

# ACTELION KLINISCHE ENTWICKLUNG

## ENTWICKLUNGSPROZESS

Actelion kann seiner Hauptaufgabe, Patienten innovative Medikamente zur Verfügung zu stellen, nur durch eine umfassende Prüfung der Wirkstoffe in der Produkte-Pipeline und eine sorgfältige Analyse und Interpretation der entsprechenden Daten erfüllen.

Der Bereich Klinische Entwicklung bei Actelion schöpft alle Möglichkeiten aus, um den Nutzen unserer Wirkstoffe für die Patienten zu untersuchen und zu beschreiben. Gleichzeitig ermitteln und beobachten wir kontinuierlich die möglichen Risiken, die mit unseren neuen Wirkstoffkandidaten verbunden sein könnten. Unsere Entwicklungsabteilung arbeitet daran, Patienten weltweit mit innovativen, wirksamen und gut verträglichen neue Medikamenten zur Verfügung zu stellen.

In unserer klinischen und pharmakologischen Forschung arbeiten zahlreiche Disziplinen eng zusammen: Klinische Wissenschaften, Pharmakologie, Biostatistik und Datenmanagement, Arzneimittelsicherheit, Registrierung, Life-Cycle-Management und die Funktionen von Clinical Operations.

Life-Cycle-Teams, die sich aus Vertretern der klinischen

Entwicklungsfunktionen, der präklinischen Disziplinen und des Bereichs Business Strategy and Operations zusammensetzen, befassen sich mit der zeitgerechten Entwicklung eines Produkts. Sie begleiten einen Wirkstoff von der Festlegung des Zielprofils über die ersten Studien am Menschen und die Studienprogramme der Phase IIIb/IV bis hin zum Zulassungsgesuch bei den Gesundheitsbehörden und darüber hinaus. Ausserdem ergreifen sie alle notwendigen Massnahmen, um das Wertschöpfungspotenzial jedes einzelnen Produkts zu optimieren.

Angesichts einer vielversprechenden Pipeline mit innovativen Wirkstoffen in verschiedenen Phasen der klinischen Entwicklung ist dies eine sehr vielfältige und anspruchsvolle Aufgabe, auch im Hinblick auf eine möglichst rasche und kosteneffiziente Entwicklung.

Die klinischen Entwicklungsfunktionen von Actelion arbeiten bei der Umsetzung der klinischen Programme eng zusammen. Dabei orientieren sie sich an den bestehenden wissenschaftlichen, medizinischen und operativen Standards, um die von den Gesundheitsbehörden in aller Welt geforderten Informationen bereitzustellen.

## ENTWICKLUNGSPipeline

Ausrichtung auf Erkrankungen mit hohem medizinischen Bedarf

Phase	Wirkstoff	Indikation	Studie	Erwartete Ergebnisse
Registrierung	Selexipag	PAH	GRIPHON	Behördliche Prüfung der Zulassungsanträge läuft
III	Cadazolid	<i>Clostridium difficile</i> - assoziierte Diarrhoe	IMPACT	Läuft
III	Macitentan	Eisenmenger-Syndrom	MAESTRO	Läuft
III	Ponesimod	Multiple Sklerose	OPTIMUM	Läuft
II	Clazosentan	Lösung von Gefässspasmen im Zusammenhang mit aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen	REVERSE	Läuft
II	Endothelin Rezeptor Antagonist	Spezielle Herz-Kreislauf-Erkrankungen		in Vorbereitung
II	Macitentan	Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie	MERIT	Läuft
II	Macitentan	Kombinierte prä- und postkapilläre pulmonale Hypertonie	MELODY	Abgeschlossen
II	Ponesimod	Graft-versus-Host-Erkrankung	-	Läuft
II	Cenerimod	Systemischer Lupus Erythematodes		in Vorbereitung
Ib	Lucerastat	Morbus Fabry	-	Abgeschlossen
I	NCE	Neurologische Erkrankungen	-	Abgeschlossen
I	NCE	Neurologische Erkrankungen	-	Läuft
I	NCE	Neurologische Erkrankungen	-	Läuft
I	NCE	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	-	Läuft

# PHASE III

## CADAZOLID

Das neuartige Antibiotikum Cadazolid hat eine stark inhibierende Wirkung auf die Proteinsynthese von *Clostridium difficile* und führt zur massiven Unterdrückung der Bildung von Toxinen und Sporen. In präklinischen Studien erwies sich Cadazolid in vitro als wirkungsvoll gegen *Clostridium-difficile*-Isolate und zeigte eine geringe Neigung zur Resistenzbildung. In einem menschlichen Darmmodell wies Cadazolid nur in sehr geringem Ausmass Auswirkungen auf Bakterien der normalen Darm-Mikroflora auf.

