



Bayer AG
Investor Relations
51368 Leverkusen
Deutschland
www.investor.bayer.de

Investor News

Nicht für US- und UK-Medien bestimmt

Riociguat von Bayer erreicht primären Endpunkt in Phase-III-Studie bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie

- Statistisch signifikante Verbesserung im Sechs-Minuten-Gehtest, sowohl bei bisher unbehandelten PAH-Patienten als auch bei mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder mit nicht-intravenösen Prostanoiden als Monotherapie vorbehandelten Patienten
 - Gute Verträglichkeit und positives Sicherheitsprofil
-

Leverkusen, 22. Oktober 2012 – Die Phase-III-Zulassungsstudie PATENT-1 mit dem Entwicklungspräparat Riociguat von Bayer HealthCare hat ihren primären Endpunkt erreicht: Die Patienten erzielten eine statistisch signifikante Verbesserung im Sechs-Minuten-Gehtest – einem diagnostischen Test, der zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit herangezogen wird. Demnach konnte Riociguat die körperliche Leistungsfähigkeit von Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) nach 12 Wochen Behandlung im Vergleich zu Placebo signifikant um 36 Meter gegenüber dem Ausgangswert (95%-CI [20-52 Meter] $p < 0,0001$) verbessern. Die Daten werden am 23. Oktober auf der „Late Breaking“-Sitzung des CHEST-Kongresses 2012, dem Jahrestreffen des American College of Chest Physicians (ACCP) in Atlanta präsentiert.

Darüber hinaus wurde in mehreren sekundären Endpunkten eine statistisch signifikante Überlegenheit beobachtet, darunter der Gefäßwiderstand in der Lunge (PVR oder pulmonary vascular resistance), das N-terminale Fragment von pro-BNP (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide oder NT-proBNP), die WHO-Funktionsklasse (FC oder WHO functional class), die Zeit zur klinischen Verschlechterung (TTCW) und der Borg Dyspnea Score. Ein positiver Trend wurde bei den folgenden sekundären Endpunkten festgestellt: Europäischer Fragebogen zur Lebensqualität (5 Dimensionen, EQ-5D) sowie dem Fragebogen zum Thema „Leben mit pulmonaler Hypertonie“ (LPH).

Riociguat wies bei PAH-Patienten sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder mit nicht-intravenösen Prostanoiden als

Monotherapie eine gute Verträglichkeit und ein positives Sicherheitsprofil auf. Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen, die bei der Behandlung mit Riociguat beobachtet wurden, zählten: Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Ödeme sowie gastrointestinale Beschwerden wie beispielsweise Dyspepsien und Übelkeit.

PAH ist eine schwere, fortschreitende und lebensbedrohliche Erkrankung, die mit einem signifikant erhöhten Druck in den Lungenarterien einhergeht und zu Herzversagen mit tödlichem Ausgang führen kann. Trotz mehrerer zugelassener Medikamente zur Behandlung der PAH ist die Prognose für Patienten schlecht.

„Der Sechs-Minuten-Gehtest ist bei PAH-Patienten ein wichtiger Indikator für verbesserte Leistungsfähigkeit – und deshalb sind die positiven Ergebnisse der PATENT-1-Studie so ermutigend“, sagte Professor Ardeschir Ghofrani vom Universitätskrankenhaus Gießen und Marburg, der Studienleiter der PATENT-1-Studie. „Wir haben nicht nur bei bisher unbehandelten Patienten unter Riociguat-Monotherapie Verbesserungen beobachtet, sondern konnten diese signifikanten Verbesserungen auch bei Patienten, die Riociguat in Kombination mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder einem nicht-intravenösen Prostanoid erhielten, nachweisen.“

„Wir sind sehr zuversichtlich, dass Riociguat bald eine dringend benötigte Behandlungsmöglichkeit für PAH darstellen wird“, sagte Dr. Kemal Malik, Mitglied im Bayer HealthCare Executive Committee und Leiter der Globalen Entwicklung. „Wir werden die Zulassung von Riociguat bei den Gesundheitsbehörden im ersten Halbjahr des Jahres 2013 beantragen, um Patienten diese neue Therapie so schnell wie möglich zur Verfügung stellen zu können.“

Riociguat ist der erste Wirkstoff einer neuartigen Medikamentenklasse: der Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (sGC). Riociguat stellt den biologischen NO-sGC-cGMP-Signalweg wieder her und führt zu einer vermehrten Synthese des zyklischen Guanosin-Monophosphats (cGMP), das eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Gefäßwiderstands sowie bei Proliferation, Fibrose und Entzündungsreaktionen spielt. Die Fähigkeit von Riociguat, die sGC unabhängig vom Stickstoffmonoxid (NO) zu stimulieren und gleichzeitig die Empfindlichkeit der sGC für NO zu erhöhen, könnte bei der pulmonalen Hypertonie von besonderer Bedeutung sein, da die Dysfunktion des Endothels, die mit dieser Krankheit einhergeht, zu verminderten NO-Spiegeln führen kann.

