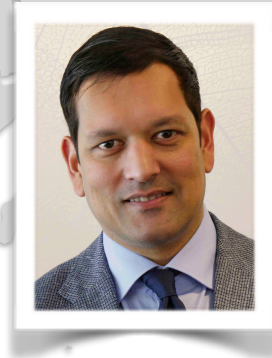




Wir.  
Schaffen.  
Zuversicht.



# NACHGEFRAGT

## Dr. Amit Rakhit

ist der Präsident und Chief Medical Officer von Ovid Therapeutics. Er verantwortet die Arzneimittelentwicklung und -vermarktung im Ovid-Portfolio. In Indien arbeitete Dr. Rakhit zusammen mit Mutter Teresa bei den Missionaries of Charity (Kalkutta). Er setzt sich für Menschenrechte ein und ist seit über 20 Jahren im Gesundheitssektor tätig.

### Wann sind Sie das erste Mal mit dem Angelman-Syndrom in Berührung gekommen?

Wir bei Ovid glauben, dass die Neurowissenschaft ein wichtiges Puzzlestück ist, um die Forschung und Entwicklung neuer Medikamente voranzutreiben. Die Komplexität des Gehirns und des Nervensystems ist immer noch nicht bis ins Detail erforscht. Das spiegelt sich sowohl in den vielen fehlgeschlagenen Studien bei häufiger auftretenden Erkrankungen wider, als auch in der Tatsache, dass die seltenen neurologischen Erkrankungen, die Waisen der Medizin, wenig erforscht sind. Die Forschung entwickelt sich rasant weiter. Die Tatsache, dass es für neurologische Entwicklungsstörungen wie das AS keine Therapien gibt, hat die Entstehungsgeschichte von Ovid geprägt. Seit der Gründung des Unternehmens im Jahr 2014 haben wir uns zunächst darauf konzentriert, unseren führenden therapeutischen Kandidaten OV101 für die Behandlung des AS zu entwickeln.

### Was macht das AS aus wissenschaftlicher Sicht für Sie interessant?

Aus wissenschaftlicher Sicht wurden Defizite in den GABA-Spiegeln oder -Funktionen mit den Symptomen des Angelman-Syndroms in Verbindung gebracht. Wir glauben, dass dies ein grundlegender Mechanismus typischer AS-Symptome ist - ein Ungleichgewicht in der tonischen Hemmung. Tonische Hemmung ist die Fähigkeit, "wichtige Signale" im Gehirn von „unwichtigen“ Hintergrundgeräuschen zu unterscheiden. Sie wird durch zwei wichtige chemische Botenstoffe (Neurotransmitter) im Gehirn vermittelt, die als Glutamat ("anregend") und GABA ("hemmend") bezeichnet werden. Das Fehlen von GABA beim

*„Ich hoffe, durch mein Schaffen eine bedeutende Veränderung für Menschen mit AS und ihre Familien bewirken zu können.“*

*Dr. Amit Rakhit  
Ovid Therapeutics*

Angelman-Syndrom führt zum Fehlen des inhibitorischen Signals und damit zu vielen Symptomen, die wir beim Angelman-Syndrom sehen. OV101 ist ein orales Medikament in der späten klinischen Entwicklung für das Angelman-Syndrom. Es könnte die erste therapeutische Option sein, um eine bedeutende Veränderung für Personen mit Angelman-Syndrom und ihre Familien herbeizuführen.

### Wie schätzen Sie die zukünftigen Behandlungsmöglichkeiten für das AS ein?

Zur Zeit beschränken sich die Therapiemaßnahmen beim AS auf die Behandlung spezifischer Symptome. Es besteht ein hoher medizinischer Bedarf an Therapien, die auf die Grundursache der Krankheit abzielen und die AS-typischen Symptome verbessern. Unsere Mission bei Ovid Therapeutics ist es, einen Wandel zu bewirken. Einen Wandel für die Communities seltener neurologischer Erkrankter, die ihn wirklich brauchen. Und einen Wandel in einem Bereich auszulösen, in dem Veränderungen nicht einfach sind: die Entwicklung neurowissenschaftlicher Medikamente.

### Wenn Gaboxadol zugelassen wird, was können AS-Betroffene erwarten? Wie können die AS-Patienten von OV 101 profitieren?

Die tonische Hemmung ist ein wichtiger Mechanismus im Nervensystem, da sie die Fähigkeit der Gehirnzellen beeinflusst, ein reales Signal von Rauschen zu unterscheiden. Defizite in den GABA-Spiegeln oder in der Funktion wurden mit den Symptomen des Angelman-Syndroms in Verbindung gebracht. In Studien mit Tiermodellen konnte OV101 die tonische Hemmung wiederherstellen. Gang und

verbessert, außerdem wirkte sich OV101 positiv auf das Verhalten aus. Unsere erste klinische Studie zum Angelman-Syndrom mit OV101, STARS genannt, belegte eine Verbesserung verschiedener Symptome des Angelman-Syndroms, einschließlich Schlaf, Motorik und Verhalten. Die Erforschung von OV101 bei Personen mit Angelman-Syndrom befindet sich derzeit in der Phase 3. Diese NEPTUNE-Studie wird bei Kindern im Alter von 4 bis 12 Jahren durchgeführt. Wir erwarten, dass die Ergebnisse dieser Studie im 4. Quartal 2020 vorliegen werden.