Die Aufnahme von Cadazolid ist vernachlässigbar, was zu hohen Konzentrationen im Lumen des Darms und einer geringen systemischen Belastung führt, selbst bei schweren Fällen von CDAD, bei denen die Darmwand schwer geschädigt und die Durchlässigkeit für Medikamente möglicherweise erhöht sein kann.

Die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA hat Cadazolid sowohl als Qualified Infectious Disease Product (QIDP) eingestuft, als auch in das Fast-Track-Verfahren zur beschleunigten Entwicklung für die Behandlung von *Clostridium difficile* assoziierter Diarrhoe (CDAD) aufgenommen.

### AKTUELLER STAND BEI CDAD

IMPACT (International **M**ulti-center **P**rogram **A**ssessing **C**adazolid **T**reatment) ist ein internationales, multizentrisches Programm zur Beurteilung der Anwendung von Cadazolid bei Patienten mit *Clostridium difficile* assoziierter Diarrhoe (CDAD). Das Programm umfasst zwei Studien der Phase III, bei denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Cadazolid (250 mg zweimal täglich zehn Tage lang oral verabreicht) im Vergleich zu Vancomycin (125 mg viermal täglich zehn Tage lang oral verabreicht) untersucht wird.

Die IMPACT-Studien sind darauf ausgelegt zu überprüfen, ob die unmittelbare klinische Reaktion bei CDAD-Patienten nach Verabreichung von Cadazolid nicht schwächer ausfällt als bei Gabe von Vancomycin, und ob Cadazolid Vancomycin hinsichtlich der nachhaltigen klinischen Reaktion überlegen ist. Das Programm wird voraussichtlich etwa 1.280 Patienten weltweit umfassen, mit deren Rekrutierung im vierten Quartal 2013 begonnen wurde.

## VERFÜGBARE KLINISCHE DATEN

Cadazolid wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelt verblindeten Phase-II-Studie als therapeutisch explorative Studie mit Referenzsubstanz in Parallelgruppen untersucht. In der Studie wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von drei unterschiedlichen, über zehn Tage hinweg zweimal täglich oral verabreichten Dosierungen von Cadazolid (250 mg, 500 mg oder 1.000 mg) bei Patienten mit *Clostridium difficile* assoziierter Diarrhoe (CDAD) untersucht. Als Referenzsubstanz wurde verabreichtes Vancomycin (125 mg viermal täglich Zeitraum von zehn Tagen) verwendet, die gängige Standardbehandlung bei CDAD. Die Studie wurde im Dezember 2012 abgeschlossen und umfasste 84 Patienten mit leichten bis schweren Formen von CDAD.

Die Ergebnisse der Phase-II-Studie weisen darauf hin, dass die Wirkung aller Dosierungen von Cadazolid bei zentralen Endpunkten wie der klinischen CDAD-Heilungsrate und der nachhaltigen Heilungsrate zahlenmässig ähnlich oder besser als bei Vancomycin ausfällt. Die klinische Heilungsrate war definiert als Abklingen der Durchfallerkrankung ohne weiteren Behandlungsbedarf für CDAD bei der Analyse innerhalb 24 bis 72 Stunden nach Verabreichung der letzten Dosis im Rahmen der Behandlung, während die nachhaltige Heilungsrate als Abklingen der Diarrhoe ohne Rückfall über einen Zeitraum von bis zu vier Wochen nach Beendigung der Behandlung festgelegt war. Die Rezidivraten lagen zahlenmässig bei allen Dosierungen von Cadazolid niedriger als bei Vancomycin. Cadazolid erwies sich als sicher und gut verträglich.

## MEILENSTEINE

- 2014** ▶ Cadazolid erhält Status eines Qualified Infectious Disease Products (QIDP) von der FDA und die Zusage für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren für die Entwicklung bei CDAD
- 2013** ▶ Aufnahme des Phase-III-Programms
- 2012** ▶ Abschluss der Phase II
- 2009** ▶ Aufnahme klinischer Studien für das erste Antibiotikum von Actelion

## LITERATURHINWEISE

- ▶ T. Louie et al., A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase 2 Study Evaluating the Novel Antibiotic, Cadazolid, in Patients with *Clostridium difficile* Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015;59(10):6266-73
- ▶ D.N. Gerding et al., Susceptibility of *Clostridium difficile* Isolates from a Phase 2 Clinical Trial of Cadazolid and Vancomycin in *C. difficile* infection. *J. Antimicrob. Chemother.*, available online doi:10.1093/jac/dkv300

## MACITENTAN

Macitentan (Opsumit®) ist ein oral verfügbarer Endothelin-Rezeptor-Antagonist (ERA), der aus einem massgeschneiderten Forschungsprozess in den Labors von Actelion hervorgegangen ist. Macitentan ist derzeit für die Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) zugelassen, einer chronischen, lebensbedrohlichen Erkrankung, welche die Funktion von Lunge und Herz schwer beeinträchtigt.

