

Pressemitteilung

SPERRFRIST bis zum 29. April 2009, 17:15 h Pazifische Zeit / 30. April 2009, 02:15 h MESZ
29./30. April 2009

Bei der 61. Jahrestagung der Amerikanischen Akademie für Neurologie präsentierte Daten aus zweijähriger Phase-III-Studie zeigen positive Ergebnisse für Cladribin-Tabletten bei Patienten mit Multipler Sklerose

- **Primärer Endpunkt erreicht: signifikante Verringerung der Schubrate**
- **Sekundäre Endpunkte erreicht, unter anderem hinsichtlich der Befunde aus MRT-Scans, des Anteils schubfrei gebliebener Patienten sowie des Fortschreitens der Behinderung**
- **Einreichen der Zulassungsunterlagen für Cladribin-Tabletten für Mitte 2009 geplant**

Seattle, WA, USA/Genf, Schweiz, 29./30. April 2009 – Merck Serono, eine Sparte der Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland, gab heute detaillierte Ergebnisse der zweijährigen (96 Wochen) placebokontrollierten Phase-III-Studie CLARITY¹ zur Behandlung von Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS) mit Cladribin-Tabletten (der in Entwicklung befindlichen exklusiven oralen Formulierung von Cladribin von Merck Serono) bekannt. Die Ergebnisse dieser für die Zulassung relevanten Studie belegen, dass eine jährlich über kurze Zeit durchgeführte Behandlung mit Cladribin-Tabletten zu einer signifikanten Verringerung klinisch relevanter Schübe, des Fortschreitens der Behinderung und von Hirnläsionen sowie zu einem signifikanten Anstieg des Anteils schubfrei gebliebener Patienten führte. Die Daten wurden heute erstmals im Rahmen einer wissenschaftlichen Konferenz als Vortrag über neueste Ergebnisse anlässlich der 61. Jahrestagung der Amerikanischen Akademie für Neurologie (AAN) in Seattle, USA, präsentiert.

„Alle primären und sekundären Endpunkte der CLARITY-Studie waren statistisch signifikant und belegen, dass sich die im Rahmen dieser Studie jährlich durchgeführte

Seite 1 von 6

Merck Serono

9 Chemin des Mines

1202 Genf

Schweiz

www.merckserono.com

Media Relations

Tel.: +41 22 414 36 00

Pressemitteilung

kurzzeitige Behandlung mit Cladribin-Tabletten hinsichtlich mehrerer wichtiger klinischer und mittels MRT-Scan erfasster Wirksamkeitsparameter als effektiv erwies“, sagte Dr. Gavin Giovannoni, leitender Prüfarzt vom Institute of Cell and Molecular Science, Barts, und The London School of Medicine and Dentistry, Großbritannien.

„Wir sind sehr erfreut über die erfolgreichen Ergebnisse der CLARITY-Studie“, sagte Elmar Schnee, Präsident von Merck Serono. „Dies ist eine hochinteressante Entwicklung im Bereich der klinischen Multiple-Sklerose-Forschung und bedeutet einen wichtigen Schritt auf dem Weg zu einer oralen Therapie für Menschen, die mit diesem Leiden leben.“

Die Ergebnisse aus beiden mit Cladribin-Tabletten behandelten Patientengruppen der Studie zeigten eine statistisch signifikante Verringerung der auf ein Jahr bezogenen Schubrate gegenüber Placebo (primärer Endpunkt). Bei den mit Cladribin-Tabletten in der niedrigeren Dosierung behandelten Patienten zeigte sich eine relative Verringerung der jährlichen Schubrate um 58 % gegenüber Placebo (0,14 gegenüber 0,33 für die Placebo-Gruppe; $p < 0,001$). Bei den Patienten in der Gruppe mit der höheren Dosierung zeigte sich eine relative Verringerung der jährlichen Schubrate um 55 % gegenüber Placebo (0,15 gegenüber 0,33; $p < 0,001$).

