

Entwicklungen der forschenden Pharmaindustrie

Gesprächsleitung: Christoph Thomssen^a Michael Gnant^b Nadia Harbeck^c

Teilnehmer: Jürgen Dethling^d Matthias Langenfeld^e Matthias Müser^f
Mathias Muth^g Achim Rieth^h Thorsten Sperberⁱ Olaf G. Wilhelm^j Silke Zaun^k

^aKlinik und Poliklinik für Gynäkologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle/Saale, Germany

^bUniversitätsklinik für Chirurgie, Comprehensive Cancer Center Vienna, Medizinische Universität Wien, Austria,

^cBrustzentrum, Frauenkliniken Großhadern und Maistrasse-Innenstadt, Universität München,

^dGlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München, ^ePfizer Pharma GmbH, Berlin,

^fBoehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, ^gNovartis Pharma GmbH, Nürnberg,

^hAmgen GmbH, München, ⁱCelgene GmbH, München, ^jWILEX AG, München, ^kAstraZeneca GmbH, Wedel, Germany

Frage 1: Auch die forschende Industrie steht in Zeiten wirtschaftlichen Stresses unter Druck. Die Shareholder wollen bedient werden, Risiken müssen reduziert werden. Welche Motivation besteht für die Industrie, zu forschen? Wie verhindern Sie, dass sich die Forschung in diesen Zeiten auf zielgerichtete, anwendungsorientierte Forschung reduziert? Kann es sich die Industrie in diesen Zeiten überhaupt noch leisten, freie und kreative Forschung zu unterstützen?

Dethling: Ein Ziel eines forschenden Unternehmens wie GSK ist es, die Lebensqualität von Patienten zu verbessern, damit sie aktiver sein, sich besser fühlen und länger leben können. Der Bereich Hämatologie und Onkologie hat sich zum Ziel gesetzt, dazu beizutragen, dass sich die Überlebenszeit von Krebspatienten innerhalb der nächsten 10 Jahre verdoppelt. Besonders in forschungsintensiven Therapiegebieten wie der Hämatologie und Onkologie findet ein wesentlicher Teil der klinischen Forschung erst nach der Erstzulassung eines neuen Arzneimittels statt. In vielen Fällen wird das hauptsächliche Anwendungsgebiet eines Arzneimittels erst Jahre nach der Erstzulassung deutlich. Ein gutes Beispiel hierfür ist die adjuvante Therapie von soliden Tumoren. Dennoch ist es ein Bestreben, die Entwicklung möglichst zielgerichtet zu betreiben. Die Hoffnung ist, dass uns die Erkenntnisse der Tumorbilogie dabei helfen werden, indem anhand von Biomarkern oder genetischen Untersuchungen Patientenpopulationen selektiert werden, in denen das zu untersuchende Arzneimittel eine höhere Wirksamkeit zeigt. Aber auch das breiteste Entwicklungsprogramm eines forschenden Unternehmens kann niemals das gesamte mögliche Einsatzgebiet eines onkologischen Arzneimittels erforschen. Auch in Zukunft wird die akademische Forschung einen wichtigen Beitrag zur Erforschung des Gesamtpotentials einer neuen Substanz leisten

müssen. Bei GSK wird die Unterstützung der akademischen Forschung weltweit koordiniert. Wir wollen damit Doppeluntersuchungen vermeiden und zu einer bestmöglichen Qualität der akademischen Forschung beitragen. Daneben werden auch Impulse aus der freien Forschung aufgegriffen und in kooperative Studien überführt, bei denen das Industrieunternehmen der Studiensponsor nach Arzneimittelgesetz ist. Der Grund hierfür liegt auch darin, dass Arzneimittel nur noch erstattet werden, wenn sie gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet verordnet werden. Das Anwendungsgebiet wiederum wird von den Zulassungsbehörden immer detaillierter festgelegt. Therapierelevante Erkenntnisse müssen deshalb möglichst in Zulassungserweiterungen überführt werden.

Langenfeld: Die Forschung und Entwicklung neuer Arzneimittel und Therapien ist und bleibt das Herzstück von Pfizer. Mit rund 7 Milliarden US-Dollar im Jahr 2011 hat das Unternehmen einen der höchsten Forschungsetats weltweit. Pfizer wird auch zukünftig in die Arzneimittelforschung investieren. Die Onkologie ist eines von 6 Therapiegebieten, die in der globalen Forschungsstrategie von Pfizer Priorität haben: Derzeit werden 19 Pfizer-Wirkstoffe weltweit in mehr als 100 klinischen Studien (Phase I–III) bei unterschiedlichen onkologischen Indikationen untersucht. Darüber hinaus befinden sich derzeit über 20 Substanzen von Pfizer Oncology in der präklinischen Entwicklung. Ein strategischer Fokus der Forschungsaktivitäten von Pfizer Oncology ist die Erforschung und Entwicklung personalisierter Krebstherapien, im Sinne einer auf die molekularbiologischen Eigenschaften unterschiedlicher Tumortypen ausgerichteten Therapie. Erklärtes Ziel ist dabei ein klar nachweisbarer therapeutischer Nutzen für den Patienten in Form von Heilung oder Kontrolle der Tumorerkrankung.

Muth: Bei Novartis ist Fortschritt die Motivation: Die Entwicklung von wirksameren und nebenwirkungsärmeren Therapien zum Wohle der Patienten, z.B. durch individualisierte Therapie, zielgerichtete Therapien, die bei bestimmten Patientengruppen besser wirken als bisher verfügbare Therapien. Das Paradebeispiel hierfür ist die Entwicklung von Glivec®, das einen Meilenstein in der Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie darstellte. Besonders hervorzuheben ist aus meiner Sicht das Engagement von Novartis bei der Entwicklung von neuen Wirkstoffen zur Behandlung von sehr seltenen Erkrankungen (Orphan Diseases), wie z.B. Everolimus bei tuberöser Sklerose, Ruxolitinib bei Myelofibrose oder Pasireotid bei Morbus Cushing, für die es bisher keine oder nur sehr limitierte medikamentöse Behandlungsmethoden gibt. Darüber hinaus unterstützen wir zahlreiche Projekte in der präklinischen Forschung, in der Grundlagenforschung und zur Entwicklung diagnostischer Methoden, sowohl in firmeneigenen Instituten, wie dem Novartis Institute for Biomedical Research (NIBR) mit über 6000 Wissenschaftlern weltweit, als auch an unabhängigen akademischen Einrichtungen. Fokus muss aber die zielgerichtete, anwendungsorientierte Forschung bleiben. Die Industrie muss auch die freie Forschung unterstützen, denn häufig führte gerade diese zu entscheidenden Erkenntnissen. Trotzdem sind die Mittel hierfür natürlich begrenzt und dieser Bereich sollte zum Großteil durch die Universitäten abgedeckt werden.

