

Presseinformation

## **Spinraza<sup>®</sup> (Nusinersen) erhält als erste Therapie der spinalen Muskelatrophie (SMA) die Zulassung in Europa**

Cambridge/Massachusetts, USA, Ismaning, 1. Juni 2017 – Die Europäische Kommission hat die Marktzulassung für Spinraza<sup>®</sup> (Nusinersen) zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (5q-SMA) für ein breites Spektrum an SMA-Patienten erteilt, wie Biogen heute mitteilt.<sup>1</sup> Die 5q-SMA ist die häufigste Form der SMA, auf die ca. 95 Prozent aller SMA-Fälle entfallen.<sup>2</sup> Nusinersen ist die erste in der Europäischen Union (EU) zugelassene Therapie der SMA – einer seltenen Krankheit, die zu den häufigsten genetisch bedingten Todesursachen bei Säuglingen zählt und die durch eine fortschreitende, mit Behinderungen einhergehende Muskelschwäche gekennzeichnet ist. Die Prüfung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) erfolgte im Rahmen eines beschleunigten Beurteilungsverfahrens, das den Zweck hat, Patienten mit ungedecktem Behandlungsbedarf einen schnelleren Therapiezugang zu ermöglichen.

„Wir freuen uns gemeinsam mit den SMA-Patienten und ihren Familien in ganz Europa über die Zulassung von Spinraza<sup>®</sup>. Aufgrund des überzeugenden Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils, das Spinraza<sup>®</sup> in den klinischen Studien gezeigt hat, sind wir uns sicher, dass Spinraza<sup>®</sup> das Leben von Säuglingen, Kindern und Erwachsenen mit dieser verheerenden Erkrankung entscheidend verändern wird“, erklärte Michel Vounatsos, Chief Executive Officer von Biogen. „Es ist uns viel daran gelegen, das Leben von SMA-Patienten zu verbessern. Deshalb bekräftigen wir unser Versprechen, mit Ärzten und medizinischen Fachkräften, Patientenorganisationen und nationalen Behörden zusammenzuarbeiten, um sicherzustellen, dass der Zugang zu Spinraza<sup>®</sup> jenen Patienten, die davon profitieren könnten, schnellstmöglich gewährt wird.“

### **Überzeugende Studiendaten zu Nusinersen**

Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen zweier zulassungsrelevanter multizentrischer, kontrollierter Studien, nämlich auf den Endergebnissen der Studie ENDEAR<sup>3</sup> (Patienten mit infantiler SMA) und den Zwischenergebnissen der Studie CHERISH<sup>4</sup> (Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn). Beide Studien belegen die klinisch relevante Wirksamkeit und das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Nusinersen. Gestützt wurde die Zulassung außerdem durch unverblindete Daten präsymptomatischer und symptomatischer Patienten mit diagnostizierter SMA.<sup>5</sup>

### **Einsatz bei infantiler Form und späterem SMA-Krankheitsbeginn**

Bei der Endauswertung der Studie ENDEAR zeigte sich, dass der Prozentsatz an Patienten, die motorische Meilensteine erreichten und als Responder eingestuft wurden, in der Nusinersen-Gruppe (51 Prozent) statistisch signifikant höher gegenüber der Kontrollgruppe mit Scheinintervention war (0 Prozent,  $p < 0,0001$ ). Motorische Meilensteine, die einige Säuglinge unter Nusinersen erreichten, waren unter anderem die vollständige Kopfkontrolle, das Drehen in die Rücken- bzw. Bauchlage, das Sitzen und das Stehen. Darüber hinaus kam es bei den Säuglingen unter dem Wirkstoff zu einem statistisch signifikanten Rückgang (47 Prozent) des Risikos zu sterben oder eine permanente Beatmung zu benötigen ( $p = 0,0046$ ).

Eine vorab geplante Zwischenauswertung der Studie CHERISH – einer Studie bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn – zeigte unter Nusinersen im Vergleich zu Scheinintervention eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der motorischen Funktion. Die Verbesserung wurde anhand der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE)<sup>6</sup> bestimmt. Bei der mittleren Veränderung des HFMSSE-Scores zwischen dem Ausgangswert und Monat 15 wurde ein Behandlungsunterschied von 5,9 Punkten festgestellt ( $p = 0,0000002$ ). Die HFMSSE ist ein verlässliches und validiertes Instrument, das eigens für die Beurteilung der motorischen Funktion von Kindern mit SMA entwickelt wurde. Die Ergebnisse der Phase-III-Studie, die auf der Jahrestagung der American Academy of Neurology in Boston im April 2017 vorgestellt wurden, standen in Einklang mit den Ergebnissen der Zwischenauswertung.

### **Neue Hoffnung für SMA-Patienten und Angehörige**

„Die klinischen Befunde – beispielsweise die signifikanten Verbesserungen beim Erreichen von motorischen Meilensteinen – sprechen für die Wirksamkeit und die Sicherheit von Nusinersen bei einem breiten Spektrum an SMA-Patienten“, so Professor Dr. Jan Kirschner, leitender Oberarzt am Universitätsklinikum Freiburg. „Dieses neue Medikament gibt Patienten sowie deren Angehörigen erstmals Anlass zur Hoffnung. Wir sehen nun, wie Säuglinge und Kleinkinder unter Nusinersen sitzen, krabbeln, stehen und laufen lernen.“

Nusinersen ist als intrathekale Injektion anzuwenden. Das bedeutet, dass das Arzneimittel direkt in den Liquor cerebrospinalis verabreicht wird, der das Rückenmark umgibt.<sup>7</sup> Das Rückenmark ist der Sitz der Motoneuronen, die bei SMA aufgrund eines Mangels an SMN (Survival of Motor Neuron)-Protein untergehen.<sup>8</sup>

Der Wirkstoff Nusinersen zeigte ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil. Bei anderen, subkutan oder intravenös angewendeten Antisense-Oligonukleotiden wurden Nierentoxizität, Blutgerinnungsstörungen und Thrombozytopenien beschrieben, darunter auch akute schwere Thrombozytopenien. Es besteht ein Risiko, dass die Lumbalpunktion mit Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Rückenschmerzen und Erbrechen einhergeht.

