

Ad-hoc-Mitteilung gemäss Art. 53 KR

Santhera und ReveraGen geben positive Topline-Ergebnisse mit Vamorolone nach Abschluss der VISION-DMD-Studie bekannt

- **Vamorolone, während der gesamten Studie verabreicht, zeigte eine anhaltende Wirksamkeit für mehrere Endpunkte und ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil**
- **Bei Umstellung von Prednison auf Vamorolone nach Woche 24: Erhalt der Wirksamkeit und Verbesserung mehrerer Sicherheitsparameter, wie Wiederherstellung der Wachstumskurve und Verringerung von Verhaltensstörungen bis zur Woche 48**
- **Bei Umstellung von Placebo auf Vamorolone nach Woche 24: Verbesserung mehrerer Wirksamkeitsparameter ohne sichtbaren Anstieg behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse (TEAE) bis zur Woche 48**
- **Die Studie bestätigte das gute Verträglichkeitsprofil von Vamorolone und 98% der Probanden schlossen die Behandlungsperiode von Woche 24 bis Woche 48 ab**

Pratteln, Schweiz, und Rockville, MD, USA, 23. November 2021 -- Santhera Pharmaceuticals (SIX: SANN) und ReveraGen BioPharma, Inc. (US: privat) geben nach Abschluss der VISION-DMD-Studie nach 48 Wochen neue Topline-Ergebnisse bekannt. Wie bereits berichtet, erachtete die US-FDA die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten von Vamorolone nach 24 Wochen (Periode 1) als ausreichend für einen NDA-Zulassungsantrag. Zu den Wirksamkeitsbeurteilungen bei dem jetzt berichteten Abschluss in Woche 48 (Periode 2) gehörten die Geschwindigkeit der Aufstehbewegung (TTSTAND), der 6-Minuten-Gehtest (6MWT), die Lauf-/Gehgeschwindigkeit über 10 Meter (TTRW) und das North Star Ambulatory Assessment (NSAA). Vamorolone 6 mg/kg/Tag zeigte bei allen Parametern eine gleichbleibende Wirksamkeit bis zum Ende der Studie in Woche 48 und war gegenüber 2 mg/kg/Tag bei der TTSTAND-Geschwindigkeit und dem 6MWT statistisch überlegen, nicht jedoch bei der TTRW-Geschwindigkeit oder dem NSAA. Bei den Probanden, die während der gesamten Studie dieselbe Dosis Vamorolone erhielten, war das Sicherheitsprofil konsistent, ohne dass im Laufe der Zeit eine Zunahme der Häufigkeit oder des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen zu beobachten war. Bei Probanden, die von einer 24-wöchigen Behandlung mit Prednison auf Vamorolone 6 mg/kg/Tag umgestellt wurden, wurde bis zum Ende der Studie kein Verlust der Wirksamkeit festgestellt. Die bei einer Prednison-Behandlung beobachtete Wachstumsbeeinträchtigung erwies sich bei der Behandlung mit Vamorolone in beiden Dosierungen als reversibel. Zudem war die Vamorolone-Behandlung mit weniger unerwünschten Ereignissen verbunden, einschliesslich solcher, die mit der Verwendung von Kortikosteroiden in Verbindung gebracht werden.

VISION-DMD war eine zulassungsrelevante doppelblinde Phase-2b-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Vamorolone im Vergleich zu Placebo und Prednison (aktive Kontrolle) bei der Behandlung von DMD untersuchte [1, 2]. In den ersten 24 Wochen (Periode 1) wurden 121 ambulante Jungen im Alter von 4 bis <7 Jahren randomisiert, um Vamorolone (2 oder 6 mg/kg/Tag) oder Prednison (0,75 mg/kg/Tag) oder Placebo zu erhalten. 114 Probanden setzten die Studie für weitere 24 Wochen fort (Periode 2), wobei die bereits mit 2 und 6 mg/kg/Tag behandelten Probanden bis zum Ende der Studie diese Dosierung beibehielten, während die Probanden, die Prednison und Placebo erhielten, zuvor randomisiert worden waren und nach einem vierwöchigen Ausschleichen Vamorolone (2 oder 6 mg/kg/Tag) erhielten. 112 Probanden schlossen die Studie ab.

