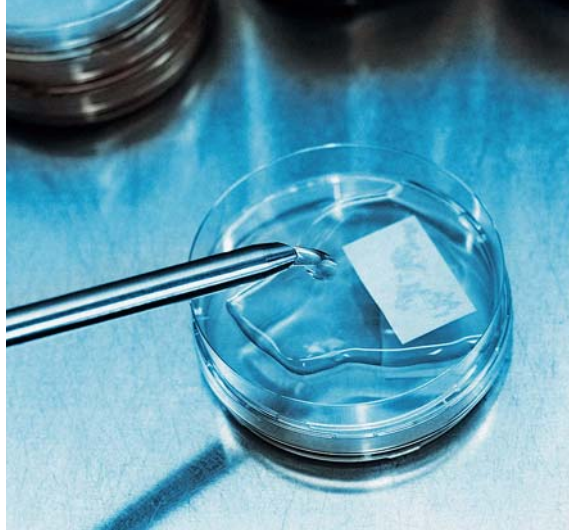


Antikörper in der klinischen Entwicklung

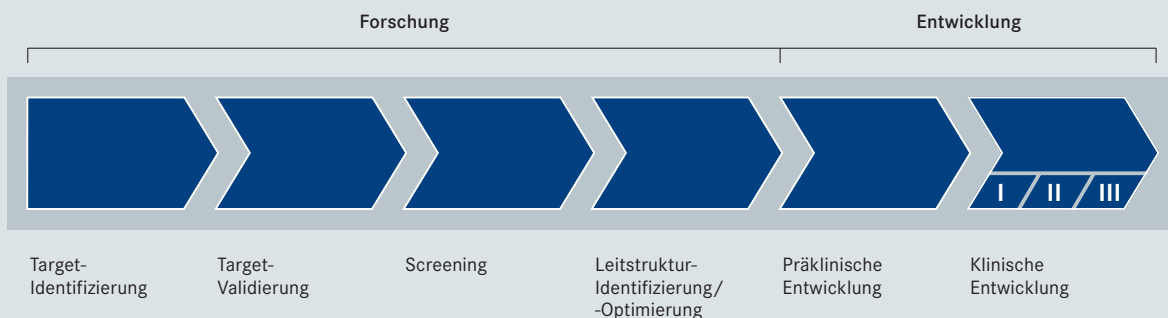


Linke Seite: Selektion von Antikörpern im Labor.
Rechte Seite: Einzelne Stufen bei der präklinischen und klinischen Produktentwicklung.

Der jährliche Umsatz von Antikörpermedikamenten erreicht heute bereits über 5 Milliarden US\$. Aktuell sind bereits 16 therapeutische Antikörper am Markt zugelassen und kommen in verschiedenen Indikationen, wie zum Beispiel Krebs, Transplantatabstoßung, rheumatoide Arthritis, Schuppenflechte, Morbus Crohn und in der antiviralen Prophylaxe zum Einsatz. Von diesen 16 haben zwei Vertreter, die Antikörper Remicade und Rituxan, Blockbuster-Status erreicht und im Jahr 2003 jeweils Umsätze von mehr als 1 Milliarde US\$ erzielt. Zusätzlich befinden sich mehr als 200 Antikörper in den verschiedenen Phasen der klinischen Entwicklung. Berücksichtigt man diese Zahlen, sind heute bereits 20% aller biopharmazeutischen Produkte in der klinischen Entwicklung monoklonale Antikörper – ein klarer Hinweis für die zunehmende Bedeutung der Antikörper als Medikament.



Stufenmodell der Produktentwicklung



Die Produktentwicklung

Die Idee, Antikörper zielgerichtet gegen unterschiedliche Krankheiten einzusetzen, wurde schon vor mehr als 25 Jahren geboren. Antikörper sind natürliche Waffen, die dazu eingesetzt werden können, fremde oder abnormale Strukturen aus dem menschlichen Körper zu entfernen. Diese Fähigkeit versucht man sich auch in der Entwicklung von Antikörpermedikamenten zunutze zu machen.

