

Die forschende Pharmaindustrie in Europa halten

Innovative Medicines Initiative (IMI) verzahnt Hochschulen und Unternehmen in der präklinischen Forschung



Dr. Edmund Kostewicz prüft am Institut für Pharmazeutische Technologie die Freisetzung von Wirkstoffen aus Tabletten im Magen-Darm-Trakt.

keine Seltenheit, sondern eher die Regel. Die Forschung verschlingt auch immense Summen. Da ist es nur folgerichtig, dass Arzneimittelforscher dem Grundsatz folgen »If you have to fail, it's better to fail early!«

Gemeinsam stark!

Early, also im Bereich der präklinischen Forschung und insbesondere der Methodenentwicklung, setzten deshalb die IMI-Projekte an – damit ein Wirkstoff auf seinem Weg zum Medikament entweder früh ausgemustert wird oder seinen Weg erfolgreich fortsetzen kann. Erstmals arbeiten dabei konkurrierende europäische Unternehmen und Hochschulen gemeinsam daran, sichere und effektivere Arzneimittel schneller zu entwickeln. Im Schnitt sind jeweils 10 bis 15 Pharmaunternehmen sowie 10 bis 15 Partner aus Hochschulen und Forschungsinstituten, kleinen und mittleren Industrieunternehmen, Zulassungsbehörden und Patientenorganisationen an einem IMI-Projekt beteiligt.

»Unsere Gesellschaft kann sich das Aufsplitten in Hochschul- und Industrieforschung nicht leisten«, appelliert Geisslinger mit Blick auf alle Beteiligten. »Parallel-Forschung, also wenn 40 bis 50 Forschergruppen aus Industrie und Hochschule am selben Target forschen, um dann nach Jahren festzustellen, dass etwas nicht funktioniert, das können wir uns nicht leisten! Die Gesellschaft muss bei der Frage der Arzneimittelentwicklung näher zusammenrücken!« Da ist eine öffentlich-private Partnerschaft, wie sie bei IMI geschaffen wurde, extrem wichtig, führt sie doch zur Bildung herausragender Forschungsnetzwerke und erfolgreicher Kooperationsplattformen.

von **Beate Meichsner**

Wer den Begriff IMI das erste Mal hört, denkt vielleicht eher an ein Waschmittel, das immerhin 70 Jahre bis 1999 auf dem deutschen Markt war, als an ein funktionierendes Forschungsnetzwerk. Dabei hat die Innovative Medicines Initiative (IMI) in den gut drei Jahren ihres Bestehens einiges zustande gebracht – besser gesagt einige an einen gemeinsamen Tisch gebracht. Denn Hochschulen, Industrieunternehmen und die Europäische Union verfolgen große gemeinsame Ziele: Sie wollen erreichen, dass die forschende Pharmaindustrie in Europa bleibt – und damit auch die Arbeitsplätze bleiben. Und sie wollen dazu beitragen, bezahlbare Medikamente zu entwickeln und schneller in die Klinik zu bekommen. Forscher der Goethe-Universität sind ganz vorne mit dabei: National beim House of Pharma,

europäisch bei IMI und hoffentlich auch bei der Folgeinitiative Horizon 2014–2020.

