

Die Behandlung von Tuberkulose verändern

Die TB Alliance und neue Medikamente gegen Tuberkulose

March 21, 2013



Die Vision der TB Alliance

Heutige Behandlung



6-30
Monate

Neue Therapien in Entwicklung



2-4
Monate

Unsere Vision

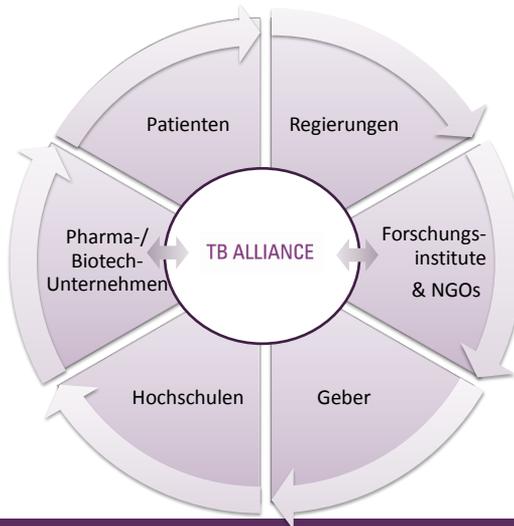


7-10
Tage

Zusammenarbeit für beschleunigte Wirkung

Für jeden gespendeten Dollar bringen Partner 60 Cent oder mehr zusätzlich auf

- Als non-profit Produktentwicklungs-Partnerschaft arbeiten wir mit öffentlichen & privaten Partnern daran, die Forschung, Entwicklung und Zugang zu Tuberkulosemedikamenten zu beschleunigen
- Wir setzen unsere Partner wirksam ein, um mit den Mitteln mehr zu erreichen
- "AAA"-Mandat: Alle nützlichen Tuberkulosetherapien werden eingeführt (*adopted*), erhältlich (*available*) und erschwinglich (*affordable*)



Heutige Tuberkulosetherapie

Alt

- Größtenteils Medikamente aus den 60er Jahren

Langwierig

- Heutige Behandlung dauert 6-30 Monate

Komplex

- Tägliche Einnahme vieler Tabletten; tägliche Injektionen gegen resistente Formen erforderlich

Teuer

- Behandlung resistenter Tuberkulose kann > \$10,000 kosten

Unzureichend

- Verursacht Resistenzen & Nichtwirken; unverträglich mit einigen HIV-Therapien; MDR-TB-Therapie scheitert oft

Aktuelle Entwicklungen

Vielversprechende erste Schritte

- Erste Tuberkulosemedikamente stehen kurz vor der Freigabe oder sind bereits freigegeben
 - Bedaquilin
 - Delamanid
- Wichtiger erster Schritt: Medikamente zeigen Potential zur Verbesserung individueller Behandlung
- Therapien müssen verändert werden: Bedaquilin und Delamanid werden zusätzlich zu existierender MDR-TB-Hintergrundtherapie eingesetzt; es muss noch mehr getan werden, um den Kreis derer, die davon profitieren, auszuweiten und um Probleme beim Zugang anzugehen



TB ALLIANCE
GLOBAL ALLIANCE FOR TB DRUG DEVELOPMENT

Feb. 2013

Forschung		Frühe Phase der Entwicklung			Fortgeschrittene Phase der Entwicklung	
IDENTIFIKATION	OPTIMIERUNG	VORKLINISCHE ENTWICKLUNG	PHASE 1	PHASE 2A	PHASE 2B	PHASE 3
ATP Synthesis Inhibitors <i>Calibr</i>	Mycobacterial Gyrase Inhibitors <i>GSK</i>	TBA-354		NC-003	NC-002	REMox-TB
Energy Metabolism Inhibitors <i>AZ/University of Penn</i>	THPP Series <i>GSK</i>	Vorklinische Entwicklung Tuberkulosetherapie		Bedaquiline/ Clofazamine/ Pyrazinamide	PA-824/ Moxifloxacin/ Pyrazinamide (PaMZ)	Moxifloxacin/ Isoniazid/ Rifampin/ Pyrazinamide <i>Bayer, MRC, UCL</i>
Whole-Cell Hit-to-Lead Program <i>AZ</i>	Spiro Series <i>GSK</i>			PA-824/ Bedaquiline/ Clofazamine/ Pyrazinamide		Moxifloxacin/ Rifampin/ Isoniazid/ Ethambutol <i>Bayer, MRC, UCL</i>
Whole-Cell Hit-to-Lead Program <i>Sanofi</i>	Pyrazinamide Analogs <i>Yonsei University</i>			PA-824/ Bedaquiline/ Clofazamine		
Whole-Cell Hit-to-Lead Program <i>NITD</i>	Diarylquinolines <i>Janssen/University of Auckland/UIC</i>			PA-824/ Bedaquiline/ Pyrazinamide		
Whole-Cell Hit-to-Lead Program <i>GSK</i>	Riminophenazines <i>IMM/BTTRI</i>					
RNA Polymerase Inhibitors <i>Rutgers University</i>	DprE Inhibitors <i>Calibr</i>					
	Cyclopeptides <i>Sanofi</i>					
	Macrolides <i>Sanofi</i>					
	Novel Structural Series <i>NITD</i>					

