

Unternehmensbereich Pharma



12 Gesamtwirtschaftliche Situation	24 Verantwortung	60 Konzernkosten und Sonstiges
14 Wirtschaftliche Entwicklung von Merck	26 Merck-Aktie	61 Risikobericht
15 Ertrags-, Finanz- und Vermögenslage	30 Unternehmensbereich Pharma	64 Prognosebericht
	50 Unternehmensbereich Chemie	64 Ereignisse nach dem Bilanzstichtag

Behandeln und heilen

Ob bei der Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen mit Euthyrox® oder in der Therapie von Hormonerkrankungen mit der einfachen elektronischen Injektionshilfe Easypod®: Merck-Medikamente verbessern die Lebensqualität der Menschen spürbar.



Merck Serono



Merck Serono ist die größte Sparte von Merck. Sie konzentriert sich auf Therapiegebiete mit hohem Spezialisierungsgrad und vertreibt innovative, verschreibungspflichtige Medikamente chemischen und biotechnologischen Ursprungs in 150 Ländern – darunter monoklonale Antikörper und andere therapeutische Proteine.

Wichtigste Therapiegebiete/Produkte

- Onkologie: Erbitux® (solide Tumoren)
- Neurodegenerative Erkrankungen: Rebif® (Multiple Sklerose)
- Autoimmun- und Entzündungskrankheiten: Raptiva® (Schuppenflechte)
- Fruchtbarkeit: Gonal-f®, Pergoveris™, Luveris®, Ovitrelle®, Crinone®, Cetrotide® (unerfüllter Kinderwunsch)
- Endokrinologie: Saizen® (Wachstumshormonstörungen), Serostim® (HIV-bedingter Gewichtsverlust)
- CardioMetabolic Care: Glucophage®-Familie (Typ-2-Diabetes), Concor®-Familie (Herz-Kreislauf-Erkrankungen), Euthyrox® (Schilddrüsenerkrankungen)

Ereignisse 2008

- Umsatzrendite von 8,0% auf 11,9% gestiegen
- Zulassungen von Erbitux® in der EU für die Erstlinientherapie von Kopf-Hals-Tumoren sowie metastasiertem Darmkrebs (KRAS-Wildtyp) und in Japan für die Behandlung von metastasiertem Darmkrebs nach Versagen von Irinotecan
- Grundsteinlegung für die Erweiterung der Produktionsstätte in Corsier-sur-Vevey (Schweiz) zur Herstellung biotechnologischer Therapeutika
- Zulassung von Kuvan® in der EU für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie aufgrund von Phenylketonurie oder BH4-Mangel

12 Gesamtwirtschaftliche Situation	24 Verantwortung	60 Konzernkosten und Sonstiges
14 Wirtschaftliche Entwicklung von Merck	26 Merck-Aktie	61 Risikobericht
15 Ertrags-, Finanz- und Vermögenslage	30 Unternehmensbereich Pharma	64 Prognosebericht
	50 Unternehmensbereich Chemie	64 Ereignisse nach dem Bilanzstichtag

Wachstum mit neuen Therapieoptionen

Die Gesamterlöse von Merck Serono beliefen sich im Jahr 2008 auf 4.987 Mio €, ein Anstieg um 12% im Vergleich zum Vorjahr. Das kontinuierliche Umsatzwachstum basierte hauptsächlich auf den soliden Zuwächsen unserer Hauptprodukte – beispielsweise der biologischen Therapeutika Rebif®, Erbitux® und Gonal-f® – sowie der klassischen Produkte wie Concor® oder Glucophage®. 58% unserer Umsatzerlöse oder 2.677 Mio € erwirtschafteten wir mit biotechnologisch hergestellten Medikamenten. Umsatzstärkstes Präparat war wiederum Rebif®. Die weltweiten Umsatzerlöse dieses Medikaments zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (MS) sind 2008 auf 1.331 Mio € gewachsen – ein Anstieg um 9,3% gegenüber dem Vorjahr.

Die Umsatzerlöse des zielgerichteten Krebstherapeutikums Erbitux® setzten ihren starken zweistelligen Wachstumstrend fort und stiegen 2008 um 20% auf 565 Mio €. Neben der Zulassung von Erbitux® für die Erstlinientherapie von Kopf-Hals-Tumoren und metastasiertem Darmkrebs (KRAS-Wildtyp) in der Europäischen Union konnten wir auch unsere Präsenz im Schlüsselmarkt Japan ausbauen. Mit der dortigen Zulassung des Krebsmedikaments zur Zweit- und Drittlinienbehandlung von metastasiertem Darmkrebs eröffnen sich Ärzten und Patienten neue Therapieoptionen. Darüber hinaus haben wir den Grundstein für die Erweiterung unserer Biotechnologie-Produktion in Corsier-sur-Vevey (Schweiz) gelegt. Die Investitionssumme liegt insgesamt bei rund 300 Mio €. Dieser Ausbau des Standorts erlaubt uns, größere Mengen biotechnologischer Therapeutika herzustellen. Dazu zählen etwa das Krebsmedikament Erbitux® oder Medikamente gegen Autoimmun- und Entzündungskrankheiten.

www.merckserono.com

In Corsier-sur-Vevey haben wir den Grundstein zur Erweiterung unserer Biotechnologie-Produktion gelegt.

Operatives Ergebnis stark gestiegen

Im Vergleich zum vergangenen Jahr erhöhten wir unser Bruttoergebnis um 11% auf 4.191 Mio €. Das Operative Ergebnis stieg um 66% auf 594 Mio €. Mit ein Grund für diesen Anstieg war der Abschluss der Restrukturierungs- und Integrationsmaßnahmen nach der Akquisition der ehemaligen Serono. Darüber hinaus konnten wir 2008 unsere Lizenzerlöse um 25% auf 337 Mio € steigern.

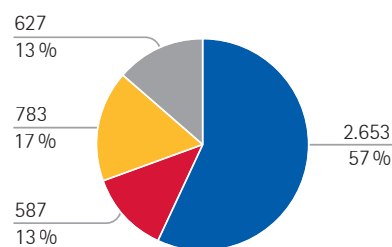
In Europa erhöhten sich die Umsatzerlöse der Sparte Merck Serono um 8,7% auf 2.653 Mio €. Größter Markt war Frankreich mit Umsatzerlösen von 625 Mio € und einem Plus von 7,7%. Die Umsätze in Deutschland wuchsen mit 1,7% nur leicht auf 484 Mio € – stark geprägt von einer restriktiven Gesundheitspolitik. Italien und

Merck Serono | Kennzahlen

in Mio €	2008	2007	Δ in %
Gesamterlöse	4.987	4.458	12
Bruttoergebnis	4.191	3.765	11
F&E	1.074	879	22
Operatives Ergebnis	594	357	66
Sondermaßnahmen	-354	-744	-52
Free Cash Flow (FCF)	554	-6.505	-
FCF vor Akquisitionen und Veräußerungen	559	774	-28
ROS in %	11,9	8,0	-

Merck Serono | Umsatzerlöse nach Regionen

in Mio €



■ Asien, Afrika, Australien
 ■ Nordamerika
 ■ Lateinamerika
 ■ Europa

Die Sparte Merck Serono hat ihre Position auf dem nordamerikanischen Markt gestärkt.

Spanien lagen mit 296 Mio € beziehungsweise 295 Mio € und jeweils 10% Wachstum quasi gleichauf. Starkes Wachstum verzeichneten kleinere Märkte wie die Türkei, Russland und Tschechien mit Zuwächsen von 14%, 48% und 40%.

Mit Umsatzerlösen von 783 Mio € konnten wir unsere Position auch auf dem nordamerikanischen Markt um 7,2% ausbauen. In Lateinamerika erreichten wir ein Plus von 19%. Stark zulegen konnten wir um 33% auf 196 Mio € in unserem größten Markt Brasilien. Venezuela und Kolumbien entwickelten sich mit 26% und 46% ebenfalls erfreulich, während Mexiko – aufgrund einer Überbevorratung der Großhändler – 8,5% verlor. In der Region Asien, Afrika und Australien stiegen die Umsatzerlöse um 20%, vor allem durch den Erfolg in China mit 114 Mio € und einem Zuwachs von 84%, Japan mit 30 Mio € und einem Zuwachs von 64% sowie guten Zuwächsen in einigen kleineren Märkten wie Saudi-Arabien und Algerien.

Die Umsatzrendite (ROS) im Jahr 2008 betrug 11,9%. Der nominale Free Cash Flow lag bei 554 Mio € und damit deutlich über dem von 2007, als wir Serono gekauft hatten. Mit der Beendigung eines Forderungsverkaufsprogramms in Italien ging 2008 hingegen der um Akquisitionen und Veräußerungen bereinigte Free Cash Flow um 28% auf 559 Mio € zurück (Details siehe Seite 99).

