

## ||| LIZENZDEAL

# Neue CDx-Konzepte für Autoimmunkrankheiten

Seit November 2013 kooperiert die Protagen AG mit Pfizer – vom Finanzvolumen her, ist es das bisher größte Projekt der Dortmunder. Ziel ist eine Post-hoc-Analyse von Patientenseren aus einer klinischen Studie zur Behandlung eines komplexen Autoimmunleidens. *Von Dr. Stefan Müllner, Protagen AG*

Gemeinsam wollen die beiden Partner neue Autoantikörper-basierte Marker sicher identifizieren, die eine Vorhersage des Behandlungserfolgs oder eine Stratifizierung der Patienten erlauben. Eine elegante Gestaltung des Kooperationsvertrages sichert Pfizer einerseits die vollen Rechte zur Entwicklung eines therapiebegleitenden Diagnostikums für den eigenen Wirkstoffkandidaten – belässt Protagen aber größtmögliche Freiheit in allen anderen Indikationen und Anwendungen.

Um nicht erst am Ende einer Phase III zu einer Post-hoc-Stratifizierung von Responder-Gruppen gezwungen zu werden, hat sich Pfizer auf Empfehlung Protagens hin entschlossen, mit einem großen Screen nach möglichst vielen Antigen-Autoantikörpern initial zu suchen. Protagen kann derzeit für einen solchen Ansatz mehr als 7.000 putative und bereits bestätigte beziehungsweise diagnostisch verwendete Antigene bereitstellen.

Protagen wird die Proben analysieren und die biostatistische Auswertung der erhaltenen Labordaten durchführen. Nach Abgleich mit den klinischen Scores und allen anderen erhobenen Patientendaten werden die beiden Partner dann gemeinsam, Marker und Marker-Panel bewerten, 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.

### Spezielles Geschäftsmodell sichert Kontrolle über die eigenen Marker

Für die Kooperation mit Wirkstoffentwicklern für Patienten-Stratifizierung und Identifizierung von Response-Prediction-Markern hat Protagen ein spezielles Geschäftsmodell entwickelt: Oberstes Ziel dabei ist, die Kontrolle über die eigenen Marker für In-vitro-Di-

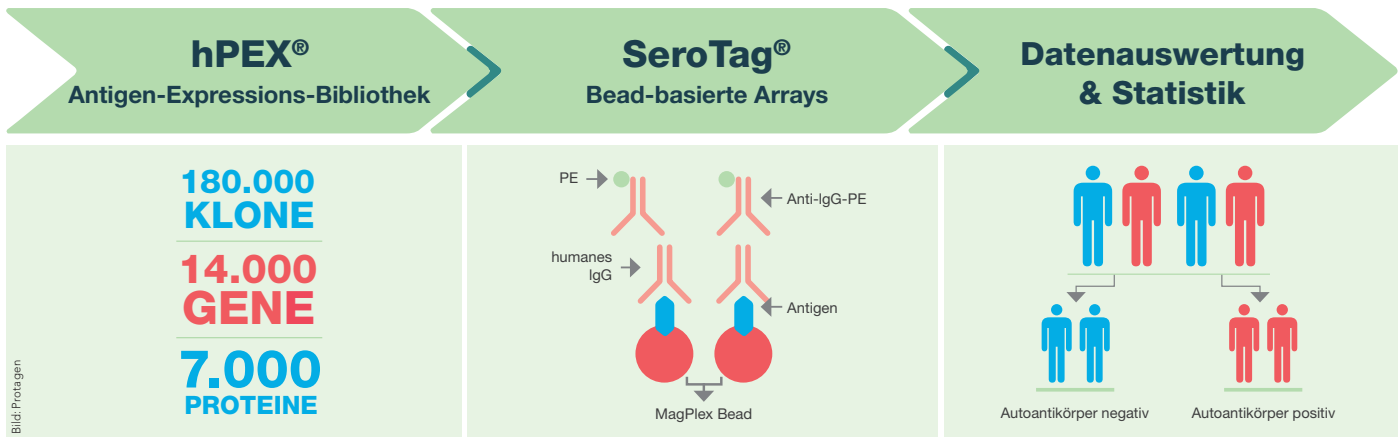
agnostik zu behalten, ohne die Attraktivität für Pharmapartner auf der Suche nach Stratifizierungsmarkern und Companion Diagnostics (CDx) einzuschränken. Die Deal-Struktur enthält typischerweise als Komponenten eine Abschlagszahlung für den Technologiezugang, die Erstattung von Forschungskosten, Meilenstein-Prämien sowie Umsatzbeteiligungen für proprietäre Marker oder zukünftige CDx. In Bezug auf die Studienergebnisse erwartet Protagen, alle Rechte zur Nutzung eventueller neuer Marker und Markerkombinationen für die In-vitro-Diagnostik zu behalten. Der Pharmapartner hingegen bekommt mit allen notwendigen Rechten den Zugang zu neuen Markern und Marker-panels, allerdings ausschließlich in Zusammenhang mit dem jeweiligen Wirkstoff und dem Indikationsgebiet.

