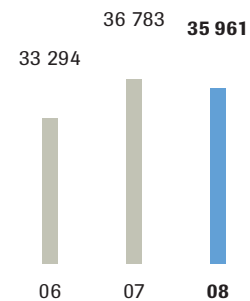


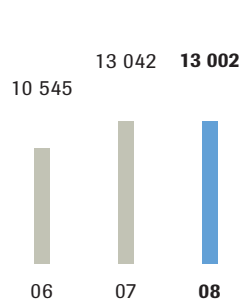
Pharma | Die Division Pharma erzielte auch 2008 kräftige Wachstumsraten bei den Verkäufen im Kerngeschäft und beim Betriebsgewinn und brachte ausserdem wichtige Projekte aus dem vielversprechenden Forschungs- und Entwicklungs-Portfolio weiter voran. Roche wird weiter klinisch differenzierte Lösungen entwickeln mit dem Ziel, wichtige therapeutische Lücken in der Behandlung von Krebs und anderen komplexen Erkrankungen zu schliessen. Zur Division Pharma der Roche-Gruppe gehören die in über 150 Ländern vertretene Roche Pharma sowie Mehrheitsbeteiligungen an Genentech in den USA und Chugai in Japan.

Division Pharma in Kürze

Verkäufe | in Millionen CHF



Betriebsgewinn | in Millionen CHF



Anzahl Mitarbeitende



Kennzahlen

	In Millionen CHF	Prozentuale Veränderung in CHF	Prozentuale Veränderung in lokalen Währungen	In % der Verkäufe
Verkäufe	35 961	-2	5	100
– Roche Pharma	22 164	-4	3	62
– Genentech	10 461	0	11	29
– Chugai	3 336	-2	-4	9
Betriebsgewinn	13 002	0	8	36,2
Freier Geldfluss aus operativen Tätigkeiten	12 053	20	31	33,5
Forschung und Entwicklung	7 904	4	11	22,0

Pharma Executive Committee | 31. Dezember 2008

William M. Burns	CEO Division Roche Pharma
George B. Abercrombie	Nordamerika
Jennifer M. Allerton	Informatik
Silvia Ayyoubi	Personal
Lee E. Babiss	Pharma-Forschung
Henry-Vincent Charbonné	Strategisches Marketing
Jean-Jacques Garaud	Entwicklung
Peter Hug	Westeuropa
Jonathan K.C. Knowles ¹	Group Research
Dominic P. Moorhead	Finanzen und Controlling
Christopher Murray ¹	Commercial Operations, Chugai
Pascal Soriot	Commercial Operations
Jan van Koeveringe	Global Technical Operations
Daniel Zabrowski	Pharma Partnering

¹ Erweitertes Team.

Die Division Pharma erzielte auch 2008 ein sehr gutes Ergebnis. Ohne Berücksichtigung der Verkäufe von Tamiflu zur Pandemievorsorge stieg der Umsatz der Division etwa doppelt so schnell wie der Weltmarkt. Auch der Betriebsgewinn wurde signifikant verbessert.

Division Pharma

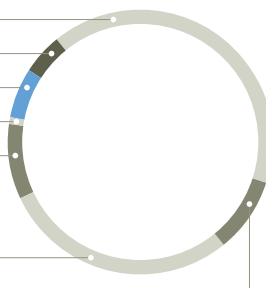
Die Division Pharma erwirtschaftete 2008 mit einem kräftigen Verkaufswachstum im Kerngeschäft eine signifikante Steigerung des Betriebsgewinns. Darüber hinaus wurden wichtige Meilensteine in Zulassungsverfahren und bei der Produktentwicklung erreicht, die zum künftigen Wachstum der Roche-Gruppe beitragen werden. Die wichtigsten Erfolge in dieser Hinsicht sind die Marktzulassungen, die Chugai und Roche in Japan, der Schweiz und der Europäischen Union für das neuartige Arthritis-Medikament Actemra/RoActemra erhalten haben. Aus der Weiterentwicklung unserer bereits auf dem Markt befindlichen Schlüsselprodukte sind Zulassungsanträge und Zulassungen in wichtigen neuen Indikationen für MabThera/Rituxan und Avastin in den Vereinigten Staaten und der Europäischen Union hervorgegangen. Daneben initiierte die Division 2008 zwölf gross angelegte neue Phase-III-Projekte, darunter klinische Studien mit den neuartigen Wirkstoffen Pertuzumab zur Behandlung von Brustkrebs, Taspoglutid gegen Typ-2-Diabetes und Dalcetrapib zur Senkung des Herz-Kreislauf-Risikos. Die breitgefächerte Pipeline mit zahlreichen wichtigen Indikationserweiterungen und innovativen pharmazeutischen Wirkstoffen in fortgeschrittenen Entwicklungsphasen eröffnet der Division ein einzigartiges Potenzial für nachhaltiges Wachstum in den kommenden Jahren.

Ergebnisse

Die Division Pharma erzielte auch 2008 ein sehr gutes Ergebnis. Das solide Wachstum des Kerngeschäfts während des gesamten Jahres konnte den erwarteten deutlichen Rückgang bei den Verkäufen des Grippe-medikaments Tamiflu an Regierungen und Unternehmen zur Pandemievorsorge mehr als ausgleichen. Die Verkäufe der Division stiegen um 5% in lokalen Währungen (-2% in Franken; 8% in US-Dollar) auf 36,0 Milliarden Franken.¹ Ohne Berücksichtigung des Absatzes von Tamiflu zur Pandemievorsorge stiegen die Verkäufe der Division um 10% in lokalen Währun-

Verkäufe nach Regionen

Nordamerika	41% (+5%)
Asien-Pazifik	5% (+6%)
Lateinamerika	6% (+15%)
Andere	1% (-1%)
CEMAI	9% (+5%)
Westeuropa	29% (+5%)
Japan	9% (-4%)



Kursiv = Zuwachsraten

CEMAI: Zentral- und Osteuropa, Nahost, Afrika, Zentralasien, Indischer Subkontinent.

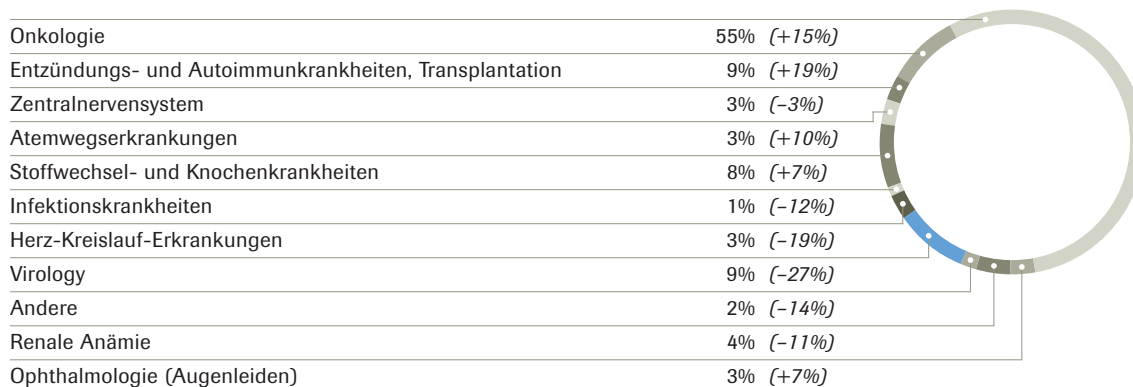
gen und damit rund doppelt so schnell wie der Weltmarkt. Dies ist die sechste zweistellige Jahreszunahme in Folge. Hauptwachstumsträger waren die Schlüsselprodukte in den Bereichen Onkologie, Entzündungskrankheiten und Transplantation, Virologie sowie Stoffwechsel- und Knochenerkrankungen (Verkaufszahlen und Wachstumsraten der einzelnen Produkte siehe Folgeseiten sowie in der Tabelle «Meistverkaufte Medikamente der Roche-Gruppe», Seite 39). Ohne die Pandemieverkäufe von Tamiflu wuchs die Division in allen Schlüsselregionen stärker als der Markt. Das Geschäft der Division ist breit abgestützt: 2008 erzielten neun Produkte Einnahmen von je über 1 Milliarde Franken, darunter drei, deren Verkäufe jeweils über 5 Milliarden Franken lagen.

Der Betriebsgewinn der Division Pharma verbesserte sich 2008 gegenüber dem Vorjahr um 8% in lokalen Währungen (0% in Franken) auf 13,0 Milliarden Franken und nahm damit noch stärker als der Umsatz zu. Die Betriebsgewinnmarge stieg um 0,7 Prozentpunkte auf 36,2% – trotz der erheblich geringeren Verkäufe von Tamiflu zur Pandemievorsorge und der höheren Aufwendungen für Forschung und Entwicklung. Weitere Informationen zum

¹ Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich die genannten Wachstumsraten auf lokale Währungen.

Im Jahr 2008 konnte die Roche-Gruppe die weltweite Führungsposition als Anbieterin von Krebsmedikamenten weiter ausbauen.

Verkäufe nach therapeutischen Gebieten



Kursiv = Zuwachsraten.

Betriebsergebnis der Division finden sich auf Seite 5 des Finanzberichts (Teil 2 des vorliegenden Geschäftsberichts).

Therapeutische Gebiete

Onkologie: Schlüsselprodukte erzielen weiterhin zweistellige Wachstumsraten

Krebs | Im Jahr 2008 wurde jüngsten Schätzungen der International Agency for Research on Cancer (IARC) zufolge weltweit bei mehr als 12 Millionen Menschen Krebs diagnostiziert; rund 7,6 Millionen Menschen starben an Tumorkrankheiten. Die IARC geht davon aus, dass Krebsleiden bereits 2010 die Herz-Kreislauf-Krankheiten als weltweit häufigste Todesursache abgelöst haben werden und bis 2030 jährlich mit über 26 Millionen Neuerkrankungen und 17 Millionen Todesfällen zu rechnen ist. Allein in Europa wird jeder dritte Mensch im Laufe seines Lebens an Krebs erkranken. Die Herausforderung an die Medizin ist, dass Krebs kein einheitliches Krankheitsbild, sondern ein Sammelbegriff für mehr als hundert verschiedene Krankheiten ist.

Im Jahr 2008 konnte die Roche-Gruppe die weltweite Führungsposition als Anbieterin von Krebs-

medikamenten weiter ausbauen. Die Verkäufe des Onkologieportfolios² der Division Pharma stiegen im Berichtszeitraum um 15% auf 19,7 Milliarden Franken beziehungsweise 55% der Pharma-Verkäufe insgesamt. Hierzu haben alle Schlüsselprodukte mit zweistelligen Wachstumsraten beigetragen. Darüber hinaus brachte die Gruppe wichtige Entwicklungsprogramme voran und reichte Zulassungsanträge ein, um Ärzten und Krebspatienten wirksamere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung zu stellen oder das Spektrum der Anwendungsgebiete für innovative Medikamente wie MabThera/Rituxan, Avastin, Herceptin, Tarceva und Xeloda auszuweiten.

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) | Eine Gruppe von mehr als 30 Krebskrankheiten des Lymphsystems. Sie treten heute um 80% häufiger auf als zu Anfang der 1970er Jahre. Weltweit sind über 1,5 Millionen Menschen von solchen Krankheiten betroffen.

Chronische lymphatische Leukämie (CLL) | Mit rund 25–30% aller Leukämiefälle die häufigste Form von Blutkrebs bei Erwachsenen. In der westlichen Welt erkranken etwa 2 bis 4 von 100 000

² Wichtigste Onkologiepräparate: MabThera/Rituxan, Avastin, Herceptin, Tarceva, Xeloda, NeoRecormon, Kytril, Neutrogin, Neupogen, Bondronat, Roferon-A, Furtulon, Vesanoid.

Alle wichtigen Krebsmedikamente verzeichneten zweistellige Wachstumsraten. Darüber hinaus brachte die Division wichtige Entwicklungsprogramme mit MabThera/Rituxan, Avastin, Herceptin, Tarceva und Xeloda entscheidend voran.

Menschen an CLL, Männer etwa doppelt so häufig wie Frauen.

MabThera/Rituxan (Rituximab) ist das führende Präparat zur Therapie von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom und das erste und einzige selektiv auf die B-Zellen wirkende Medikament zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (siehe Seite 46). Die kombinierten Verkäufe des Medikaments im Onkologiesegment und im Bereich Entzündungs-/Autoimmunerkrankheiten stiegen 2008 gegenüber dem Vorjahr um 16% auf 5,9 Milliarden Franken. In Europa/Übrige Regionen³ (19%), den USA (14%) und Japan (10%) war ein kräftiges bis solides Wachstum zu verzeichnen. Der weiter zunehmende Einsatz von MabThera/Rituxan in der Erstbehandlung und Erhaltungstherapie bei NHL und der bessere Zugang zu dem Produkt in Schwellenmärkten für alle zugelassenen Indikationen trugen zum Wachstum im Onkologiesegment bei.