Therapiegebiete

	Forschung	Entwicklung	Vermarktung
Onkologie	■	■	■
Neurodegenerative Erkrankungen	■	■	■
Autoimmun- und Entzündungserkrankungen	■	■	■
Fruchtbarkeit	■	■	■
Endokrinologie		■	■
CardioMetabolic Care und sonstige Produkte			■

Onkologie

In der Therapie von Kopf-, Hals- und Lungenkrebs zeigt Erbitux® neue medizinische Perspektiven auf.

Mit seinem zielgerichteten Krebsmedikament Erbitux® (Cetuximab) hat Merck Serono nicht nur die Optionen zur Behandlung von Darmkrebspatienten deutlich erweitert, sondern zeigt auch neue medizinische Perspektiven in der Therapie von Kopf- und Halskrebs sowie Lungenkrebs auf. Die Umsatzerlöse des Geschäftsfelds Onkologie beliefen sich im Jahr 2008 auf 574 Mio €. Den Hauptanteil daran hatte das Krebsmedikament Erbitux®, das um 20% auf 565 Mio € zulegte. Derzeit verfügt das Krebstherapeutikum über eine Marktzulassung in 76 Ländern.

Im Juli erteilte die Europäische Kommission die Zulassung für die erweiterte Anwendung von Erbitux® in Kombination mit einer Chemotherapie zusätzlich zur Zweit- und Drittlinientherapie nun auch für die Erstlinientherapie von metastasiertem Darmkrebs bei Patienten mit Tumoren vom so genannten KRAS-Wildtyp, die den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimieren. Dieser Typ liegt in bis zu 65% der Fälle vor. Mit diesem Tumortyp diagnostizierte Patienten sprechen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Erbitux® an. Erbitux® ist damit die erste maßgeschneiderte Therapie zur

12 Gesamtwirtschaftliche Situation	24 Verantwortung	60 Konzernkosten und Sonstiges
14 Wirtschaftliche Entwicklung von Merck	26 Merck-Aktie	61 Risikobericht
15 Ertrags-, Finanz- und Vermögenslage	30 Unternehmensbereich Pharma	64 Prognosebericht
	50 Unternehmensbereich Chemie	64 Ereignisse nach dem Bilanzstichtag

Erstlinienbehandlung von metastasiertem Darmkrebs. Erwartungsgemäß verlangsamte sich das Umsatzwachstum von Erbitux® im 3. Quartal gegenüber dem 2. Quartal 2008 dadurch, dass der Biomarker-Test (KRAS-Test) als standardisiertes Diagnostikinstrument eingeführt werden musste. Dadurch verkleinerte sich zunächst die Patientenzahl in der Zweit- und Drittlinientherapie durch die Konzentration auf Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren. Im Zuge der Zulassungserweiterung erwarten wir jedoch Mehrverordnungen für die Erstlinientherapie, was die geringeren Patientenzahlen aus der Zweit- und Drittlinientherapie mittelfristig überkompensieren sollte. Entscheidend ist weiter, dass die Kostenerstattung je nach Land zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt genehmigt wird.

Weitere Erbitux®-Zulassungen

Im November erhielt Erbitux® in der EU die Zulassung für die Therapie von Kopf-Hals-Tumoren in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie. Diese Zulassung basiert primär auf den Ergebnissen der EXTREME-Studie, die in der Erstlinienbehandlung erstmals seit 30 Jahren einen signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben zeigte. Außerdem erhielten wir in Japan die Zulassung für den Einsatz von Erbitux® in Kombination mit Irinotecan, um vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Darmkrebs nun auch dort mit dem Antikörper behandeln zu können. Merck Serono, Bristol-Myers Squibb und ImClone Systems vermarkten Erbitux® in Japan gemeinsam. 50% der erzielten Gewinne werden an die Vertriebspartner abgeführt.

Unterdessen arbeiten wir weiter daran, die Anzahl der zugelassenen Indikationen von Erbitux® zu erhöhen. Beantragt wurde bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die Zulassung für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), das den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimiert.

Neurodegenerative Erkrankungen

Die Umsatzerlöse im Geschäftsfeld Neurodegenerative Erkrankungen stammen nahezu ausschließlich aus den Verkäufen von Rebif® (Interferon beta-1a) – gemessen am Umsatz das führende Medikament zur Behandlung der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose (MS) außerhalb der USA. Mit Umsatzerlösen von 1.331 Mio €, einem Plus von 9,3% gegenüber dem Vorjahr, ist Rebif® weiterhin das umsatzstärkste Präparat der Sparte Merck Serono. Das währungsbereinigte Wachstum lag bei 13% – vor allem wegen des schwachen US-Dollars. Rund die Hälfte der Umsatzerlöse von Rebif® erzielten wir in Europa, wo die neue Formulierung mit verbesserter Injektionsverträglichkeit mittlerweile in allen Ländern der EU eingeführt ist. Sie wurde 2008 zudem in mehreren anderen Ländern zugelassen, darunter in Australien, Argentinien, Brasilien und Korea. In den USA dauern die Diskussionen mit der FDA über eine Zulassung an. In der EU wuchsen die wichtigen Märkte Italien und Spanien überdurchschnittlich stark. In Nordamerika wurden mit 530 Mio € mehr als ein Drittel der Umsatzerlöse erzielt, dies sind 10% mehr als im Vorjahr. In Lateinamerika blieben die Umsatzerlöse insgesamt auf Vorjahresniveau. Ein starkes Wachstum im zweistelligen Prozentbereich verzeichneten wir in Brasilien, einem jungen Markt mit großem Potenzial. Asien, Afrika, Australien erreichte mit 20% die höchste Wachstumsrate.

Rebif® ist das umsatzstärkste Präparat der Sparte Merck Serono.

Etablierte Basistherapie der Multiplen Sklerose

Rebif® feierte im Jahr 2008 sein zehnjähriges Jubiläum. Aufgrund seiner erwiesenen Wirksamkeit und eines günstigen Nutzen-Risiko-Profiles hat sich Rebif® zu einer Basistherapie der MS entwickelt. Heute ist das Medikament in mehr als 80 Ländern erhältlich. Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation WHO zufolge leiden weltweit bis zu 2,5 Millionen Menschen an MS. Das Sicherheitsprofil von Rebif® stützt sich auf ein solides klinisches Entwicklungsprogramm sowie Anwendungsbeobachtungen nach der Produkteinführung und auf die Behandlungserfahrung von bislang mehr als 600.000 Patientenjahren.

Autoimmun- und Entzündungskrankheiten

Die Umsatzerlöse unseres Psoriasisstherapeutikums Raptiva® (Efalizumab) stiegen um 22% auf 93 Mio €. Raptiva® ist in mehr als 60 Ländern weltweit zugelassen. Wegen stark gesunkener Umsatzerwartungen wurden Vermögenswerte für Produkttechnologien in voller Höhe wertberichtigt. Hieraus resultierte ein Aufwand von 195 Mio €. In den Vereinigten Staaten wird Raptiva® von Genentech vermarktet.

Raptiva® ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte) zugelassen. In manchen Ländern ist diese Indikation weiter auf Patienten eingeschränkt, die auf andere systemische Therapien nicht ansprechen oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber bestimmten anderen systemischen Therapien vorliegt. Seit der Zulassung erhielten weltweit etwa 46.000 Patienten Raptiva®.

Seit Oktober 2008 wurde Merck Serono eine begrenzte Anzahl bestätigter Fälle von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) als beobachtete Nebenwirkungen bei Patienten gemeldet, die Raptiva® erhielten. Diese Virusinfektion des zentralen Nervensystems nimmt in der Regel einen tödlichen Verlauf. Die Sparte Merck Serono und die Zulassungsbehörden überprüfen die Umstände sorgfältig und ergreifen die erforderlichen Maßnahmen.

Fruchtbarkeit

Die Sparte Merck Serono ist weltweit führend darin, Medikamente zur Behandlung der Unfruchtbarkeit zu entwickeln und anzubieten. Hierfür haben wir als einziges Unternehmen rekombinante Versionen der drei wichtigsten Gonadotropin-Hormone in unserem Portfolio. Die Umsatzerlöse im Geschäftsfeld Fruchtbarkeit stiegen im Jahr 2008 um 8,9% auf 565 Mio €. Um negative Währungseffekte bereinigt erreichte das Wachstum sogar 13%. Dies lag besonders an Nordamerika, wo wir mehr als ein Fünftel der Umsatzerlöse erwirtschafteten. In der Region Asien, Afrika, Australien, einigen Ländern Zentraleuropas und in Lateinamerika war das Wachstum überdurchschnittlich.