### **Arzneimittel-Härtefallprogramm bereits vor Zulassung**

Als Antwort auf den dringenden Behandlungsbedarf schwerstkranker SMA-Patienten hat Biogen im Jahr 2016 ein Arzneimittel-Härtefallprogramm aufgelegt, um SMA-Patienten bereits vor der Zulassung Zugang zu diesem Arzneimittel zu gewähren. So konnte bei mehr als 350 geeigneten Patienten mit infantiler SMA in 17 europäischen Ländern die Therapie mit Nusinersen eingeleitet und bis heute fortgesetzt werden. Allein in Deutschland hat Biogen für die Behandlung von über 90 Patienten das Arzneimittel vor der Zulassung kostenfrei zur Verfügung gestellt.

\*\*\*

### **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 führenden Unternehmen bei Antisense-Therapeutika, einlizensiert. Biogen und Ionis haben ein innovatives klinisches Entwicklungsprogramm durchgeführt, bei dem zwischen der ersten Anwendung von Nusinersen am Menschen im Jahr 2011 und der ersten behördlichen Zulassung im Jahr 2016 gerade einmal fünf Jahre lagen.<sup>9</sup>

Die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus der Zwischenauswertung von ENDEAR sowie unverblindete Daten zu symptomatischen und präsymptomatischen Patienten waren Teil der Zulassungsanträge, die bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zur Zulassung für die Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen eingereicht wurden.<sup>10</sup> Darüber hinaus hat Biogen Zulassungsanträge in Japan, Kanada, Australien, der Schweiz und Brasilien gestellt und beabsichtigt, 2017 weitere Anträge in anderen Ländern zu stellen.

### **Über Spinraza® (Nusinersen)**

Bei Spinraza® handelt es sich um ein Antisense-Oligonukleotid (ASO) für die Behandlung der SMA, die durch Mutationen auf Chromosom 5q verursacht wird. Als Folge dieser Mutationen kommt es zu einem Mangel an SMN-Protein. Spinraza® verändert, wie die prä-mRNA von SMN2 gespleißt wird, und führt so dazu, dass in größeren Mengen vollständiges und funktionsfähiges SMN-Protein gebildet wird.<sup>11</sup> ASOs sind kurze synthetische Nukleotidketten, die selektiv an eine Ziel-RNA binden und die Genexpression regulieren. Dank dieser Funktionsweise kann Spinraza® die Menge an vollständigem und funktionsfähigem SMN-Protein bei SMA-Patienten potenziell erhöhen.

### **Über Spinale Muskelatrophie<sup>9,12-15</sup>**

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine seltene genetische Erkrankung. SMA ist gekennzeichnet durch den Untergang von Motoneuronen im Rückenmark und im unteren Hirnstamm. Motoneuronen sind Nervenzellen, die die Muskeln steuern. Ihr Rückgang führt zu einer schweren, 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 of 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 späterem SMA-Krankheitsbeginn 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 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 Fachinformation Spinraza<sup>®</sup>, Stand: Mai 2017.
- 2 Farrar MA, Kiernan MC. Neurotherapeutics 2015; 12:290-302.
- 3 ClinicalTrials.gov; NCT02193074.
- 4 ClinicalTrials.gov; NCT02292537.
- 5 ClinicalTrials.gov; NCT02386553.
- 6 O'Hagen JM et al. Neuromuscul Disord. 2007; 17(9-10): 693-697.
- 7 Evers MM et al. Adv Drug Deliv Rev. 2015; 87: 90-103.
- 8 Lunn MR et al. Lancet. 2008; 371(9630): 2120-2133.
- 9 Darras B et al. Spinal Muscular Atrophies. In: Vivo BTD (Hrsg.): Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence (2. Auflage). San Diego: Academic Press; 2015: 117-145.
- 10 Biogen. US Prescribing Information Spinraza<sup>™</sup>. Dezember 2016.
- 11 Hua Y et al. Genes Dev. 2010; 24(15): 16344-16344.
- 12 Lefebvre S et al. Cell. 1995; 80(1): 155-165.
- 13 Mailman MD et al. Genet Med. 2002; 4(1): 20-26.
- 14 Monani UR et al. Hum Mol Genet. 1999; 8(7): 1177-1183.
- 15 Peeters K et al. Brain. 2014; 137(Pt 11): 2879-2896.

**Zukunftsgerichtete Aussagen**

*Diese Pressemitteilung enthält zukunftsgerichtete Aussagen. Diese Aussagen können durch Wörter wie „vermuten“, „glauben“, „schätzen“, „erwarten“, „prognostizieren“, „möglicherweise“ sowie ähnliche Wörter 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 Nachteilen durch Änderungen derselben, den wirksamen 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