Roche und die Partnerunternehmen Genentech und Biogen Idec erreichten im Berichtsjahr wichtige Meilensteine in der Weiterentwicklung von MabThera/Rituxan. Im Januar veröffentlichte Roche die Ergebnisse einer grossen Phase-III-Studie (CLL8) zu MabThera in der Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Die Studie zeigt, dass mit einer Kombinationstherapie aus MabThera und der aktuellen Standard-Chemotherapie signifikant bessere Behandlungsergebnisse erzielt werden als mit Chemotherapie allein. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse beantragte Roche im Juli bei den europäischen Behörden eine entsprechende Erweiterung der Zulassung. Im Januar 2009 befürwortete der Europäische Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) die Zulassung von MabThera für diese Indikation in der Europäischen Union. Im Dezember 2008 erhielt Roche in der Schweiz die Zulassung für MabThera zur Erstbehandlung bestimmter Patientengruppen mit CLL.

Im Oktober 2008 wurde in einer Studie zu MabThera/Rituxan bei Patienten mit wiederauftretender oder therapieresistenter CLL (REACH-Studie) der primäre

Endpunkt erreicht: Patienten, die MabThera in Kombination mit der derzeitigen Standard-Chemotherapie erhielten, überlebten signifikant länger ohne Fortschreiten ihrer Erkrankung (Verlängerung der sogenannten progressionsfreien Überlebenszeit) als Patienten, die nur chemotherapeutisch behandelt wurden. Gestützt auf diese Ergebnisse hat Roche Mitte Januar 2009 einen Antrag auf Zulassung für diese Indikation in der Europäischen Union eingereicht. Auf der Jahrestagung der American Society of Hematology im Dezember wurden die Ergebnisse der Studien CLL8 und REACH präsentiert. Genentech und Biogen Idec prüfen derzeit die Daten der beiden erwähnten Studien und gehen davon aus, spätestens im dritten Quartal 2009 in den USA ergänzende Zulassungsgesuche (BLA) für die genannten Indikationen einreichen zu können.

Dickdarm- und Enddarmkrebs | Jahr für Jahr werden weltweit mehr als eine Million neuer Fälle festgestellt; das entspricht etwa 10% aller neu diagnostizierten Tumorerkrankungen. Diese Krebsart ist die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache in Europa.

Nierenkrebs | Wird jährlich bei rund 200 000 Menschen weltweit neu diagnostiziert; 100 000 Patienten sterben daran. Man geht davon aus, dass diese Zahlen noch ansteigen werden. Auf das Nierenzellkarzinom entfallen 90% aller Nierenkrebserkrankungen.

Die globalen Verkäufe von Avastin (Bevacizumab), des weltweit führenden Medikaments zur Hemmung der Blutgefässbildung bei fortgeschrittenem Dickdarm-, Enddarm-, Brust-, Lungen- und Nierenkrebs, legten im gesamten Jahr 2008 weltweit stark zu. Zum Anstieg um 37% auf 5,2 Milliarden Franken haben alle Schlüsselregionen beigetragen. Das dynamische Verkaufswachstum in Europa/Übrige Regionen (67%) war hauptsächlich auf den vermehrten Einsatz des Medikaments bei metastasierendem

³ Roche definiert «Europa/Übrige Regionen» als Europa plus alle anderen Länder ausser Japan und den USA.

2008 erzielten 9 Pharmaprodukte Einnahmen von je über 1 Milliarde Franken, darunter 3 mit Verkäufen von jeweils über 5 Milliarden Franken.

Meistverkaufte Medikamente der Roche-Gruppe

Produkt	Wirkstoff	Indikation	Verkäufe in Millionen CHF	Prozentuale Veränderung in lokalen Währungen
MabThera/Rituxan	Rituximab	Non-Hodgkin-Lymphom, chronische lymphatische Leukämie, rheumatoide Arthritis	5 923	16
Avastin	Bevacizumab	Dickdarm-/Enddarmkrebs, Brustkrebs, nichtkleinzelliger Lungenkrebs, Nierenkrebs	5 207	37
Herceptin	Trastuzumab	HER2-positiver Brustkrebs	5 092	12
CellCept	Mycophenolatmofetil	Transplantationen	2 099	13
NeoRecormon, Epogin	Epoetin beta	Anämie	1 774	-13
Pegasys	Peginterferon alfa-2a	Hepatitis B und C	1 635	6
Tarceva	Erlotinib	Fortgeschrittener nichtkleinzelliger Lungenkrebs, fortgeschrittener Bauchspeicheldrüsenkrebs	1 215	23
Xeloda	Capecitabin	Dickdarm-/Enddarmkrebs, Brustkrebs, Magenkrebs	1 211	13
Boniva/Boniva	Ibandronsäure	Osteoporose	1 108	35
Lucentis ¹	Ranibizumab	«Feuchte» altersbedingte Makuladegeneration	960	7
Tamiflu	Oseltamivir	Behandlung und Prävention von Influenza A und B	609	-68
Xolair ¹	Omalizumab	Asthma	560	10
Valcyte, Cymevene	Valganciclovir, Ganciclovir	Zytomegalievirus-Infektionen	553	10
Xenical	Orlistat	Gewichtsreduktion, Gewichtskontrolle	502	-13
Pulmozyme	Dornase alfa/DNAse	Zystische Fibrose	496	12
Nutropin	Somatropin	Wachstumshormonmangel	413	-2
Neutrogin	Lenograstim	Chemotherapiebedingte Neutropenie	404	-3
Rocephin	Ceftriaxon	Bakterielle Infektionen	344	-10
Activase, TNKase	Alteplase, Tenecteplase	Akuter Myokardinfarkt (Herzinfarkt)	342	-1
Madopar	Levodopa + Benserazid	Parkinson-Krankheit	311	4

¹ Gemeinsame Vermarktung durch Genentech und Novartis.

Dickdarm- und Enddarm- sowie Brustkrebs zurückzuführen. Zusätzlich profitierten die Verkäufe in Europa von der Markteinführung neuer Indikationen und der zunehmenden Akzeptanz des Präparats in den Indikationen nichtkleinzelliger Lungenkrebs und Nierenzellkarzinom. In den USA setzte sich das solide zweistellige Wachstum fort (17%); Hauptwachstumsträger war hier der vermehrte Einsatz des Medikaments gegen metastasierenden nichtkleinzelligen Lungenkrebs sowie gegen metastasierenden Brustkrebs; dies nach der beschleunigten Zulassung durch die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA. Auch

in Japan, wo Avastin für die Behandlung von metastasierendem Dickdarm- und Enddarmkrebs zugelassen ist, stiegen die Verkäufe weiter kräftig.

Avastin erhielt im Laufe des Jahres neue Zulassungen in wichtigen Märkten: Im Januar genehmigten die EU-Behörden die Erweiterung der Zulassung für die Anwendung bei metastasierendem Dickdarm- und Enddarmkrebs. Avastin kann nun in Kombination mit den gängigsten Chemotherapien in jedem Behandlungsstadium eingesetzt werden. Damit können praktisch alle Patienten mit metastasierendem Dickdarm-

und Enddarmkrebs von der nachweislich lebensverlängernden Wirkung von Avastin profitieren. Im Februar erhielt Genentech von der FDA eine sogenannte beschleunigte Zulassung für Avastin in Kombination mit einer Paclitaxel-Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von Patientinnen mit HER2-negativem metastasierendem Brustkrebs.

Im Juli beantragte Roche eine Erweiterung und Aktualisierung der geltenden EU-Zulassung für Avastin bei metastasierendem Brustkrebs, und zwar aufgrund der endgültigen Ergebnisse der AVADO-Studie, die auch auf dem Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2008 vorgestellt wurden. Diese Phase-III-Studie bestätigte die Resultate einer früheren Studie (E2100) und zeigte, dass Avastin in Kombination mit einer Taxan-Chemotherapie bei dieser Form von Brustkrebs die Überlebenszeit ohne Fortschreiten der Krankheit (die sogenannte progressionsfreie Überlebenszeit) signifikant verlängert. Im September reichte Genentech bei der FDA einen ergänzenden Zulassungsantrag für die Anwendung von Avastin in Kombination mit Interferon alfa zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ein. Im November beantragte das Unternehmen in den USA ausserdem die Zulassung des Medikaments als Monotherapie beim vorbehandelten (wiederkehrenden) Glioblastom, der aggressivsten Form des Hirntumors. Der Antrag stützt sich auf positive Ergebnisse einer klinischen Phase-II-Studie (BRAIN). Im Dezember reichte Roche bei den EU-Behörden einen Zulassungsantrag für Avastin als Monotherapie sowie in Kombination mit Chemotherapie in dieser Indikation ein. Im November stellte Chugai in Japan einen ergänzenden Antrag auf Erweiterung der Zulassung auf die Behandlung von nichtkleinzelligem Lungenkrebs.

Im Jahresverlauf wurden weitere wichtige klinische Daten zum Nutzen von Avastin bei Brust- und Lungenkrebs veröffentlicht. Im November gab Roche bekannt, dass eine Phase-III-Studie (RIBBON-1) mit Avastin ihren primären Endpunkt erreicht hat: In Kombination mit gängigen Chemotherapien konnte

Avastin als Erstlinientherapie bei metastasierendem, HER2-negativem Brustkrebs im Vergleich zu einer Behandlung mit Chemotherapie allein eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit bewirken. Nach AVADO und E2100 ist RIBBON-1 die dritte Studie, die den Nutzen von Avastin in Kombination mit Chemotherapie bei der Behandlung von metastasierendem Brustkrebs bestätigt. Im Oktober gab Roche die ersten Ergebnisse aus einer Phase-III-Studie (BeTa Lung) bekannt, welche die Kombination von Avastin plus Tarceva für die Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkrebs untersuchte. Zwar konnte der primäre Endpunkt, eine Erhöhung der Gesamtüberlebenszeit, nicht erreicht werden. Es gab jedoch klare Hinweise auf eine klinische Wirksamkeit der Kombination: Die sekundären Endpunkte – progressionsfreie Überlebenszeit und Ansprechraten – verbesserten sich.

Brustkrebs | Weltweit die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Jedes Jahr werden mehr als eine Million Neudiagnosen gestellt; über 500 000 Patientinnen erliegen der Krankheit. Es gibt verschiedene Typen von Brustkrebs; die genaue Kenntnis der Tumoreigenschaften ist wichtig für die Wahl der geeignetsten Behandlung. Bei rund 20–30% aller Patientinnen mit Brustkrebs bilden die Tumorzellen unnatürlich grosse Mengen des Proteins HER2. Solche HER2-positiven Tumore sind besonders aggressiv, wachsen schnell und führen häufig zu Rückfällen.

Herceptin (Trastuzumab), ein Medikament zur Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs im frühen und im fortgeschrittenen Stadium, zeigte über das gesamte Jahr 2008 ein solides zweistelliges Verkaufswachstum von 12% auf insgesamt 5,1 Milliarden Franken. Besonders kräftig (47%) war der Verkaufsanstieg in Japan, nachdem das Medikament dort im Februar für die Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium zugelassen worden war. In den USA wurde ein solides einstelliges Wachstum erzielt (7%), während die Verkäufe in Europa/Übrige Regionen zweistellig zunahmen (13%), wobei die stärksten

Wachstumsbeiträge dort in den CEMAI-Ländern⁴ und in wichtigen Schwellenmärkten zu verzeichnen waren. Die niedrigeren Zuwachsraten in den USA und in Westeuropa spiegeln die hohe Marktdurchdringung des Produkts in diesen Regionen wider, insbesondere bei der Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium. In der Indikation metastasierender Brustkrebs blieb die Marktaufnahme von Herceptin konstant. Im Januar genehmigte die FDA Herceptin allein als adjuvante Therapie (d.h. nach operativer Entfernung des Tumors) beim HER2-positiven Brustkrebs nach multimodaler anthrazyklinhaltiger Therapie. Im Mai erhielt Genentech von der FDA die Zulassung für ein erweitertes Regime als adjuvante Therapie bei HER2-positivem Brustkrebs, nämlich die Kombination von Herceptin mit Docetaxel- und Carboplatin-Chemotherapie. Bei diesem Behandlungsschema treten nachweislich seltener Herzfunktionsstörungen auf als unter anthrazyklinhaltigen Schemata. Dadurch können potenziell mehr Patientinnen von einer Therapie mit Herceptin profitieren.

Die am amerikanischen Onkologiekongress ASCO 2008 im Juni vorgestellte Endauswertung einer Phase-III-Studie (GBG-26) hat bestätigt, dass Frauen mit metastasierendem HER2-positivem Brustkrebs bei einer Behandlung mit Herceptin länger ohne Fortschreiten ihrer Krankheit leben. Die Ergebnisse zeigen darüber hinaus, dass Herceptin auch dann noch wirksam ist, wenn die Krebserkrankung nach einer früheren Behandlung mit Herceptin fortschreitet und eine erneute Behandlung notwendig wird. Ergebnisse der bei Fachtagungen im April beziehungsweise Dezember vorgestellten Studien GeparQuattro und NOAH belegen, dass eine neoadjuvante (operationsvorbereitende) Behandlung mit Herceptin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie zur Reduzierung der Tumorgroße beiträgt, so dass bei lokal fortgeschrittenen Tumoren brusterhaltend operiert werden kann und bessere langfristige Ergebnisse erzielt werden. Die Endauswertung der NOAH-Daten zeigte, dass eine Chemotherapie plus Herceptin bei mehr als doppelt so vielen Patientinnen zur Zerstörung des Tumors führte als eine Chemotherapie allein.

