



Julia Schüler

# Die Biotechnologie- Industrie

Ein Einführungs-, Übersichts-  
und Nachschlagewerk

 Springer Spektrum

Für 2013 stellt EY (2014) auch Angaben zu europäischen Biotech-Firmen bereit, die 2743 Medikamentenkandidaten in präklinischen und klinischen Phasen testeten. Auch hier lag die Verteilung grob bei 50:50. In der Phase III befanden sich 184 Kandidaten, wobei fast jeweils 20 % Firmen aus Großbritannien, Frankreich und der Schweiz beisteuerten. Zusammen mit denjenigen aus Deutschland und Israel (wird bei EY zu Europa gezählt) stellen diese Länder annähernd 60 % der gesamten europäischen Pipeline (nur Biotech-KMU).

Eine Studie des Datendienstes EvaluatePharma (EvaluatePharma 2012b) analysierte zudem ausschließlich die Pipeline der im NASDAQ-Biotechnology-Index (NBI) gelisteten Firmen. Basis der Studie waren rund 100 Biotech- und Spezialpharma-, aber keine größeren Pharma-Firmen. Aus der Analyse der NBI-Firmen wird klar, dass der Anteil der Biologika in deren Pipeline sehr viel größer ist als derjenige der bereits auf dem Markt befindlichen Medikamente, nämlich 42 % (58 % *small molecules*) versus 8 % (92 % *small molecules*). Damit liegt der Biopharmazeutika-Anteil bei diesen Firmen mehr als doppelt so hoch wie bei den Entwicklungsportfolios der PhRMA-Mitglieder (inklusive Pharmakonzerne). Bei den NBI-Gesellschaften wurden für Mai 2012 insgesamt knapp 700 klinische und über 600 präklinische beziehungsweise Forschungsprojekte sowie 34 Medikamenten-Zulassungsanträge gezählt. Die klinischen Projekte teilten sich auf in: 259 Phase I, 285 Phase II und 152 Phase III. Die Studie weist aber auch ausdrücklich darauf hin, dass die Firmen im NASDAQ-Biotechnology-Index nicht nur auf Biologika setzen:

- » Companies that focus primarily on biologics make up only 30 % of the index. It is a common misconception when referring to the biotech sector, that, 'biotech' implies R&D companies working on biologic therapeutics. In practice, most drug companies identified as, 'biotech' actually work on traditional, small molecule approaches to medicine. (EvaluatePharma 2012b)

Auch bei dieser Analyse dominiert die Indikation Krebs:

- » Oncology and immunomodulator drugs dominate the collective pipeline, accounting for nearly 40 % of the over 1500 R&D candidates, pushing CNS and anti-infectives, which top the marketed list, into distant second and third place. This reflects the growing prevalence and earlier detection of cancer as well as an advancing scientific understanding of the mechanisms behind this complex, diverse disease. (EvaluatePharma 2012b)

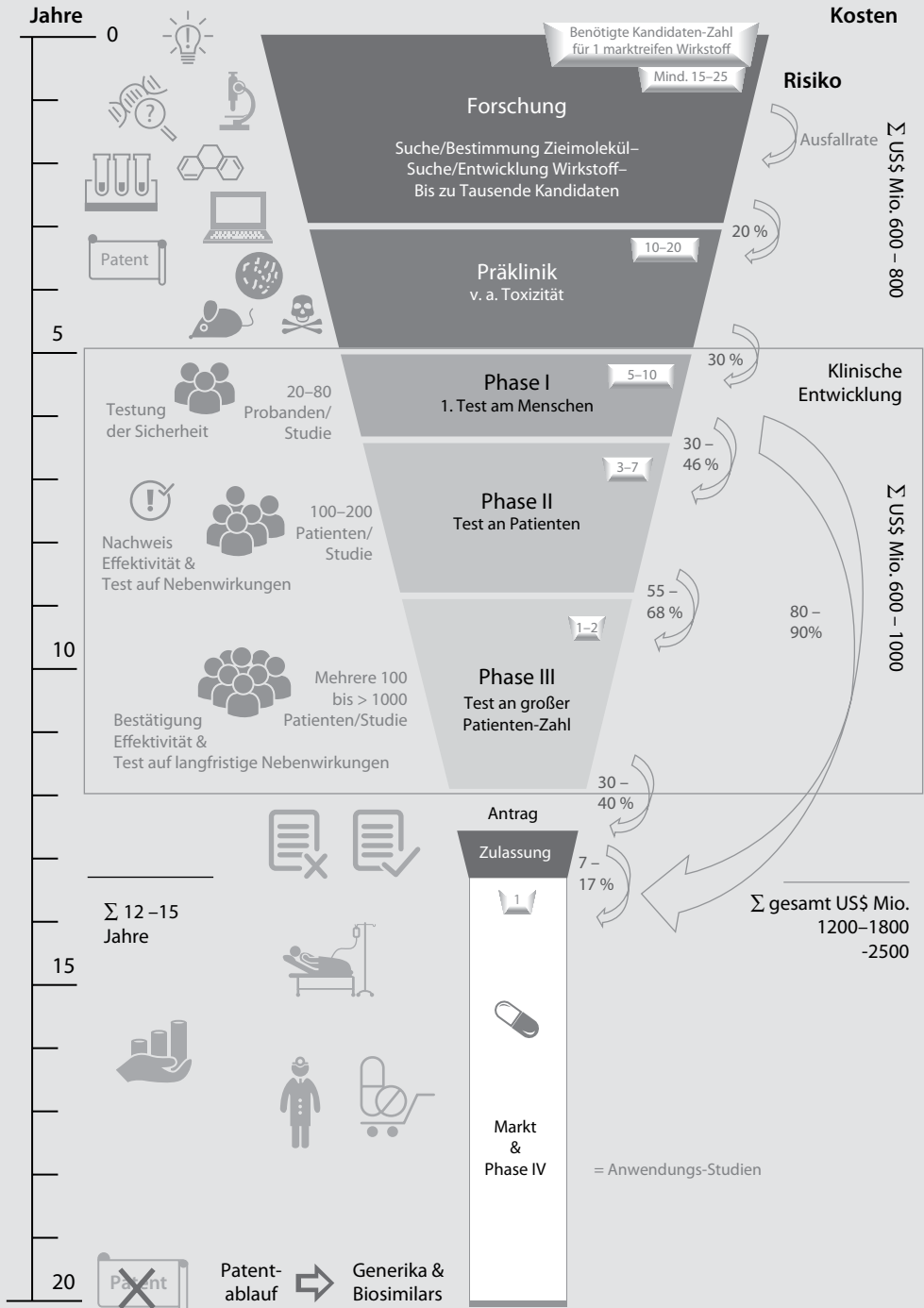
Bei 100 NBI-Firmen bedeuten 152 Phase-III- und 285 Phase-II-Projekte rund 1,5 Projekte in Phase III sowie knapp drei in Phase II pro Unternehmen. In der pivotalen Phase reduzieren sich die Projekte also fast um die Hälfte.

- » Phase II is a critical juncture in development before expensive Phase III trials begin and where many compounds may fail. An example of the large attrition rate can be seen by looking at the NBI pipeline, where the number of Phase III candidates drops by over 47%; however, those late-stage programs are still expected to represent more than \$11 billion in sales by 2018. (EvaluatePharma 2012b)

Der Branchenjargon bezeichnet diesen Rückgang als Ausfallrate oder im Englischen *attrition rate*. Dieses ist eine sehr spezifische Eigenheit der (bio-)pharmazeutischen Industrie, die in anderen Branchen nicht so ausgeprägt auftritt. Den besonderen Herausforderungen bei der Entwicklung von Medikamenten widmet sich daher der nachfolgende Exkurs.

### 3.1.1.3 Exkurs: Medikamenten-Entwicklung ist hochriskant, dauert lange und kostet entsprechend viel

Ein Medikament auf den Markt zu bringen, ist ein sehr langer, risikoreicher und teurer Prozess (▣ Abb. 3.9). Es gibt eigentlich kein anderes Produkt, das derart komplex in der Entwicklung ist, insbesondere wegen umfangreicher Testungen am Menschen sowie einer sehr strengen Marktzulassungsprüfung. Der Prozess teilt sich grob in vier Phasen auf: Forschung, Entwicklung, Zulassung sowie Markteinführung/Vermarktung.



© BioMedServices 2015

**Abb. 3.9** Schritte, um ein neues Medikament auf den Markt zu bringen. Erstellt nach Daten von ICON Clinical Research (Briggs 2011) und Paul et al. (2010) unter Verwendung lizenzfreier Symbole von flaticon. Ergänzend Ausfallraten nach Getz und Kaitin (2015), Hay et al. (2014). Kosten unter Berücksichtigung der Ausfallrate und Kapitalkosten

- Forschung:
  - Bestimmung Zielmolekül (Wirkort/Wirkmechanismus)
  - Wirkstoffsynthese (Chemo- oder Biosynthese) inklusive Substanzoptimierung
- Entwicklung:
  - Präklinik:
    - Tests potenzieller Wirkstoffe im Reagenzglas, an Bakterien, Zell- und Gewebekulturen, isolierten Organen (Wirksamkeit, Toxizität, Pharmakokinetik)
    - Tests am Gesamtorganismus Tier (mindestens zwei bis drei Tierarten)
    - Entwicklung geeigneter Darreichungsformen (Galenik)
    - Wirkstoffherstellung
  - Klinik:
    - Phase I (PI): Verträglichkeitstests mit gesunden Probanden (Aufnahme – Verteilung – Umwandlung – Ausscheidung = *absorption – distribution – metabolism – excretion*, ADME), Ermittlung von Nebenwirkungen und Dosierungen, Wirkstoffherstellung in größeren Mengen
    - Phase II (PII): Wirksamkeitstests an kleinerer Zahl ausgewählter Patienten, Bestätigung der Wirksamkeit (shypothese) = *proof of concept* (POC), weitere Ermittlung von Nebenwirkungen und Bestimmung der optimalen Dosierung
    - Phase III (PIII): Erprobung an vielen Patienten (Wirksamkeit, Verträglichkeit und mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bei vielen unterschiedlichen Patienten), Wirkstoffproduktion für die Einführung
- Zulassung (Zul.):
  - Erstellung und Einreichung eines Zulassungsdossiers auf Basis der Entwicklungsdaten
  - Prüfung der Unterlagen und Marktzulassung oder -Ablehnung durch Zulassungsbehörde
- Markteinführung/Vermarktung:
  - Phase-IV-Studien: nach Bedarf weitere, gezielte klinische Prüfungen
  - Überwachung des Medikamentes in der medizinischen Praxis: Erfassung und Auswertung von Nebenwirkungen (Pharmakovigilanz)
  - Je nach Absatzmarkt Kosten-Nutzen-Berechnungen als Basis für Preisverhandlungen und Erstattungsregulierungen (Erstellung eines weiteren Dossiers)
  - Systematische und nachhaltige Stakeholder-Kommunikation

Bei diesem Prozess spielen folgende Herausforderungen eine große Rolle: die Dauer, das Risiko und die damit verbundenen Kosten, die zusätzlich zu den eigentlichen Forschungs- und Entwicklungsausgaben anfallen. Dazu kommen strenge gesetzliche Regulierungen, die die Markteinführung sowie Vermarktung vergleichsweise »dornig« gestalten.

### Dauer der Medikamenten-Entwicklung

Von der Idee beziehungsweise Konzeption vergehen zwölf bis 15 Jahre, bis ein neues Arzneimittel den Markt erreicht (■ Abb. 3.9). Etwa die ersten fünf Jahre entfallen auf die Forschung und Präklinik, die klinische Prüfung nimmt weitere fünf bis acht Jahre in Anspruch und die Zulassung ein bis zwei Jahre. Dabei variiert die benötigte Zeit in Abhängigkeit von der Indikation für die ein Wirkstoff entwickelt wird (■ Tab. 3.7). Am meisten Zeit ist für Erkrankungen des Nervensystems sowie für Krebs einzuplanen.

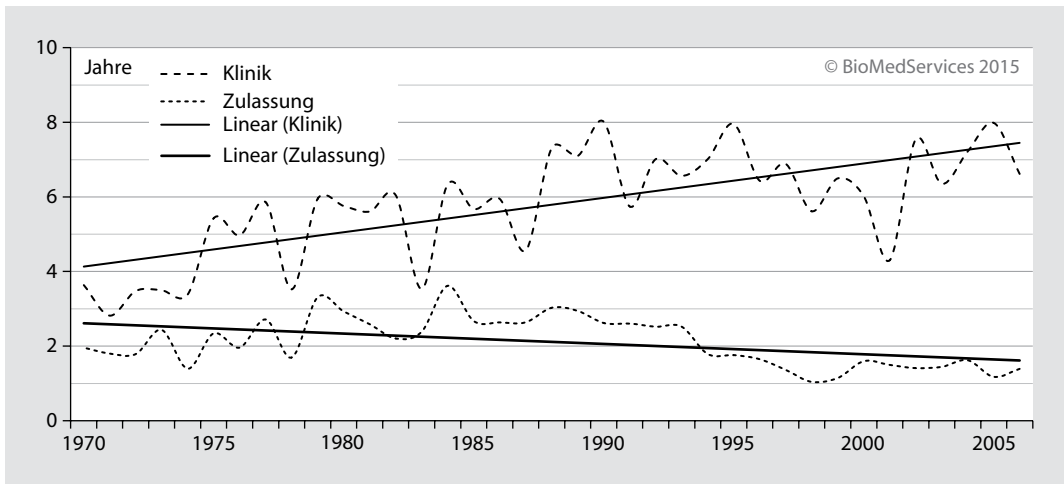
In dem Zeitraum, in dem sich die erste Welle an Biotech-Firmen in den USA gründete, also in den 1970er- und 1980er-Jahren, lag die durchschnittliche Dauer der klinischen Prüfphase noch bei vier bis fünf Jahren (■ Abb. 3.10). Seitdem steigt sie kontinuierlich an, was auf verschiedenen Gründen beruht.

