



Feb. 28, 2013 03:23 UTC

Vertex meldet Einleitung eines Programms zulassungsrelevanter Studien zu VX-809 in Kombination mit Ivacaftor zur Behandlung von Patienten mit zwei Kopien der F508del-Mutation

-Internationale Studien prüfen zwei unterschiedliche Dosierungen von VX-809 in Kombination mit Ivacaftor-

-Sicherheit- und Wirksamkeitsergebnisse der 24-Wochen-Auswertung sowie Einreichung eines NDA-Zulassungsantrags für 2014 erwartet-

CAMBRIDGE, Massachusetts--([BUSINESS WIRE](#))-- Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Nasdaq: VRTX) gab heute die Einleitung eines weltweiten Entwicklungsprogramms zulassungsrelevanter Phase-3-Studien bekannt, im Rahmen dessen die Fixkombination aus VX-809 (Lumacaftor) und Ivacaftor bei Patienten mit Mukoviszidose (cystische Fibrose, CF), die zwei Kopien der F508del-Mutation (homozygot) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (*CFTR*)-Gen aufweisen, geprüft wird. Vertex plant die Durchführung zweier 24-wöchiger Phase-3-Studien, die zur Genehmigung der Kombination aus VX-809 und Ivacaftor für Mukoviszidose-Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren beitragen sollen. Diese als TRAFFIC bzw. TRANSPORT bezeichneten Studien haben jeweils zwei Behandlungsgruppen, die VX-809 (600mg einmal täglich bzw. 400mg alle 12 Std.) in Kombination mit Ivacaftor (250mg alle 12 Std.) mit einer Placebogruppe vergleichen. Vertex erwartet aus beiden Studien 24-Wochen-Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten und geht davon aus, dass es einen NDA-Zulassungsantrag (New Drug Application) bei der US-Gesundheitsbehörde FDA und einen MAA-Zulassungsantrag (Marketing Authorization Application) bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) in Abhängigkeit von den Studienergebnissen einreichen wird.

Vertex plant weiterhin die Durchführung einer Pharmakokinetik- und Sicherheitsstudie zu VX-809 in Kombination mit Ivacaftor bei Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die zwei Kopien der F508del-Mutation aufweisen. Das Unternehmen geht davon aus, dass es die Ergebnisse dieser Studie für die nachfolgende Zulassung bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren in den USA und die laufenden Gespräche mit europäischen Zulassungsbehörden für Patienten dieser Altersgruppe verwenden wird.

Vertex veranstaltet heute am 26. Februar 2013 um 17:15 Uhr östliche US-Standardzeit (EST) eine Telefonkonferenz, im Rahmen derer der Phase-3-Entwicklungsplan des Unternehmens erörtert wird.

„Dieses Phase-3-Entwicklungsprogramm stellt einen bedeutenden Fortschritt unserer Bemühungen um die Entwicklung neuer Arzneimittel dar, die die zugrunde liegende Ursache der Mukoviszidose bei Patienten mit der häufigsten Form der Erkrankung behandelt“, so Robert Kauffman, M.D., Ph.D., Senior Vice President und Chief Medical Officer bei Vertex. „Dabei ist es wichtig, dass in diesen Studien zwei Dosierungen von VX-809 in Kombination mit Ivacaftor über einen Zeitraum von 24 Wochen geprüft werden. Abhängig von den Ergebnissen kann uns dies in die Lage versetzen, Zulassungsanträge bei den US-amerikanischen und europäischen Aufsichtsbehörden einzureichen. Bei Mukoviszidose-Patienten besteht ein dringender Bedarf an neuen Arzneimitteln. Wir setzen uns dafür ein, dass dieses Kombinationspräparat möglichst schnell durch die 3. Phase der klinischen Entwicklung gebracht wird.“

Die Mukoviszidose ist eine seltene, die Lebenserwartung senkende Erbkrankheit, die nicht geheilt werden kann. Rund 70.000 Menschen sind weltweit von Mukoviszidose betroffen, darunter 30.000 Menschen in

den USA und 35.000 in Europa. Weltweit weisen fast die Hälfte aller Mukoviszidose-Patienten zwei Kopien der F508del-Mutation auf.

