

The Boston Consulting Group (BCG) ist eine internationale Managementberatung und weltweit führend auf dem Gebiet der Unternehmensstrategie. BCG unterstützt Unternehmen aus allen Branchen und Regionen dabei, Wachstumschancen zu nutzen und ihr Geschäftsmodell an neue Gegebenheiten anzupassen. In partnerschaftlicher Zusammenarbeit mit den Kunden entwickelt BCG individuelle Lösungen. Gemeinsames Ziel ist es, nachhaltige Wettbewerbsvorteile zu schaffen, die Leistungsfähigkeit des Unternehmens zu steigern und das Geschäftsergebnis dauerhaft zu verbessern. BCG wurde 1963 von Bruce D. Henderson gegründet und ist heute an 78 Standorten in 43 Ländern vertreten. Das Unternehmen befindet sich im alleinigen Besitz seiner Geschäftsführer. Weitere Informationen finden Sie auf unserer Internetseite www.bcg.de.

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2013

Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und Nutzen
für Patienten im demografischen Wandel

Axel Heinemann

Markus Hildinger

Mathias Bädeker

Juni 2013

bcg.com

© 2013 The Boston Consulting Group GmbH. Alle Rechte vorbehalten
Für Nachbestellungen und Nachdruckgenehmigungen wenden Sie sich bitte an BCG unter folgender Adresse:
The Boston Consulting Group GmbH
Marketing & Communications/Rechte
Ludwigstraße 21
80539 München
Fax: 089 2317-4718
E-Mail: marketing.de@bcg.com



Inhalt

1	Zusammenfassung	6
2	Zielsetzung	8
3	Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland	9
3.1	Umsatz mit Biopharmazeutika wieder gestiegen	9
3.2	Anzahl der zugelassenen Biopharmazeutika in Deutschland konstant	11
3.3	Biopharmazeutika-Pipeline legt weiter zu, aber die Zuwachsrates verlangsamt sich	13
3.4	Gut für den Standort Deutschland: Umsatz der Firmen nach Stagnation im Vorjahr wieder gestiegen	15
3.5	Wirtschaftlicher Ausblick	16
3.6	Die Firmen der medizinischen Biotechnologie erleichtern Mitarbeitern mit Kindern die Balance zwischen Familie und Beruf	16
4	Biopharmazeutika: Nutzen für Patienten im demografischen Wandel	25
4.1	Multiple Sklerose	30
4.2	Rheumatoide Arthritis	39
4.3	Viele weitere Anwendungsgebiete von Biopharmazeutika	52
4.3.1	Chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankungen	52
4.3.2	Onkologie	57
4.3.3	Impfstoffe	63
4.3.4	Weitere Anwendungsgebiete	66
5	Ausblick	75

Vorwort

vfa bio

Noch vor wenigen Jahren hätte man uns für ein Umsatzwachstum von knapp 11 Prozent bei Biopharmazeutika, also Medikamenten mit gentechnisch hergestellten Wirkstoffen, applaudiert. Heute haben wir stattdessen das Gefühl, uns deshalb verstecken zu müssen. Denn die Kostenträger sehen hier vor allem das Mehr an Kosten. Das Umsatzplus ist aber einzig und allein darauf zurückzuführen, dass 2012 deutlich mehr Patienten Biopharmazeutika erhalten haben als im Jahr davor; Preiserhöhungen sind nicht daran beteiligt. Dass mehr verordnet wurde, ist auch gut so, da es sich zum einen um Anwendungsgebiete mit hohem medizinischen Bedarf handelt und zum anderen auch um Gebiete mit Nachholbedarf – ist Deutschland doch deutlich restriktiver beim Verordnen pharmazeutischer Innovationen als einige stark von der Finanzkrise gebeutelte europäische Nachbarstaaten.

Bei alledem wird viel zu selten gefragt, wie viel Mehrwert Biopharmazeutika schaffen und welchen Nutzen sie nicht nur den Patienten, sondern auch für die Gesellschaft bringen. Gerade bei chronischen Erkrankungen stellen Biopharmazeutika eine Investition in die langfristige Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Patienten dar, so dass diese nicht frühzeitig in Rente gehen müssen oder zum Pflegefall werden. Dabei zeigt sich der Nutzen der Therapie im Sinne von längerer Arbeitsfähigkeit, Vermeidung von Frühverrentung und Verhinderung der Pflegebedürftigkeit mitunter erst lange nach Therapiebeginn. Wir sollten also biopharmazeutische Innovationen als das erkennen, was sie sind – nämlich nachhaltige Nutzen- statt Kostentreiber.

Dies alles legt der aktuelle Biotech-Report dar, den The Boston Consulting Group für vfa bio – die Interessengruppe Biotechnologie im Verband der forschenden Pharma-Unternehmen – erarbeitet hat. Im Mittelpunkt des diesjährigen Reports steht der demografische Wandel, da

Biopharmazeutika einen signifikanten Beitrag zu einem besseren, gesünderen und längeren Leben leisten können, indem sie bei rechtzeitigem Behandlungsbeginn das Fortschreiten einer Erkrankung verhindern oder zumindest verzögern können. Dies ist zum Nutzen für die betroffenen Patienten und gleichzeitig auch von gesamtgesellschaftlicher Relevanz, da die Produktivität der Erwerbstätigen durch Vermeidung von krankheitsbedingten Ausfalltagen, Erwerbsfähigkeitsminderungen, Arbeitsunfähigkeit und Frühverrentungen aufrechterhalten werden kann. Die demografische Bedeutung wird dabei schon allein im Hinblick auf den absehbaren Fachkräftemangel deutlich.

Mein Wunsch an die Politik sind deshalb innovationsfördernde Rahmenbedingungen für die medizinische Biotechnologie in Deutschland. Nur so kann es gelingen, das große Potenzial der medizinischen Biotechnologie in Deutschland sowohl im Hinblick auf den Nutzen für die Patienten als auch im gesamtgesellschaftlichen Sinn zu heben und den medizinischen Fortschritt sicherzustellen. Voraussetzung hierfür ist die Aufrechterhaltung des äußerst fragilen Innovationskreislaufs aus Wertschätzung, Honorierung und Investition in Forschung und Entwicklung, damit Biopharmazeutika – gerade auch solche, die heute noch in Entwicklung sind – ihren Beitrag zum Nutzen für Patienten und Gesellschaft im demografischen Wandel leisten können.



Dr. Frank Mathias
Vorsitzender vfa bio

Vorwort

The Boston Consulting Group

Noch nie war die Lebenserwartung in Deutschland so hoch wie heute. Wer 2012 geboren wurde, kann mit einer Lebensdauer von 78 Jahren (Männer) bzw. 83 Jahren (Frauen) rechnen. Männer, die heute 65 Jahre alt sind, werden statistisch gesehen noch beinahe weitere 18 Jahre leben, 65-jährige Frauen sogar noch fast weitere 21 Jahre. Diese positive Entwicklung verdanken wir nicht zuletzt dem medizinischen Fortschritt. Viele Krankheiten, die noch vor ein, zwei Generationen unweigerlich zum Tode geführt hätten, können heutzutage geheilt oder zumindest in ihrem Fortschreiten aufgehalten werden. Auf der anderen Seite sind aber seit den siebziger Jahren die Geburten in Deutschland stark rückläufig, was in der Konsequenz zu einem Älterwerden unserer Gesellschaft führt. Wir befinden uns in der Mitte eines demografischen Umbruchs, der – wenn man ihm nicht rechtzeitig begegnet – die internationale Wettbewerbsfähigkeit und das etablierte Sozialsystem Deutschlands vor große Herausforderungen stellen wird.

Doch wie kann man den demografischen Wandel ausgestalten? Ansatzpunkte hierzu sind eine Steigerung der Zahl der Erwerbstätigen, höhere Produktivität, ein global wettbewerbsfähiger Standort Deutschland zur Finanzierung der Sozialsysteme sowie innovative Produkte und Dienstleistungen für ein besseres, gesünderes und längeres Leben.

Zu allen genannten Ansatzpunkten können Biopharmazeutika einen wesentlichen Beitrag leisten. So kann zum Beispiel die Anzahl der Erwerbstätigen durch einen Rückgang von Frühverrentungen erhöht werden: Viele chronische Krankheiten, wie etwa die Rheumatoide Arthritis, lassen sich in ihrem Verlauf durch Behandlung mit Biopharmazeutika verzögern, was den Betroffenen eine längere aktive Teilhabe am Arbeitsleben ermöglicht.

Hier ist jedoch auch ein Umdenken in der Politik erforderlich: Man darf Biopharmazeutika nicht als Kostentreiber sehen,

sondern muss ihren gesamtgesellschaftlichen Wert berücksichtigen, der sich gerade bei chronischen Krankheiten erst später materialisiert. In diesem Sinne sind Biopharmazeutika eine Investition in eine gesunde Zukunft.

Im vorliegenden Bericht wird anhand zahlreicher Beispiele dargelegt, wie Biopharmazeutika den demografischen Wandel mitgestalten helfen und wie diese innovativen Medikamente – richtig und frühzeitig eingesetzt – langfristig die Kosten senken. Anhand der Multiplen Sklerose wird dies eindrucksvoll belegt.

Innovationen gibt es nicht zum Nulltarif. Damit Biopharmazeutika Nutzen für Patienten und damit auch für unsere Gesellschaft schaffen, bedarf es stabiler und innovationsfreundlicher Rahmenbedingungen. Wir müssen lernen, biopharmazeutische Innovationen – wie andere technische Innovationen auch – angemessen wertzuschätzen und zu honorieren. Nur dann wird es zu weiteren Investitionen in Forschung und Entwicklung kommen. Die Entwicklung innovativer Produkte am Standort Deutschland ist bereits einer der Schlüssel zur Lösung der Herausforderungen des demografischen Wandels – das zeigt der vorliegende Bericht.

Dr. Axel Heinemann
Senior Partner und
Managing Director
BCG New Jersey



1 Zusammenfassung

Nach einer Stagnation im Vorjahr wuchsen die Umsätze mit Biopharmazeutika – also mit gentechnisch hergestellten Medikamenten – im Jahr 2012 in Deutschland um knapp 11 % auf rund 6 Milliarden Euro. Hauptursächlich hierfür waren Mehrverordnungen für Patienten mit schweren Erkrankungen, was auf einen steigenden medizinischen Bedarf schließen lässt. Preiserhöhungen gab es hingegen aufgrund des nach wie vor bestehenden Preismoratoriums nicht, so dass sie auch nicht zum Anstieg beitragen konnten.

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

- ◇ Der Umsatz mit Biopharmazeutika erhöhte sich gegenüber 2011 um knapp 11 % und belief sich auf rund 6 Milliarden Euro. Der Anteil am Gesamtpharmamarkt (Apothekenmarkt und Klinikmarkt) vergrößerte sich von 19 % auf 21 %. Wachstum gab es in fast allen Anwendungsgebieten, insbesondere bei Mitteln gegen immunologische (z. B. rheumatische) Erkrankungen und Krebs.
 - ◇ Die Zahl der Mitarbeiter in der medizinischen Biotechnologie erhöhte sich in Deutschland leicht auf knapp 36.000 (+0,9 %). Diese sind größtenteils hoch qualifiziert.
 - ◇ Im Jahr 2012 waren 5 von 28 neu zugelassenen Arzneimitteln Biopharmazeutika (18 %), darunter auch das erste Gentherapeutikum.
 - ◇ Die Zahl der biopharmazeutischen Präparate in der klinischen Entwicklung hat sich binnen Jahresfrist von 556 auf 578 erhöht (+4 %). Insgesamt hat sich die Zahl der Entwicklungskandidaten seit der ersten Ausgabe dieses Berichts im Jahr 2006 durch kontinuierliche Investitionen der Unternehmen in die biopharmazeutische Pipeline mehr als verdoppelt, wobei sich die Zuwachsrate in den letzten Jahren verlangsamt hat.
- ◇ 2012 gab es in Deutschland 385 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie (2011: 386). 116 (2011: 118) davon vermarkten bereits Biopharmazeutika und/oder besitzen eine eigene innovative Produktpipeline, die übrigen 269 (2011: 268) tragen durch ihre Technologieplattformen zur Medikamentenentwicklung bei, ohne selbst eigene Wirkstoffe zu entwickeln.

Im Mittelpunkt der diesjährigen Studie steht der demografische Wandel. Biopharmazeutika können einen signifikanten Beitrag zu einem besseren, gesünderen und längeren Leben leisten, da sie bei rechtzeitigem Behandlungsbeginn das Fortschreiten einer Erkrankung verhindern oder verzögern und belastende Symptome lindern können. Dies ist zum Nutzen für die betroffenen Patienten und gleichzeitig auch von gesamtgesellschaftlicher Relevanz, da die Produktivität der Erwerbstätigen aufrechterhalten werden kann. Im vorliegenden Bericht werden mehrere Biopharmazeutika basierend auf einer exemplarischen Auswahl an Anwendungsgebieten vorgestellt, die eine große Bandbreite abdecken, wie Multiple Sklerose, Rheumatoide Arthritis, weitere Autoimmunerkrankungen, Krebs, Alzheimer, Beeinträchtigung des Sehvermögens, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Osteoporose und Infektionskrankheiten.

Um das große Potenzial der medizinischen Biotechnologie in Deutschland zu heben und den medizinischen Fortschritt sicherzustellen, braucht die Branche stabile und innovationsfördernde Rahmenbedingungen. Dabei darf der fragile Innovationskreislauf aus Wertschätzung, Honorierung und Investition in Forschung und Entwicklung nicht unterbrochen werden. Die nachhaltige Berücksichtigung dieser Aspekte würde dazu führen, dass Biopharmazeutika – gerade auch solche, die heute noch in der Entwicklung sind – einen wachsenden Beitrag zum Nutzen für Patienten und Gesellschaft im demografischen Wandel leisten können.

1 Executive Summary

After stagnation in the previous year, revenues from biopharmaceuticals—that is, recombinant drugs—grew in Germany by roughly 11% to about €6 billion in 2012. The main driver was an increase in prescriptions for patients with severe diseases, reflecting an increased medical need. Due to the still existing price moratorium, price increases did not contribute to the increase in revenues.

Key economic data of medical biotechnology in Germany at a glance:

- ◇ Biopharmaceutical revenues increased by roughly 11% compared to 2011, to about €6 billion. Their share of the total pharmaceutical market (pharmacies and hospitals) grew from 19% to 21%. There was growth in nearly all indication areas, particularly in drugs for immunologic (e.g., rheumatoid) diseases and cancer.
- ◇ The number of employees in medical biotechnology in Germany increased slightly, to almost 36,000 (+0.9%). Most of these employees are primarily highly qualified.
- ◇ In 2012, 5 of the 28 newly approved drugs were biopharmaceuticals (18%)—including the first gene therapy product.
- ◇ The number of biopharmaceutical drugs in clinical development increased from 556 to 578 (+4%) within one year. Looking back to the first issue of the report in 2006, the overall number of biopharmaceuticals in development has more than doubled due to continuous investments of companies in their biopharmaceutical pipelines. However, that growth has slowed somewhat in recent years.
- ◇ In 2012, 385 companies were active in medical biotechnology in Germany (2011: 386). 116 (2011: 118) of

those already market biopharmaceuticals and/or have their own innovative pipeline; the remaining 269 (2011: 268) contribute to drug development with their technology platforms and do not develop drug candidates on their own.

Demographic change is the main focus of this year's report. Biopharmaceuticals can significantly contribute to a better, longer, and healthier life, as—when used at a sufficiently early point in treatment—they can stop or slow disease progression and ameliorate symptoms. This benefits both patients and society, as workplace productivity can be maintained. In the present report, several biopharmaceuticals with a positive contribution to demographic change will be presented based on an exemplary selection of indications covering a broad spectrum including multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, other immunological diseases, cancer, Alzheimer's disease, visual impairment, cardiovascular diseases, osteoporosis, and infectious diseases.

In order to realize the potential of medical biotechnology in Germany and to secure medical progress, the industry needs a stable and innovation-friendly business environment. In that respect, one should take care not to disrupt the fragile innovation circle of appreciation, reimbursement, and investment in research and development. Sustainable consideration of these aspects would ensure a growing contribution of biopharmaceuticals—especially those currently still in clinical development—to the benefit of patients and society in the process of demographic change.

2 Zielsetzung

Die vorliegende Studie ist die achte einer gemeinsam von vfa bio und The Boston Consulting Group erarbeiteten Reihe zur Lage der medizinischen Biotechnologie in Deutschland. Sie analysiert – wie schon die Studien der Jahre zuvor – die Aktivitäten der in Deutschland in der medizinischen Biotechnologie tätigen Unternehmen. Dabei wird im ersten Abschnitt (Kapitel 3) ein Überblick über die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland gegeben. Die Bestandsaufnahme umfasst das Jahr 2012 im Vergleich zum Vorjahr und behandelt die biotechnologischen Aktivitäten der folgenden Firmengruppen in Deutschland: 1. kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen, 2. mittelständische und große Arzneimittelhersteller und 3. deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen.

Im zweiten Abschnitt (Kapitel 4) werden in der diesjährigen Studie anhand mehrerer Beispiele von in Deutschland tätigen Unternehmen Anwendungsgebiete vorgestellt, in denen bereits zugelassene oder noch in Entwicklung befindliche Biopharmazeutika helfen können, den demografischen Wandel mitzugestalten. Ihr Nutzen für Patienten und Gesellschaft wird für verschiedene Anwendungsgebiete skizziert, darunter Multiple Sklerose, Rheumatoide Arthritis, weitere Autoimmunerkrankungen, Krebs, Alzheimer, Beeinträchtigung des Sehvermögens, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Osteoporose und Infektionskrankheiten. Zudem wird aufgezeigt, dass Biopharmazeutika stabile und innovationsfördernde Rahmenbedingungen zur Sicherstellung des medizinischen Fortschritts für Patienten brauchen.

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

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

3 Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland

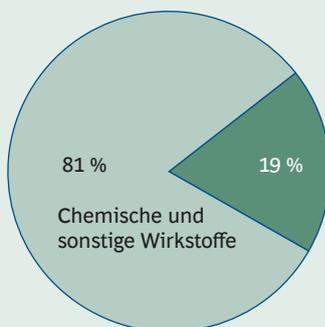
Sofern nicht explizit anders ausgewiesen, umfasst der Begriff Biopharmazeutika in dieser Studie Arzneimittel und Impfstoffe, deren Wirkstoffe mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden. Um die Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland einzuschätzen, wurden die Aktivitäten von insgesamt 385 Unternehmen analysiert. Dazu gehören kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen, mittelständische und große Arzneimittelhersteller sowie deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen. Umsatzangaben beziehen sich stets auf den Apotheken- und Klinikmarkt, wobei der gesetzliche Zwangsrabatt berücksichtigt wurde. Nicht berücksichtigt sind einzelne Rabattverträge zwischen Herstellern und Kassen zu einzelnen Präparaten, da diese nicht öffentlich zugänglich sind.

3.1 Umsatz mit Biopharmazeutika wieder gestiegen

Im Jahr 2012 wurde in Deutschland mit Biopharmazeutika ein Umsatz von € 6,034 Mrd. erzielt. Die Umsatzentwicklung für Biopharmazeutika zeigt im Vergleich zu 2011 ein Wachstum von 10,8 %. Die Umsätze des gesamten deutschen Pharmamarktes stiegen um 2,4 % im Vergleich zu 2011. Der von 19 % auf 21 % gewachsene Anteil der Biopharmazeutika am gesamten Pharmamarkt verdeutlicht ihren wachsenden Stellenwert (Abbildung 1). Dabei spiegelt das Wachstum den steigenden medizinischen Bedarf bei Patienten mit schweren Erkrankungen wider und lässt sich erklären durch mehr Verschreibungen für Patienten in Gebieten mit hohem medizinischen Bedarf, zum Beispiel von Biopharmazeutika gegen Autoimmun-

Abbildung 1 | Steigender Anteil am gesamten Pharmamarkt verdeutlicht den wachsenden Stellenwert von Biopharmazeutika

Umsatz und Anteil von Biopharmazeutika am gesamten Pharmamarkt^{1,2} (Netto, Deutschland, 2011 in Mrd. €)



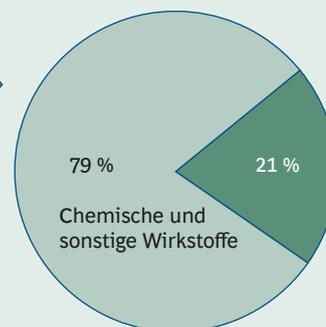
Gesamt: € 28,7 Mrd.

Biopharmazeutika
€ 5,445 Mrd.

Biopharmazeutika:
Veränderung 2011 – 2012
+10,8 %

Gesamtmarkt:
Veränderung 2011 – 2012
+2,4 %

Umsatz und Anteil von Biopharmazeutika am gesamten Pharmamarkt^{1,2} (Netto, Deutschland, 2012 in Mrd. €)



Gesamt: € 29,4 Mrd.

Biopharmazeutika
€ 6,034 Mrd.

1. Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt) nach ApU (Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers) unter Berücksichtigung des 16%igen Herstellerabschlags (Zwangsrabatt)

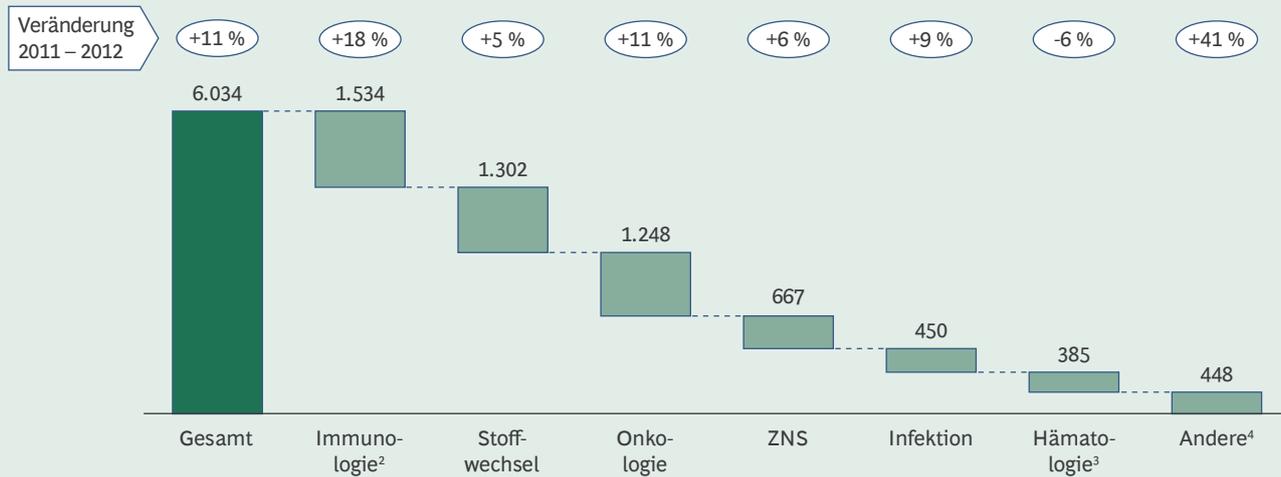
2. IMS Health

Anmerkung: Biopharmazeutika = Arzneimittel, deren Wirkstoffe mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden

Quelle: IMS Health; BCG-Analyse

Abbildung 2 | Schwerpunkt des Wachstums in Gebieten mit hohem medizinischen Bedarf: Immunologie und Onkologie

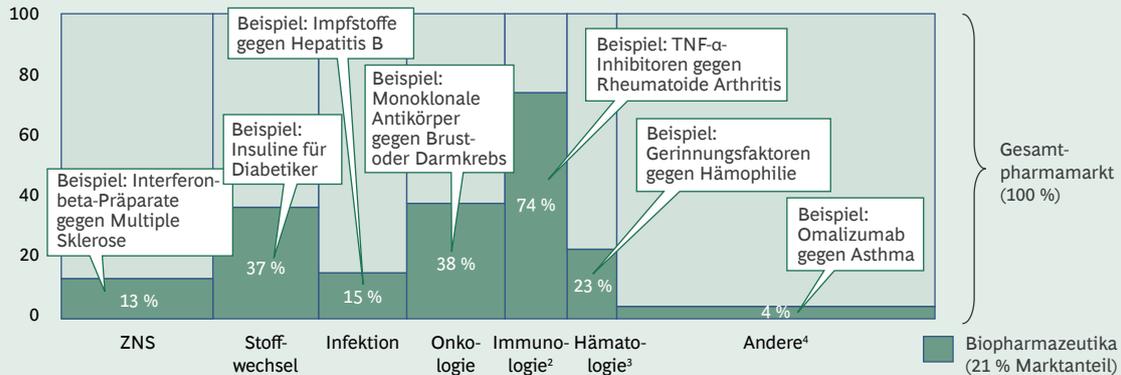
Umsatz¹ mit Biopharmazeutika in Deutschland 2012 (in Mio. €)



1. Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt) nach ApU (Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers) unter Berücksichtigung des 16%igen Herstellerabschlags (Zwangsrabatt) 2. U. a. Rheumatoide Arthritis, Psoriasis; exklusive Multipler Sklerose (s. ZNS) 3. U. a. Epoetine gegen Anämie; exklusive hämatologischer Onkologie 4. U. a. Ophthalmologie, Osteoporose, Pneumologie
Quelle: IMS Health; BCG-Analyse

Abbildung 3 | Weiterhin hoher Anteil von Biopharmazeutika in vielen medizinischen Anwendungsgebieten

Anteil der Biopharmazeutika am Gesamtpharmamarkt (Umsatz Deutschland 2012¹)



1. Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt) nach ApU (Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers) unter Berücksichtigung des 16%igen Herstellerabschlags (Zwangsrabatt)
 2. U. a. Rheumatoide Arthritis, Psoriasis; exklusive Multipler Sklerose (s. ZNS)
 3. U. a. Epoetine gegen Anämie; exklusive hämatologischer Onkologie
 4. U. a. Ophthalmologie, Osteoporose, Pneumologie
Quelle: IMS Health; BCG-Analyse

erkrankungen wie Rheumatoide Arthritis oder Psoriasis. Ebenso gab es mehr als 25 Anwendungserweiterungen in den Jahren 2011 und 2012 für Gebiete mit hohem medizinischen Bedarf für bereits im Markt befindliche Biopharmazeutika. Preiserhöhungen scheidet aufgrund des bestehenden Preismoratoriums als Ursache des Umsatzanstiegs aus. Neuzulassungen von Biopharmazeutika aus den Jahren 2010 – 2012 haben bislang nur wenig zum Wachstum beigetragen, da diese Medikamente sich noch in relativ frühen Phasen ihres Lebenszyklus befinden; ihr Beitrag dürfte sich erst in den nächsten Jahren deutlicher zeigen.

Zweistelliges Wachstum gab es bei Mitteln gegen immunologische (z. B. rheumatische) Krankheiten (+18 %), gegen Krebs (+11 %) und bei kleineren anderen Anwendungsgebieten (+41 %); lediglich in der Hämatologie ging nach Patentabläufen und aufgrund von Änderungen in den Therapieleitlinien der Umsatz zurück (Abbildung 2).

Biopharmazeutika sind in vielen Therapiegebieten heute nicht mehr wegzudenken. Insgesamt hat sich ihr Umsatzanteil in wichtigen Therapiebereichen nicht wesentlich gegenüber 2011 verändert, wobei er aber zum Teil deutlich über dem Durchschnitt von 21 % liegt (Abbildung 3).

Mit 74 % ist der Umsatzanteil von Biopharmazeutika in der Immunologie besonders hoch. In den Bereichen Stoffwechsel (z. B. Diabetes) und Onkologie (z. B. Brust- oder Darmkrebs) sind es jeweils gut ein Drittel (37 % bzw. 38 %), in der nicht-onkologischen Hämatologie (z. B. Hämophilie, Anämie) knapp ein Viertel (23 %). Eine geringere wirtschaftliche Bedeutung haben die Biopharmazeutika mit 13 % bzw. 15 % bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems (wie Multiple Sklerose) und in der Infektionsabwehr (hauptsächlich Impfstoffe). Alle anderen Therapiegebiete (u. a. Augen- und nicht-infektiöse Atemwegserkrankungen) zeigen mit ca. 4 % nach wie vor nur eine sehr geringe Durchdringung mit Biopharmazeutika.

3.2 Anzahl der zugelassenen Biopharmazeutika in Deutschland konstant

In Deutschland wurden 2012 insgesamt 28 Medikamente mit neuem Wirkstoff oder neuen Kombinationen bekannter Wirkstoffe zugelassen. Unter diesen Neuzulassungen befanden sich fünf Biopharmazeutika. Der Anteil der Biopharmazeutika lag damit 2012 mit 18 % nahe am Durchschnitt der letzten zwölf Jahre von 22 % und über dem Jahr 2011 mit 12 % (Abbildung 4). Da die Zulassungszahlen jedoch erfahrungsgemäß starken Schwankungen unter-

Abbildung 4 | Neuzulassungen in Deutschland/EU 2012 – darunter 5 Biopharmazeutika



worfen sind, lässt sich daraus keine Tendenz hin zu einer Zu- oder Abnahme von Biopharmazeutika ableiten.

Die fünf Neuzulassungen für Biopharmazeutika betrafen unterschiedliche Therapiegebiete und Produktklassen, wobei im Jahr 2012 mit Alipogen Tiparvovec erstmals ein Gentherapeutikum in Westeuropa zugelassen wurde; es dient der Behandlung des Familiären Lipoproteinlipasemangels. Hinzu kommen zwei biotechnologisch hergestellte Impfstoffe (Tabelle 1).

Der neu zugelassene monoklonale Antikörper Brentuximab Vedotin wird zur Behandlung von Lymphomen eingesetzt. Er gehört zu einer wachsenden Gruppe von Antikörpern, an die ein Toxin gekoppelt (konjugiert) wurde, was zu einem effektiveren Abtöten von Tumorzellen im Vergleich zum nicht-konjugierten Antikörper führt. Daneben erhielten ein rekombinantes Protein zur Behandlung der Hämophilie A (Gerinnungsstörung aufgrund eines Mangels an Gerinnungsfaktor XIII), ein rekombinantes

Protein zur Behandlung des Kurzdarmsyndroms sowie ein Fusionsprotein zur Behandlung der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration die Zulassung. An biotechnologisch hergestellten Produkten wurden ein Influenza-Impfstoff und ein Impfstoff gegen mehrere invasive Meningokokkenstämme neu zugelassen.

Ende 2012 waren damit 199 Biopharmazeutika auf dem deutschen Markt zugelassen (inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe). Unterteilt nach Wirkstoffgruppen stellen die "anderen rekombinanten Proteine" mit insgesamt 114 nach wie vor den größten Anteil. Zu diesen zählen neben einer großen Anzahl an Hormonen und anderen Botenstoffen (Insuline, Epoetine, Wachstums- und Geschlechtshormone, Wachstumsfaktoren) auch Enzyme und Gerinnungsmodulatoren. Zudem sind 57 (biotechnologisch und gentechnisch hergestellte) Impfstoffe, 27 Medikamente mit monoklonalen Antikörpern und ein Gentherapeutikum zugelassen (Abbildung 5).

Tabelle 1 | Neuzulassungen von Biopharmazeutika und biotechnologisch hergestellten Impfstoffen in Deutschland/EU 2012

Klassifizierung	Wirkstoff	Therapiegebiet	Wirkung/Nutzen
Antikörper	Brentuximab Vedotin	1. Hodgkin-Lymphom 2. Refraktäres systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom	Der monoklonale Antikörper bindet selektiv an das Oberflächenprotein CD30 von Tumorzellen; das an den Antikörper gebundene Zytostatikum löst die Selbsterstörung des Tumors durch Apoptose aus
Andere rekombinante Proteine	Teduglutid	Kurzdarmsyndrom	Teduglutid ähnelt einem Darmhormon, das die Aufnahme von Nährstoffen und Flüssigkeiten aus dem Darm fördert
	Catridecacog	Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Mangel an Faktor XIII A-Untereinheiten	Catridecacog ist identisch mit der Faktor XIII A-Untereinheit und behebt deren Fehlen bzw. Mangel bei Patienten mit einem entsprechenden Gendefekt ab 6 Jahren
	Aflibercept	Feuchte altersabhängige Makuladegeneration (AMD)	Fusionsprotein aus Teilen des Immunglobulins G und des Wachstumsfaktorrezeptors VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor); fängt den Wachstumsfaktor VEGF-A ab, der im Auge übermäßiges Wachstum von Blutgefäßen bewirken kann, und wirkt so der Ursache der AMD entgegen
Gentherapie	Alipogen Tiparvovec	Familiärer Lipoproteinlipasemangel (schwere Fettstoffwechselstörung)	Erstes Gentherapiepräparat in Europa; enthält einen Adeno-assoziierten viralen Vektor mit dem Gen für das fehlende Lipoproteinlipase-Protein
Biotechnologisch hergestellte Impfstoffe	Präpandemischer Grippeimpfstoff	Gripeschutzimpfung	Impfstoff zum Schutz vor dem Grippevirus A/H5N1 ("Vogelgrippe")
	Meningokokken-Konjugatimpfstoff (A, C, W-135, Y)	Immunisierung gegen invasive Meningokokken-erkrankung	Impfstoff zur Verhütung invasiver Erkrankungen (z. B. Hirnhautentzündung oder Sepsis) durch Meningokokken der Gruppen A, C, W-135 und Y

Quelle: vfa bio

Abbildung 5 | 199 Biopharmazeutika auf dem deutschen Markt Ende 2012 zugelassen



3.3 Biopharmazeutika-Pipeline legt weiter zu, aber die Zuwachsrate verlangsamt sich

Im Rahmen dieser Studie wurde auch die klinische Entwicklungspipeline für Biopharmazeutika betrachtet – das heißt die Gesamtheit aller klinischen Entwicklungsprogramme, inklusive solcher, bei denen schon ein Zulassungsverfahren läuft. An dieser Entwicklung lässt sich über die letzten Jahre ebenfalls die stetig wachsende Bedeutung der Biopharmazeutika erkennen: Seit der ersten Ausgabe dieses Berichts im Jahr 2006 hat sich die Zahl der Wirkstoffkandidaten weit mehr als verdoppelt, von 256 Präparaten im Jahr 2005 auf 578 Präparate Ende 2012. Gegenüber dem Vorjahr stieg die Zahl der klinischen Entwicklungskandidaten um 4 %, getrieben durch eine Zunahme der Präparate in der ersten und zweiten klinischen Erprobungsphase. Die Zahl der Projekte in Phase III ist hingegen um 6 % gegenüber 2011 zurückgegangen, wobei dieser Rückgang auf einen besonders starken Anstieg von 2010 auf 2011 (+18 %) folgt (Abbildung 6, links).

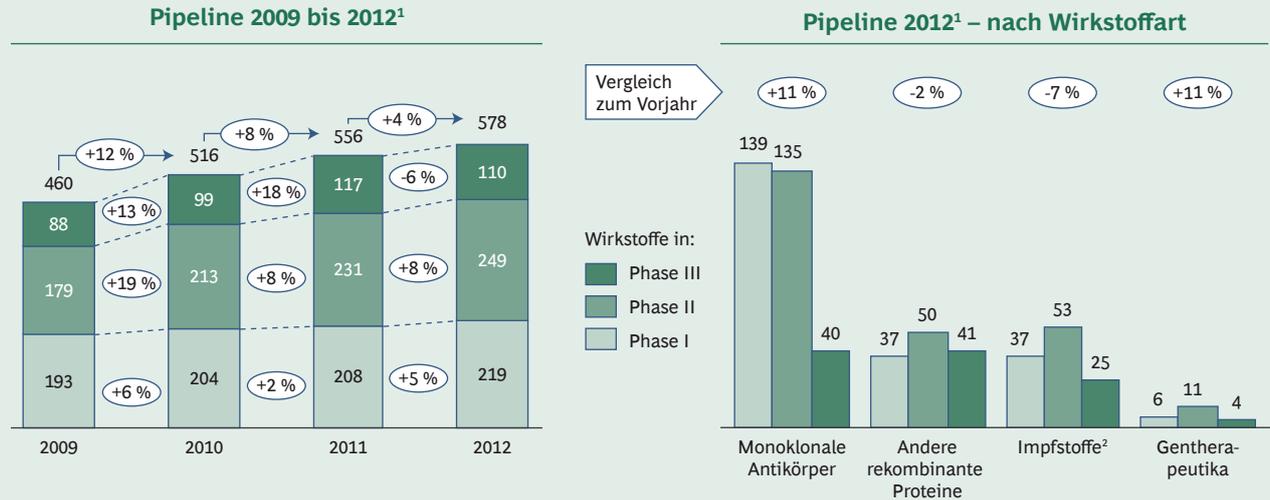
Wie bereits in den Vorjahren verzeichnet die Wirkstoffgruppe der monoklonalen Antikörper mit 11 % einen soliden Zuwachs (Anstieg in allen Phasen von 283 im Jahr 2011 auf 314 im Jahr 2012) und unterstreicht somit ihre Reputation als Wachstumsmotor der medizinischen Biotechnologie

(Abbildung 6, rechts). Zwar wuchsen Gentherapeutika genauso stark, jedoch ausgehend von einer sehr kleinen Basis an Projekten (von 19 auf 21). Zu einem Rückgang kam es bei den Projekten mit "anderen rekombinanten Proteinen" (-2 %; insgesamt 128 Entwicklungsprojekte) und bei den Entwicklungskandidaten für biotechnologisch und/oder gentechnisch hergestellte Impfstoffe (-7 %), was primär auf eine Abnahme der Produkte in der klinischen Phase I zurückzuführen ist.

