

# Actelion nimmt Studie zur Untersuchung einer rein oralen Kombinationstherapie bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose auf

ALLSCHWABGEL, SCHNEZ (20. September 2015) - Actelion Ltd. (ATLN) gibt heute bekannt, dass das Unternehmen eine Kombinationstherapie mit Ponemod und Dimethylfumarat (Tecfidera) bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS) untersuchen wird. In der PONT-Studie - deren Durchführung im Rahmen einer SP4-Verordnung (Special Protocol Assessment) mit der FDA geplant ist - wird erstmals ein ausschließlich auf oralen Therapien basierendes Behandlungskonzept zur besseren Kontrolle dieser progressiven, zunehmend schubförmigen neurologischen Erkrankung geprüft.

Trotz der Fortschritte, die in jüngster Zeit bei der Behandlung von RMS erzielt werden konnten, besteht weiterhin ein erheblicher medizinischer Bedarf im Hinblick auf eine bessere langfristige Krankheitskontrolle bei gleichzeitiger Gewährleistung der Sicherheit für die betroffenen Patienten. Obwohl die Kombinationstherapie als logischer nächster Entwicklungsschritt gilt, ist ihr Einsatz bisher eingeschränkt, wahrscheinlich aufgrund der potenziellen Risiken, die mit der lang andauernden Wirkung heutiger Produkte assoziiert werden. Durch seine kurze Halbwertszeit und rasche Reversibilität könnte Ponemod Access in Bezug auf den Behandlungserfolg mehr Flexibilität und Kontrolle ermöglichen. Actelion hat entsprechende präklinische Daten erhoben, die nahelegen, dass eine Kombination von Ponemod und Dimethylfumarat vorteilhaft sein kann, ohne dabei die Patientensicherheit zu beeinträchtigen.

Dr. Jean-Paul Comi, Chief Executive Officer, sagte: "Wir sind immer davon überzeugt, dass die Zukunft für die Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose in der Kombinationstherapie liegt. Ponemod ist aufgrund seiner einzigartigen Eigenschaften, die durch unsere präklinische Expertise und die vorliegenden klinischen Ergebnisse gestützt werden, besonders für den kombinierten Einsatz mit einem anderen Medikament geeignet. Ich bin sehr erfreut, dass wir für dieses hochinnovative Ansatz die Zustimmung der Gesundheitsbehörden gewinnen konnten und nun Daten erhalten können, die möglicherweise zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung dieser verheerenden Krankheit führen können."

Dr. Guy Bransten, Head of Global Clinical Development, erklärte: "Unser klinisches Entwicklungsteam für Ponemod in Multipler Sklerose war bereits innovativ, als wir uns für die Aufnahme eines Phase-II-Programms entschieden haben. OPTIMUM ist die erste MS-Studie zum Nachweis der Überlegenheit von Ponemod gegenüber einer kürzlich eingeführten oralen Therapie. Darüber hinaus werden in der Studie eine Anzahl patientenspezifischer Outcome-Parameter erhoben. Im Rahmen von PONT, der ersten Studie in aktiver RMS, die der zwei oralen Medikamenten miteinander kombiniert werden, sollen wir den klinischen Nutzen der Kombinationstherapie mit Ponemod untersuchen, um den Patienten eine bessere Kontrolle ihrer Krankheit zu ermöglichen."

Actelion begann das Phase-II-Programm in RMS im April 2015 mit OPTIMUM, einer Überlegenheitsstudie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ponemod gegenüber Tecfidera® (Aubagio®). Die Rekrutierung für diese Studie wird voraussichtlich Ende 2016 abgeschlossen sein.

Das Unternehmen wird zeitlich der Qualitätsberichterstattung für Investitionen am 20. Oktober 2016 ein Update zum Ponemod-Programm geben und einschlägige Fragen beantworten.

## ÜBER DIE PONT-STUDIE

PONT (Ponemod plus Tecfidera) ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppel-verblindete, placebokontrollierte Überlegenheits- und Zusatzstudie in parallelen Gruppen zur Untersuchung von Ponemod bei RMS-Patienten. Die Studie ist darauf ausgerichtet, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von 20 mg Ponemod im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver RMS zu untersuchen, die mit Dimethylfumarat (Tecfidera) behandelt werden.

Die 600 Patienten, die mindestens sechs Monate lang zweimal täglich Dimethylfumarat erhalten haben, sollen in einem Verhältnis von 1:1 entweder mit 20 mg Ponemod oder Placebo behandelt werden. Die Studie soll so lange fortgesetzt werden, bis der letzte in die Studie aufgenommene Patient 60 Wochen lang behandelt werden ist. Die Behandlungsdauer wird durchschnittlich etwa 2, insgesamt aber nicht mehr als 3 Jahre betragen. Die Patientenrekrutierung wird voraussichtlich noch vor Ende 2016 aufgenommen werden.

Das primäre Ziel der Studie ist es, zu untersuchen, ob die Schubrate bei Patienten mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose, die mit Tecfidera behandelt werden, durch eine Zusatztherapie mit Ponemod im Vergleich zu Placebo gesenkt werden kann. Der primäre Endpunkt besteht in der jährlichen Schubrate (ASR), die als die Anzahl bestätigter Schübe pro Patient und Jahr vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Studienende definiert ist.

