



Biopharmazeutika

Hightech im Dienst der Patienten

Inhalt

Deutschland: Europameister für Biopharmazeutika	2
Meilensteine der Medizin dank Biopharmazeutika	6
Biopharmazeutika der zweiten Generation	11
Biosimilars: Nachbildungen patentfrei gewordener Biopharmazeutika	12
Der deutsche Markt für Biopharmazeutika	16
Biopharmazeutika von morgen	18
Was der Biotech-Standort Deutschland braucht	22

Der vfa ist der Verband der forschenden Pharma-Unternehmen in Deutschland. Er vertritt die Interessen von 45 weltweit führenden Herstellern und ihren über 100 Tochter- und Schwesterfirmen in der Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik. Die Mitglieder des vfa repräsentieren rund zwei Drittel des gesamten deutschen Arzneimittelmarktes und beschäftigen in Deutschland rund 90.000 Mitarbeiter. Mehr als 17.500 davon arbeiten in Forschung und Entwicklung.

vfa bio, die Interessengruppe für Biotechnologie im vfa, macht sich dafür stark, das medizinische und wirtschaftliche Potenzial der Biotechnologie zu nutzen und Deutschland zum führenden Standort für medizinische Biotechnologie in Europa zu machen.

Deutschland: Europameister für Biopharmazeutika

Deutschland ist Europameister in einer besonderen Disziplin: In der Produktion von Biopharmazeutika, also gentechnisch hergestellten Arzneimitteln. Und weltweit ist es nach den USA die klare Nummer 2. Andere Länder wie Japan oder Indien rangieren weit dahinter.

Das ist Grund, stolz zu sein, denn die gentechnische Produktion gehört zu den anspruchsvollsten Herstellungsverfahren, die es überhaupt für Medikamente gibt. Hightech, die sich nicht einfach kopieren lässt!

Gentechnische Produktion ist beispielsweise die Grundlage für die meisten modernen Medikamente gegen rheumatische Krankheiten, Multiple Sklerose und Blutarmut, auch für viele Medikamente gegen Krebs und seltene Krankheiten. Mehrere Impfstoffe wurden ebenfalls erst durch diese Produktionsmethode ermöglicht, darunter die Impfstoffe gegen Gebärmutterhalskrebs.

97% der gentechnischen Produktion in Deutschland – gemessen am Volumen der dazu verwendeten Produktionsgefäße, der Fermenter – erfolgt bei drei Mitgliedsunternehmen des vfa. Sie produzieren teils für den Eigenbedarf, teils zusätzlich für den Bedarf anderer Unternehmen aus

aller Welt. Insgesamt 20 Wirkstoffe zugelassener Biopharmazeutika werden in Deutschland produziert; dazu kommen noch weitere Wirkstoff-Kandidaten, die derzeit in klinischen Studien erprobt werden.

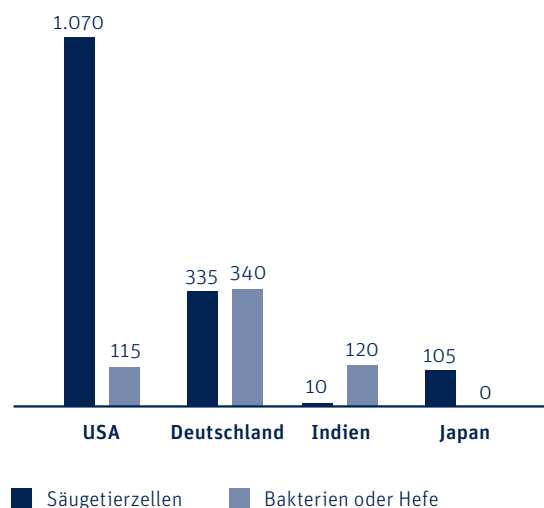
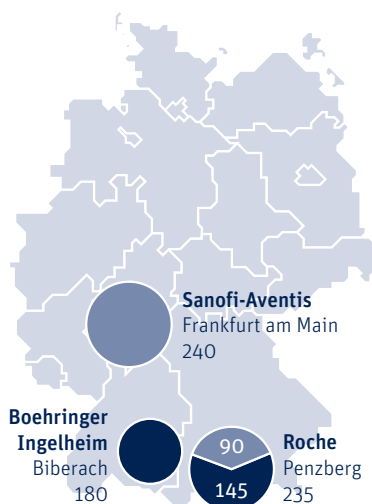
Das Besondere an der gentechnischen Produktion

In der gentechnischen Produktion entstehen Wirkstoffe nicht durch chemische Synthese, sondern werden von in Kultur gehaltenen Bakterien, Pilzen oder Säugetierzellen hergestellt. Das allein wäre aber noch nichts Außergewöhnliches: Auch die meisten Antibiotika wurden und werden von Pilzen oder Bakterien in Fermentern hergestellt, und das schon seit den 1940er Jahren. Das Besondere ist, dass die Produktionsorganismen im Falle der Biopharmazeutika erst durch eine Genübertragung befähigt wurden, die gewünschten Wirkstoffe herzustellen.

Deutschland ist Europameister bei der gentechnischen Produktion von Medikamenten und weltweit die Nummer 2. Die linke Grafik zeigt die größten Standorte mit der Kapazität der dortigen Fermenter. Hier sind 97% der deutschen Gesamtkapazität konzentriert. Diese Angaben gelten auch 2010 unverändert.

Gentechnische Wirkstoffproduktion in Deutschland und weltweit

Fermenterkapazitäten für Biopharmazeutika in Tausend Litern (2008)





Produktion von Biopharmazeutika
in Deutschland

Gene und Gentechnik

Alle Lebewesen – Menschen ebenso wie Bakterien – besitzen in ihren Zellen ein Erbgut. Es dient als Bauplan für den ganzen Organismus. Dabei handelt es sich aber nicht um eine Zeichnung, sondern um eine Art langen Text, der in Form langer Molekülstränge „geschrieben“ ist. Diese Moleküle heißen DNA. Bestimmte Abschnitte des DNA-„Textes“ nennt man Gene. Im menschlichen Erbgut gibt es etwa 25.000 davon. Die meisten Gene sind Bauanleitungen für bestimmte Proteine (Eiweißstoffe), also große Moleküle, die im Körper wichtige Aufgaben übernehmen. Dazu zählen beispielsweise die Enzyme, die Nährstoffe und andere Substanzen im Körper abbauen, aufbauen oder umwandeln. Auch die zellulären Empfangsantennen für die Botenstoffe anderer Zellen – die Rezeptoren – sind Proteine. Einige Botenstoffe – etwa die Interferone und Interleukine, mit denen die Zellen des Immunsystems miteinander kommunizieren – sind ebenfalls Proteine. Zellen können Gene „lesen“ und daraufhin die entsprechenden Proteine bilden. Weil die Sprache der Gene universell ist, kann auch ein Bakterium ein menschliches Gen lesen und daraufhin ein menschliches Protein bilden – vorausgesetzt natürlich, das menschliche Gen wurde in sein Erbgut eingebracht. Dies ist möglich mit Hilfe der Gentechnik.

Gene und DNA

Der dänische Biologe Wilhelm Johannsen prägte Anfang des 20. Jahrhunderts für die Erbanlagen, die ein Lebewesen an seine Nachkommen weitergibt, den Namen „Gene“. Damals war es noch ein Rätsel, wie diese aussehen. Erst in den 1940er Jahren wurde klar, dass sie aus einer Substanz gemacht sind, die DNA heißt. Und erst 1953 wurde deren Struktur von den späteren Nobelpreisträgern James Watson und Francis Crick sowie Rosalind Franklin aufgeklärt. Diese Struktur – die „Doppelhelix“ oder „verdrehte Strickleiter“ – wurde zum Symbol der Bio- und Gentechnologie.



International Cancer Genome Consortium

Zahlreiche Unternehmen und Institutionen, die Biotechnologie betreiben, zeigen in ihrem Logo die DNA-Doppelhelix, so

beispielsweise das *International Cancer Genome Consortium*, an dem sich auch deutsche Forschungslabors beteiligen.



Techniker an einem Fermenter, in dem gentechnisch Wirkstoffe hergestellt werden



Qualitätskontrolle für Insulinpatronen

Mit Gentechnik wird ein Repertoire an Labormethoden bezeichnet, mit denen man Gene innerhalb der DNA finden, kopieren, vervielfältigen und in die DNA einer anderen Zelle einfügen kann. Zusätzlich ermöglicht Gentechnik, Gene gezielt zu verändern oder sie aus Teilen mehrerer verschiedener Gene zusammensetzen. Es ist nicht nur möglich, einzelne Zellen gentechnisch zu verändern, sondern auch Tiere oder Pflanzen (siehe S. 20); diese nennt man dann „transgen“. Die dank einer Genübertragung hergestellten Wirkstoffe heißen „rekombinante Proteine“.

Gentechnische Produktion

Für die gentechnische Produktion von Protein-Wirkstoffen eignen sich insbesondere Bakterien, Hefen und einige Säugetierzellen. Unter den Säugetierzellen werden am häufigsten CHO-Zellen verwendet (siehe Kasten).

Bei der Wahl des Produktionsorganismus ist entscheidend, was hergestellt werden soll: Manche Protein-Wirkstoffe benötigen, um funktionstüchtig zu sein, eine „Veredelung“ durch Anhängen bestimmter Kohlenhydrate. Bakterien können dies nicht ausführen. Das können nur Zellen leisten, die den menschlichen ähnlicher sind, beispielsweise verschiedene Säugetierzellen. Die allerdings stellen wesentlich höhere Ansprüche an ihre Lebensbedingungen und vermehren sich langsamer als Bakterien.

Zur Etablierung einer neuen Wirkstoffproduktion wird der ausgewählte Bakterien-, Säugetier- oder Hefe-Zelltyp mit dem gewünschten Gen ausgestattet, immer weiter vermehrt und an immer größere Fermenter „gewöhnt“. Danach wird die Produktion optimiert: Es werden die optimalen Bedingungen ermittelt (hinsichtlich Temperatur, Nährstoffen, Rührgeschwindigkeit etc.) und ein effektiver Weg zur Gewinnung, Reinigung und Lagerung des Wirkstoffs entwickelt. Der Reinigungsprozess muss extrem gründlich sein (Zellreste würden die Verträglichkeit mindern), darf aber die Stabilität und Wirksamkeit des Wirkstoffs nicht beeinträchtigen. Jahre sind nötig, um eine solche Produktion großtechnisch zu entwickeln und behördlich genehmigt zu bekommen.

