

BIOTECH-REPORT

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2021



Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und
Therapiefortschritte durch Antikörper

Die Boston Consulting Group (BCG) ist eine internationale Managementberatung und weltweit führend auf dem Gebiet der Unternehmensstrategie. BCG unterstützt Unternehmen aus allen Branchen und Regionen dabei, Wachstumschancen zu nutzen und ihr Geschäftsmodell an neue Gegebenheiten anzupassen. In partnerschaftlicher Zusammenarbeit mit den Kunden entwickelt BCG individuelle Lösungen. Gemeinsames Ziel ist es, nachhaltige Wettbewerbsvorteile zu schaffen, die Leistungsfähigkeit der Unternehmen zu steigern und das Geschäftsergebnis dauerhaft zu verbessern. BCG wurde 1963 von Bruce D. Henderson gegründet und ist heute an mehr als 90 Standorten in über 50 Ländern vertreten. Das Unternehmen befindet sich im alleinigen Besitz seiner Geschäftsführer*innen. Weitere Informationen finden Sie auf unserer Internetseite www.bcg.de.



Foto: DNA strands background: © Fotolia, Fotograf*in: Zffoto #104622650

Foto: Human antibody: © Fotolia, Fotografin: Tatiana Shepeleva #94084192

Der vfa ist der Wirtschaftsverband der forschenden Pharma-Unternehmen in Deutschland. Er vertritt die Interessen von 47 weltweit führenden forschenden Pharma-Unternehmen und über 100 Tochter- und Schwesterfirmen in der Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik. Die Mitglieder des vfa repräsentieren mehr als zwei Drittel des gesamten deutschen Arzneimittelmarktes und beschäftigen in Deutschland rund 80.000 Mitarbeiter*innen. 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 2021

Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und
Therapiefortschritte durch Antikörper

JÜRGEN LÜCKE

MATHIAS BÄDEKER

MARKUS HILDINGER

© 2021 Boston Consulting Group. Alle Rechte vorbehalten

Für Nachbestellungen und Nachdruckgenehmigungen wenden Sie sich bitte an BCG unter permissions@bcg.com

JUNI 2021 | BOSTON CONSULTING GROUP • vfa bio

Vorwort

In unserem Vorwort zum Biotech-Report 2020 waren SARS-CoV-2 und Covid-19 bereits das beherrschende Thema, und auch in diesem Jahr dominiert die Pandemie weiterhin die weltweiten Schlagzeilen. Und doch: Wer hätte geglaubt, dass wir Ende 2020, nur neun Monate nach Pandemiebeginn, Impfkampagnen mit dem ersten von der Europäischen Arzneimittelagentur zugelassenen Impfstoff zur Prävention von Covid-19 starten können? Noch dazu mit einem Impfstoff, der auf der neuen mRNA-Technologie aus Deutschland beruht? Dass wir innerhalb eines Jahres über eine Vielzahl an Schnelltests verfügen, die einen Virusnachweis so einfach machen wie einen Schwangerschaftstest? Und dass wir die ersten Antikörper zur Therapie dieser Erkrankung einsetzen können?

Das alles hat die medizinische Biotechnologie möglich gemacht. Insbesondere Biotech-Firmen in Deutschland haben gezeigt, was sie zustande bringen können – und dass sie dabei auch das Zeug zum Exportschlager "made in Germany" haben. All diese Erfolge haben wir dem Mut, der Begeisterungsfähigkeit und dem Durchhaltevermögen einzelner Protagonist*innen zu verdanken, die wir hier nicht alle namentlich erwähnen können, aber denen wir GLÜCKWUNSCH und ein herzliches DANKESCHÖN sagen.

Deutschland kann Innovation, Deutschland kann sich gegenüber der internationalen Konkurrenz behaupten.

Das zeigt sich nicht nur bei der mRNA-Technologie, sondern auch bei den Antikörpern, dem Schwerpunktthema unseres aktuellen Biotech-Reports 2021. Durch kontinuierliche Forschungsarbeiten und den langen Atem aller beteiligten Partner aus Akademie und Industrie hat sich die Zahl der in der EU zugelassenen Antikörper in den letzten zehn Jahren in etwa vervierfacht. Und die Antikörper sind nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ ein Hingucker: In vielen medizinischen Anwendungsgebieten haben sie die Behandlungsmöglichkeiten verbessert oder betroffenen Patient*innen mit bisher nicht behandelbaren Erkrankungen sogar erstmals Therapieoptionen eröffnet.

Wir haben in Deutschland hervorragende Forschungseinrichtungen, hoch innovativ arbeitende Firmen, tolle Unternehmer*innen und viele glänzend ausgebildete Fachkräfte. Und doch sind wir nicht allein auf der Welt. Andere Länder holen auf oder überholen uns, z. B. bei Produktionskapazitäten für Biopharmazeutika oder bei klinischen Prüfungen. Nutzen wir also alle das in der Pandemie bewiesene Potenzial und die hochgekrempelten Ärmel! Denn die medizinische Biotechnologie ist nicht nur Basis für unser aller Gesundheit, sondern auch entscheidend für unseren künftigen Wohlstand.



Dr. Frank Mathias
Vorsitzender vfa bio
© Foto: Rentschler Biopharma SE



Dr. Jürgen Lücke
Managing Director und Senior Partner
der Boston Consulting Group

Inhalt

2	Vorwort
4	Zusammenfassung
5	Executive Summary
6	Corona Spezial: Ohne die medizinische Biotechnologie wäre die Pandemie nicht zu bewältigen
8	Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland
18	Menschen in der medizinischen Biotechnologie
23	Einleitung: Rekombinante Antikörper
28	Die gentechnische Herstellung von Antikörpern
33	Paradigmenwechsel in der Onkologie und Immunologie
38	Therapiefortschritte durch vollständige Antikörpermoleküle
44	Therapiefortschritte durch Antikörperderivate
51	Antikörper in pädiatrischen Anwendungsgebieten
54	Covid-19: Wie Antikörper zur Überwindung der Pandemie beitragen
58	Ausblick und Empfehlungen
61	Abkürzungsverzeichnis
62	Quellen

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

Dieser Bericht stellt keine Verschreibungs- oder Therapiegrundlage für Ärzt*innen 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 Patient*innen durch entsprechende Ärzt*innen.

Zusammenfassung

Die wichtigsten Wirtschaftsdaten der medizinischen Biotechnologie in Deutschland für 2020 auf einen Blick:

- Der Umsatz mit Biopharmazeutika (Apotheken- und Klinikmarkt) erhöhte sich gegenüber 2019 um 14 % auf 14,6 Milliarden Euro. Der Anteil dieses Umsatzes am Gesamtpharmamarkt stieg von 29,0 % auf 30,8 %. Wachstum gab es in allen medizinischen Anwendungsgebieten.
- Biosimilars wachsen nach ihrer Markteinführung in Deutschland stark; sie erreichen bereits im ersten Jahr signifikante Marktanteile von bis zu 60 %, einige sogar deutlich mehr. Im Durchschnitt erzielten sie 2020 einen Umsatzanteil von 52 % im entsprechenden biopharmazeutischen Segment.
- Mit 25 neu zugelassenen Biopharmazeutika kamen diese auf einen Anteil von 45 % aller Neuzulassungen.
- Die Pipeline ist um 2,7 % gewachsen: Die Zahl der biopharmazeutischen Präparate in klinischer Entwicklung erhöhte sich binnen Jahresfrist von 640 auf 657.
- Die Firmen der medizinischen Biotechnologie stellten weiterhin neue Mitarbeiter*innen ein. Die Belegschaft vergrößerte sich deutlich um 5,4 % auf gut 44.600 – ein neuer Rekordstand.

Der Schwerpunkt des Biotech-Reports 2021 liegt auf rekombinanten Antikörpern, die wichtige innovative Therapien für Erkrankungen bieten, welche bisher nur unzureichend oder gar nicht behandelt werden können. Ende 2020 waren bereits 82 Vertreter dieser Wirkstoffklasse in Deutschland zugelassen, doppelt so viele wie noch vor fünf Jahren. Mit 32 % aller zugelassenen Biopharmazeutika bilden Antikörper die wichtigste Gruppe, wobei sie in sehr vielen verschiedenen medizinischen Anwendungsgebieten zum Einsatz kommen. Auch bei der Bewältigung der Covid-19-Pandemie leisteten Antikörper ihren Beitrag. Mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie lassen sich zudem ganz neue, in der Natur nicht vorkommende Antikörperformate realisieren, die Antikörperderivate. Diese zeichnen sich durch

verbesserte Funktionalität wie geringere Immunogenität, längere Halbwertszeit oder durch die Bindung von mehr als einem Antigen aus.

Der Produktionsstandort Deutschland für Biopharmazeutika weist sowohl Licht als auch Schatten auf: Nur in den USA werden mehr biopharmazeutische Wirkstoffe, die in der EU zugelassen sind, produziert – Deutschland ist hier weiterhin die weltweite Nummer 2. Bei den Produktionskapazitäten (nach Volumen der Fermenter) ist Deutschland allerdings seit 2018 um zwei Plätze zurückgefallen und liegt jetzt nur noch auf dem fünften Rang. Eine Ursache dafür sind die steuerlichen Rahmenbedingungen, die im Vergleich zu anderen Ländern, in denen deutlich mehr in die biopharmazeutische Produktion investiert wird, nicht kompetitiv sind.

Die Covid-19-Pandemie stellt Deutschland, Europa und die Welt vor größte Herausforderungen. Statt einer Rückkehr zum Status quo ante sollte die Pandemie als Chance genutzt werden, um Bürokratie abzubauen und gezielt zukunftssträchtige und innovative Industrien und Technologien wie die Arzneimittelforschung, -entwicklung und -produktion einschließlich der medizinischen Biotechnologie in Deutschland zu stärken. Im Einzelnen bedeutet das,

- den Produktionsstandort zu sichern und auszubauen,
- Chancen der Digitalisierung zu nutzen,
- administrative Hürden bei klinischen Prüfungen abzubauen,
- die Rahmenbedingungen für die Bereitstellung von Wagnis- und Innovationskapital zu verbessern und
- die Vernetzung und Kooperation aller Stakeholder des Gesundheitssystems zu stärken.

Wenn alle diese Punkte berücksichtigt werden und sämtliche involvierten Akteure bei deren Umsetzung an einem Strang ziehen, stehen die Chancen gut, dass sich Deutschland im internationalen Wettbewerb behaupten kann – zum Nutzen für die Patient*innen, die Gesellschaft und den Standort Deutschland.

Executive Summary

Key economic data on medical biotechnology in Germany for 2020 at a glance:

- Sales of biopharmaceuticals (in the pharmacy and hospital market) increased by 14% relative to 2019, to €14.6 billion. The share of this revenue as a percentage of the total pharmaceuticals market increased from 29.0% to 30.8%. Nearly all fields of medical application saw growth.
- Biosimilars grow quickly in Germany after their market launch; within the first year after launch, they achieved significant market share of up to 60%, some of them even more. On average, they made up 52% of sales in the corresponding biopharmaceutical segment in 2020.
- 25 newly approved biopharmaceuticals accounted for 45% of all new approvals.
- The pipeline grew by 2.7%, with the number of biopharmaceutical compounds in clinical development rising within the space of one year from 640 to 657.
- Companies active in medical biotechnology continue to hire. With expansion of 5.4%, the workforce grew considerably, to over 44,600—a new record.

The focus of the Biotech-Report 2021 is on recombinant antibodies, which are important innovative therapies for diseases that, up to now, can be treated only insufficiently or not at all. By the end of 2020, 82 molecules of this class of active substances had already been approved in Germany, twice as many as five years ago. With 32% of all approved biopharmaceuticals, antibodies form the most important group and are used in many different medical applications. Antibodies are also contributing to the management of the Covid-19 pandemic. With the help of recombinant DNA technology, completely new antibody formats not found in nature can also be realized: antibody derivatives. They feature improved functionality such as lower immunogenicity, a longer half-life, or the binding of more than one antigen.

Germany as a production site for biopharmaceuticals is characterized by both light and shadow: Only in the USA are more active biopharmaceutical substances with EU approval produced—Germany is still number 2 in the world in this regard. However, it has fallen two places in terms of production capacities (based on the volume of fermenters) since 2018 and is now in only fifth place. One reason for this is the tax framework, which is not competitive compared to other countries where much more is invested in biopharmaceutical production.

The Covid-19 pandemic poses major challenges for Germany, Europe, and the world. Rather than a return to the status quo ante, the pandemic should be used as an opportunity to reduce bureaucracy and specifically strengthen promising and innovative industries and technologies such as drug research, development and production, including medical biotechnology, in Germany. In particular, this means

- securing and expanding production in Germany,
- using the opportunities of digitalization,
- removing administrative hurdles in clinical trials,
- improving framework conditions for the supply of venture and innovation capital, and
- strengthening the networking and cooperation of all stakeholders of the healthcare system.

Regarding these points, if all involved players work together to implement them, Germany's chances of standing its ground in international competition will be good—to the benefit of patients, society, and the country as a whole.

Corona Spezial: Ohne die medizinische Biotechnologie wäre die Pandemie nicht zu bewältigen

Infektionen mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 wurden Ende 2019 erstmals bekannt. Seitdem breitete es sich auf der ganzen Welt aus und beeinträchtigte dabei wesentlich die Gesundheit der gesamten Weltbevölkerung, das gesellschaftliche Leben und die Wirtschaft. Im Laufe der Zeit veränderte sich das Virus, neue Varianten entstanden, von denen manche infektiöser und womöglich gefährlicher sind als die ursprüngliche Form. Deshalb wird die permanente Evolution der Viren weltweit beobachtet und in der in Deutschland ansässigen Datenbank GISAID dokumentiert.

Die Bewältigung dieser rasant fortschreitenden Pandemie stellt die biomedizinische Forschung vor gewaltige Aufgaben. Im Mai 2021 sind aber bereits entscheidende Erfolge auf drei Ebenen zu berichten: Es wurden Schnelltests zur Diagnose einer Infektion entwickelt. Medikamente mit rekombinanten Antikörpern helfen Covid-19-Patient*innen mit milden bis mittleren Symptomen, schneller zu gesunden. Und die auf Hochtönen laufende Forschung konnte schon mehrere wirksame und sichere Impfstoffe zur Verfügung stellen. In Deutschland wurden (Stand: 27.05.2021) bereits über 47 Millionen Impfdosen verabreicht, weltweit waren es mehr als 1,7 Milliarden.¹ Die WHO verzeichnet rund 300 weitere Impfstoffprojekte, davon fast 100 in klinischer Prüfung. An vielen dieser Projekte sind deutsche Unternehmen und Institute beteiligt. Finanzielle und organisatorische Unterstützung für die Beschaffung von Impfstoffen für ärmere Länder gewähren nationale Regierungen, die EU sowie verschiedene internationale Organisationen wie CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations), die Impfallianz GAVI und die Initiative COVAX.

Entwicklung und Zulassung von Impfstoffen schneller als je zuvor

Impfstoffe sind zur Bewältigung dieser viralen Pandemie fundamental wichtig. Sie innerhalb nur eines Jahres zu entwickeln war allein deshalb möglich, weil es bereits Erfahrungen mit Impfstoffen gegen verwandte SARS-

und MERS-Viren gab und Unternehmen, Forschungseinrichtungen, Kliniken und Behörden gemeinsam die Entwicklung, Prüfung, Zulassung und Produktion der Impfstoffe mit Höchstgeschwindigkeit vorantrieben. Unterstützt wurden sie dabei durch den Einsatz vieler Zulieferer und Auftragshersteller, die innerhalb kürzester Zeit ihre Produktionsanlagen anpassten und die Kapazitäten erweiterten. Die dabei praktizierte Zusammenarbeit von eigentlich konkurrierenden Unternehmen ist beispiellos.

Im Mai 2021 gab es bereits vier in der EU zugelassene Impfstoffe, und bei einigen weiteren wurden die bisher eingereichten, aber noch unvollständigen Zulassungsunterlagen geprüft. Die bisher zugelassenen Impfstoffe werden in mRNA- und Vektorimpfstoffe eingeteilt.

Die mRNA-Impfstoffe enthalten Bauanleitungen für das Spike-Protein auf der Oberfläche des Virus, verpackt in einer Hülle aus Lipidnanopartikeln. Körperzellen nehmen nach der Injektion diese Partikel auf und synthetisieren anhand der darin enthaltenen genetischen Information die viralen Spike-Proteine. Das Immunsystem erkennt diese als "fremd", und es bilden sich neutralisierende Antikörper und spezifische T-Zellen, die die Geimpften vor einer Infektion oder symptomatischen Erkrankung schützen, sollten sie mit den Viren in Kontakt kommen. Der weltweit erste zugelassene mRNA-basierte Covid-Impfstoff wurde von der Firma BioNTech in Mainz in Zusammenarbeit mit Pfizer entwickelt; die Firma CureVac in Tübingen rechnet im Sommer 2021 mit der Zulassung ihres mRNA-Impfstoffs.

Bei den Vektorimpfstoffen wird die Bauanleitung für die viralen Spike-Proteine, die das Immunsystem aktivieren, nicht in Form von mRNA, sondern von DNA geliefert. Diese DNA wird mittels Gentechnik in harmlose, nicht vermehrungsfähige Adenoviren verpackt. DNA-Vektorimpfstoffe sind robuster als mRNA-Impfstoffe und deshalb weniger anspruchsvoll bezüglich der Kühlbedingungen.

Die bisher in der EU zugelassenen Impfstoffe haben sich als sehr sicher und wirksam erwiesen. In sehr seltenen

¹ Quelle: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1195157/umfrage/impfungen-gegen-das-coronavirus-nach-laendern-weltweit/>; <https://impfdashboard.de>

Fällen kam es nach der Impfung zu anaphylaktischen Reaktionen und bei Vektorimpfstoffen zu einer speziellen Form der Thrombose, teilweise in Verbindung mit Blutplättchenmangel. Nach Überprüfung der Fälle empfiehlt die europäische Zulassungsagentur EMA alle Impfstoffe angesichts ihres hohen Nutzens gegenüber dem sehr geringen Risiko weiterhin uneingeschränkt. Die Sicherheit der Impfstoffe wird nicht nur national vom Paul-Ehrlich-Institut, sondern auch EU-weit von der EMA und weltweit von der WHO und den Herstellern überwacht.

Therapien für Erkrankte

Unerlässlich sind nicht nur Impfungen, sondern auch Therapeutika für bereits Erkrankte. Da Covid-19 verschiedene Stadien durchläuft und viele Organe betrifft, benötigt man Medikamente unterschiedlicher Art:

- Medikamente zur direkten Bekämpfung des Virus auf verschiedenen Ebenen
- Medikamente gegen Komplikationen des Herz-Kreislauf-Systems
- Medikamente zur Stabilisierung der Lungenfunktion bei Atemnot oder Pneumonie
- Medikamente, die das bei Schwerstkranken überschießende Immunsystem auf ein gesundes Maß dämpfen

Über 600 Wirkstoffe werden derzeit daraufhin geprüft, ob sie bei Covid-19 zu einer schnelleren Gesundung beitragen können. Die meisten davon sind bereits gegen

andere Erkrankungen im Einsatz oder in der Entwicklung. Dieser "Repurposing" genannte Ansatz führte bisher zur Zulassung von zwei Medikamenten – Remdesivir und Dexamethason – zur Covid-19-Therapie.

Als wirksam, um Infizierte ohne oder mit leichten Symptomen vor einer Verschlimmerung des Krankheitszustands zu schützen, erwiesen sich in Studien rekombinante Antikörper. Sie neutralisieren die Viren – auch bekannte Varianten – und senken so die Viruslast. Mit ersten Zulassungen der EMA ist demnächst zu rechnen. Weitere virusbindende Moleküle sind in der Entwicklung, darunter auch solche, die sich strukturell von klassischen Antikörpern unterscheiden. Solche Aptamere, Nanobodies, Sybodies und DARPin wurden von Biotech-Firmen und Forschungsinstituten entwickelt und werden bereits oder in Bälde in Kooperation mit größeren Partnern klinisch getestet. Biotechnisch hergestellt werden auch viele der Medikamente, die zur Immun-dämpfung erprobt werden.

Bei der Entwicklung von Medikamenten und Impfstoffen entfaltete die medizinische Biotechnologie also erneut ihr großes Potenzial. Dank der kontinuierlichen und jahrzehntelangen Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten, der vertieften wissenschaftlichen Kenntnisse über Viren auf vielen Ebenen, der technischen Expertise am Standort Deutschland und des ausgeprägten Miteinanders von akademischen und verschiedensten industriellen Partnern im Verlauf der Covid-19-Pandemie konnte und kann die medizinische Biotechnologie zur Eindämmung der Pandemie beitragen.

Starke deutsche Biotechnologie

Wegweisende Beiträge zur Pandemiebekämpfung



Erster Covid-19-Impfstoff mit EMA-Zulassung in Deutschland entwickelt



Weltweit erster Coronavirus-Test in Deutschland entwickelt



Deutsche Biotech-Unternehmen führend in der mRNA-Technologie



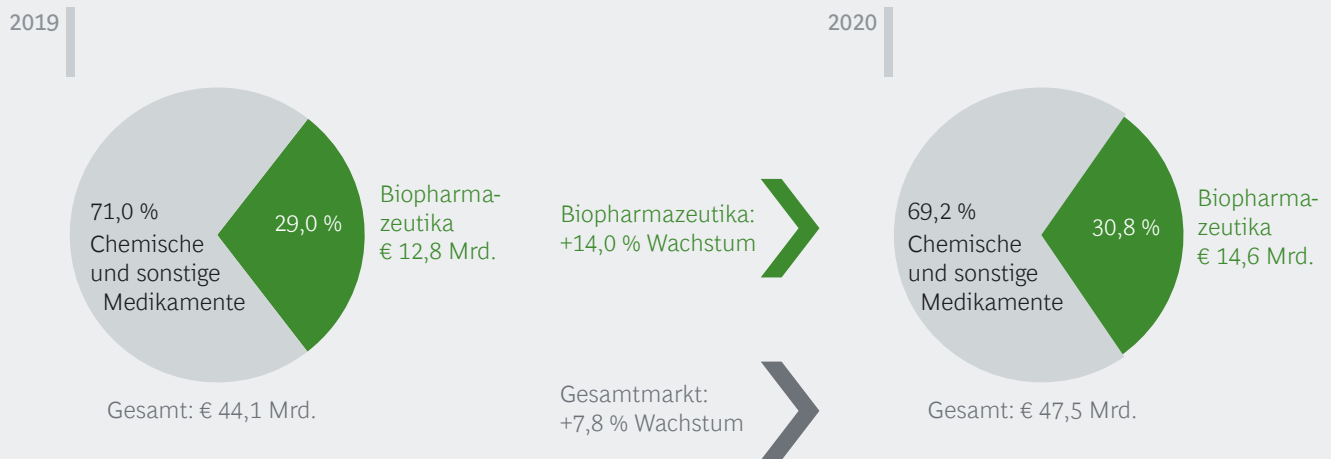
Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland

Im Jahr 2020 wurde in Deutschland mit Biopharmazeutika ein Umsatz von rund € 14,6 Mrd. erzielt, ein Wachstum von 14,0 % gegenüber dem Vorjahr. Im selben Zeitraum stiegen die Umsätze des gesamten deutschen Pharmamarktes um 7,8 %. Wie in den Vorjahren sind die wachsenden Umsatzzahlen für Biopharmazeutika auf die vermehrt zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapieoptionen durch die

vielen zulassungsstarken Jahre für Biopharmazeutika zurückzuführen. Ihr Umsatzanteil am gesamten Pharmamarkt ist dadurch von 29,0 % auf 30,8 % im Jahr 2020 angestiegen. Da Preiserhöhungen für Arzneimittel weiterhin gesetzlich ausgeschlossen sind, zeigt dies, dass Biopharmazeutika immer wichtiger für die Versorgung von Patient*innen werden (Abbildung 1).

ABBILDUNG 1 | Hoher medizinischer Bedarf und viele neue Produkte als Wachstumsmotor

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



¹Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge ²IQVIA, geänderte Datenbasis im Vergleich zum Vorjahr aufgrund eines optimierten Apothekenpanels

Anmerkung: Biopharmazeutika = Arzneimittel und Impfstoffe, deren Wirkstoffe bzw. Antigene mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden

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

Immunologie (Therapie von Autoimmunkrankheiten) und Onkologie waren mit jeweils rund 28 % Marktanteil die beiden umsatzstärksten Bereiche (Abbildung 2), wobei die Immunologie 2020 nur noch leicht vor der Onkologie lag. Nimmt man die Stoffwechselerkrankungen hinzu, machten die drei größten Anwendungsgebiete wie in den Jahren zuvor ca. drei Viertel des biopharmazeutischen Gesamtumsatzes aus.

Unter Onkologie sind alle Krebstherapeutika – gegen solide sowie hämatologische Tumore – zusammengefasst. Bei den hämatologischen Erkrankungen werden die nicht-malignen Erkrankungen eingeordnet (z. B. Gerinnungsstörungen). Unter Immunologie werden Biopharmazeutika gegen Autoimmunkrankheiten außerhalb des Zentralnervensystems (z. B. rheumatoide Arthritis oder Schuppenflechte) geführt. Biopharmazeutika in der Immunonkologie werden

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

Um die Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland einzuschätzen, wurden die Aktivitäten deutscher Biotech- und Pharma-Unternehmen jeglicher Größe sowie deutscher Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen analysiert. Umsatzangaben beziehen sich auf den Apotheken- und Klinikmarkt im GKV- und PKV-Segment nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge. Nicht berücksichtigt sind Umsatzminderungen aufgrund individueller Rabattverträge zwischen Herstellern und Kassen zu einzelnen Präparaten, da diese Rabatte im Einzelnen nicht öffentlich sind. Durch diese Rabatte tragen die forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen zur finanziellen Solidität des GKV-Systems bei: So summierte sich 2020 das gesamte Rabattvolumen für Arzneimittel (biopharmazeutische und chemisch-synthetisch hergestellte) auf über € 10,7 Mrd., davon € 5,7 Mrd. (+18 %) für die gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge und die aus dem AMNOG-Verfahren resultierenden Abschläge auf den Herstellerpreis plus weitere € 5,0 Mrd. (+1,7 %) für individuell mit den Kassen ausgehandelte Rabatte.

Alle Daten zum Netto-Gesamtumsatz im Apotheken- und Krankenhausmarkt (GKV- und PKV-Segment) basieren auf Analysen der IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG.

unter Onkologie und solche gegen Multiple Sklerose unter ZNS aufgeführt. Diabetes Typ 1 und 2 sowie Erbkrankheiten aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten werden bei Stoffwechsel, Asthma bei den Atemwegserkrankungen und Impfstoffe bei Infektion erfasst.

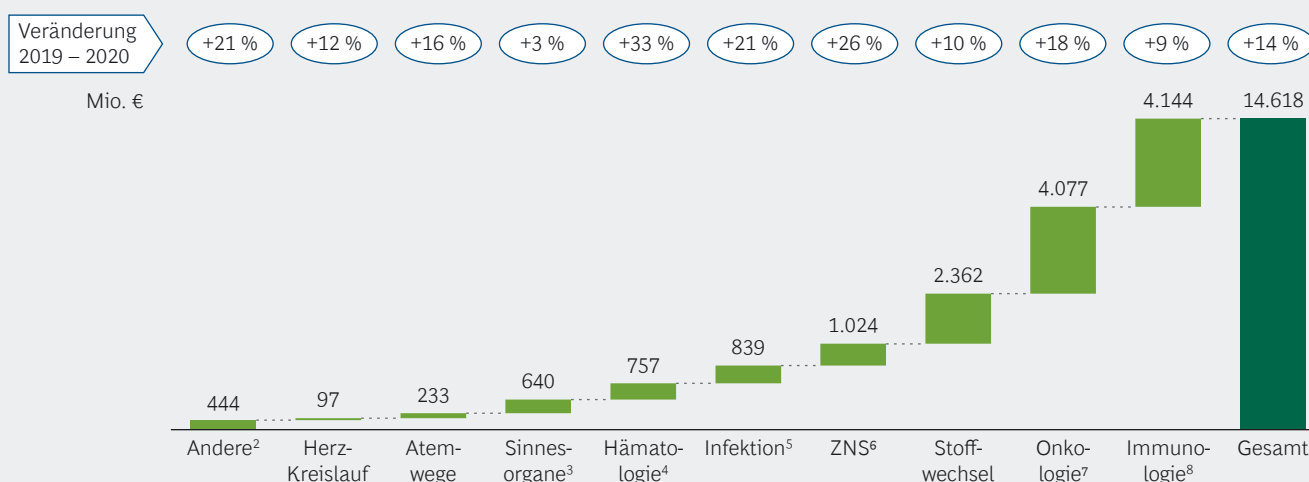
Insgesamt verzeichneten alle Anwendungsgebiete bis auf Immunologie und Sinnesorgane im Jahr 2020 ein zweistelliges Umsatzwachstum, wobei die Hämatologie mit 33 % am stärksten zunahm. Ursächlich hierfür war eine Gesetzesänderung, nach der Hämophilie-

Präparate seit September 2020 über die Apotheken abgegeben werden müssen, während sie davor wegen des bis dahin zulässigen Direktvertriebs in den Daten nicht erfasst werden konnten. Der Bereich des Zentralnervensystems wies mit 26 % ebenfalls ein starkes Wachstum auf, was unter anderem auf das Gentherapeutikum Onasemnogen abeparvovec zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie zurückzuführen ist.

Biopharmazeutika sind inzwischen in vielen Therapiegebieten vertreten. Ihr Umsatzanteil am

ABBILDUNG 2 | Wachstum belegt Bedarf in allen Anwendungsgebieten

Umsatz¹ mit Biopharmazeutika in Deutschland 2020 (netto)



¹Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge ²U. a. Osteoporose ³U. a. Makuladegeneration ⁴Ohne hämatologische Onkologie ⁵U. a. Impfstoffe und antivirale Wirkstoffe ⁶U. a. Spinaler Muskelatrophie ⁷Inklusive Immunonkologie ⁸U. a. TNF- α -Inhibitoren; ohne Multiple Sklerose (s. ZNS)

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

Gesamtmarkt ist in den letzten zehn Jahren stetig gestiegen und hat im Jahr 2020 zum ersten Mal die Marke von 30 % überschritten (2010: 17 %, 2015: 22,9 %, 2019: 29 %, 2020: 30,8 %). In den drei bedeutendsten Anwendungsgebieten (Immunologie, Onkologie, Stoffwechsel) sowie im Bereich Sinnesorgane lag der Biopharmazeutika-Anteil wie in den Jahren zuvor jeweils deutlich über dem Durchschnitt. Insgesamt variieren jedoch die biopharmazeutischen Umsatzanteile je nach Anwendungsgebiet stark.

Abbildung 3 zeigt die Bedeutung der Biopharmazeutika in den verschiedenen Anwendungsgebieten. Die x-Achse bildet den Gesamtmarkt (Biopharmazeutika und chemisch-synthetische Moleküle) und seine Umsatzsegmentierung ab. Je höher der Umsatz in einem Anwendungsgebiet, desto größer ist dessen Länge auf der x-Achse; d. h., Onkologie ist das umsatzstärkste Segment, gefolgt von ZNS usw. Auf der y-Achse ist der jeweilige Anteil der Biopharmazeutika am Gesamtumsatz im entsprechenden Anwendungsgebiet grün gekennzeichnet. So entfallen 43 % des Umsatzes in der Onkologie auf Biopharmazeutika, im Bereich Herz-Kreislauf sind es dagegen nur 3 %.

Der Umsatzanteil von Biopharmazeutika in der Immunologie liegt seit Jahren auf hohem Niveau (2019: 80 %, 2020: 81 %), gefolgt von Stoffwechsel (2019: 43 %) und dem – in absoluten Zahlen allerdings viel

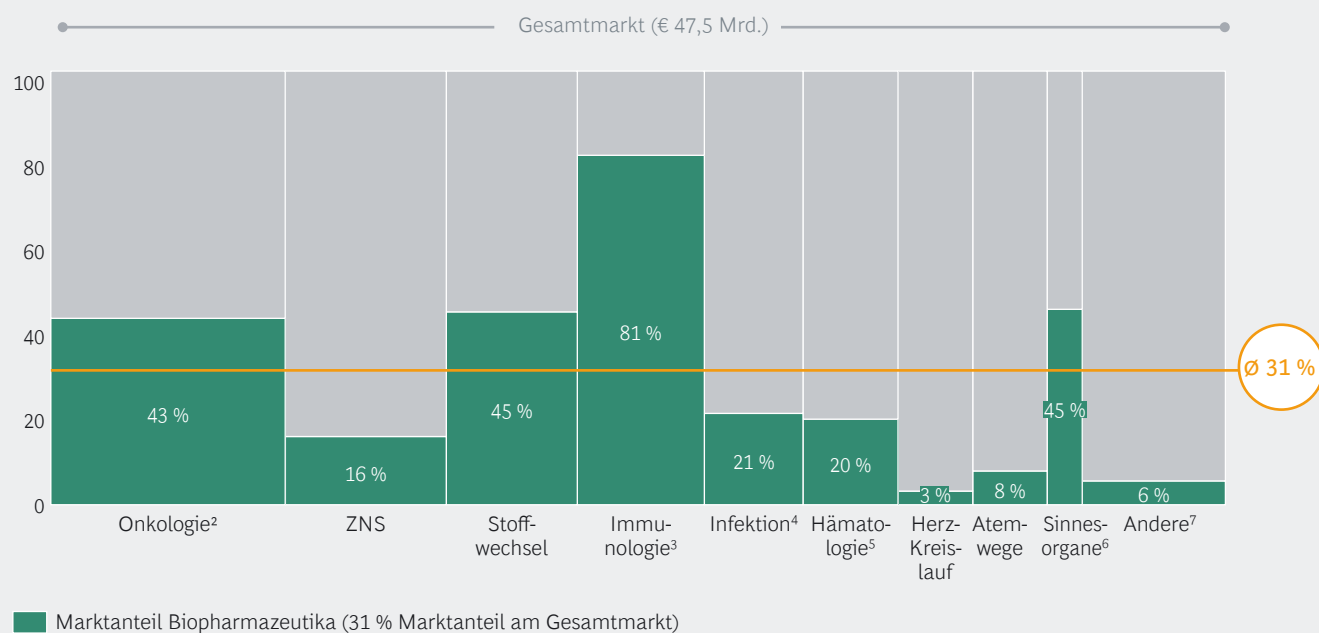
kleineren – Bereich Sinnesorgane (2019: 51 %) mit jeweils 45 %. Nahezu gleichauf folgt die Onkologie mit 43 % (2019: 41 %). Einen geringeren Anteil haben Biopharmazeutika mit 21 % bei Infektion (2019: 13 %), in der nicht-onkologischen Hämatologie (z. B. Hämophilie, Anämie) mit 20 % (2019: 16 %) und im Bereich ZNS mit 16 % (2019: 13 %). Somit konnten Biopharmazeutika in fast all diesen Anwendungsgebieten ihren Umsatzanteil im Jahr 2020 ausbauen. Alle anderen Therapiegebiete sowie Atemwegs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen weisen mit ca. 3 – 8 % nach wie vor nur einen geringen Biopharmazeutika-Anteil auf.

