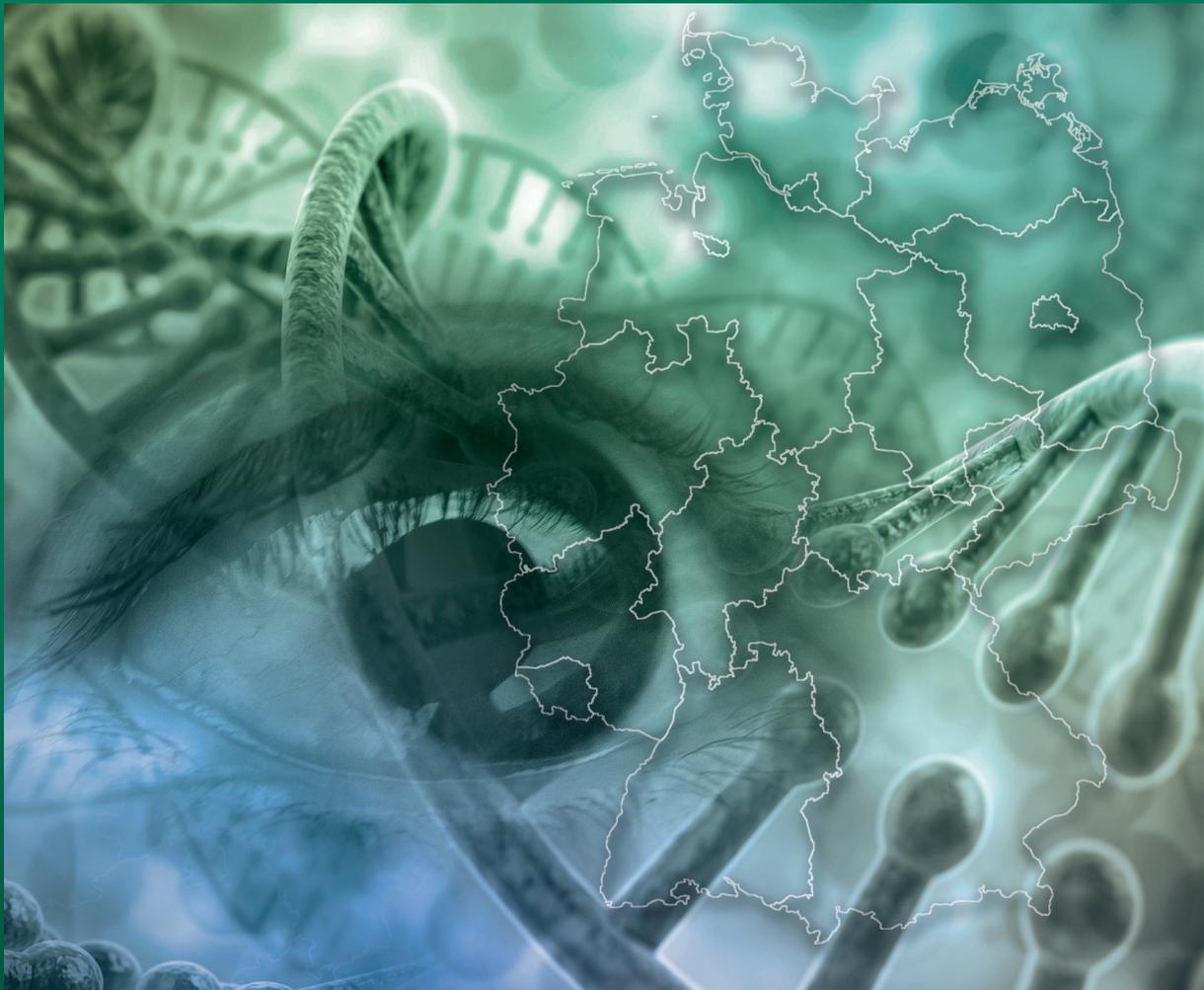


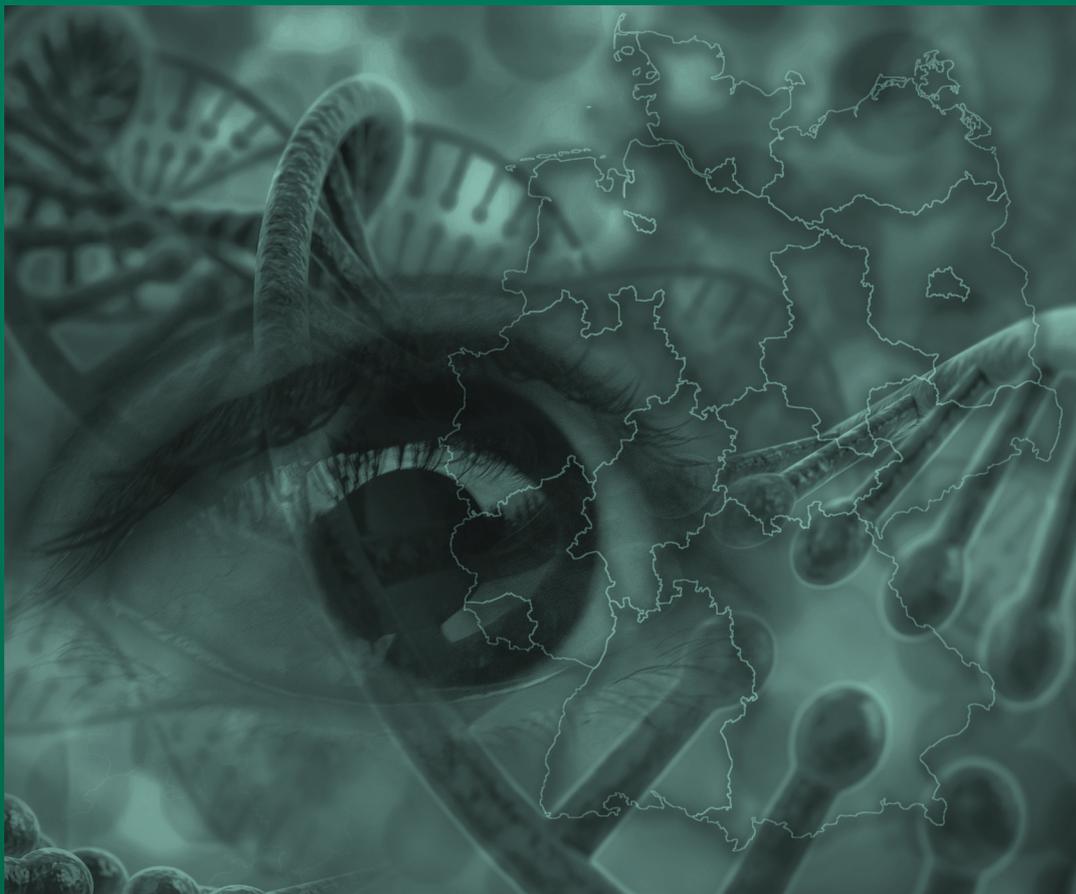
## BIOTECH-REPORT

# Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2020



Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und Fortschritte  
für Patienten durch Zell- und Gentherapien

Die 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 der Unternehmen zu steigern und das Geschäftsergebnis dauerhaft zu verbessern. BCG wurde 1963 von Bruce D. Henderson gegründet und ist heute an mehr als 90 Standorten in über 50 Ländern vertreten. Das Unternehmen befindet sich im alleinigen Besitz seiner Geschäftsführer. Weitere Informationen finden Sie auf unserer Internetseite [www.bcg.de](http://www.bcg.de).



© Foto DNA: Fotolia, Fotograf: DigitalGenetics #64573096

Der vfa ist der Wirtschaftsverband der forschenden Pharma-Unternehmen in Deutschland. Er vertritt die Interessen von 44 weltweit führenden forschenden Pharma-Unternehmen 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 rund 80.000 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 28 Unternehmen an.

BIOTECH-REPORT

# Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2020

Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und Fortschritte  
für Patienten durch Zell- und Gentherapien

JÜRGEN LÜCKE

MATHIAS BÄDEKER

MARKUS HILDINGER

© 2020 Boston Consulting Group. Alle Rechte vorbehalten

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

Boston Consulting Group

Marketing & Communications/Rechte

Ludwigstraße 21

80539 München

Fax: 089 2317-4718

E-Mail: [marketing.de@bcg.com](mailto:marketing.de@bcg.com)

# Vorwort

Als wir unseren diesjährigen Biotech-Report konzipierten, war von SARS-CoV-2 und Covid-19 noch keine Rede – nicht vom Virus, nicht von der Krankheit. Seit Anfang 2020 aber beherrschen sie die Schlagzeilen.

Bei der Eindämmung der Covid-19-Pandemie nimmt die medizinische Biotechnologie eine Schlüsselrolle ein: Mit ihrem Know-how und ihren Technologien konnten in Rekordzeit das Genom des neuen Coronavirus entziffert und spezifische Tests für den Nachweis der Infektion entwickelt werden. Auch bei der Entwicklung von Impfstoffen und Therapien gegen Covid-19 kommt der Biotechnologie eine große Bedeutung zu.

Noch nie zuvor haben Pharma- und Biotech-Unternehmen sowie Forschungseinrichtungen so schnell auf einen neuen Erreger reagiert. Bis Mai 2020 wurden mehrere Hundert klinische Prüfungen mit neuen oder bereits bekannten Wirkstoffen – viele davon Biopharmazeutika – gegen Covid-19 initiiert. Parallel dazu sind rund 150 Impfstoffprojekte angelaufen, darunter auch einige mit neuartigen genbasierten Impfstoffen.

Gene sind auch die Grundlage für das Schwerpunktthema des vorliegenden Biotech-Reports von vfa bio und Boston Consulting Group: Es geht um ATMP, also "Advanced Medicinal Therapy Products" oder auch "Arzneimittel für neuartige Therapien". Dazu zählen Gen- und Zelltherapeutika sowie biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte.

ATMP sind in vielerlei Hinsicht neuartig: Patientinnen und Patienten mit Krankheiten, die zuvor nicht oder nicht zufriedenstellend therapierbar waren oder die eine lebenslange Medikation benötigten, können nun ursächlich behandelt werden. Etliche ATMP werden patientenindividuell hergestellt, mit dem entsprechenden Aufwand in der Produktion. Und Gentherapien, die fehlerhafte Gene reparieren oder ersetzen, ermöglichen eine lang anhaltende therapeutische Wirksamkeit und eröffnen gegebenenfalls sogar eine Chance auf Heilung.

Diese neuartigen Therapien zeigen, was durch den wissenschaftlichen und medizinischen Fortschritt möglich wird – Therapieerfolge, von denen wir zu unseren Studienzeiten noch nicht zu träumen wagten. Um an diesen Punkt zu kommen, waren kontinuierliche Investitionen in Forschung und Entwicklung über Jahrzehnte und Durchhaltevermögen bei allen Rückschlägen erforderlich. Dabei stehen wir mit diesen neuartigen Therapien noch ganz am Anfang. Bisher sind erst einige wenige zugelassen, aber eine ganze Reihe befindet sich in klinischer Prüfung.

Wir sind zuversichtlich und stolz, dass wir – auch dank der medizinischen Biotechnologie und des wissenschaftlichen Fortschritts – fortwährend Antworten auf den nach wie vor hohen medizinischen Bedarf mit vorantreiben können, inklusive möglicher Lösungen für die Corona-Pandemie.



Dr. Frank Mathias  
Vorsitzender vfa bio



Dr. Jürgen Lücke  
Senior Partner und Managing  
Director der Boston Consulting  
Group  
Leiter der Praxisgruppe Health  
Care für Mittel- und Osteuropa  
sowie für die Region Middle East

# Inhalt

- 2 Vorwort
- 4 Zusammenfassung
- 5 Executive Summary
- 6 Corona Spezial: Medizinische Biotechnologie – Schlüssel zur Bewältigung der Pandemie
- 8 Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland
- 16 Die Entwicklung von Biosimilars im deutschen Markt
- 18 Menschen in der medizinischen Biotechnologie
- 23 Einleitung: Was sind ATMP?
- 28 Fortschritte durch Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte
- 30 Fortschritte durch Gentherapeutika
- 45 Neue Technologien für ATMP
- 48 ATMP – neuartig und besonders
- 52 Die Bedeutung des Standorts Deutschland für ATMP
- 55 Ausblick und Empfehlungen
- 58 Abkürzungsverzeichnis
- 59 Quellen

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

# Zusammenfassung

Die wichtigsten Wirtschaftsdaten der medizinischen Biotechnologie in Deutschland für 2019 auf einen Blick:

- Der Umsatz mit Biopharmazeutika (Apotheken- und Klinikmarkt) erhöhte sich gegenüber 2018 um 13 % auf 12,7 Milliarden Euro. Der Anteil dieses Umsatzes am Gesamtpharmamarkt stieg von 27,1 % auf 28,7 %. Wachstum gab es in allen medizinischen Anwendungsgebieten.
- Biosimilars wachsen nach ihrer Markteinführung in Deutschland stark; sie erreichen bereits im ersten Jahr signifikante Marktanteile von bis zu 60 %. Im Durchschnitt erzielten sie 2019 einen Umsatzanteil von 42 % im entsprechenden biopharmazeutischen Segment.
- Es wurden 15 Biopharmazeutika neu zugelassen – das entspricht 45 % aller Neuzulassungen.
- Die Pipeline hat sich auf hohem Niveau stabilisiert: Die Zahl der biopharmazeutischen Präparate in klinischer Entwicklung erhöhte sich binnen Jahresfrist leicht von 635 auf 640.
- Die Firmen der medizinischen Biotechnologie stellten weiterhin neue Mitarbeiter ein. Die Belegschaft vergrößerte sich deutlich um 5,8 % auf rund 42.300 – ein neuer Rekordstand.

Der Schwerpunkt des Biotech-Reports 2020 liegt auf Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP = Advanced Therapy Medicinal Products), d. h. Gentherapeutika, Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte. Im Mai 2020 hatten in der EU und damit auch in Deutschland zehn ATMP eine zentrale Zulassung. ATMP sind in vielerlei Hinsicht neuartig, was sich auch in ihrer deutschen Bezeichnung "neuartige Therapien" widerspiegelt. Mit der Neuartigkeit gehen Besonderheiten bei ihrer Entwicklung, Produktion, Zulassung und dem Marktzugang bzw. der Erstattung einher.

Im Vergleich zu klassischen Arzneimitteln, bei denen der Wirkstoff aus einem chemischen Molekül oder einem Protein besteht, sind ATMP-Wirkstoffe Nukleinsäuren (wie Gene) oder sogar ganze Zellen oder

Gewebe. Während klassische Arzneimittel bei der Behandlung von Erbkrankheiten zumeist ein Leben lang angewendet werden müssen, könnten ATMP bei einmaliger Anwendung eine lang anhaltende therapeutische Wirksamkeit, möglicherweise sogar eine Heilung, erzielen.

2018 lag Deutschland beim weltweiten Anteil der Gentherapie-Studien mit Patienten mit 4,4 % weit hinter den USA (47,5 %) und China (39,2 %). Um in Deutschland eine "ATMP welcome"-Kultur und -Struktur zu etablieren und dem Standort damit eine tragende Rolle bei diesen zukunftssträchtigen und innovationsstarken Technologien zu verschaffen, werden folgende Lösungsvorschläge gemacht:

- Einrichtung eines Deutschen Zentrums der Gesundheitsforschung für ATMP, um die notwendige Infrastruktur und Vernetzung zu schaffen
- Gründung einer ATMP-Taskforce zur Harmonisierung der Anforderungen der Landesüberwachungsbehörden bei der spezifischen Handhabung und Logistik dieser neuartigen Therapien
- Personalaufstockung beim Paul-Ehrlich-Institut, um die Wartezeiten für Beratungsangebote und die Bearbeitungszeiten von Studienanträgen zu verkürzen und Deutschland innerhalb Europas wieder wettbewerbsfähiger zu machen
- Ausbildung von Fachpersonal, Kapazitätserweiterung und Automatisierung in der Produktion, um Deutschland als ATMP-Produktionsstandort zu etablieren
- Schließen der Finanzierungslücke im Krankenhaus, um den frühzeitigen Einsatz von ATMP zu gewährleisten

Werden diese Empfehlungen verwirklicht, kann Deutschland aus Innovationen im Bereich ATMP medizinische und ökonomische Vorteile generieren, statt medizinische Innovationen überwiegend zu importieren. Dies wäre nicht nur zum Vorteil für den Standort, sondern ebenso für die Gesellschaft und die Patienten, die auf neue Behandlungsoptionen warten.

# Executive Summary

Key economic data on medical biotechnology in Germany for 2019 at a glance:

- Sales of biopharmaceuticals (in the pharmacy and hospital market) increased by 13% relative to 2018, to €12.7 billion. The share of this revenue as a percentage of the total pharmaceuticals market increased from 27.1% to 28.7%. All fields of application saw growth.
- Biosimilars grow quickly in Germany after their market launch; they already achieve significant market share of up to 60% within one year. On average, they made up 42% of revenues in 2019 in the corresponding biopharmaceutical segment.
- 15 new biopharmaceuticals were approved, corresponding to 45% of all new approvals.
- The pipeline has stabilized at a high level: The number of biopharmaceutical compounds in clinical development rose slightly within the space of one year, from 635 to 640.
- Companies active in medical biotechnology continue to hire. The workforce grew significantly by 5.8% to over 42,300—a new record.

The focus of the Biotech-Report 2020 is on advanced therapy medicinal products (ATMPs); that is, on gene therapy medicinal products, cell therapy medicinal products, and tissue-engineered products. As of May 2020, ten ATMPs had a central approval in the EU, and thus also in Germany. ATMPs are novel in many ways, which is why they are also referred to as "novel therapies." This novelty is associated with special characteristics in terms of their development, production, approval, and market access or reimbursement.

Compared to traditional pharmaceuticals, in which the active ingredient consists of a chemical molecule or protein, the active ingredients of ATMPs are nucleic acids (such as genes) or even whole cells or tissues. While traditional pharmaceuticals often have to be taken lifelong in the treatment of hereditary diseases, ATMPs could yield long-term therapeutic

efficacy, or possibly even a cure, after a single application.

In 2018, Germany—with just 4.4%—trailed far behind the United States (47.5%) and China (39.2%) in the worldwide share of gene therapy studies with patients. In order to establish an "ATMP welcome" culture and structure in Germany and give the country a leading role in these promising and innovative technologies, we propose the following courses of action:

- Establish a German Center for Health Research for ATMPs to create the necessary infrastructure and network
- Create an ATMP task force to harmonize the requirements of the local supervisory authorities for the specific handling and logistics of these advanced therapies
- Increase personnel at the Paul-Ehrlich-Institut to reduce waiting times for advisory services and processing times for study applications, thereby making Germany more competitive once again within Europe
- Education of qualified personnel, capacity expansion, and automation in production to establish Germany as an ATMP production location
- Close the funding gap in hospitals to ensure the quick use of ATMPs

If these recommendations are implemented, Germany will be able to generate medical and economic advantages from innovations in the field of ATMPs instead of largely importing medical innovations. This would benefit not only Germany as a business location, but also society and the patients waiting for new treatment options.

# Corona Spezial: Medizinische Biotechnologie – Schlüssel zur Bewältigung der Pandemie

Selten hat sich ein neuer Erreger so schnell über den ganzen Erdball verbreitet, mit erheblichen gesundheitlichen und wirtschaftlichen Konsequenzen, wie das neue Coronavirus SARS-CoV-2, der Erreger der Erkrankung Covid-19. Bei der Bewältigung der Covid-19-Pandemie nimmt die medizinische Biotechnologie eine Schlüsselrolle ein: Dauerte es beim SARS-Coronavirus-Ausbruch im Jahr 2002 noch Monate, konnte das Genom des neuen Coronavirus SARS-CoV-2 durch die weiterentwickelten molekularbiologischen und biotechnologischen Methoden innerhalb weniger Tage entziffert werden – die alles entscheidende Grundlage für spezifische Tests für die Diagnose der Infektion und ebenso Ausgangspunkt für die Entwicklung von Impfstoffen und Therapien gegen Covid-19.

## Die Impfstoffentwicklung gegen Covid-19 läuft auf Hochtouren

Weltweit laufen inzwischen zahlreiche Impfstoffprojekte gegen SARS-CoV-2. Deutschland zählt international zu den Ländern mit besonders vielen solcher Projekte. Beachtlich ist auch die weltweite Dynamik: Obwohl der Erreger Anfang 2020 noch praktisch unbekannt war, gab es im Mai 2020 rund 150 Impfstoffprojekte, und zwölf Impfstoffkandidaten wurden bereits in klinischen Studienprogrammen mit Freiwilligen erprobt.

Die Unternehmen und Forschungsinstitute arbeiten dabei an unterschiedlichen Impfstoffen:

- **Lebendimpfstoffe mit Vektorviren:** Solche Projekte verwenden als Ausgangspunkt gut bekannte, harmlose Viren, die sich im Menschen vermehren, ohne eine Erkrankung auszulösen. Mit Hilfe der Gentechnik werden diese Vektorviren mit einem oder mehreren der Oberflächenproteine von SARS-CoV-2 ausgestattet; so können sie dem Immunsystem eine Covid-19-Infektion vorgaukeln. Wer damit geimpft wird, baut einen Immunschutz auf, der voraussichtlich auch eine tatsächliche

Infektion abwehren kann. Auf einem solchen Vektorvirus beruht auch der erste zugelassene Ebola-Impfstoff.

- **Totimpfstoffe mit Virusproteinen:** Diese Impfstoffe enthalten zumeist ausgewählte Oberflächenproteine von SARS-CoV-2, die gentechnisch produziert werden. Damit beruhen sie im Wesentlichen auf lang bewährter Technologie: Sehr viele zugelassene Impfstoffe sind so zusammengesetzt, beispielsweise solche gegen Hepatitis B oder HPV.
- **Genbasierte Impfstoffe:** Diese Impfstoffe enthalten ausgewählte Gene des Virus in Form von mRNA (messenger Ribonukleinsäure) bzw. DNA (Desoxyribonukleinsäure, Träger der Erbinformation). Diese sollen nach der Injektion im Körper die Bildung von (ungefährlichen) Virusproteinen hervorrufen, die dann wiederum wie bei einem konventionellen Impfstoff den Aufbau des Immunschutzes bewirken. Solche mRNA- und DNA-basierten Impfstoffe haben den Vorteil, dass von ihnen sehr schnell viele Injektionsdosen produziert werden können. Allerdings ist bislang noch gegen keine Krankheit ein solcher Impfstoff auf dem Markt. Deutsche Biotech-Unternehmen gehören auf diesem Gebiet mit zur Weltspitze.

Es wird wahrscheinlich möglich sein, alle für die Impfstoffentwicklung erforderlichen Etappen weit schneller als je zuvor zu durchlaufen – dank guter Vorbereitung von Unternehmen, Forschungseinrichtungen und Behörden auf den Epidemiefall, dank Erfahrung mit den verwandten SARS- und MERS-Viren sowie dank prioritärer Begleitung durch die Arzneimittelbehörden. Aber auch unter diesen Umständen erwarten staatliche Stellen einen zugelassenen Impfstoff nicht vor 2021. Es ist zu hoffen, dass möglichst viele Unternehmen und Forschungsinstitute rasch ans Ziel kommen, denn das steigert die Chance, dass sich genügend Impfeinheiten für den globalen Bedarf herstellen lassen.

## Viele therapeutische Medikamente zur Behandlung von Covid-19 in der Entwicklung

Zur Behandlung bereits an Covid-19 Erkrankter werden zahlreiche Medikamente, die schon gegen andere Krankheiten zugelassen oder zumindest weit erprobt sind, in klinischen Studien geprüft ("Repurposing"). Es sind vor allem Medikamente der folgenden Art, darunter auch viele Biopharmazeutika:

- **Antivirale Medikamente**, die ursprünglich gegen HIV, Ebola, Hepatitis C, Grippe oder SARS entwickelt wurden. Sie sollen das Eindringen der Viren in Lungenzellen oder ihre Vermehrung blockieren oder die generelle Virenabwehr im Körper steigern. Es handelt sich überwiegend um chemisch-synthetische Wirkstoffe, aber auch um mehrere Biopharmazeutika, und zwar Beta-Interferone, weil diese die Abwehrbereitschaft des Körpers gegen Viren steigern können (zugelassen sind sie zur Therapie von Multipler Sklerose).
- **Immunmodulatoren**, die überschießende Immunreaktionen dämpfen sollen, die bei manchen Patienten mehr Schaden anrichten als die Viren selbst. Erprobt werden hier insbesondere Biopharmazeutika, die für die Therapie von Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Gichtarthritis oder periodische Fiebersyndrome zugelassen sind.
- **Medikamente für Lungenkranke**, die z. B. gegen idiopathische Lungenfibrose entwickelt wurden. Sie sollen verhindern, dass die Lunge der Patienten das Blut nicht mehr mit genug Sauerstoff versorgen kann. Es sind vorwiegend chemisch-synthetische Mittel.
- **Herz-Kreislauf-Medikamente**, die z. B. gegen Blutgerinnsel oder Herzinsuffizienz bei Diabetes entwickelt wurden. Sie sollen Komplikationen durch eine Covid-19-Erkrankung verhindern. Viele Studien konzentrieren sich auf den Einsatz von Heparin-Derivaten.

In einer wachsenden Zahl von Projekten wird auch versucht, neue Medikamente gegen Covid-19 zu entwickeln. Viele Projekte zielen dabei darauf ab, neutralisierende (d. h. inaktivierende) Antikörper gegen das Virus zu entwickeln, die dann zu einer Passivimmunisierung eingesetzt werden können. Einige gehen dabei vom Blutserum von Patienten aus, die von einer Covid-19-Infektion genesen sind (dem "Rekonvaleszentenplasma"). Schließlich ist zu erwarten, dass einige darin enthaltene Antikörper bereits die gestell-

ten Anforderungen erfüllen. Hier identifizierte Antikörper lassen sich mit gentechnischen Methoden "kopieren" und anschließend gentechnisch in großen Mengen in Zellkulturen herstellen und zu einem infundierbaren Medikament verarbeiten. Doch gibt es auch andere Methoden, um geeignete Antikörper unter Verwendung von Versuchstieren (transgene Mäuse, Lamas) oder durch Computerdesign zu schaffen; auch diese können dann gentechnisch produziert und verarbeitet werden.

Ein anderer Ansatz ist, das Oberflächenprotein ACE2 – das SARS-CoV-2 als Bindungs- und Eintrittsstelle in Lungenzellen dient – gentechnisch in einer löslichen Form zu produzieren und als Medikament einzusetzen. Genügend lösliches ACE2 könnte die Viren vom natürlichen ACE2 und damit von den Zellen abhalten. Dieser Ansatz (ursprünglich gegen andere Coronaviren erdacht) wird bereits in einer klinischen Studie erprobt.

## Ohne die medizinische Biotechnologie wird die Pandemie nicht beherrschbar sein

Noch nie zuvor haben Pharma- und Biotech-Unternehmen sowie Forschungseinrichtungen so schnell auf einen neuen Erreger reagiert. Dabei spielen Kooperationen und globale Abstimmungen eine entscheidende Rolle. Kein Wissenschaftler, keine Firma und kein Politiker wird es allein schaffen, diesen oft als Marathonlauf beschriebenen Einsatz gegen das Virus erfolgreich zu absolvieren. Es braucht hier mehr denn je ein enges Miteinander und Kooperationen auf allen Ebenen.

Die medizinische Biotechnologie mit all ihren Hightech-Ansätzen, ihren molekularbiologischen Möglichkeiten und ihrem kooperativen Miteinander bietet eine exzellente Basis, um den Herausforderungen der Covid-19-Pandemie zu begegnen – mit diagnostischen Tests, innovativen Arzneimitteln zur Behandlung der Erkrankung sowie der Aussicht auf einen oder mehrere Impfstoffe, um das Virus weltweit unschädlich zu machen.

Das Potenzial der Branche wird damit einmal mehr sichtbar und anfassbar. Ein Potenzial, das sich nur durch kontinuierliche Investitionen in Forschung und Entwicklung entfalten kann und einen langen Atem braucht. Ein Potenzial, das mit dazu beitragen wird, Auswege aus der aktuellen Corona-Ausnahmesituation zu finden – mit SARS-CoV-2-spezifischen Diagnostika, Arzneimitteln und Impfstoffen.

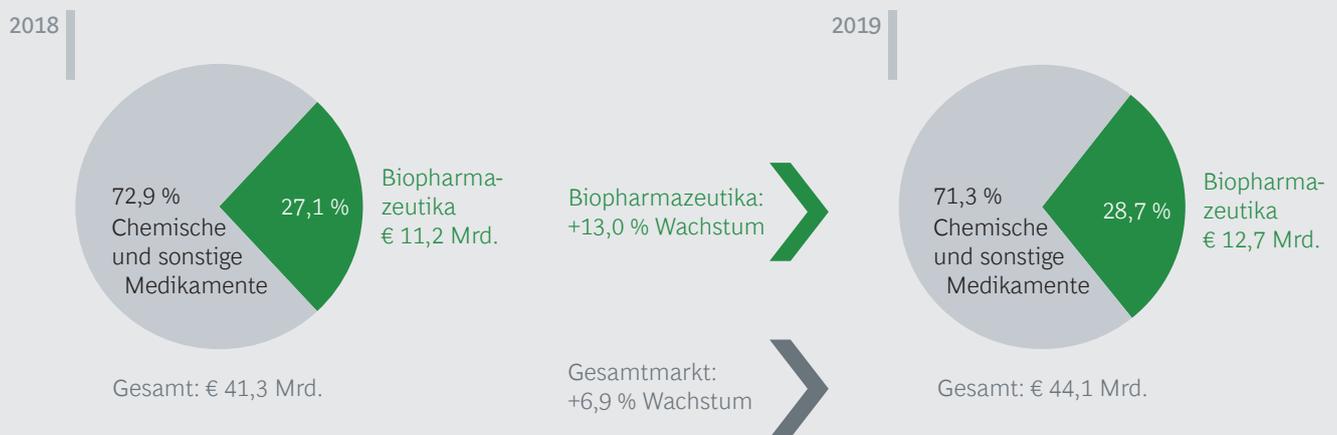
# Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland

Im Jahr 2019 wurde in Deutschland mit Biopharmazeutika ein Umsatz von rund € 12,7 Mrd. erzielt, was einem Wachstum von 13,0 % gegenüber dem Vorjahr entspricht. Die Umsätze des gesamten deutschen Pharmamarktes erhöhten sich im gleichen Zeitraum um 6,9 %. Die steigenden Umsatzzahlen für Biopharmazeutika sind auf die vermehrt zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapieoptionen durch die

vielen zulassungsstarken Jahre für diese Arzneimittel zurückzuführen. Der Anteil der Biopharmazeutika am gesamten Pharmamarkt ist dadurch von 27,1 % auf 28,7 % im Jahr 2019 angestiegen. Da Preiserhöhungen für Arzneimittel gesetzlich ausgeschlossen sind, zeigt dies, dass Biopharmazeutika immer wichtiger für die Versorgung von Patienten werden (Abbildung 1).

**ABBILDUNG 1 | Nachfrage nach Biopharmazeutika steigt weiter**

Umsatz und Marktanteil von Biopharmazeutika<sup>1,2</sup> in Deutschland (netto)



<sup>1</sup>Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge <sup>2</sup>IQVIA, geänderte Datenbasis im Vergleich zum Vorjahr aufgrund einer optimierten Hochrechnung im deutschen Krankenhausmarkt IMS DKM®  
**Anmerkung:** Biopharmazeutika = Arzneimittel und Impfstoffe, deren Wirkstoffe bzw. Antigene mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden  
**Quelle:** IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG; BCG-Analyse

Die Immunologie (Therapie von Autoimmunerkrankheiten) war wie in den Jahren zuvor mit 30 % der umsatzstärkste Bereich (Abbildung 2). Immunologie, Onkologie und Stoffwechselerkrankungen deckten als die drei größten Anwendungsgebiete zusammen 75 % des biopharmazeutischen Gesamtumsatzes ab. Insgesamt verzeichneten alle Anwendungsgebiete im Jahr 2019 eine Umsatzsteigerung, u. a. die Onkologie mit 23 % – ein Ergebnis des vermehrten Einsatzes von Immunonkologika sowie einiger biopharmazeutischer Neueinführungen. Das Wachstum im Bereich der

Immunologie – trotz Preissenkungen für Adalimumab-Präparate nach Einführung einiger Biosimilars – resultierte aus einer weiteren Zunahme der Adalimumab-Verordnungen sowie aus Indikationserweiterungen bereits etablierter Biopharmazeutika und einigen Neueinführungen.

Den größten Umsatzanstieg mit +40 % gab es im Bereich Infektionen, wozu insbesondere neu eingeführte Impfstoffe, z. B. gegen Gürtelrose, beitrugen. Daneben konnten auch Biopharmazeutika zur Behandlung

Sofern nicht explizit anders ausgewiesen, umfasst der Begriff "Biopharmazeutika" in dieser Studie therapeutische Arzneimittel und Impfstoffe, deren Wirkstoffe bzw. Antigene mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden.

Um die Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland einzuschätzen, wurden die Aktivitäten deutscher Biotech- und Pharma-Unternehmen jeglicher Größe sowie deutscher Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen analysiert. Umsatzangaben beziehen sich auf den Apotheken- und Klinikmarkt im GKV- und PKV-Segment nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge. Nicht berücksichtigt sind Umsatzminderungen aufgrund individueller Rabattverträge zwischen Herstellern und Kassen zu einzelnen Präparaten, da diese Rabatte einzeln nicht öffentlich sind. Durch diese Rabatte tragen die forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen zur finanziellen Solidität des GKV-Systems bei: So summierte sich 2019 das gesamte Rabattvolumen für Arzneimittel (biopharmazeutische und chemisch-synthetisch hergestellte) auf über € 9,7 Mrd., davon knapp € 4,9 Mrd. (+21 %) für die gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge und die aus dem AMNOG-Verfahren resultierenden Abschläge auf den Herstellerpreis plus weitere € 4,9 Mrd. (+11 %) für individuell mit den Kassen ausgehandelte Rabatte.

hämatologischer Erkrankungen erheblich zulegen (+13 %). Das ebenfalls zweistellige Wachstum bei Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen entspricht aber nur einem geringen absoluten Zuwachs. Die erst ab 2015 eingeführten PCSK9-Inhibitoren zur Senkung der Cholesterinwerte sind ein wesentlicher Wachstumstreiber im Bereich Herz-Kreislauf.

