

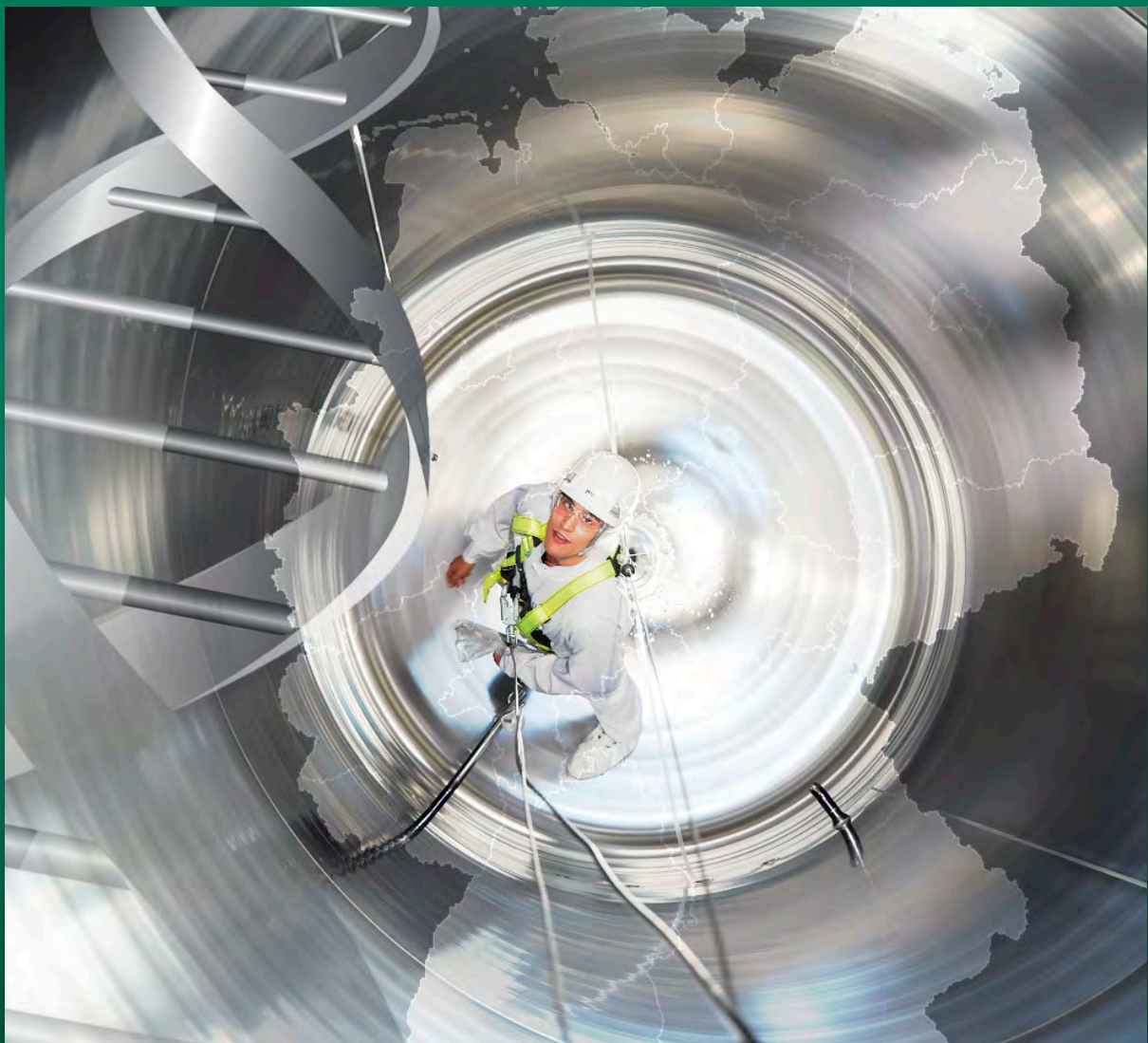
BCG

THE BOSTON CONSULTING GROUP

vfa. Die forschenden
Pharma-Unternehmen
bio

BIOTECH-REPORT

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2018



Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten, Produktion und Nutzen
für Patienten mit Stoffwechselerkrankungen

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



Foto: ©Roche, Fotograf: Jan Greune

Der vfa ist der Wirtschaftsverband der forschenden Pharma-Unternehmen in Deutschland. Er vertritt die Interessen von 42 weltweit führenden forschenden Pharma-Unternehmen und über 100 Tochter- und Schwesterfirmen in der Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik. Die Mitglieder des vfa repräsentieren mehr als zwei Drittel des gesamten deutschen Arzneimittelmarktes und beschäftigen in Deutschland mehr als 80.000 Mitarbeiter. Sie gewährleisten den therapeutischen Fortschritt bei Arzneimitteln und sichern das hohe Niveau der Arzneimitteltherapie. vfa bio vertritt die Biotechnologie-Interessen im vfa und setzt sich dafür ein, das medizinische und wirtschaftliche Potenzial der Biotechnologie zu nutzen und Deutschland zum führenden Biotechnologie-Standort Europas zu machen. vfa bio gehören derzeit 30 Unternehmen an.

BIOTECH-REPORT

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2018

Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten, Produktion und Nutzen
für Patienten mit Stoffwechselerkrankungen

JÜRGEN LÜCKE

MATHIAS BÄDEKER

MARKUS HILDINGER

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

Die Bestandsaufnahme umfasst die biotechnologischen Aktivitäten folgender Firmen in Deutschland:

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

Sofern nicht explizit anders ausgewiesen, umfasst der Begriff "Biopharmazeutika" Arzneimittel, deren Wirkstoffe mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden.

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

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

© 2018 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

5	Vorwort
6	Zusammenfassung
7	Executive Summary
8	Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland
23	Produktion von Biopharmazeutika
29	Nutzen von Biopharmazeutika für Patienten mit Stoffwechselerkrankungen
36	Stoffwechselerkrankungen: Weitere Volkskrankheiten
41	Seltene Stoffwechselerkrankungen
46	Devices (Applikationshilfen)
51	Ausblick und Empfehlungen
54	Abkürzungsverzeichnis
55	Quellen und verwendete Datenbanken

Vorwort

DAS ERSTE MITTELS GENTECHNIK hergestellte rekombinante Protein wurde in Deutschland 1982 zugelassen: Insulin aus gentechnisch veränderten Darmbakterien. Inzwischen sind Biopharmazeutika im medizinischen Alltag nicht mehr wegzudenken – sie helfen vielen Patientinnen und Patienten mit Krebs-, Autoimmun- und Stoffwechselerkrankungen, Minderwuchs, Gerinnungsstörungen, Schlaganfall und diversen seltenen Erkrankungen. Und sie schützen Gesunde vor Infektionskrankheiten.

Umso erfreulicher ist es, dass Deutschland weltweit ein führender Produktionsstandort für Biopharmazeutika ist: Wir sind auf Platz 2, was die Produktvielfalt betrifft – allerdings nur noch auf Platz 3 bei den Fermenterkapazitäten. Andere Länder holen auf bzw. überholen uns, denn die USA, Südkorea und Singapur, aber auch EU-Länder wie Österreich oder Irland haben deutlich kompetitivere steuerliche Bedingungen für den investitionsintensiven Bau neuer Anlagen als Deutschland. Schon allein deshalb können und dürfen wir uns nicht entspannt zurücklehnen, sondern sollten alles daran setzen, die gute Position Deutschlands in der Biopharmazeutika-Produktion möglichst noch weiter auszubauen. Die Expertise und viele hochmotivierte sowie äußerst qualifizierte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter haben wir auf jeden Fall schon. Aber die Konkurrenz aus anderen Ländern bei Standortentscheidungen wächst, sodass alle Betei-

ligten gemeinsam daran arbeiten sollten, den Standort Deutschland auch für die Zukunft wettbewerbsfähig aufzustellen.

Unter dem Strich gibt es für die Pharma- und Biotech-Firmen noch sehr viel zu tun: Der medizinische Bedarf ist hoch, denn noch immer sind viele Krankheiten nicht oder nicht hinreichend gut therapierbar. In unserem diesjährigen Biotech-Report schauen wir im Detail auf Stoffwechselerkrankungen – Volkskrankheiten wie Diabetes, Osteoporose, Hypercholesterinämie und Gicht ebenso wie seltene Stoffwechselerkrankungen. Unabhängig vom jeweiligen Anwendungsgebiet bräuchten wir in Deutschland endlich eine gesamtgesellschaftliche Betrachtungsweise bei der Bewertung neuer Medikamente, um wegzukommen von der isolierten Betrachtung einzelner Kostenblöcke. Denn der Nutzen innovativer Arzneimittel geht meist über den einzelnen Patienten hinaus und kommt auch den Angehörigen, der Wirtschaft und der Gesellschaft zugute.

Mit Blick auf all diese Punkte begrüßen wir die im Koalitionsvertrag festgehaltene Agenda "Von der Biologie zur Innovation" und hoffen, dass sie wichtige Impulse setzen und Weichen stellen wird für mehr Innovationen und biopharmazeutische Produktion "made in Germany" – zum Nutzen für die Patienten, für die Gesellschaft und für den Standort Deutschland!



Dr. Frank Mathias
Vorsitzender vfa bio

Bild: © vfa/D. Laessig



Dr. Jürgen Lücke
Senior Partner und Managing
Director der Boston Consulting
Group
Leiter der Praxisgruppe Health
Care für Mittel- und Osteuropa
sowie den Mittleren Osten

Zusammenfassung

DIE WICHTIGSTEN WIRTSCHAFTSDATEN DER medizinischen Biotechnologie in Deutschland für das Jahr 2017 auf einen Blick:

- Der Umsatz mit Biopharmazeutika (Apotheken- und Klinikmarkt) erhöhte sich gegenüber 2016 um 10,3 % auf € 10,2 Milliarden. Der Anteil dieses Umsatzes am Gesamtpharmamarkt stieg von rund 25 % auf 26 %. Wachstum gab es in fast allen Anwendungsgebieten, insbesondere bei Mitteln gegen Krebs und immunologische (z. B. rheumatische) Erkrankungen.
- 2017 wurden 23 Biopharmazeutika neu zugelassen (51 % aller Neuzulassungen) – so viele wie noch nie. Dies unterstreicht die zunehmende Bedeutung der Biopharmazeutika für die Versorgung.
- Die Pipeline ist weiterhin gut gefüllt: Die Zahl der biopharmazeutischen Präparate in der klinischen Entwicklung hat sich binnen Jahresfrist von 636 auf 639 leicht erhöht; Biosimilars machen inzwischen rund 25 % der biopharmazeutischen Phase-III-Pipeline aus.
- 2017 gab es in Deutschland 383 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie. 118 davon vermarkten bereits Biopharmazeutika und/oder besitzen eine eigene innovative Produktpipeline, die übrigen 265 tragen z. B. durch Technologieplattformen zur Medikamentenentwicklung bei, ohne selbst eigene Wirkstoffe zu entwickeln.
- Die Firmen der medizinischen Biotechnologie haben weiter neue Mitarbeiter eingestellt, deren Zahl sich deutlich um 6,6 % auf gut 47.000 erhöhte – ebenfalls ein neuer Rekordstand.

Ein eigenes Kapitel im Biotech-Report 2018 behandelt die gentechnische Produktion von Proteinwirkstoffen für Biopharmazeutika. Diese ist aufwendig, zeit- und kostenintensiv, ermöglicht aber insbesondere die Produktion von neuen, nicht in der Natur vorkommenden Proteinen. Heutzutage werden

60 % aller Biopharmazeutika in Säugetierzellen hergestellt, 78 % davon in (seit Jahrzehnten weitervermehrten) Hamsterzellen. Der Standort Deutschland ist die weltweite Nummer 2 bezüglich der Zahl der dort produzierten Wirkstoffe, liegt allerdings bei den Kapazitäten für die großen Zellkulturbehälter (Fermenter, Bioreaktoren) nach den USA und Südkorea nur noch auf Platz 3. Denn Deutschland ist bei den steuerlichen Rahmenbedingungen für Investitionen in die Anlagen nicht hinreichend kompetitiv.

Ein zweites Schwerpunktthema des Reports ist der Nutzen von Biopharmazeutika für Patienten mit Stoffwechselerkrankungen – also Krankheiten, die auf gestörten Verteilungs- und Umwandlungsprozessen für Stoffe im Körper beruhen. Mehrere davon sind Volkskrankheiten wie Diabetes, Hypercholesterinämie, Osteoporose und Gicht. Viele andere treten selten auf, wie die lysosomalen Speicherkrankheiten. Insgesamt wurden bis Ende 2017 51 Biopharmazeutika gegen Stoffwechselerkrankungen zugelassen, wobei der Schwerpunkt auf Diabetes (27 Zulassungen) und lysosomalen Speicherkrankheiten (11 Zulassungen) liegt. Applikationshilfen (Devices) werden zunehmend zeitgleich mit neuen Biopharmazeutika entwickelt, um den Patienten eine einfache Verabreichung zu ermöglichen. So werden 27 der 51 zugelassenen Biopharmazeutika gegen Stoffwechselerkrankungen in einem Pen angeboten.

Um weiterhin in Deutschland erfolgreich neue Biopharmazeutika entwickeln, produzieren und den Patienten verfügbar machen zu können, bedarf es eines stabilen und förderlichen äußeren Rahmens. Dazu gehört insbesondere, dass innovationsfreundliche Rahmenbedingungen geschaffen werden, Biopharmazeutika angemessen bewertet und honoriert werden und die Patientenversorgung verbessert wird. Unter Berücksichtigung dieser Punkte und wenn alle im Gesundheitssystem involvierten Akteure bei deren Umsetzung an einem Strang ziehen, kann der Innovationskreislauf aufrechterhalten werden – zum Nutzen für die Patienten, für die Gesellschaft und für den Standort Deutschland.

Executive Summary

KEY ECONOMIC DATA ON medical biotechnology in Germany in 2017 at a glance:

- Sales of biopharmaceuticals (in the pharmacy and hospital market) increased by 10.3% relative to 2016, to €10.2 billion. The share of this revenue as a percentage of the total pharmaceuticals market increased from around 25% to 26%. Growth was seen in nearly all fields of application, especially in the segment of drugs against cancer and immunological (e.g., rheumatic) diseases.
- 23 new biopharmaceutical drugs were approved in 2017 (51% of all new approvals)—more than ever before. This underlines the increasing significance of biopharmaceuticals in medical care.
- The pipeline remains well filled: The number of biopharmaceutical compounds in clinical development rose slightly within the space of one year, from 636 to 639; biosimilars now comprise around 25% of the entire biopharmaceutical phase III pipeline.
- In 2017, there were 383 medical biotechnology companies in Germany. 118 of them are already marketing biopharmaceuticals and/or have their own innovative product pipeline; the remaining 265 contribute to drug development in other ways, such as with technology platforms, without developing their own active ingredients.
- Medical biotechnology companies have continued to hire new staff, whose numbers increased significantly by 6.6%, to over 47,000—another new record.

A separate chapter in the 2018 biotech report covers the genetic engineering production of protein drugs for biopharmaceuticals. While this is a complex, time-consuming, and cost-intensive process, it enables in particular the production of new pro-

teins that are not found in nature. Today, 60% of all biopharmaceuticals are produced in mammalian cells, 78% thereof in hamster cells (which have been continuously propagated for decades). Germany ranks second worldwide in terms of the number of active ingredients produced, but only ranks third in terms of capacity for large cell culture vessels (fermenters, bioreactors), behind the United States and South Korea. This is because Germany is not competitive enough with regard to the tax framework conditions for investments in manufacturing facilities.

A second focus topic of this report is the use of biopharmaceuticals for patients with metabolic diseases—that is, diseases that are based on impaired distribution and transformation processes for substances in the body. Several of these are common such as diabetes, hypercholesterolemia, osteoporosis, and gout. Many other are rare diseases, such as lysosomal storage diseases. In total, 51 biopharmaceuticals against metabolic diseases were approved by the end of 2017, with the focus on diabetes (27 approvals) and lysosomal storage diseases (11 approvals). Application aids (devices) are increasingly being developed in parallel to new biopharmaceuticals to enable patients to administer them more easily. For example, 27 of the 51 biopharmaceuticals approved for the treatment of metabolic diseases are offered in the form of a pen.

To continue to successfully develop and produce new biopharmaceuticals in Germany and make them available to patients, the industry needs stable and favorable frame conditions. These include in particular innovation-friendly policies, appropriate evaluation and compensation of biopharmaceuticals, and improved patient care. If these points are taken into account, and if all those involved in the health care system pull together to implement them, the innovation cycle can be maintained—to the benefit of patients, society, and Germany as a business location.

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 bzw. Antigene mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden. Um die Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland einzuschätzen, wurden die Aktivitäten von insgesamt 383 Unternehmen analysiert. Dazu gehören kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen, mittelständische und große Arzneimittelhersteller sowie deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen. Umsatzangaben beziehen sich auf den Apotheken- und Klinikmarkt, wobei der gesetzliche Zwangsrabatt abgezogen wurde. Nicht berücksichtigt sind individuelle Rabattverträge zwischen Herstellern und Kassen zu einzelnen Präparaten, da diese Rabatte nicht öffentlich sind.

Biopharmazeutika-Wachstum setzt sich fort
Im Jahr 2017 wurde in Deutschland mit Biopharmazeutika ein Umsatz von rund € 10,2 Mrd. erzielt (zu Herstellerabgabepreisen), was einer Steigerung von 10,3 % gegenüber dem Vorjahr entspricht; das Wachstum der Biopharmazeutika setzt sich also fort. Zum Vergleich: Die Umsätze des gesamten deutschen Pharmamarktes legten im gleichen Zeitraum um 5,1 % zu. Der Anteil der Biopharmazeutika am gesamten Pharmamarkt ist dadurch von 24,8 % auf 26,0 % gestiegen. Das zeigt, dass Biopharmazeutika immer wichtiger für die Versorgung von Patienten werden (Abbildung 1).

Die umsatzstärksten Bereiche sind – wie in den Jahren zuvor – die Immunologie und die Onkologie mit zusammen über 50 % des Gesamtumsatzes. Rechnet man noch die Stoffwechselerkrankungen hinzu, sind damit bereits 74 % des biopharmazeuti-

ABBILDUNG 1 | Biopharmazeutika-Wachstum setzt sich fort

Umsatz und Marktanteil Biopharmazeutika^{1,2} in Deutschland (netto)



¹Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge ²IQVIA

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

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

schen Gesamtumsatzes abgedeckt. Innerhalb dieser Spitzengruppe zeigte die Onkologie mit 14 % das stärkste Wachstum. Daneben konnten auch Biopharmazeutika zur Behandlung immunologischer Erkrankungen sowie von Erkrankungen der Atemwege und der Sinnesorgane – wie bereits im Vorjahr – im zweistelligen Prozentbereich zulegen. Dagegen ging der Umsatz von Biopharmazeutika gegen Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) wiederum zurück (Abbildung 2), da hier verstärkt seit einigen Jahren verfügbare orale, chemisch-synthetische Medikamente verordnet werden, die den Biopharmazeutika Konkurrenz machen. Dies zeigt, dass der Umsatzanstieg bei Biopharmazeutika kein Naturgesetz ist, sondern entscheidend davon abhängt, welche Alternativen es im jeweiligen Indikationsgebiet gibt.

Unter "Onkologie" sind alle Krebstherapeutika – gegen solide sowie hämatologische Tumoren – zusammengefasst. Unter "Immunologie" werden Biopharmazeutika gegen Autoimmunkrankheiten außerhalb des ZNS (z. B. Rheumatoide Arthritis oder Schuppenflechte) geführt. Biopharmazeutika in der Immunonkologie werden unter "Onkologie" und solche gegen Multiple Sklerose unter "ZNS" aufgeführt.

Biopharmazeutika sind inzwischen in vielen Therapiegebieten vertreten. Ihr Umsatzanteil am Gesamtmarkt hat sich in den letzten Jahren stetig erhöht (2006: 12 %, 2011: 19 %, 2016: 25 %, 2017: 26 %), wobei er in den drei bedeutendsten Anwendungsgebieten (Immunologie, Onkologie, Stoffwechsel) sowie im Bereich Sinnesorgane jeweils

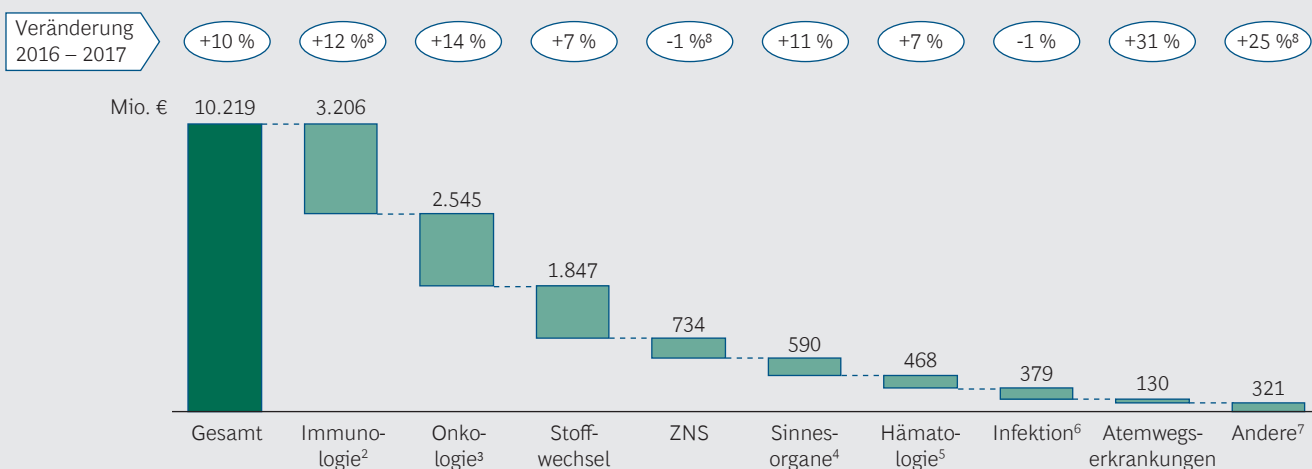
deutlich über dem Durchschnitt lag (Abbildung 3). Insgesamt können starke Unterschiede bei den biopharmazeutischen Umsatzanteilen je nach Anwendungsgebiet festgestellt werden.

Abbildung 3 zeigt die Bedeutung der Biopharmazeutika in den jeweiligen Anwendungsgebieten. Die x-Achse bildet den Gesamtmarkt (Biopharmazeutika und chemisch-synthetische Moleküle) ab. Je mehr Umsatz in einem Anwendungsgebiet erzielt wird, desto größer ist der Anteil auf der x-Achse, d. h., Onkologie ist das umsatzstärkste Segment, gefolgt von ZNS usw. Auf der y-Achse ist der jeweilige Anteil der Biopharmazeutika am Umsatz im entsprechenden Anwendungsgebiet dargestellt. So machen Biopharmazeutika 43 % des Umsatzes in der Onkologie, jedoch nur 13 % im Bereich ZNS aus.

Mit 75 % liegt der Umsatzanteil von Biopharmazeutika in der Immunologie seit Jahren auf hohem Niveau (2016: 76 %), neuerdings gefolgt vom Bereich Sinnesorgane mit 51 % (2016: 48 %), wobei dieses Therapiegebiet gemessen am Gesamtumsatz am kleinsten ist. Nahezu gleichauf folgen die Onkologie (z. B. Melanom oder chronisch lymphatische Leukämie) mit 43 % (2016: 42 %) und der Bereich Stoffwechsel (z. B. Diabetes Typ 1 und 2 oder Erbkrankheiten aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten) mit 41 % (2016: 40 %). In der nicht-onkologischen Hämatologie (z. B. Hämophilie, Anämie) beträgt der Anteil nahezu unverändert 16 %. Einen geringeren Anteil haben Biopharmazeutika mit 13 % bzw. 10 % bei ZNS-Erkrankungen (z. B. Multiple Sklerose) und in der Infektions-

ABBILDUNG 2 | Über 50 % des Umsatzes in Immunologie und Onkologie

Umsatz¹ mit Biopharmazeutika in Deutschland 2017 (netto)

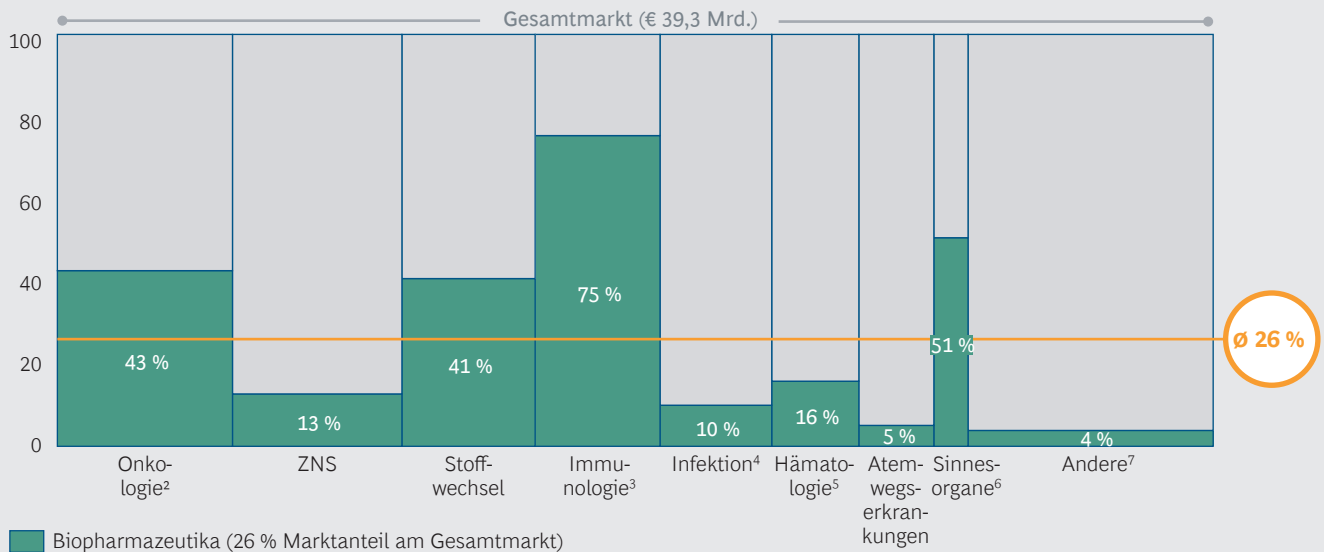


¹Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge ²U. a. TNF- α -Hemmer; ohne Multiple Sklerose (s. ZNS) ³Inklusive Immunonkologika ⁴U. a. Makuladegeneration ⁵Ohne hämatologische Onkologie ⁶U. a. Impfstoffe und antivirale Wirkstoffe ⁷U. a. Osteoporose ⁸Basiswert für 2016 aufgrund einer geänderten ATC-Klassifizierung neu angepasst

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

ABBILDUNG 3 | Hoher Biopharmazeutika-Anteil in vier Anwendungsbereichen

Umsatzanteil von Biopharmazeutika am Gesamtmarkt¹ in Deutschland 2017



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

abwehr (z. B. Impfstoffe); auch hier sind keine großen Änderungen der Anteile im Vergleich zum Vorjahr festzustellen. Alle anderen Therapiegebiete zeigen mit ca. 4 % nach wie vor nur einen geringen Biopharmazeutika-Anteil.

