

Project-, Drug-, and Business Development in a Biotech SME

- Wie wir Risiken wahrnehmen: „No risk no fun“- Risiko als Chance
- Oft missverstanden: Wie wir Risiken kommunizieren & interpretieren
- Rationale Planung: (Mit) Risiken kann man umgehen
- Rationale Planung: If you fail to plan you plan to fail
- Einstein und die Intuition
- Risikoillusion: Das Truthahndilemma
- Das Rumsfeld Theorem: Das große Unbekannte
- Arzneimittelentwicklung: Wer wagt gewinnt – ausser er verliert
- Zeit ist kritisch: kurz ist gut aber besser noch länger
- Individualisierte Medizin: Hype oder Heilsbringer?
- Von Korrelaten und Surrogaten
- Fortuna versus Sapientia

Christian Hanke / chanke@gmx.eu

Project-, Drug-, and Business Development in a Biotech SME

Mein besonderer Dank an:

Das Gutachtergremium des Förderpreises und die
Vertreter des Vorstandes der DGRA:

Dr. Ulrich Granzer
Professor Burkhard Sträter

sowie die Betreuer und Referenten der Masterarbeit:

Dr. Josef Hofer
Sven Harmsen

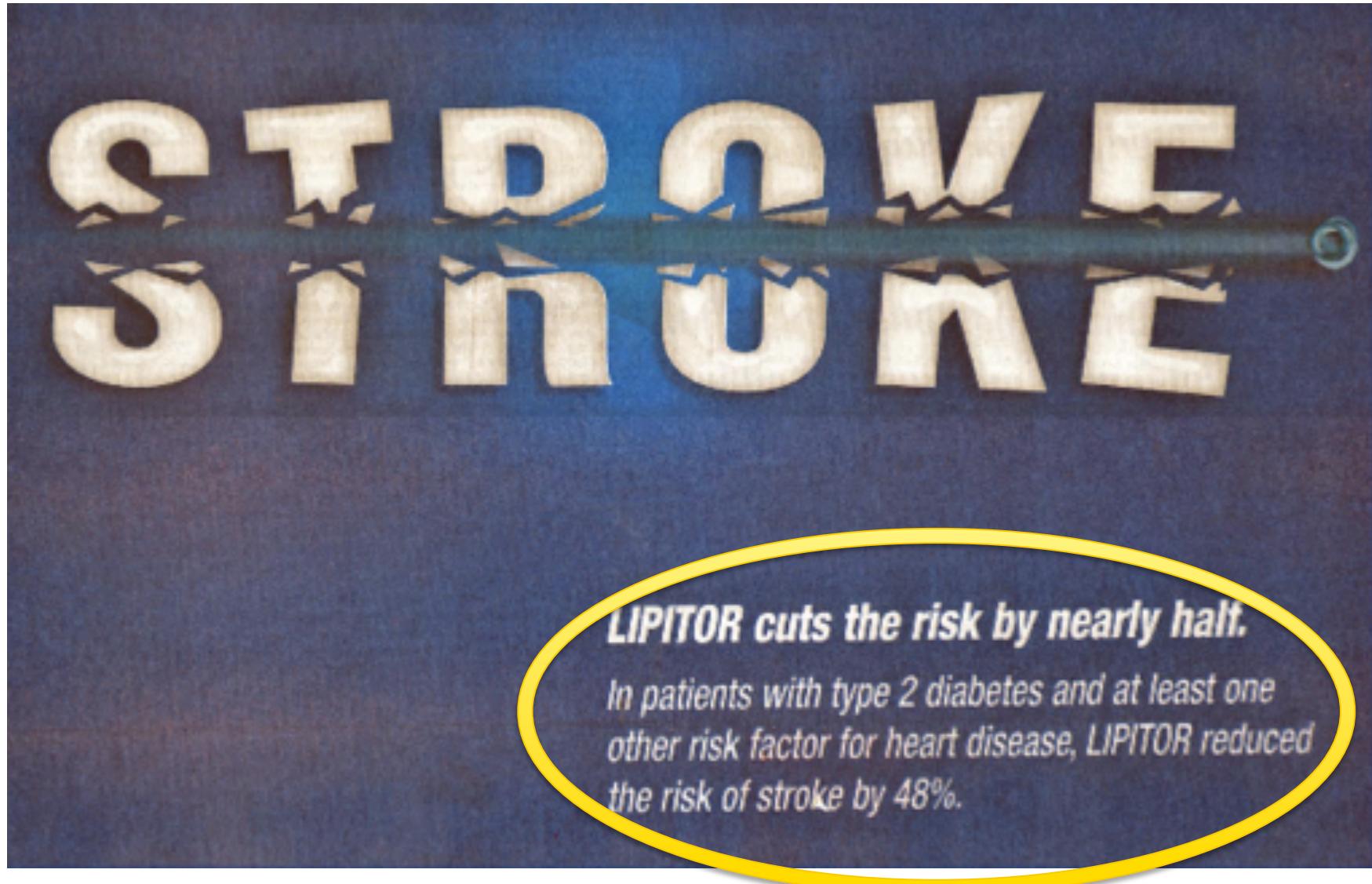
Dr. Christian Hanke / chanke@gmx.eu

Wie wir Risiken wahrnehmen: „No risk no fun“- Risiko als Chance

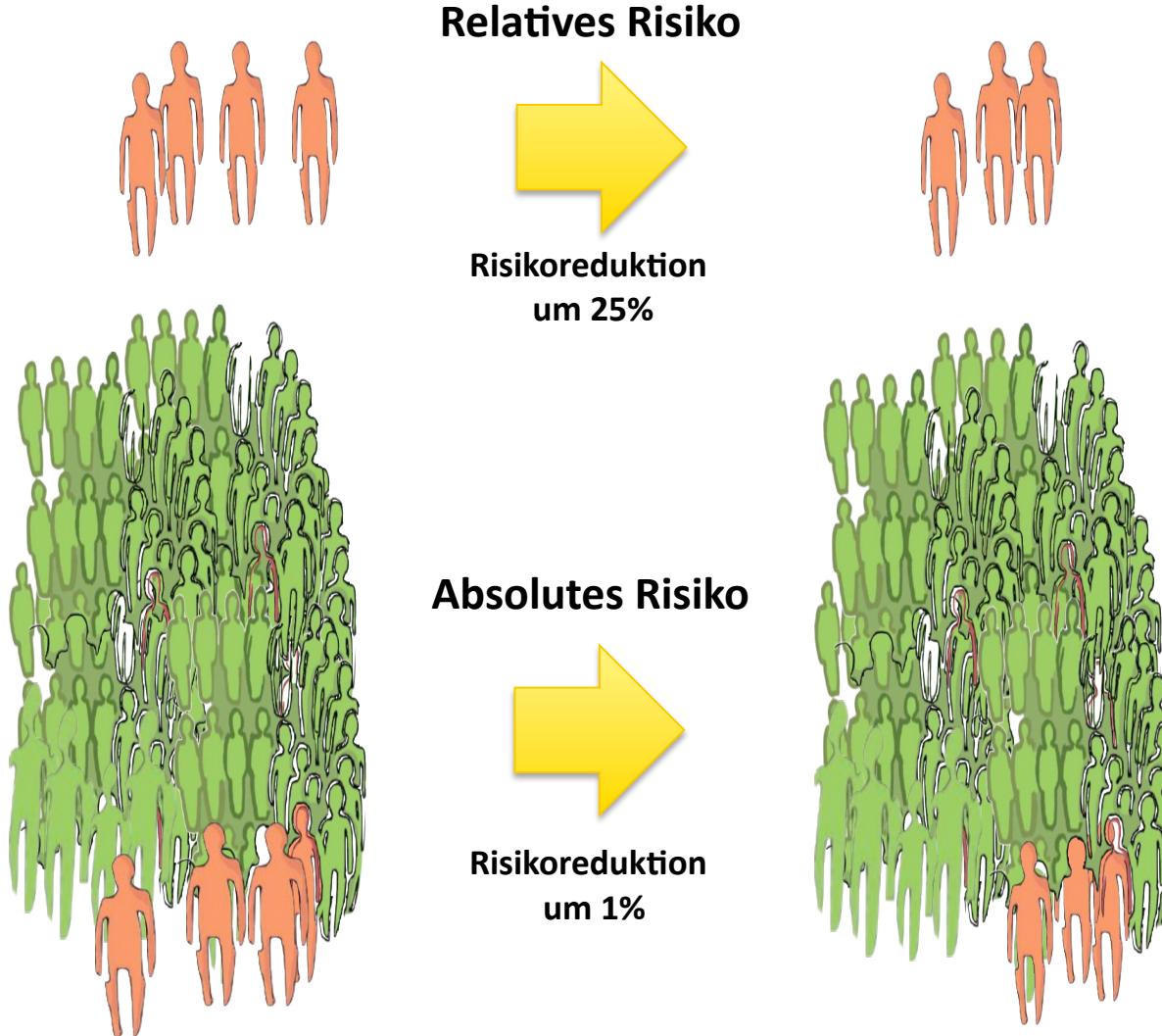


Modifiziert nach: http://www.beobachter.ch/leben-gesundheit/psychologie/artikel/risiken_wie-riskant-ist-das-leben/

