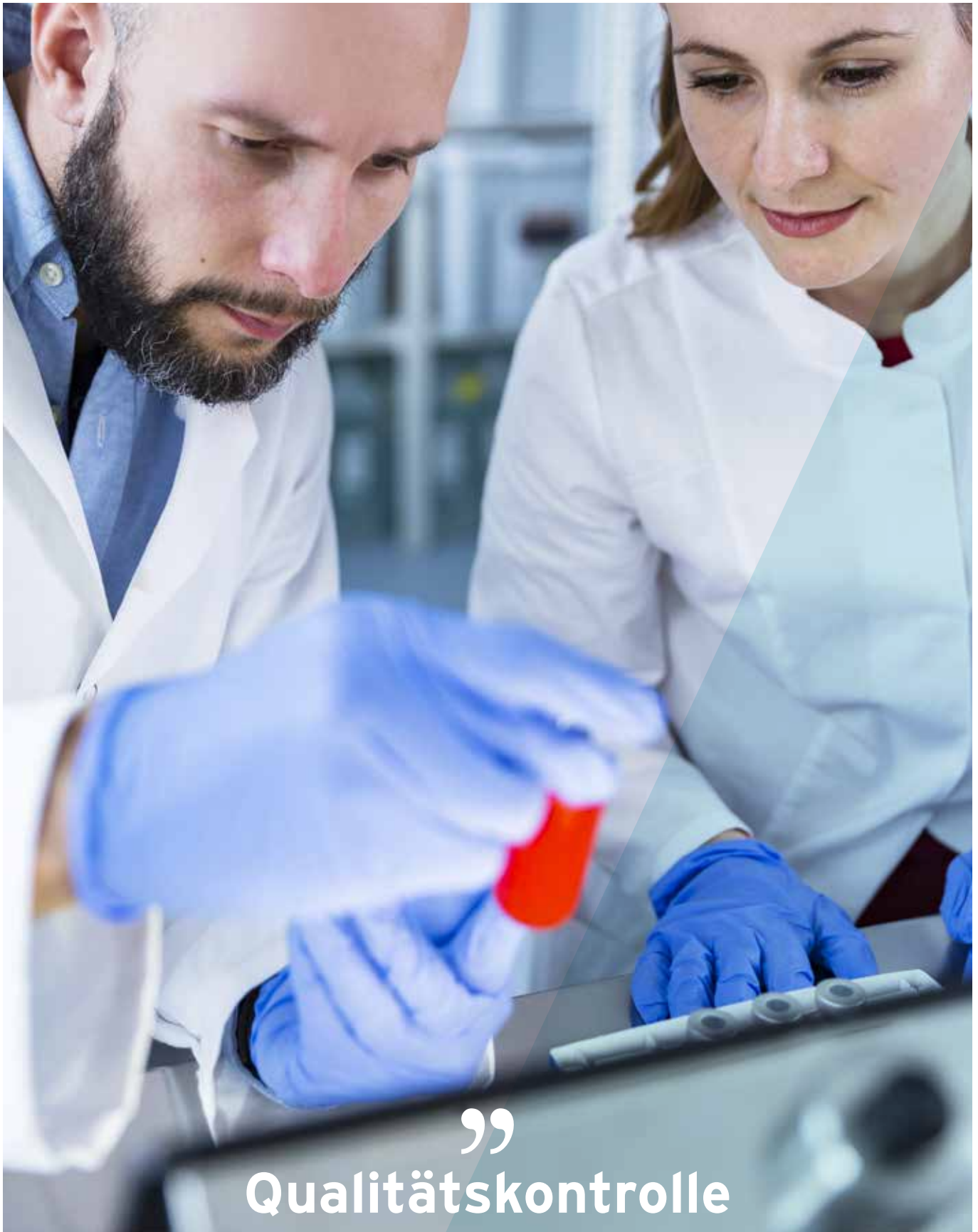


Businessplan Update

April 2019



„ Qualitätskontrolle

Der Einsatz von Talidox bei Patienten in der klinischen Phase-I-Studie gibt der Qualitätssicherung weiteres Gewicht und verlangt nach umfassenden Analysen während der Herstellung und beim lieferbereiten Medikament.

Executive Summary

Mit der Zustimmung von Swissmedic zur Durchführung der klinischen Phase-I-Studie hat InnoMedica im September 2018 einen wichtigen Meilenstein erreicht: Das Unternehmen verfügt nun mit Talidox über ein erstes Produkt, das in Schweizer Spitälern hinsichtlich Verträglichkeit, Nebenwirkungen und maximaler Dosierung getestet wird. Da die Studie direkt mit Krebspatienten durchgeführt wird, werden erste Anhaltspunkte zur Wirksamkeit mit Spannung erwartet. Je deutlicher diese vorerst nur indikativen Resultate ausfallen werden, desto einfacher lassen sich die nachfolgenden klinischen Studien halten und desto grösser sind die Erfolgchancen des Produkts auf eine rasche Zulassung durch Swissmedic.

In der Präklinik sind die zahlreichen Vorteile von Talidox durch verschiedene Vergleichsstudien und die Toxikologie-Studie bereits reichlich belegt worden. Ferner liegen zur Übertragbarkeit der präklinischen Ergebnisse auf die klinische Anwendung bei Patienten bereits positive Translationserfahrungen mit anderen liposomalen Formulierungen vor. Um den hohen Erwartungen im Erfolgsfall entsprechen zu können, konzentriert sich InnoMedica deshalb zurzeit auf den Scale-up des Herstellungsprozesses und den Ausbau des neuen grossen Reinraums in Marly. Hierfür erneuert das Marly Innovation Center (MIC) für InnoMedica die Reinluft- sowie die Warm- und Kaltwasserversorgung. Seitens InnoMedica wurde die Erneuerung der Räumlichkeiten für das Process Engineering und die Lagerung gemäss heutigem technischem Standard bereits abgeschlossen.

Diese planungs- und zeitintensiven Infrastrukturarbeiten müssen vergleichsweise früh initiiert werden, damit sie zeitlich auf die Fortschritte der klinischen Entwicklung abgestimmt sind und es zu keinen Verzögerungen durch Lieferengpässe kommt. Im Scale-up werden viele Prozesselemente stetig weiter optimiert und die Produktion wird zunehmend stabilisiert, um eine Steigerung der Batchgrösse zu ermöglichen. Der Einsatz des Medikaments beim Patienten gibt der Qualitätssicherung weiteres Gewicht und verlangt nach umfassenden Analysen während der Herstellung und beim lieferbereiten Produkt. Das Manufacturing-Team wird diesen hohen Anforderungen gerecht und hat seine Kompetenzen im Aufbau von Routineabläufen gefestigt. Bewährte Verfahren sollen zukünftig soweit möglich automatisiert oder durch technische Massnahmen einfacher und praktischer in der Handhabung werden. Nur so kann schliesslich der nötige Durchsatz in der Batchproduktion erreicht werden.

Mit dem Start der klinischen Studie hat sich das Risikoprofil des Unternehmens deutlich verschoben. Der Fokus liegt nun nicht mehr auf der Frage, ob Swissmedic die Studie bewilligt und ob die Unterlagen betreffend präklinischer Forschung und Herstellung als genügend erachtet werden,

sondern neu vielmehr auf Kostenfragen und dem benötigten Zeitaufwand betreffend Ausbau der Produktion und weiterer Studienplanung bis zur Marktzulassung.

Das Businessplan Update 2019 geht nachfolgend auf diese Themen ein. Die Planung der Phase-II-Studien für Talidox hängt von den ersten aussagekräftigen Resultaten der laufenden Phase-I-Studie ab, die voraussichtlich ab Herbst 2019 zu erwarten sind. Diesem Umstand trägt das mehrstufige Studienkonzept einer Phase-IIa und -IIb Rechnung, bei dem der Nachweis eines vorteilhaften Nebenwirkungsprofils und einer mindestens gleichwertigen Hemmung des Tumorwachstums unterschiedlich gewichtet wird. Betreffend Talineuren wird auf die Resultate der ersten Abklärungen bei Swissmedic eingegangen und die Planung der klinischen Studie in Zusammenarbeit mit Schweizer Neurologen dargestellt. Neben der Anwendung bei Parkinson wird hierbei auch der Einsatz bei Chorea Huntington untersucht. Zudem konnte eine Absichtserklärung für eine langfristige Kooperation mit dem Rohstofflieferanten TRB Chemedica unterzeichnet werden. Im Bereich der Produktion werden die beachtlichen Investitionen in die Infrastruktur in Marly und die Planung bis zur Inbetriebnahme des neuen Reinraums dargestellt. Schliesslich wird eine aktualisierte Finanzplanung vorgestellt und aufgezeigt, wie die in der laufenden Kapitalerhöhung beschafften Mittel eingesetzt werden sollen.

InnoMedicas beachtliche operative Ergebnisse sind von einem hochmotivierten Team von heute 25 Personen erarbeitet worden – getragen durch ein breites Aktionariat von über 650 Aktionären. Die Geschäftsleitung ist seit über fünf Jahren stabil und bringt Kontinuität. Die mehrheitlich jungen Mitarbeitenden sichern den Zugang zu den neusten wissenschaftlichen Erkenntnissen und Technologien in den Bereichen Biochemie, Strukturbiochemie, Immunologie und Chemie sowie die Vertrautheit mit der aktuellen medizinischen Praxis. Sie werden ergänzt durch erfahrene Kader, die in Themenbereichen wie Vertragswesen, Finanzplanung, Beschaffung, Logistik, IT, Ausbau Infrastruktur und Automation zusätzliche wertvolle Fachkompetenz einbringen.

InnoMedica bleibt der Start-up-Kultur und dem Unternehmertum verbunden. Es ist berechtigt, sich an den erreichten Erfolgen zu freuen und daraus Zuversicht zu schöpfen. Doch es gilt, die anspruchsvollen Ziele klar vor Augen zu behalten und die nach wie vor grossen Herausforderungen weiterhin mutig anzugehen. Selbst wenn mit Talidox das erste Produkt bereits in fünf Schweizer Spitälern im Einsatz ist, sollen auch in der Onkologie unverändert neue Ideen der liposomalen Anwendung von Wirkstoffen geprüft werden: Hat InnoMedica doch bisher stets positive und unterstützende Signale von medizinischen Partnern und Behörden für ihren innovativen Ansatz erhalten.



Inhalt

Talidox	5
Klinische Studie Phase I	5
Weitere klinische Entwicklung	6
Talineuren	11
Prälinik	11
Pharmazeutische Herstellung	13
Klinische Studie	14
Produktion	17
Team	22
Finanzen	26
Strategische Ausgangslage	26
Finanzplanung	28
Risikomanagement	32
Ausblick	34

Talidox

Doxorubicin ist seit rund 30 Jahren unverzichtbarer Bestandteil des onkologischen Behandlungsrepertoires und wird bei einem breiten Spektrum unterschiedlicher Krebsformen angewendet. Verbreitet ist der Einsatz von Doxorubicin unter anderem zur Behandlung von Brust-, Eierstock- und Lungenkrebs sowie zur Therapie von Lymphomen und Weichteiltumoren. Die Wirkung beruht dabei primär auf der Hemmung der Zellteilung. Doxorubicin wird heute im therapeutischen Alltag entweder in seiner reinen Form oder in einer liposomalen Formulierung intravenös verabreicht. Hierbei verursacht eine Therapie mit freiem Doxorubicin häufig starke Nebenwirkungen wie beispielsweise eine irreversible Schädigung des Herzes (Kardiotoxizität). Um dies zu vermeiden, wurde eine liposomale Formulierung des Wirkstoffs entwickelt, welche unter dem Namen Caelyx in den Kliniken eingesetzt wird. Dieses Medikament vermochte die Kardiotoxizität zwar stark zu reduzieren, führt jedoch in vielen Fällen zu einem für die Patienten äusserst unangenehmen und einschränkenden Hand-Fuss-Syndrom.

Talidox wurde von InnoMedica mit dem Anspruch entwickelt, sowohl das Auftreten von Kardiotoxizität als auch das Hand-Fuss-Syndrom zu verhindern. In der Talidox-Broschüre des Businessplans 2018 wird auf die potentiellen Vorteile des Medikaments und die Resultate der präklinischen Untersuchungen genauer eingegangen. Talidox wurde unter anderem so konstruiert, dass das Verlassen der Blutbahn und die

Aufnahme in Tumorzellen begünstigt werden. Des Weiteren hat Talidox auch das Potential, Synergien zwischen der Chemotherapie und dem Immunsystem zu verstärken. Einerseits induziert Talidox in Krebszellen den immunogenen Zelltod, wodurch das Immunsystem zur Erkennung und Bekämpfung verbleibender Krebszellen animiert wird. Andererseits schon Talidox im Blutstrom zirkulierende Immunzellen und schafft so bessere Voraussetzungen für die körpereigene Krebsabwehr: ein kleines Liposom mit grossem Potential.

Klinische Studie Phase I

Erste Behandlung eines Patienten mit Talidox

Nach umfangreichen Vorarbeiten startete die klinische Studie mit Talidox: Am 12. November 2018 wurde das Medikament im Kantonsspital St. Gallen erstmals verabreicht.

Wie im Rahmen einer klinischen Phase-I-Studie üblich, wurde aus Sicherheitsüberlegungen eine niedrige Startdosis gewählt, die im weiteren Verlauf der Studie kontinuierlich gesteigert wird. Im Falle von Talidox belief sich die effektive Startdosis mit 10 mg/m^2 auf rund einen Viertel jener Doxorubicin-Dosis, welche anlässlich einer Therapie mit dem zugelassenen Referenzpräparat Caelyx normalerweise verabreicht würde. Die Talidox-Dosis wird im Laufe der Studie über 5 weitere vordefinierte Dosisstufen bis zur aktuell geplanten

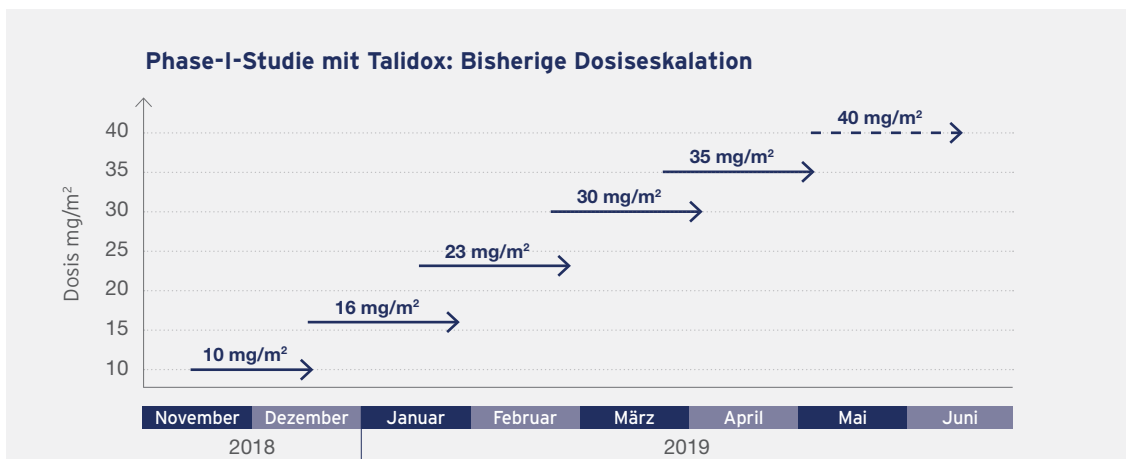


Abbildung 1: Bisheriger Ablauf der Phase-I-Studie. Dosisangaben werden in der Medizin stets in $\text{mg Wirkstoff pro m}^2$ Körperoberfläche ausgewiesen. Eine erwachsene Person hat durchschnittlich zwischen $1.7 - 1.9 \text{ m}^2$ Körperoberfläche.

Höchstdosis von 40 mg/m² gesteigert (Abbildung 1). Die beiden höchsten Dosisstufen (35 und 40 mg/m²) sind mit der zur Behandlung von Brust- und Eierstockkrebs zugelassenen Caelyx-Dosierung vergleichbar ($\pm 7\%$). Entsprechend werden nach Erreichen dieses Dosisbereichs erste indirekte Vergleiche mit dem Referenzprodukt Caelyx möglich, dessen klinischer Einsatz massgeblich durch das häufig auftretende Hand-Fuss-Syndrom eingeschränkt wird. Nebst der Bestätigung der präklinisch gestützten Erwartung, dass Talidox kein Hand-Fuss-Syndrom hervorruft, erhofft sich InnoMedica auch erste Anhaltspunkte hinsichtlich der therapeutischen Wirkung von Talidox. Massstab hierfür ist in erster Linie die Ansprechrate, das heisst der Anteil der Patientinnen und Patienten mit messbarem Tumorrückgang.

