

Antisense Pharma erhält Patente auf Medical Device zur Applikation von Neuro-Therapeutika Innovative Arzneimittelentwicklung hört nicht beim Wirkstoff auf

Patente auf erstes intrakranielles Applikationssystem zur dauerhaften Wirkstoffgabe per CED direkt in das Gehirn erteilt in Europa, USA, Kanada und Asien

Regensburg, 1. Juni 2011. Das biopharmazeutische Unternehmen Antisense Pharma GmbH gibt die Erteilung von Patenten auf das von ihm entwickelte Applikationssystem bekannt, das erstmals die dauerhafte und ambulante Gabe therapeutischer Wirkstoffe mit Hilfe der sogenannten Convection Enhanced Delivery (CED)-Methode in das Gehirngewebe ermöglicht. Das portable System wurde speziell zur Behandlung von Hirntumorpatienten mit Antisense Pharma's innovativem Medikament Trabedersen entwickelt. Aktuell wurden Patente für Europa, USA, Kanada, Japan und Indien erteilt, in weiteren Ländern befinden sich Patentanmeldungen in der Prüfung.

Die zwei Seiten der Blut-Hirn-Schranke – 98% potenzieller Neuro-Therapeutika scheitern an ihr

Die Blut-Hirn-Schranke ist eine physiologische Diffusionsbarriere, die zum Schutz des sensiblen Organs Gehirn den Stoffaustausch zwischen Blutstrom und Hirnsubstanz kontrolliert und für ein stabiles Milieu im Gewebe sorgt. Hochmolekulare, geladene oder polare Substanzen gelangen nur über spezifische Transportsysteme ins Gehirn – eine wirksame Schutzfunktion, die die Blut-Hirn-Schranke jedoch auch zu einer Barriere macht, an der etwa 98% der potenziellen Neuro-Therapeutika scheitern.¹ „Die Problematik, eine pharmakologisch wirksame Substanz in therapeutischer Dosis in das Hirngewebe zu bringen, begründet die aktuell sehr eingeschränkten Therapieoptionen für Gehirntumorpatienten“, weiß Dr. Karl-Hermann Schlingensiefen, Chief Executive Officer bei Antisense Pharma. „Nur sehr wenige Wirkstoffe können die Blut-Hirn-Schranke passieren und somit oral oder per intravenöser Infusion gegeben werden.“

Optimale Gewebedurchdringung mittels Convection Enhanced Delivery (CED)

Mittels einer (intraventriculären oder intrathekalen) Injektion oder der Platzierung eines wirkstoffhaltigen Trägers im Gehirngewebe gelingt zwar die Umgehung der Blut-Hirn-Schranke – doch die räumliche Ausbreitung des Medikamentes ist sehr begrenzt, da sie lediglich per Diffusion erfolgt. Die Wirkstoffkonzentration ist in direkter Nähe zum Injektionsort hoch, nimmt aber mit zunehmendem Abstand sehr schnell ab. Im Gegensatz dazu bedient sich das neue Applikationssystem von Antisense Pharma einer besonderen Infusionstechnologie: Die Convection Enhanced Delivery (CED)-Methode erzielt eine kontinuierlich hohe und gleichmäßige Wirkstoffkonzentration im Hirngewebe – auch in weiterer Entfernung zum Infusionsort. Die Substanz wird durch eine dauerhafte, druckunterstützte Infusion über ein spezielles Katheter-/Pumpensystem gezielt in das Tumor- oder das umgebende Hirngewebe gegeben. Durch den Aufbau eines Druckgradienten wird via CED ein deutlich größeres und gleichmäßigeres Penetrationsvolumen als bei einfacher Diffusion erreicht. Die optimale Wirkstoffdurchdringung hängt dabei u. a. von Gewebedichte, Katheterdurchmesser und Flussrate ab.²

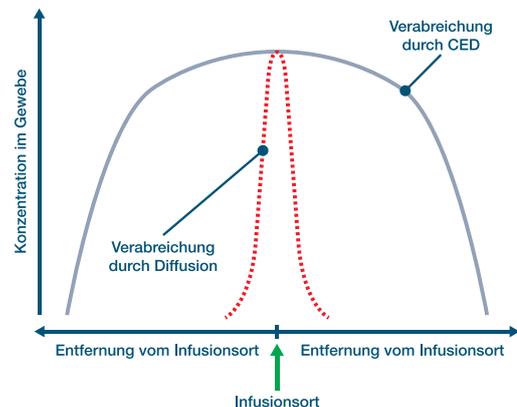


Abbildung: Konzentrationsprofile von Wirkstoffen im Abstand vom Infusionsort von druck- und diffusionsgesteuerter Infusion (CED vs. Injektion), adaptiert nach Raghavan et al.³

