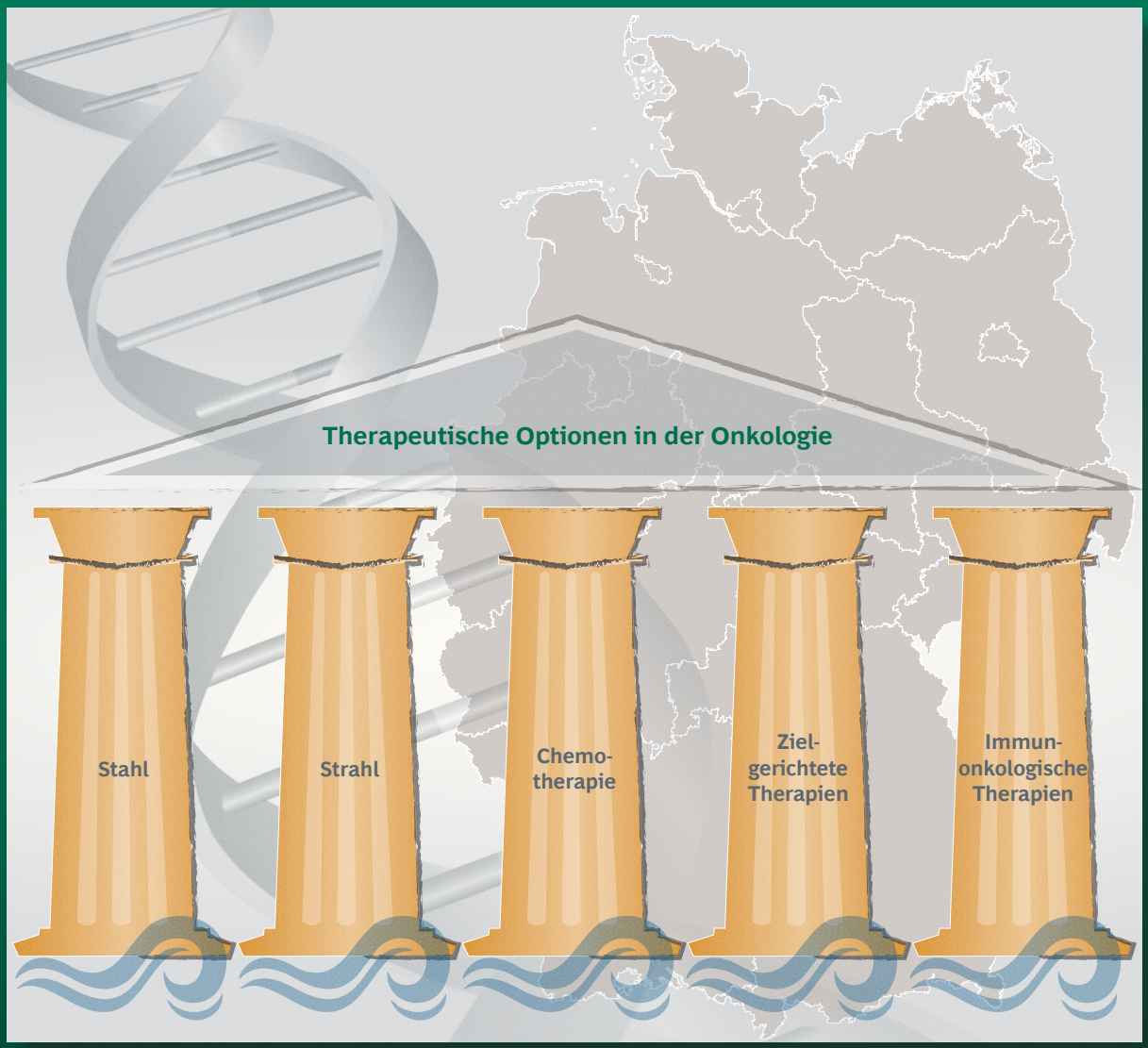
BCG
THE BOSTON CONSULTING GROUP

vfa bio
Die forschenden Pharma-Unternehmen

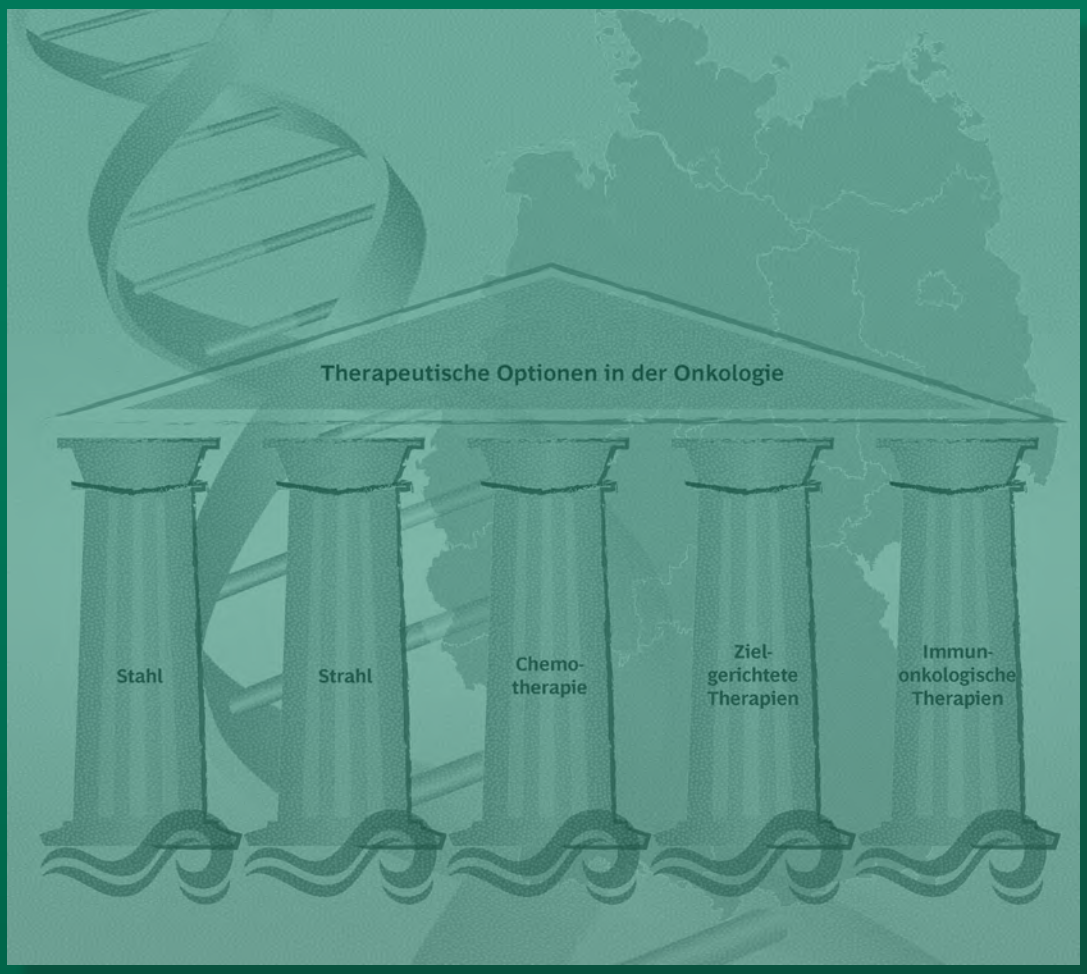
BIOTECH-REPORT

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2017



Biopharmazeutika: Neue Therapiekonzepte in der Onkologie

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 85 Standorten in 48 Ländern vertreten. Das Unternehmen befindet sich im alleinigen Besitz seiner Geschäftsführer. Weitere Informationen finden Sie auf unserer Internetseite www.bcg.de.



Der vfa ist der Wirtschaftsverband der forschenden Pharma-Unternehmen in Deutschland. Er vertritt die Interessen von 43 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 76.000 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 2017

BIOPHARMAZEUTIKA: NEUE THERAPIEKONZEPTE IN DER ONKOLOGIE

JÜRGEN LÜCKE

MATHIAS BÄDEKER

MARKUS HILDINGER

Der vorliegende Bericht ist der zwölfte 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.

© 2017 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

4 Gemeinsames Vorwort

5 Zielsetzung

6 Zusammenfassung/Executive Summary

8 Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland

23 Krebs: Von einer tödlichen zu einer chronischen Erkrankung

31 Biopharmazeutika: Neue Therapiekonzepte in der Onkologie

46 Neue Zulassungswege und Herausforderungen bei der Zusatznutzenbewertung

51 Der Wert innovativer Krebstherapien

53 Ausblick

56 Abkürzungsverzeichnis

57 Quellen und verwendete Datenbanken

GEMEINSAMES VORWORT

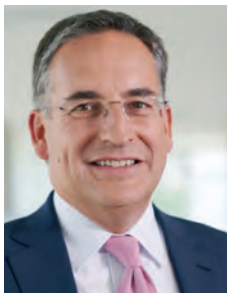
"Ich bin überzeugt, dass aberrierende Keime bei dem kolossal komplizierten Verlauf der fötalen und postfötalen Entwicklung außerordentlich häufig vorkommen, dass sie aber glücklicherweise bei der überwiegenden Mehrzahl der Menschen vollkommen latent bleiben, dank der Schutzvorrichtungen des Organismus. Würden diese nicht bestehen, so könnte man vermuten, dass das Karzinom in einer geradezu ungeheuerlichen Frequenz auftreten würde."[1] Diese Sätze zeigen, dass Paul Ehrlich bereits vor mehr als 100 Jahren die Bedeutung des körpereigenen Immunsystems für die Krebsbekämpfung erkannt hat. Die inzwischen verfügbaren immunonkologischen Therapien machen deutlich, dass er recht hatte.

Durch verbesserte Krebsfrüherkennung sowie innovative Arzneimittel ist Krebs heute zunehmend keine tödliche Erkrankung mehr, sondern eine chronische. Die 5-Jahres-Überlebensraten haben sich bei vielen Krebsarten im Vergleich zu den 1970er Jahren deutlich verbessert. Aber es gibt weiterhin noch sehr viel zu tun. Die forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen investieren deshalb kontinuierlich in die biopharmazeutische Onkologie-Pipeline, und zwar nicht nur gegen den häufig auftretenden Brust-, Prostata- und Darmkrebs, sondern auch gegen eine Vielzahl weiterer Krebsarten. Dadurch könnte künftig auch Patienten, die an weniger verbreiteten Krebsarten leiden, mit neuen Behandlungsoptionen geholfen werden. Dabei profitieren zuallererst die Krebskranken von den Onkologika, da sie nach Diagnosestellung länger leben können. Zudem leisten Krebspatienten, die ins Erwerbsleben zurückkehren können, einen Beitrag zur Finanzierung des Gesundheitssystems sowie zur Aufrechterhaltung der volkswirtschaftlichen Produktivität.

Bereits heute belegen die Hersteller innovativer Arzneimittel nicht nur die Wirksamkeit und Sicherheit eines Medikaments, sondern auch dessen Mehrwert. Da wir auch zukünftig mit weiteren Innovationen insbesondere in der Onkologie rechnen, wird eine gesamtgesellschaftliche Betrachtung im Sinne eines Value-based-Health-Care-Ansatzes immer wichtiger, um zum einen den Nutzen für den Patienten noch mehr in den Mittelpunkt zu stellen und zum anderen die Belastung für das Gesundheitssystem auch in Zukunft im finanziellen Rahmen zu halten.

Wir hoffen, liebe Leserinnen und Leser, dass wir die Diskussion auch in dieser Richtung voranbringen können – zum Nutzen für den Standort Deutschland, die Gesellschaft und die Patienten!

[1] Ehrlich, Paul: Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie, Leipzig 1909, S. 162 f.



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 Mitteleuropa, den Nahen Osten und Afrika

ZIELSETZUNG

Die vorliegende Studie ist die zwölfte einer gemeinsam von vfa bio und The Boston Consulting Group erarbeiteten Reihe zur Lage der medizinischen Biotechnologie in Deutschland. Sie analysiert – wie schon die Studien der Jahre zuvor – die Aktivitäten der in Deutschland in der medizinischen Biotechnologie tätigen Unternehmen. Dabei wird im ersten Abschnitt ein Überblick über die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland gegeben. Die Bestandsaufnahme vergleicht das Jahr 2016 mit dem Vorjahr bezüglich der biotechnologischen Aktivitäten folgender Firmengruppen in Deutschland:

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

Im zweiten Abschnitt werden anhand mehrerer Beispiele neue biopharmazeutische Therapieoptionen in der Krebsbehandlung vorgestellt. Nach einem Überblick über die Fortschritte der Krebstherapie in den letzten Jahrzehnten, in denen nicht zuletzt dank medizinischer Innovationen die Zahl der Sterbefälle bei Krebs trotz steigender Neuerkrankungen konstant geblieben ist, werden mehrere neue Behandlungsansätze vorgestellt. Einen Schwerpunkt bilden hierbei die Immunonkologika, die den Tumor nicht direkt angreifen, sondern das Immunsystem des Patienten in die Lage versetzen, den Tumor aktiv zu bekämpfen. Daneben werden auch neue Zulassungswege beschrieben, die das Ziel haben, innovative Arzneimittel möglichst zeitnah den Patienten zur Verfügung zu stellen. Außerdem wird auf Herausforderungen bei der Zusatznutzenbewertung und den Wert innovativer Krebsmedikamente eingegangen. Abschließend wird aufgezeigt, dass Biopharmazeutika stabile und förderliche Rahmenbedingungen zur Sicherstellung des medizinischen Fortschritts für Menschen – auch über Krebserkrankungen hinaus – benötigen.

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

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

ZUSAMMENFASSUNG

Die wichtigsten Wirtschaftsdaten der medizinischen Biotechnologie in Deutschland im Jahr 2016 auf einen Blick:

- Der Umsatz mit Biopharmazeutika (Apotheken- und Klinikmarkt) erhöhte sich gegenüber 2015 um 12,4 % auf rund 9,3 Milliarden Euro. Der Anteil dieses Umsatzes am Gesamtpharmamarkt stieg von 22,9 % auf 24,8 %. Wachstum gab es in fast allen Anwendungsgebieten, insbesondere bei Mitteln gegen Krebs und immunologische (z. B. rheumatische) Erkrankungen.

- Auch durch die gestiegenen Umsätze konnten die Firmen neue Mitarbeiter einstellen, deren Zahl sich deutlich um 8,1 % auf gut 44.100 erhöhte – ein neuer Rekordstand.

- 2016 wurden 38 neue Arzneimittel zugelassen – darunter 14 Biopharmazeutika; mit 37 % ist dies der höchste prozentuale Anteil seit der ersten Zulassung eines Biopharmazeutikums. Dies unterstreicht die zunehmende Bedeutung der Biopharmazeutika für die Versorgung.

- Die Biopharmazeutika-Pipeline ist weiterhin sehr gut gefüllt. Die Zahl der biopharmazeutischen Präparate in der klinischen Entwicklung hat sich binnen Jahresfrist von 627 auf 636 leicht erhöht; Biosimilars machen inzwischen mehr als 25 % der gesamten biopharmazeutischen Phase-III-Pipeline aus. Der Entwicklungsschwerpunkt liegt wie bereits in den Jahren zuvor auf der Onkologie.

- 2016 gab es in Deutschland 365 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie. 116 davon vermarkten bereits Biopharmazeutika und/oder besitzen eine eigene innovative Produktpipeline, die übrigen 249 tragen z. B. durch Technologieplattformen zur Medikamentenentwicklung bei, ohne selbst eigene Wirkstoffe zu entwickeln.

Im Mittelpunkt der diesjährigen Studie stehen neue biopharmazeutische Therapiekonzepte in der Onkologie. Insgesamt wurden seit den 1980er Jahren 29 Biopharmazeutika – drei Viertel davon monoklonale Antikörper – mit einer Erstindikation zur Krebsbehandlung zugelassen. Diese sind aus der modernen Krebstherapie nicht mehr wegzudenken. Die Krebsbehandlung basiert heute auf folgenden fünf Säulen: Chirurgie (Stahl), Bestrahlung (Strahl), Chemotherapie, zielgerichtete Therapien und in jüngster Zeit auch immunonkologische Therapien. Die Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für Onkologika im ambulanten Bereich lagen in den letzten fünf Jahren im Durchschnitt bei lediglich 11,5 % der gesamten Arzneimittelausgaben bzw. bei nur rund 2,2 % aller GKV-Ausgaben, und das, obwohl Krebs die zweithäufigste Todesursache in Deutschland ist.

Die forschenden Pharma- und Biotech-Firmen investieren weiterhin kontinuierlich und intensiv in die onkologische Forschung und verfolgen dabei auch gänzlich neue Ansätze. Dazu gehören bi- bzw. multispezifische Antikörper, glykomodifizierte Antikörper, Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs), mRNA- und DNA-basierte Ansätze, onkolytische Viren und Zelltherapien. Zwar wird sich auch mit diesen neuen Ansätzen Krebs noch nicht endgültig besiegen lassen, aber sie dürften dazu beitragen, dass Patienten nach ihrer Krebsdiagnose länger leben. Somit entwickelt sich Krebs immer häufiger von einer tödlichen zu einer chronischen Erkrankung.

Um das große Potenzial der medizinischen Biotechnologie in Deutschland zu heben und den medizinischen Fortschritt sicherzustellen, braucht die Branche stabile und förderliche Rahmenbedingungen. Hierzu zählen ein innovationsoffenes und verlässliches Gesundheitssystem, ein weiterer Ausbau der Grundlagenforschung und die damit verbundene effektive Umsetzung von Ideen und Erkenntnissen in Produkte und Dienstleistungen, das Sicherstellen von Investitionen in Forschung, Entwicklung und Produktion am Standort Deutschland sowie ein Fokus auf Value-based Health Care.

EXECUTIVE SUMMARY

KEY ECONOMIC DATA ON medical biotechnology in Germany in 2016 at a glance:

- Sales of biopharmaceuticals (in the pharmacy and hospital market) increased 12.4% relative to 2015, to around €9.3 billion. The share of biopharmaceuticals in the total pharmaceuticals market rose from 22.9% to 24.8%. Growth was seen in nearly all fields of application, especially in the segment of drugs against cancer and immunological (e.g., rheumatic) diseases.

- Also due to increased revenues, companies were able to hire new staff, whose numbers rose considerably by 8.1%, to at least 44,100—a new record.

- 38 new drugs were approved in 2016—14 of them biopharmaceuticals; at 37% of the total, this is the highest percentage since the first biopharmaceutical was approved. This underlines the increasing significance of biopharmaceuticals in medical care.

- The biopharmaceuticals pipeline remains well filled. The number of biopharmaceutical compounds in clinical development rose slightly within the space of one year, from 627 to 636; biosimilars now comprise over 25% of the entire biopharmaceutical phase III pipeline. As in recent years, the focus of development is oncology.

- In 2016, there were 365 medical biotechnology companies in Germany. 116 of them are already marketing biopharmaceuticals and/or have their own innovative product pipelines; the remaining 249 contribute to drug development in other ways, such as with technology platforms, without developing their own active ingredients.

This year's study focuses on new biopharmaceutical therapy concepts in oncology. Overall, since the 1980s, 29 biopharmaceuticals—three-quarters of them monoclonal antibodies—have been approved with a first indication for the treatment of cancer. They are now a firmly established part of modern cancer therapy. Treatment for cancer currently comprises five pillars: surgery, radiation, chemotherapy, targeted therapies, and most recently, immuno-oncological therapies. The spending of German statutory health insurers on outpatient oncology products over the last five years averaged just 11.5% of their total drug spending, or only 2.2% of these insurers' total spending—this despite the fact that cancer is the second most frequent cause of death in Germany.

Pharmaceutical and biotech firms continue to invest intensively in oncology research, also pursuing completely new approaches like bi- or multispecific antibodies, glycomodified antibodies, antibody-drug conjugates (ADCs), mRNA- and DNA-based approaches, oncolytic viruses, and cell therapies. These new approaches are not yet able to overcome cancer, but they can help patients diagnosed with cancer live longer. More and more, cancer is becoming less a fatal disease than a chronic one.

To tap the large potential of medical biotechnology in Germany and realize medical advances, the industry needs stable and favorable frame conditions. These include reliable, innovation-friendly policies in health care systems, the ongoing expansion of basic research, the associated effective translation of ideas and insights in products and services, investments in research, development, and production in Germany, and a focus on value-based health care.

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 358 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.

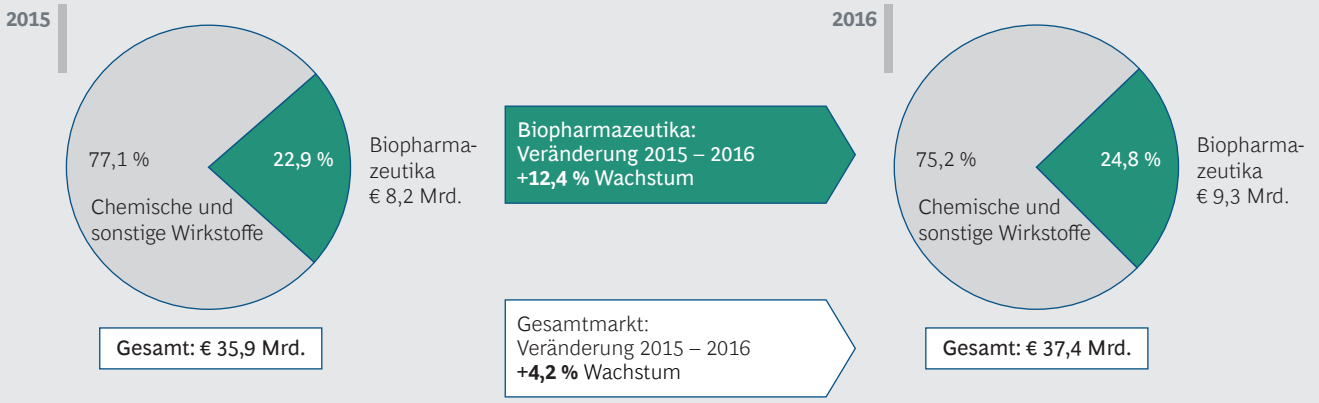
Biopharmazeutika gewinnen weiter an Bedeutung

Im Jahr 2016 wurde in Deutschland mit Biopharmazeutika ein Umsatz von rund € 9,3 Mrd. erzielt (zu Herstellerabgabepreisen), was einem Wachstum von 12,4 % gegenüber dem Vorjahr entspricht. Die Umsätze des gesamten deutschen Pharmamarktes erhöhten sich im gleichen Zeitraum um 4,2 %. Der von 22,9 % auf 24,8 % gestiegene Anteil der Biopharmazeutika am gesamten Pharmamarkt verdeutlicht ihren wachsenden Stellenwert (Abbildung 1).

Die umsatzstärksten Bereiche sind – wie in den Jahren zuvor – die Immunologie, die Onkologie sowie die Therapie von Stoffwechselerkrankungen, die zusammen knapp 74 % des Gesamtumsatzes mit Biopharmazeutika ausmachen. Innerhalb dieser Gruppe zeigte die Onkologie mit 24 % das stärkste Wachstum, sie umfasst nun fast ein

ABBILDUNG 1 | Biopharmazeutika gewinnen weiter an Bedeutung für die Versorgung – Gesamtmarkt wächst moderat

Umsatz und Anteil von Biopharmazeutika am gesamten Pharmamarkt[1, 2] (netto, Deutschland, in Mrd. €)



[1]Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach ApU (Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen) abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge [2]QuintilesIMS
Anmerkung: Biopharmazeutika = Arzneimittel, deren Wirkstoffe mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden
Quelle: QuintilesIMS; BCG-Analyse

Viertel des Gesamtumsatzes mit Biopharmazeutika. Daneben konnten auch Biopharmazeutika zur Behandlung immunologischer Erkrankungen sowie Erkrankungen der Atemwege und der Sinnesorgane im zweistelligen Prozentbereich zulegen. Dagegen ging der Umsatz bei Biopharmazeutika gegen Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) wie bereits im letzten Jahr zurück (Abbildung 2), da hier verstärkt orale, chemisch-synthetische Medikamente verordnet werden, die den Biopharmazeutika Konkurrenz machen.

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 stets erhöht (2006: 12 %, 2011: 19 %, 2015: 22,9 %, 2016: 24,8 %), wobei er in den drei bedeutendsten Anwendungsgebieten (Immunologie, Onkologie, Stoffwechsel) sowie im Bereich Sinnesorgane jeweils deutlich über dem Durchschnitt liegt (Abbildung 3). Insgesamt können starke Unterschiede bei den biopharmazeutischen Umsatzanteilen je nach Anwendungsgebiet festgestellt werden.

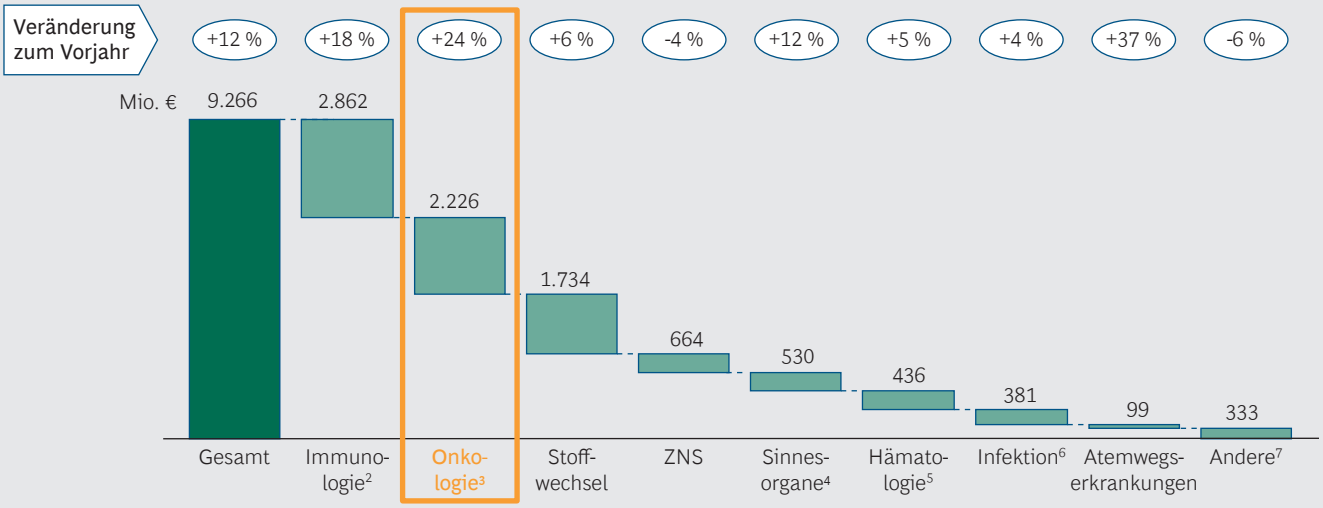
Mit 76 % ist der Umsatzanteil von Biopharmazeutika in der Immunologie besonders hoch (2015: 74 %), gefolgt vom Bereich Sinnesorgane mit 48 %, wobei dieses Therapiegebiet gemessen am Gesamtumsatz am kleinsten ist. Nahezu gleichauf folgen die Onkologie (z. B. Brustkrebs oder chronisch lymphatische Leukämie) mit 42 % (2015: 39 %) und der Bereich Stoffwechsel (z. B. Diabetes Typ 1 und 2 oder Erbkrankheiten aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten) mit 40 % (2015: 39 %). In der nicht-onkologischen Hämatologie (z. B. Hämophilie, Anämie) bleibt der Anteil nahezu konstant bei 16 %. Wie im Vorjahr haben Biopharmazeutika mit 11 % bzw. 10 % bei ZNS-Erkrankungen (z. B. Multiple Sklerose) und in der Infektionsabwehr (z. B. Impfstoffe) eine geringere Präsenz. Alle anderen Therapiegebiete zeigen mit ca. 4 % nach wie vor nur einen geringen Biopharmazeutika-Anteil. Der nominale Rückgang im Vergleich zum Vorjahr (8 %) erklärt sich durch die erstmalige separate Ausweisung der Bereiche Sinnesorgane und Atemwegserkrankungen.