Für den Fall, dass bei Erreichen der höchsten im Studienprotokoll vorgesehenen Dosisstufe von 40 mg/m² noch keine substantiellen Nebenwirkungen auftreten, würde das Studienprotokoll umgehend um zusätzliche höhere Dosisstufen ergänzt. Eine solche Erhöhung der Höchstdosis infolge guter Verträglichkeit bei gleichzeitig vorhandenen Anzeichen für gute therapeutische Wirkung würde sich durchwegs günstig auf das antizipierte Nutzen-Risiko-Profil von Talidox auswirken.

Die klinische Studie verläuft bisher erfreulich. Die Rekrutierung der Patienten schreitet plangemäss fort und bislang traten keine dosislimitierenden Nebenwirkungen auf. Während in vielen klinischen Studien der Rekrutierungsfortschritt durch die Verfügbarkeit geeigneter Patienten limitiert bleibt, konnten in der klinischen Studie mit Talidox umgehend alle freien Plätze wartenden Patienten zugewiesen werden. Dies ist nicht nur den Eigenschaften von Talidox, sondern auch der guten Organisation und Koordination der klinischen Studie durch das Trial-Team der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) zu verdanken.

Zum Zeitpunkt der Drucklegung wurden insgesamt 5 Patientinnen und Patienten mit Talidox behandelt und die Dosis konnte auf 35 mg/m² gesteigert werden.

Weitere klinische Entwicklung

Bei guten Resultaten der klinischen Phase-I-Studie bezüglich Wirksamkeit ist geplant, die Phase I direkt um

30 Patienten zu einer Phase IIa mit Indikation Brustkrebs zu erweitern. Dies könnte die zu erwartende gleichwertige oder bessere Wirkung von Talidox bei dieser ersten Indikation belegen. In Ergänzung zu der Phase IIa sind bereits heute auch die Planungsarbeiten für die darauffolgende klinische Phase IIb ange laufen. Unabhängig von den Resultaten der Phase I/IIa und einer möglichen Zulassung ist diese mit grosser Wahrscheinlichkeit nötig, um weitere indikationsspezifische Informationen zu erhalten und daraus Schlussfolgerungen auf optimale Behandlungsstrategien ableiten zu können. In Zusammenarbeit mit der SAKK, InnoMedicas klinischem Partner, wurde Brustkrebs als erste Indikation festgelegt. Für den Einsatz von Talidox bei Brustkrebs sprechen sowohl medizinische, epidemiologische als auch regulatorische Gründe:

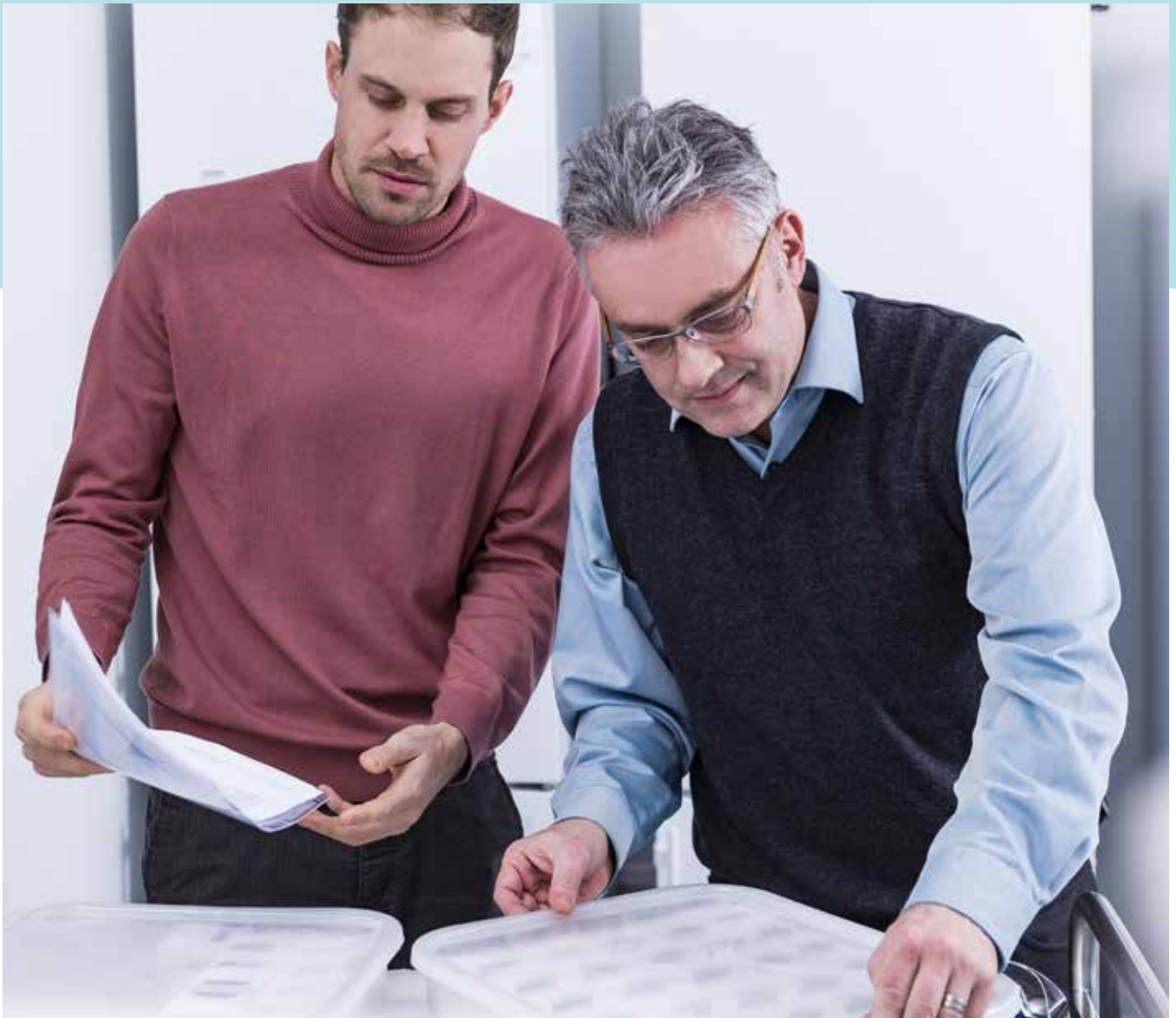
Medizinische Wirksamkeit: Unter medizinischen Gesichtspunkten erscheint Talidox insofern attraktiv, als Brustkrebs in den meisten Fällen vorteilhaft auf eine Therapie mit Doxorubicin anspricht. Dementsprechend werden Doxorubicin-Präparate auch häufig zur Brustkrebstherapie eingesetzt, oftmals sogar als Monotherapie. Vor diesem Hintergrund adressiert Talidox den fortwährenden medizinischen Bedarf nach besseren Behandlungsoptionen für Brustkrebserkrankte in Form neuer Produkte mit vorteilhaftem Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnis.

Epidemiologie: Aufgrund der Auftretenshäufigkeit ist die Entwicklung von Talidox als Brustkrebstherapie ebenfalls naheliegend, da es sich bei Brustkrebs nach wie vor um die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen weltweit handelt. Dies lässt einen potentiell häufigen Einsatz des Medikaments erwarten und begünstigt einen raschen Rekrutierungsfortschritt in klinischen Studien.

Tiefere regulatorische Hürden: Darüber hinaus sprechen auch regulatorische Überlegungen für die Entwicklung von Talidox als Brustkrebstherapie. So steht die starke Wirksamkeit von Doxorubicin in der Behandlung von Brustkrebs angesichts mehrerer zugelassener Präparate grundsätzlich ausser Frage. Es ist vor diesem Hintergrund zu erwarten, dass Zulassungsbehörden ein im Vergleich zu neuen Wirkstoffen wesentlich schlankeres Einreichungsdossier akzeptieren werden, was in bedeutenden Einsparungen hinsichtlich des finanziellen und zeitlichen Aufwands bis zur Zulassung resultiert.

” Patientensicherheit

Jeder Talidox-Batch wird durch das Team der Qualitätssicherung nach Überprüfung der GMP-Dokumente für die Behandlung der Krebspatienten im Rahmen der Phase-I-Studie freigegeben. Danach kann das Medikament unter kontrollierten Bedingungen an die Schweizer Spitäler ausgeliefert werden.



Da InnoMedica mit Talidox jedoch teilweise regulatorisches Neuland beschreitet, lassen die Richtlinien des Regulators vergleichsweise viel Interpretationsspielraum. Gestützt auf diese Überlegungen verfolgt InnoMedica die folgende optimierte klinische Entwicklungsstrategie:

Klinische Phase I/IIa:

Bioverfügbarkeit, Dosierung und Verträglichkeit

Die Planung der Phase I/IIa basiert auf drei etablierten Sachverhalten, welche aus dem weit verbreiteten Einsatz von Doxorubicin im Klinikalltag hervorgehen:

Gleichwertig, aber andersartig: Bislang sind drei verschiedene Formulierungen von Doxorubicin zugelassen. Freies Doxorubicin wird unter anderem als Adriblastin vertrieben, Caelyx und Myocet bezeichnen demgegenüber liposomale Formulierungen von Doxorubicin. Die drei Präparate unterscheiden sich bezüglich Bioverfügbarkeit, Dosierung und Verträglichkeit deutlich, die antitumorale Wirkung bei metastatischem Brustkrebs ist jedoch bei allen drei Formulierungen vergleichbar.

Schwere Nebenwirkungen: Alle drei Formulierungen haben jeweils unterschiedliches, substantielles Verbesserungspotential. Während freies Doxorubicin dosisabhängig stark kardiotoxisch wirkt, löst Caelyx häufig das Hand-Fuss-Syndrom aus. Auch wird in vielen Fällen eine deutliche Schwächung des Immunsystems beobachtet. Myocet weist zwar weniger Nebenwirkungen auf, ist jedoch eine höchst instabile Formulierung und durch die notwendige Aufbereitungsprozedur im Spital äusserst kompliziert in der Verabreichung.

Basistherapie: Doxorubicin-haltige Chemotherapien sind bis heute in der Behandlung von metastatischem Brustkrebs sowie etlichen weiteren Krebsarten unabdingbar und können nicht durch andere Therapien ersetzt werden. Besonders bei metastatischem Brustkrebs profitieren auch immunologische oder hormonelle Therapien von einer Zugabe von Doxorubicin-haltigen Präparaten.

InnoMedicas präklinische Daten lassen erwarten, dass sich Talidox bezüglich Bioverfügbarkeit, Dosierung und Verträglichkeit von den drei zugelassenen Präparaten positiv abheben wird. Mehrere Tierstudien mit Talidox liefern Anhaltspunkte, dass gewisse Nebenwirkungen deutlich reduziert werden. Die klinische Beweisfüh-

rung zur Reduktion einschlägiger Nebenwirkungen ist vergleichsweise einfach und lässt sich bereits anhand der Daten aus der Phase-I-Studie weitgehend beurteilen. Da es sich beim Wirkstoff von Talidox ebenfalls um Doxorubicin handelt und zwischen den bisher zugelassenen Doxorubicin-Präparaten keine namhaften Unterschiede bezüglich der antitumoralen Wirkung bei metastatischem Brustkrebs bestehen, ist auch im Falle von Talidox von einer mindestens vergleichbaren Wirkung auszugehen.

Bei positiven Phase-I-Resultaten wird eine Erweiterung der laufenden Studie zu einer Phase-I/IIa beantragt. Dabei werden die zusätzlichen 30 Brustkrebspatientinnen mit der im Phase-I-Teil identifizierten optimalen Dosis behandelt. Während im Rahmen der Phase-I-Studie der Fokus primär auf der Verträglichkeit von Talidox liegt, resultieren aus der Umwandlung zur Phase I/IIa zeitnah Informationen betreffend Wirksamkeit, zumal für eine Studierweiterung lediglich eine Anpassung des Studienprotokolls und nicht die Einreichung eines komplett neuen Studienantrags notwendig ist. Sofern sich bereits anhand dieser Daten ein entsprechend vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Profil von Talidox bestätigt, kann anschliessend auf dieser Basis ein Zulassungsantrag gestellt werden.

Klinische Phase IIb:

Bayesianische Studie mit Kontrollgruppe

Talidox verwendet mit Doxorubicin einen Wirkstoff, zu welchem reichhaltiges Datenmaterial aus dem Klinikeinsatz vorliegt. Diese Erfahrungswerte zu Doxorubicin werden in InnoMedicas Phase-IIb-Studiendesign berücksichtigt. Dabei kommt ein Verfahren nach bayesianischer Statistik zum Einsatz, welches erlaubt, diese umfangreichen klinischen Daten zu Doxorubicin in die Studienausswertung einzubeziehen. Anhand dieser Daten werden die Erwartungen über Wirkung und Nebenwirkungen von Doxorubicin-haltigen Präparaten als Ausgangslage für die Behandlung mit Talidox verwendet. Im Gegensatz zu herkömmlichen statistischen Auswertungsverfahren müssen diese Erwartungswerte somit nicht über den Einschluss von grösseren Kontrollgruppen innerhalb der klinischen Studie erhoben werden. Dies erlaubt eine markante Reduktion der Stichprobengrösse.

Um nebst den historischen Daten zusätzlich einen aktuellen Bezugsrahmen zur Interpretation der Talidox-Daten zu schaffen, empfiehlt sich zur Kalibrierung

trotzdem eine kleine Kontrollgruppe, deren Patienten eine konventionelle Chemotherapie erhalten. Auch wenn diese nur kleine Kontrollgruppe im Rahmen der Phase-IIb-Studie mit Talidox keinen formalen statistischen Vergleich zulässt, kann sie doch entscheidende Informationen für die Interpretation der Talidox-Daten liefern. So lässt sich aus dem Vergleich der Kontrollgruppe mit den Erfahrungsdaten ablesen, ob die Auswahl der Studienpatienten eine typische Patienten-Gruppe darstellt oder ob es sich um eine besonders schwierig oder leicht zu behandelnde Auswahl handelt. Die Kontrollgruppe bildet so eine Absicherung für den unwahrscheinlichen, aber potentiell folgenschweren Fall, dass der Therapieerfolg der Studienpatienten nur durch die Auswahl einer besonderen Patienten-Gruppe entstanden sei.

Im Gegensatz zu vergleichenden Studien für neue Wirkstoffe resultiert für Talidox aus diesen Überlegungen eine umfangreichere, kostengünstigere Phase-IIb-Studie. Die Planung basiert auf der Annahme, dass für Talidox angesichts der grossen Erfahrung mit dem Wirkstoff Doxorubicin grundsätzlich Wirksamkeit zu erwarten und folglich ein im Vergleich zu neuen Wirkstoffen stark reduziertes klinisches Entwicklungsprogramm adäquat ist.

Talidox auf dem Weg zur Marktzulassung

Die aktuelle Planung von InnoMedica sieht vor, bei ausreichend aussagekräftigen Studienergebnissen bereits nach der Phase I/IIa eine Marktzulassung in der Indikation des metastatischen Brustkrebses zu beantragen. Die Phase IIb und weitere klinische Studien in Brustkrebs oder zusätzlichen Indikationen würden zeitlich nach einer Erstzulassung erfolgen. Inwiefern die Daten der Phase-I/IIa-Studie eine genügende Grundlage für eine behördliche Begutachtung bilden, hängt primär davon ab, inwieweit die vorliegenden klinischen Daten zu Talidox in Anbetracht der breiten Erfahrung mit Doxorubicin eine verlässliche Beurteilung des Nutzen-Risiko-Profiles erlauben. Bei der Beurteilung von Talidox steht demnach weniger die Wirksamkeit von Doxorubicin im Vordergrund, sondern vielmehr die Veränderung des Wirkungs-Nebenwirkungs-Profiles durch die neue liposomale Formulierung und die Übertragbarkeit der in der Präklinik dokumentierten Vorteile auf den Menschen. Folgende zentrale Fragen stellen sich dabei:

Kann Talidox im Vergleich zu freiem Doxorubicin und Caelyx im Menschen mehr Wirkstoff in den Tumor transportieren?

Die biologische Verteilung von freiem und liposomalem Doxorubicin im menschlichen Körper ist vergleichsweise gut erforscht. Gestützt auf dieses Vorwissen war es InnoMedica möglich, die entscheidenden Parameter – insbesondere Grösse und Beschaffenheit der Liposomen – bei der Entwicklung von Talidox gezielt für den Einsatz beim Patienten zu optimieren. Im Tiermodell konnte anschliessend gezeigt werden, dass die Talidox-Liposomen effektiv mehr Wirkstoff in den Tumor bringen. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich dies auch beim Menschen so verhält, ist deshalb vergleichsweise gross.

Kann Talidox das geladene Doxorubicin besser im Tumor freisetzen?

