

Presseinformation

## **Empfehlung des CHMP für Nusinersen (Spinraza®) für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA)**

**Ismaning, 24. April 2017 – Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) hat eine positive Empfehlung zur Erteilung der Marktzulassung für Nusinersen (Spinraza®) zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie abgegeben. Das CHMP hat Nusinersen im Rahmen eines beschleunigten Beurteilungsverfahrens evaluiert, das Patienten einen schnelleren Zugang zu Arzneimitteln ermöglichen soll, um medizinische Versorgungslücken zu schließen. Nusinersen ist das erste Arzneimittel zur Behandlung der SMA, das vom CHMP für die Zulassung in der Europäischen Union (EU) empfohlen wird.**

„Diese positive Empfehlung des CHMP im Rahmen des beschleunigten Prüfverfahrens der EMA ist ein deutliches Zeichen für das überzeugende Wirksamkeitsprofil von Nusinersen und zeigt, wie hoch der Bedarf an einer wirksamen SMA-Therapie in Deutschland ist“, erklärte Michael Ehlers, M.D., Ph.D., Executive Vice President und Leiter der Forschung und Entwicklung bei Biogen. „Wir erwarten mit Freude die Entscheidung der Europäischen Kommission zur Zulassung und sind überzeugt, dass Nusinersen das Leben von SMA-Patienten in der EU entscheidend verändern kann.“

Die positive Empfehlung des CHMP wird nun an die Europäische Kommission weitergeleitet. Diese ist für die Erteilung zentraler Marktzulassungen in der EU zuständig. Die Entscheidung der Europäischen Kommission wird in den nächsten Monaten erwartet.

### **Evidenzbasis der Empfehlung**

Die Empfehlung basiert hauptsächlich auf der Beurteilung zweier zulassungsrelevanter placebokontrollierter Studien durch das CHMP, nämlich der Studien ENDEAR (infantile SMA) und CHERISH (später einsetzende SMA). Beide Studien belegen die klinisch relevante Wirksamkeit und das positive Nutzen-Risiko-Profil von Nusinersen.

- In ENDEAR – einer Studie zur infantilen SMA, bei der die Symptome im Säuglingsalter einsetzen – war der Prozentsatz der Säuglinge, die einen Meilenstein in der Entwicklung der motorischen Funktionen erreichten, unter Nusinersen signifikant höher als unter Placebo. Meilensteine der motorischen Entwicklung, die von einigen Patienten unter Nusinersen erreicht wurden, waren u. a. Strampeln, Kopfkontrolle, Sitzen und Krabbeln sowie die Fähigkeit, sich von der Rücken- in die Bauchlage und umgekehrt zu drehen. Zudem wurde bei der Abschlussanalyse bei den Patienten unter Nusinersen im Vergleich zu den Säuglingen unter Placebo eine Verbesserung des Mortalitätsrisikos bzw. des Risikos für die Notwendigkeit einer permanenten Beatmung beschrieben.

- Die Zwischenauswertung von CHERISH – einer Studie bei Patienten mit später einsetzender SMA – zeigte bei Patienten unter Nusinersen im Vergleich zu Patienten unter Placebo eine statistisch signifikante und patientenrelevante Verbesserung der motorischen Funktion. Verbesserungen der motorischen Funktion wurden anhand des *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded* (HFMSSE) bestimmt. Der HFMSSE ist ein verlässliches und valides Instrument, das eigens für die Beurteilung der motorischen Funktion von Kindern mit SMA entwickelt wurde.
- Daten aus einer unverblindeten Studie bei präsymptomatischen und symptomatischen Patienten, die mit großer Wahrscheinlichkeit eine SMA entwickeln, stimmten mit den Ergebnissen der zulassungsrelevanten Studien überein und wurden als weiterer Beleg für die empfohlene Indikation erachtet. Die Ergebnisse der Studien belegen insgesamt das positive Nutzen-Risiko-Profil von Nusinersen bei Patienten mit SMA.
- Nusinersen wird intrathekal mittels Lumbalpunktion verabreicht. Es besteht ein Risiko, dass die Lumbalpunktion mit Nebenwirkungen (z. B. Kopfschmerzen, Rückenschmerzen und Erbrechen) einhergeht. Darüber hinaus wurden nach der Anwendung einiger anderer Antisense-Oligonukleotide Blutgerinnungsstörungen und Thrombozytopenien beschrieben, darunter auch akute schwere Thrombozytopenien. Nach der Anwendung einiger Antisense-Oligonukleotide wurde außerdem Nierentoxizität beschrieben.