Anteil von Biopharmazeutika bei den Zulassungen auf Rekordniveau

In Deutschland bzw. der EU wurden 2016 insgesamt 38 Medikamente mit neuem Wirkstoff oder neuer Kombination bekannter Wirkstoffe zugelassen. Unter diesen Neuzulassungen befinden sich 12 Original-Biopharmazeutika sowie drei Biosimilars. Damit stellen Biopharmazeutika 37 %

ABBILDUNG 2 | Indikationsschwerpunkte nahezu unverändert

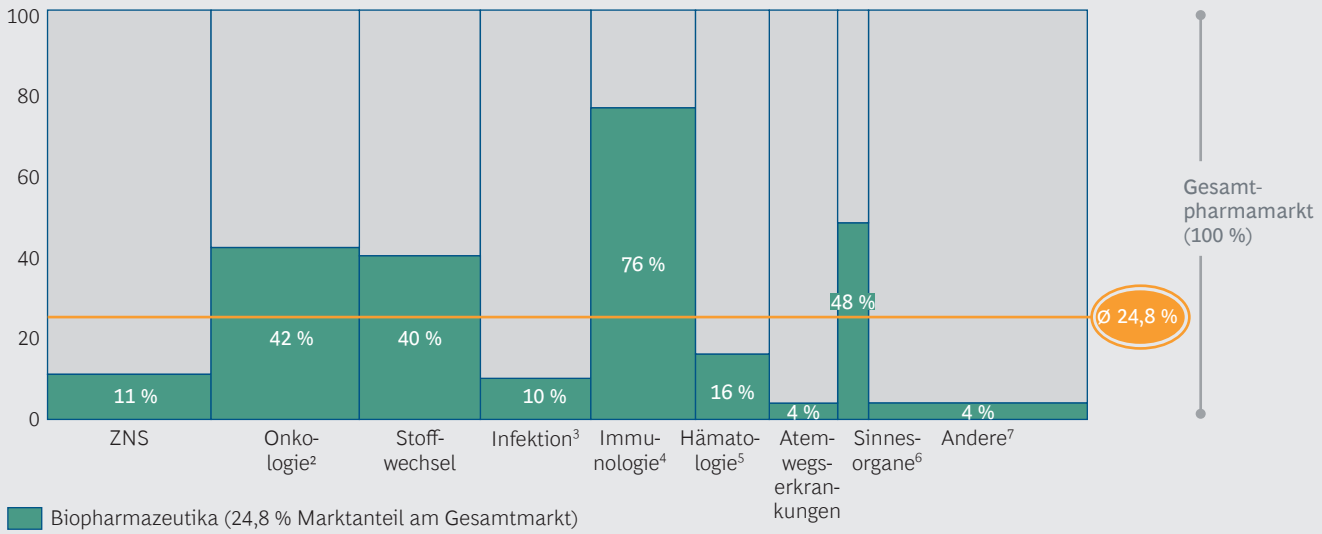
Umsatz[1] mit Biopharmazeutika in Deutschland 2016 – knapp 25 % der Biopharmazeutika-Umsätze in der Onkologie



[1]Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach ApU (Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen) abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge [2]U. a. TNF-α-Hemmer; ohne Multiple Sklerose (s. ZNS) [3]Inklusive Immunonkologika [4]Insbesondere Augenkrankheiten (Makuladegeneration) [5]Ohne hämatologische Onkologie [6]U. a. Impfstoffe und antivirale Wirkstoffe [7]U. a. Osteoporose

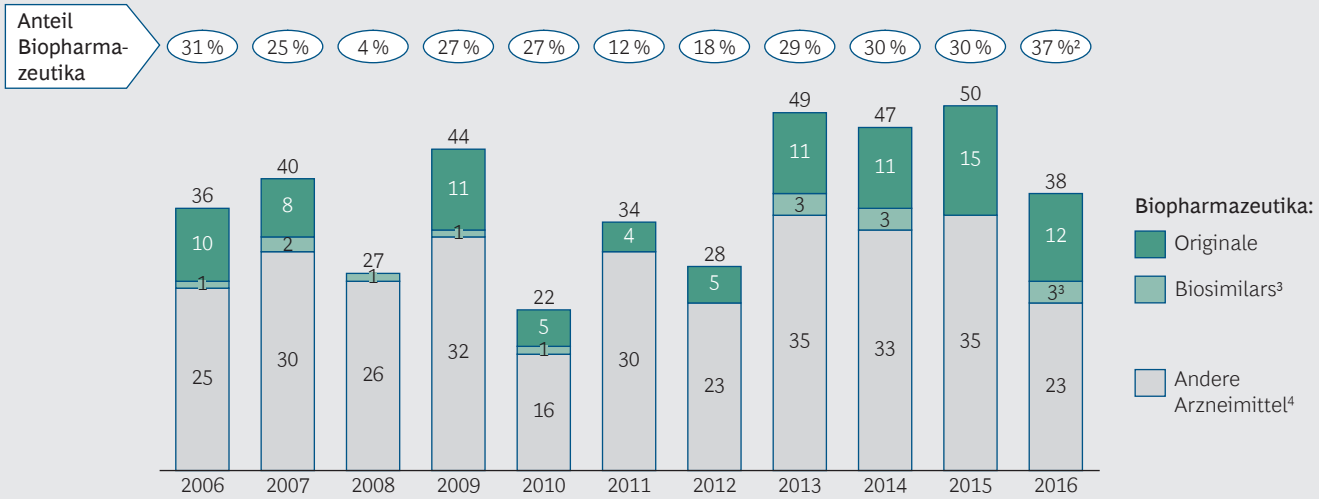
Quelle: QuintilesIMS; BCG-Analyse

ABBILDUNG 3 | Vier Anwendungsgebiete mit hohem Biopharmazeutika-Anteil
Umsatz in Deutschland 2016[1]



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

ABBILDUNG 4 | Anteil von Biopharmazeutika bei den Zulassungen so hoch wie nie zuvor
Zahl der Neuzulassungen[1]



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

aller Neuzulassungen – ein historischer Rekord (Abbildung 4).

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

Vier der sechs neu zugelassenen Antikörper-basierten Original-Biopharmazeutika dienen der Krebsbehandlung: bei Multiplem Myelom, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und Weichgewebesarkom. Die anderen zwei Antikörper helfen Patienten mit Psoriasis und Asthma.

Tabelle 1 | Neuzulassungen von Biopharmazeutika und biotechnologisch hergestellten Medikamenten in Deutschland/EU (2016)

Klassifizierung	Wirkstoff	Therapiegebiet	Wirkung/Nutzen
Antikörper	Daratumumab	Multiples Myelom	Monoklonaler Antikörper zur Behandlung vorbehandelter Erwachsener mit Multiplem Myelom; bindet an CD38 auf multiplen Myelomzellen und aktiviert so das Immunsystem, die Krebszellen abzutöten; Orphan Drug
	Elotuzumab	Multiples Myelom	Monoklonaler Antikörper zur Behandlung vorbehandelter Erwachsener mit Multiplem Myelom in Kombination mit weiteren Arzneimitteln; bindet an CD319 auf Immun- und Krebszellen, die gegen Krebszellen aktiv bzw. gegenüber Angriffen durch Immunzellen anfälliger werden
	Ixekizumab	Plaque-Psoriasis	Monoklonaler Antikörper zur Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis; bindet an den Botenstoff Interleukin-17A, blockiert so dessen Wirkung und reduziert die Aktivität des Immunsystems
	Necitumumab	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (EGFR-positiv)	Monoklonaler Antikörper zur Behandlung Erwachsener mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, dessen Krebszellen auf ihrer Oberfläche viel von dem Protein EGFR aufweisen; bindet an EGFR und hemmt dadurch das Wachstum der Krebszellen
	Reslizumab	Eosinophiles Asthma	Monoklonaler Antikörper zur Behandlung von Erwachsenen mit eosinophilem Asthma; bindet an Interleukin-5 und hemmt dessen Aktivität; verringert so die eosinophilen Leukozyten im Blut und in der Lunge – Entzündungen und Asthmaanfälle werden reduziert
	Olaratumab	Weichgewebesarkom	Monoklonaler Antikörper zur Behandlung bestimmter Erwachsener mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom; blockiert das Protein Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor alpha, das bei dieser Krankheit überaktiv ist; Orphan Drug
Andere rekombinante Proteine	Albutrepenonacog alfa	Hämophilie B	Gerinnungsfaktor für Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie B aufgrund von Faktor-IX-Mangel zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen; weniger häufige Anwendung erforderlich; Orphan Drug
	Eftrenonacog alfa	Hämophilie B	Gerinnungsfaktor für Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie B aufgrund von Faktor-IX-Mangel zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen; weniger häufige Anwendung erforderlich; Orphan Drug
Rekombinant hergestellte Impfstoffe	Pandemischer Grippeimpfstoff	Prophylaxe von H5N1 bei einer Pandemie	Grippeimpfstoff zum Schutz von Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 Monaten bis 18 Jahren vor Influenza (Grippe) während einer Grippepandemie
	Sechsfachimpfstoff	Prophylaxe von Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b, Hepatitis B[1] und Polio	Verhütung von Diphtherie, durch Haemophilus influenzae b verursachten Erkrankungen, Hepatitis B, Pertussis, Polio, Tetanus bei Säuglingen und Kleinkindern ab sechs Wochen
Gen- und Zelltherapie	Autologe Zellfraktion	ADA-SCID	Gentherapeutikum zur Behandlung von Kindern ab sechs Monaten mit schwerem Immundefekt infolge eines Adenosin-Desaminase-Mangels (ADA-SCID); enthält Zellen aus dem patienteneigenen Knochenmark, die teilweise genetisch so verändert wurden, dass sie ein funktionierendes Gen für ADA enthalten; Orphan Drug
	Allogene T-Zellen	Begleitbehandlung bei Stammzelltransplantation	Zelltherapeutikum als Begleittherapie bei Erwachsenen, die eine Stammzelltransplantation von einem Spender erhalten, dessen Gewebe nur teilweise mit dem Gewebe des Empfängers übereinstimmt; enthält genetisch modifizierte T-Zellen; Orphan Drug
Biosimilars	Etanercept	Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis, Plaque-Psoriasis, nicht-radiografische axiale Spondyloarthritis	Biosimilar-Zulassung; keine Erweiterung der Therapieoptionen
	Infliximab	Rheumatoide Arthritis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis	Biosimilar-Zulassung; keine Erweiterung der Therapieoptionen
	Enoxaparin[2]	Antikoagulans zur Verhütung von Thromboembolien und Behandlung von Thrombosen	Biosimilar-Zulassung; keine Erweiterung der Therapieoptionen

[1]Komponente gegen Hepatitis B gentechnisch hergestellt [2]Nicht rekombinant
Quelle: vfa bio

Mit zwei rekombinanten Proteinen kann Hämophilie B behandelt werden, eine genetische Erkrankung, bei der es den Betroffenen an funktionstüchtigem Blutgerinnungsfaktor IX mangelt. Beide Biopharmazeutika sind Varianten des Faktors IX mit längerer Halbwertszeit im Blutplasma, so dass sich die Patienten das Medikament weniger häufig verabreichen müssen, als es bei den zuvor verfügbaren Faktor-IX-Präparaten nötig ist.

Des Weiteren wurden ein pandemischer Grippeimpfstoff zur Prophylaxe von H5N1 ("Vogelgrippe") sowie ein Sechsfachimpfstoff (zum Schutz vor Diphtherie, Erkrankungen durch Haemophilus influenzae b, Hepatitis B, Pertussis, Polio und Tetanus) für Säuglinge und Kleinkinder zugelassen.

Ferner erhielten ein Zell- sowie ein Gentherapeutikum zur Behandlung einer angeborenen Immunschwäche bzw. als Krebsbegleittherapie bei Stammzelltransplantation eine Zulassung. Nachdem 2015 kein Biosimilar zugelassen worden war, waren es 2016 drei – darunter der erste biosimilare monoklonale Antikörper.

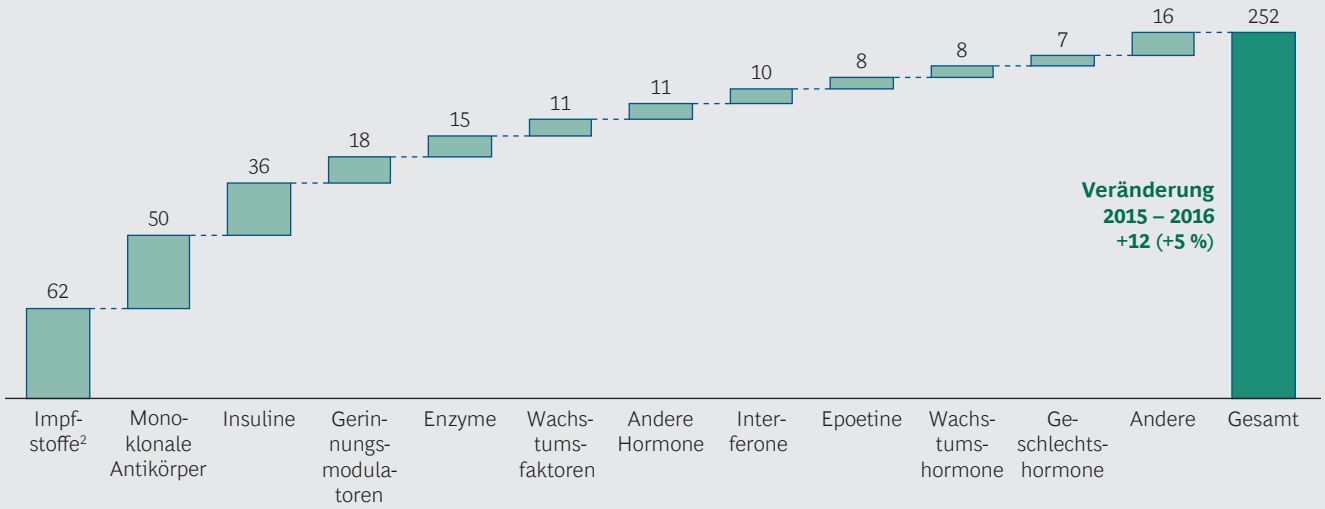
Damit waren Ende 2016 insgesamt 252 Biopharmazeutika (inkl. biotechnologisch hergestellter Impfstoffe) für den deutschen Markt zugelassen. Dies entspricht einem Zuwachs von 5 % gegenüber dem Vorjahr. Der Schwerpunkt liegt auf Impfstoffen, monoklonalen Antikörpern und Insulinen, die zusammen weit mehr als die Hälfte (59 %) aller Biopharmazeutika darstellen. Besonders starkes Wachstum zeigten erneut die monoklonalen Antikörper, die von 43 auf 50 Produkte (+16 %) angestiegen sind (Abbildung 5).

Weiterhin hohe Investitionen in gut gefüllte Biopharmazeutika-Pipeline

Im Rahmen dieser Studie wurde auch die klinische Entwicklungspipeline für biopharmazeutische Wirkstoffe (ohne Zulassungserweiterungen) analysiert – also die Gesamtheit aller klinischen Entwicklungsprogramme inklusive solcher, bei denen bereits ein Zulassungsverfahren läuft. An dieser Entwicklung lässt sich über die letzten Jahre ebenfalls die stetig wachsende Bedeutung der Biopharmazeutika erkennen. So hat sich deren Pipeline seit 2005 weit mehr als verdoppelt – von 256 klinischen Entwicklungskandidaten im Jahr 2005 auf 636 Ende 2016. Obwohl sich der jährliche prozentuale Anstieg in den letzten Jahren verlangsamt hat und seit 2011 nur noch einstellig war, stehen die absoluten Zahlen für weiterhin sehr hohe und kontinuierliche Investitionen in die Biopharmazeutika-Pipeline (Abbildung 6, links).

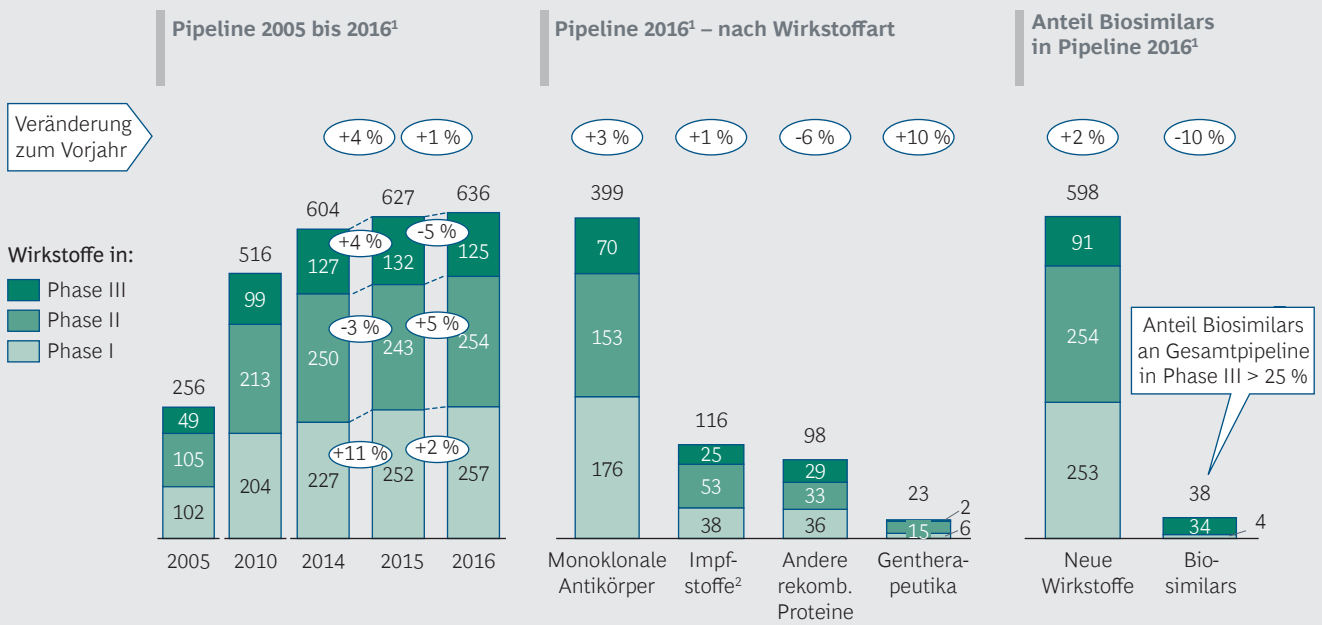
Gleichwohl lässt sich nicht ausschließen, dass die Verlangsamung des Anstiegs zumindest partiell auf fehlende finanzielle Mittel insbesondere bei den kleinen und mittelständischen Unternehmen (KMU) zurückgeht. Eine weitere Ursache könnte darin liegen, dass in einigen Krankheitsgebieten

Abbildung 5 | Mehr als 250 Biopharmazeutika auf dem Markt
Gesamtzahl der bisher zugelassenen Produkte nach Wirkstoffart[1]



[1]Inklusive Biosimilars [2]Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt
Anmerkung: Stichtag 31. Dezember 2016
Quelle: Unternehmensauskünfte; EvaluatePharma; BCG-Analyse

Abbildung 6 | Biopharmazeutika-Pipeline weiterhin sehr gut gefüllt
Knapp zwei Drittel der Wirkstoffe sind monoklonale Antikörper



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 Prüfungen von in Deutschland tätigen Unternehmen
Quelle: EvaluatePharma; Citeline's Pharmaprojects Pipeline Service, Januar 2017; vfa bio; Unternehmensauskünfte; BCG-Analyse

inzwischen die Zahl der Patienten limitiert ist, die für klinische Prüfungen in Frage kommen und zur Teilnahme bereit sind. Gegenüber dem Vorjahr betrug das Wachstum der Pipeline 1 %, wobei die Zahl der Phase-II- und Phase-I-Prüfungen um 5 % bzw. 2 % anstieg, während die Phase-III-Prüfungen um 5 % zurückgingen. Letzteres ist auf die hohe Zahl an biopharmazeutischen Zulassungen zurückzuführen, während der Anstieg in den frühen klinischen Phasen auf dem Nachschub aus den Labors basiert.

Wie bereits in den Vorjahren stellt die Wirkstoffgruppe der monoklonalen Antikörper mit 63 % den Löwenanteil der Entwicklungskandidaten, was ihre Bedeutung als Wachstumsmotor der medizinischen Biotechnologie unterstreicht (Abbildung 6, Mitte). Prozentual gesehen verzeichnen die Gentherapeutika das stärkste Wachstum (+10 %), was jedoch in absoluten Zahlen lediglich zwei zusätzlichen Projekten entspricht. Dagegen bleiben die Entwicklungsansätze für biotechnologisch und/oder gentechnisch hergestellte Impfstoffe mit 116 Kandidaten praktisch konstant auf dem hohen Vorjahresniveau (115 Kandidaten). Bei den Projekten mit anderen rekombinanten Proteinen kam es 2016 – wie schon in den beiden Jahren zuvor – erneut zu einer Verminderung (-6 %) auf jetzt 98 Kandidaten.

Die Biosimilars verzeichneten 2016 einen leichten Rückgang um vier Entwicklungskandidaten bzw. 10 % (Abbildung 6, rechts) auf nunmehr 38. 34 davon befinden sich in Phase III (inklusive Zulassungsverfahren); damit machen Biosimilars mehr als 25 % der gesamten biopharmazeutischen Phase-III-Pipeline aus. In Phase I (vier Biosimilar-Projekte) dürften systembedingt noch 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 erfüllt werden.

Medizinisch gesehen liegt der Entwicklungsschwerpunkt seit 2010 kontinuierlich auf den onkologischen Projekten, die gut ein Drittel (226) aller Entwicklungskandidaten repräsentieren, gefolgt von den Bereichen Infektion (128) und Immunologie (124). Zusammengenommen stellen diese drei Bereiche weiterhin knapp 70 % aller Entwicklungsprojekte.

War die Onkologie-Pipeline 2015 noch zweistellig gewachsen, so reduzierte sich ihr Anstieg auf 4 % im Jahr 2016. Spitzenreiter war 2016 der Bereich

Biopharmazeutika in der Onkologie: Neue Tumormedizin als Schlüssel im Kampf gegen den Krebs

Bild: © Bundesregierung/Denzel

Dr. Georg Schütte
Staatssekretär im Bundesministerium für Bildung und Forschung

Dank neuer und besserer Therapien stiegen in den vergangenen Jahren die Überlebenschancen krebskranker Menschen. Dennoch ist Krebs noch immer eine gefürchtete Krankheit und bleibt trotz aller medizinischen Fortschritte eine große Herausforderung für die Medizin.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) engagiert sich daher sehr auf dem Gebiet der modernen Krebsforschung. Es unterstützt die Forschenden bei der Entschlüsselung der genetischen Mechanismen der Krebsentstehung. Dieses Wissen hilft, Therapien präzise an die individuellen Eigenschaften der Krebspatientinnen und -patienten anzupassen.

Große Hoffnungen setzen Forschende in zwei neue Therapieansätze. Zum einen können zielgerichtete Therapeutika Tumore erfolgreich bekämpfen, indem sie das Wachstum von Krebszellen hemmen. Zum anderen können moderne Immuntherapeutika Erfolge erzielen, indem sie die Bremsen des Immunsystems lösen und so die Immunantwort gegen den Krebs unterstützen. Ein weiterer Vorteil der neuen Biopharmazeutika: Sie haben weniger Nebenwirkungen als klassische Chemotherapeutika, die auch gesunde Zellen in Mitleidenschaft ziehen.

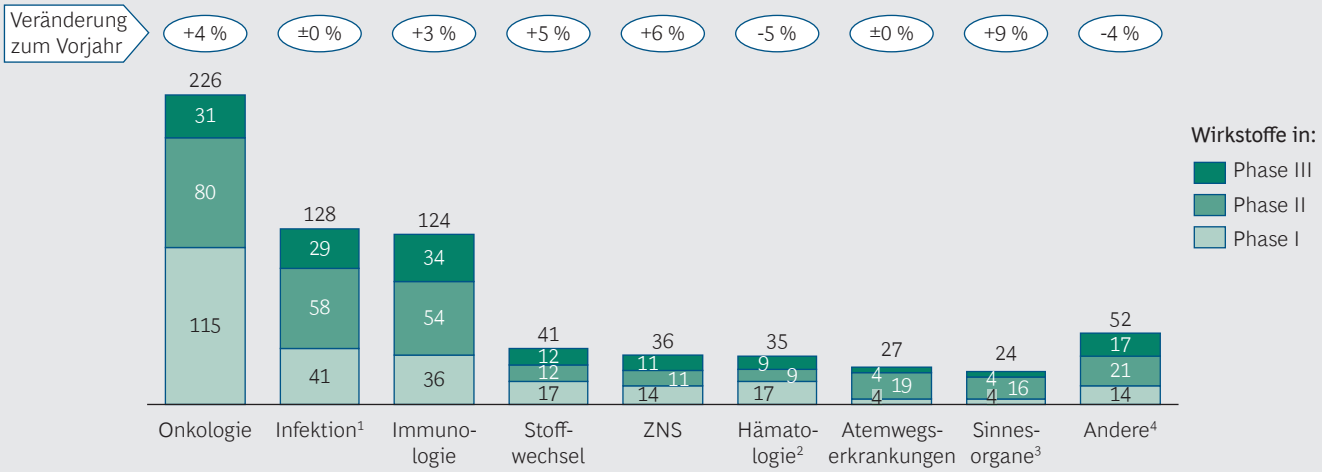
Damit Patientinnen und Patienten rasch von neuen Erkenntnissen profitieren, ebnet das BMBF mit dem Rahmenprogramm Gesundheitsforschung der Translation den Weg. So rief das BMBF die sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) ins Leben. Sie beschleunigen den Translationsprozess für die Bekämpfung von Volkskrankheiten, indem sie Forschende aus universitären und außeruniversitären Forschungseinrichtungen interdisziplinär zusammenbringen und mit klinischen und industriellen Partnern vernetzen. Ein Fokus des DZG im Bereich Krebserkrankungen – des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) – liegt auf der Durchführung multizentrischer klinischer Studien für neue, zielgerichtete Therapeutika.

Eine wichtige Säule in der Krebsforschung ist das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg. Das DKFZ untersucht die biologischen Mechanismen der Tumorentstehung und schafft so die Grundlagen für die Entwicklung neuer Biopharmazeutika. Ein großer Erfolg ist die Impfung gegen humane Papillomviren, die insbesondere Gebärmutterhalskrebs verursachen können, für die der langjährige DKFZ-Vorstand Professor Harald zur Hausen 2008 den Nobelpreis für Medizin erhielt. Das Beispiel zeigt auch, wie wichtig das Zusammenspiel von Wissenschaft und Industrie ist, damit innovative Ansätze aus der biomedizinischen Grundlagenforschung möglichst schnell in die Patientenversorgung gelangen.

Das DKFZ erforscht auch, wie sich Krebszellen gegen das körpereigene Immunsystem schützen. Die Erkenntnisse helfen, Immuntherapien zu entwickeln, welche die Abwehrmechanismen von Krebszellen gegen das körpereigene Immunsystem aufheben. Die Therapie hat hohes Potenzial. Hier setzt auch das neue Helmholtz-Institut für Translationale Onkologie (HI-TRON) an, das in Kürze gemeinsam durch das DKFZ und die Universitätsmedizin Mainz gegründet wird. HI-TRON wird die Forschung zur personalisierten Immuntherapie gegen Krebs vorantreiben. Es soll schlagkräftige Immuntherapien entwickeln und neue Biomarker identifizieren, welche die Therapieverläufe zuverlässig prognostizieren können.

Mit innovativen Biopharmazeutika rücken heute Therapieoptionen in greifbare Nähe, die noch vor wenigen Jahren unvorstellbar waren. Und so sind wir zuversichtlich, in den kommenden Jahren große Fortschritte im Kampf gegen den Krebs zu erringen. Um Innovationsprozesse zu beschleunigen, müssen Forschungsergebnisse zielgerichtet in die klinische Anwendung überführt werden. Damit dies besser gelingt, müssen Wissenschaft und Industrie früher und systematischer zusammenarbeiten.

ABBILDUNG 7 | Entwicklungsschwerpunkte praktisch unverändert: Onkologie weiter führend
Zahl der biopharmazeutischen Wirkstoffe je Anwendungsgebiet in der Pipeline (2016)



[1]Biotechnologisch und gentechnisch hergestellte Impfstoffe [2]U. a. Antianämika, Antithrombotika, Fibrinolytika etc., ohne hämatologische Onkologie
[3]Augen- und Ohrenerkrankungen [4]U. a. Wirkstoffe für Erkrankungen von Muskeln, Knochen, Herz-Kreislauf etc.
Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Mehrfachzählung möglich: Manche Wirkstoffe in zwei oder mehr Indikationsgebieten in der Entwicklung; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Prüfungen von in Deutschland tätigen Unternehmen
Quelle: EvaluatePharma; Citeline's Pharmaprojects Pipeline Service, Januar 2017; vfa bio; Unternehmensinformationen; BCG-Analyse

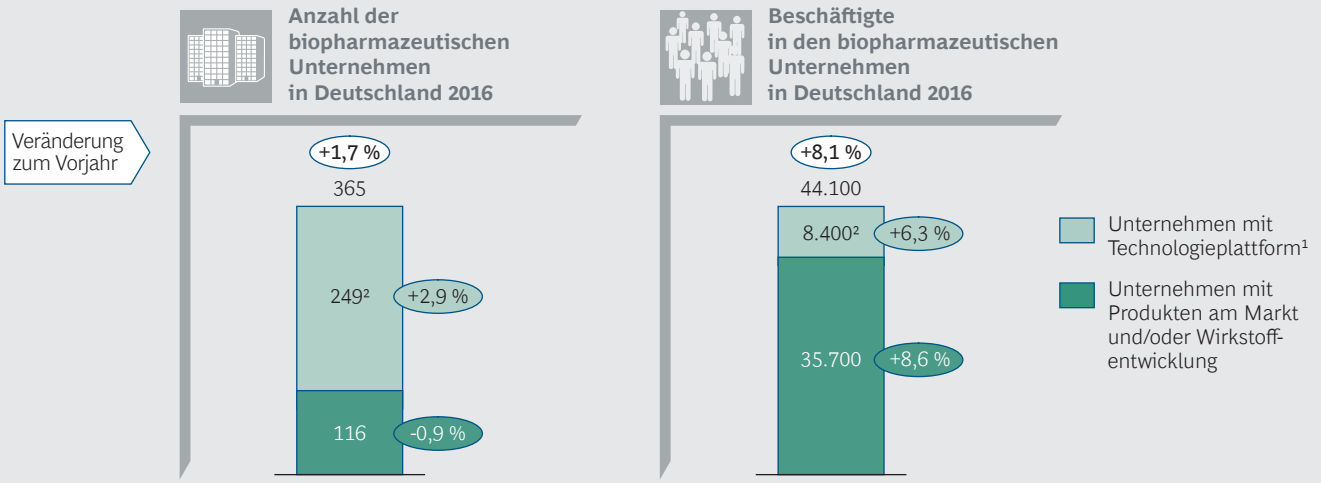
Sinnesorgane mit 9 % Wachstum bzw. zwei zusätzlichen Projekten.

Während die hämatologische Pipeline (ohne hämatologische Onkologie) 2014 mit 16 % noch zweistellig zulegte (vor allem durch Präparate zur Behandlung von Hämophilie A und B), ist 2016 – wie bereits im Vorjahr – ein weiterer Rückgang zu verzeichnen. Dieser ist insbesondere auf die erfolgreiche Zulassung von zwei Produkten zur Behandlung der Hämophilie B zurückzuführen (Abbildung 7).

Gut für den Standort Deutschland: Biopharmazeutische Unternehmen bleiben wichtige Arbeitgeber

In Deutschland waren 2016 insgesamt 365 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie tätig. Darunter befinden sich 116 Unternehmen, die eigene Medikamente entwickeln oder bereits vermarkten – eine Firma weniger als im Vorjahr. Die Zahl der Unternehmen mit Technologieplattformen, zu denen sowohl Dienstleister und Zulieferer als auch Diagnostikahersteller sowie Firmen mit ausschließlich präklinischer Wirkstoffentwicklung zählen, wuchs um 2,9 % von 242 auf 249 (Abbildung 8).

ABBILDUNG 8 | Biopharmazeutische Unternehmen bleiben wichtige Arbeitgeber



[1]Umfasst Firmen mit ausschließlich präklinischer Wirkstoffentwicklung, Dienstleister/Zulieferer sowie Diagnostikahersteller
[2]Veränderte Datenbasis für Unternehmen mit Technologieplattform im Vergleich zum Vorjahr. Den hier gezeigten Werten liegen Zahlen der BIOCOM AG für Unternehmen mit Technologieplattform sowie Diagnostikaentwicklung in der medizinischen Biotechnologie zugrunde – Zahlen gerundet
Quelle: Bureau van Dijk; vfa-Mitgliedsunternehmen; BIOCOM AG; BCG-Analyse

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 rund 44.100 Beschäftigten der forschungsintensiven medizinischen Biotechnologie arbeiten gut 80 % bei den Unternehmen mit Eigenentwicklung. Insgesamt stieg die Zahl der Mitarbeiter in der medizinischen Biotechnologie in Deutschland um 8,1 % an – ein Plus von 3.600 Mitarbeitern im Vergleich zum Vorjahr. Damit konnte der positive Trend des Jahres 2015 bei der Beschäftigtenzahl (+6,7 %) zum Vorteil für den Standort Deutschland weiter ausgebaut werden.

