

Biosimilars – ähnlich, aber nicht gleich

Seit Kurzem hört man vermehrt einen neuen Begriff: „Biosimilars“. Haben sich Experten bereits seit Längerem mit diesem Begriff ausein-

Preisgünstige Biosimilars sollen mehr Patienten von Biologicals profitieren lassen

Von Theo Dingermann und Ilse Zündorf

ander gesetzt, ist es jetzt an der Zeit, dass sowohl die breite Fachöffentlichkeit – also Ärzte und Apotheker – aber auch bestimmte Patientengruppen diese neue Klasse von Wirkstoffen wahrnehmen

und sich gegebenenfalls über die Besonderheiten dieser Wirkstoffklasse informieren. Denn Biosimilars werden in diesen Wochen eine neue Facette unseres Arzneimittelschatzes bilden.



Foto: SPL/Agentur Focus

ERYTHROPOETIN-BIOSIMILARS werden das therapeutische Spektrum für Dialyse- und Krebspatienten erweitern. Schon in den nächsten Wochen wird ein von einem deutschen Lohnhersteller produziertes Erythropoetin von den Firmen Hexal (Epoetin alfa Hexal), Sandoz (Binocrit®) und Medice (Abseamed®) eingeführt werden. Mit Preisen bis zu 20% unter denen der Originalpräparate wollen die Biosimilar-Anbieter den Erythropoetin-Markt erobern.

Darüber hinaus sind wir sicher, dass die Biosimilars unseren Arzneimittelschatz bereichern werden – natürlich nicht, weil sie besser sind als die Originalwirkstoffe, sondern weil sie – wie alle Generika – mit dem Anspruch antreten, deutlich preiswerter zu sein, als die korrespondierenden Originalia, ohne dass Kompromisse bei der Qualität zu befürchten sein müssen. Ob sich dies tatsächlich bewahrheitet, werden wir in Kürze sehen. Sicherlich besteht eine reelle Chance, dass durch die Einführung von Biosimilars noch mehr Patientinnen und Patienten von den sehr guten – aber auch extrem teuren – Biologicals profitieren werden, was uneingeschränkt zu begrüßen wäre.

Was sind Biosimilars?

In erster Näherung kann man Biosimilars als generische Biologicals – also als generische „Kopien“ gentechnisch hergestellter Wirkstoffe bezeichnen. Diese Definition greift aber viel zu kurz, was schon dadurch dokumentiert ist, dass nach wie vor die Terminologie umstritten ist. Zumindest in Europa hat man sich auf den Begriff Biosimilars geeinigt, nachdem man Varianten wie „similar biological medicinal products“, „biosimilar medicines“ oder ganz einfach „biogenerics“ in Erwägung gezogen hatte. In Amerika ist der Begriff Biosimilars hingegen nicht akzeptiert. Dort bezeichnet man diese Gruppe von Wirkstoffen offiziell als „follow-on biologics“. Dass es so etwas wie eine generische Kopie eines rekombinanten Wirkstoffs nicht geben kann, hängt damit zusammen, wie Biologicals heute allgemein aus regulatorischer Sicht wahrgenommen werden. Generell wird nämlich akzeptiert, dass ein rekombinanter Wirkstoff in keinsten Weise ausschließlich durch eine exakte Beschreibung des Moleküls zu definieren ist. Vielmehr geht in die Definition der komplette Herstellungsprozess mit all seinen vielen Spezifikationen ein. So lautet heute die längst nicht mehr ganz neue Formel zur Definition eines rekombinanten Wirkstoffs: The product is the process. Das bedeutet im strengen Sinne, dass mit einer generischen Variante eines biotechnisch hergestellten Proteins nicht etwa „nur“ das Molekül zu kopieren wäre, sondern auch der komplette Herstellungsprozess. Das ist aber schlechterdings unmöglich, zum einen, weil in einem solchen Prozess eine Vielzahl von Firmengeheimnissen versteckt sind, die in keiner Publikation oder in keinem Patent auftauchen, zum anderen, weil bereits ein Wechsel der Produktionsanlage natürlich einen Prozesswechsel bedeutet. Und es ist trivial anzunehmen, dass ein Originator nicht einem Generi-

hersteller seine Anlage zur Herstellung eines Biogenerikums überlassen wird. Folglich müssen Biosimilars ganz anders eingestuft werden als klassische Generika.