Gonal-f® weiter auf Wachstumskurs

Gonal-f® (Follitropin alpha zur Injektion) war auch 2008 das weltweit führende Präparat zur Behandlung der Unfruchtbarkeit bei Frauen. Diese rekombinante Form des follikelstimulierenden Hormons (FSH) wird als Ergänzung oder Ersatz von natürlich vorkommendem FSH verschrieben und ist in über 100 Ländern weltweit zugelassen. Die Umsatzerlöse betrugen 460 Mio € und wuchsen mit 5,9% etwas stärker als der

Gonal-f® war 2008 das weltweit führende Präparat zur Behandlung der Unfruchtbarkeit bei Frauen.

12 Gesamtwirtschaftliche Situation	24 Verantwortung	60 Konzernkosten und Sonstiges
14 Wirtschaftliche Entwicklung von Merck	26 Merck-Aktie	61 Risikobericht
15 Ertrags-, Finanz- und Vermögenslage	30 Unternehmensbereich Pharma	64 Prognosebericht
	50 Unternehmensbereich Chemie	64 Ereignisse nach dem Bilanzstichtag

Gonadotropin-Markt, getragen vor allem von deutlich zweistelligen Wachstumsraten in den Regionen Lateinamerika und Asien, Afrika, Australien, insbesondere in Brasilien und China. In Europa erwirtschafteten wir rund die Hälfte der Gonal-f®-Umsatzerlöse und konnten unser Vorjahresniveau halten. Besonders in Italien und Frankreich lag das Wachstum über dem Durchschnitt dieser Region. In Nordamerika konnte Gonal-f® weitere Marktanteile gewinnen, ein zweistelliges organisches Wachstum wurde aber von negativen Währungseffekten geschmälert. In Japan, wo Gonal-f® zur Behandlung der Unfruchtbarkeit bei Männern zugelassen ist, haben wir im Oktober einen Zulassungsantrag für die Indikation der weiblichen Unfruchtbarkeit eingereicht.

Kontinuierlich investiert Merck Serono in die Weiterentwicklung seiner Produkte und Applikationshilfen. Die neue und verbesserte Version des Gonal-f®-Pens ist mittlerweile in über 70 Ländern zugelassen worden. An der weltweiten Markteinführung arbeiten wir kontinuierlich weiter.

Zwei Hormone mit einer einzigen Injektion

Pergoveris™ ist unser neues Medikament zur Stimulation der Follikelreifung bei Frauen, die an einem ausgeprägten Mangel an luteinisierendem Hormon (LH) und follikelstimulierendem Hormon (FSH) leiden. Es ist das erste biotechnologische Kombinationspräparat, das die Gabe beider Hormone mittels einer einzigen subkutanen Injektion ermöglicht. 2008, im ersten Jahr nach seiner Marktzulassung in den Mitgliedsstaaten der EU sowie Island, Liechtenstein und Norwegen, ist Pergoveris™ mit Umsatzerlösen von 14 Mio € erfolgreich gestartet.

Pergoveris™ ist unser neues, ergänzendes Medikament zur Stimulation der Follikelreifung.

Ovidrel®/Ovitrelle® (Choriongonadotropin alpha), eine rekombinante Version des natürlich vorkommenden Schwangerschaftshormons hCG, wird zum Auslösen des Eisprungs bei Frauen eingesetzt, die sich in ärztliche Behandlung begeben, um ihren Kinderwunsch zu erfüllen. Es ist das erste und einzige rekombinante hCG, das in einer einfach zu handhabenden, vorbefüllten Spritze gebrauchsfertig für die Injektion angeboten wird. Das Präparat erzielte Umsatzerlöse von 34 Mio € – ein Plus von 21 %, das hauptsächlich von starkem Wachstum in Europa getragen wurde.

Endokrinologie

Mit spezialisierten Therapien und anwendungsfreundlichen Applikationshilfen verfolgt die Sparte Merck Serono im Therapiegebiet Endokrinologie ein klares Ziel: das Leben von Patienten zu verbessern, die an Hormon- und Stoffwechselstörungen leiden. Die Umsatzerlöse im Therapiegebiet Endokrinologie stiegen im Vergleich zum Vorjahr um 4,8% auf 229 Mio €. Größtes Produkt ist Saizen®, ein rekombinantes menschliches Wachstumshormon, mit Umsatzerlösen von 172 Mio €. Anhaltend positiv war die Resonanz auf Saizen® vor allem in Europa mit einem Wachstum von 9,3%. Es wird in den meisten Ländern zur Therapie des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Erwachsenen, zur Behandlung untergewichtiger Neugeborener und des Turner-Syndroms sowie bei mit Minderwuchs einhergehendem chronischen Nierenversagen angeboten. Die Häufigkeit eines Wachstumshormonmangels bei Kindern liegt nach Einschätzung von Experten zwischen 1:4.000 und 1:10.000. Aber auch Erwachsene sind betroffen. Allein in den USA leiden mehr als 50.000 von ihnen an Wachstumshormonmangel, und jedes Jahr werden 6.000 neue Krankheitsfälle gemeldet. In den USA befindet sich im Therapiegebiet Endokrinologie mit Serostim® ein weiteres Präparat auf dem Markt. Es wird zur Behandlung von Auszehrung bei AIDS eingesetzt, von der schätzungsweise bis zu 8% aller HIV-Infizierten betroffen sind.

Elektronische Injektionshilfe Easypod® beschleunigt Wachstum von Saizen®

Die gute Entwicklung von Saizen® wurde durch den zunehmenden Einsatz der elektronischen Injektionshilfe Easypod® begünstigt. Diese erste automatische Applikationshilfe ihrer Art erleichtert Patienten und medizinischem Personal die einmal tägliche Anwendung. Das Gerät ist einfach zu benutzen und hilft gleichzeitig, die Therapietreue zu überwachen. Mit der Markteinführung in Europa, Australien, Lateinamerika, Nordamerika und in verschiedenen asiatischen Ländern hat die Verbreitung dieses Geräts unter Patienten mit Wachstumshormonmangel weiter zugenommen.

Kuvan® in Europa zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie zugelassen

Die Europäische Kommission hat im 4. Quartal 2008 die Marktzulassung für Kuvan® zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie (HPA) aufgrund von Phenylketonurie (PKU) oder BH4-Mangel erteilt. Dies ist eine abnorm hohe Konzentration von Phenylalanin im Blut, die bei Kindern schwere Schädigungen des Gehirns, bei erwachsenen Patienten vorübergehende bis bleibende Beeinträchtigungen verursachen kann – sofern nicht lebenslang eine strenge Diät eingehalten wird. Kuvan® ist das erste Medikament in Europa für Patienten mit dieser seltenen Erkrankung.

Wir entwickeln Kuvan® gemeinsam mit unserem US-amerikanischen Partner BioMarin. Sowohl von der US-Zulassungsbehörde FDA als auch von der EMEA hat Kuvan® den Status eines „Orphan Medicinal Product“, eines Arzneimittels zur Behandlung seltener Krankheiten, erhalten. Damit bestehen für Kuvan® in der EU in diesem therapeutischen Anwendungsgebiet für zehn Jahre die exklusiven Marktrechte. In den USA beläuft sich dieser Zeitraum auf sieben Jahre.

CardioMetabolic Care und sonstige Produkte

Die Wechselbeziehungen zwischen Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen sind Ursache vieler komplexer Krankheitsbilder.

Bei der Behandlung von Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie etwa Bluthochdruck, und Schilddrüsenerkrankungen verfolgen immer mehr Ärzte einen integrativen Ansatz. In den vielfältigen Wechselbeziehungen zwischen diesen Erkrankungen sehen Mediziner inzwischen die Ursachen vieler hochkomplexer Krankheitsbilder. Die Arzneimittel zur Behandlung der davon betroffenen Menschen fasst die Sparte Merck Serono im Therapiegebiet CardioMetabolic Care zusammen. Ärzten und Patienten geben wir damit effektive Therapieansätze an die Hand. Die Umsatzerlöse im Therapiegebiet CardioMetabolic Care stiegen um 11 % auf 916 Mio €, getragen vom starken Wachstum bei der Concor®-Familie der Betablocker sowie von soliden Zuwächsen beim Diabetes-Medikament Glucophage® und Präparaten zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen. Sonstige Produkte, die wir teilweise auch nur in einzelnen regionalen Märkten verkaufen, erzielten 2008 insgesamt Umsätze von 921 Mio €.

Bisoprolol führender Betablocker in Europa

Die Concor®-Produkte bilden die umsatzstärkste Gruppe von CardioMetabolic Care. Die Umsatzerlöse dieser Betablocker-Medikamente mit dem Wirkstoff Bisoprolol stiegen im Jahr 2008 um 14 % auf 433 Mio €. In Europa ist Bisoprolol mit Produkten wie beispielsweise Lodoz® und Concor®COR der führende Betablocker, hier wurden 73 % der weltweiten Umsatzerlöse erzielt. Das Wachstum der Concor®-Familie beruhte vor allem auf Concor®COR, das sich mit einem Plus von 17 % sehr gut entwickelte.

