

INNOVATION





INHALT

44	INNOVATION IM ÜBERBLICK
44	Arzneimittelforschung
44	Arzneimittelentwicklung
45	Onkologie
47	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
47	Atemwegserkrankungen
48	Immunologie und Dermatologie
49	Neurologie
50	Augenheilkunde
51	Biosimilars
51	Infektionskrankheiten
52	PIPELINE

FOTOESSAY

Mit körpereigenen Abwehrkräften gegen den Krebs

Novartis entwickelt in Zusammenarbeit mit der University of Pennsylvania in den USA eine neue, individuelle Krebstherapie auf der Basis von T-Zellen mit chimären Antigenrezeptoren, kurz CART. Es gibt zwar noch viel zu tun, um diese experimentelle Technologie fertig zu entwickeln. Sollten die Wissenschaftler jedoch erfolgreich sein, könnten sie damit die Krebsbehandlung grundlegend verändern.

Zunächst werden den Patienten körpereigene T-Zellen, also weisse Blutkörperchen entnommen, die dazu beitragen, Infektionen zu bekämpfen. In Reinraumlaboratorien werden diese Zellen gentechnisch so verändert, dass sie ein von Krebszellen produziertes Protein identifizieren können. Anschliessend werden die T-Zellen wieder in den Blutkreislauf der Patienten infundiert, wo sie Tumorzellen aufspüren und diese zerstören sollen.

→ FORTSETZUNG AUF SEITE 59

INNOVATION IM ÜBERBLICK

Im Laufe des Jahres 2015 haben wir unsere Forschungs- und Entwicklungsstrategie weiter verfeinert und gezielt umgesetzt. Wir geben unseren vielversprechendsten Arzneimittelkandidaten besondere Priorität. Dabei konzentrieren wir uns auf Therapiebereiche, in denen medizinischer Bedarf besteht und in denen wissenschaftliche Fortschritte neue Chancen eröffnen, therapeutische Durchbrüche zu erzielen. Unsere Forscher erschliessen weiterhin wissenschaftliches Neuland und arbeiten daran, unser Verständnis von Krankheiten zu vertiefen und neuartige Medikamente und Produkte zu entwickeln, die unerfüllte medizinische Bedürfnisse befriedigen.

Wir sind davon überzeugt, dass Innovationen, die bahnbrechende Medikamente, Medizinprodukte und Lösungskonzepte hervorbringen, für die Gesundheitsbranche in den kommenden Jahren wichtiger werden denn je. Denn die demografische Entwicklung verstärkt den Druck auf Gesundheitssysteme, bei möglichst geringen Kosten beste Behandlungsergebnisse zu erzielen.

Um Innovation bei Novartis voranzutreiben, investierten wir 2015 USD 8,9 Milliarden bzw. 18% des Nettoumsatzes in die Erforschung und Entwicklung neuer Medikamente und Medizinprodukte. Derzeit laufen mehr als 200 Forschungs- und Entwicklungsprojekte – 137 davon in der Division Pharmaceuticals.

Im Rahmen unserer Forschungs- und Entwicklungsstrategie setzen wir eindeutige Prioritäten. Wir konzentrieren uns auf Therapiebereiche, in denen therapeutischer Bedarf besteht und in denen wissenschaftliche Fortschritte neue Chancen eröffnen. Dazu zählen die Onkologie, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Augenheilkunde, Biosimilars und Neurologie.

Wissenschaftliches Neuland erforschen wir auch in Bereichen mit grossem Innovationspotenzial. Dazu gehören beispielsweise die Immunonkologie, Altersforschung und regenerative Medizin sowie Infektionskrankheiten.

ARZNEIMITTELFORSCHUNG

Die Novartis Institutes for BioMedical Research (NIBR) sind der Innovationsmotor von Novartis. Ihre mehr als 6 000 Wissenschaftler und Ärzte weltweit suchen nach potenziell bahnbrechenden neuen Therapien und analysieren dazu molekulare Signalwege, das Kommunikationsnetzwerk im Inneren von Zellen. Sobald neue Wirkstoffe für Studien am Menschen freigegeben sind, werden zunächst kleine Proof-of-Concept-Studien durchgeführt, um erste Hinweise auf die Sicherheit und Wirksamkeit eines Wirkstoffs zu bekommen.

Über 80% der Wirkstoffe in der Entwicklung bei Novartis wurden intern entdeckt. Auch zwei der wichtigsten, 2015 von der US-Gesundheitsbehörde (FDA) zugelassenen Medikamente von Novartis wurden intern entdeckt: *Cosentyx* zur Behandlung von Psoriasis und *Entresto* gegen chronische Herzinsuffizienz.

Um interne Kapazitäten zu ergänzen, arbeitet Novartis mit anderen Forschungsorganisationen zusammen und unterhält beispielsweise über 300 Partnerschaften mit Hochschulen sowie mehr als 100 Kooperationen mit Biotech- und Arzneimittelfirmen. 2015 ging Novartis 41 neue Allianzen ein.

Im Bereich Gen-Editing etwa nahm Novartis die Zusammenarbeit mit Intellia Therapeutics und Caribou Biosciences auf, um Know-how auf dem Gebiet von CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) zu entwickeln. Diese Technologie gleicht einem molekularen Skalpell für Genome und macht es Forschern möglich, das Genom einer lebenden Zelle auf spezifische und reproduzierbare Weise zu verändern. CRISPR eröffnet damit einzigartige Möglichkeiten, um neue Arzneimittel zu erforschen.

ARZNEIMITTELENTWICKLUNG

Nach einer erfolgreichen Proof-of-Concept-Studie kann die klinische Entwicklung eines neuen Medikaments beginnen. Aufgrund der Verschiedenartigkeit der Produkte unterscheiden sich die Entwicklungsprozesse in den einzelnen Divisionen von Novartis. In der Division Pharmaceuticals, bei ophthalmologischen Pharmazeutika von Alcon und bei den Biosimilars von Sandoz erstellen die Wissenschaftler von Novartis zusammen mit praktizierenden Ärzten und den Gesundheitsbehörden Entwicklungspläne.

Klinische Studien können eine grosse Zahl von Patienten einschliessen und je nach Indikation und Patientenpopulation zwei bis fünf Jahre dauern. Bei anderen Produkten wie

8,9 Mrd.

Konzernausgaben für Forschung und Entwicklung im Jahr 2015, die 18% des Nettoumsatzes ausmachen (USD)

> 200

laufende Forschungs- und Entwicklungsprojekte bei Novartis

Über 80% der Wirkstoffe in der Entwicklung bei Novartis wurden intern entdeckt

25

biologische Signalwege, die mit dem Fortschreiten von Krebserkrankungen in Zusammenhang stehen, werden von Novartis erforscht

14 Mio.

neue Fälle von Krebs werden weltweit jedes Jahr registriert – eine Zahl, die laut WHO bis 2035 um 70% steigen wird

Medizinprodukten oder Generika kann der Prozess deutlich kürzer sein. Die Wissenschaftler von Alcon entwickeln zusammen mit Augenchirurgen und Forschungsinstituten neue augenmedizinische Produkte und chirurgische Instrumente. Sandoz führt bei der Generikaentwicklung kleine klinische Studien durch, um zu zeigen, dass die generische Version dem ursprünglichen Markenpräparat therapeutisch äquivalent ist.

Doch auch wenn die Ergebnisse einer Proof-of-Concept-Studie positiv sind, entwickelt Novartis daraus nicht zwangsläufig eine Therapie, sondern setzt strikt Prioritäten und vergibt die Lizenz für den Wirkstoff unter Umständen an ein anderes Unternehmen. So veräusserten wir 2015 zum Beispiel drei Präparate im mittleren Entwicklungsstadium im Gegenzug für eine 19,5%ige Aktienbeteiligung an Mereo BioPharma: BPS804 zur Behandlung der Glasknochenkrankheit, BCT197 für Atemwegserkrankungen und BGS649 für adipöse Männer mit niedrigem Testosteronspiegel.

ONKOLOGIE

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gibt es pro Jahr 14 Millionen neue Krebsfälle und 8,2 Millionen krebsbedingte Todesfälle. Damit ist Krebs auch weiterhin eine grosse Herausforderung für das Gesundheitswesen. Man geht davon aus, dass die Zahl der Neuerkrankungen innerhalb der nächsten zwei Jahrzehnte um 70% steigen wird, wobei 60% dieser Fälle auf Afrika, Asien und Lateinamerika entfallen werden.

Die Erforschung und Entwicklung von Therapien gegen Krebs befindet sich heute in einer entscheidenden Phase mit bahnbrechenden Fortschritten in rasantem Tempo. Wir verfolgen bei der Krebsforschung einen umfassenden Ansatz, indem wir unsere Präsenz bei den zielgerichteten Therapien weiter ausbauen und massiv in die Immunonkologie investieren.

