Bayer beginnt Phase IIIb-Studie RESPITE mit Riociguat bei PAH-Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine PDE-5 Inhibitortherapie

Bayer beginnt Phase IIIb-Studie RESPITE mit Riociguat bei PAH-Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine PDE-5 Inhibitortherapie

Bayer HealthCare hat mit der Aufnahme von Patienten in eine neue Phase IIIb Pilotstudie mit Riociguat begonnen. Die offene, multizentrische, internationale RESPITE-Studie (Riociguat clinical Effects Studied in Patients with Insufficient Treatment response to PDE-5 Inhibitor) untersucht die Wirkung von Riociguat bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH), die nur unzureichend auf eine Therapie mit Phosphodiesterase-5 Inhibitoren (PDE-5i) in Mono- oder Kombinationstherapie mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) ansprachen.
"Viele PAH-Patienten, die mit PDE-5 Inhibitoren behandelt werden, erreichen die Behandlungsziele nicht, oder die Behandlung zeigt keinen langfristigen Erfolg", sagte Dr. Jörg Möller, Mitglied des Executive Committees von Bayer HealthCare und Leiter der Globalen Entwicklung. "Bislang sind die wissenschaftlichen Ursachen für den unzureichenden Therapieeffekt nicht bekannt. Riociguat hat jedoch möglicherweise einen potenziellen Vorteil gegenüber PDE-5 Inhibitoren: Der Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC) wirkt unabhängig von der endogenen Stickstoffoxid (NO)-Konzentration. Die RESPITE Studie könnte erstmals den möglichen klinischen Nutzen eines Wechsels zur Therapie mit Riociguat bei PAH-Patienten belegen."
Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase III Studie PATENT-1 zeigten, dass Riociguat das erste Medikament mit robuster Wirksamkeit über ein breites Spektrum an klinisch relevanten Endpunkten bei Patienten mit PAH ist, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder Prostanoiden (PCA). Bislang konnte dies kein anderes Medikament zeigen, einschließlich der PDE-5 Inhibitoren. Bisher existieren keine klinischen Daten, die Ärzten eine Basis für die Empfehlung eines Wechsels von PDE-5 Inhibitoren zu Riociguat bieten und die die Sicherheit eines solchen Wechsels belegen und klinisch relevante Verbesserungen bei Patienten zeigen, die die Behandlungsziele mit PDE-5 Inhibitoren nicht erreichen konnten. An der RESPITE Studie werden ca. 60 Patienten teilnehmen, die für mindestens drei Monate entweder mit Sildenafil oder Tadalafil vorbehandelt wurden und eine unzureichende Reaktion auf PDE-5 Inhibitoren zeigten. Die Patienten gehören per Definition der WHO Funktionsklasse (FC) III an, erreichen eine 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) zwischen 165 und 440 m und haben einen Herzindex von <2,5 L/min/m2. Die Patienten werden nach einer Auswaschphase für 24 Wochen mit Riociguat behandelt. Die Zielvariablen der Studie sind Veränderungen der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD), des Herzindex, der Lebensqualität und der WHO Funktionsklasse. Weitere Parameter sind eine klinische Verschlechterung und andere krankheitsbedingte Parameter, sowie NO-Biomarker. Die Ergebnisse der RESPITE-Studie sollen die Grundlage für weitere Untersuchungen bilden.
"Derzeit empfehlen viele Richtlinien und Regulierungsbehörden PDE-5 Inhibitoren als etablierte Therapieoption für Patienten mit PAH der WHO Funktionsklasse II und III. Für viele Patienten sind diese eine gut verträgliche und wirksame Therapie", sagte Professor Marius Höper, Medizinische Hochschule Hannover. "Eine erhebliche Zahl von PAH-Patienten erreicht jedoch mit PDE-5 Inhibitoren nicht die Behandlungsziele. Für diese Patientengruppe soll die RESPITE-Studie wichtige Daten zu den klinischen Wirkungen von Riociguat liefern."
Riociguat hat einen einzigartigen Wirkmechanismus für die Behandlung der Pulmonalen Hypertonie (PH), der sich von dem der PDE-5 Inhibitoren, ERAs und Prostacyclin-Analoga (PCA) unterscheidet. Während ERAs und PCAs in Kombination mit Riociguat wirksame synergistische Therapien sein können, da sie auf verschiedene Zielmoleküle wirken, muss die gleichzeitige Gabe von PDE-5 Inhibitoren mit dem sGC-Stimulator vermieden werden und ist kontraindiziert, da es hier zu einem additiven Effekt auf den systemischen Blutdruck kommen könnte.
Riociguat wurde in den USA als erstes und einziges Medikament unter dem Namen Adempas zur Behandlung von zwei Formen der PH zugelassen, der chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) und der PAH im Oktober 2013. In Canada folgte die Zulassung für CTEPH im September 2013 und für PAH im März 2014. In der Schweiz und in Japan wurde Riociguat für CTEPH im November 2013 und im Januar 2014 zugelassen. Im Januar 2014 hatte das European Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) eine Zulassungsempfehlung für Riociguat in der Europäischen Union für CTEPH und PAH erteilt, und im Februar 2014 bestätigte das European Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) den erheblichen Nutzen von Riociguat im Vergleich zu bestehenden Therapien. Nach Ansicht des COMP zeigte Riociguat einen klinisch relevanten Nutzen für Patienten mit PAH in der Mono- und Kombinationstherapie und bestätigte damit den Status als Arzneimittel für seltene Leiden.
