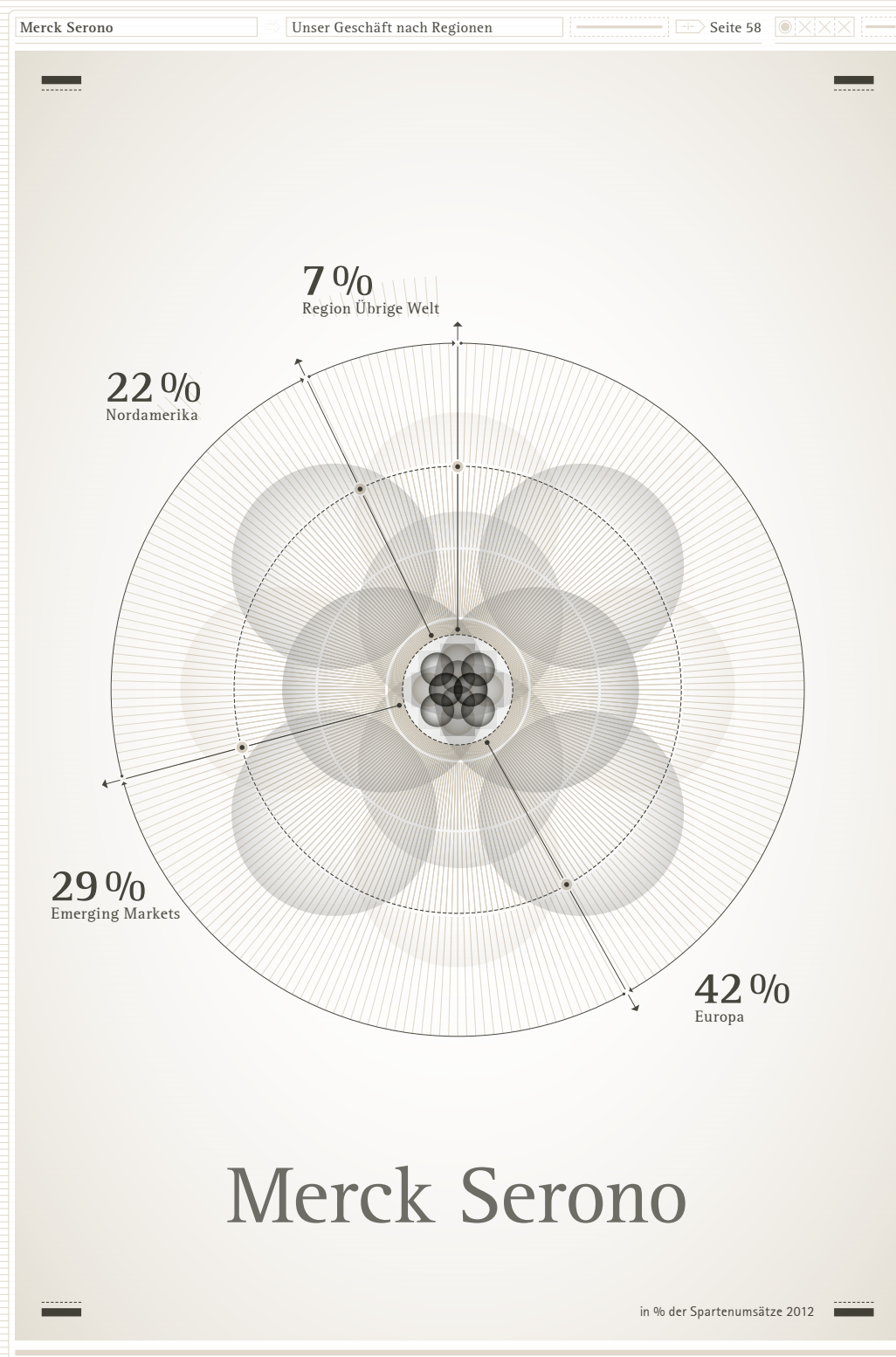




Merck Serono → 1/4

Robustes Wachstum dank starker Produktfamilien

Rebif®, Gonal-f® und Glucophage® erzielen deutlich höhere Umsätze

Im Jahr 2012 erreichten die Gesamterlöse der Sparte Merck Serono 6.405 Mio € (2011: 5.920 Mio €). Die reinen produktbezogenen Umsatzerlöse stiegen um 7,8 % auf 5.996 Mio € (2011: 5.564 Mio €). Dieser Anstieg von über 400 Mio € beruhte auf einem organischen Umsatzwachstum von 4,9 % und positiven Währungseffekten in Höhe von 2,8 %, bedingt vor allem durch den erstarkten US-Dollar. Die solide Entwicklung gründete in erster Linie auf Rebif®, dem Multiple-Sklerose(MS)-Medikament des Unternehmens, sowie auf dem Fruchtbarkeitsprodukt Gonal-f® und dem Diabetesmedikament Glucophage®. Diese wichtigen Produkte erzielten ein organisches Wachstum zwischen 8 und 15 %. Ferner stiegen die Lizenz- und Provisionserlöse um 15,2 % auf 409 Mio € (2011: 356 Mio €), vor allem aufgrund höherer Erlöse infolge der guten Umsatzentwicklung von Humira® und positiver Wechselkurseffekte.

Merck Serono | Kennzahlen

in Mio €	2012	2011	Veränderung in %
Gesamterlöse	6.405,2	5.920,0	8,2
Umsatzerlöse	5.995,8	5.564,4	7,8
Operatives Ergebnis (EBIT)	508,3	342,2	48,5
Marge (in % vom Umsatz)	8,5	6,1	–
EBITDA	1.440,6	1.526,9	–5,7
Marge (in % vom Umsatz)	24,0	27,4	–
EBITDA vor Sondereinflüssen	1.785,3	1.569,0	13,8
Marge (in % vom Umsatz)	29,8	28,2	–

Die Produktionskosten stiegen um 16,0 % auf 1.193 Mio € (2011: 1.028 Mio €), getrieben durch steigende Absatzvolumina, höhere Anlaufkosten für die Large-Scale-Biotech-Produktionsanlage (LSB) in Vevey (Schweiz) sowie einmalige Aufwendungen infolge eines „FDA Warning Letters“. Das Bruttoergebnis erhöhte sich um 6,5 % auf 5.212 Mio € (2011: 4.892 Mio €), die Bruttomarge (in % vom Umsatz) sank auf 86,9 % (2011: 87,9 %). Sie reflektiert den anhaltenden Preisdruck und wachsendes Volumen unseres General-Medicine-Portfolios.

