

MEDIKAMENT TECFIDERA

## Goldene Formel

Als Mittel gegen Multiple Sklerose wird ein altbekannter Wirkstoff entdeckt – und kostet nun das Zwanzigfache. Die Geschichte des Medikaments Tecfidera

VON Matthias Daum;Edda Grabar | 08. August 2013 - 08:00 Uhr

© Brian Snyder/Reuters



Die Pharmafirma Biogen Idec hat ihren Sitz im US-amerikanischen Cambridge.

Das Labor ist eng. Silvio Ballinari muss sich behutsam drehen, um die Schublade zu öffnen. Der Pharmazeut greift nach einem metallenen Lochbrett, einer Gummiwanne und dem Plastiksack voller Gelatine kapseln. Er streift sich blaue Handschuhe über, zupft seinen Mundschutz zurecht. Er ist bereit für die Kunst des Pillendrehens. Nur den Wirkstoff braucht er noch. Dimethylfumarat, ein weißes Pulver.

Die Pillen, die Silvio Ballinari hier im Hinterzimmer seiner Zähringer Apotheke im schweizerischen Bern herstellt, gelten als neue Hoffnung für Menschen, die an multipler Sklerose (MS) leiden. Ballinari darf nur an Schweizer abgeben; ein Dutzend Patienten beziehen die handgefertigten Präparate. Sie schwärmen von wiedergewonnener Lebensqualität. Doch es ist ungewiss, wie lange der Apotheker die Pillen noch verkaufen darf.

Multiple Sklerose ist ein komplexes Leiden. Wie es genau entsteht, weiß niemand – nur dass das Immunsystem beteiligt ist: Es greift die Nerven hüllen in Gehirn und Rückenmark an. Bei den meisten Betroffenen tritt die Krankheit zuerst in Schüben auf und kann in eine chronisch fortschreitende Form übergehen, oft mit bleibenden Behinderungen. In einem von zehn Fällen allerdings verläuft das Leiden von Beginn an chronisch.

Die MS ist nicht heilbar, ihr Verlauf unberechenbar – und sie ist schwer zu behandeln. Die Patienten, in Deutschland sind es etwa 130.000, müssen sich ihre Medikamente meist

spritzen, Nebenwirkungen sind häufig. Präparate zum Schlucken sind zwar erhältlich, aber auch sie können unerwünschte Wirkungen haben.

Mit Dimethylfumarat könnte sich die Situation nun verbessern. Es soll wirksamer und viel verträglicher sein als die gängigen Medikamente. Und auch wenn man die Wirksamkeit von Präparaten gegen MS generell besonders vorsichtig beurteilen muss, weil nicht jede Besserung dauerhaft ist und oft nur auf einen Placeboeffekt zurückgeht: Für die Patienten ist Dimethylfumarat eine große Hoffnung. Zudem ist es billig, im Großhandel kostet ein Gramm knapp zwei Euro. Der Apotheker Ballinari verkauft seine Pillen für 2,80 Franken das Stück, also etwa 2,20 Euro. Im Jahr würde sich das auf rund 1.600 Euro für jeden Patienten summieren.

Doch so preiswert wird es nicht bleiben. Voraussichtlich in diesem Herbst bringt das Pharmaunternehmen Biogen Idec sein MS-Medikament Tecfidera in Europa auf den Markt. In den USA ist es schon seit einigen Monaten erhältlich. Der Wirkstoff: Dimethylfumarat – das Mittel, das Ballinari in seinem Labor zu Pillen verarbeitet. Zwar fehlt noch die Zustimmung der Europäischen Kommission, doch der Ausschuss für Humanarzneimittel bei der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA hat das Medikament schon zur Zulassung empfohlen. Sobald die Europäische Kommission die Entscheidung absegnet, wird es teuer. Die Kosten für eine Jahrestherapie dürften dann wohl zwischen 25.000 und 35.000 Euro liegen. "Das ist unerschämmt", sagt Silvio Ballinari. "Dass Biogen etwas für die Forschung kriegt, ist zwar richtig, sonst forscht niemand mehr. Aber so teuer darf ein Medikament einfach nicht sein." Biogen-Chef George Scangos sagte bei der Markteinführung des Medikaments in den USA gegenüber Bloomberg TV: "Wir bieten eine Leistung für diesen Preis – aber wir wollen maßvoll sein."