#### **Wie wirkt das Medikament OV-101?**

#### **Welche AS-Patientengruppe bezogen auf das Alter und den Genotyp werden am meisten von dem Medikament profitieren?**

Unser führender therapeutischer Kandidat, OV101 (Gaboxadol), ist ein erstklassiger oraler, hochselektiver extrasynaptischer GABAA-Rezeptor-Agonist. Das Medikament passiert die Blut-Hirn-Schranke und bindet sich im gesamten Gehirn auf den Neuronen an die extrasynaptischen GABAA-Rezeptoren. Dadurch wird das Ausmaß der tonischen Hemmung korrigiert, das bei niedrigen intrinsischen GABAA-Spiegeln besteht. OV101 unterscheidet sich von anderen GABA-ähnlichen Verbindungen, da es ein reiner Agonist ist. Das heißt, es kann direkt mit dem GABA-Rezeptor interagieren, so wie es GABA normalerweise tut. Andere Verbindungen sind typischerweise allosterische Modulatoren, d.h. sie benötigen intrinsisches GABA, um ihre Wirkung zu entfalten. Außerdem wirkt OV101 hauptsächlich im extrasynaptischen Raum, dem Bereich zwischen den Gehirnzellen (Neuronen), von dem angenommen wird, dass er stark an der tonischen Hemmung beteiligt ist.

Wir glauben, dass alle Altersgruppen mit Angelman-Syndrom von der Therapie profitieren werden. Unsere Ergebnisse aus der STARS-Studie haben dies bei Erwachsenen und Jugendlichen bestätigt. Wir hoffen, dass die Ergebnisse aus der laufenden NEPTUNE-Studie die positiven Effekte auch bei Kindern belegen.

Es ist ermutigend zu sehen, dass unsere Ergebnisse darauf hindeuten, dass alle Altersgruppen auf diese klinische Therapie ansprechen. Was die verschiedenen Genotypen betrifft, lernen wir kontinuierlich dazu. Hier müssen wir noch mehr Forschung betreiben, um genau zu verstehen, ob es bestimmte Genotypen gibt, die anders reagieren als andere.

#### **Da kommt noch mehr von Ovid. Bitte erzählen Sie uns etwas über OV881. Was ist das und was können wir von diesem Medikament erwarten?**

Neben OV101 wollen wir von Ovid Therapeutics die Suche nach Behandlungsmöglichkeiten für das AS

weiter vorantreiben. Mit OV881 untersuchen wir derzeit die microRNA und ihre Beteiligung an der Regulierung des UBE3A-Antisense, das die UBE3A-Expression blockiert. Die häufigste Ursache für das Angelman-Syndrom ist der Verlust des funktionellen UBE3A-Proteins aufgrund eines Defekts des UBE3A-Gens. Unser Ziel ist es, einen krankheitsmodifizierenden, nicht-kodierenden microRNA-Vektor zu entwickeln, der die Expression von UBE3A-Antisense reduziert und die UBE3A-Expression wiederherstellt. Wir befinden uns in einem frühen Stadium unserer Forschung und hoffen, bald Weiteres bekannt geben zu können.

#### **Wie bewerten Sie die Entwicklungsmöglichkeiten von "ausgewachsenen" Angelman-Gehirnen?**

Wie bereits erwähnt, scheinen die neuen Forschungsergebnisse darauf hinzudeuten, dass alle Altersgruppen von klinischen und medizinischen Therapien profitieren können. Positive Veränderungen sind sowohl bei jungen als auch bei älteren Personen zu erwarten. Die Rückschlüsse, die wir aus den Daten unserer STARS-Studie bei Jugendlichen und Erwachsenen (im Alter von 13 bis 49 Jahren) gezogen haben, haben uns sehr ermutigt. Wir hoffen, dass sich diese Aussagen in unserer Phase-3-Studie NEPTUNE bestätigen werden.

#### **Wie wichtig ist Ovid Therapeutics für die zukünftige Behandlung von AS?**

OV101 ist derzeit unser führendes Projekt zur Entwicklung einer potentiellen AS-Behandlung und könnte möglicherweise die erste therapeutische Option sein, die einen bedeutenden Einfluss auf das Leben von Menschen mit AS und ihren Familien hat. Wir hoffen, einen entscheidenden wissenschaftlichen Beitrag leisten zu können, um das Verständnis für diese Erkrankung zu fördern und weitere zukünftige Behandlungen zu ermöglichen.

#### **Gibt es etwas, was Sie den deutschen AS-Familien sagen möchten?**

Engagement bedeutet für uns nicht nur, unermüdlich nach bedeutenden wissenschaftlichen Entdeckungen zu streben, sondern auch persönliche Verbindungen zu Einzelpersonen und Familien mit seltenen neurologischen Erkrankungen aufzubauen.

Ich stehe mit vielen Betroffenen in engem Kontakt. Es bewegt mich, von Euren Geschichten zu hören und Euer Mut inspiriert mich. Euer Input hilft uns bei unseren Forschungen und Studien. Dieser Austausch beeinflusst auch unsere allgemeine Entwicklungsstrategie. Es ist mir eine Ehre, mit Euch zusammenzuarbeiten, um Menschen mit dem Angelman-Syndrom entscheidend helfen zu können.