

8. Dezember 2022

## **Update VIBRANT-HD Studie - Branaplam/LMI070 bei der Huntington-Krankheit**

Liebe Mitglieder der Deutschen Huntington Hilfe,

Mit diesem Update möchten wir sicherstellen, dass Sie die neuesten Informationen über unsere klinische Phase 2b Studie (VIBRANT-HD) zur Untersuchung von Branaplam bei der Huntington-Krankheit erhalten. Leider müssen wir Ihnen die traurige Nachricht übermitteln, dass wir die Entwicklung von Branaplam bei der Huntington-Krankheit einstellen.

Diese schwierige und enttäuschende Entscheidung wurde nach einer kürzlichen Überprüfung der Daten der VIBRANT-HD-Studie getroffen. Die Entscheidung, die Verabreichung von Branaplam in der VIBRANT-HD-Studie dauerhaft einzustellen, wurde von dem unabhängigen Datenüberwachungsausschuss (Data Monitoring Committee, DMC) der Studie bestätigt, einer Expertengruppe, die regelmäßig zusammentritt, um in der Studie gesammelte unverblindete Daten zu überprüfen. Die Entscheidung wurde auch vom VIBRANT-HD-Lenkungsausschuss bestätigt, einer Gruppe von Ärzten, die Experten auf dem Gebiet der Huntington-Krankheit sind.

Bei der Überprüfung der neuesten Daten haben wir besonders darauf geachtet, die Anzeichen und Symptome einer peripheren Neuropathie zu bewerten. Das hat uns veranlasst, die Dosierung im August dieses Jahres vorübergehend auszusetzen. Eine periphere Neuropathie entsteht durch Verletzungen der Nerven außerhalb des Gehirns und des Rückenmarks (periphere Nerven). Die neuen Daten zeigen, dass viele, aber nicht alle Teilnehmer, die Branaplam im Rahmen der VIBRANT-HD-Studie erhielten, Anzeichen oder Symptome einer solchen peripheren Neuropathie aufwiesen.

Zu den Sicherheitsergebnissen, die in der Studie beobachtet wurden, gehören:

- Berichte von Symptomen, die auf eine periphere Neuropathie hindeuten.
- Änderungen bei der neurologischen Untersuchung und den Nervenleitfähigkeitstests (NCS), die auf eine periphere Neuropathie hindeuten.
- Anstieg der Neurofilament-Leichtkette (NfL), eines Proteins, das im Blut und in der Rückenmarkflüssigkeit gemessen wird und auf eine Verletzung oder Schädigung von Nervenzellen hinweist.
- MRT-Befunde, die auf eine Zunahme der Größe (des Volumens) eines mit Flüssigkeit gefüllten Raums im Gehirn hindeuten, der als lateraler Ventrikel bezeichnet wird. Bisher wurden keine klinischen Symptome mit diesen MRT-Befunden in Verbindung gebracht.

Wie erwartet senkte Branaplam das mutierte Huntington-Protein (mHTT) in der Rückenmarkflüssigkeit. Dies ist eine wichtige Beobachtung, da ein oraler HTT-mRNA-Spleißmodulator (die Funktionsweise von Branaplam) erstmals bei HD-Patienten nachweislich das mHTT-Protein in der Rückenmarksflüssigkeit reduzieren konnte. Angesichts des erhöhten Auftretens von Neurotoxizitäten im Behandlungsarm wurde das Nutzen:Risiko Verhältnis allerdings zu Ungunsten von Branaplam bewertet. Nach derzeitiger wissenschaftlicher Einschätzung ist nicht davon auszugehen, dass niedrigere Dosen oder andere Dosierungsschemata identifiziert werden können, um eine Verbesserung dieses Verhältnisses zu erzielen.

Die VIBRANT-HD-Studie wurde entwickelt, um frühe Sicherheitssignale zu erkennen und zu bewerten. Während der frühen Entwicklung von Branaplam wurde bei einigen Tierarten Neurotoxizität beobachtet, was zur Implementierung einer zuverlässigen Sicherheitsüberwachung im Rahmen der VIBRANT-HD-Studie führte. Dadurch konnten wir bereits in einem frühen Stadium der Studie Sicherheitssignale erkennen und fundierte, datenbasierte Entscheidungen für das Programm treffen. Es ist nicht bekannt, warum in der Branaplam-Studie bei Kindern mit spinaler Muskelatrophie (SMA) trotz langjähriger Behandlung ähnliche Befunde nicht beobachtet wurden.

Wir werden in den kommenden Monaten mehr Daten und Informationen sammeln, um diese Auswirkungen besser zu verstehen und uns über Erkenntnisse mit von der Huntington-Krankheit betroffenen Familien, Forschern und anderen Fachleuten in der Huntington-Community austauschen, in der Hoffnung, dass diese Untersuchungsergebnisse bei der zukünftigen Entwicklung von Therapien für diese folgenschwere Krankheit helfen werden. Studienteilnehmer, die Branaplam erhielten, werden weiterhin beobachtet, um die Entwicklung der genannten Sicherheitssignale beurteilen zu können.

Wir wissen, dass es sich dabei um eine schmerzliche Nachricht für die gesamte Huntington-Community handelt, insbesondere für alle Studienteilnehmer. Wir möchten betonen, wie dankbar wir den teilnehmenden Patienten und ihren Angehörigen sind. Wir werden weiterhin mit HD-Patientenorganisationen und -Fachgesellschaften zusammenarbeiten, um sicherzustellen, dass die Huntington Community über die neuesten Informationen verfügt.

Wir wissen, dass Ergebnisse klinischer Studien jeden in der Huntington-Community betreffen können, einschließlich HD-Patienten und ihre Angehörigen, Forscher, klinische Wissenschaftler und Ärzte. Wir wissen aber auch, dass große Hoffnung in die Arbeit gesetzt wird, die von so vielen geleistet wird. Wir danken den HD-Patienten, ihren Angehörigen und den Studienärzten herzlich für ihre Teilnahme am Branaplam-Programm sowie allen unseren wertvollen Partnern in der gesamten Huntington-Community.

Ihr Novartis Deutschland Team