

Standort im Grünen mit
langer Tradition: Im Biotech-
Zentrum Marburg-Marbach
produziert Biontech zukünftig
seinen COVID-19-Impfstoff.



MADE IN GERMANY

In den vergangenen Jahrzehnten ist die Produktion pharmazeutischer Wirkstoffe zu einem Großteil nach Asien verlagert worden. Doch in der Corona-Pandemie besinnen sich Hersteller auf deutsche Standorte. Die Mainzer Biontech will in den ehemaligen Behringwerken COVID-19-Impfstoffe produzieren, der französische Konzern Sanofi in Frankfurt-Höchst Vakzine abfüllen.

von Tobias Thieme

Wie an einer Perlenkette reihen sich die Werksgebäude in Marburg-Marbach. Sie liegen in einem kleinen Tal mit dichtbewaldeten Hängen. Und sind Teil des Biotech-Zentrums Behringwerke. Keimzelle dieses Clusters mit mehr als zehn Unternehmen und insgesamt 6.000 Mitarbeitern sind die traditionsreichen Produktionsstätten, in die Pharmapionier Emil von Behring 1904 sein Medizinnobelpreis-Geld investierte. Die ehemaligen Behringwerke hat nun die Mainzer Biontech SE von der Schweizer Novartis AG übernommen, samt der 300 Mitarbeiter. Zum Kaufpreis und den Gesamtinvestitionen in Marburg will das Unternehmen keine Angaben machen. Das Fördergeld des Bundesforschungsministeriums in Höhe von 375 Mio. Euro werde nicht für den Kauf, sondern für den laufenden Betrieb und für Studien verwendet, sagte Biontech auf Anfrage.

Ohnehin wurde der Kauf des Werkes von Biontech mit eigenen Aktien bezahlt („share purchase agreement“). Damit im Zusammenhang könnte eine Mitteilung der „United States Securities and Exchange Commission“ von Mitte September über eine Befreiung vom Wertpapier-Angebot (Notice of Exempt Offering of Securities) stehen – demnach

wurden 250 Mio. US-Dollar außerhalb des Börsenhandels reserviert. Eine Verwendung zum Zwecke eines Firmenkaufes (M&A) wurde ausgeschlossen.

Biontech plant, auch in Marburg seinen COVID-19-Impfstoff BNT162b2 zu produzieren. Mit der GMP-zertifizierten Anlage erweitert das Unternehmen seine Kapazität nach eigenen Angaben um 750 Millionen Dosen pro Jahr. Derzeit untersuchen Biontech und sein Kooperationspartner, der US-Pharmakonzern Pfizer Inc., vier Impfstoffkandidaten in klinischen Tests, den führenden Kandidaten in einer globalen Phase III-Studie. Ergebnisse sollen bis Ende Oktober vorliegen.

Bereits in der ersten Oktoberwoche haben Biontech und Pfizer einen wichtigen Schritt in Richtung Zulassung ihrer Vakzine gemacht. Die Unternehmen haben einen sogenannten Rolling-Review-Prozess bei der europäischen Arzneimittelbehörde EMA eingeleitet. Ein besonders schnelles Verfahren, an dessen Ende die Marktzulassung des Impfstoffs in Europa stehen könnte. Laut EMA wird es nur in einem Notfall angewendet. Normalerweise müssen alle Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität eines Präparats sowie alle weiteren notwendigen Unterlagen zu Beginn der Begutachtung in einem vollständigen Antrag eingereicht werden.

