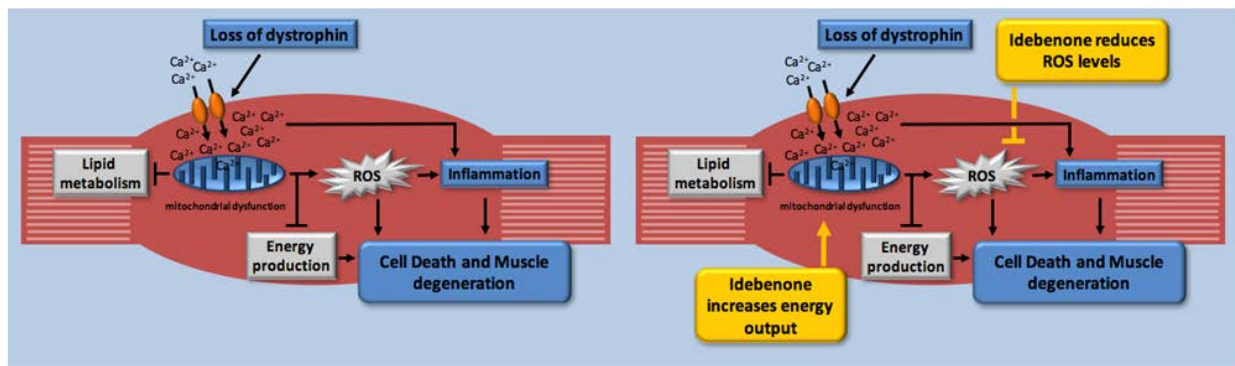


## Über Idebenon

Mitochondrien sind spezielle Zellorgane im menschlichen Körper, die die Funktion von Kraftwerken ausüben, indem sie die Energieversorgung für zahlreiche Zellfunktionen und den gesamten Organismus bereitstellen.

Die Mitochondrien produzieren die für die Zellfunktion notwendige Energie in einem Prozess, der als „Atmungskette“ bezeichnet wird. Die Atmungskette benötigt Sauerstoff, um Energie zu produzieren. Im Verlauf der Atmungskette können einige toxische Formen von Sauerstoff (die sogenannten Sauerstoffradikale) hergestellt werden. Diese freien Radikale müssen durch andere Substanzen neutralisiert werden, um Schädigungen der Zellen zu verhindern.



Man geht davon aus, dass Idebenon in der Lage ist, diese toxischen Sauerstoffformen zu neutralisieren. Daher ist eine antioxidative Wirkung von Idebenon zu erwarten, die in der Folge Schädigungen der Zellen vorbeugt.

Das wasser- oder fettlösliche Idebenon ist in der Lage die Mitochondrienmembran zu passieren.

## Atemfunktion bei DMD

Die Muskeldystrophie des Typs Duchenne (DMD) ist die häufigste und zerstörerischste Art der Muskeldystrophie, die durch den kompletten Verlust des funktionellen Dystrophins gekennzeichnet ist, was zu fortschreitender Muskelschwäche und Muskelschwund führt. DMD ist eine seltene Krankheit, von der Männer auf der ganzen Erde betroffen sind.

Bei Jungen und Männern mit DMD führt die Schwächung der Atemmuskulatur zu einem fortschreitenden Rückgang ihrer Fähigkeit Luft in oder aus ihren Lungen zu befördern. Daraus resultieren Schlafstörungen und Atemwegsinfektionen, insbesondere wenn die Jungen nicht mehr gehfähig sind. Schätzungen aus Studien zufolge sterben 55–90 % der Jungen mit DMD an pulmonalen Komplikationen.

Akutes Atemversagen kann aus folgenden Gründen auftreten:

- Beeinträchtigte Atemfunktion erschwert durch Mukusakkumulation und weitere Schwächung der expiratorischen und inspiratorischen Muskulatur
- Wiederholte Lungenentzündungen, stationäre Aufnahmen und Intubationen

Die verminderte Hustenfähigkeit führt zu festsitzenden Sekreten und einem hohen Risiko für rezidivierende Atemwegsinfektionen.

Warum möchten wir Idebenon auf den Markt bringen?

Atemversagen ist eine der häufigsten Ursachen für Morbidität und frühe Mortalität bei DMD, selbst bei Anwendung von Steroiden.

Die fortschreitende Schwächung der Atemmuskulatur führt zu restriktiver Lungenkrankheit.

Corticosteroide verzögern zwar das Auftreten/das Fortschreiten der respiratorischen Dysfunktion, verhindern sie jedoch nicht.

Die Risiken und Nebenwirkungen von Steroiden limitieren die Möglichkeit ihrer Langzeitanwendung.

Nicht alle Jungen sprechen auf die gleiche Weise auf Steroide an.

Doch sobald der Rückgang der Lungenfunktion eingesetzt hat, verläuft er bei allen Jungen auf dieselbe Weise, und zwar unabhängig von der Anwendung von Steroiden.

Es wurde herausgefunden, dass Idebenon die Abnahme der Atemfunktion bei Patienten mit DMD verlangsamt.

