

## **Santhera beginnt Forschungs Kooperation im Bereich Genterapie von kongenitaler Muskeldystrophie mit dem Biozentrum der Universität Basel, mitfinanziert von Innosuisse**

**Pratteln, Schweiz, 21. Mai 2019 – Santhera Pharmaceuticals (SIX: SANN) gibt die Zusammenarbeit mit dem Biozentrum der Universität Basel im Bereich Genterapieforschung zur Behandlung der LAMA2-defizienten kongenitalen Muskeldystrophie (LAMA2 MD oder MDC1A) bekannt. Das Programm wird unterstützt durch öffentliche Fördermittel zur Innovation in der Schweiz durch Innosuisse, die Schweizerische Agentur für Innovationsförderung. Innosuisse und Santhera werden gemeinsam CHF 1,2 Mio. in die präklinische Forschungs Kooperation investieren.**

Santhera ist mit Prof. Markus Rüegg vom Biozentrum der Universität Basel, der einen neuen genterapeutischen Ansatz zur Behandlung von LAMA2 MD entwickelt hat, eine Zusammenarbeit eingegangen. Die gleichzeitige gentechnische Expression speziell entwickelter kleiner Protein-Domänen, sogenannter Linkerproteine, trägt dazu bei, den strukturellen und funktionellen Verlust von Muskelfasern in einem LAMA2 MD-Mausmodell zu kompensieren, was einen deutlichen präklinischen Nachweis für das krankheitsmodifizierende Potenzial darstellt. Bei dieser neuartigen, von Prof. Rüegg und seinen Mitarbeitern entwickelten Genterapie-Strategie, werden zwei Linkerproteine verwendet, die aus Domänen der extrazellulären Matrixproteine Agrin, Laminin und Nidogen abgeleitet sind [1-4]. In Tiermodellen für LAMA2 MD führte dieser Ansatz zur Regeneration der Basalmembran von Muskelfasern, zur Wiederherstellung von Muskelkraft und -grösse, zu einem erhöhten Gesamtgewicht sowie einer deutlich verlängerten Überlebensdauer [1]. Die präklinische Forschungs Kooperation zwischen Santhera und der Universität Basel wird die Machbarkeit dieses Genterapieansatzes mittels standardisierter viraler Vektoren als Grundlage für die spätere klinische Arbeit untersuchen.

„LAMA2 MD ist eine schwere Form der kongenitalen Muskeldystrophie (CMD), die aufgrund ihrer molekularen Pathologie die Möglichkeit zum Gegensatz bietet“, sagte **Markus Rüegg, PhD, Professor für Neurobiologie am Biozentrum der Universität Basel**. „Der Ansatz, den wir in den letzten Jahren optimiert haben, beruht auf der gleichzeitigen Expression von zwei Linkerproteinen, die aus extrazellulären Matrixproteinen abgeleitet werden. Wir und andere Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass dieser Ansatz eine tiefgreifende positive Wirkung in Mausmodellen dieser Krankheit hat. Ich freue mich auf die Zusammenarbeit mit Santhera als unserem Forschungspartner, um unseren genterapeutischen Ansatz für die klinische Anwendung voranzutreiben.“

„Santhera ist bestrebt, die neuromuskuläre Pipeline aufbauend auf der führenden Expertise des Unternehmens in der Medikamentenentwicklung für neuromuskuläre Erkrankungen, einschliesslich CMD, voranzutreiben“, ergänzte **Thomas Meier, PhD, CEO von Santhera**. „Wir freuen uns auf die Zusammenarbeit mit Experten des Biozentrums, um diesen neuartigen genterapeutischen Ansatz zur zukünftigen klinischen Anwendung und zum Wohle der Patienten mit dieser schweren Krankheit weiterzuentwickeln. Dabei können wir zurückgreifen auf unsere Erfahrungen mit *Omigapil*, das wir in einer klinischen Phase-I-Studie an Patienten mit CMD in Zusammenarbeit mit Experten der National Institutes of Health (USA) untersucht haben. Auf Basis unseren bisherigen Arbeiten gehen wir davon aus,

dass dieser neuartige Gentherapieansatz und *Omigapil* komplementär wirken könnten. Wie bisher werden wir weiterhin eng mit klinischen Experten und der Patientengemeinschaft zusammenarbeiten, um die weiteren Entwicklungsschritte festzulegen.“

### **Über LAMA2 MD (CMD Typ 1A oder MDC1A) und neue Therapieansätze**

Kongenitale Muskeldystrophien (CMDs) umfassen verschiedene erbliche neuromuskuläre Krankheiten, die von Geburt an zu Schwäche und muskulärer Hypotonie führen, deren Ursprung in durch Biopsien bestätigtem Muskelschwund liegt. Laminine sind Proteine der extrazellulären Matrix, die durch Bindung an andere Proteine dazu beitragen, die Stabilität der Muskelfasern aufrechtzuerhalten. Die LAMA2-Muskeldystrophie (LAMA2 MD, auch MDC1A genannt), ist eine der häufigsten Formen von CMD. Sie wird durch Mutationen im LAMA2-Gen verursacht, das für die alpha2-Untereinheit von Laminin-211 kodiert. Die meisten LAMA2 MD-Patienten zeigen ein vollständiges Fehlen von Laminin-alpha 2, sind von Geburt an hypoton (schlaff), können nicht gehen und erliegen respiratorischen Komplikationen.