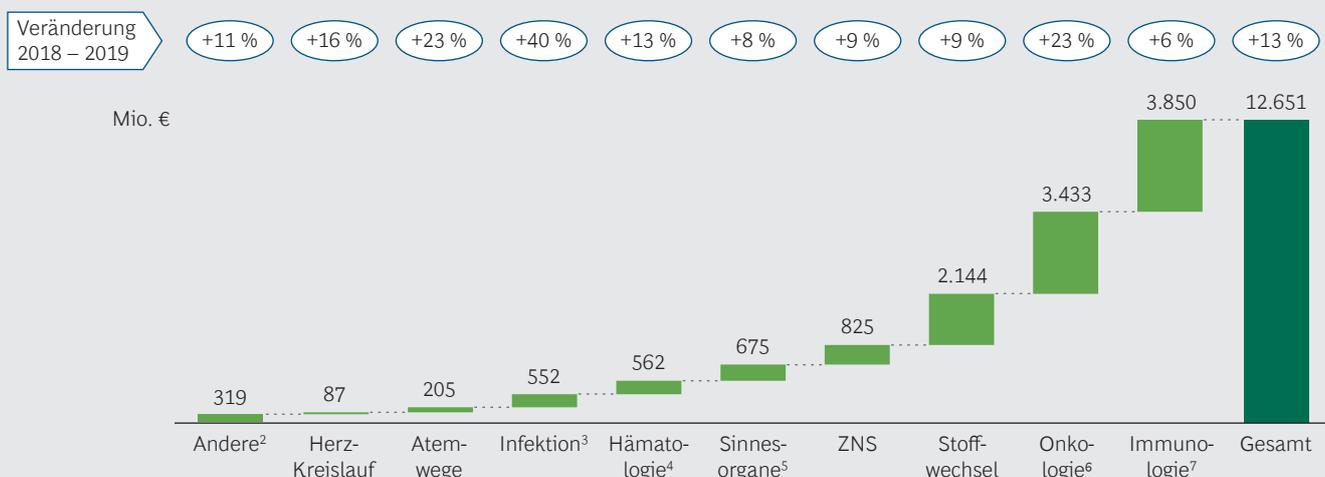
Unter "Onkologie" sind alle Krebstherapeutika – gegen solide sowie hämatologische Tumore – zusammengefasst. Bei den hämatologischen Erkrankungen werden die nicht-malignen Erkrankungen analysiert (z. B. Gerinnungsstörungen). Unter "Immunologie" werden Biopharmazeutika gegen Autoimmunkrank-

heiten außerhalb des Zentralnervensystems (z. B. rheumatoide Arthritis oder Schuppenflechte) geführt. Biopharmazeutika in der Immunonkologie werden unter "Onkologie" und solche gegen Multiple Sklerose unter "ZNS" aufgeführt. Diabetes Typ 1 und 2 sowie Erbkrankheiten aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten werden bei "Stoffwechsel", Asthma bei "Atemwegserkrankungen" und Impfstoffe bei "Infektion" erfasst.

Biopharmazeutika sind inzwischen in vielen Therapiegebieten vertreten. Ihr Umsatzanteil am Gesamtmarkt hat sich über die Jahre stetig erhöht (2006: +12 %, 2011: +19 %, 2016: +25 %, 2018: +27 %, 2019: +29 %).

## ABBILDUNG 2 | Wachstum in allen Anwendungsgebieten

Umsatz<sup>1</sup> mit Biopharmazeutika in Deutschland 2019 (netto)



<sup>1</sup>Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge <sup>2</sup>U. a. Osteoporose <sup>3</sup>U. a. Impfstoffe und antivirale Wirkstoffe <sup>4</sup>Ohne hämatologische Onkologie <sup>5</sup>U. a. Makuladegeneration <sup>6</sup>Inklusive Immunonkologika <sup>7</sup>U. a. TNF-α-Inhibitoren; ohne Multiple Sklerose (s. ZNS)  
 Quelle: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG; BCG-Analyse

In den drei bedeutendsten Anwendungsgebieten (Immunologie, Onkologie, Stoffwechsel) sowie im Bereich Sinnesorgane lag der Biopharmazeutika-Anteil wie in den Jahren zuvor jeweils deutlich über dem Durchschnitt. Insgesamt variieren die biopharmazeutischen Umsatzanteile je nach Anwendungsgebiet stark.

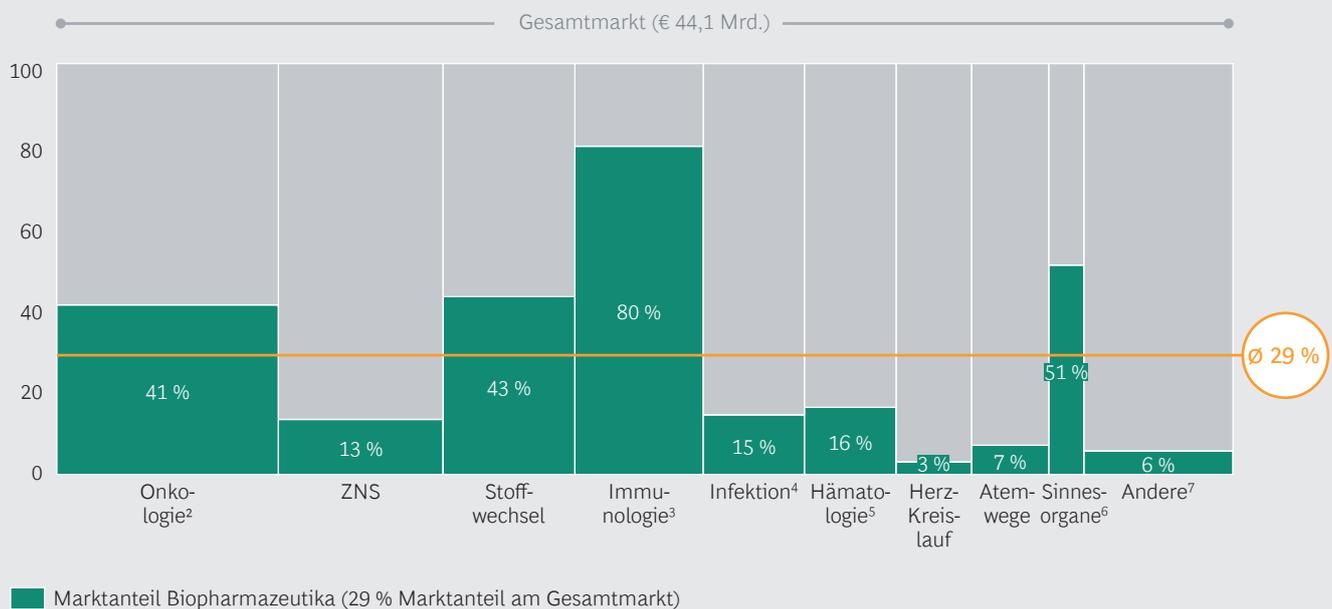
Abbildung 3 zeigt die Bedeutung der Biopharmazeutika in den verschiedenen Anwendungsgebieten. Die x-Achse bildet den Gesamtmarkt (Biopharmazeutika und chemisch-synthetische Moleküle) und seine Umsatzsegmentierung ab. Je mehr Umsatz in einem Anwendungsgebiet erzielt wird, desto größer ist dessen Länge auf der x-Achse; d. h., die Onkologie ist das umsatzstärkste Segment, gefolgt von ZNS usw. Auf der y-Achse ist der jeweilige Anteil der Biopharmazeutika am Gesamtumsatz im entsprechenden Anwendungsgebiet dargestellt. So entfallen 41 % des Umsatzes in der Onkologie auf Biopharmazeutika, jedoch nur 3 % des Umsatzes im Bereich Herz-Kreislauf.

Mit 80 % liegt der Umsatzanteil von Biopharmazeutika in der Immunologie seit Jahren auf hohem

Niveau (2018: 81 %), dahinter liegt der – allerdings in absoluten Zahlen kleine – Bereich Sinnesorgane mit 51 % (Wert wie 2018). Nahezu gleichauf folgen die Onkologie mit 41 % (2018: 40 %) und der Bereich Stoffwechsel mit 43 % (2018: 42 %). In der nicht-onkologischen Hämatologie (z. B. Hämophilie, Anämie) beträgt der Anteil unverändert 16 %. Einen geringeren Anteil haben Biopharmazeutika mit 15 % (2018: 11 %) bzw. 13 % (Wert wie 2018) bei Infektion und bei Erkrankungen des ZNS. Gerade bei ZNS-Erkrankungen werden seit einigen Jahren inzwischen verstärkt verfügbare orale, chemisch-synthetische Medikamente verordnet, die den Biopharmazeutika Konkurrenz machen. Dies zeigt, dass der Umsatzanstieg bei Biopharmazeutika kein Naturgesetz ist, sondern entscheidend davon abhängt, welche Alternativen es im jeweiligen Indikationsgebiet gibt. Alle anderen Therapiegebiete sowie Atemwegs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen weisen mit ca. 3 – 7 % nach wie vor nur einen geringen Biopharmazeutika-Anteil auf.

### ABBILDUNG 3 | Biopharmazeutika stark in vier Bereichen

Umsatzanteil von Biopharmazeutika am Gesamtmarkt<sup>1</sup> in Deutschland 2019



<sup>1</sup>Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge <sup>2</sup>Inklusive Immunonkologika <sup>3</sup>U. a. TNF- $\alpha$ -Inhibitoren; ohne Multiple Sklerose (s. ZNS) <sup>4</sup>U. a. Impfstoffe und antivirale Wirkstoffe <sup>5</sup>Ohne hämatologische Onkologie <sup>6</sup>U. a. Makuladegeneration <sup>7</sup>U. a. Osteoporose  
Quelle: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG; BCG-Analyse

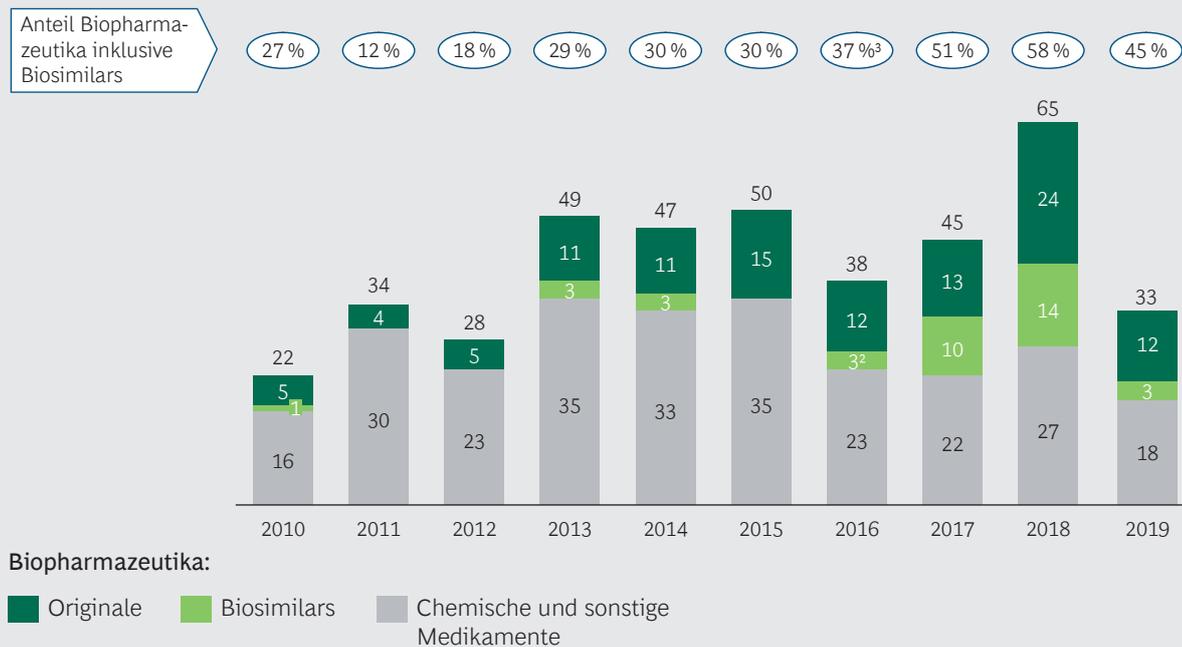
## 45 % aller Neuzulassungen sind Biopharmazeutika

Nach dem Rekordjahr 2018 mit 65 Zulassungen wurden in der EU 2019 insgesamt 33 Medikamente mit einem neuen Wirkstoff, einem biosimilaren Wirkstoff oder einer neuen Kombination bekannter Wirkstoffe zugelassen – das ist die niedrigste Zahl seit 2012. Unter diesen Neuzulassungen befinden sich jedoch

15 Biopharmazeutika, also genauso viele wie in den Jahren 2015 und 2016. Insgesamt machen die zwölf Original-Biopharmazeutika und drei Biosimilars fast die Hälfte (45 %) der Neuzulassungen aus (Abbildung 4). Damit ist bereits im siebten Jahr in Folge eine zweistellige Zahl von Biopharmazeutika zugelassen worden.

### ABBILDUNG 4 | 45 % aller Neuzulassungen sind Biopharmazeutika

Weiterhin hohe Zahl an Biopharmazeutika-Neuzulassungen<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Neuzulassungen in der EU; neue Wirkstoffe oder neue Kombinationen bekannter Wirkstoffe inklusive Biosimilars

<sup>2</sup>Inklusive Enoxaparin (nicht rekombinantes Biosimilar)

<sup>3</sup>Anteil Biopharmazeutika exklusive Enoxaparin

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

Die 15 Neuzulassungen für Biopharmazeutika betreffen verschiedene Therapiegebiete und umfassen folgende Produktklassen (Tabelle 1): monoklonale Antikörper (sechs neue plus zwei biosimilare), andere rekombinante Proteine (vier neue plus ein biosimilares), einen Impfstoff sowie eine neuartige Therapie (ATMP) zur Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie.

Damit waren Ende 2019 insgesamt 319 Biopharmazeutika (inklusive biotechnologisch hergestellter Impf-

stoffe) für den deutschen Markt zugelassen. Dies entspricht einem Zuwachs von 3 % gegenüber dem Vorjahr. Die größte Untergruppe der ATMP sind Gentherapeutika, von denen bis Ende 2019 sechs verfügbar waren, die von der EMA zugelassen wurden. Der Schwerpunkt liegt auf monoklonalen Antikörpern und Impfstoffen, die zusammen knapp 50 % aller Biopharmazeutika ausmachen. Seit 2018 nehmen die monoklonalen Antikörper mit derzeit 86 zugelassenen Produkten Platz 1 ein.

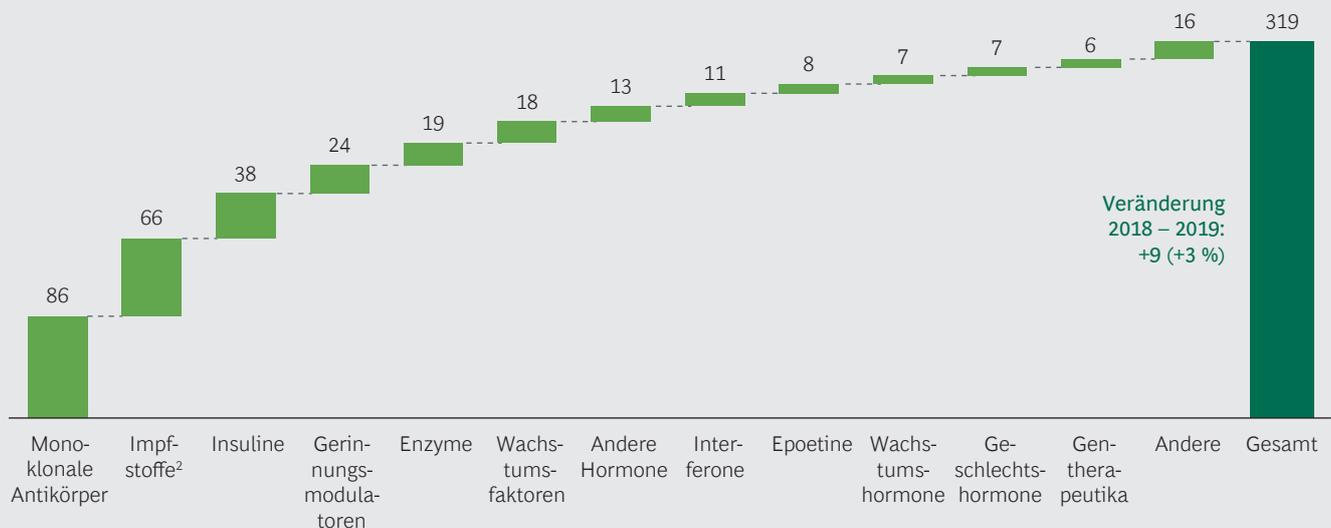
**TABELLE 1 | Neuzulassungen von Biopharmazeutika und Biosimilars in Deutschland/EU (2019)**

Klassifizierung	Wirkstoff	Therapiegebiet	Anmerkung
Monoklonale Antikörper	Cemiplimab	Plattenepithelkarzinom	
	Fremanezumab	Migräne-Prophylaxe	
	Ibalizumab	Resistente HI-Viren Typ 1	
	Ravulizumab	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	
	Risankizumab	Plaque-Psoriasis	
	Romosozumab	Osteoporose	
ATMP <sup>1</sup>	Betibeglogen autotemcel	β-Thalassämie	Gentherapeutikum; Orphan Drug
Rekombinante Proteine	Andexanet alfa	Antidot für Faktor-Xa-Hemmer	
	Pegvaliase	Phenylketonurie	Orphan Drug
	Ropeginterferon alfa-2b	Polycythaemia vera	
	Turoctocog alfa pegol	Hämophilie A	
Impfstoff	Ebola-Zaire-Impfstoff	Prävention von Ebola-Infektionen	
Biosimilars	Adalimumab	Rheumatoide Arthritis u. a.	
	Bevacizumab	Darmkrebs u. a.	
	Pegfilgrastim	Neutropenie	

<sup>1</sup>ATMP: Advanced Therapy Medicinal Products (Arzneimittel für neuartige Therapien)  
 Quelle: vfa bio

**ABBILDUNG 5 | Antikörper und Impfstoffe stellen knapp 50 % aller Biopharmazeutika**

Gesamtzahl der zugelassenen Produkte nach Wirkstoffart<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Inklusive Biosimilars <sup>2</sup>Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt  
 Anmerkung: Stichtag 31.12.2019  
 Quelle: Unternehmensauskünfte; EvaluatePharma; BCG-Analyse

## Kontinuierlich hohe Investitionen in gut gefüllte Biopharmazeutika-Pipeline

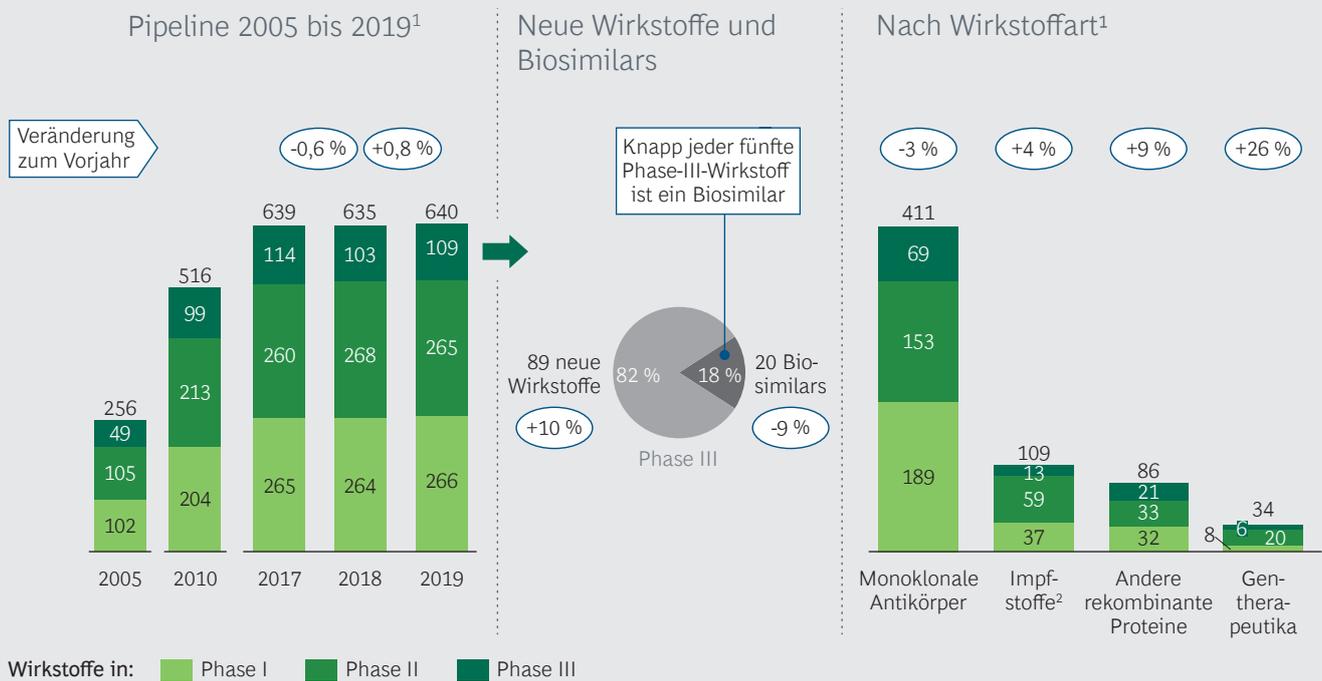
Im Rahmen dieser Studie wurde auch die klinische Entwicklungspipeline für biopharmazeutische Wirkstoffe (ohne Projekte für Zulassungserweiterungen) analysiert – also die Gesamtheit aller klinischen Entwicklungsprogramme inklusive solcher, bei denen bereits ein Zulassungsverfahren läuft. Das Ergebnis: Die biopharmazeutische Pipeline hat sich seit 2005 weit mehr als verdoppelt – von 256 klinischen Entwicklungskandidaten im Jahr 2005 auf 640 Ende 2019 (Abbildung 6, links). In den letzten Jahren hat sich der jährliche Anstieg jedoch verlangsamt, und seit 2017 zeichnet sich ein Steady State auf hohem Niveau ab: Es werden in etwa so viele Projekte beendet (durch Zulassung oder Abbruch), wie neue hinzukommen.

Dessen ungeachtet stehen die absoluten Zahlen für weiterhin sehr hohe und kontinuierliche Investitionen in die Biopharmazeutika-Pipeline. Während die Zahl der Phase-I- und Phase-II-Projekte nahezu konstant blieb, stieg sie in Phase III (inklusive EU-Zulassungsverfahren) zum ersten Mal seit Jahren wieder an (2019: +6 %; 2018: -10 %; 2017: -9 %; 2016: -5 %).

Wie bereits in den Vorjahren stellte die Wirkstoffgruppe der monoklonalen Antikörper mit 64 % den Löwenanteil der Entwicklungskandidaten, was ihre Bedeutung als Wachstumsmotor der medizinischen Biotechnologie unterstreicht (Abbildung 6, rechts) – trotz eines erstmaligen Rückgangs im Jahr 2019 (-3 %). Die Gentherapeutika verbuchten 2019 mit +26 % das stärkste Wachstum, was in absoluten Zahlen einem Anstieg um sieben auf 34 Projekte entspricht. Bei den Projekten mit "anderen rekombinanten Proteinen" kam es 2019 zum ersten Mal seit fünf Jahren wieder zu einer Zunahme auf nunmehr 86 Kandidaten (+9 %). Während die Zahl der Projekte mit Impfstoffen 2018 noch zurückging, zeigte sich 2019 ein Wachstum (+4 %) auf 105 Entwicklungskandidaten.

2019 sank zwar die Zahl der Biosimilar-Entwicklungskandidaten in Phase III (-9 %) (Abbildung 6, Mitte). Dennoch stellen sie nach wie vor fast ein Fünftel der Biopharmazeutika-Kandidaten in dieser Phase. Insgesamt bleibt der Schwerpunkt der Entwicklungsaktivitäten der forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen aber weiterhin deutlich bei den Neuentwicklungen von Biopharmazeutika.

ABBILDUNG 6 | Volle Biopharmazeutika-Pipeline



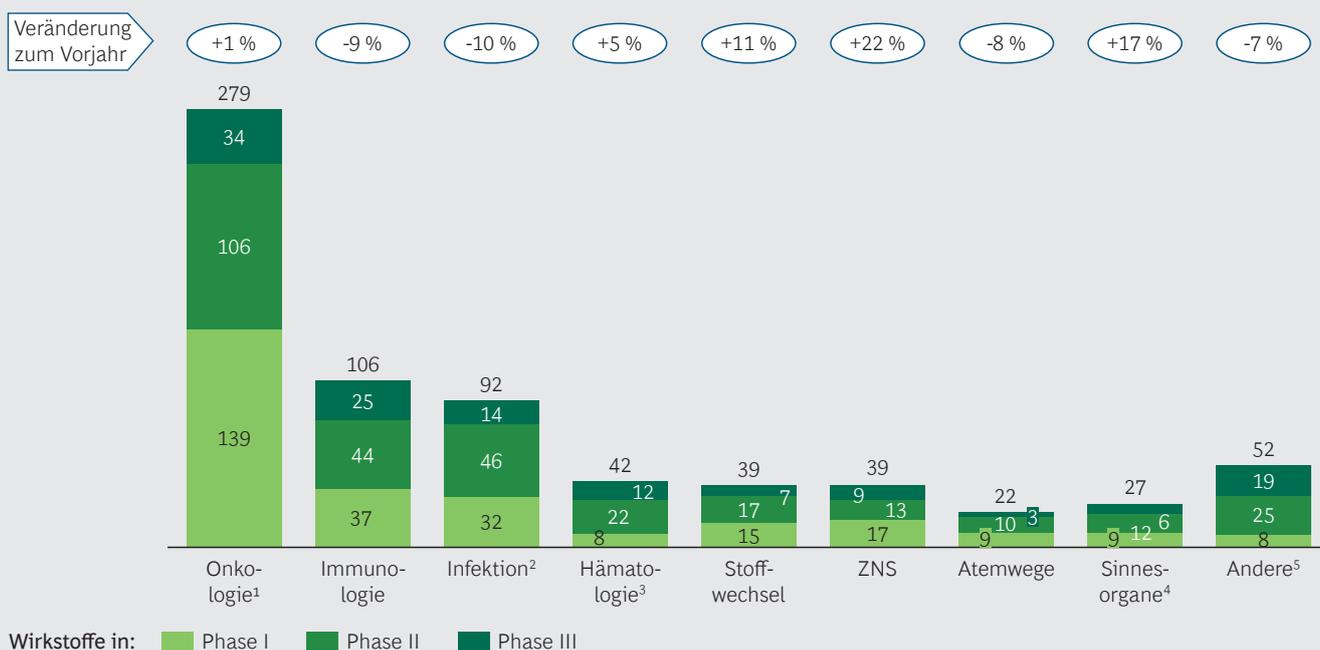
<sup>1</sup>Zahl neuer Wirkstoffe in der am weitesten fortgeschrittenen Phase <sup>2</sup>Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt  
**Anmerkung:** Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen  
**Quelle:** EvaluatePharma; Cyteline's Pharmaprojects Pipeline Service, Jan. 2020; vfa bio; Unternehmensauskünfte; BCG-Analyse

Medizinisch gesehen liegt der Entwicklungsschwerpunkt seit 2010 kontinuierlich auf den onkologischen Projekten, zu denen nunmehr 44 % (279, +1 %) aller Entwicklungskandidaten gehören, gefolgt von den Bereichen Immunologie (106, -9 %) sowie Prävention und Therapie von Infektionen (92, -10 %). Zusammengenommen stellen diese drei Bereiche rund 75 % aller Entwicklungsprojekte (Abbildung 7).

Bei den anderen Anwendungsgebieten konnten vier Bereiche zulegen (Hämatologie ohne hämatologische Onkologie, Stoffwechsel, ZNS und Sinnesorgane), während zwei Bereiche Einbußen verzeichneten (Atemwege und "Andere"). Das stärkste Wachstum erzielten die Anwendungsgebiete ZNS (+22 %) – dabei sind 17 der 39 Projekte Entwicklungen von Biopharmazeutika zur Behandlung von Alzheimer – sowie Sinnesorgane (+17 %).

## ABBILDUNG 7 | Stärkstes Wachstum in kleineren Anwendungsgebieten

Biopharmazeutische Wirkstoffe je Anwendungsgebiet



<sup>1</sup>Inklusive Immunonkologika <sup>2</sup>Inklusive biotechnologisch und gentechnisch hergestellter Impfstoffe <sup>3</sup>U. a. Antianämika, Antithrombotika, Fibrinolytika, ohne hämatologische Onkologie <sup>4</sup>Augen- und Ohrenerkrankungen <sup>5</sup>U. a. Wirkstoffe gegen Erkrankungen von Muskeln, Knochen, Herz-Kreislauf  
**Anmerkung:** Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Mehrfachzählung möglich: Manche Wirkstoffe in zwei oder mehr Anwendungsgebieten in der Entwicklung; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen  
**Quelle:** EvaluatePharma; Cyteline's Pharamaprojects Pipeline Service, Jan. 2020; vfa bio; Unternehmensinformationen; BCG-Analyse

### Zahl der Beschäftigten wächst weiter

In Deutschland waren 2019 insgesamt 121 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie tätig, die eigene Medikamente entwickeln und teilweise auch bereits vermarkten – das ist ein leichter Anstieg um +1,7 % gegenüber dem Vorjahr (2018: 119). Die Zahl der Beschäftigten wuchs um +5,8 % auf 42.300 – ein Plus von 2.300 Mitarbeitern im Vergleich zu 2018. Der bereits über mehrere Jahre anhaltende positive Beschäftigungstrend konnte somit zum Vorteil für den Standort Deutschland fortgesetzt werden.

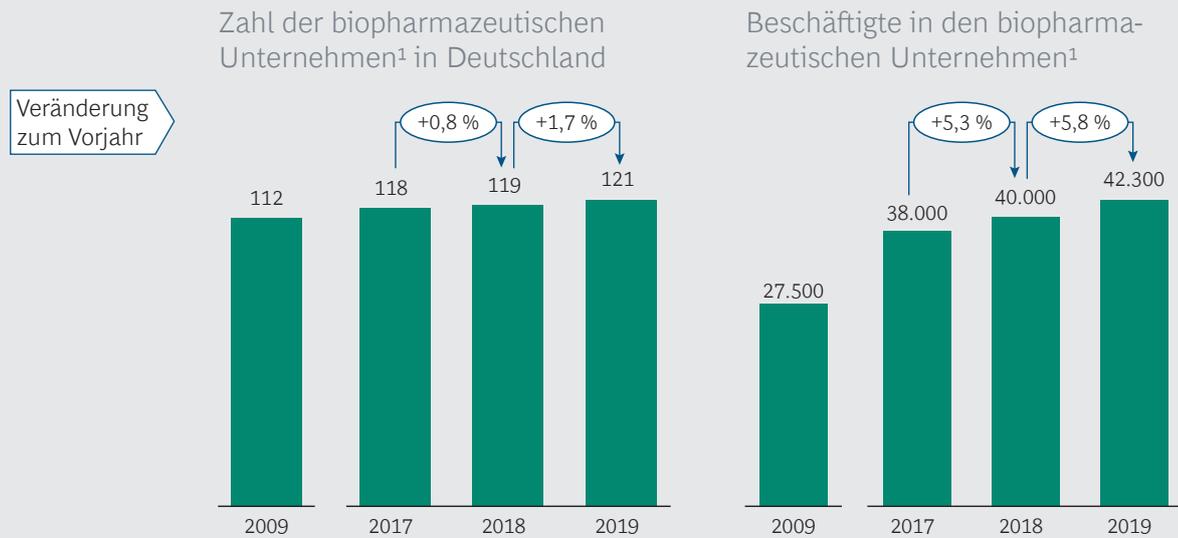
Die Zahl der Unternehmen mit Technologieplattformen oder ausschließlich präklinischer Wirkstoffentwicklung sowie die Zahl der in diesen Unternehmen Beschäftigten waren für 2019 nicht verfügbar.

### 10-Jahres-Vergleich zeigt wachsende Bedeutung der Branche

Der 10-Jahres-Vergleich ausgewählter Wirtschaftsdaten für die Jahre 2009 und 2019 macht die wachsende Bedeutung der Biopharmazeutika für die Patienten und den Standort Deutschland gleichermaßen deutlich (Abbildung 9):

- Die Zahl der Biopharmazeutika (inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe) wuchs von 188 auf 319.
- Ebenfalls signifikant, nämlich um 37 % (in absoluten Zahlen: von 468 auf 640), ist die Biopharmazeutika-Pipeline (inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe) gewachsen.

## ABBILDUNG 8 | Zahl der Beschäftigten in der medizinischen Biotechnologie wächst weiter

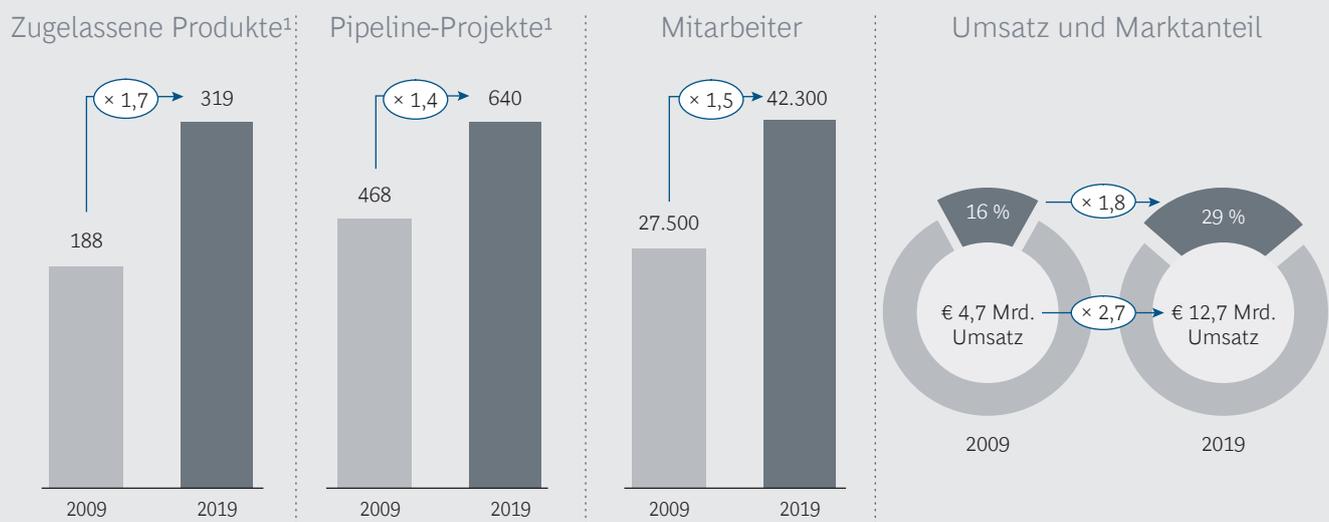


<sup>1</sup>Unternehmen mit Produkten am Markt und/oder Arzneimittelentwicklung  
 Quelle: Bureau van Dijk; vfa-Mitgliedsunternehmen; BCG-Analyse

- Die Umsätze mit Biopharmazeutika in Deutschland haben sich von € 4,7 Mrd. auf € 12,7 Mrd. fast verdreifacht, während der Anteil der Biopharmazeutika am Gesamtmarkt von 16 % auf 29 % stieg.
- Die Zahl der Beschäftigten in den biopharmazeutischen Unternehmen in Deutschland mit eigenen Produkten am Markt oder in der Entwicklung wuchs um 54 % von 27.500 Mitarbeitern auf rund 42.300.