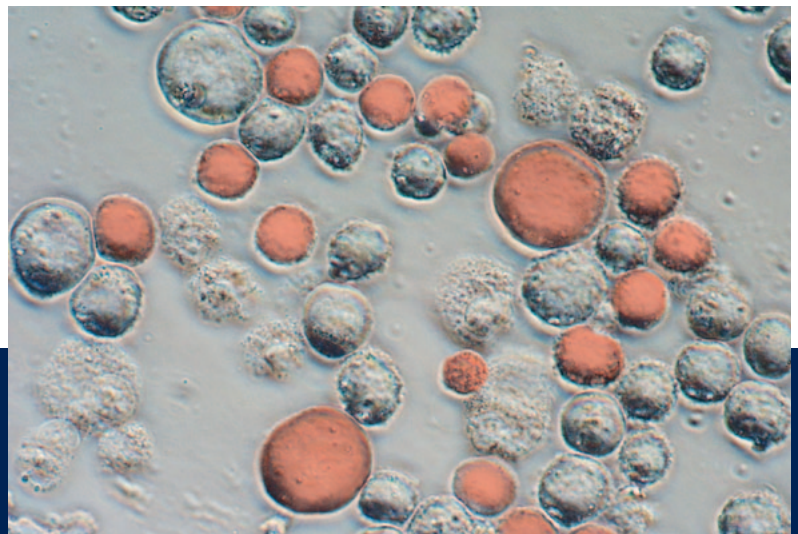
Bei lebenden Zellen entscheiden schon Nuancen bei ihrer Kultivierung über die Ausbeute an produziertem Wirkstoff, die Menge an Nebenprodukten und über die Wirkstoffstruktur (siehe S. 12). Deshalb sind alle biopharmazeutischen Produktionsverfahren einzigartig, und ein Biopharmazeutikum ist von seinem Herstellungsverfahren nicht zu trennen. Zugespitzt formuliert: „Der Prozess ist das Produkt!“

Die größten Fermenter haben ein Fassungsvermögen von 60.000 Litern; Fermenter für Säugetierzellen bis zu 20.000 Liter. Darin leben bis zu 60 Billionen Zellen; fast so viele wie im menschlichen Körper (100 Billionen Zellen).

Chemisch-synthetische und biopharmazeutische Wirkstoffe im Vergleich

	chemisch-synthetische Wirkstoffe	biopharmazeutische Wirkstoffe
Herstellungsprozess	<ul style="list-style-type: none"> durch chemische Synthese hergestellt Prozess gut reproduzierbar 	<ul style="list-style-type: none"> in lebenden Zellen hergestellt durch einzigartige, gentechnisch veränderte Zelllinie Produkt stark abhängig von Temperatur, Nährstoffen und anderen Produktionsbedingungen
Eigenschaften	<ul style="list-style-type: none"> rund zwei Dutzend bis wenige hundert Atome 	<ul style="list-style-type: none"> viele hunderte bis tausende Atome analytisch schwer zu charakterisieren
Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> werden meist als Tabletten geschluckt 	<ul style="list-style-type: none"> werden meist gespritzt oder infundiert
Wirkort	<ul style="list-style-type: none"> innerhalb oder außerhalb von Zellen 	<ul style="list-style-type: none"> meist außen an den Zellen oder in der Blutbahn

CHO-Zellen unter dem Mikroskop. Einige sind gentechnisch so verändert, dass sie einen rötlichen Farbstoff produzieren.



Der unsterbliche Hamster

Viele Wirkstoffe für Biopharmazeutika werden mit sogenannten CHO-Zellen hergestellt. CHO steht für „chinese hamster ovary“. Die Myriaden von CHO-Zellen, die heute in aller Welt verwendet werden, stammen alle von einem einzigen Hamster ab, der 1957 an der Universität Denver, USA, lebte. „In Kultur gehaltene Zellen aus Lunge, Niere, Milz und dem Ovar dieses Tieres haben sich ausgezeichnet vermehrt; und die aus dem Ovar konnten schon länger

als 10 Monate in Kultur gehalten werden, ohne dass die Vermehrungsrate nachgelassen oder sich die Gestalt der Zellen [...] verändert hätte.“ So berichteten die Wissenschaftler seinerzeit begeistert.¹ Sicher hätten sie nicht gedacht, dass aus 10 Monaten einmal mehr als 50 Jahre werden würden, und kein Ende absehbar ist.

¹ Puck, T. T., et al.: *Journal of Experimental Medicine* 108, 945–953 (1958).

Meilensteine der Medizin dank Biopharmazeutika

Mehr als 140 Biopharmazeutika sind in Deutschland schon zugelassen. Sie beruhen auf 108 Wirkstoffen,¹ die mit Hilfe von Gentechnik hergestellt werden. Mit Biopharmazeutika wurden viele Durchbrüche in der Medizin erreicht, wie die Beispiele auf den folgenden Seiten zeigen.

Das erste Biopharmazeutikum – rekombinantes Humaninsulin – kam 1982 in den USA und in der Bundesrepublik Deutschland auf den Markt.² Rekombinante Insuline (humanidentisch oder modifiziert) haben seither das ältere Insulin ersetzt, das aus den Bauchspeicheldrüsen von Schweinen und Rindern gewonnen wurde. Ihr vielleicht wichtigster Vorteil: Sie lassen sich unabhängig von der Verfügbarkeit von Schlachttieren gewinnen. Die Produktion ist also nicht

¹ Stand: November 2010

² In den neuen Bundesländern sind Biopharmazeutika erst seit der Wiedervereinigung verfügbar.

durch Tierseuchen bedroht und ist auch imstande, mit der steigenden Zahl von Diabetikern weltweit mitzuhalten. Ohne Gentechnik hätte schon ab Mitte der 1990er Jahre die Insulinproduktion aus Schlachttieren nicht mehr zur Behandlung aller darauf angewiesener Diabetiker ausgereicht.

Sichere Quelle für Wirkstoffe

Das Ziel, sich von einer unzuverlässigen oder mit Risiken verbundenen Quelle unabhängig zu machen, war typisch für die ersten Biopharmazeutika der 1980er Jahre. So ersetzte das gentechnische Wachstumshormon das natürliche, aus

Meilensteine der Biopharmazeutika-Entwicklung (und deutsche Beiträge)



Der Argentinier César Milstein und der Deutsche Georges Köhler (links) erfinden die monoklonalen Antikörper

Humaninsulin als erstes Biopharmazeutikum in den USA und Deutschland zugelassen

Erster Insulinpen

Erstes in Deutschland produziertes Biopharmazeutikum zugelassen: Alteplase gegen Blutgerinnsel

1973

1975

1982

1985

1986

1987

Erfindung der Gentechnik durch die US-Amerikaner Herbert Boyer und Stanley Cohen

Erster rekombinanter Impfstoff zugelassen: gegen Hepatitis B

Erster monoklonaler Antikörper (nicht rekombinant) zugelassen



Ältere Diabetikerin
mit Insulin-Pen

Leichen gewonnene Hormon, das in einigen Fällen zur Übertragung einer tödlichen Krankheit geführt hatte; und bei Hepatitis-B-Impfstoffen machte Gentechnik die Aufarbeitung des ansteckenden Bluts Infizierter obsolet.

Mittlerweile gibt es weitere Impfstoffe, die gentechnisch hergestellt werden: Aktivimpfstoffe gegen Humanpapillom-Viren (HPV; die Verursacher von Gebärmutterhalskrebs), Cholera und Pneumokokken sowie einen Passivimpfstoff gegen das Virus RSV, das vor allem für Frühchen gefährlich werden kann.

Massenproduktion rarer Proteine

Gentechnik ermöglicht auch, Protein-Wirkstoffe zu nutzen, die zuvor nicht in therapeutisch ausreichenden Mengen zu gewinnen waren. So benötigen Dialysepatienten das Hormon Erythropoietin, damit sie genug rote Blutkörperchen bilden und nicht an bleierner Müdigkeit und Leistungsschwäche leiden. Vor dem Zeitalter der Gentechnik hätte man für den Jahresbedarf eines einzigen Dialysepatienten das Erythropoietin aus 1,6 Millionen Litern menschlichem Urin gewinnen müssen. Seit 1988 stehen jedoch Epoetine, d.h. rekombinante Versionen von Erythropoietin, zur Verfügung.

Erstes komplett in Deutschland entwickeltes Biopharmazeutikum zugelassen: Reteplase gegen Blutgerinnsel



Erste TNF-Hemmer zugelassen (gegen Rheumatoide Arthritis): der Antikörper Infliximab und Etanercept, das erste Fusionsprotein (Miterfinder: Achim Möller, links)



Erster Impfstoff zum Schutz vor Gebärmutterhalskrebs (basierend auf der Entdeckung des Nobelpreisträgers Harald zur Hausen, links)

Erster monoklonaler Antikörper für die Krebstherapie zugelassen: Rituximab

Entziffertes menschliches Erbgut publiziert (vier deutsche Labors beteiligt)

Erstes Medikament aus Milch transgener Ziegen zugelassen: Antithrombin zur Thromboseprävention

1996

1998

2000

2001

2006

2009

Erste Zulassung eines Medikaments, vor dessen Anwendung ein molekularer Diagnostest nötig ist: Trastuzumab gegen Brustkrebs (Miterfinder: Axel Ullrich, rechts)



Erster trifunktionaler Antikörper zugelassen, gegen Bauchwassersucht bei Krebs. Erfunden von Horst Lindhofer (rechts). Erste komplette Eigenentwicklung einer deutschen Biotech-Start-Up-Firma.



Analog dazu haben es Filgrastim und Pegfilgrastim als rekombinante Versionen des körpereigenen Botenstoffes G-CSF ermöglicht, die geschwächte Immunabwehr von Patienten nach einer intensiven Chemotherapie gegen Krebs rasch wieder aufzubauen.

Enzymersatztherapie

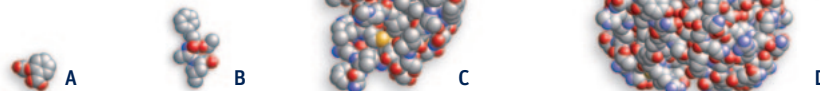
Bei Enzym-Mangelkrankheiten führen Gendefekte dazu, dass Patienten ein Enzym nicht in ausreichenden Mengen bilden können, das sie zum Auf- oder Abbau einer wichtigen Substanz im Körper brauchen. Solche Krankheiten gehen oft mit schweren Entwicklungsstörungen, Organdeformationen oder Schmerzen einher. Gentechnik ermöglicht es jedoch oftmals, das fehlende Enzym im Fermenter herzustellen und anschließend zu injizieren oder zu infundieren. Damit kann der normale Stoffwechselprozess wieder ablaufen, manche Organdeformationen lassen sich zurückbilden (siehe Diagramm).