Den Schwerpunkt legen wir dabei auf fünf häufige Formen von Krebs: Melanom, hämatologische Krebserkrankungen, Lungen-, Brust- und Nierenkrebs. Gleichzeitig sind für uns auch weiterhin andere Krebsformen von Bedeutung, bei denen erheblicher therapeutischer Bedarf besteht. Wir treiben aktiv die Entwicklung neuer Medikamente im Bereich der zielgerichteten Therapien und in der Immunonkologie voran und erforschen bahnbrechende Zelltherapien wie beispielsweise T-Zellen mit chimären Antigenrezeptoren (CART).

Melanom

Vorliegende Daten sprechen dafür, dass Kombinationen mehrerer Therapien die Behandlungsergebnisse verbessern können. Denn sie können verhindern, dass Tumoren über alternative Krankheitsprozesse weiter wachsen. Beim Melanom spielt der Signalweg der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK), auch RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg genannt, eine wichtige Rolle bei der Zellproliferation.

Mutationen in diesem Signalweg können dazu führen, dass normale Zellen entarten. Bei rund der Hälfte aller Melanome liegen Mutationen des RAF-Proteins BRAF vor. Die Kombination von *Tafinlar* (Dabrafenib), das auf BRAF abzielt, und *Mekinist* (Trametinib), das auf MEK abzielt (ein weiteres wichtiges Protein in diesem Signalweg), ergab in zwei Phase-III-Studien mit Patienten mit BRAF-V600E/K-Mutation-positivem metastasierendem Melanom einen signifikanten Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben.

Die Kombination wurde 2015 in der EU und den USA zugelassen. Nun untersuchen wir Dreifachkombinationen aus *Tafinlar* + *Mekinist* und einer immunonkologischen Therapie.

Hämatologie

Wir entwickeln weiterhin neue Medikamente gegen verschiedene Formen von Blutkrebs und haben unser Portfolio 2015 ausgeweitet: mit einer neuen Indikation für *Jakavi* zur Behandlung der Knochenmarkserkrankung Polycythaemia vera (Polyzythämie), der Zulassung von *Farydak* zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom sowie mit *Promacta*, einem oral verabreichten Medikament, das die Zahl der Blutplättchen erhöht.

Im Zusammenhang mit chronischer myeloischer Leukämie prüfen wir die niedermolekulare Substanz ABL001, die das abnorme Gen BCR-ABL hemmen soll, das sich bei den meisten Patienten mit dieser Erkrankung nachweisen lässt. Bei der Erforschung von Arzneimittelresistenzen wurde festgestellt, dass Krebszellen BCR-ABL nach einer Behandlung reaktivieren und damit wieder aktiv werden können. ABL001 zeichnet sich durch einen neuartigen Wirkmechanismus aus, der dies verhindern und damit Resistenzen gegen bestehende Medikamente vorbeugen könnte. Für künftige Studien werden diverse Kombinationen von ABL001 mit anderen Therapien wie beispielsweise immunonkologischen Präparaten geprüft.

INNOVATION IM ÜBERBLICK

Fortsetzung

Lungenkrebs

Im Mai wurde *Zykadia* (Ceritinib) in der EU für die Behandlung bestimmter Patienten mit anaplastische-Lymphom-Kinase-positivem (ALK+) nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zugelassen. Das Medikament richtet sich gezielt gegen die genetische Grundlage des Tumors und ist eine neue Behandlungsoption für Patienten, deren Erkrankung fortgeschritten ist oder die ihre bisherige Therapie nicht vertragen. Wir prüfen unsere Kombinationstherapie aus *Tafinlar* + *Mekinist* sowie INC280, unserem c-MET-Inhibitor, im Zusammenhang mit weiteren Mutationen. In einer aktuellen Phase-II-Studie mit *Tafinlar* + *Mekinist* bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom bewirkte die Kombinationstherapie ein Schrumpfen des Tumors.

Wir erforschen zudem mögliche Kombinationen aus einer zielgerichteten Therapie und einem immunonkologischen Präparat. Gemeinsam mit Bristol-Myers Squibb Co. arbeiten wir unter anderem an drei Kombinationen mit dem PD-1-Checkpoint-Inhibitor Opdivo® sowie *Zykadia*, INC280 und EGF816. Anfang 2015 liefen klinische Studien an, um ihre Wirksamkeit bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen zu untersuchen.

Fortgeschrittener Brustkrebs

Im Zusammenhang mit fortgeschrittenem Brustkrebs erforschen wir Moleküle, die auf den PI3K/mTOR-Signalweg abzielen, darunter BKM120 und BYL719. Darüber hinaus setzen wir bei weiteren Signalwegen an, beispielsweise mit LEE011, einem niedermolekularen Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinase 4 und 6 (CDK4/6).

CDK4 und CDK6 sind Bestandteile eines Schalters, der den Zellzyklus kontrolliert. Erste Daten deuten darauf hin, dass Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs von LEE011 in Kombination mit einer endokrinen Standardtherapie profitieren könnten.

Wir erforschen ferner die Möglichkeit, neben einer endokrinen Therapie mehrere Signalwege gleichzeitig zu hemmen.

Nierenzellkarzinom

Wir prüfen, welche Rolle die Immunonkologie bei der Behandlung von Nierenzellkarzinomen spielen kann, und erforschen das Potenzial

immunonkologischer Präparate und Kombinationstherapien. Derzeit läuft eine erste Studie mit *Votrient* in Kombination mit Keytruda® (MK3475), einem PD-1-Checkpoint-Inhibitor von Merck & Co.

Immunonkologie

Bei unserem Einstieg in die Immunonkologie konzentrieren wir uns darauf, die Mechanismen einer schützenden Immunreaktion zu verstehen. Sechs Programme befinden sich im Stadium der klinischen Entwicklung, fünf weitere sollen bis Ende 2016 in die klinische Entwicklung vorrücken. Unser Portfolio umfasst Programme mit Checkpoint-Inhibitoren für drei bestimmte Proteine – PD1, TIM3 und LAG3 –, die wir 2014 von CoStim Pharmaceuticals übernommen haben.

Ebenfalls im Frühstadium der Entwicklung befindet sich eine neuartige Form von niedermolekularen Wirkstoffen unter der Bezeichnung zyklische Dinukleotide (CDNs). Als Immuntherapien der nächsten Generation gegen Krebs zielen sie auf einen zellulären Signalweg ab, der als STING-(Stimulator of Interferon Genes)-Signalweg bekannt ist. Während Checkpoint-Inhibitoren bei bestimmten Tumortypen sehr wirksam sind, deuten vorklinische Studien mit Aduro Biotech darauf hin, dass zyklische Dinukleotide dem Körper helfen könnten, mehrere Arten von Krebs zu erkennen und zu bekämpfen. Darüber hinaus arbeiten wir mit verschiedenen Partnern zusammen, um Kombinationen aus immunonkologischen und zielgerichteten Therapien zu entwickeln.

Durch die Übernahme von Admune Therapeutics sowie Lizenzvereinbarungen mit XOMA und Palobiofarma gewann Novartis im Oktober drei Entwicklungsprogramme hinzu, die sich mit IL-15, TGF-beta-Inhibition und einem Adenosinrezeptor befassen. Alle drei werden als Monotherapien untersucht sowie in Kombination mit der CART-Technologie, neuartigen Checkpoint-Inhibitoren, STING-Agonisten und unserem Portfolio an zielgerichteten Therapien.

Zell- und Gentherapie

Novartis erforscht neuartige Therapien, um das Immunsystem gegen Krebserkrankungen zu aktivieren. Hierzu gehört auch die CART-Technologie, die in Zusammenarbeit mit der University of Pennsylvania in den USA entwickelt wird.

6

immunonkologische Programme befinden sich in klinischer Entwicklung, fünf weitere sollen bis Ende 2016 folgen

21%

weniger stationäre Behandlungen bei Herzinsuffizienzpatienten, die in einer klinischen Studie mit *Entresto* behandelt wurden – ein deutlicher Vorteil gegenüber bestehenden Therapien

> 26 Mio.

Menschen leiden weltweit an Herzinsuffizienz

Bei dieser Zelltherapie werden die weissen Blutkörperchen der Patienten so verändert, dass sie spezifische Krebszellen erkennen und zerstören können. CTL019 befindet sich in Phase II der Entwicklung zur Behandlung rezidivierender/refraktärer akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) und gegen diffus grosszelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL).

Wir arbeiten weiterhin an diesem bahnbrechenden Ansatz zur Krebsbehandlung und weiten unsere Studien über die USA hinaus auf Europa aus. Wir haben in Morris Plains, New Jersey, USA, eine neue Produktionsanlage eröffnet und damit unsere Kapazitäten für die Aufbereitung von T-Zellen 2015 erheblich ausgeweitet.

HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN

Weltweit leiden über 26 Millionen Menschen an Herzinsuffizienz, einer schwer zu behandelnden chronischen Erkrankung, bei der das Herz nicht in der Lage ist, ausreichend Blut durch den Körper zu pumpen. In der westlichen Welt ist Herzinsuffizienz bei Menschen über 65 Jahre die Hauptursache für Einweisungen ins Krankenhaus. Rund 25% der betroffenen Patienten sterben innerhalb eines Jahres nach der Diagnose, 50% innerhalb von fünf Jahren.

Die Zulassung von *Entresto* (früher LCZ696) 2015 in den USA und der EU war daher ein wichtiger Fortschritt für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und verminderter Ejektionsfraktion. Bei dieser Erkrankung kann der Herzmuskel nicht ausreichend kontrahieren.

Wie eine umfangreiche Studie zeigt, senkt *Entresto* das kardiovaskulär bedingte Sterberisiko um 20% sowie die Klinikeinweisungen wegen Herzinsuffizienz um 21%. LCZ696 wird auch bei Herzinsuffizienzpatienten mit erhaltener Ejektionsfraktion geprüft, einer anderen Form der Erkrankung.

Darüber hinaus erwarten wir 2017 die Ergebnisse einer klinischen Studie mit RLX030 (Serelaxin) bei akuter Herzinsuffizienz. Die Studie soll zeigen, ob Serelaxin die Zahl der Sterbefälle und Klinikeinweisungen nach Episoden akuter Herzinsuffizienz senken kann.

Auch bei koronarer Herzkrankheit besteht hoher Therapiebedarf. Trotz Fortschritten bei der Sekundärprävention bleibt das Risiko für einen Schlaganfall, erneuten Herzinfarkt oder kardiovaskulär bedingten Tod bei vielen Patienten aufgrund von Gefässentzündungen hoch. ACZ885 ist ein selektiver Interleukin-1-beta-Inhibitor, der gegenwärtig für die Behandlung autoinflammatorischer Erkrankungen zuge-

lassen ist. Derzeit wird der Wirkstoff in einer Studie mit mehr als 10 000 Herzinfarktpatienten geprüft. Dabei soll festgestellt werden, ob sich das Risiko für weitere Herzprobleme senken lässt, wenn systemische Entzündungen bei diesen Patienten blockiert werden. Sollte sich dies bestätigen, stellt der Wirkstoff, der bei einem Zytokin ansetzt, eine neuartige Therapie für die sekundäre Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar.

Novartis entwickelt darüber hinaus neue digitale Technologien, die es Herzinsuffizienzpatienten erleichtern sollen, ihre Therapie einzuhalten und ihre Vitalparameter zu überwachen. Im November haben wir mit „Heart Partner“ eine entsprechende Smartphone-Anwendung für Patienten und Pflegekräfte eingeführt. Dies unterstreicht unser Engagement, um über die medikamentöse Versorgung hinaus die bestmöglichen Behandlungsergebnisse für die Patienten zu erzielen.

ATEMWEGERKRANKUNGEN

Manche Atemwegserkrankungen sind so schwerwiegend, dass betroffene Patienten schon bei einfachsten Aktivitäten kurzatmig werden. Novartis entwickelt Medikamente für eine Reihe von Atemwegserkrankungen wie chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD). Dabei handelt es sich um eine lebensbedrohliche, aber auch vermeid- und behandelbare Lungenkrankheit, von der weltweit 210 Millionen Menschen betroffen sind und die in erster Linie durch Rauchen und Luftverschmutzung ausgelöst wird.

Im Oktober erhielten wir die US-Zulassung für QVA149 zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD. QVA149 enthält die beiden Wirkstoffe Glycopyrroniumbromid und Indacaterol. Wie in zwei zulassungsrelevanten Studien nachgewiesen, verbessert die Wirkstoffkombination die Lungenfunktion besser als die beiden Einzelkomponenten. Ausserhalb der USA wird QVA149 als *Ultibro Breezhaler* vermarktet. In einer umfangreichen Studie zum Vergleich mit dem häufig angewendeten Seretide® senkte *Ultibro* das Risiko von COPD-Krankheitsschüben. Anfang 2016 gab Novartis eine Kooperation mit Qualcomm bekannt. Ziel der Zusammenarbeit ist es, Patienten Zugang zu Echtzeitdaten über die Anwendung ihres Inhalators anzubieten. Verschiedene COPD-Medikamente von Novartis wie etwa *Ultibro Breezhaler* werden mit einem derartigen Inhalator verabreicht. Patienten werden via Smartphone und eine mobile COPD-Applikation von Novartis auf die Daten zugreifen

INNOVATION IM ÜBERBLICK

Fortsetzung

können, die vom digitalen Monitoringsystem von Qualcomm drahtlos übertragen werden.

Asthma ist nach wie vor die häufigste Atemwegserkrankung weltweit. Novartis beabsichtigt daher, das Portfolio über *Xolair* hinaus auszubauen. 2015 wurde eine entsprechende zulassungsrelevante Studie mit QVM149 begonnen. Untersucht wird eine einmal täglich zu verabreichende Wirkstoffkombination aus sogenannten lang wirkenden Beta-Agonisten und lang wirkenden Muskarin-Antagonisten mit einem inhalativen Kortikosteroid in ein und demselben Inhalator.

Ferner läuft derzeit eine Phase-III-Studie mit QAW039, einem oralen Entzündungshemmer, der als möglicher erster Vertreter einer neuen Medikamentenkategorie zur Asthmabehandlung gilt. Das Präparat hat das Potenzial, Asthmaanfälle zu verringern, und könnte dank seines Sicherheitsprofils auch für Kinder geeignet sein. Asthma ist die häufigste chronische Erkrankung bei Kindern.

Ein weiterer potenzieller Wirkstoff, QGE031 (Ligelizumab), wird in Phase-II-Studien untersucht. Er könnte der erste Wirkstoff einer neuen Generation von Anti-IgE-Antikörper-Präparaten zur Behandlung von schwerem Asthma, chronischer Urtikaria (Nesselsucht) und anderen Indikationen werden. Immunglobulin E (IgE) ist an der Vermittlung vieler chronisch entzündlicher und allergischer Erkrankungen beteiligt. Daten zu QGE031 sprechen dafür,

dass es Immunglobulin E besser unterdrückt als *Xolair* und damit allergische Reaktionen der Haut und der Lunge wirksamer blockiert.

IMMUNOLOGIE UND DERMATOLOGIE

Weltweit leiden hunderte Millionen von Menschen unter Störungen des Immunsystems, die Lebensqualität und Lebenserwartung der Betroffenen erheblich beeinträchtigen können.

Anfang 2015 erhielten wir in den USA und der EU die Zulassung für *Cosentyx* zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte). *Cosentyx* ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der auf das Protein Interleukin-17A (IL-17A) abzielt. Da IL-17A Entzündungsprozesse fördert, untersuchen wir *Cosentyx* auch für die Anwendung bei immunologischen Erkrankungen wie Psoriasisarthritis (PsA) und Spondylitis ankylosans (AS). Diese stark beeinträchtigende chronische Erkrankung kann zu exzessiver Knochenneubildung und Schäden an der Wirbelsäule führen. Im Rahmen einer aktuellen Phase-III-Studie bei Spondylitis ankylosans verbesserten sich die Symptome der Patienten nach einjähriger Behandlung signifikant. In der EU wurde *Cosentyx* 2015 für die Behandlung von Spondylitis ankylosans und Psoriasisarthritis zugelassen, die entsprechende US-Zulassung folgte im Januar 2016.

Nach einer positiven Proof-of-Concept-Studie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer

Cosentyx erwies sich in drei Indikationen als wirksam: Psoriasis, Psoriasisarthritis und Spondylitis ankylosans



Wissenschaftler tragen mehrschichtige Schutzanzüge. Die Ausrüstung ist Teil eines strengen Verfahrens zur Kontaminationsverhütung in der Zellproduktionsanlage von Novartis in Morris Plains, New Jersey, USA.

*Wir untersuchen
BAF312
(Siponimod)
in der bisher
umfangreichsten
Phase-III-Studie
bei sekundär
progredienter
multipler Sklerose*

44 Mio.

Menschen sind weltweit von der Alzheimerkrankheit oder einer ähnlichen Demenz betroffen

bis schwerer atopischer Dermatitis entwickeln wir QAW039 für die Behandlung atopischer Dermatitis, der häufigsten Form von Ekzemen.