Wirksamkeit von Vamorolone nach 24 Wochen blieb über gesamten 48-wöchigen Behandlungszeitraum erhalten

Die Wirksamkeit in Woche 48 wurde anhand von Messwerten wie TTSTAND-Geschwindigkeit, 6MWT, TTRW-Geschwindigkeit und NSAA bewertet. Die am primären Endpunkt in Woche 24 für Vamorolone 6 mg/kg/Tag beobachtete Wirkung (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) blieb in Woche 48 für die TTSTAND-Geschwindigkeit (0,052 vs. 0,045 Aufstehbewegungen/s), NSAA (3,4 vs. 3,5 Punkte), TTRW-Geschwindigkeit (0,29 vs. 0,23 m/s) erhalten und verbesserte sich für den 6MWT (37 vs. 48 Meter).

Vamorolone 2 mg/kg/Tag zeigte in Woche 24 eine klinisch relevante und robuste Wirksamkeit bei den vordefinierten hierarchischen Endpunkten TTSTAND-Geschwindigkeit und 6MWT sowie bei NSAA, einem explorativen Endpunkt. In Woche 48 war Vamorolone 6 mg/kg/Tag dem Vamorolone 2 mg/kg/Tag bei der TTSTAND-Geschwindigkeit ($p=0,010$) und dem 6MWT ($p=0,047$) statistisch überlegen, nicht jedoch bei der TTRW-Geschwindigkeit ($p=0,37$) und dem NSAA ($p=0,60$).

Der in Periode 1 mit Prednison beobachtete Wirksamkeitsvorteil wurde beibehalten, als die Probanden in Periode 2 auf Vamorolone 6 mg/kg/Tag umgestellt wurden: TTSTAND-Geschwindigkeit (0,28 vs. 0,27 Aufstehbewegungen/s), 6MWT-Distanz (407 vs. 408 Meter), TTRW-Geschwindigkeit (2,20 vs. 2,20 m/s) und NSAA (25,6 vs. 26,2 Punkte), alle Werte in absoluten Zahlen.

Vamorolone war im Allgemeinen in beiden Dosierungen sicher und gut verträglich

Von den 114 Probanden, die in Periode 2 eintraten, brachen zwei Probanden die Behandlung ab (ein unerwünschtes Ereignis, ein Widerruf der Einwilligung). Während der Behandlung mit Vamorolone wurden drei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemeldet, von denen man annahm, dass sie nicht mit dem Studienmedikament zusammenhängen.

Bei den Probanden, die während der gesamten Studie die gleiche Dosis Vamorolone erhielten, war das Sicherheitsprofil in Woche 48 im Vergleich zu den in Woche 24 berichteten unerwünschten Ereignissen konsistent.

Die Wachstumsgeschwindigkeit blieb bei beiden Vamorolone-Dosierungen erhalten. Die Body-mass-index(BMI)-Messwerte waren bei den Probanden, die zwischen Woche 24 und Woche 48 kontinuierlich 2 und 6 mg/kg/Tag Vamorolone erhielten, stabil (mittlerer z-Score 1,15 vs. 1,25 für 6 mg/kg/Tag; 0,76 vs. 0,91 für 2 mg/kg/Tag, wobei ein z-Score von 0 den Medianwert einer altersangepassten Allgemeinbevölkerung darstellen würde).

Sicherheit und Verträglichkeit der Umstellung von Prednison auf Vamorolone

Der Vergleich der Sicherheitsparameter nach Umstellung von Prednison in Woche 24 auf Vamorolone 2 oder 6 mg/kg/Tag zeigte ein verbessertes Sicherheitsprofil. Bei den Probanden, die von Prednison auf Vamorolone 6 mg/kg/Tag umgestellt wurden, war die Zahl der unerwünschten Ereignisse um 37% (70 vs. 44) reduziert und die Zahl der typischerweise mit Kortikosteroiden in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisse verringerte sich um 60% (40 vs. 16). Von besonderem Interesse ist der Rückgang der Anzahl unerwünschter Ereignisse, die als Verhaltensstörungen gemeldet wurden, um 60% (15 vs. 6).

