

Q & A Nusinersen, August 2016

Am 1. August haben Biogen und Ionis Pharmaceuticals bekannt gegeben, dass Nusinersen – das gemeinsame Prüfpräparat zur Therapie der spinalen Muskelatrophie (SMA) – den primären Endpunkt erreicht hat, der für die Zwischenanalyse der Phase-III-Studie ENDEAR zur Evaluierung von Nusinersen in der Therapie der SMA im Säuglingsalter (entspricht SMA Typ I) vorab definiert worden war.

Wir sind uns darüber bewusst, dass dieser spannende Meilenstein Fragen aufwerfen kann. Wir hoffen, dass Sie hier Antworten auf einige dieser Fragen finden. Wenn Sie zusätzliche Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an Biogens Patienten-Center unter patientcenter@biogen.com.

1. Was ist die ENDEAR-Studie?

Ursprünglich wurde die ENDEAR-Studie als 13-monatige klinische Prüfung angelegt, in die ca. 110 Patienten mit infantiler SMA (entspricht Typ I) eingeschlossen waren. Das Ziel der Studie war, gut kontrollierte Daten für Zulassungsbehörden zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Nusinersen in dieser Patientengruppe zu sammeln. Ursprünglich war die Studie mit dem primären Endpunkt, beatmungsfreies Überleben, aufgesetzt. Durch unsere unverblindeten Studien haben wir mehr Einblick gewonnen und es wurde immer deutlicher, dass die Messung der motorischen Meilensteine ein nützlicher Indikator für die potenzielle Wirksamkeit von Nusinersen in der ENDEAR-Studie sein könnte. Daher wurden die primären und sekundären Endpunkte im Mai 2016 aktualisiert.

2. Warum wurde eine Zwischenanalyse erhoben? Was bedeutet das konkret?

Beim Aufsetzen der ENDEAR-Studie haben wir uns ausgiebig mit den Zulassungsbehörden, Experten aus der Praxis und Mitgliedern der SMA-Gemeinschaft beraten, um ein Protokoll zu entwerfen, das uns erlaubt, die erforderlichen gut kontrollierten Daten in der kürzest möglichen Zeit zu sammeln.

Wir entwarfen das ENDEAR-Protokoll mit der Option für eine Zwischenanalyse vor dem offiziellen Abschluss der klinischen Prüfung, um zu bewerten, ob bereits vor der vollständigen Datensammlung eine signifikante Wirkung nachweisbar wäre. Die Zwischenanalyse hat dann gezeigt, dass Säuglinge unter Nusinersen, im Vergleich zu denen, die keine Behandlung erhielten, eine statistisch signifikante Verbesserung bei der Erreichung von motorischen Meilensteinen aufwiesen.

Aufgrund der positiven Ergebnisse der Zwischenanalyse bei Patienten mit infantiler SMA (entspricht Typ I) haben nun alle Teilnehmer der ENDEAR- und EMBRACE-Studie die Möglichkeit, in die Anschlussstudie eingeschlossen zu werden, um dort Nusinersen zu erhalten.

3. Wie geht es weiter?

Wir werden weiterhin Daten von allen Studienteilnehmern bei deren nächsten Terminen im Prüfzentrum sammeln, da wir daran arbeiten, unsere Zulassungsanträge einzureichen. Die Zulassungsanträge werden die Daten aus der ENDEAR- Zwischenanalyse und alle anderen aktuell zur Verfügung stehenden klinischen und präklinischen Daten beinhalten. Wir erwarten, dass wir unseren Zulassungsantrag zur Vermarktung bei der FDA und EMA in den kommenden Monaten einreichen können und Zulassungsanträge in weiteren Ländern folgen werden. Wir prüfen mit beiden Zulassungsbehörden Möglichkeiten für beschleunigte Verfahren, haben aber noch keinen speziellen Zeitplan für die Überprüfung und die potenzielle Zulassung von Nusinersen durch die zuständigen Behörden. Das regulatorische Zulassungsverfahren ist von Land zu Land unterschiedlich. Die übliche Dauer für die Prüfung und Zulassung beträgt in den USA durchschnittlich ungefähr zehn Monate, nachdem der Zulassungsantrag für ein neues Medikament angenommen wurde. In der EU können von der Einreichung der Unterlagen bis zur Zulassung durchschnittlich 13 - 15 Monate vergehen.

4. Was sind die weiteren Pläne für die CHERISH-Studie? Ist hier auch eine Zwischenanalyse geplant?

Basierend auf unseren laufenden Gesprächen mit den Zulassungsbehörden wissen wir, dass diese für die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Nusinersen Daten aus einer gut kontrollierten Studie bei Patienten mit SMA im Kindesalter (entspricht Typ II) benötigen. Sofern wir in der Lage sind, genug gut kontrollierte Daten für eine Zulassung bei dieser Patientengruppe zu sammeln und den Placebo-kontrollierten Studienarm von CHERISH zu schließen, werden wir eine Entscheidung zum weiteren Vorgehen treffen können. Wir arbeiten daran, unsere CHERISH-Studie so schnell wie möglich abzuschließen und prüfen parallel alle Möglichkeiten, die Zeitspanne für eine mögliche Zulassung zu verkürzen.

5. Wird es ein *Expanded Access Programm* (EAP) geben?

Angesichts der positiven Daten aus der Zwischenauswertung, arbeitet Biogen daran ein *Expanded Access Programm* (EAP) für die in Frage kommenden Patienten mit infantiler SMA (entspricht Typ I) zu eröffnen. Wir hoffen, dass dieses Programm der erste Schritt für Patienten mit SMA zu einem erweiterten Zugang zu Nusinersen sein wird.

An bestehenden klinischen Prüfzentren des Nusinersen-Studienprogramms kann aufgrund ihrer Erfahrung mit der Verabreichung von Nusinersen das EAP initiiert werden, und zwar in jenen Ländern, in denen EAPs rechtlich möglich sind und in denen es Wege gibt, die langfristige Verfügbarkeit von Nusinersen sicherzustellen. Sobald die erforderlichen lokalen Genehmigungen für das EAP vorliegen und die Studienzentren es beantragen, können sie mit der Aufnahme von Patienten beginnen. Zunächst werden jedoch alle interessierten Teilnehmer der Studie ENDEAR in die unverblindete Anschlussstudie aufgenommen.

6. Wie kann ich erfahren, ob mein Kind an einem EAP teilnehmen kann?

Bitte konsultieren Sie Ihren Arzt, um die aktuellsten Informationen über die Teilnahmemöglichkeiten für das EAP zu erhalten.

7. Wo finden wir mehr Informationen darüber, was als Nächstes passiert?

Die Zwischenanalyse ist ein wichtiger Meilenstein für das Programm, aber wir haben noch viel zu tun bis zur Erreichung unseres Ziels – der Zulassung von Nusinersen. Wir verpflichten uns, offen und transparent mit der SMA-Gemeinschaft zu kommunizieren, und werden die SMA- Gemeinschaft soweit möglich weiterhin über neue Entwicklungen und Programmaktualisierungen informieren.