

Erfolgreiche Autoimmuntherapien erfordern neue Entwicklungskonzepte für Companion Diagnostics

Von der „Magic Bullet“ zur personalisierten Medizin – ein langer Weg

Der Startschuss für die Entwicklung differenzierterer Forschungsansätze und hin zur personalisierten Medizin – dem Modewort schlechthin in der Medikamentenentwicklung – fiel mit dem Beginn der Target-orientierten Wirkstoffforschung in den späten siebziger Jahren und der zeitgleichen dynamischen Entwicklung molekularbiologischer OMICS-Technologien, die das Ziel einer individuellen Therapie schon sehr bald erreichbar erscheinen ließen. Zurückblickend können wir zwar durchaus von zahlreichen Erfolgen – insbesondere in der Onkologie – sprechen, aber leider sind die benötigten Entwicklungszeiträume nicht geringer geworden und der finanzielle Aufwand ist sogar erheblich gestiegen. Dies hat vor allem zwei Gründe: Einerseits können aufgrund der Komplexität von Autoimmunerkrankungen, aber auch Krebs und Neurodegeneration, Ergebnisse aus Tierversuchen hinsichtlich Efficacy und Safety schlecht oder gar nicht auf den Menschen übertragen werden. Andererseits fehlten bislang Konzepte und Technologien, welche die Patientenstratifizierung und die Erkennung von Respondern und non-Respondern während der klinischen Prüfung im Menschen ermöglichen.

Hohe Anforderungen an Technologien

Pfizer und Roche, aber auch einige Biotech-Unternehmen, haben die o.g. Problematik früh erkannt und haben schon vor einigen Jahren begonnen, Technologien zu evaluieren, welche sich für eine leichte Integration in klinische Studienprotokolle empfehlen, d. h. keinen zusätzlichen Zeit-, Arbeits-, Logistik- und Validierungswand verursachen und mit geringen Volumina ohnehin vorhandener Patientenproben möglichst sicher funktionieren.

SeroTag®: Identifizierung krankheitsspezifischer Autoantikörper

Die SeroTag®-Technologie von Protagen erfüllt nun in idealer Weise die o.g. Anforderungen. Nicht einmal 50 µl Patientenserum werden für die Durchführung von Mikro-ELISAs auf Luminex-Beads benötigt. Die hierfür eingesetzten > 7.000 Antigene sind rekombinante, humane Proteine aus einer der größten Expressionsbibliotheken der Welt und beinhalten nahezu alle bekannten als auch bislang unbekannte Autoantigene.

So lassen sich sehr bequem und zuverlässig indikationsspezifische Biomarker-Signaturen mit Potential für Response Prediction, in-vitro Diagnostika (Dx) und Companion Diagnostics (CDx) sowohl post hoc als auch parallel zu klinischen Studien erhalten.

Geschäftsmodell

Protagen hat in den letzten Jahren die eigene Technologieplattform genutzt, um sich neue Autoantigen-Marker in zahlreichen Autoimmunindikationen patentrechtlich zu sichern und so die Basis für eine dominierende Rolle im Bereich Diagnostik geschaffen. Ferner arbeitet Protagen auch mit Wirkstoffentwicklern im Bereich Patienten-Stratifizierung zusammen und hat hierfür ein spezielles Geschäftsmodell entwickelt. Oberstes Ziel dabei ist es, die Kontrolle über die eigenen Marker in der in-vitro Diagnostik zu behalten, ohne die Attraktivität für Pharma-Partner auf der Suche nach Stratifizierungsmarkern und CDx einzuschränken. Die Struktur dieser Deals enthält typischerweise eine Technology Access Fee, Lab Work & Materials, Milestone Payments und Royalties auf proprietäre Marker oder zukünftige CDx. In Bezug auf die Studienergebnisse erwartet Protagen, alle Rechte zur Nutzung eventuell neuer Marker und Marker-Kombinationen für in-vitro Diagnostika zu behalten. Der Pharma-Partner hingegen bekommt mit allen notwendigen Rechten den Zugang zu neuen Markern und Marker-Panels; allerdings ausschließlich in Zusammenhang mit dem jeweiligen Wirkstoff und dem exakt abgegrenzten Indikationsgebiet.

Zusammenarbeit mit Pfizer

Im Kooperationsprojekt mit Pfizer geht es um die post hoc Analyse von Patientenseren aus einer klinischen Studie. Dabei handelt es sich um die Testung eines neuen Wirkstoffs/Wirkmechanismus zur Behandlung einer komplexen Autoimmunerkrankung. Ziel des Projektes ist es, neue Autoantikörperbasierte Panels von Response-Prediction- und Stratifizierungs-Markern sicher zu identifizieren. Mit den Kollegen von Pfizer wurde hierfür ein entsprechender Studien- und Projektplan entwickelt. Um nicht erst am Ende einer Phase III zu einer post hoc Stratifizierung von Responder-Gruppen gezwungen zu werden, hatte sich Pfizer auf unsere Empfehlung hin entschlossen, mit einem möglichst breit angelegtem Screen nach möglichst vielen Autoantikörpern initial zu



**Dr. Stefan Müllner,
CEO Protagen AG,
Dortmund**

suchen. Protagen wird die Proben in Dortmund analysieren und die biostatistische Auswertung der erhaltenen Labordaten durchführen. Nach Abgleich mit den klinischen Scores und allen anderen erhobenen Patientendaten werden dann zusammen mit den Kollegen von Pfizer Marker und Marker-Panels bewertet, welche sich für die weitere Nutzung in den Folgestudien empfehlen. Die nächsten Schritte für den Ausbau der Kooperation sind in erster Linie von der Qualität und Nutzungsmöglichkeit dieser Daten abhängig.

Neuer Trend in der klinischen Biomarkerforschung

Aufgrund der Komplexität von Autoimmunerkrankungen, ihren schubartigen Verläufen sowie der fehlenden Verfügbarkeit stratifizierender Diagnostik, ist es aus Sicht beider Firmen unerlässlich, bei der Entwicklung neuer Medikamente auch die Entwicklung entsprechender CDx mit einzuplanen. CDx im Bereich der Autoimmunerkrankungen, insbesondere solche, die einen prädiktiven Wert bezüglich der Medikamentenwirksamkeit aufzeigen, stellen eine neue Klasse von Markern dar und erfordern die Discovery begleitend zu klinischen Studien. Dies macht die noch engere Verzahnung von CDx und Medikamentenentwicklung zwingend erforderlich, verspricht aber auch enorm verbesserte Erfolgchancen. Ein Trend, dem sich Pfizer und Protagen verschrieben haben.

www.protagen.com