Warum der Herstellungsprozess so wichtig für die Biosimilar-Definition ist

Alle Biosimilars sind – wie alle rekombinanten Wirkstoffe – Proteine! Proteine sind ihrerseits chemische Verbindungen, deren biologische Funktion nicht nur von der Struktur abhängt, die durch kovalente Bindungen vorgegeben ist. Von eminenter Bedeutung ist zusätzlich eine Art „Superstruktur“ – die sogenannte Tertiärstruktur, die den „nativen“ Zustand des Proteins definiert –, die im Wesentlichen durch schwache Wechselwirkungen (Van-der-Waal-Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen, hydrophobe Wechselwirkungen) determiniert wird. Diese Superstruktur bildet sich meist nicht spontan. Nicht selten ist sogar die Hilfe bestimmter Proteine erforderlich, die als Chaperone bezeichnet werden. Und ein falsch gefaltetes (denaturiertes) Protein in seine native Struktur zurückzufalten, ist ein extrem aufwendiger und meist sehr ineffizienter biochemischer Prozess. Da die dreidimensionale (native = aktive) Struktur durch schwache Wechselwirkungen geprägt wird, reicht ein relativ kleiner Energieeintrag (Wärme, Schütteln usw.) aus, um die schwachen Bindungen zu lösen und eine Fraktion der Proteinpopulation in einen anderen dreidimensionalen Zustand zu überführen, der meistens mit zwei möglichen unerwünschten Begleiterscheinungen einhergeht:

- Mit dem Verlust der biologischen Funktion (Denaturierung)
- Mit dem Risiko einer erhöhten immunologischen Auffälligkeit (Immunogenität).

Daher gilt es, Variabilitäten in der Produktqualität, die sich insbesondere auf die Integrität des eigentlichen Wirkstoffs beziehen, weitestgehend zu vermeiden, was nach heutiger Einschätzung am besten durch einen sehr stabilen, in möglichst vielen Details kontrollierten Herstellungsprozess sichergestellt werden kann. Der Herstellungsprozess beginnt mit der Wahl und Herstellung des Expressionsplasmids und endet praktisch mit der analytischen

Freigabe des Produktes (Abb. 1). Dazwischen liegen die Wahl der Wirtszelle, die Versorgung der Zellen mit Nährstoffen und die konkreten Fermentationsbedingungen, die auch die Ausstattung der Produkte mit posttranslationalen Modifikationen beeinflussen, die Ernte des Rohprodukts und die Aufreinigung des Produktes über eine Vielzahl angepasster Trennverfahren, eine ausgefeilte Analytik und schließlich eine stabile Formulierung. All diese Einzelschritte können sich nicht nur auf die Wirksamkeit, sondern auch auf die Stabilität und die Verträglichkeit des rekombinanten Wirkstoffs auswirken. Ein stabiler Herstellungsprozess garantiert somit nicht nur konstante Molekülcharak- ▷