### AKTUELLER STAND BEI EISENMENGER-SYNDROM

Macitentan wird gegenwärtig in der Phase-III-Studie MAESTRO (**MA**citentan in **E**isenmenger **S**yndrome **To Rest**Ore exercise capacity) untersucht, einer multizentrischen, doppelt verblindeten, randomisierten, plazebokontrollierten Phase-III-Studie mit parallelen Gruppen, mit der die Wirksamkeit von Macitentan auf die körperliche Leistungsfähigkeit von Patienten mit Eisenmenger-Syndrom untersucht wird.

Diese Studie wird mit etwa 220 Patienten durchgeführt, die in einem Verhältnis von 1:1 in zwei Behandlungsgruppen 16 Wochen lang entweder 10 mg Macitentan oder Plazebo erhalten.

### AKTUELLER STAND IN ANDEREN INDIKATIONEN

Macitentan wird gegenwärtig in der MERIT (**MA**citentan in **t**he **t**reatment of **I**noperable chronic **T**hromboembolic pulmonary hypertension) Studie bei Patienten mit chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) untersucht. MERIT ist eine prospektive, randomisierte, plazebo-kontrollierte, multizentrische Doppelblindstudie mit parallelen Gruppen, in der die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von 10 mg Macitentan bei Patienten mit inoperabler CTEPH untersucht wird.

Ende 2015 lagen die ersten Ergebnisse der Phase-II-Studie MELODY mit Macitentan vor. MELODY war eine 12 Wochen dauernde prospektive, multizentrische, randomisierte, plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie in parallelen Gruppen, in der die Sicherheit und Verträglichkeit von Macitentan bei Patienten mit kombinierter prä- und postkapillärer pulmonaler Hypertonie (CpcPH) infolge linksventrikulärer Dysfunktion untersucht wurde. In dieser explorativen Phase-II-Studie wurde Macitentan von den involvierten Patienten mit Herzinsuffizienz, die der WHO-Gruppe 2 zugeordnet wurden, generell gut vertragen. Des Weiteren konnten ermutigende hämodynamische Wirkungen beobachtet werden.

Das Unternehmen wird die Daten nun ausführlich analysieren und unter Berücksichtigung der Ergebnisse einer laufenden Phase-II-Studie mit einem neuen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) über die künftige Entwicklungsstrategie von Actelion im Hinblick auf den Einsatz von ERAs in anderen Therapiegebieten ausserhalb von PAH entscheiden wird.

Aufbauend auf präklinischen Ergebnissen wird Macitentan auch in zwei nicht verblindeten Studien der Phase I/Ib bei Patienten mit rezidivierendem Glioblastom und neu diagnostiziertem Glioblastom untersucht. Actelion wird in Abstimmung mit den Gesundheitsbehörden über die weitere Entwicklung von Macitentan bei neu auftretendem und rezidivierendem Glioblastom in einer Studie der Phase IIb/III entscheiden.

### VERFÜGBARES KLINISCHES DATENMATERIAL

Macitentan wurde im Rahmen der SERAPHIN-Studie, einer multizentrischen, doppelt verblindeten, plazebokontrollierten, auf klinische Ereignisse ausgerichteten Studie der Phase III in parallelen Gruppen bei 742 Patienten mit symptomatischer PAH geprüft. Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert (einmal täglich Plazebo [N=250], Macitentan 3mg [N=250] oder Macitentan 10mg [N=242]), um die langfristige Wirkung auf Morbidität oder Mortalität zu untersuchen.

Die Behandlung mit 10 mg Macitentan senkte das Risiko des kombinierten Morbiditäts-/Mortalitätseindpunkts gegenüber Plazebo bis zum Studienende um 45% (Hazard-Ratio [HR] 0,55; 97,5% Konfidenzintervall: 0,39 bis 0,76; Logrank  $p < 0,0001$ ). Der Behandlungseffekt war nachhaltig und setzte frühzeitig ein. Bei Patienten, die bereits mit einer PAH-spezifischen Grundmedikation behandelt wurden, verringerte die Therapie mit 10 mg Macitentan das Risiko für den kombinierten Morbiditäts-/Mortalitätseindpunkt im Vergleich zu Plazebo um 38% (Hazard-Ratio [HR] 0,62; 97,5% Konfidenzintervall: 0,43 bis 0,8; Logrank  $p = 0,0094$ ).

Bei Patienten, die 10 mg Macitentan erhalten hatten, konnte das Sterbe- oder Hospitalisierungsrisiko aufgrund von PAH (50 Ereignisse) im Vergleich zu Plazebo bis zum Studienende um 50% gesenkt werden (Hazard-Ratio 0,50; 97,5% Konfidenzintervall: 0,34 bis 0,75; Logrank  $p < 0,0001$ ). Die Wirksamkeit von 10 mg Macitentan war im Hinblick auf den ersten Endpunkt über alle Subgruppen vergleichbar, unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer oder geographischer Herkunft, Ätiologie als Mono- oder Kombinationstherapie und unabhängig von der WHO-Funktionsklasse (I/II oder III/IV).