Entlang der Therapiegebiete liegt der zahlenmäßige Entwicklungsschwerpunkt nach wie vor bei onkologischen Präparaten und (präventiven und therapeutischen) Antiinfektiva, die um 11 % auf 177 angestiegen bzw. um 4 % auf 129 Kandidaten zurückgegangen sind. Dabei sind rund 50 % der in Entwicklung befindlichen Krebstherapeutika in den Phasen II und III der klinischen Entwicklung. Onkologika und Antiinfektiva machen damit immer noch knapp über die Hälfte aller Entwicklungskandidaten aus, zusammen mit den Kandidaten im Bereich der Immunologie sogar über 70 %.

Das mit 16 % stärkste Wachstum gegenüber 2011 zeigen Wirkstoffe in der Immunologie, die sich mit 109 Entwicklungsprojekten auf Platz 3 befindet. Für die Anwendungsgebiete Stoffwechselkrankheiten und Krankheiten des zentralen Nervensystems (ZNS) erhöhte sich die Zahl der

Abbildung 6 | Biopharmazeutika-Pipeline legt weiter zu, aber die Zuwachsrate verlangsamt sich

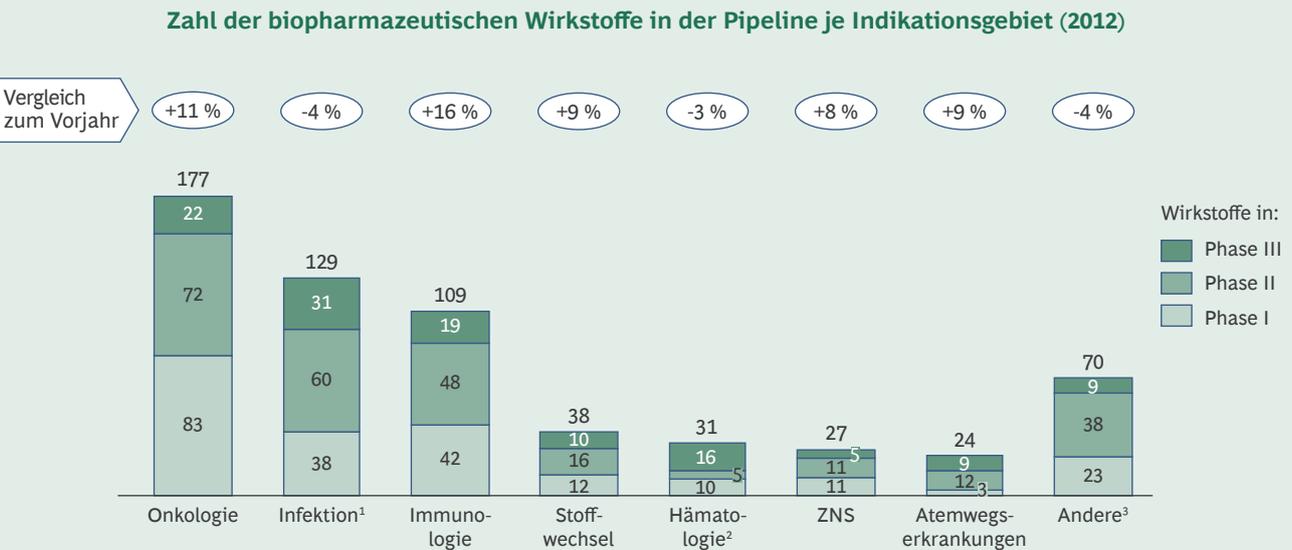


1. Anzahl neuer Wirkstoffe in der am weitesten fortgeschrittenen Phase
 2. Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt

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; Citeline's Pharmaprojects Pipeline Service, Januar 2013; vfa bio; Unternehmensauskünfte; BCG-Analyse

Abbildung 7 | Entwicklungsschwerpunkt nach wie vor bei onkologischen Präparaten und Antiinfektiva



1. Biotechnologisch und gentechnisch hergestellte Impfstoffe 2. U. a. Antianämika, Antithrombotika, Fibrinolytika etc., exkl. hämatologischer Onkologie 3. U. a. Wirkstoffe für Erkrankungen von Muskeln, Herz-Kreislauf, Knochen etc.

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

Quelle: EvaluatePharma; Citeline's Pharmaprojects Pipeline Service, Januar 2013; vfa bio; Unternehmensinformationen; BCG-Analyse

Entwicklungsprojekte um 9 % bzw. 8 % (Abbildung 7). Erstmals explizit ausgewiesen sind Atemwegserkrankungen mit 24 Entwicklungskandidaten und einem Wachstum von 9 % im Vergleich zum Vorjahr, die in vergangenen Berichten in der Kategorie "Andere" enthalten waren. Dies erklärt auch den Rückgang um 4 % in "Andere" im Vergleich zu 2011.

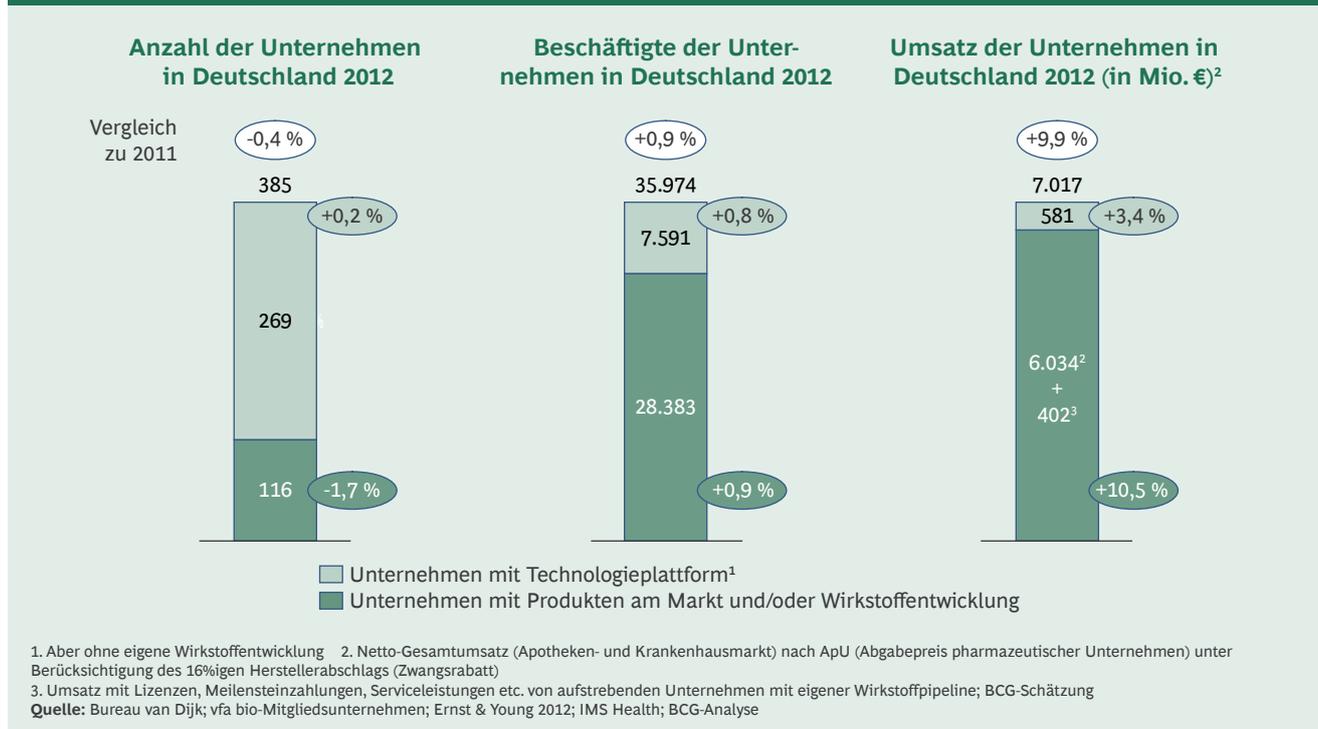
3.4 Gut für den Standort Deutschland: Umsatz der Firmen nach Stagnation im Vorjahr wieder gestiegen

In Deutschland waren 2012 insgesamt 385 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie tätig; sie erwirtschafteten einen Gesamtumsatz von rund € 7 Mrd. Der größte Teil dieses Umsatzes (€ 6,4 Mrd.) wird von den 116 Unternehmen erarbeitet, die eigene Medikamente entwickeln oder bereits vermarkten. Neben den schon diskutierten Produktumsätzen von € 6 Mrd. generierten gerade

kleinere Biotech-Unternehmen Umsätze auch in Form von Lizenzgebühren und Meilensteinzahlungen aus Kooperationsverträgen in Höhe von rund € 400 Mio. Insgesamt hat sich der Umsatz dieser Unternehmen im Vergleich zum Vorjahr um 10,5 % erhöht. Der Umsatz der Unternehmen mit Technologieplattformen (aber ohne eigene Medikamentenentwicklung) wuchs um 3,4 % auf rund € 580 Mio. und ist somit im Vergleich zu den beiden Vorjahren wieder gestiegen (Abbildung 8).

Die Zahl der Mitarbeiter in der medizinischen Biotechnologie in Deutschland konnte leicht um 0,9 % auf 35.974 gesteigert werden. Die Zahl der Unternehmen mit Technologieplattformen blieb erneut auf Vorjahresniveau (269 im Jahr 2012 vs. 268 im Jahr 2011). Die Zahl der Firmen mit in Entwicklung oder bereits auf dem Markt befindlichen Produkten hat sich um zwei auf jetzt insgesamt 116 verringert, was unter anderem auf Firmenübernahmen zurückzuführen ist (Abbildung 8).

Abbildung 8 | Gut für den Standort Deutschland: Umsatz der Firmen nach Stagnation im Vorjahr wieder gestiegen



3.5 Wirtschaftlicher Ausblick

Im Vergleich zum Jahr 2011, als die einseitigen politischen Markteingriffe in Form von Zwangsrabatten und Preisemoratorium ein Umsatzwachstum vereitelt hatten, hat sich die Lage im Jahr 2012 gebessert. So wuchs der Markt für Biopharmazeutika in Deutschland um 10,8 %. Die Ursache hierfür lag jedoch nicht in Preiserhöhungen – diese sind aufgrund des Preisemoratoriums nicht möglich; vielmehr spiegelt das Wachstum den steigenden medizinischen Bedarf bei Patienten mit schweren Erkrankungen wider. Hier liegt auch der Anteil der Patienten, die in Deutschland mit Biopharmazeutika behandelt werden, nach wie vor teilweise unter dem Niveau vergleichbarer europäischer Länder, wie anhand des Beispiels Rheumatoide Arthritis in diesem Bericht dargelegt wird. Es existiert also noch Nachholbedarf in Deutschland. Darüber hinaus kamen in den Jahren 2011 und 2012 mehr als 25 Anwendungserweiterungen für Gebiete mit hohem medizinischen Bedarf für bereits im Markt befindliche Biopharmazeutika hinzu, wodurch mehr Patienten den Nutzen von Biopharmazeutika erfahren können.

Die Unsicherheiten, die durch dirigistische Markteingriffe entstehen, sind angesichts der langen Entwicklungsdauer und hohen Kosten für die Entwicklung eines Medikamentes Gift für Innovationen und Investitionen. Sie erschweren die ohnehin risikoreiche Entwicklung neuer Biopharmazeutika, die zur Sicherstellung des medizinischen Fortschritts für Patienten erforderlich sind. Gerade angesichts der immer älter werdenden Bevölkerung in Deutschland können Biopharmazeutika den demografischen Wandel mitgestalten helfen, indem sie einen Beitrag zu einem

besseren, gesünderen und längeren Leben leisten. Daher sollte es im Interesse der Politik liegen, durch stabile und innovationsfördernde Rahmenbedingungen die Entwicklung von Biopharmazeutika zum Nutzen für die Patienten und die Gesellschaft zu fördern.

3.6 Die Firmen der medizinischen Biotechnologie erleichtern Mitarbeitern mit Kindern die Balance zwischen Familie und Beruf

Die Anzahl der Beschäftigten in der medizinischen Biotechnologie in Deutschland befindet sich mit heute knapp 36.000 zumeist hoch qualifizierten Angestellten auf beachtlichem Niveau. Dazu haben sowohl die großen, international forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen als auch die kleinen bis mittelgroßen Biotech-Firmen beigetragen. Sie bieten eine Fülle unterschiedlicher Arbeitsplätze, die oft eine hohe Spezialisierung und Expertise erfordern.

Zum dritten Mal seit Erscheinen dieser Studienreihe soll im diesjährigen Report die Vielfalt der beruflichen Möglichkeiten in der medizinischen Biotechnologie vorgestellt werden – in diesem Jahr mit Schwerpunkt auf der Vereinbarkeit von Beruf und Familie. Um Angestellte und deren Fachwissen langfristig zu halten, schaffen nämlich die Pharma- und Biotech-Unternehmen in Deutschland Möglichkeiten für Mitarbeiter, Familie und Beruf miteinander zu kombinieren – von flexiblen Arbeitszeiten und Home-Office über Krippenplätze bis hin zu Jobsharing und Ferienbetreuung. Illustriert wird dies anhand von 14 Beispielen aus Unternehmen in Deutschland.

Jobs in der Biotechnologie



Marion Glas

Werdegang

Seit 2005: Human Resources Sr. Manager, AMGEN
2001 – 2005: Human Resources Manager, Oracle
1998 – 2001: Human Resources Specialist, GE Capital
IT Solution



Gudrun Körkemeier

Werdegang

Seit 2011: Human Resources Sr. Manager, AMGEN
2009 – 2011: Human Resources Staffing Sr. Manager,
AMGEN
2005 – 2009: Beratung im HR-Management
(gk – personal- und unternehmensberatung)

"Seit 1,5 Jahren sind wir als Human-Resources-Business-Partner im Teilzeitmodell tätig. AMGEN zeigt sich auch bei flexiblen Arbeitszeitmodellen sehr innovativ. Innerhalb unserer Arbeitsbereiche stimmen wir unsere Prioritäten, die erforderlichen Zeiten, aber auch neue Personalkonzepte miteinander ab. Dabei helfen uns sowohl Tage im Home-Office als auch modernste IT-Technologie wie WebEx, Videokonferenzen oder Smartphones.

Diese flexible Zeiteinteilung erlaubt es uns, die verantwortungsvollen und anspruchsvollen beruflichen Aufgaben sowie auch unsere familiären Bedürfnisse in Einklang zu bringen."



Dr. André Liesener

Werdegang

Seit 2006: Laborleiter Bioanalytik, Boehringer Ingelheim
2002 – 2005: Promotion an der Universiteit Twente,
Enschede
1997 – 2002: Studium der Chemie an der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

"Spätestens seit der Geburt meines zweiten Kindes weiß ich das flexible Arbeitszeitmodell ohne verpflichtende Kernarbeitszeiten bei Boehringer Ingelheim sehr zu schätzen. Die Möglichkeiten zum mobilen Arbeiten mit Laptop und Internetverbindung ins Firmennetzwerk vergrößern diese Flexibilität noch. Somit ist es ohne Probleme möglich, spontan von zu Hause aus oder auch außerhalb der üblichen Geschäftszeiten Arbeiten zu erledigen.

In den vergangenen Jahren ist es bei Boehringer Ingelheim zur Normalität geworden, dass auch Väter in Elternzeit gehen. Glücklicherweise ist das Arbeitsumfeld bei uns so, dass ein großes Maß an Verständnis für die Entscheidung zur Elternzeit gegeben ist."

Jobs in der Biotechnologie



Dr. Kamilla Tekautschitz

Werdegang

Seit 2011: Compliance Officer und Datenschutzbeauftragte Merck Serono; Mitglied im Vorstand des FSA (Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e. V.)

2008 – 2011: Corporate Legal Counsel, Nycomed

2007 – 2008: Rechtsanwältin, Sanofi

Studium und Promotion in Rechtswissenschaften an der Philipps-Universität Marburg

"Bereits vier Monate nach der Geburt meines Sohnes ermöglichte mir Merck durch ein flexibles Arbeitszeitmodell die vollzeitige Rückkehr an meinen Arbeitsplatz. Montags und freitags arbeite ich im Home-Office, und ich kann morgens bereits früh starten oder abends bei Bedarf auch länger arbeiten.

Ab seinem ersten Geburtstag hat mein Sohn einen Platz in der firmeneigenen Krippe. Und auch für den Notfall ist vorgesorgt. Durch die Kooperation mit dem 'Fluggi-Land'¹ kann ich mein Kind jederzeit unterbringen."

¹ Das Fluggi-Land ist ein organisiertes Betreuungsangebot für kurzfristige und kurzzeitige Betreuungseingänge der Medical Airport Service GmbH in Kooperation mit lokal ansässigen Unternehmen.



Dr. Urte Kristina Wendt

Werdegang

Seit 2010: Vertriebsleitung Deutschland, Business Unit Neurologie, Merck Serono

2008 – 2010: Außendienstleitung Deutschland, Roche Pharma

2007 – 2008: Vertriebsleitung D/A/CH, Neurologie/Schmerz, Cephalon

Studium der Biologie in Osnabrück mit anschließender Promotion an der TU Braunschweig

"Wir wollten ein Familiensetting, in dem beide Elternteile voll arbeiten und unser Sohn ganztags betreut wird. Drei Monate nach der Geburt meines Sohnes bin ich zu 60 % zurückgekehrt, nach sechs Monaten zu 100 %. Mein Arbeitgeber hat mich hierbei unterstützt: Die HR-Abteilung hat sich um einen Krippenplatz gekümmert, und es ist kein Thema, wenn ich um 17 Uhr gehe oder bei einem Meeting nicht dabei sein kann. Die Arbeit erledige ich wie immer, allerdings hat sich die Verteilung über den Tag verändert.

Manchmal ist es eine organisatorische Herausforderung, und Kompromisse sind notwendig. Unterm Strich funktioniert es aber super, und ich würde es immer wieder genauso machen."

Jobs in der Biotechnologie



Dr. Michael Schmidt

Werdegang

Seit 2010: Scientific Expert, Merz
Entwicklung modifizierter biopharmazeutischer Wirkstoffe

2008 – 2009: Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin

2004 – 2008: Promotion an der Freien Universität Berlin

Studium der Biochemie und Molekularbiologie in Jena und Göttingen

"Bei zwei Kindern und beiden Elternteilen in Vollzeitbeschäftigung sind Maßnahmen des Arbeitgebers zur Vereinbarkeit von Beruf und Familie sowohl für die private Zufriedenheit als auch für den beruflichen Erfolg von entscheidender Bedeutung.

Für mich sind die flexiblen Arbeitszeiten bei Merz ein wichtiger Bestandteil. Ebenso konnte ich nach der Geburt meines Sohnes eine zweimonatige Elternzeit in Kombination mit einer Teilzeitvereinbarung nehmen, um meine Frau in den Wochen nach der Geburt zu unterstützen. Dies ermöglichte es mir, mehr Zeit mit meiner Familie zu verbringen und gleichzeitig mit den laufenden Projekten Schritt zu halten."



Anke Haiker

Werdegang

Seit 2010: Manager Sales Force Effectiveness, Novartis Vaccines and Diagnostics

2007 – 2010: Administrator Institutional Account Management, Bristol-Myers Squibb

2004: Studium der BWL/Anglistik-Amerikanistik, Technische Universität Chemnitz

"In meiner Position als Manager Sales Force Effectiveness bin ich mit Leib und Seele Analystin: für Zahlen, Prozesse und Systeme. Durch die mir übertragene hohe Verantwortung konnte ich schon vieles bewegen und meinen Bereich entscheidend weiterentwickeln.

Ich weiß es sehr zu schätzen, dass Novartis Vaccines mir die Möglichkeit gegeben hat, mit Beginn der Elternzeit Teilzeit im Home-Office zu arbeiten. Dies gibt mir die notwendige Flexibilität für beides: das Business weiter entscheidend mitzugestalten und gleichzeitig wertvolle Zeit mit meinem Kind zu verbringen. Auf die Rückkehr in Vollzeit freue ich mich jetzt schon!"

Jobs in der Biotechnologie



Aurelia v. Kapff

Werdegang

Seit 2012: Regionalleitung Bayern/Hessen Bereich Neurologie/Psychiatrie, Novartis Pharma

2011: Elternzeit

2010 – 2011: Regionalleitung Bayern/Hessen Bereich Neurologie/Psychiatrie, Novartis Pharma

2005 – 2010: Regionalleitung General Medicine, Novartis Pharma

Studium der Biologie und Germanistik

"Frau Thierfelder und ich teilen uns die Position. Es ist für mich persönlich ein großes Glück, dass ich nach einem Jahr Elternzeit wieder in meiner bisherigen Tätigkeit arbeiten kann, zumal diese Position bisher üblicherweise nur in Vollzeit ausgeübt wurde. Denn selbst mit Unterstützung meines Mannes, der 100 % arbeitet, wäre eine Vollzeitposition für mich nicht zu bewältigen gewesen. Die 60%ige Teilzeitstelle erfordert zwar viel und engen Austausch mit meinem Pendant, ermöglicht aber andererseits auch eine gewisse Flexibilität in der Planung von Arbeitstagen und freien Tagen."



Dr. Nicole Thierfelder

Werdegang

Seit 2012: Regionalleitung Bayern/Hessen Bereich Neurologie/Psychiatrie, Novartis Pharma

2011 – 2012: Medical Scientific Manager, Novartis Pharma

2005 – 2010: Brand Manager, Novartis Pharma

Studium der Biologie mit anschließender Promotion

"Das Jobsharing als Regionalleiterin auf einer Teilzeitstelle ermöglicht mir, mich persönlich und im Beruf weiterzuentwickeln und doch Zeit für meine zwei kleinen Kinder zu haben. Es macht mir Spaß, mich der Verantwortung als Führungskraft und den großen Herausforderungen in Job und Familie zu stellen, auch wenn es nicht immer leicht ist, der geforderten zeitlichen Flexibilität gerecht zu werden."

Jobs in der Biotechnologie



Ralf Penner

Werdegang

Seit 2009: Director Investor Relations & Public Relations, PAION

2008 – 2009: Prokurist, Girindus

2008: Ausbildung zum Certified Public Relations Officer

1995 – 2001: Studium Sportwissenschaften

"Als Investor Relations & Public Relations Manager sollte ich rund um die Uhr erreichbar sein. PAION ermöglicht es mir, meine Familienbelange in den Arbeitsalltag zu integrieren.

Hierbei wird auch auf die zusätzliche Belastung bei der Betreuung eines behinderten Kindes Rücksicht genommen. So stelle ich mir die ideale Kombination aus Familie und Beruf vor."



Bettina Zeender-Gutekunst

Werdegang

Seit 2008: Leiterin Abteilung Pharma Quality, Roche

2001: Start als Apothekerin in der technischen Registrierung, Roche

Studium der Pharmazie in Freiburg

"Ich arbeite Vollzeit und habe zwei Kinder. Ein tolles Angebot ist die firmeneigene Kinderkrippe. Sie wird gerade auch noch ausgebaut für ältere Kinder. Außerdem hilft Roche bei der Ferienbetreuung von Mitarbeiterkindern und bietet z. B. Spielgruppen, Bastelnachmittage und weitere vielfältige Aktivitäten an. Das ist wirklich eine tolle Unterstützung; sonst wäre es schwierig, die Ferienzeiten zu überbrücken.

Und mit den flexiblen Arbeitszeiten unterstützt Roche mich auch sehr. Generell ist Flexibilität von beiden Seiten gefordert. Ich kann auch z. B. früher aus der Arbeit gehen, wenn ein Kind krank wird. Dafür bin ich auch gerne bereit, außerhalb der regulären Arbeitszeiten zu arbeiten, und bin, wenn nötig, immer gerne erreichbar."

Jobs in der Biotechnologie



Dr. Isabelle Thiel-Bielefeld

Werdegang

Seit 2010: Qualitätsleiterin Bedarfsmanagement und Beschaffung, Sanofi

2009 – 2010: Teamleiterin Quality Control Services, Sanofi

2004 – 2009: Teamleiterin Regulatory Affairs, Sterile Lösungen, Sanofi

Studium der Pharmazie in Berlin/Düsseldorf und Promotion bei der Merck KGaA in Kooperation mit der LMU München

"Als Mutter von zwei kleinen Söhnen und Führungskraft mit 25 Mitarbeitern brauche ich im Arbeitsalltag gute Organisation, hohe Flexibilität und Toleranz. Mir helfen bei der Bewältigung meines Alltags die Kinderbetreuung und die Möglichkeit, mobil zu arbeiten. An zwei Tagen in der Woche arbeite ich von zu Hause. Für die Arbeit zählt das Ergebnis und nicht die bloße Anwesenheit.

Der Preis für meinen Freiraum liegt in der Bereitschaft, auch nach dem Zubettbringen der Kinder und am Wochenende das Notebook noch mal einzuschalten. Das ist es mir wert!"



Dr. Bärbel Thiele

Werdegang

Seit 2010: Quality Manager Supplier Qualification in der Wirkstoffproduktion Biotechnik, Sanofi

2008: Trainee-Programm für Betriebsassistenten bei Sanofi, neun Monate als Betriebsassistentin in der Produktion, neun Monate als Quality Manager Supplier Qualification

Studium und Promotion in Biochemie

"Seit meine Tochter acht Monate alt ist, arbeiten mein Mann und ich wieder in Vollzeit. Das funktioniert sehr gut. Voraussetzung dafür ist der Platz in der firmennahen Kinderkrippe mit flexiblen Öffnungszeiten, den wir über Sanofi erhalten haben.

Das allein reicht aber nicht. Ohne das Verständnis von Vorgesetzten und Kollegen für die besondere Situation in Vollzeit arbeitender Eltern wäre es schwer. Und ausschlaggebend ist auch, dass unsere Tochter sich in der Krippe sehr wohlfühlt und uns abends noch reichlich Zeit für das Familienleben bleibt."

Jobs in der Biotechnologie



SANOFI

Michael Nink

Werdegang

Seit 2012: HR Site Head Frankfurt Devices, Industrial Affairs, Sanofi

2008 – 2012: HR Business Partner, R&D Human Resources Frankfurt, Sanofi

2003 – 2008: HR Generalist, Country & Global Support Functions, Sanofi

1997 – 2003: Berufsbegleitendes Studium und Ausbildung zum Industriekaufmann und Diplom-Betriebswirt (FH)

"Seit September 2012 bin ich Vater, und ich freue mich, eine zweimonatige Elternzeit nutzen zu können. Die Vereinbarkeit von Familie und Beruf weiß ich sehr zu schätzen, vor allem die Unterstützung durch meine Vorgesetzten sowie durch mein Team. Für mich ist es sehr wichtig, diese besondere Zeit mit meiner kleinen Tochter erleben zu können.

Ich wünsche mir, dass es für junge Eltern ein Umfeld gibt, das Familien fördert und gleichzeitig eine Weiterentwicklung im Beruf zulässt. Angebote wie Kindertagesstätten und ein Familienservice, der beispielsweise Kontakte für Kinderbetreuung oder Hausaufgabenhilfe vermittelt, sind wichtig. Das zeichnet ein Unternehmen aus und erhöht dessen Attraktivität als Arbeitgeber."

Medizinische Biotechnologie und demografische Entwicklung: Die Zukunft aktiv gestalten



Dr. Georg Schütte,
Staatssekretär im Bundes-
ministerium für Bildung und
Forschung

Wie wir mit der demografischen Entwicklung umgehen, ist eine der großen Fragen unserer Zeit. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat deshalb – gemeinsam mit der Initiative Wissenschaft im Dialog – die Debatte über Herausforderungen und Chancen des demografischen Wandels für unsere Gesellschaft in den Mittelpunkt des Wissenschaftsjahres 2013 gestellt.

Dank des medizinischen Fortschritts und einer gesundheitsbewussteren Lebensweise werden in Deutschland und anderen industrialisierten Ländern immer mehr Menschen immer älter. Das ist eine gute Nachricht, denn die älteren Menschen bleiben inzwischen auch immer länger gesund. Dennoch treten in einer Gesellschaft des langen Lebens chronische Krankheiten und Mehrfacherkrankungen verstärkt auf. Insbesondere die Häufigkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, Demenzen und Stoffwechselstörungen wie Diabetes nimmt deutlich zu.

Innovative Medikamente sowie präzise und zuverlässige Diagnoseverfahren sind ein entscheidender Bestandteil der Strategie, mit der wir der demografischen Entwicklung begegnen und sie aktiv gestalten können. Die medizinische Biotechnologie ist hier als wertvoller Schrittmacher für Innovationen nicht mehr wegzudenken.

Die Bedeutung der Biopharmazeutika hat in den vergangenen Jahren stetig zugenommen. Der Anteil der Biopharmazeutika betrug 2012 gut ein Fünftel des Gesamtpharmamarktes in Deutschland. In der Onkologie und bei der Behandlung von Stoffwechselerkrankungen – und damit zwei Therapiegebieten, deren Bedeutung im Zuge der demografischen Entwicklung weiter wachsen wird – spielen Biopharmazeutika mit einem Anteil von mehr als einem Drittel eine besonders wichtige Rolle.

Ein wesentlicher Motor dieser Entwicklung sind neben den großen Pharmaunternehmen die kleinen und mittleren Biotechnologie-Firmen. Besonders erfreulich: Die Biotech-Unternehmen haben bisher auch in finanziell schwierigen Zeiten dafür gesorgt, dass ihre Pipelines gut gefüllt sind. Mit 300 Millionen Euro ist im Jahr 2012 wieder mehr Kapital in die Branche geflossen. Das ist ein gutes Zeichen! Trotzdem ist es noch ein weiter Weg zurück zur Rekordsumme von 2010, als die Branche 700 Millionen Euro einwerben konnte.

Das BMBF bleibt bei seinem hohen Engagement für die medizinische Biotechnologie. Ein zentrales Anliegen ist es, Ergebnisse aus den biomedizinischen Labors schneller zum Patienten zu bringen. Das Thema Translation zieht sich deshalb wie ein roter Faden durch das aktuelle Rahmenprogramm Gesundheitsforschung der Bundesregierung.

Auf Initiative des BMBF sind die sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) entstanden, die mittlerweile alle ihre Arbeit aufgenommen haben. In diesen Zentren wird die Spitzenforschung zu neurodegenerativen Erkrankungen, Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, Infektionskrankheiten und Lungenerkrankungen gebündelt. Die DZG sollen einen Schwerpunkt auf die wirtschaftliche Verwertung von Forschungsergebnissen und Kooperationen mit Unternehmen legen, um eine effiziente Translation zu gewährleisten.

Eine neue Qualität in die Versorgung von Patienten zu bringen – dieses Potenzial birgt die Entwicklung der individualisierten Medizin. Sie nutzt molekularbiologische Informationen, um Erkrankungen frühzeitiger zu erkennen, ihnen vorzubeugen und sie wirksamer zu therapieren. Um die Chancen dieses Ansatzes auszuschöpfen, hat das BMBF den "Aktionsplan Individualisierte Medizin" auf den Weg gebracht und stellt von 2013 bis 2016 bis zu 360 Millionen Euro an Fördermitteln zur Verfügung.

Die Errungenschaften der medizinischen Biotechnologie können entscheidend dazu beitragen, den demografischen Wandel aktiv zu gestalten. Das "Wissenschaftsjahr 2013 – Die demografische Chance" bietet mit zahlreichen Veranstaltungen und anderen attraktiven Dialogformaten allen Interessierten die Möglichkeit, sich an der Diskussion zu beteiligen.

4 Biopharmazeutika: Nutzen für Patienten im demografischen Wandel

Der demografische Wandel bringt große Herausforderungen

Wie viele andere Industrienationen steht auch Deutschland vor großen mit dem demografischen Wandel einhergehenden Herausforderungen. Die geburtenstarken Nachkriegsjahrgänge werden sukzessive in den Ruhestand gehen, während aufgrund der niedrigen Geburtenrate immer weniger Menschen ins Berufsleben einsteigen werden. Somit wird es in Deutschland, wenn nicht gegengesteuert wird,

künftig stetig weniger Erwerbstätige geben. Hinzu kommt die steigende Lebenserwartung: Bezogen Rentner bei Einführung der Rentenversicherung Ende des 19. Jahrhunderts lediglich für ein bis fünf Jahre Altersruhegeld, so sind es heute schon etwa 20 Jahre – Tendenz steigend. Die Situation für Deutschland ist besonders gravierend. Bereits heute weist das Land den geringsten Anteil an Jugendlichen und den höchsten Anteil an Rentnern aller 27 EU-Mitgliedstaaten auf. Prägen die gegenwärtigen Einflussfaktoren weiterhin die Bevölkerungsentwicklung, dann lässt sich für 2060 ein Anteil der über 65-Jährigen von rund

Abbildung 9 | Der demografische Wandel bringt große Herausforderungen

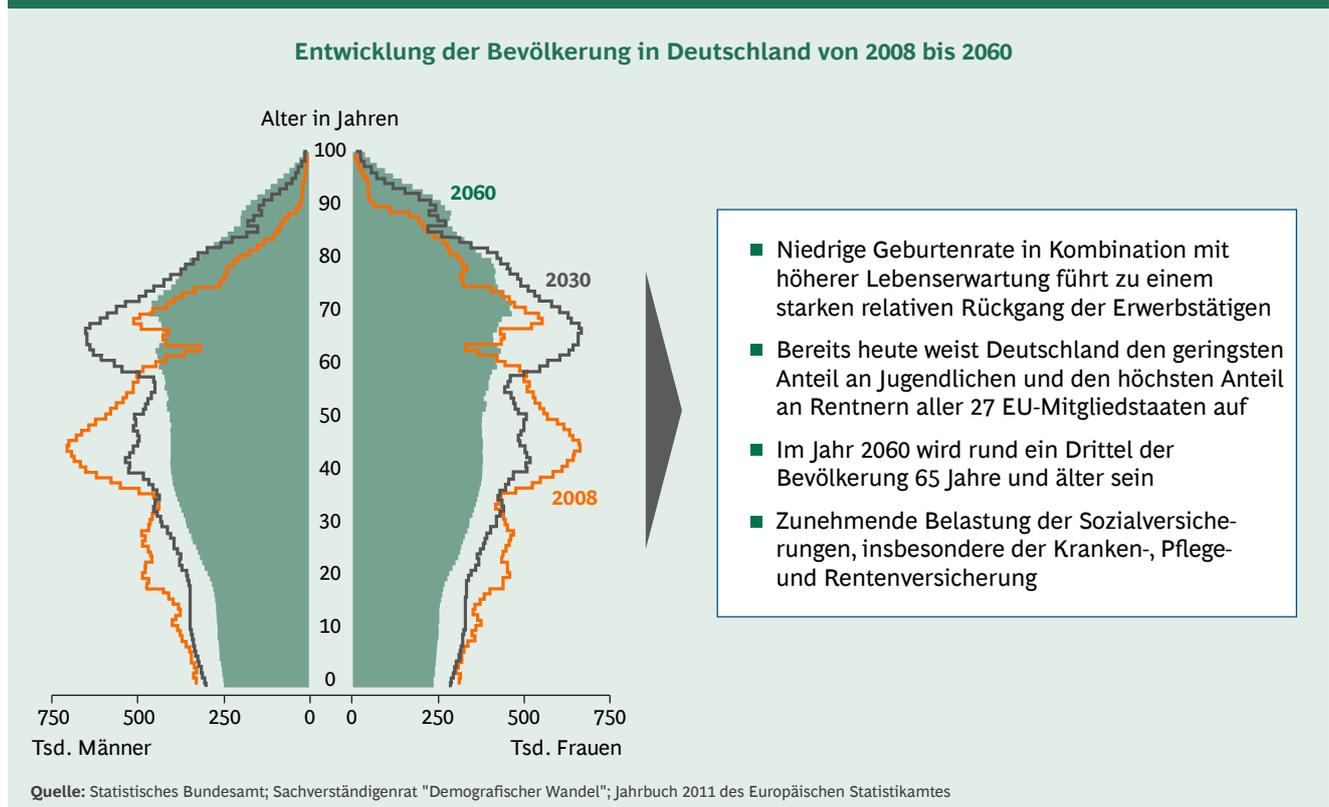
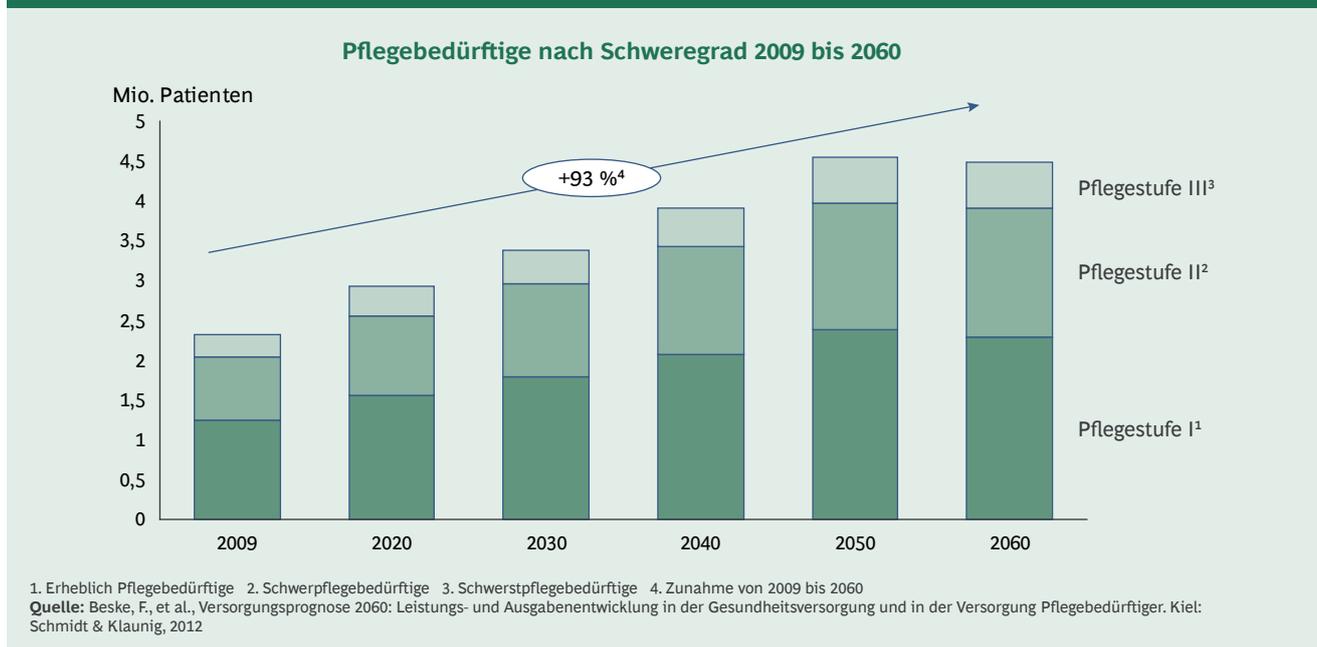


Abbildung 10 | Nahezu Verdoppelung der Pflegebedürftigen bis 2060



einem Drittel hochrechnen (Abbildung 9). Ohne Gegenmaßnahmen wird dies zu einer zunehmenden Belastung der Sozialversicherungen führen, insbesondere der Kranken-, Pflege- und Rentenversicherung. So wird sich zum Beispiel die Zahl der Pflegebedürftigen bis zum Jahr 2060 nahezu verdoppeln, wenn die gegenwärtige Entwicklung extrapoliert wird (Abbildung 10).

