



Strukturelle Hindernisse bei der Entwicklung von Psychopharmaka

Dr. Siegfried Throm

Geschäftsführer Forschung, Entwicklung, Innovation im vfa

Herausforderungen bei der Entwicklung neuer Psychopharmaka

Herausforderungen bei der Entwicklung neuer Psychopharmaka

Psychische Leiden: eigentlich ein umsatzstarkes Indikationsgebiet ...

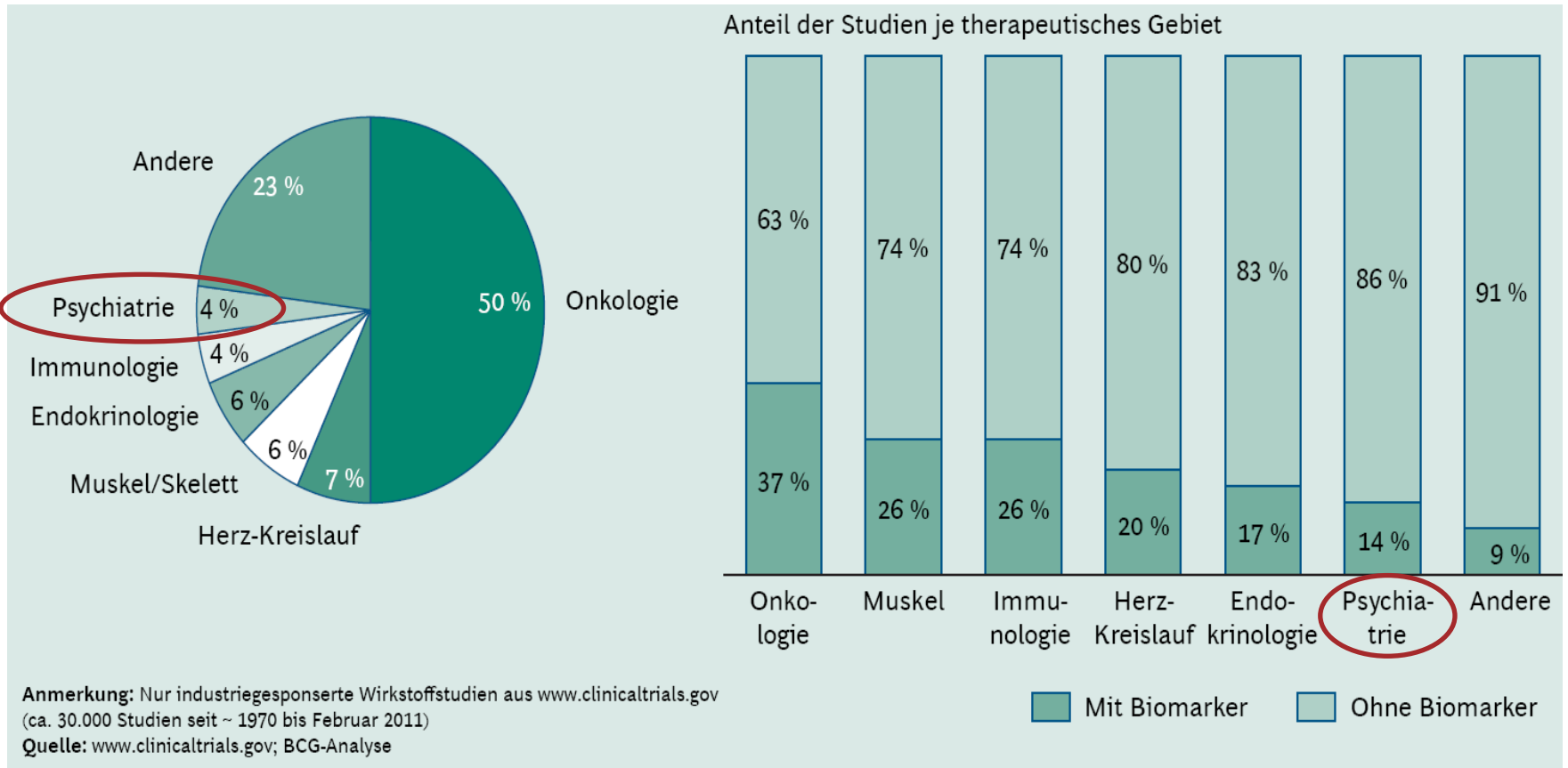
hoher medizinischer Bedarf: steigende Fallzahlen, steigende stationäre Behandlungsfälle

