

Drug Hunters

Die Entstehungsgeschichte
von Actelion und das
Geheimnis ihres Erfolgs



«Bei Actelion packen alle mit an.»

Dr. Jean-Paul Clozel

Chief Executive Officer und Mitglied des Verwaltungsrats

Wie sich der französische Kardiologe und ehemalige Leiter einer Forschungsgruppe in der Herz-Kreislauf-Forschung von F. Hoffmann-La Roche, Dr. Jean-Paul Clozel, erinnert, stand die Gründung von Actelion im Jahr 1997 auf des Messers Schneide. «Ich hätte das Projekt sicherlich nicht durchgezogen, wenn auch nur ein Mitglied unseres Gründungsteams abgelehnt hätte», gibt er zu. «Dies beweist, wie wichtig jede einzelne Person war und wie stark sich unsere Fähigkeiten ergänzten.»

Aber auch wenn alle bei der Stange blieben, mussten massive Hindernisse überwunden werden. Potenzielle Investoren zögerten mit ihrem Engagement für ein Unternehmen, das noch kein einziges marktreifes Produkt vorzuweisen hatte. Angesichts dieser Situation wandten sich die Gründer an ihre ehemaligen Arbeitgeber bei Roche und handelten die Einlizenzierung der von ihnen entdeckten und entwickelten Wirkstoffe Tezosentan und Bosentan aus. «Die für die Unternehmensgründung erforderliche Startinvestition und die Lizenzen finanzierten wir aus der eigenen Tasche», sagt Clozel. «Es war fast schon beängstigend, so viel Geld zu investieren. Wir mussten gut bezahlte Stellen bei Roche aufgeben, unsere persönlichen Ersparnisse opfern und hatten immer noch keine Investoren für uns gewinnen können.»

Aber die Rechnung ging auf. Dank der Lizenzen und dem finanziellen Geschick von CFO André J. Mueller konnte das erforderliche Gründungskapital aufgebracht werden. Der Wirkstoff Bosentan sollte später als erstes Produkt von Actelion unter der Handelsbezeichnung Tracleer® auf den Markt kommen und das Unternehmen in Rekordzeit in die Gewinnzone führen.

Jean-Paul Clozel, der Dr. Thomas Widmann nach dem Börsengang im Jahr 2000 als CEO ablöste, sieht seine Funktion ganz pragmatisch: «In der pharmazeutischen Industrie gibt es nur eine brauchbare Strategie», meint er, «möglichst viele gute Arzneimittel zu entdecken und sie schnellstmöglich auf den Markt zu bringen. Alles Weitere ergibt sich dann von selbst.»

Actelion könne sich vor allem deshalb gut gegenüber anderen biopharmazeutischen Unternehmen behaupten, weil die Mitarbeitenden ein gemeinsames Ziel vor Augen hätten, so Clozel. «Wir haben die gleiche Wellenlänge, was unsere Ziele und die wissenschaftliche Ausrichtung angeht. Dadurch sparen wir eine Menge Zeit und Energie», erklärt er. «Bei uns gibt es keinen Forschungsleiter. Forschungsbezogene Entscheidungen werden im Team getroffen. Schwerfällige hierarchische Strukturen können so gar nicht erst entstehen. Bei Actelion gibt es keine Verwalter. Bei uns packen alle mit an.» Auch wenn er seine Hauptaufgabe darin sieht, elementare geschäftliche Entscheidungen voranzubringen, so hat Jean-Paul Clozel doch nie seine Leidenschaft am Aufspüren neuer Arzneimittel verloren.

«Ein neues Medikament zu entdecken und eine kleine Pille zu entwickeln, die das Leben eines Menschen positiv verändern kann, hatte für mich schon immer etwas Magisches», erklärt er. «Da ich Arzt bin, kann ich die Reichweite einer solchen Entdeckung besser verstehen. Wir behandeln nicht eine anonyme Krankheit, sondern eine Person, ein Gesicht.»



«Ein neues Medikament zu entdecken, hatte für mich schon immer etwas Magisches.»



