



NOXXON Pharma schließt Patientenrekrutierung für Phase IIa-Studie in diabetischer Nephropathie ab
Vielversprechende Interimanalyse der Wirksamkeit von NOX-E36

Berlin, Deutschland - 24. Juli 2013 - NOXXON Pharma gab heute den erfolgreichen Abschluss der Patientenrekrutierung für die klinische Studie der Phase IIa mit NOX-E36 zur Behandlung der diabetischen Nephropathie bekannt. NOX-E36 ist ein Spiegelmer[®], das CCL2/MCP-1 (CC Chemokin Ligand 2 bzw. Monocyte Chemoattractant Protein-1) bindet und neutralisiert. CCL2/MCP-1 ist ein pro-inflammatorisches Chemokin, das eine wichtige Rolle bei dem progredienten Verlauf der diabetischen Nephropathie spielt, die wiederum die häufigste Einzelursache für chronisches Nierenversagen und die terminale Niereninsuffizienz darstellt.

Das Ziel dieser randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase IIa-Studie ist es, die Wirksamkeit, Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit NOX-E36 zu bewerten. Die Rekrutierung der angestrebten 75 Patienten mit Typ-2-Diabetes und Albuminurie, die für 12 Wochen zweimal wöchentlich mit subkutanen Dosen von NOX-E36 (50 Patienten) oder Placebo (25 Patienten) behandelt werden, ist nun abgeschlossen. Alle Patienten erhielten darüber hinaus die derzeitigen Standardtherapien zur Behandlung von Bluthochdruck, Hyperglykämie und Dyslipidämie.

Diese Behandlung beinhaltet die stabile Blockade des Renin-Angiotensin-Systems, wofür in randomisierten, kontrollierten Studien nachgewiesen wurde, dass es den Grad des Fortschreitens der diabetischen Nephropathie bei Typ-2-Diabetikern mit Bluthochdruck, erhöhtem Serum-Kreatinin und Albuminurie reduziert.

Die geplante Zwischenanalyse des ersten Drittels der Patienten dieser Phase IIa-Studie, welche die Therapie bereits abgeschlossen haben, hat vielversprechende Ergebnisse geliefert. Die primäre Wirksamkeitsanalyse stützt sich dabei auf Veränderungen der Albuminurie am Ende der Behandlungszeit im Vergleich zum Ausgangswert zu Beginn der Studie, gemessen durch den Albumin-Kreatinin-Quotienten (ACR). Im Verlauf der Studie wird zusätzlich zu den Nierenparametern der Einfluss auf die Blutzuckersituation und auf Entzündungsparameter überprüft. Weitere Analysen der Wirksamkeitsparameter sind nach Abschluss der Behandlung von 51 und 75 Patienten vorgesehen.

Dr. Matthias Baumann, Chief Medical Officer von NOXXON Pharma, kommentiert: "Wir sind sehr zufrieden mit der bisher in dieser Studie gezeigten hervorragenden Sicherheit und Verträglichkeit. Die unlängst beschleunigte Patientenrekrutierung wird die Wirksamkeitsanalyse aller 75 Patienten im Laufe dieses Jahres und die vollständige Auswertung der Studie Anfang 2014 ermöglichen. Wir planen, Zwischenergebnisse in einer der kommenden, großen internationalen wissenschaftlichen Konferenzen zu präsentieren."

-Ende-

Anmerkungen für Redakteure:

Über NOXXON Pharma AG

NOXXON Pharma AG ist ein biopharmazeutisches Unternehmen, das bei der Entwicklung von Spiegelmeren, einer neuen Wirkstoffklasse, wegbereitend ist. Spiegelmere sind chemisch synthetisierte L-Ribonukleinsäureaptamere und stellen eine nicht-immunogene Alternative zu Antikörpern dar. NOXXON besitzt ein breitgefächertes Portfolio von Spiegelmer[®]-Wirkstoffen im klinischen Entwicklungsstadium:

