

SCHWERPUNKT SELTENE KRANKHEITEN

Unsere Pipeline

Santhera konzentriert sich auf vielversprechende therapeutische Optionen für seltene **neuromuskuläre** und **pulmonale Krankheiten** mit hohem medizinischem Bedarf.

Molecule	Indication	IND	Ph 1	PoC	Pivotal	Filing	Market	Milestones and remarks
Vamorolone • dissociative steroid • oral suspension	Duchenne muscular dystrophy	VISION-DMD						Oct-22: MAA filing validated by EMA Jan-23: NDA filing accepted by FDA Feb-23: MAA submitted to MHRA (UK)
	Becker muscular dystrophy							Aug-22: Start Phase 2a FDA grant to partner 
	Steroid alternative in multiple pediatric rare indications							New IND applications in planning
Lonodelestat • hNE inhibitor • via nebulizer	Cystic fibrosis							Phase 2 ready for CF and ARDS (currently paused)
	Multiple respiratory conditions with high hNE activity							New IND applications in planning

Vamorolone weltweite Lizenz von ReveraGen im September 2020; Lonodelestat weltweite Lizenz von jetzt Spexis im Februar 2018; Lonodelestat vormalis POL6014 PoC: proof of concept; EMA: Europäische Arzneimittelagentur; MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

Vamorolone, unser wichtigster Pipeline-Kandidat, befindet sich in den USA und Europa in der Zulassungsprüfung für die Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (**DMD**). Im Januar 2023 akzeptierte die U.S. Food and Drug Administration (**FDA**) die Einreichung eines neuen Zulassungsantrags (**NDA**) und Santhera erwartet eine Zulassungsentscheid bis zum 26. Oktober 2023, dem PDUFA-Entscheidungsstermin. In der EU und in Großbritannien wurden die entsprechenden Zulassungsanträge im September 2022 bzw. im Februar 2023 eingereicht, und die Zulassungsentscheidungen werden in beiden Regionen für Ende 2023 erwartet.

Lonodelestat, das sich in einem frühen klinischen Stadium befindet, ist ein innovatives neues Prüfpräparat, für welches Phase-2a-Studien in der Hauptindikation akutes Atemnotsyndrom (**ARDS**) und bei Mukoviszidose (**CF**) bereits abgeschlossen sind. Aufgrund finanzieller und personeller Engpässe sind die weiteren Arbeiten derzeit pausiert.

Sowohl Vamorolone als auch Lonodelestat stellen **plattformartige Pipeline-Moleküle** dar, die jeweils das Potenzial haben, in Zusammenarbeit mit Partnern in einer Reihe zusätzlicher Indikationen über DMD, ARDS bzw. Mukoviszidose hinaus entwickelt zu werden. Für Vamorolone läuft eine von der FDA finanzierte klinische Phase-2-Studie bei Becker-Muskeldystrophie (**BMD**), einer fortschreitenden Muskelschwundkrankheit, die der DMD ähnelt, aber in der Regel milder verläuft. Darüber hinaus wird das Produkt in der Planungsphase als Steroidalalternative für mehrere seltene pädiatrische Krankheiten geprüft. Neben neuromuskulären Erkrankungen wie DMD und BMD sieht Santhera das Potenzial von Vamorolone in der Behandlung bestimmter anderer entzündlicher Erkrankungen, für die ein hoher medizinischer Bedarf besteht. Für Lonodelestat werden aufgrund seiner Wirkungsweise als Inhibitor der humanen neutrophilen Elastase (**hNE**) mehrere Atemwegserkrankungen, die durch eine hohe hNE-Aktivität gekennzeichnet sind, untersucht.