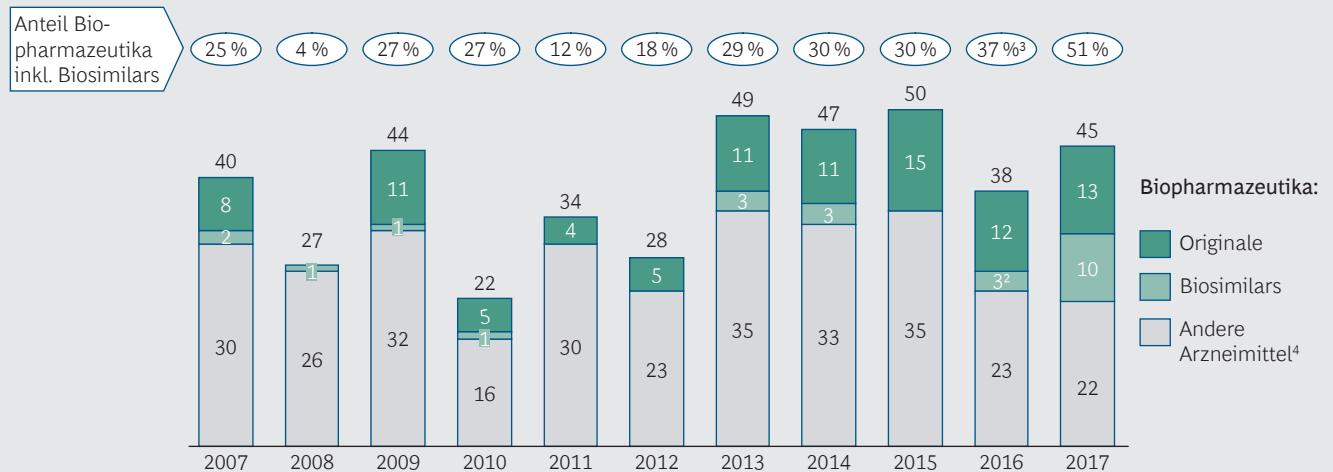
Anteil der Biopharmazeutika bei den Zulassungen steigt auf über 50 %

In der EU wurden 2017 insgesamt 45 Medikamente mit neuem Wirkstoff oder einer neuen Kombination bekannter Wirkstoffe zugelassen. Unter diesen Neuzulassungen befinden sich 23 Biopharma-

zeutika: 13 Original-Biopharmazeutika und 10 Biosimilars. Das ist für die Original-Biopharmazeutika die zweithöchste je erzielte Anzahl, bei den Biosimilars sogar der mit Abstand höchste Wert bisher. Bemerkenswert ist weiterhin, dass im fünften Jahr in Folge mindestens 11 Original-Biopharmazeutika zugelassen worden sind. Das verdeutlicht, dass die Biosimilarentwicklung nicht auf Kosten von Neuentwicklungen geschieht oder umgekehrt. Insgesamt stellen Biopharmazeutika gut die Hälfte (51 %) aller Neuzulassungen – ein historischer Rekord (Abbildung 4).

ABBILDUNG 4 | So viele Biopharmazeutika wie noch nie

Zahl der Neuzulassungen¹



¹Neuzulassungen in der EU; neue Wirkstoffe oder neue Kombinationen bekannter Wirkstoffe inklusive Biosimilars ²Inklusive Enoxaparin (nicht rekombinantes Biosimilar) ³Anteil Biopharmazeutika exklusive Enoxaparin ⁴Mit chemischen und sonstigen Wirkstoffen
Quelle: EMA; Europäische Kommission; vfa; BCG-Analyse

Die 23 Neuzulassungen für Biopharmazeutika betreffen verschiedene Therapiegebiete und Produktklassen (Tabelle 1).

TABELLE 1 | Neuzulassungen von Biopharmazeutika und biotechnologisch hergestellten Medikamenten in der EU (2017)

Klassifizierung	Wirkstoff	Therapiegebiet	Wirkung/Nutzen
Antikörper	Atezolizumab	Blasenkrebs, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs	Monoklonaler Antikörper; Immunonkologikum; bindet an PD-1-Liganden auf Tumorzellen, demaskiert sie dadurch und macht sie der Immunabwehr des Körpers wieder zugänglich
	Avelumab	Merkelzellkarzinom (seltener Hautkrebs)	Monoklonaler Antikörper; Immunonkologikum; bindet an PD-1-Liganden auf Tumorzellen, demaskiert sie und macht sie dadurch der Immunabwehr des Körpers wieder zugänglich; Orphan Drug
	Bezlotoxumab	Prävention von häufigen Clostridium-difficile-Infektionen	Monoklonaler Antikörper, der gegen das von Clostridium-difficile-Bakterien produzierte Toxin B gerichtet ist; zur Vorbeugung künftiger Durchfall-episoden bei bestimmten Patienten, die Antibiotika zur Behandlung einer C.-difficile-Infektion einnehmen
	Brodalumab	Psoriasis	Monoklonaler Antikörper; bindet und hemmt die Interleukine 17A, 17F sowie 17A/F (Entzündungsmoleküle) und mindert so die Entzündungsreaktion
	Dupilumab	Atopische Dermatitis (atopisches Ekzem)	Monoklonaler Antikörper; bindet und blockiert die Rezeptoren der Entzündungsmoleküle Interleukin 4 und 13, verhindert so deren Wirkung und lindert die Symptome der Erkrankung
	Guselkumab	Psoriasis	Monoklonaler Antikörper; bindet und blockiert das Entzündungsmolekül Interleukin 23 und mindert so die Bildung bestimmter Immunzellen und damit die Entzündung
	Inotuzumab ozogamicin	Akute lymphatische Leukämie	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat aus monoklonalem Antikörper gegen CD22-positive Tumorzellen, gekoppelt an das Toxin Calicheamicin; Antikörper bringt Toxin zu den Tumorzellen, freigesetztes Toxin führt zu deren Absterben; Orphan Drug
	Sarilumab	Rheumatoide Arthritis	Monoklonaler Antikörper; bindet und blockiert den Rezeptor für das Entzündungsmolekül Interleukin 6 und hemmt so dessen Wirkung und reduziert Entzündungen und andere mit Rheumatoider Arthritis assoziierte Symptome
Andere rekombinante Proteine	Cenergermin	Neurotrophe Keratitis (degenerative Erkrankung der Hornhaut des Auges)	Rekombinanter Nervenwachstumsfaktor; unterstützt Heilungsprozesse im Auge und repariert Hornhautschäden; Orphan Drug
	Cerliponase alfa	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (CLN2, lysosomale Speicherkrankheit)	Rekombinantes Protein als Ersatz für die fehlende Tripeptidyl-Peptidase 1 bei Kleinkindern; Protein wird wegen der Blut-Hirn-Schranke direkt ins Gehirn infundiert, baut lysosomale Speicherstoffe ab und verlangsamt dadurch das Fortschreiten von Hirnschäden; Orphan Drug
	Lonococog alfa	Hämophilie A (Bluterkrankheit)	Rekombinantes Protein als Ersatz für fehlenden Gerinnungsfaktor VIII; unterstützt Blutgerinnung; zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen; weniger häufige Anwendung erforderlich
	Nonacog beta pegol	Hämophilie B (Bluterkrankheit)	Rekombinantes Protein als Ersatz für fehlenden Gerinnungsfaktor IX; unterstützt Blutgerinnung; zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen; weniger häufige Anwendung erforderlich
Impfstoff	Meningokokken-Gruppe-B-Impfstoff	Prävention von Meningokokken-B-Infektionen	Impfstoff für Kinder ab 10 Jahren; sensibilisiert Immunsystem für Oberflächenproteine der Meningokokken-Gruppe-B-Bakterien und schützt dadurch vor Hirnhautentzündungen oder Sepsis durch solche Bakterien
Biosimilars	3x Adalimumab	U. a. Rheumatoide Arthritis	Keine Erweiterung der Therapieoptionen
	2x Rituximab	U. a. Non-Hodgkin-Lymphom	Keine Erweiterung der Therapieoptionen
	Etanercept	U. a. Rheumatoide Arthritis	Keine Erweiterung der Therapieoptionen
	Insulin glargin	Diabetes	Keine Erweiterung der Therapieoptionen
	Insulin lispro	Diabetes	Keine Erweiterung der Therapieoptionen
	Teriparatid	Osteoporose (Knochenschwund)	Keine Erweiterung der Therapieoptionen
	Trastuzumab	Brustkrebs, Magenkrebs	Keine Erweiterung der Therapieoptionen

Ebenfalls neu: ein biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt

ATMP ¹	Sphäroide aus autologen Chondrozyten	Reparatur bestimmter Knorpeldefekte	Biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt zur Reparatur von Knorpeldefekten im Knie; enthält Sphäroide (kugelförmige Aggregate) patienteneigener Chondrozyten, also von Zellen aus gesundem Knorpel
-------------------	--------------------------------------	-------------------------------------	---

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

Drei der acht neu zugelassenen Antikörper-basierenden Original-Biopharmazeutika dienen der Krebsbehandlung: bei Blasenkrebs und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, Merkelzellkarzinom (einem seltenen Hautkrebs) und akuter lymphatischer Leukämie. Die fünf anderen Antikörper können Patienten mit Clostridium-Infektionen, Psoriasis, atopischer Dermatitis und Rheumatoider Arthritis helfen. Mit zwei rekombinanten Proteinen können Hämophilie A bzw. B behandelt werden, genetische Erkrankungen, bei denen es den Betroffenen an funktionstüchtigem Blutgerinnungsfaktor (Faktor VIII oder Faktor IX) mangelt. Beide Biopharmazeutika sind im Vergleich zu bisher zugelassenen Medikamenten Varianten mit längerer Halbwertszeit im Blutplasma, sodass sich die Patienten das Medikament weniger häufig verabreichen müssen. Die beiden anderen rekombinanten Proteine dienen der Behandlung der neurotrophen Keratitis (einer degenerativen Erkrankung der Hornhaut) und der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (einer lysosomalen Speicherkrankheit).

Des Weiteren wurde ein Impfstoff zur Prävention von Meningokokken-B-Infektionen zugelassen sowie ein zellbasiertes Therapeutikum zur Reparatur bestimmter Knorpeldefekte.

Nachdem 2016 lediglich drei Biosimilars zugelassen wurden, waren es 2017 zehn – der höchste Wert seit der Zulassung der ersten Biosimilars im Jahr 2006. Unter den Biosimilars befanden sich sechs monoklonale Antikörper, zwei Insuline, ein Fusionsprotein sowie ein Parathormon (Teriparatid).

Damit waren Ende 2017 insgesamt 274 Biopharmazeutika (inkl. biotechnologisch hergestellter Impfstoffe) für den deutschen Markt zugelassen (Abbildung 5). Dies entspricht einem Zuwachs von 9 % gegenüber dem Vorjahr. Der Schwerpunkt liegt auf Impfstoffen, monoklonalen Antikörpern und Insulinen, die zusammen 60 % aller Biopharmazeutika abdecken. Besonders starkes Wachstum zeigten erneut die monoklonalen Antikörper, die von 50 auf 63 Produkte angestiegen sind und nun erstmals mit den Impfstoffen gleichauf liegen.

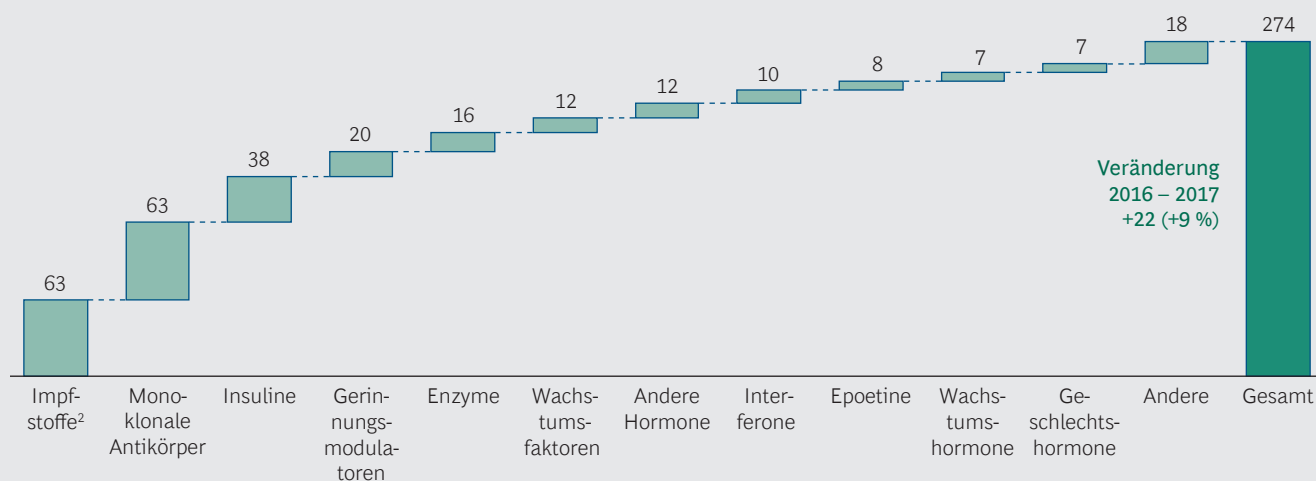
stoffe) für den deutschen Markt zugelassen (Abbildung 5). Dies entspricht einem Zuwachs von 9 % gegenüber dem Vorjahr. Der Schwerpunkt liegt auf Impfstoffen, monoklonalen Antikörpern und Insulinen, die zusammen 60 % aller Biopharmazeutika abdecken. Besonders starkes Wachstum zeigten erneut die monoklonalen Antikörper, die von 50 auf 63 Produkte angestiegen sind und nun erstmals mit den Impfstoffen gleichauf liegen.

Weiterhin hohe Investitionen in gut gefüllte Biopharmazeutika-Pipeline

Im Rahmen dieser Studie wurde auch die klinische Entwicklungspipeline für biopharmazeutische Wirkstoffe (ohne Projekte für Zulassungserweiterungen) analysiert – also die Gesamtheit aller klinischen Entwicklungsprogramme inklusive solcher, bei denen bereits ein Zulassungsverfahren läuft. Das Ergebnis: Die biopharmazeutische Pipeline hat sich seit 2005 weit mehr als verdoppelt – von 256 klinischen Entwicklungskandidaten im Jahr 2005 auf 639 Ende 2017. Obwohl sich der jährliche Anstieg in den letzten Jahren verlangsamt hat und seit 2011 nur noch im einstelligen Prozentbereich liegt, stehen die absoluten Zahlen für weiterhin sehr hohe und kontinuierliche Investitionen in die Biopharmazeutika-Pipeline (Abbildung 6, links). Gegenüber dem Vorjahr nahm die Pipeline um 0,5 % zu, wobei die Zahl der Phase-II- und Phase-I-Studien um 2 % bzw. 3 % anstieg. Die Phase-III-Studien gingen wie bereits im Vorjahr zurück (2017: -9 %; 2016: -5 %), was auf die hohe Zahl an biopharmazeutischen Zulassungen zurückzuführen ist. Der Anstieg in den frühen klinischen Phasen resultiert aus dem Nachschub an Entwicklungskandidaten aus den Forschungslabors.

ABBILDUNG 5 | Antikörper, Impfstoffe und Insuline machen 60 % aller Biopharmazeutika aus

Gesamtzahl der zugelassenen Produkte nach Wirkstoffart¹

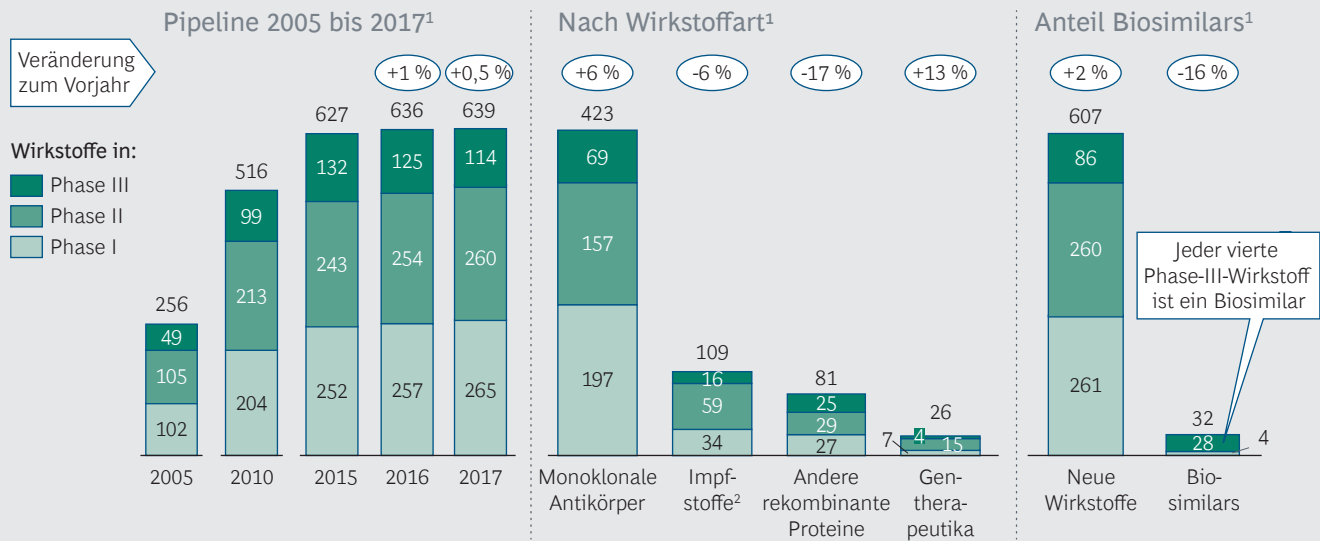


¹Inklusive Biosimilars ²Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt

Anmerkung: Stichtag 31.12.2017

Quelle: Unternehmensankünfte; EvaluatePharma; BCG-Analyse

ABBILDUNG 6 | Biopharmazeutika-Pipeline weiterhin gut gefüllt



¹Anzahl neuer Wirkstoffe in der am weitesten fortgeschrittenen Phase ²Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt
Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen
Quelle: EvaluatePharma; Citeline's Pharmaprojects Pipeline Service, Jan 2018; vfa; Unternehmensauskünfte; BCG-Analyse

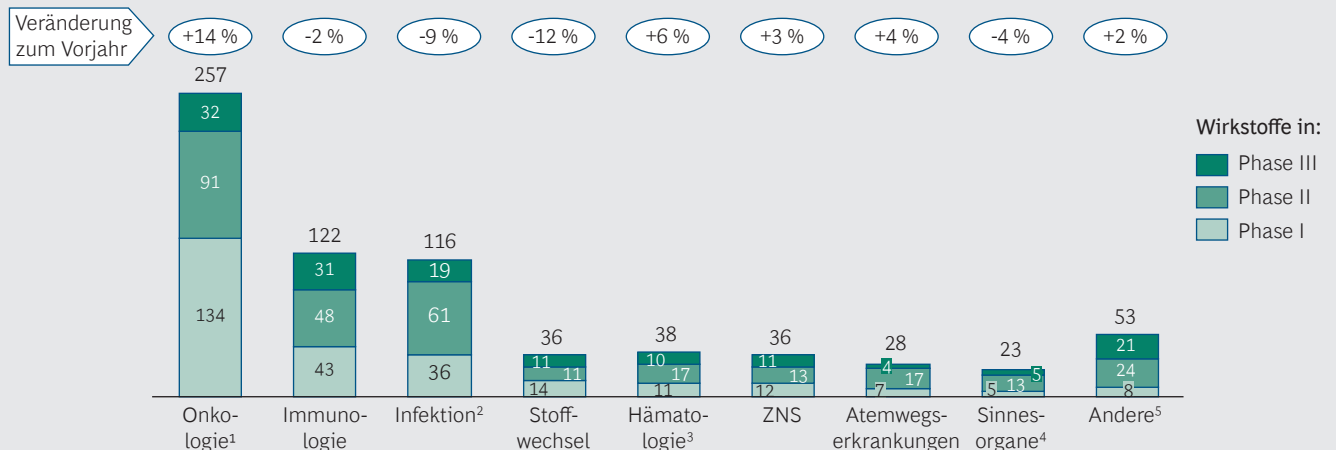
Wie bereits in den Vorjahren stellte die Wirkstoffgruppe der monoklonalen Antikörper mit 66 % den Löwenanteil der Entwicklungskandidaten, was ihre Bedeutung als Wachstumsmotor der medizinischen Biotechnologie unterstreicht (Abbildung 6, Mitte). Prozentual gesehen verbuchten die Gentherapeutika wie im Vorjahr das stärkste Wachstum (+13 %), was jedoch in absoluten Zahlen nur drei zusätzlichen Projekten entspricht. Dagegen ist bei den Entwicklungskandidaten für biotechnologisch und/oder gentechnisch hergestellte Impfstoffe mit 109 Kandidaten ein leichter Rückgang (-6 %) zu verzeichnen. Bei den Projekten mit anderen rekombinanten Proteinen kam es 2017 – wie schon in den drei Jah-

ren zuvor – erneut zu einem starken Rückgang (-17 %) auf nunmehr 81 Kandidaten.

Bei den Biosimilars gab es 2017 einen Rückgang um sechs Entwicklungskandidaten bzw. 16 % (Abbildung 6, rechts) auf 32 Kandidaten: 28 befanden sich in Phase III (inklusive Zulassungsverfahren); damit machen Biosimilars grob 25 % der gesamten biopharmazeutischen Phase-III-Pipeline aus. In Phase I (4 Biosimilar-Projekte) dürften systembedingt noch längst nicht alle potenziellen Biosimilar-Aktivitäten auch als solche ausgewiesen worden sein, da zu diesem frühen Zeitpunkt noch nicht immer klar ist, ob die Biosimilar-Kriterien auch erfüllt werden.

ABBILDUNG 7 | Onkologie bleibt größter Entwicklungsschwerpunkt

Biopharmazeutische Wirkstoffe je Anwendungsgebiet



¹Inklusive Immunonkologika ²Inkl. biotechnologisch und gentechnisch hergestellter Impfstoffe ³U. a. Antianämika, Antithrombotika, Fibrinolytika, ohne hämatologische Onkologie ⁴Augen- und Ohrenerkrankungen ⁵U. a. Wirkstoffe gegen Erkrankungen von Muskeln, Knochen, Herz-Kreislauf
Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Mehrfachzählung möglich: Manche Wirkstoffe in zwei oder mehr Anwendungsgebieten in der Entwicklung; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen
Quelle: EvaluatePharma; Citeline's Pharmaprojects Pipeline Service, Jan 2018; vfa bio; Unternehmensinformationen; BCG-Analyse

Medizinisch gesehen liegt der Entwicklungsschwerpunkt seit 2010 kontinuierlich auf den onkologischen Projekten, zu denen nunmehr 36 % (257, +14 %) aller Entwicklungskandidaten gehören, gefolgt von den Bereichen Immunologie (122, -2 %) und Infektion (116, -9 %). Zusammengefasst stellen diese drei Bereiche rund 70 % aller Entwicklungsprojekte.

Während sich die hämatologische Pipeline (ohne hämatologische Onkologie) in den vorangehenden beiden Jahren verkleinert hatte, verbuchte sie 2017 mit +6 % das zweitgrößte Wachstum. Demgegenüber verzeichnete die Pipeline für Stoffwechselerkrankungen einen deutlichen Rückgang im Vergleich zum Vorjahr um 12 %.

Gut für den Standort Deutschland: Zahl der Beschäftigten wächst weiter

In Deutschland waren 2017 insgesamt 383 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie tätig. Darunter befinden sich 118 Unternehmen, die eigene Medikamente entwickeln und teilweise auch bereits vermarkten – zwei Firmen mehr als im Vorjahr. Die Zahl der Unternehmen mit Technologieplattformen, zu denen sowohl Dienstleister und Zulieferer als auch Diagnostikhersteller sowie Firmen mit ausschließlich präklinischer Wirkstoffentwicklung zählen, erhöhte sich von 249 auf 265 (Abbildung 8). Damit gibt es mehr als doppelt so viele Plattformunternehmen in Deutschland wie Unternehmen mit Eigenentwicklung. Umgekehrt sieht es bei der Zahl der Mitarbeiter aus: Von den insgesamt mehr als 47.000 Beschäftigten der for-

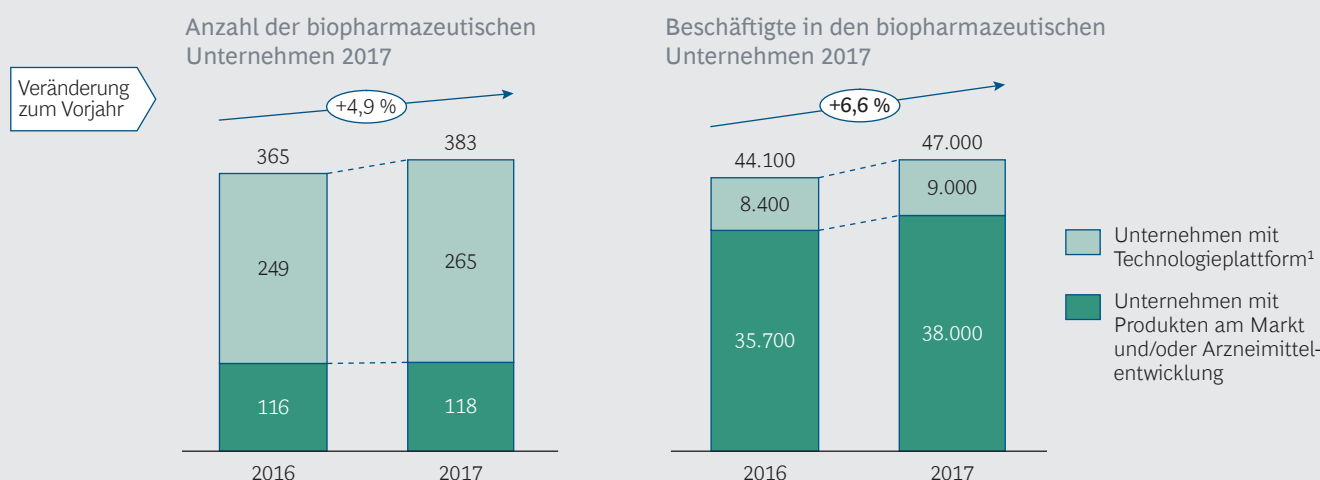
schungsintensiven medizinischen Biotechnologie arbeiten gut 80 % bei den Unternehmen mit Eigenentwicklung. Insgesamt stieg die Zahl der Mitarbeiter in der medizinischen Biotechnologie in Deutschland um 6,6 % an – ein Plus von 2.900 Mitarbeitern im Vergleich zum Vorjahr. Der positive Vorjahrestrend (2016: +8,1 %) konnte somit zum Vorteil für den Standort Deutschland weiter fortgesetzt werden.

Langzeitvergleich zeigt wachsende Bedeutung der Branche

Ein Langzeitvergleich ausgewählter Wirtschaftsdaten seit 2005 macht die wachsende Bedeutung der Biopharmazeutika für die Patienten und den Standort Deutschland deutlich (Abbildung 9):

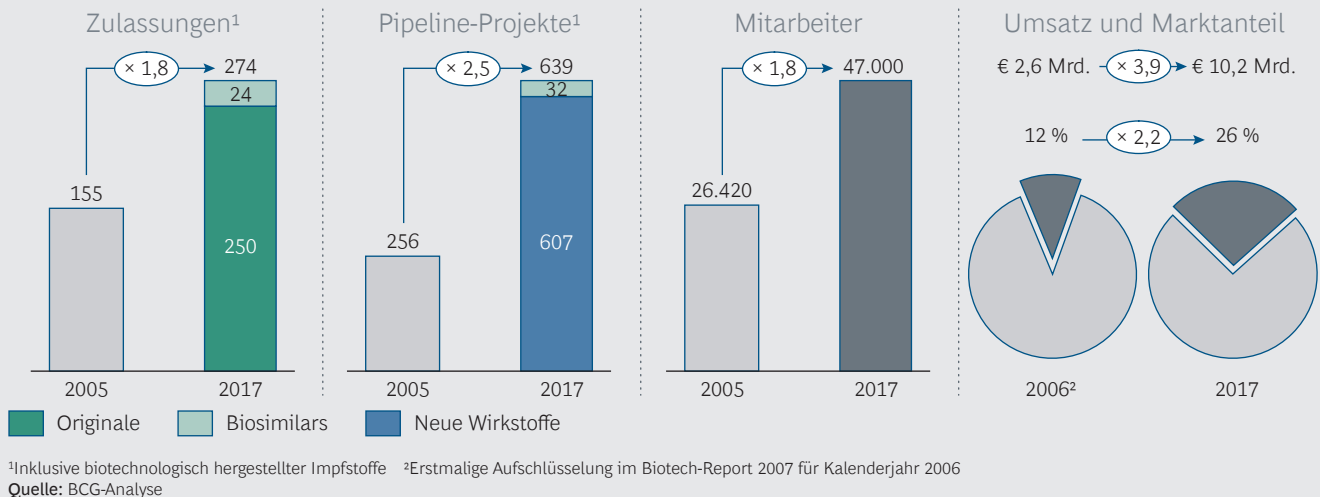
- 2005 waren insgesamt 155 Biopharmazeutika in der EU zugelassen – dem stehen 274 zugelassene Biopharmazeutika im Jahr 2017 gegenüber (jeweils inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe).
- Einen noch deutlicheren Anstieg verzeichnete die Biopharmazeutika-Pipeline (ebenfalls inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe): Diese hat sich von 256 im Jahr 2005 auf 639 im Jahr 2017 weit mehr als verdoppelt.
- Die Umsätze mit Biopharmazeutika in Deutschland haben sich von 2005 bis 2017 von € 2,6 Mrd. auf € 10,2 Mrd. fast vervierfacht, während sich der Anteil der Biopharmazeutika am Gesamtmarkt von 12 % auf 26 % mehr als verdoppelt hat.

ABBILDUNG 8 | Zahl der Beschäftigten wächst weiter



¹Umfasst Firmen mit ausschließlich präklinischer Wirkstoffentwicklung, Dienstleister/Zulieferer sowie Diagnostikhersteller
Quelle: Bureau van Dijk; vfa-Mitgliedsunternehmen; BIOCUM AG; BCG-Analyse

ABBILDUNG 9 | Langzeitvergleich zeigt wachsende Bedeutung der Branche



- Die Zahl der Beschäftigten in der biopharmazeutischen Industrie in Deutschland ist von 26.420 Angestellten (2005) auf mehr als 47.000 (2017) gewachsen.

