

Transkript zu Folge 1 von „Charles² – Pharma Insights“, einem Podcast von Pfizer Deutschland

Titel der Folge: Wie neue Wirkstoffe entdeckt werden

Anmoderation: Arzneimittel und Impfstoffe, wir alle brauchen sie, um gesund zu bleiben oder wenn wir krank sind. Doch wie werden neue Wirkstoffe entdeckt? Woher wissen Entwickler, wo sie ansetzen müssen? Und welche Rolle spielen dabei Kooperationen – beispielsweise die zwischen Pfizer und BioNTech? Wie ein Wirkstoff entdeckt wird, erfahren Sie in dieser Folge von „Charles² – Pharma Insights“, einem Podcast von Pfizer Deutschland. Hierzu spreche ich mit Kollegen, die an der Wirkstoff- und Medikamentenentwicklung persönlich beteiligt sind. Ich selbst bin Kommunikationsmanagerin bei Pfizer und heiße Anke Kugelstadt.

Moderation: Der Immunologe und Zellbiologe Dr. Uwe Schönbeck lebt seit 1998 in den USA und seit 2008 in New York. Dort ist er bei Pfizer im obersten Leitungsgremium für Forschung und Entwicklung tätig. Er erläutert, wie wichtig die Grundlagenforschung ist.

U. Schönbeck: Grundlagenforschung ist die Basis für alle neuen Therapien. Wie das Wort an sich schon vermuten lässt, geht es wirklich darum, die grundlegenden biologischen Mechanismen zu erkennen und zu verstehen, die gewissen Erkrankungen unterliegen. Das bedeutet nicht, dass alles, was in der Grundlagenforschung gemacht wird, auch letztendlich umgewandelt werden kann in angewandte Therapieforschung und Medikamente. Aber es bedeutet, dass Sie wirklich ein grundlegendes Verständnis dafür haben, wie die Biologie innerhalb einer Zelle, innerhalb eines Organs, innerhalb des Menschen zu einer Erkrankung führt.

Moderation: Grundlagenforschung ist also notwendig, um die Biologie und die Mechanismen, denen Erkrankungen unterliegen, zu verstehen, sagt Uwe Schönbeck. Und er erklärt, wie es dann weiter geht:

U. Schönbeck: Wenn Sie die Mechanismen haben, wissen sie auch ungefähr welche Zielstrukturen oder Targets beteiligt sind. Und dann muss man von dieser Kette an Zielstrukturen, die zur Erkrankung führt oder auch die eine Erkrankung behandeln können, muss man dann festlegen, welche dieser Zielstrukturen ist am besten geeignet, um wirklich ein Medikament werden zu können.

Moderation: Als Targets bezeichnet man jene Moleküle, an die ein Wirkstoff binden kann.

U. Schönbeck: Wenn man sich dann entschieden hat, welche Zielstruktur – oder manchmal nimmt man auch mehrere Zielstrukturen in Angriff – man verfolgen möchte, dann geht es darum, dass man gucken muss, kann man das mit einem Antikörper behandeln, kann man das mit einem neuen chemischen Molekül behandeln, das dann letztendlich eine Pille wird. Oder ist es nur dafür geeignet, wenn man mehr innovative Therapieansätze nimmt, wie zum Beispiel Gentherapie oder RNA-basierende Therapie.

Moderation: Kennt man die Zielstruktur und will an dieser zum Beispiel mit einem chemischen Wirkstoff ansetzen, nutzt man riesige Substanz-Bibliotheken, um passende Kandidaten zu ermitteln. Ergänzend kommen heutzutage auch bioinformatische Modelle zum Einsatz.