Der Zusammenhang zwischen der Grösse eines Nanopartikels und der Aufnahme in Zellen (Endozytose) ist wissenschaftlich gut untersucht. Die Grösse von Talidox wurde entsprechend dem beschriebenen Optimum für Endozytose von 60 Nanometer konstruiert. Die im Vergleich zu Caelyx deutlich bessere Aufnahme von Talidox durch die Tumorzellen wurde durch Zellversuche belegt.

Kann Talidox die relevanten Nebenwirkungen von heutigen Doxorubicin-haltigen Formulierungen eliminieren?

Die durch freies Doxorubicin verursachte Schädigung des Herzmuskels tritt bei Caelyx aufgrund der liposomalen Hülle nur noch in sehr geringem Masse auf. Für Talidox wird deshalb eine vergleichbare Reduktion dieser Nebenwirkung erwartet. Gemäss Resultaten der Toxikologie-Studie sollte das durch Caelyx hervorgerufene Hand-Fuss-Syndrom durch die optimierten biologischen Abbauprozesse von Talidox ebenfalls auf ein vernachlässigbares Niveau fallen.

Kann die Therapie mit Talidox über einen längeren Zeitraum fortgesetzt werden?

Während die Dauer einer Therapie mit freiem Doxorubicin meist durch das Risiko irreversibler Herzmuskelschäden begrenzt wird, bleibt der Einsatz des liposomalen Doxorubicin-Präparats Caelyx durch das Auftreten des Hand-Fuss-Syndroms oft limitiert. Im Falle von Talidox besteht bei gleichzeitiger Reduktion beider vorerwähnten Nebenwirkungen die Aussicht, Patienten entsprechend länger zu therapieren. Darüber hinaus besteht Grund zur Annahme, dass die

liposomale Formulierung von Talidox auch unter Resistenz Gesichtspunkten Vorteile bringt: Viele Tumore entwickeln im Laufe der Therapie mit konventionellen Chemotherapeutika Resistenzen, welche zu entsprechenden Wirksamkeitseinbußen führen. Liposomale Formulierungen scheinen in etlichen Fällen die diesbezüglichen Resistenzmechanismen zu umgehen. Sofern Talidox dank guter Verträglichkeit länger verabreicht werden kann und dank Resistenzsuppression wirksamer bleibt, kann dies einen substantiellen Wirksamkeitsvorteil gegenüber den bisherigen Therapieansätzen bringen.

Die ersten Auswertungen der klinischen Resultate werden Aussagen über die Verträglichkeit und die Nebenwirkungen von Talidox ermöglichen. Letztere sind zentrale Aspekte jeder Chemotherapie. In der Präklinik hat InnoMedica nachgewiesen, dass die Anzahl an neutrophilen Immunzellen, welche für die Abwehr akuter Infekte hauptverantwortlich sind, unerwartet hoch bleibt. Dies deutet darauf hin, dass die liposomale Struktur von Talidox in einer messbaren Schonung der neutrophilen Immunzellen resultiert. Die neutrophilen Immunzellen machen etwa 60 Prozent aller Immunzellen im Blut aus. Ihre Zahl und Funktion sind insbesondere für Krebspatienten von zentraler Bedeutung:

- Je mehr funktionsfähige neutrophile Immunzellen im Blut zirkulieren, umso niedriger ist das Risiko des Krebspatienten, schwere Komplikationen im Sinne eines akuten bakteriellen Infekts zu erleiden.
- Ein intaktes Immunsystem kann zu einer besseren körpereigenen Immunantwort gegen den Krebs führen. Dies ist bei Doxorubicin-haltigen Therapien

von besonderer Bedeutung, da diese einen immunogenen Zelltod hervorrufen. Tumorzellen, welche durch den Einfluss von Doxorubicin sterben, rufen das Immunsystem herbei und provozieren eine entsprechende Immunreaktion gegen den Krebs. Bei der Therapie mit freiem Doxorubicin schädigt der Wirkstoff jedoch die im Blut zirkulierenden Immunzellen derart, dass das Immunsystem unterdrückt und eine entsprechende Immunreaktion gegen die sterbenden Tumorzellen weniger wahrscheinlich wird. Die Therapie mit freiem Doxorubicin verhindert sozusagen einen wichtigen Teil ihres eigenen Erfolgs. Ferner gelangt im Vergleich zu Talidox bei der Behandlung mit freiem Doxorubicin weniger Wirkstoff in den Tumor, was die Anzahl an sterbenden immunogenen Tumorzellen reduziert. Talidox nutzt demgegenüber das Potential von Doxorubicin, in dem es grössere Mengen des Medikaments zum Tumor transportiert und gleichzeitig das Immunsystem im Blut besser vor dessen unerwünschten Nebenwirkungen schützt.

In der Summe ergibt sich die Erwartung, dass Talidox auch im Menschen...

- ... besser im Tumor akkumuliert
- ... das Immunsystem schont
- ... Behandlungen über längere Zeiträume ermöglicht
- ... immunogenen Zelltod hervorruft und Synergien mit dem Immunsystem nutzt

Die laufenden klinischen Studien haben zum Ziel, diese Aussagen im Patienten zu belegen.



Talineuren

Das Projekt Talineuren nahm im Sommer 2016 seinen Anfang und hat zwischenzeitlich bereits äusserst vielversprechende Ergebnisse hervorgebracht. Mit Talineuren eröffnen sich neue Perspektiven in der Behandlung der Parkinson-Krankheit und anderer neurodegenerativer Erkrankungen. Ausführliche Informationen zu Talineuren finden sich in der gleichnamigen Broschüre des Businessplans 2018. Die positiven präklinischen Resultate bestärkten InnoMedica im Bestreben, die Translation von Talineuren mit Hochdruck voranzutreiben. Drei Handlungsebenen sind dabei entscheidend:

Prälinik: In der präklinischen Forschung werden Fragen zur Wirksamkeit, Dosierung, Verabreichungsform und Verträglichkeit anhand von Tiermodellen untersucht. Die präklinischen Resultate werden in Form einer Investigator's Brochure zusammengefasst.

Pharmazeutische Herstellung: Die qualitativ einwandfreie Herstellung von Talineuren ist eine zentrale Vorbedingung für den Start der ersten klinischen Studie. Die Einhaltung der verbindlichen Richtlinien der guten Herstellpraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) wird im Pharmaceutical Quality Dossier dokumentiert. Eine weitere Voraussetzung für den Studienstart ist das Skalierungskonzept zur Sicherung der im Rahmen der Studie benötigten Produktionsmengen.

Klinische Studie: Der Ablauf der klinischen Studie wird im Studienprotokoll detailliert beschrieben. Zu den wichtigsten Eckpunkten gehören die Definition der Endpunkte, Dosierungen, Einschlusskriterien, Studienzentren und -ärzte sowie die gewählte Methode für die Auswertung der erhobenen Studiendaten.

Prälinik

Bevor Talineuren zum ersten Mal im Rahmen einer klinischen Studie an Patienten verabreicht werden kann, ist zusätzlich zu den bereits vorliegenden Wirksamkeits- und Dosierungsstudien eine toxikologische Prüfung durchzuführen.

Toxikologie-Studie

Zur Bestimmung der maximal verabreichbaren Dosis wird Talineuren präklinisch unter *Good Laboratory Practice* Bedingungen (GLP) auf akute und chronische Toxizität geprüft. Dadurch können Rückschlüsse

auf die dosisabhängige Verträglichkeit gezogen werden. Auf Basis dieser Erkenntnisse wird anschliessend die Startdosis für die erste klinische Studie berechnet.

Bei Medikamenten mit neuen Wirkstoffen wird im Normalfall eine toxikologische Prüfung in mindestens zwei Säugetierspezies verlangt. Der in Talineuren enthaltene Wirkstoff GM1 wurde aber bereits in verschiedenen Tiermodellen sowie in etlichen klinischen Studien getestet. Laut Auskunft von Swissmedic ist vor diesem Hintergrund grundsätzlich eine vereinfachte Toxizitätsprüfung in lediglich einer Säugetierspezies denkbar. Eine derartige Vereinfachung würde substantielle finanzielle Einsparungen bringen und den Abschluss der Prälinik spürbar beschleunigen.

Potential in unterschiedlichen Indikationen

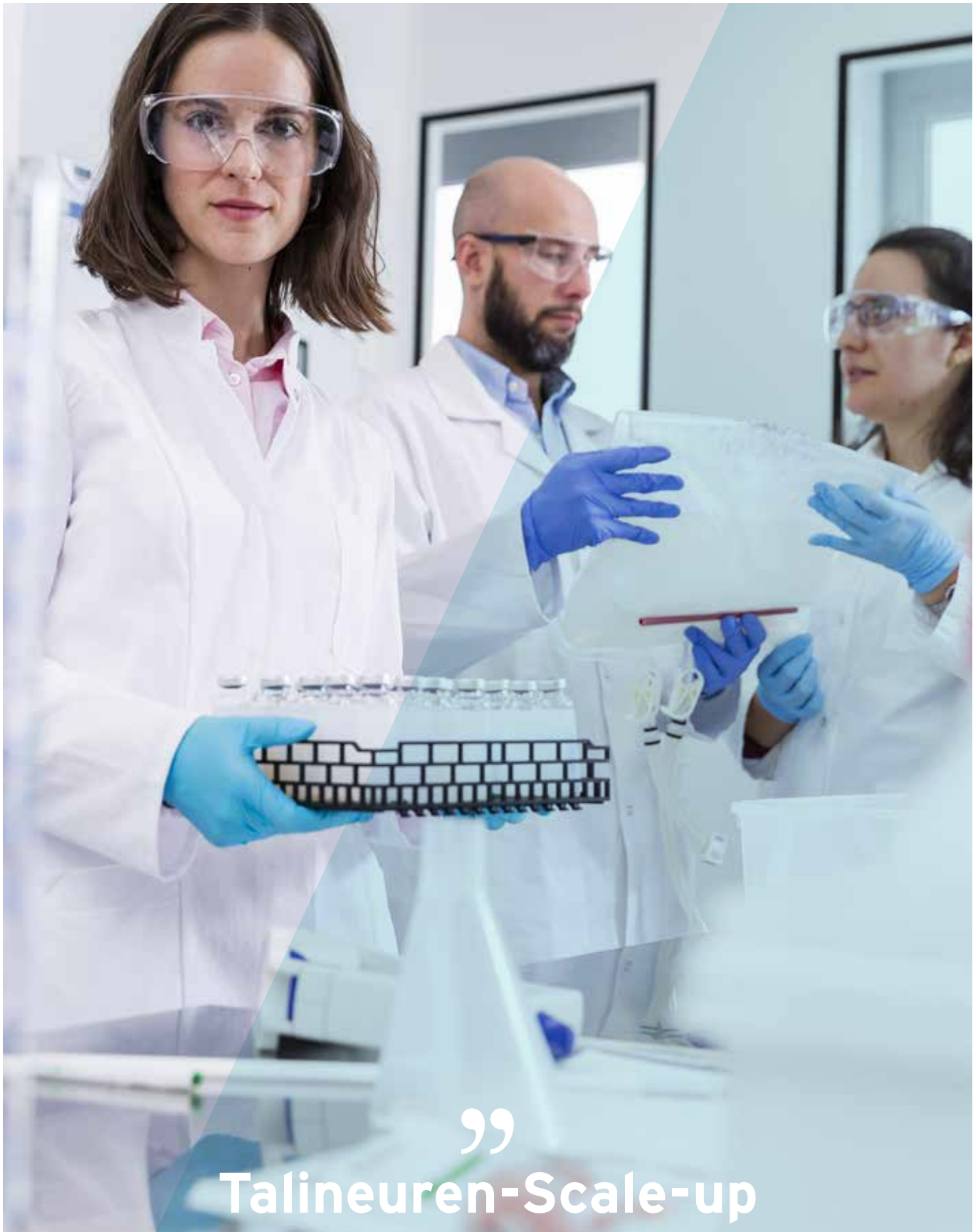
Mehrere akademische Tierstudien zeigen, dass dem in Talineuren enthaltenen Wirkstoff GM1 nebst seinem bereits klinisch nachgewiesenen Nutzen in der Behandlung von Parkinson auch bei anderen neurodegenerativen Bewegungsstörungen therapeutisches Potential innewohnt: So führte die direkte Injektion von GM1 ins Gehirn im Huntington-Mausmodell zu vielversprechenden Resultaten bis hin zur kompletten Remission ver-

Huntington-Krankheit

Chorea Huntington ist eine dominant vererbte neurodegenerative Erkrankung, welche durch Mutationen des Huntington-Gens ausgelöst wird. Die Mutation führt zur Bildung eines fehlerhaften Proteins in Neuronen im Gehirn von Betroffenen. Die fehlerhaften Proteine bilden sukzessive neurotoxische Aggregate, welche längerfristig zum Absterben von Neuronen führen. Die Krankheit manifestiert sich im Verlauf durch fortschreitende motorische, kognitive und psychische Einschränkungen.

Erste Symptome treten in der Regel in Form subtiler Persönlichkeitsveränderungen, Wahrnehmungsstörungen sowie ruckartiger, unwillkürlicher Bewegungen auf. Es folgen zunehmend verschlechterte psychomotorische Funktionen wie Kau- und Schluckbeschwerden, Gangstörungen, die über allgemeine neuropsychiatrische Auffälligkeiten wie Angstzustände, Depressionen und Zwangsverhalten zuerst zu verringerten kognitiven Fähigkeiten und Gedächtnisstörungen sowie schliesslich zur Demenz führen.

Gegenwärtige Behandlungsansätze bringen lediglich eine temporäre Linderung einiger Symptome, lösen jedoch oft selbst schwere Nebenwirkungen aus. In der Schweiz leben rund 400 Huntington-Betroffene. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung beträgt 40 Jahre. In der Regel führt die Krankheit innerhalb von durchschnittlich 15 Jahren zum Tod.



Da Talineuren wie Talidox auf InnoMedicas Technologie-Plattform basiert, können in der Herstellung bereits etablierte Produktionsprozesse und Scale-up-Konzepte eingesetzt werden: Für Talidox getätigte Investitionen zahlen sich also auch für Talineuren aus.

schiedener Symptome. Allerdings ist der in diesen Tierstudien angewandte Verabreichungsweg der direkten Injektion ins Gehirn extrem invasiv und für den längerfristigen, breiten klinischen Einsatz undenkbar. Mit dem liposomalen Transportsystem könnte Talineuren demgegenüber sogar in einer oral einnehmbaren Formulierung die Blut-Hirn-Schranke überwinden, was eine unvergleichlich bessere und sicherere GM1-Therapie ermöglichen würde. Angesichts dieser Ausgangslage hat InnoMedica entschieden, die Wirkung von Talineuren nicht nur bei Parkinson, sondern auch im Hinblick auf Chorea Huntington zu erforschen. Im vierten Quartal 2018 wurde eine erste Huntington-Studie mit Talineuren durchgeführt, in der sich Anhaltspunkte für die erwünschte Wirkung abzeichneten. Gestützt auf diese Erkenntnisse wurde seither eine Folgestudie initiiert, in der unter anderem Fragen nach der optimalen Dosierung und dem besten Behandlungsbeginn adressiert werden. Die Ergebnisse dieser Studie werden im zweiten Quartal 2019 erwartet.

Gestützt auf die bisherigen präklinischen Daten zu GM1 in Huntington-Modellen besteht Grund zur Annahme, dass mit Talineuren eine wirksame Therapie dieser seltenen, bisher kaum behandelbaren Krankheit geschaffen werden kann. Sollten die präklinischen Daten mit Talineuren dies bestätigen, erschliesst sich InnoMedica den attraktiven Zugang zum *Orphan Disease* Programm verschiedener Registrierungsbehörden (siehe Klinische Studie).

Pharmazeutische Herstellung

Damit Talineuren im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt werden darf, muss es gemäss pharmazeutischen Richtlinien der guten Herstellpraxis (GMP) produziert werden. Dazu kann InnoMedica die firmeneigene und von Swissmedic zertifizierte Produktionsanlage in Marly nützen und auf das bereits bei der Herstellung von Talidox eingesetzte GMP-System zurückgreifen. Obwohl damit bereits bestehende Ressourcen verwendet werden können, verlangt die Implementierung der Talineuren-Produktion einige wichtige zusätzliche Arbeitsschritte:

Lieferanten: Verglichen mit Talidox sind die Rohstoffe für Talineuren teilweise wesentlich schwieriger zu beschaffen. Insbesondere der Wirkstoff GM1 sowie Komponenten der Liposomenhülle sind teuer und oft

Zusammenarbeit mit TRB Chemedica: Sicherung der Supply Chain und Erschliessung eines internationalen Distributionsnetzes

Im Juni 2018 unterzeichneten InnoMedica und TRB Chemedica eine Absichtserklärung (Letter of Intent) für eine langfristige Zusammenarbeit, welche die strategische Bedeutung einer Partnerschaft für die erfolgreiche klinische Translation und die industrielle Herstellung von Talineuren unterstreicht.