So gibt es noch viel Ineffizienz im operativen Ablauf, ein sehr großer Beitrag kommt allerdings von Problemen beim Rekrutieren von Freiwilligen für die Phase-I-Prüfungen und deren Dabeibleiben. Infolgedessen fällt der Zeitraum für den Einschluss von Patienten oft doppelt so lang aus wie geplant

■ **Tab. 3.7** Durchschnittliche Dauer (Jahre) von klinischer und Zulassungsphase nach Indikation. (Quelle: Mestre-Ferrandiz et al. (2012) nach Kaitin und DiMasi (2011))

Indikation	AIDS	Anästhesie	Infektion	Magen-Darm	Immunkrankheit	Hormonsystem	Herz-Kreislauf	Krebs	ZNS
Klinik	4,6	5,3	5,4	5,8	6,4	6,5	6,5	6,9	8,1
Zulassung	0,5	0,8	1,2	2,4	1	1,2	1,3	0,7	1,9
Gesamt	5,1	6,1	6,6	8,2	7,4	7,7	7,8	7,6	10

Angaben für alle von der FDA zugelassenen NME im Zeitraum von 2005 bis 2009  
ZNS Zentralnervensystem



■ **Abb. 3.10** Veränderung der durchschnittlichen Dauer von klinischer und Zulassungsphase bei der Medikamenten-Entwicklung. Erstellt nach Daten von DiMasi (2008) zu FDA-NME-Zulassungen, keine aktuellen Zahlen vorhanden

(Getz und Kaitin 2015). Dieselben Autoren geben auch eine Erklärung zu den Hintergründen ab:

» It is estimated that one of every 200 people in the United States would need to participate in clinical trials at the present time if the clinical research portfolio were to be successfully completed. The failure of the drug development enterprise since the 1990s to elicit support and commitment from the public and patient communities and to engage them as partners in the clinical research process plays an instrumental role in challenging recruitment and retention effectiveness. National and international public opinion polls show

that public confidence and trust in the clinical research enterprise has eroded during that time period. A more recent public poll conducted by the Kaiser Family Foundation, for example, has shown that the public has a strongly unfavorable view of pharmaceutical and biotechnology companies, with more than one fourth of respondents saying that they do not trust pharmaceutical and biotechnology companies to offer reliable information about drug side effects and safety and nearly half saying that they do not trust research sponsors to inform the public quickly when safety concerns about a drug are discovered. (Getz und Kaitin 2015)

Auch zeigen sich eine erhöhte Komplexität beziehungsweise Anforderungen bei den klinischen Studien. Getz und Kaitin (2015) geben zu der gestiegenen Komplexität folgende Beispiele (jeweils durchschnittliche Zahl in den Jahren 2002 und 2012 aus einem typischen Phase-III-Studienprotokoll):

- Anstieg der Zahl der Studien-Endpunkte von 7 auf 13,
- Anstieg der Zahl der Prozeduren von 106 auf 167,
- Anstieg der Zahl der Patienten-Einschlusskriterien von 31 auf 50,
- Anstieg der Zahl der Studien-Länder von 11 auf 34,
- Anstieg der Zahl der Prüfzentren von 124 auf 196,
- Anstieg der Zahl der Datenpunkte pro Patient von 500.000 auf 929.203.

In der Folge wuchs von 2002 bis 2012 zum Beispiel die Zahl an erforderlichen Prozeduren (z. B. Bluttests, Untersuchungen, Röntgen etc.) pro Studienprotokoll in den klinischen Phasen II und III jeweils um 64 und 57 %. Die gesamte Arbeitsbelastung von Beteiligten in den Prüfzentren stieg um 73 und 56 %.

Die Zulassungsdauer ist dagegen von über zwei Jahren in den 1970er- und 1980er-Jahren auf zurzeit etwa 1,5 Jahre gesunken (■ Abb. 3.10). Wie in ■ Tab. 3.7 zu erkennen, ist diese wiederum abhängig von der Krankheit, auf die ein Medikament zielt. Bei den Angaben handelt es sich aber um Durchschnittswerte, die von einzelnen Ausreißern stark beeinflusst werden können.

Der neue *Breakthrough*-Status der FDA hat zudem dazu geführt, dass sich Zulassungszeiten zum Teil stark verkürzen: Blyncyto, der neue bispesifische Antikörper (Blinatumomab) von Amgen durchlief die FDA-Zulassung in 2,5 Monaten (0,2 Jahre). Ursprünglich von der in Deutschland gegründeten Micromet erforscht und entwickelt, gelangte er 2012 durch eine Firmenübernahme in das Amgen-Portfolio. Die längste Dauer der Zulassungsphase bei Arzneien mit *Breakthrough*-Status betrug jeweils sieben bis acht Monate für Nukleotidanalogen-Wirkstoffe gegen Hepatitis-C-Virus (HCV) (Sovaldi, Harvoni, Viekira Pak). ■ Tabelle 3.8 gibt Beispiele für Medikamente, die

einen *Breakthrough*-Status erhielten, und vergleicht deren Entwicklungszeiten mit derjenigen einer »beschleunigten« FDA-Zulassung (Kyprolis). Die Krebs-Medikamente Kyprolis, Gazyva und Imbruvica durchliefen gar keine Phase III, hier erfüllte jeweils bereits die Phase II die pivotalen Studien. Pivotal steht für zulassungsrelevant. Bei onkologischen Erkrankungen reicht aufgrund des hohen medizinischen Bedarfes oft eine Phase II mit Wirksamkeitsnachweis aus, oder es werden kombinierte Phase-II/III-Studien durchgeführt.

### Risiko bei der Medikamenten-Entwicklung

Die Gesamtwahrscheinlichkeit, ab Phase I für ein neu entwickeltes Medikament die Marktzulassung zu erhalten, liegt bei 10 bis 20 %, ab Forschung/Prälinik bei rund 5 %. Mit anderen Worten: Die Ausfallrate bei der Medikamenten-Entwicklung beträgt 80 bis 90 %! Wiederum mit anderen Worten: Um ein neues Arzneimittel erfolgreich auf den Markt zu bringen, müssen – statistisch gesehen – zehn bis 20 Wirkstoffkandidaten in der Prälinik, fünf bis zehn in der Phase I, drei bis sieben in der Phase II und ein bis zwei in Phase III geprüft werden (■ Abb. 3.9). Selbst in Phase-III-Studien beträgt das Ausfallrisiko noch durchschnittlich 50 %. Und auch während der Zulassungsphase besteht die Möglichkeit einer Ablehnung durch die Behörde, die immerhin bei zehn bis gut 20 % liegen kann.

Die Erfolgs- beziehungsweise Ausfallraten in den einzelnen Abschnitten der klinischen Prüfungen variieren je nach Molekülart (■ Abb. 3.11).

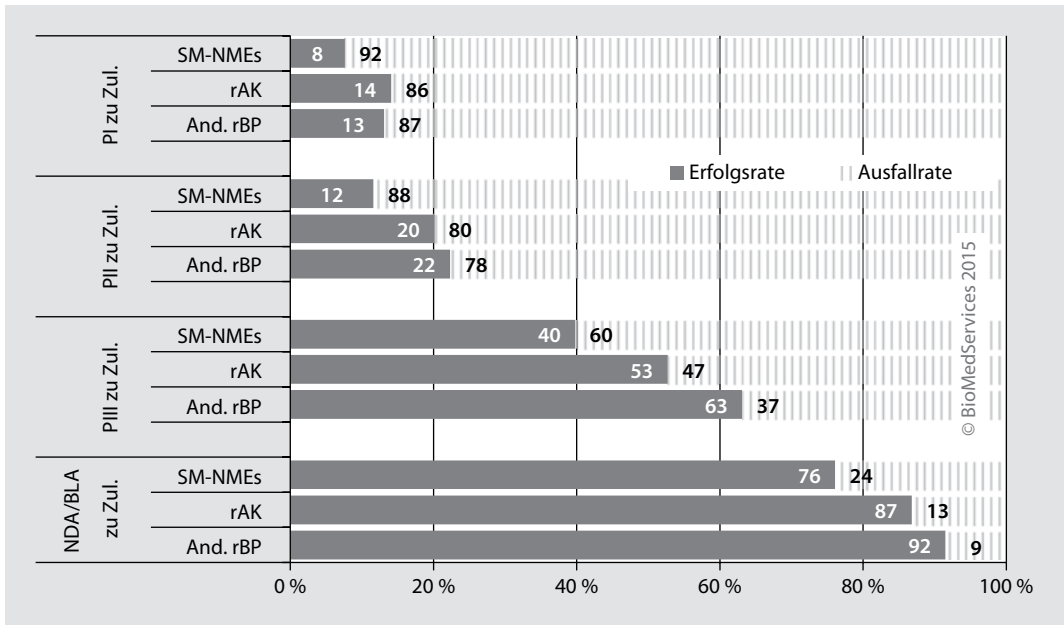
Bei der Gesamtwahrscheinlichkeit bis zum zugelassenen Produkt weisen Biologika höhere Erfolgsraten auf als kleine chemische Moleküle. Zu dieser Erkenntnis kommen Hay et al. (2014) in einer der umfangreichsten Analysen zu Erfolgs-/Ausfallraten für den Zeitraum 2003 bis 2011: 5820 Phasenübergänge in 7372 klinischen Studien von 4451 Wirkstoffen in 417 Indikationen von 835 Firmen. ■ Abbildung 3.12 stellt die jeweiligen Raten dar, die pro Phase ein Weiterkommen oder Ausfallen bewirken und unterscheidet dabei wiederum nach der Molekülart. Die Biologika schneiden erneut besser ab als die konventionellen Arzneimittel.

Die Erfolgsraten unterscheiden sich auch je nach Indikation (■ Abb. 3.13). So ist die Medikamenten-Entwicklung in den Bereichen Onkologie, Herz-

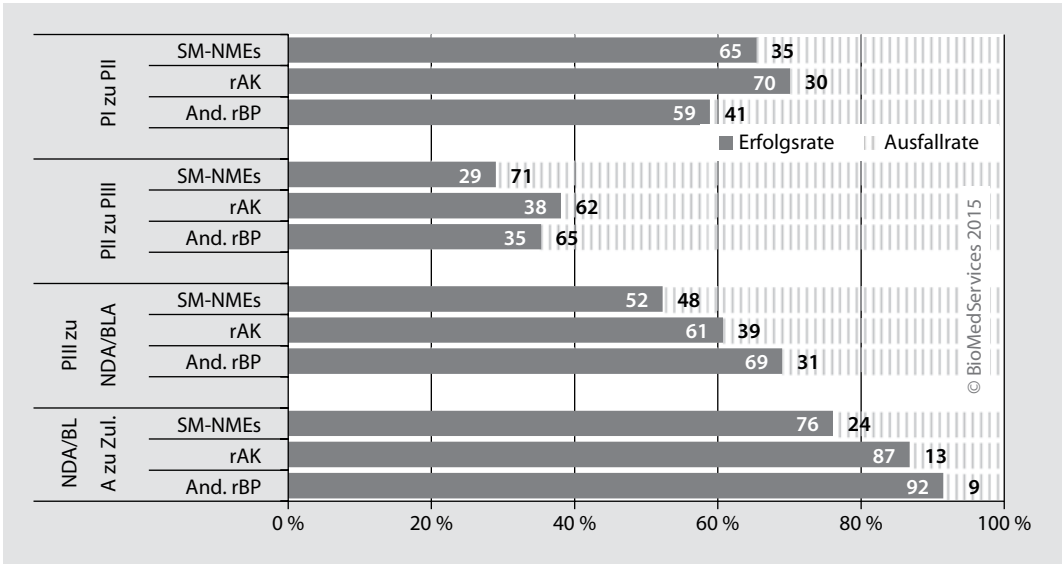
■ **Tab. 3.8** Beschleunigung der Zulassung durch neuen FDA-Breakthrough-Status. (Quelle: BioMedServices (2015) nach Kling (2014))

Arznei (Wirkstoff, Indikation); Entwickler	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Kyprolis (Carfilzomib, Tetraptid, Proteasom-Inhibitor bei Myelom); Proteolix (2009: Onyx; 2011: Amgen)	PI		P II piv.				NDA (AA)	Zul.	
Gazyva (Obinutuzumab, CD20-AK bei Blutkrebs); Biogen & Genentech (2009: Roche)			PI		P II piv				BLA/BTD/ Zul.
Imbruvica (Ibrutinib, SM-Kinase-Inhibitor bei Blutkrebs); Pharmacyclics & Janssen Biotech (zu J&J)					PI		P II piv.		BTD/NDA/ Zul.
Sovaldi (Sofosbuvir, Nukleotidanalogon bei Hepatitis C); Gilead						PIIa		PIII	NDA/BTD/ Zul.