45 % aller Neuzulassungen sind Biopharmazeutika

Nach lediglich 33 Zulassungen im Jahr 2019 wurden in der EU 2020 insgesamt 56 Medikamente mit einem neuen Wirkstoff, einem biosimilaren Wirkstoff oder einer neuen Kombination bekannter Wirkstoffe zugelassen – das ist die zweithöchste Zahl seit 2010. Unter diesen Neuzulassungen befinden sich 25 Biopharmazeutika, ebenfalls die zweithöchste Zahl nach dem Rekordjahr 2018. Damit liegt bereits im achten Jahr in Folge die Zahl der Biopharmazeutika-Zulassungen im zweistelligen Bereich. Insgesamt machen die 16 Original-Biopharmazeutika und neun Biosimilars fast die Hälfte (45 %) der Neuzulassungen aus (Abbildung 4).

ABBILDUNG 3 | Biopharmazeutika stark in vier Bereichen

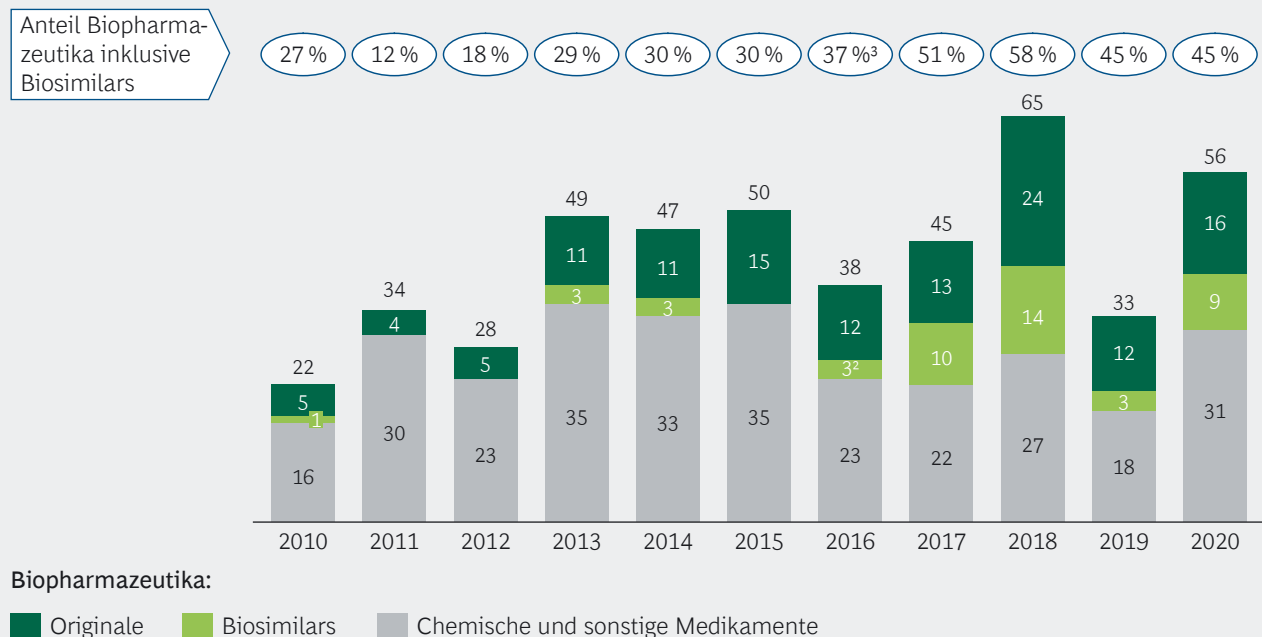
Umsatzanteil von Biopharmazeutika am Gesamtmarkt¹ in Deutschland 2020



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

ABBILDUNG 4 | 2020 zweithöchste Zahl an Biopharmazeutika-Zulassungen

45 % der Neuzulassungen sind Biopharmazeutika¹



¹Neuzulassungen in der EU; neue Wirkstoffe oder neue Kombinationen bekannter Wirkstoffe inklusive Biosimilars

²Inklusive Enoxaparin (nicht rekombinantes Biosimilar) ³Anteil Biopharmazeutika exklusive Enoxaparin

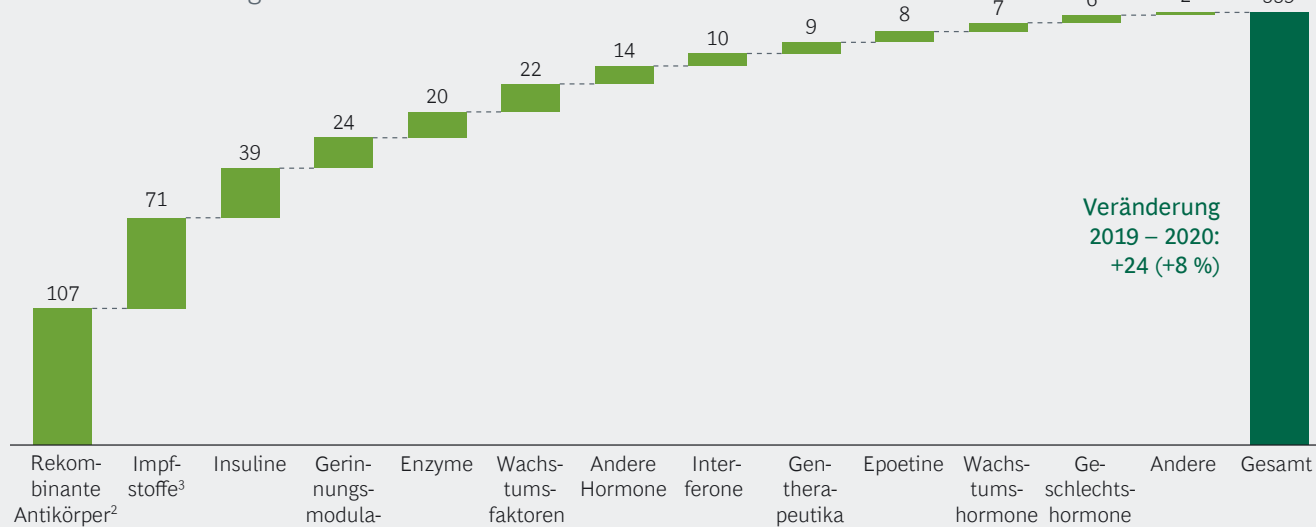
Quelle: EMA; Europäische Kommission; vfa bio; BCG-Analyse

Die 25 Neuzulassungen für Biopharmazeutika betreffen verschiedene Therapiegebiete und umfassen folgende Produktklassen (Tabelle 1): Rekombinante Antikörper (acht neue plus sechs biosimilare), andere rekombinante Proteine (ein neues plus drei biosimi-

lare), drei neuartige Therapien (ATMP) sowie vier neue Impfstoffe. Ende letzten Jahres kam außerdem noch der erste in der EU zugelassene Impfstoff gegen Covid-19 hinzu, der auf mRNA basiert und biotechnologisch hergestellt wird.

ABBILDUNG 5 | Großer Zuwachs an neuen Therapien

Gesamtzahl der zugelassenen Produkte nach Wirkstoffart¹



¹Inklusive Biosimilars ²Inklusive Antikörperderivate und 25 Biosimilars ³Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt

Anmerkung: Stichtag 31.12.2020

Quelle: Unternehmensauskünfte; EvaluatePharma; BCG-Analyse

TABELLE 1 | Neuzulassungen von Biopharmazeutika in Deutschland/in der EU (2020)

Klassifizierung	Wirkstoff	Therapiegebiet	Anmerkung
Rekombinante Antikörper	Belantamab Mafodotin	Multiples Myelom	Orphan Drug
	Brolucizumab	Altersabhängige feuchte Makuladegeneration	
	Crizanlizumab	Sichelzellkrankheit	Orphan Drug
	Isatuximab	Multiples Myelom	
	Obiltoximab	Anthrax-Infektionen	Orphan Drug
	Polatuzumab Vedotin	Diffuse große B-Zell-Lymphome	Orphan Drug
	Pertuzumab/Trastuzumab	Brustkrebs	Neue Kombination zweier bekannter biopharmazeutischer Wirkstoffe
	Luspatercept	Anämien bei myelodysplastischen Syndromen, β -Thalassämie	Orphan Drug
Rekombinantes Protein	Imlifidase	Prophylaxe der Abstoßung von Nierentransplantaten	Orphan Drug
ATMP ¹	Autologe CD34-positive Zellen, die für das Arylsulfatase-A-Gen kodieren	Metachromatische Leukodystrophie	Gentherapeutikum; Orphan Drug
	Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen	Mantelzell-Lymphom	Gentherapeutikum (CAR-T); Orphan Drug
	Onasemnogen Apeparvovec	Spinale Muskelatrophie	Gentherapeutikum; Orphan Drug
Impfstoffe	Cholera-Impfstoff	Prävention von Cholera	
	Ebola-Impfstoff	Prävention von Ebola	
	Ebola-Impfstoff	Prävention von Ebola	
	Influenza-Impfstoff, tetravalent	Prävention von Influenza	
Biotechnologisch hergestellter Impfstoff ²	Covid-19-mRNA-Impfstoff	Prävention von Covid-19	
Biosimilars	Adalimumab	Rheumatoide Arthritis u. a.	
	2 × Bevacizumab	Darmkrebs u. a.	
	Etanercept	Rheumatoide Arthritis u. a.	
	Insulin aspart	Diabetes	
	Pegfilgrastim	Neutropenien	
	Rituximab	Non-Hodgkin-Lymphom u. a.	
	Teriparatid	Osteoporose	
	Trastuzumab	Brustkrebs u. a.	

¹ATMP: Advanced Therapy Medicinal Products (Arzneimittel für neuartige Therapien) ²Nicht rekombinant
Quelle: vfa bio

Damit waren Ende 2020 insgesamt 339 Biopharmazeutika (inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe) für den deutschen Markt zugelassen. Dies entspricht einem Zuwachs von 8 % gegenüber dem Vorjahr. Der Schwerpunkt lag wie in den Jahren zuvor auf rekombinanten Antikörpern, die mit 107 Zulassungen fast ein Drittel aller zugelassenen Biopharmazeutika ausmachten. Rekombinante Antikörper umfassen neben den "klassischen" Antikörpern auch Derivate basierend auf vollständigen Antikörpermolekülen (z. B. Fusionsantikörpern), Derivate basierend auf reduzierten Antikörpermolekülen (z. B. Nanobodies) sowie Antikörper-Konjugate (z. B. Antibody-Drug Conjugates, ADC). Zusammen mit den Impfstoffen deckten die Antikörper gut die Hälfte aller Zulassungen ab.

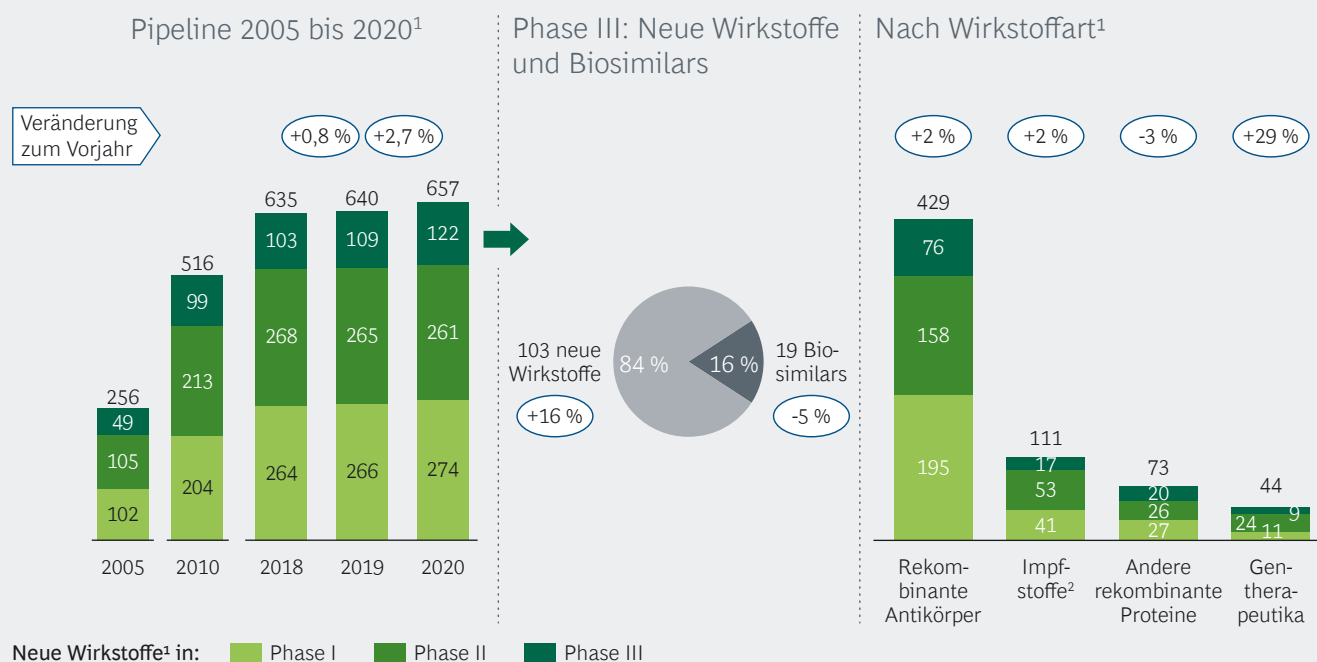
Kontinuierlich hohe Investitionen in gut gefüllte Biopharmazeutika-Pipeline

Im Rahmen dieser Studie wurde auch die klinische Entwicklungspipeline von Phase I bis zum Zulassungsverfahren für neue biopharmazeutische Wirkstoffe (d. h. Wirkstoffe, die noch in keiner Indikation in der EU zugelassen sind) und biosimilare Wirkstoffe analysiert. Das Ergebnis: Die biopharmazeutische Pipeline hat sich seit 2005 weit mehr als verdoppelt – von 256 klinischen Entwicklungskandidaten im Jahr 2005 auf 657 Ende 2020 (Abbildung 6, links). Während die

Pipeline seit 2017 in einem Steady State auf hohem Niveau war, zeigte sich im Jahr 2020 mit +2,7 % wieder ein Wachstum. Die Zahl der Phase-I- und Phase-II-Projekte hat sich dabei weniger verändert als die der Phase-III-Projekte (inklusive EU-Zulassungsverfahren), die im zweiten Jahr in Folge deutlich anstieg (2019: +6 %; 2020: +11,9 %). Insgesamt stehen diese Zahlen für weiterhin sehr hohe und kontinuierliche Investitionen in die Biopharmazeutika-Pipeline.

Wie bereits in den Vorjahren stellte die Wirkstoffgruppe der rekombinanten Antikörper mit 65 % (2019: 64 %) den Löwenanteil der Entwicklungskandidaten (429 von 657 Projekten), was ihre Bedeutung als Wachstumsmotor der medizinischen Biotechnologie unterstreicht (Abbildung 6, rechts). Das stärkste Wachstum verbuchten wie im Vorjahr die Gentherapeutika (+29 %). In absoluten Zahlen entspricht dies einem Anstieg um zehn auf 44 Projekte. Bei den Projekten mit "anderen rekombinanten Proteinen" setzte sich der langfristig rückläufige Trend auf nunmehr 73 Kandidaten (-3 %) fort, der lediglich im Jahr 2019 kurzfristig unterbrochen war. Impfstoffe hingegen konnten mit jetzt 111 Entwicklungskandidaten zum zweiten Mal in Folge wieder etwas zulegen. Dass die Zunahme trotz der zahlreichen Corona-Impfstoff-Entwicklungen lediglich 2 % betrug, liegt daran, dass die Firmen im Vergleich zu den Vorjahren weniger andere neue Impfstoffprojekte initiiert

ABBILDUNG 6 | Antikörper dominieren weiterhin die Pipeline



¹Zahl neuer Wirkstoffe und Biosimilars in der am weitesten fortgeschrittenen Phase; analysiert wurden neue biopharmazeutische Wirkstoffe (d. h. Wirkstoffe, die noch in keiner Indikation in der EU zugelassen sind) und biosimilare Wirkstoffe ²Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt

Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen

Quelle: EvaluatePharma; Citeline's Pharamaprojects Pipeline Service, Jan. 2021; vfa bio; Unternehmensauskünfte; BCG-Analyse

haben. Außerdem sind Corona-Impfstoff-Entwicklungen von Firmen ohne Aktivitäten in Deutschland hier nicht berücksichtigt.

2020 sank die Zahl der Biosimilar-Entwicklungskandidaten in Phase III (-5 %) (Abbildung 6, Mitte). Dessen ungeachtet stellten sie immer noch 16 % der biopharmazeutischen Entwicklungsansätze in dieser letzten klinischen Phase. Insgesamt lag der Schwerpunkt der Entwicklungsaktivitäten der Pharma- und Biotech-Unternehmen aber weiterhin deutlich auf den Neuentwicklungen von Biopharmazeutika.

Manche Wirkstoffe werden in mehr als einem Anwendungsgebiet klinisch geprüft (Abbildung 7), sodass die hier ermittelte Summe höher ist als die Gesamtzahl der Entwicklungsprojekte in Abbildung 6 (657 Projekte in Abbildung 6 vs. 735 Projekte in Abbildung 7). Medizinisch gesehen liegt der Entwicklungsschwerpunkt seit 2010 kontinuierlich auf den onkologischen Projekten, zu denen wie im letzten Jahr 39 % (286, +3 %) aller Entwicklungskandidaten gehören. Die Immunologie musste hingegen ihren über die vergangenen Jahre konstant gehaltenen zweiten Platz (99, -7 %) an den Bereich Prävention und Therapie von Infektionen (120; +30 %) abtreten.

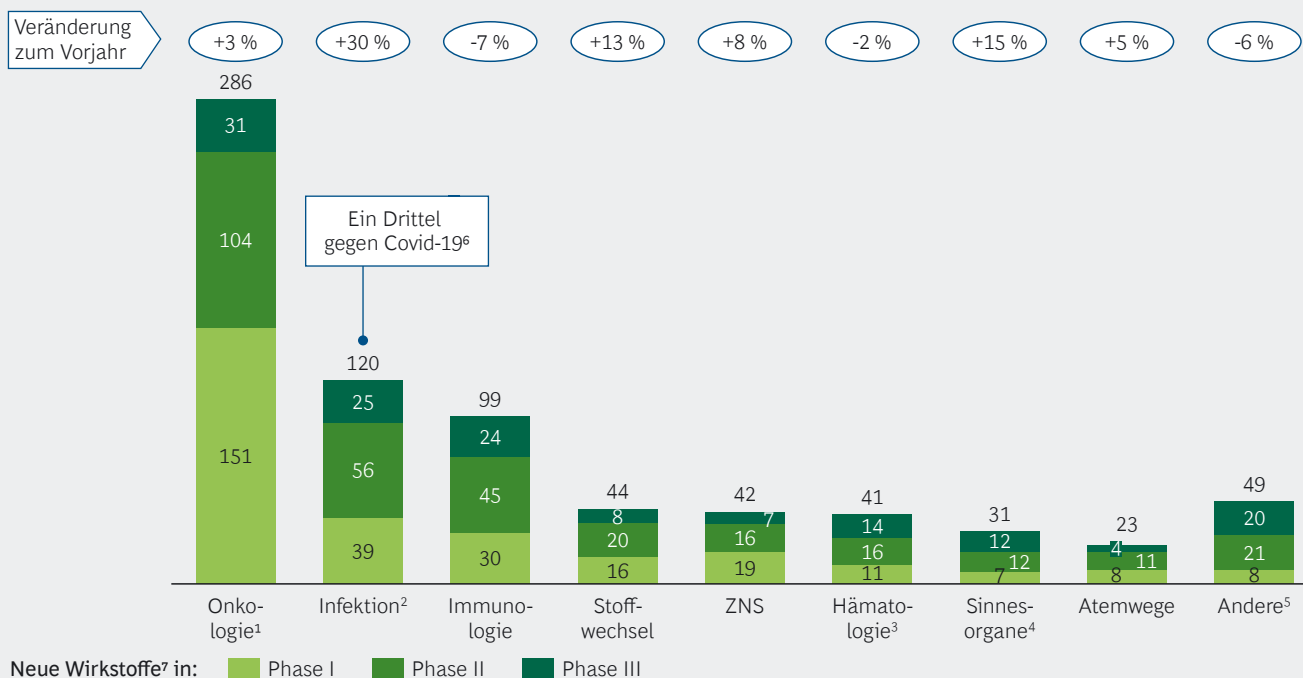
Dabei verzeichnete der Bereich Infektion das insgesamt größte Wachstum, was die Anstrengungen der biopharmazeutischen Industrie bei der Bewältigung der Covid-19-Pandemie widerspiegelt. Zusammengekommen stellen diese drei Bereiche jetzt knapp 70 % aller Entwicklungsprojekte (Abbildung 7). Das stärkste Wachstum verzeichneten neben Entwicklungsprojekten im Bereich der Infektionen diejenigen zur Therapie von Erkrankungen der Sinnesorgane (+15 %) sowie von Stoffwechselstörungen (+13 %), die jeweils zum zweiten Mal in Folge im zweistelligen Prozentbereich zulegen konnten.

Zahl der Beschäftigten wächst weiter

In Deutschland waren 2020 insgesamt 126 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie tätig, die eigene Medikamente entwickeln und teilweise auch vermarkten – ein Anstieg um 4,1 % gegenüber dem Vorjahr (2019: 121). Die Zahl der Beschäftigten wuchs um 5,4 % auf 44.600 – ein Plus von 2.300 Mitarbeiter*innen im Vergleich zum Vorjahr. Der bereits über mehrere Jahre anhaltende positive Beschäftigungstrend konnte somit zum Vorteil für den Standort Deutschland fortgesetzt werden.

ABBILDUNG 7 | Covid-19 bedingt starkes Wachstum der Infektions-Pipeline

Biopharmazeutische Wirkstoffe je Anwendungsgebiet

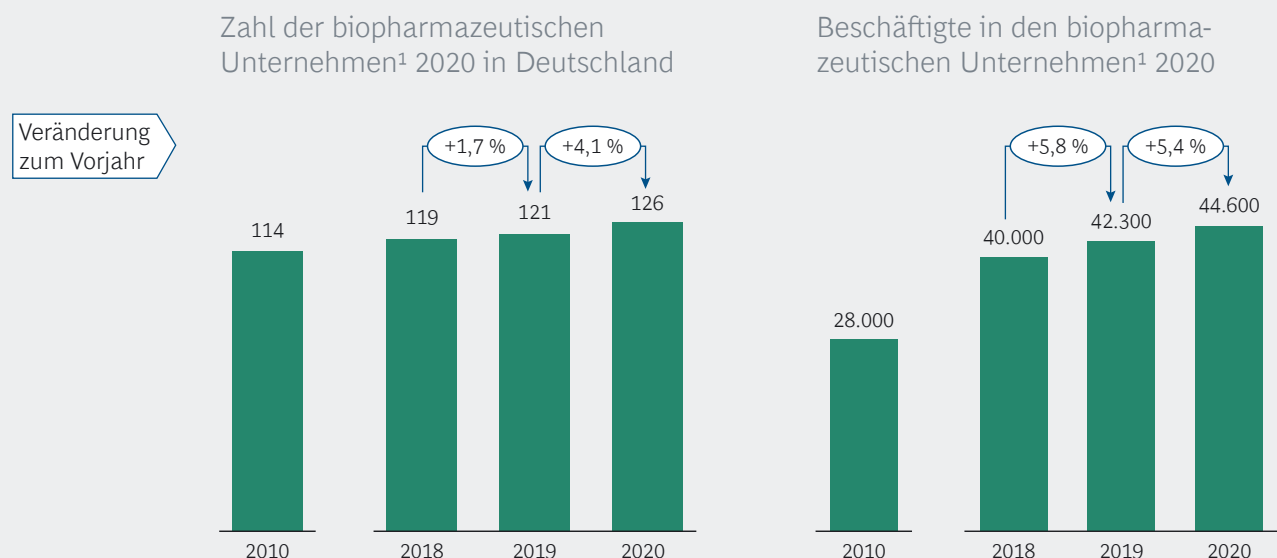


¹Inklusive Immunonkologika ²Inklusive biotechnologisch und gentechnisch hergestellter Impfstoffe ³U. a. Antianämika, Antithrombotika, Fibrinolytika, ohne hämatologische Onkologie ⁴Augen- und Ohrenerkrankungen ⁵U. a. Wirkstoffe gegen Erkrankungen von Muskeln, Knochen, Herz-Kreislauf ⁶Impfstoff oder Therapeutikum ⁷Zahl neuer Wirkstoffe und Biosimilars in der am weitesten fortgeschrittenen Phase; analysiert wurden neue biopharmazeutische Wirkstoffe (d. h. Wirkstoffe, die noch in keiner Indikation in der EU zugelassen sind) und biosimilare Wirkstoffe

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

Quelle: EvaluatePharma; Cyteline's Phmaprojects Pipeline Service, Jan. 2021; vfa bio; Unternehmensinformationen; BCG-Analyse

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



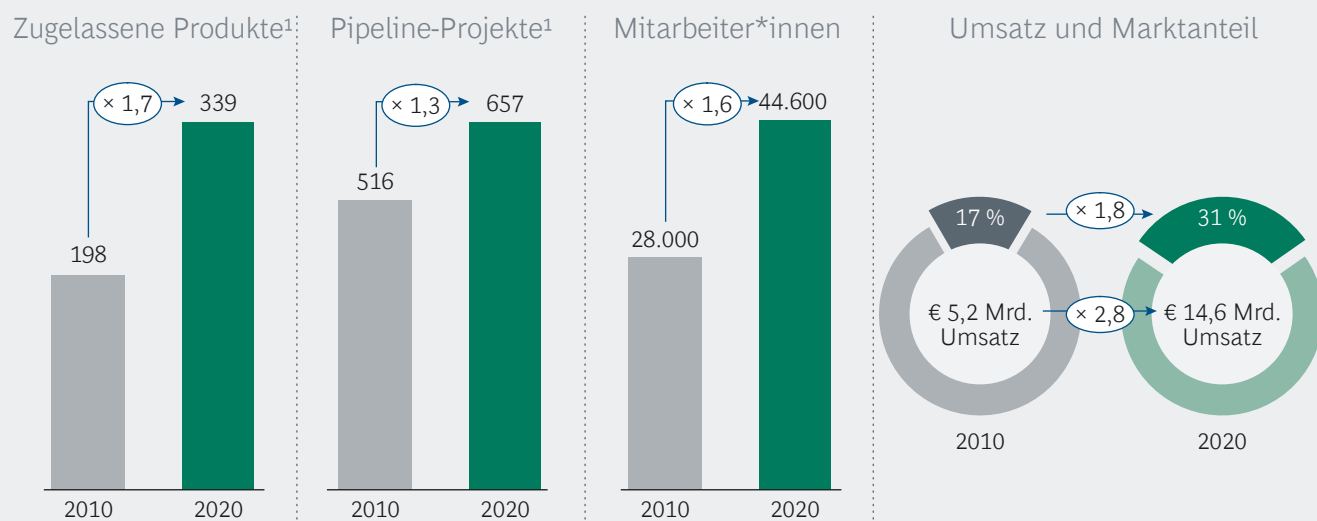
¹Unternehmen mit Produkten am Markt und/oder Arzneimittelentwicklung
 Quelle: Bureau van Dijk; vfa-Mitgliedsunternehmen; BCG-Analyse

10-Jahres-Vergleich zeigt wachsende Bedeutung der Branche

Der 10-Jahres-Vergleich ausgewählter Wirtschaftsdaten für die Jahre 2010 und 2020 macht die wachsende Bedeutung der Biopharmazeutika für die Patient*innen und den Standort Deutschland gleichermaßen deutlich (Abbildung 9):

- Die Zahl der Biopharmazeutika (inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe) wuchs von 198 auf 339.
- Ebenfalls deutlich, nämlich um 27 % – von 516 auf 657 –, konnte die Biopharmazeutika-Pipeline (inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe) ausgeweitet werden.
- Die Umsätze mit Biopharmazeutika in Deutschland haben sich von € 5,2 Mrd. auf € 14,6 Mrd. nahezu verdreifacht, während sich der Anteil der Biopharmazeutika am Gesamtmarkt von 17 % auf 31 % fast verdoppelte.

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



¹Inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe
 Quelle: BCG-Analyse

- Die Zahl der Beschäftigten in den biopharmazeutischen Unternehmen in Deutschland mit eigenen Produkten am Markt oder in der Entwicklung wuchs um 59 % von 28.000 auf rund 44.600 Mitarbeiter*innen.

Diese Zahlen belegen: Biopharmazeutika sind medizinisch wie kommerziell eine Erfolgsgeschichte. Die Unternehmen der medizinischen Biotechnologie sind somit nicht nur wirtschaftlich erfolgreich, sondern auch Fortschritttreiber. Angesichts der langen Dauer und hohen Kosten für die Entwicklung von Biopharmazeutika sind verlässliche Rahmenbedingungen und ein innovationsfreundliches Umfeld essenzielle Voraussetzungen für Investitionen, Forschung und Fortschritt (s. Kapitel "Ausblick und Empfehlungen", S. 58).

Die Entwicklung von Biosimilars im deutschen Markt

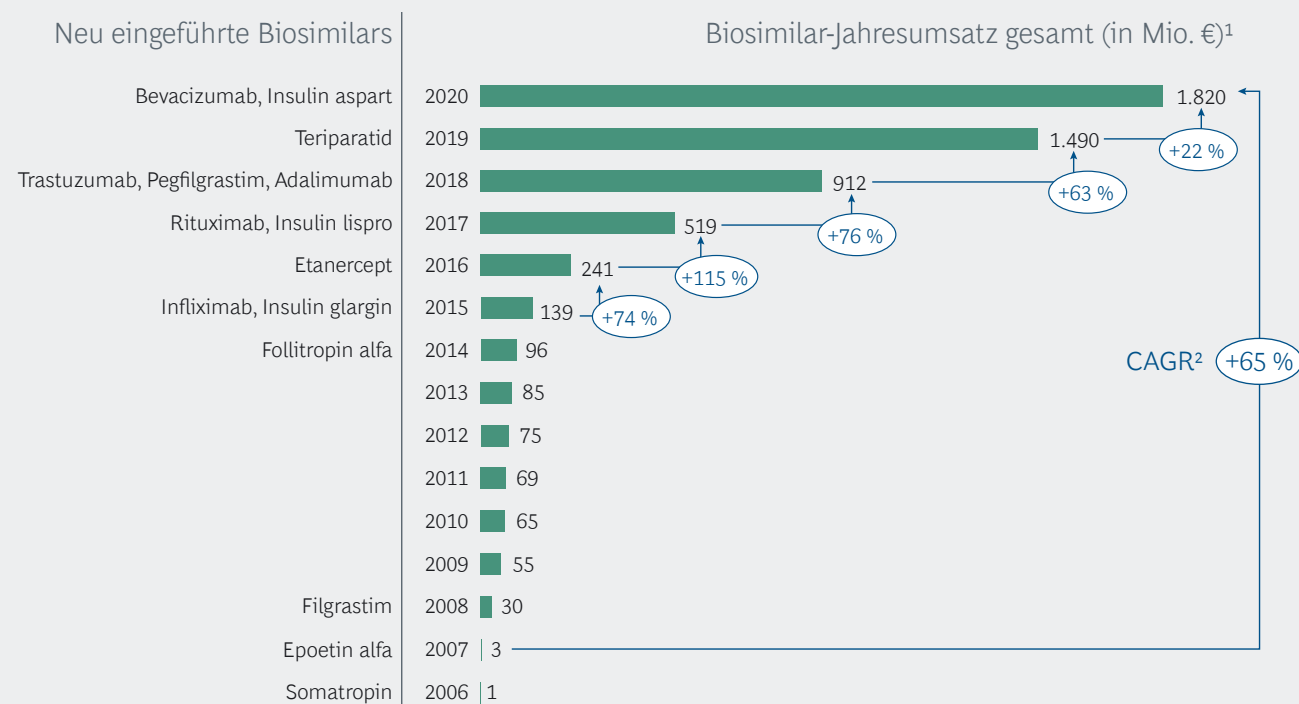
Mit Ablauf des Patentschutzes von Biopharmazeutika können Biosimilars auf den Markt kommen, die ähnlich (similar) zum Referenzprodukt sind und keine klinisch relevanten Unterschiede in Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zum Referenzprodukt aufweisen. Im Jahr 2006 wurde das erste Biosimilar in der EU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

gekommen. Ihr Gesamtumsatz ist seit 2007 im Durchschnitt um rund 65 % pro Jahr gewachsen. In den letzten Jahren wurde ihr Wachstum durch besonders viele Zulassungen für biosimilare Antikörper (Infliximab, Rituximab, Trastuzumab, Adalimumab, Bevacizumab) angetrieben. Im Jahr 2020 erzielten die Biosimilars am deutschen Markt einen Umsatz von € 1.820 Millionen (+22 %), der sich damit erstmals der Zwei-Milliarden-Schwelle näherte (Abbildung 10; 2019: € 1.490 Millionen).

Wo Biosimilars in Konkurrenz zu Originalen stehen, erreichen sie im Schnitt bereits einen Umsatzanteil von 52 % (Abbildung 11; 2019: 42 %), d. h., im Jahr 2020 war zum ersten Mal mehr als die Hälfte des entsprechenden Umsatzes auf Biosimilars zurückzuführen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich auch die Anbieter von Originalpräparaten dem Wettbewerb stellen und beispielsweise entsprechende Rabattverträge mit den Krankenkassen abschließen.

Die Etablierungsphasen von Biosimilars im deutschen Markt in den vergangenen Jahren zeigen, dass Biosimilars im ersten Jahr nach ihrer Einführung Marktanteile von in der Regel bis zu 60 % gewinnen. Das erst 2020 eingeführte Bevacizumab-Biosimilar erzielte nach nur sechs Monaten sogar schon 77 % (Abbildung 12). Und die aktuellen Marktanteile vieler schon länger verfügbarer Biosimilars waren Ende

ABBILDUNG 10 | Biosimilar-Umsätze steigen weiter stark an



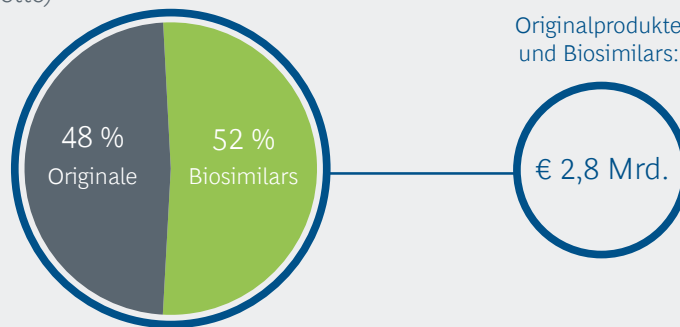
¹IMS AMV®; Gesamtmarkt: Klinikdaten: Umsatz in Euro zu bewerteten Klinikpreisen; Apothekenmarkt: Umsatz in Euro nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen ohne Berücksichtigung von Abschlägen und Einsparungen aus Rabattverträgen; ohne niedermolekulare Heparine

²CAGR = Compound Annual Growth Rate (durchschnittliche jährliche Wachstumsrate)

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

ABBILDUNG 11 | Marktanteil von Biosimilars steigt erstmals über 50 %

Umsatzanteil für Wirkstoffe, für die seit mindestens zwölf Monaten Biosimilars am biopharmazeutischen Markt sind (2020, netto)



Anmerkung: Umsatz in Euro zum Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen im niedergelassenen Bereich (Erstattungsbetrag für AMNOG-Produkte und Listenpreis für übrige Produkte) abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge im GKV- und PKV-Markt, ohne Einsparungen aus Rabattverträgen nach § 130 SGB V; gemessen an den aktuell 14 Substanzen, die bereits über zwölf Monate am Markt verfügbar sind; ohne niedermolekulare Heparine
Quelle: IQVIA PharmaScope®; BCG-Analyse

2020 ebenfalls sehr hoch: 90 % für Rituximab, 83 % für Infliximab, 82 % für Trastuzumab, 76 % für Etanercept, 70 % für Pegfilgrastim und 68 % für Adalimumab.