12 Gesamtwirtschaftliche Situation	24 Verantwortung	60 Konzernkosten und Sonstiges
14 Wirtschaftliche Entwicklung von Merck	26 Merck-Aktie	61 Risikobericht
15 Ertrags-, Finanz- und Vermögenslage	30 Unternehmensbereich Pharma	64 Prognosebericht
	50 Unternehmensbereich Chemie	64 Ereignisse nach dem Bilanzstichtag

Metformin empfohlen bei Typ-2-Diabetes

Der Wirkstoff Metformin ist nach wie vor der „Goldstandard“ zur Erstbehandlung von Typ-2-Diabetes. Mehr als sechs Millionen Patienten weltweit profitieren von einem unserer Metformin-Produkte. Nach Schätzungen der International Diabetes Federation (IDF) leiden weltweit rund 246 Millionen Menschen an Diabetes, 85 bis 90 % davon an Typ-2-Diabetes. Indessen steigt die Zahl der Erkrankten weiter an. Allein in den USA ist nach einer Studie des „Health Services Research Network“ mit einem Anstieg der Typ-2-Diabetes-Fälle auf 29 Millionen bis zum Jahre 2050 zu rechnen. Darum empfehlen die Richtlinien der IDF, der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD), Patienten gleich nach der Diagnose von Typ-2-Diabetes mit Metformin, beispielsweise Glucophage®, zu behandeln.

Die Umsatzerlöse der Metformin-Präparate stiegen – trotz Konkurrenz durch Generika – um 9,0 % auf 290 Mio €. Dabei erzielten die Markenprodukte der Glucophage®-Familie mit einem Umsatzplus von 6,1 % erfreuliche 252 Mio €. Insbesondere GlucophageXR® – eine einmal täglich einzunehmende Formulierung – schnitt mit einem Plus von 33 % erfolgreich ab.

Bis zum Jahr 2050 wird die Zahl der Typ-2-Diabetes-Fälle auf 29 Millionen ansteigen.

Schilddrüsenhormon Euthyrox® weiter im Aufwind

Die Umsatzerlöse unserer Präparate zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen wuchsen im Vergleich zum Vorjahr um 10 % auf 150 Mio €, fast zwei Drittel davon wurden in Europa erzielt. Mit dem Schilddrüsenhormon Euthyrox® konnten wir um 12 % auf 129 Mio € zulegen. Derzeit werden rund 12 Millionen Patienten in über 70 Ländern weltweit mit Euthyrox® behandelt.

Mit Medikamenten zur Behandlung von Unter- und Überfunktionen der Schilddrüse sowie zur Vorbeugung von Jodmangel-Erkrankungen ist Merck Serono der zweitgrößte Anbieter weltweit, in Europa, Lateinamerika und China sogar die Nummer eins. Schilddrüsenerkrankungen gehören zu den häufigsten Krankheiten weltweit. Epidemiologischen Daten zufolge leiden mehr als 300 Millionen Menschen an einer Unterfunktion der Schilddrüse. Doch nicht einmal 20 % von ihnen werden gegenwärtig behandelt. Darum richten wir unser Hauptaugenmerk darauf, umfassend über diese Krankheiten zu informieren und das Bewusstsein dafür zu stärken, wie wichtig eine optimale Behandlung ist.

Weltweit leiden mehr als 300 Millionen Menschen an einer Unterfunktion der Schilddrüse.

Forschung & Entwicklung

Die Ausgaben für Forschung und Entwicklung erhöhten sich 2008 deutlich um 22 % auf 1.074 Mio €. Dies entspricht 22 % der Gesamterlöse der Sparte. Neben der Onkologie konzentrieren wir uns in der Forschung verstärkt auf innovative Therapien für Fachärzte zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen, wie etwa Multipler Sklerose, sowie auf Autoimmun- und Entzündungskrankheiten. Dort wie auch in den Therapiegebieten Endokrinologie und Fruchtbarkeit – wir entwickeln beispielsweise Präparate, die unfruchtbaren Paaren helfen, ihren Kinderwunsch zu erfüllen, sowie Arzneimittel zur Behandlung von Wachstumsstörungen – arbeiten wir gleichzeitig an zahlreichen Entwicklungsprojekten.

Insgesamt engagieren sich rund 2.300 Mitarbeiter dafür, neue Medikamente zu erforschen und zu entwickeln – in erster Linie in Darmstadt, Genf und Boston. In Therapiegebieten mit hohem Spezialisierungsgrad arbeiten sie an den Schnittstellen zwischen innovativer Biotechnologie und etablierter pharmazeutischer Wissenschaft. Ihre gesteigerte Effizienz schlug sich 2008 nicht zuletzt in sieben neuen Forschungsprojekten nieder. Zudem konnten wir drei unserer innovativen Wirkstoffe zur Zulassung einreichen. Darüber hinaus erhielten wir vier neue behördliche Zulassungen. Um unsere Forschung und Entwicklung zu straffen, haben wir 2008 zehn Forschungsprojekte in der präklinischen oder klinischen Phase gestoppt. Somit setzte sich unsere Forschungs-Pipeline 2008 aus zwölf Phase-I-Projekten, acht Phase-II-Projekten und elf Phase-III-Projekten zusammen.

Wir stärken unsere biotechnologische Forschung und Entwicklung in den USA.

Mit dem angekündigten Ausbau unseres US-Forschungsstandorts Billerica bei Boston – verbunden mit einer Investition von 50 Mio US-\$ – stärken wir unsere biotechnologische Forschung und Entwicklung in den USA. In einem voraussichtlich 2010 fertiggestellten Forschungszentrum sollen rund 200 Forscher und etwa 50 auf Prozessentwicklung und Proteinherstellung spezialisierte Mitarbeiter arbeiten. Gemeinsam suchen sie nach neuen Therapieformen zur Behandlung von Krankheiten, die bisher nur unzureichend behandelt werden können. Die enge Verzahnung von Labors und Proteinproduktion soll den Übergang von der Forschung in die Produktion erheblich beschleunigen.

Wissenschaftliche Netzwerke sichern die Zukunft

Die Arbeit in internen und externen Netzwerken ist für unseren Erfolg von zentraler Bedeutung. In Deutschland engagieren wir uns in einem von der Bundesregierung geförderten so genannten Biotechnologie-Spitzencluster in der Rhein-Neckar-Region. Unsere Forscher sind dort in fünf Teilprojekten vertreten. Besonders zukunftsweisend ist die Arbeit an neuen therapeutischen Strategien zur Eliminierung von Tumorstammzellen gemeinsam mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg.

Wir setzen auf Kooperationen mit Hochschulen und haben einen Fonds für Forschungsprojekte ins Leben gerufen.

Ein weiteres Beispiel für effiziente Vernetzungen ist die Forschungsk Kooperation zwischen der Sparte Merck Serono und der „École Polytechnique Fédérale de Lausanne“ (EPFL). Unsere gemeinsame Arbeit konzentriert sich auf die Bereiche Neurowissenschaften, Onkologie und Aspekte der Wirkstoffverabreichung. Im Rahmen der Kooperationsvereinbarung stiftete Merck Serono drei Lehrstühle und hat zudem einen Fonds für spezielle Forschungsprojekte ins Leben gerufen. Eines der Projekte konzentriert sich auf die Anwendung von Nanotechnologie zur Verbesserung der Arzneimittelaufnahme.

Durch die Neugestaltung unserer Partnerschaft mit ZymoGenetics verfügen wir über die weltweiten Exklusivrechte zur Entwicklung und Vermarktung von Atacicept, erhalten aber auch Zugang zu anderen innovativen Ansätzen. Merck Serono entwickelt das rekombinante Fusionsprotein Atacicept als potenzielles Therapeutikum zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie Lupus oder rheumatoider Arthritis sowie Multipler Sklerose.