Diese Zahlen belegen: Biopharmazeutika sind medizinisch wie kommerziell eine Erfolgsgeschichte. Die Unternehmen der medizinischen Biotechnologie sind somit nicht nur wirtschaftlich erfolgreich, sondern zudem auch Fortschrittstreiber. Angesichts der langen Dauer und hohen Kosten für die Entwicklung dieser Medikamente sind verlässliche Rahmenbedingungen und ein innovationsfreundliches Umfeld essenzielle Voraussetzungen für Investitionen, Forschung und Fortschritt. Entsprechende Handlungsempfehlungen mit einem Fokus auf den Bereich ATMP sind im Kapitel "Ausblick und Empfehlungen" (s. S. 55) zu finden.

## ABBILDUNG 9 | 10-Jahres-Vergleich zeigt bedeutenden Stellenwert der Branche



<sup>1</sup>Inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe  
 Quelle: BCG-Analyse

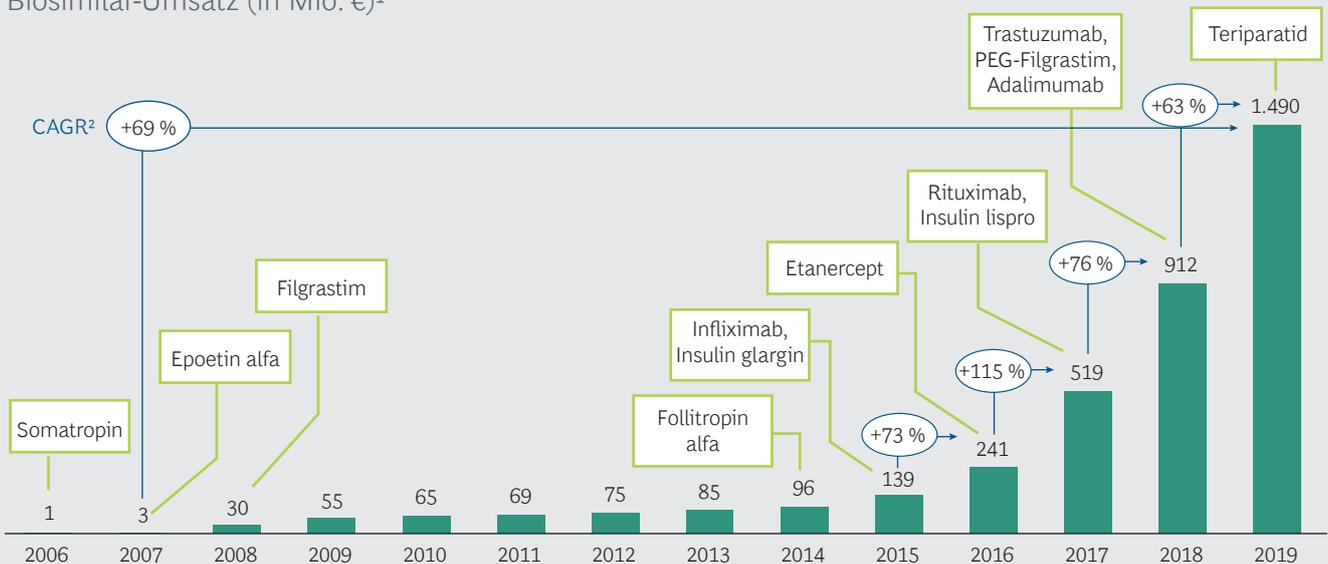
# Die Entwicklung von Biosimilars im deutschen Markt

Mit Ablauf des Patentschutzes von Biopharmazeutika können Biosimilars auf den Markt kommen, die ähnlich (similar) zum Referenzprodukt sind und keine klinisch relevanten Unterschiede in Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zum Referenzprodukt aufweisen. Im Jahr 2006 wurde das erste Biosimilar in der EU zugelassen – Somatropin zur Behandlung von Wachstumsstörungen. Seither sind viele weitere hinzugekommen. Ihr Gesamtumsatz wächst seit 2007 im

Durchschnitt um rund 70 % pro Jahr. In den letzten Jahren wurde ihr Wachstum insbesondere durch viele Zulassungen für biosimilare Infiximab-, Rituximab-, Trastuzumab- und Adalimumab-Antikörper angetrieben. Im Jahr 2019 überschritt der Umsatz mit Biosimilars erstmals die Milliardengrenze (€ 1.490 Millionen), eine Steigerung von 63 % gegenüber dem Vorjahr (Abbildung 10).

ABBILDUNG 10 | Biosimilar-Umsätze steigen weiter stark an

Biosimilar-Umsatz (in Mio. €)<sup>1</sup>



<sup>1</sup>IMS AMV®; Gesamtmarkt: Klinikdaten: Umsatz in Euro zu bewerteten Klinikpreisen; Apothekenmarkt: Umsatz in Euro zum Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) ohne Berücksichtigung von Abschlägen und Einsparungen aus Rabattverträgen; ohne niedermolekulare Heparine

<sup>2</sup>CAGR = Compound Annual Growth Rate (durchschnittliche jährliche Wachstumsrate)

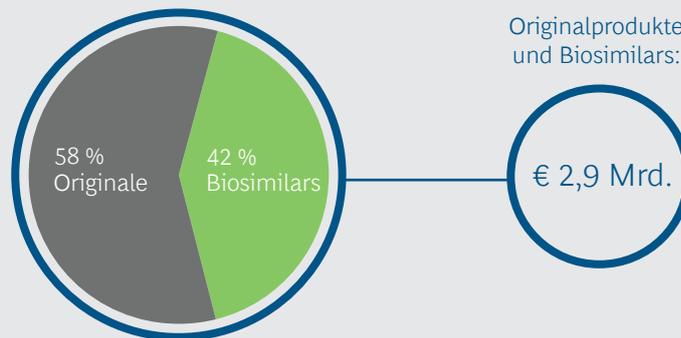
Quelle: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG; BCG-Analyse

Wo Biosimilars in Konkurrenz zu Originalen stehen, erzielen sie im Schnitt 42 % Umsatzanteil (Abbildung 11; 2018: 38 %). Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich auch die Anbieter von Originalpräparaten dem Wettbewerb stellen: So schließen auch sie z. B. entsprechende Rabattverträge mit den Krankenkassen ab. Um Verzerrungen durch Neueinführungen zu

vermeiden, wurden nur solche Produkte für diese Analyse berücksichtigt, für die bereits seit einem Jahr mindestens ein Biosimilar am Markt etabliert war. Grund dafür ist, dass Biosimilars in den ersten Monaten nach Markteintritt ihr Marktpotenzial noch nicht voll realisieren können.

## ABBILDUNG 11 | Biosimilars mit Marktanteil über 40 %

Umsatzanteil für Wirkstoffe, für die seit mindestens zwölf Monaten Biosimilars am Markt sind (2019, netto)



**Anmerkung:** Umsatz in Euro zum Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers im niedergelassenen Bereich (ApU = Erstattungsbetrag für AMNOG-Produkte und Listenpreis für übrige Produkte) abzgl. Hersteller-Zwangsrabatte im GKV- und PKV-Markt, ohne Einsparungen aus Rabattverträgen nach § 130a SGB V; gemessen an den Produkten, für die bereits seit einem Jahr mindestens ein Biosimilar am Markt etabliert war; ausgenommen Teriparatid (Abgabe nur im Kliniksektor); ohne niedermolekulare Heparine  
**Quelle:** IMS Pharmascope®; BCG-Analyse

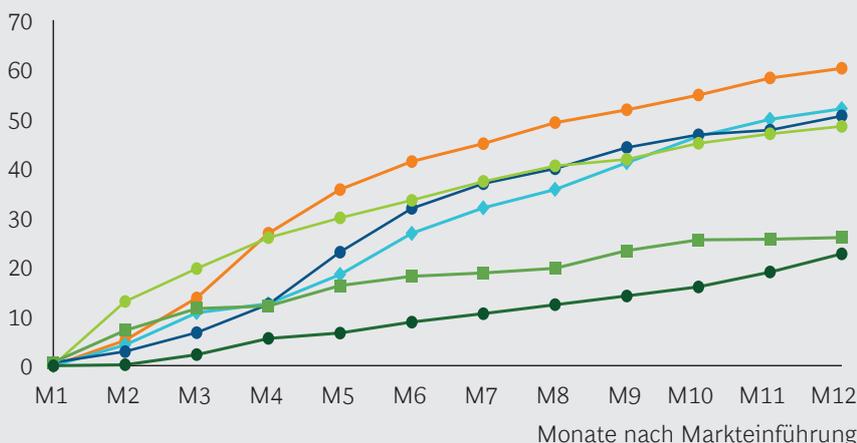
Die Etablierungsphasen von Biosimilars im deutschen Markt in den vergangenen Jahren zeigen deutlich: Biosimilars gewinnen bereits im ersten Jahr nach ihrer Einführung signifikante Marktanteile von bis zu 60 % (Abbildung 12). Der aktuelle Marktanteil der Biosimilars lag Ende 2019 bei vielen Produkten sogar noch deutlich darüber: 67 % für Etanercept-, 74 % für Trastuzumab-, 75 % für Infliximab- und sogar 80 % für

Rituximab-Biosimilars. Die Marktdurchdringung von Biosimilars ist dabei von vielen Faktoren abhängig, darunter auch von der Höhe des Preisunterschieds zum Originalpräparat und der Zahl der verfügbaren biosimilaren Produkte. Für alle gilt gleichermaßen, dass eine sachliche und aktuelle Information von Ärzten und Patienten für die Akzeptanz der Produkte entscheidend ist.

## ABBILDUNG 12 | Biosimilars mit schnellem Uptake im Markt

Biosimilar-Anteil an der jeweiligen Substanz nach Absatz in DDD (= defined daily doses) nach Markteintritt des ersten Biosimilars

Biosimilar-Anteil nach Absatz in DDD



**Anmerkung:** Apothekenmarkt in Deutschland in DDD (= defined daily doses)  
**Quelle:** IMS PharmaScope®

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Biosimilars in Deutschland ein sehr starkes Wachstum aufweisen und bereits im ersten Jahr nach ihrer Markteinführung signifikante Marktanteile gewinnen. Die

wettbewerbliche Dynamik biopharmazeutischer Therapieoptionen ist in vollem Gang und stellt ein essenzielles Element zur Verbesserung der Versorgung von Patienten dar.

# Menschen in der medizinischen Biotechnologie

Die in der medizinischen Biotechnologie tätigen Unternehmen in Deutschland bieten ihren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern interessante und vielfältige Arbeits- und Entwicklungsmöglichkeiten.

Darüber hinaus kümmern sie sich auch um das gesundheitliche Wohlergehen ihrer Beschäftigten. Ziel des betrieblichen Gesundheitsmanagements ist es, Gesundheit und Motivation der Belegschaft nachhaltig zu fördern.

Das Angebot der Unternehmen umfasst beispielsweise Sport- und Präventionsprogramme inklusive medizinischer Check-up-Untersuchungen und Impfungen sowie Angebote zur psychischen Gesundheit und spezielle Ernährungsangebote in den Kantinen. In diesem Kapitel erzählen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, welche verschiedenen Ansätze ihre Unternehmen im Rahmen des Gesundheitsmanagements anbieten und welche Wirkungen diese zeigen.



**Julia Overbeck**  
Biologielaborantin

“ Bayer fördert gezielt gesunde Lebens- und Verhaltensweisen. Unser Betriebliches Gesundheitsmanagement (BGM) motiviert uns Mitarbeiter zu mehr Bewegung, Stressreduzierung oder gesunden Ernährungskonzepten. Ich persönlich mache viel Sport. Die Möglichkeiten, an denen ich im Rahmen von BGM teilnehmen kann, sind sehr vielfältig. Vor allem macht mir die Teilnahme an Laufveranstaltungen Spaß. Ein besonderes Highlight ist der Schwebelbahn-Lauf in Wuppertal. Auch wenn in diesem Jahr, bedingt durch das Coronavirus, vieles anders ist, lässt sich die Motivation für kommende Laufevents aufrechterhalten. Als Team kommt es uns dabei immer auf Zusammenhalt und Rücksichtnahme an.”



**Dr. Michael Christmann**  
Head of Occupational Health & Prevention Germany,  
Key Medical Doctor  
Central and Eastern Europe

“ Stress im Alltag durch Achtsamkeitstraining bewältigen: Mehrmals im Jahr findet unser Kurs 'Stressbewältigung am Arbeitsplatz' auf Basis der Methode 'Mindfulness-Based Stress Reduction' nach Jon Kabat-Zinn statt. Die Teilnehmer lernen, persönliche Belastungssituationen am Arbeitsplatz besser zu meistern, trainieren ihre Entspannungs- und Konzentrationsfähigkeit und üben Yoga und Meditation. Mich freut es, unseren Mitarbeitern dieses Präventionsangebot unterbreiten zu können. Im Rahmen der individuellen Verhaltensprävention fördern wir darüber hinaus weitere Maßnahmen für psychisches und körperliches Wohlbefinden, Ernährungsangebote, Check-up-Untersuchungen und Impfungen.”



**Saskia Kramm**  
HR Service Coordinator,  
Koordination des Angebots  
zur Gesundheitsförderung

“ Wir legen großen Wert darauf, allen Mitarbeitenden einen gesunden Arbeitsplatz zu bieten. Höhenverstellbare Schreibtische und ergonomische Bürostühle sind bei uns eine Selbstverständlichkeit. Außerdem möchten wir einen gesunden und aktiven Lebensstil fördern, um Adipositas und Typ-2-Diabetes vorzubeugen – auch bei unseren Kolleginnen und Kollegen.

Zu unserem NovoHealth-Angebot gehören unter anderem kostenloses Obst, ein Fitnessraum, Sportkurse und gemeinsame Laufevents, Unterstützung beim Rauchstopp, Gripeschutzimpfungen und regelmäßige Gesundheitsberatungen.”





**Kerstin Metzler**  
Betriebliche Gesundheits-  
managerin

Foto: © Boehringer Ingelheim

“ Das Betriebliche Gesundheitsmanagement erfreut sich bei uns großer Beliebtheit. Neben einem breiten Angebot an Seminaren zu gesundem Führen, Arbeitssicherheit, Life Balance und Stressmanagement/Achtsamkeit haben Mitarbeitende (ab 40 Jahren) die Möglichkeit, regelmäßig an einem umfangreichen Präventionsprogramm teilzunehmen. Auch Ernährung und Bewegung spielen eine große Rolle. In unseren Mitarbeiterrestaurants, die in diesem Jahr zur besten Kantine Deutschlands gewählt wurden, gibt es eine große Auswahl an gesunden Speisen, beim Mittagessen sogar täglich ein Fit-Menü. Fit halten kann man sich in verschiedenen Betriebssportgruppen und am Standort Ingelheim in einem eigenen Gesundheitszentrum.”



**Sebastian Kubalski**  
Global Health Services  
Operations Lead

“ Die Gesundheit unserer Mitarbeitenden ist der Schlüssel zu unserem Erfolg und die Grundlage innovativer Produkte für unsere Kunden.

Deswegen setzen wir uns Tag für Tag aktiv für die gesundheitliche Chancengleichheit aller Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter bei Johnson & Johnson ein. Bis Ende 2020 werden wir über 100.000 Beschäftigte weltweit in den Prinzipien einer gesunden Lebensweise trainiert haben. Und wir schaffen die Rahmenbedingungen, damit diese auch gelebt werden können.

Was mich begeistert? Dass die Gesundheit unserer Mitarbeiter integraler Bestandteil unserer Unternehmensstrategie ist und bei uns das Talent jedes Einzelnen zählt – ungeachtet physischer oder psychischer Einschränkungen.”



**Christina Reepel**  
EHS\* & Wellbeing Manager

\* EHS = Environment, Health and Safety

“ Um Mitarbeiter in der Coronakrise zu unterstützen, habe ich eine deutschlandweite Health & Wellbeing Taskforce gegründet. Wir verschicken täglich Newsletter mit Tipps zu physischer und mentaler Gesundheit sowie zum Arbeiten, Führen und Elternsein im Homeoffice. Wir motivieren in einer virtuellen Community zu Wettbewerben und zum Austausch der Mitarbeiter untereinander. Wir veranstalten Webinare u. a. zur Stärkung der Resilienz, Achtsamkeit und weisen auf zahlreiche GSK-Ressourcen für gesunde Lebensführung hin. Durch regelmäßige Umfragen verfolgen wir Bedürfnisse und Zufriedenheit der Mitarbeiter, um unsere Initiative darauf auszurichten.”



**Dr. Andreas Erb**  
Leitender Betriebsarzt  
bei AbbVie Deutschland

“ Ein interdisziplinärer Arbeitskreis steuert das Gesundheitsmanagement bei AbbVie, das aktive Bewegungs- und Entspannungsprogramme, Nichtraucher-Seminare, Gewichtsreduktionskurse, Angebote zur Früherkennung von Erkrankungen sowie Ambulanz-Sprechstunden für akute Erkrankungen und Impfungen beinhaltet. Angebote zur psychosozialen Gesundheit zielen darauf ab, Mitarbeiter\*innen situationsgerecht zu unterstützen. Führungskräfte sind aktiv ins Gesundheitsmanagement eingebunden. Betriebsärztliche Frühberatung, stufenweise Wiedereingliederungen und ein systematisches betriebliches Eingliederungsmanagement unterstützen die Reintegration nach Erkrankungen.”





**Marie-Luise Stallecker**  
Manager Health Coordination/  
Gesundheitskoordinatorin

“ In meiner Arbeitszeit verbringe ich oft längere Zeit vor dem Computer, weshalb mir ein regelmäßiger sportlicher Gegenpol als Ausgleich äußerst wichtig ist, um fit und gesund zu bleiben. So nutze ich beispielsweise das vielfältige Kursprogramm im Roche Aktiv-Center und gehe nach der Arbeit zum Spinning oder zum Functional Training. Aber auch kurze Achtsamkeitsübungen zwischen den Arbeiten sind mir wichtig. Sie stärken die innere Ruhe und den Fokus: Einfach mal durchatmen, wieder zu sich selbst kommen, dadurch den Stress reduzieren und mit neuer Energie weitermachen."



**Barbara Ullrich**  
HSE\* Specialist bei Novartis

“ Die Diagnose einer schweren Krankheit kann erdrückend sein. Wie soll es weitergehen? Welche Optionen habe ich? Bei Novartis unterstützt ein deutschlandweites Netzwerk von internen freiwilligen Experten erkrankte Kollegen oder erkrankte Angehörige von Kollegen in dieser schwierigen Zeit. Die Experten teilen ihr Wissen über aktuelle Behandlungsmöglichkeiten, beantworten Fragen zu Arbeitszeitmodellen oder geben ihre eigenen Erfahrungen als selbst betroffene Personen weiter. Darüber hinaus stehen erkrankten Kollegen unser vertrauliches Mitarbeiter-Unterstützungsprogramm durch externe Berater und viele hilfreiche Broschüren und Infos zur Verfügung."



\* HSE = Health, Safety & Environment



**Wolfgang Stenger**  
Director Employee Experience

“ Unser globales Programm für die Gesundheit heißt 'LIVE IT', unser globales Ziel 'Build a Culture of Wellbeing'. Und da unser Wohlbefinden die Gesundheit in erheblichem Maße beeinflusst, gehen wir für dieses Ziel weit über die klassische Gesundheitsförderung hinaus.

Denn Frauen fühlen sich nur wohl, wenn sie gleichberechtigt werden. Menschen aus dem Ausland fühlen sich nur wohl, wenn ihr Ursprung keine Rolle spielt. Und Menschen mit Behinderung fühlen sich nur wohl, wenn wir für mehr Barrierefreiheit eintreten. Alles das und noch viel mehr machen wir für die Gesundheit unserer Belegschaft. Bleiben Sie gespannt!"



**Uwe Saatmann**  
Biologielaborant

“ Wuppertal mit den vielen Fahrradwegen ist prädestiniert dafür, das Auto auch mal stehen zu lassen. So haben wir vom BGM (Betrieblichen Gesundheitsmanagement) mit 170 Teilnehmern eine virtuelle Tour durch Europa gemacht – in Wuppertal! Jeder hat seine Kilometer in eine Software eingetragen. Manche sind 'virtuell' von Wuppertal über Amsterdam, Brüssel, Paris bis nach Lissabon gekommen – also 3.800 km gefahren. Diese Visualisierung und das Sprechen darüber im Kollegenkreis haben allen Beteiligten viel Spaß gemacht und eine schöne Gemeinschaft generiert. Danach haben einige Teilnehmer entschieden, dauerhaft mit dem Fahrrad zur Arbeit zu kommen!"





**Annika Zodel**  
Personalreferentin und  
Beauftragte Gesundheits-  
management

“ Mir liegt es sehr am Herzen, Kollegen für ihre eigene Gesundheit zu begeistern und ihnen Anreize für gesundheitsbewusstes Handeln und Verhalten an die Hand zu geben. Im Rahmen unseres Gesundheitsmanagements gehören dazu medizinische Untersuchungen und Impfungen, die Kollegen während ihrer Arbeitszeit wahrnehmen können. Ein weiterer Baustein meines Konzepts sind präventive Kurse und Sportgruppen. Ich freue mich, dass meine Kollegen an Yoga, Lauftreffs oder gemeinsamen externen Sportveranstaltungen mit großer Begeisterung teilnehmen. Als schönen Nebeneffekt sehe ich, wie diese Aktionen abteilungsübergreifende Kontakte und Teamarbeit stärken.”



**Stephanie Vöhl**  
Forscherin in der Biologika-  
Entwicklung

“ Als Mitarbeiter\*innen von AbbVie können wir immer aus zahlreichen und vielfältigen Gesundheitsangeboten wie beispielsweise medizinischen Check-up-Untersuchungen, speziellen Ernährungsangeboten im Mitarbeiterrestaurant oder unterschiedlichen Sportprogrammen wie dem präventiven Rücken- und Gelenktraining, Faszientraining, Yoga oder der 'Aktiven Mittagspause' wählen. Die Möglichkeit, so auch im Berufsalltag etwas für unser Wohlbefinden zu tun, zeigt uns, dass AbbVie die Gesundheit seiner Mitarbeiter\*innen sehr wichtig ist. Ein kleines Gesundheits-Bonusprogramm schafft einen zusätzlichen Anreiz.”



**Dr. Nils Balsler**  
Senior Expert Health  
Management

“ Unser Betriebliches Gesundheitsmanagement (BGM) bei Merck arbeitet mit einem ganzheitlichen Ansatz daran, die Gesundheit und Arbeitsfähigkeit der Mitarbeiter zu fördern und zu erhalten. Zentrale Aspekte unseres strategischen Vorgehens sind hierbei eine Analyse der Gesundheitssituation in den Abteilungen, bedürfnis- und zielgruppenorientierte Maßnahmen sowie eine umfassende Evaluation zur Projektsteuerung und Erfolgsbewertung. Zu den aktuellen Leuchtturmprojekten zählen u. a. ein BGM-Kennzahlen-Cockpit, mobile Fitnessstudios in der Produktion sowie die Ausbildung von sogenannten Gesundheitspartnern zur gezielten Kommunikation in die Bereiche.”



**Claudia Kubacki**  
Senior Managerin  
Unternehmenskommunikation

“ Partnership for Prevention, kurz P4P – diesen Namen trägt das außergewöhnlichste Gesundheitsprogramm, das ich bei GSK mit einführen durfte: Weltweit bietet GSK seinen Mitarbeitern und ihren Familien kostenlosen Zugang zu 40 Gesundheits- und Vorsorgeleistungen, die von der WHO empfohlen werden. Darunter Impfungen, Tabakentwöhnung, Vorsorgeuntersuchungen. Daneben bietet GSK seinen Mitarbeitern Sport- und Fitnessprogramme an, bei denen ich auch selber mitmache: Pilates, Yoga, Tai-Chi, Tennis und vieles mehr. Wer möchte, kann übrigens mit einem geleastem Rad zur Arbeit kommen und erhält von GSK einen Zuschuss dafür.”





**Katrin Klausener**  
Trainerin/Leitung Johnson & Johnson Fitnesscenter Neuss,  
Coach im Betrieblichen Gesundheitsmanagement

“ Seit über zehn Jahren bin ich für Johnson & Johnson in der betrieblichen Gesundheitsförderung tätig. Jedem wird hier die Chance gegeben, kostenfrei etwas für seine Gesundheit zu tun: vom firmeninternen Fitnesscenter, das in der Coronazeit kurzerhand auf Online-Live-Fitnesskurse für den Innen- und Außendienst wechselte, Coachingangeboten zu den Themen Achtsamkeit und eigenes Energiemanagement bis hin zu großen Veranstaltungen und Vorträgen zu unterschiedlichen Gesundheitsthemen. Darüber hinaus haben auch Familien die Möglichkeit, am Gesundheitsangebot zu partizipieren, zum Beispiel an unserem Familientag. Gesundheitsmanagement für Mitarbeiter und Familie wird hier ganz großgeschrieben!"



**Martin Bierbaum**  
Manager HE&OR  
(Health Economics and Outcomes Research)

“ Migräne hat für Patienten erhebliche Auswirkungen auf das tägliche Leben. Neben dem Schmerz müssen sie häufig – vor allem im Beruf – mit Vorurteilen und Stigmatisierung kämpfen.

Mit der Initiative 'Migräne muss in alle Köpfe' richten wir uns an Patienten, deren Kollegen und Führungskräfte und wollen so mehr Verständnis für Migränepatienten schaffen. Novartis bietet seinen Mitarbeitern zudem konkrete Maßnahmen an, zum Beispiel ein digitales Migränetagebuch und ein Online-Schmerztraining. Damit wollen wir die Lebensqualität der Migränepatienten erhöhen, dazu beitragen, dass sich Attacken reduzieren, und ein menschlicheres Arbeitsumfeld für alle schaffen."



**Regina Freunsch**  
Leiterin des Teams Global Regulatory Operations

“ Dieser anspruchsvolle, sich stetig wandelnde und komplexe Job mit einem weltweit tätigen Team sorgt für Druck, dem man nur mit Verständnis, klaren Strukturen und Agilität begegnen kann. Dafür wurde ein Workshop für mehr Achtsamkeit und Resilienz und deren Transfer in den Alltag durchgeführt.

Noch heute sprechen wir über die praktischen und alltagstauglichen Tipps, um Aufgaben gesund, sorgfältig und jederzeit professionell bewältigen zu können. Ein echtes Erfolgsrezept, das Spaß macht, uns eng zusammengeschweißt hat und jederzeit und überall anwendbar ist."



**Dr. Udo Binninger**  
Betriebsarzt, Head of Medical Services

“ Unser Wellbeing-Gesundheitskonto: Gern verwenden wir das Bild eines Gesundheitskontos, um den Mitarbeitern die Vielschichtigkeit einer Gesundheitsvorsorge zu verdeutlichen. In seine eigene Gesundheit zu investieren heißt aber, die verschiedenen 'Einnahmen' ausgewogen zu gestalten. Joggen allein ist zu wenig, zu einseitig. Formate wie die 'Wellbeing Week' verdeutlichen, dass es nicht um Ad-hoc-Aktivitäten, sondern um einen gezielten Ressourcenaufbau geht. Mit der Gesundheitsallianz werden sportliche Aktivitäten bis hin zur mentalen Fitness trainiert. Den Menschen als Ganzes sehen. So muss heutzutage auch der betriebsärztliche Dienst agieren: Ganzheitlich!"



# Einleitung: Was sind ATMP?

Im Alter von sechs Jahren hatte Emily Whitehead bereits 16 Monate intensive Chemotherapie-Behandlungen ihres Blutkrebses hinter sich. Die Ärzte räumten ihr jedoch keine Überlebenschancen mehr ein. Die Eltern meldeten ihre Tochter daraufhin für die Teilnahme an einer klinischen Studie an. Sie war die erste Studienteilnehmerin. Im Rahmen einer neuartigen Therapie wurden patienteneigene Immunzellen mittels Gentransfer so umprogrammiert, dass sie Krebszellen erkennen und abtöten können; eine Methode, die auch als adoptive Immuntherapie oder CAR-T-Zelltherapie bezeichnet wird (s. S. 34). Die Behandlung war erfolgreich, und Emilys Krebserkrankung ging in vollständige Remission über, war also nicht mehr nachweisbar. Im Juni 2012 wurde Emily im Alter von sieben Jahren aus dem Krankenhaus

entlassen. Im August 2017 wurde diese Therapie, die Emilys Leben rettete, in den USA zugelassen – ein Jahr später auch in der EU. Heute – im Mai 2020, fast acht Jahre nach Ende ihrer Behandlung – ist Emily Whitehead immer noch frei von Krebs.

## Was sind *Advanced Therapy Medicinal Products*?

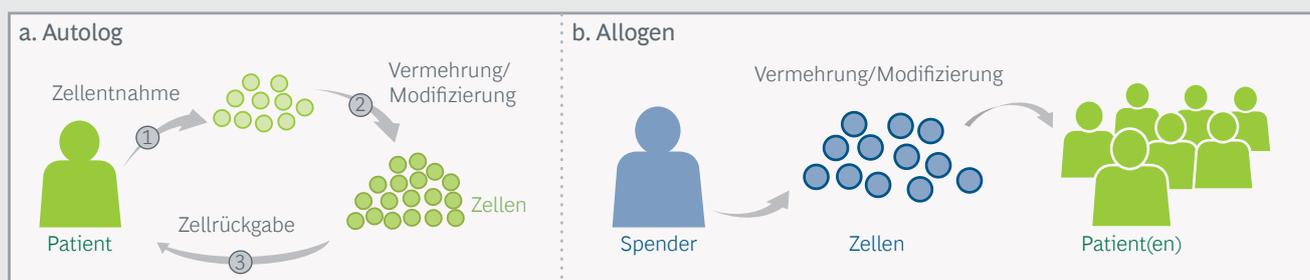
Was war so besonders an Emilys Behandlung? Sie erhielt ein ATMP (*Advanced Therapy Medicinal Product*), ein Arzneimittel für neuartige Therapien. Man unterscheidet drei Arten von ATMP: Genthераpeutika (Abbildung 13 oben), Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (Abbildung 13 unten).

ABBILDUNG 13 | Verschiedene Arten von Zell- und Genthераpien

### Genthераpie



### Zell- und Gewebethераpie



Quelle: vfa bio; BCG

## ATMP ERÖFFNEN NEUE THERAPIESTRATEGIEN



**Dr. Martina Schübler-Lenz**  
Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut  
für Impfstoffe und biomedizinische  
Arzneimittel,  
Langen bei Frankfurt/Main

© Foto: Paul-Ehrlich-Institut



**Prof. Dr. Klaus Cichutek**  
Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut  
für Impfstoffe und biomedizinische  
Arzneimittel,  
Langen bei Frankfurt/Main

Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) zählen mit 15 europäischen Zulassungen, von denen derzeit etwa zehn auf dem Markt verfügbar sind, inzwischen zu den etablierten Arzneimitteln. Somatische Zellen und Gene als Wirkstoffe einzusetzen wird auch in Zukunft viele neue Therapieansätze hervorbringen.

Initial nur für akademische translationale Forscher und kleinere Biotechnologie-Unternehmen von Interesse, beteiligt sich inzwischen auch die etablierte pharmazeutische Industrie an der Entwicklung. Am Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wurde in den 1990er Jahren eine spezialisierte Abteilung gegründet. Das PEI reguliert und bewertet ATMP ihrer Komplexität und Vielfalt entsprechend auf Basis dieser langjährigen Erfahrung. Davon profitieren bis heute Forscher und Entwickler sowie nicht zuletzt auch die Europäische Arzneimittelagentur EMA beim zentralisierten Verfahren, das zur europäischen Zulassung von ATMP durch die Europäische Kommission führt. Unter eng definierten Voraussetzungen kann das PEI auch die ATMP-Abgabe nach § 4b AMG genehmigen.

ATMP in klinischen Prüfungen zu erproben und Daten über Sicherheit und Wirksamkeit sowie das Nutzen-Risiko-Profil für die Zulassung zu erhalten ist ihrer Komplexität angemessen. Automatisierte Systeme ermöglichen die Herstellung von auf autologen Zellen basierenden ATMP am "Point of care", immer mit Herstellungserlaubnis, aber ohne Zulassung oder Genehmigung. In diesem Fall besteht ab August 2020 eine Meldepflicht beim PEI für jede Anwendung eines ATMP.

Insbesondere für Patientinnen und Patienten mit schweren Krankheiten wurden in letzter Zeit einige Gentherapeutika zugelassen. Im Fokus translationaler und klinischer Entwicklungen stehen virale Vektoren auf Basis rekombinanter Adeno-assoziiierter Viren (rAAV) und genetisch modifizierte T-Lymphozyten. Als Beispiel sei hier Onasemnogen abeparvovec genannt, ein rAAV-basierter Vektor, der die Expression des menschlichen Überlebens-Motoneuron(SMN)-Proteins in betroffenen Körperzellen vermittelt. Mit der positiven

Stellungnahme von CAT ("Committee for Advanced Therapies") und CHMP ("Committee for Human Medicinal Products") im März 2020 wurden die Grundlagen für die Zulassung dieses Gentherapeutikums für die Behandlung von Kindern mit spinaler Muskelatrophie (SMA) gelegt. Ein weiteres Beispiel sind die beiden ersten zugelassenen CAR-T-Zell-Gentherapeutika. Bei der wissenschaftlichen Bewertung aller drei Zulassungsverfahren waren die Experten des PEI federführend beteiligt.

Sieben von acht derzeit zugelassenen Gentherapeutika wurden für die Behandlung seltener Krankheiten in offenen, einarmigen klinischen Prüfungen entwickelt. Für die Nutzen-Risiko-Bewertung steht damit ein begrenztes klinisches Datenpaket für eine Zulassung zur Verfügung. Zu Recht wird von uns am PEI jedoch erwartet, dass wir, bei aller gebotenen Sorgfalt unserer Bewertung, dazu beitragen, innovative Arzneimittel zügig zur Zulassung und damit zu den Patienten zu bringen, um diese so schnell wie möglich am medizinischen Fortschritt teilhaben zu lassen. Mit der Zulassung kann der Zulassungsinhaber verpflichtet werden, weitere Daten zur ATMP-Sicherheit zu erheben. Auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kann die Erhebung von Daten für die Nutzenbewertung nach AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz) fordern. ATMP-Entwickler sollten sich daher frühzeitig mit Konzepten zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung befassen und sich mit dem PEI über die Nutzung vorhandener Krankheitsregister austauschen.