Diese positiven Entwicklungen sollten jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass es in Deutschland immer noch Handlungsbedarf zur Verbesserung

der Rahmenbedingungen für Biopharmazeutika gibt. Verlässliche Rahmenbedingungen sind angesichts der langen Dauer und der hohen Kosten für die Entwicklung dieser Medikamente eine wichtige Voraussetzung für Investitionen und Innovationen und damit für Forschung und Fortschritt. Entsprechende Handlungsempfehlungen finden sich im Kapitel "Ausblick und Empfehlungen".

Wachstumsmotor deutsche Biotechnologie

BIOCOM AG

Im Jahr 2017 sind rund € 674 Mio. an Investitionen in die deutsche Biotechnologie-Branche geflossen – ein neuer Rekord. Der Wert liegt sogar knapp über dem bisherigen Allzeithoch von € 656 Mio. aus dem Jahr 2010 und ein Drittel über dem Vorjahreswert (2016: € 505 Mio.). Die Mehrheit der Unternehmen hat zudem mehr Umsatz erwirtschaftet und neues Personal eingestellt. Das geht aus den Ergebnissen der biotechnologie.de-Firmenumfrage hervor, die jedes Jahr von der BIOCOM AG auf Basis der Kriterien der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) erhoben werden. Dem BIOCOM-Report zufolge steigt auch das Interesse von Investoren. Das zeigt sich nicht nur an der wachsenden Zahl von Finanzierungsrunden, sondern auch an der Vielfalt der Wagniskapitalgeber – neben ausländischem Kapital engagieren sich wieder vermehrt regionale VC-Fonds, Business Angels und private Vermögende sowie Corporate Venture Fonds; dessen ungeachtet weist das VC-Volumen in Deutschland noch deutlich Luft nach oben auf. Großes Interesse bei

Investoren rufen dabei die Firmen in der medizinischen Biotechnologie hervor, die mit knapp 50 % den Großteil der deutschen Biotech-Branche darstellen. Zu den Unternehmen mit den größten privaten Finanzierungsrunden im Jahr 2017 gehörten immatics biotechnologies (€ 49,4 Mio.), InflaRx (€ 46,4 Mio.) und Breath Therapeutics (€ 43,5 Mio.). Über die Börse konnten 2017 die Evotec AG (€ 90,3 Mio.), die 4SC AG (€ 40,9 Mio.) und die Heidelberg Pharma AG (€ 34,4 Mio.) das meiste Kapital einwerben. Insgesamt wurden € 352 Mio. über die Börse bereitgestellt (2016: € 258 Mio.). Der Börsengang der InflaRx aus Jena an der US-NASDAQ hat weitere rund € 86 Mio. in die Kasse gespült.

Ebenfalls nach oben zeigen die Zahlen der Biotech-Ausgründungen in Deutschland: Insgesamt 14 Start-ups aus der medizinischen Biotechnologie sind 2017 gegründet worden. Die wachsende Bedeutung der Biotechnologie für den Pharmasektor zeigt sich auch wirtschaftlich. So erwirtschafteten die 95 Diagnostik- und 170 Plattformtechnologie-Firmen im Jahr 2017 zusammen einen Umsatz von € 2,51 Mrd. (+3,4 % gegenüber dem Vorjahr) und beschäftigten rund 9.000 Mitarbeiter (+7,1 %).

Mehr Informationen: www.biotechnologie.de

Industriepolitik für die medizinische Biotechnologie in Deutschland: Impulse aus gewerkschaftlicher Perspektive



Michael Vassiliadis
Vorsitzender IG BCE

Warum beschäftigt sich eine 125 Jahre alte Gewerkschaft wie die IG BCE mit innovativer Biotechnologie? Darauf möchte ich drei Antworten geben und daraus einen Impuls für die konkrete Weiterentwicklung der Biotechnologie in Deutschland ableiten.

Biotechnologie schafft Arbeitsplätze mit Zukunft: Die IG BCE ist die Interessenvertretung von 100.000 Beschäftigten in der pharmazeutischen Industrie. Ergibt sich allein schon daraus ein natürliches Interesse an einer guten wirtschaftlichen Entwicklung der Branche, so gilt das noch mehr für die medizinische Biotechnologie: Die Zahl der hier Beschäftigten steigt seit Jahren, auf mittlerweile rund 47.000. Aus gewerkschaftlicher Perspektive ist dabei von besonderem Wert, dass dieses Wachstum – anders als in vielen Dienstleistungsbereichen – nicht zulasten der Menschen geht. Vielmehr ist Arbeit in der Biotechnologie gute Arbeit – ordentlich bezahlt, sicher und mit Entwicklungsperspektiven für die Beschäftigten.

Biotechnologie verbessert die Gesundheitsversorgung von Menschen: Die IG BCE vertritt 650.000 Mitglieder. Das sind nicht nur Menschen in Arbeit, sondern auch Beitragszahler in der gesetzlichen Krankenversicherung und Patienten. In der Sozialpolitik setzen wir uns für das Recht auf eine hochwertige und finanzierbare Gesundheitsversorgung ein. Seit der ersten Zulassung eines biotechnologisch hergestellten Arzneimittels profitieren Menschen bis heute von knapp 300 Biopharmazeutika. Wir wollen, dass solche Innovationen auch weiterhin allen Menschen unabhängig von ihren persönlichen finanziellen Möglichkeiten zur Verfügung stehen.

Biotechnologie sorgt für Wohlstand: Biotechnologische Unternehmen erwirtschaften heute mehr als € 10 Mrd. Umsatz und haben sich mit einem Marktanteil von rund 26 % zu einer relevanten Größe im Pharmamarkt

entwickelt. Dabei sind Biopharmazeutika wegen ihrer aufwendigen Herstellung teuer und für die Unternehmen profitabel. Auf der anderen Seite leben von ihnen neben den Mitarbeitern in den Biotech-Unternehmen selbst auch viele Zulieferer in Industrien und bei Dienstleistern vor- und nachgelagerter Fertigungsstufen.

Alles gut oder doch nicht?

Beschäftigung, Gewinn, Gesundheit – angesichts solcher Rahmendaten könnte ich mit einem Plädoyer für ein Weiter-so enden. Aber der bis jetzt so positive Entwicklungspfad der Biomedizin läuft gerade in Deutschland nicht auf Schienen. Denn auch wenn die Branche hier noch deutlich stärker wächst als die "klassische" Pharmaindustrie, sind sinkende Zuwachsraten Warnzeichen, dass etwas ins Stocken geraten ist.

Eine strategische Allianz für die Biotechnologie

Deutschland ist in der medizinischen Biotechnologie vor allem als Produktionsstandort stark, in der gentechnischen Wirkstoffforschung auch noch gut, in der Übersetzung von Forschungsergebnissen in marktfähige Produkte aber deutlich schwächer aufgestellt. Dabei fehlt es nicht an Impulsen – gute Wissenschaftler und Fachkräfte sind vorhanden, genauso wie Produktionskapazitäten.

Im Koalitionsvertrag der neuen Bundesregierung findet sich zwar viel "Bio", z. B. bezogen auf den Erhalt "biologischer Vielfalt". Mehr als ein allgemeines Bekenntnis zum Ausbau der Gesundheitsforschung ist dort aber nicht zu lesen.

Statt halbherziger Einzelinitiativen brauchen wir eine "Allianz der Willigen" aus Unternehmen, Gewerkschaft, Wissenschaft und Politik, die Innovation nicht nur verwalten, sondern wirklich gestalten will. Die einen Politikansatz verfolgt, der, statt in Ressorts – Wirtschaft, Gesundheit, Forschung – zu denken, die Herausforderungen gesamtgesellschaftlich angeht. Und die bereit ist, dafür etwas einzusetzen, z. B. endlich eine gezielte steuerliche Forschungsförderung für Biotech-Unternehmen in Deutschland oder die Rückkehr zur paritätisch finanzierten Krankenversicherung. Denn es muss endlich ausgesprochen werden: In einer alternden Gesellschaft mit höheren Ansprüchen wird Gesundheit mehr kosten. Die Biotechnologie hat dabei das Potenzial, mit dem gewonnenen Mehrwert – Wohlstand, Arbeit und Gesundheit – diesen Einsatz mehr als wettzumachen.

Menschen in der medizinischen Biotechnologie

Die Unternehmen der medizinischen Biotechnologie in Deutschland weisen attraktive Arbeits- und Entwicklungsmöglichkeiten für ihre meist hoch qualifizierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter auf. Dabei bieten sie verschiedenste (Karriere-)Wege – vom unternehmens- oder branchenübergreifenden Quereinstieg über standortübergreifendes und internationales Arbeiten, Funktionswechsel im Unternehmen bis hin zu geografischen Wechseln zu anderen

Unternehmensteilen und -standorten. Bei allen Entwicklungen spielt auch die Vereinbarkeit von Familie und Beruf eine große Rolle.

In diesem Kapitel sprechen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aus Unternehmen der medizinischen Biotechnologie darüber, welchen Weg sie in dem jeweiligen Unternehmen eingeschlagen haben und was sie daran besonders schätzen.



Joanna Schmidt

Alter: 55

Direktorin für Arzneimittelzulassung in Deutschland, Belgien, Irland und den Niederlanden

“ Meine Karriere startete eher zufällig, denn ein Studium der Geografie und Slawischen Philologie ist ungewöhnlich für die Arbeit in der Arzneimittelzulassung. Aber ich kam mit den richtigen Fähigkeiten zur richtigen Zeit: Der Eiserner Vorhang fiel, neue Märkte taten sich auf und ich konnte die gefragten Sprachen. Über Zulassungen wusste ich nicht viel, merkte aber, dass mich diese Arbeit begeisterte, und lernte schnell. Langweilig wurde es nie. Ich habe immer neue Bereiche, Projekte und Länder betreut und beispielsweise in Großbritannien gearbeitet. Mit Blick auf die Pipeline bei AbbVie wird mir wohl auch nicht mehr langweilig werden.”

abbvie



Prof. Dr. Klaus Burger

Funktionen in der klinischen Forschung und im Qualitätsmanagement; jetzt Unternehmensvertreter für vfa bio samt Arbeitsgruppen

“ Als Grundlagenforscher in der Molekularbiologie habe ich an der Universität habilitiert und wählte dann den Weg in die forschende Pharmaindustrie. Bei Novartis (und der Vorgängerfirma Sandoz) konnte ich meinen universitären Verpflichtungen weiterhin nachgehen und mich parallel auf völlig neuen Wegen in verschiedenen Bereichen der Industrie entwickeln. Eine besonders interessante Zeit war die Leitung der Gen- und Zelltherapie in der klinischen Forschung, wo ich für die ersten großen Gentherapie-Studien in Deutschland überhaupt verantwortlich war. Auch im Ruhestand bin ich noch gern aktiv für das Unternehmen und vertrete es bei vfa bio.”

NOVARTIS



Dr. Silvia Petak-Opel

Alter: 57

Ansprechpartnerin für Patientenbelange/Manager Patient Relations

“ Ich arbeite seit 1990 als Ärztin bei MSD. Die Möglichkeiten für mich als Medizinerin waren seither in diesem forschenden Pharmaunternehmen sehr vielfältig. So habe ich u. a. in der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung, in der Klinischen Forschung, in New Products und im Marketing gearbeitet. Ich konnte mich bei MSD immer weiterentwickeln und stets neue Herausforderungen anpacken. Nun bin ich seit mehr als zehn Jahren die Ansprechpartnerin für Patientenbelange bei MSD. Es ist für mich mehr als nur ein Job. Es ist eine Aufgabe, die mich begeistert. Ich bin für die Patienten da und stehe täglich im engen Dialog mit vielen Menschen.”

MSD
INVENTING FOR LIFE



Dr. Roman Stampfli

Alter: 48 Jahre

Geschäftsführer der Amgen GmbH

“ Für mich persönlich ist Internationalität ein sehr wichtiger Aspekt; so war ich bereits in der Schweiz, in Spanien und bin nun in Deutschland für Amgen tätig. Durch den globalen Austausch in länderübergreifenden Teams und den Umgang mit verschiedenen Kulturen kann jeder Einzelne für sich, aber auch für das Unternehmen profitieren. Jedes Land hat seine spezifischen Bedingungen respektive komplexen Eigenheiten, von welchen wir viel lernen und entsprechende Lösungen zum Teil übernehmen können. Denn wir alle verfolgen gemeinsam ein Ziel: einen Mehrwert für Patienten zu schaffen und den Zugang zu innovativen Arzneimitteln zu verbessern.”



Vanessa Charles

Alter: 44

Scientific Writer

“ Arbeit, Kinder und Privatleben miteinander zu vereinbaren ist vergleichbar zum magischen Kosten-Zeit-Qualität-Dreieck aus dem Projektmanagement. Man kann nie 100 % von allem erreichen. Mein jetziger, standortunabhängiger Job bei Rentschler als Scientific Writer in Teilzeit bietet mir maximale, vertrauensbasierte Flexibilität durch Homeoffice, erlaubt mir mehr Arbeitsstunden UND mehr Zeit für meine Kinder.

Durch das internationale Kundenspektrum von Rentschler Biopharma kann ich meine langjährige Erfahrung aus der Downstream-Processing-Entwicklung einbringen und gleichzeitig meiner anglophilen Passion nachgehen.”



Dr. Stefan Minning

Alter: 49

Executive Director Prozesstransfer und Manufacturing Sciences

“ Ich leite derzeit den Bereich Prozesstransfer in unsere kommerziellen Anlagen in Biberach. Was mich dabei besonders begeistert, ist die Kombination aus Führungsaufgaben, bereichsübergreifender Interaktion mit unserer Forschung und Entwicklung und dem Einbringen wissenschaftlich-technischer Expertise in einem internationalen Umfeld. Im Kundengeschäft arbeiten wir zudem mit Pharmafirmen aus der ganzen Welt zusammen. Dabei hilft mir meine wissenschaftliche Ausbildung in Deutschland, aber auch die berufliche Erfahrung, die ich in Kopenhagen in der Forschung und bei Boehringer Ingelheim in Wien bei der Leitung des Projektmanagements machen durfte.”



Katharina Gohl

Alter: 27 Jahre

Quality Managerin, ehemalige Teamassistentin

“ Während meiner Tätigkeit als Teamassistentin bei apceth ergaben sich einige Schnittstellen zu Projekten und Abteilungen aus dem GMP*-Bereich, sodass ich im Laufe der Zeit einen Einblick in das breite Forschungs- und Anwendungsfeld der Zelltherapie gewinnen konnte. Die Chance eines Wechsels als Quality Managerin der Qualitätssicherung habe ich mit großer Begeisterung ergriffen, da sich mir damit nicht nur die Möglichkeit bot, selbst an der erfolgreichen Entwicklung und Herstellung innovativer Therapien von der Qualitätsseite her mitzuwirken, sondern auch mich persönlich weiterzuentwickeln und mein Fachwissen zu erweitern.”

*GMP = Good Manufacturing Practice, Gute Herstellungspraxis





Dr. Jens Paquin
Alter: 47
Franchise Manager Impfstoffe

“ Flexibilität ist uns wichtig, um die Vereinbarkeit von Beruf und Familie zu unterstützen. Bei MSD kann ich Prioritäten setzen – und das Unternehmen vertraut mir. So können wir Dinge und Aufgaben priorisieren und überlegen, was wirklich wichtig ist. Wir switchen von einem Zeitmanagement zu einem Entscheidungsmanagement – und das versuche ich als Führungskraft vorzuleben. Wir können z. B. jederzeit im Homeoffice arbeiten: Die Mitarbeiter müssen nicht zwangsläufig hier sein, sondern können ihre Arbeit dort erledigen, wo sie gerade vielleicht mehr gebraucht werden.”



Florence Wolters
Alter: 43
Assistenz Head of Global Quality Biopharmaceuticals



Sabine Selig
Alter: 39

“ Boehringer Ingelheim hat uns die Chance gegeben, eine anspruchsvolle Assistenzaufgabe mit unserem Familienleben zu vereinbaren: Eine Assistenzstelle in Global Quality Biopharma besetzt mit zwei Teilzeitkräften von zwei Standorten aus, Ingelheim und Biberach. Unser Vorgesetzter ist global tätig und benötigt optimale Unterstützung, wo auch immer er ist. Das virtuelle Büro wird bei uns großgeschrieben. Unser Chef gibt uns Vertrauen und Freiraum, und wir bringen unsere Erfahrung und Ideen mit hohem Engagement ein. Wir sind dankbar dafür, diese Jobsharing-Situation standortübergreifend mitzugestalten. Eine innovative und bereichernde Konstellation.”



Maren Gaudig
Alter: 42
Compound Market Access Lead (Hämatologie), EMEA (Europa, Mittlerer Osten, Afrika)

“ Mein bisheriger Weg im Bereich Market Access bei Janssen hat mich zunächst nach Neuss, dann an die Standorte High Wycombe/London, Dublin, San Francisco und wieder zurück nach Neuss geführt. Die internationale Erfahrung hat mir ganz neue Horizonte erschlossen, gleichzeitig habe ich meine eigenen Perspektiven in die internationalen Teams einbringen können. Derzeit arbeite ich von Neuss aus in einem europäischen komplett virtuellen Team – eine ganz neue Erfahrung internationalen Arbeitens. Neben vielen Vorzügen virtueller Teams ist die Vereinbarkeit von Beruf und Familie hier ein großes Plus.”



Dr. Daniel Ziemek
Alter: 42
Leiter der Gruppe "Computational Systems Immunology"

“ Die heutige Welt ist global vernetzt. Biomedizinisches Wissen ist in Sekunden überall verfügbar, und internationale Forscherteams finden sich zusammen, um auf Basis molekularer Daten neue Medikamente zu erforschen. Mein persönlicher Karriereweg begann in der Informatik und führte meine Familie und mich dann in die USA und zu Pfizer, um in Projektteams neue Medikamente mit den Methoden des maschinellen Lernens zu erforschen. Seit vier Jahren leite ich nun meine in Boston ansässige Gruppe vom Standort Berlin aus. Die modernen Kommunikationswege und die Flexibilität heutiger Unternehmen machen es möglich!”





Bild: © Martin Joppen

Galina Hesse

Alter: 52

Head of Technology, Industrial Resources & Manufacturing Excellence

“ Ich bin vor 25 Jahren nach dem Statistik- und Medizinstudium in ein Biotech-Unternehmen eingetreten, weil ich einen Beitrag zur medizinischen Versorgung von Patienten leisten wollte. Über verschiedene Stationen in der Forschung und Entwicklung bei Sanofi bin ich heute in einer globalen Rolle in der Produktion für unsere injizierbaren Arzneimittel zuständig.

Eine solch vielseitige, internationale Karriere ist spannend. Ich genieße es, täglich Neues zu lernen, andere Länder und Kulturen zu erfahren und mich für das Ziel einzusetzen, das mich von Anfang an motiviert hat: Menschen die Möglichkeit zu geben, ein gesundes, selbstbestimmtes Leben zu führen."



Dr. Frank Wiegeshoff

Alter: 41

Leiter des Bereichs Qualitätskontrolle und etablierte Analysen für Biologika

“ Meine Frau und ich wollten uns die Elternzeit aufteilen, um beide Zeit mit unserem Kind zu verbringen. Anfangs habe ich mich gefragt, wie lange ich wohl weg sein kann, ohne Nachteile im Job zu haben. Aber durch Gespräche mit meinem Chef und Kollegen, die selbst in Elternzeit waren, fühlte ich mich frei zu entscheiden, sie so zu gestalten, wie ich es möchte. Das halbe Jahr mit meinem Sohn habe ich sehr genossen. Meiner Karriere hat es keinen Abbruch getan, wenige Monate nach meiner Rückkehr wurde ich befördert. Ich bin sehr froh, dass man mich darin bestärkt hat, mir diesen Freiraum zu nehmen. Jetzt starte ich in meine zweite Elternzeit."



Dr. Astrid Dorsch

Cluster Monitoring Head Western Europe Cluster (WEC)
(AT, BE, CH, NL, Skandinavien, PT)

“ Als promovierte Pharmazeutin liegt mir die Entwicklung neuer Medikamente quasi im Blut und mit der Durchführung klinischer Prüfungen kann ich meinen Beitrag leisten. Studien werden weltweit durchgeführt und Novartis hat in den letzten zehn Jahren die meisten Neuzulassungen in den USA und Europa erwirkt. In meiner derzeitigen Funktion arbeite ich eng mit Kollegen in europäischen Ländern zusammen. Das Besondere daran ist, dass ich das auch von meinem Homeoffice aus tun kann: Reisen gepaart mit moderner Technologie wie Skype macht eine unkomplizierte Zusammenarbeit möglich."



Bild: © Stefan Puchner

Dorthe Hoeg

Alter: 54

Group Leader Microbial Fermentation (Gruppenleiterin mikrobiologische Fermentation)

“ Einerseits ist die Kombination der deutschen Zuverlässigkeit mit der wissenschaftlichen Expertise meiner Kollegen Grundlage dafür, dass Innovation in Forschung, Entwicklung und Produktion stattfinden kann. Andererseits ist die Zusammenarbeit in international aufgestellten Teams mit vielfältiger Erfahrung eine große Bereicherung für alle. In meinem direkten Arbeitsumfeld und in meinem Team sind Frauen und Männer aus ganz Europa und darüber hinaus tätig. Ich selbst bin aus Dänemark und habe 21 Jahre in den USA gearbeitet. Die kulturelle Vielfalt empfinde ich persönlich als sehr belebendes Element, das uns zum agilen Arbeiten ermuntert."





Dr. Stefanie Walther

Alter: 41

Business Unit Director Hämatologie bei der Janssen-Cilag GmbH, Neuss

“ Bei meiner täglichen Arbeit treibt mich die Vision von Janssen Oncology an: "Victories over Cancer". Es geht uns langfristig darum, bestimmte Tumorentitäten auszumerzen. Ein gutes Beispiel ist das Multiple Myelom: Durch neuartige Substanzen konnten wir die durchschnittliche Überlebenszeit von Patienten verdoppeln. In Zukunft wollen wir dazu beitragen, den Tumor komplett aufzuhalten. Auf diesem Weg kann ich meine Erfahrungen als Ärztin sowie aus der Strategieberatung (BCG) gut nutzen. Ebenfalls sehr hilfreich sind die Einblicke in ganzheitliche Therapiekonzepte, die ich in meiner vorherigen Rolle als Director Health Outcome Management gewonnen habe."



Dr. Patrick Ketzer

Alter: 33 Jahre

Projektmanager, ehemaliger Wissenschaftler

“ Die Entwicklung innovativer Zelltherapeutika ist eine große Herausforderung und war Grund für meinen Einstieg als Scientist in der Präklinik bei apceth. Hier hat man es mir nun ermöglicht, vom wissenschaftlichen Bereich ins Projektmanagement zu wechseln. Dadurch kann ich nicht nur meiner Leidenschaft für neue Therapieformen weiterhin nachgehen, sondern auch als Projektmanager meinen Teil dazu beitragen, dass innovative Zelltherapeutika ihren komplexen Weg vom Entwicklungslabor hin zur Anwendung im Patienten erfolgreich meistern. Die hierbei vielfältigen neuen Aufgaben erlauben mir, mich schnell weiterzuentwickeln und Verantwortung zu übernehmen."



Sidonie Golombowski-Daffner

Leiterin Landesorganisation Novartis Deutschland

“ 2011 begann ich bei Novartis in Nürnberg als Leiterin des Geschäftsbereichs Atemwege/Herz-Kreislauf und wechselte dann an die Spitze des weltweiten Geschäftsbereichs Atemwege nach Basel, bevor ich 2017 als Leiterin der Deutschlandorganisation zurückkam. Bei der Promotion in der Alzheimerforschung habe ich schnell gemerkt, dass es mich weg vom Reagenzglas mehr zur Arbeit mit Menschen für Menschen zieht. Stationen mit mehr und mehr Verantwortung auf drei Kontinenten haben meiner Familie und mir viel Inspiration und ein großes Plus gebracht – dafür, wie wir unsere Aufgaben angehen, und für die eigene berufliche und private Entwicklung."



Ekaterina Alipiev

Alter: 28

Manager eHealth and Innovation

“ Ich kam zu Pfizer nach der Gründung eines eigenen Start-ups im Bereich Digital Health. Mit der Erfahrung aus der Start-up-Szene habe ich das Pfizer-eigene Programm "Pfizer Healthcare Hub Berlin" mit aufgebaut. Hier entwickeln wir in Zusammenarbeit mit Start-ups digitale Lösungen, mit denen wir unsere Produkte und Therapien für Patienten und Ärzte kontinuierlich verbessern. Während meiner Tätigkeit bei Pfizer bin ich weiterhin in der Start-up-Szene und im Start-up aktiv, und durch die Vernetzung beider Welten ergeben sich tolle Synergien sowohl für das Unternehmen als auch für die kooperierenden Gründer."





Dr. Jan Daniels-Trautner

Alter: 38

Portfolio Lead Antibody Value Management

“ Nach dem vielfältigen Marketing-Trainee-Programm ermöglichte Roche mir die Weiterentwicklung zum Produktmanager und danach zum HTA Value Strategy Manager. Heute leite ich mein eigenes Team und kann dadurch ganz neue Erfahrungen sammeln.

Bereits als Trainee konnte ich verschiedene Funktionsbereiche im Unternehmen kennenlernen. So habe ich beispielsweise als Fachreferent im Außendienst in Berlin gearbeitet, aber auch Einblicke in die Marktforschung und den Finanzbereich im südbadischen Grenzach-Wyhlen erhalten.

Der rege Austausch mit globalen und europäischen Teams ist integraler Bestandteil meiner Rolle und eröffnet mir immer wieder neue Perspektiven.”



Sandra Winter

Alter: 47

Communication Manager

“ MSD ist offen für Quereinstiege mit individuellen beruflichen Backgrounds. Ich bin nach meinem Jura-Abschluss in eine PR-Agentur mit Schwerpunkt Gesundheitskommunikation gegangen, weil ich mich schon immer für Öffentlichkeitsarbeit interessiert habe. MSD als Unternehmen hatte ich stets im Blick, die Kommunikationsarbeit war hier sehr gut aufgestellt. Heute betreue ich mit klassischen und digitalen Kommunikationsmaßnahmen unsere innovative immunonkologische Therapie, die einen Paradigmenwechsel in der Onkologie eingeleitet hat. Diese Arbeit ist wahnsinnig spannend, weil das neue Wirkprinzip auf großes Interesse bei Ärzten und Patienten stößt.”



Wolfgang Kaps

Alter: 44

General Manager Sanofi Genzyme Österreich

“ In 15 Jahren Firmenzugehörigkeit an vier unterschiedlichen Standorten habe ich ein Trainee-Programm durchlaufen und in der 'hausinternen Unternehmensberatung' den Merger Aventis/Sanofi begleitet. Der nächste Schritt: Eine kleine Geschäftseinheit mit sehr vielen Freiheiten auf Erfolgskurs zu bringen. Beginn 2013 – Neustart in Wien: Aufbau des Neurologie-Teams, die Onkologie integriert, den Bereich für Seltene Erkrankungen restrukturiert und der Immunologie-Geschäftseinheit in die Startblöcke geholfen. Und das immer im Spannungsfeld der Veränderungen, die unsere gesamte Branche begleiten und auf deren Gestaltung ich mich auch in Zukunft freue.”



Produktion von Biopharmazeutika

A LLE LEBEWESEN – MENSCHEN ebenso wie Bakterien – haben in ihren Zellen ein Erbgut mit dem Bauplan für den gesamten Organismus. Das Erbgut ist in der DNA (Desoxyribonukleinsäure) gespeichert. Bestimmte Abschnitte der DNA nennt man Gene. Diese tragen die Bauanleitungen für Proteine (Eiweißstoffe). Weil die Sprache der Gene universell ist, kann auch ein Bakterium ein menschliches Gen "lesen" und daraufhin ein menschliches Protein herstellen. Dies ist möglich mit Hilfe der Gentechnik – also von Methoden, mit denen man Gene in die DNA einer anderen Zelle einfügen, verändern oder auch vervielfältigen kann.

Die mittels Gentechnik hergestellten Proteine bezeichnet man auch als rekombinante Proteine. Das erste rekombinante Biopharmazeutikum wurde in Deutschland 1982 zugelassen: Insulin aus gentechnisch veränderten Darmbakterien (*E. coli*). Bis Ende Dezember 2017 erhielten in der EU insgesamt 274 Biopharmazeutika eine Zulassung (darunter 36 biotechnologische Impfstoffe, die ohne rekombinante Methoden hergestellt werden).