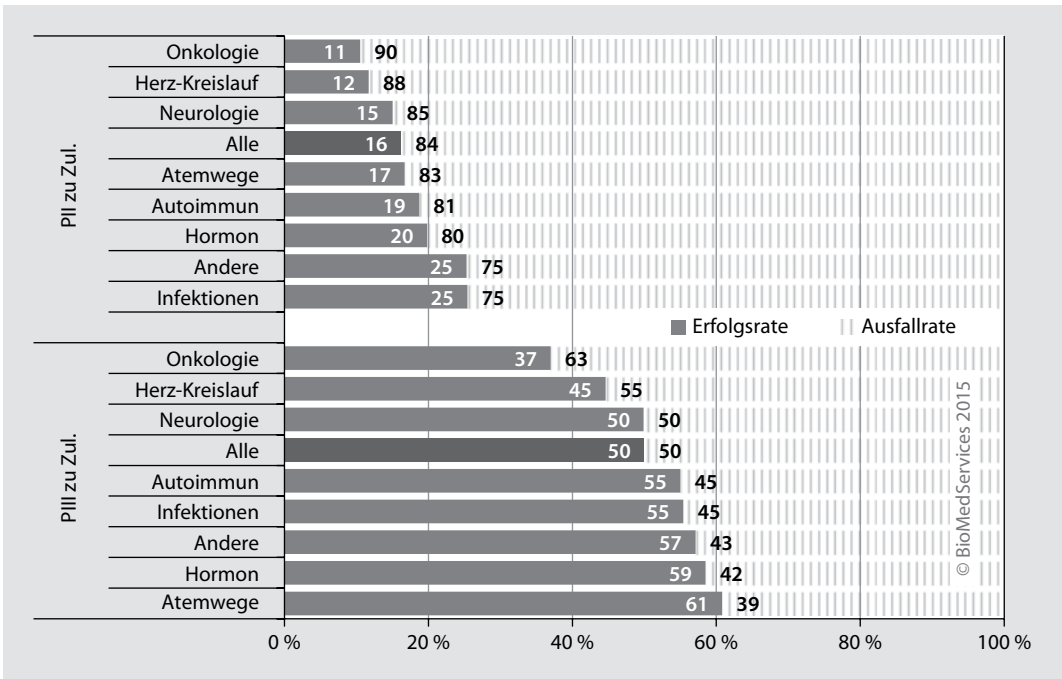
Jahr und Käufer in Klammern, falls der Entwickler übernommen wurde; PI, PII und PIII stehen jeweils für den Start der Phase I, II und III  
 AA accelerated approval, AK Antikörper, BTD Breakthrough Therapy Designation, piv. pivotal, SM small molecule, Zul. Zulassung



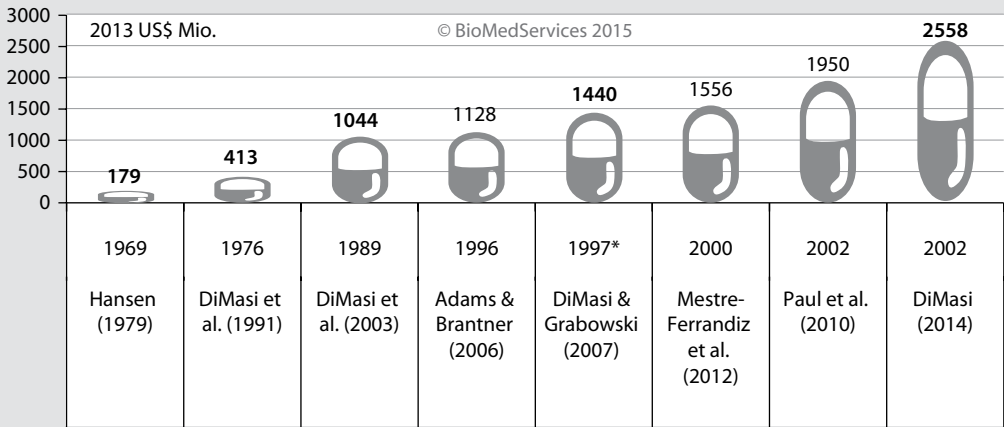
■ **Abb. 3.11** Erfolgsraten bei Klinik und Zulassung, einzelne Phasen bis zur Zulassung nach Wirkstoffart. Erstellt nach Daten von Hay et al. (2014). SM-NMEs small molecule new molecular entities, rAK/rBP rekombinante Antikörper bzw. Biopharmazeutika, NDA/BLA FDA-Antrag auf Zulassung (Zul.)



■ **Abb. 3.12** Erfolgsraten bei Klinik und Zulassung, Phase zu Phase nach Wirkstoffart. Erstellt nach Daten von Hay et al. (2014). SM-NMEs small molecule new molecular entities, rAK/rBP rekombinante Antikörper bzw. Biopharmazeutika, NDA/BLA FDA-Antrag auf Zulassung (Zul.)



■ **Abb. 3.13** Erfolgsraten bei Klinik und Zulassung, nach Indikation für Phase II und III bis zur Zulassung (Zul.). Erstellt nach Daten von Hay et al. (2014)



■ **Abb. 3.14** Kosten für die Entwicklung eines Medikamentes nach verschiedenen Autoren. Erstellt nach Daten von DiMasi (2014), Mestre-Ferrandiz et al. (2012) sowie DiMasi und Grabowski (2007). Auf Basis vom US GDP Implicit Price Deflator an 2013er US\$ angepasst. DiMasi-Angaben mit vergleichbarer Stichprobe und Methodik sind fett hervorgehoben. Jahr (x-Achse) bezieht sich auf die Mitte der Untersuchungsperiode. Symbol von freepik, \*Angaben für Biopharmazeutika

Kreislauf oder Neurologie risikoreicher als diejenige für andere Erkrankungen. In der Phase II erweisen sich Wirkstoffe gegen Infektionen mit einer 25-%igen Rate bis zur Zulassung zu kommen, am erfolgreichsten. Sie erhöht sich in der Phase III auf 55 %. In dieser pivotalen Studie schaffen es dagegen nur 37 % der Mittel gegen Krebserkrankungen bis zur Zulassung. Statistisch gesehen, müssten also drei Kandidaten in einer Phase III geprüft werden, um einen erfolgreich an den Markt bringen zu können.

Die immerhin noch bei 50 % liegende Ausfallwahrscheinlichkeit bei Phase-III-Produkten hat im Zeitraum von 2006 bis 2011 laut Thomson Reuters (2012) dazu geführt, dass 181 Projekte beendet wurden.

Wie später unter den Kosten noch gezeigt, haben die Erfolgs-/Ausfallraten einen sehr großen Einfluss auf die anfallenden Aufwendungen. Je früher also ein nicht Erfolg versprechendes Projekt abgebrochen werden kann, desto größer sind das Einsparpotenzial sowie die möglichen späteren Erfolge, wie Paul et al. (2010) anmerken:

» ... shifting attrition to early stages of clinical development ... [increases] the overall p(TS) [phase transition] in Phase II and III. ... As the pharmaceutical industry transitions from an

era of ‚me-too‘ or ‚slightly me-better‘ drugs to one of highly innovative medicines that result in markedly improved health outcomes, it must ... refocus its resources ... on discovery research and early translational medicine. ... a more complete understanding of human (disease) biology will still be required before many true breakthrough medicines emerge. (Paul et al. 2010)

### Kosten der Medikamenten-Entwicklung

Neben der Dauer der Medikamenten-Entwicklung sind seit den 1970er-Jahren auch deren Kosten stark gestiegen. Angaben hierzu schwanken jedoch wegen abweichenden Berechnungsgrundlagen und -methoden. So beziehen sich die letzten drei Werte in ■ Abb. 3.14 zwar auf einen ähnlichen Analysezeitraum, liegen aber zwischen 1,5 und 2,5 Mrd. US\$. Beträge von größer als 1 oder 2 Mrd. US\$ für die Entwicklung eines zugelassenen Wirkstoffes erscheinen immens.

Hierbei ist wichtig zu verstehen, dass die direkten Kosten für Forschung und Entwicklung einer erfolgreichen Substanz lediglich 15 bis 30 % dieser Gesamtkosten betragen. Der Rest sind einerseits Ausgaben für fehlgeschlagene Entwicklungen. Sie schlagen zu Buche, weil aufgrund der zuvor darge-

stellten Ausfallraten statistisch gesehen ein Projekt eben nicht ausreicht, um einen Wirkstoff erfolgreich zur Zulassung zu führen. Andererseits sind zusätzlich zu den »realen« Kosten Kapitalkosten zu berücksichtigen sowie das ökonomische Theorem des »Zeitwertes des Geldes«.

» Der Zeitwert des Geldes (englisch *time value of money*, *TVM*) ist ein zentraler Bestandteil der Finanzierungs- und Investitionsrechnung sowie der Finanzmathematik und basiert auf der Verzinsung des Geldes und bedeutet, dass Geld, das man heute besitzt, mehr wert ist als Geld, das man in der Zukunft besitzen wird. ... Wenn man heute der Bank einen Betrag Geldes überlässt, wird dieser Betrag in einem Jahr zuzüglich Zinsen zurückgezahlt. Wenn man den gleichen Betrag allerdings erst in einem Jahr erhält, muss man auf die Zinsen verzichten. (Wikipedia, Zeitwert des Geldes)

Wenn ein Unternehmen also heute entscheidet, in die Entwicklung einer Arznei zu investieren, so muss es auf Erträge verzichten, die es erhalten könnte, wenn es den Investitionsbetrag alternativ einer Bank zur Verfügung stellen würde. Volkswirtschaftlich gesehen sind es Opportunitätskosten.

#### Opportunitätskosten

Kosten (auch Alternativ-/ Verzichtskosten oder Schattenpreis) bzw. entgangener Erlös oder Nutzen, die entstehen, wenn vorhandene Möglichkeiten (Opportunitäten) zur Ressourcen-Nutzung nicht wahrgenommen werden.

Diese – wie auch Eigenkapitalkosten – sind keine tatsächlichen Kosten (► Finanzmathematik und Investitionsrechnung im Kurzüberblick), sie werden aber vor allem bei Kostenangaben zu größeren und langwierigen Projekten (z. B. auch im Bauwesen) einkalkuliert.

Die Kosten der Medikamenten-Entwicklung umfassen also Folgendes: die tatsächlich angefallenen (direkten) Kosten plus derjenigen der ausgefallenen Kandidaten, zusammen oft als erwartete Kosten bezeichnet. Sie ermitteln sich entweder über die Erfolgsrate (direkte Kosten/Erfolgsrate) oder über die Zahl notwendiger Kandidaten, um einen zur Zulassung zu bringen (direkte Kosten  $\times$  Kandida-

ten). Dann folgt die »Kapitalisierung«, ein Kostenaufschlag für das genutzte und zeitlich gebundene Kapital.

#### Berechnungen der Tufts University (Boston), veröffentlicht 1991 bis 2014

Das Center for the Study of Drug Development (CSDD) der Tufts University errechnet seit vielen Jahren Zahlen zu den Kosten der Medikamenten-Entwicklung. Im Jahr 1991 veröffentlicht, betragen sie auf Basis von 1987er-US-Dollar im Schnitt 231 Mio. US\$ (vor Steuern, DiMasi et al. 1991). Datenbasis waren 93 neuartige Eigenentwicklungen von zwölf US-Pharma-Firmen, im Zeitraum 1970 bis 1982 erstmals in klinischen Phasen getestet. Die kapitalisierten Kosten basierten auf ausfalladjustierten direkten Kosten von 114 Mio. US\$ (Kapitalzins: 9%, Entwicklungszeit: 12 Jahre). Die Autoren betonten, dass die Kostenangaben zwar in 1987er-US-Dollar beziffert wurden, sie aber nicht eindeutig diesem Jahr zuzuordnen sind.

■ Abbildung 3.14 legt daher die Mitte der Untersuchungsperiode (1976) zugrunde, zeigt die Kosten aber in 2013er-US-Dollar (412 Mio. US\$). Mitautor der Veröffentlichung von 1991 war Hansen, der bereits 1979 die ersten Zahlen präsentierte. Weitere Tufts-Veröffentlichungen folgten 1992, 1995, 2003, 2004, 2005, 2007 (Morgan et al. 2011) jeweils auf ähnlichem Sample und mit gleicher Berechnungsmethodik. Diese beruht auf folgenden Annahmen und Schritten (DiMasi 2014):

- »Since many compounds fail in testing, phase costs must be weighted by the probability of entering the phase (expected costs) to obtain costs per investigational compound; overall clinical approval success rates used to translate cost per investigational compound to cost per approved compound
- Cost of capital is the expected return required by investors to get them to invest in drug development; Capital Asset Pricing Model (CAPM) applied to data on biopharmaceutical firms over relevant period to determine an industry cost of capital; estimate is based on data on stock market returns and debt-equity ratios for a sample of (bio)pharmaceutical firms
- Used as the discount (interest) rate to capitalize R&D expenditures to marketing approval according to the estimated development timeline«

## Finanzmathematik und Investitionsrechnung im Kurzüberblick

### Beispiel Opportunitätskosten: verlorene Mieteinnahmen

»...ein Unternehmen, das ein Gebäude besitzt und folglich keine Miete für Büroräume zahlt. Bedeutet dies, dass die Kosten für die Büroräume gleich null sind? Während die Manager und der Finanzbuchhalter des Unternehmens diese Kosten als null betrachtet hätten, würde ein Ökonom berücksichtigen, dass das Unternehmen durch die Vermietung der Büroräume an ein anderes Unternehmen Mieteinnahmen erzielen könnte. ... Diese verlorenen Mieteinnahmen stellen die Opportunitätskosten der Nutzung der Büroräume dar ... und sollten als Teil der ökonomischen Kosten der Geschäftsaktivitäten berücksichtigt werden« (Pindyck und Rubinfeld 2013).

### Erläuterung Kapitalkosten

»Kapitalkosten ist ein Begriff der Betriebswirtschaftslehre und beschreibt Kosten, die einem Unternehmen dadurch entstehen, dass es sich für Investitionen Fremdkapital oder Eigenkapital beschafft bzw. einsetzt. In der Praxis bewerten Unternehmen ihre Geschäftstätigkeiten oft danach, ob der erwartete Ertrag ausreicht, um die dafür erforderlichen Kapitalkosten zu decken ...« (Wikipedia, Kapitalkosten).