## **Überblick über die SIDEROS-Studie**

Bei der SIDEROS-Studie handelt es sich um eine Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit von Idebenon gegenüber Placebo zur Verzögerung des Verlusts der Atemfunktion bei Patienten mit DMD, die Glukokortikosteroide erhalten, untersucht wird.

### **Die Einschlusskriterien umfassen:**

- Männliche Patienten mit mittels einer Mutationsanalyse des Dystrophin-Gens oder durch erheblich reduzierte Konzentrationen des Dystrophin-Proteins in einer Muskelbiopsie bestätigter DMD
- Alter  $\geq$  10 Jahre (es gibt keine Altersobergrenze)
- Expiratorische Vitalkapazität in Prozent vom Sollwert zwischen 30 % und 80 %
- Anwendung von Glukokortikosteroiden über mindestens 12 Monate vor der Randomisierung ohne jegliche Dosisanpassungen in den letzten 6 Monaten. Die Jungen dürfen jedes Dosierungsschema von Deflazacort/Calcort oder Prednison/Prednisolon einnehmen.
- Pneumokokken-Impfung und jährliche Impfung mit inaktiviertem Influenzaimpfstoff

Die komplette Eignung für diese Studie wird an den teilnehmenden Prüfzentren bewertet.

Weitere Informationen über die Einschlusskriterien erhalten Sie unter [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT#02814019).

Die geeigneten Patienten werden nach dem Zufallsprinzip einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt: 1) Patienten, die Idebenon erhalten, oder 2) Patienten, die gleichvolumiges Placebo erhalten. Idebenon oder das Placebo werden über einen Zeitraum von 18 Monaten dreimal täglich oral eingenommen. Die Teilnahme an der Studie dauert ungefähr 21 Monate, und es müssen ca. 10 Termine im Prüfzentrum wahrgenommen werden.

Insgesamt nehmen 266 Jungen und Männer mit DMD, die Glukokortikosteroide einnehmen, an der Studie teil.

Alle Patienten, die den letzten Termin abschließen, können an einer klinischen Verlängerungsstudie (SIDEROS-E) teilnehmen und erhalten Idebenon solange bis SIDEROS-E beendet ist oder die Marktzulassung erteilt wurde.

## Studienstandorte

Die SIDEROS-Studie wird in ausgewählten Krankenhäusern und Einrichtungen in den USA und Europa (Österreich, Belgien, Italien, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich) durchgeführt.

### USA

Dr. Jeffrey Statland University of Kansas Fairway, Kansas	Dr. Vikky Stefans Arkansas Children's Hospital Little Rock, Arkansas
Dr. Tulio Bertorini Wesley Neurology Clinic Memphis, Tennessee	Dr. Marisia Couluris Shriners Children's Hospital Tampa, Florida
Dr. Bradley Troxler University of Alabama Birmingham, Alabama	Dr. Cori Daines Banner University Medical Center Tucson, Arizona
Dr. Russell Butterfield University of Utah Salt Lake City, Utah	Dr. Thomas Crawford Johns Hopkins University Baltimore, Maryland
Dr. Sindhu Ramchandren University of Michigan Ann Arbor, Michigan	Dr. Marcia Felker Indiana University Indianapolis, Indiana
Dr. Stephen Smith Gillette Children's Specialty Healthcare Saint Paul, Minnesota	Dr. Warren Marks Cook Children's Medical Center Fort Worth, Texas
Dr. Oscar Henry Mayer Children's Hospital of Philadelphia Philadelphia, Pennsylvania	Dr. Benjamin Brooks Carolinas Healthcare System Charlotte, North Carolina
Dr. James Woodward Phoenix Children's Hospital Phoenix, Arizona	Dr. David Michelson Loma Linda University Health System Loma Linda, Kalifornien
Dr. Craig McDonald UC Davis Department of Physical Medicine and Rehabilitation Sacramento, Kalifornien	Dr. Perry Shieh David Geffen School of Medicine at UCLA Los Angeles, Kalifornien
Dr. Leigh Ramos-Platt Children's Hospital Los Angeles Los Angeles, Kalifornien	Dr. Mathula Thangarajh Children's National Medical Center Washington, DC

Dr. Han Phan Center for Integrative Rare Disease Research Atlanta, Georgia	Dr. Kathy Mathews University of Iowa Iowa City, Iowa
Dr. Basil Darras Children's Hospital Boston Boston, Massachusetts	Dr. Cuixa Tian Cincinnati Children's Hospital Cincinnati, Ohio
Dr. Andre Prochoroff MetroHealth Medical Center Cleveland, Ohio	

