



Vorläufige Phase IIa Resultate für Spiegelmer® Olaptosed Pegol (NOX-A12) aus den Studien in CLL und MM

Fünf Poster zu Wirkstoffen von NOXXON bei der American Society of Hematology (ASH) Konferenz 2013

Berlin, Deutschland – 09. Dezember 2013 - NOXXON Pharma stellte auf der 55. Jahrestagung der *American Society of Hematology* (ASH) in New Orleans vom 7.-10. Dezember 2013 vorläufige Daten aus zwei unabhängigen klinischen Phase IIa-Studien des anti-CXCL12/SDF-1 Spiegelmers Olaptosed Pegol (NOX-A12) vor.

In der ersten Studie wurde Olaptosed Patienten mit rezidivierender chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) in Kombination mit Bendamustin und Rituximab verabreicht. In der zweiten Studie wurde Olaptosed mit Bortezomib und Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom (MM) kombiniert. Die Daten der Pilotgruppen (9 Patienten) aus jeder Studie werden präsentiert.

In der Studie zu rezidivierender CLL zeigte sich, dass durch die Behandlung mit Olaptosed CLL-Zellen effektiv und anhaltend in das periphere Kreislaufsystem mobilisiert werden konnten. Diese Mobilisierung ist eine Folge der Fähigkeit von Olaptosed, Wechselwirkungen zwischen dem eigentlichen Tumor und seinem umgebenden Mikromilieu zu blockieren. Man geht davon aus, dass dadurch die Empfindlichkeit der Tumorzellen gegenüber Chemotherapeutika erhöht wird. Eine Gesamtansprechrates (ORR) von bisher 100% und eine komplette Remissionsrate (CR) von 22% sind im Vergleich zu historischen Kontrollen sehr gute Ergebnisse, besonders auch deshalb, weil keine zusätzliche Toxizität im Vergleich zur Behandlung mit Bendamustin und Rituximab (BR) beobachtet wurde. Vorausgesetzt, dass sich diese vielversprechenden klinischen Ergebnisse auch in der Gesamtgruppe von 33 Patienten zeigen, plant NOXXON eine Weiterentwicklung dieses neuen anti-CXCL12/SDF-1 Spiegelmers.

In Patienten mit rezidiviertem MM zeigte das anti-CXCL12/SDF-1 Spiegelmer® Olaptosed die gleiche Wirkung im Sinne einer Mobilisierung von Plasmazellen in das periphere Blut. Darüber hinaus wurde in dieser Pilotgruppe eine Gesamtansprechrates (ORR) von 67% erreicht, 22% der Patienten zeigten ein sehr gutes partielles Ansprechen (vgPR). Ein wichtiger Aspekt war auch hier, dass die Behandlung mit Olaptosed nicht mit zusätzlicher Toxizität im Vergleich zu Velcade®/Bortezomib und Dexamethason (VD) verbunden war. Falls sich diese vorläufigen Ergebnisse in der Gesamtgruppe von 28 Patienten fortsetzen, wird eine weitere Entwicklung dieses neuartigen anti-CXCL12/SDF-1 Spiegelmers als gerechtfertigt angesehen.

Die Titel und Autoren der beiden oben erwähnten Poster-Präsentationen bei ASH lauten:

- Samstag, 7. Dezember, 17.30- 19.30Uhr, Halle E; Session 642, Publikationsnummer: 1635

Anti-CXCL12/SDF-1 Spiegelmer® NOX-A12 Alone and In Combination With Bendamustine and Rituximab In Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results From A Phase Ila Study

Marco Gobbi, Michael Steurer, Federico Caligaris-Cappio, Marco Montillo, Ann Janssens, Livio Trentin, Thomas Dümmler, Stefan Zöllner, Stefan Zeitler, Kai Riecke, Anna Kruschinski

- Samstag, 7. Dezember, 17.30- 19.30Uhr, Halle G, Session 653, Publikationsnummer: 1951
Anti-CXCL12/SDF-1 Spiegelmer® NOX-A12 Alone and In Combination With Bortezomib and Dexamethasone In Patients With Relapsed Multiple Myeloma: Results From A Phase Ila Study
Heinz Ludwig, Katja Weisel, Monika Engelhardt, Richard Greil, Anna Maria Cafro, Maria Teresa Petrucci, Thomas Dümmler, Stefan Zöllner, Stefan Zeitler, Kai Riecke, Anna Kruschinski

