

ASX-Mitteilung

24. September 2021

Statistisch signifikante Modulation von zwei krankheitsmodifizierenden Proteinen bei DMD untermauert das Potenzial von ATL1102 bei gehfähigen Patienten mit DMD und Fibroseerkrankungen

- Bei den Werten von Thrombospondin-1 (TSP-1) und dem latenten TGF-beta-bindenden Protein 4 (LTBP4) – zwei Proteinen, welche die Geschwindigkeit des Verlusts der Gehfähigkeit bei DMD beeinflussen – war nach 24 Wochen eine statistisch signifikante mittlere Modulation im Vergleich zum Ausgangswert zu beobachten.
- Nach 24 Wochen kam es zu einem Anstieg von VCAM-1 im Plasma, was den Wirkmechanismus von ATL1102, CD49d auf der Oberfläche von Zellen, an die das lösliche VCAM-1 bindet, zu reduzieren, untermauert, sowie zu einem Anstieg von CXCL16, das die Muskelregeneration begünstigen kann.
- Aufgrund seiner positiven Wirkung auf LTBP4 und TSP-1 ist ATL1102 ein vielversprechender Wirkstoff für die Behandlung von DMD-Patienten mit und ohne Gehbehinderung sowie für die Behandlung anderer Muskel- und Fibroseerkrankungen.
- Es wurde eine neue provisorische Patentanmeldung eingereicht, welche die neue Datenlage und die neuen Einsatzbereiche von ATL1102 umfasst.

Wie Antisense Therapeutics Limited [ASX: ANP | US OTC: ATHJY | FWB: AWY] heute bekannt gibt, wurden heute im Rahmen der 26. internationalen Jahreskonferenz der World Muscle Society anhand eines revolutionären Posters mit dem Titel „*ATL1102 treatment in non-ambulant boys with DMD modulates Latent TGF-beta-binding protein 4, and thrombospondin-1, two disease genetic modifiers of ambulant DMD, and CXCL16*“ (Konferenz-Abstract und Link zum Poster siehe unten) die Daten zu den Plasmaproteinen aus der Phase-II-Studie zu ATL1102 bei nicht gehfähigen DMD-Patienten vorgestellt.

ATL1102 wurde im Rahmen einer offenen Phase-II-Studie an jugendlichen, nicht gehfähigen DMD-Patienten bewertet und lieferte vielversprechende Studienergebnisse. Im Rahmen der Phase-II-Studie wurde eine großangelegte Proteinanalyse (eine sogenannte Proteomikanalyse) der zurückbehaltenen Blutplasmaproben der mit ATL1102 behandelten, nicht gehfähigen DMD-Patienten durchgeführt, um die betroffenen Proteine zu ermitteln und so weitere Erkenntnisse über die Wirkungsweise und biologische Aktivität von ATL1102 zu gewinnen.

Am Ende der 24-wöchigen Verabreichungsperiode wiesen die mit ATL1102 behandelten Patienten eine statistisch signifikante mittlere Abnahme bei Thrombospondin-1 (- 49 %) und einen Anstieg bei LTBP4 (20,7 %), löslichem CXCL16 (29,9 %) und VCAM-1 (18,0 %) im Vergleich zu den Ausgangswerten auf (um FDR bereinigter Wert < 0,0005).

Die durch ATL1102 induzierten positiven LTBP4-Erhöhen und TSP-1-Senkungen im Plasma deuten darauf hin, dass ATL1102 die Konzentration von zwei Proteinen verändert, die an der Veränderung der Geschwindigkeit des Verlusts der Gehfähigkeit bei DMD-Patienten beteiligt sind. LTBP4 sequestriert TGF- β , um es latent zu halten, und TSP-1 aktiviert das latente TGF- β . Sowohl LTBP4 als auch TSP-1 sind am fibrotischen Umbau bei DMD beteiligt.

- Eine untergeordnete vererbte Form des TSP-1-Gens mit reduzierter Expression von TSP-1 hat sich als schützend gegen den Verlust der Gehfähigkeit bei DMD erwiesen.

