

## III MÄRKTE

# Biosimilars – ein neuer Markt rückt in den Fokus

Nach den Lehrjahren werden Biosimilars auch für Investoren interessant. Die Ratiopharm-Übernahme durch Teva zeigt: Konzerne setzen auf Kooperationen und M&A-Deals.

Biosimilars führen derzeit am Kapitalmarkt noch ein Schattendasein. Zwar gibt es bereits 13 Biosimilar-Zulassungen in Europa und eine in den USA, doch werden hiermit noch vergleichsweise geringe Umsätze generiert. Basierend auf den in den vergangenen Jahren gewonnenen Erfahrungen dürfte das neue Marktsegment mit der Regelung des Zulassungsverfahrens in den USA und dem Patentablauf zahlreicher Blockbuster-Biopharmazeutika mit einem geschätzten Marktvolumen von 70 Mrd. US-\$ zunehmend in den Fokus der Investoren rücken.

### Hohe Zulassungsanforderungen

Biosimilars oder auch „follow-on biologics“ sind Nachahmerprodukte biotechnologisch hergestellter Medikamente. Im Gegensatz zu synthetisch hergestellten Generika, die eine identische Kopie des Originalmedikamentes darstellen, sind sie dem Originalmedikament nur ähnlich und können Unterschiede aufweisen. Wegen der Komplexität des Produktionsprozesses besteht bei Biosimilars das Risiko eines unterschiedlichen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils gegenüber dem Referenzpräparat. Immunogenität ist eines der größten Sicherheitsbedenken bei Biosimilars. Sie kann sehr gefährlich sein und lässt sich in Tiermodellen nicht vorhersagen. Da sie bei einigen Biopharmazeutika eher selten auftritt wären große klinische Studien zum Nachweis beziehungsweise Ausschluss erforderlich. In der Praxis hilft man sich daher mit mittelgroßen klinischen Registrierungsstudien und der Patientenbeobachtung nach Zulassung des Medikaments.

### Lehrreiche Erfahrungen in Europa

Europa hat bei Biosimilars eine Vorreiterrolle übernommen. Seit 2004 gibt es Biosi-

## Die Autoren



Dr. Christa Bähr leitet als CEFA/CFA-akkreditierte Fachanalystin das Life Sciences-Team im Equity Research der DZ BANK. Neben der Analyse gelisteter Unternehmen gehört die Beratung institutioneller Investoren zu ihren Aufgaben. Innerhalb der Deutschen Vereinigung für Finanzanalyse und Asset-Management (DVFA) ist sie zusammen mit Dr. Markus Manns die Vorsitzende des DVFA Committee Life Science. Der studierte Mediziner Manns ist Senior Fondsmanager für Life Sciences bei der Union Investment Privatfonds GmbH. Unter anderem verwaltet er derzeit die mehrfach ausgezeichneten UniSector-Fonds Gentech- und Biopharma. Vor seinem Eintritt in die Finanzwelt sammelte Manns Erfahrung in der klinischen Forschung und im Projektmanagement in medizintechnischen Unternehmen.



milar-Guidelines der EMEA. Im Vergleich zu „normalen“ Generika sind die Zulassungsanforderungen aufwendiger und werden von Fall zu Fall für das jeweilige Medikament adaptiert. Vereinfacht gesagt: je komplexer das Molekül desto höher die Anforderungen an die klinischen Studien. Biosimilars, die mit Hilfe von Bakterien-basierten Verfahren hergestellt werden (z. B. Lantus, Epogen, Betaseron) sind einfacher und kostengünstiger herzustellen und die Regulierungsanforderungen sind geringer als bei Biosimilars, die mit Maus- oder Hamsterzell-basierten Verfahren produziert werden. Zur letzten Kategorie gehören alle Antikörper (z.B. Remicade, Avastin, Rituxan, Herceptin). Die in Europa zugelassenen 13 Biosimilars sind überwiegend Bakterien-basierte.