\*\*\*

### **Über das Nusinersen-Studienprogramm**

Biogen hat die weltweiten Rechte an der Entwicklung, der Herstellung und dem Vertrieb von Nusinersen von Ionis Pharmaceuticals (NASDAQ: IONS), einem bei Antisense-Therapeutika führenden Unternehmen, lizenziert. Biogen und Ionis haben ein innovatives klinisches Entwicklungsprogramm durchgeführt, bei dem zwischen der ersten Anwendung von Nusinersen beim Menschen im Jahr 2011 und der ersten behördlichen Zulassung durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2016 gerade einmal fünf Jahre lagen.<sup>2</sup>

Nusinersen (Spinraza<sup>®</sup>) hat die Zulassung durch die FDA am 23. Dezember 2016 erhalten – innerhalb von drei Monaten nach Einreichung des Zulassungsantrags. Darüber hinaus hat Biogen Zulassungsanträge in Japan, Kanada, Australien und der Schweiz gestellt und beabsichtigt, 2017 weitere Anträge in anderen Ländern zu stellen.

### **Über SMA<sup>3-7</sup>**

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist gekennzeichnet durch den Untergang von Motoneuronen im Rückenmark und im unteren Hirnstamm. Motoneuronen sind Nervenzellen, die die Muskeln steuern. Ihr Untergang führt zu einer schweren und fortschreitenden Schwäche und Atrophie der abhängigen Muskulatur. Bei der schwersten SMA-Form kommt es zu Lähmungen und Ausfällen der Muskelgruppen, die an grundlegenden Lebensfunktionen wie dem Atmen oder dem Schlucken beteiligt sind.

Bei SMA wird aufgrund eines Verlusts oder Defekts des Gens *SMN1* nicht ausreichend SMN-Protein (SMN: *Survival Motor Neuron*) gebildet. Dieses Protein ist für das Überleben von Motoneuronen von zentraler Bedeutung. Der Schweregrad der SMA korreliert mit der verbleibenden Menge an SMN-Protein, die gebildet wird. Patienten mit infantiler SMA, die den höchsten Bedarf an intensivmedizinischen und unterstützenden Behandlungen haben, bilden sehr wenig SMN-Protein. Sie erlangen nie die Fähigkeit, ohne Hilfe zu sitzen, und erreichen

nur mit maschineller Beatmung ein Alter von mehr als zwei Jahren. Patienten mit später einsetzender SMA bilden größere Mengen des SMN-Proteins. Bei ihnen ist die Erkrankung weniger stark ausgeprägt; sie verlieren die im Laufe ihres Lebens schon erworbenen motorischen Meilensteine wieder, was tiefgreifende Auswirkungen auf ihr Leben hat.

### Über Nusinersen

Nusinersen wird weltweit für die Behandlung der SMA entwickelt. Bei Nusinersen handelt es sich um ein Antisense-Oligonukleotid (ASO) für die Behandlung der SMA, die durch Mutationen oder Deletionen im *SMN1*-Gen auf Chromosom 5q verursacht ist. Als Folge dieser Mutationen bzw. Deletionen kommt es zu einem Mangel an SMN-Protein. Nusinersen moduliert das Spleißen der prä-mRNA von *SMN2*-Gen. Das führt dazu, dass in größeren Mengen vollständiges SMN-Protein gebildet wird.<sup>8</sup> ASOs sind kurze synthetische Nukleotidketten, die selektiv an eine Ziel-RNA binden und die Genexpression regulieren. Durch diesen Mechanismus kann Nusinersen die Menge an vollständigem SMN-Protein bei SMA-Patienten potenziell erhöhen.