Rieth: Die forschende Pharmaindustrie steht auch im 21. Jahrhundert noch vor der Herausforderung, für viele Krankheiten keine adäquate medizinische Therapie anbieten zu können. Seit der Gründung von Amgen vor über 30 Jahren als Biotechnologie-Pionier ist es unser Ziel, neue Arzneimittel gegen bisher nicht behandelbare schwere Krankheiten bzw. Medikamente mit einem deutlichen Zusatznutzen für Patienten zu entwickeln. Jüngste Erfolge daraus sind Nplate® gegen die Immunthrombozytopenie (2009), Prolia® für die Osteoporose (2010) und XGEVA® bei Knochenmetastasen (2011). Sie sind eindrucksvolle Beispiele für langjährige Forschungsarbeit von über 15 Jahren und stellen neue medizinische Meilensteine dar. Amgen hat ein breit aufgestelltes Forschungsportfolio. Über 5500 Mitarbeiter und ein Jahresaufwand von 3,1 Mrd. USD (2011) ermöglichen umfassende Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten von der Grundlagenforschung bis hin zur Entwicklung patientenorientierter Darreichungsformen. Darüber hinaus kooperieren wir im Rahmen von mehr als 200 Studien mit weltweit über 8000 Institutionen, davon viele aus dem universitären Bereich. Die hohe Zahl an Kooperationen der Industrie mit unabhängigen Forschungseinrichtungen unterstützt direkt und indirekt häufig Forschung auch außerhalb industrieller Projekte und ist ein wesentlicher Anschlag für Innovationen.

Sperber: Celgene, als forschendes Unternehmen, das sich speziell und überwiegend den Orphan-Indikationen verschrieben

hat, sieht seine zentrale Forschungsmotivation in der Möglichkeit, lebensbedrohliche oder den Menschen als Individuum extrem einschränkende Erkrankungen zu erforschen und Arzneimittel zu deren Modulation, Heilung oder zur Lebensverlängerung zu entwickeln. Gerade bei seltenen Erkrankungen ziehen sich große Pharmaunternehmen (Big Pharma) zurück, da der wirtschaftliche und der Patienten-Nutzen bei einem so großen Unternehmen betriebswirtschaftlich aufgrund der Größe des Unternehmens nicht darstellbar ist. Kleine, wendige und risikobereite Unternehmen können sich viel eher der Orphan-Indikationen annehmen. Celgene zeichnet sich dadurch aus, dass weit jenseits des Industriestandards mehr als 30% der Umsätze zurück in die klinische Erforschung von Arzneimittelkandidaten fließen. Zudem hat Celgene erst kürzlich durch die Gründung des CITRE (Celgene Institute of Translational Research Europe) in Sevilla und verschiedener anderer Grundlagenforschungseinrichtungen die Verbindung zwischen Grundlagenforschung und anwendungsorientierter Forschung intensiviert und ausgebaut. Eine zentrale Triebfeder unseres forschenden Handelns ist das Verständnis, warum ein spezifischer Arzneimittelkandidat wirkt. Wie ist der «Mode of Action», welche Signaltransduktionswege werden durch die Anwendung aktiviert oder gehemmt, und wie gliedern sich diese Beobachtungen in das große Ganze ein? Dabei bemühen wir uns wie kein zweites Unternehmen, unsere Forschungsergebnisse hochrangig und Peer-reviewed zu publizieren und sind damit sehr erfolgreich. Celgene sieht sich mit seinen zahlreichen Forschungseinrichtungen als integraler Bestandteil der «Scientific Community». Auf jeden Fall muss jedoch auch die freie Forschung unterstützt werden! Wenn die Industrie als ernsthafter Partner im Konzert der Scientific Community akzeptiert und gehört werden will, ist sie dazu verpflichtet, gerade im Bereich der Grundlagenforschung an vorderster Front dabei zu sein. Sie sollte nicht nur durch eigene «Inhouse»-Forschung sondern auch durch Unterstützung von z.B. Centers of Excellence im Bereich translationaler Forschung sowie durch Bereitstellung von Material und finanziellen Ressourcen, die Grundlagenforschung abseits der schmalen staatlichen Forschungsunterstützung fördern.

Müser: Die oberste Motivation für ein forschendes Unternehmen wie Boehringer Ingelheim, Forschung und Entwicklung zu betreiben, ist nicht rein wirtschaftlich. Wir haben hochmotivierte Teams, die mit großer Freude sehen, wenn ein Medikament effektiv für Patienten zum Einsatz kommt, auch wenn es bis dahin mehr als ein Jahrzehnt dauert und viele Rückschläge zu verkraften sind. Der akademisch-wissenschaftliche Erfolg ist unabhängig von der Aussicht auf wirtschaftlichen Erfolg. Dennoch: Die Aufwendungen, derer es bedarf, damit ein Medikament entwickelt werden kann, sind immens. Es wird seitens der European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geschätzt, dass es mehr

als 1 Milliarde Euro bedarf und 12–15 Jahre dauert, bis ein neues Medikament verfügbar ist. Die Versagerquote ist hoch und die behördlichen Auflagen zum Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit werden noch ergänzt durch gesundheitsökonomische Evaluationen. Mit Ablauf des Patentschutzes sind in der Regel Generika erhältlich, die zu einem sehr viel geringeren Preis angeboten werden können. Die Risikominimierung auf diesem Weg ist daher wesentlich. Laut EFPIA erzielen nur 3 von 10 zugelassenen Medikamenten die Investitionen in die Medikamentenentwicklung und können somit als wirtschaftlicher Misserfolg betrachtet werden. Trotz oder gerade wegen dieser Situation muss eine Pharmafirma in Forschung investieren, um Misserfolge oder abgebrochene Entwicklungsprojekte auszugleichen und weiter erfolgreich zu sein. All dies sind die Herausforderungen, aber auch die Möglichkeiten, denen sich die Industrie stellen muss. Boehringer Ingelheim fördert zusätzlich intensiv die Grundlagenforschung, zum Beispiel im unabhängigen Institut für Molekulare Pathologie (IMP) in Wien. Es ist durchaus möglich, dass dabei auch Moleküle mit einem breiteren Therapieansatz als vielversprechend identifiziert und weiterentwickelt werden – bis zur Marktreife. Generell bedarf es aber zum Wohl des Patienten einer stärkeren Ausrichtung auf zielgerichtete Forschung, denn diese verhilft zu besserer Effektivität bei reduzierten Nebenwirkungen. Langfristig werden mit diesem Ansatz auch Kosten gesenkt, da gezielt jene Patienten eine Therapie erhalten, die von einer Behandlung deutlich profitieren. Die Förderung einer kreativen und freien Grundlagenforschung ist ein fester Bestandteil der Forschungsleistung von Boehringer Ingelheim. Ungewöhnliche Vorgehensweisen und Denkansätze sind nicht nur akzeptiert sondern gewünscht und gefordert. Das vernetzte Arbeiten über Therapiegebiete hinweg und über Projekte hinaus inspiriert und sichert die Genauigkeit ab. Nur so kann ein sinnvoller Wissenszuwachs entstehen, der gewährleistet, dass bei der Vielzahl in der Natur existierender «signal pathways» diejenigen identifiziert werden, die bei der Entstehung von Krankheiten relevant sind. Für diese kann dann eventuell ein Ansatz für eine therapeutische Option entwickelt werden.