Lungenkrebs | Weltweit am häufigsten auftretende Tumorkrankheit und Hauptursache aller krebsbedingten Todesfälle. Die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr wird auf 1,4 Millionen geschätzt. Die nichtkleinzellige Form (NSCLC) ist die häufigste Art von Lungenkrebs; sie macht rund 80% aller Fälle aus.

Bauchspeicheldrüsenkrebs | Eine der aggressivsten Krebserkrankungen überhaupt; zudem ist sie ausserordentlich schwierig zu behandeln. Bei keiner anderen Tumorkrankheit stirbt ein so hoher Anteil der Patienten im ersten Jahr nach der Diagnose. Als fünfthäufigste krebsbedingte Todesursache in Industrieländern fordert Bauchspeicheldrüsenkrebs jährlich fast 80 000 Menschenleben.

Tarceva (Erlotinib) ist der einzige Hemmer des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) mit nachgewiesenem signifikantem Nutzen hinsichtlich Überlebenszeit und Symptomen bei einem breiten Spektrum von Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkrebs. Seit seinem Markteintritt vor vier Jahren ist Tarceva nunmehr in über 90 Ländern zugelassen; über eine Viertelmillion Patienten sind damit behandelt worden. In Kombination mit einer Chemotherapie ist Tarceva ausserdem seit über zehn Jahren das erste Präparat, mit dem sich eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs erzielen liess. Die globalen Verkäufe des Medikaments legten 2008 weiter kräftig zu. Zu dem Wachstum um 23% auf insgesamt 1,2 Milliarden Franken trugen vor allem die Regionen Westeuropa und Asien–Pazifik bei. Besonders stark war die Resonanz in Japan und China. Auch in Westeuropa nahm die Marktdurchdringung weiter stark zu, und in den USA hielt das zweistellige Verkaufswachstum an. Die steigende Aufnahme in allen Regionen spiegelt die zunehmende Erfahrung der Ärzte mit dem Produkt und ihr Vertrauen in das Medikament. Im November gab das britische National Institute for Clinical Excellence (NICE) seine

⁴ CEMAI: Zentral- und Osteuropa, Nahost, Afrika, Zentralasien, Indischer Subkontinent.

Umfassendes Engagement im Kampf gegen Krebs

Krebsart	Medikamente auf dem Markt	Präparate in klinischer Entwicklung Phase II bzw. III (einschliesslich zusätzlicher Indikationen für eingeführte Produkte)
Magen-Darm-Trakt ¹	Avastin, Furtulon, Tarceva, Xeloda	Avastin, Herceptin, Xeloda
Brust	Avastin, Furtulon, Herceptin, Xeloda	Avastin, Pertuzumab, Trastuzumab-DM1, Xeloda, R1507 (Anti-IGF-1R)
Lunge	Avastin, Tarceva	Avastin, Apomab, Apo2L/TRAIL, Tarceva, R1507
Blut und Immunsystem ²	MabThera/Rituxan, Vesanoid	Avastin, MabThera/Rituxan, R7159 (Anti-CD-20 der 3. Generation), Dacetuzumab, Apomab, Apo2L/TRAIL
Urogenitaltrakt ³	Avastin, Furtulon, Roferon-A	Avastin, Pertuzumab, R3484
Haut und Weichteilgewebe		R1507, Apomab, R3616 (Hedgehog-Signalweg-Hemmer)
Gehirn		Avastin
Krebs bei Kindern		R1507, Xeloda, Avastin
Unterstützende Behandlung	Bondronat, Kytril, NeoRecormon, Neulastim, Neupogen, Neutrogin	Epogin

¹ Einschliesslich Dickdarm, Enddarm, Magen, Bauchspeicheldrüse, Leber.

² Einschliesslich Non-Hodgkin-Lymphom, chronischer lymphozytischer Leukämie, akuter Promyelozytenleukämie.

³ Einschliesslich Niere, Prostata, Eierstöcken, Gebärmutterhals.

Weitere Informationen zu Entwicklungsprojekten siehe «Wichtige Entwicklungsprojekte» auf Seite 49 und «Pharma-Pipeline» (Ausklapptafel am Ende dieses Jahresberichts).

abschliessende Beurteilung zu Tarceva als Alternative zur Chemotherapie mit Docetaxel für die Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkrebses ab und machte damit den Weg für die Kostenübernahme der Behandlung durch das staatliche Gesundheitssystem NHS frei.

Neue Daten aus der Phase-II-Studie FAST-ACT, die an den Jahrestagungen 2008 der ASCO und der European Society for Medical Oncology (ESMO) präsentiert wurden, belegen für die Erstlinienbehandlung mit abwechselndem Einsatz von Tarceva und Chemotherapie sowie nachfolgender Erhaltungstherapie mit Tarceva eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit bei asiatischen Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkrebs im Vergleich zur Behandlung mit Chemotherapie allein, und zwar unabhängig von der Tumorart und dem Mutationsstatus. Im November gab Roche bekannt, dass die Phase-III-Studie SATURN ihren primären Endpunkt erreicht hat: Die Erstlinien-

Erhaltungstherapie mit Tarceva (unmittelbar im Anschluss an die Erstbehandlung mit platinhaltiger Chemotherapie) bewirkte eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit ohne Fortschreiten der Krankheit bei Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkrebs. Diese Studiendaten belegen erstmals, dass eine früher einsetzende Behandlung mit Tarceva das Fortschreiten von Lungenkrebs verzögert. Roche wird diese Studienergebnisse mit den Zulassungsbehörden besprechen und beabsichtigt, die Erweiterung der Zulassung auf diese neue Indikation zu beantragen. In den USA geht OSI Pharmaceuticals davon aus, in Zusammenarbeit mit Genentech und Roche in der ersten Hälfte 2009 bei der FDA einen Erweiterungsantrag für diese Indikation auf der Grundlage der SATURN-Daten einzureichen zu können.

Magenkrebs | Jedes Jahr werden fast eine Million neuer Fälle festgestellt; weit über 800 000 Menschen sterben an der Krankheit. Damit ist diese

Tumorart weltweit die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache. Mit Abstand die meisten Fälle treten in Asien auf, wo Magenkrebs nebst Lungenkrebs die am weitesten verbreitete Krebsart ist.

Xeloda (Capecitabin), ein oral einzunehmendes Chemotherapeutikum zur Behandlung von Dickdarm- und Enddarm-, Magen- und Brustkrebs, setzte im gesamten Berichtsjahr sein zweistelliges Umsatzwachstum fort. Die Verkäufe stiegen um 13% auf 1,2 Milliarden Franken. Besonders hoch war der Verkaufszuwachs mit 74% in Japan. Aber auch in Nordamerika (9%) und Europa/Übrige Regionen (14%) wurden solide Steigerungsraten erzielt. Die Umsatzzunahme beruhte in erster Linie auf Zulassungserweiterungen in den Jahren 2007 und 2008, insbesondere für Magen- sowie fortgeschrittenen Dickdarm- und Enddarmkrebs. Auch die kontinuierlich ansteigende Anwendung in der Brustkrebstherapie trug dazu bei. Zusätzlich unterstützt wurde das Wachstum durch neue klinische Daten und Zusagen für die Kostenübernahme, die auf Grund der zunehmenden Akzeptanz von Behandlungsschemata mit Xeloda als Standardtherapie in den genannten Indikationen erfolgten. In China verzeichnete Xeloda ein hohes zweistelliges Verkaufswachstum, nachdem das Präparat dort im September zur Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs zugelassen worden war. Im Februar genehmigten die EU-Behörden Xeloda für die Behandlung von metastasierendem Dickdarm- und Enddarmkrebs in Kombination mit allen Chemotherapien in allen Behandlungsphasen – mit und ohne Avastin. Diese Zulassung eröffnet neue Therapieoptionen für die grosse Zahl von Patienten, deren Krebserkrankung metastasiert. Ebenfalls im Februar beantragte Chugai in Japan die Zulassungserweiterung von Xeloda für die Kombinationsbehandlung mit oxaliplatinhaltiger Chemotherapie – mit oder ohne Avastin – zur Behandlung von metastasierendem Dickdarm- und Enddarmkrebs.

Transplantation: CellCept baut Marktanteil weiter aus

CellCept (Mycophenolatmofetil), ein Schlüsselmedikament bei der Immunsuppressions-Kombina-

tionstherapie zur Verhinderung der Abstossung transplanteder Organe, verzeichnete im Jahr 2008 erneut ein zweistelliges Verkaufswachstum um 13% auf 2,1 Milliarden Franken, wozu insbesondere die starke Nachfrage in den USA und in Japan beitrug. (Zur Entwicklung von Valcyte und Cymevene siehe Seite 45.)

Anämie: Gesamtverkäufe geben in einem von Wettbewerb und Kostendruck geprägten Markt nach

Anämie (Blutarmut) | Entsteht, wenn die Zahl der roten Blutkörperchen beziehungsweise die Konzentration des darin enthaltenen Hämoglobins unter den Normalwert sinkt; in der Folge werden Organe und Gewebe nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt. Eine Anämie liegt bei mehr als 80% der weltweit über 500 Millionen Menschen vor, die an einer chronischen Nierenerkrankung leiden. Blutarmut tritt auch bei drei von vier Krebspatienten auf, die sich einer Chemotherapie unterziehen. Patienten mit unbehandelter Anämie benötigen unter Umständen Bluttransfusionen. Zu den möglichen langfristigen Folgen einer Blutarmut bei Nierenpatienten zählen Herz-Kreislauf-Erkrankungen; bei Krebspatienten verschlechtert sich die Lebensqualität.

Für die Behandlung der Anämie bietet die Roche-Gruppe drei Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (ESA) an: Mircera (Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta) von Roche – den ersten kontinuierlichen Aktivator der Rezeptoren für die Bildung roter Blutkörperchen – und die etablierten, kürzer wirksamen ESA-Präparate NeoRecormon und Epogin (Epoetin beta) von Roche beziehungsweise Chugai. Alle drei Medikamente werden zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung eingesetzt. NeoRecormon ist ausserdem für die Behandlung der chemotherapiebedingten Blutarmut bei Krebspatienten zugelassen.

Die kombinierten Verkäufe von NeoRecormon und Epogin gaben im Jahr 2008 in einem durch zunehmenden Wettbewerbs- und hohen Kostendruck sowie

Pegasys konnte die deutliche Führung auf dem globalen Markt für pegylierte Interferone behaupten und erneut weltweit Marktanteile hinzugewinnen. Die Verkäufe von Tamiflu gingen wie erwartet weiter zurück, da Regierungen und Unternehmen wesentlich weniger Vorratsbestellungen zur Pandemievorsorge aufgaben.

stark preisreduzierte Ausschreibungsverträge und Gruppenkäufe gekennzeichneten Markt um 13% auf 1,8 Milliarden Franken nach. Neue Leitlinien der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (EMA) und anderer Arzneimittel-Zulassungsbehörden zum Einsatz von ESA bei Krebs und Nierenerkrankungen liessen den Gesamtmarkt für Anämiemedikamente zusätzlich schrumpfen. In Europa/Übrige Regionen fiel der Umsatzrückgang von NeoRecormon mit 10% moderat aus, obwohl seit Ende 2007 mehrere Biosimilar-Versionen von Epoetin alfa auf den Markt gekommen sind. In Japan, wo Epogin weiterhin marktführend ist, war der Verkaufsrückgang von 18% vor allem auf den anhaltenden Preisdruck und auf die im April in Kraft getretenen staatlich verordneten Preiskürzungen zurückzuführen. Per Januar 2009 ist Mircera weltweit in 72 Ländern zugelassen und in 56 Ländern bereits eingeführt, darunter in den wichtigsten EU-Märkten. In den Ländern, in denen Mircera bereits am längsten erhältlich ist, fällt die Resonanz bei den Ärzten positiv aus. Die Verkäufe sind moderat, nehmen aber dank weiterer Markteinführungen kontinuierlich zu.

Virologie: Pegasys bleibt klarer Marktführer und baut Marktanteil weiter aus

Hepatitis B und C | Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren (HBV, HCV), die gewöhnlich durch Blut-Blut-Kontakt übertragen werden, verursachen akute und chronische Lebererkrankungen, die zu Leberversagen, Leberzirrhose und Leberkrebs führen können. Weltweit sind Schätzungen zufolge etwa 350 Millionen Menschen chronisch mit HBV infiziert; rund eine Million sterben jährlich an dem hochansteckenden Erreger. Mehr als 170 Millionen Menschen weltweit sind mit HCV infiziert; jedes Jahr kommen drei bis vier Millionen Neuinfektionen hinzu. Hepatitis C ist die häufigste Ursache für Lebertransplantationen. In einer aktuellen Studie zur Verbreitung von HCV in 22 europäischen Ländern wird davon ausgegangen, dass zwischen sieben und neun Millionen Menschen, mithin über 1% der Bevölkerung, mit HCV infiziert sind.