TRB Chemedica hat sich unter anderem auf die gross-technische pharmazeutische Aufreinigung von Glykolipiden aus biologischen Quellen spezialisiert. InnoMedica verarbeitet diese in liposomalen Formulierungen weiter und erschliesst sich auf diese Weise neue medizinische Anwendungsfelder. Durch die Kombination beider Technologien werden Nanostrukturen nahe ihrer natürlichen Form pharmazeutisch nutzbar gemacht. Die Zusammenführung der Kerntechnologien von TRB Chemedica und InnoMedica kann zu Synergien führen und eine Vielzahl an neuen innovativen Produkten hervorbringen.

TRB Chemedica ist ein Pharmaunternehmen mit Hauptsitz in Genf und weltweit mehr als 900 Mitarbeitenden. Das Unternehmen hat sich primär auf ophthalmologische und antirheumatische Medikamente spezialisiert, welche über 18 ausländische Tochtergesellschaften und ein Netz von Distributoren in rund 70 Ländern vermarktet werden. So kann InnoMedica zusätzlich von TRB Chemedicas grossem internationalem Distributionsnetz für einen schnellen Marktzugang profitieren. Die patentierten, firmeneigenen Prozesse für die Gewinnung von GM1 ermöglichen TRB Chemedica eine Vermarktung des hochwertigen GM1-Produkts in China, Brasilien und Argentinien. InnoMedica sieht klare Vorteile für die Produktentwicklung sowie die Vermarktung des Medikaments in der Zusammenarbeit mit TRB Chemedica. So beabsichtigt das Pharmaunternehmen nach der behördlichen Zulassung von Talineuren, umgehend die GM1-Produktion substantiell zu steigern.

nicht auf Abruf in industrieüblichen Mengen verfügbar. InnoMedica ist es gelungen, sich eine verlässliche Quelle für den wichtigsten Bestandteil von Talineuren zu erschliessen. Der Wirkstoff GM1 wird von TRB Chemedica in der Schweiz hergestellt und dessen Lieferbarkeit wurde in einem Letter of Intent mit TRB Chemedica vertraglich vereinbart.

Scale-up: Neben der Sicherstellung der benötigten Rohmaterialien ist insbesondere auch deren Verarbeitung in grösseren Mengen eine zentrale Voraussetzung für den künftigen Markteintritt von Talineuren. Da Talidox und Talineuren beide auf InnoMedicas Technologie-Plattform basieren, erfolgt die Herstellung von Talineuren analog zu bereits etablierten Produktionsprozessen und kann auf bereits entwickelte Scale-up-Konzepte zurückgreifen. Für Talidox getätigte

Investitionen zahlen sich folglich auch für Talineuren aus. Im Falle einer potentiell rasch wachsenden Patientenzahl kann die Produktionsmenge zeitnah stark gesteigert werden. So konnte bereits im September 2018 eine erste Charge im grossen Massstab mit bis zu 4 Litern Talineuren in der voraussichtlich finalen Formulierung erfolgreich hergestellt werden.

Stabilität: Nach erfolgreicher Anpassung des Herstellungsprozesses zur Deckung des Bedarfs im Rahmen der klinischen Entwicklung muss die biochemische Stabilität des resultierenden Produktes nachgewiesen werden. Hierbei wird auf Basis von Test-Produktionschargen eine provisorische Haltbarkeitsdauer ermittelt, welche später anhand des effektiv für klinische Zwecke verwendeten Batches definitiv festgelegt wird.

Qualitätssicherung: Auch hinsichtlich der Qualitätssicherung kann InnoMedica die bei der Talidox-Produktion gewonnenen Erfahrungen nutzen. Insbesondere in Bezug auf wichtige Aspekte der Patientensicherheit wie Sterilität und Endotoxinkontrolle sind diese umfangreichen Vorkenntnisse von Vorteil. Zusatzarbeiten beschränken sich deshalb vor allem auf jene Prozessschritte, welche von der Talidox-Produktion abweichen. Des Weiteren ist die klare räumliche Trennung von Talineuren- und Talidox-Produktion zu implementieren, um eine Kontamination von Talineuren durch zytostatischen Wirkstoff auszuschliessen.

Klinische Studie

Bei der Konzeption der klinischen Studienstrategie für Talineuren wurden - wie schon bei Talidox - Auskünfte von Swissmedic eingeholt und im Studiendesign berücksichtigt. So ist es bei Vorliegen starker präklinischer Daten auch bei Talineuren grundsätzlich möglich, die erste klinische Studie direkt mit Patienten anstelle gesunder Probanden durchzuführen. Dieses Vorgehen generiert bereits früh Resultate zur Wirksamkeit und begünstigt einen schnellen Fortschritt in der klinischen Entwicklung.

Wissenschaftliche Erkenntnisse belegen, dass der bei Talineuren eingesetzte Wirkstoff GM1 insbesondere im zentralen Nervensystem an verschiedenen essenziellen Funktionen wie der Entwicklung, Differenzierung und dem Überleben von Nervenzellen beteiligt

Kooperationen mit Neurologen

Für die Planung und Durchführung der klinischen Studie mit Talineuren arbeitet InnoMedica mit **PD Dr. med. Michael Schübach**, Konsiliararzt am Inselspital Bern und Leiter des Neurologischen Instituts Konolfingen, zusammen. Der erfahrene Neurologe leitete zuletzt das Zentrum für Bewegungsstörungen und die Einheit für Tiefe Hirnstimulation (DBS) an der Neurologischen Klinik am Inselspital in Bern, bevor er 2017 seine Praxistätigkeit im Neurologischen Institut Konolfingen (BE) und in der Praxisgemeinschaft für Neurologie in Bern aufnahm. Nach dem Medizinstudium in Bern, Atlanta und Boston war er zunächst Assistent am Physiologischen Institut in Bern und hat anschliessend die Facharztausbildung zum Neurologen in Bern absolviert. Es folgte eine mehrjährige Forschungstätigkeit in Paris, die nach der Rückkehr ans Berner Inselspital in Teilzeit weitergeführt wurde. Er verfügt über langjährige Erfahrung sowohl in der klinischen Forschung als auch in seiner Tätigkeit als Kliniker und bringt eine grosse Expertise betreffend der Krankheitsbilder Parkinson und Chorea Huntington ein. Zudem hält er das Amt des Vizepräsidenten der Swiss Movement Disorder Society (SMDS) inne und pflegt weiterhin eine wissenschaftliche Kooperation mit dem Hôpital de la Pitié-Salpêtrière in Paris.

ist. Tierexperimentelle Daten und klinische Studien geben gar Hinweise auf eine rehabilitierende Wirkung von GM1. Dies legt den Schluss nahe, dass Talineuren in unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen therapeutische Wirksamkeit entfalten könnte. Gestützt auf diese Aussicht plant InnoMedica, sowohl Parkinson- als auch Huntington-Patienten in die erste klinische Studie einzuschliessen.

Behördlicherseits steht einem Studiendesign mit Einschluss mehrerer Indikationen prinzipiell nichts im Wege. Unter Voraussetzung entsprechender präklinischer Wirksamkeitsnachweise kann das Potential von Talineuren somit im Rahmen einer einzigen Studie sowohl in einer grossen Indikation wie Parkinson als auch einer seltenen Erkrankung wie Chorea Huntington untersucht werden. Ein solcher Ansatz ist insofern aussergewöhnlich, als dass zwei verschiedene neurodegenerative Krankheiten mit demselben Medikament behandelt werden können.

Talineuren dürfte sich für die Therapie von Chorea Huntington aufgrund seines hohen Innovationsgrades sowohl in der Schweiz als auch in der EU und den USA für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren qualifizieren. Damit fördern die zuständigen Behörden gezielt Medikamente, welche seltene und



unzulänglich behandelbare Krankheiten (*Orphan Diseases*) adressieren. Sollte Talineuren als *Orphan Drug* anerkannt werden, kann für die weitere Entwicklung des Medikamentes bis zur Markteinführung auf umfangreiche Unterstützungsleistungen seitens der Behörden zurückgegriffen werden. Dazu gehören seitens der EU-Zulassungsbehörde eine verkürzte Begutachtungszeit, regelmässige wissenschaftliche Beratung, Unterstützung in der Erarbeitung der klinischen Entwicklungsstrategie, massive Gebührenreduktionen, eine beschleunigte Begutachtung des Zulassungsantrages sowie die Aussicht auf eine zehnjährige Marktexklusivität nach Markteintritt. Ist der *Orphan Drug* Status erteilt, kann auf der Basis erster erfolgreicher klinischer Studien eine provisorische Zulassung erfolgen, wodurch Talineuren entsprechend früh vermarktet werden könnte. Die für die definitive unbefristete Zulassung nötigen klinischen Daten könnten dann begleitend erhoben und später nachgereicht werden.

Auch ausserhalb des Bereichs der *Orphan Diseases* werden für Arzneimittel mit substantiellem Verbesserungspotential Unterstützungsleistungen im Sinne regelmässiger Beratungen und beschleunigter Verfahren angeboten. Diese regulatorischen Fördermassnahmen könnten somit grundsätzlich auch bei

Zulassungsgesuchen in grösseren Indikationen wie Parkinson beansprucht werden.

Die klinische Strategie für Talineuren sieht vor, nach Abschluss der präklinischen Untersuchungen zu Chorea Huntington einen *Orphan Drug* Status für diese Indikation zu beantragen. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Talineuren kann danach in einer Phase-I/IIa-Studie in beiden Indikationen Parkinson und Huntington simultan evaluiert werden. Liegen aus der Phase I bereits relevante Daten vor, welche eine substantielle Verbesserung im Vergleich zu bestehenden Therapien erwarten lassen, so wird in der Schweiz und der EU für die jeweilige Indikation ein Antrag auf ein beschleunigtes Zulassungsverfahren erfolgen.

InnoMedica plant, für die erste klinische Studie mit Talineuren selbst als studienverantwortliche Institution aufzutreten. Bei Talidox wurde diese Funktion von der SAKK übernommen. Im Fall von Talineuren sieht InnoMedica jedoch Vorteile darin, selbst als Studiensponsor zu agieren. Dadurch können Kosten und Zeit gespart und gleichzeitig eine direktere Kontrolle und mehr Flexibilität bei der Realisierung der Studie sichergestellt werden.

”

Umbau Reinraum II

Um den hohen Erwartungen im Erfolgsfall gerecht zu werden, konzentriert sich InnoMedica zurzeit auf den Scale-up des Herstellungsprozesses und den Ausbau des neuen grossen Reinraums. Die Erweiterung der Produktion ist somit auf den klinischen Fortschritt von Talidox optimal abgestimmt.



Produktion

Die Molekülklasse der Phospholipide - eine Kombination aus Phosphaten und Fetten - ist für das organische Leben auf der Erde von grösster Bedeutung, da Phospholipide die räumliche Abgrenzungs- und Organisationsstruktur jeder höheren Zelle bilden. Medikamente, welche die Mechanismen biologischer Abgrenzung und Zellorganisation gezielt in ihrem Behandlungskonzept einsetzen, gibt es bis heute nur wenige. Zu aufwendig und technisch anspruchsvoll ist es, Pharmazeutika mit Phospholipiden zu verbinden und zu wenig Wissen existiert über die funktionalen Zusammenhänge verschiedener Phospholipide, ihre Nanostruktur, ihre Verteilung im Körper und ihr therapeutisches Potential.

Damit aus Phospholipiden in Kombination mit pharmazeutischen Wirkstoffen Medikamente werden, müssen einige bedeutende technische Hürden überwunden werden:

- Die Produktion muss kostengünstig sein und im Grossmassstab erfolgen.
- Die Endprodukte müssen steril und stabil sein.
- Die biologische Funktionalität des Medikaments muss genau beschrieben sein.

In Anbetracht der Komplexität einer solchen Aufgabenstellung scheint es naheliegend, die Herstellung im Rahmen eines Outsourcings einem spezialisierten Partner zu übergeben. Hierbei verlässt jedoch ein grosser Teil der Kerntechnologie und damit wichtiges Know-how den Auftraggeber, welcher seine Verfahrenstechnik in der Herstellung nur noch bedingt weiterentwickeln kann und kaum mehr Möglichkeiten hat, das Basisverständnis der liposomalen Konstruktion auszubauen.

InnoMedica hat von Anfang an auf eine eigene Produktionsanlage gesetzt, um Erkenntnisse aus der Entwicklung zeitnah und flexibel in technologisch optimierten Herstellungsverfahren zu testen und so gewonnenes Wissen wiederum in die Entwicklung zurückfliessen zu lassen. Der Aufbau einer eigenen Produktion bedeutete anfangs ein erhebliches Risiko, höhere Investitionskosten und einen etwas langsameren Projektfortschritt. Wie sich nun zeigt, hat diese Strategie jedoch langfristig in grundlegenden technologischen Belangen deutliche Vorzüge. Im internationalen Wettbewerb hat sich InnoMedica heute durch das selbst erarbeitete Know-how in der Herstellung sowie in der Pharmazie und Nanobiochemie sehr gut

positioniert und verfügt über eine breite Pipeline neuer Produkte und über internationale Patente in der Liposomen-Technologie und deren Anwendung. Hoch qualifizierte Mitarbeitende tragen fortlaufend zu neuen Anwendungen und weiter optimierten, innovativen Verfahrenstechniken bei.

Mittlerweile konnte InnoMedica eine vollständig funktionstüchtige Produktionsanlage aufbauen, welche von der Roh- und Verbrauchsmaterialbeschaffung über die Fertigung bis hin zum stabilen, sterilen, injizierbaren Endprodukt die gesamte Wertschöpfungskette nach den neusten Richtlinien der guten Herstellpraxis (GMP) abdeckt. Diese Produktionsanlage vermag den Bedarf an Talidox in den laufenden klinischen Studien abzudecken, ist jedoch nicht für die nach der Marktzulassung nötigen Volumen ausgelegt. Aus diesem Grund und im Bewusstsein, dass der Aufbau einer richtlinienkonformen Pharmaproduktion viel Zeit beansprucht, hat InnoMedica bereits Ende 2017 mit der Planung einer industriellen Produktion zur Herstellung von Talidox im grösseren Massstab begonnen. Die ersten baulichen Aktivitäten starteten im Sommer 2018 mit der Errichtung von Lagerräumen und einem Process-Engineering-Labor. Mit dem Start der klinischen Phase-I-Studie wurde schliesslich auch mit dem Bau eines zweiten, deutlich grösseren Reinraums begonnen, der InnoMedicas Produktionskapazität wesentlich erweitert (Tabelle 1).

Reinraum II

Zum Zeitpunkt der Drucklegung ist InnoMedicas neuer Reinraum II baulich bereits zu grossen Teilen errichtet und basiert auf folgendem Raumkonzept:

Produktionsräume: Zur Herstellung von InnoMedicas Liposomen in grösseren Batches wird für Talidox und Talineuren je ein separater Produktionsraum eingesetzt. Diese Konstellation erleichtert insbesondere die Vermeidung von Kontaminationen durch die Herstellung unterschiedlicher Medikamente.

Schleusen: Im neuen Konzept wurden die Personen- und Materialschleusen räumlich getrennt. Das Personal erreicht die Produktionsräume über eine dreistufige Personalschleuse, das Material wird über eine einstufige Materialschleuse zugeführt.

Periphere Räume: Die Überwachungs- und die Versorgungstechnik wurden je in einem separaten Kontroll-

und Technikraum umgesetzt. Der Kontrollraum erlaubt, die Produktionsschritte zu überwachen und das Produktionsteam bei der Herstellung aktiv zu unterstützen. Im Technikraum befinden sich alle Geräte und Maschinen, welche nicht zwingend in den Produktionsräumen platziert werden müssen. Über Zuleitungen wird von dort aus die Reinraumzone mit den benötigten Infrastrukturleistungen versorgt.

Ein komplexes Luftdruckkaskadenkonzept ermöglicht die Produktion von sterilen, injizierbaren zytostatischen Produkten im nach ISO 7 (Klasse C) klassifizierten Reinraum ohne Kontamination der Umwelt und mit optimalem Schutz der Mitarbeitenden. Im neuen Reinraum II kommt ausschliesslich Frischluft zum Einsatz, die gefiltert und gemäss pharmazeutischen Richtlinien aufbereitet worden ist. Auf die Wiederverwendung der Abluft wird bewusst verzichtet, um eine Kontamination mit zytostatischen Partikeln auszuschliessen. Der Energieaufwand für die Luftaufbereitung soll dabei mittels Wärmetauscher wesentlich reduziert werden. Die entsprechenden Infrastrukturarbeiten im Luftaufbereitungs- und Versorgungssystem werden durch den Vermieter, das Marly Innovation Center, übernommen und zeitgleich mit der laufenden Reinrauminstallation ausgeführt.

