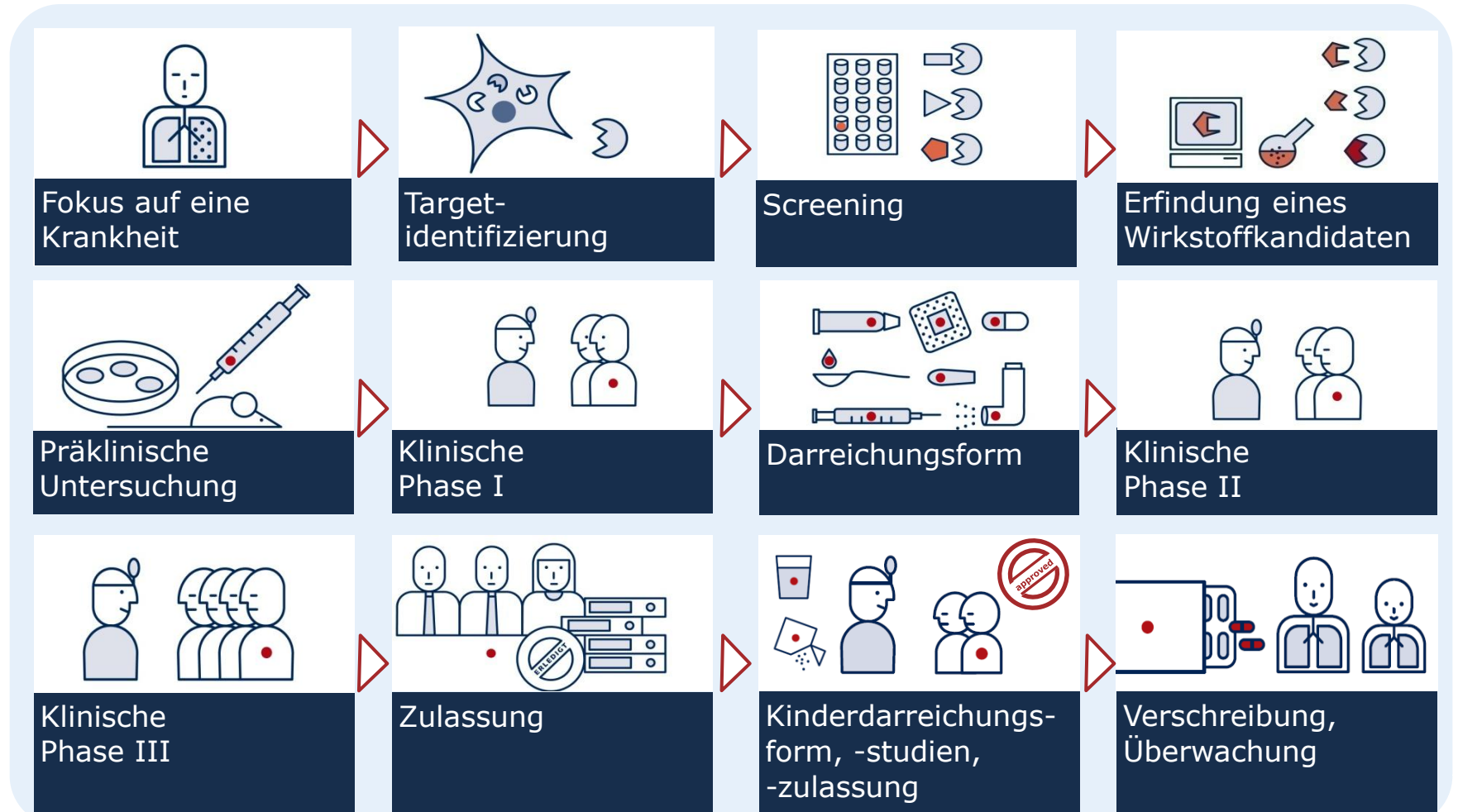




Pharmaforschung – Facts and Thoughts; Wie entsteht ein Medikament?

Veranstaltung „Sind Arzneimittel kindgerecht?“; 06. Oktober 2015

Arzneimittelforschung und -entwicklung



Fokus auf eine Krankheit

Heute sind mehr als 30.000 Krankheiten bekannt¹

- beruhend auf ca. 300.000 Symptomen
- ca. 5.000-8.000 seltene Krankheiten²

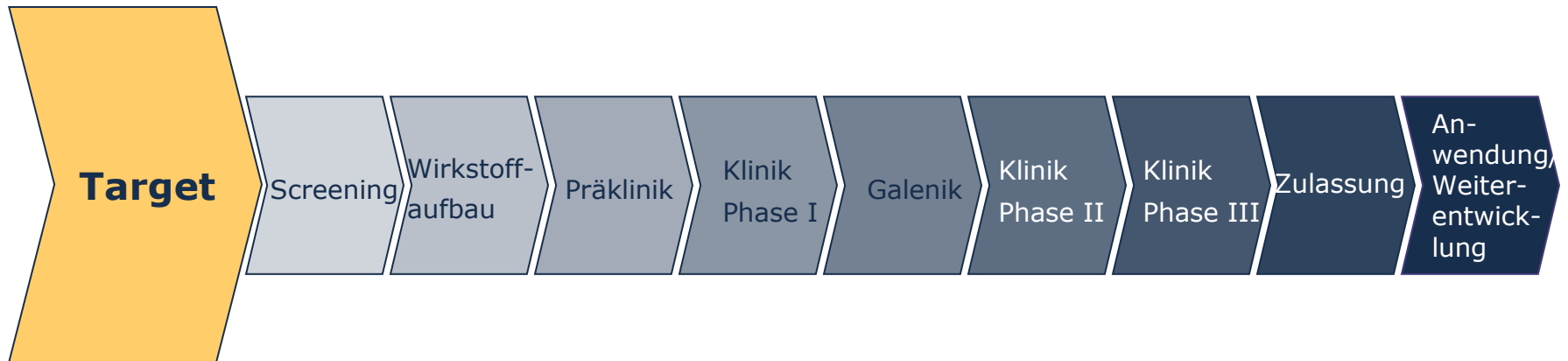
Medizinischer Bedarf:

- bisher nur ca. 1/3 der Krankheiten adäquat behandelbar
- Bsp. Alzheimer: derzeit 120.000 jährliche Neuerkrankungen; steigende Tendenz (demografische Entwicklung)
- Bsp. Infektionskrankheiten: 175 Krankheitserreger für Menschen traten in den vergangenen 30 Jahren neu (37) oder wieder auf
- eine Vielzahl der chronischen Krankheiten sind noch unzureichend erforscht bzw. nicht ausreichend therapierbar/heilbar

¹ Reallexikon der Medizin, Urban & Schwarzenberg (1971)

² <http://www.EMA.europa.eu/pdfs/human/comp/29007207en.pdf>

Targetidentifizierung



- Angriffspunkt (Target) für medizinische Intervention gesucht
- im Fokus: in den Krankheitsprozess eingebundene Moleküle wie Enzyme oder Rezeptoren

Herkunft der wissenschaftlichen Informationen zum Krankheitsprozess

- eigene Forschung

- Forschung

- Forschung

- Wissenschaft

- Patente

- auf

- spezifische

- Human

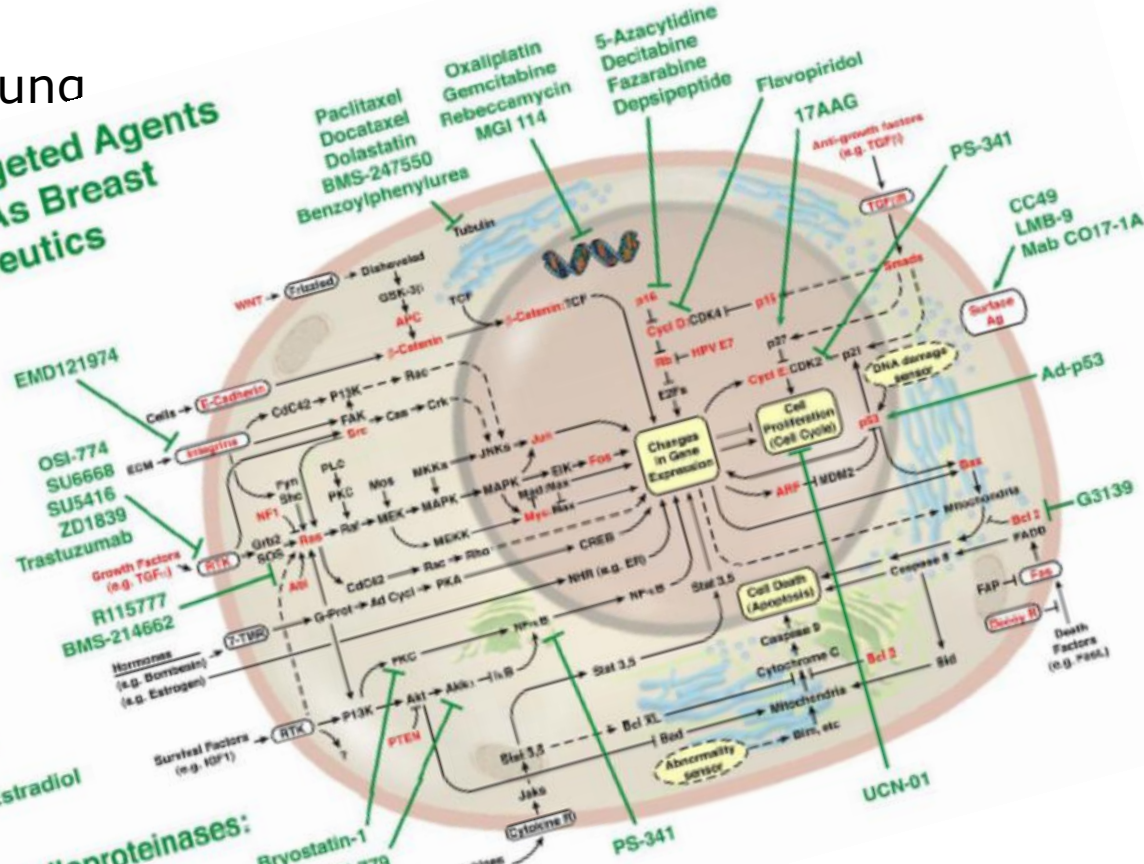
Molecularly Targeted Agents With Potential As Breast Cancer Therapeutics

Angiogenesis:

