



GENE SIGNAL INTERNATIONAL SA
EPFL Innovation Park -A
Swiss Institute of Technology
CH-1015 Lausanne, Switzerland
+ 41-21-804-61.60/69
www.genesignal.com

ZUR SOFORTIGEN VERÖFFENTLICHUNG

Gene Signal meldet positive Ergebnisse der Phase-III-Studie mit Aganirsen Augentropfen zur Behandlung entzündungsbedingter kornealer Neovaskularisation, einer seltenen Augenkrankheit

Die Fachzeitschrift *Ophthalmology* veröffentlicht Ergebnisse der I-CAN-Studie, der ersten randomisierten Studie mit einem topisch anzuwendenden Inhibitor der kornealen Angiogenese:

- **Topische Anwendungen von Aganirsen sind unbedenklich und gut verträglich**
- **Signifikante Verkleinerung der relativen Fläche der kornealen Neovaskularisation**
- **Signifikante Verringerung der Notwendigkeit einer Hornhauttransplantation bei der identifizierten Patientengruppe**

Lausanne, Schweiz, 12. Mai 2014 – Gene Signal, ein Biotechnologie-Unternehmen mit Schwerpunkt auf der Entwicklung innovativer Medikamente zur Behandlung angiogenesebedingter Erkrankungen und das Zentrum für Augenheilkunde der Uniklinik Köln, Deutschland, gaben heute bekannt, dass positive Daten aus der I-CAN-Studie mit den Aganirsen Augentropfen (GS-101) in *Ophthalmology*¹, der Fachzeitschrift der American Academy of Ophthalmology veröffentlicht wurden.

Die europäische Phase-III-Studie mit neunundsechzig (69) Patienten dient der Untersuchung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Aganirsen, einer First-in-Class-Augentropfen-Therapie, bei Patienten, die an einem entzündungsbedingten (Keratitis) abnormen Blutgefäßwachstum im vorderen Bereich des Auges (korneale Neovaskularisation oder CNV) leiden. Um ein Erblinden zu verhindern, kann es sich als notwendig erweisen, die erkrankte Hornhaut bei diesen Patienten durch ein Hornhauttransplantat zu ersetzen. Für diese Operation gibt es lange Wartelisten. Eine unbehandelte CNV kann zu einem erhöhten Risiko von Transplantatversagen oder Abstossungsreaktionen führen. Derzeit gibt es keine zugelassenen Therapien für diese Indikation, für die Aganirsen in Europa den Orphan-Drug-Status besitzt.

Das Unternehmen hat mehrere Jahre eng mit Zulassungsbehörden und wichtigen Meinungsführern zusammengearbeitet, während sich das Verständnis der Krankheit und die bewährten klinischen Verfahren weiterentwickelt haben. Der nächste Schritt des Unternehmens ist die Besprechung der Ergebnisse der I-CAN-Studie mit den Zulassungsbehörden, um eine kurze confirmatorische Pivotalstudie zu erarbeiten.



Eric Viaud, CEO und Mitbegründer von Gene Signal, dazu: „Wir sind sehr erfreut über die Ergebnisse. Sie zeigen, dass Aganirsen die korneale Vaskularisation reduziert und unbedenklich ist. Die Daten unterstützen nachdrücklich unsere Erfahrungen, die wir seit 2010 beim Einsatz von Aganirsen im Rahmen von Named-Patient-Programmen in vier europäischen Ländern gesammelt haben, wo der klinische Nutzen anerkannt wurde. Wir sind davon überzeugt, dass wir mithilfe dieser Ergebnisse eine kurze konfirmatorische Pivotalstudie mit den Zulassungsbehörden vereinbaren können. Unser Ziel ist es, schnell zu handeln, um den geschätzten 20 500 Transplantationspatienten mit kornealer Neovaskularisation in Europa die dringend benötigte Therapie bereitzustellen. Aganirsen wird sich zu einer bahnbrechenden topischen Therapie für verschiedene Augenerkrankungen entwickeln.“