NEUROMUSKULÄR

Vamorolone Highlights

Vamorolone, ein dissoziatives Steroid, wurde für Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) entwickelt, die eine entzündungshemmende, muskelerhaltende Behandlung mit einem möglicherweise differenzierten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil benötigen, und zwar bereits in einem frühen Stadium. Das erfolgreich abgeschlossene klinische Programm zielt darauf ab, eine Alternative zur Standardbehandlung von DMD zu bieten, und gipfelte in der Einreichung eines Antrags auf Zulassung eines neuen Medikaments (NDA) bei der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA sowie von Anträgen auf Marktzulassung (MAA) bei den Gesundheitsbehörden in der EU und in Grossbritannien. Vorbehaltlich der behördlichen Genehmigungen, die für Ende 2023 erwartet werden, plant Santhera die Markteinführung von Vamorolone in den USA und den ersten Märkten in Europa kurz danach. Vamorolone ist ein Prüfpräparat und derzeit von keiner Gesundheitsbehörde für den Einsatz zugelassen.

Duchenne-Muskeldystrophie

DMD ist eine der häufigsten und verheerendsten Arten von Muskeldegeneration, von der 30'000 bis 35'000 Patienten in den USA und der EU zusammen betroffen sind. Es handelt sich um eine Erbkrankheit, die durch Mutationen in bestimmten Regionen (so genannten Exons) des Gens verursacht wird, das im Zellkern für Dystrophin kodiert, und von der vor allem Jungen ab einem Alter von durchschnittlich drei bis fünf Jahren betroffen sind. DMD ist durch den Verlust eines Proteins namens Dystrophin gekennzeichnet, welches das Muskelzellskelett und die extrazelluläre Matrix miteinander verbindet, um die Integrität des Muskels aufrechtzuerhalten, und das als Stossdämpfer fungiert, um eine Beschädigung der Muskelzellen zu verhindern, wenn sich die Muskelfasern bei Gebrauch zusammenziehen und entspannen. Dies führt zu einer fortschreitenden Muskelschwäche, zum Verlust von Muskelgewebe und zu früher Krankheit und Tod durch Herz- und Atemversagen. Die Patienten sind in der Regel schon im Teenageralter gehunfähig. Die fortschreitende Atemmuskelschwäche führt dazu, dass die Patienten mechanisch beatmet werden müssen, um ihr Leben über das späte Teenageralter hinaus zu verlängern.

Aktuelle und neue Behandlungsmöglichkeiten für DMD

Zahlreiche potenzielle Behandlungen mit unterschiedlichen therapeutischen Ansätzen befinden sich in der klinischen Entwicklung. Ärzte können davon ausgehen, dass neue Optionen zur Behandlung von DMD auftauchen werden, die es ihnen ermöglichen, Therapien auf die individuellen Bedürfnisse zuzuschneiden, einschliesslich der Kombination von Behandlungen, um die "beste Mischung" für jeden Patienten zu schaffen.

Glukokortikoide sind wirksame entzündungshemmende Mittel und derzeitige Standardtherapie bei DMD. Sie werden verschrieben, um den durch DMD verursachten Rückgang der Muskelkraft und -funktion zu verlangsamen, unabhängig von der der DMD zugrunde liegenden genetischen Mutation. Derzeit mehren sich die Hinweise darauf, dass die fortgesetzte Anwendung von Glukokortikoiden über den Zeitpunkt des Verlusts der Gehfähigkeit hinaus und in späteren Krankheitsstadien von Vorteil sein kann. Ihre langfristige Anwendung wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen (z. B. Gewichtszunahme, cushingoide Merkmale, Verhaltensprobleme, verkümmertes Wachstum und erhöhte Frakturrate) behindert, die häufig zu einer Herabsetzung der Dosis auf subtherapeutische Werte führen, um Verträglichkeitsprobleme in den Griff zu bekommen, und schliesslich zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung. Es besteht ein hoher medizinischer Bedarf

an einer Behandlung, die eine steroidale Wirksamkeit mit einem günstigeren Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil verbindet.

