

## **Santhera und Cold Spring Harbor Laboratory untersuchen Lonodelestat (POL6014) bei COVID-19-bedingtem akutem Atemnotsyndrom (ARDS)**

**Pratteln, Schweiz, 27. April 2020 – Santhera Pharmaceuticals (SIX: SANN) hat eine Vereinbarung zur Zusammenarbeit mit dem Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL) abgeschlossen, um das Potenzial von Lonodelestat (POL6014), einem potenten Inhibitor der humanen neutrophilen Elastase (hNE), als therapeutische Intervention bei COVID-19-bedingtem akutem Atemnotsyndrom (ARDS) zu untersuchen.**

Wissenschaftler des CSHL sind Mitglied des kürzlich gebildeten Konsortiums 'NETwork to target neutrophils in COVID-19', welchem internationale Forscher und klinische Experten angehören. Dieses NETwork wird die Rolle von Neutrophilen und sogenannten Neutrophil Extracellular Traps (NETs) beim Krankheitsverlauf von COVID-19, sowie die Inhibition von hNE und anderen therapeutischen Interventionsmöglichkeiten zur Behandlung von COVID-19 untersuchen [1, 2].

NETs sind makromolekulare Strukturen aus DNA und Proteinen, die von Neutrophilen beispielsweise bei schweren Entzündungen abgesondert werden können. hNE wird von Neutrophilen während der Bildung von NETs freigesetzt. Zwischen dem klinischen Erscheinungsbild von schwerer COVID-19 und anderen Krankheiten, an denen NETs beteiligt sind, wie z.B. ARDS, gibt es deutliche Übereinstimmungen. Darauf aufbauend kommen Forscher des NETwork zum Schluss, dass überschüssige NETs eine zentrale Rolle bei COVID-19 spielen können und die Inhibition von hNE eine therapeutische Strategie darstellt.

Santhera wird dem CSHL das Prüfmedikament Lonodelestat zur Verfügung stellen und die Wissenschaftler, die das nicht-klinische Forschungsprogramm durchführen werden, bei der Planung der Experimente unterstützen. Diese Forschungsarbeiten haben zum Ziel, hNE als therapeutischen Ansatzpunkt sowie Lonodelestat als potenziellen Wirkstoff bei COVID-19 zu validieren.

„Es gibt überzeugende wissenschaftliche Belege dafür, dass die Inhibition der hNE eine von Neutrophilen begünstigte Entzündungskaskade unterbrechen kann, die bei COVID-19-Patienten zu ARDS führt“, erklärte **Mikala Egeblad, PhD, Associate Professor am Cold Spring Harbor Laboratory, New York**. „Frühere Arbeiten mit Lonodelestat in Modellen von ARDS und akuter Lungenschädigung haben uns hinsichtlich des therapeutischen Potenzials von Lonodelestat sehr ermutigt. Unsere eigene Forschung in nicht-klinischen Modellen wird sofort beginnen, und wir freuen uns, dass Santhera Unterstützung angeboten hat, um einen möglichen neuen Therapieansatz bei Patienten mit COVID-19 zu finden.“

„Wir danken dem CSHL und den mitarbeitenden Klinikern, die sich an uns gewandt haben, um sie bei Ihren Bemühungen bei der weiteren Erforschung zum Verständnis von hNE im Zusammenhang mit ARDS in COVID-19 zu unterstützen“, sagte **Kristina Sjöblom Nygren, MD, Chief Medical Officer und Head of Development von Santhera**.

### **Über Lonodelestat (POL6014)**

Lonodelestat (früher bekannt als POL6014) ist ein hochwirksamer und selektiver Inhibitor der humanen neutrophilen Elastase (hNE). In präklinischen Studien zeigte Lonodelestat Wirksamkeit in Tiermodellen zur Aktivierung von Neutrophilen im Lungengewebe und bei Tiermodellen akuter Lungenschädigung (ALI, acute lung injury) [3, 4]. Nach Abschluss von Phase 1 Studien mit aufsteigenden Einzeldosierungen bei gesunden Probanden und Patienten mit Mukoviszidose (CF, cystic fibrosis) wird Lonodelestat derzeit in einer Studie mit ansteigenden Mehrfachdosierungen bei CF-Patienten untersucht. Aktuelle Daten zeigten, dass die Inhalation einer Einzeldosis von Lonodelestat zu hohen Wirkstoffkonzentrationen in der Lunge führen kann, was im Sputum der Patienten zu einer Hemmung von hNE führt, einem Enzym, das mit Entzündungen des Lungengewebes assoziiert ist [5].

#### Literaturverweise:

- [1] Global NETwork studies role of immune cells in COVID-19 deaths, [CSHL Stories and Media](#)
- [2] Barnes B J et al (2020). Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. [J Exp Med \(2020\) 217\(6\): e20200652](#). DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>
- [3] Sellier Kessler O et al (2018). Effect of POL6014, a Potent and Selective Inhaled Neutrophil Elastase Inhibitor, in a Rat Model of Lung Neutrophil Activation. [Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018; 197: A2988](#)
- [4] Lagente V et al (2009) A Novel Protein Epitope Mimetic (PEM) Neutrophil Elastase (NE) Inhibitor, POL6014, Inhibits Human NE-Induced Acute Lung Injury in Mice. [Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 179: A5668](#)
- [5] Barth P. et al (2019). Single dose escalation studies with inhaled POL6014, a potent novel selective reversible inhibitor of human neutrophil elastase, in healthy volunteers and subjects with cystic fibrosis. [Journal of cystic fibrosis 2019](#). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.020>

### **Über humane neutrophile Elastase (hNE), akutes Atemnotsyndrom (ARDS) und COVID-19**

Aktivierete oder nekrotische Neutrophile setzen in der Lunge humane neutrophile Elastase (hNE) frei, die eine Schädigung der pulmonalen Mikroumgebung verursacht. hNE ist auch ein wichtiges Enzym für Neutrophile, die es benötigen, um NETs als Teil der Immunantwort des Körpers zu bilden. Bei schweren Entzündungen können Neutrophile NETs absondern, die eine Lungenentzündung verschlimmern und zur Entwicklung des akuten Atemnotsyndroms (ARDS) beitragen können. Die Hemmung der hNE-Aktivität könnte daher eine doppelte Wirkung zeigen, indem die Toxizität von hNE im Lungengewebe blockiert und die Bildung von NETs verhindert wird, was einen neuen Therapieansatz bei ARDS in COVID-19 Patienten ermöglichen könnte.