Die Marktdurchdringung von Biosimilars ist dabei von vielen Faktoren abhängig, darunter auch von der Höhe des Preisunterschieds zum Originalpräparat und der Zahl der verfügbaren biosimilaren Produkte. Für alle gilt gleichermaßen, dass eine sachliche und

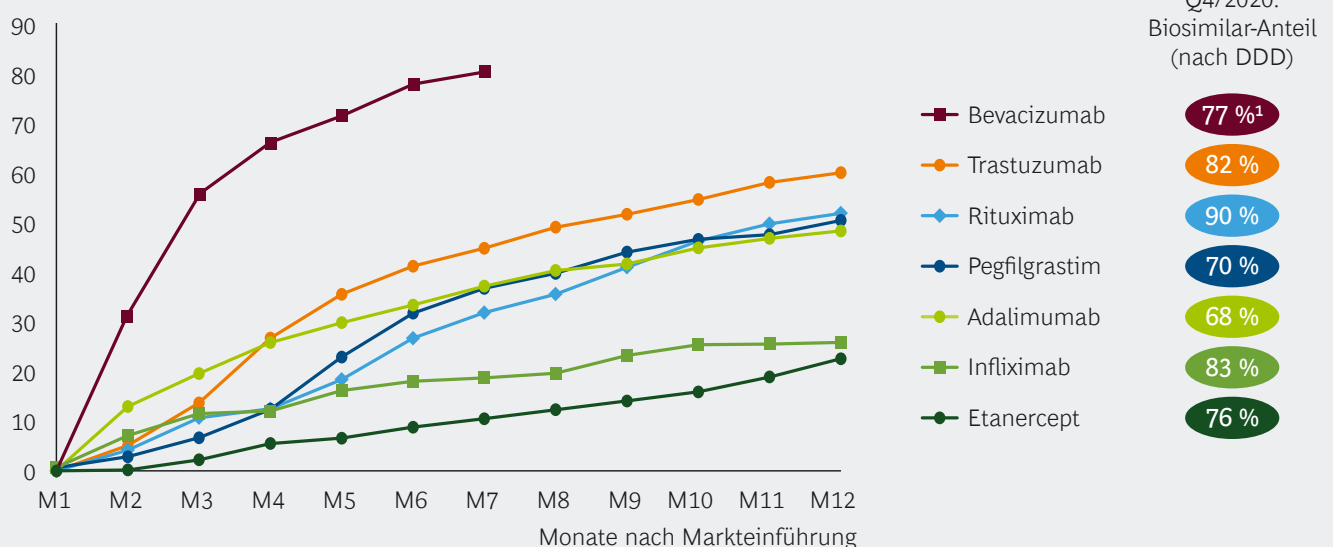
aktuelle Information von Ärzt*innen und Patient*innen entscheidend ist für die Akzeptanz der Produkte.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Biosimilars in Deutschland ein sehr starkes Wachstum aufweisen und bereits im ersten Jahr nach ihrer Markteinführung signifikante Marktanteile gewinnen. Die wettbewerbliche Dynamik biopharmazeutischer Therapieoptionen ist in vollem Gang und trägt zur Verbesserung der Versorgung von Patient*innen bei.

ABBILDUNG 12 | Biosimilars mit sehr schnellem Uptake im Markt

Biosimilar-Anteil an der jeweiligen Substanz nach Absatz in DDD (= Defined Daily Doses) nach Markteintritt des ersten Biosimilars

Biosimilar-Anteil (%) nach Absatz in DDD



¹Markteinführung im Juli 2020, Anteil der Bevacizumab-Biosimilars in Q4/2020 – sechs Monate nach Markteinführung
Quelle: IQVIA PharmaScope®, Apothekenmarkt in DDD = Defined Daily Doses

Menschen in der medizinischen Biotechnologie

Das Jahr 2020 war im privaten wie im beruflichen Umfeld durch die Covid-19-Pandemie geprägt. Die Unternehmen der medizinischen Biotechnologie in Deutschland haben sich schnell darauf eingestellt und eine Vielzahl von Maßnahmen zum Umgang in und mit der Pandemie ins Leben gerufen. Diese Maßnahmen sind vielfältig und umfassen weit mehr als "nur" die Arbeit im Homeoffice.

In diesem Kapitel erzählen Mitarbeiter*innen aus vfa bio-Mitgliedsunternehmen, welche verschiedenen Ansätze ihre Firmen im Umgang mit der Pandemie implementiert haben und welche davon vielleicht auch in der post-pandemischen Arbeitswelt Bestand haben könnten.

“



Dr. Corinna Jacob
Leitung Unternehmenskommunikation



Covid-19 stellt eine bislang beispiellose Herausforderung für uns alle dar. Die Gesundheit und Sicherheit unserer Mitarbeitenden – im Innendienst und im Außendienst – hat für uns höchste Priorität, und wir treffen fast täglich Entscheidungen, um sie so gut wie möglich zu schützen. Wir haben nicht für jede Herausforderung immer sofort eine Lösung bereit. Aber wir lernen jeden Tag dazu. Offene Kommunikation und auch das Teilen von Erfahrungen helfen dabei sehr. Seit März 2020 tauschen wir uns fast ausschließlich virtuell aus. Das ist zwar kein Ersatz für den persönlichen Kontakt, aber wir haben uns in den vergangenen Monaten sehr gut eingespielt.



Elif Armeloh
Biologielaborantin



Als Anfang 2020 die Zahl der Corona-Infizierten anstieg und die Testkapazitäten erhöht werden mussten, setzte Bayer ein Freiwilligen-Programm für Mitarbeiter*innen auf, um einige umliegende Testlabore und Krankenhäuser personell zu unterstützen. Als Mitarbeiterin der analytischen Entwicklung hatte ich das Glück, dabei sein zu können. Ich bin stolz auf meinen Arbeitgeber, dass den betroffenen Stellen so schnell und unkompliziert geholfen wurde. Meine Erfahrungen vor Ort waren durchweg positiv. Es war eine großartige Möglichkeit für mich, als Laborantin einen Beitrag für die Gesellschaft zu leisten.



Dr. Ulrich Koop
Director Liquid Handling Center



Als Leiter der Lösungsmittelabfüllung standen mein Betriebsleitungsteam und ich vor der Herausforderung, diese kritische Infrastruktur nicht nur am Laufen zu halten, sondern extreme Rekordstückzahlen zu ermöglichen. Wie ein Uhrwerk konnte der Betrieb die Aufgabe bewältigen. Die zusätzliche Herstellung von Desinfektionsmittelspenden wurde nach dem Motto "Die Worte *aber* und *eigentlich* haben heute frei" zusammen mit dem Standort Wiesbaden konzeptioniert, geplant und durchgeführt. Dabei war es toll zu beobachten, dass alle Kolleginnen und Kollegen der vielen Schnittstellen mit genauso viel Spaß und Ehrgeiz dafür gesorgt haben, dass die Spenden den Weg zu den Abnehmern gefunden haben.



Dr. Birgit Leimer
Junior Product Communications Managerin



Nicht nur der reibungslose technische Einstieg in meinen neuen Job bei Boehringer Ingelheim hat mich beeindruckt – auch der zwischenmenschliche Start in meinem Team hätte besser nicht laufen können. Die Offenheit von Kollegen, mir mit Video-Calls Einblicke in ihre Arbeit und ihre Person zu geben, hat mich in die Lage versetzt, mich in das Team zu integrieren. Diese Verbundenheit mit den Kollegen ermöglicht es jetzt, das weiter anhaltende Homeoffice gut zu meistern.



Dr. Florian Gilg
Senior Manager, Medical Advisor
© Fotos: Dr. Florian Gilg



Ich finde, im Kampf gegen Covid-19 sollten wir alle einen Beitrag leisten: Daher helfe ich als Arzt freiwillig in einem Münchner Testzentrum mit. Das ist möglich, weil mein Arbeitgeber Bristol Myers Squibb medizinisch ausgebildete Kolleg:innen dabei unterstützt, sich zu engagieren. Neben zahlreichen Initiativen und Spenden für gemeinnützige Organisationen fördert das Unternehmen zudem Gesundheit und Wohlbefinden seiner Mitarbeitenden durch vielfältige Initiativen und Angebote. So können wir uns trotz der Herausforderungen der Pandemie auf unsere Mission konzentrieren, Medikamente für schwerkranke Patient:innen bereitzustellen.



Dr. Patrick Baumhof
Vice President Formulation & Delivery



Ich bin von Anfang an Mitglied des Corona Crisis Committee, einer Arbeitsgruppe, die aus Kolleginnen und Kollegen diverser Abteilungen besteht und sich mit den Coronavirus-Entwicklungen beschäftigt. Dadurch hatte ich immer einen guten Überblick über die aktuellen Richtlinien und lokalen Vorschriften zur Reduzierung der Infektionszahlen. Aus diesen haben wir Maßnahmen, Empfehlungen sowie Angebote abgeleitet und intern transparent kommuniziert und implementiert. Den Rückmeldungen zufolge haben wir den CureVac-Mitarbeiterinnen und -Mitarbeitern in dieser Situation gut vermitteln können, dass sie sich nicht allein durch den Coronavirus-Dschungel kämpfen müssen.



Sandra Siefer
Head of People&Culture Business Partnering



Ende 2018 haben wir als gesamte Organisation eine Transformation begonnen, um innovative Gesundheitslösungen schneller entwickeln und verfügbar machen zu können. Diese umfasst: Entscheidungen zeitnah treffen, anstatt perfektionistisch zu denken, Hierarchien abbauen, selbstorganisierte Teams aufbauen und die Selbstverständlichkeit dezentralen Arbeitens. Die Pandemie mit all ihren Unwägbarkeiten wirkte hier als Katalysator, um uns konsequent und nachhaltig von alten Denk- und Verhaltensmustern zu lösen. Sie zeigt uns eindrucksvoll, dass es gerade in kritischen Situationen darauf ankommt, sich als Team zu verstehen und gemeinsam zu agieren.



Dr. Detlef Wermelskirchen
Head Operational Excellence



Covid-19 hat viele Einschränkungen mit sich gebracht, aber die Pandemie hat die Nutzung virtueller Tools deutlich und nachhaltig beschleunigt. Die Zusammenarbeit in Teams ist unabhängiger vom Wohnort oder dem Büro geworden. Gleichzeitig wurde die Diskussion um die Work-Life-Balance verstärkt und hat von der reinen Betrachtung der Anwesenheit hin zu einer inhaltlichen Analyse geführt. Aus meiner Sicht hat dies eine grundsätzliche Diskussion zur Organisation der Arbeitswelt und deren rechtlichen Rahmenbedingungen (z. B. Arbeitszeitgesetz) angestoßen. Diese wird sicherlich unabhängig von der Covid-19-Pandemie fortgeführt werden.



Niko Louris
Manager Digital Health Innovation



Bei Lilly wurden durch den Einsatz vieler Kollegen schnell Projekte aus dem Boden gestampft, die geholfen haben, wo die Not besonders groß war. Im Headquarter wurden z. B. kurzerhand Forschungslabors zweckentfremdet und eine Covid-19-Teststation auf dem Lilly-Gelände eingerichtet. Ein wertschätzender Umgang miteinander und das Vertrauen darauf, dass jeder im Unternehmen sein Bestes gibt, lassen viel Flexibilität auch hinsichtlich Kinderbetreuung zu. Kollegen haben virtuelle Sportsessions ins Leben gerufen oder Vorlesestunden für Kinder von Mitarbeitern angeboten. Es hat sich einmal mehr gezeigt, dass Menschlichkeit bei uns großgeschrieben wird.



Andreas Splett
Associate Director, Business Excellence

abbvie

Um die Patientenversorgung zu gewährleisten, müssen wir unseren Forschungs-, Entwicklungs- und Produktionsstandort Ludwigshafen erfolgreich durch die Pandemie steuern. Das gelingt uns, weil sich die Kolleg*innen sehr gewissenhaft an die Regeln halten und wir in unserer cross-funktionalen Taskforce kontinuierlich an Lösungen arbeiten. Das Einlass-Screening mit Temperaturmessung, eine digital wie analog funktionierende Kontakterfassung, das Schaffen von zusätzlichen Pausenräumen oder der Aufbau eines Testzentrums sind nur einige Maßnahmen, die wir umgesetzt haben. Per Mail, Blog und App informieren wir die Kolleg*innen fortlaufend.



Johannes Poss
Meister

MERCK

Bereits Anfang März 2020 haben wir im Betrieb auf Covid-19 reagiert. Strikte Trennung (räumlich und zeitlich) der Schichten, Umstellung auf virtuelle Meetings, versetzte Pausen und abwechselnde Anwesenheit/Homeoffice der Führungsmannschaft wurden als Erstes etabliert. Mit der zweiten Ansteckungswelle wurden die Maßnahmen weiter verschärft (z. B. 100 % Maskenpflicht). Dank all dieser Maßnahmen sind wir bis jetzt relativ gut durch die Pandemie gekommen. Dafür sind wir unserer Mannschaft sehr dankbar. Für unsere Kunden, zu denen z. B. auch BioNTech, Moderna und BIOCAD gehören, konnten wir somit die Lieferung wichtiger Rohstoffe für die Impfstoffherstellung sicherstellen.



Stefanie Bedrunka
Associate Director Sales
BU Vaccine

 **MSD**
INVENTING FOR LIFE

Gesundheit steht bei MSD an erster Stelle, denn wir leben Verantwortung. Als Mitarbeiter im Außendienst bleiben wir deshalb in diesen Pandemiezeiten auch zu Hause. MSD fördert und fordert uns trotzdem jeden Tag aufs Neue. Agiles Arbeiten ermöglicht uns, unseren Mindset für die Zukunft zu trainieren und neue Talente in uns zu entdecken. Wir experimentieren und probieren und gestalten so auch den Kontakt zu unseren Kunden neu. So generieren wir Mehrwert und stellen die Versorgung mit unseren Produkten sicher. Wir entwickeln uns hin zu Netzwerk- und Omnichannel-Managern, lernen die Digitalisierung gezielter zu nutzen und somit zukünftig auch mehr auf unseren Umwelt-Fußabdruck zu achten. Wir sind fit 4 future!



Dr. Clara Craesmeyer
Senior Commercial Strategy Manager Biosimilars

 **Pfizer**

Dieser Spirit, diese Haltung, dieses große Ziel: Zusammen mit Beteiligten aus anderen Pharma-Unternehmen haben KollegInnen und ich das Impfzentrum an den Messehallen in Berlin mit aufgebaut. Geplant waren ursprünglich zehn Stunden pro Woche, aber der Bedarf war wesentlich größer. Mein Chef hat den Vollzeit-Einsatz unterstützt, und mein Team hat die Lücken hinter mir geschlossen. Im Impfzentrum war der Umgang von Anfang an sehr transparent und offen. Auch Schwierigkeiten wurden und werden offen angesprochen. Die Notlage macht etwas mit einem: Wir wollen alle raus aus dem Sumpf und ziehen an einem Strang.



Christian Beugholt
National Sales Manager Hämatologie

 **janssen**
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson

Ich sehe das Homeoffice als Chance, weniger reisen zu müssen und so die Umwelt, aber auch sich selbst zu schützen. Früher sind wir manchmal für einen Tag in große Städte geflogen, heute machen wir all diese Meetings virtuell. Dank neuer Technologien wie Mural Boards lassen sich selbst strategische Meetings nun problemlos interaktiv durchführen, auch ohne vor Ort zu sein. Manchmal fehlt einem aber auch der persönliche Kontakt – das informelle Gespräch oder Gemeinschaftsaktivitäten, die das "Wir-Gefühl" stärken. Daher hält die Zukunft sicher eine Mischung von Präsenz- und virtuellen Arbeitszeiten bereit. Diese gut und achtsam zu koordinieren wird zweifellos eine Herausforderung werden.



Wolfram Schulze

Vice President Information Systems & Organisation/
Head of Infection Prevention Task Force



Die Folgen der Covid-19-Pandemie haben uns vor noch nie da gewesene Herausforderungen gestellt (z. B. gravierende Lieferengpässe) und unser Handeln innerhalb kürzester Zeit erfordert. Dank einer vorausschauenden Planung und kurzer Entscheidungswege konnten wir agil agieren. Bereits Ende Februar 2020 hatten wir eine schlagkräftige Taskforce etabliert, welche die Verlegung des Tätigkeitsorts von über 50 % unserer Mitarbeiter in das Remote Office reibungslos koordinieren konnte. Aus meiner Sicht haben wir diese besondere Situation bisher gemeinsam gut gemeistert und konnten somit auch die Versorgung der Patienten gewährleisten.



Anja Brecht

Project Lead "Our Future of Work 4.0"



Homeoffice für alle – das war für uns bei GSK seit Beginn der Pandemie im März 2020 eine Selbstverständlichkeit. Darüber hinaus begreifen wir Corona als Chance für den Aufbruch in ein neues Zeitalter der Arbeit. Die Arbeitswelt wird virtueller und flexibler – und Covid-19 beschleunigt diesen Wandel. Wir schaffen jetzt die Rahmenbedingungen, um in unserer Zusammenarbeit, aber auch im Umgang mit Ärzt*innen und Patient*innen zukunftsfähig zu sein. Wir haben dazu einige Initiativen gestartet, dazu zählen auch die Testballons für eine Online-Kinderbetreuung und einen Lieferservice für unsere Münchner Mitarbeiter*innen und ihre Familien mit einem Mittagessen aus unserem Betriebsrestaurant.



Dr. Pirmin Lötscher

Director Development Virology



Als wir im Februar 2020 die ersten Treffen zu Covid-19 hatten, wusste niemand, worauf er sich einlässt. Ebenso unklar war, ob sich das Virus überhaupt manifestieren würde. Wir waren uns dann aber schnell einig und haben alle verfügbaren Ressourcen gebündelt. Innerhalb kürzester Zeit mussten wir alte Denkmuster über den Haufen werfen, spontane und schnelle Prozesse etablieren, um mit unseren Teams im Labor einen SARS-CoV-2-Test in Rekordzeit zu entwickeln. Während dies zu langen Arbeitstagen und vielen virtuellen Treffen mit Kollegen in den USA führte, hat es uns als Team aber noch enger zusammengeschweißt. Eine wahnsinnig intensive Zeit.



Dr. Fabienne Schumacher

Leiterin Translational Medicine & Clinical Pharmacology,
Immunology & Inflammation



Bei Sanofi in Frankfurt hatte bereits zu Beginn der Corona-Pandemie ein interdisziplinäres Team von rund 20 Kolleg*innen einen PCR-Test mit kurzer Responsezeit als interne Testmöglichkeit entwickelt. Mit Einverständnis der Behörden und in Kooperation mit der Arbeitsmedizin konnten so Mitarbeiter*innen getestet und die systemrelevante Betriebsfähigkeit zu einer Zeit aufrechterhalten werden, als in Deutschland kaum PCR-Tests verfügbar waren. Da ich neben meiner Tätigkeit in der frühen klinischen Entwicklung als Ärztin das Gesundheitsmanagement im Covid-19-Krisenteam unterstützte, bin ich immer wieder von diesem innovativen Team begeistert.



Dr. Carola Dehmlow

Medical Affairs Head Central Europe



UCB hat unmittelbar zu Beginn der Pandemie vier Ziele zu deren Bewältigung definiert: Gesundheit aller Kolleg*innen und ihrer Familien, Arzneimittelversorgung unserer Patient*innen, maximale Zusammenarbeit mit den lokalen Behörden, um die Infektionsausbreitung zu begrenzen, und die Unterstützung von Wirtschaft und Gesellschaft. Alle Maßnahmen, von Homeoffice, Masken, virtuellen Sport-, Entspannungs- und Kinderbetreuungsangeboten über die Sicherung der Lieferketten und digitale Veranstaltungen bis zur Ermutigung von Kolleg*innen zur Unterstützung bei kommunalen Impfkampagnen und der Einrichtung und finanziellen Förderung eines Community Health Funds, sind an diesen Zielen ausgerichtet.



Verena Gaisbauer
HR Director, Commercial Operations



Die Pandemie ist für uns alle ein Kraftakt. Beim Einsatz vor Ort gelten strenge Schutzmaßnahmen, wo möglich, wird von zu Hause gearbeitet. Wir wollen unsere Mitarbeiter*innen nicht nur schützen, sondern auch unterstützen. Können beispielsweise Eltern die Kinderbetreuung nicht anders sicherstellen, werden sie bezahlt freigestellt. Unsere Gesundheitsangebote haben wir auf virtuell umgestellt und um spezifische Inhalte ergänzt. Diese Krise hat unseren Weg in eine digitalere und flexiblere Arbeitswelt beschleunigt. Wir arbeiten bereits mit vielen Beteiligten daran, Bewährtes über Corona hinaus zu etablieren – und die Kolleg*innen schätzen das.



Dr. Stefanie Hahne
Medical Scientific Relation Manager



Ich bin mitten im ersten Lockdown gestartet und wusste damals noch nicht, dass das virtuelle Szenario fester Teil unserer Zukunft sein wird. Damals hätte ich nicht gedacht, dass es so viele Vorteile hat: Sowohl die virtuelle Arbeit im Team als auch die Treffen mit den MedizinerInnen der Kliniken im virtuellen Raum sind intensiv und fokussiert – gerade in der Vermittlung wissenschaftlicher Inhalte und dem Austausch dazu sind das durchaus ideale Bedingungen. Doch klar ist auch: Interaktion lebt von der Begegnung. Ich freue mich sehr auf die persönlichen Treffen mit meinem Team – schließlich kenne ich sie alle von den Monitoren höchstens zur Hälfte.



Stephan Barthel
Key Account Manager



Ich habe eine bezahlte Freistellung genutzt, die Boehringer Ingelheim seinen Mitarbeitenden über die Weihnachtsfeiertage bot, um im Krankenhaus in der Notaufnahme zu arbeiten. Als gelernter Intensivfachpfleger wollte ich die Tage sinnvoll nutzen und etwas zurückgeben. Wie bereits 2020 gibt Boehringer Ingelheim auch im Jahr 2021 all seinen 52.000 Mitarbeitenden weltweit die Möglichkeit, eine voll bezahlte Freistellung von bis zu zehn Tagen in Anspruch zu nehmen. Dadurch können wir als Freiwillige Organisationen bei der Bewältigung der Covid-19-Pandemie oder Test- und Impfzentren unterstützen.



Robin Schlickmann
Laborant und Gesundheitsbeauftragter



Als Freiwillige für die Durchführung von Corona-Tests bei Kolleg*innen gesucht wurden, um mögliche Infektionsketten zu unterbrechen, habe ich mich direkt gemeldet. Das war eine gute Erfahrung für mich, und es war schön, einen Beitrag leisten zu können. Ich habe mich unter anderem um die Datenerfassung gekümmert und dafür gesorgt, dass die Tests reibungslos ablaufen. Wir haben den Testungsprozess immer weiter optimiert, wodurch wir am Ende bis zu 300 Tests pro Woche anstelle von 150 Tests zu Beginn durchführen konnten. Es war schön zu sehen, wie sich der Prozess stetig verbessert hat und dass wir dazu beigetragen haben.



Dr. med. Guido Hermanns
Head of Healthcare Relations



Wir sind durch die notwendige Umstellung auf vollständig digitale Kundeninteraktionen deutlich effizienter geworden, sodass wir nun statt einem einzigen viele bundesweite Termine an einem Tag wahrnehmen können. Um der damit einhergehenden Arbeitsverdichtung im Homeoffice zu begegnen, haben wir im Unternehmen mittlerweile zahlreiche Präventionsprogramme aufgelegt, die die Gesundheit unserer Mitarbeiter*innen fördern und erhalten sollen. Besonders stolz bin ich, dass GSK mir ermöglicht, hier in Bayern nebenberuflich als Notarzt tätig zu sein, um mich so im aktuell angespannten lokalen Gesundheitswesen während dieser Pandemie engagieren zu können.

Einleitung: Rekombinante Antikörper

Rekombinante Antikörper sind von großer Bedeutung für die Therapie von Krankheiten, die bisher nur unzureichend oder gar nicht zu behandeln sind. In der Onkologie und Immunologie führten sie einen Paradigmenwechsel herbei: Seit der Einführung von Rituximab im Jahr 1998 ging die Sterblichkeit bei Patient*innen mit Non-Hodgkin-Lymphom um ca. ein Viertel zurück. Bei metastasiertem Hautkrebs lag die durchschnittliche Überlebensdauer vor einem Jahrzehnt noch deutlich unter einem Jahr – heute überleben Betroffene dank verschiedener rekombinanter Antikörper mehr als doppelt so lange. Und noch vor 20 Jahren bedeutete die Diagnose rheumatoide Arthritis ein Leben mit Schmerzen und häufig auch im Rollstuhl. Das änderte sich mit der Zulassung der ersten TNF- α -Inhibitoren Infliximab und Etanercept im Jahr 1999 bzw. 2000. Heute können die meisten Patient*innen mit rheumatoider Arthritis durch die Therapie mit solchen Antikörpern ein Leben weitgehend ohne Einschränkungen führen.

Was sind Antikörper?

Antikörper sind körpereigene Moleküle, die das Immunsystem gegen Krankheitserreger einsetzt. Die komplexen Moleküle mit mehreren funktionalen Bereichen ähneln, vereinfacht dargestellt, dem Buchstaben Y. Die zwei "Arme" des Antikörpers sind in der Regel identisch. Damit bindet er nach dem "Schlüssel-Schloss-Prinzip" spezifisch an ein fremdes Molekül, das als Antigen bezeichnet wird. Natürliche Antigene sind z. B. Toxine oder Bestandteile von Krankheitserregern. Durch die Antikörperbindung kann beispielsweise ein Toxin unschädlich gemacht bzw. eine Infektionskrankheit verhindert werden.

Antikörper wurden erstmals in einem Text von Paul Ehrlich Ende des 19. Jahrhunderts unter dieser Bezeichnung erwähnt. Emil von Behring konnte zeigen, dass man Diphtheriekranken mit einem aus dem Blutserum von Schafen gewonnenen Präparat das Leben retten kann. Für diese Entdeckung wurde er 1901 mit dem ersten Medizin-Nobelpreis geehrt.

Heute weiß man: Dieses Präparat enthielt Antikörper gegen das Diphtherie-Toxin. Im Laufe der Zeit wurden Antikörper gegen verschiedene Erreger erforscht und entwickelt. Dafür mussten sie aus menschlichen oder tierischen Blutseren gewonnen werden und waren stets nur als Gemische mehrerer verschiedener Antikörper (polyklonale Antikörper) verfügbar, weil sie von unterschiedlichen Zellen (den zu den B-Lymphozyten gehörenden Plasmazellen) erzeugt wurden.

In den 1970er Jahren entwickelten César Milstein und Georges Köhler die Hybridomtechnologie. Durch die Verschmelzung einzelner Plasmazellen mit Myelomzellen gelang es ihnen, Zelllinien für die Produktion monoklonaler Antikörper – also Antikörper mit einheitlicher Molekülstruktur und Spezifität – herzustellen. Dafür erhielten sie 1984 den Medizin-Nobelpreis.

Was sind rekombinante Antikörper?

Die aus Hybridomzellen gewonnenen Antikörper sind tierischen Ursprungs. Da das menschliche Immunsystem jedoch auf tierische Proteine reagieren kann, werden die tierischen Sequenzen im Gen des betreffenden Antikörpers zunehmend durch humane DNA-Sequenzen ersetzt. Anschließend wird die genetische Information für die Produktion des gewünschten Antikörpers mittels rekombinanter DNA-Technologie in geeignete Zelllinien eingeschleust. Diese rekombinant erzeugten Antikörper sind – wie die Antikörper aus Hybridomzellen – ebenfalls monoklonal.

Mit Hilfe der rekombinanten DNA-Technologie lassen sich zudem ganz neue, in der Natur nicht vorkommende Antikörperformate realisieren, sogenannte Antikörperderivate. Im Rahmen dieses Berichts werden beide Kategorien (vollständige Antikörpermoleküle und Antikörperderivate) unter dem Oberbegriff "rekombinante Antikörper" zusammengefasst.

TABELLE 2 | In der EU bis Ende 2020 zugelassene rekombinante Antikörper

Wirkstoff (Jahr der Erstzulassung)	Anwendungsgebiete									
	Atem- wege	Häma- to- logie	Herz- Kreislauf	Immuno- logie	Infek- tion	Onko- logie	Sinnes- organe	Stoff- wechsel	ZNS	Andere
Abatacept				●						
Adalimumab				●						
Aflibercept						●	●			
Alemtuzumab									●	
Alirocumab			●					●		
Atezolizumab						●				
Avelumab						●				
Basiliximab				●						
Belantamab Mafodotin						●				
Belatacept				●						
Belimumab				●						
Benralizumab	●									
Bevacizumab						●				
Bezlotoxumab					●					
Blinatumomab						●				
Brentuximab Vedotin						●				
Brodalumab				●						
Brolucizumab							●			
Burosumab								●		
Canakinumab				●						
Caplacizumab		●								
Cemiplimab						●				
Certolizumab pegol				●						
Cetuximab						●				
Crizanlizumab		●								
Daratumumab						●				
Denosumab										●
Dinutuximab beta						●				
Dupilumab	●									●
Durvalumab						●				
Eculizumab		●		●					●	
Elotuzumab						●				
Emicizumab		●								
Erenumab									●	
Etanercept				●						
Evolocumab			●					●		
Fremanezumab									●	
Galcanezumab									●	
Gemtuzumab Ozogamicin						●				
Golimumab				●						
Guselkumab				●						

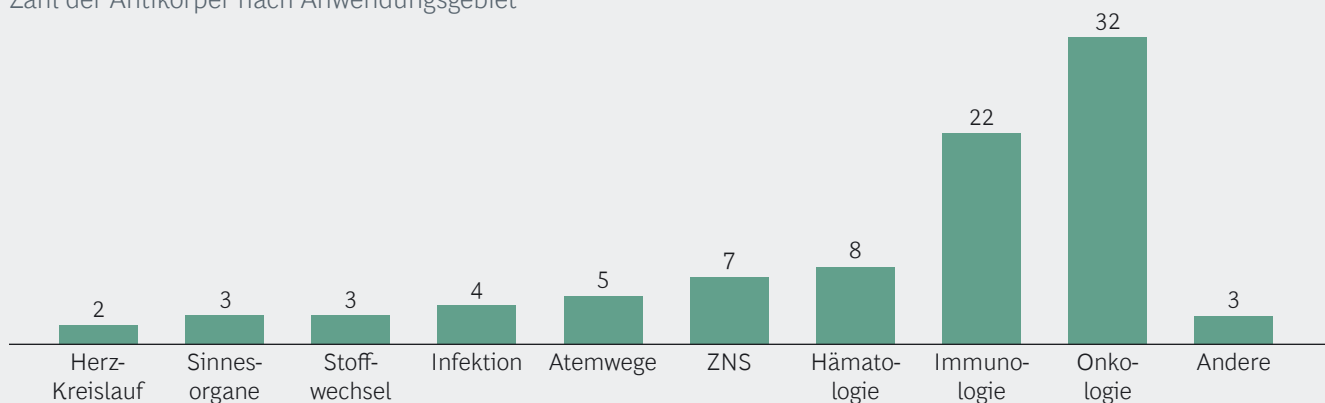
¹Zulassung erloschen (02/2021)

Quelle: vfa-Analyse; Definitionen der Anwendungsgebiete s. S. 8

Wirkstoff (Jahr der Erstzulassung)	Anwendungsgebiete									
	Atem- wege	Hämato- logie	Herz- Kreislauf	Immuno- logie	Infek- tion	Onko- logie	Sinnes- organe	Stoff- wechsel	ZNS	Andere
Ibalizumab	(2019)				●					
Ibritumomab Tiuxetan	(2004)					●				
Idarucizumab	(2015)	●								
Infliximab	(1999)			●						
Inotuzumab Ozogamicin	(2017)					●				
Ipilimumab	(2011)					●				
Isatuximab	(2020)					●				
Ixekizumab	(2016)			●						
Lanadelumab	(2018)		●							
Luspatercept	(2020)		●							
Mepolizumab	(2015)	●								
Mogamulizumab	(2018)					●				
Natalizumab	(2016)								●	
Necitumumab ¹	(2016)					●				
Nivolumab	(2015)					●				
Obiltoxaximab	(2020)				●					
Obinutuzumab	(2014)					●				
Ocrelizumab	(2018)								●	
Omalizumab	(2005)	●		●						●
Palivizumab	(1999)				●					
Panitumumab	(2007)					●				
Pembrolizumab	(2015)					●				
Pertuzumab	(2013)					●				
Pertuzumab + Trastuzumab	(2020)					●				
Polatuzumab Vedotin	(2020)					●				
Ramucirumab	(2014)					●				
Ranibizumab	(2007)						●			
Ravulizumab	(2019)		●							
Reslizumab	(2016)	●								
Risankizumab	(2019)			●						
Rituximab	(1998)			●		●				
Romosozumab	(2019)									●
Sarilumab	(2017)			●						
Secukinumab	(2015)			●						
Siltuximab	(2014)					●				
Tildrakizumab	(2018)			●						
Tocilizumab	(2009)			●						
Trastuzumab	(2000)					●				
Trastuzumab Emtansin	(2013)					●				
Ustekinumab	(2009)			●						
Vedolizumab	(2014)			●						

ABBILDUNG 13 | Breites Spektrum an Anwendungsgebieten der in der EU zugelassenen Antikörper

Zahl der Antikörper nach Anwendungsgebiet



Anmerkung: Insgesamt sind in der EU 82 verschiedene Antikörper zugelassen. Fünf Antikörper sind für zwei, ein Antikörper ist für drei verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen – exklusive Biosimilars (25 von der EMA bis Ende 2020 zugelassen). Stichtag 31.12.2020

Quelle: <https://www.vfa.de/gentech>; https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm?sort=a

Die vollständigen Antikörpermoleküle unterscheiden sich je nach Anteil an humanen Bestandteilen in chimäre Antikörper (Endung -ximab, z. B. Rituximab; enthalten tierische und menschliche Bestandteile), humanisierte Antikörper (Endung -zumab, z. B. Trastuzumab; bestehen überwiegend aus menschlichen Bestandteilen) und humane Antikörper (Endung -mumab, z. B. Adalimumab; bestehen vollständig aus menschlichen Bestandteilen). Je weniger tierische Bestandteile in einem Antikörper enthalten sind, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit einer Immunreaktion im Patienten, die zu einer Neutralisierung des Antikörpers führen und dadurch dessen Wirksamkeit beeinträchtigen kann.