Über die Phase-3-Studien TRAFFIC und TRANSPORT

Vertex plant die Durchführung zweier 24-wöchiger, randomisierter, doppelblinder, placebokontrollierter Phase-3-Studien zu VX-809 in Kombination mit Ivacaftor. In die TRAFFIC- und TRANSPORT-Studie werden jeweils ca. 500 Mukoviszidose-Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren, insgesamt also 1.000 Patienten, aufgenommen, die zwei Kopien der F508del-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen. Die Studien haben ein identisches Design und werden gemeinsam in ca. 200 klinischen Prüfzentren in Nordamerika, Europa und Australien durchgeführt.

Der primäre Endpunkt für beide Studien ist die relative Verbesserung der Lungenfunktion (prozentual prognostizierter FEV₁-Wert) über die 24-wöchige Behandlungsphase im Vergleich zu Placebo. Darüber hinaus erfolgt eine Prüfung der Sicherheit und Verträglichkeit. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten während der 24 Wochen gehören unter anderem die absolute Verbesserung des FEV₁-Werts, Veränderungen des Body-Mass-Index (BMI) oder Gewichtszunahme, Anzahl der Lungenexazerbationen und Verbesserungen der vom Patienten berichteten Ergebnisse, die mithilfe des Fragebogens CF Questionnaire Revised (CFQ-R) erfasst werden.

In jede Studie finden sich zwei Kombinationsbehandlungsgruppen und eine Placebogruppe. In den Behandlungsgruppen werden zwei Dosierungen von VX-809 (600mg einmal täglich bzw. 400mg alle 12 Std.) in Kombination mit Ivacaftor (250mg alle 12 Std.) geprüft. In beiden Studien wird eine Fixkombinationspräparat in Tablettenform, das VX-809 und Ivacaftor enthält, verwendet. Vertex plant, im Anschluss an die erste 24-wöchige Behandlungsphase eine eigenständige doppelblinde Verlängerungsstudie durchzuführen, im Rahmen derer alle teilnahmeberechtigten Patienten, einschließlich der Patienten der Placebogruppen, eines der Kombinationsbehandlungsschemata über bis zu 96 weitere Wochen erhalten. Die Studien haben folgendes Design:

Behandlungsgruppe	24-Wochen-Dosierungsschema
Gruppe 1 (n=167)	VX-809 (600mg einmal täglich) + Ivacaftor (250mg alle 12 Std.)
Gruppe 2 (n=167)	VX-809 (400mg alle 12 Std.) + Ivacaftor (250mg alle 12 Std.)
Gruppe 3 (n=167)	Placebo + Placebo

Über die Studie bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren

Vertex plant weiterhin die Durchführung einer Studie zu VX-809 in Kombination mit Ivacaftor bei Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die zwei Kopien der F508del-Mutation aufweisen. Die Studie prüft die Pharmakokinetik und Sicherheit der Wirkstoffkombination über einen Zeitraum von bis zu 24 Wochen. Vertex erwartet, dass es die Daten dieser Studie zusammen mit den Daten der TRAFFIC- und TRANSPORT-Studie für die Zulassung des Kombinationspräparats in den USA für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren nach erfolgter Zulassung für Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren verwenden wird. In Europa führt das Unternehmen zurzeit Gespräche mit den Zulassungsbehörden über diese Altersgruppe.

Phase-2-Studienergebnisse untermauern Phase-3-Studiendesign

Die heute bekannt gegebenen Phase-3-Studien werden von Ergebnissen einer Phase-2-Studie zu VX-809 in Kombination mit Ivacaftor gestützt. Die zwei für die Prüfung in den Phase-3-Studien ausgewählten Dosierungsschemata für das Kombinationspräparat wurden in den Kohorten 2 und 3 der Phase-2-Studie untersucht.