Erwartet wird, dass in Zukunft mit der Einbindung des PEI durch den G-BA ein verbessertes Zusammenspiel zwischen Zulassung (Nutzen-Risiko-Bewertung) und der AMNOG-Nutzenbewertung erreicht wird. Die bilateralen PEI/G-BA-Beratungsangebote zu nutzen kann bei der Gestaltung pivotaler klinischer Prüfungen und der Konzeption anwendungsbegleitender und mit der Zulassung beauftragter Datenerhebungen zielführend sein. Schließlich gilt es, die Entwicklung innovativer Therapeutika zu fördern und diese zügig für alle betroffenen Patienten in die Standardtherapie zu integrieren.

**Gentherapeutika** sind biologische Arzneimittel, die auf einem Wirkstoff basieren, der eine rekombinante Nukleinsäure beinhaltet bzw. daraus besteht (s. Box unten auf dieser Seite). Impfstoffe zählen per Definition nicht zu den Gentherapeutika, auch wenn sie Nukleinsäuren enthalten.

Gentherapeutika bilden eine heterogene Produktgruppe. In der einfachsten Form besteht ein Gentherapeutikum aus "nackter" Nukleinsäure. Da diese jedoch kaum von Zellen aufgenommen wird, werden Hilfsmittel (Vehikel bzw. Vektoren) verwendet, um ihre Aufnahme – insbesondere die spezifische Aufnahme in bestimmte Zelltypen – zu erleichtern. Dies können chemische Verbindungen sein oder gentechnisch veränderte Viren oder Bakterien.

Ferner unterscheidet man zwischen nicht-zellbasierten und zellbasierten Gentherapeutika. Bei der nicht-zellbasierten Gentherapie wird das Therapeutikum dem Patienten direkt verabreicht; man spricht auch von einer *In-vivo*-Gentherapie. Alternativ können dem Körper einige Zellen entnommen werden, um in diese im Labor (*ex vivo*) die gewünschten Nukleinsäuren einzufügen. Anschließend können die Zellen noch vermehrt werden, um dann wieder in den Körper eingebracht zu werden. In diesem Fall spricht man von einer zellbasierten Gentherapie.

Im Jahr 2012 erhielt das erste Gentherapeutikum in der EU die Zulassung: Alipogen tiparvovec, ein gen-

technisch verändertes Virus zur Behandlung der familiären Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD). 2017 entschied sich der Hersteller, die EU-Zulassung aus wirtschaftlichen Gründen nicht mehr zu verlängern. Tisagenlecleucel, das ATMP, das Emilys Leben rettete, war im Jahr 2017 das erste in den USA zugelassene Gentherapeutikum, und zwar zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie.

Neben Gentherapeutika gehören auch **Zelltherapeutika** und **biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte** zu den ATMP. Sie enthalten Zellen, die auf bestimmte Weise bearbeitet wurden und spezielle Aufgaben im Körper erfüllen sollen. Dazu werden dem Patienten Zellen oder Gewebe entnommen und außerhalb des Körpers substanziiell verändert, z. B. vermehrt und/oder modifiziert (s. Box unten auf dieser Seite). Werden die Zellen bzw. die Gewebe ein und derselben Person entnommen und wieder zurückgegeben, spricht man von autologer Zell- bzw. Gewebetherapie; ist der Empfänger nicht der Spender, wird das Verfahren als allogene Zell- bzw. Gewebetherapie bezeichnet.

Der Vollständigkeit halber sind noch die kombinierten ATMP zu nennen, eine Kombination aus ATMP und Medizinprodukt, auf die jedoch im Rahmen dieses Berichts nicht weiter eingegangen wird.

---

## DEFINITION DER ATMP (gemäß EU-Verordnung 1394/2007)

**Gentherapeutika:** Ein Gentherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel, dessen Wirkstoff eine Nukleinsäure (Träger der Erbinformationen) enthält oder daraus besteht. Es wird eingesetzt, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen. Die therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die es enthält, oder mit dem Produkt, das auf Basis dieser genetischen Information gebildet wird.

**Somatische Zelltherapeutika:** Ein somatisches Zelltherapeutikum besteht aus Zellen oder Geweben, die substanziiell bearbeitet wurden, sodass biologische oder strukturelle Merkmale oder physiologische Funktionen verändert wurden. Außerdem kann es aus Zellen oder Geweben bestehen oder sie enthalten, die im Empfänger im Wesentlichen nicht dieselbe Funktion ausüben wie im Spender (auch: nicht-homologer Gebrauch). Diese Zellen oder Gewebe üben pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungen aus.

**Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (TEP):** Ein biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt (tissue-engineered product, TEP) ist ein biologisches Arzneimittel, das biotechnologisch bearbeitete Zellen oder Gewebe enthält oder aus ihnen besteht. Es dient der Regeneration, der Wiederherstellung oder zum Ersatz menschlichen Gewebes.

Quelle: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/atmp-node.html>

## Was ist das Neuartige an ATMP?

Von ATMP erhofft man sich, verstärkt auch bisher nicht therapierbare Krankheiten und Funktionsstörungen behandeln zu können – insbesondere in den Bereichen Krebs, Erbkrankheiten und regenerative Medizin. Denn im Vergleich zu klassischen Arzneimitteln, bei denen der Wirkstoff aus einem chemischen Molekül oder einem Protein besteht, sind die ATMP-Wirkstoffe Nukleinsäuren (wie Gene) oder sogar ganze Zellen oder Gewebe.

Während klassische Arzneimittel bei der Behandlung von Erbkrankheiten zumeist ein Leben lang angewendet werden müssen, könnten ATMP eine lang anhaltende therapeutische Wirksamkeit, möglicherweise sogar eine Heilung, erzielen. Gerade bei Erbkrankheiten, bei denen ein Gen defekt ist, werden mit klassischen Arzneimitteln in der Regel lediglich die Symptome behandelt, wohingegen ATMP das defekte Gen ersetzen und somit ursächlich eingreifen können. So müssen sich z. B. Patienten mit Hämophilie prophylaktisch mehrfach pro Woche – manche pro Monat – den fehlenden Blutgerinnungsfaktor intravenös verabreichen. Bei klinischen Studien mit einem Gentherapeutikum, das den Körper dazu veranlasst, den fehlenden Blutgerinnungsfaktor selbst herzustellen, kamen die meisten Patienten über mehrere Jahre hinweg ohne zusätzliche Gabe von Blutgerinnungsfaktoren aus (s. S. 42). Daneben gibt es auch Erbkrankheiten, die durch die Verabreichung therapeutischer Proteine gar nicht behandelt werden können, z. B. solche, bei denen ein intrazelluläres Protein fehlt oder defekt ist. Denn verabreichte Proteine können (von wenigen Ausnahmen abgesehen) nicht in Zellen hineingelangen. Ein Beispiel hierfür sind erbliche Netzhautdystrophien, bei denen das intrazelluläre Protein RPE65 fehlt oder defekt ist, was zur Degeneration der Netzhaut und somit zum Sehverlust führt. Mittels Gentherapie kann die genetische Information zur Herstellung von RPE65 in die Netzhautzellen eingeschleust werden und somit der Sehverlust verhindert bzw. die Sehkraft verbessert werden (s. S. 38).

Auch im Bereich Onkologie werden große Hoffnungen auf ATMP gesetzt. Die Tumorzellen sind bei diesen Patienten häufig resistent gegen die Chemotherapien geworden und können zudem vom Immunsystem nicht erkannt werden. Mittels *Ex-vivo*-Gentransfer können Immunzellen heutzutage so umprogrammiert werden, dass sie die Tumorzellen erkennen und vernichten können: Die körpereigene Immunabwehr wird sozusagen reaktiviert und rekrutiert, um die Tumorzellen aufzuspüren und zu vernichten (s. S. 34).

Ein weiteres Einsatzgebiet ist die regenerative Medizin. Ihr Ziel ist die Behandlung von Erkrankungen durch die Wiederherstellung der Funktion von Zellen, Geweben und Organen. Dies erfolgt sowohl durch biologischen Ersatz, beispielsweise mit Hilfe gezüchteter

Zellen oder Gewebe, als auch durch die Anregung körpereigener Regenerations- und Reparaturprozesse. So können z. B. Gelenkknorpeldefekte durch die Gabe von *ex vivo* vermehrten Chondrozyten (Knorpelzellen) behandelt werden, d. h., das Arzneimittel besteht auch in diesem Fall nicht aus Molekülen, sondern aus funktionstüchtigen ganzen Zellen.

## Überblick über zugelassene und in Zulassung befindliche ATMP

Die Zulassung von ATMP in der EU erfolgt generell über das zentralisierte Verfahren für alle EU-Mitgliedsstaaten. Unter bestimmten Umständen kann jedoch ausnahmsweise ein ATMP auch auf rein nationaler Ebene genehmigt werden, wenn es als individuelle Zubereitung für einen einzelnen Patienten ärztlich verschrieben und nach spezifischen Qualitätsnormen hergestellt wird, aber keine Routineproduktion möglich ist. Verantwortlich für eine solche Zulassung auf nationaler Ebene in Deutschland nach § 4b AMG (Krankenhausausschuss) ist das Paul-Ehrlich-Institut (PEI).

Im Mai 2020 hatten in der EU zehn ATMP eine zentrale Zulassung: sieben Gentherapeutika (vier zellbasiert, drei nicht-zellbasiert), ein Zelltherapeutikum und zwei biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (Tabelle 2). Die zugelassenen ATMP sowie die ATMP, die sich gegenwärtig im Zulassungsverfahren befinden, verdeutlichen die große Bandbreite an Technologien, die bei den ATMP zum Einsatz kommen, sowie die verschiedenen möglichen Anwendungsgebiete.

Fünf weitere ATMP wurden nach erfolgreicher EMA-Zulassung später aus wirtschaftlichen Gründen wieder vom Markt genommen: ein Gentherapeutikum, zwei Zelltherapeutika sowie zwei biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte.

Daneben befinden sich fünf Gentherapeutika im EU-Zulassungsverfahren (Stand: Mai 2020): drei zellbasierte und zwei nicht-zellbasierte (Tabelle 3). Für das Jahr 2020 wird mit insgesamt zehn EU-Zulassungsanträgen gerechnet, für das Jahr 2021 sogar mit 25.<sup>1</sup>

Mit weiteren ATMP laufen derzeit mehr als 1.000 klinische Studien weltweit (Abbildung 14). Die Mehrzahl der ATMP (55,4 %) wird gegenwärtig in Phase II geprüft, lediglich 8,8 % sind in Phase III. 75,4 % aller Studien entfallen auf Gentherapeutika (davon 56 % zellbasiert, 44 % nicht-zellbasiert), 20,3 % auf Zelltherapeutika, lediglich 4,3 % auf biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte.

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-106th-meeting-management-board-18-19-december-2019\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-106th-meeting-management-board-18-19-december-2019_en.pdf)

**TABELLE 2 | Zehn zentral zugelassene ATMP in der EU**

Klasse	Markenname (INN)	Anwendungsgebiet	Jahr der Zulassung
Gentherapeutika	<b>Imlygic</b> (Talimogen laherparepvec)	Melanom (nicht resezierbar, metastasiert)	2015
	<b>Strimvelis</b> (CD34+-Zellen, die für das Adenosin-Desaminase-Gen kodieren)	ADA-SCID	2016
	<b>Kymriah</b> (Tisagenlecleucel)	Akute lymphatische Leukämie (ALL)/B-Zell-Lymphom (DLBCL)	2018
	<b>Yescarta</b> (Axicabtagen ciloleucel)	B-Zell-Lymphom (DLBCL und PMBCL)	2018
	<b>Luxturna</b> (Voretigen neparovec)	Durch biallele Mutationen ausgelöste Netzhautdystrophien	2018
	<b>Zynteglo</b> (Betibeglogen autotemcel)	β-Thalassämie	2019
	<b>Zolgensma</b> (Onasemnogen abeparovec)	Spinale Muskelatrophie	2020
Zelltherapeutikum	<b>Alofisel</b> (Darvadstrocel)	Komplexe perianale Fisteln bei Morbus Crohn	2018
Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte	<b>Holoclar</b> (lebendes Hornhaut-Gewebeäquivalent)	Limbusstammzelleninsuffizienz nach Verbrennung/Verätzung des Auges	2015
	<b>Spherox</b> (Sphäroide aus autologen Chondrozyten)	Reparatur bestimmter Knorpeldefekte	2017

Gentherapeutika: **nicht-zellbasiert**      **zellbasiert**

Quelle: EMA; für weitere Details inkl. der zugelassenen Altersgruppen s. European Public Assessment Reports auf [www.ema.europa.eu/en/medicines](http://www.ema.europa.eu/en/medicines)

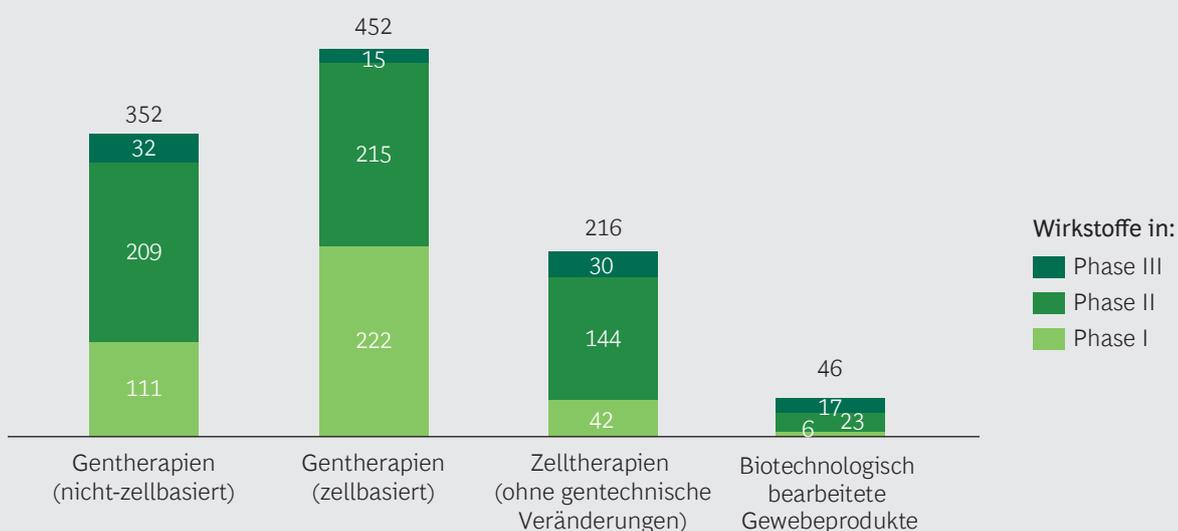
**TABELLE 3 | Fünf ATMP im EU-Zulassungsverfahren**

Gentherapeutika

	ATMP	Anwendungsgebiet
Zellbasiert	OTL-200	Metachromatische Leukodystrophie
	CAR-T-Zelltherapie (autolog)	Mantelzell-Lymphom
	CAR-T-Zelltherapie (autolog)	Multipl. Myelom
Nicht-zellbasiert	Valoctocogen roxaparovec	Hämophilie A
	Eladocagen exuparovec	Aromatischer L-Aminosäuren-Decarboxylase-Mangel

Quelle: EMA

**ABBILDUNG 14 | Über 1.000 laufende ATMP-Studien weltweit**



Quelle: 2019 Annual Report der Alliance for Regenerative Medicine (ARM) (<https://alliancerm.org/publication/2019-annual-report>)

# Fortschritte durch Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

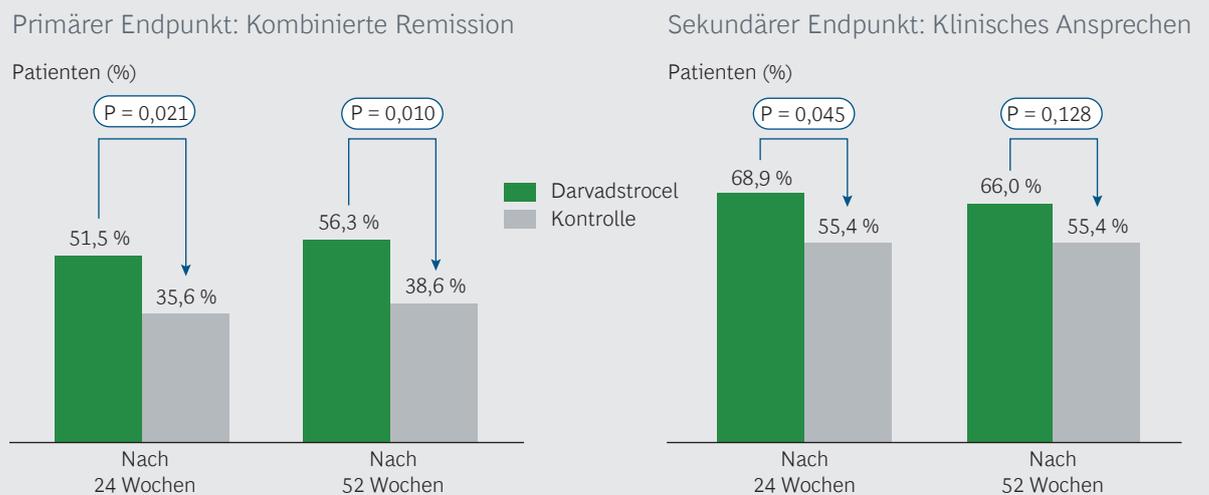
Mit einer Zelltherapie oder mit biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten sollen geschädigte Zellen oder Gewebe ersetzt, repariert oder ihre biologische Funktion verbessert werden.

Derzeit sind – zentral in der EU zugelassen – lediglich ein Zelltherapeutikum und zwei biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte verfügbar. Weitere Produkte dieser beiden Klassen befinden sich gegenwärtig auch nicht im europäischen Zulassungsverfahren.

**Darvadstrocel** ist ein Zelltherapeutikum zur Behandlung komplexer perianaler Fisteln bei Morbus Crohn, einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung. Eine Analfistel ist ein Gang, der den Mastdarm und die Haut am After miteinander verbindet. Diese Fisteln gehen mutmaßlich von kleinen

Drüsen im After aus, die sich entzünden und schließlich zu einem langen Gang bzw. zu einer Fistel ausweiten. Etwa 25 % der Patienten mit Morbus Crohn entwickeln im Laufe von 20 Jahren eine perianale Fistel. Darvadstrocel ist eine Suspension allogener, aus menschlichem Fettgewebe gewonnener und vermehrter Stammzellen. Diese werden in den Bereich der Fisteln lokal injiziert und sollen zu ihrem Verschluss führen. In der randomisierten, Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie mit 212 Patienten mit Morbus Crohn mit behandlungsresistenten, komplexen perianalen Fisteln erreichten 56 % der mit Darvadstrocel behandelten Patienten den primären Endpunkt (kombinierte Remission nach 52 Wochen, definiert als klinischer Verschluss der behandelten Fisteln und Abwesenheit von Flüssigkeitsansammlungen größer 2 cm), jedoch nur 39 % der Kontrollgruppe (Abbildung 15). Ein ähnliches

**ABBILDUNG 15 | Darvadstrocel wirksam bei komplexen perianalen Fisteln von Erwachsenen mit Morbus Crohn**



**Anmerkung:** Daten einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie an 49 Krankenhäusern in sieben europäischen Ländern und Israel mit 212 erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn mit behandlungsresistenten, komplexen perianalen Fisteln (107 Darvadstrocel; 105 Placebo). Die Patienten erhielten eine einzelne, intraläsionale Injektion von 120 Millionen Darvadstrocel-Zellen. Der primäre Endpunkt ist die kombinierte Remission nach 24 Wochen, d. h. eine klinische Bewertung bzgl. Verschluss aller Fisteln, die am Anfang der Behandlung vorhanden waren, und die Abwesenheit von Ansammlungen > 2 cm von den behandelten perianalen Fisteln (gemessen mittels MRT). Ein sekundärer Endpunkt ist das klinische Ansprechen nach 24 Wochen und ist definiert als Verschluss von mindestens 50 % der behandelten perianalen Fisteln

**Quelle:** Panés J et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology. 2018 Apr;154(5):1334–1342

Bild zeigt der sekundäre Endpunkt (klinisches Ansprechen nach 52 Wochen), den 66 % der Darvadstrocel-Gruppe, aber nur 55 % der Kontrollgruppe erreichten.

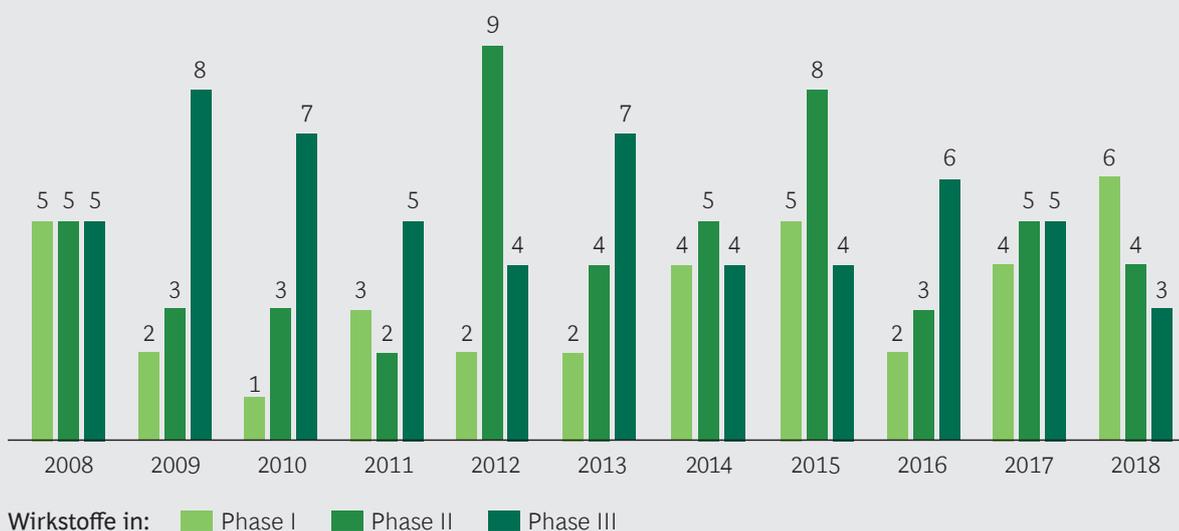
**Lebendes Hornhaut-Gewebeäquivalent** ist ein biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt, das die Oberfläche einer durch Verbrennung oder Verätzung beschädigten Augenhornhaut wiederherstellen und somit den Verlust der Sehkraft verhindern oder aufheben soll. Das Produkt besteht aus autologen menschlichen Hornhautepithelzellen einschließlich Stammzellen, die dem gesunden Auge des Patienten entnommen und im Labor vermehrt werden.

Das zweite in der EU zugelassene biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukt dient der **Behandlung von Gelenkknorpeldefekten** im Knie: Dem Patienten wird zuerst eine kleine Menge Knorpelsubstanz aus dem Knie entnommen. Im Labor werden daraus die Knorpelzellen isoliert, vermehrt und als Suspension aus Sphäroiden (kugelähnlichen Gebilden) anschließend in das zu behandelnde Kniegelenk injiziert.

Im Vergleich zu den Gentherapeutika, die seit 2012 in zunehmendem Ausmaß klinisch geprüft werden, verblieben die Anträge für Zelltherapie-Studien in den letzten zehn Jahren in Deutschland auf konstant niedrigem Niveau (Abbildung 16).

**ABBILDUNG 16 | Anträge für Zelltherapie-Studien beim PEI auf konstant niedrigem Niveau**

Anträge für klinische Prüfungen für somatische Zelltherapien beim PEI



Quelle: Paul-Ehrlich-Institut ([www.pei.de/DE/regulation/klinische-pruefung/bearbeitungsstatistik/statistik-node.html](http://www.pei.de/DE/regulation/klinische-pruefung/bearbeitungsstatistik/statistik-node.html))

# Fortschritte durch Gentherapeutika

Bei einer Gentherapie werden Gentherapeutika eingesetzt, die eine rekombinante Nukleinsäure (Träger der Erbinformation) zur Behandlung von Erbkrankheiten oder Gendefekten enthalten.

Gentherapeutika lassen sich nach unterschiedlichen Gesichtspunkten einteilen:

- **Nach dem Ort des Gentransfers:** Bei der nicht-zellbasierten Gentherapie wird das Gentherapeutikum dem Patienten direkt verabreicht; man spricht auch von *In-vivo*-Gentherapie, da der Gentransfer im lebenden Organismus (*in vivo*) stattfindet. Bei der zellbasierten Gentherapie werden dem Patienten Körperzellen entnommen und diesen im Labor (*ex vivo*) die entsprechenden Nukleinsäuren eingefügt. Anschließend werden die Zellen vermehrt und dem Patienten verabreicht. Die zellbasierte Gentherapie ist wesentlich aufwendiger und generell personalisiert, da die meisten Anwendungen bisher auf patientenindividuellen Zellen basieren (autologer Ansatz); an allogenen Verfahren, bei denen die Zellen von einem Spender stammen, wird inzwischen jedoch bereits auch gearbeitet.
- **Nach der Vererbbarkeit der Genomveränderung:** Die somatische Gentherapie richtet sich auf Körperzellen (somatische Zellen), aus denen keine Spermien oder Eizellen (Keimzellen) hervorgehen. Ihre Wirkung beschränkt sich daher auf die behandelte Person. Der vorliegende Bericht sowie alle zugelassenen und in der Zulassung befindlichen Gentherapeutika betreffen die somatische Gentherapie.
- **Nach der Methode:** Nukleinsäuren lassen sich in Zellen über physikalische, chemische oder virale Methoden einschleusen. Meist wird die virale Transduktion (Veränderung durch Gentransfer) verwendet, die auch für alle zugelassenen und in der Zulassung befindlichen Gentherapeutika genutzt wird. Hierbei wird in der Regel natürlich

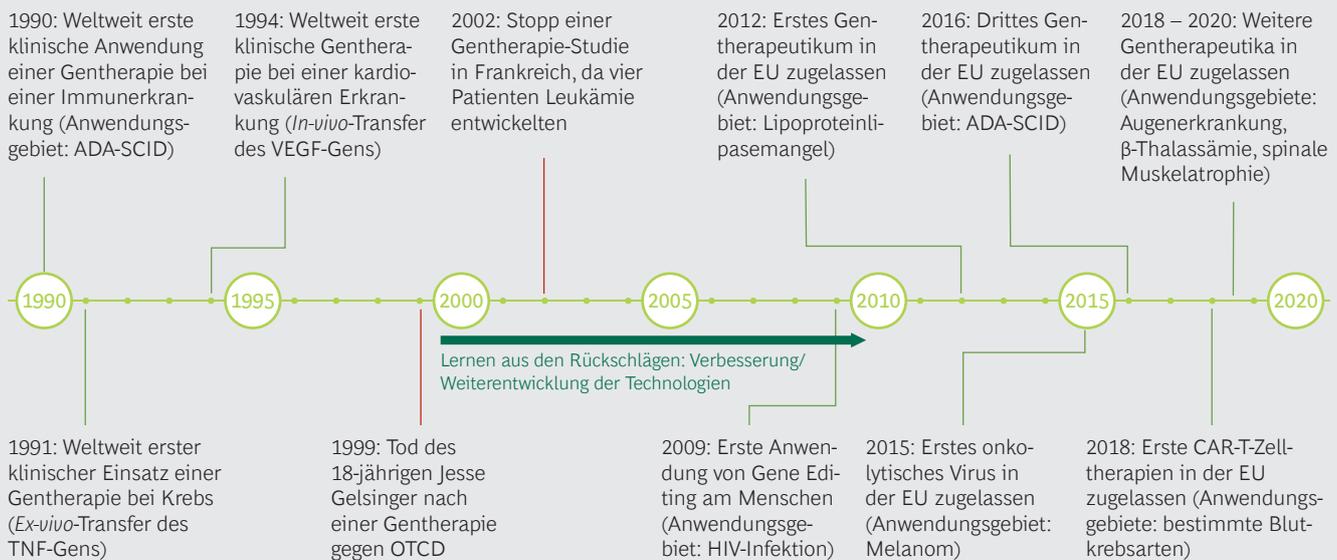
vorkommenden Viren ihr Erbgut entnommen, sodass sie nicht mehr infektiös- bzw. vermehrungsfähig sind, und durch eine Nukleinsäure mit Fremdgen ersetzt. Meist sind es Adeno-assoziierte Viren (AAV), Retro- oder Lentiviren. Bei AAV werden alle Virusgene durch eine Nukleinsäure mit dem therapierelevanten Gen ersetzt, das nach der Übertragung in eine menschliche Zelle in der Regel nicht in ein Chromosom integriert wird. Anders bei retro- bzw. lentiviralen Vektoren: Hier wird das therapeutische Genmaterial in die Zielzelle integriert und somit an alle Tochterzellen weitergegeben. Bei allen viralen Vektoren bestimmt die Hülle der Viren, welche Zellen im Patienten erreicht werden können. Dies ist gerade bei einer *In-vivo*-Gentherapie wichtig, um sicherzustellen, dass das Gen nur in die gewünschten Zielzellen gelangt und nur dort zur Produktion des therapeutischen Proteins führt. Würden z. B. bei der Behandlung von Muskelerkrankungen auch andere als Muskelzellen genetisch verändert, könnte das zu Nebenwirkungen führen. Um dieses Risiko zu minimieren, können Vektoren auch zusätzliche genetische Informationen enthalten, die die Herstellung des gewünschten Proteins nur in einem bestimmten Zelltyp ermöglichen. In anderen Zelltypen wird dann die genetische Information erst gar nicht abgelesen.

## 30 Jahre klinische Entwicklung der Gentherapien

Der Gedanke, Krankheiten mittels Gentherapie zu behandeln, keimte in den frühen 1970er Jahren auf. 1972 publizierten Theodore Friedmann und Richard Roblin den Artikel "Gene therapy for human genetic disease?", in dem sie die Möglichkeit dafür diskutierten. Zugleich warnten sie vor möglichen Gefahren, falls die neuartige Technik zu früh mit Menschen erprobt werden würde.

Es sollte noch ca. 20 Jahre dauern, bis die erste Gentherapie-Studie im September 1990 (Abbildung 17)

## ABBILDUNG 17 | 30 Jahre klinische Entwicklung der Gentherapien



Quelle: BCG-Analyse

an den National Institutes of Health (NIH) in den USA startete. Die erste Patientin war die vierjährige Ashanti DeSilva, die an der angeborenen Immunschwäche ADA-SCID litt. Zur Behandlung wurden ihre T-Zellen isoliert und mit einem retroviralen Vektor, der das intakte ADA-Gen enthielt, versehen und ihr zurückgegeben. Ashantis Immunsystem konnte teilweise wiederhergestellt werden, was jedoch auch auf die zusätzlich verabreichten Gaben des fehlenden Proteins ADA zurückzuführen sein könnte. Die nur geringe Zahl veränderter T-Zellen konnte indessen keine stabile Population bilden; sie verschwanden deshalb im Laufe der Zeit. Ashanti und die anderen Patienten in dieser Studie zeigten aber keine nennenswerten Nebenwirkungen und wuchsen normal ins Erwachsenenalter auf. Kurze Zeit nach dem Start der ADA-SCID-Studie folgten weitere Gentherapie-Studien in anderen Anwendungsgebieten wie Krebs (1991) und kardiovaskuläre Erkrankungen (1994).

Nach den anfänglich vielversprechenden Studien eignete sich 1999 ein folgenschwerer Rückschlag: Der US-Amerikaner Jesse Gelsinger litt an einem Mangel an Ornithin-Transcarbamylase (OTC), einer erblich bedingten Stoffwechselstörung der Leber. In einer klinischen Studie wurde ihm ein adenoviraler Vektor mit der genetischen Information für OTC in die Leber verabreicht. Daraufhin reagierte das Immunsystem des 18-Jährigen über: Es kam zu einem Zytokinsturm (d. h. einer übermäßigen Ausschüttung bestimmter Proteine, die eine Entzündungsreaktion auslösen können), und vier Tage später starb der junge Patient an Multiorganversagen. Als Konsequenz stoppte die US-Zulassungsbehörde FDA Gentherapie-Studien mit

adenoviralen Vektoren. Die meisten Firmen zogen sich aus dem Feld der Gentherapie zurück. Die Forschung in der akademischen Welt ging jedoch weiter und fokussierte sich dabei auf Vektoren mit einem besseren Sicherheitsprofil – also auf Adeno-assoziierte Viren sowie Retro- bzw. Lentiviren.

Drei Jahre später gab es erneut einen Rückschlag bei Patienten, die wegen einer schweren kombinierten Immundefizienz mit einem lentiviralen Vektor therapiert wurden. Zwar entwickelten die behandelten Kinder ein normales Immunsystem, doch erkrankten einige von ihnen an Leukämie. Denn die lentiviralen Vektoren hatten sich in das Erbgut der Zielzellen integriert und dadurch unbeabsichtigt krebsfördernde Gene in der Nachbarschaft aktiviert (Insertionsmutagenese). Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die Sicherheit von lentiviralen Vektoren weiter verbessert, und heutzutage können sie benachbarte Gene nicht mehr aktivieren.

Zehn weitere Jahre sollten vergehen, bis 2012 das erste Gentherapeutikum in der EU zugelassen wurde: Alipogen tiparvovec, ein nicht-zellbasiertes AAV-Gentherapeutikum zur Behandlung der familiären Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD). Bei der meist im Kindesalter diagnostizierten seltenen Erbkrankheit bildet der Körper das Enzym Lipoproteinlipase nicht, und es sammeln sich Fettpartikel im Blut an. Hierdurch kommt es neben Fettablagerungen in der Haut (Xanthomen) auch zu schmerzhaften Entzündungen der Bauchspeicheldrüse. 2015 folgte die EU-Zulassung für Talimogen laherparepvec, ein gentechnisch modifiziertes Herpes-simplex-Virus. Es wird zur Behandlung

von Hautkrebs eingesetzt. Das Virus infiziert die Hautkrebszellen und zerstört diese (Onkolyse) (s. S. 36). 2016 wurde ein lentivirales zellbasiertes Gentherapeutikum zur Behandlung der schweren kombinierten Immundefizienz (ADA-SCID) zugelassen (s. S. 36). 2018 bis 2020 folgten weitere Zulassungen, darunter die ersten beiden CAR-T-Zelltherapien (CAR = chimärer Antigenrezeptor) (s. S. 37).

erhöhte sich die Zahl der Gentherapie-Studien wieder deutlich und konnte sich von 2012 bis 2018 mehr als verdoppeln (Abbildung 18).

