Diagnoseweges eines Patienten zu stellen. Dies könnte insbesondere Menschen mit seltenen Erbkrankheiten eine jahrelange Odyssee mit vielen ergebnislosen Diagnoseverfahren ersparen. Zudem könnten Fehltherapien vermieden und den Patienten viel Leid

erspart werden. Aus diesem Grund sollte die Vergütung solcher Diagnoseverfahren wie der Exom-Analysen sichergestellt werden.

Neue therapeutische Anwendungen werden die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten weiter verbessern

Neben neuen Analysekonzepten werden auch neue therapeutische Anwendungen die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten weiter verbessern. In diesem Zusammenhang (und ohne Anspruch auf Vollständigkeit) werden im Folgenden drei vielversprechende Ansätze näher betrachtet:

- DNA-/RNA-basierte Technologien
- Bispezifische Antikörper und ADCs (Antibody Drug Conjugates bzw. Antikörper-Wirkstoff-Konjugate)
- ATMPs (Advanced-Therapy Medicinal Products bzw. Arzneimittel für neuartige Therapien wie z. B. Zell- und Gentherapeutika)

DNA-/RNA-basierte Technologien fußen auf dem Einsatz von Nukleinsäuren als Medikamente. Hierbei unterscheidet man Medikamente auf Basis der Erbsubstanz DNA (Desoxyribonukleinsäure) von solchen auf Basis von RNA (Ribonukleinsäure), die in der Zelle unterschiedliche Funktionen wahrnehmen.

So können kleine RNA-Moleküle, sogenannte Small Interfering RNAs (siRNAs), gezielt die Herstellung bestimmter Proteine in der Zelle hemmen. Dieser natürlich vorkommende Mechanismus wird als RNA-Interferenz (kurz „RNAi“ oder auch „RNA Silencing“) bezeichnet, deren Entdeckung im Jahr 2006 mit dem Nobelpreis für Medi-

zin ausgezeichnet wurde. Die RNA-Interferenz beruht auf der Interaktion der siRNA mit einer Boten-RNA (mRNA), welche die Information zur Herstellung eines bestimmten Proteins aus dem Zellkern in das Zellplasma transportiert. Als Folge der RNA-Interferenz wird die betreffende mRNA zerstört, sodass das entsprechende Protein nicht hergestellt werden kann.

In den Biowissenschaften hat sich die RNA-Interferenz als experimentelle Möglichkeit zum Herunterregulieren oder Ausschalten von Genen etabliert. Dies ermöglicht es, zu prüfen, ob ein Gen für eine bestimmte Krankheit verantwortlich ist. Zudem befinden sich auf RNA-Interferenz basierende Therapien in der klinischen Entwicklung. So gibt es derzeit Studien im Bereich der Onkologie, die siRNAs erproben, um die Herstellung von Wachstumsfaktoren zu verhindern, wie TGF- β , mit dem sich der Tumor vor einer Immunantwort schützen kann, oder VEGF, mit dem der Tumor seine Durchblutung und somit seine Nährstoffversorgung sicherstellt. Daneben werden siRNAs auch zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen und zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten klinisch erprobt. Hier ist mit ersten Zulassungen in den nächsten zehn Jahren zu rechnen.

In jüngster Zeit sorgte eine weitere DNA-Technologie für Schlagzeilen: CRISPR/Cas9 („CRISPR“ steht für „Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats“ bzw. gehäufte, gleichmäßig verteilte kurze palindromische Wiederholungen, „Cas9“ für „CRISPR-assoziiertes Gen 9“). Dieses System wurde ursprünglich in Bakterien entdeckt, wo es der Abwehr fremder DNA, die beispielsweise von Viren stammen kann, dient. Hierbei stellen die Bakterien – ähnlich wie bei der RNA-Interferenz – kurze RNA-Stücke her, die an das Genom der Eindringlinge binden, was dann zur Spaltung und Fragmentierung der Fremd-DNA durch das Enzym Cas9 führt. Dieses System wurde durch Wissenschaftler so modifiziert, dass sich Genome durch die Kombination einer RNA (der sogenannten Single-Guide RNA or sgRNA) und des Enzyms Cas9 zielgerichtet modifizieren lassen. Zwar gab es schon früher Systeme zur Genommodifizierung; diese waren jedoch im Hinblick auf die Sequenz ihrer Zielorte im Genom eingeschränkt. Das CRISPR/Cas9-System hingegen kann fast jede beliebige Stelle im Genom modifizieren. Gegenwärtig wird CRISPR/Cas9 noch primär in der Forschung eingesetzt, z. B. zur Funktionsanalyse von Genen. Es wurden jedoch bereits die ersten Firmen gegründet, die

sich der Entwicklung therapeutischer Anwendungen verschrieben haben, insbesondere auch im Zusammenhang mit dem sich rasch entwickelnden Feld der Stammzell- und Gentherapie. So könnten z. B. Blutstammzellen mit einem genetischen Defekt einem Patienten entnommen, der genetische Defekt außerhalb des Körpers durch den Einsatz von CRISPR/Cas9 zielgerichtet korrigiert und die gesunden Blutstammzellen dem Patienten zurückgegeben werden. In den nächsten zehn Jahren dürften die ersten Kandidaten klinisch geprüft werden.

Auch auf dem Gebiet der Antikörper geht der Fortschritt weiter. Zwei vielversprechende Trends seien hier erwähnt: Die Entwicklung bispezifischer Antikörper und Antibody Drug Conjugates, kurz ADCs (Antikörper-Wirkstoff-Konjugate).

Bispezifische Antikörper verfügen – wie der Name bereits verrät – über zwei unterschiedliche spezifische Bindungsstellen, das heißt, sie können zwei unterschiedliche Ziele erkennen und an diese binden. Man hat damit zwei Medikamente in einem. Zudem entsteht durch die räumliche Nähe der beiden Bindungseinheiten noch ein zusätzlicher synergistischer Effekt, der bei separater Verabreichung nicht möglich wäre. So sind gegenwärtig bispezifische Antikörper im Bereich der Rheumatoiden Arthritis in der Entwicklung, die gleichzeitig die pathogenen Botenstoffe TNF- α und IL-17 binden und neutralisieren. Im Bereich der Krebstherapie ist der erste bispezifische Antikörper in den USA bereits zugelassen, und viele weitere sind in Entwicklung. Diese können sowohl eine Tumorzelle spezifisch erkennen und binden als auch Zellen des Immunsystems rekrutieren, damit diese die Tumorzelle bekämpfen.

Ein anderer Ansatz ist die chemische Kopplung kleiner Moleküle an Antikörper, was zu ADCs führt. So werden Zellgifte an Antikörper gekoppelt, die spezifisch an Tumorzellen binden und von diesen aufgenommen werden. In der Tumorzelle sorgt dann das Zellgift für das Absterben der Tumorzelle. Der Vorteil hierbei ist, dass man das Zellgift nur in sehr geringen Dosen einsetzen muss, da es durch den Antikörper zielgerichtet an seinen Zielort gelangt. Somit werden Nebenwirkungen verringert und gleichzeitig die Effektivität des Krebsmittels erhöht. Drei ADCs sind bereits zur Therapie onkologischer Erkrankungen zugelassen; knapp 20 Kandidaten befinden sich in unterschiedlichen klinischen Entwicklungsphasen – hier vor allem in Phase II gegen verschiedene Krebserkrankungen.