Zu den nicht-steroidalen Therapien gehören mehrere Ansätze, die auf den Gendefekt abzielen oder die Symptome behandeln. Exon-Skipper (die den Patienten zur Verfügung stehen) zielen darauf ab, die Funktion des Dystrophins wiederherzustellen. Sie funktionieren, indem sie das mutierte Exon "überspringen" und dadurch die Produktion eines verkürzten, teilweise funktionsfähigen Dystrophin-Proteins ermöglichen. Da Exon-Skipper nur für bestimmte Mutationen spezifisch sind, wirken sie nur bei Teilgruppen von DMD-Patienten. Gentherapie- Ansätze zielen darauf ab, funktionsfähige Kopien eines verkürzten Dystrophin-Gens ("Mini- oder Mikro-Dystrophin") in die betroffenen Muskeln zu bringen. In klinischen Entwicklungsprogrammen wird die Gentherapie in der Regel zusätzlich zu einer Basistherapie mit Glukokortikoiden geprüft. Obwohl die Gentherapie vielversprechend für die Behandlung von DMD ist, ist bis heute noch keine derartige Behandlung zugelassen worden. Eine Reihe von Entwicklungstherapien befasst sich mit den DMD-Krankheitssymptomen, wobei Behandlungen, die sich auf die Entwicklung und den Schutz der Muskeln konzentrieren, am weitesten fortgeschritten sind.

Alle Ansätze haben ein gemeinsames Ziel: das Fortschreiten der Muskelschwäche zu verlangsamen, die Lebensqualität zu verbessern und die Lebenserwartung von Menschen mit dieser verheerenden Krankheit zu verlängern. Es ist die Kombination dieser verschiedenen mechanistischen Ansätze, die zu verbesserten und/oder synergistischen Behandlungsstrategien führen kann, die möglicherweise auch die derzeitige Standardbehandlung verändern. Glukokortikoide sind seit langem ein wichtiger Bestandteil der DMD-Behandlung und werden voraussichtlich auch weiterhin eine wichtige Rolle in Kombinationstherapien spielen.

Neuartiger Wirkmechanismus von Vamorolone führt zu seinem potenziell differenzierten klinischen Profil

Vamorolone wird als erster steroidaler, entzündungshemmender Wirkstoffkandidat mit einem neuartigen Wirkmechanismus und pharmakologischen Profil vorgeschlagen, d. h. es soll die für die gewünschte klinische Wirkung erforderlichen strukturellen Eigenschaften aufweisen, aber auch strukturelle Eigenschaften, von denen man annimmt, dass sie Nebenwirkungen oder Sicherheitsbedenken begrenzen. Präklinische Studien haben gezeigt, dass Vamorolone wie andere Glukokortikoide eine Transrepression auslöst und damit steroidähnliche entzündungshemmende Eigenschaften beibehält. Im Gegensatz zu Glukokortikoiden minimiert Vamorolone jedoch die Transaktivierung, die Hauptursache für unerwünschte Nebenwirkungen von Glukokortikoiden, durch eine subtile Veränderung der steroidalen Rückgratfunktion.

Insgesamt behält dieses potenziell neuartige Molekül eine steroidähnliche entzündungshemmende Wirkung bei, ist aber in einzigartiger Weise wachstums- und knochenschonend und weist ein dosisabhängiges Profil für andere häufige Nebenwirkungen auf, die typischerweise mit der chronischen Einnahme von Glukokortikoiden verbunden sind. Darüber hinaus haben präklinische Studien gezeigt, dass Vamorolone ein Mineralokortikoid- Antagonist ist, was im Gegensatz zu anderen Glukokortikoiden zusätzliche Vorteile mit sich bringen kann, die weiter untersucht werden müssen.

Vamorolone wurde in klinischen Studien gut vertragen, und sein potenziell differenziertes Sicherheitsprofil könnte es den behandelnden Ärzten ermöglichen, eine Behandlung mit Vamorolone einzuleiten und länger aufrechtzuerhalten als bei der derzeitigen Standardbehandlung. Aufgrund seiner besonderen Struktur sowie seiner pharmakologischen und klinischen Unterschiede wurde Vamorolone als neue pharmakologische Klasse vorgeschlagen.