Die Arzneimittelentwicklung lässt sich, wie in der Grafik verdeutlicht, in die Phasen „Forschung“ und „Entwicklung“ einteilen. Zu den ersten Schritten während der Forschungsphase gehört die Identifizierung von Zielmolekülen („Target-Identifizierung“), die dann bezüglich

ihrer Relevanz für bestimmte Krankheitsbilder überprüft werden („Target-Validierung“). Im Anschluss folgt die Phase von „Screening“ und Identifizierung von Arzneimittel-Leitstrukturen, die anschließend bezüglich ihrer Eigenschaften modifiziert und optimiert werden (so genannte „Leitstruktur-Optimierung“).

Nachdem die Leitstruktur bestimmt und optimiert wurde, beginnt die Phase der präklinischen und schließlich der klinischen Entwicklung. Viele dieser Schritte sind unter festgelegten behördlichen Standards durchzuführen und beinhalten präklinische und klinische Aspekte sowie die Etablierung von Prozessen zur Arzneimittelherstellung.



Präklinische Studien werden im Reagenzglas (*in vitro*) und mit Hilfe von Tiermodellen (*in vivo*) durchgeführt, um vorläufige Informationen über Wirksamkeit, Dosierung und Sicherheitsprofil eines Medikamentes zu erlangen. Zudem werden in dieser Phase der Arzneimittelentwicklung geeignete Herstellungsverfahren etabliert, die eine zuverlässige Bereitstellung von ausreichenden Mengen des Arzneimittels nach streng kontrollierten Qualitätsmerkmalen gewährleisten. Die Ergebnisse der vorklinischen Studien werden in der Regel den jeweils länderspezifischen Aufsichtsbehörden zur Prüfung vorgelegt, bevor klinische Studien am Menschen begonnen werden können.

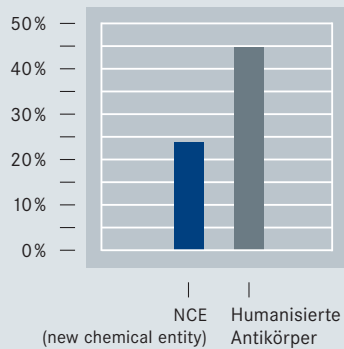
Erste klinische Studien der **Phase I** werden in der Regel mit einer kleinen Anzahl gesunder Probanden oder Patienten durchgeführt und sollen erste Erkenntnisse bezüglich einer sinnvollen Dosierung, der Sicherheit und Verträglichkeit des neuen Arzneimittels erbringen. Klinische Studien der **Phase II** umfassen kontrollierte Studien mit einer begrenzten Anzahl an Patienten zur Beurteilung der Wirksamkeit des Produkts für spezifische Indikationen, zur Festlegung der optimalen Dosierung sowie zur Bestimmung der mit dem Produkt verbundenen Nebenwirkungen und Risiken. Bei den klinischen Studien der **Phase III** handelt es sich um kontrollierte Studien mit einer größeren Patientenzahl. Sie sind darauf angelegt, die chronische Verabreichung des Produkts zur Beurteilung des grundlegenden Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu untersuchen. Meist sind zwei oder mehr Studien der Phase III erforderlich, um eine behördliche Marktzulassung zu erreichen.

Neben dem Nachweis der Wirksamkeit spielen drei verschiedene Faktoren während der klinischen Produktentwicklung eine besondere Rolle: Kosten, Ausfallwahrscheinlichkeit und Zeitdauer. Die Kosten für die einzelnen Phasen der klinischen Entwicklung sind ihrerseits von

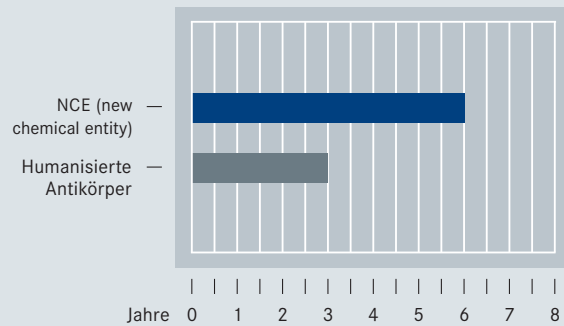
Warum Antikörper?