Abschließend seien noch die Advanced Therapy Medicinal Products, kurz ATMPs (Arzneimittel für neuartige Therapien) erwähnt, die in der EU in der Verordnung Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien geregelt sind. Hierzu zählen insbesondere Zell- und Gentherapeutika. Gegenwärtig sind in Deutschland elf ATMPs zugelassen¹: eine Gentherapie gegen eine Stoffwechselkrankheit, drei Tumorimpfstoffe und sieben biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte, darunter drei Knorpelzell-basierte Produkte. Die Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten auf diesem Gebiet reichen bis in die 1980er Jahre zurück, wobei sich die Intensität in den letzten Jahren deutlich erhöht hat. So wurden z. B. bis zum Jahr 2006 1.260 Gentherapiestudien durch-

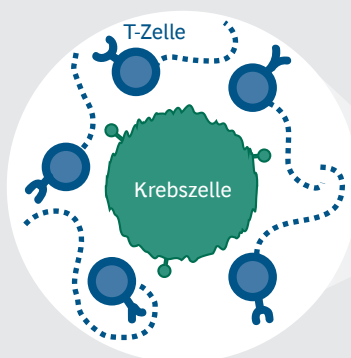
geführt, im Jahr 2013 waren es bereits mehr als 2.000. Im Jahr 2012 wurde das erste Gentherapeutikum in Europa zugelassen, das Patienten mit einer seltenen Fettstoffwechselstörung helfen soll.

In jüngster Zeit sorgte eine weitere ATMP-Technologie für Schlagzeilen, die sogenannte T-Zell-Therapie, die bei der Krebsbehandlung zum Einsatz kommt. Ein großes Problem bei der Krebsbehandlung ist die Tatsache, dass das Immunsystem von Krebspatienten bei der Erkennung und Zerstörung von Tumorzellen Schwächen zeigt, da die Immunzellen (T-Zellen) eines Krebspatienten die Tumorzellen nicht erkennen. Erste Versuche, dies zu überwinden, knüpften an die Beobachtung aus dem späten 19. Jahrhundert an, dass Tumoren mitunter schrumpfen, wenn Krebspatienten eine Infekti-

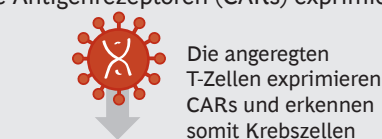
¹ <http://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp-arzneimittel-fuer-neuartige-therapien/atmp-arzneimittel-fuer-neuartige-therapien-node.html>

ABBILDUNG 22 | T-Zell-Therapien erweitern das therapeutische Behandlungsspektrum

- ① Das Immunsystem (T-Zellen) eines Krebspatienten erkennt Krebszellen nicht



- ② T-Zellen werden gentechnisch so verändert, dass sie chimäre Antigenrezeptoren (CARs) exprimieren

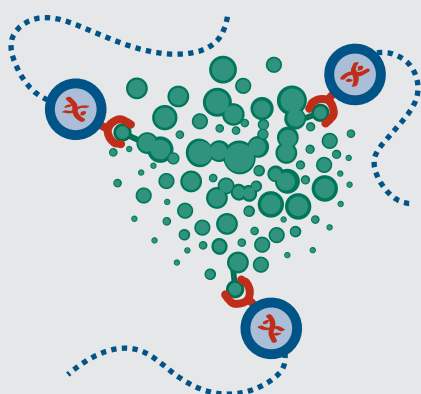


Die angeregten T-Zellen exprimieren CARs und erkennen somit Krebszellen

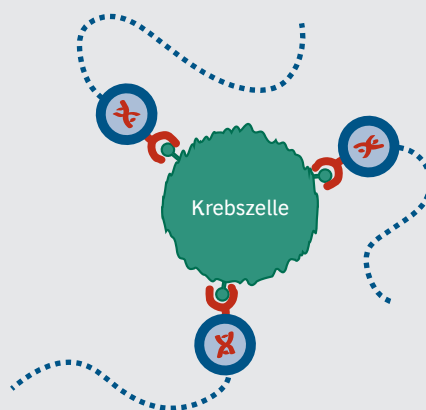


Die angeregten T-Zellen werden wieder dem Patienten verabreicht

- ④ Die angeregten CAR-T-Zellen erkennen und zerstören die Krebszellen



- ③ Der CAR erkennt die Zielrezeptoren auf der Oberfläche der Krebszelle



on durchmachen. In den 1980er und 1990er Jahren wurden dann erste gezielte Immuntherapeutika gegen Krebs entwickelt, darunter Interferon alfa gegen hämatologische Tumoren. Seit Ende der 1990er Jahre wächst das Sortiment an Krebsmedikamenten mit monoklonalen Antikörpern. Viele von ihnen wirken immunonkologisch, indem sie die Tumorzellen markieren, sodass sie von Makrophagen entdeckt und beseitigt werden können. Dieses Arsenal an Medikamenten zur Krebsbehandlung wurde jüngst durch den Einsatz der T-Zell-Therapie zur Überwindung der Immunsuppression erweitert. Bei dieser Technologie werden dem Patienten T-Zellen entnommen und diese außerhalb des Körpers gentechnisch so verändert, dass sie Tumorzellen erkennen können. Die angeregten T-Zellen werden dann dem Patienten zurückgegeben und können die Tumorzellen erkennen und zerstören (Abbildung 22).

Gegenwärtig befindet sich die T-Zell-Therapie noch im Entwicklungsstadium. Es kann jedoch innerhalb der nächsten zehn Jahre mit den ersten Zulassungen gerechnet werden.

Die in diesem Kapitel erwähnten Beispiele stellen nur eine sehr kleine Auswahl neuer Therapien dar, die sich gegenwärtig in Forschung und Entwicklung befinden, und erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Neue Technologien müssen auch auf ihre Nebenwirkungen hin intensiv studiert werden. Dabei ist – wie bei allen anderen Arzneimitteln auch – der Nutzen für die Patienten gegen mögliche Risiken abzuwägen. Gerade neue Therapieansätze sind mit einem besonders großen Entwicklungsrisiko verbunden: Sie erfordern hohe Investitionen, und viele Ansätze werden es nicht bis zur Zulassung schaffen. Daher ist es umso wichtiger, dass die Politik für angemessene Rahmenbedingungen sorgt, damit sich die Investition in neue, innovative Therapieansätze insbesondere auch für kleinere Biotechnologie-Unternehmen lohnt. Dies nutzt sowohl den Patienten durch ein erweitertes Spektrum an Behandlungsoptionen, als auch dem Standort Deutschland, da Innovationen im Gesundheitsbereich einen der wichtigsten Wertschöpfungsfaktoren vor dem Hintergrund des immer größeren Stellenwerts, welchen die Gesundheit bis ins hohe Alter besitzt, darstellen.