«Uns lag daran, unsere eigenen strategischen Entscheidungen ohne
Zeitverlust treffen zu können.»

«Wirksame Medikamente gegen schwere Krankheiten entwickeln.»

Dr. Thomas Widmann, Früherer CEO

1996 begann eine kleine Gruppe von Forschern und Managern bei F. Hoffmann-La Roche über die Gründung eines eigenen biopharmazeutischen Unternehmens nachzudenken. Ihre Gemeinsamkeit bestand darin, dass sie an ihre wissenschaftliche Arbeit glaubten, bereits zahlreiche Projekte gemeinsam erfolgreich bearbeitet hatten und sich in ihren Fähigkeiten auf bemerkenswerte Weise ergänzten. Einer von ihnen war Dr. Thomas Widmann, Leiter Klinische Entwicklung in der Herz-Kreislauf-Abteilung.

«Wir waren davon überzeugt, dass es uns gelingen würde, ein Biotechnologieunternehmen mit einer klaren Zielvorgabe zu gründen: Arzneimittelspezialitäten gegen Krankheiten mit hohem medizinischem Bedarf rasch und effizient zu entwickeln», erklärt Widmann. «Ausserdem lag uns daran, unsere eigenen strategischen Entscheidungen ohne Zeitverlust treffen zu können.» Tom Widmann, ein gebürtiger Deutscher, hat Schulen und Universitäten in Deutschland, Frankreich, der Schweiz und Kalifornien besucht, und er besass schon immer eine unternehmerische Ader. Während seines Forschungsaufenthalts an der University of California gründete er ein Unternehmen für Medizintechnik. Bereits 1996 hatte er Roche verlassen und das klinische Forschungsunternehmen Hesperion gegründet, das von Anfang an erfolgreich arbeitete. Mit dieser wertvollen Erfahrung war er der ideale Kandidat für den Posten des ersten CEO von Actelion. «Einer der Grundsätze bei der Gründung von Actelion war und ist noch immer der gegenseitige Respekt und die Bereitschaft, für die Vorschläge der anderen im Team offen zu sein», sagt Widmann. «Wir waren immer darum bemüht, unsere persönlichen Interessen dem des Unternehmens unterzuordnen.» Eine seiner ersten Entscheidungen war die Ernennung von André J. Mueller zum Chief Financial Officer von Actelion. Widmann baute dabei nicht nur auf Muellers Erfahrungen im Umgang mit Venture Capital, sondern er wusste auch, dass Finanzdisziplin für ein junges Unternehmen von entscheidender Bedeutung ist. «Unser Verwaltungsrat war ein weiteres ausgleichendes Element», fügt er hinzu. «Mit ihrem grossen Erfahrungsschatz aus Business und Pharmaindustrie sorgten die Verwaltungsratsmitglieder dafür, dass wir mit den Füßen auf dem Boden blieben, und sie halfen uns, die notwendigen Entscheidungen zu treffen.» Aufbauend auf seiner jahrelangen Arbeit bei Roche und Hesperion erarbeitete Widmann eine solide klinische Entwicklungsplattform, um Arzneikandidaten von Actelion am Menschen prüfen zu können.

«Viele Biotech-Start-ups scheitern, weil Universitätsabgänger nicht in der Lage sind, wissenschaftliche Konzepte in validierte Prozesse umzusetzen», betont er. «Ohne standardisierte Verfahren, die einer Inspektion durch Registrierungsbehörden standhalten, ist es nicht möglich, grosse Ideen in neue Arzneimittel umzumünzen.» Widmanns Denken wurde auch durch seine Erfahrung als Kardiologe entscheidend geprägt. «Drei der Gründungsmitglieder von Actelion sind Ärzte, die wissen, was es bedeutet, kranke Patienten zu behandeln, wenn die verfügbaren Therapien nicht ausreichen», sagt er. «Wir wollen wirksame Medikamente gegen schwere Erkrankungen unserer Zeit entwickeln.»

«Den Dingen unbedingt auf den Grund gehen.»

