

Santhera gibt Veröffentlichung von ReveraGen zu positiven Resultaten der Phase-IIa-Erweiterungsstudie mit Vamorolone bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie bekannt

Pratteln, Schweiz, 27. August 2019 – Santhera Pharmaceuticals (SIX: SANN) gibt die Publikation von positiven Studiendaten mit Vamorolone bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) durch ReveraGen bekannt. Die Daten aus der in *Neurology* [1] veröffentlichten 6-monatigen Phase-IIa-Erweiterungsstudie (VBP15-003) zeigten eine dosisabhängige Verbesserung der Muskelfunktion bei mit Vamorolone behandelten Patienten mit DMD.

Eric Hoffman, PhD, Chief Executive Officer von ReveraGen, kommentierte: „Die 6-monatige Erweiterungsstudie zeigte im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf eine dosisabhängige funktionale Verbesserung. Vamorolone war bis zu der getesteten Höchstdosis (6.0 mg/kg/Tag) sicher und gut verträglich. Basierend auf diesen Daten hat Vamorolone das Potenzial, Standard-Kortikosteroide, wie sie derzeit bei Patienten mit DMD eingesetzt werden, zu ersetzen.“

Klinische Entwicklung von Vamorolone bei Patienten mit DMD

Der Beginn des klinischen Entwicklungsprogramms mit Vamorolone bei Patienten mit DMD folgte nach einer klinisch-pharmakologischen Studie (VBP15-001) an gesunden Probanden, bei denen Biomarker-Messungen auf ein reduziertes Auftreten von Nebenwirkungen hinwiesen, wie sie typischerweise bei traditionellen Kortikosteroid-Medikamenten wie Prednison und Deflazacort auftreten (Knochenbrüchigkeit, Stoffwechselstörungen, Immunsuppression) [2].

Die online in *Neurology* [1] veröffentlichte Phase-IIa-Erweiterungsstudie (VBP15-003) war eine 6-monatige Verlängerung der vorangegangenen Phase-IIa-Studie (VBP15-002) zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vamorolone bei 48 Patienten mit DMD im Alter von 4 bis <7 Jahren [3]. Die orale Verabreichung von Vamorolone war in allen getesteten Dosisstärken (0.25, 0.75, 2.0 und 6.0 mg/kg/Tag an je 12 Teilnehmer pro Behandlungsgruppe) sicher und gut verträglich. Die mittleren Veränderungen vom Ausgangswert bis Woche 12 und 24 zeigten für den primären Wirksamkeitsendpunkt, die Geschwindigkeit des Aufstehens aus der Liegeposition, dosis- und zeitbezogene Verbesserungen. Die mittlere Differenz vom Ausgangswert bis Woche 24 war signifikant für die beiden Dosisgruppen 2.0 und 6.0 mg/kg/Tag im Vergleich zur niedrigsten Dosisgruppe 0.25 mg/kg/Tag ($p=0.02$ bzw. $p=0.04$). Die mittlere Differenz vom Ausgangswert bis Woche 24 war ebenfalls signifikant für die Vamorolone Dosisgruppe 2.0 mg/kg/Tag im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe ($p=0.04$). Motorische Funktionsergebnisse für sekundäre Endpunkte (Lauf-/Gehzeit für 10 Meter, Zeit zum Treppensteigen, 6-minütiger Gehstest und North Star Ambulatory Test) zeigten übereinstimmend eine zur Dosis proportionale Verbesserung mit Vamorolone. Die Dosisgruppe von 6.0 mg/kg/Tag zeigte signifikante Verbesserungen bei der Lauf-/Gehzeit von 10 Metern ($p=0.006$) und dem 6-minütigen Gehstest ($p=0.002$) im Vergleich zur niedrigsten Dosisgruppe von 0.25 mg/kg/Tag. Vamorolone-behandelte Patienten zeigten zudem erhöhte Spiegel von Osteocalcin, ein für die Knochenbildung relevanter Biomarker, was auf eine mögliche Abnahme von Knochenschädigungen hinweist, welche typischerweise mit Kortikosteroid-Behandlung auftreten. Biomarker-Messungen zur Unterdrückung der Nebennierenfunktion und Insulinresistenz wiesen ebenfalls auf eine bessere

Verträglichkeit der Vamorolone Behandlung hin im Vergleich zu veröffentlichten Studien zur Kortikosteroid-Therapie.