Kohorte 2: Wie bereits berichtet, wurde die einmal täglich verabreichte Dosis von 600mg VX-809 in Kombination mit Ivacaftor (250mg alle 12 Std.) bei 21 Patienten im zweiten Teil (Kohorte 2) der Phase-2-

Studie geprüft und führte zu statistisch signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion (innerhalb der Gruppe und gegenüber Placebo) während der Kombinationsdosierungsphase (siehe unten):

Kohorte 2

Mittlere absolute und relative Veränderungen des prozentual prognostizierten FEV ₁	Tag 0 – 28; VX-809 allein	Tag 28 – 56; VX-809 + Ivacaftor	Tag 0 - 56	
	<i>Innerhalb der Gruppe</i>			
VX-809 (600mg einmal täglich) + Ivacaftor (250mg alle 12h)	Absolut	-2,9 (p=0,07)	+6,1 (p<0,001)	+3,4 (p=0,03)
	Relativ	-3,5 (p=0,13)	+9,7 (p<0,001)	+5,3 (p=0,02)
	<i>versus Placebo</i>			
	Absolut	-2,0 (p=0,36)	+8,6 (p<0,001)	+6,7 (p=0,002)
	Relativ	-3,9 (p=0,21)	+12,8 (p<0,001)	+9,2 (p=0,004)

Kohorte 3: Vertex prüfte außerdem im Rahmen der Phase-2-Studie ein Dosierungsschema von 400mg VX-809 zweimal täglich (alle 12 Std.) in Kombination mit Ivacaftor in einer dritten Patientenkohorte. Kohorte 3 untersuchte 11 Patienten, die VX-809 (400mg alle 12 Std.) über einen Zeitraum von 28 Tagen erhielten, gefolgt von VX-809 (400mg alle 12 Std.) in Kombination Ivacaftor (250mg alle 12 Std.) über 28 Tage. Diese Kohorte war so angelegt, dass sie Aussagen über die Sicherheit und Pharmakokinetik von VX-809 in einer Dosierung von 400mg alle 12 Std. erlaubte. Ziel war es, den Einschluss dieser Dosierung in das Programm der Phase 3-Studien zu untermauern. Zur Kohorte 3 gehörte auch die randomisierte Zuweisung von vier Patienten zu einer Placebogruppe, um eine verblindete Prüfung der Sicherheit zu ermöglichen. Drei Patienten schlossen die Behandlung in der Placebogruppe ab. Ein pharmakokinetisches Modell ergab Hinweise dafür, dass die Gabe einer Dosis von 400mg VX-809 alle 12 Stunden zu einer höheren Gesamtexposition (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, AUC) im Vergleich zu 600mg einmal täglich führen würde. Die mit der Kohorte 3 gewonnenen Ergebnisse waren mit den Vorhersagen dieses Modells in Einklang.

Die Ergebnisse zur Sicherheit waren in der Gruppe mit der Dosierung 400mg (alle 12 Std.) ähnlich wie in der Gruppe mit 600mg (einmal täglich). In beiden Dosierungsgruppen wurde VX-809 allein und in Kombination mit Ivacaftor gut vertragen. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse betrafen in beiden Gruppen die Atmung. In der Kohorte 3 brach ein Patient die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Lungen-Ereignisses die Behandlung ab.

Insgesamt sprachen diese Ergebnisse zur Pharmakokinetik und Sicherheit dafür, VX-809 in einer Dosierung von 400mg (alle 12 Std.) in Kombination mit Ivacaftor 250mg (alle 12 Std.) in das Phase-3-Programm zur Prüfung des Effekts einer höheren Exposition gegenüber VX-809 auf die Wirksamkeit und Sicherheit aufzunehmen.

Das Muster des in Kohorte 3 beobachteten Ansprechens im Bereich der Lungenfunktion ähnelte dem der Gruppe mit einer Dosis von 600mg einmal täglich in Kohorte 2. Es zeigt sich ein Abfall der FEV₁ während der Phase der VX-809-Monotherapie, dem sich ein statistisch signifikanter FEV₁-Anstieg in der Phase der Kombinationstherapie aus VX-809 und Ivacaftor anschließt. Die innerhalb der Gruppe während der Phase der Kombinationsbehandlung in Kohorte 3 beobachtete absolute Verbesserung des FEV₁-Werts betrug 6,6 Prozentpunkte im Vergleich zu 6,1 Prozentpunkten für die Gruppe mit der Dosierung 600mg einmal täglich in Kohorte 2.