Der Anteil der schubfrei gebliebenen Patienten (einer der sekundären Endpunkte der Studie) war in den mit Cladribin-Tabletten behandelten Patientengruppen signifikant höher als in der Placebo-Gruppe. Über die zweijährige Studiendauer zeigte sich bei 80 % der mit der niedrigeren Dosierung behandelten Patienten und bei 79 % der mit der höheren Dosierung behandelten Patienten kein klinischer Schub gegenüber 61 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$ für beide Dosierungen). Damit war das relative Risiko eines Schubs bei den mit Cladribin-Tabletten behandelten Patienten rund halb so groß wie bei den Patienten, die Placebo verabreicht bekamen.

Die Behandlung mit Cladribin-Tabletten führte im Verlauf der zweijährigen Studie zu einer Verringerung des Risikos eines weiteren Fortschreitens der Behinderung (einem weiteren sekundären Endpunkt) um mehr als 30 % im Verhältnis zu Placebo (niedrige

Pressemitteilung

Dosierung: relatives Risiko (engl. hazard ratio)=0,67; $p=0,018$; hohe Dosierung: relatives Risiko=0,69; $p=0,026$). Das Fortschreiten der Behinderung wurde anhand eines mindestens drei Monate anhaltenden Anstiegs von einem Punkt oder mehr auf der EDSS-Skala (Expanded Disability Status Scale) gemessen (oder anhand eines Anstiegs um mindestens 1,5 Punkte, wenn der EDSS-Anfangswert bei 0 lag; oder eines Anstiegs um 0,5 Punkte, wenn der EDSS-Anfangswert bei 5,0 oder größer lag).

Es zeigten sich anhaltende und statistisch signifikante Verringerungen bei verschiedenen Typen von Hirnläsionen, die über vorab spezifizierte sekundäre Endpunkte mittels Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) gemessen wurden und mit den klinischen Ergebnissen übereinstimmten. Über die Studiendauer von zwei Jahren ergab sich für beide Dosierungsschemata von Cladribin-Tabletten eine statistisch signifikante Verringerung der mittleren Anzahl aktiver Gadolinium-anreichernder T1-Läsionen pro Studienteilnehmer und MRT-Scan, der mittleren Anzahl aktiver T2-Läsionen pro Studienteilnehmer und MRT-Scan sowie der mittleren Anzahl kombinierter einzelner Läsionen pro Studienteilnehmer und MRT-Scan um mindestens 70 % gegenüber Placebo. (Die Verringerungen lagen in einem Bereich von 73 % bis 88 %, abhängig von MRT-Messgrösse und Dosisgruppe; $p<0,001$ für jede dieser MRT-Messungen und beide Dosierungsschemata).

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen gemäss dem Organklassensystem des MedDRA (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung) waren bei beiden mit Cladribin behandelten Gruppen den in der Placebo-Gruppe beobachteten vergleichbar. Zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen zählten Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und Übelkeit. Lymphopenie, eine aufgrund des vermuteten Wirkmechanismus von Cladribin erwartete Nebenwirkung, trat in den mit Cladribin-Tabletten behandelten Patientengruppen häufiger auf (22 % bei niedriger Dosierung; 31 % bei hoher Dosierung; 2 % bei Placebo).

Gesamthäufigkeit von Infektionen und Anzahl der Neuerkrankungen war bei mit Cladribin-Tabletten und Placebo behandelten Patienten vergleichbar. Bei 2,3 % der mit

Pressemitteilung

Cladribin-Tabletten behandelten Patienten traten Herpes-zoster-Infektionen (Gürtelrose) auf. Diese Herpes-Infektionen waren auf die Haut beschränkt und sprachen entsprechend auf Behandlung an.

Bei mit Cladribin-Tabletten behandelten Patienten wurden im Verlauf der Studie vier maligne Tumoren beobachtet (Gebärmutterhals, Stadium 0; Melanom; Eierstöcke und Bauchspeicheldrüse). Zudem wurde bei einer mit Cladribin behandelten Patientin, die sechs Monate nach Abschluss der Studie schwanger wurde, in der 14. Schwangerschaftswoche ein Choriokarzinom gemeldet. Die aufgetretenen malignen Tumoren waren Einzelfälle, die unterschiedliche Organsysteme betrafen. Die gegenwärtig laufenden klinischen Studien mit Cladribin-Tabletten werden Daten aus größeren Patientengruppen und über einen längeren Behandlungszeitraum liefern, um schlüssigere Informationen zu diesem Sicherheitsaspekt zu sammeln.