Effektives Kostenmanagement in Marketing und Vertrieb sowie F&E

Die Marketing- und Vertriebskosten gingen dank eines konsequenten Kostenmanagements um 2,9 % auf 1.371 Mio € (2011: 1.412 Mio €) zurück. Die Lizenz- und Provisionsaufwendungen stiegen hingegen infolge des starken US-Geschäfts mit Rebif® und den daraus resultierenden höheren Provisionszahlungen zuzüglich eines positiven Währungseffekts an den Vertriebspartner Pfizer um 17,3 % auf 562 Mio € (2011: 479 Mio €).

Der Saldo aus sonstigen betrieblichen Aufwendungen und Erträgen erhöhte sich um mehr als 75 % auf –675 Mio € (2011: –382 Mio €). Zurückzuführen war dieser Anstieg auf Restrukturisierungskosten in Höhe von 339 Mio €, die im Rahmen der Umsetzung des Effizienzsteigerungsprogramms angefallen sind und dabei vor allem die Vorbereitung der Schließung des Merck-Serono-Standortes in Genf betreffen. Zusätzlich entstanden Kosten von 46 Mio € aufgrund von Abschreibungen, vor allem im Zusammenhang mit Standortschließungen und obsoletter Software. Im Vorjahr hatte insbesondere die Wertminderung für die LSB-Anlage in Höhe von 165 Mio € die sonstigen betrieblichen Aufwendungen beeinflusst.

Die Aufwendungen für F&E gingen leicht zurück und beliefen sich auf 1.187 Mio € (2011: 1.225 Mio €) oder 19,8 % der Umsatzerlöse (2011: 22,0 %). Dieser Rückgang erklärt sich durch erste strukturelle Einsparungen verbunden mit der Standortschließung in Genf.

→ Merck Serono

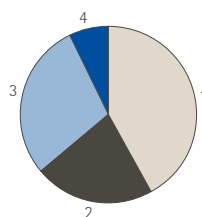
EBITDA vor
Sondereinflüssen
beträgt 29,8%
vom Umsatz

Die Abschreibungen immaterieller Vermögenswerte, die vorwiegend aus der Übernahme von Serono im Jahr 2007 resultieren, beliefen sich auf 659 Mio € (2011: 799 Mio €). Im Zusammenhang mit der Einstellung von drei Entwicklungskandidaten wurden 2011 Wertminderungen in Höhe von 149 Mio € vorgenommen, die im Vergleichszeitraum die Kosten über die Abschreibungen hinaus erhöhten. Zum anderen wurde im zweiten Quartal 2011 die Restnutzungsdauer von Rebif® um zwei Jahre verkürzt, was zu höheren Abschreibungen in 2012 gegenüber dem Vorjahr von 17 Mio € führte.

Das EBIT der Sparte betrug 508 Mio € gegenüber einem Vorjahreswert von 342 Mio €. Bereinigt um Sondereinflüsse und nach Hinzurechnung der Abschreibungen auf Sachanlagen und immaterielle Vermögenswerte erhöhte sich in dieser Sparte das EBITDA vor Sondereinflüssen um 13,8% auf 1.785 Mio € (2011: 1.569 Mio €), was einem Anteil von 29,8% von den Umsatzerlösen entspricht (2011: 28,2%). Dies beinhaltet bereits Einsparungen aus dem Effizienzsteigerungsprogramm.

Merck Serono | Umsatzerlöse nach Regionen – 2012

in Mio €/in % der Spartenumsätze



1 Europa	2.502	42 %
2 Nordamerika	1.335	22 %
3 Emerging Markets	1.737	29 %
4 Region Übrige Welt	422	7 %

Organisches
Wachstum in
allen Märkten
außer Europa

Im Jahr 2012 stieg der Umsatz außerhalb Europas auf 58% der Umsatzerlöse (2011: 54%). Dies ist vor allem auf das kräftige Umsatzwachstum in Nordamerika zurückzuführen. Zu dem in dieser Region erreichten 16,8%igen organischen Umsatzwachstum trugen Rebif®, das von höheren Preisen im Vergleich zum Vorjahr profitierte, sowie die Therapiegebiete Fruchtbarkeit und Endokrinologie bei. Die Region Emerging Markets wuchs organisch ebenfalls erfreulich um 6,8%, was auf die anhaltend starke Entwicklung der Bereiche General Medicine und Fruchtbarkeit zurückzuführen ist. Schwierige Geschäftsbedingungen in Europa, dem noch größten Markt der Sparte, wo Budgetdruck im Gesundheitssektor zu anhaltenden Preissenkungen in der Pharmabranche führten, bewirkten einen organischen Umsatzrückgang um 2,1%, vor allem durch niedrigere Umsätze im Bereich General Medicine. Die Umsatzerlöse in der Region Übrige Welt stiegen um 12,0%, vorwiegend dank einer positiven Entwicklung von Glucophage® und Erbitux®.