Nach Abschluss der Bauphase erfolgt in der zweiten Jahreshälfte 2019 die Raumqualifikation sowie die Installation und Qualifizierung von Produktionsap-

Investitionsübersicht (Tabelle 1)

Schätzungen werden kursiv ausgewiesen.

Investitionen	Kosten (CHF)	Inbetriebnahme
GMP-Lager inkl. Musterzugsraum	120'000	Okt. 2018
Process Engineering	120'000	Nov. 2018
Kühlagerraum +5 °C	80'000	Juni 2019
Reinraum Hülle	500'000	2019/H2
Reinluft, Wärmerückgewinnung, Heiz-/Kühlsystem	750'000*	2019/H2
Reaktoren, Produktionsgeräte	500'000	2019/20

* Investition erfolgt durch Vermieter auf Initiative von InnoMedica

paraturen. Im Anschluss folgt die Herstellung erster Versuchsbatches im vergrösserten Massstab und die Abnahme des gesamten Produktionskonzepts durch Swissmedic. Danach können mit dem neuen Reinraum erstmals auch grössere Talidox-Chargen nach GMP produziert werden, welche in der klinischen Phase-IIa-Studie erstmals zum Einsatz kommen sollen.

Inbetriebnahme neues Process Engineering

Im vierten Quartal 2018 wurden die Räumlichkeiten des Prozessentwicklungslabors komplett entkernt, vergrössert und im neuen Standard ausgebaut. Die hellen, grossen Räumlichkeiten sind nun mit einer präzis dimensionierten Lüftung sowie technischen Einrichtungen ausgerüstet, welche pharmazeutischen Standards entsprechende Bedingungen für die weitere Prozessoptimierung schaffen. Damit können insbesondere die im Reinraum II eingesetzten Produktionstechnologien vorgängig getestet und optimiert, aber auch bestehende Verfahrensschritte genauer analysiert und weiter verbessert werden (Abbildung 2).

Ausbau und Inbetriebnahme GMP-Lagerräume

Die neuen Lagerräume wurden vom Vermieter zusätzlich angemietet und gemäss InnoMedicas Spezifikationen bedürfnisgerecht umgebaut:

GMP-Lager mit kontrollierten Bedingungen: Das pharmazeutische Lager wurde bereits in Betrieb genommen. Die Lagerung bei kontrollierter Temperatur und Feuchtigkeit sowie in einer Zone mit leichtem Überdruck ermöglicht die Sicherung der Qualität sowohl bei Rohstoffen und Verbrauchsmaterialien als auch bei Zwischen- und Fertigprodukten (Abbildung 4). So stehen genügend Lagerräumlichkeiten unter kontrollierten Bedingungen bei 20 °C, 5 °C sowie -20 °C für die Weiterführung der klinischen Studien der Phasen I und II zur Verfügung. Im neuen GMP-Lager ist ein Raum für den Musterzug mit Überdruckschleuse integriert (Abbildung 5). Dieser als Klasse D (ISO 8) qualifizierte Raum verfügt über einen *Laminar Flow Bench*, welcher den Musterzug unter sterilen Bedingungen erlaubt. Den neuen GMP-Richtlinien entsprechend wurde mit diesem Musterzugsraum eine vorbildliche und zukunftsichere Investition getätigt, welche auch die fachgerechte Handhabung zytotoxischer Rohstoffe unter Vermeidung von Kreuzkontaminationen sowie Umwelt- und Personengefährdungen erlaubt.



Abbildung 2: Neues Process-Engineering-Labor, nach pharmazeutischen Standards ausgebaut.

Hochregallager: Zur Entlastung des GMP-Lagers wurde im Herbst 2018 auch ein Hochregal-Packmaterial-Lager in Betrieb genommen, welches für Primär-, Sekundär- und Tertiärverpackungsmaterialien sowie Zubehör verwendet wird.

Kühlagerraum: Mit dem zu erwartenden Bedarfsanstieg an Talidox im Rahmen der laufenden klinischen Entwicklung sowie dem darauffolgenden Markteintritt wird die derzeitige Kapazität an Kühlung rasch überschritten. Diese beschränkt sich derzeit auf fünf qualifizierte Kühlschränke und kann am aktuellen Standort im GMP-Lager nicht weiter ausgebaut werden. Im Dezember 2018 wurde deshalb der Bau eines neuen GMP-Kühlagerraums beschlossen. Dieser wird in der bewährten Raum-in-Raum-Technik erstellt. Der Kühlagerraum wird bei +5 °C mittels zweier redundanter Kühlaggregate betrieben und über eine eigene Notstromversorgung verfügen, um im Bedarfsfall InnoMedicas Produkte und Zwischenprodukte vor Temperaturschwankungen zu schützen. Dies ist besonders wichtig, da Talidox bei Verletzung der Temperaturspezifikation nicht mehr als Medikament eingesetzt werden darf. Mit einem Volumen von 46.8 m³ ermöglicht der neue Kühlagerraum die fachgerechte Lagerung der Zwischenprodukte bis zu deren Weiterverarbeitung, der Stabilitätsmuster sowie der fertig verpackten Arzneiformen bis zu ihrem temperaturkontrollierten Transport zu den Spitälern. Der neue Kühlagerraum soll im ersten Halbjahr 2019 in Betrieb genommen werden und ist sowohl für den Lagerbedarf von Talidox als auch weiterer liposomaler Produkte - insbesondere Talineuren - konzipiert.

Scale-up und Prozessoptimierungen

Der mehrstufige Produktionsprozess konnte weiter stabilisiert werden und erlaubt nun die routinemässige GMP-Produktion von Talidox im 6-Liter-Massstab. In der Produktion gilt es nun, den Prozess effizienter zu machen und weiter zu skalieren sowie den Transfer in den Reinraum II vorzubereiten. Die getroffenen Massnahmen umfassen:

Produktionsreaktoren und Scale-up: Im Jahr 2017 wurden in der ersten Skalierungsphase für den 6-Liter-Massstab mobile Kleinreaktoren aus Glas mit Volumen von 5 bis 50 Litern implementiert (Abbildung 3). Für die weitere Aufstufung der Produktionsbatches von einem 6- auf einen 18- bis 36-Liter-Massstab werden nun industrielle Reaktoren aus rostfreiem Medizinalstahl eingeführt, welche gegenüber den bisherigen Glasbehältern den Vorteil einer besseren Wärmeleitung und Temperaturkontrolle bieten. Zusätzlich zu den Reaktoren werden derzeit auch die Spezifikationen der übrigen notwendigen Geräte in Zusammenarbeit mit InnoMedicas Lieferanten überarbeitet und den Anforderungen des Scale-ups angepasst.

Versorgungssicherheit: Im Jahr 2018 konnten für Schlüsselrohstoffe, wichtige Verbrauchsmaterialien und analytische Servicedienstleistungen die Lieferantenbeziehungen weiter konsolidiert werden. Wo nötig und möglich wurden mehrere Ersatzlieferanten nach GMP qualifiziert, so beispielsweise beim Wirkstoff Doxorubicin. Beim für die Produktion injizierbarer Sterillösungen wichtigsten Rohstoff, dem sterilen Wasser, konnte ein erfahrener Lieferant aus der Region unter Vertrag genommen werden.



Abbildung 3: Reinigung mobiler Glasreaktoren



Abbildung 4: GMP-Lager mit kontrollierten Bedingungen

Automation: Es ist vorgesehen, im Jahr 2019 die derzeit noch manuell erfolgende Abfüllung mittels eines eigens für InnoMedica konstruierten Kleinroboters auf Halbautomatik umzustellen. Die Abfüllung muss im Isolator unter Bedingungen der höchsten Reinheitsklasse A erfolgen und ist dementsprechend aufwändig. Durch die Umstellung auf die Halbautomatik kann die Abfüllzeit um den Faktor vier reduziert und die Betriebszeit des Isolators entsprechend verkürzt werden. In einem zweiten Schritt soll die Abfüllung mittels massgeschneiderter Roboter mit entsprechenden Effizienzgewinnen auf Vollautomatik umgestellt werden.

Logistik: Das bestehende ERP-System wurde weiter parametrisiert und erlaubt eine effiziente Lagerverwaltung sowie das bei Pharmaprodukten besonders wichtige Tracking mit dem Nachweis, welche Rohmaterialien für welches Produkt eingesetzt wurden. Mit ERP-Unterstützung erfolgen auch die Etikettierung sämtlicher Rohmaterialien und Fertigungsprodukte so-

wie die Erstellung der Lieferbelege. Für den Kühlversand von Produkten und Analysenmustern wurde ein System mit rezyklierbaren Kühlboxen beschafft, welches im zweiten Quartal 2019 implementiert werden soll.

Die Produktion von InnoMedica hat im Jahr 2018 grosse Fortschritte verzeichnet. Die Planungsphase des Ausbaus konnte abgeschlossen und die Bauphase gestartet werden. Dabei wurde eine prozessorientierte Perspektive umgesetzt, so dass der Ausbau auf den industriellen Scale-up abgestimmt ist. Vom Einkauf über Lagerkapazitäten zur effizienten Produktion bis hin zum Endprodukte-Lager wurden alle Produktionsschritte in der Planung berücksichtigt. Mit dem Start der klinischen Studie steigt die Erwartung, dass Talidox auch in grösseren Mengen lieferbar ist, weshalb mit dem Ausbau der Produktionsanlage nicht zugewartet werden darf. Insofern ist die Erweiterung der Produktion auf den klinischen Entwicklungsfortschritt von Talidox optimal abgestimmt.



Abbildung 5: Musterzugraum im GMP-Lager mit *Laminar Flow Bench*

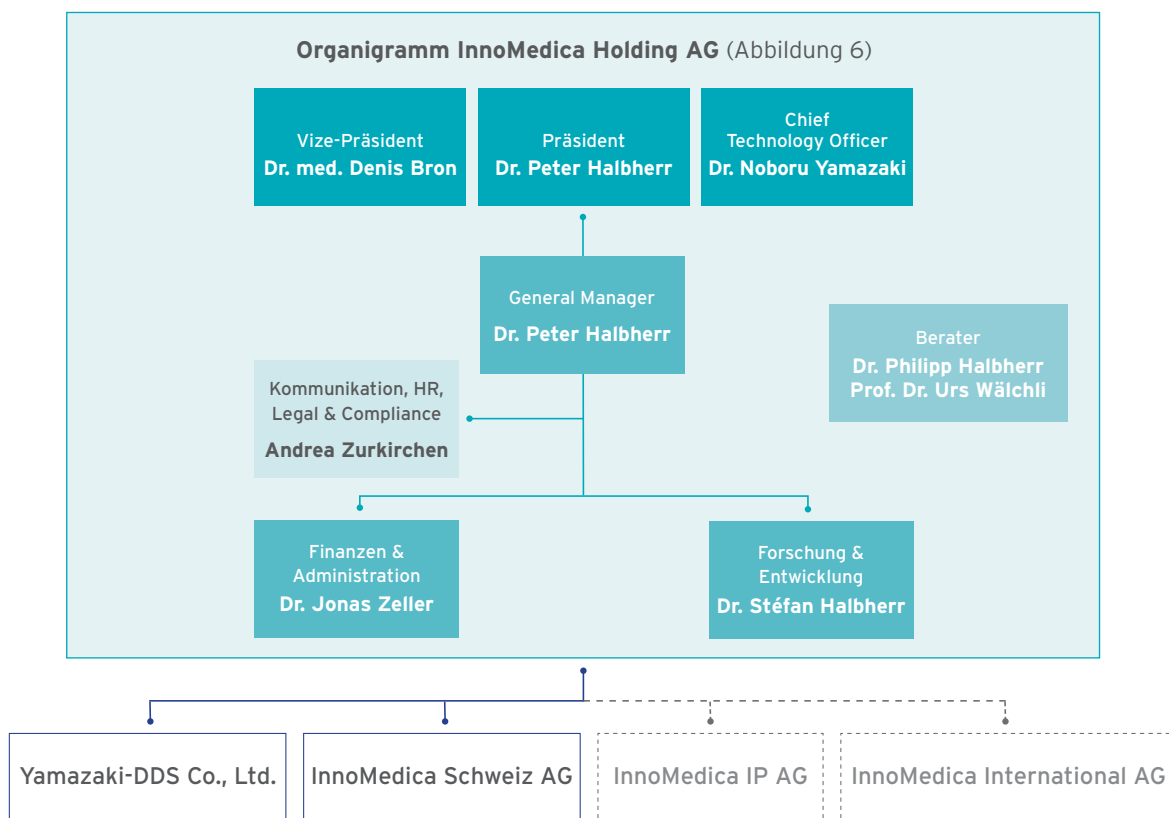
Team

Was im Keller in der Gesellschaftsstrasse als Start-up-Projekt von ein paar innovativen Köpfen begann, ist nun zu einem Jungunternehmen mit 25 Mitarbeitenden herangewachsen - mit eigener Produktion, Analytik und Qualitätssicherung, einem Medical-Affairs-Team mit einem ersten Produkt in der klinischen Phase und einer Forschungsabteilung mit weiteren neuen und erfolgversprechenden Produkten in der Pipeline.

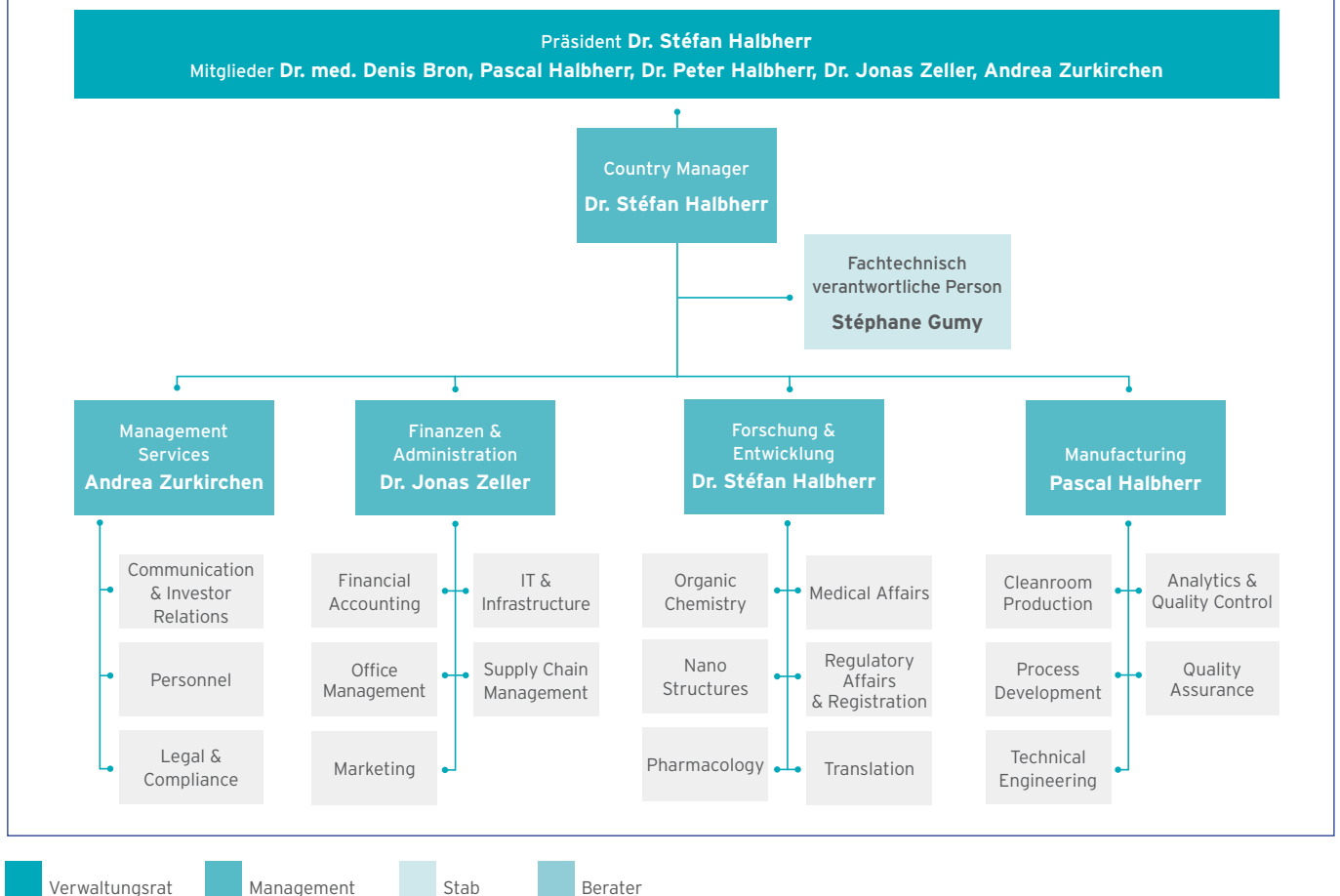
Das wertvolle Know-how der bei InnoMedica involvierten Personen im Unternehmen aufzubauen und zu erhalten, war seit Anbeginn des Projekts ein Schlüsselement von InnoMedicas Erfolg. So war nach der Übernahme der Patente zum liposomalen Medikamententransportsystem im Jahr 2013 Dr. Noboru Yamazaki als Verwaltungsrat bei InnoMedica in den Anfängen auch operativ tätig und hat seine Erfahrung an das Gründerteam weitergegeben. Mit der Wahl von Dr. Denis Bron in den Verwaltungsrat wurde an der Generalversammlung 2018 ein über Jahre mit dem Unternehmen verbundener medizinischer Berater als Vizepräsident gewonnen, welcher bereits 2010 selbst Patente im Bereich der Liposomen-Technologie bei InnoMedica einbrachte. Die zentrale

Rolle von Dr. Peter Halbherr als Bindeglied zwischen Verwaltungsrat und operativer Geschäftsleitung spiegelt sich in seiner Funktion als Präsident und Delegierter des Verwaltungsrates wider. Besonders in der Startphase des Projekts hat seine Firma IPAG Inter Personal AG durch Personalfinanzierung und Bereitstellung von Büro- und IT-Infrastruktur grosse Teile der Inkubationsrisiken übernommen und einen wesentlichen Beitrag zur schlanken Kostenstruktur von InnoMedica geleistet.