Pegasys (Peginterferon alfa-2a) ist für die Behandlung der chronischen Hepatitis B und C indiziert. Bei Hepatitis B wird es als Monotherapie eingesetzt, bei Hepatitis C in Kombination mit Copegus (Ribavirin). Darüber hinaus kommt Pegasys als pegyliertes Interferon der Wahl bei klinischen Studien mit der neuen Generation direkt antiviral wirksamer Substanzen zum Einsatz (siehe Seite 52), von denen eine Steigerung der Heilungsrate und/oder eine Verkürzung der Behandlungsdauer erwartet wird. Pegasys konnte 2008 seine deutliche Führung auf dem globalen Markt für pegylierte Interferone behaupten und erneut weltweit Marktanteile hinzugewinnen. Die globalen Verkäufe stiegen um 6% auf 1,6 Milliarden Franken, wozu vor allem ein starker Anstieg in Japan und in wichtigen Schwellenmärkten sowie eine solide Steigerung des Marktanteils in den USA beitrugen. Dort lauten inzwischen 70% aller Erstverschreibungen bei Hepatitis C auf Pegasys. Im Juni erteilten die EU-Behörden die Zulassung für einen verkürzten Behandlungszyklus mit Pegasys plus Copegus (Ribavirin) bei Patienten, die mit HCV vom Genotyp 2 oder 3 infiziert sind, vor Behandlungsbeginn sehr niedrige Viruskonzentrationen aufweisen und auf die Therapie schnell ansprechen. Die Zulassung bedeutet für diese Patientengruppe eine Personalisierung der Therapie und eine Chance auf Heilung nach nur viermonatiger Behandlung. Ermöglicht wird dieser neue Therapieansatz durch die hochempfindlichen cobas Echtzeit-PCR-Tests von Roche Diagnostics. Im November erhielt Roche die Zulassung der EU-Behörden für die erneute Behandlung von Patienten mit chronischer HCV-Infektion, die auf eine vorhergehende Therapie mit Interferon alfa – pegyliert oder nicht pegyliert, allein oder in Kombination mit Ribavirin – nicht angesprochen haben. Pegasys ist das erste und einzige pegylierte Interferon, das für eine erneute Behandlung von bis zu 72 Wochen Dauer zugelassen ist, so dass die Therapie personalisiert und optimiert werden kann. Die empfohlene Dauer der Wiederholungsbehandlung richtet sich nach dem HCV-Genotyp, der Art der vorhergehenden Therapie und dem virologischen Ansprechen des Patienten während der erneuten Behandlung.

Grippe oder Influenza | Eine hochgradig ansteckende Viruserkrankung, die mit einer aus-

Die hochempfindlichen Tests von Roche Diagnostics helfen, die Behandlung mit Pegasys für Leute mit chronischer HCV-Infektion zu personalisieren.

geprägten allgemeinen körperlichen Schwächung einhergeht. Die Grippe tritt in Ländern mit gemäßigtem Klima vor allem in den Herbst- und Wintermonaten und in tropischen Gebieten das ganze Jahr über auf. Besonders gefährdet sind Säuglinge, Kleinkinder und ältere Menschen sowie chronisch Kranke. Jedes Jahr erkranken allein in Europa, Japan und den USA 100 Millionen Menschen an der Grippe. Schätzungen zufolge sterben jährlich weltweit mehr als 500 000 Menschen an der Krankheit und ihren Komplikationen. Globale Epidemien, auch Pandemien genannt, werden durch neue Influenzaerreger-Stämme ausgelöst, gegen welche die Menschen noch keine Immunität besitzen. Pandemien, wie sie alle 10 bis 40 Jahre auftreten, gehen mit hoher Krankheitslast und zahlreichen Toten einher. Die WHO und medizinische Experten warnen weiterhin, dass die nächste Grippepandemie unmittelbar bevorstehen könnte.

Die Gesamtverkäufe des Grippemedikaments Tamiflu (Oseltamivir) gingen 2008 wie erwartet weiter zurück (um 68% auf 609 Millionen Franken), da Regierungen und Unternehmen wesentlich weniger Vorratsbestellungen zur Pandemievorsorge aufgaben. Der erwartete starke Einbruch bei den Pandemieverkäufen um 1,6 Milliarden Franken gegenüber 2007 wog schwerer als der erhebliche Anstieg der saisonalen Verkäufe um 76% auf 372 Millionen Franken, zu dem vor allem die USA mit einer besonders schweren Grippesaison 2007/2008 beitrugen. Gemäss der Unternehmenspolitik, zu einer sicheren Pandemievorsorge beizutragen, hat Roche weiterhin mit Regierungen weltweit daran gearbeitet, angemessene Vorräte an Tamiflu bereitzuhalten, wie von der Weltgesundheitsorganisation WHO empfohlen. Gestützt auf von Roche und Chugai vorgelegte Daten haben die Behörden der USA, Japans, Kanadas, Australiens und weiterer Länder die Haltbarkeit der Regierungsvorräte an Tamiflu auf sieben Jahre heraufgesetzt. Roche hat die entsprechenden Daten in weiteren Ländern vorgelegt, um auch dort ähnliche Schritte zu unterstützen.

Die kombinierten Verkäufe von Valcyte (Valganciclovir) und Cymevene (Ganciclovir), der Standard-

behandlung für Netzhautentzündungen durch Infektion mit dem Zytomegalievirus (CMV) bei Menschen mit HIV/Aids und zur Vorbeugung von CMV-Infektionen bei Transplantationspatienten mit hohem CMV-Erkrankungsrisiko, stiegen 2008 um 10% auf 553 Millionen Franken. Das im ganzen Berichtsjahr robuste Wachstum wurde vorwiegend von der Nachfrage in Europa/Übrige Regionen getragen, mit besonders kräftigen Zuwächsen in Deutschland und Spanien. Im Juli hat die US-Arzneimittelbehörde FDA Valcyte die pädiatrische Exklusivität erteilt. Dadurch verlängert sich der Patentschutz des Präparats in den USA um sechs Monate bis September 2015.

Im dritten Quartal 2008 bestätigten sowohl die EU- als auch die Schweizer Behörden nach umfassenden toxikologischen Untersuchungen durch Roche, dass die chemische Verunreinigung, die im vergangenen Jahr in einigen Chargen des HIV-Medikaments Viracept (Nelfinavir) festgestellt worden war, für die Patienten kein Risiko darstellte. Nach Feststellung der Behörden besteht damit keine Notwendigkeit, Patientenregister zu führen. Nach der Entdeckung der Verunreinigung im Juni 2007 war das Präparat weltweit zurückgerufen worden. Inzwischen ist die Auslieferung in die EU, die Schweiz und andere von Roche belieferte Märkte wieder aufgenommen worden.

Entzündungs- und Autoimmunkrankheiten: Actemra/RoActemra in Japan, der Schweiz und in der EU zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen

Autoimmunkrankheiten | Entstehen, wenn das Immunsystem fälschlich körpereigene Gewebe angreift. Die Ursachen hierfür sind unbekannt. An Autoimmunkrankheiten wie rheumatoider Arthritis, multipler Sklerose und Lupus erythematodes leiden Millionen Menschen in der ganzen Welt.

Rheumatoide Arthritis (RA) | Eine chronische, fortschreitende Entzündungskrankheit der Gelenke und der umliegenden Gewebe, die mit starken Schmerzen, fortschreitender Zerstörung der Gelenke und Folgeschäden im ganzen Körper einhergeht. Es ist bekannt, dass B-Zellen, eine

Weltweit verzeichnet MabThera/Rituxan eine starke Aufnahme in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Ausserhalb der USA ist das Produkt marktführend für den Einsatz bei RA-Patienten, die ungenügend auf TNF-Hemmer ansprechen. Actemra/RoActemra wurde 2008 in Japan und der Schweiz und im Januar 2009 in der EU für die Behandlung von RA zugelassen.

Unterart der Abwehrzellen des Immunsystems, bei rheumatoider Arthritis eine zentrale Rolle im Entzündungsgeschehen spielen. Ausserdem sind verschiedene wichtige Zytokine (Botenstoff-Eiweisse) daran beteiligt, darunter TNF alfa, Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6). Insbesondere für IL-6 ist eine Schlüsselrolle im Entzündungsprozess nachgewiesen. Man geht davon aus, dass weltweit mehr als 21 Millionen Menschen von RA betroffen sind.

Dank der starken weltweiten Aufnahme von MabThera/Rituxan (Rituximab) zur Behandlung schwerer rheumatoider Arthritis betrug 2008 die geschätzten Verkäufe⁵ im Segment Entzündungs-/Autoimmunkrankheiten etwa 800 Millionen Franken. MabThera/Rituxan ist das erste und einzige selektiv auf die B-Zellen wirkende Medikament, das für diese Indikation zugelassen ist. Es hat sich rasch als wirksame Therapieoption für RA-Patienten etabliert, die nur ungenügend auf Tumornekrosefaktor-(TNF-)Hemmer ansprechen, und ist heute ausserhalb der USA in dieser Indikation marktführend. Daten aus Beobachtungsstudien, welche die Überlegenheit von MabThera/Rituxan gegenüber dem Einsatz verschiedener TNF-Hemmer in Folge zeigen, sowie das zunehmend positive Profil bezüglich der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit überzeugen immer mehr Rheumatologen, Patienten, die zuvor unzureichend auf eine Behandlung mit einem ersten TNF-Hemmer angesprochen haben, auf MabThera/Rituxan umzustellen. Die Wirksamkeit von MabThera/Rituxan bei dieser Patientengruppe wird zudem durch immer zahlreichere klinische Studien bestätigt, die 2008 bei Fachtagungen vorgestellt wurden. Sie belegen, dass weitere Behandlungszyklen die Krankheitsaktivität nachhaltiger beziehungsweise effektiver reduzieren und dass das Präparat das Fortschreiten von Gelenkschäden nachhaltig hemmt.

Roche, Genentech und Biogen Idec setzten Entwicklungsprogramme fort, bei denen weitere Anwendungsmöglichkeiten für MabThera/Rituxan bei rheumatoider Arthritis erkundet werden. Zwei grosse Studien eines Phase-III-Programms zur Anwendung des Medikaments bei RA-Patienten mit weniger fortgeschrittener

Erkrankung erreichten 2008 ihren primären Endpunkt. Im Januar vorgelegte Ergebnisse der SERENE-Studie mit Patienten, die unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen hatten, haben gezeigt, dass sich unter der Behandlung mit MabThera/Rituxan plus Methotrexat (MTX) bei signifikant mehr Patienten eine Verbesserung der Symptomatik erzielen liess als bei solchen, die nur mit MTX therapiert worden waren. Im Dezember gab Roche bekannt, dass auch die radiologische Studie IMAGE, mit der untersucht wurde, ob MabThera/Rituxan bei nicht mit MTX vorbehandelten Patienten die strukturelle Gelenkschädigung hemmen kann, ihren primären Endpunkt erreicht hat. Roche plant, die gewonnenen Daten zu Krankheitszeichen und Symptomen zusammen mit den radiologischen Ergebnissen 2009 bei den europäischen Gesundheitsbehörden einzureichen, um das derzeitige Anwendungsgebiet für MabThera zu erweitern. Im September beantragte Genentech in den USA auf Grundlage der SERENE-Ergebnisse eine erweiterte Zulassung für Rituxan zur Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis, die ungenügend auf eine DMARD-Therapie ansprechen.

Actemra/RoActemra (Tocilizumab) ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, der die Aktivität des entzündungsfördernden Signalstoffs IL-6 hemmt und damit einen neuartigen Behandlungsansatz bei mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis darstellt. In Japan ist die Marktresonanz nach der Zulassung des Präparats im April für die Behandlung von RA bei Erwachsenen und verwandten Formen der Erkrankung bei Kindern und der Markteinführung durch Chugai sehr positiv. Im Dezember wurde RoActemra in der Schweiz zur Anwendung bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis zugelassen, die unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika oder TNF-Hemmer angesprochen haben. In der EU erhielt Roche im Januar 2009 die Marktzulassung für RoActemra in der gleichen Indikation. Im September

⁵ Grundlage sind Daten von Genentech sowie der Roche-Ländergesellschaften.

11 wichtige neue Zulassungsanträge eingereicht und 13 wichtige Marktzulassungen erhalten.

