

Santhera und ReveraGen geben neue 2,5-Jahres-Behandlungsdaten mit Vamorolone bei Duchenne-Muskeldystrophie bekannt

Pratteln, Schweiz, 28. April 2021 – Santhera Pharmaceuticals (SIX: SANN) und ReveraGen Biopharma geben neue klinische Daten zum 2,5-Jahres-Behandlungsergebnis mit Vamorolone bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bekannt. Diese Phase-2a-Langzeitdaten zeigen eine Aufrechterhaltung des Behandlungseffekts, der einer Verzögerung der Geschwindigkeitsabnahme beim Time-to-Stand-Test (TTSTAND) um etwa zwei Jahre entspricht, und bestätigen den Nutzen von Vamorolone in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit über den 2,5-Jahres-Behandlungszeitraum. Bei der Langzeitbehandlung mit Vamorolone wurden deutlich weniger kortikosteroid-spezifische unerwünschte Ereignisse als in anderen klinischen Studien mit anderen Steroiden berichtet.

Eine Folge von Studien untersuchte die Sicherheit, Verträglichkeit und den Langzeit-Behandlungsnutzen von Vamorolone und liefert Open-Label-Daten bei insgesamt 46 Patienten mit DMD im Alter von 4 bis zu 10 Jahren (Beginn/Ende der Behandlung), von denen 41 (89%) eine Behandlungsdauer von 2,5 Jahren abschlossen. 48 Teilnehmende absolvierten zunächst die zweiwöchige Studie VBP15-002 mit mehrfach aufsteigender Dosis [1], davon traten 46 in die offene 6-monatige Anschlussstudie VBP15-003 [2] über, welche einen Dosisbereich von Vamorolone von 0.25 bis 6.0 mg/kg/Tag umfasste. Alle 46 Patienten, die die letztgenannte Studie abschlossen, nahmen an der 24-monatigen Langzeit-Erweiterungsstudie VBP15-LTE [3] teil, in der alle Patienten Vamorolone-Dosen von 2.0 bis 6.0 mg/kg/Tag erhielten. Die Dauer der Vamorolone-Behandlung in diesen Studien betrug insgesamt 113 Patientenjahre. Die am häufigsten verabreichte Dosis von Vamorolone betrug 6.0 mg/kg/Tag. Die Studien, die von der Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) durchgeführt wurden, untersuchten die arzneimittelbedingten Wirkungen von Vamorolone anhand von Messungen motorischer Funktionen im Zeitverlauf und kortikosteroid-assoziiierter Sicherheitsbedenken.

Aufrechterhaltung des Behandlungseffekts deutet auf krankheitsmodifizierendes Potenzial der Langzeitbehandlung mit Vamorolone hin

Zuvor publizierte Resultate [2] zeigten, dass Patienten, denen Vamorolone in den beiden höchsten Dosierungen (2.0 mg/kg/Tag oder 6.0 mg/kg/Tag) verabreicht wurde, nach 6-monatiger Behandlung eine durchschnittliche Verbesserung des Time-to-Stand-Tests (TTSTAND) um ca. 0.05 Aufstehbewegungen/Sekunde gegenüber dem Ausgangswert aufwiesen. Im Gegensatz dazu zeigten mit niedrigeren Vamorolone-Dosierungen behandelte Patienten, oder Patienten aus der CINRG-DMD Natural History Study (DNHS) ohne Steroid-Behandlung, keine Veränderung. In der Praxis entspricht diese Geschwindigkeitsänderung von 0.05 Aufstehbewegungen/Sekunde z.B. einer Verbesserung der Aufstehzeit von 5 auf 4 Sekunden oder von 8 auf 5,7 Sekunden von der Rückenlage zum Stand. Der Behandlungseffekt der beiden höchsten Dosisstufen von Vamorolone blieb im Vergleich zu altersangepassten steroid-naiven Patienten aus der CINRG-DNHS nach 2,5 Jahren bei 0.05 Aufstehbewegungen/Sekunde erhalten. Diese Ergebnisse entsprechen einer Verzögerung der TTSTAND-Geschwindigkeitsabnahme um etwa zwei Jahre, was mit dem in anderen Studien beobachteten Behandlungseffekt von Glukokortikoiden übereinstimmt [6, 7], und legen ein krankheitsmodifizierendes Potenzial der Vamorolone-Behandlung bei DMD nahe. Eine ähnliche Veränderung des Verlaufs wurde