Über die pulmonale Hypertonie
Die pulmonale Hypertonie (PH), auch Lungenhochdruck genannt, ist eine schwere, fortschreitende und lebensbedrohliche Krankheit des Herzens und der Lunge. Der Druck in den Lungenarterien ist deutlich erhöht, was zu Herzversagen und zum Tod führen kann. Patienten mit PH leiden unter einer stark eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit und einer entsprechend verminderten Lebensqualität. Die häufigsten Symptome der PH sind Atemnot, Erschöpfung (Fatigue), Schwindelgefühl und Ohnmachtsanfälle und werden durch Anstrengung verstärkt. Da die Symptome einer PH nicht spezifisch sind, kann es bis zur richtigen Diagnose bis zu zwei Jahre dauern. Eine frühzeitige Diagnose und eindeutige Bestimmung der PH-Form ist essentiell, da eine Verzögerung des Behandlungsbeginns die Lebenserwartung der Patienten verkürzen kann. 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, die optimale Therapie erhalten.
Es gibt fünf verschiedene Formen von PH. Jede der fünf Formen kann sich bei Patienten unterschiedlich auswirken, auch die Ursache und klinische Manifestation der PH unterscheiden sich oft. Für die besten Erfolgsaussichten sollten Patienten in einer Spezialklinik für PH behandelt werden.
Über die pulmonal-arterielle Hypertonie
Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), eine der fünf Formen des Lungenhochdrucks, ist eine fortschreitende und lebensbedrohliche Krankheit, bei der der Druck in den Lungenarterien durch Vasokonstriktion deutlich erhöht ist, und die zu Herzversagen und zum Tod führen kann. Charakteristisch für die PAH sind 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. PAH ist eine seltene Krankheit; weltweit sind schätzungsweise 15-52 Menschen pro Million Einwohner von PAH betroffen. Frauen leiden öfter unter PAH als Männer. Meist findet sich keine Ursache, in einigen Fällen scheint die Krankheit auch erblich zu sein.
Obwohl es seit mehr als einem Jahrzehnt mehrere zugelassene Medikamente für die Behandlung der PAH gibt, bleibt die Prognose für die Patienten ungünstig und neue Behandlungsoptionen werden benötigt. Derzeit ist die Sterblichkeitsrate von Patienten mit PAH unverändert hoch und liegt bei 15% nach einem Jahr und bei 32% nach drei Jahren ab dem Zeitpunkt der Diagnose.
Über Riociguat
Riociguat ist ein Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC), der erste Vertreter einer neuartigen Medikamentenklasse, entdeckt und entwickelt von Bayer als orale Therapieoption, die an einem zentralen molekularen Mechanismus ansetzt, der der pulmonalen Hypertonie zugrunde liegt. Riociguat wird als neuer und spezifischer Behandlungsansatz für verschiedene Formen des Lungenhochdrucks untersucht. sGC ist ein Enzym, das im Herz-Lungensystem vorkommt und der Rezeptor für Stickstoffmonoxid (NO). Wenn NO an sGC bindet, katalysiert das Enzym die Synthese des Signalmoleküls 'zyklisches Guanosinmonophosphat' (cGMP). cGMP 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 der sGC. Riociguat hat einen einzigartigen Wirkmechanismus - es sensibilisiert sGC für das körpereigene NO, indem es die NO-sGC-Verbindung stabilisiert. Riociguat stimuliert sGC auch direkt über eine andere Bindungsstelle, unabhängig von NO. Als Stimulator der sGC adressiert Riociguat den NO-Mangel, indem es den NO-sGC-cGMP Signalweg wiederherstellt, was zu einer vermehrten Bildung von cGMP führt.
Mit seinem neuen Wirkmechanismus hat Riociguat das Potenzial, eine Reihe von Einschränkungen derzeit zugelassener PAH-Medikamente zu überwinden, einschließlich der NO-Abhängigkeit. Es ist das erste Medikament, das klinischen Nutzen in CTEPH nachweisen konnte, wo keine medikamentöse Behandlung zugelassen ist.
Über Riociguat und PDE-5 Inhibitoren
Sowohl Riociguat als auch PDE-5 Inhibitoren beeinflussen den cGMP-Level. Als Stimulator der sGC erhöht Riociguat jedoch die cGMP-Produktion sogar wenn kein NO vorhanden ist, während PDE-5 Inhibitoren lediglich den cGMP-Abbau verhindern können. Daher kann ein Rückgang von NO, der zu einer verminderten cGMP-Produktion führt, die Wirksamkeit von PDE-5 Inhibitoren einschränken. Es wird angenommen, dass Riociguat hingegen auch bei NO-Mangel die cGMP-Produktion unterstützt.
Auch wenn Riociguat und PDE-5 Inhibitoren die cGMP-Produktion durch verschiedene Wirkmechanismen beeinflussen, muss die gleichzeitige Gabe des sGC-Stimulators mit PDE-5 Inhibitoren vermieden werden, da ein additiver Effekt auf