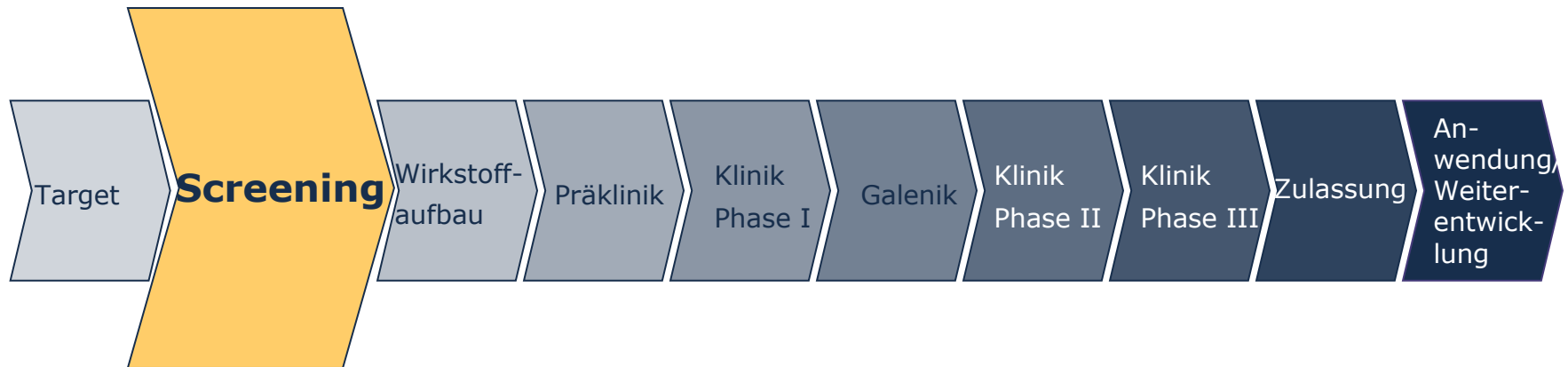
SU5416
SU6668
Bevacizumab
HuMV833
EMD 121974
Vitamin 2
CAI
Endostatin
Angiostatin
Thalidomide
Neovastat
2-Methoxy Estradiol

Matrix Metalloproteinases:

Batimastat BB-94
Marimastat BB-2516
BMS-275291
BAY 12-9566
COL3



Suche nach Ausgangssubstanzen



- gesucht werden Substanzen, die sich an das Target binden und es in seiner Funktion beeinflussen = **Hit-Substanzen**
- Hauptstrategien:
 - Ausgehen von der Struktur eines Substrats, Hormons etc., das natürlicherweise ans Target bindet (ligand based approach)
 - Screening = Reihentest mit einer großen Zahl an Testsubstanzen und isoliertem Target oder ausgesuchten Zellen

Screening

High-Throughput-Screening

- ca. 1 Jahr Vorbereitung
- Herbeischaffen der Substanzen aus Substanzbibliotheken mittels Roboter
- bis zu 300.000 Substanztests pro Tag
- jede 200. bis 1000. Substanz zeigt einen Effekt:
Anlagerung an das Target



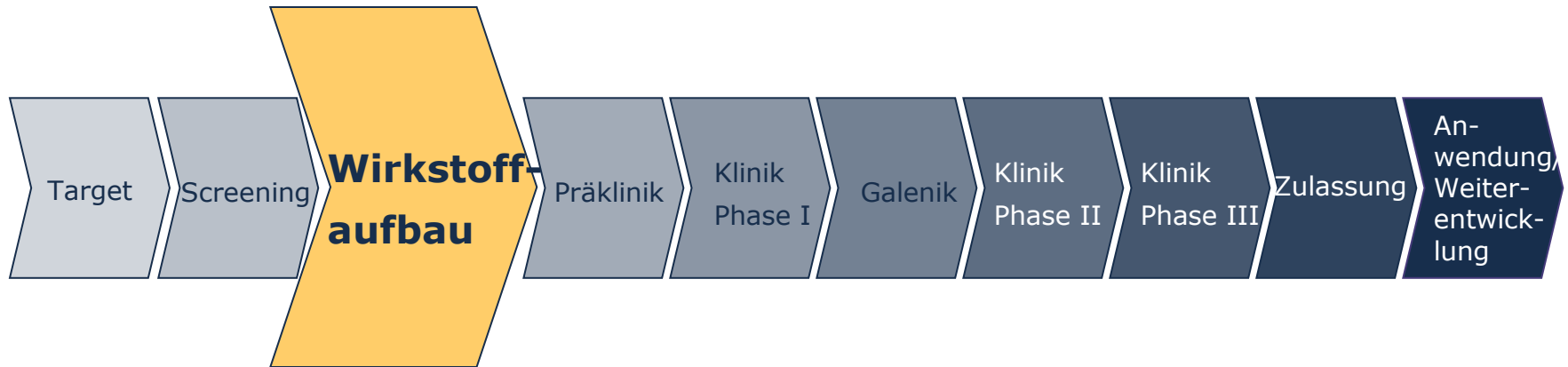
Fragment-Based Screening

- Test kleiner Moleküle mit dem Potenzial, Bestandteil des späteren Wirkstoffs zu werden