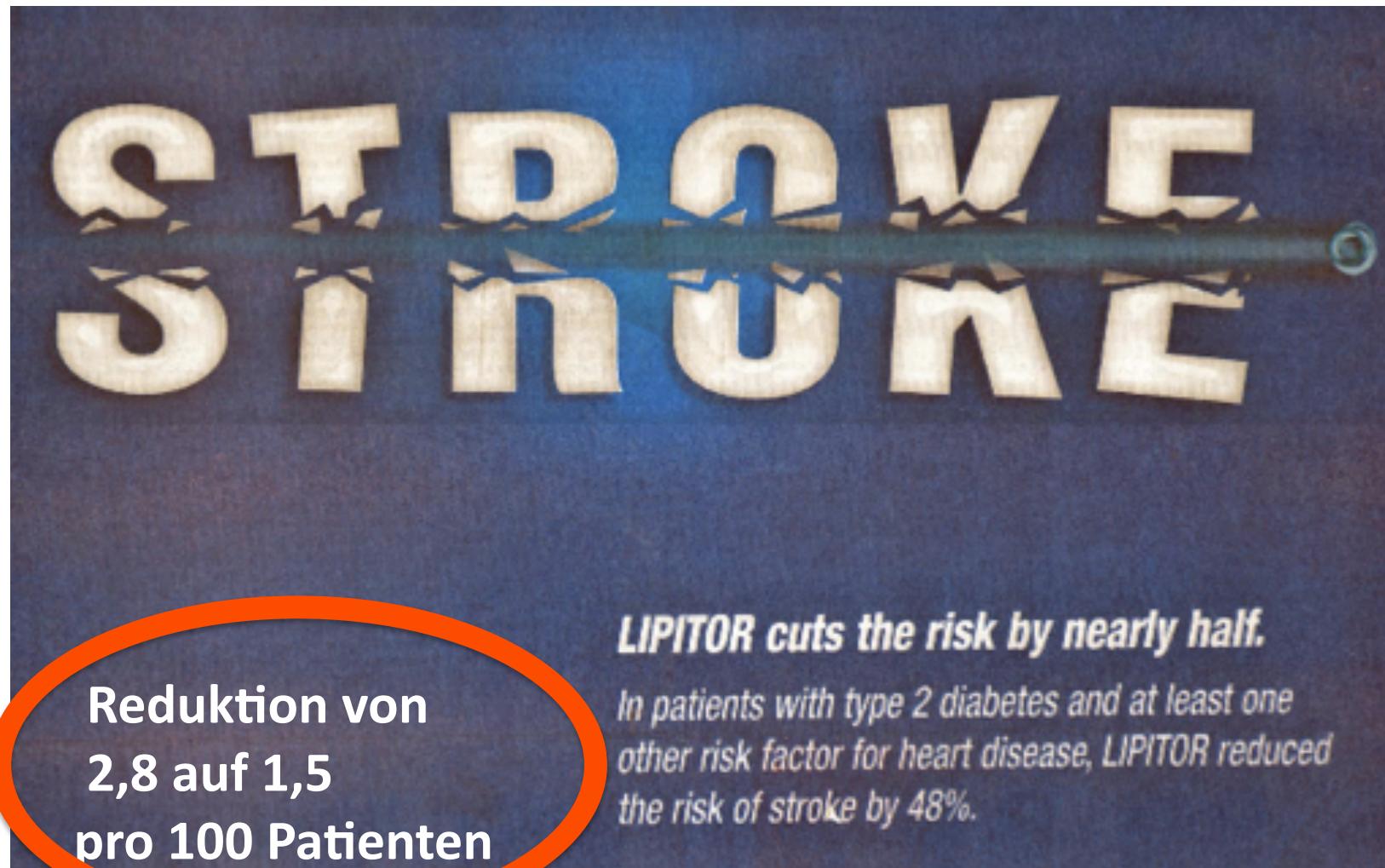
Oft missverstanden: Wie wir Risiken kommunizieren & interpretieren



Oft missverstanden: Wie wir Risiken kommunizieren & interpretieren



Oft missverstanden: Wie wir Risiken kommunizieren & interpretieren

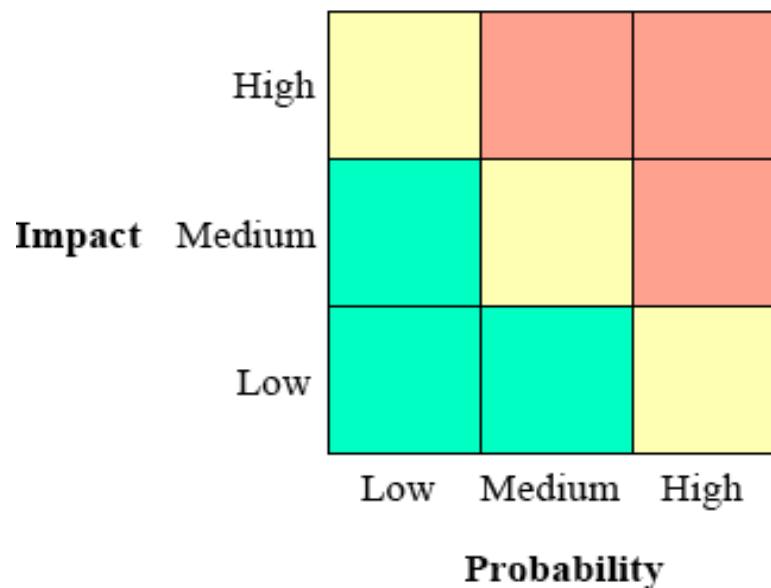


Die Kehrseite des Risikos ist die Chance

Die Kehrseite des Risikos ist die Chance: AM sind für die meisten ein Segen – den Sie senken unser Lebensrisiko

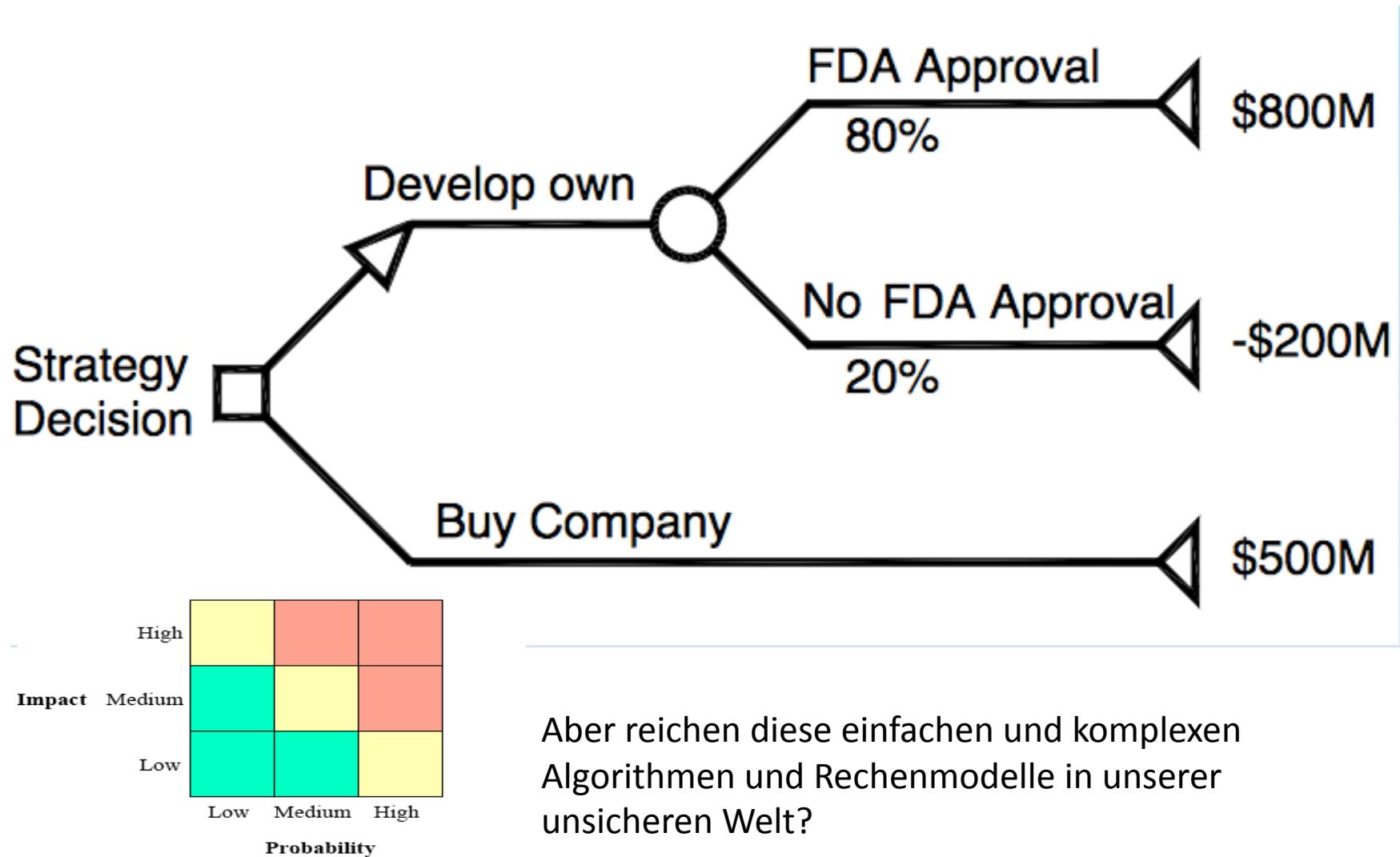
Rationale Planung: (Mit) Risiken kann man umgehen

