
PharmaForum 2009
Frankfurt, 3. November 2009

Wirkstoff-Forschung - Lassen sich therapeutische Innovationen planen?

Gerd Schnorrenberg
Geschäftsbereich Forschung
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach

Forschung & Entwicklung - Zielsetzung

Innovation wird durch Neugierde getrieben

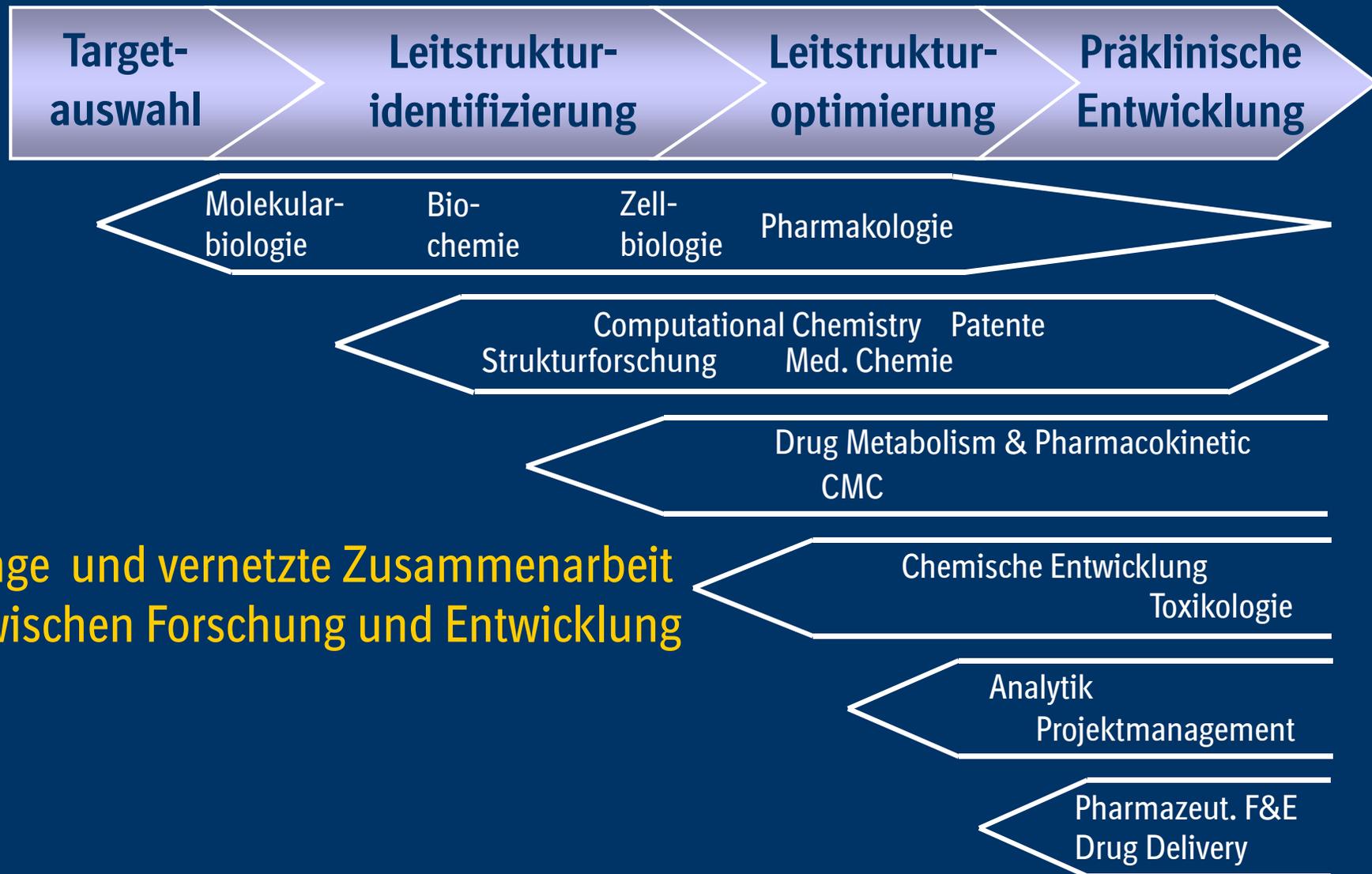
Unsere Aufgabe ist, neue Wirkstoffe zu generieren, die einen **hohen therapeutischen Bedarf decken** und sicherstellen, dass die Vorinvestitionen in Forschung, Entwicklung und Medizin amortisiert werden.



Forschungs- und Entwicklungsprozess



Wirkstoff-Forschung - ein interaktiver Prozess



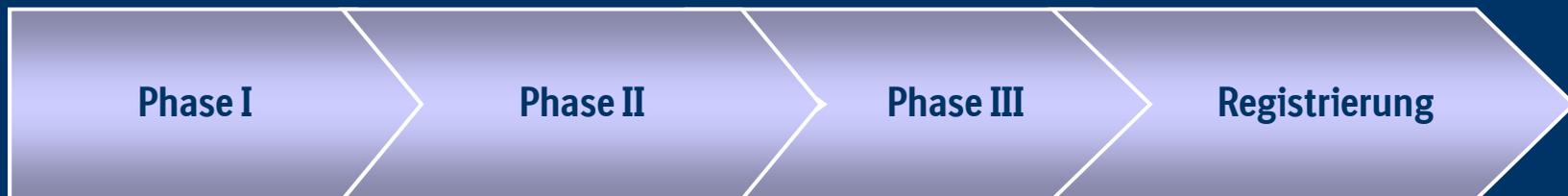
Leitstrukturoptimierung - Was muss eine gute Entwicklungssubstanz erfüllen?