Patienten, die diese Erweiterungsstudie abgeschlossen hatten, wurde eine Weiterbehandlung mit Vamorolone im Rahmen einer 2-jährigen Langzeitstudie (VBP15-LTE) angeboten; die Mehrheit der Patienten und Familien entschied sich für eine Fortsetzung der Vamorolone Behandlung anstelle eines Wechsel zur Standard-Therapie mit Kortikosteroiden.

Die laufende VISION-DMD Phase-IIb-Studie (VBP15-004; [clinicaltrials.gov: NCT03439670](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03439670)) baut auf den verfügbaren vielversprechenden klinischen Daten der Phasen I und IIa Studien zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von Vamorolone auf und soll als zulassungsrelevante Studie die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vamorolone bestätigen. In dieser doppelblinden Studie werden derzeit 120 Patienten im Alter von 4 bis <7 Jahren, die noch nicht mit Kortikosteroiden behandelt wurden, in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Niedrigdosis Vamorolone (2.0 mg/kg/Tag), Hochdosis Vamorolone (6.0 mg/kg/Tag), Prednison (0.75 mg/kg/Tag) oder Placebo. Nach der ersten 24-wöchigen Behandlungsphase wechseln die Prednison- und Placebo-Gruppen zu Vamorolone. Anschliessend werden in der zweiten Behandlungsphase alle Patienten für weitere 24 Wochen mit Vamorolone behandelt. Klinische Wirksamkeitsuntersuchungen umfassen Funktionstests sowie Messungen der Muskelkraft und Ausdauer. Klinische Untersuchungen zur Verträglichkeit beinhalten die Überwachung von Knochenveränderungen, Gewichtsveränderungen, Katarakten und für Stoffwechselstörungen relevante Biomarker. Die Studie wird in rund 30 Zentren in Nordamerika, Europa, Israel und Australien durchgeführt. Weitere Informationen unter: <https://vision-dmd.info/2b-trial-information>.

Vamorolone hat in den USA und in Europa Orphan-Drug-Designation und von den US FDA den Fast-Track-Status und die Rare-Pediatric-Disease-Designation.

Über Vamorolone – ein „first-in-class“ dissoziatives Steroid

Vamorolone, der erste Arzneimittelkandidat mit diesem Wirkprofil, bindet an dieselben Rezeptoren wie Kortikosteroide, verändert jedoch die nachfolgende Aktivität der Rezeptoren [4, 5]. Dies kann möglicherweise die Wirksamkeit von den bekannten Verträglichkeitsnachteilen abkoppeln (bzw. „dissoziieren“) und einen Ersatz bieten für Kortikosteroide, die derzeit standardmässig zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit DMD verabreicht werden. In dieser Patientengruppe besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf, da hochdosierte Kortikosteroide schwerwiegende systemische Nebenwirkungen zeigen, die die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen.

Vamorolone wird vom US-amerikanischen Unternehmen ReveraGen BioPharma Inc. entwickelt mit finanzieller Unterstützung von mehreren internationalen gemeinnützigen Stiftungen, den US National Institutes of Health, dem US-Verteidigungsministerium und dem EU-Förderprogramm Horizont 2020. Im November 2018 erwarb Santhera von Idorsia die Option auf eine exklusive Sublizenz auf Vamorolone in allen Indikationen und allen Ländern weltweit (ausser Japan und Südkorea).

Über Santhera

Santhera Pharmaceuticals (SIX: SANN), ein Schweizer Spezialitätenpharmaunternehmen, ist auf die Entwicklung und Vermarktung innovativer Medikamente für seltene neuromuskuläre und pulmonale Erkrankungen mit hohem medizinischen Bedarf fokussiert. Santhera baut ein Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) Produktportfolio auf zur Behandlung von Patienten unabhängig von ursächlichen Mutationen, Krankheitsstadium oder Alter. Ein Antrag auf Marktzulassung für Puldysa® (Idebenon) wird gegenwärtig von der Europäischen Arzneimittelagentur geprüft. Ausserdem hat