... aber

- keine guten Krankheitsmodelle: wenige validierte Biomarker und Proof-of-concept-Modelle; meist empirisch gefundene Wirkstoffe
- breite Verwendung von subjektiven Diagnostik-Skalen und subjektiven primären Endpunkten: resultieren in hoher Placebo-Response
- Künftig möglicherweise Konkurrenz durch Medizinprodukte: „Electroceuticals“ wie Hirnschrittmacher, Elektrostimulation

Wenige Biomarker-gestützte Studien

Verteilung der Industrie-Studien mit Biomarker-Verwendung nach therapeutischen Gebieten 1970 bis Febr. 2011



Sinkende Erfolgsquote

Lediglich 8 % der klinischen Psychopharmaka-Wirkstoffkandidaten erreichten die Zulassung

Scheitern erfolgte häufiger in späterem Entwicklungsstadium

Gründe:

- zusätzliche Hürde: Blut-Hirn-Schranke
- Probleme mit Adhärenz
- hohe Placebo-Ansprechraten; schwierige Diagnose, vor allem der frühen Stadien; heterogene Patienten (Orientierung an Symptomen, statt an Biologie)
- komplexe Erkrankungen mit vielfältigen Targets
- Untersuchungen auf Sucht-/Abhängigkeitspotenzial, geistige Beeinträchtigung; Suizidalität

Weitere Hürden

- ZNS-Präparat : 13 % längere Zulassungszeit (20 Monate) als Nicht-ZNS-Präparate; 40 % längere Entwicklungszeit (102 Monate)¹
- Benachteiligung bei Nutzenbewertungen (Mortalitätsreduktion wichtigstes Kriterium, dann Morbidität, dann Lebensqualität)
- niedrigere Nutzen-Einschätzung (Einstufung von Depressionen, Angststörungen, ADHS als „Lifestyle“-ähnliche Beeinträchtigungen) bedingt, dass weniger Nebenwirkungen akzeptiert werden
- Viele Nutzenbewertungen (NICE, IQWiG/G-BA und weitere EU-Länder, Australien, Kanada)
- hohes Wechselwirkungspotenzial, da viele ZNS-Wirkstoffe über CYP450-Enzyme metabolisiert werden und langfristig eingenommen werden müssen

Quelle: ¹ Tufts Center for the Study of Drug Development; 06 March 2012;
http://csdd.tufts.edu/files/uploads/march_6,_2012_-_cns_drugs.pdf

Rückzug einiger Firmen aus der Psychopharma-Forschung

GSK: 2010: Aufgabe der Indikationsgebiete „Schmerzen“, „Depressionen“ und „Ängstlichkeit“ und deshalb Schließung der beiden Neuroscience-Centers in UK (Harlow) und Italien (Verona) verkündet

AstraZeneca: 2010: Aufgabe der Neuentwicklungen in den Indikationsgebieten Schizophrenie, bipolare Störungen Depressionen und Ängstlichkeit sowie Schließung von Forschungsstätten in den USA und Europa angekündigt

BMS: November 2013: Aufgabe des Indikationsgebietes Neuroscience

European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), 14 June 2011:

“The pull-out of many pharmaceutical firms from psychiatry and or neurology research and development in Europe will inevitably slow the development of new and better treatments.”

“The vast majority (79%) of funding for brain research in Europe has historically come from industry.”