Europa

<p>Dr. Guenther Bernert Gottfried von Preyer'sches Kinderspital Wien, Österreich</p>	<p>Dr. Gunnar Buyse Universitätsklinik Leuven Leuven, Belgien</p>
<p>Dr. Laurent Servais CHR Citadelle Liège, Belgien</p>	<p>Dr. Teresa Gidaro Hôpital Armand Trousseau Paris, Frankreich</p>
<p>Dr. Jean-Marie Cuisset CHRU de Lille Lille, Frankreich</p>	<p>Dr. Ulrike Walther-Louvier CHRU de Montpellier Montpellier, Frankreich</p>
<p>Dr. Claude Cancès Hôpital des Enfants Toulouse, Frankreich</p>	<p>Dr. Yann Pereon Hôpital Hôtel Dieu Nantes, Frankreich</p>
<p>Prof. Ulrike Schara Universitätsklinikum Essen Essen, Deutschland</p>	<p>Dr. Sebahattin Cirak Uniklinik Köln Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Köln, Deutschland</p>
<p>Prof. Angela Kaindl Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum Berlin, Deutschland</p>	<p>Prof. Janbernd Kirschner Universitätsklinik Freiburg Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Freiburg, Deutschland</p>
<p>Prof. Wolfgang Müller-Felber Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen München, Deutschland</p>	<p>Dr. Jessika Johannsen Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Hamburg, Deutschland</p>
<p>Prof. Eugenio Mercuri Policlinico Universitario „A. Gemelli“ Rom, Italien</p>	<p>Dr. Maria Grazia d'Angelo Fondazione IRCCS Eugenio Medea Bosisio Parini, Italien</p>
<p>Dr. Luisa Politano Seconda Università degli Studi di Napoli Neapel, Italien</p>	<p>Dr. Claudio Bruno Istituto Giannina Gaslini Genova, Italien</p>
<p>Prof. Giuseppe Vita AOU Policlinico „G. Martino“ Messina, Italien</p>	<p>Dr. Valeria Sansone Centro Clinico NEMO - Niguarda- Krankenhaus Mailand, Italien</p>
<p>Dr. Angela Berardinelli</p>	<p>Dr. Elena Pegoraro</p>

Fondazione IRCCS „C. Mondino“ di Pavia Pavia, Italien	Reparto Di Neurologia dell'Osperdale Di Padova Padova, Italien
Dr. Chiara Straathof LUMC Leiden, Niederlande	Prof. Imelda De Groot Radboud Universiteit Nijmegen Nijmegen, Niederlande
Dr. Francina Munell Hospital Universitari Vall D' Hebron Barcelona, Spanien	Dr. Juan Jesus Vilchez Hospital La Fe de Valencia Valencia, Spanien
Dr. Andres Nacimiento Hospital Sant Joan de Déu Neuropediatra Barcelona, Spanien	Dr. Samuel Pacual Hospital Universitario La Paz Madrid, Spanien
Dr. Marcos Madruga Hospital Universitario Virgen del Rocio Sevilla, Spanien	Dr. Thomas Sejersen Karolinska Universitetssjukhuset Karolinska, Schweden
Dr. Mar Tulinius Universitätsklinik Sahlgrenska Göteborg, Schweden	Dr. Andrea Klein Universitäts-Kinderspital beider Basel Basel, Schweiz
Dr. Michela Guglieri John Walton Muscular Dystrophy Research Centre Newcastle, Vereinigtes Königreich	Dr. Rosaline Quinlivan National Hospital for Neurology and Neurosurgery London, Vereinigtes Königreich
Dr. Anne-Marie Childs Leeds Teaching Hospital NHS Trust Leeds, Vereinigtes Königreich	Dr. Pinki Munot Great Ormond Street Hospital for Children London, Vereinigtes Königreich
Dr. Tracey Willis Robert Jones and Agnes Hunt Orthopaedic Hospital Oswestry, Vereinigtes Königreich	

## Studienendpunkte

Die Atemfunktion wird in jedem Krankenhaus von einem qualifizierten und zertifizierten Gutachter beurteilt. Dabei handelt es sich in der Regel um einen Atmungstherapeuten oder einen Physiotherapeuten. Die teilnehmenden Jungen werden in der Anwendung des im Krankenhaus zu verwendenden Spirometers und einem Hand-nmd-1-Spirometer (Abbildung) eingewiesen.



Die Jungen werden aufgefordert, den md-1-Spirometer, ein leicht anzuwendendes Gerät, das für die Überwachung der Atemfunktion zu Hause vorgesehen ist, einmal pro Woche anzuwenden. Das Gerät für den häuslichen Gebrauch wird angewendet, um noch mehr Datenpunkte über die Abnahme der Atemfunktion und eine genauere Messung der Abnahme der Atemfunktion zu erhalten.

Bei jedem Studientermin lädt der Gutachter die Daten von dem Gerät für den häuslichen Gebrauch herunter. Der Junge wird außerdem bei jedem Studientermin aufgefordert den Atemfunktionstest mit dem Gerät für den häuslichen Gebrauch durchzuführen.

Die Messungen der Atemfunktion umfassen:

- Expiratorische Vitalkapazität
- Expiratorischer Spitzenfluss
- FEV1
- Hustenspitzenfluss
- Messung der Sauerstoffsättigung im Blut mit einem Pulsoximeter
- Endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Wert mittels kapnometrischer Messung

Bei allen Bewertungen der Atemfunktion wird der höchste Wert aus mindestens drei und höchstens fünf aufeinanderfolgenden **Tests** verwendet.