»Fremdkapitalkosten sind die Kosten, die das Unternehmen an ein Kreditinstitut oder einen sonstigen Fremdkapitalgeber bezahlen muss, vor allem also Zinskosten für Kredite oder Anleihen ... Diese Kosten sind in der Regel vertraglich geregelt und bekannt. Ihre Höhe und andere Konditionen (Laufzeit, Tilgung etc.) werden zwischen Kapitalanbieter und Kapitalnutzer auf dem Kapitalmarkt verhandelt« (Wikipedia, Kapitalkosten).

»Bei den Eigenkapitalkosten handelt es sich nicht um tatsächliche Kosten, sondern um die erwartete Verteilung von Unternehmensgewinn an die Eigenkapitalgeber, also etwa die Aktionäre einer Aktiengesellschaft. Sie erwarten einen Anteil vom Ertrag des Unternehmens, der üblicherweise als Kapitalrendite oder -zins bezeichnet wird. Das Eigenkapital wird aus dem Jahresüberschuss des Unternehmens nach Steuern bedient. Da die Höhe der Gewinnverteilung schwankt, beanspruchen die Anleger von Eigenkapital häufig einen Risikoaufschlag gegenüber dem möglichen Zins, einer von ihnen nicht getätigten Investition in festverzinsliche Anlagen (Opportunitätskosten). Zudem können Eigenkapitalkosten im Gegensatz zu Fremdkapitalkosten nicht steuerlich

berücksichtigt werden. Diese Punkte führen dazu, dass Eigenkapitalkosten meist höher angesetzt werden als Fremdkapitalkosten. ... Die Ermittlung der Eigenkapitalkosten [ist] mithilfe des Capital Asset Pricing Model [CAPM] möglich, das alternative Investitionsmöglichkeiten der Eigenkapitalgeber sowie einen unternehmens[oder branchen]-spezifischen Risikofaktor berücksichtigt« (Wikipedia, Kapitalkosten).

»Wenn ein Unternehmen seinen Fremdkapitalgebern keine angemessene Verzinsung bieten kann, ist es nicht überlebensfähig. Daher muss jedes Unternehmen in seiner Geschäftstätigkeit mindestens die Kapitalkosten erwirtschaften. Kann es die erwünschte Eigenkapitalverzinsung nicht erbringen, gilt es auf dem Kapitalmarkt nicht als konkurrenzfähig. Für Anleger bilden die Kapitalkosten damit die risikogerechte Mindestanforderung für die erwartete Rendite« (Wikipedia, Kapitalkosten).

### Formel zur Berechnung von zeitangepassten und kapitalisierten Gesamtkosten bei Großprojekten

Gesamtkosten = heutige (reale) Kosten  $\times (1 + i)^n$ , wobei

- n: betrachtete Zeitperiode in Jahren oder Monaten
- i: Zinsrate der Kapitalkosten (risikogerechter Eigenkapitalzins)

Direkte Kosten pro Phase, adjustiert um die Wahrscheinlichkeit, die Phase zu erreichen, ergeben die erwarteten Kosten pro Kandidat pro Phase (geringer als direkte Kosten). Diese werden dann jeweils über die Entwicklungsdauer mit einem Kapitalzins »kapitalisiert«. Abschließend berücksichtigt die Rechnung die Gesamtwahrscheinlichkeit einer Zulassung, um die Kosten pro erfolgreichem Kandidat zu ermitteln. Die Reihenfolge der Schritte ist im Grunde variabel, wie ■ Tab. 3.9 zeigt.

■ Tabelle 3.10 stellt eine Auswahl der vom Tufts CSDD veröffentlichten Zahlen zu Kosten der Medikamenten-Entwicklung zusammen. Die jüngsten

Zahlen vom November 2014 (DiMasi 2014) beruhen auf folgender Datenbasis:

- Für die Kosten: 106 neue Entwicklungen (NME & NBE) von zehn größeren Firmen, erstmaliger Beginn der klinischen Tests zwischen 1995 und 2007, Kosten erfasst bis 2013.
- Für die Erfolgs-/Ausfallrate: 1442 eigenentwickelte Wirkstoffkandidaten in den Portfolios von 50 Firmen (erfasst auf Basis kommerzieller Datenbanken, veröffentlichter Firmen-Pipelines sowie clinicaltrials.gov), erstmaliger Beginn der klinischen Tests zwischen 1995 und 2007.

■ **Tab. 3.9** Berechnung der Kosten für ein Biopharmazeutikum nach Tufts University. (Quelle: BioMedServices (2015) auf Basis Getz und Kaitin (2015) sowie DiMasi und Grabowski (2007); Beträge können wegen Rundungen inkonsistent erscheinen, Berechnung wie bei Getz und Kaitin (2015))

Kosten (Mio. 2005er-US\$)	Total	Forschung und Präklinik	Klinik	Davon PI	Davon PII	Davon PIII
Direkte (DK)	266	60	166	32	38	96
Eintritt in Phase (E)	–	100 %	–	100 %	84 %	47 %
Erwartete (EK) = DK × E	169	60	109	32	32	45
Dauer bis Zulassung (n in Jahren)	15	10	5 (im Schnitt)	7,3	5,3	2,7
Kostensatz Eigenkapital (Kapitalzins i in %)	–	11,5 %	11,5 %	–	–	–
Kapitalisierte (KK) = $EK \times (1+i)^n$	375	186	189	–	–	–
Gesamterfolg bis Zulassung (G)	–	–	30 %	–	–	–
Klinik-EK ( $EK_K$ ) inkl. Ausfallkosten ( $EK_K \& AK$ ) = $EK_K / G$	–	–	335	–	–	–
Ausfallkosten (AK) = $EK_K \& AK - EK$	166	–	–	–	–	–
Kapitalisierte AK	866	–	–	–	–	–
Total = KK + AK	1241	–	–	–	–	–

■ **Tab. 3.10** Ausgewählte Angaben zu Kosten der Medikamenten-Entwicklung nach Tufts University. (Quelle: BioMedServices (2015) nach Hansen (1979), DiMasi et al. (1991), DiMasi et al. (2003), DiMasi und Grabowski (2007), DiMasi (2014))

Jahr der Veröffentlichung	1979	1991	2003	2007 <sup>a</sup>	2014
Originalwert (in US\$ von)	54 (1976)	231 (1987)	802 (2000)	1241 (2005)	2558 (2013)
In Mio. 2013er-US\$	179	413	1044	1440	2588
x-Fache zu davor/CAGR		1,3 × /7,2 %	1,5 × /8 %	0,4 × /8,4 %	0,8 × /8,7 %
x-Fache zu 1979/CAGR		1,3 × /7,2 %	4,8 × /7,6 %	7,0 × /7,7 %	13,5 × /7,9 %

<sup>a</sup>berechnet für Biopharmazeutika, für klassische Pharmazeutika 1318/1529 Mio. US\$ (2005er/2013er-US\$); 2013er-US\$ nach US GDP Implicit Price Deflator  
CAGR compound annual growth rate

In diesem Sample befanden sich 13 % der Medikamentenkandidaten noch in der Testung, 80 % mussten aufgegeben werden, sodass bisher lediglich 7 % der Wirkstoffe eine FDA-Zulassung erhielten. Die Gesamterfolgsrate ähnelt hier also den bereits vorgestellten Ergebnissen von Hay et al. (2014). Sie weicht stark von den bisherigen Annahmen von Tufts ab, die bei 30 % für Biopharmazeutika und bei 20 % für konventionelle Wirkstoffe lagen. Diese

neue Berechnungsgrundlage sowie gestiegene direkte Kosten erklären den neuen hohen Betrag von 2,5 Mrd. US\$ (DiMasi 2014):

- »Total capitalized cost per approved new compound grew at an 8.5% compound annual rate; out-of-pocket cost per approved new compound grew at a 9.3% annual rate
- Clinical approval success rates have declined significantly

■ **Tab. 3.11** Datenpunkte verschiedener Phasen der Medikamenten-Entwicklung nach dem Office of Health Economics (OHE). (Quelle: BioMedServices (2015) nach Mestre-Ferrandiz et al. (2012); US\$ von 2011, Kapitalzins: 11%, Datenbasis: CMRI (heute Thomson Reuters), 16 globale Pharma-Firmen, 97 Projekte, 1989 bis 2002; PK Präklinik, P Phase, Zul. Zulassung)

	Forschung	PK	PI	P II	PIII	Zulassung bis Launch	Σ
Kosten/Phase (Mio. US\$)	77	6,5	16	54	129	29	311
Erfolgsrate/Phase	100 %	70 %	63 %	31 %	63 %	87 %	7 %
Benötigte Kandidaten/1 Zul.		13,3	9,3	5,9	1,8	1,1	1
Kosten/1 Zul. (Mio. US\$)	77	87	150	317	236	33	899
Phasen-Mitte bis Zul. (Jahre)	9,6	7,2	6,2	4,4	2,1	0,5	
Kapitalisierte Kosten (Mio. US\$)	208	184	284	502	294	35	1506

### Ein neuer Ansatz zur Abschätzung von Kosten der Medikamenten-Entwicklung

»In this study, we present a new estimate for mean R&D costs per NME based on previously unpublished information collected by CMRI [today Thomson Reuters] in confidential surveys. Our fully capitalised R&D cost estimate per new medicine is US\$1.5b in US\$ 2011 prices. Time costs, i.e. cost of capital, represent 33% of total cost. Our new estimate lies within the range of other recently reported estimates. Our overall probability of success estimates for Phase I, Phase II and Phase III are lower than those reported by DiMasi et al. (2003) and Paul et al. (2010). Overall, our study and those by DiMasi et al. (2003) and Paul et al. (2010) report similar development times. For Phase I, our data report the longest development times, but we report slightly shorter times

for Phase III. Phase II development times from the CMRI data fall between those reported by DiMasi et al. (2003) and Paul et al. (2010). Total out-of-pocket costs for Phases I, II and III are very similar in our study and that of Paul et al. (2010) (around US\$230m at 2011 prices) and slightly lower than found by DiMasi et al. (2003). Our out-of-pocket cost estimate lies between the other two estimates for Phase III. For Phase I and Phase II, our estimates are the highest. We also carried out some sensitivity analysis by, among other things, altering our base case assumptions by plus and minus 10% as well as using a 14% cost of capital and a declining staircase cost of capital. Cost of capital and success rates have the greatest impact on the resulting cost estimates.

The approach used in this study to estimate the cost of R&D for a new medicine is different from the approach used by DiMasi et al. (2003) in that we calculate the cost of the hypothetical number of compounds in each interval required to ultimately achieve one successful medicine. ... DiMasi et al. (2003), in comparison, start by calculating the expected cost (the product of mean cost and probability of success) for each phase. Once they capitalise these costs to take into account the cost of capital, they use the overall probability of success (product of the different probabilities of success per phase) to calculate the total cost per successful medicine« (Mestre-Ferrandiz et al. 2012).

- Increases in the cash outlays used to conduct clinical development and higher drug failure rates during clinical testing have contributed most to the estimated increase in R&D costs
- Changes in the time to develop and get new drugs approved and in the cost of capital had modest moderating effects on the increase in total R&D cost«

### Darstellungen des Office of Health Economics (London), 2012

Eine sehr umfangreiche Veröffentlichung stammt vom Office of Health Economics (OHE) in Großbritannien (Mestre-Ferrandiz et al. 2012), die eigene Berechnungen durchführten (■ Tab. 3.11)

Berechnungsmethodik und Ergebnisse unterscheiden sich von denen der Tufts University, wie das OHE anmerkt (► Ein neuer Ansatz zur Abschätzung von Kosten der Medikamenten-Entwicklung).