Nachstehend weitere Ergebnisse zur Lungenfunktion für Kohorte 3:

Kohorte 3

Mittlere absolute und relative Veränderungen des prozentual	Tag 0 – 28; VX-809 allein	Tag 28 – 56; VX-809 + Ivacaftor	Tag 0 - 56
---	---------------------------	---------------------------------	------------

prognostizierten FEV₁

	<i>Innerhalb der</i>		
VX-809 (400mg alle 12 Std.) + Ivacaftor (250mg alle 12 Std.)	<i>Gruppe</i>		
	Absolut	-4,3 (p=0,04)	+6,6 (p=0,01) +1,9 (p=0,57)
	Relativ	-6,3 (p=0,08)	+8,8 (p=0,01) +2,5 (p=0,67)

Studie an Personen mit einer Kopie der F508del-Mutation

Vertex plant zusätzlich zu Phase-3-Studien an Patienten mit zwei Kopien der F508del-Mutation eine 8-wöchige explorative Studie zu VX-809 in Kombination mit Ivacaftor bei Probanden im Alter von mindestens 12 Jahren mit einer Kopie (heterozygot) der F508del-Mutation auf einem Allel und einer zweiten Mutation, von der kein Ansprechen auf Ivacaftor oder VX-809 als Monotherapie zu erwarten ist. Das Studiendesign ermöglicht die Erhebung zusätzlicher Sicherheits- und Lungenfunktionsdaten unter der Behandlung mit der Kombination VX-809 (400mg) und Ivacaftor (250mg) zweimal täglich (alle 12 Std.).

VX-809 und Ivacaftor wurden im Rahmen eines gemeinsamen Projekts mit Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics, Inc., der gemeinnützigen Wirkstofffindungs- und Arzneimittelentwicklungstochtergesellschaft der Cystic Fibrosis Foundation, entdeckt.

Über Mukoviszidose und die Kombination von VX-809 und Ivacaftor

Die Mukoviszidose ist eine seltene, die Lebenserwartung senkende Erbkrankheit, von der weltweit rund 70.000 Menschen betroffen sind, darunter 30.000 Menschen in den USA und 35.000 in Europa. Die prognostizierte mediane Lebenserwartung eines heute mit Mukoviszidose geborenen Menschen liegt derzeit zwischen 34 und 47 Jahren. Allerdings ist das mediane Todesalter weiterhin in der Mitte des zweiten Lebensjahrzehnts angesiedelt. Als häufigste Todesursache bei Mukoviszidose-Patienten finden sich Lungenerkrankungen, die durch rezidivierenden Infektionen und chronischen Entzündungen der Lunge hervorgerufen werden.

Ursache der Mukoviszidose ist ein defektes oder fehlendes CFTR-Protein aufgrund von Mutationen im *CFTR*-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Damit ein Kind an Mukoviszidose erkrankt, muss es zwei defekte *CFTR*-Gene — von jedem Elternteil eins — geerbt haben. Es sind mehr als 1.800 Mutationen im *CFTR*-Gen bekannt. Einige dieser Mutationen, die durch genetischen Test oder Genotypisierung festgestellt werden können, verursachen dadurch Mukoviszidose, dass funktionsunfähige oder zu wenige CFTR-Proteine an der Zelloberfläche generiert werden. Das Fehlen funktionstüchtiger CFTR-Proteine führt zu einem mangelhaften Salz- und Wasseraustausch in den Zellen einer Reihe von Organen, darunter auch die Lunge.

