

## Medienmitteilung

---

15. März 2015

### **Langfristige Outcome-Daten zu Selexipag (Uptravi) bei pulmonaler arterieller Hypertonie anlässlich Jahreskongress des American College of Cardiology (ACC) 2015 vorgestellt.**

- **Selexipag reduzierte das Risiko eines Morbiditäts-/Mortalitätsereignisses signifikant gegenüber Plazebo um 40% ( $p < 0,0001$ )**
- **Selexipag erreichte in einer klinischen Studie eine Verbesserung der langfristigen klinischen Ergebnisse bei Patienten, die bereits mit einer ERA- und PDE-5i-Kombinationstherapie oder einer ERA- oder PDE-5i-Monotherapie behandelt worden waren oder die bisher noch keine Behandlung erhalten hatten.**

**ALLSCHWIL, SCHWEIZ – 15. März 2015** – Actelion Ltd (SIX: ATLN) teilte heute mit, dass Eckdaten der zulassungsrelevanten, langfristigen Phase-III-Outcome-Studie GRIPHON zu Selexipag (Uptravi®) im Rahmen einer oralen Präsentation anlässlich des Jahreskongresses des American College of Cardiology (ACC) in San Diego, USA, vorgestellt wurden. Aus der Präsentation ging hervor, dass das Entwicklungspräparat Selexipag das Risiko eines Morbiditäts-/Mortalitätsereignisses bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) gegenüber Plazebo um 40% ( $p < 0,0001$ ) verminderte. Die Präsentation wurde von Dr. Vallerie McLaughlin, Leiterin des Programms für pulmonale arterielle Hypertonie der Abteilung für Herz-Kreislauf-Medizin an der Universität Michigan, USA, und Mitglied des GRIPHON-Lenkungsausschusses, gehalten.

In dieser zulassungsrelevanten, plazebo-kontrollierten, auf klinische Ereignisse ausgerichteten Doppelblindstudie hatten 1.156 PAH-Patienten in einem Verhältnis von 1:1 entweder Plazebo oder Selexipag erhalten. Die Patienten wurden bis zu 4,3 Jahre lang behandelt. Dabei lag die durchschnittliche Behandlungszeit bei Patienten, die Plazebo erhielten, bei 63,1 Wochen ( $n=582$ ) und bei Patienten, die mit Selexipag behandelt wurden, bei 70,6 Wochen ( $n=574$ ).

Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie wurden 80% der Patienten bereits mit einer PAH-Therapie behandelt, 15% von ihnen mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) als Monotherapie, 32% mit einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE-5i) als Monotherapie und 33% mit einer ERA-PDE-5i-Kombinationstherapie. Bei Studienbeginn wurden 47% der Patienten der WHO-Funktionsklasse I/II und 53% der Funktionsklasse III/IV zugeordnet.

Dr. McLaughlin kommentierte die anlässlich des ACC vorgestellten Ergebnisse wie folgt: „Da es sich hierbei um die erste auf klinische Ereignisse ausgerichtete Studie für eine auf den Prostazyklin-Signalweg abzielende Therapie handelt, wurden die heute präsentierten Studienresultate mit grosser Spannung erwartet. Aufgrund der Datenlage können wir davon ausgehen, dass wir bei einer Zulassung von Selexipag die Möglichkeit hätten, eine weitaus grössere Zahl unserer PAH-Patienten pro-aktiv mit einer oral verfügbaren, auf diesen Signalweg zielenden Therapie zu behandeln und ihnen damit einen langfristigen klinischen Nutzen zu bieten. Besonders bemerkenswert ist ausserdem der Nutzen, der für Patienten aufgezeigt werden konnte, die bereits mit einer PAH-Therapie behandelt wurden, darunter die, die vor Studienbeginn eine Kombinationstherapie erhielten.“

### **KONSISTENTE ERGEBNISSE BEI WICHTIGEN UNTERGRUPPEN**

Die beobachtete Verminderung des Risikos eines Morbiditäts-/Mortalitätsereignisses war über wichtige Untergruppen hinweg konsistent: Alter, Geschlecht, PAH-Ätiologie, WHO-Funktionsklasse bei Studienbeginn – unabhängig davon, ob die Patienten eine Grundmedikation bzw. Selexipag zusätzlich zu einer ERA-PDE-5i-Kombinationstherapie erhalten hatten.

