

2. Juli 2024

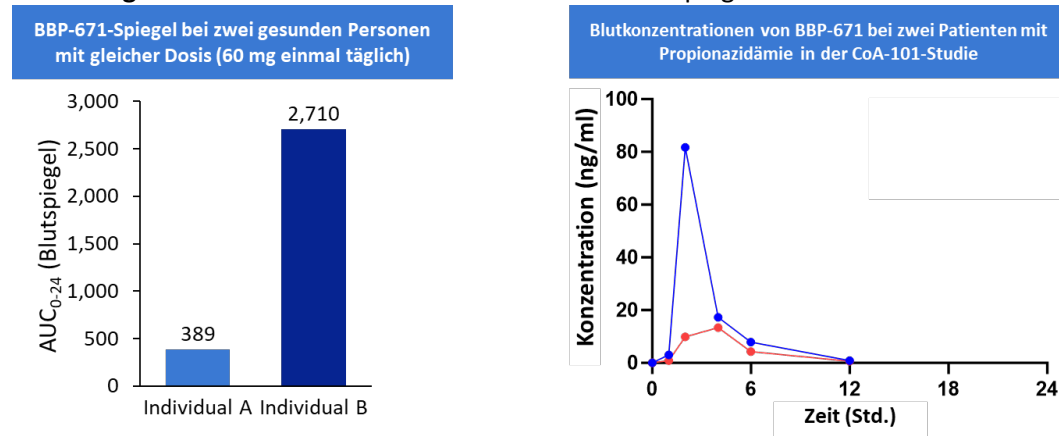
## Benachrichtigung über den Abbruch der Entwicklung von BBP-671 für Pantothenatkinase-assoziiertes Neurodegeneration

Sehr geehrte Betroffene,

im März dieses Jahres haben wir allen ein Update zum vorzeitigen Abbruch unserer CoA-101-Studie bei Personen mit Propion- und Methylmalonazidämie aufgrund von Schwierigkeiten bei der Aufnahme von Studienteilnehmern mitgeteilt. Als Ergebnis dieses Studienabbruchs konnten wir nicht alle für die Studie vorgesehenen Daten wie Dosierungs- und Sicherheitsinformationen, die zukünftigen Studien zu Pantothenatkinase-assoziiertes Neurodegeneration (PKAN) zugutekommen würden, erfassen. Dies führte zu einem Bedarf für zusätzliche Laborstudien zu BBP-671 in Zellen, Gewebeproben und bei Tiermodellen, um zusätzliche Informationen zu sammeln. Parallel zu den Laborstudien haben wir den Ablauf unserer Phase-II/III-PKAN-Studie neu bewertet.

Eine der Herausforderungen, die wir durch diese zusätzlichen Studien zu überwinden versucht haben, sind die großen Unterschiede der BBP-671-Blutspiegel, die beim Menschen festgestellt wurden. Das bedeutet, dass zwei Personen mit derselben Dosis von BBP-671 sehr unterschiedliche Konzentrationen des Medikaments im Blut aufweisen können (siehe Abbildung 1 unten). Dies wurde in unserer Phase-I-Studie bei gesunden Freiwilligen (Abbildung 1, links) und bei Propionazidämie-Patienten beobachtet, die in die Studie aufgenommen wurden, die vorzeitig abgebrochen wurde (Abbildung 1, rechts).