An der Generalversammlung 2018 übernahm Dr. Peter Halbherr das Präsidium des Verwaltungsrats von Dr. Herbert Früh, welcher dieses Amt von 2003 bis 2018 innehatte. Mitte Januar 2019 gaben Dr. Herbert Früh und Manuel C. Frick ihre Rücktritte aus dem Verwaltungsrat von InnoMedica bekannt. Der Wechsel im Präsidium und die Rücktritte erfolgten im Kontext unterschiedlicher Auffassungen bezüglich der strategischen Ausrichtung und der Firmenkultur des Unternehmens, insbesondere bezüglich der personellen Trennung zwischen Verwaltungsrat und Geschäftsleitung sowie der Bildung einer Konzernstruktur. Der Rücktritt der beiden Verwaltungsräte bringt eine Klärung der Verantwortung und sichert die effiziente



Organigramm InnoMedica Schweiz AG (Abbildung 7)



Führung des Unternehmens durch den Verwaltungsrat. Die verbleibenden Verwaltungsräte - Dr. Peter Halbherr, Dr. Denis Bron und Dr. Noboru Yamazaki - sind mit dem jungen Team und der Führungsdynamik gut vertraut und haben den Aufbau des Unternehmens durch aktive Mitarbeit über längere Phasen wesentlich mitgeprägt. Zuhanden der nächsten Generalversammlung wird der Verwaltungsrat einen Vorschlag für die personelle Erweiterung des Gremiums unterbreiten.

In Anbetracht der zunehmenden Finanzkraft sowie der bevorstehenden Entwicklung des Unternehmens wurde der Outsourcing-Partner IPAG Inter Personal AG von InnoMedica Holding AG per 1. Januar 2019 zu Buchwerten übernommen und wird nach einer Umbenennung als InnoMedica Schweiz AG in die Muttergesellschaft integriert. Dies schliesst die Inkubationsphase ab und vereinfacht für InnoMedica den Aufbau einer Holdingstruktur. Die Übernahme wurde von Prof. Dr. Urs Wälchli als Berater und von Deloitte mit einer High Level Due Diligence begleitet. Durch die Holdingstruktur wird es neu möglich, das operative Geschäft sowie laufende Verträge in der Tochtergesellschaft InnoMedica Schweiz AG zusammenzufas-

sen. Dies trägt zu einer Begrenzung der Risiken bei. Auf Holdingstufe wird Dr. Peter Halbherr weiterhin als General Manager die Gesamtleitung des Unternehmens wahrnehmen. Neu werden Dr. Stéfan Halbherr (Forschung & Entwicklung), Dr. Jonas Zeller (Finanzchef) und Andrea Zurkirchen (Kommunikation, HR, Legal & Compliance) ihre Funktion sowohl in der Holding als auch in der Tochtergesellschaft ausüben (Abbildung 6).

Dr. Stéfan Halbherr, Dr. Jonas Zeller, Pascal Halbherr, Andrea Zurkirchen, Dr. med. Denis Bron und Dr. Peter Halbherr bilden zusammen neu den Verwaltungsrat der Tochtergesellschaft InnoMedica Schweiz AG. Dieser wird von Dr. Stéfan Halbherr präsiert, welcher aufgrund seiner Fachkompetenz und seines Beitrags bei der Entwicklung der Produkte eine zentrale Rolle im Unternehmen innehat und gleichzeitig als Country Manager die Leitung des operativen Geschäfts der Tochtergesellschaft übernimmt. Es ist ein Ziel des Unternehmens, Fachkompetenz bei der Besetzung von Führungspositionen besonders zu gewichten und auch jüngeren Kadern Entwicklungsmöglichkeiten im Unternehmen zu bieten. Dies betrifft nicht nur Funktionen im Management, sondern auch auf Ver-

waltungsratsstufe. So soll eine jüngere Generation für die Nachfolge aufgebaut und eine eigenständige Entwicklung längerfristig sichergestellt werden (Abbildung 7).

Nach der Verdopplung der Belegschaft von 11 auf 22 Mitarbeitende im Jahr 2017 und unter Berücksichtigung des Resultats der Finanzierungsrunde im Frühjahr 2018 hat InnoMedica ein moderateres personelles Wachstum verfolgt. Im Kontext der positiven präklinischen Resultate zu Talineuren und der laufenden klinischen Phase-I-Studie mit Talidox wurden Anfang 2019 jedoch weitere Rekrutierungen im Bereich der Produktion sowie in der Forschung und Entwicklung nötig. Ferner ist ein Ausbau der Qualitätssicherung geplant. Im Businessplan 2018 wurde das InnoMedica-Team vorgestellt. Zwischenzeitlich haben

sich personelle Veränderungen ergeben: Dr. Fabiola Schorer (GMP Quality Design), Andreas Inderbitzin (Technical Engineering) und Vanessa Ackermann (Office, Legal & Compliance) haben sich neu orientiert. Das Manufacturing-Team konnte durch die Rekrutierungen von Dr. Dominik Waluk, Dr. Matthias Burgener und Michael Aeberhard im Bereich Process Engineering Pharma Production sowie Dr. Borka Jojic in der Qualitätskontrolle und Analytik erweitert werden. Dr. Adeline Colussi verstärkt das Entwicklungsteam und das Finanzteam wird mit Dr. oec. Martin Stähle weiter gefestigt. Zudem wird Noëmi Müller ab Juni 2019 das Office Management betreuen und als Anwältin den Bereich Legal und Compliance ergänzen. Im Bereich der Qualitätssicherung werden im April/Mai 2019 mit Philipp Steffen und Dr. Caroline Dafflon-Urech zwei weitere wichtige Neuanstellungen erfolgen.



„ Gründerteam

Die Geschäftsleitung ist seit über fünf Jahren stabil und bringt Kontinuität. Fachkompetenz bei der Besetzung von Führungspositionen wird besonders gewichtet und jüngere Kader sollen im Unternehmen Entwicklungsmöglichkeit erhalten.

Michael Aeberhard

Technical Engineering Architekt FH, Bern (Der Übergang von öffentlicher Zone zum Privatraum im Wohnungsbau)
zuvor: Projektmanager und Architekt

Dr. Matthias Burgener

Process Engineering Pharma Production PhD in Chemistry and Biochemistry, Universität Bern (Polarity Formation in Molecular Crystals, Inorganic-Organic Composites and Natural Tissues)
zuvor: Analytiker bei Geistlich Pharma AG

Dr. Adeline Colussi

Forschung & Entwicklung MSc in Structural Biology and Biophysics, ETH Zürich; PhD in Molecular Biology, University of Cambridge (Measuring Protein Curvature Sensitivity and Membrane Remodelling in a Single-Particle Solution Assay)

Dr. Caroline Dafflon-Urech

Qualitätssicherung MSc in Life Science, University of Oxford and EPFL; PhD in Oncology, EPFL (Identification of Tumor-Stroma Interactions Crucial for the Establishment of Liver Metastasis)
zuvor: PostDoc bei Novartis Institutes for Biomedical Research (NIBR)

Dr. Borka Jojic

Qualitätskontrolle & Analytik MSc in Cellular & Molecular Neuroscience, Universität Tübingen; PhD in Molecular Biology and Biochemistry, Universität Bern (Characterization of the Translationally Controlled Tumor Protein in *Trypanosoma brucei*)
zuvor: PostDoc an der Universität Bern

Noëmi Müller

Office, Legal & Compliance MLaw, Universität Lausanne (Zahlungsunfähigkeit natürlicher Personen); Rechtsanwaltspatent des Kantons Bern
zuvor: Rechtsanwältin in der Steuerverwaltung und der Gesundheits- und Fürsorgedirektion des Kantons Bern, Faculty of Advocates in Edinburgh, Kellerhals Carrard

Dr. Martin Stähle

Rechnungswesen & Controlling Dr. oec., Universität Hohenheim (Essays on the Informational Sufficiency of Accounting Data)
zuvor: Unternehmensberater und Dozent an der Universität Bern

Philipp Steffen

Qualitätssicherung MSc in Chemistry & Molecular Sciences, Universität Bern (Intra- and Intermolecular Excited State Dynamics in the Condensed Phase. MALDI Matrix 2,4,6-Trihydroxyacetophenone and Nucleobase Cytosine)
zuvor: Qualitätsmanagement Validierung bei CSL Behring

Dr. Dominik Waluk

Process Engineering Pharma Production MSc Biochemistry, Lund University SWE; MSc in Chemistry, Jagiellonian University, Krakau; PhD in Molecular Genetics, Stockholm University (Biosynthesis and Physiological Functions on N-acyl Amino Acids)
zuvor: Projektleiter am Inselspital Bern, Associate Scientist an der ETH Zürich und der Universität in Stockholm



Prof. Dr. rer. oec., Universität Bern
Berater

Prof. Dr. Urs Wälchli steht dem Verwaltungsrat von InnoMedica seit 2018 primär für Fragen bezüglich Governance, Strategie und Finanz als Berater zur Seite. Er ist Gastprofessor an der Simon Business School der University of Rochester, New York, stellvertretender akademischer Direktor des Rochester-Bern Executive Program sowie SFI Adjunct Professor. Der Schwerpunkt seiner Forschung, Lehre und Beratungstätigkeit ist die Finanzierung und Steuerung von innovativen Unternehmen.

Urs Wälchli hat an der Universität Bern Wirtschaftswissenschaften studiert, wo er auch zum Thema „Corporate Governance von Schweizer Verwaltungsräten“ promovierte. Er forschte und lehrte an verschiedenen amerikanischen Universitäten (NYU, Wharton, Purdue University) und war von 2008 bis 2014 Assistenzprofessor an der Universität Bern.

Finanzen

Strategische Ausgangslage

Zur finanziellen Beurteilung von InnoMedicas Technologie-Plattform und insbesondere der ersten beiden Medikamente Talidox und Talineuren ist es wichtig, die hinter der Finanzplanung stehende strategische Ausgangslage laufend auf ihre Gültigkeit zu überprüfen. Die Evaluierung im Rahmen dieses Updates zum Businessplan 2018 zeigt, dass die der Finanzplanung zugrundeliegenden Annahmen unverändert ihre Gültigkeit haben.

Innovation in der Chemotherapie: brachliegendes Marktpotential

Die Innovationskraft in der medizinischen Onkologie konzentriert sich hauptsächlich auf immuntherapeutische Ansätze insbesondere im Bereich der Zell- und Gentherapie. Die Forschung in diesem Bereich hat im letzten Jahrzehnt zu zahlreichen neuen Medikamenten und neuen Behandlungsmöglichkeiten geführt. Allerdings zeigt sich auch, dass die Mehrheit dieser Medikamente nur bei einer geringen Anzahl Patienten erfolgreich zum Einsatz kommen und nicht als Basistherapie bei einer breiten Patientenpopulation eingesetzt werden kann. Entsprechende Statistiken zeigen, dass Krebs in Industrienationen ab dem vierzigsten Lebensjahr unverändert die häufigste Todesursache ist. Tabelle 2 zeigt die aktuellen Zahlen der Neuerkrankungen sowie der Todesfälle für die Schweiz. Bei rund 40'000 Neuerkrankungen und 16'500 Todesfällen pro Jahr liegt die krebsinduzierte Mortalitätsrate

bei 40 Prozent, wobei das typische onkologische Behandlungsschema für diese Gruppe fast ausschliesslich Chemotherapien vorsieht. Auch unter den positiv verlaufenden Erkrankungen aus der verbleibenden 60-Prozent-Population spielt die Chemotherapie als therapeutische Grundlage eine zentrale Rolle. Rund 35 Prozent aller Krebspatienten sind mit der in Talidox enthaltenen Chemotherapie Doxorubicin grundsätzlich behandelbar.

Ein grosses ungelöstes Problem der Chemotherapie sind die damit einhergehenden starken Nebenwirkungen. Auch nach zahlreichen Innovationsbemühungen zu deren Reduktion fehlt bis heute ein entscheidender Durchbruch. Wie aber das Beispiel von Celgenes Abraxane eindrücklich demonstriert, sind bereits vergleichsweise geringfügige Verbesserungen des Wirkungs-Nebenwirkungs-Profiles bei Patienten und Ärzten sehr gefragt und führen rasch zu Umsätzen in Milliardenhöhe. Mit Talidox bringt InnoMedica im innovationsarmen Bereich der Chemotherapie eine neue Lösung mit entsprechend grossem Potential.

Einfache klinische Entwicklung wird Realität: rasche Zulassung

Aus regulatorischer Sicht sind die Risiken bei Innovationen im Bereich der Chemotherapie aufgrund der langjährigen Erfahrung mit dieser Therapieform vergleichsweise gering. Entsprechend hat das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic im Rahmen einer Vorabklärung Talidox nicht als neuen Wirkstoff, son-

Zahlen zu Krebserkrankungen in der Schweiz (Tabelle 2)

Indikation	Krebskranke (diagnostiziert seit < 5 Jahren)	Neuerkrankungen (pro Jahr)	Mortalität (pro Jahr)
Total	115'000	40'011	16'533
Total Doxorubicin-Indikationen	41'200	14'349	5'890
Lunge	12'000	4'174	3'159
Knochen	300	91	44
Brust	17'100	5'957	1'364
Eierstock und Gebärmutter	5'000	1'754	705
Hoden	1'300	444	11
Harnblase	3'400	1'174	543
Schilddrüse	2'200	755	64

Quelle: Bundesamt für Statistik

dem als bekannten Wirkstoff mit Innovation klassifiziert und damit die Hürden für eine klinische Prüfung deutlich gesenkt. InnoMedicas Planung der klinischen Entwicklung von Talidox in Zusammenarbeit mit der SAKK wird diesem Umstand gerecht.

Im Rahmen der Dosisescalation in der Phase-I-Studie steht die durch Talidox erreichbare Reduktion der Nebenwirkungen im Fokus. Bereits anhand einer geringen Anzahl Patienten wird abschätzbar, wie stark sich mit Talidox die Nebenwirkungen gegenüber freiem Doxorubicin und Caelyx reduzieren lassen. In der Phase I/IIa soll anschliessend die Anzahl der Patienten erweitert werden, um ohne Unterbrechung der Studie direkt erste Anhaltspunkte betreffend Wirkung zu festigen. Sollten InnoMedica und die SAKK bei der Beurteilung der Studienresultate zum Schluss kommen, dass eine Begutachtung durch Swissmedic bereits nach der Phase I/IIa aussichtsreich ist, wird InnoMedica einen entsprechenden Zulassungsantrag an Swissmedic stellen.

Wie im Businessplan 2018 dargestellt, ist unabhängig davon eine Weiterführung der klinischen Entwicklung mit Talidox geplant und eine Phase-IIb-Studie einschliesslich Kontrollgruppe zur weiteren Festigung der Evidenz vorgesehen. Durch den Planungsfortschritt lassen sich die Kostenfolgen der klinischen Entwicklung in diesem Businessplan Update noch genauer schätzen.

**Erfolgreiches Finanzierungsmodell:
Kostenbewusstsein durch Meilensteinfinanzierung**

InnoMedica hat von Beginn an erfolgreich auf ein Meilensteinfinanzierungsmodell gesetzt. Die stufenweise Finanzierung im Einklang mit dem wachsenden Leistungsausweis bringt entscheidende Vorteile: Die Verwässerung zu Lasten der bereits investierten Aktionäre wird minimiert, während das Kostenbewusstsein innerhalb des Unternehmens zu jedem Zeitpunkt gewahrt bleibt.