Bioökonomie und medizinische Biotechnologie



Prof. Dr. Christine Lang
CEO Organobalance GmbH
und Vorsitzende des Bioökonomierates

Kaum einen Wirtschaftsbereich hat die Biotechnologie so verändert wie die Pharmaindustrie. Der weltweite Umsatz mit Biopharmazeutika betrug im Jahr 2013 bereits mehr als US-\$ 140 Mrd.¹ Mit Humira, Enbrel, Lantus, Remicade und Mabthera stammten fünf der zehn umsatzstärksten Medikamente aus der Biotechnologie.²

Biotechnologie und Bioökonomie haben nahezu alle Bereiche in Politik und Gesellschaft sowie in Wissenschaft und Wirtschaft erreicht. Sie betreffen alle Akteure, die Lebensmittel, Kunststoffe, Medizinprodukte oder Medikamente produzieren, bearbeiten und vermarkten, ebenso wie Unternehmen und Menschen, die diese Produkte nachfragen: in Landwirtschaft, Nahrungsmittelindustrie, Forst- und Holzwirtschaft, Maschinenbau und eben auch in Medizin und Pharmazie. Die medizinische Biotechnologie ist ein wichtiger Teil der Bioökonomie.

Zur Bioökonomie gibt es keine Alternative. Noch immer werden für die Produktion auch von Medikamenten tonnenweise natürliche, begrenzt verfügbare Rohstoffe verwendet. Beispiele sind das Malaria-Mittel Artemisinin aus der Pflanze Artemisia oder Squalen, das aus Haifischen gewonnen und in medizinischen und kosmetischen Anwendungen eingesetzt wird. Längst gibt es alternative Ressourcen, die z. B. aus spezifischen Hefe- und Bakterienstämmen nahezu unbegrenzt gewonnen werden können. Wir kennen biologische Stoffe, die Karies verhindern oder Helicobacter-Infektionen behandeln helfen, die eine mikrobielle Balance im Körper herstellen und damit auf neuem Wege gegen pathogene Erreger wirken.

Trotz dieses enormen ökonomischen und ökologischen Potenzials erfolgt die Anwendung biologischer Prinzipien oder Rohstoffe in für Deutschland wichtigen

Wirtschaftsbereichen noch recht zögerlich. Dazu trägt auch die unterschiedliche Definition der Bioökonomie bei. In den USA, Kanada, China, Indien oder Südafrika ist die pharmazeutische Biotechnologie ganz selbstverständlich Teil der Bioökonomie. In Europa und Deutschland verläuft die Grenze zwischen Bioökonomie und Gesundheitswirtschaft mitten durch die pharmazeutische Wertschöpfungskette: Während die Veterinärmedizin komplett zur Bioökonomie gerechnet wird, endet die Bioökonomie im Bereich der Humangesundheit üblicherweise mit der Abfüllung des Wirkstoffs. Definitionsgemäß beginnt hier die Gesundheitswirtschaft. Einige Bundesländer sehen das jedoch anders. Aufgrund der großen Anwendungschancen bezieht Nordrhein-Westfalen mit seiner starken Pharmaindustrie diese und auch die Medizintechnik in die eigene Bioökonomiestrategie mit ein.³

Welche Chancen die Gesundheitswirtschaft bietet, zeigt ein Blick in die 1980er Jahre – damals galt Deutschland als „Apotheke der Welt“. Konzerne wie Bayer oder Hoechst dominierten den Weltmarkt, BASF entwickelte als eines der weltweit ersten Unternehmen monoklonale Antikörper, verkaufte aber im Jahr 2001 seine Pharmasparte an den Wettbewerber Abbott. Mit im Paket war ein Biotechnologie-Projekt namens D2E7, der Vorläufer von Adalimumab (Humira) – heute das umsatzstärkste Medikament der Welt.

Das Beispiel zeigt, wie wichtig es ist, die Potenziale der medizinischen Biotechnologie rechtzeitig und konsequent zu nutzen. Leider gelingt es heute noch zu selten, wissenschaftliche Ergebnisse aus heimischen Labors und ihre Umsetzung in Produkte erfolgreich am Markt zu etablieren. Im Bereich biotechnologischer Medikamente holt Deutschland zwar auf – auch dank eines kreativen Mittelstandes, einer starken Forschungsbasis und der politischen Unterstützung. Es bleibt aber die Herausforderung, Wirtschaft und Wissenschaft zu weiteren Innovationen in Pharma-Bioökonomie zu motivieren und Rahmenbedingungen für ein attraktives Investment in die deutsche Biotechnologie zu schaffen.

¹Walsh G. (2014) Nature Biotechnology 32: 992–1000

²IMS Health (2014) Top 20 Global Products 2013

³Ministerium für Innovation, Wissenschaft und Forschung Nordrhein-Westfalen (2013) Eckpunkte einer Bioökonomiestrategie

AUF DEM WEG VOM HERSTELLER ZUM PARTNER IM GESUNDHEITSWESEN

IN ZUKUNFT WIRD ES für die Hersteller von Biopharmazeutika immer wichtiger, zusätzlich zur Entwicklung und Produktion von biopharmazeutischen Arzneimitteln über die bisherigen Leistungen im Bereich Vertrieb sowie Arzneimittelinformation hinaus auf weiteren Ebenen der integrierten Gesundheitsversorgung als bisher mitzuwirken. Um langfristig erfolgreich zu sein, sollten sich die Firmen vom bloßen Hersteller zum Partner im Gesundheitswesen weiterentwickeln. Schon aufgrund der demografischen Entwicklung mit immer mehr älteren, multimorbiden Patienten werden integrierte Versorgungsansätze zunehmend wichtiger, um eine gute Gesundheitsversorgung zu gewährleisten. Bei solchen Ansätzen könnten die Hersteller eine wichtige Rolle spielen, indem sie ihre umfassenden Erfahrungen rund um Biopharmazeutika und deren optimalen Einsatz bei der Patientenversorgung einbringen. Dabei sollten die ambulante und stationäre ärztliche Betreuung, die medikamentöse Versorgung, Reha und Pflege über alle Sektorgrenzen hinweg aufeinander abgestimmt sein, wobei in diese Versorgungskonzepte sämtliche relevanten Partner mit ihren jeweiligen Kompetenzen eingebunden sein sollten. Sowohl Digital Health als auch ein verstärkter Fokus auf Value – also den Mehrwert – werden künftig an Bedeutung gewinnen.

Digital Health führt zu einer Konvergenz der digitalen Welt mit dem Gesundheitswesen

Digitalisierung ist für die Pharma- und Biotech-Industrie – je nach Teil der Wertschöpfungskette in unterschiedlicher Ausprägung – nichts Neues. In die Bereiche Forschung und Entwicklung sowie Logistik und Produktion hat die Digitalisierung längst Einzug gehalten, da die dort anfallenden

und benötigten riesigen Datenmengen seit langem nur noch digital über firmeninterne, aber auch globale Datenbanken und Netzwerke gehandhabt werden können.

In Forschung und Entwicklung sind Datenbanken zur Speicherung und zum Abgleich der Daten aus dem Hochdurchsatz-Screening sowie aus computergestützten Versuchsmodellen unerlässlich. Die Nutzung und gezielte Auswertung von Daten entwickelt sich dabei immer mehr zu einer eigenen Forschungsmethode, welche die „klassischen“ Methoden ergänzt und erweitert. Digitale Datennutzung ist also nicht nur eine technisch getriebene Erfassung aller Daten, die früher auf Papier festgehalten wurden, sondern führt vielmehr schon heute durch die leichte Zugänglichkeit und Auswertbarkeit zu gänzlich neuen Erkenntnissen. Sie hebt die Forschung im Bereich der Pharma- und Biotech-Industrie auf ein neues Erkenntnis- und Produktionsniveau.