- Eine seltene rezessiv vererbte Form des LTBP4-Gens, die bei 12 % der Patienten mit höheren Werten auftritt, geht mit einem mildereren Krankheitsverlauf bei DMD einher und bewirkt einen um 1 bis 2 Jahre verzögerten Verlust der Gehfähigkeit^{5,6}.

Die Modulation dieser beiden, den Krankheitsverlauf von DMD modifizierenden Proteine, von denen bekannt ist, dass sie sich auf die TGF- β -Konzentration und die Geschwindigkeit des Verlusts der Gehfähigkeit bei DMD-Patienten auswirken, durch die Verabreichung von ATL1102 spricht für den potenziellen Einsatz von ATL1102 bei gehfähigen DMD-Patienten und als Mittel zur Verringerung der Fibrose bei anderen menschlichen Erkrankungen.

Die Wirkung von ATL1102 im Hinblick auf eine Erhöhung der Blutkonzentration von (i) löslichem VCAM-1 (sVCAM-1), einem CD49d-Liganden, untermauert den Antisense-Wirkmechanismus von ATL1102 in Bezug auf die Verringerung von CD49d, um das an CD49d gebundene sVCAM-1 zu reduzieren, sowie die Verringerung von Entzündungen⁷; und die Steigerung von (ii) löslichem CXCL16, einem Chemokin, das bei der Muskelregeneration eine Rolle spielt⁸, scheint mit den positiven Auswirkungen auf die Muskelstruktur zu korrelieren, die in der Phase-II-Studie zu ATL1102 unter den MRT-Scan beobachtet wurden. Diese Plasmaproteine waren derart erhöht, dass sie sich den mittleren Werten einer externen Kontrollgruppe gesunder Erwachsener annäherten, was den vorteilhaften Behandlungserfolg bei den mit ATL1102 behandelten DMD-Patienten untermauert.

Die in der Phase-II-Studie beobachteten Proteinveränderungen im Plasma der mit ATL1102 behandelten, nicht gehfähigen DMD-Patienten stimmen auch mit den positiven Auswirkungen des Arzneimittels auf die Muskelfunktion und Muskelkraft überein, über die in der Phase-II-Studie zu ATL1102 berichtet wurde.

Dr. George Tachas, der bei Antisense Therapeutics als Director of Drug Discovery and Patents verantwortlich zeichnet, erklärt: „Die Verbesserung bei zwei genetisch vererbten Modifikatoren in Bezug auf den Verlust der Gehfähigkeit bei DMD durch die Behandlung mit ATL1102 über einen Zeitraum von sechs Monaten ist meines Wissens bisher mit keinem am Markt erhältlichen oder in Entwicklung befindlichen Medikament für Knaben mit DMD beobachtet worden. TGF- β ist an der DMD-Pathologie beteiligt und dafür bekannt, fibrotische Vorgänge zu stimulieren und die Muskelregeneration zu hemmen. Die Veränderungen bei TPS-1 und LTBP4 sind positive Beobachtungen, da sie für die Anwendungen von ATL1102 bei DMD und anderen Muskeldystrophien sprechen, die wir im Rahmen unserer Zusammenarbeit mit dem MCRI geplant haben bzw. bereits durchführen, sowie bei anderen fibrotischen Erkrankungen, bei denen eine bessere Therapie vonnöten ist.“

Mark Diamond, CEO von Antisense Therapeutics, meint dazu: „Diese positiven Auswirkungen auf die oben genannten Proteine stärken das Profil von ATL1102 bei der Behandlung von DMD-Patienten mit und ohne Gehbehinderung und machen den Wirkstoff zum einem vielversprechenden therapeutischen Ansatz bei anderen Muskel- und Fibroseerkrankungen. Wir freuen uns über diese neue Datenlage und die sich daraus ergebenden Möglichkeiten, unsere Entwicklung von ATL1102 bei DMD und anderen Krankheiten strategisch zu erweitern.“

Die Daten zu den Plasmaproteinen werden derzeit analysiert, um die biologische Wirkungsweise von ATL1102 weiter aufzuklären und die Entwicklung des Arzneimittels bei bestimmten Krankheiten entsprechend zu positionieren. Das Unternehmen wird weiterhin über alle wesentlichen Entwicklungen aus dieser laufenden Datenanalyse und die damit verbundenen kommerziellen Möglichkeiten berichten.