### **DOSIERUNG BEI GRIPHON**

Die auf die individuelle Verträglichkeit abgestimmte Erhaltungsdosis von Selexipag erwies sich über das gesamte Dosierungsschema hinweg im Hinblick auf den langfristigen klinischen Nutzen als wirksam. Im Rahmen der GRIPHON-Studie lag die anfängliche Dosis bei 200 Mikrogramm (mcg) zweimal täglich (b.i.d.) und wurde in Schritten von 200 mcg b.i.d. auf maximal 1.600 mcg b.i.d. gesteigert. Bei der höchsten verträglichen Dosis war der Nutzen für alle vorgegebenen Dosierungsgruppen – niedrige Erhaltungsdosis: 200, 400 mcg b.i.d.; mittlere Erhaltungsdosis: 600, 800, 1.000 mcg b.i.d. und hohe Erhaltungsdosis: 1.200, 1.400, 1.600 mcg b.i.d. – konsistent.

### **SECHS-MINUTEN-GEHSTRECKE**

Die Behandlung mit Selexipag hatte auch eine statistisch signifikante Verlängerung der Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWD) zur Folge. Diese betrug in Woche 26 bei der gesamten Patientenpopulation 12 Meter ( $p=0,0027$ ). Die Patientengruppe, die bisher noch keine PAH-Behandlung erhalten hatte, erzielte eine Verbesserung von 34 Metern ( $p=0,0002$ ).

### **SICHERHEIT UND VERTRÄGLICHKEIT**

Die Verträglichkeit von Selexipag in der GRIPHON-Studie war mit anderen auf den Prostazyklin-Signalweg zielenden Therapien vergleichbar. Zu den Nebenwirkungen, die bei Selexipag im Vergleich zu Plazebo im Verlauf der Studie häufiger beobachtet wurden (>5%), zählten Kopfschmerzen, Diarrhoe, Kieferschmerzen, Übelkeit, Gliederschmerzen, Erbrechen, Schmerzen in den Extremitäten und Hautrötungen.

Die Abbruchrate infolge von Nebenwirkungen unter Ausschluss von Morbiditäts- oder Mortalitätsereignissen lag in der Studie bei Patienten, die Selexipag erhielten, bei 14% und bei Patienten unter Plazebo bei 7%.

Weitere Daten aus der GRIPHON-Studie werden in wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht.

###

Anmerkungen für Herausgeber:

#### **SELEXIPAG AM ACC-15**

**Mündliche Präsentation: Wirkung von Selexipag auf Morbidität/Mortalität bei pulmonaler arterieller Hypertonie: die Ergebnisse der GRIPHON-Studie. – 'Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study'.**

Vallerie V. McLaughlin (Präsentation), Richard Channick, Kelly Chin, Aline Frey, Sean Gaine, Ardeschir Ghofrani, Marius Hoepfer, Irene Lang, Ralph Preiss, Lewis J. Rubin, Gérald Simonneau, Olivier Sitbon, Mylène Stefani, Victor Tapson, Nazzareno Galiè. 15. März 2015, 10.45 –12:15 Uhr.

**Poster-Präsentation: Der nicht-prostanoide Prostazyklin-Rezeptor-Agonist ACT-333679, der aktive Metabolit von Selexipag, ist durch niedrige beta-Arrestin-Rekrutierung und Rezeptor-Internalisierungsaktivität gekennzeichnet.' – 'The non-prostanoid prostacyclin receptor agonist ACT-333679, the active metabolite of selexipag, is characterized by low beta-arrestin recruitment and receptor internalization activity'.**

John Gatfield, Katalin Menyhart, Keith Morrison, Oliver Nayler. 14. März 2015, 10.00–10:45 Uhr.