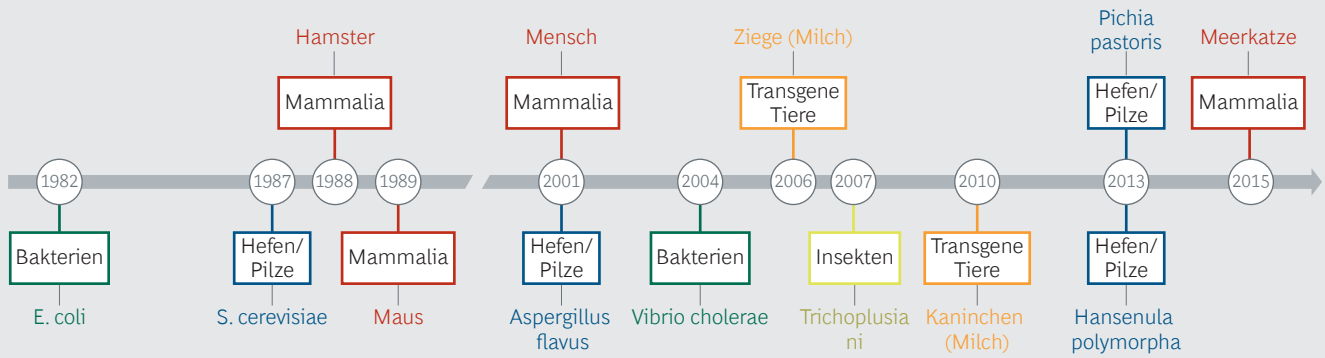
Die gentechnische Produktion gehört zu den aufwendigsten Herstellungsverfahren für Medikamente. Dabei werden die Wirkstoffe in Zellen verschiedener Organismen wie Hefen, Bakterien oder Säugetiere hergestellt, die in Behältern (den Fermentern, auch Bioreaktoren genannt) gehalten werden. Schon seit den 1940er Jahren werden die meisten Antibiotika in Bakterien oder Pilzen in Fermentern hergestellt. Das Besondere im Falle der Biopharmazeutika ist, dass die Produktionsorganismen erst durch eine Genübertragung befähigt werden, die gewünschten Wirkstoffe herzustellen.

Vorteile rekombinanter Proteinherstellung

Gentechnisch hergestellte Insuline ersetzen innerhalb relativ kurzer Zeit das zuvor verwendete Insulin aus den Bauchspeicheldrüsen von Schweinen und Rindern. Ihr vielleicht wichtigster Vorteil: Ihre Produktion ist nicht durch Tierseuchen bedroht und kann bedarfsgerecht ausgeweitet werden, während die Menge an Bauchspeicheldrüsen von Schlachttieren limitiert ist. Ohne Gentechnik hätte schon ab Mitte der 1990er Jahre die herkömmliche Insulinproduktion nicht mehr zur Behandlung aller darauf angewiesenen Diabetiker ausgereicht.

Neben der Versorgungssicherheit erhöht die rekombinante Herstellung gleichzeitig auch die Sicherheit vor Pathogenen. So ersetzte das gentechnische Wachstumshormon das natürliche, vormals aus Leichenhirnen 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. Die Gentechnik ermöglicht auch die Massenproduktion rarer Proteine, die zuvor nicht in therapeutisch ausreichenden Mengen gewonnen werden konnten. So benötigen Dialysepatienten das Hormon Erythropoietin, damit ihre Körper genug rote Blutkörperchen bilden und sie nicht an bleierner Müdigkeit und Leistungsschwäche leiden. Vor dem Aufkommen der Gentechnik hätte man für den Jahresbedarf eines einzigen Dialysepatienten das Erythropoietin aus 1,6 Millionen Litern menschlichem Urin gewinnen müssen. Seit 1988 stehen Epoetine, d. h. rekombinante Versionen des Erythropoietins, zur Verfügung. Mittels Gentechnik können zudem auch neue, in der Natur nicht vorkommende Proteine hergestellt werden, wie monoklonale Antikörper, die beispielsweise in der Krebstherapie oder zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen Anwendung finden.

ABBILDUNG 10 | Erstmaler Einsatz von Wirtssystemen für die Herstellung von Biopharmazeutika



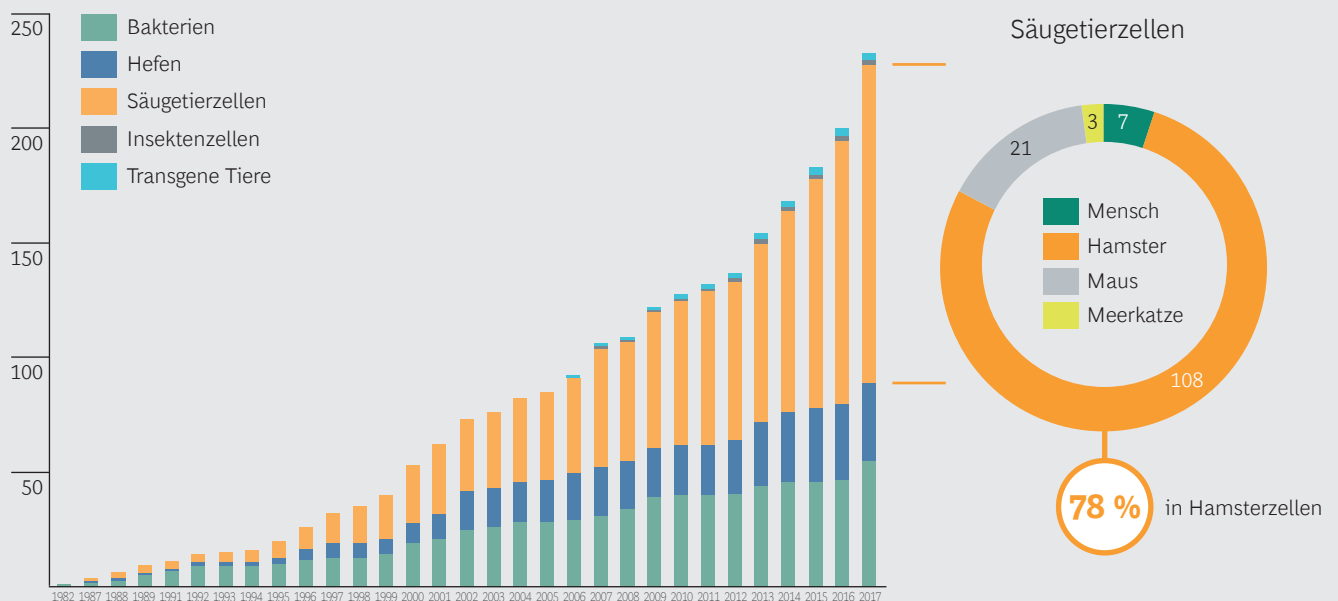
Quelle: BCG-Analyse

Produktion in unterschiedlichen Wirtssystemen

Für die gentechnische Produktion von Proteinwirkstoffen eignen sich insbesondere Bakterien, Hefen und Säugetierzellen, wobei in jüngerer Zeit noch Insektenzellen und transgene Tiere als Wirtssysteme hinzukamen (Abbildung 10). Jedes dieser Expressionssysteme hat Vor- und Nachteile, die es bei der Herstellung des jeweiligen Medikaments abzuwägen gilt. Insbesondere mit den rekombinanten Antikörpern nahm die Produktion von Biopharmazeutika in Säugetierzellen einen rasanten Aufschwung; heute stammen 60 % aller Biopharmazeutika in Säugetierzellen, wobei Hamsterzellen mit einem Anteil von rund 78 % an den zugelassenen Wirkstoffen dominieren (Abbildung 11).

Bakterien bieten Vorteile wie einfache und kostengünstige Kultivierung, hohe Produktausbeute und gute Zeit-/Raumausbeute aufgrund des schnellen Wachstums bei hohen Zelldichten. Sie sind jedoch nicht zur Produktion komplexerer Proteine wie Antikörper geeignet, die für ihre volle Funktionalität bestimmte Zuckermoleküle (Glykosylierung) oder eine feste Verknüpfung unterschiedlicher Proteinuntereinheiten benötigen. Außerdem können Bakterien viele Proteine nicht aus der Zelle hinaus transportieren; diese müssten dann aufwendig aus den Bakterien extrahiert und in eine funktionstüchtige Form (Faltung) gebracht werden, was oft nicht gelingt.

ABBILDUNG 11 | 60 % aller Biopharmazeutika werden in Säugetierzellen hergestellt – 78 % davon in Hamsterzellen



Quelle: EPARs der EMA auf <https://tinyurl.com/yaq46h4x>

Hefen besitzen den Vorteil, dass sie Proteine generell korrekt falten und Proteinuntereinheiten miteinander verknüpfen können. Sie können auch glykosylieren, allerdings nicht genauso wie Säugerzellen, was bei einigen Proteinen die Funktion beeinträchtigt. Hefen können zudem Proteine ins Zellkulturmedium freisetzen, wodurch die Aufreinigung erleichtert wird. Sie wachsen zwar langsamer als Bakterien und sind auch in ihrer Kultivierung anspruchsvoller; im Vergleich zu Säugerzellen wachsen sie jedoch schneller, sind kostengünstiger und liefern höhere Ausbeuten. Eingesetzt werden sie vor allem zur Herstellung von Insulinen und Impfstoffen.

Für Proteine, die möglichst menschentypisch modifiziert sein müssen (beispielsweise monoklonale Antikörper), bieten sich Säugerzellen an. Hier finden am häufigsten CHO-Zellen (engl. "Chinese Hamster Ovary") Anwendung. Alle bis heute verwendeten CHO-Zellen stammen von einer einzigen Ovarienzelle eines Chinesischen Hamsters aus den 1950er Jahren ab, d. h., man braucht keine weiteren Hamster, um die rekombinante Produktion aufrechtzuerhalten. Im Vergleich zu Bakterien und Hefen wachsen Säugerzellen langsam (eine Verdopplung in 24 Stunden vs. alle 20 bis 30 Minuten bei Bakterien); sie brauchen komplexe und daher teure Zellkulturmedien und haben geringere Ausbeuten.

Beschreibung einer typischen Wirkstoffproduktion

Zur Etablierung einer neuen Wirkstoffproduktion wird das gewünschte Gen in die ausgewählten Zellen eingefügt. Danach wird ein Produktionsprozess aufgesetzt: Es werden die optimalen Bedingungen ermittelt (hinsichtlich Temperatur, Nährstoffen, Rührgeschwindigkeit etc.) und ein effektiver Weg zur Gewinnung, Aufreinigung und Lagerung des Proteinwirkstoffs entwickelt. Anders als bei chemisch-synthetischen Molekülen, bei denen die Charakterisierung des Wirkstoffs und des Endprodukts ausreicht, hängt die biologische und klinische Qualität von Biopharmazeutika wesentlich vom Herstellungs- und Aufreinigungsprozess ab. Man sagt daher auch: "Der Prozess ist das Produkt."

Im Folgenden wird der Produktionsprozess anhand der Herstellung eines monoklonalen Antikörpers beispielhaft beschrieben. Die umfassend charakterisierte rekombinante Produktionszelllinie wird als Masterzellbank angelegt und in Einzelportionen in flüssigem Stickstoff aufbewahrt. Zur Produktion greift man dann immer wieder auf eine solche Einzelportion zurück, was eine gleichbleibende Qualität gewährleistet.

Im ersten Schritt der eigentlichen Produktion wird eine Einzelportion aufgetaut, und die Zellen werden erstmals in Plastikflaschen über 15 bis 18 Tage vermehrt (expandiert). Danach werden sie für weitere ein bis zwei Wochen in immer größeren Fermentern expandiert und schließlich in den eigentlichen Produktionsfermenter überführt. Dort erfolgt dann über zwei bis drei Wochen die Wirkstoffproduktion, wobei Parameter wie pH-Wert, Temperatur, Sauerstoff und Zusammensetzung des Nährmediums regelmäßig kontrolliert werden. Im Anschluss müssen die ins Medium abgegebenen Antikörper von den Säugerzellen abgetrennt und von anderen Bestandteilen des Mediums gereinigt werden. Dieser aufwendige Aufreinigungsprozess dauert insgesamt fünf bis zehn Tage. Zuletzt werden die Antikörper aufkonzentriert, in ein für die Anwendung beim Menschen geeignetes Medium überführt und portioniert (Abbildung 12).

Der Proteinwirkstoff wird im Endprodukt auf seine immunologischen, chemischen und biologischen Eigenschaften hin untersucht; Wirksamkeit, Sicherheit und Reinheit werden überprüft. Diese Parameter sind keineswegs leicht einzuhalten, da bereits geringe Abweichungen bei der Produktion (etwa hinsichtlich der Temperatur) zu einem veränderten Produkt führen können.

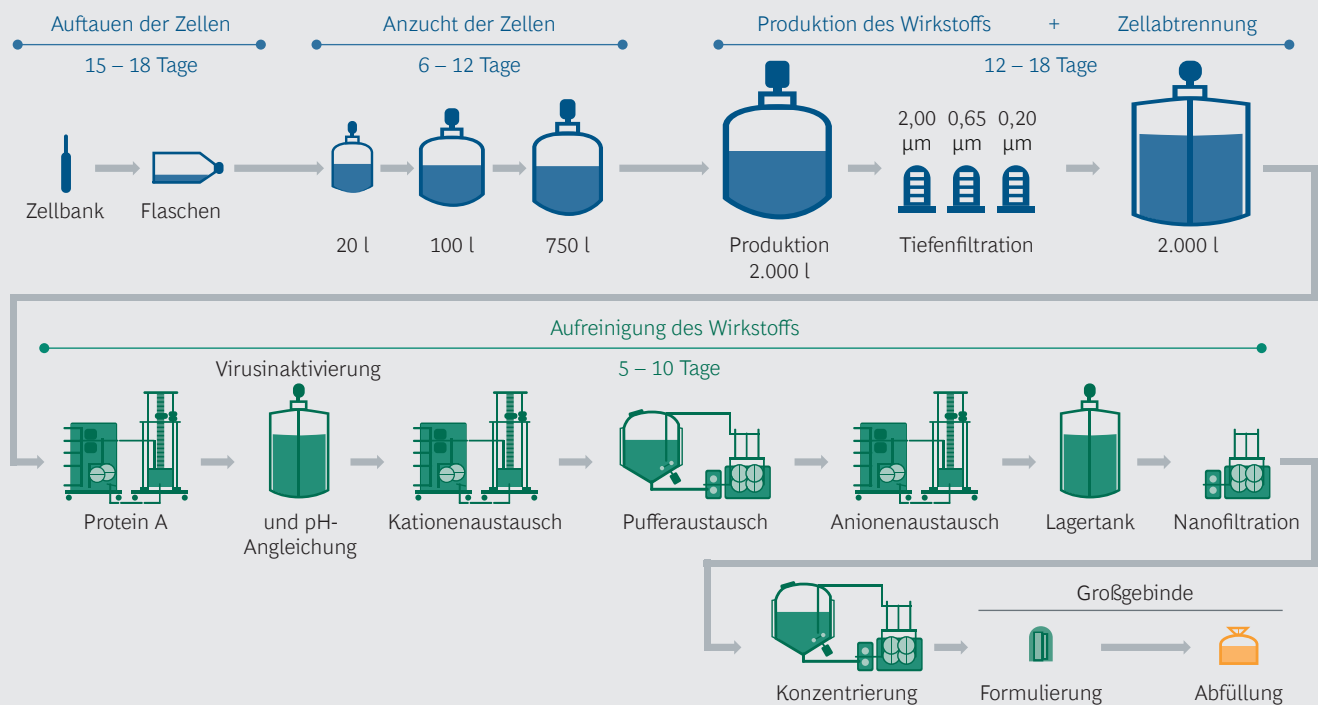
Neue Technologien verbessern die Produktivität weiter, reduzieren Engpässe und erhöhen die Flexibilität

Als Alternative bzw. Ergänzung zum zuvor beschriebenen Standardprozess wurden inzwischen neue Produktionsmethoden entwickelt, darunter Perfusion, kontinuierliche Bioproduktion und die Verwendung von Einwegmaterialien.

Perfusion

Im Standardprozess wird ein großer Fermenter einmalig mit den Produktionszellen angeimpft und nach zwei bis drei Wochen geerntet. Es erfolgt also eine Produktion in einzelnen Läufen, sogenannten Batches. Um die Ausbeuten zu erhöhen, werden häufig weitere Nährstoffe während der Produktion hinzugegeben (Fed-Batch), sodass hohe Zelldichten erhalten werden können. Die Perfusion ist in gewisser Weise ein extremer Fed-Batch, bei dem das Kulturmedium ständig über eine für bestimmte Stoffe durchlässige Membran erneuert wird: Nährstoffe werden hinzugefügt, Abbaustoffe entfernt. Dies erlaubt wesentlich höhere Zelldichten als eine reine Batch- oder Fed-Batch-Kultivierung und somit auch eine Reduktion des Zellkulturvolumens. Dies wiederum erleichtert die Aufreinigung.

ABBILDUNG 12 | Ein typischer Produktionsprozess dauert ca. 6 – 8 Wochen
Beispiel monoklonaler Antikörper



Quelle: Levine HL et al. Single-Use Technology and Modular Construction, BioProcessing International 2013 (Supplement)

Kontinuierliche Bioproduktion

Ein weiterer Trend geht in Richtung der kontinuierlichen Bioproduktion. Im Vergleich zum Standardprozess wird hier nicht mehr in einzelnen Batches produziert, sondern das Produkt kontinuierlich hergestellt und geerntet. Dies ist insbesondere in Kombination mit Perfusion sinnvoll, d. h., man hat zu jedem Zeitpunkt weniger Volumen mit einer höheren Produktkonzentration, was die Handhabung vereinfacht und gleichzeitig die Auslastung der vorhandenen Anlagen optimiert. Interessant ist die kontinuierliche Bioproduktion insbesondere für sehr empfindliche Proteine, die bei längerer Kulturlagerung an Funktionalität verlieren.

Einwegsysteme (Single-Use-Systeme)

Der Standardprozess beruht primär auf der Verwendung von Glas- (bis zu ca. 100 Litern) oder Edelstahlfermentern (für größere Volumina; bis zu 20.000 Litern und mehr). Diese werden nach dem Gebrauch gereinigt und erneut verwendet, was zeit- und kostenintensiv ist. Gerade für kleinere Volumina bieten sich Einwegsysteme aus Kunststoff an (derzeit bis ca. 2.000 Liter) (Abbildung 13). Der Plastik-Bag wird in diesen Systemen durch einen Edelstahlbehälter fixiert, der zugleich auch der Temperierung dient. Generell werden hier alle Komponenten, die mit dem Produkt in Berührung kommen, nur einmal verwendet, neben dem eigentlichen Fermenter also auch Schläuche und

Verbindungen. Damit entfällt die aufwendige Reinigung der Geräte zwischen den Läufen. Außerdem sind Einwegsysteme weniger anfällig für verschleppte Kontaminationen wie Viren.

Vor dem Hintergrund der derzeitigen hohen Auslastung gewährleisten die Unternehmen, die Biopharmazeutika produzieren, nicht nur durch Investitionen in neue Anlagen, sondern auch durch Verbesserungen der Effizienz der Produktionsprozesse die bedarfsgerechte Herstellung von Biopharmazeutika und damit die Verfügbarkeit dieser Produkte für die Patienten.

Produktion von Biopharmazeutika: Deutschland ist weltweit die Nummer 2

Insgesamt 30 Wirkstoffe der in der EU zugelassenen Biopharmazeutika werden in Deutschland produziert; dazu kommen noch weitere Wirkstoffkandidaten, die derzeit in klinischen Studien erprobt werden. Damit ist Deutschland weltweit die Nummer 2 hinsichtlich der Produktvielfalt, hinter den USA mit 102 Wirkstoffen. Die gesamte EU übertrifft mit insgesamt 148 Wirkstoffen die USA bei Weitem (Abbildung 14).

Hinsichtlich der Fermenterkapazitäten (gezählt wurden Fermenter mit mindestens 5.000 Litern Bruttovolumina für Säugetierzellen, inkl. der Anla-

ABBILDUNG 13 | Single-Use-Fermenter ergänzen Edelstahlfermenter

Plastik-Bag im Inneren



Adolf Kühner AG

Single-Use-Anlage
(10 Liter)

Plastik-Bag
Edelstahlbehälter zum Fixieren



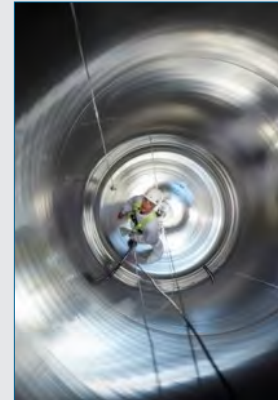
Rentschler Biopharma

Single-Use-Anlage
(2.000 Liter)



Rentschler Biopharma

Edelstahlfermenter
(2 × 3.000 Liter, Twin-Anlage)



Roche, Fotograf: Jan Greune

Edelstahlfermenter
(20.000 Liter)

Produktionsmaßstab

gen, die noch 2018 in Betrieb gehen werden) ist Deutschland mit 380.000 Litern weltweit vom zweiten auf den dritten Platz gerutscht. Führend sind die USA mit 1.670.000 Litern, gefolgt von Südkorea mit 500.000 Litern (vor allem für die Produktion von Biosimilars). Hinter Deutschland folgen die Schweiz (200.000 Liter), Irland (190.000 Liter) und Singapur (160.000 Liter).

Deutschland für die Biopharmazeutika-Produktion attraktiver machen

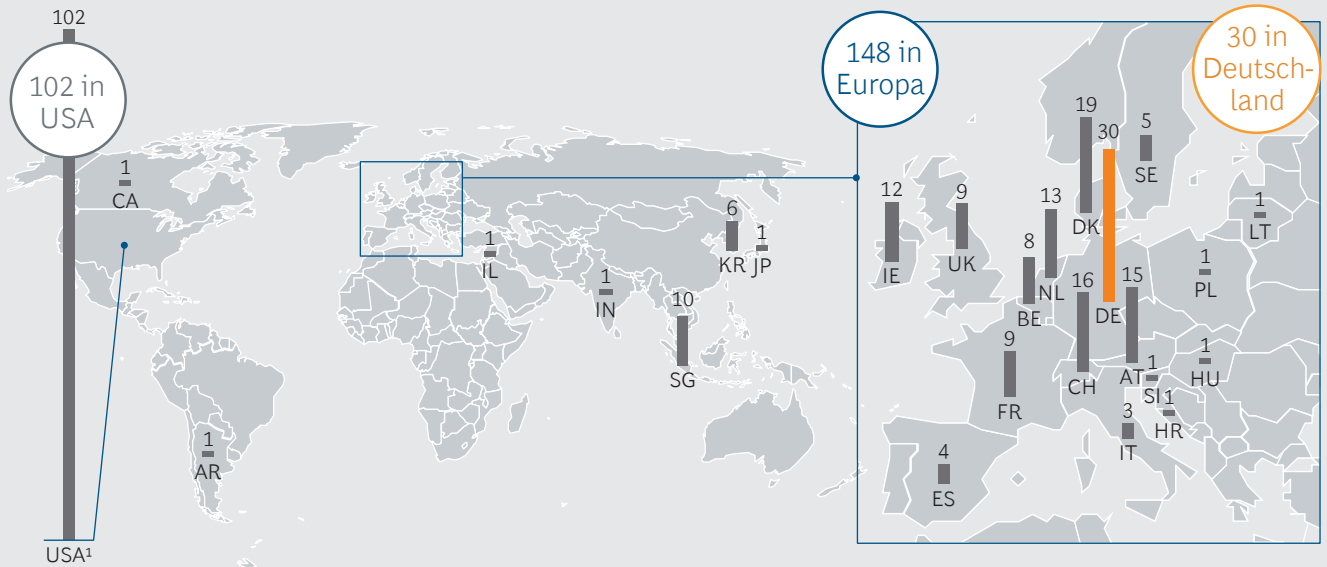
Ein Grund für das Zurückfallen Deutschlands liegt sicherlich in den steuerlichen Rahmenbedingungen, die bei diesen Großinvestitionen eine entscheidende Rolle spielen. Die Bundesrepublik ist hier – im Vergleich zu Singapur und Südkorea, aber auch zu einigen europäischen Ländern wie Österreich oder Irland – nicht kompetitiv. In Singapur und Südkorea könnte allerdings inzwischen eine Sättigung erreicht sein: Für Fachkräfte herrscht dort

inzwischen ein Engpass. In den USA und Irland hingegen wird voraussichtlich auch weiterhin massiv in den Aus- und Aufbau biopharmazeutischer Produktionsstätten investiert werden.

Um die gute Position Deutschlands in der Biopharmazeutika-Produktion möglichst noch weiter auszubauen, sollten die steuerlichen Rahmenbedingungen verbessert und für die Zukunft alles darangesetzt werden, Investitionen in neue Technologien zu fördern. Standortentscheidungen für weniger kapitalintensive Produktionsstätten – wie z. B. für neuartige Therapien (Advanced Therapies) – sind nicht in so hohem Maße steuerabhängig und könnten deshalb – vor allem auch im Hinblick auf die am Standort Deutschland vorhandene hohe technische Expertise der Mitarbeiter – zugunsten Deutschlands ausfallen. Um Deutschland hier zum führenden Standort weltweit aufzubauen, müssen jedoch ebenfalls adäquate Rahmenbedingungen geschaffen werden.

ABBILDUNG 14 | Vielfalt in der Produktion: Deutschland ist weltweit Nummer 2

Produktionsstandorte der zentral in der EU zugelassenen Biopharmazeutika nach Anzahl der Wirkstoffe



¹Puerto Rico inbegriffen

Anmerkung: Auswertung der zentral in der EU zugelassenen biopharmazeutischen Wirkstoffe, deren Produktionsort bekannt ist. Davon werden 122 Medikamente an mehreren Produktionsstandorten produziert; insgesamt sind 25 Länder vertreten.

Quelle: EPARs der EMA auf <https://tinyurl.com/yaq46h4x>

Nutzen von Biopharmazeutika für Patienten mit Stoffwechselerkrankungen

Stoffwechselerkrankungen: Einleitung und Überblick

Stoffwechselerkrankungen liegen Störungen eines oder mehrerer Stoffwechselwege zugrunde. Man unterscheidet genetisch bedingte von im Laufe des Lebens erworbenen Stoffwechselstörungen. Stoffwechselerkrankungen sind bezüglich ihrer Symptome und des Verlaufs sehr vielfältig und können unterschiedliche Umwandlungsprozesse betreffen, wie z. B. den Kohlenhydrat-, Lipid-, Protein- oder Knochenstoffwechsel. Aufgrund der zentralen Aufgaben des Stoffwechsels können Stoffwechselerkrankungen schwerwiegende Folgen haben.

Mehrere Stoffwechselerkrankungen gehören zu den Volkskrankheiten wie Diabetes (Störung des Kohlenhydratstoffwechsels), Hypercholesterinämie (Störung des Lipidstoffwechsels) oder Osteoporose (Störung des Knochenstoffwechsels). Daneben gibt es viele seltene Stoffwechselerkrankungen, wie z. B. die lysosomalen Speicherkrankheiten (Störungen des Kohlenhydrat- oder Lipidstoffwechsels).

Insgesamt sind 51 Biopharmazeutika zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen zugelassen (Stand Ende 2017, Tabelle 2). Mehr als die Hälfte (27 Zulassungen) der Biopharmazeutika gegen Stoffwechselerkrankheiten findet sich im Bereich der Behandlung von Diabetes. Es folgen Biopharmazeutika zur Behandlung lysosomaler Speicherkrankheiten (11 Zulassungen). Außerdem adressieren Biopharmazeutika den Knochenstoffwechsel (5 Zulassungen), den Lipidstoffwechsel (3 Zulassungen) sowie einige weitere Stoffwechselerkrankungen (5 Zulassungen). Einige Beispiele werden in diesem Report noch ausführlicher beschrieben wie Evolocumab und Alirocumab zur Behandlung von Hypercholesterinämie, Denosumab zur Therapie von Osteoporose, Canakinumab zur Behandlung der Gicht oder Imiglucerase zur Behandlung des Morbus Gaucher.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus – auch als Zuckerkrankheit bekannt – bezeichnet mehrere Stoffwechselerkrankungen, die unbehandelt mit dem Ausscheiden von Zucker im Urin einhergehen. Diabetes mellitus beruht auf einer Insulinresistenz der Körperzellen (bei Typ 2) oder einem Insulinmangel (bei Typ 1; bei Typ 2 im fortgeschrittenen Stadium) und ist durch einen chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie) gekennzeichnet.