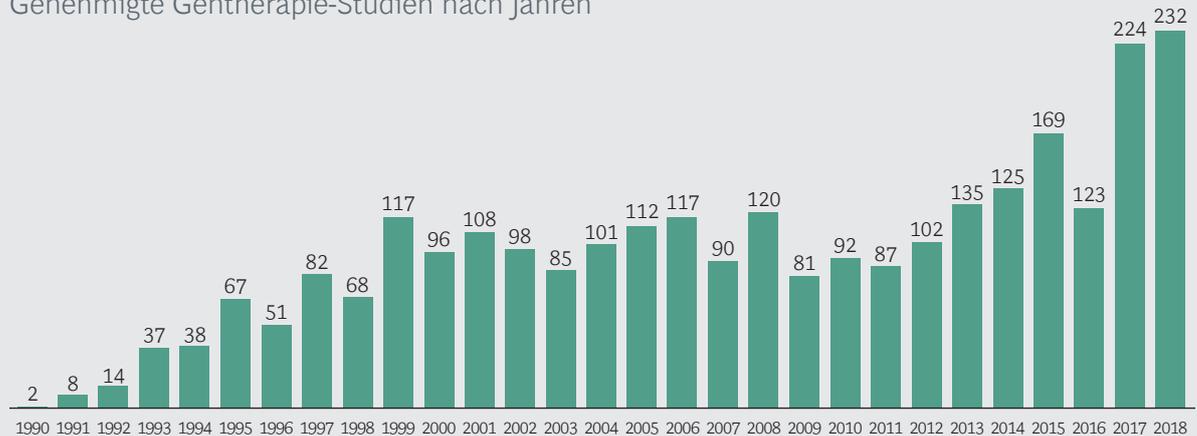
Auch in Deutschland nimmt die Zahl der klinischen Studien für Gentherapeutika in den letzten Jahren kontinuierlich zu (Abbildung 19): Waren es 2008 bis 2012 durchschnittlich etwa sechs Studienanträge pro Jahr, versechsfachte sich die Zahl der Anträge auf 36 im Jahr 2018. Der größte Zuwachs war bei den Phase-III-Studien zu verzeichnen (neun Anträge in den Jahren 2017 und 2018 vs. meist jeweils nur ein Antrag in 2008 bis 2014). Der Studienstandort Deutschland gewinnt damit gerade in der späten Entwicklungsphase von Gentherapeutika zunehmend an Bedeutung.

### Zahl der Gentherapie-Studien steigt an

Die Zahl der klinischen Gentherapie-Studien stieg weltweit von zwei im Jahr 1990 auf 117 in 1999 stark an. Durch die Rückschläge um die Jahrtausendwende blieb die klinische Studienaktivität in etwa auf diesem Level. Erst ab 2012, mit der Marktzulassung des ersten Gentherapeutikums in der westlichen Welt,

**ABBILDUNG 18 | Zahl weltweiter Gentherapie-Studien steigt an**

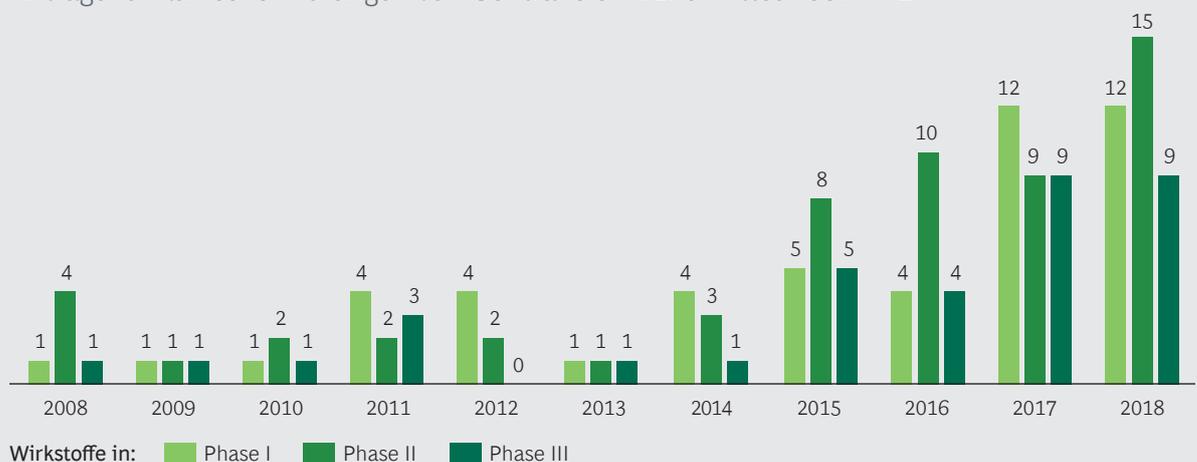
Genehmigte Gentherapie-Studien nach Jahren



Quelle: The Journal of Gene Medicine; URL: <http://www.abedia.com/wiley/years.php>

**ABBILDUNG 19 | Anträge für Gentherapie-Studien beim PEI nehmen kontinuierlich zu**

Anträge für klinische Prüfungen von Gentransfer-Arzneimitteln beim PEI



Wirkstoffe in: ■ Phase I ■ Phase II ■ Phase III

Quelle: Paul-Ehrlich-Institut ([www.pei.de/DE/regulation/klinische-pruefung/bearbeitungsstatistik/statistik-node.html](http://www.pei.de/DE/regulation/klinische-pruefung/bearbeitungsstatistik/statistik-node.html))

## GENTHERAPEUTIKA – HOFFNUNG FÜR KINDER MIT SELTENEN ERKRANKUNGEN



**Prof. Dr. Christoph Klein**  
Dr. von Haunersches Kinderspital,  
LMU München

Schon lange haben Ärzte und Wissenschaftler davon geträumt, die Ursachen monogener Erkrankungen an ihrer Wurzel, auf der Ebene der Gene, zu behandeln. Ein zunehmendes Verständnis der Zellbiologie seltener Erkrankungen, die Entwicklung rekombinanter Vektortechnologien, die Möglichkeit der Aufreinigung und Kultivierung blutbildender Stammzellen und nicht zuletzt die ethische Reflexion über Chancen und Risiken irreversibler Eingriffe in das Genom somatischer Zellen waren die Grundlage für die klinische Erprobung gentherapeutischer Strategien.

Die ersten Erfolge wurden in klinischen Studien zur Behandlung von Kindern mit seltenen angeborenen Störungen des Immunsystems beobachtet (z. B. ADA-SCID, Wiskott-Aldrich-Syndrom). Ein rekombinanter retroviraler Vektor wurde 2016 zur Therapie von ADA-SCID in der EU zugelassen. Um die unbeabsichtigte Aktivierung von Krebsgenen zu verhindern, wurden in jüngerer Zeit vor allem lentivirale Vektoren zur genetischen Korrektur weiterentwickelt. In der EU ist seit 2019 ein lentiviraler Vektor mit einem modifizierten  $\beta$ -Globin-Gen für die Behandlung bestimmter Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie im Alter ab zwölf Jahren zugelassen. Auch Kinder mit monogenen Erkrankungen anderer Organsysteme profitieren von einer neuen Generation von Gentherapeutika, z. B. bei der schweren frühkindlichen Netzhautdystrophie, die in den ersten Lebensjahrzehnten zur Erblindung führt. Seit 2018 kann ein bestimmter Subtyp dieser Erkrankung mit Adeno-assoziierten Viren behandelt werden, die die korrekte Kopie des fehlenden RPE65-Gens in die Netzhaut bringen. Und für Kinder mit spinaler Muskelatrophie, einer progredienten und zum frühen Tode führenden

Degeneration von motorischen Neuronen, wurde kürzlich ein Gentherapeutikum in der EU zugelassen.

Die Geschichte der ATMP begann in der Pädiatrie. Kinderärzte waren und sind Pioniere in der Entwicklung neuer Therapie-modalitäten. Kinder mit seltenen Erkrankungen werden an spezialisierten Zentren betreut, wo sich interdisziplinäre Fachkompetenz und eine am Wohl des Kindes orientierte Medizin mit hohem Engagement und wissenschaftlicher Expertise verbinden. Doch die weitere konzeptionelle Entwicklung, von der klinischen Prüfung bis zur Zulassung, kann nur im Schulterschluss und mit Unterstützung der Industrie erfolgen. Es bleiben viele Dilemmata, die uns auf grundlegende ethische Fragen verweisen: Unter welchen Voraussetzungen sind potenziell irreversible Eingriffe bei Kindern mit seltenen Erkrankungen, die qua ihrer kognitiven Entwicklung deren Folgen nicht vollumfänglich einschätzen können, zu vertreten? Wie werden wir bei neuen Gentherapeutika der ärztlichen Pflicht des "primum nil nocere" gerecht? Auch das Prinzip der distributiven Gerechtigkeit begleitet die Entwicklung neuer Gentherapeutika, deren Marktpreise mittlerweile astronomische Höhen erreicht haben.

Die gemeinnützige und rechtsfähige Care-for-Rare Foundation für Kinder mit seltenen Erkrankungen setzt sich dafür ein, dass alle Kinder, unabhängig von ihrer nationalen oder sozialen Herkunft, Zugang zu einer heilenden Behandlung haben sollten. Care-for-Rare verbindet daher akademische Spitzenforschung in Europa und den USA, um Brücken im Interesse der Waisen der Medizin zu bauen. Immanuel Kant schreibt in seiner *Metaphysik der Sitten*: "Im Reiche der Zwecke hat alles entweder einen Preis oder eine Würde. Was einen Preis hat, an dessen Stelle kann auch etwas anderes als Äquivalent gesetzt werden; was dagegen über allen Preis erhaben ist, mithin kein Äquivalent verstattet, das hat eine Würde." Um dieser fundamentalen Einsicht der europäischen Aufklärung gerecht zu werden, müssen wir uns alle jenseits ökonomischer Interessen für die Achtung der Würde unserer Kinder mit seltenen Erkrankungen einsetzen!



### Spendenkonto:

Care-for-Rare Foundation

IBAN: DE93 6305 0000 0000 0035 33

SWIFT-BIC: SOLADES1ULM

Gemäß ihres Leitmotivs "erkennen – verstehen – heilen" engagiert sich die Care-for-Rare Foundation in verschiedenen Bereichen, um Kindern mit seltenen Erkrankungen Hoffnung auf Heilung zu geben. Dabei ist die Care-for-Rare Foundation auf Ihre Hilfe angewiesen: Bitte unterstützen Sie unsere Arbeit mit einer Spende.

Für Fragen rund um Ihre Spende und unsere Förderprogramme wenden Sie sich bitte an Stefanie zu Sayn-Wittgenstein:

[stefanie.sayn-wittgenstein@care-for-rare.org](mailto:stefanie.sayn-wittgenstein@care-for-rare.org)

## Gentherapie-Studien vor allem gegen Krebs und Erbkrankheiten

Die meisten der weltweit durchgeführten Gentherapie-Studien adressieren Krebserkrankungen (67%), wobei die CAR-T-Zelltherapien überwiegen. Es folgen die monogenetischen Erbkrankheiten mit 12% sowie Infektionskrankheiten und Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit je 6% (Abbildung 20).

## CAR-T-Zelltherapien als neuer Behandlungsansatz gegen Krebs

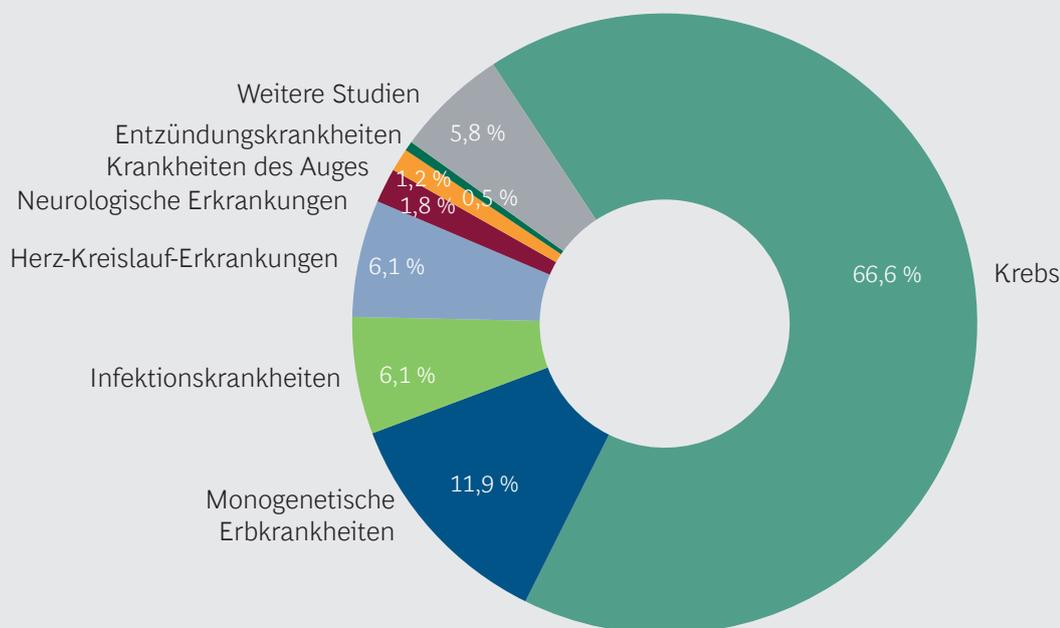
Das körpereigene Immunsystem von Krebspatienten zeigt Schwächen, da seine Immunzellen (T-Zellen) die Tumorzellen nicht (mehr) erkennen und folglich auch nicht zerstören können. Erste Versuche, dies zu überwinden, knüpften an Beobachtungen aus dem späten 19. Jahrhundert an, dass Tumore mitunter schrumpfen, wenn Krebspatienten eine Infektion durchmachen. Seit den 1980er Jahren wurden Therapien entwickelt, die T-Zellen gegen die Tumorzellen aktivieren, wobei rekombinante Botenstoffe (Interferon alpha) und monoklonale Antikörper eine wichtige Rolle spielen. Ab 2011 kamen die Checkpoint-Inhibitoren hinzu. Diese Immunonkologika greifen die Krebszellen nicht direkt an, sondern helfen dem

Immunsystem, den Krebs zu bekämpfen. Dieses Arsenal an Biopharmazeutika zur Krebsbehandlung wurde jüngst durch den Einsatz gentechnisch modifizierter T-Zellen, sogenannter CAR-T-Zellen, erweitert; sie gehören zu den zellbasierten Gentherapeutika. Hierbei werden dem Patienten T-Zellen entnommen und im Labor gentechnisch modifiziert, sodass sie auf der Oberfläche zusätzlich einen chimären Antigenrezeptor (CAR) zur Erkennung bestimmter Krebszellen exprimieren. In den meisten Fällen erfolgt das Einbringen der CAR-Gene in die T-Zellen mittels retro- oder lentiviraler Vektoren. Da diese Vektoren in das Wirtszellgenom integrieren, ist sichergestellt, dass auch Tochterzellen das Gen weiter exprimieren. Die aufgerüsteten T-Zellen werden dem Patienten zurückgegeben und können diejenigen Tumorzellen erkennen und zerstören, die das entsprechende Antigen auf ihrer Oberfläche tragen. Daher ist die Anwendung von CAR-T-Zellen insbesondere bei solchen Tumoren sinnvoll, die ein spezifisches Antigen auf der Oberfläche exprimieren, das auf "normalen" Zellen nicht oder nur sehr selten vorkommt (Abbildung 21).

Die genetisch modifizierten Immunzellen und ihre Tochterzellen verbleiben über Monate und zum Teil sogar Jahre im Körper und können erneut gebildete

ABBILDUNG 20 | Gentherapie-Studien vor allem gegen Krebs und Erbkrankheiten

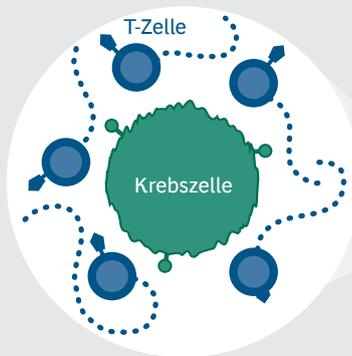
Weltweite Gentherapie-Studien nach Indikationen



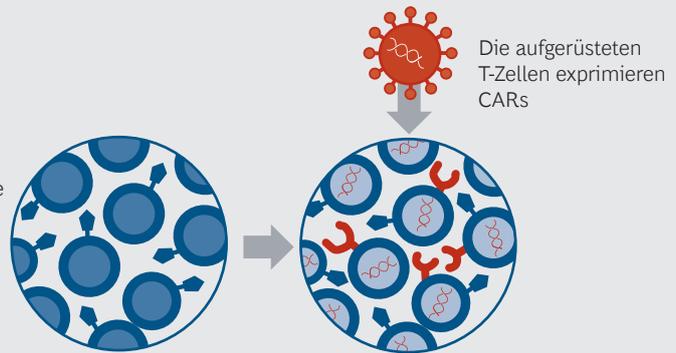
Anmerkung: Kumulative Daten, d. h., Datensatz umfasst sowohl abgeschlossene als auch gegenwärtig laufende Studien  
Quelle: The Journal of Gene Medicine; URL: <http://www.abedia.com/wiley/indications.php>; Stand: Dezember 2019

## ABBILDUNG 21 | Wie funktioniert eine CAR-T-Zelltherapie?

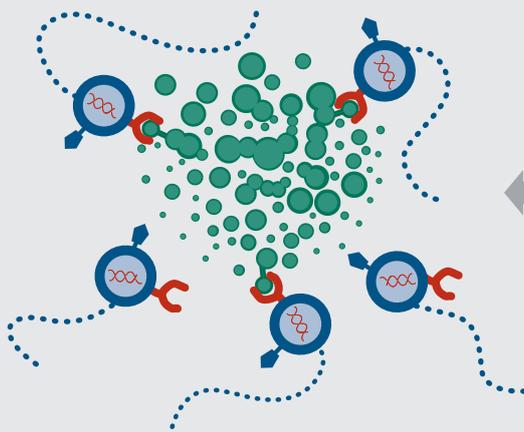
1 Das Immunsystem (T-Zellen) eines Krebspatienten erkennt Krebszellen nicht



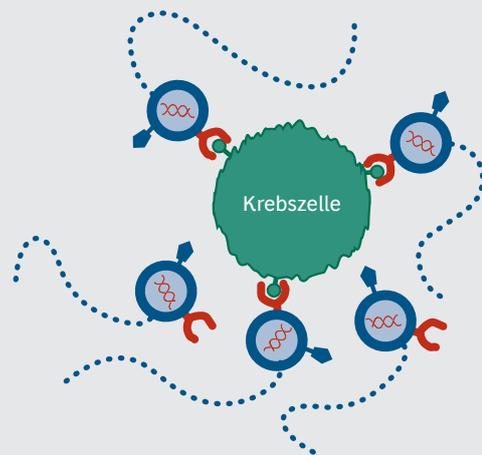
2 T-Zellen werden gentechnisch so verändert, dass sie chimäre Antigenrezeptoren (CARs) exprimieren



4 Die CAR-T-Zellen zerstören die Krebszellen



3 Der CAR erkennt die Zielstrukturen auf der Oberfläche der Krebszelle



Quelle: vfa bio; BCG

Tumorzellen wiederholt angreifen. Für die Erfassung von Langzeitdaten zu Sicherheit und Wirksamkeit hat die EMA die Hersteller verpflichtet, die mit CAR-T-Zelltherapien behandelten Patienten bis 20 Jahre nach erfolgter Zulassung nachzubeobachten.

Die CAR-T-Zelltherapie kann mit schweren Nebenwirkungen ablaufen – gerade, wenn das Immunsystem stark aktiviert wird und den Kampf gegen den Krebs erfolgreich aufnimmt. Hier kann es zu einer überschießenden Immunreaktion, einem sogenannten Zytokinsturm, kommen. Um diesen kontrollieren zu können, wird Tocilizumab, ein Interleukin-6-Inhibitor, eingesetzt. Teilweise können auch neurologische

Nebenwirkungen wie etwa Entzündungsreaktionen des Gehirns, Verwirrheitszustände oder Sprachstörungen auftreten, deren genaue Ursachen derzeit noch erforscht werden.

Eingesetzt werden CAR-T-Zelltherapeutika erst, wenn andere Therapien versagt haben. Bislang ist die CAR-T-Zelltherapie nur gegen eine kleine Gruppe hämatologischer Tumore zugelassen. Zudem adressieren alle zugelassenen CAR-T-Zelltherapien derzeit noch das gleiche Oberflächenantigen (CD19). CAR-T-Zelltherapien gegen Krebszellen mit anderen Antigenen sowie auch solche gegen solide Tumore sind gegenwärtig aber in der klinischen Entwicklung.

In den folgenden Abschnitten wird der Nutzen von Gentherapeutika für Patienten anhand einiger Beispiele verdeutlicht.

## In der EU zugelassene Gentherapeutika

### Gentherapie gegen Schwarzen Hautkrebs

**Talimogen laherparepvec** ist ein Herpes-simplex-Virus, das gentechnisch verändert wurde, um seine Vermehrung ausschließlich in Tumorzellen sicherzustellen sowie für eine verstärkte Immunantwort gegen die Tumorzellen durch Expression des Botenstoffes GM-CSF zu sorgen. Das so veränderte Virus wird direkt in den Tumor vom Typ Schwarzer Hautkrebs injiziert. Dieses Gentherapeutikum ist das erste und bislang einzige in der EU zugelassene onkolytische Virus, also ein Virus, das Tumorzellen infiziert und lysiert.

Talimogen laherparepvec wurde in einer Phase-III-Studie mit 436 Patienten mit fortgeschrittenem Schwarzen Hautkrebs (inklusive Patienten mit Lungen- und anderen Fernmetastasen) gegen GM-CSF als Vergleichstherapie untersucht. Das mediane Gesamtüberleben betrug 23,3 Monate in der Gentherapie-Gruppe gegenüber 18,9 Monaten in der Kontrollgruppe. Im Rahmen einer Subgruppenanalyse für Patienten mit fortgeschrittenem Schwarzen Hautkrebs ohne Lungen- oder andere Fernmetastasen konnte gezeigt werden, dass nach der gentherapeu-

tischen Behandlung fast doppelt so viele Patienten (45,6 %) nach fünf Jahren noch am Leben waren (Kontrollgruppe: 23,4 %) (Abbildung 22, links). Dieser Prozentsatz blieb bei den mit Talimogen laherparepvec behandelten Patienten über weitere 2,5 Jahre stabil (Abbildung 22, rechts).

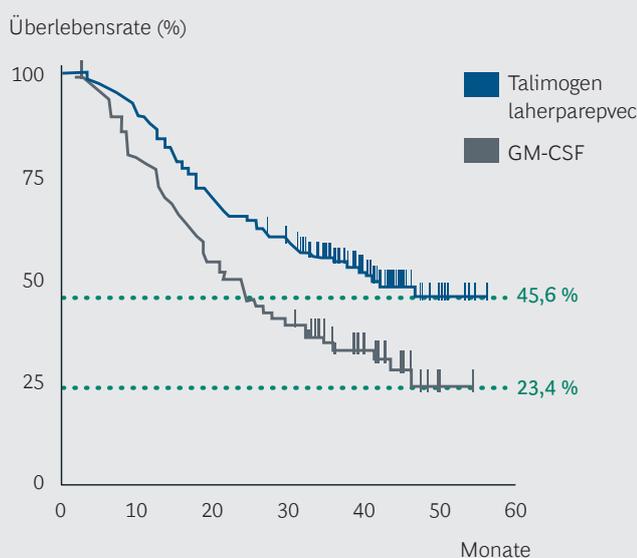
Die Wirksamkeit von Talimogen laherparepvec wird gegenwärtig auch in Kombination mit Checkpoint-Inhibitor-Antikörpern gegen Schwarzen Hautkrebs sowie andere Tumorerkrankungen erprobt.

### Gentherapie bei der Immundefizienz ADA-SCID

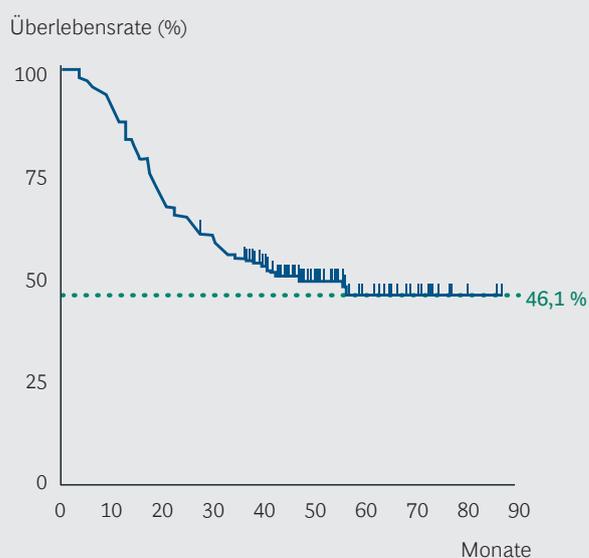
Ein weiteres zugelassenes Gentherapeutikum besteht aus **CD34-positiven Blutstammzellen, die für das Adenosin-Desaminase-Gen kodieren**. Es findet Anwendung bei der Behandlung der schweren kombinierten Immundefizienz (ADA-SCID, wobei SCID für "severe combined immunodeficiency" steht) – einer Erbkrankheit, bei der das Enzym Adenosin-Desaminase (ADA) fehlt oder defekt ist. Die meisten Betroffenen sterben vor dem Erreichen des zweiten Lebensjahres. Bekannt wurde diese Erkrankung in den 1970er Jahren in den USA durch den sogenannten *Bubble Boy* David Vetter, der in einem speziellen Zelt von der Außenwelt abgeschirmt wurde, um Infektionen zu verhindern. Zwar können diese Patienten mit einer Knochenmarktransplantation behandelt werden, doch häufig wird kein passender Spender gefunden.

**ABBILDUNG 22 | Talimogen laherparepvec erhöht Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit fortgeschrittenem Hautkrebs**

#### Phase-III-Studie<sup>1</sup>



#### Langzeitanalyse<sup>2</sup>



**Anmerkung:** Dargestellt ist eine Subgruppenanalyse der Phase-III-OPTiM-Studie der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ohne Lungen- oder andere Fernmetastasen (n = 163 im Talimogen-laherparepvec-Arm, n = 86 im GM-CSF-Arm). Die Langzeitanalyse (rechts) umfasst die Phase-III-Studie sowie 30 Monate Nachuntersuchung  
**Quelle:** <sup>1</sup>Andtbacka RH et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2015 Sep 1;33(25):2780–2788  
<sup>2</sup>Andtbacka RHI, et al. 7th European Post-Chicago Melanoma/Skin Cancer Meeting 2017; abstract and oral presentation

Seit 2016 ist ein zellbasiertes Gentherapeutikum zugelassen, wobei dem Patienten autologe CD34-positive Blutstammzellen entnommen werden, denen mit einem retroviralen Vektor das Gen für die humane Adenosin-Desaminase übertragen wird. Die Zellen, die fortan eine funktionierende Version des Enzyms herstellen, werden dem Patienten mittels Infusion zurückgegeben.

### Krebsbehandlung durch Gentherapie

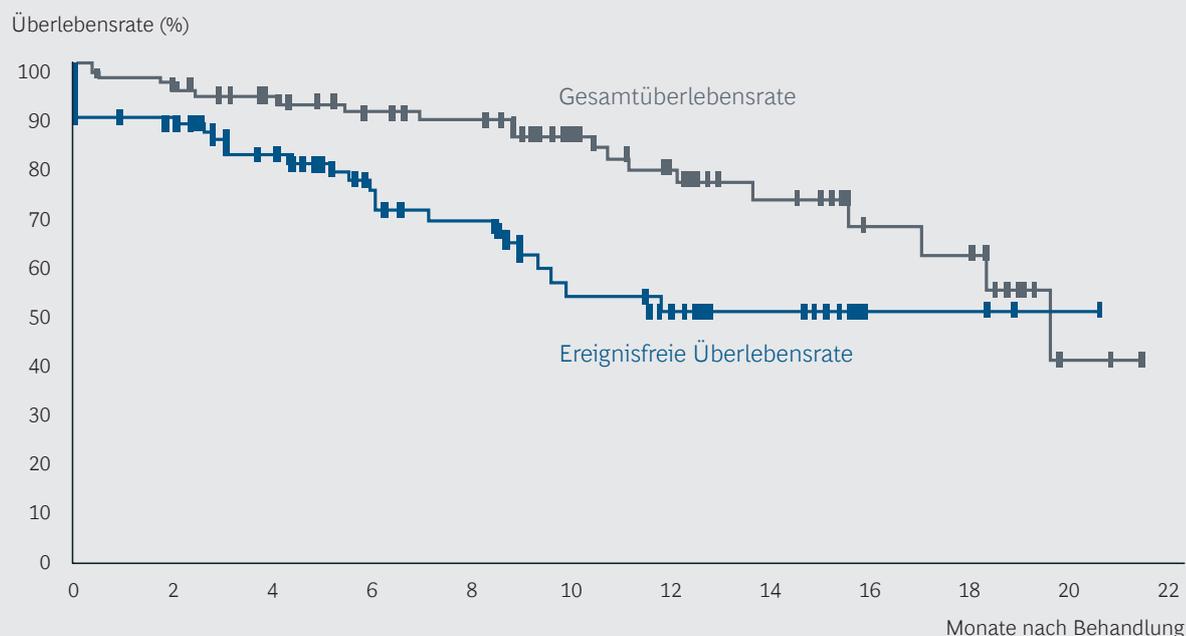
**Tisagenlecleucel** ist das erste zellbasierte Gentherapeutikum, das als CAR-T-Zelltherapie zugelassen wurde. Es erkennt das Antigen CD19 auf der Oberfläche von B-Zellen. Zugelassen ist es zur Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) (Rezidiv: Rückfall; refraktär: behandlungsresistent) sowie von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL). ALL ist eine besondere Form von Blutkrebs, bei der sich bestimmte weiße Blutkörperchen im Knochenmark unkontrolliert vermehren. Diese verdrängen dort gesunde blutbildende Zellen und führen zu Funktionsstörungen durch Einwanderung in andere Organe. Die Patienten leiden häufig unter Fieber, Blutungen, Knochen-schmerzen, Lymphknotenschwellungen, Milz- und/oder Lebervergrößerung. ALL ist die häufigste Leu-

kämieform bei Kindern (mit ungefähr 500 Fällen pro Jahr in Deutschland), kommt aber auch bei älteren Menschen vor. Wie ALL gehört auch DLBCL zu den seltenen Erkrankungen.

In einer globalen Phase-II-Studie in 25 Zentren mit 75 Patienten mit CD19-positiver rezidivierender oder refraktärer ALL wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel untersucht. Alle Patienten wurden im Rahmen der Studie mit Tisagenlecleucel behandelt (Abbildung 23). Die ereignisfreie Überlebensrate lag nach sechs Monaten bei 73 % und nach 12 Monaten bei 50 %; die Gesamtüberlebensrate betrug nach sechs Monaten 90 %, nach 12 Monaten 76 % im Vergleich zu einer medianen Gesamtüberlebensrate von vier bis sechs Monaten bei der Standardtherapie. Im Bereich der Krebsbehandlung ist dies eine sehr deutliche Erhöhung der Überlebensrate. Noch nach 20 Monaten konnten CAR-T-Zellen im Blut der behandelten Personen nachgewiesen werden.

**Axicabtagen ciloleucel** ist die zweite zugelassene CAR-T-Zelltherapie. Sie dient der Behandlung des DLBCL und des primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL). Wie Tisagenlecleucel erkennt auch dieses zellbasierte Gentherapeutikum CD19 auf der Oberfläche kanzerogener B-Zellen.

**ABBILDUNG 23 | Tisagenlecleucel erhöht Überlebensrate bei Patienten mit akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)**



**Anmerkung:** Daten einer globalen Phase-II-Studie in 25 Zentren mit 75 Patienten (Kinder und junge Erwachsene mit wiederkehrender oder refraktärer CD19+-B-Zell-ALL). Die Patienten erhielten jeweils eine Infusion von Tisagenlecleucel, einer anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie  
**Quelle:** Maude SL et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018 Feb 1;378(5):439-448

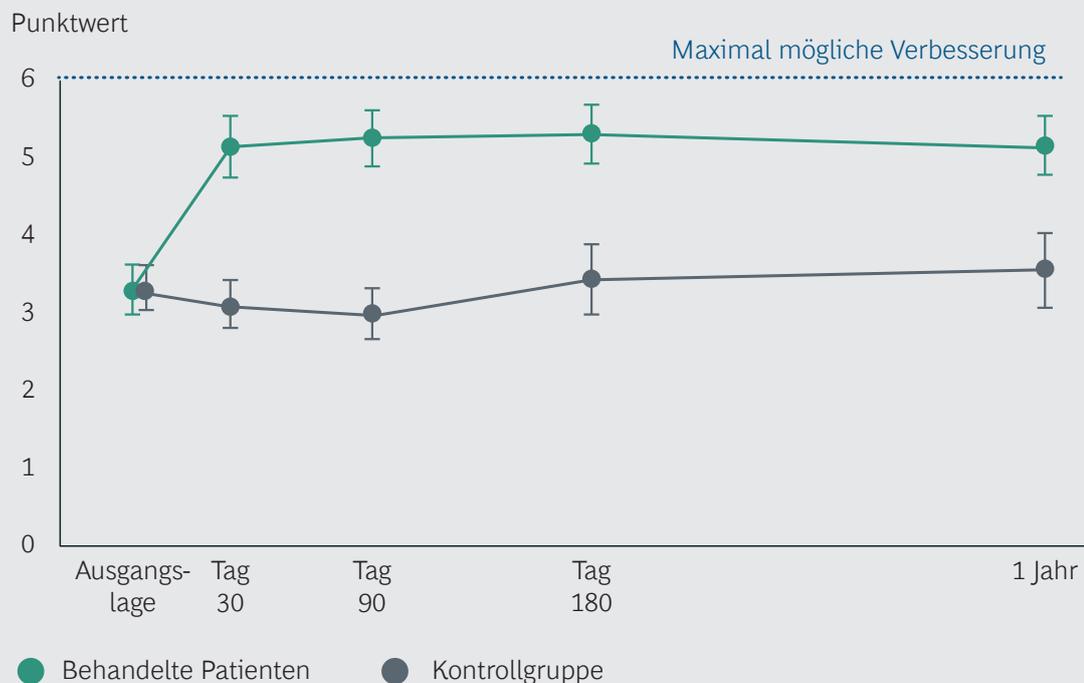
## Gentherapie bei einer Augenkrankheit

**Voretigen neparvovec** ist ein nicht-zellbasiertes Gentherapeutikum. Es besteht aus einem rekombinanten Adeno-assoziierten Virus, das die genetische Information zur Herstellung des intrazellulären Proteins RPE65 enthält. Dieses Protein fehlt oder ist defekt bei Patienten mit bestimmten erblichen Netzhautdystrophien wie z. B. der Leberschen ererbten Amaurose, einer seltenen, autosomal-rezessiv vererbten Netzhauterkrankung, die zum Verlust der Sehkraft führt. Zugelassen ist Voretigen neparvovec zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen (wie bei der Leberschen ererbten Amaurose) beruht. Die Patienten müssen über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen. Das Gentherapeutikum wird direkt unter die Netzhaut injiziert.