Dr. Martine Clozel

Leiterin Arzneimittelforschung, Pharmakologie und Präklinische Entwicklung

Im Sommer 1987 stiess die in der Herz-Kreislauf-Abteilung von Hoffmann-La Roche in Basel tätige französische Forscherin Dr. Martine Clozel auf wissenschaftliche Ergebnisse, die eine Kette von Ereignissen auslösten, an deren Ende eine aufsehenerregende Entdeckung stand. Die Forschungsdaten stammten aus einer wissenschaftlichen Publikation über Schweinezellen. Darin wurde behauptet, das Endothel, die dünne Zellschicht, mit der die Gefässwand der Blutgefässe ausgekleidet ist, habe nicht wie ursprünglich angenommen eine passive Funktion zu erfüllen, sondern schütze eine hochpotente Aktivsubstanz aus. «Die Forschungsergebnisse wiesen darauf hin, dass das Sekret eine wissenschaftlich bisher noch nie nachgewiesene gefässverengende Wirkung besitze», erklärt Martine Clozel. «Ich wollte unbedingt mehr über diese Substanz herausfinden und prüfen, ob es sich dabei vielleicht um das fehlende Glied handelt, das die Entstehung von Herzinsuffizienz, pulmonalem arteriellem Bluthochdruck und einiger anderer Krankheiten erklärt.» Martine Clozel wandte sich an einen Kollegen, den erfahrenen Schweizer Biochemiker Walter Fischli, der sich sofort von ihrer Begeisterung anstecken liess. Gemeinsam reinigten sie die betreffende Substanz von humanem Endothel und stellten fest, dass es sich um ein bisher unbekanntes Peptid handelte. Im März 1988 kam ihnen ein japanisches Forscherteam mit der Veröffentlichung einer wissenschaftlichen Abhandlung zuvor, in der sie das in Schweinegewebe gefundene, neue Peptid als «Endothelin» identifizierten.

«Wir waren enttäuscht, nicht die Ersten gewesen zu sein», erinnert sich Martine Clozel, «aber die Publikation bestätigte unseren Forschungsansatz. Deshalb setzten wir unsere Arbeit an menschlichem Gewebe fort und suchten nach Antagonisten von Endothelinrezeptoren.» In einer Reihe von Publikationen konnten Martine Clozel und Walter Fischli nicht nur als erste Forscher humanes Endothelin und die entsprechenden Zellrezeptoren beschreiben, sondern auch dessen Rolle als Verursacher bestimmter Krankheiten bestätigen. Nachdem die Rezeptoren im menschlichen Körper bekannt waren, begannen Wissenschaftler in aller Welt mit der Suche nach Molekülen, die die Wirkung von Endothelin blockieren sollten.

Jahre später, 1996, hatten Walter Fischli, Martine Clozel und ihr Mann und Kollege bei Roche, Dr. Jean-Paul Clozel, die Arzneikandidaten Bosentan und Tezosentan nach jahrelanger, harter Arbeit so weit entwickelt, dass sie in klinischen Studien geprüft werden konnten. Die gemeinsame Erfahrung hatte die kleine Gruppe zu einem eng verbundenen Team zusammengeschweisst, das ein gemeinsames Ziel vor Augen hatte und fest an das Potenzial seiner Entdeckung glaubte. Die Clozels, beide Ärzte, wurden zusätzlich durch den möglichen Nutzen ihrer Entdeckung für die Patienten angespornt. Als Roche sich gegen die Aufnahme klinischer Studien entschied, entstand die Idee, ein eigenes Unternehmen zu gründen. «Um unsere Vision umsetzen zu können, mussten wir Unternehmer werden», erklärt Martine Clozel. «Wir entdeckten, dass damit ganz neue Einsichten in geschäftliche und administrative Aufgaben verbunden waren. Das war beängstigend und stimulierend zugleich. Wir hatten Erfolg, weil es uns gelang, begabte Mitarbeiter für unsere Idee zu gewinnen. Darin bestand der entscheidende Unterschied.»