Wirkstoff-Forschung & Entwicklung - die Statistiken

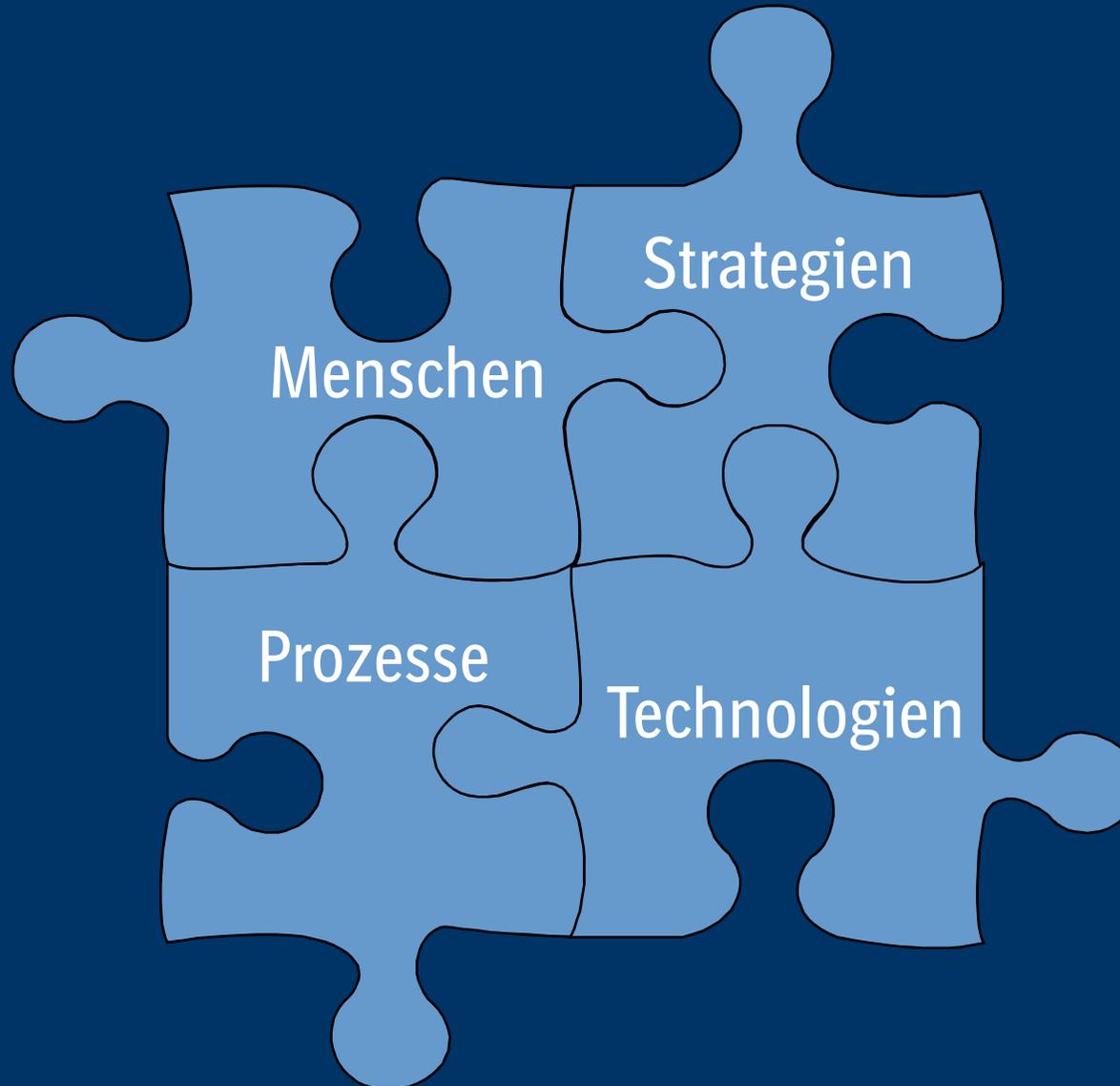


Dauer (Jahr)	0,64	1,35	2,17	1,55
Erfolgsrate (%) (Phase N → N+1)	92	30 - 40	60	80



