



Wie entsteht ein neues Medikament?

Dr. Thorsten Ruppert; vfa

Arzneimittelforschung und -entwicklung



Fokus auf eine Krankheit (1)

Heute sind mehr als 30.000 Krankheiten bekannt*

- beruhend auf ca. 300.000 Symptomen
- ca. 5.000-8.000 seltene Krankheiten**

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

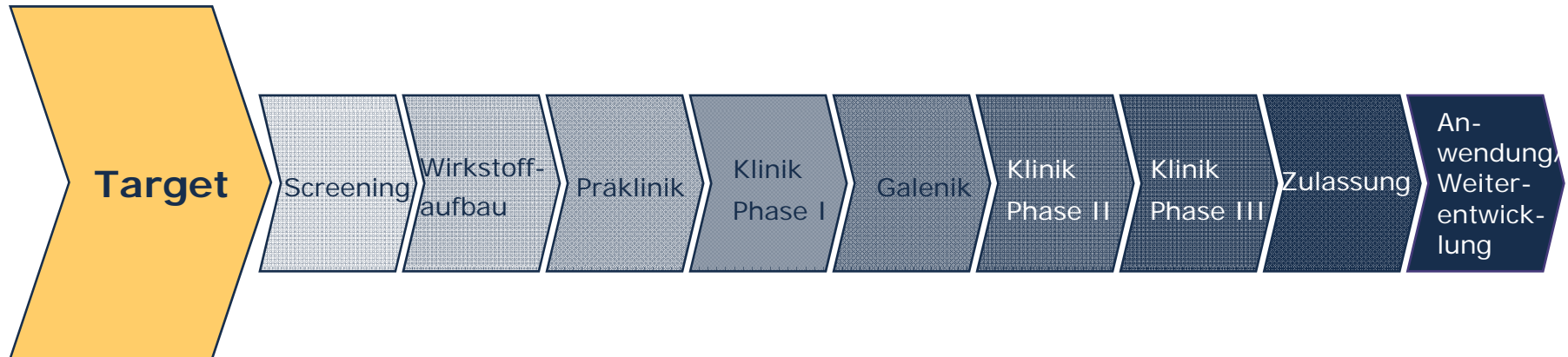
* Reallexikon der Medizin, Urban & Schwarzenberg (1971)

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

Fokus auf eine Krankheit (2)

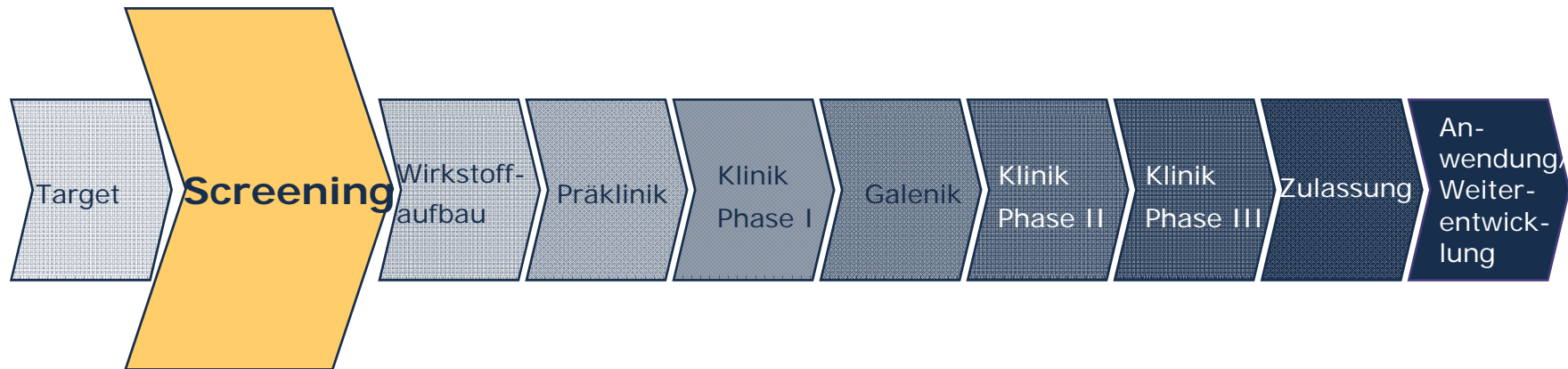
- für die meisten akuten Erkrankungen sind wirksame Arzneimittel verfügbar
- eine Vielzahl der chronischen Krankheiten sind dagegen noch unzureichend erforscht oder therapierbar/heilbar
- Herausforderungen für die Pharmaforschung im Allgemeinen:
 - Management der enormen Informationsfülle, die durch neue Technologien generiert wurde/wird
 - Translationale Forschung, d. h. Übertragung von Erkenntnissen der Grundlagenforschung in die Anwendung