■ **Tab. 3.12** Datenpunkte verschiedener Phasen der Medikamenten-Entwicklung nach Paul et al. (2010). (Quelle: BioMedServices (2015) nach Paul et al. (2010))

	Target bis Hit	Hit bis Lead	Lead opt.	PK	PI	PII	PIII	Zul. bis Launch	Σ
	1	2,5	10	5	15	40	150	40	264
Erfolgsrate/Phase	80 %	75 %	85 %	69 %	54 %	34 %	70 %	91 %	4 %
Benötigte Kandidaten/1 Zul.	24,3	19,4	14,6	12,4	8,6	4,6	1,6	1,1	1
Kosten/1 Zul. (Mio. US\$)	24	49	146	62	128	185	235	44	873
Dauer bis Zul. (Jahre)	13,5	12	10	9	7,5	5	2,5	1	
Dauer/Phase (Jahre)	1	1,5	2	1	1,5	2,5	2,5	1,5	13,5
Anteil Kosten/NME	3 %	6 %	17 %	7 %	15 %	21 %	27 %	5 %	
Kapitalisierte Kosten (Mio. US\$)	94	166	414	150	273	319	314	48	1778

US\$ von 2007, Kapitalzins: 11 %, Datenbasis: KMR Group & Lilly, 13 globale Pharma-Firmen, 1997 bis 2007; Forschungsphase weiter untergliedert

Hit Möglicher Wirkstoff-Kandidat, Lead: Ausgewählter Wirkstoff-Kandidat, opt. optimization, PK Präklinik, P Phase, Zul. Zulassung

■ **Tab. 3.13** Kapitalisierte NME-Kosten der einzelnen Phasen bei verschiedenen Erfolgsraten. (Quelle: Mestre-Ferandiz et al. 2012)

	Forschung	PK	PI	PII	PIII	Zulassung bis Launch	Σ
Minimale (3 %)	207	420	648	1054	498	46	2874
Mittlere (7 %)	207	184	284	502	294	35	1506
Maximale (13 %)	207	106	164	303	252	34	1066

Mio. US\$ von 2011, Kapitalzins: jeweils 11 %  
PK Präklinik, P Phase

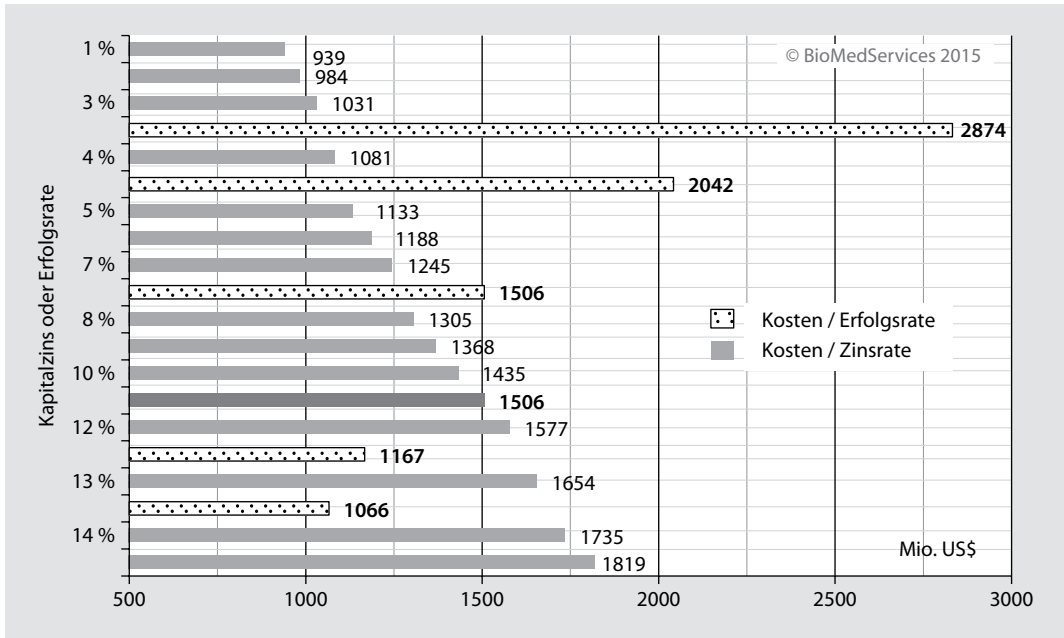
Zudem untersuchte das OHE die Analysen von neun anderen Autoren (u. a. DiMasi et al. 2003). Diejenigen von Adams und Brantner (2006) sowie Paul et al. (2010) liefern weitere interessante Übersichten, die nachfolgend zum Teil dargestellt werden. Wie das OHE verfolgen Paul et al. (2010) den Ansatz der Ausfalladjustierung über die Mindestanzahl benötigter Kandidaten pro Phase, um einen Kandidaten zur Zulassung zu bringen (■ Tab. 3.12).

Im Vergleich zum OHE kommen sie aber zu höheren Gesamtkosten von 1778 Mio. US\$ (1950 Mio. in 2013er-US\$), da die Gesamterfolgsrate niedriger (4 %) und die Entwicklungsdauer länger angesetzt

wurde. Zudem unterscheiden sich die Kosten pro Phase leicht.

### Abhängigkeit von Einflussfaktoren und ihren jeweiligen Ausprägungen

Dies zeigt den wesentlichen Knackpunkt derartiger Berechnungen auf: Je nach der Größe der Variablen in der Kalkulation lassen sich unterschiedlichste Werte ermitteln, wie auch Sensitivitätsanalysen des OHE zeigen (■ Tab. 3.13 und ■ Abb. 3.15). Aber nicht nur angesetzte direkte Kosten, Entwicklungszeit, Erfolgsrate oder Kapitalzins haben Einfluss auf die Gesamtkosten der Medikamenten-Entwicklung.



■ **Abb. 3.15** Einfluss von Erfolgsrate und Kapitalzins auf kapitalisierte NME-Kosten nach dem Office of Health Economics (OHE). Erstellt nach Daten von Mestre-Ferrandiz et al. (2012). Mio. US\$ von 2011. Für Kosten pro Erfolgsrate liegen keine fein abgestuften Daten vor, der Kapitalzins liegt hier jeweils bei 11%. Bei den fein abgestuften Abänderungen zum Kapitalzins liegt die Erfolgsrate jeweils bei 7%

Ausschlaggebend sind vor allem auch die Indikation, die im Endeffekt die Erfolgsrate beeinträchtigt, und zum Teil die Molekülart, der Ursprung der Substanz (Eigenentwicklung versus Einlizenzierung) oder die Firmengröße (Mestre-Ferrandiz et al. 2012).

■ **Einfluss von Erfolgsrate, Kapitalzins und Entwicklungsdauer**

Im Sample des OHE variiert die Erfolgsrate zwischen einem Minimum und einem Maximum von 3 und 13 %. Der Mittelwert liegt bei 7 %. Die maximale Erfolgsrate verringert die kapitalisierten Kosten um 30 %, wohingegen die minimale diese mit plus 90 % fast verdoppelt! Bei Schwankungsbreiten von jeweils plus oder minus 10 % pro Phase zum Mittelwert treten immerhin noch Abweichungen von minus 23 und plus 36 % auf.

Auch DiMasi et al. (1991) führten in ihrer ersten Veröffentlichung bereits Sensitivitätsanalysen durch (■ Tab. 3.14). Im Vergleich zur OHE-Analyse

fielen trotz vergleichbar veränderter Erfolgsrate (~± 10 %) die Effekte der Kostenabweichungen indes noch geringer aus (-8/+ 15 %). In der jüngsten Analyse gibt DiMasi (2014) eine Übersicht zu nominalen und realen Kapitalkosten für die biopharmazeutische Industrie an den verschiedenen Zeitpunkten 1994, 2000, 2005 und 2010: Erstere sanken in diesem Zeitraum von 14,2 auf 11,4 % und Letztere von 11,1 auf 9,4 % bei gleichzeitig gesunkener Inflationsrate (3,1 auf 2 %). Im Schnitt setzen die Tufts-Berechnungen damit aktuell einen realen Kapitalzins von 10,5 % ein. Variationen der Entwicklungszeit haben zwar auch einen, aber geringeren Einfluss auf die Kosten der Medikamenten-Entwicklung. In der OHE-Analyse bewirkt eine rechnerische Verkürzung sowie Erhöhung der Dauer um jeweils 10 % um 13 % gesunkene sowie 6 % gestiegene kapitalisierte Kosten. Zeitliche Verschiebungen fallen allerdings bei den Umsatz-erwartungen oft größer ins Gewicht.

■ **Tab. 3.14** Einfluss von Erfolgsrate und Kapitalzins auf kapitalisierte NME-Kosten nach DiMasi et al. (1991). (Quelle: DiMasi et al. (1991), Mio. US\$ von 1987, Annahme Präklinik 42,6 Monate; in Fettdruck: Kosten aus DiMasi et al. (1991) sowie minimale und maximale Kosten bei veränderter Größe von Erfolgs- und Zinsrate)

Erfolgsrate	Kapitalzins						
		0%	5%	8%	9%	10%	15%
25 %	Präklinik	61	98	131	144	156	247
	Klinik	44	57	66	69	73	93
	<b>Gesamt</b>	<b>105</b>	155	197	213	229	340
23 %	Präklinik	66	107	142	156	170	269
	Klinik	48	62	72	75	79	101
	<b>Gesamt</b>	114	169	214	<b>231</b>	249	370
20 %	Präklinik	76	123	163	179	196	309
	Klinik	55	71	83	86	91	116
	<b>Gesamt</b>	132	194	246	265	287	<b>425</b>

■ **Tab. 3.15** Kapitalisierte NME-Kosten (Mio. US\$) in ausgewählten Indikationen nach Adams und Brantner (2006). (Quelle: BioMedServices (2015) nach Adams und Brantner (2006), 2000er-US\$-Wert = Originalwert)

Bereich	Indikation	2000er-US\$	2014er-US\$	Bereich/Indikation	2000er-US\$	2014er-US\$
Atemwege		1134	1499	Muskel/Skelett	946	1251
	Asthma	740	978	Rheumatoide Arthritis	936	1238
Onkologie		1042	1378	Blut-bezogen	906	1198
	Brustkrebs	610	807	Herz-Kreislauf	887	1173
Neurologie		1016	1343	Haut	677	895
	Alzheimer	903	1194	HIV/AIDS	540	714
				Anti-Parasiten	454	600

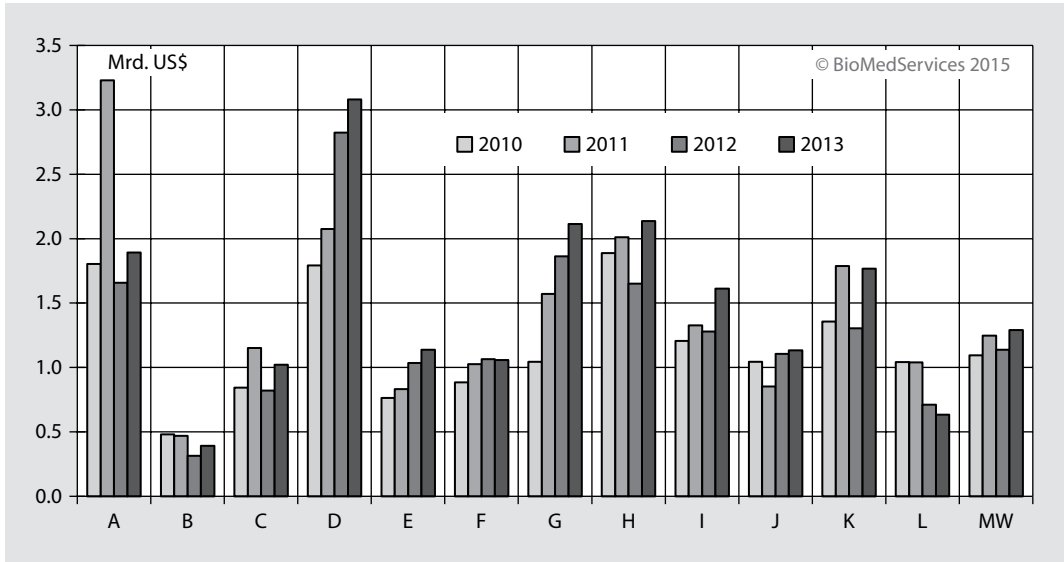
### ■ Einfluss der Indikation

Adams und Brantner (2006) bestimmten die kapitalisierten Kosten für die Entwicklung von Wirkstoffen in verschiedenen Indikationen. Die durchschnittlichen Kosten errechneten sie mit 868 Mio. US\$, wobei die Spanne je nach Indikation bei um die 500 bis über 1000 Mio. reichte, also bei einer Abweichung von fast minus 50 und plus 30 %.

■ Tabelle 3.15 zeigt einige Beispiele dazu.

### Berechnung über FuE-Kosten einzelner Firmen

In jüngster Zeit führten verschiedene Autoren Analysen zu den Kosten der Medikamenten-Entwicklung durch, wobei sie einen anderen Ansatz als die bisher dargestellten wählten. Ausgangspunkt waren nicht die direkten Kosten der einzelnen Phasen, adjustiert um Ausfallraten sowie Kapitalkosten. Vielmehr analysierten sie die von biopharmazeutischen Firmen veröffentlichten Kosten der Forschung und Entwicklung (FuE) und



■ **Abb. 3.16** FuE-Kosten pro Wirkstoff bei ausgewählten (Bio-)Pharma-Firmen, 2010 bis 2013. Erstellt nach Daten von Deloitte (2013). Die Firmen sind in der Grafik mit A bis L anonymisiert (MW: Mittelwert). Durchschnittliche Kosten für 167 Wirkstoffe in später Phase der Entwicklung (Phase III und Zulassung), inklusive Fehlschläge, die Phase III nicht erreichten

teilten diese entweder durch die Zahl der in der Pipeline befindlichen oder diejenige der zugelassenen Wirkstoffkandidaten. Es ist davon auszugehen, dass in den FuE-Kosten diejenigen der Fehlschläge enthalten sind, Kapitalkosten dagegen nicht.

■ **Analyse von Deloitte (2013)**

Das UK Centre for Health Solutions des Prüfungs- und Beratungsunternehmens Deloitte analysiert in Zusammenarbeit mit Thomson Reuters seit 2010 die FuE-Leistungsfähigkeit von zwölf ausgewählten (Bio-)Pharma-Unternehmen (Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck & Co., Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi und Takeda). Unter anderem betrachten sie durchschnittliche Kosten pro Wirkstoff in später Entwicklung (Phase III und Zulassung). Dabei enthalten die Angaben die Kosten für Fehlschläge, die die Phase III nicht erreichten.

■ **Abbildung 3.16** veranschaulicht die jährlichen Kosten von 2010 bis 2013 in anonymisierter Form, einschließlich des Mittelwertes der gesamten Gruppe. Dieser stieg in dem betrachteten Vier-Jahres-Zeitraum um 18 % von 1094 auf 1290 Mio. US\$.

Bei einzelnen Firmen des Samples variieren die durchschnittlichen Kosten pro Wirkstoff allerdings stark: von weniger als die Hälfte (B) bis zu mehr als dem Doppeltem (D), bezogen auf das Mittel über alle vier Jahre (1192 Mio. US\$). Der Betrag von rund 1 Mrd. US\$ pro Wirkstoff-Entwicklung deckt sich mit den von dem OHE ermittelten ausfalladjustierten, aber nicht kapitalisierten Kosten (in 2013er-US\$). Über 2010 bis 2013 gemittelt, entfallen auf die Forschung ein Viertel, auf die Präklinik bis Phase II rund 30 % sowie auf die Phase III und Zulassung 45 % der Kosten.