Wilhelm: Insbesondere durch die EU werden signifikante finanzielle Ressourcen der Pharma-Großindustrie zur Verfügung gestellt. Diese finanziellen Mittel sollten bevorzugt der akademischen Forschung zufließen, um Grundlagen- und translationale Forschung zu unterstützen. Des Weiteren ist es dringend notwendig, Universitäten und Großforschungseinrichtungen wettbewerbsfähiger zu machen, insbesondere um Forscher durch attraktive Konditionen zu halten oder einzustellen.

Zaun: Unser oberstes Ziel ist es, durch unsere Medikamente den größtmöglichen Nutzen für Patienten und deren Angehörige, für die Gesundheitssysteme und die Gesellschaft und für diejenigen, die in unsere Arbeit investieren, zu schaffen.

Wie andere pharmazeutische Unternehmen auch, bewegen wir uns in einem herausfordernden Umfeld. Das Gesundheitswesen ändert sich rasant. Gesundheitslösungen werden immer stärker personalisiert, Behandlungen werden immer gezielter und der Kostendruck für Regierungen und Krankenkassen fordert zunehmend kosteneffektive Lösungen im Gesundheitsbereich. Täglich erforschen und entwickeln Tausende Mitarbeiter bei AstraZeneca moderne Medikamente, damit Patienten nach dem neuesten Stand der Medizin behandelt werden können. AstraZeneca investierte im Jahr 2010 insgesamt 4,2 Mrd. USD in die Forschung und Entwicklung von neuen Wirkstoffen und die ständige Verbesserung schon zugelassener Medikamente. Wir wissen, dass wir die großen Herausforderungen, vor denen die Gesundheitssysteme weltweit stehen, nicht alleine lösen können. Deswegen setzen wir konsequent auf Kooperation und kreative Zusammenarbeit: Bei seinen Forschungsaktivitäten arbeitet AstraZeneca mit über 1000 externen Partnern zusammen. Dazu zählen namhafte universitäre Einrichtungen und Biotech-Unternehmen. Den Forschungsnachwuchs fördern wir mit Stipendienprogrammen und Wettbewerben.

Frage 2: Wir haben mit neueren Entwicklungen neue Therapie-Prinzipien kennengelernt: Monoklonale Antikörper(ADCC (Trastuzumab), Scavenger-Effekt (Denosumab, Bevacizumab), Blockade der Dimerisierung (Pertuzumab), Huckepacktransport (Trastuzumab-Emtansine)), Tyrosinkinase-Inhibitoren (z.B. Lapatinib, Neratinib, Pazopanib), andere direkte Antagonisten, duale Blockade (z.B. mTOR, PI3K, AKT), NAB-Technologie, Pegylierung. Haben wir in naher Zukunft weitere neuere Therapie-Prinzipien zur erwarten? Welche werden in näherer Zukunft vielleicht relevant werden?

Dethling: Erst einmal werden uns die erwähnten Therapie-Prinzipien noch auf Jahre hinaus beschäftigen. Weitere Forschungsansätze bei GSK sind die Beeinflussung des Tumormetabolismus, die Erforschung epigenetischer Veränderungen, der Protein-Dynamik (Degradations-Pathways) und die Tumor-Stammzellforschung. Zusätzlich unterhalten wir ein breites Programm der aktiven Immuntherapie, bei der die Adjuvant-Technik von GSK eine wesentliche Rolle spielt. Meiner persönlichen Ansicht nach werden zwei weitere Ansätze in der nahen Zukunft besonders wichtig werden: Erstens die rationale Kombination der neuen onkologischen Arzneimittel und zweitens die Anwendung von Erkenntnissen der Tumorbiologie auf die Früherkennung.

Langenfeld: Pfizer Oncology untersucht beim Mammakarzinom Substanzen mit neuen Wirkmechanismen in Kombination endokriner Therapie, wie die Hemmung der Cyclin-abhängigen Kinasen (Cyclin Dependent Kinases, CDK) 4 und 6 zur Unterbindung des G1-S-Zellphasenübergangs der

Tumorzelle bzw. die duale Hemmung sowohl von mTOR wie auch PI3-Kinase, um Rückkopplungs- bzw. Ausweichmechanismen bei der Signalfortleitung in der Tumorzelle zu bremsen. Hier befinden sich Substanzen in der klinischen Phase-II-Prüfung.

Muth: Es befinden sich zahlreiche Arzneistoffe mit neuartigen Wirkmechanismen in der onkologischen Pipeline von Novartis, die zielgerichtet bei verschiedenen soliden und hämatologischen Tumoren entwickelt werden. Hier sind beispielhaft selektive Inhibitoren von HSP90, FGFR, cMET, ALK, MEK, cKIT und PI3K zu nennen. Bei vielen Substanzen wird sich im Laufe der Entwicklung erst noch zeigen, bei welchen Tumorentitäten und bei welchen molekularen und pharmakogenetischen Merkmalen der Patienten die höchste Wirksamkeit zu erwarten ist. Neben zahlreichen hämatologischen Erkrankungen stellen Studien beim Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom und weiteren urologischen Tumoren, Bronchialkarzinom, GIST, neuroendokrinen und gastrointestinalen Tumoren sowie beim malignem Melanom den Schwerpunkt des Entwicklungsprogramms von Novartis dar. Ein vielversprechender Ansatz zur Behandlung des Mammakarzinoms ist der Einsatz von PI3K-Inhibitoren. Mit dem PI3K-Inhibitor BKM120 wird in Kürze ein breites Phase III-Entwicklungsprogramm beim HER2-positiven sowie beim ER-positiven metastasierten Mammakarzinom gestartet.

Rieth: Basierend auf den Erkenntnissen der Molekularforschung entwickelt Amgen zahlreiche neue Therapieansätze für die Behandlung onkologischer Patienten. So werden derzeit z.B. ein Angiopoetin-1- und -2-hemmender Peptibody (AMG 386) in Phase-III-Studien beim Ovarialkarzinom, ein voll humaner Antikörper gegen den Insulin-like Growth Factor 1-Rezeptor (Ganitumab) in Phase III beim metastasierten Pankreaskarzinom, ein onkolytisches Herpes-simplex-Virus (Talimogene laherparepvec) in Phase-III-Studien beim malignen Melanom und ein bispezifischer T-Zell-Engager (Blinatumomab) in mehreren Phase-II-Studien bei der akuten lymphatischen Leukämie untersucht. Darüber hinaus entwickelt Amgen zahlreiche gezielte Antitumor-Therapien in Phase-I- und -II-Studien.

Sperber: Celgene hat mit der Entwicklung von Abraxane®, als erstem Vertreter einer neuen Generation von chemotherapeutisch wirksamen Substanzen, einen neuen Forschungsweg beschritten. Hier kommt es nicht nur darauf an, dass nab-Paclitaxel an Albumin gebunden und damit lösungsmittelfrei appliziert werden kann. Vielmehr haben neueste klinische Daten dazu beigetragen, das präklinische Postulat zu bestätigen, dass nämlich über den Albumin-Caveolin-1-SPARC (Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine)-vermittelten Transport offensichtlich eine selektive Anreicherung der chemotherapeutischen Substanz erreicht werden kann. Stromales SPARC war ursprünglich ein negativer prognostischer Faktor

im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Van Hoff et al. (2011) konnten erstmals mit hoher Signifikanz zeigen, dass Patienten mit SPARC-positivem Pankreaskarzinom bei der Anwendung von nab-Paclitaxel ein signifikant höheres Gesamtüberleben zeigten im Vergleich zu denen, die SPARC-negativ waren. Weitere Entwicklungen gehen bei Celgene in Richtung Methyltransferase-Inhibitoren. Erste präklinische und frühe klinische Daten legen die Vermutung nahe, dass oral verabreichtes 5-Azazidine nicht nur beim myelodysplastischen Syndrom (MDS) und der akuten myeloischen Leukämie (AML) seine Wirksamkeit entfaltet, sondern auch im Bereich solider Tumore. Klinische Studien der Phasen I–III in diesem Feld werden in naher Zukunft auf den Weg gebracht.