P. Sobocki, I. Lekander, S. Berwick, J. Olesen and B. Jönsson, 'Resource allocation to brain research in Europe (RABRE),' *European Journal of Neuroscience* 24 (2006) pp. 2691-93.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1460-9568.2006.05116.x/pdf> „

Gescheiterte Projekte gegen Depressionen

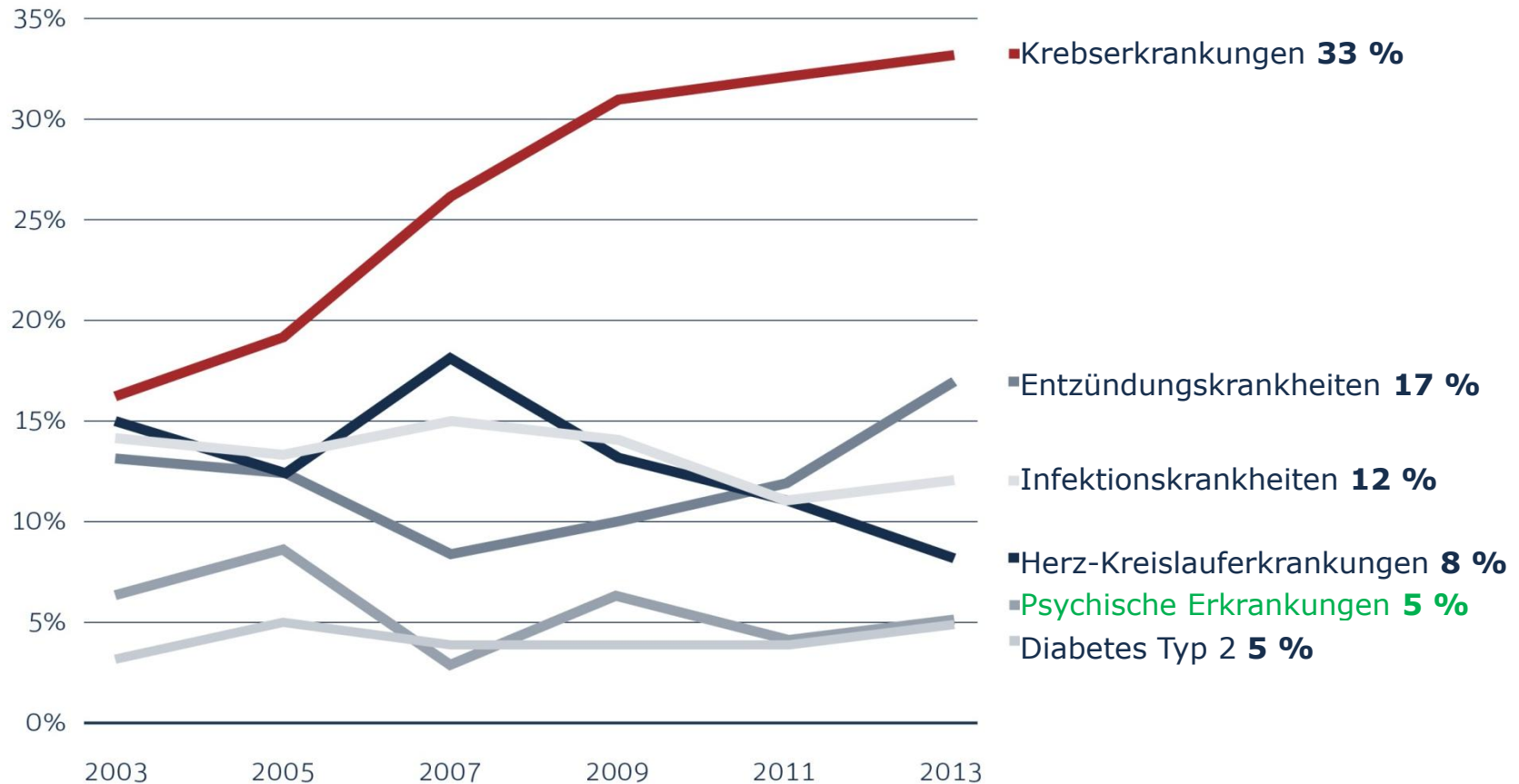
Datum	Wirkstoff	Firma	Phase	Grund
23.01.13	Armodafinil	Teva	III	nicht besser wirksam als Placebo
01.02.13	Tasimelteon	Vanda	IIb/III	nicht besser wirksam als Placebo
20.03.13	TC-5214	Targacept/ AstraZeneca	III	nicht besser wirksam als Placebo
31.05.13	Amitifadin	Euthymics	IIb/IIIa	nicht besser wirksam als Placebo
12.08.13	BMS-820836	BMS/ Albany Molecular Res.	Depression	keine bessere Wirksamkeit als Vergleichsmedikament