NEUROLOGIE

In der Neurologie forschen wir auf Gebieten wie multipler Sklerose (MS), neuropathischen Schmerzen, sporadischer Einschlusskörpermyositis (sIBM), Migräne und Alzheimerkrankheit. Störungen des Gehirns, einschliesslich verschiedener Formen von Demenz und psychischer Erkrankungen, beeinträchtigen weltweit hunderte Millionen Menschen.

Multiple Sklerose

Novartis sucht nach Behandlungsmöglichkeiten für progrediente Formen von multipler Sklerose (MS), für die es keine zugelassenen Therapien gibt. Fortschreitende Formen von MS sind die Hauptursache für Invalidität.

Wir untersuchen BAF312 (Siponimod), einen selektiven S1P1/5-Rezeptor-Modulator (S1P: Sphingosin-1-Phosphat) der zweiten Generation, in der bisher umfangreichsten Phase-III-Studie bei sekundär progredienter MS.

Ausserdem arbeiten wir daran, unser Portfolio an MS-Therapien auszuweiten. So haben wir 2015 von GlaxoSmithKline die verbliebenen Rechte an Ofatumumab erworben, das wir derzeit unter dem Namen *Arzerra* in onkologischen Indikationen vermarkten. Der Abschluss der Transaktion ist von bestimmten Bedingungen abhängig, unter anderem von der Zustimmung durch die Aufsichtsbehörden. Ofatumumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der auf das CD20-Protein abzielt und derzeit für die Behandlung von schubförmig rezidivierender MS entwickelt wird. Laut Ergebnissen von Phase-II-Studien kann Ofatumumab die kumulierte Zahl neuer Hirnläsionen bei MS-Patienten signifikant senken. Entsprechende Phase-III-Studien werden 2016 anlaufen. Unseres Erachtens könnten Patienten von Ofatumumab erheblich profitieren.

Darüber hinaus erforschen wir mit CJM112 weiterhin den IL-17-Signalweg, der mit der klinischen Aktivität der Krankheit in Zusammenhang steht.

Neuropathische Schmerzen

Nervenschädigungen durch physische Verletzungen oder Krankheiten wie Diabetes, multiple Sklerose oder Gürtelrose können zu komplexen, chronischen Schmerzzuständen führen, sogenannten neuropathischen Schmerzen. Etwa 7% bis 8% der erwachsenen Bevölkerung sind hiervon betroffen. 40% der Patienten sprechen

nicht auf bestehende Behandlungsmöglichkeiten an. Seit der Übernahme von Spinifex Pharmaceuticals erforschen wir EMA401, einen neuartigen Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptor-(AT2R)-Antagonisten. EMA401 wirkt im Rückenmark ausserhalb der Blut-Hirn-Schranke, wodurch Nebenwirkungen wie Schwindel oder Verwirrtheit vermieden werden könnten.

Muskelschwund

Wir entwickeln BYM338 (Bimagrumab) für Patienten mit sporadischer Einschlusskörpermyositis (sIBM), einer seltenen Form von Muskelschwund. Das Präparat wird derzeit in entsprechenden Phase-III-Studien untersucht. Darüber hinaus prüfen wir sein Potenzial in der Behandlung von altersbedingter Sarkopenie. Diese degenerative Veränderung ist in der Regel durch einen erheblichen Rückgang der Muskelmasse und zunehmende Gebrechlichkeit gekennzeichnet. Sie betrifft rund 30% der Bevölkerung zwischen 60 und 70 Jahren und mehr als 50% der Bevölkerung über 80 Jahre.

Migräne

Über 10% der Menschen weltweit leiden unter Migräne, einer neurologischen Erkrankung, die mit starkem Kopfschmerz einhergeht. Zusammen mit Amgen sucht Novartis neue Behandlungsmöglichkeiten für diese häufige Ursache von Arbeitsunfähigkeit. Erforscht werden unter anderem der vollständig humane monoklonale Antikörper AMG 334, AMG 301 sowie möglicherweise ein weiterer experimenteller Wirkstoff von Amgen. AMG 334 wird in Phase-III-Studien untersucht, AMG 301 befindet sich in Phase-I-Studien.

Alzheimerkrankheit

Weltweit leiden rund 44 Millionen Menschen unter der Alzheimerkrankheit bzw. einer damit verbundenen Demenz. Die gegenwärtig verfügbaren Therapien kontrollieren zwar die Symptome, können aber den Verlauf der Erkrankung nicht beeinflussen. Die zum Zeitpunkt der Diagnose vorliegenden neurologischen Schäden sind irreversibel und beeinträchtigen schleichend das Erinnerungs-, Denk- und Urteilsvermögen.

Wir erforschen potenzielle neue Therapien und untersuchen Patienten, die ein genetisches Risiko aufweisen, an Alzheimer zu erkranken. Im Rahmen einer Partnerschaft mit Amgen wollen wir beispielsweise ein Programm mit Beta-Sekretase-(BACE)-Inhibitoren zur Behandlung der Alzheimerkrankheit entwickeln. Dazu gehört auch das oral zu verabreichende

INNOVATION IM ÜBERBLICK

Fortsetzung

Präparat CNP520. Dieses ist auch Gegenstand einer umfangreichen gemeinsamen Studie mit dem Banner Alzheimer's Institute. An der Studie nehmen Personen teil, die ein genetisches Risiko aufweisen, an Alzheimer zu erkranken. Beta-Sekretase-Inhibitoren hemmen das Enzym Beta-Sekretase, das an der Produktion von Amyloid-beta beteiligt ist. Dieses Protein bildet Plaques im Gehirn, die als eine Hauptursache der Alzheimerkrankheit gelten. Im Rahmen des Forschungsprojekts wird untersucht, ob CNP520 und CAD106 die Proteinablagerungen begrenzen können, die mit der Entstehung der Alzheimerkrankheit verbunden sind. CAD106 ist eine auf Amyloid abzielende Immuntherapie, die bereits in Phase-IIa-Studien untersucht wurde. CAD106 ist nicht Bestandteil der Zusammenarbeit mit Amgen.

AUGENHEILKUNDE

Alcon, die Augenheilkunde-Division von Novartis, entwickelt innovative Produkte, die Menschen zu einem besseren Sehvermögen verhelfen und so ihre Lebensqualität erhöhen. Laut WHO lassen sich über 80% aller Beeinträchtigungen des Sehvermögens verhindern, behandeln oder beheben. Wir bieten ein breites Portfolio von Produkten an wie chirurgische Geräte und Plattformen für die Behandlung von grauem Star (Katarakt), Refraktionsfehlern und Netzhauterkrankungen; Medikamente für chronische Erkrankungen wie das Glaukom und trockene Augen; Entwicklungspräparate zur potenziellen Behandlung altersbedingter Makuladegeneration (AMD) sowie Kontaktlinsen und Kontaktlinsenpflegelösungen.

Augenchirurgie

Alcon entwickelt augenchirurgische Ausrüstungen, Intraokularlinsen (IOL) und chirurgisches Verbrauchsmaterial für die Kataraktbehandlung. Die Trübung der natürlichen Augenlinse (Katarakt oder grauer Star) ist weltweit die Hauptursache für vermeidbare Erblindungen. Darüber hinaus bietet Alcon Ausrüstungen für die refraktive Hornhautchirurgie sowie die vitreoretinale Chirurgie an.

Die jüngsten Innovationen von Alcon in der Kataraktbehandlung sind *PanOptix*, eine neue Intraokularlinse modernster Technologie für das Sehen in naher, mittlerer und grösserer Entfernung, sowie das vorgeladene Injektorsystem

UltraSert, das es Chirurgen ermöglicht, Intraokularlinsen präziser und kontrollierter einzusetzen und so die Behandlungsergebnisse für Kataraktpatienten weiter zu verbessern. Im Endstadium der Entwicklung befindet sich ausserdem unser Polymermaterial *Clareon* für Intraokularlinsen der nächsten Generation. *Clareon* bietet weiterhin die Vorteile unserer Plattform *AcrySof* wie Refraktions- und Rotationsstabilität sowie bestimmte Entfaltungseigenschaften. Das Material ermöglicht zudem bessere Sehergebnisse und verringert Phänomene wie „Glistening“ und das Beschlagen der Linsenoberfläche.

Ophthalmologische Pharmazeutika

Im Geschäftsbereich für ophthalmologische Pharmazeutika befassen wir uns mit chronischen und fortschreitenden Augenerkrankungen wie dem Glaukom, trockenen Augen und Augenentzündungen. RTH258, ein neuartiges Produkt zur Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (anti-VEGF), wird derzeit in einem klinischen Studienprogramm der Phase III bei feuchter altersbedingter Makuladegeneration geprüft. Die betroffenen Patienten verlieren zunehmend ihr Sehvermögen, da im Verlauf der Krankheit Blutgefässe in die Netzhaut einwachsen und diese schädigen. Zudem arbeiten wir an Präparaten in frühen Entwicklungsstadien zur Behandlung von Glaukom und trockenen Augen und erforschen Gentherapien für seltene Augenkrankheiten.