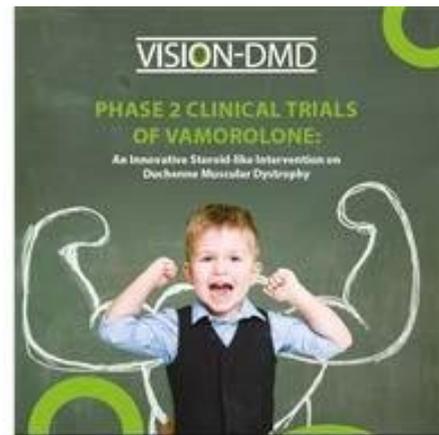
Positive VISION-DMD-Zulassungsstudie belegt Wirksamkeit mit statistischer Signifikanz

Bei VISION-DMD handelte es sich um eine Phase-2b-Studie, die eine (1) 24-wöchige Doppelblindphase zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Vamorolone (2 und 6 mg/kg/Tag) im Vergleich zu Placebo und Prednison (0,75 mg/kg/Tag, interner Kontrollarm) umfasste, gefolgt von einer (2) 24-wöchigen Phase, um die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit zu bewerten und zusätzliche längerfristige Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit zu sammeln. 121 ambulante Jungen im Alter von 4 bis <7 Jahren mit DMD wurden in die Studie aufgenommen. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, nämlich die Überlegenheit von Vamorolone 6 mg/kg/Tag gegenüber Placebo bei der Veränderung der Zeit bis zum Aufstehen aus der Rückenlage (**TTSTAND**) nach 24 Wochen (Zeitraum 1) ($p=0,002$).

Vamorolone 6 mg/kg/Tag erreichte auch die sekundären Wirksamkeitsendpunkte - einschließlich des Sechs-Minuten-Gehtests (**6MWT**) und der Zeit zum Laufen/Gehen über 10 Meter (**TTRW**) - und es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Vamorolone und Prednison festgestellt.

Während der zweiten 24 Wochen dieser 48-wöchigen Studie (Zeitraum 2) erhielten alle Teilnehmer Vamorolone. Die Teilnehmer aus den Placebo- und Prednison-Armen wurden nach dem Zufallsprinzip entweder der 2- oder der 6-mg/kg/Tag-Dosis von Vamorolone zugeteilt, und die Vamorolone-Arme erhielten weiterhin ihre bisherige Dosis. Die nach 24 Wochen beobachtete Wirksamkeit von Vamorolone 6 mg/kg/Tag blieb über 48 Wochen bei mehreren Endpunkten erhalten.

Bei Studienteilnehmern, die mit Prednison 0,75 mg/kg/Tag anfangen und nach 24 Wochen auf Vamorolone 6 mg/kg/Tag umstellten, blieb die Wirksamkeit bei allen funktionellen Endpunkten erhalten.



Klinische Daten weisen auf ein potenziell günstiges und differenziertes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Vamorolone hin

Auf der Grundlage der verfügbaren klinischen Daten wird davon ausgegangen, dass Vamorolone die Wirksamkeit von Glukokortikoiden mit einem günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil bietet, was es den Ärzten ermöglichen würde, die chronische Behandlung länger aufrechtzuerhalten, und somit eine Alternative zur derzeitigen Standardbehandlung darstellen könnte.

Die Behandlung mit Vamorolone 6 mg/kg/Tag wurde gut vertragen, und die Häufigkeit klinisch relevanter unerwünschter Ereignisse war ähnlich wie bei Placebo. Während das Sicherheitsprofil von Vamorolone einige Risiken mit denen von Glukokortikoiden teilt, wie z. B. Nebennierensuppression, cushingoide Merkmale oder Gewichtszunahme in Abhängigkeit von der Dosis, zeigen die verfügbaren klinischen Daten klinisch wichtige Unterschiede, die auf ein verbessertes Sicherheitsprofil hindeuten:

- *Keine schädlichen Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel mit dem Potenzial, Wirbelfrakturen zu verringern.*

Vamorolone hat gezeigt, dass es die Biomarker des Knochens nicht beeinträchtigt, dass sich die Biomarker des Knochens, die durch die Prednisonbehandlung beeinträchtigt wurden, nach der Umstellung auf Vamorolone wieder erholen, und die Ergebnisse deuten auch auf weniger und weniger schwere Wirbelsäulenfrakturen nach einer Langzeitbehandlung mit Vamorolone im Vergleich zu einer externen Kontrollstudie hin.