Nusinersen wird als intrathekale Injektion angewendet. Dabei wird das Arzneimittel direkt in den Liquor cerebrospinalis verabreicht. Der Liquor umgibt das Rückenmark,<sup>9</sup> in dem bei SMA-Patienten die Motoneuronen aufgrund eines Mangels an SMN-Protein untergehen.<sup>10</sup>

### Über die Biogen GmbH

Biogen nutzt modernste Wissenschaft und Medizin für die Erforschung, Entwicklung und Vermarktung von innovativen Arzneimitteln für Menschen mit schweren neurologischen und neurodegenerativen Erkrankungen. Gegründet im Jahr 1978, ist Biogen ein Pionier in der Biotechnologie und besitzt heute das umfangreichste Portfolio an Medikamenten zur Behandlung von Multipler Sklerose sowie qualitativ hochwertige Biosimilars zur Therapie immunologischer Erkrankungen. Biogen ist führend in der neurologischen Forschung und arbeitet an Wirkstoffen gegen spinale Muskelatrophie, Alzheimer, Parkinson und amyotrophe Lateralsklerose. Seit 1997 ist das Unternehmen mit einer Niederlassung in Deutschland vertreten. Die Biogen GmbH in Ismaning vertreibt innovative Medikamente zur Behandlung der Multiplen Sklerose, der Psoriasis sowie Biosimilars. Für weitere Informationen besuchen Sie [www.biogen.de](http://www.biogen.de).

### Quellen

1. Biogen. US-prescribing information Spinraza. Dezember 2016.
2. Darras B, Markowitz J, Monani U, De Vivo D. Chapter 8 – Spinal Muscular Atrophies. In: Vivo BTB (Hrsg.): Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence (2. Auflage). San Diego: Academic Press; 2015: 117–145.
3. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995; 80(1): 155–165.
4. Mailman MD, Heinz JW, Papp AC et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med*. 2002; 4(1): 20–26.
5. Monani UR, Lorson CL, Parsons DW et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum Mol Genet*. 1999; 8(7): 1177–1183.
6. Peeters K, Chamova T, Jordanova A. Clinical and genetic diversity of SMN1-negative proximal spinal muscular atrophies. *Brain*. 2014; 137(Pt 11): 2879–2896.
7. Hua Y, Sahashi K, Hung G, Rigo F, Passini MA, Bennett CF, Krainer AR. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes Dev*. 2010 Aug 1; 24(15): 16344–44.
8. Evers MM, Toonen LJ, van Roon-Mom WM. Antisense oligonucleotides in therapy for neurodegenerative disorders. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015; 87: 90–103.
9. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008; 371(9630): 2120–2133.

**Zukunftsgerichtete Aussagen**

*Diese Pressemitteilung enthält zukunftsgerichtete Aussagen. Diese Aussagen können durch Wörter wie „vermuten“, „glauben“, „schätzen“, „erwarten“, „prognostizieren“, „möglicherweise“ sowie ähnlichen Wörtern und Formulierungen gekennzeichnet sein. Zukunftsgerichtete Aussagen sollten nicht als verlässliche Informationen bewertet werden. Solche Aussagen sind immer mit Risiken und Unwägbarkeiten behaftet, die zu einem Abweichen der tatsächlichen Ergebnisse von den zum Ausdruck gebrachten Erwartungen führen können. Dies kann unter anderem folgende Punkte betreffen: Das Erfüllen klinischer Studienendpunkte, die Erteilung von Zulassungen, das Auftreten unerwünschter sicherheitsrelevanter Ereignisse, Wettbewerbsbedingungen, die Sicherstellung von Kostenerstattungen, nachteilige Markt- und Wirtschaftsbedingungen, Probleme mit Herstellungsverfahren, Abhängigkeiten von Dritten, die Nichterfüllung regulatorischer Auflagen inklusive Nachteile durch Änderungen derselben, der wirksame Schutz unseres geistigen Eigentums und die dabei entstehenden Kosten sowie die sonstigen Risiken und Unwägbarkeiten, die im aktuellen Quartals- oder Jahresbericht sowie in anderen Berichten aufgeführt sind, die bei der US-Börsenaufsichtsbehörde SEC eingereicht wurden. Die getroffenen Aussagen beruhen auf aktuellen Annahmen und Erwartungen und geben nur den Stand mit Datum dieser Pressemitteilung wieder. Biogen unterliegt keiner Verpflichtung zur öffentlichen Aktualisierung der in der Presseinformation enthaltenen zukunftsgerichteten Aussagen.*

**Ansprechpartner:**

Stefan Schneider  
Director Communications  
Biogen GmbH  
Carl-Zeiss-Ring 6  
85737 Ismaning  
Tel: 089 99617-283  
Fax: 089 99617-145  
E-Mail: stefan.schneider@biogen.com