MADE IN GERMANY

EMA PRÜFT IMPFSTOFFE

In einem Rolling-Review begutachtet der zuständige Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP Daten aus laufenden Studien. Sobald nach Einschätzung des Ausschusses ausreichende Daten vorliegen, kann ein Unternehmen den vollständigen Antrag einreichen. Die Daten müssen dann nicht erneut geprüft werden. Nach einer positiven Stellungnahme des Ausschusses kann die Europäische Kommission die Marktzulassung genehmigen. BNT162b2 ist der erste deutsche Impfstoff in diesem beschleunigten Verfahren. Kurz zuvor hatte mit AstraZeneca jedoch bereits ein internationaler Konzern den Prozess für seinen Kandidaten gestartet. „Während wir daran arbeiten, einen potentiellen Impfstoff in einer noch nie dagewesenen Geschwindigkeit zu entwickeln, ist es unsere Pflicht sicherzustellen, dass wir dies mit den höchsten ethischen Standards sowie unter Einhaltung fundierter wissenschaftlicher Prinzipien tun. Wir werden über den gesamten Rolling-Review-Prozess weiterhin einen regelmäßigen und offenen Dialog mit der EMA führen“, sagt Ugur Sahin, Vorstandsvorsitzender und Mitgründer von Biontech. Auch in Kanada wurde ein rollierendes Zulassungsverfahren angestoßen.

BNT162b2 basiert auf Biontechs mRNA-Technologie. Es codiert für ein optimiertes SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein (S) in seiner vollen Länge. Dieses Protein ist ein Ziel der neutralisierenden Antikörper. Die Phase III-Studie umfasst weltweit mehr als 120 Studienzentren, unter anderem in den USA, Brasilien, Südafrika und Argentinien. Bis heute hat die Studie nach Angaben der beiden Unternehmen etwa 37.000 Teilnehmer aufgenommen, von denen mehr als 28.000 ihre zweite Impfung erhalten haben.

Die Entscheidung der EMA, den Rolling-Review-Prozess zu beginnen, fußt laut Biontech und Pfizer auf „ermutigenden vorläufigen Daten der präkli-

nischen sowie frühen klinischen Studien in Erwachsenen“. Sie wiesen darauf hin, dass eine Impfung mit BNT162b2 die Produktion von neutralisierenden Antikörpern auslöse sowie zu CD4⁺- und CD8⁺-T-Zell-Antworten, insbesondere des Typs T_H-1, gegen SARS-CoV-2 führe. Die Kombination von Antikörpern und T-Zell-Antworten könne eine wichtige Rolle beim Schutz gegen eine virale Infektion sowie eine Erkrankung spielen.

Die Anlage in Marburg soll eine der größten Produktionsstätten für mRNA in Europa werden. Die Produktion der mRNA und die Lipidnanopartikel-Formulierung eines COVID-19-Impfstoffes könnten vorbehaltlich der behördlichen Genehmigung in der ersten Hälfte 2021 beginnen. Biontech will in Marburg aber auch andere Impfstoffkandidaten und Therapeutika wie Antikörper sowie Zell- und Gentherapie-Produktkandidaten herstellen. „Aus strategischer Sicht wird der neue Standort unser vertikal-integriertes Geschäftsmodell mit weiteren eigenen Produktionskapazitäten für die Herstellung von mRNA sowie Impfstoff-Formulierungen unterstützen“, erläutert Dr. Sierk Poetting, Finanzvorstand und leitender Geschäftsführer von Biontech.

RENTSCHLER WIRD PARTNER

Nach der Investition in den neuen Standort holen sich die Mainzer Unterstützung. Wie der Lohnhersteller Rentschler Biopharma SE bekanntgab, wird er Entwicklungs- und Herstellungspartner für Biontech. Zur Aufgabe gehört, das Ausgangsmaterial aufzureinigen (Downstream processing) und Verunreinigungen der zuvor synthetisierten mRNA zu entfernen, um einen hochreinen Wirkstoff bereitzustellen. Außer der Aufreinigung des COVID-19-Impfstoffs im großen Maßstab sehe die Vereinbarung auch die Herstellung von kleinen Wirkstoffmengen neuer Produkte für klinische Studien vor, heißt es von Seiten Rentschlers.

