Arzneimittelentwicklung bei MS

Methodik - regulatorischer Rahmen - Ausblick

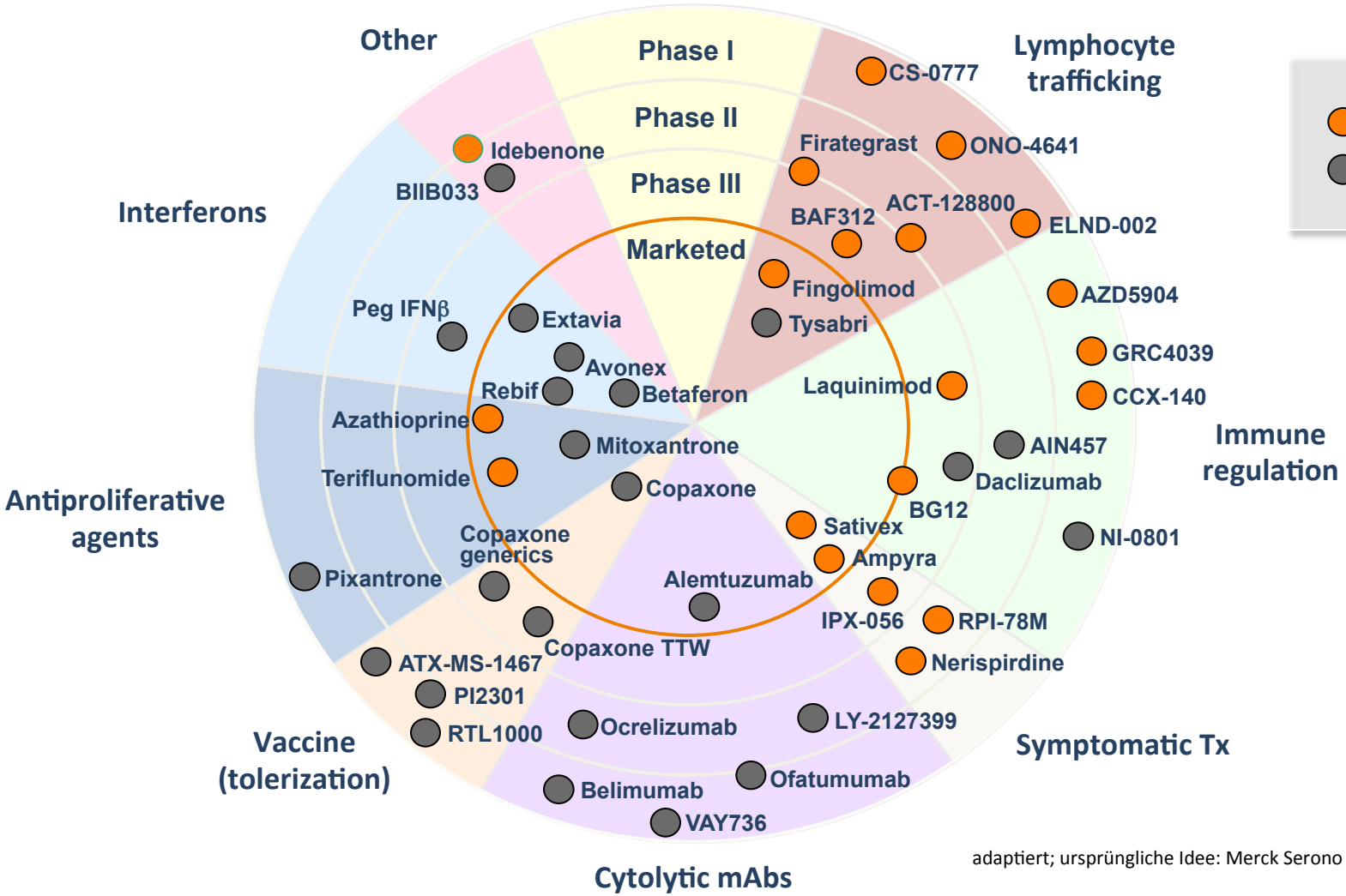
Dr Christian Wolf MPPM FBCPM
Lycalis sprl Brüssel

Mitglied im Conelis e.V. Competence Network Lifesciences

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

MS-Arzneimittel

Zugelassen oder in Entwicklung

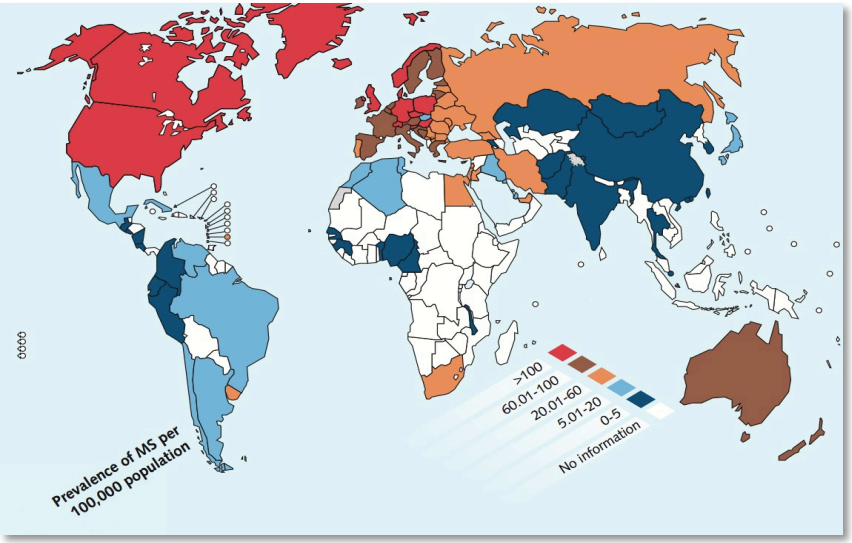


adaptiert; ursprüngliche Idee: Merck Serono

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Krankheitsbedingte Rahmenbedingungen

- **Seltene Erkrankung**
  - Prävalenz 1:1000 in EU & USA
  - Deutlichst niedriger in anderen Regionen
- **Langandauernder, schwer vorhersehbarer und oft sprunghafter Verlauf**
  - Nach 15 Jahren brauchen ½ der Patienten eine Gehhilfe
  - Nach 20 Jahren brauchen ½ der Patienten einen Rollstuhl
  - Nach 25 Jahren sind ½ der Patienten bettlägrig
- **Symptomatische Vielfalt**
  - Sensitivitätsstörungen, Sehstörungen, Fatigue und Erschöpfung, Störungen der Feinmotorik, Beeinträchtigung der Muskelfunktion, Blasen- und Darmstörungen



WHO Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World. 2008

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Methodische Rahmenbedingungen

1965: Panel zu Therapiestudien bei MS

The difficulties inherent in judging the effects of therapy ... are:

1. lack of precision in the diagnosis
2. the erratic and unpredictable course [of the disease]
3. lack of a direct method for investigating activity of the disease
4. the existence of only crude parameters for quantifying and recording the clinical course of the disease
5. the irreversibility of gliosis and its masking effect on disease activity elsewhere in the nervous system
6. psychological disturbances, including hysterical tendencies, in some patients
7. problems of keeping large groups of patients under standard conditions of therapy or control for long periods (necessary because of the chronicity and erratic nature of the disease)
8. imprecise definitions of relapse.