Targetidentifizierung



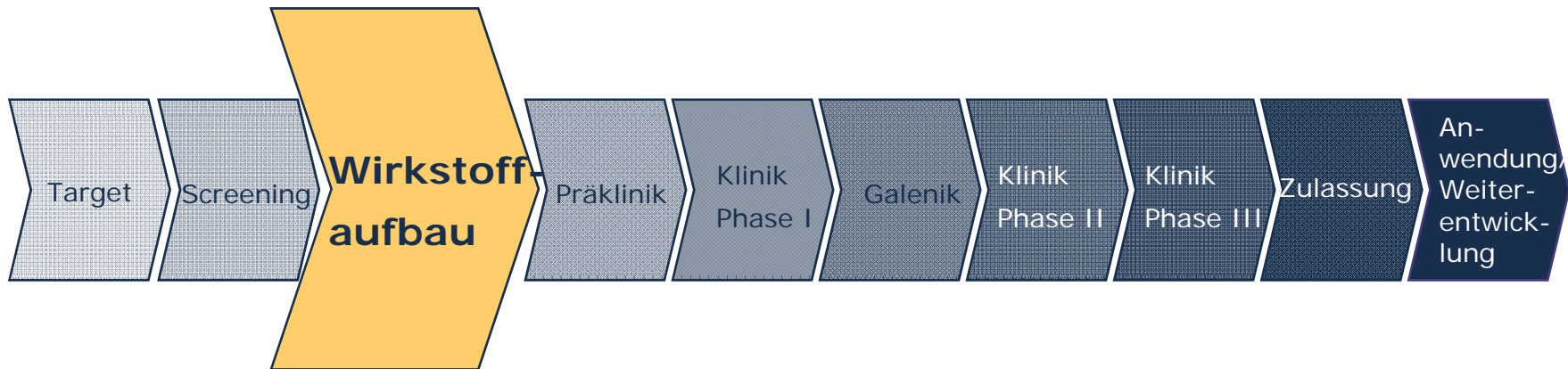
- Angriffspunkt (Target) für medizinische Intervention gesucht
- im Fokus: in den Krankheitsprozess eingebundene Moleküle wie Enzyme oder Rezeptoren

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
 - Screening = Reihentest mit einer großen Zahl an Testsubstanzen und isoliertem Target oder ausgesuchten Zellen

Erfindung eines Wirkstoffkandidaten



- chemische Abwandlung bzw. Verbindung der Hit-Substanzen aus dem Screening für eine optimierte Bindung an das Target
- vielfacher Umbau des Kandidaten und biomedizinische Testung