Merck Serono plant, Cladribin-Tabletten Mitte 2009 bei der europäischen Arzneimittelbehörde EMEA und der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA zur Zulassung einzureichen.

¹ CLARITY: CLAdRibine Tablets Treating MS Orally

Die CLARITY-Studie

Die CLARITY-Studie war eine auf zwei Jahre (96 Wochen) angelegte randomisierte, placebokontrollierte internationale Doppelblindstudie. Sie umfasste 1.326 zufällig einer der Studiengruppen zugeteilte Patienten mit schubförmiger MS entsprechend den revidierten McDonald-Kriterien². Die Studienteilnehmer wurden zufällig einer der drei Behandlungsgruppen zugeteilt und erhielten entweder eine von zwei unterschiedlichen Dosierungen von Cladribin-Tabletten oder Placebo (Verhältnis 1:1:1). Im ersten Jahr wurden Cladribin-Tabletten in zwei oder vier Behandlungszyklen verabreicht, wobei das Präparat in jedem Zyklus an vier bis fünf aufeinander folgenden Tagen eingenommen wurde. Das heißt, dass die an der Studie beteiligten Patienten an 8 bis maximal 20 Tagen im Jahr Cladribin-Tabletten einnehmen mussten. Im zweiten Jahr erhielten alle Patientengruppen zwei Behandlungszyklen. Primärer Endpunkt der CLARITY-Studie war die Schuberate nach 96 Wochen. Die sekundären Endpunkte umfassten mittels MRT gemessene Endpunkte, den Anteil der schubfrei gebliebenen Teilnehmer sowie das Fortschreiten der Behinderung nach 96 Wochen. Von den 1.326 zufällig einer der Studiengruppen zugeteilten Patienten beendeten 90 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Patienten die Studie (92 % in der Gruppe mit geringerer, 89 % in der mit höherer Gesamtdosierung) im Vergleich mit 87 % der Patienten in der Placebo-Gruppe.

Pressemitteilung

Cladribin-Tabletten

Die exklusive orale Formulierung von Merck Seronos Cladribin (Cladribin-Tabletten) wird derzeit in Phase-III-Studien für die Behandlung von Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS) untersucht. Cladribin ist ein kleines Molekül, das möglicherweise das Verhalten und die Proliferation bestimmter weißer Blutkörperchen, insbesondere von Lymphozyten, beeinflusst, die wahrscheinlich am pathologischen Prozess der MS beteiligt sind.

Das klinische Entwicklungsprogramm für Cladribin-Tabletten umfasst weiter:

- Anschlussstudie zu CLARITY (CLAdRibine Tablets Treating MS Orally): eine auf zwei Jahre angelegte placebokontrollierte Verlängerung der CLARITY-Studie, deren Design darauf ausgelegt ist, Daten zur langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit einer längerfristigen Verabreichung von Cladribin-Tabletten über einen Zeitraum von bis zu vier Jahren zu erhalten

- Studie ORACLE MS (ORAI Cladribine in Early MS): eine zweijährige placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cladribin-Tabletten als Monotherapie bei Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung Multipler Sklerose (Patienten, bei denen ein erstes klinisches Ereignis auf MS hinweist). Der Beginn dieser Studie wurde im September 2008 angekündigt.

- Studie ONWARD (Oral Cladribine Added ON To Rebif New Formulation in Patients With Active Relapsing Disease): eine placebokontrollierte Phase-II-Studie, die in erster Linie auf die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Cladribin-Tabletten als Ergänzungstherapie für Patienten mit schubförmiger MS abzielt, die während der bewährten Behandlung mit Interferon-beta akute Krankheitsschübe erlebt haben. Der Beginn dieser Studie wurde im Januar 2007 angekündigt.