Partner der TB Alliance:

Abbott Laboratories AstraZeneca (AZ) Bayer Healthcare AG (Bayer) Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute Calibr GlaxoSmithKline (GSK) Institute of Materia Medica (IMM) Janssen (Johnson & Johnson) Johns Hopkins University (JHU) Medical Research Council (MRC)	Novartis Institute for Tropical Diseases (NITD) Rutgers University Sanofi Stellenbosch University University College London (UCL) University of Auckland University of Illinois at Chicago (UIC) University of Pennsylvania School of Medicine Yonsei University
---	--

Größte Pipeline Tuberkulose-Forschung und Entwicklung der Geschichte

Momentum in der Forschung zu Tuberkulosemedikamenten

Potentielle Ergebnisse 3 wichtiger Studien (erwartet für dieses Jahr)

- REMox TB Studie– Ergebnisse voraussichtlich Ende 2013
 - Erfolgreiche Ergebnisse würden die Zulassung einer 4-monatigen Therapie auf Moxifloxacin-Basis ermöglichen; erste Behandlungsverkürzung seit fast 50 Jahren
- NC-002 (PaMZ) Studie– Ergebnisse voraussichtlich im 4. Quartal 2013
 - Ergebnisse erster Studie zur Behandlung nichtresistenter Tuberkulose und einiger Formen von MDR-TB mit identischer 4-monatiger Therapie. Erfolgreiche Ergebnisse würden Testphase 3 für Zulassung der PaMZ-Therapie ermöglichen
- NC-003 Studie– Ergebnisse voraussichtlich im 4. Quartal 2013
 - Erste Teststudie mit Kombination neuartiger Therapien. Potential, Behandlung bis auf 2 Monate zu verkürzen (inkl. MDR-TB)

REMox TB: Eine globale Studie in Phase 3

Ergebnisse voraussichtlich 2013

- Untersucht wird, ob eine 4-monatige auf Moxifloxacin-basierende Therapie ebenso gute Ergebnisse wie die derzeitige 6-monatige Standardbehandlung von nicht resistenter Tuberkulose erzielen kann.
- Durchgeführt in Kooperation mit der Bayer AG
 - Erstes neues Medikament gegen nicht resistente Tuberkulose seit fast 50 Jahren
 - Behandlungsverkürzung um 33%
 - Hohe Heilungsraten und geringeres Auftreten von MDR-TB
 - Senkung von Kosten und Last für Gesundheitssysteme und Patienten



**Aufnahme der Testpatienten im Januar 2012 abgeschlossen;
Zulassung für 2014 erwartet**

Neuartige Therapien in der Entwicklung - PaMZ

Moxifloxacin ist Basis der fortgeschrittensten neuen Therapie weltweit

PA-824 +
Moxifloxacin +
Pyrazinimid
(PaMZ)

PaMZ wird in der 8-wöchigen Studie NC-002 bei Patienten mit nicht resistenter Tuberkulose und MDR-TB getestet. Eine 2-wöchige Studie (NC-001) wurde 2011 erfolgreich abgeschlossen

Ergebnisse:

- PaMZ schneidet besser als die Standardtherapie
- Zeigt Potential sowohl für nicht resistente Tuberkulose, als auch für einige resistente Formen; Behandlung in 4 Monaten mit einer einfachen Kombinationstherapie
- Erwartete Kostensenkung für MDR-TB-Therapie um 90%
- Einfache, erschwingliche Therapie könnte weltweite Ausweitung von MDR-TB-Behandlung ermöglichen