Dieser prozessverändernde Charakter der Digitalisierung lässt sich auch in anderen Bereichen beobachten. In der Logistik fallen große Datenmengen bei der Verpackung, Lagerung und Distribution von Arzneimitteln an. So werden allein in Deutschland jährlich rund 1,5 Milliarden Arzneimittelpackungen in Apotheken abgegeben, deren Weg bis zum Großhandel genau zurückverfolgt werden muss, um ggf. bei Verdacht auf Qualitätsmängel gezielt Rückrufe einzelner Chargen durchführen zu können. Dieser Aufwand wird demnächst noch zunehmen, da zur weiteren Verbesserung zum Schutz vor Fälschungen derzeit ein System aufgebaut wird, bei dem jede einzelne Packung eine individuelle Nummer erhält, um diese auf ihrem Weg vom Hersteller über den Großhändler bis zur Apotheke verfolgen zu können.

Die Digitalisierung hat aber nicht nur für die Hersteller innovativer Arzneimittel große Bedeutung erlangt, sondern inzwischen auch für große Teile der Bevölkerung: Apps, Internet und Telekommunikation sind zu Werkzeugen und Schnittstellen unter anderem auch für Informationen zur individuellen Gesundheit einschließlich Prävention geworden.

Unter dem Begriff „Digital Health“ versteht man die Konvergenz der digitalen Welt mit dem Gesundheitswesen. Die Grundlage hierfür sind mehrere techn(olog)ische Entwicklungen der letzten Jahre, die sukzessive Einzug in das Gesundheitswesen halten, wie drahtlos kommunizierende Geräte, Miniaturisierung von Geräten bei gleichbleibender oder sogar höherer Leistung, Sensoren, allgegenwärtige drahtlose Netzwerke, soziale Netzwerke und neuere Entwicklungen der Informationstechnologie (Cloud-Dienste, Big Data, künstliche Intelligenz) (Abbildung 23 links). Neben den digitalen Treibern werden weitere Treiber die künftige Entwicklung des Gesundheitswesens nachhaltig beeinflussen, wie beispielsweise die Personalisierte Medizin, die Zunahme chronischer Erkrankungen, innovative Arzneimittel, aber auch Biosimilars, zunehmende regulatorische bzw. zugangsbedingte Hürden für Medikamente und Medizinprodukte sowie der steigende Einfluss sowohl von Patienten als auch von Kostenträgern (Abbildung 23 rechts).

Bereits heute unterstützt die moderne Kommunikationstechnologie den Arzt: So erhalten Patienten

Erinnerungs-SMS, damit sie an die Einnahme ihrer Medikamente denken oder einen Nachsorge- oder Impftermin vereinbaren und wahrnehmen. Im Rahmen von Telemedizin können Patienten zu Hause ihren Blutdruck oder Blutzuckerspiegel messen und die Daten direkt zum Arzt übertragen, der dann – bei Bedarf – den Patienten zu einer Untersuchung bittet. Es ist davon auszugehen, dass zukünftig Patienten immer mehr Analysen von Körperparametern, die zuvor nur in einer Arztpraxis oder einem Zentrallabor möglich waren, selbsttätig von zu Hause aus vornehmen können. Die Ergebnisse könnten dann über das Internet direkt den Arzt oder einen anderen Dienstleister erreichen. Bei Zell- und Gentherapien beispielsweise, die eine Nachsorge über Jahre hinweg erfordern, bietet sich hier die Möglichkeit, die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen und dabei noch Kosten zu sparen, indem unnötige Arztbesuche vermieden werden und, falls es Anzeichen einer Verschlechterung des Gesundheitszustands gibt, frühzeitig interveniert werden kann.

Digital Health betrifft jedoch nicht nur Patienten, sondern auch Gesunde: So sind heutzutage viele Menschen ständig über ihr Smartphone online und in sozialen Netzwerken aktiv, informieren über ihren gegenwärtigen Standort, erfassen und teilen mit, wie viel sie sich an einem Tag bewegt haben, und ggf. (falls sie bereits eine Smartwatch, ein Fitnessarmband oder ein ähnliches „Wearable“ besitzen) auch die Pulsfrequenz. In Zukunft werden tragbare Sensoren („Wearable Sensors“)

ABBILDUNG 23 | Konvergenz der digitalen Welt und des Gesundheitswesens beeinflusst alle Bereiche der Wertschöpfungskette



¹Augmented Reality (Erweiterte Realität): bezeichnet eine computerunterstützte Wahrnehmung bzw. Darstellung, welche die reale Welt um virtuelle Aspekte erweitert.

Quelle: BCG-Analyse

noch viel mehr Daten erfassen, vom Blutzuckerspiegel (ein Internetkonzern und eine forschende Pharmafirma entwickeln hierfür zurzeit eine Kontaktlinse mit Sensor und Sender) bis zu Biomarkern zur Früherkennung von Krebs (auch hier arbeitet ein Internetkonzern an Nanosensoren, die mithilfe einer Smartwatch ausgelesen werden). Vielversprechend ist auch die Verbindung smarter, tragbarer Sensoren mit Applikatoren (Devices), insbesondere im Bereich Diabetes. Seit jeher ist gerade für Biopharmazeutika der Applikator wesentlich, da sie nicht oral eingenommen werden können. Während sich Patienten mit Diabetes am Anfang der Selbstinjektion das Insulin noch mit einer herkömmlichen Spritze injizieren mussten, gibt es seit Mitte der 1980er Jahre Insulinpumpen und Pens mit Nachfüllpatronen, mit denen die vorgesehene Insulindosis einfach und zudem kaum spürbar injiziert bzw. infundiert werden kann. Über die Dosis muss aber der Anwender oder der Arzt entscheiden – meist auf Basis schmerzhafter Blutzuckermessungen mit Blut aus der Fingerkuppe. Seit Jahrzehnten wird deshalb die Idee verfolgt, die Insulinpumpe mit einem tragbaren, nicht-invasiven Blutzuckersensor und einer Steuereinheit zu einer „künstlichen Bauchspeicheldrüse“ zu kombinieren, sodass die Dosisanpassung automatisch und kontinuierlich erfolgt. Das würde die Patienten von den schmerzhaften Blutzuckermessungen befreien und die Therapie vereinfachen. Möglicherweise gelänge damit durch Vermeiden von Unter- bzw. Überzuckerung sogar eine noch genauere und physiologischere Blutzuckerkontrolle als mit heutigen Mitteln, was das Risiko von Spätkomplikationen der Erkrankung weiter senken könnte. Dass die künstliche Bauchspeicheldrüse nicht längst existiert, liegt allein daran, dass es erst in jüngster Zeit Ansätze gibt, eine zuverlässige und idealerweise nicht-invasive Blutzuckermessung zu verwirklichen.

Digital Health umfasst auch die Erfassung und Auswertung von Patientendaten aus klinischen Studien. Solche eTrials gewinnen aufgrund der schnelleren Datenerfassung und der hohen Datenqualität sowie der leichteren Auswertbarkeit zunehmend an Bedeutung. Dabei eröffnen sich auch neue Möglichkeiten für die Erfassung von Daten zur Lebensqualität der Patienten sowie in einigen Fällen auch direkt zur Verfolgung der Wirksamkeit, z. B. durch die Messung der Gehgeschwindigkeit im häuslichen Umfeld bei einigen Nervenkrankheiten. Digital Health geht aber noch weiter: So haben sich die forschenden Pharma- und Biotech-Firmen per Selbstverpflichtung festgelegt, Patientendaten aus klinischen Studien mit Einverständnis des Patienten anderen Wissenschaftlern auf Anfrage

über Internetportale wie ClinicalStudyRequest.com oder YODA (Yale University Open Data Access) zu Forschungszwecken in anonymisierter Form zugänglich zu machen. Dies erhöht nicht nur die Datentransparenz, sondern kann auch zu neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen führen.