Professor Claus Cursiefen, Studienleiter der I-CAN-Studie und geschäftsführender Direktor des Zentrums für Augenheilkunde, Uniklinik Köln, Deutschland, sagte: „Insgesamt zeigen die Ergebnisse der I-CAN-Studie, dass Aganirsen als neuartige Therapie für Patienten, die auf eine Hornhauttransplantation warten, wichtige klinische Vorteile bietet. Es besteht ein tatsächlicher unerfüllter medizinischer Bedarf, da die aktuellen Therapien nicht auf die Neovaskularisation abzielen. Je länger die Krankheit unbehandelt bleibt, desto grösser ist das Risiko eines Transplantatversagens oder von Abstossungsreaktionen.“

„Die Tatsache, dass die Notwendigkeit einer Hornhauttransplantation bei Patienten mit viraler Keratitis und zentraler Neovaskularisation deutlich reduziert werden konnte und dass die topische Anwendung von Aganirsen unbedenklich und gut verträglich war, ermutigt uns, die klinische Entwicklung dieser Therapie fortzusetzen“, fügte er hinzu.

Vielversprechende Wirksamkeitsergebnisse

Traditionell wird die Sehschärfe als Wirksamkeitsparameter für Krankheiten des Augenhintergrunds wie altersbedingte Makuladegeneration (AMD) und diabetische Retinopathie (DR) eingesetzt. Die Zulassungsbehörden haben empfohlen, dass bei der I-CAN-Studie als erster randomisierter klinischer Studie zu Krankheiten des Augenvordergrunds die Sehschärfe als primärer Endpunkt verwendet wird. Die Ergebnisse zeigten basierend auf der gesamten eingeschlossenen Patientenpopulation bei den Sehschärfe-Werten keinen statistischen Unterschied zwischen der Aganirsen- und der Placebo-Patientengruppe. Dies bestätigte eine systematische Überprüfung des schwachen Zusammenhangs zwischen CNV und der Sehschärfe (Bachmann et al. 2013)².

Die I-CAN-Studie zeigte jedoch auch eine Reihe positiver Daten zur topischen Anwendung von Aganirsen:

- Verkleinerung der relativen Fläche der kornealen Neovaskularisation nach 90 Tagen um 26,2 % ($p=0,014$) und diese Verbesserung bestand auch noch nach 180 Tagen (Reduktion um 26,6 %, $p=0,012$)
- Tendenziell geringere Notwendigkeit einer Hornhauttransplantation an Tag 180 ($p=0,087$) in der Intent-to-treat-Population

- Signifikant geringere Notwendigkeit einer Hornhauttransplantation an Tag 90 ($p=0,014$) und an Tag 180 ($p=0,012$) bei Patienten mit viraler Keratitis (Entzündung) und zentraler Neovaskularisation
- Tendenziell geringeres Risiko einer Transplantatabstossung an Tag 90 ($p=0,162$) bei Patienten mit traumatischer/viraler Keratitis (Entzündung)
- Hinsichtlich der Lebensqualität zeigte sich an Tag 90 in der Per-Protocol-Population unter Aganirsen eine deutliche Verbesserung in den Untergruppen gemischte Tätigkeiten und Tätigkeiten im Nahbereich ($p=0,039$ bzw. $0,026$)

Ausgezeichnete Unbedenklichkeits- und Compliance-Ergebnisse

Die I-CAN-Studie unterstrich das ausgezeichnete Unbedenklichkeits- und Verträglichkeitsprofil von Aganirsen, das bereits bei über 220 Patienten im Rahmen von klinischen Studien und Compassionate-Use-Programmen eingesetzt wurde:

- Bei der Aganirsen- und bei der Placebo-Patientengruppe wurde eine ähnliche Anzahl therapiebedingter unerwünschter Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) beobachtet.
- Bei den Aganirsen-Patienten (11,1 %) traten im Vergleich zu den Placebo-Patienten (18,4 %) weniger okuläre TEAE auf.
- Die meisten TEAE waren leicht bis mittelschwer und es gab in keiner der Patientengruppen Anzeichen für ein vermehrtes Auftreten von TEAE.
- Die Compliance lag bei den Aganirsen-Patienten bei 95 % – ein beachtliches Ergebnis für solch eine schmerzhaftes Augenerkrankung.

Über die I-CAN-Studie

I-CAN ist die erste randomisierte Studie mit einem topisch anzuwendenden Inhibitor der kornealen Angiogenese. Es handelt sich um eine europäische multizentrische, doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die neunundsechzig (69) Patienten mit keratitisbedingter progressiver kornealer Neovaskularisation (CNV) erhielten nach der Randomisierung Aganirsen (34) oder Placebo (35).