Merck Serono | Komponenten des Umsatzwachstums nach Regionen – 2012

in Mio €/Veränderung in %	Umsatzerlöse	Organisches Wachstum	Währungs- effekte	Akquisitionen/ Veräußerungen	Umsatz- wachstum
Europa	2.501,6	-2,1	0,4	-	-1,7
Nordamerika	1.334,8	16,8	8,8	-	25,6
Emerging Markets	1.737,1	6,8	2,2	-	9,0
Region Übrige Welt	422,3	12,0	4,7	-	16,6
Weltweit	5.995,8	4,9	2,8	-	7,8

→ Merck Serono

Rebif®-Umsätze
steigen auf rund
1,9 Mrd €

Merck Seronos wichtigstes Einzelprodukt Rebif® (Interferon beta-1a), das für die Behandlung der schubförmigen MS eingesetzt wird, wuchs organisch um 7,5 % auf 1.893 Mio € (2011: 1.691 Mio €). Dazu trugen vor allem Zuwächse in den USA infolge der Preiserhöhungen im Januar, Mai und November bei. Nordamerika hatte mit 52 % nach wie vor den größten Anteil am Umsatz von Rebif®. In Europa, wo Rebif® in den wesentlichen Märkten weiterhin das am häufigsten verschriebene Arzneimittel bei MS ist, ging der Umsatz bei stabilen Volumina aufgrund anhaltenden Preisdrucks im Vergleich zum Vorjahr leicht zurück. Die Umsatzerlöse in den Regionen Emerging Markets und Übrige Welt, die weniger als 10 % des Gesamtumsatzes ausmachen, blieben im Vorjahresvergleich in etwa konstant.

Rebif® wird weltweit von Merck Serono vertrieben. 2002 schloss Serono mit Pfizer eine Vereinbarung über die gemeinsame Vermarktung von Rebif® in den USA. Vorbehaltlich einer Verlängerung läuft diese Vereinbarung am 31. Dezember 2013 aus. Aufgrund unterschiedlicher Auslegungen der Bestimmungen über die Vertragsverlängerung sind sich die Vertragspartner EMD Serono (unsere Tochtergesellschaft) und Pfizer hinsichtlich der Laufzeit der Vereinbarung uneinig. Im Jahr 2011 erging eine erstinstanzliche Entscheidung eines US-Gerichts zugunsten von Pfizer, die eine Verlängerung der Laufzeit bis 2015 vorsieht und gegen die EMD Serono Berufung einlegte. Die Entscheidung des Berufungsgerichtes steht noch aus. Sollte EMD Serono das Berufungsverfahren gewinnen, wird der Fall in erster Instanz fortgeführt werden.

Erbix® wächst dank
steigender Umsätze in
den Emerging Markets

Erbix® ist ein auf den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) zielgerichteter monoklonaler Antikörper, der für die Behandlung von metastasierendem Darmkrebs (metastatic colorectal carcinoma, mCRC) und Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses (squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) zugelassen ist. Durch ein organisches Wachstum von 1,9 % stiegen die Umsatzerlöse im Jahr 2012 auf 887 Mio € (2011: 855 Mio €). Der Großteil der Umsatzerlöse wird weiterhin in der Verwendung als Erstlinientherapie bei mCRC erzielt. In Europa, das 56 % zum Umsatz beiträgt, ging aufgrund des wachsenden Konkurrenzdrucks vor allem im Bereich der Zweitlinientherapie von mCRC sowie anhaltender Budgetrestriktionen der öffentlichen Hand der Umsatz organisch um 1,5 % zurück. In der Region Emerging Markets war ein organisches Wachstum von 7,4 % zu verzeichnen, was vor allem auf höhere Patientenzahlen, vorwiegend bei mCRC, zurückzuführen war. In Japan, das zur Region Übrige Welt zählt und 13 % zum Gesamtumsatz beiträgt, führte wachsender Konkurrenzdruck in der mCRC-Indikation zu einem organischen Rückgang von 6,5 %.

Merck hat die Vermarktungsrechte für Erbix® außerhalb der USA und Kanadas 1998 in Lizenz von ImClone LLC, einer 100 %igen Tochtergesellschaft von Eli Lilly and Company, erworben. In Japan wird Erbix® gemeinsam von ImClone, Bristol-Myers Squibb und Merck entwickelt und vermarktet.

Merck Serono | Hauptprodukte nach Regionen, organische Wachstumsraten – 2012

		Gesamt	Europa	Nordamerika	Emerging Markets	Übrige Welt
Rebif®	in Mio €	1.892,6	730,8	982,7	145,3	33,8
	org. Wachstum in %	7,5	-2,1	18,1	-0,3	11,5
	in % vom Umsatz	100	39	52	8	2
Erbix®	in Mio €	887,4	500,1	-	235,6	151,7
	org. Wachstum in %	1,9	-1,5	-	7,4	5,7
	in % vom Umsatz	100	56	-	27	17

→ [Merck Serono](#)

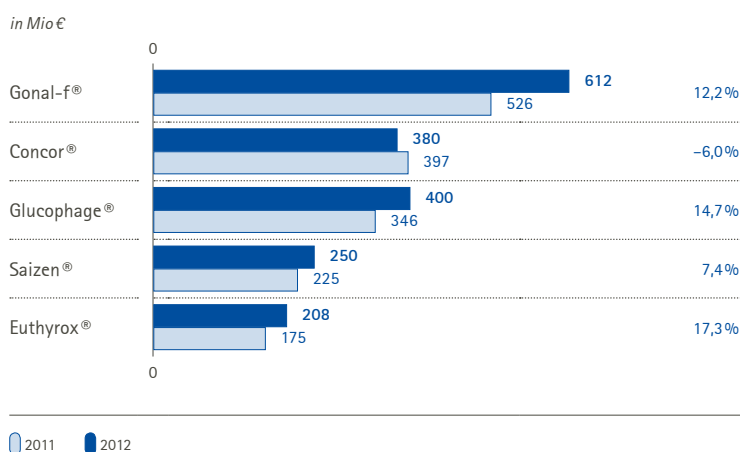
Höhere Absatzvolumina von Gonal-f® in allen Regionen