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis (14,0%), Kopfschmerzen (13,6%) und Anämie (13,2%, siehe Abschnitt 4.4). Die Mehrzahl der Nebenwirkungen war schwach bis mässig ausgeprägt

#### **AKTUELLER STAND BEI MULTIPLER SKLEROSE**

Actelion hat ein Entwicklungsprogramm der Phase III mit Ponesimod bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose aufgenommen.

OPTIMUM ist eine multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete, aktiv kontrollierte Überlegenheitsstudie mit parallelen Gruppen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von

Ponesimod gegenüber Teriflunomid bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose. Ziel der Studie ist es nachzuweisen, dass Ponesimod Krankheitsschübe wirksamer vermindert als Teriflunomid. In die voraussichtlich etwas über drei Jahre dauernde Studie sollen etwa 1.100 Patienten einbezogen werden, die im Verhältnis 1:1 entweder mit täglich 20 mg Ponesimod oder 14 mg Teriflunomid behandelt werden sollen.

Die Durchführung einer ergänzenden Studie zum Nutzen und zur Differenzierung von Ponesimod bei Multipler Sklerose wird gegenwärtig mit verschiedenen Gesundheitsbehörden erörtert.

#### **GEGENWÄRTIGER STATUS IN ANDEREN INDIKATIONEN**

Actelion nimmt weiterhin eine Studie der Phase II mit Ponesimod bei Patienten mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung auf.

Dabei handelt es sich um eine offene, einarmige Studie, bei der die involvierten Patienten jeweils mit steigenden Dosen behandelt werden. Ziel ist die Untersuchung der biologischen Aktivität, sowie der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Ponesimod bei Patienten mit moderater oder schwerer Graft-versus-Host-Erkrankung, die auf die Erst- bzw. Zweitbehandlung unzureichend reagiert haben. Im Rahmen der Studie soll ausserdem die klinische Reaktion der Patienten auf Ponesimod untersucht werden. Insgesamt sollen etwa 30 Patienten in die Studie einbezogen werden und im Verlauf von 24 Wochen täglich anfangs 5 mg, später 10 mg und schliesslich 20 mg Ponesimod erhalten. Die Studie wird in etwa 10 klinischen Zentren in den USA durchgeführt und soll voraussichtlich 18 Monate dauern.

#### **MEILENSTEINE**

- 2013** > Opsumit erhält Zulassung der EU-Kommission
- 2013** > Opsumit erhält Zulassung der US amerikanischen FDA
- 2012** > SERAPHIN-Ereignisstudie erreicht primären Endpunkt
- 2007** > Aufnahme der Phase-III-Studie SERAPHIN mit PAH-Patienten
- 2005** > Aufnahme der Phase-II-Dosisfindungsstudie
- 2004** > Beginn der Untersuchung am Menschen
- 2003** > Auswahl von Macitentan für die Präklinik

#### **LITERATURHINWEISE**

- > Pulido T et al. N Engl J Med 2013;369:809-18.
- > Iglarz M et al. J Pharmacol Exp Ther. 2008;327(3):736-45.
- > Iglarz M et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:A6445.
- > Sidharta PN et al. 2011;67(10):977-84.
- > Bruderer S et al. AAPS J 2011 Dec 22 [Epub vor Printausgabe
- > Bruderer S et al. Amer Coll of Clin Pharmacol 40th Annual Meeting, Sep 11-13, 2011; Chicago, USA

---

#### **PONESIMOD**

Ponesimod ist ein wirksamer oral aktiver, selektiver Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-1-[S1P<sub>1</sub>]-Immunmodulator. Ponesimod blockiert die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten, vermindert dadurch die Zahl der im Blut zirkulierenden Lymphozyten und verhindert somit das Eindringen von Lymphozyten in das Zielgewebe. In Korrelation mit der eingesetzten Dosis kommt es zu einer raschen Verminderung der zirkulierenden Lymphozyten, die bei gleichbleibender Dosierung aufrechterhalten bleibt. Nach Absetzen der Behandlung steigt die Zahl der Lymphozyten schnell wieder an. Erste Daten lassen annehmen, dass Ponesimod keine lymphotoxische Aktivität durch Zerstörung oder den Abbau von Lymphozyten oder die Beeinträchtigung ihrer zellulären Funktionen aufweist. Andere Blutzellen wie beispielsweise die Zellen des angeborenen Immunsystems bleiben weitgehend unangetastet. Deshalb gilt Ponesimod als vielversprechender neuer oraler Wirkstoff für die Behandlung verschiedener Autoimmunerkrankungen.