12 Gesamtwirtschaftliche Situation	24 Verantwortung	60 Konzernkosten und Sonstiges
14 Wirtschaftliche Entwicklung von Merck	26 Merck-Aktie	61 Risikobericht
15 Ertrags-, Finanz- und Vermögenslage	30 Unternehmensbereich Pharma	64 Prognosebericht
	50 Unternehmensbereich Chemie	64 Ereignisse nach dem Bilanzstichtag

Status unserer innovativen Wirkstoffe (Stand: 31. Dezember 2008)

Therapiefeld	Wirkstoff	Indikation	Status
Onkologie	Erbix® (Cetuximab) ¹	NSCLC	Eingereicht
		Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms	Phase III
		Magenkarzinom	Phase III
	Stimuvax® ²	NSCLC	Phase III
	Cilengitide	Glioblastom	Phase III
	Erbix® (Cetuximab) ¹	Mammakarzinom	Phase II
	Cilengitide	SCCHN	Phase II
	Tucotuzumab Celmoleukin (EMD 273066/huKS-IL2)	SCLC	Phase II
	EMD 273063 (hu14.18-IL2)	Neuroblastom im Kindesalter und Melanom	Phase II
	Adecatumumab (MT201) ³	Solide Tumore	Phase I
	Aurorakinaseinhibitor(AS703569) ⁴	Solide Tumore und hämatologische Malignome	Phase I
	NHS-IL2-LT (EMD 521873)	Solide Tumore	Phase I
	DI17E6 (EMD 525797)	Solide Tumore	Phase I
	Eg 5-Inhibitor (EMD 534085)	Solide Tumore und hämatologische Malignome	Phase I
	Survivac (Krebsimpfstoff)	Solide Tumore	Phase I
Neurodegenerative Erkrankungen	MEK-Inhibitor (AS703026) ⁵	Solide Tumore	Phase I
	IMO-2055 ⁶ (TLR9-Immunomodulator)	Solide Tumore	Phase I
	Sonepcizumab (ASONEP™) ⁷	Solide Tumore	Phase I
	Neue Rebif®-Formulierung	Schubförmig verlaufende Formen der Multiplen Sklerose (MS)	Zugelassen/ Eingereicht
		EMA: zugelassen; FDA: Zulassungsantrag eingereicht	
Autoimmun- & Entzündungskrankheiten	Cladribin-Tabletten	Klinisch isoliertes Syndrom	Phase III
		Schubförmig verlaufende Formen der MS	Phase III
	Safinamid ⁸	Klinisch isoliertes Syndrom	Phase III
		Parkinson im Frühstadium	Phase III
	Atacicept ⁹	Parkinson im mittleren bis späten Stadium	Phase III
Fruchtbarkeit	Atacicept ⁹	Multiple Sklerose	Phase II
	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 18 ⁹	Lupus	Phase III
		Rheumatoide Arthritis	Phase II
Endokrinologie	Hypertrophiertes FSH	Osteoarthritis	Phase I
	Tesamorelin ¹⁰	Unfruchtbarkeit (OI/ART)	Phase II
	ARX 201 ¹¹	HIV-Patienten mit Lipodystrophie (nur USA)	Phase III
		Wachstumshormonmangel	Phase I

¹ Entwickelt zusammen mit ImClone: Erbitux® ist eine Marke von ImClone Systems, einer hundertprozentigen Tochtergesellschaft von Eli Lilly & Co.

² Exklusive weltweite Lizenzrechte erworben von Oncothyreon Inc.

³ Zusammenarbeit mit Micromet AG

⁴ Zusammenarbeit mit Rigel Pharmaceuticals Inc.

⁵ Alle Rechte erworben von Santhera Pharmaceuticals AG

⁶ Einlizenzierter von Idera Pharmaceuticals Inc.

⁷ Zusammenarbeit mit LPath, Inc.

ASONEP ist eine Marke von LPath, Inc.

⁸ Zusammenarbeit mit Newron Pharmaceuticals S.p.A.

⁹ Einlizenzierter von ZymoGenetics Inc.

¹⁰ Zusammenarbeit mit Theratechnologies

¹¹ Zusammenarbeit mit Ambrx, Inc.

SCCHN: Squamous cell carcinoma of the head and neck (lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome des Kopfes und Halses)

NSCLC: Non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

SCLC: Small cell lung cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)

OI/ART: Ovulation induction/Assisted reproductive technology (Auslösung des Eisprungs)/assistierte Reproduktion

Personalisierte Medizin: Der genetische Test identifiziert Patienten, die am besten auf die Therapie ansprechen.

Neue Impulse für die Krebsbehandlung mit Erbitux®

Die Ergebnisse zahlreicher Studien zum monoklonalen Antikörper Erbitux® (Cetuximab) belegen eindrucksvoll, dass diese zielgerichtete Krebstherapie gut wirksam und vielseitig einsetzbar ist. Bei der Behandlung von metastasiertem Darmkrebs beispielsweise ist es nun möglich, durch die Verwendung des KRAS-Gens als Biomarkers diejenigen Patienten zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Erbitux®-Therapie ansprechen. Das sind jene Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren.

Die Ergebnisse einer Phase-III-Studie (CRYSTAL) unterstreichen den Stellenwert von Erbitux® als neuem Standard in der Erstlinienbehandlung von metastasiertem Darmkrebs: Bei 60% der behandelten Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren führte das Produkt in Kombination mit einer Chemotherapie zu einer signifikanten Tumorverkleinerung. Die erzielte Rate übertrifft deutlich die Ergebnisse, die mit einer Chemotherapie allein erreicht wurden. Mit der Tumorverkleinerung nach der Erbitux®-Behandlung reduzierte sich gleichzeitig das Risiko für erneutes Tumorwachstum, und ein Trend zur Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte für alle Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren beobachtet werden. Darüber hinaus kann die effektive Verringerung der Tumormasse bewirken, dass Lebermetastasen vollständig operativ entfernt werden können. Die Heilungschancen erhöhen sich dadurch. Eine weitere randomisierte Phase-II-Studie (CELIM) untersuchte die Wirksamkeit von Erbitux® in Kombination mit Standard-Chemotherapie bei Patienten mit ursprünglich inoperablen Lebermetastasen. Bei 79% der Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren stellte sich eine Tumorverkleinerung ein, und 43% konnten sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen. Bei 34% der Patienten war eine vollständige operative Entfernung des Tumors möglich – für die Betroffenen eine Chance zur Heilung. Diese zählen zu den besten Daten, die jemals hinsichtlich der vollständigen operativen Entfernung von Lebermetastasen bei metastasiertem Darmkrebs erzielt wurden.

Vielversprechende Ergebnisse für Erbitux® bei Lungen- und Magenkrebs

In einer Phase-III-Studie mit der Bezeichnung FLEX konnte nachgewiesen werden, dass Erbitux® in der Erstlinienbehandlung in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie die mediane Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) signifikant verlängern kann. Dies war der Fall über alle Patientensubgruppen hinweg, die verschiedene Tumorgewebsarten aufwiesen. Die mit Erbitux® behandelten Patienten, die schon früh einen akneähnlichen Hautausschlag entwickelten, profitierten besonders davon; das mediane Gesamtüberleben lag dabei bei 15 Monaten. Lungenkrebs liegt bei den krebisbedingten Todesursachen weltweit vorn: Bei Männern ist er mit etwa 975.000 Todesfällen pro Jahr die häufigste, bei Frauen mit 376.000 Todesfällen die nach Brustkrebs zweithäufigste.

In einer weiteren Phase-III-Studie (EXPAND) haben wir im 3. Quartal 2008 damit begonnen, die Wirksamkeit von Erbitux® in Kombination mit Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von Magenkrebs zu untersuchen. Jedes Jahr wird bei nahezu 930.000 Menschen weltweit diese Diagnose gestellt, bei etwa 700.000 führt die Erkrankung zum Tod.

Erweiterte therapeutische Perspektiven in der Onkologie

Zwei weitere Wirkstoffe, Stimuvax® und Cilengitide, befinden sich zurzeit in Phase-III-Studien. Mit Stimuvax® (liposomaler Impfstoff BLP25) entwickeln wir einen therapeutischen Krebsimpfstoff, der eine Immunantwort auf das MUC1-Protein auf der Oberfläche von Tumorzellen bewirken soll. Bei MUC1 handelt es sich um ein Protein-Antigen, das auf häufig vorkommenden Tumoren verstärkt vorkommt, etwa bei Lungen-, Brust- und Darmkrebs. Stimuvax® befindet sich derzeit in einer Phase-III-Studie

Der Krebsimpfstoff Stimuvax® soll eine Immunantwort der Zellen bewirken.

12 Gesamtwirtschaftliche Situation	24 Verantwortung	60 Konzernkosten und Sonstiges
14 Wirtschaftliche Entwicklung von Merck	26 Merck-Aktie	61 Risikobericht
15 Ertrags-, Finanz- und Vermögenslage	30 Unternehmensbereich Pharma	64 Prognosebericht
	50 Unternehmensbereich Chemie	64 Ereignisse nach dem Bilanzstichtag

mit Patienten, die an nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) erkrankt sind. Der Wirkstoff ist der erste therapeutische Krebsimpfstoff, der bei inoperablem lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in einer klinischen Studie der Phase III geprüft wird (START). Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie hatten gezeigt, dass in einer Patientengruppe mit inoperablem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs nach drei Jahren noch fast doppelt so viele Patienten am Leben waren wie in der Kontrollgruppe.