Auf Grundlage der positiven Ergebnisse der vorgenannten Proteinanalyse wurde am 20. September 2021 die vorläufige Patentanmeldung Nr. 2021903024 für Australien eingereicht, deren Ansprüche den Einsatz von ATL1102 für neue potenzielle Krankheitsbilder wie Diabetes, Atemwegserkrankungen und altersbedingte Erkrankungen umfassen, um die künftigen Pläne des Unternehmens für ATL1102 in puncto Vermarktung und Partnerkooperationen zu stärken.

Weitere Einzelheiten zu diesen neuen Ergebnissen finden Sie im nachstehenden Konferenz-Abstract und unter dem [Link](#) zur Posterpräsentation.

Nähere Informationen erhalten Sie über:

Antisense Therapeutics

Mark Diamond
Geschäftsführer
+61 (0)3 9827 8999
www.antisense.com.au

Anlegerkontakt

Gennadi Koutchin
XEC Partners
gkoutchin@xecpartners.com.au
1300 932 037

Diese Mitteilung wurde vom Board des Unternehmens zur Veröffentlichung freigegeben.

Über Antisense Therapeutics Limited [ASX: ANP | US OTC: ATHJY | FWB: AWY] ist ein börsennotiertes australisches Biotechnologieunternehmen, das auf die Entwicklung und Vermarktung von Antisense-Pharmaka zur Behandlung von seltenen Erkrankungen in großen Märkten mit einem unerfüllten Bedarf spezialisiert ist. Die Produkte wurden in Lizenz von der Firma Ionis Pharmaceuticals Inc. (NASDAQ: IONS), einem etablierten Marktführer in der Entwicklung von Antisense-Medikamenten, erworben. Das Unternehmen widmet sich derzeit der Entwicklung von ATL1102, einem Antisense-Inhibitor des CD49d-Rezeptors, der zur Behandlung von Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) verwendet wird und zuletzt äußerst vielversprechende Ergebnisse im Rahmen einer Phase-II-Studie lieferte. ATL1102 hat zudem erfolgreich eine Phase-II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit absolviert und die Anzahl von Gehirnläsionen bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) signifikant verringert. Das Unternehmen verfügt darüber hinaus über ein zweites Arzneimittel, ATL1103, das auf die Blockierung der Produktion des Somatotropin-Rezeptors (GHR) abzielt und im Rahmen von klinischen Phase-II-Studien bei Patienten mit Akromegalie, einer Wachstumsstörung, zur Herabsetzung der IGF-I-Konzentration im Blut geführt hat.

Über ATL1102 ATL1102 ist ein Antisense-Inhibitor von CD49d, einer Untereinheit von VLA-4 (Very Late Antigen-4). Die Antisense-Hemmung der VLA-4-Expression konnte in einer Reihe von Tiermodellen mit Entzündungskrankheiten, einschließlich Asthma und MS, nachgewiesen werden; die Daten zu MS im Tiermodell wurden in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift mit Peer Review veröffentlicht. ATL1102 hat sich in einer klinischen Phase-IIa-Studie an Patienten mit schubförmig remittierender MS (RR-MS) als hoch wirksam im Hinblick auf die Reduktion von MS-Läsionen erwiesen. Das Datenmaterial aus der klinischen Phase-IIa-Studie zu ATL1102 wurde in der medizinischen Fachzeitschrift **Neurology** (Limmroth, V. et al, Neurology, 2014; 83(20): 1780-1788) veröffentlicht.