Bei Menschen mit der häufigsten Mutation im *CFTR*-Gene, F508del, erreicht wenig oder gar kein CFTR-Protein die Zelloberfläche. In der Folge kommt es zur Ansammlung von zähem, klebrigem Schleim, der in vielen Organen die Gänge verlegt und zu einer Vielzahl von Symptomen führt. Insbesondere in den Luftwegen der Lunge kommt es zu Blockaden durch Schleimmassen, die zu chronischen Infektionen und fortschreitender Schädigung der Lunge führen. Man nimmt an, dass das als CFTR-Korrektor bekannte VX-809 dem CFTR-Protein hilft, an die Oberfläche der Zelle zu gelangen. Das als CFTR-Potentiator bekannte Ivacaftor hält die CFTR-Proteinkanäle an der Zelloberfläche länger offen und steigert so den Ein- und Ausstrom von Salz und Wasser auf Zellebene. Weltweit findet sich bei fast der Hälfte der Mukoviszidose-Patienten zwei Kopien der F508del-Mutation und ein weiteres Drittel hat eine Kopie der F508del-Mutation.

Wie bereits im Januar 2013 bekannt gegeben, hat die US-Zulassungsbehörde FDA der Kombinationsbehandlung mit VX-809 und Ivacaftor bei Mukoviszidose den Status eines therapeutischen Durchbruchs eingeräumt.

Langjährige Kooperation mit Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics, Inc. (CFFT)

Vertex begann sein Forschungsprogramm über Mukoviszidose 1998 im Rahmen einer Zusammenarbeit mit CFFT, der gemeinnützigen Tochtergesellschaft der Cystic Fibrosis Foundation in den USA, die sich mit der Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln befasst. Diese Zusammenarbeit wurde ausgeweitet, um die Erforschung und Entwicklung der CFTR-Modulatoren von Vertex beschleunigt voranzutreiben.

Über Vertex

Vertex schafft neue Möglichkeiten in der Medizin. Unser Team entdeckt, entwickelt und kommerzialisiert innovative Therapien, die Menschen mit schweren Krankheiten ein besseres Leben ermöglichen.

Die Wissenschaftler von Vertex und unsere Kooperationspartner arbeiten an neuen Arzneimitteln, um Hepatitis C, Mukoviszidose, rheumatoide Arthritis und andere lebensbedrohliche Krankheiten zu heilen oder zumindest erhebliche Behandlungsfortschritte zu erzielen.

Das Unternehmen wurde vor mehr als 20 Jahren in Cambridge im US-Bundesstaat Massachusetts gegründet und unterhält nun laufende weltweite Forschungsprogramme und Niederlassungen in den USA, Großbritannien und Kanada. Derzeit beschäftigt Vertex mehr als 2.000 Mitarbeiter weltweit. In der Fachzeitschrift *Science* belegt Vertex seit drei Jahren in Folge einen Spitzenplatz auf der Rangliste der besten Arbeitgeber im Bereich der Biowissenschaften.

Hinweis zu zukunftsbezogenen Aussagen

Diese Pressemitteilung enthält zukunftsbezogene Aussagen im Sinne des US-amerikanischen Private Securities Litigation Reform Act von 1995, unter anderem die Aussagen von Dr. Kauffman im vierten Absatz dieser Pressemitteilung in Bezug auf (i) die vom Unternehmen geplanten klinischen Studien zur Prüfung von VX-809 in Kombination mit Ivacaftor, (ii) das Design dieser Studien, einschließlich der primären und sekundären Endpunkte und die erwarteten Anzahl der Patienten, die in die Studie aufgenommen werden sollen, (iii) die Erwartungen des Unternehmens hinsichtlich des Zeitpunkts der Verfügbarkeit der Daten aus diesen klinischen Studien, (iv) die mögliche Einreichung der Zulassungsanträge NDA und MAA für die Kombinationstherapie und (v) die Erwartung, dass die Ergebnisse der Studie mit Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren für die nachfolgende Zulassung in den USA verwendet werden, und der Plan, die Gespräche mit den europäischen Zulassungsbehörden für diese Altersklasse fortzusetzen. Auch wenn das Unternehmen davon ausgeht, dass die zukunftsbezogenen Aussagen in dieser Pressemitteilung korrekt sind, unterliegen diese dennoch Risiken und Unwägbarkeiten, die dazu führen können, dass die tatsächlichen Ergebnisse maßgeblich von den erwarteten Ergebnissen abweichen können, die in den zukunftsbezogenen Aussagen zum Ausdruck gebracht werden. Zu diesen Risiken und Unwägbarkeiten gehören u. a. die Risiken, dass die Anstrengungen, VX-809 in Kombination mit Ivacaftor zu entwickeln nicht zum gewünschten Erfolg führen, da die Ergebnisse der in der vorliegenden Pressemitteilung erwähnten klinischen Studien möglicherweise nicht förderlich für eine Zulassung ausfallen, oder aufgrund technischer, wissenschaftlicher oder anderer Gründe, dass die klinischen Studien aufgrund von Problemen bei der Medikamentenbereitstellung, Studienaufnahme von Patienten oder aus anderen Gründen nicht wie geplant vorankommen, und dass in weiteren nicht-klinischen und klinischen Studien ein Profil unerwünschter Ereignisse für VX-809 in Kombination mit Ivacaftor erkennbar wird, sowie die anderen Risiken, die unter der Rubrik Risikofaktoren im Jahresbericht und in den Quartalsberichten von Vertex aufgeführt sind, die bei der Securities and Exchange Commission eingereicht werden und über die Website des Unternehmens verfügbar sind unter www.vrtx.com. Vertex übernimmt keinerlei Verpflichtung, den Inhalt dieser Pressemitteilung aufgrund neuer Informationen zu aktualisieren.