Antikörper gegen Krebs

Bei einer Reihe von Krebsarten konnte mit Biopharmazeutika die Überlebenszeit oder zumindest die Zeit bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung verlängert werden. Die meisten dieser Medikamente enthalten Antikörper. Natürliche Antikörper sind Proteine, die von bestimmten Zellen des Immunsystems gebildet werden, damit sie sich an ganz bestimmte fremde Moleküle – etwa auf der Oberfläche von Viren

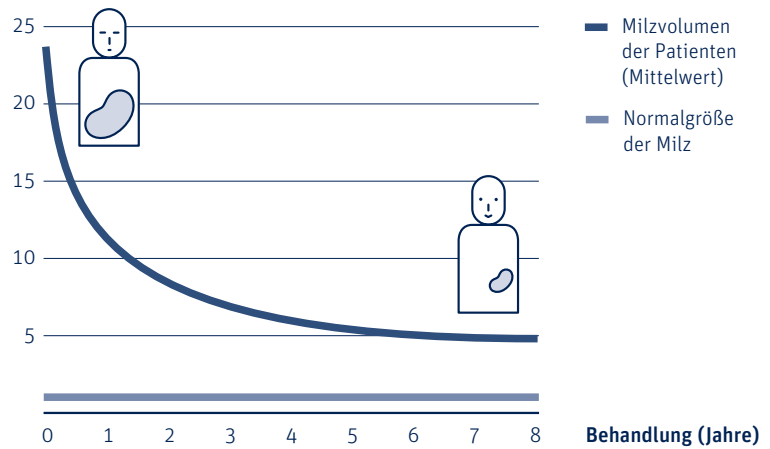
Verschiedene Wirkstoffe im Größenvergleich:

- A Das chemisch hergestellte Schmerzmittel ASS besteht aus nur 21 Atomen,
- B der ebenfalls chemisch hergestellte Blutdrucksenker (Typ ACE-Hemmer) Ramipril aus 62 Atomen,
- C die gentechnischen Insuline bestehen aus rund 790 Atomen und
- D die ebenfalls gentechnisch erzeugten monoklonalen Antikörper aus rund 20.000 Atomen.



Erfolg durch Enzymersatztherapie bei Patienten mit Morbus Gaucher

Vielfaches der Normalgröße



Grafik in Anlehnung an: Andersson, H., et al.: *Paediatrics* 122, 1182–1189 (2008).

oder Bakterien – binden. Die Bindung leitet deren Zerstörung ein. Antikörper haben die Form eines Ypsilon (s.u. und Titelbild).

Die Selektivität von Antikörpern ist bemerkenswert: Nur selten heften sie sich auch einmal an andere Moleküle als ihre eigentliche Zielstruktur. In den 1980er Jahren wurden Methoden entwickelt, um passende Antikörper auch gegen menschliche Proteine zu erzeugen und diese in großen Mengen sowie dauerhaft in Zellkulturen

Bei einem Kind mit juvenilem Rheuma werden die Gelenke untersucht.



herzustellen. Diese Antikörper werden als monoklonale Antikörper (mAbs oder international mAbs) bezeichnet. In Einzelfällen wird dies ohne Gentechnik realisiert; fast immer kommt jedoch Gentechnik bei der Optimierung der Antikörper und ihrer Produktion zum Einsatz. Mit rund 20.000 Atomen zählen mAbs zu den größten Wirkstoffen überhaupt.

Für die Krebsmedizin sind insbesondere mAbs von Nutzen, die sich an Proteine binden, die auf der Oberfläche von Tumorzellen häufig, bei gesunden Zellen aber selten auftreten. So binden beispielsweise die Antikörper Cetuximab und Panitumumab an EGF-Rezeptoren, die viele Krebszellen im Übermaß auf ihrer Oberfläche tragen. Trastuzumab ist gegen den Rezeptor HER2 auf der Zelloberfläche von Krebszellen gerichtet und kommt bei den Brustkrebspatientinnen zum Einsatz, die ihn vermehrt produzieren. Nach Bindung der Antikörper können die Rezeptoren keine Signale zur Zellteilung mehr empfangen, so dass die Krebszellen sich schlechter vermehren.

Antikörper können aber auch dazu verwendet werden, Botenstoffe abzufangen. So gelang es mit dem Antikörper Bevacizumab erstmals, den Botenstoff VEGF abzufangen, mit dem Tumore die Bildung neuer Blutgefäße anregen, die sie zu ihrer Versorgung benötigen.

Rheumatische Erkrankungen

Bei einigen rheumatischen Erkrankungen spielt ebenfalls ein Botenstoff eine wesentliche Rolle: TNF. Er regt Immunzellen zu Angriffen auf körpereigenes Gewebe an. Und wieder sind es Biopharmazeutika, die ihn abfangen und unschädlich machen können. Rekombinante TNF-Hemmer wirken gegen Rheumatoide Arthritis, das „Wirbelsäulerrheuma“ Morbus Bechterew und weitere Autoimmunkrankheiten. Mehrere können auch bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden,

die an juvenilem Rheuma leiden. Durch sie kann das Fortschreiten der Erkrankung vielfach aufgehalten, teilweise sogar umgekehrt werden. Viele Patienten erleben weniger Schmerzen und wieder mehr Beweglichkeit. Die meisten der TNF-Hemmer sind mAbs, einer davon ist aber auch ein Fusionsprotein. Für dieses wurde der „Fuß“ eines Antikörpers auf gentechnischem Wege mit zwei anderen Molekülen verbunden, die von Natur aus TNF binden. Während die natürlichen TNF-bindenden Moleküle aber sonst fest auf bestimmten Zellen sitzen, kann das Fusionsprotein im Körper frei zirkulieren.

Zu den TNF-Hemmern gesellen sich mittlerweile noch weitere Medikamente gegen rheumatische Erkrankungen, die an anderen Zellen und Botenstoffen des Immunsystems ansetzen. Zusammen haben sie wesentlichen Anteil daran, dass sich die Fehltagel von Rheuma-Patienten am Arbeitsplatz nach Daten des Deutschen Rheumaforschungszentrums, Berlin, zwischen 2001 und 2007 halbiert haben.

Rettung am anderen Ende der Welt

Dass die Enzym-Mangelkrankheit Morbus Pompe so überaus selten auftritt (nur eins von 40.000 Kindern wird damit geboren), ist eigentlich ein Glück. Denn Säuglinge, bei denen sich die Krankheit mit Muskelschwäche manifestiert, überleben dies unbehandelt nicht. Doch die Seltenheit machte es auch fast unmöglich, ein Medikament gegen diese Krankheit zu erproben. Einem Hersteller gelang es dennoch, indem er Familien mit erkrankten Babies aus aller Welt auf Firmenkosten für ein ganzes Jahr nach England oder Frankreich einlud, wo die klinischen Tests stattfanden. Für die Familien aus Japan, Israel, Litauen und anderen Ländern sollte sich der extreme Aufwand auszahlen; denn das Biopharmazeutikum schlug an, und die meisten der Kinder leben heute noch.

Wachsende Zahl von Biopharmazeutika

Jährlich kommen im Schnitt etwa acht Biopharmazeutika zu den vorhandenen hinzu, darunter viele Antikörperpräparate. Unter www.vfa.de/gentech findet sich eine laufend aktualisierte Liste.

Osteoporose

Wachsende Bedeutung haben Biopharmazeutika schließlich beim Knochenschwund, der Osteoporose, an der in Deutschland ca. 6,5 Millionen Frauen und 1,3 Millionen Männer leiden.¹ Der Knochenschwund ist das Ergebnis eines Ungleichgewichts bei den Auf- und Abbauprozessen, die in den Knochen lebenslang beständig nebeneinander ablaufen. Biopharmazeutika können hier kausal eingreifen: Rekombinante Nebenschilddrüsen-Hormone verbessern die Verfügbarkeit des Knochenbaustoffs Calcium und regen knochenbauende Zellen (Osteoblasten) an. Ein monoklonaler Antikörper kann die Aktivität der knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten) dämpfen. So hat die Gentechnik auch das Repertoire an Behandlungsmöglichkeiten dieser Volkskrankheit wesentlich erweitert.

¹ Häussler, B., et al.: Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland. Ergebnisse der BoneEVA-Studie. *Deutsches Ärzteblatt* 103(39), A 2542–2548 (2006).

Pens und andere Applikationshilfen

Viele gentechnische Präparate müssen regelmäßig injiziert werden. Damit Patienten das selbst ausführen können, wurde viel Entwicklungsarbeit in sicher handhabbare Injektionshilfen gesteckt. Meist sind das sogenannte Pens, die in ihrer Form Kugelschreibern ähneln. Vorne verfügen sie über eine kleine, austauschbare Nadel; die zu injizierende Dosis kann vor der Anwendung eingestellt werden. Andere Injektionshilfen ähneln Stempeln. Schon Grundschulkindern können geschult werden, die Injektionshilfen selbst anzuwenden. Das ist sehr wichtig, denn rund zwei Drittel der Biopharmazeutika (und damit nahezu alle, für die das medizinisch plausibel ist) haben die Hersteller auch für Kinder und Jugendliche erprobt und zur Zulassung gebracht.

Mit den Injektionshilfen verbindet sich mehr als technische Praktikabilität: Sie sind ein Bekenntnis dazu, den Patienten selbst ein verantwortungsvolles Management ihrer Krankheit zuzutrauen!

Von Lautsprechern zu Insulinpens

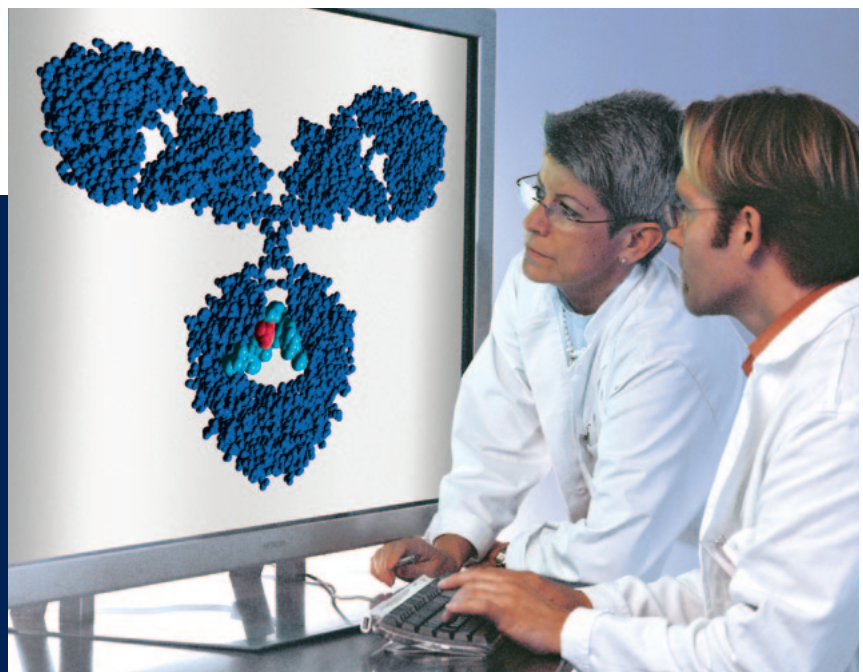
Von Wirkstoffen verstanden sie etwas bei der dänischen Firma, die zu den Pionieren bei Humaninsulin zählte, auch von Feinmechanik. Doch es ging um mehr: um Anwenderfreundlichkeit und darum, das Spritzen von Insulin „gesellschaftsfähig“ zu machen – so dass man es auch in der Öffentlichkeit tun kann. Deshalb suchte sich die Firma einen Partner mit Renommee bei edlen Konsumgütern. So kam es, dass 1985 der weltweit erste Insulin-Pen von der Firma Bang & Olufsen designt wurde, die sonst für hochwertige Lautsprecher und Fernsehgeräte bekannt ist.



Der erste Insulin-Pen von 1985

Biopharmazeutika der zweiten Generation

Fortschritt wird nicht nur durch gänzlich neuartige Wirkstoffe erzielt. Lohnend ist es auch, vorhandene Wirkstoffe im Lichte neuer Erkenntnisse weiter hinsichtlich ihrer Wirksamkeit, Verträglichkeit oder Anwendungshäufigkeit zu verbessern. Wie viel Nutzen das für Patienten stiften kann, haben mittlerweile eine Reihe von Biopharmazeutika der zweiten Generation bewiesen.