Umsätze des Endokrinologie-Portfolios auf rund 400 Mio € gesteigert

Die Umsatzerlöse der Arzneimittel zur Behandlung der Unfruchtbarkeit beliefen sich 2012 auf 817 Mio €, was einem organischen Wachstum von 13,4% entspricht. Das Komplett-Portfolio von Gonadotropinen besteht aus rekombinanten Hormonen, die in unterschiedlichen Stadien – von der Follikelentwicklung bis in die Frühschwangerschaft – injiziert werden. Gonal-f® (Follitropin alfa), das Wachstum und Reifung der Follikel in den Eierstöcken induziert, entwickelte sich in allen Regionen weiterhin sehr gut und verzeichnete primär durch höhere Absatzvolumina ein organisches Wachstum von 12,2% auf 612 Mio €. In den USA waren darüber hinaus auch Preissteigerungen zu verzeichnen. Die Sparte setzte die weltweite Markteinführung der vorgefüllten Injektionshilfen für Gonal-f®, Ovidrel® und Luveris® (family of pens), die die tägliche Verabreichung während der Fruchtbarkeitsbehandlung vereinfachen sollen, fort. Seit 2009 unterstützt Merck Serono das Programm „Grant for Fertility Innovation“, das sich Forschungsprojekten im Bereich klinischer Forschung widmet, mit dem Ziel, die „take home baby rate“ von Paaren bei Fruchtbarkeitsbehandlungen zu erhöhen. Das Programmbudget für 2012/2013 wurde auf 4 Mio € erhöht.

Das Endokrinologie-Portfolio, das Produkte zur Behandlung einer Reihe von Hormon- und Stoffwechselstörungen umfasst, wies Umsatzerlöse in Höhe von 399 Mio € aus, was einem organischen Wachstum von 11,9% entspricht. Wachstumsimpulse kamen aus allen Regionen. Die Umsatzerlöse von Saizen® (Somatotropin zur Injektion), das für die Behandlung eines Wachstumshormonmangels indiziert ist, erhöhten sich organisch um 7,4% und beliefen sich auf 250 Mio €. Trotz breiter Konkurrenz konnte Saizen® seinen Marktanteil im Durchschnitt festigen, unterstützt durch die von Merck Serono angebotenen Injektionshilfen. Wachstumstreiber waren vor allem höhere Absatzmengen in den Emerging Markets und Preiserhöhungen in den USA. Kuvan® (Sapropterin-Dihydrochlorid) ist für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie oder Tetrahydrobiopterinmangel indiziert. Das Arzneimittel verzeichnet nach wie vor ein rasches Wachstum, die Markteinführungen in Asien und Lateinamerika laufen. Egrifta® (Tesamorelin zur Injektion), das zur Reduktion überschüssigen Bauchfetts bei HIV-infizierten Patienten mit Lipodystrophie verwendet und von Merck Serono ausschließlich in den USA vertrieben wird, trug ebenfalls zum Umsatzwachstum bei.

Merck Serono | Weitere Hauptprodukte, organische Wachstumsraten



→ Merck Serono

Glucophage® und andere Marken des General-Medicine-Portfolios wachsen vor allem in den Emerging Markets

Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Schilddrüsenstörungen sowie sonstige global und regional vertriebene Produkte sind in der Geschäftseinheit General Medicine zusammengefasst. Mit 1.886 Mio € wuchsen die Umsatzerlöse im Jahr 2012 um 69 Mio € bzw. 3,8% organisch. Die starken Volumenzuwächse in der Region Emerging Markets, die 56% zum Umsatz beitrug, konnten sowohl die Preissenkungen als auch die geringeren Absatzmengen in Europa, insbesondere in Südeuropa und Frankreich, ausgleichen.

Weltweit leiden rund 366 Millionen Menschen an Diabetes – mit steigender Prävalenz. Zur Erstbehandlung von Typ-2-Diabetes ist Glucophage® (Metformin) nach wie vor das Medikament der Wahl. Dank der starken Entwicklung dieser oralen Diabetesmedikamente stellte diese Produktfamilie 2012 die drittwichtigste Wachstumskomponente für den Umsatz von Merck Serono dar. Die Umsatzerlöse wuchsen organisch um 14,7% auf 400 Mio €, getragen von einer guten Geschäftsentwicklung in den Emerging Markets und Japan.

Mit Concor®-Markenprodukten, etwa Concor®COR und Lodoz®, die den Wirkstoff Bisoprolol enthalten, wurden Umsatzerlöse von 380 Mio € erzielt, was einem organischen Rückgang von 6,0% entspricht. Dies ist primär auf Preissenkungen sowie geringere Absatzmengen in Frankreich und den südeuropäischen Märkten zurückzuführen. Die Region Emerging Markets verzeichnete hingegen ein Wachstum von rund 10% für Concor®.

Merck Serono ist der weltweit größte Anbieter von Medikamenten zur Behandlung von Erkrankungen der Schilddrüse. Es leiden mehr als 300 Millionen Menschen auf der ganzen Welt an Hypothyreose. Der Umsatz mit Produkten zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich Euthyrox®, verzeichnete ein zweistelliges Umsatzwachstum. Dabei waren höhere Volumina in den Emerging Markets ein wichtiger Treiber.

Am 15. Dezember 2011 erhielt Merck eine schriftliche Abmahnung („Warning Letter“) der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) im Zusammenhang mit Inspektionen von Produktionsanlagen in Tiburtina (Italien) sowie in Aubonne und Vevey (Schweiz). An diesen Standorten werden Rebif® und andere für den Vertrieb in den Vereinigten Staaten bestimmte Produkte hergestellt. Das Schreiben bezog sich vor allem auf diverse Verfahren in Verbindung mit der Herstellung von Rebif®, die nach Auffassung der FDA nicht vollständig im Einklang mit den Standards der guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) standen. Merck arbeitet eng mit der FDA zusammen, um diese Bedenken auszuräumen. Die Behörde hat ihre Erstbewertung der Anfang des Jahres von Merck vorgelegten Antworten abgeschlossen. In ihrem Antwortschreiben stimmte die FDA zu, dass die vorgeschlagenen Korrekturmaßnahmen bei ordnungsgemäßer Umsetzung geeignet seien, die beanstandeten Verstöße in angemessener Weise zu beheben. Seit dieser Erstbewertung wurden alle Maßnahmen, die gemäß dem der FDA vorgelegten Plan vorgesehen waren, zeitgerecht umgesetzt; im September 2012 wurde der FDA ein Endbericht übermittelt. Im vierten Quartal 2012 fanden erneute FDA-Inspektionen statt. Diese werden voraussichtlich in der ersten Hälfte des Jahres 2013 abgeschlossen sein, um die vollständige Umsetzung der vorgeschlagenen Abhilfemaßnahmen zu bestätigen.