### Gesetz zur Regelung der Zulassung in den USA verabschiedet

Der US-Kongress hat vor Ostern ein Gesetz beschlossen (Biologic Price Competition and Innovation Act), welches die Zulassung von Biosimilars in den USA regelt. Im

nächsten Schritt wird dann die FDA in den kommenden ein bis zwei Jahren die Vorgaben des Gesetzes in ein praktisches Zulassungsverfahren umsetzen. Dabei werden drei Punkte wichtig sein:

- Dauer der Datenexklusivität der Originalhersteller (laut Gesetz zwölf Jahre)
- Anforderung an klinische Daten zur Zulassung
- Möglichkeit der Substituierbarkeit (im Gesetz vorgesehen)

Für einige kleine Peptide, die in den USA als „New Drug Application“ (NDA) und nicht wie es für Biopharmazeutika üblich ist als „Biologic Licence Application“ (BLA) zugelassen wurden, existiert bereits ein Zulassungsverfahren. Das sogenannte 505(b)(2)-Verfahren wurde zur Zulassung des Wachstumshormons Omnitrope von Novartis angewendet. Momenta/Sandoz und Teva haben die Zulassung von generischem Lovenox ebenfalls auf dem 505(b)(2)-Weg beantragt. Vor einigen Wochen reichte Teva in den USA die Zulassungsunterlagen für generisches Neupogen ein. Der Antrag

## Biosimilars – Zulassungen in der EU

Produkt	Unternehmen	Medikamentenklasse*	Zulassung
Omnitrope	Sandoz	hGH	Apr `06
Valtropin/Eutropin	BioPartners	hGH	Apr `06
Binocrit	Sandoz	EPO	Aug `07
Epoetin alpha Hexal	Hexal/Sandoz	EPO	Aug `07
Abseamed	Medice	EPO	Aug `07
Retacrit	Hospira	EPO	Dez `07
Silapo	Stada	EPO	Dez `07
Ratiograstim	Ratiopharm	G-CSF	Sep `08
Biograstim	CT Arzneimittel	G-CSF	Sep `08
Tevagrastim	Teva	G-CSF	Sep `08
Filgrastim Ratiopharm	Ratiopharm	G-CSF	Sep `08
Filgrastim Hexal	Hexal/Sandoz	G-CSF	Feb `09
Zarzio	Sandoz	G-CSF	Feb `09

\* hGH – Human Growth Hormon, EPO – Erythropoetin, G-CSF Granulocyte Colony Stimulating Factor

Quelle: EMEA, DZ BANK

wurde als BLA auf der Basis von fünf klinischen Studien mit insgesamt 680 Patienten eingereicht. Der Umfang der klinischen Studien entspricht dem europäischen Zulassungsantrag.

### 10 Mrd. US-\$ geschätztes Marktvolumen bis 2015

Bis 2015 werden die Patente zahlreicher Biopharmazeutika mit einem Marktvolumen von etwa 70 Mrd. US-\$ auslaufen. Die Federal Trade Commission (FTC) prognostiziert für die USA einen zehn- bis 30%igen Preisabschlag für Biosimilars und eine zehn- bis 30%ige Marktpenetration. Daraus würde sich ein Biosimilar-Marktvolumen von ungefähr 10 Mrd. US-\$ ergeben.

Einer der Gründe für die niedrige Marktdurchdringung von Biosimilars ist die fehlende automatische Substituierbarkeit, da Biosimilars gegenüber dem Originalpräparat nicht identisch oder äquivalent, sondern lediglich ähnlich sind. Für die Hersteller bedeutet dies die Notwendigkeit einer direkten Vermarktung und des Aufbaus einer eigenen Vertriebsorganisation. Die genannten Annahmen zum Preisniveau und zur Marktpenetration decken sich in etwa mit den Erfahrungen in Deutschland, wo zahlreiche Generika-Hersteller Epogen-Biosimilars mit einem Discount von etwa 30% anbieten und damit einen Marktanteil von zirka 50% erzielen.