Deutsche Biotech-Branche attraktiv für Investoren

BIOCOM AG

Im Jahr 2016 bewegten sich die Investitionen in deutsche Biotech-Firmen wieder auf einem hohen Niveau, auch wenn mit einer Gesamtsumme von € 505 Mio. im Vergleich zum Rekordjahr 2015 (€ 550 Mio.) keine erneute Steigerung erreicht werden konnte. Dennoch zeichnen die Ergebnisse der biotechnologie.de-Firmenumfrage, die jedes Jahr von der BIOCOM AG auf Basis der Kriterien der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) generiert werden, eine positive Situation der deutschen Biotech-Branche.

Dem BIOCOM-Report zufolge gab es 2016 wieder mehr Finanzierungsrunden im zweistelligen Millionenbereich, und auch das Interesse ausländischer Wagniskapitalgeber wächst – vor allem an Firmen in der medizinischen Biotechnologie, die mit knapp 50 % den Großteil der deutschen Branche darstellen. Zu den Unternehmen mit den größten privaten Finanzierungsrunden im Jahr 2016 gehörten das Immunonkologie-Start-up iOmx Therapeutics AG (€ 40 Mio.), die auf Behandlungsansätze entzündlicher Erkrankungen spezialisierte inflaRx GmbH (€ 31 Mio.), die CureVac AG mit ihrem Fokus auf RNA-basierten Impfstoffen und Therapien (€ 26,5 Mio.) sowie die Antibiotika-Entwickler der Allecra Therapeutics GmbH (€ 22 Mio.). Über die Börse konnten 2016 die MorphoSys AG (€ 115 Mio.) sowie die Probiodrug AG, die Pieris AG und die Biofrontera AG mit jeweils knapp € 15 Mio. das meiste Kapital einwerben.

Mit insgesamt 20 Biotech-Ausgründungen wurden 2016 doppelt so viele Start-ups wie im Vorjahr gezählt, darunter 14 Firmen mit Aktivitäten in der Medizin. Einige dieser jungen Unternehmen (u. a. Immunic oder Aptarion) sind aus bestehenden Biotech-Firmen hervorgegangen.

Laut dem Report zeigt sich die wachsende Bedeutung der Biotechnologie für den Pharmasektor an den steigenden Umsatz- und Mitarbeiterzahlen sowie F&E-Investitionen. Ein Plus verzeichneten nicht nur die Therapieentwickler, sondern auch die 91 Diagnostikfirmen und die 158 auf medizinische Plattformtechnologien spezialisierten Unternehmen. Diese 249 Firmen erwirtschafteten 2016 zusammen einen Umsatz von rund € 2 Mrd. (+8,5 %) und beschäftigten rund 8.400 Mitarbeiter (+6,3 %).

Der vollständige Report als Download:
www.biocom.de/en/germanbiotech2017

Jobs in der Biotechnologie

Die Unternehmen im Bereich der medizinischen Biotechnologie in Deutschland weisen attraktive Arbeitsmöglichkeiten für größtenteils hoch qualifizierte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter wie Laborkräfte und Techniker sowie Akademiker auf. Dabei bieten die Unternehmen auch vielfältige Aus-, Fort- und Weiterbildungsmöglichkeiten – über die klassische Ausbildung hinaus Bachelor-, Master- oder Doktorarbeiten und Postdoc-Positionen sowie zusätzliche Qualifizierungen mittels dualer Studiengänge oder Fernstudiengänge. In diesem Kapitel sprechen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aus Unternehmen der medizinischen Biotechnologie darüber, welchen Weg sie in dem jeweiligen Unternehmen eingeschlagen haben und welche Aspekte der Ausbildung in einem biopharmazeutischen Unternehmen aus ihrer Sicht besonders spannend sind.

Felix Oster
Alter: 18
Ausbildung zum Pharmakanten

"Ich wollte eine Ausbildung im Bereich Chemie absolvieren, so bin ich auf das Berufsbild Pharmakant gestoßen. Mir war schnell klar, dass dieser vielfältige Beruf in einem spannenden Umfeld das Richtige für mich ist. AbbVie bietet mir sehr gute Perspektiven, ich konnte schon unglaublich viel lernen. Anfangs habe ich in der Forschung & Entwicklung an der Schmelzextrusion mitgearbeitet, einem Verfahren, das schwerlösliche Wirkstoffe bioverfügbar macht. Mittlerweile bringe ich meine Erfahrungen in der Produktion ein und entwickle neue Fähigkeiten. Das Tolle ist: Egal in welchem Bereich ich hier arbeite, ich trage dazu bei, Menschen zu helfen."

abbvie

Julia Schwab
Alter: 23
Ausbildung zur Biologielaborantin

"Das Besondere an meiner Ausbildung bei AbbVie war, dass mir viele Möglichkeiten eröffnet wurden, die weit über den Ausbildungsstandard hinausgingen. Wann immer realisierbar, ist man auf meine Lerninteressen eingegangen und hat mich dabei unterstützt, diese abseits des Arbeitsalltags auszuprobieren. In allen Stationen, die ich durchlaufen habe – von der Antikörperforschung bis hin zur Mikrobiologie –, konnte ich eigenverantwortlich Projekte übernehmen und mich vielseitig entwickeln. Nach Beendigung meiner Ausbildung im Sommer freue ich mich auf meine neue Aufgabe in der Qualitätssicherung für biologische Produkte."

abbvie

Axel Wilbertz
Alter: 28
Doktorand

"Als Medizininformatiker arbeite ich in der Biologika-Formulierungsentwicklung bei AbbVie. Unsere Aufgabe ist es, die optimale Formulierung für Antikörper zu finden, damit die Therapie für Patienten wirksamer, sicher und unkompliziert in der Handhabung ist. Mich reizt dabei besonders die interdisziplinäre Verbindung von pharmazeutischer Entwicklung und IT. Da wir immer auf dem aktuellsten Stand der Wissenschaft arbeiten, lerne ich ständig Neues. Ich habe als Werkstudent angefangen, meine Masterarbeit geschrieben und anschließend als Data Scientist gearbeitet. Jetzt kann ich mich wieder weiterentwickeln und meine Promotion bei AbbVie beginnen."

abbvie

Sandra Büttler
Alter: 27
Scientist, ehemalige Bachelorandin und Masterandin

"Der Einsatz von Stammzellen in der Zelltherapie hat mich schon während meines Studiums fasziniert. Dadurch bin ich zu apceth gelangt und auch bis jetzt geblieben. Bei apceth habe ich meine beiden Abschlussarbeiten (B. Sc., M. Sc.) verfasst und wurde anschließend als Wissenschaftlerin in der pharmazeutisch-technischen Entwicklung übernommen. Bisher habe ich vieles gelernt hinsichtlich Analytik und Prozessentwicklung und konnte mich durch die Übernahme neuer Verantwortlichkeiten stetig weiterentwickeln. Damals als Bachelorandin hätte ich nie gedacht, dass ich ein paar Jahre später in demselben Unternehmen das *Upscaling*-Projekt leiten werde."

apceth BIOPHARMA

Madeleine Roll
Alter: 27
Bachelorandin, angehende B. Sc. "Angewandte Biologie für Medizin und Pharmazie"

"Setzt man bereits während der Ausbildung oder des Studiums einen Fuß in die biopharmazeutische Industrie, können wichtige Weichen für den Karriereweg gestellt werden. Meine ersten Erfahrungen mit der Zelltherapie konnte ich nach meiner Ausbildung zur Biologisch-Technischen Assistentin im präklinischen Team von apceth sammeln. Darauf aufbauend entschied ich mich für ein Studium. Jetzt zum Ende meines Bachelorstudiums freue ich mich, mich im Rahmen einer Bachelorarbeit bei apceth eigenständig mit wissenschaftlichen Themen auseinanderzusetzen. Damit habe ich die Chance, an der Entwicklung innovativer Zelltherapeutika mitzuwirken."

apceth BIOPHARMA

Saskia Reimann
Alter: 34

Christina Scholl
Alter: 33

Berufsbegleitender Fernstudiengang "Biologie für Biolaborant/-innen"
an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

"Der Wissenschaftsverlag Springer bietet in Zusammenarbeit mit der Johannes Gutenberg-Universität Mainz das Fernstudium 'Biologie für Biolaborant/-innen' an – eine ideale Chance, um sich beruflich, aber auch persönlich weiterzuentwickeln. Nach vierjähriger Studiendauer wurde uns der Bachelor of Science im Fach 'Molekulare Biologie' verliehen.

Bayer machte es möglich, die zweimonatige Projektarbeit in unseren Arbeitsalltag zu integrieren, und stellte uns den Dozenten für die Vorlesungen – somit wurden wir im praktischen wie im wissenschaftlichen Teil bestmöglich betreut."

BAYER

Corinna Saalwächter
Alter: 23
Biologielaborantin

"Besonders gefreut hat mich die Vielseitigkeit meiner Ausbildung bei Bayer. Schon in den ersten drei Monaten wurde ich auf die verschiedensten Einsatzbereiche vorbereitet. Experimente konnte ich eigenständig durchführen und wurde so bestmöglich für den Laboralltag qualifiziert. Das Konzept meiner Ausbildung ist es, die Bereiche Pharmakologie, Zellkultur, Mikrobiologie, Biochemie, Screening, aber auch Botanik und Phytomedizin möglichst realitätsnah kennenzulernen.

Begeistert hat mich die bedingungslose Wertschätzung und Integration eines jeden Azubis in die verschiedenen Teams; ich konnte mir bestens vorstellen, später dort zu arbeiten."

BAYER

Dr. Simon Fischer
Alter: 31
Postdoctoral Fellowship

"Meine berufliche Ausbildung konnte ich glücklicherweise in Einklang mit meiner Leidenschaft für die Biowissenschaften bringen. Nach der Promotion habe ich mich entschieden, meinen Postdoc bei Boehringer Ingelheim zu absolvieren, da das Unternehmen als Pionier in der biopharmazeutischen Industrie optimale Voraussetzungen bietet, sich aktiv an der Entwicklung von innovativen Medikamenten beteiligen zu können. Die gezielte Förderung von Talenten bei Boehringer Ingelheim habe ich selbst als beispielhaft kennengelernt. Es motiviert mich täglich, zu wissen, dass unsere Arbeit eines Tages kranken Menschen helfen wird, wieder gesund zu werden."

Boehringer Ingelheim

Ludwig Kirmair
Alter: 31
Trainee im Bereich "Marketing & Sales"

"Das Traineeprogramm 'Marketing & Sales' bei Bristol-Myers Squibb hat mir nach dem Studium der Biologie und Molekularen Biotechnologie den Einstieg in die pharmazeutische Industrie ermöglicht. In der Abteilung Onkologie sammele ich nun zwei Jahre lang Erfahrung in verschiedenen Funktionen eines forschenden Biopharma-Unternehmens. Spannend finde ich die wechselnden Arbeitsinhalte und die Zusammenarbeit in fachübergreifenden Teams. Das ermöglicht mir eine konstante Weiterentwicklung und Verantwortung von Anfang an. So kann ich dazu beitragen, dass Innovationen aus der Forschung bei Patienten ankommen."

Bristol-Myers Squibb

Dr. Johanna Schmölders
Alter: 28
Medical Trainee

"Nach dem Medizinstudium an der LMU München und meiner Promotion in der Grundlagenforschung hat mich mein Interesse für die klinische Forschung zu Bristol-Myers Squibb gebracht. Im Medical-Trainee-Programm lerne ich in 18 Monaten unterschiedliche Abteilungen und Indikationen eines forschenden Pharma-Unternehmens kennen – so wechsele ich immer wieder die Perspektive. Ich beschäftige mich mit klinischen Studien und arbeite an der Einführung neuer Medikamente mit. Mich begeistert dabei insbesondere, so den Weg eines Medikaments von der ersten Studie bis hin zur Zulassung mitverfolgen zu können."

Bristol-Myers Squibb

Timo David Becker
Alter: 21
Dualer Student "BWL Health Care Management", DHBW Lörrach

"Nach dem Abitur stand ich vor der Frage: Wie geht es jetzt für mich weiter? Ich habe mich für die Pharmabranche entschieden, weil mir die Gesundheit der Menschen am Herzen liegt und ich das Gefühl habe, hier einen Beitrag leisten zu können. Inzwischen bin ich seit über zwei Jahren Teil von Janssen und sehr glücklich mit meiner Entscheidung. Ich lerne ständig dazu und arbeite dabei mit vielen Menschen aus unterschiedlichen Ländern zusammen. Besonders gefällt mir die aufgeschlossene Art der Mitarbeiter – ob Assistenz oder Business Unit Director, jeder hat ein offenes Ohr für mich und nimmt sich Zeit. Ich freue mich auf meine Zukunft bei Janssen."

janssen

"Ich habe mich nach meinem Schulabschluss für ein duales Studium bei Janssen entschieden, da ich hier einen Beitrag zu einem funktionierenden und zukunftsfähigen Gesundheitssystem leisten kann. An meiner Arbeit gefällt mir besonders, dass ich Theorieinhalte des Semesters während der Praxis bei Janssen direkt in operative Aufgaben umsetzen kann. Dabei erhalte ich tiefe Einblicke in die verschiedenen Abteilungen des Unternehmens und werde in interessante und anspruchsvolle Projekte, z. B. in den Bereichen Marketing, Market Access und Sales, eingebunden. Diese spannende Mischung ist für mich genau das Richtige!"

Constantin Rouven Meyer
Alter: 23
Dualer Student "BWL-Gesundheitsmanagement", DHBW Lörrach

"Als Arzt habe ich mich nach meiner Tätigkeit an einem großen Uniklinikum bewusst für ein Medical-Trainee-Programm der Industrie entschieden. So lerne ich innerhalb von zwei Jahren die zahlreichen Bereiche des Unternehmens kennen, die Arbeitsfelder für Mediziner bieten.

Von Anfang an konnte ich kleinere Projekte, z. B. im Bereich der Forschungsförderung, übernehmen und engagiere mich zurzeit in der Planung einer nicht-interventionellen Studie.

In kurzer Zeit habe ich in dem dynamischen internationalen Umfeld von Pfizer viel gelernt, nicht zuletzt durch Kollegen, die immer ein offenes Ohr für meine Fragen haben."

Dr. Franz Alisch
Alter: 29
Medical Trainee

"Bei Pfizer erhalte ich durch meine Arbeit in der medizinischen Abteilung Einblicke in viele gesundheitswirtschaftliche Projekte – allen voran die Erstellung eines Nutzendossiers vor Markteinführung eines neuen Arzneimittels. Dabei faszinieren mich besonders der Dialog und die Arbeit in abteilungsübergreifenden Teams. Parallel unterstützt mich Pfizer im Rahmen meines berufsbegleitenden Masterstudiums, meine Kompetenzen auf dem Gebiet der Gesundheitsökonomie zu erweitern. Das weiß ich sehr zu schätzen, denn der Austausch zwischen Wissenschaft und Wirtschaft ist für mich eine zentrale Voraussetzung für Innovationen."

Jessica Franke
Alter: 33
Diplom-Kauffrau, Berufsbegleitender Masterstudiengang "Consumer Healthcare" an der Charité, Berlin

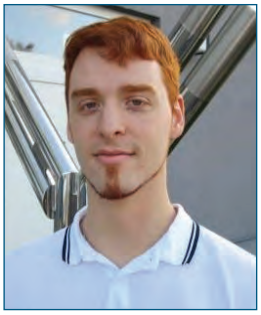
"BWL und Pharmazie? Eine spannende Kombination für Studierende. Pfizer als globales Unternehmen bietet nicht nur interessante Einblicke in die pharmakologische Entwicklung, sondern ist auch ein wichtiger Akteur im Wirtschaftsgeschehen. Während des dualen Studiums kann ich Erlerntes direkt in die Praxis umsetzen und das eigene Potenzial erweitern. Und das sogar auf internationaler Ebene – so habe ich im Sommer die Chance, ein Marketing-Team in London zu unterstützen. Jedem interessierten und engagierten Abiturienten, der eine Herausforderung sucht, empfehle ich ein solches Studium."

Jule Klockgeter
Alter: 21
Duale Studentin "International Business Administration", Hochschule für Wirtschaft und Recht, Berlin

"Nach dem hohen Anteil an Theorie im Studium und Erfahrungen in der Grundlagenforschung war für mich klar, dass meine Begeisterung der anwendungsorientierten Forschung und Entwicklung gilt. Die Biopharmazie kombiniert nicht nur interdisziplinär verschiedenste Naturwissenschaften und die Medizin miteinander, sondern führt diese in dem Ziel zusammen, einen Beitrag zur Gesellschaft zu leisten und Menschen zu unterstützen. Mit dem Ansporn, mich hier motiviert einzubringen, bietet mir die Abschlussarbeit bei Rentschler Biotechnologie die Chance, in einem methodisch vielseitigen, komplexen und fordernden Bereich zu lernen und mich weiterzuentwickeln."

Amelie Höninger
Alter: 25
Masterstudentin "Biomedical Sciences", Hochschule Albstadt-Sigmaringen

Rentschler
THE BIOPHARMA MANUFACTURER



"Spannend fand ich während meiner Masterarbeit bei Sanofi im Upstream Process Development vor allem die Möglichkeit, zum einen eine innovative Technologie mit zu etablieren und zum anderen einen Einblick in die Entwicklungsprozesse eines globalen forschenden Pharma-Unternehmens zu erhalten. Auch die Praktikantentreffen, Stammtische sowie die gemeinsamen Mittagessen, bei denen sich alle Praktikanten, Werkstudenten und Studenten treffen, die bei Sanofi arbeiten, habe ich sehr positiv in Erinnerung."

Markus Leygeber
Alter: 25
Master of Science (Masterarbeit bei Sanofi)

SANOFI

"Seit September 2015 bin ich als kaufmännische Auszubildende bei Sanofi im Bereich Sanofi Genzyme, Specialty Care angestellt. In einem international agierenden Unternehmen wie Sanofi kann ich Kontakte zu Kollegen in anderen Ländern knüpfen. Dies bietet mir für meine persönliche und berufliche Weiterentwicklung die besten Chancen. Ich habe bereits viele Kenntnisse über die Abläufe und Prozesse in der Forschung, Entwicklung und Produktion von Medikamenten gewinnen können. Mir gefällt es, Teil eines Unternehmens zu sein, das kranken Menschen durch innovative Forschung und Entwicklung hilft und entscheidend zu ihrer Lebensqualität beiträgt."

Annika Reis
Alter: 19
Ausbildung zur Fremdsprachenkorrespondentin und Kauffrau für Büromanagement

SANOFI

"Mein Einstieg bei Sanofi Genzyme in Neu-Isenburg als Medical-Marketing-Trainee hätte nicht besser sein können. Gleich von Anfang an wurde mir ein Produkt zur Behandlung einer seltenen Erkrankung zugeteilt. Das Besondere an dieser Aufgabe war, bei Ärzten ein Bewusstsein für diese Erkrankung zu schaffen und sie dafür zu sensibilisieren und auch zu informieren.
Zurzeit bin ich in der Geschäftseinheit Neurologie für den Vertrieb eines hochwirksamen Präparats zur Behandlung von Multipler Sklerose mitverantwortlich. Hier ist es besonders spannend, Stärken des Produkts herauszuarbeiten und es strategisch optimal zu positionieren."

Dr. Friederike Sophie Rossmann
Alter: 31
Trainee Medical-Marketing

SANOFI

Zielgerichtete, individualisierte Therapiekonzepte in der Onkologie

Prof. Dr. Christof von Kalle
Direktor der Abteilung Translationale Onkologie des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen, Heidelberg

Prof. Dr. Michael Baumann
Vorstandsvorsitzender und Wissenschaftlicher Vorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums, Heidelberg

Etwa die Hälfte der deutschen Bevölkerung erkrankt im Laufe ihres Lebens an Krebs. Pro Jahr bedeutet das etwa 500.000 Neuerkrankungen. Durch die rasante Entwicklung der Diagnostik und neuer zielgerichteter, individualisierter Therapiekonzepte in der Onkologie konnte im letzten Jahrzehnt für viele Krebserkrankungen ein deutlich verbessertes Überleben oder zumindest eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten erreicht werden. Weiterentwicklungen molekularer, strahlentherapeutischer und chirurgischer Verfahren – wie etwa der Immuntherapie durch Checkpoint-Blockade – halten Einzug in die Therapie. Alle diese Entwicklungen streben nach Präzision. Die genaue Identifizierung der biologischen Ursachen von Krebserkrankungen als Grundlage für verbesserte Strategien zur Prävention und Früherkennung sowie für verbesserte innovative Therapien ist zentrale Herausforderung für die Wissenschaftler am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ). Damit diese Forschung beim Patienten ankommt, betreibt das DKFZ gemeinsam mit Partnern der Hochschulmedizin translationale Comprehensive Cancer Center (Nationale Centren für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg und Dresden) sowie Translationsplattformen an sieben Partnerstandorten des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK), in denen in maßgeschneiderten Programmen und Studien geforscht und behandelt wird.

Die Komplettsequenzierung des Erbguts eines Tumors erlaubt einen genauen Rückschluss auf die individuellen genetischen Ursachen der Krebserkrankung. Im Heidelberg Center for Personalized Oncology (DKFZ-HIPO) des DKFZ werden derzeit circa 8.000 Genome und Teilgenome pro Jahr sequenziert.

Die Genomsequenzierung wird auch in der NCT/DKTK-MASTER-Studie am NCT genutzt. Im Rahmen des zentrumsweiten Präzisionsonkologie-Programms (NCT-POP) wird in dieser Studie jungen Patientinnen und Patienten mit seltenen onkologischen Erkrankungen eine umfassende genomische Untersuchung des Tumors (Ganzgenom- und Transkriptomsequenzierung, Methylomanalyse) angeboten und die Therapieempfehlung auf Basis des molekularen Tumorprofils stratifiziert. Im Workflow wurden bereits über 560 Fälle im DKTK-weiten molekularen Tumorboard diskutiert, von denen 78 % aufgrund der molekularen Daten eine Empfehlung für eine zielgerichtete Therapie erhalten haben. Bei jedem vierten Patienten führte die Empfehlung dazu, dass die ursprüngliche Therapie überdacht wurde.

An ähnlich auf jeden Patienten individuell maßgeschneiderten Therapien arbeiten die Mitarbeiter des DKFZ und der Translationszentren bei Immuntherapien gegen Krebserkrankungen. Der PD-1-Rezeptor und der Ligand PD-L1 gehören zu den wichtigsten Zielstrukturen der Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren. Erste Medikamente, die diese tumorbedingte Bremse der Immunabwehr aufheben, sind bereits auf dem Markt. Allerdings sprechen nicht alle Patienten, bei denen PD-1 oder PD-L1 im Tumorgewebe nachgewiesen wurde, darauf an. Es gab aber auch bei Patienten mit wenig PD-1/PD-L1-Protein Behandlungserfolge. Wissenschaftler des DKTK der Standorte Berlin, München und Heidelberg haben nun gezeigt, dass sich verschiedene Krebsarten in der Anzahl der PD-1/PD-L1-Genkopien unterscheiden. Genetische Analysen des PD-1/PD-L1-Gens könnten in Zukunft möglicherweise helfen, vorherzusagen, welche Patienten von Checkpoint-Inhibitoren profitieren.

Die Fortschritte in der molekularen Analyse des Erbguts und des Immunsystems haben entscheidend zu neuen, präzisen Therapiekonzepten in der Onkologie beigetragen, die zunehmend eine für den einzelnen Patienten maßgeschneiderte medikamentöse Therapie, Strahlentherapie und möglicherweise auch Operation erlauben. Dies bedeutet für den Patienten größere Heilungschancen oder zumindest eine Verbesserung der Lebensqualität. Hierbei kommt der Digitalisierung, die in zunehmendem Maße von einem Forschungsthema zu einem wesentlichen Element einer patientenfreundlichen Versorgung wird, eine zentrale Bedeutung zu.

KREBS:

VON EINER TÖDLICHEN ZU EINER CHRONISCHEN ERKRANKUNG

In den letzten Jahrzehnten wurden bedeutende Therapiefortschritte in der Onkologie durch Biopharmazeutika erzielt.

Die fünf Säulen der Krebstherapie umfassen Stahl (Operation), Strahl (Bestrahlung), Chemotherapie, zielgerichtete und in jüngster Zeit auch immunonkologische Therapien (Abbildung 9). Sie werden häufig aufeinanderfolgend bzw. in Kombination eingesetzt. Bei der medikamentösen Tumorbehandlung wurde die klassische Chemotherapie mit chemisch-synthetisch hergestellten Wirkstoffen in den frühen 1990er Jahren durch die Antihormontherapie zur Behandlung von Brust- und Prostatakrebs ergänzt. Darauf folgte mit der Zulassung des ersten monoklonalen Antikörpers (Rituximab) in einer Krebsindikation im Jahr 1998 ein weiterer Meilenstein. Waren frühere Ansätze, insbesondere die Chemotherapie, relativ unspezifisch (Chemotherapeutika töten generell sich schnell teilende Zellen, ob es sich um gesunde oder um Krebszellen handelt), so brachten die monoklonalen Antikörper eine Welle zielgerichteter Therapien hervor: Krebszellen werden nun gezielt durch Antikörper angegriffen und vernichtet, gesunde Zellen werden großenteils verschont. Dabei ersetzen die meisten Antikörper nicht die vorherigen Therapieoptionen, sondern ergänzen diese sinnvoll. Häufig wird immer noch zuerst der Tumor chirurgisch entfernt, gefolgt von einer Kombination aus Chemo- und Antikörpertherapie (nur wenige Antikörper sind zur Monotherapie bei Krebsbehandlungen zugelassen). Auch die Strahlentherapie wird nach wie vor durchgeführt.

Abbildung 9 | Erweiterung der Therapieoptionen in der Onkologie: Die fünf Säulen der Krebstherapie

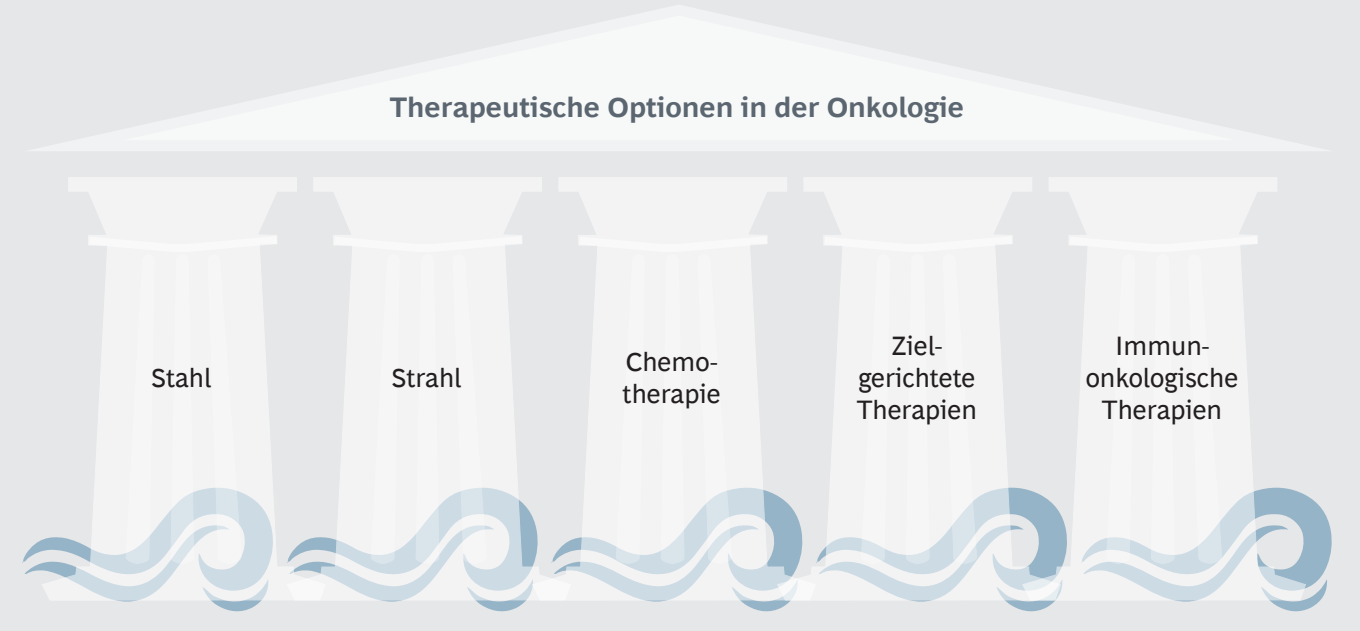


Tabelle 2 | Übersicht über in Deutschland zugelassene Biopharmazeutika in der Onkologie

	Erst-zulassung	Wirkstoff	Indikation bei Erstzulassung	Target
Krebs-medikamente	1987	Interferon alfa-2a	Blut- und Hautkrebs	Tumorzellen
	1989	Aldesleukin	Nierenzellkrebs	Immunzellen
	1998	Rituximab	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)	CD20
	1999	Tasonermin	Weichgewebesarkom	Tumorzellen
	2000	Trastuzumab	Brustkrebs	HER2
	2000	Interferon alfa-2b	Blut- und Hautkrebs	Tumorzellen
	2004	Cetuximab	Darmkrebs	EGFR
	2004	Ibritumomab Tiuxetan	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)	CD20
	2005	Bevacizumab	Darmkrebs	VEGF
	2007	Panitumumab	Darmkrebs	EGFR
	2010	Ofatumumab	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)	CD20
	2011	Denosumab	Knochenmetastasen	RANK-Ligand
	2011	Ipilimumab	Melanom	CTLA-4
	2012	Brentuximab Vedotin	Hodgkin-Lymphom und anaplastisches großzelliges Lymphom	CD30
	2013	Aflibercept	Darmkrebs	VEGF
	2013	Pertuzumab	Brustkrebs	HER2
	2013	Trastuzumab Emtansin	Brustkrebs	HER2
	2014	Obinutuzumab	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)	CD20
	2014	Ramucirumab	Magenkrebs	VEGFR-2
	2015	Blinatumomab	Akute lymphatische Leukämie (ALL)	CD19, CD3
	2015	Dinutuximab	Hochrisiko-Neuroblastom	GD2
	2015	Nivolumab	Melanom, fortgeschritten	PD-1
	2015	Pembrolizumab	Melanom, fortgeschritten	PD-1
	2015	Talimogen laherparepvec	Melanom	Melanomzellen
	2016	Asparaginase	Akute lymphatische Leukämie (ALL)	Tumorzellen
	2016	Daratumumab	Multiples Myelom	CD38
	2016	Elotuzumab	Multiples Myelom	CD319
	2016	Necitumumab	Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (NSCLC; EGFR-positiv)	EGFR
	2016	Olaratumab	Weichteilsarkom	PDGF-R alpha
Krebs-begleit-therapien	1991	Filgrastim[1]		
	1993	Lenograstim		
	1997	Epoetin[1]		
	2001	Rasburicase		
	2002	Pegfilgrastim		
	2010	Denosumab		
	2013	Lipegfilgrastim		
	2016	Allogene T-Zellen		
Biopharma-zeutische Impfstoffe zur Krebs-prävention	1987	HepB-Impfstoff[2]	Prävention von Leberkrebs	
	2006	HPV-Impfstoff (4 Antigene)	Prävention von Gebärmutterhalskrebs	
	2007	HPV-Impfstoff (2 Antigene)	Prävention von Gebärmutterhalskrebs	
	2015	HPV-Impfstoff (9 Antigene)	Prävention von Gebärmutterhalskrebs	

[1]Mehrere Biopharmazeutika mit diesem Wirkstoff zugelassen
[2]Weitere Hepatitis-B-Impfstoffe allein und in Kombination später zugelassen
Quelle: BCG-Analyse

Rituximab als erstem monoklonalen onkologischen Antikörper folgten eine ganze Reihe weiterer bahnbrechender Entwicklungswellen: Gezielte Signalinhibitoren werden unter anderem zur Behandlung von Brustkrebs (Trastuzumab und Pertuzumab) oder Darmkrebs (Cetuximab und Panitumumab) eingesetzt, um die Signalwege zu unterbrechen, welche die Krebszellen zur Vermehrung brauchen. Eine weitere Entwicklungswelle, die Antiangiogenese, basiert auf dem Prinzip, dem wachsenden Tumor die Nährstoffversorgung abzuschneiden, indem die Ausbildung von Blutgefäßen zur Versorgung des Tumors verhindert wird (z. B. mit Hilfe des monoklonalen Antikörpers Bevacizumab oder des Fusionsproteins Aflibercept). Auch werden gänzlich neue zielgerichtete Ansätze verfolgt wie bi- bzw. multispezifische Antikörper, glykomodifizierte Antikörper, Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs), mRNA- und DNA-basierte Ansätze, onkolytische Viren oder Zelltherapien (s. S. 38 ff).