Wie man den demografischen Wandel mitgestalten kann

Der demografische Wandel ist ein kontinuierlicher Prozess. Dies könnte dazu verleiten, gestaltende Maßnahmen so lange aufzuschieben, bis es dafür zu spät sein könnte. Wir müssen jedoch bereits heute handeln, um den negativen Folgen des demografischen Wandels in den nächsten 50 Jahren entgegenzuwirken und diesen aktiv mitgestalten zu können. Hierbei sind vier Ziele von zentraler Bedeutung (Abbildung 11):

- ◇ Eine relative Erhöhung der Zahl der Erwerbstätigen trotz schwindender Neuzugänge
- ◇ Eine höhere Produktivität der Erwerbstätigen
- ◇ Ein global wettbewerbsfähiger Standort Deutschland zur Finanzierung der Sozialsysteme

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

Zahl der Erwerbstätigen: Die niedrige Geburtenrate in Deutschland führt in Kombination mit dem Ausscheiden der geburtenstarken Jahrgänge aus dem Arbeitsleben zu einer Verringerung der Zahl der Erwerbstätigen. Zusammen mit der stetig steigenden Lebenserwartung verschiebt sich damit das Verhältnis von Erwerbstätigen zu Rentnern immer mehr zuungunsten der Erwerbstätigen, das heißt, immer weniger Erwerbstätige müssen für immer mehr Rentner aufkommen. Daher ist es wichtig, die Zahl der Erwerbstätigen zu erhöhen. Neben einer aktiven Einwanderungspolitik und einer Erhöhung des Renteneintrittsalters können auch Biopharmazeutika hier einen wesentlichen Beitrag leisten, indem sie Frühverrentungen bei schweren Erkrankungen verhindern, zumindest aber hinauszögern, und es Erwerbstätigen ermöglichen, länger und gesünder im Berufsleben zu bleiben.

Höhere Produktivität der Erwerbstätigen: Neben der Zahl der Erwerbstätigen leistet auch deren Produktivität einen wesentlichen Beitrag zur Sicherung der Sozialsysteme. Diese wird vor allem durch Ausfalltage (z. B. wegen Krankheit), Erwerbsfähigkeitsminderungen, Arbeitsunfähigkeit und Frühverrentungen limitiert. Biopharmazeutika können – richtig und rechtzeitig eingesetzt – helfen, beispielsweise

Arzneimittelversorgung im demografischen Wandel



Prof. Dr. Matthias Augustin,
Direktor des Instituts für
Versorgungsforschung in der
Dermatologie und bei Pflegeberufen

Zu den Aufgaben der Versorgungsforschung gehört die Beschreibung und Erklärung der Vorgänge im Gesundheitswesen. Nur gute Daten der Aktualversorgung und das Verständnis der Mechanismen im Gesundheitssektor ermöglichen Prognosen über die zukünftige Versorgung. Wichtige Determinanten dieser Versorgung sind der zu erwartende Versorgungsbedarf, die technologische Entwicklung in Diagnostik und Therapie sowie die Finanzierung der Sektoren.

Eine der stärksten Determinanten der zukünftigen Versorgung ist sowohl hinsichtlich des Bedarfs wie auch der Finanzierung die demografische Entwicklung. Bei dieser Prognose finden sich heute gesicherte wie auch unklare zukünftige Entwicklungen. Zu den gesicherten Erkenntnissen gehört die Entwicklung der demografischen Struktur in den nächsten 50 Jahren. Mit nur wenig Fehlerwahrscheinlichkeit lassen sich die Verteilung der Altersklassen, das Verhältnis von zahlenden zu empfangenden Bürgern wie auch der Altersquotient als Maß derselben hochrechnen. Keineswegs klar ist jedoch, wie sich im Zuge der erwarteten Alterung der Gesellschaft die Gesundheit der Bevölkerung und damit der Bedarf an kurativen Leistungen entwickeln wird. Unklar ist auch die Frage, ob mit einem durchschnittlichen zusätzlichen Jahr an Lebenserwartung ein zusätzliches Jahr an Krankheit eintritt oder ob im Sinne der Kompressionstheorie eher gesunde Lebenszeit hinzugewonnen wird. Da ein relevanter Teil der heutigen Todesursachen auf kardiovaskulären und malignen Erkrankungen beruht und dieser Teil einer Prävention

zugänglich wäre, besteht in der Erwartung der zukünftigen Morbidität und Mortalität eine Unsicherheit in Abhängigkeit vom Verhalten des Einzelnen. Die zu erwartende Anzahl an Pflegebedürftigen als besonders versorgungsinensive Gruppe wird wahrscheinlich in einem noch nicht bekannten Maß steigen. Als gesichert kann angesehen werden, dass selbst für einen gleichbleibend hohen Pflegebedarf eine immer geringer werdende Anzahl an Beschäftigten zur Verfügung stehen wird. Während heute statistisch gesehen auf einen Beschäftigten 0,4 zu Versorgende kommen, wird dieses Verhältnis in 30 Jahren bei 1 : 1 liegen, wenn nicht in hohem Maße gegengesteuert wird.

Die Verknappung der Arbeitskräfte im Gesundheitssektor ist somit eine der wesentlichen Herausforderungen in den nächsten Jahrzehnten, insbesondere in den Pflegeberufen. Des Weiteren ist bei längerer Lebenszeit und einer alternierenden Gesellschaft die steigende Prävalenz chronischer Erkrankungen wie rheumatische Leiden oder behandelbarer Tumoren wie Hautkrebs sehr wahrscheinlich. In dieser Schere aus sinkender "Workforce" im Gesundheitssektor, erhöhten Personalkosten und steigendem Versorgungsbedarf kommt technischen Innovationen im Gesundheitssektor eine besondere Rolle für die zukünftige Versorgung zu. Zu den großen Potenzialen tragen beispielsweise die Möglichkeiten der telemedizinischen Versorgung, der Einsatz der Biotechnologie wie auch die moderne Arzneimittelversorgung bei. Letztere wird zukünftig nicht nur eine der tragenden Säulen der Gesundheitsversorgung bleiben, sondern mehr denn je einen verlängerten Arm der ärztlichen und pflegerischen Leistungen darstellen. Neben dem Einsatz neuer Wirkstoffe spielt hier auch ein modernisiertes, innovatives Arzneimittelmanagement eine große Rolle. Das Monitoring der Arzneimitteltherapie, die verbesserte Edukation der Patienten und das Nebenwirkungsmanagement erfordern erweiterte Lösungen über die jetzige ärztlich geführte Versorgung hinaus. Unter gezieltem Einsatz dieser technischen und professionellen Möglichkeiten kann die ärztliche Aufgabe auch unter dem demografischen Wandel wieder in den Kernbereich der persönlichen Wechselwirkung mit dem Patienten zurückkehren.

Entwicklung der Pflegefälle bis zum Jahr 2050¹

Jahre	2010	2020	2030	2040	2050
Pflegefälle (in 1.000)	2.305	2.809	3.267	3.758	4.447
Erwerbsbevölkerung im Alter von 27 bis 67 (in 1.000)	52.148	50.988	47.144	42.041	39.969
Verhältnis Pflegefälle zu Erwerbsbevölkerung	4,5 %	5,6 %	7,2 %	8,8 %	10,9 %

**Zunahme des
Verhältnisses mit
dem Faktor 2,6**

1. Quelle: Hackmann, T. und Raffelhüschen, B., Entwicklung der professionellen Pflege vor dem Hintergrund des demografischen Wandels. Vortrag, Hamburg 2011, und Hackmann, T., Entwicklung der professionellen Pflege vor dem Hintergrund des demografischen Wandels. In: Nienhaus, A. (Hrsg.), Gefährdungsprofile, Landsberg: Ecomed Medizin, 2. Aufl., 2010

Ausfalltage durch Krankenhausaufenthalte zu reduzieren und damit die Produktivität dieser Erwerbstätigen aufrechtzuerhalten. Gleichzeitig steigt durch den zunehmenden Einsatz von Robotern und deren Vernetzung die Produktivität. Auch übernehmen Roboter zunehmend mehr Dienstleistungsfunktionen, so dass sie in den nächsten Jahrzehnten nicht nur wie bisher als Bankautomaten, Check-in-Schalter oder im Call-Center zum Einsatz kommen werden, sondern auch Einzug in die Bereiche Mobilität (selbstfahrende Automobile), Haushalt (Haushaltsgehilfen) sowie Pflege (Assistenten für Pflegebedürftige) halten dürften. Um in einer globalisierten Welt zu bestehen, wird es für den Erfolg eines Standortes zunehmend wichtig werden, sich durch Innovationen auszuzeichnen, die die Produktivität der Erwerbstätigen erhöhen.

Nur ein global wettbewerbsfähiger Standort Deutschland wird in der Lage sein, die Sozialsysteme langfristig zu finanzieren. Und in einer globalisierten Welt werden am Ende nur innovative Standorte wettbewerbsfähig bleiben. Während Deutschland gegenwärtig vor allem im Maschinenbau und in der Automobilindustrie zu den Weltmarktführern gehört, hat die Pharmabranche in den letzten 30 Jahren im

Vergleich zu anderen Nationen an Boden verloren. Die Biotechnologie ist in diesem Kontext eine der Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts, zumal sie in zweifacher Weise den demografischen Wandel mitgestalten kann: Zum einen durch die Ermöglichung eines längeren und gesünderen Lebens, so dass betroffene Patienten länger aktiv an der Gesellschaft teilhaben können, sei es im Arbeitsleben oder durch gesellschaftliches und familiäres Engagement im Ruhestand (z. B. Betreuung der Enkel, Pflege bedürftiger Angehöriger). Zum anderen aber auch durch Innovationen am Standort Deutschland, wobei der Export von Biopharmazeutika zur Finanzierung der Sozialsysteme beiträgt.

Für ein besseres, gesünderes, längeres Leben bedarf es letztendlich also auch innovativer Produkte, wobei diese sich bei weitem nicht auf (Bio-)Pharmazeutika beschränken. Auch technische und IT-Hilfsmittel leisten einen Beitrag zur Mitgestaltung des demografischen Wandels. Hier seien exemplarisch medizintechnologische Produkte (z. B. Prothesen, Implantate, Geräte zur bildgebenden Diagnostik) sowie technische Assistenzsysteme für Beruf und Alltag genannt.

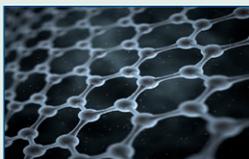
Abbildung 11 | Wie man den demografischen Wandel mitgestalten kann



Mehr Erwerbstätige (z. B. weniger Frühverrentung)



Höhere Produktivität der Erwerbstätigen



Global wettbewerbsfähiger Standort zur Finanzierung der Sozialsysteme



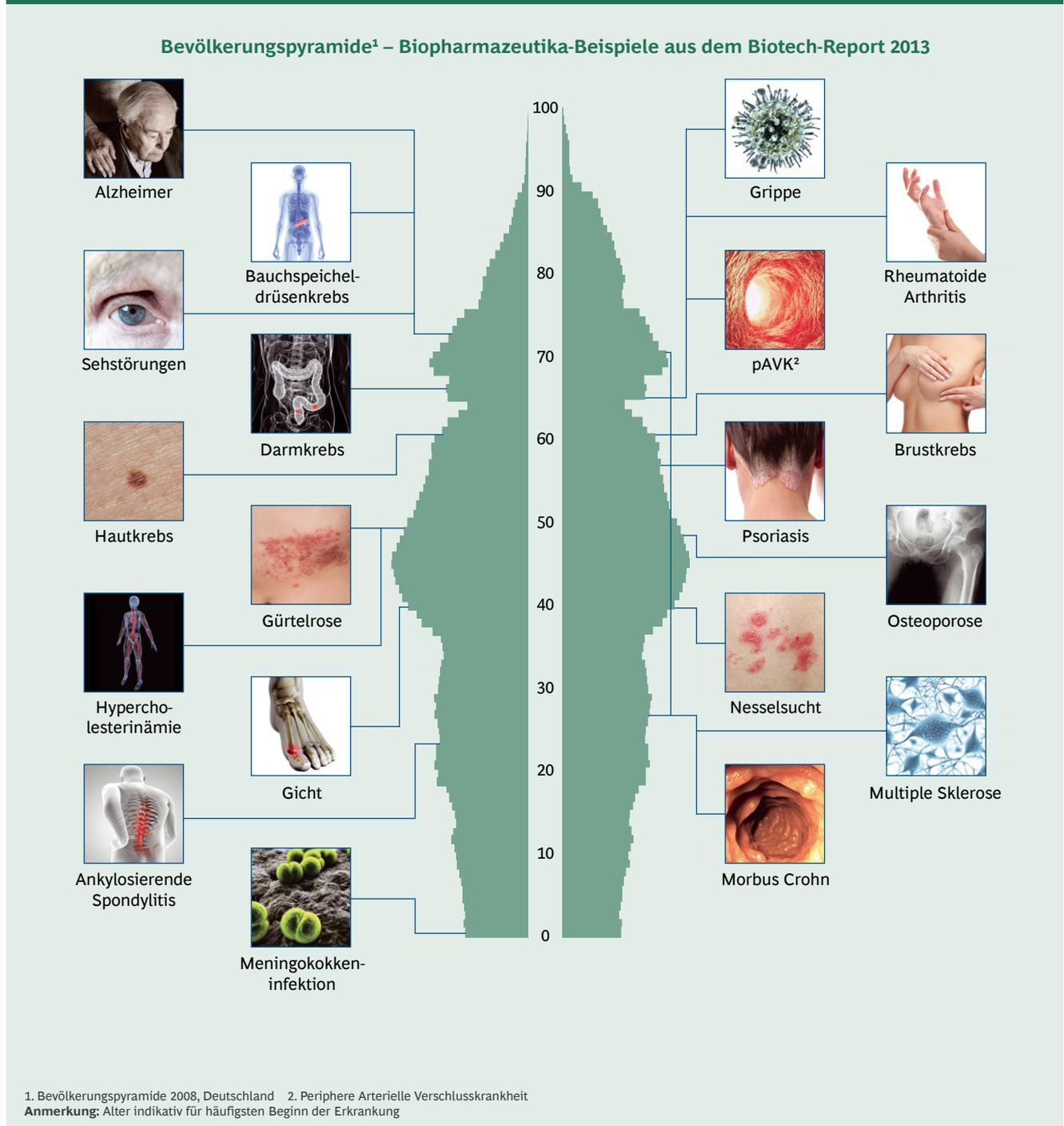
Innovative Produkte und Dienstleistungen für ein **besseres, gesünderes, längeres Leben** – von technischen/IT-Hilfsmitteln bis zu (Bio-)Pharmazeutika

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

Im vorliegenden Bericht werden mehrere Beispiele dargestellt, die den Nutzen von Biopharmazeutika im Hinblick auf die demografische Relevanz aufzeigen. Die beschriebenen Beispielprojekte erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit; der Fokus liegt auf einer exemplarischen Auswahl

von Anwendungsgebieten, die eine große Bandbreite abdecken, wie Multiple Sklerose, Rheumatoide Arthritis, weitere Autoimmunerkrankungen, Krebs, Alzheimer, Beeinträchtigung des Sehvermögens, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Osteoporose und Infektionskrankheiten (Abbildung 12).

Abbildung 12 | Biopharmazeutika können einen signifikanten Beitrag zu einem besseren, gesünderen und längeren Leben leisten



4.1 Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine Autoimmunerkrankung, bei der Zellen oder Antikörper des Immunsystems direkt oder indirekt die Myelinscheiden der Nervenfortsätze angreifen. Dies führt zunächst zu reversiblen, später jedoch zu irreparablen neurologischen Schäden. Die genaue Ursache sowie die Risikofaktoren für MS sind immer noch nicht vollständig aufgeklärt; man geht jedoch davon aus, dass sowohl genetische als auch Umweltfaktoren an der Krankheitsentstehung beteiligt sind. Kennzeichnend für die Krankheit sind unter anderem Störungen von Sinnesempfindungen und Bewegungsabläufen bis hin zu Lähmungen, ständige Müdigkeit (Fatigue), kognitive Störungen und Depressionen.

120.000 bis 140.000 Menschen mit MS leben in Deutschland.¹ Sie ist die häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters: 70 % der Patienten erkranken zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr², Frauen doppelt so häufig wie Männer.

Klinisch unterscheidet man das Auftreten erster Krankheitsanzeichen (sog. CIS: clinically isolated syndromes), die schubförmig-remitierende Form (RR-MS: relapsing-remitting MS; 55 % der Patienten) und die chronisch-progrediente Form (CP-MS: chronic progressive MS; 41 % der Patienten). Bei der RR-MS bilden sich die Symptome nach einem Schub vollständig oder teilweise zurück, bei der CP-MS findet eine fortschreitende Verschlechterung ohne Remission (dauerhaftes oder vorübergehendes Verschwinden von Krankheitssymptomen) statt.

Auch wenn die Krankheit vorwiegend im jungen Erwachsenenalter beginnt, ist sie doch ein Beispiel für eine chronische Erkrankung, die sich langfristig bis ins hohe Alter auswirkt. Dies betrifft zuallererst die Lebensqualität der Patienten, darüber hinaus aber auch die Belastung der Gesellschaft als Ganzes in Form zunehmender direkter und indirekter Kosten.³ So sind z. B. 40 % der Patienten im Alter von 50 Jahren und 60 % der Patienten im Alter von 60 Jahren auf Gehhilfen angewiesen.^{1,2}

Multiple Sklerose ist bis heute nicht heilbar

Multiple Sklerose ist gegenwärtig nicht heilbar. Jedoch lassen sich mit bestimmten Medikamenten die Symptome akuter Schübe lindern. Mit einer anderen Gruppe von

Medikamenten (darunter Biopharmazeutika), die kontinuierlich angewendet werden müssen, lässt sich die Schubfrequenz senken, die Entzündung im ZNS eindämmen und auch das Fortschreiten der Behinderung verzögern. Die gegenwärtigen Behandlungen durch anti-entzündliche Immunmodulierung zielen auf eine möglichst vollständige Rückbildung der Symptome nach einem Schub sowie auf die Verhinderung weiterer Krankheitschübe. Generell ist die Therapie auf die Beeinflussung potenziell pathologischer Immunzellen (T- und B-Lymphozyten) ausgerichtet. Dabei sollen Arbeitsfähigkeit und Unabhängigkeit sowie die Lebensqualität des Patienten so lange wie möglich erhalten werden. Sind bereits funktionelle Ausfälle aufgetreten, soll der Patient mit möglichst wenig Beeinträchtigungen stabilisiert werden. Daher ist es auch eine wesentliche Herausforderung für Arzt und Patient, kontinuierlich zu therapieren, auch wenn "keine Besserung" feststellbar ist. Der Adhärenz (Einnahmetreue) kommt dabei eine besondere Bedeutung zu.

Je früher die Diagnose richtig gestellt wird und man mit der Behandlung beginnt, desto besser ist die Prognose, wobei die medikamentöse Therapie bis zum Lebensende durchgeführt werden muss. Folgende Medikamente kommen für die Schubprävention (sog. Basis- und nachfolgend Eskalationstherapie) zum Einsatz:

- ◇ Interferon-beta-Präparate: immunmodulatorische Biopharmazeutika, die die entzündliche Immunantwort spezifisch verhindern bzw. verzögern,
- ◇ Glatirameracetat: ein synthetisches Peptidgemisch, das die Aktivierung von Immunzellen verhindert,
- ◇ Natalizumab: ein monoklonaler Antikörper, der die Wanderung von Immunzellen durch die Blut-Hirn-Schranke unterbindet und in der zweiten Behandlungslinie zum Einsatz kommt,
- ◇ Fingolimod: ein niedermolekularer, chemisch hergestellter Wirkstoff, der in der zweiten Behandlungslinie angewendet wird und spezifische Immunzellen reversibel in den Lymphknoten festhält, so dass diese nicht ins zentrale Nervensystem (ZNS) wandern können.

In Tabelle 2 ist eine Auswahl der Biopharmazeutika, die bereits zur Behandlung der MS zugelassen sind bzw. sich

1. Gold, R. und Rieckmann, P., Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose, Bremen: UNI-MED-Verlag, 4. Aufl., 2011

2. Flachenecker, P., et al., Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. Deutsches Ärzteblatt 2008; 105(7): 113 – 119

3. *Direkte Kosten*: Kosten, die durch Behandlung eines Patienten anfallen, z. B. für Medikamente, Labor, Personal. *Indirekte Kosten*: Kosten, die durch Produktivitätsverluste und Frühverrentung entstehen.

Tabelle 2 | Biopharmazeutika zur Behandlung der Multiplen Sklerose (Auswahl)

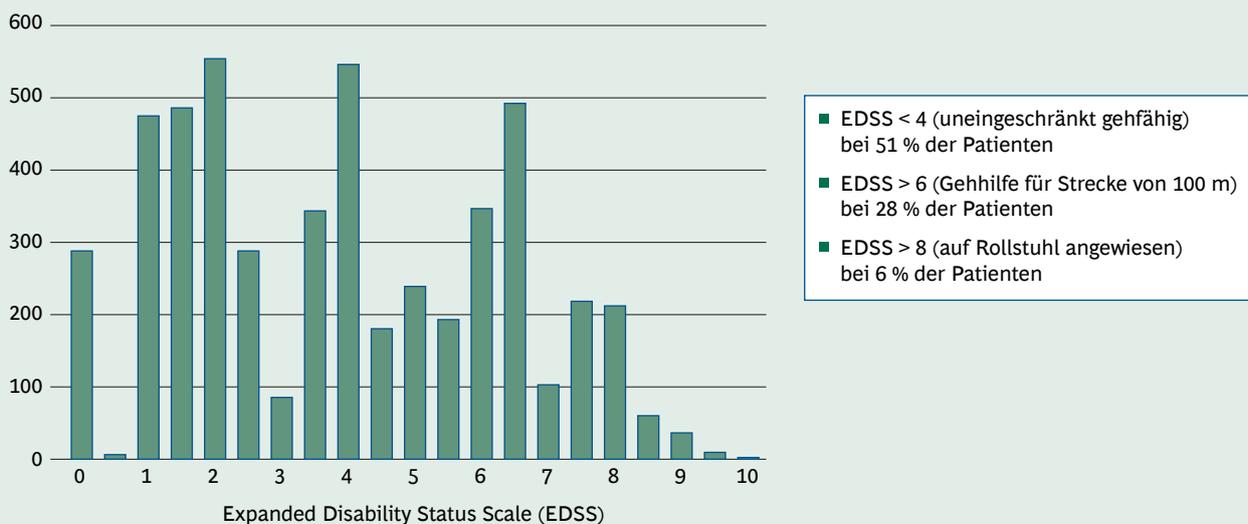
	Biopharmazeutikum	Funktionsweise
Zugelassene Biopharmazeutika	Interferon-beta-Präparate	Zytokine (Botenstoffe), die die entzündliche Immunantwort verzögern bzw. verhindern (S. 35)
	Natalizumab	Monoklonaler Antikörper, der die Wanderung von Immunzellen durch die Blut-Hirn-Schranke durch Hemmung des Proteins α 4-Integrin unterbindet
Biopharmazeutika in fortgeschrittener Entwicklung (Auswahl)	Alemtuzumab (im Zulassungsverfahren)	Monoklonaler Antikörper, der das Molekül CD52, das auf den meisten Immunzellen vorkommt, erkennt und deren Zerstörung dadurch einleitet (S. 36)
	Daclizumab (Phase III)	Monoklonaler Antikörper, der an den Interleukin-2-Rezeptor auf Immunzellen (T-Zellen) bindet und dadurch deren Funktion hemmt (S. 37)
	Ocrelizumab (Phase III)	Monoklonaler Antikörper, der das Molekül CD20 auf Immunzellen (B-Zellen) erkennt und dadurch deren Zerstörung einleitet (S. 38)
	Pegyliertes Interferon beta-1a (Phase III)	Interferon, dessen Halbwertszeit verlängert ist und das deshalb weniger häufig verabreicht werden muss (S. 38)
	Anti-LINGO (Phase II)	Monoklonaler Antikörper, der das Protein LINGO-1, das als negativer Regulator der Myelinisierung gilt, bindet und somit hemmt (S. 38)

Quelle: BCG-Analyse

Abbildung 13 | Fast die Hälfte der MS-Patienten leidet unter Einschränkungen der Mobilität

Häufigkeitsverteilung des Behinderungsgrades

Anzahl der Patienten (n = 5.343)



Quelle: Flachenecker, P., et al., Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. Deutsches Ärzteblatt 2008; 105(7): 113 – 119

in der späten klinischen Entwicklung befinden, zusammengefasst.

Trotz medikamentöser Behandlung leidet fast die Hälfte der Patienten unter Einschränkungen der Mobilität. So sind in Deutschland 28 % der MS-Patienten auf Gehhilfen angewiesen, 6 % der Patienten sogar auf einen Rollstuhl² (Abbildung 13).

Und obwohl es in den letzten Jahren große Fortschritte bei der MS-Therapie gab, fehlt es immer noch an Medikamenten, die die Krankheit heilen, Reparaturmechanismen im ZNS induzieren oder neuroprotektiv wirken. Zudem mangelt es noch an personalisierten Ansätzen, um vorhersagen zu können, welches Medikament für welchen Patienten in welchem Stadium am besten geeignet ist. Dabei liegt aufgrund der chronischen Langzeitanwendung ein besonderes Augenmerk auf der Patientensicherheit. Zudem sind Medikamente, die die Adhärenz verbessern, wünschenswert.

Gegenwärtig befinden sich viele Biopharmazeutika in der Entwicklung, die die Lücken in der medizinischen Versorgung zu schließen versuchen (S. 36 – 38).

Biopharmazeutika verzögern den Beginn sowie das Fortschreiten der Multiplen Sklerose und erhöhen die Lebensqualität der Patienten

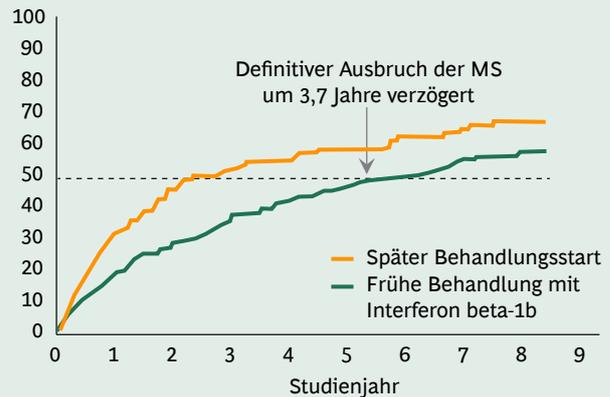
Biopharmazeutika spielen eine zentrale Rolle in der Behandlung der Multiplen Sklerose. So verzögert eine frühzeitige Therapie mit Interferon beta-1b einen Folgeschub bei 50 % der Patienten um ca. 3,7 Jahre (Abbildung 14). Ebenso konnte gezeigt werden, dass umso weniger Behinderungen auftreten, je höher die kumulative Dosis an Interferon beta-1a über 15 Jahre ist (Abbildung 15). In einer anderen Studie wurde nachgewiesen, dass Natalizumab die Lebensqualität von ca. 80 % der MS-Patienten verbessert (Abbildung 16).

Die Durchschnittskosten pro Patient und Jahr betragen rund € 40.000, wobei Produktivitätsverluste für 42 % der Gesamtkosten verantwortlich sind

Die Gesamtkosten pro Patient und Jahr betragen rund € 40.000 und setzen sich zu 58 % aus direkten und zu 42 % aus indirekten Kosten zusammen (Abbildung 17). Dabei bilden die Kosten für Produktivitätsverluste mit 42 % der Gesamtkosten (davon das Gros für vorzeitigen Ruhestand mit 37 % der Gesamtkosten) den größten Einzelposten,

Abbildung 14 | Ein frühzeitiger Start einer Interferon-beta-1b-Therapie verzögert das Fortschreiten der MS

Anteil der Patienten mit definitiver MS (in %)

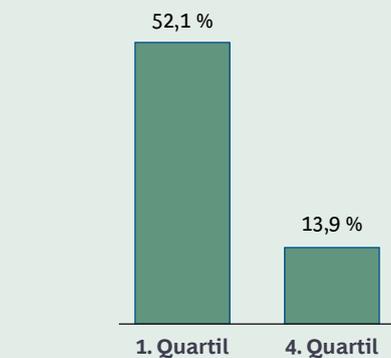


Anmerkung: Langzeitauswirkung einer Behandlung mit Interferon beta-1b, die bereits nach einem ersten klinischen Ereignis, das auf MS hindeutet, gestartet wird (Ergebnisse einer achtjährigen Folgestudie zur BENEFIT-Studie)

Quelle: Cruce, R., et al., Timely therapeutic interventions and long-term therapeutic benefits in multiple sclerosis. Hot Topics in Neurology and Psychiatry 2012; 5(13): 7 – 17

Abbildung 15 | Je höher die kumulative Dosis an Interferon beta-1a über 15 Jahre, desto weniger Behinderungen

Anteil der Patienten (%), deren EDSS sich auf 6 oder höher verschlechterte, nach 15 Jahren Therapie



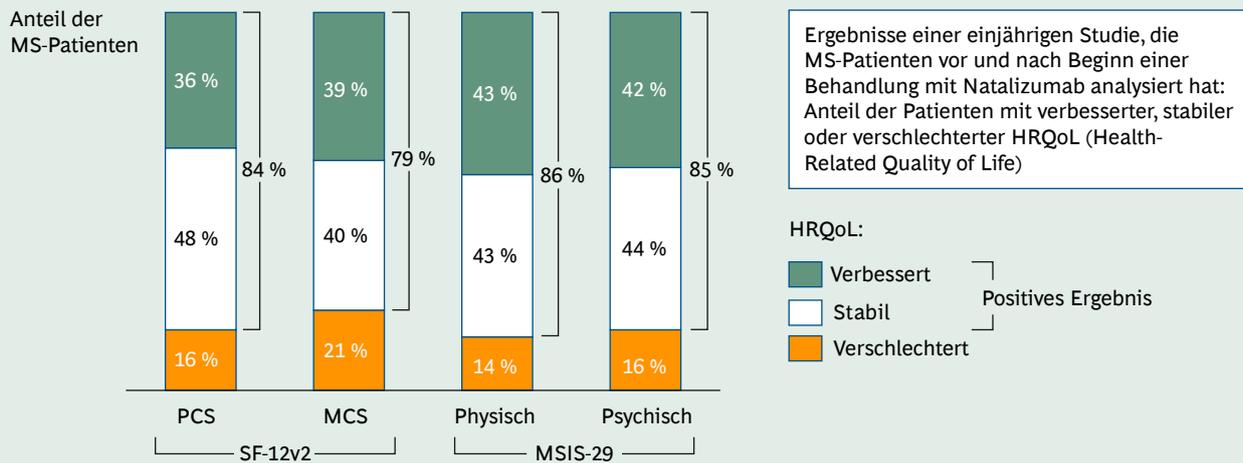
Gesamtdosis an verabreichtem Interferon beta-1a

1. Quartil: 25 % der Patienten mit niedrigster Interferon-beta-1a-Dosis → jeder zweite Patient (52,1 %) mit höherem Behinderungsgrad nach 15 Jahren

4. Quartil: 25 % der Patienten mit höchster Interferon-beta-1a-Dosis → jeder siebte Patient (13,9 %) mit höherem Behinderungsgrad nach 15 Jahren

Quelle: Kappos, L., et al., 22. Treffen der Europäischen Gesellschaft für Neurologie (ENS), 9. – 12. Juni 2012, Prag, Tschechische Republik (P470)

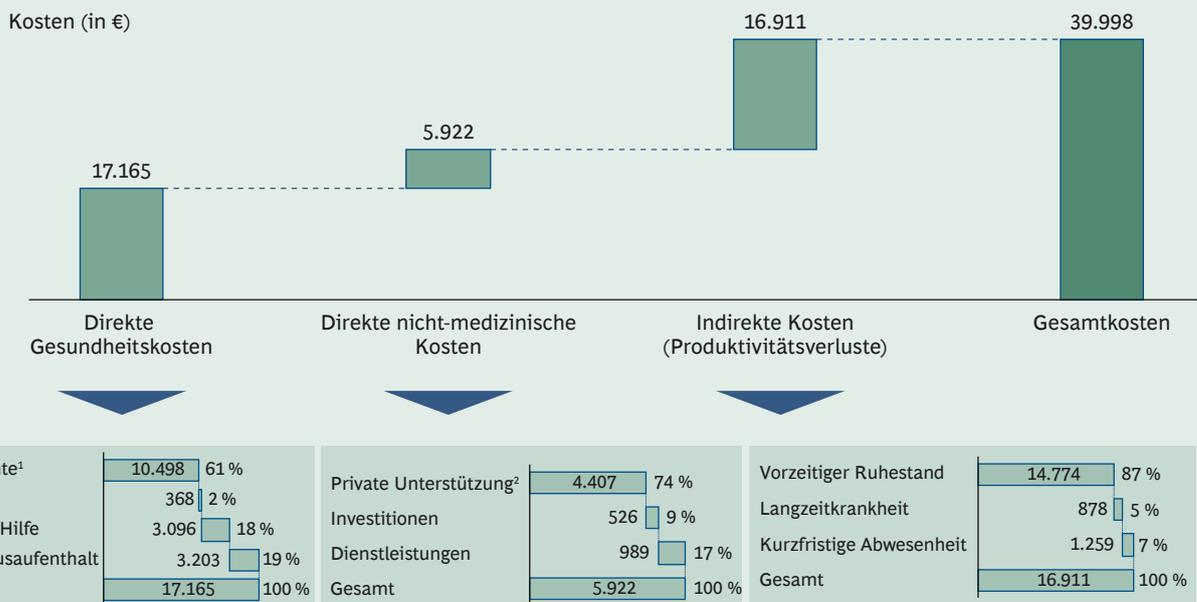
Abbildung 16 | Natalizumab zeigt positive Auswirkungen auf die Lebensqualität bei rund 80 % der MS-Patienten



Anmerkung: HRQoL wurde anhand zweier Fragebögen bestimmt, des SF-12v2 und des MSIS-29. Der SF-12v2 ist ein allgemeiner Fragebogen, der sowohl physische als auch mentale Komponenten abdeckt (PCS: Physical Component Summary; MCS: Mental Component Summary). Der MSIS-29 ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen, der sowohl physische als auch psychische Aspekte der MS beinhaltet.

Quelle: Stephenson, J.J., et al., Impact of natalizumab on patient-reported outcomes in multiple sclerosis: a longitudinal study. Health Qual Life Outcomes 2012; 10, 27 Dez. 2012: 155

Abbildung 17 | Die Gesamtkosten pro Jahr und MS-Patient betragen rund € 40.000 – 42 % der Gesamtkosten entfallen auf Produktivitätsverluste



1. Davon 88 % für Immunmodulatoren

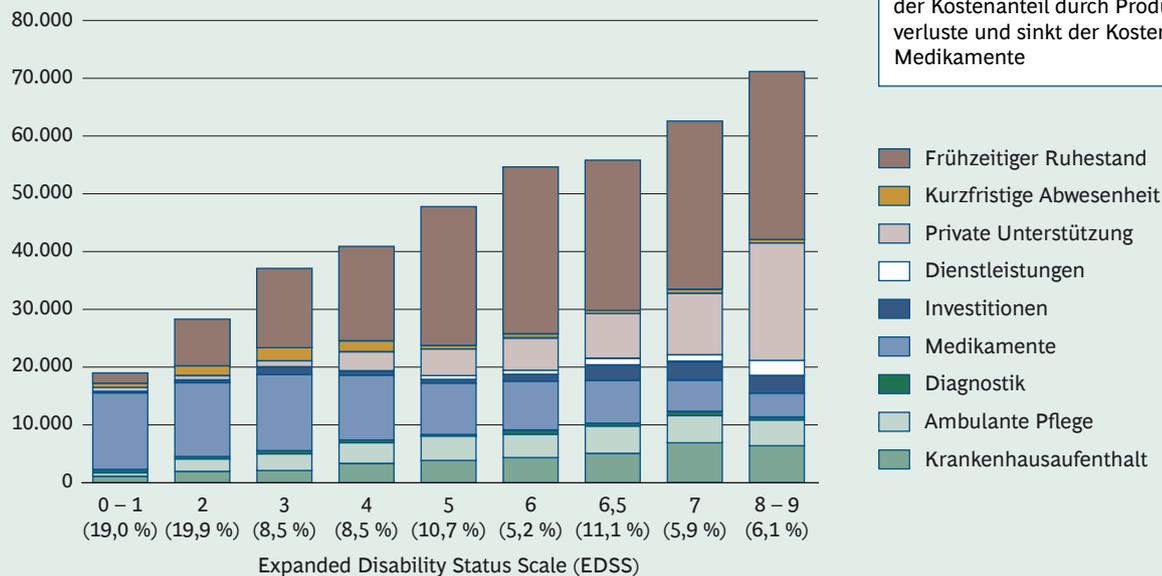
2. Unterstützung durch Familie und Freunde

Anmerkung: €-Werte berechnet auf das Jahr 2005

Quelle: Kobelt, G., et al., Costs and quality of life in multiple sclerosis in Europe: method of assessment and analysis. Eur J Health Econ 2006; 7, Sep. (Suppl. 2): 5 – 13

Abbildung 18 | Je schwerer die Behinderung, desto höher die Kosten aufgrund von Frühverrentung

Durchschnittliche jährliche Kosten pro Patient 2005 (in €)



Anmerkung: Durchschnittliche jährliche Kosten pro Patient nach Schweregrad der Erkrankung (EDSS; €-Werte berechnet auf das Jahr 2005)

Quelle: Kobelt, G., et al., Costs and quality of life in multiple sclerosis in Europe: method of assessment and analysis. Eur J Health Econ 2006; 7, Sep., Suppl. 2: 5 – 13

gefolgt von den Kosten für Medikamente mit 26 %. Die Kosten pro Patient steigen mit der Schwere der Behinderung, die wiederum umgekehrt proportional zum Beschäftigungsgrad ist (Abbildung 18).