Als Risikofaktoren für eine Typ-2-Diabetes-Erkrankung gelten eine ungesunde Ernährung, Übergewicht, Bewegungsmangel, ein höheres Lebensalter sowie eine erbliche Veranlagung. Diabetes führt in vielen Fällen zu Folgeerkrankungen wie Schädigungen an Netzhaut, Nerven, Nieren, Blutgefäßen der Extremitäten sowie vorzeitiger Arteriosklerose, koronarer Herzkrankheit, Schlaganfall und Herzinfarkt. Insgesamt leiden mehr als 60 % der Menschen mit Diabetes unter Folgeerkrankungen (Abbildung 15). Das Risiko dafür lässt sich jedoch durch frühzeitige und konsequente Lebensstiländerungen bzw. medikamentöse Behandlung mindern.

Bei Typ-1-Diabetes (10 bis 15 % der Diabetesfälle) werden die insulinproduzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse durch eine Autoimmunreaktion zerstört: Es kommt zum Insulinmangel und zur anschließenden Hyperglykämie. Nur eine Insulinbehandlung rettet die Betroffenen vor dem Tod.

Während Typ-1-Diabetes meist schon im Kindesalter beginnt, manifestiert sich Typ-2-Diabetes (80 bis 85 % der Diabetesfälle) hauptsächlich nach dem 40. Lebensjahr, wobei die relative Häufigkeit zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr am höchsten ist. Daher wurde diese Form früher auch als Altersdiabetes oder Alterszucker bezeichnet. Seit 2009 beobachten die Forscher allerdings einen überproportio-

Placenta-derived stromal cells to treat the diabetic heart at the early onset



PD Dr. Sophie Van Linthout
Group Leader of Experimental
Immunocardiology BCRT



Prof. Dr. Hans-Dieter Volk
Director BCRT (Berlin-Brandenburg
Center for Regenerative Therapies)

Currently, worldwide more than 400 million patients are suffering from diabetes mellitus and its prevalence is still rising. Diabetic patients have an increased cardiovascular risk. Besides hypertension and coronary artery disease, they can develop a "diabetic heart" (diabetic cardiomyopathy). The earliest preclinical sign of diabetic cardiomyopathy is an impaired relaxation of the left ventricle during diastole. Due to this impairment, diabetic patients are more prone to heart failure after myocardial infarction and have a poorer prognosis.

Impaired left ventricular diastolic performance is attributed to excessive collagen deposition and cardiomyocyte stiffness, of which the latter has recently been shown to be sufficient to induce diastolic dysfunction without any involvement of the extracellular matrix. Evidence further states that particularly a systemic, low-grade inflammation, as present by diabetes mellitus, contributes to diastolic left ventricular dysfunction through endothelial dysfunction and vascular rarefaction. As a consequence, paracrine signaling from microvascular endothelial cells to cardiomyocytes and cardiac fibroblasts is altered, predisposing them to high diastolic stiffness. Despite intensive studies and profound insights in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy and diabetes-induced diastolic dysfunction, treatment options are limited.

At the Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies (BCRT) led by Prof. Dr. Hans-Dieter Volk, the working group around Prof. Dr. Carsten Tschöpe and PD Dr. Sophie Van Linthout focuses at investigating the role of inflammation and the immune system in the pathogenesis of heart failure, including diabetic cardiomyopathy, and at evaluating the therapeutic potential of specific immunomodulatory strategies like mesenchymal stromal cells (MSC). MSC are an attractive cell type for cell therapy given their immunomodulatory, anti-fibrotic, pro-

angiogenic, endothelial-protective features, and their ability to be used in an allogenic manner. MSC have already been shown to improve experimental diabetic cardiomyopathy. Though, their effect on the onset of diabetic cardiomyopathy and its preclinical manifestation, diastolic dysfunction, has not been unraveled so far.

In cooperation with Pluristem Therapeutics, Prof. Dr. Carsten Tschöpe and PD Dr. Sophie Van Linthout addressed this question. Pluristem Therapeutics, a leading developer of placenta-based cell therapy products, including PLX (Placental eXpanded) MSC-like cells, is a strategic partner of the BCRT for 10 years, supporting preclinical to clinical phase III studies. In this study, either PLX cells or saline (placebo) was intravenously administered in streptozotocin-induced diabetic mice, seven days after the first streptozotocin injection. Cardiac parameters were assessed two weeks later. At this early stage of diabetic cardiomyopathy with low-grade inflammation and no cardiac fibrosis, results show that a single injection of PLX cells significantly decreased endothelial inflammation and cardiomyocyte stiffness, while improving vascularization. These effects were translated into an ameliorated diastolic function. Investigation of downstream signaling further supported the hypothesis that the PLX-mediated improvement in endothelial cell functionality and nitric oxide bioavailability and subsequent decrease in cardiomyocyte stiffness underlay this amelioration in diastolic performance.

This study holds promise that PLX cells might be able to treat cardiac damage in diabetic patients, particularly at the early stage of diabetic cardiomyopathy. PLX cells are particularly well suited for this indication because they can be administered to patients off-the-shelf without the need for tissue matching. This opens a new potential method for an effective low-risk treatment for diabetes-associated diastolic dysfunction.

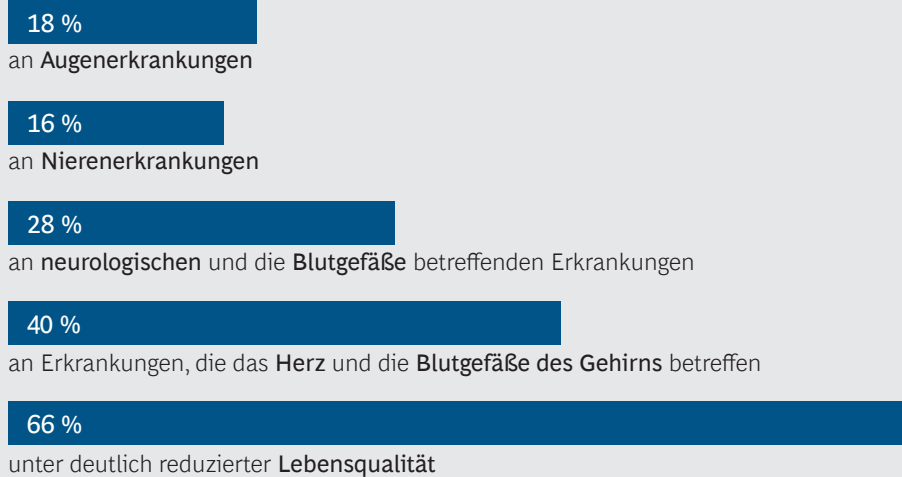
Van Linthout S et al. Placenta-Derived Adherent Stromal Cells Improve Diabetes Mellitus-Associated Left Ventricular Diastolic Performance. *Stem Cell Transl Med.* 2017 Dec;6(12):2135-45

TABELLE 2 | Zugelassene Biopharmazeutika zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen

Anwendungsgebiet	Wirkstoff	Anzahl
Diabetes mellitus	Insulin human	7
	Insulin glargin	4
	Insulin aspart	3
	Insulin lispro	3
	Albiglutid	1
	Dulaglutid	1
	Glucagon	1
	Insulin degludec	1
	Insulin degludec/Insulin aspart	1
	Insulin degludec/Liraglutid	1
	Insulin detemir	1
	Insulin glargin/Lixisenatid	1
	Insulin glulisin	1
	Liraglutid	1
	Diabetes mellitus	27
Lysosomale Speicherkrankheiten	Agalsidase alfa (Morbus Fabry)	1
	Agalsidase beta (Morbus Fabry)	1
	Alglucosidase alfa (Morbus Pompe)	1
	Cerliponase alfa (Neuronale Ceroid-Lipofuszinose)	1
	Elosulfase alfa (Mukopolysaccharidose IVA [Morquio-A-Syndrom])	1
	Galsulfase (Mukopolysaccharidose Typ VI)	1
	Idursulfase (Mukopolysaccharidose Typ II [Hunter-Syndrom])	1
	Imiglucerase (Morbus Gaucher)	1
	Laronidase (Mukopolysaccharidose Typ I)	1
	Sebelipase alfa (Lysosomaler saurer Lipase-Mangel)	1
	Velaglucerase alfa (Morbus Gaucher Typ I)	1
	Lysosomale Speicherkrankheiten	11
Knochenstoffwechsel	Teriparatid (Osteoporose)	2
	Asfotase alfa (Hypophosphatasie)	1
	Denosumab (Osteoporose und Knochenschwund bei Prostatakrebs)	1
	Diboterminalfa (Knochenbrüche)	1
	Knochenstoffwechsel	5
Lipidstoffwechsel	Alipogen tiparvovec (Familiäre Lipoproteinlipasedefizienz mit Pankreatitis-Schüben) ¹	1
	Alirocumab (Hypercholesterinämie und Dyslipidämie)	1
	Evolocumab (Hypercholesterinämie und Dyslipidämie)	1
	Lipidstoffwechsel	3
Andere	Canakinumab (Gicht)	1
	Eculizumab (Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)	1
	Liraglutid (Gewichtsregulierung)	1
	Parathyroidhormon (Hypoparathyreoidismus)	1
	Rasburicase (Erhöhte Harnsäurespiegel während einer Chemotherapie)	1
	Andere	5
Gesamtzahl		51

¹Die Zulassung wurde aus wirtschaftlichen Gründen nicht verlängert
 Quelle: vfa bio

ABBILDUNG 15 | Mehr als 60 % der Patienten mit Diabetes leiden unter Folgeerkrankungen



Quelle: Köster I et al. Häufigkeit und Kosten der Komplikationen und Begleiterkrankungen des Diabetes – Ergebnisse der KoDiM-Studie 2010. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung, 23. – 25. Oktober 2013, Berlin. Poster PO3–172

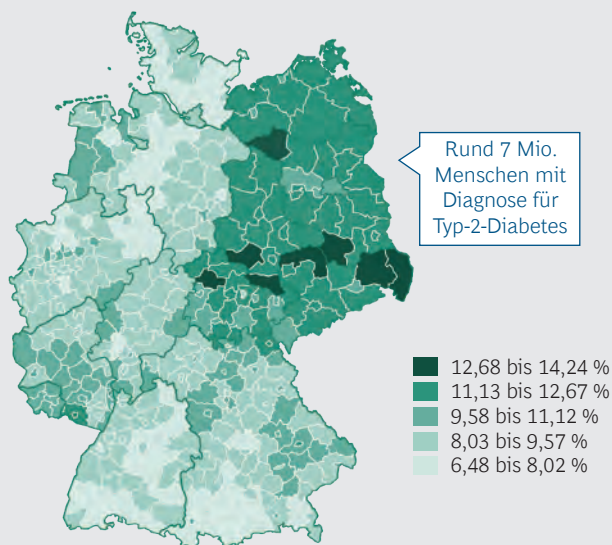
nalen Anstieg von Diabeteserkrankungen auch bei jüngeren Erwachsenen. Laut aktuellen Schätzungen sind in Deutschland rund 7 Millionen Menschen an Typ-2-Diabetes erkrankt (Abbildung 16), wobei die Prävalenz auf bis zu über 30 % in der Altersgruppe der über 70-Jährigen ansteigt. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Außerdem ist die Prävalenz in Ostdeutschland höher als in Westdeutschland, was mit einem höheren Vorkommen von Fettleibigkeit – einem Hauptrisikofaktor für Diabetes – korreliert. Typ-2-Diabetes verläuft anfangs asymptomatisch oder mit nur milden Symptomen und wird nicht zuletzt deshalb oft erst nach Jahren diagnostiziert. Aus diesem Grund könnte die

Zahl der Betroffenen auch größer sein als bisher angenommen.

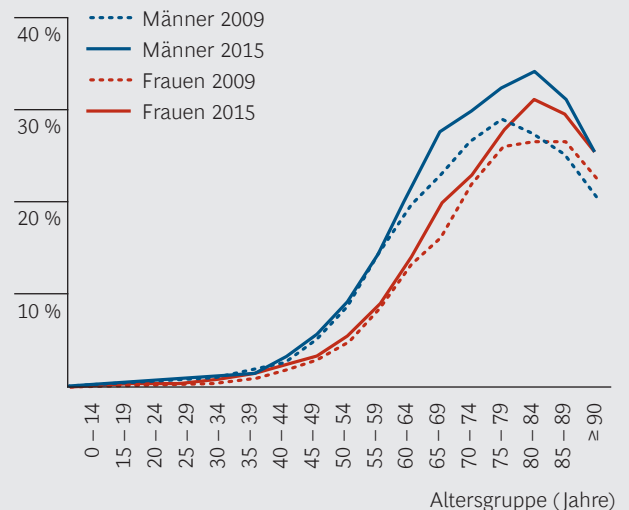
Die Hyperglykämie entsteht beim Typ-2-Diabetes durch eine Insulinresistenz der Körperzellen: Sie reagieren wesentlich schlechter auf das Hormon Insulin als bei Nicht-Diabetikern. Daher erfolgt nur eine geringere Aufnahme von Glukose (Zucker) aus dem Blut als normal; ein erhöhter Blutzuckerspiegel wird deshalb nicht schnell genug abgesenkt. Anfänglich wird der daraus resultierende Mehrbedarf an Insulin noch durch eine Insulinüberproduktion der Bauchspeicheldrüse kompensiert. Mit der Zeit kommt es jedoch bei den meisten Diabetikern

ABBILDUNG 16 | Rund 7 Millionen Deutsche haben Diabetes Typ 2

Verbreitung von Typ-2-Diabetes in der Bevölkerung in Prozent, 2015



Verbreitung von Typ-2-Diabetes nach 5-Jahres-Altersgruppen und Geschlecht, Vergleich 2009 und 2015



Quelle: versorgungsatlas.de, Newsletter 1/2017: Die medizinische Versorgung regional – Daten Fakten Analysen

zu einer Schädigung der insulinproduzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse, durch die die Insulinproduktion sinkt und vermehrt Hyperglykämien auftreten.

Diagnose und Therapie von Typ-2-Diabetes

Zur Diagnose und Langzeitüberwachung von Diabetes wird der sogenannte HbA1c-Test verwendet. Dieser reflektiert den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten zwei bis drei Monate; er wird stets in Prozentzahlen angegeben. Bei einem HbA1c-Wert von 6,5 % oder höher spricht man von Diabetes. Heutzutage wird für Diabetiker ein Behandlungsziel von < 7 % gesetzt.

Einige Patienten können die Krankheit durch körperliche Aktivität, Abnehmen und Umstellung auf eine gesunde Ernährung in Schach halten, andere bedürfen zusätzlich einer medikamentösen Behandlung. Dafür stehen verschiedene Klassen von Medikamenten zur Verfügung (Tabelle 3).

Meist beginnt die Therapie mit Antidiabetika (Metformin oder Sulfonylharnstoffe), die als Tabletten oder Kapseln genommen werden können. In jüngerer Zeit kamen bei den oralen Antidiabetika noch DPP-4-Inhibitoren (DPP-4: Dipeptidyl peptidase-4) und SGLT2-Inhibitoren (SGLT2: Sodium-glucose co-transporter 2) hinzu. Falls orale Antidiabetika nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen, werden

häufig zusätzlich noch GLP-1-Rezeptor-Agonisten (d. h. GLP-1-Analoga mit längerer Halbwertszeit) verabreicht (Abbildung 17, links). Als letzte Therapiestufe erfolgt die Behandlung mit Insulinen.

Die Aufklärung der Insulinstruktur 1955 durch Sanger war die Grundlage für die Herstellung des ersten gentechnischen Humaninsulins, welches 1982 als erstes gentechnisch hergestelltes Arzneimittel überhaupt in Deutschland und den USA die Marktzulassung erhielt. Für die Therapie des insulinpflichtigen Diabetes gibt es mittlerweile viele unterschiedliche Insulinarten: langwirkende Insuline, die verzögert resorbiert werden und dazu dienen, die Insulinmindestmenge im Blut Tag und Nacht zu gewährleisten; Normalinsuline, die nach etwa 30 bis 60 Minuten wirken; schnellwirkende Insuline, die bereits nach 10 bis 15 Minuten wirken und meist zur Senkung des Blutzuckerspiegels direkt nach einer Mahlzeit verwendet werden. Daneben finden noch Kombinationen ("Vorgemische") unterschiedlicher Insuline Anwendung (Abbildung 17, rechts). Patienten mit insulinpflichtigem Typ-2-Diabetes können mit einem Normalinsulin, auch in Kombination mit oralen Antidiabetika, behandelt werden, andere erhalten nur einmal am Tag ein langwirkendes Insulin, wiederum andere spritzen zu den Mahlzeiten zusätzlich noch ein schnellwirkendes Insulin.

TABELLE 3 | Sowohl chemisch-synthetische Medikamente als auch Biopharmazeutika werden zur medikamentösen Behandlung von Diabetes eingesetzt

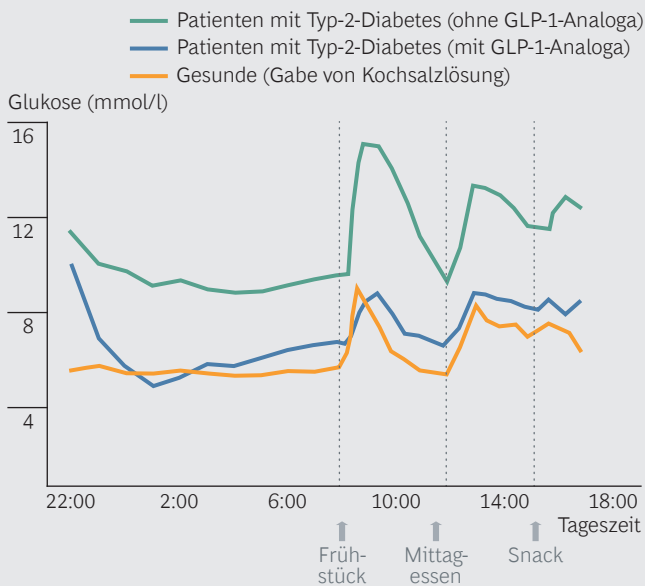
Häufig verschriebene Produktklassen für die Behandlung von Typ-2-Diabetes

Klassifizierung	HbA1c-Veränderung (%-Punkte)	Hypoglykämierisiko	Gewichtsveränderung	Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Tagesdosierung	Kontraindikationen/ Nebenwirkungen
Metformin	1,5	Nein	Neutral	Minimal	2 OADs	Niere, Leber
Sulfonylharnstoffe	1,5	Ja	Zunahme	Keine	1 OAD	Keine wesentlichen
DPP-4-Inhibitoren	0,6 – 0,8	Nein	Neutral		1 – 2 OADs	Keine
SGLT2-Inhibitoren	0,5 – 0,9	Nein	Abnahme	Unterschiedlich	1 OAD	Genital- u. Urinaltraktinfektionen
GLP-1-Analoga	1,0 – 2,0	Nein	Abnahme	Unterschiedlich	Unterschiedlich	GI-Nebenwirkungen, MTC
Normalinsulin (Basalinsulin)	1,5 – 2,5	Ja	Zunahme	TG und HDL	1 – 2 Injektionen	Hypoglykämie
Langwirkendes Insulin	1,5 – 2,5	Ja	Zunahme	TG und HDL	1 Injektion	Hypoglykämie
Schnellwirkendes Insulin	1,5 – 2,5	Ja	Zunahme	TG und HDL	1 – 4 Injektionen	Hypoglykämie

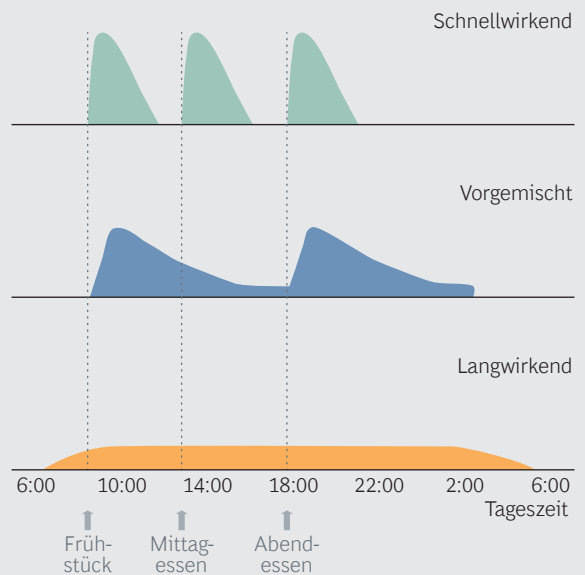
Anmerkung: DPP-4: Dipeptidyl peptidase-4; GI: Gastrointestinal; GLP-1: Glucagon-like peptide-1; HDL: High Density Lipoprotein; MTC: Medullary Thyroid Cancer (medulläres Schilddrüsenkarzinom); OAD: oral antidiabetisch; SGLT2: Sodium-glucose co-transporter 2; TG: Triglyceride
Quelle: Firmenangaben; BCG-Analyse

ABBILDUNG 17 | Neben verschiedenen Formen von Insulin finden auch GLP-1-Analoga als Biopharmazeutika Anwendung in der Therapie

GLP-1-Analoga senken den Blutzuckerspiegel bei Menschen mit Typ-2-Diabetes



Insulin-Wirkungsprofile



Quelle: Links: Rachman J et al. Near-normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. Diabetologia. 1997 Feb;40(2):205-11; rechts: Firmenangaben

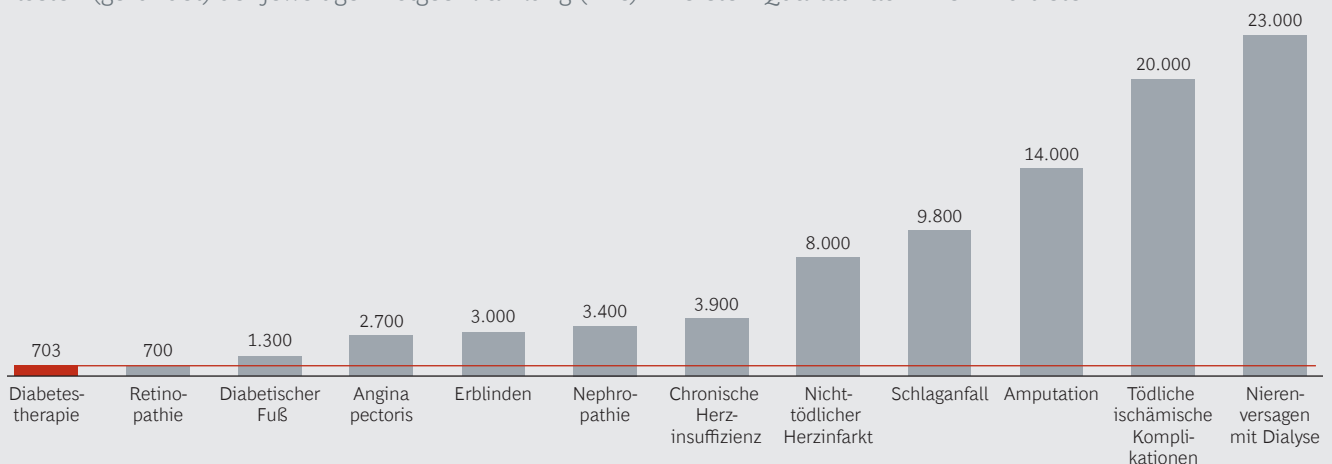
Volkswirtschaftliche Auswirkungen von Typ-2-Diabetes

Diabeteserkrankungen werden in 16 Prozent aller Sterbefälle in Deutschland als Todesursache genannt, sind aber für sehr viel mehr Todesfälle verantwortlich. Denn ein schlecht eingestellter Diabetes führt zu vielen Folgeerkrankungen wie neurologischen Erkrankungen, Herz-Kreislauf-, Nieren- und Augenerkrankungen. Damit ist eine deutlich erhöhte Inanspruchnahme von Leistungen in der Kranken-, Renten- und Pflegeversicherung verbun-

den. Die Kosten für die Behandlung der Folgeerkrankungen, z. B. Nierenversagen mit Dialyse, liegen wesentlich höher als die Behandlungskosten für die eigentliche Grunderkrankung (Abbildung 18). Hinzu kommen belastende Auswirkungen für die einzelnen Betroffenen und die Wirtschaft, z. B. durch lange Arbeitsausfallzeiten und Frühverrentungen. So werden die Kosten für Diabetes in Deutschland auf jährlich € 35 Mrd. geschätzt, wovon lediglich 20 % auf die Diabetes-therapie selbst (ohne Folgekosten) entfallen.

ABBILDUNG 18 | Folgekrankheiten treiben Kosten für Diabetes

Kosten (gerundet) der jeweiligen Folgeerkrankung (in €) im ersten Quartal nach ihrem Auftreten¹



¹Beispielrechnung für einen Mann von 60 – 69 Jahren

Quelle: Kähm, K et al. Health Care Costs Associated With Incident Complications in Patients With Type 2 Diabetes in Germany. Diabetes Care. 2018 May;41(5):971-8

Zudem wird bei vielen Menschen Typ-2-Diabetes häufig unzureichend therapiert. Die frühzeitige und effektive Behandlung von Diabetes kann jedoch dazu beitragen, das Risiko für Folgeerkrankungen und die Sterblichkeit zu senken (Abbildung 19, links). So verringert sich die diabetesbedingte Mortalität um 21 %, wenn der HbA1c-Wert um einen Prozentpunkt gesenkt werden kann. Vergleicht man zudem die intensive mit der konventionellen Insulintherapie, so wird das Risiko für Komorbiditäten bei intensiver Therapie signifikant reduziert, wobei die Sterblichkeit insgesamt sogar um 13 % im Vergleich zur konventionellen Therapie zurückgeht (Abbildung 19, rechts).

Neben einer Strategie zur Verringerung des Diabetesrisikos durch Aufklärung und Prävention werden deshalb wirksame Arzneimitteltherapien für die betroffenen Menschen benötigt, um deren Krankheit adäquat zu therapieren, ihre Lebensqualität zu erhalten, Begleitsymptome zu reduzieren und die Entwicklung schwerer Folgeerkrankungen, die zu Dialyse, Amputationen oder Erblindung führen können, zu verhindern bzw. hinauszuzögern. Arzneimittel mit innovativen Wirkmechanismen helfen, Therapieziele wie Blutzucker- und Gewichts-senkungen schneller und sicherer zu erreichen, und nutzen somit den Patienten. Die Gefahr gefährlicher Unterzuckerungen oder einer Gewichtszunahme (wie sie durch manche ältere Antidiabetika gefördert wird) kann inzwischen nachhaltig verringert werden. Neue Wirkstoffe ermöglichen das Heraus-zögern der in fortgeschrittenen Krankheitsstadien oft notwendigen "Insulinpflicht", die häufig

als stigmatisierend erlebt wird und den Alltag vieler Betroffener stark beeinträchtigt. Diabetespatienten können durch patientenfreundlichere Diagnose- (z. B. kontinuierliche Blutzuckermessung) und Applikationsformen bzw. -hilfen (z. B. Tabletten, Pens und Pumpen) deutlich aktiver und selbstbestimmter ihr Leben gestalten.

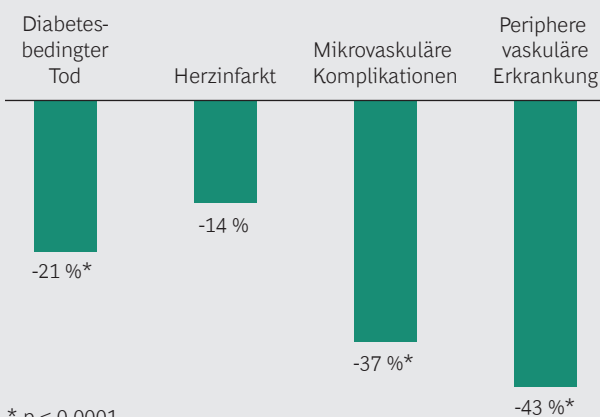
Allerdings haben es die neuen Antidiabetika schwer, im seit 2011 obligatorischen Nutzenbewertungsverfahren für neue Medikamente gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) einen Zusatznutzen bestätigt zu bekommen. Dies liegt am chronischen Verlauf der Diabeteserkrankung, aber auch daran, dass die Anforderungen an patientenrelevante Verbesserungen sehr strikt sind. Das hat dazu geführt, dass einige neuere Diabetesmedikamente in Deutschland nicht oder nicht mehr verfügbar sind. Ein breites therapeutisches Armamentarium trägt dazu bei, den Zustand der Patienten zu erhalten oder sogar zu verbessern. Es ermöglicht den Betroffenen, weiter am gesellschaftlichen Leben teilzunehmen und einer Erwerbstätigkeit nachzugehen; das bringt nicht nur einen individuellen Vorteil für den einzelnen Patienten, sondern auch einen gesamtgesellschaftlichen Nutzen. Die therapeutische Vielfalt ist dabei Grundvoraussetzung für eine bedarfsgerechte Versorgung.