Bei den Antikörperderivaten unterscheidet man drei Kategorien:

- Derivate, die auf vollständigen Antikörpermolekülen basieren
- Derivate, die auf verkürzten Antikörpermolekülen basieren
- Konjugate, bei denen eine Substanz (z. B. ein Toxin) an einen Antikörper gekoppelt wird

Stellenwert rekombinanter Antikörper

1998 wurde in der EU der erste rekombinante Antikörper zugelassen – Rituximab zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms. Dank des Engagements der forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen nahm die Zahl rekombinanter Antikörper in den letzten 20 Jahren stetig zu, sodass Ende 2020 bereits 107 Vertreter dieser Wirkstoffklasse (inklusive 25 biosimilarer Antikörper) in Deutschland zugelassen waren (Tabelle 2). Mit 32 % aller zugelassenen Biopharma-

zeutika bilden Antikörper die wichtigste Gruppe, wobei sie in sehr vielen verschiedenen medizinischen Anwendungsgebieten zum Einsatz kommen.

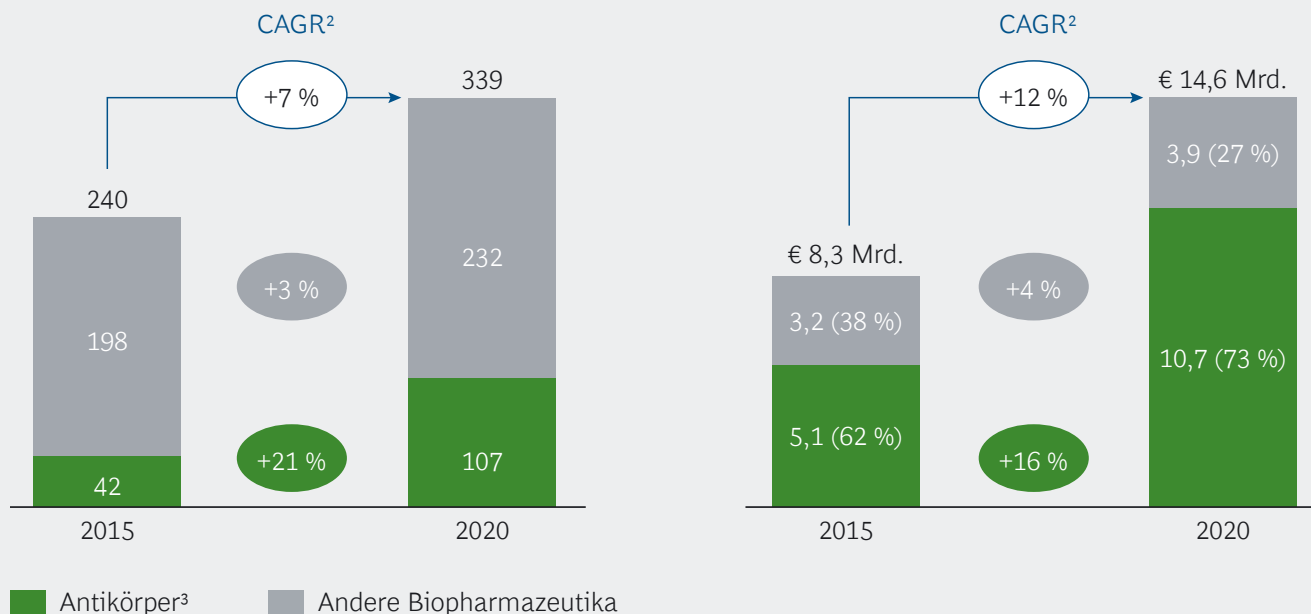
Hierbei dominieren zwar die Bereiche Onkologie und Immunologie, in denen 61 % der Antikörper in der EU zugelassen wurden. Daneben decken sie jedoch ein sehr breites Spektrum ab, zu dem unter anderem auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen, hämatologische Erkrankungen, Migräne, Osteoporose sowie viele seltene Erkrankungen gehören (Abbildung 13).

In den letzten fünf Jahren hat sich die Zahl der Antikörper-Zulassungen von 41 auf 82 ebenso verdoppelt wie der mit Antikörpern erzielte Umsatz, der im Jahr 2020 auf über € 10 Mrd. in Deutschland gestiegen ist (Abbildung 14). Dies unterstreicht die große medizinische wie wirtschaftliche Bedeutung rekombinanter Antikörper.

Auch künftig sind weitere Zulassungen neuer rekombinanter Antikörper zum Nutzen der Patient*innen zu erwarten. In der biopharmazeutischen Pipeline dominieren rekombinante Antikörper mit einem Anteil von 65 % (429 von 657 Projekten; s. Abbildung 6). Darunter sind die Bereiche Onkologie und Immunologie führend – sie umfassen zusammen rund zwei Drittel der gesamten Antikörper-Pipeline, wobei die onkologischen Entwicklungsprojekte überwiegen. Überproportionales Wachstum verzeichneten die Projekte im Bereich Infektion (+242 %) aufgrund der Entwicklung rekombinanter Antikörper gegen SARS-CoV-2. Darüber hinaus werden rekombinante Antikörper aber auch in vielen weiteren Anwendungsgebieten untersucht (Abbildung 15).

ABBILDUNG 14 | Medizinischer Bedarf als Antrieb für Vielfalt und Wachstum

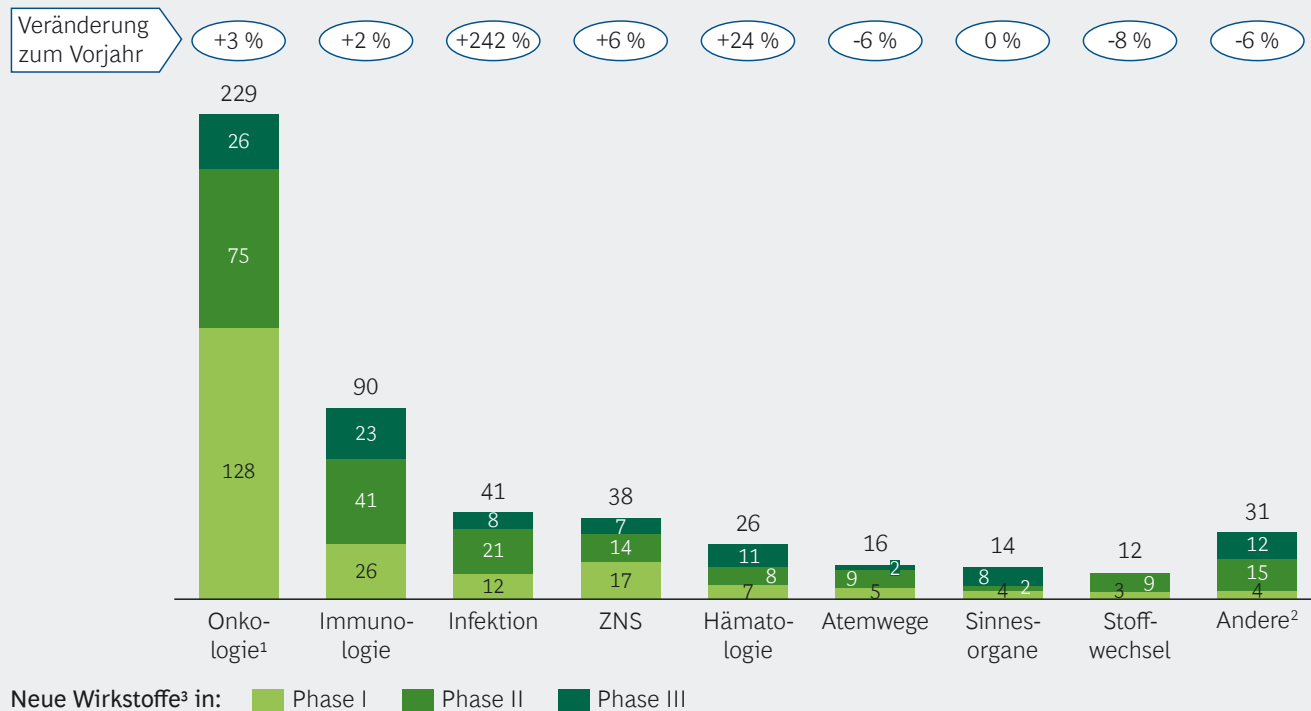
Zahl und Umsatz¹ von Antikörpern im Biopharmazeutika-Segment (netto)



¹Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge ²CAGR = Compound Annual Growth Rate (durchschnittliche jährliche Wachstumsrate) ³Inklusive Biosimilars
Quelle: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG; BCG-Analyse

ABBILDUNG 15 | Onkologie dominiert, aber auch viele Antikörper gegen Covid-19 in der Entwicklung

Rekombinante Antikörper je Anwendungsgebiet



¹Inklusive Immunonkologika ²U. a. Wirkstoffe gegen Erkrankungen von Muskeln, Knochen, Herz-Kreislauf ³Zahl neuer Wirkstoffe (d. h. Wirkstoffe ohne EU-Zulassung) und Biosimilars
Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Mehrfachzählung möglich: Manche Wirkstoffe in zwei oder mehr Anwendungsgebieten in der Entwicklung; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen
Quelle: EvaluatePharma; Citeline's Pharmaprojects Pipeline Service, Jan. 2021; vfa bio; Unternehmensinformationen; BCG-Analyse

Die gentechnische Herstellung von Antikörpern

Wie gewinnt man Antikörper?

Zunächst muss das Antigen, an das der zu entwickelnde Antikörper binden soll, identifiziert und hergestellt werden. Um dann vom Antigen zu einem monoklonalen Antikörper zu gelangen, wird meist eine dieser drei Methoden angewandt:

- Hybridomtechnologie
- Phagen-Display
- B-Zell-Klonierung

Für die Herstellung von Antikörpern mit der **Hybridomtechnologie** wird Tieren – meist Mäusen – das Antigen injiziert. Aktivierte B-Zellen (Plasmazellen) der Maus produzieren daraufhin spezifisch bindende Antikörper, werden aus den immunisierten Tieren isoliert und mit Krebszellen (Myelomzellen) fusioniert. Dieses Prozedere macht die B-Zellen unsterblich, sodass man sie unbegrenzt vermehren kann. Aus allen so erzeugten Hybridomzellen wird diejenige, die den geeignetsten Antikörper-Kandidaten produziert, identifiziert, aus ihr wird das Gen für den Antikörper isoliert und – falls notwendig – für den therapeutischen Einsatz beim Menschen optimiert.

Da jedoch der Einsatz von Tieren in der medizinischen Forschung grundsätzlich auf das unbedingt notwendige Maß beschränkt werden soll, finden zunehmend – wo immer möglich – andere Methoden Anwendung, die ganz ohne Tiere auskommen, beispielsweise das **Phagen-Display** (Chemie-Nobelpreis 2018). Dafür werden die Gene des mehrere Millionen Varianten umfassenden menschlichen Antikörper-Repertoires in Phagen kloniert. Phagen sind Viren, die Bakterien infizieren; über die Infektion ihrer Wirte lassen sie sich quasi beliebig vermehren. Jeder Phage enthält das Gen für genau eine Antikörpervariante. Da er diese Moleküle auf seiner Oberfläche präsentieren kann, lässt sich über die Bindung an das Antigen der Phage identifizieren, der den passenden Antikörper bildet. Daraus wird dann das menschliche Antikörpergen für die weitere Arbeit isoliert.

Die **B-Zell-Klonierung** basiert auf den Antikörper bildenden Zellen von Tieren oder Menschen und wird genutzt, um Antikörper gegen bestimmte Antigene zu finden. Nach Kontakt mit dem jeweiligen Antigen werden aus dem Blut die passenden B-Zellen herausgefischt, um daraus das Gen für den Antikörper zu isolieren.

Sobald man einen spezifisch und ausreichend stark bindenden Antikörper identifiziert hat, wird dieser im nächsten Schritt gentechnisch unter GMP-Bedingungen (Good Manufacturing Practice) in Zellkulturen hergestellt, um das notwendige Material für klinische Studien und – nach Marktzulassung – zur Behandlung von Patient*innen zur Verfügung zu haben.

Wie funktioniert die gentechnische Produktion von Antikörpern?

Die gentechnische Produktion gehört zu den aufwendigsten Herstellungsverfahren für Medikamente. Proteine sollen möglichst humane Eigenschaften haben; daher produziert man sie überwiegend mit Zellen von Säugetieren. Am häufigsten werden CHO-Zellen (engl. "Chinese Hamster Ovary") verwendet. Alle CHO-Zelllinien gehen auf eine einzige Eierstockzelle zurück, die von einem chinesischen Hamster Ende der 1950er Jahre in Kultur genommen wurde, d. h., man benötigt heute keine weiteren Hamster, um die Produktion rekombinanter Proteine aufrechtzuerhalten. Anders als bei der chemischen Synthese, bei der die Charakterisierung des Wirkstoffs und des Endprodukts ausreicht, hängt die biologische und klinische Qualität von Biopharmazeutika wesentlich vom Herstellungs- und Aufreinigungsprozess ab. Man sagt daher auch: "Der Prozess ist das Produkt."

Die Herstellung eines neuen Antikörpers beginnt mit der Etablierung einer neuen Zelllinie. Dafür wird die genetische Information zum Bau des Antikörpers in die ausgewählten Zellen eingefügt. Die umfassend charakterisierte rekombinante Produktionszelllinie wird als Masterzellbank in kleinen Portionen bei -196° Celsius aufbewahrt. Für die Produktion greift

man immer wieder auf eine Einzelportion zurück, was eine gleichbleibende Qualität gewährleistet (Abbildung 16). Im ersten Schritt wird eine Einzelportion aufgetaut, und die Zellen werden zunächst 15 bis 18 Tage in Plastikflaschen, danach für weitere ein bis zwei Wochen in immer größeren Fermentern (auch Bioreaktoren genannt) vermehrt (expandiert) und schließlich in den eigentlichen Produktionsfermenter überführt. Für jede neue Zelllinie wird der Produktionsprozess hinsichtlich Temperatur, Sauerstoff, pH-Wert, Nährstoffen, Rührgeschwindigkeit etc. optimiert. Für die Wirtschaftlichkeit des Prozesses ist es essenziell, dass die Produktionszelllinie eine sehr hohe Zelldichte erreicht, möglichst langlebig ist und große Mengen an Antikörpern produziert. Ein typischer Produktionsprozess dauert sechs bis acht Wochen.

Im Anschluss werden die von den Zellen ins Kulturmedium abgegebenen Antikörper aufgereinigt. Dies ist der limitierende Schritt des Produktionsprozesses. Um die Moleküle effizient zu isolieren, wurden und werden chromatografische Reinigungsverfahren optimiert sowie neue Trennprinzipien entwickelt. Schließlich werden die Moleküle in ein für die Anwendung beim Menschen geeignetes Medium überführt (Formulierung) und portioniert. Zur Identifizierung von Hilfsstoffen mit proteinstabilisierender Wirkung und von geeigneten Bedingungen für die Lagerung (Puffer) kommen automatisierte Methoden zum Einsatz. Heute können Antikörperpräparate gekühlt (+2° C bis +8° C) länger als zwei Jahre stabil bleiben. Mehrere hoch-

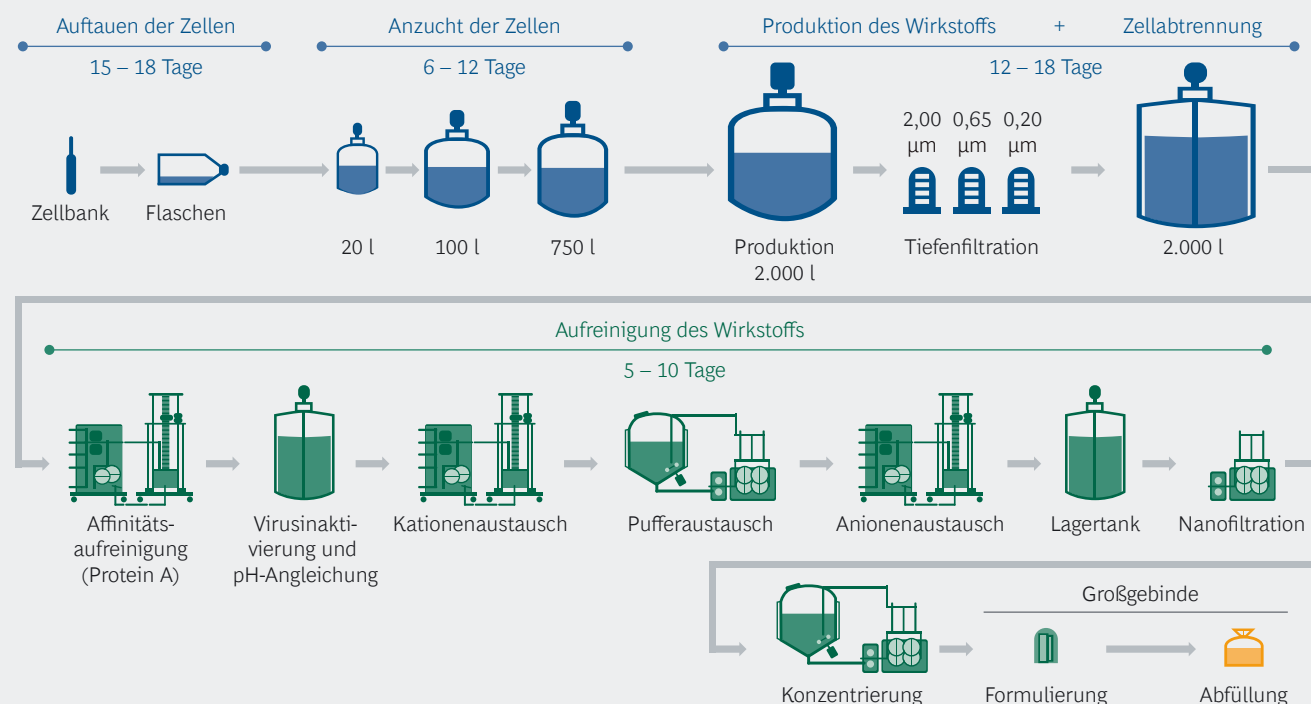
konzentrierte Antikörperlösungen sind inzwischen auch schon als Fertigspritze in patientenfreundlicher Applikationsform für die Selbstinjektion verfügbar.

Wie hat sich die Antikörperproduktion in den letzten zehn Jahren weiterentwickelt?

Die größten Verbesserungen bei der Antikörperproduktion in den letzten zehn Jahren wurden durch höhere Geschwindigkeit, Effizienz und Flexibilität erzielt. Durch die jüngsten technologischen Fortschritte hat sich die **Geschwindigkeit** der Produktentwicklung erhöht: Dauerte es im Jahr 2010 noch ca. 24 Monate von der DNA bis zur ersten klinischen Prüfphase (Phase-I-Studie), so waren es 2019 lediglich zwölf Monate und 2020 – bei der Entwicklung von Antikörpern zur Behandlung von Covid-19 – sogar nur acht bis neun Monate.

Die Steigerung der **Effizienz** fußt insbesondere auf der Erhöhung der Antikörper-Titer. Gute Zelllinien liefern heute mehr als 100 Pikogramm Antikörper pro Zelle pro Tag und mit 5 bis 10 Gramm Antikörper pro Liter Zellkultur fünfmal so viel wie noch vor zehn Jahren. Pro 20.000-Liter-Fermenter lassen sich also 100 bis 200 Kilogramm Antikörper gewinnen. Gleichzeitig erlauben neue Antikörperformate und höhere Antikörperaffinitäten eine niedrigere Dosierung. Dies kann eine großtechnische Produktion auch in kleineren 2.000-Liter-Fermentern ermöglichen. Mit der Einführung von Einwegsystemen ("Single-Use/

ABBILDUNG 16 | Ein typischer Produktionsprozess dauert ca. sechs bis acht Wochen



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

Disposable Systems") entfällt zudem die zeit- und kostenintensive Reinigung der traditionellen Glas- und Edelstahlfermenter, da alle Komponenten, die mit dem Produkt in Berührung kommen, nur einmal verwendet werden. Außerdem sind solche Systeme weniger anfällig für Kontaminationen.

Die Einwegfermenter erhöhen auch die **Flexibilität** deutlich, denn sie ermöglichen einen zügigen Wechsel zwischen verschiedenen Produkten in Mehrzweckanlagen und ebenso ein schnelleres Hochfahren der Kapazitäten. Auch im Bereich der Proteinaufreinigung setzen sich Einwegsyste mehr und mehr durch. Mittels einer derart standardisierten, modularen Produktionsplattform (Baukastensystem) lassen sich die Produktionsprozesse vereinheitlichen, wodurch Geschwindigkeit, Effizienz und Flexibilität gleichermaßen gesteigert werden können. Dazu trägt auch die kontinuierliche Bioproduktion bei. Anders als beim Standardprozess werden hier die Antikörper nicht mehr in einzelnen Chargen produziert, sondern kontinuierlich hergestellt, sodass schneller auf schwankenden Marktbedarf reagiert werden kann.

Insbesondere vor dem Hintergrund des hohen Bedarfs an Biopharmazeutika und der damit einhergehenden Auslastung der Produktionskapazitäten gewährleisten die Unternehmen sowohl durch Investitionen in neue Anlagen als auch durch weitere Effizienzsteigerungen der Produktionsprozesse, dass ihre Präparate bedarfsgerecht den Patient*innen zur Verfügung stehen.

Produktion von Biopharmazeutika: Standort Deutschland

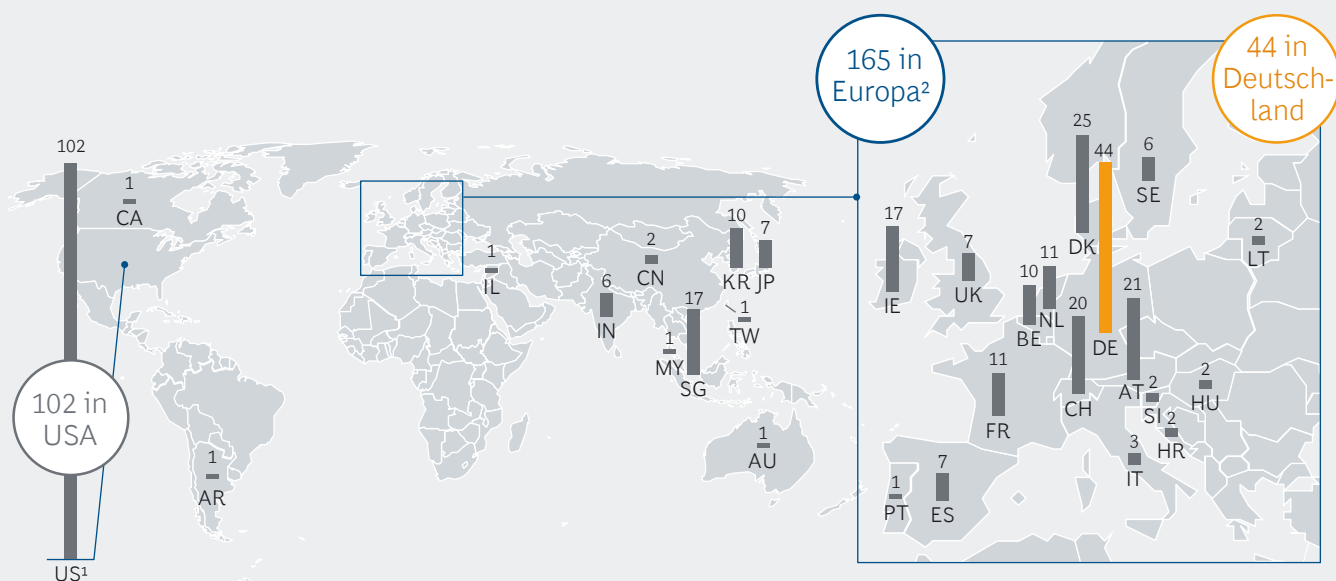
Bei der Zahl der in der EU zugelassenen Biopharmazeutika nimmt Deutschland in der Produktion weltweit den zweiten Platz hinter den USA ein: Insgesamt 44 biopharmazeutische Wirkstoffe werden in Deutschland hergestellt; dazu kommen noch Wirkstoffkandidaten, die in klinischen Studien erprobt werden. Europa insgesamt liegt hier deutlich vor den USA: 165 der in der EU zugelassenen biopharmazeutischen Wirkstoffe werden in europäischen Ländern (EU inklusive Schweiz und UK) produziert, 102 in den USA (Abbildung 17).

Diese Rangfolge gilt auch für die in der EU zugelassenen rekombinanten Antikörper: Hier rangiert Deutschland mit 18 produzierten Antikörpern auf Platz 2 hinter den USA mit 56; Europa insgesamt übertrifft mit 57 Antikörpern die USA nur ganz knapp (Abbildung 18).

Allerdings rutschte der Standort Deutschland mit einer Produktionskapazität von ca. 380.000 Litern von Platz 3 im Jahr 2018 auf nunmehr nur noch den fünften Platz ab. Damit liegt die Bundesrepublik nicht nur weiterhin hinter den mit Abstand führenden USA (1.760.000 Liter) und Südkorea (550.000 Liter; vor allem für die Produktion von Biosimilars), sondern bleibt jetzt auch hinter Irland (440.000 Liter) und der Schweiz (425.000 Liter) zurück (Abbildung 19). Auch der Abstand zu Singapur (325.000 Liter) auf Platz 6 hat sich deutlich verringert. Denn während Firmen in den genannten Ländern in den letzten drei Jahren

ABBILDUNG 17 | Produktionsvielfalt bei Biopharmazeutika: Deutschland ist weltweit Nummer 2

Produktionsstandorte der in der EU zugelassenen Biopharmazeutika nach Zahl der Wirkstoffe



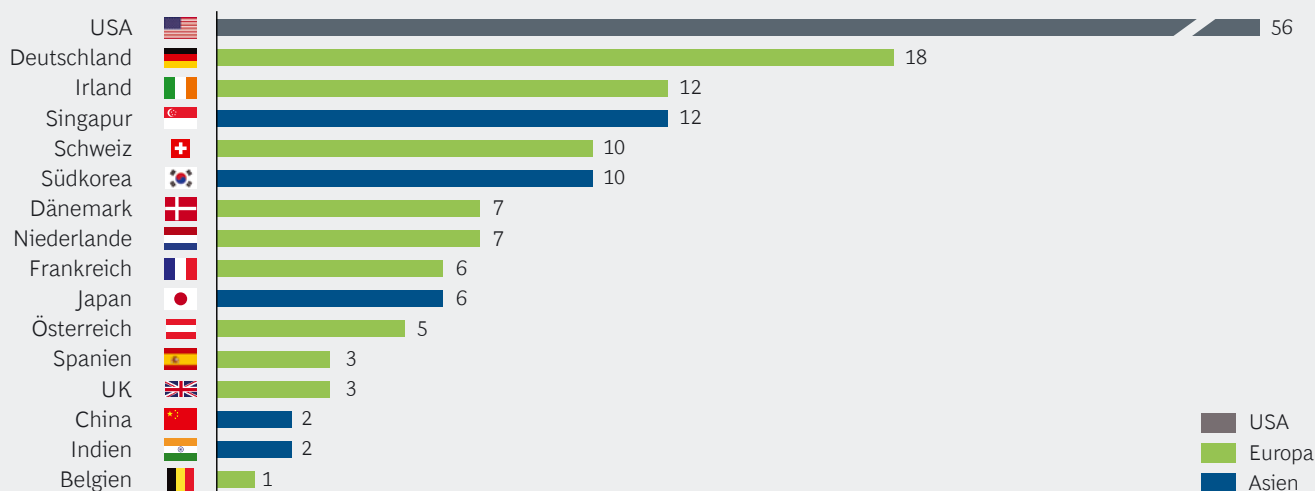
¹Puerto Rico inbegriffen ²Europa = EU inklusive Schweiz und UK

Anmerkung: Diese Daten beziehen alle Produkte ein, die bis 31.12.2020 zugelassen waren, abzüglich der mittlerweile nicht mehr zugelassenen Produkte und abzüglich der Bioidenticals. Jedes Produkt wurde pro Land nur einmal gezählt, auch wenn es dort mehrere Produktionsstätten gibt

Quelle: EPARs der EMA auf <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

ABBILDUNG 18 | Produktionsvielfalt bei Antikörpern: Auch hier ist Deutschland weltweit Nummer 2

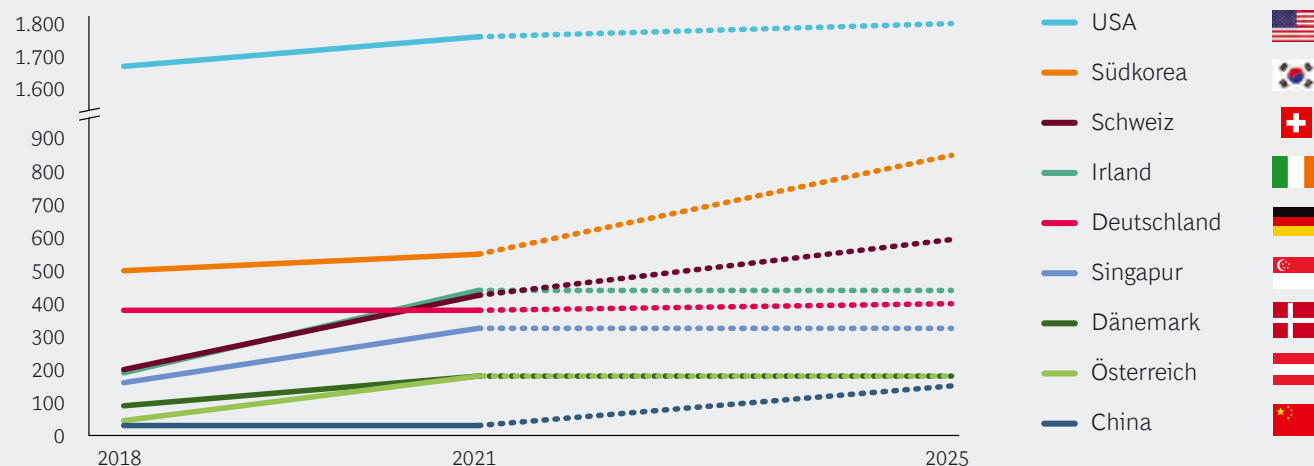
Produktionsstandorte der in der EU zugelassenen Antikörper nach Zahl der Wirkstoffe



Anmerkung: Diese Daten beziehen alle Produkte ein, die bis 31.12.2020 zugelassen waren – inklusive Biosimilars, abzüglich der mittlerweile nicht mehr zugelassenen Produkte und abzüglich der Bioidenticals. Jedes Produkt wurde pro Land nur einmal gezählt, auch wenn es dort mehrere Produktionsstätten gibt
Quelle: EPARs der EMA auf <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

ABBILDUNG 19 | Deutschland 2021 nur noch auf Platz 5 bei den Produktionskapazitäten – 2018 noch auf Platz 3

Produktionskapazitäten (Tsd. l)



Anmerkung: Gezählt wurden Fermenter mit mindestens 5.000 Litern Bruttovolumina für Säugetierzellen, inklusive der Anlagen, die noch 2021 in Betrieb gehen werden. Die Daten für 2025 entsprechen einer Schätzung basierend auf bereits in Planung oder Bau befindlichen Produktionsanlagen
Quelle: Eigene Recherchen

ihre Produktionsstätten ausbauen, gab es hierzu keinerlei Zuwachs. Zudem droht sich der Abstand zwischen Deutschland und den führenden Nationen bis zum Jahr 2025 weiter zu vergrößern, da dort – anders als bei uns – ein weiterer Kapazitätsausbau bereits vollzogen wird oder in Planung ist.

Eine Ursache für das Zurückfallen Deutschlands liegt sicherlich in den steuerlichen Rahmenbedingungen, die bei solchen Großinvestitionen eine entscheidende

Rolle spielen. Die Bundesrepublik ist hier – im Vergleich zu Singapur und Südkorea, aber auch zu einigen europäischen Ländern wie der Schweiz, Irland oder Österreich – nicht kompetitiv. Auf der anderen Seite kann Deutschland mit der vorhandenen hohen technischen Expertise der Arbeitskräfte punkten. Damit Deutschland nicht noch weiter ins Hintertreffen gerät und um Boden wiedergutzumachen, müssen adäquate Rahmenbedingungen geschaffen werden (s. Kapitel "Ausblick und Empfehlungen", S. 58).

DIE ROLLE DER MONOKLONALEN ANTIKÖRPER IN DER VERSORGUNG



Brigitte Käser
Geschäftsführerin
Gesundheitsmanagement ambulant
AOK Niedersachsen

1988 wurde mit Muromonab der erste monoklonale Antikörper (mAK) noch als reiner Mausantikörper zur Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen in der EU zugelassen. Erst zehn Jahre später kam mit Rituximab ein mAK für die Krebstherapie auf den Markt, der inzwischen auch bei weiteren Indikationen eingesetzt wird.

Das Bild heute sieht breit gefächert aus: mAK spielen in der modernen Arzneimitteltherapie eine immer bedeutendere Rolle und sind eine Bereicherung gerade in der Therapie schwerer und auch seltener Erkrankungen. Gemessen an der Anzahl zugelassener Wirkstoffe stellt die Onkologie zwar immer noch den größten Anwendungsbereich dar, mAK werden heute aber auch erfolgreich bei einer Vielzahl anderer Indikationen, von Rheuma, Multipler Sklerose bis hin zur Prophylaxe bei Migräne oder bei Hämophilie A, eingesetzt.

Dies zeigt sich auch in den Versorgungsdaten der AOK Niedersachsen: Etwa 25.000 Versicherte wurden im letzten Jahr mit einem mAK ambulant behandelt. Knapp 120.000 Verordnungen wurden dafür von rund 3.200 niedergelassenen Ärzten aller Facharztgruppen ausgestellt. mAK sind damit in der Versorgung der GKV-Versicherten angekommen. Sehr deutlich wird das am Beispiel von Adalimumab. Erhielten 2010 nur etwa knapp über 1.000 Versicherte der AOK Niedersachsen eine solche Therapie, waren es 2020 schon 3.170 – bedingt zum einen durch Indikationsausweitungen, aber auch durch den Markteintritt von Biosimilars Ende 2018. So stiegen die verordneten Defined Daily Doses (DDD) von 2018 auf 2019 um rund 24 % und im Folgejahr nochmals um 15 % an, während die Gesamtausgaben dagegen sogar leicht rückläufig sind. Ablesbar ist das auch an den Tagestherapiekosten, die im Jahr 2010 noch bei € 64,29 lagen und im 4. Quartal 2020 auf € 39,91 sanken. Hier spiegeln sich die günstigeren Versorgungskosten durch die

Biosimilars wider. Eine weitere Folge: Es erhalten damit auch deutlich mehr Betroffene Zugang zu dieser hochwirksamen Therapie, ohne dass das Gesundheitssystem mit höheren Kosten belastet wird.