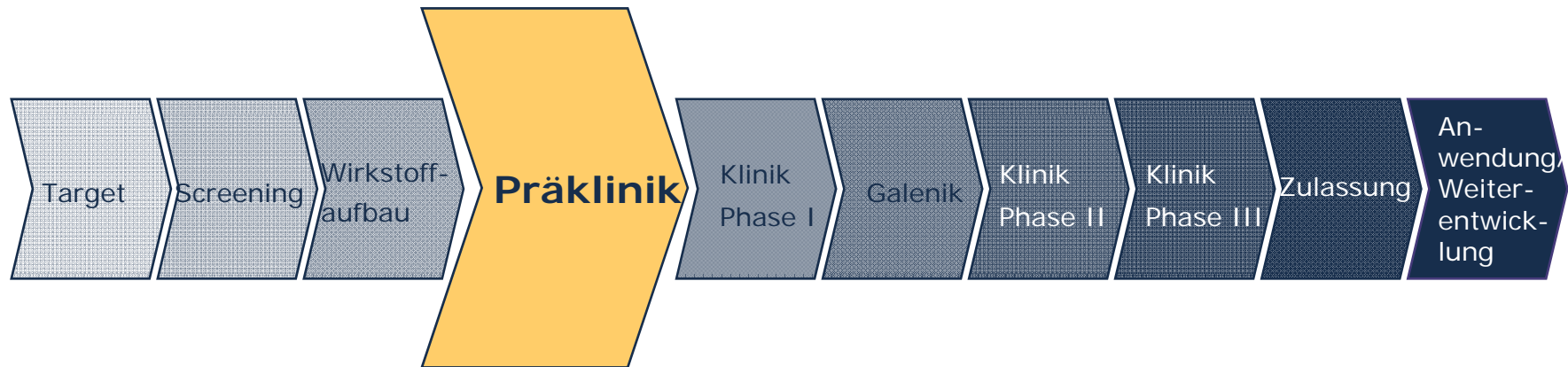
Dauer ca. 2 Jahre

Erfindung eines Wirkstoffkandidaten

Notwendige Eigenschaften eines Wirkstoffkandidaten:

- Selektivität (Bindung nur an das Target)
- Löslichkeit (beeinflusst Verhalten im Körper)
- Aufnahme, Verteilung, Abbau und Ausscheidung
- Zuverlässige großtechnische Herstellbarkeit