Schließlich gibt Deloitte an, dass die Fehlschläge in der Medikamenten-Entwicklung die Firmen in den vier Jahren in Summe 243 Mrd. US\$ gekostet haben, also rund 20 Mrd. US\$ pro Firma. Zudem identifizieren sie eine Zunahme der Entwicklungszeit von 13,2 auf 14 Jahre.

■ **Analyse von Forbes (Herper 2013)**

Der *Forbes*-Journalist Herper setzt in seiner Untersuchung auf dem Ansatz von Munos (ehemals Lilly) auf: FuE-Ausgaben einzelner Firmen geteilt durch deren Zahl an erfolgreichen NME-Zulassungen. Munos (2009) ermittelte in einer umfangrei-

### Ausgewählte Erkenntnisse einer Analyse zu Innovationen in der Pharma-Industrie, 1950 bis 2008

»From 1950 to 2008, the US Food and Drug Administration (FDA) approved 1,222 new drugs (new molecular entities (NMEs) or new biologics). However, although the level of investment in pharmaceutical research and development (R&D) has increased dramatically during this period – to US\$50 billion per year at present – the number of new drugs that are approved annually is no greater now than it was 50 years ago. Surprisingly, nothing that companies have done in the past 60 years has affected their rates of new-drug production: whether large or small, focused on small molecules or biologics, operating in the twenty-first century or in the 1950s, companies have produced NMEs at steady rates, usually well below one per year. This characteristic raises questions about the sustainability of the industry's

R&D model, as costs per NME have soared into billions of dollars. It also challenges the rationale for major mergers and acquisitions (M&A), as none has had a detectable effect on new-drug output. At present, there are more than 4,300 companies that are engaged in drug innovation, yet only 261 organizations (6%) have registered at least one NME since 1950. Of these, only 32 (12%) have been in existence for the entire 59-year period. The remaining 229 (88%) organizations have failed, merged, been acquired, or were created by such M&A deals, resulting in substantial turnover in the industry. Of the 261 organizations, only 105 exist today, whereas 137 have disappeared through M&A and 19 were liquidated. 21 companies have produced half of all the NMEs that have been approved since 1950, but half of these

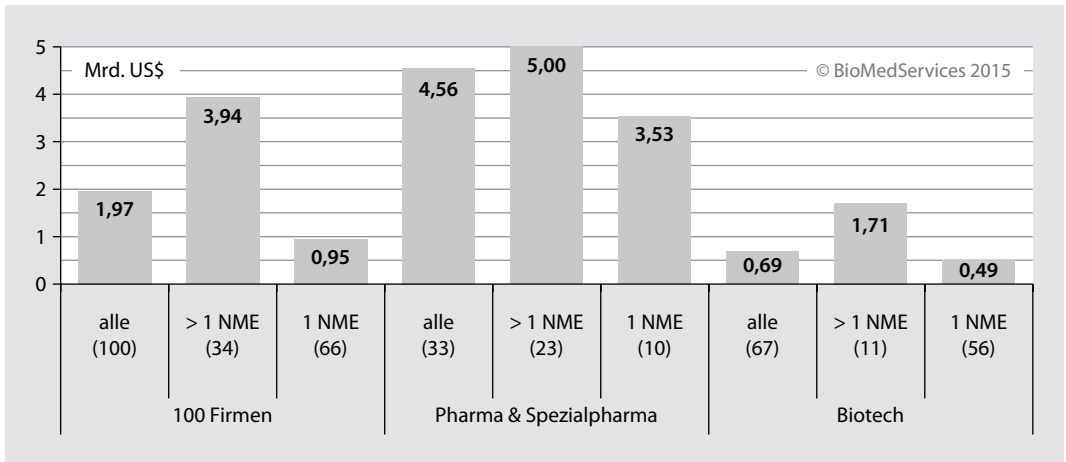
companies no longer exist. Merck has been the most productive firm, with 56 approvals, closely followed by Lilly and Roche, with 51 and 50 approvals, respectively. Given that many large pharmaceutical companies estimate they need to produce an average of 2–3 NMEs per year to meet their growth objectives, the fact that none of them has ever approached this level of output is concerning. The timelines of cumulative NME approvals for the three most productive companies in the industry ... [show] plots [that] are almost straight lines, indicating that these companies have delivered innovation at a constant rate for almost 60 years. The outputs from less productive companies ... show a similar linear pattern, although it is more erratic and with smaller slopes. (Munos 2009).

chen Analyse zur Entwicklung der Pharma-Industrie von 1950 bis 2008, dass diese NMEs in einer konstanten jährlichen Rate erbringt (► Ausgewählte Erkenntnisse einer Analyse zu Innovationen in der Pharma-Industrie, 1950 bis 2008). Auf Basis seines einfachen Rechenansatzes berechnete er NME-Kosten in einer Spanne von rund 500 Mio. bis zu 17,5 Mrd. US\$. Lediglich 27% der untersuchten Firmen hatten Kosten pro NME, die unter der Grenze von 1 Mrd. US\$ lagen.

Herper betrachtete eine Auswahl an 100 Pharma- und Biotech-Firmen. Neben den altbekannten Größen schloss er insbesondere auch solche mit ein, die im Zeitraum von 2001 bis 2012 nur eine NME-Zulassung erhielten. Damit sollten Kosten ohne einkalkulierte Fehlschläge darstellbar sein (hier sind die Fehlschläge dann eher industrieweit über gescheiterte Firmen zu sehen). In dem Zeitraum ließ die FDA 298 NMEs zu, wobei das von Herper gewählte Sample 227 Wirkstoffe abdeckt, also 76%. Bei den FuE-Kosten fokussierte er sich auf einen leicht verschobenen Zeitraum, das heißt,

er nutzte für seine Berechnung diejenigen Ausgaben, die in der Zehn-Jahres-Periode anfielen, die ein Jahr vor der jeweils letzten NME-Zulassung endete. Die Zahlen sind nicht inflationsbereinigt.

Die angefallenen FuE-Kosten pro NME im gesamten Sample von 100 Firmen belaufen sich auf durchschnittlich knapp 2 Mrd. US\$ (■ Abb. 3.17). Unternehmen, die nur einen Wirkstoff bis zur Zulassung brachten (66%), liegen knapp an der 1-Mrd.-US\$-Grenze, wohingegen diejenigen mit mehr als einem NME (34%) im betrachteten Zeitraum auf knapp 4 Mrd. US\$ pro Wirkstoff kommen. Bei den 100 Firmen handelt es sich um 33 Pharma-beziehungsweise Spezialpharma-Firmen, die restlichen 67 sind eher dem Biotech-Sektor zuzuordnen (Einordnung nach der klassischen Unterscheidung, vor allem auch basierend auf Gründungsjahr und Geschäftsmodell). Erstere vereinen rund 60% der NME-Zulassungen auf sich, wobei sie dafür im Schnitt 4,5 Mrd. US\$ pro NME aufwenden mussten. Diejenigen mit nur einer Zulassung kamen immerhin noch auf FuE-Kosten von 3,5 Mrd. US\$,



■ **Abb. 3.17** Gemittelte FuE-Kosten pro NME von 100 ausgewählten (Bio-)Pharma-Firmen, 2001 bis 2012. Eigene Analyse nach Daten von Herper (2013). Summe der Zehn-Jahres-FuE-Kosten pro Firma pro NME, jeweils gemittelt über alle Firmen oder eine bestimmte Subgruppe (Anzahl in Klammern)

also etwa dem 3,5-fachen der gesamten Untergruppe mit nur einem NME. Auf der anderen Seite heißt dies, dass die Biotech-Firmen mit nur einem NME wesentlich weniger Aufwendungen hatten, nämlich im Schnitt lediglich 500 Mio. US\$ für diese eine NME. Der Betrag beruht auf den Kosten von 56 Biotech-Firmen, wobei das Minimum bei 15, das Maximum bei rund 1900 und der Median bei etwa 300 Mio. US\$ lag. Elf Vertreter dieses Sektors realisierten mehr als einen NME, investierten dafür im Schnitt aber 1,7 Mrd. US\$. In der gesamten Biotech-Untergruppe waren 700 Mio. US\$ nötig, um einen Wirkstoff zur Zulassung zu bringen.

Wie bereits erwähnt, ist eine Erklärungsmöglichkeit für die jeweils niedrigeren Werte bei den »Ein-NME-Firmen«, dass das Risiko hier über die ganze Branche verteilt vorliegt. Zudem merkt Herper an, dass Firmen mit sehr niedrigen FuE-Kosten pro NME meist über einen Partner dort hinkommen, der einen Teil der Kosten trägt. Es stellt sich die Frage, inwieweit dieser Rechenansatz (tatsächliche FuE-Kosten geteilt durch Anzahl NMEs) uneingeschränkt valide ist, da der Zeitpunkt der angefallenen Kosten »historisch« gegenüber dem Zeitpunkt der Zulassung ist. Nach den Untersuchungen und Ausführungen von Munos (2009) ermöglicht die Methodik zumindest eine relativ gute Annäherung.

### FuE-Kosten bestimmter Gruppierungen im Verhältnis zu NME-Zulassungen

Ein weiterer Ansatz ist der Vergleich der FuE-Ausgaben aller Pharma- und Biotech-Firmen oder einer bestimmten Subgruppe davon mit den jährlichen NME-Zulassungen der FDA. Hierdurch ergibt sich eine gewisse Unschärfe, da einerseits die Zulassungszahl pro Jahr stark schwankt und von der Performance der FDA abhängt. Zudem sind die NMEs nicht direkt den einzelnen Firmen zugeordnet. Sie werden vielmehr als jährliche Gesamtheit mit den jährlichen summierten Kosten ins Verhältnis gesetzt. Damit wird auch implizit angenommen, dass alle globalen Firmen eine Zulassung bei der FDA beantragen.

#### ■ Analyse von PwC (Arlington 2012)

Das Prüfungs- und Beratungsunternehmen PwC (PricewaterhouseCoopers) legt in seiner Analyse (■ Tab. 3.16) Angaben von EvaluatePharma zugrunde. Im Schnitt liefert diese Betrachtungsweise Kosten pro NME von 3,5 Mrd. US\$, Minimum und Maximum liegen bei 2,2 und 4,9 Mrd. US\$. Schwachstelle dieses Ansatzes ist das Ins-Verhältnis-Setzen von Ausgaben der Industrie global zu den FDA-NME- und Biologika-Zulassungen.

■ **Tab. 3.16** FuE-Kosten pro NME bzw. neuem Biologikum nach PricewaterhouseCoopers (PwC) und EvaluatePharma (EVP), 2002 bis 2013. (Quelle: BioMedServices (2015) nach Arlington (2012) und EvaluatePharma (2014a))

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Ø
FuE (Mrd. US\$) <sup>a</sup>	67	76	85	93	108	120	129	127	129	136	134	137	112
NME und Biologika	26	35	38	28	29	26	31	34	26	35	43	35	32
Kosten/NME <sup>b</sup>	2,7	2,2	2,3	3,4	3,7	4,6	4,2	3,7	4,9	3,8	3,1	3,9	3,5

<sup>a</sup>Firmen weltweit, <sup>b</sup>berechnet über Drei-Jahres-Differenz zwischen Jahr der Kosten und Jahr der FDA-Zulassung

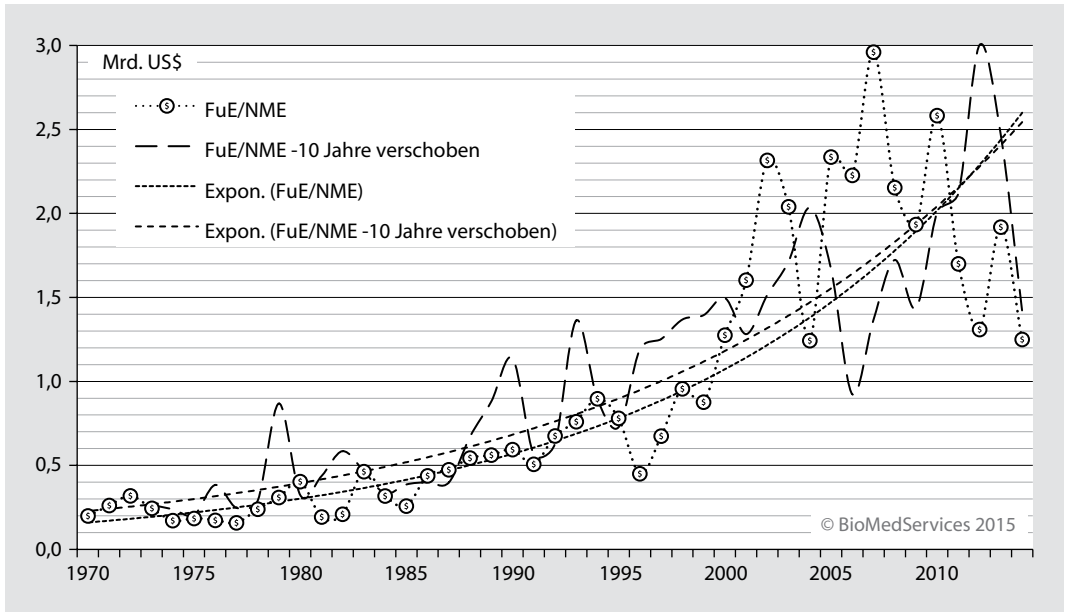
■ **Tab. 3.17** Mitglieder und assoziierte Firmen des US-Verbandes PhRMA (Stand: Juli 2015). (Quelle: PhRMA, zurzeit 30 Mitglieder und knapp 17 *research associations*; in Fettdruck Biotech- und in Kursivschrift Spezial-Pharma-Unternehmen, in Klammern Land des Hauptsitzes)