Die Titel und Autoren der anderen drei bei ASH ausgestellten Poster lauten:

- Sonntag, 8. Dezember, 18.30-20.30 Uhr, Halle E, Session 506, Publikationsnummer: 2454
SDF-1 Inhibition Using Spiegelmer® NOX-A12 as a Novel Strategy for Targeting AML Cells Within their BM Microenvironment
Rodrigo Jacamo, Zhihong Zeng, Ye Chen, Yuexi Shi, Teresa McQueen, Anna Kruschinski, Marina Konopleva, Peter P. Ruvolo, Michael Andreeff
- Montag, 9. Dezember, 18-20 Uhr, Halle E, Session 604, Publikationsnummer: 3851
Targeting the Protective Microenvironment in Multiple Myeloma (MM): An Analysis of The CXCL12/CXCR4-Axis and its Inhibitors AMD3100 and NOX-A12 Combined with Antimyeloma Substances, Such As Pomalidomide and Carfilzomib
Anna Simon, Dagmar Wider, Marie Follo, Johannes Waldschmidt, Martina Kleber, Ralph Waesch, Monika Engelhardt
- Montag, 9. Dezember, 18.20 Uhr, Halle E, Session 641, Publikationsnummer: 4111
The Spiegelmer® NOX-A12 Abrogates Homing of Human CLL Cells To Bone Marrow and Mobilizes Murine CLL Cells in the Eμ-TCL1 Transgenic Mouse Model Of CLL
Elisabeth Hinterseer, Tamara Girbl, Evelyn Hutterer, Petra Berghammer, Sylvia Ganghammer, Eveline Sifft, Josefina Pinon Hofbauer, Alexander Egle, Anna Kruschinski, Richard Greil, Tanja Nicole Hartmann

Mitglieder des NOXXON Entwicklungsteams und Kollaborationspartner werden an der ASH-Konferenz teilnehmen und den Wirkungsmechanismus sowie das klinische Potenzial dieses innovativen Arzneimittelkandidaten erläutern.

- 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-konfigurierte RNA-Aptamere und stellen eine nicht-immunogene Alternative zu Antikörpern dar. NOXXON steht vor dem Abschluss mehrerer „Proof of Concept“ (POC) Studien innerhalb eines diversifizierten Portfolios von Spiegelmer®-Wirkstoffen, die sich alle als sicher und gut verträglich darstellen und vielversprechende Anzeichen für eine Wirksamkeit zeigen:

- Emapticap pegol (NOX-E36), ein anti-CCL2/MCP-1 Spiegelmer®, befindet sich gegenwärtig in einer Phase Ila-Studie zur Behandlung von Patienten mit

diabetischer Nephropathie. Eine vorläufige Datenanalyse gibt Hinweise auf positive Effekte bezüglich Albuminurie und Blutzuckerkontrolle.

- Olaptosed pegol (NOX-A12) ein anti-CXCL12/SDF-1 Spiegelmer[®], befindet sich gegenwärtig in zwei unabhängigen Phase IIa-Studien zur Behandlung von Patienten mit den hämatologischen Krebserkrankungen Multiples Myelom (MM) und chronisch lymphatische Leukämie (CLL). Bisherige Ergebnisse haben gezeigt, dass Olaptosed CXCL12 neutralisiert und damit zu einer Mobilisierung von Krebszellen bei den Patienten führt. Aktuelle klinische Daten zum Ansprechen der Tumore und das sehr gute Sicherheitsprofil zeigen einen Vorteil im Vergleich zu historischen Kontrollen.
- Lexaptepid pegol (NOX-H94), ein anti-Hepcidin Spiegelmer[®] zeigte in anämischen Krebspatienten mit funktionalem Eisenmangel Wirksamkeit in einer Pilotstudie bei der pharmakodynamische Parameter des Eisenstoffwechsels und der Erythropoese positiv beeinflusst wurden und sich die Hämoglobinwerte in Folge der Lexaptepid Monotherapie erhöht haben. Lexaptepid wird auch in einer Phase IIa-Studie bei Dialysepatienten mit ESA-hyporesponsiver Anämie getestet werden.