In der Entwicklung des Wirkstoffs Cilengitide untersucht die Sparte Merck Serono einen so genannten Integrin-Hemmer derzeit auf seine Wirkung gegen Glioblastome – die aggressivste Form von Hirntumoren – sowie gegen Kopf-Hals-Krebs. Unsere Forscher gehen davon aus, dass Cilengitide die Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese) unterdrückt und den Tumor so direkt von der Blutversorgung abschneidet. Des Weiteren wird vermutet, dass Cilengitide den Tumor auch direkt angreift. Nach Ergebnissen einer Phase-II-Studie wird seine Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom nun im Rahmen einer Phase-III-Studie (CENTRIC) weltweit untersucht. Diese Patienten weisen eine chemische Modifikation eines bestimmten DNA-Abschnitts auf („methylierter MGMT-Promotor“). Gegenstand einer weiteren Phase-II-Studie (ADVANTAGE) ist derzeit die neuartige Kombination von Cilengitide und Erbitux® bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses. Darüber hinaus wird Merck Serono im Rahmen einer weltweiten Allianz mit dem US-Unternehmen Lpath den monoklonalen Antikörper Sonepcizumab (ASONEP™) entwickeln und vermarkten. Der Antikörper wird zurzeit in der Phase I für die Behandlung verschiedener Krebsarten untersucht.

Fortschritte bei der Weiterentwicklung von Rebif®

Die Entwicklungsprojekte im Therapiegebiet Neurodegenerative Erkrankungen konzentrieren sich auf innovative Ansätze zur Behandlung von Multipler Sklerose (MS) und der Parkinson-Erkrankung – Krankheiten mit großem ungedecktem medizinischen Bedarf. Für sein erfolgreiches MS-Medikament Rebif® will die Sparte Merck Serono das Spektrum der zugelassenen Indikationen auf Basis klinischer Studien erweitern, damit beispielsweise mehr Patienten in einem früheren Krankheitsstadium von einer Behandlung profitieren können. Im September konnten wir die Rekrutierung von über 500 Patienten für REFLEX abschließen, eine der wichtigsten Studien zur Weiterentwicklung von Rebif®. In dieser auf zwei Jahre angelegten zulassungsrelevanten Phase-III-Studie wird die Wirksamkeit der neuen Formulierung von Rebif® beim klinisch isolierten Syndrom geprüft. In dieser neuen Indikation trat unter den Studienteilnehmern bislang nur ein MS-artiges Symptom auf, eine nach den derzeit gültigen klinischen Kriterien diagnostizierte MS liegt jedoch nicht vor. Die Studie soll den therapeutischen Nutzen von Rebif® hinsichtlich der Zeitspanne bis zum Ausbruch von MS bei diesen Patienten untersuchen.

Erste Ergebnisse der laufenden Phase-IIIb-Studie IMPROVE nach 16 Wochen Behandlungsdauer zeigen, dass der primäre Endpunkt erreicht wurde. Der therapeutische Effekt der neuen Formulierung von Rebif® bei MS-Patienten ist damit belegt. Die durch Kernspintomographie bestimmte Zahl aktiver Hirnschädigungen fiel bei Patienten, die mit Rebif® behandelt wurden, signifikant niedriger aus als in der mit Placebo behandelten Patientengruppe.

Orale MS-Behandlung als neue Therapieoption in der Entwicklung

Mit Cladribin-Tabletten entwickelt Merck Serono ein Medikament, das bei erfolgreicher Marktzulassung das erste zur oralen Behandlung der schubförmig verlaufenden MS wäre. Patienten müssten diese exklusive Formulierung eines Nucleosid-Analogons in Tablettenform nur einige Male im Jahr über einen Zeitraum von jeweils vier bis fünf

Studien untersuchen, ob Rebif® in einem früheren Krankheitsstadium eingesetzt werden kann.

Cladribin-Tabletten wurden von der FDA in das beschleunigte Zulassungsverfahren aufgenommen.

Tagen einmal täglich einnehmen – die Behandlung würde dadurch deutlich bequemer, die Chance für eine höhere Behandlungstreue größer. Cladribin-Tabletten sind von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA in das beschleunigte Zulassungsverfahren aufgenommen worden. Im Rahmen der zulassungsentscheidenden Phase-III-Studie CLARITY haben wir die Sicherheit und Wirksamkeit von Cladribin-Tabletten als MS-Monotherapie in zwei Dosierungen bei über 1.300 Patienten untersucht. Nach den Ergebnissen dieser Studie, die den primären Endpunkt erreicht hat, konnte die Schubrate signifikant reduziert werden: Bei Patienten, die die niedrigere Gesamtdosis erhielten, zeigte sich eine relative Verringerung der Schubrate um 58% pro Jahr im Vergleich zu Placebo. Um 55% verringerte sie sich bei Patienten mit der höheren Gesamtdosis. Im September haben wir mit ORACLE-MS eine weitere Phase-III-Studie gestartet. Sie wird die Wirksamkeit von Cladribin zur Vorbeugung eines Übergangs zu klinisch gesicherter MS bei Patienten untersuchen, bei denen ein erstes klinisches Ereignis auf MS hinweist. In der laufenden Phase-II-Studie ONWARD wird die Sicherheit und Wirksamkeit von Cladribin als Zusatztherapie zur Behandlung mit Interferon beta – beispielsweise der neuen Formulierung von Rebif® – untersucht.

Die Substanz Atacicept entwickelt Merck Serono auch für die Behandlung von Multipler Sklerose. Im April 2008 haben wir eine Phase-II-Studie bei Patienten mit schubförmig verlaufender MS initiiert. Diese Studie soll die entzündungshemmende Wirkung von Atacicept untersuchen. Im Juni hat eine weitere Studie der Phase II zur Untersuchung der Wirksamkeit von Atacicept bei optischer Neuritis begonnen. Diese Entzündung des Sehnervs ist häufig das erste klinische Anzeichen für das Risiko einer MS-Erkrankung.

Safinamid als potenzielle Zusatztherapie zur Behandlung von Parkinson-Patienten

Ebenfalls in der späten Phase der klinischen Entwicklung befindet sich Safinamid, eine oral verabreichte Zusatztherapie mit einem neuartigen Wirkmechanismus. Gemeinsam mit dem italienischen Pharmaunternehmen Newron entwickeln wir Safinamid, um die Parkinson-Krankheit zu behandeln. Eine Phase-III-Studie zur Behandlung von Parkinson-Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit Safinamid als Begleittherapie zu Levodopa hat ihren primären Endpunkt erreicht. Die motorischen Funktionen der Patienten verbesserten sich signifikant. So konnten die Zeitabschnitte, in denen die motorischen Funktionen ihre höchsten Werte erreichen („On-Zeit“), um 1,3 Stunden verlängert werden. Für die Behandlung von Patienten im Frühstadium, die zusätzlich einen Dopamin-Agonisten erhalten, untersuchen wir Safinamid in der Phase-III-Studie MOTION.

Schwangerschaftshormon mit Langzeitwirkung in Entwicklung

Mit Produkten für jede Phase des Reproduktionszyklus – vom Eisprung bis zur frühen Schwangerschaft – wollen wir unfruchtbaren Paaren bei der Erfüllung ihres Kinderwunsches helfen. Unsere innovativen Präparate und Technologien sollen die Chancen für eine erfolgreiche Schwangerschaft erhöhen. Außerdem möchten wir die Anwendung unserer Produkte weiterhin so bequem wie möglich für die Patienten gestalten.

Ein Beispiel hierfür ist die Entwicklung eines rekombinanten Follikel-stimulierenden Hormons mit Langzeitwirkung (hyperglykosyliertes FSH), das weniger häufige Injektionen für die Patienten bedeuten würde. In der Indikation der assistierten Reproduktion (ART) haben wir das Phase-II-Programm erfolgreich beendet und stehen am Übergang zur Phase III. Die Phase-II-Studien zur Wirksamkeit bei der Auslösung des Eisprungs dauern an.

Im Juli 2008 haben wir die Entwicklung des Aromatase-Inhibitors Anastrozol zur Einleitung des Eisprungs eingestellt. Zwar wurden Phase-II-Studien zur Dosisfindung erfolgreich abgeschlossen, jedoch erwies sich das Profil der Substanz im Vergleich zum Standardpräparat Clomiphencitrat als zu wenig erfolgversprechend für eine Phase-III-Studie.

12 Gesamtwirtschaftliche Situation	24 Verantwortung	60 Konzernkosten und Sonstiges
14 Wirtschaftliche Entwicklung von Merck	26 Merck-Aktie	61 Risikobericht
15 Ertrags-, Finanz- und Vermögenslage	30 Unternehmensbereich Pharma	64 Prognosebericht
	50 Unternehmensbereich Chemie	64 Ereignisse nach dem Bilanzstichtag

Neue Studien bei systemischem Lupus erythematoses und rheumatoider Arthritis

Im Therapiegebiet Autoimmun- und Entzündungskrankheiten konzentrieren wir unsere Forschung und Entwicklung auf Proteine, die wichtige Mechanismen der Krankheitsentstehung beeinflussen. Die Sparte Merck Serono entwickelt Atacicept, ein lösliches Fusionsprotein, für verschiedene Indikationen, darunter rheumatoide Arthritis (RA). Für unsere beiden größten Phase-II-Studien auf diesem Gebiet konnten wir die Patientenrekrutierung abschließen, eine weitere Phase-II-Studie begann 2008. Daten aus den ersten beiden Studien erwarten wir in der zweiten Hälfte 2009.