#### **VERFÜGBARES KLINISCHES DATENMATERIAL**

Die Entscheidung, die Entwicklung der Phase III aufzunehmen, beruht auf der Dosisfindungsstudie der Phase IIb mit Ponesimod bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. In dieser Studie wurden Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ponesimod in drei Dosisstärken bei insgesamt 464

Patienten untersucht, die 24 Wochen lang einmal täglich entweder 10, 20 oder 40 mg Ponesimod oder Plazebo erhielten.

Der primäre Endpunkt dieser Studie bestand in der kumulativen Anzahl neuer Gadolinium-anreichernder T1-gewichteter Läsionen in Magnetresonanz-Untersuchungen (MRI) in Woche 12, 16, 20 und 24 nach Beginn der Studie. Ein zweiter entscheidender Endpunkt dieser Studie war die über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen gemessene jährlichen Schubrate. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry veröffentlicht.

Patienten, welche die 24 Behandlungswochen abgeschlossen hatten, erhielten die Möglichkeit, an einer Anschlussstudie teilzunehmen. In dieser noch laufenden Studie werden die langfristige Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von täglich verabreichten 10 bzw. 20 mg Ponesimod bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose in doppelt verblindeter Form untersucht. Im Rahmen dieser Studie werden weiterhin umfassende Sicherheits- und Wirksamkeitsinformationen über Ponesimod in dieser Indikation erhoben, wobei einige Patienten bereits seit mehr als 5 Jahren behandelt werden.

Die aus allen Studien mit Ponesimod erstellte Datenbasis zur Sicherheit des Präparats umfasst nun mehr als 1.100 Patienten - von denen einige länger als 5 Jahre behandelt wurden - und gesunde Probanden.

#### MEILENSTEINE

- 2015** > Aufnahme des Phase-III-Programms bei Multipler Sklerose
- 2011** > Erfolgreicher Abschluss der Phase-IIb-Dosisfindungsstudie bei Multipler Sklerose
- 2006** > Erste Tests am Menschen
- 2004** > Start der präklinischen Entwicklung

#### LITERATURHINWEISE

- > Olsson T et al. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2014 Nov;85(11):1198-208. doi: 10.1136/jnnp-2013-307282. Epub 2014 Mar 21.
- > Freedman M.S, et al. Multiple Sclerosis Journal, 2012; 18 (4 suppl): 420 (P923).
- > Fernández Ó, et al. Multiple Sclerosis Journal, 2012; 18 (4 suppl): 417 (P919).
- > Piali L, et al. J Pharmacol Exp Ther 337(2):547-56, 2011
- > Bolli MH, et al. J Med Chem. 53(10):4198-211, 2010
- > Kappos L et al. N Engl J Med. 362(5):387-401, 2010

---

## SELEXIPAG

Selexipag (Upravi®), ursprünglich von Nippon Shinyaku entdeckt und synthetisiert, ist ein wirksamer, oral anwendbarer, selektiver Prostazyklin IP-Rezeptor-Agonist.

Selexipag bindet selektiv an den Prostazyklin-Rezeptor (auch IP-Rezeptor genannt). Der IP-Rezeptor ist einer von fünf verschiedenen Prostanoid-Rezeptoren. Prostazyklin aktiviert den IP-Rezeptor und bewirkt dadurch eine Erweiterung der Gefäße und verhindert die Proliferation glatter Muskelzellen in den Gefäßen. Anders als Prostazyklin-Analoga bindet Selexipag gegenüber den anderen Prostanoid-Rezeptoren selektiv an den IP-Rezeptor.

Im April 2008 unterzeichneten Actelion und Nippon Shinyaku eine Lizenzvereinbarung, nach der Actelion für die weltweite Entwicklung und Kommerzialisierung von Selexipag verantwortlich ist, mit der Ausnahme von Japan. In Japan werden die beiden Unternehmen das Medikament gemeinsam entwickeln und vermarkten.

#### DIE GRIPHON-STUDIE

GRIPHON, (Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) Receptor agonist In Pulmonary arterial Hypertension - Prostazyklin (PGI<sub>2</sub>-Rezeptor-Agonist gegen pulmonale arterielle Hypertonie) ist eine randomisierte, multizentrische, doppelt verblindete, plazebokontrollierte Studie, mit der die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von oral verabreichtem Selexipag an Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie untersucht wurden.

Die GRIPHON-Studie wurde in 181 Zentren in 39 Ländern in Nord- und Lateinamerika, Europa, im Raum Asien-Pazifik und in Afrika durchgeführt. Sie ist die grösste jemals durchgeführte PAH-Langzeitstudie, die auf klinische Ereignisse ausgerichtet war.