Dauer (Jahr)	1,35	2,66	2,33	1,25
Erfolgsrate (%) (Phase N → N+1)	66	29	62	90

Erfolgreiche Wirkstoff-Forschung



Identifiziere das richtige Therapiegebiet/die passende Indikation

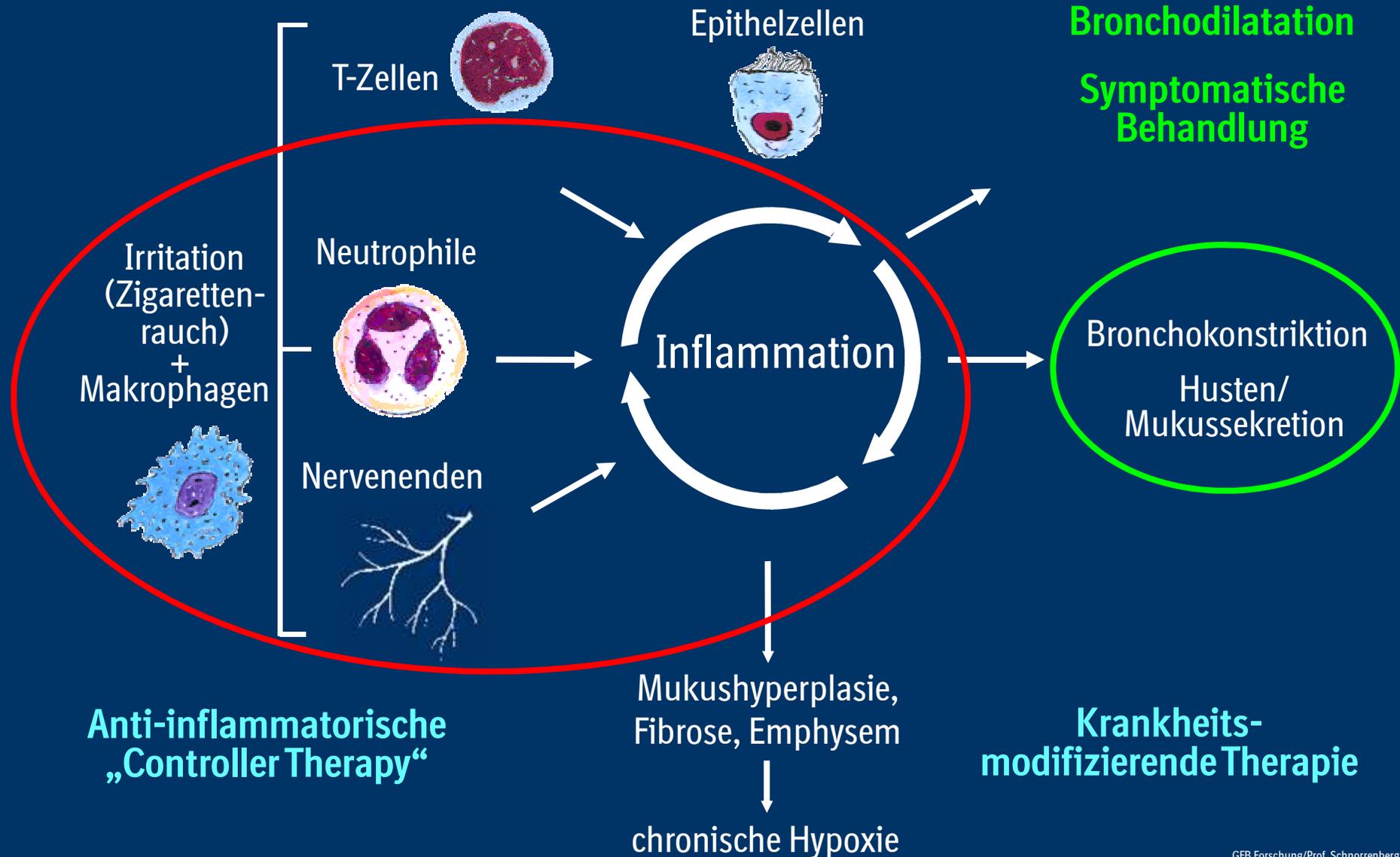
Auswahl muss gemeinsam getroffen werden:

Forschung, Medizin, Marketing, Entwicklung

Was muss berücksichtigt werden?

- Ungedeckter therapeutischer Nutzen
- Wettbewerbssituation
- Machbarkeit
- Kommerzielles Potential
- Vorhandene Expertise