Die unter Prednison beobachtete Hemmung des Wachstums wurde während der Behandlung mit Vamorolone 6 mg/kg/Tag in der Periode 2 rückgängig gemacht (mittlerer z-Score -0,38 vs. -0,12, wobei ein z-Score von 0 einen normalen Wachstumsverlauf darstellen würde). Ein Anstieg des BMI wurde unter Prednison in Periode 1 beobachtet (mittlerer z-score von 0,94 auf 1,40), stabilisierte sich aber in Periode 2 unter Vamorolone 6 mg/kg/Tag (mittlerer z-score 1,32).

Ähnliche Wirkungen auf die bessere Verträglichkeit wurden bei der Umstellung von Prednison auf Vamorolone 2 mg/kg/Tag beobachtet.

"Im Juni haben wir die pivotalen 24-Wochen-Daten aus der VISION-DMD-Studie bekannt gegeben, die die FDA kürzlich als ausreichend für unseren geplanten NDA-Zulassungsantrag erachtet hat. Nun freuen wir uns, den Abschluss der VISION-DMD-Studie bekanntzugeben, deren längerfristige Daten frühere Ergebnisse bestätigen. Zudem verdeutlichen sie auch den potenziellen Nutzen von Vamorolone für die Bewältigung von Herausforderungen, denen sich diese jungen Kinder und Familien bei der langfristigen Einnahme von Kortikosteroiden stellen müssen", sagte **Dario Eklund, Chief Executive Officer von Santhera**. "Wir freuen uns darauf, den Zulassungsantrag mit unserem Partner ReveraGen einzureichen und mit den Regulierungsbehörden zusammenzuarbeiten, um Vamorolone so bald wie möglich verfügbar zu machen."

"Wir freuen uns sehr über das positive Ergebnis der VISION-DMD-Zulassungsstudie, da es die Früchte von mehr als einem Jahrzehnt wissenschaftlicher Forschung zur Konzeption und Entwicklung eines besser verträglichen Kortikosteroids zur Deckung eines hohen medizinischen Bedarfs, der Patienten und Familien belastet, anspricht", sagte **Eric Hoffman, PhD, President und CEO at ReveraGen BioPharma**. "Wir danken allen VISION-DMD-Teilnehmern, ihren Familien und Betreuern sowie den Prüfärzten und dem Studienpersonal für ihren engagierten Einsatz, um dieses bahnbrechende Programm zum Wohle der DMD-Patienten voranzubringen."

"Kleinwuchs, Verhaltensprobleme und Gewichtszunahme sind einige der wichtigsten Probleme, die Familien und Patienten mit Kortikosteroiden erleiden und die oft zu einer Einschränkung oder sogar zum Abbruch der Behandlung führen. Die vielversprechenden Daten aus der VISION-DMD-Studie zeigen eine Wiederherstellung des normalen Wachstums, geringere Verhaltens-bezogene Nebenwirkungen und ermutigende Daten zum Body-Mass-Index (BMI) mit Vamorolone. Auf dieser Basis hat dieses neuartige, first-in-class Steroid das Potenzial, sich als wertvolle Alternative zur derzeitigen Standardbehandlung von DMD zu erweisen", sagte **Paula Clemens, MD, study Co-Chair, und Vice Chair of VA Affairs und Professor of Neurology, University of Pittsburgh School of Medicine**.

Zulassungsanträge in den USA und Europa in Vorbereitung

Am 17. November gaben Santhera und ReveraGen den erfolgreichen Abschluss eines ersten Pre-NDA-Meetings mit der amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) für Vamorolone zur Behandlung von DMD bekannt [3]. Die FDA erachtete sowohl die vorgeschlagenen klinischen Wirksamkeits- als auch die Sicherheitsdaten als ausreichend für einen NDA-Antrag. Auf der Grundlage der Fast-Track-Zulassung für Vamorolone hielt die FDA den Plan, ein schrittweises NDA-Verfahren durchzuführen, für akzeptabel. Der Beginn der NDA-Einreichung ist für das erste Quartal 2022 vorgesehen. In Europa ist die Einreichung des Antrags auf Marktzulassung für das Ende des Q2-2022 geplant.