Müser: Einige gute Beispiele für neue Wirkprinzipien sind die folgenden Inhibitoren: Afatinib, ein irreversibler ErbB-Family-Blocker, der bei Boehringer Ingelheim derzeit in der späten Phase der Entwicklung für Lungen- und Brustkrebs ist. Außerdem wurden Phase-III-Studien bei Kopf-Hals-Tumoren initiiert. Nintedanib, ein dreifacher Angiokinase-Inhibitor, der 3 wichtige Strukturen (VEGF, PDGFR, FGFR) in der Gefäßneubildung blockiert und der in den Indikationen Lungen-, Ovarial-, Nierenzell-, Leberzell- und Darmkrebs entwickelt wird. Volasertib, ein Polo-like-Kinase-Inhibitor, der zur Zeit in der Indikation AML entwickelt wird. Weitere 4 Substanzen aus der Boehringer Ingelheim-Forschung, darunter auch monoklonale Antikörper, sind bereits in die klinische Prüfung überführt worden

Wilhelm: Ich denke, dass in der klinischen Entwicklung durch die Kombination zweier experimenteller Ansätze, wie z.B. MEK- und Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Inhibitoren in Zukunft neue Therapieansätze auch zur Vermeidung von Resistenzen breitere Anwendung finden werden.

Zaun: AstraZeneca ist als forschendes Pharmaunternehmen zum Wohle der Patienten immer auf der Suche nach neuen Therapieprinzipien und entwickelt als solches zum Beispiel neue Tyrosinkinase-Inhibitoren mit zur Zeit noch nicht therapeutisch genutzten Targets. Welche davon relevant werden, lässt sich schwer voraussagen, da Forschung immer auch Risiken und Fehlschläge in sich birgt. Selbst in der Phase III ist noch nicht sicher, ob ein Medikament zur Marktreife geführt werden kann.

Frage 3: Trastuzumab war ein gewaltiger Schritt nach vorne. Vor allem wegen der Nutzung einer spezifischen Substanz für eine genau charakterisierte Tumorart. Viele neuere Substanzen werden dagegen unspezifisch eingesetzt. Welche Möglichkeiten sehen Sie, die Spezifität und damit Effektivität Ihrer Substanzen zu erhöhen? Ist das überhaupt Ihr Interesse?

Dethling: Es ist im allseitigen Interesse, die Spezifität und damit die Effektivität der Substanzen zu erhöhen. Es ist im Interesse der Patienten, weil das Nutzen-Risikoverhältnis der Therapie dadurch verbessert wird, und es ist im Interesse der forschenden Unternehmen, weil Entwicklungszeiten und Kosten eingespart werden können. Außerdem ist die Spezifität des Einsatzes eine unbedingte Voraussetzung für eine rationale Kombinationstherapie. Allerdings wird es weiterhin neue Substanzen geben, die eine breite Wirkung ähnlich der zytotoxischen Substanzen haben. Auf Jahre hinaus wird man beides brauchen.

Langenfeld: Pfizer Oncology verfolgt bei seinen Forschungsaktivitäten den Ansatz der personalisierten Krebstherapie, im Sinne einer auf die molekularbiologischen Eigenschaften unterschiedlicher Tumortypen ausgerichteten Therapie. Erklärtes Ziel ist dabei, ein klar nachweisbarer therapeutischer Nutzen für den Patienten in Form von Heilung oder zumindest Kontrolle der Tumorerkrankung. Eine besondere Relevanz kommt bei der Entwicklung neuer personalisierter Therapieansätze die Identifizierung und Entwicklung von diagnostischen Biomarkern zu. So ist z.B. in der Phase-II-Studie die Untersuchung des dualen mTOR/PI3K-Hemmers PF-04691502 mit einem translationalen Programm gekoppelt.

Muth: Es ist definitiv unser Interesse, die Spezifität von Substanzen zu erhöhen. 90% der Substanzen aus unserer frühen Pipeline werden zielgerichtet für Patienten mit bestimmten molekularen oder genetischen Eigenschaften entwickelt. Die Spezifität der Substanzen wird sich in den nächsten Jahren noch weiter erhöhen und gleichzeitig werden die für eine bestimmte Therapie in Frage kommenden Patientengruppen vermutlich immer kleiner werden. Dennoch ist davon auszugehen, dass diese Patienten von den zielgerichteten Therapien stärker profitieren als das Gesamtkollektiv. Dies ermöglicht uns die Entwicklung der Substanzen in Studien mit kleineren Patientenzahlen, was wiederum die Effektivität der Studiedurchführung in Bezug auf Kosten und Schnelligkeit verbessert, so dass hochwirksame Substanzen den Ärzten und Patienten früher zur Verfügung gestellt werden können.

Rieth: Natürlich muss heutzutage bei der Entwicklung gezielter Therapieansätze nach der Existenz prädiktiver Biomarker gesucht werden. Ein gutes Beispiel aus der Amgen-Forschung ist der Nachweis der prädiktiven Bedeutung der K-RAS-Mutation beim kolorektalen Karzinom. Es konnte in einer prospektiven Studie erstmals von Amgen gezeigt werden, dass nur Patienten mit Wildtyp-K-RAS-Status auf die Behandlung mit Panitumumab (Vectibix) ansprechen können. Diese Erkenntnis führte zu einem Paradigmenwandel in der gastrointestinalen Onkologie, der Etablierung des molekular-genetischen Nachweises dieses Biomarkers und der Eingrenzung der Zulassung auf dieses Patientenkollektiv. Weitere Marker und deren Diagnostik werden in den begleitenden

translationalen Forschungsprogrammen bei allen Entwicklungspräparaten von Amgen systematisch erforscht, um den maximalen Nutzen für Patienten und das Gesundheitssystem erzielen zu können.

Sperber: In jedem Fall ist es zunehmend zu begrüßen, wenn Substanzen und Präparatekandidaten in ihren Wirkungsspektren stetig spezifischer werden. Dies ist jedoch nur ein Aspekt, der natürlich auch im Sinne einer weiteren Steigerung der Verträglichkeit eines Medikaments erwünscht ist. Es ist jedoch von noch weitaus größerem Interesse, dass begleitend zur therapeutischen Anwendung Biomarker, Genexpressionsprofile und ähnliche diagnostische Entwicklungen auf den Weg gebracht werden, respektive parallel entwickelt werden, um den Kreis der Patienten einzugrenzen, der wirklich auf das Medikament anspricht. Patienten, die vergeblich mit einer Substanz behandelt werden, auf die ihre Tumorerkrankung aus welchen Gründen auch immer nicht anspricht, werden übertherapiert. Dies führt individuell zu vermeidbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen und zu einer unnötigen Belastung des solidarischen Gesundheitssystems. Es bedarf daher eines Schulterschlusses der therapeutischen und diagnostischen Entwicklungsfront, und dies bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Medikamentenentwicklung. Die heute viel zitierte individualisierte Medizin ist nur ein erster Schritt.