Patientendaten aus klinischen Studien, einschließlich der Sequenzierungsdaten z. B. von Krebszellen, stellen jedoch nur einen Bruchteil der riesigen Datenmengen dar, die im Rahmen von Digital Health generiert werden, sei es durch Veröffentlichungen oder andere Meldungen im Internet oder durch nutzergenerierte Daten (via Smartphone, Smartwatch oder andere tragbare Sensoren), die über drahtlose Netzwerke (Internet oder Mobilfunk) direkt in die Cloud hochgeladen werden. Dort können die Daten dann mit Methoden zur automatischen Analyse riesiger Datenmengen („Big Data“) ausgewertet werden. So könnten Risikofaktoren für bestimmte Erkrankungen durch die Analyse großer Datenmengen identifiziert und Krankheiten dadurch möglicherweise frühzeitig erkannt und behandelt werden. Dies könnte die Heilungsaussichten erhöhen und die Kosten für das Gesundheitssystem senken. Inzwischen zeigen schon erste Krankenversicherungen Interesse an Daten zur Lebensführung ihrer Mitglieder, um diese als Grundlage von Beitragsmodellen zu verwenden.

Um dieser großen Datenmengen Herr zu werden, bedarf es des Einsatzes künstlicher Intelligenz (kognitives Computing), welche die Daten auf Zusammenhänge hin analysiert. Hier investiert z. B. ein IT-Konzern in „Watson“, einen Computer, der die menschliche Sprache versteht und der sogar schon in Quizsendungen gegen Menschen gewann. Bereits heute wird er in einer Pilotstudie zur Krebsdiagnose eingesetzt, da er auf die gesamte Fachliteratur in Speicher und Auswertungsprogrammen zurückgreifen kann und – gerade bei seltenen Tumoren – auf weit mehr Fallstudien Zugriff hat als der behandelnde Arzt. Global im Einsatz, „träfe“ Watson an einem Tag auf mehr Krebspatienten als ein Arzt in seinem gesamten Berufsleben, wodurch sich ein enormer Erfahrungsschatz ansammeln würde. Jedoch wird diese Technologie den menschlichen Arzt nicht ersetzen – vielmehr soll sie ihn bei der Diagnose und optimalen Therapiewahl unterstützen.

Allerdings sind viele ethische und rechtliche Fragen in Bezug auf Digital Health noch nicht abschließend geklärt. Wem gehören die Daten? Wer darf dazu Zugang haben? Dürfen Daten auch ohne das Wissen der Betroffenen generiert

werden? Sollen Versicherungen Daten zur Lebensführung erhalten und danach ihre Beiträge abstufen können? Können die Daten auch zum Nachteil des Einzelnen eingesetzt werden (z. B. Ausschluss bestimmter Versicherungen)? Ebenso wie bei etlichen biomedizinischen Fragestellungen bedarf es hier zunächst eines umfassenden gesellschaftlichen Diskurses.

Die Akteure auf dem Gebiet von Digital Health sind derzeit vor allem spezialisierte Dienstleister, große Internetkonzerne, IT-Entwickler, Krankenkassen, Forschungseinrichtungen und Kliniken. Sie alle zeigen großes Interesse daran, zum einen bestimmte Behandlungsarten bzw. Verhaltensweisen der Patienten zu fördern sowie zum anderen große Mengen von Patientendaten zu erheben, zu analysieren und zu nutzen – mit unterschiedlichen individuellen Absichten. Es ist offensichtlich, dass hier wesentliche neue Geschäftsmöglichkeiten, aber auch kritische Aspekte in den Blick zu nehmen sind (etwa der Schutz persönlicher Daten, der Schutz vor Überwachung und die Frage nach der Freiheit, ein nicht gesundheitsoptimiertes Leben zu leben). Die Pharmaindustrie ist in diesem Feld als Mitentwickler und Partner einiger Produkte und Dienstleistungen bereits involviert. Die meisten Projekte finden aber bislang noch ohne Pharmabeteiligung statt. Dies dürfte sich in Zukunft bereits dann ändern, wenn die Pharmaindustrie zunehmend Akteur in der integrierten Versorgung wird und somit auch Akteur im Umgang mit Patientendaten werden muss. Außerdem spielen „Beyond the Pill“-Ansätze hier eine Rolle, da Pharmafirmen neben innovativen Arzneimitteln zunehmend auch damit zusammenhängende Güter und Dienstleistungen allein oder in Partnerschaft mit anderen Anbietern und Stakeholdern anbieten könnten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass neue Technologien und Applikatoren die Zukunft im Gesundheitswesen prägen werden. Insbesondere werden Apps und andere IT-Tools zunehmend bei der Diagnose und Therapie von Krankheiten zum Einsatz kommen. Gänzlich neue Geschäftsmodelle können durch die Konvergenz der digitalen Welt mit dem Gesundheitswesen entstehen. Um an diesen Entwicklungen teilzuhaben, müssen die Hersteller von Biopharmazeutika also neue Partnerschaften eingehen, und zwar über Branchengrenzen hinweg. Hier gibt es bereits erste Ansätze, und in den nächsten zehn Jahren werden sicherlich viele weitere Allianzen hinzukommen. Entscheidend dafür werden insbesondere die Rahmenbedingungen sein, die auf nationaler

Ebene mit dem eHealth-Gesetz und auf EU-Ebene mit der Digital Agenda der Europäischen Kommission sowie der EU-weiten Regelung des Datenschutzes gelegt werden.

Fokus auf Value

Gerade im Hinblick auf die demografische Entwicklung achten Krankenkassen verstärkt auf den Value (Mehrwert für das Behandlungsergebnis) eines Medikaments bei der Kostenerstattung, das heißt, wie innerhalb des existierenden Budgets (Kosten) die bestmögliche Versorgung (Qualität) garantiert werden kann. Gerade für die Hersteller von (höherpreisigen) Biopharmazeutika wird es daher immer wichtiger, nicht nur die Wirksamkeit und Sicherheit eines Medikaments zu belegen, sondern auch dessen Value bzw. Mehrwert, also den Wert der patientenrelevanten Behandlungsergebnisse geteilt durch die Medikamentenkosten. Denn Krankenkassen sind immer weniger bereit, neue Medikamente ohne entsprechende Daten, die deren Mehrwert zeigen, zu erstatten. Dabei sollten nicht nur der Mehrwert gegenüber bestehenden Therapien und die Gesamtherapiekosten eine Rolle spielen, sondern auch die Auswirkungen auf gesamtgesellschaftliche Kosten, wie beispielsweise durch die Reduktion von Arbeitsausfällen oder Frühverrentungen. Firmen, die nicht zeigen können, dass ihr Medikament Value schafft, werden Einbußen erleiden; Firmen, die bereits in klinischen Studien oder Studien nach der Zulassung den Mehrwert ihres Medikaments zeigen können oder diesen Mehrwert durch Zusammenarbeit oder Partnerschaft mit anderen Firmen – auch branchenübergreifend – belegen können oder zusätzliche Dienstleistungen und Innovationen schaffen, werden zu den Gewinnern zählen. Hier sind Hersteller im Vorteil, die sich frühzeitig die besten Partner sichern.