Systemischer Lupus erythematoses (SLE) ist eine chronische, entzündliche Erkrankung, bei der körpereigene Gewebe vom Immunsystem angegriffen werden. Diese Krankheit mit hohem ungedecktem medizinischen Bedarf betrifft hauptsächlich Frauen. Im Juni haben wir eine Studie der Phase II/III mit Atacicept bei daran erkrankten Patienten begonnen. Abgebrochen haben wir eine andere Studie mit Atacicept zur Behandlung von Lupusnephritis (LN), einer besonders schweren Form von SLE, bei der die Nieren betroffen sind. In dieser Phase-II/III-Studie, die Teil des laufenden SLE-Entwicklungsprogramms war, wurde Atacicept mit anderen Medikamenten (Mycophenolat-Mofetil und Kortikosteroide) kombiniert. Der Studienabbruch beruhte auf schwerwiegenden Infektionen, die wahrscheinlich durch die signifikante Krankheitsaktivität im Zusammenspiel mit dem Einsatz mehrerer immunsuppressiver Arzneimittel auftraten. Wir werten derzeit die Daten aus und überarbeiten den Entwicklungsplan für Atacicept bei Lupusnephritis.

Der Fibroblasten-Wachstumsfaktor 18 (FGF 18) könnte dank seines neuartigen Wirkmechanismus das erste Arthrose-Medikament werden, das den Wiederaufbau von Gelenkknorpeln stimuliert und somit diese degenerative Gelenkerkrankung nicht nur symptomatisch lindert. Eine zweite Phase-I-Studie bei Osteoarthritis wurde Ende 2008 begonnen. Im Juli hat Merck Serono die Rechte zur Entwicklung und Vermarktung des humanen monoklonalen Antikörpers Anti-CD 3 (NI-0401) an das Schweizer Biotechnologie-Unternehmen NovImmune zurückgegeben.

Entwicklungsprojekte zu Wachstumsstörungen und Stoffwechselerkrankungen

Im Therapiegebiet Endokrinologie engagieren sich unsere Forscher in Entwicklungsprojekten zu ausgewählten Wachstumsstörungen und Stoffwechselerkrankungen – Indikationen, in denen die Sparte Merck Serono auf ihre langjährige Erfahrung bauen kann.

So hat unsere US-Tochtergesellschaft EMD Serono in den USA die Vermarktungsrechte für Tesamorelin erworben, ein Analogon des Wachstumshormon-freisetzenden Faktors. Es besitzt therapeutisches Potenzial bei einer Reihe von Störungen des Stoffwechsels und des Fettabbaus. Der Wirkstoff befindet sich am Ende einer zweiten Phase-III-Studie, in der Sicherheit und Wirksamkeit bei der Reduzierung von Fettgewebe in den Eingeweiden bei HIV-Patienten mit Fettumlagerungen im Körper (Lipodystrophie) überprüft werden. Die Entwicklung der Indikation HIV-assoziiertes adipöses Redistributions-syndrom (HARS) für das hochdosierte rekombinante menschliche Wachstumshormon wurde eingestellt und die bislang dafür aktivierten immateriellen Vermögenswerte außerplanmäßig voll abgeschrieben.

Das Wachstumshormon ARX-201 mit Langzeitwirkung zur Behandlung von Wachstumshormonmangel untersuchen wir gemeinsam mit dem US-amerikanischen Biopharmazie-Unternehmen Ambrx.

In weiteren Entwicklungsprojekten arbeiten wir unter anderem an der ständigen Weiterentwicklung unserer Applikationshilfen.

Erforscht werden Proteine, die Krankheiten beeinflussen können.

Consumer Health Care



Die Sparte Consumer Health Care bietet Verbrauchern hochwertige Selbstmedikationsprodukte für die Gesundheitsvorsorge und die eigenverantwortliche Behandlung von leichten Erkrankungen.

Wichtigste Produkte

- Für die Beweglichkeit: Produkte zur Stärkung der Gelenke mit den Marken SevenSeas®, Seven Seas® JointCare, Kytta®
- Für den täglichen Gesundheitsschutz: Vitamine und Mineralien mit Marken wie Cebion® und Diabion®; probiotische Multivitaminpräparate unter den Markennamen Bion®3 und Multibionta®
- Für die Gesundheit von Frauen und Kindern: Femibion®, Präparat mit Folsäure und Metafolin® für schwangere und stillende Frauen; Kidabion® (Haliborange®), ein Vitaminpräparat für Kinder
- Bei Erkältungsbeschwerden: Schnupfenmittel Nasivin® (Iliadin®); Grippemittel Sedalmerck®

Ereignisse 2008

- Zweistelliges organisches Wachstum der Gesamterlöse, mit 12 % deutlich über Marktwachstum
- Kauf des belgischen Unternehmens Bio-Fyt
- Verkauf der Diätprodukte-Marke biManán® in Spanien
- Weitere Stärkung der strategischen Marken
- Erfolgreiche Werbekampagne für Kytta®-Salbe mit starkem Wachstum in Deutschland
- Ausbau des Geschäfts in den Wachstumsmärkten China und Indien

12 Gesamtwirtschaftliche Situation	24 Verantwortung	60 Konzernkosten und Sonstiges
14 Wirtschaftliche Entwicklung von Merck	26 Merck-Aktie	61 Risikobericht
15 Ertrags-, Finanz- und Vermögenslage	30 Unternehmensbereich Pharma	64 Prognosebericht
	50 Unternehmensbereich Chemie	64 Ereignisse nach dem Bilanzstichtag

Mit Verbrauchervertrauen gewachsen

Konzentration auf vier Gesundheitsthemen

Unsere Sparte Consumer Health Care ist ein spezialisierter Anbieter für Produkte zur Selbstmedikation. Dabei konzentrieren wir uns auf vier Gesundheitsthemen: Erkältungsbeschwerden, Beweglichkeit, Gesundheitsschutz für jeden Tag und Gesundheit für Frauen und Kinder. Unsere wichtigsten Vertriebskanäle sind Apotheken, in manchen Ländern auch Handelsketten und der Versandhandel. Dabei bauen wir auf unsere bekannten Marken und das Vertrauen, das ihnen die Konsumenten bezüglich Qualität und Wirksamkeit entgegenbringen.

Die Gesamterlöse der Sparte Consumer Health Care stiegen im Jahr 2008 um 5,2% auf 442 Mio €. Organisch konnten wir sogar zweistellig um 12% wachsen, mehr als doppelt so stark wie der geschätzte weltweite OTC-Markt. Unsere Strategie zielt dabei weiter in zwei Richtungen. Zum einen richten wir das Geschäft verstärkt auf unsere strategisch wichtigen Marken aus, zum anderen treiben wir die Expansion in Wachstumsmärkten – etwa in Osteuropa, Asien und Lateinamerika – voran.

Um die strategisch wichtigen Marken global weiterzuentwickeln, waren auch 2008 erhöhte Investitionen nötig. Diese finanzierte unsere Sparte zum Teil durch den Erlös aus dem Verkauf der spanischen Diätprodukte-Marke biManán® für 11 Mio € an das französische Unternehmen Nutrition & Santé im Februar. biManán® war die wichtigste Marke unserer Sparte in Spanien. Sie hatte jedoch ausschließlich lokale Bedeutung, passte nicht zu unseren vier Gesundheitsthemen und verzeichnete stagnierende Umsätze.

[www.merck.de/
selbstmedikation](http://www.merck.de/selbstmedikation)

Starke Währungseffekte in wichtigen Märkten

Das starke organische Wachstum wurde in vielen Märkten durch negative Währungseffekte erheblich geschmälert. Sie machten sich am stärksten im Schlüsselmarkt Großbritannien sowie in den traditionell wichtigen Märkten Mexiko und Venezuela bemerkbar. Positive Währungseffekte waren dagegen in Wachstumsmärkten in Osteuropa zu verzeichnen – etwa in Polen, Tschechien oder der Slowakei. Sie konnten den generellen Trend jedoch nicht ausgleichen.

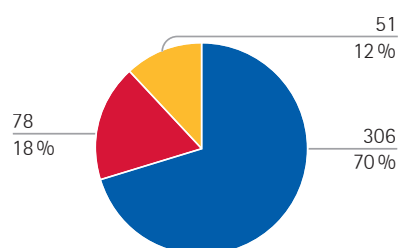
Das Operative Ergebnis der Sparte Consumer Health Care stieg gegenüber dem Vorjahr um 2,9% auf 61 Mio €. Der um Akquisitionen und Verkaufserlöse bereinigte Free Cash Flow sank in Folge höherer Investitionen um 19% auf 38 Mio €.