Virtual Screening

- im Computer nachgebildete Modelle von Target und potenziellem Wirkstoffmolekül

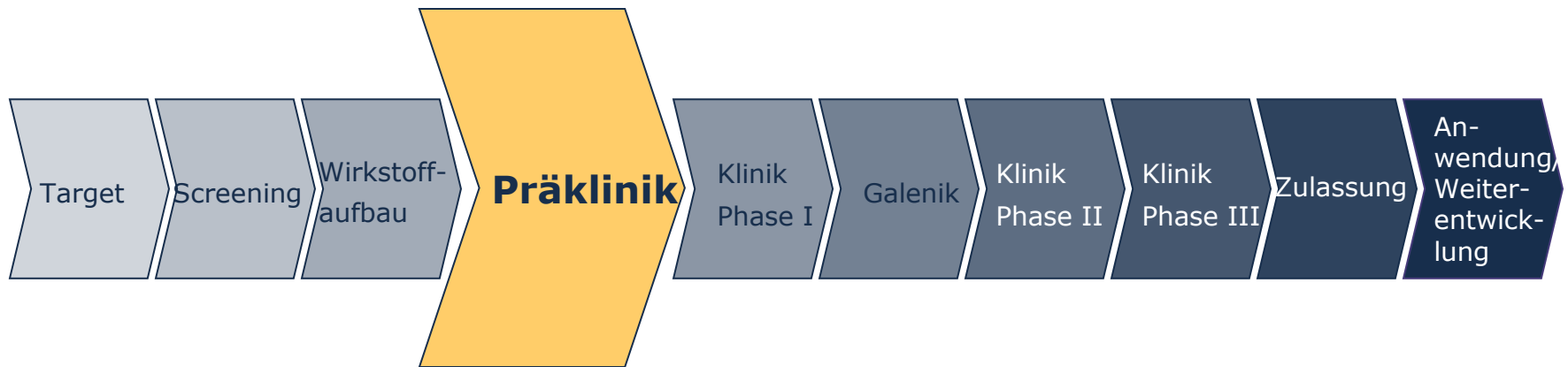
Erfindung eines Wirkstoffkandidaten



- chemische Abwandlung der Hit-Substanzen aus dem Screening für eine optimierte Bindung an das Target
- durch Einfügen und Entfernen von Atomen und Atomgruppen Annäherung an die für einen Wirkstoff erforderlichen Eigenschaften (Target-Affinität/-Spezifität; Selektivität; Löslichkeit; Stabilität/Abbaubarkeit; ...)
- vielfacher Umbau des Kandidaten und biomedizinische Testung
- Patentierung der besten Moleküle

Dauer ca. 3 Jahre

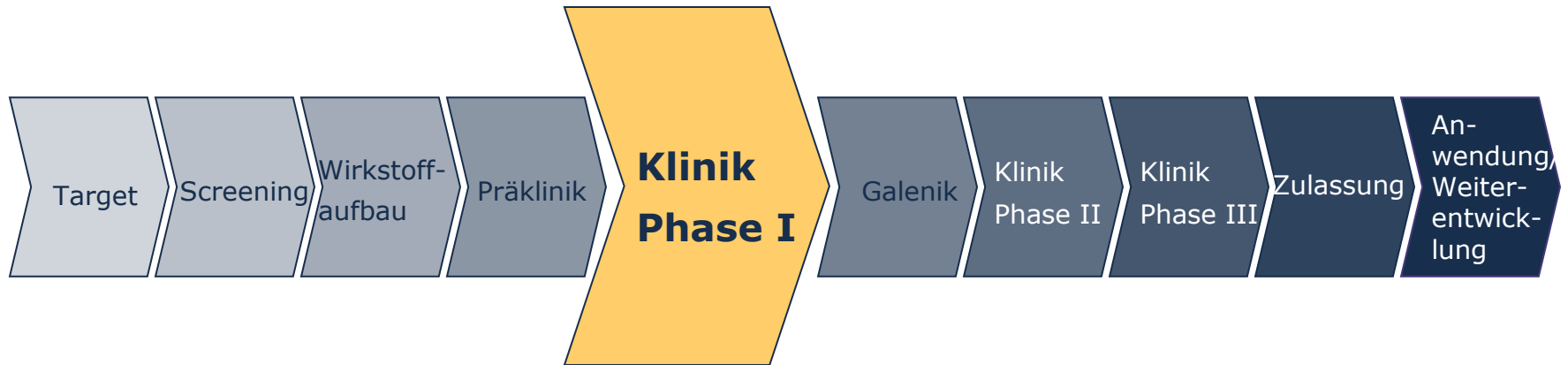
Präklinische Untersuchungen



- Tests potenzieller Wirkstoffe im Reagenzglas an Bakterien, Zell- und Gewebekulturen, isolierten Organen
- Erst dann Tests am Gesamtorganismus Tier (2 bis 3 Tierarten) – vor der ersten Anwendung am Menschen

Dauer ca. 1 Jahr

Klinische Phase I



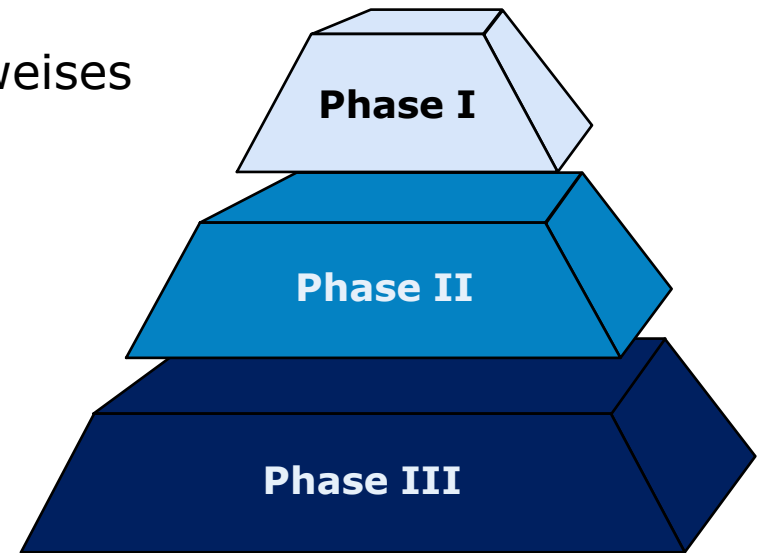
- Erprobung mit gesunden Probanden in bis zu 30 aufeinander folgenden Prüfungen
- Untersucht werden: Aufnahme, Verteilung, Umwandlung, Ausscheidung, Verträglichkeit
- 60 bis 80 gesunde Probanden