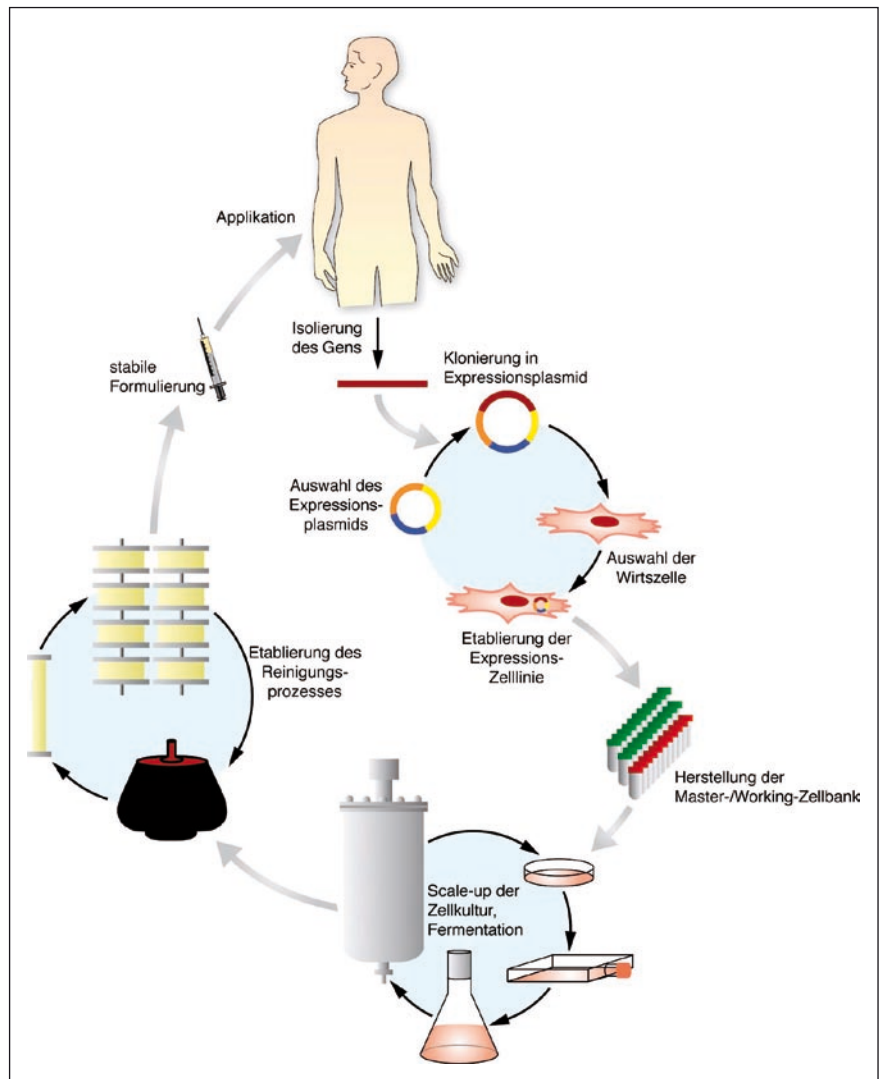


Abb. 1: Herstellung eines rekombinanten Arzneimittels
Ausgehend von einem, meist aus dem Menschen stammenden Gen muss zunächst ein geeignetes Expressionsplasmid und eine geeignete Wirtszelle gefunden und etabliert werden. Zur Optimierung des entstehenden Expressionssystems müssen meist mehrere, verschiedene Vektor-/Zell-Kombinationen getestet werden. Von der etablierten, optimierten Expressions-Zelllinie werden anschließend ausreichende Aliquots in Form einer Master- und Working-Zellbank gelagert. Für den Produktionsprozess wird ein Röhrchen der Arbeits-Zellbank kultiviert und propagiert, so dass schließlich größere Mengen rekombinanten Proteins zur Verfügung stehen. Auch dieser Teil des Prozesses erfordert meist verschiedene Testläufe zur Optimierung. Ist ausreichend rekombinantes Protein hergestellt worden, muss es von allen möglichen Verunreinigungen befreit werden, was häufig in einer Kombination aus Zentrifugations- und Chromatographieschritten passiert. Als stabile Formulierung kann danach das Medikament dem Menschen verabreicht werden.

Graphik: Zündorf

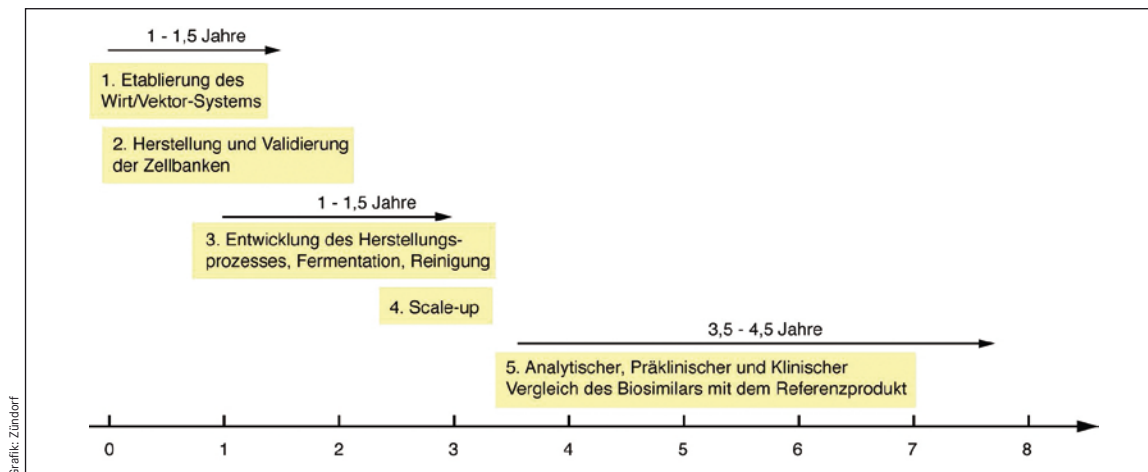


Abb. 2: Zeitskalabelspiel für die Herstellung eines Biosimilars

teristika. Er garantiert auch ein möglichst konstantes Verunreinigungsspektrum, das bestenfalls gegen Null reduziert, aber niemals komplett ausgeschlossen werden kann, da alle rekombinanten Wirkstoffe aus einer sehr komplexen Matrix – einer lebenden Zelle – isoliert werden.