„Die PAH geht einher mit einer Dysfunktion der Gefäßinnenwand, die zu verminderten NO-Spiegeln und gestörter sGC-Aktivität führt. Das Ergebnis mit Riociguat ist ein wichtiger Fortschritt und lässt uns auf eine neue dringend notwendige Behandlungsoption für diese lebensbedrohliche Krankheit hoffen“, sagte Professor Ardeschir Ghofrani.

Über das PATENT Programm

PATENT (**P**ulmonary **A**rterial Hypert**e**n**s**ion sGC-Stimulator **T**rial) ist ein klinisches Studienprogramm der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von oral verabreichtem Riociguat bei der Therapie von vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten mit symptomatischer PAH. PATENT ist ein multizentrisches und multinationales Programm mit Zentren in 30 Ländern. Das Programm besteht aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten zulassungsrelevanten Studie (PATENT-1) sowie einer offen durchgeführten Fortsetzungsstudie (PATENT-2).

PATENT-1

In der PATENT-1-Studie erhielten 443 Patienten mit symptomatischer PAH randomisiert entweder Placebo oder Riociguat in einer von zwei Dosierungen als Tablette über einen Zeitraum von 12 Wochen. Über einen Zeitraum von acht Wochen wurde Riociguat in Schritten von 0,5 mg von dreimal täglich 1,0 mg auf dreimal täglich 2,5 mg hochtitriert bzw. im exploratorischen Arm auf 1,5 mg hochtitriert. Nach der Titrationsphase wurden die Patienten über weitere vier Wochen mit der letzten erreichten Dosis behandelt und beobachtet, bis die PATENT-1-Studie beendet war.

Die PATENT-1 Studie erreichte ihren primären Endpunkt: eine statistisch signifikante Verbesserung im Sechs-Minuten-Gehtest. Riociguat steigerte die körperliche Leistungsfähigkeit von Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) nach 12 Wochen Behandlung im Vergleich zu Placebo signifikant um 36 Meter gegenüber dem Ausgangswert (95%-CI [20-52 Meter] $p < 0,0001$). Die PATENT-1-Studie untersuchte sowohl unbehandelte Patienten als auch solche, die mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) oder nicht-intravenösen Prostanoiden als Monotherapie vorbehandelt waren. Eine statistisch signifikante Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, gemessen im Sechs-Minuten-Gehtest, konnte in beiden Patientengruppen beobachtet werden: Unter Riociguat-Monotherapie eine Verbesserung um 38 Meter im Vergleich zum Ausgangswert (95%-CI 15-62 Meter) und unter Kombinationstherapie 36 Meter (95%-CI 15-56 Meter).

Statistisch signifikante Verbesserungen wurden auch in den sekundären Endpunkten beobachtet, darunter der Gefäßwiderstand in der Lunge (PVR oder pulmonary vascular resistance) ($p < 0,0001$), das N-terminale Fragment von pro-BNP (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide oder NT-proBNP) ($p < 0,0001$), die WHO-Funktionsklasse (FC) ($p = 0,0033$), Zeit zur klinischen Verschlechterung (TTCW) ($p = 0,0046$) und Borg Dyspnea Score ($p = 0,0022$). Ein positiver Trend wurde bei den folgenden sekundären Endpunkten festgestellt: Europäischer Fragebogen zur Lebensqualität (5 Dimensionen, EQ-5D) ($p = 0,0660$) sowie einem Fragebogen zum Thema „Leben mit pulmonaler Hypertonie“ (LPH) ($p = 0,0019$). Die Analyse dieser sekundären Endpunkte erfolgte in strikt hierarchischer Reihenfolge: PVR, NT-proBNP, WHO-Funktionsklasse, Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, Borg Dyspnea Score, EQ-5D und Fragebogen zum Thema „Leben mit pulmonaler Hypertonie“.