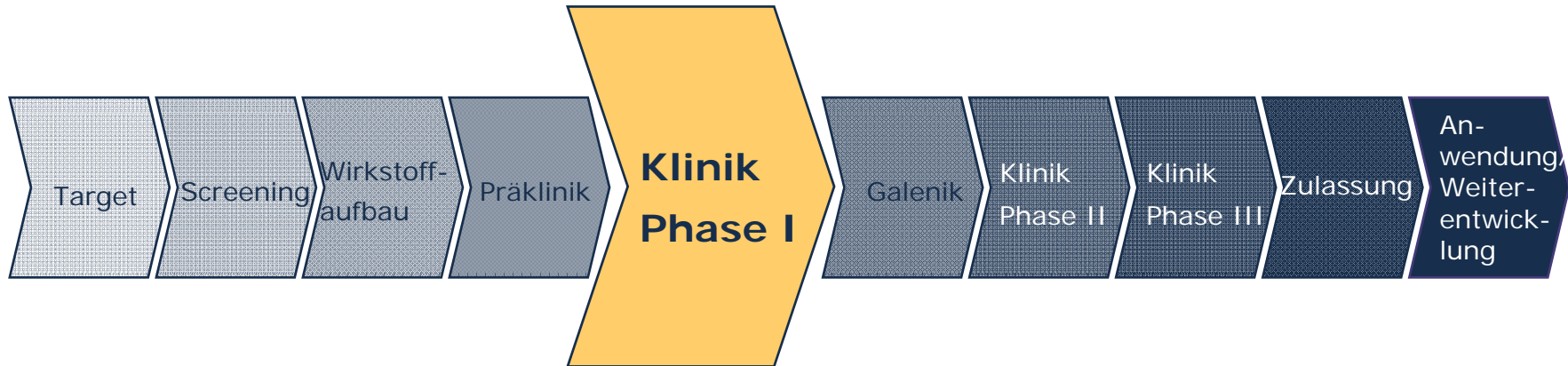
Präklinische Untersuchungen



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

Dauer ca. 2 Jahre

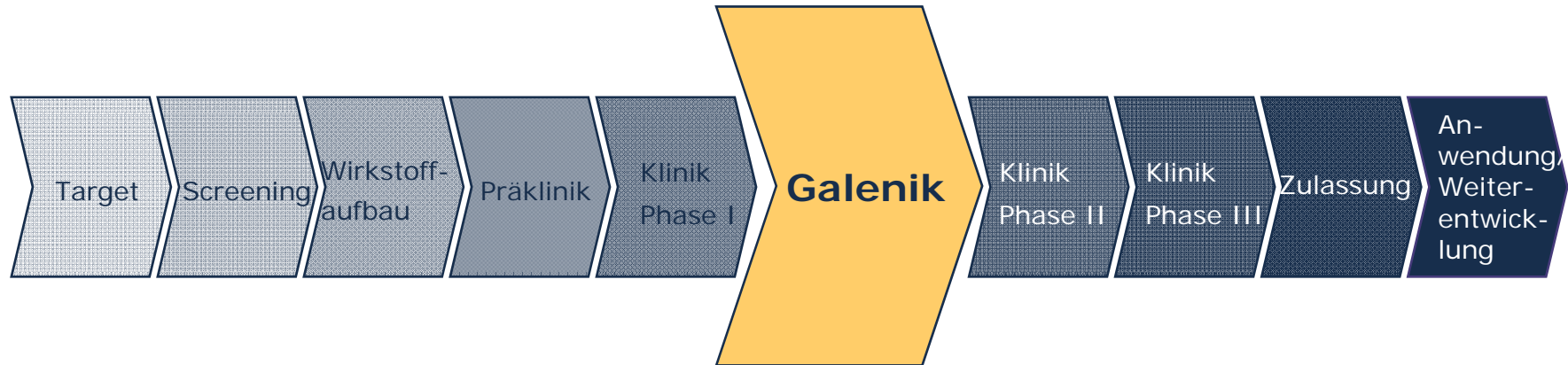
Klinische Phase I



- Erprobung mit gesunden Probanden
- Untersucht werden: Aufnahme; Verteilung; Umwandlung; Ausscheidung; Verträglichkeit
- 60 bis 80 gesunde Probanden

Dauer ca. 2 Jahre

Entwicklung der Darreichungsform



- Darreichungsform beeinflusst Wirkung, Verträglichkeit eines Arzneimittels und die Compliance (Therapietreue) der Patienten
- Galeniker bereits bei der Wirkstoffoptimierung einbezogen

Innovative Darreichungsformen

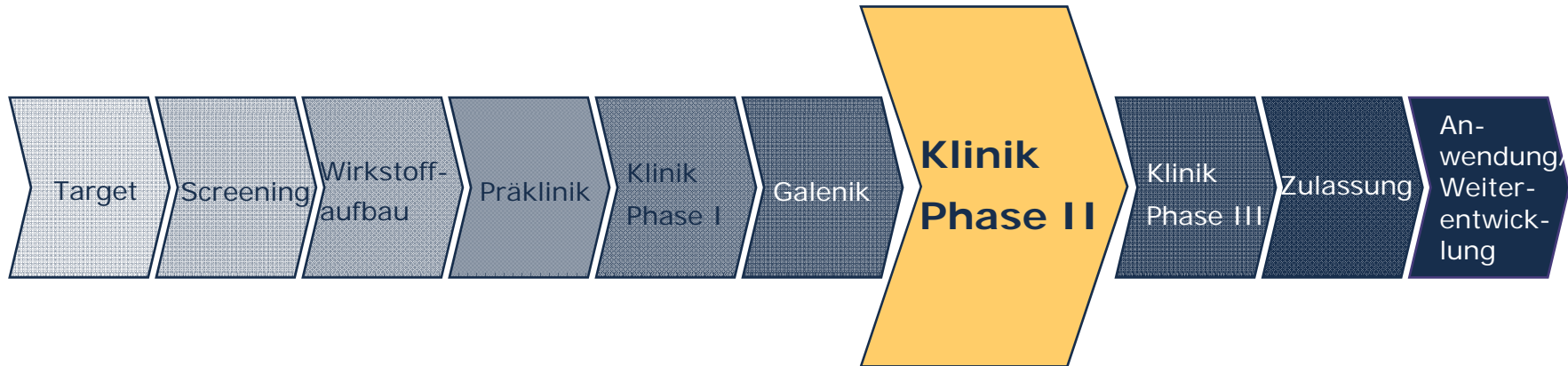
Galenische Innovationen:

- Verzögerte Wirkstofffreigabe bei Tabletten mit Retardformulierungen
- Implantate für langanhaltende, gleichmäßige Wirkstoffspiegel im Blut
- Transdermale Pflaster
- Anwendungsfreundliche Injektionen durch Pens
- Kombination mehrerer Präparate in einem; Kombinationsimpfstoffe

Darreichungsformen für Kinder

- ❖ kindgerecht: Kau- und Lutschtabletten; Säfte; Zäpfchen; nadelfreie oder kurznaedelige Injektionssysteme; Wirkstoffpflaster; Salben; Trinkhalm, der Zone mit Medikament in Granulatform enthält
- ❖ Tabletten sollten nicht zu bitter, aber auch nicht zu süß sein; optimal ist ein neutraler Geschmack

Klinische Phase II



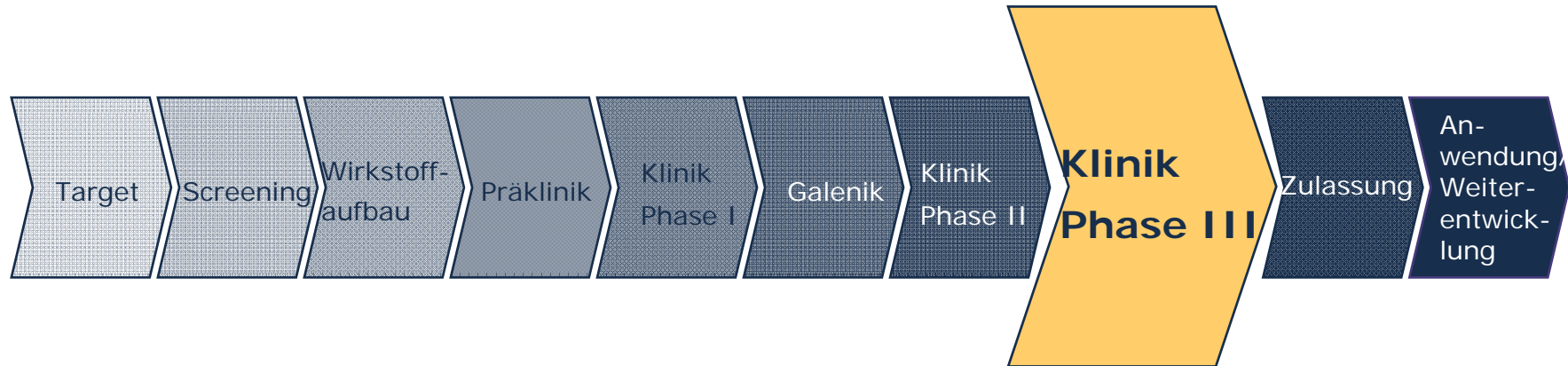
- Erprobung mit wenigen Patienten
- Untersucht werden: Wirksamkeit, Verträglichkeit und die optimale Dosierung
- 100 bis 500 Patienten

Dauer ca. 1,5 Jahre

EG-Verordnung zu Kinderarzneimitteln

- Die Kinderarzneimittelverordnung verlangt, dass bei jeder Arzneimittelentwicklung die mögliche Anwendbarkeit bei Kindern geprüft werden muss, um das Arzneimittel später von den Behörden zugelassen zu bekommen.
- Diese – zunächst schriftliche - Bewertung müssen Firmen spätestens abgeben, sobald die ersten klinischen Studien mit erwachsenen Patienten beginnen.