→ [Merck Serono](#)

Strategie in Forschung und Entwicklung

Während des Jahres lag der Haupttätigkeitsschwerpunkt auf der Implementierung der neuen Organisationsstruktur der Forschungs- und Entwicklungsabteilung von Merck Serono, die nunmehr in zwei Hauptfunktionen untergliedert ist. Die Funktion Global Research and Early Development ist für Projekte im Bereich Forschung, im präklinischen Stadium bis hin zum „Proof of Confidence“ zuständig, also bis zu jenem Punkt, an dem die Datenlage als ausreichend erachtet wird, um substantielle Investitionen in eine umfassendere klinische Entwicklung zu rechtfertigen. Innerhalb dieser Funktion arbeiten Gruppen auf bestimmten Therapiegebieten und Plattformtechnologien zusammen. Die zweite Funktion, Global Development and Medical, ist für die spätere klinische Produktentwicklung zuständig; dies betrifft die Einreichung bei den Arzneimittelbehörden und das Life-Cycle-Management nach der Zulassung. Dieser Bereich umfasst unter anderem die Abteilungen Klinische Entwicklung, Zulassung, Arzneimittelsicherheit sowie Medical and Scientific Affairs. Außerdem ist hier die Qualitätssicherung angesiedelt, die die Einhaltung der geltenden Good Practices (gute Laborpraxis, gute klinische Praxis und gute Herstellungsverfahren) sicherstellt.

F&E-Ziele im Rahmen des Effizienzsteigerungsprogramms

In der Vergangenheit lagen bei Merck Serono sowohl die Länge als auch die Kosten aller Stadien der klinischen Entwicklung über dem Branchendurchschnitt. Merck Serono hat es sich nun zum Ziel gesetzt, seine Arzneimittelentwicklung zu beschleunigen und kosteneffizienter zu gestalten. In diesem Sinne werden die Organisationsstrukturen vereinfacht, die Zahl der Entscheidungsinstanzen reduziert und gewisse Funktionen und Aufgaben ausgelagert. Bis 2014 wird eine Nettoeinsparung der F&E-Kosten um 120 Mio € angestrebt. Derzeit ist eine Verlagerung der relativen Ausgaben weg von Fixkosten hin zu projektbezogenen Aufwendungen in Gange, um den Wert und die Erfolgsquote der Entwicklungspipeline zu steigern.

Fokussierung und Konsolidierung unserer globalen Präsenz

Um die Schnittstelle mit Wissenschaftlern, Klinikern und Zulassungsbehörden weltweit zu verbessern, forciert die Sparte den Nordamerika- und Asienswerpunkt durch den Ausbau der Forschungs- und Entwicklungszentren in Boston (USA), Peking (China) und Tokio (Japan). Die F&E-Zentrale in Darmstadt wird sich weiterhin auf bewährte Bereiche konzentrieren, in denen Merck Serono eine starke Position aufgebaut hat, so etwa Onkologie und Immunologie. In Nordamerika wird die Präsenz in Boston durch die Niederlassung von EMD Serono in Rockland gestärkt und ein neues, hochmodernes Forschungszentrum in Billerica aufgebaut. Die drei globalen F&E-Zentren von Merck Serono werden die Sparte befähigen, weltweit Innovationen in Wissenschaft und Medizin hervorzubringen und talentierte Fachkräfte aus dem Biopharmabereich ins Unternehmen zu holen und zu fördern.

Die Forschungsaktivitäten von Merck Serono sind weiterhin vom unbedingten Streben nach Innovation geprägt. Die Erneuerung der Strukturen gibt den Teams mehr Freiheit und Handlungsspielraum. Um mehr Ressourcen für Projekte bereitzustellen, wurden die Kostenstrukturen angepasst. Außerdem wurde ein „Scientific Peer Review“ ins Leben gerufen: In Zusammenarbeit mit externen Beratergremien werden Forschungsprojekte und -vorhaben erörtert, hinterfragt und somit verbessert. Um die Kompetenzen von Merck Serono zu vergrößern, erweitert die Sparte das externe Netzwerk über die bestehenden Kooperationen hinaus.

→ [Merck Serono](#)

