

# Backgrounder

## Von der Idee zum Medikament – Forschung & Entwicklung

### Inhalt

1. Wie wird ein Wirkstoffkandidat gefunden?
2. Welche Phasen der klinischen Prüfung gibt es?
3. Was sind die Ziele der Forschung und Entwicklung von Roche?
4. Wie viele Studien führt Roche in Deutschland durch?
5. Wohin entwickelt sich die Forschung und Entwicklung?

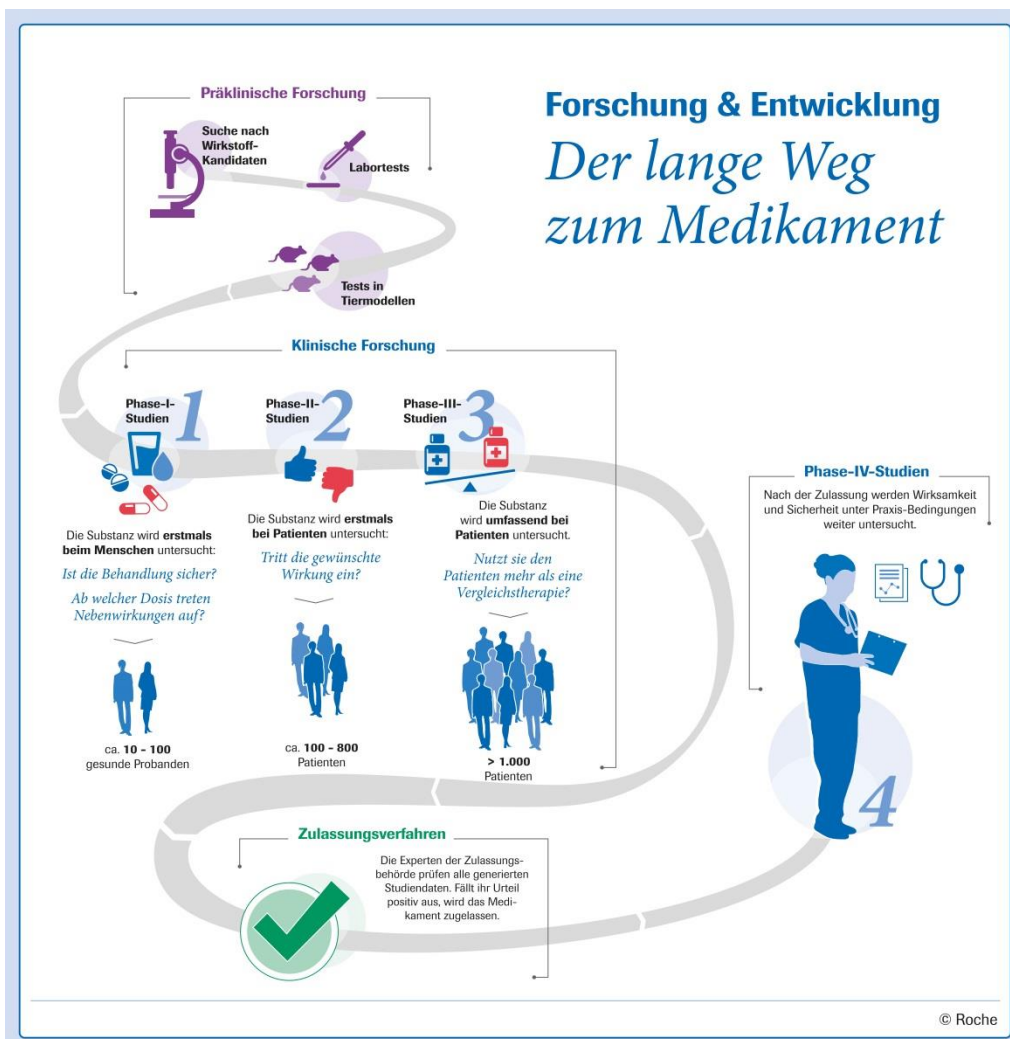
### 1. Wie wird ein Wirkstoffkandidat gefunden?