Wilhelm: Nicht nur die immunhistochemische Stratifizierung von Patienten – wie bereits an einigen zugelassenen Medikamenten gezeigt – sondern auch die konsequente Analyse und Entwicklung von «Companion Diagnostics» über die Protein- und Genebene hinaus können die Spezifität und Selektivität erhöhen.

Müser: Boehringer Ingelheim hat ein großes Interesse daran, Substanzen so spezifisch wie möglich einzusetzen, sofern ein geeigneter Biomarker zur Verfügung steht. Ein Beispiel ist die Substanz Afatinib, die zur Zeit in der Indikation Lungenkarzinom mit einer bestimmten Mutation entwickelt wird. Gleichzeitig erfolgt die Entwicklung inklusive Validierung (United States Food and Drug Administration, US FDA) eines Companion-Diagnostik-Kits, um die Patienten zu selektieren, die von einer Afatinib-Therapie profitieren. Zusätzlich wird in der zur Zeit rekrutierenden Phase-III-Studie bei Brustkrebspatientinnen unter Afatinib-Therapie gezielt nach Veränderungen in der Signalübertragung gesucht, die es ermöglichen sollen, das Wirkprinzip eines ErbB-Family-Blockers besser zu verstehen und Unterschiede zur reinen HER2-Inhibition zu identifizieren. Eine explorative Phase-II-Studie bei Patientinnen mit inflammatorischem Brustkrebs versucht mit Hilfe von Genomsequenzierung die Biomarker zu identifizieren, die eine Vorhersage für die Wirkung eines ErbB-Family-Blockers und für eine Resistenzentwicklung gegen derartige Substanzen geben.

Zaun: AstraZeneca sieht es als sinnvoll an, die Effektivität von Substanzen durch die Möglichkeiten der personalisierten Therapie zu verbessern, zum Beispiel durch die Identifikation von Biomarkern oder Subgruppen von Patienten, die besonders stark profitieren können. Darin hat AstraZeneca eine sehr lange Tradition, die mit der Markteinführung von Nolvadex® 1976 begründet wurde. Die zur Verfügung stehenden Mittel im Gesundheitssystem sinnvoll einzusetzen, muss das Interesse aller Beteiligten sein. AstraZeneca sieht sich hier in der Verantwortung, Medikamente zu entwickeln, die durch ihren gezielten Einsatz einen Beitrag in dieser Richtung leisten.

Frage 4: «Targeted Therapy» bedeutet immer selektivere Effekte auf immer kleinere Patientinnengruppen. Die klassische randomisierte Phase-III-Studie mit großen Patientinnenzahlen wird mit solchen Entwicklungen überfordert sein. Welche Konzepte für zukünftige Zulassungsstudien haben Sie aus biomathematischer Sicht und aus Sicht der Entwickler?

Dethling: Das hängt sicher vom Einzelfall ab. Denkbar sind Phase-I/II-Studien mit einem randomisierten Phase-II-Teil. Bei sehr starken Effekten könnten Zulassungsbehörden bereits mit den Ergebnissen dieser Studien eine Zulassung unter Auflagen erteilen. Phase-III-Studien werden weiterhin durchgeführt werden, jedoch mit kleineren Patientenzahlen. Auch Studien, die nicht mehr den histologischen Organ-Tumortyp zu Grunde legen, sondern sich in erster Linie an dem «Target», z.B. dem Vorhandensein einer bestimmten Mutation oder eines Biomarkers orientieren, könnten die Entwicklung erleichtern. Eine wichtige Frage ist jedoch, in wie weit die gerade in Deutschland eingeführte Nutzenbewertung nach dem Arzneimittelneuordnungsgesetz den aktuellen Forschungsstand in der Onkologie berücksichtigt. Überzogene Anforderungen von Seiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des Gemeinsamen Bundesausschusses (beispielsweise Anerkennung eines patientenrelevanten Zusatznutzens nur bei Nachweis einer Verlängerung der Überlebenszeit in großen, randomisierten Phase-III-Studien) könnten den Zeitvorteil, der durch intelligente Entwicklung erzielt wird, wieder zunichtemachen. Hier sind die Fachverbände gefordert, die Stimme der Vernunft laut werden zu lassen!

Langenfeld: Pfizer Oncology setzt auf Kooperationen mit zahlreichen Forschungsinstituten, Universitäten, Kliniken, Wissenschaftlern, Ärzten und anderen forschenden Unternehmen. Als ein Beispiel sei hier die klinische Entwicklung des ALK-Inhibitors Crizotinib genannt, bei der mehrere Kliniken/Institute als Studienzentren in Deutschland eingebunden waren und sind.

Muth: Die Bildung von Netzwerken unter den Zentren wird eine große Bedeutung erlangen, um auch Studien mit seltenen Krankheiten bedienen zu können. Eine wichtige Strategie wird sein, an einem Zentrum mehrere Studien gleichzeitig zu platzieren. So kann die molekulare Charakterisierung des Tumors einmal vorgenommen werden und je nach Ergebnis kann der Patient dann in die eine oder die andere Studie eingeschlossen werden. Die Bedeutung von Phase-II-Studien wird steigen. Ebenso der Stellenwert von Interimsanalysen, nach denen entschieden wird, ob das Gesamtkollektiv oder nur eine Subpopulation von einer Therapie profitiert.

Rieth: Sowohl randomisierte Phase-III-Studien, zum Teil in mittels Biomarkern «angereicherten Kollektiven», als auch randomisierte Phase-II-Studien oder moderne sequentielle biomathematische Verfahren haben ihre Berechtigung. Entscheidend für die Festlegung der Entwicklungsstrategie ist die Beratung durch die zulassenden Behörden (FDA, European Medicines Agency) und neuerdings auch die Konsultation von Institutionen, die die Nutzenbewertung neuer Arzneimittel durchführen.

Müser: Die Suche nach Biomarkern muss so früh wie möglich beginnen, damit in Zulassungsstudien ein validierter Biomarker zur Verfügung steht. Sehr wichtig ist auch die Realisierbarkeit der Biomarkeruntersuchung in der medizinischen Praxis, d.h. eine Untersuchung, die nur in wenigen Zentren eingesetzt werden kann, wird nie einen breiten Nutzen für alle betroffenen Patienten erreichen. Bei Identifizierung eines Biomarkers besonders bei kleinen Patientengruppen wünschen wir uns ein offenes Ohr bei den Zulassungsbehörden für neuartige, alternative Studiendesigns, denn nur dann können bei klaren Effektivitätssignalen Zulassungen von echten Innovationen möglich gemacht werden.

Zaun: Die Rahmenbedingungen, die der Gesetzgeber uns heute vorgibt, bergen die Gefahr, die Entwicklung solcher Medikamente für kleine und sehr kleine Patientengruppen in Zukunft zu erschweren. Konzepte für zukünftige Zulassungsstudien können nur noch gemeinsam mit Politik, Medizin und Industrie entwickelt werden.