A risk score could then be calculated as the
probability of risk to occur X the impact on objectives



Eine einfache Methode rationaler Planung ist so eine 9-Felder-Matrix. Die Risikorate wird ausgedrückt als Produkt der Auswirkung mal der Wahrscheinlichkeit des Eintretens.

Rationale Planung: (Mit) Risiken kann man umgehen



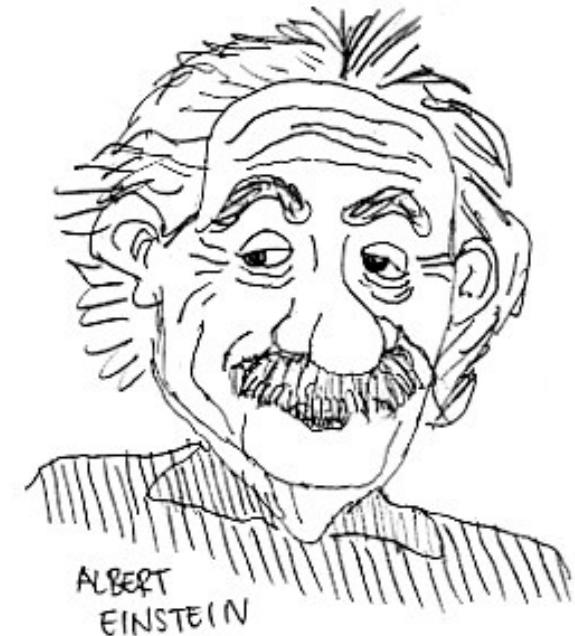
Bauchgefühl & Herzensscharfsinn

Einstein und die Intuition

„Alles, was wirklich zählt, ist Intuition!“

„Der intuitive Geist ist ein heiliges
Geschenk und der rationale Geist
ein treuer Diener.

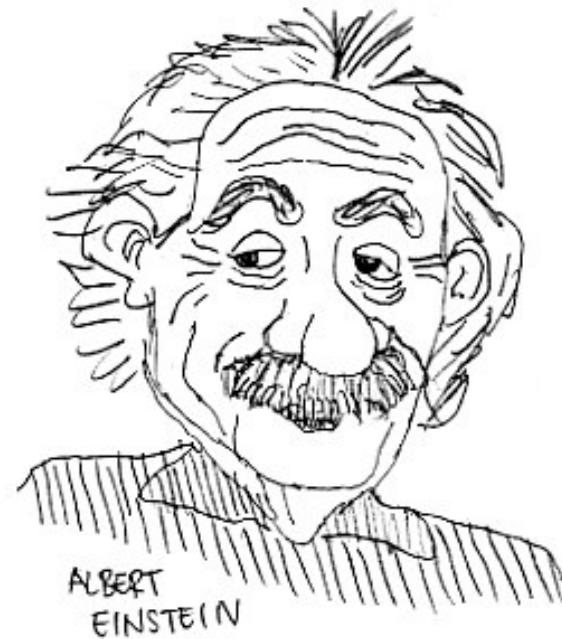
Wir haben eine Gesellschaft erschaffen,
die den Diener ehrt und das Geschenk vergessen hat.“



Wenn scheinbar aus dem Nichts, eine Idee auftaucht, neue Zusammenhänge erkannt werden. Genau das meinte Albert Einstein mit seinem „heiligen Geschenk“

Kary Mullis

Von Truthähnen und Menschen



Stellen Sie sich vor, ein Truthahn-Küken erblickt am Tag 1 das Licht der Welt.....

Die Truthahn-Illusion

Laplace-Regel:

Die Wahrscheinlichkeit, dass
etwas abermals geschieht, wenn
es schon n Male vorher
geschehen ist

$$= \frac{(n+1)}{(n+2)}$$

Tag (n) 0=50%; Tag 1= 66%; Tag 2=75%, am Tag 99 fast 100% ...

- Gilt nur, wenn alle Risiken bekannt sind!!

Die Truthahn-Illusion



Am Tag 100 ist Thanksgiving!!

Tag (n) 0=50%; Tag 1= 66%; Tag 2=75%, am Tag 99 fast 100% ...

Rationale Planung ist gut aber man braucht alle Daten. Was bleibt immer ein Restrisiko, dem man am besten intuitiv begegnet

- Gilt nur, wenn alle Risiken bekannt sind!!

„Der Fuß im Mund Preis“

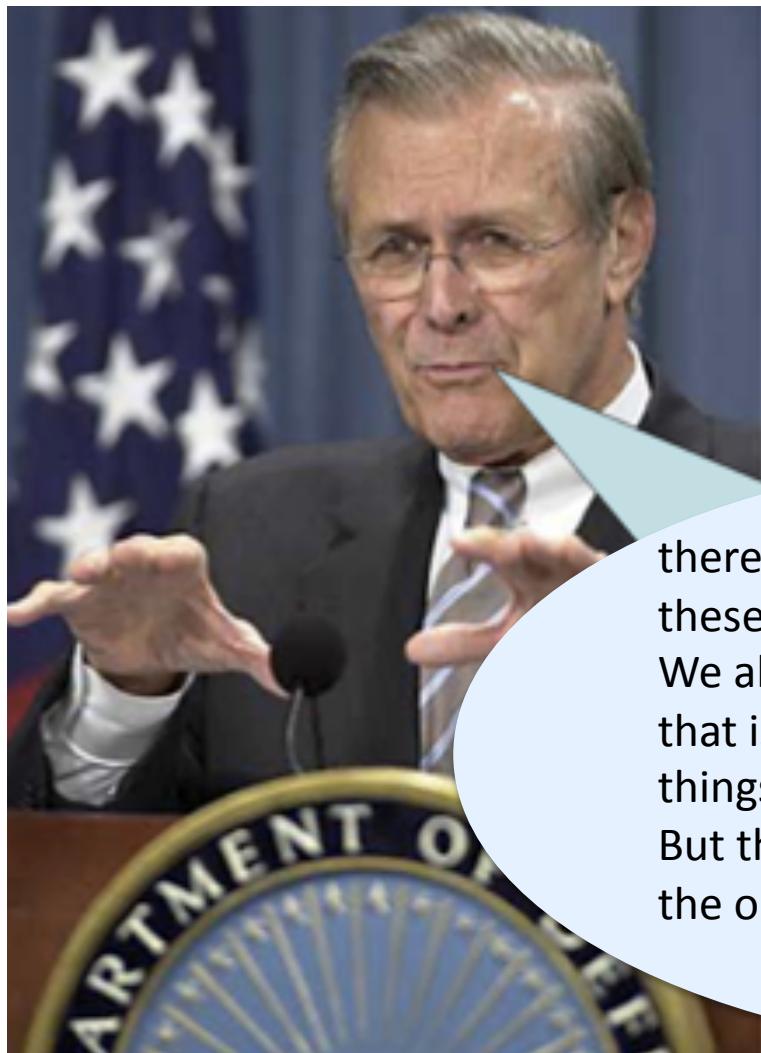
Wirres, sinnfreies Gerede, Politik-Geschwafel, nebulöses Geschwätz (in Englisch) von in der Öffentlichkeit bekannten Personen....