Wichtige Zulassungsanträge 2008¹

Produkt	Wirkstoff	Indikation bzw. Darreichungsform	Land
Avastin	Bevacizumab	Metastasierender Brustkrebs in Kombination mit Docetaxel	EU, Schweiz
		Metastasierender Dickdarm- und Enddarmkrebs in Kombination mit Xeloda und Oxaliplatin	Japan
		Erstlinientherapie bei metastasierendem Nierenzellkarzinom in Kombination mit Interferon alfa-2a	USA
		Wiederkehrendes Glioblastoma multiforme	USA, EU
		Nichtkleinzelliger Lungenkrebs	Japan
Rituxan	Rituximab	Rheumatoide Arthritis bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika	USA
MabThera	Rituximab	Erstlinientherapie bei chronischer lymphatischer Leukämie	EU, Schweiz
		Wiederauftretende oder therapieresistente lymphatische Leukämie	EU ²
Xeloda	Capecitabin	Metastasierender Dickdarm- und Enddarmkrebs, als Monotherapie und in Kombination mit Avastin und Oxaliplatin	Japan

Wichtige Produktzulassungen 2008¹

Produkt	Wirkstoff	Indikation bzw. Darreichungsform	Land
Actemra	Tocilizumab	Rheumatoide Arthritis, polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, systemisch beginnende juvenile idiopathische Arthritis	Japan
RoActemra	Tocilizumab	Rheumatoide Arthritis	Schweiz, EU ²
Avastin	Bevacizumab	Nierenzellkarzinom (Nierenkrebs)	Schweiz
		Erstlinien- und Zweitlinientherapie bei metastasierendem Dickdarm- und Enddarmkrebs in Kombination mit Oxaliplatin	EU, Schweiz
		Erstlinientherapie bei metastasierendem HER2-negativem Brustkrebs in Kombination mit Paclitaxel	USA ³ , Schweiz
Herceptin	Trastuzumab	Adjuvante Therapie bei HER2-positivem Brustkrebs, Monotherapie nach multimodaler anthrazyklinhaltiger Therapie	USA
		Adjuvante Therapie bei HER2-positivem Brustkrebs in Kombination mit einer nicht anthrazyklinhaltigen Therapie mit Docetaxel und Carboplatin; oder mit Docetaxel nach einer Therapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid	USA
		Adjuvante Therapie bei HER2-positivem Brustkrebs	Japan
MabThera	Rituximab	Erstlinientherapie bei chronischer lymphatischer Leukämie	Schweiz
Xeloda	Capecitabin	Erst- und Zweitlinientherapie bei metastasierendem Dickdarm- und Enddarmkrebs, Kombinationsbehandlung	EU, Schweiz

¹ Einschliesslich Indikationserweiterungen; Stand: 23. Januar 2009.

² Januar 2009.

³ Beschleunigte Zulassung (FDA).

Die Forschung der Roche-Gruppe ist darauf ausgerichtet, klinisch differenzierte Arzneimittel zu entwickeln: Kleinmoleküle, therapeutische Proteine oder auch Biopharmazeutika der nächsten Generation. Ausserdem erkundet Roche die sogenannte RNA-Interferenz, eine aussichtsreiche Technologie zur zielgenauen Ausschaltung von Genen.

erhielt Roche von der FDA einen Complete Response Letter zum Zulassungsgesuch für Actemra, in dem zusätzliche Unterlagen angefordert werden. Nach weiteren Gesprächen und im Zuge der neuen Vorschriften der FDA für eine Risikomanagementstrategie (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) für Arzneimittel hat die Behörde im Dezember deutlich gemacht, dass für Actemra ein REMS-Plan erforderlich ist. Ausserdem hat die FDA aufgrund der erweiterten Anforderungen für die Zulassung neuer biologischer Arzneimittel Roche aufgefordert, zusätzlich zu den bereits im Zulassungsgesuch für Actemra enthaltenen Daten weitere nichtklinische Daten aus Tiermodellen einzureichen. Roche führt die geforderten präklinischen Studien durch und geht davon aus, die vollständigen weiteren Unterlagen und Informationen zu Actemra der FDA im dritten Quartal 2009 unterbreiten zu können. Die FDA verlangt keine zusätzlichen klinischen Studien vor der Zulassung.

Stoffwechselkrankheiten: Bonviva/Boniva mit anhaltend robustem Wachstum in einem wettbewerbsintensiven Markt

Osteoporose | Eine systemische Skeletterkrankung, die mit einem Abbau der Knochenmasse einhergeht, die Knochen schwächt und sie bruchanfällig macht. Millionen Menschen in aller Welt sind von Osteoporose betroffen: jede dritte Frau nach den Wechseljahren und jeder fünfte Mann über 50.

Bonviva/Boniva (Ibandronsäure) ist ein hochwirksames und gut verträgliches Arzneimittel gegen Osteoporose bei Frauen nach der Menopause. Es ist als Tablette zur einmal monatlichen Einnahme sowie als Injektion zur Verabreichung alle drei Monate erhältlich. In einem von immer stärkerem Konkurrenzdruck geprägten Marktumfeld verzeichnete Bonviva/Boniva 2008 insgesamt ein solides Verkaufswachstum von 35% auf 1,1 Milliarden Franken. Weitere Marktanteilsgewinne stützten das robuste Wachstum in Europa/Übrige Regionen sowie in den USA, obwohl dort Nachahmerversionen von Konkurrenzprodukten auf den Markt gekommen sind. Neue Daten aus einer retrospektiven Beobachtungsstudie an über

64 000 Frauen nach der Menopause (VIBE), die im Juni an einer grossen europäischen Fachtagung für Rheumatologie vorgestellt wurden, liefern zusätzliche Belege für die Wirksamkeit von Bonviva bei einmal monatlicher Gabe verglichen mit wöchentlich einzunehmenden Bisphosphonaten; dies bei der Vorbeugung von Wirbel-, Nicht-Wirbel- und Hüftgelenkbrüchen. Im November erweiterte die FDA die bestehende Zulassung für Boniva einmal monatlich auf die Verhütung postmenopausaler Osteoporose.

Forschung und Entwicklung

2008 hat die Division Pharma den Wert ihres Forschungs- und Entwicklungsportfolios weiter gesteigert, indem zwölf Entwicklungsprojekte in den therapeutischen Gebieten Onkologie, Stoffwechselkrankheiten und Entzündungs-/Autoimmunkrankheiten in die Phase III der klinischen Prüfung überführt wurden (siehe «Pharma-Pipeline», Ausklapptafel am Ende dieses Jahresberichts).

In den letzten 18 Monaten hat Roche Pharma das Management ihrer Forschungs- und Entwicklungsprojekte dezentralisiert und fünf sogenannte krankheitsbiologische Bereiche (Disease Biology Areas, kurz DBA) geschaffen. Die DBA für Onkologie, Virologie, Entzündungskrankheiten, Stoffwechselkrankheiten und Erkrankungen des Zentralnervensystems setzen auf ihren jeweiligen Gebieten die Prioritäten und treffen Entscheidungen über das Portfolio. Dieses Modell trägt schon jetzt dazu bei, die Forschungsaktivitäten optimal auszurichten, und wird künftig den Erwartungen zufolge die Zahl und Qualität der Programme steigern, welche die klinische Entwicklung erreichen.

Die Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten der Roche-Gruppe sind darauf ausgerichtet, klinisch differenzierte Arzneimittel zu entwickeln, die entweder auf Kleinmolekülen (chemischen Verbindungen) basieren oder auf therapeutischen Proteinen (vorwiegend monoklonalen Antikörpern und Peptiden), darunter durch Glycoengineering veränderten Anti-

Roche ist einzigartig positioniert, die Möglichkeiten der personalisierten Medizin zu realisieren.

körpern sowie Biopharmazeutika der nächsten Generation. Ein weiterer Weg, den die Forschung und Entwicklung von Roche derzeit erkundet, ist die sogenannte RNA-Interferenz (RNAi) mit kleinen Ribonukleinsäure-Molekülen. Von diesem aussichtsreichen Ansatz, der auf dem Prinzip der zielgenauen Ausschaltung von Genen basiert, erhofft man sich bahnbrechende neue Therapieoptionen.

Darüber hinaus ist Roche einzigartig positioniert, um dazu beizutragen, dass die Möglichkeiten der personalisierten Medizin realisiert werden können. Dieser Ansatz beruht darauf, das therapeutische Vorgehen genau auf verschiedene Untergruppen von Patienten abzustimmen, je nach ihren biologischen Besonderheiten und spezifischen Krankheitsmerkmalen (siehe «Personalisierte Medizin», Seite 30). Das kombinierte Wissen in den Bereichen Pharma und Diagnostika verschafft der Roche-Gruppe einen deutlichen Wettbewerbsvorteil bei der Verfolgung dieses Ziels. In der Onkologie und Virologie konnte Roche mit diesem Ansatz bereits bemerkenswerte Erfolge verzeichnen. Es wird erwartet, dass die Fokussierung auf die personalisierte Medizin in Zukunft noch mehr zur Wertschöpfung beiträgt und die stetig steigenden Ansprüche aller Interessengruppen an Therapieoptionen mit höherer Sicherheit, Wirksamkeit und Kosteneffizienz zu erfüllen vermag.

Wichtige Entwicklungsprojekte

Onkologie | Das globale Programm zur Weiterentwicklung des Tumormedikaments **Avastin** umfasst derzeit über 450 klinische Studien mit etwa 40 000 Patienten zu mehr als 30 verschiedenen Krebsarten. Aus Phase-III-Studien zu Krankheiten wie Eierstock-, Prostata- und Magenkrebs werden in den kommenden zwei Jahren Ergebnisse erwartet. Die Endauswertung einer wichtigen klinischen Studie zu Avastin bei Dickdarmkrebs im Frühstadium (NSABP C08) ist für 2009 vorgesehen; eine weitere Studie zu dieser Form von Dickdarmkrebs (AVANT) soll im Jahr 2010 Resultate liefern. Verschiedene Avastin Programme erreichten 2008 wichtige Meilensteine: Im Mai begann die Durchführung der globalen Phase-III-Studie BETH zur adjuvanten Kombinationsbehand-

lung von HER2-positivem Brustkrebs mit Avastin und Herceptin; im Dezember wurde die Rekrutierung von Teilnehmenden für die Phase-III-Studie AVAGAST zur Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem Magenkrebs abgeschlossen; und im Juli begann die Phase-II-Studie BERNIE, in der Avastin in Kombination mit Standard-Chemotherapie zur Behandlung von Sarkomen bei Kindern und Jugendlichen untersucht wird. Im Oktober genehmigte die EMEA ein pädiatrisches Prüfkonzept (PIP) für Avastin; die vorgesehenen Studien werden den Ärzten neue Daten zur Dosierung und Sicherheit liefern, mit deren Hilfe speziell bei Kindern bessere klinische Resultate erzielt werden können.

In Partnerschaft mit OSI Pharmaceuticals und Genentech realisiert Roche ein umfangreiches Entwicklungsprogramm mit mehr als 130 klinischen Studien zu **Tarceva** bei Lungenkrebs in Frühstadien und in Kombination mit anderen Mitteln, darunter Avastin, um die lebensverlängernde Wirkung von Tarceva bei nichtkleinzelligem Lungenkrebs weiter zu erforschen. Zu den bereits laufenden oder geplanten Phase-III-Studien des Tarceva Entwicklungsprogramms zählt beispielsweise die randomisierte Phase-III-Studie ATLAS, in der die Verabreichung von Tarceva zusätzlich zu Avastin in der Erhaltungstherapie nach einer Erstlinienbehandlung mit Avastin und Chemotherapie bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkrebs untersucht wird. Erste Ergebnisse dieser Studie werden für das erste Halbjahr 2009 erwartet.

In mehreren Studien wird derzeit **Herceptin** in Kombination mit Avastin oder Pertuzumab zur Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs geprüft. Nebst den Studien BETH (siehe oben bei Avastin), CLEOPATRA und NEOSPHERE (siehe unten bei Pertuzumab) wird Herceptin auch in der weltweiten Phase-III-Studie AVEREL in Kombination mit Avastin zur Erstlinienbehandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs untersucht. Darüber hinaus prüft die Phase-III-Studie ToGA die Anwendung von Herceptin bei fortgeschrittenem HER2-positivem Magenkrebs. Bei rund 20% aller Patienten mit Magenkrebs ist der Tumor HER2-positiv.

Das globale Programm zur Weiterentwicklung von Avastin umfasst derzeit über 450 Studien mit etwa 40 000 Patienten zu mehr als 30 verschiedenen Krebsarten. Ergebnisse aus Phase-III-Studien zu Dickdarm-, Eierstock-, Prostata- und Magenkrebs werden in den kommenden zwei Jahren erwartet.

2008 begann die erste Phase-III-Studie mit Pertuzumab bei HER2-positivem Brustkrebs. Auch bei Onkologie-Projekten in früheren Stadien der Entwicklung wurden Fortschritte erzielt. Darunter befindet sich T-DM1, ein neuartiges Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das demnächst in die letzte Phase der klinischen Entwicklung überführt wird.