Forscher haben festgestellt, dass sich manche Antikörpermoleküle durch Veränderung ihrer Kohlenhydratanhänge (im Bild rot) wirksamer machen lassen.

Einige Verbesserungen lassen sich durch Veränderungen am Wirkstoff selbst erzielen. So können Pharmaforscher an das Wirkstoffmolekül auf chemischem Wege noch ein oder mehrere Moleküle Polyethylenglykol (PEG) anhängen. Mit diesen Anhängseln zirkuliert der Wirkstoff länger im Blut, ehe er abgebaut wird. Das erhöht nicht nur seine Wirkdauer, sondern oft auch seine Wirksamkeit. So können 4% bis 27% mehr Patienten von Hepatitis C geheilt werden, wenn sie ein PEG-gekoppeltes Alfa-Interferon statt eines unmodifizierten Alfa-Interferons erhalten. Das belegen Studien mit Patienten, die mit unterschiedlichen Subtypen von Hepatitis-C-Viren infiziert waren.

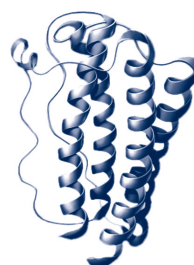
Die PEG-Koppelung wirkt sich auch bei Filgrastim positiv aus. Während Krebspatienten während einer Chemotherapie täglich eine Filgrastim-Spritze benötigen, genügt eine einzige Infektion mit PEG-gekoppeltem Filgrastim für einen ganzen Behandlungszyklus. Zugleich tritt die gewünschte Wirkung zuverlässiger ein: das Überwinden eines Mangels an weißen Blutkörperchen (Neutropenie), der anfällig für Infektionen macht.

Für die Zukunft arbeiten forschende Pharma- und Biotech-Unternehmen an weiteren Möglichkeiten, die Wirksamkeit biopharmazeutischer Wirkstoffe weiter zu verbessern. Eine Technik hierzu ist

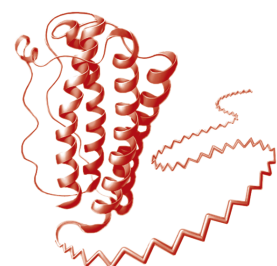
das Glycoengineering. Dabei werden gezielt Veränderungen an den Kohlenhydrat-Anhängen eines rekombinanten Proteins (siehe S. 4) vorgenommen. Dies kann monoklonale Antikörper, die gegen bestimmte Tumore gerichtet sind, beispielsweise dazu befähigen, das Immunsystem intensiver gegen die Krebszellen zu mobilisieren.

Biopharmazeutika der zweiten (oder bereits dritten) Generation bieten also große Chancen, um Patienten eine wirksamere und verträglichere Therapie anzubieten.

Filgrastim und PEG-gekoppeltes Filgrastim im Vergleich Aufbau der Wirkstoffmoleküle (schematisiert)



Filgrastim



PEG-gekoppeltes Filgrastim

Biosimilars: Nachbildungen patentfrei gewordener Biopharmazeutika

Wenn der Patentschutz für ein Originalpräparat abgelaufen ist, können andere Unternehmen eigene Versionen des Medikaments auf den Markt bringen. Das gilt grundsätzlich auch für Biopharmazeutika, obwohl sich diese nicht exakt kopieren lassen. Nachbildungen von Biopharmazeutika heißen deshalb Biosimilars (vom englischen similar = ähnlich).

Ähnlich, aber nicht gleich

Die Wirkstoffe von Biosimilars sind denen eines Originals ähnlich, identisch sind sie allerdings nie. Denn exakt betrachtet handelt es sich bei rekombinanten Wirkstoffen nicht um eine einzige, atomgenau definierte Substanz, sondern um ein Gemisch mehrerer Molekülvarianten. Diese können sich untereinander beispielsweise in der Struktur ihrer Kohlenhydrat-Anhänge unterscheiden (siehe S. 4). Zu welchen Anteilen sich welche Molekülvariante im Endprodukt findet, ist von den Produktionszellen und dem exakten Herstellungsprozess abhängig. Ungleiche Molekülgemische haben, als Medikament verabreicht, unterschiedliche Verweilzeiten im Blut und sind eventuell auch unterschiedlich gut wirksam oder verträglich.

Nun ist es schon für den Originalhersteller anspruchsvoll genug, die Produktionsbedingungen so konstant zu halten, dass seine Biopharmazeutika Charge für Charge identisch sind. Für einen anderen Hersteller, der zu diesem Produkt ein Biosimilar herstellen möchte, aber zwangsläufig eine andere Anlage und eine andere gentechnisch veränderte Bakterien- oder Zelllinie verwendet, ist der „Nachbau“ eines identischen Biopharmazeutikums gar nicht möglich.

Aus diesem Grunde können Biosimilars – anders als die Generika genannten Nachbildungen von Medikamenten mit chemisch-synthetischem Wirkstoff – nicht ohne eigenständige Prüfung ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit zugelassen werden. Die EU hat seit 2006 für mehrere Biosimilar-Klassen definiert, welchen Anforderungen insbesondere das klinische Studienprogramm genügen muss (in der „Leitlinie zu ähnlichen biologischen Produkten“ sowie produktspezifischen Leitlinien oder Anhängen).¹ Dabei müssen die Biosimilars stets mit dem Originalpräparat verglichen werden.

Die EU ist mit ihren klaren Vorgaben zur Entwicklung und Zulassung von Biosimilars weltweit führend. In den USA gibt es bislang nichts Vergleichbares. Eine 2010 von der Weltgesundheitsorganisation WHO veröffentlichte Leitlinie folgt im Grundsatz den gleichen Prinzipien wie die EU und soll als Orientierungshilfe für solche Länder dienen, die bisher noch keine Biosimilar-Gesetzgebung haben.

¹ Die Kriterien der Biosimilar-Zulassung gelten in der EU auch für niedermolekulare Heparine. Denn auch diese sind komplexe biologische Arzneistoffgemische, deren Charakteristika im wesentlichen durch den Produktionsprozess bestimmt werden.

Nicht jeder Nachbau gelingt

Die europäische Zulassungsbehörde EMA handelt ganz im Sinne der Patientensicherheit, wenn sie bei Biosimilars die Wirksamkeit und Verträglichkeit durch Studien belegt sehen will, statt diese – wie bei Generika – ohne Prüfung für gegeben zu halten. Das zeigt sich an Biosimilar-Kandidaten, die von der EMA abgelehnt wurden.

So wurde 2006 einem Interferon alfa 2a-Biosimilar die Zulassung verweigert, da in Vergleichstudien häufigere Nebenwirkungen und mehr Rückfälle nach Behandlungsabschluss als beim Originalpräparat gefunden wurden.

2008 wurden die Zulassungsanträge für drei Insulin-Biosimilars zurückgezogen, da das Unternehmen die Fragen der EMA zur Herstellung und Wirksamkeit nicht fristgerecht beantworten konnte.



Die europäische Arzneimittelbehörde EMA hat für mehrere Biosimilar-Klassen definiert, welchen Anforderungen das Studienprogramm genügen muss. Europa ist mit seinen klaren Vorgaben zur Entwicklung und Zulassung von Biosimilars weltweit führend.

Originalpräparat, Biosimilar, Generikum – was sie unterscheidet

	Originalpräparat	Biosimilar (im Falle eines biopharmazeutischen Wirkstoffs)	Generikum (im Falle eines chemisch-synthetischen Wirkstoffs)
Der Wirkstoff ist von Charge zu Charge innerhalb definierter Varianzen identisch.	... verglichen mit dem Original ähnlich, aber nicht identisch.	... verglichen mit dem Original innerhalb definierter Varianzen identisch.
Voraussetzung für die Zulassung des Medikaments für die erste Indikation (das erste Anwendungsgebiet)	Volles präklinisches und klinisches Studienprogramm zur Ermittlung von Wirksamkeit, Verträglichkeit und Dosierung (Phasen I, II, III)	i.d.R. einige präklinische und mehrere klinische Studien, in denen das Biosimilar mit dem Original verglichen wird	Es genügt eine einzige Bioäquivalenzstudie mit wenigen Teilnehmern.
Voraussetzung für die Zulassung des Medikaments für weitere Indikationen	Es sind neue Studien der Phase II und III erforderlich.	Es sind keine Studien erforderlich, wenn das Originalpräparat in den Indikationen zugelassen ist und die Ausweitung (Extrapolation) begründet werden kann.	Weitere Indikationen des Originalpräparats können ohne Studien hinzugenommen werden.
In der Apotheke: Möglichkeit der Substitution (d.h. der Abgabe eines anderen als des verordneten Präparats)	Ein biopharmazeutisches Originalpräparat kann nicht automatisch durch ein Biosimilar substituiert werden, sondern nur mit Zustimmung des Arztes.	Ein Biosimilar kann nicht automatisch durch ein anderes Biosimilar oder das Originalpräparat substituiert werden, sondern nur mit Zustimmung des Arztes.	Das Originalpräparat kann durch ein Generikum automatisch substituiert werden; die Substitution zwischen wirkstoffgleichen Generika ist ebenfalls möglich.
Unter Patentschutz?	Ja, für eine begrenzte Zeit	Nein: Vermarktung erst nach Patentablauf beim Originalpräparat möglich	Nein: Vermarktung erst nach Patentablauf beim Originalpräparat möglich

Biosimilars im Wettbewerb am Markt

Biosimilars sind Nachahmerpräparate und tragen demzufolge nicht dazu bei, die medizinischen Möglichkeiten zu erweitern. Sie sind ausschließlich dazu gemacht, Anteile in einem bereits etablierten Marktsegment zu gewinnen und – aus Sicht von Ärzten und Krankenkassen – für einen Wettbewerb im Marktsegment zu sorgen, der Druck auf die Preise ausübt. Große Preisunterschiede, wie sie zwischen Generika und den entsprechenden Originalpräparaten (vor deren Patentablauf) gängig sind, sind allerdings bei Biosimilars nicht zu beobachten; dies liegt auch an den substantiellen Kosten für die klinische Entwicklung und für die komplexe Herstellung. Auch ist die medizinische Leistungsfähigkeit der Biosimilars begrenzt, denn sie bilden ja stets ältere Biopharmazeutika nach, zu denen es mitunter schon verbesserte Biopharmazeutika der zweiten Generation gibt. In diesen Fällen müssen Ärzte abwägen, ob der medizinische Vorteil der neueren Präparate die höheren Kosten gegenüber einem Biosimilar aufwiegt.

Bislang gibt es in Deutschland Biosimilars in drei verschiedenen Arzneimittelklassen: Epoetin-Präparate, Filgrastime und Wachstumshormon.