Arnold Schwarzenegger:

„Ich glaube, dass die Schwulen-Ehe etwas ist, das einem Mann und einer Frau vorbehalten sein sollte.“



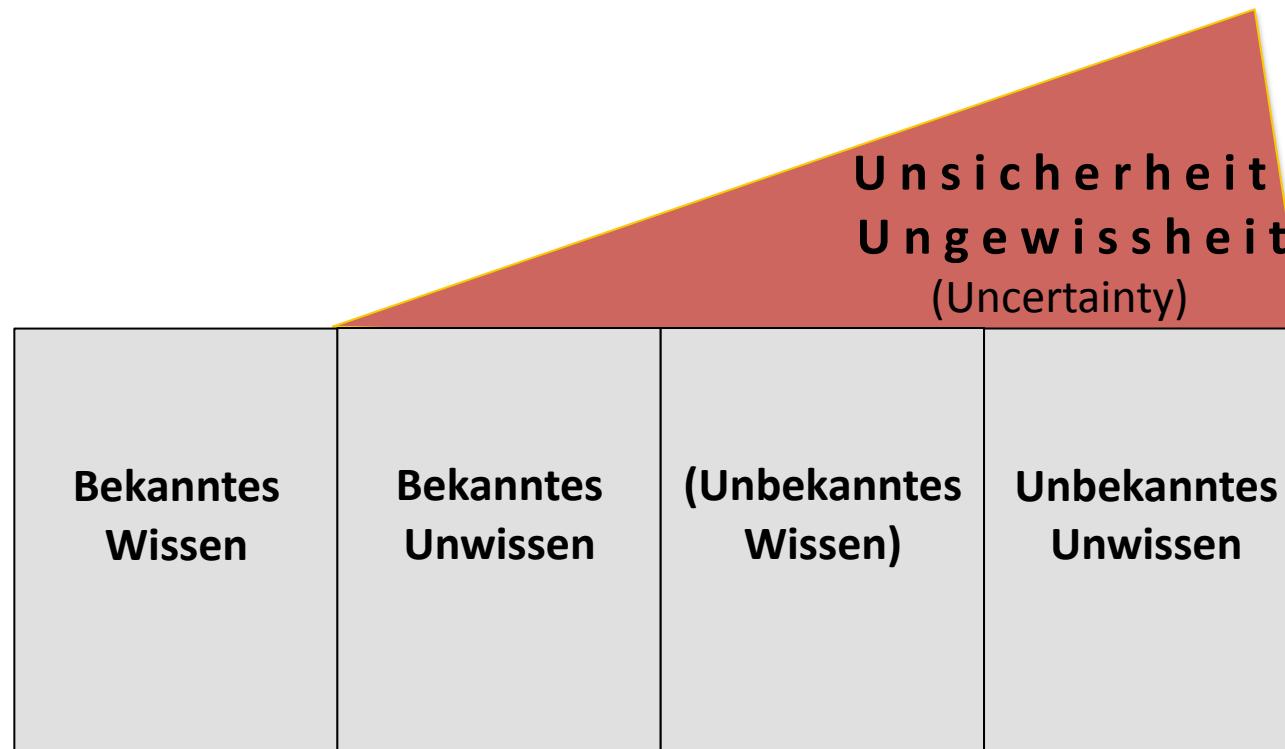
The Unknown Unknown: What you don't know can hurt you...



The Rumsfeld Theorem

there are **known knowns**;
these are things that we know we know.
We also know there are **known unknowns**;
that is to say we know there are some
things we do not know.
But there are also **unknown unknowns**,
the ones we don't know we don't know.

The Unknown Unknown: What you don't know can hurt you...

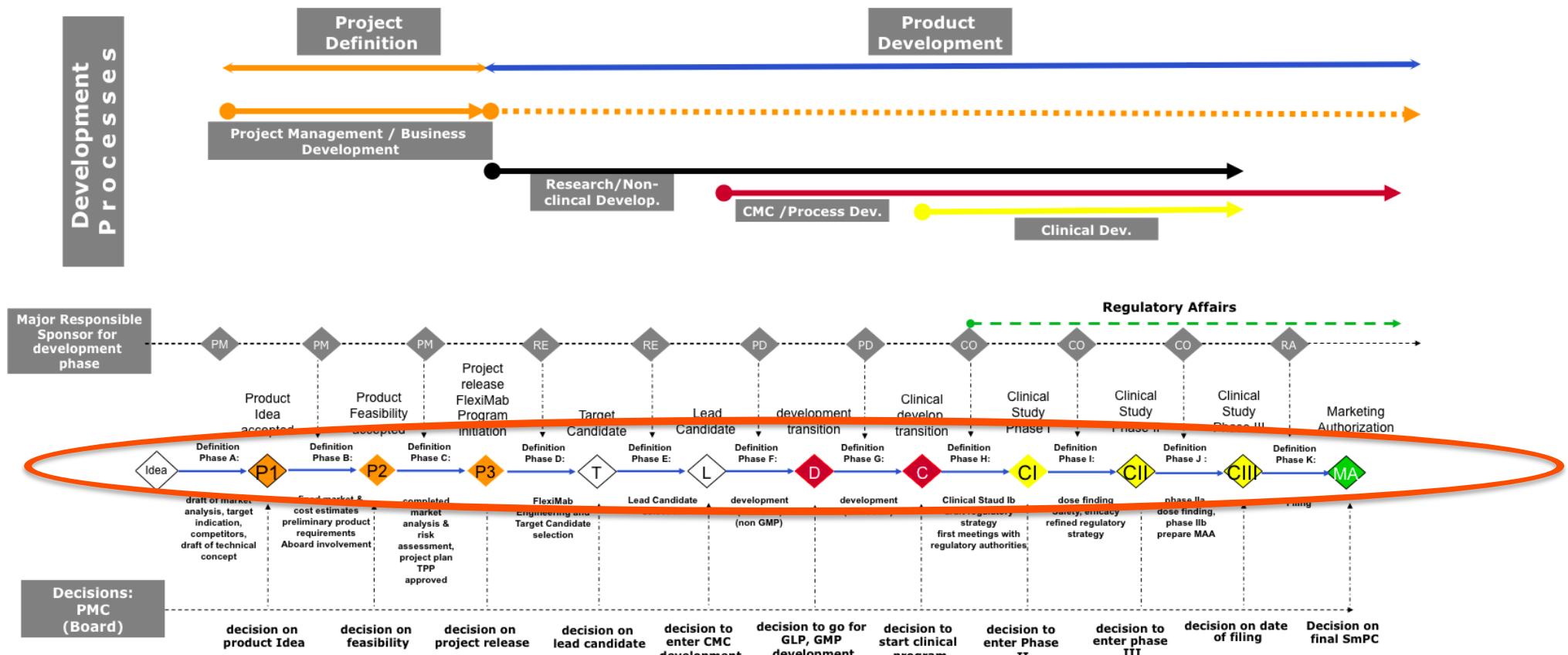


Eine mögliche Lösung:

Wenn man das Unbekannte schon nicht spezifizieren kann: Eine gute Planung hat Zeit und Geld für Umwege miteingerechnet.