Vollmitglieder		Assoziierte
AbbVie (US)	EMD Serono $\triangle$ Merck KGaA (D)	ACADIA Pharmaceuticals (US)
Alkermes (IRL)	GlaxoSmithKline (GB)	Arena Pharmaceuticals (US)
Allergan (IRL)	Johnson & Johnson (US)	Avanir Pharmaceuticals (US)
Amgen (US)	Lundbeck (DK)	BioMarin Pharmaceuticals (US)
Astellas Pharma (J)	Merck & Co. (US)	CSL Behring (US)
AstraZeneca (UK)	Novartis (CH)	Ferring Pharmaceuticals (CH)
Bayer (D)	Novo Nordisk (DK)	Grifols (ES)
Biogen (US)	Otsuka (J)	Horizon Pharma (US)
Boehringer Ingelheim (D)	Pfizer (US)	Ipsen Biopharmaceuticals (F)
Bristol-Myers Squibb (US)	Purdue Pharma (US)	Marathon Pharmaceuticals (US)
Celgene (US)	Sanofi (F)	Orexigen Therapeutics (US)
Cubist Pharmaceuticals (US)	Sigma-Tau Pharmaceuticals (US)	Shionogi (J)
Daichi Sankyo (J)	Sunovion Pharmaceuticals (US)	Sucampo Pharmaceuticals (US)
Eisai (J)	Takeda (J)	Theravance (US)
Eli Lilly (US)	The Medicines Company (US)	Vifor Pharma (CH)
		Vivus (US)
		Xoma (US)

■ **Berechnungen auf Basis der FuE-Ausgaben der PhRMA-Mitglieder: *Pharma Innovation Gap***

Sehr oft werden in der Branche Zahlen des US-Pharma-Verbandes PhRMA verwendet. Dieser hat seit Langem die weltweit größten Pharma-Unter-

nehmen als Mitglied (bei ausländischen Konzernen über US-Töchter). Zudem sind bereits einige Biotech-Gesellschaften dort engagiert wie auch einige Spezialpharma-Firmen (■ Tab. 3.17). Insgesamt sind es um die 30 volle Mitglieder.



■ **Abb. 3.18** FuE-Kosten der PhRMA-Mitglieder im Verhältnis zu FDA-NME-Zulassungen. Erstellt nach Daten von FDA (2015d) und PhRMA (2015). Zum Vergleich ist die Berechnung mit einer Verzögerung um zehn Jahre dargestellt (z. B. FuE von 2014/NMEs von 2004). Auswahl der Daten seit den 1970er-Jahren, umgerechnet in US\$ von 2014

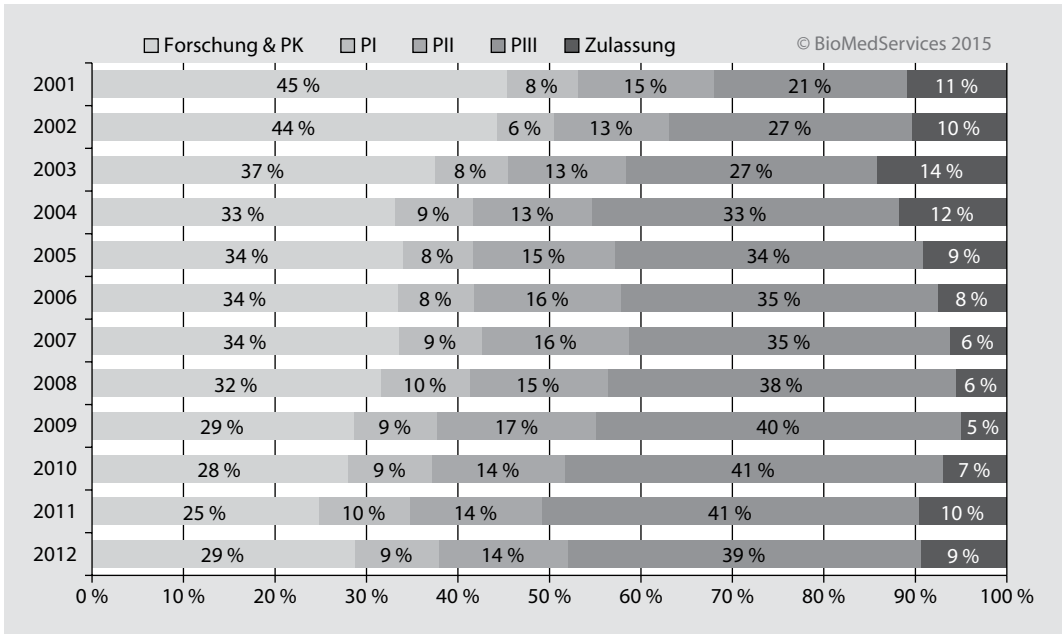
Setzt man ihre FuE-Ausgaben ins Verhältnis mit den von der FDA zugelassenen NMEs ergibt sich aufgrund der konstant gestiegenen Kosten ebenfalls eine Zunahme der FuE-Kosten pro NME (■ Abb. 3.18). Eine Variation um einen Zehn-Jahres-Zeitraum erbringt zwar verschobene Ausschläge, eine Art exponentielle Lineare verläuft jedoch mehr oder weniger identisch. Auch wenn sicher nicht alle NMEs genau von diesen rund 30 Firmen stammen, lässt sich ein aktueller Wert von mindestens rund 2 Mrd. US\$ an FuE-Kosten pro neuer Arznei (inklusive Fehlschläge) berechnen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Herper (■ Abb. 3.17) über alle 100 ausgewählten Pharma- und Biotech-Firmen, denen die NMEs direkt zugeordnet waren.

Die PhRMA-Zahlen – zu finden in den jährlichen PhRMA Industry Profiles – ermöglichen auch die Erstellung einer Übersicht, wie sich die FuE-Kosten auf die einzelnen Phasen der Medikamenten-Entwicklung verteilen, was sich im Laufe der Jahre verändert hat (■ Abb. 3.19).

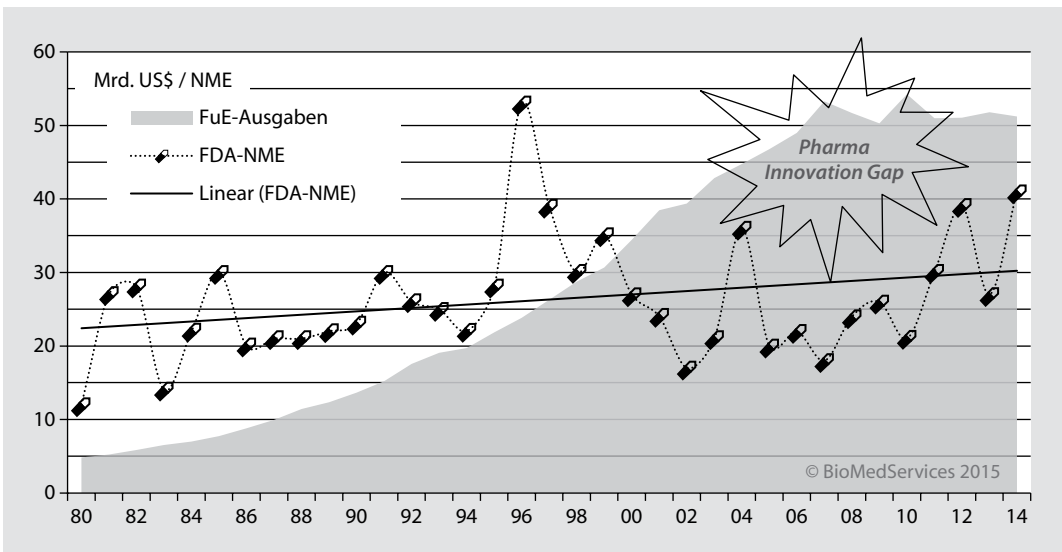
Zum Beispiel fiel der prozentuale Anteil der Forschung und Präklinik von über 40 % am Anfang des neuen Jahrtausends auf aktuell rund 30 %. Bei mehr oder weniger stabiler Verteilung der FuE-Kosten auf die Phasen I und II sowie die Zulassung stieg entsprechend der Phase-III-Anteil auf etwa 40 %.

Eine sehr beliebte Darstellung ist diejenige des direkten Vergleichs der Entwicklung von FuE-Ausgaben und FDA-NME-Zulassungen (■ Abb. 3.20). Die sich auftuende Lücke zwischen immer weiter gestiegenen Ausgaben und geringer gestiegenem Output in Form von NMEs wird im Branchenjargon *Pharma Innovation Gap* genannt. Bereits Munos (2009) beschrieb diesen Trend in seiner Analyse der Produktivität der Pharma-Industrie (► Ausgewählte Erkenntnisse einer Analyse zu Innovationen in der Pharma-Industrie, 1950 bis 2008).

PwC diskutiert in seiner Analyse mögliche Auswege und beschreibt die große Unsicherheit, die dem Entwicklungsprozess gerade am Anfang innewohnt:



■ **Abb. 3.19** Prozentuale Verteilung der FuE-Kosten auf die verschiedenen Phasen der Medikamenten-Entwicklung. Erstellt nach Daten von PhRMA. PK Präklinik, P Phase



■ **Abb. 3.20** FuE-Ausgaben versus FDA-NME-Zulassungen: der *Pharma Innovation Gap*. Erstellt nach Daten von FDA (2015d) und PhRMA (2015). Auswahl der Daten seit den 1980er-Jahren, umgerechnet in US\$ von 2014

» In other words, the company has to decide on a course of action before it has much information to go on – and the stakes are very high. If it makes the wrong choice, it could end up eight or nine years later with a failure that's cost \$1 billion dollars or more. It's therefore essential to focus on understanding a mechanism's role in disease as much as possible before embarking on an expensive development programme. That means investing more in translational medicine for the validation of targets and small, speedy clinical studies designed using sensitive endpoint biomarkers. ... In short, investing more money early on in understanding the molecular basis of a disease and the role a particular mechanism plays reduces the risk of losing a lot more money further down the line. And that research should be rooted in studies of human beings, not other species. Yet, on average, pharma companies spend only 7% of their R&D budgets on target/mechanism selection and validation – a fraction of the sum they spend on clinical trials. (Arlington 2012)

### Direkte Kosten der klinischen Phasen im Vergleich

Betrachtet man jüngste Zahlen zu den direkten Kosten der verschiedenen Phasen der klinischen Entwicklung, so wird deutlich, dass sich der Schwerpunkt der Kosten von der Phase III wegbeugt. Lag dieser bei den retrospektiven Betrachtungen der verschiedenen Autoren und Datenquellen (OHE, PhRMA, Tufts, Paul et al. 2010) noch bei rund 60 bis 70% aller klinischer Kosten, so erbringt die Auswertung der Daten einer aktuellen Studie (Sertkaya et al. 2014) im Schnitt einen Anteil von gut 50% mit einem Minimum und einem Maximum bei 34 und 74%. Die Studie nutzte als Grundlage Daten von Medidata Solutions, einem weltweit tätigen Anbieter von Cloud-Lösungen für die klinische Forschung. ■ Tabelle 3.18 gibt eine Übersicht zu direkten Kosten der einzelnen Phasen der Medikamenten-Entwicklung pro Studie und Indikationsbereich. Sertkaya et al. (2014) bieten zudem noch eine Tabelle, die die Kosten weiter auf einzelne Posten herunterbricht. Der ausgewiesene Gesamtbetrag für die Klinik beziehungsweise in-

klusive Zulassung und Phase-IV-Studien ist als Mindestbetrag anzusehen, da oft pro Phase mehrere Studien durchzuführen sind.

Bei Phase I sind dies bis zu zehn, bei Phase II bis zu vier und bei Phase III bis zu zwei oder mehr. Downing et al. (2014) untersuchten die pivotalen Studien der FDA-NME-Zulassungen der Jahre 2005 bis 2012: 448 Studien waren die Basis für 188 zugelassene neue Wirkstoffe in 206 Indikationen. 74 der Zulassungen (37%) basierten auf einer, 77 (38%) auf zwei und 50 (25%) auf drei oder mehr Phase-III-Studien. Auch von den Phase-IV-Studien können mehrere erforderlich sein, um zum Beispiel in verschiedenen Ländern gültige Erstattungsregularien zu erfüllen. Auf Basis des Mittelwertes können so Kosten für die klinische Prüfung von 130 Mio. US\$ erreicht werden. Unter Addieren der weiteren Aufwendungen ist dann von mindestens 150 Mio. US\$ auszugehen.

Angaben zu Kosten pro Patient beziehungsweise Proband liefert das Beratungsunternehmen Cutting Edge Information, die unter dem Titel *Clinical Development and Trial Operations. Protocol Design and Cost Per Patient Benchmarks* laufend Berichte zu Kostenpunkten pro Patient veröffentlichen. Basierend auf einer Umfrage unter 21 Pharma-, zwölf Biotech und neun Medizintechnik-Firmen sowie 23 sogenannten *clinical research organizations* (CRO) ermittelten sie die in ■ Tab. 3.19 dargestellten Kosten pro Patient pro Phase. Darauf basierend zeigt sie zudem berechnete Kosten pro Studie.

Direkte Kosten bei der Medikamenten-Entwicklung hängen aber nicht nur von der Indikation ab, sie sind auch unterschiedlich je nach Land, in dem die klinischen Studien durchgeführt werden. So beziehen sich die Angaben von Medidata auf die USA. Setzt man diese auf 100%, liegt laut dem Datendienst IMS Health folgende Abstufung der Kosten in anderen Territorien vor: Australien (89%), Westeuropa (79%), Lateinamerika (72%), Asien (68%) und Osteuropa (54%). Für einzelne Länder ist von folgenden Werten auszugehen: Großbritannien (82%), Deutschland (69%), Frankreich (62%), Polen (62%), China (36%), Indien (32%).