Allerdings haben mAK gemessen an herkömmlichen Arzneimitteltherapien auch ihren Preis: Obwohl noch nicht mal 1 % unserer Versicherten mit mAK behandelt werden, machen die Kosten dafür gut 22 % unserer Gesamtarzneimittelausgaben aus. Je versorgten Versicherten belaufen sich die Kosten auf rund € 13.000 jährlich. Mit den als Orphan Drugs klassifizierten mAK wurden dagegen nur 287 Versicherte mit einer seltenen Erkrankung behandelt. Hier liegt der Kostenanteil an den Gesamtkosten aller mAK aber schon bei 7,8 %, und mit knapp € 87.000 je versorgten Versicherten übersteigen die Kosten die der anderen monoklonalen Antikörpertherapien um ein Vielfaches.

Biosimilars können, wie das Beispiel Adalimumab zeigt, hier zu mehr Wettbewerb und damit zu günstigeren Versorgungskosten führen, sind aber für sich allein genommen nicht ausreichend, um angesichts der immer teureren neuen Therapieoptionen dauerhaft eine bezahlbare Arzneimittelversorgung zu gewährleisten. Der Gesetzgeber hat diesbezüglich im Jahr 2011 mit dem AMNOG reagiert und erstmals eine Nutzenbewertung und darauf basierende Preisverhandlungen eingeführt. Gut zehn Jahre später ist festzustellen, dass an entscheidenden Stellen nachjustiert werden muss. Dazu gehört eine faire Preisgestaltung von Anfang an. Der verhandelte Erstattungspreis darf nicht erst nach zwölf Monaten greifen, sondern sollte rückwirkend gelten.

Es ist richtig, dass alle gesetzlich Versicherten einen schnellen und direkten Zugang zu neuen, innovativen Arzneimitteln erhalten. Dafür steht unser solidarisches Krankenversicherungssystem. Deshalb sollte an die Stelle eines frei festgelegten Markteintrittspreises ein an den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie orientierter Interimspreis treten. Im Sinne eines fairen Interessenausgleichs bedeutet dies auch, dass im Falle eines belegten Zusatznutzens der verhandelte Erstattungspreis dann ebenfalls rückwirkend gilt.

Paradigmenwechsel in der Onkologie und Immunologie

Checkpoint-Inhibitor-Antikörper

Im Mai 2015 erhielt der ehemalige US-Präsident Jimmy Carter die Diagnose Hautkrebs im Endstadium mit Metastasen in Gehirn und Leber. Vor zehn Jahren hätte er mit diesem Befund sehr wahrscheinlich nur noch wenige Monate zu leben gehabt. Doch bereits im Dezember 2015 verkündete er, dass er dank der Behandlung mit einem neuen rekombinanten Antikörper, der zur Klasse der Immunonkologika gehört, krebsfrei sei. Das ist er auch heute noch. Und Jimmy Carter, der im Herbst 2021 97 Jahre alt wird, ist längst kein Einzelfall mehr, da es inzwischen eine ganze Reihe solcher Antikörper gegen viele verschiedene Krebsarten gibt.

Immunonkologika greifen den Tumor nicht direkt an, sondern verstärken die natürliche Immunantwort gegen Tumorzellen. Im Körper patrouillieren kontinuierlich bestimmte weiße Blutkörperchen, die T-Zellen, auf der Suche nach veränderten Zellen. Sie werden dabei permanent von verschiedenen aktivierenden und inaktivierenden Checkpoint-Proteinen ("Kontrollpunkt"-Proteinen) reguliert. Krebszellen aber sind in der Lage, diese Kontrollmechanismen zu ihren Gunsten zu manipulieren. Hier setzt eine neue Klasse von Immunonkologika an, die Checkpoint-Inhibitoren.

Die meisten zugelassenen Checkpoint-Inhibitoren gehören zur Klasse der PD-1/PD-L1-Inhibitoren. Von diesen rekombinanten Antikörpern sind in der EU inzwischen sieben zugelassen (Stand: Mai 2021): Nivolumab (2015), Pembrolizumab (2015), Atezolizumab (2017), Avelumab (2017), Durvalumab (2018), Cemiplimab (2019) und Dostarlimab (2021). Diese Antikörper blockieren entweder den Rezeptor PD-1, der auf der Oberfläche von T-Zellen lokalisiert ist, oder dessen Partner (= Liganden) PD-L1, der sich auf anderen Körperzellen und auch auf Tumorzellen befindet. Die Bindung der beiden Moleküle PD-1 und PD-L1 blockiert die T-Zellen und sorgt somit dafür, dass körpereigene Zellen vor dem Angriff dieser Immunzellen geschützt sind. Dies verhindert bei-

spielsweise Autoimmunerkrankungen. Krebszellen machen sich diesen Schutz zunutze, indem sie verstärkt PD-L1 bilden. Damit bleiben sie für das Immunsystem "unsichtbar". Wird nun einer der beiden Partner durch einen rekombinanten Antikörper "versteckt" und somit die Bindung aneinander vereitelt, werden die T-Zellen aktiv und können die entarteten Zellen anhand tumortypischer, meist genetisch verankerter Veränderungen erkennen und mit deren Zerstörung beginnen. Durch die Immunreaktion gegen den Tumor entwickelt das Immunsystem außerdem ein immunologisches Gedächtnis, mit dessen Hilfe es den Tumor langfristig bekämpfen kann.

Die zugelassenen Checkpoint-Inhibitoren decken eine große Bandbreite unterschiedlicher onkologischer Anwendungsgebiete ab und werden in zahlreichen weiteren Indikationen in klinischen Studien untersucht, wie am Beispiel der in der EU zugelassenen PD-1/PD-L1-Inhibitoren ersichtlich ist (Abbildung 20). Hierbei werden sowohl solide als auch hämatologische Krebsarten adressiert. Aufgrund der vielen klinischen Entwicklungsaktivitäten wird sich das Anwendungsspektrum bereits zugelassener sowie neuer Checkpoint-Inhibitoren in Zukunft voraussichtlich noch deutlich erweitern.

Die Therapieoptionen bei der Krebsbehandlung haben sich durch die Einführung rekombinanter Antikörper als Checkpoint-Inhibitoren deutlich vergrößert und zu signifikanten Verbesserungen beim progressionsfreien Überleben und beim Gesamtüberleben geführt. Einige Patient*innen sprechen sogar so gut auf die Behandlung mit diesen rekombinanten Antikörpern an, dass sie bereits seit Jahren ohne ein Fortschreiten der Krankheit leben. Damit kann in diesen Fällen von funktioneller Heilung gesprochen werden – also der Umwandlung einer tödlichen in eine chronische Erkrankung. Neuere wissenschaftliche Erkenntnisse z. B. zu den Fragen, warum die Therapie bei manchen Patient*innen besser anschlägt als bei anderen oder warum Checkpoint-Inhibitoren auch

ABBILDUNG 20 | PD-1/PD-L1-Inhibitoren sind in wichtigen Krebsindikationen bereits zugelassen und werden in vielen weiteren Indikationen klinisch untersucht

Anwendungsgebiet	Wirkstoff	Atezo- lizumab	Ave- lumab	Cemi- plimab	Dostar- limab	Durva- lumab	Nivo- lumab	Pembroli- zumab
Brustkrebs		●●					●	●
Gynäkologische Krebsarten (ohne Brustkrebs)		●	●	●	●●	●	●	●
Hautkrebs (Melanom)		●					●●	●
Hautkrebs (andere)			●	●			●	●
Hodgkin-Lymphom							●	●
Krebsarten des Verdauungstrakts		●	●			●	●●	●●
Leberzellkrebs		●●				●	●	●
Lungenkrebs (kleinzellig)		●●				●		●
Lungenkrebs (nicht-kleinzellig)		●●	●	●		●	●●	●●
Lungenkrebs (unspezifiziert ¹)						●	●	●
Multiples Myelom							●	
Neurologische Krebsarten							●	●
Nierenzellkrebs		●	●				●●	●
Prostatakrebs		●					●	●
Solide Tumore (weitere)		●	●	●		●	●●	●●
Weitere urologische Krebsarten		●●	●			●	●●	●●

● Zugelassen ● Späte Entwicklung (Phase II/III und Phase III)

¹Ohne nähere Angaben

Anmerkung: In der EU zugelassene PD-1/PD-L1-Inhibitoren in alphabetischer Reihenfolge. Dargestellt sind zugelassene Indikationen sowie Indikationen mit aktiven, abgeschlossenen oder rekrutierenden Studien in Phase II/III und III

Quelle: ClinicalTrials.gov (Datenstand: 08.04.2021); Analyse von vfa bio

bei Checkpoint-Protein-negativen Tumoren funktionieren, könnten den Grundstein dafür legen, dass noch mehr Menschen von diesen therapeutischen Ansätzen profitieren. Zudem dürften die Evaluierung weiterer Zielstrukturen in diesem Bereich, das Testen der Wirksamkeit in weiteren Krebsindikationen oder die Kombination unterschiedlicher Ansätze künftig zusätzliche Verbesserungen für Krebspatient*innen mit sich bringen.

Antikörper gegen Psoriasis

Schuppenflechte oder Psoriasis ist eine genetisch bedingte, nicht-ansteckende Autoimmunerkrankung, die sich primär an der Haut zeigt. An verschiedenen Hautstellen treten stark schuppige, entzündete, bis zu handtellergröße Areale auf, am häufigsten an Kniekehlen, Ellenbogen, Kopfhaut, Handflächen und Fußsohlen, aber auch an den Nägeln. Bei den Betroffenen kommt es zu starkem Juckreiz und Hautläsionen (Schädigungen der Haut). Dieser Plaque-Typ ist mit 90 % die häufigste Variante. Sind auch Gelenke oder Wirbelkörper (Spondylitis) beteiligt, spricht man von Psoriasis-Arthritis, die in etwa 10 bis 20 % der Fälle vorkommt. Die Hautveränderungen verursachen eine erhebliche psychische Belastung und Stigmatisierung. Infolgedessen sind bei den betroffenen Patient*innen verstärkt Depressionen und Suizidalität zu beobachten. Patient*innen mit Psoriasis haben auch eine stark eingeschränkte

Lebensqualität und versterben häufiger an Begleiterkrankungen wie Herzinfarkt (2,7-mal so häufig wie in der Normalbevölkerung).¹ Dies ist vermutlich auf das langjährige Entzündungsgeschehen zurückzuführen, das unter anderem das Blutgefäßsystem schädigen kann.

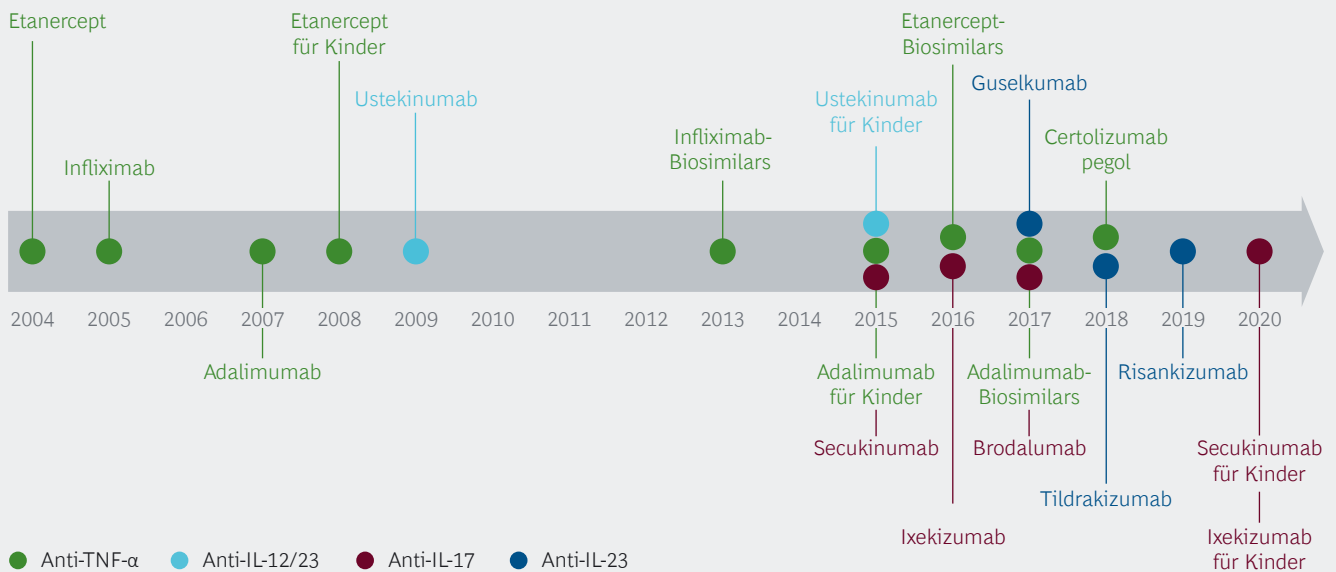
In Deutschland leben ca. 2 Millionen Betroffene (Prävalenz: 2,5 %).² Die Krankheit bricht meistens zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr aus; ein weiterer Peak wird zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr beobachtet. 90 % der Fälle verlaufen chronisch: Die Patient*innen sind ein Leben lang entweder dauerhaft oder in Schüben von der Psoriasis betroffen.

Für Patient*innen, die auf eine konventionelle Therapie nicht ansprechen, sie nicht vertragen oder nicht dafür in Frage kommen, steht seit 2004 mit den rekombinanten Antikörpern eine weitere Option zur Verfügung. Bisher wurden insgesamt elf Antikörper zur Behandlung von Plaque-Psoriasis zugelassen (Abbildung 21). In erster Linie werden Adalimumab, Brodalumab, Certolizumab pegol, Guselkumab, Ixekizumab, Risankizumab, Secukinumab und Tildrakizumab eingesetzt, in zweiter Linie Etanercept, Infliximab oder Ustekinumab.

¹ Neimann AL et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2006;55(5):829–835.

² Augustin M et al. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. Acta Derm Venereol. 2010;90(2):147–151.

ABBILDUNG 21 | Viele biopharmazeutische Therapieoptionen zur Behandlung von Psoriasis¹



¹Aktive EU-Zulassungen (Stichtag 31.12.2020)

Quelle: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>; Analyse von BCG und vfa bio

Mechanistisch lassen sich die rekombinanten Antikörper, die allesamt Entzündungsreaktionen hemmen, in vier Gruppen einteilen:

- TNF- α -Inhibitoren (Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol) binden und neutralisieren den Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), eine körpereigene Substanz, die Entzündungsreaktionen im Körper auslöst.
- Secukinumab, Ixekizumab und Brodalumab greifen in den Interleukin-17-Signalweg ein. Interleukin-17 (IL-17) ist neben TNF- α ein weiterer Botenstoff, der an Entzündungsreaktionen im Körper beteiligt ist.
- Guselkumab, Tildrakizumab und Risankizumab modulieren den Interleukin-23-Signalweg. Interleukin-23 (IL-23) gehört ebenfalls zur Gruppe der entzündungsfördernden Botenstoffe.
- Ustekinumab hemmt sowohl Interleukin-23 als auch Interleukin-12.

Etanercept (seit 2008), Adalimumab (seit 2015), Ustekinumab (seit 2015) sowie Ixekizumab und Secukinumab (beide seit 2020) verfügen auch über eine Zulassung für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis.

Die rekombinanten Antikörper zeigen bei vielen zuvor nicht ausreichend behandelbaren Patient*innen eine gute Wirksamkeit bei gleichzeitig beherrsch-

barem Nebenwirkungsspektrum. Die große Auswahlmöglichkeit an unterschiedlichen Produkten bietet die Chance, Patient*innen individuell unter Berücksichtigung der verschiedenen Nebenwirkungen und Kontraindikationen zu behandeln. Und sie trägt dazu bei, dass inzwischen statt des früher üblichen Therapieziels (PASI-75-Ansprechen) ein höheres Ansprechen (PASI-90 – d. h. nahezu Symptombefreiheit) erreicht werden kann. Dabei wird der PASI-Index ("Psoriasis Area and Severity Index") zur Beurteilung des Schweregrades aus befallener Fläche, Entzündung und Schuppung berechnet. In einer Metaanalyse zeigten sich alle vier biologischen Antikörperklassen signifikant wirksamer beim Erreichen einer PASI-90-Antwort als niedermolekulare Wirkstoffe und konventionelle Systemtherapeutika.³ Mit einer Antikörper-Therapie waren nach 52 Wochen 87 % der Betroffenen nahezu symptomfrei (PASI-90), zwei Drittel (66 %) wiesen nach einem Jahr sogar gar keine Symptome mehr auf (PASI-100).⁴

Neben der häufig vorkommenden Plaque-Psoriasis existieren auch noch seltenere Psoriasisformen wie die generalisierte pustulöse Psoriasis (GPP). GPP ist eine seltene, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung mit wiederkehrenden Ausbrüchen großflächiger pustulöser Hautausschläge. Anders als bei der Plaque-Psoriasis ist meist der ganze Körper betroffen.

³ Shidian E et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;1:CD011535.

⁴ Warren RB et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. Br J Dermatol. 2021 Jan;184(1):50–59.

Bisher ist in der EU noch kein Medikament zur Behandlung von GPP zugelassen. In einer Phase-I-Studie wurde bei Patient*innen mit einem akuten GPP-Ausbruch eine rasche Verbesserung der Symptomatik nach einer einmaligen intravenösen Injektion von Spesolimab erreicht, einem neuen Antikörper gegen den Interleukin-36-Rezeptor, der inzwischen in Phase II untersucht wird.⁵ Interleukin 36 (IL-36) ist ein weiterer entzündungsfördernder Botenstoff. Spesolimab verhindert die Bindung von IL-36 an den Rezeptor und unterbindet somit die pro-inflammatorische Wirkung.

Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis, Multiple Sklerose, Morbus Crohn, rheumatoide Arthritis etc.

folgen ähnlichen pathologischen Abläufen: Aktivierung pathogener Immunzellen, Auswandern der Lymphozyten ins Zielorgan und überschießende Produktion von Entzündungsstoffen mit nachfolgender Zell- und Gewebeschädigung. Viele rekombinante Antikörper mit einer Zulassung gegen Psoriasis sind daher auch zur Behandlung anderer entzündlicher Autoimmunerkrankungen zugelassen. Aufgrund der guten diagnostischen Zugänglichkeit der Haut ist Psoriasis als Indikator für die Entwicklung weiterer Biopharmazeutika geeignet. Positive Studiendaten an der Haut können dabei auf eine Wirksamkeit auch gegen andere entzündliche Autoimmunerkrankungen hinweisen.

⁵ Choon SE et al. Study protocol of the global Effisayil 1 Phase II, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of spesolimab in patients with generalized pustular psoriasis presenting with an acute flare. *BMJ Open*. 2021 Mar 30;11(3):e043666.

MONOKLONALE ANTIKÖRPER ETABLIEREN SICH IN NEUEN INDIKATIONSBEREICHEN MIT HOHER KLINISCHER RELEVANZ



Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavecz
Goethe-Universität, Frankfurt am Main
© Foto: Goethe-Universität, Fotograf: Uwe Dettmar

Monoklonale Antikörper sind fester Bestandteil des Arzneischatzes und haben insbesondere in der Onkologie zu paradigmatischen Verbesserungen der Therapie beigetragen. In den letzten Jahren haben monoklonale Antikörper Indikationsbereiche erreicht, in denen zuvor nahezu ausschließlich mit Small Molecules therapiert wurde. Beispiele sind die medikamentöse Migräneprophylaxe, die Behandlung der Osteoporose und die Therapie der atopischen Dermatitis. Die Zulassung von monoklonalen Antikörpern führt auch in diesen Bereichen zu einer Verbesserung und Individualisierung der Therapie.

Etwa jeder dritte Patient mit Migräne benötigt neben einer Akutmedikation und der Anwendung nicht-medikamentöser Therapiemaßnahmen auch eine medikamentöse Prophylaxe. Viele Jahre wurden hierfür insbesondere Betablocker, Antidepressiva, Calcium-Antagonisten und Antikonvulsiva eingesetzt. Das Problem in der Anwendung dieser Arzneistoffe ist häufig die überaus schlechte Compliance der Patienten bei der Einnahme, sodass viele Therapieversuche bereits nach einigen Tagen bzw. Wochen abgebrochen werden. Die Gründe für den Therapieabbruch sind dabei vielfältig. Zum einen ist die Einnahme nicht selten mit Nebenwirkungen verbunden. Problematisch ist zudem, dass die Wirksamkeit der Präparate zumeist erst nach sechs bis acht Wochen einsetzt, die Patienten aber bereits in den ersten Tagen Nebenwirkungen verspüren. Zum anderen verstehen viele Patienten nicht, warum sie wegen einer Migräne Antidepressiva oder Antiepileptika einnehmen sollen, was die Compliance für die Medikamenteneinnahme weiter reduziert.

Als neue – quasi maßgeschneiderte – Arzneistoffe stehen seit etwa zwei Jahren drei monoklonale Antikörper gegen das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) bzw. gegen den CGRP-Rezeptor zur Verfügung. Die bisherigen Erfahrungen mit diesen neuen Arzneistoffen zeigen zweifelsfrei einen

erheblichen therapeutischen Nutzen im Rahmen einer individualisierten Migräneprophylaxe.

Mit der Jahrtausendwende hat sich die Behandlung der Osteoporose zu einer evidenzbasierten Therapie entwickelt. Mit der Einführung des monoklonalen Antikörpers Romosozumab erfuhr die individualisierte Osteoporosetherapie eine erhebliche Verbesserung, nicht zuletzt wegen des osteo-anabolen Wirkprinzips dieses innovativen Arzneistoffs. Romosozumab ist ein humanisierter Antikörper gegen das Osteozyten-spezifische Protein Sklerostin. Die Neutralisierung von Sklerostin mit Romosozumab fördert die Knochenneubildung. Die schnelle Zunahme an Knochenmasse reduziert das Frakturrisiko und geht nach einem Jahr in ein Plateau über. Als Erhaltungstherapie ist eine anschließende antiresorptive Therapie mit den bewährten Arzneistoffen (Bisphosphonate, Denosumab) erforderlich.

Die atopische Dermatitis (AD) gehört mit der Psoriasis vulgaris zu den häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen. Die Pathomechanismen wurden in den letzten Jahren immer besser verstanden und umfassen zwei grundlegende Komponenten: eine genetisch bedingte Barriestörung der Haut sowie eine ebenfalls genetisch bedingte immunologische Dysbalance, welche mit einer Produktion inflammatorischer Zytokine einhergeht, die ihrerseits die Barriestörung der Haut fördern. Gemeinsam orchestrieren diese Mediatoren die chronische Entzündung in der Haut und können ihrerseits auch die Expression von Barriereproteinen negativ beeinflussen.

Dupilumab wurde vor wenigen Jahren als erstes Biologikum zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen und Erwachsenen zugelassen und hat die Therapieoptionen von Patienten mit mittelschwerer und schwerer atopischer Dermatitis erheblich verbessert. Weitere monoklonale Antikörper zur Behandlung der atopischen Dermatitis befinden sich in einer späten Phase der klinischen Entwicklung oder vor der Zulassung. Am weitesten fortgeschritten ist das Entwicklungsprogramm mit Tralokinumab, einem gegen IL-13 gerichteten Antikörper. Diese Entwicklungen zeigen einmal mehr, dass die Dermato-Immunologie ein wichtiger Schrittmacher für die Entwicklung innovativer Biologika ist.

Therapiefortschritte durch vollständige Antikörpermoleküle

Rekombinante Antikörper sind wichtige Bestandteile innovativer Therapien für Erkrankungen, die sich bisher nur unzureichend oder gar nicht behandeln lassen. 1998 läutete die Zulassung von Rituximab, dem ersten rekombinanten Antikörper, eine neue Ära der medizinischen Biotechnologie ein – mit zu diesem Zeitpunkt völlig neuartigen Behandlungsmöglichkeiten. Rituximab zählt – wie die Mehrzahl der bisher zugelassenen rekombinanten Antikörper – zu den vollständigen Antikörpermolekülen. Im Folgenden werden sechs solcher Moleküle vorgestellt.

Romosozumab ist ein humanisierter Antikörper, der seit Ende 2019 zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zugelassen ist. Osteoporose ist eine Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochendichte und damit einhergehende erhöhte Knochenbrüchigkeit gekennzeichnet ist,

häufig an Oberschenkelhälsen oder Wirbelkörpern.⁶ Es handelt sich um eine Volkskrankheit. Mehr als acht Millionen Frauen sind in Deutschland betroffen, darunter 9 % aller Frauen im Alter von 50 bis 64 Jahren; ab 65 Jahren sind es sogar fast ein Viertel.⁷ Über 50 % der Erkrankten bleiben nach einer Oberschenkelhalsfraktur dauerhaft beeinträchtigt, 25 % benötigen sogar kontinuierliche Pflege.⁸ Die 1-Jahres-Mortalitätsrate nach Oberschenkelhalsfraktur wird in der Literatur mit 10 bis 24 % angegeben.⁹

⁶ NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. 2001. Leitlinien Dachverband Osteologie. 2003.

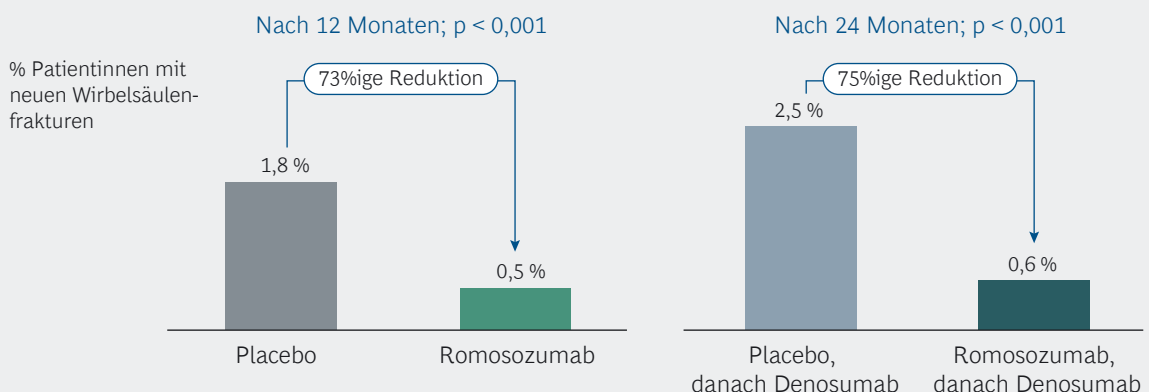
⁷ Gesundheitsberichterstattung. Osteoporose. GEDA 2009.

⁸ Lorrain J et al. Population demographics and socioeconomic impact of osteoporotic fractures in Canada. Menopause. 2003 May;10(3):228–234.

⁹ NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001 Feb 14;285(6):785–795.

ABBILDUNG 22 | Romosozumab verhindert Wirbelsäulenfrakturen bei Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose

Häufigkeit neuer Wirbelsäulenfrakturen



Anmerkung: Daten einer placebokontrollierten Doppelblind-Phase-III-Studie mit 7.180 postmenopausalen Frauen. 3.589 Patientinnen erhielten ein Jahr lang 210 mg Romosozumab jeden Monat mittels subkutaner Injektion, 3.591 ein Placebo. Im Anschluss erhielten alle Patientinnen unverblindet für weitere zwölf Monate 60 mg Denosumab alle sechs Monate. Dargestellt ist die kumulative Inzidenz (Häufigkeit des Auftretens) neuer Frakturen der Wirbelsäule nach zwölf bzw. 24 Monaten

Quelle: Cosman F et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2016 Oct 20;375(16):1532–1543

Die bisherigen therapeutischen Optionen, darunter z. B. Bisphosphonate und Raloxifen, können zwar den weiteren Knochenabbau hemmen, aber nicht die Osteoporose stoppen. Romosozumab erweitert das Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten. Seine Wirkungsweise beruht auf der Bindung und Neutralisierung des Proteins Sklerostin. Dadurch wird die Knochenproduktion verbessert und gleichzeitig der Knochenabbau gehemmt. Die Anwendung ist auf ein Jahr begrenzt, weil sich dieser Effekt danach nicht weiter steigern lässt.

Wirksamkeit und Sicherheit von Romosozumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (FRAME) mit 7.180 postmenopausalen Frauen im Alter von 55 bis 90 Jahren untersucht. 40,8 % der Frauen wiesen bereits bei Studienanfang eine manifeste Osteoporose mit einer vorausgegangen Fraktur auf. Romosozumab senkte das Auftreten neuer Wirbelsäulenfrakturen innerhalb der ersten zwölf Monate um 73 % (1,8 % Placebo vs. 0,5 % Romosozumab), nach der Umstellung auf den rekombinanten Antikörper Denosumab ab dem 13. Monat bis einschließlich Monat 24 um 75 % (2,5 % Denosumab nach Placebo, 0,6 % Denosumab nach Romosozumab) (Abbildung 22). Der seit 2010 zugelassene Denosumab bindet und neutralisiert RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) und verhindert damit, dass RANKL den Abbau von Knochensubstanz aktivieren kann.

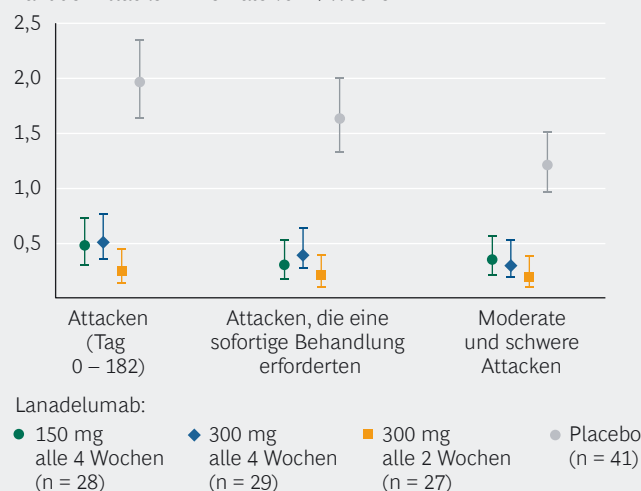
Lanadelumab ist ein vollständig humaner Antikörper, der für Patient*innen ab zwölf Jahren zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) in der EU 2018 zugelassen wurde. HAE ist eine seltene Erbkrankheit (1:50.000), die meist von einem Mangel (Typ I) oder einer Dysfunktion (Typ II) des C1-Inhibitors verursacht wird. Die eingeschränkte oder fehlende Funktionalität des C1-Inhibitors führt über eine Überproduktion des Peptidhormons Bradykinin zu Angioödemattacken – also Schwellungen der Haut und auch der Bindegewebsschicht unterhalb der eigentlichen Schleimhaut, die u. a. im Gastrointestinaltrakt, in den Atemwegen und im Harntrakt vorkommt. HAE-Patient*innen sind häufig in ihrer Fähigkeit eingeschränkt, Alltagsaktivitäten zu bewerkstelligen. Attacken des hereditären Angioödems sind oft sehr schmerzhaft und können, wenn die Atemwege betroffen und verengt sind, lebensbedrohlich sein.

Bradykinin, das bei HAE im Übermaß vorhanden ist, wird durch das Enzym Plasma-Kallikrein aktiviert. Lanadelumab wiederum hemmt Plasma-Kallikrein. Durch eine anhaltende Kontrolle der Plasma-Kallikrein-Aktivität lässt sich die Bradykinin-Bildung begrenzen, sodass bei HAE-Patient*innen Angioödemattacken kontrolliert werden können. Lanadelumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (HELP) mit 125 HAE-Patient*innen in vier Gruppen

ABBILDUNG 23 | Lanadelumab verringert die Zahl und Schwere von Angioödemattacken und verbessert signifikant die Lebensqualität

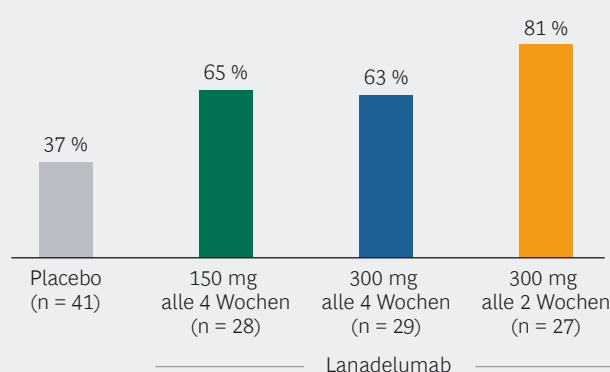
Mittlere monatliche Attackenrate

Zahl der Attacken innerhalb von 4 Wochen



Klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität (AE-QOL Score)

% Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung



Anmerkung: Reduktion der Attackenhäufigkeit, Akutmedikation und Attackenschwere im Vergleich zu Placebo (links) sowie der Anteil der Patient*innen, die eine minimale, klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität (≥ 6 Punkte im Gesamtscore, gemessen mittels des *Angioedema Quality of Life*-Questionnaires; AE-QOL) erreicht hatten (rechts). Die zugelassene Darreichungsform ist 300 mg alle zwei Wochen. Daten einer globalen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Phase-III-Studie mit 125 Patient*innen mit erblich bedingtem Angioödem Typ I und II. 84 Patient*innen erhielten Lanadelumab mittels subkutaner Injektion, 41 Patient*innen Placebo. Insgesamt 113 Patient*innen schlossen die Studie ab. Dargestellt ist die Zahl (monatlicher Durchschnitt) und Schwere der von der Studienleitung bestätigten Angioödemattacken innerhalb der Behandlungsperiode (26 Wochen).
Quelle: (links) Banerji A et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Nov 27;320(20):2108-2121. (rechts) Lumry WR et al. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. Allergy. 2020 Nov 30. doi: 10.1111/all.14680

über 26 Wochen untersucht (Placebo, 150 mg Lanadelumab alle vier Wochen, 300 mg alle vier Wochen, 300 mg alle zwei Wochen im Verhältnis 2:1:1:1). Alle Patient*innen mit Lanadelumab erreichten im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion der HAE-Attacken (Abbildung 23, links). 77 % der Patient*innen, die 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen erhielten, waren nach Erreichen des Steady State (ab Tag 70) attackenfrei.¹⁰ Ebenso wurde eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität gemäß *Angioedema Quality of Life Questionnaire* (Fragebogen zur Lebensqualität von Patient*innen mit Angioödem, AE-QOL) beobachtet (Abbildung 23, rechts).

Das Multiple Myelom (MM) gehört zur Gruppe der malignen B-Zell-Lymphome, d. h. Krebs in Zellen des lymphatischen Systems. In der EU sind etwa 81.000 Menschen davon betroffen.¹¹ Jährlich erkranken in Deutschland ca. 3.900 Männer und 3.000 Frauen neu an einem Multiplen Myelom, wobei die Erkrankungshäufigkeit ab dem 50. Lebensjahr deutlich ansteigt. Die durchschnittliche Überlebensrate liegt bei zwei bis fünf Jahren.¹² Die Krankheit ist durch eine unkontrollierte Entwicklung von Plasmazellen zu Myelomzellen im Knochenmark gekennzeichnet. Dadurch wird dort die Produktion anderer Blutzellen gestört, und es kann zu Komplikationen wie Anämien und Infektneigung kommen, aber auch zu Knochenbrüchen und -schmerzen sowie zu einem erhöhten

Kalziumblutspiegel (durch die Zerstörung der Knochensubstanz) und zu Nierenversagen (durch die vermehrte Ablagerung von Proteinen).