Klinisches Prüfprogramm erforderlich

Wenn ein Herstellungsprozess entsprechend optimiert ist, lassen sich allerdings sowohl der Aktivitätsgrad des Wirkstoffs als auch der Reinheitsgrad der Wirkstoffpräparation extrem reproduzierbar darstellen. Restverunreinigungen sind dann oft kaum noch analytisch nachweisbar, sind aber dennoch nie auszuschließen. Aus diesem Grund müssen die so gewonnenen Biosimilars – im Gegensatz zu den klassischen Generika – auch ein klinisches Prüfprogramm durchlaufen, das so konzipiert ist, dass einerseits eine mit dem Originatorprodukt vergleichbare klinische Wirksamkeit belegt wird, dass andererseits aber auch von einer klinischen Unbedenklichkeit auszugehen ist. Basierend auf den Daten dieser klinischen Studien, aber auch auf Basis umfangreichster Dokumentationen des kompletten Herstellungsverfahrens, des aufwendigen Analyseprogramms und sorgfältiger Inspektionen der Anlagen vor Ort durch die Zulassungsbehörden, werden dann die Biosimilars in einem zentralen Verfahren von der EMEA wissenschaftlich bewertet und schließlich von der Europäischen Kommission zugelassen. Durch ein mit den Zulassungsbehörden abgestimmtes Post-Marketing-Surveillance-Programm werden Sicherheitsrisiken minimiert, die durch die durchgeführten klinischen Studien nicht hinreichend ausgeschlossen werden konnten. Dazu gehört vor allen Dingen das Risiko einer unangemessen hohen Immunogenität, wobei heute akzeptiert ist, dass fast alle rekombinanten Wirkstoffe eine meist transiente und in der Regel tolerable Immunantwort induzieren.

Warum Biosimilars jetzt?

Man mag sich fragen, warum Biosimilars ausgerechnet jetzt die Szene betreten. Der Grund für

den Eintritt dieser neuen Wirkstoffgruppe in den Markt liegt zum einen natürlich darin, dass seit 2001 die ersten Patente für gentechnisch hergestellte Arzneimittel auslaufen (siehe Tabelle) und dass sich diese Entwicklung zügig fortsetzt. Andererseits hat es, wenn man das Marktverhalten klassischer Generika zu Grunde legt, von 2001 bis 2006/2007 außergewöhnlich lange gedauert, bis die ersten Biosimilars verfügbar wurden. Das hatte im Wesentlichen zwei Gründe: Zum einen war lange Zeit das regulatorische Regelwerk unklar. Vor allen Dingen fehlten klare Vorgaben, in welchem Umfang patentfreie rekombinante Wirkstoffe klinisch zu testen seien. Hinzu kam aber auch, dass Biosimilars nicht annähernd in der Art auf dem Weltmarkt verfügbar waren, wie dies für klassische generische Wirkstoffe der Fall ist. Generika-Hersteller beziehen nämlich in der Regel die Wirkstoffe irgendwo auf dem Weltmarkt – natürlich nachdem sie sich von der Qualität überzeugt haben, die sich leicht nach klassisch analytischen Schemata überprüfen lässt. In eigener Regie >

Tab.: Patentablauf von Biologicals ebnet Biosimilars den Weg

Handelsname	INN	Jahr des Patentablaufs
Humulin®	Human insulin	2001
Cerezyme®	Imiglucerase	2001
Intron A®	Interferon alpha-2b	2002
Nutropin®/Nutropin AQ®	Somatropin	2003
Avonex®	Interferon beta-1a	2003
Humatrope®	Somatropin	2003
Epogen®/Procrit®	Epoetin alfa	2004
Synagis®	Palivizumab	2005
Novlin®	Human insulin	2005
Activase®	Alteplase	2005
Neupogen®	Filgrastim	2006
Albutein®	Humanalbumin	2006