Darüber hinaus erforschen wir weiterhin OAP030, auch bekannt als Fovista®, sowie E10030. Diesen von Ophthotech entwickelten Wirkstoff gegen Blutplättchen-Wachstumsfaktoren (anti-PDGF) untersuchen wir in Kombination mit einem Anti-VEGF-Wirkstoff bei feuchter altersbedingter Makuladegeneration. Derzeit läuft ein entsprechendes Phase-III-Studienprogramm, das 2016 erste Daten liefern soll.

Vision Care

Alcon arbeitet gemeinsam mit Verily (früher Google Life Sciences) an Innovationen, die deren „Smart Lens“-Technologie für bestimmte Anwendungen am Auge nutzen. Die „Smart Lens“-Technologie integriert Sensoren, Mikrochips und andere mikroelektronische Komponenten in Linsen.

Wir erforschen Präparate in frühen Entwicklungsstadien zur Behandlung von Glaukom und trockenen Augen sowie Gentherapien für seltene Augenkrankheiten

6

weitere Zulassungsanträge für Biosimilars plant Novartis für die nächsten zwei Jahre

584 000

Menschen sterben jedes Jahr an Malaria, für deren Behandlung Novartis neue Medikamente entwickelt

Das erste Projekt ist eine Linse für Patienten mit Altersweitsichtigkeit, die nicht mehr ohne Lesebrille auskommen. Die Linse soll die verminderte Akkomodationsfähigkeit der natürlichen Augenlinse kompensieren. Studien mit Patienten werden voraussichtlich 2016 anlaufen. Die „Smart Lens“-Technologie soll in Form einer akkomodativen Kontaktlinse oder als Intraokularlinse im Rahmen einer refraktiven Kataraktbehandlung die natürliche Fähigkeit des Auges wiederherstellen, Gegenstände im Nahbereich scharf zu fokussieren.

Ein zweiter Schwerpunktbereich ist die Entwicklung einer „intelligenten Kontaktlinse“, mit der Diabetiker über die Tränenflüssigkeit ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren können. Dieses Projekt befindet sich im Vorfeld des Proof-of-Concept-Stadiums.

BIOSIMILARS

Unsere Generikadivision Sandoz entwickelt Biosimilars – therapeutische Proteine, die im Wesentlichen denselben Wirkstoff darstellen wie bestehende Biopharmazeutika, deren Patentschutz abgelaufen ist. Biosimilars sind eine innovative und kostengünstige Möglichkeit, um den Zugang zu hochwertigen Medikamenten für Patienten mit verschiedenen schweren Erkrankungen zu verbessern.

Mit drei Produkten im Markt, darunter das 2015 in den USA eingeführte *Zarxio*, ist Novartis führend. Ausserhalb der USA ist das Präparat unter dem Namen *Zarzio* bekannt. Wir verfügen zudem über eine starke Pipeline mit fünf Biosimilars auf dem Gebiet der Onkologie und der Immunologie, die sich in Phase III der Entwicklung befinden oder kurz vor der Zulassung stehen. Im November wurden die Zulassungsanträge für zwei Produkte angenommen: für *Etanercept*, ein Biosimilar des Produkts *Enbrel*® zur Behandlung verschiedener Autoimmunerkrankungen (in den USA und der EU), sowie für *Pegfilgrastim* (Peg G-CSF) zur Behandlung der chemotherapiebedingten Neutropenie (in den USA). Weitere Biosimilars sind *Rituximab* zur Behandlung rheumatoider Arthritis und follikulärer Lymphome, ein Biosimilar des Produkts *Humira*® (Adalimumab) zur Behandlung von Psoriasis sowie *Epoetin alfa* zur Behandlung von Anämie im Zusammenhang mit chronischer Nierenerkrankung. Novartis beabsichtigt, im Lauf der nächsten zwei Jahre sechs weitere Zulassungsanträge für Biosimilars bei Behörden einzureichen.

INFEKTIONSKRANKHEITEN

Es werden dringend neue Medikamente gegen Tropenkrankheiten benötigt, die in Entwicklungsländern verheerende Folgen haben können. Hierzu zählen Malaria, die Chagas-Krankheit, eine Tropenkrankheit, die zu Herzversagen führen kann, sowie die auch als Schlafkrankheit bekannte Afrikanische Trypanosomiasis (Human African Trypanosomiasis, HAT). Diese lebensbedrohliche und schwer zu behandelnde Krankheit ist in vielen afrikanischen Ländern südlich der Sahara weit verbreitet.

Novartis entwickelt neue Medikamente gegen Malaria, die jährlich weltweit mehr als 584 000 Todesopfer fordert. Zwei potenzielle Wirkstoffe, KAE609 (Cipargamin) und KAF156, werden derzeit in klinischen Phase-II-Studien untersucht. Sie zielen auf die beiden Parasiten ab, die für den überwiegenden Teil der Malaria-todesfälle verantwortlich sind: *Plasmodium vivax* und das gefährlichere *Plasmodium falciparum*. Die gegenwärtig verfügbaren Malariamedikamente, einschliesslich *Coartem*, sind gegen *Plasmodium vivax* nicht wirksam. KAE609 und KAF156 sind Vertreter neuer Wirkstoffklassen, deren Behandlungsansatz sich von dem gegenwärtig verfügbarer Malariamedikamente unterscheidet. Sie könnten dazu beitragen, der zunehmenden Resistenz gegen die bestehenden Präparate auf Artemisinin-Basis entgegenzuwirken.

Eine weitere Herausforderung für die öffentliche Gesundheit sind die zunehmenden Antibiotika-Resistenzen von Bakterien. Novartis arbeitet an neuen Antibiotika gegen Bakterien, die sowohl gegenüber älteren, von Penicillin abgeleiteten Antibiotika resistent sind als auch gegenüber Carbapenemen, einer hoch wirksamen Antibiotikaklasse, die in der Regel erst dann eingesetzt wird, wenn alle anderen Therapien versagt haben.

Nicht zuletzt erforschen wir neue Behandlungsmöglichkeiten für Infektionen durch Viren wie beispielsweise: Viren der Atemwege wie Influenza- und respiratorische Synzytialviren (RSV) sowie Viren, die für Patienten mit unentwickelten oder geschwächten Immunsystemen eine Bedrohung darstellen. Dies gilt unter anderem für Patienten, die an HIV/Aids leiden oder eine Chemotherapie oder Organtransplantation erhalten haben.

PIPELINE

Novartis genießt breite Anerkennung für ihre Entwicklungspipeline, die mit mehr als 200 Projekten in der klinischen Entwicklung (Stand: 31. Dezember 2015) zu den renommiertesten der Branche zählt.

Viele dieser Projekte betreffen Medikamente, die das Potenzial besitzen, eine neue Therapieklasse zu repräsentieren oder ihre jeweilige Kategorie anzuführen und dabei völlig neue Behandlungsstandards zugunsten der Patienten weltweit zu setzen. Dazu gehören neue Wirkstoffe (New Molecular Entities, NME), Indikationserweiterungen und neue Formulierungen für bereits eingeführte Produkte. Diese Tabelle bietet einen Überblick über ausgewählte Projekte in der konfirmatorischen Entwicklung.

Wir nutzen das herkömmliche Pipeline-Modell als Plattform (d.h. Phasen I bis III). Wir haben den Entwicklungsprozess jedoch vereinfacht und ihn flexibler und effizienter gestaltet.

GLOSSAR ZUR PIPELINE

Projekt/Produkt „Projekt“ bezieht sich auf den Code des Entwicklungsprojekts von Novartis (bestehend aus Buchstaben und Ziffern). „Produkt“ bezieht sich auf den Markennamen eines eingeführten Medikaments.

Wirkstoffname Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vergebener internationaler Freiname (International Nonproprietary Name, INN) für einen Arzneimittelwirkstoff.