Biontech scheint mit seiner Herstellung von COVID-19-Impfstoffen plötzlich in einer Liga zu spielen mit Großkonzernen wie der Sanofi SA. Deren deutsche Tochter Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

hat Ende September an ihrem Sitz in Frankfurt-Höchst eine Abfüllanlage für COVID-19-Proteinimpfstoff in Betrieb genommen. Vorausgegangen war eine monatelange Planung und Umrüstung, denn zuvor wurde dort Insulin abgefüllt. Auch der Frankfurter Stadtteil erinnert an die goldene Zeit. Die Hoechst AG, später aufgegangen in Aventis, hat ihre Wurzeln in einer 1863 gegründeten Teerfarbenfabrik.

In Höchst sollen nach Angaben Sanofis „mehrere einhundert Millionen“ Dosen gefertigt werden. Sanofi arbeitet dafür mit der britischen GlaxoSmithKline plc zusammen. Seit September läuft die klinische Phase I/II-Prüfung eines Impfstoffkandidaten, der auf einer rekombinanten Protein-basierten Technologie fußt. Sie wird auch für saisonale Influenza-Impfstoffe genutzt. Ergebnisse erwartet Sanofi für Anfang Dezember. Dann könne die Phase III-Studie beginnen und eine Zulassung im Erfolgsfall noch im ersten Halbjahr 2021 beantragt werden. Welches Volumen die Investition in Höchst hat, wollte Sanofi nicht beziffern.

STANDORT GESTÄRKT

„Die großen industriellen Erfahrungen im Industriepark Höchst und die zentrale Lage Frankfurts in Deutschland und Europa sind die besten Voraussetzungen dafür, einen Impfstoff in großen Mengen herzustellen und auszuliefern“, sagte Hessens Wirtschaftsminister Tarek Al-Wazir (Bündnis 90/Die Grünen) zum Start der Anlage. „Auch wenn noch offen ist, wann und welcher Impfstoff gegen COVID-19 zugelassen wird: Die Nachfrage danach wird dann sofort weltweit groß sein. Deswegen bereiten sich viele Unternehmen bereits jetzt darauf vor und bauen ihre Produktion auf und aus. Die neue Abfüllanlage von Sanofi ist dazu ein wichtiger Baustein. Und sie stärkt den Pharmastandort Deutschland“, urteilte Bundesgesundheitsminister Jens Spahn (CDU).

Die Entscheidung der Hersteller für die Standorte Marburg und Frankfurt-Höchst widerspricht einem Trend der vergangenen Jahrzehnte: Die Produk-

BIOXP™ 3250 SYSTEM

Accelerate the development of vaccines and biologics



The BioXp™ 3250 system dramatically reduces the timelines for identifying antibody and vaccine candidates from weeks to days by automatically assembling DNA clones, libraries, and gene fragments — as long as 7,000 base pairs — in a single overnight run.



BUILD GENES



BUILD CLONES



BUILD LIBRARIES

 **CODEX DNA**

codexdna.com | +1 858.228.4115 | hello@codexdna.com

For research use only. Not for use in diagnostic procedures.
Trademarks contained herein are the property of Codex DNA, Inc.
© 2020 Codex DNA, Inc. All rights reserved.

MADE IN GERMANY

tion der meisten pharmazeutischen Wirkstoffe ist sukzessive vor allem in asiatische Länder verlagert worden. Der Historiker Dr. Niklas Lenhard-Schramm von der Universität Münster, dessen Forschungsschwerpunkt unter anderem die Pharmaindustrie ist, schreibt in einem Beitrag über den Standort Deutschland: „Während vor 20 Jahren noch etwa 80 Prozent der Wirkstoffe in Europa produziert wurden, werden wegen des Kostendrucks inzwischen mehr als 80 Prozent der Wirkstoffe in Indien oder China hergestellt.“