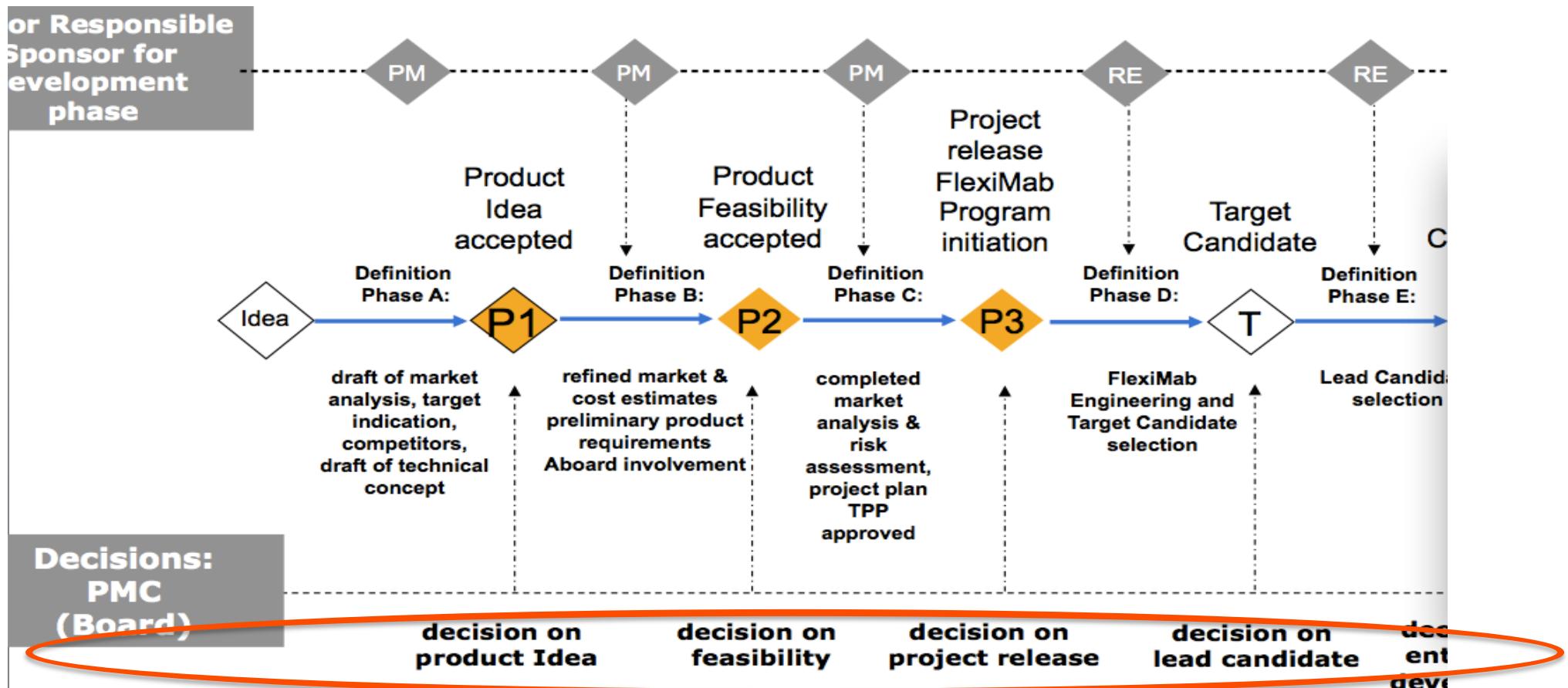
Rationale Planung: If you fail to plan you plan to fail

Ein gut verstandener Prozess...



Rationale Planung: „If you fail to plan you plan to fail“

„DO THE RIGHT THINGS“ & „DO THINGS RIGHT“



Neben der rationalen Planung braucht es auch Manager mit Intuition und auch einer gehörige Portion Glück. Es braucht Führungspersönlichkeiten, die die richtigen Dinge tun und Mitarbeiter, die Dinge richtig machen.

Arzneimittelentwicklung: Wer wagt gewinnt – ausser er verliert

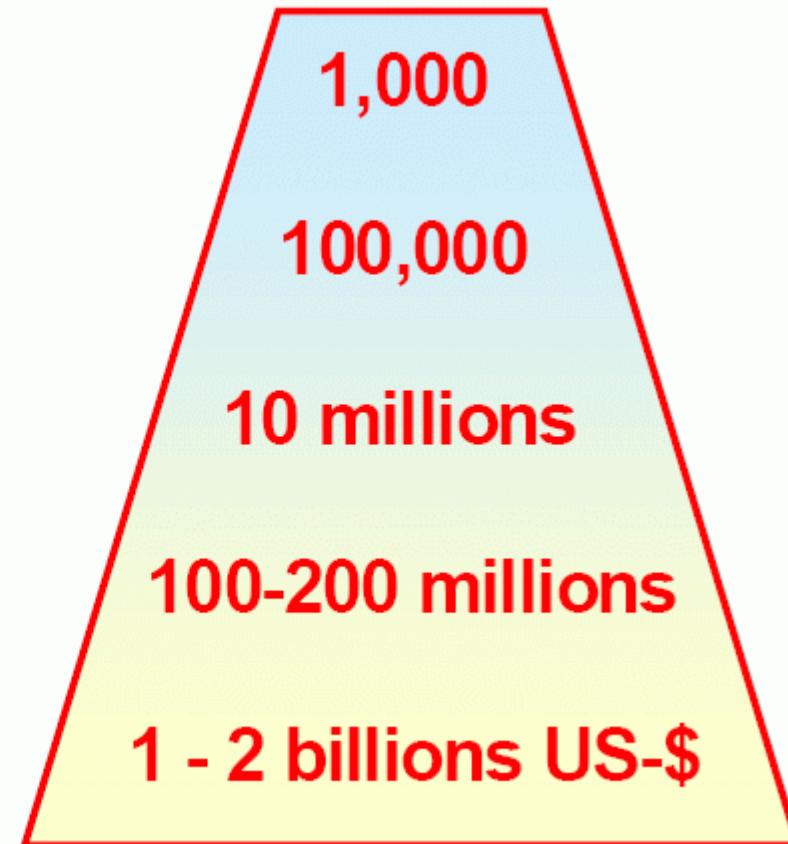
A compound

is no hit

is no lead

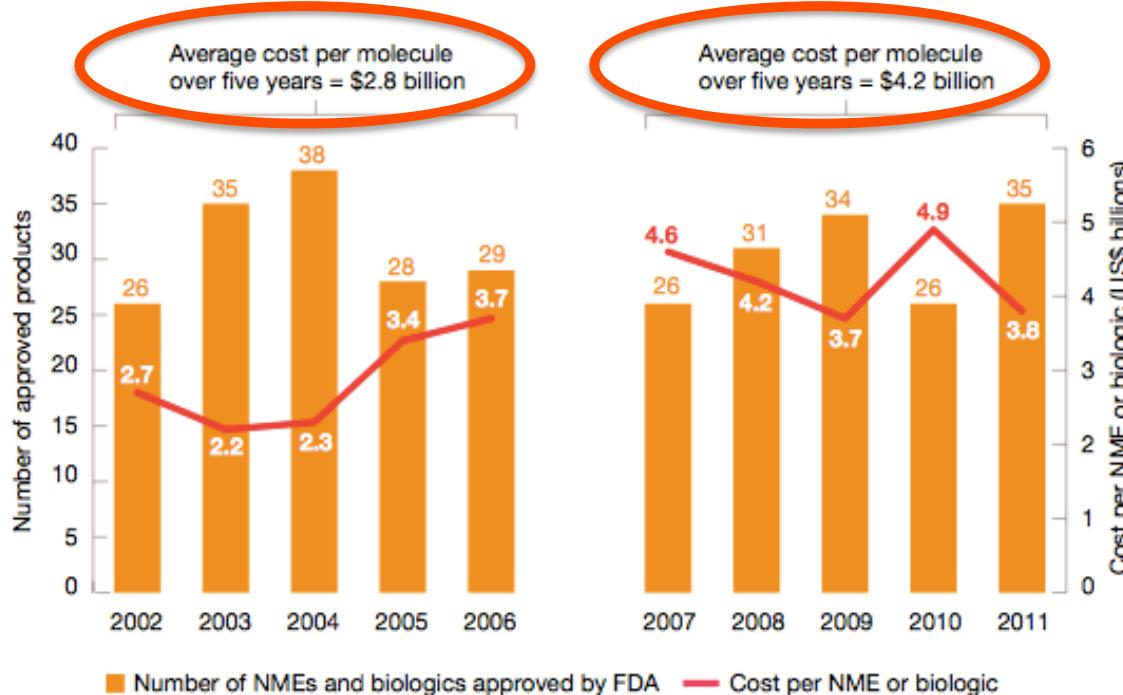
is no candidate

is no drug



Was kann es denn kosten wenn's nicht so glatt läuft?