Quelle: G. M. Bhopale and R. K. Nanda (2005). Recombinant DNA expression products for human therapeutic use. Current Science 89, 614-622. H Morioka (2004). Considerations about Generic Biologics. Business briefing: Pharmagenetics, 23-29

und mit hoher Kompetenz werden dann die Wirkstoffe zu unterschiedlichen Arzneimitteln formuliert. Ein solches Vorgehen war und ist für biotechnologische Produkte nicht möglich. Der Grund liegt in der erwähnten Einbeziehung des kompletten Herstellungsprozesses in die Wirkstoffdefinition.

Einsparungen in Milliardenhöhe

Aus diesem Grund mussten sich die Generika-Hersteller, die auf der Bühne der Biosimilars mitspielen wollten, zu einer eigenen Produktentwicklung und Wirkstoffherstellung entschließen. Dies war völlig neu für diese Firmen, die ihre Kompetenz weniger in der Wirkstoff- als in der Arzneimittelherstellung sehen. Dies war aber auch extrem aufwendig und teuer. Umso erstaunlicher ist es, dass eine große Zahl von Generika-Firmen diese Schritte wagten und dass wir nun mit einer Produktvielfalt rechnen können, die tatsächlich die Voraussetzung sein wird, um ein signifikantes Einsparpotenzial zu realisieren. Der Europäische Verband der Generika-Hersteller schätzt, dass bei einer 20%igen Preisreduktion für sechs umsatzstarke rekombinante Wirkstoffe aufgrund des generischen Wettbewerbs Einsparungen in der EU von über 1,6 Milliarden Euro zu erzielen sind.

Das EU-Zulassungsverfahren

Seit Beginn der Diskussionen um die Zulassungsregularien biotechnologischer „Nachahmerprodukte“ in der EU war mehr oder weniger klar, dass es „generische“ Biologicals nicht geben würde. Die Basis für diese Einschätzung war:

- Biologicals sind mit chemisch-synthetischen Wirkstoffen nicht vergleichbar.
- Folglich ist auch eine Zulassungssystematik wie sie für chemisch-synthetische Generika lange etabliert ist, nicht anwendbar. Biosimilars sind keine Biogenerics!

Biosimilars werden in der EU auf vergleichender Basis zu einem Referenzprodukt zugelassen, das seinerseits eine Europäische Zulassung inne gehabt haben muss. Allerdings muss dieses Referenzprodukt nicht mehr zwingend in Europa im Verkehr sein. Ein Zulassungsantrag kann erst eingereicht werden, wenn das Referenzprodukt seine Exklusivrechte verloren hat (meist zehn bis elf Jahre nach der Erstzulassung).

Die Zulassung wird erteilt, wenn der Hersteller zur Zufriedenheit der Zulassungsbehörde die Qualität, die Sicherheit und die Wirksamkeit belegt hat. Insofern unterscheiden sich die Anforderungen nicht von denen, wie sie an Originalia gestellt werden, was sich allerdings im Detail ein wenig differenzierter darstellt.

Hinsichtlich der Qualität werden in der Tat praktisch die gleichen Anforderungen gestellt, wie bei jedem anderen Wirkstoff auch. Die Unterlagen müssen detaillierte Daten zu den Charakteristika des Herstellungsprozesses, dessen umfangreiche Spezifikationen, deren Validierungen, Daten zur Reproduzierbarkeit und Daten zur eingesetzten Analytik enthalten.