U. Schönbeck: Historisch war es so, dass diese Bibliotheken an chemischen Molekülen die einzige Methode waren, mit der man neue Zielstrukturen verfolgen konnte. Diese Bibliotheken, wie man sich vorstellen kann, sind natürlich vergrößert, vergrößert und vergrößert worden über die Jahrzehnte, sodass man mehrere 100 Millionen verschiedene Moleküle vorliegen hat. Es ist auch nach wie vor eine der Hauptmethoden, mit der man Zielstrukturen verfolgt. Es gibt inzwischen aber auch einige

zusätzliche Methoden, die sehr erfolgreich waren, wo man zum Beispiel Bioinformatik anwendet. Das ist mehr eine virtuelle Form des sogenannten Screenings, wo man guckt, welche Moleküle gegen die Zielstruktur effektiv sein könnten. Und dafür braucht man nicht das Experiment selber im Labor laufen zu lassen, was man, wie man sich vorstellen kann, wenn man Zehn- und Hunderte von Millionen verschiedene Moleküle durchtesten muss für nur eine Zielstruktur, das dauert sehr lange. Bioinformatik erlaubt es virtuell und erlaubt es in einem viel kürzeren Zeitraum. Letztendlich muss man aber dann doch in die Bibliothek gehen und sich die Moleküle rausholen, die die Bioinformatik vorgeschlagen hat, die am effektivsten sein werden. Weil, letztendlich müssen sie ja diese Moleküle testen im Labor, in Tieren und dann in Patienten.

Moderation: Doch um welche Krankheitsgebiete geht es bei der Entwicklung neuer Therapien überhaupt? Was im Fokus der Forschung steht, wird durch verschiedene Aspekte beeinflusst, erläutert Dr. Daniel Kalanovic. Er ist Arzt und als medizinischer Direktor und Geschäftsführer bei Pfizer in Deutschland am Standort Berlin tätig.

D. Kalanovic: Die großen Forschungsgebiete, die werden natürlich einerseits vorgegeben dazu, worunter die Menschen am meisten leiden, wo wir als Menschheit noch am wenigsten tun können mit Medikamenten, mit anderen Therapien. Das ist natürlich im Fokus aller Forscher. Und das Zweite ist natürlich: Was können wir? Wo sind unsere Kompetenzen? Wo sind wir besonders gut drin? Welche Plattformen haben wir? Wo können wir uns vorstellen einen Beitrag zu leisten? Das bestimmt sozusagen ganz am Anfang die Gebiete, in denen wir Lösungsansätze ausprobieren.

Moderation: Mit Plattformen meint Daniel Kalanovic zum einen die klassischen chemischen Wirkstoffe, mit deren Entwicklung besonders viel Erfahrung besteht – aber auch andere Ansätze, wie er weiter ausführt.

D. Kalanovic: Dann gibt es biologische Wirkstoffe, dann gibt es Antikörper, an denen wir forschen können. Es gibt genetisch zugeschnittene Wirkstoffe, es gibt zellbasierte Therapien, an denen wir forschen. Und das alles verfolgen wir teilweise auch parallel. Das heißt, man kann sich ja auch eine Erkrankung vornehmen und sagen: Wir versuchen hier mit verschiedenen Wirkprinzipien dieses Problem anzugehen.

Moderation: Auch er stellt heraus, dass man – egal mit welchem Wirkprinzip – nur da ansetzen kann, wo Zusammenhänge sehr gut verstanden sind.

D. Kalanovic: Die Angriffspunkte werden vorgegeben letztlich durch die Biologie, durch die Pathophysiologie, wie man das so nennt. Das können sein, wie Zellen miteinander kommunizieren, das heißt, man schaut sich die Botenstoffe an, wie sich Zellen reproduzieren, das heißt, wir können Medikamente entwickeln, die den Zellzyklus beeinflussen. Dann kann man sich anschauen, wie Enzyme zum Beispiel hergestellt werden und das versuchen zu beeinflussen – also da gibt es verschiedene Wege und Plattformen. Und weitere Auswahlkriterien sind natürlich auch, wie reif eine bestimmte Technologie oder ein Wirkprinzip ist, wie weit die wissenschaftliche Diskussion gediehen ist. Oft werden ja solche Wirkprinzipien von mehreren Forschungsgruppen gleichzeitig beforscht, von akademischen Forschungsgruppen, von privaten Forschungsunternehmen wie wir. Und man tauscht sich ja auch aus auf Kongressen, durch Publikationen. Und irgendwann ist einfach die Zeit reif für ein bestimmtes Wirkprinzip. Und das probiert man dann aus.