«Um unsere Vision umsetzen zu können, mussten wir Unternehmer werden.»



«Wir hatten ein Gespür für neue Arzneimittel und eine klare Vision von einem neuen Unternehmen.»

«Die Früchte meiner Forschungsarbeit ernten.»

Dr. Walter Fischli

Leiter Arzneimittelentdeckung, Molekularbiologie und Biochemie

«Ich erinnere mich noch genau, als Martine Clozel mir 1987 die überraschenden Ergebnisse über eine unbekannt Substanz zeigte, die von Zellen des Schweineendothels ausgeschüttet wurde», erinnert sich Dr. Walter Fischli, der damals Forscher bei Hoffmann-La Roche in Basel war. «Die Vorstellung, dass beim Menschen ein ähnliches System gefunden werden könnte, war ungemein spannend.»

1989 gelang es beiden gemeinsam als ersten Wissenschaftlern die Substanz, die später Endothelin genannt wurde, in menschlichem Gewebe zu identifizieren und die dazugehörigen Rezeptoren zu lokalisieren. Anschliessend richteten sie ihr Augenmerk auf die Suche nach einem Molekül, mit dem diese Rezeptoren und die stark gefässverengende Wirkung von Endothelin auf die Blutgefässe blockiert werden sollten. Mit Hilfe neuer Screening-Methoden stiessen sie bald auf einen entsprechenden Wirkstoff. Nachdem sie neun Monate lang hartnäckig, aber erfolglos versucht hatten, die schwache biologische Aktivität der Substanz chemisch zu verbessern, waren sie nahe daran, das Projekt einzustellen. «Ich war davon überzeugt, dass wir eine Antwort finden würden», sagt Fischli. «Ich nehme an, dass dies der Einfluss meines Mentors Professor Avram Goldstein war, der davon überzeugt war, dass es möglich sein müsste, für jeden Rezeptor und jede Bindungsstelle eine wirksame Verbindung zu finden.»

Noch zeitaufwändiger gestaltete sich die chemische Optimierung des Wirkstoffs, bis der auch in vivo eine messbare Wirkung zeigte. Schritt für Schritt wurden wirksamere Moleküle synthetisiert und von Martine Clozel auf ihre pharmakologische Wirkung untersucht. Ihr Mann, Dr. Jean-Paul Clozel, der in der Herz-Kreislauf-Abteilung von Roche eine Forschungsgruppe leitete, prüfte die Wirkstoffkandidaten in Krankheitsmodellen und stand dem Team als erfahrener Kardiologe zur Seite. Schliesslich konnten im Dezember 1991 die ersten Milligramm Bosentan von Prof. Henri Ramus bei Roche synthetisiert werden.

Bis Bosentan die Klinikreife erreicht hatte, mussten jedoch noch unzählige Hindernisse überwunden werden. Im gleichen Zeitraum wurde auch Tezosentan, ein idealer Kandidat für die intravenöse Verabreichung, entdeckt. «Ich wusste, dass wir uns mit Bosentan und Tezosentan auf dem richtigen Weg befanden. Als Jean-Paul Clozel mich 1996 über seine Pläne, ein eigenes Unternehmen zu gründen, informierte, war mir deshalb klar, dass dies die Chance unseres Lebens war», sagt Fischli. Trotzdem war es für die drei Wissenschaftler keine leichte Entscheidung, die Sicherheit als Mitarbeitende eines angesehenen Arzneimittelunternehmens aufzugeben. Sie befanden sich alle in verantwortungsvollen, gut bezahlten Führungspositionen und hatten Familien zu versorgen. «Es bereitete mir manchmal schon etwas Angst», gibt Fischli zu. «Aber in unserem tiefsten Inneren waren wir davon überzeugt, dass Actelion ein Erfolg werden würde. Wir hatten alle ein ausgeprägtes Gespür für neue Arzneimittel und eine klare Vision von einem neuen Unternehmen, das in kurzer Zeit neue Präparate entdecken und entwickeln könnte. Es lohnte sich, um dieser Chance willen einige Risiken auf sich zu nehmen.»