Fortsetzung des Glossars auf Seite 54

WICHTIGE ENTWICKLUNGSPROJEKTE

Projekt/Produkt	Division	Wirkstoffname	Wirkmechanismus
ONKOLOGIE			
ABL001	Pharmaceuticals	–	BCR-ABL-Inhibitor
ASB183	Pharmaceuticals	Afuresertib	AKT-Inhibitor
LJM716	Pharmaceuticals	Elgemtumab	HER3 mAb ³
PIM447	Pharmaceuticals	–	Pan-PIM-Inhibitor
EGF816	Pharmaceuticals	–	Inhibitor des Rezeptors des epidermalen Wachstumsfaktors
BGJ398	Pharmaceuticals	Infigratinib	Pan-FGF-Rezeptor-Kinase-Inhibitor
<i>Tafinlar + Mekinist</i>	Pharmaceuticals	Dabrafenib + Trametinib	BRAF-Inhibitor + MEK ⁴ -Inhibitor
INC280	Pharmaceuticals	Capmatinib	c-MET-Inhibitor
BKM120	Pharmaceuticals	Buparlisib	PI3K ⁵ -Inhibitor
BYL719	Pharmaceuticals	Alpelisib	PI3K ⁶ -Inhibitor
<i>Tasigna</i>	Pharmaceuticals	Nilotinib	BCR-ABL-Inhibitor
LCI699	Pharmaceuticals	Osilodrostat	Aldosteronsynthese-Inhibitor
LEE011	Pharmaceuticals	Ribociclib	CDK4/6 ⁷ -Inhibitor
PKC412	Pharmaceuticals	Midostaurin	Signaltransduktionsinhibitor
<i>Signifor LAR (SOM230)</i>	Pharmaceuticals	Pasireotid	Somatostatin-Analog
<i>Zykadia (LDK378)</i>	Pharmaceuticals	Ceritinib	ALK ⁸ -Inhibitor
<i>Votrient</i>	Pharmaceuticals	Pazopanib	Angiogenese-Inhibitor
<i>Arzerra</i>	Pharmaceuticals	Ofatumumab	Anti-CD20 mAb ³
<i>Afinitor/Votubia</i>	Pharmaceuticals	Everolimus	mTOR ¹⁰ -Inhibitor
<i>Promacta/Revolade</i>	Pharmaceuticals	Eltrombopag	Thrombopoietin-Rezeptor-Agonist
<i>Jadenu Exjade Filmtablette</i>	Pharmaceuticals	Deferasirox	Eisen-Chelator

HERZ-KREISLAUF- UND STOFFWECHSELERKRANKUNGEN

ACZ885	Pharmaceuticals	Canakinumab	Anti-Interleukin-1β monoklonaler Antikörper
RLX030	Pharmaceuticals	Serelaxin	Rekombinante Form des Humanhormons Relaxin 2
<i>Entresto (LCZ696)</i>	Pharmaceuticals	Valsartan, Sacubitril (als Natriumsalz-Komplex)	Angiotensin-Rezeptor, Nephrylsin-Inhibitor

¹ Zulassungsanträge, die entweder in den USA oder der EU bereits bewilligt wurden, aber im anderen Markt noch geprüft werden

² Die Phase und das geplante Einreichungsdatum beziehen sich auf die Leitindikation in der Entwicklung.

³ Monoklonaler Antikörper

⁴ Kombination von Mitogen-aktivierter Proteinkinase und extrazellulärer Signal-regulierter Kinase

⁵ Phosphoinositid-3-Kinase-Inhibitor

⁶ Phosphoinositid-3-Kinase-α-Inhibitor

⁷ Cyclin-abhängige Kinase 4/6

⁸ Nicht-steroidaler Aromatase-Inhibitor

⁹ Anaplastische Lymphom-Kinase

¹⁰ Mammalian Target of Rapamycin (Protein)

¹¹ Diffuse large B-cell lymphoma (diffus grosszelliges B-Zell-Lymphom)

			PHASE I	PHASE II	PHASE III	EINREICHUNG
Potenzielle Indikation/Therapiegebiet	Verabreichungsweg	Geplantes Einreichungsdatum ^{1,2}				
Chronische myeloische Leukämie	Oral	≥2020	PHASE I			
Solide und hämatologische Tumoren	Oral	≥2020	PHASE I			
Solide Tumoren	Intravenöse Infusion	≥2020	PHASE I			
Hämatologische Tumoren	Oral	≥2020	PHASE I			
Solide Tumoren	Oral	2018		PHASE II		
Solide Tumoren	Oral	≥2020		PHASE II		
BRAF-V600-positives NSCLC ² ; BRAF-V600-positives Melanom (adjuvant); BRAF-V600-positives kolorektales Karzinom	Oral	2016		PHASE II		
Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom	Oral	2018		PHASE II		
Sekundärtherapie (+ Fulvestrant) bei metastasierendem Brustkrebs (Hormonrezeptor-positiv, Aromatase-Inhibitor-resistent/ nicht mit mTOR-Inhibitor vorbehandelt) [Leitindikation]; Tertiärtherapie (+ Fulvestrant) bei metastasierendem Brustkrebs (Hormonrezeptor-positiv, Aromatase-Inhibitor- und mTOR-Inhibitor-resistent); solide Tumoren	Oral	2016			PHASE III	
Sekundärtherapie (+ Fulvestrant) bei fortgeschrittenem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs nach der Menopause (Leitindikation); solide Tumoren	Oral	2019			PHASE III	
Behandlungsfreie Remission bei chronischer myeloischer Leukämie	Oral	2016			PHASE III	
Morbus Cushing	Oral	2017			PHASE III	
Primärtherapie (+Letrozol) bei fortgeschrittenem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs nach der Menopause (Leitindikation); Primärtherapie (+Tamoxifen + Goserelin oder NSA ³ + Goserelin) bei fortgeschrittenem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs vor der Menopause; Primär-/Sekundärtherapie (+Fulvestrant) bei fortgeschrittenem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs nach der Menopause; solide Tumoren	Oral	2016			PHASE III	
Akute myeloische Leukämie (Leitindikation), aggressive systemische Mastozytose	Oral	2016			PHASE III	
Morbus Cushing	Depot-Formulierung, intramuskuläre Injektion	2016			PHASE III	
Fortgeschrittenes ALK ³ -positives nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (Primärtherapie, ohne Vorbehandlung) ² ; fortgeschrittenes ALK ³ -positives nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (Gehirnmetastasen)	Oral	2017			PHASE III	
Nierenzellkarzinom (adjuvant)	Oral	2016			PHASE III	
Chronische lymphatische Leukämie (verlängerte Behandlung) ² ; chronische lymphatische Leukämie (Rezidiv); Non-Hodgkins-Lymphom (refraktär)	Intravenöse Infusion	Eingereicht USA Eingereicht EU				EINREICHUNG
Nicht-funktionelle neuroendokrine Tumoren ² (Magen-Darm, Lunge), Anfälle im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose, DLBCL ¹¹	Oral	Eingereicht USA Eingereicht EU				EINREICHUNG
Immunthrombozytopenie bei Kindern	Oral/ orale Suspension	Zugelassen USA Eingereicht EU				EINREICHUNG
Eisenüberladung	Oral (Filmtablette)	Zugelassen USA Eingereicht EU				EINREICHUNG
Sekundärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Subkutane Injektion	2017			PHASE III	
Akute Herzinsuffizienz	Intravenöse Infusion	2017			PHASE III	
Chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion ² , postakute Behandlung bei Myokardinfarkt	Oral	2019			PHASE III	

PIPELINE

Fortsetzung

Wirkungsmechanismus Spezifische biochemische Interaktion mit einem molekularen Ansatzpunkt wie einem Rezeptor oder Enzym, über die ein Wirkstoff seine pharmakologische Wirkung entfaltet.

Potenzielle Indikation(en) Krankheit oder Gesundheitszustand, für deren Behandlung ein Wirkstoff bzw. ein eingeführtes Produkt entwickelt und geprüft wird.

Verbreichungsweg Art der Verabreichung eines medizinischen Präparats in den Körper, wie z.B. oral, subkutan oder intravenös.

Phase I Erste humanmedizinische klinische Studien zu einem neuen Wirkstoff, meist mit wenigen gesunden Freiwilligen. Dabei werden die klinische Sicherheit und Verträglichkeit sowie metabolische und pharmakologische Eigenschaften des Wirkstoffs untersucht.

Phase II Klinische Studien, an denen Patienten mit der jeweiligen zu behandelnden Krankheit teilnehmen. Dabei werden die Sicherheitsbewertungen der Phase I bei einer grösseren Probandengruppe fortgesetzt, die Wirksamkeit des Medikaments bei der betroffenen Patientenpopulation geprüft und geeignete Dosierungen für weitere Bewertungen ermittelt.