In jüngster Zeit etablieren sich zunehmend immunonkologische Therapien als fünfte Säule. Hierbei greift das Medikament die Tumorzellen nicht direkt an, sondern aktiviert das körpereigene Immunsystem, die Krebszellen zu attackieren. Dadurch entwickelt das Immunsystem zum einen ein immunologisches Gedächtnis, so dass es den Tumor langfristig bekämpfen kann, zum anderen kann es sich auch an Veränderungen der Tumorzellen adaptieren, so dass der Krebs nachhaltig in Schach gehalten werden kann (s. S. 31 ff).

Insgesamt wurden seit den 1980er Jahren 29 Biopharmazeutika – davon drei Viertel monoklonale Antikörper – mit einer Erstindikation zur Krebsbehandlung zugelassen (Tabelle 2 oben), die aus der modernen Krebstherapie nicht mehr wegzudenken sind. Die wachsende Bedeutung der Biopharmazeutika für die Onkologie wird zudem durch zehn Zulassungen allein in den letzten zwei Jahren unterstrichen. Auch für den Bereich der chemisch-synthetischen Onkologika waren 2015 und 2016 zulassungsstarke Jahre (jeweils sechs Arzneimittel mit neuem Wirkstoff).

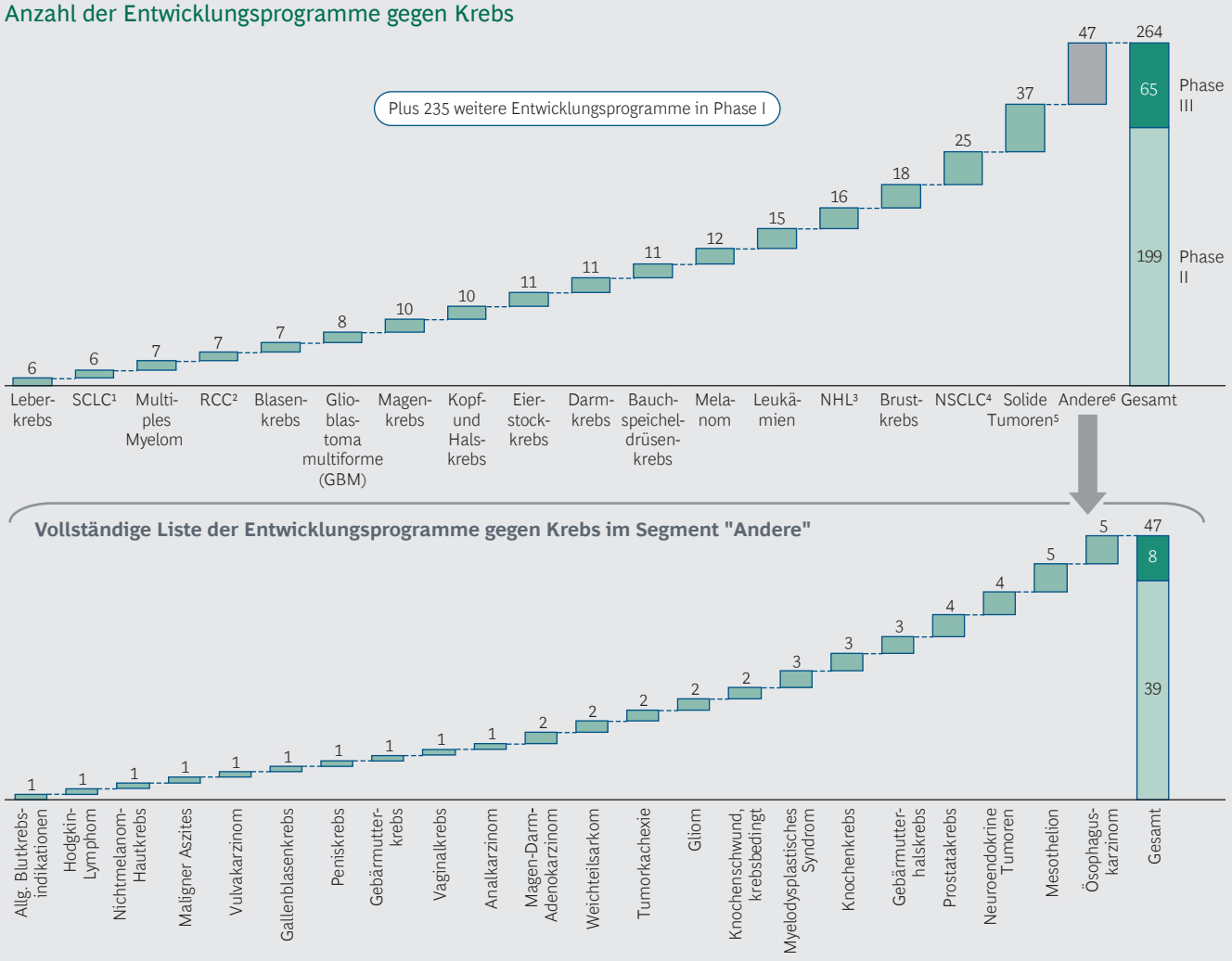
Zudem ist die biopharmazeutische Onkologie-Pipeline mit insgesamt 264 Entwicklungsprogrammen in Phase II und III sowie 235 weiteren Entwicklungsprogrammen in Phase I plus vielen klinischen Prüfungen zu Zulassungserweiterungen (Weiterentwicklungen bereits zugelassener Medikamente) gut gefüllt (Abbildung 10). Biopharmazeutika werden zur Behandlung der unterschiedlichsten Krebsformen entwickelt. Somit könnte künftig auch Patienten, die an weniger häufigen Krebsarten leiden, mit neuen Behandlungsoptionen geholfen werden.

Neben der direkten Krebsbehandlung finden Biopharmazeutika auch als Krebsbegleittherapie Anwendung (Tabelle 2 mittig). So tötet eine Chemotherapie unspezifisch sich schnell teilende Zellen – Tumorzellen ebenso wie z. B. Zellen des blutbildenden Systems. Durch die Verabreichung von Wachstumsfaktoren wie Erythropoetin (Epoetin) oder Filgrastim wird die Bildung neuer Blutzellen angeregt. Insbesondere durch Filgrastim wird die Immunschwäche schneller überwunden, die mit einer intensiven Chemotherapie einhergehen kann. Der Antikörper Denosumab wirkt bei Patienten mit Knochenmetastasen unterstützend, indem er Knochenbrüche und weitere skelettale Komplikationen verhindern hilft. Durch diese Krebsbegleittherapien wird zwar der Krebs nicht direkt bekämpft, den Patienten geht es aber gesundheitlich besser, was die planmäßige Fortführung der Behandlung positiv beeinflusst bzw. erst ermöglicht.

Erst in den letzten Jahrzehnten wurde nachgewiesen, dass Viren bei Menschen auch Krebs hervorrufen können. Aufgrund dieser Erkenntnis gibt es inzwischen die ersten biopharmazeutischen Impfstoffe zur Krebsprävention (Tabelle 2 unten). Der erste Impfstoff dieser Art schützt vor Hepatitis-B-Infektionen und kann die spätere Entwicklung von Leberkrebs verhindern. Professor Harald zur Hausen entdeckte in den 1980er Jahren, dass humane Papillomviren (HPV) Gebärmutterhalskrebs und einige weitere Krebsarten auslösen können. Im Jahr 2006 wurde der erste Impfstoff gegen HPV zur Prävention insbesondere von Gebärmutterhalskrebs zugelassen, nur ein Jahr darauf ein zweiter und später noch ein dritter mit erweiterter Abdeckung der HPV-Stämme.

Abbildung 10 | Entwicklungsprogramme für Biopharmazeutika decken ein sehr breites Spektrum an Tumorerkrankungen ab

Anzahl der Entwicklungsprogramme gegen Krebs



[1]Kleinzelliger Lungenkrebs [2]Nierenzellkarzinom [3]Non-Hodgkin-Lymphom [4]Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs [5]Nicht näher spezifizierte solide Tumoren [6]Indikationen mit fünf oder weniger Entwicklungsprogrammen

Anmerkung: Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Prüfungen von in Deutschland tätigen Unternehmen

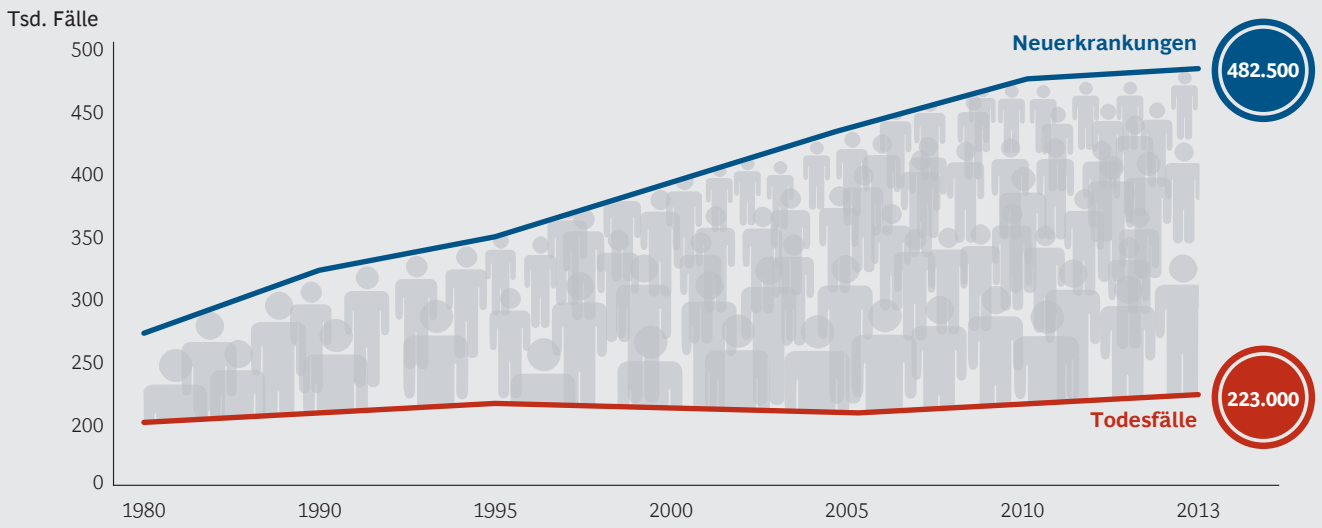
Quelle: EvaluatePharma; Citeline's Pharmaprojects Pipeline Service, Januar 2017; BCG-Analyse

All diese Entwicklungen haben dazu geführt, dass Krebs heutzutage nicht mehr notwendigerweise ein Todesurteil ist; vielmehr gelingt es zunehmend, Krebs von einer tödlichen zu einer chronischen Erkrankung werden zu lassen. So blieb die Zahl der krebsbedingten Todesfälle in den letzten 40 Jahren mit ca. 200.000 pro Jahr nahezu konstant, während die Zahl der Neuerkrankungen im gleichen Zeitraum aufgrund der demografischen Entwicklung um gut 75 % auf knapp 500.000 pro Jahr anstieg (Abbildung 11).

Ein ähnliches Bild ergibt sich für die 5-Jahres-Überlebensraten bei vielen Krebsarten, die sich im Vergleich zu den 1970er Jahren deutlich verbessert haben (Abbildung 12).

Seit Mitte der 1980er Jahre sind für die meisten Krebsarten die Sterberaten gesunken – mit Ausnahme von Bauchspeicheldrüsenkrebs bei Männern und Frauen und Lungenkrebs bei Frauen. Durch veränderte Lebensgewohnheiten (steigender Tabakkonsum seit den 1950er Jahren bei Frauen) ist Lungenkrebs bei Frauen mittlerweile – nach Brustkrebs – die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache; und es gibt Prognosen, nach denen Lungenkrebs bei Frauen sogar bald die häufigste krebsbedingte Todesursache sein könnte.

Abbildung 11 | Neuerkrankungen steigen – Todesfälle aber nicht

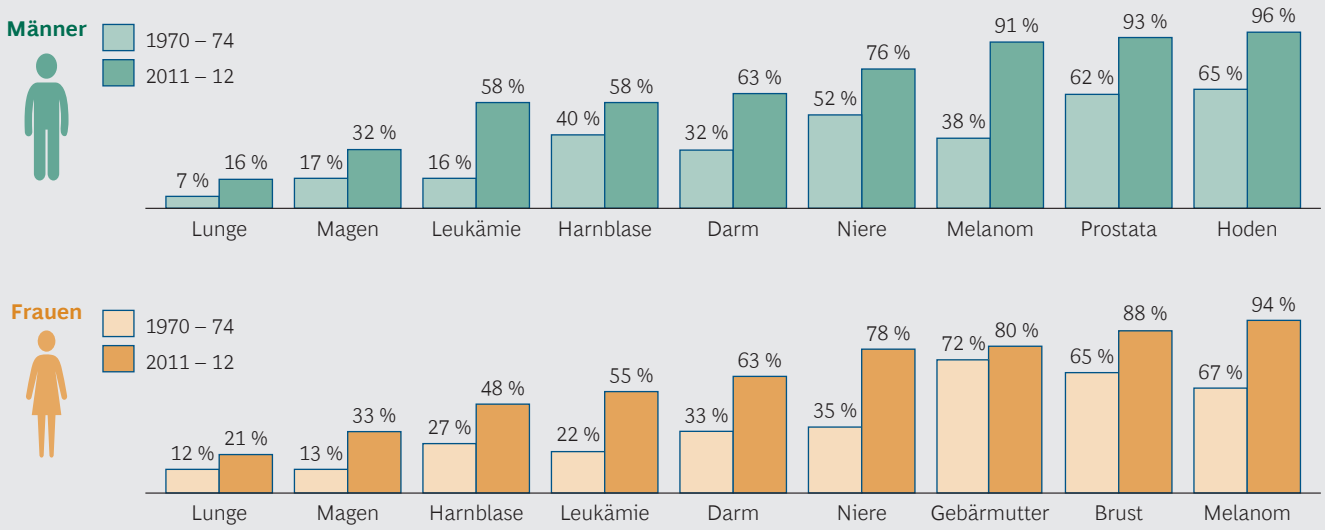


Quelle: *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*, Robert Koch-Institut

Innovative Arzneimittel und hier insbesondere auch Biopharmazeutika haben signifikant zur Verbesserung der Überlebensraten von Krebspatienten beigetragen. Förderlich sind zudem auch verbesserte Aufklärungs- und Präventionsmaßnahmen, z. B. die Veränderung des Lebensstils (weniger Rauchen, mehr Bewegung, gesündere Ernährung) oder Impfungen (z. B. gegen Hepatitis B und HPV). Ebenso wichtig ist das Screening bzw. frühzeitige Erkennen einer möglichen Krebserkrankung durch Vorsorgeuntersuchungen oder genetische Tests wie z. B. bei Darm-, Brust- oder Prostatakrebs. Durch Prävention kann also die Entstehung einiger Krebsarten verhindert und durch frühzeitige Diagnostik und innovative Arzneimittel können die Überlebensraten erhöht werden.

Anhand einiger Beispiele soll im Folgenden der wichtige Beitrag von Biopharmazeutika zur Krebsbekämpfung aufgezeigt werden.

Abbildung 12 | 5-Jahres-Überlebensraten bei vielen Krebsarten in Deutschland seit 1970 signifikant gestiegen



Quelle: *Krebs in Deutschland 2011/2012*, 10. Ausgabe, 2015, Robert Koch-Institut

Strukturen für eine "Wissen generierende" onkologische Versorgung erforderlich

Bild: © Georg Roither

Dr. Johannes Bruns
Generalsekretär
der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Die Behandlung von Krebs stellt unverändert eine der größten medizinischen Herausforderungen dar. Zurzeit erkranken etwa 500.000 Menschen jährlich in Deutschland an Krebs. Trotz erheblicher Fortschritte versterben noch immer 40 bis 50 % aller neu diagnostizierten Patienten an dieser Erkrankung. Das zunehmende Wissen über die molekularen Details von Tumoren eröffnet zwar grundsätzlich die Möglichkeit zur personalisierten Behandlung der Patienten. Doch die bisher bekannten Krebsarten sind keine einheitliche Entität, sondern viele unterschiedliche Erkrankungen, die verschiedene Ansatzpunkte für eine gezielte Behandlung bieten. Diesen rasanten Wandel kann man sehr gut am Beispiel des Lungenkarzinoms ablesen: Wurden bis vor kurzem kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom unterschieden, sind es mittlerweile mindestens zwei Dutzend genetisch unterschiedliche Entitäten mit jeweils unterschiedlichen Behandlungsoptionen.

Für den Arzt ist der rasche und sichere Transfer neuer onkologischer Verfahren und Therapiemaßnahmen in die Versorgung eine große Herausforderung. Denn zum Zeitpunkt ihrer Einführung liegen meist nur sehr wenige Informationen darüber vor, wie sie sich im Versorgungsalltag bewähren. Ein Beispiel soll verdeutlichen, mit welchen Unsicherheiten Ärzte konfrontiert sind. 2017 hat die Europäische Arzneimittelbehörde das erste Biosimilar für das Krebsmedikament Rituximab in Europa zugelassen. Insbesondere die Kostenträger erhoffen sich von solchen Biosimilars einen Beitrag zur Senkung der hohen Kosten in der Krebstherapie. Für ihre Zulassung genügt, anders als bei den Referenzarzneimitteln, ein reduziertes Studienprogramm. Ist die Wirksamkeit und Sicherheit eines Biosimilars für eine Indikation nachgewiesen, gilt die Zulassung auch für die anderen Indikationen des Referenzarzneimittels, ohne dass dafür weitere Studien durchgeführt werden müssen. Doch bedingt durch den komplexen Produktionsprozess sind Biosimilars ihrem Referenzarzneimittel zwar ähnlich, aber keineswegs identisch – darin unterscheiden sie sich von Generika. Fraglich ist, ob die Zulassungsdaten für die umfassende Beurteilung der Produktsicherheit ausreichen: Kann man Dosierung, Behandlungsdauer und Anwendungsgebiet ohne Weiteres extrapolieren? Experten fordern deshalb Postzulassungsstudien und eine flächendeckende Dokumentation des Biosimilar-Einsatzes.

Es ließen sich noch viele andere Beispiele anführen: Bedarf an Wissen aus dem Versorgungsalltag besteht nicht nur beim Einsatz neuer Krebsmedikamente, sondern auch bei neuen OP-Verfahren oder diagnostischen Tools. Wir brauchen dringend eine bessere Vernetzung von Forschung und Behandlung. Dazu ist eine forschungsbasierte und "Wissen generierende" Versorgung notwendig.

Leider fehlen in Deutschland die entsprechenden Strukturen. Zu diesem Schluss kommt auch ein Positionspapier, das kürzlich von Bundestagsabgeordneten und Vertretern von Krankenkassen, Ärzteschaft, Wissenschaft sowie Patientenorganisationen vorgestellt wurde.[1] Um die vorhandenen Wissenslücken schneller zu schließen, wird darin vorgeschlagen, den Zugang zu Innovationen in der Tumortherapie künftig über sogenannte translationale Tumorboards zu gewähren. Diese kooperieren beim Einsatz der Innovation eng mit den betreuenden Ärzten und verpflichten sich zur Dokumentation der Behandlungsdaten in klinischen Krebsregistern. Von dort können die Daten in anonymisierter Form für Forschungszwecke und für die Patientenversorgung abgerufen werden.

Ein solches Modell würde die Etablierung von Innovationen in der Krebsversorgung deutlich schneller und sicherer machen. Wären der Patientennutzen und die Produktsicherheit weiterer Therapiemöglichkeiten wie der Biosimilars durch Versorgungsdaten belegt, dann hätte auch das Argument, es gehe hier doch nur um eine Ökonomisierung der Medizin, keine Grundlage mehr. Ich hoffe deshalb sehr auf einen Ansatz zur Wissen generierenden onkologischen Versorgung.

[1] AG Zukunft der Onkologie, Positionspapier zur "Wissen generierenden onkologischen Versorgung", abrufbar unter www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft/gesundheitspolitik/politische-stellungnahmen.html

Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und chronisch lymphatische Leukämie (CLL)

Rituximab wird in Kombination mit Chemotherapie verwendet. Der Antikörper bindet an das Protein CD20 auf der Oberfläche von (malignen) B-Zellen (Immunzellen, die für die Bildung von Antikörpern verantwortlich sind) und induziert deren Absterben. Seit der Einführung von Rituximab ging die Sterblichkeit bei NHL in den USA um ca. 25 % zurück. Bei CLL betrug die Überlebensdauer ohne Fortschreiten der Krankheit vor 2004 mit der damaligen Standardbehandlung nur 11,1 Monate; Rituximab verlängerte diese Zeit auf 15,2 Monate (2009) und Obinutuzumab, ein glykomodifizierter Antikörper ebenfalls gegen CD20, auf 26,7 Monate (2014).

Darmkrebs

Durch die Kombination etablierter und innovativer Therapien hat sich das Überleben von Darmkrebspatienten von weniger als sechs Monaten vor 1990 auf über 30 Monate heutzutage verbessert (Abbildung 13).

Das Chemotherapeutikum 5-Fluorouracil (5-FU), das die DNA-Synthese hemmt, hat die Darmkrebstherapie in den 1990er Jahren revolutioniert. Es folgten Forschungserfolge in Form von Kombinationstherapien von 5-FU mit anderen chemisch-synthetischen Molekülen, die das Überleben auf bis zu ca. 21 Monate erhöhten.

Die Ergänzung dieser Chemotherapiekombination durch die in den 2000er Jahren neu zugelassenen Biopharmazeutika (Cetuximab, Bevacizumab, Panitumumab und Aflibercept) führte schließlich zu Überlebensraten von über 30 Monaten.

Hautkrebs

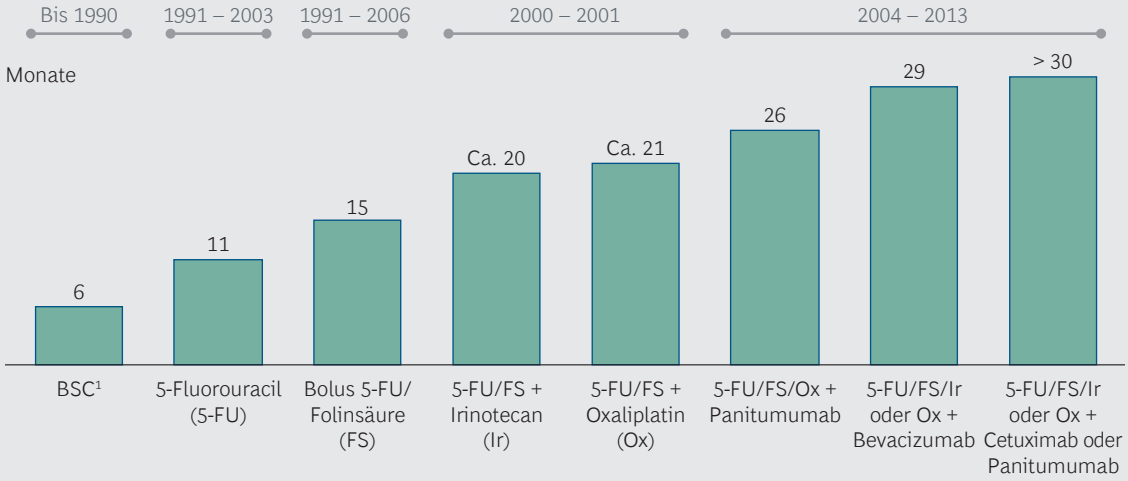
Auch bei Hautkrebs gab es deutliche Verbesserungen beim medianen Überleben von ca. fünf Monaten Anfang der 1980er Jahre auf heute mehr als zwei Jahre (Abbildung 14).

Dabei konnten die größten Fortschritte durch die Einführung des Immunonkologikums Ipilimumab (2011), eines Antikörpers gegen das Zelloberflächenprotein CTLA-4, erzielt werden. Außerdem wurden in den Folgejahren (2012 – 2015) mehrere chemisch-synthetische Arzneimittel zugelassen, die Proteine hemmen, welche für das Überleben der Hautkrebszellen notwendig sind. Diese trugen zu einem zusätzlichen Anstieg der Überlebensdauer bei. 2015 erhielten zwei weitere monoklonale Antikörper (die Immunonkologika Pembrolizumab und Nivolumab) sowie ein onkolytisches Virus (Talimogen laherparepvec) die Zulassung. Durch diese neuen therapeutischen Optionen konnte das mediane Überleben auf über zwei Jahre erhöht werden.

Die hier erwähnten Beispiele stellen nur eine kleine Auswahl dar. Sie zeigen jedoch deutlich, welch wichtigen Beitrag Biopharmazeutika zur Krebsbekämpfung leisten und wie sie Patienten bereits geholfen haben. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse und kontinuierliche Investitionen in

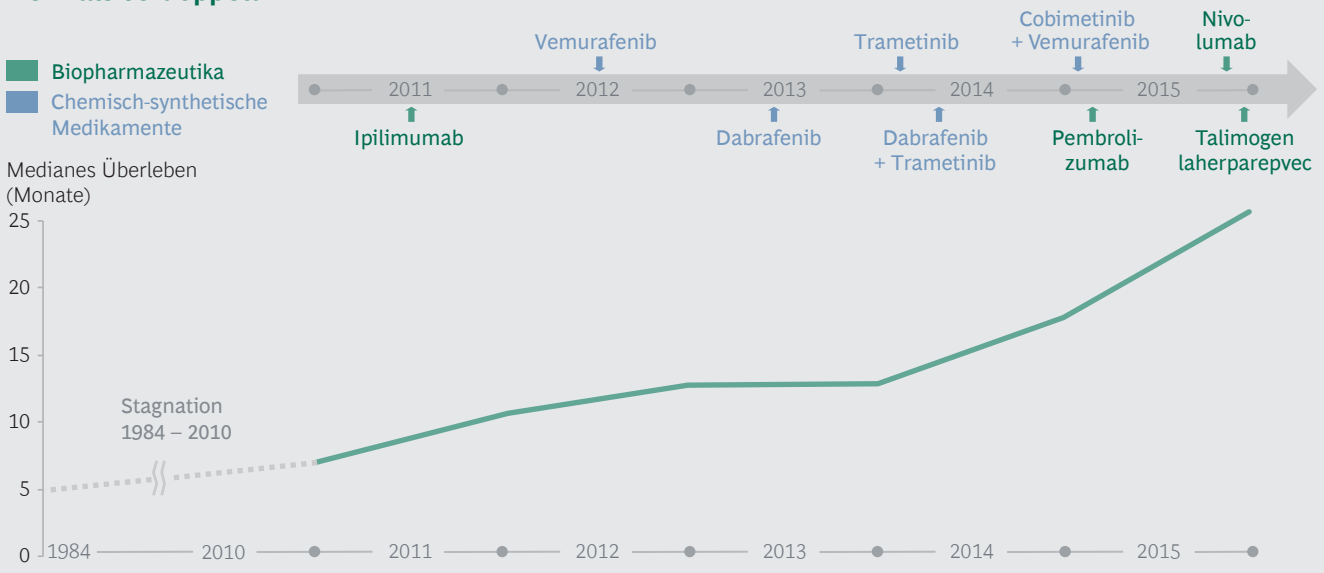
ABBILDUNG 13 | Forschungserfolge verlängern das Überleben bei Darmkrebs

Die Kombination von etablierten und innovativen Therapien verlängert das mediane Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem Darmkrebs auf mehr als zwei Jahre



[1]BSC: Best Supportive Care
Quelle: Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med. 2005 Feb 3;352(5):476-87
Cunningham D et al. Colorectal cancer. Lancet. 2010 Mar 20;375(9719):1030-47

Abbildung 14 | Beispiel metastasierter Hautkrebs: Überlebenszeitraum in den letzten zehn Jahren mehr als verdoppelt



Quelle: Robert C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011 Jun 30;364(26):2517-26
Robert C et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):320-30
Tas F. Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors. J Oncol. 2012;2012:647684

die klinische Entwicklungspipeline dürften zu neuen Biopharmazeutika zur Erweiterung des Therapiespektrums führen. So könnte Krebs immer häufiger von einer tödlichen zu einer chronischen Erkrankung werden. Einige dieser Neuentwicklungen werden in den folgenden Kapiteln vorgestellt.

Deutschland ist ein wichtiger Onkologie-Standort mit Ausbaupotenzial

Viele global tätige Firmen unterhalten onkologische Forschungs- und Entwicklungszentren in Deutschland, wie beispielsweise Bayer in Berlin, Köln und Wuppertal, Roche in Penzberg, Amgen in München, AbbVie in Ludwigshafen oder Merck in Darmstadt. Aber auch viele jüngere Biotech-Unternehmen haben onkologische Forschungslabore in Deutschland, wie z. B. Affimed, apceth, Apogenix, BioNTech, CureVac, Evotec, Glycotope, Heidelberg Pharma, Immatics, Medigene, Mologen, MorphoSys, Noxxon, Pieris oder Wilex.