Die Patienten wendeten über einen Zeitraum von 90 Tagen zweimal täglich einen Tropfen von 86 mg/ml der Aganirsen-Augentropfenlösung (GS-101) oder von Placebo an. Nach 180 Tagen wurde eine Follow-up-Untersuchung durchgeführt. Aganirsen wurde zusätzlich zur aktuellen Standardbehandlung (z. B. Kortikoide, antivirale und immunsuppressive Therapien) verabreicht.

Die Ergebnisse der I-CAN-Studie wurden online in *Ophthalmology*, der Fachzeitschrift der American Academy of Ophthalmology, veröffentlicht ([http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(14\)00315-7/abstract](http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(14)00315-7/abstract))



Über die korneale Neovaskularisation bei Transplantationspatienten

Die Hornhauttransplantation, das Ersetzen der geschädigten Hornhaut eines Patienten durch eine Spenderhornhaut (Transplantat), hat eine relativ hohe Erfolgsquote. Dies ist auf den privilegierten Immunstatus der Hornhaut zurückzuführen. Dieser reduziert Abstoßungsreaktionen, die bei anderen Organtransplantationen häufig vorkommen. Wenn jedoch krankhafte und durchlässige Blutgefäße in die Hornhaut hineinwachsen – pathologische korneale Neovaskularisation (CNV) – verändert sich die Situation und das Risiko der Transplantatabstossung ist deutlich höher. Der Grund hierfür ist, dass die unerwünschten pathologischen Gefäße den privilegierten Immunstatus der Hornhaut beeinträchtigen. Eine Metaanalyse bestätigte vor Kurzem den Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein neuer pathologischer kornealer Gefäße und dem erhöhten Risiko der Transplantatabstossung. Daher und aufgrund der langen Wartelisten für Transplantationspatienten in Europa und in den USA ist die Anwendung einer Therapie wie Aganirsen erforderlich, um die korneale Neovaskularisation und damit das Risiko der Transplantatabstossung zu reduzieren. Allein in Europa leiden geschätzte 20 500 Patienten an CNV.

Über das Antisense-Oligonukleotid Aganirsen

Aganirsen (GS-101) von Gene Signal ist ein neuartiger Wirkstoff für die topische Anwendung. Das Präparat ist in Form von Augentropfen für Krankheiten des Augenvordergrunds und als Augenemulsion für Krankheiten des Augenhintergrunds wie das neovaskuläre Glaukom erhältlich. Aganirsen hemmt die unerwünschte Angiogenese.

Es gibt erste Anzeichen dafür, dass das Antisense-DNA-Oligonukleotid Aganirsen³ topisch wirksam ist. Die Aganirsen-Emulsion, die als kleines komplementäres DNA-Fragment formuliert ist, hemmt nachweislich aktiv die Neovaskularisation in der Hornhaut und wirkt bis hin zur Netzhaut⁴, während andere Präparate injiziert werden müssen.

Aganirsen hemmt das Insulinrezeptorsubstrat 1 (IRS-1), das bei der pathologischen Angiogenese überexprimiert ist.⁵ Zudem wurde nachgewiesen, dass Aganirsen auf pathologische Blutgefäße wirkt, ohne das normale Gefässwachstum zu hemmen.⁶ Aufgrund seines vollständig neuartigen Wirkmechanismus könnte sich Aganirsen je nach Indikation zu einer topisch anzuwendenden, unbedenklichen Alternative zu intravitrealen Anti-VEGF-Injektionen entwickeln.

Antisense-Oligonukleotide haben zudem entscheidende Vorteile gegenüber anderen Biologika: Sie passieren problemlos Zellmembranen, sind mit einer geringen Immunogenität assoziiert und können im Gegensatz zu grösseren Proteinen und monoklonalen Antikörpern, für die Zellkulturen und komplexe Aufreinigerungsverfahren erforderlich sind, durch einfache chemische Synthese hergestellt werden.