Gescheiterte Projekte gegen Schizophrenie

Datum	Wirkstoff	Firma	Phase	Grund
03.06.10	Armodafinil	Cephalon	II	nicht besser wirksam als Placebo
11.07.12	Pomaglumedad	Lilly	III	nicht besser wirksam als Placebo
13.07.12	Pimavanserin	Acadia	III	nicht besser wirksam als Placebo
20.03.13	BL1020	BiolineRX	II/III	nicht besser wirksam als Placebo

Forschungsprojekte nach Krankheitsgebieten

100 % = Alle fortgeschrittenen Medikamentenprojekte der vfa-Unternehmen im genannten Jahr.
Gefragt wurde stets nach Projekten, die binnen 4,5 Jahren mit einer Zulassung abschließen könnten.



Quelle: vfa-Umfragen

Depressionen

12 Medikamente in Phase II/Phase III/Zulassung

Wirkstoff	Firma	Status
Esketamin	Janssen-Cilag	Phase II
Tedatioxetin	Lundbeck	Phase II
LY2940094	Lilly	Phase II
Armodafinil	Cephalon	Phase III
Cariprazin	Forest	Phase III/US-Zulassungsantrag
Edivoxetin	Lilly	Phase III
Lamotrigin	GSK	Phase III
Lurasidon	Dainippon	Phase III/US-Zulassung
Mifepriston	Corcept	Phase III
Vortioxetin	Lundbeck	US-Zulassung/ EMA-Zulassungsantrag
Desvenlafaxin	Pfizer	US-Zulassung
Levomilnacipran	Forest/Pierre Fabre	US-Zulassungsantrag

Schizophrenie

11 Medikamente in Phase III/Zulassung

Wirkstoff	Firma	Status
ABT 126	AbbVie	Phase III
Asenapin	MSD	Phase III
Bionanserin	Sumitomo	Phase III
Bitopertin	Roche	Phase III
Brexiprazol (OPC-34712)	Otsuka	Phase III
Cariprazin	Forest	Phase III
Iloperidon	Novartis	Phase III
MP 214	Mitsubishi	Phase III
Zicronapin	Lundbeck	Phase III
Lurasidon	Takeda	EMA-Zulassungsantrag

Schubpotenzial für Entwicklungsprojekte

Neue Forschungsergebnisse

- Dutzende von genetischen Variationen, die auf Depressionen/ Schizophrenie hinweisen, z.B. Fortschritte in der Hirn-Genomforschung, veröffentlicht am 13.08.2013; Würzburger Forscher: Gen für Schizophrenie: TOP3 β -Protein
- Hunderte von neuen Molekülen, die als neue Targets oder Biomarker in Frage kommen könnten
- validierte Biomarker für Präklinik und Klinik
- Zahlreiche Bild-gebende Verfahren wie MRI oder PET, die dabei helfen, Gesunde von Patienten zu unterscheiden
- Personalisierungsansätze der Therapien: besseres Ansprechen auf Psychotherapie oder Pharmakotherapie?
- Frühere Kompetenznetze Depression (jetzt Stiftung Deutsche Depressionshilfe) und Schizophrenie; u.a. Verbesserung des Zugangs zu Patienten
- Weitere Förderprojekte des Bundesforschungsministeriums

EU Innovative Medicines Initiative (IMI)

IMI-Projekt NEWMEDS: Novel methods leading to new medications in depression and schizophrenia;
seit 01.09.2009; 5 Jahre Laufzeit; 24 Mio. Euro Budget

- ➔ Suche nach Biomarkern in DNA und Proteinen von Patienten:
 - Präzisere Charakterisierung der Erkrankung
 - Gezielte Behandlung
- ➔ Entwicklung neuer Techniken zur Interpretation von Hirnscans, um abschätzen zu können, welche Kandidaten wahrscheinlich effektiv sind
- ➔ Entwicklung von verbesserten experimentellen Modellen für Schizophrenie und Depression
- ➔ Optimierung von Schizophrenie-Studien: Reduzierung der Studiengröße und -dauer durch gezielte („targeted“) Studien

Stand Mitte 2013: Alle Ziele sind weitgehend erreicht!