In den letzten Jahren haben sich die Behandlungsoptionen bei MM durch die Einführung innovativer Wirkstoffe deutlich verbessert. Dennoch liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patient*innen in Deutschland derzeit nur bei ungefähr 50 %¹², sodass der Bedarf für verbesserte Therapien nach wie vor sehr hoch ist. In den letzten Jahren erweiterten mehrere rekombinante Antikörper das Behandlungsspektrum, z. B. der vollständig humane Antikörper Daratumumab, der humanisierte Antikörper Elotuzumab, der chimäre Antikörper Isatuximab (gegen CD38) sowie Belantamab Mafodotin (gegen BCMA).

Daratumumab (in der EU zugelassen seit 2016) bindet an das CD38-Molekül auf der Oberfläche von multiplen Myelomzellen und aktiviert dadurch das Immunsystem, die Krebszellen abzutöten. In einer randomisierten Phase-III-Studie (MAIA Trial) erhielten 737 Patient*innen mit neu diagnostiziertem, unbehandeltem MM Lenalidomid und Dexamethason mit oder ohne Daratumumab. Bei den Patient*innen, die zusätzlich Daratumumab erhielten, war das progressionsfreie Überleben statistisch signifikant erhöht (Abbildung 24).

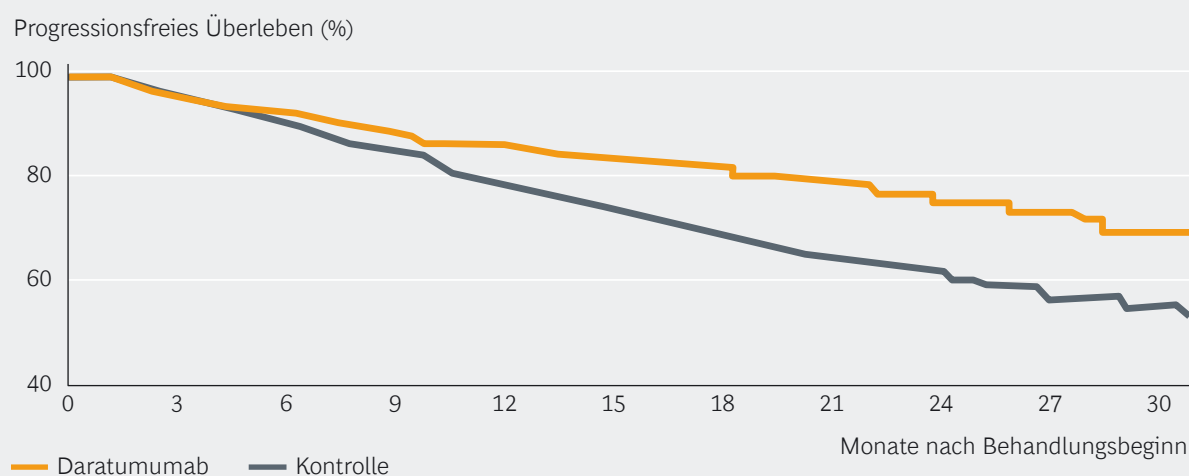
Elotuzumab bindet spezifisch an das Molekül SLAMF7 (Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7), auch bekannt als CD319), das vermehrt auf der Oberfläche von Myelomzellen vorkommt. Die Bindung des Antikörpers veranlasst das Immunsystem, spezifisch die Krebszellen zu zerstören.

¹⁰ Riedl MA et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14416>.

¹¹ EMA Orphan-Designation EU/3/12/1037.

¹² Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019.

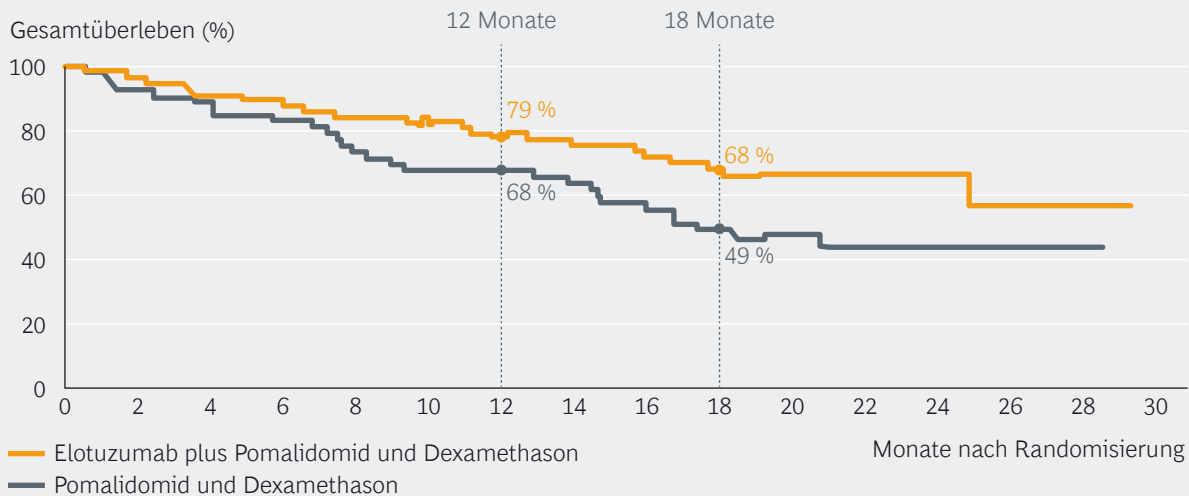
ABBILDUNG 24 | Daratumumab verlängert progressionsfreies Überleben bei Patient*innen mit unbehandeltem Multiple Myelom



Anmerkung: Randomisierte Studie mit 737 Patient*innen mit neu diagnostiziertem, unbehandeltem Multiple Myelom, die für eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kamen. Die Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Gruppen eingeteilt und erhielten Lenalidomid und Dexamethason mit oder ohne Daratumumab. Der primäre Endpunkt war progressionsfreies Überleben nach 30 Monaten.

Quelle: Facon T et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2019 May 30;380(22):2104–2115

ABBILDUNG 25 | Elotuzumab erhöht das Gesamtüberleben bei Patient*innen mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom



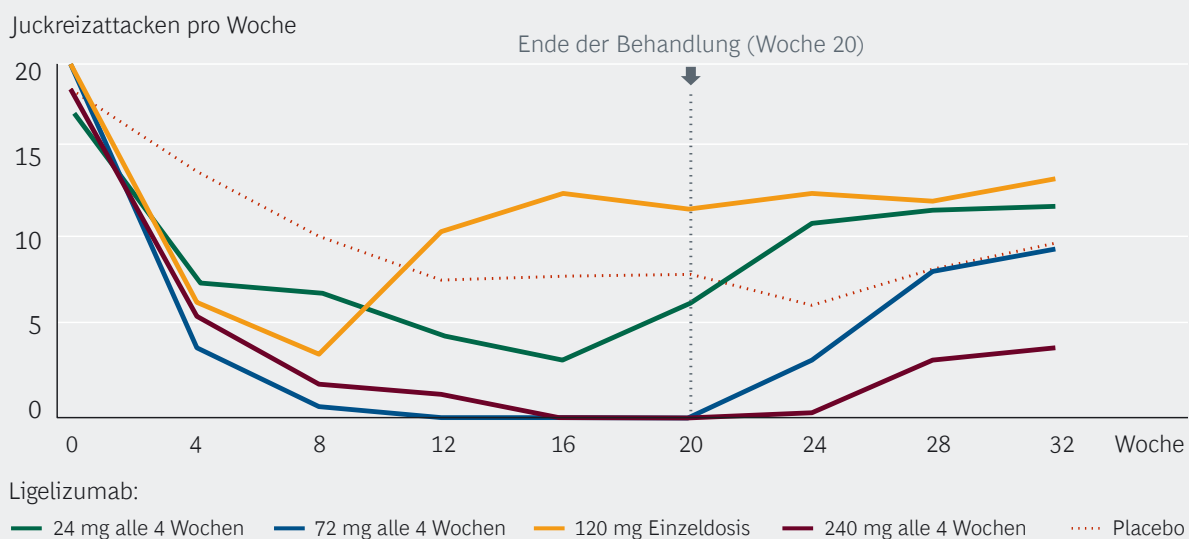
Anmerkung: Daten einer randomisierten Phase-II-Studie (ELOQUENT-3) mit 117 Patient*innen mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom. 57 Patient*innen erhielten Pomalidomid und Dexamethason, 60 Patient*innen zusätzlich noch Elotuzumab. Dargestellt ist das Gesamtüberleben über einen Zeitraum von 30 Monaten nach Randomisierung
Quelle: Dimopoulos MA et al. Oral presentation at the 24th Congress of the European Hematology Association 2019, Amsterdam, The Netherlands; Abstract PS1370

In einer Phase-II-Studie (ELOQUENT-3) wurden insgesamt 117 Patient*innen entweder mit Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (EPd, 60 Patient*innen) oder mit Pomalidomid und Dexamethason (Pd, 57 Patient*innen) behandelt, bis eine Progression beobachtet oder die Behandlung nicht mehr vertragen wurde. Bei den Patient*innen, die neben Pomalidomid und Dexamethason zusätz-

lich noch Elotuzumab erhielten (EPd-Gruppe), war das Gesamtüberleben nach 18 Monaten (68 % vs. 49 %) deutlich erhöht (Abbildung 25).

Ligelizumab ist ein humanisierter Antikörper, der in einer Phase-III-Studie zur Behandlung der chronisch spontanen Urtikaria geprüft wird. Bei dieser Nesselsucht handelt es sich um eine entzündliche Reaktion

ABBILDUNG 26 | Ligelizumab verbessert Symptomatik bei Patient*innen mit chronisch spontaner Urtikaria



Anmerkung: Daten einer placebokontrollierten, randomisierten Phase-IIb-Studie mit 382 Patient*innen mit chronisch spontaner Urtikaria (Nesselsucht), deren Krankheit nicht adäquat mit Antihistaminika oder Leukotrienrezeptorantagonisten behandelt werden kann. Patient*innen erhielten Placebo oder Ligelizumab (24 mg, 72 mg oder 240 mg) mittels subkutaner Injektion alle vier Wochen über einen Zeitraum von 20 Wochen. Eine weitere Gruppe erhielt einmal 120 mg Ligelizumab. Der Schweregrad des Juckreizes wurde von den Patient*innen selbst bestimmt auf einer Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 21
Quelle: Maurer M et al. Ligelizumab for Chronic Spontaneous Urticaria. N Engl J Med. 2019 Oct 3;381(14):1321–1332

der Haut auf unterschiedliche Reize wie Medikamente, Nahrungsmittel oder psychischen Stress. Sie hat eine Prävalenz von 1 – 2 %. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer, beide meist zwischen der vierten und sechsten Lebensdekade. Die Erkrankungsdauer schwankt erheblich und kann sich über mehrere Jahre hinziehen.¹³ 40 % der Betroffenen helfen H1-Antihistaminika nicht; sie leiden an unkontrollierbarem Juckreiz, Quaddelbildung und zum Teil zusätzlich an unvorhersehbarer Angioödembildung mit starken Einbußen bei der Lebensqualität. Gegenwärtig kann diesen Patient*innen mit dem bereits zugelassenen humanisierten Antikörper Omalizumab geholfen werden.

Ligelizumab bindet und neutralisiert wie Omalizumab Immunglobulin E (IgE). In Reaktion auf spezifische Allergene kommt es bei den betroffenen Patient*innen zu einer Erhöhung des IgE-Spiegels und in der Folge zur Aktivierung von Immunzellen und schließlich zur Ausschüttung entzündungsfördernder Botenstoffe wie Histamin, die zu den allergischen Symptomen (akut und chronisch) führen. Bindet nun Ligelizumab an IgE, kann dieses nicht mehr an seinen Rezeptor auf den Immunzellen binden, wodurch allergische Symptome verhindert werden. In einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-IIb-Studie mit 382 Patient*innen bewirkte Ligelizumab ein schnelles

Ansprechen innerhalb weniger Wochen. Nach viermonatiger Behandlung erreichten die Patient*innen in den beiden höher dosierten Behandlungsarmen (72 mg und 240 mg alle vier Wochen) sogar vollständige Symptombefreiheit (Abbildung 26).

Osocimab ist ein humaner Antikörper, der in einer Phase-II-Studie zur Prävention venöser Thromboembolien (VTE) geprüft wurde. Bei einer VTE bildet sich ein Blutgerinnsel meist in den tiefen Venen des Beins, der Leiste oder des Arms. Wenn es sich ablöst, kann es in die Blutgefäße der Lunge gelangen und dort eine potenziell tödliche Lungenembolie verursachen. Derzeit werden bei Operationen, die das Risiko einer VTE erhöhen, prophylaktisch "Blutverdünner" verabreicht (z. B. Heparine oder direkte orale Antikoagulantien, DOAKs), die über mehrere Tage hinweg angewendet werden müssen. Im Hinblick auf Therapieadhärenz wäre ein Medikament mit einer einmaligen Gabe bei gleicher Wirksamkeit von Nutzen. Hier setzt Osocimab an. Der Antikörper blockiert eine Domäne des Blutgerinnungsfaktors XIa, was zur Hemmung der Gerinnungskaskade führt, wodurch Blutgerinnsel und VTE verhindert werden. In einer randomisierten Phase-II-Studie (FOXTROT) mit 813 Teilnehmer*innen zeigte Osocimab – unmittelbar vor oder nach einer Knieoperation verabreicht – die gleiche Wirksamkeit wie die Standardtherapien mit Enoxaparin und Apixaban. Dabei muss Osocimab jedoch nur einmal verabreicht werden.

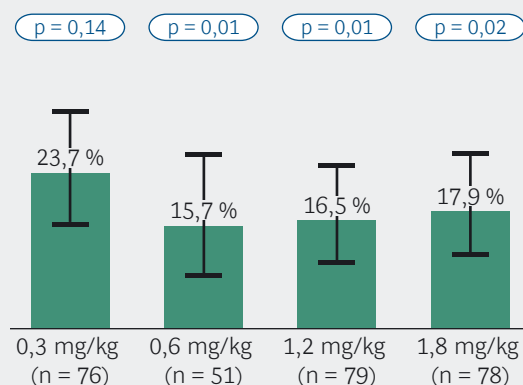
¹³ Maurer M et al. Urtikaria – gezielte Anamnese und ursachenorientierte Therapie. Deutsches Ärzteblatt. 2008;105(25):458–465.

ABBILDUNG 27 | Einmalige Verabreichung von Osocimab verringert Risiko venöser Thromboembolien nach Knieoperationen

Häufigkeit des Auftretens venöser Thromboembolien

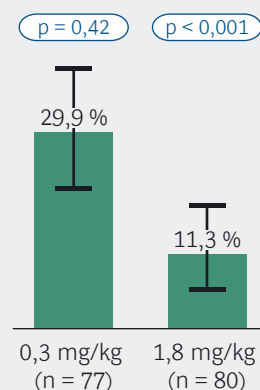
Verabreichung nach der Operation

Anteil der Patient*innen mit einer venösen Thromboembolie (in %)



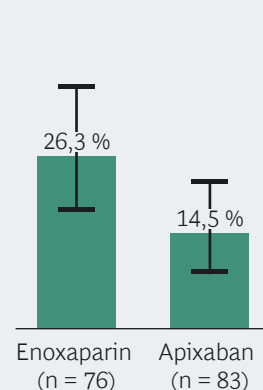
Verabreichung vor der Operation

Anteil der Patient*innen mit einer venösen Thromboembolie (in %)



Vergleichssubstanzen

Anteil der Patient*innen mit einer venösen Thromboembolie (in %)



■ Auftreten in % 90%ige Standardabweichung: —

Anmerkung: Daten einer randomisierten, nicht-verblindeten Phase-II-Studie (FOXTROT) mit 813 Teilnehmer*innen. Ziel war der Vergleich unterschiedlicher Dosen Osocimab gegenüber den Standardtherapien Enoxaparin und Apixaban zur Thromboseprophylaxe im Rahmen einer Knieoperation (Einsetzen einer Knieprothese). Die Studie fand in 54 Krankenhäusern in 13 Ländern statt. Die Patient*innen erhielten entweder eine einzelne intravenöse Dosis von Osocimab vor oder nach der Operation oder alternativ 40 mg Enoxaparin jeden Tag als subkutane Injektion oder 2,5 mg Apixaban oral zweimal täglich für mindestens zehn Tage. Die Behandlung mit Enoxaparin begann entweder am Abend vor der Operation oder sechs bis acht Stunden nach der Operation (im Ermessen der/des behandelnden Ärztin/Arztes), die Apixaban-Behandlung zwölf bis 24 Stunden nach der Operation. Dargestellt ist die Häufigkeit des Auftretens venöser Thromboembolien in den entsprechenden Studiengruppen zehn bis 13 Tage nach der Operation. Venöse Thromboembolien wurden bestimmt mittels zweiseitiger Venografie oder symptomatisch bestätigter venöser Thrombose oder Lungenembolie.

Quelle: Weitz J et al. Effect of Osocimab in Preventing Venous Thromboembolism Among Patients Undergoing Knee Arthroplasty: The FOXTROT Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Jan 14;323(2):130–139

NEUE MEDIZINISCHE MÖGLICHKEITEN – NEUE HERAUSFORDERUNGEN FÜR DAS GESUNDHEITSWESEN UND DIE GESELLSCHAFT



Dr. Martin Danner
Bundesgeschäftsführer
BAG SELBSTHILFE

Die Biotechnologie ermöglicht es, völlig neue Medikamente, Impfstoffe und Diagnostika zu entwickeln, die vielen Patientinnen und Patienten neue Hoffnung auf Heilung, Linderung oder gar Schutz vor Erkrankungen geben können. Die aktuelle Corona-Krise ist hierfür ein nur allzu offensichtliches Beispiel.

Das medizinische Potenzial der Biotechnologie ist noch längst nicht ausgeschöpft, sondern wir stehen gerade erst am Beginn, um uns neue Optionen bei der Verhütung und Behandlung von Erkrankungen zu erschließen.

Auf der anderen Seite ist zu konstatieren, dass Biopharmazeutika in der Regel mit einem sehr großen technologischen Aufwand sowie aufwendigen Entwicklungs- und Fertigungsmethoden hergestellt werden. Exemplarisch stehen insbesondere die Kosten von Zell- und Gentherapien, die auch schon einmal bei über einer Million Euro pro Behandlung liegen können, oft in der Kritik.

Es ist daher einerseits eine Zukunftsdiskussion für unsere Gesellschaft, wie viel uns der Kampf gegen schwerwiegende Erkrankungen wert ist. Andererseits muss aber auch konstatiert werden, dass Biopharmazeutika ganz gezielt in Vorgänge des Körpers eingreifen können, was die Chance bietet, wesentlich zielgerichteter und damit wirkungsvoller positive Effekte zu erreichen bzw. Nebenwirkungen zu vermeiden.

Für eine Einschätzung, ob Investitionen in teure Verfahren angemessen sind, müssen neue Wege gefunden werden, um den Zusatznutzen innovativer Optionen gegenüber herkömmlichen Behandlungsmethoden zuverlässig beurteilen zu können.

Nicht selten beziehen sich die innovativen Behandlungsmethoden nämlich auf sehr spezifische und damit sehr kleine Patientengruppen, sodass die traditionellen Ansätze des Health Technology Assessment, die auf das Prinzip der Erkenntnisgewinnung auf der Basis möglichst häufiger gleichförmiger Wiederholung setzen, nur bedingt tragfähig sind.

Zudem besteht bei Patientinnen und Patienten zunächst auch große Skepsis, ob eine Austauschbarkeit von Biopharmazeutika und Biosimilars oder von Biosimilars untereinander völlig risikolos möglich ist. Hier dürfen Patientinnen und Patienten nicht zu Probandinnen und Probanden eines Ausprobierens bei flexibler Medikation gemacht werden.

Das traditionelle Vorgehen bei der Arzneimittelbewertung muss aber auch insofern weiterentwickelt werden, als heute biotechnologische Optionen immer im Zusammenhang mit einer spezifischen Diagnostik betrachtet werden müssen. Die Herangehensweise, Companion Diagnostics isoliert zu bewerten, ist daher sicherlich nicht zielführend.

Betrachtet man schließlich Gentherapien einmal übergreifend, dann muss den Patientinnen und Patienten klar sein, dass neue Behandlungsoptionen und neue Erkenntnisse zu den spezifischen Vorgängen im menschlichen Körper nicht ohne Auswirkungen auf unsere Lebensperspektiven bleiben werden.

In dem Maße, in dem es gelingt, Erkrankungen schon weit vor ihrem Ausbrechen zu prognostizieren, wird sich auch die Frage stellen, in welchem Umfang wir mit dem Wissen um unsere Lebensrisiken leben möchten. Damit ist die Frage des Rechts auf Nichtwissen angesprochen. Schon dieses Beispiel zeigt, dass es auch künftig darauf ankommen wird, als Patientin/Patient bewusst Optionen der Medizin für sich wahrzunehmen und nicht zum Untersuchungs- und Behandlungsobjekt anderer zu werden.

Therapiefortschritte durch Antikörperderivate

Mit gentechnischen und zellbiologischen Methoden lassen sich in der Natur nicht vorkommende Antikörperperformate realisieren. Das sind beispielsweise:

- Derivate von vollständigen Antikörpermolekülen
- Verkürzte Antikörpermoleküle bzw. nur Teile eines Antikörpermoleküls
- Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (Antibody-Drug Conjugates, ADC)

Derivate von vollständigen Antikörpermolekülen

Hierzu zählen rekombinante Antikörper mit funktionellen Mutationen, bei denen einzelne Aminosäuren

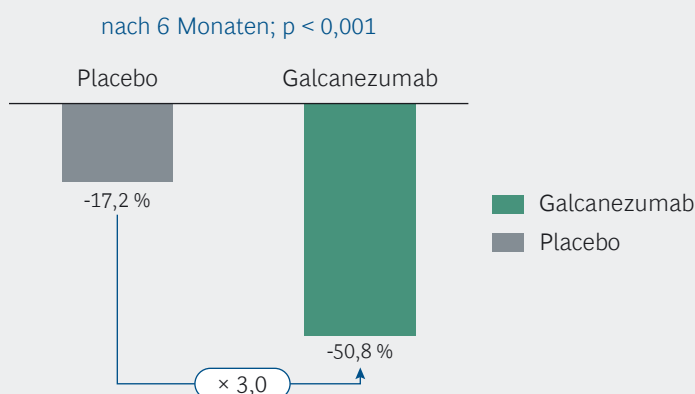
der konstanten Regionen eines Antikörpermoleküls durch andere Aminosäuren ersetzt werden, um die Moleküleigenschaften zu verbessern. Das Ziel solcher Modifikationen ist höhere Stabilität, längere Halbwertszeit, verbesserte Wirksamkeit oder eine verringerte unerwünschte Aktivierung des Immunsystems. Ebenso gehören bispezifische Antikörper (Fusionsantikörper) zu den Derivaten. Sie enthalten Bestandteile zweier Antikörper, die unterschiedliche Antigene oder verschiedene Strukturen eines Antigens binden können. Mit solchen Molekülen lassen sich deren Bindungspartner räumlich zueinander bringen und damit die erwünschte Reaktion auslösen.

Galcanezumab ist ein humanisierter Antikörper mit einer stabilisierenden Mutation. Er ist seit 2018 zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens

ABBILDUNG 28 | Galcanezumab verringert die Gesamtschmerzlast von Migränapatient*innen

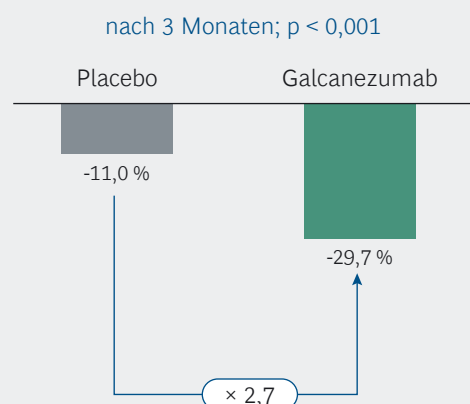
Episodische Migräne

Durchschnittliche Verringerung der Gesamtschmerzlast



Chronische Migräne

Durchschnittliche Verringerung der Gesamtschmerzlast



Anmerkung: Daten einer Post-hoc-Analyse von drei randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Phase-III-Studien (EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN) mit insgesamt 2.174 Patient*innen, davon 836 mit chronischer und 1.338 mit episodischer Migräne. Ein Drittel der Patient*innen erhielt eine Injektion von 120 mg Galcanezumab pro Monat (nach einer Erstdosis von 240 mg), die anderen Patient*innen erhielten Placebo. Dargestellt ist die Total Pain Burden (TPB; Gesamtschmerzlast), welche die Häufigkeit, Schwere und Dauer von Migräneattacken beinhaltet. Der Ausgangswert wurde über 30 – 40 Tage vor Beginn der Behandlung ermittelt

Quelle: Modifiziert nach Ailani J et al. Impact of galcanezumab on total pain burden: findings from phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients with episodic or chronic migraine (EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN trials). J Headache Pain. 2020 Oct 17;21(1):123. doi: 10.1186/s10194-020-01190-7

vier Migränetagen pro Monat zugelassen – wie auch die Antikörper Erenumab (2018) und Fremanezumab (2019).

Migräne ist eine chronische Erkrankung unbekannter Ursache. Sie ist gekennzeichnet durch meist einseitige Kopfschmerzattacken unterschiedlicher Intensität, oft begleitet von Übelkeit sowie Licht- und Lärmempfindlichkeit. 28,5 % der Frauen und 18,0 % der Männer in Deutschland sind sicher oder wahrscheinlich von Migräne betroffen. Dabei unterscheidet man zwischen episodischer (bis zu 14 Migränetage pro Monat) und chronischer Migräne (15 Kopfschmerztag pro Monat, von denen mindestens acht die Charakteristika einer Migräne aufweisen). Galcanezumab bindet an das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und unterbindet dessen Aktivitäten (wie die Aktivierung und Sensibilisierung des Schmerzsystems sowie die entzündungsfördernde und gefäßerweiternde Wirkung), die für die komplexen Abläufe während einer Migräne mitverantwortlich sind. In einer Analyse von drei randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Phase-III-Studien mit 2.174 Patient*innen verringerte Galcanezumab die Gesamtschmerzlast bei episodischer Migräne innerhalb von sechs Monaten um 50,8 % (Placebo: 17,2 %), bei chronischer Migräne innerhalb von drei Monaten um 29,7 % (Placebo: 11,0 %) (Abbildung 28).

Cendakimab ist ein humanisierter Antikörper mit Mutationen, die eine unerwünschte Aktivierung des

Immunsystems verringern. Der Antikörper wird seit Anfang 2021 in einer Phase-III-Studie zur Therapie der eosinophilen Ösophagitis (EoE), einer chronischen Entzündung der Speiseröhre, geprüft. Unbehandelt kann EoE zu einer Speiseröhrenverengung führen, die mit Schluckstörungen (Dysphagien) einhergeht.

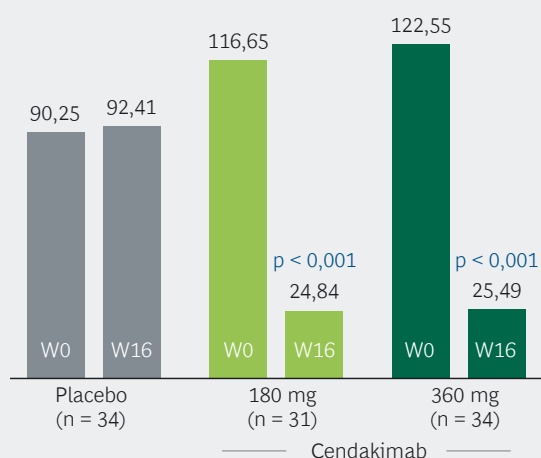
Cendakimab könnte eine neue spezifische Behandlungsmöglichkeit für EoE-Patient*innen werden. Der Antikörper bindet und neutralisiert Interleukin-13 (IL-13), einen entzündungsfördernden Botenstoff, der bei EoE erhöht ist. Im Rahmen einer randomisierten Doppelblind-Phase-II-Studie mit 99 EoE-Patient*innen konnte Cendakimab innerhalb von 16 Wochen die durchschnittliche Zahl eosinophiler Granulozyten (Immunzellen, die die Entzündung forcieren) im Ösophagus um ca. 80 % senken (vs. einem leichten Anstieg bei Placebo). Dies wurde von einer Verbesserung der Symptome begleitet (Abbildung 29).

Emicizumab ist ein humanisierter bispezifischer Antikörper, der die Funktion des aktivierten Blutgerinnungsfaktors FVIII nachahmt. Bei Patienten mit Hämophilie A – einer X-chromosomalen Erbkrankheit – fehlt FVIII oder ist kaum aktiv. Dadurch bleibt die Blutgerinnung aus oder ist verzögert. Hämophilie A ist mit einer Prävalenz von 1:6.000 eine seltene Erkrankung, die fast nur bei Jungen und Männern auftritt. Die Symptome reichen von spontanen über dauerhafte bis zu lebensgefährlichen Blutungen.¹⁴

¹⁴ www.orpha.net (ORPHA:98878).

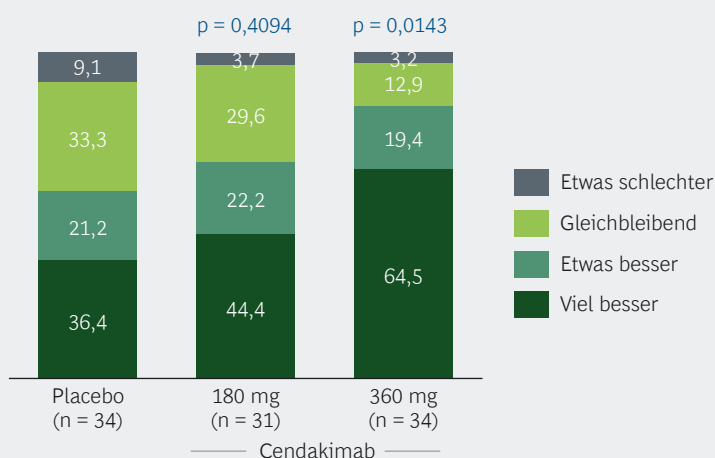
ABBILDUNG 29 | Cendakimab verringert die Eosinophilenzahl und verbessert die Krankheitssymptomatik bei Patient*innen mit eosinophiler Ösophagitis

Durchschnittliche Zahl an Eosinophilen



W0 = Behandlungsbeginn W16 = Nach 16 Wochen

Verbesserung der Krankheitssymptomatik nach 16 Wochen (Patientenangaben in % der Patient*innen)



Anmerkung: Daten einer randomisierten Doppelblind-Phase-II-Studie mit 99 Patient*innen mit aktiver eosinophiler Ösophagitis. Die Patient*innen wurden in drei Gruppen eingeteilt: 180 mg Cendakimab, 360 mg Cendakimab oder Placebo jeweils einmal pro Woche. Der Beobachtungszeitraum betrug 16 Wochen. Der primäre Endpunkt war die durchschnittliche Zahl eosinophiler Granulozyten im Ösophagus (links). Ein sekundärer Endpunkt war die Verbesserung der Krankheitssymptomatik gemäß Patientenangaben (rechts).
Quelle: Hirano I et al. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2019 Feb;156(3):592–603

Blutungen in den Gelenken können Gelenkdeformationen, Funktionsverluste und Versteifungen nach sich ziehen.

Zur Therapie wird den Patienten, je nach Schwere der Symptome, bedarfsorientiert oder prophylaktisch FVIII verabreicht, der aus Plasma gewonnen oder rekombinant hergestellt wird. 20 bis 35 % der so behandelten Hämophilie-A-Patienten entwickeln jedoch Antikörper, sogenannte Hemmkörper, gegen den applizierten FVIII, sodass dieser an Wirksamkeit einbüßt.¹⁵ In diesem Fall können Bypass-Medikamente verabreicht werden, die die Wirkung von FVIII ersetzen. Mit dem bispezifischen Emicizumab wurde im Jahr 2019 ein zweites, rekombinantes Bypass-Medikament zugelassen. Emicizumab bindet sowohl FIXa als auch FX und vermittelt durch die räumliche Annäherung dieser beiden Moleküle die Aktivierung von FX – was normalerweise FVIII übernimmt. Im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie (HAVEN-I) mit 109 Hämophilie-A-Patienten mit Hemmkörpern konnte eine Emicizumab-Prophylaxe die Blutungen im Vergleich zur episodischen Behandlung um mehr als 80 % reduzieren, schwerwiegende Gelenkblutungen sogar um 88 % (Abbildung 30).

Die feuchte altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Erblindungsursache in den Industrienationen. Die Krankheit beginnt jenseits des 50. Lebensjahres. Etwa 4 Millionen Menschen leben

in Deutschland mit AMD, wobei Frauen mehr als doppelt so häufig betroffen sind wie Männer.¹⁶ Das für die Symptome verantwortliche Makulaödem wird durch verstärktes Wachstum neuer, undichter Blutgefäße unter der Netzhaut verursacht. Die Interaktion des Wachstumsfaktors VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) und seines Rezeptors steuert die Neubildung dieser Gefäße. An diesem Punkt setzen die bisher zugelassenen rekombinanten Wirkstoffe an, beispielsweise das monoklonale Antikörperfragment Ranibizumab (Zulassung 2007), das Fusionsprotein Aflibercept (seit 2012) und das Einzelketten-Antikörperfragment Brolucizumab (seit 2020).