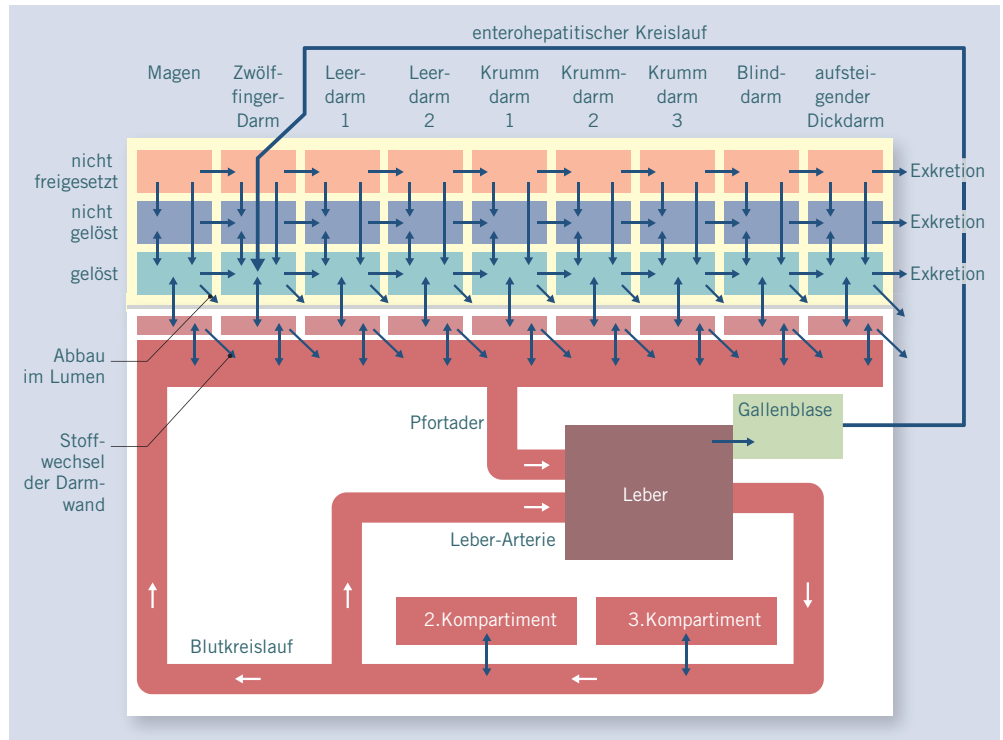
»Bei der Entwicklung von innovativen, aber bezahlbaren Arzneimitteln mitzuhelfen, ist auch Aufgabe der Hochschulen«, dieses pointierte Statement von Prof. Gerd Geisslinger, Direktor des Instituts für Klinische Pharmakologie und Mitglied im Scientific Committee von IMI, mag auf den ersten Blick ungewöhnlich sein. Normalerweise denkt man bei Arzneimittelentwicklung eher an forschende Pharmaunternehmen, an große Konzerne. Denn sie sind es, die meistens die innovativen Medikamente nach Jahren der Entwicklung auf den Markt bringen. Aber – Arzneimittelforschung ist immer seltener von Erfolg gekrönt. Sie wird nicht nur immer komplexer und zeitaufwendiger. 10 bis 15 Jahre Entwicklungszeit sind

Präkompetitive Forschung – für viele interessant

Logischerweise findet bei IMI präkompetitive Forschung statt –, etwas anderes anzunehmen, wäre mehr als blauäugig. Dass IMI-Projekte aber so gut funktionieren, hätte Geisslinger sich vor gut drei Jahren nicht vorstellen können. »Aber da wir uns strikt auf die präkompetitive Forschung beschränken, uns also um Fragestellungen und Probleme kümmern, die jeder hat, funktioniert es. Beispielsweise, wenn wir konkrete Modellsysteme für die Arzneimitteltestung entwickeln, die bereits mit 20 Probanden aussagekräftige Ergebnisse liefern, ist das für alle interessant. Und dieses Beispiel zeigt auch, wie wichtig es ist, frühzeitig die Zulassungsbehörden mit einzubinden – denn die müssen letztendlich solche neuartigen Modelle akzeptieren.«

Chronische Schmerzen besser verstehen

Bereits vor seiner Mitgliedschaft im IMI-Scientific-Committee war der Frankfurter Klinische Pharmakologe an einem der mittlerweile 37 IMI-Projekte beteiligt – an EuroPain. In einem hochkompetitiven Wettbewerb konnte sich seine Arbeitsgruppe in einem europäischen Netzwerk 2009 gegen 27 andere durchsetzen, nicht zuletzt, weil sie sich bereits im Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz erfolgreich positioniert



Prof. Jennifer Dressman und ihre Mitarbeiter wollen im Rahmen des IMI-Projekts OrBiTo bestehende PB-PK-Modelle (physiologically based pharmacokinetic-models) verbessern oder neue Modelle entwickeln, die alle Aspekte der Arzneimittelwirkung berücksichtigen – solche, die durch den Arzneistoff selbst hervorgerufen werden, Aspekte, die auf der Darreichungsform basieren sowie physiologische Aspekte. Ein Beispiel ist das PBPK-Modell des Software-Unternehmens GastroPlus, das ebenfalls bei OrBiTo mitwirkt.