Target-Auswahl basierend auf der Pathophysiologie am Beispiel COPD



Target-Auswahl - die Alternativen

Eingeführte Mechanismen/Mechanismen mit klinischem
Wirksamkeitsnachweis



Extensiver Wettbewerb, nur inkrementelle Fortschritte erreichbar

ODER

Innovative, nicht-belegte Targets



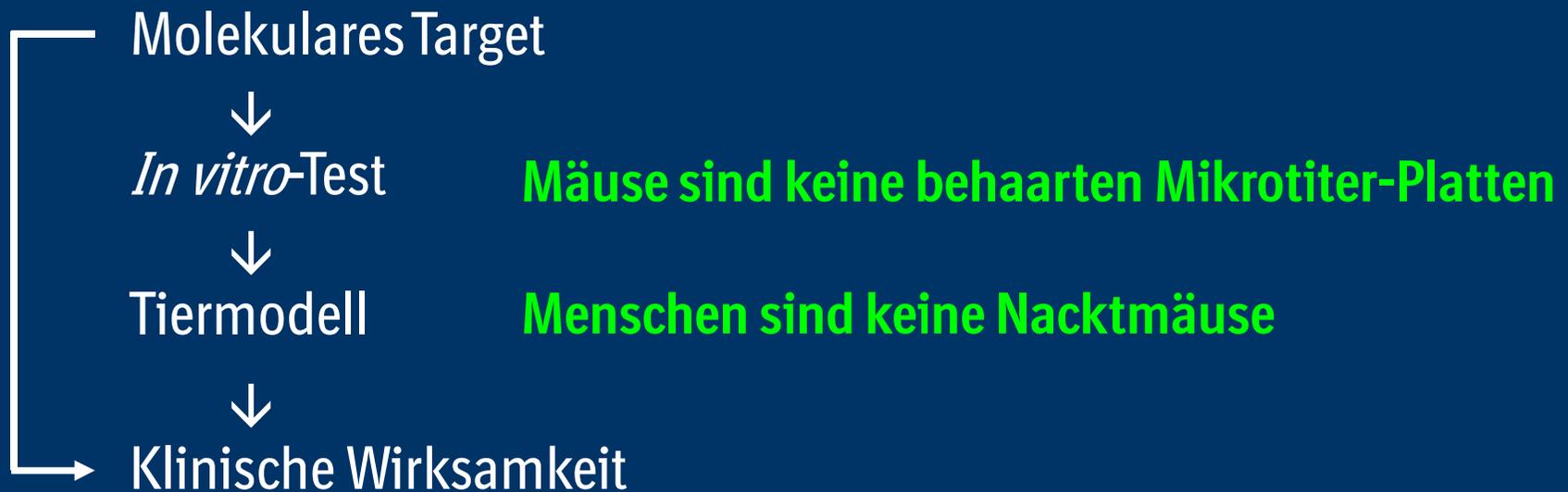
Wirklicher therapeutischer Fortschritt möglich, aber hohe
Investitionen in Targetvalidierung notwendig, hohe Ausfallraten
durch fehlende Wirksamkeit/Sicherheit

Therapeutischer Fortschritt - das Problem mit innovativen, nicht-belegten Targets

Fragen

Wird sich die Interaktion mit dem Target in einen therapeutischen Effekt umsetzen?

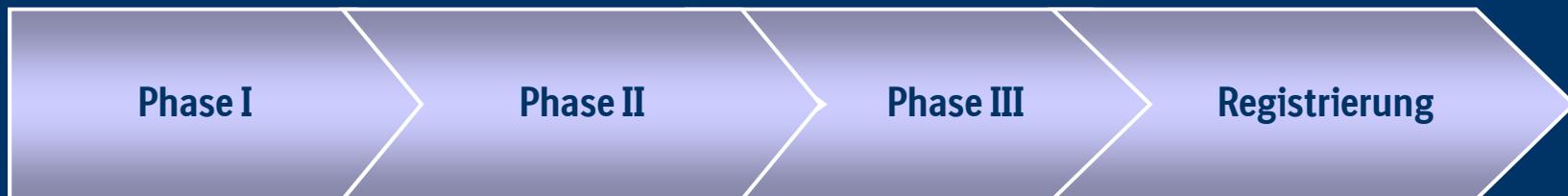
Welche Patienten werden am besten ansprechen?



Wirkstoff-Forschung & Entwicklung - die Statistiken



Dauer (Jahr)	0,64	1,35	2,17	1,55
Erfolgsrate (%) (Phase N → N+1)	92	30 - 40	60	80



Dauer (Jahr)	1,35	2,66	2,33	1,25
Erfolgsrate (%) (Phase N → N+1)	66	29	62	90

Reduzierung der Ausfallraten in klinischen Wirksamkeitsstudien

Wird die Interaktion mit dem neuen Target sich in einen neuen therapeutischen Effekt übersetzen?

Bessere Kenntnis der Gewebeexpression im Menschen:

Zugang zu Gewebeproben

Besseres Verständnis der Funktion des Targets:

in vitro/in vivo-Knock Downs

Interagieren wir mit dem Target im Zielgewebe?

Imaging (z.B. PET)

Mehr relevante/prediktive Tiermodelle:

In vivo Pharmakologie

Frühe nicht-invasive Wirksamkeitsmarker:

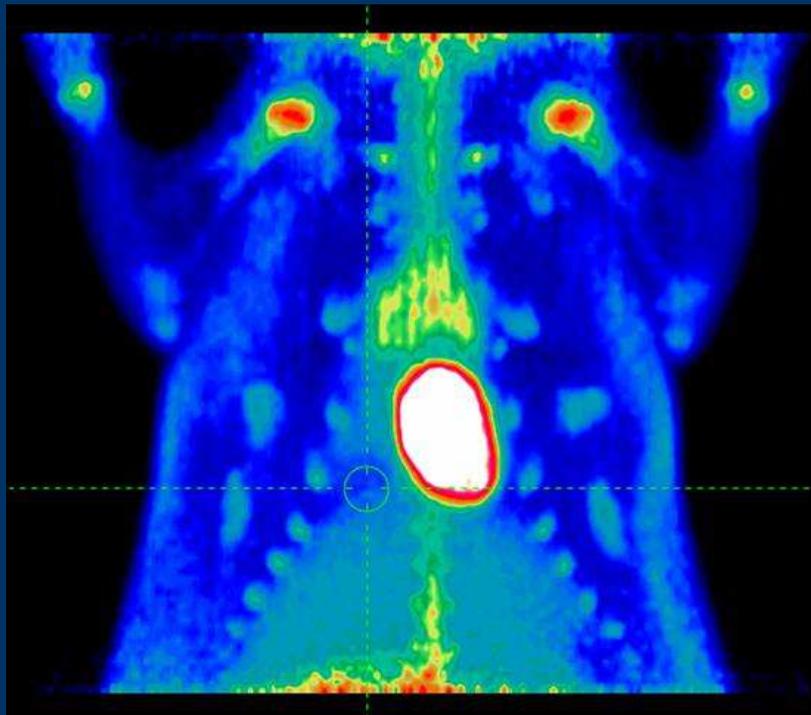
Biomarkers, inkl. Imaging

Welche Patienten werden am besten ansprechen?