Moderation: Auch wenn es ans Ausprobieren von Wirkprinzipien geht, können bioinformatische Modelle helfen.

D. Kalanovic: Natürlich gibt es erst mal theoretische Erwägungen, die man sozusagen am Computer simulieren kann. Dann sind bestimmte Versuche auch an Kleintieren unerlässlich, bevor man dann in frühe Versuche geht, in Phase-I-Studien bei Menschen, bei Freiwilligen. Dann, wenn sich das als

erfolgreich erwiesen hat, kommt man dann sozusagen dem Anwendungsgebiet immer näher und arbeitet sich so von Phase zu Phase mit einem bestimmten Wirkprinzip immer weiter.

Moderation: Warum es trotz all des technischen Fortschritts noch nicht ohne Tierversuche geht, erklärt Daniel Kalanovic mit Sicherheitsaspekten für den Menschen und auch entsprechenden gesetzlichen Vorgaben.

D. Kalanovic: Ja, ohne Tierversuche geht es leider nicht komplett. Das hat einerseits Gründe, die liegen in der Komplexität biologischer Prozesse: Wir können nicht alles vorhersagen, wir müssen einige Aspekte vorher im Kleintier zum Beispiel getestet haben. Das ist auch gesetzlich vorgeschrieben, das gehört auch dazu, wenn Sie ein Medikament zulassen wollen. Aber, was man auch sagen muss, ist, dass hier versucht wird, immer weniger darauf zurückzugreifen, immer mehr zu simulieren – künstliche Intelligenz spielt da eine Rolle. Und da laufen auch entsprechende Entwicklungen, sodass wir hoffentlich in Zukunft das auf das Mindestmaß beschränken können.

Moderation: Man weiß über eine neue Substanz also schon sehr viel aus Simulationen, aus Versuchen an Zellen und auch an Tieren, bevor sie erstmals einem Menschen verabreicht wird. Doch bedeutet auch der erste Einsatz bei einem Menschen noch lange nicht, dass aus einem vielversprechenden Wirkstoffkandidaten einmal ein Medikament wird. Als Grund hierfür nennt Uwe Schönbeck die Komplexität unseres Körpers.

U. Schönbeck: Wenn es um Biologie geht, wenn es um fundamentale Mechanismen geht im menschlichen Leben, die sind etwas komplexer als ein Microchip zu designen. Und sind etwas komplexer zu verstehen, wie die Netzwerke zusammenhängen. Von daher ist es natürlich dann auch eine extreme Verantwortlichkeit, wenn sie versuchen, mit diesen biologischen Mechanismen zu spielen. Sie hoffen zwar immer, dass Sie das Verändern in eine Richtung, die für den Patienten von Vorteil sein wird und auch für die Patienten sicher sein wird, aber Sie haben niemals die Garantie. Sie müssen jederzeit immer gucken, ist mein Medikament sicher, ist da irgendein erhöhtes Risiko für die Patienten, das vorliegt.

Moderation: Anders als bei zum Beispiel technologischen Innovationen, dauert es deshalb auch wesentlich länger, bis aus einer Idee ein Medikament werden kann.

U. Schönbeck: Es sind 10 bis 15 Jahre im Schnitt, die wir brauchen, um die Idee wirklich in ein sicheres Produkt umsetzen zu können. Und die Wahrscheinlichkeit, dass Sie das machen, ist weniger als 1 zu 10.000. Weil einfach von den ganzen Molekülen, die sie am Anfang testen, nur 1 von 10.000, 1 von 20.000, 1 von 50.000 Molekülen es wirklich schafft als Medikament auf den Markt zu kommen letztendlich.