Hier wird auch Daten aus dem alltäglichen Patientenleben, sogenannten Alltagsdaten bzw. Real-World Data, eine immer größere Bedeutung zukommen. Denn solche Daten liefern Informationen, die durchaus von den Ergebnissen kontrollierter klinischer Studien abweichen können – z. B., weil Patienten im Alltag, anders als in Studien, mangelnde Adhärenz (Einhalten der Einnahmевorschriften) zeigen oder weil sie nicht sämtlich dem Durchschnitt der Studienpopulation entsprechen. Hierfür gewinnen Patientenregister, deren Erstellung, Aktualisierung und Verfügbarkeit dank Digital Health einfacher und kostengünstiger wird, zunehmend an Wichtigkeit. Gerade bei chronischen Krankheiten, die mit teuren Medikamenten behandelt werden, liefern die-

se Register wertvolle Daten aus dem Alltag. In einigen Ländern knüpft man die Kostenerstattung für ein Medikament an das Behandlungsergebnis (Pay-for-Performance). Z. B. werden in Italien neue Krebsmedikamente dem Hersteller nur dann vollständig erstattet, wenn bestimmte klinische Ergebnisse beim Patienten erzielt werden.¹ Ähnlich werden in Stockholm Knie- und Hüftersatz nach dem Ergebnis der Prozedur erstattet, was sogar insgesamt zu einer Verbesserung der medizinischen Versorgung dieser Patienten führte.² Es steht also nicht mehr nur die Verabreichung eines Medikaments oder die Durchführung einer Behandlung im Vordergrund der Kostenerstattung, sondern das jeweils erzielte Ergebnis.

Für die Hersteller von Biopharmazeutika bedeutet diese Entwicklung, dass sie über den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit für die Zulassung eines Biopharmazeutikums hinausdenken müssen. Wenn Ergebnisse – insbesondere auch aus dem Alltag – ein wichtiger Wettbewerbsvorteil werden, dann schaffen präzise diagnostische Tests (welche Patientengruppe profitiert von dem jeweiligen Medikament am meisten?) und Adhärenz im Alltag (durch Einsatz innovativer Applikatoren, Sensoren und Apps) kritische Wettbewerbsvorteile. Die Firmen müssen sich fragen, wie weit sie über ihren traditionellen Fokus auf Entwicklung und Herstellung von Biopharmazeutika hinaus expandieren sollten. Sollen sie in Richtung Diagnose und Prävention und/oder eher in Richtung Adhärenz und Nachsorge integrieren? Sollen sie zusätzlich Daten- und Informationsdienstleistungen anbieten oder sogar in die Patientenversorgung investieren? Wo sollen sie sich innerhalb des breiten

Spektrums vom Hersteller zum Anbieter von kompletten Gesundheitslösungen positionieren (Abbildung 24)?

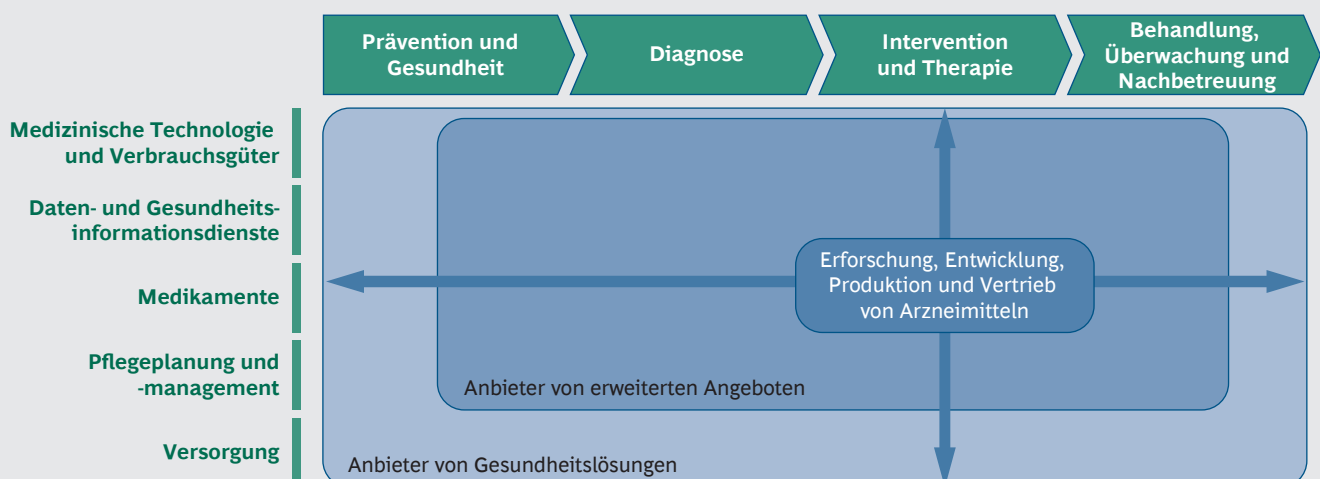
Um Lösungsansätze innerhalb dieser großen Vielfalt an Möglichkeiten zu entwickeln, müssen Hersteller von Biopharmazeutika mehr und intensiver als früher mit anderen Firmen und Organisationen Partnerschaften eingehen, und zwar über Branchengrenzen hinweg.

Das Gesundheitswesen ist in den meisten entwickelten Ländern einer der größten Wirtschaftszweige, zugleich aber auch einer der am meisten regulierten und dadurch am wenigsten effizienten Bereiche. Angesichts stetig steigender Kosten und limitierter Budgets ist ein Umdenken erforderlich. Die Politik muss angemessene Rahmenbedingungen schaffen, die es ermöglichen, dass fairer Wettbewerb Innovationen und Verbesserungen im Gesundheitswesen honoriert. Hierdurch wird für alle Parteien Value, d. h. Mehrwert, geschaffen: für die Patienten (durch Zugang zu innovativen, auf sie abgestimmten Medikamenten, deren Wert sich im Alltag bestätigt), für die Gesellschaft (durch Verhinderung eines starken Kostenanstiegs im Gesundheitswesen bei gleichbleibender oder sogar verbesserter Versorgung) und für den Standort (durch die Präsenz innovativer, global wettbewerbsfähiger Unternehmen, die hoch qualifizierte Arbeitsplätze schaffen).

¹Espin J et al. Experiences and Impact of European Risk-Sharing Schemes Focusing on Oncology Medicines. Andalusian School of Public Health. 2011

²Clawson J et al. Competing on Outcomes. 2014

ABBILDUNG 24 | Biopharmazeutische Firmen müssen ihr langfristiges Geschäftsmodell überdenken



Quelle: BCG-Analyse

BASIEREND AUF DEM VORLIEGENDEN Bericht können die folgenden Thesen aufgestellt werden. Diese Thesen greifen die Trends in der biopharmazeutischen Industrie der letzten zehn Jahre auf, die auch in den nächsten zehn Jahren prägend sein dürften.