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 X Jahre – große Spannweite, da dies abhängig von der Indikation ist, für die das Arzneimittel entwickelt wird.

Klinische Studien in Deutschland

- Die zuständige BOB prüft formal und inhaltlich das Studienprotokoll und die Pharm/Tox-Unterlagen; stellt Rückfragen und Forderungen nach Klärung – und genehmigt Studie.
- Die zuständige Ethik-Kommissionen prüft formal und inhaltlich Studienprotokoll und Informed Consent vs Investigators Brochure (federführende Ethik-Kommission), und prüft auch die zentrumsspezifischen Unterlagen auf Eignung des Prüfzentrums (lokale Ethik-Kommissionen); stellt Rückfragen und Forderungen nach Klärung oder Änderungen im Informed Consent – und bewertet die Studie zustimmend (oder nicht).

Klinische Studien in Deutschland

- Die zuständige Landesbehörde prüft und überwacht formal die Prüfärzte am Zentrum und registriert Art der Studien etc.
- Einwilligung beider Elternteile erforderlich.
- Altersgerechte Aufklärung und – bei Einsichtsfähigkeit – Einwilligung des Kindes (zusätzlich zu der beider Eltern) erforderlich.
- Zusätzliche **Schutzbedingungen für Kinder und Jugendliche** unter 18 Jahren im AMG:
 - direkter Nutzen für das Kind oder die Gruppe
 - Design der klinischen Studien mit minimaler Belastung für die Studienteilnehmer

Anforderungen an pädiatrische Studien

- Kinder sind keine kleinen Erwachsenen – es sind besondere Studien:
 - Dosis für Kinder nicht von den Daten Erwachsener „ableitbar“
 - Der Körper durchläuft nach der Geburt massive Veränderungen – dies hat Auswirkungen auf den Stoffwechsel und damit die Aufnahme, Metabolisierung und Ausscheidung von Arzneimitteln
- ...