Dauer ca. 1,5 Jahre

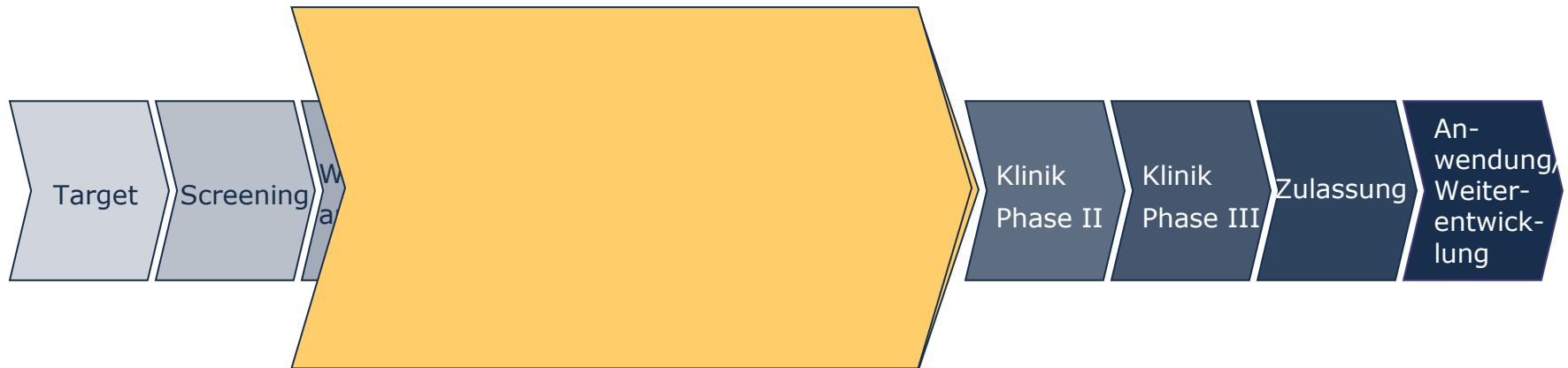


Arzneimittelprüfung am Menschen – Wie?

- Grundsatz: So wenig Menschen wie möglich einer Substanz exponieren mit einer wissenschaftlich noch nicht belegten Wirksamkeit und Verträglichkeit. Soviel Menschen wie nötig einbeziehen, um den wissenschaftlichen (statistischen) Nachweis gut belegen zu können.
- Risikominimierung wird durch schrittweises Vorgehen erreicht!
 - > 3 klinische Studienphasen bis zur Zulassung als Teil der Gesamtentwicklung



Entwicklung der Darreichungsform



- Darreichungsform von hoher Bedeutung für die spätere Anwendung des Arzneimittels
- Galeniker bereits bei der Wirkstoffoptimierung einbezogen



Entwicklung der Darreichungsform

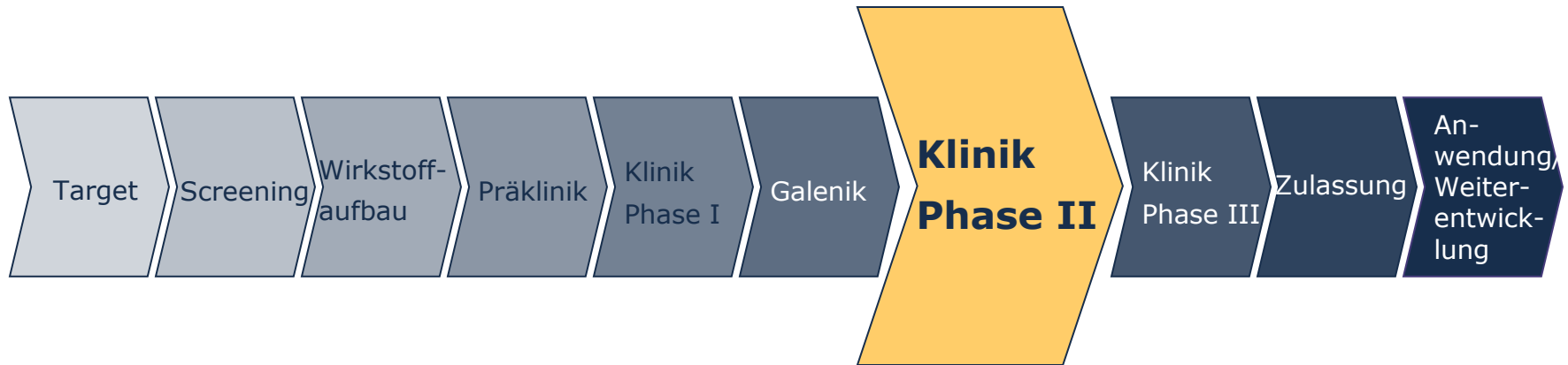
- Darreichungsform beeinflusst die **Wirkung**:

- rascher oder verzögerter Wirkeintritt
- abnehmende oder gleichbleibende Wirkung
- Depotwirkung
- Verteilung

Darreichungsformen für Kinder

- Als kindgerecht werden angesehen: Kau- und Lutschtabletten; Minitabletten; Trinklösungen; nadelfreie oder kurznadelige Injektionssysteme; Wirkstoffpflaster; Salben
 - **ACHTUNG:** Orale Darreichungsformen sollten nicht zu bitter, aber auch nicht zu süß/wohlschmeckend sein; optimal ist ein neutraler Geschmack...
- Compliance:
 - Portionierbarkeit

Klinische Phase II

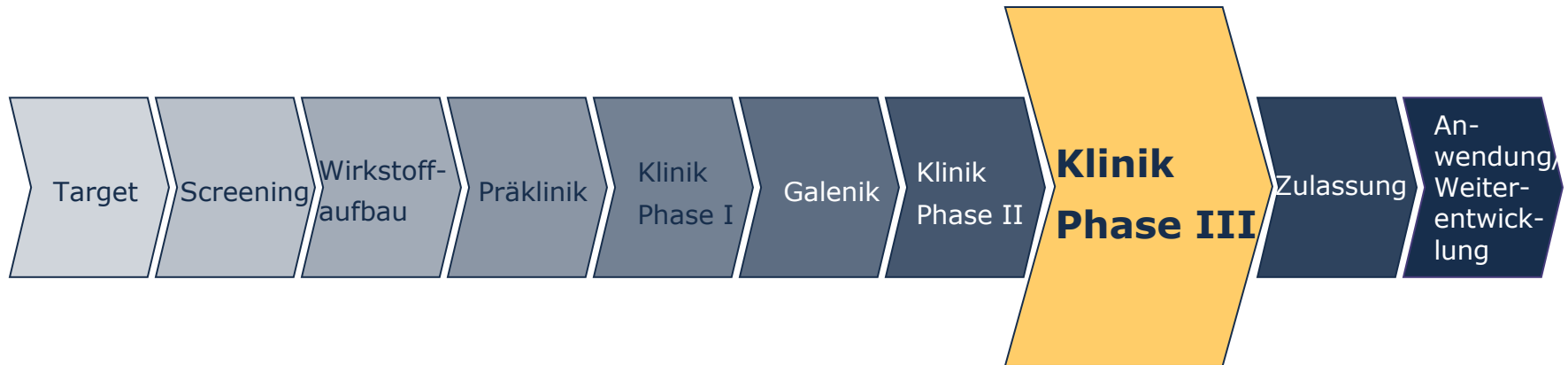


- Erprobung mit wenigen Patienten
- Untersucht werden: Wirksamkeit, Verträglichkeit und die optimale Dosierung
- 100 bis 500 Patienten

Dauer ca. 2,5 Jahre



Klinische Phase III



- Erprobung an vielen Patienten
- Untersucht werden: Wirksamkeit, Verträglichkeit und mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bei vielen unterschiedlichen Patienten
- Tausende bis Zehntausende Patienten

Dauer ca. 2,5 Jahre



Gesetzliche Regelungen in Deutschland

Zum Schutz der Studienteilnehmer!

- Die gesetzlichen Vorgaben sind im Arzneimittelgesetz (AMG; insbesondere §§ 40 bis 42a) und der GCP-Verordnung (GCP-V) festgeschrieben.
- Im Deutschen Arzneimittelgesetz heißt es (§ 40 Absatz 1 AMG):
*„... Die klinische Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen darf vom Sponsor nur begonnen werden, wenn die zuständige **Ethik-Kommission** diese nach Maßgabe des § 42 Abs. 1 **zustimmend bewertet** und die zuständige **Bundesoberbehörde** diese nach Maßgabe des § 42 Abs. 2 **genehmigt hat.** ...“*
- In Deutschland sind bei flächendeckenden Studien insgesamt **53 Ethik-Kommissionen** für die zustimmende Bewertung, eine von **zwei Bundesoberbehörden** für die Genehmigung zuständig. Dazu kommen noch Landesbehörden für die Überwachung der Studienzentren.

Als Patienten in einer klinischen Prüfung

Teilnahme ist immer freiwillig!

- Freiwillige Einwilligung zur Teilnahme nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Information (jederzeit Widerrufsrecht).
- **Einwilligung** in die Teilnahme an einer klinischen Prüfung kann **jederzeit** schriftlich oder mündlich **widerrufen werden**, ohne dass der betroffenen Person dadurch Nachteile entstehen dürfen.
- Teilnahme nach positiver Einschlussuntersuchung:
 - Einnahme der Prüfmedikation nach Anweisungen der Ärzte
 - Beobachtung der Wirkung durch Kontrolluntersuchungen und Patiententagebücher
- Am Ende der Studienteilnahme erfolgt eine Abschlussuntersuchung - vergleicht den Gesundheitsstatus mit dem Status zu Beginn.