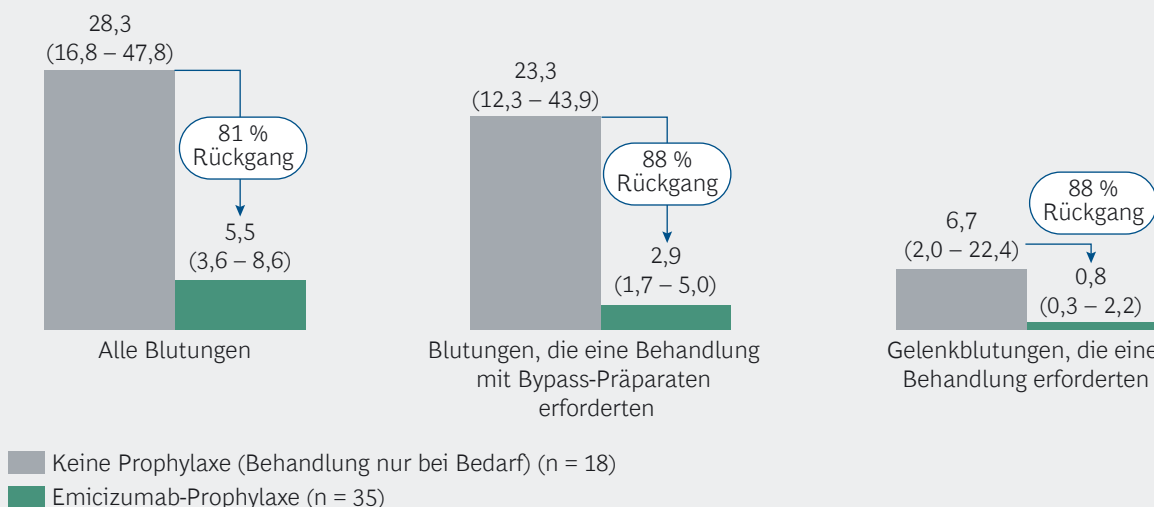
Faricimab ist ein bispezifischer Antikörper, der gleichzeitig die VEGF-Variante A und Angiopoietin-2 (Ang-2) binden kann. Wie VEGF-A destabilisiert auch Ang-2 die neuen Blutgefäße. Im Rahmen einer Phase-II-Studie wurde die Wirksamkeit von Faricimab (6 mg alle zwölf oder 16 Wochen) mit der von Ranibizumab (0,5 mg alle vier Wochen) verglichen. Innerhalb des einjährigen Beobachtungszeitraums war die Wirksamkeit beider Antikörper vergleichbar – wobei Faricimab nur alle drei bis vier Monate, nicht monatlich wie Ranibizumab, verabreicht werden musste. Bei einer unangenehmen direkten Injektion ins Auge bei Patient*innen, die zudem wegen mangelnder Sehkraft in ihrer Mobilität eingeschränkt sein können, kann eine länger anhaltende Wirksamkeit einen

¹⁵ <https://flexikon.doccheck.com/de/Hemmk%C3%B6rperh%C3%A4mophilie>

¹⁶ PRO RETINA Deutschland e. V.

ABBILDUNG 30 | Emicizumab-Prophylaxe reduziert die Blutungsrate bei Hämophilie-A-Patienten mit Hemmkörpern

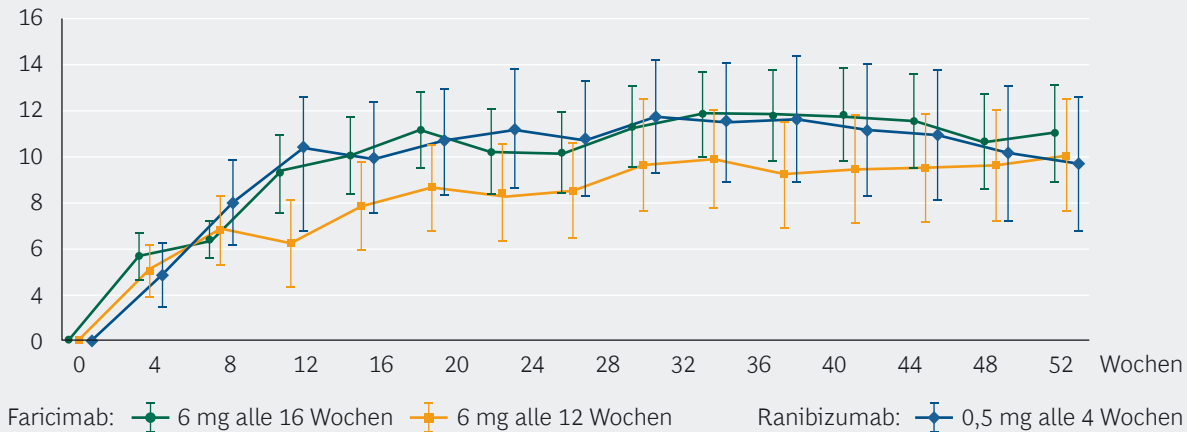
Zahl der Blutungen pro Jahr



Anmerkung: Daten einer randomisierten, nicht-verblindeten Phase-III-Studie an 43 Zentren in 14 Ländern mit 109 Hämophilie-A-Patienten (mindestens zwölf Jahre alt) mit Hemmkörpern. 53 Patienten, die zuvor episodisch mit Bypass-Präparaten behandelt worden waren, wurden im Verhältnis 2:1 zu Prophylaxe mit Emicizumab mit wöchentlicher subkutaner Injektion eingeteilt oder erhielten keine Prophylaxe. Dargestellt ist die jährliche Blutungshäufigkeit mit vs. ohne Prophylaxe
Quelle: Oldenburg J et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):809–818

ABBILDUNG 31 | Faricimab erreicht mit längeren Applikationsintervallen und weniger Injektionen dieselbe Verbesserung der Sehschärfe wie Ranibizumab bei Patient*innen mit feuchter AMD

Änderung der Sehschärfe gegenüber der Ausgangslage¹



¹Gemessen als bestkorrigierte Sehschärfe auf Basis des ETDRS-Sehtests

Anmerkung: Daten einer randomisierten Phase-II-Studie mit Ranibizumab als Kontrolle mit 76 Patient*innen mit bisher unbehandelter feuchter altersabhängiger Makuladegeneration (AMD). Die Patient*innen erhielten 6,0 mg Faricimab alle zwölf oder 16 Wochen oder Ranibizumab alle vier Wochen mittels intravitrealer Injektion (direkte Injektion in das Auge). Dargestellt ist die Änderung des Sehvermögens im Vergleich zum Studienbeginn (gemessen als bestkorrigierte Sehschärfe anhand der Veränderung der Anzahl an erkannten ETDRS-Buchstaben auf einer Sehtafel). ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ein Sehtest, der zur Analyse der diabetischen Retinopathie entwickelt wurde

Quelle: Khanani AM et al. Efficacy of Every Four Monthly and Quarterly Dosing of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The STAIRWAY Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2020 Sep 1;138(9):964–972

wesentlichen Einfluss auf die Therapieadhärenz und Lebensqualität haben (Abbildung 31).

Verkürzte Antikörpermoleküle bzw. nur Teile eines Antikörpermoleküls

Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein und besteht aus dem konstanten Fc-Teil (der "Basis" des "Y") eines Antikörpers sowie einer modifizierten Form der extrazellulären Domäne des Aktivin-Typ-2-Rezeptors. Es ist zugelassen zur Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie (verminderte Zahl roter Blutkörperchen) bei erwachsenen Patient*innen mit β -Thalassämie oder myelodysplastischen Syndromen (MDS), die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. Beide Erkrankungen sind in der EU selten.

Bei der β -Thalassämie ist die Produktion funktioneller β -Ketten des Hämoglobins gestört, das in den roten Blutkörperchen für die Sauerstoffbindung verantwortlich ist. Diese Störung kann zu Sauerstoffmangel führen. Patient*innen mit der intermediären bzw. schweren Form der β -Thalassämie müssen regelmäßig Bluttransfusionen bekommen. MDS umfasst eine Gruppe von Erkrankungen des Knochenmarks, bei denen die Blutbildung durch genetisch veränderte Stammzellen gestört ist. Zu den Symptomen gehören Kurzatmigkeit, Müdigkeit, Knochenschmerzen und häufige Blutungen. Bluttransfusionen und Medika-

mente werden zur symptomatischen Behandlung eingesetzt.

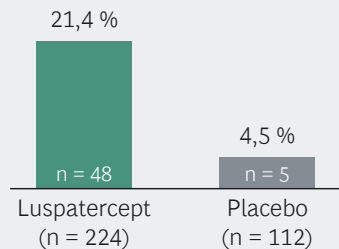
Luspatercept wirkt als Erythrozyten-Reifungs-Aktivator, der über seine modifizierte Aktivin-Typ-2-Rezeptor-Domäne an bestimmte Wachstumsfaktoren bindet und so die Differenzierung der Vorläuferzellen von Erythrozyten im Knochenmark fördert. In zwei Phase-III-Studien konnte gezeigt werden, dass Luspatercept im Vergleich zu Placebo die Zahl der Bluttransfusionen bei Patient*innen mit β -Thalassämie und mit MDS deutlich verringern konnte. Bei 48 von 224 Patient*innen (21 %) mit β -Thalassämie konnte der Bedarf an Bluttransfusionen um mindestens 33 % reduziert werden, verglichen mit lediglich fünf von 112 (4,5 %) bei den mit Placebo behandelten Patient*innen. Und 58 von 153 Patient*innen mit MDS (38 %) benötigten mindestens acht Wochen lang keine Bluttransfusion, verglichen mit nur zehn von 76 (13 %) der mit Placebo behandelten Patient*innen (Abbildung 32).

Caplacizumab ist ein humanisierter Nanoantikörper (Nanobody). Während Antikörper von Mäusen und Menschen zwei variable Domänen zur Antigenbindung enthalten, verfügt ein Nanobody lediglich über eine variable Domäne. 2018 wurde mit Caplacizumab der erste Nanobody in der EU zugelassen – zur Therapie der erworbenen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (aTTP), seit 2020 auch zur Behandlung bei Jugendlichen ab zwölf Jahren.

ABBILDUNG 32 | Luspatercept verringert Zahl der Bluttransfusionen bei Patient*innen mit β -Thalassämie und Niedrigrisiko-myelodysplastischem Syndrom

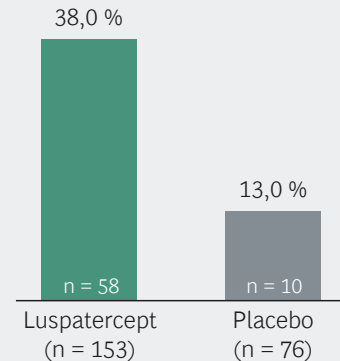
Transfusionsreduktion bei β -Thalassämie

Anteil der Patient*innen (%) mit Reduktion des Transfusionsbedarfs um mindestens 33 %



Transfusionsfreiheit bei MDS

Anteil der Patient*innen (%) ohne Transfusionsbedarf über 8 Wochen (innerhalb der ersten 24 Wochen)

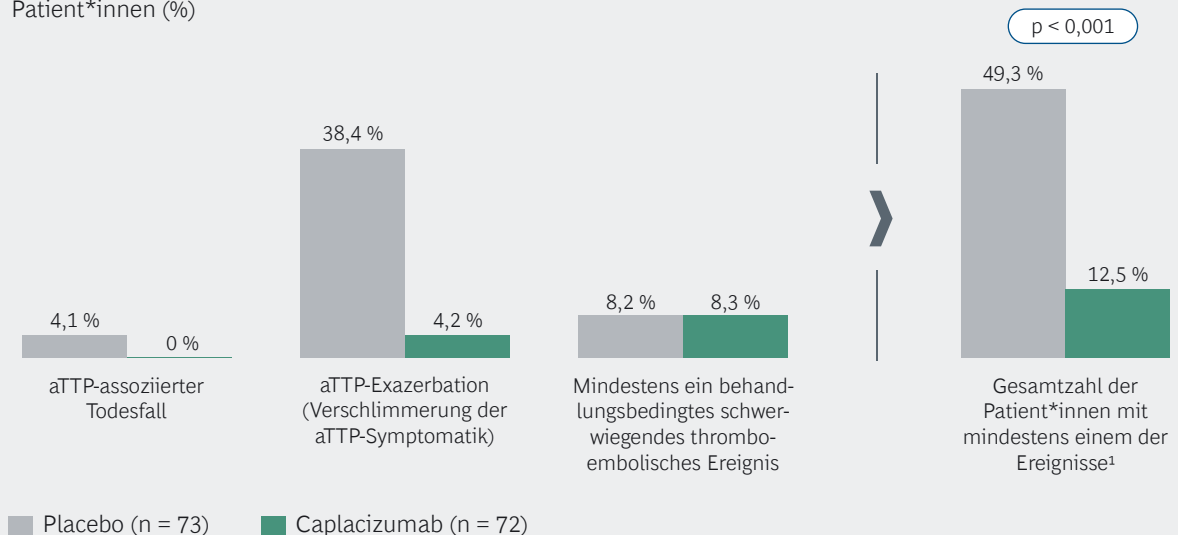


Anmerkung: (links) Daten einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Doppelblindstudie (BELIEVE) mit 336 Patient*innen mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie. Die Patient*innen wurden im Verhältnis 2:1 eingeteilt und erhielten entweder Luspatercept (1 – 1,25 mg/kg) oder Placebo plus bestmögliche unterstützende Behandlung für mindestens 48 Wochen. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patient*innen mit einer mindestens 33%igen Reduktion der Transfusionen in den Wochen 13 – 24 (n = Zahl Patient*innen); (rechts) Daten einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Doppelblindstudie mit 229 Patient*innen mit Niedrigrisiko-myelodysplastischem Syndrom (LR-MDS) und mindestens zwei Bluttransfusionen innerhalb von acht Wochen. 153 Patient*innen erhielten 1 – 1,75 mg/kg Luspatercept subkutan alle drei Wochen, 76 Patient*innen bekamen Placebo über einen Zeitraum von 24 Wochen

Quelle: (links) Cappellini MD et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. N Engl J Med. 2020 Mar 6;382(13):1219–1231, (rechts) Fenaux P et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 2020 Jan 9;382(2):140–151

ABBILDUNG 33 | Caplacizumab kann schwerwiegende Ereignisse bei Patient*innen mit einer akuten Episode der erworbenen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura verhindern

Patient*innen (%)



¹Erster sekundärer, zusammengesetzter Endpunkt der Studie war die Anzahl der Patient*innen mit aTTP-assoziiertem Todesfall, aTTP-Exazerbation (Verschlimmerung der aTTP-Symptomatik) oder mindestens einem schwerwiegenden thromboembolischen Ereignis

Anmerkung: Daten einer randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie mit 145 Patient*innen mit erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP). Die Patient*innen erhielten entweder Caplacizumab (10 mg) oder Placebo während des Plasmaaustausches und in den darauffolgenden 30 Tagen sowie eine immunsuppressive Therapie

Quelle: Scully M et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):335–346

aTTP ist eine seltene Autoimmunkrankheit, an der wenige Hundert Patient*innen pro Jahr in Deutschland erkranken.¹⁷ Zu den Symptomen zählen Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen, was Blutarmut sowie Minderdurchblutung verschiedener Organe zur Folge haben kann. Hinzu kommt ein Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie), da sie für die Gerinnung "verbraucht" werden. Dies kann zu Blutungen in Haut, Schleimhaut (Purpura) und inneren Organen und damit zu einer raschen Verschlechterung der gesundheitlichen Gesamtsituation führen.

Ursächlich für die aTTP sind körpereigene Auto-Antikörper, die ADAMTS-13 inhibieren. Dieses Enzym senkt die Aktivität des von-Willebrand-Faktors, der für die Blutgerinnung notwendig ist. Bisherige Behandlungsmethoden sind die Plasmapherese (Austausch von Blutplasma, um diese Auto-Antikörper aus dem Blutkreislauf zu entfernen) sowie eine konsequente Immunsuppression mit Glukokortikoiden. Diese Therapien sind jedoch nicht bei allen Patient*innen erfolgreich und können ein Wiederauftreten der Erkrankung nicht immer verhindern.¹⁸ Caplacizumab hilft hier, indem es den von-Willebrand-Faktor bindet, ihn inaktiviert und damit verhindert, dass sich Blutplättchen aneinander binden. Dank seiner guten Löslichkeit im Plasma und geringen Größe kann der Nanobody sein Zielmolekül überall erreichen und die Bildung von Gerinnseln unterdrücken. In einer Phase-III-Studie mit 145 Teilnehmer*innen hatten mit Caplacizumab behandelte Patient*innen neben einem verbesserten Krankheitsbild signifikant weniger schwerwiegende Ereignisse im Vergleich zur Placebo-Gruppe (12,5 % vs. 49,3 % in der Placebo-Gruppe) (Abbildung 33).

Eine weitere Klasse verkürzter Antikörpermoleküle stellen die sogenannten BiTE®(Bispecific T-Cell Engager)-Moleküle dar. Diese modifizierten bispezifischen Antikörper fungieren als Brücke zwischen Krebszellen und den T-Zellen des Immunsystems, indem sie einerseits über Bindung an das CD3-Protein auf der T-Zell-Oberfläche diese Immunzellen rekrutieren und andererseits an ein Oberflächenprotein auf der Tumorzelle binden. Blinatumomab, das erste in der EU zugelassene BiTE®-Molekül, bindet an das CD19-Protein auf Blutkrebszellen, sodass an Blinatumomab gebundene T-Zellen direkt gegen CD19-posi-

tive Krebszellen vorgehen können. Inzwischen sind viele weitere BiTE®-Moleküle in der klinischen Entwicklung.

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (Antibody-Drug Conjugates, ADC)

Bei Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten dient der Antikörper als Trägermolekül für ein Zytostatikum und sorgt für das Auffinden von Krebszellen. Bindet der Antikörper an die Tumorzelle, wird er zusammen mit dem Zytostatikum in diese eingeschleust. Dort wird das Zytostatikum freigesetzt, und die Krebszelle stirbt ab. Da hier die Zytostatikamoleküle von den Antikörpermolekülen "huckepack" zielgerichtet zum Tumor gelenkt werden, sind geringere Dosen erforderlich, sodass auch weniger Nebenwirkungen auftreten. In der EU sind bereits mehrere ADC – alle in onkologischen Indikationen – zugelassen, wie z. B. Belantamab Mafodotin, Brentuximab Vedotin, Gemtuzumab Ozogamicin, Ibritumomab Tiuxetan, Inotuzumab Ozogamicin, Polatuzumab Vedotin und Trastuzumab Emtansin.

Allerdings sind solche ADC, die durch chemische Verknüpfung von niedermolekularen toxischen Arzneimitteln an Antikörpern erzeugt werden, von begrenzter Serumstabilität und ausgeprägter Heterogenität gekennzeichnet. Zielgenauigkeit und einheitliche Stöchiometrie (Wirkstoff-zu-Antikörper-Verhältnis) lassen sich mit der neuen SMAC-Technologie (Sortase-Mediated Antibody Conjugation) erreichen. Hierbei vermittelt das Enzym Sortase die Konjugation der toxischen Moleküle an die Antikörper.

Eine andere Form der chemischen Modifizierung ist die PEGylierung (PEG = Polyethylenglykol, ein chemisches Polymer). Wird PEG an ein Protein gekoppelt, erhöht sich dessen Halbwertszeit, d. h., das Molekül muss nicht so häufig verabreicht werden. Ein Beispiel für einen PEGylierten Antikörper ist Certolizumab Pegol, ein antigenbindendes Fab-Fragment (ein "Arm") eines Antikörpers. Er bindet TNF- α und hemmt dessen proinflammatorische Wirkung. Certolizumab pegol ist zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis und der Psoriasis zugelassen.

¹⁷ https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=93585.

¹⁸ Bommer M et al. The differential Diagnosis and Treatment of thrombotic microangiopathies. Deutsches Ärzteblatt Intern. 2018;115:327–334.

MONOKLONALE ANTIKÖRPER IN DER THERAPIE VON AUTOIMMUN-ERKRANKUNGEN IM KINDESALTER



Prof. Dr. med. Martina Prelog
Fachärztin für Kinder- und Jugend-
medizin, Zusatzbezeichnungen für
Kinder-Rheumatologie sowie Infektio-
logie, Universitätsklinikum Würzburg,
Fachimmunologin der DGfI, M.Sc.
Gesundheitswissenschaften

Die therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen und anderen entzündlichen Erkrankungen haben sich seit der Einführung der Biologika wesentlich gewandelt. Monoklonale Antikörper gehören zu den erfolgreichsten Innovationen in der Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten und weisen neben einem raschen Wirkungseintritt und einer starken Wirksamkeit auch hohes Potenzial zur Prävention von Langzeitschäden und eine realistische Aussicht auf dauerhafte Remission oder sogar Ausheilung der Erkrankung insbesondere in der Pädiatrie auf.

Seit den Erstzulassungen von Infliximab und Etanercept sind zahlreiche weitere Biologika vor allem zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), der Psoriasis, des systemischen Lupus erythematoses (SLE), von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa) und der Uveitis zugelassen worden.

Tumornekrosefaktor(TNF)- α -Inhibitoren waren die ersten Biologika mit einem breiten Einsatz in der Kinderheilkunde. Die Hemmung von TNF- α erfolgt entweder durch Bindung von TNF- α durch ein Fusionsprotein aus dem extrazellulären Rezeptoranteil mit dem Fc-Anteil von humanem IgG (Etanercept) oder durch Bindung an monoklonale Antikörper (Infliximab, Adalimumab, Golimumab) bzw. an PEG-gekoppelte F(ab)2-Fragmente eines Antikörpers gegen TNF- α (Certolizumab). Bedeutsam für die Wirksamkeit und die Verträglichkeit sind die biologischen Unterschiede zwischen den verschiedenen Substanzen, wie Halbwertszeiten bzw. Verweildauer im Blut, Bindung von TNF- α und TNF- β , Bindungsaffinitäten, Neutralisierung von freiem TNF bzw. Bindung auch an membranständige TNF.

Neben TNF- α spielen auch zahlreiche weitere Zytokine, die der Signalübertragung zwischen den Zellen dienen, eine Rolle. Hier seien exemplarisch IL-1, IL-6, IL-12, IL-17A und IL-23 genannt, gegen die über die vergangenen Jahre diverse zielgerichtete Antikörper – auch für die Therapie betroffener Kinder – zugelassen wurden (z. B. Anakinra, Canakinumab,

Secukinumab, Tocilizumab, Ustekinumab) bzw. sich für die Pädiatrie teilweise noch in der klinischen Prüfung befinden (z. B. Sarilumab). Außerdem wurden weitere Antikörperbasierte Arzneimittel für die Therapie verschiedener Erkrankungen im Kindesalter entwickelt und zugelassen, die auf der Ebene der T-Zellen (Abatacept), der B-Zellen (Rituximab, Belimumab) oder der Adhäsionsmoleküle (Vedolizumab) ansetzen. Die therapeutischen Möglichkeiten bei pädiatrischen Autoimmunerkrankungen sind inzwischen also entsprechend breit gefächert.

Die Risiken der Therapie mit Biologika sind zwischen Erwachsenen und Kindern prinzipiell ähnlich und bestehen im Auftreten, einer Reaktivierung oder Verschlimmerung von Infektionen, der Verminderung der Zahl der Blutzellen, dem Auftreten oder der Demaskierung von Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupusäquivalente, Uveitis und M. Crohn) und neuro-psychiatrischen Manifestationen (z. B. demyelinisierenden Erkrankungen) sowie Lokalreaktionen bei Subkutan-Anwendungen oder Infusionsreaktionen bei dieser Darreichungsform. Eine signifikante Zunahme von Malignomen wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Autoimmunerkrankungen, die per se ein zwei- bis vierfach höheres Tumorrisiko haben, in Registerstudien bisher nicht beobachtet.

Die Translation dieser Therapeutika in die Kinderheilkunde ist wie bei vielen Medikamenten aufgrund der besonders vulnerablen Patientenpopulation und der hohen Sicherheitsanforderungen auch für eine Langzeitanwendung im wachsenden Individuum ein gut geprüfter, aufwendiger und entsprechend langsamer Prozess. Die Herausforderungen der Kinder- und Jugendmedizin bestehen in der mutigen, aber auch nicht überstürzten Übernahme neuer Therapieansätze und leider häufig auch der Notwendigkeit des nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung durchgeführten "Off-Label-Use" von Biologika bei verschiedenen pädiatrischen Autoimmun- und Autoinflammations-Erkrankungen. Hier sind oftmals die "breiten Schultern" von spezialisierten Behandlungszentren gefordert, neue Therapeutika aus der Erwachsenenmedizin bei ähnlichen Krankheitsbildern im Kindes- und Jugendalter einzusetzen und klinisch relevante Fragestellungen und Studien zusammen mit den Herstellern zu entwickeln, um die Notwendigkeiten und Anforderungen der Kinder- und Jugendmedizin optimal zu adressieren.

Antikörper in pädiatrischen Anwendungsgebieten

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen – diese Aussage trifft gerade auch dann zu, wenn es um Arzneimittel geht. Kinder unterscheiden sich in vielen Aspekten von Erwachsenen, z. B. in ihrer Leber- und Nierenfunktion oder in der Verteilung von Muskeln, Fett und Wasser. Deshalb kann die Dosis eines Arzneimittels nicht einfach aus den Daten für Erwachsene abgeleitet, sondern muss in klinischen Studien mit Kindern ermittelt werden.

Seit Anfang 2007 ist die Paediatric Regulation, die EU-Verordnung für Kinderarzneimittel, in Kraft. Diese verlangt seit Mitte 2008 von den pharmazeutischen Unternehmen, neue Wirkstoffe gegen Krankheiten, die auch bei Kindern und Jugendlichen vorkommen, speziell für Kinder zu entwickeln. Dafür müssen die Unternehmen vor der Zulassung einen pädiatrischen Prüfplan vorlegen (Paediatric Investigation Plan, PIP), in dem das geplante Entwicklungsprogramm für eine Anwendung bei Minderjährigen beschrieben wird. Die Durchführung klinischer Studien mit Kindern ist sehr aufwendig: Für die verschiedenen Altersklassen (Neugeborene, Kleinkinder, Schulkinder und Jugendliche) muss jeweils eine eigene Arzneimittelentwicklung durchgeführt werden. Auch ist es oft nicht einfach, genügend Kinder für die erforderlichen Studien zu rekrutieren. Und für die kleineren Kinder muss häufig zunächst eine speziell für sie geeignete Darreichungsform geschaffen werden. Als Ausgleich für ihre pädiatrischen Aktivitäten erhalten die Unternehmen ein um sechs Monate verlängertes SPC (Supplementary Protection Certificate, Patentverlängerung), bei Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen eine von zehn auf zwölf Jahre verlängerte Marktexklusivität.

In ihrem Bewertungsbericht zog die Europäische Kommission im August 2020 generell eine positive Bilanz zur Paediatric Regulation:¹⁹ Demnach förderte diese Verordnung die Prüfung und Zulassung von

Wirkstoffen für Minderjährige. Nachbesserungsbedarf besteht bei Medikamenten für spezielle Kinderkrankheiten und für Neugeborene und Kleinkinder.

Viele rekombinante Antikörper verfügen bereits über eine Zulassung auch für Kinder (s. z. B. Abbildung 21 für Psoriasis) oder werden in pädiatrischen Anwendungsgebieten geprüft. Im Folgenden werden zwei Beispiele näher vorgestellt.

Evolocumab ist ein vollständig humaner Antikörper. Er ist seit 2015 unter anderem zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren mit homozygoter (mit zwei defekten Genkopien) familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien.

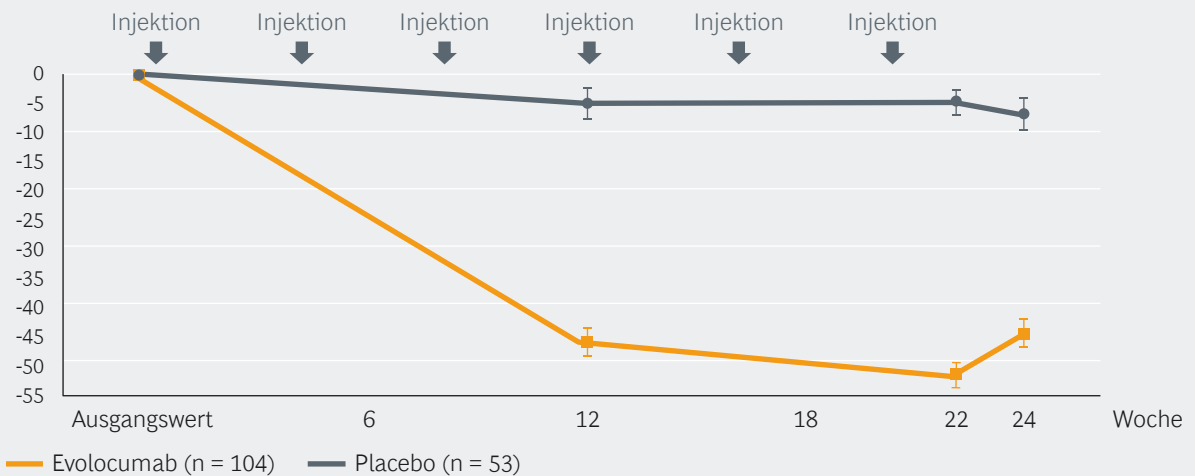
Im Gegensatz zu der vor allem durch Ernährung und Lebensstil verursachten Hypercholesterinämie ist die genetisch bedingte familiäre Hypercholesterinämie (FH) selten. Ungefähr 160.000 Menschen sind in Deutschland von FH betroffen. Genetische Mutationen führen zum (teilweisen) Funktionsverlust des LDL-Rezeptors (LDL: Low-Density Lipoprotein), wodurch die Zahl funktioneller LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche bei Patient*innen mit heterozygoter FH verringert ist. Der LDL-Rezeptor ist für die Entfernung von Cholesterin aus dem Blutkreislauf verantwortlich. Ist er nicht voll funktionsfähig, erhöht sich der Cholesterinspiegel im Blut, was zu frühzeitiger Arteriosklerose – einem Hauptrisikofaktor für Schlaganfälle und Herzinfarkte – führen kann.

Evolocumab bindet und blockiert das Enzym PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9), das LDL-Rezeptoren von der Oberfläche ins Innere der Zellen geleitet, wo sie abgebaut werden. Wird dies durch den Antikörper verhindert, können die Rezeptoren ihre Funktion ausüben und dazu beitragen, den Cholesterinspiegel im Blut zu senken. In einer 24-wöchigen randomisierten, placebokontrollierten Studie konnte eine monatliche Verabreichung von

¹⁹ https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/paediatrics/docs/orphan-regulation_eval_swd_2020-164_exec-sum_en.pdf.

ABBILDUNG 34 | Evolocumab senkt den LDL-Cholesterinwert bei pädiatrischen Patient*innen mit familiärer Hypercholesterinämie

Durchschnittliche Änderung des LDL-Cholesterinwertes vom Ausgangswert (%)



Anmerkung: Daten einer 24-wöchigen randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 157 pädiatrischen Patient*innen (10 – 17 Jahre alt) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patient*innen hatten LDL-Werte von mindestens 130 mg/dl und Triglyzerid-Werte von höchstens 400 mg/l trotz lipidsenkender Behandlung zum Studienstart. Die Patient*innen wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder 420 mg Evolocumab subkutan alle vier Wochen oder Placebo

Quelle: Santos RD et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020 Oct 1;383(14):1317–1327

Evolocumab bei zehn bis 17 Jahre alten Patient*innen mit heterozygoter FH (mit einer defekten und einer intakten Genkopie) den LDL-Cholesterinwert um etwa die Hälfte verringern (Abbildung 34). Neben Evolocumab befindet sich zudem noch ein weiterer Anti-PCSK9-Antikörper, Alirocumab, in der klinischen Entwicklung für Kinder mit heterozygoter FH.

Nirsevimab ist ein Antikörper, der mit gentechnischen Methoden stabilisiert wurde, was ihm eine längere Halbwertszeit im Blut verleiht. Er hat bei der EMA seit 2019 den PRIME-Status, über den die rasche Entwicklung von Medikamenten mit besonders hohem medizinischen Bedarf unterstützt wird. Gegenwärtig wird Nirsevimab in Phase III zur passiven Immunisierung gegen Infektionen mit dem Respiratorischen Syncytialvirus (RSV) bei Kleinkindern geprüft.

RSV kann bei Kleinkindern schwere Atemwegserkrankungen verursachen. Die Symptome reichen von Schnupfen bis zu Atemstillstand. Circa 70 % der Neugeborenen infizieren sich bereits im ersten Lebensjahr mit dem Virus, bis zum zweiten Lebensjahr sind es nahezu 100 %. Die Übertragung erfolgt über Tröpfcheninfektion.²⁰ Bei leichtem Verlauf kommt es zu einer Spontanheilung nach vier bis sie-

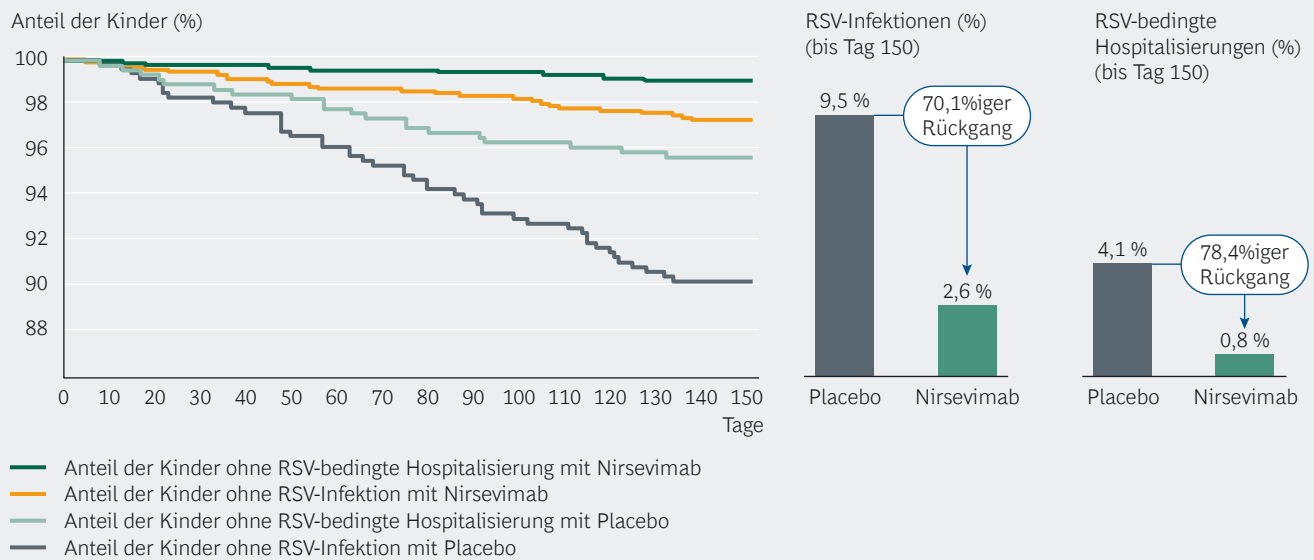
ben Tagen; bei schweren Symptomen ist ein Klinikaufenthalt notwendig. In Deutschland gibt es aufgrund von RSV jährlich etwa 22.000 Krankenhauseinweisungen von Kindern unter vier Jahren sowie von 7.000 Frühgeborenen.²¹ Da bei Frühgeborenen die Alveolen in der Lunge noch nicht vollständig ausgebildet sind, wirken sich RSV-Infektionen bei ihnen besonders gravierend aus und können schwere und lang anhaltende Schäden verursachen.

Seit 1999 ist ein rekombinanter Antikörper – Palivizumab – verfügbar, der Hochrisikokindern durch intramuskuläre Injektionen während der fünfmonatigen RSV-Saison einmal pro Monat prophylaktisch verabreicht wird. Palivizumab verhindert das Eindringen des Virus in Körperzellen und somit seine Vermehrung, indem er an den Virusrezeptor RSV-F bindet. Nirsevimab wirkt genauso, muss infolge der längeren Halbwertszeit aber nur einmal verabreicht werden – ein relevanter Vorteil gerade bei kleinen Kindern. In einer placebokontrollierten, randomisierten Studie konnte eine einmalige Verabreichung von Nirsevimab zu Beginn der RSV-Saison bei gesunden, frühgeborenen Kindern die RSV-Infektionen über einen Zeitraum von 150 Tagen um 70 % verringern, Krankenhausaufenthalte sogar um fast 80 % (Abbildung 35).