Moderation: Weil die Medikamentenforschung so komplex ist, sind Netzwerke und Partnerschaften ein Schlüssel zum Erfolg. Es braucht die richtige Mischung zwischen unternehmensinterner Forschung und externen Partnerschaften, erläutert Uwe Schönbeck, der bei Pfizer auch dafür verantwortlich ist, die besten Kooperationsmöglichkeiten zu finden.

U. Schönbeck: Die Innovation, die stattfindet, findet zum Teil in Pfizer-Laboren statt, aber zum großen Teil natürlich auch außerhalb Pfizer-Laboren statt, in dem Rest der Welt. Und um wirklich wettbewerbsfähig zu bleiben, müssen wir sicherstellen, dass wir die neuesten wissenschaftlichen Durchbrüche erkennen und auch Zugang zu haben. Und der Zugang zu diesen wissenschaftlichen Durchbrüchen kommt oftmals durch externe Partnerschaften zustande.

Moderation: Aber warum gehen wiederum externe Forscher Partnerschaften mit pharmazeutischen Herstellern ein?

U. Schönbeck: Typischerweise sind die externen Forscher besonders in der Akademie, aber auch in der Biotechnologie oftmals in der Lage gute Grundlagenforschung zu machen und zum Teil auch gute Anwendung von der Grundlagenforschung in Richtung Medikamente zu beginnen. Wenn es dann aber zu größeren klinischen Studien kommt, wenn es zu größeren Herstellungen von einer Substanz kommt, wenn es zu dem richtigen Testen einer Substanz kommt, ist es oftmals schwierig für die akademischen Wissenschaftler oder auch die kleineren Biotechnologiefirmen die Methoden, die Mittel zu haben, um das machen zu können. Also von daher ist eine Pharmafirma wie Pfizer natürlich von großem Interesse, weil wir extreme Herstellungskapazitäten haben, wir haben extreme Erfahrung mit klinischen Studien. Aber wir haben auch eine ganze Menge wissenschaftliche Methoden und wissenschaftliche Erkenntnisse, die einem externen Partner helfen können, die Idee, die sie haben, in ein Medikament umzuwandeln. Und ich denke mal, die Partnerschaft an sich ist dann ideal, wenn man zusammen etwas machen kann, was keiner von uns hätte alleine schaffen können.

Moderation: Die passenden Partner zu finden, klingt allerdings einfacher als es oft ist. Denn wenn es zum Beispiel um neue Technologien oder sehr frühe Forschungsergebnisse geht, sind kaum Informationen öffentlich verfügbar. Hier sind Erfahrung und auch Spürsinn gefragt.

U. Schönbeck: Für solche Sachen brauchen Sie schon ein bisschen Detektivarbeit, um herauszufinden, wo sind die besten Partner für die Bedürfnisse, die Sie haben in der Firma. Und die besten Partner können überall in der Welt vorliegen, das kann in USA sein, das kann aber auch in Europa sein, das kann auch in Asien sein. Von daher muss man schon ein globales Netzwerk haben, das man nutzen kann, um diese neusten Erkenntnisse zu identifizieren und dann versuchen, durch Partnerschaften mit Pfizer in Verbindung zu bringen. Dafür haben wir eine Gruppe in unserer Abteilung, die ausschließlich dafür zuständig ist, nach neuen Durchbrüchen zu gucken und diese ausfindig zu machen, diese zu untersuchen, um festzustellen, ist es von der Wissenschaft her wirklich qualitativ das, was wir brauchen? Ist es von der Wissenschaft her auch das, was am meisten Sinn für uns macht und ist der Partner derjenige, der für uns der richtige Fit ist, um eine Partnerschaft einzugehen?

Moderation: Wie eine solche Partnerschaft aussehen kann, hat sich in den letzten Jahren übrigens stark verändert.

