Sachbericht zum Verwendungsnachweis

Partner 2, Mireca Medicines GmbH
Förderkennzeichen: 01GM2004A

Vorhabenbezeichnung: Translation von cGMP-Analoga zur Behandlung von Retinitis Pigmentosa

Teilprojekt: Pharmakokinetik, Toxikologie und Biomarker

Berichtszeitraum: 05/2022 – 04/2025 – **Abschlussbericht**

Teil I: Kurzbericht

Konsortial-übergreifende Zusammenfassung

Die Krankheit Retinitis Pigmentosa (RP) ist durch den Verlust von Photorezeptorzellen im Auge gekennzeichnet, was letztendlich zu einer Erblindung führt. RP ist bis heute nicht behandelbar. Der Zelltod von Photorezeptoren wird häufig von hohen Konzentrationen des Signalmoleküls zyklisches Guanosin-3'-5'-mono-Phosphat (cGMP) ausgelöst. Das Ziel des TreatRP Projektes war die Weiterentwicklung eines Medikaments, dass die negativen Folgen von zu hohem cGMP abmildern soll. Zudem sollte ein klinisches Testprotokoll für verschiedene Formen der RP entwickelt werden. Bereits vor Projektbeginn wurde ein neuer Wirkstoff und ein liposomales Wirkstofftransportsystem entwickelt, das in drei verschiedenen RP Tiermodellen den degenerativen Prozess verzögert und die Photorezeptoren erhält. TreatRP beförderte die weitere pharmazeutische Entwicklung der liposomalen (LP) Formulierung von CN003 (*i.e.* LP-CN03), womit schließlich eine Substanzentwicklung vorangebracht werden soll, dass alle Anforderungen für den späteren Einsatz in der Klinik erfüllt. Hierzu gehört insbesondere auch eine Toxizitätsprüfung und die Entwicklung von neuen Biomarkern, die einen späteren Behandlungserfolg verlässlich anzeigen können.

Teilprojektspezifische Zusammenfassung

Der europäische TreatRP Forschungsverbund umfasste neben der Firma Mireca Medicines (Tübingen) und dem Universitätsklinikum Tübingen (UKT), auch Partner in Italien (UNIMORE, Koordinator; AOUC), Schweden (RISE), Finnland (UEF), Türkei (SU bzw. SUNUM). Zusätzlich beteiligt waren die Patientenorganisationen RetinaItalia (Italien) und ProRetina (Deutschland).

Im Rahmen des TreatRP Programmes hatte Mireca das Ziel Daten zur weiteren präklinischen Entwicklung der Substanz CN003 zu produzieren, bzw. im Verbund mit Projektpartnern zu generieren. Kernpunkte in diesem Entwicklungsprogramm waren folgende:

1. Toxikologische Prüfungen von CN003 in Ratten und Kaninchen
2. Untersuchungen zur Pharmakokinetik von CN003/LP-CN003 im Auge von Kaninchen
3. Entwicklung von Surrogat-Biomarkern für eine spätere klinische Entwicklung
4. *Orphan drug designation* für CN003 bei Leber´scher kongenitaler Amaurose (LCA)
5. Entwicklung eines Protokolls für die klinische Prüfung von LP-CN003

Die ersten toxikologischen Untersuchungen von CN003 wurden von Projektpartner RISE (Södertälje, Schweden) im Auftrag von Mireca bearbeitet. Es zeigte sich, dass eine systemische Dosis von bis zu 30 mg/kg von Ratten gut vertragen wird, erst bei 100 mg/kg waren die ersten Anzeichen für eine toxische Wirkung zu beobachten. Die systemisch verträgliche Dosis liegt damit um etwa den Faktor 10-50 höher als die maximal am Menschen für therapeutische Zwecke im Auge anzuwendende Dosis. Eine weitere toxikologische Untersuchung an Kaninchen wurde von Mireca zunächst an das Auftragsforschungsinstitut InnoSer (Leiden, Niederland) vergeben. Aufgrund von internen Umstrukturierungen war InnoSer jedoch nicht in der Lage diese Prüfungen durchzuführen, so dass diese schlussendlich an die Firma TheraIndx (Bengaluru, Indien) vergeben wurden. Durch die

entstandenen Verzögerungen konnten die Untersuchungen erst im August 2025 begonnen werden und ein abschließender Bericht wird nunmehr für Anfang 2026 erwartet.