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2025: Die Thesen im Überblick

1

Die Unternehmen investieren kontinuierlich in die biopharmazeutische Pipeline:

Anzahl der Entwicklungskandidaten in der Pipeline auf hohem Niveau, Anteil an Neuzulassungen bei 30 bis 40 %.

2

Nutzen für immer mehr Patienten: Durch Neuzulassungen und Indikationserweiterungen werden zukünftig mehr Patienten mit Biopharmazeutika behandelt.

3

Weiterhin hoher medizinischer Bedarf: Biopharmazeutika werden sich in weiteren Anwendungsgebieten etablieren.

4

Renaissance der Impfstoffe: Die Bedeutung von Impfstoffen wird zunehmen, insbesondere auch durch die Einführung therapeutischer Impfstoffe.

5

Personalisierte Medizin weiter im Trend: Der Anteil personalisierter/stratifizierter Biopharmazeutika wird stark zunehmen.

6

Biopharmazeutischer Fortschritt durch neue Technologien: Neue Analysekonzepte und therapeutische Anwendungen werden die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten weiter verbessern.

7

Auf dem Weg vom Hersteller zum Partner im Gesundheitswesen: Zusätzlich zum Biopharmazeutikum wird die Mitwirkung bei der integrierten Gesundheitsversorgung entscheidend sein.

Biopharmazeutika brauchen stabile Rahmenbedingungen zur Sicherstellung des medizinischen Fortschritts für Patienten

In den letzten zehn Jahren haben Biopharmazeutika signifikanten Wert für Patienten, die Gesellschaft und den Standort Deutschland geschaffen. Damit die obigen Thesen sich in der Realität auch umsetzen lassen und um weiterhin in

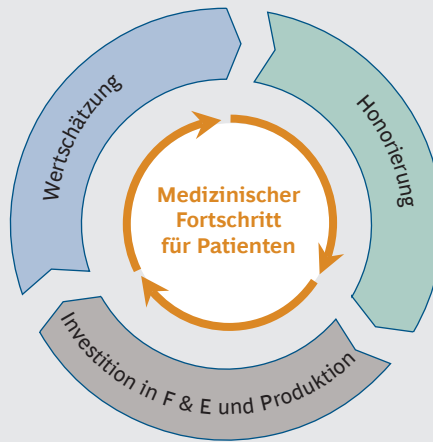
Deutschland erfolgreich neue Biopharmazeutika entwickeln und den Patienten verfügbar machen zu können, bedarf es stabiler Rahmenbedingungen. Nur so kann der kontinuierliche Kreislauf aus Wertschätzung und Honorierung biopharmazeutischer Innovationen, die ihrerseits wiederum zu Investitionen in Forschung, Entwicklung und Produktion führen, aufrechterhalten werden (Abbildung 25).

ABBILDUNG 25 | Damit der Innovationszyklus rund laufen kann ...

... bessere Balance zwischen medizinischem Fortschritt und Kostenkontrolle erforderlich

Wertschätzung von Innovationen

- Biopharmazeutische Innovationen zum Nutzen für Patienten und für die Gesellschaft
- Reines Kostendenken überwinden
- Systeme innovationsoffen und zukunftsorientiert gestalten



Ergebnisoffene Bewertung von Innovationen

- Angemessene Bewertungskriterien und -verfahren bei AMNOG und Erstattungsbetragsverhandlungen
- Den Patienten in den Mittelpunkt stellen
- Abbau von Mehrfachregulierungen
- Mehr wettbewerbliche Elemente

Unterstützung des Innovationskreislaufs

- Steuerliche Forschungsförderung einführen
- Verbesserung der steuerlichen Rahmenbedingungen für KMU und Wagniskapitalfirmen
- Mehr Planungssicherheit für die Pharma- und Biotech-Firmen in Deutschland

Quelle: BCG-Analyse

Wertschätzung von Innovationen

Biopharmazeutische Innovationen zum Nutzen für Patienten und die Gesellschaft

Diskussionen über den Einsatz von Biopharmazeutika fokussieren häufig auf deren Kosten. Besser wäre es zu fragen, wie viel Wert Biopharmazeutika schaffen und welchen Nutzen sie den Patienten sowie der Gesellschaft bringen. Die einseitige Betrachtung von Biopharmazeutika aus Kostensicht wird diesen nicht gerecht und muss überwunden werden, da sonst große Chancen vergeben werden. So helfen Biopharmazeutika – richtig und rechtzeitig eingesetzt –, Fehlzeiten aufgrund von Krankheiten zu verkürzen und Berufsunfähigkeit zu verhindern. Dadurch kann die gesamtwirtschaftliche Produktivität erhalten oder sogar noch gesteigert werden. Gerade in Ländern mit einem ausgeprägten Anstieg des Altersdurchschnitts (demografischer Wandel) und zunehmendem Fachkräftemangel wie in Deutschland ist dies besonders wichtig, da hier Wohlstand auch durch eine ausreichende Zahl an Erwerbstätigen sowie die Aufrechterhaltung ihrer Produktivität gesichert werden muss.

Zudem muss das Gesundheitssystem innovationsoffen und zukunftsorientiert gestaltet werden. Insbesondere angesichts der hohen Investitionen in

Forschung, Entwicklung und Produktion innovativer Medikamente müssen Arzneimittel, die einen klaren Mehrwert beweisen, möglichst schnell und unbürokratisch den Patienten zur Verfügung gestellt und dabei angemessen erstattet werden.

Honorierung: Ergebnisoffene Bewertung von Innovationen – den Patienten in den Mittelpunkt stellen

Mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) wurden 2011 langfristig wirksame Strukturänderungen etabliert. Eine Reflexion über die Anwendung der Instrumente des AMNOG ist sicherlich sinnvoll, denn es gilt, Qualität und Leistung in der Gesundheitsversorgung zu befördern sowie den Zugang der Patienten zu verbesserten Therapiechancen zu gewährleisten. Es bedarf einer Kultur der Offenheit, der Bereitschaft, wechselseitig hinzuzulernen, und der Lösungsorientierung. Dabei sollten folgende Bausteine kritisch analysiert werden:

- Das Zusammenspiel von Zulassung und Nutzenbewertung
- Die Auswahl der Vergleichstherapie
- Die Definition der Endpunkte von Studien
- Die nachträgliche Bildung von Subgruppen
- Die Klassifizierung des Zusatznutzens

Bei der Zusammensetzung der wichtigsten Gremien, der G-BA im Bereich Nutzenbewertung und des GKV-Spitzenverbands bei den Erstattungsbetragsverhandlungen, stößt man auf eine Dominanz der Kassenvertreter. Patienten ebenso wie Zulassungsbehörden und Wissenschaft spielen dagegen nur eine kleine Rolle. Die Versorgung der Patienten sollte aber ins Zentrum des Handelns gerückt werden. Dabei könnten ausgewogenere Gremien zu besseren Verfahren und zur verbesserten Akzeptanz von Ergebnissen sowie zu einer ergebnisoffeneren Bewertung von Innovationen mit entsprechender Honorierung führen.