**Poster-Präsentation: Wiederholte orale Verabreichung des selektiven Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten Selexipag verursacht keine Tachyphylaxie bei spontan hypertensiven Ratten. – 'Repeated oral administration of the selective prostacyclin receptor agonist selexipag does not cause tachyphylaxis in spontaneously hypertensive rats'.**

Keith Morrison, Daniel Wanner, John Gatfield, Carmela Gnerre, Patrick Hess, Martine Clozel. 15. März 2015, 15.45 – 16.30 Uhr.

#### **ZULASSUNGSSTATUS VON SELEXIPAG**

Im Dezember 2014 reichte Actelion die Zulassungsunterlagen für Selexipag bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA und der amerikanischen FDA zur Behandlung der PAH ein, wo der Antrag gegenwärtig geprüft wird. Die Einreichung der Registrierungsunterlagen bei anderen Registrierungsbehörden läuft. Die Zulassungsanträge werden derzeit in Australien, Kanada, Neuseeland und der Schweiz geprüft.

#### **ÜBER SELEXIPAG [1,2,3,4]**

Selexipag, ursprünglich von Nippon Shinyaku entdeckt und synthetisiert, ist ein wirksamer, selektiver Prostazyklin-IP-Rezeptor-Agonist in Tablettenform.

Selexipag und sein wichtigster Metabolit binden selektiv an den Prostazyklin-Rezeptor (auch IP-Rezeptor genannt). Der IP-Rezeptor ist einer der 5 wesentlichen Prostanoid-Rezeptoren (IP, EP, DP, TP, FP). Prostazyklin aktiviert den IP-Rezeptor und bewirkt dadurch eine Erweiterung der Gefäße und verhindert die Proliferation glatter Muskelzellen in den Gefäßen. Selexipag hat sich in präklinischen Krankheitsmodellen als wirksam erwiesen und das Risiko von Nebenwirkungen gesenkt, die durch die Aktivierung anderer Prostanoid-Rezeptoren wie EP<sub>1</sub> und EP<sub>3</sub> hervorgerufen werden.

Selexipag war zuvor in einer 43 Patienten umfassenden plazebo-kontrollierten doppelt verblindeten Phase-II-Studie untersucht worden, in der die Patienten im Verhältnis 3:1 zusätzlich zu einem PDE-5-Inhibitor und/oder Endothelin-Rezeptor-Antagonisten entweder Selexipag oder Plazebo erhalten hatten.

## **ÜBER GRIPHON**

GRIPHON, (Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) Receptor agonist In Pulmonary arterial HypertensiON - Prostazyklin (PGI<sub>2</sub>) Rezeptor-Agonist gegen pulmonale arterielle Hypertonie) war eine randomisierte, multizentrische, doppelt verblindete, plazebo-kontrollierte Studie, mit der die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von oral verabreichtem Selexipag an Patienten mit PAH untersucht wurde.

Die GRIPHON-Studie wurde an 181 Zentren in 39 Ländern in Nord- und Lateinamerika, Europa, im Raum Asien-Pazifik und in Afrika durchgeführt. Mit 1.156 Patienten war sie die grösste jemals durchgeführte randomisierte, kontrollierte PAH-Langzeitstudie, die auf klinische Ereignisse ausgerichtet war. Die Patienten erhielten zweimal täglich entweder Selexipag oder Plazebo - nach Bedarf zusätzlich zu einer PAH-spezifischen Hintergrundtherapie in Form eines Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder eines Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE-5-Inhibitor), wenn sie vor Aufnahme der Studie wenigstens 3 Monate lang mit einer gleichbleibenden Dosis behandelt worden waren. Zu Studienbeginn wurden 80% der Patienten bereits mit einer oral verabreichten spezifischen PAH-Therapie behandelt: entweder mit einem ERA oder einem PDE-5-Inhibitor oder einer 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 Plazebo verlängert. Zudem sollte das Sicherheitsprofil bei PAH-Patienten evaluiert werden. Alle Morbiditäts- und Mortalitätsereignisse wurden von einer gegenüber der Behandlung verblindeten Kommission, dem Critical Event Committee, begutachtet.