Nach einer Krankheitsdauer von knapp 13 Jahren beziehen etwa 40 % der MS-Patienten eine Rente wegen Erwerbsminderung. Im Schnitt sind MS-Patienten zu diesem Zeitpunkt erst 44 Jahre alt. Nur 28 % der Patienten sind dann noch in Vollzeit beschäftigt. Körperliche Behinderung ist aber nicht der einzige Grund für eine vorzeitige Berentung. 15 % der MS-Patienten haben zwar keine Probleme mit dem Gehen, aber ständige Müdigkeit (Fatigue) oder Konzentrationsstörungen führen dazu,

dass auch solche MS-Patienten vorzeitig in Rente gehen müssen.¹

Biopharmazeutika und andere innovative Medikamente können den Beginn und Verlauf der Krankheit positiv beeinflussen. Durch Biopharmazeutika wurde MS erstmals spezifisch behandelbar – zum Nutzen für die Patienten und im Hinblick auf die Verzögerung der Produktivitätsverluste auch zum gesamtgesellschaftlichen Nutzen. Zudem sind seither sehr viel mehr F&E-Aktivitäten auf diesem Krankheitsgebiet zu verzeichnen, was weitere neue therapeutische Optionen für die Patienten erschlossen hat, darunter biopharmazeutische sowie chemisch-synthetische.

1. Flachenecker, P., et al., Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. Deutsches Ärzteblatt 2008; 105(7): 113 – 119

Interferon beta-1a – gegen Multiple Sklerose (MS) (zugelassen)

Wirkmechanismus

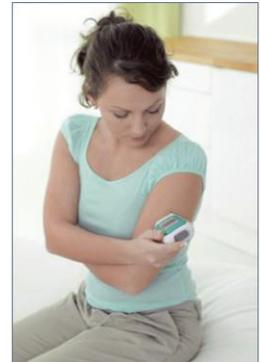
Interferon beta-1a ist ein immunmodulatorisches Biopharmazeutikum, das die entzündliche Immunantwort spezifisch verhindert bzw. verzögert.

Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

Die MS in ihrem schubförmigen Verlauf ist gekennzeichnet durch einen immunologisch bedingten Entzündungsschaden im zentralen Nervensystem; sie erscheint lange Zeit klinisch stumm bzw. reparabel (Schübe), führt jedoch im weiteren Krankheitsverlauf zu zunehmender Behinderung aufgrund der Zerstörung neuronalen Gewebes.¹ Langzeitstudien zeigen: Eine sehr frühzeitige, konsequente, hoch dosierte Langzeitanwendung eines Interferon-beta-1a-Präparats reduziert die Krankheitsbelastung (Schübe) und verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung² (Abbildung links).

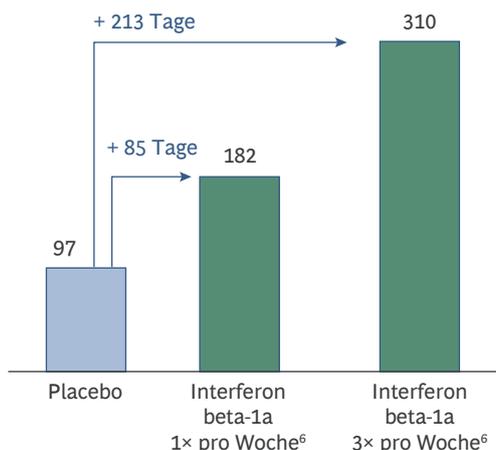
Die dreimal wöchentliche Injektion des Medikaments unter die Haut stellt hohe Anforderungen an Arzt und Patient. Je besser sich Arzt und Patient über die Therapie verständigen und der Patient sich an die erforderliche Medikamentenanwendung hält (man spricht von hoher Patientenadhärenz³), desto besser ist auch die therapeutische Wirksamkeit des Interferons bei MS^{4,5} (Abbildung rechts).

Ein elektronischer Injektor wurde entwickelt, der es Patient und Arzt ermöglicht, anhand der Spritzengeschichte die Einhaltung der Therapie zu überprüfen und zu fördern – im Sinne einer effektiven Therapie und damit einer Verlangsamung des Fortschreitens der Behinderung.



Frühzeitige Langzeittherapie nach dem ersten Symptom: Deutliche Verlängerung der Zeit bis zum Ausbruch der MS-Erkrankung²

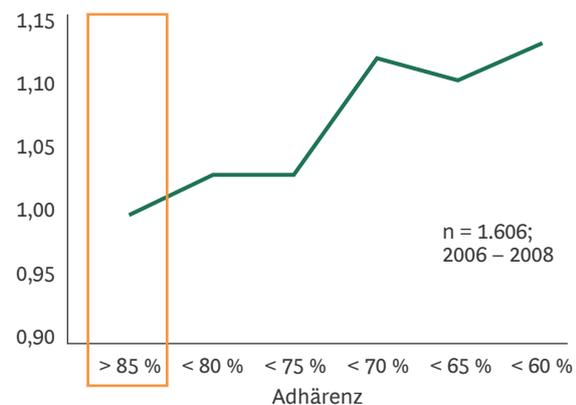
Tage bis zum Ausbruch der MS-Erkrankung



Anmerkung: Risikoreduktion vs. Placebo;
Interferon beta-1a 3 x 44 µg pro Woche⁶: 51 % (p < 0,0001);
Interferon beta-1a 1 x 44 µg pro Woche⁶: 31 % (p = 0,0080)

Wirksamkeit setzt Adhärenz voraus: Mit steigender Adhärenz sinkt das relative Schubrisiko⁵

Relatives Schubrisiko



Anmerkung: Nur 4 % der behandelten MS-Patienten nehmen > 85 % der verordneten Dosierung.

Quellenangaben

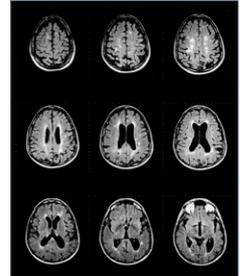
- Gold, R. und Rieckmann, P., Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose, Bremen: UNI-MED-Verlag, 4. Aufl., 2011
- Comi G., et al., Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11(1): 33 – 41
- Rieckmann, P., et al., Future MS care: a consensus statement of the MS in the 21st Century Steering Group. *J Neurol* 2013; 260(2): 462 – 469
- Uitdehaag, B., et al., Impact of exposure to interferon beta-1a on outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: exploratory analyses from the PRISMS long-term follow-up study. *Ther Advances Neurol Disord* 2011; 4(1): 3 – 14
- Steinberg, S.C., et al., Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Investig* 2010; 30(2): 89 – 100
- Subkutane Verabreichung

Alemtuzumab – gegen Multiple Sklerose (MS) (im Zulassungsverfahren)

Wirkmechanismus

Alemtuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das Oberflächenprotein CD52 bindet. CD52 kommt besonders auf B- und T-Lymphozyten vor. Diese Zellen spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf der Multiplen Sklerose.

Die Behandlung mit Alemtuzumab führt zu einer raschen Zerstörung der entsprechenden CD52-positiven Immunzellen, die anschließend in veränderter Zusammensetzung neu gebildet werden. Dadurch kann der Krankheitsverlauf nachhaltig positiv beeinflusst werden.



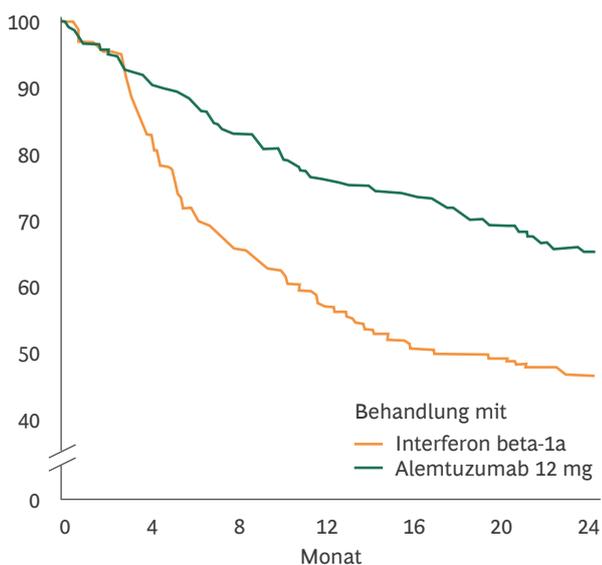
Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

Trotz großer Fortschritte in der Therapie der MS weisen Patienten auch unter einer immunmodulierenden Basistherapie noch immer eine fortbestehende klinisch oder radiologisch feststellbare Krankheitsaktivität auf. Das kann für den Patienten zu einem erhöhten Risiko für ein Fortschreiten der krankheitsbedingten Behinderungen führen.

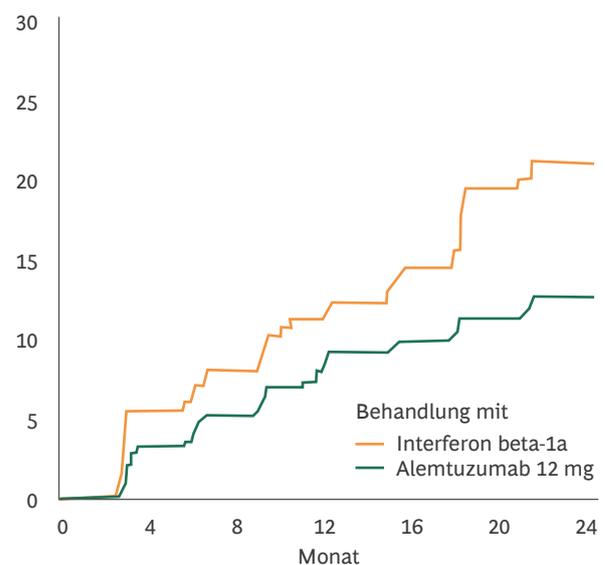
In den beiden Phase-III-Studien im Vergleich zur Hochdosisform der gängigen Basistherapie mit Interferon beta-1a führte die Gabe von Alemtuzumab zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Krankheitsaktivität, ausgedrückt in verringerter Schubaktivität (bis zu 55 %), und in einer Studie zur Verlangsamung der Behinderungsprogression (bis zu 42 %) – bei einem Teil der Patienten kam es sogar zu einer leichten Rückbildung der Behinderung (Abbildung).

Alemtuzumab verbessert signifikant den Verlauf der MS

Anteil (%) der Patienten ohne Rückfall



Anteil (%) der Patienten mit fortschreitender Behinderung



Anmerkung: Ergebnisse einer Phase-III-Studie: Anteil der Patienten mit einem ersten Rückfall (links); Anteil der Patienten mit fortschreitender Behinderung (rechts)¹

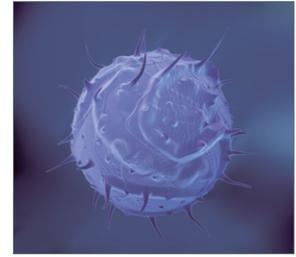
Quellenangaben

1. Coles, A.J., et al., Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012; 380(9856), 24. Nov. 2012: 1829 – 1839

Daclizumab – gegen Multiple Sklerose (MS) (Phase III)

Wirkmechanismus

MS entsteht durch eine fehlgeleitete Aktivierung von Immunzellen, darunter T-Zellen, die mit Rezeptoren für den Botenstoff IL-2 (CD25) ausgestattet sind. Daclizumab ist ein humanisierter Antikörper gegen einen Teil des IL2-Rezeptors. Dieser CD25-Antikörper inaktiviert T-Zellen durch gezielte Blockade des CD25-Rezeptors.



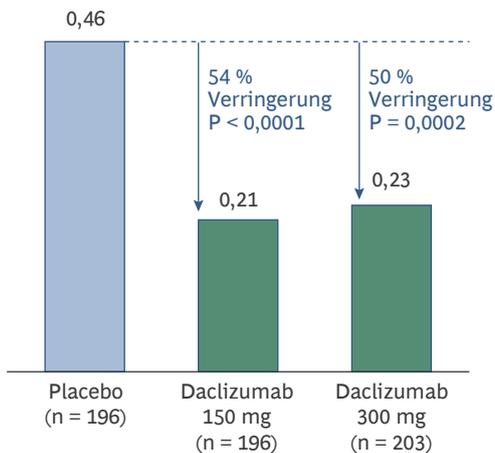
Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

Daclizumab zeigt ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis in Verbindung mit einer patientenfreundlichen Applikationsart und -frequenz (alle vier Wochen subkutan).

In einer Phase-IIb-Studie (SELECT) führte die Behandlung mit Daclizumab zu einer rund 50%igen Verringerung der jährlichen Schubrate sowie zu einer Verringerung des Fortschreitens der MS-bedingten Behinderung (Abbildung). Die Rekrutierung für eine Phase-III-Studie (DECIDE) mit 1.800 Patienten wurde 2011 abgeschlossen.

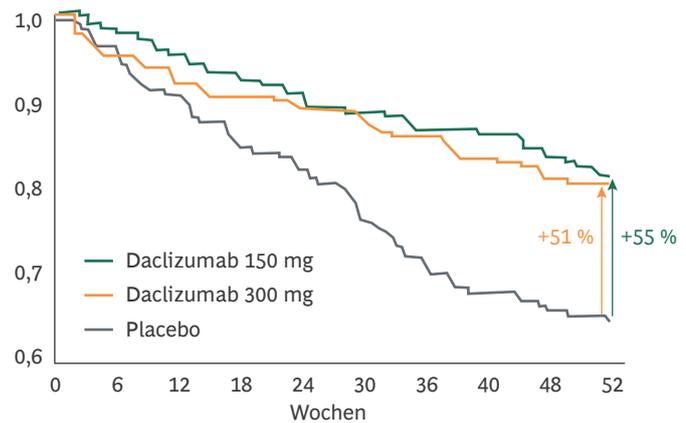
Daclizumab verringert die jährliche Schubrate

Jährliche Schubrate



Daclizumab erhöht den Anteil der Patienten ohne Schübe

Anteil der Patienten ohne Schübe



% ohne Schub nach 52 Wochen:	Placebo	Daclizumab 150 mg	Daclizumab 300 mg
	64 %	81 %	80 %

Anmerkung: Ergebnisse einer Phase-IIb-Studie (SELECT) mit 600 Patienten¹

Quellenangaben

1. Giovannoni, G., et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of daclizumab HYP monotherapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: primary results of the SELECT trial, ECTRIMS (2011)

Ocrelizumab – gegen Multiple Sklerose (MS) (Phase III)

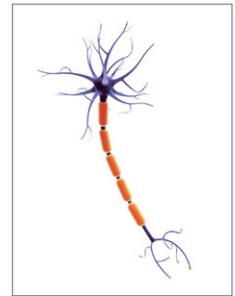
Wirkmechanismus

Ocrelizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das Zelloberflächenprotein CD20 gerichtet ist. CD20 ist primär auf Antikörper-produzierenden B-Zellen zu finden. Bindet Ocrelizumab an eine CD20 exprimierende B-Zelle, so stirbt diese ab.

B-Zellen werden für die zerstörenden Entzündungsreaktionen, die bei MS auftreten, mitverantwortlich gemacht.

Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

Ocrelizumab wurde in einer Phase-II-Studie getestet. Bei Patienten mit schubförmiger MS wurde die Bildung von Läsionen, bei denen die Blut-Hirn-Schranke durchbrochen wurde und eine Entzündung vorliegt, über einen Zeitraum von 144 Wochen praktisch auf Null gesenkt. Dies konnte kernspintomographisch sichtbar gemacht werden. Außerdem wies die Mehrheit der Patienten bezüglich der jährlichen Schubrate und der Krankheitsaktivität eine deutliche Reduktion auf. Im Hinblick auf Nebenwirkungen konnten im Verlauf von 144 Wochen weder ein Anstieg bei den schwerwiegenden Infektionen noch neue schwerwiegende Ereignisse festgestellt werden.¹ Gegenwärtig befindet sich Ocrelizumab in einer Phase-III-Studie mit über 1.000 Patienten. Zudem wird Ocrelizumab auch in der Behandlung von Patienten mit primär progressiver MS in einer Phase-III-Studie geprüft. Für diese Form der MS ist derzeit keine Therapie zugelassen, die den progressiven Verlauf der Krankheit aufhalten oder abmildern kann.



Pegyliertes Interferon – gegen Multiple Sklerose (MS) (Phase III)

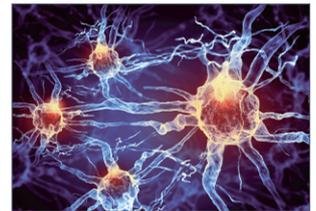
Wirkmechanismus

Myelin bildet eine Isolierschicht um die Nervenzelle und ermöglicht dadurch die elektrische Weiterleitung von Nervenimpulsen. Bei Patienten mit MS wird diese Isolierschicht zerstört, was zu neurologischen Störungen führt. Der exakte Wirkmechanismus von Interferon-beta-Präparaten bei MS ist unbekannt. Angenommen wird eine Wirkung durch Reduktion der proinflammatorischen Zytokine und eine Erhöhung der anti-inflammatorischen Zytokine.

Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

Interferon-beta-Präparate sind – neben Glatirameracetat – die etablierte Standard-Basistherapie bei MS. Die Injektionsfrequenz der Interferon-beta-Präparate sowie deren Nebenwirkungsprofile können jedoch bei der Langzeitbehandlung zu verringerter Adhärenz der behandelten Patienten führen.

Die Pegylierung des Interferon beta bewirkt dessen längere Verfügbarkeit nach Injektion und ermöglicht damit verlängerte Injektionsintervalle. Derzeit wird die subkutane Verabreichung alle zwei bzw. alle vier Wochen klinisch geprüft. Die reduzierte Injektionsfrequenz kann zu einer verbesserten Verträglichkeit und einer erhöhten Adhärenz der behandelten Patienten führen.



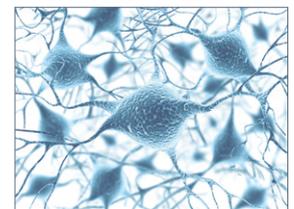
Anti-LINGO – gegen Multiple Sklerose (MS) (Phase II)

Wirkmechanismus

Myelin bildet eine Isolierschicht um die Nervenzelle und ermöglicht dadurch die elektrische Weiterleitung von Nervenimpulsen. Bei Patienten mit MS wird diese Isolierschicht zerstört, was zu neurologischen Störungen führt. Anti-LINGO blockiert LINGO-1, ein Protein, das als negativer Regulator der Myelinisierung gilt. Im Tiermodell führt anti-LINGO zur Regeneration der geschädigten Myelinschicht betroffener Nervenzellen.

Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

Der Myelinverlust im zentralen Nervensystem führt in Verbindung mit dem Versagen der Remyelinisierung zu Funktionseinbußen, wie sie für MS charakteristisch sind. Warum die Reaktivierung der Myelinisierung bei MS fehlschlägt, ist bislang unbekannt. Eine medikamentöse Einleitung der "natürlichen" Myelinisierung könnte zu einer verbesserten Funktion der betroffenen Nervenzellen und somit zu einer Reduktion der Funktionsausfälle führen.



Quellenangaben

1. Kappos, L., et al., Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2011; 378(9805), 19. Nov. 2011: 1779 – 1787

4.2 Rheumatoide Arthritis

Rheumatoide Arthritis ist eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung

Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine systemische, chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung bisher unklarer Genese, die primär die Gelenke betrifft, aber auch andere Organe schädigen kann. Die Gelenke sind im Anfangsstadium angeschwollen und heiß, im weiteren Verlauf schmerzhaft und steif. Langfristig kommt es ohne Behandlung zu einer fortschreitenden Zerstörung der Gelenke mit Versteifungen, Deformationen und Einschränkungen der Funktion sowie der Lebensqualität. Zudem haben unbehandelte Patienten ein erhöhtes Risiko für bis zur Erblindung führende Augenentzündungen sowie für Herz-Kreislauf-bedingte Todesfälle.¹

Nach aktuellen Schätzungen leben derzeit zwischen 500.000 und 800.000 Menschen mit RA in Deutschland. Etwa die Hälfte von ihnen wird medikamentös behandelt.² Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer, was sich auch in der jährlichen Inzidenz von 3,6 Frauen bzw. 1,5 Männern pro 10.000 Einwohner widerspiegelt.³

Generell können Menschen aller Altersgruppen an RA erkranken, jedoch steigt die Inzidenz mit dem Alter an. Es gibt aber auch Hinweise darauf, dass die Inzidenz der RA insgesamt tendenziell eher rückläufig ist. Die höchste Inzidenz tritt bei Frauen im Alter von 55 bis 64 Jahren, bei Männern von 65 bis 75 Jahren auf. RA stellt daher auch eine Herausforderung in der älter werdenden Gesellschaft dar.⁴

RA lässt sich erfolgreich mit Biopharmazeutika behandeln

Ziele der gegenwärtigen Behandlung der RA sind eine möglichst frühzeitige Beherrschung der Krankheitsaktivität sowie ein schnelles Erreichen einer Remission (dauerhaftes oder zumindest vorübergehendes Verschwinden der Krankheitssymptome).

Gemäß S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)⁵ werden sowohl klassische (nicht-biologische) als auch biologische krankheitsbeeinflussende

anti-rheumatische Medikamente (DMARDs: disease-modifying antirheumatic drugs) zur Behandlung eingesetzt. Sobald bei einem Patienten RA diagnostiziert wird, sollte eine Therapie mit klassischen DMARDs begonnen werden, wobei Methotrexat (MTX) hier als Goldstandard gilt. Falls mit zwei klassischen DMARDs innerhalb von drei bis sechs Monaten keine Remission bzw. Verringerung der Krankheitsaktivität erreicht wird bzw. ungünstige prognostische Faktoren vorliegen, wird als Zweitlinientherapie die Behandlung mit einem Biopharmazeutikum im Allgemeinen in Kombination mit MTX empfohlen.

Bei den zugelassenen Biopharmazeutika unterscheidet man gemäß Wirkmechanismus zwischen (Tabelle 3):

- ◇ Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNF-Inhibitoren), die den entzündungsfördernden Botenstoff TNF α in seiner Wirkung hemmen,
- ◇ Antagonisten des Interleukin-1-Rezeptors (IL-1R), die indirekt den entzündungsfördernden Botenstoff IL-1 hemmen,
- ◇ Interleukin-6-Antagonisten (IL-6-Antagonisten), die den entzündungsfördernden Botenstoff IL-6 hemmen,
- ◇ B-Zell-Modulatoren, die an der Entzündungsreaktion beteiligte Antikörper-produzierende B-Zellen entfernen, und
- ◇ Modulatoren der T-Zell-Aktivierung, die die Aktivierung der an der Entzündungsreaktion beteiligten T-Zellen verhindern.

Biopharmazeutika sind hochwirksame Medikamente in der RA-Behandlung, da sie Schmerzen und Bewegungseinschränkungen der Patienten erheblich mindern oder sogar ganz verhindern können und in vielen Fällen auch die Gelenkzerstörung und -deformation ganz oder teilweise abwenden oder stoppen. Hierdurch haben sie die RA-Behandlung revolutioniert: Während früher Menschen mit RA starke Deformationen und die Bindung an einen Rollstuhl fürchten mussten, sind solche schlimmen Verläufe der Erkrankung dank dieser Innovationen heutzutage sehr viel seltener zu beobachten. Beispiele für die signifikante Reduktion der Symptome der RA sowie für die signifikante Verbesserung des Wohlbefindens der

1. Innala, L., et al., Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five-year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13(4), 15. Aug. 2011: R131

2. Decision Resources, Immune and Inflammatory Disorders Study, Rheumatoid Arthritis, 2012

3. Cutolo, M. (Ed.), Addressing Unmet Medical Needs in Rheumatoid Arthritis, London: Future Medicine, 2012

4. Schneider, M., et al., Interdisziplinäre S3-Leitlinie "Management der frühen rheumatoiden Arthritis", 2011.

5. Krüger, K., et al., S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie: Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der Rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus.

Tabelle 3 | Neun zugelassene Biopharmazeutika zur Behandlung der RA und weiterer chronisch-entzündlicher Erkrankungen

Wirkstoffname	Ansatzpunkt	Zugelassene Anwendungsgebiete
Abatacept	T-Zellen (CD80 und CD86)	Rheumatoide Arthritis Juvenile Rheumatoide Arthritis
Adalimumab	TNF	Rheumatoide Arthritis Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) Psoriasis-Arthritis Psoriasis Polyartikuläre Juvenile Idiopathische Arthritis Morbus Crohn Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen Colitis ulcerosa Axiale Spondyloarthritis ¹
Anakinra	IL1-Rezeptor	Rheumatoide Arthritis
Certolizumab	TNF	Rheumatoide Arthritis
Etanercept	TNF	Rheumatoide Arthritis Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) Psoriasis-Arthritis Psoriasis Juvenile Rheumatoide Arthritis
Golimumab	TNF	Rheumatoide Arthritis Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) Psoriasis-Arthritis
Infliximab	TNF	Rheumatoide Arthritis Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) Psoriasis-Arthritis Psoriasis Morbus Crohn Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen Colitis ulcerosa Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen
Rituximab	B-Zellen (CD20)	Rheumatoide Arthritis Non-Hodgkin-Lymphom Chronische lymphatische Leukämie
Tocilizumab	IL6	Rheumatoide Arthritis Systemische Juvenile Idiopathische Arthritis

¹ Ohne Röntgennachweis einer Ankylosierenden Spondylitis
Quelle: BCG-Analyse

Patienten durch die Behandlung mit Biopharmazeutika können auf S. 47 – 48 nachgelesen werden.

Trotz der zur Verfügung stehenden Bandbreite an Medikamenten ist eine Heilung der RA noch nicht möglich, und 15 – 40 % der Patienten können nicht adäquat behandelt werden. Hierzu zählen auch Patienten, die aufgrund der Toxizität klassischer DMARDs die Therapie vorzeitig abbrechen. Zudem existiert Bedarf an personalisierten Ansätzen, um vorhersagen zu können, welche Therapie am besten bei einem bestimmten Patienten anschlagen würde. Zahlreiche Biopharmazeutika befinden sich gegenwärtig in der klinischen Entwicklung – mit dem Ziel, die

noch vorhandenen Behandlungslücken erfolgreich zu schließen (Tabelle 4).

63 % der durch RA verursachten Gesamtkosten entfallen auf Produktivitätsverluste

Biopharmazeutika können wesentlich zum Erhalt der Arbeitsfähigkeit von RA-Patienten beitragen. Dies bedeutet für Arbeitgeber und Sozialsysteme eine Kostenentlastung, zuallererst aber für die Betroffenen einen relevanten Nutzen, da für diese der Erhalt ihrer Berufstätigkeit von großer Bedeutung ist.

Tabelle 4 | Biopharmazeutika zur Behandlung der RA in klinischer Entwicklung: Eine Auswahl

Wirkstoffname	Entwicklungsphase	Ansatzpunkt
Sarilumab	Phase III	IL-6
Secukinumab	Phase III	IL-17 A
Sirukumab	Phase III	IL-6
Clazakizumab	Phase II	IL-6
Mavrilimumab	Phase II	GM-CSF-Rezeptor
NNC-0109-0012	Phase II	IL-20
Ofatumumab	Phase II	CD20 auf B-Zellen
Pateclizumab	Phase II	Lymphotoxin-alpha
Tregalizumab	Phase II	CD4 auf T-Zellen

Quelle: BCG-Analyse

Der Produktivitätsverlust bei RA-Patienten macht mit 63 % den größten Anteil an den Gesamtkosten aus – gefolgt von den Kosten für medikamentöse Behandlung und Arztbesuche mit 17 % (Abbildung 19).

Der Einsatz von Biopharmazeutika ist kosteneffizient

Eine im Auftrag des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) durchgeführte Studie⁶ kam zu dem Ergebnis, dass Biopharmazeutika beim Einsatz gegen RA kosteneffizient sind, da sie helfen können, den Krankheitsverlauf entscheidend positiv zu verändern, Krankenhausaufenthalte zu vermeiden und die Arbeitsfähigkeit zu erhalten. Langfristig könnte der richtige und rechtzeitige Einsatz von Biopharmazeutika sogar zu einer Kostensenkung führen (Abbildung 20).

Zwar stiegen die Ausgaben für Medikamente mit der Einführung der TNF-Inhibitoren an. Dies wurde jedoch durch Kosteneinsparungen bei Krankenhausaufenthalten und geringere Produktivitätseinbußen kompensiert. So liegen die Gesamtkosten pro Patient vor und nach Einführung der TNF-Inhibitoren auf vergleichbarem Niveau. Aber im Hinblick auf niedrigere Krankenhauskosten und eine erhöhte Produktivität sind langfristig potenzielle Kosteneinsparungen zu erwarten.

Biopharmazeutika verringern die Sterblichkeit von Patienten mit RA

Neben einer potenziellen Senkung der Kosten verringern Biopharmazeutika auch die Sterblichkeit von Patienten mit RA. So konnte in einer Studie mit mehr als 4.000 RA-Patienten nachgewiesen werden, dass die Verwendung von Biopharmazeutika die kardiovaskuläre Mortalität um 25 % reduziert.^{7,8} Dieses Ergebnis wird durch eine Auswertung der Daten des deutschen RABBIT-Registers bestätigt. Demnach ist die Sterblichkeit der mit Biopharmazeutika behandelten Patienten im Vergleich zur konventionellen Therapie deutlich geringer. Im RABBIT-Register werden fast 11.000 RA-Patienten seit elf Jahren begleitet. Sofern es gelingt, die Krankheitsaktivität auf einem niedrigen Niveau zu halten, können Menschen mit RA demzufolge mit einer normalen Lebenserwartung rechnen. Bei unverändert hoher Krankheitsaktivität ist die Sterblichkeit hingegen dreimal so hoch wie in der Normalbevölkerung.

Aufgrund der zahlreichen innovativen Biopharmazeutika, die sich zurzeit in der Entwicklung befinden, ist davon auszugehen, dass sich sowohl die Lebensqualität der Patienten weiter verbessern wird als auch die krankheitsbedingten Kosten weiter gesenkt werden können.

Deutschland hat eine vergleichsweise niedrige Rate an Biopharmazeutika-Verordnungen in RA

Vergleicht man den Anteil der medikamentös behandelten RA-Patienten in den fünf größten EU-Staaten (Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Spanien), erweist sich Deutschland als Schlusslicht⁹ (Abbildung 21): Lediglich einer von zehn behandelten Patienten erhält hierzulande ein Biopharmazeutikum, wohingegen in Frankreich fast jeder dritte Patient mit Biopharmazeutika behandelt wird. Selbst im von der Finanzkrise betroffenen Spanien werden ungefähr dreimal so viele Patienten mit Biopharmazeutika behandelt wie in Deutschland, obwohl hierzulande sogar ein recht positiver Vorbericht des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) über Biopharmazeutika in der Zweitlinientherapie vorliegt. Ein Grund für die niedrige Behandlungsquote mit Biopharmazeutika dürfte in der zu geringen Zahl von Fachärzten liegen, ein anderer Grund in der Furcht der Ärzte vor Regressen.

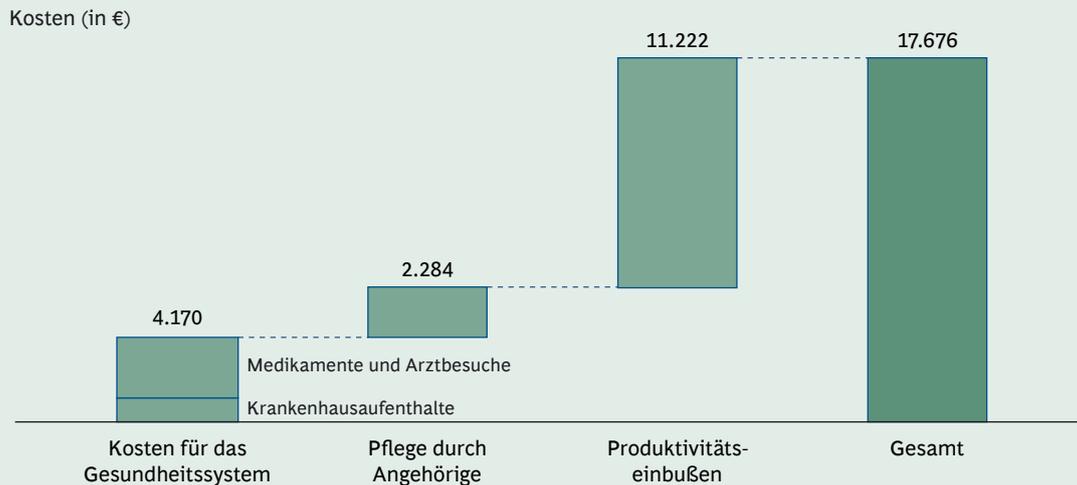
6. Kirchoff, T., et al., Cost of illness in rheumatoid arthritis in Germany in 1997–98 and 2002: cost drivers and cost savings. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(4): 756 – 761

7. American College of Rheumatology (ACR) Meeting, Washington (Nov. 2012): Präsentation von Dr. Diane Lacaille von der British Columbia University (Canada)

8. http://www.rheumatology.org/about/newsroom/2012ASM/2012ASM_03.asp

9. Decision Resources, Rheumatoid Arthritis Market Forecast (2012)

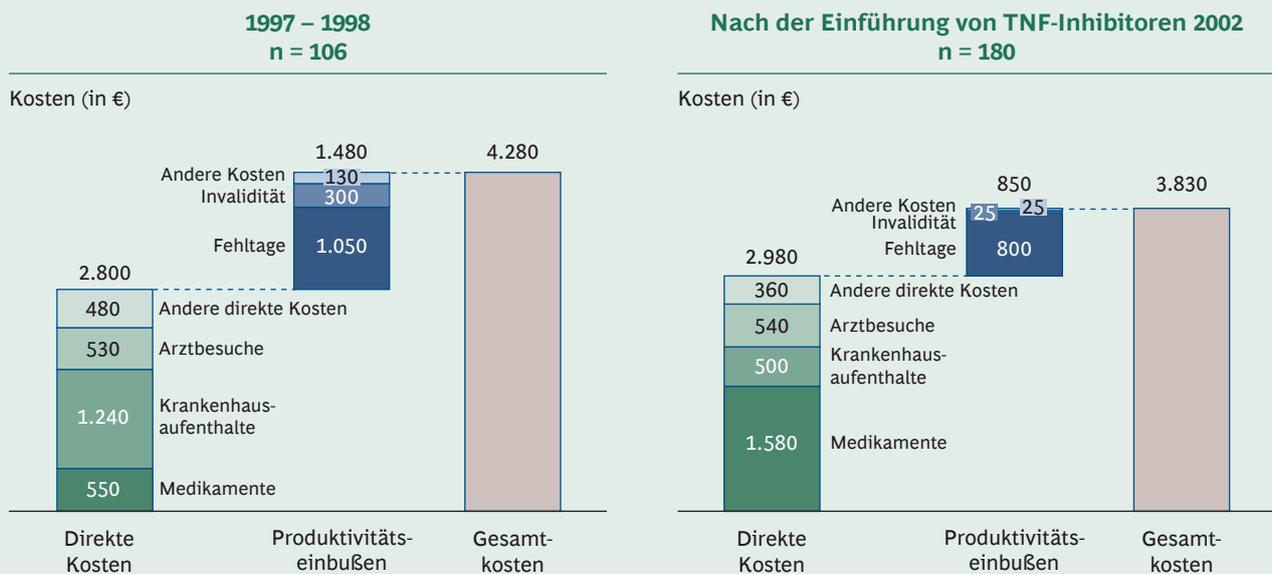
Abbildung 19 | 63 % der durch RA verursachten Gesamtkosten entfallen auf Produktivitätsverluste



Anmerkung: Metaanalyse von 26 Kostenstudien zur RA mit Schwerpunkt Westeuropa; Berechnung der Produktivitätseinbußen nach dem Human Capital Approach (das heißt, eine Stunde verlorener Produktivität entspricht einer Stunde bezahlter Arbeit vom Beginn der Arbeitsunfähigkeit bis zur Genesung/regulärem Ruhezustand)
Quelle: Boonen, A., et al., The burden of illness of rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2011; 30 (Suppl. 1): S. S3 – S8

Abbildung 20 | Biopharmazeutika sind kosteneffizient

Vergleich zweier Patientengruppen mit ähnlicher Krankheitsaktivität vor (1997 – 1998) und nach (2002) der Einführung von TNF-Inhibitoren



Anmerkung: Daten aus Deutschland (1997 – 2002); Berechnung der Produktivitätseinbußen, Frictional Capital Approach (das heißt, Kosten der Produktivitätseinbußen entsprechen den Kosten für Fehltage, Anstellung und Einarbeitung bis zur Ersetzung des Arbeiters durch einen neuen Arbeiter)
Quelle: Kirchoff, T., et al., Cost of illness in rheumatoid arthritis in Germany in 1997-98 and 2002: cost drivers and cost savings. Rheumatology (Oxford) 2011; 50(4): 756 – 761

Angesichts des Kosteneinsparpotenzials durch Biopharmazeutika sowie insbesondere der Verbesserung der Funktion und Lebensqualität für die Patienten wäre ein vermehrter Einsatz von Biopharmazeutika in Deutschland wünschenswert und sinnvoll.