Zudem stellen die Mehrfachregulierungen die Pharma- und Biotech-Industrie in Deutschland vor Probleme und verhindern Wachstumsimpulse für die Gesundheitswirtschaft. In anderen Ländern gibt es nach erfolgter Nutzen- oder Kosten-Nutzen-Bewertung und der Einigung über die Erstattung in der Regel keine weiteren Regulierungen für die Verschreibung von Medikamenten. In Deutschland dagegen sind insbesondere von Ärzten und Apothekern noch viele weitere Regelungen zu beachten wie arztgruppenspezifische Richtgrößenvolumina, Versorgungs- und Wirtschaftlichkeitsziele auf Ebene der Kassenärztlichen Bundesvereinigungen, Quoten für Leitsubstanzen, Rabattverträge, Preismoratorien, Patientenzuzahlungen und die Verpflichtung zur Abgabe preisgünstiger Importarzneimittel.

Investitionen in Forschung, Entwicklung und Produktion: Unterstützung des Innovationskreislaufs

Steuerliche Forschungsförderung einführen

Während die steuerliche Forschungsförderung als Ergänzung zur projektbezogenen Förderung in allen größeren und den meisten kleineren OECD-Ländern bereits vor langem eingeführt wurde und sich bewährt hat, verfügt Deutschland bisher nicht über dieses sinnvolle Instrument. In Großbritannien wurde die Steuergutschrift für Forschung und Entwicklung für KMU, die noch nicht profitabel sind, inzwischen von 11 % auf 14,5 % erhöht. In Österreich wurde Anfang 2011 die Gutschrift von 8 % auf 10 % erhöht; ab 2016 steigt sie sogar auf 12 %. 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 – wie zum Beispiel vom Bundesverband der Deutschen Industrie vorgeschlagen – sinnvoll. Sollte das

Unternehmen Verluste machen, könnte die Steuergutschrift direkt ausgezahlt werden, was insbesondere Start-ups zugute käme, deren Liquidität und Investitionsfähigkeit dadurch gestärkt würde.

Dabei sollte die steuerliche Forschungsförderung nicht zu Lasten der Projektförderung gehen, die innovationsstrategisch gezielt entscheidende Engpässe überwinden hilft oder besonders risikoreiche Wachstumsfelder erschließt. Vielmehr könnte die steuerliche Forschungsförderung als einfaches, unbürokratisches Verfahren mit Rechtsanspruch und einheitlichen Fördersätzen die Projektförderung mit zeitaufwendigem Antragsverfahren, Ablehnungsrisiko und höheren Fördersätzen sinnvoll ergänzen.

Verbesserung der steuerlichen Rahmenbedingungen für kleine, forschungsintensive Unternehmen und Wagniskapitalfirmen erforderlich

Investitionen in Biotech-Unternehmen sind generell langfristiger Natur und risikoreich. Hinzu kommen oft 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 Investitionen in kleine, forschungsintensive Unternehmen am Standort Deutschland attraktiver zu machen, sollten die steuerlichen Rahmenbedingungen verbessert werden, z. B. durch die Fortschreibung des Verlustvortrags über mehrere Jahre mit der Möglichkeit der Verrechnung mit späteren Gewinnen, 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 noch weiteren Änderungsbedarf.

Gerade in Deutschland ist Wagniskapital extrem knapp. Daher ist das Ziel der Bundesregierung nachdrücklich zu begrüßen, Deutschland als Investitionsstandort für Wagniskapital international attraktiv zu machen. Dies soll laut Koalitionsvertrag durch ein Venture-Capital-Gesetz erreicht werden, das unter anderem die Rahmenbedingungen für Wagniskapitalgeber verbessern soll. Dieses Gesetz sollte möglichst bald auf den Weg gebracht werden, um den Abstand zu anderen

Ländern in diesem wichtigen Bereich nicht noch größer werden zu lassen.

Die Entwicklung von Biopharmazeutika ist langwierig und risikoreich; daher benötigen die Firmen stabile Rahmenbedingungen, um den medizinischen Fortschritt für Patienten sicherzustellen. Dazu darf allerdings der fragile Innovationskreislauf aus Wertschätzung, Honorierung

und Investition in Forschung, Entwicklung und Produktion nicht unterbrochen werden. Die Umsetzung der genannten Maßnahmen würde die erforderliche Nachhaltigkeit bewirken, damit Biopharmazeutika – darunter viele, die sich heute noch im Entwicklungsstadium befinden – auch in den nächsten zehn Jahren ihren Beitrag zum Nutzen für Patienten, für die Gesellschaft und für den Standort Deutschland leisten können.

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 den Rechteinhabern:

Titelbild: Titelbilder der vorangegangenen Biotech-Reports aus der gleichen Serie

Amgen; Boehringer Ingelheim; Roche; sanofi-aventis; Sanofi Pasteur MSD; Novartis Behring; Wyeth; Dr. S. Jahn; Biogen Idec; vfa/R. Hillig; Merck Serono GmbH; GlaxoSmithKline; Bayer Schering Pharma; Dr. R. Keitzer, Charité Berlin; Roche; National Cancer Institute; Fresenius Biotech; Antisense-Pharma; Novartis Vaccines; iStockphoto; Shutterstock; Fotolia

Seite 22, Abbildung 14 (von oben nach unten): iStockphoto; iStockphoto; Shutterstock; iStockphoto; Wikimedia Commons; Shutterstock; Shutterstock; iStockphoto; iStockphoto; tbradford (iStockphoto)

Seite 25, Abbildung 16 (von oben nach unten): Andreas Kermann (iStockphoto); Ivan Bajic (iStockphoto); Andrey Prokhorov (iStockphoto); Urilux (iStockphoto)

Verwendete Datenbanken

Analysen und Statistiken des vfa

Bureau van Dijk

EMA (European Medicines Agency)

Evaluate Ltd, EvaluatePharma

IMS Health GmbH & Co. OHG

Pharmaprojects – Pharmaceutical Research & Development Pipeline Intelligence [Internet]. London (England): Informa UK Ltd; www.citeline.com

vfa bio gehören derzeit 31 Unternehmen an:

AbbVie
Actelion Pharmaceuticals
Amgen
Apceth
AstraZeneca
Baxalta
Bayer
Biogen
Biopharm
Bristol-Myers Squibb
Boehringer Ingelheim
Cytolon
Cytonet
Genzyme (ein Mitglied der Sanofi-Gruppe)
GlaxoSmithKline
Isarna Therapeutics
Janssen
Lilly Pharma
Medigene
Merck Serono
MSD Sharp & Dohme
Mologen
Novartis Pharma
Novo Nordisk Pharma
Noxxon Pharma
Paion
Pfizer
Roche
Sanofi
Takeda
UCB

Unser besonderer Dank gilt:

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

Den Mitgliedsfirmen von vfa bio für die Bereitschaft zur intensiven Kooperation

Dem Projektteam Herrn Gerd Meyer und Frau Ellen Felder für die redaktionelle und grafische Aufbereitung des Manuskripts

Die Autoren



Dr. Jürgen Lücke
*Senior Partner and Managing Director
der Boston Consulting Group
Leiter der Praxisgruppe Healthcare
in Deutschland, Österreich & Schweiz*



Dr. Mathias Bädeker
*Knowledge Expert Healthcare
Boston Consulting Group*



Dr. Markus Hildinger
Knowledge Expert Healthcare

Kontakt

Für weitere Informationen zu diesem Bericht kontaktieren Sie bitte:
luecke.juergen@bcg.com
baedeker.mathias@bcg.com

BCG

THE BOSTON CONSULTING GROUP

vfa. Die forschenden
bio. Pharma-Unternehmen