Schumacher GA et al. Ann NY Acad Sci 1965; 122:552-68.

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Methodische Rahmenbedingungen

1965: Panel zu Therapiestudien bei MS

The difficulties inherent in judging the effects of therapy ... are:

1. lack of precision in the diagnosis
2. the erratic and unpredictable course [of the disease]
3. lack of a direct method for investigating activity of the disease
4. the existence of only crude parameters for quantifying and recording the clinical course of the disease
5. the irreversibility of gliosis and its masking effect on disease activity elsewhere in the nervous system
6. psychological disturbances, including hysterical tendencies, in some patients
7. problems of keeping large groups of patients under standard conditions of therapy or control for long periods (necessary because of the chronicity and erratic nature of the disease)
8. imprecise definitions of relapse.

Schumacher GA et al. Ann NY Acad Sci 1965; 122:552-68.

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Regulatorische Rahmenbedingungen

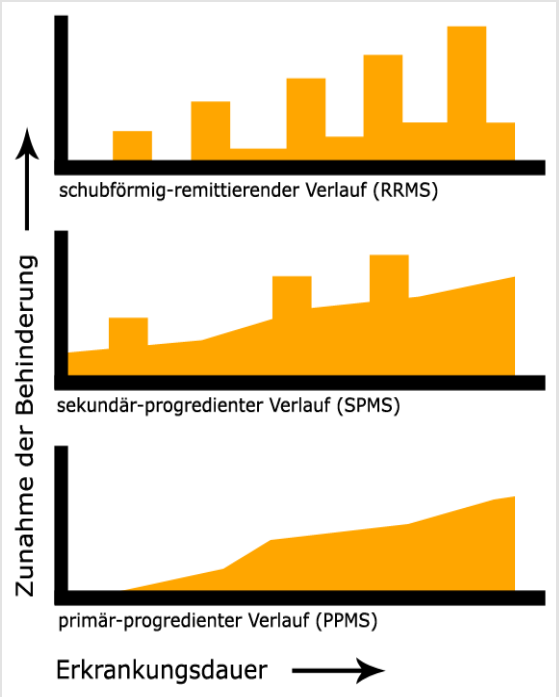
- **Europäische Union**
  - 1990er: Akzeptanz von Dossiers auf Basis einer pivotalen MRT-gestützten Studie
  - NfG CPMP/EWP/561/98; April 2001
  - Richtlinie CPMP/EWP/561/98, Rev. 1; Juni 2007
  - Entwurf einer Neufassung im Sep-2012 veröffentlicht
  - **Stakeholder-Workshop am 17-Okt-2013**
- **Wichtige FDA-Fallentscheidungen**
  - 1990er: Einstufung als **'orphan drugs'** und Akzeptanz von Dossiers auf Basis einer pivotalen MRT-gestützten Studie
  - Akzeptanz des ersten **Natalizumab**-Dossiers mit 1-Jahres-Daten (teilweise re-validiert durch die Akzeptanz eines knappen Dossiers für Teriflunomid)
  - Anscheinend Ablehnung der **Cladribin**-Einreichung auf Basis einer großen pivotalen Studie
  - Ablehnung der **Laquinimod**-Einreichung auf Basis einer positiven und einer negativen Studie mit Endpunkt 'Schubrate'
  - Ablehnung der Einreichung für niedervolumiges **Copaxone®** auf Basis einer kleinen Verträglichkeitsstudie (möglicherweise bedeutsam für Zulassung von Biosimilars)

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Regulatorische Indikationen 1 (DMTs)

- **Schubförmig verlaufende MS (RMS)**
  1. Schubförmig remittierende MS (RRMS)
  2. Sekundär progrediente MS (SPMS) mit aufgesetzten Schüben
  3. Einzelnes klinisch demyelinisierendes Ereignis mit MS-typischer Disseminierung der MRT-Läsionen entsprechend den McDonald-Kriterien

  Pivotale Studien sind bei RRMS-Patienten durchzuführen; Zulassung kann ggf. auf andere RMS-Arten extrapoliert werden
- **Klinisch isoliertes Syndrom (CIS)**
  – Population nicht für pivotale (R)MS-Studien geeignet
- **Sekundär progrediente MS (SPMS)**
  – Unterscheidung von Patienten mit aufgesetzten Schüben vs Patienten ohne Schübe
  – Pseudowirksamkeitsrisko von Prüfsubstanzen mit Wirksamkeit bei Schüben
- **Primär progrediente MS (PPMS)**



Quelle: wikimedia.org - Verlaufsformen-MS.png

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Regulatorische Indikationen 2

- **Akutbehandlung von Schüben**
  - EMA: "Treatment of acute relapses to shorten their duration and/or severity of symptoms and/or preventing their sequelae".
  - Bislang nur traditionell angewendete Arzneimittel zugelassen: Corticosteroide, ACHT
    Miller H et al. Lancet 1961; 278:1120-2; Thompson AJ et al. Neurology 1989; 39: 969-71
  - In den letzten 10-15 Jahren nur ein (erfolgloses) Programm bekannt: Natalizumab: *O'Connor PW et al. Neurology. 2004; 62:2038-43.*
  - Momentan Aktivitäten im Bereich der Retrobulbärneuritis (= 'Schub' im Sehnerven)
  - Designelemente (EMA):
    - Methylprednisolon (IVMP) als positive Kontrolle mit Plazebo für Assaysensitivität
    - alternativ, Überlegenheit über IVMP oder adjuvant zu IVMP vs Plazebo
- **Symptomatische Behandlung**
  - Erheblicher Bedarf: Fatigue, Depression, Kognition, Spastik, Gehfähigkeit
  - Zulassungen jüngeren Datums für Fampridin (4-Aminopyridin) zur Verbesserung der Gehfähigkeit und für das Cannabinoid Sativex® bei Spastik
  - Spastik: Altzulassung für Baclofen; Arbaclofen (Xenoport) scheiterte unlängst
  - Keine generellen Empfehlungen: Untersuchungsstandards des jeweiligen Symptoms

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Pivotale Endpunkte & Studiendesigns: DMTs