Pharma- und Biotech-Unternehmen in Deutschland zeigen ein über die medizinische Versorgung hinausgehendes Engagement für die Belange der Patienten mit Rheuma

Über die Entwicklung von Biopharmazeutika hinaus übernehmen viele Pharma- und Biotech-Unternehmen auch eine aktive Rolle in der Aufklärung und Unterstützung von Ärzten und Patienten. So verleiht seit 2009 die Initiative RheumaPreis jährlich einen Preis an Arbeitnehmer und Arbeitgeber für ihren partnerschaftlichen Einsatz zum Erhalt der Berufstätigkeit von Menschen mit Rheuma. In der Initiative RheumaPreis sind ein Biopharma-Unternehmen, Patientenorganisationen und Berufsverbände vertreten. Ziel der Initiative ist es, Beispiele gelungener beruflicher Einbindung öffentlich zu machen und so zu zeigen, dass Arbeiten auch mit Rheuma möglich ist.

Rheumatoide Arthritis ist nicht die einzige rheumatische Erkrankung

Neben der RA gibt es noch zahlreiche weitere rheumatische inflammatorische Krankheiten. Während an RA oft eher ältere Menschen leiden, betrifft die Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) gerade junge Menschen (20 – 30 Jahre), die mitten im Berufsleben stehen (Beispiel

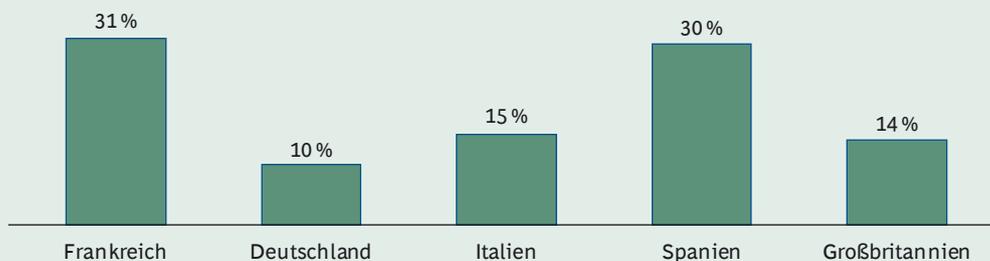
S. 50). Das mittlere Alter bei Symptombeginn beträgt 26 Jahre. Männer scheinen etwa zwei- bis dreimal so häufig betroffen zu sein wie Frauen. Die Häufigkeit der Ankylosierenden Spondylitis ist mit etwa 700.000 Fällen in Deutschland vergleichbar mit der für RA.¹⁰

Die Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) betrifft bereits kleine Kinder. Gerade bei der JIA ergeben sich daher eine besonders lange Krankheitsdauer und damit ein besonders großer Nutzen durch adäquate Behandlung. Die Systemische Juvenile Idiopathische Arthritis (SJIA) gilt gemeinhin als schwerste Form des kindlichen Rheumas (Beispiel S. 49). Sie macht 10 – 20 % aller JIA-Fälle aus. Zwei Drittel der JIA-bedingten Todesfälle sind auf SJIA zurückzuführen. Die SJIA-Inzidenz wird mit 0,4 bis 0,9 pro 100.000 Personen und Jahr angegeben.¹¹ Die Krankheit manifestiert sich vorwiegend bis zum 5. Lebensjahr (mit einer Häufung im 2. Lebensjahr); Jungen und Mädchen sind in etwa gleich häufig betroffen.¹²

Viele Biopharmazeutika sind nicht nur für die eben genannten rheumatischen Erkrankungen, sondern darüber hinaus für weitere chronisch-entzündliche Erkrankungen wie beispielsweise Psoriasis-Arthritis oder Morbus Crohn zugelassen oder befinden sich in der klinischen Entwicklung.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Biopharmazeutika bereits heute eine wichtige Rolle in der Behandlung von immunologisch bedingten Arthritiden spielen. Aufgrund der relativen Unterversorgung der Patienten im Vergleich zu anderen europäischen Ländern und der Entwicklung weiterer innovativer Präparate dürfte die Bedeutung von Biopharmazeutika für diese Indikationen in Deutschland künftig noch zunehmen.

Abbildung 21 | Anteil der medikamentös behandelten RA-Patienten, die Biopharmazeutika erhalten



Quelle: Decision Resources, Rheumatoid Arthritis Market Forecast (2012)

10. Sieper, J., et al., Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl. 3): iii8 – iii18

11. Gurion, R., et al., Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment. *Int J Inflam* 2012; 2012: 271569

12. Behrens, E. M., et al., Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol* 2008; 35(2): 343 – 348

Therapeutische und wirtschaftliche Aspekte des Einsatzes von TNF-Inhibitoren



Dagmar Wald-Eßer,
Senior Manager Health Policy,
IMS Health



Juliana Rex
Consultant, LifeLink Epidemiology,
IMS Health

TNF-Inhibitoren sind gentechnisch hergestellte Medikamente (Biopharmazeutika), die bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) mit dem Ziel einer Linderung entzündlicher Gelenkprozesse gegeben werden. Die Therapie mit Biopharmazeutika wird empfohlen, wenn eine ausgeprägte rheumatische Entzündung trotz anderer Therapie nicht ausreichend beherrschbar ist und dadurch eine zunehmende Gelenkerstörung droht.

Chronische Schmerzen sind eines der Hauptsymptome der RA und schränken die Patienten in ihrem Alltagsleben deutlich ein. Schmerzmedikamente der Klassen nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Analgetika und Coxibe werden verordnet, um Schmerzen zu lindern; es handelt sich dabei um eine rein symptomatische Behandlung der durch entzündliche Prozesse ausgelösten Gelenkschmerzen. Vor diesem Hintergrund hat IMS Health untersucht, welche Auswirkungen der Einsatz von TNF-Inhibitoren auf den Verbrauch von Schmerzmitteln bei Patienten mit RA hat.

IMS-Studie zum Verbrauch von Schmerzmitteln nach dem Einsatz von TNF-Inhibitoren

Mit den Daten aus der IMS®-LRx-Datenbank (IMS® LRx), die zurzeit 60 % aller deutschlandweit eingelösten GKV-Rezepte für Fertigarzneimittel seit 2008 abdeckt, konnten wir die Veränderung des Verbrauchs von Schmerzmitteln bei RA-Patienten untersuchen. Die eingelösten Rezepte werden in IMS® LRx anonymisiert und facharztübergreifend ausgewertet, das heißt, der Verordnungsverlauf kann weiterverfolgt werden, auch wenn der Patient die Praxis wechselt. IMS® LRx greift auf alle relevanten Informationen, die auf den Rezepten vermerkt sind, im Zeitverlauf zurück und berücksichtigt Verordnungsangaben aller ordnungsrelevanten Facharztgruppen mit der exakten Produktdefinition über PZNs (Stärke, Packungsgröße) sowie die verschriebene Anzahl an Packungen pro Rezept.

In die Studie sind anonymisierte Informationen zu den Verordnungen für insgesamt 29.631 Patienten eingeflossen, die im Zeitraum von Januar 2009 bis Juli 2011 ihre erste Verordnung eines der folgenden Präparate in einer rheumatologischen Praxis erhalten haben: Infliximab, Etanercept und Adalimumab. Diese Patienten mussten über mindestens sechs Monate vor und sechs Monate nach diesem Datum beobachtet werden können. Im Zeitraum von jeweils sechs Monaten vor und nach Einsatz eines TNF-Inhibitors wurde der durchschnittliche Verbrauch von Schmerzmitteln untersucht. Hierfür wurde die gesamte abgegebene Menge von Substanzen aus den ATC-Klassen M01A1 (NSAR), M01A3 (Coxibe) und N02B1 (Analgetika) in mg ermittelt und verglichen; in das Patientenkollektiv flossen auch beobachtbare Patienten ohne Behandlung mit einem Schmerzmittel ein.

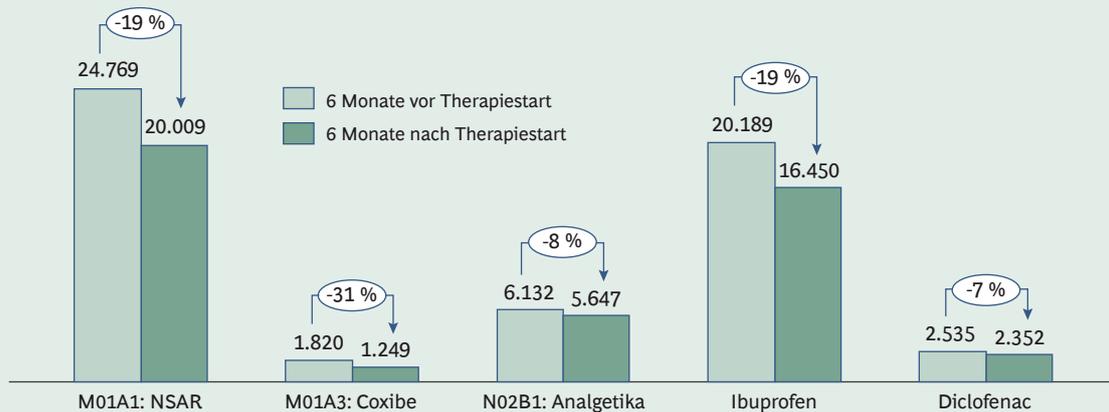
Die Studie zeigt, dass unter der Therapie mit TNF-Inhibitoren der Verbrauch von Schmerzmitteln stark reduziert wurde. Dies stellt einen deutlichen Hinweis auf die Linderung der durch RA verursachten Schmerzen dar. Der Verbrauch der Coxibe (M01A3) weist eine durchschnittliche Reduktion von -31,4 % nach Einsatz eines TNF-Inhibitors im Vergleich zum Zeitraum vor Einnahme auf. Die Einnahme von NSAR (M01A1) reduziert sich um 19,2 %. Bei detaillierter Betrachtung der Substanzen Ibuprofen und Diclofenac, beide in den ATC-Klassen M01A1 und N02B1 enthalten, ergibt sich für Ibuprofen mit -18,5 % eine wesentliche Reduktion der eingenommenen Menge nach Einsatz eines TNF-Inhibitors.

Strukturelle Effekte bei der Entwicklung des Anti-TNF-Marktes

Die Analysen aus IMS® LRx zeigen, dass der Einsatz von TNF-Inhibitoren eine therapeutische Verbesserung für den Patienten darstellt und seine Lebensqualität erhöht.

Neben den therapeutischen Verbesserungen durch neue Arzneimittel werden auch deren Auswirkungen auf die

Verbrauch von Schmerzmitteln (in mg) vor und nach Einsatz eines TNF-Inhibitors



Quelle: IMS® LRx

Höhe der Arzneimittelausgaben in der Gesundheitspolitik intensiv diskutiert.

Die Entwicklung des Arzneimittelmarktes wird in der Regel für den Umsatz in Euro und den Absatz in Packungseinheiten gemessen. Wächst der Umsatz im Vergleich zum Vorjahr stärker als der Absatz, so wird daraus häufig geschlossen, die Hersteller hätten die Preise für ihre Produkte erhöht. Tatsächlich sind in den letzten Jahren sowohl im Gesamtmarkt als auch in einzelnen Marktsegmenten eher Preissenkungen bzw. Stagnation für bereits am Markt befindliche Produkte zu verzeichnen. Umsatzsteigerungen resultieren vielmehr primär aus strukturellen Effekten, weil Therapiewechsel zu anderen Handelsformen oder Produkten stattfinden. Dabei unterscheidet man zwischen dem Inter-Effekt, der Wechsel zu anderen Produkten beschreibt, und dem Intra-Effekt, der Wechsel zu anderen Handelsformen innerhalb eines Produkts misst.

Ein Blick auf die jeweils führenden Handelsformen der drei führenden Produkte verdeutlicht den Intra-Struktureffekt im Segment der TNF-Inhibitoren

Der Umsatz im Jahr 2012 steigt bei den TNF-Inhibitoren zum Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) um 14,2 %, der Absatz um 11,9 % gegenüber 2011 an. Obwohl die einzelnen Handelsformen nach Menge und Wert in gleicher Höhe wachsen, steigt in der Summe der

Umsatz auf Produktebene stärker als der Absatz, weil teurere Darreichungsformen stärker wachsen oder der Arzt nach Therapiebeginn zu größeren Packungen wechselt.

Dieser Effekt wird in der IMS-GKV-Strukturkomponentenstudie abgebildet, die die Umsatzentwicklung zum Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer (AVP) nach den ursächlichen Komponenten Preis, Menge und Struktur misst. Während die Menge der abgesetzten Packungen aller TNF-Inhibitoren um 11,9 % angestiegen ist, gingen die Preise der einzelnen im Markt befindlichen Produkte im Durchschnitt leicht um -0,2 % zurück.

Bei den TNF-Inhibitoren spielt dabei der Intra-Effekt mit einem Wechsel zu größeren Packungen bei etablierten Produkten die Hauptrolle. Wechsel zu anderen Darreichungsformen spielten eine geringe Rolle. Verschiebungen zu anderen Produkten (Inter-Effekte) sind in einem Markt mit primär neuen Arzneimitteln nicht relevant. Zusammengefasst ergeben diese Effekte eine Strukturkomponente von 2,3 %.

Fortsetzung ➔

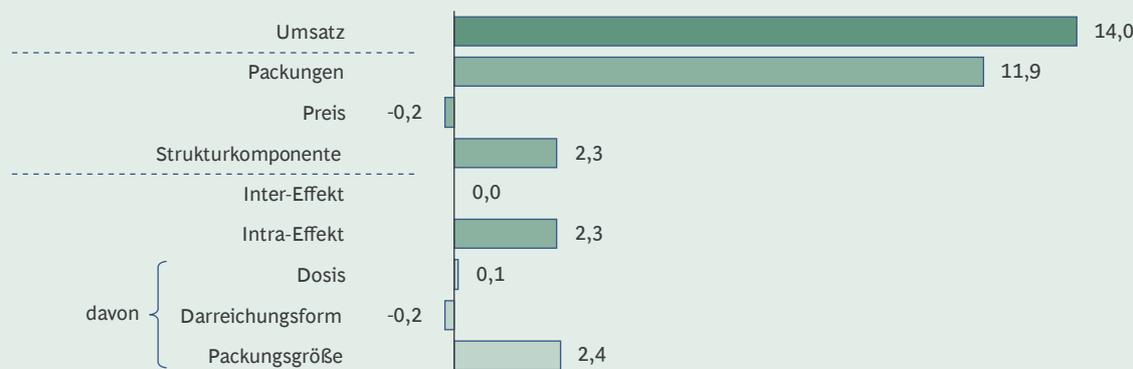
Ein Blick auf die jeweils führenden Handelsformen der drei führenden Produkte verdeutlicht den Intra-Struktureffekt im Segment der TNF-Inhibitoren

Marktentwicklung führender TNF-Inhibitoren nach Handelsformen	GKV-Absatz in Packungseinheiten 2012 im Vergleich zum Vorjahr (in %)	GKV-Umsatz zu ApJ ¹ 2012 im Vergleich zum Vorjahr (in %)	GKV-Umsatz zu AVP ² inkl. MwSt. 2012 im Vergleich zum Vorjahr (in %)
L04B-Summe aller TNF-Inhibitoren	11,9	14,2	14,0
Produkt A	17,9	19,4	19,3
FERT.SPR.S.C 40MG 6 .8ML	17,7	17,7	17,8
PEN 40MG 6 .8ML	23,1	23,1	23,1
PEN 40MG 2 .8ML	6,3	6,3	4,9
FERT.SPR.S.C 40MG 2 .8ML	-9,9	-9,9	-11,2
DURCHST.S.C. 40MG KDR 2 .8ML	457,5	457,5	450,0
Alle Angezeigten (5)	17,9	19,4	19,3
Alle Übrigen (0)	—	—	—
Produkt B	8,0	10,7	10,5
FERT.SPR.S.C 50MG 12 1ML	15,1	15,1	15,2
MYCLIC PEN 50MG 12 1ML	18,0	18,0	18,1
FERT.SPR.S.C 50MG 4 1ML	13,1	13,1	11,4
FERT.SPR.S.C 25MG 8 1ML	-6,0	-6,0	-7,4
FERT.SPR.S.C 25MG 24 1ML	0,1	0,1	0,2
Alle Angezeigten (5)	11,0	12,5	12,3
Alle Übrigen (7)	-6,3	-7,8	-8,7
Produkt C	33,2	35,6	34,9
TRO.SUBST.FL 100MG 3	30,7	30,7	29,9
TRO.SUBST.FL 100MG 4	46,5	46,5	46,1
TRO.SUBST.FL 100MG 5	37,1	37,1	37,0
TRO.SUBST.FL 100MG 2	10,8	10,8	9,3
Alle Angezeigten (4)	33,2	35,6	34,9
Alle Übrigen (0)	—	—	—

1. ApU = Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers 2. AVP = Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer
Quelle: IMS PharmaScope®

IMS-GKV-Strukturkomponentenstudie untersucht die wesentlichen Ursachen der Umsatzänderungen am GKV-Markt

Wachstumskomponenten für TNF-Inhibitoren 2012 in %



Quelle: IMS®-GKV-Strukturkomponentenstudie 2011, Datenbasis IMS Xponent®, AVP inkl. MwSt., ohne Rabattabzug

Adalimumab – gegen Rheumatoide Arthritis (RA) (zugelassen)

Wirkmechanismus

Adalimumab ist ein vollständig humaner Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an den Tumornekrosefaktor (TNF) bindet und somit dessen biologische Wirkung hemmt. TNF spielt als Botenstoff eine zentrale Rolle bei vielen Entzündungsprozessen.



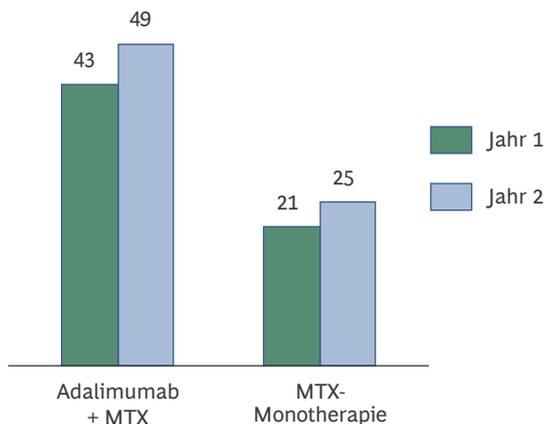
Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

Das vorrangige Ziel bei der Behandlung der RA ist die Remission – das dauerhafte oder zumindest vorübergehende Verschwinden der Krankheitssymptome. Im Rahmen der zweijährigen PREMIER-Studie mit 799 Patienten mit früher RA (Erkrankungsdauer < 3 Jahre) konnte gezeigt werden, dass eine Kombinationsbehandlung mit Adalimumab und Methotrexat bei 43 % (Jahr 1) bzw. 49 % (Jahr 2) der Patienten zu einer Remission führte, im Vergleich zu lediglich ca. 25 % bei einer Monotherapie mit Methotrexat¹ (Abbildung links).

In derselben Studie konnte über einen Zeitraum von zwei Jahren gezeigt werden, dass Adalimumab in Kombination mit Methotrexat neben einer signifikanten Verbesserung der Krankheitssymptome auch die Funktionalität von Patienten mit früher RA verbessert² (Abbildung rechts).

Adalimumab plus Methotrexat führt bei ungefähr 50 % der Patienten innerhalb von zwei Jahren zu einer Remission

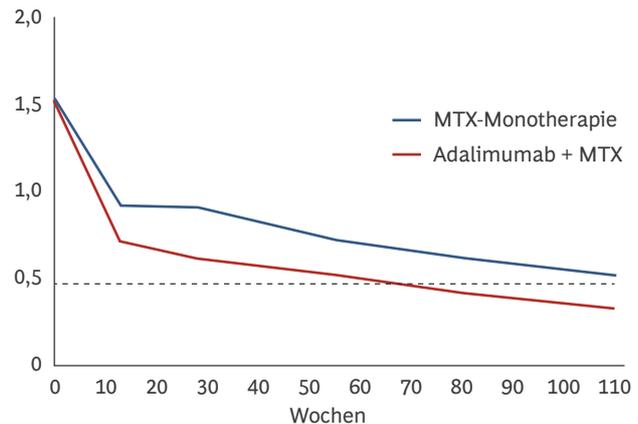
Patienten mit Remission (%)



Anmerkung: Ergebnis der PREMIER-Studie (Phase III). Klinische Remission war definiert als DAS28 < 0,26 (DAS: Disease Activity Score für 28 Gelenke, ein Messwert für die Schwere der RA-Krankheitssymptome durch den Arzt sowie durch die Einschätzung des Patienten selbst).¹

Adalimumab plus Methotrexat verbessert signifikant das Wohlbefinden von Patienten mit früher RA

Durchschnittlicher HAQ-DI-Wert



Anmerkung: Ergebnisse der PREMIER-Studie (Phase III). Das Wohlbefinden wurde mittels des HAQ-DI-Fragebogens gemessen (Health Assessment Questionnaire Disability Index). Dieser umfangreiche Fragebogen, der vom Patienten selbst ausgefüllt wird, erfasst die konkreten Verbesserungen bei Alltagstätigkeiten wie Gehen, Essen, Zugreifen und spiegelt somit die Verbesserungen im Alltag sowie am Arbeitsplatz wider. Die horizontale Linie bei 0,49 repräsentiert den HAQ-DI-Wert in der Allgemeinbevölkerung. Je niedriger der HAQ-Wert, desto höher wird das Wohlbefinden eingeschätzt.²

Weitere Anwendungsgebiete (s. Tabelle auf S. 40)

Quellenangaben

1. Breedveld, F. C., et al., The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1): 26 – 37
2. Strand, V., et al., Health-related quality of life outcomes of adalimumab for patients with early rheumatoid arthritis: results from a randomized multicenter study. *J Rheumatol* 2012; 39(1): 63 – 72

Tocilizumab – gegen Rheumatoide Arthritis (RA) (zugelassen)

Wirkmechanismus

Interleukin-6 (IL-6) ist ein Botenstoff, mit dem Immunzellen Abwehrreaktionen koordinieren. IL-6 kann aber auch zu chronischen Entzündungen und Autoimmunerkrankungen beitragen. Tocilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den IL-6-Rezeptor bindet und diesen blockiert, so dass IL-6 nicht mehr mit seinem Rezeptor interagieren kann.

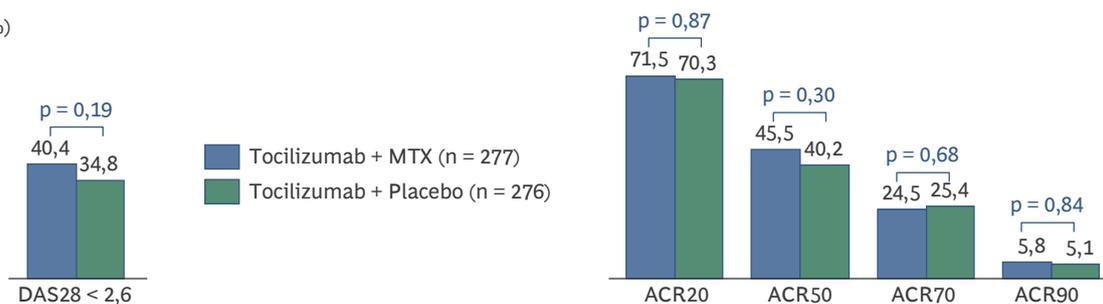


Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

Standard in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis (RA) bei Nicht-Ansprechen auf zwei konventionelle Basistherapeutika ist die Kombination eines Biologikums mit einem Basistherapeutikum, meist Methotrexat (MTX). Viele Patienten können jedoch aus verschiedenen Gründen nicht mit einem Basistherapeutikum therapiert werden, häufig wegen Unverträglichkeit. Diese Patienten benötigen dann eine Biologikum-Monotherapie. Für Tocilizumab konnte nachgewiesen werden, dass es als Monotherapie genauso gut wirkt wie in Kombination mit MTX.¹ Hierauf basierend hat die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie in der neuen S1-Leitlinie zur sequenziellen Therapie der RA Tocilizumab für die Monotherapie empfohlen, wenn eine MTX-Unverträglichkeit vorliegt.² In klinischen Studien verbesserte Tocilizumab die RA-Symptome, gemessen anhand der DAS28- und ACR-Antwort, ebenso gut wie die Kombinationstherapie mit MTX (Abbildung).

Tocilizumab als Monotherapie verbessert die RA-Symptomatik ebenso gut wie die Kombinationstherapie mit MTX

Patienten (%)



DAS28-Antwort, wobei ein DAS28-Wert von < 2,6 als Remission (Verschwinden der Symptome) gewertet wurde.

ACR-Antwort: ACR20, 50, 70 und 90 entspricht einer 20%-, 50%-, 70%- bzw. 90%igen Verbesserung der Krankheitssymptome.

Anmerkung: (DAS: Disease Activity Score für 28 Gelenke; ACR: American College of Rheumatology)

Ergebnisse einer zweijährigen Phase-IIIb-Studie (ACT-RAY) mit 556 Patienten, die trotz MTX-Behandlung aktive RA (DAS28 > 4,4) aufwiesen. Die Patienten wurden entweder mit Tocilizumab-Monotherapie oder mit Tocilizumab plus MTX behandelt.¹

Weitere Anwendungsgebiete und Entwicklungen

- ◇ Systemische Juvenile Rheumatoide Arthritis (zugelassen)
- ◇ Polyartikuläre Juvenile Rheumatoide Arthritis (im Zulassungsverfahren)
- ◇ Systemische Sklerose (Phase III)

Quellenangaben

1. Dougados, M., et al., Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). Ann Rheum Dis 2013; 72(1): 43 – 50
2. Krüger, K., et al., S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie: Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der Rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus.

Canakinumab – gegen Systemische Juvenile Idiopathische Arthritis (SJIA) (im Zulassungsverfahren) und Gichtarthritis (zugelassen)

Wirkmechanismus

Canakinumab ist ein monoklonaler Antikörper, der die Wirkung des Botenstoffes Interleukin-1 β (IL-1 β) hemmt.

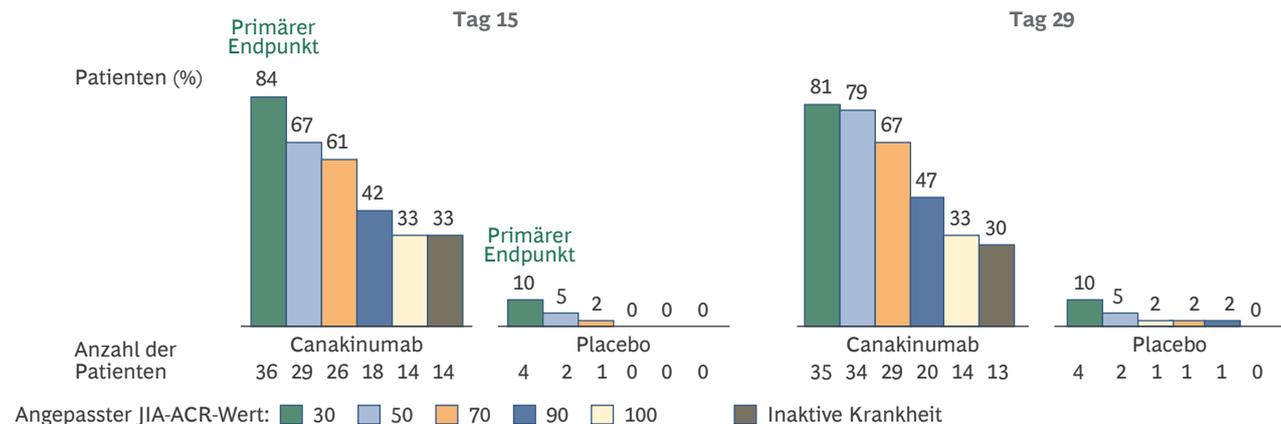
Beim Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrom (CAPS) führen Mutationen im NLRP3-Gen zu einer pathologisch erhöhten IL-1 β -Expression. Eine erhöhte IL-1 β -Sekretion spielt auch eine wesentliche Rolle in anderen autoinflammatorischen Syndromen wie z. B. SJIA und bei chronisch entzündlichen Erkrankungen wie der Gichtarthritis. Hier verursachen die durch erhöhte Harnsäurespiegel entstehenden Harnstoffkristalle eine erhöhte IL-1 β -Sekretion und damit einhergehend eine starke Entzündungsantwort – die "Gichtattacke".



Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

In einer klinischen Studie zur Behandlung von SJIA führte Canakinumab zu einer deutlichen Verbesserung der Krankheitssymptome – gemessen mittels eines angepassten JIA-ACR-Wertes (ACR: American College of Rheumatology). So war bei 30 % der Patienten nach einem Monat die Krankheit nicht mehr aktiv (vs. 0 % in der Kontrollgruppe) (Abbildung).¹

Canakinumab führt zu einer signifikanten Verbesserung der SJIA



Anmerkung: Ergebnisse einer Phase-III-Studie. Angepasster JIA-ACR-Wert (American College of Rheumatology) 30, 50, 70, 90, 100 entspricht einer 30%-, 50%-, 70%-, 90%- bzw. 100%igen Verbesserung der Krankheitssymptome.¹ Die Prozentangaben sind kumulativ.

Zudem ist Canakinumab als Last-Line-Behandlung der Gichtarthritis bei Patienten, bei denen die verfügbaren Therapien kein zufriedenstellendes Ergebnis brachten oder bei denen deren Einsatz wegen Unverträglichkeit bzw. Kontraindikationen nicht möglich ist, zugelassen. Die Gicht ist eine schubartig verlaufende Stoffwechselerkrankung, die durch schmerzhafte Ablagerungen von Harnsäurekristallen in den Gelenken gekennzeichnet ist. Daneben kommt es auch zur Schädigung der Nieren, was letztendlich zu Niereninsuffizienz führen kann. Die Prävalenz der Gicht liegt bei 1,4 % der Bevölkerung und steigt mit dem Alter an. Die Krankheit betrifft fast ausschließlich Männer: Bei über 65-jährigen Männern liegt die Prävalenz sogar bei 7,3 %.²

Weitere Anwendungsgebiete

- ◇ CAPS (Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom; zugelassen)
- ◇ Weitere autoinflammatorische Syndrome (Phase II)
- ◇ Arteriosklerose (Phase II)

Quellenangaben

1. Ruperto, N., et al., Two randomized trials of canakinumab in systemic Juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med 2012; 367(25), 20. Dez. 2012: 2396 – 2406
2. Mikuls, T. R., et al., Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. Ann Rheum Dis 2005; 64(2): 267 – 272

Secukinumab – gegen Ankylosierende Spondylitis (AS) (Phase III)

Wirkmechanismus

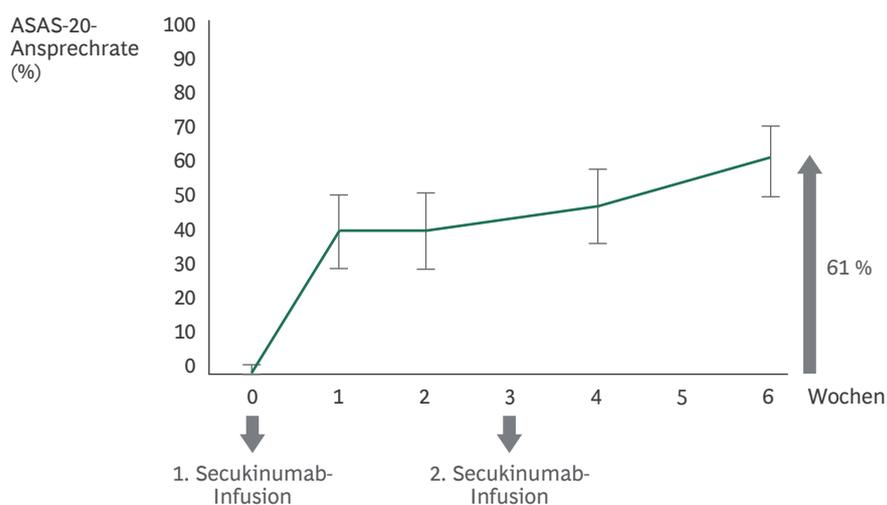
Secukinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper gegen den Botenstoff Interleukin-17A (IL-17A). IL-17A spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen.¹ Die selektive Bindung und Neutralisation von IL-17A könnte eine neue Therapieoption in der Behandlung z. B. von AS (auch Morbus Bechterew genannt) darstellen.



Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

In einer Phase-II-Studie führte Secukinumab nach zweimaliger Gabe zu Beginn und nach drei Wochen bei AS-Patienten zu einer signifikanten und schnellen Verbesserung der Krankheitssymptome.² Anhand verschiedener Bewertungskriterien, wie z. B. der ASAS-20-Ansprechrates (ASAS = Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria), eines Maßes für die Krankheitsaktivität und den Therapieerfolg, konnte eine deutliche Besserung des Krankheitsbildes festgestellt werden. Des Weiteren zeigte die Auswertung von Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)-Aufnahmen eine bedeutende Verbesserung der Wirbelsäulenentzündung, die schon kurz nach Therapiebeginn eintrat und ohne weitere Gabe von Secukinumab bis zu 28 Wochen erhalten blieb.³ Die weitere Entwicklung von Secukinumab in AS wird in mehreren derzeit laufenden Phase-III-Studien untersucht.

Verbesserung der ASAS-20-Ansprechrates durch Secukinumab



Anmerkung: Ergebnisse einer Phase-II-Studie: Innerhalb von sechs Wochen erreichten mehr als 60 % der Patienten eine 20%ige Besserung der ASAS-20-Ansprechrates; bei 39 % war diese bereits eine Woche nach Therapiebeginn zu verzeichnen.²

Weitere Anwendungsgebiete

- ◇ Rheumatoide Arthritis (RA) (Phase III)
- ◇ Psoriasis (Phase III)
- ◇ Psoriasis-Arthritis (PsA) (Phase III)
- ◇ Asthma (Phase II)
- ◇ Multiple Sklerose (Phase II)

Quellenangaben

1. Papp, K. A., et al., Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol* 2013; 168(2): 412 – 421
2. Beaten, D., et al., The anti-IL17A monoclonal antibody secukinumab (AIN457) showed good safety and efficacy in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl. 3): 127
3. Baraliakos, X., et al., Interleukin-17A blockade with secukinumab reduces spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis as early as week 6, as detected by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (Suppl. 10): 2486D



Heinz Teuscher,
Vorstandsvorsitzender der Central
Krankenversicherung AG

Demografische Herausforderungen und Lösungsansätze der privaten Krankenversicherung

"Zum alten Eisen gehören" – diese Redensart könnte angesichts der aktuellen Zahlen der Generali-Altersstudie 2013 künftig obsolet sein. Während unsere Gesellschaft strukturell altert, fühlen sich die 65- bis 85-Jährigen in Deutschland im Durchschnitt zehn Jahre jünger, als es ihrem tatsächlichen Lebensalter entspricht. Sie führen mehrheitlich ein sehr aktives, zufriedenes und abwechslungsreiches Leben. Damit das möglichst lange so bleibt, ist Älteren die Gesundheit besonders wichtig. Hierfür tun sie viel: Sie achten auf einen gesunden Lebenswandel, gehen regelmäßig zu Vorsorgeuntersuchungen und sind körperlich und geistig aktiv.

Mit dem Alter steigen die Kosten

Gleichwohl sorgen sich die 65- bis 85-Jährigen, insbesondere dauerhaft pflegebedürftig zu werden oder schwer zu erkranken. Diese Sorgen sind nicht unbegründet. Mit der alternden Gesellschaft werden Erkrankungen und damit die Anzahl kostenintensiver Behandlungen zunehmen: So wird sich bis zum Jahr 2050 die Zahl der Oberschenkelhalsbrüche, Herzinfarkte und Schlaganfälle verdoppeln. Schon heute leidet jeder elfte Deutsche an einer psychischen Erkrankung. Das kostet 29 Milliarden Euro jährlich. Im Jahr 2020 wird es die zweithäufigste Volkskrankheit sein. Hinzu kommen die neuen medizinischen Möglichkeiten, die die Ausgaben erhöhen: Eine Röntgenaufnahme kostet rund 90 Euro. Eine Computertomografie kostet schon das Sechsfache, eine Kernspintomografie das Neunfache und die Positronen-Emissions-Tomografie das Sechzehnfache.

Neue Lösungsansätze

Diese Entwicklung betrifft alle Krankenversicherer – sowohl die gesetzlichen als auch die privaten. Die Central

Krankenversicherung AG arbeitet deshalb kontinuierlich an Lösungen, die ihre Versicherten möglichst lange gesund erhalten. Beispielsweise unterstützt sie als erste private Krankenversicherung bereits seit 2011 Menschen mit Depression. Das Konzept wurde seitdem weiterentwickelt. Die Central begleitet die Betroffenen dabei, eine leitliniengerechte Therapie zu erhalten. Persönliche Beraterinnen helfen ihnen, einen von ihrem Arzt erstellten Therapieplan konsequent zu verfolgen und so langfristig ihre Lebensqualität zu steigern. Künftig werden zusätzlich Online-Beratungen möglich sein, die die Zeit des Wartens auf einen Therapieplatz überbrücken.