- NOX-E36, ein Anti-CCL2/MCP-1 (C-C Chemokin Ligand 2 / Monocyte Chemoattractant Protein-1) Spiegelmer[®], befindet sich gegenwärtig in einer Phase IIa-Studie zur Behandlung von Typ-2-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie. CCL2 ist ein entzündungsförderndes Chemokin, das an der Rekrutierung von Immunzellen bei entzündlichen Prozessen in Geweben beteiligt ist.
- NOX-A12, ein Anti-CXCL12/SDF-1 (CXC-Motiv-Chemokin 12 / Stromal Cell-Derived Factor-1) Spiegelmer[®], befindet sich gegenwärtig in Phase IIa-Studien von zwei Arten hämatologischer Krebserkrankungen, Multiplem Myelom (MM) sowie chronisch lymphatischer Leukämie (CLL). CXCL12 ist ein Chemokin, das eine Rolle bei der Invasivität, Metastasierung und Therapieresistenz spielt.
- NOX-H94, ein Anti-Hepcidin Spiegelmer[®], befindet sich gegenwärtig in einer Phase IIa-Studie bei Krebspatienten mit Anämie. Hepcidin ist der zentrale Regulator des Eisenmetabolismus und verantwortlich für die Eisenrestriktion, welche zur Anämie der chronischen Erkrankung führt.

Mit der Spiegelmer[®]-Technologie besitzt das Unternehmen eine leistungsstarke und einzigartige Plattform für die Identifizierung neuer Wirkstoffkandidaten, von denen sich einige weitere bereits in präklinischen Untersuchungen befinden. Die in Berlin ansässige NOXXON Pharma AG ist ein gut etabliertes Biotechnologie-Unternehmen mit einem starken Konsortium internationaler Investoren, ca. 60 Mitarbeitern und einem erfahrenen Management.

Für weitere Information besuchen Sie bitte: www.noxxon.com

Über NOX-E36 und diabetische Nephropathie

NOX-E36 ist ein neuartiger Wirkstoff, der spezifisch an das entzündungsfördernde Chemokin CCL2, auch bekannt als Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), bindet und es neutralisiert. CCL2 ist bei der Rekrutierung von Monozyten in entzündetes Gewebe beteiligt, in dem sich diese in Makrophagen ausdifferenzieren. Die Infiltration von Monozyten/Makrophagen in die Niere ist charakteristisch für die diabetische Nephropathieⁱ. Die Anhäufung von Makrophagen in der Niere geht mit einem Fortschreiten des Diabetes (Hyperglykämie, HbA1c), der Entstehung von Nierenschäden (Gewebschäden, Albuminurie), Nierenfibrose und der Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) einher, was den Schluss nahe legt, dass diese entzündlichen Prozesse den Krankheitsverlauf verstärkenⁱⁱ. Aktivierte Makrophagen geben lysosomale Enzyme, Stickoxid (NO), reaktive Sauerstoffspezies (ROS) sowie den transformierenden Wachstumsfaktor Beta (TGF-β) ab, die alle eine maßgebliche Rolle bei der Schädigung der Nieren spielenⁱⁱⁱ.

Studien mit diabetischen Mäusen haben gezeigt, dass dabei fast alle in den Nieren angereicherten Leukozyten Makrophagen sind. Ihre Anreicherung steht in direkter Beziehung zum Verlauf des Diabetes sowie auch zur Schwere der Nierenschädigung^{iv}. Sowohl experimentelle als auch klinische Belege unterstützen die Hypothese, dass die diabetische Nephropathie eine Entzündungserkrankung ist, die wiederum durch Störungen des Metabolismus hervorgerufen wird^v.

Glomeruläre Epithelzellen, sogenannte Podozyten, sind ein wesentlicher Teil der Filtrationsbarriere der Niere. Mit ihren sich verzahnenden Fortsätzen und in Verbindung mit einer speziellen Filterstruktur, der sogenannten Schlitzmembran, deren Hauptbestandteil das Protein Nephrin ist, bilden die Podozyten eine engmaschige Geflechtstruktur^{vi}. Podozyten tragen auch den Rezeptor (CCR2) für CCL2 und reagieren auf CCL2 mit der Veränderung ihres Zytoskeletts, erhöhter Motilität und verminderter Nephrinproduktion^{vii}. Diese Veränderungen im Filtersystem der Niere bieten eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang zwischen CCL2 und der erhöhten Durchlässigkeit, die bei Diabetikern Proteinurie hervorruft.