Santhera eine Lizenzoption auf das first-in-class dissoziative Steroid Vamorolone, welches derzeit in einer Zulassungsstudie bei Patienten mit DMD als Ersatz von Standard-Kortikosteroiden getestet wird. Die klinische Pipeline umfasst auch POL6014 zur Behandlung von Mukoviszidose (CF) und anderen neutrophilen Lungenerkrankungen sowie Omigapil und einen explorativen Gentherapieansatz für kongenitale Muskeldystrophien. Santhera hat die Ex-Nordamerika-Rechte an seinem ersten zugelassenen Produkt, Raxone® (Idebenon), zur Behandlung von Leber hereditärer Optikusneuropathie (LHON) an Chiesi Group lizenziert. Weitere Informationen sind verfügbar unter www.santhera.com.

Raxone® und Puldysa® sind eingetragene Marken von Santhera Pharmaceuticals.

Über ReveraGen BioPharma

ReveraGen wurde 2008 gegründet, um neuartige dissoziative Steroid-Medikamente für Duchenne-Muskeldystrophie und andere chronische entzündliche Erkrankungen zu entwickeln. Die Entwicklung des wichtigsten Wirkstoffs von ReveraGen, Vamorolone, wurde durch Partnerschaften mit weltweiten Stiftungen unterstützt, darunter die Muscular Dystrophy Association USA, Parent Project Muscular Dystrophy, Foundation to Eradicate Duchenne, Save Our Sons, JoiningJack, Action Duchenne, CureDuchenne, Ryan's Quest, Alex's Wish, DuchenneUK, Pietro's Fight, Michael's Cause, und der Duchenne Research Fund. ReveraGen erhielt auch grosszügige Unterstützung vom US-Verteidigungsministerium CDMRP, den National Institutes of Health (NCATS, NINDS, NIAMS) und der Europäischen Kommission (Horizon 2020). www.reveragen.com

Literaturverweise:

- [1] Hoffman EP et al. (2019). Vamorolone trial in Duchenne muscular dystrophy shows dose-related improvement of muscle function. *Neurology* 2019. <https://n.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.00000000000008168>
- [2] Hoffman EP et al. (2018). Phase 1 trial of vamorolone, a first-in-class steroid, shows improvements in side effects via biomarkers bridged to clinical outcomes. *Steroids* 134: 43-52.
- [3] Conklin LS et al. (2018). Phase IIa trial in Duchenne muscular dystrophy shows vamorolone is a first in-class dissociative steroidal anti-inflammatory drug. *Pharmacological Research* 136:140-150.
- [4] Heier CR et al. (2013). VBP15, a novel anti-inflammatory and membrane-stabilizer, improves muscular dystrophy without side effects. *EMBO Mol Med* 5: 1569–1585
- [5] Heier CR et al. (2019). Vamorolone targets dual nuclear receptors to treat inflammation and dystrophic cardiomyopathy. *Life Science Alliance* DOI 10.26508/lsa.201800186

Für weitere Auskünfte wenden Sie sich bitte an:

Santhera

public-relations@santhera.com oder
Eva Kalias, Head External Communications
Tel.: +41 79 875 27 80
eva.kalias@santhera.com

ReveraGen

Eric Hoffman, CEO
Phone: + 1 240-672-0295
eric.hoffman@reveragen.com

Disclaimer / Forward-looking statements

Diese Mitteilung stellt weder ein Angebot noch eine Aufforderung zur Zeichnung oder zum Kauf von Wertpapieren der Santhera Pharmaceuticals Holding AG dar. Diese Publikation kann bestimmte zukunftsgerichtete Aussagen über das Unternehmen und seine Geschäftsaktivitäten enthalten. Solche Aussagen beinhalten bestimmte Risiken, Unsicherheiten und andere Faktoren, die dazu führen können, dass die tatsächlichen Ergebnisse, die finanzielle Lage, der Leistungsausweis oder die Zielerreichung des Unternehmens wesentlich von den in diesen Aussagen ausgedrückten oder implizierten Erwartungen abweichen. Die Leser sollten sich daher nicht in unangemessener Weise auf diese Aussagen verlassen, insbesondere nicht im Zusammenhang mit einer Vertrags- oder Investitionsentscheidung. Das Unternehmen lehnt jede Verpflichtung zur Aktualisierung dieser Aussagen ab.

###