Die Kooperation Pfizer-Protagen kann durchaus als der Beginn eines neuen Trends in der klinischen Biomarkerforschung gesehen werden. Aufgrund der Komplexität von Autoimmunerkrankungen und deren schubartigen Verläufen sowie fehlender Verfügbarkeit von stratifizierender Diagnostik, ist es aus Sicht beider Firmen unerlässlich, bei der Entwicklung neuer Medikamente auch die Entwicklung entsprechender CDx mit einzuplanen. Dies hat vor allem zwei Gründe: Einerseits können aufgrund der Komplexität vieler onkologischer, neurodegenerativer und Autoimmunerkrankungen, Ergebnisse aus Tierversuchen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit schlecht oder gar nicht auf den Menschen übertragen werden. Andererseits fehlten bislang Konzepte und Technologien, welche die Patienten-Stratifizierung und die Erkennung von Respondern und non-Respondern während der klinischen Prüfung im Menschen ermöglichen.

Pfizer und Roche, aber auch einige andere Pharma- und Biotech-Firmen haben diese Problematik schon seit längerem erkannt



Für die Suche nach geeigneten Biomarkern greift Protagen auf die weltgrößte Sammlung exprimierter humaner Antigene zurück.



### Biomarker-Entwicklung mit HPEX und SeroTag

und schon vor Jahren damit begonnen, Technologien zu evaluieren, welche sich für eine leichte Integration in klinische Studienprotokolle empfehlen, weil sie keinen zusätzlichen Zeit-, Arbeits-, Logistik- und Validierungsaufwand verursachen und mit geringen Volumina ohnehin vorhandener Patientenproben möglichst sicher funktionieren.

Generell eignen sich für diesen Ansatz vor allem nicht-invasive, bildgebende Verfahren und In-vitro-Bestimmungen relevanter Laborwerte in standardisiert und reproduzierbar erhältlichen Körperflüssigkeiten, wie Blut Liquor, Urin oder Speichel. Aber nur letztere Probenquellen sowie Biopsien erlauben auch *post hoc* die Identifizierung von Biomarkern. Die hierfür notwendigen Analyseverfahren sollten allerdings keine aufwendigen und fehleranfälligen Probenvorbereitungen erfordern und in jedem klinischen Labor messbar sein.

### Omics-Techniken zur Biomarker-Validierung: bedingt geeignet

Typische Omics-Technologien eignen sich nur bedingt, um studienbegleitend Biomarker zu entdecken und zu validieren, da in der Regel die Standardabweichung der Einzelmessung deutlich mehr als 25% beträgt und die eingesetzten Verfahren auch hinsichtlich des Zeitaufwands nicht kompatibel sind. Um ausreichende statistische Sicherheit bei der Identifizierung neuer Marker mit überschaubarem Aufwand zu erreichen, werden allerdings Methoden mit einer Varianz der Einzelmessung von weniger als 10% benötigt.