- *Keine Verzögerung des Wachstums.*
In der zulassungsrelevanten VISION-DMD-Studie und während der 30-monatigen Erweiterungsbehandlung mit Vamorolone wurde kein Wachstumsrückgang beobachtet.
- *Verringerung der Häufigkeit und des Schweregrads von verhaltensbezogenen Ereignissen.*
Die Ergebnisse zeigten ein geringeres Risiko für die Entwicklung klinisch relevanter Verhaltensprobleme, die die psychosoziale Anpassung von Kindern mit DMD beeinträchtigen, als bei der derzeitigen Standardbehandlung.
- *Im Vergleich zu Prednison sind Häufigkeit und Schweregrad der unerwünschten Nebenwirkungen insgesamt geringer.* Während Vamorolone und Prednison vergleichbar starke entzündungshemmende Eigenschaften aufweisen, deuten die Ergebnisse der bisherigen klinischen Studien auf ein günstigeres Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von Vamorolone hin.

Potenzieller Nutzen von Vamorolone bei breiteren Altersgruppen von DMD-Patienten in Phase-2-Studie untersucht

Eine laufende offene, mehrfach dosierte Phase-2-Studie (VBP-006, ClinicalTrials.gov ID: NCT05185622) untersucht die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und explorative Wirksamkeit von Vamorolone 2 oder 6 mg/kg/Tag über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen bei steroid-naiven Jungen im Alter von 2 bis <4 Jahren sowie bei Jungen im Alter von 7 bis <18 Jahren, die derzeit unbehandelt sind, aber möglicherweise bereits Glukokortikoide eingenommen haben. Die Studie, in die 54 Teilnehmer aufgenommen werden sollen und die Teil des pädiatrischen Prüfkonzepts (PIP) zur Unterstützung der Zulassung eines Medikaments für Kinder ist, wurde im März 2022 begonnen und soll bis Ende 2024 abgeschlossen werden. Defeat *Duchenne Canada*, eine Gruppe von Patientenvertretern, die sich für die Forschung und die Unterstützung im Kampf gegen DMD einsetzt, unterstützt die Studie.

Vamorolone in der Zulassungsprüfung - erste Markteinführung in den USA und der EU für Ende 2023 erwartet

In den USA hat die Food and Drug Administration (**FDA**) den 26. Oktober 2023 als Zieldatum für den Prescription Drug User Fee Act (**PDUFA**) festgelegt, an dem die Zulassung des neuen Zulassungsantrags (**NDA**) für Vamorolone bei DMD erwartet wird. In der EU wurde ein entsprechendes Zulassungsgesuch validiert und wird derzeit von der Europäischen Arzneimittelagentur (**EMA**) geprüft; die Zulassung wird für Ende 2023 erwartet. Vorbehaltlich der Genehmigungen plant Santhera die Markteinführung von Vamorolone sowohl in den USA als auch in der EU für Ende 2023. Im Februar 2023, nach dem Bilanzstichtag, reichte Santhera bei der britischen Arzneimittelbehörde **MHRA** (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) einen Zulassungsantrag für Vamorolone bei DMD ein.

Vamorolone hat in den USA und in Europa für DMD den Status eines Arzneimittels für seltene Krankheiten (Orphan Drug) erhalten und wurde von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA als "Fast Track" und "Rare Pediatric Disease" sowie von der britischen MHRA als "Promising Innovative Medicine" (**PIM**) für DMD anerkannt.