U. Schönbeck: Ich würde mal sagen, 10, 15 Jahre zurück war es so, dass die Pharmafirmen im Grunde nur ein Partnerschaftsmodell hatten und das war, dass man die Rechte im Austausch für Geld erhalten hat. Heutzutage wäre das keinesfalls kompetitiv, wäre es keinesfalls wettbewerbsfähig mit dem. Aber was man auch festgestellt hat, ist, dass es viel besser ist, wenn man mit dem Partner direkt zusammenarbeiten kann. Als gleichberechtigte Partner zusammenarbeitet, um die Erkenntnisse, die Einsichten, die der Partner hat, aber auch die Fähigkeiten, die Pfizer zur Partnerschaft bringt, maximal ausnutzen zu können. Von daher haben wir eigentlich eine ganze Menge verschiedener Partnerschaftsmodelle, die wir anbieten. Das geht von der einfachen Lizenz, die man nehmen kann, wie früher auch, bis hin zu Forschungskollaborationen, indem wir Hand in Hand mit dem Partner zusammenarbeiten, bis hin zu der Gründung von neuen Firmen, die wir oftmals auch in Angriff nehmen, zusammen mit dem Partner. Und dann zusammen mit der neuen Firma dann arbeiten, um das Produkt voran zu bringen. Von daher würde ich sagen, die Anzahl der Partnerschaftsmodelle hat sich von im Grunde genommen einem Modell auf vielleicht zehn verschiedene Modelle erhöht. Es hängt wirklich davon ab, was der Partner möchte und was für Pfizer am meisten Sinn macht. Die zwei Sachen müssen zusammengebracht werden und dann kann man immer ein Partnerschaftsmodell finden, das beiden Parteien gerecht wird.

Moderation: Ein besonders auf enge Zusammenarbeit setzender Ansatz sind die Zentren für therapeutische Innovationen. Das ist ein innovatives Partnerschaftsmodell mit akademischen Wissenschaftlern aus führenden Institutionen, Universitäten und Kliniken.

U. Schönbeck: Das wird gemacht, indem man Hand in Hand zusammen im Labor arbeitet mit den akademischen Wissenschaftlern und den Pfizer-Wissenschaftlern. Und zusammen wirklich die Experimente durchführt und zusammen auch die Experimente plant und zusammen auch die Projekte in die Klinik dann bringt, wo sie dann in Menschen getestet werden können. Das Modell an sich hat sich als recht erfolgreich herausgestellt. Und wir haben natürlich auch von den ersten Anfängen wirklich angefangen, um Labor zu etablieren, neue Projekte zu integrieren. Und wir sind inzwischen soweit, dass wir 7 Projekte in die Klinik gebracht haben, von denen mehrere Projekte bereits vielversprechende klinische Daten in Patienten gezeigt haben.

Moderation: Eine Kooperation hat weit über die Branche hinaus Aufmerksamkeit erweckt: die Zusammenarbeit zwischen der deutschen BioNTech und Pfizer zur Entwicklung eines Impfstoffs gegen das Virus SARS-CoV2. Uwe Schönbeck erläutert, wie es so schnell zu dieser Partnerschaft kommen konnte.

U. Schönbeck: 2018 haben wir die Partnerschaft mit BioNTech für die Grippeimpfung geschlossen. Und als dann in früh 2020 die COVID-19-Infektionsraten wirklich hoch gingen und es war klar, dass wir in Richtung einer Pandemie uns bewegen, war es dann möglich, dass man relativ schnell die Partnerschaft auf die Corona-Virus-Richtung ausweiten konnte. Beide Partner kannten sich, wir hatten eine gute Partnerschaft über die letzten Jahre bereits unterhalten. Und wir waren beide extrem daran interessiert, ein Medikament oder einen Impfstoff für die Corona-Pandemie zu finden. Insofern war es dann auch möglich für uns, dass wir Sachen parallel machen konnten, was normalerweise immer sequenziell stattfinden würde.

Moderation: Das Beispiel der Zusammenarbeit zwischen BioNTech und Pfizer zeigt auf, wie sich die Expertise beider Partner gegenseitig ergänzen kann.