Nach der Zulassung beabsichtigt Santhera, Vamorolone für die Behandlung von DMD durch die eigene Organisation in den USA und den Hauptmärkten in Europa zu vermarkten, und strebt Kooperationen ausserhalb dieser Regionen für DMD und für weitere Indikationen weltweit an. Santhera schätzt das Spitzenumsatzpotenzial für Vamorolone allein in der Indikation DMD auf über 500 Millionen USD in den USA und den fünf grössten europäischen Ländern zusammen.

Vamorolone wurde von der US-amerikanischen ReveraGen BioPharma, Inc. entdeckt und wird in Zusammenarbeit mit Santhera entwickelt, die die weltweiten Rechte an dem Medikamentenkandidaten für alle Indikationen besitzt.

Referenzen:

- [1] ClinicalTrials.gov Kennung: NCT03439670, [Link](#)
- [2] Pressemitteilung "Santhera und ReveraGen geben positive und statistisch hochsignifikante Topline-Ergebnisse mit Vamorolone in der VISION-DMD-Zulassungsstudie bekannt", 1. Juni 2021, [Link](#)
- [3] Pressemitteilung "Santhera und ReveraGen geben erfolgreiches FDA Pre-NDA Meeting für Vamorolone bei Duchenne-Muskeldystrophie bekannt", 17. November 2021, [Link](#)
- [4] Heier CR et al. (2013). EMBO Mol Med 5: 1569-1585.
- [5] Reeves EKM, et al (2013). Bioorg Med Chem 21(8):2241-2249.
- [6] Liu X, et al. (2020). Proc Natl Acad Sci USA 117:24285-24293.

Über VISION-DMD

VISION-DMD ist eine Phase-2b-Studie, die (1) in einer ersten pivotalen 24-wöchigen Periode die Wirksamkeit und Sicherheit von Vamorolone (2 und 6 mg/kg/Tag) im Vergleich zu Prednison (0.75 mg/kg/Tag) und Placebo untersucht und (2) in einer nachfolgenden 24-wöchigen Periode die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit beurteilt und zusätzliche längerfristige Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit erhebt. 121 ambulant behandelte Jungen im Alter von 4 bis <7 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) nahmen an der Studie teil. Der primäre Endpunkt der Studie ist die TTSTAND-Geschwindigkeit nach 24 Wochen, wobei die 6 mg/kg/Tag-Dosis von Vamorolone mit Placebo verglichen wird. Die TTSTAND-Geschwindigkeit misst die Geschwindigkeit, mit der Patienten in der Lage sind, aus der Rückenlage aufzustehen, und ist ein anerkannter Marker für die Muskelfunktion. Zu den sekundären Wirksamkeitsmessungen gehören die TTSTAND-Geschwindigkeit für Vamorolone in der niedrigeren Dosis von 2 mg/kg/Tag, der Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) und die Zeit zum Laufen/Gehen über 10 Meter (TTRW) nach 24 Wochen. Während der zweiten Periode dieser 48-wöchigen Studie erhielten alle Probanden Vamorolone. Die Probanden aus den Placebo- und Prednison-Gruppen wurden entweder in die 2 oder 6 mg/kg/Tag-Dosis Vamorolone randomisiert und die aktuellen Vamorolone-Gruppen erhielten weiterhin ihre bestehende Dosis. Neben der Wirksamkeit zielte die Studie darauf ab, das günstige Verträglichkeitsprofil von Vamorolone zu bestätigen, mit dem Potenzial eine Alternative zur derzeitigen Standardbehandlung zu bieten. Obwohl Glukokortikoide Teil der aktuellen Behandlungsempfehlungen für DMD sind, schränkt ihr Nebenwirkungsprofil ihren Einsatz ein.

In den bisherigen klinischen Studien war Vamorolone im Allgemeinen sicher und gut verträglich. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu Placebo aus der VISION-DMD-Studie waren cushingoides Aussehen, Erbrechen und Vitamin-D-Mangel. Unerwünschte Ereignisse waren im Allgemeinen von leichtem bis mittlerem Schweregrad.