Die SeroTag-Technologie von Protagen erfüllt die im Rahmen von klinischen Studien geltenden Anforderungen in idealer Weise. Nicht einmal 50 Mikroliter Patienten-Serum werden für die Durchführung von Mikro-ELISA-Tests auf Luminex-Beads benötigt. Die hierfür eingesetzten mehr als 7.000 Antigene sind rekombinante, humane Prote-

ine aus einer der größten Expressionsbibliothek der Welt und beinhalten nahezu alle der rund 500 bisher bekannten, aber auch zahlreiche bislang unbekannt Autoantigene. So lassen sich zuverlässig indikationsspezifische Biomarker-Signaturen mit Potential für Response Prediction, Patienten-Stratifizierung und Companion Diagnostics sowohl im Anschluss an, als auch parallel zu klinischen Studien erhalten. Im Übrigen liegt der Variationskoeffizient der Einzelmessung im SeroTag-Ansatz bei etwa 10% – und entspricht somit klinischer Laborqualität.

### Biomarker-Identifizierung ist nur der erste Schritt

Selbstverständlich ist die Identifizierung neuer Marker mit Potential für ein CDx nur der erste Schritt, denn auch Verifizierung und Validierung sind nur durch Messung weiterer Patientenproben möglich. Dies setzt eine enge und langfristig angelegte Kooperation der Partner aus Wirkstoffentwicklung und Diagnostik beziehungsweise Biotech voraus. Dabei überrascht es schon, dass bislang die Geschäftsmodelle von innovativen Technologieanbietern, klassischen Diagnostik-Firmen und Pharma-Unternehmen oft weit auseinander liegen. Das Verständnis für den jeweils anderen Partner ist daher noch verbesserungsfähig. Während einige Pharmafirmen CDx – trotz sehr erfolgreicher Beispiele aus der Onkologie – manchmal noch als Risiko für Entwicklungskosten und späteren Umsatz ansehen, scheinen sich die großen Diagnostik-Firmen kaum mit dem Thema zu beschäftigen. Dies gibt dann wiederum neuen Playern den nötigen Raum, um sich in der personalisierten Medizin zu etablieren und unverzichtbar zu machen.

Während relevante CDx-Biomarker in der Onkologie, meist gut messbare Genmutationen mit Ja/Nein-Charakter, aufgrund der breiten Verfügbarkeit von Biopsien aus Bio-

banken schnell und zuverlässig validierbar sind, hat man bei Autoimmunerkrankungen – aber auch bei den meisten anderen großen Indikationsbereichen, wie zum Beispiel Stoffwechsel, Herz-Kreislauf und Neurodegeneration – das Problem, dass sich Patienten-Stratifizierung und Therapieentscheidung nur in seltenen Fällen DNA-basiert durchführen lassen. Somit ergibt sich der Bedarf für andere Technologien zur Bereitstellung von neuen, statistisch relevanten und gut messbaren Biomarkern, zum Beispiel Autoantikörpern in Serum. Einerseits sorgt das Immunsystem dafür, dass bei allen chronischen Erkrankungen Unterschiede im Autoantikörpermuster messbar werden, andererseits ist die Messung bestimmter Autoantikörper bei chronischen Entzündungserkrankungen zwar diagnostischer Standard, ein Bedarf für neue Marker zum Aufbau einer leistungsfähigen Differentialdiagnostik allerdings groß.

Protagen hat daher die eigene Technologieplattform in den vergangenen Jahren gezielt genutzt, um sich neue indikationsspezifische Marker in zahlreichen Autoimmunindikationen patentrechtlich zu sichern. Da eine frühe Auslizenzierung von Biomarkern nicht werthaltig möglich ist und eine auf Umsatzbeteiligungen basierende Investitionsrendite in zu ferner Zukunft liegt, dient die IP-Position dazu, die eigene Produktpipeline neuer Autoimmun-diagnostika abzusichern und gleichzeitig eine attraktive Verhandlungsposition für die Kooperationen mit Pharmaunternehmen zu festigen.

CDx für die Autoimmuntherapie, insbesondere mit prädiktivem Wert bezüglich der Medikamentenwirksamkeit, stellen eine neue Klasse von diagnostischen Tests dar, machen aber die Biomarkersuche begleitend zu klinischen Studien und eine noch engere Verzahnung von CDx- und Wirkstoffentwicklung notwendig. Mit der aktuellen Kooperation verfolgen Pfizer und Protagen genau diese Strategie. ■