### **Über Cold Spring Harbor Laboratory**

Das 1890 gegründete Cold Spring Harbor Laboratory hat die aktuelle biomedizinische Forschung und Ausbildung mit Programmen in den Bereichen Krebs, Neurowissenschaften, Pflanzenbiologie und quantitativer Biologie geprägt. Das privat gehaltene Non-profit Labor, dem acht Nobelpreisträger entstammen, ist ein Krebszentrum des National Cancer Institute und beschäftigt 1'100 Mitarbeitende, darunter 600 Wissenschaftler, Studierende und Techniker. Das „Meetings & Courses-Program“ empfängt jedes Jahr mehr als 12'000 Wissenschaftler aus der ganzen Welt auf seinen beiden Campus in Long Island, USA, und in Suzhou, China. Zum Bildungszweig des Labors gehören auch ein akademischer Verlag, eine Graduiertenschule und Programme für Schüler und Lehrer der Mittel- und Oberstufe. Weitere Informationen finden Sie unter [www.cshl.edu](http://www.cshl.edu).

### **Über das 'NETwork to target neutrophils in COVID-19'**

Im dringenden Kampf um die Behandlung von COVID-19-Patienten untersucht eine Gruppe von elf internationalen medizinischen Forschungsorganisationen, ob überaktive Immunzellen – insbesondere

Neutrophile – durch die Produktion von Neutrophil Extracellular Traps (NETs) die schwersten Krankheitsfälle verursachen. Zu der Gruppe, die NETwork genannt wird, gehören das Cold Spring Harbor Laboratory, die Feinstein Institutes for Medical Research, das McGill University Health Centre, die Weill Cornell Medicine, die Donald and Barbara Zucker School of Medicine in Hofstra/Northwell, das Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, die University of Michigan, die University of California, San Francisco, das MD Anderson Cancer Center der University of Texas, die University of Utah School of Medicine und Northwell Health [1].

### **Über Santhera**

Santhera Pharmaceuticals (SIX: SANN), ein Schweizer Spezialitätenpharmaunternehmen, ist auf die Entwicklung und Vermarktung innovativer Medikamente für seltene neuromuskuläre und pulmonale Erkrankungen mit hohem medizinischem Bedarf fokussiert. Santhera baut ein Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) Produktportfolio auf zur Behandlung von Patienten unabhängig von ursächlichen Mutationen, Krankheitsstadium oder Alter. Ein Antrag auf Marktzulassung für Puldysa® (Idebenon) wird gegenwärtig von der Europäischen Arzneimittelagentur geprüft. Ausserdem hat Santhera eine Lizenzoption auf Vamorolone, ein first-in-class entzündungshemmender Arzneimittelkandidat mit neuartigem Wirkmechanismus, welcher derzeit in einer Zulassungsstudie bei Patienten mit DMD als Ersatz von Standard-Kortikosteroiden getestet wird. Die klinische Pipeline umfasst auch Lonodelestat zur Behandlung von Mukoviszidose (CF) und anderen neutrophilen Lungenerkrankungen sowie Omigapil und einen explorativen Gentherapieansatz für kongenitale Muskeldystrophien. Santhera hat die Ex-Nordamerika-Rechte an seinem ersten zugelassenen Produkt, Raxone® (Idebenon), zur Behandlung von Leber hereditärer Optikusneuropathie (LHON) an Chiesi Group lizenziert. Weitere Informationen sind verfügbar unter [www.santhera.com](http://www.santhera.com).

*Raxone® und Puldysa® sind eingetragene Marken von Santhera Pharmaceuticals.*

### **Für weitere Auskünfte wenden Sie sich bitte an:**

[public-relations@santhera.com](mailto:public-relations@santhera.com) oder

Eva Kalias, Head External Communications

Tel.: +41 79 875 27 80

[eva.kalias@santhera.com](mailto:eva.kalias@santhera.com)

### **Disclaimer / Forward-looking statements**

Diese Mitteilung stellt weder ein Angebot noch eine Aufforderung zur Zeichnung oder zum Kauf von Wertpapieren der Santhera Pharmaceuticals Holding AG dar. Diese Publikation kann bestimmte zukunftsgerichtete Aussagen über das Unternehmen und seine Geschäftsaktivitäten enthalten. Solche Aussagen beinhalten bestimmte Risiken, Unsicherheiten und andere Faktoren, die dazu führen können, dass die tatsächlichen Ergebnisse, die finanzielle Lage, der Leistungsausweis oder die Zielerreichung des Unternehmens wesentlich von den in diesen Aussagen ausgedrückten oder implizierten Erwartungen abweichen. Die Leser sollten sich daher nicht in unangemessener Weise auf diese Aussagen verlassen, insbesondere nicht im Zusammenhang mit einer Vertrags- oder Investitionsentscheidung. Das Unternehmen lehnt jede Verpflichtung zur Aktualisierung dieser Aussagen ab.