

Wie ein neues Medikament entsteht

Bis ein neues Medikament entwickelt ist und auf den Markt kommt, braucht es eine zündende Idee der Forscher und viel Ausdauer. Zehn und mehr Jahre vergehen bis das Medikament entwickelt ist und vom Patienten genutzt werden kann.

Wissen Sie, wie viele Jahre es im Durchschnitt dauert, bis ein Medikament entwickelt ist und auf den Markt kommt?

Antwort:

- a.) 4 Jahre*
- b.) 7 Jahre*
- c.) 12 Jahre*
- d.) 14 Jahre*

1. Ein langer Weg

Die Entwicklung eines neuen Medikaments ist eine wahrlich herkulische Aufgabe: Meist sind daran hunderte von Forscherinnen und Forschern beteiligt, der ganze Weg – von der ersten Idee bis zum fertigen Medikament – dauert im Durchschnitt zwölf Jahre und verschlingt oft über eine Milliarde Franken. Aber auch der Lohn ist immens: Ein wirksames Medikament kann im allerbesten Fall Millionen von Menschenleben retten (z.B. Penicillin und andere Antibiotika, aber auch Impfungen) und der Firma viel Geld einbringen. Die gemessen am Umsatz erfolgreichsten Medikamente, so genannte Blockbuster, erzielen einen Umsatz von 1 Milliarde Dollar und mehr pro Jahr.

Am Anfang eines jeden Medikaments steht eine Idee einer Forscherin oder eines Forschers oder eine Zufallsentdeckung. Oft, aber bei weitem nicht immer, kommen diese Ideen aus der Grundlagenforschung. Tausende Forschende suchen an Schweizer Universitäten und in forschenden pharmazeutischen Firmen nach den grundlegenden Prozessen der Krankheitsentstehung (Forschung). Forscherinnen und Forscher in den Firmen entwickeln diese Ideen weiter und überprüfen sie in der Praxis, um daraus ein Medikament zu machen (Entwicklung).

Der erste Schritt der Medikamentenentwicklung ist die Entdeckung eines Zielmoleküls (Target). Ein Target ist zum Beispiel ein Protein, bei dem Forschende vermuten, dass es an der Entstehung von Krebs beteiligt ist. Solche Targets können genutzt werden: Werden sie blockiert oder stimuliert, so die Hoffnung, lässt sich die Krankheit lindern oder gar heilen. Der menschliche Körper ist jedoch äusserst komplex und an der Entstehung der meisten Volkskrankheiten sind viele verschiedene Moleküle beteiligt. Nur in seltenen Fällen lässt sich durch das Drehen an einem einzelnen «Rädchen» die ganze Krankheit heilen. Eine wichtige Hilfe bei der Medikamentenentwicklung stellt das menschliche Genom dar, denn aus den genetischen Informationen ergeben sich viele Hinweise auf das Zusammenspiel der Biomoleküle im Körper (siehe Kapitel Gentechnik).

Ist ein Target identifiziert, gilt es Substanzen zu finden, die dessen Wirkungsweise beeinflussen. Dazu haben Pharmafirmen riesige Bibliotheken entwickelt, die Millionen von Substanzen enthalten. Diese Substanzen werden einzeln mit dem Target zusammengebracht. Der Vorgang heisst «High-Throughput-Screening» und wird

massgeblich von Robotern durchgeführt. Diese schaffen derzeit bis zu 300'000 Tests pro Tag. Eine erkennbare Veränderung (z.B. Färbung der Mischung) deutet daraufhin, dass die Substanz sich tatsächlich an das Target angelagert hat. Diejenigen Substanzen, die zumindest eine schwache Wirkung zeigen, werden genauer untersucht und danach über mehrere Schritte verbessert. Denn meist sind die ursprünglichen Substanzen als Medikament noch ungeeignet. Zum Beispiel, weil sie vom Körper zu rasch abgebaut oder zu schlecht aufgenommen werden. Bei der Auswahl aussichtsreicher Substanzkandidaten helfen Computerprogramme. Im Durchschnitt werden von ursprünglich 5'000 bis 10'000 untersuchten pharmakologisch wirkenden Stoffen (Wirksubstanzen) nur gerade 20 weiterentwickelt.

2. Hohe Anforderungen

Damit eine Substanz als Wirkstoff in Frage kommt, muss sie in erster Linie eine Aufgabe erfüllen: die Krankheit lindern oder gar heilen. Daneben muss sie aber noch vielfältigen weiteren Anforderungen genügen, zum Beispiel:

- Sie darf alle anderen Moleküle im Körper möglichst nicht beeinträchtigen – sonst könnte es zu unerwünschten Wirkungen kommen.
- Die Substanz sollte auch bei mehrfacher Überdosierung nicht giftig sein.
- Sie muss den Ort der Krankheit erreichen, ehe der Körper sie abgebaut oder ausgeschieden hat. Sie darf aber nicht so stabil sein, dass sie vom Körper nicht abgebaut oder ausgeschieden werden kann.
- Sie muss zuverlässig und möglichst einfach herstellbar sein.