Auch beim Thema Diabetes Typ 2 ist die Central aktiv. Sie hat rund 20.000 Kunden, die daran erkrankt sind. Pro Jahr erhalten 2.000 ihrer Versicherten erstmals die Diagnose Diabetes Typ 2. Gemeinsam mit der Deutschen Telekom hat die Central jetzt ein neuartiges Online-Portal für Diabetiker entwickelt. Es ist das Kernelement eines interaktiven Gesundheitsprogramms, bei dem die Teilnehmer mit einem Schrittzähler, einem elektronischen Blutzuckermessgerät und einer Smartphone-App selbst testen können, wie sich beispielsweise ein Stück Kuchen oder Treppensteigen auf ihre Blutzuckerwerte auswirken. Ziel ist, den Erkrankten sofort ihre Lebensweise widerzuspiegeln und sie zu einem verantwortungsvollen Umgang mit Diabetes zu motivieren. Denn die Betroffenen haben den Verlauf ihrer Krankheit selbst in der Hand. Schon mit kleinen Veränderungen im Alltag, zum Beispiel durch regelmäßige Bewegung, können sie ihre Krankheit positiv beeinflussen. Unterstützt werden sie dabei durch persönliche Coaches.

Biopharmazeutika als Chance

Interessant ist auch der Einsatz von Biopharmazeutika. Sie ermöglichen neue Behandlungswege. Wie bei allen Medikamenten sind Nutzen und Nebenwirkungen aber sorgfältig zu bewerten: Wenn beispielsweise ein Krebspatient ein bis zwei Monate mehr Lebenszeit erhält, jedoch unter starken Nebenwirkungen zu leiden hat, wird ein Arzt mit seinem Patienten eingehend abwägen, welche Behandlung sinnvoll ist. Wir als private Krankenversicherung befürworten grundsätzlich Innovationen, denn sie ermöglichen es, die eigentlichen Krankheitsursachen zu therapieren und nicht nur die Symptome zu bekämpfen.

4.3 Viele weitere Anwendungsgebiete von Biopharmazeutika

Neben den bisher beschriebenen Beispielen existieren noch viele andere Anwendungsgebiete, in denen Biopharmazeutika den demografischen Wandel mitgestalten helfen. In diesem Zusammenhang einen Überblick über sämtliche zugelassenen oder in der Entwicklung befindlichen Biopharmazeutika zu geben würde den Rahmen dieses Berichts sprengen. Daher liegt der Fokus auf einer exemplarischen Auswahl von Anwendungsgebieten und Biopharmazeutika, ohne einen Anspruch auf Vollständigkeit erheben zu wollen. Es werden im Folgenden nur diejenigen Biopharmazeutika erwähnt, die im Anschluss als Beispiel vorgestellt werden.

Die hier genannten Beispiele stellen keine Verschreibungs- oder Therapiegrundlage für Ärzte dar, sondern sollen den durch Studien belegten Nutzen von Biopharmazeutika veranschaulichen. Die zugelassenen Anwendungsgebiete, mögliche Nebenwirkungen und Gegenanzeigen sind vorrangig der Packungsbeilage bzw. Fachinformation der jeweiligen Medikamente zu entnehmen.

4.3.1 Chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankungen

Neben der bereits beschriebenen Multiplen Sklerose, Rheumatoiden Arthritis, Systemischen Juvenilen Idiopathischen Arthritis sowie Ankylosierenden Spondylitis existieren noch weitere chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel Morbus Crohn, Psoriasis (Schuppenflechte) oder Urtikaria (Nesselsucht). Auch zur Behandlung dieser Krankheiten sind bereits Biopharmazeutika zugelassen oder befinden sich in der klinischen Entwicklung.

Morbus Crohn

Die Darmerkrankung Morbus Crohn betrifft überwiegend Menschen zwischen 15 und 30 Jahren sowie zwischen 60 und 79 Jahren.¹ In Deutschland sind etwa 150.000 Menschen an Morbus Crohn erkrankt, und jährlich tritt bei 5 von 100.000 Personen² diese Krankheit neu auf. Charakteristisch für die Erkrankung ist, dass in der Darmschleim-

haut entzündete Bereiche durch gesunde Bereiche voneinander getrennt sind.

Zur Behandlung von Morbus Crohn sind unter anderem die Biopharmazeutika Adalimumab und Infliximab zugelassen (S. 40 und 53).

Psoriasis

Psoriasis, die Schuppenflechte, ist eine systemische Erkrankung der Haut. Sie kann schon im Kindesalter auftreten, häufiger jedoch zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr und später zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.^{3,4} In Deutschland gibt es ca. 1,5 Millionen Betroffene.⁵ Der Plaque-Typ ist mit 90 % die häufigste klinische Variante. Er ist gekennzeichnet durch rote Verfleckungen (Plaques) der Haut mit silbrigen Schuppen. Die Plaques können jucken und schmerzen und überall am Körper auftreten.

Mehrere Biopharmazeutika zur Behandlung der Psoriasis befinden sich in der Entwicklung, z. B. Brodalumab (S. 54) oder Secukinumab (S. 56).

Chronische Urtikaria (Nesselsucht)

Nesselsucht ist eine entzündliche Reaktion der Haut auf unterschiedlichste Reize wie Medikamente, Nahrungsmittel oder psychischen Stress. Charakteristisch für Nesselsucht sind juckende Quaddeln auf der Haut. Die chronische Nesselsucht hat eine Prävalenz von 1 – 2 %. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer, beide meist zwischen der vierten und sechsten Lebensdekade.⁶ Beschwerden können kontinuierlich oder in Form von Schüben auftreten. Die Erkrankungsdauer schwankt erheblich und kann sich über mehrere Jahre hinziehen.

Gegenwärtig befindet sich unter anderem das Biopharmazeutikum Omalizumab zur Behandlung der chronischen Nesselsucht in der klinischen Entwicklung (S. 55).

1. Rutgeerts, P., et al., Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2009; 136(4): 1182 – 1197

2. Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) e. V.

3. Nast, A., et al., Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Update 2011

4. Ferrandiz, C., et al., Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 867 – 873

5. Schöffski, O., et al., Costs and quality of life in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis in Germany: A multi-center study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5(3): 209 – 218

6. Maurer, M., et al., Urtikaria – gezielte Anamnese und ursachenorientierte Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2008; 105(25): 458 – 465

Adalimumab – gegen chronisch entzündliche Darmerkrankungen (zugelassen)

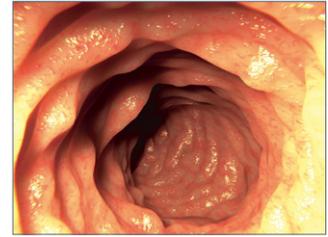
Wirkmechanismus

Adalimumab ist ein vollständig humaner Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an den Tumornekrosefaktor (TNF) bindet und somit dessen biologische Wirkung hemmt. TNF spielt als Botenstoff eine zentrale Rolle bei vielen Entzündungsprozessen.

Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

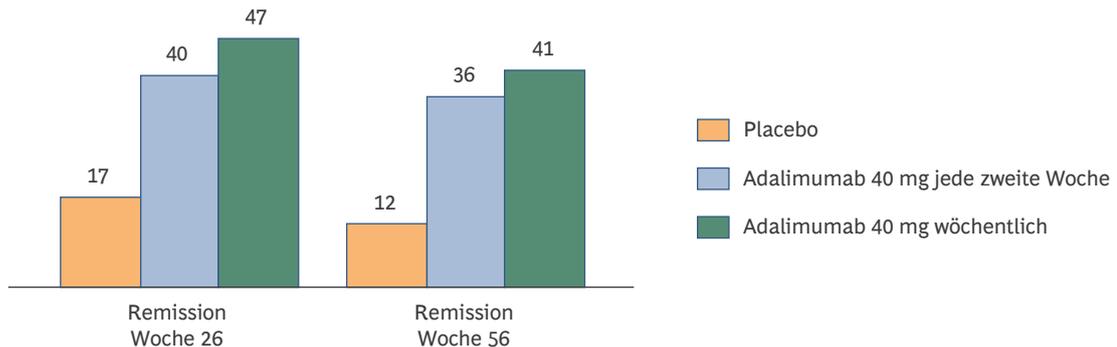
Mit TNF-Inhibitoren können verschiedene chronisch immunvermittelte Entzündungskrankheiten erfolgreich behandelt werden. So wirkt Adalimumab auch gegen chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

In der CHARM-Studie konnte gezeigt werden, dass Adalimumab in der Erhaltungstherapie bei mehr als einem Drittel der Patienten mit Morbus Crohn über einen Zeitraum von über einem Jahr die Remission (dauerhaftes oder vorübergehendes Verschwinden von Krankheitssymptomen) aufrechterhielt vs. 12 % in der Kontrollgruppe (Placebo).¹



Adalimumab verhindert in der Erhaltungstherapie bei knapp der Hälfte der Crohn-Patienten einen Rückfall

Patienten (%)



Anmerkung: Ergebnisse der CHARM-Studie (Phase III)¹

Weitere Anwendungsgebiete (s. Tabelle auf S. 41)

Quellenangaben

1. Cassinotti, A., et al., Adalimumab for the treatment of Crohn's disease. *Biologics* 2008; 2(4), Dez.: 763 – 777

Brodalumab – gegen Psoriasis (Phase III)

Wirkmechanismus

Bestimmte Unterformen des Botenstoffes Interleukin-17 (IL-17A und IL-17F) werden durch Zellen des Immunsystems in hohem Maße in psoriatisch verändertem Gewebe produziert, wo der Botenstoff an Hautzellen bindet. Eine Hemmung dieser Unterformen von IL-17 geht mit einer Reduktion der psoriatischen Symptome einher.

Brodalumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an den IL-17-Rezeptor bindet und so die pro-psoriatische Wirkung von IL-17 (sowie IL-17A und IL-17F) unterbindet.

Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

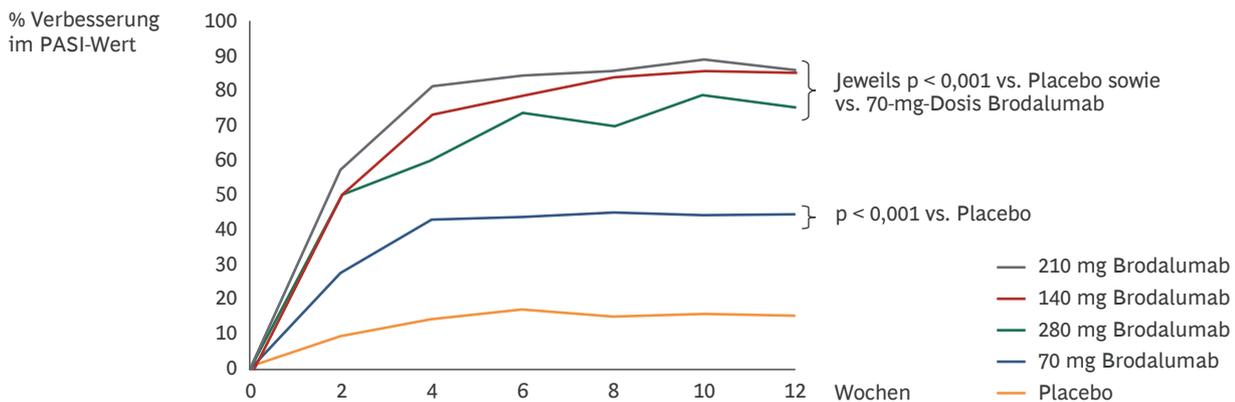
In Deutschland besteht eine Unterversorgung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis mit systemischen Therapien.

Ein besonderer Mehrwert einer neuartigen systemischen Therapie der Psoriasis wäre eine Verbesserung des Sicherheitsprofils sowie eine Verhinderung von Rückfällen.

In frühen klinischen Studien (Phase II) konnte gezeigt werden, dass die psoriatischen Plaques erfolgreich auf eine Therapie mit Brodalumab ansprechen und auch die mit den Hautveränderungen verbundenen subjektiven Beschwerden nachließen.¹ Aktuell laufen drei große zulassungsrelevante Phase-III-Studien, mit denen Effektivität und Sicherheit des Wirkstoffes an über 4.000 Patienten nachgewiesen werden sollen.



Brodalumab bewirkt eine signifikante Verbesserung der Psoriasis



Anmerkung: In einer Phase-II-Studie mit 198 Patienten erreichten 82 % der Patienten nach 12 Wochen einen PASI 75 (PASI 75 bedeutet eine 75%ige Verbesserung des PASI-Wertes).¹ PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

Weitere Anwendungsgebiete

- ◇ Psoriasis-Arthritis (Phase II)
- ◇ Asthma (Phase II)

Quellenangaben

1. Papp, K. A., et al., Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. N Engl J Med 2012; 366(13), März: 1181 – 1189

Omalizumab – gegen chronische spontane Urtikaria (Phase III)

Wirkmechanismus

Omalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen Immunglobulin E. Er ist bereits zur Behandlung von schwerem allergischen Asthma zugelassen. Es ist noch nicht klar, wie genau Omalizumab bei Nesselsucht (Urtikaria) wirkt – eine Wirkung auf den FcεRI-Rezeptor auf Zellen des Immunsystems wird diskutiert.

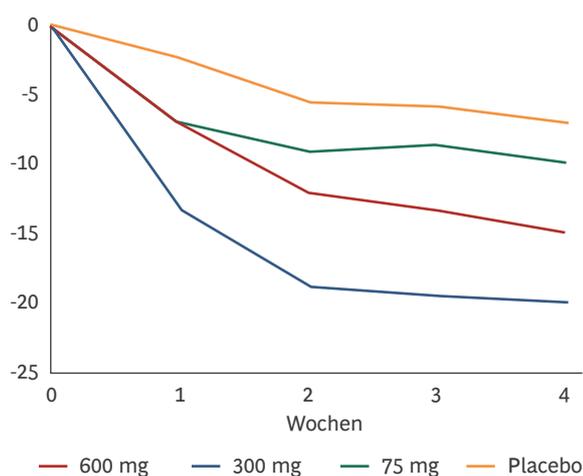


Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

Während circa 60 % aller chronisch spontanen Urtikaria-Patienten mit Hilfe von H1-Antihistaminika gut therapiert werden können, sprechen die übrigen Patienten nicht auf diese Medikation an.¹ Diese Patienten leiden an unkontrollierbarem Juckreiz, Quaddelbildung und zum Teil zusätzlich an unvorhersehbarer Angioödembildung, welche zu starken Einbußen der Lebensqualität führt. Für diese Patienten wäre Omalizumab nach seiner Zulassung eine gut wirksame Therapiemöglichkeit. Sie zeichnet sich durch ein schnelles Ansprechen innerhalb von ein bis zwei Wochen sowie bei einem Teil der Patienten durch das Erreichen von Symptombefreiheit aus (Abbildung).²

Omalizumab verbessert signifikant die Symptome der Urtikaria (Nesselsucht)

Veränderung des UAS7-Wertes vom Ausgangswert



Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des UAS7-Wertes in der 4. Woche von 50 % oder höher

Anzahl (%) der Patienten mit Verbesserung	Placebo (n = 21)	Omalizumab 75 mg (n = 23)	Omalizumab 300 mg (n = 25)	Omalizumab 600 mg (n = 20)
100 % Verbesserung	0 (0,0)	1 (4,4)	9 (36,0)	6 (28,6)
90 % Verbesserung	1 (4,8)	1 (4,4)	10 (40,0)	6 (28,6)
75 % Verbesserung	2 (9,5)	5 (21,7)	15 (60,0)	7 (33,3)
50 % Verbesserung	5 (23,8)	12 (52,2)	20 (80,0)	12 (57,1)

Anmerkung: Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit 90 Patienten. UAS7: Urticaria Activity Score, akkumulierter Wert über 7 Tage.²

Weitere Anwendungsgebiete

- ◇ Asthma (zugelassen)

Quellenangaben

1. Maurer, M., et al., Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. Allergy 66; 2011: 317 – 330

2. Saini, S., et al., A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2011; 128(3), Sep.: 567 – 573

Secukinumab – gegen Psoriasis (Phase III)

Wirkmechanismus

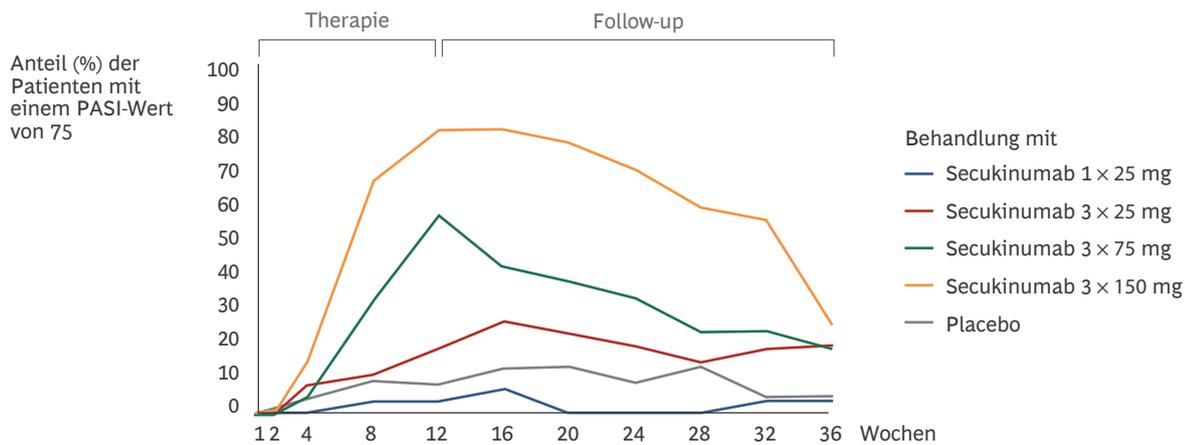
Secukinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper gegen den Botenstoff Interleukin-17A (IL-17A). IL-17A spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen.¹ Bei diesen sind IL-17 sowie IL-17-produzierende Zellen im Entzündungsge- webe im Übermaß vorhanden. Die selektive Bindung und Neutralisation von IL-17A könnte eine neue Therapieoption in der Behandlung dieser Erkrankungen darstellen.



Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

In einer Phase-II-Studie führte Secukinumab zu einer signifikanten Reduktion der Psoriasis-Symptome, gemessen mittels des PASI-Wertes, eines Maßes für die Schwere der Psoriasis-Erkrankung (PASI = Psoriasis Area and Severity Index).¹

Secukinumab führt zu einer signifikanten Reduktion der Psoriasis-Symptome



Anmerkung: Ergebnisse einer Phase-II-Studie: Innerhalb von 12 Wochen erreichten bis zu 81,5 % der Patienten einen PASI 75 (PASI 75 bedeutet eine 75%ige Verbesserung des PASI-Wertes).¹

Weitere Anwendungsgebiete

- ◇ Rheumatoide Arthritis (RA) (Phase III)
- ◇ Ankylosierende Spondylitis (AS) (Morbus Bechterew) (Phase III)
- ◇ Psoriasis-Arthritis (PsA) (Phase III)
- ◇ Asthma (Phase II)
- ◇ Multiple Sklerose (Phase II)

Anmerkung

ASAS = Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria.

Quellenangaben

1. Papp, K. A., et al., Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. Br J Dermatol 2013; 168(2): 412 – 421

4.3.2 Onkologie

Das Alter ist der wichtigste Risikofaktor für die meisten Krebserkrankungen. Der demografische Wandel und das damit einhergehende höhere Durchschnittsalter der Bevölkerung wirken sich deshalb auf die Krebsstatistik aus.¹ 2008 erkrankten ca. 470.000 Menschen in Deutschland neu an Krebs, rund 80.000 mehr als zehn Jahre zuvor. Im Folgenden werden einige Biopharmazeutika zur Behandlung unterschiedlicher Krebsarten vorgestellt, die entweder bereits zugelassen sind oder sich noch in der klinischen Entwicklung befinden.

◇ Brustkrebs war im Jahr 2008 mit ca. 72.000 Neuerkrankungen bei Frauen der häufigste Tumor aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen beträgt ca. 78 %.² Mehrere Biopharmazeutika werden gegen Brustkrebs eingesetzt. Erst kürzlich wurde Pertuzumab zur Behandlung von

Brustkrebs zugelassen (S. 58); ein weiteres Biopharmazeutikum, Trastuzumab Emtansin, befindet sich im Zulassungsverfahren (S. 59).

- ◇ Darmkrebs ist in Europa die zweithäufigste Krebserkrankung; 40 % der Neuerkrankten hierzulande sterben daran. 70 % der Erkrankungen werden zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr festgestellt.³ Mehrere Biopharmazeutika werden bereits gegen die Krankheit eingesetzt, weitere sind in Entwicklung – wie das Biopharmazeutikum MGN1703, das sich in der klinischen Entwicklungsphase II/III befindet (S. 61).
- ◇ Biopharmazeutika werden auch gegen andere Krebsarten wie Lungenkrebs, malignes Gliom, Bauchspeicheldrüsenkrebs und Melanome eingesetzt oder erprobt (in Entwicklung: MAGE-A3, S. 60; Trabedersen, S. 62).

1. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Broschüre des Robert-Koch-Instituts 2010

2. Robert-Koch-Institut (RKI), GEKID. Krebs in Deutschland 2007/2008 – 8. Ausgabe 2012, 2012. URL: http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2012.pdf, abgerufen am 08.11.2012

3. <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/krebs/kolorektales-karzinom/article/481807/epidemiologie-darmkrebs.html>

Pertuzumab – gegen Brustkrebs (zugelassen)

Wirkmechanismus

Die Rezeptoren der HER-Familie spielen eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung von Krebserkrankungen. Bei HER2-positivem Brustkrebs ist HER2 im Übermaß vorhanden und aktiviert Signalwege, die für die Tumorprogression entscheidend sind.

Pertuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper. Er bindet an den HER2-Rezeptor auf Brustkrebszellen und blockiert dessen Dimerisierung mit anderen HER-Familienmitgliedern. Dadurch wird die Signalweitergabe ins Zellinnere gehemmt.



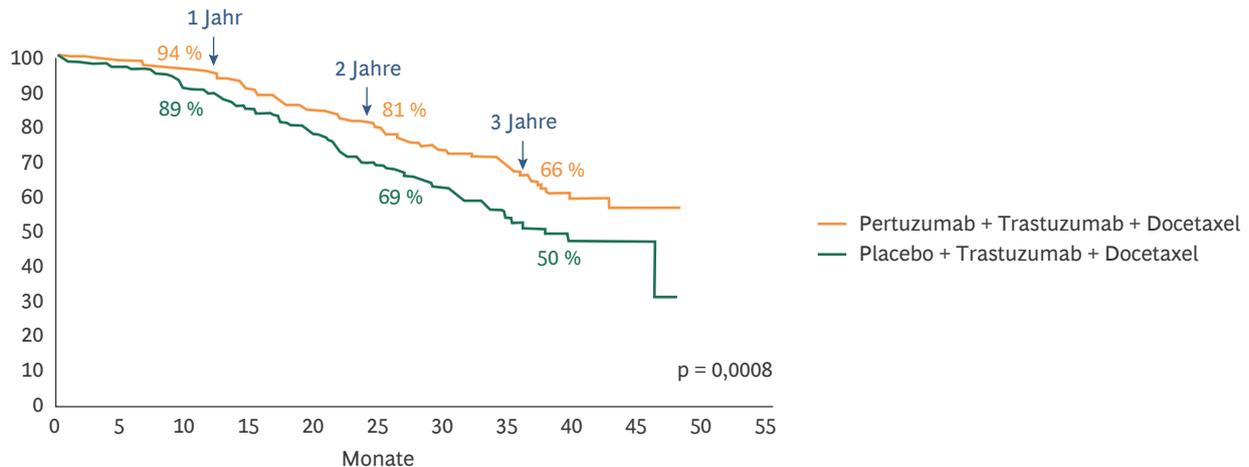
Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

Trotz der erwiesenen Wirksamkeit des Therapiestandards beim metastasierten HER2-positiven Brustkrebs (Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan-Zytostatikum) kommt es bei etwa der Hälfte der Patientinnen innerhalb eines knappen Jahres zum Fortschreiten der Krankheit.¹ Da Pertuzumab und Trastuzumab an unterschiedliche Bereiche des HER2-Rezeptors binden und komplementär wirken, erreichen beide zusammen eine vollständigere Blockade des HER2-Signalwegs als jedes der Medikamente allein.

In der Zulassungsstudie CLEOPATRA konnten das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben von Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zu Trastuzumab plus Taxan signifikant verlängert werden (Abbildung). So betrug in der Pertuzumab-Gruppe die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung 18,5 Monate, in der Kontrollgruppe lediglich 12,4 Monate. Das Sterberisiko wurde signifikant um 34 % reduziert. Die kombinierte Antikörpertherapie mit Pertuzumab und Trastuzumab plus Taxan eröffnet somit die Möglichkeit einer weiteren Verbesserung der Behandlung von Frauen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs.

Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel verlängert signifikant das Überleben von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs

Gesamtüberleben (%)



Anmerkung: Ergebnisse der CLEOPATRA-Studie (Phase III) mit 808 Patientinnen. Pertuzumab plus Trastuzumab und Docetaxel vs. Placebo plus Trastuzumab und Docetaxel wurden in der Studie als erste Therapie bei Brustkrebspatientinnen mit Metastasen eingesetzt.^{2,3}

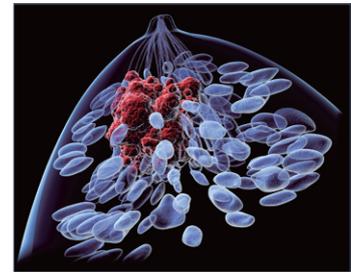
Quellenangaben

1. Marty, M., et al., Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23(19), 1. Juli 2005, 4265 – 4274
2. Swain, S. J., et al., Confirmatory overall survival analysis of CLEOPATRA: A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive first-line MBC. P5-18-26, San Antonio Breast Cancer Symposium – December 4–8, 2012
3. Swain, S. J., et al., Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. Published online April 18, 2013

Trastuzumab Emtansin – gegen Brustkrebs (im Zulassungsverfahren)

Wirkmechanismus

Trastuzumab Emtansin (T-DM1) ist ein neuartiges Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody-drug-conjugate, ADC), das für die zielgerichtete Behandlung von Tumoren entwickelt wurde, die HER2 überexprimieren. Als ADC transportiert Trastuzumab das hochpotente Zellgift Emtansin selektiv zu sich vermehrenden HER2-überexprimierenden aggressiven Zellen, die somit selektiv abgetötet werden.

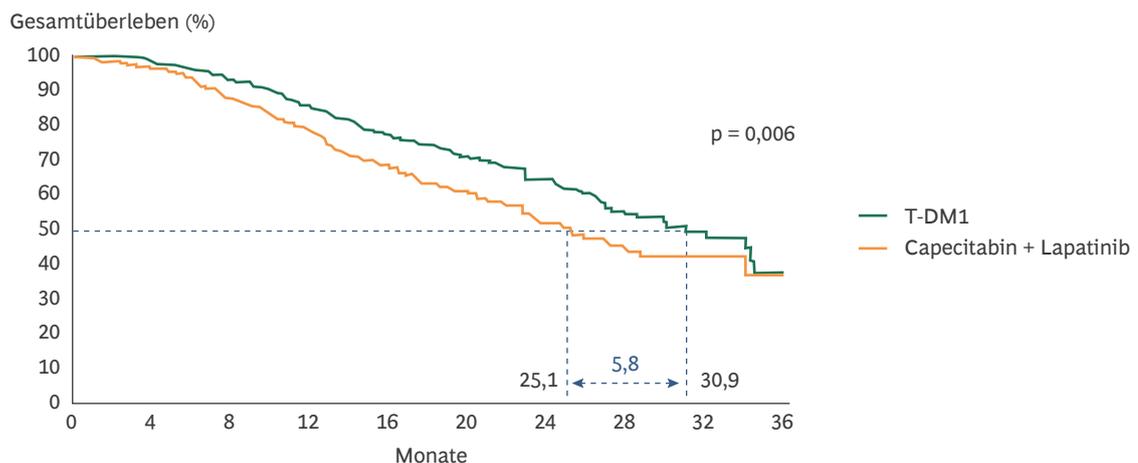


Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

HER2-positive Brustkrebszellen sind sehr aggressiv. Die kontinuierliche Unterdrückung von HER2 ist der empfohlene Therapiestandard für die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs.

In der Zulassungsstudie EMILIA wurden 991 Patientinnen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor Trastuzumab und ein Taxan erhalten hatten, entweder mit T-DM1 oder mit Lapatinib plus Capecitabin behandelt. Das Sterberisiko war bei Patientinnen, die T-DM1 erhielten, um 32 % verringert, verglichen mit Patientinnen, die Lapatinib plus Capecitabin erhielten. Die Patientinnen in der Studie, die mit T-DM1 behandelt wurden, überlebten im Durchschnitt 5,8 Monate länger als die Patientinnen in der Kontrollgruppe (medianes Gesamtüberleben: 30,9 Monate vs. 25,1 Monate)¹ (Abbildung).

Trastuzumab Emtansin bewirkt einen signifikanten Überlebensvorteil



Anmerkung: Ergebnisse der EMILIA-Studie (Phase III)¹

Quellenangaben

1. Verma, S., et al., Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 367(19), 8. Nov. 2012, 1783 – 1791

MAGE-A3 ASCI – gegen Melanom und Lungenkrebs (Phase III)

Wirkmechanismus

Die antigenspezifische Krebs-Immuntherapie beruht auf der Beobachtung, dass viele Tumoren bestimmte Proteine sehr spezifisch produzieren. Eines davon ist MAGE-A3, das u. a. in etwa 65 % der Melanome und etwa 34 % der NSCLC-Tumoren (non-small cell lung cancer; nicht-kleinzelliger Lungenkrebs) vorkommt.

Das MAGE-A3-Antigen-spezifische Immuntherapeutikum besteht aus dem rekombinanten MAGE-A3-Protein, das als Antigen wirkt, und einem Immunstimulans, die zusammen intramuskulär verabreicht werden. Damit wird das Immunsystem des Patienten angeregt, gegen Tumorzellen vorzugehen, die das MAGE-A3-Protein produzieren.



Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

NSCLC: Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Patienten mit NSCLC im Stadium I bis III nur 40 bis 44 %.¹ Bei dieser Patientenpopulation besteht daher ein dringender medizinischer Bedarf an verbesserten Behandlungsmöglichkeiten. Zudem erhalten viele Patienten im Stadium IB (Frühstadium, noch keine Lymphknotenmetastasen) sowie Patienten in allen Stadien, deren Gesundheitszustand nach der Operation schlecht ist, üblicherweise keine Chemotherapie. Diese – häufig älteren – Patienten haben eine noch schlechtere Prognose und benötigen daher neue, alternative Behandlungsmöglichkeiten.

Melanom: Die operative Entfernung des Melanoms im Stadium III bewirkt meist keine Heilung; etwa 60 % der Patienten versterben aufgrund einer Metastasierung.² Daher besteht Bedarf an einer adjuvanten (unterstützenden) Therapie zur Vermeidung eines Rückfalls nach dem chirurgischen Entfernen des Primärtumors. Weder eine Chemotherapie noch eine unspezifische Immuntherapie mit Interferon konnten bisher klare Vorteile erbringen, weshalb die Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten für diese Patienten angezeigt ist.

Quellenangaben

1. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group, Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351 – 360
2. Markovic, S. N., et al., Malignant melanoma in the 21st century, part 2: staging, prognosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 490 – 513

MGN1703 – gegen Darmkrebs (Phase II/III)

Wirkmechanismus

MGN1703 ist ein kleines, hantelförmiges DNA-Molekül und wirkt als TLR9-Agonist (TLR = Toll-like-Rezeptor). Durch Aktivierung von TLR9 wird eine starke Immunreaktion ausgelöst. Das Immunsystem der Patienten wird dadurch in die Lage versetzt, die Krebszellen, die es zuvor toleriert hat, zu erkennen und zu bekämpfen. Da diese Aktivierung unabhängig von der Art der Krebserkrankung ist, ist der Einsatz von MGN1703 nicht auf eine bestimmte Krebsart beschränkt.

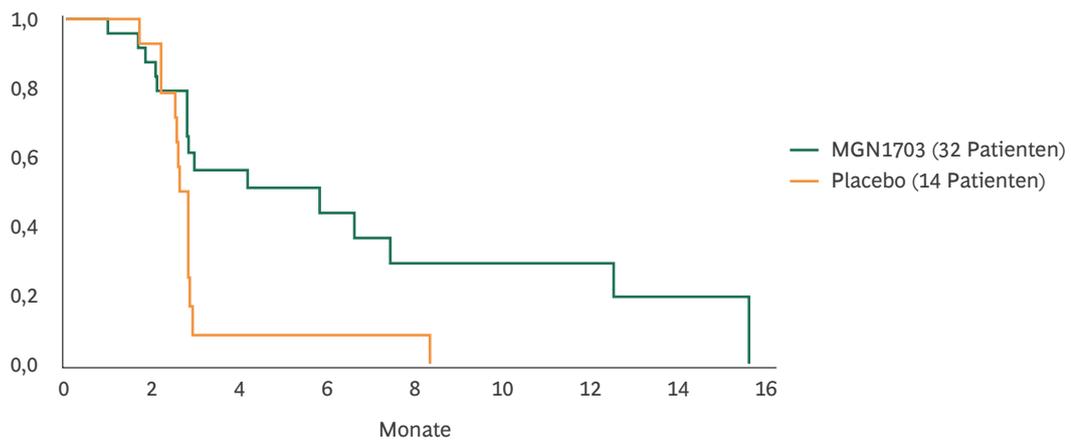
Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

Eine Besonderheit von MGN1703 ist, dass es aufgrund seines generellen Wirkmechanismus in unterschiedlichen Krebsindikationen eingesetzt werden kann. Im Mai 2012 wurde eine erste Auswertung der IMPACT-Studie mit Darmkrebspatienten vorgenommen. Hierbei konnte bei einer Subpopulation von 46 Patienten das mediane progressionsfreie Überleben im Vergleich zur Placebo-Gruppe mehr als verdoppelt werden (Abbildung). Darüber hinaus konnte das Risiko eines erneuten Fortschreitens der Tumorerkrankung bei den mit MGN1703 behandelten Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe mehr als halbiert werden.



MGN1703 erhöht das progressionsfreie Überleben von Darmkrebspatienten

Progressionsfreies Überleben



Anmerkung: Ergebnisse der IMPACT-Studie, einer Phase-II-Studie mit insgesamt 59 Darmkrebspatienten. Die Darstellung zeigt eine erste Auswertung mit einer Subpopulation von 46 Patienten.

Weitere Anwendungsgebiete

- ◇ Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (Phase II)

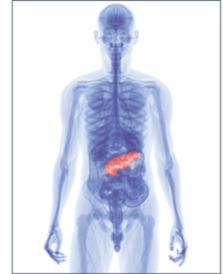
Quellenangaben

1. Firmenangaben; <http://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/meeting-abstracts/european-society-for-medical-oncology-esmo-2012/maintenance-treatment-with-immunomodula-3294.aspx>

Trabedersen – gegen malignes Gliom, Bauchspeicheldrüsen- und schwarzen Hautkrebs (Phase II)

Wirkmechanismus

Trabedersen ist ein DNA-Antisense-Oligonukleotid, das die Synthese des Zytokins TGF- β 2 (Transforming Growth Factor beta-2) hemmt. TGF- β 2 wird von vielen hochaggressiven Tumoren im Übermaß gebildet. Es ist ein kanzerogenes Protein, das maßgeblich für das Wachstum und die Metastasierung bestimmter Tumoren verantwortlich ist. Eine Haupteigenschaft von TGF- β 2 ist die Unterdrückung des körpereigenen Immunsystems. Als Folge können die körpereigenen Immunzellen die Tumorzellen nicht mehr als solche erkennen und damit nicht eliminieren. Im Umkehrschluss ermöglicht Trabedersen durch Unterdrückung der TGF- β 2-Bildung dem körpereigenen Immunsystem, gegen den Tumor vorzugehen.



Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

In mehreren klinischen Studien bei vortherapierten Patienten mit Hirntumoren vom Typ Glioblastom oder anaplastischem Astrozytom (maligne Gliome) resultierte die Therapie mit Trabedersen in zum Teil lang anhaltenden Remissionen und Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, also der Zeitspanne bis zum Fortschreiten der Erkrankung.¹

In einer Phase-I/II-Studie bei vortherapierten Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs oder schwarzem Hautkrebs konnten erste Zeichen einer Anti-Tumor-Aktivität von Trabedersen (langes Gesamtüberleben) bei guter Verträglichkeit ermittelt werden.²

Sowohl maligne Gliome als auch Bauchspeicheldrüsenkrebs und schwarzer Hautkrebs sind Erkrankungen mit einem hohen therapeutischen Bedarf, da die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten unzureichend sind.

Quellenangaben

1. Bogdahn, U., et al., Targeted therapy for high-grade glioma with the TGF- β 2 inhibitor trabedersen: results of a randomized and controlled phase IIb study. *Neuro Oncol* 2011; 13(1): 132 – 142
2. Oettle, H., et al., Abstract #4034, ASCO 2012

4.3.3 Impfstoffe

Impfstoffe sind in mehrfacher Hinsicht demografisch relevant: Zum einen werden bestimmte Impfstoffe gerade für ältere Menschen entwickelt, wie wirkverstärkte Impfstoffe gegen die saisonale Grippe (S. 63), zum anderen verhindern einige Impfstoffe Krankheiten, die bei älteren Menschen besonders schwer und belastend auftreten, wie die Gürtelrose (S. 64). Diese Viruskrankheit kann eine monatelang andauernde Neuralgie (Nervenschmerzen) zur Folge haben.