Fast alle der zuvor erwähnten Biopharmazeutika wurden zudem auch in Deutschland klinisch entwickelt. Die globale Konkurrenz um die Durchführung klinischer Prüfungen ist groß. Deutschland muss darauf achtgeben, seine gute Position (weltweite Nummer 2 bei von Firmen durchgeführten klinischen Prüfungen) auch künftig zu halten. So werden z. B. einige klinische Prüfungen schon seit Längerem nicht mehr in Deutschland durchgeführt, da die Genehmigungszeiten beim Thema Strahlenschutz bisher nur schwierig zu kalkulieren sind.

Nach vielen Jahren dieser für den Standort Deutschland und für die Patienten schädlichen Gemengelage wurde inzwischen ein Strahlenschutzgesetz auf den Weg gebracht, das ab Ende 2018 Abhilfe schaffen dürfte, auch wenn noch weiterer Änderungsbedarf besteht.

Im Hinblick auf wissenschaftliche Veröffentlichungen in der Onkologie gehört Deutschland – zusammen mit den USA, Japan, China und Großbritannien – zu den Top-5-Nationen in Bezug auf Zahl und Ansehen der Publikationen. Jedoch fehlt es in Deutschland gerade im Vergleich zu den USA an Firmengründungen, um wissenschaftliche Erkenntnisse aus der akademischen Landschaft in Produkte umzusetzen. Begründet ist diese Zurückhaltung zum Teil in einer höheren Risikoaversion deutscher Forscher, vor allem aber fehlt es an ausreichenden Finanzmitteln. Hier ist die Politik gefordert, die Rahmenbedingungen weiter zu verbessern, damit mehr Ideen aus deutschen Universitäten den Weg über Start-ups in Produkte und zu den Patienten finden.

BIOPHARMAZEUTIKA:

NEUE THERAPIEKONZEPTE IN DER ONKOLOGIE

Die forschenden Pharma- und Biotech-Firmen investieren kontinuierlich und intensiv in die onkologische Forschung und verfolgen dabei auch gänzlich neue Ansätze. Im Folgenden werden einige dieser Ansätze ausführlicher beschrieben: Immunonkologie, neue Ansätze für Kombinationstherapien, Therapien, die auf neuen oder verbesserten Antikörperformaten basieren, sowie auf neuen Wirkstoffklassen basierende Therapien.

Immunonkologie

Im Mai 2015 erhielt der ehemalige US-Präsident Jimmy Carter die Diagnose Hautkrebs im Endstadium mit Metastasen in Gehirn und Leber. Vor einigen Jahren wäre diese Diagnose sein Todesurteil gewesen, und er hätte wahrscheinlich nur noch wenige Monate zu leben gehabt. Doch bereits im Dezember 2015 verkündete der Ex-Präsident, er sei krebsfrei – dank eines neuen Immunonkologikums gegen Hautkrebs. Und Jimmy Carter ist kein Einzelfall – immer mehr Krebspatienten profitieren von neuen Therapiemöglichkeiten. Bei den Krebspatienten, die auf die neuen Immunonkologika ansprechen, hält die Wirkung oft lange an, und es kommt nur selten oder erst nach mehreren Jahren zu einem Rückfall.

Was ist das Besondere an Immunonkologika? Sie greifen die Krebszellen nicht direkt an, sondern helfen dem Immunsystem, den Krebs zu bekämpfen. Tumorzellen sind nämlich in der Lage, das Immunsystem zu bremsen und somit ihrer Vernichtung zu entgehen. Checkpoint-Inhibitoren zählen zu den Immunonkologika. Sie können Proteine auf der Tumorzelloberfläche blockieren, so dass die Tumorzelle "demaskiert" und wieder vom Immunsystem erkannt und angegriffen werden kann – sie lösen quasi die Bremsen des Immunsystems. Andere Zielstrukturen für Checkpoint-Inhibitoren befinden sich auf der Oberfläche von T-Zellen und vermitteln diesen das Startsignal für einen Angriff auf den Tumor – sie geben bildlich gesprochen Gas.

Das Immunsystem spielt eine wichtige Rolle bei der Krebsbekämpfung. Im Körper patrouillieren kontinuierlich T-Zellen auf der Suche nach veränderten Zellen, also solchen, die infiziert oder entartet sind. Checkpoint-Proteine ("Kontrollpunkt"-Proteine) üben eine bedeutsame Kontrollfunktion über das Immunsystem aus und verhindern, dass das Immunsystem den eigenen Körper angreift. Eine Vielzahl möglicher Checkpoint-Zielstrukturen wurde bisher entdeckt, wobei im Rahmen dieses Reports einige ausgewählte biopharmazeutische Ansätze ausführlicher beschrieben werden.

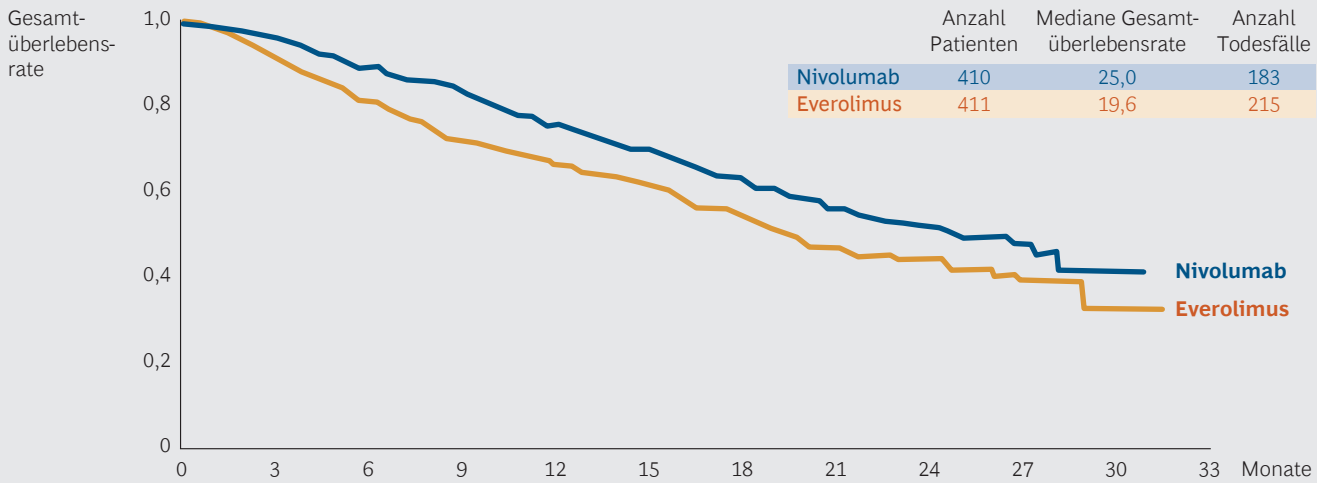
Ende Dezember 2016 waren in Deutschland bzw. der EU drei Checkpoint-Inhibitoren zugelassen, alle drei monoklonale Antikörper: Ipilimumab (2011), Nivolumab (2015) und Pembrolizumab (2015). Nivolumab und Pembrolizumab hemmen PD-1 (Programmed cell death protein 1) – ein Checkpoint-Protein, das auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird. Bindet es an seinen Liganden (PD-L1 oder PD-L2), kommt es zum Absterben der entsprechenden T-Zellen. Exprimieren Tumorzellen PD-L1 oder PD-L2, können sie dem Angriff des Immunsystems entkommen. Binden aber Nivolumab oder Pembrolizumab an PD-1, kann dieses nicht mehr mit den Liganden auf den Tumorzellen interagieren, und die T-Zellen können den Tumor angreifen.

In Deutschland bzw. der EU war Nivolumab Ende 2016 zur Behandlung bestimmter Patienten mit folgenden vier Krebsarten zugelassen: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), Nierenzellkarzinom, Melanom und Hodgkin-Lymphom. Beispielhaft wird im Folgenden die Wirkung von

Nivolumab beim Nierenzellkarzinom beschrieben – der häufigsten Form von Nierenkrebs. Die Krankheit tritt meist erst im späten Lebensabschnitt (> 65 Jahre) auf; Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Wird die Krankheit rechtzeitig erkannt, sind die Heilungschancen durch Entfernen der Niere sehr gut; im fortgeschrittenen Stadium (bei Metastasierung) verschlechtert sich jedoch die 5-Jahres-Überlebensrate dramatisch.

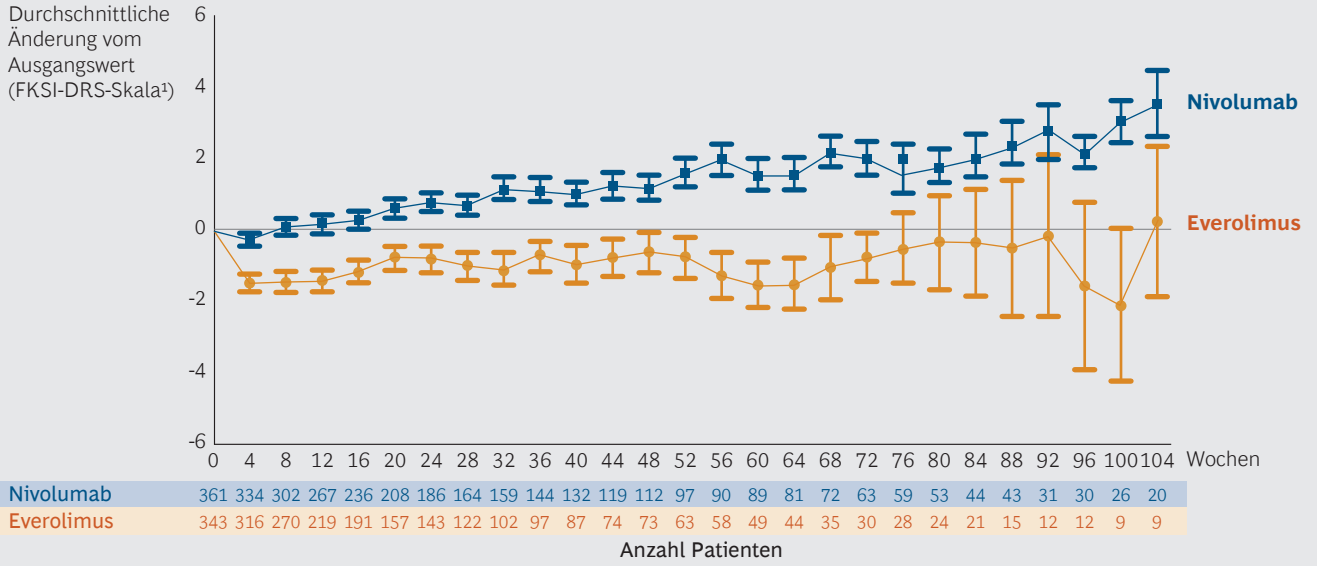
Die Zulassung von Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms beruht auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie CheckMate 025 mit 821 Patienten in 146 Onkologiezentren in 24 Ländern. In dieser Studie wurde Nivolumab mit Everolimus, der gegenwärtigen Standardtherapie, verglichen. Mit Nivolumab behandelte Patienten erzielten eine mediane Gesamtüberlebenszeit (primärer Endpunkt) von 25,0 Monaten im Vergleich zu 19,6 Monaten bei Everolimus (Abbildung 15). Die mit Nivolumab

ABBILDUNG 15 | Nivolumab erhöht Gesamtüberleben bei Nierenkrebs um über fünf Monate



Quelle: Motzer RJ et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1803-13

ABBILDUNG 16 | Nivolumab verbessert Lebensqualität bei Nierenkrebspatienten



¹FKSI-DRS-Skala: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms
Quelle: Cella D et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):994-1003.

Qualität und Finanzierbarkeit der Arzneimittelversorgung in der Onkologie gewährleisten

Bild: © Barmer

Prof. Dr. Christoph Straub
Vorstandsvorsitzender der BARMER

Gerade die Onkologie ist heute von raschen Veränderungen geprägt. Dabei steht einer wachsenden Zahl von Krebsneuerkrankungen ein rasanter Zuwachs an Wissen über onkologische Krankheitsbilder gegenüber. Ein sehr viel tieferes wissenschaftliches Verständnis der Krebserkrankungen ist Basis für neue Medikamente und Therapieansätze. Was auf der einen Seite zu mehr Überlebenszeit für die Patientinnen und Patienten führt, verursacht auf der anderen Seite schnell wachsende Kosten für das Gesundheitssystem. Doch auch in diesem Spannungsfeld kann die Qualität und Finanzierbarkeit der Arzneimittelversorgung in der Onkologie gewährleistet werden.

Dieses Thema war bereits Gegenstand unseres Arzneimittelreports 2016, in dessen Schwerpunktkapitel wir uns mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln auseinandergesetzt haben. Sowohl Biologika als auch ihre Nachahmungen, die Biosimilars, spielen in der Onkologie eine bedeutende Rolle. Ihre Relevanz für eine sichere und zugleich wirtschaftliche Arzneimittelversorgung wird mit Blick auf die zu erwartenden Patentabläufe bei führenden Biologika weiter zunehmen. Um noch einmal die Dimension zu verdeutlichen, von der hier die Rede ist, sei an Eckdaten aus dem genannten Report erinnert: In den kommenden fünf Jahren, so unser Resümee im Juni 2016 bei der Vorstellung des Reports, könnte die gesetzliche Krankenversicherung rund vier Milliarden Euro überflüssige Mehrausgaben vermeiden. Voraussetzung dafür ist eine verstärkte Anwendung der Biosimilars, auch in der Onkologie. Wohl bemerkt, es geht dabei nicht um das Sparen an sich. Es geht darum, dass Ärzte angesichts gleichwertiger Alternativen zu Originalpräparaten in einer klugen Entscheidung zwischen Originalpräparat und Biosimilar abwägen. Aus unserer Sicht könnten Ärztinnen und Ärzte öfter Biosimilars wählen und dadurch mit dafür sorgen, dass die begrenzten Ressourcen der gesetzlichen Krankenversicherung zugunsten anderer innovativer Medikamente geschont werden.

An der Aktualität dieser Forderung hat sich nichts geändert. Im Gegenteil, sie ist eher noch gewachsen. Mittlerweile hat das erste Biosimilar mit einer onkologischen Indikation eine Zulassung erhalten. Diesem Rituximab-Nachahmer werden sicherlich weitere folgen. Was wäre aus Sicht der BARMER jedoch sinnvoll, um die Qualität und Finanzierbarkeit der Arzneimittelversorgung insgesamt und im Besonderen für den Bereich der Onkologie zu gewährleisten?

Wir sehen hier zum einen die Kosten-Nutzen-Bewertung versorgungsrelevanter Arzneimittel weiterhin als nützliche Weiterentwicklung der Arzneimittelversorgung. Es sollte deshalb neben der frühen Nutzenbewertung von innovativen Arzneimitteln einen regelhaften zweiten Schritt geben, der in einer Kosten-Nutzen-Bewertung Erfahrungen mit dem Praxiseinsatz dieser Arzneimittel reflektiert.

Daneben plädieren wir dafür, innovative Arzneimittel in einem kontrollierten Umfeld einzusetzen. Derzeit steigt die Zahl neuer Arzneimittel mit teilweise völlig neuen Wirkansätzen. Das erweitert auf der einen Seite die therapeutischen Möglichkeiten gerade auch für Krebserkrankungen. Auf der anderen Seite wachsen die Herausforderungen für die Ärztinnen und Ärzte, die mit diesen Arzneimitteln umgehen müssen. Daher sollte eine gesetzliche Regelung geprüft werden, die den Einsatz dieser innovativen Arzneimittel auf ein kontrolliertes Umfeld in Zentren oder in Schwerpunktpraxen beschränkt.

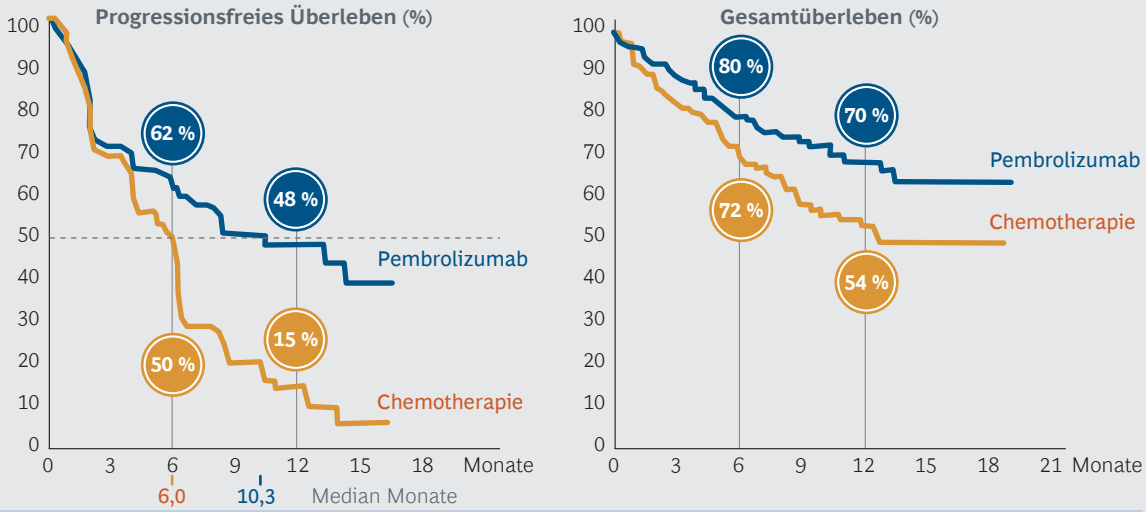
Und schließlich gilt unser Votum einem konsequenteren Einsatz von Biosimilars. Es ist gut bekannt, dass sie ein hohes Potenzial sinnvoller Einsparungsmöglichkeiten bieten, bei vergleichbar hoher Qualität. Es spricht aus unserer Sicht daher nichts dagegen, Verordnungsquoten für preisgünstige Biosimilars sowie wirtschaftliche biotechnologisch hergestellte Präparate einzuführen. Das würde ihren Markteintritt erleichtern. Auch Festbeträge und Rabattverträge können für Biosimilars sinnvolle Instrumente sein.

behandelten Patienten lebten nicht nur länger, sondern hatten auch eine bessere Lebensqualität (Abbildung 16). In der Nivolumab-Gruppe war der Anteil dieser Patienten mit 55 % im Vergleich zur Everolimus-Gruppe mit 37 % deutlich höher.

Daneben findet Nivolumab auch beim Hodgkin-Lymphom, einer speziellen Form von Blutkrebs, Anwendung. Trotz Fortschritten bei der Behandlung dieser Erkrankung sprechen ca. 20 % der Patienten nicht auf die bisherigen Therapien an. Mit Nivolumab zeigten von 80 mehrfach erfolglos vorbehandelten Patienten fast 70 % eine gute Ansprache; bei einigen von ihnen bildete sich der Tumor fast vollständig zurück.

Pembrolizumab war Ende 2016 bei bestimmten Patienten mit Melanom und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) zugelassen. Lungenkrebs ist die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern und die zweithäufigste bei Frauen (nach Brustkrebs). Jährlich sterben mehr

ABBILDUNG 17 | Pembrolizumab erhöht progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei Lungenkrebs

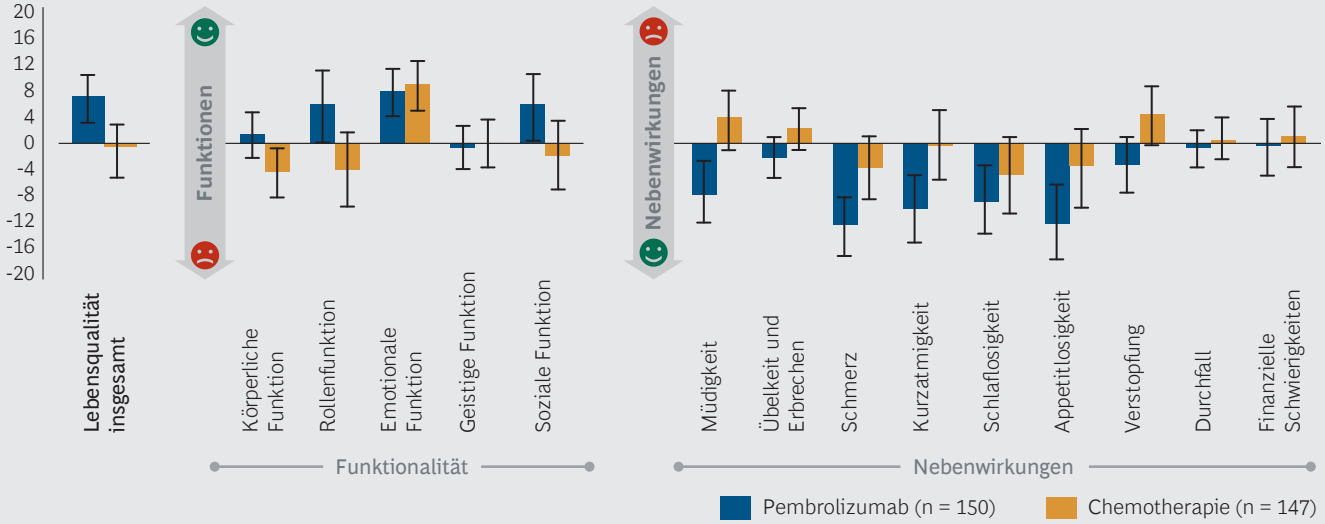


Pembrolizumab	154	104	89	44	22	3	1	154	136	121	82	39	11	2	0
Chemotherapie	151	99	70	18	9	1	0	151	123	106	64	34	7	1	0
	Anzahl Patienten							Anzahl Patienten							

Anmerkung: Bewertet gemäß RECIST-1.1-Kriterien mittels verblindeter, unabhängiger zentraler Begutachtung. Daten-Cut-off: 9. Mai 2016
Quelle: Reck M et al. ESMO 2016; Reck M et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-33.

ABBILDUNG 18 | Pembrolizumab verbessert Symptome und somit Lebensqualität bei Lungenkrebs

Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30-Skala[1] 15 Wochen nach Studienbeginn (basierend auf Patientenangaben)



[1]EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30
Quelle: JR Brahmer et al. Health-Related Quality of Life for Pembrolizumab vs Chemotherapy in Advanced NSCLC with PD-L1 TPS ≥ 50%: Data from KEYNOTE-024; IASLC Conference; Presentation 7153; Dezember 2016

als 40.000 Menschen in Deutschland an Lungenkrebs; über 50.000 Menschen erkranken jedes Jahr neu daran.

Die Krankheit wird bei der Mehrzahl der Patienten erst in einem späten Stadium (nach Metastasierung) diagnostiziert. Hier lag vor Einführung der Checkpoint-Inhibitoren die 2-Jahres-Überlebensrate bei 11 bis 14 %, die 3-Jahres-Überlebensrate bei nur ca. 5 %. Mit Pembrolizumab verbesserte sich die Situation für die Patienten auf eine 20%ige 3-Jahres-Überlebensrate, wobei einige Patienten über mehrere Jahre hinweg gar keinen Rückfall erlitten.

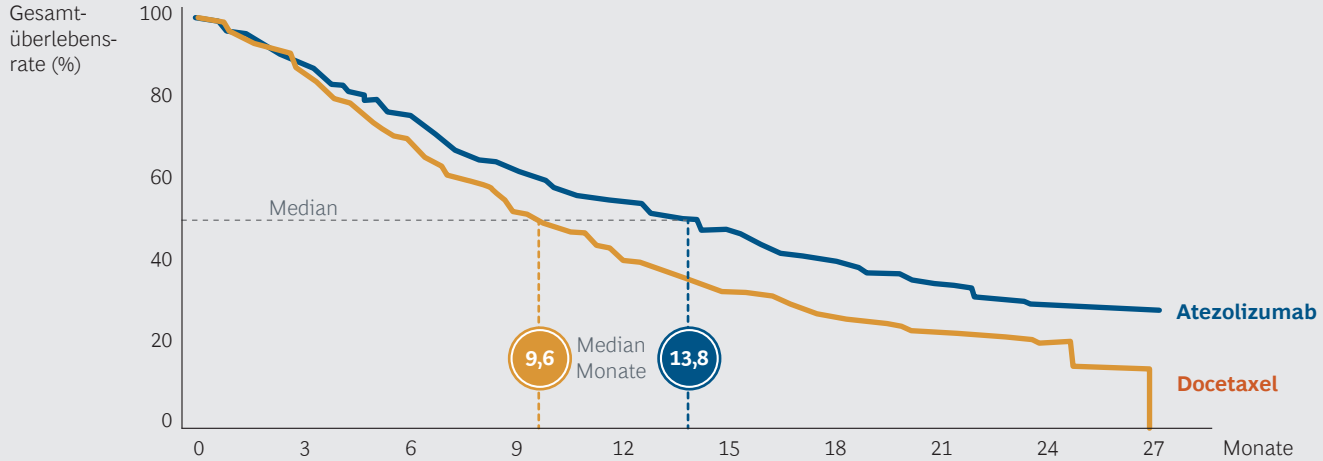
Die Zulassung von Pembrolizumab als Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC beruht auf der Phase-III-Studie KEYNOTE-024. Diese umfasste 305 Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenen NSCLC, wobei mindestens 50 % der Tumorzellen PD-L1 exprimieren mussten. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 10,3 Monate in der Pembrolizumab-Gruppe versus 6,0 Monate in der Kontrollgruppe (Abbildung 17), d. h., bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, verschlechterte sich der Gesundheitszustand erst 4,3 Monate später im Vergleich zur Kontrollgruppe. 70 % der mit Pembrolizumab behandelten Patienten waren nach einem Jahr noch am Leben, im Vergleich zu lediglich 54 % der Patienten in der Kontrollgruppe. Wie Nivolumab verbessert auch Pembrolizumab die Lebensqualität der Patienten (Abbildung 18).

Neben den zwei zugelassenen Checkpoint-Inhibitoren befanden sich Ende 2016 noch zwei weitere monoklonale Checkpoint-Inhibitor-Antikörper bei der EMA im Zulassungsverfahren: Atezolizumab und Avelumab – beides PD-L1-Inhibitoren, die nicht an die T-Zelle, sondern an die Tumorzelle binden und diese "demaskieren".

Für Atezolizumab wurde eine Zulassung gegen NSCLC und Blasenkrebs beantragt. Im Rahmen der Phase-III-Studie OAK mit 850 Patienten konnte der Antikörper das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC von 9,6 auf insgesamt 13,8 Monate im Vergleich zur Behandlung mit dem Chemotherapeutikum Docetaxel erhöhen (Abbildung 19).

Die EU-Zulassung für Avelumab wurde basierend auf einer Phase-II-Studie mit 88 Patienten, die bereits mit einer oder mehreren Chemotherapien vorbehandelt worden waren (Abbildung 20), für das metastasierte Merkelzellkarzinom beantragt – ein bösartiger Hauttumor, der zu den seltenen Erkrankungen zählt. Den Namen verdankt der Tumor den für Druckwahrnehmungen verantwortlichen Merkel-Zellen der Oberhaut, benannt nach dem Göttinger Anatomen Friedrich Merkel, der diese bereits im Jahr 1875 entdeckte. Die typischerweise im hohen Lebensalter auftretenden und rötlich-kugelig aussehenden Tumoren wachsen bevorzugt an lichtexponierten Hautstellen. Die Mehrzahl der Erkrankungen soll durch ein 2008 entdecktes Virus ausgelöst sein, das Merkelzell-Polyomavirus. Wird ein Merkelzellkarzinom vor der Metastasierung entdeckt, sind die Überle-

Abbildung 19 | Atezolizumab erhöht Gesamtüberleben bei Lungenkrebspatienten um über vier Monate



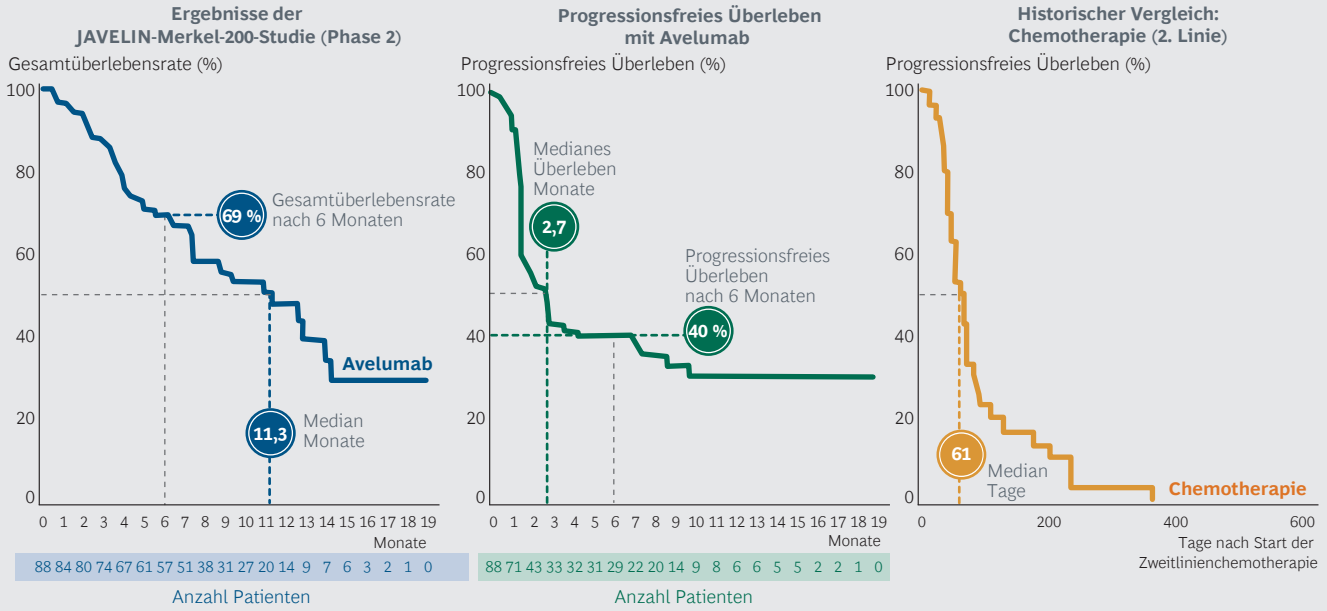
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Atezolizumab	425	407	382	363	342	326	305	279	260	248
Docetaxel	425	390	365	336	311	286	263	236	219	196

	234	223	218	206	196	188	175	163	157	141	116	74	54	41	28	15	4	1
Atezolizumab	234	223	218	206	196	188	175	163	157	141	116	74	54	41	28	15	4	1
Docetaxel	179	168	151	140	132	123	116	104	96	90	70	51	37	28	16	6	3	0

Anzahl Patienten

Quelle: Rittmeyer A et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017 Jan 21;389(10066):255-65.