**Abbildung 1:** Große Unterschiede bei den BBP-671-Blutspiegeln wurden beim Menschen festgestellt.

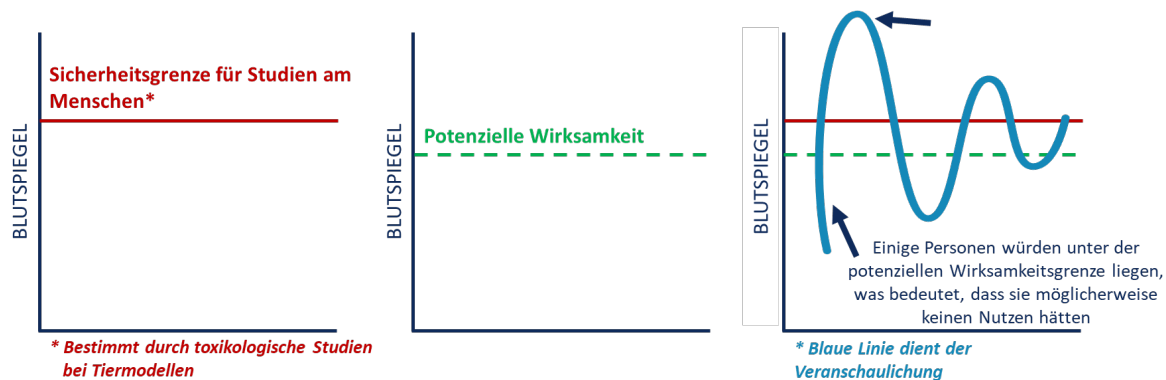


Diese großen Unterschiede bei den BBP-671-Blutspiegeln ist ein großes Hindernis bei der Bestimmung einer passenden Dosis für PKAN-Patienten. Es gibt eine spezifische Blutspiegelgrenze für BBP-671, die anhand von toxikologischen Tiermodellen bestimmt wird und die aus Sicherheitsgründen nicht überschritten werden darf (Abbildung 2, rote Linie links). Zusätzlich gibt es einen spezifischen Zielblutspiegel des Medikaments, der durch Studien zu BBP-671 in einem PKAN-Tiermodell bestimmt wurde (Abbildung 2, grüne Linie in der Mitte). Die Grenze für BBP-671, die wir nicht überschreiten dürfen, und unser Zielwert liegen leider zu eng beieinander. Bei bestimmten Medikamenten könnte dies akzeptabel sein, aber bei BBP-671 sind die großen Blutspiegelunterschiede, die wir feststellten, problematisch. Wenn zwei Personen die gleiche Dosis von BBP-671 erhalten, könnte eine Person über der Sicherheitsgrenze liegen, die wir nicht überschreiten dürfen (Abbildung 2, rechts). Umgekehrt

könnte die andere Person unter dem Zielwert liegen, was bedeutet, dass sie möglicherweise keinen Nutzen durch das Medikament haben würde (Abbildung 2, rechts).

Wir haben mehrere Studien durchgeführt, um zu versuchen, diese großen Unterschiede bei den BBP-671-Blutspiegeln zu reduzieren, und hatten leider keinen Erfolg. Wir waren auch nicht in der Lage, die genaue Ursache dieser großen Unterschiede zu bestimmen oder Wege zu finden, um vorherzusagen zu können, wer hohe Blutspiegel im Vergleich zu niedrigen durch BBP-671 haben würde.

**Abbildung 2:** Faktoren, die bei der Bestimmung der Dosis beim Menschen berücksichtigt werden



Letztendlich haben die Ergebnisse unserer Studien uns an einen Punkt gebracht, an dem wir keine Dosis für eine klinische PKAN-Studie bestimmen können, die die Sicherheit (Sicherheitsgrenze) und den potenziellen klinischen Nutzen (Zielwert) angemessen berücksichtigt. Ohne eine Dosis, die sowohl sicher ist als auch potenziell zu einem klinischen Nutzen für Personen mit PKAN führen kann, können wir keine klinische Studie zu PKAN durchführen.

Angesichts dieser neuen Informationen hat CoA Therapeutics die schwierige Entscheidung getroffen, BBP-671 für die Entwicklung von PKAN abzubrechen. BBP-671 wurde ursprünglich bei Forschungen unter der Leitung des St. Jude Children's Research Hospital in Memphis, Tennessee, entdeckt. Mit dieser Entscheidung wird CoA das Eigentum an BBP-671 und den damit verbundenen Präparaten an St. Jude zurückgeben. Im Laufe unserer Jahre der Entwicklung von BBP-671 haben wir das Molekül umfassend untersucht und werden alle diese Informationen an St. Jude weitergeben, damit sie dort bei zukünftigen Forschungen helfen können.

Wir verstehen, dass dies eine sehr enttäuschende Neuigkeit für die Betroffenen ist, aber wir wollten diese Informationen so bald wie möglich weitergeben, damit alle die neuesten Updates zu BBP-671 kennen.

Wir sind dankbar für die langjährige Partnerschaft zwischen CoA Therapeutics und den PKAN- und NBIA-Organisationen und wir sind sehr enttäuscht, dass wir nicht mit einer klinischen Studie zu BBP-671 fortfahren können. Obwohl wir die Studie nicht durchführen können, werden wir weiterhin an Forschungen zu PKAN mitwirken und die Arbeit der entsprechenden Organisationen verfolgen.

Mit freundlichen Grüßen

Das CoA Therapeutics Team