Wenn sich Forscher mit einem Krankheitsbild befassen, arbeiten sie heute fast wie Kriminalisten. Zuerst analysieren sie den biologischen Mechanismus der Erkrankung. Ziel ist es, auf der molekularen Ebene eine Zielstruktur zu finden, über die sich der Krankheitsmechanismus positiv beeinflussen lässt. Wird ein solches *Target* identifiziert, beginnen sie ein entsprechendes Wirkstoffmolekül zu entwickeln. Diese Arbeit gleicht der Suche nach der Nadel im Heuhaufen: Die Anzahl möglicher Molekülstrukturen ist größer als die Anzahl der Sekunden, die seit dem Urknall vergangen sind. Alle potenziell wirksamen Moleküle werden in vielfältigen Laborversuchen und mithilfe von Computerprogrammen auf ihre genauen Eigenschaften untersucht. Nur die vielversprechendsten Kandidaten werden weiterentwickelt.

### 2. Welche Phasen der klinischen Prüfung gibt es?

Haben die Wirkstoffe die Untersuchungen im Labor und in Tiermodellen überstanden, steht ihnen die eigentliche Bewährungsprobe bevor: Das klinische Studienprogramm. Dieses umfasst in der Regel vier Phasen und dauert häufig mehrere Jahre.

- In **Phase-I-Studien** wird eine Prüfsubstanz erstmals am Menschen angewandt. In die Studien wird eine kleine Gruppe von Probanden eingeschlossen. In der Regel handelt es sich um gesunde Erwachsene. Nur in Ausnahmefällen, z. B. bei Krebsmedikamenten, werden solche Studien bereits mit Patienten durchgeführt, für die das Medikament entwickelt wird. Die Forscher lernen anhand dieser frühen Studien, wie sich der Wirkstoff im menschlichen Körper verhält und ob die zuvor beobachteten Wirkungen auch beim Menschen auftreten. Zudem ermitteln sie das optimale Verhältnis zwischen Dosierung und Verträglichkeit.
- In **Phase-II-Studien** wird die Prüfsubstanz bei einer größeren Gruppe von Patienten eingesetzt, für die das Medikament entwickelt wird. Neben der Sicherheit und Verträglichkeit wird nun insbesondere die Wirksamkeit untersucht. Häufig wird die Prüfsubstanz bereits im direkten Vergleich zu einer zugelassenen Therapie eingesetzt.



- In **Phase-III-Studien** wird die Prüfsubstanz an einer großen Patientengruppe verabreicht, um umfassende Informationen über das Nutzen-Risiko-Profil im Vergleich zu einer zugelassenen Therapie zu gewinnen. Meistens werden die Patienten nach dem Zufallsprinzip (Randomisierung) in die verschiedenen Behandlungsgruppen bzw. Studienarme eingeteilt. Überwiegt der Nutzen der Prüfsubstanz, startet in der Regel das Zulassungsverfahren. Die Arzneimittelbehörden – in der EU ist dies die EMA – prüfen dabei alle bis dahin generierten Studiendaten. Kommen sie zu einem positiven Urteil, wird die Substanz als neues Medikament zugelassen.
- Auch nach der Zulassung und Markteinführung eines Medikaments werden weitere Daten erhoben. In **Phase-IV-Studien** werden weitere Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments gesammelt. Diese Informationen sind enorm wichtig, da sie nun unter Alltagsbedingungen gewonnen werden, die sich in der

Regel deutlich von jenen der kontrollierten klinischen Studien aus den früheren Phasen unterscheiden. Damit liefern diese Studien weitere Erkenntnisse, die dazu beitragen können, die Therapieergebnisse und -sicherheit weiter zu verbessern.

### **3. Was sind die Ziele der Forschung und Entwicklung von Roche?**

Das oberste Ziel von Roche ist es, Lösungen für jene Bereiche zu entwickeln, in denen ein hoher medizinischer Bedarf besteht. Denn das bedeutet, einen echten Nutzen für Patienten und Ärzte zu schaffen. Der Schwerpunkt der Forschung und Entwicklung von Roche liegt dabei in der Onkologie, Hämatologie, Neurologie, Infektionskrankheiten, Immunologie, Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen sowie der Augenheilkunde.