Über Vamorolone

Vamorolone ist der erste Medikamentenkandidat seiner Klasse, der an denselben Rezeptor wie Kortikosteroide bindet, aber dessen nachgeschaltete Aktivität modifiziert und somit ein dissoziativer Agonist ist [8-10]. Dieser Mechanismus hat das Potenzial, die Wirksamkeit von den typischen Sicherheitsbedenken gegenüber Steroiden zu entkoppeln. Daher könnte sich Vamorolone als vielversprechende Alternative zu den bestehenden Kortikosteroiden erweisen, die derzeit die Standardtherapie für Kinder und Jugendliche mit DMD darstellen. Der Beginn der schrittweisen Einreichung des US-NDA-Zulassungsantrags für DMD ist für Q1-2022 geplant. Vamorolone hat in den USA und in Europa für DMD den Status eines Arzneimittels für seltene Krankheiten (Orphan Drug) erhalten

und wurde von der US-amerikanischen FDA als Fast Track und Rare Pediatric Disease sowie von der britischen MHRA als Promising Innovative Medicine (PIM) für DMD eingestuft. Vamorolone ist ein Prüfpräparat und ist derzeit von keiner Gesundheitsbehörde zugelassen.

Über Duchenne-Muskeldystrophie

Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) ist eine seltene, vererbte, X-Chromosom-gebundene Krankheit, die fast ausschliesslich Knaben betrifft. Kennzeichnend für DMD ist eine Entzündung, die bei der Geburt oder kurz danach auftritt. Diese Entzündung führt zu einer Fibrose der Muskulatur und äussert sich klinisch durch fortschreitende Muskeldegeneration und -schwäche. Wichtige Meilensteine der Krankheit sind der Verlust der Gehfähigkeit, der Verlust der Selbsternährung, der Beginn einer Atmungsunterstützung und die Entwicklung einer Kardiomyopathie. DMD reduziert die Lebenserwartung aufgrund von respiratorischem und/oder kardialen Versagen auf vor dem vierten Lebensjahrzehnt.

Über Santhera

Santhera Pharmaceuticals (SIX: SANN) ist ein Schweizer Spezialitätenpharmaunternehmen, das sich auf die Entwicklung und Vermarktung von innovativen Medikamenten für seltene neuromuskuläre und pulmonale Erkrankungen mit hohem medizinischem Bedarf spezialisiert hat. Santhera verfügt über eine exklusive Lizenz für alle Indikationen weltweit für Vamorolone, das erste dissoziative Steroid seiner Klasse mit neuartiger Wirkungsweise, das in einer Zulassungsstudie bei Patienten mit DMD als Alternative zu Standard-Kortikosteroiden untersucht wurde. Die klinische Pipeline umfasst auch Lonodelestat (POL6014) zur Behandlung von Mukoviszidose (CF) und anderen neutrophilen Lungenkrankheiten sowie einen explorativen Gentherapieansatz zur Behandlung von kongenitalen Muskeldystrophien. Santhera hat die Rechte an ihrem ersten zugelassenen Produkt, Raxone® (Idebenone), ausserhalb Nordamerikas und Frankreichs für die Behandlung der hereditären Leberschen Optikusneuropathie (LHON) an die Chiesi-Gruppe auslizenziert. Für weitere Informationen besuchen Sie bitte www.santhera.com.

Raxone® ist eine Marke von Santhera Pharmaceuticals.

Über ReveraGen BioPharma

ReveraGen wurde 2008 gegründet, um erstklassige dissoziative steroidale Medikamente für Duchenne-Muskeldystrophie und andere chronische Entzündungskrankheiten zu entwickeln. Die Entwicklung von ReveraGens Leitsubstanz Vamorolone wurde durch Partnerschaften mit Stiftungen weltweit 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, Duchenne Research Fund und Jesse's Journey. ReveraGen hat auch grosszügige Unterstützung vom US-Verteidigungsministerium CDMRP, den National Institutes of Health (NCATS, NINDS, NIAMS) und der Europäischen Kommission (Horizons 2020) erhalten. www.reveragen.com

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Santhera

Santhera Pharmaceuticals Holding AG, Hohenrainstrasse 24, CH-4133 Pratteln
public-relations@santhera.com oder
Eva Kalias, Head External Communications
Telefon: +41 79 875 27 80
eva.kalias@santhera.com

ReveraGen BioPharma

Eric Hoffman, PhD, President und CEO

Telefon: + 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.

###