Riociguat wies in der PATENT-1 Studie ein positives Sicherheitsprofil auf und wurde von den PAH-Patienten sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit ERAs oder nicht-intravenösen Prostanoiden als Monotherapie gut vertragen. Zu den zehn am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Ereignissen, die bei der Behandlung mit Riociguat beobachtet wurden, zählten: Kopfschmerzen (27% vs. 20%), Dyspepsien (19% vs. 8%), periphere Ödeme (17% vs. 11%), Übelkeit (16% vs. 13%), Schwindel (16% vs. 12%), Durchfall (14% vs. 10%), Nasopharyngitis (10% vs. 11%), Atemnot (6% vs. 11%) Husten (5% vs. 10%) und Erbrechen (10% vs. 9%).

PATENT-2

Im Anschluss an PATENT-1 erhielten die Patienten die Möglichkeit zur Teilnahme an der offenen Fortsetzungsstudie PATENT-2, die mit einer verblindeten achtwöchigen Schein-Titrationsphase eingeleitet wurde. In PATENT-2 wird untersucht, wie nachhaltig der therapeutische Erfolg ist, und darüber hinaus die Langzeitverträglichkeit von Riociguat beobachtet. Die Ergebnisse der PATENT-2-Studie sollen im Jahr 2013 auf einem wissenschaftlichen Kongress präsentiert werden.

Über die Pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH), auch Lungenhochdruck genannt, ist eine schwere fortschreitende und lebensbedrohliche Krankheit. Der Druck in den Lungenarterien ist signifikant erhöht, was zum Herzversagen und letztlich zum Tode führen kann. Menschen mit PH leiden unter einer stark eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit und einer entsprechend verminderten Lebensqualität. Die häufigsten Symptome der PH sind Atemnot, Müdigkeit, Schwindelgefühl und Ohnmachtsanfälle, und werden durch

Anstrengung verstärkt. Da die Symptome einer PH nicht spezifisch sind, kann es bis zur richtigen Diagnose manchmal bis zu zwei Jahre dauern. Eine frühzeitige Diagnose ist essentiell, denn wenn der Beginn der Behandlung verzögert wird, kann dies die Lebenserwartung der Patienten verkürzen. Außerdem ist es wichtig, die Therapie engmaschig zu überwachen, um sicherzugehen, dass die Patienten für ihren individuellen Krankheitstyp und das Stadium, in dem sie sich befinden, immer die optimale Therapie erhalten.

Nach der klinischen Klassifizierung der PH (Dana Point) gibt es fünf verschiedene Typen mit unterschiedlichen Ursachen: Die pulmonal-arterielle Hypertonie, die pulmonale Hypertonie aufgrund einer Linksherzerkrankung (z.B. PH-LVD), die pulmonale Hypertonie auf Basis einer Lungenerkrankung und/oder Hypoxämie (z.B. PH-COPD oder PH-ILD), die chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) und schließlich die pulmonale Hypertonie mit unklarer, multifaktorieller Ursache. Die derzeit verfügbaren medikamentösen Therapien sind ausschließlich zur Behandlung von einem der fünf Krankheitstypen zugelassen: der pulmonal arteriellen Hypertonie oder PAH. Daher muss weiter geforscht werden, um besser verstehen zu können, wie sich alle fünf Typen der PH effektiv behandeln lassen.

Über die pulmonal-arterielle Hypertonie

Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), eine der fünf Typen der pulmonalen Hypertonie, ist eine seltene, aber lebensbedrohliche Krankheit, bei der der Druck in den Lungenarterien erhöht ist. Die PAH ist charakterisiert durch morphologische Veränderungen der inneren Auskleidung der Lungenarterien (Endothel). Daraus resultieren ein 're-modeling' des Gewebes, Vasokonstriktion und Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen (In-situ-Thrombose). Aufgrund dieser Veränderungen ziehen sich die Blutgefäße in der Lunge zusammen, und das Herz muss stärker arbeiten, um Blut in die Lunge zu pumpen. Weltweit sind schätzungsweise 52 Menschen pro Million Einwohner von PAH betroffen. Jüngere Frauen leiden öfter unter PAH als Männer. Meist findet sich keine Ursache, in einigen Fällen scheint die Krankheit auch erblich zu sein. Obwohl es inzwischen mehrere zugelassene Medikamente für die Behandlung der PAH gibt, bleibt die Prognose für die Patienten schlecht.