Sekundäre Ziele bestehen in der Ermittlung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ponemod im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose, die mit Tecfidera behandelt werden. Die entsprechenden Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte beinhalten die Zeit bis zur 12-Wochen-CDI (Confirmed Disability Accumulation) sowie bis zum Auftreten von Nebenwirkungen, die zu einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen.

## ÜBER PONEMOD

Ponemod ist ein oral wirkender, selektiver Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-1 (S1P)-Immunitätsmodulator. Ponemod blockiert die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten, vermindert dadurch die Zahl der im Blut zirkulierenden Lymphozyten und verhindert somit das Eindringen von Lymphozyten in das Zielgewebe. In Kombination mit der eingesetzten Dosis kommt es zu einer raschen Verminderung der zirkulierenden Lymphozyten, die bei gleichbleibender Dosierung aufrechterhalten bleibt. Nach Absetzen der Behandlung steigt die Zahl der Lymphozyten schnell wieder an. Diese Neutrophilie lassen annehmen, dass Ponemod keine lymphatische Aktivität durch Zerstörung von Lymphozyten oder die Beeinträchtigung ihrer zellulären Funktionen aufweist. Andere Blutkörperchen wie beispielsweise die Zellen des angeborenen Immunsystems bleiben weitgehend unangefasst. Deshalb gilt Ponemod als vielversprechende neue orale Substanz für die Behandlung verschiedener Autoimmunerkrankungen.

## ÜBER OPTIMUM

OPTIMUM (Oral Ponemod versus Tecfidera) in aktiver Multipler Sklerose ist eine randomisierte, doppel-verblindete, aktiv-kontrollierte Überlegenheitsstudie mit parallelen Gruppen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ponemod gegenüber Tecfidera bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose. Zur der Studie ist es nachzuvollziehen, dass Ponemod Krankheitsrisikofaktoren vermindert als Tecfidera. In die Studie sollen etwa 1.100 Patienten einbezogen werden, die im Verhältnis 1:1 entweder mit 20 mg täglich Ponemod oder 14 mg täglich Tecfidera behandelt werden sollen. Die Behandlungsdauer beträgt 108 Wochen, und die Studiendauer dürfte etwa mehr als 3 Jahre betragen.

## ÜBER DIE PHASE IIb-STUDIE MIT PONEMOD BEI MS

Die im April 2015 getroffene Entscheidung, die Entwicklung der Phase IIb aufzunehmen, beruht auf der Dosisfindungsstudie der Phase IIb mit Ponemod bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. In dieser Studie wurden Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ponemod in drei Dosisstufen bei insgesamt 464 Patienten untersucht, die 24 Wochen lang einmal täglich entweder 10, 20 oder 40 mg Ponemod oder Placebo erhalten.

Der primäre Endpunkt dieser Studie bestand in der kumulierten Anzahl neuer Gadolinium-enhanced T1-gewichteter Läsionen in Magnetresonanztomographie (MR) Untersuchungen in Woche 12, 16, 20 und 24 nach Studienbeginn. Ein zweiter entscheidender Endpunkt dieser Studie bestand in der über einen Behandlungszyklus von 24 Wochen gemessenen jährlichen Schübe. Patienten, welche die 24 Behandlungszyklen abgeschlossen haben, erhalten die Möglichkeit, an einer Anschlussstudie teilzunehmen. In dieser nachfolgenden doppel-blind Studie werden die langfristige Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von täglich verabreichten 10 bzw. 20 mg Fingolimod bei Patienten mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose untersucht. Im Rahmen dieser Studie werden weiterhin umfassende Sicherheits- und Wirksamkeitsinformationen über Fingolimod in dieser Indikation erhoben, wobei einige Patienten bereits seit mehr als 6 Jahre behandelt werden.

ÜBER MULTIPLE SKLEROSE

Multiple Sklerose (MS) ist eine Autoimmunkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) und die häufigste progressive neurologische Behinderungen bei jungen Erwachsenen. MS ist das Ergebnis einer Abfolge von physiologischen Prozessen, ausgehend von einer Aktivierung des Immunsystems kommt es zu akuten herdförmigen, entzündlich-demyelinisierenden Läsionen und einem Verlust von Nervenfasern, die nur teilweise wiedermessbar werden. Die Folge sind chronische, an verschiedenen Stellen auftretende herdförmige Nervenbeschädigungen (Plaques) im Gehirn und Rückenmark.

Patienten, die an MS leiden, werden mit einer Vielzahl heterogener klinischer Symptome, einem unvorhersagbaren Krankheitsverlauf und unterschiedlichen Prognosen konfrontiert. Die Vielfalt der Symptome von MS ist die Folge einer Entmarkung der Nervenfasern, durch die die Übertragung der Nervensignale an den verschiedenen Läsionsherden im Gehirn und des Rückenmarks gehindert oder blockiert wird. Aufgrund wiederholter auftretender Krankheitschübe kann es abhängig zu einem Verlust von neurologischen Funktionen kommen.