Merck-Serono-Pipeline, Stand: Januar 2013

Therapiegebiet	Wirkstoff	Indikation	Status
Neurodegenerative Erkrankungen	ONO-4641 (oraler S1P-Rezeptor-Modulator)	Multiple Sklerose	Phase II
	ATX-MS-1467 (Immuntoleranz-Therapeutikum)	Multiple Sklerose	Phase I
	PI-2301 (Peptid-Copolymer der zweiten Generation)	Multiple Sklerose	Phase I
Onkologie	Erbix® (Cetuximab, monoklonaler Anti-EGFR-Antikörper)	Kopf- und Halskrebs	China: eingereicht
	Cilengitide (Integrin-Inhibitor)	Glioblastom	Phase III
	Cilengitide (Integrin-Inhibitor)	nicht-kleinzelliger Lungenkrebs	Phase II
	L-BLP25 (MUC1-Antigen-spezifische Krebs-Immuntherapie)	nicht-kleinzelliger Lungenkrebs	Phase III (in Asien)
	TH-302 (Hypoxie-aktiviertes Arzneimittel)	Weichteilsarkom	Phase III
	TH-302 (Hypoxie-aktiviertes Arzneimittel)	Pankreaskarzinom	Phase III
	TH-302 (Hypoxie-aktiviertes Arzneimittel)	maligne hämatologische Erkrankungen und Kombinationsstudien bei soliden Tumoren	Phase I
	DI17E6 (monoklonaler Anti-Integrin-Antikörper)	Darmkrebs	Phase II
	DI17E6 (monoklonaler Anti-Integrin-Antikörper)	Prostatakrebs	Phase II
	Pimasertib (MEK-Inhibitor)	Pankreaskarzinom	Phase II
	Pimasertib (MEK-Inhibitor)	kutanes Melanom	Phase II
	Kombination von Pimasertib und PI3K-Inhibitor	solide Tumore	Phase I ¹
	C-Met-Kinase-Inhibitor	solide Tumore	Phase I
	Sym004 (Anti-EGFR-Antikörper-Mixtur)	Kopf- und Halskrebs	Phase II
	Sym004 (Anti-EGFR-Antikörper-Mixtur)	solide Tumore	Phase I
	MEK-Inhibitor 2	solide Tumore	Phase I
	NHS-IL 12 (Krebs-Immuntherapie)	solide Tumore	Phase I ²
Immunologie	Atacicept (Anti-BLyS-/Anti-APRIL-Fusionsprotein)	systemischer Lupus Erythematodes	Phase II
	Sprifermin (Fibroblasten-Wachstumsfaktor 18)	verletzungsbedingte Knorpelschäden	Phase II
	Sprifermin (Fibroblasten-Wachstumsfaktor 18)	Arthrose	Phase I
Endokrinologie	Kuvan® (Sapropterin-Dihydrochlorid)	PKU bei Kindern unter 4 Jahren	Phase III ³

¹ PI3K/mTOR-Inhibitor (SAR245409) von Sanofi, durchgeführt unter der Verantwortung von Merck

² Studie gefördert vom National Cancer Institute (NCI), USA

³ Anforderung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) nach Zulassung

Weitere Informationen zu aktuellen klinischen Studien finden Sie unter www.clinicaltrials.gov

S1P: Sphingosin-1-phosphat

IFN: Interferon

mAb: monoklonaler Antikörper

MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase

PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase

EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor

PKU: Phenylketonurie

→ Merck Serono

Onkologie, Multiple Sklerose und Immunologie als wesentliche Schwerpunktbereiche

Die Onkologie ist nach wie vor die tragende Säule der Forschungsstrategie von Merck Serono: Der Schwerpunkt liegt auf differenzierten Molekülen in ausgewählten Bereichen, sowohl bei soliden Tumoren als auch bei malignen hämatologischen Erkrankungen. Die Sparte plant auch, die Kombination neuer, in Entwicklung befindlicher Wirkstoffe zu nutzen, und wird weiterhin ihre Biomarker-Strategie verfolgen, um personalisierte Ansätze zu fördern. Die Immuno-Onkologie birgt Potenzial für die Stärkung der bestehenden onkologischen Säule durch neue Therapieansätze, etwa therapeutische Krebsimpfstoffe und Immunmodulation. Dazu wurde ein medizinisches Konsortium eingerichtet, das weltweit führende Zentren vereint, die Zugang zu modernster klinischer Entwicklung in diesem Bereich gewähren.

MS stellt weiterhin einen wichtigen Kernbereich dar, in dem Merck Serono weitreichende Entwicklungsexpertise hat; darüber hinaus werden weitere neurologische Erkrankungen ebenfalls erforscht, je nach medizinischem Bedarf und strategischer Übereinstimmung. Merck Serono wird auch zukünftig interne und externe innovative Ideen nutzen, etwa mittels Kooperationen mit kleineren Biotechnologieunternehmen, wie etwa Fast Forward (gegründet von der National Multiple Sclerosis Society, USA), oder mit akademischen Einrichtungen, wie die kürzlich angekündigte Beteiligung am „Grant for MS Innovation“.

Auf Grundlage der firmeneigenen Kompetenz im Bereich Immunologie und der wissenschaftlichen Möglichkeiten plant Merck Serono, den Bereich immunvermittelte Erkrankungen zu einem neuen, wesentlichen Eckpfeiler der Forschungsaktivitäten von Merck Serono auszubauen.

Vier Ausgründungen im Rahmen des Entrepreneur Partnership Program (EPP)

Im April 2012 lancierte Merck Serono das Partnerschaftsprogramm für Existenzgründer (Entrepreneur Partnership Program, EPP). Dies ist eine Initiative zur Unterstützung von ehemaligen Mitarbeitern beim Aufbau von Unternehmen, die auf die Fortführung der von Merck Serono ausgehenden Aktivitäten und Substanzen fokussiert sind. Im Laufe des Jahres 2012 wurden über 80 Vorschläge geprüft. Die Schaffung von vier Spin-off- und Dienstleistungsunternehmen wurde während des Jahres ermöglicht, darunter kleinere Unternehmen, die sich auf die Forschung im Bereich Alzheimer und Parkinson ausgerichtet haben. Der Risikokapital-Fonds Merck Serono Ventures wird ausgewählte Investitionen verwalten und im Vorstand der betreffenden Unternehmen vertreten sein.

Entwicklung: Aufbau einer Biopharma-Unternehmenskultur basierend auf Leistungsbereitschaft, Umsetzungs- und Führungskraft

Die Funktion Global Development and Medical strebt danach, hinsichtlich Produktivität, Kostenaufwand und Durchführungsgeschwindigkeit der klinischen Entwicklung global wettbewerbsfähig zu werden. Merck Serono ist bestrebt, talentierte Mitarbeiter anzuziehen und im Unternehmen zu halten, um herausragende Kompetenzen aufzubauen. Vereinfachte Prozesse werden im Einklang mit höchsten Qualitätsstandards etabliert, um die Effizienz zu erhöhen. Funktionen in den Bereichen Zulassung, Arzneimittelsicherheit, Qualität und Clinical Operations werden weltweit zusammengelegt. So wird eine schlanke und flexible Organisation aufgebaut, die mit allen wesentlichen externen Interessenvertretern gut vernetzt ist. Merck Serono zielt darauf ab, den Wert seiner Entwicklungspipeline zu erhöhen und effizienter und erfolgreicher bei der Entwicklung neuer Produkte zu werden.