3. Wirkung und Verträglichkeit im Labor geprüft

Ist ein Wirkstoff gefunden, wird er zunächst im Labor auf seine Wirksamkeit getestet. Es wird studiert, wie gut verträglich die Substanz ist oder wie gut sie sich im Körper verteilt. Gleichzeitig untersuchen Toxikologen mit umfassenden Sicherheitsprüfungen, ob (und wenn ja, ab welcher Konzentration) der Wirkstoffkandidat giftig ist, ob er Embryonen schädigt, Krebs oder Veränderungen des Erbguts auslöst.

Für all diese Tests sind neben Zellkulturen auch Tiere erforderlich. Auf Tierversuche kann man bei der Medikamentenentwicklung nicht verzichten. Viele Fragen zu einem neuen Wirkstoff lassen sich zwar mittlerweile mit Bakterien, Zell- und Gewebekulturen, mit chemischen Tests oder dem Einsatz von Computer klären. Doch sind all diese Testsysteme nicht in der Lage, das komplexe Vorgehen im lebenden Körper nachzuahmen. Das aber ist wichtig, um mögliche schädliche Wirkungen einer Substanz erkennen zu können, bevor sie beim Menschen geprüft wird (siehe Kapitel Tierversuche).

Substanzen, die sich in all diesen Tests bewähren, kommen als Wirkstoffkandidaten in Betracht. Mehrere Jahre lang werden von diesen Kandidaten immer wieder neue Varianten entworfen, getestet und bei negativen Resultaten verworfen. Sind die Wissenschaftler von einem Wirkstoff überzeugt, melden sie diesen zum Patent an (siehe Kapitel Patente).

Chemiker müssen im Hinblick auf die im nächsten Schritt anstehenden klinischen Studien herausfinden, wie die Wirkstoffe möglichst in grossen Mengen, umweltschonend, einfach und günstig hergestellt werden können. Von den 20 Wirksubstanzen sind nach diesen ausgiebigen Tests nur noch 10 übrig – und fünf Jahre vergangen.

4. Studien mit wenigen Gesunden: Phase I

Nun kann der Wirkstoff erstmals an Menschen getestet werden. Vor der Wirksamkeit muss aber die Verträglichkeit eines Wirkstoffkandidaten beim Menschen geprüft werden (Phase I-Studien). Dazu wird bei gesunden Freiwilligen untersucht, wie sich geringe Mengen des Wirkstoffkandidaten im Körper verhalten und ab welcher Konzentration sie beginnen, Nebenwirkungen zu verursachen. Üblicherweise werden neue Präparate zunächst bei 20-100 gesunden Personen eingesetzt. Phase I-Studien dauern mehrere Monate.

Damit beginnen die «klinischen» Studien, die strengen wissenschaftlichen Kriterien genügen müssen. Diese Studien werden entweder in Arztpraxen, in Spitälern oder von entsprechenden Firmen durchgeführt. Für jede einzelne Phase müssen Bewilligungen von den zuständigen Behörden eingeholt werden und diese Versuche werden durch Ethikkommissionen überwacht. Aus den Daten der Phase I-Studien entwickeln Galeniker die Darreichungsform, mit der aus dem Wirkstoff das eigentliche Medikament wird. Mögliche Formen sind: Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Injektionslösung, Creme oder Pflaster.

5. Studien mit wenigen Kranken: Phase II

Wenn ein neues Präparat keine wesentlichen Nebenwirkungen an Gesunden zeigt, wird es erstmals auch bei Patienten eingesetzt (Phase II-Studien). Typischerweise 100 bis 500 Patienten erhalten dazu entweder das neue Medikament oder das bisherige Standardpräparat. In anderen Fällen erhält die eine Gruppe das neue Medikament, die andere eine Behandlung ohne Wirkstoff (Placebo). Mit diesen Studien können Wissenschaftler untersuchen, ob und wenn ja wieviel besser das neue Medikament gegenüber der bestehenden oder der Placebo-Behandlung ist. Es geht um die Frage, ob ein Medikament gut wirkt, aber auch um die Fragen, wie verträglich es für die Patienten ist und welche Dosen am besten und schonendsten sind. Untersucht wird auch, wie sich der Wirkstoff im Körper chemisch verändert. Zeigen sich inakzeptable Nebenwirkungen, wird die Behandlung sofort abgebrochen. Oft sind Nebenwirkungen auch der Grund, weshalb die Entwicklung eines Medikamentes gestoppt werden muss. Phase II-Studien dauern zwischen sechs Monaten und einem Jahr.