Informationen über die Telekonferenz

Vertex veranstaltet heute, am 26. Februar 2013 um 17:15 Uhr ET eine Telefonkonferenz, um die Einleitung des zulassungsentscheidenden Phase-3-Studienprogramms zu evaluieren. In diesen Studien wird die Kombinationstherapie VX-809 plus Ivacaftor bei Patienten untersucht, die für die F508del –

Mutation homozygot sind, untersucht. Die Telefonkonferenz wird als Webcast live übertragen. Auf der Seite 'Vertex Events' der Unternehmenswebsite unter www.vrtx.com findet sich ein Link zum Webcast.

Um die Live-Konferenzschaltung am Telefon mitzuverfolgen, wählen Sie 1-866-501-1537 (USA und Kanada) oder 1-720-545-0001 (international). Um eine rechtzeitig Zuschaltung zu gewährleisten, wird empfohlen, dass Teilnehmer sich mindestens 15 Minuten vor dem geplanten Webcast anmelden.

Die Konferenz-ID-Nummer für die Live-Konferenzschaltung und die Aufzeichnung der Telefonkonferenz lautet 15208263.

Eine Aufzeichnung der Telefonkonferenz ist ab 26 Februar 2013 um 20:00Uhr ET bis 17:00 Uhr ET am 5. März 2013 verfügbar. Die Telefonnummer für die Aufzeichnung lautet in den USA und Kanada 1-855-859-2056. Die internationale Rufnummer für die Aufzeichnung lautet 1-404-537-3406.

Nach dem Live-Webcast steht eine Archiv-Version auf der Website von Vertex bis 17:00 Uhr ET am 5. März 2013 zur Verfügung. Vertex stellt außerdem eine Podcast-MP3-Datei zum Herunterladen auf der Website von Vertex zur Verfügung unter www.vrtx.com.

(VRTX – GEN)

Die Ausgangssprache, in der der Originaltext veröffentlicht wird, ist die offizielle und autorisierte Version. Übersetzungen werden zur besseren Verständigung mitgeliefert. Nur die Sprachversion, die im Original veröffentlicht wurde, ist rechtsgültig. Gleichen Sie deshalb Übersetzungen mit der originalen Sprachversion der Veröffentlichung ab.

Contacts

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Medien:

Megan Goulart, 617-341-6992

mediainfo@vrtx.com

oder

Investoren:

Michael Partridge, 617-341-6108

oder

Kelly Lewis, 617-961-7530

oder

Informationen für Patienten und Ärzte:

Nordamerika:

1-877-634-VRTX (8789)

medicalinfo@vrtx.com

oder

außerhalb Nordamerikas:

44 (0) 1923 437 672

EUmedicalinfo@vrtx.com

Source: Vertex Pharmaceuticals Incorporated

View this news release online at:

<http://www.businesswire.com/news/home/20130228000000/de>

