

## Cytos Biotechnology gibt Ergebnisse einer biochemischen Analyse der Phase IIa Studie mit dem Blutdruck Impfstoff CYT006-AngQb bekannt

Schlieren (Zürich), Schweiz, 24. Juni 2009 – Cytos Biotechnology AG (SIX:CYTN) gab heute Resultate einer biochemischen Auswertung der Phase IIa Studie („Studie 02“) mit dem Impfstoff-Kandidaten CYT006-AngQb zur Behandlung von hohem Blutdruck bekannt. Dieser Impfstoff zeigte in einer ersten Studie („Studie 01“) eine signifikante Reduktion des tageszeitlichen ambulatorischen Blutdruckes um -9 / -4 mmHg (systolisch/diastolisch) verglichen mit Placebo (The Lancet 2008, 371:821). Studie 02 untersuchte die Wirksamkeit eines Behandlungsschemas mit verkürzten Impfindervallen mit Injektionen bei Wochen 0, 2, 4, 6 und 10, dies im Gegensatz zur Studie 01, in der in den Wochen 0, 4 und 12 geimpft wurde. Diese Modifikation wurde vorgenommen, da erwartet wurde, dass dadurch höhere Antikörpertiter und eine stärkere Blutdruckreduktion erreicht würden. Während erste Resultate der Studie 02, die am 17. März 2009 kommuniziert wurden, im Durchschnitt 5 mal höhere Antikörpertiter als in Studie 01 zeigten, war die durchschnittliche Blutdruckreduktion mit -2.3 / -0.4 mmHg deutlich kleiner. Um diese Diskrepanz verstehen zu können, wurden die biochemischen Eigenschaften der Antikörperantworten im Detail untersucht. Dabei haben sich folgende Erkenntnisse ergeben:

- Die Affinitäten der Antikörper (d.h. ihre Bindungsstärke), die mit verschiedenen Methoden ermittelt wurden, waren in Studie 02 signifikant schlechter als in Studie 01 ( $p < 0.001$ ).
- Die Menge Angiotensin II, die im Blut der geimpften Individuen zurückgehalten wurde, war in Studie 02 im Durchschnitt um 33% geringer als in Studie 01.
- Die individuellen Veränderungen des tageszeitlichen ambulatorischen Blutdruckes korrelierten mit den individuell gemessenen Antikörperaffinitäten ( $p = 0.10$ ) und im Besonderen mit einer Messgrösse, die die off-Rate (wie lange Angiotensin II am Antikörper gebunden bleibt) beschreibt ( $p = 0.006$ ). Dies bedeutet, dass Patienten, deren Antikörper höhere Affinitäten aufwiesen und Angiotensin II länger gebunden haben, stärkere Blutdrucksenkungen gezeigt haben. Keine solche Korrelation konnte zwischen der Höhe der Antikörpertiter und der Blutdruckreduktion nachgewiesen werden ( $p = 0.47$ ).

Eine Hypothese, die mit diesen Beobachtungen kompatibel wäre, besagt, dass ein beschleunigtes Impfschema wie in Studie 02 Antikörperantworten mit höheren Titern jedoch mit schlechterer Affinität auslöst, was zu geringerer Bindung von Angiotensin II im Blut und damit zu einer geringeren Blutdrucksenkung führt. Cytos Biotechnology wird diese Hypothese prospektiv in der laufenden Studie 03 überprüfen. Diese Studie, die dasselbe Behandlungsschema wie Studie 02 aber höhere Dosen anwendet, wird im dritten Quartal 2009 entblindet.

Zur erfolgreichen Entwicklung einer neuen Therapie wie dem Blutdruckimpfstoff CYT006-AngQb ist es unumgänglich, die Zusammenhänge zwischen den Behandlungsparametern Dosis und Impfschema sowie den daraus resultierenden Effekten auf Antikörpertiter, Affinität und Blutdruckreduktion zu verstehen. Eine positive Validierung der oben beschriebenen Hypothese würde den nächsten Entwicklungsschritt für diesen Impfstoffkandidaten nahe legen, welcher auf der Induktion und nachfolgenden Verstärkung von hochaffinen Antikörpern basieren würde.