«Ich war zur richtigen Zeit am richtigen Ort.»

André J. Mueller

Mitglied der Geschäftsleitung und des Verwaltungsrats

In der Geschäftswelt und im wirklichen Leben kommt es oft auf ein gutes Timing an. André J. Mueller, früher in leitender Position beim Schweizer Pharmaunternehmen Sandoz und als Chief Financial Officer des Biotechnologieunternehmens Biogen tätig, weiss davon eine Geschichte zu erzählen. «Im Herbst 1997 traf ich auf dem Genfer Flughafen zum ersten Mal mit Tom Widmann zusammen», erinnert sich Mueller. «Er berichtete mir von den Plänen zur Unternehmensgründung von Actelion und der dringenden Suche nach Kapital.

Da ich als Gründer des ersten Schweizer Venture Capital Funds viele Kontakte in diesem Umfeld habe, erhielt ich kurz darauf eine Anfrage von einigen Fondsmanagern des Venture Fund, mit dem Tom Widmann verhandelt hatte. Ich glaube, man kann sagen, dass ich in diesem Falle zur richtigen Zeit am richtigen Ort war.» Zunächst arbeitete Mueller als Berater, wurde aber bald von den vier Gründern dazu überredet, sich Actelion als erster CFO anzuschliessen. Aufgrund seiner Erfahrung konnte er in einer ersten Finanzierungsrunde mit insgesamt 18 Millionen Schweizer Franken zwei bedeutende Kapitalquellen für das Unternehmen erschliessen. In den entscheidenden Monaten vor Auszahlung der ersten Tranche besass Actelion jedoch nicht genügend Mittel, um die Laborausstattung zu kaufen.

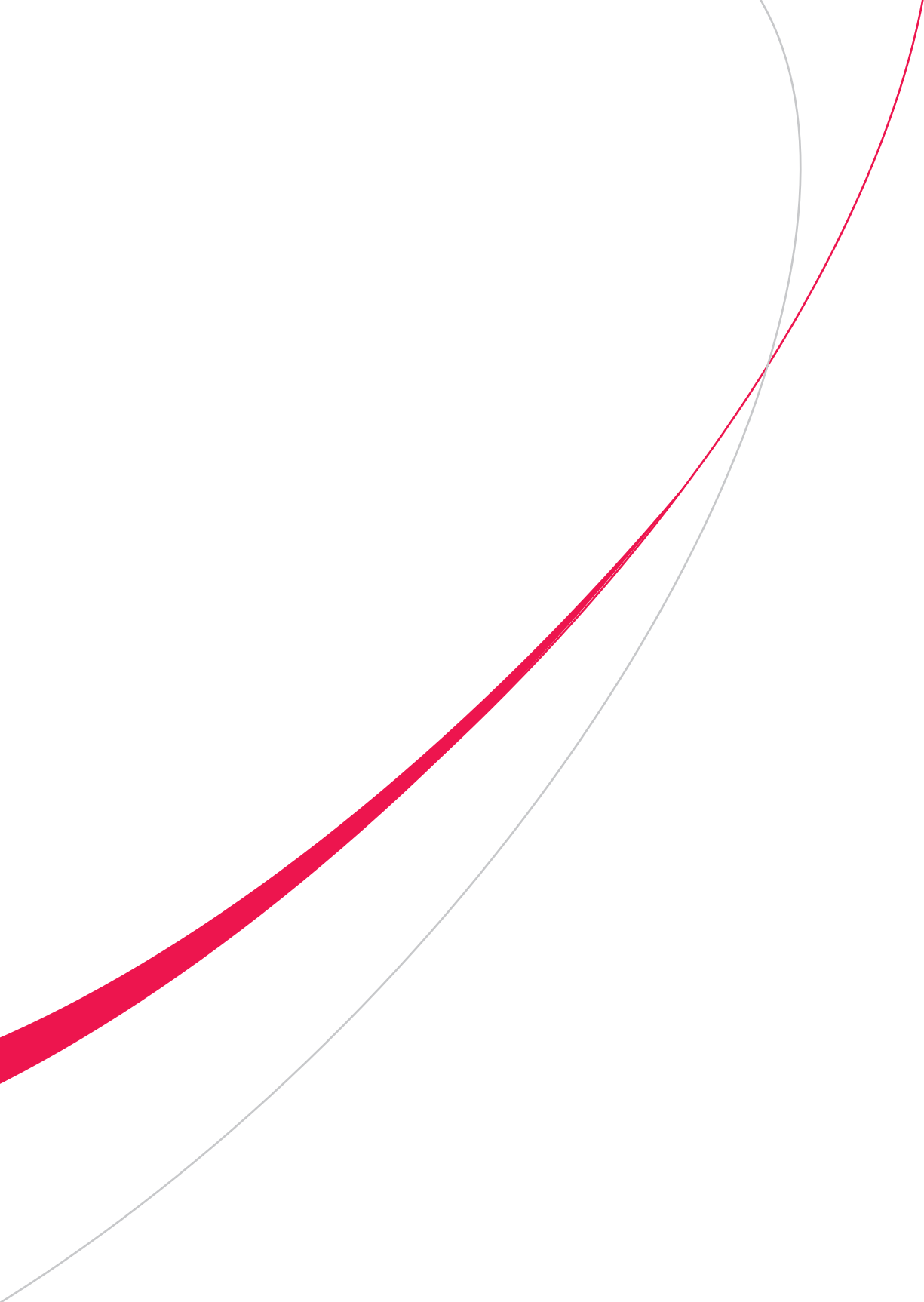
«Mit der Bitte um ein Überbrückungsdarlehen in Höhe von 400 000 Schweizer Franken wandten wir uns an eine grosse Schweizer Bank, erhielten aber eine Absage», erinnert sich Mueller. «Ein kleineres Kreditinstitut, die Basler Kantonalbank, glaubte an uns, und wir konnten mit ihr das Geschäft abschliessen.»