²⁰ Nokes JD et al. New strategies for control of respiratory syncytial virus infection. Curr Opin Infect Dis. 2008 Dec;21(6):639–643.

²¹ Weigl JA et al. Incidence of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001 Jul;20(7):452–459.

ABBILDUNG 35 | Nirsevimab verringert RSV-Infektionen und RSV-bedingte Hospitalisierungen bei Frühgeborenen



Anmerkung: Daten einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 1.453 gesunden Kindern, die frühzeitig zur Welt kamen. 969 Kinder erhielten einmalig 50 mg Nirsevimab intramuskulär zu Beginn der RSV-Saison, 484 Kinder ein Placebo. Der Beobachtungszeitraum betrug 150 Tage

Quelle: Griffin MP et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. N Engl J Med. 2020 Jul 30;383(5):415–425

Covid-19: Wie Antikörper zur Überwindung der Pandemie beitragen

Für die Bewältigung der Covid-19-Pandemie kommt rekombinanten Antikörpern auf mehreren Ebenen eine zentrale Rolle zu (Abbildung 36):

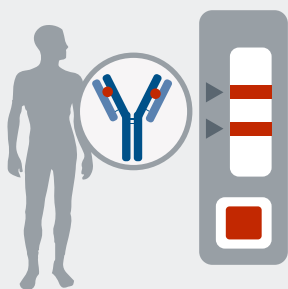
- Bei der Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion (z. B. durch Schnelltests)
- Zur Verhinderung der Infektion bzw. der Ausbreitung der Viren im Körper
- Zur Behandlung einer fortgeschrittenen, schweren Covid-19-Erkrankung

Antikörper zur Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion

Der Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion kann durch unterschiedliche diagnostische Tests erfolgen: auf genetischer Ebene mittels eines PCR-Tests (PCR = Polymerase Chain Reaction) oder auf Antigenebene mittels eines Schnelltests (Selbsttest oder Test durch geschultes Personal). Bei den Schnelltests handelt es sich im Unterschied zu den PCR-Tests um eine rein qualitative Nachweismethode, d. h. ohne Information über die Viruskonzentration in der Probe, die meist schon innerhalb von 15 Minuten Ergebnisse liefert.

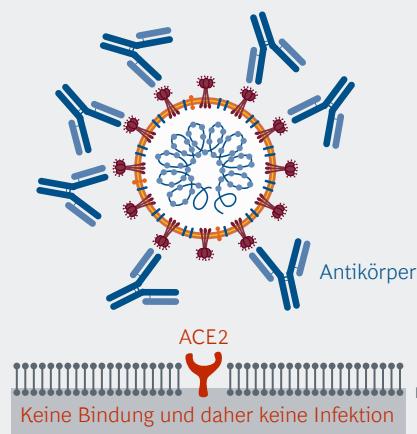
ABBILDUNG 36 | Wie Antikörper zur Überwindung der Covid-19-Pandemie beitragen könnten

Diagnose einer Infektion ("Schnelltest")



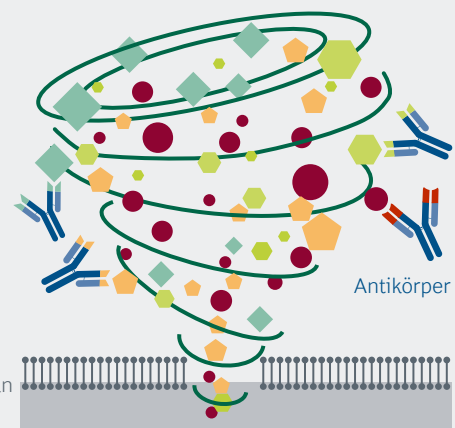
Viele Schnelltests zugelassen

Verhinderung einer Infektion



Mehrere Antikörper im Zulassungsverfahren

Reduktion schwerer Krankheits-symptome, z. B. Zytokinsturm



Aktuell viele Ansätze in Forschung und Entwicklung

Quelle: BCG-Analyse; Stand: 27.05.2021

Dafür wird eine Abstrichprobe aus dem Nasen-Rachen-Raum auf einen Teststreifen aufgetragen. Falls SARS-CoV-2-Antigene in der Probe enthalten sind, reagieren diese mit löslichen Antikörper-Goldpartikel-Konjugaten im Teststreifen: Die so entstandenen Antigen-Antikörper-Goldpartikel-Komplexe werden an der Testlinie festgehalten, wobei die Goldpartikel für einen sichtbaren Farbstreifen sorgen.

Virusneutralisierende Antikörper zur Verhinderung der Infektion bzw. Ausbreitung der Viren im Körper

Das Wirkprinzip virusneutralisierender Antikörper beruht auf ihrer Bindung an das Spike-Protein von SARS-CoV-2. Dieses Protein benötigen die Viren zum Eindringen in menschliche Zellen, was durch die Antikörper verhindert wird, indem diese das Spike-Protein blockieren. Neutralisierende Antikörper können sowohl prophylaktisch (zur Verhinderung einer Infektion) als auch therapeutisch (zur Behandlung einer bereits erfolgten Infektion) eingesetzt werden. Untersucht wird ihr Einsatz auch zur Postexpositionsprophylaxe: Dabei wird der Antikörper Personen verabreicht, die mit dem Virus in Kontakt gekommen, aber noch nicht erkrankt sind. In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit neutralisierender Antikörper zur Verringerung der Viruslast im Körper und zur Verhinderung von Krankenhauseinweisungen nachgewiesen, allerdings nur bei frühzeitiger Gabe. Bei fortgeschrittener Erkrankung und sehr schweren Krankheitsverläufen helfen sie nicht mehr.

Eine Vielzahl an neutralisierenden Antikörpern wird gegenwärtig in klinischen Prüfungen untersucht. Im Folgenden werden sechs rekombinante Antikörper kurz vorgestellt: Bamlanivimab, Etesevimab, Casirivimab, Imdevimab, Sotrovimab und BI 767551.

Vorbild für diese Moleküle sind meist Antikörper aus dem Blutplasma von genesenen Corona-Patient*innen. Dabei wählen die Forschenden solche Antikörper aus, die im Labor die Viren besonders wirksam blockieren. Diese können dann noch zusätzlich gezielt verändert werden, um z. B. ihre Verweilzeit und Wirkdauer im Organismus zu verlängern. Häufig werden auch zwei neutralisierende Antikörper gleichzeitig getestet (sog. Antikörper-Cocktails), die jeweils an verschiedene Stellen des Spike-Proteins binden. Diese Cocktails sollen die Wahrscheinlichkeit verringern, dass mutierte Viren den Antikörpern durch Mutationen "entkommen" können.

So wird **Bamlanivimab** mit **Etesevimab** gemeinsam für die ambulante Behandlung geprüft. Für diese Kombination startete die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) im März 2021 einen sogenannten Rol-

ling Review. Dabei liefern die Hersteller fortlaufend weitere Studienergebnisse zu ihren Medikamenten an die EMA, welche von dieser kontinuierlich bewertet werden. Nach Einreichung des letzten Datenpakets kann aufgrund dieser Vorarbeit die Zulassung innerhalb von etwa 20 Werktagen erfolgen. Dies beschleunigt das Zulassungsverfahren erheblich.

Casirivimab und **Imdevimab** bilden zusammen den Antikörper-Cocktail REGN-COV2. Dieser befindet sich seit Februar 2021 ebenfalls im Rolling-Review-Verfahren der EMA.

Sotrovimab ist eine Weiterentwicklung eines Antikörpers, der von einem Patienten nach einer überstandenen SARS-Infektion im Jahr 2003 gewonnen wurde. Er bindet nicht nur an das SARS-Virus, sondern auch an dessen neuen Verwandten SARS-CoV-2. Gegenwärtig wird Sotrovimab in einer Phase-III-Studie (COMET-ICE) untersucht, wobei eine Zwischenauswertung eine deutliche Reduzierung der Krankenhauseinweisungen sowie der Todesfälle bei frühem Behandlungsbeginn erbrachte. Zudem zeigt der Antikörper in präklinischen Studien auch Aktivität gegenüber neueren SARS-CoV-2-Varianten, darunter diejenigen, die zuerst in Großbritannien, Südafrika und Brasilien identifiziert wurden. Da Sotrovimab an einen hoch konservierten Bereich des Spike-Proteins bindet, könnte dies die Resistenzentwicklung erschweren. Die EMA hat im Mai 2021 ein Rolling-Review-Verfahren gestartet.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA hat inzwischen (Stand: 27.05.2021) Bewertungen für den Bamlanivimab/Etesevimab-Cocktail, den Casirivimab/Imdevimab-Cocktail, Sotrovimab sowie Regdanvimab publiziert. Nationale Behörden können darauf aufbauend Sondergenehmigungen für den Einsatz dieser Mittel bei Covid-19-Patient*innen mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf erteilen.

Im April 2021 begann eine Phase II/III-Therapiestudie mit **BI 767551**. Eine entsprechende Studie zur Postexpositionsprophylaxe soll in Kürze folgen. In den Studien wird der Antikörper einmalig entweder infundiert oder inhaliert. Durch die direkte inhalative Gabe in die Lunge könnte BI 767551 seine Wirksamkeit gegen eine Covid-19-Infektion möglicherweise schneller entfalten.

Antikörper zur Behandlung einer fortgeschrittenen Covid-19-Erkrankung

Zur Behandlung einer fortgeschrittenen, schweren Covid-19-Erkrankung setzen Pharma- und Biotech-Firmen sowohl auf Neuentwicklungen als auch auf das "Repurposing" von Medikamenten – also auf die Prüfung eines Arzneimittels, das schon gegen eine

andere Krankheit zugelassen oder zumindest in der (späten) klinischen Entwicklung ist. Beim Repurposing können klinische Studien schneller starten, da schon viele Daten zu dem Medikament vorliegen und es ggf. sogar für ein anderes Anwendungsgebiet bereits zugelassen wurde.

Bei der Entwicklung dieser Medikamente geht es aber nicht einfach nur darum, ob sie gegen Covid-19 wirksam sind, sondern vor allem darum, in welchem Krankheitsstadium sie von Nutzen sein könnten. Im Frühstadium (leichte Infektion ohne Atemprobleme) hilfreiche Medikamente könnten bei Patient*innen mit schwerer Lungenentzündung unwirksam oder sogar schädlich sein – und umgekehrt. So sind z. B. Wirkstoffe, die das Immunsystem dämpfen, vermutlich nur bei Patient*innen mit schwerer Lungenentzündung angebracht, während sie bei leichter Erkrankung die gerade hier nötige Virusabwehr schwächen könnten.

Es werden zwei Klassen von Antikörpern zur Behandlung schwer an Covid-19 Erkrankter unterschieden:

- Immunmodulatorische Antikörper
- Antikörper zum Aufrechterhalten der Gefäßintegrität in der Lunge

Immunmodulatorische Antikörper

Bestimmte Antikörper sollen bei schwerer Lungensymptomatik verhindern, dass die Immunreaktion auf die Infektion zu stark wird und damit mehr Schaden anrichtet als die Viren selbst. Sie binden entweder an Immunzellen (z. B. über den IL-6-Rezeptor) oder an Botenstoffe des Immunsystems (z. B. an IL-23), neutralisieren diese und wirken somit der Überreaktion des Immunsystems entgegen.

Die Daten zur klinischen Wirksamkeit dieser Strategie sind bisher noch nicht eindeutig. Während in einigen Studien mit Tocilizumab (einem IL-6-Antagonisten) behandelte Patient*innen weniger häufig beatmungspflichtig wurden oder starben, konnten andere Studien diesen Befund nicht bestätigen. In der im Mai 2021 überarbeiteten S3-Leitlinie "Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19" wird Tocilizumab für schwer Erkrankte inzwischen aufgrund der positiven Ergebnisse einer Metaanalyse aus neun Studien empfohlen.

Otilimab, ein immunmodulatorischer Antikörper gegen den Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierenden Faktor (Anti-GM-CSF), wurde in einer Phase-II-Studie (OSCAR) für die Behandlung von erwachsenen Covid-19-Patient*innen im Krankenhaus untersucht. Die Daten deuten auf einen möglichen klinischen Nutzen in einer Untergruppe von Hochrisikopatient*innen (ab 70 Jahren) hin. Weitere Studien mit mehr Patient*innen sind notwendig, um den klinischen Nutzen eindeutig zu belegen.

In Repurposing-Ansätzen werden derzeit viele weitere monoklonale immunmodulatorische Antikörper zur Reduktion der Covid-19-Symptomatik untersucht, z. B. Siltuximab (gegen IL-6), Risankizumab, Isankizumab (gegen IL-23), Adalimumab (gegen TNF- α), Infliximab (gegen TNF- α), Abatacept (gegen CTLA-4) oder Lanadelumab (gegen Kallikrein).

Antikörper zum Aufrechterhalten der Gefäßintegrität in der Lunge

Neben den beschriebenen Molekülen kommen auch rekombinante Antikörper zum Aufrechterhalten der Gefäßintegrität in der Lunge zum Einsatz. Ein Beispiel hierfür ist Adrecizumab, der das gefäßerweiternde Peptid Adrenomedullin bindet und neutralisiert, um die Barrierefunktion des Endothels von Blutgefäßen der Lunge zu gewährleisten oder zu regenerieren. Der Ausfall dieser Barrierefunktion ist eine Hauptursache für die Sterblichkeit bei Sepsis, bei der eine Überreaktion des Immunsystems die Gefäße und Organe schwer schädigen und somit zum Tod führen kann.

Ein weiterer Antikörper in dieser Klasse ist Garadacimab, ein Faktor-XIIa-Inhibitor, der ursprünglich gegen erbliches Angioödem entwickelt wurde. Gegenwärtig wird untersucht, ob dieses Medikament ein Lungenversagen bei schwerer Covid-19-Erkrankung verhüten kann.

Trotz inzwischen verfügbarer Covid-19-Impfstoffe wird es weiterhin Menschen geben, die aus medizinischen Gründen nicht geimpft werden können. Ebenso könnten auch bereits Geimpfte durch neue Virusvarianten an Covid-19 erkranken. Bisher sind aber lediglich zwei Medikamente (Remdesivir und Dexamethason) zur Behandlung von Covid-Patient*innen mit mittelschwerem und schwerem Verlauf von der EMA zugelassen. Deshalb sind weitere wirksame Arzneimittel zur Therapie von Covid-19 unbedingt erforderlich.

MIT INNOVATIONEN DIE GROSSEN KRISEN LÖSEN



Dr. Anna Christmann

Mitglied des Deutschen Bundestages,
Sprecherin für Innovations- und Technologiepolitik sowie Bürgerschaftliches Engagement, Bündnis 90/Die Grünen
© Foto: Deutscher Bundestag/Inga Haar

Wir befinden uns in einer Zeitenwende. Die Corona-Impfstoffe von BioNTech, Moderna und (hoffentlich bald auch) CureVac markieren einen vorläufigen Höhepunkt einer echten Erfolgsgeschichte der Biotechnologie, die das Ende einer globalen Pandemie in Reichweite bringt. Dabei stehen wir wohl erst am Anfang einer vielversprechenden Entwicklung. Die mRNA-Revolution zeigt damit beispielhaft, welche enormen Chancen in der Biotechnologie stecken, um uns Menschen ein gesünderes Leben in Freiheit, Würde und Wohlstand zu ermöglichen.

Als Grüne treibt uns die Frage um, wie solche Technologieschübe uns auch bei der Bewältigung anderer Krisen, wie allen voran der Klimakrise, zukünftig noch mehr helfen können. Solche Entdeckungen und Entwicklungen lassen sich nicht verordnen, aber wir können beste Bedingungen für diejenigen schaffen, die nach ihnen suchen und sie zur Anwendung bringen.

Die bisherige Innovationspolitik springt zu kurz. Das große Potenzial – gerade auch in der medizinischen Biotechnologie – wird so nur bedingt gehoben. Beispiel Impfstoffentwicklung: Während die USA ihre Impfstoff-Biotechs bereits seit Februar 2020 unbürokratisch mit Millionen- oder gar Milliardenbeträgen unterstützten, brauchte unser Forschungsministerium bis zum September 2020, um die drei deutschen Unternehmen zu fördern. Die US-Firmen hatten sich da längst wichtige Vorprodukte und knappe Produktionskapazitäten bei Auftragsfertigern gesichert, die deutschen Impfstoffpioniere gerieten ins Hintertreffen.

Den Krisen der Gegenwart können wir nicht mit der verstaubten Förderlogik der Vergangenheit begegnen. Spätestens mit der Corona-Pandemie treten diese Schwächen schonungslos zutage. Die Forschungs- und Innovationsförderung muss Forschenden in Hochschulen, Forschungseinrichtungen, in der Zivilgesellschaft, in Start-ups und Unternehmen Flexibilität und Freiräume geben. Nur so schaffen wir Raum für echte Durchbrüche und sind den großen Herausforderungen einen Schritt voraus.

Wir Grüne wollen daher einen innovationspolitischen Aufbruch ins Zukunftsland schaffen:

- Wir wollen mit einem **Zukunftspakt** in den nächsten zehn Jahren zusätzlich 50 Milliarden Euro pro Jahr investieren – und das vor allem in Zukunftsfelder, die zu einer emissionsfreien Industrie und einer Kreislaufwirtschaft beitragen.
- Mit der Gründung einer eigenständigen nationalen Agentur zur Förderung von Innovation, Wissens- und Technologietransfer, der D.Innova, wollen wir insbesondere die Förderung **regionaler Innovationsökosysteme** konsequent stärken und diese systematisch, dauerhaft, akteursoffen und flexibel fördern – auch im Bereich der Gesundheitsforschung.
- In Hochschulen und Forschungseinrichtungen wollen wir eine neue **Gründungskultur** etablieren – mit zusätzlichen Bildungsangeboten, der stillen Beteiligung im einstelligen Bereich als neuem Ausgründungsstandard und einer Stärkung der Gründungszentren. Förderprogramme – ob EXIST oder GO-Bio – wollen wir ausbauen, thematisch breiter aufstellen und risikobereiter ausrichten.
- Die **Wachstumsfinanzierung** wollen wir ausbauen. Der Zukunftsfonds muss vorrangig nachhaltige Leuchtturmprojekte finanzieren und insbesondere in Bereiche wie Life Sciences und weitere Zukunftstechnologien investieren. Das Anlagevermögen deutscher Versicherer in Billionenhöhe wollen wir verstärkt für den Risikokapitalmarkt mobilisieren.
- Gerade in der Biotechnologie liegt großes Potenzial für **Sprunginnovationen**. Die Agentur für Sprunginnovation (SPRIND) wollen wir deshalb politisch unabhängiger und institutionell flexibler ausgestalten.
- Nur mit einem starken Deutschland in einem starken Europa bleiben wir technologisch souverän. Gerade bei Zukunftstechnologien müssen wir verstärkt **europäische Forschungsnetzwerke** schaffen, um exzellente Spitzenforschung zusammenzuführen.

In allen Forschungsfeldern und insbesondere in der Biotechnologie gilt: Der Staat kann Innovationen nicht verordnen, aber er kann und muss beste Bedingungen bieten. Als Grüne wollen wir den Staat zu einem mutigen und effektiven Ermöglicher werden lassen.

Ausblick und Empfehlungen: Aus der Pandemie lernen

Die Covid-19-Pandemie stellt Deutschland, Europa und die Welt vor größte Herausforderungen. Es gilt, gleichermaßen die Gesundheit der Menschen wie die Leistungsfähigkeit der Volkswirtschaften zu erhalten. Auch der raschen Entwicklung von Tests, Impfstoffen und ersten Medikamenten ist es zu verdanken, dass sich hierzulande allmählich ein Abflauen der Pandemie abzeichnet. Statt einer Rückkehr zum Status quo ante sollte die Pandemie als Chance genutzt werden, um Bürokratie abzubauen und gezielt zukunftssträchtige und innovative Industrien und Technologien wie die Arzneimittelforschung, -entwicklung und -produktion einschließlich der medizinischen Biotechnologie in Deutschland zu stärken. Im Einzelnen bedeutet das:

- Den Produktionsstandort Deutschland sichern und ausbauen
- Die Chancen der Digitalisierung nutzen
- Administrative Hürden bei klinischen Prüfungen abbauen
- Die Rahmenbedingungen für die Bereitstellung von Wagnis- und Innovationskapital verbessern
- Die Vernetzung und Kooperation aller Stakeholder des Gesundheitssystems weiter stärken

Den Produktionsstandort Deutschland sichern und ausbauen

Seit einigen Jahren verliert der Standort Deutschland bei der Produktion von Biopharmazeutika immer mehr an Boden gegenüber anderen Ländern. Neben der eigentlichen Produktion sind auch die Sicherung und der Ausbau der Lieferketten wichtig. Welche Maßnahmen sind geeignet, um den Produktionsstandort Deutschland zu stärken?

- Einfachere und schnellere Genehmigungsverfahren für neue Produktionsstätten, Vermeidung von Doppelprüfungen, Verringerung von Schnittstellen; Nutzung des Planungsbeschleunigungsgesetzes des Bundesministeriums für Verkehr und

digitale Infrastruktur als mögliche Blaupause für biotechnologische Produktionsstätten

- Effizientere Durchführung von Verfahren, beispielsweise durch Einsetzen eines zentralen Projektmanagers bei den Behörden oder schnellen Abschluss von Gerichtsverfahren im Rahmen eines Planfeststellungsverfahrens, um Planungssicherheit zu gewährleisten
- Möglicher Einsatz von Gewerbe- und Körperschaftssteuerinstrumenten zur Schaffung wettbewerbsfähiger Investitionsbedingungen
- Maßnahmen zur Sicherung und zum Ausbau der Lieferketten

Ein weiterer wichtiger Standortfaktor für die Produktion ist die Verfügbarkeit qualifizierten Personals. In den letzten Jahren konnte insbesondere die Ausbildung in technischen Berufen nicht mit der rasanten technischen Weiterentwicklung und dem Industriewachstum Schritt halten. Deshalb sollten folgende Aufgaben angegangen werden:

- Kontinuierliche Anpassung des Ausbildungsniveaus an den Stand der Technik (Stichworte: Industrie 4.0, Künstliche Intelligenz, operationale Prozessoptimierung [Lean Operations, Six Sigma], permanentes Lernen)
- Schaffung von mehr Ausbildungsplätzen im Bereich der biopharmazeutischen Produktion und Prozessentwicklung, Modernisierung existierender bzw. Schaffung neuer beruflicher Ausbildungsprogramme mit entsprechenden Schwerpunkten
- Einführung einer Berufsqualifizierung "Biotechnologiefachkraft IHK" mit Schulungsfokus auf Bioverfahrenstechnik, GMP (Good Manufacturing Practice) und Pharmakologie unter Zusammenarbeit der Firmen mit der Industrie- und Handelskammer (IHK) im Rahmen des dualen Systems

HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN FÜR DEN STANDORT DEUTSCHLAND



Aus der Pandemie lernen



Produktionsstandort sichern und ausbauen



Chancen der Digitalisierung nutzen



Administrative Hürden bei klinischen Prüfungen abbauen



Rahmenbedingungen für die Bereitstellung
von Wagnis- und Innovationskapital verbessern



Vernetzung und Kooperation aller Stakeholder
des Gesundheitssystems stärken

Die Chancen der Digitalisierung nutzen

Wie in den meisten Bereichen unserer Gesellschaft kommt der Digitalisierung auch in der medizinischen Biotechnologie eine zunehmend größere Bedeutung zu. Hier gibt es Luft nach oben entlang der gesamten Wertschöpfungskette, inklusive der Versorgung der Patient*innen. Ein anschauliches Beispiel ist der Ausbau der Nutzung von Real-World-Data. Unter Real-World-Data in der Medizin versteht man Daten, die unter Alltagsbedingungen erhoben werden. Dazu gehören Daten aus elektronischen Patientenakten, Krankheitsregistern, Abrechnungsdaten der Krankenkassen, Patientenbefragungen oder aus Real-World-Studien (auch "pragmatic trials" genannt).

Gerade in Pandemiezeiten sind die Digitalisierung und der damit verbundene schnelle Zugang zu Real-World-Data kritisch, um rechtzeitig fundierte Entscheidungen treffen und die Wirksamkeit von Maßnahmen zeitnah beurteilen zu können. In diesem Bereich besteht in Deutschland großes Verbesserungspotenzial. So werden beispielsweise die Inzidenzwerte in vielen deutschen Gesundheitsämtern immer noch mit Papier und Stift erhoben und per Fax über-

mittelt. Ganz anders ist beispielsweise die Situation in Israel. Dort wurden anonymisierte Real-World-Data für den mRNA-Covid-19-Impfstoff ermittelt und zeitnah ausgewertet. So konnte festgestellt werden, dass der Impfstoff auch unter Alltagsbedingungen wie in der Zulassungsstudie zu 95 % wirksam ist und außerdem gut vor der britischen Variante B.1.1.7 schützt; gegen die südafrikanische Variante B.1.351 könnte die Wirksamkeit jedoch reduziert sein.

Auch über die Pandemie hinaus bilden Real-World-Data eine zentrale Grundlage für eine bessere Gesundheitsversorgung. Sie können die Entwicklung und Anwendung neuer Therapien beschleunigen und diese sicherer machen. Des Weiteren kann die Sammlung und anonymisierte Auswertung von Gesundheitsdaten zusätzliche Nachweise zum Nutzen von Arzneimitteln schaffen. Im internationalen Wettbewerb bleibt Deutschland insgesamt auf diesem Gebiet hinter seinen Möglichkeiten zurück. Wie könnten diese Defizite behoben werden?

- Antragsberechtigung beim Forschungsdatenzentrum, bei dem Versicherte zukünftig die Daten aus ihren elek-

tronischen Patientenakten freiwillig zur Verfügung stellen können, auch für die industrielle Forschung; dadurch mögliche Nutzung anonymisierter Versorgungsdaten für die Forschung

- Eröffnung weiterer Chancen im Bereich Entwicklung durch Digitalisierung und Real-World-Data: durch schnellere Rekrutierung von Patient*innen in klinische Studien und die Akzeptanz neuer digitaler Systeme und Ansätze wie der sicheren elektronischen Unterschrift oder die Nutzung von Wearables zur Datenerhebung
- Einbringen und Akzeptanz von Real-World-Data auch bei der Zulassung und frühen Nutzenbewertung

Administrative Hürden bei klinischen Prüfungen abbauen

Die Pandemie hat deutlich gezeigt, dass klinische Prüfungen schneller durchgeführt werden können, ohne Kompromisse bei Sicherheit und Qualität einzugehen. Voraussetzung hierfür sind straffe Prozesse und der Abbau unnötiger administrativer Hürden – insbesondere im Hinblick auf heterogene und teils sogar widersprüchliche Auflagen der Bundesländer, des Bundes und der EU. Hierfür müssten folgende Voraussetzungen geschaffen werden:

- Einheitliche Standards auf allen Ebenen ohne landesspezifische oder deutsche "Sonderwege"
- Harmonisierte Datenschutzregeln im Bereich der medizinischen Forschung: Das föderalistisch geprägte System Deutschlands mit insgesamt 17 Datenschutzbehörden führt dazu, dass Landesdatenschutzbeauftragte Datenschutzbestimmungen oftmals unterschiedlich auslegen; daher Einführung eines vereinheitlichten Systems, in dem in Deutschland homogene Datenschutzkonzepte etabliert, einmalig zentral zertifiziert und im Rahmen der Antragstellung einzelner Studien anerkannt werden
- Vereinfachung und Beschleunigung der Zusammenarbeit von Universitätskliniken und Sponsoren (z. B. breite Anwendung von Mustervertragsklauseln)
- Bessere personelle Ausstattung der Behörden auf Bundes- und Landesebene, um zügigere Beratungs- und Genehmigungsverfahren zu ermöglichen und um die Expertise für innovative Verfahren, Arzneimittel und Medizinprodukte auszubauen

Rahmenbedingungen für Wagnis- und Innovationskapital verbessern

Zwei deutsche Biotechnologie-Unternehmen zeigen auf eindrucksvolle Weise, dass auch in Deutschland Innovation auf höchstem Niveau stattfindet: BioNTech und CureVac. Ohne das Engagement privater Investoren wären diese Firmen aber nicht so weit gekommen. Für die Mehrzahl der Biotech-Unternehmen in Deutschland ist der Zugang zu Wagniskapital weiterhin eine hohe Hürde. Mit dem im April 2021 gestarteten Zukunftsfonds der Bundesregierung wurde ein erster wichtiger Schritt getan. Ziel des Fonds ist es, Start-ups in der Biotechnologie und anderen Zukunftstechnologien Kapital für großvolumige Finanzierungsrunden bereitzustellen. Der Bund wird für den Zukunftsfonds € 10 Mrd. in die Hand nehmen. Gemeinsam mit privaten und öffentlichen Partnern sollen insgesamt mindestens € 30 Mrd. Wagniskapital mobilisiert werden. Mittel- und langfristig sind jedoch noch mehr Gelder sowie eine größere Bandbreite an Kapitalgebern erforderlich, um das vorhandene innovative Potenzial in Deutschland zu heben und um kompetitiv zu werden.

Zudem könnten Anpassungen der Rahmenbedingungen für Wagniskapital an die Regularien anderer forschungsintensiver Länder sowie eine Weiterentwicklung der steuerlichen Forschungsförderung (inklusive Entbürokratisierung dieses Instruments) die Innovationskraft in Deutschland fördern.

Die Vernetzung und Kooperation aller Stakeholder des Gesundheitssystems stärken

In der Pandemie wurden und werden in einem nie da gewesenen Tempo in Deutschland und weltweit diagnostische Tests sowie Impfstoffe und Therapien gegen Covid-19 entwickelt. Das gelingt, indem Pharma- und Biotech-Unternehmen schnell und unkompliziert miteinander sowie mit universitären und außeruniversitären Forschungseinrichtungen, Start-ups, Medizintechnik- und Diagnostikfirmen sowie Behörden und Politik auch über Landesgrenzen hinweg zusammenwirken. So stammt beispielsweise der erste in der EU zugelassene Impfstoff gegen SARS-CoV-2 aus der Zusammenarbeit des deutschen Biotech-Unternehmens BioNTech mit dem US-Pharma-Unternehmen Pfizer, wobei Behörden und Politik eine schnelle Zulassung im "Rolling Review"-Verfahren sowie eine zügige Produktion und Anwendung ermöglichten. Dieser kooperative Spirit sollte auch post-pandemisch aufrechterhalten werden: zum Wohle der Patient*innen, der Gesellschaft und des Standorts Deutschland.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADC	Antibody-Drug Conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)	GMP	Good Manufacturing Practice
AE-QOL	Angioedema Quality of Life Questionnaire	GPP	Generalisierte pustulöse Psoriasis
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration	HAE	Hereditäres Angioödem
AMNOG	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes	IgE, IgM	Immunglobulin E, Immunglobulin M
Ang-2	Angiopoietin-2	IHK	Industrie- und Handelskammer
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products (Arzneimittel für neuartige Therapien)	IL	Interleukin
aTTP	Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura)	JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
BCMA	B-Cell Maturation Antigen	LDL	Low-Density Lipoprotein
BiTE	Bispecific T-Cell Engager	LR-MDS	Low-Risk Myelodysplastic Syndrome (Niedrigrisiko-myelodysplastisches Syndrom)
CAGR	Compound Annual Growth Rate (durchschnittliche jährliche Wachstumsrate)	MDS	Myelodysplastisches Syndrom
CAR	Chimeric Antigen Receptor (chimärer Antigenrezeptor)	MERS	Middle East Respiratory Syndrome
CAR-T	CAR-T-Zelltherapie	MM	Multipler Myelom
CD	Cluster of Differentiation	mRNA	Messenger-RNA (Messenger Ribonucleic Acid)
CEPI	Coalition for Epidemic Preparedness Innovations	PASI	Psoriasis Area and Severity Index
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide	PCR	Polymerase Chain Reaction
CHMP	Committee for Human Medicinal Products (Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA)	PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9)
CHO	Chinese Hamster Ovary	PEG	Polyethylenglykol
COVAX	Covid-19 Vaccines Global Access	PIP	Paediatric Investigation Plan
Covid-19	Coronavirus Disease 2019	PKV	Private Krankenversicherung
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4	RANKL	Receptor Activator of NFκB Ligand
DDD	Defined Daily Doses	RSV	Respiratorisches Syncytialvirus
DNA	Desoxyribonukleinsäure	SARS	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom
DOAKs	Direkte orale Antikoagulantien	SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus 2)
EMA	European Medicines Agency	SGB	Sozialgesetzbuch
EoE	Eosinophile Ösophagitis	SLAM-F7	Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7
EPAR	European Public Assessment Report	SLE	Systemischer Lupus erythematoses
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	SMAC	Sortase-Mediated Antibody Conjugation
Fc	Fragment Crystallizable	SPC	Supplementary Protection Certificate (Patentverlängerung)
FH	Familiäre Hypercholesterinämie	TNF	Tumornekrosefaktor
Gavi	Impfallianz	TPB	Total Pain Burden (Gesamtschmerzlast)
GISAID	Global Initiative on Sharing All Influenza Data	VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung	VTE	Venöse Thromboembolie
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor (Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)	ZNS	Zentralnervensystem

vfa bio gehören derzeit folgende Unternehmen an:

AbbVie
Amgen
Bayer
Biogen
BioNTech
Boehringer Ingelheim
Bristol-Myers Squibb
CureVac
Daiichi Sankyo
Galapagos Biopharma
Gilead Sciences
GlaxoSmithKline
IDT Biologika
Janssen
Lilly Pharma
Medigene
Merck
Miltenyi
Minaris Regenerative Medicine
MSD Sharp & Dohme
Novartis Pharma
Novo Nordisk Pharma
Paion
Pfizer
Rentschler Biopharma
Roche
Sanofi
Swedish Orphan Biovitrum
Takeda Pharma
UCB

Unser besonderer Dank gilt:

Dr. Sabine Sydow und Dr. Siegfried Throm von vfa bio sowie Dr. Karin Holtricher für die konstruktive Zusammenarbeit

Den Mitgliedsfirmen von vfa bio für die Bereitschaft zur intensiven Kooperation

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

Die Autoren



Dr. Jürgen Lücke

*Managing Director und Senior Partner
Boston Consulting Group*



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

QUELLEN

Foto Titelseite

Für die Erlaubnis zum Abdruck des auf der Titelseite verwendeten Fotos bedanken sich die Verfasser der Studie beim Rechteinhaber: Foto: DNA strands background: © Fotolia, Fotograf*in: Zffoto #104622650; Foto: Human antibody: © Fotolia, Fotografin: Tatiana Shepeleva #94084192

Verwendete Datenbanken

Analysen und Statistiken des vfa
Bureau van Dijk
EMA (European Medicines Agency)
Evaluate Ltd, EvaluatePharma
IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG
Citeline's Pharmaprojects® | Informa, 2021

Für Nachbestellungen und Nachdruckgenehmigungen wenden Sie sich bitte an BCG unter permissions@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

Sie finden die Boston Consulting Group auch auf Facebook und Twitter

© 2021 Boston Consulting Group. Alle Rechte vorbehalten
6/2021



BOSTON
CONSULTING
GROUP

vfa.
bio

Die forschenden
Pharma-Unternehmen

