

## **Santhera gibt positive Resultate mit Lonodelestat in Frühphase-Studie zu Mukoviszidose bekannt**

**Pratteln, Schweiz, 1. März 2021 - Santhera Pharmaceuticals (SIX: SANN) gibt positive Ergebnisse der Phase-1b-Dosis-Eskalationsstudie mit Lonodelestat, einem potenten Inhibitor der humanen neutrophilen Elastase (hNE), bei Patienten mit Mukoviszidose (CF) bekannt.**

Lonodelestat, ein wirksamer und selektiver Peptidinhibitor der humanen neutrophilen Elastase (hNE), wird derzeit für die Behandlung der Mukoviszidose (CF) entwickelt. Neutrophile Elastase ist ein Enzym, das mit Gewebeentzündungen assoziiert ist und zur Schädigung des Lungengewebes bei Mukoviszidose und verschiedenen anderen Lungenerkrankungen führt. Daten aus früheren Phase-1a-Studien haben gezeigt, dass die Inhalation einer Einzeldosis von Lonodelestat zu hohen Wirkstoffkonzentrationen im Sputum führen kann, woraus eine effektive hNE-Hemmung resultiert [1, 2].

Die doppelblinde, Placebo-kontrollierte Dosis-Eskalationsstudie der Phase 1b bei Patienten mit Mukoviszidose beurteilte die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von oral inhalierten, mehrfachen täglichen Dosen von Lonodelestat über bis zu vier Wochen (clinicaltrials.gov id: NCT03748199). Zusätzlich untersuchte diese Studie den Wirkmechanismus von Lonodelestat durch Messung der Aktivität von hNE, einem Entzündungs-Biomarker zur Überwachung des Krankheitsverlaufs bei CF. Santhera dankt der Cystic Fibrosis Foundation (CFF) für die finanzielle Unterstützung bei der Durchführung der Unbedenklichkeitsstudien der Phasen 1a und 1b mit Lonodelestat.

Insgesamt 32 Patienten wurden in vier Kohorten zu je acht Patienten randomisiert und erhielten Lonodelestat beginnend mit 80 mg einmal täglich (QD), 80 mg zweimal täglich (BID), 160 mg QD, jeweils verabreicht über 15 Tage, gefolgt von einer letzten Kohorte mit 40 mg QD verabreicht über 28 Tage. Diese letzte Dosis wurde gewählt, nachdem bei einigen Patienten, die mit den höchsten Dosen (80 mg BID und 160 mg QD) behandelt wurden, ein Effekt auf das forcierte Expirationsvolumen in 1 Sekunde (FEV1) beobachtet wurde. In allen vier Kohorten und über alle Behandlungsdauern hinweg zeigte Lonodelestat eine gute Verträglichkeit und es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen (SAEs oder AEs Grad 3 oder höher) von den Patienten gemeldet. Die Ergebnisse zeigten eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung über den Dosisbereich von 40 mg bis 160 mg, wobei keine Akkumulation im Plasma oder Sputum auftrat. In allen Kohorten wurde nach der Inhalation eine vorübergehende, nahezu vollständige Hemmung der Elastase-Aktivität beobachtet. Darüber hinaus entwickelte sich bei einigen Patienten in der 40 mg-QD-Kohorte im Laufe der 28-tägigen Inhalation des Medikaments allmählich ein konstantes Niveau einer nahezu vollständigen Hemmung. Die Ergebnisse aus den Analysen der Sicherheit und die bestätigte Wirkung auf den hNE-Biomarker durch Lonodelestat sind sehr ermutigend für die weitere Entwicklung bei Mukoviszidose und anderen entzündlichen Lungenerkrankungen und haben ein verträgliches Dosierungsschema etabliert. Die Erkenntnisse aus dieser Studie werden in das Design zukünftiger Studien einfließen.

“Diese Studie liefert vielversprechende Daten zur Sicherheit von Lonodelestat und seinem Potenzial zur Elastase-Hemmung bei Mukoviszidose und möglicherweise anderen chronisch entzündlichen Lungenerkrankungen, bei denen Neutrophile eine bedeutende Rolle im Krankheitsprozess spielen”, sagte **Marcus Mall, MD, Professor und Klinikdirektor der Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin an der Charité-Universitätsmedizin Berlin**. “Obschon sich das Behandlungsspektrum für Patienten mit Mukoviszidose in den letzten Jahren durch die Zulassung neuer Medikamente verändert hat, besteht immer noch ein medizinischer Bedarf an Medikamenten wie Lonodelestat, die die chronische Entzündung und Schädigung von Lungengewebe, und somit letztendlich auch die Verschlechterung des Krankheitsbildes, hemmen. Lonodelestat könnte eine neue Behandlungsmöglichkeit für Mukoviszidose-Patienten darstellen, und ich bin sehr gespannt auf dessen zukünftige Entwicklung und die nächste Studie.”