Impfstoffe wirken zudem präventiv, und auch solche, die im Kindesalter verabreicht werden, helfen, sowohl direkte als auch indirekte Kosten schwerwiegender Infektionskrankheiten zu vermeiden. Hier sei exemplarisch ein Impfstoff gegen Hirnhautentzündung durch Meningokokken (S. 64) angeführt. Erkrankungen durch Meningokokken sind oft so folgenschwer, dass sie innerhalb von 24 bis 48 Stunden zum Tod führen können. Überlebende tragen häufig zeitlebens bleibende Schäden (Hirnschäden, Lernschwierigkeiten, Hörverlust, Amputationen) davon.

Saisonaler Grippe-Impfstoff für Personen ab 65 Jahren (zugelassen)

Wirkmechanismus

Die Immunogenität konventioneller Influenza-Impfstoffe ist nicht in allen Zielgruppen optimal. Durch Zugabe von sogenannten Adjuvantien (Wirkverstärker) kann ihre Wirksamkeit deutlich verbessert werden.

Für über 65-Jährige wird seit einigen Jahren ein Influenza-Impfstoff mit einem Adjuvans der zweiten Generation, MF59, angeboten. MF59 verbessert im Organismus die Aufnahme und Präsentation des Antigens und bewirkt auf diese Weise eine höhere und breitere Immunantwort, die wiederum die Abwehrfähigkeit gegen die Grippeviren erhöhen kann.

Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

Die Zielgruppen für die jährliche saisonale Influenza-Impfung schließen unterschiedliche Risiko- und Altersgruppen ein. Um deren immunologischen Anforderungen gerecht zu werden, werden zielgruppenspezifische Grippe-Impfstoffe benötigt.

Mit dem MF59-adjuvantierten Grippe-Impfstoff kann bei Personen mit schwächerem Immunsystem eine wesentliche Verbesserung des Impfschutzes vor der saisonalen Grippe erreicht werden. In einer randomisierten Doppelblindstudie mit 238 chronisch erkrankten Erwachsenen wurde auch gezeigt, dass MF59 die Immunogenität eines Influenza-Impfstoffs gegen Varianten des H3N2-Impfstammes erhöhte und somit auch eine breitere Wirkung als nicht-adjuvantierte Impfstoffe vermittelte.¹

Zudem konnte in einer mehrjährigen multizentrischen Beobachtungsstudie mit mehr als 100.000 geimpften Personen der Zusatznutzen unter Praxisbedingungen bestätigt werden: Der mit MF59 adjuvierte Impfstoff senkte bei Personen über 65 Jahren das Risiko für influenza- oder pneumoniebedingte Krankenhauseinweisungen im Vergleich zu einem nicht adjuvantierten Grippe-Impfstoff um 25 %.²

Ökonomische Relevanz und Nutzen für die Gesellschaft

Für industrialisierte Länder liegen Schätzungen vor, nach denen die Influenza erhebliche ökonomische Belastungen infolge erhöhter Ausgaben für medizinische Behandlungen sowie durch Ausfalltage von Berufstätigen verursacht. Nach Veröffentlichungen für die Jahre 2002 bis 2008 betragen die jährlichen Krankheitskosten für Influenza und Pneumonie bei Personen ab 65 Jahren in Deutschland zwischen 639 und 877 Millionen Euro, was einem Anteil von etwa 50 – 60 % der direkten Krankheitskosten für Influenza und Pneumonie aller Altersgruppen zusammen entspricht.³

Da der MF59-adjuvantierte Impfstoff nur bei über 65-Jährigen zum Einsatz kommt, bei denen Produktivitätsausfälle eine geringere Relevanz haben, spielen volkswirtschaftliche Vorteile in dieser Zielgruppe zwar eine untergeordnete Rolle; dafür ist diese Altersgruppe jedoch am stärksten betroffen und verursacht den Großteil der influenza bedingten direkten medizinischen Behandlungskosten. Ungeachtet aller ökonomischen Argumente sollte der hohe ethische Wert präventiver Maßnahmen zur Gesundheitserhaltung und der Schwächung der Infektionskette durch weniger Grippepatienten (Herdenschutz) nicht übersehen werden.



Quellenangaben

1. Baldo, V., et al., MF59-adjuvanted influenza vaccine confers superior immunogenicity in adult subjects (18-60 years of age) with chronic diseases who are at risk of post-influenza complications. *Vaccine* 2007; 25(20), 16. Mai 2007: 3955 – 3961
2. Mannino, S., et al., Effectiveness of influenza vaccination with Fludax® versus a subunit influenza vaccine. Poster presented at: Canadian Geriatrics Society 31st Annual Scientific Meeting, Vancouver 2011
3. Statistisches Bundesamt Fachserie 12, Reihe 7.2 Gesundheit – Krankheitskosten, erschienen am 11. August 2010, Art. Nr. 2120720089004

Impfstoffe zur Verhütung von Meningokokkenerkrankungen der Serogruppen ACWY (zugelassen)

Wirkmechanismus

Aktive Immunisierung zum Schutz vor Meningokokkenerkrankungen der Serogruppen ACWY.

Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

Impfstoffe auf Basis reiner Erreger-Polysaccharide als Antigene haben sich als sicher und wirksam erwiesen, sind aber in der Effektivität nicht ausreichend. So sind sie bei Kindern unter zwei Jahren praktisch unwirksam, rufen kein immunologisches Gedächtnis hervor (begrenzte Schutzdauer), haben keinen Effekt auf Keimbesiedlung sowie Übertragungsraten und sind nicht zur wiederholten Impfung (Boosterung) geeignet. Bei einer Auffrischimpfung kann die Immunantwort sogar vermindert sein.

Konjugatimpfstoffe, bei denen die Erreger-Polysaccharide an ein Trägerprotein gebunden (konjugiert) sind, zeichnen sich dagegen durch Induktion einer stärkeren Immunantwort aus. Dadurch kommt es zu einer höheren Antikörperproduktion (auch bei Säuglingen ab dem zweiten Lebensmonat) und zur Bildung eines immunologischen Gedächtnisses, was eine effektive Auffrischimpfung und potenziell eine Reduktion der Trägerrate – also eine Reduktion des Anteils der Bevölkerung, der mit Meningokokken infiziert ist – ermöglicht. Letzteres ist elementar, um die weitere Meningokokkenverbreitung zu verhindern, wodurch auch nicht geimpfte Personen geschützt werden können (Herdenschutz). Die Behörden in Saudi-Arabien verlangen seit einigen Jahren vor der Einreise zur Hadsch – der traditionellen Pilgerfahrt der Muslime – von den Teilnehmern den Nachweis einer Meningokokkenimpfung, um eine Ausbreitung der Erkrankung zu verhindern.

Zwei biotechnologisch hergestellte Impfstoffe gegen Meningokokken der Serogruppen ACWY sind bereits zugelassen, davon einer für die Impfung von Säuglingen ab dem vollendeten 12. Lebensmonat und ein weiterer für die Impfung von Kindern ab zwei Jahren. Beide Impfstoffe sind auch für die Impfung von Erwachsenen zugelassen.

Im Januar 2013 wurde in der EU ein erster Impfstoff mit breiter Wirksamkeit gegen Meningokokken der Serogruppe B zugelassen. Dieser Impfstoff schließt eine Präventionslücke, da in Deutschland und vielen anderen Ländern die meisten Meningokokkenerkrankungen durch die Serogruppe B verursacht werden, gegen die es bisher keinen Impfschutz gab.



Impfstoff zur Prävention der Gürtelrose (Herpes Zoster, HZ) (Phase III)

Wirkmechanismus

Der inaktivierte adjuvantierte Impfstoff besteht aus dem Glykoprotein E (gE) des Varicella-Zoster-Virus (VZV), das als Antigen wirkt, und dem hochwirksamen Immunstimulans AS001B als Adjuvans (Wirkverstärker). Der Impfstoff führt zu einer Antikörperproduktion gegen VZV, den Erreger der Gürtelrose, und sollte somit HZ sowie durch HZ verursachter postherpetischer Neuralgie (PHN) bei Personen ab 50 Jahren vorbeugen.

Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

Das Risiko, einmal im Leben an einer Gürtelrose zu erkranken, beträgt ca. 30 %, wobei ca. 50 % aller Personen bis zum Alter von 85 Jahren HZ entwickelt haben. Der HZ tritt in der Regel nur einmal auf; bei Patienten mit Immunabwehrschwäche sind jedoch Rückfälle möglich. 10 bis 20 % aller Zosterpatienten entwickeln eine PHN, die mit anhaltenden Schmerzen auch sechs Monate nach Abheilung des HZ einhergeht. Das Risiko einer PHN steigt mit zunehmendem Alter an.

Es besteht ein medizinischer Bedarf bezüglich der Prävention und Reduktion der Schwere von HZ und PHN bei Erwachsenen über 50 Jahren sowie bei immunsupprimierten Patienten, da die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten nicht optimal sind. Eine Prävention kann zudem die Kosten einer langwierigen Schmerzbehandlung reduzieren.

Derzeit ist ein lebend-attenuierter Impfstoff in Deutschland zwar zugelassen, allerdings nicht erhältlich. Dieser ist bei immunsupprimierten Patienten kontraindiziert.¹ Ein inaktivierter Impfstoff ("Totimpfstoff") hätte den Vorteil, dass er auch bei dieser wichtigen Zielgruppe anwendbar wäre.



Quellenangaben

1. Oxman, M. N., et al., A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005; 352(22), 2. Juni 2005: 2271 – 2284

Sicht der Patientinnen und Patienten und der Patientenvertretung auf die demografischen Herausforderungen für Deutschland sowie mögliche Lösungsbeiträge durch Arzneimitteltherapien



Dr. Thorsten Freikamp,
Bundesgeschäftsführer des
Bundesselbsthilfeverbands
für Osteoporose e. V.

Sowohl Patientenorganisationen als auch die pharmazeutische Industrie stehen durch den fortschreitenden demografischen Wandel vor neuen Herausforderungen. Dies zeigt sich bei vielen chronischen Erkrankungen und ist insbesondere dort stark ausgeprägt, wo das zunehmende Alter der Betroffenen einen wesentlichen Risikofaktor für eine Erkrankung darstellt.

Am Beispiel der Volkskrankheit Osteoporose lässt sich diese Problematik sehr anschaulich verdeutlichen. Derzeit geht man von ca. 8 Millionen Osteoporose-Betroffenen in Deutschland aus. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko, eine Osteoporose zu entwickeln, erheblich an. Osteoporose kostet das deutsche Gesundheitssystem ca. 5 Milliarden Euro jährlich. Der stetige Anstieg der Lebenserwartung führt prognostisch dazu, dass diese Kosten dramatisch zunehmen werden.

Umso wichtiger ist es aus Sicht der Patientenvertretung, die in der Vergangenheit eher stiefmütterlich behandelte Prävention stärker in den Fokus des Engagements zu rücken. Dabei ist insbesondere von Bedeutung, dass frühzeitig über eine Erkrankung und deren Folgen informiert wird. Osteoporose ist ein sehr gutes Beispiel, denn man kann bereits sehr früh durch gesunde, kalziumreiche Ernährung, Verzicht auf übermäßigen Alkohol- und Nikotinkonsum sowie ausreichende und regelmäßige Bewegung das Fundament für starke Knochen legen.

Eine weitere zentrale Rolle spielt zudem die möglichst frühe Diagnose einer Erkrankung. Häufig vergeht viel Zeit, bis eine Erkrankung korrekt diagnostiziert wird. In der Zwischenzeit wird falsch therapiert und zunächst – wie z. B.

bei der Osteoporose – eine Behandlung mit Schmerzmitteln versucht. Erst viel später und oft erst, wenn die Folgen unumkehrbar geworden sind, wird zutreffend diagnostiziert.

Der Gesetzgeber hat auf die zunehmende Bedeutung der Prävention mit dem geplanten Präventionsgesetz reagiert, das momentan als Referentenentwurf vorliegt. Dieser Entwurf weist in die richtige Richtung, allerdings wird die wichtige Rolle der Patienten und der Selbsthilfe als nachhaltige bürger- und gesundheitsbezogene Struktur zur Umsetzung von Präventionsprogrammen und zur Stärkung der Gesundheitskompetenz nicht gebührend berücksichtigt. Außerdem beschränkt sich der Gesetzentwurf auf die gesetzliche Krankenversicherung. Prävention und Gesundheitsförderung sind jedoch eine gesamtgesellschaftliche Herausforderung, so dass aus Sicht der Patienten alle Rehabilitationsträger sowie die gesetzliche Pflegeversicherung mit einzubeziehen sind. Es bleibt abzuwarten, wie sich das zukünftige Präventionsgesetz in der Praxis auswirkt!

Die pharmazeutische Industrie sehen wir angesichts des demografischen Wandels in der Pflicht, wirksame Medikamente zu entwickeln, die gewährleisten, dass dem Patienten trotz regelmäßiger Medikamenteneinnahme ein weitestgehend unbeeinflusster Tagesablauf ermöglicht wird. Auch ältere Patienten sollten in der Lage sein, die Medikamente in der vorgeschriebenen Art und Weise einzunehmen. Es sollte zudem angestrebt werden, dass Patienten ein Medikament in möglichst großen Zeitabständen verabreicht bekommen, um die Gefahr eines "täglich wiederkehrenden Vergessens" – die ebenfalls bei älteren Patienten gegeben sein kann – zu reduzieren. Schließlich wäre es hilfreich, konkrete und verständliche, auf den Einzelfall bezogene Informationen über mögliche Wechselwirkungen von verschiedenen Medikamenten zu erhalten, da ältere Patienten oftmals multimorbide sind und infolgedessen mehrere Medikamente einzunehmen haben. Denn ein Patient, der ein solches entsprechend angepasstes Medikamentenangebot bekommt, kann sich viel eher und über einen längeren Zeitraum "compliant" verhalten, so dass die Gefahr, das Behandlungsziel zu verfehlen, deutlich gesenkt wird.

4.3.4 Weitere Anwendungsgebiete

Neben den bereits beschriebenen Anwendungsgebieten werden Biopharmazeutika noch in vielen weiteren Gebieten mit demografischer Relevanz eingesetzt. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit werden im Folgenden einige davon vorgestellt. Auch hier werden nur diejenigen Biopharmazeutika erwähnt, die im Anschluss als Beispiel dargestellt werden.

Osteoporose

Osteoporose, auch Knochenschwund genannt, entsteht, wenn stoffwechselbedingt mehr Knochensubstanz ab- als aufgebaut wird und somit die Knochendichte abnimmt. Dies macht das Skelett anfälliger für Knochenbrüche. In Deutschland sind derzeit 6,3 Millionen Menschen über 50 Jahre von Osteoporose betroffen, davon 5,2 Millionen Frauen. Jährlich erkranken 885.000 Personen neu.¹ Ohne Therapieverbesserungen könnte es 2050 fast 2,4-mal so viele osteoporosebedingte Frakturen geben wie 2010.² Der monoklonale Antikörper Denosumab ist in Deutschland zur Behandlung der Osteoporose zugelassen (S. 67 und 68).

Altersabhängige Makuladegeneration (AMD) und diabetisches Makulaödem (DMÖ)

Altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist in allen Industrienationen die häufigste Erblindungsursache. Sie beginnt jenseits des 50. Lebensjahres. Ihre Spätstadien gehen mit einem Verlust der zentralen Sehschärfe und damit der Lesefähigkeit sowie häufig der selbständigen Lebensführung einher.³ Etwa 4 Millionen Menschen leben in Deutschland mit AMD, wobei Frauen mehr als doppelt so häufig betroffen sind wie Männer.⁴ Angesichts der demografischen Entwicklung ist davon auszugehen, dass die Zahl der Betroffenen weiter zunehmen wird. Einschränkungen der Sehfähigkeit können auch durch das diabetische Makulaödem (DMÖ) hervorgerufen werden. Es ist eine mögliche Spätfolge eines Diabetesleidens. Zur Behandlung von AMD und DMÖ ist das Biopharmazeutikum Ranibizumab zugelassen (S. 69 und 70).

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Fast jeder zweite Todesfall in Deutschland geht auf eine Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems zurück (2010).⁵

Ein erhöhter Cholesterinspiegel (Hypercholesterinämie) ist ein schwerwiegender Risikofaktor für mehrere dieser Krankheiten, darunter die koronare Herzerkrankung. Etwa ein Drittel der Bevölkerung im Alter zwischen 18 und 79 Jahren lebt mit diesem Risiko.⁶ 92 % der Todesfälle aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen betreffen Menschen jenseits des 65. Lebensjahres. Daher ist allein schon aufgrund der demografischen Entwicklung mit einer Zunahme von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu rechnen. Unter anderem wird gegenwärtig das Biopharmazeutikum AMG 145 in mehreren klinischen Studien zur Senkung des Cholesterinspiegels erprobt (S. 71).

Eine weitere Herz-Kreislauf-Erkrankung ist die periphere Arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Sie äußert sich in einer gestörten Durchblutung der Extremitäten, verursacht durch Ablagerungen in den Arterien, die diese verengen oder gar verschließen ("Arterienverkalkung"). Die Symptome variieren von Patient zu Patient und reichen von Schmerzen beim Gehen ("Schaufensterkrankheit") bis hin zu Gangrän, d. h. dem Absterben der Extremität, welches eine Amputation (12.000 bis 16.000 Fälle pro Jahr) erfordert. Die jährliche Inzidenz in Deutschland beträgt 40.000 bis 60.000 Patienten – mit steigender Tendenz.⁷ Gegenwärtig befindet sich zur Behandlung dieser Erkrankung unter anderem das Zelltherapeutikum Alecmestencel-T in der klinischen Entwicklung (S. 73).

Alzheimer-Krankheit

Demenz ist in Deutschland die vierthäufigste Todesursache. Circa eine Million Menschen sind hierzulande betroffen, wobei die Inzidenz mit zunehmendem Alter ansteigt. Etwa ein Viertel der über 65-Jährigen leidet an Demenz, 6 bis 10 % an einer schweren Demenz. Bei den über 95-Jährigen sind es sogar 35 bis 55 %. Drei von vier Demenzpatienten leiden an der häufigsten Form, der Alzheimer-Krankheit.⁸ Bis 2050 könnte sich die Zahl der Alzheimer-Patienten aufgrund der demografischen Entwicklung sogar verdoppeln. Damit ist die Alzheimer-Demenz eines der großen Probleme einer älter werdenden Gesellschaft. Gegenwärtig werden unter anderem die beiden monoklonalen Antikörper Crenezumab und Gantenerumab zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit entwickelt (S. 72).

1. Klein, S., Präsentation am 30. März 2012 im Rahmen des Osteologiekongresses 2012 in Basel, Schweiz

2. Bleibler, F., et al., The health burden and costs of incident fractures attributable to osteoporosis from 2010 to 2050 in Germany—a demographic simulation model. *Osteoporos Int* 2013; 24(3): 835 – 847

3. Finger, R. P., et al., Incidence of blindness and severe visual impairment in Germany: projections for 2030. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(7), 21. Juni 2011: 4381 – 4389

4. PRO RETINA Deutschland e. V.

5. Statistisches Bundesamt: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Aktuell.html>

6. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (2010)

7. Lawall, H. und Diehm, C., Deutsche Gesellschaft für Angiologie; Gesellschaft für Gefäßmedizin: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren Arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), September 2009 (www.awmf-online.de)

8. Ziegler, U., et al., Prävalenz und Inzidenz von Demenz in Deutschland – Eine Studie auf Basis von Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen von 2002. Rostocker Zentrum zur Erforschung des Demografischen Wandels, Januar 2009

Denosumab – gegen Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (zugelassen)

Wirkmechanismus

Osteoporose wird durch eine Imbalance zwischen Knochenaufbau und -abbau hervorgerufen. Dabei überwiegt der Abbau durch darauf spezialisierte Zellen, die Osteoklasten.

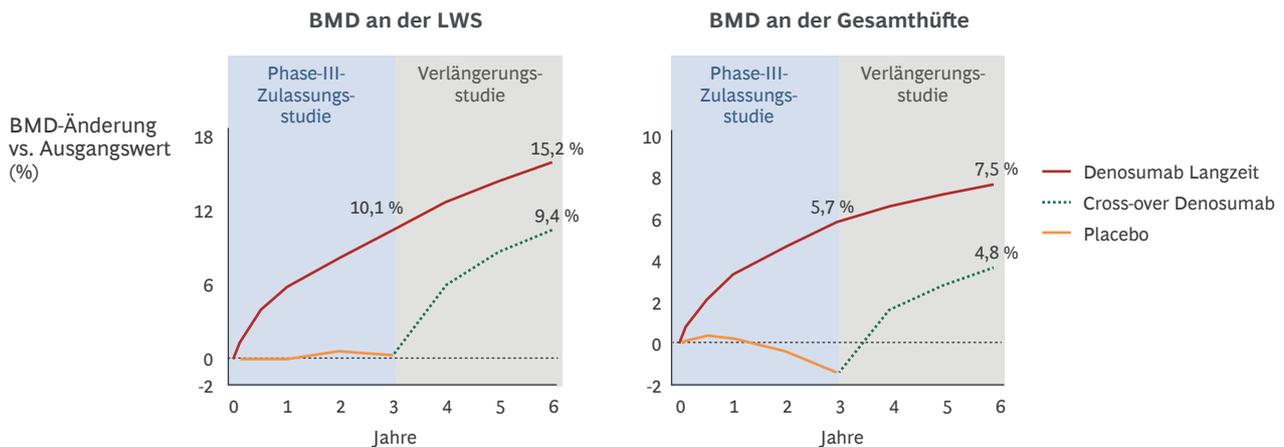
Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an das lösliche Protein RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) bindet. Dadurch wird RANKL daran gehindert, seinen Rezeptor (RANK) auf der Oberfläche von Osteoklasten und deren Vorläuferzellen zu aktivieren. Hierdurch wird die Bildung und Aktivität der Osteoklasten unterdrückt, was zu vermindertem Knochenabbau führt.



Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

Anders als Bisphosphonate, die als Standardtherapie bei Osteoporose hauptsächlich im schwammartigen inneren Knochengewebe wirken, hemmt Denosumab den Knochenabbau zusätzlich auch in der kompakten äußeren Struktur des Knochens (kortikaler Knochen).¹ Dementsprechend ist für Bisphosphonate nach drei bis vier Jahren zwar eine Erhöhung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule, aber nicht mehr an der Gesamthüfte zu beobachten.² Dagegen bewirkt der Antikörper Denosumab eine anhaltende Steigerung der Knochendichte über sechs Jahre an Lendenwirbelsäule und Gesamthüfte³ (Abbildung), verbunden mit einer anhaltend niedrigen Rate von Knochenbrüchen an der Wirbelsäule, außerhalb der Wirbelsäule und an der Hüfte. Im Einklang mit diesen Befunden reduzierte Denosumab in der Hochrisikogruppe der über 75-Jährigen das relative Risiko für Hüftfrakturen besonders deutlich, nämlich um 62 % versus Placebo ($p = 0,0065$).⁴ Weitere Vorteile von Denosumab liegen in der einfachen Anwendung (subkutan alle sechs Monate) und der guten Nierenverträglichkeit.

Denosumab führt zu einer signifikanten Erhöhung der Knochendichte über sechs Jahre



Anmerkung: Ergebnisse einer Phase-III-Studie sowie einer anschließenden Verlängerungsstudie: Änderung der Knochendichte (BMD) an der Lendenwirbelsäule (LWS) und der Gesamthüfte über sechs Jahre Therapie mit Denosumab; Cross-over: Patienten sind von Placebo auf Denosumab umgestiegen.²

Fortsetzung

Quellenangaben

1. Packungsbeilage Denosumab
2. Brown, J. P., et al., 2011 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting Late-breaking Abstracts, L8, Arthritis & Rheumatism 2011, 63: 4044 – 4045 doi: 10.1002/art.33477; Zugriff am 06.12.2012 unter <https://acr.confex.com/acr/2011/webprogram/Paper24541.html> (Abstract) und <http://acr.confex.com/acr/2011/recordingredirect.cgi/id/619> (Präsentation)
3. Black, D. M., et al., Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA 2006; 296(24), 27. Dez. 2006: 2927 – 2938
4. Boonen, S., et al., Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. J Clin Endocrinol Metab 2011; 9(6): 1727 – 1736

Denosumab – gegen Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (zugelassen) (Fortsetzung)

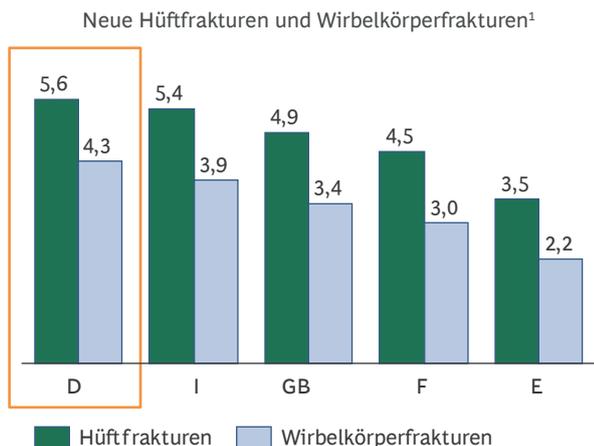
Ökonomische Relevanz und Nutzen für die Gesellschaft

Die Kosten für die Osteoporoseversorgung in Deutschland werden auf € 4,5 Mrd. pro Jahr geschätzt. Davon entfallen nur etwa 10,6 % auf die Versorgung mit Arzneimitteln.⁵ Im direkten Vergleich der fünf größten europäischen Länder (Spanien, Frankreich, Großbritannien, Italien, Deutschland) ist die Zahl der Schenkelhalsfrakturen und symptomatischen Wirbelkörperfrakturen in Deutschland auch nach Adjustierung auf die Population über 50 Jahren am höchsten, die Anzahl behandelter Patientinnen mit rund 25 % dagegen am geringsten (Abbildung).⁶

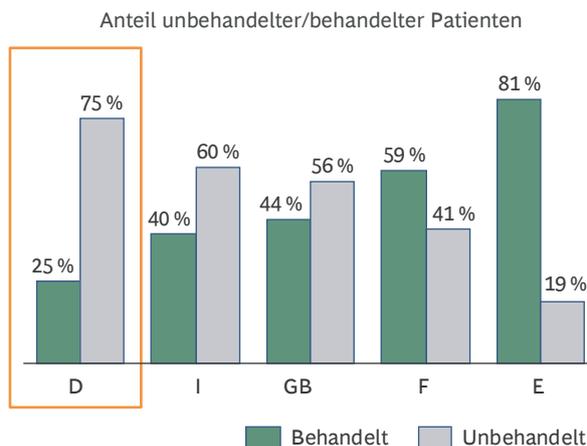
Modellrechnungen der International Osteoporosis Foundation zufolge könnten bei angemessener medikamentöser Behandlung bis 2025 in Deutschland jährlich rund 40.000 osteoporosebedingte Frakturen (davon rund 12.000 Schenkelhalsfrakturen) verhindert werden.⁶

Deutschland ist Schlusslicht bei der medikamentösen Therapie von Osteoporose im 5-Länder-Vergleich

Deutschland ist Spitzenreiter bei der Frakturrate ...



... und Schlusslicht bei der medikamentösen Therapie



1. Pro 1.000 Frauen über 50 Jahre

Anmerkung: In Deutschland werden lediglich 25 % der postmenopausalen Frauen mit Osteoporose medikamentös behandelt. Zugleich hat Deutschland die höchste Frakturrate an Hüfte und Wirbelkörpern.⁶

Weitere Anwendungsgebiete

- ◇ Knochendichteverlust (durch hormonablativ Therapie bei Männern mit Prostatakarzinom und erhöhtem Frakturrisiko) (zugelassen)
- ◇ Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren) (zugelassen)
- ◇ Osteoporose bei Männern (Phase III)
- ◇ Knochenmetastasen bei Prostata- und Brustkrebs (Phase III)
- ◇ Rheumatoide Arthritis (Phase II)
- ◇ Riesenzelltumoren im Knochen (Phase II)

Quellenangaben

5. Häussler, B., Präsentation am 30. März 2012 im Rahmen des Osteologiekongresses 2012 in Basel, Schweiz

6. Ström, O., et al., Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporosis 2011; 6(1 – 2), Dec. 2011: 59 – 155

Ranibizumab – gegen Beeinträchtigungen des Sehvermögens (zugelassen)

Wirkmechanismus

Ranibizumab ist ein Antikörperfragment. Es wird direkt ins Auge injiziert, um den dort vorhandenen Wachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor) zu binden und damit zu inaktivieren. VEGF gilt als eine Ursache für eine erhöhte Gefäßpermeabilität und kann dazu führen, dass vermehrt Flüssigkeit aus den Kapillaren austritt und so ein Makulaödem entsteht. Ranibizumab ist unter anderem zur Therapie der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) sowie bei Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) zugelassen.

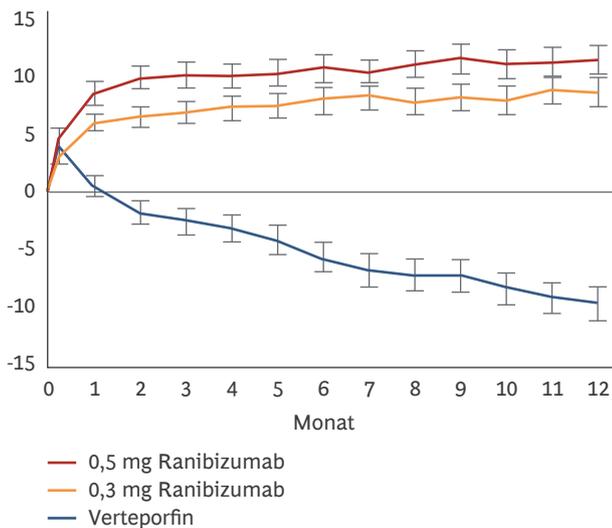


Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

In allen zugelassenen Anwendungsgebieten zeigten die Studien, dass mit Ranibizumab schnelle und lang anhaltende Verbesserungen des Sehvermögens möglich sind.

Ranibizumab verbessert die Sehkraft bei Patienten mit feuchter altersabhängiger Makuladegeneration ...

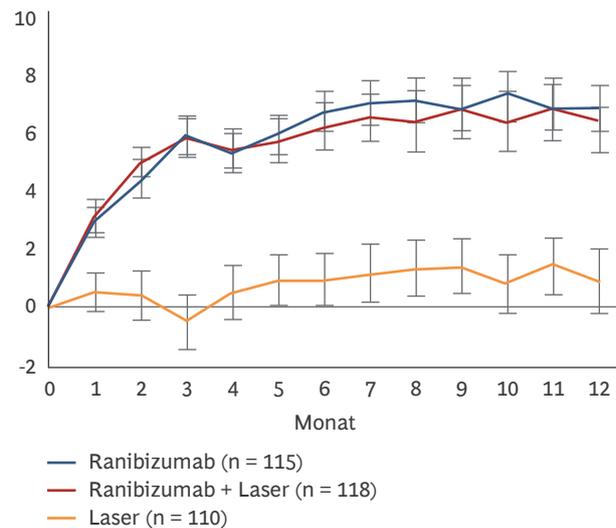
Durchschnittliche Veränderung der Sehkraft



Anmerkung: Gewinn von > 10 Buchstaben (basierend auf einem differenzierten Sehtest, ETDRS-Sehtafel) in der ANCHOR-Studie im Vergleich zu einem Visusverlust von knapp 10 Buchstaben mit der damaligen Standardtherapie Verteporfin.¹

... und bei Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems

Durchschnittliche Veränderung der Sehkraft



Anmerkung: Gewinn von 7 Buchstaben (basierend auf einem differenzierten Sehtest, ETDRS-Sehtafel) bei der Therapie mit Ranibizumab vs. Lasertherapie, wobei Letztere lediglich zur Stabilisierung des Ausgangsvisus führte (RESTORE-Studie).²

Fortsetzung →

Quellenangaben

1. Brown, D. M., et al., Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355(14), 5. Okt. 2006: 1432 – 1444
2. Mitchell, P., et al., The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011; 118(4): 615 – 625

Ranibizumab – gegen Beeinträchtigungen des Sehvermögens (zugelassen) (Fortsetzung)

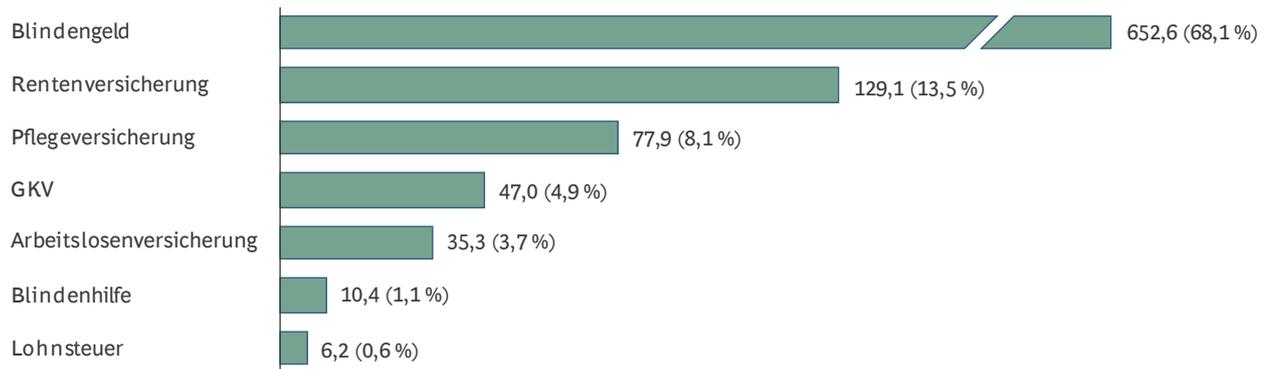
Ökonomische Relevanz und Nutzen für die Gesellschaft

Durch die Einführung von Ranibizumab zur Behandlung der feuchten AMD konnten in den letzten Jahren die Erblindungsraten signifikant gesenkt werden. Publierte Daten zum Rückgang der Erblindungsraten seit Einführung der Anti-VEGF-Therapie liegen aus den USA, Israel und Dänemark vor: Hier konnte in den letzten zehn Jahren das auf AMD zurückzuführende Erblindungsrisiko um 50 bis 75 % reduziert werden.^{3,4,5}

Blindheit ist neben der hohen Belastung für Betroffene und Angehörige mit sehr hohen Kosten für die Gesellschaft verbunden: So beträgt das Blindengeld in Deutschland jährlich € 652 Mio. – hinzu kommen Versorgungskosten der Renten-, Pflege-, Arbeitslosen- und Krankenkassenversicherung (Abbildung).

Die Versorgungskosten für Blinde und hochgradig Sehbehinderte betragen in Deutschland € 958,5 Mio. pro Jahr⁶

Medizinische und soziale Versorgungskosten Blinder und hochgradig Sehbehinderter in Deutschland pro Jahr (Mio. €)



Weitere Anwendungsgebiete

- ◇ Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (zugelassen)
- ◇ Choroidale Neovaskularisation (CNV) exkl. AMD (Phase III)
- ◇ Makulaödem exkl. AMD, diabetisches Makulaödem, retinaler Venenverschluss (Phase III)

Quellenangaben

3. Skaat, A., et al., Time trends in the incidence and causes of blindness in Israel. Am J Ophthalmol 2012; 153(2): 214 – 221

4. Bressler, N. M., et al., Estimated cases of legal blindness and visual impairment avoided using ranibizumab for choroidal neovascularization: non-Hispanic white population in the United States with age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2011; 129(6): 709 – 717

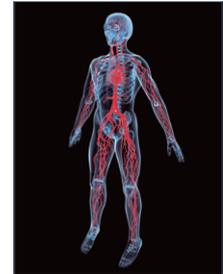
5. Bloch, S. B., et al., Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: year 2000 to 2010. Am J Ophthalmol 2012; 153(2): 209 – 213

6. Weißbuch der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (2008), S. 12

AMG 145 – gegen Hyperlipidämie (Phase III)

Wirkmechanismus

AMG 145 bindet spezifisch an das Protein PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9) und verhindert dadurch den Abbau von LDL-Rezeptoren (LDL: Low-Density Lipoprotein). LDL-Rezeptoren sind für die Entfernung von Cholesterin aus dem Blut notwendig. Wird ihr Abbau verhindert, führt dies zu einer höheren Rezeptordichte auf der Oberfläche von Leberzellen und dadurch mittelbar zu einem niedrigeren LDL-Cholesterinspiegel im Blut.