**MS-THERAPIE: TECFIDERA**

Das MS-Medikament mit dem neuen Wirkstoff Dimethylfumarat soll von Herbst an in Europa verkauft werden. Angeblich ist es **verträglich und effektiv**.

**DER ARZT**

Mit seiner klinischen Studie hatte der Bochumer Dermatologe **Peter Altmeyer** gezeigt: Dimethylfumarat hilft gegen Schuppenflechte. Als sich dann aber zeigte, dass derselbe Stoff auch bei multipler Sklerose sehr wirksam ist, machten andere das große Geschäft.

Es ist nicht ganz einfach, zu erklären, warum ein Medikament plötzlich etwa 30.000 Euro im Jahr kosten soll, das ein Apotheker im Hinterzimmer für 1.600 Euro herstellen kann. Doch gerade in der MS-Therapie verdienen viele Pharmafirmen auf ähnliche Weise ihr Geld. Die Geschichte des Dimethylfumarats zeigt das besonders anschaulich. Sie beginnt vor 30 Jahren.

Muri, ein Dorf im Schweizer Mittelland, im Jahr 1982. Ein älterer Herr betritt die Klosterapotheke von Hans-Peter Strebel. Der Mann leidet an Schuppenflechte, einer Krankheit, die vor allem die Haut betrifft. Er legt dem Apotheker ein Döschen mit einem weißen Pulver auf die Theke. Ein Naturheiler habe ihm diese Mixtur verschrieben, ob er sie bitte für ihn testen würde? Seit er das Mittel schlucke, gehe es zwar seiner Haut

besser, es plagten ihn aber Magenbeschwerden. Strebel bringt das Pulver zwei ehemaligen Kommilitonen, mit denen er an der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich Pharmakologie studiert hat. In der Mischung finden sie einen Stoff, der sie stützen lässt: Fumarsäure. Eine simple Verbindung, die in jeder Zelle vorkommt und in der Nahrungsmittelindustrie als Säuerungsmittel E297 dient. Nach Wochen des Analysierens sind sich der Apotheker und die ETH-Forscher sicher: Es ist das Dimethylfumarat, ein Fumarsäure-Ester, das dem Kunden des Apothekers gegen die Schuppenflechte hilft .

Die drei Männer gründen eine Firma – die Fumapharm AG. Anfang der neunziger Jahre wollen die Schweizer das Medikament auf den Markt bringen, auch in Deutschland. Deshalb fährt Hans-Peter Strebel nach Bochum zu Peter Altmeyer . Der Dermatologe arbeitet am St. Josef-Hospital der Ruhr-Universität. Es ist nicht das erste Mal, dass er von Fumarsäure hört. Bereits in den fünfziger Jahren hatte der Chemiker Walter Schweckendiek in Selbstversuchen mit Fumarsäure experimentiert, um seine Schuppenflechte zu lindern. Mit Erfolg. Bald pilgerten Betroffene ins süddeutsche Städtchen Laufenburg, wo der Chemiker in einer Apotheke sein Mittelchen verkaufte.

Doch erst als Peter Altmeyer und sein Team eine Studie mit 120 Patienten durchführen, erhärtet sich der Verdacht: Fumarsäure ist hochwirksam. Hans-Peter Strebels Fumapharm erhält für das Medikament die Zulassung.

In Bochum forscht man derweil weiter. "Wir testeten den Wirkstoff bei sämtlichen Krankheiten, die uns in den Sinn kamen. Auch bei Patienten mit MS", erzählt Peter Altmeyer. Bei einem Patienten, der an Schuppenflechte und an MS erkrankt ist, geht die Schubrate zurück . Mit einem Neurologen startet Altmeyer die erste kleine MS-Studie mit 15 Patienten. Bezahlt hat sie Fumapharm. Doch das Klinikum Bochum ist damals kein Fachzentrum für multiple Sklerose, die Deutschen schicken ihre Daten zu Ludwig Kappos , einem Neurologen vom Universitätsspital Basel.