In diesem Zusammenhang ist zu begrüßen, dass die Bundesregierung die nationale Diabetesstrategie vorantreiben will. Entscheidend ist eine aufeinander abgestimmte Vorgehensweise, die Prävention, Forschung und Therapie im Blick hat.

ABBILDUNG 19 | Gute Blutzuckerkontrolle reduziert das Risiko von Folgeerkrankungen

Risikoreduzierung durch Verringerung des HbA1c um einen Prozentpunkt

Index Risiko



* p < 0,0001

Effekt guter Blutzuckerkontrolle

Relative Risikoreduzierung intensive vs. konventionelle Therapie (2007)



Statistisch signifikante Verbesserung

Quelle: Links: Stratton IM et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000 Aug 12;321(7258):405-12; rechts: Holman RR et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Oct 9;359(15):1577-89

Stoffwechselerkrankungen: Weitere Volkskrankheiten

NEBEN DIABETES EXISTIEREN NOCH weitere Volkskrankheiten, die in den Bereich der Stoffwechselerkrankungen fallen, wie Osteoporose, Gicht, Hypercholesterinämie und Fettleibigkeit.

Osteoporose

Osteoporose, auch Knochenschwund genannt, entsteht, wenn mehr Knochensubstanz ab- als aufgebaut wird und somit die Knochendichte abnimmt. Dies macht das Skelett anfälliger für Knochenbrüche. In Deutschland sind 6,3 Millionen Menschen über 50 Jahre von Osteoporose betroffen, davon 5,2 Millionen Frauen. Jährlich erkranken 885.000 Personen neu.¹

Der monoklonale Antikörper Denosumab ist in Deutschland zur Behandlung der Osteoporose zugelassen. Es handelt sich um einen humanen monoklonalen 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 (einer Zellart, die für den Knochenabbau zuständig ist) und deren Vorläuferzellen zu aktivieren. So wird die Bildung und Aktivität der Osteoklasten unterdrückt, was zu einem verminderten Knochenabbau führt. Denosumab bewirkte eine anhaltende Steigerung der Knochendichte über zehn Jahre an Lendenwirbelsäule und Gesamthüfte (Abbildung 20, rechts) und reduzierte in der FREEDOM-Studie das relative Risiko für Wirbelbrüche (vertebrale Frakturen) um 68 %, für nicht-vertebrale Frakturen um 20 % und für Hüftfrakturen um 40 % (Abbildung 20, links). Denosumab wird subkutan alle sechs Monate gegeben und ist gut nierenverträglich.

Außerdem kommt als Biopharmazeutikum noch Teriparatid in der Osteoporose-Therapie zum Einsatz. Dieses rekombinante Fragment des menschlichen Parathormons regt die Bildung und Aktivität von Osteoblasten an – also Zellen, die für den Aufbau von Knochengewebe verantwortlich sind.

Gicht

Rund 950.000 Menschen in Deutschland leiden an Gicht²; Gicht-Arthritis ist die häufigste entzündliche Arthritisform bei Männern. Sie entsteht durch einen erhöhten Harnsäurespiegel, der zur Ablagerung von Harnsäurekristallen insbesondere in den Gelenken führt. Die Kristalle können die Produktion entzündungsfördernder Botenstoffe (sogenannter Interleukine, u. a. Interleukin-1-beta) auslösen. Die akute Behandlung erfolgt mit entzündungshemmenden Medikamenten (Kortikosteroiden), Schmerzmitteln und Colchicin. Weiterhin werden harnsäuresenkende Mittel gegeben. Wenn diese Medikamente nicht vertragen werden oder nicht ausreichend wirken, kommt das Biopharmazeutikum Canakinumab zum Einsatz – ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der den entzündungsfördernden Botenstoff Interleukin-1-beta bindet und neutralisiert. In einer Phase-III-Studie konnte gezeigt werden, dass Canakinumab innerhalb von 72 Stunden nach einer Gichtattacke die Schmerzen signifikant stärker reduziert als die Standardtherapie mit einem synthetischen Kortikosteroid (Triamcinolonacetonid) (Abbildung 21, links). Ebenso verringerte Canakinumab das Auftreten neuer Gichtschübe über einen Zeitraum von 24 Wochen um 56 % im Vergleich zur Standardtherapie (Abbildung 21, rechts).

¹ Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose, Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e. V., 2017

² Quelle: https://dgrh.de/dam/jcr:20333238-d4e0-4747-ba74-22c655f81a47/Pressemitteilung_Nr_3_16.pdf

Neue Entwicklungen im Bereich Osteologie



Prof. Dr. Heide Siggelkow
Präsidentin der Deutschen Gesellschaft
für Osteologie

Eine Erkrankung gilt als selten, wenn weniger als fünf Erkrankte unter 10.000 Menschen vorkommen. Dabei gilt es zu beachten, dass eine Erkrankung für sich genommen selten oder sogar sehr selten vorkommt, aber in Deutschland wegen der Vielzahl an seltenen Erkrankungen insgesamt 4 Millionen Menschen und europaweit sogar bis zu 30 Millionen betroffen sind. Seltene Knochen- und Skeletterkrankungen sind in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus gerückt, nicht zuletzt durch die neuen, jetzt zur Verfügung stehenden Therapien, die für einige Betroffene eine völlig andere Lebensperspektive bedeuten.

Eine der herausragenden Entwicklungen ist z. B. die Enzyersatztherapie bei Betroffenen mit einer genetischen Funktionsstörung der Alkalischen Phosphatase. Betroffene Patienten haben im Kindesalter bereits schwache, weiche oder brüchige Knochen, skeletale Deformitäten, die an Osteomalazie erinnern, und gebogene Beine. Bei sehr früher Manifestation besteht eine hohe Mortalitätsrate von 73 % nach fünf Jahren. Die Entwicklung der Enzyersatztherapie bei dieser sehr seltenen Erkrankung führt zu einer signifikanten Verbesserung der Beschwerden und verlängert das Überleben. Auch für die sehr seltene genetische Erkrankung des Phosphatstoffwechsels, die X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH), wurde eine neue Therapie entwickelt. Der ausgeprägte Phosphatverlust kann mittels eines monoklonalen Antikörpers erstmals ursächlich behandelt werden. Diese Therapie wird das Leben der betroffenen Familien mit dieser genetischen Erkrankung maßgeblich verbessern. Im Bereich der Endokrinologie ist seit 2017 das Nebenschilddrüsenhormon Parathormon als Hormonersatz verfügbar. Die Therapie wird bei schwer Betroffenen mit einer Nebenschilddrüsenunterfunktion eingesetzt. Behandler und

Betroffene erhoffen sich deutliche Verbesserungen von Langzeitkomplikationen, Symptomen und Lebensqualität.

Für die Therapie der Volkskrankheit Osteoporose konnte ein Medikament entwickelt werden, welches das Wissen über den vor mehr als 15 Jahren erstmals im Knochen entdeckten Wnt-Signalweg aufgreift. Hier hemmt ein monoklonaler Antikörper ein Protein, welches einen "Brems"-Stoff der Knochenformation darstellt. Durch die Hemmung des Hemmstoffes kommt es zur Zunahme der Knochenmasse. Die bisher vorliegenden Ergebnisse bezüglich Knochendichte und Frakturrate konnten bis jetzt mit keinem anderen Medikament erreicht werden.

Diese Beispiele belegen die herausragenden Errungenschaften der medizinischen Biotechnologie in den letzten Jahren im Bereich des Muskel- und Skelettsystems. Aktuelle Forschungsaktivitäten in Deutschland beschäftigen sich intensiv mit genetischen Veränderungen, die bei jungen Betroffenen zu einem erhöhten Knochenbruchrisiko führen. Es bleibt zu hoffen, dass diese genetischen Analysen eine zielgerichtete, individualisierte Therapie auch im Bereich der Osteologie ermöglichen.

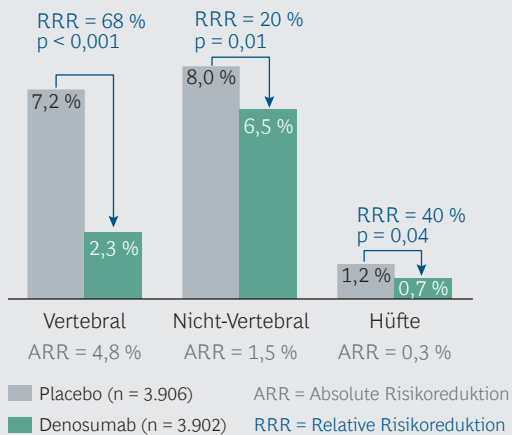
Die neuen Therapiemöglichkeiten für die seltenen Erkrankungen stellen uns auch vor neue Herausforderungen. Durch diese nun zur Verfügung stehenden Therapien muss die Diagnostik und Therapie besser standardisiert, zusammengefasst, vernetzt und eventuell auf Zentren konzentriert werden. Die Deutsche Gesellschaft für Osteologie engagiert sich hier durch die Entwicklung eines Netzwerks für seltene Knochen- und Skeletterkrankungen im Bereich der D-A-CH-Länder (Deutschland, Österreich, Schweiz). Ziel ist die Verbesserung klinischer Aspekte bezüglich der Diagnostik, Therapie und Versorgung von Patienten mit speziellen seltenen Erkrankungen des Knochens. Hier besteht wachsender Bedarf an Expertise im Bereich der seltenen Skeletterkrankungen vor dem Hintergrund einer zunehmend individualisierten Medizin und der Verfügbarkeit der neuen innovativen Medikamente.

Die neuen Therapiemöglichkeiten bringen somit Chancen, aber auch Herausforderungen, die sich nur gemeinsam von Ärzteschaft, Kostenträgern, Politik und Industrie lösen lassen werden.

ABBILDUNG 20 | Denosumab führt zu einer signifikanten Reduktion von Knochenbrüchen und erhöht die Knochenmineraldichte

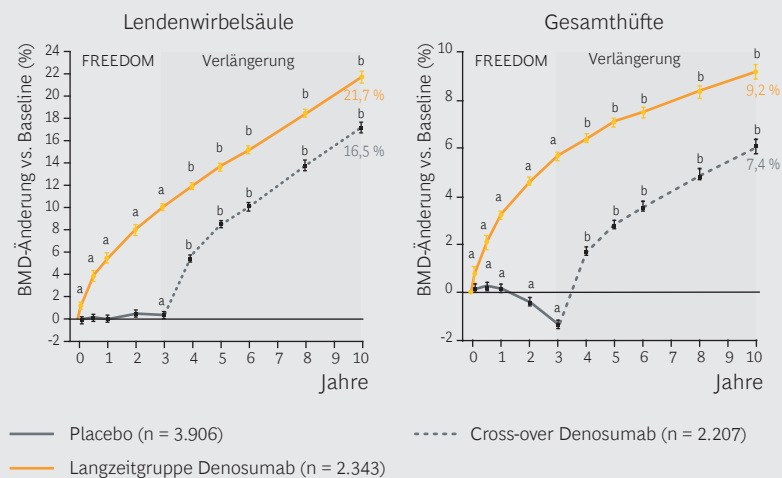
Denosumab führt zu einer signifikanten Reduktion von Knochenbrüchen

Inzidenz nach 36 Monaten



Anmerkung: Daten aus einer Phase-III-Studie (FREEDOM) mit 7.868 Frauen (60 – 90 Jahre alt), die eine Knochenmineraldichte (T-Wert) zwischen -2,5 und -4,0 an der unteren Wirbelsäule oder Hüfte hatten. Die Teilnehmerinnen erhielten entweder 60 mg Denosumab oder Placebo alle 6 Monate über 3 Jahre

Denosumab erhöht die Knochenmineraldichte langfristig und langandauernd



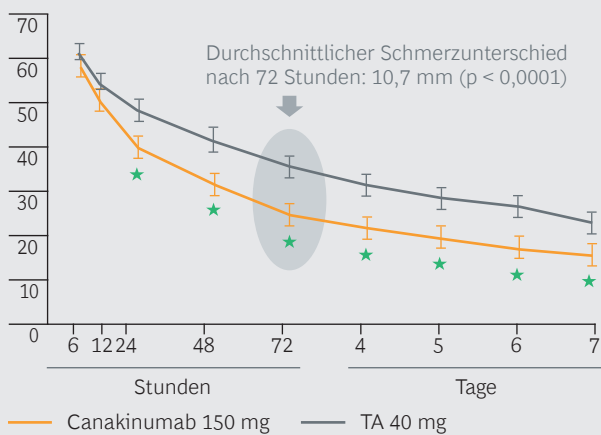
^ap < 0,05 verglichen mit der FREEDOM-Baseline
^bp < 0,05 verglichen mit der FREEDOM- und der Verlängerungs-Baseline
BMD = Knochenmineraldichte

Anmerkung: Daten aus der FREEDOM-Verlängerungsstudie

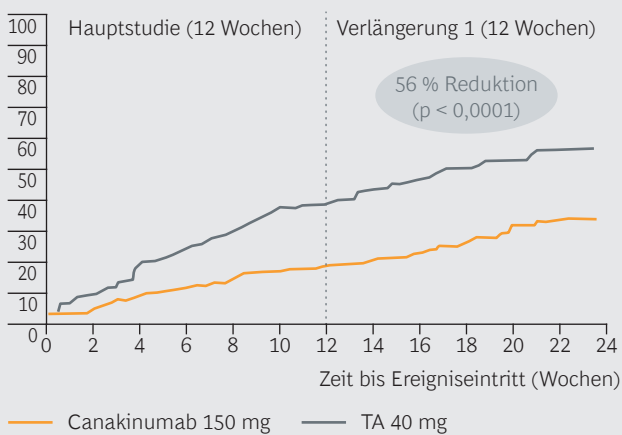
Quelle: Links: Cummings SR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65; rechts: Bone HG et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomized FREEDOM trial and open-label extension. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(7):513-23

ABBILDUNG 21 | Canakinumab reduziert die Schmerzen und das Auftreten von Attacken bei Gicht-Arthritis

VAS (Visual Analogue Scale) in mm



Kumulative Inzidenz der Gichtanfälle



Anmerkung: Daten aus zwei Phase-III-Studien (β-RELIEVED und β-RELIEVED II) mit 454 Patienten mit einer Kontraindikation, Unverträglichkeit oder keinem Ansprechen auf NSAIDs (nicht-steroidale Entzündungshemmer) oder Colchicin. Die Patienten erhielten entweder 150 mg Canakinumab oder 40 mg TA (Triamcinolonacetamid) an Tag 1 innerhalb von 5 Tagen nach einer Gichtattacke. VAS (Visual Analogue Scale): Der Patient bestimmt mit Hilfe der VAS die Schmerzintensität selbst durch Markierung eines Punktes auf einer linearen Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 70 mm (sehr starke Schmerzen)

Quelle: Abb. 3C aus Schlesinger N et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. Ann Rheum Dis. 2012;71:1839-48

Hypercholesterinämie

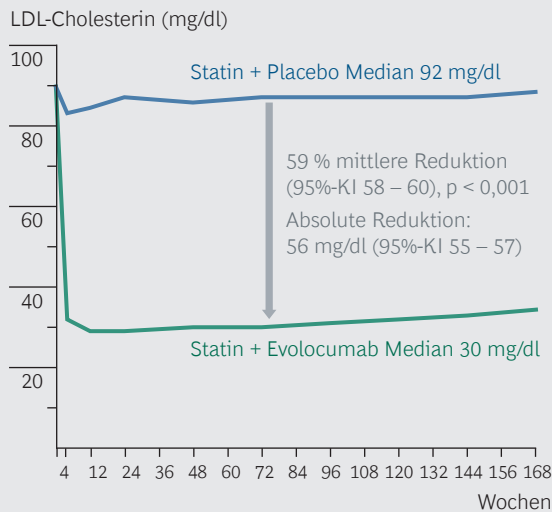
Bei der Hypercholesterinämie sind die Lipidwerte im Blut krankhaft erhöht – ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. In Deutschland weisen gut 20 % der Erwachsenen erhöhte Blutlipidwerte auf.³ Trotz etablierter Behandlungsstrategien zur Lipidsenkung bleiben bestimmte Patienten immer noch über den angestrebten Zielwerten. Am geringsten ist die Zielerreichung bei Patienten mit besonders hohem kardiovaskulären Risiko, bei denen ein Zielwert von < 70 mg/dl LDL-Cholesterin (LDL: Low Density Lipoprotein) angestrebt wird. Mit einer Behandlungsstrategie allein ist eine ausreichende Cholesterinsenkung oftmals nicht zu erreichen; in solchen Fällen ist die Kombination verschiedener Therapieprinzipien erforderlich. Die monoklonalen Antikörper Alirocumab sowie Evolocumab verfolgen einen neuen therapeutischen Ansatz zur Behandlung von Hypercholesterinämie sowie Dyslipidämie bei bestimmten Patienten. Die beiden Antikörper bin-

den spezifisch an das Protein PCSK9 (Proprotein-konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9) und verhindern dadurch den Abbau von LDL-Rezeptoren, die für die Entfernung von Cholesterin aus dem Blut notwendig sind. Eine höhere Rezeptordichte auf der Oberfläche von Leberzellen führt in der Folge zu einem niedrigeren LDL-Cholesterinspiegel im Blut.

In einer Studie mit 27.564 Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und LDL-Cholesterinwerten ≥ 70 mg/dl, die mit der Standardtherapie (Statine) behandelt wurden, konnte Evolocumab den LDL-Cholesterinspiegel innerhalb von 48 Wochen um 59 % senken (Abbildung 22, links.) Ebenso konnte das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb von 36 Monaten signifikant reduziert werden (Abbildung 22, rechts.) Dies eröffnet gerade Patienten, denen mit der gegenwärtigen Standardtherapie nicht ausreichend geholfen werden kann, neue Behandlungsoptionen.

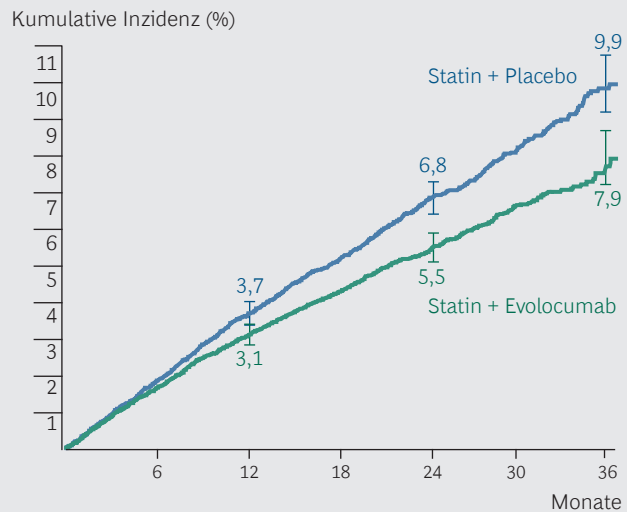
ABBILDUNG 22 | Evolocumab führt zu einer 59%igen Reduktion des LDL-Cholesterins und einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse

Evolocumab führt zu einer 59%igen Reduktion des LDL-Cholesterins ...



Anmerkung: Daten aus einer Phase-III-Studie mit 27.564 Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung und einem LDL-Cholesterinspiegel ≥ 70 mg/dl. Die Patienten erhielten entweder Evolocumab (140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg pro Monat) oder Placebo in Kombination mit einer Statintherapie

... und einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse



Anmerkung: Kardiovaskuläre Ereignisse beinhalten u. a. Tod durch kardiovaskuläre Erkrankung, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Krankenhausaufenthalte wegen koronarer Herzerkrankungen. Daten aus einer Phase-III-Studie mit 27.564 Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung und einem LDL-Cholesterinspiegel ≥ 70 mg/dl. Die Patienten erhielten entweder Evolocumab (140 mg alle 2 Wochen oder 420 mg pro Monat) oder Placebo in Kombination mit einer optimierten Statintherapie

Quelle: Sabatine MS et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 May 4;376(18):1713-22

³ GEDA 2010: Fettstoffwechselstörungen, Gesundheit in Deutschland aktuell, Robert Koch-Institut

Fettleibigkeit (Adipositas)

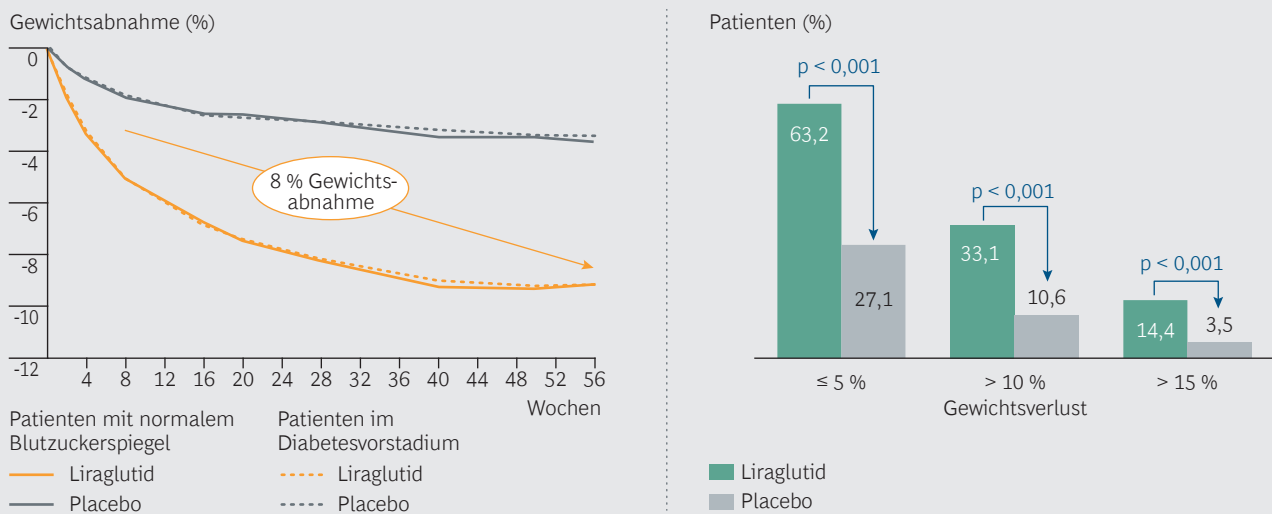
Aufgrund ihres Lebensstils (hohe Kalorienzufuhr trotz geringen Energieverbrauchs wegen mangelnder physischer Aktivität) erkranken immer mehr Menschen an den Folgen von Übergewicht und Fettleibigkeit (Adipositas). In Deutschland sind mehr als die Hälfte der Erwachsenen übergewichtig oder adipös; rund 18 % der Erwachsenen sind von Adipositas betroffen.⁴ Hierbei sammelt sich übermäßiges Fettgewebe im Körper an, da diesem mehr Energie zugeführt wird, als der Körper verbraucht, und die überschüssige Energie als Fett gespeichert wird. Übergewicht und vor allem Adipositas erhöhen das Risiko für zahlreiche Folgeerkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Arthrose.

Als Norm zur Beurteilung des Körpergewichts gilt der Body-Mass-Index (BMI). Der BMI berechnet sich aus Körpergröße und Gewicht (Gewicht in kg geteilt durch Größe in Metern zum Quadrat). Als Normalgewicht gilt ein BMI zwischen 19 und 25 kg/m². Bei einem BMI zwischen 25 und 30 kg/m²

spricht man von Übergewicht, bei Werten von mehr als 30 kg/m² von Fettleibigkeit (Adipositas).

Zur Behandlung wird eine Änderung des Lebensstils empfohlen: Diät und vermehrte körperliche Aktivität. Die Behandlung kann zusätzlich noch pharmakologisch unterstützt werden durch Liraglutid, ein GLP-1-Analogen mit verlängerter Halbwertszeit. GLP-1 ist ein Peptidhormon, das den Blutzuckerspiegel durch verstärkte Insulinsekretion senkt. Es wirkt zudem im Gehirn, wo es das Hungergefühl unterdrückt. In einer Phase-III-Studie mit Patienten, die fettleibig waren oder Übergewicht in Kombination mit Komorbiditäten aufwiesen, nahmen die Patienten aus der Liraglutid-Gruppe innerhalb eines Jahres ca. 8 % ab im Vergleich zu nur 2 % bei der Kontrollgruppe. Dies galt sowohl für Patienten mit normalem Blutzuckerspiegel als auch für solche, die sich bereits in einem Diabetesvorstadium befanden (Abbildung 23). Insgesamt verlor sogar ein Drittel der Patienten durch die Behandlung mit Liraglutid mehr als 10 % Gewicht – in der Kontrollgruppe waren es lediglich 10,6 %.

ABBILDUNG 23 | Liraglutid führt zu signifikanter Gewichtsreduktion bei Adipositas-Patienten



Anmerkung: Daten aus einer Phase-III-Studie (SCALE-Studie) mit 3.731 Patienten ohne Typ-2-Diabetes und mit einem BMI von entweder 30 oder 27 in Kombination mit Dyslipidämie oder Bluthochdruck. Die Teilnehmer erhielten einmal am Tag entweder 3 mg Liraglutid oder Placebo. Alle Teilnehmer erhielten Beratung bezüglich Anpassung ihres Lebensstils (Ernährung, Bewegung etc.)

Quelle: Pi-Sunyer X et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med 2015;373:11-22

⁴ https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloads/FactSheets/JoHM_2017_02_Uebergewicht_Adipositas_Erwachsene.pdf?__blob=publicationFile

Seltene Stoffwechselerkrankungen

VIELE ANGEBORENE STOFFWECHSELSTÖRUNGEN ZÄHLEN zu den seltenen Erkrankungen. In der EU gilt eine Erkrankung als selten, wenn davon nicht mehr als fünf von 10.000 Personen betroffen sind. Unter den seltenen Erkrankungen befinden sich auch zahlreiche seltene Stoffwechselerkrankungen.

Lysosomale Speicherkrankheiten

Lysosomen fungieren in einer Körperzelle normalerweise als "Verdauungsorganellen", die zahlreiche Enzyme zum Abbau aufgenommener oder zelleigener Stoffe enthalten. Bei den lysosomalen Speicherkrankheiten (LSK) kommt es zu einer Anhäufung von Stoffwechselprodukten im Körper, da aufgrund von Gendefekten nicht oder nicht ausreichend abbauende Enzyme gebildet werden können. Die Schwere der Ausprägung der jeweiligen Erkrankung ist abhängig von der Restaktivität des Enzyms.

Es gibt ca. 45 verschiedene LSK, die alle zu den Erbkrankheiten gehören. Dazu zählen u. a. folgende Krankheitsgruppen, die danach unterschieden werden, welches Stoffwechselprodukt sich anhäuft:

- Bei Mukopolysaccharidosen (MPS) ist der Abbau komplexer Kohlenhydrate gestört. Dies führt zu Beeinträchtigungen von Herz und Lunge sowie des Skelett- und des Zentralnervensystems, was je nach Schwere zunehmende mentale Retardierung zur Folge hat.
- Bei Lipidspeicherkrankheiten kommt es zu Ablagerungen von Lipidmolekülen z. B. in Blutgefäßen, Nieren und Herz (Morbus Fabry) oder in Milz, Leber und Knochenmark (Morbus Gaucher), was zu Organvergrößerungen führt.
- Bei Glykogenspeicherkrankheiten erfolgen Ablagerungen von Glykogen in den Muskelzel-

len (Morbus Pompe), was in Atemproblemen und einem schwachen Muskeltonus resultiert.

Die jährliche Neuerkrankungsrate (Inzidenz) aller LSK liegt bei ca. 1 zu 7.500, wobei die Einzelinzidenzen sehr stark variieren können. Die Zahl der an einer LSK Erkrankten bewegt sich zwischen einigen Hundert bis wenigen Zehntausend in der gesamten EU. Für etliche lysosomale Speicherkrankheiten sind inzwischen Medikamente (Biopharmazeutika und chemisch-synthetische Moleküle) zugelassen oder in der klinischen Entwicklung (Abbildung 24).

Ein großer therapeutischer Durchbruch gelang mit der Einführung der Enzymersatztherapie. Dabei wird das fehlende/fehlerhafte Enzym mittels Infusion durch ein gentechnisch hergestelltes intaktes Enzym ersetzt. Durch die regelmäßige Gabe des Enzyms wird eine Verbesserung der körperlichen Symptome erreicht und so die Funktion der Organe stabilisiert oder sogar verbessert.

Ein Beispiel hierfür ist **Morbus Gaucher**, eine angeborene Stoffwechselerkrankung, bei der das lysosomale Enzym β -Glucocerebrosidase fehlt bzw. defekt ist. Morbus Gaucher ist die häufigste lysosomale Stoffwechselerkrankung. Bei allen Morbus-Gaucher-Patienten sind das Knochenmark und die Knochen betroffen, bei einigen Betroffenen treten zusätzlich noch neurologische Schäden auf. Behandelt werden kann die Krankheit durch die intravenöse Gabe der gentechnisch hergestellten β -Glucocerebrosidase (Imiglucerase) oder bei bestimmten Patienten mit Velaglucerase alfa. Manche Patienten können auch mit chemisch-synthetischen Präparaten therapiert werden. Mit Imiglucerase kann eine bereits vorhandene Organvergrößerung der Milz innerhalb von 96 Monaten vom 12-fachen auf das ca. 3-fache Volumen verringert werden (Abbildung 25, links). Die Hälfte dieses

Biopharmazeutika – eine hervorragende Errungenschaft für viele Patienten mit seltenen Erkrankungen



Sabine Biermann
Stellvertretende Vorstandsvorsitzende
Gaucher Gesellschaft Deutschland e. V.