- **Allgemein**
  - Pivotale Studien ausschließlich mit primären klinischen Endpunkten, i.d.R. 2 Jahre pro Patient
  - Surrogatmarker / Biomarker:
    - Bildgebung (MRT, OCT) bislang nicht als validiert angesehen
    - als primärer Endpunkt nur für explorative Schritte geeignet: PoC, Dosisfindung (Ausnahme: Biosimilars)
  - Keine Akzeptanz von historischen Kontrollgruppen oder Noninferioritätsstudien
- **RMS / RRMS**
  - Prävention oder Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung, z.B. eine über (3 oder) 6 Monate anhaltende EDSS-Verschlechterung
  - annualisierte Schubrate (kein Surrogat für Fortschreitens der Behinderung!)
  - Kontrollierte Studien mit einer Behandlungsdauer von ≥2 Jahren
  - Kontrollgruppe: aktive Kontrolle erwünscht, Plazebo zunehmend kritisch gesehen
- **SPMS / PPMS**
  - Prävention oder Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung
  - Langzeitstudien mit Plazebokontrolle erforderlich
- **CIS**: Schubrate und Anteil von schubfreien Patienten
- **Biosimilars**: Bildgebende Endpunkte akzeptabel; Studiendauer: 1 Jahr

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Prototyp-Entwicklungsprogramme 1

- **1. Generation: INFB, GA, Lenercept, Roquinimex**
  - Keine systematische Dosisfindung
  - Eine plazebokontrollierte Phase-III-Studie zumeist durch die seinerzeit neue MRT-Technologie 'aufgepeppt'
  - Relativ kleine Phase-III-Studien: 250-500 patients
- **2. Generation: Natalizumab, Cladribin, Fingolimod**
  - Methodische Vielfalt; Merkmale erfolgreicher Programme
    - mindestens 2 große Phase-III-Studien (1000+ Patienten)
    - Einsatz von DMTs der 1. Generation als Kontrolle oder adjuvant
    - Bedingt ausreichende Dosisfindung
  - Cladribin mit einer einizigen großen Phase-III-Studie scheiterte in den EU- und US-Zulassungsverfahren

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

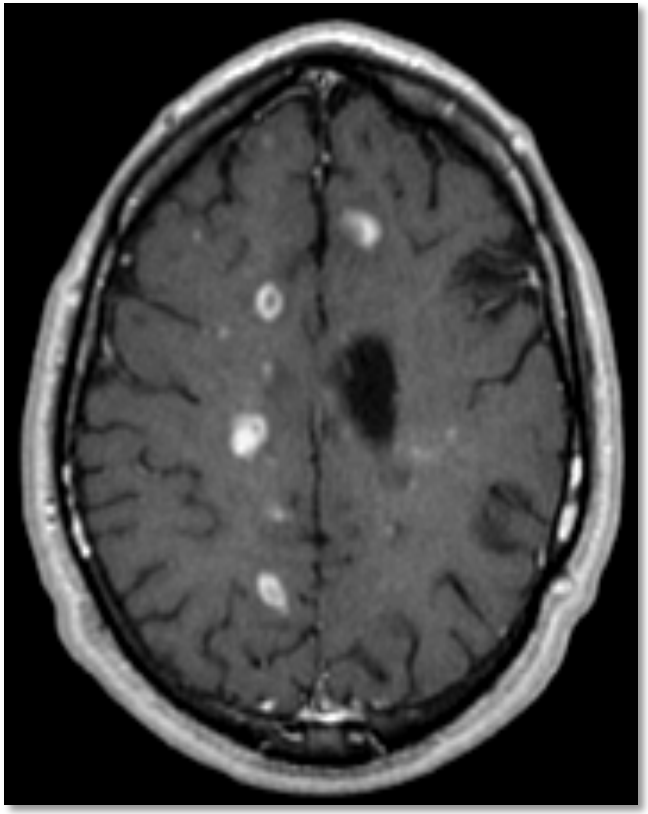
Prototyp-Entwicklungsprogramme 2

- **Programme im Zulassungsverfahren**
  - Bessere, jedoch teilweise auch begrenzte Dosisfindung
  - mindestens 2 große Phase-III-Studien (1000+ Patienten)
  - DMTs der 1. Generation oft als "Calibrator" eingesetzt
  - Alemtuzumab: single-blind-Überlegenheitsstudien vs DMT der 1. Generation
- **Laufende Programme**
  - Intensivere Dosisfindungsanstrengungen
  - mindestens 2 große Phase-III-Studien (1000+ Patienten)
  - DMTs der 1. Generation als aktive Kontrolle oder "Calibrator"
  - Entweder gleich SPMS als Zielindikation oder Back-up-Programme bei progredienter MS
  - Plazebokontrolle in Phase III zunehmend schwierig

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Messinstrumente (1): MRT

- Serielle Bildgebung seit Ende der 1980er (mit Gadolinium-Kontrast):
  - *Paty DW et al. Neurology 1988; 38:180-5*
  - *Miller DH et al. Brain. 1988; 111 (Pt 4):927-39*
- Fortschreitender Entzündungsprozess auch bei fehlender klinischer Symptomatik
- "klinisch-radiologisches Paradoxon"
- MRT heute
  - Läsionen: als prädiktive PoC-Methode für primär antientzündliche Arzneimittel anerkannt
  - Volumenmessungen: vermutlich indikativ für antidegenerative Wirkungen(z.B. Fingolimod, Laquinimod)

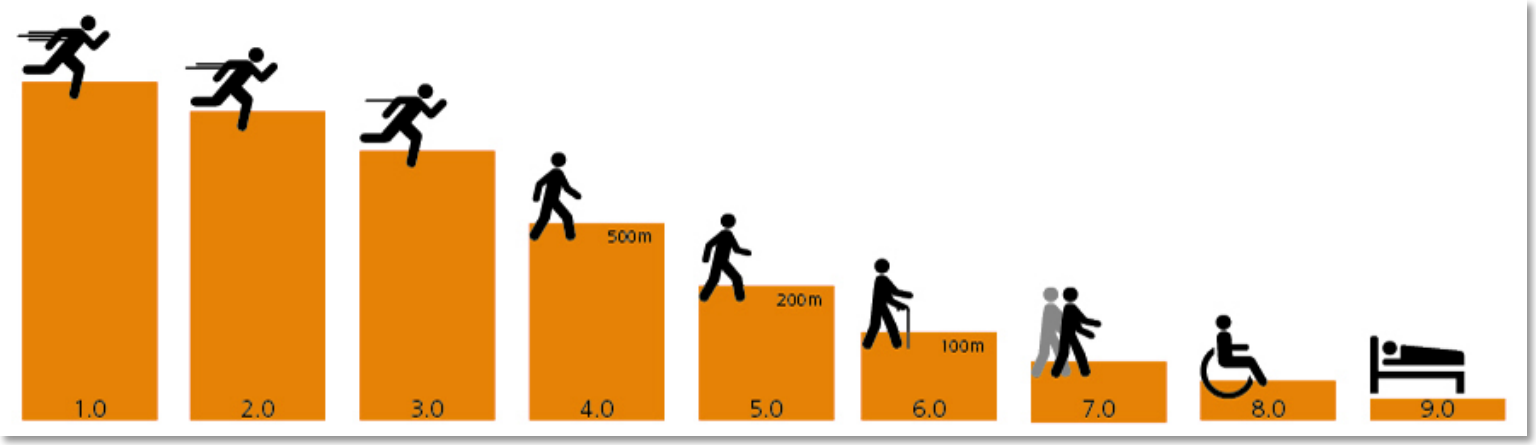


MRT: T1-Aufnahme mit Gadolinium-Kontrast
(Dr. Anthony Traboulsee, UBC Vancouver)