Die Patientenrekrutierung für GRIPHON wurde im Mai 2013 mit 1.156 Patienten abgeschlossen. Es handelt sich um die bisher grösste randomisierte Kontrollstudie bei PAH-Patienten. Die Patienten erhielten zweimal täglich entweder Selexipag oder Plazebo - nach Bedarf zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE-5-Inhibitor), wenn sie vor Aufnahme der Studie wenigstens 3 Monate lang mit einer gleichbleibenden Dosis behandelt worden waren. Zu Beginn der Studie erhielten 80% der Patienten eine oral verabreichte spezifische PAH-Therapie: entweder ERA oder PDE-5-Inhibitor oder eine Kombination von beiden.

Mit dieser zulassungsrelevanten, auf klinische Ereignisse ausgerichteten Studie sollte aufgezeigt werden, dass Selexipag den Zeitraum bis zum ersten Auftreten eines Morbiditäts-/Mortalitätsereignisses im Vergleich zu Placebo verlängert. Zudem sollte die Sicherheit bei PAH-Patienten evaluiert werden. Alle Morbiditäts- und Mortalitätsereignisse wurden von einer gegenüber der Behandlung verblindeten Kommission, dem Critical Event Committee, begutachtet.

#### AKTUELLER STAND BEI PAH

Im Juni 2014 gab Actelion die Ergebnisse der globalen Phase-III-Studie GRIPHON bekannt, in der 1156 Patienten über einen Zeitraum von bis zu 4,2 Jahren mit Selexipag behandelt wurden. Die Studie – zu deren Beginn mehr als 80% der Patienten bereits PAH-spezifische Therapien erhielten – zeigte eine Verminderung des Risikos eines Morbiditäts-/Mortalitätsereignis gegenüber Placebo um 40% ( $p < 0,0001$ ). Das Verträglichkeitsprofil von Selexipag in der GRIPHON-Studie entsprach dem anderer Prostazyklin-Therapien.

Im Dezember 2014 reichte Actelion die Zulassungsunterlagen für Selexipag bei der Europäischen Behörde EMA ein. Im Januar 2016 gab der CHMP (Europäischer Ausschuss für Humanarzneimittel - Committee for Medicinal Products for Human Use) eine positive Beurteilung zur Langzeitbehandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) mit Uptravi ab. Sie betrifft erwachsene Patienten in den WHO-Funktionsklassen (FC) II bis III. Uptravi kann entweder als Kombinationstherapie bei Patienten angewendet werden, die unzureichend auf die Behandlung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-Typ 5-Inhibitor (PDE-5i) ansprechen, oder als Monotherapie bei solchen Patienten, für die diese Therapien nicht geeignet sind. Eine positive Stellungnahme des CHMP ist eine der letzten Schritte auf dem Weg zur Zulassung durch die Europäische Kommission. Die endgültige Entscheidung der Europäischen Kommission wird für die nächsten Monate erwartet.

Die Einreichung von Registrierungs dossiers bei weiteren Gesundheitsbehörden erfolgt fortlaufend; derzeit werden die Unterlagen in Japan, Südkorea, der Schweiz, Taiwan und der Türkei geprüft.

#### DOSIERUNG IM RAHMEN DER GRIPHON-STUDIE

Die Hochtitrierung von Selexipag ermöglicht eine individuelle Einstellung der Dosis für jeden einzelnen Patienten auf der Grundlage der individuellen Verträglichkeit. Im Rahmen der GRIPHON-Studie lag die anfängliche Dosis bei 200 Mikrogramm (mcg) zweimal täglich und wurde in Schritten von 200 mcg zweimal täglich auf ein Maximum von 1600 mcg zweimal täglich gesteigert.

#### SICHERHEIT UND VERTRÄGLICHKEIT BEI GRIPHON

Die häufigsten Nebenwirkungen in der GRIPHON-Studie, die bei der Verabreichung von Selexipag häufiger als bei Placebo auftraten, stimmten mit denen anderer Prostazyklin-Therapien überein: Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Kieferschmerzen, Erbrechen, Gliederschmerzen, Muskelschmerzen, Nasopharyngitis und Hautrötungen.

Der Anteil der Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen die Behandlung abbrachen, lag bei 14 Prozent für Selexipag sowie bei 7 Prozent für Placebo.

#### MEILENSTEINE

- 2015** > US-FDA erteilt Zulassung für Uptravi (Selexipag)
- 2014** > Erste Zulassungsanträge bei Gesundheitsbehörden im Dezember 2014 eingereicht
  - > GRIPHON-Outcome-Studie erreicht primären Endpunkt
- 2009** > Erster Patient für Phase-III-Morbiditäts-/Mortalitätsstudie rekrutiert
- 2009** > Positive Ergebnisse der Phase IIa: primärer Endpunkt mit statistischer Signifikanz erreicht
- 2008** > Actelion erwirbt Lizenz für Selexipag

#### LITERATURHINWEISE

- > Sitbon O et al. N Engl J Med 2015; 373:2522-33.
- > Kuwano et al. J Pharmacol Exp Ther 2007;322:1181-1188.
- > Kuwano et al. J Pharmacol Exp Ther 2008;326:691-699.
- > Mubarak KK. Respir Med 2010;104:9-21.
- > Morrison et al. J Pharmacol Exp Ther 2010;335:249-255.
- > Morrison et al. J Pharmacol Exp Ther 2012;343:547-555.
- > Simonneau G, et al. Eur Respir J 2012; 40: 874-880.