Es wird von einer Zahl von 6.000 bis 8.000 verschiedenen seltenen Erkrankungen ausgegangen, von denen weltweit viele Millionen Menschen betroffen sind. Bei vielen von ihnen bleibt die Erkrankung jedoch das ganze Leben unerkannt oder unbehandelt. Dies bedeutet, dass Kinder nach der Geburt frühzeitig versterben oder mit einer lebenslangen Behinderung leben müssen. Die meisten seltenen Krankheiten sind nämlich ererbt, d. h. genetisch bedingt. Seltene Erkrankungen können sich aber auch erst später – im Erwachsenenalter – manifestieren und schwerwiegende gesundheitliche Einschränkungen, Erwerbsunfähigkeit sowie eine kürzere Lebenserwartung mit sich bringen.

Eine seltene Erkrankung zu diagnostizieren ist sehr schwierig und langwierig. Meist vergehen über zehn Jahre, bis eine genetisch gesicherte Diagnose gestellt wird. Und dann ist es nicht immer selbstverständlich, dass Medikamente zur Behandlung verfügbar sind.

Patienten, die von der sehr seltenen Stoffwechselerkrankung Morbus Gaucher betroffen sind, haben schon seit über 20 Jahren die Möglichkeit einer medikamentösen Therapie dank der Entwicklung von biotechnologisch hergestellten Pharmazeutika.

Die Firma Genzyme, heute eine Tochter von Sanofi, hat auf dem Gebiet der lysosomalen Speicherkrankheiten eine hervorragende Arbeit bei der Entwicklung dieser Therapien geleistet. Auch andere pharmazeutische Unternehmen haben in den letzten Jahren Therapiemöglichkeiten für Menschen mit dieser seltenen Krankheit geschaffen.

Die Biotechnologie leistete hier einen ganz wesentlichen Beitrag für das Verständnis und die Therapie dieser seltenen Erkrankung. Biopharmazeutika, wie die zur Behandlung von Morbus Gaucher, werden mit großem technologischen Aufwand sowie aufwendigen Entwicklungs- und Fertigungsmethoden hergestellt.

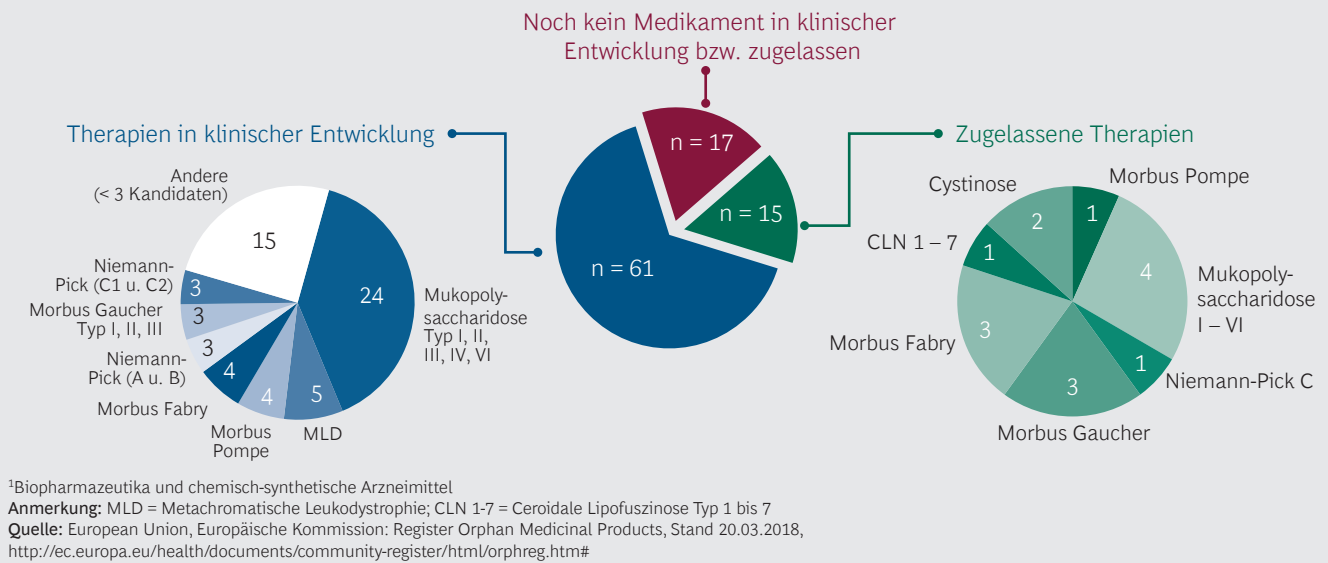
Die seit über 20 Jahren zur Verfügung stehende Enzymersatztherapie, aber auch die erst seit einigen Jahren zugelassene orale Therapie zur Behandlung von Morbus Gaucher bieten den Betroffenen sowie den behandelnden Ärzten die Möglichkeit einer adäquaten Behandlung. Durch eine frühzeitige Diagnose und einen rechtzeitigen Behandlungsbeginn kann ein schwerer Verlauf dieser Erkrankung vermieden werden. Aber auf dem Gebiet der seltenen Stoffwechselerkrankungen ist noch längst nicht alles erforscht. So gibt es z. B. noch nicht für alle Verlaufsformen des Morbus Gaucher eine geeignete Therapie, sodass auch hier noch dringender Forschungsbedarf besteht.

Die weitere Entwicklung von Therapiemöglichkeiten für die Behandlung von seltenen Erkrankungen, aber auch die Verbesserung der medizinischen Betreuung, u. a. durch die Errichtung von spezialisierten Behandlungszentren für seltene Erkrankungen, zählen zu den wesentlichen zukünftigen Herausforderungen. Ein weiterer wichtiger Standpunkt aus Sicht der Patientenorganisation ist die Erhaltung der Wahlfreiheit bei der Verordnung von Biopharmazeutika. Es wäre aus Patientensicht nicht hinnehmbar, dass diese nur nach wirtschaftlichen Aspekten verordnet werden und nicht das Wohl des Patienten Berücksichtigung findet.

Die Gaucher Gesellschaft Deutschland (<https://www.ggd-ev.de/>) hat es sich zur Aufgabe gemacht, über die Erkrankung und die notwendige medizinisch-soziale Versorgung von Gaucher-Patienten aufzuklären. Sie tut dies, indem sie Ärzte und Patienten sowie deren Familien über die Krankheit informiert, Kontakte zu Ärzten und Patienten untereinander vermittelt, über Behandlungsmöglichkeiten, vor allem die Enzymersatztherapie, informiert sowie – im Rahmen ihrer Möglichkeiten – die medizinische Forschung zu Morbus Gaucher unterstützt.

ABBILDUNG 24 | Für viele lysosomale Speicherkrankheiten sind Medikamente zugelassen oder in der klinischen Entwicklung

Entwicklung von Therapien¹ bei lysosomalen Speicherkrankheiten



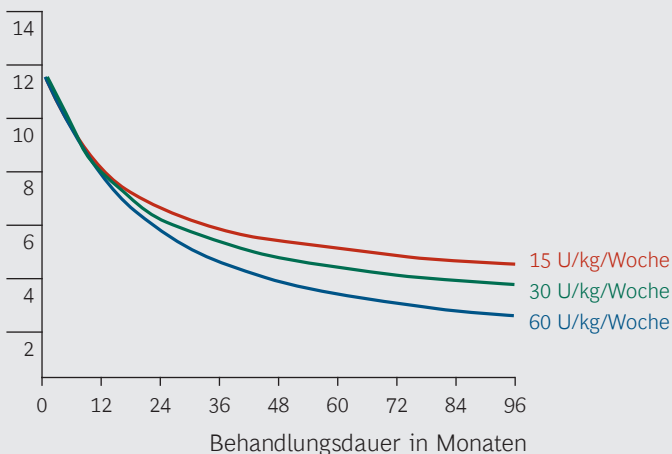
Therapieeffekte werden schon nach etwa zwei Jahren erreicht. Ebenso normalisieren sich weitere Parameter wie Knochenschmerzen und Knochenkrisen durch die Enzymersatztherapie mit Imiglucerase (Abbildung 25, rechts).

Ein weiteres Beispiel für eine lysosomale Speicherkrankheit ist der saure Sphingomyelinase-Mangel, auch als **Niemann-Pick-Krankheit** bekannt. Zu deren Behandlung befindet sich gegenwärtig ein Biopharmazeutikum (Olipudase alfa) in der klinischen Entwicklung. Die Niemann-

Pick-Krankheit beruht auf angeborenen Fehlern im Lipidstoffwechsel. Dabei häuft sich das Lipid Sphingomyelin, ein Bestandteil von Zellmembranen, in den Lysosomen innerhalb der Zellen an, da das für den Abbau zuständige Enzym saure Sphingomyelinase nicht oder nicht ausreichend gebildet wird. Die Patienten erleiden hierdurch Schäden an den inneren Organen und im Zentralnervensystem (ZNS). Bei der Niemann-Pick-Krankheit Typ A ist insbesondere das ZNS betroffen; die meisten Erkrankten sterben in den ersten beiden Lebensjahren. Beim Typ B sind vor allem innere

ABBILDUNG 25 | Imiglucerase reduziert Milzvolumen, Knochenschmerzen und Knochenkrisen bei Patienten mit Morbus Gaucher

Mehrfaches vom normalen Milzvolumen



Reduktion von Knochenschmerzen/Knochenkrisen

Knochenschmerzen

-52 %

Knochenkrisen

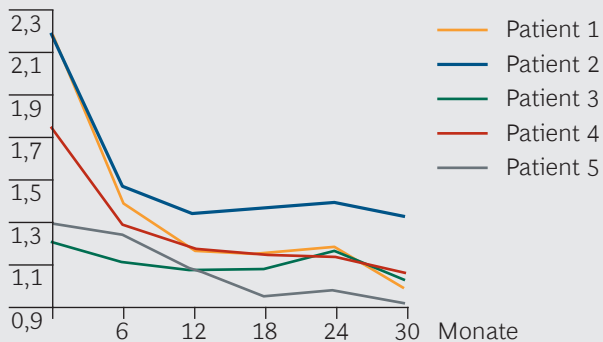
-94 %

Quelle: Links: Weinreb NJ et al. A benchmark analysis of the achievement of therapeutic goals for type 1 Gaucher disease patients treated with imiglucerase. Am J Hematol. 2008 Dec;83(12):890-5; rechts: Weinreb NJ et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. Am J Med. 2002 Aug 1;113(2):112-9

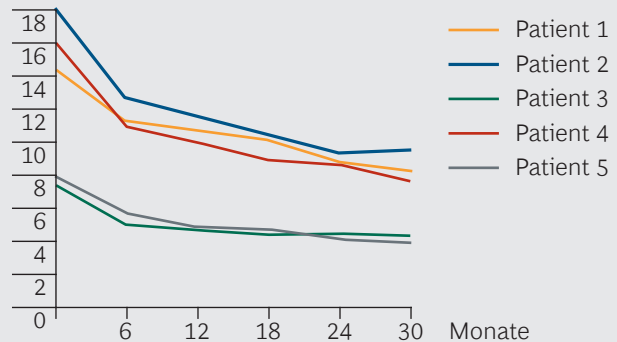
ABBILDUNG 26 | Olipudase alfa verbessert die Krankheitssymptome bei saurem Sphingomyelinase-Mangel

Normalisierung der Größe innerer Organe

Mehrfaches vom normalen Lebervolumen

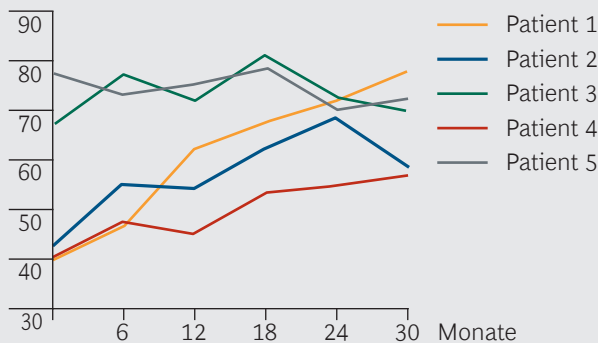


Mehrfaches vom normalen Milzvolumen

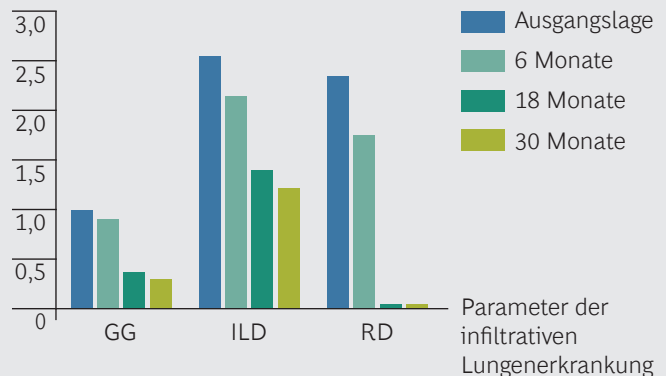


Verbesserung der Lungenfunktion

% vorhergesagte Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (Hämoglobin angepasst)



Schwere der Krankheitssymptome¹



¹Vom Arzt mit Hilfe einer hochauflösenden Computertomografie ermittelt: 0 = keine Krankheitssymptome (gesunde Lunge), 3 = schwere Krankheitssymptome (51 – 100 % der Lunge betroffen)

Anmerkung: Daten aus einer Phase-II-Studie mit 5 Patienten über einen Zeitraum von 30 Monaten

GG: Ground glass appearance (Milchgläserübung); **ILD:** Interstitial lung disease (Interstitielle Lungenerkrankung); **RD:** Reticulonodular density (Retikulonoduläre Dichte)

Quelle: Wasserstein MP et al. Olipudase alfa for treatment of acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): safety and efficacy in adults treated for 30 months. J Inherit Metab Dis. 2018 Jan 5

Organe wie Lunge, Leber und Milz sowie das Knochenmark betroffen; die ZNS-Symptomatik ist schwächer oder fehlt ganz. Ein Teil dieser Patienten erreicht das Erwachsenenalter.

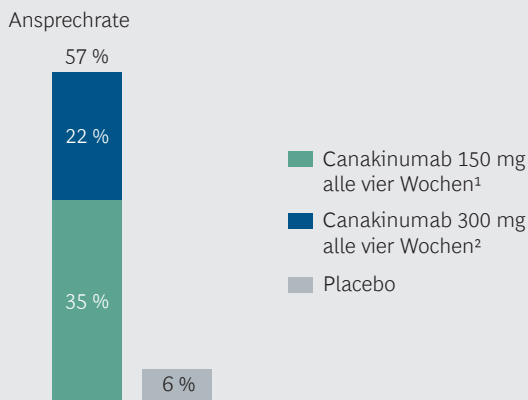
Gentechnisch hergestellte saure Sphingomyelinase (Olipudase alfa) soll das im Körper des Patienten fehlende oder unzureichend arbeitende körpereigene Enzym ersetzen. Es handelt sich also ebenfalls um eine Enzymersatztherapie. Vom Blut aus soll das zugeführte Enzym die Lysosomen der Zellen erreichen, wo es gespeicherte Sphingomyeline abbauen und somit die Zellfunktion normalisieren soll. Die gestörten Organe könnten dadurch ihre normale Funktion (und Größe) ganz oder teilweise wiedererlangen. Allerdings kann intravenös appliziertes Enzym aufgrund der Blut-Hirn-Schranke

nicht effektiv ins Zentralnervensystem eintreten, weshalb sich die Enzymersatztherapie primär für Niemann-Pick Typ B aufgrund der schwächeren bzw. fehlenden ZNS-Symptomatik anbietet.

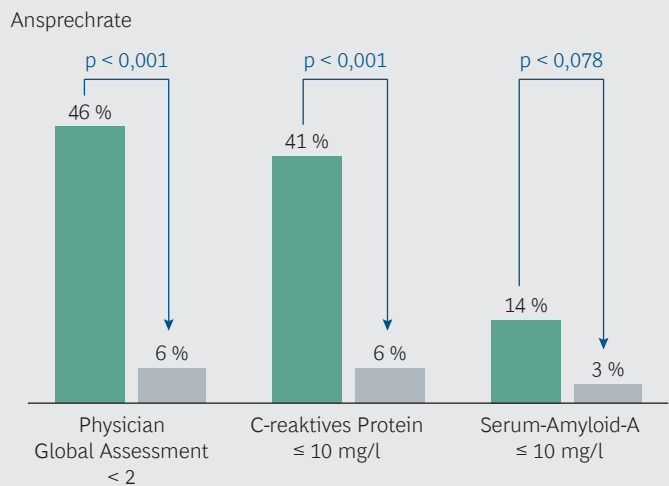
In einer klinischen Studie mit fünf Patienten konnte eine deutliche Verbesserung der Symptomatik durch Verabreichung von Olipudase alfa festgestellt werden: So näherten sich bei allen Patienten das Leber- und Milzvolumen der normalen Größe dieser Organe an (Abbildung 26, oben). Die geringe Probandenanzahl ist der Tatsache geschuldet, dass es sich bei der Niemann-Pick-Krankheit um eine extrem seltene Erkrankung handelt. Neben einer teilweisen Normalisierung der Größe innerer Organe konnte Olipudase alfa zudem die Lungenfunktion verbessern (Abbildung 26, unten).

ABBILDUNG 27 | Canakinumab reduziert Symptome bei Mevalonatkinase-Defizienz

Signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität



Überlegenheit von Canakinumab in sekundären Endpunkten



¹Primärer Endpunkt mit $p < 0,0001$ vs. Placebo: Abklingen des Indexschubs bis Tag 15 (PGA < 2 und CRP ≤ 10mg/L oder Reduktion um ≥ 70 % gegenüber dem Ausgangswert) und kein neuer Schub (PGA ≥ 2 [„leichte, mittelschwere oder schwere Erkrankung“] und CRP ≥ 30 mg/L) während 16-wöchiger Behandlungsphase. Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher Exact Test ²Patienten mit verblindeter Auftitration von 150 mg auf 300 mg

Anmerkungen: PGA: Physician Global Assessment; CRP: C-reaktives Protein; SAA: Serum-Amyloid-A

Quelle: De Benedetti F et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. N Engl J Med. 2018 May 17;378(20):1908-19

Die **Mevalonatkinase-Defizienz**, eine weitere seltene Erkrankung, zeichnet sich durch wiederkehrende Fieberepisoden aus, die typischerweise bereits in der Kindheit beginnen. Jede Episode dauert ca. drei bis sechs Tage, und die Häufigkeit der Episoden variiert von Patient zu Patient. Die Ursache der Erkrankung liegt im Fehlen oder Defekt des Enzyms Mevalonatkinase.

Die Überproduktion von entzündungsförderndem Interleukin-1-beta kennzeichnet diese Erkrankung. Wie bereits im Abschnitt "Gicht" beschrieben, bindet und neutralisiert Canakinumab Interleukin-1-beta und wirkt somit den entzündlichen Prozessen entgegen. Im Rahmen der CLUSTER-Studie (Phase III) wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Canakinumab zur Behandlung der Mevalonatkinase-Defizienz untersucht. Patienten wurden bei Auftreten eines Krankheitsschubs in die Studie eingeschlossen und alle vier Wochen mit 150 mg Canakinumab oder Placebo behandelt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil Patienten mit vollständigem Ansprechen über 4 Monate. Bei unzureichendem Ansprechen konnte Canakinumab im ersten Monat dauerhaft auf vierwöchentlich 300 mg hochtitriert werden.

Bei 57 % aller mit Canakinumab behandelten Patienten wurde die Erkrankung vollständig kontrol-

liert (gegenüber > 1 Schub pro Monat vor der Behandlung) (Abbildung 27, links), im Vergleich zu 6 % bei einer Vergleichsgruppe mit Placebo. Außerdem zeigte Canakinumab eine bessere Wirksamkeit als Placebo bezüglich der sekundären Endpunkte PGA, CRP und SAA, die neben einer klinischen Bewertung durch den Arzt auch Entzündungsparameter erfassten (Abbildung 27, rechts).

Abschließend soll noch der monoklonale Antikörper GSK2398852 erwähnt werden. Dieser befindet sich in der frühen Entwicklung zur Behandlung der **systemischen Amyloidose**. Amyloidosen umfassen eine Gruppe von Krankheiten, bei der sich Bündel langer, fadenförmiger Proteine – sogenannte amyloide Fibrillen – im Gewebe ablagern und dadurch dessen Funktion beeinträchtigen. Bei der systemischen Amyloidose findet man Amyloidablagerungen im organspezifischen Gewebe, Bindegewebe und in den Blutgefäßwänden. Unbehandelt verläuft die Krankheit meist tödlich. In ersten Untersuchungen hat GSK2398852 die Schrumpfung amyloider Plaques durch Bindung an bestimmte Proteine der amyloiden Fibrillen bewirkt. Der Antikörper könnte möglicherweise, sofern die weiteren klinischen Studien und die Zulassung erfolgreich verlaufen, die Behandlungsoptionen für Patienten mit systemischer Amyloidose erweitern.

Devices (Applikationshilfen)

Bedeutung von Devices für Arzneimittel gegen Stoffwechselerkrankungen

Unter einem Device (Applikationshilfe) versteht man ein Hilfsmittel, mit dem ein Medikament möglichst unkompliziert und patientenfreundlich, z. B. über eine Injektion unter die Haut (subkutan) oder mittels Inhalation, verabreicht werden kann. Gerade bei Biopharmazeutika, die in der Regel nicht oral eingenommen werden können, spielen Devices eine wichtige Rolle. Sie ermöglichen eine regelmäßige Selbstanwendung durch die Patienten, wodurch deren Lebensqualität weniger beeinträchtigt wird und die Therapietreue verbessert werden kann. Das ist insbesondere bei chronischen Erkrankungen von großer Bedeutung. So wurden unterschiedliche Devices beispielsweise zur Behandlung von Atemwegserkrankungen (Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung [COPD]), Wachstumsstörungen, diversen Autoimmunerkrankungen (Rheumatoide Arthritis, Psoriasis, Multiple Sklerose u. a.) oder für die Hormonbehandlung bei Fertilitätsstörungen entwickelt.

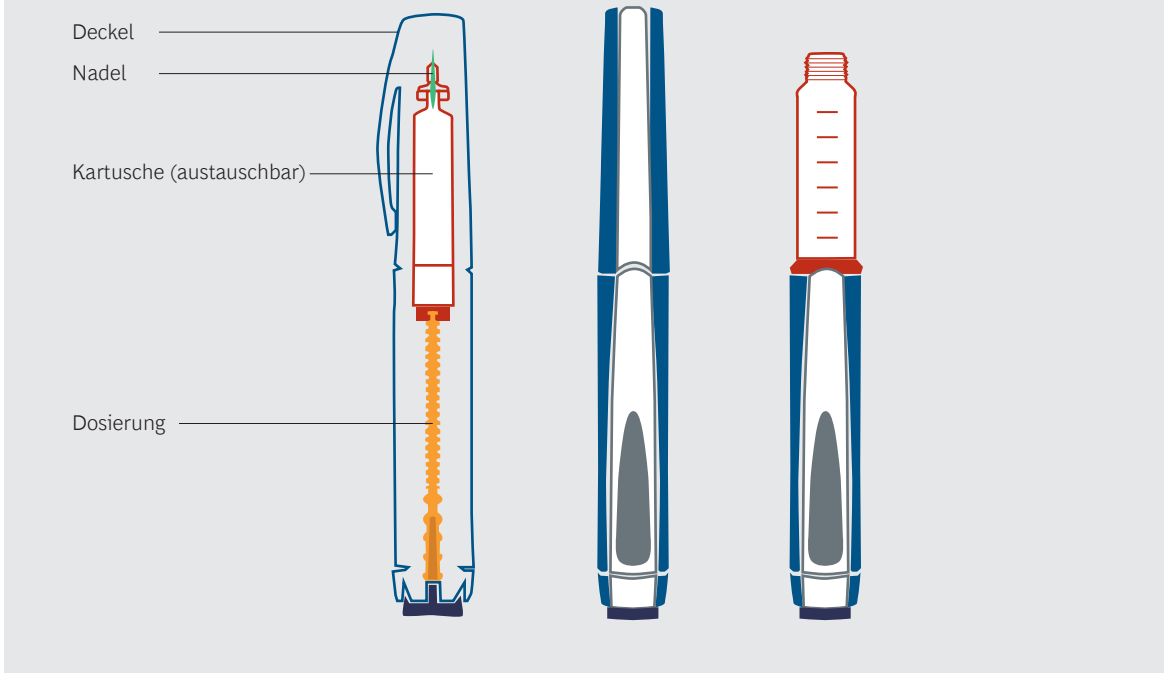
In diesem Kapitel soll der Fokus auf Devices im Bereich der chronischen Stoffwechselerkrankungen liegen; hier finden insbesondere Pens und Pumpen zur Therapie von Diabetes Anwendung, daneben Pens für die Behandlung eines überhöhten Cholesterinspiegels (Hypercholesterinämie) oder von Osteoporose. Pens werden primär für die subkutane Injektion von Medikamenten eingesetzt, insbesondere wenn sich Patienten diese selbst verabreichen sollen. Von den Ende 2017 zugelassenen 51 Biopharmazeutika gegen Stoffwechselerkrankungen werden 27 in einem Pen angeboten: 22 für Diabetiker, je zwei für Patienten mit Osteoporose oder Hypercholesterinämie und eins für Patienten mit Übergewicht. Die heutigen Pens für insulinpflichtige Diabetiker zeichnen sich durch folgende Charakteristika aus (Abbildung 28):

- ein großes Display zum Erkennen der Dosierung und des Füllstands,
- einen Drehmechanismus zum Einstellen der Dosierung,
- eine Kartusche mit Insulin, die einfach ausgetauscht werden kann,
- einen Injektor, der über einen Zahnrad- oder Federmechanismus die exakte Dosiswahl vor der Injektion ermöglicht und per Knopfdruck auslöst.

Häufig ist die Nadel nicht unmittelbar sichtbar, um den Patienten – nicht nur solchen mit Nadelphobie – die Hemmschwelle zur Selbstverabreichung zu nehmen. Zudem sind die Nadeln immer dünner (von ca. 0,3 mm auf ca. 0,2 mm) und kürzer (von 8 – 12 mm auf 4 – 6 mm Länge) geworden, um die Injektion weniger spürbar zu machen. In den letzten Jahren kamen weitere technische Neuerungen hinzu wie etwa eine Memory-Funktion, die Informationen über die Dosierungen speichert – das hilft gerade vergesslicheren Patienten oder kann auch vom Arzt ausgewertet werden.

Der erste Pen wurde 1984 eingeführt. Dieser enthielt eine 1,5-ml-Insulin-Kartusche und sah wie ein Kugelschreiber aus (englisch "Pen") – daher die Bezeichnung. Die Folgegenerationen waren größer, um die heute üblichen 3-ml-Kartuschen und zusätzliche Technik aufnehmen zu können. Viele der heutigen Pens erinnern daher nicht mehr unmittelbar an einen Kugelschreiber. Es gibt inzwischen verschiedene, individuell einstellbare elektronische Injektionshilfen in unterschiedlichen Ausprägungen. Neben den nachfüllbaren Pens werden auch Einmal-Pens angeboten, die eine nicht austauschbare vorgefüllte Ampulle enthalten.