ABBILDUNG 20 | Avelumab erhöht Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom nach vorangegangener Chemotherapie



Quelle: H Kaufman et al. ASCO Conference 2016, Präsentation 9508

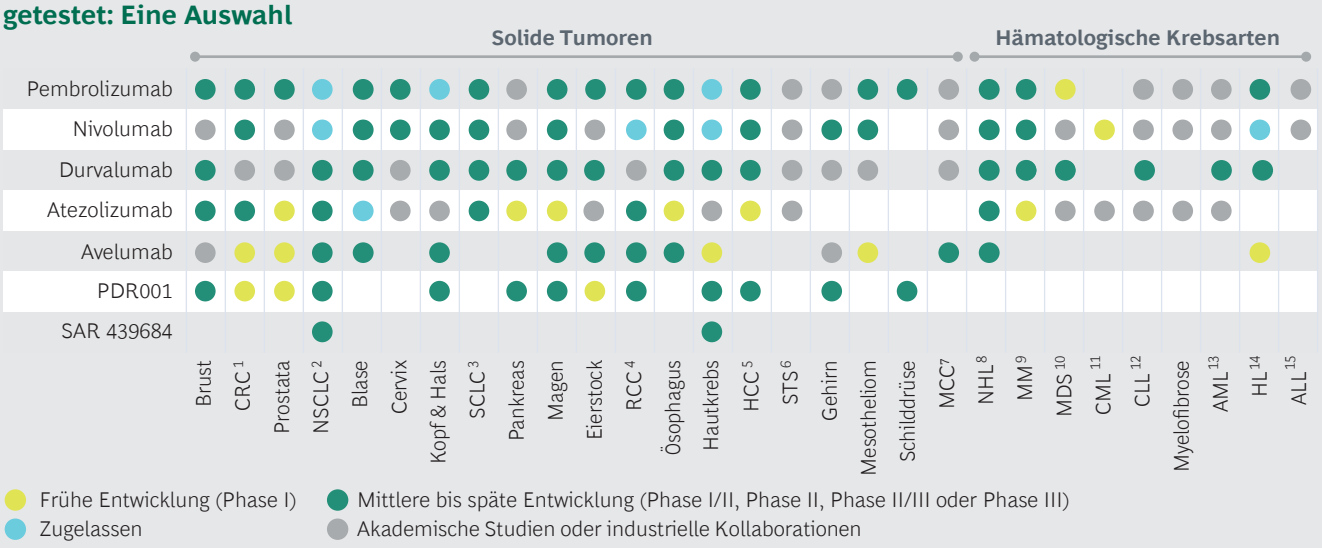
benschancen bei chirurgischer Entfernung des Tumors relativ hoch. Gibt es jedoch bereits Metastasen, haben die Patienten eine schlechtere Prognose. In der klinischen Prüfung mit Avelumab betrug das mediane Gesamtüberleben 11,3 Monate, das mediane progressionsfreie Überleben 2,7 Monate bzw. 81 Tage. Die Ansprechrate auf Avelumab betrug 34,5 % bei Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren und 18,8 % bei Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren. Dies lässt darauf schließen, dass die PD-L1-Inhibition mechanistisch auch noch anderweitig funktionieren muss als über die bloße Demaskierung von Tumorzellen – ansonsten könnte Avelumab bei PD-L1-negativen Tumoren nicht funktionieren.

Neben den bisher erwähnten Checkpoint-Inhibitoren gibt es auch solche, die andere Targets als PD-1 und PD-L1 adressieren, wie z. B. PF-04518600, ein OX40-Agonist, der sich gegenwärtig in Phase II der klinischen Entwicklung befindet, an OX40 auf T-Zellen bindet und deren Vermehrung fördert. Zudem spielt OX40 eine wichtige Rolle bei der T-Zell-Aktivierung. Weitere Beispiele sind Urelumab (Phase II) und Utomilumab (Phase II), beides CD137-Agonisten. CD137 wird von T-Zellen exprimiert. Binden Urelumab oder Utomilumab an CD137, führt dies zur T-Zell-Aktivierung. Abschließend sei noch BMS-986016 (Phase II) erwähnt, ein LAG-3-Antagonist, der an LAG-3 bindet und somit die Unterdrückung der T-Zell-Aktivitäten aufhebt. LAG-3 aktiviert zudem regulatorische, suppressive T-Zellen (T-Zellen, die die Aktivierung anderer T-Zellen und somit die Tumorbekämpfung inhibieren). Wird es durch einen Antagonisten neutralisiert, werden die suppressiven T-Zellen inhibiert, was die Bremsen auf anderen T-Zellen löst, die nunmehr zum Angriff auf die Tumorzellen übergehen können.

Während die zugelassenen Checkpoint-Inhibitoren bisher gegen Haut-, Lungen- und Nierenzellkrebs sowie gegen Hodgkin-Lymphom eingesetzt werden, wird die Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren gegen PD-1/PD-L1 derzeit gegen viele weitere Krebsarten in klinischen Prüfungen untersucht (Abbildung 21).

Hierbei werden sowohl solide als auch hämatologische Krebsarten adressiert. Daher kann damit gerechnet werden, dass sich das Anwendungsspektrum der Checkpoint-Inhibitoren noch erweitern wird. Mutationen in den Krebszellen spielen eine wichtige Rolle für die Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren, da sie die Produktion leicht veränderter Proteine auf der Oberfläche der Zellen verursachen, die vom Immunsystem als fremd erkannt werden. Je mehr mutierte Proteine präsentiert werden, desto wahrscheinlicher ist ein Angriff des Immunsystems. Gerade bei Haut- und Lungenkrebs tragen Tumorzellen entstehungsbedingt (UV-Strahlung bzw. Karzinogene im Tabak) besonders viele Mutationen, was diese Krebsarten für die Checkpoint-Inhibition prädestiniert. Daneben müssen natürlich auch genügend Immunzellen im Tumorgewebe vor-

ABBILDUNG 21 | PD-1-/PD-L1-Inhibitoren werden gegenwärtig in vielen Krebsindikationen klinisch getestet: Eine Auswahl



[1]Darmkrebs [2]Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs [3]Kleinzelliger Lungenkrebs [4]Nierenzellkarzinom [5]Leberkrebs [6]Weichteilsarkom [7]Merkelzellkarzinom [8]Non-Hodgkin-Lymphom [9]Multiples Myelom [10]Myelodysplastisches Syndrom [11]Chronisch myeloische Leukämie [12]Chronisch lymphatische Leukämie [13]Akute myeloische Leukämie [14]Hodgkin-Lymphom [15]Akute lymphatische Leukämie

Quelle: BCG-Analyse

handen sein, um den Tumor angreifen zu können.

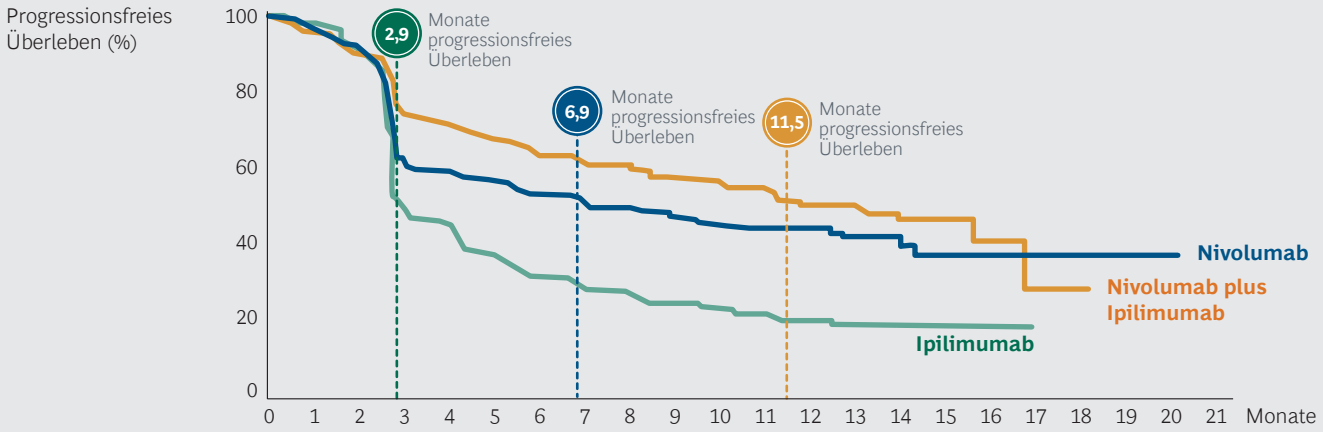
Abschließend lässt sich festhalten, dass sich die Therapieoptionen bei der Krebsbehandlung durch die Einführung der Checkpoint-Inhibitoren deutlich verbessert haben. Zwar kann auch mit diesen Medikamenten noch keine breite Krebsheilung erzielt werden, doch gibt es signifikante Verbesserungen beim progressionsfreien Überleben und beim Gesamtüberleben. Einige Patienten sprechen sogar so gut auf die Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren an, dass sie bereits seit Jahren ohne ein Fortschreiten der Krankheit leben, so dass man von funktioneller Heilung sprechen kann – also der Umwandlung einer tödlichen in eine chronische Erkrankung. Neuere wissenschaftliche Erkenntnisse z. B. zu den Fragen, warum manche Patienten besser auf die Therapie ansprechen als andere oder warum Checkpoint-Inhibitoren auch bei Checkpoint-Protein-negativen Tumoren funktionieren, könnten den Grundstein dafür legen, dass noch mehr Menschen von diesen therapeutischen Ansätzen profitieren können. Die Evaluierung weiterer Zielstrukturen im Bereich der Checkpoint-Proteine, das Testen der Wirksamkeit in weiteren Krebsindikationen und/oder die Kombination unterschiedlicher Ansätze (s. nächstes Kapitel) dürften künftig weitere Verbesserungen für die Krebspatienten mit sich bringen.

Neue Ansätze für Kombinationstherapien

Kombinationstherapien spielen seit jeher eine wichtige Rolle in der Krebsbehandlung, da die unterschiedlichen Behandlungen oder Medikamente synergistisch wirken und somit den Tumor an unterschiedlichen Stellen angreifen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Tumorzellen gegenüber der Behandlung resistent werden. Durch die Checkpoint-Inhibitoren hat sich das mögliche Spektrum von Kombinationstherapien erweitert, und in zahlreichen Studien wird gegenwärtig die Wirksamkeit der Kombination von Checkpoint-Inhibitoren untereinander sowie mit anderen Krebsmedikamenten oder Behandlungsansätzen erforscht. Eine bereits zugelassene Kombinationstherapie ist die Kombination von Ipilimumab mit Nivolumab, also zweier Checkpoint-Inhibitoren mit unterschiedlichen Targets (Abbildung 22). Diese wurde im Rahmen der CheckMate-067-Studie untersucht.

945 zuvor unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hautkrebs wurden entweder mit Nivolumab-Monotherapie, Ipilimumab-Monotherapie oder einer Nivolumab-Ipilimumab-Kombinationstherapie behandelt. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 11,5 Monate bei der Kombinationstherapie gegenüber 2,9 Monaten bei Ipilimumab-Monotherapie und 6,9 Monaten bei Nivolumab-Monotherapie. Somit stellt die Kombinationstherapie eine deutliche Verbesserung im Vergleich zur Monotherapie dar und

Abbildung 22 | Nivolumab plus Ipilimumab vervierfachen progressionsfreies Überleben von Melanompatienten im Vergleich zu Ipilimumab-Monotherapie



Nivolumab	316	292	271	177	170	160	147	136	132	124	106	86	50	38	14	9	6	2	1	1	1	0
Nivolumab + Ipilimumab	314	293	275	219	208	191	173	164	163	151	137	116	65	54	18	11	4	2	1	0	0	0
Ipilimumab	315	285	265	137	118	95	77	68	63	54	47	42	24	17	7	4	3	0	0	0	0	0

Anzahl Patienten

Quelle: Larkin J et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med. 2015 Jul 2;373(1):23-34

unterstreicht die synergistische Wirkung der beiden Checkpoint-Inhibitoren. Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren profitierten sogar noch mehr von der Kombination (14,0 Monate progressionsfreies Überleben). Jedoch traten in der Gruppe mit der Kombinationstherapie auch häufiger schwerere Nebenwirkungen auf: So hatten 55 % der Patienten in der Kombinationsgruppe schwere Nebenwirkungen, jedoch nur 16,3 % der Patienten mit Nivolumab-Monotherapie und 27,3 % der Patienten mit Ipilimumab-Monotherapie.

Während Kombinationstherapien große Hoffnungen wecken, bergen sie gleichzeitig auch hohe wissenschaftliche und organisatorische Hürden. So stellt sich die Frage, welche Medikamente am besten miteinander kombiniert, wie diese dosiert und zeitlich verabreicht werden. Gerade bei seltenen Tumorarten kann nicht alles getestet werden, was wissenschaftlich sinnvoll wäre – auch weil nicht genügend Patienten für klinische Prüfungen vorhanden sind. Dies macht sich auch zunehmend bei häufigeren Krebsarten bemerkbar. Wenn Kombinationen patentgeschützter Medikamente unterschiedlicher Hersteller geprüft werden sollen, sind Kollaborationen der Firmen notwendig. Aus Sicht der Krankenkassen stellt sich zudem die Frage der Finanzierbarkeit von Kombinationstherapien, insbesondere bei der Kombination von Medikamenten, die noch ohne generische Konkurrenz sind.

Therapien, die auf neuen oder verbesserten Antikörperformaten basieren

Neben der Einführung der Checkpoint-Inhibitoren gibt es noch andere Neuentwicklungen, welche die Therapieoptionen bei Krebs signifikant erweitert haben, wie beispielsweise multispezifische Antikörper, glykomodifizierte Antikörper sowie Antikörper, die mit chemischen Molekülen gekoppelt sind (Antibody-Drug Conjugates [ADCs], d. h. Antikörper-Wirkstoff-Konjugate).

Multispezifische Antikörper

Während "klassische" Antikörper generell an "nur" eine Zielstruktur binden, erkennen multispezifische Antikörper gleichzeitig mehrere unterschiedliche Zielstrukturen. Sie stellen somit eine Art Kombinationstherapie in einem Molekül dar. Der Vorteil hierbei ist, dass beide Bindungsstellen räumlich eng beieinanderliegen, was für die synergistische Wirksamkeit essenziell sein kann: So gibt es bispezifische Moleküle, die als Monokomponenten bei gleichzeitiger Verabreichung nicht die entsprechende Wirkung entfalten können. Auch muss nur ein einziges Molekül hergestellt werden, was den Herstellungsaufwand verringert. Nachteilig im Vergleich zur Verabreichung zweier einzelner Medikamente könnte sein, dass die Dosierung der einzelnen Bestandteile nicht so einfach angepasst werden kann, da sie fix vorgegeben ist.

Ein Beispiel für einen zugelassenen bispezifischen Antikörper ist Blinatumomab, das zu einer neuen

Biopharmazeutika – neue Therapiekonzepte in der Onkologie

Die Sichtweise des Bundesverbandes Haus der Krebs-Selbsthilfe e.V.

Ralf Rambach
Vorstandsvorsitzender des Bundesverbandes Haus der Krebs-Selbsthilfe e.V.

Aus Patientensicht ist die enorme Entwicklung in der Krebsforschung im Allgemeinen und insbesondere im Bereich neuer biopharmazeutischer Arzneimittel außerordentlich zu begrüßen. Etwa ein Drittel der Arzneimittelneuzulassungen fällt inzwischen in den Bereich der Onkologie.

Forschung bedeutet Hoffnung – Hoffnung auf Heilung oder zumindest auf ein Leben mit der Erkrankung.

Heute können mehr als die Hälfte aller Krebspatienten geheilt werden. Das sah in den 1990er Jahren mit maximal 30 % noch ganz anders aus.

Wenn das Ziel der Heilung nicht erreicht werden kann, ist ein Leben mit der Erkrankung das zweitbeste Ziel. Aber natürlich ist ein solches Leben nur lebenswert, wenn die Lebensqualität stimmt.

Hier wünscht sich der Bundesverband Haus der Krebs-Selbsthilfe e.V., dass pharmazeutische Unternehmen in ihren Zulassungsstudien Daten zur Lebensqualität noch konsequenter als bisher erfassen. Leider fristet die Lebensqualität in vielen Studien nach wie vor ein stiefmütterliches Dasein.

Biopharmazeutische Arzneimittel sind im Vergleich zur klassischen Chemotherapie nicht nur mit der Hoffnung auf eine bessere Wirksamkeit verbunden, sondern auch mit der Hoffnung auf weniger Nebenwirkungen. Hier ist hervorzuheben, dass sich biopharmazeutische Arzneimittel von der klassischen Chemotherapie bezüglich der Nebenwirkungen deutlich unterscheiden. Aber auch diese neuartigen Arzneimittel haben Nebenwirkungen, die in Studien und auch später in der praktischen Anwendung konsequent erfasst werden müssen, nicht zuletzt um Gegenstrategien entwickeln zu können, wie z. B. Dosisanpassungen oder supportive Maßnahmen. Nebenwirkungen können für Patienten sehr belastend sein. Insbesondere fallen bei Arzneimitteln, deren Anwendung auf Dauer angelegt ist, auch geringergradige Nebenwirkungen ins Gewicht.

Große Sorge bereitet uns, dass die Kosten für neuartige Krebsarzneimittel seit Jahren immer weiter ansteigen. Es ist inzwischen keine Seltenheit mehr, dass die Jahrestherapiekosten für bestimmte Arzneimittel hohe fünfstellige oder gar sechsstellige Eurobeträge erreichen. Sogar über Kosten in Höhe von bis zu einer halben Million Euro wurde schon gemunkelt. Wird hier überhaupt jemals eine "Schmerzgrenze" erreicht?

Nur mit den – selbstverständlich wichtigen und notwendigen – Ausgaben für Forschung und Entwicklung sind Preise in dieser Größenordnung schon lange nicht mehr erklärbar.

Auch wenn der Zugang zu neuen Arzneimitteln für GKV-versicherte Patienten in Deutschland nach wie vor gut ist, stößt auch unser Gesundheitssystem an seine Grenzen. So ist es bereits vorgekommen, dass wir von Patienten wegen der Übernahme von Kosten für biopharmazeutische Arzneimittel angefragt wurden – und das in einem der reichsten Länder der Welt mit einem der weltweit am besten aufgestellten Gesundheitssysteme! Wie kann das sein? Hier läuft etwas nicht ganz rund. Aus unserer Sicht muss einer solchen Entwicklung unbedingt Einhalt geboten werden.

Wenngleich es nachvollziehbar ist, dass pharmazeutische Unternehmen als Wirtschaftsunternehmen ihre Gewinne maximieren wollen, ist hier doch auch an ihre soziale Verantwortung zu appellieren. Ein Krebsarzneimittel hat einen anderen Stellenwert als ein Auto der Oberklasse. Letzteres kann man sich entweder leisten oder nicht. Wenn nicht, muss ggf. ein Wagen einer anderen Marke herhalten. Aber auf bestimmte Arzneimittel sind Krebspatienten in lebensbedrohlicher Situation – vollkommen unabhängig vom Geldbeutel – auf Gedeih und Verderb angewiesen. In dieser Situation geht es nicht darum, ob sich der Patient (bzw. stellvertretend seine Krankenkasse) einen bestimmten Luxus leisten kann und will oder nicht. Es geht ums nackte Überleben.

Klasse von Biopharmazeutika, den sogenannten BiTEs (*bispecific T-cell engagers*), gehört. Blinatumomab wurde so konstruiert, dass es T-Zellen über Bindung an das CD3-Protein, das auf der T-Zell-Oberfläche vorkommt, rekrutiert. Daneben bindet es auch an das CD19-Protein, das auf der Oberfläche spezieller Krebszellen vorhanden ist. Somit können die T-Zellen über die Bindung an Blinatumomab direkt CD19-positive Krebszellen angreifen. Sein Haupteinsatzgebiet ist derzeit die akute lymphatische Leukämie (ALL), eine besondere Form von Blutkrebs, bei der sich bestimmte weiße Blutkörperchen, sogenannte Lymphoblasten, im Knochenmark unkontrolliert vermehren. Dabei kommt es zur Verdrängung gesunder blutbildender Zellen im Knochenmark und zu Funktionsstörungen durch Einwanderung in andere Organe. Die Patienten leiden häufig unter Fieber, Blutungen, Knochenschmerzen, Lymphknotenschwellungen, Milz- und/oder Lebervergrößerung. Von einer ALL sind in der EU etwa 50.000 Menschen betroffen. ALL ist die häufigste Leukämie bei Kindern (mit ungefähr 500 Fällen pro Jahr in Deutschland), kommt aber auch bei älteren Menschen vor. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Kindern bei mehr als 94 %, bei Erwachsenen jedoch lediglich bei 30 bis 40 %.

In einer Phase-III-Studie mit 405 Patienten wurde Blinatumomab mit Chemotherapie bei Patienten mit zuvor behandelter ALL verglichen (Abbildung 23). Das Gesamtüberleben war bei Blinatumomab (7,7 Monate) im Vergleich zur Chemotherapie-Gruppe (4,0 Monate) signifikant länger. 33,6 % der Patienten in der Blinatumomab-Gruppe erzielten eine Komplettremission mit vollständiger hämatologischer Erholung innerhalb von 12 Wochen (vs. nur 15,7 % bei den mit Chemotherapie behandelten Patienten).

Glykomodifizierte Antikörper

Die Funktionsweise von Antikörpern beruht generell auf der Erkennung und Bindung eines Antigens und der Ausübung einer entsprechenden Effektorfunktion, z. B. Angriff des Immunsystems auf eine Zelle, die mit einem Antikörper "markiert" ist. Für diese Effektorfunktion sind Zuckermoleküle mitverantwortlich, die fest mit dem Antikörper verbunden sind – man spricht von einem glykosylierten Antikörper. Diese Glykosylierung kann aktiv verändert werden, wodurch sich auch die Effektorfunktionalität des Antikörpers verändert und er z. B. aggressiver gegen Tumorzellen vorgehen kann. Ein Beispiel für einen derart glykomodifizierten Antikörper ist Obinutuzumab, das wie Rituximab CD20 auf der Oberfläche von B-Zellen erkennt. Die Zelle, in der Obinutuzumab hergestellt wird, wurde gentechnisch so verändert, dass der Antikörper weniger Fucose (ein bestimmtes Zuckermolekül) enthält. Dies wiederum erlaubt eine stärkere Aktivierung natürlicher Killerzellen und somit eine effektivere Bekämpfung der Krebszellen. Obinutuzumab ist in Europa zur Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) in Kombination mit Chemotherapie (Chlorambucil) bei unbehandelten Patienten und als zweite Behandlungsoption bei follikulärem Lymphom zugelassen.

In der Phase-III-Studie CLL11 wurde die Kombination Obinutuzumab und Chlorambucil mit Rituximab und Chlorambucil sowie mit Chlorambucil-Monotherapie verglichen. Auf die Behandlung mit Obinutuzumab plus Chlorambucil (77,3 %) und Rituximab plus Chlorambucil (65,7 %) sprachen mehr als doppelt so viele Patienten an wie auf die Chlorambucil-Monotherapie (31,4 %) (Abbildung 23).

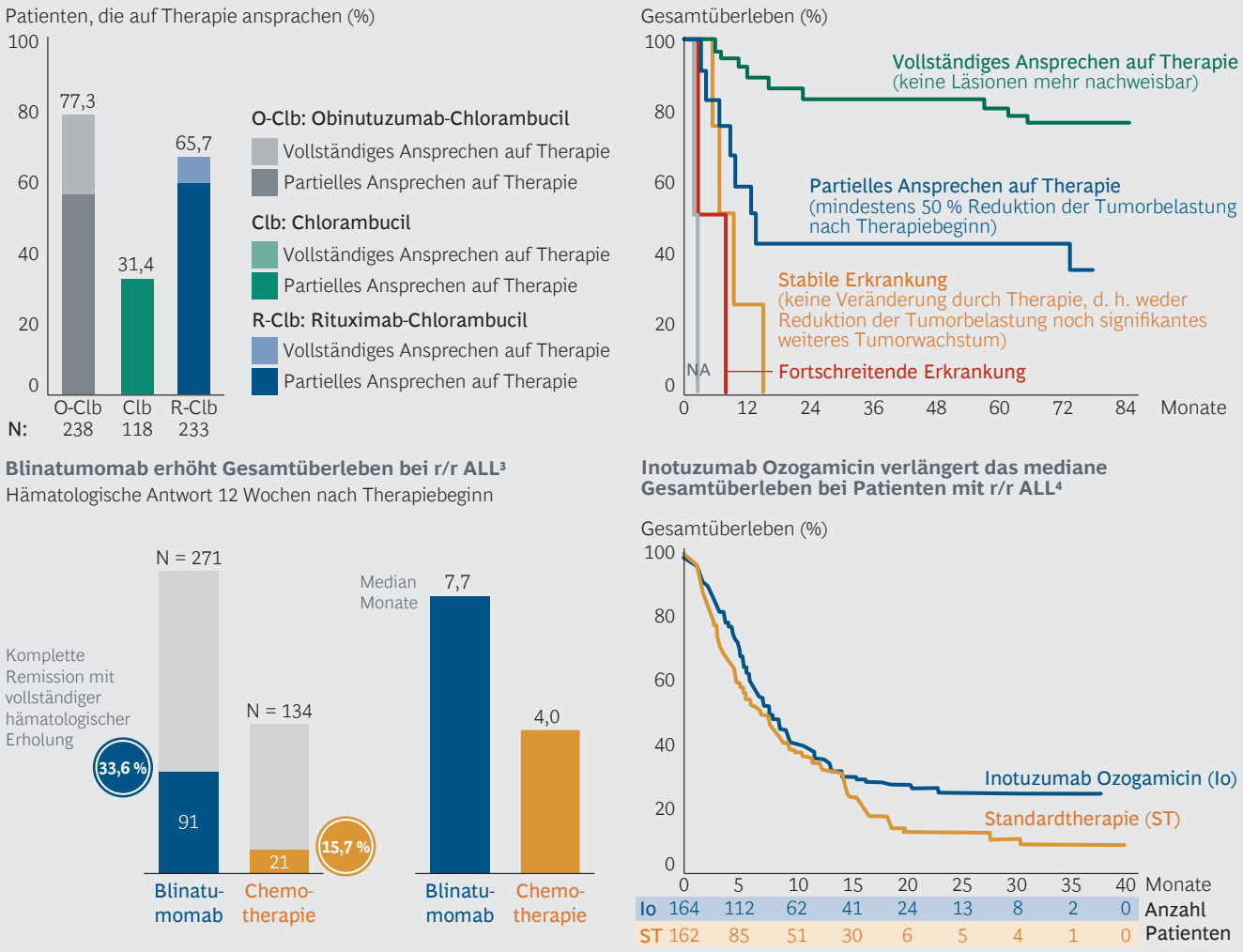
Antibody-Drug Conjugates (ADCs)

ADCs bestehen aus einem Antikörper, an den ein Zytostatikum gekoppelt ist. Der Antikörper dient als Trägermolekül für das Zytostatikum und sorgt für das Auffinden der Krebszelle. Bindet der Antikörper an diese, wird er zusammen mit dem Zytostatikum in die Krebszelle eingeschleust. Dort wird das Zytostatikum freigesetzt und kann seine tödliche Wirkung entfalten: Es kommt zum Absterben der Krebszelle. Da hier die Zytostatikamoleküle von den Antikörpermolekülen "huckepack" zielgerichtet zum Tumor gelenkt werden, sind geringere Dosen erforderlich, so dass auch weniger Nebenwirkungen auftreten. Normalerweise führen Zytostatika generell zum Absterben sich schnell teilender Zellen und töten daher auch gesunde Körperzellen wie Haarzellen, Blutzellen sowie Schleimhautzellen von Magen, Darm und Mund.

Brentuximab Vedotin ist ein ADC, das aus einem monoklonalen Antikörper gegen das Zelloberflächenprotein CD30, gekoppelt an den zelltoxischen Wirkstoff Monomethyl-Auristatin E, besteht. CD30 befindet sich typischerweise auf Hodgkin-Lymphom-Zellen. Nach der Bindung an dieses Protein wird das ADC in die Tumorzelle aufgenommen und das Toxin durch enzymatische Spaltung vom Antikörper entkoppelt, so dass es das Absterben der Tumorzelle induzieren kann.

Brentuximab Vedotin ist für erwachsene Hodgkin-Lymphom-Patienten nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) zugelassen

Abbildung 23 | Auf neuen oder verbesserten Antikörperformaten basierende Therapien



r/r sALCL: rezidiviertes/refraktäres systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (relapsed/refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma)
r/r ALL: rezidivierte/refraktäre akute lymphatische Leukämie
CLL: Chronisch lymphatische Leukämie
Quelle: [1]Goede V et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014 Mar 20;370(12):1101-10 [2]Präsentiert auf dem jährlichen Treffen der American Society of Hematology 2016 [3]Kantarjian H et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2017 Mar 2;376(9):836-47 [4]Kantarjian HM et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):740-53

oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine weitere Chemotherapie nicht in Frage kommen. Das Medikament ist zudem zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30-positivem Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT. Insgesamt sind dies in Deutschland nur wenige hundert Patienten. Neben der Behandlung von Hodgkin-Lymphom ist das Medikament auch zur Therapie des systemischen anaplastischen großzelligen Lymphoms (sALCL), einer weiteren seltenen Blutkrebsart, zugelassen. Hier zeigte sich im Follow-up der Zulassungsstudie, dass das geschätzte 5-Jahres-Gesamtüberleben bei den Patienten mit r/r sALCL bei 60 % lag. Patienten, die unter der Therapie mit Brentixumab Vedotin eine komplette Remission erzielten (38 von 58), zeigten einen weitaus besseren Verlauf. In dieser Gruppe waren 42 % der Patienten nach fünf Jahren noch in Remission und können theoretisch als geheilt betrachtet werden.

Daneben sei an dieser Stelle auch Trastuzumab Emtansin erwähnt, das zur Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs zugelassen ist. Als ADC transportiert Trastuzumab das hochpotente Zellgift Emtansin selektiv zu sich vermehrenden HER2-überexprimierenden aggressiven Zellen, die somit selektiv abgetötet werden. In der Zulas-

sungsstudie EMILIA war das Sterberisiko bei Patientinnen, die Trastuzumab Emtansin erhielten, im Vergleich zur Kontrollgruppe um 32 % verringert.

Ein weiteres Beispiel für ein ADC ist Inotuzumab Ozogamicin (im Zulassungsverfahren), das sich gegen CD22-positive Tumorzellen richtet und mit dem Zytostatikum Calicheamicin konjugiert ist. In einer Phase-III-Studie mit 326 Patienten mit rezidivierter/refraktärer ALL (r/r ALL) wurde der Antikörper gegen Standardtherapie verglichen. Hierbei führte die Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin zu einem längeren medianen Gesamtüberleben (7,7 Monate vs. 6,7 Monate; Abbildung 23).