Dabei nannte sich Deutschland einst Apotheke der Welt. Die Metapher transportierte Selbstbewusstsein und Stolz. Glanz und Gloria. Erfindergeist und Wirtschaftskraft. Deutschland wurde im 19. Jahrhundert zur Keimzelle der industriellen Produktion von Medikamenten. „Der Aufstieg der deutschen Pharmaindustrie war eng mit den enormen Fortschritten verbunden, die die medizinische Wissenschaft zu dieser Zeit machte – besonders in Deutschland, wie die Nobelpreise für Emil von Behring 1901, Robert Koch 1905 und Paul Ehrlich 1908 belegen. Vor diesem Hintergrund kamen bis ins erste Drittel des 20. Jahrhunderts nicht nur die wichtigsten pharmazeutischen Innovationen aus Deutschland, sondern auch die erfolgreichsten Wirkstoffe und Präparate“, stellt

Lenhard-Schramm fest. 1925 schlossen sich Agfa, BASF, Bayer, Cassella, die Chemische Fabrik Griesheim-Elektron, die Chemische Fabrik vormals Weiler Ter Meer, Hoechst und die Chemische Fabrik Kalle zur Interessengemeinschaft Farbenindustrie AG (IG Farben) mit Sitz in Frankfurt am Main zum damals größten chemisch-pharmazeutischen Unternehmen der Welt zusammen. Auch weil sich die IG Farben an Nazi-Verbrechen beteiligte, wurde sie nach dem Krieg von den Alliierten zerschlagen. Nach dem Krieg erholte sich die deutsche Pharmaindustrie laut Lenhard-Schramm schnell. Anfang der Sechzigerjahre war sie demnach die zweitstärkste der Welt. Hoechst war noch zu Beginn der achtziger Jahre der global umsatzstärkste Pharmakonzern.

SKANDALE KRATZEN AM IMAGE

Bereits in den sechziger Jahren beginnt allerdings auch ein tiefgreifender Wandel: Die Skandale um Contergan (ab 1961) und Menocil (1968) beschädigten das Image der Branche, die Ansprüche an die Medikamentensicherheit stiegen, europäisches Recht regulierte den Markt. Seit den siebziger Jahren drücken Generikahersteller die Preise. Mit der Globalisierung führt ein bis heute andauernder Konzentrationsprozess dazu, dass nach Recherchen Lenhard-Schramms 1986 bereits 45 Prozent des deutschen Arzneimittelmarktes in ausländischen Händen sind. Lenhard-Schramm resümiert: „Angesichts der Abhängigkeit von Arzneistoff-Importen aus Asien hat die

Zuschreibung einer Apotheke der Welt für Deutschland heute nur noch historische Bedeutung.“

SPITZENPLATZ IN DER EU

Der damalige Chef des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) und Bayer-Vorstand, Dr. Wolfgang Plischke, sagte 2008 im Zusammenhang mit einer Studie des Hamburgischen Weltwirtschaftsinstituts (HWWI) zum Pharmastandort Deutschland: „Deutschland kann nicht alles selber machen. Wir müssen wohl akzeptieren, dass einfache chemische Produktionsverfahren zum Beispiel in Asien stattfinden können.“ Hoffnung ruhte schon damals auf der Biotech-Branche. Die großen Erwartungen von einst haben sich zwar nicht erfüllt. Doch immerhin hat sich Deutschland nach Angaben des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) „für gentechnisch hergestellte Arzneimittel als Produktionsstandort für 39 verschiedene, in der EU zugelassene Wirkstoffe etabliert – der Spitzenplatz für die Produktion von Biopharmazeutika in Europa.“ Weltweit würden nur in den USA noch mehr Biopharmazeutika hergestellt.

Die Standortentscheidungen für Marburg und Frankfurt-Höchst verändern zwar nicht das globale Gefüge der Pharmaindustrie. Aber die Aussicht, einen wichtigen Beitrag zur Versorgung mit COVID-19-Impfstoffen leisten zu können, beschert ihnen eine ungewöhnlich große Aufmerksamkeit. Und ein wenig des Glanzes alter Tage.



Sanofi im Industriepark Höchst