Roche verfolgt die Strategie der *Personalisierten Medizin*. Ziel ist es, noch vor Behandlungsbeginn jene Patienten zu identifizieren, die von einer Therapie profitieren werden, und jene auszuschließen, bei denen die Behandlung wahrscheinlich nicht wirken wird. Dank der Verknüpfung von Pharma und Diagnostik kann Roche das Konzept der *Personalisierten Medizin* wie kaum ein anderes Unternehmen in die Realität umsetzen. Bereits heute bietet Roche verschiedene zielgerichtete Medikamente mit begleitendem diagnostischem Test an, beispielsweise gegen Brust-, Lungen- und Hautkrebs. Rund zwei Drittel aller Wirkstoffe, die sich derzeit bei Roche in der fortgeschrittenen Entwicklung befinden, werden mit einem begleitenden diagnostischen Test entwickelt.

### **4. Wie viele Studien führt Roche in Deutschland durch?**

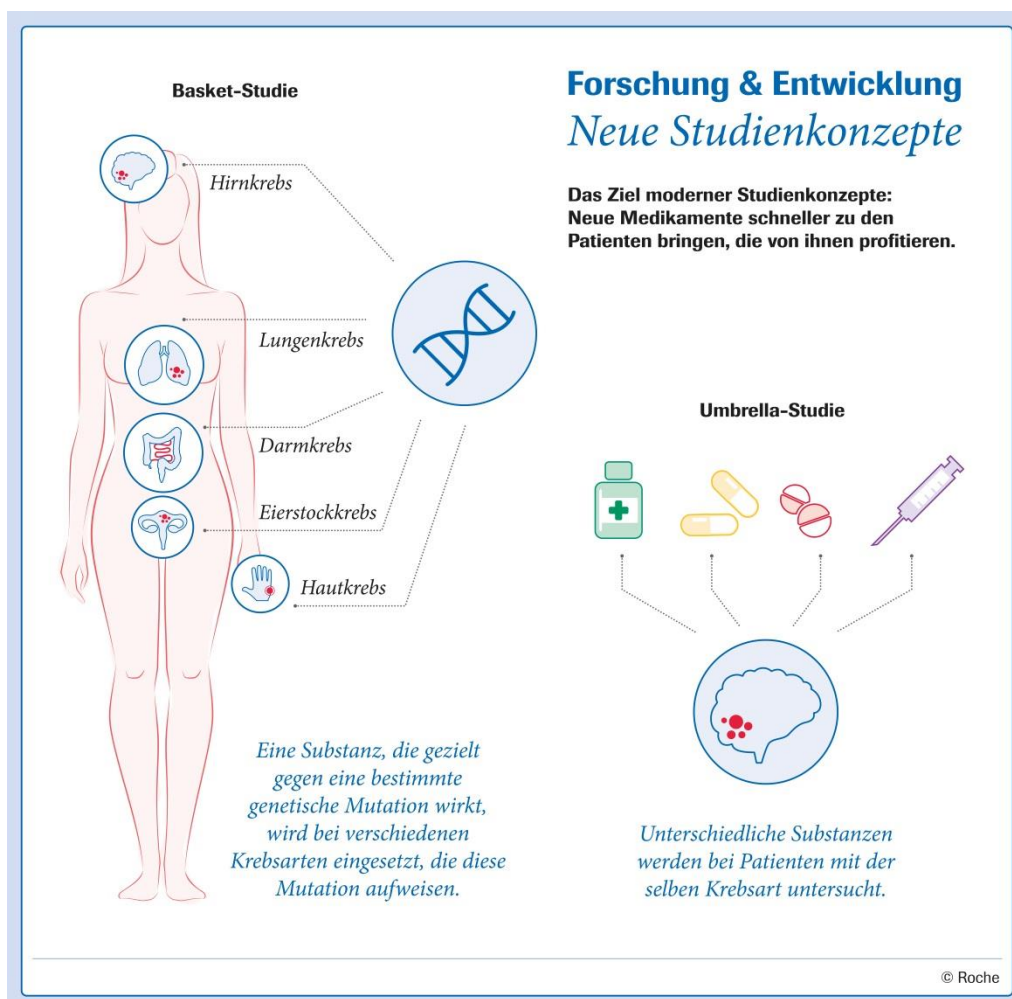
Roche führt weltweit – in ca. 90 Ländern – klinische Studien durch. Allein in Deutschland sind aktuell rund 1.500 Zentren an ca. 200 laufenden Studien beteiligt. Dabei wurden etwa 6.400 Patienten in interventionelle und ca. 22.000 Patienten in nicht-interventionelle Studien eingeschlossen.