CED im intrakraniellen Einsatz – eine Hochpräzisionstechnologie

Ursprünglich an den National Institutes for Health (USA) entwickelt, wurde das Potenzial des CED-Verfahrens inzwischen in zahlreichen Tierstudien, klinischen Studien und mit modernen bildgebenden Verfahren belegt.^{3,4,5,6} Diese Technologie bietet sowohl für neuartige als auch bereits zugelassene Wirkstoffe neue Anwendungsmöglichkeiten – doch ihr Einsatz in der Klinik erfordert ein geeignetes Applikationssystem: „Eine CED-basierte intrakranielle Infusion stellt hochspezifische Anforderungen an die verwendete Pumpentechnologie. Unser Gehirn ist durch den festen Schädelknochen umschlossen. Der zur Verfügung stehende Raum toleriert nur kleinste Infusionsvolumina, die sehr schonend und mit konstantem Druck infundiert werden müssen“, erklärt Dr. Hubert Heinrichs, Chief Medical Officer bei Antisense Pharma. Bisher gelang dies ausschließlich über stationäre Applikationssysteme, die eine Hospitalisierung des Patienten über die komplette Therapie hinweg notwendig machen und ein erhöhtes Infektionsrisiko bergen. Die Unternehmer aus Regensburg haben mit der Entwicklung des nun patentgeschützten, ersten portablen CED-fähigen Applikationssystems die Nase vorn: „Die Option einer ambulanten, CED-basierten Behandlung über Wochen und Monate hinweg könnte einen Schub bei der Entwicklung dringend benötigter Neuro-Therapeutika bewirken“, wagt Dr. Heinrichs einen Ausblick in die Zukunft.

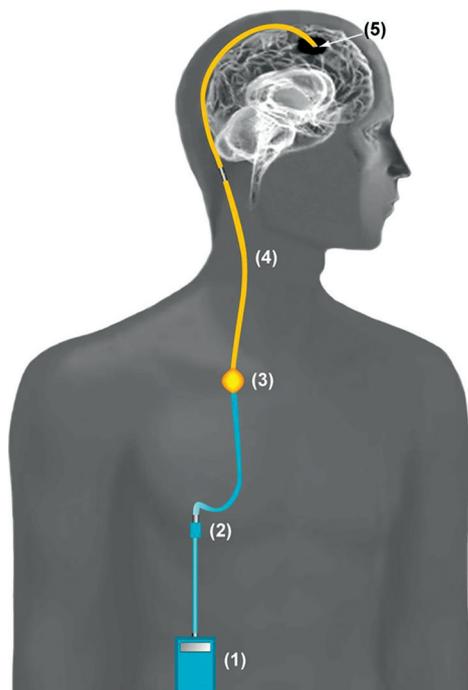
Antisense Pharma entwickelt erstes portables CED-fähiges Applikationssystem zur ambulanten intrakraniellen Gabe von Neuro-Therapeutika

Auch der gegen bösartige Hirntumoren entwickelte Wirkstoff von Antisense Pharma, Trabedersen, kann die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren. „Schon in frühen Untersuchungen an Gehirntumorzellen beobachteten wir eine sehr gute Wirksamkeit von Trabedersen“, erinnert sich Dr. Schlingensiepen. „Doch aufgrund der molekularen Beschaffenheit war klar, dass wir den Wirkstoff direkt ins Gehirn würden geben müssen – und das über einen längeren Zeitraum. Es ist die erklärte Philosophie von Antisense Pharma, schwerkranken Menschen nicht nur die Chance auf eine längere Lebenserwartung, sondern auch auf eine deutlich bessere Lebensqualität zu eröffnen. Daher haben wir parallel zum Wirkstoff an der Entwicklung eines maximal Patienten-freundlichen Applikationssystems gearbeitet.“