Vorläufige Ergebnisse einer Phase-III-Studie der Finnish Breast Cancer Group mit 1 500 Patientinnen wurden im Dezember am San Antonio Breast Cancer Symposium präsentiert und deuten darauf hin, dass **Xeloda**, das für die Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs bereits zugelassen ist, auch bei Brustkrebs im Frühstadium die Rückfallhäufigkeit verringern und das Leben der Patientinnen verlängern kann. Eine vergleichbare, von Roche beauftragte Studie zu Xeloda bei Brustkrebs im Frühstadium (NO17692) ist noch nicht abgeschlossen. Roche plant, die Zulassung für diese zusätzliche Indikation zu beantragen. Die Ergebnisse einer Phase-III-Studie zur Anwendung des Medikaments bei Dickdarmkrebs im Frühstadium (NO16968) werden für 2009 erwartet, diejenigen einer Phase-IV-Studie zur adjuvanten Behandlung von Magenkrebs für 2010.

Pertuzumab (R1273) hemmt die Paarbildung des Proteins HER2 mit anderen HER-Rezeptoren, einen zentralen Mechanismus des Tumorwachstums bei HER2-positivem Brustkrebs. Derzeit wird Pertuzumab in Kombination mit Herceptin und Standard-Chemotherapie bei HER2-positivem Brustkrebs untersucht. Im ersten Quartal 2008 begann die Durchführung der ersten Phase-III-Studie CLEOPATRA, welche die Kombination von Pertuzumab mit Herceptin und Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung von fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs untersucht. Darüber hinaus begann in der ersten Jahreshälfte die Phase-II-Studie NEOSPHERE zur neo-adjuvanten (operationsvorbereitenden) Behandlung mit Pertuzumab. Den Ergebnissen einer Phase-II-Studie (17929) zufolge, die an der Jahrestagung ASCO 2008 vorgestellt wurden, profitierte die Hälfte der Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs, deren Erkrankung unter einem vorangegangenen Therapieschema einschliesslich Herceptin weiter fortgeschritten war, von einer Kombinations-therapie mit Herceptin und Pertuzumab.

Auch bei krebsmedizinischen Projekten in früheren Stadien der Entwicklung wurden 2008 Fortschritte erzielt. Eines davon wird demnächst in die Phase III überführt, die letzte Phase der klinischen Prüfung

vor der Beantragung der Marktzulassung. **Trastuzumab-DM1** (T-DM1, R3502) ist ein neuartiges Antikörper-Wirkstoff-Konjugat aus Trastuzumab (der Wirksubstanz von Herceptin) und dem zytotoxischen Wirkstoff DM1. Indem es spezifisch an HER2-Proteine auf der Oberfläche der Tumorzellen bindet, transportiert das Konjugat das Medikament gezielt zu den Krebszellen. In Phase-II-Studien zur Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs zeigte T-DM1 vielversprechende klinische Wirksamkeit und gute Verträglichkeit. Roche und Genentech haben beschlossen, die klinische Prüfung von T-DM1 in der Zweitlinienbehandlung von HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs in die Phase III der Entwicklung zu überführen. Der Start der ersten Studie dieses Programms ist für die erste Hälfte 2009 angesetzt.

R1507 ist ein monoklonaler Antikörper, der auf den IGF1-Rezeptor abzielt. Der IGF-Signalpfad ist für das Wachstum und das Überleben unterschiedlicher Tumorarten von Bedeutung. R1507 ist gut verträglich und befindet sich derzeit in der Entwicklungsphase II zur Behandlung von Sarkomen, nichtkleinzelligem Lungenkrebs und Brustkrebs.

R7159 (GA101) ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Anti-CD20-Antikörper der dritten Generation. Der im Glycoengineering-Verfahren hergestellte Typ-II-Antikörper wurde von GlycoArt und Roche gemeinsam entwickelt und wird derzeit gemeinsam mit Chugai, Genentech und Biogen Idec in der Behandlung bestimmter Blutkrebsarten wie CLL und NHL geprüft. R7159 ist gegen dieselbe Eiweisstruktur auf der Oberfläche von B-Zellen gerichtet wie MabThera/Rituxan, nämlich CD20. Es trägt zur Abtötung von Krebszellen sowohl auf direktem als auch auf indirektem Wege bei und wirkt dadurch auf doppelte Weise. In Phase-I-Studien zeigte R7159 gute Verträglichkeit und sehr ermutigende klinische Aktivität bei Patienten, für die nach einer früheren Behandlung mit MabThera/Rituxan keine weitere Therapieoption mehr zur Verfügung stand. Mit der Phase-II-Entwicklung zur Behandlung von NHL wurde im Dezember begonnen.

Roche entwickelt derzeit mehrere Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Anwendung bei Typ-2-Diabetes.

R7204 ist ein neuartiger B-Raf-Kinase-Hemmer, der von Plexikon und Roche gemeinsam entwickelt wird. Der Wirkstoff, der sich derzeit in Phase I der klinischen Prüfung befindet, richtet sich gezielt gegen das Produkt der Genmutation B-Raf^{V600E}. Von dieser weiss man, dass sie bei bestimmten Krebsarten den Krankheitsverlauf beschleunigt. Die Mutation tritt ausschliesslich in Tumorzellen auf. Sie liegt bei vielen Schilddrüsenkrebskrankungen und malignen Melanomen sowie bei einem geringen Prozentsatz von Dickdarm- und Enddarmkrebskrankungen vor. In Partnerschaft mit Roche Molecular Diagnostics wird derzeit ein diagnostischer Test entwickelt, mit dem sich feststellen lässt, ob ein Patient Träger der B-Raf^{V600E}-Mutation ist und daher mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Behandlung mit R7204 ansprechen wird.

R7334 (TB-403) ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der gegen den Plazenta-Wachstumsfaktor PIGF gerichtet ist. Er wurde im Juni 2008 durch eine Lizenzvereinbarung mit ThromboGenics und BiInvent in das Portfolio von Roche aufgenommen. Wie bösartig ein solider Tumor ist, hängt unter anderem von der Bildung neuer Blutgefässe ab. Bei diesem Prozess, der als Angiogenese bezeichnet wird, spielt PIGF als Wachstumsfaktor eine wichtige Rolle. Man geht davon aus, dass R7334 in Kombination mit anderen Angiogenese-Hemmern wie Avastin zur Anwendung kommen wird. Derzeit wird R7334 in einer Phase-I-Studie an Patienten mit soliden Tumoren untersucht.

Entzündungs- und Autoimmunkrankheiten |

Im zweiten Quartal 2008 entschieden Roche und Genentech, die Entwicklung von MabThera/Rituxan zur Behandlung des systemischen Lupus erythematoses zu beenden, nachdem eine Phase-II/III-Studie ihren primären Endpunkt nicht erreicht hatte. Die Phase-III-Entwicklung des Medikaments zur Anwendung bei Lupusnephritis kommt planmässig voran; die Ergebnisse der klinischen Studie LUNAR zu den Vorteilen der Gabe von MabThera/Rituxan ergänzend zu CellCept werden für das erste Halbjahr 2009 erwartet.

Ocrelizumab (R1594) ist ein humanisierter monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, der von Roche,

Genentech und Chugai für die Behandlung von Autoimmunkrankheiten entwickelt wird. Wie MabThera/Rituxan richtet sich auch Ocrelizumab gezielt gegen B-Zellen. Da der Antikörper humanisiert ist, dürfte er weniger immunogen, besser verträglich und bequemer zu verabreichen sein. Ein umfassendes Phase-III-Programm, an dem über 2 700 Patienten mit rheumatoider Arthritis teilnehmen, ist im Gange, und die Rekrutierung für eine Phase-III-Studie zur Anwendung bei Lupusnephritis schreitet wie vorgesehen voran. Im Mai wurde eine Phase-III-Studie zu Ocrelizumab bei systemischem Lupus erythematoses abgebrochen, nachdem eine Studie mit MabThera/Rituxan bei einem ähnlichen Patientenkollektiv negative Ergebnisse erzielt hatte.

Vielversprechende Projekte in frühen Phasen der Entwicklung im Bereich Entzündungs- und Autoimmunkrankheiten kommen wie geplant voran, darunter **R667**, das sich derzeit in Phase II der klinischen Prüfung zur Anwendung bei Emphysemen befindet, sowie **R4930** (huMAb anti-OX40L), ein neuartiges biologisches Arzneimittel, das von Roche und Genentech gemeinsam zur Anwendung bei Asthma entwickelt wird (derzeit in Phase I). Im November beschlossen Actelion und Roche, den selektiven S1P1-Rezeptoragonisten **R3477** in die Phase II der klinischen Entwicklung zur Anwendung bei Autoimmunerkrankungen zu überführen.

Herz-Kreislauf- und Stoffwechsel-Störungen |

Viele Menschen, bei denen bestimmte Blutfettwerte erhöht sind, unterliegen trotz Behandlung mit den derzeit verfügbaren Mitteln einem erhöhten Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall. Dieses Risiko lässt sich möglicherweise mit neuen Medikamenten senken, die den Spiegel des sogenannten «guten» HDL-Cholesterins positiv beeinflussen. **Dalcetrapib** (R1658, JTT-705; von Japan Tobacco einlizenziiert) erhöht die HDL-Cholesterin-Konzentration im Blut, indem es das Cholesterylester-Transferprotein (CETP) blockiert. So verringert der Wirkstoff potenziell die Gefahr von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Todesfällen bei Risikopatienten. Eine Phase-III-Studie zur Morbidität und Mortalität unter Dalcetrapib (dal-

OUTCOMES) hat im April begonnen; die Rekrutierung von Teilnehmenden kommt gut voran. Ergebnisse von Phase-II-Studien, die im März am American Congress of Cardiology präsentiert wurden, belegen, dass Dalcetrapib sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Statinen gut verträglich ist und ein günstiges allgemeines und Herz-Kreislauf-bezogenes Sicherheitsprofil aufweist. Weitere Daten, die an der Tagung der American Heart Association im November vorgestellt wurden, zeigen, dass Dalcetrapib eine einzigartige chemische Struktur aufweist und im Gegensatz zu einigen anderen CETP-Hemmern keine Enzyme oder Gene aktiviert, die an der Regulierung des Blutdrucks beteiligt sind.

Diabetes | Wird von der WHO als weltweite Epidemie eingestuft. Schätzungen der Internationalen Diabetes-Föderation zufolge werden bis zum Jahr 2025 rund 380 Millionen Menschen daran erkranken. Laut WHO entfallen rund 90% aller Fälle auf den Typ-2-Diabetes, den sogenannten «Erwachsenendiabetes».

Taspoglutid (R1583, BIM 51077, einlizenziert von Ipsen) wird von Roche für die Behandlung von Typ-2-Diabetes entwickelt. Es handelt sich um das erste Analogon des menschlichen glukagonartigen Peptid-1 (GLP-1) zur einmal wöchentlichen Gabe. Die Struktur des Moleküls ähnelt derjenigen des natürlichen humanen Hormons. In den bisherigen klinischen Studien hat sich Taspoglutid als insgesamt gut verträglich erwiesen; das Präparat verbesserte nach nur achtwöchiger Behandlung die Blutzuckereinstellung und die Gewichtsabnahme signifikant. Im Juli hat Roche ein umfassendes Phase-III-Programm zur klinischen Entwicklung von Taspoglutid begonnen. Ende 2008 veröffentlichte die FDA neue Leitlinien für die klinische Untersuchung neuartiger Behandlungen von Typ-2-Diabetes. Roche prüft nun das Taspoglutid-Programm, um die Einhaltung dieser Empfehlungen zu gewährleisten.

Roche entwickelt derzeit mehrere Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Anwendung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Eines dieser

Moleküle, **Aleglitazar** (R1439), ist ein dualer PPAR-Agonist, der Auswirkungen auf Blutfette, Blutdruck und Blutzucker gezeigt hat. Die klinische Prüfung der Phase II steht kurz vor dem Abschluss, und Roche wird voraussichtlich in der ersten Jahreshälfte 2009 entscheiden, ob der Wirkstoffkandidat in die Entwicklungsphase III überführt werden soll. Die Phase-II-Entwicklung von **R1579**, einem Hemmstoff der Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4-Hemmer), wurde im zweiten Halbjahr abgeschlossen. Das Präparat bewirkte zwar eine angemessene Senkung des Blutzuckerspiegels bei hervorragender Verträglichkeit, genügte jedoch den unternehmensinternen Kriterien für klinische Differenzierung nicht, um es in die Phase III zu überführen. Daher hat Roche entschieden, das Produkt auszulizenzieren.