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Messinstrumente (2): Klinik

- Schubrate, zumeist annualisiert
- Fortschreiten der Behinderung
  - EDSS: Expanded Disability Status Scale – "Goldstandard"
    - Acht funktionelle ZNS-Systeme
    - 20 Punktwerte in Halbpunktschritten von 0 (normale Funktion) bis 10 (Exitus)
    - Schwächen: hohe Inter- & Intraratervariabilität, Dominanz der Gehfähigkeit, begrenzte Erfassung von Veränderungen von Krankheitsverlauf, Kognition und oberen Extremitäten
    - *Kurtzke J. Neurology. 1955; 5:580-3 / Kurtzke J. Neurology 1983; 33:1444-52*



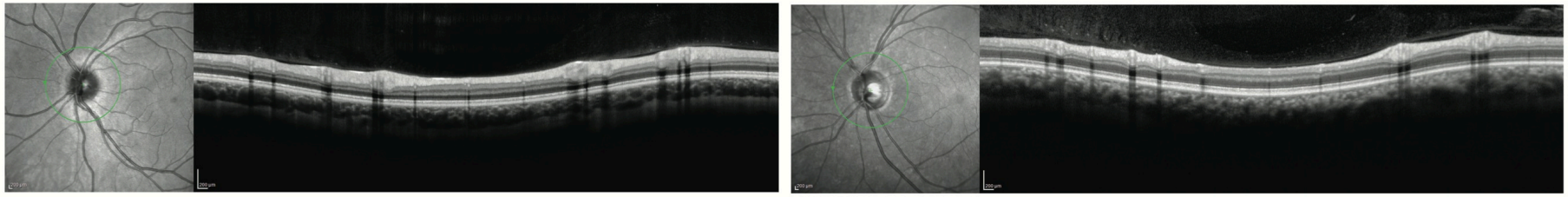
Quelle: Mobilitätstests
http://www.msmobility.ch

  - MSFC: Multiple Sclerosis Funtional Composite
    - Gehfähigkeit, Hand- und Armfunktionen, Kognition
    - aus regulatorischer Sicht nicht ausreichend validiert

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Messinstrumente (3): Ausblick

- Optimierung des MSFC: z.B. Austausch der kognitiven Komponente
- Validierung weiterer MRT-Parameter (Traktographie, deep gray/ white matter, Corpus callosum)
- OCT (Optische Kohärenztomographie)
  - Sehnerv als Modell für axonale und neuronale Degeneration
    - Axon: nicht-myelinisierte Nervenfaserschicht (RNFL)
    - Neuron: Ganglienzellschicht
  - Noch nicht routinemäßig in die Entwicklung eingebunden



Links: Auge mit normaler Nervenfaserschicht, (RNFL); rechts: Auge eines MS-Patienten mit reduzierter RNFL (Dr. Ari Green, UCSF)

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Explorative Entwicklung (1)

Proof-of-concept (PoC) und Dosisfindung

- Traditionell oft in einer Studie kombiniert
- Trends
  - Trennung in eine kleine, kürzere PoC-Studie und größere Dosisfindungstudie
    - Beispiel anti-IL17-mAb Secukinumab (AIN457, Novartis)
      PoC: *Havrdová E et al. ECTRIMS, Lyon 2012, P168*
      Dosisfindung: *NCT01874340*
  - PD-gestützte Dosisfindung bei Probanden
    - Beispiel oraler VLA4-Hemmer Zaurategrast (CDP323, UCB/Biogen)
      PoC: *Polman C et al. AAN, Toronto 2010, S21.002*
      PD-Dosisfindung: *Wolf C et al. PLoS ONE 2013; 8:e58438*
  - Einsatz von adaptiven Dosisfindungsdesigns
    - Beispiel oraler S1P-Hemmer Siponimod (BAF312, Novartis)
      Selmaj K et al. Lancet Neurol 2013; 12:756-67

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Explorative Entwicklung (2)

Beschleunigung früher Entwicklungsschritte

- Kleine Patienten-Studien als PoP-Studien zur Trend-abschätzung
  - eher <100 als 200-300 Patienten wie in traditionellen Phase-II-Studien, die u.a. auch der Dosisfindung dienen
  - z.T. unter Inkaufnahme einer fehlenden formalen Hypothesen-prüfung
- Symptomatische Probanden für PD- und/oder SD-Studien
  - 2-3 krankenhaus-assoziierte Phase-I-Einheiten in Europa
  - Phase-I-ähnliche Probandenentschädigung
  - Professionelle Rekrutierung
  - auch geeignet für komplexere PD-Fragestellungen

Late Breaking News II

Saturday, October 13, 2012, 09:00 - 09:15

Positive proof of concept of AIN457, an antibody against interleukin-17A, in relapsing-remitting multiple sclerosis

E. Havrdová, A. Belova, A. Goloborodko, A. Tisserant, I. Jones, H. Garren, D. Johns , AIN457 for MS Study Group

OPEN ACCESS Freely available online — PLOS | ONE

Pharmacodynamic Consequences of Administration of VLA-4 Antagonist CDP323 to Multiple Sclerosis Subjects: A Randomized, Double-Blind Phase 1/2 Study

Christian Wolf[1], Jagdev Sidhu[2], Christian Otoul[3], Dexter L. Morris[4]*, Jennifer Cnops[5], Jorg Taubel[6], Barbara Bennett[7]

OPINION | Keith Sean Berelowitz, BSc (Hons), MSc I Christian Wolf, MD, MPPM
Jörg Täubel, MD, FFPM