den systemischen Bluthochdruck entstehen könnte.
ERAs und PCAs wirken hingegen auf unterschiedliche Zielmoleküle und sollten in Kombination mit Riociguat eher synergistische Therapieeffekte hervorrufen, was die Daten aus dem klinischen PATENT-Programm bereits gezeigt haben.
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 18,9 Mrd. Euro (2013) 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 56.000 (Stand: 31.12.2013) Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in mehr als 100 Ländern. Mehr Informationen unter http://www.healthcare.bayer.de

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51368 Leverkusen
Deutschland
Telefon: +49 (0)214 30-1
Telefax: +49 - (0)214 - 30 - 66247
Mail: info@bayer-ag.de
URL: http://www.bayer.de
<img src="http://www.pressrelations.de/new/pmcounter.cfm?n_pinr_=559598" width="1" height="1">

Pressekontakt

Bayer AG

51368 Leverkusen

bayer.de
info@bayer-ag.de

Firmenkontakt

Bayer AG

51368 Leverkusen

bayer.de
info@bayer-ag.de

Bayer ist ein weltweit tätiges Unternehmen mit Kernkompetenzen auf den Gebieten Gesundheit, Agrarwirtschaft und hochwertige Materialien. Als Innovationsunternehmen setzt Bayer Zeichen in forschungsintensiven Bereichen. Mit seinen Produkten und Dienstleistungen will Bayer den Menschen nützen und zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Gleichzeitig will der Konzern Werte durch Innovation, Wachstum und eine hohe Ertragskraft schaffen.Bayer bekennt sich zu den Prinzipien der Nachhaltigkeit und handelt als ?Corporate Citizen sozial und ethisch verantwortlich. Im Geschäftsjahr 2012 erzielte Bayer mit 110.500 Beschäftigten einen Umsatz von 39,8 Milliarden Euro. Die Investitionen beliefen sich auf 2 Milliarden Euro und die Ausgaben für Forschung und Entwicklung auf 3 Milliarden Euro.