Arzneimittelentwicklung: Wer wagt gewinnt – ausser er verliert



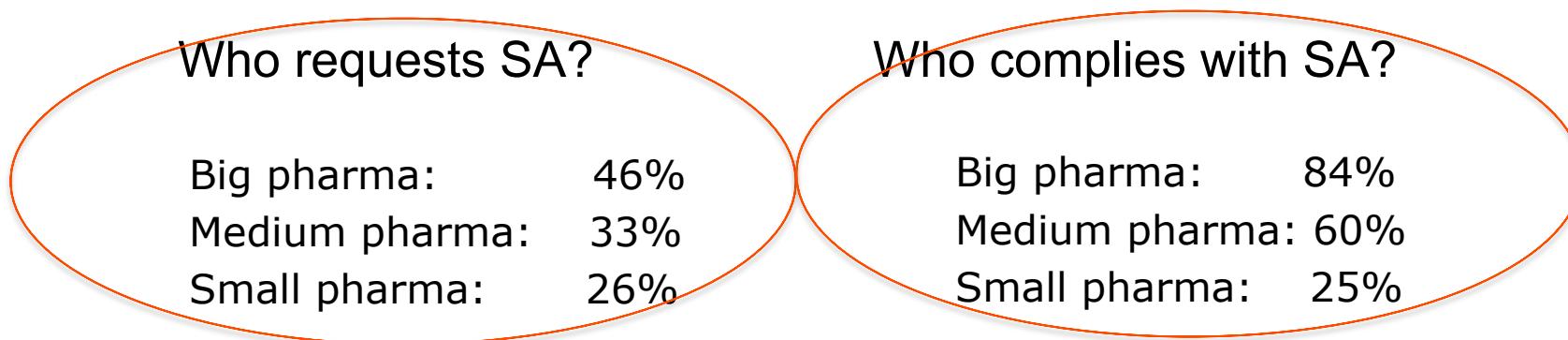
	Attrition rates		Current reasons for failure	
	1990	2010		
Phase I	33%	46%		
Phase II	43%	66%	Insufficient efficacy (51%)	
Phase III	20%	30%	Safety concerns (19%)	
			Strategic issues (29%)	
			Insufficient efficacy (66%)	
			Safety concerns (21%)	

Im Jahr 2011 hatten die 12 grössten Pharmafirmen ca. 2500 Projekte in P1,2,3, laufen. Die meisten davon werden es nicht bis zur Zulassung schaffen

Arzneimittelentwicklung: Wer wagt gewinnt – ausser er verliert

Drivers - Processes - Mindset	SME	Big Pharma
Mindset /Attitude	“Whatever it takes”	More “relaxed” failures will not generally jeopardize enterprise
Driven by opportunity	Strategic decisions are often changed due to inside or outside events	More focused, pursue the route already embarked
Drug development	Manage one (a few) drug candidate(s)	Manage a portfolio of drugs
Keep development time to a minimum	Pivotal phase 2, conditional / accelerated approval	Comparative Phase 3 (high disease prevalence)
Be early on the market with a first-in-class product	Put long term strategic plan behind attractive exit scenario (trade sale, share deal)	Greater sustainability. Long term efforts to develop and launch a drug
Reduce development times and development costs	Limits itself to what is necessary, tries to succeed with one shot, stick to minimal requirements (pivotal Phase 2, accelerated approval)	More relaxed as far as costs are concerned
Find partners, liaise	Find partners to fund projects, Sales & Marketing	Find partners for research and early development
Clinical program	Rarely more than a few Phase 2 studies and hardly Phase 3	Support of comparative Phase 3 trials
Keep development changes within cost and time limits	Hardly any backups, no redundancy, no plan B, no second source	Probably more backups (e.g. R&D and manufacturing in more than one country)
Risk management	Due to limited resources spent more time proactively	More relaxed as far as risks are concerned

Arzneimittelentwicklung: Wer wagt gewinnt – ausser er verliert

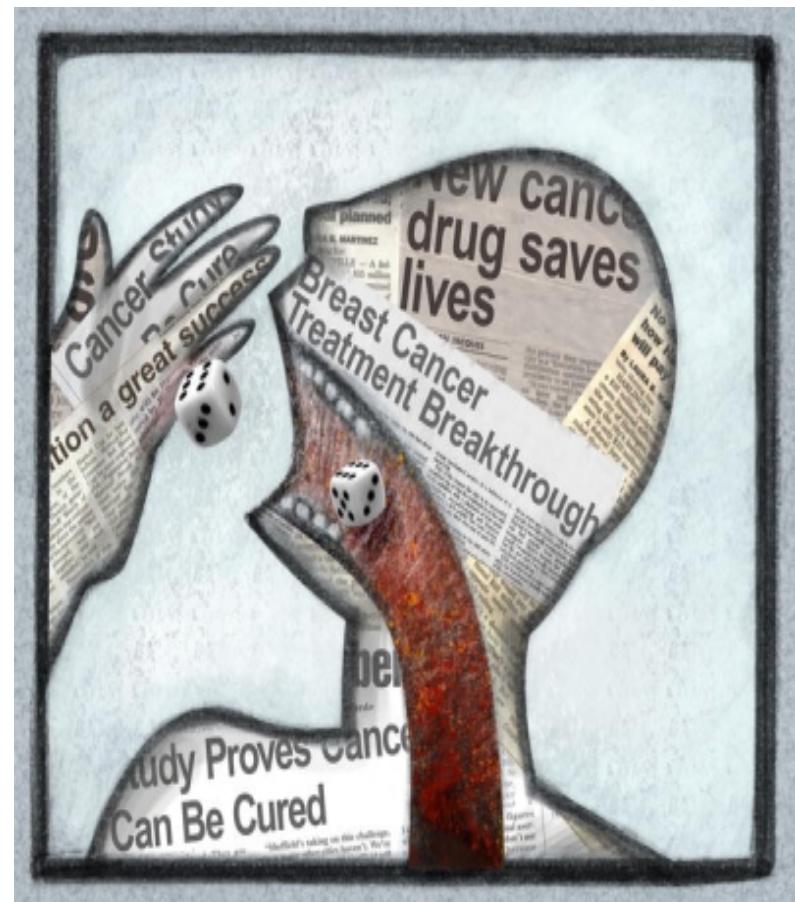


Company size is significantly associated with positive outcome of MA application
OR = 2.96 (95%CI: 1.92, 4.56)

Obtaining and complying with SA appears to be a predictor of outcome

[compliant with SA vs. no-SA: OR 14.71, 95% CI 1.95; 111.2; non-compliant with SA vs. no-SA: OR 0.17, 95% CI 0.06; 0.47, p<0.0001)]

Zeit ist kritisch: kurz ist gut aber besser noch länger



Zeit ist Geld: entweder Entwicklungsdauer bis zur Zulassung zu verkürzen oder die Vermarktungsphase so lange als möglich auszudehnen.

Zeit ist kritisch: kurz ist gut

Pathway	When to submit	Qualifying feature	Features	Recent examples (time to approval) ^a
Fast-track designation	With IND or after Ideally, no later than the pre-BLA or pre-NDA meeting	Treats a serious condition Nonclinical or clinical data demonstrate the potential to address an unmet medical need	Actions to expedite development and review Rolling review	Xalkori (~5.3 years) Kalydeco (~5.8 years)
Accelerated approval pathway	Discussed during development process	Treats a serious condition Meaningful advantage over available therapies Demonstrates an effect on a surrogate endpoint or clinical endpoint likely to predict clinical benefit	Approval based on an effect on a surrogate or intermediate clinical endpoint that is reasonably likely to predict a drug's clinical benefit	Kyprolis (~6.8 years) Iclusig (~4.7 years)
Priority review designation	With original BLA NDA or efficacy supplement	Treats a serious condition If approved would provide a significant improvement in safety or effectiveness	Shorter clock for review of marketing application (6 months compared to the 10-month standard review period)	Xtandi (~5.2 years) Adempas (~6.4 years)
Breakthrough therapy designation	With IND or after Ideally, no later than the end-of-phase 2 meeting	Treats a serious condition Preliminary clinical evidence indicates it may demonstrate substantial improvement over available therapies on a clinically significant endpoint or endpoints	All fast-track designation features Intensive guidance on efficient drug development during IND, beginning as early as phase 1 Organizational commitment involving senior managers	Gazyva (~6.2 years) Imbruvica (~4.8 years) Sovaldi (~5 years)