Frühere Arbeiten haben gezeigt, dass zwei Linkerproteine, die aus Domänen aus den extrazellulären Matrixproteinen Agrin, Laminin und Nidogen konzipiert wurden, den Mangel an Laminin-alpha2 kompensieren und die Basalmembran von Muskelfasern wiederherstellen können [1-4]. Durch die gleichzeitige Expression von künstlichen Linkern zielt dieser Gentherapieansatz darauf ab, den Laminin-alpha2-Mangel durch kleine Linkerproteine, welche die notwendige Bindungsdomänen zur Wiederherstellung der Muskelfaserintegrität enthalten, zu kompensieren und so den Gendefekt zu korrigieren. In einem transgenen Mausmodell erhöhte die Linkerexpression die Lebensdauer von Mäusen mit LAMA2-Mangel um das 5-fache auf einen Median von 81 Wochen, verglichen mit 15,5 Wochen im Krankheitsmodell ohne therapeutische Linkerexpression [1]. Vor kurzem wurde gezeigt, dass solche Linkerkonstrukte mit Standard-Adeno-Assoziierten Virus-(AAV)-Vektoren angewendet werden können [5, 6].

*Omigapil* ist ein Deprenylanalog mit anti-apoptotischer Wirkung. Frühere Arbeiten haben gezeigt, dass *Omigapil* einen therapeutischen Nutzen bei Mäusen mit LAMA2-Mangel zeigt [7] und bei der Gentherapie mit Linkerproteinen einen Zusatznutzen erbringt [8]. Santhera besitzt eine exklusive Lizenz von Novartis für *Omigapil* zur Entwicklung bei kongenitalen Muskeldystrophien (CMDs). Wie bereits mitgeteilt, hat Santhera eine Kohortenstudie (genannt CALLISTO) mit ansteigenden Mehrfachdosierungen bei Patienten mit zwei CMD-Formen durchgeführt, darunter auch CMD-Patienten vom Typ LAMA2 MD. Die CALLISTO Studie erreichte das primäre Studienziel, die Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils von *Omigapil* nach Verabreichung mittels Flüssigformulierung. Die Studie zeigte auch, dass das Prüfmedikament in dieser Studie bei Kindern und Jugendlichen mit CMD gut verträglich war. Darüber hinaus belegte diese Studie, dass es möglich ist, klinische Studien mit LAMA2 MD-Patienten durchzuführen. *Omigapil* hat Orphan-Drug-Designation für CMD in den USA und der EU sowie den Fast-Track-Status von der US Food and Drug Administration (FDA).

### Literaturverweise

- [1] Reinhard et al. (2017). *Sci Transl Med* 9, eaal4649
- [2] Moll et al. (2001). *Nature* 413, 302-307.
- [3] Meinen et al. (2007) *J. Cell Biol.* 176, 979-993.
- [4] McKee et al. (2017) *J. Clin. Invest.* 127, 1075-1089.
- [5] Qiao et al. (2018) *Mol Ther Methods Clin Dev* 9, 47-56.
- [6] Qiao et al. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 11999-12004.
- [7] Erb et al. (2009) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 331, 787-795.
- [8] Meinen et al. (2011) *EMBO Mol Med* 3, 465-479.

### **Über Innosuisse – Schweizerische Agentur für Innovationsförderung**

Innosuisse ist die Schweizerische Agentur für Innovationsförderung. Sie ist eine öffentlich-rechtliche Anstalt des Bundes mit eigener Rechtspersönlichkeit. Die Aufgabe von Innosuisse ist es, die wissenschaftsbasierte Innovation im Interesse von Wirtschaft und Gesellschaft zu fördern. Die Kombination von Wissen, Erfahrung, Forschung und Entwicklung ist heute der Schlüssel zum wirtschaftlichen Erfolg. Innosuisse fördert mit Innovationsprojekten, Vernetzung, Ausbildung und Coaching gezielt die Zusammenarbeit zwischen Wissenschaft und Markt. So, dass daraus erfolgreiche Schweizer Start-ups, Produkte und Dienstleistungen entstehen können. Sie schafft einen klaren Nutzen für eine prosperierende und Nachhaltige Volkswirtschaft. Innosuisse fördert nach dem Prinzip der Subsidiarität: Sie unterstützt Projekte nur dann, wenn Innovationen ohne Finanzierung nicht zu Stande kämen oder Marktpotentiale ungenutzt blieben.

### **Über das Biozentrum der Universität Basel**

Das interdisziplinäre Biozentrum ist das grösste naturwissenschaftliche Departement der Universität Basel und weltweit eines der führenden Life-Science-Institute. Sein Schwerpunkt liegt in der molekularen und biomedizinischen Grundlagenforschung und Lehre. Gut vernetzt mit Partnern aus Akademia und Industrie, nimmt das Biozentrum national und international eine Spitzenstellung ein.

### **Über Santhera**

Santhera Pharmaceuticals (SIX: SANN), ein Schweizer Spezialitätenpharmaunternehmen, ist auf die Entwicklung und Vermarktung innovativer Medikamente für seltene und andere Erkrankungen mit hohem medizinischen Bedarf fokussiert. Das Produktportfolio umfasst Arzneimittel für neuro-ophthalmologische, neuromuskuläre und pulmonale Krankheiten, die entweder in der klinischen Entwicklung sind oder bereits die Marktzulassung erhalten haben. Santheras Raxone® (Idebenon) ist in der Europäischen Union, Norwegen, Island, Liechtenstein, Israel und Serbien zur Behandlung von Leber hereditärer Optikusneuropathie (LHON) zugelassen und wird derzeit in über 20 Ländern vermarktet. 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)

### **Investoren:**

[investor-relations@santhera.com](mailto:investor-relations@santhera.com) oder  
Christoph Rentsch, Chief Financial Officer  
Europa: +41 61 906 89 65  
[christoph.rentsch@santhera.com](mailto:christoph.rentsch@santhera.com)

Hans Vitzthum, LifeSci Advisors  
USA: +1 212 915 2568  
[hans@lifesciadvisors.com](mailto:hans@lifesciadvisors.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.

###