Vamorolone bei Becker-Muskeldystrophie – weitere Indikationen werden geprüft

Im August 2022 wurde der erste Patient in einer klinischen Phase-2a-Studie mit Vamorolone bei Becker-Muskeldystrophie (**BMD**) **behandelt**. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und explorative klinische Wirksamkeit auf die motorischen Funktionsergebnisse von täglichem Vamorolone im Vergleich zu Placebo über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen bei 39 Männern mit BMD im Alter von 18 bis unter 65 Jahren untersuchen soll (ClinicalTrials.gov ID: NCT05166109). Zwei Drittel der Teilnehmer werden

Vamorolone und ein Drittel Placebo erhalten. Der Partner ReveraGen erhielt von der FDA einen Zuschuss in Höhe von 1,2 Mio. USD zur Finanzierung dieser klinischen Phase-2a-Studie.

BMD ist eine Erbkrankheit, die durch einen teilweisen Funktionsverlust des Dystrophin-Proteins im Muskelgewebe und in einigen Nicht-Muskelzellen verursacht wird und zu einer fortschreitenden Funktionsstörung der Skelettmuskeln und/oder des Herzmuskels (Kardiomyopathie) führt. Im Gegensatz zur DMD, bei der ein vollständiger Verlust von Dystrophin vorliegt, weist die BMD eine hohe klinische Variabilität bei Patienten unterschiedlichen Alters auf. Einige BMD-Patienten verlieren mit dem Fortschreiten der Krankheit die Fähigkeit zu gehen, andere dagegen nicht. Der Schweregrad der BMD reicht von fast so schwer wie bei DMD bis zu symptomlos.

Im Hinblick auf weitere Indikationen wird Santhera ihren Entwicklungsplan auf seltene pädiatrische Erkrankungen konzentrieren, bei denen ein Produktprofil wie das von Vamorolone einen klaren klinischen Nutzen gegenüber den derzeitigen Behandlungsstandards erwarten lässt. Parallel dazu evaluiert Santhera das Potenzial von Vamorolone für die Behandlung bestimmter anderer entzündlicher und nicht-entzündlicher Erkrankungen mit hohem medizinischem Bedarf über DMD und BMD hinaus, die gemeinsam mit Partnern verfolgt werden sollen.

Errungenschaften

- 27. Februar 2023: Einreichung der MAA bei der britischen MHRA für Vamorolone bei DMD.
- 9. Januar 2023: Die US-Zulassungsbehörde FDA akzeptiert den NDA-Antrag für Vamorolone bei DMD mit dem PDUFA-Datum 26. Oktober 2023.
- 31. Oktober 2022: EMA validiert die MAA für Vamorolone bei DMD.
- 27. Oktober 2022: Fertigstellung des NDA-Antrags bei der US-amerikanischen FDA für Vamorolone bei DMD.
- 3. Oktober 2022: Einreichung eines Zulassungsantrags bei der EMA für Vamorolone bei DMD.
- 22. August 2022: Der erste Patient wird in einer Phase-2-Pilotstudie zur Bewertung von Vamorolone in der BMD behandelt.
- 29. März 2022: Beginn der rollenden Einreichung der NDA bei der FDA für Vamorolone bei DMD.
- 4. Januar 2022: Exklusiver Lizenzvertrag mit Sperogenix Therapeutics für Vamorolone zur Behandlung seltener Krankheiten im Großraum China

Kurzfristige Etappenziele

- Q3-2023: CHMP-Stellungnahme zum MAA für Vamorolone an die EMA
- 26. Oktober 2023: PDUFA-Zieltermin; US-FDA-Zulassung der NDA für Vamorolone bei DMD erwartet.
- Ende 2023: EU-Zulassung vorbehaltlich eines positiven CHMP-Gutachtens.
- Ende 2023: Vorbehaltlich der Zulassungen plant Santhera die Markteinführung von Vamorolone sowohl in den USA als auch in Europa.