## PHASE II

### CLAZOSENTAN

Clazosentan ist ein Endothelin-Rezeptor-Antagonist, der im Zuge der Akquisition von Axovan im Jahr 2003 in die Pipeline von Actelion aufgenommen wurde. Der Wirkstoff wird derzeit als intravenös zu verabreichende Infusion nach aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen entwickelt. Das Produkt erhielt 2003 in Europa und 2006 in den USA den Orphan-Drug-Status.

#### AKTUELLER STAND BEI ANEURYSMATISCHER SUBARACHNOIDALBLUTUNG

Clazosentan wird im Rahmen von REVERSE (REversal of Vasospasm with clazosEntan post-aneurysmal Subarachnoid hEmorrhage), einer prospektiven, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Studie untersucht. In der Studie wird geprüft, ob Clazosentan den mittels Angiographie bestätigten Gefäßspasmus im Gehirn von Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung, die zuvor durch endovaskuläres Coiling oder chirurgisches Clipping behandelt wurden, frühzeitig lösen kann. An der Studie, bei der Clazosentan 10 Tage lang in einer Dosis von 15 mg/h verabreicht werden soll, werden voraussichtlich 25 Patienten teilnehmen.

#### MEILENSTEINE

- 2015** ▶ Aufnahme der Phase-II-Studie zum Nachweis der Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten mit Gefäßspasmen im Zusammenhang mit aSAH.
- 2011** ▶ Einstellung der Phase-III-Studie CONSCIOUS-3
- 2010** ▶ Beendigung der Phase-III-Studie CONSCIOUS-2 – primärer Endpunkt wurde nicht erreicht
- 2006** ▶ Orphan-Status in den USA bewilligt
- 2003** ▶ Orphan-Status in Europa bewilligt
- 2003** ▶ Akquisition von Axovan

#### LITERATURHINWEIS

- ▶ Macdonald R L, et al. Randomized Trial of Clazosentan in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Undergoing Endovascular Coiling. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1463-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.648980.
- ▶ Macdonald R L, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *The Lancet Neurology*, Volume 10, No. 7, p618–625, July 2011. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70108-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70108-9)
- ▶ Macdonald R L, Kassell N F, Mayer S et al. Clazosentan to Overcome Neurological Ischemia and Infarction Occuring After Subarachnoid Hemorrhage (CONSCIOUS-1). *Stroke* 39: 3015–3021; 2008.

▶ Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S et al. Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, Phase IIa study. *Journal of Neurosurgery* 103, 9-17; 2005.

▶ Roux S. et al. Ro-61-1790, a new hydrosoluble endothelin antagonist: general pharmacology and effects on experimental cerebral vasospasm. *J Pharmacol Exp Ther* 283, 1110-1118; 1997.

#### AKTUELLER STAND BEI ESSENTIELLER HYPERTONIE

Für den jüngsten ERA von Actelion wird demnächst eine Phase-II-Studie bei Patienten mit essentieller Hypertonie aufgenommen, die Rückschlüsse auf die Dosis-Wirkungsbeziehung ermöglichen soll. Die Ergebnisse dieser Studie werden die Grundlage für den Entscheidungsprozess im Bereich der speziellen Herz-Kreislauf-Erkrankungen bilden.

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, doppelt verblindete, randomisierte, Double-Dummy Dosisfindungsstudie der Phase II in parallelen Gruppen mit Placebo und dem Wirkstoff als Referenzsubstanz, die bei Patienten mit essentieller Hypertonie (Schweregrad 1 und 2) durchgeführt werden soll. Dabei werden mindestens 540 Patienten in einem Verhältnis 1:1:1:1:1:1 sechs Gruppen zugeordnet, die entweder Placebo, Dosis 1, Dosis 2, Dosis 3, Dosis 4 des Actelion-ERA oder 20 mg Lisinopril erhalten.

### ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONIST

Mit Macitentan (Opsumit®), einem oral aktiven Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), der in einem massgeschneiderten Prozess in den Labors von Actelion entwickelt wurde, ist Actelion führend auf dem Gebiet der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten. Im Rahmen dieses Programms hat Actelion einen weiteren potenten, oral aktiven und dual wirkenden ERA entdeckt, der sich für die Entwicklung in anderen kardiovaskulären Spezialitätengebieten eignet.