Abschließend sei noch das ADC Anetumab Ravtansine (Phase II) erwähnt, welches an Mesothelin bindet und mit dem Zytostatikum DM4 konjugiert ist. Mesothelin ist auf der Oberfläche vieler Tumorzellen (z. B. Mesotheliomzellen, Eierstockkrebszellen, Bauchspeicheldrüsenkrebszellen) stark exprimiert, kommt jedoch nur auf wenigen normalen Zelltypen vor. Dies macht es zu einem geeigneten Ziel bei der Krebsbekämpfung.

Auf neuen Wirkstoffklassen basierende Therapien

Neben proteinbasierten Biopharmazeutika wie Antikörpern haben in jüngster Zeit auch andere Wirkstoffklassen wie onkolytische Viren, Zelltherapien oder mRNA-/DNA-basierte Ansätze die Behandlungsmöglichkeiten bei Krebs signifikant erweitert oder befinden sich in den späten Phasen der klinischen Entwicklung. Im Folgenden werden einige Beispiele neuer Wirkstoffklassen näher beschrieben.

Onkolytische Viren

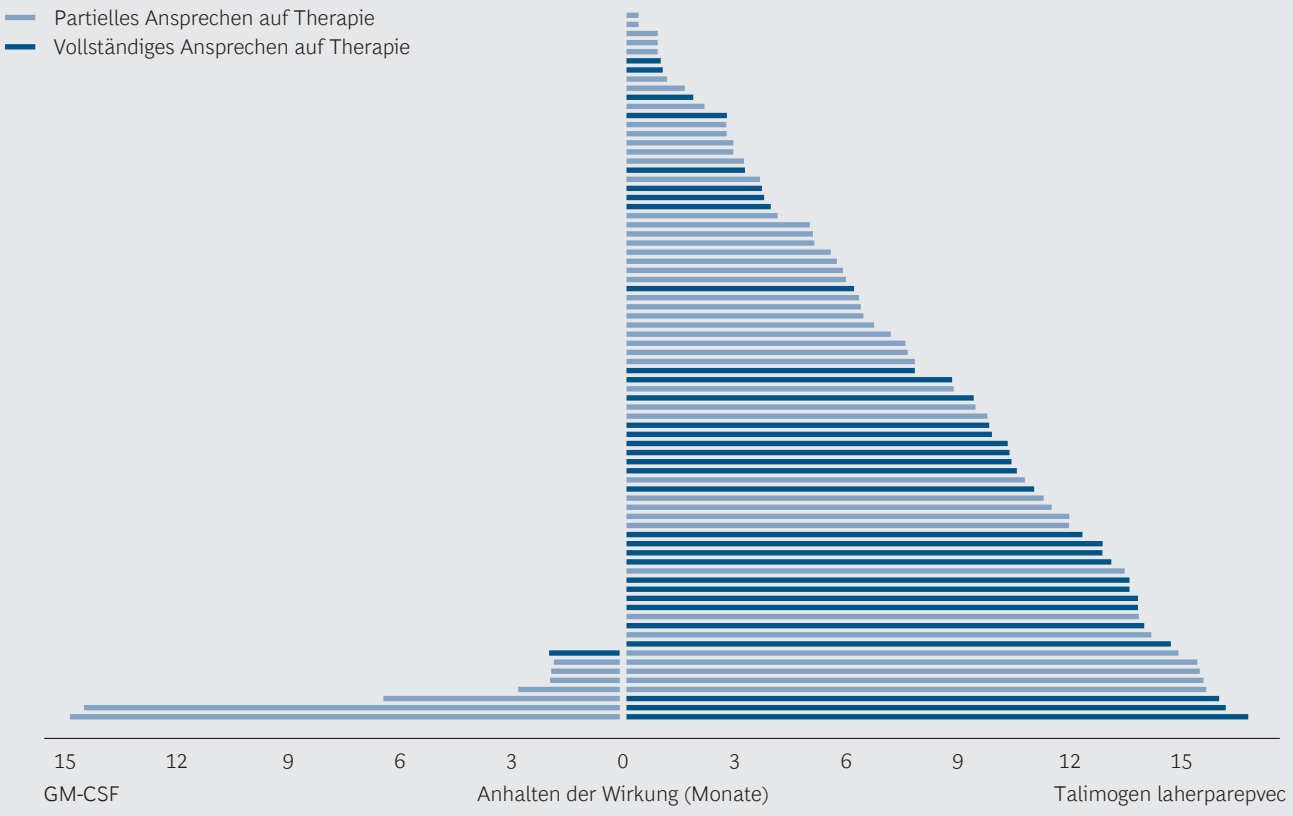
Das Prinzip, Tumoren durch Infektion zu bekämpfen, war schon in vorchristlichen Zeiten bekannt. Im altägyptischen Papyrus Ebers wird eine Behandlung von Schwellungen (Tumoren) durch Einritzen eines Breis in den Tumor empfohlen, wodurch es zu einer Infektion im Tumorbereich kam. Viren, die Tumorzellen infizieren und lysieren, werden als onkolytische Viren bezeichnet. Nach erfolgreicher Infektion vermehren sich die onkolytischen Viren in den Tumorzellen und setzen ihre Nachkommen, die dann weitere Tumorzellen infizieren (Dominoeffekt), durch Lyse (Zerstörung) der Tumorzellen frei. Daneben werden durch die Lyse der Tumorzellen auch Tumorantigene freigesetzt, die das körpereigene Immunsystem zum Angriff auf die Tumorzellen aktivieren können.

Bei der Wahl des onkolytischen Virus muss darauf geachtet werden, dass es gesunde Zellen nicht infiziert oder dass eine Vermehrung in gesunden Zellen nicht bzw. nur minimal stattfindet. Dazu werden die Viren mittels Gentechnik dahingehend optimiert, dass sie eine möglichst hohe Wirksamkeit in Kombination mit möglichst geringen Nebenwirkungen entfalten.

Bevorzugte Kandidaten für die onkolytische Therapie sind Adenoviren, Vacciniaviren, Reoviren und Herpesviren. Das erste onkolytische Virus wurde in China vor ca. zehn Jahren zugelassen, ein verändertes Adenovirus zur Behandlung von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Mit Talimogen laherparepvec (T-VEC) wurde Ende 2015 das erste onkolytische Virus in Europa zugelassen. Es handelt sich um ein modifiziertes Herpes-simplex-Virus, das gentechnisch verändert wurde, um seine Vermehrung ausschließlich in Tumorzellen sicherzustellen sowie die Immunantwort gegen die Tumorzellen durch Expression des Botenstoffes GM-CSF zu steigern. Das so veränderte Virus wird direkt in den Tumor injiziert. T-VEC wurde in einer Phase-III-Studie mit 436 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom gegen GM-CSF geprüft. Das mediane Gesamtüberleben betrug 23,3 Monate in der T-VEC-Gruppe gegenüber 18,9 Monaten in der GM-CSF-Gruppe. Ebenso zeigten wesentlich mehr Patienten in der T-VEC-Gruppe ein teilweises oder komplettes Ansprechen, wobei dieses in der T-VEC-Gruppe deutlich höher als in der GM-CSF-Kontrollgruppe ausfiel und länger anhielt (Abbildung 24).

Die Wirksamkeit von T-VEC wird auch bei anderen soliden Tumoren sowie in Kombination mit weiteren neuen Wirkstoffen gegen Hautkrebs wie Ipilimumab, Nivolumab oder Pembrolizumab erprobt. Die wissenschaftliche Rationale hierfür ist die Kombination der Freisetzung von Tumorantigenen durch die virale Lyse mit der Rekrutierung von Immunzellen durch GM-CSF sowie dem Aktivieren von Immunzellen durch die Checkpoint-Inhibitoren. Neben T-VEC befinden sich noch andere onkolytische Viren in der klinischen Entwicklung, so dass in den kommenden Jahren mit weiteren Zulassungen gerechnet werden kann.

Abbildung 24 | T-VEC erhöht die Ansprechrate bei Hautkrebs



Quelle: Andtbacka RH et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol. 2015 Sep 1;33(25):2780-8

Adoptiver Zelltransfer

"Ich bin überzeugt, dass aberrierende Keime bei dem kolossal komplizierten Verlauf der fötalen und postfötalen Entwicklung außerordentlich häufig vorkommen, dass sie aber glücklicherweise bei der überwiegenden Mehrzahl der Menschen vollkommen latent bleiben, dank der Schutzvorrichtungen des Organismus. Würden diese nicht bestehen, so könnte man vermuten, dass das Karzinom in einer geradezu ungeheuerlichen Frequenz auftreten würde."

Diese wichtige Erkenntnis, dass das Immunsystem Tumorzellen bereits im Anfangsstadium erkennen und eliminieren kann und somit der Entstehung von Krebs vorbeugt, wurde bereits vor über 100 Jahren von Paul Ehrlich formuliert, einem wahren Visionär im Bereich der Immunologie.

In den vorangegangenen Kapiteln wurde beleuchtet, wie das körpereigene Immunsystem durch Verabreichung von Antikörpern bei der Tumorbekämpfung unterstützt werden kann. Eine andere Möglichkeit besteht darin, dem Patienten nicht nur einzelne Proteine, sondern ganze Zellen zu verabreichen, eine Methode, die als adoptiver Zelltransfer bezeichnet wird. Ziel ist eine effektive langfristige Immunisierung gegen Krebserkrankungen. Hierbei werden dem Patienten entweder native oder gentechnisch veränderte Zellen gegeben, die in den meisten Fällen dem Patienten (autolog) zuvor entnommen wurden, da allogene (also körperfremde) Zellen vom Immunsystem abgestoßen werden.

Der gegenwärtige Forschungs- und Entwicklungsschwerpunkt liegt auf dem adoptiven Zelltransfer von T-Zellen. Ein vielversprechender Ansatz basiert auf der Entnahme von T-Zellen direkt aus dem Tumor eines Patienten. Diese sogenannten Tumor-infiltrierenden T-Zellen (TILs) werden in vitro vermehrt und dem Patienten zurückgegeben, so dass nun eine größere Zahl dieser spezialisierten T-Zellen zur Tumorbekämpfung zur Verfügung steht. Ein weiterer vielversprechender Ansatz beruht auf der Herstellung gentechnisch modifizierter T-Zellen, sogenannter CAR-T-Zellen. Hierbei werden dem Patienten T-Zellen entnommen und im Labor gentechnisch modifiziert, so

dass sie auf der Oberfläche einen chimären Antigenrezeptor (CAR) zur Erkennung von Krebszellen exprimieren. Dadurch erhalten die T-Zellen eine neue, gegen den Tumor gerichtete Spezifität. Präsentieren die Tumorzellen die dem Rezeptor entsprechenden Antigene auf ihrer Oberfläche, können sie durch die CAR-T-Zellen eliminiert werden. Daher ist die Anwendung von CAR-T-Zellen insbesondere bei solchen Tumoren sinnvoll, die ein spezifisches Antigen auf der Oberfläche exprimieren, das auf "normalen" Zellen nicht oder nur sehr selten vorkommt. Anders als bei den Checkpoint-Inhibitoren muss das Antigen hier bereits bekannt sein, um den CAR entwickeln zu können.

Klinische Versuche mit Tisagenlecleucel, einem CAR-T-Zell-Therapeutikum, welches das Antigen CD19 auf der Oberfläche von B-Zellen von Patienten mit r/r ALL erkennt, verliefen sehr vielversprechend. Erste Ergebnisse der globalen Phase-II-Studie ELIANA zeigen Remissionsraten von 82 % bei den ersten 50 rekrutierten pädiatrischen und jugendlichen Patienten. Die 6-Monats-Überlebensrate betrug 89 %, das progressionsfreie Überleben 60 %. Basierend auf den Daten dieser Studie soll die EU-Zulassung beantragt werden.

Auch in Deutschland beginnt bald eine klinische Prüfung am Max-Delbrück-Centrum und der Charité mit gentechnisch veränderten T-Zellen, die einen T-Zell-Rezeptor gegen das Tumorantigen MAGE-A1 (*melanoma antigen family A, 1*) exprimieren. MAGE-A1 war das erste identifizierte Epitop malignen Ursprungs, das von T-Zellen erkannt wird. Die geplante Studie wäre die erste Studie in Deutschland, bei der patienteneigene T-Zellen von Patienten mit resistentem oder zurückgekehrtem Multiplem Myelom mit tumorspezifischen T-Zellrezeptoren ausgestattet werden.

Neben T-Zellen werden auch mit Antigen beladene, autologe dendritische Zellen transferiert. Diese Zellen sollen im Körper entsprechende T-Zellen zum Kampf gegen den Tumor aktivieren. Ein Beispiel hierfür ist Sipuleucel-T zur Behandlung von Prostatakrebs, das in der EU Ende 2013 zugelassen, aber im Mai 2015 aus wirtschaftlichen Gründen zurückgezogen wurde. Dem Patienten werden hierbei dendritische Zellen entnommen und diese in einer Produktionsanlage mit einem Protein bestehend aus einem Tumorantigen (PAP; *prostatic acid phosphatase*) und GM-CSF beladen. Anschließend werden die Zellen zurück zur behandelnden Klinik geschickt und dem Patienten reinfundiert.

Abschließend sei noch der adoptive Transfer von mesenchymalen Stammzellen (MSC) – Vorläuferzellen des Bindegewebes – erwähnt. MSC lassen sich effizient mit therapeutischen Transgenen (eingeschleuste Gene) modifizieren und zur zielgerichteten Therapie verschiedener Krankheiten anwenden. Die weltweit erste klinische Studie mit gentechnisch veränderten MSC (Phase I/II) im Bereich Onkologie wurde Ende 2016 in München abgeschlossen. Das Zelltherapeutikum Agenmestencel-T wurde zur Behandlung bestimmter Magen-Darm-Krebspatienten eingesetzt und hat sich als sicher und gut verträglich erwiesen. Weitere Transgene zur Immuntherapie von Krebs mittels modifizierter MSC sind aktuell in Vorbereitung.

Bisher steht jedoch die breite klinische Anwendung adoptiver Zelltherapien noch vor diversen Herausforderungen. So ist der autologe Zelltransfer sehr arbeitsaufwendig und daher kostenintensiv, da jeder Patient sein eigenes Therapeutikum erhält: Jedem einzelnen Patienten müssen die entsprechenden Zellen entnommen, ggf. gentechnisch verändert, expandiert und dann dem Patienten reinfundiert werden. Es gibt zwar erste Ansätze für allogenen Zelltransfer, diese müssen sich jedoch erst noch in klinischen Prüfungen beweisen. Auch sind noch viele Fragen insbesondere zu langfristigen Nebenwirkungen offen. So kann theoretisch eine Zelle durch die gentechnische Veränderung ihres Genoms selbst zu einer Tumorzelle werden. Dem versucht man durch Integration eines induzierbaren Suizidgens zu begegnen. Insgesamt basieren die bisherigen Studienergebnisse mit adoptivem T-Zell-Transfer auf Erfahrungen mit noch wenigen behandelten Patienten. Weitere Aktivitäten sind erforderlich, um dieses neue Prinzip weiter zu erforschen.

mRNA- und DNA-basierte Ansätze

RNA und DNA gehören zur Gruppe der Nukleinsäuren (RNA: Ribonukleinsäure; DNA: Desoxyribonukleinsäure). Während DNA der Speicherung der genetischen Information dient, ist eine wichtige Aufgabe der RNA der Transport genetischer Information aus dem Zellkern in das Zytoplasma, um dort die Synthese von Proteinen zu initiieren. Diese Form der RNA wird auch als mRNA (Messenger-RNA bzw. Boten-RNA) bezeichnet.

Lange Zeit wurde RNA als Wirkstoff für Arzneimittel weitgehend vernachlässigt. Dabei bietet sie viele Vorteile wie leichte, kostengünstige Herstellung und Lagerung sowie hohe Flexibilität bezüglich der zu exprimierenden Proteine, was insbesondere für Impfstoffanwendungen – auch im

Bereich der Onkologie – vorteilhaft ist. Theoretisch kann man über die mRNA jedes beliebige Protein oder auch gleich mehrere Proteine parallel und in kürzester Zeit herstellen. So kann ein Antigen durch Verabreichung der mRNA direkt im Patienten statt extern im Bioreaktor hergestellt werden. Aber gerade hier liegen die technischen Hürden: Wie bringt man die mRNA in die entsprechenden Zielzellen? Wie schützt man mRNA vor dem vorzeitigen Abbau durch Enzyme innerhalb und außerhalb der Zelle? Wie stellt man sicher, dass möglichst viel Zielprotein in den Zellen hergestellt wird? Wie verhindert man eine mögliche Immunantwort gegen die RNA? Ebenso gelten dieselben Fragen wie für jeden Impfstoff: Welches Antigen bzw. welche Antigene sind die richtigen? Sind Adjuvantien notwendig, also Stoffe, welche die Immunogenität des Antigens erhöhen sollen, und falls ja, welche? Gerade auf diesen Gebieten haben auch deutsche Forscher wesentlich zum Fortschritt beigetragen. So gelang es Wissenschaftlern in Tübingen, mRNA zuverlässig in vivo zu verabreichen und deren Abbau durch Enzyme zu verhindern, indem sie die mRNA durch Komplexierung mit anderen Makromolekülen (sogenannten Protaminen) schützen. Daten einer Phase-IIb-Studie mit einem RNA-Vakzin gegen Prostatakrebs, CV9104, wurden im Januar 2017 veröffentlicht. Der Impfstoff wurde zwar von den Patienten generell gut vertragen, konnte jedoch das Gesamtüberleben im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard nicht verlängern. Daher wird gegenwärtig über eine Kombinationstherapie z. B. mit Checkpoint-Inhibitoren nachgedacht.

Mainzer Wissenschaftler haben – basierend auf einem personalisierten Ansatz – "Standard"-Antigene mit Antigenen, deren genetische Information aus dem Tumor des Patienten isoliert wurde, kombiniert. Mehrere Studien dazu mit Fokus auf Haut- und Brustkrebs befinden sich in den frühen Entwicklungsphasen.

Schließlich soll noch ein Beispiel für einen DNA-basierten Ansatz genannt werden: Lefitolimod ist ein kleines, hantelförmiges DNA-Molekül und wirkt als TLR9-Agonist (TLR = Toll-like-Rezeptor). Durch Aktivierung von TLR9 wird eine starke Immunreaktion ausgelöst. Das Immunsystem der Patienten wird dadurch in die Lage versetzt, die Krebszellen, die es zuvor toleriert hat, zu erkennen und zu bekämpfen. Da diese Aktivierung unabhängig von der Art der Krebserkrankung ist, ist der Einsatz von Lefitolimod nicht auf eine bestimmte Krebsart beschränkt. Aktuell wird dieser Wirkstoff bei Darmkrebs, kleinzelligem Lungenkrebs und in Kombination mit Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren klinisch geprüft.

Bisher gibt es in Europa noch keine Zulassung für einen RNA- oder DNA-basierten Krebsimpfstoff; die intensive Forschung in diesem Bereich – insbesondere auch in Deutschland – und die Möglichkeit der Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren lassen jedoch erwarten, dass sich dies in absehbarer Zeit ändern wird.

NEUE ZULASSUNGSWEGE

UND HERAUSFORDERUNGEN BEI DER ZUSATZNUTZENBEWERTUNG

Der traditionelle Weg zur Zulassung von Medikamenten führt über die folgenden drei Entwicklungsphasen: Phase I – Erprobung mit wenigen Gesunden (den Probanden), Phase II – Erprobung mit wenigen Kranken und Phase III – Erprobung mit vielen Kranken. Eine Besonderheit bei der Entwicklung von Krebsmedikamenten besteht darin, dass z. B. Phase I und II miteinander kombiniert werden können. Gerade bei Krebsmedikamenten, die schwere Nebenwirkungen mit sich bringen können, welche angesichts des Schweregrads der Erkrankung jedoch von den Patienten in Kauf genommen werden, wäre eine Erprobung mit freiwilligen Gesunden nicht vertretbar. Darüber hinaus werden in der Onkologie mitunter auch Phase-II- und Phase-III-Studien kombiniert – mit dem Ziel, schwer kranken und bislang unzureichend therapierten Patienten möglichst zeitnah Zugang zu Krebsmedikamenten zu ermöglichen.

Bewährt sich ein Medikament in allen drei klinischen Phasen, kann der Hersteller die Studienergebnisse zusammen mit den Daten zur technischen Qualität des Medikaments bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA einreichen. Ein bei der EMA angesiedeltes wissenschaftliches Expertengremium gibt nach detaillierter Prüfung der Unterlagen schließlich eine Empfehlung darüber ab, ob das Medikament zugelassen werden soll oder nicht. Im positiven Falle entscheidet die EU rund drei Monate später über die Zulassung, wobei sie fast immer der Empfehlung der Experten folgt.

In der Regel schließen sich an die Zulassung eines Onkologikums – z. T. auch auf Anweisung der EMA hin – weitere klinische Studien an. In diesen wird noch genauer untersucht, wie sich das Medikament bei speziellen Patientengruppen, z. B. bei Kindern, bewährt. Oder es wird mit anderen Präparaten kombiniert. Klinische Studien mit einem Medikament nach seiner Erstzulassung können entweder als nicht-interventionelle klinische Studien oder interventionelle klinische Prüfungen der Phase IV aufgesetzt werden.

Von Beginn der Phase I bis zur Zulassung können durchaus zehn Jahre vergehen. Das ist eine sehr lange Zeit, insbesondere für Krebspatienten, für die es noch keine zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Deshalb sollten innovative "Breakthrough"-Medikamente, die gerade Krebserkrankten zu einem längeren Überleben verhelfen können, möglichst rasch zum Patienten gelangen. Dazu sollen die im Folgenden beschriebenen Möglichkeiten dienen, die durch umfangreiche Monitoring-Maßnahmen zur Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit flankiert werden.

Bei der Zulassung mit Auflagen (*conditional marketing authorisation*) muss der Hersteller bestimmte Daten zur weiteren Absicherung der Wirksamkeit und/oder Unbedenklichkeit nach der Zulassung nachliefern, z. B. aus weiteren klinischen Studien, Anwendungsbeobachtungen oder klinischen Prüfungen der Phase IV. Eine Zulassung mit Auflagen erhalten nur solche Medikamente, die einen hohen medizinischen Bedarf (*unmet medical need*) adressieren und bei denen der Nutzen eines früheren Zugangs für die Patienten die Risiken überwiegt. Die EMA überprüft jährlich, ob die Auflagen erfüllt werden. Sobald die entsprechenden Daten für die von der Behörde vorgegebenen Zulassungsauflagen vorliegen, wird die Zulassung mit Auflagen in eine reguläre Zulassung umgewandelt. Zwischen 2006 und 2016 erhielten insgesamt 35 Medikamente eine Zulassung mit Auflagen, 20 davon waren Onkologika. Davon wiederum wurden acht bis Ende 2016 bereits in eine reguläre Zulassung umgewandelt.

Im Rahmen des PRIME (PRIority MEdicines)-Programms wird seit März 2016 die Zulassung von Medikamenten mit hohem medizinischen Bedarf gefördert. In Frage kommen Medikamente für Krankheiten, für die es bisher keine Behandlungsoption gibt, und solche mit einem erheblichen Zusatznutzen gegenüber bereits zugelassenen Therapien. Erste klinische Daten reichen aus, um sich für das PRIME-Programm zu qualifizieren. Die EMA gewährt dann Unterstützung bei der Entwicklung des Studienkonzepts und bewertet die Zulassungsdossiers etwas schneller – im Interesse der Patienten, die darauf warten.

Daneben fördern auch die *Medicines Adaptive Pathways to Patients* (MAPPs) den früheren Zugang für Patienten zu neuen Medikamenten. Hier wird die Zulassung zunächst nur für eine kleine Patientengruppe mit besonders hohem medizinischen Bedarf erteilt (unter der Voraussetzung eines klar belegten positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses) und bei Vorliegen weiterer Daten aus klinischen Studien und/oder Registern auf weitere Patientengruppen ausgeweitet.

Außerdem können Medikamente, die bereits in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung sind, in bestimmten Fällen bedürftigen Patienten auch im Rahmen von Härtefallprogrammen zur Verfügung gestellt werden. Dies dient der Überbrückung, bis diese Arzneimittel zugelassen und verfügbar sind. All diese Maßnahmen dienen dazu, Patienten möglichst rasch mit überlebenswichtigen Medikamenten versorgen zu können.

BIOMARKER

Personalisierte Medizin (= stratifizierte Medizin) bedeutet, dass in die Therapieentscheidungen für die Patienten ein vorgeschalteter diagnostischer Test einbezogen wird, der individuelle Merkmale der Patienten auf genetischer, molekularer oder zellulärer Ebene charakterisiert. Sie führt zu einer nach einzelnen Patientengruppen (statt allein nach der Krankheitsdiagnose) differenzierten Medikation. Diagnostik und Therapie bilden dabei quasi ein Tandem. Das erklärte Ziel dieses Ansatzes ist es, die individuell beste Therapie im Hinblick auf Wirksamkeit, Verträglichkeit und/oder optimale Dosierung auszuwählen. Dafür benötigt die personalisierte Medizin geeignete Biomarker, deren Validität in klinischen Prüfungen nachzuweisen ist. Biomarker bilden immer häufiger einen essenziellen Bestandteil klinischer Prüfungen, z. B. bei der Auswahl der Patienten, die an der Studie teilnehmen, oder bei der Interpretation und Analyse der Studienergebnisse. Dabei umfasst der Begriff "Biomarker" ein weites Spektrum – von genetischen über biochemische bis hin zu komplexen Merkmalen.

Bisher sind in Deutschland 51 Medikamente mit einem personalisierten Ansatz zugelassen, für 43 dieser Wirkstoffe ist ein diagnostischer Vortest vorgeschrieben, für weitere 8 Wirkstoffe wird ein solcher Test empfohlen. Ein Beispiel eines solchen personalisierten Ansatzes ist der monoklonale Antikörper Trastuzumab, der für die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs (HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2) zugelassen ist. Etwa 25 % aller Brustkrebspatientinnen weisen eine stark erhöhte Produktion (Überexpression) des HER2-Proteins auf der Oberfläche der Tumorzellen auf, welche die Proliferation (Vermehrung) dieser Zellen verstärkt und eine Zelltod-hemmende Wirkung vermittelt. Trastuzumab bindet und blockiert das HER2-Protein, was zur Wachstumshemmung des Tumors führt. Darüber hinaus leitet die Bindung des Antikörpers eine Immunantwort gegen den Tumor ein. Daher wird heutzutage Brustkrebstumorgewebe auf die Überexpression von HER2 hin untersucht. Wird HER2 überexprimiert, werden die Patientinnen mit Trastuzumab behandelt. Während die Überexpression von HER2 früher mit einer deutlich schlechteren Prognose für die Brustkrebspatientin einherging, sind die Heilungschancen bei dieser Tumorart – eine frühzeitige Behandlung mit Trastuzumab vorausgesetzt – heute sogar besser als für Tumoren mit normaler HER2-Expression. Inzwischen sind weitere Biopharmazeutika gegen HER2-positiven Brustkrebs zugelassen.

Biopharmazeutika bei Brustkrebs: Neue Chancen und viele offene Fragen

Prof. Dr. med. Nadia Harbeck
Leiterin des Brustzentrums
der Universität München

Im 20. Jahrhundert hat sich unser Verständnis von Brustkrebs vollkommen verändert: von einer bedrohlichen Tumorerkrankung der Brust, die mit radikalen OP-Methoden aus dem Körper entfernt wurde, hin zu einer Systemerkrankung, bei der die OP Teil des interdisziplinären Gesamtkonzeptes ist. Gegen Ende des 20. Jahrhunderts hatte die Brustkrebstherapie mit den bestmöglichen lokalen (Operation, Strahlentherapie) und medikamentösen (Chemotherapie, Antihormontherapie) Therapien die Heilungschancen optimiert. Dennoch starben weiterhin viele Patientinnen, v. a. an aggressiven Verlaufsformen, wie dem bei etwa 15 – 20 % vorliegenden HER2-positiven Brustkrebs.

Biotechnologische Neuentwicklungen haben Anfang des 21. Jahrhunderts die Heilungs- bzw. Überlebensaussichten bei HER2-positivem Brustkrebs in einem bisher nicht gekannten Ausmaß verbessert. Die einjährige Gabe des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab nach Erstdiagnose erhöht die Heilungsaussichten um etwa 30 %. Bei metastasierter Erkrankung verlängert die Gabe von Trastuzumab und einem weiteren HER2-Antikörper, Pertuzumab, die mediane Überlebensdauer um mehr als 15 Monate. Dies sind keine kleinen Fortschritte, wie man sie bisher von Studien mit konventioneller Chemotherapie kannte, sondern Quantensprünge. Auch in der zweiten Therapielinie kann durch den Einsatz des neu entwickelten *antibody-drug conjugate* T-DM1 das Überleben bei HER2-positiver metastasierter Erkrankung deutlich verbessert werden. Hier wird die Chemotherapie direkt zur Tumorzelle gebracht, was maximale Wirksamkeit bei minimalen Nebenwirkungen ergibt. Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts hat Paul Ehrlich mit seinem Konzept der "Zauberkugeln" die Entwicklung solch zielgerichteter Ansätze vorgedacht.

Diese neuen Chancen durch Biopharmazeutika stellen Therapeuten, Industrie, aber auch Kostenträger vor neue Verantwortungen – wir dürfen mit dem Erreichten nicht zufrieden sein, sondern müssen weitere Verbesserungen anstreben: Neue Medikamente müssen entwickelt und sinnvoll in die bisherigen Therapiekonzepte integriert, aber auch der Zugang zu vielversprechenden Medikamenten muss sichergestellt werden.

Als klinische Forscher müssen wir bisherige Therapiekonzepte überdenken und Biopharmazeutika nicht wie konventionelle Chemotherapien weiterentwickeln. Nicht immer ist mehr auch besser. Wenn Tumorzellen durch zielgerichtete Therapien abgetötet werden, müssen vielleicht nicht alle wirksamen Chemotherapeutika zusätzlich verabreicht werden, nur weil das immer schon so war. Bei Brustkrebs bietet die neoadjuvante Systemtherapie vor der Operation eine wunderbare Möglichkeit, das Therapieansprechen nach der Operation feingeweblich festzustellen. Patientinnen, die nach 12 bis 24 Wochen dualer HER2-Blockade eine pathologische Komplettremission haben, benötigen vielleicht keine weiteren Medikamente, während bei Patientinnen mit Tumorrest neue Medikamente erforderlich sind.

