

Das DNA basierte Therapeutikum BC007 eliminiert funktionell aktive, pathogene Autoantikörper gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren bei Patienten mit Kardiomyopathie – Ergebnisse einer Phase 1 Studie

J. Mueller¹, A. Haberland¹, N.-P. Becker¹, K. Wenzel¹, G. Wallukat¹, P. Goettel¹, S. Schulze-Rothe¹, I. Schimke¹, G. Golor², M. Grossmann², A. Sinn², M. Steiper³, T. Yilmaz¹, A. Wallukat¹, S. Becker¹

¹Research Dept., Berlin Cures, Berlin; ²Phase 1 Unit, PAREXEL, Berlin; ³Regulatory Research, Pharmalex, Mannheim;

Hintergrund: Die Prävalenz von funktionell aktiven, pathogenen Autoantikörpern (AAK) gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCR) in Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie und eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (EF) liegt zwischen 60 und 80%. Wegen der funktionellen Aktivität der AAK führt ihre Elimination durch eine Immunadsorption zu einer Verbesserung der Herzfunktion und einer signifikant reduzierten Mortalität. Im Rahmen einer Phase 1 Studie sollte die Sicherheit, Verträglichkeit und der pharmakologische Effekt (Elimination der AAK) von dem Aptamer BC007 untersucht werden, dem die Eigenschaft zugesprochen wird, vergleichbar einer Immunadsorption, die AAK zu eliminieren.

Methoden: In einer randomisierten, doppel-blinden, Placebo kontrollierten Studie wurden zunächst 24 gesunde männliche Probanden (Alter 18-45 Jahre) eingeteilt in 3 gleich große Kohorten mit jeweils 15, 50 und 150mg BC007 (N=6) oder Placebo (N=2) über einen Zeitraum von 20 Minuten i.v. infundiert. Danach wurde in einer weiteren Kohorte bestehend aus 8 gesunden älteren Frauen und Männern (Alter 55-70 Jahre) 150mg BC007 (N=6) oder Placebo (n=2) wiederum über 20 Minuten infundiert. In einer offenen Studie wurde daran anschließend BC007 in 42 ältere gesunde Frauen und Männern (Alter 55-70), eingeteilt in 7 gleich große Kohorten in steigender Dosierung (50, 150, 300, 450, 750, 1350, 1900mg) infundiert, bei denen in einer Screening Phase vor der Infusion AAK gegen funktionell aktive, pathogene G-Protein gekoppelte Rezeptoren nachgewiesen werden konnten. Infusionsdauer war 20 Minuten in den Kohorten mit 50 und 150mg, 40 Minuten in den Kohorten mit 300, 450, 750mg, 75 Minuten in der Kohorte mit 1350mg und 105 Minuten in der Kohorte mit 1900mg. Die Sicherheit der Probanden wurde durch Überwachung durch EKG, RR und Laboruntersuchungen gewährleistet. Außerdem wurde auf unerwünschte Ereignisse und lokale Reaktion an der Infusionsstelle geachtet. Pro Patient wurden 12 Blutproben entnommen, um die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, klinisch-chemische und hämatologische Parameter zu überwachen. Die Infusion wurde stationär mit einer 24h Nachüberwachung vorgenommen. Weitere ambulante Blutuntersuchungen fanden nach 10 und 28 Tagen nach der Infusion statt.

Ergebnisse: BC007 wurde extrem gut vertragen und zeigte keine klinisch relevanten unerwünschten Ereignisse. Bei einer einmaligen Dosierung von 1350mg waren nach 28 Tagen keine AAK gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren mehr nachweisbar. Da BC007 für seine thrombin-inhibitorische Wirkungen bekannt ist, war dem entsprechend eine Verlängerung der aPTT auf maximal 52 Sekunden beobachtbar. Die Halbwertszeit, die Aerea unter der Kurve und die Cmax von BC007 waren dosisabhängig und stiegen ausgehend von einer minimalen Dosis von 5 auf 10 Minuten bzw. von 21 auf 556 µg*min/ml bzw. 1610 auf 15832ng/ml bei maximaler Dosis.

Zusammenfassung: BC007 ist ein neues, potentes Medikament zur Elimination von AAK gegen GPCR mit, bezogen auf Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse, günstigen Eigenschaften. Eine umfangreiche klinische Testung mit dem Ziel einer kardialen Funktionsverbesserung an Patienten mit AAK gegen GPCR, nicht-ischämischer Kardiomyopathie und eingeschränkter EF hat bereits begonnen. Abgeleitet von den Ergebnissen der Immunadsorption ist zu erwarten, dass eine große Zahl von Patienten von BC007 profitieren könnte, da es nicht die Symptome, sondern mögliche Ursache von Herzerkrankungen neutralisieren kann.