hatte und nun dieses nationale Netzwerk bei IMI einbringen konnte. Bei dem vom Londoner King's College koordinierten Projekt geht es darum, die Entstehung chronischer Schmerzen besser zu verstehen, um darauf aufbauend effektivere Arzneimittel zu entwickeln. So haben die EuroPain-For-

scher Ähnlichkeiten entdeckt zwischen der Schmerzentstehung durch Chemotherapie und dem »Kälte-Schmerz«, der durch konzentriertes Menthol hervorgerufen wird. Zudem konnten sie ein Molekül identifizieren, das für die Schmerzen bei Sonnenbrand verantwortlich ist.



Wie Proben entnommen und für die Analyse vorbereitet werden, zeigt Prof. Jennifer Dressman. Im Rahmen des IMI-Projektes werden Tests entwickelt, die für den Freisetzungsmechanismus eines Medikaments im Magen-Darm-System maßgeschneidert sind.



Darauf aufbauend erhoffen sie sich nun Fortschritte bei der Arzneimittelentwicklung zur Behandlung anderer inflammatorischer Krankheiten wie Arthritis. »EuroPain ist für uns hier in Frankfurt ein wichtiges Projekt, auch wenn man mit dem Fördervolumen von circa 450 000 Euro für fünf Jahre keine Berge versetzen kann. Schließlich werden die circa 9 Millionen Euro EU-Geld von EuroPain auf viele Gruppen verteilt«, betont Geisslinger. »Aber mit unserer Beteiligung positionieren wir uns verstärkt auf europäischer Ebene als innovativer Cluster in Sachen Arzneimittelentwicklung.«

Bei IMI redet die Wissenschaft mit – an entscheidender Stelle, im Scientific Committee. Erst wenn prä-kompetitive Engpässe, die die europäische Pharmaindustrie identifiziert hat, durch dieses Komitee bestätigt sind, erfolgt eine Ausschreibung für interessierte Gruppen. Und erst danach kommt die Industrie ins Spiel, die sich dann an einem solchen Projekt beteiligen kann. »Auf diese Weise ist sichergestellt, dass gute Industriekontakte seitens der Hochschulen keinen Einfluss auf die Auswahl der Projekte haben«, bemerkt Geisslinger kritisch.

Wissenslücken schließen!

Neben EuroPain gibt es seit Kurzem ein zweites IMI-Projekt mit Beteiligung Frankfurter Wissenschaftler: OrBiTo steht für »Oral Biopharmaceutics Tools« und startete am 1. Oktober 2012 mit einem

Alle Prüfmedien für die Freigabe-Tests werden exakt vorbereitet, denn nur so können aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden.

Gesamtbudget von 24,4 Millionen Euro für fünf Jahre. Ziel ist es, mithilfe biopharmazeutischer Werkzeuge die Entwicklung neuer Wirkstoffe zu optimieren und zu beschleunigen. Die Professorin für pharmazeutische Technologie,

Prof. Jennifer Dressman, konnte sich gegen starke europäische Konkurrenz durchsetzen und ist an drei der vier »working groups« des von der Universität Uppsala koordinierten Projekts beteiligt. »Wir bekommen über 600 000 Euro für die nächsten fünf Jahre. Das ist gut – wenn auch nicht bombastisch«, vermerkt sie augenzwinkernd, »es erleichtert es mir aber, meine Lieblingsforschung, die ich ohnehin



House of Pharma Frankfurt

Das House of Pharma will die Region Frankfurt/Rhein-Main als Schwerpunkt- und Kompetenzcluster und als Inkubator der Arzneimittelforschung in Deutschland ausbauen. Es fördert die Entwicklung, Integration und Anwendung von Wissen in der biomedizinischen Forschung und koordiniert die gemeinsamen Bemühungen von Wirtschaft und Wissenschaft. Dafür führt es die Interessenvertreter und Experten des in Deutschland einmaligen Pharma-Clusters Rhein-Main unter einem Dach zusammen:

- Eine wichtige Säule des House of Pharma ist die zurzeit aus 15 Wissenschaftlern bestehende Fraunhofer-Projektgruppe für Translationale Medizin und Pharmakologie im Rahmen des LOEWE-Schwerpunkts »Anwendungsorientierte Arzneimittelforschung«. Die Frankfurter Fraunhofer-Projektgruppe des in Aachen ansässigen Fraunhofer-Instituts für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie wird durch

das Land Hessen bis 2014 mit circa acht Millionen Euro gefördert. 2014 soll die Projektgruppe im Rahmen eines neuen LOEWE-Zentrums für Systemmedizin in ein eigenständiges Fraunhofer-Institut überführt werden.