6. Studien mit vielen Kranken: Phase III

Nun tritt die Entwicklung in die entscheidende und ressourcenintensivste Phase. In Phase III folgen gross angelegte, internationale Studien: Ärzte in Kliniken vieler Länder erproben das Präparat an mehreren tausend Patienten. Die grösste bislang durchgeführte Phase III-Studie umfasste fast 70'000 Patienten. Diese erhalten wieder entweder das neue Medikament oder eine herkömmliche Behandlung. Untersucht werden Wirksamkeit, Verträglichkeit und mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Von den 10 Präparaten, welche in der Phase I geprüft wurden, ist jetzt nur noch ein einziges übriggeblieben. Phase III-Studien dauern zwei bis fünf Jahre und werden oft in verschiedenen Ländern durchgeführt.

Waren alle Prüfungen erfolgreich, kann der Hersteller bei den zuständigen Behörden eine Zulassung beantragen. Die Ergebnisse der klinischen Studien, der Untersuchungen zur Arzneimittelsicherheit, die Dokumentation zu Herstellung und Qualitätskontrollen umfassen jetzt im Durchschnitt 100'000 Seiten, die bei den Zulassungsbehörden

eingereicht werden müssen. In der Schweiz ist die Swissmedic für die Zulassung zuständig, es können aber auch andere Behörden wie die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) oder die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) angefragt werden. Experten der Zulassungsbehörden prüfen diese Unterlagen und fordern bei Fragen weitere Daten ein. Diese Prüfung wird von der einreichenden Firma bezahlt. Die Zahl der zurückgewiesenen Anträge liegt bei der FDA bei 10 bis 15 Prozent. Werden Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität des Medikaments jedoch als überzeugend erachtet, erteilen die Behörden die Zulassung. Die Zulassungsphase dauert knapp ein Jahr.

Ist die Zulassung erteilt, wird die Markteinführung vorbereitet: Die Darreichungsform wird endgültig festgelegt und die Herstellung der Medikamente in grossen Mengen muss vorbereitet werden. Bei Biopharmazeutika (Proteine oder andere biologische Moleküle als Wirkstoffe) muss bereits vor der Zulassung mit dem Bau der Fermenter begonnen werden, um einen nahtlosen Übergang zur Markteinführung zu gewährleisten.

Gesetzliche Rahmenbedingungen für Arzneimittelstudien

In der Schweiz gelten verschiedene Gesetze für die Durchführung von Arzneimittelstudien, zum Beispiel das Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz). Die daraus abgeleiteten Bestimmungen findet man in der Verordnung über klinische Versuche mit Heilmitteln (Vklin). Die Swissmedic und die kantonalen Ethikkommissionen überwachen, dass die Regeln eingehalten werden. Ebenso gilt es, das Humanforschungsgesetz (HFG) einzuhalten. Es schützt die Würde und Gesundheit des Menschen in der Forschung und soll zudem günstige Rahmenbedingungen für die Forschung am Menschen schaffen.

Klinische Versuche werden zudem mithilfe der internationalen gültigen «Good Clinical Practice»-Regeln überwacht. Diese Regeln beziehen sich auf die Patientenrechte, aber auch auf die Sicherheit und Effizienz klinischer Forschung. Sie schreiben grundsätzlich vor, wie klinische Versuche durchgeführt werden sollen.

7. Anwendung, Beobachtung, Weiterentwicklung: Phase IV

Ist das Medikament zugelassen, kann es von Ärzten verschrieben werden und kommt betroffenen Patienten zugute. Ärzte, Hersteller und Arzneimittelbehörden achten auf mögliche, seltene Nebenwirkungen. Ganz seltene Nebenwirkungen, etwa solche, die nur bei einem von 10'000 Patienten auftreten, können nur erkannt werden, wenn sehr viele Patienten das Medikament einnehmen. Deshalb werden auch Anwendungsstudien durchgeführt. Sie unterziehen ein Medikament dem Alltagstest. Die Patienteninformation, der Beipackzettel, wird jetzt laufend den neusten Erkenntnissen angepasst. Phase IV-Studien können Jahre dauern. Die Ergebnisse aus diesen Studien können aber auch helfen, die Behandlungspalette des Wirkstoffes zu erweitern: Ein Wirkstoff gegen eine bestimmte Krebsform kann zum Beispiel auch gegen eine verwandte Form wirksam sein. Für diesen Fall sind jedoch neue klinische Studien nötig.