Studienaufnahme von NC-002 ist abgeschlossen; Ergebnisse voraussichtl. Q4 2013

Neuartige Therapien in Entwicklung – NC-003 Studie

Neue Generation von Therapien in der klinischen Phase

NC-003:
Mehrschichtige
Studie zum Test
neuer Therapien

- NC-003 ist eine mehrschichtige Studie, die zusätzliche neue Tuberkulose Therapien testet, die Potential haben, Behandlungen weiter zu verkürzen
 - Potential für 2-monatige Therapie
 - 2-wöchiger EBA-Test (engl. early bacterial activity)
 - Studie beinhaltet mehrere Kombinationen von Bedaquilin, PA-824, Pyrazinamid und Clofazamin
 - Derzeit werden Patienten aufgenommen; Ergebnisse voraussichtlich Q4 2013

Ergebnisse voraussichtlich im 4. Quartal 2013

NiX-TB: "Rettungsstudie" für XDR-TB

Neue chemische Komponenten für XDR-TB

- Für XDR- und TDR-TB gibt es kaum bzw. keine Therapien
- Mehrere neue Medikamente ohne vorbestehende Resistenzen könnten bis 2014 vielversprechende Daten vorweisen
 - Bedaquilin, Delamanid, PA-824, Sutezolid, SQ109
- Vorschlag: Globale Studie zu neuen chemischen Komponenten bei Patienten mit XDR-/TDR-TB an ausgewählten Zentren mit Heilung als Ziel
 - Potentielle Kollaboratoren: Tibotec, Otsuka, TB Alliance, Pfizer, Sequella
 - Patienten helfen, die sonst sterben würden
 - Kombiniert ein Härtefallprogramm („compassionate use“) mit einer klinischen Studie, um völlig neue Therapien besser zu verstehen



Tuberkulose bei Kindern

Tuberkulose ist eine Haupttodesursache bei Kindern, aber geeignete Therapien fehlen

- Keine Produkte erfüllen die geänderten Dosis-Empfehlungen der WHO für Tuberkulosemedikamente für Kinder → Resistenzen und schlechte Behandlungserfolge
- Größte Herausforderungen:
 - Das Ausmaß des Problems verstehen
 - Anreize für Hersteller schaffen, für derzeitige Medikamente Präparate für Kinder zu entwickeln
 - Zusammenarbeit mit Zulassungsbehörden für Richtlinien für Kinder-Dosierung und beschleunigte Zulassungsprozesse
 - Zusammenarbeit mit Ländern in Vorbereitung auf neue Medikamente für Kinder
 - Aufbau eines Wissenspools zur beschleunigten Einführung neuer Medikamente für Kinder



Ziel: Medikamente zur Erstbehandlung in der richtigen Dosis für Kinder

Profil neuer Therapien gegen Tuberkulose



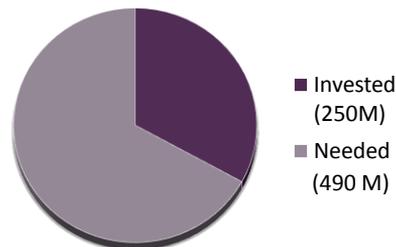
Eine Zukunft ohne Tuberkulose durch neue Therapien!

Finanzierungsbedarf

Forschung und Entwicklung im Bereich Tuberkulose ist extrem unterfinanziert

- 67% Finanzierungslücke bei Investitionen in Medikamentenentwicklung, bezogen auf die von der WHO empfohlenen Ziele für Tuberkuloseeindämmung
- Ergebnisse von 3 klinischen Studien für 2013 erwartet; Erfolg bedeutet erhöhter Finanzierungsbedarf für fortgeschrittene Studien
- Studien der TB Alliance in Phase 3 kosten ca. \$75 Mio. Fortgeschrittene Studien in Phase 2 kosten \$8-10 Mio., Vorphasen ca. \$2 Mio.