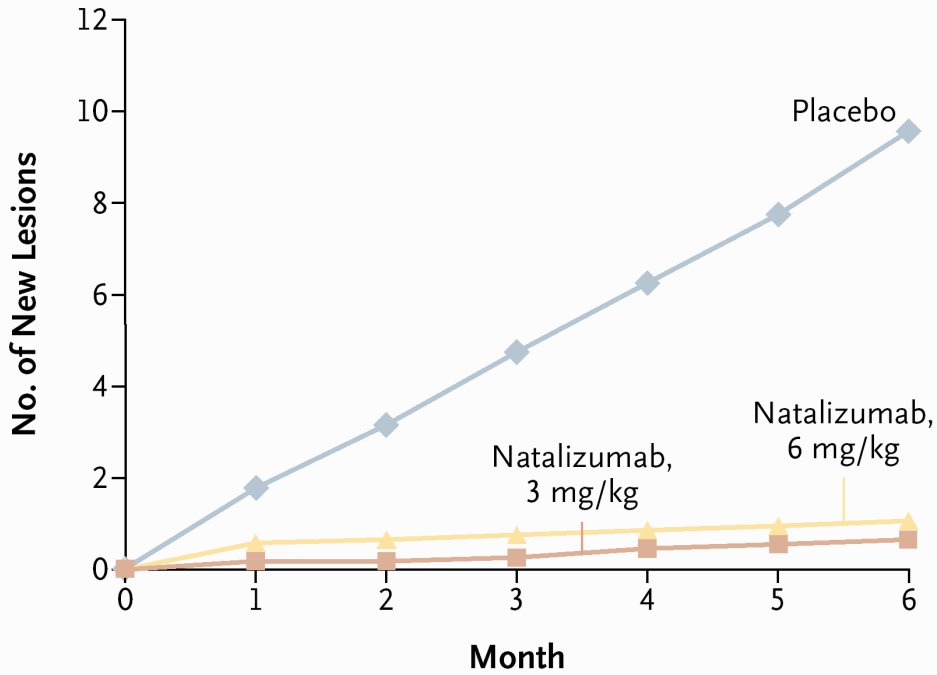
Benefits of a Single Versus Multicenter Approach in Early-Phase Patient Studies

A Case Study of Multiple Sclerosis Patients

Berelowitz KS et al.
Monitor (Assoc Clin Pharmacol). 2011; 25(10):21-5.

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Beispiele für serielle MRT-Studien (1)



No. with Data							
Placebo	71	68	66	65	66	62	64
Natalizumab, 3 mg/kg	68	66	66	67	65	66	66
Natalizumab, 6 mg/kg	74	73	70	67	68	66	66

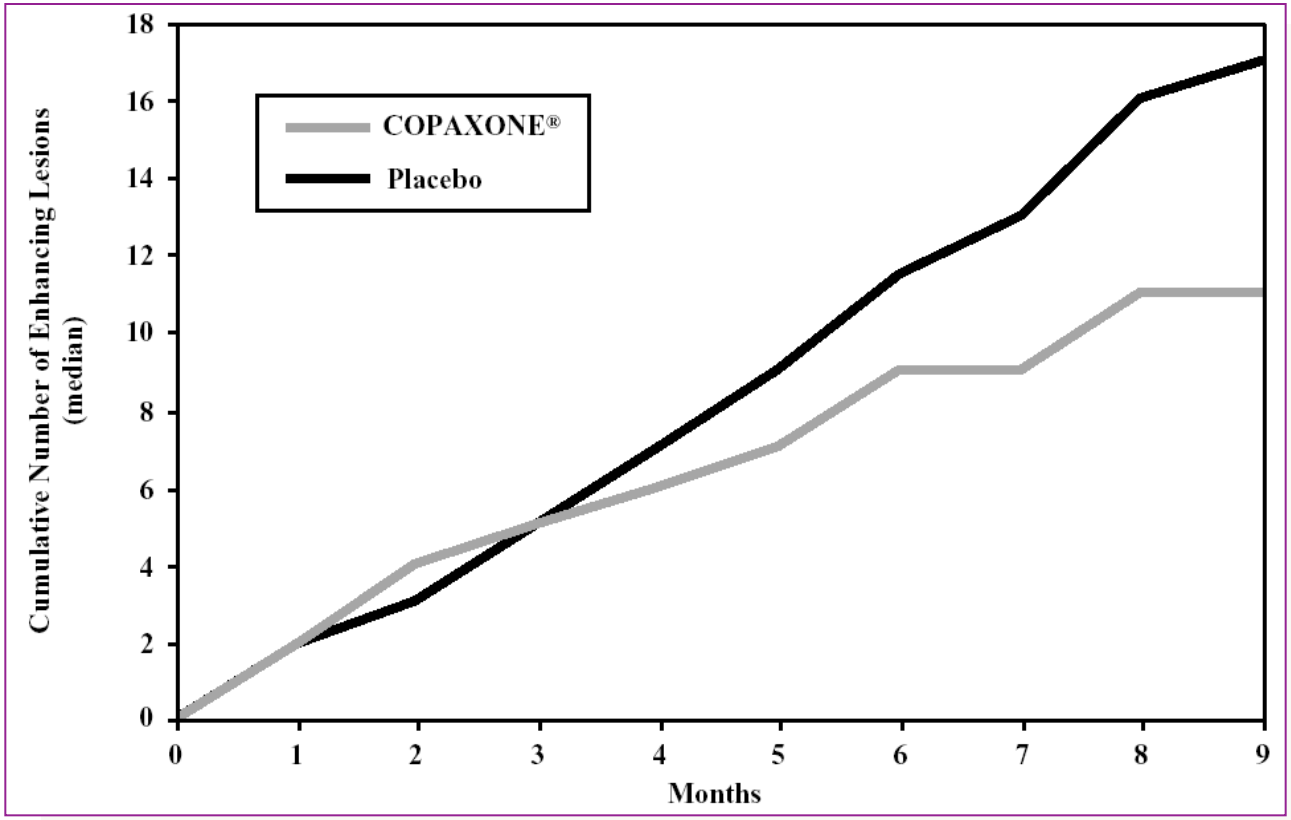
Miller DH et al. N Engl J Med 2003; 348:15-23

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Beispiele für serielle MRT-Studien (2)