Neben Indikation und Studienort bestimmen weitere Faktoren die Effizienz von klinischen Studien und damit letztlich auch deren Kosten:

■ **Tab. 3.18** Direkte Kosten klinischer Phasen der Medikamenten-Entwicklung nach Indikationsbereich. (Quelle: BioMedServices (2015) nach Sertkaya et al. (2014))

Indikation	PI	PII	PIII	Σ Klinik	Zulassung	PIV	Σ
Atemwege	5,2 (13 %)	12,2 (30 %)	23 (57 %)	40,5	2	72,9	115,4
Schmerz, Anästhesie	1,4 (2 %)	17,0 (24 %)	52,9 (57 %)	71,3	2	32,1	105,4
Onkologie	4,5 (12 %)	11,2 (30 %)	22,1 (58 %)	37,8	2	38,9	78,7
Ophthalmologie	5,3 (11 %)	13,8 (28 %)	30,7 (62 %)	49,8	2	17,6	69,4
Blut-bezogen	1,7 (5 %)	19,6 (54 %)	15,0 (41 %)	36,3	2	27,0	65,3
Herz-Kreislauf	2,2 (6 %)	7,0 (20 %)	25,2 (73 %)	34,4	2	27,8	64,2
Endokrines System	1,4 (5 %)	12,1 (40 %)	17,0 (56 %)	30,5	2	26,7	59,2
Magen-Darm	2,4 (7 %)	15,8 (48 %)	14,5 (44 %)	32,7	2	21,8	56,5
Immunmodulation	6,6 (19 %)	16,0 (46 %)	11,9 (34 %)	34,5	2	19,8	56,3
Infektionen	4,2 (10 %)	14,2 (34 %)	22,8 (55 %)	41,2	2	11,0	54,2
Neurologie, Psychiatrie	3,9 (11 %)	13,9 (38 %)	19,2 (52 %)	37,0	2	14,1	53,1
Dermatologie	1,8 (8 %)	8,9 (40 %)	11,5 (52 %)	22,2	2	25,2	49,4
Genital- und Harntrakt	3,1 (9 %)	14,6 (41 %)	17,5 (50 %)	35,2	2	6,8	44,0
Mittelwert	3 (9 %)	14 (35 %)	22 (56 %)	39	2	26	67

Absteigend sortiert nach Gesamtkosten inklusive Phase-IV-Studien (PIV); Kosten pro Studie in Mio. US\$ von 2014, in Klammern Anteil der Phasen I bis III (PI/II/III) an gesamten klinischen Kosten

» The major obstacles to conducting clinical trials ... include: high financial cost, the lengthy time frames, difficulties in recruitment and retention of participants, insufficiencies in the clinical research workforce, drug sponsor-imposed barriers; regulatory and administrative barriers, the disconnect between clinical research and medical care, and barriers related to the globalization of clinical research. (Sertkaya et al. 2014)

Das CSDD der Tufts University liefert zum limitierenden Faktor »Patienten-Rekrutierung« folgende Statistiken:

- 80 % der Studien liegen nicht in ihrem Zeitplan (oft wegen mangelnder Patienten-Rekrutierung);
- 48 % der Studien erreichen nicht die geplante Zahl beim Einschluss von Patienten (11 % schließen keinen einzigen Patienten ein, 37 % zu wenige);

**Tab. 3.19** Direkte Kosten pro Proband/Patient pro Phase der Medikamenten-Entwicklung, 2011. (Quelle: BioMed-Services (2015) nach Daten von McGuire (2013) und CenterWatch (2011) zu Kosten pro Patient, Beträge in 2014er-US\$ umgerechnet mit US GDP Implicit Price Deflator)

		PI	PII	PIII	Σ Klinik	PIV
Alle Indikationen	US\$/Patient	23.415	38.595	50.850	112.859	18.235
	Annahme Patientenzahl/ Studie (in Klammern MW)	20–80 (50)	100–200 (150)	270–1550 <sup>a</sup> (760)	<del>                    </del>	<del>                    </del>
	Kosten/Studie (Mio. US\$) (in Klammern MW)	0,5–1,9 (1,2)	3,9–7,7 (5,8)	13,7–78,8 (38,6)	18–88 (46)	<del>                    </del>
Onkologie	US\$/Patient (Werte von 2013)	45.652	70.397	75.548	191.597	n. v.
	Annahme Patientenzahl/ Studie (in Klammern MW)	10–20 <sup>b</sup> (15)	20–40 <sup>b</sup> (30)	180–634 <sup>a</sup> (397)	<del>                    </del>	<del>                    </del>
	Kosten/Studie (Mio. US\$) (in Klammern MW)	0,5–0,9 (0,7)	1,4–2,8 (2,1)	13,6–47,9 (30)	15–52 (33)	<del>                    </del>
Neurologie		n. v.	28.197	33.768	n. v.	n. v.
Herz-Kreislauf		n. v.	33.700	21.750	n. v.	n. v.
Diabetes		n. v.	8854	12.667	n. v.	n. v.

<sup>a</sup>Angaben nach Downing et al. (2014): Anzahl Patienten in pivotalen Studien der FDA-NME-Zulassungen von 2005 bis 2012, <sup>b</sup>Angaben nach Cancer.net; MW: Mittelwert, n. v.: nicht verfügbar, P: Phase

- 39% der Studien liegen mit der Patienten-Rekrutierung im Plan;
- 13% der Studien übertreffen die ursprünglichen Planungen.

Schwierigkeiten beim Rekrutieren von Patienten führen sogar zum Abbruch und damit Fehlschlägen in der klinischen Entwicklung wie wissenschaftliche Untersuchungen von Kitterman et al. (2012) und Tice et al. (2013) herausfanden. Beide Analysen ermittelten bei Studienabbrüchen in etwa einen Anteil von 30% beruhend auf Rekrutierungsproblemen.

» Studies that do not achieve planned enrollments are unable to support their intended scientific hypotheses, thus reducing their scientific relevance and the efficiency of the entire clinical research enterprise. (Kitterman et al. 2012)

Einen noch höheren Anteil von 40% stellten Karsenda et al. (2014) fest, die sich auf randomisierte Studien fokussierten. Arjona (2014) identifizierte schließlich auf Basis verschiedener Studien, dass von 5900 abgebrochenen Studien 60% auf inadäquate Patienten-Rekrutierung zurückzuführen

ist. Um die Folgekosten bestehender Ineffizienzen möglicherweise zu senken, beurteilten Sertkaya et al. (2014) folgende Maßnahmen nach ihrem Einsparpotenzial:

- Verwendung von elektronischen Gesundheitsdaten (*electronic health records, EHR*)
- Vereinfachte Einschlusskriterien bei Studien
- Vereinfachte Studienprotokolle und weniger Abänderungen
- Reduzierte Überprüfung von Quelldaten (*source data verification, SDV*)
- Breitere Nutzung von Digitalisierung, z. B.: elektronische Datenerfassung
- Ausweichen auf Studienzentren mit geringeren Kosten oder Testung zu Hause
- Beschleunigtes Bewertungsverfahren
- Verbesserung der Effizienz des FDA-Zulassungsprozesses

Am effektivsten sind nach ihrer Ansicht das Ausweichen auf Studienzentren mit geringeren Kosten beziehungsweise Testung zu Hause sowie das verstärkte Verwenden der mobilen Technologien. Folgende Einsparungen sind dadurch möglich:

### Der Preis der Gesundheit

... a Bloomberg analysis performed by DRX (Destination RX), identified a concerning trend that dozens of drugs have more than doubled in price since 2007. While this includes drugs for diabetes, high cholesterol, and neurological diseases, cancer drugs are the most criticized for their prices. Of the 12 cancer drugs approved by the FDA in 2012, 11 cost over \$100,000 and the average cost per month for a cancer drug is \$10,000. ... The standard reaction

to this news is that companies are taking advantage of patients by charging exorbitant prices and raking in the profits. Just last month, a *Scientific American* blog titled, 'The Quest: \$84,000 Miracle Cure Costs Less Than \$150 to Make' reinforced this notion. However, despite these steep prices, pharmaceutical companies only average an 18.4% profit margin according to Yahoo! Finance (for comparison, Apple has averaged a 23% profit margin over the past

5 years). ... Despite all of the focus over pricing, drugs only account for 10% of the \$2.7 trillion health care bill in the U.S. ... Finally, 70% of health care spending is attributed to lifestyle-related diseases, so after all of this discussion, perhaps the most important thing we can do as patients to combat rising prices is to not smoke, eat healthy, and exercise (Van 2014).

- über günstigere Studienzentren 0,8 Mio. US\$ (16%) in Phase I, 4,3 Mio. US\$ (22%) in Phase II und 9,1 Mio. US\$ (17%) in Phase III;
- über Digitalisierung 0,4 Mio. US\$ (8%) in Phase I, 2,4 Mio. US\$ (12%) in Phase II, 6,1 Mio. US\$ (12%) in Phase III sowie 6,7 Mio. US\$ (13%) in Phase IV.

Andere Maßnahmen wie geringere Restriktionen beim Einschluss von Patienten oder reduzierte Verifizierung von Datenquellen ersparen lediglich rund 1% der Studienkosten.

### Zusammenfassende Übersicht zu Kostenaspekten der Medikamenten-Entwicklung

- » Despite three decades of research in this area, no published estimate of the cost of developing a new drug can be considered a gold standard. Existing studies vary in their methods, data sources, samples, and therefore estimates. (Morgan et al. 2011)

Basierend auf der bisherigen Analyse lassen sich folgende Aussagen und Werte zusammenfassen:

- Direkte Kosten für die klinische Testung eines Wirkstoffes liegen im Schnitt bei 40 bis 50 Mio. US\$ (unter der Annahme von jeweils nur einer Studie pro Phase).
- Bei mehreren Studien (i. d. R. zehn Phase I, vier Phase II, zwei Phase III) summieren sie sich auf über 100 Mio. US\$, einschließlich Phase IV können bis zu 150 Mio. US\$ oder mehr nötig sein.

- Grundsätzlich sind sie abhängig von der Indikation, für die ein Wirkstoff getestet wird.
- Das Land, in dem Studien durchgeführt werden, hat ebenfalls Einfluss auf die Kosten.
- Da insgesamt lediglich rund 10% der anfänglich getesteten Wirkstoffe eine Zulassung erhalten (Ausfallrate von bis zu 90% oder mehr, variiert nach Indikation), müssen die direkten Kosten ausfalladjustiert werden: Bei bis zu zehn notwendigen klinischen Kandidaten für eine erfolgreiche Zulassung können die Kosten 1 bis 1,5 Mrd. US\$ erreichen.
- Die Berücksichtigung der Kosten für Forschung, Präklinik und Kapital führt zu den oft zitierten Zahlen von 1,5 bis 2,5 Mrd. US\$.

Die hohen Kosten der Medikamenten-Entwicklung, die wegen des großen Risikos und der langen Dauer entstehen, führen dazu, dass sich innovative Arzneien immer weiter verteuern (► Der Preis der Gesundheit). Es wird daher versucht, an verschiedenen Stellen im Prozess anzusetzen, um die Kosten zu senken. Unter anderem wird von staatlicher Seite stark reglementiert. Da der Anteil der Medikamente an den Gesundheitskosten allerdings lediglich etwa 11% in den USA und 14% in Deutschland beträgt, liegt der Hebel möglicherweise auch in anderen Bereichen der Gesundheitswirtschaft. Denn es bestehen nicht nur Ineffizienzen bei den klinischen Studien der Arzneiwirkstoffe, sondern generell ein immenses Einsparpotenzial im Gesundheitssystem, wie ■ Abb. 3.21 über die Analyse der Ineffizienzen verschiedener Wirtschaftssysteme verdeutlicht.

# Die Biotechnologie-Industrie

Dieses Kompendium zur Biotechnologie-Industrie bietet eine fundierte Einführung und Übersicht zu einer Zukunfts- und Schlüsselbranche. Es informiert über die dahinter stehende Biotechnologie, beleuchtet Entstehung und Rahmenbedingungen der Industrie und stellt umfangreiches sowie aktuelles Zahlenmaterial zum Nachschlagen bereit. Neben der Analyse der US-Biotech-Industrie liegt ein besonderer Fokus auf der Situation in Deutschland.

## Aus dem Inhalt

- Biotechnologie – eine Einführung
- Biotech-Industrie von den Anfängen bis heute
- Anwendende Sektoren und Märkte
- Rahmenbedingungen bei der Entstehung der Biotech-Industrie in Deutschland
- Das Aufkommen einer KMU-geprägten Biotech-Industrie in Deutschland

## Die Zielgruppen

Das Buch ist als Einführungs-, Übersichts- und Nachschlagewerk für alle zu empfehlen, die einen fundierten Einblick in die Biotechnologie-Industrie erhalten möchten, wie z. B. Investoren, branchenfremde Unternehmer, Journalisten, Politiker und andere Interessierte. Für Branchenkenner bietet es eine Zusammenstellung aktueller Trends und Daten.

## Zur Autorin

**Dr. Julia Schüller** studierte Biologie und promovierte in Betriebswirtschaft bereits über ökonomische Aspekte der Biotechnologie. Seit mehr als 20 Jahren analysiert sie die Entwicklung der Biotechnologie-Industrie und war mehrfache Autorin des Deutschen Biotechnologie-Reports von Ernst & Young/EY. Heute arbeitet sie freiberuflich und führt unter anderem den Think-Tank BioMedServices.

ISBN 978-3-662-47159-3