Kappos versucht seit den frühen achtziger Jahren, die multiple Sklerose zu verstehen. "Ich habe Dimethylfumarat relativ zweifelhaft gefunden, und die Bochumer Studie war nicht sehr überzeugend", sagt Kappos. Trotzdem hilft er, eine Phase-II-Studie zu entwerfen. In ihr sollen die Daten überprüft und die geeignete Dosis gefunden werden. Wenn es nicht klappt, denkt sich Kappos, haben wir wenigstens eine eindeutige Antwort.

Als die Studie anläuft, merkt Hans-Peter Strebel, dass seine Firma die Kosten nicht allein stemmen kann. "Schon die ersten klinischen Studien für MS-Medikamente sind sehr teuer", sagt Kappos. Sie liegen im zweistelligen Millionenbereich. Für die gesamte Entwicklung eines neuen Medikaments rechnen Pharmafirmen heute mit Kosten von 900 Millionen bis 1,5 Milliarden Dollar.

Es spricht sich aber herum, dass Dimethylfumarat das Potenzial hat, ein Blockbuster zu werden – eines jener Medikamente, das mehr als eine Milliarde Dollar Umsatz im Jahr generiert. Die Branche wird hellhörig. "Eines Tages stand eine ganze Schar amerikanischer

Pharmamitarbeiter in meinem Büro", sagt Altmeyer. Sie gehören zu Biogen Idec mit Sitz in Boston. Eingefädelt hatte den Kontakt Ludwig Kappos. Doch das Geschäft machen andere: Hans-Peter Strebel und Fumapharm. "Wir haben den Fehler gemacht", sagt Altmeyer, "dass wir keine Patente anmeldeten. Hans-Peter Strebel hat hinter unserem Rücken das Patent angemeldet. Er ist einer der gerissensten Menschen, mit denen ich je zu tun hatte. Ohne uns wäre er nie reich geworden."

Im Mai 2003 reist eine Delegation von Biogen aus Boston nach Zürich und fährt mit dem Taxi nach Muri weiter. Eine Woche später ist der Deal perfekt: Biogen übernimmt die Forschung im Bereich MS, Fumapharm kümmert sich um die Schuppenflechte. Und als drei Jahre später das Dimethylfumarat in einer weiteren Studie mit 2.500 Teilnehmern besser abschneidet als herkömmliche MS-Präparate – Studienleiter ist auch da Ludwig Kappos –, verkauft Strebel seine Firma an Biogen. Für sagenhafte 220 Millionen US-Dollar.

"Das war für Biogen ein Schnäppchen. Die riesige Datenlage, auf die sie zurückgreifen konnten, wäre selbst für eine Firma wie Biogen unbezahlbar", sagt Altmeyer. Bankanalysten erwarten, Biogen werde mit Tecfidera 3,4 Milliarden Dollar im Jahr umsetzen. Da kann es das Unternehmen verkraften, dass es den drei ehemaligen Fumapharm-Aktionären in diesem Frühjahr zusätzlich je 15 Millionen Dollar zahlen musste, als Tecfidera in den USA die Zulassung erhielt. Und noch einmal 761 Millionen Dollar bekamen Strebel und seine Kollegen vom Finanz-Trust Royalty Pharma, der ihnen ihre Umsatzbeteiligungen an Tecfidera abkaufte. So verdienten die drei insgesamt etwa eine Milliarde an einem altbekannten Wirkstoff.

Hans-Peter Strebel mag über seinen Coup nicht mehr sprechen. Das lässt er der *ZEIT* über sein Vorzimmer schriftlich ausrichten. Der Apotheker, 63 Jahre alt, ist heute Privatier. Seine Apotheke in Muri hat er verkauft. Er sitzt im Verwaltungsrat des Eishockeyvereins Zug sowie in Beratergremien am Cern und an der ETH Zürich. So schweigsam war Strebel nicht immer. Noch vor einigen Monaten empfing er die *Neue Zürcher Zeitung* in seiner Luxuswohnung in Luzern und sinnierte über das Leben: Abends, wenn er auf den Vierwaldstätter See starre, denke er daran, dass manche Forscher ein Leben lang nach neuen Medikamenten suchten. Dann stiegen ihm die Tränen in die Augen.