Frage 5: Industrie und Universitäten und auch nicht-universitär forschende Ärzte müssen zusammenarbeiten, um zum Wohle der Patienten und Patientinnen medizinische Techniken weiterzuentwickeln. Wie stellen Sie sich die Verteilung der Aufgaben in Zeiten verminderter Ressourcen vor? Die Antikorruptions-Regeln sind notwendig, erschweren aber schon alleine wegen des administrativen Aufwandes die Kooperation zwischen staatlichen Instituten und der Industrie. Wie stellen Sie sich die Zukunft dieser Kooperation unter diesem Aspekt vor?

Dethling: Die erste wichtige Aufgabe der Universitäten ist die Tumorforschung, was die Identifikation neuer Targets einschließt. Hier gibt es Überlappungen mit der Forschung von Biotechnologie-Unternehmen und mit den Forschungsabteilungen der großen Pharma-Unternehmen. Hauptaufgabe der großen Unternehmen ist dann die Bereitstellung der Finanzmittel für die klinische Entwicklung, die Entwicklung selbst bis zur Zulassung und anschließend die Vermarktung der neuen Substanzen, bei der die Finanzmittel für neue Entwicklungen erwirtschaftet werden müssen. Dass die klinische Entwicklung in Kooperation mit Universitäten, Studiengruppen und nicht-universitär forschenden Ärzten erfolgt, ist selbstverständlich – ohne den Einsatz der Prüfärzte und ihrer Teams ist das beste Studienkonzept wertlos. Schließlich setzt um den Zeitpunkt der Erstzulassung herum die akademische klinische Forschung ein (siehe Frage 1). Nach Ansicht von GSK ist eine umfassende Transparenz unumgänglich. Jede Kooperation zwischen Industrie und Angehörigen des Gesundheitswesens muss strengsten Regeln unterworfen werden, die bereits den Anschein eines Interessenkonflikts ausschließen. Ein gewisser administrativer Aufwand wird dabei nicht zu vermeiden sein.

Langenfeld: Bei allen Geschäftsaktivitäten von Pfizer stehen Integrität sowie die ethisch und rechtlich korrekte Zusammenarbeit mit unseren Kooperationspartnern an oberster Stelle. Dieser Unternehmensgrundsatz spiegelt sich in strengen Compliance-Richtlinien wider, die im Unternehmen hohe Priorität haben. Dazu gehört unter anderem die konsequente weltweite Einhaltung der Antikorruptionsregeln gemäß des US-amerikanischen «Foreign Corrupt Practices Act» (FCPA) sowie in Deutschland zudem die strikte Orientierung am Kodex des Vereins «Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V.» (FSA).

Muth: Durch die dezentralen Strukturen bestehen in Deutschland im Vergleich mit anderen europäischen Ländern für die Durchführung von Studien besondere Herausforderungen. Um Studien mit seltenen Patientenkollektiven gut bedienen zu können, ist die Stärkung von Netzwerken eine der wichtigsten Voraussetzungen für eine erfolgreiche Rekrutierung. Wichtig ist die Kommunikation der verschiedenen Fachgruppen und der universitären Zentren mit den niedergelassenen Kollegen. Es wird immer wichtiger, dass die Durchführung der Studien sowohl für den Sponsor als auch für die teilnehmenden Zentren effektiv und finanziell attraktiv ist. Das kann nur der Fall sein, wenn pro Zentrum eine signifikante Anzahl an Patienten rekrutiert wird, d.h. die Ansprüche an die Leistungsfähigkeit der Zentren werden größer. Antikorruptionsregeln sind für die Zusammenarbeit im Gesundheitswesen notwendig und werden in internationalen Konzernen weltweit ausgerollt und überwacht. Wir sind verpflichtet, uns an diese Regeln zu halten und versuchen gleichzeitig, den bürokratischen Aufwand hierfür so klein wie möglich zu halten. Wir sind

davon überzeugt, dass uns die Regeln und Kodizes eine für beide Seiten wichtige Klarheit und Transparenz verschaffen. Uns ist jedoch bewusst, dass der Aufwand für die Dokumentation etc. in den vergangenen Jahren deutlich gestiegen ist.

Rieth: Wie bereits dargestellt, kooperiert Amgen im Rahmen der Grundlagen- und klinischen Forschung und Entwicklung mit zahlreichen Universitäten und deren Forschern auf der gesamten Welt. Diese Kooperation führt zur Erweiterung von Grundlagenkenntnissen und Therapieverbesserung. Amgen kooperiert mit staatlichen Instituten exakt nach den Vorgaben der Gesetzgebung und den jeweils geltenden Kodizes und unterstützt mit Nachdruck alle Regelungen für eine transparente Zusammenarbeit.

Sperber: Im Grunde genommen wird die Zusammenarbeit zukünftig nicht anders ablaufen, als in der Gegenwart bzw. der jüngeren Vergangenheit. Präklinische Forschung wird häufig sowohl im universitären Bereich als auch in den Laboren der pharmazeutischen Industrie stattfinden. Phase-I- bis -III-Studien und auch solche nach Zulassung können letztlich nur in den Universitäten und großen Häusern wie auch in dafür gut ausgerüsteten Schwerpunktpraxen durchgeführt werden. Die pharmazeutische Industrie ist jedoch gut beraten, wenn sie zukünftig in vermehrtem Maße auch bei Zulassungsstudien auf die enge Kooperation mit den großen nationalen und internationalen Studiengruppen setzt. Die Industrie profitiert in diesem Fall von exzellenter Studienlogistik und Knowhow. Die Studiengruppen hingegen kommen in den Genuss von spannenden neuen Produktkandidaten, die sie im Rahmen dieser Konzepte prüfen können. Eine Win-win-Situation also. Die letzte Frage ist leicht zu beantworten, da es hier wenig Diskussionspielraum gibt: Offenheit, Transparenz, Leistungs-Gegenleistungsprinzip. Nur unter diesen Kautelen kann eine erfolgreiche und nachhaltige Zusammenarbeit erfolgen.

Müser: Die Zusammenarbeit zwischen Ärzten und forschender Pharmaindustrie muss sehr eng und offen sein. Beide Seiten müssen klar ihre Ziele formulieren und bereit sein, auf die Bedürfnisse des jeweils anderen einzugehen. Jede Studie, die von Boehringer Ingelheim getragen wird, wird intensiv zwischen Prüfärzten und Boehringer Ingelheim diskutiert. Größere Studien werden zusätzlich erfahrenen Experten in Advisory-Board-Meetings vorgestellt und auf Sinnhaftigkeit, Einschlusskriterien, usw. analysiert. Nur bei positivem Ergebnis dieser Analysen stellt Boehringer Ingelheim die entsprechenden Ressourcen zur Verfügung. Dadurch versuchen wir, die Mittel dort zu investieren, wo ein therapeutischer Bedarf gesehen wird und wo wir glauben, eine Lösung für Patienten anbieten zu können. Offener und ehrlicher Umgang miteinander und Dokumentation der Diskussionen und Beschlüsse sowie Transparenz in Zahlungen müssen gewährleistet sein. Es ist aber realistischerweise damit zu rechnen, dass aufgrund des erhöhten Aufwandes manche Kooperationen nicht mehr

angestrebt werden können und in der Industrie zunehmend selektiver damit umgegangen wird.