Über Riociguat

Riociguat (BAY 63-2521) ist ein oral wirksames Entwicklungspräparat. Es wird als neuer Behandlungsansatz für verschiedene Formen des Lungenhochdrucks untersucht. Riociguat ist der erste Wirkstoff einer neuartigen Medikamentenklasse: der Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (sGC). sGC ist ein Enzym, das im Herz-Lungensystem vorkommt. Wenn Stickstoffmonoxid (NO) an sGC bindet, katalysiert das Enzym die Synthese des Signalmoleküls 'zyklisches Guanosinmonophosphat' (cGMP). cGMP wiederum spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung zellulärer Funktionen wie Gefäßspannung, Zellvermehrung, Fibrose und Entzündung.

Lungenhochdruck ist verbunden mit einer Fehlfunktion der Gefäßwände (Endothel), einer verminderten NO-Synthese und in Folge dessen einer unzureichenden Stimulierung des NO-sGC-cGMP-Signalwegs. Es wird angenommen, dass Riociguat einen dualen Wirkmechanismus besitzt: es sensibilisiert sGC für das körpereigene NO und kann sGC auch direkt, unabhängig vom NO stimulieren. Aufgrund seines neuartigen Wirkmechanismus besitzt Riociguat das Potenzial zur Behandlung von PAH. Möglicherweise lässt sich Riociguat auch für andere Formen der PH einsetzen, wie zum Beispiel für CTEPH, für die derzeit kein Medikament zugelassen ist.

Riociguat wird in verschiedenen Formen des Lungenhochdrucks untersucht, darunter auch CTEPH. Die CHEST-Studie ist eine Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Riociguat bei Patienten mit CTEPH untersucht.

Daten aus der CHEST-1 Studie werden ebenfalls während des CHEST Kongresses in der „Late Breaking Abstracts“-Session präsentiert.

Über Bayer HealthCare

Die Bayer AG ist ein weltweit tätiges, forschungsbasiertes und wachstumsorientiertes Unternehmen mit Kernkompetenzen auf den Gebieten Gesundheit, Agrarwirtschaft und hochwertige Materialien. Mit einem Umsatz von rund 17,2 Mrd. Euro (2011) gehört Bayer HealthCare, ein Teilkonzern der Bayer AG, zu den weltweit führenden innovativen Unternehmen in der Gesundheitsversorgung mit Arzneimitteln und medizinischen Produkten. Das Unternehmen mit Sitz in Leverkusen bündelt die Aktivitäten der Divisionen Animal Health, Consumer Care, Medical Care sowie Pharmaceuticals. Ziel von Bayer HealthCare ist es, Produkte zu erforschen, zu entwickeln, zu produzieren und zu vertreiben, um die Gesundheit von Mensch und Tier weltweit zu verbessern. Bei Bayer

HealthCare arbeiten weltweit 55.700 (Stand: 31.12.2011) Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in mehr als 100 Ländern. Mehr Informationen unter www.healthcare.bayer.de

Ansprechpartner Bayer AG, Investor Relations:

Dr. Alexander Rosar (+49-214-30-81013)

Dr. Juergen Beunink (+49-214-30-65742)

Peter Dahlhoff (+49-214-30-33022)

Judith Nestmann (+49-214-30-66836)

Dr. Olaf Weber (+49-214-30-33567)

Fabian Klingen (+49-214-30-35426)

Zukunftsgerichtete Aussagen

Diese Presseinformation kann bestimmte in die Zukunft gerichtete Aussagen enthalten, die auf den gegenwärtigen Annahmen und Prognosen der Unternehmensleitung des Bayer-Konzerns bzw. seiner Teilkonzerne beruhen. Verschiedene bekannte wie auch unbekannt Risiken, Ungewissheiten und andere Faktoren können dazu führen, dass die tatsächlichen Ergebnisse, die Finanzlage, die Entwicklung oder die Performance der Gesellschaft wesentlich von den hier gegebenen Einschätzungen abweichen. Diese Faktoren schließen diejenigen ein, die Bayer in veröffentlichten Berichten beschrieben hat. Diese Berichte stehen auf der Bayer-Webseite www.bayer.de zur Verfügung. Die Gesellschaft übernimmt keinerlei Verpflichtung, solche zukunftsgerichteten Aussagen fortzuschreiben und an zukünftige Ereignisse oder Entwicklungen anzupassen.