auch für die Zeit zum Laufen/Gehen über 10 Meter (TTRW) im Vergleich zu steroid-naiven Patienten aus CINRG-DNHS beobachtet. Die Bewertung des 6-Minuten-Gehtests (6-MWT) wurde in der CINRG-DNHS nicht mit einer für einen Vergleich adäquaten Zahl an Teilnehmenden durchgeführt, jedoch blieben die Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Vamorolone erhielten, nach 2,5 Jahren über ihrem durchschnittlichen Ausgangswert für den 6-MWT, was die Langzeitwirksamkeit von Vamorolone weiter unterstützt.

Günstiges Verträglichkeitsprofil von Vamorolone mit weniger kortikosteroid-typischen Nebenwirkungen bestätigt

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Vamorolone nach 2,5 Jahren war konsistent mit den zuvor veröffentlichten 18-Monats-Daten [3]. Beide Dosierungen von 2.0 und 6.0 mg/kg/Tag waren während der 2,5-jährigen Behandlung bei DMD-Patienten gut verträglich. Vier der fünf Patienten, die die Studie abbrachen, taten dies aus logistischen Gründen oder wegen eines Wechsels zu anderen Studien, und nur ein Patient schied aus der Studie aufgrund eines krankheitsbedingten unerwünschten Ereignisses (Muskelschwäche) aus. Eine längere Behandlungsdauer war nicht mit einem Anstieg der Inzidenz von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen verbunden. Patienten, bei denen eine Gewichtszunahme in der Dosisstufe 6.0 mg/kg/Tag (19% jährliche Inzidenzrate), der häufigsten steroid-assoziierten Nebenwirkung, auftrat, wurde die Dosis von Vamorolone auf 4.0 oder 2.0 mg/kg/Tag verringert. Dies führte zu einer Reduzierung der jährlichen Inzidenzrate auf 6%. Andere typische unerwünschte Ereignisse, die häufig bei mit Kortikosteroiden behandelten Patienten beobachtet werden, wie z.B. cushingoides Aussehen, Verhaltensauffälligkeiten, Hautveränderungen (z.B. Akne) oder abnormaler Haarwuchs (Hirsutismus), wurden nur bei einzelnen Patienten oder überhaupt nicht beobachtet. Die Inzidenzraten dieser Einzelereignisse überstiegen in der LTE-Studie mit Vamorolone die Schwelle von 5% pro Behandlungsjahr nicht. Bedeutend ist, dass es über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum keine Berichte über Wachstumsverzögerungen gab, über die häufig im Zusammenhang mit einer Kortikosteroid-Behandlung berichtet wird.

“Wir sind sehr zufrieden mit den Langzeitresultaten, die zeigen, dass der Behandlungsnutzen von Vamorolone über den Nachbeobachtungszeitraum von 2,5 Jahren erhalten bleibt. Hervorzuheben ist zudem, dass Vamorolone gut verträglich war und wir weit weniger der Nebenwirkungen beobachtet haben, die typischerweise mit Kortikosteroiden in der Klinik auftreten”, sagte **Eric Hoffman, PhD, President und CEO von ReveraGen BioPharma**. “Wir möchten uns bei allen Patienten, ihren Betreuern und medizinischen Fachkräften für ihre wertvolle Teilnahme an diesen Studien bedanken, von denen wir überzeugt sind, dass sie unseren Entwicklungsansatz für Vamorolone als neuartige Behandlung dieser verheerenden Krankheit unterstützen werden.”