Zaun: In der Zusammenarbeit mit unseren externen Partnern hat AstraZeneca klare Richtlinien formuliert – diese gehen in weiten Teilen deutlich über gesetzliche Bestimmungen hinaus und werden streng kontrolliert. Wir sind der Überzeugung, dass nur Vertrauen und Integrität sowie klare Regeln auch in Zukunft die Basis für eine dauerhafte Zusammenarbeit sein können.

Frage 6: Die Signalkaskaden werden immer komplexer. Kaum ein ärztlicher Kollege, der aus dem Stand heraus all die Prinzipien versteht. Noch seltener Kollegen, die dies gut vermitteln können. Was erwarten Sie von den Universitäten und anderen Fortbildungsinstitutionen, diese Problematik zu beherrschen? Welche Aufgaben wollen und können Sie selbst übernehmen?

Dethling: «Zum Glück» (unter diesem Gesichtspunkt) wird nicht alles 1:1 von der Forschung in die Klinik übersetzt. Dennoch sind die Anforderungen an die Fachverbände, verständliche Leitlinien zu erlassen, nicht zu unterschätzen. Mittelfristig wird es spannend sein, in wie weit die Tumorgenomforschung in die Klinik Einzug hält. Hier wird man ohne Einsatz von Methoden der Informationstechnologie kaum noch auskommen können.

Langenfeld: Für uns als forschender Arzneimittelhersteller ist es essentiell, uns am wissenschaftlichen Diskurs in der Onkologie zu beteiligen und in ständigem Dialog mit Ärzten zu stehen, mit denen wir uns über die verschiedenen Fachbereiche austauschen. Pfizer unterstützt wissenschaftliche Fortbildungsveranstaltungen unter Berücksichtigung der Grundsätze der Trennung (klare Trennung zwischen der Zusammenarbeit oder Zuwendung und etwaigen Umsatzgeschäften), der Transparenz (Offenlegung der Zusammenarbeit gegenüber den Verwaltungen oder Leitungen medizinischer Einrichtungen), der Dokumentation (schriftliche Darstellung und Archivierung aller Vorgänge), der Genehmigung (Durchführung jeder Transaktion mit Dritten nur auf der Basis des Genehmigungsverfahrens) und der Angemessenheit (Leistung und Gegenleistung stehen in einem angemessenen Verhältnis zueinander).

Muth: Schlüssel muss die Zusammenarbeit zwischen Industrie und Ärzten sein. Wir schulen unsere Mitarbeiter so gut wie möglich und wollen gleichzeitig auch von unseren Kunden lernen. Als gemeinsame Aufgabe sehen wir die Vermittlung von Wissen zu den Wirkmechanismen und den klinischen Daten unserer Substanzen. Fortbildung wird immer wichtiger werden. Gerne sind wir bereit, mit den Universitäten gemeinsame Formate zu entwickeln, um diesem Bedarf zu genügen.

Rieth: Idealerweise kommt es bereits im Rahmen der Zusammenarbeit mit Universitäten und fachlichen Experten bei der klinischen Entwicklung zu einem engen Austausch von Grundlagenwissen und klinischer Expertise, so dass diese bei der Information über die neuen Therapieprinzipien unterstützen können. Amgen fördert die medizinische Fortbildung auf wissenschaftlichen Kongressen und regionalen und lokalen Veranstaltungen und organisiert darüber hinaus zahlreiche eigene Fortbildungsreihen, wie z.B. die «Akademie Knochen und Krebs» bei der Einführung von XGEVA (Denosumab) – eines neuartigen RANK-Ligand-hemmenden Antikörpers zur Prävention skelettaler Komplikationen bei Knochenmetastasen.

Sperber: Im angelsächsischen Raum hat sich schon vor vielen Jahren der Begriff «Medical Education» gebildet. Medical Education ist zum einen die «Peer-to-Peer»-Lernplattform, bei der mit den oben genannten Prinzipien vertraute Ärzte und Wissenschaftler auf hohem Niveau ihren Kollegen neue Wirkprinzipien und Techniken verständlich vermitteln. Medical Education ist jedoch auch der z.B. in den USA stark genutzte Bereich der Vermittlung neuer Sachverhalte und Daten von spezialisierten Mitarbeitern der Firmen: Außendienst, Scientific-Liaison-Manager oder medizinische Projektmanager. Hier steht ein – häufig von Ärzten und Wissenschaftlern argwöhnisch betrachtet – Fachpersonal zur Verfügung, das bestens geschult und ausgebildet ist. Gerade in Deutschland trifft man in allen drei Kategorien von Mitarbeitern häufig genug auf promovierte Naturwissenschaftler, Pharmazeuten und Mediziner. Es ist nur schwer zu verstehen, warum aus Sicht der Ärzte und universitären Wissenschaftler ein Naturwissenschaftler aus der Industrie weniger kompetent und wissenschaftlich authentisch Themen und Sachverhalte bzw. klinische Daten vermitteln kann. Unser Appell ist: Nutzen Sie dieses Fortbildungspotential. Gerade bei neuen Medikamenten gibt es keine kompetentere Quelle als die Vertreter des entwickelnden Unternehmens.

Müser: Es beginnt bei den Universitäten, die eine noch aktivere Rolle übernehmen müssen in der Vermittlung neuer medizinischer Erkenntnisse und Vorgehensweisen. Es geht weiter bei neuen Kommunikationswegen, die ausgeschöpft und optimal genutzt werden sollten, um Ärzte in der Praxis über den neuesten Stand der Wissenschaft zu informieren. Breite Berichterstattung in Fachmedien sollte angestrebt werden, Universitäten sollten sich nicht nur auf Primär-Publikationen in Fachzeitschriften beschränken, da dies nicht alle Ärzte außerhalb der Universitäten erreicht. Zunehmend kann auch auf elektronische Medien zurückgegriffen werden, die mobil einsetzbar sind und zum Beispiel durch Apps auf den weit verbreiteten Smartphones, Tabletcomputern oder anderen mobilen Geräten Informationen leicht zugänglich machen. Neben der Information über die eigenen Substanzen und die Erkrankungen, bei denen die Medikamente von

Boehringer Ingelheim eingesetzt werden, ermöglicht Boehringer Ingelheim außer Symposien auf Kongressen auch unabhängige medizinische Weiterbildung, die die Universitäten bei ihren Aufgaben unterstützen soll.

Wilhelm: Dies ist ein weiteres Beispiel, welches verdeutlicht, dass die Studienpläne dringend einer Überarbeitung bedürfen. Des Weiteren wird auch die Pharmaindustrie die Universitäten durch vermehrte Verlagerung ihrer Vermarktungsaktivitäten auf «Medical Affairs and Education» unterstützen müssen.

Zaun: Wir sehen die Universität hier in der Verantwortung, diese Problematik zu beherrschen und zu vermitteln. Die Industrie kann und darf den Lehrauftrag der Universitäten nicht übernehmen. Aufgrund der Anwendungsorientierung der Industrie wird die Vermittlung von Forschungsinhalten hier nur scharf umgrenzt stattfinden können. AstraZeneca wird auch in Zukunft wissenschaftliche Fortbildungsmöglichkeiten für Ärzte wie z.B. Kongresse gern weiter unterstützen.