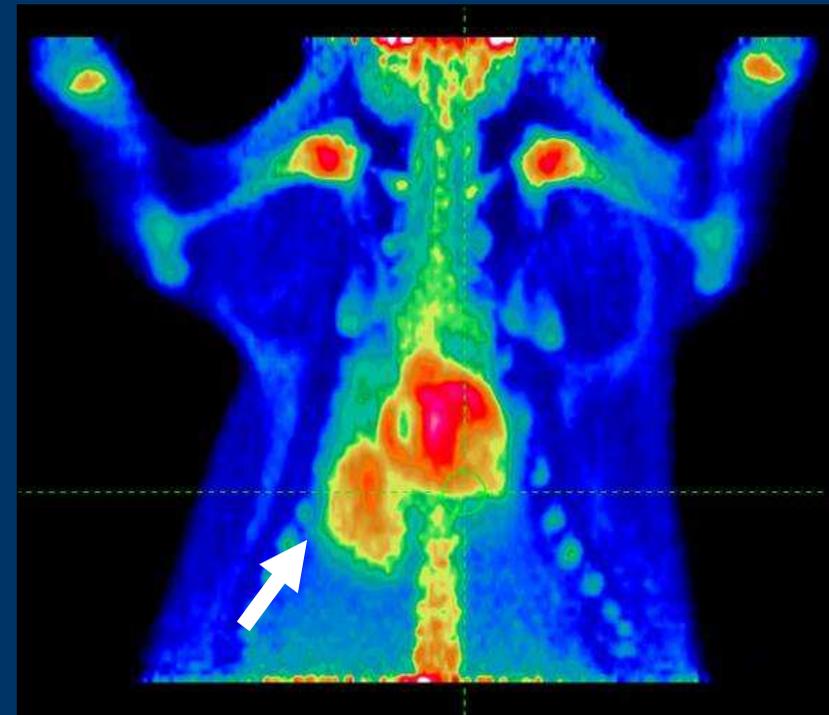
Pharmakogenetik

Monitoring der LPS-induzierten Lungeninflammation mit ^{18}F FDG-PET

Visualisierung der aktivierten Neutrophilen nach i. v. Injektion von ^{18}F Fluorodeoxyglucose

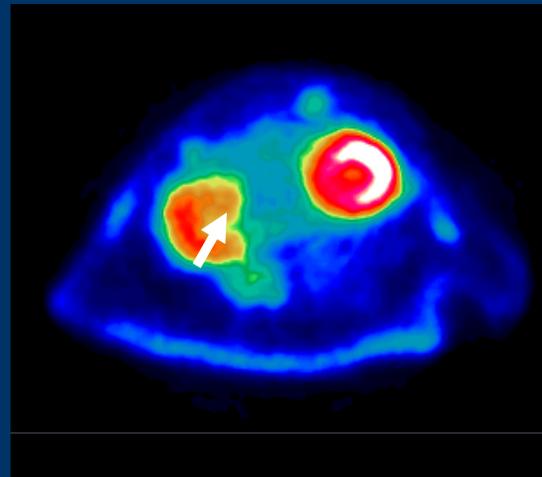
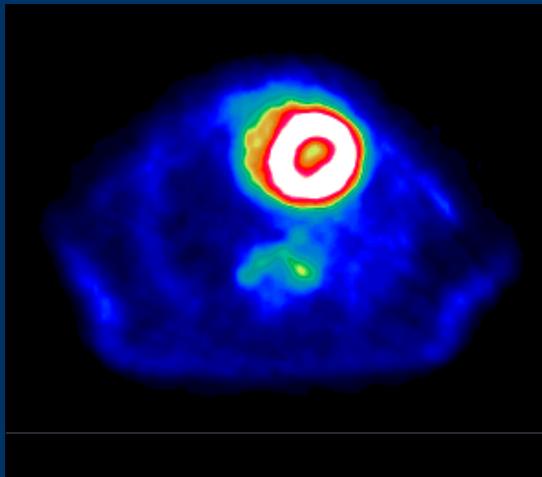