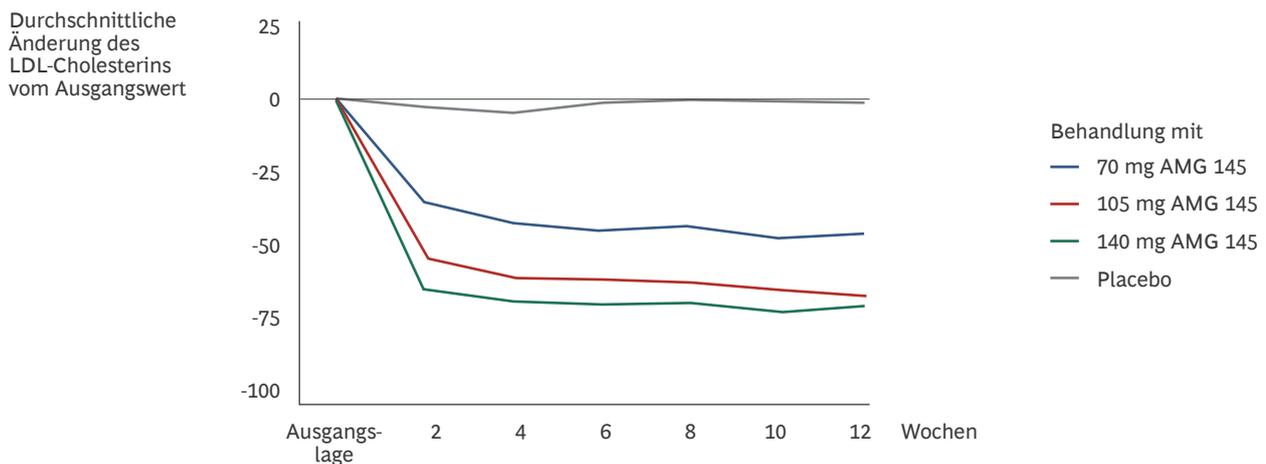


Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

Trotz etablierter Behandlungsstrategien zur Lipidsenkung bleiben viele Patienten immer noch über den angestrebten Zielwerten. Am geringsten ist die Zielerreichung in der Gruppe der Patienten mit besonders hohem kardiovaskulären Risiko, bei der ein Zielwert von < 70 mg/dl angestrebt wird. Mit einer Behandlungsstrategie allein ist eine ausreichende Cholesterinsenkung oftmals nicht zu erreichen, daher ist die Kombination verschiedener Therapieprinzipien erforderlich.¹

Es stehen bislang jedoch nur wenige medikamentöse Optionen zur Verfügung, so dass neue Therapieprinzipien erforderlich sind, um in der Kombinationstherapie eine ausreichende LDL-Cholesterinsenkung zu erzielen. Einer dieser neuen Therapieansätze ist AMG 145, welches in einer klinischen Studie den LDL-Cholesterinspiegel um 66 % gegenüber Placebo senkte (Abbildung).²

AMG 145 führt zu einer signifikanten Verringerung des LDL-Cholesterins



Anmerkung: In einer Phase-II-Studie mit 631 Patienten führte die Behandlung mit AMG 145 zu einer bis zu 66%igen Reduktion des LDL-Cholesterins gegenüber Placebo.²

Weitere Anwendungsgebiete

- ◇ Familiäre heterozygote Hypercholesterinämie (Phase III)
- ◇ Statin-Intoleranz (Phase III)

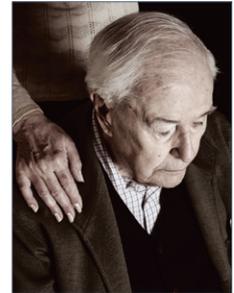
Quellenangaben

1. Ballantyne, C. M., et al., Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J* 2005; 149(3): 464 – 473
2. Giugliano, R. P., et al., Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet* 2012; 380(9858), 8. Dez. 2012: 2007 – 2017

Gantenerumab und Crenezumab – gegen Alzheimer (Phase II)

Wirkmechanismus

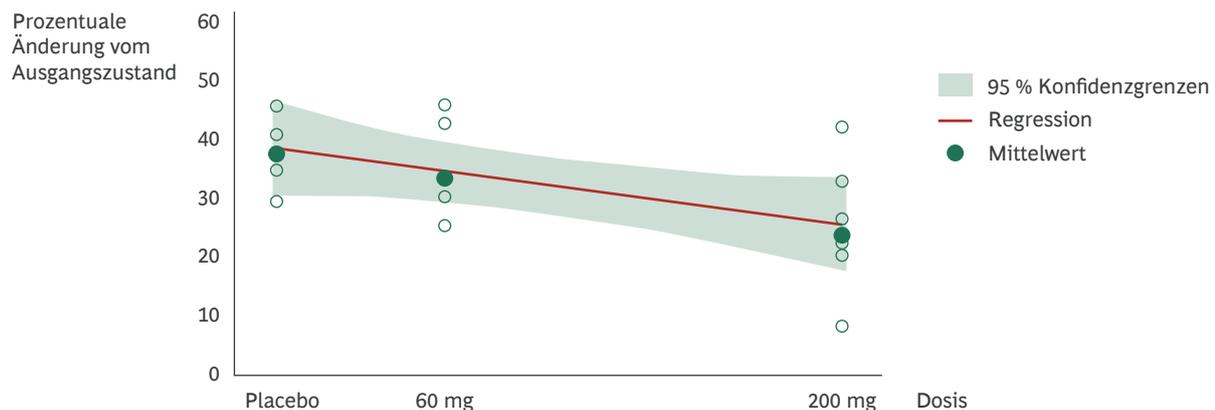
Gantenerumab und Crenezumab sind monoklonale Antikörper, die sich gegen sogenannte amyloide Plaques (zerstörerische Proteinablagerungen) im Gehirn der Alzheimer-Patienten richten. Dabei erkennen diese beiden Antikörper unterschiedliche Formen von Plaques. Diese werden nach Bindung der Antikörper durch Zellen des Immunsystems entfernt, womit ein weiteres Absterben der Nervenzellen im Gehirn verhindert werden soll.



Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

Bisher gibt es zur Therapie der Alzheimer-Demenz nur symptomatische Ansätze: Mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren bzw. Memantin kann die geistige Leistungsfähigkeit der Patienten vorübergehend verbessert werden. Allerdings wird der weitere Verlauf der Erkrankung nur in begrenztem Umfang verzögert. Hier sollen Gantenerumab und Crenezumab ansetzen:¹ Durch Entfernung der Plaques nach Bindung der Antikörper könnten die noch vorhandenen Nervenzellen in den betroffenen Gehirnteilen weiter ihre Funktion ausüben – das Fortschreiten der Schädigung würde verlangsamt, im besten Fall aufgehalten.² So führte Gantenerumab in einer klinischen Studie an 16 Patienten zu einer dosisabhängigen Verringerung amyloider Plaques im Gehirn (Abbildung).³ Inwieweit diese Daten mit einer Verbesserung der geistigen Funktionen einhergehen, wird im Rahmen weiterer klinischer Studien geprüft. Allgemein gilt, dass sich die Funktion des Gehirns eines Patienten umso besser erhalten lässt, je früher diese fortschreitenden schädigenden Prozesse aufgehalten werden.

Gantenerumab verringert die Anzahl amyloider Plaques im Gehirn



Anmerkung: Gantenerumab verringert die Anzahl amyloider Plaques im Gehirn, gemessen anhand der Aufnahme von "Pittsburgh compound B", einer Substanz, die sich speziell in amyloiden Plaques anreichert. Ergebnisse einer klinischen Studie mit 18 Patienten (16 Patienten in Endauswertung).³

Ökonomische Relevanz und Nutzen für die Gesellschaft

Der hohe medizinische Bedarf lässt sich allein aus der steigenden Zahl (Prävalenz) von Alzheimer-Patienten sehr gut ableiten: Ließe sich das Fortschreiten der Erkrankung in einem frühen Stadium aufhalten oder zumindest abbremsen, könnten die Patienten länger ein selbstbestimmtes Leben führen, die Pflegenden wären entlastet und die finanzielle Belastung der Gesellschaft durch Pflege vermindert.

Quellenangaben

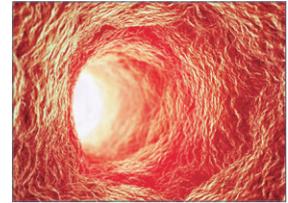
1. Bohrmann, B., et al., Gantenerumab: a novel human anti-A β antibody demonstrates sustained cerebral amyloid- β binding and elicits cell-mediated removal of human amyloid- β . J Alzheimer's Dis 2012; 28(1): 49 – 69
2. Garber, K., Genentech's Alzheimer's antibody trial to study disease prevention. Nat Biotechnol 2012; 30(8): 731 – 732
3. Ostrowitzki, S., et al., Mechanism of amyloid removal in patients with Alzheimer disease treated with gantenerumab. Arch Neurol 2012; 69(2): 198 – 207

Alecmestencil-T – gegen periphere Arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) (Phase I/II)

Wirkmechanismus

pAVK ist durch schmerzhafte Mangel durchblutung von Geweben in peripheren Körperteilen, insbesondere Händen, Füßen und Beinen, gekennzeichnet. Den Patienten drohen Amputationen.

Alecmestencil-T besteht aus patienteneigenen (autologen) mesenchymalen Stammzellen des Knochenmarks. Adulte mesenchymale Stammzellen können unter anderem aus dem Patientenknochenmark isoliert und in vitro vermehrt werden. Diese mesenchymalen Stammzellen werden als patienteneigenes Zellpräparat Alecmestencil-T zur Behandlung der pAVK eingesetzt, wo sie durch direkten Zell-Zell-Kontakt und die Freisetzung von Signalstoffen die Durchblutung und die Schmerzsymptomatik verbessern sollen.



Innovativer Charakter und Nutzen für den Patienten

Zell- und Gentherapeutika werden von der europäischen Zulassungsbehörde EMA als "Advanced-Therapy Medicinal Products" (ATMPs, Arzneimittel für neuartige Therapien) klassifiziert. ATMPs könnten bei Erkrankungen mit bislang unzureichenden Therapieoptionen zum Einsatz kommen. Die pharmazeutische Entwicklung und GMP-konforme (GMP = Good Manufacturing Practice, gute Herstellungspraxis) Herstellung von ATMPs nach den EU-Vorgaben ist eine große Herausforderung und erfordert erhebliche Investitionen. Es ist jedoch zu erwarten, dass ATMPs das Spektrum der zur Verfügung stehenden Therapeutika signifikant erweitern werden.

Alecmestencil-T für die Therapie der pAVK ist das erste innovative Zellarzneimittel (ATMP) eines deutschen Biotech-Unternehmens. Es wird nach allen geltenden europäischen ATMP-Vorgaben und unter GMP-Bedingungen entwickelt und hergestellt und befindet sich derzeit in der klinischen Phase I/II der Testung. Ziel ist es, Patienten mit einer fortgeschrittenen pAVK künftig eine neuartige und patientenindividuelle Behandlungsoption zu bieten.



Prof. Dr. Ursula Lehr,
Vorsitzende der Bundesarbeits-
gemeinschaft der Senioren-
Organisationen (BAGSO) e. V.

Der demografische Wandel, die Tatsache, dass immer mehr Menschen ein immer höheres Lebensalter erreichen und immer weniger Kinder geboren werden, ist zurzeit in aller Munde. Nachdem die vom Bundeskanzleramt eingesetzten Expertengruppen die Lage analysiert haben, hat die Bundeskanzlerin selbst im Oktober 2012 zu einem Demografie-Gipfel eingeladen. 16 Arbeitsgruppen wurden eingesetzt und zur Entwicklung von Strategien aufgefordert, die bei einem 2. Demografie-Gipfel im Mai 2013 vorgestellt und diskutiert wurden und sodann in die Tat umgesetzt werden sollen.

Wir dürfen im demografischen Wandel nicht nur eine Herausforderung sehen, sondern auch eine große Chance – für jeden Einzelnen und für die Gesellschaft. Die Lebenserwartung hat sich in den letzten 130 Jahren geradezu verdoppelt. Ist es nicht eine Chance, so lange zu leben, vor allem, wenn man dabei möglichst gesund bleiben kann? Es ist eine Chance auch für die Gesellschaft, den Wandel zu gestalten; das heißt unter anderem auch, dafür zu sorgen, dass die Bürgerinnen und Bürger bis ins hohe Alter ein selbständiges und selbstbestimmtes Leben, möglichst in der eigenen Wohnung, führen können. Die Förderung der Entwicklung von "AAL-Systemen" (Ambient Assisted Living), von alltagsunterstützenden technischen Geräten, kann dazu beitragen.

Bei der zunehmenden Langlebigkeit – im Jahr 2012 feierten in Deutschland 6.255 Personen ihren runden 100. Geburtstag und 555 wurden sogar 105 Jahre und älter – haben viele Faktoren mitgewirkt: zunehmende Bildung, ein gesundheitsbewusster Lebensstil, die Entwicklung der Technik, wachsender Wohlstand – aber vor allem Erkenntnisse und Fortschritte der Medizin und Pharmazie, die zu einer

verbesserten Diagnostik und zu erfolgreichen Therapien führten. In der Pharmazie gewinnen neben chemisch-synthetischen Wirkstoffen biopharmazeutische Wirkstoffe mehr und mehr an Bedeutung. Diese entstehen nicht durch chemische Synthese, sondern werden von in Kultur gehaltenen Bakterien, Pilzen oder Säugetierzellen hergestellt. Solche Biopharmazeutika, also gentechnisch hergestellte Arzneimittel, haben den medizinischen Fortschritt und damit auch die Erhöhung der durchschnittlichen Lebenserwartung wesentlich beeinflusst. Hier sind unter anderem die Entwicklung von Impfstoffen sowie Medikamenten gegen rheumatische Krankheiten sowie die Herstellung von Insulin zu nennen.

Es bedarf weiterer Forschungen, die speziell die Situation von Seniorinnen und Senioren berücksichtigen sollten, bei denen man in manchen Bereichen von einer unterschiedlichen Wirksamkeit der Arzneimittel (z. B. durch einen verlangsamten Stoffwechsel) ausgehen muss. Außerdem gilt es zu berücksichtigen, dass das höhere Lebensalter oft durch Multimorbidität gekennzeichnet ist, die die Einnahme einer Vielzahl von Medikamenten zur Folge hat. Dies kann sowohl zu einer Verstärkung der beabsichtigten Wirkung führen – und so manchmal zu einer großen Gefahr werden – als auch zu einer gewissen Neutralisierung bzw. Abschwächung oder gar Aufhebung der erwarteten Wirkung.

In unserer Gesellschaft des langen Lebens sollten wir alles tun, um möglichst gesund ein hohes Lebensalter zu erreichen. Hier ist zunächst einmal Eigenverantwortung gefragt: Körperliche, geistige und soziale Aktivitäten sind – neben gesunder Ernährung – die Voraussetzung für ein Altwerden bei Wohlbefinden. Sodann ist die Übernahme von Mitverantwortung für die Menschen unserer Umgebung, Nachbarschaftshilfe, bürgerschaftliches Engagement, gefordert. "Wer keine Aufgabe hat, gibt sich auf", das ist meine Überzeugung.

Oft jedoch ist eine richtige medikamentöse Einstellung die Voraussetzung für ein solches aktives Altern. Möge die weitere Forschung Biopharmazeutika entwickeln, die zu einem gesunden, aktiven und schmerzfreien Altern beitragen, damit – im Gegensatz zu Generationen vor uns – die gewonnenen Jahre zu erfüllten Jahren werden!

5 Ausblick

Gesundes Altwerden zum Wohle des Einzelnen und der Gesellschaft

Gesundes Altwerden ist nicht nur für den Einzelnen sehr erstrebenswert, es bringt auch der Gesellschaft als Ganzes Vorteile. So nehmen Menschen, die länger gesünder leben, auch länger aktiv und gestaltend an der Gesellschaft teil. Dies gilt nicht nur für das Arbeitsleben, sondern auch im Ruhestand, denn auch nach einem aktiven Berufsleben leisten ältere Mitbürger einen signifikanten Beitrag zu unserer Gesellschaft, indem sie sich zum Beispiel sozial engagieren oder Verwandte betreuen. Häufig ersetzen die Großeltern den Babysitter und ermöglichen es ihren berufstätigen erwachsenen Kindern, zur Arbeit zu gehen, wenn die Enkel krank sind. Auch pflegen viele ältere Mitbürger ihren Lebenspartner, ersparen ihm/ihr die Unterbringung in einem Pflegeheim und der Gesellschaft die damit verbundenen Pflegekosten. Je länger daher Menschen gesund und aktiv sind, desto mehr Wert schaffen sie für die Gesellschaft – auch über das aktive Berufsleben hinaus.

Gesundes Altwerden erhöht zudem die Nachfrage und das Angebot an Produkten und Dienstleistungen und führt dadurch zu mehr Wachstum und Lebensqualität. So entstehen durch die zunehmende Zahl an gesunden älteren Mitbürgern eine Vielzahl neuer Produkte und Dienstleistungen wie altersgerechte Elektronik, Fortbewegungsmittel, Seniorenreisen, Kleidung und Medienangebote. Da in Zukunft der Anteil der 18- bis 49-Jährigen, die heute hauptsächlich für den Binnenkonsum verantwortlich zeichnen, an der Bevölkerung sowohl relativ als auch absolut abnimmt, könnten die über 50-Jährigen diese Lücke schließen.

Ein besseres, gesünderes und längeres Leben senkt letztendlich auch die Krankheitskosten. Da vor allem Frühverrentungen aufgrund chronischer Erkrankungen einen erheblichen Kostenfaktor für die Gesellschaft darstellen, schaffen Biopharmazeutika besonders in diesen Bereichen

einen Nutzen für Patienten und Gesellschaft, indem sie die Symptome solcher Krankheiten wesentlich bessern und den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen: Zum einen kann der Patient dann länger aktiv am Leben teilnehmen, zum anderen entstehen der Gesellschaft keine bzw. weniger Produktivitätseinbußen durch Frühverrentung. Dieser Aspekt wird gerade angesichts des demografischen Wandels immer wichtiger, da die Zahl der Erwerbstätigen sinkt und der Verlust einer Arbeitskraft nicht einfach zu kompensieren ist. Zudem verhindern bzw. verzögern Biopharmazeutika bei rechtzeitigem Behandlungsbeginn das Fortschreiten einer Erkrankung, was in vielen Fällen die Kosten für die Biopharmazeutika mehr als aufwiegt, wie zum Beispiel im Kapitel über Multiple Sklerose gezeigt wurde.

Biopharmazeutika brauchen stabile und innovationsfördernde Rahmenbedingungen zur Sicherstellung des medizinischen Fortschritts für Patienten

Um in Deutschland weiterhin erfolgreich neue Biopharmazeutika entwickeln und für die Patienten verfügbar machen zu können, bedarf es stabiler und innovationsfördernder Rahmenbedingungen. Nur so lässt sich der kontinuierliche Kreislauf aus Wertschätzung und Honorierung biopharmazeutischer Innovationen, die ihrerseits wiederum zu Investitionen in Forschung und Entwicklung führen, aufrechterhalten (Abbildung 22).

Wertschätzung: Mehr Akzeptanz und Anerkennung von Innovationen

Biopharmazeutische Innovationen als nachhaltige Nutzentreiber statt Kostentreiber: Gesamtgesellschaftliche Betrachtung des Nutzens unter Berücksichtigung von Produktivitätsgewinnen erforderlich

Diskussionen über den Einsatz von Biopharmazeutika fokussieren häufig fast ausschließlich auf deren Kosten.

"Healthy Germany": Mehr gesunde Lebensjahre sind gut für die Menschen und für die Gesellschaft – Vom Satellitenkonto zur gesundheitswirtschaftlichen Gesamtrechnung



Prof. Dr. Klaus-Dirk Henke,
TU Berlin,
Institut für Volkswirtschaftslehre
und Wirtschaftsrecht

Seit langem stehen die Gesundheitsausgaben im Vordergrund der gesundheitspolitischen Diskussion. In unterschiedlichen Abgrenzungen werden sie als Prozentsatz am Sozialprodukt oder pro Kopf verwendet und oft mit anderen Gesundheitsindikatoren, z. B. der Lebenserwartung, eines Landes in Verbindung gebracht.

Mit der Erstellung eines sog. Satellitenkontos für die Gesundheitswirtschaft in Deutschland hat sich die Darstellung des Gesundheitswesens mit Hilfe ökonomischer Kennzahlen geändert. Nunmehr lassen sich auf der Grundlage der volkswirtschaftlichen Gesamtrechnungen, also ex post, das Güteraufkommen, die Importe und Exporte, der Produktionswert, die Vorleistungen, der Konsum im ersten und zweiten Gesundheitsmarkt sowie die Wertschöpfung und die Beschäftigung für die Gesundheitswirtschaft regelmäßig und regelmäßig berechnen. Auch die fiskalischen Effekte in Form von Steuerzahlungen und Sozialversicherungsbeiträgen lassen sich ermitteln.

Der untenstehenden Tabelle sind einige dieser Kennziffern für die Jahre 2005 bis 2009 zu entnehmen. Im Vergleich zu anderen Branchen nimmt die Gesundheitswirtschaft eine deutliche Vorrangstellung ein. Gut 10 % des Sozialprodukts und mehr als 7 % des Exports entfallen auf die Gesundheitswirtschaft. Und diese Anteile sind stabil und weisen damit den Charakter eines Konjunkturstabilisators auf.

Diese Indikatoren liegen nunmehr in einem zweiten Schritt auch für die Bundesländer und auf der Ebene von Landkreisen vor.³ Auch für andere Branchen, z. B. die deutsche Sicherheitswirtschaft, aber auch für einige Großunternehmen der industriellen Gesundheitswirtschaft sind diese Zahlen verfügbar.

Was sagen uns diese gesundheitsökonomischen Informationen? Sie dokumentieren die volkswirtschaftliche Bedeutung der Gesundheitswirtschaft und sind zunächst einmal von industriepolitischer Relevanz. Aussagen über die Produktivität dieser Branche oder die Effizienz ihrer Leistungserbringung gibt es nur vereinzelt. Für andere Wirtschaftssektoren, die man zum Vergleich heranziehen könnte, liegen solche Aussagen aber ebenfalls nicht gesamthaft vor.

Mit der Kenntnis der sog. ökonomischen Dividende stellt sich die Frage nach den Auswirkungen dieser Inputgrößen auf die Gesundheit der Bevölkerung. Für einzelne Unternehmen lässt sich die sog. Gesundheitsdividende leichter anhand der eigenen Produkte und Dienstleistungen ermitteln als eine gesamtwirtschaftliche Gesundheitsrendite für die eher makroökonomischen Variablen.

Eine Gesundheitsfolgenabschätzung der ökonomischen Kennziffern steckt aus globaler Sicht noch in den Kinderschuhen, zumal sie alle politischen Interventionen umfasst. Klar ist nur – insbesondere im Hinblick auf die demografischen Veränderungen – die gesellschaftliche Vorteilhaftigkeit von mehr gesunden Lebensjahren. Gesundheit und Bildung gehören zu den wichtigsten Bestimmungsfaktoren von Wachstum und Lebensqualität, so dass zusätzliches Humankapital erheblich zum Gemeinwohl beiträgt. Eine gesündere Gesellschaft ("Healthy Germany") ist nicht nur für uns Menschen individuell wünschenswert, sondern mindert gleichzeitig die Gesundheitsausgaben und ist zugleich gesellschaftlich erstrebenswert.

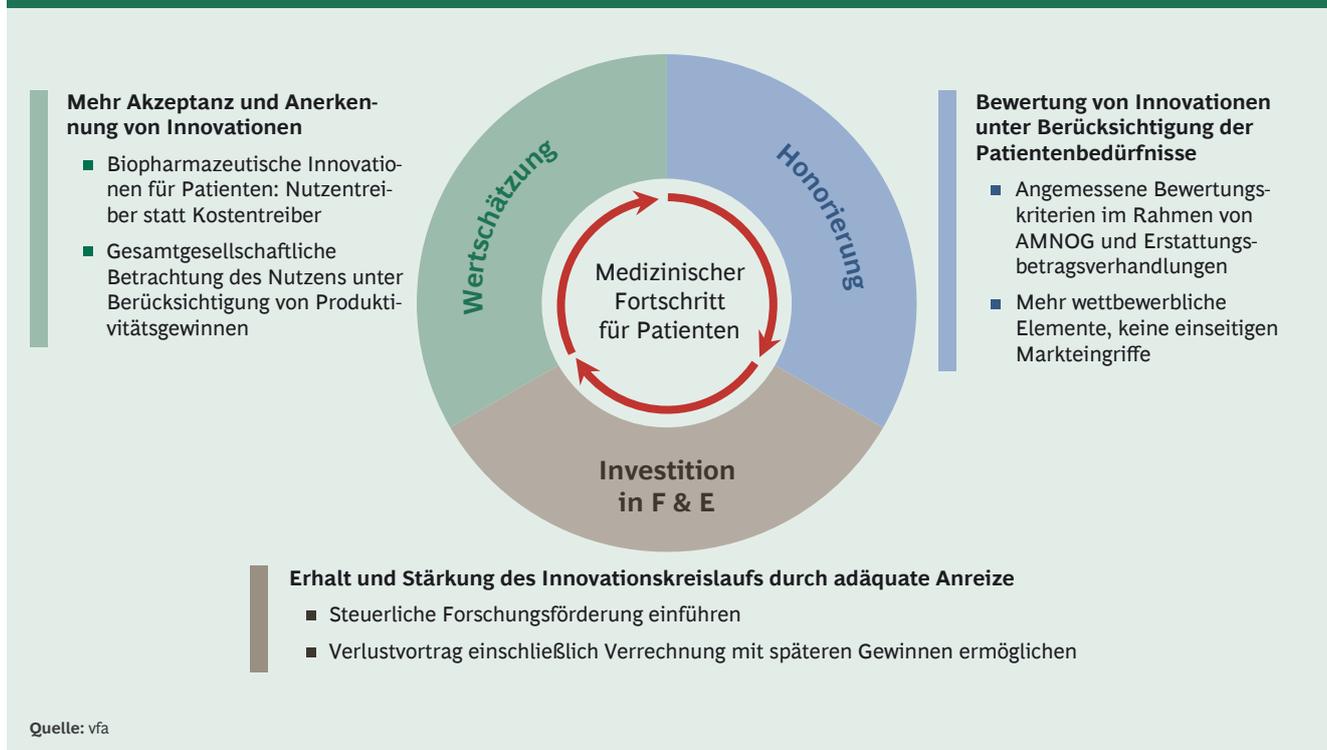
Ausgewählte Indikatoren der Gesundheitswirtschaft, jeweils als Anteil an der Gesamtwirtschaft 2005 – 2009¹

	2005	2006	2007	2008	2009 ²
Güteraufkommen	7,8 %	7,7 %	7,6 %	7,7 %	8,6 %
Vorleistungen	6,1 %	6,0 %	6,0 %	6,0 %	6,8 %
Bruttowertschöpfung	10,0 %	10,0 %	9,9 %	10,1 %	10,7 %
Konsum	17,3 %	17,4 %	17,8 %	17,9 %	18,3 %
Export	6,1 %	6,2 %	6,4 %	6,3 %	7,3 %

1. Quelle: Eigene Berechnungen und Statistisches Bundesamt, WifOR 2. Zum Teil Anwendung von Fortschreibungsverfahren

3. Ostwald, D. A.; Henke, K.-D.; Hesse, S., Das Gesundheitssatellitenkonto. Der zweite Schritt: Wertschöpfungs- und Beschäftigungseffekte der regionalen Gesundheitswirtschaft, erscheint in: Luthe, E.-W. (Hrsg.), Kommunale Gesundheitslandschaften. Heidelberg: Springer, 2013

Abbildung 22 | Biopharmazeutika brauchen nachhaltige Rahmenbedingungen



Selten wird gefragt: Wie viel Wert schaffen Biopharmazeutika? Welchen Nutzen bringen sie nicht nur den Patienten, sondern auch der Gesellschaft? Die einseitige Betrachtung von Biopharmazeutika als Kostentreiber ist schädlich, da dadurch große Chancen vergeben werden. So helfen Biopharmazeutika – richtig und rechtzeitig eingesetzt –, Fehlzeiten aufgrund von Krankheiten zu verkürzen und Berufsunfähigkeit zu verhindern. Dadurch kann die gesamtwirtschaftliche Produktivität erhalten oder sogar noch gesteigert werden, was im Hinblick auf die Herausforderungen des demografischen Wandels von wachsender Bedeutung ist. Daher sollte man Biopharmazeutika nicht als Kostentreiber diskreditieren, sondern als nachhaltige Nutzentreiber wertschätzen.

Auch sind langfristiges Denken und nachhaltiges Setzen von Rahmenbedingungen notwendig, wobei diese möglichst über eine einzelne Legislaturperiode hinaus Bestand haben sollten. Gerade bei chronischen Erkrankungen stellen Biopharmazeutika eine Investition in die langfristige Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Patienten dar, so dass diese nicht frühzeitig in Rente gehen müssen und/oder zum Pflegefall werden. Denn während die Therapiekosten ab dem Beginn der chronischen Krankheit entstehen, zeigt sich der Nutzen der Therapie in exponentieller Form im Sinne

von längerer Arbeitsfähigkeit, Vermeidung von Frühverrentung und Verhinderung der Pflegebedürftigkeit erst später. Daher ist eine gesamtgesellschaftliche Betrachtungsweise dringend erforderlich, die den Nutzen für die Patienten sowie für die Gesellschaft einschließt.

Honorierung: Bewertung von Innovationen unter Berücksichtigung der Patientenbedürfnisse

Angemessene Bewertungskriterien im Rahmen von AMNOG und Erstattungsbetragsverhandlungen sind anzustreben

Das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) versucht, langfristig wirkende Strukturen zu etablieren. Eine Reflexion über die Anwendung der Instrumente des AMNOG ist dringend erforderlich, denn es gilt, Qualität und Leistung zu fördern und Fehlanreize sowie Blockaden zu verhindern. Der Zugang der Patienten zu verbesserten Therapiechancen darf nicht ins Stocken geraten, weil das AMNOG beispielsweise zu langsam unter Praxisbedingungen lernt. Es bedarf einer Kultur der Offenheit, der Bereitschaft, wechselseitig hinzuzulernen, und der Lösungsorientierung. Dabei müssen folgende Bausteine kritisch analysiert werden:

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

Betrachtet man die Zusammensetzung der wichtigsten Gremien, des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und des GKV-Spitzenverbands, so stößt man auf eine Dominanz der Kassenvertreter. Patienten sind nur zum Teil und die Industrie gar nicht repräsentiert. So spielten Fragen der Patientenversorgung bei den bisherigen frühen Nutzenbewertungen und den anschließenden Erstattungsbetragsverhandlungen kaum eine Rolle. Die Versorgung der Patienten sollte allerdings ins Zentrum des Handelns gerückt werden. Dabei könnten ausgewogenere Gremien zu besseren Verfahren und zu verbesserter Akzeptanz von Ergebnissen führen.

Ein praxistaugliches AMNOG wäre aus übergeordneter Sicht bedeutsam für das Gesundheitswesen. Dadurch könnten belastbare Konfliktlösungsstrukturen für einen fairen Interessenausgleich der Akteure im Gesundheitswesen entstehen – ein lohnendes Projekt für die zukünftige Gesundheitspolitik.

Mehr wettbewerbliche Elemente anstelle einseitiger Markteingriffe

Die politische Überregulierung gefährdet die Wettbewerbsfähigkeit der Pharma- und Biotech-Industrie in Deutschland und verhindert Wachstumsimpulse für die Gesundheitswirtschaft. Massive Eingriffe durch Regulierungsinstrumente wie Zwangsrabatt und Preismoratorium sowie Umsetzungsschwierigkeiten des AMNOG bremsen die Wachstumschancen dieses volkswirtschaftlich und demografisch wichtigen Marktes. Die Idee hinter dem Zwangsrabatt – quasi eine Sondersteuer auf Innovationen – und dem Preismoratorium war, den hohen Versorgungsstandard und die Leistungsversprechen in der gesetzlichen Krankenversicherung in Zeiten knapper Kassen zu sichern. Der Zwangsrabatt und das Preismoratorium haben in Kombination von Höhe (mehr als 16 Prozent) und Dauer (3,5 Jahre) ein Rekordniveau erreicht: Im Jahr 2012 belief sich allein der Zwangsrabatt auf € 2,5 Mrd. Insgesamt geht es damit um eine Belastung

der forschenden Arzneimittelhersteller von kumuliert € 7 bis 8 Mrd. Dieser Zwangsrabatt hat jedoch heute längst keine sachliche Grundlage mehr, da sich die Überschüsse der Kassen auf über € 28 Mrd. belaufen. Wenn die GKV heute über volle Kassen berichten kann, dann ist das hauptsächlich dem Beitrag der Pharma- und Biotech-Industrie zu verdanken. Dieser Beitrag wird jedoch nicht zur Stabilisierung der Finanzlage im Gesundheitssystem benötigt, sondern an andere Leistungserbringer umverteilt. Dabei fehlt dieses Geld für Investitionen in neue biopharmazeutische Entwicklungsprodukte. Krankheiten zu verhindern, ihren Ausbruch und ihr Fortschreiten hinauszuzögern und ihre Folgen zu minimieren ist nicht nur für den einzelnen Patienten und dessen Angehörige wichtig, sondern auch für die Volkswirtschaft. Fehlzeiten wegen Krankheit zu verkürzen, Berufsunfähigkeit zu verhindern und dadurch die gesamtwirtschaftliche Produktivität zu erhalten oder noch zu steigern – das werden die Herausforderungen der Zukunft sein.

Investition in Forschung und Entwicklung: Erhalt und Stärkung des Innovationskreislaufs durch adäquate Anreize

Steuerliche Forschungsförderung einführen

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

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

Verbesserung der steuerlichen Rahmenbedingungen für kleine, forschungsintensive Unternehmen erforderlich

Investitionen in Biotechnologie-Unternehmen sind generell langfristiger Natur und risikoreich. Hinzu kommen oft hohe Verlustvorträge in den Bilanzen sowie häufige Wechsel der Anteilseigner von Start-ups als Teil der Finanzierungsstrategie ("Exit"), wobei die Lebensdauer von Wagniskapitalfonds wesentlich kürzer ist als die Produktzyklen in der biopharmazeutischen Industrie. Um Investitionen in kleine, forschungsintensive Unternehmen am Standort Deutschland attraktiver zu machen, sollten die steuerlichen Rahmenbedingungen verbessert werden, z. B. durch die Fortschreibung des Verlustvortrags über mehrere Jahre mit der Möglichkeit der Verrechnung mit späteren Gewinnen, wie es in den USA, Großbritannien oder Frankreich der Fall ist. Zudem sollte man den Wegfall der Verlustvorträge beim Wechsel der Anteilseigner rückgängig machen.

Zwar ist durch das Wachstumsbeschleunigungsgesetz vom Dezember 2009 bereits eine leichte Verbesserung eingetreten: Damit bleiben Verlustvorträge erhalten, allerdings nur, soweit sie die anteilig auf sie entfallenden stillen Reserven nicht übersteigen. Hier gibt es also noch weiteren Änderungsbedarf.

Biopharmazeutika brauchen stabile und innovationsfördernde Rahmenbedingungen, um den medizinischen Fortschritt für Patienten sicherzustellen. Dazu darf allerdings der fragile Innovationskreislauf aus Wertschätzung, Honorierung und Investition in Forschung und Entwicklung nicht unterbrochen werden. Die Umsetzung der genannten Maßnahmen würde die erforderliche Nachhaltigkeit sicherstellen, damit Biopharmazeutika – gerade auch solche, die heute noch in Entwicklung sind – einen Beitrag zum Nutzen für Patienten und Gesellschaft im demografischen Wandel leisten können.

Quellen

Verwendete Bilder

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

Andreas Kermann (iStockphoto; Seite 28, 1. Bild)
Ivan Bajic (iStockphoto; Seite 28, 2. Bild)
Andrey Prokhorov (iStockphoto; Seite 28; 3. Bild)
Urilux (iStockphoto; Seite 28; 4. Bild)
Merck Serono (Seite 35)
Dean Hoch (iStockphoto; Seite 36)
luismmolina (iStockphoto; Seite 37)
martan (iStockphoto; Seite 38 oben)
Sergey Nivens (shutterstock; Seite 38 Mitte)
ktsimage (iStockphoto; Seiten 29, 38 unten)
Melodia plus photos (shutterstock; Seite 47)
fatihhoca (iStockphoto; Seiten 29, 48)
t.light (iStockphoto; Seiten 29, 49)
Sebastian Meckelmann (iStockphoto; Seiten 29, 50)
Juan Gaertner (shutterstock; Seiten 29, 53)
Christine Langer-Pueschel (shutterstock; Seiten 29, 54, 56)
Stephen VanHorn (shutterstock; Seiten 29, 55)
AXL (shutterstock; Seiten 29, 58)
David Marchal (iStockphoto; Seite 59)
D. Kucharski K. Kucharska (shutterstock, Seiten 29, 60)
Sebastian Kaulitzki (shutterstock; Seiten 29, 61, 64 oben)
Sebastian Kaulitzki (iStockphoto: Seiten 29, 62, 71)
Björn Meyer (iStockphoto; Seiten 29, 63)
franciscodiazpagador (iStockphoto; Seiten 29, 64 unten)
WILLSIE (iStockphoto; Seiten 29, 67)
tbradford (iStockphoto; Seiten 29, 69)
Christian Martinez Kempin (iStockphoto; Seiten 29, 72)
Mopic (shutterstock; Seiten 29, 73)

Verwendete Datenbanken

Analysen und Statistiken des vfa

Bureau van Dijk

EMA (European Medicines Agency)

Evaluate Ltd, EvaluatePharma

IMS Health GmbH & Co. OHG

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

U.S. National Library of Medicine, Publikationsdatenbank MEDLINE

vfa bio gehören derzeit 32 Unternehmen an:

AbbVie, Actelion, AMGEN, Antisense Pharma, Apceh, AstraZeneca, Bayer, Biogen Idec, Biopharm, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cytolon, Cytomet, Genzyme (ein Mitglied der Sanofi-Gruppe), GlaxoSmithKline, InterMune, Janssen-Cilag, Lilly, Medigene, Merck Serono, Merz, MOLOGEN, MSD SHARP & DOHME, Novartis, NOXXON Pharma, PAION, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda, TRION Pharma, UCB

Autoren



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



Dr. Markus Hildinger
Assoziiertes Mitglied der Praxisgruppe Health Care



Dr. Mathias Bädeker
Knowledge Expert in der Praxisgruppe Health Care

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 Christine Ahlgrimm, Herrn Gerd Meyer, Herrn Sebastian Puia und Frau Ellen Treml für die redaktionelle und grafische Aufbereitung des Manuskripts

Für weitere Informationen zu dieser Studie kontaktieren Sie bitte:
heinemann.axel@bcg.com
baedeker.mathias@bcg.com



BCG

THE BOSTON CONSULTING GROUP

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

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

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

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

Seoul
Shanghai
Singapore
Stockholm
Stuttgart
Sydney
Taipei
Tel Aviv
Tokyo
Toronto
Vienna
Warsaw
Washington
Zurich

bcg.com

Drucker:
das soll auf den Binderücken