Just zu der Zeit, als Strebel seinen Deal mit Biogen aushandelte, kamen die ersten MS-Kranken zu Silvio Ballinari in die Apotheke und fragten nach Dimethylfumarat. Sie hatten in Internetforen und Fachzeitschriften von den neuen Forschungsergebnissen gelesen. "Wir haben stundenlang mit Neurologen, Patienten und ihren Angehörigen diskutiert", sagt Ballinari. Über die Dosierung und die Verträglichkeit der Pillen. Einige Fachärzte und Kliniken scheuen aber die Zusammenarbeit mit dem Apotheker. Sie stellen keine Rezepte für seine Dimethylfumarat-Pillen aus, sie fürchten die Patentanträge und den Groll von Biogen.

Wie aber kann eine Firma ein Patent für diesen Wirkstoff bekommen? Wo seit den fünfziger Jahren bekannt ist, dass er als Medikament dienen kann?

"Die Frage ist immer: Wäre ich selber drauf gekommen?", sagt der Patentanwalt Sigfried Grimm in der Züricher Kanzlei E. Blum. Für ein Medikament bedeutet das: Es muss einen Nutzen haben, den man noch nicht kennt. Die Anwendung bei MS erfüllt diese Bedingung. Bei Biogen klingt das so: "Das Medikament Tecfidera wurde spezifisch für MS entwickelt, die molekulare Verbindung wurde verbessert, es ist nun für den Magen besser verträglich", sagt Thomas Mayer von Biogen Deutschland. "Apotheker können kein Tecfidera herstellen."

Das aber ist noch nicht die ganze Antwort. Die liegt tief in den Verästelungen des Patentrechts verborgen. Biogen Idec erwarb nicht nur die alten Patente, wodurch es Nachahmerfirmen bis 2019 verwehrt ist, Dimethylfumarat-Präparate gegen Schuppenflechte zu vermarkten. Die Firma gibt an, man habe zudem eigene Patente für die Behandlung der MS in den USA und in Europa angemeldet. Beim Europäischen Patentamt in München sorgt das für Schmunzeln. Zwei der eingereichten Patente seien noch gar nicht formell in Europa beantragt. Für ein weiteres "ist das Schutzrecht äußerst begrenzt", sagt ein Sprecher. Schon 2008 hatte Biogen ein umfassendes Patent beantragt; damals ging eine Flut von Einwendungen gegen diese Anmeldung ein. Schützen lassen kann sich das Unternehmen nun lediglich die Dosierung von 480 Milligramm für die Behandlung der MS, nicht aber den Wirkstoff selbst. Und auch dieser spezielle Schutz ist nicht wirklich sicher. Bis Februar nächsten Jahres lässt sich das Patent noch anfechten.

Offenbar zweifelt Biogen selbst an den Erfolgsaussichten seiner Anmeldung. Anders lässt sich kaum erklären, dass das Unternehmen derzeit zusätzlich um eine weitere Schutzvariante feilscht: den sogenannten Unterlagenschutz. Mit ihm würden die detaillierten Herstellerbeschreibungen des Medikaments bis zu zehn Jahre unter Verschluss gehalten. Wird auch dieser Schutz verwehrt, "dann werden wohl die Stadas und Ratiopharms dieser Erde bereitstehen", heißt es in der deutschen Pharmabranche. Ein niederländisches Unternehmen namens Synthon wartet bereits darauf loszulegen. Dann würde das Medikament, mit dessen Vermarktungsaussichten schon so viel Geld verdient wurde, als Generikum verkauft werden – und damit wohl günstiger als das von Biogen.

Ob Silvio Ballinari, der Schweizer Apotheker, weiter seine Pillen produzieren darf, wenn Tecfidera erst zugelassen ist, weiß er nicht. "Da ich mich ans Gesetz halte, habe ich mich nie mit einem Anwalt unterhalten. Mal sehen, ob Biogen zurückschlägt." Und wenn schon, sagt er sich: "Es ist meine Pflicht, das zu machen."

**COPYRIGHT:** ZEIT ONLINE

**ADRESSE:** <http://www.zeit.de/2013/33/multiple-sklerose-medikament-tecfidera>