Kontrolle

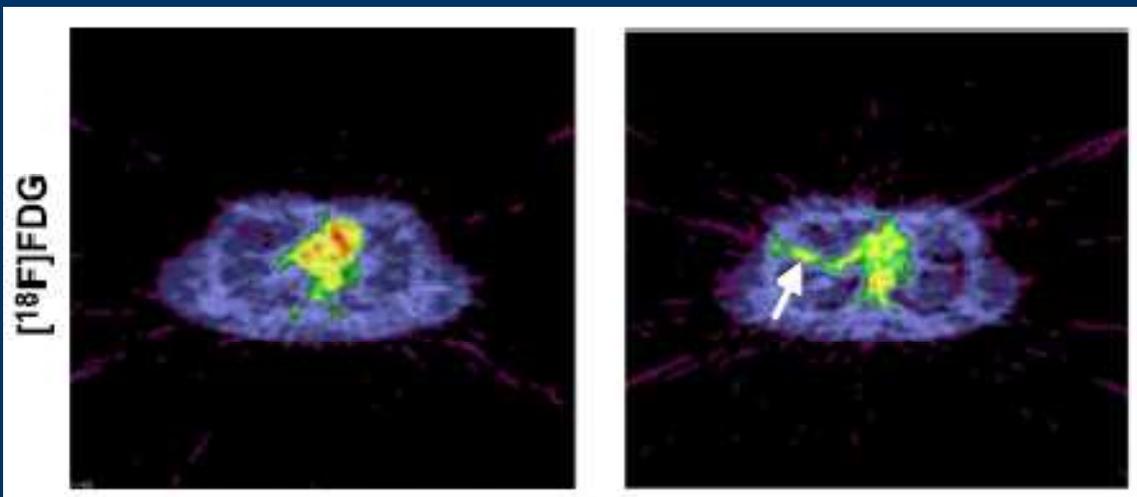


6 h nach LPS

Imaging LPS-induzierter lokaler Lungen- inflammation bei Ratten/gesunden Probanden durch **FDG-PET**



Axialer Blick auf den
Rattenthorax



[¹⁸F]FDG

Vor

2 h nach Instillation
von LPS

Axialer Blick auf den
menschlichen Thorax
*(Chen et al.; J Appl
Physiol 100:1602-
1609, 2006)*

Etablierte Antikoagulationstherapie

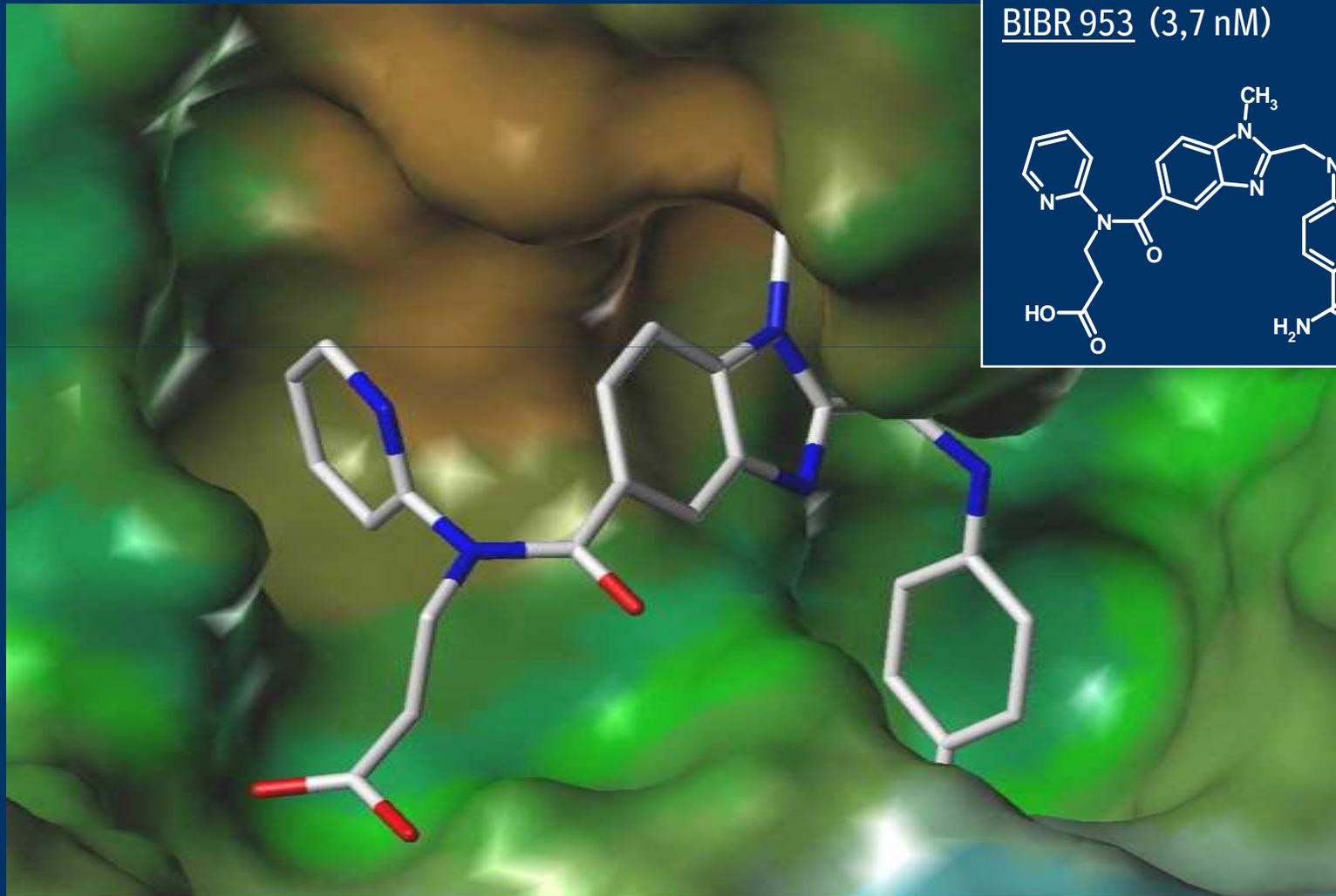
Parenterale Wirkstoffe: Heparin, LMWHs, Fondaparinux