Über Gene Signal www.genesignal.com

Gene Signal ist ein in der Schweiz niedergelassenes Biotechnologie-Unternehmen, das auf dem Gebiet der Entwicklung innovativer Therapien zur Behandlung angiogenesebedingter



Erkrankungen eine Vorreiterrolle einnimmt. Bei den Produktkandidaten des Unternehmens handelt es sich um eine neue Klasse von Oligonukleotiden, Proteinen und monoklonalen Antikörpern, die aus ausschliesslich an der Angiogenese beteiligten Genen hergestellt werden. Zurzeit werden mindestens vier offizielle Kandidaten für elf Indikationen in den Bereichen Augenheilkunde, Dermatologie, Gefässerkrankungen und Krebs entwickelt.

Im Jahr 2013 wurde in Europa die I-CAN-Studie (Phase-III-Studie) zur Behandlung von entzündungsbedingter kornealer Neovaskularisation mit dem führenden Wirkstoff des Unternehmens, dem Antisense-DNA-Oligonukleotid Aganirsen (GS-101), abgeschlossen. Die I-CAN-Studie wurde 2014 veröffentlicht. Das Unternehmen plant die Durchführung einer kurzen Pivotalstudie, um die Marktzulassung zu erhalten. Aganirsen wurde zur Durchführung der STRONG-Studie (Phase-II-Studie) zur Behandlung des ischämischen Zentralvenenverschlusses (iCRVO) mit EU-Mitteln gefördert. Der Wirkstoff wird zurzeit ausserdem für Phase-II-PoC-Studien zur altersbedingten Makuladegeneration und zum diabetischen Makulaödem (DME) vorbereitet. Nach der erfolgreichen Veröffentlichung der Ergebnisse der PoC-Studie im Jahr 2014 ist nun eine grössere Phase-II-Studie mit Psoriasis geplant.

Das Forschungsprogramm von Gene Signal beruht auf der patentierten Forschungsplattform GENE-MAAP, die den Prozess zur Identifizierung von Genen optimiert, die ausschliesslich an der Regulierung der Angiogenese beteiligt sind. Bisher wurden bereits über 94 solcher Gene identifiziert und patentiert.

Das Unternehmen wurde im Jahr 2000 gegründet, befindet sich in Privatbesitz und wird von einem Team hoch qualifizierter Wissenschaftler und Geschäftsleute geführt. Der Hauptsitz von Gene Signal befindet sich in Lausanne (Eidgenössische Technische Hochschule Lausanne, EPFL), Schweiz, während die Forschungsprogramme in Frankreich (Bioparc Genopole, Evry) und die Produktentwicklung in Kanada (Montreal) angesiedelt sind.

Medienkontakte:

Prof. Claus Cursiefen

claus.cursiefen@uk-koeln.de

Gene Signal

Eric Viaud, CEO und Mitbegründer
ev@genesignal.com

Medien – Europa
Nick Miles +41 (0) 79 678 76 26
miles@cpc-pr.com

Medien – USA
Ted Agne +1 (781) 631 3117
edagne@comstratgroup.com

¹ Cursiefen C. et al "Aganirsen antisense oligonucleotide eye drops inhibit keratitis-induced corneal neovascularization and reduce need for transplantation: the I-CAN study" *Ophthalmology*, e-pub 08 May 2014, [http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(14\)00315-7/fulltext](http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(14)00315-7/fulltext)

² Bachmann B, Taylor RS, Cursiefen C. The association between corneal neovascularization and visual acuity: a systematic review. *Acta Ophthalmol* Februar 2013; 91: 12-9.

³ Ein Antisense-Oligonukleotid ist ein kurzer DNA-Strang, der die Translation der Messenger-RNA in ein unerwünschtes Protein verhindern soll.

⁴ Cloutier F., Lawrence M. et al. „Anti-angiogenic activity of Aganirsen in non-human primate and rodent models of retinal neovascular disease following topical administration“ *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (IOVS)* 9. Februar 2012 iovs. 11-9064.

⁵ Al Mahmood S. et al. „Potent in vivo antiangiogenic effects of GS-101 (5'-TATCCGGAGGGCTCGCCATGCTGCT-3'), an antisense oligonucleotide preventing the expression of insulin receptor substrate-1“, *J. Pharmacol Exp Ther (JPET)* Mai 2009; 329(2): 496-504.

⁶ Cloutier F. IOVS 2012