Im Jahr 2018 hat InnoMedica entscheidende Meilensteine erreicht und, wie in Tabelle 3 dargestellt, insgesamt CHF 5.4 Mio. flüssige Mittel wie folgt verwendet:

CHF 390'000

Start der klinischen Phase-I-Studie für Talidox in Zusammenarbeit mit der SAKK in fünf Schweizer Spitälern

CHF 880'000

Forschungsausgaben sowie Deckung der Personalkosten in der Forschung und Entwicklung

CHF 160'000

Weiterführung der präklinischen Entwicklung sowie Planung der Phase-I-Studie für Talineuren

CHF 570'000

Investitionen in den Ausbau der Produktionsinfrastruktur am Standort Marly

CHF 2.3 Mio.

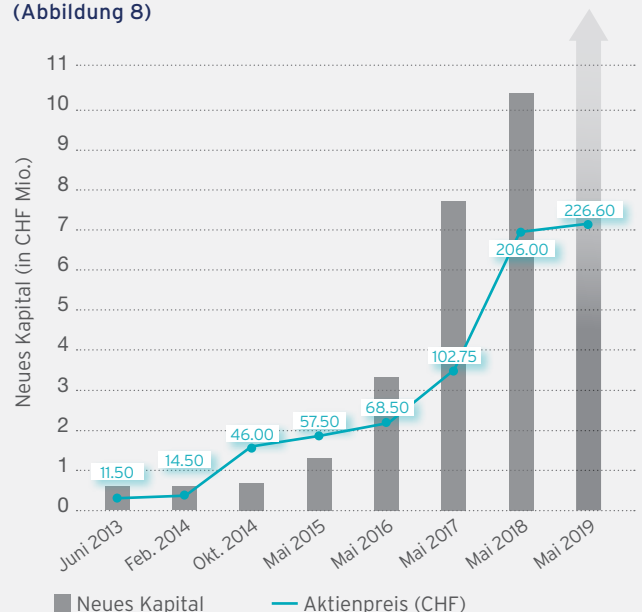
Produktionskosten und Scale-up von Talidox sowie Deckung der Personalkosten in der Produktion

CHF 1.1 Mio.

Personalkosten in Finanz, Administration und Management sowie Kapitalerhöhungsaufwand (CHF 380'000)

InnoMedicas letzte Finanzierungsrunde im Jahr 2018 brachte frisches Kapital in der Höhe von CHF 10.2 Mio. Unter Berücksichtigung der vorbestehenden Liquiditätsreserven von CHF 7.0 Mio. und abzüglich der verwendeten CHF 5.4 Mio. im vergangenen Jahr belaufen sich die finanziellen Mittel zum Jahresanfang auf CHF 11.8 Mio. Damit ist InnoMedica für das Jahr 2019 sowohl in absoluten Beträgen als auch in Bezug auf den Finanzierungshorizont so solide finanziert wie noch nie. Abbildung 8 fasst die bisherigen Finanzierungsschritte sowie die geplante Finanzierungsrunde im zweiten Quartal 2019 zusammen.

Bisherige Finanzierungsschritte von InnoMedica sowie geplante Kapitalerhöhung im Jahr 2019
(Abbildung 8)



Erfolgsrechnung

Sparte Talidox	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Anzahl Probanden (Studien)	2	30	300	650	800	800
Anzahl Patienten (Markt)			950	4'250	7'500	14'000
Preis/Behandlung (CHF)			23'000	23'000	23'000	17'500
Marge (Publikumspreis vs. Fabrikabgabepreis)			86%	86%	86%	86%
Ertrag			18'791'000	84'065'000	148'350'000	210'700'000
Produktion	2'285'404	3'800'000	7'000'000	21'000'000	26'000'000	35'000'000
F&E-Ausgaben	877'022	1'400'000	3'000'000	4'000'000	5'000'000	7'000'000
Klinische Studien	392'189	1'790'000	3'000'000	6'500'000	8'000'000	8'000'000
Finanz/Adm./Verkauf/Registr.	1'126'694	1'600'000	5'000'000	21'000'000	35'000'000	50'000'000
Abschreibungen (20%)	219'401	515'521	1'012'416	1'509'933	1'907'947	2'926'357
Mitarbeitende Manufacturing	10	15	25	70	75	100
Mitarbeitende F & E, Klinik	6	8	15	18	21	25
Mitarbeitende Finanz/Adm./Verkauf/Reg.	6	8	20	70	108	143
Aufwand	4'900'709	9'105'521	19'012'416	54'009'933	75'907'947	102'926'357
EBIT	-4'900'709	-9'105'521	-221'416	30'055'067	72'442'053	107'773'643

Sparte Talineuren	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Anzahl Probanden			60	200	350	550
Anzahl Patienten (Markt)					1'000	3'000
Preis/Behandlung (CHF)					54'750	54'750
Marge (Publikumspreis vs. Fabrikabgabepreis)					91%	91%
Ertrag					49'822'500	149'467'500
Produktion		250'000	1'400'000	4'000'000	24'000'000	47'000'000
F&E-Ausgaben	161'798	700'000	700'000	1'700'000	4'000'000	7'000'000
Klinische Studien		200'000	1'000'000	2'000'000	3'500'000	5'500'000
Lizenzgebühren				0	2'366'569	7'099'706
Finanz/Adm./Verkauf/Registr.		200'000	500'000	2'000'000	14'000'000	27'000'000
Mitarbeitende Manufacturing		1	3	7	42	67
Mitarbeitende F & E, Klinik		4	4	9	20	31
Mitarbeitende Finanz/Adm./Verkauf/Reg.		1	3	8	47	83
Aufwand	161'798	1'350'000	3'600'000	9'700'000	47'866'569	93'599'706
EBIT	-161'798	-1'350'000	-3'600'000	-9'700'000	1'955'931	55'867'794

Finanzplanung

Basierend auf der dargestellten strategischen Ausgangslage hat InnoMedica die Finanzplanung aktualisiert (Tabelle 3). Die Werte für das Jahr 2018 entsprechen den effektiven Zahlen aus InnoMedicas Geschäftsbericht 2018. Die Planzahlen für die Jahre 2019 bis 2023 gehen von einem positiven Verlauf der klinischen Studie Phase I/IIa mit Talidox und anschließender Zulassung durch Swissmedic aus. Im Vergleich zum Businessplan vom März 2018 sind folgende Änderungen relevant:

2018: Das Cash Flow Statement zeigt, dass im Jahr 2018 der Abfluss an liquiden Mitteln CHF 5.4 Mio. betrug - CHF 2.0 Mio. weniger als in der Planrechnung vom Businessplan 2018 prognostiziert. Dies ist hauptsächlich auf den zurückhaltenderen Ausbau des Per-

sonalbestandes zurückzuführen. Nach der Beschaffung von CHF 10.2 Mio. in der Kapitalerhöhung 2018 wurden die Wachstumserwartungen moderat nach unten korrigiert und eine klare strategische Priorisierung zugunsten des Talidox-Projekts vorgenommen. Bilanzseitig unterscheiden sich die effektiven Zahlen und die Planzahlen 2018 hauptsächlich hinsichtlich der liquiden Mittel. In der Planung wurde eine volle Zeichnung der Kapitalerhöhung 2018 unterstellt, was zu einem deutlich höheren Mittelzufluss geführt hätte.

2019: Nach Rücksprache mit der SAKK hat InnoMedica guten Grund zur Annahme, dass in der weiteren klinischen Untersuchung bereits bestehende Studien- daten zu freiem Doxorubicin und Caelyx in die Studienauswertung einfließen können, was die Anzahl der Patienten deutlich reduzieren könnte. Dadurch sind vor allem während der Studienphase I/IIa und IIb Kos-

Bilanz

Jahr	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liquide Mittel	12'033'478	23'850'204	18'041'204	36'406'204	105'712'135	267'779'929
Produktionsanlagen	877'603	2'062'082	4'049'666	6'039'733	11'131'786	12'705'429
Beteiligung YDDS	200'000	200'000	200'000	200'000	200'000	200'000
Aktiven am Jahresende	13'111'081	26'112'286	22'290'870	42'645'936	117'043'921	280'685'358
Verbindlichkeiten	212'437	212'437	212'437	212'437	212'437	212'437
Eigenkapital nominal	1'296'484	1'400'000	1'400'000	1'400'000	1'400'000	1'400'000
Reserven aus Kapitaleinlagen	23'363'467	46'716'677	46'716'677	46'716'677	46'716'677	46'716'677
Sonstige Reserven	1'826'043	1'826'043	1'826'043	1'826'043	1'826'043	1'826'043
Vorjahre	-8'524'843	-13'587'350	-24'042'870	-27'864'287	-7'509'220	66'888'765
Jahresergebnis	-5'062'507	-10'455'521	-3'821'416	20'355'067	74'397'985	163'641'437
Passiven am Jahresende	13'111'081	26'112'286	22'290'870	42'645'936	117'043'921	280'685'358
Anmerkungen Bilanz:						
Kapitalerhöhungen:						
Anzahl Aktien	49'756	103'516				
Preis pro Aktie	206.00	226.60				
Total Kapitalerhöhung	10'249'736	23'456'726				

Cash Flow

Jahr	2018	2019	2020	2021	2022	2023
EBIT (kumuliert)	-5'062'507	-10'455'521	-3'821'416	20'355'067	74'397'985	163'641'437
+ Abschreibungen	219'401	515'521	1'012'416	1'509'933	1'907'947	2'926'357
Operativer Cash Flow	-4'843'106	-9'940'000	-2'809'000	21'865'000	76'305'931	166'567'794
- Investitionen	565'281	1'700'000	3'000'000	3'500'000	7'000'000	4'500'000
Free Cash Flow	-5'408'387	-11'640'000	-5'809'000	18'365'000	69'305'931	162'067'794
Veränderung Verbindlichkeiten	-35'447					
Veränderung Kapitalerhöhung	10'249'736	23'456'726				
Veränderung restl. Eigenkapital	618					
Veränderung liq. Mittel	4'806'520	11'816'726	-5'809'000	18'365'000	69'305'931	162'067'794
Entwicklung liquide Mittel	12'033'478	23'850'204	18'041'204	36'406'204	105'712'135	267'779'929

Tabelle 3: Finanzplanung bis ins Jahr 2023 (Erfolgsrechnung, Bilanz und Cash Flow). Für das Jahr 2018 werden die effektiven Werte kursiv ausgewiesen.

teneinsparungen zu erwarten. Die ursprünglich fürs Jahr 2019 geplanten 305 Studienpatienten können gemäss aktueller Planung auf 78 reduziert werden. Dadurch werden Einsparungen bei den prognostizierten direkten Studienkosten von CHF 2.8 Mio. und bei der Herstellung der Studienmedikamente von CHF 2.2 Mio. erzielt. Dieser wegweisende Fortschritt ist nicht nur in Bezug auf die Ersparnisse erfreulich, sondern vor allem auch aufgrund der Tatsache, dass er einen schnelleren Zulassungsprozess und damit eine raschere Therapieverbesserung für Krebspatienten erwarten lässt.

In Ergänzung zur klinischen Planung sieht die aktuelle Finanzplanung im Bereich der Verkaufsorganisation durch eine zeitliche Verschiebung erst im Jahr 2020 einen erhöhten Investitionsbedarf vor, womit weitere CHF 1.4 Mio. an Kosten im Jahr 2019 ein-

gespart werden. Unter Einbezug der angepassten Abschreibungen sinkt der geplante Aufwand für Talidox um insgesamt CHF 6.8 Mio., von ursprünglich CHF 15.9 Mio. auf neu CHF 9.1 Mio.

Aufgrund des massvollen Personalwachstums wurde die Entwicklung von Talineuren leicht gebremst, was sich ebenfalls in Kosteneinsparungen von CHF 2.4 Mio. äussert. Der Start der klinischen Studie verschiebt sich ins Jahr 2020, womit im Jahr 2019 Kosten von CHF 800'000 für die klinische Studie eingespart werden. Die Studienplanung sieht Kosten in der Höhe von CHF 200'000 fürs Jahr 2019 vor. Bei der Herstellung von Talineuren werden CHF 1.3 Mio. und in der Registrierung CHF 300'000 eingespart.

Durch diese genauere Kostenschätzung und die teilweise Verschiebung von Kostenpositionen auf die

Jahre 2020 und 2021 verbleiben so im Jahr 2019 voraussichtlich CHF 10.6 Mio. mehr liquide Mittel im Unternehmen, als im Businessplan 2018 prognostiziert worden war. Dies allerdings nur unter der Annahme, dass die laufende Kapitalerhöhung 2019 ähnlich erfolgreich verlaufen wird wie in der Vergangenheit und ein Mittelzufluss von CHF 23.5 Mio. tatsächlich erzielt werden kann.

2020 bis 2023: Die aktuelle Planung der klinischen Entwicklung von Talidox wirkt sich in der Planrechnung auch auf die Folgejahre aus. Die Reduktion der Anzahl Studienpatienten in den Phasen I/IIa und IIb hat zur Folge, dass die klinischen Studien kostengünstiger werden. Ausserdem wird aufgrund der zeitlichen Verschiebung im Jahr 2020 mit einer Patientenzahl von 950 anstatt 2'500 gerechnet. Im Jahr 2021 mit entsprechender Expansion nach Deutschland rechnet InnoMedica bereits mit 4'250 zahlenden Patienten, wodurch die geplanten Erträge von rund CHF 18.8 Mio. auf CHF 84.1 Mio. ansteigen. Die beiden letzten Jahre in der Fünfjahresplanung bleiben im Vergleich zu den letzten beiden Planjahren im Businessplan 2018 praktisch unverändert.

Durch die zeitliche Verschiebung verteilen sich auch die Investitionskosten von CHF 16.5 Mio. für den Ausbau der Produktionsanlagen über vier anstatt drei Jahre. Diese Vorgehensweise ist im Vergleich zur letztjährigen Planung weniger riskant und wird dem gegenwärtig risikobewussteren Investitionsumfeld gerecht.

Der Break-even ist mit Talidox für das Jahr 2020 geplant. Die per Jahresende ausgewiesenen liquiden Mittel sind mit CHF 18.0 Mio. relativ hoch und könnten zum Schluss führen, dass InnoMedica nur noch einen vergleichsweise geringen Liquiditätsbedarf bis zum Break-even hat. Dabei muss allerdings beachtet werden, dass der Markteintritt mit Talidox erst in der zweiten Jahreshälfte geplant ist und die operativen Kosten sowie der Aufbau der Verkaufsorganisation vorfinanziert werden müssen. Wie in der letztjährigen Planung im Businessplan 2018 geht InnoMedica aber davon aus, dass die liquiden Mittel zu keinem Zeitpunkt unter den Stand von CHF 9 Mio. sinken werden. Der finanzielle Leistungsausweis von InnoMedica zeichnet sich unter anderem auch durch die Disziplin

auf der Kostenseite aus. InnoMedica ist es mit vergleichsweise geringen finanziellen Mitteln und unabhängig von grossen Pharmaunternehmen gelungen, die gesamte präklinische Entwicklung eines innovativen Krebsmedikamentes abzuschliessen und eine klinische Studie einzuleiten. Weiter wurde mit dem Aufbau der firmeneigenen Produktionsanlage die Grundvoraussetzung für einen internationalen Vertrieb geschaffen. Für die internationale Vermarktung wurde mit TRB Chemedica bereits eine erste langfristig wertvolle Partnerschaft eingegangen.

Kapitalerhöhung

Gemäss Businessplan 2018 benötigt InnoMedica für die Finanzierung der Projekte Talidox und Talineuren Kapital in der Höhe von CHF 31.6 Mio. Die Kapitalerhöhung im Frühjahr 2018 brachte bereits CHF 10.2 Mio. neues Kapital in das Unternehmen. Trotz Liquiditätsreserven von CHF 11.8 Mio. per Jahresende 2018 führt InnoMedica im Frühjahr 2019 eine Kapitalerhöhung durch, um die Mittel für die weitere klinische Entwicklung von Talidox sicherzustellen. Das öffentliche Angebot wendet sich an ein breites Publikum und sieht eine Minimalzeichnung von 60 Aktien beziehungsweise CHF 13'596 vor. Im Vorfeld der Kapitalerhöhung bis 28. März 2019 hat InnoMedica grösseren Investoren die Beantragung von Bezugsrechten ermöglicht. Investoren, die Tranchen von mindestens 500 Aktien in diesem Rahmen zeichnen, konnten über die Bezugsrechte der Poolaktionäre von einer garantierten vollumfänglichen Zuteilung profitieren. Zeichnungswünsche im Rahmen des öffentlichen Angebots können mit ausgefülltem Zeichnungsschein und Einzahlung des entsprechenden Betrages auf ein Sperrkonto bei InnoMedica platziert werden. Nach dem 31. Mai 2019 erfolgt die Zuteilung der Aktien durch den Verwaltungsrat und die Aktien werden an die Investoren ausgeliefert.