- Für Patienten aufwändig und unangenehm
- Nebenwirkungen, z. B. Heparin-induzierte Thrombozytopenie

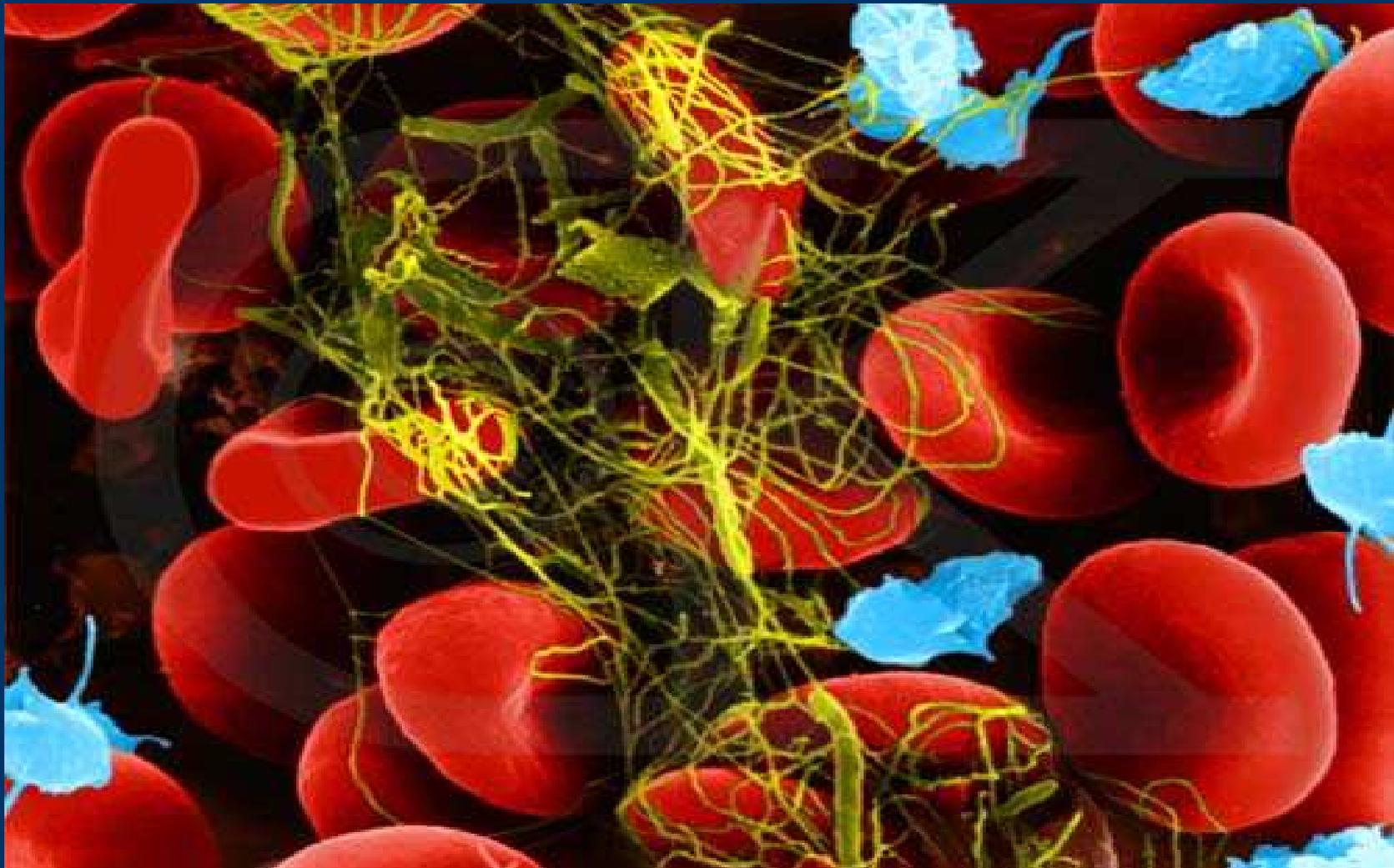
Orale Wirkstoffe: Vitamin K-Antagonisten

- Langsamer Wirkungseintritt/langsame Wirkungsabnahme
 - Exposition stark Patienten-abhängig
- Bedingt häufiges Monitoring (Quick-Test)