1. Höhere Erfolgsraten für Antikörper als NCEs

Wahrscheinlichkeit, dass ein Molekül aus der klinischen Phase I zum Markt zugelassen wird



2. Zeitspanne bis zum Start der klinischen Entwicklung



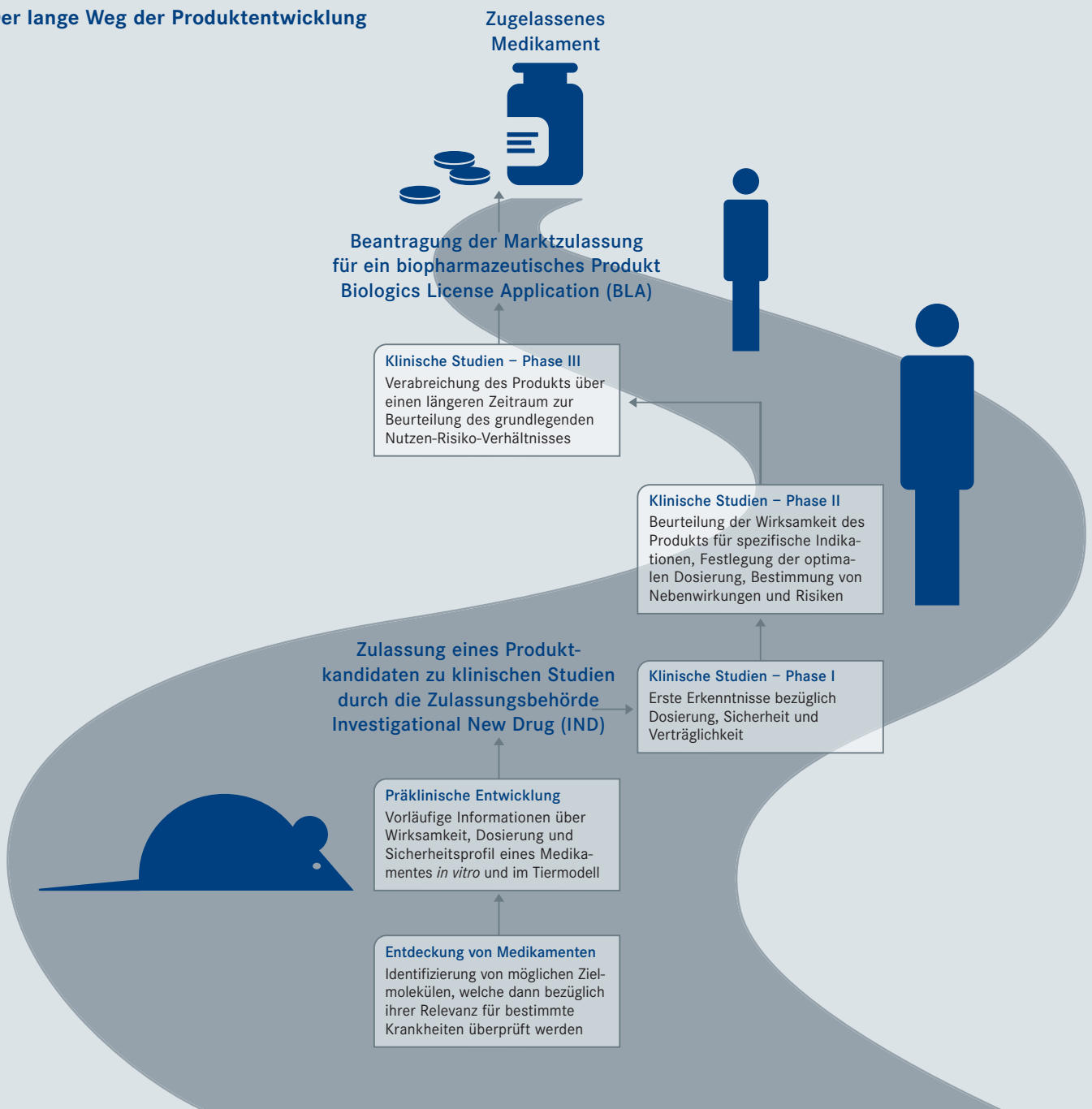
Quelle: Nature Biotechnology

verschiedenen Faktoren abhängig, werden aber vor allem durch die Anzahl der Patienten in den klinischen Studien und von der Indikation bestimmt. Grundlegend bedingen die Indikation und der klinische Endpunkt die Anzahl an Patienten, die an einer klinischen Studie teilnehmen. Die Kosten pro Patient können ebenfalls sehr stark variieren, abhängig von Art und Dauer der Behandlung. Bei der Entwicklung von Antikörpern kommen höhere Herstellungskosten durch aufwendige Produktionsverfahren zu den Kosten für die klinische Entwicklung hinzu.

Die Ausfallwahrscheinlichkeiten für Produktkandidaten in der klinischen Entwicklung hängt von dem Zielmolekül, von der Produktklasse und auch von der Indikation ab. Eine wichtige Rolle spielt hier das Zielmolekül („Target“), gegen das sich die Behandlung richtet. Gut erforschte „Targets“ – das bedeutet, Zielmoleküle, deren Biologie und Krankheitsrelevanz gut erforscht sind – sind mit einem geringeren Ausfallrisiko verbunden als „neue“, noch wenig untersuchte Zielmoleküle. Neben der Zielstruktur spielen aber auch die Produktklasse und die Indikation eine wichtige Rolle.



Der lange Weg der Produktentwicklung



Die Entwicklungsdauer wird durch die notwendige Therapiedauer bestimmt und hängt von dem klinischen Endpunkt ab. So dauern klinische Studien zur Behandlung von Krebs durchschnittlich länger, da die Wirksamkeit häufig über eine höhere Überlebensrate mehrere Monate nach der Behandlung gegenüber der Standardtherapie belegt wird. Die Entwicklungsdauer ist deswegen vor allem durch die Indikation bestimmt.

Vorteile von Antikörpern bei der klinischen Entwicklung