Für einen sicheren Einsatz von Biopharmazeutika

Die Unterschiede zwischen Originalpräparat und Biosimilar sind nicht nur theoretischer Natur, sondern können auch therapeutisch relevant sein: Von nominell in der Wirkstärke gleichen Biopharmazeutika wird mitunter in der Praxis eine unterschiedliche Dosis benötigt, um einen medizinisch relevanten Zielwert zu erreichen; Nebenwirkungen, die bei dem einen Präparat selten sind, treten beim anderen häufiger auf. Gleiches gilt für den Unterschied zwischen verschiedenen Biosimilars. Deshalb ist es nötig, im Verordnungsalltag die folgenden Maßnahmen im Interesse der Patientensicherheit konsequent einzuhalten:

„Who is who“

In schon länger etablierten medizinischen Anwendungsgebieten kann eine ganze Reihe von Biopharmazeutika konkurrieren. Hier ein Überblick:

- Da ist zunächst das **erste Originalpräparat**, mit dem ein neues Therapieprinzip in die Behandlung einer bestimmten Krankheit eingeführt wurde.
 - Neben diesem kann es noch **weitere Originalpräparate der 1. Generation** geben, die von anderen Unternehmen unabhängig vom ersten für die gleiche Anwendung mit vollem Studienprogramm entwickelt wurden.
 - Zu jedem Originalpräparat der 1. Generation kann es mehrere **Biosimilars** von verschiedenen Herstellern geben. Diese sind untereinander und gegenüber dem Originalpräparat ähnlich, aber nicht gleich.
 - Jedes der genannten Präparate – sei es ein Biosimilar oder ein Originalpräparat – kann nicht nur mit einer Erstmarke, sondern auch noch mit ein oder mehreren **Zweitmarken** in Erscheinung treten: In diesem Fall unterscheiden sich zwar die Produktnamen und Vertriebsfirmen, die Produkte selbst kommen jedoch aus ein und derselben Produktionsstätte und sind somit identisch – und folglich auch untereinander automatisch substituierbar. Solche Zweitmarken werden angemeldet, um weitere Firmen in die Vermarktung einbeziehen zu können.
 - Schließlich kann es auch noch **Originalpräparate der 2. Generation** geben. Sie dienen zwar dem gleichen Anwendungszweck, sind aber dank gezielter Veränderungen an Wirkstoff oder Formulierung in einigen Kriterien den Präparaten der 1. Generation überlegen. Biosimilars zu dieser Präparategeneration dürfen ebenfalls erst nach Patentablauf vermarktet werden.
-

- Produktgenaue Dokumentation des verordneten Biopharmazeutikums in den Krankenakten durch den Arzt** und ebenso in den Spontanmeldungen über den Verdacht einer unerwünschten Arzneimittelwirkung. Denn nur so lässt sich z.B. im Falle einer Unverträglichkeitsreaktion sofort erkennen, welches Biopharmazeutikum der Patient genau erhalten hat. Arzt und Behörden können darauf aufbauend geeignete Gegenmaßnahmen einleiten. Die genaue Dokumentation wird seit 2009 von der EMA für alle Epoetin-Präparate verlangt. Der vfa tritt dafür ein, dass dies auch für alle anderen Biosimilars und die entsprechenden Originalpräparate gelten soll.
- Produktgenaue Abgabe des verordneten Biopharmazeutikums in der Apotheke und keine automatische Substitution durch ein Präparat mit nur ähnlichem Wirkstoff (automatische Substitution ist nur bei Zweitmarken möglich, da diese untereinander identisch sind).** Diese Vorgabe ist seit Januar 2010 Bestandteil des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung zwischen GKV-Spitzenverband und den Mitgliedern des Deutschen Apotheker Verbands (DAV). Daraus leitet sich ab, dass die Krankenkasse auch nicht verlangen kann, dass ein Apotheker automatisch substituiert, wenn sie mit dem Hersteller eines anderen, ähnlichen Präparats einen Rabattvertrag abgeschlossen hat.
- Keine Mindestquoten für die Verordnung von Biosimilars.** Ärzte sind grundsätzlich gehalten, bei der Verordnung primär die medizinischen Aspekte, aber auch die Wirtschaftlichkeit zu beachten. Quotenvorgaben nehmen dem Arzt jedoch einen Teil seiner notwendigen medizinischen Entscheidungsfreiheit zugunsten wirtschaftlicher Aspekte. Zudem lassen sie Unterschiede zwischen Originalpräparaten und Biosimilars außer Acht und könnten auch medizinisch unangebrachte Produktwechsel zum potenziellen Nachteil von stabil und sicher eingestellten Patienten bewirken.

Zugelassene Epoetin-Präparate mit Wirkstoff- und Markennamen (Stand: November 2010)



Die obenstehende Grafik erläutert dies am Beispiel der bislang zugelassenen Epoetin-Präparate.

Unter www.vfa.de/biosimilars listet der vfa alle zugelassenen Biosimilars mit zugehörigen Zweitmarken und Originalpräparaten auf.



Der deutsche Markt für Biopharmazeutika

Im Jahr 2009 konnten die Hersteller mit Biopharmazeutika in Deutschland einen Umsatz von knapp 4,7 Milliarden Euro erwirtschaften (im Apotheken- und Krankenhausmarkt).¹ Das entsprach 16% der Herstellerumsätze im gesamten deutschen Pharmamarkt und einer moderaten Steigerung von gut 5% gegenüber dem Vorjahr.

Damit hat sich das Umsatzwachstum über die letzten Jahre deutlich abgeschwächt: 2006 und 2007 war es noch zweistellig gewesen, und selbst im ersten Krisenjahr 2008 hatte es noch 9% betragen.

Wie die Analyse nach Therapiegebieten zeigt (siehe Diagramm), dominieren die Bereiche **Stoffwechsel** mit 26% (vor allem durch Insuline) und **Immunologie**² mit 24%. In der Immunologie sind insbesondere die Biopharmazeutika gegen rheumatische Erkrankungen – allen voran die TNF-Hemmer (siehe S. 9) – umsatzstark. Es folgen die Therapiegebiete **Onkologie** mit 16% und **Zentrales Nervensystem** mit 14%. Viele Biopharmazeutika für letzteres Marktsegment dienen der Behandlung von Multiple Sklerose-Patienten.

Unterversorgung

Einige Biopharmazeutika erreichen in Deutschland längst nicht alle Patienten, denen sie nutzen könnten. Die Gründe dafür sind sehr unterschiedlich.

Auffällig ist die Situation im Therapiegebiet Rheumatoide Arthritis. So wurden 2008 in Deutschland nur 8% der etwa 800.000 Patienten mit dieser Krankheit mit Biopharmazeutika (v.a. TNF-Hemmern) behandelt, in Spanien aber 17%, in Irland und Belgien 20% und in Norwegen sogar

¹ Gerechnet zu Herstellerabgabepreisen; aus: Michl, D., Heinemann, A.: BCG-Report Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2010. München (2010).

² Ohne Anwendungsgebiet Multiple Sklerose, die im Rahmen dieser Betrachtung den Krankheiten des Zentralen Nervensystems (ZNS) zugerechnet wird.



Im Lager eines
Arzneimittelgroß-
händlers

28%.¹ Die Ursachen dafür sind vielschichtig: Ein Einflussfaktor ist die Dauer, bis Patienten in die Behandlung durch einen in der Rheumatherapie erfahrenen Arzt gelangen. Denkbar ist auch – und dies gilt gleichermaßen für die Unterversorgung in anderen Therapiegebieten –, dass hier die zahlreichen Restriktionen für Ärzte beim Verordnen von Medikamenten ihren Niederschlag finden. Zu diesen zählen u. a. die begrenzten Ausgabenvolumina (Richtgrößen) für ärztlich zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen verschriebene Arzneimittel, bei deren Überschreitung dem Arzt Regresszahlungen drohen.

Auch die knapp 8 Millionen Patienten mit Osteoporose werden häufig nur unzureichend behandelt. So erhielten 2003 nur 22% der Patienten eine Osteoporose-spezifische Therapie.² Bei 75% der Patienten unterbleibt die Therapie selbst nach einem ersten Knochenbruch, der sich auf Osteoporose zurückführen lässt. Unter den Medikamenten, mit denen sich Osteoporose bekämpfen und die Knochenfestigkeit wieder verbessern ließe, finden sich drei Biopharmazeutika. Würden nur 50% der Knochenbrüche durch präventive Behandlung vermieden, könnten einer Studie³ zufolge in Deutschland ca. 2 Milliarden Euro pro Jahr gespart werden. Es ist nicht nachvollziehbar, weshalb von dieser Möglichkeit nicht Gebrauch gemacht wird. Auch die Lysetherapie, mit der sich Blutgerinnsel auflösen lassen, erreicht nur rund 4–6% der Patienten, die einen Schlaganfall aufgrund eines

verschlossenen Hirngefäßes erleiden. Grund dafür ist in diesem Falle, dass bislang eine Therapie nur im Zeitfenster von 3 Stunden ab Einsetzen der Symptome als medizinisch angezeigt angesehen wurde und nur rund ein Drittel der Patienten die Klinik in dieser Zeit erreicht; und auch dann ist weitere Zeit für die Diagnosestellung nötig. Durch Aufklärungskampagnen in der Bevölkerung („Zeit ist Hirn“), optimierte Abläufe in den Stroke Units der Kliniken sowie eine Ausweitung des Behandlungszeitfensters aufgrund neuer Studienergebnisse auf 4,5 Stunden soll sich die Situation künftig bessern.

Medikamente können nur wirken, wenn sie die Patienten auch erreichen. Deshalb setzt sich der vfa dafür ein, dass innovative Arzneimittel – darunter Biopharmazeutika – den Patienten, die sie benötigen, auch verschrieben werden. Dies ist zum Nutzen für die Patienten und auch gesamtgesellschaftlich relevant, lassen sich doch dadurch Folgekosten wie Krankenhausaufenthalte, Frühverrentungen oder Produktivitätsverluste vermeiden.

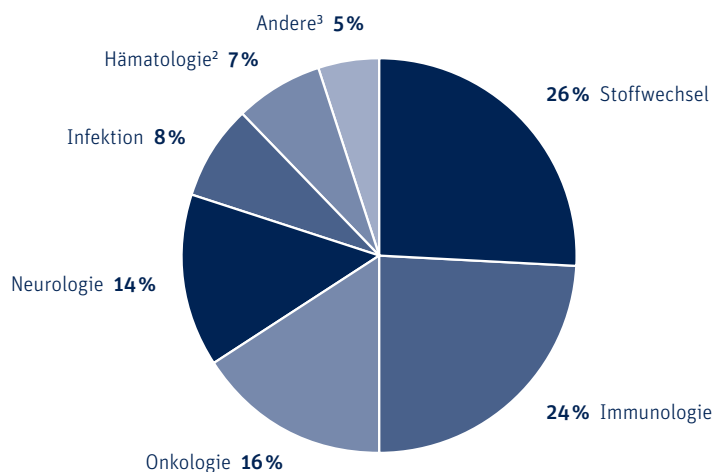
¹ Kobelt, G., Kasteng, F.: Access to Innovative Treatments in Rheumatoid Arthritis in Europe – a Report for the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). www.comparatorreports.se (2009).

² Häussler, B., et al.: Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland. Ergebnisse der BoneEVA-Studie. *Deutsches Ärzteblatt* 103(39), A 2542–2548 (2006).