Virologie | Die Entwicklung von **R1626**, einem zur Anwendung bei Hepatitis-C-Infektionen geprüften Polymerasehemmer, wurde im Jahresverlauf beendet, nachdem eine Phase-IIb-Studie neue und unerwartete Daten bezüglich der Sicherheit hervorgebracht hatte. Roche verfügt auch weiterhin über eine robuste Pipeline direkt antiviral wirksamer Substanzen gegen HCV, darunter den Polymerasehemmer **R7128** (Partnerschaft mit Pharmasset) und den Proteasehemmer **R7227** (Partnerschaft mit InterMune), die sich beide in Phase I der klinischen Entwicklung befinden. Beide Wirkstoffe sind zur oralen Einnahme bestimmt und werden in Kombination mit Pegasys und Copegus geprüft. Darüber hinaus hat Roche eine klinische Studie mit R7128 und R7227 in Kombination begonnen, was einen wichtigen ersten Schritt zur Beurteilung des therapeutischen Potenzials einer rein oralen, interferonfreien Kombinationstherapie gegen Hepatitis C darstellt.

Zentralnervensystem | Es liegen immer mehr wissenschaftliche Hinweise für eine Beteiligung der B-Zellen am Krankheitsgeschehen bei multipler Sklerose vor. Auf der Grundlage vielversprechender Phase-II-Daten zu **MabThera/Rituxan** bei schubförmig remittierender multipler Sklerose (RR-MS) führt Roche zusammen mit Partnerunternehmen in dieser Indikation eine Phase-II-Dosisfindungsstudie

Die Division betreibt derzeit weltweit sechs wichtige biotechnische Produktionsanlagen.

mit dem neuartigen Anti-CD20-Antikörper **Ocrelizumab** durch. Im April verfehlte die von Genentech durchgeführte Phase-II/III-Studie **OLYMPUS** zu **MabThera/Rituxan** bei primär-fortschreitender MS (PP-MS) ihren primären Endpunkt. Da sekundäre Analysen jedoch darauf hindeuten, dass bestimmte Patienten-Untergruppen von der Behandlung mit dem Medikament profitieren könnten, prüfen Genentech und Roche derzeit die Möglichkeiten einer Weiterentwicklung von Anti-CD20-Antikörpern bei fortschreitender MS.

R1678, ein Hemmstoff des Glyzin-Transporters Typ 1 (GlyT1), befindet sich in Phase II der Entwicklung zur Behandlung der Schizophrenie. Präklinische und klinische Untersuchungen deuten darauf hin, dass der neuartige Wirkmechanismus die Negativsymptomatik der Schizophrenie verbessern könnte. In diesem Bereich besteht dringender medizinischer Bedarf, da die bisher verfügbaren Therapieoptionen keine ausreichenden Ergebnisse zeigen. **R3487**, ein Nikotin-Alpha-7-Rezeptoragonist, wird zur Behandlung kognitiver Defizite bei Schizophrenie und Alzheimer-Krankheit entwickelt. Es wird erwartet, dass **R3487** im Vergleich zu den bisher verfügbaren Therapieoptionen erhebliche Verbesserungen hinsichtlich der Gedächtnisleistung und der Bewältigung der täglichen Aktivitäten bewirkt. Erste Ergebnisse einer Phase-II-Studie zur Wirkung von **R3487** auf kognitive Defizite im Zusammenhang mit Schizophrenie werden für Mitte 2009 erwartet. Der Start einer Phase-IIb-Studie mit Alzheimer-Patienten ist für Anfang 2009 geplant.

Produktionsinfrastruktur

Biotechnische Produktion | Mit Hilfe von Zellkulturen werden grosse Mengen gentechnisch hergestellter pharmazeutischer Wirkstoffe, wie monoklonale Antikörper und andere therapeutische Proteine, unter Einhaltung höchster Qualitätsanforderungen gewonnen. Der gesamte Produktionsprozess von der Zellanzucht über die Fermentation und Aufreinigung bis hin zur Abfüllung läuft unter genauestens kontrollierten Bedingungen ab. Alle Anlagen unterliegen

strengen behördlichen Inspektions- und Zulassungsvorschriften. Die Division Pharma betreibt derzeit weltweit sechs wichtige biotechnische Produktionsanlagen: zwei von Roche Pharma in Basel und Penzberg, drei von Genentech in South San Francisco, Vacaville und Oceanside, und eine von Chugai in Utsunomiya.

Die neu erbauten Biotechnologie-Anlagen von Roche in Penzberg (Deutschland) und Basel (Schweiz) sind jetzt voll einsatzfähig. Im Mai 2008, und damit nur knapp vier Jahre nach Baubeginn, erteilte die EU-Zulassungsbehörde EMEA (European Medicines Agency) die Genehmigung für die Herstellung von **Trastuzumab** (dem Wirkstoff von **Herceptin**) für den europäischen Markt am Standort Penzberg. Im Dezember beantragte Roche bei der EMEA die Genehmigung für die Herstellung von **Bevacizumab** (dem Wirkstoff von **Avastin**) in der neuen Anlage in Basel.

Die Roche-Gruppe erzielte 2008 weitere Fortschritte bei wichtigen Infrastrukturprojekten. Im Oktober wurde am Standort Basel mit dem Bau eines neuen Gebäudes für technische Forschung und Entwicklung begonnen. Am Roche-Standort in Kaiseraugst (Schweiz) sowie bei Genentech in Hillsboro (Oregon, USA) und bei Chugai in Utsunomiya (Japan) werden derzeit neue Anlagen für die sterile Befüllung von Ampullen installiert.

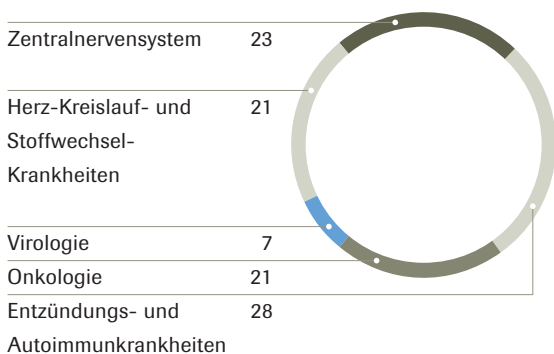
Roche Pharma setzte 2008 die Optimierung des weltweiten Produktionsnetzwerks fort. Im Berichtsjahr wurde beschlossen, die Produktion in Nutley (New Jersey, USA) im Jahr 2010 einzustellen und die chemische Produktion in Mannheim (Deutschland) in den kommenden drei Jahren auslaufen zu lassen. Die zurzeit an den beiden Standorten hergestellten Produkte werden auf andere Fabrikationsstätten verlagert. Die galenische Produktionsstätte **Cenexi** in Fontenay sous Bois (Frankreich) wurde verkauft. Zusätzlich zu diesen und weiteren Massnahmen zur Stärkung und Fokussierung der weltweiten Produktionskapazitäten setzte Roche die Optimierung des **Supply Chain Managements** fort, um die weltweite Bereitstellung innovativer Arzneimittel zu gewährleisten.

Pharma-Pipeline | *Die Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten der Division Pharma sind darauf ausgerichtet, klinisch differenzierte Arzneimittel zu entwickeln. 2008 hat die Division den Wert ihres Forschungs- und Entwicklungs-Portfolios weiter gesteigert. Zwölf Projekte wurden in die Phase III der Entwicklung überführt. Unter anderem begannen klinische Studien mit den neuartigen Substanzen Pertuzumab, Taspoglutid und Dalcetrapib.*

Forschungs- und Entwicklungs-Pipeline

Im Berichtsjahr hat die Division Pharma 11 wichtige neue Zulassungsanträge eingereicht und 13 wichtige Marktzulassungen erhalten. Anfang 2009 umfasste die Forschungs- und Entwicklungs-Pipeline der Division 120 klinische Projekte, darunter 62 neue pharmazeutische Wirkstoffe und 58 zusätzliche Indikationen. 40 neue Wirkstoffe befinden sich derzeit in Phase I, 16 in Phase II und 6 in Phase III der klinischen Prüfung oder wurden bereits zur Zulassung eingereicht.

Roche Pharma – 100 Forschungsprojekte in wichtigen therapeutischen Gebieten | Januar 2009



Bei Roche Pharma befinden sich derzeit 100 Projekte aus fünf therapeutischen Gebieten in der vorklinischen Forschung und 84 Projekte aus fünf Gebieten in der klinischen Entwicklung, darunter 5 in Phase 0 (Übergang Präklinik – klinische Entwicklung).

Im Jahr 2008 wurden 12 von Roche geführte Projekte eingestellt. 6 davon befanden sich in Phase I, 4 in Phase II und 2 in Phase III. Zwei der betroffenen Projekte wurden an den jeweiligen Partner zurückgegeben, zwei weitere sollen auslizensiert werden.

Eine quartalsweise aktualisierte Übersicht der Pharma-Pipeline findet sich unter www.roche.com/de/pipeline

Pharma-Partnerschaften

Lizenzvereinbarungen und zielgerichtete Übernahmen leisten einen wichtigen Beitrag zur Stärkung des Forschungs- und Entwicklungsportfolios von Roche und erweitern die technologischen Möglichkeiten des Unternehmens. Roche Pharma unterzeichnete 2008 insgesamt 57 neue Vereinbarungen, darunter 7 produktbezogene und 43 Forschungs- und Technologiepartnerschaften.

Im Mai übernahm Roche das britische Unternehmen Piramed Limited, dessen therapeutische Forschungsprogramme darauf abzielen, bei Krebs und Entzündungskrankheiten in den PI3-Kinase-Signalweg einzugreifen. Die Führungsposition auf dem Gebiet der Angiogenesehemmung hat Roche weiter ausgebaut, indem im Juni mit ThromboGenics und BioInvent eine Lizenzvereinbarung für das gemeinsam entwickelte Krebsmittel TB-403 (R7334) unterzeichnet wurde. Die Übernahme der Mirus Bio Corporation (jetzt Roche Madison Inc.) im Juli bringt Roche bei der Erforschung geeigneter Technologien zur therapeutischen Applikation von RNAi(Ribonukleinsäure-Interferenz)-Molekülen weiter voran.

Im September schloss Roche die Übernahme der ARIUS Research Inc. ab. Das Unternehmen hat eine patentrechtlich geschützte Plattform entwickelt, mit welcher Antikörper auf der Grundlage ihrer funktionellen Fähigkeit, Krankheiten zu beeinflussen, identifiziert und ausgewählt werden können. Nach Unterzeichnung einer Übernahmevereinbarung und dem erfolgreichen Abschluss eines öffentlichen Übernahmeangebots übernahm Roche im Januar 2009 das in den USA ansässige Unternehmen Memory Pharmaceuticals. Memory entwickelt innovative Arzneimittelkandidaten für die Behandlung von behindernden Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Alzheimer-Krankheit oder Schizophrenie. Die Nikotin-Alpha-7-Agonisten des Unternehmens, Wirkstoffkandidaten für die Behandlung der genannten Krankheiten, wurden bereits gemeinsam mit Roche entwickelt.