**Finanzierungsbedarf Entwicklung
Tuberkulosemedikamente
(2011)**
Nur \$250 Mio. der jährl. benötigten
\$740 Mio. zugesagt*



Vielversprechende Therapien benötigen Finanzierung für finale Teststadien und um die Menschen zu erreichen, die sie brauchen

*Schätzungen der WHO und Treatment Action Group

Deutsche Forschung hat Geschichte

Deutsch Wissenschaft hat Medikamenten von heute den Weg bereitet

1882 – Dr. Robert Koch entdeckt *Mycobacterium tuberculosis*, den Erreger von Tuberkulose

1908 – Deutscher Arzt Felix Mendel entwickelt den ersten Hauttest für Tuberkulose

1912 – Hans Meyer & Josef Malley an der deutschen Karls-Universität Prag entdecken Isoniazid (INH)

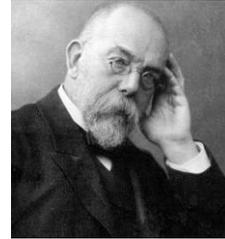
1942 – Deutscher Nobelpreisträger Gerhard Domagk zeigt erstmals das Potential von INH für Tuberkulosebekämpfung

1952 – Bayer/Hoffman-La Roche/E.R. Squibb & Sons bestätigen unabhängig voneinander Potential von INH für Tuberkulosebehandlung

2012 – Tuberkulose-Impfstoff wird durch Max Planck Institute/VPM entwickelt, Studie derzeit in Phase II

2013 – Ergebnisse der REMox TB Studie in Phase 3, die in Partnerschaft mit durchgeführt wird

2013 – Alere Technologies in Jena entwickelt und produziert Diagnosetest für Tuberkulose



Deutschland kann den Kampf gegen Tuberkulose weiter vorantreiben



TB ALLIANCE

Die Behandlung von Tuberkulose verändern

15

Vielen Dank



TB ALLIANCE

GLOBAL ALLIANCE FOR TB DRUG DEVELOPMENT

Wirtschaftliche Wirkung kürzerer Therapien für Patienten

- Kosten für Patienten sind hoch in den letzten zwei Monaten der Therapie
- Besonders hohe Kosten durch Arbeitsausfälle und Nahrungsergänzungsmittel

Studie in Tansania und Bangladesch

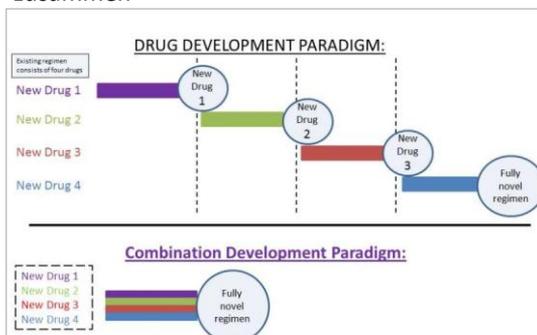
	Tansania	Bangladesch
Kosten pro Patient in letzten 2 Behandlungsmo- naten	\$ 74	\$ 56
Kosten in den letzten 2 Monaten als % des durchschnittl. Einkommens	77%	89%

**Verkürzung der
Behandlung um 2
Monate hat
erhebliche Wirkung**

Neuartige Therapien

Nächste Innovationswelle ist auf dem Weg

- Kombination mehrerer Medikamente verhindert Entwicklung von Resistenzen
- Heutige Pipeline von Tuberkulosemedikamenten kann parallel getestet werden, wodurch Forschung und Entwicklung auf Jahre statt Jahrzehnte dauert
- TB Alliance bringt Unternehmen zur gemeinsamen Medikamentenentwicklung zusammen



**Combination
approach
reduces time to
market by 75%**

TB Alliance programs seek to help all TB patient populations

Current Therapy and Unmet Needs

	Drug Sensitive TB	M(XDR)-TB	TB/HIV co-infection	Latent TB Infection	Pediatric TB
Current Therapy	4 drugs taken for 6 or more months	Injections and drugs taken for more than 2 years, poorly tolerated	Drug-drug interactions with ARVs	9 months of isoniazid	No adequate dosing formulations
Unmet Needs	Shorter, simpler therapy	More effective, shorter, safer simpler regimens	Co-administration with ARVs	Shorter, more easily tolerated therapy	Adequate dosing regimens and formulations

TB Alliance Overview
19

REMOxTB Phase 3 Trial Design

Randomized, Double-blind; Non-inferiority

	Treatment Duration (months)					
	1	2	3	4	5	6
630 participants Standard Regimen	Intensive		Continuation			
	HRZE		HR			
	Placebos					
630 participants Moxifloxacin for Ethambutol	HRZM		HRM			
	Placebos					
	Placebos					
630 participants Moxifloxacin for Isoniazid	MRZE		MR			
	Placebos					
	Placebos					

➔ **All participants followed for 12 months post-treatment**

H = isoniazid; M = moxifloxacin; R = rifampin; Z = pyrazinamide; E = ethambutol

20