³ Oberender, P.O., Fritschi, D.A.: Disease Management und Osteoporose: Versorgungsmängel bei einer relevanten Frauenkrankheit. *Deutsches Ärzteblatt* 100(25), A 1728–1731 (2003).

Umsatz¹ mit Biopharmazeutika in Deutschland 2009 (Apotheken- und Krankenhausmarkt)

Aufteilung nach Therapiegebieten (Gesamtausgaben: 4.673 Mio. Euro)



¹ zu Herstellerabgabepreisen

² ohne hämatologische Onkologie, die der „Onkologie“ zugerechnet ist

³ u. a. Gastroenterologie, Dermatologie, Urologie etc.

Quelle: Michl, D., Heinemann, A.: BCG-Report Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2010. München (2010).

Biopharmazeutika von morgen

Biopharmazeutika werden vor allem gegen schwere Krankheiten entwickelt, bei denen neuartige oder verbesserte Behandlungsmöglichkeiten dringend benötigt werden. Weltweit sind derzeit mehr als 550 neue rekombinante Wirkstoffe in klinischer Erprobung oder im Zulassungsverfahren. Dazu kommt noch eine Reihe von Medikamenten, bei denen DNA oder davon abgeleitete Substanzen selbst zum Wirkstoff werden. An einigen Beispielen soll deutlich werden, was Biopharmazeutika für die Medizin der Zukunft leisten können.

Alzheimer

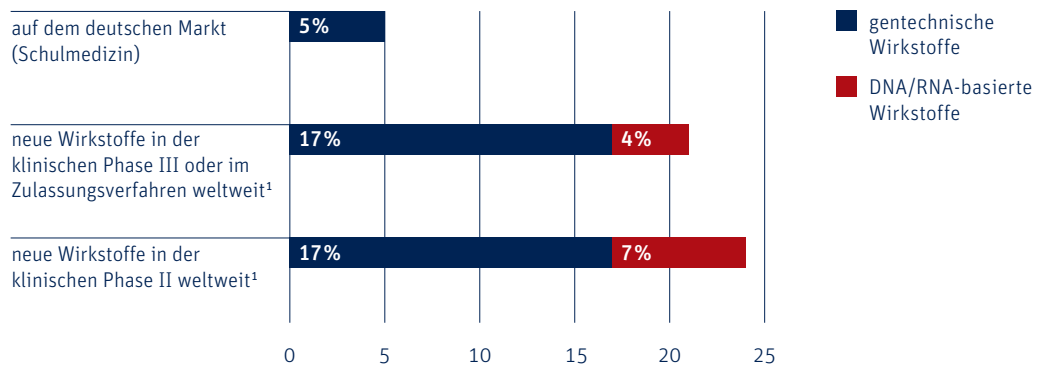
Demenz-Erkrankungen nehmen weltweit zu. 2050 dürften allein in Deutschland rund 1,8 Millionen Kranke an der Alzheimer-Demenz leiden. Die vorhandenen Medikamente können den fortschreitenden Verfall von Intellekt und Persönlichkeit nur für kurze Zeit aufhalten.

Typisch für diese Krankheit sind Proteinklumpen zwischen den Gehirnzellen, die Amyloid-Plaques.

Mehrere Unternehmen testen derzeit monoklonale Antikörper, die den Abbau dieser Plaques veranlassen. Ebenfalls getestet werden rekombinante therapeutische Impfstoffe, die im Gehirn eine Immunreaktion mit dem gleichen Effekt hervorrufen sollen. Es besteht Hoffnung, damit auch das Fortschreiten der Krankheit weiter hinaus zu zögern. Mit Ergebnissen ist in den nächsten Jahren zu rechnen.

Gentechnische und DNA/RNA-basierte Wirkstoffe auf dem Markt und in Entwicklung

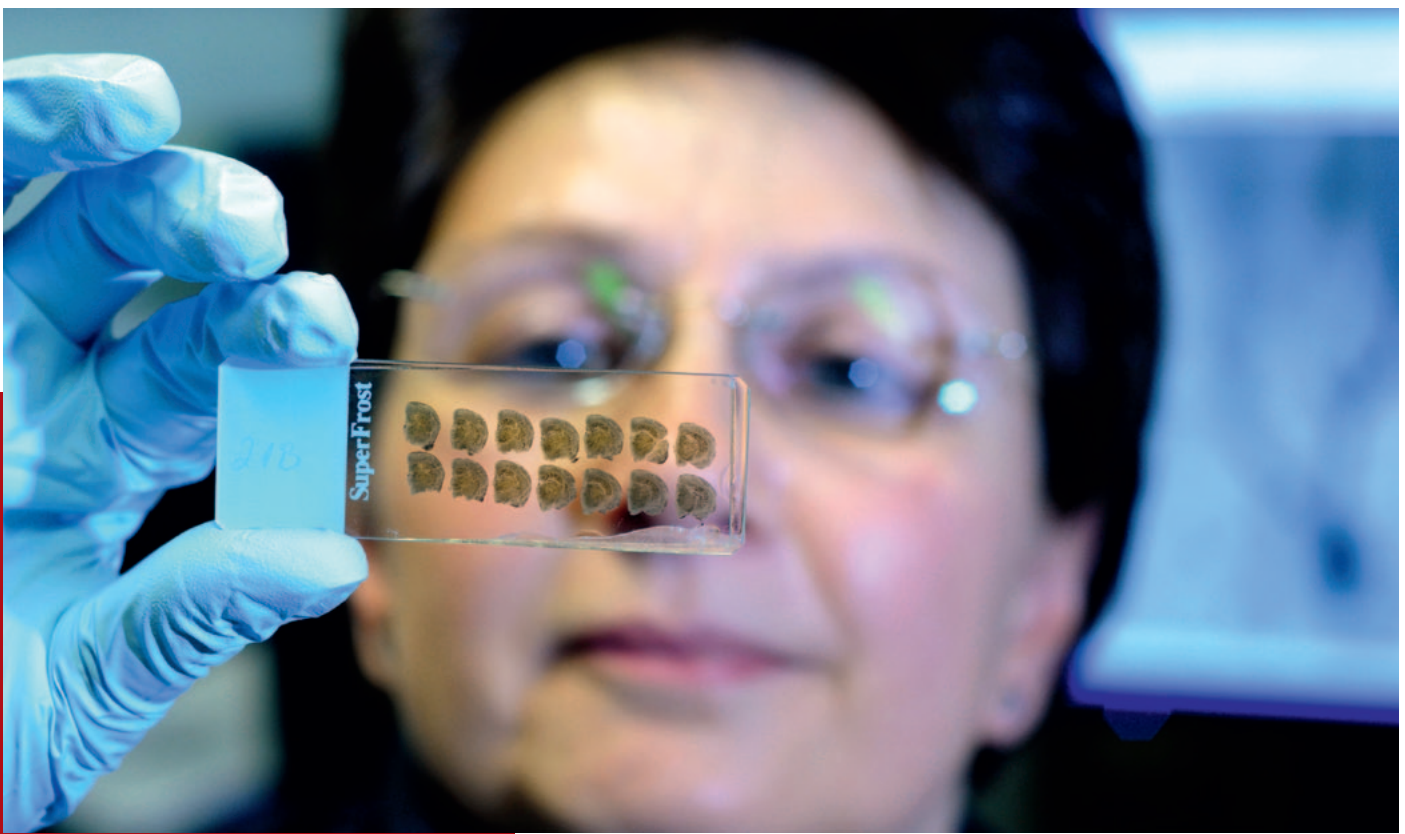
Anteil an allen Wirkstoffen



¹ ohne Biosimilars

Stand: September 2010

Quellen: www.vfa.de/gentech, Rote Liste (Markt), PharmaProjects Database (Entwicklungsprojekte)



Forscher suchen im Gewebe nach neuen Ansatzmöglichkeiten für neuartige Biopharmazeutika gegen Alzheimer, Krebs und andere Krankheiten.

Neuartige Aktiv-Impfstoffe

Vielen Infektionskrankheiten lässt sich noch immer nicht vorbeugen. Dank Gentechnik sind nun aber u. a. neuartige Schutzimpfungen gegen die hierzulande häufigen Hirnhautentzündungen durch B-Meningokokken sowie gegen Malaria, Tuberkulose und Dengue-Fieber in Entwicklung. Die Aktiv-Impfstoffe mit ihren rekombinanten Antigenen aktivieren das Immunsystem für Jahre bis Jahrzehnte.

Der am weitesten fortgeschrittene Malaria-Impfstoff ist speziell für Kleinkinder in Entwicklungsländern bestimmt, weil diese am meisten gefährdet sind. Bis 2013 könnte der Impfstoff zugelassen sein und dann möglicherweise die Todesrate halbieren.

Prävention von Diabetes Typ 1

Bei Diabetes Typ 1 vernichtet das Immunsystem – meist schon im Kindes- oder Jugendalter – binnen eines halben Jahres die körpereigenen Insulinproduzierenden Zellen. Die Betroffenen sind dann lebenslang auf Insulininjektionen angewiesen. Nun erproben mehrere Unternehmen Biopharmazeutika – darunter Antikörper –, die das Immunsystem „zur Raison“ bringen sollen. Vielleicht ist Diabetes Typ 1, rechtzeitig erkannt, in einigen Jahren kein unabwendbares Schicksal mehr!

Krebstherapie

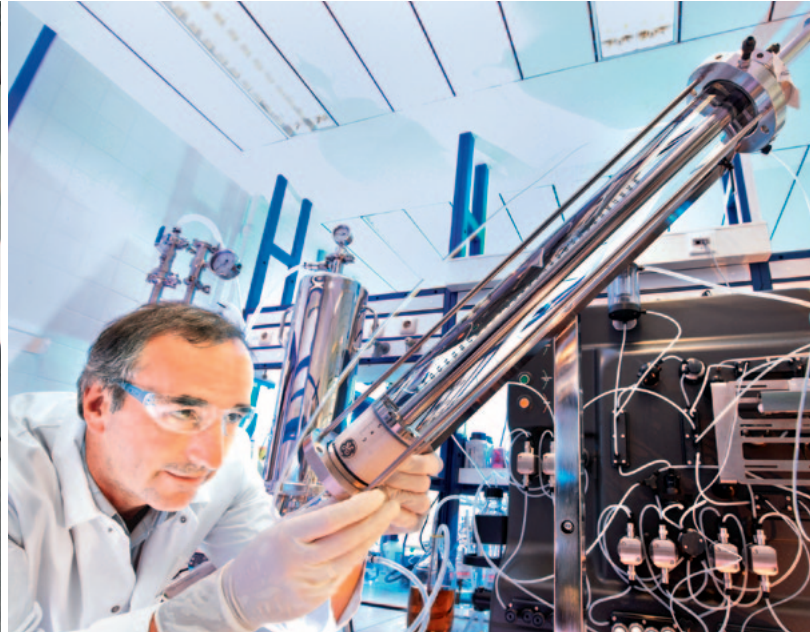
Fast 30% aller neuen Biopharmazeutika, die derzeit die klinische Erprobung oder das Zulassungsverfahren durchlaufen, dienen der Tumorthherapie.¹ Viele davon basieren auf Antikörpern, die sich gezielt an bestimmte Oberflächenproteine binden, die bei einer bestimmten Tumorart häufig auftreten. Parallel zum Medikament wird dann häufig auch ein Test entwickelt, mit dem das betreffende Oberflächenprotein nachgewiesen werden kann. Gentechnik ermöglicht zudem die Herstellung von therapeutischen Impfstoffen, die das Immunsystem eines Patienten in den Kampf gegen die Tumorzellen einbeziehen sollen. Mehrere solcher Impfstoffe – u. a. gegen den schwarzen Hautkrebs (Melanom), Lungen- und Brustkrebs – werden derzeit in Studien erprobt. Ein erster Impfstoff zur Therapie von Prostatakrebs hat in den USA im April 2010 die Zulassung erhalten.