### **5. Wohin entwickelt sich die klinische Forschung & Entwicklung?**

Die medizinische Forschung und Entwicklung ist ein dynamischer Prozess. Neue wissenschaftliche Verfahren sowie modernste Informationstechnologien eröffnen heute völlig neue Perspektiven:

- Mit **neuen klinischen Studienendpunkten** lässt sich heute früher nachweisen, ob eine Substanz wirkt. Ein solches Beispiel ist die sogenannte pathologische Komplettremission (pCR) bei Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium. Diese liegt vor, wenn eine Therapie, die noch vor der Operation (neoadjuvant) verabreicht wird, so gut wirkt, dass zum Zeitpunkt der Operation keine Krebszellen mehr nachgewiesen werden können. Studien weisen darauf hin, dass dies für die langfristige Prognose der Patientinnen vorteilhaft ist. Dieser Endpunkt, der sich bereits nach wenigen Wochen messen lässt, hat sich bereits bewährt, um neue Substanzen schneller verfügbar zu machen. So wurde im Sommer 2005 in der EU erstmals ein Antikörper auf

Basis von pCR-Resultaten zur Behandlung von Frauen mit frühem HER2-positivem Brustkrebs zugelassen.



- Die Ära der personalisierten Medizin führt dazu, dass der langbewährte Ansatz klinischer Studien der Phasen I bis III zunehmend durch **neue Studienkonzepte** ergänzt wird. Ein solcher moderner Ansatz ist die *Basket-Studie*. Das Konzept basiert auf dem Wissen, dass bestimmte genetische Mutationen bei der Entstehung und dem Fortschreiten verschiedener Krebsarten eine entscheidende Rolle spielen können. Im Rahmen einer Basket-Studie werden Patienten, deren Tumoren eine identische Mutation aufweisen, mit einer Prüfsubstanz behandelt, die speziell gegen diese Mutation entwickelt wurde – unabhängig davon, in welchem Organ der Krebs auftritt. So kann die Wirksamkeit der Prüfsubstanz gleichzeitig bei mehreren Krebsarten untersucht werden, während traditionell für jede Krebsart eine eigene Studie

notwendig wäre. Sogenannte *Umbrella-Studien* wurden entwickelt, um schneller zu ermitteln, welches Präparat bei einer bestimmten Mutation besonders gut wirkt. Bei diesem Konzept werden Patienten mit der gleichen Krebsmanifestation, beispielsweise einem Hirntumor, im Rahmen einer Studie mit unterschiedlichen Prüfmedikamenten behandelt. Die Medikamente werden dabei in Abhängigkeit von der auffälligsten genetischen Mutation des einzelnen Patienten ausgewählt.

- Die **Verknüpfung molekularer Informationen mit modernen Informationstechnologien** leitet aktuell eine neue Phase der Personalisierten Medizin ein. So lassen sich heute Millionen von DNA-Fragmenten, beispielsweise aus einer Tumorbioptie, vergleichsweise schnell sequenzieren. Das Entziffern des Krebsgenoms eröffnet mögliche Angriffsstellen gegen den Tumor und somit die Möglichkeit einer gezielten Behandlung oder aber Entwicklungsfelder für neue zielgerichtete Krebstherapien. Roche führt auf diesem Gebiet – in Kooperation mit Foundation Medicine Inc. (FMI) – aktuell den Informations- und Analyseservice FoundationOne<sup>®</sup> ein. Der Service untersucht Tumor-DNA auf mehr als 300 krebstypische Mutationen. Der behandelnde Onkologe erhält anschließend eine umfassende Genanalyse inklusive einer Auflistung möglicher Therapieoptionen sowie potentieller klinischer Studien, für die sich der jeweilige Patient eignet.