Consumer Health Care | Kennzahlen

in Mio €	2008	2007	Δ in %
Gesamterlöse	442	420	5,2
Bruttoergebnis	294	284	3,5
F&E	17	12	40
Operatives Ergebnis	61	60	2,9
Sondermaßnahmen	–	–	–
Free Cash Flow (FCF)	5,6	47	–88
FCF vor Akquisitionen und Veräußerungen	38	47	–19
ROS in %	13,9	14,2	–

Consumer Health Care | Umsatzerlöse nach Regionen

in Mio €



Asien, Afrika,
Australien
Lateinamerika
Europa

Frankreich bleibt das umsatzstärkste Land für Consumer Health Care.

In Frankreich gut behauptet

Europa war weiter unser wichtigster Markt. 306 Mio € wurden hier Erlöst. In den wichtigsten Kernmärkten konnten wir uns gut behaupten – oftmals entgegen der schwachen Marktentwicklung. In Frankreich schrumpfte der Markt für nicht-verschreibungspflichtige Medikamente im Jahr 2008 um 3,2%, wohingegen die Sparte Consumer Health Care ihre Umsatzerlöse im gleichen Zeitraum um 4,2% auf 94 Mio € steigerte. Unser größter Markt blieb damit Frankreich. Unsere Tochtergesellschaft Merck Médication Familiale war dort mit Bion® weiter erfolgreich. Die Umsätze dieser probiotischen Marke stiegen um 21% auf 23 Mio €. Dadurch belegte Bion® Rang fünf unter den wichtigsten OTC-Marken in Frankreich. Ebenfalls stark gewachsen ist die strategische Marke Femibion® für schwangere und stillende Frauen, deren Umsatzerlöse um 12% kletterten. Die gestiegenen Umsätze der strategisch wichtigen Marken haben die Rückgänge bei den medizinisch-kosmetischen Produkten der lokalen Dermatologie-Linie mehr als ausgeglichen. Deren Umsatzerlöse gingen auf 26 Mio € zurück. Unsere Vorgehensweise, das Geschäft stärker auf die strategisch wichtigen Marken zu fokussieren, ist hier erfolgreich. Merck Médication Familiale lag nun sowohl bei Nahrungsergänzungsmitteln als auch im OTC-Markt auf Rang 2 in Frankreich.

Portfoliobereinigung in Großbritannien

In Großbritannien gingen die Umsatzerlöse um 16% auf 64 Mio € zurück, vor allem bedingt durch die Schwäche des britischen Pfunds, die zu negativen Währungseffekten im zweistelligen Bereich führte. Daher sanken die Umsätze unserer dortigen Tochtergesellschaft Seven Seas um 12%. In Landeswährung konnte die Gesellschaft die Umsätze dagegen um 2,6% steigern. Seven Seas hat somit das Ziel erreicht, das Geschäft zu stabilisieren, während der Markt für Vitaminprodukte und Nahrungsergänzungsmittel in Großbritannien um 4% schrumpfte. Positiv zu Buche schlug die Ausgleichszahlung eines Zulieferers in Höhe von rund 4 Mio €, dessen verunreinigte Produkte im Jahr 2006 eine Rückrufaktion ausgelöst hatten.

Ende September haben wir in Großbritannien zudem das Petcare-Geschäft für einen niedrigen siebenstelligen Betrag verkauft. Somit haben wir unser Vorhaben vorangetrieben, das Portfolio zu bereinigen und Beteiligungen außerhalb unserer Kerngeschäftsfelder zu veräußern. Die Umsatzerlöse von Lamberts Healthcare, unserer im Versandhandel mit hochwertigen Vitaminen und Mineralien tätigen Gesellschaft, stagnierten in Landeswährung in einem schwachen Markt.

Kytta® gewinnt Marktanteile in Deutschland

In Deutschland stiegen die Umsatzerlöse um 16% auf 46 Mio €, während der Markt um 2,5% schrumpfte. Den größten Beitrag leistete die pflanzliche Kytta®-Salbe gegen Muskel- und Gelenkschmerzen. Nach einer erfolgreichen Werbekampagne legten die Umsatzerlöse im Jahr 2008 um 77% auf 14 Mio € zu. Kytta® konnte damit den Marktanteil in Deutschland deutlich steigern. Ebenfalls positiv entwickelte sich das Metafolin-Präparat Femibion® mit einem Plus von 14% auf 15 Mio €.

Zukauf in Belgien

Auf dem belgischen Markt konnten wir die Umsatzerlöse auf 18 Mio € steigern – ein Plus von 18%. Besonders die strategisch wichtigen Marken, die in Belgien unter dem Dach der Marke Omnibionta® verkauft werden, legten zu: Femibion® um 43% und Bion®3 um 24%. Das Schnupfenmittel Nasivin® wuchs um 6,7%. Im Dezember haben wir das Unternehmen Bio-Fyt für 30 Mio € übernommen, um unsere Marktstellung

12 Gesamtwirtschaftliche Situation	24 Verantwortung	60 Konzernkosten und Sonstiges
14 Wirtschaftliche Entwicklung von Merck	26 Merck-Aktie	61 Risikobericht
15 Ertrags-, Finanz- und Vermögenslage	30 Unternehmensbereich Pharma	64 Prognosebericht
	50 Unternehmensbereich Chemie	64 Ereignisse nach dem Bilanzstichtag

zu stärken und das Produktportfolio zu erweitern. Bio-Fyt entwickelt, produziert und verkauft Produkte aus den Bereichen Mobilität und Gesundheit für Frauen sowie Produkte zur allgemeinen Gesundheitsvorsorge. Der Zukauf steht somit in Einklang mit unserer Strategie, uns auf bestimmte Gesundheitsthemen zu konzentrieren und innerhalb dieser definierten Segmente eine führende Stellung einzunehmen.

Der Kauf des belgischen Unternehmens Bio-Fyt erweitert das Portfolio.

Ausbau des Geschäfts in Osteuropa

Dynamisch entwickelte sich das Geschäft in den osteuropäischen Wachstumsmärkten. In Polen setzte das im Jahr 2007 eingeführte Kidabion® seinen dynamischen Wachstumskurs im zweiten Jahr fort. Das Multivitaminpräparat für Kinder steigerte den Umsatz um 27 %. Kidabion® steuerte 1,8 Mio € zum Gesamtumsatz von 26 Mio € in Polen bei und blieb Marktführer. Die Umsatzerlöse von Femibion® in Polen stiegen um 61 % auf 3,8 Mio €, die von Nasivin® um 23 % auf 5,8 Mio €. Auch in anderen Ländern Osteuropas konnten wir stark wachsen. So stiegen die Umsätze in Tschechien um 31 % auf 4,0 Mio €, in Ungarn um 32 % auf 4,9 Mio € oder der Slowakei um 6,3 % auf 2,4 Mio €.

Expansion weltweit

In Venezuela haben wir unsere starke Stellung gefestigt. Neben dem Erfolg von Cebion®, das um 27 % wuchs und einen Umsatz von 7,9 Mio € erzielte, legte das Fischöl-Präparat Maxepa® zur Herz-Kreislauf-Vorsorge mit 51 % auf 5,7 Mio € erneut deutlich zu. Beide Produkte konnten ihre Stellung als Marktführer ausbauen. Die Umsatzerlöse in Venezuela stiegen um 27 % auf 19 Mio € – trotz starker negativer Währungseffekte.

In Indien wuchs der Umsatz trotz nachgebender Landeswährung um 47 % auf 6,6 Mio €. Für mehr als die Hälfte des Umsatzes sorgte Nasivin®. Zum Erfolg trug der neue eigene Außendienst bei, den wir im Jahr 2008 etabliert haben.

Starke Umsatzsteigerung um 47 % in Indien trotz deutlicher Währungseffekte.

In China ist Consumer Health Care seit 2007 mit dem Multivitaminsirup Kidabion® auf dem Markt. Hier haben wir den Vertrieb auf fünf Provinzen und zwölf große Städte ausgedehnt. Um das Geschäft auf diesem wichtigen Wachstumsmarkt weiter ausbauen zu können, haben wir zum 1. Januar 2009 eine eigenständige Gesellschaft gegründet, die in Schanghai ansässig ist.

Starke Marken im Aufwind

In schwierigen Märkten und ökonomisch unsicheren Zeiten sind starke Marken, denen Verbraucher vertrauen, mehr wert denn je. Die Strategie geht auf: Die Umsätze von Nasivin® wuchsen im Jahr 2008 um 39 % auf 46 Mio €. Kytta® legte mit 75 % auf 15 Mio € stark zu, ebenso Bion®3 mit 24 % auf 44 Mio € und Femibion® mit 32 % auf 26 Mio €. Lediglich unsere Marke Seven Seas® erlöst aufgrund ungünstiger Wechselkursentwicklung mit 42 Mio € 6,1 % weniger als im Vorjahr.

Die zukünftige Strategie baut auf Erfolge der strategischen Marken, mit denen wir bereits heute über die Hälfte der weltweiten Umsatzerlöse erzielen.