### Expertise-Aufbau durch Kooperationen und M&A

Mit Biosimilar-Zulassungen in Europa haben Ratiopharm, Sandoz, Stada und Teva

eine Vorreiterrolle übernommen und sich strategisch gut aufgestellt. Für eine erfolgreiche Entwicklung und Vermarktung von Biosimilars sind Produktionskapazitäten, klinische und regulatorische Entwicklungsexpertise sowie Vermarktungs-Know-how wichtig. Diese erlangen viele Marktteilnehmer durch Kooperationen beziehungsweise M&A-Aktivitäten.

Teva und Lonza kooperieren bei der Entwicklung von Biosimilar-Antikörpern in einem Joint Venture. Je Biosimilar sind etwa sieben Jahre Entwicklungsdauer und zirka 80 bis 100 Mio. US-\$ an Entwicklungskosten eingeplant. Dies ist deutlich länger und teurer als die dreijährige Entwicklungszeit für ein „normales“ Generikum mit Kosten von etwa 3 bis 5 Mio. US-\$. Lonza steuert das Produktions-Know-how bei, Teva die regulatorische und Vermarktungsexpertise. Durch den Kauf des Ulmer Generika-Unternehmens Ratiopharm im März 2010 für rund 3,6 Mrd. Euro hat das israelische Generikaunternehmen Teva seine aggressive Expansionsstrategie im weltweiten Generikamarkt fortgesetzt und seine Position in Europa ausgebaut. Mit der Akquisition gewinnt Teva auch die hohe Expertise von Ratiopharm bei Biosimilars. Ratiopharm hat schon frühzeitig auf Biosimilars gesetzt, und mehrere Produkte befinden sich bereits im Markt oder im fortgeschrittenen Entwicklungsstadium.

Sandoz hat 2009 mit Biosimilars 120 Mio. US-\$ umgesetzt und gegenwärtig 25 Biosimilar-Projekte in der Pipeline. Zusammen mit dem US-amerikanischen Biotech-Unternehmen Momenta erwartet Sandoz in den USA die Zulassung von generischem Lovenox. Durch die Integration in Novartis verfügt Sandoz über eine erstklassige Vertriebsstruktur und Marketingexperti-

se. Stada hält einen 16%igen Anteil an der Bioceuticals Arzneimittel AG und vermarktet seit Anfang 2008 ein EPO-Biosimilar in Deutschland. Die europäischen und amerikanischen Vertriebsrechte wurden an Hospira lizenziert. Viele indische (unter anderem Ranbaxy, Dr.Reddys, Biocon, Wockhardt, Lupin) und chinesische Unternehmen (zum Beispiel 3SBio) vermarkten Biosimilars in ihren lokalen Märkten und können dadurch bereits wertvolle klinische Erfahrungen sammeln. Das amerikanische Pharmaunternehmen Merck & Co. setzt auf eine „Biobetter“-Strategie, also die Entwicklung von verbesserten Biosimilars, die dann schließlich als innovative Biopharmazeutika zugelassen und vermarktet werden sollen.

### Sektor wird für Investoren interessanter

Mit der erwarteten Zulassung eines Lovenox-Biosimilars in den USA und der generellen Regelung der Zulassungsvoraussetzungen für Biosimilars in den USA sollte der Sektor weiter an Momentum gewinnen. Nach den ersten „Lehrjahren“ in Europa und Asien dürften Biosimilars für Generika- und Biotech-Unternehmen auch wirtschaftlich interessanter werden. Damit ergeben sich für Investoren interessante Investmentopportunitäten. Dies umso mehr, als nach den zahlreichen Übernahmen mit attraktiven Übernahmeprämien in den vergangenen Jahren (zum Beispiel Sicom durch Teva) auch künftig eine rege M&A-Tätigkeit zu erwarten ist. Biosimilars stehen deshalb auch im Fokus der 3. DVFA Life Science Conference am 8. Juni 2010 in Frankfurt am Main. ■