Wirksamkeit und Sicherheit von Voretigen neparvovec wurden im Rahmen einer offenen, randomisierten Phase-III-Studie mit 31 Patienten (Mindestalter drei Jahre) untersucht. Da das Gentherapeutikum nicht wirken kann, wenn bereits alle Netzhautzellen abgestorben sind, müssen die Patienten noch ausreichend Netzhautzellen für eine mögliche Behandlung aufweisen. Als Wirksamkeitskriterium (primärer End-

punkt) diente die Änderung der MLMT-Leistung ein Jahr nach Behandlung. MLMT steht für *multi-luminance mobility testing* (Mobilitätstest unter variablen Lichtbedingungen). Im Rahmen des MLMT-Tests müssen die Patienten einen Hindernisparcours bei unterschiedlichen Lichtverhältnissen möglichst schnell und fehlerfrei meistern. Insgesamt wurden sieben unterschiedliche Lichtstufen getestet, denen ein jeweiliger Punktwert zugewiesen wurde (die hellste Stufe bekam 0 Punkte und entsprach einem hell ausgeleuchteten Büro; die dunkelste bekam 6 Punkte und entsprach einer mondlosen Sommernacht). 13 von 20 (65 %) mit der Gentherapie behandelten Patienten waren nach der Behandlung in der Lage, den MLMT auf der dunkelsten Lichtstufe zu absolvieren, während dies keiner aus der Kontrollgruppe schaffte. Insgesamt verbesserte sich die MLMT-Leistung bei den behandelten Patienten um 1,8 Punkte vs. 0,2 Punkte bei der Kontrollgruppe (Abbildung 24). Das bedeutet, dass mit Voretigen neparvovec behandelte Patienten in der Lage waren, den Parcours bei schlechteren Lichtverhältnissen (entspricht einem höherem Punktwert) zu meistern als die Kontrollgruppe. Die Verbesserung des Sehvermögens der Patienten wurde über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren aufrechterhalten.

**ABBILDUNG 24 | Voretigen neparvovec verbessert Sehfähigkeit bei Patienten mit Leberscher erbter Amaurose**



**Anmerkung:** Daten einer offenen, randomisierten Phase-III-Studie an zwei Zentren in den USA. Patienten (mindestens drei Jahre alt) wurden zufällig zur Gentherapie- (n = 21) oder Kontrollgruppe (n = 10) eingeteilt. Von diesen Patienten nahmen 20 bzw. 9 an der Studie teil. Die Gentherapiegruppe erhielt eine bilaterale, subretinale Injektion von  $5 \times 10^{11}$  Vektorgenomen in 0,3 ml Volumen. Dargestellt ist der primäre Endpunkt (Änderung in MLMT-Leistung nach einem Jahr – gemessen anhand des Punktwertes; MLMT: Multi-Luminance Mobility Testing, d. h., Patienten müssen Parcours mit Hindernissen bei unterschiedlichen Lichtverhältnissen möglichst schnell und fehlerfrei meistern)

**Quelle:** Russell S et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Aug 26;390(10097):849–860

# GENTHERAPIE BEI NETZHAUTERKRANKUNGEN – HOFFNUNGEN UND HERAUSFORDERUNGEN AUS PATIENTENSICHT



**Markus Georg**  
Geschäftsführer PRO RETINA  
Deutschland e. V.,  
Fachbereich Diagnose  
und Therapie

Die Genersatztherapie ist inzwischen auch in der Augenheilkunde angekommen, und zwar zur Behandlung einer seltenen Unterform einer hereditären Netzhautdystrophie. Das Auge als gut zugängliches und durch die Blut-Retina-Schranke privilegiertes Organ scheint sich für gentherapeutische Anwendungen gut zu eignen.

## Was sind hereditäre Netzhautdystrophien?

Es handelt sich um durch eine Genmutation verursachte Netzhauterkrankungen, die durch eine Degeneration von Photorezeptoren zu einem fortschreitenden Verlust des Sehvermögens bis hin zur Erblindung führen. Zudem können Netzhautdystrophien im Rahmen komplexer Syndrome mit Befall auch anderer Organe auftreten. Der Krankheitsbeginn und die Geschwindigkeit des Krankheitsverlaufes können individuell sehr unterschiedlich sein, sehr häufig tritt aber langfristig eine Erblindung im sozialrechtlichen Sinne bis hin zum völligen Verlust jeglicher Lichtwahrnehmung auf.

Es sind inzwischen wohl über 200 Genmutationen bekannt, die Netzhautdystrophien verursachen können. Für eine einzelne seltene Unterform, die biallelische RPE65-Mutation, steht mittlerweile ein Gentherapeutikum zur Verfügung, das durch einen netzhautchirurgischen Eingriff subretinal verabreicht wird.

## Welche Erwartungen verbinden Patienten mit diesem Meilenstein?

Da eine krankheitsverursachende Genmutation durch das Einbringen einer "gesunden" Gensequenz im Sinne eines kausalen Therapieansatzes ersetzt werden soll, würden Patienten idealerweise auf eine Heilung hoffen, also darauf, "mit einer gesunden Netzhaut wieder normal sehen zu können" (Zitat einer betroffenen Patientin). Bei näherer Betrachtung erscheint diese Erwartung allerdings zu optimistisch, da bei Therapiebeginn in der Regel schon ein fortgeschrittener Verlust an funktionellem Netzhautgewebe vorliegen dürfte, der nicht rückgängig gemacht werden kann.

In Anbetracht dessen werden betroffene Menschen zumindest aber auf eine spürbare Verbesserung ihres Sehvermögens und

ihrer Lebensqualität durch diese Behandlung hoffen. Dies würde nämlich eine erstmalige Umkehr einer ansonsten kontinuierlichen Abwärtsspirale bedeuten und könnte daher für den einzelnen Patienten direkt erfahrbar sein. Auch sollte solch ein positiver Therapieeffekt möglichst dauerhaft sein und idealerweise lebenslang anhalten. Als minimalen Therapieeffekt würden betroffene Patienten wenigstens einen anhaltenden Krankheitsstillstand oder zumindest eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufes erwarten.

Und selbstverständlich soll diese neuartige Therapie auch kurz- und langfristig keine gravierenden Schädigungen mit sich bringen und für unser Gesundheitssystem finanzierbar sein.

## Welche Erwartungen haben Patienten an Therapiestudien?

Wirksamkeit und Sicherheit sollten durch vergleichende Studien anhand patientenrelevanter Endpunkte – einschließlich Daten zur visuellen Lebensqualität – belegt werden. Dabei sind wir uns darüber im Klaren, dass im Hinblick auf eine angemessene Dauer von Zulassungsstudien gerade bei solch schleichend verlaufenden chronischen Erkrankungen Kompromisse eingegangen werden müssen zwischen dem dringenden Bedarf an einer rasch verfügbaren Therapie einer bislang unbehandelbaren Erkrankung einerseits und belastbaren Aussagen zu Langzeitwirksamkeit und -risiken andererseits. Deshalb gehen wir davon aus, dass zum Zeitpunkt der Zulassung solcher innovativen Therapien noch nicht alle Fragen zu Nutzen und Risiken abschließend zu beantworten sind. Umso wichtiger ist daher aus Patientensicht, dass gerade bei einer sich über Jahrzehnte erstreckenden Erkrankung auch nach erfolgter Zulassung weiterhin aussagefähige Daten zu Langzeitwirksamkeit und Nebenwirkungen erhoben werden, um irgendwann den wirklichen Stellenwert dieser aufwendigen Therapie bewerten zu können.

## Weitere Fragen

Welche Patienten kommen für eine Genersatztherapie in Betracht, und welche ggf. auch nicht? Welches ist der geeignete Zeitkorridor für eine erfolgversprechende Anwendung? Welche Applikationsstrategie ist am erfolgversprechendsten? Reicht wirklich eine einmalige Behandlung aus? Muss mittel- oder langfristig damit gerechnet werden, dass ein anfänglicher positiver Therapieeffekt möglicherweise doch wieder verloren geht?

Trotz diverser derzeit noch offener Fragen sehen wir diese Innovation als einen wichtigen Meilenstein auf unserem langen Weg hin zu einer wirksamen Behandlung bislang unheilbarer Augenkrankungen, für den wir sehr dankbar sind. Und natürlich hoffen wir, dass zukünftig solche Therapien auch für andere Formen von Netzhautdystrophien verfügbar werden.

### Gentherapie bei einer Blutkrankheit

**Betibeglogen autotemcel** ist ein zellbasiertes Gentherapeutikum, das für die Behandlung der seltenen Erbkrankheit transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie zugelassen ist. Betroffene können kein funktionsfähiges Hämoglobin herstellen, was zu Anämie und einer lebenslangen Abhängigkeit von Bluttransfusionen führt.

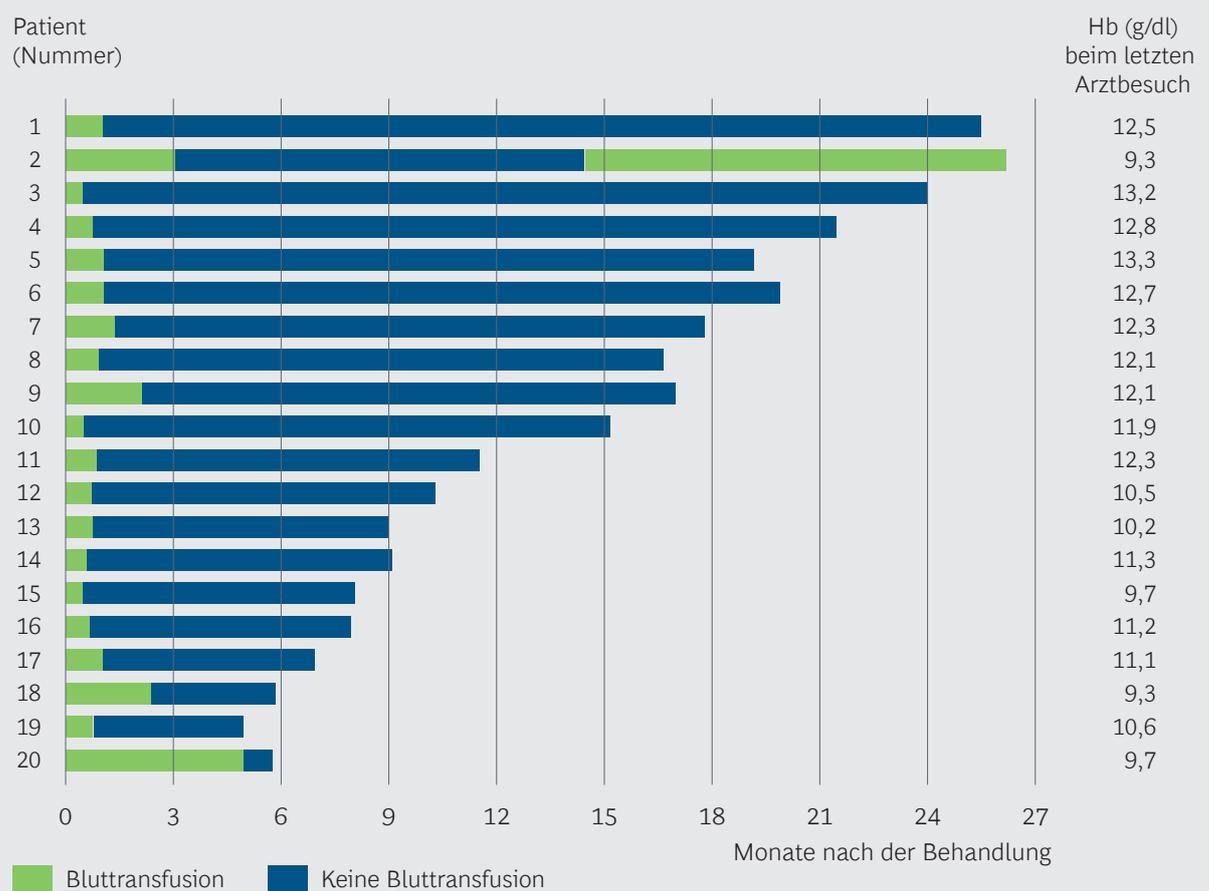
Wirksamkeit und Sicherheit von Betibeglogen autotemcel wurden im Rahmen einer globalen Phase-III-Studie mit 23 Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie analysiert. Den Patienten wurden autologe CD34-positive Blutstammzellen entnommen; diesen wurde mit einem lentiviralen Vektor die genetische Information für die fehlende bzw. defekte  $\beta$ -Hämoglobinkette übertragen. Die Zellen, die fortan eine funktionierende Version des Proteins herstellen,

wurden den Patienten mittels Infusion zurückgegeben. Der primäre Endpunkt war die Transfusionsunabhängigkeit, d. h. ein Hämoglobin(Hb)-Wert von  $> 9$  g/dl (5,6 mmol/l) ohne Bluttransfusion für mindestens zwölf Monate. Bis auf einen Patienten wurden alle Studienteilnehmer transfusionsunabhängig, wobei zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung 20 Patienten behandelt waren und bei zehn Patienten die Gentherapie länger als zwölf Monate zurücklag (Abbildung 25).

### Gentherapie bei Muskelschwund

**Onasemnogen abeparvovec** ist ein nicht-zellbasiertes Gentherapeutikum, das auf einem Adeno-assoziierten viralen Vektor basiert. Die Zulassung in der EU umfasst die Behandlung bestimmter Formen der spinalen Muskelatrophie (SMA).

**ABBILDUNG 25 | Betibeglogen autotemcel verringert Transfusionsabhängigkeit bei Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie**



**Anmerkung:** Daten der HGB207-Studie (NORTHSTAR-2), einer globalen Phase-III-Studie mit 23 transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie-Patienten. Dargestellt ist die Transfusionsabhängigkeit aller Patienten mit mindestens drei Monaten Nachuntersuchung. Zur Behandlung wurden autologe C34+-Stammzellen entnommen und anschließend mit dem lentiviralen Vektor LentiGlobin BB305 transduziert, der ein markiertes adultes Hämoglobin (HbAT87Q) herstellt; die transduzierten Zellen wurden den Patienten reinfundiert. Der primäre Endpunkt ist die Transfusionsunabhängigkeit, d. h. ein Hämoglobin(Hb)-Wert von  $> 9$  g/dl (5,6 mmol/l) ohne Bluttransfusion für mindestens zwölf Monate  
**Quelle:** Präsentation, American Society of Hematology (ASH) 2019

SMA ist eine seltene Erbkrankheit mit Defekten im Überlebens-Motoneuron-1-Gen (SMN1-Gen). Unbehandelt führt eine SMA Typ 1, die schwerste Form der SMA, in mehr als 90 % aller Fälle innerhalb der ersten zwei Lebensjahre zur Notwendigkeit einer ständigen Beatmung oder zum Tod. Betroffene Kinder erreichen keinen der normalen Meilensteine der motorischen Entwicklung. In vielen Fällen sind die Kinder bereits nach wenigen Monaten auf eine Ernährungs- oder Atmungsunterstützung angewiesen.

Durch Onasemnogen abeparvovec lässt sich SMA mit einer einmaligen intravenösen Infusion behandeln, indem eine funktionsfähige Kopie des SMN1-Gens in die Zellen eingebracht wird, das die Funktion des fehlenden oder nicht funktionierenden SMN1-Gens ersetzt. Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen abeparvovec wurden im Rahmen der STRIVE-US-Studie, einer einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie, untersucht. Patienten (jünger als sechs Monate) mit SMA Typ 1 und ein bis zwei Kopien des SMN2-Gens wurde das Gentherapeutikum intravenös verabreicht. Der klinische Endpunkt war

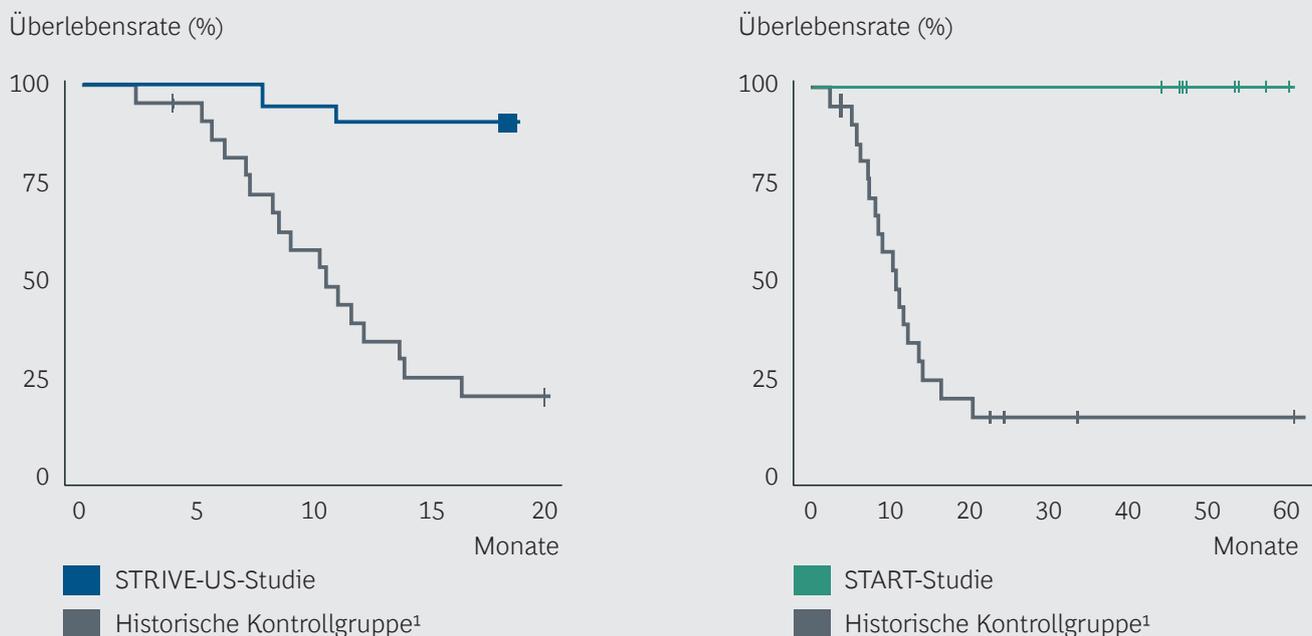
die Überlebensrate (ohne erforderliche permanente externe Beatmung). Fast alle behandelten Patienten (90,9 %) in der STRIVE-US-Studie erreichten den Endpunkt des ereignisfreien Überlebens ohne permanente Beatmung im Alter von 18 Monaten, wohingegen die Überlebensrate im gleichen Zeitraum bei einer historischen Vergleichsstudie bei lediglich ca. 25 % lag (Abbildung 26, links). Die Langzeitnachfolgestudie (START) konnte diesen positiven Trend bestätigen, da alle zehn Patienten, die an der Studie teilnehmen, nach knapp sechs Jahren immer noch am Leben sind und keine permanente Beatmung benötigen (Abbildung 26, rechts). Insgesamt lagen Ende 2019 Sicherheitsdaten von 335 Patienten vor.

### Gentherapeutika in der Zulassung und Entwicklung

Derzeit befinden sich viele Gentherapeutika in der klinischen Entwicklung oder in der Zulassung. Im Rahmen des vorliegenden Berichts sollen vier davon exemplarisch vorgestellt werden.

**ABBILDUNG 26 | Onasemnogen abeparvovec erhöht Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie (SMA)**

Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens (ohne Dauerbeatmung)



<sup>1</sup>Finkel RS, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology. 2014 Aug 26;83(9):810–817

**Anmerkung (Abbildung links):** Daten aus der STRIVE-Studie, einer einarmigen, offenen Phase-III-Studie in mehreren Zentren. Patienten mit SMA Typ 1 und jünger als sechs Monate erhielten eine intravenöse Verabreichung von Onasemnogen abeparvovec. Überlebensrate ist definiert als nicht verstorben oder kein Bedarf an Beatmung  $\geq$  16 Stunden pro Tag für  $\geq$  2 Wochen – in Abwesenheit einer akuten, reversiblen Erkrankung

**Anmerkung (Abbildung rechts):** Daten aus der START-Studie, einer Langzeitnachfolgeuntersuchung von zehn Patienten der Phase-I-Studie (2. Kohorte) mit SMA Typ 1, die zum Zeitpunkt der Behandlung jünger als sechs Monate waren. Alle Patienten aus der 2. Kohorte sind immer noch am Leben und benötigen keine permanente Beatmung

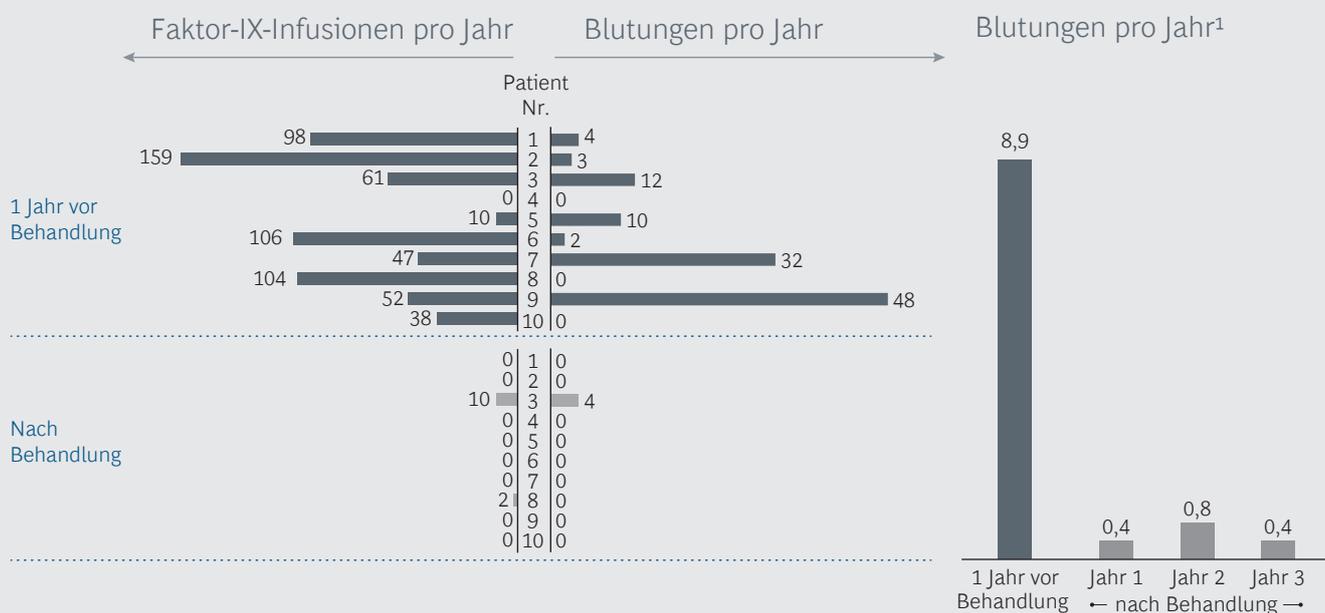
<sup>1</sup>PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research (historische Vergleichsstudie)

**Quelle:** Links: Day et al. Onasemnogene Aeparvovec Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy Type 1: Completed Phase 3 US Study (STRIVE) Efficacy and Safety; Presentation Muscular Dystrophy Association (MDA) 2020; rechts: Medell et al. Gene-Replacement Therapy in Spinal Muscular Atrophy Type 1: Long-Term Follow-Up from the Onasemnogene Aeparvovec Phase I/IIa Clinical Trial; Presentation European Paediatric Neurology Society (EPNS) 2019

**Fidanacogen elaparvec** ist ein AAV-basiertes Gentherapeutikum zur Behandlung der Hämophilie B, das sich in Phase III der klinischen Entwicklung befindet. Die Krankheit zählt zu den umgangssprachlich auch als Bluterkrankheit zusammengefassten Hämophilien, bei denen das Blut Betroffener durch einen X-chromosomalen Gendefekt kaum gerinnen kann. Diese Erkrankung geht klinisch mit großflächigen Blutungen sowie Gelenkeinblutungen einher, die letztlich zu Mobilitätsverlusten durch Gelenkversteifungen führen können. Generell unterscheidet man zwischen Hämophilie A und B, bei denen jeweils das Gen für den Gerinnungsfaktor VIII bzw. IX defekt ist. Das Gentherapeutikum Fidanacogen elaparvec enthält

die sogenannte Padua-Mutation des Faktor-IX-Gens, die die Information für eine besonders wirkungsvolle Variante des Gerinnungsfaktors IX enthält. In einer klinischen Studie mit zehn Patienten, die 2 % oder weniger der normalen Faktor-IX-Aktivität aufwiesen, wurden Wirksamkeit und Sicherheit des Gentherapeutikums untersucht. Acht der zehn Patienten benötigten nach der Behandlung gar keine Faktor-IX-Infusionen mehr, nur ein Patient hatte Blutungen (Abbildung 27, links). Während die Patienten vor der Behandlung im Durchschnitt 8,9-mal pro Jahr bluteten, reduzierte sich die Zahl jährlicher Blutungen im Durchschnitt auf weniger als eine in den drei Jahren nach Anwendung der Gentherapie (Abbildung 27, rechts).

**ABBILDUNG 27 |** Gentherapie mit Fidanacogen elaparvec verringert Blutungshäufigkeit bei Hämophilie-B-Patienten



<sup>1</sup>Ohne chirurgische Eingriffe

**Anmerkung:** Daten einer klinischen Studie an zehn männlichen Patienten mit Hämophilie B und  $\leq 2\%$  Faktor-IX-Aktivität. Die Patienten erhielten  $5 \times 10^{11}$  Vektorgenome pro kg Körpergewicht

**Quelle:** Links: George LA et al. Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant. N Engl J Med. 2017 Dec 7;377(23):2215–2227; rechts: George LA et al. Efficacy and Safety in 15 Hemophilia B Patients Treated With the AAV Gene Therapy Vector Fidanacogene Elaparvec and Followed for at Least 1 Year. ASH Meeting 2019 Dec Poster 3347

**Timrepigen emparvec** ist ein weiteres nicht-zell-basiertes Gentherapeutikum, das in Phase III zur Behandlung der seltenen, X-chromosomal vererbten Netzhautkrankheit Choroideremie geprüft wird. Die Krankheit führt zur fortschreitenden Erblindung aufgrund eines Defekts im Rep1-Gen, das für das Rab-Escort-Protein 1 kodiert. Sein Ausfall ist verantwortlich für den allmählichen Untergang der Aderhaut (Choroidea) des Auges, der später auf das Pigmentepithel und schließlich auf die Netzhaut übergreift. Mittels Timrepigen emparvec, eines rekombinanten AAV-Gentransfervektors, wird eine intakte Kopie des Rep1-Gens in die Netzhautzellen eingeschleust. Im

Rahmen einer klinischen Studie erhielten 14 Patienten eine subretinale Injektion von Timrepigen emparvec in ein Auge – das andere, unbehandelte Auge diente als Vergleich. Als Endpunkt wurde die Veränderung der Sehkraft nach zwei Jahren anhand der Zahl an Buchstaben bestimmt, die auf einer Sehtafel erkannt werden konnten: Bei allen sieben Patienten in der Hochdosisgruppe und bei vier von fünf Patienten in der Niedrigdosisgruppe war die Sehkraft im behandelten besser als im nicht behandelten Auge. Auch die absolute Sehkraft des behandelten Auges hatte sich innerhalb der zwei Jahre bei allen Patienten der Hochdosisgruppe und bei drei von fünf

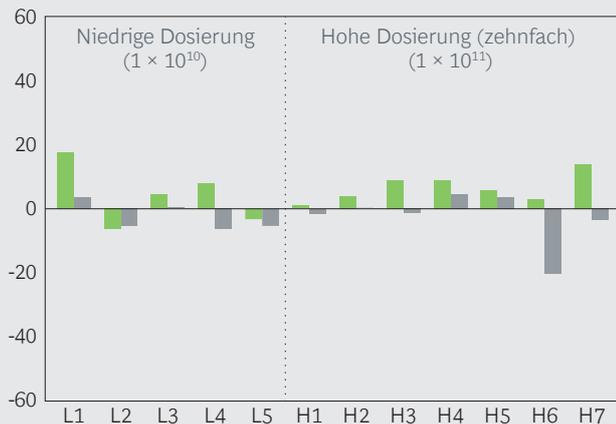
Patienten der Niedrigdosisgruppe verbessert (Abbildung 28, links). Fünf Jahre nach der Gentherapie-Behandlung war dieser positive Effekt weiterhin vorhan-

den, wobei sich die Sehkraft des behandelten Auges bei den meisten Patienten sogar noch weiter verbessert hatte (Abbildung 28, rechts).

## ABBILDUNG 28 | Timrepigen emparvovec verbessert Sehkraft bei Patienten mit Choroideremie

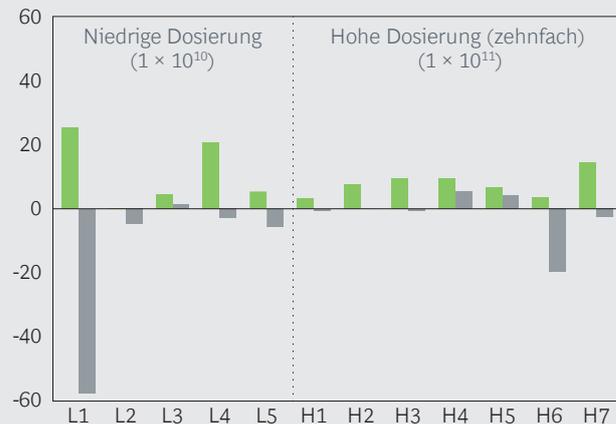
Änderung der Sehkraft nach zwei Jahren

Änderung der Sehkraft gegenüber Ausgangslage<sup>1</sup>



Änderung der Sehkraft bei letztem Arztbesuch (bis zu fünf Jahre)

Änderung der Sehkraft gegenüber Ausgangslage<sup>1</sup>



■ Behandeltes Auge ■ Kontrollauge L1: Patient 1 der Niedrigdosisgruppe H1: Patient 1 der Hochdosisgruppe

<sup>1</sup>Gemäß korrekt erkannten ETDRS-Buchstaben

**Anmerkung:** Daten einer Studie mit 14 Patienten. Die Patienten erhielten eine subretinale Injektion von Timrepigen emparvovec in ein Auge; das andere, unbehandelte Auge diente als Kontrollauge. Zwei Patienten wurden aufgrund von Komplikationen frühzeitig aus der Studie genommen. Dargestellt ist die absolute Veränderung der Sehkraft (gemessen anhand der Veränderung der Zahl der erkannten ETDRS-Buchstaben in einer Sehtafel; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ein Sehtest, der zur Analyse der diabetischen Retinopathie entwickelt wurde) im Vergleich zum Studienbeginn; positive Werte stellen eine Verbesserung, negative Werte eine Verschlechterung der Sehkraft dar

**Quelle:** Xue K et al. Beneficial effects on vision in patients undergoing retinal gene therapy for choroideremia. Nat Med. 2018 Oct;24(10):1507–1512

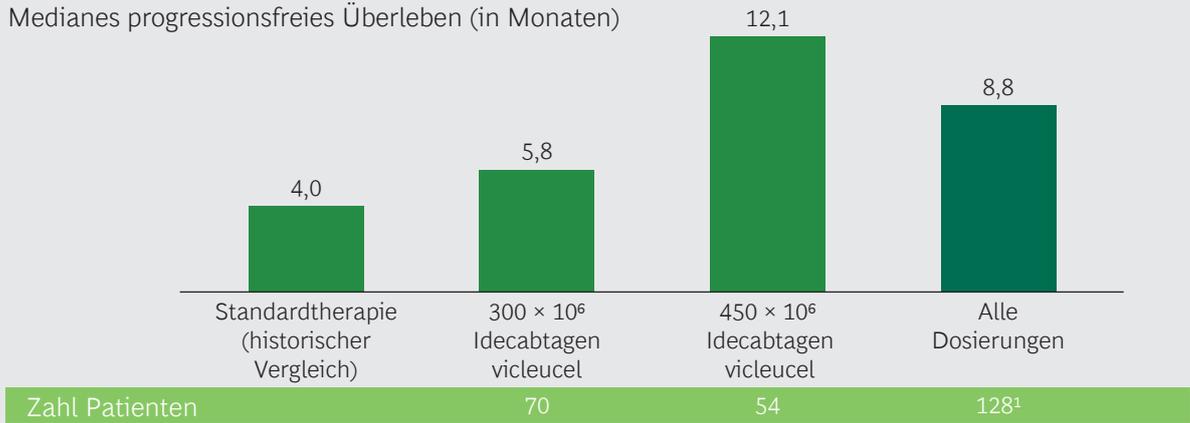
**Idecabtagen vicleucel** (im EU-Zulassungsverfahren) ist ein zellbasiertes Gentherapeutikum zur Behandlung des Multiplen Myeloms, einer besonderen Form von Knochenmarkkrebs. Die Krankheit ist durch eine unkontrollierte Vermehrung von Plasmazellen, der sogenannten Myelomzellen, im Knochenmark gekennzeichnet. Plasmazellen gehören zum körpereigenen Immunsystem und können Antikörper produzieren. Ihre unkontrollierte Vermehrung und Antikörperproduktion beim Multiplen Myelom stört die Produktion anderer Blutzellen im Knochenmark und führt zu Komplikationen wie Anämien und Infektneigung. Durch die Myelomzellen im Knochen kommt es außerdem zu Knochenbrüchen und -schmerzen. Die Zerstörung der Knochensubstanz führt zu einem erhöhten Calciumblutspiegel, und die vermehrte Ablagerung von Proteinen in der Niere kann ein Nierenversagen bewirken.

In den letzten Jahren haben sich die Behandlungsoptionen durch Einführung neuer Wirkstoffe zwar deutlich verbessert. So gibt es neben der autologen Stammzelltransplantation und der Hochdosis-Chemotherapie mehrere beim Multiplen Myelom zugelassene

Wirkstoffe, darunter Immunmodulatoren, Proteasom-inhibitoren und bestimmte monoklonale Antikörper. Dennoch besteht für die betroffenen Patienten ein dringender Bedarf an weiteren Therapieoptionen. Hier könnte Idecabtagen vicleucel einen neuen Behandlungsansatz bieten. Es gehört zur Gruppe der CAR-T-Zelltherapien und richtet sich gegen das Oberflächenprotein BCMA (B-cell maturation antigen), das auf reifen B-Zellen und verstärkt auf Myelomzellen vorkommt. In einer Phase-II-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Idecabtagen vicleucel an Patienten mit refraktärem (d. h. behandlungsresistentem) Multiplen Myelom untersucht (Abbildung 29). Hierbei konnte in Abhängigkeit von der Dosierung das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur Standardtherapie von vier Monaten auf bis zu 12,1 Monate verlängert werden. Die von anderen CAR-T-Zelltherapien bekannten Nebenwirkungen wurden auch hier beobachtet: Häufig, aber mit geringerem Schweregrad kam es zu einem Zytokinsturm (84 %) sowie zu neurologischen Nebenwirkungen (18 %) bei den Studienteilnehmern. Schwere Nebenwirkungen traten bei maximal 6 % der Studienteilnehmer auf.