## **DIE ROLLE DES PROSTAZYKLIN-SIGNALWEGS [5]**

Der Prostazyklin-Signalweg ist einer von drei wesentlichen in die Pathophysiologie und Behandlung von PAH involvierten Signalwegen. Prostazyklin ist ein Prostanoid, das als Signalmolekül im menschlichen Körper fungiert. Wie andere vasoaktive Substanzen wird Prostazyklin von den Endothelzellen produziert. Prostazyklin wirkt gefässerweiternd, anti-proliferativ, entzündungshemmend und unterbindet die Blutplättchen-Aggregation. Bei manchen Erkrankungen ist die Produktion von Prostazyklin durch das Endothel beeinträchtigt. Dadurch dominieren die schädlichen Effekte, die durch die Ausschüttung von zu grossen Mengen Endothelin oder Thromboxan verursacht werden.

## **PULMONALE ARTERIELLE HYPERTONIE (PAH)**

PAH ist eine chronische, lebensbedrohliche Erkrankung, die durch abnorm hohen Blutdruck in den Arterien zwischen Herz und Lunge der betroffenen Patienten gekennzeichnet ist. Die Symptome von PAH sind unspezifisch und reichen von leichter Atemlosigkeit und Müdigkeit beim Verrichten normaler täglicher Aktivitäten bis hin zu Rechtsherzversagen und schwerwiegender Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit und schliesslich einer verkürzten Lebensdauer.

PAH ist eine Untergruppe der pulmonalen Hypertonie (PH). Hierzu zählen die idiopathische PAH, die erblich bedingte PAH und PAH infolge Bindegewebserkrankungen, HIV-Infektion und angeborener Herzkrankheit.

In den letzten zehn Jahren wurden bedeutende Fortschritte im Verständnis der Pathophysiologie der PAH gemacht, die mit der Entwicklung von Behandlungsrichtlinien und neuen Therapien einhergingen. Zu den Arzneimitteln, die auf die drei in die Pathogenese involvierten Signalwege (Pathways) ausgerichtet sind, zählen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERAs), Prostazykline und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren. Dank

verfügbarer PAH-Therapeutika hat sich die Prognose für PAH-Patienten von einer symptomatischen Verbesserung der Belastungstoleranz vor zehn Jahren hin zu einer verzögerten Krankheitsprogression heute verändert. Ein verbessertes Verständnis der Krankheit und evidenzbasierte Richtlinien, die anhand der Erkenntnisse aus randomisierten klinischen Studien entwickelt wurden, legen eine frühzeitige therapeutische Intervention, eine zielgerichtete Behandlung und eine Kombinationstherapie nahe.

#### **ÜBER DIE ALLIANZ VON ACTELION MIT NIPPON SHINYAKU**

Im April 2008 unterzeichneten Actelion und Nippon Shinyaku eine weltweite Lizenzvereinbarung zur exklusiven Zusammenarbeit in Bezug auf Selexipag, dem ersten oral verfügbaren, selektiven IP-Rezeptor-Agonisten für Patienten, die unter PAH leiden. Dieser Wirkstoff war ursprünglich von Nippon Shinyaku entdeckt und synthetisiert worden. Actelion ist für die globale Entwicklung und Kommerzialisierung von Selexipag ausserhalb Japans verantwortlich, während beide Unternehmen die Substanz in Japan gemeinsam weiterentwickeln und vermarkten werden. Nippon Shinyaku wird auf der Grundlage des Fortschreitens der Entwicklung und bei Erreichen definierter Umsatzziele Meilenstein- und Lizenzzahlungen für Selexipag erhalten.