#### VERFÜGBARES KLINISCHES DATENMATERIAL

Die weitere Untersuchung des ERAs bei PAH-Patienten wird durch Daten zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sowie zu Sicherheit und Verträglichkeit aus einem Phase-I-Programm unterstützt.

#### MEILENSTEINE

- 2015** ▶ Aufnahme der Phase-II-Dosis-Wirkungs-Studie
- 2014** ▶ Aufnahmedes klinischen Entwicklungsprogramms der Phase I

## LITERATURHINWEIS

› Iglarz M, et al. At the heart of tissue: endothelin system and end-organ damage. Clin Sci 2010;119:453-63

### AKTUELLER STAND BEI SYSTEMISCHEM LUPUS ERYTHEMATODES

Actelion wird für Cenerimod ein klinisches Entwicklungsprogramm der Phase II bei Patienten mit systemischem Lupus Erythematodes aufnehmen.

Dabei handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, internationale, randomisierte, plazebokontrollierte und doppelt verblindete Dosis-Wirkungs-Studie zur Ermittlung der biologischen Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Cenerimod bei erwachsenen Patienten mit systemischem Lupus Erythematodes. Im Rahmen der Studie sollen etwa 64 Patienten über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen täglich entweder 0, 5, 1, 2 oder 4 mg Cenerimod erhalten. Die Studie soll über einen Zeitraum von ungefähr 20 Monaten an rund 20 klinischen Zentren stattfinden.

## CENERIMOD

Cenerimod, der zweite selektive S1P<sub>1</sub>-Rezeptormodulator von Actelion, ist wirksam, oral aktiv und blockiert die Migration von Lymphozyten aus den Lymphorganen. Dadurch reduziert er die Anzahl zirkulierender T- und B-Effektorzellen, die in die Zielorgane eindringen können. Dieser pharmakodynamische Effekt bleibt erhalten, solange das Präparat in der erforderlichen täglichen Dosis eingenommen wird und ist nach Absetzen der Therapie reversibel.

## VERFÜGBARES KLINISCHES DATENMATERIAL

Da die in Phase I generierten Daten eine markante und anhaltende Wirkung auf die Verminderung der Lymphozyten belegen, empfiehlt sich die weiterführende Untersuchung von Cenerimod am Patienten.

**Actelion Pharmaceuticals Ltd** ist ein führendes biopharmazeutisches Unternehmen, das sich auf die Entdeckung, Entwicklung und Vermarktung innovativer Medikamente für Krankheiten mit hohem medizinischem Bedarf konzentriert. Das Unternehmen hat seinen Hauptsitz in Allschwil, Basel, Schweiz und ist an der SIX Swiss Exchange notiert (Symbol: ATLN). Alle Marken sind gesetzlich geschützt.

**Actelion Pharmaceuticals Ltd** Gewerbestrasse 16 / CH-4123 Allschwil Schweiz/ investor.relations@actelion.com / Tel+41 61 565 62 62 Fax +41 61 565 65 07 / www.actelion.com

## MEILENSTEINE

**2015** › Beginn des klinischen Entwicklungsprogramms der Phase II bei systemischem Lupus Erythematodes 2014

## LITERATURHINWEIS

- › Kappos L et al. N Engl J Med. 362(5):387-401, 2010
- › Borchers AT, et al. Autoimmun Rev. 2010 Mar;9(5):A277-87.
- › Pons-Estel GJ, et al. Semin Arthritis Rheum. 2010 Feb;39(4):257-68.
- › Govoni M, et al. Lupus. 2006;15:110-113.
- › Rahman A, Isenberg DA. N Engl J Med. 2008; 358:929-39.
- › Abu-Shakra M, et al. J Rheumatol 1995;22(7):1259-64

## PHASE I

Actelion hat Expertise-Plattformen für spezifische Gruppen molekularer Ziele aufgebaut, die eine hohe Produktivität bei der Entwicklung innovativer Wirkstoffe gegen ein breites Spektrum von Krankheiten mit hohem medizinischem Bedarf ermöglichen.

Actelion untersucht derzeit fünf Wirkstoffe in der klinischen Entwicklung der Phase I.

Hierzu zählen drei neue neurologische Wirkstoffe, einen Wirkstoff im Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Lucerastat in Phase Ib gegen Morbus Fabry.

Stand: April 2016

**Haftungsausschluss** Dieses Merkblatt hat den alleinigen Zweck, die Öffentlichkeit mit allgemeinen Informationen über die Aktivitäten von Actelion Ltd und dessen Beteiligungsgesellschaften zu informieren. Zukunftsweisende Aussagen in diesem Merkblatt basieren auf aktuellen Erwartungen und Ansichten der Unternehmensleitung, die einer Vielzahl von Risiken und Unsicherheiten unterliegen.

Copyright © 2015 Actelion Pharmaceuticals Ltd