Die meisten dieser Impfstoffe haben eine festgelegte Zusammensetzung, die von „typischen“ Patienten mit einer bestimmten Tumorart abgeleitet ist; damit können sie bei vielen, aber nicht bei allen Patienten wirken. Einige andere Impfstoffe, darunter auch der o.g. Prostatakrebsimpfstoff, werden hingegen patientenindividuell zubereitet. Zentraler Bestandteil sind die Oberflächenproteine der Krebszellen des einzelnen Patienten.

¹ Michl, D., Heinemann, A.: BCG-Report Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2010. München (2010).



Gentechnische Wirkstoffe lassen sich auch durch Tabakpflanzen produzieren. Die geernteten Blätter werden erst püriert...



...dann werden die Wirkstoffe daraus mit aufwendiger Technik extrahiert.

Statt sie aus Tumorgewebe zu gewinnen, kann man sie künftig vielleicht auch in Tabakblättern nachproduzieren, denen dafür vorübergehend die Erbinformation vom Patiententumor übertragen wird. Dieses Verfahren wird derzeit von einem deutschen Unternehmen erprobt.

Produktion mit transgenen Pflanzen und Tieren

Neben tierischen Zellen, Hefen und Bakterien könnten demnächst also auch Pflanzenzellen in der gentechnischen Wirkstoffproduktion im Fermenter Einzug halten.

Daneben gibt es auch Versuche, rekombinante Wirkstoffe (darunter auch monoklonale Antikörper, die „Plantibodies“) in ganzen Pflanzen zu erzeugen, die dazu gentechnisch verändert, „transgen“ gemacht werden. Befürworter versprechen sich davon eine preiswertere Produktion; Skeptiker verweisen auf die schwankenden Wetterbedingungen, die im Freiland die Produktion eines einheitlichen Endprodukts vereiteln. Auch das Risiko von Ernteausfällen durch Hagel, Schädlinge und Pflanzenkrankheiten ist gegeben.

Die Produktion biopharmazeutischer Wirkstoffe mit transgenen Tieren ist ebenfalls möglich. Es sind bereits zwei Präparate mit rekombinanten Proteinen zugelassen, die transgene Ziegen bzw. Kaninchen mit ihrer Milch abgeben.

Weitere Projekte laufen. Die Zucht größerer Herden dauert allerdings viele Jahre.

Der vfa sieht bei transgenen Tieren und Pflanzen für die Herstellung biopharmazeutischer Wirkstoffe grundsätzlich keine besonderen rechtlichen oder ethischen Probleme. Im Sinne des Verbraucherschutzes muss aber sichergestellt sein, dass sich die übertragenen Gene nicht unkontrolliert verbreiten und keine Bestandteile der Produktionsorganismen versehentlich in Nahrungsmittel gelangen. Bei Pflanzen erfordert dies Maßnahmen wie die Produktion ausschließlich innerhalb von Gewächshäusern oder die Verwendung unfruchtbarer Pflanzen. Außerdem sollten im Freiland möglichst keine Nahrungs- und Futterpflanzen für die Wirkstoffherstellung verwendet werden.

DNA- und RNA-basierte Wirkstoffe

Die Fortschritte der Genetik und Molekularbiologie haben die Grundlage für Biopharmazeutika mit ihren rekombinanten Protein-Wirkstoffen gelegt. Sie haben aber mittlerweile auch zu anderen Arten von Wirkstoffen geführt, die in der Zukunft eine wichtige Rolle spielen könnten. Diese Wirkstoffe sind von den Erbsubstanzen DNA oder RNA abgeleitet. Vom Wirkprinzip her gibt es mittlerweile viele sehr unterschiedliche Wirkstoffklassen. Hier einige Beispiele:

Antisense-Wirkstoffe

Antisense-Moleküle sind imstande, zeitweilig im Körper die Bildung eines ganz bestimmten Proteins (z. B. eines Enzyms, Rezeptors oder Botenstoffs) zu verhindern, indem sie die Nutzung des zugehörigen Gens unterdrücken. Diese Wirkstoffe, die natürlichen RNA-Molekülen nachempfunden sind, lassen sich auf das betreffende Gen hin maßschneidern. Derzeit wird in klinischen Studien unter anderem erprobt, ob sich auf diese Weise Hirntumore behandeln lassen. Ein erstes Antisense-Medikament wurde 1999 zugelassen. Mit der Zulassung weiterer Antisense-Medikamente ist frühestens in einigen Jahren zu rechnen. Einige deutsche Unternehmen und Forschergruppen zählen zu den führenden in der Welt auf diesem Innovationsgebiet.

Gentherapie

Die Gentherapie wird insbesondere für Patienten mit Erbkrankheiten entwickelt. Mit ihrer Hilfe sollen Körperzellen mit einem Gen ausgestattet werden, das als Ersatz für das defekte eigene Gen dient. Es kommen dafür insbesondere Knochenmark-Stammzellen in Betracht, die sich leicht entnehmen, im Labor mit DNA-Abschnitten mit dem betreffenden Gen ausstatten und anschließend zurücktransplantieren lassen. Sie vermehren sich lebenslang weiter, so dass der Eingriff nicht wiederholt werden müsste.

In Studien wurden einige Patienten schon erfolgreich gentherapiert. In manchen Fällen führte das allerdings zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie z. B. Leukämie. Deshalb wird weiter nach Techniken für eine gefahrlose Gentherapie gesucht.

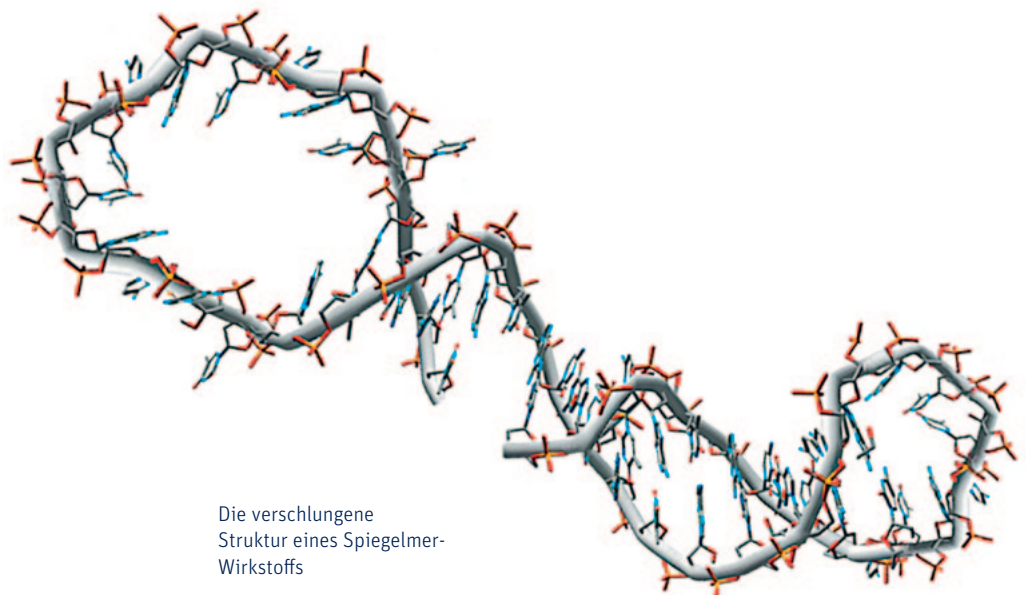
DNA-Impfstoffe

Gewöhnliche Impfstoffe enthalten Antigene, d. h. Erregerbestandteile, die das Immunsystem abwehrbereit gegen den betreffenden Erreger machen. DNA-Impfstoffe enthalten stattdessen DNA-Stücke mit Genen für die relevanten Antigene. Die eigentlichen Antigene werden erst nach dem Impfen von einigen Körperzellen gebildet, die aus der Injektionslösung DNA-Stücke aufgenommen haben. Ein DNA-Impfstoff gegen die Tropenkrankheit Leishmaniose wird derzeit in Deutschland entwickelt.

Spiegelmer

Bei Spiegelmeren wird RNA als Baumaterial für Wirkstoffmoleküle genutzt, die sich ähnlich wie Antikörper an bestimmte Zielmoleküle im Körper heften können. Anders als gewöhnliche RNA kann aber Spiegelmer-RNA im Körper nicht rasch abgebaut werden, weil ihre Atome konsequent spiegelverkehrt angeordnet sind. Die Spiegelmer-Technik wurde in Deutschland erfunden.

Spiegelmer-Wirkstoffe werden derzeit in klinischen Studien gegen Diabetes-Typ-2-bedingte Folgeerkrankungen wie Nierentzündung und zur verbesserten Gewinnung blutbildender Stammzellen sowie in der Onkologie erprobt.



Was der Biotech-Standort Deutschland braucht

Deutschland ist nach spätem Start heute in der medizinischen Biotechnologie gut aufgestellt. Um diese Position nicht nur zu verteidigen, sondern weiter auszubauen, ist unvermindert großes Engagement der Unternehmen nötig, aber auch ein wirtschafts- und gesundheitspolitisches Umfeld, das ihre Arbeit honoriert. Nur dann wird es möglich sein, Deutschland bis 2015 zum führenden Standort Europas für medizinische Biotechnologie zu machen.

Deutschland hat sich in der medizinischen Biotechnologie zuerst als Produktionsland einen Namen gemacht, beginnend mit der ersten kommerziellen Fermentierung eines Wirkstoffs gegen Blutgerinnsel ab 1987. Heute werden in Deutschland 19 zugelassene biopharmazeutische Wirkstoffe und zahlreiche weitere für klinische Prüfungen hergestellt.

Als Standort für ihre gentechnische Wirkstoffforschung wählten Firmen in der Gründerzeit der 1980er und frühen 1990er Jahren meist lieber die USA, wo die Akzeptanz dafür größer und der Kontakt zu den Pionieren der Gentechnik und zu wichtigen Start-Up-Firmen leichter herzustellen war.