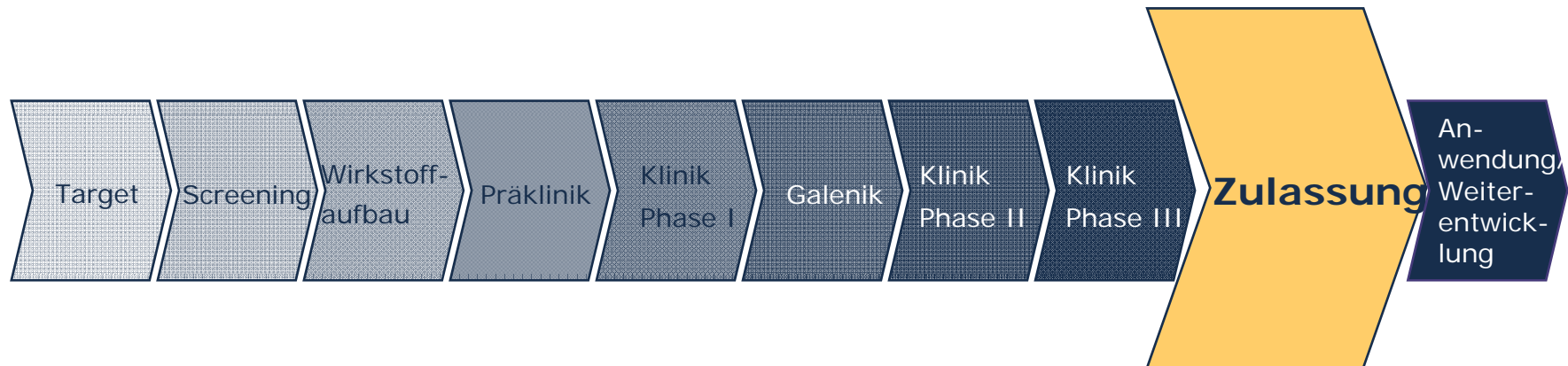
Anforderungen an pädiatrische Studien

- Klinische Studien an Kindern und Jugendlichen sind schwierig:
 - Hohe gesetzliche/regulatorische Anforderungen
 - Kompetenz und Qualifikation des Studienpersonals
 - Skepsis/Ablehnung durch Eltern in bestimmten Indikationen
 - Einwilligung beider Eltern und des Kindes erforderlich
 - Altersgerechte, spezielle Aufklärung erforderlich

...

Aus diesen Aspekten leiten sich insgesamt spezifische Anforderungen an pädiatrischen Studien ab, welche diese Studien u. U. aufwendiger als „normale“ Studien werden lassen.

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 mit bestimmten Bevölkerungsgruppen nötig

Dauer ca. 1,2 Jahre

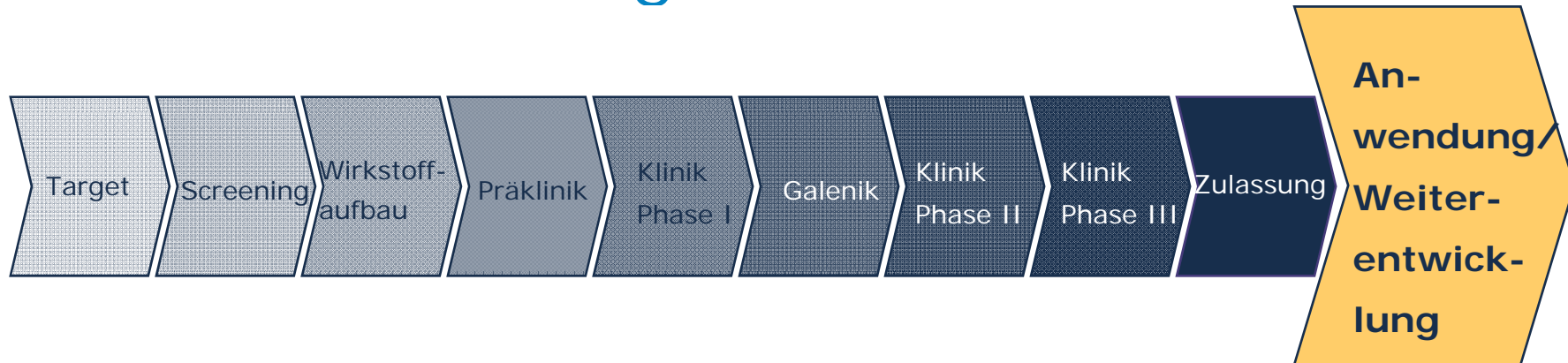
Nur wenige Substanzen erreichen wirklich das Ziel



* Nach J. Di Masi et al., Journal of Health Economics 22 (2003), 151-185

** Schätzung des vfa

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

Zusammenfassung

- Die Arzneimittelentwicklung ist ein komplexer, langwieriger und teuer Prozess.
- Die Arzneimittelentwicklung ist nicht mit der Zulassung abgeschlossen.
- Der Studienstandort Deutschland bietet eine ausgezeichnete Basis, um auch in Zukunft ein führender Standort für klinischen Studien zu bleiben.
- Trotz der vielen Herausforderungen im Hinblick auf die Entwicklung eines Arzneimittels, schreitet der medizinische Fortschritt weiter voran.
- Es gilt auch Kinder und Jugendliche adäquat in die Entwicklung von neuen Arzneimitteln einzuschließen – die EG-Verordnung zu Kinderarzneimitteln hat hier einen neuen, zielgerichteten Ansatz bereitet – wir sollten gemeinsam daran arbeiten.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Dr. Thorsten Ruppert
E-Mail: t.ruppert@vfa.de
Tel.: 030 20604-305