André J. Mueller kannte sich nicht nur bei Banken und Investoren aus, sondern brachte dem jungen Unternehmen aufgrund seiner Erfahrungen bei Biogen auch Disziplin in Finanzangelegenheiten bei. «Es ist wichtig, der Finanzwelt von Anfang an solide Quartalsberichte vorzulegen und eine gute Kommunikation mit den Investoren aufzubauen», betont Mueller. «Eine klare Ausrichtung ist ebenfalls ein entscheidender Erfolgsfaktor für ein Jungunternehmen. Konzentrieren Sie sich lieber auf die erfolgversprechendsten Forschungsprojekte und teilen diesen ausreichend Ressourcen zu, als zu viele Projekte zu bearbeiten und zu wenig Mittel für jedes einzelne bereitzustellen.»

Anfang 2003 übergab Mueller nach einer Übergangsperiode mit einem anderen CFO die Leitung der Finanzen an Andrew J. Oakley, steht Actelion aber weiterhin als strategischer Berater und Mitglied der Geschäftsleitung zur Verfügung. Er kann heute auf ein finanziell gesundes und in der Finanzwelt anerkanntes Unternehmen blicken, ein Verdienst, das seiner Überzeugung nach ebenso den anderen vier Gründungsmitgliedern, den wichtigsten Verwaltungsratsmitgliedern und der Unternehmenskommunikation zukommt. «Ich bin optimistisch, was die künftige Entwicklung von Actelion anbelangt», schliesst Mueller. «Es hat seine auf Innovation ausgerichtete Kultur, die sich der Suche nach medizinischen Lösungen für Patienten mit ungelösten Gesundheitsproblemen verschrieben hat, bis heute bewahrt. Der Elan dieses Unternehmens ist ungebrochen.»



«Der Elan dieses Unternehmens ist ungebrochen.»



Actelion Pharmaceuticals Ltd / Gewerbestrasse 16 / CH-4123 Allschwil / Schweiz
Telefon +41 61 565 65 65 / Fax +41 61 565 65 00 / www.actelion.com / info@actelion.com