Höhere Zulassungskosten

Alle Zulassungsunterlagen für Biosimilars enthalten auch präklinische Daten, deren Umfang allerdings nicht den der für Originalia erforderlichen erreicht, sondern der auf einer Fall-zu-Fall-Prüfung festgesetzt wird. „One size fits all“-Dossiers wird es für Biosimilars nicht geben, so dass den Konsultationen mit den Regulatoren im Vorfeld einer Zulassung sehr große Bedeutung zukommt. In jedem Fall kann man aber davon ausgehen, dass sowohl der Aufwand in der Präklinik wie in der Klinik geringer ist, als bei Originator-Produkten. Allerdings sind in den klinischen Studien, die vor allem auch die Unbedenklichkeit der Präparation belegen sollen, oft hunderte von Patienten eingeschlossen, was zu deutlich höheren Kosten führt, als sie im Rahmen der Zulassung eines klassischen Generikums anfallen. Es ist selbstredend, dass alle erhobenen Daten – positive wie negative – den Behörden vorzulegen sind. Wird das Produkt zugelassen, erstellt die EMEA einen EPAR (European Public Assessment Report), in dem die wichtigsten Charakteristika des Produktes sowie entscheidende Schritte während des Zulassungsprozesses zusammengefasst sind. Besonders wichtig (auch unter dem Aspekt des reduzierten Testverfahrens) ist ein sorgfältiges Monitoring im klinischen Versorgungsalltag, d.h. nach der Erteilung der Zulassung. Ein detaillierter Plan, wie die Pharmakovigilanz realisiert werden soll, ist mit den Zulassungsunterlagen mit einzureichen. Wie für jedes neue Produkt muss auch für Biosimilars ein Risk management Plan (RMP) erstellt und der EMEA zur Genehmigung vorgelegt werden.

Biologicals gegen Biosimilars tauschen?

Das ist eine spannende Frage, die in Europa und in den USA derzeit offensichtlich unterschiedlich beantwortet wird. Während man in den USA davon ausgeht, dass eine Zulassung eines Follow-on-Produktes noch nicht bedeutet, dass dieses mit dem Originator-Produkt austauschbar ist, scheint man bei der EMEA hier einer anderen Philosophie zu folgen. Zwar hat auch die FDA bereits ein erstes Produkt (Omnitrope[®], Somatotropin der Firma Sandoz) als Follow-on-Protein zugelassen. Allerdings geschah dies in enger Anlehnung an den Zulassungsprozess durch die EMEA, nachdem Sandoz im September 2005 ein Verfahren gegen die FDA angestrengt hatte. Allerdings führte die FDA bei der Zulassung von Omnitrope[®] ausdrücklich aus, dass es sich nicht um ein generisches Biotech-Produkt handele, weshalb auch nicht von einer therapeutischen Äquivalenz zu irgendeinem anderen der zugelassenen humanen Wachstumsfaktorpräparaten ausgegangen werden kann. Die EMEA hingegen scheint mit der Zulassung auch eine Austauschbarkeit mit dem Vergleichsprodukt zu bescheinigen. Das kann man aus der Tatsache ableiten, dass dem Biosimilar die gleiche Wirkstoffbezeichnung (INN) zugestanden wird (beispielsweise epoetin alfa), wie dem Vergleichsprodukt, falls nicht eine eigene INN-Bezeichnung beantragt wurde. Hier ist die EMEA unseres Erachtens nicht konsequent, denn einerseits wird immer wieder be- ▷



Informationen zu Biosimilars

- European Medicines Agency (EMA):
<http://www.ema.eu.int/>
- World Health Organisation (WHO):
<http://www.who.int/en>
- European Generics medicines Association (EGA):
<http://www.egagenerics.com/>

tont, dass so etwas wie ein Biogenerikum nicht denkbar ist. Andererseits signalisiert man aber absolute Vergleichbarkeit, indem man dem Biosimilar den identischen INN zuweist wie dem Referenzwirkstoff. Natürlich lassen sich das Original und das Biosimilar an dem jeweiligen Handelsnamen, den jedes Arzneimittel in Europa – entweder in Form eines „Kunstsamens“ oder in Form des Wirkstoffnamens gefolgt durch den Namen des Herstellers – tragen muss, eindeutig erkennen. Ob dies allerdings in Zeiten ausreicht, wo der Trend immer weiter in Richtung Verordnungen auf Basis des Wirkstoffnamens (INN) geht, mag dahingestellt sein. So kann man durchaus kritisch hinterfragen, ob es seitens der EMA klug war, auf eine klare Identifizierbarkeit der einzelnen Biosimilars – beispielsweise durch Suffixe griechischer Buchstaben (epoetin γ , δ , ϵ usw.) – zu verzichten. Zweifelsohne wird eine solche Praxis den so wichtigen Pharmakovigilanz-Prozess nicht unbedingt erleichtern. Bleibt zu hoffen, dass dies nicht dem Biosimilar und dem Originalprodukt gleichermaßen schadet, wenn es einmal zu einem Zwischenfall kommen sollte.

Für jedes Biological bald ein Biosimilar?