Einstieg in Biosimilars

Biosimilars, ein laut IMS Health bis 2020 stark wachsender Markt von 11 bis 25 Mrd US-Dollar, sind Nachbildungen bereits auf dem Markt befindlicher biopharmazeutischer Arzneimittel. Im Gegensatz zu klassischen Generika, die auf Basis von relativ einfach duplizierbaren, chemischen Wirkstoffen hergestellt werden, sind die molekularen Strukturen der Biosimilars weitaus komplexer und unterscheiden sich in der

→ [Merck Serono](#)

Regel geringfügig vom Original. Dies resultiert in komplexeren und höheren Anforderungen an die Entwicklungs-, Herstellungs- und Zulassungsverfahren. Merck Serono ist bestrebt, an diesem wachsenden Markt teilzuhaben, und baut hierbei auf der vorhandenen Erfahrung im Bereich Entwicklung, Zulassung und Herstellung von Biopharmazeutika auf. Im Juni 2012 kündigten Merck Serono und Dr. Reddy's Laboratories eine Kooperation an, in deren Rahmen die beiden Unternehmen gemeinsam an der Entwicklung und globalen Vermarktung von biopharmazeutischen Nachfolgeprodukten mit Schwerpunkt auf monoklonalen Antikörpern arbeiten werden. Strategisch stellt die umfassende Biosimilars-Expertise von Dr. Reddy's eine ideale Ergänzung zum starken Biopharmabereich von Merck Serono dar.

Aktueller Stand der klinischen Pipeline

Die Merck Serono Entwicklungs-Pipeline ist stark auf Onkologiepräparate ausgerichtet. Derzeit befinden sich 16 Projekte in der klinischen Entwicklungsphase.

2012 genehmigte das japanische Gesundheits-, Arbeits- und Sozialministerium die Anwendung von Erbitux® bei erwachsenen Patienten mit Kopf- und Halskrebs. Die Sparte gab außerdem die Entscheidung bekannt, den Marktzulassungsantrag an die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Erweiterung der Indikation von Erbitux® bei einer bestimmten Patientengruppe mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) zurückzuziehen. Nach Aussage der EMA wären weitere klinische Daten erforderlich gewesen. Ferner veröffentlichte Merck Serono negative Ergebnisse bei der EXPAND-Studie zu Erbitux® bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom sowie bei der PETACC-8-Studie zu Erbitux® als adjuvante Behandlung von Darmkrebs. Merck hat infolgedessen die Entwicklung von Erbitux® für die Indikationen Lunge, Magen oder adjuvante Behandlung von Darmkrebs eingestellt. Diese Ergebnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitige Nutzung von Erbitux® bei Patienten mit mCRC vom KRAS-Wildtyp und bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder rezidivierendem bzw. metastasierendem SCCHN in den Märkten, in denen Erbitux® derzeit für diese Indikationen zugelassen ist.

Die Sparte stärkte ihre Pipeline erneut im frühen und mittelfristigen Entwicklungsstadium mittels strategischer Transaktionen. 2012 wurden zwei Onkologie-Projekte einlizenziert. Auf eine globale Vereinbarung über die Einlizenizierung und gemeinsame Entwicklung von TH-302, einen in der Entwicklung befindlichen Wirkstoff, der auf Hypoxie gerichtet ist, folgte eine weltweite Exklusivlizenzvereinbarung für die Substanz Sym004, die auf dem bestehenden Geschäft mit Erbitux® aufbauen und dieses ergänzen könnte.

Zum Zeitpunkt der Einlizenizierung wurde TH-302 bereits im Zuge einer Phase-III-Studie mit Patienten mit Weichteilsarkom (Soft Tissue Sarcoma, STS) untersucht. TH-302 ist ein Molekül, das bei Sauerstoffmangel des Tumors aktiviert werden soll. Infolge der positiven Ergebnisse einer Phase-IIb-Studie mit Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (pancreatic carcinoma, PaCa), die auf der Tagung der Association for Cancer Research im April 2012 veröffentlicht wurden, fiel die Entscheidung, das Molekül in Phase III

Einlizenizierung von TH-302 und Sym004 stärkt die Pipeline in den späteren Entwicklungsphasen

→ Merck Serono

weiterzuentwickeln. Für beide Indikationen (STS und PaCa) wurde mit der FDA eine Einigung bezüglich eines SPA-Verfahrens (Special Protocol Assessment), das heißt eine schriftliche Vereinbarung über den Aufbau und den Umfang einer Studie als Grundlage für eine neue Arzneimittelanwendung, erzielt. Der STS-Indikation wurde ferner in den USA und in der EU der „Orphan Drug Status“ (Arzneimittel gegen eine seltene Krankheit) zuerkannt. Die Anwendung von TH-302 bei anderen soliden Tumoren und hämatologischen Erkrankungen ist ferner Gegenstand mehrerer Phase-I-Studien.

Sym004 ist ein in der Entwicklung befindliches, aus zwei Antikörpern bestehendes Produkt, das zum einen die Ligandenbindung, Rezeptoraktivierung und Signalübertragung blockieren soll. Zum anderen soll es ein Verschwinden der EGF-Rezeptoren von der Oberfläche von Krebszellen hervorrufen, indem es die Internalisierung und den Abbau der Rezeptoren auslöst. Sym004 wird derzeit in einer Studie der Phase I/II mit Patienten mit fortgeschrittenem mCRC vom KRAS-Wildtyp untersucht. Die Substanz wird außerdem in einer einarmigen, offenen Phase-II-Studie bei Patienten mit SCCHN nach Versagen einer vorausgegangenen Anti-EGFR-Therapie geprüft.