Mit der patentierten Spiegelmer[®]-Technologie besitzt NOXXON eine leistungsstarke und einzigartige Plattform für die Identifizierung weiterer neuer Wirkstoffkandidaten, wie NOX-S93, NOX-G15, NOX-D20 und NOX-L41 in den Indikationen Entzündung, Diabetes, Metastasierung und Schmerz. Die in Berlin ansässige NOXXON Pharma AG ist ein gut etabliertes Biotechnologie-Unternehmen mit einem starken Konsortium internationaler Investoren und ca. 60 Mitarbeitern.

Weitere Informationen finden Sie unter: www.noxxon.com

Über Olaptosed pegol (NOX-A12)

Olaptosed ist ein spezifischer Inhibitor des CXCL12/SDF-1 (CXC-Motiv-Chemokin 12/*Stromal Cell-Derived Factor-1*), einem Chemokin, das Immun- und Nicht-Immunzellen sowie Stammzellen aus dem Knochenmark anlockt (Chemotaxis) und aktiviert. CXCL12 bindet mit hoher Affinität an die zwei Chemokinrezeptoren CXCR4 und CXCR7. Die Interaktion zwischen CXCL12, CXCR4 und CXCR7 spielt bei der Mobilisierung von Stammzellen, Vaskulogenese, Tumorstadium und Metastasierung eine Rolle. Die Hemmung der CXCL12-Bindung an seine Rezeptoren stört die Wechselwirkungen im Tumormikromilieu, was wiederum die Tumorzellen für die Therapie sensibilisiert und die Invasivität und Metastasierung bei einigen soliden Tumoren verhindert. Olaptosed könnte sich deshalb vorteilhaft in Kombination mit anderen Therapien auf die Behandlung verschiedener Blutkrebsarten und solider Tumoren auswirken.

In der Tat zeigte Olaptosed eine vielversprechende Wirksamkeit in Modellen von hämatologischen und soliden Tumoren sowie bezüglich der Mobilisierung von Stammzellen. Untersuchungen von NOXXONs Kollaborationspartnern haben gezeigt, dass in Modellen des multiplen Myeloms Olaptosed Myelomzellen von Knochenmarkstromazellen ablöste und sie dahingehend sensibilisierte, dass diese schließlich sowohl *in vitro* als auch *in vivo* von Velcade[®]/Bortezomib abgetötet wurden¹.

¹ Rocco AM (2011) ASH 53rd Annual Meeting, Vortrag 887, Session 652

Ebenso konnte gezeigt werden, dass Olaptosed die Chemotaxis von Primärzellen von CLL-Patienten in Richtung höherer CXCL12-Konzentrationen hemmt und dass es im Vergleich zu einem CXCR4-Antagonisten unterschiedliche Eigenschaften besitzt². In Kombination mit einer Strahlentherapie zeigte Olaptosed in einem Glioblastom-Tiermodell eine signifikant Überlebensverlängerung.³.

In Phase I-Studien mit gesunden Probanden waren Einzeldosen von Olaptosed bis zu 10,8 mg/kg, und Tagesdosen von bis zu 2 mg/kg über fünf Tage sicher und gut verträglich. Wie bereits zuvor in präklinischen Studien konnte auch im Menschen eine dosisabhängige Mobilisierung weißer Blutkörperchen und CD34-positiver hämatopoetischer Stammzellen gezeigt werden.

Über das Programm „KMU-innovativ“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) erhielt NOXXON Fördermittel für das präklinische Studienprogramm und Phase I-Studien mit Olaptosed.

Weitere Informationen über die aktuelle Phase IIa-Studie von Olaptosed finden Sie auf ClinicalTrials.gov: MM-Rezidiv (ID: NCT01521533) und CLL-Rezidiv (ID: NCT01486797).

Kontakt:

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

² Hoellenriegel J & Zboralski D, *et al.*, Blood 2013 Nov 25.

³ Liu S-C *et al.*, Neuro Oncol 2013 (in press)