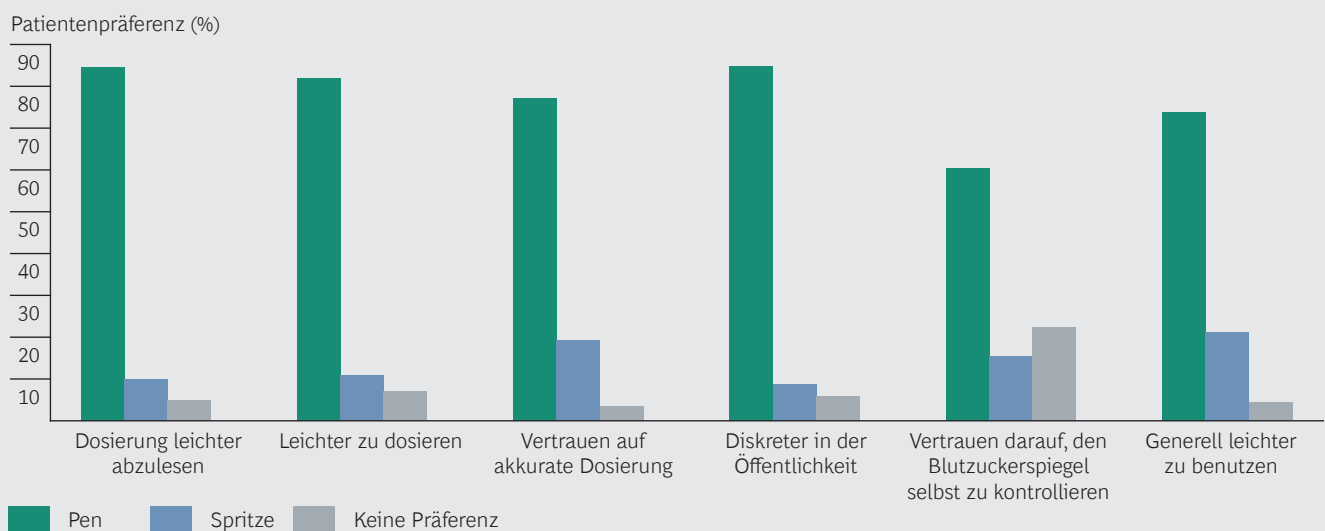
ABBILDUNG 28 | Aufbau und Eigenschaften eines typischen Insulin-Pens



Die Applikationshilfen sollten zielgruppengerecht gestaltet werden. Bei ihrer Entwicklung spielen daher die Patientenbedürfnisse eine große Rolle. Aus den vielen Variationen der verfügbaren Devices ergibt sich, dass sich Medikamente der gleichen Klasse auch hinsichtlich ihrer Applikationshilfen unterscheiden. Zudem sind kindgerechte Ausführungen erforderlich und in mehreren Anwendungsbereichen auch längst etabliert.

Patienten mit Diabetes bevorzugen Pens gegenüber traditionellen Spritzen (Abbildung 29), und zwar aus mehreren Gründen: Die Dosierung ist einfacher abzulesen, das Dosieren selbst fällt leichter, und die Patienten vertrauen auf eine akkuratere Dosierung und somit auf eine bessere Selbstkontrolle des Blutzuckerspiegels. Die diskretere Aufmachung empfinden viele Patienten zudem als positiv, da sie sich so ohne Scheu auch in der Öffentlichkeit, z. B. in der Kantine, Insulin verabreichen können.

ABBILDUNG 29 | Patienten mit Diabetes bevorzugen Pens



Quelle: Brunton S. Insulin delivery systems: reducing barriers to insulin therapy and advancing diabetes mellitus treatment. Am J Med. 2008 Jun;121(6 Suppl):S35-41

Alternativ zu den Pens kommen bei insulinpflichtigen Diabetespatienten inzwischen auch Pumpen zum Einsatz, die die Patienten kontinuierlich mit Insulin versorgen. Die Pumpen werden dabei ständig am Körper getragen, wobei über einen dünnen Schlauch und eine Kanüle das Insulin in das Unterhautfettgewebe gelangt. Pumpen können den Patienten – auch im Hinblick auf spontane sportliche Aktivitäten oder spontane Mahlzeiten – zu mehr Lebensqualität und größerer Freiheit im Alltag verhelfen.

Die Device-Entwicklung ist aufwendig und zeitintensiv

Die Entwicklung eines Pens ist ein sehr aufwendiger Prozess, der sich über mehrere Jahre erstreckt. Wiederverwendbare Pens benötigen in Europa eine CE-Kennzeichnung, mit der die Erfüllung der Anforderungen der EU-Richtlinie zu Medizinprodukten bestätigt wird. Nicht wiederverwendbare Einmal-Pens werden dagegen wie Spritzen und Fläschchen behandelt: Sie werden als Primärpackmittel zusammen mit dem Medikament von der Zulassungsbehörde geprüft und zugelassen und tragen daher kein CE-Zeichen.

Der genaue Ablauf des Entwicklungsprozesses ist in Abbildung 30 schematisch zusammengefasst. Die Device-Entwicklung dauert etwa 36 Monate und startet heute deutlich früher als noch vor einigen Jahren. Ein Device wird heute nämlich parallel zur Entwicklung des Arzneimittels initiiert – man spricht auch von einer Co-Entwicklung von Arzneimittel und Device. Wenn möglich, werden die Phase-III-Studien für das zu prüfende Medikament bereits mit dem für die Vermarktung vorgesehenen Device durchgeführt.

Während der gesamten Device-Entwicklung stehen zwei Fragen im Mittelpunkt :

1. Wird das richtige Device entwickelt?
2. Wird das Device richtig entwickelt?

Die erste Frage stellt sich bereits während der ersten Entwicklungsstufe, in der das Device definiert bzw. spezifiziert wird. Hier ist auch die Meinung und Erfahrung der Patienten gefragt, die das Device letztendlich benutzen werden. Basierend auf den Spezifikationen wird das Device entworfen und getestet (Stufen 2 und 3). Anschließend muss das Device großtechnisch hergestellt werden (Stufe 4). Es ist daher unerlässlich, dass das Device richtig entwickelt wird (Frage 2), damit es sich problemlos in großen Stückzahlen herstellen lässt. In der darauffolgenden Stufe bereitet man sich bereits auf die Markteinführung des Produkts vor und erhält weiteres Feedback von den Patienten, die jetzt das fertige Device beurteilen können.

Die Zukunft: Smart Devices

Wie bereits erwähnt, verfügt die neueste Generation der Insulin-Pens schon über eine Memory-Funktion. Es werden also Device (z. B. Pen), Drug (das Arzneimittel, z. B. Insulin) und Daten (Messwerte) in einer Einheit kombiniert. Die Diagnose (Bestimmung des Blutzuckers) erfolgt heute noch separat. Viele Firmen arbeiten jedoch bereits daran, auch die Diagnose zu integrieren. Dieses Zusammenspiel der vier Komponenten im Bereich von Arzneimittelinnovationen und Patientenversorgung wird auch als 4-D-Prinzip (Device – Drug – Data – Diagnosis) bezeichnet und spiegelt den Brückenschlag zwischen Pharma/Biotech, Medizintechnik, Datenverarbeitung und Diagnostik wider (Abbildung 31).

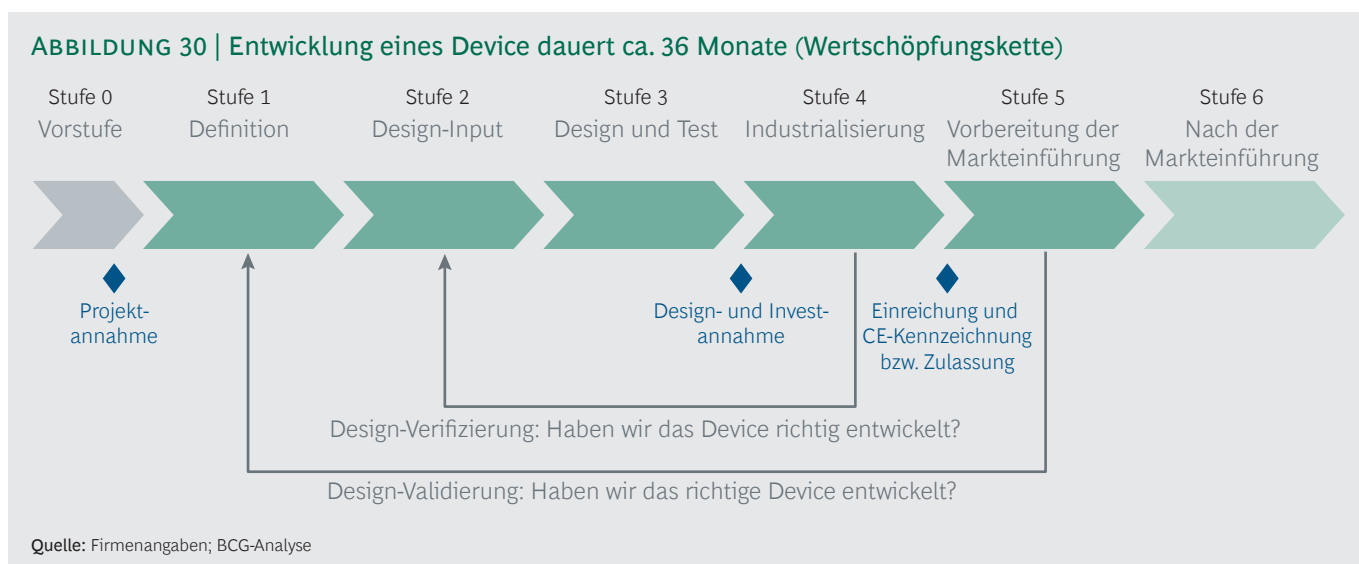
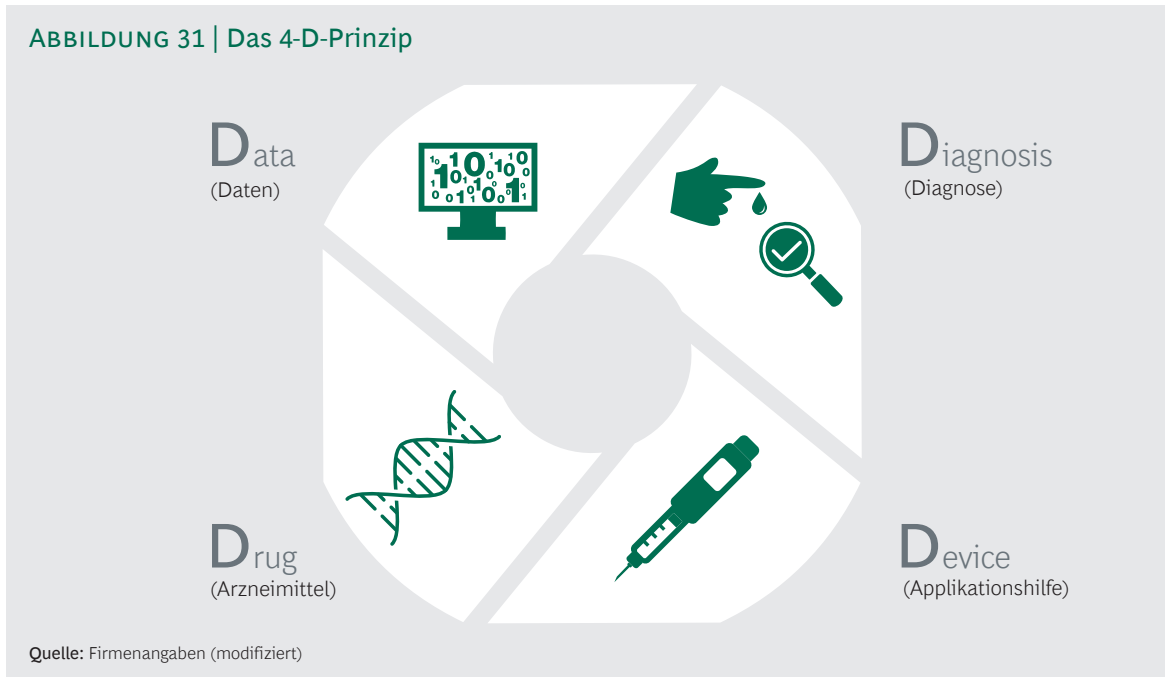


ABBILDUNG 31 | Das 4-D-Prinzip



In diesem Kontext ist auch die kontinuierliche Glukosemessung durch eine Art Pflaster zu erwähnen, das über einen Sensor im Unterhautfettgewebe von Diabetespatienten einen zeitlichen Verlauf der Glukosewerte liefert. Die Werte werden gespeichert und stehen so Patient und Arzt zur Verfügung. Gearbeitet wird auch an einer Kontaktlinse, die den Blutzuckerwert kontinuierlich ermitteln soll. Die Messwerte können dann in die Cloud übertragen werden, aus der der Pen (oder die Pumpe) die Information erhält, ob und wie viel Insulin abgegeben werden muss. Der Patient könnte z. B. über sein Smartphone an die Injektion erinnert werden,

sich das Insulin spritzen, und die entsprechenden Daten würden dann wiederum als Feedback in die Cloud hochgeladen werden. Von dort könnte sich auch der behandelnde Arzt einen Überblick darüber verschaffen, ob und wie gut die Therapie anschlägt. Aufgrund der Komplexität dieser Prozesse sind hier zukünftig weitere Kooperationen zwischen Pharma-/Biotech- und Internetunternehmen wie Amazon, Apple, Microsoft, Facebook oder Google sehr gut vorstellbar. In der Tat experimentieren bereits einige dieser Firmen im Gesundheitssektor mit Software, Datenanalyse oder Sensoren.

Biotechnologie und ihre Produkte – Garant für Wohlstand und Gesundheit



Dr. Dennis A. Ostwald
Geschäftsführer WifOR GmbH

Die Gesundheitswirtschaftliche Gesamtrechnung (GGR) – initiiert durch das Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi) – bewährt sich bereits seit zehn Jahren. Die GGR unterstreicht den fortschreitenden Paradigmenwechsel der Gesundheitswirtschaft vom reinen Kostenfaktor zu einer Wachstumsbranche.

Als Teilbereich der industriellen Gesundheitswirtschaft ist auch die gesundheitsrelevante Biotechnologie erfasst.¹ Sie beschäftigte im Jahr 2016 rund 53.000 Erwerbstätige und schuf € 8,8 Mrd. Bruttowertschöpfung. Ein großer Teil der biotechnologischen Wertschöpfung, € 6,9 Mrd., wird durch die Produktion von Biopharmazeutika generiert. Weitere € 1,3 Mrd. Wertschöpfung entstehen durch Forschungs- und Entwicklungstätigkeiten. Der Anteil der Branche an der industriellen Gesundheitswirtschaft ist seit dem Jahr 2005 von 9,8 % auf 12,3 % im Jahr 2016 gestiegen. Diese ökonomischen Daten und Fakten fanden im Jahr 2016 Eingang in den Innovationsdialog der Bundesregierung. Es wurde betont, dass die Biotechnologie ein transformatives Potenzial für den deutschen Wirtschaftsstandort hat. Dieses Potenzial ist jedoch stark von der Verfügbarkeit von Wagniskapital abhängig.²

Biotechnologie ist nicht nur ein Garant für den Wohlstand, sondern leistet zudem einen wesentlichen Beitrag für Gesundheit und Wohlbefinden der Gesellschaft. Dieser Beitrag kann durch "Social-Impact"-Studien analysiert und veranschaulicht werden. Dabei werden Produktivitäts- und Aktivitätssteigerungen durch

innovative Medikamente im Vergleich zur Standardtherapie gemessen. Aufbauend auf klinischen Studien wird ein potenzieller zusätzlicher Gesundheitsnutzen für die jeweiligen Patientengruppen modelliert. Dieser positive Gesundheitseffekt (diverse Endpunkte möglich) wird in gewonnene Zeit und Aktivität von bezahlter und unbezahlter Arbeit quantifiziert und auch monetarisiert. Die Einbeziehung unbezahlter Arbeit ist aus gesellschaftlicher Perspektive sinnvoll und notwendig. Denn privat erbrachte, unbezahlte Haus-, Erziehungs- und Pflegearbeiten sowie ehrenamtliche Tätigkeiten stellen einen beträchtlichen gesellschaftlichen Mehrwert dar. Diese Tätigkeiten werden zu einem Großteil von älteren Menschen, aber auch von jüngeren Erwerbstätigen und Nichterwerbstätigen geleistet. Unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Sozialversicherungssysteme sowie auf Steuereinnahmen kann der gesamtgesellschaftliche Nutzen von medizinischen Innovationen auch für weitere Stakeholder abgeschätzt werden.

So zeigt u. a. eine von Novartis in Auftrag gegebene Studie, dass sich der "Social Impact" einer Behandlung der Psoriasis-Arthritis-Patienten mit Secukinumab bis zum Jahr 2030 auf etwa 32 Mio. aktive Stunden (9 Mio. Stunden bezahlte und 23 Mio. Stunden unbezahlte Arbeit) im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie beläuft.³ Die Umrechnung der Produktivitätsgewinne ergibt zusätzliche € 2,7 Mrd. Bruttowertschöpfung für die deutsche Volkswirtschaft. Diese Wertschöpfungsgewinne verteilen sich wie folgt: private Haushalte € 825 Mio., Arbeitgeber € 504 Mio. und Fiskus € 342 Mio. Die restlichen € 1,0 Mrd. kommen verschiedensten Branchen der deutschen Volkswirtschaft zugute.

Diese Berechnungen schaffen zusätzliche Transparenz für die gesellschaftliche Wirkung von Innovationen. Sie belegen, dass die Biotechnologiebranche und ihre Innovationen nicht nur Wachstumsgaranten sind, sondern auch großen Mehrwert für die Gesundheit der Gesellschaft leisten.

¹Vgl. Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (2017): Gesundheitswirtschaft. Fakten & Zahlen. Ausgabe 2016, Berlin

²Vgl. <https://www.bundesregierung.de/Content/DE/Pressemitteilungen/BPA/2016/11/2016-11-07-innovationsdialog.html>

³Vgl. Himmler S et al. Modelling the Societal Impact of Secukinumab in Patients with Psoriatic Arthritis in Germany. Value in Health 2017;20(9):A533

Ausblick und Empfehlungen

EIN LANGZEITVERGLEICH AUSGEWÄHLTER WIRTSCHAFTSDATEN der medizinischen Biotechnologie von 2005/2006 mit Daten des Jahres 2017 zeigt die wachsende Bedeutung von Biopharmazeutika sowohl für die Patienten als auch den Standort Deutschland. Zudem ist die Bundesrepublik bei der Produktion von Biopharmazeutika weltweit die Nummer 2, was die Produktvielfalt betrifft. Bei den Fermenterkapazitäten ist Deutschland allerdings auf den dritten Platz zurückgefallen. Eine Ursache dafür ist in den steuerlichen Rahmenbedingungen zu suchen, die bei Großinvestitionen wie der Errichtung einer neuen Produktionsanlage eine entscheidende Rolle spielen. Deutschland ist hier – im Vergleich zu Singapur und Südkorea, aber auch zu einigen europäischen Ländern wie Österreich oder Irland – nicht kompetitiv. Angesichts der langen Dauer und der hohen Kosten für die

Entwicklung und Produktion von Biopharmazeutika sind verlässliche Rahmenbedingungen eine wichtige Voraussetzung für Investitionen und Innovationen und damit für Forschung, Produktion und medizinischen Fortschritt. Um weiterhin in Deutschland erfolgreich neue Biopharmazeutika entwickeln, produzieren und den Patienten verfügbar machen zu können, bedarf es eines stabilen und förderlichen äußeren Rahmens (Abbildung 32). Dazu gehört insbesondere, dass

- 1 innovationsfreundliche Rahmenbedingungen geschaffen werden,
- 2 Biopharmazeutika angemessen bewertet und honoriert werden und
- 3 die Patientenversorgung verbessert wird.

ABBILDUNG 32 | Innovationszyklus für Forschung und Fortschritt

Innovationsfreundliche Rahmenbedingungen

Mehr Innovationskapital mobilisieren
Steuerliche Forschungsförderung einführen
Translation von wissenschaftlichen Ideen in Produkte beschleunigen



Angemessene Bewertung und Honorierung von Biopharmazeutika

Nutzenbewertung am internationalen Standard orientieren
Forschung und Wert innovativer Biopharmazeutika honorieren
Innovationen gesamtgesellschaftlich betrachten

Verbesserung der Versorgung von Patienten

Potenzial von Arzneimitteltherapien nutzen
Vernetzung aller Stakeholder des Gesundheitssystems verstärken
Therapiefreiheit des Arztes unter Einbeziehung des Patienten wahren

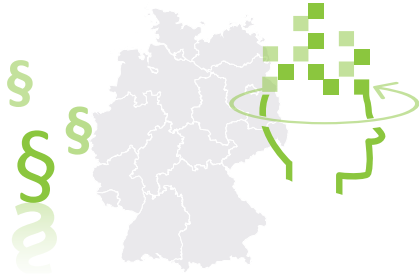
Im Hinblick auf die Biopharmazeutika-Produktion sollten die steuerlichen Rahmenbedingungen verbessert und zukünftig alles darangesetzt werden, Investitionen in neue Technologien zu fördern, um die gute Position Deutschlands in diesem Bereich möglichst noch weiter auszubauen. Standortentscheidungen für weniger kapitalintensive Produktionsstätten – wie z. B. für neuartige Therapien (Advanced Therapies) – sind nicht in so hohem Maße steuerabhängig und könnten deshalb – vor allem auch im Hinblick auf die am Standort Deutschland vorhandene hohe technische Expertise der Mitarbeiter – zugunsten Deutschlands ausfallen. Um Deutschland hier zum führenden Standort weltweit aufzubauen, müssen jedoch ebenfalls adäquate Rahmenbedingungen geschaffen werden.

Forschende Pharma- und Biotech-Unternehmen entwickeln und produzieren innovative Arzneimittel, deren Wirksamkeit, Sicherheit und techni-

sche Qualität sie im Rahmen des Zulassungsverfahrens nachweisen müssen. Dabei beinhalten therapeutische Fortschritte immer einen Mehrwert (Value) sowohl für die Patienten als auch die Gesellschaft. Für die Hersteller innovativer Arzneimittel wird es künftig noch stärker darum gehen müssen, diesen Value, d. h. den Wert der patienten- und gesellschaftsrelevanten Ergebnisse, aufzuzeigen. Innovationen basieren auf Forschung, und Forschung braucht einen kontinuierlichen Kreislauf aus Wertschätzung und Honorierung, die ihrerseits wiederum zu Investitionen in Forschung, Entwicklung und Produktion führen. Wenn die nachfolgenden Empfehlungen berücksichtigt werden und alle im Gesundheitssystem involvierten Akteure bei deren Umsetzung an einem Strang ziehen, kann dieser Kreislauf aufrechterhalten werden – zum Nutzen für die Patienten, für die Gesellschaft und für den Standort Deutschland.



► Schaffung innovationsfreundlicher Rahmenbedingungen



- Gesundheitsstandort Deutschland attraktiv gestalten und stärken, damit Firmen in neue Technologien investieren und Produktionsstätten aus- und aufbauen
 - » Mehr Innovationskapital mobilisieren
 - » Steuerliche Forschungsförderung einführen
 - » Translation von wissenschaftlichen Ideen in Produkte beschleunigen
 - » Schutzrechte für Innovationen sicherstellen
- Nationale E-Health-Strategie entwickeln – Digitalisierung in Deutschland voranbringen

► Angemessene Bewertung und Honorierung von Biopharmazeutika



- Nutzenbewertung am internationalen Standard orientieren
 - » Medizinisch-therapeutische Perspektive inkl. patienten-relevanter Endpunkte berücksichtigen
 - » Bewertungskriterien zwischen Zulassungsbehörden und HTA (Health Technology Assessment)-Stellen harmonisieren
- Forschung und Wert (Value) innovativer Biopharmazeutika honorieren
- Nachhaltigkeit beim Innovationskreislauf durch bessere Zusammenarbeit aller Stakeholder und Wertschätzung von Innovationen sicherstellen
- Innovationen gesamtgesellschaftlich betrachten und dabei den Nutzen für den Patienten in den Mittelpunkt stellen und gleichzeitig finanzielle Freiräume für das Gesundheitssystem nutzen

► Verbesserung der Versorgung von Patienten



- Erkrankungsrisiken minimieren, Früherkennung und Behandlung konsequent nachhalten und verbessern
- Bedarfsgerechte Versorgung durch therapeutische Vielfalt sowie innovative Darreichungsformen gewährleisten
- Potenzial von Arzneimitteltherapien – insbesondere auch von Biopharmazeutika – nutzen, damit Patienten länger und besser leben
- Vernetzung aller Stakeholder des Gesundheitssystems verstärken
- Qualitätsgesicherte Biopharmazeutika-Anwendung: Therapiefreiheit des Arztes unter Einbeziehung des Patienten wahren

Abkürzungsverzeichnis

AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASMD	Acid sphingomyelinase deficiency (saurer Sphingomyelinase-Mangel)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BCG	The Boston Consulting Group
BMD	Bone mineral density (Knochenmineraldichte)
BMI	Body-Mass-Index
BMWi	Bundesministerium für Wirtschaft und Energie
CHO	Chinese Hamster Ovary
CLN	Ceroidale Lipofuszinose
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRP	C-reaktives Protein
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
GG	Ground glass appearance (Milchglastrübung)
GGR	Gesundheitswirtschaftliche Gesamtrechnung
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GMP	Good Manufacturing Practice (Gute Herstellungspraxis)
HDL	High Density Lipoprotein
ILD	Interstitial lung disease (interstitielle Lungenerkrankung)
IQVIA	IQVIA, The Human Data Science Company™
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LSK	Lysosomale Speicherkrankheiten
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mg/l	Milligramm pro Liter
MLD	Metachromatische Leukodystrophie
MTC	Medullary Thyroid Cancer (medulläres Schilddrüsenkarzinom)
NIDDM	Non-insulin dependent diabetes mellitus (nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus)
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs (nicht-steroidale Entzündungshemmer)
OAD	Oral antidiabetisch
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PGA	Physician Global Assessment
PKV	Private Krankenversicherung
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
RD	Reticulonodular density (retikulonoduläre Dichte)
RRR	Relative Risikoreduktion
SAA	Serum-Amyloid-A
SGLT2	Sodium-glucose co-transporter 2
TA	Triamcinolonacetonid

TG	Triglyceride
U	Units (Enzymeinheiten)
VAS	Visual Analogue Scale
vfa	Verband der forschenden Pharma-Unternehmen
vfa bio	Interessengruppe Biotechnologie im Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa)
ZNS	Zentralnervensystem

Quellen

Foto Titelseite

Für die Erlaubnis zum Abdruck des auf der Titelseite verwendeten Bilds bedanken sich die Verfasser der Studie beim Rechteinhaber:

Roche, Fotograf: Jan Greune

Verwendete Datenbanken

Analysen und Statistiken des vfa

BIOCOM AG

Bureau van Dijk

EMA (European Medicines Agency)

Evaluate Ltd, EvaluatePharma

IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG

Pharmaprojects – Pharmaceutical Research & Development Pipeline Intelligence [Internet].

London (England): Informa UK Ltd; www.citeline.com

vfa bio gehören derzeit 30 Unternehmen an:

AbbVie
Actelion Pharmaceuticals
Amgen
apceth Biopharma
AstraZeneca
Bayer
Be the Partner
Biogen
BioNTech
Boehringer Ingelheim
Bristol-Myers Squibb
CureVac
GlaxoSmithKline
Janssen
Lilly Pharma
Medigene
Merck
Mologen
MSD Sharp & Dohme
Novartis Pharma
Novo Nordisk Pharma
Paion
Pfizer
Rentschler Biopharma
Roche
Sanofi
Sanofi Genzyme
Swedish Orphan Biovitrum
Takeda Pharma
UCB

Unser besonderer Dank gilt:

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

Den Mitgliedsfirmen von vfa bio für die Bereitschaft zur intensiven Kooperation

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

Die Autoren



Dr. Jürgen Lücke

Senior Partner und Managing Director der Boston Consulting Group

Leiter der Praxisgruppe Health Care für Mittel- und Osteuropa sowie den Mittleren Osten



Dr. Mathias Bädeker

Senior Knowledge Expert

The Boston Consulting Group



Dr. Markus Hildinger

Knowledge Expert Health Care

Kontakt

Für weitere Informationen zu diesem Bericht kontaktieren Sie bitte:

luecke.juergen@bcg.com

baedeker.mathias@bcg.com



BCG

THE BOSTON CONSULTING GROUP

vfa.
bio

Die forschenden
Pharma-Unternehmen

THE BOSTON CONSULTING GROUP *WfA* BIOINFORMS MEDICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH

1000 Massachusetts Avenue, Boston, MA 02118

Phone: 617-261-1000 Fax: 617-261-1001

Internet: <http://www.bcg.com>

1000 Massachusetts Avenue, Boston, MA 02118

Phone: 617-261-1000 Fax: 617-261-1001

Internet: <http://www.bcg.com>

1000 Massachusetts Avenue, Boston, MA 02118

Phone: 617-261-1000 Fax: 617-261-1001

Internet: <http://www.bcg.com>

1000 Massachusetts Avenue, Boston, MA 02118

Phone: 617-261-1000 Fax: 617-261-1001

Internet: <http://www.bcg.com>

1000 Massachusetts Avenue, Boston, MA 02118

Phone: 617-261-1000 Fax: 617-261-1001

Internet: <http://www.bcg.com>

1000 Massachusetts Avenue, Boston, MA 02118

Phone: 617-261-1000 Fax: 617-261-1001

Internet: <http://www.bcg.com>

1000 Massachusetts Avenue, Boston, MA 02118

Phone: 617-261-1000 Fax: 617-261-1001

Internet: <http://www.bcg.com>