Wegen des Bedarfs an einer oralen Therapie für eine Untergruppe von Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose haben Cladribin-Tabletten von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA den Status eines „Fast-Track“-Produkts erhalten.

Merck Serono und Multiple Sklerose

Merck Serono ist mit Rebif® (Interferon beta-1a), einem krankheitsmodifizierenden Arzneimittel zur Behandlung der schubförmigen MS, das in mehr als 80 Ländern zugelassen ist, eines der marktführenden Unternehmen auf dem Gebiet der MS. Die vollständigen Verschreibungsinformationen erhalten Sie entweder direkt von Merck Serono oder über die Website des Unternehmens. Weitere Therapieoptionen befinden sich bei Merck Serono in der Entwicklung, darunter ‚Cladribin Tabletten‘, derzeit in Phase III und möglicherweise das erste oral zu verabreichende MS-Medikament, sowie verschiedene Produkte in frühen Phasen der Entwicklung. Merck Serono nimmt überdies eine führende Position bei der Entwicklung eines Verständnisses für die Rolle der Genetik bei MS ein.

Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems und die häufigste, nicht-traumatische, zu Beeinträchtigungen führende neurologische Erkrankung bei jungen Erwachsenen. Schätzungen zufolge sind weltweit mehr als zwei Millionen Menschen an MS erkrankt. Die Symptome können unterschiedlich sein, wobei vor allem Sehstörungen, Taubheit oder Kribbeln in den Gliedmaßen sowie körperliche Schwächung und Koordinationsstörungen auftreten. Am weitesten verbreitet ist die schubförmig verlaufende MS.

Merck Serono

Merck Serono ist die Sparte für innovative verschreibungspflichtige Medikamente von Merck, einem weltweit tätigen Pharma- und Chemieunternehmen. Merck Serono mit Hauptsitz in Genf, Schweiz, entdeckt, entwickelt, produziert und vermarktet innovative kleine Moleküle und Biopharmazeutika, um Patienten mit ungedecktem medizinischem Bedarf zu helfen. Die Geschäfte in Nordamerika (Vereinigte Staaten und Kanada) werden unter dem Namen EMD Serono geführt.

Pressemitteilung

Merck Serono verfügt über führende Marken, die Patienten bei Krebs (Erbitux[®], Cetuximab), Multipler Sklerose (Rebif[®], Interferon beta-1a), Unfruchtbarkeit (Gonal-f[®], Follitropin alfa), endokrinen und kardiometabolischen Erkrankungen (Glucophage[®], Metformin; Concor[®], Bisoprolol; Euthyrox[®], Levothyroxin; Saizen[®] und Serostim[®], Somatropin) zugute kommen. Nicht alle Produkte sind in allen Märkten erhältlich.

Mit jährlichen F&E-Investitionen in Höhe von 1 Milliarde € engagieren wir uns für den Ausbau unseres Geschäfts in Therapiegebieten mit hohem Spezialisierungsgrad wie neurodegenerativen Erkrankungen, Onkologie, Fruchtbarkeit und Endokrinologie, aber auch in neuen Therapiegebieten, die sich potenziell aus unserer Forschung und Entwicklung im Bereich der Autoimmun- und Entzündungserkrankungen ergeben können.

Merck

Merck ist ein weltweit tätiges Pharma- und Chemieunternehmen mit Gesamterlösen von 7,6 Mrd. € im Jahr 2008, einer Geschichte, die 1668 begann, und einer Zukunft, die 32.700 Mitarbeiter in 60 Ländern gestalten. Innovationen unternehmerisch denkender und handelnder Mitarbeiter charakterisieren den Erfolg. Merck bündelt die operativen Tätigkeiten unter dem Dach der Merck KGaA, an der die Familie Merck mittelbar zu rund 70 Prozent und freie Aktionäre zu rund 30 Prozent beteiligt sind. Die einstige US-Tochtergesellschaft Merck & Co. ist seit 1917 ein von der Merck-Gruppe vollständig unabhängiges Unternehmen.

Weitere Informationen finden Sie unter www.merckserono.com oder www.merck.de