Die Incidenz von Multipler Sklerose liegt bei etwa 7 Fällen pro 100.000 Personen und Jahr, und obwohl die Ätiologie noch unbekannt ist, liegt die Prävalenzrate liegt je nach ethnischer Zugehörigkeit und geografischer Breite zwischen 50 bis 120 pro 100.000. Es herrscht weitgehend Übereinstimmung darüber, dass es sich bei MS um eine immunvermittelte, demyelinisierende Krankheit handelt, die bei entsprechender genetischer Prädisposition durch unbekannte Umweltfaktoren ausgelöst wird.

Die schubförmig verlaufende Multiple Sklerose (RRMS) ist die häufigste Form der Multiplen Sklerose (MS) und wird zu Zeit der Diagnose bei etwa 80 Prozent aller MS-Patienten festgestellt. RRMS ist durch unvorhersagbare Episoden einer akuten Verschlechterung der neurologischen Funktionen, die sogenannten Schübe, gekennzeichnet. Auf diese Schübe folgen üblicherweise Phasen der Krankheitsremission. Patienten, bei denen eine schubförmige MS diagnostiziert wird, haben mindestens zwei Schübe erfahren und weisen RMS-ähnliche Läsionen im Gehirn auf. Bei einigen Patienten mit sekundär progredienter MS im Frühstadium können weiterhin Krankheitschübe auftreten. In des Phase-III-Programm werden Patienten einbezogen, die unabhängig von der jeweiligen MS-Erkrankung mit Krankheitschüben konfrontiert sind.

LITERATURHINWEISE

1. Schen M, Bressan F, D'Antonio D, Iyer M, DiGenaro J. These effects on relation regions of ponesmod, an S1P1 receptor modulator, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2015; 55(5):688-97
2. Tanskanen I, Dai Giovanni C, Salazar G, D'Antonio R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 18; 9:CD011281.
3. D'Antonio D, Freedman MS, Finzi J. Ponesmod, a selective S1P1 receptor modulator: a potential treatment for multiple sclerosis and other immune-mediated diseases. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016 Jan; 7(1):19-33.
4. Olson T, Suter A, Fernandez G, Freedman D, Freedman MS, Puzwill C, Bach D, Bekkeri G, Marler MC, Sobrinho T, Rucker EW, Mileson M. Oral ponesmod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized phase II trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Nov; 85(11):1198-208.
5. Investigator's Brochure for ponesmod S1P1 receptor agent, version 10. Actelion Pharmaceuticals, Ltd, May 2015.
6. Longprate EE, Neuhoff RT, Parks KL, Wu GF, Cross AH. Dimethyl fumarate-associated lymphopenia: Risk factors and clinical significance. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2015 Jan-Dec; 1.
7. Kappas L, Mahling M, Anayo R, Izquierdo G, Selma K, Curcio-Perez V, Kral A, Bjerrum M, Singh A, von Rosenstiel P. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 Mar 3; 84(5):672-9.
8. Mahling M, Johnson T, Anil J, Kappas L, Bai-Oy A. Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011 Feb 22; 76(8):S20-S27.
9. D'Antonio D, Steinman J, Bressan F, DiGenaro J. Differential effects of ponesmod, a selective S1P1 receptor modulator, on blood-circulating human T cell subpopulations. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2015 Feb; 37(1):103-9.
10. Francis G, Kappas L, O'Connor P, Collins W, Tang D, Mander F, Cohen JA. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler*. 2014 Apr; 20(4):471-80.

Actelion Ltd.

Actelion Ltd ist ein Schweizer biopharmazeutisches Unternehmen, das sich auf die Entwicklung, Entwicklung und Vermarktung innovativer Medikamente für Krankheiten mit hohem medizinischem Bedarf konzentriert.

Actelion ist spezialisiert auf dem Gebiet der primären arteriellen Hypertonie (PAH). Unser FPAH-Portfolio deckt das Krankheitspektrum der WHO-Funktionsklassen II bis IV ab und umfasst Medikamente zur oralen, inhalativen und intravenösen Therapie. Actelion verfügt zudem über behördlich zugelassene, jedoch nicht in allen Ländern erhältliche Therapien für eine Reihe von Krankheiten, die durch Spezialisten behandelt werden: Herzu zählen Typ-1-Gaucher-Krankheit, Nansen-Pick-Krankheit Typ-C, digitale Übererregung bei Patienten mit systemischer Sklerose sowie Mycosis fungoides bei Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom.

Das Unternehmen wurde 1987 gegründet und beschäftigt zusätzlich über 2.500 engagierte Fachkräfte. Actelion ist in allen wichtigen Märkten der Welt präsent, darunter Europa, die Vereinigten Staaten, Japan, China, Russland und Mexiko. Der Hauptsitz des Unternehmens befindet sich in Allschwil (Basel), Schweiz.

Actelion Aktien werden an SIX Swiss Exchange als Teil des Blue-Chip-Index SMI (Swiss Market Index SMI) gehandelt (Symbol: ATLN). Alle Markennamen sind durch ihre Eigentümer rechtlich geschützt.

Quelle: Actelion, 28.09.2016 (8).