U. Schönbeck: Ja, ich würde mal sagen, es ist ein gutes Beispiel für beide Partner, wirklich gleichberechtigt in der Beziehung zu sein. Und beide Partner auch wichtige Beiträge zu dem Produkt zu leisten. BioNTech hatte die RNA-Plattform an sich schon vor Jahren vorangebracht und war dann auch in der Lage, relativ schnell das auf den Corona-Virus einzustimmen. Pfizer auf der anderen Seite war natürlich in der Lage mit den Kapazitäten, die wir haben, dann recht schnell das auf größeren Maßstab umzusetzen. Und war dann auch in der Lage, relativ schnell das von der präklinischen Studie in die Klinik zu bringen. Dann auch die klinischen Studien relativ zügig durchzuziehen, was ja nicht kleine Zahlen waren, sondern recht große Zahlen in kurzer Zeit. Und war dann auch in der Lage, die Herstellung des Impfstoffes bereits in Angriff zu nehmen, bevor wir wirklich Daten hatten, die uns zeigten, dass der Impfstoff funktionieren wird.

Moderation: Die schnelle Entwicklung von Impfstoffen während der Corona-Pandemie ist ein Erfolgsbeispiel für Zusammenarbeit. Zugleich hält Uwe Schönbeck aber auch den Wettbewerb zwischen pharmazeutischen Herstellern für richtig und wichtig.

U. Schönbeck: Wettbewerb ist wichtig für Innovationen. Wenn man keinen Wettbewerb hat, fehlt der Anreiz neue Sachen zu finden, neue Sachen zu erfinden, neue Sachen voran zu bringen und auch in neue Sachen zu investieren. Pfizer hat eine Gruppe von wirklich exzellenten Forschern, Weltklasse-Niveau. Das bedeutet aber nicht, dass da nicht noch mehr Weltklasse-Niveau woanders existiert und wenn wir uns nur auf eine Gruppe verlassen würden, wäre es ein relativ hohes Risiko. Ich denke, man braucht wirklich den Wettbewerb, um sich gegenseitig voranzutreiben, was die Forschung anbetrifft.

Moderation: Geht es nicht um einen Impfstoff, sondern ein neues Medikament, so sind früh in der Entwicklung auch Entscheidungen über die Darreichungsform zu treffen. Warum Hersteller in der Regel versuchen, eine Tabletten- oder Kapselform zu finden, hat viele und auch ganz praktische Gründe.

U. Schönbeck: Tablette ist die einfachste Form der Anwendung, würde ich mal sagen. Es kann zu Hause gemacht werden. Eine Pille zu schlucken ist kein großes Problem. Hingegen ist eine Spritze zu bekommen für viele Patienten nach wie vor keine sehr gute Erfahrung. Und es erfordert auch oftmals, dass man ins Krankenhaus geht oder in die Arztpraxis geht, um das Medikament verabreicht zu bekommen. Die Infusion an sich ist natürlich noch komplizierter, weil man dafür oftmals mehrere Stunden, wenn nicht sogar einen Tag, in der Klinik verbringen muss, weil die Infusion nur in der Klinik normalerweise verabreicht wird. Insofern ist die Pille eine der einfachsten Methoden, um wirklich große Patientenzahlen zuverlässig erreichen zu können.

Moderation: Was die sogenannten oralen Darreichungsformen besonders patientenfreundlich macht, haben wir eben erfahren. Doch was ist bei der Entwicklung einer Tablette zu beachten? Unter anderem werden verschiedene Hilfsstoffe benötigt, damit ein Wirkstoff zur richtigen Zeit im Körper den richtigen Ort erreicht. Wie aus einem Wirkstoff eine Tablette wird, wird Ihnen Folge 2 unseres Podcasts verraten. Dort hören Sie auch, warum Pfizer viele seiner Medikamente in Deutschland herstellt. Erfahren Sie mehr über Pfizer und diesen Podcast auf unserer Website www.pfizer.de. Wenn Ihnen „Charles² – Pharma Insights“ gefällt, empfehlen Sie uns gerne weiter. Natürlich freuen wir uns auch wenn Sie uns Abonnieren. Wenn Sie mögen, bis zum nächsten Mal.