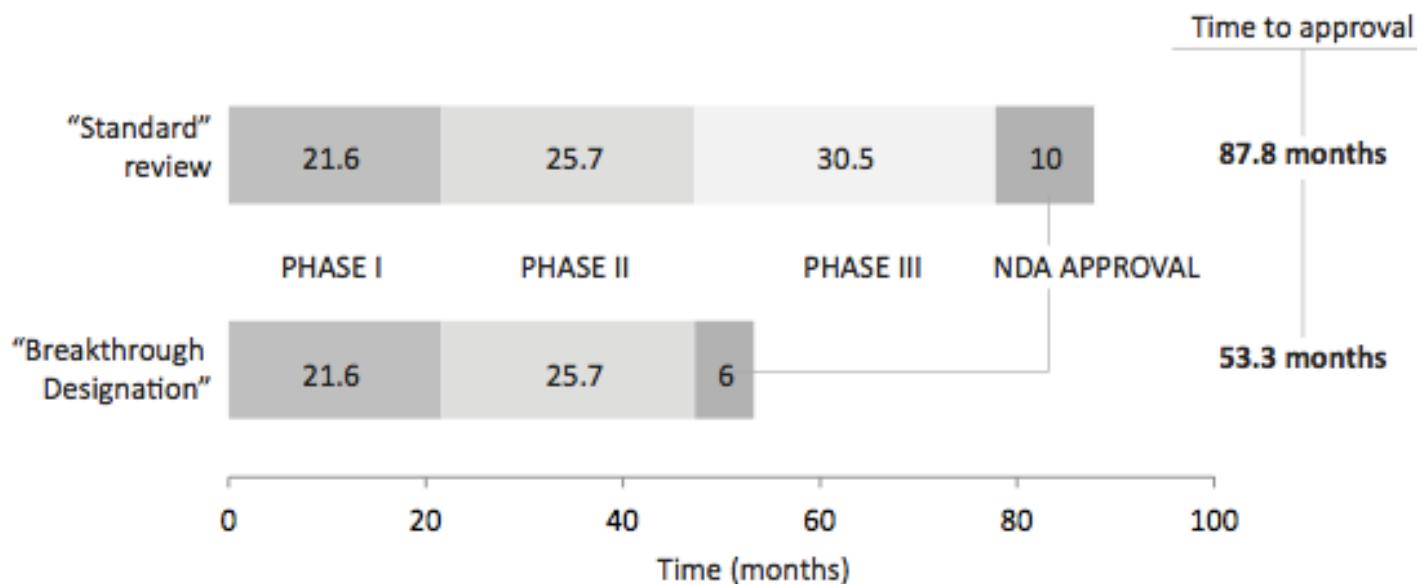
Zeit ist kritisch: kurz ist gut

Drug	Company	Targets	Indication	Current status	Clinical stage BTD granted	Sponsor announcement
Imbruvica	Pharmacyclics/ Johnson & Johnson	BTK	CLL in patients with chromosome 17p deletion	Approved	Phase 1/2	April 8, 2013
Imbruvica	Pharmacyclics/ Johnson & Johnson	BTK	Mantle cell lymphoma	Approved	Phase 2/3	February 12, 2013
Obinutuzumab	Roche	CD20	CLL	Approved	Phase 3	May 15, 2013
Sovaldi plus ledipasvir	Gilead	NS5A plus prodrug	HCV	Approved/NDA for fixed dose combination	Phase 2	July 25, 2013
Serelaxin	Novartis	Relaxin family peptide receptors	Acute heart failure	NDA/BLA	Phase 3	June 21, 2013
Idelalisib	Gilead	PI3K	Relapsed CLL	NDA/phase 3	Phase 3	November 18, 2013
ALXN1101	Alexion	cPMP replacement therapy	Molybdenum cofactor deficiency type A	Phase 2	Phase 1	October 4, 2013
Alectinib	Roche	ALK	ALK-positive NSCLC that is resistant to Xalkori	Phase 2	Phase 1	September 1, 2013
SD-101	Scioderm	Undisclosed	Epidermolysis bullosa	Phase 2	Phase 1	April 29, 2013
Eltrombopag	GlaxoSmithKline/Ligand	TpoR	Severe aplastic anemia <i>Neisseria meningitidis</i>	Phase 2	Phase 1	February 3, 2014

As of last month (March 2014), 41 products have been granted breakthrough therapy designations by the US Food and Drug Administration

Zeit ist kritisch: kurz ist gut

Drug	Company	Targets	Indication	Current status	Clinical stage BTD granted	Sponsor announcement
Imbruvica	Pharmacyclics/ Johnson & Johnson	BTK	CLL in patients with chromosome 17p deletion	Approved	Phase 1/2	April 8, 2013
Imbruvica	Pharmacyclics/ Johnson & Johnson	BTK	Mantle cell lymphoma	Approved	Phase 2/3	February 12, 2013

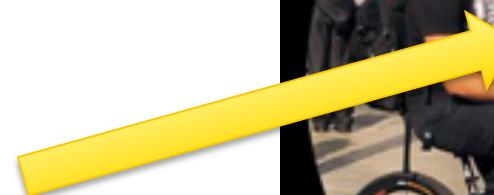


Source: Chart created by Simon-Kucher & Partners; Data for "Standard" review adapted from Dimasi, Hansen, and Grabowski (2003), "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs", Journal of Health Economics 22: 151-85
NOTE: Priority review is not guaranteed for all breakthrough drugs - it will be on a case-by-case basis

Zeit ist kritisch: ... aber besser noch länger

Drug	Original indication	New indication
Amantadine	Influenza	Parkinson's disease
Amphotericin B	Fungal infections	Leishmaniasis

**Beim Preis hat nicht
nur die Macula
sondern auch die Sicht
der GKV einen
blindem Fleck**

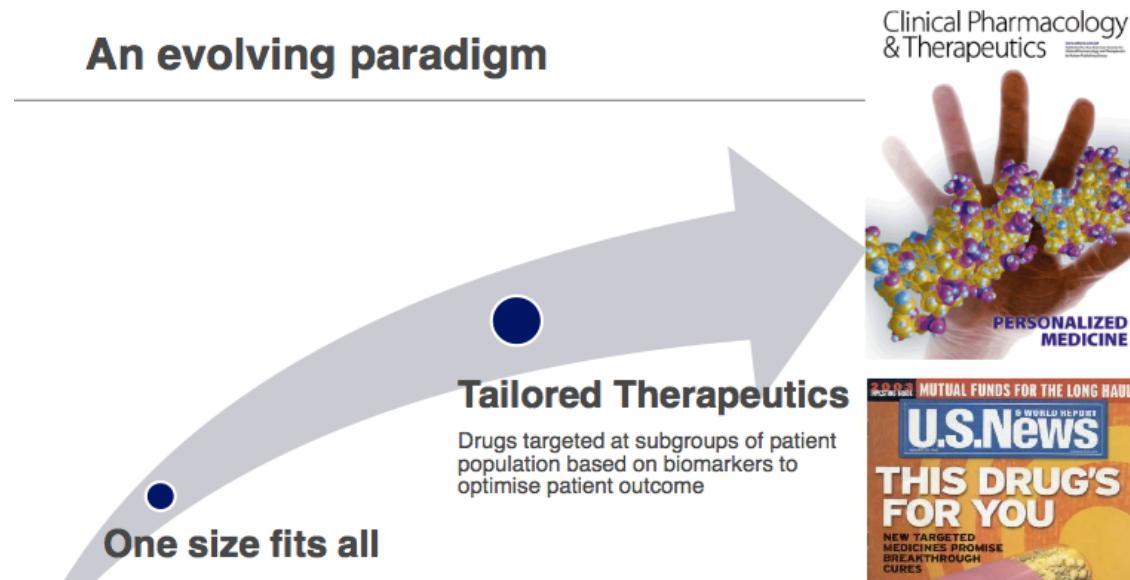


Sildenafil	Angina & hypertension	Erectile dysfunction, pulmonary hypertension
Thalidomide	Morning sickness	Leprosy, multiple myeloma and erythema nodosum leprosum

Blinder Fleck: Um ein Fortschreiten der Makuladegeneration zu verhindern oder die Sehfähigkeit zu verbessern, werden die VEGFInhibitoren Lucentis und Avastin ins Auge injiziert. Foto: Cordelia Molloy/SPL /Agentur Focus

Individualisierte Medizin: Hype oder Heilsbringer?