#### **Literaturhinweis:**

1. Kuwano et al. A long-acting and highly selective prostacyclin receptor agonist prodrug, NS-304, ameliorates rat pulmonary hypertension with unique relaxant responses of its active form MRE-269 on rat pulmonary artery. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;326:691-699.
2. Mubarak KK. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2010;104:9-21. Morrison et al. Selexipag: a selective prostacyclin receptor agonist that does not affect rat gastric function. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;335:249-255.
3. Morrison et al. Differential effects of selexipag and prostacyclin analogs in rat pulmonary artery. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;343:547-555.
4. Simonneau G, Lang I, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlocai K, Galie N. Selexipag, an oral, selective IP receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension *Eur Respir J* 2012; 40: 874-880.
5. Mubarak KK. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2010;104:9-21.

Dr. McLaughlin ist als beratende Fachärztin für Actelion tätig.

## **NIPPON SHINYAKU**

Weitere Informationen zu Nippon Shinyaku finden Sie über:

<http://www.nippon-shinyaku.co.jp/english/index.html>

## **ACTELION LTD**

Actelion Ltd. ist ein führendes biopharmazeutisches Unternehmen, das sich auf die Entdeckung, Entwicklung und Vermarktung innovativer Medikamente für Krankheiten mit hohem medizinischem Bedarf konzentriert. Actelion ist wegweisend auf dem Gebiet der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH). Unser PAH-Portfolio deckt das Krankheitsspektrum der WHO-Funktionsklassen II bis IV ab und umfasst Medikamente zur oralen, inhalierbaren und intravenösen Therapie. Actelion verfügt zudem über behördlich zugelassene, jedoch nicht in allen Ländern erhältliche Therapien für eine Reihe von Krankheiten, die durch Spezialisten behandelt werden. Hierzu zählen Typ-1-Gaucher-Krankheit, Niemann-Pick-Krankheit Typ C, digitale Ulzerationen bei Patienten mit systemischer Sklerose sowie Mycosis fungoides vom Typ kutanes T-Zell-Lymphom.

Das Unternehmen wurde Ende 1997 gegründet und beschäftigt inzwischen über 2.400 engagierte Fachkräfte. Actelion ist in allen wichtigen Märkten der Welt präsent, darunter Europa, die USA, Japan, China, Russland und Mexiko. Der Hauptsitz des Unternehmens befindet sich in Allschwil / Basel, Schweiz.

Actelion Aktien werden an der SIX Swiss Exchange als Titel des Blue-Chip-Index SMI (Swiss Market Index SMI®) gehandelt (Symbol: ATLN). Alle Markennamen sind rechtlich geschützt.

### **Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:**

Andrew C. Weiss

Senior Vice President, Head of Investor Relations & Corporate Communications

Actelion Pharmaceuticals Ltd, Gewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil

+41 61 565 62 62

<http://www.actelion.com>

Die oben aufgeführten Informationen enthalten gewisse zukunftsgerichtete Aussagen betreffend des Geschäfts der Gesellschaft, die durch Benutzung von Begriffen wie "schätzt", "glaubt", "erwartet", "werden", "sollte", "würde", "suchen", "pendent", "geht davon aus" oder ähnlichen Ausdrücken sowie durch Diskussion von Strategie, Plänen oder Absichten identifiziert werden können. Derartige Aussagen beinhalten Beschreibungen der Forschungs- und Entwicklungsprogramme der Gesellschaft und den damit in Zusammenhang stehenden Aufwänden, Beschreibungen von neuen Produkten, welche voraussichtlich durch die Gesellschaft zum Markt gebracht werden und die Nachfrage für solche bereits existierenden oder erst in Aussicht stehenden Produkte. Derartige zukunftsgerichtete Aussagen reflektieren die gegenwärtigen Ansichten der Gesellschaft bezüglich dieser zukünftigen Ereignisse und unterliegen bekannten und unbekanntem Risiken, Unsicherheiten und Annahmen. Viele Faktoren können die effektive Performance, Resultate oder Leistungen beeinflussen, sodass sie erheblich von derartigen ausdrücklichen oder implizit erwähnten zukunftsgerichteten Aussagen abweichen können. Sollten eines oder mehrere dieser Risiken eintreten oder Annahmen sich als nicht korrekt herausstellen, können die effektiven Resultate der Gesellschaft erheblich von den erwarteten abweichen.