## **Über den Hypertonie-Impfstoff CYT006-AngQb**

CYT006-AngQb ist ein therapeutischer Impfstoff in Entwicklung für die Behandlung von Bluthochdruck<sup>1,2</sup>. Er soll das Immunsystem des Patienten dahingehend aktivieren, eine Antikörperreaktion gegen Angiotensin II hervorzubringen. Angiotensin II ist ein kleines Peptid im Körper und Teil des Renin-Angiotensin-Systems (RAS), bei dem es sich um ein wichtiges Blutdrucksteuerelement im Körper handelt. Angiotensin II löst eine Verengung der Blutgefässe aus, was zur Erhöhung des Blutdrucks führt. Wie eine erste Phase IIa-Studie mit Hypertonikern zeigte, führte die Impfung mit CYT006-AngQb zur Produktion von Angiotensin II-bindenden Antikörpern und damit zu einer signifikanten Senkung des durchschnittlichen ambulatorischen Blutdrucks während des Tages (The Lancet 2008, 371:821). Eine besonders starke Blutdrucksenkung wurde in den frühen Morgenstunden beobachtet, einer kritischen Tageszeit, zu der es häufiger zu unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen kommt als zu anderen Tageszeiten.

CYT006-AngQb ist der erste Produktkandidat seiner Klasse für diese wichtige Indikation und repräsentiert einen völlig neuartigen Ansatz für die Behandlung von Bluthochdruck. Aufgrund der lang anhaltenden Antikörperreaktion, die durch die Impfung hervorgerufen wird, sollten für eine Behandlung mit CYT006-AngQb komfortable Verabreichungszeitpläne und eine gleichmässige Blutdruckkontrolle möglich werden.

## **Über Bluthochdruck (Hypertonie)**

Von Hypertonie, oder Bluthochdruck, spricht man dann, wenn der Blutdruck chronisch erhöht ist. Obgleich Bluthochdruck an sich ohne Symptome verläuft und nur selten ein akutes Problem darstellt, ist ein dauerhaft erhöhter Blutdruck eine der wichtigsten vermeidbaren Ursachen für einen frühen Tod weltweit und hat Anteil an etwa der Hälfte aller Herz-Kreislauf-erkrankungen<sup>3</sup>. Bluthochdruck ist ein Hauptrisikofaktor für Schlaganfall, Herzinfarkt, Herzversagen und Gefässkrankheiten sowie eine der Hauptursachen für chronisches Nierenversagen. Genetische Veranlagung und Lebensgewohnheiten wie unzureichende körperliche Bewegung, fettreiche Ernährung und übermässiger Konsum von salzreicher Kost tragen zu Bluthochdruck bei. Bis zu 30% der Erwachsenen in den meisten Ländern haben zu hohen Blutdruck. Obwohl wirksame und relativ kostengünstige Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, erreichen weniger als einer von vier Hypertonie-Patienten eine erfolgreiche Blutdruckkontrolle<sup>4,5</sup>. Dieser insgesamt schlechte Behandlungserfolg ist vorwiegend der symptomlosen Natur des Bluthochdrucks zuzuschreiben sowie der Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung mit zurzeit verfügbaren Medikamenten, die mindestens einmal täglich eingenommen werden müssen.

### **Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:**

Wolfgang A. Renner, PhD  
Chief Executive Officer  
Cytos Biotechnology AG  
Tel: +41 44 733 47 03  
Fax: +41 44 733 47 04  
e-Mail: wolfgang.renner@cytos.com  
Website: www.cytos.com

## Glossar

**Affinität:** Eine Messgrösse, die die Stärke der Bindung zwischen Antikörper und dem Zielmolekül, z.B. Angiotensin II angibt.

**Ambulatorischer Blutdruck:** Blutdruckmessung, die kontinuierlich während eines normal aktiven Tages erfolgt. Zeichnet automatische Messungen über einen Zeitraum von 24 Stunden oder länger mit Hilfe von nicht-invasiven ambulanten Blutdruckmessgeräten auf.

**Angiotensin II:** ein Molekül des Renin-Angiotensin-Systems, das eine Gefässverengung und sonstige Wirkungen hervorruft, die eine Erhöhung des Blutdrucks zur Folge haben.