Pharma-Pipeline

Mehrwert schaffen, Wachstum sichern

Projekt-ID	Projekt-, Handelsname (Wirkstoff)	Pharmakologische Klasse	Indikation	Phase	Partner
Onkologie					
■ R105	MabThera/Rituxan (Rituximab)	monoklonaler Anti-CD20-Antikörper	chronische lymphatische Leukämie (Erstlinientherapie)	Z EU	Genentech und Biogen Idec
■ R105	MabThera/Rituxan (Rituximab)	monoklonaler Anti-CD20-Antikörper	chronische lymphatische Leukämie (Rezidivtherapie)	Z EU	Genentech und Biogen Idec
■ R340	Xeloda (Capecitabin)	Fluoropyrimidin	metastasierender Dickdarmkrebs (Erstlinientherapie) – Kombinationsbehandlung	M EU, Z USA	
■ R340	Xeloda (Capecitabin)	Fluoropyrimidin	metastasierender Dickdarmkrebs (Zweitlinientherapie) – Kombinationsbehandlung	M EU, Z USA	
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	Nierenzellkarzinom	M EU, Z USA	Genentech
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	metastasierender Brustkrebs (Erstlinientherapie) – Kombination mit Docetaxel	Z EU	Genentech
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	Glioblastom (Rezidivtherapie)	Z USA und EU	Genentech
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	nichtkleinzelliger Lungenkrebs, nach Behandlung von ZNS-Metastasen	II, Z EU	Genentech
■ R435 + ■ R597	Avastin+Herceptin (Bevacizumab+Trastuzumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper + monoklonaler Anti-HER2-Antikörper	metastasierender Brustkrebs, HER2-positiv (Erstlinientherapie)	III	Genentech
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	Eierstockkrebs (Erstlinientherapie)	III	Genentech
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	Prostatakrebs, Hormon-refraktär	III	Genentech
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	metastasierender Brustkrebs (Erstlinientherapie) – Kombination mit Standard-Chemotherapien	III	Genentech
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	metastasierender Magenkrebs	III	Genentech
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	Darmkrebs im Frühstadium (adjuvante Therapie)	III	Genentech
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	nichtkleinzelliger Lungenkrebs im Frühstadium (adjuvante Therapie)	III	Genentech
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	Brustkrebs im Frühstadium, HER2-negativ (adjuvante Therapie)	III	Genentech
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	Brustkrebs im Frühstadium, HER2-positiv (adjuvante Therapie)	III	Genentech
■ R435 + ■ R105	Avastin+MabThera/Rituxan (Bevacizumab+Rituximab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper + monoklonaler Anti-CD20-Antikörper	aggressives Non-Hodgkin-Lymphom	III	Genentech
■ R597	Herceptin (Trastuzumab)	monoklonaler Anti-HER2-Antikörper	Magenkrebs, HER2-positiv	III	
■ R105	MabThera/Rituxan (Rituximab)	monoklonaler Anti-CD20-Antikörper	indolentes Non-Hodgkin-Lymphom (Erstlinientherapie) – Erhaltungstherapie	III	Genentech und Biogen Idec
■ R1415	Tarceva (Erlotinib)	EGFR-Hemmer	nichtkleinzelliger Lungenkrebs (Erstlinientherapie) – Erhaltungstherapie	III	Genentech und OSI Pharmaceuticals
■ R1415	Tarceva (Erlotinib)	EGFR-Hemmer	Lungenkrebs im Frühstadium (adjuvante Therapie)	III	Genentech und OSI Pharmaceuticals
■ R435 + ■ R1415	Avastin+Tarceva (Bevacizumab+Erlotinib)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper + EGFR-Hemmer	nichtkleinzelliger Lungenkrebs (Erstlinientherapie) – Erhaltungstherapie	III	Genentech und OSI Pharmaceuticals
■ R340	Xeloda (Capecitabin)	Fluoropyrimidin	Brustkrebs im Frühstadium (adjuvante Therapie)	III	
■ R340	Xeloda (Capecitabin)	Fluoropyrimidin	Dickdarmkrebs im Frühstadium (adjuvante Therapie), Kombination mit Oxaliplatin	III	
■ R340	Xeloda (Capecitabin)	Fluoropyrimidin	Dickdarmkrebs im Frühstadium (adjuvante Therapie), Kombination mit Avastin	III	
■ R1273	(Pertuzumab)	HER2-Dimerisierungshemmer	metastasierender Brustkrebs, HER2-positiv (Erstlinientherapie)	III	Genentech
■ R1273	(Pertuzumab)	HER2-Dimerisierungshemmer	Brustkrebs, HER2-positiv (neoadjuvante Therapie)	II	Genentech
■ R1273	(Pertuzumab)	HER2-Dimerisierungshemmer	Eierstockkrebs	II	Genentech
■ R3502	Trastuzumab-DM1	monoklonaler Anti-HER2-Antikörper + Zytotoxin (Konjugat)	metastasierender Brustkrebs, HER2-positiv	II	Genentech
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	nichtkleinzelliger Lungenkrebs, Plattenepithelkarzinom	II	Genentech
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	Glioblastom (Erstlinientherapie)	II	Genentech
■ R1415 + ■ R435	Tarceva+Avastin (Erlotinib+Bevacizumab)	EGFR-Hemmer + monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	nichtkleinzelliger Lungenkrebs (Erstlinientherapie)	II	Genentech
■ R1507		monoklonaler Anti-IGF1R-Antikörper	Ewing-Knochensarkom	II	Genmab
■ R1507		monoklonaler Anti-IGF1R-Antikörper	metastasierender Brustkrebs	II	Genmab
■ R1507		monoklonaler Anti-IGF1R-Antikörper	nichtkleinzelliger Lungenkrebs	II	Genmab
■ R7159		monoklonaler Anti-CD20-Antikörper dritter Generation	Non-Hodgkin-Lymphom	II	GlycArt ¹ (GA101)

¹ GlycArt ist eine hundertprozentige Tochtergesellschaft von Roche.

Projekt-ID	Projekt-, Handelsname (Wirkstoff)	Pharmakologische Klasse	Indikation	Phase	Partner
R3616		Hedgehog-Signalweg-Hemmer	Krebs	II	Genentech
R4733			solide Tumoren	I	
R7204		B-Raf-Kinase-Hemmer	malignes Melanom	I	Plexxikon
R7112		MDM2-Antagonist	Krebs	I	
R7160			solide Tumoren	I	GlycArt ¹ (GA201)
R7167			solide Tumoren	I	Chugai
R7304			solide Tumoren	I	Chugai
R7347			solide Tumoren	I	Genentech
R7334		humanisierter monoklonaler Anti-PIGF-Antikörper	solide Tumoren	I	ThromboGenics/ BioInvent (TB403)
Entzündungs- und Autoimmunkrankheiten					
R1569	Actemra (Tocilizumab)	humanisierter monoklonaler Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper	rheumatoide Arthritis	Z USA, M Japan und EU	Chugai
R1569	Actemra (Tocilizumab)	humanisierter monoklonaler Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper	systemische juvenile idiopathische Arthritis	III, M Japan	Chugai
R105	MabThera/Rituxan (Rituximab)	monoklonaler Anti-CD20-Antikörper	rheumatoide Arthritis bei ungenügendem Ansprechen auf DMARDs	III, Z USA	Genentech und Biogen Idec
R1594	(Ocrelizumab)	humanisierter monoklonaler Anti-CD20-Antikörper	rheumatoide Arthritis	III	Genentech
R1594	(Ocrelizumab)	humanisierter monoklonaler Anti-CD20-Antikörper	Lupusnephritis	III	Genentech
R99	CellCept (Mycophenolatmofetil)	IMPDH-Hemmer	Pemphigus vulgaris	III	Aspreva
R667		Zellkern-Rezeptor-Agonist	Emphysem	II	
R3477		S1P1-Rezeptor-Agonist	Autoimmunerkrankungen	I	Actelion
R7103			chronisch obstruktive Lungenerkrankung	I	
R1671			Asthma	I	
R4930		humanisierter OX40L-Antikörper	Asthma	I	Genentech
Kardiovaskuläre und Stoffwechsel-Krankheiten					
R1583	(Taspoglutid)	GLP-1-Analogon	Typ-2-Diabetes	III	Ipsen (BIM51077)
R1658	(Dalcetrapib)	CETP-Hemmer	Dyslipidämie	III	Japan Tobacco (JTT-705)
R1439	(Aleglitazar)	dualer PPAR-Agonist	kardiovaskuläre Risikoreduktion	II	
R7201			Typ-2-Diabetes	I	Chugai
R1511		Glucokinase-Aktivator	Typ-2-Diabetes	I	
R7089			Typ-2-Diabetes	I	
R4929			Typ-2-Diabetes	I	
R7234			Typ-2-Diabetes	I	
R1512			periphere Gefäßerkrankungen	I	Genmab
R7232			Dyslipidämie	I	
R7376			polyzystische Nierenerkrankung	I	Plexxikon (PLX5568)
Virale und andere Infektions-Krankheiten					
R127	Valcyte (Valganciclovir)	Hemmer der CMV-Vermehrung	CMV-Therapie, Verlängerung der Therapie	III	
R3484		HPV16-Impfstoff	Vorstadium des Zervixkarzinoms	II	Transgene (TG4001)
R7128		Polymerasehemmer	Hepatitis C	I	Pharmasset
R7227		Proteasehemmer	Hepatitis C	I	InterMune (ITMN-191)
Zentrales Nervensystem					
R1594	(Ocrelizumab)	humanisierter monoklonaler Anti-CD20-Antikörper	schubförmig remittierende multiple Sklerose	II	Genentech
R1678		GlyT1-Hemmer	Schizophrenie	II	
R3487		Alpha7 Nikotinrezeptor-Agonist	Alzheimerkrankheit, Schizophrenie	II	Memory ² (MEM3454)
R1450		Anti-Amyloid β-Peptid-Antikörper	Alzheimerkrankheit	I	Morphosys
R1646			Schmerzen	I	
R4996		Alpha7 Nikotinrezeptor-Agonist	Alzheimerkrankheit	I	Memory ² (MEM63908)
R1578			Alzheimerkrankheit	I	
Option auf Produktrechte					
R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	gastrointestinaler Stromatumor	III	Genentech
R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	Rektalkrebs im Frühstadium (adjuvante Therapie)	III	Genentech
R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	metastasierender Brustkrebs (Zweitlinientherapie)	III	Genentech

Projekt-ID	Projekt-, Handelsname (Wirkstoff)	Pharmakologische Klasse	Indikation	Phase	Partner
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	metastasierender Brustkrebs, HER2-negativ, Kombination mit Hormontherapie	III	Genentech
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	Karzinoid (neuroendokriner Tumor)	III	Genentech
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	metastasierender Kopf- und Halskrebs	III	Genentech
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	Eierstockkrebs (Zweitlinientherapie)	III	Genentech
■ R105	MabThera/Rituxan (Rituximab)	monoklonaler Anti-CD20-Antikörper	Lupusnephritis	III	Genentech
■ R105	MabThera/Rituxan (Rituximab)	monoklonaler Anti-CD20-Antikörper	ANCA-assoziierte Vaskulitis	III	Genentech
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	multiples Myelom, rezidiv oder refraktär	II	Genentech
■ R435	Avastin (Bevacizumab)	monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper	kleinzelliges Lungenkarzinom, ausgebreitet	II	Genentech
■ Anti-CD40	(Dacetuzumab)	monoklonaler Anti-CD40-Antikörper	diffus grosszelliges B-Zellen-Lymphom	II	Genentech und Seattle Genetics
■	APO2L/TRAIL		Krebs	II	Genentech
■	Apomab		nichtkleinzelliger Lungenkrebs, Non-Hodgkin-Lymphom	II	Genentech
■	ARQ501		Krebs	II	ArQule
■ Anti-CD40	(Dacetuzumab)	monoklonaler Anti-CD40-Antikörper	diffus grosszelliges B-Zellen-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, multiples Myelom	I	Genentech und Seattle Genetics
■	Apomab		Darmkrebs	I	Genentech
■		MEK-Hemmer	Krebs	I	Genentech
■		IAP-Antagonist	Krebs	I	Genentech
■		Anti-CD20 monoklonaler Antikörper dritter Generation	hämatologische Krebserkrankungen	I	Genentech
■		Anti-cMet	Krebs	I	Genentech
■ PI3K Alpha TP300		PI3-Kinase-Hemmer	Krebs	I	Genentech
■ Anti-IL13		Anti-IL13	Darmkrebs	I	Chugai
■		Anti-IFN Alfa	Asthma	II	Genentech
■	VAP-1		systemischer Lupus erythematoses	I	Genentech
■ Anti-oxLDL		Anti-oxLDL	Entzündungserkrankungen	I	BioTie
■			Sekundärprävention von Herz-Kreislauf-Zwischenfällen	I	Genentech
■	NA808		Hepatitis C	I	Chugai
■ rhuMAb-Beta7		rhuMAb-Beta7	ulzeröse Kolitis	I	Genentech
■ Anti-CD4		Anti-CD4	rheumatoide Arthritis	I	Genentech
■ Anti-Abeta		Anti-Abeta	Alzheimerkrankheit	I	Genentech

Beteiligung durch Chugai

■ EPOCH	Epogin (Epoetin beta)		Anämie in Folge von Chemotherapie	III	
■ ED-71		aktiviertes Vitamin-D-Derivat	Osteoporose	III	
■ GM-611	(Mitemcinal-Fumarat)	Motilinagonist	Magenatonie, Reizdarm	II	

Beteiligung durch Genentech

■	Lucentis (Ranibizumab)	Anti-VEGF-Antikörperfragment	Makuladegeneration bei Diabetes	III	
■	Lucentis (Ranibizumab)	Anti-VEGF-Antikörperfragment	Okklusion der retinalen Vene	III	
■	TNKase (Tenecteplase)	Thrombolytikum	Katheterspülung	III	
■	Xolair (Omalizumab)	Anti-IgE-Antikörper	Asthma bei Kindern	Z USA	Novartis
■	Raptiva (Efalizumab)	humanisierter monoklonaler Anti-CD11a-Antikörper	Nierentransplantation	II	Merck Serono
■	ABT-869		solide Tumoren	II	Abbott
■	ABT-263		solide und hämatologische Tumoren	I	Abbott

Anfang 2009 umfasste die Forschungs- und Entwicklungs-Pipeline der Division 120 klinische Projekte, darunter 62 neue pharmazeutische Wirkstoffe und 58 zusätzliche Indikationen. 40 neue Wirkstoffe befinden sich derzeit in Phase I, 16 in Phase II und 6 in Phase III oder wurden bereits zur Zulassung eingereicht.

■	Therapeutisches Protein
■	Kleinmolekül
■	Peptid
■	Therapeutischer Impfstoff
■	Antikörperfragment

Erste Indikation	in Blau
Weitere Indikationen	in Schwarz
Stand	Januar 2009

Phase I	Erste Studien bei gesunden Freiwilligen und eventuell bei Patienten
Phase II	Wirksamkeits-, Verträglichkeits- und Dosisfindungsstudien bei Patienten
Phase III	Gross angelegte Studien mit Patienten zur statistischen Bestätigung der Sicherheit und Wirksamkeit
Z	Zulassungsantrag eingereicht
M	Marktzulassung erteilt