Das nunmehr patentierte Infusionssystem besteht aus sorgfältig aufeinander abgestimmten Komponenten: Nach einer stereotaktischen Platzierung eines Katheters in den Tumor, wird der Wirkstoff intratumoral über eine Infusionsleitung mit einer externen, programmierbaren, tragbaren Pumpe verabreicht. Die Implantation des Katheters

ist ein neurochirurgischer Eingriff, der sich an der etablierten Prozedur zur Platzierung eines Shunts bei Hydrocephalus-Patienten orientiert und über den überschüssiges Hirnwasser in den Blutkreislauf abgeleitet wird. „Mit dem neuen Applikationssystem nehmen wir genau den umgekehrten Weg, so dass eine bekannte und sichere Technologie in einem völlig neuen klinischen Kontext erfolgreich verwendet wird“, erläutert Dr. Heinrichs. Der Gehirnkatheter wird unter der Haut bis zu einer Portkammer geführt, die in der Regel in die Brustmuskulatur gelegt wird. An diese erfolgt dann der Anschluss einer externen Infusionsleitung, die wiederum mit einer kleinen, tragbaren Infusionspumpe verbunden ist, die sich problemlos am Gürtel befestigen lässt.

„Mit diesem Verabreichungssystem gelingt uns die Gabe hochwirksamer Arzneimittel unter Umgehung der Blut-Hirn-Schranke. Gleichzeitig ermöglichen wir den Patienten schon während der Therapie eine weitgehende Integration in ihr normales Leben: Ist das Kathetersystem einmal platziert, entfallen langwierige Krankenhausaufenthalte und die insgesamt rund 5-monatige Behandlung mit Trabedersen erfolgt ambulant bei maximaler Bewegungsfreiheit und guter Lebensqualität“, resümiert Dr. Schlingensiepen.



Externe Teile:

Die **tragbare Infusionspumpe (1)** ist mit einer **Infusionsleitung (2)** verbunden. Die Infusionsleitung wird an eine Portnadel angeschlossen, die durch die Haut in die **Portkammer (3)** zu Beginn jeder neuen Infusion eingeführt wird.

Implantierte Teile:

Die **Portkammer (3)** wird unter der Haut vorne auf dem Brustkorb implantiert und mit dem **Portkatheter (4)** verbunden. Der Portkatheter wird unter der Haut entlang geführt und mit dem **intratumoralen Katheter (5)** verbunden. Die Spitze des intratumoralen Katheters liegt im Gehirntumor.

LITERATURNACHWEISE

1. W. M. Partridge: Blood-brain barrier drug targeting: the future of brain drug development. In: Mol Interv 3, 2003, S. 90–105. PMID 14993430 (Review)
2. Bobo RH, Laske DW et al: Convection-enhanced delivery of macromolecules in the brain. PNAS USA 91(6), 2076-2080 (1994)
3. Raghavan R. et al. Convection-enhanced delivery of therapeutics for brain disease, and its optimization. Neurosurg Focus 20(4): E12, 2006
4. Lonser R. R. et al. Successful and safe perfusion of the primate brainstem: in vivo magnetic resonance imaging of macromolecular distribution during infusion. Journal of Neurosurgery 97:905-913, 2002
5. Vogelbaum M. A. Convection enhanced delivery for treating brain tumors and selected neurological disorders: symposium review; J Neurooncol. DOI 10.2007/s11060-006-9308-9
6. Bidros DS, Liu JK & Vogelbaum MA: Future of convection-enhanced delivery in the treatment of brain tumors. Future Onc 6(1), 117-125 (2010)

Zusatzinformationen

Über die Antisense Pharma GmbH

Die Antisense Pharma GmbH ist ein biopharmazeutisches Unternehmen mit Sitz in Regensburg. Das Unternehmensziel ist es, auf Basis der Antisense-Technologie Medikamente zur Behandlung bislang unheilbarer Krebskrankheiten zu entwickeln und weltweit zu vermarkten. Als zielgerichtete Therapie unterbinden Antisense-Wirkstoffe hochspezifisch die Bildung von Proteinen, die für die Entstehung und den aggressiven Verlauf von Krebskrankheiten verantwortlich sind. Antisense Pharma führt derzeit klinische Studien gegen Gehirntumore, fortgeschrittenen Bauchspeicheldrüsenkrebs, schwarzen Hautkrebs und Darmkrebs durch. Behandlungen gegen andere Indikationen befinden sich in der präklinischen Entwicklung. Das Unternehmen wurde mit dem Deutschen Gründerpreis und dem Bayerischen Innovationspreis ausgezeichnet und erhielt den Innovationspreis TOP 100.