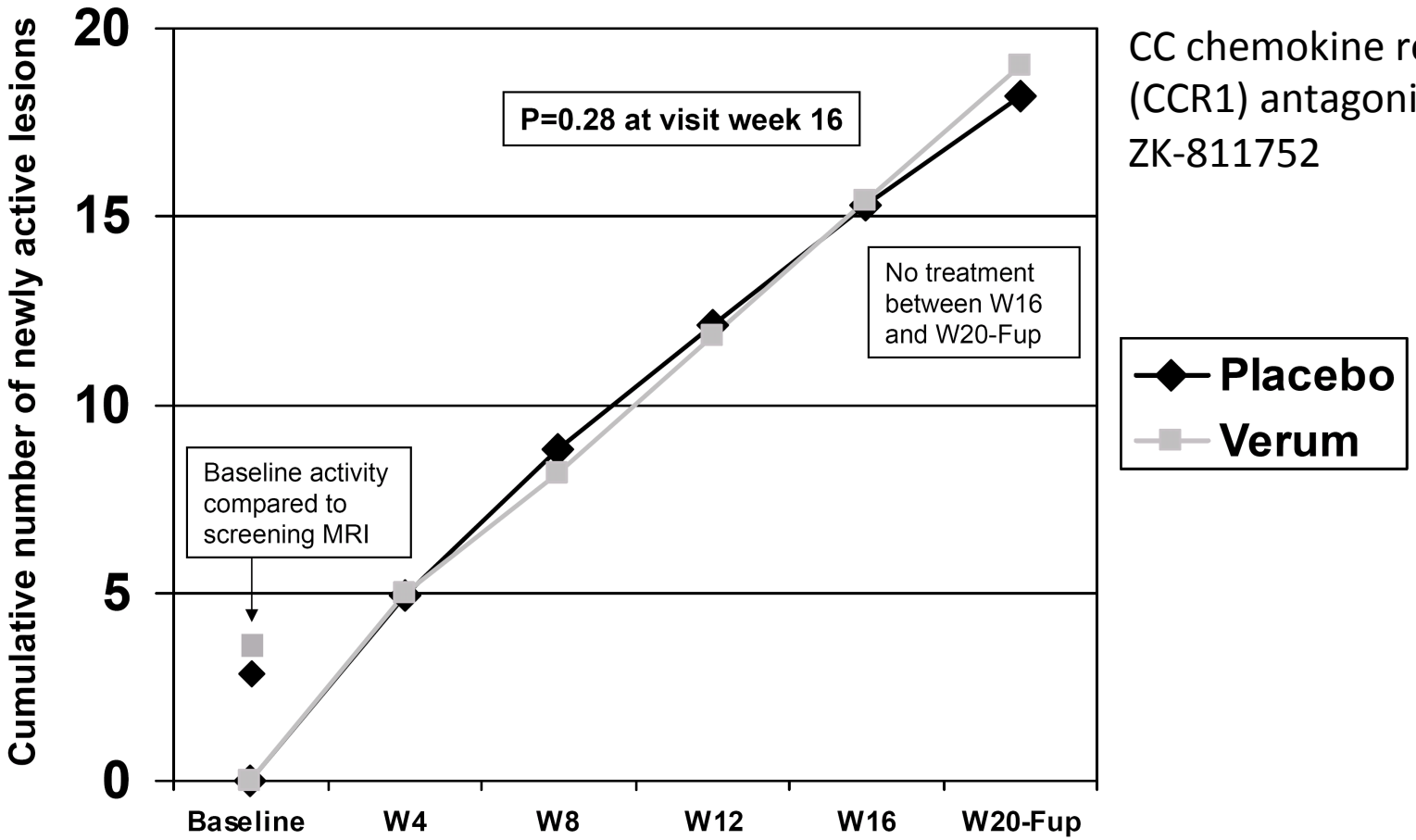
Copaxone (239 patients)

Comi G et al. Ann Neurol 2001; 49:290-7



CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Beispiele für serielle MRT-Studien (3)



CC chemokine receptor 1 (CCR1) antagonist ZK-811752

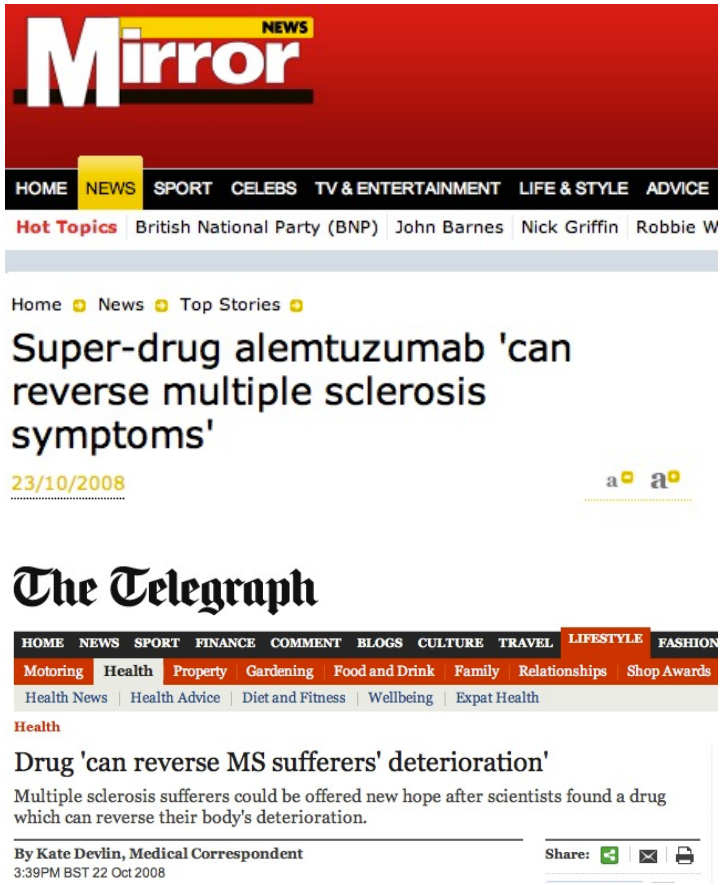
Zipp F et al. Neurology 2006; 67:1880–3 (figure in online data supplement)

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Konfirmative Entwicklung (1)