“Wir sind sehr erfreut über diese Studienergebnisse. Sie stützen die Hypothese, dass Lonodelestat Eigenschaften besitzt, die den zugrundeliegenden Entzündungsprozessen entgegenwirken, und deuten auf eine gute Verträglichkeit der Behandlung bei Patienten mit CF hin. Erstmals konnte der Nachweis einer vollständigen Hemmung der neutrophilen Elastase, nach Verabreichung über eine längere Behandlungsdauer durch lokale Inhalation, erbracht werden. Wir möchten uns bei den Patienten, den Prüfärzten und ihren Studienteams für die Teilnahme an dieser Studie bedanken”, sagte **Dario Eklund, CEO von Santhera**. “Nach zusätzlichen Analysen der Studienergebnisse werden wir das weitere klinische Entwicklungsprogramm optimieren, um Lonodelestat für die Behandlung von CF voranzutreiben. Parallel dazu verfolgen wir proaktiv Kooperationen mit Partnern, um das Potenzial von Lonodelestat bei anderen Lungenkrankheiten zu prüfen und zu nutzen.”

#### Literaturverweise:

- [1] Sellier Kessler O et al. 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
- [2] Lagente V et al. 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
- [3] Barth P et al. 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. *J Cyst Fibros* 2020; 19: 299-304

#### **Über Lonodelestat**

Lonodelestat (früher bekannt als POL6014), ein hochwirksamer und selektiver Peptidinhibitor der humanen neutrophilen Elastase (hNE), ist in Entwicklung zur Behandlung von Mukoviszidose. Santhera erhielt die weltweiten, exklusiven Rechte, Lonodelestat in CF und anderen Krankheiten zu entwickeln und zu vermarkten, von der Polyphor AG. In präklinischen Studien zeigte Lonodelestat Wirksamkeit in Tiermodellen, welche auf Aktivierung von Neutrophilen im Lungengewebe beruhen, und bei Tiermodellen akuter Lungenschädigung (ALI, [1, 2]). Aktuell verfügbare klinische Daten zeigten, dass Einzel- und Mehrfachdosen (Phase 1b) von Lonodelestat bei Inhalation über den optimierten eFlow®-Vernebler (PARI Pharma GmbH) zu hohen Wirkstoffkonzentrationen in der Lunge führen können, was im Sputum von Patienten zu einer Hemmung von hNE führt, einem mit Entzündungen von Lungengewebe assoziierten Enzym [3]. Die Phase-1b-Studie bestätigt des Weiteren die Verträglichkeit von Lonodelestat nach einer Behandlungsdauer von bis zu vier Wochen bei Patienten mit CF. Lonodelestat könnte auch einen Therapieansatz bieten für eine Reihe von neutrophilen Lungenerkrankungen mit hohem medizinischem Bedarf, wie Non-CF-Bronchiektasie (NCFB), Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATD), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), akutes Atemnotsyndrom (ARDS) oder primäre ziliäre

Dyskinesie (PCD). Lonodelestat hat in der EU den Orphan-Drug-Status (ODD) für die Behandlung von CF sowie für AATD und PCD in der EU und den USA.

### **Über Mukoviszidose**

Mukoviszidose (CF) ist eine seltene, erbliche, lebensbedrohliche, fortschreitende Krankheit, von der etwa 70.000 Patienten in den USA und Europa betroffen sind. Sie ist durch eine anhaltende Lungeninfektion und chronische Entzündung gekennzeichnet, wodurch die Fähigkeit zu atmen im Laufe der Zeit eingeschränkt wird. Aktivierte oder nekrotische Neutrophile setzen in der Lunge humane neutrophile Elastase (hNE) frei, die Schäden an strukturellen, zellulären und löslichen Komponenten der pulmonalen Mikroumgebung verursacht. Hohe hNE-Konzentrationen spielen eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Mukoviszidose und korrelieren mit dem Schweregrad der Erkrankung, gemessen an funktionellen Lungenparametern. Es wird erwartet, dass eine Hemmung von hNE die Schädigung des Lungengewebes stoppt oder verlangsamt und dazu beitragen kann, die allgemeine Lebensqualität von Menschen mit CF zu verbessern.

### **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 hat eine weltweite Exklusivlizenz für alle Indikationen für Vamorolone, ein first-in-class dissoziatives Steroid mit neuartigem Wirkmechanismus, welches derzeit in einer Zulassungsstudie bei Patienten mit DMD als Alternative zu Standard-Kortikosteroiden getestet wird. Die klinische Pipeline umfasst auch Lonodelestat (POL6014) zur Behandlung von Mukoviszidose (CF) und anderen neutrophilen Lungenerkrankungen 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 unter [www.santhera.com](http://www.santhera.com).

*Raxone® ist eine eingetragene Marke 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.

###