Frage 7: Die Entwicklung neuer Tools zur Beschreibung der Tumorbiologie sowie neuer Medikamente geht immer schneller voran. Welche Strategien haben Sie, – abgesehen von ökonomischen Motiven – die Entwicklung in eine sinnvolle Reihe zu bringen?

Dethling: Hierzu habe ich keine spezifische Antwort. Vielleicht ganz allgemein: Sicher ist es nicht unvernünftig, die wirksamsten und verträglichsten Substanzen zuerst einzusetzen.

Langenfeld: Die Kombination von bewährter endokriner Therapie mit einer neuen zielgerichteten Therapie hat bereits zu ersten Erfolgen geführt. Daher erscheint es durchaus folgerichtig, auch Patientinnen mit einem endokrin sensitiven Tumor höherer Proliferation (Ki67) und damit erhöhtem Rezidivrisiko in Studien zu untersuchen, wie es in der Mammakarzinomstudie zur Kombination des mTOR/PI3K-Hemmers PF-04691502 und Letrozol erfolgt (siehe Frage 3).

Muth: Die Kosten für die Entwicklung eines neuen Arzneimittels sind enorm. Um auch in Zukunft weiterhin als forschendes Pharmaunternehmen neue innovative Wirkstoffe entwickeln zu können, beginnen wir bereits sehr frühzeitig mit der Entwicklung von noch effektiveren Nachfolgesubstanzen für unsere bereits zugelassenen Produkte. Somit ist es unser Ziel, mit jedem Entwicklungsschritt die Wirksamkeit, die Verträglichkeit und/oder die Spezifität unserer Substanzen weiter zu erhöhen. Unsere Aufgabe muss es sein, unterstützt durch die frühzeitige Beratung unserer wissenschaftlichen Partner, die Substanzen voneinander zu differenzieren

und geeignete Studien aufzusetzen, so dass die im Markt befindlichen Substanzen den Patienten nutzen und ihnen gleichzeitig auch Studien mit innovativen Substanzen angeboten werden können.

Rieth: Wie bereits erwähnt, ist die Stratifizierung durch klinische Parameter oder Biomarker ein entscheidender Fortschritt bei der klinischen Entwicklung neuer Therapieprinzipien. Die Definition und Behandlung von Subgruppen statt ungezielter Prüfung in der Gesamtpopulation ermöglicht bessere Therapieergebnisse und damit einen höheren Nutzen für die behandelten Patienten. Die Zukunft der onkologischen Therapie besteht weniger aus sequentiellen Ansätzen als in der Individualisierung therapeutischer Strategien anhand molekulargenetischer Charakteristika der Patienten.

Sperber: Celgene ist in der glücklichen Lage, Medikamente zu entwickeln, die bis auf den heutigen Tag keine interne Konkurrenz darstellen. Weiterentwicklungen, die echte neue Wirksamkeitsprofile und größeres therapeutisches Potenzial haben, sind legitim. Scheininnovationen, die seitens der Kostenträger so häufig gescholten werden, werden zukünftig immer seltener das Licht der Welt erblicken. Die Aussichten, in einem Bewertungsverfahren zur Erstattungsfähigkeit letztendlich noch nach der Zulassung zu scheitern, sind einfach zu hoch. Von übergeordneter Bedeutung sind hingegen die evidenzbasierten Leitlinien, die noch weiter ausgebaut und therapeutisch bindend werden sollten. Diese Leitlinien müssen dafür sorgen, dass Therapien sich in sinnvollen Sequenzen aneinanderreihen. Auch hier muss jedoch eine Konsensdiskussion zwischen Anbietern, Anwendern und Betroffenen stattfinden.

Müser: Boehringer Ingelheim entwickelt parallel verschiedene Substanzen, die zum Teil an die gleichen Rezeptoren binden, verschiedene Signalübertragungswege auf unterschiedlichen Ebenen zu inhibieren versuchen oder zumindest in derselben Indikation eingesetzt werden. Nur die Substanzen mit der höchsten Aktivität in einer definierten Patientengruppe werden für eine weitere Entwicklung in Erwägung gezogen. Regelmäßig vergewissern wir uns immer wieder, dass nur die vielversprechendsten Substanzen hinsichtlich Aktivität und Sicherheit weiterentwickelt werden.

Wilhelm: Wir nutzen die Kombination von Therapeutika, Imaging-Agentien und Companion-Diagnostics, um die Patientenstratifizierung zu optimieren.

Zaun: Mit der Entwicklung des ersten Tamoxifens (Nolvadex) wurde eine adjuvante Therapie des Mammakarzinoms für viele Patientinnen überhaupt erst möglich. Die Weiterentwicklung von Medikamenten in einem Therapiegebiet führt zwangsläufig zu einer Konkurrenzsituation («Das Bessere ist des Guten Feind»). Darüber hinaus ist die Expertise in einem

Therapiegebiet für die Entwicklung neuer Medikamente sehr wertvoll und führt letztendlich zur Verbesserung der Thera-

pie. Die Patentlaufzeiten geben die Rahmenbedingungen für die Weiterentwicklung eines Medikamentes vor.

Teilnehmer

Dr. med. Jürgen Dethling
Leiter medizinischer Fachbereich Hämatologie / Onkologie
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Theresienhöhe 11
80339 München, Germany
Tel. + 49 89 360 44 8530
juergen.j.dethling@gsk.com

Dr. Matthias Langenfeld
Commercial Strategy Lead Oncology
Pfizer Pharma GmbH
Oncology Business Unit
Linkstr. 10, 10765 Berlin, Germany
Tel. +49 30 550 05-552343, Fax -452343
matthias.langenfeld@pfizer.com

Dr. Matthias Müser
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
TA Oncology
Binger Straße 173
55216 Ingelheim, Germany
Tel. +49 7351 54-7271, Fax -94125
matthias.mueser@boehringer-ingelheim.com

Dr. Mathias Muth
Clinical Research Franchise Head
Business Unit Onkologie
Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg, Germany
Tel. +49 911 273-12765, Fax -15765
mathias.muth@novartis.com

Dr. med. Achim Rieth
Medical Development Director
TA Hematology/Oncology
Amgen GmbH
Hanauer Str. 1
80992 München, Germany
Tel. +49 89 149096-1502, Fax -2502
achim.rieth@amgen.com

Thorsten Sperber, M.Sc.
Director, New Indications, Medical Information & Communication
Celgene GmbH
Medical Department
Joseph-Wild-Strasse 20
81829 München, Germany
Tel. +49 89 451 519-320, Fax -021
tsperber@celgene.com

Prof. Dr. Olaf G. Wilhelm
Chief Executive Officer
Wilex AG
Grillparzerstrasse 10
81675 München, Germany
Tel. +49 89 4131-380, Fax -3898
Olaf.Wilhelm@wilex.com

Dr. med. Silke Zaun
Medical Affairs Manager / Study Physician Oncology
AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel, Germany
Tel./Fax +49 4103 708 3464
silke.zaun@astrazeneca.com