## ABBILDUNG 29 | Idecabtagen vicleucel erhöht das progressionsfreie Überleben von Patienten mit refraktärem Multiplen Myelom

Medianes progressionsfreies Überleben (in Monaten)



<sup>1</sup>Vier Patienten davon mit geringerer Dosierung

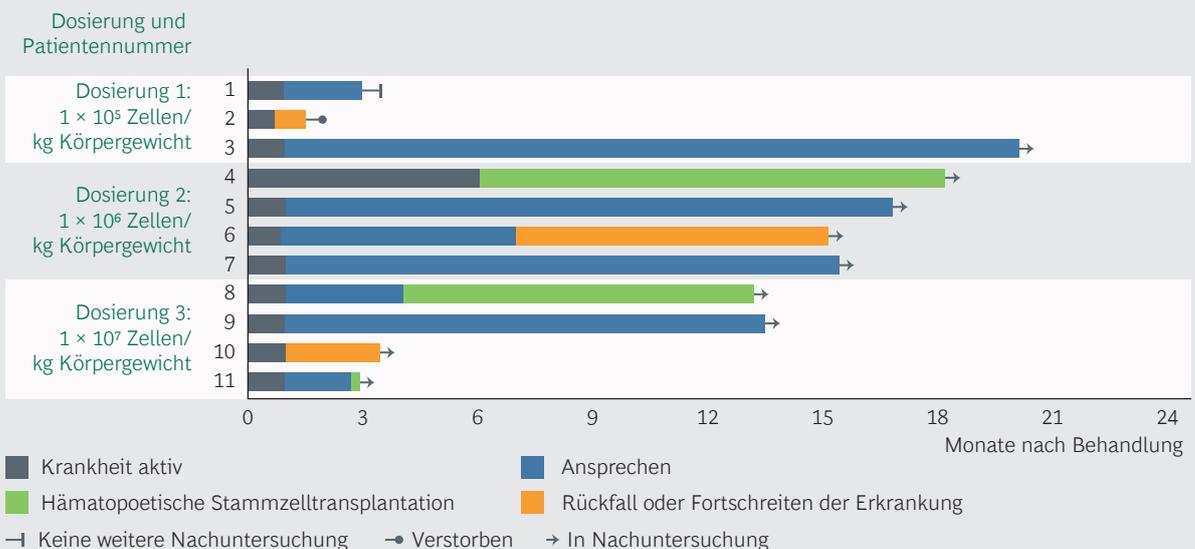
**Anmerkung:** Daten einer Phase-II-Studie mit Patienten mit refraktärem Multiplen Myelom. Alle Patienten waren refraktär bzgl. ihrer letzten Behandlung (Progression während oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapie)

**Quelle:** www.bms.com: Bristol Myers Squibb and bluebird bio to Present Updated Positive Results from Pivotal KarMMA Study of Ide-cel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients at ASCO2020

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) gehören zu den Lymphozyten und können Tumorzellen oder von Viren infizierte Zellen erkennen und abtöten. Anders als T-Zellen sind sie Teil des angeborenen Immunsystems und besitzen keine Antigen-spezifischen Rezeptoren. Trotzdem kommen sie wie T-Zellen für den Einsatz gegen Tumore in Betracht: als **HLA-mismatched-anti-CD19-CAR-NK-Zellen**. Im Rahmen einer Phase-I/II-Studie wurden elf Patienten mit CD19-positivem rezidierten oder refraktären Blutzellkrebs damit behandelt (Abbildung 30). Die NK-Zellen wurden dafür aus Nabelschnurblut eines allogenen Spenders gewonnen und mit einem retroviralen Vektor trans-

duziert, der die genetische Information für einen anti-CD19-CAR sowie für Interleukin-15 (einen Wachstumsfaktor für NK-Zellen) enthielt. So ausgerüstet, konnten sie nach Infusion beim Patienten gezielt Tumorzellen aufspüren. Von den elf behandelten Patienten sprachen acht auf die Behandlung an. Der Effekt trat nach 30 Tagen ein. Die NK-Zellen konnten mindestens über zwölf Monate im Blut nachgewiesen werden. Dabei waren bei keinem der Studienteilnehmer der bei CAR-T-Zelltherapien häufig auftretende Zytokinsturm, neurologische Nebenwirkungen oder Abstoßungsreaktionen gegen die allogenen NK-Zellen zu verzeichnen.

## ABBILDUNG 30 | CAR-NK-Therapie in klinischer Studie erfolgreich bei CD19-positiven Krebsarten



**Anmerkung:** Daten einer Phase-I/II-Studie mit elf Patienten mit wiederkehrendem oder refraktärem CD19-positivem Krebs (NHL oder CLL).

Die Patienten erhielten per Infusion allogene anti-CD19-CAR-NK, die aus Nabelschnurblut gewonnen wurden. Insgesamt wurden drei unterschiedliche Dosierungen analysiert

**Quelle:** Liu E et al. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. N Engl J Med. 2020 Feb 6;382(6):545–553

# Neue Technologien für ATMP

In Forschungslaboratorien und in frühen klinischen Studien werden einige ATMP untersucht, für die neue, vielversprechende Technologien eingesetzt werden. Exemplarisch werden im Folgenden vier dieser vielversprechenden Technologien vorgestellt.

## CRISPR/Cas9-Technik

Die CRISPR/Cas9-Technik dient insbesondere dazu, DNA-Abschnitte positionsgenau in Chromosomen einzufügen oder zu entfernen oder einen defekten Abschnitt in einem Chromosom durch einen intakten zu ersetzen (*Gene Editing*). Diese Technik ist abgeleitet von natürlichen Mechanismen, mit denen Bakterien sich gegen eindringende Viren zur Wehr setzen. Der Name leitet sich von zwei wesentlichen Komponenten dieses Mechanismus ab, nämlich von bestimmten DNA-Abschnitten, die *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR) heißen, sowie dem CRISPR-assoziierten Protein Cas9 – einer Endonuklease, also einem Enzym, das die DNA-Doppelhelix aufschneiden kann.

Die CRISPR/Cas-Technik wurde schnell – als sogenannte Genchirurgie mit der Genschere – zu einem weit verbreiteten Werkzeug in der molekularbiologischen Forschung, um Gene zielgerichtet zu verändern. Sie ist universell einsetzbar, beispielsweise bei Pflanzen, Tieren und Menschen, und kommt auch für Gentherapien bei Patienten mit Erbkrankheiten oder bestimmten Krebserkrankungen in Frage. Wie eine Gentherapie mit CRISPR/Cas9 funktioniert, ist schematisch in Abbildung 31 dargestellt.

Die erste Gentherapie in Europa, die auf dem CRISPR/Cas9-System basiert, wird gegenwärtig zur Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie in der ersten Phase der klinischen Prüfung u. a. in Tübingen und Regensburg getestet. Die erste Patientin, die in diese Studie eingeschlossen wurde, benötigte vor der Behandlung im Schnitt 16 Bluttransfusionen pro Jahr. Bis neun Monate nach der Gentherapie war die Patientin trans-

fusionsfrei und wies normale Blutwerte auf.<sup>1</sup> Für eine abschließende Bewertung sind die Daten weiterer Patienten sowie längere Beobachtungszeiten erforderlich. Weitere Studienergebnisse sind voraussichtlich in den nächsten ein bis zwei Jahren zu erwarten. CRISPR/Cas-Therapien werden auch zur Behandlung anderer Erbkrankheiten entwickelt, z. B. Sichelzellanämie, Hämophilie A, Netzhautstörungen und verschiedene schwere Formen angeborener Immunschwäche.

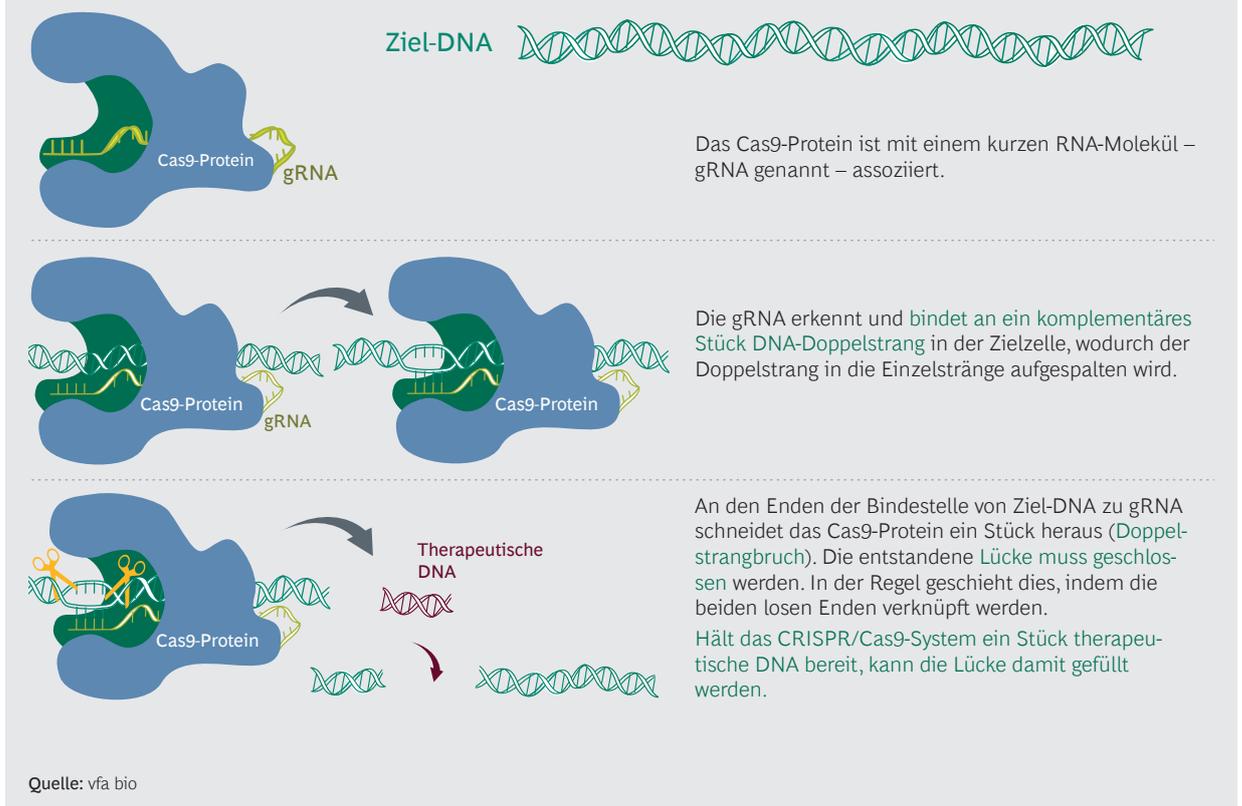
Trotz der hohen Erwartungen, die in diese Technologie gesetzt werden, dürfen die potenziellen Risiken nicht aus den Augen verloren werden. So entdeckten Wissenschaftler in Zellexperimenten mit CRISPR/Cas9 – vermutlich aufgrund einer gewissen Ähnlichkeit der Sequenz der Genschere zu Sequenzen außerhalb der avisierten Zielsequenz – Veränderungen des Genoms an unbeabsichtigten Stellen. Derlei Effekte müssen weiterhin sorgfältig erforscht werden, da solche Veränderungen bei den Patienten zu schweren Nebenwirkungen führen könnten. Die CRISPR/Cas9-Technik wird kontinuierlich weiterentwickelt, um noch präzisere und effizientere Genkorrekturen zu ermöglichen.

## Personalisierte gentherapeutische Krebsvakzine

Das Immunsystem des Menschen kann neben Krankheitserregern wie Bakterien und Viren auch Krebszellen als fremd erkennen und beseitigen. Hierbei spielen die weißen Blutkörperchen, zu denen u. a. die T-Zellen zählen, eine entscheidende Rolle. Durch verschiedene Strategien können jedoch Krebszellen dem Immunsystem entkommen bzw. es unterdrücken, und die Immunzellen können den Tumor dann nicht mehr bekämpfen. Dadurch kann er wachsen und sich im Körper ausbreiten.

<sup>1</sup> <https://www.ukr.de/service/aktuelles/06156.php>

ABBILDUNG 31 | Gene Editing mit CRISPR/Cas9



Ein innovativer Ansatz zur Krebsbekämpfung ist die *Individualized Neoantigen Specific Immunotherapy* (iNeST, individualisierte Neoantigen-spezifische Immuntherapie). Neoantigene sind Proteine auf der Zellmembran von Krebszellen ("Tumorantigene"), die vom Immunsystem als fremd erkannt werden und so eine Immunantwort gegen die Tumorzellen einleiten können. Ermöglicht wird iNeST durch das molekularbiologische Verständnis der Krebsentstehung und durch technologische Verbesserungen in der Genomsequenzierung sowie der Bioinformatik. Im Rahmen von iNeST werden die spezifischen Neoantigene eines jeden Patienten mittels Genomsequenzierung seiner Tumorzellen identifiziert mit dem Ziel, mit einem personalisierten gentherapeutischen Krebsvakin eine hochspezifische Immunantwort gegen den Krebs auszulösen.

Derzeit wird an der Kombination des iNeST-Ansatzes mit anderen Krebstherapien wie Checkpoint-Inhibitoren gearbeitet, die eine Inaktivierung von T-Zellen durch Tumorzellen überwinden können. So befindet sich eine iNeST in Kombination mit Pembrolizumab gegenwärtig in einer Phase-II-Studie gegen metastasiertes Melanom. In einer früheren Phase-I-Studie mit 13 Patienten in dieser Indikation zeigten neun Patienten ein stabiles progressionsfreies Überleben von bis zu 41 Monaten. Diese iNeST wird gegenwärtig zudem in einer Phase-I-Studie bei verschiedenen soli-

den Tumoren in Kombination mit Atezolizumab – einem weiteren Checkpoint-Inhibitor – angewendet.

### TCR-T-Zelltherapie gegen Krebs

Eine mögliche Alternative zu iNeST und der CAR-T-Zelltherapie ist die TCR-T-Zelltherapie: Die T-Zellen des Patienten werden hier (statt mit einem chimären Rezeptor) mit einem zusätzlichen T-Zell-Rezeptor (TCR) ausgestattet. Dieser TCR kann natürlichen Ursprungs oder davon abgeleitet sein. Nach ihrer Vermehrung werden die TCR-T-Zellen – wie CAR-T-Zellen – dem Patienten infundiert, von dem sie stammen.

TCR sind in der Membran von T-Zellen natürlich vorkommende Molekülkomplexe, die erkennen können, dass sich im Inneren einer anderen Zelle Antigene befinden, also körperfremde Proteine (Virusproteine oder Tumorantigene). Das ist möglich, weil jede Zelle Fragmente ihrer inneren Proteine auf der Zelloberfläche präsentiert (in sogenannten HLA-Molekülkomplexen), wo die TCR sie "prüfen" können. Jeder TCR ist dabei – wie ein Antikörper – auf das Erkennen einer ganz bestimmten Struktur spezialisiert. Erkennt eine T-Zelle mit ihrem TCR, dass eine andere Zelle ein Antigen enthält, löst sie bei dieser den programmierten Zelltod aus. Leider verfügt nicht jeder Krebspatient natürlicherweise über T-Zellen mit einem TCR,

der ein Antigen des patientenspezifischen Tumors erkennt. Wenn es aber gelingt, einige seiner T-Zellen gentechnisch mit einem passenden TCR auszurüsten, dann wirken diese an der Tumorthherapie mit – diese Vorstellung steht hinter dem Konzept.

Wenn dies wirksam sein sollte, erweitert die TCR-T-Zelltherapie gegenüber der CAR-T-Zelltherapie das Spektrum der therapeutisch nutzbaren Tumorantigene, weil die CAR-T-Zelltherapie nur gegen Oberflächenantigene gerichtet ist. Ob das Konzept trägt, werden klinische Studien zeigen. Mehrere wurden bereits gestartet, u. a. zur Therapie von Synovialsarkom, Kopf-Hals-Tumoren, Schwarzem Hautkrebs, Multiplem Myelom und anderen hämatologischen Tumoren. Die fortgeschrittensten Entwicklungsprogramme haben die Phase II erreicht.

### Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) zur Zelltherapie

Pluripotente Stammzellen versprechen vielfältige Einsatzmöglichkeiten im Bereich der regenerativen Medi-

zin. Da sie sich unbegrenzt vermehren und sich zu jeder anderen Körperzelle differenzieren können (z. B. Nerven-, Herz-, Bauchspeicheldrüsen- oder Leberzellen), stellen sie eine einzigartige Quelle für Zellen dar, die verwendet werden könnten, um defekte oder untergegangene Zellen zu ersetzen. Induzierte pluripotente Stammzellen (auch iPS-Zellen oder iPSC genannt) werden direkt aus einer Körperzelle, z. B. einer Hautzelle, erzeugt. Die iPS-Technologie wurde von Shinya Yamanaka entwickelt. Im Jahr 2012 erhielt er für diese Entdeckung den Nobelpreis für Medizin.

Die Gewinnung von iPS dauert in der Regel mehrere Wochen und erfordert genetische Veränderungen der Zellen. Um damit verbundene Gefahren (z. B. Krebsentstehung) zu minimieren, suchen Wissenschaftler gegenwärtig nach zuverlässigeren Techniken für die nötigen Veränderungen. Stünden diese zur Verfügung, könnten iPS als Zelltherapeutika verwendet werden. Bisher werden iPS primär in der Grundlagenforschung eingesetzt, z. B. zur Erforschung von Krankheitsmechanismen.

# ATMP – neuartig und besonders

ATMP sind in vielerlei Hinsicht neuartig, das spiegelt sich bereits in ihrer deutschen Bezeichnung "neuartige Therapien" wider. Mit der Neuartigkeit gehen auch Besonderheiten in ihrer Entwicklung, Produktion, Zulassung und beim Marktzugang bzw. bei der Erstattung einher.

## Besonderheiten in der Entwicklung

Viele ATMP werden zur Behandlung von Patienten mit **seltenen Erkrankungen** entwickelt. In der EU gilt eine Erkrankung als selten, wenn davon nicht mehr als fünf unter 10.000 Personen betroffen sind. Das trifft u. a. auf viele seltene Krebsformen und monogenetische Erbkrankheiten zu. Da es für diese Krankheiten bislang meist keine oder nur wenige Medikamente gibt, ist es nicht möglich, bei der klinischen Entwicklung auf etablierte Entwicklungspläne zurückzugreifen, sondern diese müssen neu entworfen und mit den Behörden abgestimmt werden. Das gilt insbesondere für die Definition messbarer Kriterien für den Therapieerfolg, die sogenannten klinischen Endpunkte.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen können die Studien meist nur mit wenigen Patienten durchgeführt werden, was den Nachweis der Wirksamkeit erschwert. Nicht zuletzt kann die Rekrutierung der wenigen geeigneten Patienten schwierig und zeitaufwendig sein. Hinzu kommen völlig neue Fragestellungen bei der Herstellung, Aufreinigung und Qualitätsprüfung der Präparate für die klinische Prüfung. Firmen und Zulassungsbehörden betreten hier Neuland.

Aufgrund der **lang anhaltenden Wirkdauer** ist die Durchführung von Phase-I-Studien nur mit Patienten und nicht mit gesunden Probanden möglich, denn schwere, erst langfristig auftretende Nebenwirkungen können nicht von vornherein ausgeschlossen werden. Zudem dürfte die erzielte Wirkung bei gesunden Probanden schädlich sein (z. B. die Produktion zusätzlicher Mengen von Blutgerinnungsfaktoren bei Gesunden).

Gentherapeutika wirken in der Regel nur bei einem bestimmten Gendefekt oder bei einer bestimmten Krebsform. Für ein genaues **Screening der in Frage kommenden Patienten** müssen diese im Rahmen der Rekrutierung umfassend auf molekularer Ebene charakterisiert werden. Bei einer *In-vivo*-Gentherapie muss zudem abgeklärt werden, dass die Patienten nicht über **neutralisierende Antikörper** (d. h. inaktivierende Antikörper) gegen den Vektor des Gentherapeutikums verfügen. Gerade gegen die hierfür häufig verwendeten AAV-Vektoren haben viele Menschen bereits solche Antikörper im Blut, wenn sie zuvor einmal eine harmlose AAV-Infektion durchgemacht haben. Um dies zu umgehen, werden inzwischen häufig AAV-Vektoren eingesetzt, die ein Hüllprotein verwenden, gegen das es nur selten neutralisierende Antikörper in der Bevölkerung gibt. Eine wiederholte Verabreichung eines Gentherapeutikums mit demselben Hüllprotein wäre allerdings auch hier nicht erfolgreich, da der Patient nach der ersten Gabe neutralisierende Antikörper entwickelt.

Die **Nebenwirkungen** bei ATMP können sowohl durch den verwendeten Vektor als auch durch das übertragene Gen oder durch die eingesetzten Zellen hervorgerufen werden. Beispiele sind der Zytokinsturm durch den viralen Vektor wie bei Jesse Gelsinger oder bei CAR-T-Zellen oder die Krebsentstehung durch Insertionsmutagenese bei lentiviralen Vektoren. Bei allogenen Zell- und Gentherapien kann es zudem zu Abstoßungsreaktionen gegen die Fremdzellen kommen. Manche dieser Nebenwirkungen, wie die Entstehung von Krebs, können erst Jahre nach der Behandlung auftreten. Daher sind langfristig und regelmäßig durchgeführte Nachuntersuchungen und das Führen von Registern von großer Bedeutung.

Auch die **Logistik** stellt die Kliniken vor eine große Herausforderung, gerade bei zellbasierten Gentherapien, Zelltherapien und biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten. Die Zellen werden im Rahmen der klinischen Studie am Studienzentrum entnommen, müssen aber oft zur Bearbeitung (Vermehrung, Modi-

fizierung, Transduktion) an ein Labor geschickt werden und von dort wieder zurück an die Klinik und zum Patienten gelangen. Da es sich um lebende Zellen handelt, muss der Transport unter speziellen Temperaturbedingungen durchgeführt werden. Aufgrund der kurzen Haltbarkeiten zellbasierter ATMP muss der Transport schnellstmöglich erfolgen, und Verzögerungen aufgrund von Zollfragen oder Inspektionen unter nicht-sterilen Bedingungen müssen vermieden werden.

### Besonderheiten in der Produktion

Mit der europäischen Verordnung EC 1394/2007 wurden ATMP als Arzneimittel eingestuft und müssen somit auch die EU-Anforderungen für die Arzneimittelproduktion erfüllen. Der Herstellungsprozess von ATMP ist häufig noch komplexer und aufwendiger als bei anderen Biopharmazeutika. Er besteht bei zellbasierten Ansätzen aus einem mehrstufigen Prozess: Zum einen muss der Gentransfer-Vektor hergestellt werden, zum anderen müssen geeignete Zellen *ex vivo* durch Gentransfer verändert werden – einschließlich der zuvor erwähnten logistischen Herausforderungen, die nicht nur während der klinischen Entwicklung, sondern auch nach der Markteinführung bestehen bleiben.

Um diesen Besonderheiten Rechnung zu tragen, trat 2018 ein spezieller GMP-Leitfaden der Europäischen Kommission für ATMP in Kraft, bei dem das Hauptaugenmerk auf dem Prozess liegt: "Der Prozess ist das Produkt." Dies ist sinnvoll und logisch, da gerade bei autologen, zellbasierten Gentherapeutika, Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten jedes Produkt patientenspezifisch und somit unterschiedlich ist.

Zusätzlich zu den offenen regulatorischen Fragen gibt es gegenwärtig Engpässe bei den Produktionskapazitäten und bei spezifisch ausgebildeten Fachkräften. Im Vergleich zur Produktion rekombinanter Proteine sind die ATMP-Produktionsmethoden noch nicht so effizient. Außerdem konnten die Inbetriebnahme neuer Produktionsstätten und die Ausbildung entsprechender Fachkräfte nicht mit der Nachfrage Schritt halten, die mit dem vor ca. fünf Jahren einsetzenden Anstieg der ATMP-Aktivitäten einherging. Engpässe machen sich insbesondere bei zellbasierten, autologen Produkten bemerkbar, da hier eine Massenproduktion nicht möglich ist, sondern für jeden Patienten eine individuelle Produktion vorgenommen werden muss.

### Besonderheiten in der Zulassung

Bezüglich der Zulassung gelten für ATMP mit Inkrafttreten der Verordnung EC 1394/2007 dieselben Kriterien wie für andere Arzneimittel: Wirksamkeit, Sicherheit und technische Qualität müssen gewährleistet sein. Die Bewertung wird zunächst von einem Fach-

ausschuss innerhalb der EMA, dem Komitee für neuartige Therapien (CAT), vorgenommen; die Zulassung wird anschließend wie üblich von der Europäischen Kommission auf der Basis der Zulassungsempfehlung des Arzneimittelkomitees (CHMP) der EMA erteilt. Die ATMP-Verordnung gestattet den Mitgliedstaaten außerdem, den Einsatz von ATMP unter gewissen Bedingungen auch ohne zentrale EU-Zulassung zu erlauben (sogenannte Krankenhausausnahme).

Viele ATMP werden für Anwendungsgebiete mit hohem medizinischen Bedarf, aber sehr kleiner Patientenzahl entwickelt. Deshalb wird oft nur eine statt der üblicherweise zwei Phase-III-Zulassungsstudien durchgeführt; die Zulassung kann bei hohem medizinischen Bedarf sogar bereits auf Basis einer Phase-II-Studie erteilt werden. In diesen Fällen wird die Zulassung meist mit Auflagen für den Zulassungsinhaber erteilt (*conditional approval*), weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten nach der Zulassung zu erheben und der EMA nachzureichen. Die Zulassungsbehörde prüft im Anschluss jährlich, ob die Auflagen auch tatsächlich erfüllt wurden oder werden. Bei Neuzulassungen von ATMP müssen die Firmen zudem Register einrichten, über welche die langfristigen Behandlungs- und Sicherheitsdaten dokumentiert und ausgewertet werden. Dies sind sinnvolle Maßnahmen angesichts der Neuartigkeit der Behandlungsansätze und der lang anhaltenden therapeutischen Wirkung, zumal die Wirksamkeitsdauer zum Zeitpunkt der Zulassung aufgrund der limitierten Dauer klinischer Prüfungen meist noch nicht abschließend gezeigt werden konnte.

Entwickler von ATMP mit besonders hohem medizinischen Bedarf können auch zusätzliche Unterstützung durch das PRIME(PRIority MEDicines)-Programm der EMA erfahren. Die EMA hilft ihnen dann bei der Entwicklung des Studienkonzepts und der Endpunkte.

### Besonderheiten bei Marktzugang und Erstattung

In Deutschland wird im Rahmen eines zweistufigen Prozesses gemäß AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz) – bestehend aus früher Nutzenbewertung und Preisverhandlungen zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem pharmazeutischen Unternehmen – ein Erstattungsbetrag verhandelt, der ab dem 13. Monat nach Markteinführung gilt. Eine maßgebliche Grundlage der Preisfindung stellt dabei die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Arzneimitteln zur Behandlung seltener Erkrankungen wird per se ein Zusatznutzen zuerkannt, da dieser mit der Zulassung als Orphan Drug bereits belegt werden musste.



**Dr. Christine Günther**  
CEO apceth Biopharma GmbH  
und Deputy General Manager Hitachi  
Chemical Regenerative Medicine  
Business Sector

### Was ist das Besondere an der Herstellung von Zelltherapien?

Lebende Zellen sind kein Produkt wie jedes andere. Die große Vielfalt an Zelltypen und ihre biologische Komplexität machen eine Routineproduktion bisher unmöglich. Da Zellprodukte nicht sterilisiert werden können, müssen sie im Reinraum unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden. Auch die Logistik ist anspruchsvoll: zum einen aufgrund der oft kurzen Haltbarkeit und zum anderen, da ein Großteil der Präparate aus körpereigenen Zellen des Patienten hergestellt wird. Von der Entnahme der Zellen über die Herstellung des Produkts bis zu seiner Verabreichung müssen das Krankenhaus und der pharmazeutische Hersteller Hand in Hand arbeiten.

### Was bedeutet das für die Entwickler von Zelltherapien?

Für ATMP ist eine EU-weite zentrale Zulassung für den Markt erforderlich, die hohe regulatorische Anforderungen stellt. ATMP erfordern das Beschreiten neuer Wege: Die Vernetzung zwischen dem Entwickler und den spezialisierten Kliniken muss viel enger werden, zudem kommen neue Anforderungen wie das Führen von Patientenregistern für Gentherapeutika oder die Berücksichtigung von Vorgaben des Gentechnikrechts für gentechnisch modifizierte Organismen (GMO) hinzu. Auch die pharmazeutische Herstellung und Prüfung erfordert eine kontinuierliche Weiterentwicklung der Produkte.

Mit der Zulassung, die meist "conditional" erteilt wird, also mit Auflagen für weitere Studien aufgrund limitierter Datenlage, endet die Produktentwicklung nicht, sondern sie muss parallel zur Marktversorgung fortgeführt werden. Die Gründe dafür sind die eher niedrige Zahl an Studienpatienten, die patientenspezifische Herstellung sowie erforderliche Prozessanpassungen bei noch fehlender industrieller Herstellungstechnik. Bei allen Arzneimitteln – und in besonderer Weise bei Zelltherapeutika – ist die Qualität, die durch den Herstellungsprozess bestimmt wird, entscheidend für die Wirksamkeit und Sicherheit des Produkts.

### Mit teilweise über 1 Million Euro pro Behandlung stehen die Kosten von Zell- und Gentherapien oft in der Kritik. Wäre die Herstellung von autologen Therapien direkt im Krankenhaus nicht viel günstiger?

Prinzipiell müssen wir darauf achten, dass Investitionen in medizinische Innovationen auch wirtschaftlich lohnend sind. Die primäre Aufgabe der Kliniken ist die Patientenversorgung und nicht die Herstellung von Arzneimitteln. Im Rahmen der "Hospital Exemption" für kleine Patientengruppen kann bereits jetzt die Herstellung von ATMP in eigener Verantwortung erfolgen, sofern kein vergleichbares Präparat auf dem Markt erhältlich ist. In Deutschland gibt es nur eine sehr begrenzte Zahl von Universitätskliniken mit zertifizierten GMP-Laboren, die dies entsprechend den europäischen Vorschriften leisten könnten. Um Qualität und Sicherheit zu gewährleisten, aber auch um eine Marktzulassung zu erreichen und dadurch das Medikament vielen Patienten in der EU zur Verfügung zu stellen, ist eine Herstellung durch spezialisierte pharmazeutische Unternehmen am besten geeignet.

### Welche Möglichkeiten gibt es, die Kosten zu senken?

Wir verfolgen intensiv die Entwicklung von automatisierten und geschlossenen Systemen, um die Herstellung effizienter und kostengünstiger zu machen, vor allem für Off-the-shelf-Präparate, die nicht jeweils patientenindividuell angefertigt werden müssen. Allerdings ist es ein Trugschluss zu glauben, dass die Herstellungskosten der entscheidende Faktor in der Preisgestaltung sind. In den Verhandlungen mit den Krankenkassen berufen sich die pharmazeutischen Unternehmer vielmehr auf einen wertbasierten Preis: Eine einmalige Therapie mit einer potenziell lebenslangen Wirksamkeit wird ins Verhältnis gesetzt zu einer jahrzehntelangen Behandlung einer chronischen Erkrankung. Zudem entstehen hohe Kosten durch die jahrelange Forschung, die Qualifizierung der Behandlungszentren, die Vernetzung von Kliniken und Herstellern, die Integration im Gesundheitssystem, den Aufbau der Patientenregister etc.

Das ist alles neu, muss neu gedacht und aufgebaut werden – eine große Herausforderung! Ich habe die Hoffnung, dass einige mutige Firmen hier zunächst Pionierarbeit leisten und nachfolgende Innovationen leichter und kostengünstiger zu den Patienten kommen können.

### Wie beurteilen Sie den Standort Deutschland im internationalen Vergleich?

Wir haben eine sehr starke universitäre Forschung im Bereich der Zelltherapie, die auf eine jahrzehntelange Geschichte der Stammzelltransplantation und zellbasierter Immuntherapie zurückblicken kann. Vor allem im Bereich der Krebsimmuntherapien können wir auf sehr erfolgreiche

Biotechnologie-Firmen verweisen. Nicht ausreichend ist aber die frühe Translation in Produkte, die den Patienten tatsächlich erreichen. Die mangelnde (Risiko-)Finanzierung, aber auch eine risikovermeidende und vorsichtige Einstellung verzögern manche Innovation. Auch der deutsche Föderalismus steht dem medizinischen Fortschritt im Weg. Es ist nicht sinnvoll, dass ATMP mit zentraler europäischer Zulassung durch länderspezifische Vorgaben und unterschiedliche Auslegungen von Richtlinien ausgebremst werden. Zudem gibt es "Schnittstellenprobleme" zwischen europäischem und

deutschem Recht, z. B. im Gentechnikrecht und in den klinischen Gegebenheiten. Auch die Genehmigung und vor allem Durchführung von klinischen Studien in Deutschland ist zeitaufwendig und unverhältnismäßig komplex.

Ich wünsche mir länder- und fachübergreifend eine "ATMP welcome"-Einstellung. Eine zentrale Einrichtung in Deutschland sollte mit Weitblick und Mut zur Innovation die Entwicklungen befördern und helfen, dringend benötigte Therapien zu den Patienten zu bringen.

Dies gilt, solange ihr Umsatz zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung € 50 Mio. in einem Jahr (ambulant und stationär) nicht überschreitet.

Im Rahmen des AMNOG sind ATMP mit mehreren Herausforderungen konfrontiert, die aus den folgenden Charakteristika resultieren: der zumeist relativ kleinen Studiengröße, häufig ohne Vergleichsarm; der Schwierigkeit, eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu definieren; der relativ langen, im Voraus nicht absehbaren Wirkdauer, die erst nach und nach gezeigt werden kann.