Teilnehmer bei NEWMEDS

EFPIA

- H. Lundbeck A/S, Valby, Denmark
- Abbott Laboratories, USA
- AstraZeneca AB, Wilmington, USA
- Eli Lilly and Company Ltd, Basingstoke, UK
- Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium
- Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland
- Orion Corporation, Espoo, Finland
- Pfizer Limited, Sandwich, UK - Wyeth Pharmaceuticals, USA
- F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland
- Institut De Recherches Servier, Suresnes, France

Universities, Research Organisations, Public Bodies & Non-Profit

- King's College London, London, UK
- Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
- University of Cambridge, Cambridge, UK
- Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, Germany
- Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, Spain
- The University of Manchester, Manchester, UK
- Bar Ilan University, Ramat Gan, Israel

SMEs

- Psynova Neurotech Ltd, Cambridge, UK
- Islensk Erfdaggreining EHF, Reykjavik, Iceland
- GABO:mi Gesellschaft für Ablauforganisation: milliarium mbH & Co KG, Munich, Germany

NEWMEDS Ausblick

Auf Basis

- neuer Erkenntnisse in der Biologie von Depressionen und Schizophrenie
- neuer Tools für Drug Discovery, Tier- und Humanmodelle sowie zum Imaging
- neuer Webtools für Analysen:
 - 2014 Neue Screening Plattform
 - 2015 Neue Targets
 - 2018 Neue Wirkstoffkandidaten

Fazit

Bei der Entwicklung neuer Psychopharmaka gegen Schizophrenie und Depressionen sind besonders viele Herausforderungen zu meistern – bei den präklinischen Modellen, der Diagnose, der Heterogenität der Patienten, der Dauer der Studien, den Endpunkten, den Anforderungen an die Zulassung und danach an die Nutzenbewertungen sowie bei der allgemeinen Einschätzung von Psychopharmaka.

An diesen Hürden sind viele Projekte gescheitert, und einige Firmen haben ihr Engagement in diesem Indikationsbereich reduziert oder ganz eingestellt.

Dessen ungeachtet gibt es aber nach wie vor eine ganze Reihe von Projekten in Phase II und III oder im Zulassungsverfahren.

Neue Forschungsergebnisse – auch aus Public Private Partnerships wie der Innovative Medicines Initiative – lassen einen Schub bei der Entwicklung von Medikamenten gegen diese Krankheiten erwarten.

Literatur (Auswahl)

- K. I. Kaitin and C. P. Milne, „A Death of New Meds“, Scientific American, 2011
- Medmene, LLC: „Neurological Drug Development is Long-Term, High-Risk, High-Reward Challenge“, July 31, 2012
- A. M. Palmer u. F. A. Stevenson: „CNS Drug Discovery: Challenges and Solutions“; Drugs News Perspect. 2005, 18 (1);51
- Tufts Center for the Study of Drug Development, March 06 2012; Drugst to treat CNS diseases take 35 % longer to develop than other drugs
- WHO Fact Sheet Depression
- IMI Fact Sheet NEWMEDS (NOVEL METHODS LEADING TO NEW MEDICATIONS IN DEPRESSION AND SCHIZOPHRENIA)
- K. M. Hussein u. E. B. DeSouza „CNS Drug Discovery and Development: When Will We Rescue Tantalus?; Neuropsychopharmacology Reviews (2008)
- ESNP Summit on the future of CNS drug research in Europe 2011: Report prepared for ENCP by David Nutt and Guy Goodwin; European Neuropsychopharmacology (2011) 21, 495-499