Trabedersen und TGF- β 2

Trabedersen (AP12009) ist ein gene-silencing-Wirkstoff (Phosphorothioat-Oligodesoxynukleotid), der auf der Antisense-Technologie basiert und das erste Präparat in seiner Substanzklasse. Trabedersen reguliert selektiv die Bildung des Eiweißes Transforming Growth Factor beta 2 (TGF- β 2) auf der Ebene der Translation herunter. TGF- β 2 spielt eine entscheidende Rolle im Krebsgeschehen als multimodaler, krankheitsfördernder Faktor. So unterstützt TGF- β 2 in einer Vielzahl bösartiger Tumore gleichzeitig die Unterdrückung des Immunsystems, die Tumorzellwanderung und Metastasierung, die Blutgefäßneubildung und das Tumorwachstum. Dieser vielfältige Einfluss von TGF- β 2 auf Krebszellen wird von Trabedersen aufgehoben.

Außer bei malignen Gliomen wird Trabedersen auch bei anderen aggressiven Krebsarten mit TGF- β 2-Überproduktion untersucht. In einer derzeit durchgeführten Phase-I/II-Studie wird Trabedersen bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs, schwarzem Hautkrebs oder fortgeschrittenem Darmkrebs systemisch intravenös verabreicht.

Hochgradige Gliome

Das anaplastische Astrozytom (AA) und das Glioblastom (GBM), die zwei häufigsten Formen primärer Gehirntumore, sind Erkrankungen mit hohem medizinischem Behandlungsbedarf. Sowohl Erwachsene als auch Kinder können betroffen sein, wobei der Altersgipfel

zwischen 45 und 65 Jahren liegt. Therapieoptionen sind derzeit Operation, Bestrahlung und/oder Chemotherapie. Ungeachtet jüngster Fortschritte, verstirbt ein Großteil der Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Erstdiagnose.

Ergebnisse der Phase IIb-Studie mit Trabedersen

Die bereits abgeschlossene Phase IIb-Studie AP12009-G004 war eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, bei der es darum ging, die Wirksamkeit, die Sicherheit und die richtige Dosierung von Trabedersen bei Patienten mit bösartigen Gehirntumoren (hochgradigen Gliomen) festzustellen. International beteiligten sich 29 klinische Zentren an der Studie. Insgesamt wurden 134 Patienten in drei Gruppen aufgenommen und behandelt (39 mit der Diagnose anaplastisches Astrozytom, AA, WHO Grad III und 95 mit Glioblastom, GBM, WHO Grad IV). Die Patienten erhielten entweder 10 μ M Trabedersen, 80 μ M Trabedersen oder die Standardchemotherapie als Kontrolle (Temozolomid oder PCV). Bei der Analyse der Hauptphase der Studie zeigten sich lang anhaltende Tumorrückgänge sowohl bei AA-Patienten als auch bei GBM-Patienten. Ungewöhnlich daran ist, dass der Therapieerfolg in Form von Tumorschrumpfungen bzw. Lebensverlängerung auch dann noch anhielt, wenn Trabedersen längst abgesetzt worden war. Bei Patienten mit rezurrentem oder refraktärem anaplastischen Astrozytom, die mit 10 μ M Trabedersen behandelt wurden, betrug das mediane Überleben 39,1 Monate im Vergleich zu 21,7 Monaten bei Patienten, welche die Standard-Chemotherapie erhielten. Dies entspricht einem Überlebensvorteil von 17,4 Monaten für Patienten die den Antisense-Wirkstoff erhielten im Vergleich zur Kontrollgruppe. 83,3% der Patienten mit rezurrentem anaplastischen Astrozytom, die 10 μ M Trabedersen erhielten, überlebten zwei Jahre oder länger. Im Kontrollarm mit Chemotherapie überlebten nur 41,7% der Patienten zwei Jahre. Sowohl die Wirksamkeitsdaten als auch die Sicherheitsdaten ergaben, dass die Konzentration von 10 μ M Trabedersen der höheren Dosierung von 80 μ M überlegen war. Dies unterstreicht die Zielgerichtetheit von Trabedersen, da die optimale Konzentration bei targeted therapies nicht unbedingt die höchste verträgliche Dosis ist. (Bogdahn U et al. Targeted therapy for high-grade glioma with the TGF- β 2 inhibitor trabedersen: results of a randomized and controlled phase IIb study. Neuro Oncol, 2010, doi:10.1093/neuonc/noq142).



Für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte:

Antisense Pharma GmbH
Carolin Nolte
Public Relations / Investor Relations

Josef-Engert-Str. 9
D-93053 Regensburg

Telefon: +49 (0) 941 920 13 - 175

Telefax: +49 (0) 941 920 13 - 29

E-Mail: presse@antisense-pharma.com

Web: www.antisense-pharma.com