In Deutschland sind zur Zeit (2014) **36 AM** zugelassen, wo entweder ein diagnostischer Test vorgeschrieben oder empfohlen wird



- Verbesserte Wirksamkeit
- Kleinere Studien mit geringeren Kosten
- Endpunkte schneller erreicht
- Möglicherweise weniger AEs
- Kann Arzneimittel retten

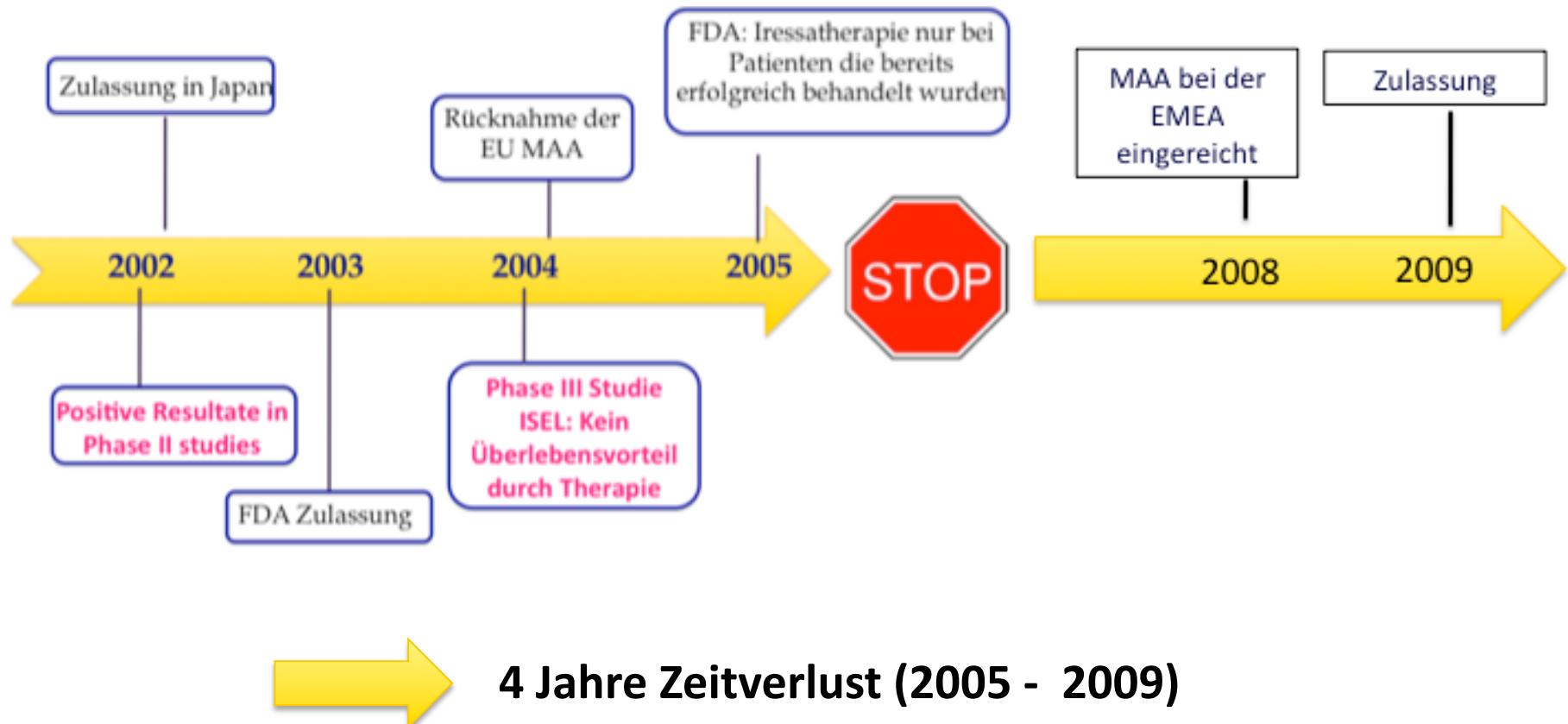


- Kleinerer Markt
- Ein diagnostischer Test muss parallel entwickelt werden
- Schwierigkeit Biomarker zu validieren (Surrogatendpunkte)

Individualisierte Medizin: Hype oder Heilsbringer – Bsp Iressa

Iressa: Inhibitor der EGFR Tyrosine Kinase

Indikation: Non-small-cell lung cancer Ptn., die EGFR überexprimieren i.e. 40-80% aller NSCL Tumore



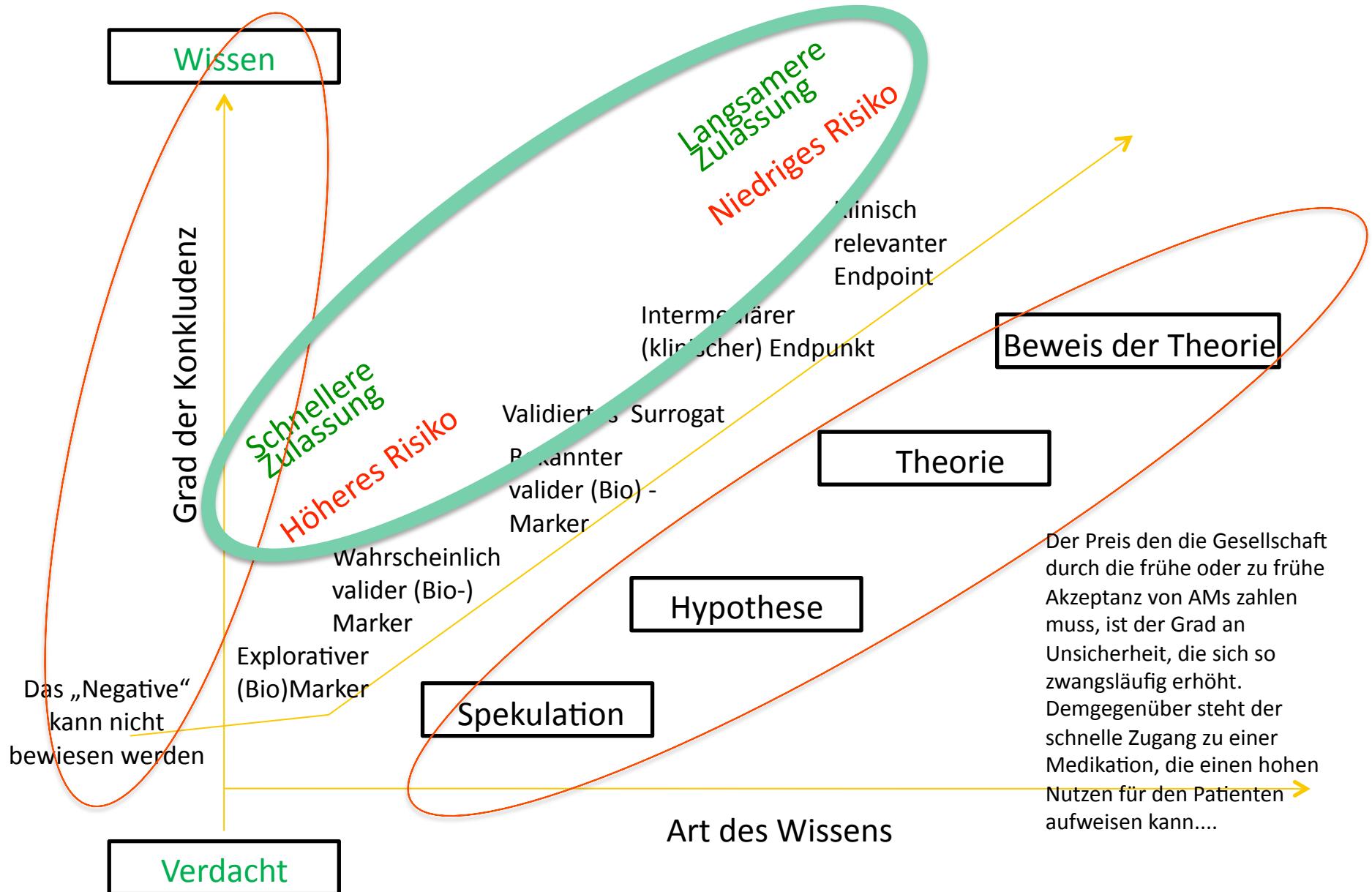
Individualisierte Medizin: Hype oder Heilsbringer – Bsp Herceptin

Enrichment für Responder: Trastuzumab (HERCEPTIN®), PHASE III Studie

	Mit HER2-neu	Ohne	
Anzahl Ptn. in Studie	470	2200	× 5
Anzahl Responder	235	220	
Responserate	50%	10%	÷ 5
Jahre für follow-up	1,6	10	

- Einsparungen bei Studienkosten: ≈ **\$35 million**
- Einnahmen durch 8 Jahre frühere Zulassung: ≈ **\$2,5 billion**
- Therapierte Ptn. durch schnellere MA : ≈ **120 000 patients**

Von Korrelaten und Surrogaten: Validierung von Biomarkern



Fortuna

Sapienzia