Aufholjagd

Doch dann begann eine beispiellose Aufholjagd. Einen wesentlichen Beitrag dazu leistete Mitte der 1990er Jahre der BioRegio-Wettbewerb des Bundesforschungsministeriums. Er beförderte die Gründung zahlreicher Biotech-Start-Ups und die

Beschäftigung mit der Biotechnologie in vielen Universitäten und Forschungseinrichtungen und führte darüber hinaus zur Selbstorganisation etlicher Biotech-Regionen in Deutschland. Verschiedene Anschlussprogramme wie BioChance und BioChancePlus haben seither dazu beigetragen, diesen Erfolg zu festigen. Mittlerweile ist medizinische Biotechnologie die Domäne von 380 kleinen, mittleren und großen Unternehmen geworden. Erste Eigenentwicklungen deutscher Start-Up-Unternehmen haben die Zulassung erreicht, darunter der erste trifunktionale Antikörper (gegen Bauchwassersucht, einer Komplikation bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen). Viele weitere Wirkstoffe, die hierzulande erfunden wurden oder an deren früher Entwicklung Labors in Deutschland beteiligt waren, werden derzeit in klinischen Studien erprobt. Viele davon sind monoklonale Antikörper und davon abgeleitete Moleküle, andere sind DNA- und RNA-Abkömmlinge (siehe S. 20).

Wie wird man Biotechniker oder Biopharmazeutika-Forscher?

„Wir nehmen auch Quereinsteiger: Bierbrauer und Käsemacher bringen gute Voraussetzungen für die Arbeit in der biopharmazeutischen Produktion mit.“ So berichtete kürzlich die Personalabteilung eines Unternehmens. Längst gibt es aber auch direkte Wege in das industrielle Berufsfeld der medizinischen Biotechnologie, in dem in Deutschland schon mehr als 34.600 Menschen tätig sind – auf hoch qualifizierten Arbeitsplätzen. Es sind insbesondere Naturwissenschaftler (Biotechnologen, Biologen, Chemiker, Biochemiker u.a.), Ingenieure und Absolventen technischer Ausbildungsberufe.

Ihre *Techniker der Fachrichtung Biotechnik* oder *Produktionsfachkräfte für Biotechnik* bilden pro-

duktionsstarke Firmen großenteils selbst aus – in Zusammenarbeit mit Fachschulen für Technische Assistenten. Grundlage für diese Weiterbildung ist meist eine abgeschlossene Ausbildung zum Laboranten, Chemikanten oder Pharmakanten. Eine Übersicht gibt die vom Bundesforschungsministerium initiierte Plattform www.biotechnologie.de in der Rubrik „Ausbildung“. Ebenso findet man dort und unter www.master-bio.de Angaben zu Studiengängen für alle, die eine akademische Tätigkeit in der biotechnologischen Forschung, Produktion oder im Management anstreben. Die zahlreichen Studiengänge und Ausbildungsangebote tragen wesentlich zur internationalen Bedeutung Deutschlands in der Biotechnologie bei.

Einbau eines neuen Fermenters zur Insulinproduktion in Frankfurt a.M.



Die Studien werden international durchgeführt – unter wesentlicher Beteiligung deutscher Kliniken, so dass Deutschland in Europa führend bei der Zahl klinischer Medikamenten-Studien und Studieneinrichtungen ist.

Als förderlich für die medizinische Biotechnologie in Deutschland haben sich neben dem Engagement der Unternehmen auch folgende Faktoren erwiesen:

- das dichte Netz guter, z. T. exzellenter Hochschulen,
- die biomedizinischen Forschungszentren der Max-Planck-, Helmholtz-, Fraunhofer- und Leibniz-Gemeinschaft,
- die inzwischen 18 medizinischen Kompetenznetze zu verschiedenen Krankheitsgebieten,
- weitere gezielte Förderprogramme des Bundesforschungsministeriums wie das nationale Genomforschungsnetz NGFN oder GO Bio
- und die hohe Kompetenz der Zulassungsbehörden, insbesondere bei der wissenschaftlichen Beratung.

Bald dürften auch von den kürzlich gegründeten Nationalen Zentren der Gesundheitsforschung (u. a. zu Demenzerkrankungen, Diabetes und Krebs) wichtige Impulse ausgehen. Die Unternehmen schätzen hierzulande zudem die gut ausgebildeten Fachkräfte (siehe Kasten).

Eines der aktuell wichtigsten Förderprogramme ist BioPharma – das Flaggschiff innerhalb der mit insgesamt 800 Millionen Euro ausgestatteten Pharma-Initiative des Bundesforschungsministeriums. Das Programm unterstützt bis 2012 unternehmerisch geführte Konsortien, die strategische Konzepte für eine effiziente Entwicklung von Biopharmazeutika erstellen und umsetzen. So wird eine enge Zusammenarbeit von großen Pharma-Unternehmen, Biotech-Start-Ups und öffentlichen Forschungseinrichtungen gefördert.

Gefragte Güter auf dem Weltmarkt

Auch die „Hightech-Strategie 2020 für Deutschland“ der Bundesregierung vom Juli 2010 erkennt in der Biotechnologie eine Schlüsseltechnologie: Von einer führenden Position auf diesem Gebiet hänge entscheidend die Zukunftsfähigkeit der deutschen Wirtschaft ab, heißt es darin.

Diese Einschätzung teilt der vfa. Denn im Zeitalter der Globalisierung kann Deutschland mit seinem vergleichsweise hohen Kostenniveau vornehmlich durch forschungsintensive, hochwertige Produkte und Dienstleistungen bestehen; und dies auch nur dann, wenn sich dafür Kunden in aller Welt finden.

Biopharmazeutika, die neue Therapieoptionen eröffnen, sind Produkte ganz in diesem Sinne.

Nationen im Wettbewerb

Deutschland ist natürlich nicht das einzige Land, das seine medizinische Biotechnologie fördert. Auch Wettbewerber wie Großbritannien, Frankreich, Singapur und Indien haben große Anstrengungen unternommen, um als Biotech-Standort attraktiver zu werden. Ein wichtiges Instrument ist dabei die steuerliche Forschungsförderung, bei der Firmen ihre Forschungsaufwendungen auf die Steuerschuld anrechnen lassen können (oder anteilig erstattet bekommen). Deutschland gereicht es zusehends zum handfesten Nachteil für Ansiedlungs- und Erweiterungsvorhaben, dass es sich diesem de facto-Standard der allgemeinen Forschungsförderung noch nicht angeschlossen hat.

In Europa bis 2015 die Führung übernehmen

Deutschland hat das Potenzial, bis 2015 zum führenden Standort Europas in der medizinischen Biotechnologie zu werden. Bei der Produktion hat es das ja schon geschafft. Bei der Zahl von Mitarbeitern und Projekten für neue Medikamente muss es noch aufholen. Das bedarf großer Anstrengungen der Unternehmen, aber auch angemessener Rahmenbedingungen. Deshalb sollten insbesondere die folgenden Schritte eingeleitet werden:

- Nötig ist eine Innovationspolitik aus einem Guss, die Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik integriert. Es muss ein Ende haben, dass Deutschland z.B. einem Unternehmen, das es bei der Produktentwicklung noch gefördert hat, den Markteintritt erschwert, indem es Ärzten mit Ausgabenvolumina und ähnlichen Restriktionen

die Hände bindet. Stattdessen sollten künftig bestimmte Verordnungen automatisch als Praxis-besonderheit eingestuft und nicht auf das normale Ausgabenvolumen angerechnet werden.

- Das gilt in besonderem Maße für Orphan Drugs, also Medikamente gegen seltene Krankheiten, von denen etliche Biopharmazeutika sind. Weil sie selten verordnet werden, kann ihre Entwicklung nur durch einen höheren Preis amortisiert werden. Dieser sollte nicht dem Arzt zur Last gelegt werden, da ansonsten Patienten mit seltenen Krankheiten benachteiligt wären.
- Mittelfristig muss das Gesundheitswesen dereguliert und auf Wettbewerb ausgerichtet werden – mit dezentralen Vertragslösungen zwischen Herstellern und Krankenkassen.
- Die frühe Nutzenbewertung muss fair ausgestaltet werden. Es muss berücksichtigt werden, dass direkt nach der Zulassung noch keine umfassenden Erfahrungen aus der Praxis vorliegen können. Und die Kosten-Nutzen-Bewertung für Medikamente darf nicht rein auf physiologische Parameter und Therapiekosten fixiert sein, sondern muss aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive erfolgen: auch verminderter Arbeitsausfall, vermiedene Frühverrentung und verringerte Pflegekosten sind anzurechnen.
- Deutschland muss bei der steuerlichen Forschungsförderung mit seinen wichtigsten Wettbewerbern gleichziehen.

Eine führende Rolle Deutschlands in der medizinischen Biotechnologie wäre wirtschaftlich ein Vorteil für den Standort. Vor allem aber könnte sie dazu beitragen, dass Deutschland für den medizinischen Fortschritt – und damit für Patienten in aller Welt – weiter an Bedeutung gewinnt.

vfa bio – Biotechnologie im vfa

Der Interessengruppe für Biotechnologie im vfa, **vfa bio**, gehören Pharma- und Biotech-Unternehmen unterschiedlichster Größe an. Sie setzen sich gemeinsam



dafür ein, das medizinische und wirtschaftliche Potenzial der Biotechnologie zu nutzen und Deutschland zum führenden Standort für medizinische Biotechnologie in Europa zu machen. Einmal

pro Jahr veröffentlicht vfa bio mit einer Unternehmensberatung einen Report zur medizinischen Biotechnologie in Deutschland. Darin werden wirtschaftliche Kenngrößen wie Umsätze, Arbeitsplätze, Zulassungen und Entwicklungsprojekte analysiert. Zudem wird der Nutzen von Biopharmazeutika für Patienten mit verschiedenen Erkrankungen dargestellt.

Der Bericht kann über www.vfa-bio.de/publicationen kostenfrei bezogen werden. Weitere Informationen zur medizinischen Biotechnologie bietet: www.vfa-bio.de

Impressum

Herausgeber

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin

Druck

Ruksaldruck, Berlin

Stand

Dezember 2010

Weitere Medien des vfa finden Sie unter:

www.vfa.de/publikationen

Bildnachweis

Titel vfa/M. Joppen

S. 1 vfa

S. 3 Roche; International Cancer
Genome Consortium

S. 4 Roche; Sanofi-Aventis

S. 5 Boehringer Ingelheim

S. 6 Roche

S. 7 Sanofi-Aventis; vfa; Picture Alliance/dpa;
Trion Pharma

S. 8 vfa/Adler & Schmidt Kommunikations-Design

S. 9 Kinder-Rheumastiftung

S. 10 Novo Nordisk Pharma

S. 11 Roche/vfa; Amgen

S. 13 vfa

S. 16 ANZAG

S. 19 Abbott

S. 20 Bayer HealthCare

S. 21 NOXXON

S. 23 Sanofi-Aventis/M. Joppen

S. 24 The Boston Consulting Group

Moleküldaten für S. 8

Padlan, E.A.: Anatomy of the Antibody Molecule.
Mol. Immunol. 31, 169–217 (1994).

Fesik, S.W., et al.: *Biochemistry* 30, 6574–6583
(1991).

Carter, J.C., et al.: *Structure* 3, 615 (1995).

Wissenschaftliche Daten für S. 8 (Diagramm)

Andersson, H., et al.: Eight-Year Clinical Outcomes
of Long-Term Enzyme Replacement Therapy
for 884 Children with Gaucher Disease Type 1.
Paediatrics 122, 1182–1189 (2008).

Diagramme

Adler & Schmidt Kommunikations-Design

vfa
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
Telefon 030 206 04-0
Telefax 030 206 04-222
www.vfa.de