Der Aktienpreis für die Kapitalerhöhung 2019 wurde, gestützt auf die Unternehmensbewertung, vom Verwaltungsrat auf CHF 226.60 pro Aktie festgelegt, was einer Wertsteigerung von 10 Prozent gegenüber der Kapitalerhöhung 2018 entspricht. Somit werden 103'516 Aktien im Rahmen der Emission zum Kauf ausgegeben. Dafür steht InnoMedica bereits genehmigtes Kapital in dieser Höhe zur Verfügung. Die detaillierten Informationen zur Emission können dem aufgelegten Prospekt entnommen werden.

Zur Festlegung des Bezugspreises wurden die im Businessplan 2018 gemachten Bewertungsüberlegungen aktualisiert:

- Die Bewertung mittels Vergleichsunternehmen zeigt, dass die präklinischen Unternehmen eine durchschnittliche Bewertung von USD 433 Mio. und einen Median von USD 487 Mio. aufweisen. Bei den Phase-I-Unternehmen liegen die entsprechenden Werte bei USD 505 Mio. und USD 535 Mio., was einer Wertsteigerung von der präklinischen Phase zur Phase I von 16 beziehungsweise 10 Prozent entspricht. Mit dem Start der klinischen Studie im Herbst 2018 ist InnoMedica von der präklinischen Phase in die Phase I übergetreten. Darin begründet sich gemäss dem Bewertungsmodell mittels Vergleichsunternehmen eine zehnzehnjährige Preissteigerung.
- Die zweite Bewertungsmethode mittels Discounted Cash Flow geht von den prognostizierten Free Cash Flows in Tabelle 3 und einem Diskontsatz von 30 Prozent pro Jahr aus. Ab 2023 wird eine 10-jährige

Wachstumsperiode mit Wettbewerbsvorteil (Competitive Advantage Period) und einer Wachstumsrate von 10 Prozent pro Jahr angenommen. Die Restwert-schätzung basiert auf einer jährlichen Wachstumsrate von 3 Prozent. Unter Einbezug eines zusätzlichen Liquiditätsabschlags beläuft sich der formell geschätzte Unternehmenswert gemäss dieser Methode vor der Kapitalerhöhung auf CHF 294 Mio.

Verwendung des Kapitals

- Umsetzung der klinischen Studien Phase-I/IIa und Phase-IIb sowie Beantragung der Zulassung
- Markteintritt Talidox und Aufbau einer Verkaufsorganisation in der Schweiz und in Europa
- Abschluss der präklinischen Arbeiten mit Talineuren sowie Start der klinischen Studie mit Parkinson-Patienten und gegebenenfalls weiteren neurologischen Indikationen
- Inbetriebnahme der Produktionsanlage sowie weitere Automatisierungsschritte in der Produktion
- Deckung der operativen Kosten bis zum Markteintritt von Talidox



Risikomanagement

Die Bewilligung von Swissmedic für die klinische Studie Phase I hat das Risikoprofil von InnoMedica grundlegend verändert:

Reduktion des Kernrisikos mittels Prüfung durch die SAKK und Swissmedic

Aufgrund eines umfassenden Dossiers hat Swissmedic als neutrale und erfahrene Prüfinstanz das Produkt Talidox in Bezug auf Produktdesign, Behandlungskonzept, präklinische Studien, Herstellung und Qualitätskontrollen untersucht und für den ersten Einsatz beim Patienten als gut befunden. Swissmedic hat auch das Studienkonzept mit den zu erhebenden Daten und der wissenschaftlichen Auswertung geprüft und diesem zugestimmt. Vorgängig zur Einreichung bei Swissmedic wurden die Unterlagen mit den Onkologen der SAKK im Detail besprochen und viele Anregungen und Einwände wurden berücksichtigt. Damit liegt von zwei in der Schweiz entscheidenden Instanzen eine klare erste Stellungnahme zugunsten von Talidox und InnoMedica vor.

Solide präklinische und toxikologische Daten

Auch wenn diese Prüfungen als sehr wertvoll zu betrachten sind, bleiben nach wie vor Risiken betreffend Erfolgsnachweis im Patienten bestehen. Auch diese Risiken konnten jedoch durch die zahlreichen präklinischen Studien und die Toxikologie-Studie wesentlich reduziert werden. Hinsichtlich der Wirkung wurde das Referenzprodukt Caelyx in vielen Fällen übertroffen, währenddem in der Toxikologie-Studie gezeigt werden konnte, dass beispielsweise die Nebenwirkung Hand-Fuss-Syndrom bei Talidox nicht auftrat. Zudem hat InnoMedica neue Produkte für den Einsatz in der Onkologie in der Pipeline, die Talidox als Kombinationstherapie ergänzen könnten, um den Wirkungsgrad weiter zu steigern. Dies belegt die Vitalität der Entwicklungsabteilung und die nach wie vor hohe Innovationskraft des Forschungsteams.

Bewährte Translation zum Menschen

Sowohl betreffend freies Doxorubicin wie auch bezüglich verschiedener liposomaler Formulierungen besteht Erfahrung in der Translation von der Präklinik in die Klinik. Aktuelle Studienanalysen belegen, dass Do-



xorubicin in praktisch allen Varianten der freien oder liposomalen Verabreichung seine tumorhemmende Wirkung entfaltet. Die Wahrscheinlichkeit ist deshalb gering, dass Talidox das Tumorwachstum nicht mindestens gleichwertig hemmen kann. Die Präklinik und Analysen der Biodistribution geben Anhaltspunkte, dass der tumorhemmende Effekt bei Talidox eher noch besser sein könnte.

Reduziertes Herstellungsrisiko

Der Scale-up auf grössere Batches stellt für InnoMedica eine ernstzunehmende Herausforderung dar. Das Risiko betrifft primär den zu leistenden Engineering-Aufwand und die damit verbundenen Kosten. Der Herstellungsprozess als solcher ist mittlerweile jedoch gut etabliert und viele innovative Ansätze haben sich in der Praxis bereits bewährt. Die Produktion wird begleitet von einer leistungsfähigen und in der Batchkontrolle bereits erfahrenen Analytik, die klare Grenzwerte definiert hat und diese bei den einzelnen Produktionsschritten und im fertigen Produkt überprüft.

Nur leicht reduziertes Finanzierungsrisiko

Positiv ist festzustellen, dass InnoMedica zum Jahresanfang mit über CHF 11 Mio. mehr liquide Mittel als jemals zuvor zur Verfügung hatte. Gleichzeitig konnten die Kosten - vor allem die Personalexpansion als wichtigster Kostentreiber - in Grenzen gehalten werden. Dies sichert die Stabilität und Reaktionsfähigkeit bei verschiedenen Szenarien. Mit dem Start der klinischen Studie qualifiziert sich InnoMedica für eine noch grössere Anzahl Investoren, was die Erfolgchancen der geplanten Kapitalerhöhung per 31. Mai 2019 erhöhen dürfte. Unverändert hohe Risiken bleiben jedoch die zwar gesamthaft wesentlich reduzierten, aber nach wie vor relativ hohen zu erwartenden Kosten für die klinischen Studien Phase IIa und IIb und die noch zu bestimmende Studiedauer. In Verbindung mit der Bearbeitungsfrist des künftigen Zulassungsgesuchs von bis zu 12 Monaten kann dies die Kosten bis zur Markteinführung und zum Break-even auf einer nach wie vor kritischen Höhe halten.

Strukturreform reduziert Risiken

Die neue Holding-Struktur und die Ausgliederung der betrieblichen Aktivitäten in die Tochtergesellschaft InnoMedica Schweiz AG wirken sich positiv auf das Risikoprofil des Unternehmens aus. Bisher wurden alle Verträge direkt von der Holding aus erstellt, während dies neu InnoMedica Schweiz AG übernehmen wird.

Die Bargeldreserven sind in der Holding geschützt, monatlich fliesst ein Geldbetrag in die Schweizer Gesellschaft. Das strategisch bedeutende geistige Eigentum bleibt vorerst in der Holding und wird in einem zweiten Schritt in eine InnoMedica IP AG ausgelagert werden. Diese Reduktion des unternehmerischen Risikos wurde bisher strukturell vom Inkubator IPAG Inter Personal AG gewährleistet und kann nun von InnoMedica selbst weitergeführt werden.

Personelle Risiken weiter reduziert

Die junge Geschäftsleitung hat ihre Rolle in der Führung weiter konsolidiert und sich auch bei grösserer Belastung der Aufgabe gewachsen erwiesen. Die Geschäftsleitung ist in dieser Form bereits seit mehreren Jahren operativ und verfügt mittlerweile über die nötige Managementenerfahrung. Mit der Trennung von Holding und Schweizer Gesellschaft übernimmt das Führungsteam zunehmend autonom die Leitung der Schweizer Gesellschaft. In Ergänzung zur Geschäftsleitung übernehmen weitere Mitarbeitende anspruchsvolle Führungsaufgaben, die für das Unternehmen von grossem Wert sind. Die Personalfuktuation ist insgesamt sehr tief, obwohl das Gehaltsniveau noch nicht branchenübliche Beträge erreicht. In der Rekrutierung können nach wie vor sehr gut qualifizierte Kandidaten gewonnen werden. Dies zeigt, dass die Identifikation der Mitarbeitenden mit dem Projekt gross ist und das Team in den Erfolg des Projekts vertraut.

Compliance massvoll umgesetzt

Die Bereinigung im Verwaltungsrat mit dem Austritt zweier Mitglieder hat zu einer Klärung der strategischen Ausrichtung beigetragen und die Zusammenarbeit zwischen Verwaltungsrat und Geschäftsleitung wesentlich verbessert. Eine zunehmende Trennung von strategischen Aufgaben auf Stufe Verwaltungsrat und Holding gegenüber der operativen Leitung in der Schweizer Gesellschaft ist weitgehend umgesetzt. Die vollständige personelle Trennung von Verwaltungsrat und Geschäftsleitung bereits zum heutigen Zeitpunkt würde aber diesen sich äusserst positiv entwickelnden Prozess eher gefährden und wäre mit wesentlichen Mehrkosten verbunden. Ferner bestehen berechtigte Zweifel, ob sich auf dem Arbeitsmarkt überhaupt Führungskräfte mit den nötigen Fachkompetenzen würden finden lassen. Diese sollen - dem Innovationscharakter von InnoMedica entsprechend - weiterhin intern aufgebaut und schrittweise mit den Führungsaufgaben vertraut gemacht werden.

Ausblick

Der Wunsch nach einer besseren Chemotherapie ist gross und allseits spürbar. Nicht nur Investoren und Mitarbeitende richten ihre Aufmerksamkeit auf die Studienresultate der klinischen Phase I, sondern auch Patienten oder Personen aus ihrem direkten Umfeld erkundigen sich, ob schon Ergebnisse aus dem Einsatz im Spital vorliegen würden und ob man Talidox allenfalls in der Krebstherapie bereits einsetzen könne. Viele Patienten müssen wegen Nebenwirkungen die Behandlung abbrechen und finden sich dann in einer ausweglosen Situation wieder. Die grosse Nachfrage nach Neuerungen zeigt sich auch bei der Rekrutierung der Patienten, welche ein plangemässes Fortschreiten der Studie ermöglicht. Dies alles sind konkrete Hinweise auf ein beachtliches Potential für den Erfolgsfall und fehlende Konkurrenz. Für die beiden heute verfügbaren Produkte Myocet und Caelyx wird ein Ersatz gesucht und Talidox ist ein in der Entwicklung bereits weit fortgeschrittener Hoffnungsträger.

Verständlicherweise sind Informationen zum Fortschritt in der Klinik gefragt und der Wunsch, möglichst schnell voranzugehen, ist allgegenwärtig. Zu viel Druck ist jedoch nicht angebracht. Die Patienten, die Talidox in der Phase-I-Studie erhalten, haben Krebs im fortgeschrittenen Stadium und in der Regel nicht mehr viele Optionen verfügbar. Ärzte und Patienten müssen sich schrittweise mit InnoMedicas neuem Medikament vertraut machen und Erfahrungen sammeln. Dieser Prozess kann nur bedingt beschleunigt werden. Jeder einzelne Einsatz muss sorgfältig auf Angemessenheit überprüft werden. Das Studienprotokoll verlangt während der Behandlung die Erhebung einer Vielzahl an Messdaten, was einen grossen Aufwand für das Spital bedeutet. Geduld und eine gewisse Zurückhaltung sind notwendig, damit die Studie ordnungsgemäss abgeschlossen werden kann.

Zusammen mit den Onkologen der SAKK prüft InnoMedica zurzeit Möglichkeiten, die Studiendauer für die Phasen IIa sowie IIb zu verkürzen und allenfalls benötigte Stichproben zu verkleinern. Aus ethischen Überlegungen sollten gerade die Kontrollgruppen klein gehalten werden, da es den Einsatz von Medikamenten mit solch schweren Nebenwirkungen möglichst zu vermeiden gilt. Ein weiterer Ansatz besteht darin, als Innovation vor allem das vorteilhafte Nebenwirkungsprofil von Talidox zu betonen und bei der Wirkung mit dem mindestens gleichwertigen Effekt von Doxorubicin zu argumentieren.

Im Hinblick auf die Markteinführung - in der Schweiz, aber auch international - ist InnoMedica an soliden

Studienresultaten interessiert. Diese sind eine Voraussetzung für die effiziente Zusammenarbeit mit den Onkologen und den zuständigen Behörden. Sie schaffen Sicherheit, reduzieren die Risiken und bilden die Grundlage für die Erschliessung eines breiteren Markts. Aufgrund bisheriger Erfahrungen waren die Behörden nur selten ein beschränkendes Element im Vorankommen von InnoMedica. Viel wichtiger waren die Fortschritte in der Produktion, die ebenfalls an die Herstellung grösserer Volumen herangeführt werden muss. Beide Aspekte - der Zulassungs- wie auch der Herstellungsprozess - sind ausgewogen zu berücksichtigen. Nur so kann InnoMedica schliesslich vor einer grösseren Anzahl von Patienten bestehen und deren heute vielfach schwierige Situation nachhaltig verbessern.

Mit Talineuren verfügt InnoMedica über ein weiteres Produkt, dessen Marktpotential dasjenige von Talidox sogar deutlich übertreffen könnte. Ebenso wie Talidox adressiert auch Talineuren Indikationen, in denen bislang keine zufriedenstellende medikamentöse Therapie möglich ist. Beide Produkte sind demnach mit hohen Erwartungen seitens der Patienten verbunden. Optimalerweise wird InnoMedica die klinische Entwicklung von Talineuren mit ersten Erträgen von Talidox finanzieren können. Vorerst gilt es jedoch, die ersten präklinischen Ergebnisse mit zusätzlichen Studien zu ergänzen und die Verträglichkeit in einer toxikologischen Studie zu prüfen. Erst danach steht der Weg zum Patienten auch für Talineuren offen. Da sich Talineuren mit einer Indikation wie Chorea Huntington für den *Orphan Drug* Status qualifizieren könnte, wäre gemäss erster Auskünfte seitens der Behörden in diesem Fall auch hier allenfalls mit einem schnelleren Vorankommen zu rechnen.

Dennoch bleibt der von InnoMedica zu leistende Aufwand für beide Produkte beträchtlich. Je nach vorhandenen Mitteln wird InnoMedica Prioritäten setzen müssen und den Erfolg des Unternehmens in den Vordergrund stellen. Sorgfältiger Einsatz der InnoMedica anvertrauten Gelder, kluge Investitionen und schlanke Strukturen sind Schlüsselemente des bisherigen Erfolgs, und sie gilt es zu erhalten. Auf diesen Elementen baut das Vertrauen auf, das bisher schon über 650 Investoren InnoMedica entgegengebracht haben. Mit den bisherigen und neuen Investoren als Partner wird es InnoMedica gelingen, beide Projekte schliesslich zu realisieren und die geplante Ertragskraft zu erreichen: ein Beleg dafür, dass Innovation nicht nur ein wichtiges Element der unternehmerischen Dynamik ist, sondern sich schliesslich auch für jene auszahlt, die etwas Neues wagen.



”
InnoMedica

Das Start-up-Projekt einiger innovativer Köpfe ist heute ein Jungunternehmen mit 25 Mitarbeitenden: mit eigener Produktion, Analytik und Qualitätssicherung, einem Medical-Affairs-Team mit erstem Produkt in der klinischen Phase und einer Forschungsabteilung mit erfolgversprechenden Produkten in der Pipeline.

InnoMedica Holding AG

Zug - Schweiz

Niederlassung Bern
Gesellschaftsstrasse 16
CH-3012 Bern

Kontakt
+41 (0)44 383 88 22
info@innomedica.ch

www.innomedica.ch