Weniger kann manchmal mehr sein – wir brauchen Studienkonzepte, die Deeskalation und Eskalation der Systemtherapie überprüfen. Diese neuen Studienkonzepte müssen von Kostenträgern und Industrie mitgetragen werden, auch wenn bisherige Standards damit widerlegt werden. Ziel sollte einzig und allein die bestmögliche Therapie der einzelnen Patientin sein.

In Deutschland können wir Medikamente nach Zulassung sofort den Patientinnen anbieten, so dass diese unmittelbar am medizinischen Fortschritt teilhaben können. Nutzenbewertung und anschließende Preisverhandlungen wirken sich bislang nicht auf den Zugang zu neuen, vielversprechenden Medikamenten aus. Als Ärzte wissen wir die Therapiefreiheit in Deutschland zu schätzen. Bei einer Indikationsstellung nach Datenlage und Leitlinien der Fachgesellschaften kann und darf die ärztliche Verordnungsfreiheit nicht eingeschränkt werden.

Die neuen Biopharmazeutika bieten Chancen und Herausforderungen, sie lassen aber auch viele Fragen offen. Diese können wir im Sinne unserer Patientinnen nur gemeinsam mit Kostenträgern und Industrie beantworten.

Endpunkte und Herausforderungen bei der Zusatznutzenbewertung

Ein Endpunkt ist das Kriterium, anhand dessen die Wirksamkeit eines Medikaments gemessen werden soll. Als Goldstandard dient bei fortgeschrittenem Krebs das Gesamtüberleben, d. h. die Zeit, die Patienten nach Studieneintritt noch leben. Liegen Endpunkte aber so weit in der Zukunft, dass sie in einer klinischen Prüfung nicht abgewartet werden können, kommen sogenannte Surrogatendpunkte zur Anwendung, die gerade bei einer beschleunigten Zulassung eine wichtige Rolle spielen. Surrogatendpunkte müssen mit dem eigentlichen Endpunkt korrelieren und anzeigen, ob die Behandlung das angestrebte Gesamtergebnis erreichen kann oder nicht. Ein Beispiel für einen Surrogatendpunkt in der Onkologie ist das sogenannte progressionsfreie Überleben (PFS; *progression-free survival*), das angibt, wie lange Patienten ohne Fortschreiten der Tumorerkrankung leben.

Bei einer Zulassung mit Auflagen kann diese auf einem Surrogatendpunkt wie dem progressionsfreien Überleben beruhen. Die EMA verpflichtet hierbei den Hersteller allerdings, beispielsweise Daten zum Gesamtüberleben nachzuliefern. Da Patienten in klinischen Prüfungen gerade bei den neuen, innovativen Krebstherapien immer länger überleben, wird die Erhebung des medianen Gesamtüberlebens in zweierlei Hinsicht erschwert: Die Studie muss länger durchgeführt werden, um statistisch den Überlebenszeitraum ermitteln zu können. Und da insbesondere ältere Menschen an Krebs erkranken, wird es zunehmend schwieriger abzuklären, ob der Patient an seiner Krebserkrankung oder aufgrund anderer Faktoren verstarb.

Neben progressionsfreiem Überleben gewinnen auch andere *Time-to-event*-Endpunkte zunehmend als Surrogatendpunkte an Bedeutung, wie z. B. *Time to subsequent therapy* (TTST: die Zeitspanne, bis eine weitere Therapie begonnen wird), *Time to progression* (TTP: die Zeitspanne bis zur Progression der Krankheit; im Unterschied zu PFS enthält TTP keine Todesfälle), *Time to treatment failure* (TTF: die Zeitspanne, bis der Patient auf die gegenwärtige Therapie nicht mehr anspricht) oder *Disease-free survival* (DFS: krankheitsfreies Überleben).

Während Surrogatendpunkte auf der einen Seite dazu beitragen, dass lebensrettende Medikamente in einem überschaubaren Zeitraum in klinischen Prüfungen untersucht, zeitnah zugelassen und Patienten früher damit behandelt werden können, ergeben sich jedoch neue Herausforderungen bei der Zusatznutzenbewertung in Deutschland. Zwar ist eine möglichst frühzeitige Zulassung für die betroffenen Patienten wünschenswert, in der Zusatznutzenbewertung steht der Hersteller dann jedoch vor hohen Herausforderungen. So wird bei der Zusatznutzenbewertung primär das Gesamtüberleben betrachtet, während PFS als Surrogatendpunkt oder Morbiditätsendpunkte vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) meist kritisch gesehen und daher bei der Zusatznutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Während also bei der Zulassung lebensrettender Medikamente Surrogatendpunkte und die Nachlieferung von Daten zunehmend akzeptiert werden, ist dies bei der Zusatznutzenbewertung nicht der Fall. Zudem gibt es länderspezifische Unterschiede bezüglich der Präferenz für unterschiedliche Surrogatendpunkte bei der Zusatznutzenbewertung. All dies erschwert die Planung und Durchführung klinischer Prüfungen und verlängert die klinische Entwicklungszeit. Hier wäre es wünschenswert, wenn alle Akteure über Ländergrenzen und Institutionen hinweg zusammenarbeiten würden, damit lebensrettende Medikamente möglichst frühzeitig ihren Weg zum Patienten finden.

Der Wert innovativer Krebstherapien

Forschung und Entwicklung innovativer Arzneimittel sind aufwendig und kostenintensiv. Gerade im Bereich Onkologie werden die Kosten der medikamentösen Krebsbehandlung kontrovers diskutiert. Häufig wird hierbei jedoch einseitig ausschließlich die Kostenseite der eingesetzten Arzneimittel in den Blick genommen. Das greift aber zu kurz. Vielmehr muss – wie in der Ökonomie üblich – der Wert eines Medikaments gesamtwirtschaftlich betrachtet werden. Dabei steht der Nutzen, den es für die Patienten und die Gesellschaft bringt, im Rahmen eines Value-based-Health-Care-Ansatzes (VBHC) im Mittelpunkt. Demnach sollte ein höherer Nutzen eines innovativen Arzneimittels im Vergleich zur Standardtherapie angemessen vergütet werden. Demgemäß ist eine gesamtgesellschaftliche Betrachtung über die reinen Arzneimittelausgaben hinaus notwendig. Einige in diesem Kontext bedeutsame Aspekte werden im folgenden Abschnitt näher beleuchtet.

Neue Medikamente in der Onkologie am Beispiel Brustkrebs

Renate Haidinger
1. Vorsitzende Brustkrebs Deutschland e.V.

Für neue Medikamente sind die Hürden in Deutschland sehr hoch gesetzt. Bedeutete früher eine Zulassung automatisch auch eine Erstattung der GKV, so ist jetzt ein Nutzenbewertungsverfahren durch das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) zwischengeschaltet, aufgrund dessen der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) über einen Zusatznutzen oder auch nicht entscheidet. Diese Entscheidung ist Grundlage für die Höhe der Erstattung des Medikaments.

Über die Legitimation der Gremien, deren Qualifikation und die Auswahl der Mitglieder bestehen jedoch sehr kontroverse Ansichten.

Aus meiner Sicht ist vor allem wichtig, welche Kriterien dafür herangezogen werden. In der speziellen Situation metastasierter Patientinnen fehlt beispielsweise ein für Patientinnen sehr wichtiger Aspekt: das progressionsfreie Überleben (PFS), welches sich stark auf die allgemeine Lebensqualität der Patientinnen auswirkt. Selbstverständlich wird das Gesamtüberleben immer das Hauptziel sein, aber dies hat speziell in der metastasierten Situation so seine Tücken. Wie soll festgestellt werden, ob ein bestimmtes Medikament zu einem längeren Überleben führt, wenn die Patientin unter Umständen zwischenzeitlich noch weitere Therapien erhalten hat? Auch durch eventuelle Cross-over in Studien kann das nicht eindeutig gezeigt werden.

Ausländische Institutionen, wie z. B. FDA, EMA, NICE, ASCO und ESMO, beziehen das PFS in die Bewertung mit ein. Warum und mit welcher Begründung geschieht das nur in Deutschland nicht? Sicherlich ist es problematisch, wenn nur für wenige Tage oder Wochen PFS gezeigt werden kann (auch wenn das für die einzelne Patientin durchaus einen Stellenwert haben kann). Grundsätzlich erhöht sich die Lebensqualität von Patientinnen, wenn ein Medikament möglichst lange gut wirkt, also kein Voranschreiten der Erkrankung festzustellen ist. Die Enttäuschung über das Versagen der Therapie entfällt ebenso wie das Einstellen auf neue, andere Therapien inklusive möglicher Nebenwirkungen.

Die Schwere der Nebenwirkungen ist auch unterschiedlich zu bewerten. Sind es Nebenwirkungen, die zwar medizinisch messbar sind, die Patientin im Alltag aber nicht oder nur wenig beeinträchtigen und für sie auch nicht lebensbedrohlich sind, oder sind die Nebenwirkungen so stark, dass ein "normaler" Alltag nicht mehr möglich ist?

Und wieso gelten bei Generika und Biosimilars eigentlich so weit divergierende Zulassungskriterien? Kann es daran liegen, dass sie viel günstiger sind und die Sicherheit der Patienten dabei in den Hintergrund tritt?

In der Aufklärung über eine Therapie wird der behandelnde Arzt die Patientin über mögliche Nebenwirkungen informieren und mit ihr das Für und Wider sowie eventuelle Alternativen abwägen und dann der Patientin auf dieser Grundlage einen Therapievorschlag machen, um danach gemeinsam mit ihr eine Entscheidung zu treffen. Spezialisierte Ärzte sollten diese Möglichkeit erhalten.

Dürfen Ärzte am grünen Tisch so stark in ihrer medizinischen Therapieentscheidung eingeschränkt werden? Sollte der Arzt nicht nach Datenlage individuell eine Entscheidung treffen dürfen, vor allem in der metastasierten Situation?

Es ist aus Patientensicht überhaupt nicht nachvollziehbar, dass Gremien darüber entscheiden, was für die betroffenen Patienten relevant ist. Hier besteht speziell in Deutschland dringender Klärungsbedarf unter Einbeziehung aller beteiligten Gruppen, während die Finanzierung bei Medikamenten in einer lebensbedrohlichen Situation nicht im Vordergrund stehen sollte.

FDA: US Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency; NICE: National Institute for Health and Care Excellence (Großbritannien); ASCO: American Society of Clinical Oncology; ESMO: European Society for Medical Oncology

DER WERT INNOVATIVER KREBSTHERAPIEN

1.

Wie nutzen innovative Onkologika den Patienten?

Patienten überleben heute nach der Diagnose Krebs wesentlich länger. Krebs entwickelt sich immer mehr von einer tödlichen zu einer chronischen Erkrankung (mitunter wird dieser Vorgang auch als funktionelle Heilung bezeichnet), und in einer steigenden Zahl von Fällen kann die Erkrankung sogar vollständig besiegt werden. Und selbst nach den engen Kriterien der frühen Nutzenbewertung gemäß AMNOG wurde mehr als 80 % der bewerteten Onkologika ein Zusatznutzen im Vergleich zu bisherigen Therapien zugesprochen.

2.

Wie nutzen innovative Onkologika der Gesellschaft?

Menschen, die erfolgreich behandelt werden, erhalten neue Lebenschancen und können länger und aktiver am gesellschaftlichen und beruflichen Leben teilhaben. So kehren zwei Drittel der Krebsüberlebenden im Erwerbsalter heutzutage ins Arbeitsleben zurück. Dadurch leisten sie einen wichtigen Beitrag für die Gesellschaft und die Volkswirtschaft insgesamt. Dies ist gerade vor dem Hintergrund der demografischen Entwicklung in Deutschland unverzichtbar.

3.

Warum sind weitere F&E-Aktivitäten in der Onkologie erforderlich?

Wir sind noch weit davon entfernt, einen Sieg über den Krebs verkünden zu können. Zwar gab es in den letzten Jahrzehnten deutliche Verbesserungen bei den Überlebensraten, und gerade die jüngsten Innovationen erweisen sich als sehr vielversprechend. Dennoch müssen wir die Molekularbiologie der Tumorentstehung und -progression sowie der Resistenzbildung gegen vorhandene Therapeutika noch besser verstehen lernen, um Krebs in seinen vielfältigen Ausprägungen überwinden zu können.

So wird Krebs in absehbarer Zukunft auch aufgrund der demografischen Entwicklung die Todesursache Nr. 2 (nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen) in Deutschland bleiben (in einigen europäischen Ländern liegt Krebs bereits an erster Stelle). Auch gibt es natürlich nicht "den Krebs", ebenso wenig wie es "die Infektionskrankheit" gibt. Mehr als 200 Krebsarten sind bekannt, aber noch sind längst nicht alle therapierbar: Während in einigen Indikationen große Fortschritte gemacht wurden (Brustkrebs und einige Blutkrebsarten), sind in anderen Indikationen die Aussichten nach wie vor schlecht (Glioblastom, Pankreaskrebs) bzw. profitieren nur Subgruppen von den Innovationen (z. B. Hautkrebspatienten mit der sogenannten BRAF-Mutation).

Es gibt und wird wohl auch nie die eine Therapie gegen Krebs geben; vielmehr werden auch in Zukunft unterschiedliche Therapien kombiniert werden und personalisierte, auf den Patienten oder bestimmte Patientengruppen abgestimmte Therapien entwickelt werden müssen. Aus diesen Gründen sind weitere F&E-Aktivitäten auf dem Gebiet der Onkologie auch in Zukunft dringend erforderlich.

4. Welche Bedeutung kommt den personalisierten Onkologika zu?

Bei der personalisierten Medizin spielen sogenannte Biomarker (s. S. 47) eine entscheidende Rolle. Der Großteil der personalisierten Arzneimittel ist für onkologische Indikationen zugelassen. Personalisierte Onkologika erhöhen die Versorgungs- und Lebensqualität durch die Verbesserung der medizinischen Behandlung und durch Reduktion bzw. Ausschluss von Therapieabbrüchen und unwirksamen Therapieversuchen. Da der Patient auf die entsprechenden Biomarker hin untersucht wird, erhält er im Falle personalisierter Onkologika nur solche, die für seine bestimmte Krebsart und deren Mutationsstatus wirksam sind. Dies nützt nicht nur dem Patienten, sondern führt auch zu einem effektiveren Mitteleinsatz im Gesundheitssystem.

Zudem wären einige hochwirksame Onkologika ohne einen personalisierten Ansatz gar nicht zugelassen worden. Hätte man z. B. Onkologika, die gezielt Hautkrebszellen mit der sogenannten BRAF-Mutation angreifen, an allen Hautkrebspatienten getestet, ohne zuvor auf den Biomarker zu screenen, wäre statistisch keine Verbesserung der Überlebensraten feststellbar gewesen.

5. Bleiben die neuen Krebstherapien finanzierbar?

Ein wesentlicher Teil der Krebsbehandlungen wird mittlerweile – zum Nutzen für die Patienten – ambulant durchgeführt. Die Kosten für die dafür eingesetzten Medikamente haben sich in den letzten Jahren moderat entwickelt. Die Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für Onkologika im ambulanten Bereich lagen in den letzten fünf Jahren im Durchschnitt bei lediglich 11,5 % der gesamten Arzneimittelausgaben (2012: 10,4 %, 2016: 12,7 %) bzw. bei nur rund 2,2 % aller GKV-Ausgaben, obwohl Krebs die zweithäufigste Todesursache in Deutschland ist. Zudem wird Krebs immer besser, zielgerichteter und individueller behandelbar. Davon profitiert der einzelne Patient – und davon profitieren Gesellschaft und Volkswirtschaft, ohne dass das Gesundheitssystem finanziell überbeansprucht wird. Denn unnötige Therapien und Folgetherapien können vermieden und vorhandene Mittel und Ressourcen kosteneffizienter verwendet werden. Außerdem leisten die Krebspatienten, die ins Erwerbsleben zurückkehren, einen weiteren Beitrag zur Finanzierung des Gesundheitssystems sowie insgesamt zur Aufrechterhaltung der volkswirtschaftlichen Produktivität.

Innovative Arzneimittel kommen auch nur dort zum Einsatz, wo es keine Behandlungsalternative gibt oder wo sie aufgrund ihrer besseren Wirksamkeit im Vergleich zu bestehenden Therapien sinnvoll sind. Deshalb erhalten nicht alle Patienten diese neuen Therapien, was zu einer Begrenzung der Ausgabenentwicklung bei Arzneimitteln beiträgt. Bei der Versorgung mit innovativen Medikamenten gilt zudem, dass auch im Bereich der Onkologie die Kosten dafür nach Patentablauf sinken, da der Markt dann von günstigeren Generika bzw. Biosimilars dominiert wird. Dies wiederum schafft Raum für die Finanzierung innovativer Arzneimittel.

Somit sind Ausgaben für Krebsmedikamente, die eine Heilung ermöglichen oder zumindest die Krankheit aufhalten und so eine Rückkehr in das normale Leben erlauben, nicht nur eine Investition in die Gesundheit der einzelnen Patienten, sondern auch im Sinne des Gesundheitssystems eine gesunde Investition für die gesamte Volkswirtschaft.

AUSBLICK

Allein in den letzten beiden Jahren haben Biopharmazeutika mit zehn Neuzulassungen die Behandlungsoptionen für Krebspatienten signifikant erweitert. Mit Einführung der Checkpoint-Inhibitoren wurde zudem – über die Aktivierung des körpereigenen Immunsystems – eine neue Säule in die Krebsbehandlung eingeführt.

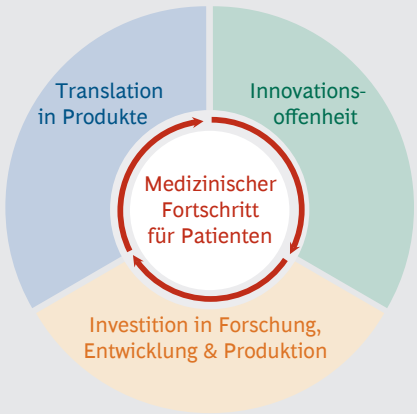
Medikamente tragen dazu bei, dass Patienten mit ihrer Krebserkrankung viele Monate oder sogar Jahre überleben. Immer häufiger ist Krebs kein Todesurteil mehr, sondern eine behandelbare chronische Erkrankung. Dennoch gibt es noch viel zu tun, damit bei noch viel mehr Patienten und Krebsarten ähnliche Behandlungserfolge erzielt werden können. Die forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen haben diese Herausforderung angenommen, wie an den vielen Ansätzen zu sehen ist, die in der klinischen Entwicklungspipeline bei einem breiten Spektrum von Krebserkrankungen geprüft werden.

Um weiterhin in Deutschland erfolgreich neue Biopharmazeutika im Bereich Onkologie und auch darüber hinaus entwickeln und den Patienten verfügbar machen zu können, bedarf es stabiler und förderlicher Rahmenbedingungen. Dazu zählt insbesondere, dass

1. die Grundlagenforschung weiter ausgebaut wird und Ideen/Erkenntnisse effektiv in Produkte überführt werden,
2. das Gesundheitssystem innovationsoffen und verlässlich gestaltet wird,
3. Investitionen in Forschung, Entwicklung und Produktion in Deutschland sichergestellt werden und
4. der Fokus auf den Wert von Arzneimitteln (Value-based Health Care) gelegt wird.

Forschende Pharma- und Biotech-Unternehmen entwickeln und produzieren innovative Arzneimittel, für die sie im Rahmen der Zulassung Wirksamkeit, Sicherheit und technische Qualität nachweisen müssen. Dabei sind therapeutische Fortschritte immer von Mehrwert (Value) für Patienten und Gesellschaft. Die Schaffung dieses Mehrwerts ist nur möglich durch Forschung, und Forschung braucht einen rundlaufenden Innovationskreislauf. Dieser kontinuierliche Kreislauf basiert auf Wertschätzung und Honorierung biopharmazeutischer Innovationen, die ihrerseits wiederum zu Investitionen in Forschung, Entwicklung und Produktion führen (Abbildung 25). Mit den zuvor genannten Empfehlungen und wenn alle im Gesundheitssystem involvierten Akteure an einem Strang ziehen, kann dieser Kreislauf aufrechterhalten werden – zum Nutzen für die Patienten, für die Gesellschaft und für den Standort Deutschland.

Abbildung 25 | Innovation basiert auf Forschung …
… Forschung braucht einen rundlaufenden Innovationszyklus



- Gesundheitssystem innovationsoffen und verlässlich gestalten
- Grundlagenforschung weiter ausbauen
- Ideen/Erkenntnisse effektiv in Produkte überführen
- Investitionen in Forschung, Entwicklung und Produktion sicherstellen
- Fokus auf Value-based Health Care

Alle Stakeholder des Gesundheitssystems müssen besser zusammenarbeiten

Biotech-Report 2017: Empfehlungen

Grundlagenforschung weiter ausbauen und Ideen/Erkenntnisse effektiv in Produkte überführen

- Qualität der Grundlagenforschung auf Weltklasseniveau sichern bzw. anstreben
- Schnelle Entscheidungsfindung etablieren: Zeitraum von Antrag bis Projektbeginn sollte in diesem hochkompetitiven Forschungsumfeld angemessen kurz sein
- Austausch über Köpfe (z. B. Durchlässigkeit der Ausbildungs- und Beschäftigungssysteme zwischen akademischer Welt und Industrie erhöhen, Vernetzung von Forschung, Ärzten und Wissenschaft ausbauen)

Rahmenbedingungen für das Gesundheitssystem innovationsoffen und verlässlich gestalten

- Planungssicherheit bei Erstattungsregelungen sowie zeitgemäße Regulierungen und Bewertungskriterien schaffen
- Verlässliche Rahmenbedingungen für Entwicklungsprogramme im Hinblick auf Vergleichstherapie, Studienendpunkte oder Studiendauer gewährleisten, insbesondere im Hinblick auf die frühe Zusatznutzenbewertung
- Harmonisierung der Zusatznutzenbewertung auf EU-Ebene vorantreiben
- Qualitativ hochwertige Informationen für Leistungserbringer anbieten: Information anstelle von Verordnungssteuerung

Investitionen in Forschung, Entwicklung und Produktion in Deutschland sicherstellen

- Steuerliche Forschungsförderung endlich auch in Deutschland einführen
- Wagniskapitallandschaft in Deutschland durch mehr Gelder sowie eine größere Bandbreite an Kapitalgebern verbessern, beispielsweise Lebensversicherungen und Stiftungen die Möglichkeit zum Beisteuern von Wagniskapital eröffnen

Fokus auf Value-based Health Care

- Nutzen für den Patienten muss im Mittelpunkt stehen
- Potenzial von Arzneimitteltherapien – insbesondere auch von Biopharmazeutika – nutzen, damit Patienten länger und besser leben
- Alle Stakeholder des Gesundheitssystems müssen zusammenarbeiten (faire Rahmenbedingungen)

Krebsmedizin – Herausforderungen und Chancen für die Zukunft

Prof. Dr. med.
Michael Hallek
Direktor Klinik I für Innere Medizin,
Centrum für Integrierte Onkologie
Köln-Bonn, Universität zu Köln

Krebserkrankungen stellen mit jährlich über einer halben Million Neuerkrankungen in Deutschland bzw. 14 Millionen weltweit die häufigste Diagnose und eine große Herausforderung für das Gesundheitswesen dar. Trotz aller Fortschritte versterben noch immer 40 bis 50 % aller neu diagnostizierten Patienten an dieser Erkrankung. Gleichzeitig wächst auch wegen der steigenden Zahl der Krebsneuerkrankungen die Sorge, dass die zahlreichen Innovationen der Krebsmedizin das Gesundheitssystem finanziell überfordern.

Die **Fortschritte der Krebstherapie** in den letzten zwei Dekaden lassen sich veranschaulichen am Einsatz neuer Medikamente bei Leukämien und Lymphomen (monoklonale Antikörper und gezielt wirksame Substanzen), gastrointestinalen Stromatumoren sowie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. Ein weiteres innovatives Gebiet sind die Immuntherapeutika, die sich bei einigen Patienten als sehr wirksam erweisen. Um die Zielgenauigkeit des Einsatzes neuer Substanzen zu verbessern, werden große Hoffnungen in die **kombinierte Anwendung von genomischen Daten und Medikamenten** gesetzt. Auch sehen wir immer häufiger, dass Medikamente auch bei Krankheiten wirken, für die sie gar nicht entwickelt worden sind. Dieses sogenannte "Drug Repurposing" – oft in Kooperation akademischer Behandlungszentren mit der Industrie – erfordert ein Umdenken der Politik und Forschungsförderung: Ohne enge Zusammenarbeit von Industrie mit akademischer, universitärer Medizin wird künftig kein wesentlicher Fortschritt in der Onkologie stattfinden. Für Deutschland heißt dies, dass die Universitätsklinika verstärkt und durch gezielte Fördermaßnahmen befähigt werden müssen, translationale Forschung durchzuführen.

Um die Ergebnisse dieser Forschung auszuwerten, müssen verstärkte Anstrengungen für die **Bearbeitung der anfallenden riesigen Datenmengen** (**"Big Data"**) unternommen werden. Zudem sind die Daten aus der Krankenversorgung gemeinsam mit wissenschaftlichen Daten auszuwerten. Hierfür gibt es gerade in Deutschland noch viele Hürden. So existiert beispielsweise bisher kein funktionierendes Konzept für eine größere nationale Patienten- bzw. Krankheitsdatenbank. In dieser Hinsicht ist Deutschland im internationalen Vergleich rückständig, und es bedarf rascher Maßnahmen, damit Forscher und Mediziner hierzulande den Fortschritt mitgestalten können.

Die Kehrseite des Fortschritts können **steigende Kosten** sowie die damit möglicherweise verbundenen Ungleichheiten in der Versorgung von Krebspatienten in Deutschland, Europa oder der Welt sein. Die zentrale Frage für die Zukunft der Krebsmedizin in Deutschland lautet: Wie können die neuen Methoden und Therapien für alle Patienten verfügbar gemacht werden, ohne dass die Kosten unkontrolliert steigen? Unser vor kurzem veröffentlichtes Positionspapier zur **"Wissen generierenden onkologischen Versorgung"** macht hierzu konkrete Vorschläge.[1] Insgesamt sollen die darin skizzierten Maßnahmen die innovative, evidenzbasierte und patientennahe Verordnungspraxis und gleichzeitig die Finanzierbarkeit medizinisch notwendiger hochpreisiger Krebsarzneimittel nachhaltig sichern. Außerdem werden sie für einen massiven Aufschwung eines wissensgetriebenen Wirtschaftszweigs, der klinischen Forschung, sorgen.

Vor dem Hintergrund steigender Kosten ist eine zunehmende Herausforderung auch die **Ungleichheit in der Welt**, auch und gerade in der Krebsmedizin. In den BRICS-Staaten oder den Entwicklungsländern ist das Versorgungsgefälle zwischen Armen und Wohlhabenden dramatisch. Diese bedrückende Situation darf nicht länger toleriert werden. Wenn wir diese Missstände nicht beheben, werden sich globale Migration und soziale Unruhen weiter verschärfen. Daher sind alle Beteiligten – Bürger, Patienten, Ärzte, Politiker und Pharmaindustrie – gefordert, sich gemeinsam dafür einzusetzen, dass weltweit ein vergleichbarer medizinischer Standard geschaffen wird. Besonders die wohlhabenden Nationen sind gefordert, eine klare Haltung einzunehmen, um weltweit minimale Standards in der Vermeidung und Behandlung von lebensbedrohlichen Krankheiten zu ermöglichen. Dies dient auch der Sicherung der sozialen Gerechtigkeit und Stabilität – weltweit.

[1]AG Zukunft der Onkologie, Positionspapier zur "Wissen generierenden onkologischen Versorgung", abrufbar unter www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft/gesundheitspolitik/politische-stellungnahmen.html

Abkürzungsverzeichnis

ADA-SCID	Schwerer kombinierter Immundefekt infolge eines Adenosin-Desaminase-Mangels
ADC	Antibody-Drug Conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AMNOG	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCT	Stammzelltransplantation
BCG	The Boston Consulting Group
BiTE	Bispecific T-cell engager
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BSC	Best Supportive Care
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CLL	Chronisch lympathische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CRC	Darmkrebs
DFS	Disease-free survival (krankheitsfreies Überleben)
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DKFZ-HIPO	Heidelberg Center für Personalized Oncology
DKTK	Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DZG	Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FDA	US Food and Drug Administration
F&E	Forschung und Entwicklung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBM	Glioblastoma multiforme
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
HCC	Leberzellkarzinom
HepB	Hepatitis Typ B
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2
HL	Hodgkin-Lymphom
HI-TRON	Helmholtz-Institut für Translationale Onkologie
HPV	Humanes Papillomvirus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KMU	Kleine und mittlere Unternehmen
MAGE-A1	Melanoma antigen family A, 1
MAPPS	Medicines Adaptive Pathways to Patients
MCC	Merkelzellkarzinom
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MM	Multiples Myelom
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
MSC	Mesenchymale Stammzellen
NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
NCT-POP	Präzisionsonkologie-Programm am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen

NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
OP	Operation
PAP	Prostatic acid phosphatase
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1/PD-L2	Liganden von PD-1
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PKV	Private Krankenversicherung
PRIME	PRIority MEdicines (Programm der EMA)
RCC	Nierenzellkarzinom
r/r ALL	Rezidivierte/refraktäre akute lymphatische Leukämie
r/r sALCL	Rezidiviertes/refraktäres systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom
sALCL	Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom
STS	Weichteilsarkome
TIL	Tumor-infiltrierende T-Zelle
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF-α	Tumornekrosefaktor-α
TTF	Time to treatment failure
TTP	Time to progression
TTST	Time to subsequent therapy
T-VEC	Talimogen laherparepvec
VBHC	Value-based Health Care
vfa	Verband der forschenden Pharma-Unternehmen
vfa bio	Interessengruppe Biotechnologie im Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa)
ZNS	Zentralnervensystem

Quellen

Verwendete Bilder

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

Verwendete Datenbanken

Analysen und Statistiken des vfa

BIOCOM AG

Bureau van Dijk

EMA (European Medicines Agency)

Evaluate Ltd, EvaluatePharma

IMS Health GmbH & Co. OHG

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

vfa bio gehören derzeit 30 Unternehmen an:

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

Unser besonderer Dank gilt:

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

Den Mitgliedsfirmen von vfa bio für die Bereitschaft zur intensiven Kooperation

Dem Projektteam 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 Mitteleuropa, den Nahen Osten und Afrika

Dr. Mathias Bädeker
Senior Knowledge Expert
Boston Consulting Group

Dr. Markus Hildinger
Knowledge Expert Health Care

Kontakt

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

Eine vollständige Liste von BCG-Publikationen und Hinweise zur Anforderung von Broschüren finden Sie auf unseren Internetseiten www.bcg.com/publications und www.bcg.de.
6/17

BCG
THE BOSTON CONSULTING GROUP

vfa. bio
Die forschenden
Pharma-Unternehmen