Die Studien zur Pharmakokinetik von CN003 im Kaninchenauge wurden von Projektpartner UEF (Kuopio, Finnland) durchgeführt. Die erhaltenen Daten weisen bei intravitrealer Injektion auf eine Retentionszeit von CN003 im Auge von circa 2 Stunden hin, wobei hohe Konzentrationen innerhalb der Netzhaut erreicht werden. Die relativ kurze Retentionszeit bedeutet das eine Applikation zusammen mit einem Wirkstofftransportsystem erfolgen sollte, welches nach einmaliger Anwendung eine möglichst langanhaltende Freisetzung erlaubt. Auch hierzu hat Partner UEF Untersuchungen mit LP-CN003 durchgeführt. Aus diesen Arbeiten ergab sich, dass ein liposomales Wirkstofftransportsystem eine Freisetzung von therapeutischen Dosen von CN003 im Auge über einen Zeitraum von 16-20 Tagen erlauben würde. Da dieser Zeitraum zu kurz für eine chronische Anwendung am Menschen ist, hat Mireca sich entschieden andere Wirkstofftransportsysteme zu prüfen.

In Zusammenarbeit mit dem Partner SU (später umbenannt in SUNUM; Istanbul, Türkei) wurden mehrere Studien zur Biomarkerentwicklung sowie zur Prüfung von CN003 im *rd10* Mausmodell für RP sowie im *Aipl1* Mausmodell für LCA durchgeführt. Blutproben die bei SU aus mit LP-CN003 behandelten *rd10* Mäusen gewonnen wurden, wurden von Mireca und dem Auftragsforschungsinstitut PamGene (Den Bosch, Niederlande) zur Analyse und Entwicklung von möglichen Surrogat-Biomarkern verwendet. Die sehr geringen erhaltenen (Maus) blutmengen stellten zunächst eine analytische Herausforderung dar, trotzdem konnten für den Effekt von CN003 charakteristische Muster in der Aktivität von sogenannten Kinase-Proteinen im Blut dargestellt werden. Die Untersuchungen am *Aipl1* Modell bei Partner SU/SUNUM haben sich leider sehr stark verzögert, womit die Beantragung einer *orphan drug designation* (ODD) noch nicht möglich war. Diese Studien sind mittlerweile aber vorangeschritten und erste Auswertungen (September 2025) zeigen einen signifikanten therapeutischen Effekt von CN003 auch in *Aipl1* LCA Mäusen. Damit ist der entscheidende Nachweis, dass CN003 auch bei LCA eine therapeutische Wirkung entfalten kann, erbracht, auch wenn der entsprechende regulatorische Meilenstein – die Erlangung eine ODD für die Anwendung von CN003 bei LCA – bislang noch nicht erreicht wurde.

Das Protokoll für die zukünftige klinische Prüfung von LP-CN003 sollte ursprünglich von Projektpartner HCTC (Hannover) zusammen mit Mireca ausgearbeitet werden. Nach dem ausscheiden von HCTC wurde diese Aufgabe von UKT (Tübingen) übernommen und ein entsprechendes Prüfprotokol im Frühjahr 2025 fertiggestellt.

Für eine kurze Übersicht der von Mireca und Partnern bearbeiteten Arbeitspakete und der erreichten Meilensteine siehe die unten anstehende Tabelle 1.

Tabelle 1: Leistungen (engl. *deliverable*; D) und Meilensteine (MS) die im Rahmen des TreatRP Projekts von Mireca und anderen Projektpartnern erbracht wurden.

D1.7 (UEF)	Daten zu Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von CN003 in der Netzhaut von Kaninchen.	☑
D1.8 (RISE)	Daten zu Dosisfindung und maximal verträglicher Dosis für CN003 im Rattenmodell.	☑
D2.2 (SU/SUNUM)	*In vivo* Daten zur neuroprotektiven Aktivität von CN003 im LCA4 (Aipl1) Mausmodell.	☑
MS1 (Mireca)	Abschlussbericht für die Toxizitätsprüfung nach intravenöser und intravitrealer Anwendung im Kaninchen.	2026
MS2 (Mireca)	Bericht zur Validierung von Surrogat-Biomarkern in Blutproben von behandelten / unbehandelten RP-Mausmodellen.	☑
MS3 (Mireca)	Erreichung einer europäischen/US-amerikanischen *orphan drug designation* für die Anwendung von CN03 bei LCA.	2026
D3.2 (HCTC/UKT)	Protokoll für die zukünftige klinische Prüfung von LP-CN003	☑