- Zentren, Institute, Kliniken und Forschungsverbände der Goethe-Universität
- Nachfrageorientierte Ausbildungsprogramme wie das Promotionskolleg »Translational Research Innovation Pharma – TRIP«. Dieses Anfang 2012 gestartete innovative und praxisorientierte Programm wird von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung mit insgesamt 2,9 Millionen Euro über drei Jahre finanziert und ist für 25 Doktoranden vorgesehen, die in vier Plattformen organisiert sind.
- Außeruniversitäre Partner (Unternehmen, Verbände, Netzwerke)
- Patientenorganisationen
- Zulassungsbehörden
- Politische Entscheidungsträger

vorhatte, umzusetzen«. Die gebürtige Australierin, die seit 1994 in Frankfurt lehrt, will Modelle entwickeln, mit denen sich aufgrund einzelner biopharmazeutischer Daten aus *In-vitro*-Versuchen treffsicher voraussagen lässt, wie sich Arzneistoffe beziehungsweise Arzneistoffformen bei oraler Aufnahme *in vivo* verhalten. »Wenn uns das gelingt, können gewisse pharmakokinetische und klinische Studien gestrafft werden oder sogar ganz wegfallen«, erzählt sie begeistert. »Das ist beispielsweise sehr wichtig bei seltenen Erkrankungen, denn da stehen oft nicht genügend Patienten zur Verfügung, um eine klassische Bioäquivalenzstudie durchzuführen.« Dressman will ihre, wie sie es nennt, »*In-vitro-in-silico-in-vivo*-Modelle« für den Menschen, aber auch für Tiermodelle wie Hund, Minischwein und Ratte entwickeln, um auch die Anzahl von Tierversuchen bei der Entwicklung neuer Arzneimittel zu reduzieren.

»Gerade bei der oralen Aufnahme von Medikamenten gibt es viele Wissenslücken«, erklärt Dressman. »Wir wissen beispielsweise sehr gut, was im Magen und oberen Teil des Dünndarms passiert. Aber bei der Aufnahme von Wirkstoffen im unteren Dünndarm und im Dickdarm ist es schon schwieriger. Und wenn es beispielsweise um die erwünschte Freisetzung eines Wirkstoffs im Ileum, dem hinteren Teil des Dünndarms, geht, wissen wir sehr wenig über die physiologischen Bedingungen.« Deshalb sollen bei OrBiTo auch diejenigen Parameter ermittelt werden, die eine schnelle Aussage darüber zulassen, ob ein Wirkstoff überhaupt oral verabreicht werden kann, beziehungsweise wie man ihn verändern oder »verpacken« muss, damit das gelingt. Da geht es beispielsweise um Parameter wie vorhandenes Volumen, pH-Wert, Pufferkapazität und Ionenstärke verschiedener Verdauungsflüssigkeiten.

Auch die Frage der biorelevanten Löslichkeit ist im Fokus der Forscher. Sie hängt unter anderem von der Konzentration an Gallensalzen ab, die wiederum von Patient zu Patient variiert. Oder es geht darum, die Freisetzung zu optimieren, also die Frage zu klären: Wo wird wann und wie der Arzneistoff freigesetzt und wie

Innovative Medicines Initiative (IMI)

IMI wurde 2008 gemeinsam von der Europäischen Kommission und dem europäischen Pharmaverband (EFPIA, European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) ins Leben gerufen, um durch prä-kompetitive Zusammenarbeit von Pharmaindustrie, akademischer Forschung, Kliniken, Zulassungsbehörden und Patientenorganisationen die Erforschung und Entwicklung neuer und besserer Medikamente in Europa zu beschleunigen. IMI ist ein neuer Weg, um auf europäischer Ebene »Public Private Partnership (PPP)«-Projekte ins Leben zu rufen.