Theoretisch kann man damit rechnen, dass alle patentfreien Biologicals auch als Biosimilars angeboten werden. Ob dies wirklich so eintritt, ist nicht sehr wahrscheinlich. Denn die Entwicklung ist nicht stehen geblieben.

Bei den rekombinanten Wirkstoffen sprechen wir heute bereits von Zweit- und Drittgenerationswirkstoffen. Hierbei handelt es sich keineswegs nur um clever konzipierte Varianten unter dem Aspekt eines Lifecycle-Managements. Vielmehr haben sich diese Folgeentwicklungen zum Teil als so viel besser in der Klinik erwiesen, dass ein Einsatz des ursprünglichen Wirkstoffs kaum noch zu verantworten ist. Ein Beispiel sind die pegylierten Alfa-Interferone, die zur Therapie einer HCV-Infektion die unmodifizierten Alfa-Interferone quasi komplett verdrängt haben. Andererseits finden die unmodifizierten Alfa-Interferone aber auch immer noch Nischen-Indikationen, wie beispielsweise bestimmte Tumorerkrankungen. Ob sich für diese Indikationen eine Neuentwicklung lohnt, muss unternehmerisch entschieden werden.

Blockbuster-Wirkstoffe im Focus

Der große Wettbewerb wird aber natürlich bei den Blockbuster-Wirkstoffen stattfinden, der von den Erythropoetin-Biosimilars in diesen Tagen gestartet wird.

Derzeit liegen der EMA zehn Anträge auf Zulassung eines Biosimilars vor, und etliche andere befinden sich in den Pipelines der Hersteller. Im Wesentlichen betreffen diese Anträge Wirkstoffe wie Erythropoetin, verschiedene Interferone, verschiedene Insuline und Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSFs).

Risiken und Chancen

Die regulatorischen Rahmenbedingungen in Europa (EMA), den USA (FDA) und in Japan (japanisches Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Sozialwesen, MHLW) stellen sicher, dass von den nun neu in den Markt kommenden Biosimilars Risiken ausgehen werden. Dies gilt allerdings eben nur für die Wirkstoffe, die tatsächlich von den drei erwähnten Behörden zugelassen wurden. Wegen des hohen Gewinnpotenzials einerseits, aber auch wegen des stetig steigenden Kostendrucks, der dem System durch staatliche Vorgaben und durch die mächtigen Krankenkassen aufgebürdet wird, birgt die neue Entwicklung allerdings auch ein beträchtliches kriminelles Potenzial. Denn während in Europa in diesen Tagen die ersten Biosimilars tatsächlich im Markt erwartet werden, gibt es derartige Produkte längst in vielen Schwellen- und Entwicklungsländern (Brasilien, Argentinien, Cuba, Indien, China usw.). Diese wurden durch nationale Behörden zugelassen (oder auch nicht) – allerdings auf Basis eines Standards, der weit entfernt ist von dem, den die großen Zulassungsbehörden fordern. Was dort vor allen Dingen fehlt bzw. kaum nachvollziehbar gehandhabt wird, ist die Überwachung des Herstellungsprozesses, dem gerade für die Sicherheit eine so große Bedeutung zukommt. Daher kann man nicht nachdrücklich genug betonen, wie wichtig es ist, auf eine Zulassung durch die EMA, die FDA bzw. das japanische Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Sozialwesen (MHLW) zu achten. Chancen gibt es mit Einführung der Biosimilars viele:

- Rekombinante Wirkstoffe werden signifikant günstiger.
- Mehr Patientinnen und Patienten haben die Chance, von diesen hervorragenden Wirkstoffen zu profitieren.
- Sicherlich wird auch die Entwicklung noch besserer Zweit- und Drittgenerationsvarianten der rekombinanten Wirkstoffe angeheizt.

Dies ist das Betätigungsfeld der forschenden Arzneimittelhersteller, die den nun einsetzenden Wettbewerb mit den Generikaherstellern weniger über den Preis als über die Innovation führen sollten und sicherlich auch führen werden.

Aus diesem Grund ist die neue Entwicklung auf dem Wirkstoffmarkt zu begrüßen, vorausgesetzt, die Regeln werden eingehalten. ◀

Anschrift der Verfasser:

Prof. Dr. Theo Dingermann und Dr. Ilse Zündorf,
Institut für Pharmazeutische Biologie, Biozentrum,
Max-von-Laue-Str. 9,
60438 Frankfurt am Main