Designelemente Phase III

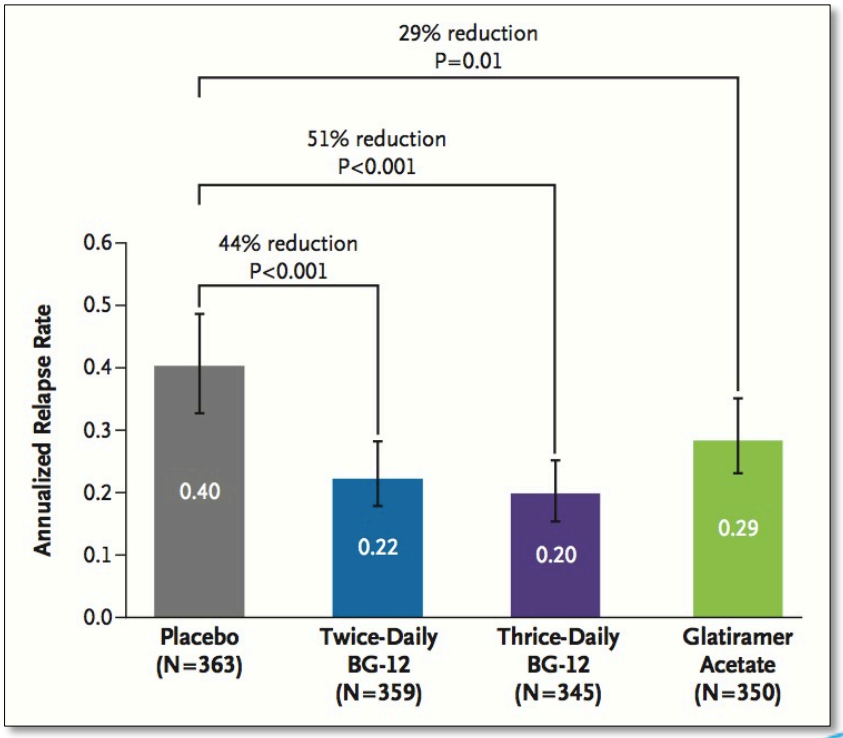
- Kontrollgruppe(n)
  - Bislang typischerweise Plazebo
  - DMT der 1. Wahl
    - als "Calibrator" (z.B. in Phase III für Teriflunomid oder Dimethylfumarat)
    - in Superority-Studien (Fingolimod vs IFNB1a i.m. oder Alemtuzumab vs IFNB1a s.c.)
- Typische Verblindungsstrategien
  - Doppel-blind mit zusätzlicher Trennung von Prüfarzt und blindem EDSS-Rater (Standard)
  - Offene Studien mit Trennung von Prüfarzt und blindem EDSS-Rater (Beispiel: Phase III Alemtuzumab)



CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

"Calibrator"-Studien in RMS

- **Calibrator studies**
  - Geplant, um Überlegenheit vs Plazebo zu demonstrieren
  - Weitere Gruppe erhält ein DMT der 1. Wahl (zumeist Avonex® oder Copaxone®) = Calibrator
  - Nicht geplant, um Überlegenheit oder Noninferiorität der Prüfsubstanz zum Calibrator zu zeigen
  - Risikoarme Methode, um regulatorische Anforderungen der EMA zu erfüllen
- **Teriflunomid – TENERE**
  7 mg, 14 mg, vs Rebif 44 mg (kein Plazebo); Zeit zu Behandlungsversagen: Schub oder Studienabbruch (ns)
  Vermersch P et al. CMSC 2012
- **Dimethylfumarat - CONFIRM**
  DMF 480 mg, DMF 720 mg, GA 20 mg qd vs Plazebo
  Fox R et al. NEJM 2012;367:1087-97
- **Laquinimod – BRAVO**
  Laquinimid 0.6 mg, Avonex® vs Plazebo
  Vollmer T et al. P148. ECTRIMS 2011

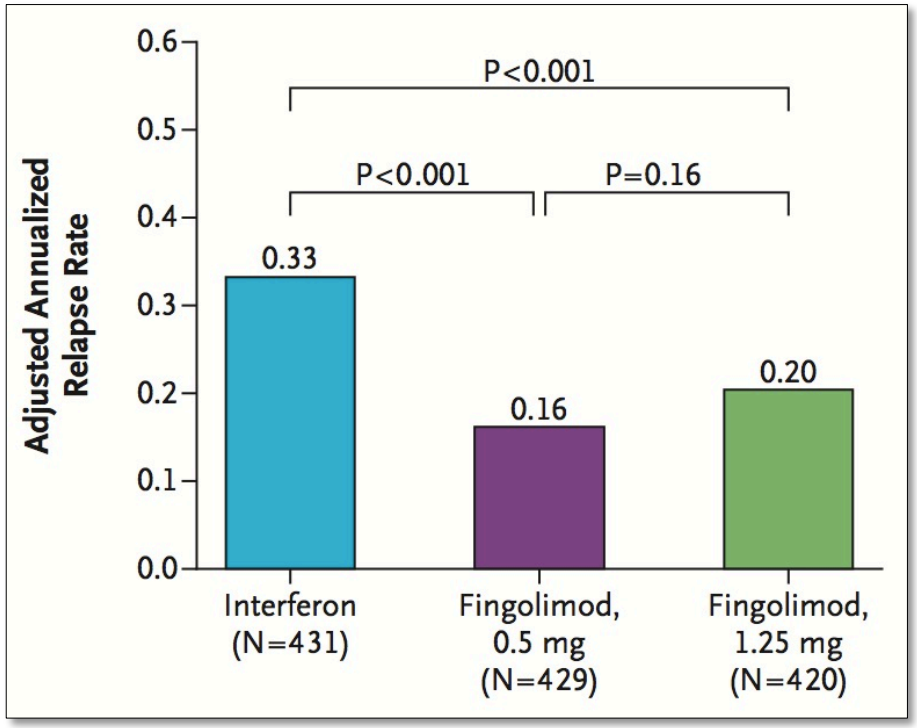


Fox R et al. NEJM 2012;367:1087-9

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Echte Vergleichsstudien in RMS

- INCOMIN: Betaferon vs Avonex
  Überlegenheit (2 Jahre)
  Durelli L et al. Lancet 2002; 359:1453-60
- EVIDENCE – Rebif 44µg vs Avonex
  Überlegenheit nach 24 Wochen
  (Zulassungsstudie für orphan-drug-Zwecke)
  Panitch H et al. Neurology 2002; 59:1496-506
- BEYOND: Betaferon 250µg
  vs Betaferon 500µg vs Copaxone
  Fehlgeschlagen
  O'Connor P et al. Lancet Neurol 2009; 8:889-97
- REGARD: Rebif vs Copaxone
  Fehlgeschlagen
  Mikol DD, Lancet Neurol 2008; 7:903-14
- TRANSFORMS: Fingolimod vs Avonex
  Überlegenheit (1 Jahr)
  Cohen JA et al. N Engl J Med 2010; 362:402-15
- CARE I and II: Alemtuzumab vs Rebif
  Überlegenheit (2 Jahre)
  Cohen JA et al. Lancet 2012; 380:1819–28
  Coles AJ et al. Lancet 2012; 380:1829–39



Cohen JA et al. N Engl J Med 2010; 362:402-15

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Plazebo: nein, danke?

Eur J Clin Pharmacol (2013) 69:711–714
DOI 10.1007/s00228-012-1383-6

POINT OF VIEW

Placebo? no thanks, it might be bad for me!

Silvio Garattini · Vittorio Bertelé · Rita Banzi

- Aktuelle Diskussion angesichts von Studien, die den frühen Einsatz von DMTs stützen
- Präzendenzfall der finalen Ablehnung eines kurzen, 18-wöchigen Einsatzes von Plazebo bei "prä-MS"-Patienten durch eine europäische EK

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Plazebo in MS-Studien (1)

Wann sind plazebo-kontrollierte Studien bei MS akzeptabel?