Bereits abgeschlossene Tierstudien konnten zeigen, dass die Behandlung mit einem Spiegelmer[®] CCL2-Hemmer nephroprotektive Wirkungen in Modellen zur diabetischen Nephropathie und im Lupus nephritis hat^{viii}.

Die mangelhafte Kontrolle der Blutzuckersituation ist mit einer schnelleren Progression der diabetischen Nephropathie assoziiert^{ix}. Es wurde auch gezeigt, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes und schlechter Blutzuckerkontrolle signifikant wahrscheinlicher an progredienten Koronar- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen leiden und die Gesamtsterblichkeit erhöht ist^x. In bestimmten Populationen hängt die Expression von CCL2 mit dem Blutzuckerspiegel zusammen^{xi}. Deshalb könnte die Neutralisierung von CCL2 metabolische Parameter verbessern und somit möglicherweise das Risiko des Fortschreitens der diabetischen Nephropathie senken.

Aufgrund epidemiologischer Daten der *International Diabetes Foundation* und der amerikanischen *Centers for Disease Control* schätzt NOXXON die Zahl der Patienten mit diabetischer Nephropathie auf circa 9 Millionen in den USA, 7 Millionen in Europa und 2 Millionen in Japan. Eine jüngere Untersuchung mit 3.431 Diabetes-Patienten in Großbritannien zeigte, dass die Einschränkung der Nierenfunktion mit der Albuminausscheidung im Urin korreliert. In dieser Studie verloren Diabetiker mit Mikroalbuminurie (30-300 mg Albumin/g Kreatinin) durchschnittlich 1,5% der Filtrationsleistung ihrer Nieren pro Jahr, während jene mit Makroalbuminurie (>300 mg Albumin/g Kreatinin) durchschnittlich 5,7% der Filtrationsleistung ihrer Nieren pro Jahr verloren^{xii}.

Kontakt:

| | |
|---|---|
| NOXXON Pharma AG | College Hill Life Sciences |
| Emmanuelle Delabre T: +49-30-726247-0 edelabre@noxxon.com | Dr. Robert Mayer oder Cora Kaiser T: +49-89-57001806 noxxon@collegehill.com |

Literatur

- ⁱ Furuta 1993, Am J Kidney Dis 21:480; Wada 2003, Nephrol Dial Transplant 18:457
- ⁱⁱ Nguyen 2006, Nephrology (Carlton) 11:226; Eardley 2008, Kidney Int 74:495
- ⁱⁱⁱ Tesch 2008, Am J Physiol Renal Physiol 294:F697
- ^{iv} Chow 2004, Kidney Int 65:116
- ^v Fornoni 2008, Curr Diabetes Rev 4:10
- ^{vi} Kestilä 1998, Molecular Cell 1:575; Ruotsalainen 1999, PNAS 96:7962
- ^{vii} Tarabra 2009, Diabetes 58:2109; Dai 2009, J Am Soc Nephrol 20:1997; Schiffer 2001, J Clin Invest 108:807
- ^{viii} Darisipudi 2011, Am J Pathol 179:116; Kulkarni 2009, J Pharmacol Exp Ther 328:371; Ninichuk 2008, Am J Pathol 172:628; Kulkarni 2007, J Am Soc Nephrol 18:2350
- ^{ix} Rossing 2004, Kidney International, Vol. 66, 1596–1605
- ^x Eeg-Olofsson 2010, J. Internal Medicine 268:5
- ^{xi} Papatheodorou, 2013 Angiology. Apr;64(3):223-9
- ^{xii} Hoefield 2011, Nephrol Dial Transplant 26:887