Monoklonale Antikörper sind hervorragend als Therapeutika geeignet, da sie sehr spezifisch bestimmte Zielstrukturen binden können. Die einzigartigen Eigenschaften von Antikörpern können durch so genannte „small molecules“ (kleine Moleküle – gemeint sind chemische Substanzen, die als Medikamente eingesetzt werden) nicht nachgeahmt werden. Heute ist ein klarer Trend zu Antikörpern zu erkennen, der sich insbesondere in der großen Zahl in der Entwicklung befindlicher humaner oder humanisierter Antikörper widerspiegelt. Dies lässt sich mit geringeren Nebenwirkungen der humanen Antikörper und den daraus folgenden höheren Erfolgswahrscheinlichkeiten für die klinische Entwicklung erklären. Daneben bringt der Einsatz Antikörper-basierter Therapeutika für Wirkstoffentwickler zusätzliche Vorteile.

Schnellere Entwicklungszeiten für humane Antikörper

Für die Entwicklung von pharmazeutischen Produkten bis zur Klinik veranschlagt man durchschnittlich sechs Jahre. Diese Entwicklungszeit kann für Antikörper wesentlich kürzer sein. Alles zusammengenommen rechnet man bei humanen Antikörpern mit einer Entwicklungszeit bis zum Eintritt in die Klinik von zwei bis drei Jahren. Die Zeitdauer der anschließenden klinischen Entwicklung wird dann hauptsächlich durch die Indikation bestimmt.

Höhere Erfolgchancen für humane Antikörper

Neben den schnelleren Entwicklungszeiten für humane Antikörper wurden auch höhere Erfolgsraten bei Antikörpern verzeichnet. Durch ihre Wirkungsweise und durch ihre sehr spezifische Bindung an die entsprechende Zielstruktur sind Antikörper weniger toxisch und haben ein besseres Wirkungsprofil. Diese Vorzüge werden zusätzlich durch die Optimierungsmöglichkeiten der HuCAL® Technologie verstärkt. Künftig soll durch diese Fähigkeit, in Verbindung mit dem seit der Sequenzierung des Humangenoms verbesserten Verständnis von Krankheitsabläufen, die Entwicklung einer Antikörpergeneration mit noch höheren Erfolgsraten ermöglicht werden.