Fortsetzung des Glossars auf Seite 56

WICHTIGE ENTWICKLUNGSPROJEKTE

Projekt/Produkt	Division	Wirkstoffname	Wirkmechanismus
ATEMWEGSEKRANKUNGEN			
QAX576	Pharmaceuticals	–	Anti-Interleukin-13 monoklonaler Antikörper
QMF149	Pharmaceuticals	Indacaterol, Mometason-furoat (Fixkombination)	Lang wirkender Beta-2-Agonist und inhalatives Kortikosteroid
QAW039	Pharmaceuticals	Fevipirant	CRTH2-Antagonist
QVM149	Pharmaceuticals	Indacaterol, Mometason-furoat, Glycopyrronium-bromid (Fixkombination)	Lang wirkender Beta-2-Agonist, lang wirkender Muskarin-Antagonist und inhalatives Kortikosteroid

IMMUNOLOGIE UND DERMATOLOGIE

CJM112	Pharmaceuticals	–	Anti-Interleukin-17 monoklonaler Antikörper
QAW039	Pharmaceuticals	Fevipirant	CRTH2-Antagonist
LJN452	Pharmaceuticals	–	FXR-Agonist
VAY736	Pharmaceuticals	–	Anti-BAFF-(B-Zellen aktivierender Faktor)-Antikörper
QGE031	Pharmaceuticals	Ligelizumab	Anti-IgE monoklonaler Antikörper mit hoher Affinität
<i>Ilaris</i> (ACZ885)	Pharmaceuticals	Canakinumab	Anti-Interleukin-1β monoklonaler Antikörper
<i>Cosentyx</i> (AIN457)	Pharmaceuticals	Secukinumab	Anti-Interleukin-17 monoklonaler Antikörper

NEUROLOGIE

CAD106	Pharmaceuticals	–	Beta-Amyloid-Proteintherapie
CNP520	Pharmaceuticals	–	BACE-Inhibitor
EMA401	Pharmaceuticals	–	Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist
OMB157	Pharmaceuticals	Ofatumumab	Anti-CD20 monoklonaler Antikörper
BAF312	Pharmaceuticals	Siponimod	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator
<i>Gilenya</i>	Pharmaceuticals	Fingolimod	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator
AMG 334	Pharmaceuticals	–	Selektiver CGRP-Rezeptor-Antagonist
BYM338	Pharmaceuticals	Bimagrumab	Inhibitor des Activin-Typ-II-Rezeptors

ZELL- UND GENTHERAPIE

CTL019	Pharmaceuticals	Tisagenlecleucel-T	CD19-spezifische chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen-Immuntherapie
FCR001	Pharmaceuticals	–	Induktion eines stabilen Chimärismus und spenderspezifischer Immuntoleranz
HSC835	Pharmaceuticals	–	Stammzellen-Regeneration

INFEKTIONSKRANKHEITEN

KAF156	Pharmaceuticals	–	Imidazolpiperazin-Derivat
KAE609	Pharmaceuticals	Cipargamin	PfATP4-Inhibitor
EXE844b	Alcon	Finafloxacin	Antinfektivum

¹ Zulassungsanträge, die entweder in den USA oder der EU bereits bewilligt wurden, aber im anderen Markt noch geprüft werden

² Die Phase und das geplante Einreichungsdatum beziehen sich auf die Leitindikation in der Entwicklung.

Potenzielle Indikation/Therapiegebiet	Verabreichungsweg	Geplantes Einreichungsdatum ^{1,2}	PHASE I	PHASE II	PHASE III	EINREICHUNG
Allergische Erkrankungen	Subkutane Injektion	≥2020		PHASE II		
Asthma	Inhalation	2018			PHASE III	
Asthma	Oral	2019			PHASE III	
Asthma	Inhalation	2018			PHASE III	
Immunerkrankungen	Subkutane Injektion	≥2020		PHASE II		
Atopische Dermatitis	Oral	≥2020		PHASE II		
Nicht alkoholbedingte Steatohepatitis	Oral	≥2020		PHASE II		
Primäres Sjögren-Syndrom	Subkutane Injektion	≥2020		PHASE II		
Chronische spontane Urtikaria/ induzierbare Urtikaria	Subkutane Injektion	≥2020		PHASE II		
Hereditäre periodische Fiebersyndrome	Subkutane Injektion	2016			PHASE III	
Spondylitis ankylosans ² ; Psoriasisarthritis ² ; nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis	Subkutane Injektion	Eingereicht USA Zugelassen EU				EINREICHUNG
Alzheimerkrankheit	Intramuskuläre Injektion	≥2020		PHASE II		
Alzheimerkrankheit	Oral	≥2020		PHASE II		
Neuropathische Schmerzen	Oral	≥2020		PHASE II		
Schubförmig verlaufende multiple Sklerose	Subkutane Injektion	2019		PHASE II		
Sekundär progrediente multiple Sklerose	Oral	2019			PHASE III	
Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie	Oral	2017			PHASE III	
Migräne	Subkutane Injektion				PHASE III	
Sporadische Einschlusskörpermyositis (Leitindikation), Hüftfraktur, Sarkopenie	Intravenöse Infusion	2016			PHASE III	
Akute lymphoblastische Leukämie bei Kindern (Leitindikation), diffus grosszelliges B-Zell-Lymphom	Intravenöse Infusion	2016		PHASE II		
Nieren-Transplantation	Intravenöse Infusion	≥2020		PHASE II		
Stammzellen-Transplantation	Intravenöse Infusion	≥2020		PHASE II		
Malaria	Oral	2019		PHASE II		
Malaria	Oral	≥2020		PHASE II		
Paukenröhrchen-Operation bei Mittelohrentzündung	Topisch	2016 USA			PHASE III	

PIPELINE

Fortsetzung

Phase III Gross angelegte klinische Studien mit einigen hundert bis mehreren tausend Patienten, um die Sicherheit und Wirksamkeit des Medikaments für die Zulassung in den spezifischen Indikationen zu belegen. Phase-III-Studien können auch für den Vergleich eines neuen Arzneimittels mit einer gängigen Standardtherapie herangezogen werden, um das allgemeine Risiko-Nutzen-Profil des neuen Medikaments beurteilen zu können.

Fortgeschrittene Entwicklung Projekt mit medizinischen Geräten bzw. Medizinprodukten, deren Wirkungsmechanismus nachgewiesen werden konnte und die in Studien geprüft werden, um die Sicherheit, Wirksamkeit oder Leistungsfähigkeit zu belegen und damit die aufsichtsrechtlichen Anforderungen für die Marktzulassung zu erfüllen.

Einreichung/Eingereicht Ein Antrag auf Marktzulassung wurde bei einer oder beiden der folgenden Aufsichtsbehörden eingereicht: der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) oder der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Die Marktzulassung durch beide Behörden steht noch aus. Der Zulassungsantrag beinhaltet umfangreiche Daten und Informationen, die im Rahmen von humanmedizinischen klinischen Studien und Tierversuchen während der verschiedenen Phasen der Arzneimittelentwicklung erhoben wurden.

WICHTIGE ENTWICKLUNGSPROJEKTE

Projekt/Produkt	Division	Wirkstoffname	Wirkmechanismus
AUGENHEILKUNDE			
<i>Lucentis</i>	Pharmaceuticals	Ranibizumab	Anti-VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) monoklonales Antikörperfragment
OAP030 (Fovista®)	Pharmaceuticals	Pegpleranib	Aptamer gegen den von Blutplättchen stammenden Wachstumsfaktor
<i>Jetrea</i> Fertiglösung zur Injektion	Alcon	Ocriplasmin	Alpha-2-Antiplasmin-Senker
RTH258	Alcon	Brolucizumab	Anti-VEGF Antikörperfragment (einkettig)
<i>Ilevro</i> -Augentropfensuspension	Alcon	Nepafenac (0,3%)	Entzündungshemmender Wirkstoff
<i>AcrySof IQ ReSTOR</i> Toric 2.5 D IOL	Alcon	–	Multifokale, asphärische Intraokularlinse mit Zylinderkorrektur
<i>AOSept Plus/Clear Care Plus</i> mit <i>HydraGlyde</i>	Alcon	–	Desinfektion und Reinigung
<i>AcrySof IQ Aspheric IOL</i> mit <i>UltraSert</i>	Alcon	–	Vorgeladenes Injektorsystem für Intraokularlinsen
<i>AcrySof IQ ReSTOR</i> Toric 3.0 D IOL	Alcon	–	Multifokale, asphärische Intraokularlinse mit Zylinderkorrektur

BIOSIMILARS

GP2013	Sandoz	Rituximab	Anti-CD20-Antikörper
GP2017	Sandoz	Adalimumab	TNF- α -Inhibitor
HX575	Sandoz	Epoetin alfa	Stimulierung der Erythropoese
HX575 s.c.	Sandoz	Epoetin alfa	Stimulierung der Erythropoese
GP2015	Sandoz	Etanercept	TNF- α -Inhibitor
LA-EP2006	Sandoz	Pegfilgrastim	Peglylierter Granulozytenkoloniestimulierender Faktor

¹ Zulassungsanträge, die entweder in den USA oder der EU bereits bewilligt wurden, aber im anderen Markt noch geprüft werden

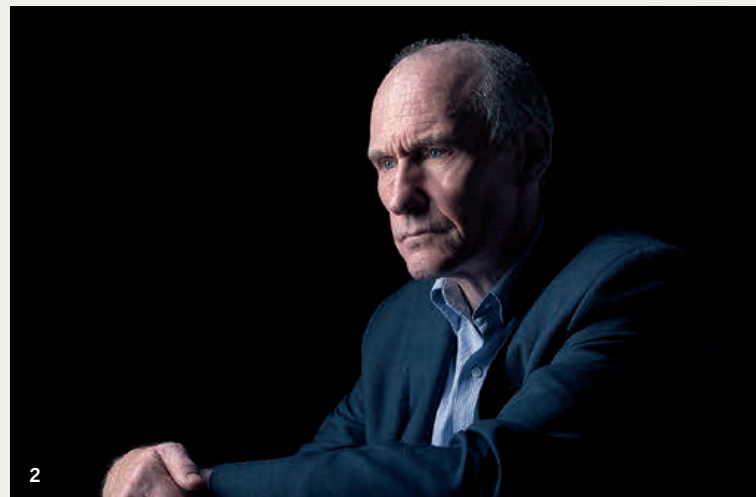
² Die Phase und das geplante Einreichungsdatum beziehen sich auf die Leitindikation in der Entwicklung.