- **Wenn keine etablierte, wirksame Behandlung zur Verfügung steht**
  - PPMS, SPMS, (Retrobulbärneuritis)
- **Wenn Patienten nach Aufklärung eine etablierte, wirksame Behandlung ablehnen**
  - Selbstinjektion (bis zu 40% der MS-Patienten entscheiden sich gegen Selbstinjektionen)
  - Patienten entscheiden sich gegen Arzneimittel mit spezifischen Risiken
  - Patienten entscheiden sich gegen Arzneimittel mit ausgeprägtem Monitoring-Aufwand
  - Beratung und erneute Einwilligung beim Auftreten von Schüben oder Progression empfohlen
- **Wenn Patienten nicht auf etablierte Behandlungen ansprechen**
- **In Regionen mit Zugangsbeschränkungen zu etablierten, wirksamen Behandlungen**
  - Sorgfältige Prüfung der lokalen Zugangsbeschränkungen und Erstattungsregeln erforderlich
  - Nach Studienende sollte Zugang zur Prüfmedikation bei positiver Nutzen-Risiko-Lage ermöglicht werden
- **In short-term phase II proof of concept studies**
  - "There is no evidence that short-term deprivation (less than 6 months or so) of approved MS therapies can cause long-term differences in clinical outcome." (2006/2008)
  - Schlußfolgerung oft im Zuge der unkontrollierten Folgestudien von kontrollierten CIS-Studien angefochten
- **Wenn der Einsatz von Plazebo nicht zu ernsthaften oder irreversiblen Schäden führt**
  - Klinische Studien für symptomatisch Behandlungen

Polman C et al. Neurology. 2008;70:1134-40

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Plazebo in MS-Studien (2)

- **Historische Entwicklung**
  - Plazeboeinsatz bis ca. 2000 selten angefochten
  - 2000: erster Workshop zum Plazeboeinsatz *(Lublin FD, Reingold SC. Ann Neurol 2001; 49:677–81)*
  - 2006: zweiter Workshop zum Plazeboeinsatz *(Polman C et al. Neurology. 2008; 70:1134-40)*
  - Einige Prüfärzte, Behörden & EKs lehnen alle plazebokontrollierten Studien bei RRMS oder CIS ab (z.B. die meisten Länder Südamerikas)
  - zur Erstbehandlung zugelassene orale Arzneimittel werden 'nadel-averse' Patienten als relevante Population 'verschwinden' lassen
- **Praktische Erwägungen für den Entwickler**
  - Potenz der Prüfsubstanz: ausreichend für Überlegenheitsstudien vs aktive Kontrolle?
  - Technische Machbarkeit von double-dummy-Studien vs Injektabilia?
  - Attraktivität von Studien, die Injektabilia als aktive Kontrolle einsetzen?
  - Bislang keine öffentlich gewordenen Positionen von Patientenverbänden
  - Haltung der Behörden noch unklar (Diskussion während des EMA-Workshops im Okt-2013)

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Biosimilare DMTs

- **Biferonex® (BioPartners / Rentschler)**
  - 2-Jahresstudie vs Plazebo (345 Patienten; ORIGIMS)
  - Keine überzeugende Wirksamkeit
  - "stand-alone" Einreichung durch EMA 2009 abgelehnt
- **GTR Synthon**: generisches GA vs Copaxone vs Plazebo über 9 Monate (NCT01489254)

FINANCIAL TIMES

Home UK World Companies Markets Global Economy Lex Comment

Video Interactive Blogs News feed Alphaville beyondbrics Portfolio Special Reports In depth

February 3, 2012 8:45 pm

Pharma majors' multiple sclerosis drugs safe from EU competition for several years

By Jennifer Smith-Parker

- EU-Richtlinie für biosimilare IFNBs (EMA/CHMP/BMWP/652000/2010)
  - 1jährige Äquivalenzstudie mit Plazebo-Calibrator
  - Akzeptanz von bildgebenden Endpunkten
  - substantielle Charakterisierung der Immunogenität
- Andere "similare" Produkte
  - Extavia® (Novartis): "bioidentisch" zu Betaferon®
  - CinnoVex® (Iran), Uribeta® (Mexiko): keine relevanten Studien bekannt

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Ausblick: Neuroprotektion / Repair

- Enge Beziehung zwischen Inflammation und Neurodegeneration
- Wichtiger Beitrag der Inflammation zu Protektion und Repair
- Läsionsstadium und –typ bestimmen vermutlich, ob die destruktive oder die protektive Komponente der Entzündung zum Tragen kommt
- Momentan verfolgte Repair-Strategien:
  - Stammzellen
    - IND für Phase I mit mesenchymalen Stammzell-abgeleiteten neuralen Progenitoren (24-Aug-2013)
  - Natriumkanal-Blocker
    - Lamotrigin bei SPMS gescheitert (Kapoor R et al. Lancet Neurol 2010; 9:681-8)
    - Phenytoin: Studie bei Retrobulbärneuritis (NCT01451593)
  - S1P-Hemmer: Fingolimod bei Retrobulbärneuritis (NCT01647880, NCT01757691)
  - anti-Nogo-Antikörper: GSK NCT01435993 beendet
  - LINGO-Antagonist: BIIB033 RENEW-Study bei Retrobulbärneuritis (NCT01721161)
  - Erythropoetin: Wirksamkeitssignal in einer kleinen Studie bei Retrobulbärneuritis (Sühs et al. Ann Neurol 2012;72:199–210)
  - Glutamatantagonisten, neurotrophic growth factors, Cannabinoide, Minocyclin, Fluoxetin, Hormone

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE

Zur Person

- 20 Jahre klinische Arzneimittelentwicklung, u.a. in leitender Projekt- und Personalverantwortung bei global operierenden und mittelständischen Unternehmen (UCB, Schering, Desitin)
- zuletzt Leiter des Fachbereichs Neurologie der klinischen Entwicklung bei UCB S.A. (Epilepsie, Schmerz, Multiple Sklerose)
- Seit 2009 Beratung und Interim-Management in der klinischen Entwicklung
  Mandate: Top5-Firmen, VC-Firmen, Generika- und Biosimilarhersteller, EU-Kommission
- Erfahrungen:
  - Entwicklung von Arzneimitteln gegen neurologische und psychiatrische Erkrankungen
  - klinische Entwicklung über alle Phasen, insbesondere frühe klinischen Entwicklung bis PoC
  - niedermolekulare Substanzen, Biologika, Generika, Biosimilars
  - Business Development, Ein- und Auslizensierung (due diligence)
- Kontakt:
  Dr. med. Christian Wolf MPPM FBCPM
  Lycalis sprl, B-1180 Brüssel, rue de la Primevère 9
  wolf@lycalis.com / Tel. +32 2 3449717

CONELIS COMPETENCE NETWORK LIFESCIENCE