Gesetzliche Regelungen in Deutschland

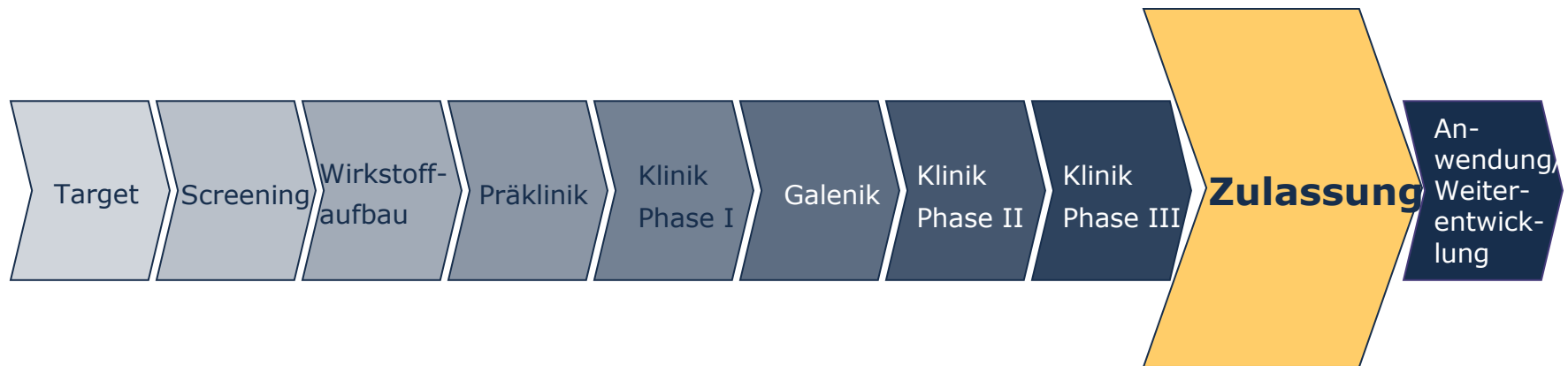
Teilnahme ist versichert!

- Eine Versicherung zugunsten der Studienteilnehmer muss vorliegen, entsprechende Nachweise werden geprüft.
- Umfang der Versicherung muss in einem angemessenen Verhältnis zu den mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken stehen und auf der Grundlage der Risikoabschätzung so festgelegt werden.
- Für jeden Fall des Todes oder der dauernden Erwerbsunfähigkeit einer von der klinischen Prüfung betroffenen Person müssen mindestens 500 000 Euro zur Verfügung stehen.
- Sonstige Entschädigungen nach Grad der studienbedingten Schädigung.

Klinische Prüfungen mit Kindern

- Klinische Prüfungen mit Kindern/Jugendlichen frühestens nach Abschluss der pharmakokinetischen Untersuchungen an Erwachsenen (Phase I); in der Regel nach Erfolg von Phase III-Studien bei Erwachsenen
- Einwilligung beider Eltern bzw. Erziehungsberechtigten immer erforderlich
- altersgerechte Aufklärung und – bei Einsichtsfähigkeit – Einwilligung des Kindes (zusätzlich zu der Erziehungsberechtigten) erforderlich
- Zusätzliche **Schutzbestimmungen für Kinder und Jugendliche** unter 18 Jahren:
 - direkter Nutzen für das Kind oder die Gruppe
 - Klinische Prüfung darf nur mit minimaler Belastung für die Kinder einhergehen

Zulassung



- Unabhängige Zulassungsverfahren für USA, EU, Japan etc.
- Anforderungen an Zulassungsdossiers, Nachweis von Qualität, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit weitgehend harmonisiert; dadurch schnellere Arzneimittelentwicklung, weniger Tierversuche, keine unnötigen Dopplungen klinischer Studien
- Bridging Studien

Dauer ca. 1,5 Jahre

Anwendungsbeobachtung, Weiterentwicklung



- Ärzte, Hersteller und Behörden beobachten die Anwendung im Alltag bzw. anhand von speziellen Risikomanagementplänen, um
 - Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und
 - evtl. seltener/sehr seltener Nebenwirkungen zu erfassen

Mögliche Folgemaßnahmen

- Reaktionsmöglichkeiten auf neue Erkenntnisse aus der Beobachtung der Anwendung:
 - Warnhinweise („Rote-Hand-Brief“)
 - Verschreiben von Kontrolluntersuchungen
 - Anwendungsbeschränkungen
 - Marktrücknahme
- Gebrauchsinformationen müssen laufend auf Basis neuer Erkenntnisse aktualisiert werden
- Studien zur Abrundung des Sicherheitsprofils (in Erfüllung des Risikomanagementplans)
- ggf. nicht-interventionelle Studien zur Klärung von Sonderfällen zur Anwendungsoptimierung
- ggf. weitere klinische Studien für Indikationserweiterungen



Studien nach der Zulassung

Notwendig um weitere Erkenntnisse zum Arzneimittel systematisch zu erhalten.

- Patientenrelevanter Nutzen
 - Langzeitergebnisse
 - Vergleich mit etablierten Therapien
- Anwendungspraxis
- Wirksamkeit & Sicherheit in anderen Indikationen (Line Extension)
- Sicherheit
 - seltene Nebenwirkungen
 - Interaktionen/Wechselwirkungen

Klinische Studien alleine „reichen“ nicht...