¹² Choroidale Neovaskularisation infolge anderer Erkrankungen als: altersbedingte Makuladegeneration und pathologische Kurzsichtigkeit

Potenzielle Indikation/Therapiegebiet	Verabreichungsweg	Geplantes Einreichungsdatum ^{1,2}	PHASE I	PHASE II	PHASE III	EINREICHUNG
Choroidale Neovaskularisation ^{1,2} , Frühgeborenen-Retinopathie	Intravitreale Injektion	2016			PHASE III	
Neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration	Intravitreale Injektion	2017			PHASE III	
Vitreomakuläre Traktion	Intravitreale Injektion	2017 Japan			PHASE III	
Feuchte altersbedingte Makuladegeneration	Intravitreale Injektion	≥2018			PHASE III	
Postoperatives Makulaödem bei Diabetespatienten	Topisch	Eingereicht EU 2018 USA			PHASE III	
Ersatz der Augenlinse bei Katarakt (mit oder ohne Presbyopie) mit Astigmatismus-Korrektur	Operativ	2016 USA	FORTGESCHRITTENE ENTWICKLUNG			
Kontaktlinsenpflege	Linsenpflege	2017 Japan	FORTGESCHRITTENE ENTWICKLUNG			
Ersatz der Augenlinse bei Katarakt	Operativ	Eingereicht Japan	FORTGESCHRITTENE ENTWICKLUNG			EINREICHUNG
Ersatz der Augenlinse bei Katarakt (mit oder ohne Presbyopie) mit Astigmatismus-Korrektur	Operativ	Eingereicht USA	FORTGESCHRITTENE ENTWICKLUNG			EINREICHUNG
Non-Hodgkin-Lymphom, chronische lymphatische Leukämie, rheumatoide Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis (auch bekannt als Wegener-Granulomatose), mikroskopische Polyangiitis und andere (wie das Originalprodukt)	Intravenös				PHASE III	
Arthritiden (rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans, Psoriasisarthritis), Plaque-Psoriasis und andere (wie das Originalprodukt)	Subkutan				PHASE III	
Anämie bei chronischer Nierenerkrankung, chemotherapiebedingte Anämie und andere (wie das Originalprodukt)	Subkutan und intravenös	USA			PHASE III	
Anämie bei chronischer Nierenerkrankung	Subkutan	Eingereicht EU (Erweiterung in der Nephrologie, als <i>Binocrit</i> seit 2007 zugelassen)				EINREICHUNG
Arthritiden (rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans, Psoriasisarthritis), Plaque-Psoriasis und andere (wie das Originalprodukt)	Subkutan	Eingereicht USA Eingereicht EU				EINREICHUNG
Chemotherapiebedingte Neutropenie und andere (wie das Originalprodukt)	Subkutan	Eingereicht USA				EINREICHUNG



Obwohl die bisherigen Ergebnisse vielversprechend sind, bleiben wichtige Fragen offen – beispielsweise wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom als mögliche schwere Nebenwirkung zu beherrschen ist, so dass die Sicherheit der Behandlung gewährleistet werden kann und warum einige Patienten einen Rückfall erleiden





3



4

📌 → FORTSETZUNG VON SEITE 43

Dr. Carl June, Direktor der translationalen Forschung des Abramson Cancer Center der University of Pennsylvania, ist ein Pionier in der Entwicklung der CART-Therapie. Seit über 20 Jahren erforscht er die Gentherapie als mögliche Krebsbehandlung. Ursprünglich arbeitete er als Wissenschaftler der US-Navy an möglichen HIV-Therapien. Dabei beobachtete er, dass manche HIV-Patienten auf die Behandlung mit genetisch veränderten T-Zellen anzusprechen schienen. Und er vermutete, dass derselbe Ansatz auch in der Krebstherapie erfolgversprechend sein könnte.

Im Jahr 1999 wechselte Carl June zur University of Pennsylvania und begann dort mit seinem Team die erste CART-Therapie für Krebspatienten zu entwickeln. Die Forschungsarbeit dauerte zehn Jahre, bis eine Lösung gefunden war, um ausreichende Mengen genetisch veränderter T-Zellen zu gewinnen. Erst danach konnte die Therapie in einer Studie untersucht und erstmals einer kleinen Gruppe von Leukämiepatienten verabreicht werden.

Die CART-Therapie stellt einen radikalen Bruch mit herkömmlichen Methoden der Krebsbehandlung dar. Dies kann auch der 69-jährige Pensionär Doug Olson bestätigen. Im Alter von 49 Jahren wurde bei ihm chronische lymphatische Leukämie diagnostiziert. Bis 2010 hatte er erfolglos vier

- 1 Wissenschaftler in der Anlage von Novartis in Morris Plains prüfen das Produktionsverfahren für menschliche T-Zellen.
- 2 Dr. Carl June von der University of Pennsylvania entwickelte eine Therapie mittels Gentransfer, um körpereigene Immunzellen in die Lage zu versetzen, den Krebs zu bekämpfen.
- 3 Ein Labortechniker bereitet einen Behälter mit flüssigem Stickstoff vor, in dem menschliche Zellen innerhalb der Produktionsanlage in Morris Plains transportiert werden.
- 4 CART-Patient Doug Olson beim Segeln mit seinen Enkelkindern.

Chemotherapien absolviert. Nach 14 Jahren Behandlung war er einer der ersten Patienten, die an den CART-Studien von Carl June an der University of Pennsylvania teilnahmen.

Doug Olson kann das Leben mittlerweile wieder in vollen Zügen geniessen. Er ist begeisterter Läufer und geht mit seinen Enkelkindern gerne zum Segeln.

Die erste CART-Therapie, die derzeit von Novartis und der University of Pennsylvania entwickelt wird, trägt die Bezeichnung CTL019. Sie wird für Kinder mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) entwickelt, bei denen alle anderen Therapien versagt haben. In einer klinischen Studie der Phase II war die Krebserkrankung bei 93% der behandelten Kinder nach 28 Tagen nicht mehr nachweisbar. Obwohl die bisherigen Ergebnisse vielversprechend sind, bleiben für Carl June und Novartis wichtige Fragen offen – beispielsweise wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom als mögliche schwere Nebenwirkung zu beherrschen ist, sodass die Sicherheit der Behandlung gewährleistet werden kann und warum einige Patienten einen Rückfall erleiden.

Novartis eröffnete 2015 im US-Bundesstaat New Jersey eine Produktionsanlage, um grössere Mengen von patienteneigenen T-Zellen verarbeiten und damit die CART-Therapie auf mehr Patienten ausweiten zu können. Das Verfahren zur Veränderung der Immunzellen von Patienten ist komplex, und die Produktion grösserer Mengen von modifizierten T-Zellen bleibt eine Herausforderung.

In der Produktionsanlage verfolgen Logistikexperten das Produktionsverfahren auf grossen Bildschirmen, die die diversen Schritte zur genetischen Veränderung der T-Zellen zeigen. Zuerst werden die T-Zellen aus der Blutprobe des Patienten entnommen. Spezialisten schleusen anschliessend mittels inaktivierter Viren bestimmte Gene in die T-Zellen ein, damit diese einen Rezeptor ausbilden, der Krebszellen aufspüren kann. Diese modifizierten Zellen werden so lange vervielfältigt, bis sie in ausreichender Menge für eine Therapie vorhanden sind. Nach entsprechender Vorbereitung werden sie in das medizinische Zentrum des Patienten zurücktransportiert und dem Patienten wieder infundiert.

Mittlerweile untersucht Carl June gemeinsam mit Novartis, ob die CART-Technologie auch bei anderen, häufigeren Krebsarten wirksam sein könnte.