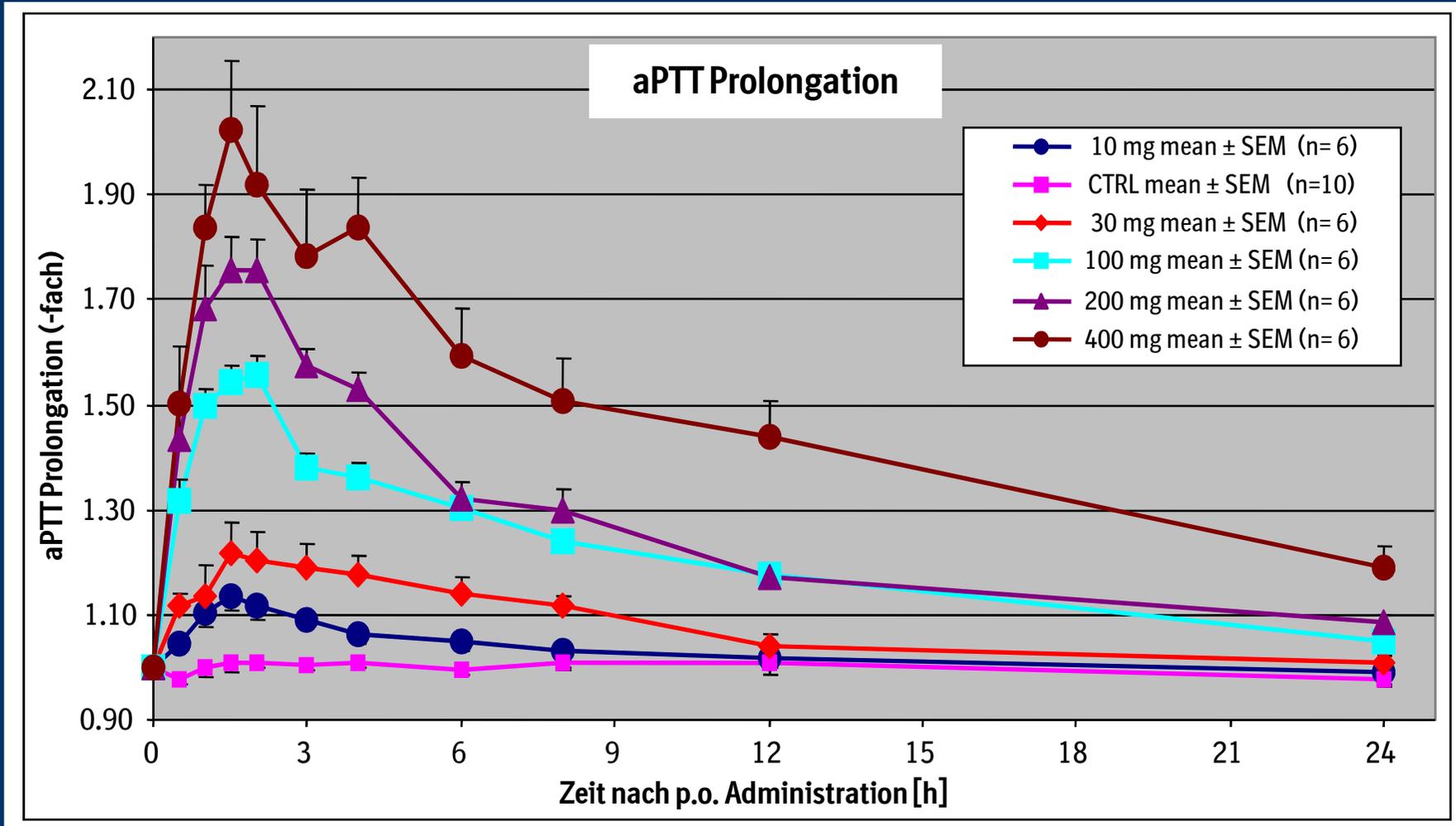
Beispiel eines neuen Wirkstoffs – Pradaxa® Thrombinhemmer zur Gerinnungshemmung



Die Entstehung eines Thrombus



Pradaxa® – der erste oral wirksame Gerinnungshemmer nach Warfarin

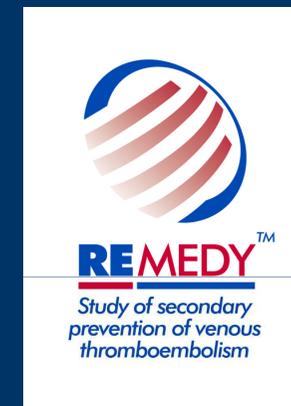


Phase III-Studien mit Pradaxa®

Tiefe venöse Thrombose Primäre Prävention



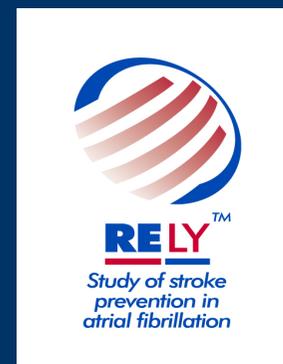
Venöse Thrombose Sekundäre Prävention



Venöse Thrombose Behandlung



Schlaganfall-Prävention bei Patienten mit arterieller Fibrillation



>27.000 Patienten

Schlaganfall-Prävention bei Patienten mit arterieller Fibrillation

Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapY



Dabigatran in zwei Dosierungen im Vergleich zu Warfarin in 18,113 Patienten mit arterieller Fibrillation mit Schlaganfall-Risiko

RELY - Ergebnisse

- Dabigatran 150 mg reduzierte Schlaganfälle signifikant stärker als Warfarin bei gleichem Blutungsrisiko
- Dabigatran 110 mg reduzierte Schlaganfälle wie Warfarin bei signifikant verringertem Blutungsrisiko
- Beide Dosen hatten ein geringeres Risiko für intrazerebrale, lebensbedrohliche Blutungen als Warfarin
- Dabigatran zeigte keine toxikologisch bedenklichen Effekte

Therapeutische Innovation planen

- Qualität der Arbeitshypothese
- Konsequentes Verfolgen der Idee in Forschung, Entwicklung und Medizin
- Das berühmte Quäntchen Glück



PharmaForum 2009,
Frankfurt, 3. November 2009



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!