“Diese Ergebnisse weisen auf die langfristige Aufrechterhaltung der Behandlungswirkung und das krankheitsmodifizierende Potenzial von Vamorolone hin. Wir sind ebenso erfreut darüber, dass mit Vamorolone keine Wachstumsverzögerung beobachtet wurde, wie sie typischerweise für andere Kortikosteroide berichtet wird. Zudem wurden von den behandelnden Ärzten signifikant weniger unerwünschte Ereignisse gemeldet, die häufige Gründe für einen Abbruch einer Kortikosteroid-Behandlung darstellen”, sagte **Dario Eklund, CEO von Santhera**. “Wir erwarten die 6-Monats-Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-2b-Studie VISION-DMD im Q2-2021 und sind zuversichtlich, dass sie weitere Daten liefern wird, um Vamorolone als wirksame Behandlung und wertvolle Alternative zu Kortikosteroiden für die Langzeitbehandlung von DMD zu etablieren.”

Zusätzliche Datenanalysen, einschliesslich Vergleichen mit externen Kontrolldatensätzen, sind geplant und werden an kommenden Fachveranstaltungen und zur Veröffentlichung in Zeitschriften eingereicht.

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 partieller Agonist ist [3-6]. 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, dem derzeitigen Behandlungsstandard bei Kindern und Jugendlichen mit DMD. In dieser Patientengruppe besteht ein bedeutender ungedeckter medizinischer Bedarf, da hochdosierte Kortikosteroide erhebliche systemische Nebenwirkungen haben, die die Lebensqualität der Patienten einschränken. In der zulassungsrelevanten Phase-2b-Studie VISION-DMD [1] hat der letzte Patient die letzte Visite der 24-wöchigen, Placebo- und aktiv-kontrollierten Behandlungsperiode absolviert. Die ersten 6-Monats-Daten werden für Q2-2021 erwartet, was den Weg für eine NDA-Einreichung in den USA in Q1-2022 ebnet. Vamorolone hat in den USA und in Europa den Orphan-Drug-Status erhalten und wurde von der US-amerikanischen FDA der Fast-Track- und Rare-Pediatric-Disease-Status zuerkannt sowie von der britischen MHRA als Promising-Innovative-Medicine (PIM) eingestuft.

Vamorolone wurde von der US-amerikanischen ReveraGen BioPharma, Inc. entdeckt und wird in Zusammenarbeit mit Santhera entwickelt, die die weltweiten Rechte an dem Medikamentenkandidaten in allen Indikationen besitzt. Das Vamorolone-Entwicklungsprogramm wurde von mehreren internationalen gemeinnützigen Stiftungen und Patientenorganisationen, den US National Institutes of Health, dem US-Verteidigungsministerium und dem Horizon 2020-Programm der Europäischen Kommission gefördert.

Literaturverweise:

- [1] Conklin et al. (2018). Pharmacol Res. Oct;136:140-150
- [2] Hoffman EP et al. (2019). Neurology 93: e1312-e1323.
- [3] Smith E, et al. (2020). PLOS Medicine, [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] McDonald CM et al. Lancet. 2018 Feb 3;391(10119):451-461.
- [7] Matthews E et al. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 5.

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 konzentriert. Santhera verfügt über eine exklusive Lizenz für alle Indikationen weltweit für Vamorolone, ein erstes dissoziatives Steroid mit neuartiger Wirkungsweise, das derzeit in einer Zulassungsstudie bei Patienten mit DMD als Alternative zu Standardkortikosteroiden untersucht wird. Die klinische Pipeline umfasst auch Lonodelestat (POL6014) zur Behandlung von Mukoviszidose (CF) und anderen neutrophilen Lungenkrankheiten sowie einen explorativen Gentherapie-Ansatz zur Behandlung von kongenitalen Muskeldystrophien. Santhera hat die ex-nordamerikanischen Rechte für ihr erstes zugelassenes Produkt, Raxone® (Idebenone), zur Behandlung der Leberschen hereditären 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 chronisch entzündliche Erkrankungen zu entwickeln. Die Entwicklung von ReveraGens Leitsubstanz Vamorolone wurde auch durch Partnerschaften mit Stiftungen weltweit unterstützt, darunter 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, and 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 Auskünfte wenden Sie sich bitte an:

Santhera

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

ReveraGen BioPharma

Eric Hoffman, PhD, President and 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.

###