Aufgrund des hohen medizinischen Bedarfs in vielen Anwendungsgebieten, in denen ATMP entwickelt werden, werden diese Produkte mitunter bedingt (*conditional*) oder unter besonderen Umständen (*exceptional circumstances*) zugelassen. In diesen Fällen liegen zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung häufig nur Daten aus einarmigen und/oder offenen klinischen Studien vor, auf deren Basis der Nachweis eines Zusatznutzens schwieriger ist. Zudem existieren für etliche Anwendungsgebiete, in denen ATMP entwickelt werden, noch gar keine Vergleichstherapien, da es noch keinen Behandlungsansatz für die Erkrankungen gibt.

Eine weitere Hürde ist die für das AMNOG-Verfahren wichtige Berechnung der Therapiekosten, die bisher in der Regel auf Basis von Jahrestherapiekosten vorgenommen wurde. Bei ATMP, die nach einmaliger Verabreichung über Jahre hinweg wirksam sein können, deren exakte Wirkdauer aber a priori unbekannt ist, lassen sich die Jahrestherapiekosten nicht berechnen, sodass ein anderes Konzept erforderlich ist.

Um diese vielfältigen Herausforderungen anzugehen, werden unterschiedliche Erstattungskonzepte diskutiert und auch schon in Einzelfällen praktiziert, wie z. B. eine Ratenzahlung über mehrere Jahre hinweg –

auch in Abhängigkeit vom Ergebnis der Behandlung – oder eine Rückerstattung bei mangelndem Therapieerfolg (*Pay for Performance/Pay for Outcome*). Außerdem kann der mit dem GKV-FKG (Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz) beschlossene Risikopool helfen, die finanziellen Belastungen einzelner Krankenkassen besser zu verteilen. Hochkostenfälle werden dadurch abgedeckt, dass die Krankenkassen für jeden Patienten aus dem Pool 80 % der Leistungsausgaben erstattet bekommen, die über € 100.000 pro Jahr hinausgehen.

### Hürden in der Krankenhausfinanzierung: "Innovationslücke"

Unmittelbar nach Markteintritt werden die Kosten für innovative Arzneimittel im Krankenhaus weder durch eine DRG (Diagnosis-Related Group, Fallpauschale) noch durch ein Zusatzentgelt abgedeckt. Bis die Finanzierung innovativer Arzneimittel für die Kliniken geregelt ist, besteht eine Zeitverzögerung von bis zu drei Jahren ab Markteintritt<sup>1</sup>, was sich negativ auf die Versorgung der Patienten mit diesen Produkten auswirken kann. Zur Überbrückung dieser Lücke können zwischen einzelnen Krankenkassen und Krankenhäusern Entgelte für sogenannte Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) vereinbart werden. Ein NUB-Entgelt kann allerdings nur zu einem fixen Stichtag einmal pro Jahr beantragt werden; es gilt dann nur für ein Jahr und auch nur für das jeweils beantragende Krankenhaus (kein anderes Krankenhaus mit einem gleichartigen Fall kann sich darauf berufen). Das stellt eine beträchtliche Hürde für den Einsatz medizinischer Innovationen im Krankenhaus dar.

<sup>1</sup> [https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drg\\_system/neue\\_untersuchungs\\_und\\_behandlungsmethoden\\_nub/neue\\_untersuchungs\\_und\\_behandlungsmethoden\\_nub.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drg_system/neue_untersuchungs_und_behandlungsmethoden_nub/neue_untersuchungs_und_behandlungsmethoden_nub.jsp) (Zugriff am 10.05.2020)

# Die Bedeutung des Standorts Deutschland für ATMP

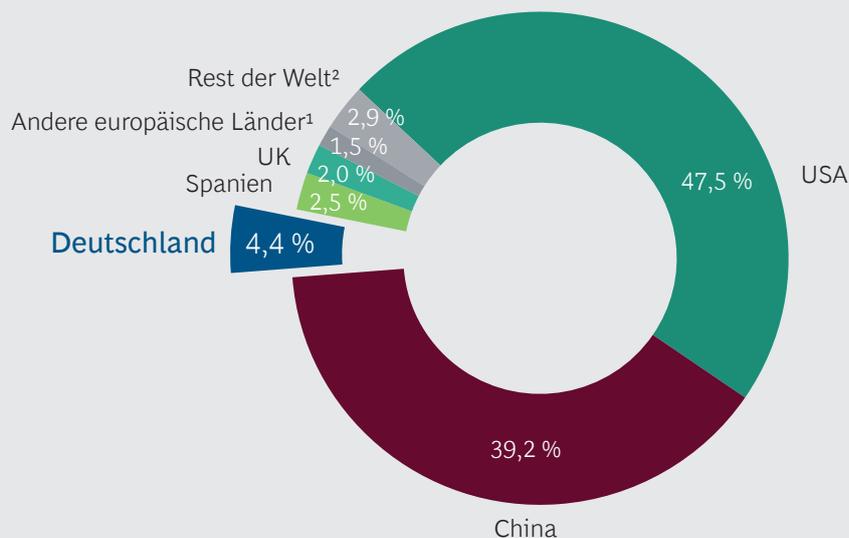
Deutschland gehörte in den Anfängen der Entwicklung von ATMP mit zu den Pionierländern. Bereits in den 1980er Jahren forschten Wissenschaftler hierzulande an Gentherapien mit retroviralen Vektoren. Die ersten klinischen Studien mit diesem neuartigen Therapiekonzept wurden auch in Deutschland durchgeführt. Nach den Rückschlägen um die Jahrtausendwende und dem daraufhin erfolgten Rückzug vieler Firmen aus diesem Gebiet sind die gentherapeutischen Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten in Deutschland jedoch weitgehend zum Erliegen gekommen. Im akademischen Bereich ging die Forschung dagegen besonders in anderen Ländern weiter. Auf der Grundlage der daraus resultierenden verbesserten gentherapeutischen Methoden kam es dann weltweit zu einem Wiederanstieg der Gentherapie-Studien in den letzten zehn Jahren. Dies traf auch auf Deutschland zu,

allerdings auf einem deutlich niedrigeren Niveau: Deutschland belegte 2018 bei der Zahl der Gentherapie-Studien zwar den dritten Platz, lag aber mit 4,4 % der Studien dennoch weit hinter den USA (47,5 %) und China (39,2 %). Selbst auf ganz Europa zusammen entfallen nur 10,4 % der Studien (Abbildung 32).

Der geografische Unterschied wird auch bei den Standorten für CAR-T-Zelltherapie-Studien deutlich (Abbildung 33): Hier führt China (231 Studien) vor den USA (163 Studien). Erst dann folgen auf Platz 3 Deutschland, Frankreich und Großbritannien (mit jeweils nur 21 Studien). Zudem fällt auf, dass gerade in den USA und China ca. zwei Drittel aller Studien aus dem akademischen Bereich initiiert werden, während in Europa (inklusive Deutschlands) fast alle Studien von der Industrie gesponsert sind.

**ABBILDUNG 32 | Deutschland und Europa weit im Rückstand bei Gentherapie-Studien**

Weltweite Gentherapie-Studien nach Ländern



<sup>1</sup>Italien, Tschechien, Frankreich <sup>2</sup>Japan, Südkorea, Australien, Russland

Anmerkung: Studien, die im Jahr 2018 genehmigt bzw. begonnen wurden

Quelle: The Journal of Gene Medicine; URL: <http://www.abedia.com/wiley/search.php>; Suche nach: Year approved/initiated 2018

## ERFAHRUNGEN DES MEDIZINISCHEN DIENSTES (MDK) MIT NEUARTIGEN THERAPIEN



**Dr. Lili Grell**  
Leiterin der SEG 6  
"Arzneimittelversorgung"  
beim MDK Westfalen-Lippe

Viele genetische Krankheiten sind bis heute nicht heilbar oder therapierbar, auch Krebs ist trotz vielfältiger Fortschritte in der Behandlung noch immer die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Das Potenzial neuartiger Therapien (ATMP) geht aber über diese Krankheitsentitäten hinaus, und das Spektrum möglicherweise behandelbarer Erkrankungen ist zurzeit nicht absehbar. Die Art dieser Therapien ist neu, und sie entwickeln sich rasant weiter.

Bereits vor der Zulassung, aber auch danach, wird der MDK mit der Begutachtung von Einzelfällen beauftragt und in die grundsätzliche Beratung, z. B. zu Vereinbarungen zum Entgelt, einbezogen. Mit Sorge sieht der MDK, dass Zulassungen in diesem Bereich auf Basis geringer Evidenz mit kasuistischen Erfahrungen weniger Patienten mit kurzen Beobachtungszeiten und teilweise ohne Erhebung notwendiger krankheitsspezifischer Morbiditätsdaten erfolgen. Sowohl die kurz- und mittelfristigen Nebenwirkungen als auch Umweltrisiken sind zurzeit nicht abzuschätzen. Daher ist eine nachfolgende strukturierte Beobachtung und Auswertung aller behandelten Patientinnen und Patienten zwingend, um die Evidenzlage zu verbessern. Angesichts unserer Erfahrungen mit dem Einsatz von Gentherapien bereits vor der Zulassung und außerhalb von Compassionate-Use-Programmen ist zu fordern, dass auch diese Fälle einer solchen Überwachung durch die Zulassungsbehörden unterliegen, zumal bei sehr seltenen Erkrankungen dies ein nicht unwesentlicher Marktanteil sein kann. Eine breite Anwendung vor der Zulassung erschwert zusätzlich die Entwicklung neuer Arzneimittel, beispielsweise bei der spinalen Muskelatrophie, da sich die Gruppe potenzieller Patientinnen und Patienten dadurch verringert.

Diese Art der Arzneimittel wird häufig in universitären Einrichtungen entwickelt. In Publikationen wird die Herstellung dieser Arzneimittel beschrieben. Wir beobachten seit Jahren, dass auch außerhalb klinischer Prüfungen selbst hergestellte Arzneimittel zum Einsatz kommen. Auffällig ist, dass auch die örtlichen Aufsichtsbehörden sich nicht immer klar äußern, ob es sich um ein ATMP handelt. Dadurch wird die neue Meldepflicht für ATMP-Anwendungen erschwert.

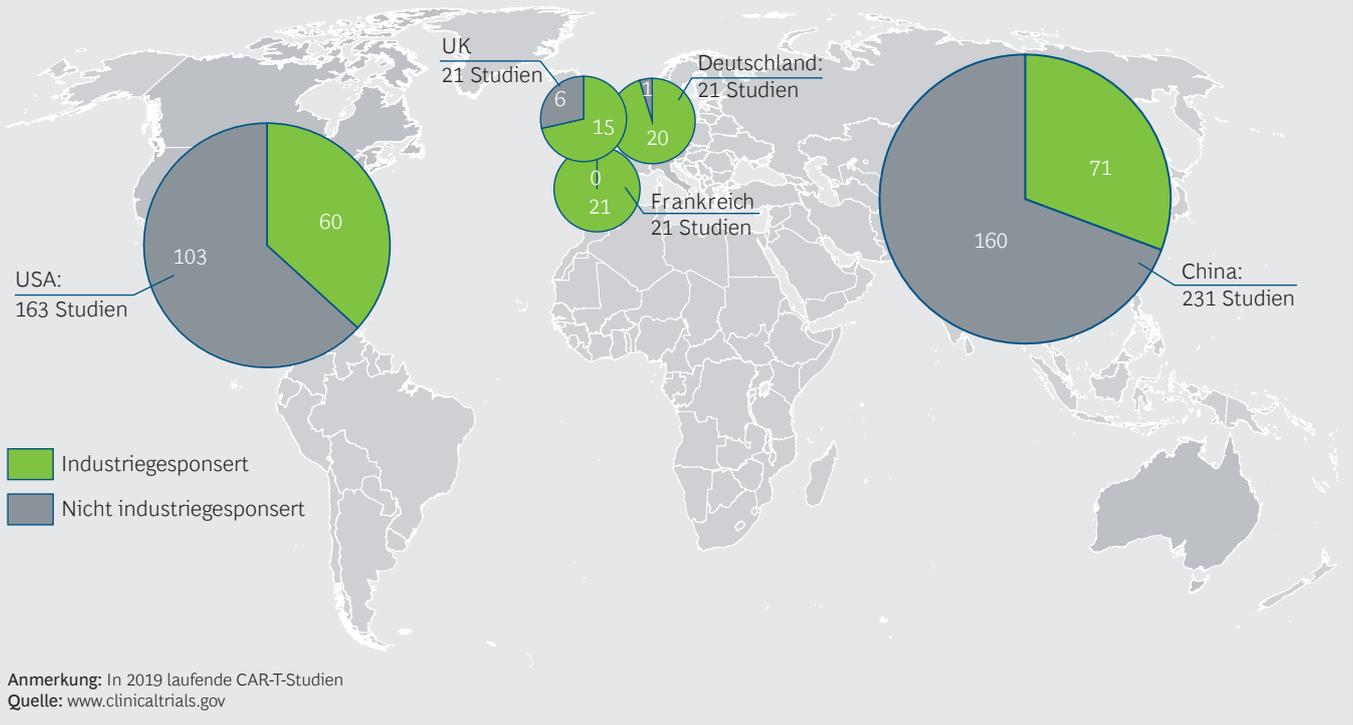
Die pauschalierte Abrechnung im Krankenhaus umfasst zugelassene, nach § 4b AMG genehmigte und selbst hergestellte Arzneimittel. Sie werden mit dem gleichen Entgelt abgerechnet. Zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit und zur Transparenz für die Krankenkassen ist analog dem Vorgehen bei Impfstoffen eine Dokumentation in der Patientenakte und in einem Patientenpass notwendig. Im Sinne der Arzneimittelsicherheit und der Qualität der Versorgung ist aber zurzeit zu fordern, dass bei Verfügbarkeit zugelassener Produkte diese grundsätzlich vorrangig verwendet und erstattet werden.

Angesichts der Entwicklung vieler dieser Arzneimittel auf Plattformen sind völlig neue Wege der Herstellung denkbar. So wäre eine dezentrale Produktion mit einer Qualität und Überwachung wie bei industriellen Mitteln gegebenenfalls schneller und zu günstigeren Preisen vorstellbar.

Da bei ATMP teilweise die Kliniken vom pharmazeutischen Unternehmer qualifiziert werden, sind die Möglichkeiten der GKV zur Steuerung einer bedarfsgerechten Versorgung eingeschränkt. Angesichts der schmalen Datenbasis ist es nach der Markteinführung zunächst sinnvoll, die Anwendung auf wenige Kliniken und wenige Ärztinnen und Ärzte zu begrenzen. Hier besteht erheblicher gesetzlicher Nachholbedarf, damit die notwendigen Steuerungsinstrumente dazu für die GKV geschaffen werden.

Bei aller Euphorie über diese neuen Therapieoptionen ist zurzeit aber deren Stellenwert noch häufig unklar, sodass Sorgfalt und Umsicht geboten sind.

ABBILDUNG 33 | Top-5-Länder für CAR-T-Studien: Deutschland abgeschlagen auf Platz 3



Für das schlechte Abschneiden Deutschlands gibt es eine Vielzahl von Ursachen:

**Translation:** Die Überführung (Translation) neuer Therapieansätze aus der Forschung in die klinische Prüfung dauert in Deutschland wesentlich länger als in den USA oder in Asien. In den USA werden vielversprechende Konzepte nicht nur von der Industrie, sondern auch von finanzstarken Universitäten oder mit Unterstützung gemeinnütziger Organisationen getestet. In China finanziert der Staat in großem Umfang klinische Forschung in biotechnologischen Schlüsselindustrien.

**Finanzierung und Entrepreneurship:** Erfolgversprechende Konzepte werden gerade in den USA von Start-ups weiterentwickelt, von denen es dort deutlich mehr gibt als in Deutschland. Außerdem ist das erforderliche Kapital in den USA über ein etabliertes Kapitalökosystem einfacher und in größerem Umfang verfügbar. Im Hinblick auf den Zugang zu Wagniskapital hinkt Deutschland den USA weit hinterher. Ebenso mangelt es hierzulande an Gründungs- und Risikobereitschaft sowie an Unternehmergeist: Während viele Professoren in den USA Start-ups gründen, wird dies in Deutschland häufig immer noch als unvereinbar mit der akademischen Forschung betrachtet.

**ATMP-Cluster und -Produktion:** In Deutschland und insgesamt in Europa fehlen ATMP-Cluster. Dort könnten die einzelnen Akteure einander ergänzen, was entsprechende Netzwerkeffekte zur Folge hätte. Über die Cluster könnten die Akteure – gerade auch mit Blick auf die deutsche Situation – den teilweise widersprüchlichen Vorgaben auf Länderebene entgegenwirken. So gibt es heute z. B. unterschiedliche Anforderungen der einzelnen Bundesländer an Zell- und Gewebeentnahmen, die harmonisiert werden sollten. Außerdem reichen trotz einiger Positivbeispiele die ATMP-Produktionskapazitäten in Europa nicht aus; Produktionsausbau und -neubau finden derzeit vor allem in den USA sowie in Asien statt.

**Limitierte Innovationsfreundlichkeit:** Erschwerend kommt gerade in Deutschland eine begrenzte Innovationsfreundlichkeit hinzu. Insgesamt besteht so die Gefahr, dass Deutschland zum Importeur medizinischer Innovationen auf dem Gebiet der ATMP wird, ohne eigene wirtschaftliche Vorteile aus deren medizinischem Potenzial zu generieren.

Lösungsvorschläge, wie es Deutschland gelingen könnte, den Abstand zu den USA und China auf dem zukunftssträchtigen Gebiet der ATMP zu verringern, werden im nächsten Kapitel vorgestellt.

# Ausblick und Empfehlungen

Der 10-Jahres-Vergleich ausgewählter Wirtschaftsdaten der medizinischen Biotechnologie (Abbildung 9) verdeutlicht die wachsende Bedeutung von Biopharmazeutika für Patienten und den Standort Deutschland. Während Deutschland hier bisher insgesamt gut dasteht, ist das bei der Entwicklung von ATMP nicht der Fall: Zwar zählte die Bundesrepublik zunächst zu den Pionieren, derzeit ist sie jedoch im Begriff, den Anschluss an die USA und China zu verlieren – und das, obwohl es hierzulande ambitionierte Unternehmen und Forschungsinstitute gibt, die die ATMP-Entwicklung vorantreiben und diese neuartigen Produkte herstellen.

Um die Lücke zu schließen und in dieser Zukunftstechnologie zu einer führenden Rolle zurückzufinden, besteht unmittelbarer Handlungsbedarf. Für ein förderliches Kapital- und Forschungsökosystem sowie für eine innovationsoffene Kultur sind stabile und innovationsfreundliche Rahmenbedingungen notwendig. Im Folgenden werden fünf konkrete Lösungsvorschläge für eine Verbesserung des ATMP-Umfelds vorgestellt.

## Einrichtung eines Deutschen Zentrums der Gesundheitsforschung für ATMP

Um die Translation von Forschungsergebnissen in die Klinik und damit zu den Patienten zu beschleunigen und effektiver zu gestalten, hat die Bundesregierung die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) etabliert. Die DZG sollen optimale Forschungsbedingungen für die Bekämpfung von Volkskrankheiten schaffen. Im Sinne ihres Auftrags einer effizienten Translationsforschung arbeiten sie mit privatwirtschaftlichen Unternehmen zusammen.

Bisher wurden sechs DZG gegründet, die insgesamt über 80 Standorte mit mehr als 100 beteiligten Hochschulen, Universitätsklinik und außeruniversitären Forschungseinrichtungen umfassen: DZIF (Infektionskrankheiten), DZHK (Herz-Kreislauf-Erkrankungen), DZL (Lungenkrankheiten), DKTK (Krebs), DZNE

(Neurodegenerative Erkrankungen) und DZD (Diabetesforschung). Zwei weitere – ein Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit und eins für Psychische Gesundheit – wurden vom Bundesforschungsministerium angekündigt. Zusätzlich sollte ein Deutsches Zentrum für ATMP (DZATMP) auf den Weg gebracht werden, das die für die neuartigen Therapien erforderliche Infrastruktur und Vernetzung auf diesem Gebiet etabliert und die Translationsforschung stärkt. Anders als die meisten anderen DZG hätte das DZATMP seinen Schwerpunkt nicht auf einem bestimmten medizinischen Gebiet, sondern auf einer innovativen, zukunftssträchtigen Hochtechnologie für verschiedene medizinische Anwendungsgebiete. Damit würde es die Bandbreite der DZG – zum Nutzen für die Patienten und den Standort Deutschland – sinnvoll erweitern.

## Gründung einer ATMP-Taskforce

Die Komplexität bei der Durchführung von klinischen Studien mit ATMP ist hoch. Wenn die Studien über die Grenzen von Bundesländern hinweg stattfinden, muss zudem mit unterschiedlichen Landesüberwachungsbehörden interagiert werden, deren Anforderungen oft uneinheitlich sind, z. B. im Hinblick auf die Anforderungen an die Qualifikation des Arztes, der Zellen entnimmt. Hier wäre eine Harmonisierung der Regelungen durch Festlegung übergeordneter Pfade bzw. Abläufe und durch ein klares Schnittstellenmanagement der involvierten Überwachungsstellen sinnvoll. Zur Umsetzung würde sich die Gründung einer ATMP-Taskforce durch die Bundesregierung empfehlen, in der die Stakeholder aus allen relevanten Bereichen vertreten sind.

## Personalaufstockung beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Derzeit werden die gesetzlich möglichen Fristen für die Bearbeitungszeiten von Anträgen auf klinische Studien beim PEI im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern oftmals voll ausgeschöpft. Dies bedeu-

# HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN FÜR EINE "ATMP WELCOME"-KULTUR UND -STRUKTUR IN DEUTSCHLAND



Schaffung innovationsfreundlicher Rahmenbedingungen

- Ziel: Förderliches Kapital- und Forschungsökosystem sowie innovationsfreundliche Kultur



Einrichtung eines Deutschen Zentrums der Gesundheitsforschung für ATMP

- Ziel: Schaffung von Infrastruktur und Vernetzung



Gründung einer ATMP-Taskforce

- Ziel: Harmonisierte Anforderungen der Landesüberwachungsbehörden



Personalaufstockung beim PEI

- Ziel: Kürzere Bearbeitungszeiten



Produktion: Ausbildung von Fachpersonal, Kapazitätserweiterung, Automatisierung

- Ziel: Etablierung Deutschlands als ATMP-Produktionsstandort



Zugang: Schließung der Finanzierungslücke im Krankenhaus

- Ziel: Sicherstellung des frühzeitigen Einsatzes von ATMP

tet einen Standortnachteil in diesem Bereich gegenüber jenen Ländern, die bereits vor Ablauf der Fristen entscheiden. Das führt dazu, dass gerade kleinere Studien mit wenigen beteiligten Kliniken nicht in Deutschland durchgeführt werden, denn bei manchen multinationalen Studien der letzten Jahre konnte die Behandlung der vorgesehenen Zahl von Patienten in anderen Ländern schon abgeschlossen werden, bevor sie in Deutschland überhaupt hätte beginnen können. Eine personelle Aufstockung im PEI insbesondere im Bereich ATMP könnte für die Verkürzung der Wartezeiten für Beratungsangebote sowie der Bearbeitungszeiten von Studienanträgen sorgen und Deutschland in diesem Bereich innerhalb Europas wettbewerbsfähig machen.

### Produktion: Ausbildung von Fachpersonal, Kapazitätserweiterung, Automatisierung

Gegenwärtig fehlt es in Deutschland an ausreichender Produktionskapazität bzw. an Produktionsstätten sowie an spezifisch ausgebildeten Fachkräften. Abhilfe könnten zügige Genehmigungsverfahren für ATMP-Produktionsstätten und berufliche Ausbildungsprogramme mit entsprechenden Schwerpunkten schaffen. Zudem könnte Deutschland seine Stärken im Bereich Robotik/Automatisierung zum Einsatz bringen: So sind die ATMP-Produktionsmethoden heute immer noch kaum prozessautomatisiert und damit relativ ineffizient. Der Einsatz von Robotik könnte einen Standortvorteil schaffen, da Deutschland auf diesem Gebiet mit seinen Forschungseinrichtungen wie den Fraunhofer-Instituten sowie einigen Unternehmen zur Weltspitze zählt. Entsprechende Förderprogramme könnten als Initialzündung fungieren.

### Zugang: Finanzierungslücke im Krankenhaus schließen

Die Finanzierung der Leistungen im Krankenhaus erfolgt seit 2003 über das sogenannte DRG-Fallpauschalensystem (DRG: Diagnosis-Related Group), durch das Arzneimitteltherapien als Teil der stationären Behandlung pauschal mit abgegolten werden – unabhängig vom Behandlungsverlauf und von den konkret dafür verordneten Medikamenten. Dabei herrscht ein strukturelles Defizit: Unmittelbar nach Markteintritt sind innovative Arzneimittel finanziell noch nicht in der entsprechenden DRG-Fallpauschale berücksichtigt, d. h., durch sie verursachte Mehrkosten erhalten die Krankenhäuser nicht erstattet. Der DRG-Logik folgend müssen medizinische Therapien erst umfänglich zulasten der Kliniken eingesetzt werden, damit sie mit Zeitverzug im DRG-System erfasst und prospektiv in die Fallpauschale eingerechnet werden können.

Mit Blick auf dieses Handicap hat der Gesetzgeber für die Kliniken die Möglichkeit geschaffen, für sogenannte Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) mit den Kassen Zusatzentgelte zu vereinbaren. Die Bedingungen dafür sind allerdings sehr restriktiv, denn ein NUB-Entgelt kann nur zu einem fixen Stichtag einmal pro Jahr beantragt werden. Bei positivem Bescheid muss es anschließend individuell zwischen Krankenhaus und Krankenkasse verhandelt werden und gilt dann nur für ein Jahr und außerdem auch nur für das jeweilige Krankenhaus – andere Krankenhäuser können sich für ihre Patienten nicht darauf beziehen. Diese Systemschwäche wird oft "NUB-Lücke" genannt.

Wenn Patienten schneller Zugang zu neuartigen Therapien wie ATMP erhalten sollen, müssen diese Finanzierungshürden im stationären Sektor reduziert werden. Dies könnte u. a. durch folgende Prozessänderungen geschehen:

- Das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK; verantwortlich für das DRG-Vergütungssystem) könnte z. B. vier Wochen nach Marktzutritt eines innovativen Arzneimittels ein extrabudgetäres bundesweites Zusatzentgelt in Höhe des Listenpreises festlegen. Dies gilt für den Fall, dass die Kosten des Arzneimitteleinsatzes nicht im Rahmen einer etablierten DRG sachgerecht abgebildet sind.
- Wenn der AMNOG-Erstattungsbetrag feststeht, kann das InEK das Zusatzentgelt dann auf Basis dieses Betrags bestimmen, sofern die Kosten nicht schon im Rahmen einer DRG sachgerecht abgebildet sind.

Sobald das neue Arzneimittel in eine DRG eingegangen ist, wird das Zusatzentgelt wieder gestrichen.

Unter Berücksichtigung der vorstehenden Empfehlungen könnte Deutschland eine "ATMP welcome"-Kultur und -Struktur etablieren und in einigen Jahren wieder eine weltweit führende Rolle bei diesen zukunftssträchtigen und innovationsstarken Technologien einnehmen. Das erfordert jedoch ein gemeinsames Verständnis von Politik, Gesundheitswesen sowie Pharma- und Biotech-Industrie darüber, dass dieses Ziel erstrebenswert ist und es sich lohnt, dafür kollektive Anstrengungen zu unternehmen, indem Einrichtungen wie das DZATMP oder die ATMP-Taskforce etabliert werden. Ebenso bedarf es der gemeinsamen Überzeugung, dass es die richtige Entscheidung für Deutschland ist, aus Innovationen im Bereich ATMP medizinische wie ökonomische Vorteile zu generieren, statt diese medizinischen Innovationen überwiegend aus anderen Ländern zu importieren. Davon würden sowohl der Standort Deutschland als auch die Patienten profitieren, die auf neue Behandlungsoptionen warten.

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>AAV</b>	Adeno-assoziierte Viren	<b>DZNE</b>	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
<b>ADA</b>	Adenosin-Desaminase	<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>ADA-SCID</b>	adenosine deaminase-deficient severe combined immune deficiency	<b>EPNS</b>	European Paediatric Neurology Society
<b>ALL</b>	akute lymphatische Leukämie	<b>ETDRS</b>	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
<b>AMG</b>	Arzneimittelgesetz	<b>EU</b>	Europäische Union
<b>AMNOG</b>	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes	<b>F&amp;E</b>	Forschung und Entwicklung
<b>ApU</b>	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers	<b>FDA</b>	Federal Drug Administration
<b>ARM</b>	Alliance for Regenerative Medicine	<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>ASH</b>	American Society of Hematology	<b>GKV</b>	Gesetzliche Krankenversicherung
<b>ATMP</b>	Advanced Therapy Medicinal Products (Arzneimittel für neuartige Therapien)	<b>GKV-FKG</b>	Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung
<b>BCG</b>	Boston Consulting Group	<b>GM-CSF</b>	granulocyte macrophage colony-stimulating factor (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor)
<b>BCMA</b>	B-cell maturation antigen	<b>GMO</b>	gentechnisch modifizierte Organismen
<b>BGM</b>	Betriebliches Gesundheitsmanagement	<b>GMP</b>	Good Manufacturing Practice
<b>CAGR</b>	Compound Annual Growth Rate (durchschnittliche jährliche Wachstumsrate)	<b>Hb</b>	Hämoglobin
<b>CAR</b>	chimeric antigen receptor (chimärer Antigenrezeptor)	<b>HIV</b>	Humanes Immundefizienz-Virus
<b>CAR-T</b>	CAR-T-Zelltherapie	<b>HLA</b>	human leukocyte antigen (humanes Leukozyten-Antigen)
<b>Cas9</b>	CRISPR-associated protein 9	<b>InEK</b>	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
<b>CAT</b>	Committee for Advanced Therapies (Komitee für neuartige Therapien der EMA)	<b>iNeST</b>	individualized neoantigen-specific immunotherapy (individualisierte Neoantigen-spezifische Immuntherapie)
<b>CEO</b>	Chief Executive Officer	<b>INN</b>	international nonproprietary name
<b>CHMP</b>	Committee for Human Medicinal Products (Arzneimittelkomitee der EMA)	<b>iPS, iPSC, iPS-Zellen</b>	induced pluripotent stem cells (induzierte pluripotente Stammzellen)
<b>Covid-19</b>	coronavirus disease 2019	<b>LPLD</b>	Lipoproteinlipasedefizienz
<b>CRISPR</b>	clustered regularly interspaced short palindromic repeats	<b>MDA</b>	Muscular Dystrophy Association
<b>DDD</b>	defined daily doses	<b>MDK</b>	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
<b>DKTK</b>	Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung	<b>MLMT</b>	multi-luminance mobility testing (Mobilitätstest unter variablen Lichtbedingungen)
<b>DLBCL</b>	diffuse large B-cell lymphoma (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)	<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure	<b>NHL</b>	Non-Hodgkin-Lymphom
<b>DRG</b>	Diagnosis-Related Group	<b>NIH</b>	National Institutes of Health
<b>DZD</b>	Deutsches Zentrum für Diabetesforschung	<b>NK-Zellen</b>	natürliche Killerzellen
<b>DZG</b>	Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung	<b>NUB</b>	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
<b>DZIF</b>	Deutsches Zentrum für Infektionsforschung	<b>OTC</b>	Ornithin-Transcarbamylase
<b>DZL</b>	Deutsches Zentrum für Lungenkrankheiten	<b>OTCD</b>	Ornithin-Transcarbamylase-Mangel

<b>PCSK9</b>	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9)	<b>SCID</b>	severe combined immunodeficiency
<b>PEI</b>	Paul-Ehrlich-Institut	<b>SEG</b>	Sozialmedizinische Expertengruppe
<b>PKV</b>	Private Krankenversicherung	<b>SGB</b>	Sozialgesetzbuch
<b>PMBCL</b>	primary mediastinal B-cell lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom)	<b>SMA</b>	spinale Muskelatrophie
<b>PNCR</b>	Pediatric Neuromuscular Clinical Research	<b>SMN</b>	survival motor neuron (SMN) (Überlebens-Motoneuron)
<b>PRIME</b>	PRiority MEdicines	<b>TCR</b>	t-cell receptor (T-Zell-Rezeptor)
<b>raaV</b>	rekombinante Adeno-assoziierte Viren	<b>TNF</b>	Tumornekrosefaktor
<b>RNA</b>	Ribonukleinsäure	<b>VEGF</b>	vascular endothelial growth factor
<b>RPE65</b>	retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein (Retinales Pigmentepithel-65-kDa-Protein)	<b>vfa</b>	Verband der forschenden Pharma-Unternehmen
<b>SARS-CoV-2</b>	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus 2)	<b>vfa bio</b>	Interessengruppe Biotechnologie im Verband der forschenden Pharma-Unternehmen
		<b>ZNS</b>	Zentralnervensystem

## QUELLEN

### Foto Titelseite

Für die Erlaubnis zum Abdruck des auf der Titelseite verwendeten Fotos bedanken sich die Verfasser der Studie beim Rechteinhaber: © Foto DNA: Fotolia, Fotograf: DigitalGenetics #64573096

### Verwendete Datenbanken

Analysen und Statistiken des vfa

Bureau van Dijk

EMA (European Medicines Agency)

Evaluate Ltd, EvaluatePharma

IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG

Citeline's Pharmaprojects© | Informa, 2020

## vfa bio gehören derzeit 28 Unternehmen an:

AbbVie  
Amgen  
apceth Biopharma  
AstraZeneca  
Bayer  
Biogen  
BioNTech  
Boehringer Ingelheim  
Bristol-Myers Squibb  
CureVac  
GlaxoSmithKline  
Janssen  
Lilly Pharma  
Medigene  
Merck  
Miltenyi  
MSD Sharp & Dohme  
Novartis Pharma  
Novo Nordisk Pharma  
Paion  
Pfizer  
Rentschler Biopharma  
Roche  
Sanofi  
Sanofi Genzyme  
Swedish Orphan Biovitrum  
Takeda Pharma  
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 Frau Ellen Felder und Herrn Gerd Meyer für die grafische und redaktionelle Aufbereitung des Manuskripts

## Die Autoren



### **Dr. Jürgen Lücke**

*Senior Partner und Managing Director  
der Boston Consulting Group  
Leiter der Praxisgruppe Health Care für Mittel-  
und Osteuropa sowie für die Region Middle East*



### **Dr. Mathias Bädeker**

*Senior Knowledge Expert  
Boston Consulting Group*



### **Dr. Markus Hildinger**

*Knowledge Expert Health Care*

## Kontakt

Für weitere Informationen zu diesem Bericht kontaktieren Sie bitte:

[luecke.juergen@bcg.com](mailto:luecke.juergen@bcg.com)

[baedeker.mathias@bcg.com](mailto:baedeker.mathias@bcg.com)





**BCG**

BOSTON  
CONSULTING  
GROUP

**vfa.**  
bio

Die forschenden  
Pharma-Unternehmen