**Antikörper:** Klasse von Bluteiweissen, die vom Immunsystem gebildet werden.

**Diastolischer Blutdruck:** Der niedrigste Blutdruck im arteriellen Blutkreislauf, der bei jedem Herzschlag auftritt.

**Off-Rate:** Beschreibt die Geschwindigkeit mit der ein Antikörper-Zielmolekül Komplex zerfällt.

**Systolischer Blutdruck:** Der höchste Druck im arteriellen Blutkreislauf, der bei jedem Herzschlag auftritt.

**Antikörpertiter oder Titer:** Eine relative Messgrösse, welche eine Gesamtmenge an Antikörpern beschreibt, die ein Zielmolekül binden.

## Referenzen

1. Journal of Hypertension; A vaccine for hypertension based on virus-like particles: preclinical efficacy and phase I safety and immunogenicity; 2007, 25:63
2. The Lancet; Effect of immunization against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase IIa study; 2008, 371:821
3. Centres for Disease Control and Prevention (CDC); The Atlas of Heart Disease and Stroke, 2004
4. Journal of the American Medical Association (JAMA); Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; 2003, 289:2560
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Centre for Health Services Research, UK; Essential Hypertension: managing adult patients in primary care; August 2004

## Über Cytos Biotechnology

*Cytos Biotechnology AG ist ein börsenkotiertes Schweizer Biotechnologie-Unternehmen, das sich auf die Entdeckung, Entwicklung und Vermarktung einer neuen Klasse von biopharmazeutischen Präparaten – die Immunodrugs™ – spezialisiert hat. Immunodrugs™ sind für die Anwendung in der Behandlung und Prävention von häufigen chronischen Krankheiten vorgesehen, die weltweit Millionen von Menschen betreffen. Immunodrugs™ sollen das Immunsystem des Patienten dazu bringen, erwünschte therapeutische Antikörper oder T-Zellreaktionen zu erzeugen, welche chronische Krankheitsprozesse modulieren. Cytos Biotechnology nutzt die grosse Flexibilität der Immunodrug™-Technologie und hat eine diversifizierte Pipeline von Immunodrug™-Kandidaten für verschiedene Krankheitsindikationen entwickelt, von denen sich derzeit sechs in der klinischen Entwicklung befinden. Die Immunodrug™-Kandidaten werden sowohl in eigenen Programmen als auch in Zusammenarbeit mit Novartis, Pfizer und Pfizer Tiergesundheit entwickelt. Das 1995 als Spin-off der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich gegründete Unternehmen hat seinen Sitz in Schlieren (Zürich). Cytos Biotechnology AG ist an der Schweizer Börse SIX Swiss Exchange kotiert (SIX:CYTN).*

Diese Medienmitteilung enthält bestimmte in die Zukunft gerichtete Aussagen, z.B. Angaben unter Verwendung der Worte wie „erwartet“, „wird“, „wäre“, „würde“, „konzipiert“, „soll/sollen“, „erwarten“, „könnte“, „kann“, „vorgesehen“, oder Formulierungen ähnlicher Art. Solche in die Zukunft gerichteten Aussagen unterliegen bekannten und unbekanntem Risiken, Ungewissheiten und anderen Faktoren, die dazu führen können, dass die tatsächlichen Ergebnisse, die Finanzlage, die Entwicklung oder die Performance des Unternehmens wesentlich von denjenigen abweichen, die in diesen Aussagen ausdrücklich oder implizit angenommen werden. Das Unternehmen übernimmt keinerlei Verpflichtung, solche zukunftsgerichteten Aussagen zu aktualisieren oder an zukünftige Ereignisse oder Entwicklungen anzupassen. Es kann keine Gewähr dafür übernommen werden, dass weitere Wirkstoffe in die klinische Prüfung eintreten werden, dass die Resultate solcher klinischer Studien Aussagen über zukünftige Resultate zulassen, dass Wirkstoffe Gegenstand von Gesuchen um behördliche Zulassung sein werden oder sie die Vertriebsbewilligung der U.S. Food and Drug Administration oder anderer zuständiger Behörden erhalten werden, oder dass Wirkstoffe erfolgreich vermarktet werden können. Vor dem Hintergrund dieser Ungewissheiten sollte sich der Leser nicht auf derartige in die Zukunft gerichtete Aussagen verlassen. Dieses Dokument stellt kein Angebot und keine Aufforderung zur Zeichnung oder zum Erwerb von Wertpapieren der Cytos Biotechnology AG dar.