Über DMD Die Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) ist eine X-chromosomal vererbte Erkrankung, die in einer Häufigkeit von 1:3600 bis 1:6000 vor allem bei männlichen Lebendgeburten auftritt (Bushby et al., 2010). DMD entsteht infolge einer Mutation im Dystrophin-Gen, die zu einer stark reduzierten Bildung bzw. zu einem Mangel des Proteins Dystrophin führt. Kinder, die an einer Duchenne-Muskeldystrophie leiden, haben Dystrophin-defiziente Muskeln und sind anfällig für kontraktionsbedingte Verletzungen des Muskels, die eine Immunreaktion auslösen. Diese wiederum führt zu einer Verschlimmerung der Muskelschädigung. Eine entsprechende Zusammenfassung ist in einer vom Direktor der FDA CDER mitverfassten Publikation enthalten (Rosenberg et al., 2015). Die fortschreitende Verschlechterung der Muskelkraft in den unteren Extremitäten führt zu einer eingeschränkten Mobilität; auch die oberen Gliedmaßen sind betroffen, was zu einem weiteren Verlust der Funktion und der Fähigkeit zur Selbstversorgung führt. Patienten, die Kortikosteroide einnehmen, können bereits im frühen Teenageralter – im Alter von durchschnittlich 13 Jahren – rollstuhlpflichtig werden. Auch respiratorische, kardiale und kognitive Dysfunktionen können auftreten. Patienten mit einer größeren

Anzahl von T-Immunezellen, die hohe Mengen an CD49d exprimieren, haben einen schwereren und progredienteren Krankheitsverlauf und können trotz Behandlung mit Kortikosteroiden im Alter von 10 Jahren nicht mehr gehen (Pinto Mariz et al., 2015). Erfolgt kein Eingriff, liegt die durchschnittliche Lebenserwartung bei rund 19 Jahren. Die Behandlung von Entzündungsreaktionen in Zusammenhang mit DMD erfolgt derzeit über Kortikosteroide; allerdings weiß man, dass diese nur unzureichend wirksam und mit signifikanten Nebenwirkungen behaftet sind. Aus diesem Grund besteht ein anerkannt hoher Bedarf an neuen therapeutischen Ansätzen für die Behandlung von Entzündungsprozessen in Verbindung mit DMD.

Rosenberg AS, Puig M, Nagaraju K, et al. Immune-mediated pathology in Duchenne muscular dystrophy. Sci Transl Med 2015, 7: 299rv4.

Bushby et al. für die DMD Care Consideration Working Group/Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, Teil 1 Lancet Neurol. Januar 2010;9(1):77-93 und Teil 2 Lancet Neurol. Februar 2010;9(2):177-89.

Pinto-Mariz F, Carvalho LR, Araújo AQC, et al. CD49d ist ein Biomarker für die Progredienz der Erkrankung und ein potenzielles Ziel in der Immuntherapie bei der Muskeldystrophie Duchenne. Skeletal Muscle 2015, 5: 45-55.

Quellennachweis

1. Tachas G, Desem N, Button P, Coratti G, Pane E und Mercuri E., "ATL1102 treatment improves PUL2.0 in non-ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy compared to a natural history control". Auf dem 25 WMS Congress am 1. Oktober 2018. POSTER 284: [https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966\(20\)30478-8/fulltext](https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966(20)30478-8/fulltext)
2. Desem N, Woodcock I.R, Ryan M.R, und Tachas G. ATL1102 Phase II Non ambulant DMD study (1102-DMD-CT02) The Muscular Dystrophy Association Virtual Conference 2020, POSTER https://www.antisense.com.au/wp-content/uploads/2017/11/MDA-ATL1102-DMD-Poster_V2.0.pdf
3. Desem N, Woodcock I.R, Ryan M.R, und Tachas G. "Positive results from a CD49d antisense drug ATL1102 6-month Phase II trial in non-ambulant patients with Duchenne's Muscular Dystrophy". Auf der "The Muscular Dystrophy Association Virtual Conference 2020 - ABSTRACT" https://www.antisense.com.au/wp-content/uploads/2017/01/ASX-20_-11-June_MDA-Conference-Poster-Final.pdf
4. Pane M, Coratti G, et al Mercuri E. Upper limb function in Duchenne Muscular dystrophy; 24 month longitudinal data 2018 One, 13(6) e0199223 <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0199223>
5. Bello and Pegoraro (2019) J.Clin Medicine; 8(5): 649
6. Hoffman et al (2020) Acta Myologica; 179-186
7. Rose et al (2000) Blood; 95(2) 602-9
8. Zhang et al. (2009) 175(6): 2518-2527

ABSTRACT

Behandlung von nicht gehfähigen Knaben mit DMD mit dem Wirkstoff ATL1102 moduliert das latente TGF-beta-bindende Protein 4, einen genetischen Modifikator von DMD, sowie CXCL16

Tachas¹ G, Mueller C², DeLisle⁴ R.K., Woodcock³ I, Ryan³, M.M, und Desem¹ N.