8. Ethische Aspekte: Darf man mit Kindern forschen?

Darf man an Kindern forschen? Ist Forschung an Kindern unzulässig, da Kinder nicht darüber urteilen können? Oder gibt es eine moralische Verantwortung für die Forschung mit Kindern, damit diese sicherere Medikamente erhalten? (Ähnliche Fragen stellen sich auch bei dementen Menschen, die nicht mehr selbst entscheiden können.)

Der kindliche Körper kann ganz anders auf eine Substanz reagieren als der eines Erwachsenen. Kranke Kinder sollten daher Medikamente und Therapien erhalten, die speziell auf ihre Bedürfnisse und ihren sich entwickelnden Organismus zugeschnitten sind. Die Realität sieht aber oft anders aus: Schätzungen zufolge sind über die Hälfte der Medikamente, die bei Kindern angewendet werden, nicht an Kindern getestet worden, sondern nur an Erwachsenen. Eine im British Medical Journal veröffentlichte Studie an über 600 Kindern zeigte zum Beispiel, dass zwei Drittel von ihnen während eines Spitalaufenthalts Medikamente verabreicht bekamen, die für den pädiatrischen Gebrauch nicht zugelassen sind. Diese «Off label»-Anwendungen bergen Risiken und können zu unerwünschten Wirkungen führen.

Die Experten sind sich heute einig, dass es wichtig ist, Kindern nur erprobte Medikamente zu verabreichen. Dazu braucht es klinische Studien. Das nicht zu tun, wäre unethisch. Es braucht deshalb mehr Studien, um Kinder besser zu schützen. Diese Forschung ist heute im Humanforschungsgesetz geregelt.

Weitere Informationen finden Sie unter: biotechlerncenter.interpharma.ch

Arbeitsblatt

Verständnisfragen zum Text

- Welches sind die verschiedenen Phasen von klinischen Studien?

(Antwort: siehe Grafik [«Der Werdegang eines Medikamentes»](#))

- Rechnen Sie anhand der Grafik «Werdegang eines Medikamentes» zurück: Ein Medikament kam 2016 auf den Markt. In welchem Jahr wurden die Phase II-Versuche zu diesem Medikament durchgeführt? Wie alt waren Sie damals? Wann wurde das Patent für das Medikament angemeldet und wann wurde mit der Wirkstofffindung begonnen? Wie alt waren Sie damals?
- Welche Organe stellen in der Schweiz sicher, dass klinische Studien ordnungsgemäss durchgeführt werden?

(Antwort: [Swissmedic](#), Kantonale Ethikkommissionen)

Thema: Erfassung klinischer Studien in einem öffentlichen Register

In den vergangenen Jahren hat sich die Forderung der Öffentlichkeit nach mehr Transparenz bei klinischen Studien akzentuiert. Pharmafirmen sahen sich dem Vorwurf ausgesetzt, Erkenntnisse aus Medikamentenstudien unausgewogen und selektiv zu publizieren, das heisst, negative Ergebnisse zu ignorieren. Die Pharmaverbände Europas, Japans und der USA sind in der Folge gemeinsam mit dem Internationalen Pharmaverband IFPMA im Januar 2005 aktiv geworden: Mit dem Ziel, Transparenz zu schaffen und Vertrauen zurückzugewinnen, strengten sie an, dass alle laufenden klinischen Studien in einem öffentlich zugänglichen Register erfasst werden. In der Schweiz wurde diese Forderung von den forschenden Pharmafirmen Roche, Novartis und Serono termingerecht umgesetzt. Seit 2014 muss jede klinische Studie im nationalen Studienportal SNCTP (Swiss Clinical Trials Portal) erfasst werden.

- Wie viele Studien zum Brustkrebsmedikament Herceptin (Wirkstoffname: Trastuzumab) wurden bereits durchgeführt und abgeschlossen?
- Wie viele Studien sind derzeit zu Herceptin in Planung?

(Antworten finden Sie [hier](#).)

Dokumente

Mehr Transparenz bei Studien

[«Wir wissen nicht, ob Medikamente wirken oder nicht»](#)
srf.ch, 23.10.2018

Links

[Entwicklungskosten eines neuen Medikamentes](#)
interpharma.ch

[Der Weg eines Medikamentes](#)
Interpharma, Dezember 2015

[Wie entsteht ein Medikament \(Video\):](#)
<https://www.youtube.com/watch?v=FIpmyQyyoWw>

[Proteinproduktion](#)
roche.com

[Die Zelle](#), begehbare Modell einer ca. 300'000-fach vergrösserten menschlichen Körperzelle
diezelle.ch