Das Ziel von IMI ist einerseits, die Wettbewerbsfähigkeit Europas im Bereich der biomedizinischen Innovation zu steigern. Andererseits will IMI neues Wissen, neue Hilfsmittel und Verfahren generieren, um die Engpässe bei der Arzneimittelentwicklung zu überwinden und

somit zu einer schnelleren und effizienteren Entwicklung neuer Therapien zu gelangen.

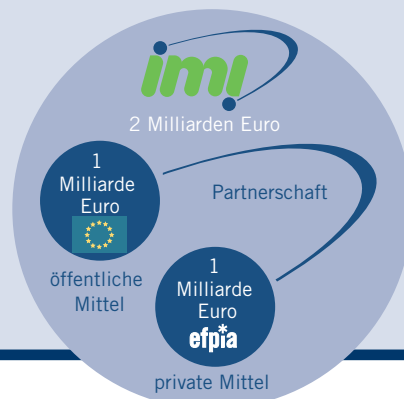
Diese Ziele sollen erreicht werden durch die Entwicklung von Methoden und Technologien, die die Sicherheit und Wirksamkeit neuer Wirkstoffe besser vorhersagen, durch Wissensmanagement sowie durch Aus- und Weiterbildung.

Im Zeitraum 2008 bis 2017 werden zwei Milliarden Euro investiert, wobei eine Milliarde von der EU-Kommission aufgebracht wird und die biopharmazeutische Industrie den gleichen Betrag als sogenannte »in-kind contribution« bereitstellt. Die Fördergelder gehen ausschließlich an Forschungsinstitute, kleine und mittelständische Unternehmen, Patientenorganisationen und Zulassungsbehörden.

Die Goethe-Universität ist an den Projekten EuroPain (seit 2009) und OrBiTo (seit 2012) beteiligt.

Insgesamt sind derzeit (Oktober 2012) 37 Projekte mit 517 akademisch-wissenschaftlichen Teams, 347 EFPIA-Teams, 91 Teams von kleinen und mittleren Unternehmen sowie sieben Teams von Zulassungsbehörden beteiligt – insgesamt sind etwa 3500 Wissenschaftler bei IMI aktiv. IMI hat bisher bereits zu 220 Publikationen geführt.

<http://www.imi.europa.eu/>



kann dies optimiert werden? »So etwas ist natürlich abhängig von der Struktur des Arzneistoffs und der Zusammensetzung der Arzneiform, aber auch zum Beispiel vom Zustand des Darms, von seiner Motorik. Es gibt eher stille Phasen, aber auch »housekeeper waves«, bei denen der obere Verdauungstrakt quasi durchgeputzt wird. Auch das hat natürlich entscheidenden Einfluss auf die Arzneistoffmengen, die resorbiert werden können«, erklärt Dressman. »Wir führen derartige Versuche an Substanzen durch, die wir von europäischen Pharma-Unternehmen bekommen. Natürlich sind das keine nagelneuen Wirkstoffkandidaten. Wir arbeiten ja prä-kompetitiv.«

Blickrichtung: Horizon 2014 – 2020

Prä-kompetitiv denkt man auch beim Frankfurter House of Pharma. Dieses zurzeit noch virtuelle

Konstrukt ist ein weiterer Baustein auf dem Weg zum Frankfurter Denker-Cluster in Sachen Arzneimittelforschung. »Vor zehn Jahren sind wir mit ZAFES gestartet«, resümiert Geisslinger, »seitdem sind wir konsequent Schritt für Schritt weitergegangen. Jetzt bündeln wir im House of Pharma die Expertise von Akademia, Fraunhofer-Gesellschaft, Industrie, Patienten und Politik. Es ist fast so etwas wie ein nationales IMI – nur dass wir keine Gelder zum Verteilen haben und – noch – kein Haus aus Stein.« Und mit Blick auf die Weiterentwicklung der Arzneimittelforschung in Frankfurt ist sich Geisslinger sicher: »Bei der Fortführung der IMI-Idee im EU-Programm Horizon 2014 – 2020, das mit 90 Milliarden Euro EU-Mitteln für Biomedizinische Forschung ausgestattet ist, wollen wir ganz vorne mit dabei sein. Schließlich haben wir bereits exzellente Vorarbeiten!« ♦