Pimasertib in die zweite Entwicklungsphase vorgerückt

Pimasertib, Merck Seronos MEK-Inhibitor, ist ein chemischer MEK1/2-Hemmer im Prüfstadium. MEK1/2 ist Teil des MAPK-Signalwegs, der bei verschiedenen Krebsarten hochreguliert ist. Pimasertib ist für PaCa sowie für N-Ras-mutiertes kutanes Melanom in Phase II der klinischen Prüfung. Rund 25 % der Melanom-Patienten leiden an N-Ras-mutierten Tumoren, und die Möglichkeiten einer effektiven Behandlung sind derzeit begrenzt.

L-BLP25 verfehlt primären Endpunkt der START-Studie, weitere Auswertungen laufen

L-BLP25 (vormals Stimuvax) ist eine MUC1-Antigen-spezifische Krebs-Immuntherapie im Prüfstadium, die eine Immunantwort des Körpers gegen Krebszellen, die MUC1 exprimieren, auslösen soll. MUC1 wird bei vielen Krebsarten wie etwa NSCLC exprimiert. L-BLP25 wurde in der weltweiten Phase-III-Studie START untersucht und ist derzeit Gegenstand der Phase-III-Studie INSPIRE in Asien. Beide Studien prüfen die Substanz in der Indikation inoperables NSCLC vom Stadium III. Ende 2012 wurde bekannt gegeben, dass die START-Studie den primären Endpunkt einer Verbesserung des Gesamtüberlebens nicht erreicht hat. Dennoch konnten in bestimmten Untergruppen deutliche Behandlungserfolge beobachtet werden. Merck Serono wird auf Grundlage noch ausstehender Analysen über die Zukunft des L-BLP25-Entwicklungsprogramms während des Jahres 2013 entscheiden. Das laufende klinische L-BLP25-Programm, einschließlich INSPIRE, wird vorbehaltlich der Zustimmung der zuständigen Zulassungsbehörden fortgesetzt.

Für Cilengitide werden im ersten Halbjahr 2013 Phase-III-Ergebnisse erwartet

Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten, randomisierten Phase-III-Studie CENTRIC mit Merck Seronos Integrin-Inhibitor Cilengitide sollen im ersten Halbjahr 2013 vorliegen. Die Studie orientiert sich am Vorliegen eines Biomarkers und schließt neu diagnostizierte Glioblastom-Patienten mit methyliertem MGMT-(Methylguanin-DNA-Methyltransferase)-Genpromotor-Status ein, da angenommen wird, dass diese Untergruppe womöglich mehr von der Kombinationstherapie aus Temozolomid, Strahlentherapie und Cilengitide profitiert. Um die Verfügbarkeit eines zuverlässigen Diagnostikums sicherzustellen, wurde die Zusammenarbeit mit dem Diagnostikunternehmen MDxHealth erweitert, das Merck Serono bei der Entwicklung und Zulassung eines MGMT-Tests unterstützen soll. Infolge negativer Phase-II-Ergebnisse

→ [Merck Serono](#)

Entscheidung über
weiteres Vorgehen
mit ONO-4641 wird
2013 fallen

wurde 2012 die Entwicklung von Cilengitide in der Indikation SCCHN eingestellt. Die Phase-II-Studie zu Cilengitide in Kombination mit Erbitux® und Chemotherapie für die Behandlung von NSCLC läuft weiter. Da Erbitux® für NSCLC nicht zugelassen ist, können die Ergebnisse dieser Studie lediglich als Grundlage für weitere Hypothesen genutzt werden.

Im Bereich MS erhielt der Rebif®-RebiDose-Injektor für Patienten mit schubförmig verlaufender MS Anfang 2013 die Zulassung durch die FDA. Der Pen wurde in einer 12-wöchigen, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-IIIb-Studie zur Selbstverabreichung von Rebif® hinsichtlich Benutzerfreundlichkeit, Patientenzufriedenheit und -akzeptanz sowie der Funktionssicherheit bewertet.

Zum Sphingosin-1-phosphat-Rezeptor-Modulator ONO-4641 wurden auf der Tagung der American Academy of Neurology im Mai 2012 positive Ergebnisse der DreaMS-Phase-II-Studie bei Patienten mit schubhafter MS präsentiert; derzeit werden weitere nicht-klinische und klinische Studien durchgeführt, die mehr Informationen über die Wirksamkeit, Sicherheit und das Differenzierungspotenzial dieses Wirkstoffes liefern und Merck Serono eine solide Entscheidungsgrundlage bieten sollen, dieses Projekt gegebenenfalls im Jahr 2013 im Rahmen einer Phase III weiterzuentwickeln.

Die Ergebnisse der Phase-I-Studie für ein Immuntoleranz-Therapeutikum (ATX-MS-1467) sollen in Kürze vorliegen. Darüber hinaus hat die Sparte nach sorgfältiger Bewertung verfügbarer Phase-I-Daten beschlossen, die Entwicklung langwirkender Interferone im Bereich MS einzustellen.

Im Bereich Immunologie analysiert Merck Serono derzeit die Daten aus einer doppelt-verblindeten, placebokontrollierten Phase-II-Studie (April SLE), die den therapeutischen Stellenwert von Atacicept bei systemischem Lupus Erythematoses untersucht. Diese Studie untersuchte anfänglich zwei Dosierungen von Atacicept bei Patienten mit einem stabilen Krankheitsverlauf nach allmählicher Reduktion der Steroidgabe und erhob die Wirksamkeit des Medikaments bei neuen Krankheitsschüben. Die Studie schloss mehr als 450 Patienten ein. Die vollständigen klinischen Daten und Informationen zu den Biomarkern werden voraussichtlich auf einer wissenschaftlichen Konferenz im ersten Halbjahr 2013 präsentiert.

Die Entwicklung von Sprifermin (Fibroblasten-Wachstumsfaktor 18), einem rekombinanten Protein, wird im Rahmen einer Phase-II-Studie für die Behandlung von Knorpelverletzungen im Knie fortgesetzt. Zwei Phase-I-Studien mit Patienten mit Kniearthrose wurden abgeschlossen.