1. Antisense Therapeutics Limited, Melbourne, Victoria, 3142, Australien. www.antisense.com.au
2. Boulder Bioconsulting, Inc., Boulder, Colorado, 80303, USA . <https://boulderbioconsulting.com/>
3. Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, 3052, Australien. <https://www.mcri.edu.au/>
4. SomaLogic, Inc., 2945 Wilderness Pl. Boulder, Colorado 80301, USA. www.somallogic.com

ATL1102, ein Antisense-Medikament zu CD49d, der Alpha-Kette von VLA-4, wurde im Rahmen einer Phase-II-Studie an neun nicht gehfähigen Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) am Murdoch Children's Research Institute bewertet. Allen Patienten (im Alter von 12 bis 18 Jahren) wurde ATL1102 täglich in einer Dosierung von 25 mg subkutan über 24 Wochen verabreicht. Acht der Patienten unterzogen sich einer standardmäßigen Therapie mit Kortikosteroiden. ATL1102 erwies sich als sicher, modulierte die CD49d+-Lymphozyten und stabilisierte die Muskelfunktion der oberen Gliedmaßen, die Muskelkraft und den Fettanteil.

In einer Post-hoc-Analyse des Plasmas aus der Studie wurden die Auswirkungen von ATL1102 auf die Proteomik, gemessen mit dem Somascan[®]-Assay, bewertet. Es handelt sich dabei um einen groß angelegten, auf Aptameren basierenden Test, bei dem normalisierte relative Fluoreszenzeinheiten (nRFU) zur Anwendung kommen. Eine parametrische Längsschnittanalyse mit gemischten Effekten wurde durchgeführt, um die durchschnittliche prozentuale Veränderung im zeitlichen Verlauf, den p-Wert und den um die Falscherkennungsrate (FDR, nach Benjaminin-Hochberg) bereinigten p-Wert zu ermitteln.

Nach 24 Wochen wurde ein statistisch signifikanter mittlerer Anstieg von LTBP4 (20,7 %), sCXCL16 (29,9 %) und sVCAM-1 (18,0 %) im Vergleich zu den Ausgangswerten beobachtet (um FDR bereinigter p-Wert < 0,0005). Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von gesunden Erwachsenen lagen die nRFU-Werte der vorgenannten Proteine in der Baseline unter dem Durchschnitt, und ATL1102 modulierte jedes dieser Proteine so, dass es sich dem Mittelwert der externen Kontrollgruppe annäherte.

ATL1102 moduliert nachvollziehbar den VLA-4-Liganden VCAM-1 und indirekt auch CXCL16, wobei letzteres angeblich eine Rolle bei der Muskelregeneration spielt. LTBP4 sequestriert TGF-beta, einen genetischen Modifikator von DMD, der am frühen Verlust der Gehfähigkeit beteiligt ist, und interagiert mit Fibronectin, einem weiteren VLA-4-Liganden. Diese Effekte spielen möglicherweise eine Rolle bei der positiven Stabilisierung der Muskelfunktion und der Muskelkraft, wie sie im Rahmen der Phase-II-Studie beobachtet wurde.

Die Ausgangssprache (in der Regel Englisch), in der der Originaltext veröffentlicht wird, ist die offizielle, autorisierte und rechtsgültige Version. Diese Übersetzung wird zur besseren Verständigung mitgeliefert. Die deutschsprachige Fassung kann gekürzt oder zusammengefasst sein. Es wird keine Verantwortung oder Haftung für den Inhalt, die Richtigkeit, die Angemessenheit oder die Genauigkeit dieser Übersetzung übernommen. Aus Sicht des Übersetzers stellt die Meldung keine Kauf- oder Verkaufsempfehlung dar! Bitte beachten Sie die englische Originalmeldung auf www.sedar.com, www.sec.gov, www.asx.com.au/ oder auf der Firmenwebsite!