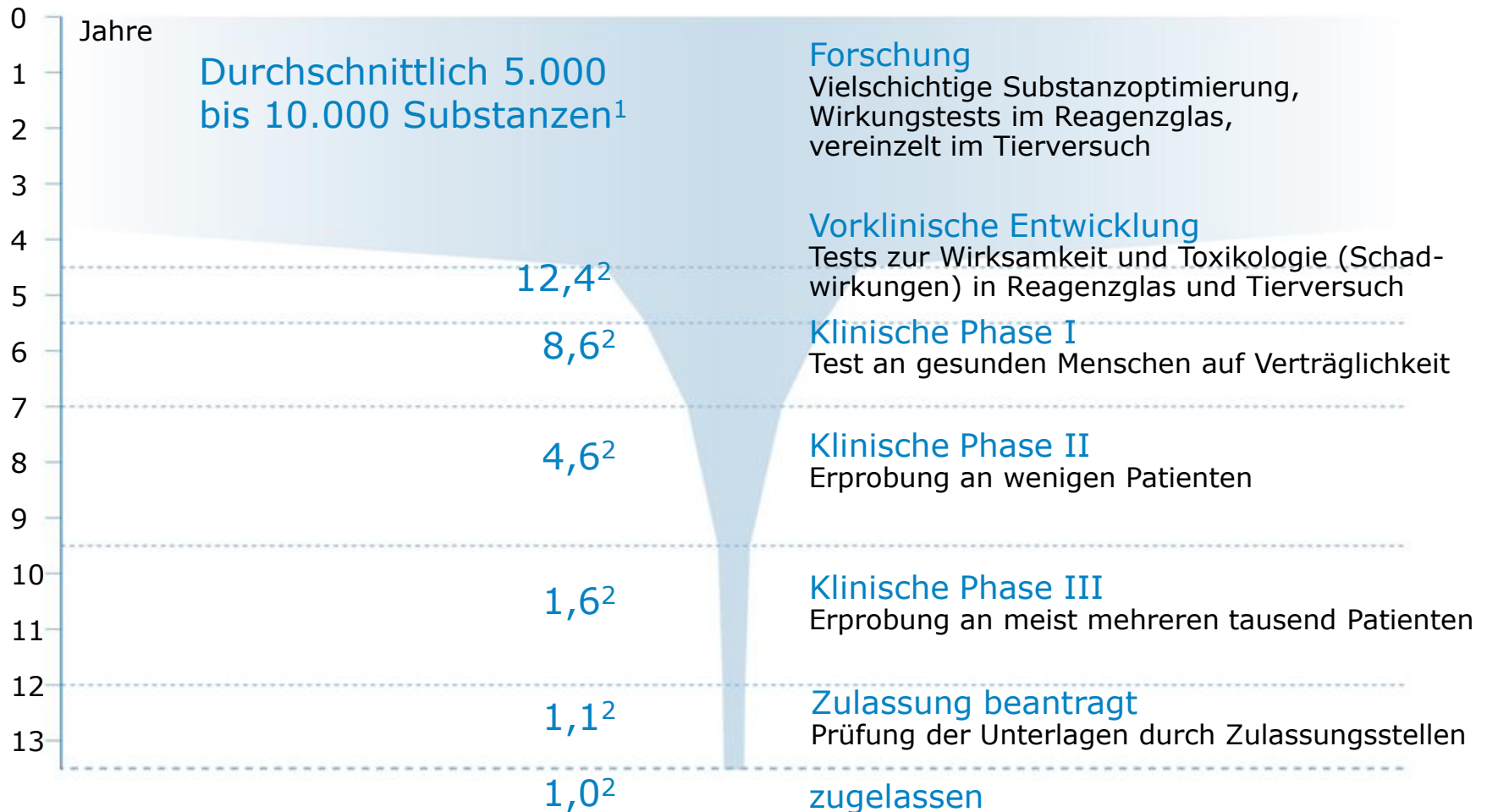
... daher sind klinische Prüfungen/Studien auch nach der Zulassung wichtig:

- ⇒ Phase IV-Studien (klinische Prüfung)
- ⇒ PASS (Post Authorisation Safety Study)
- ⇒ PEAS (Post Authorisation Efficacy Study)
- ⇒ NIS (nicht-interventionelle Studien)
- ⇒ Anwendungsbeobachtungen
- ⇒ Registerstudien
- ⇒ pharmakoepidemiologische Datenbanken
- ⇒ Kohortenstudien; Populationsbasierte Kohorten
 - z. B. Nurses Health Studies (Kontrazeptiva & Multiple Sklerose)

Zusammenfassung

- **Die Pharmaforschung auf dem Weg zu einem neuen Medikament ist ein langer, schwieriger und kostspieliger Prozess.**

Nur wenige Substanzen erreichen das Ziel



¹ nach dem Screening, während der Optimierungsphase; Schätzung des vfa

² Nach Paul, S. M., et al.: Nature Reviews Drug Discovery 9, 203-214 (2010)

Zusammenfassung

- **Die Pharmaforschung auf dem Weg zu einem neuen Medikament ist ein langer, schwieriger und kostspieliger Prozess.**
- **Klinische Studien und deren Ergebnisse bilden die entscheidende Grundlage für die Zulassung eines Arzneimittels.**
- **Ohne die freiwillige Beteiligung von Patienten keine Klinische Forschung!**
- **Überwachung der Anwendung und systematische Forschung nach Zulassung sind wichtig; dies hilft bei der langfristigen, sicheren Anwendung von Arzneimitteln.**

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**

Fragen?

Dr. Thorsten Ruppert
E-Mail: t.ruppert@vfa.de
Tel.: +49-30-2060-4305

