

06. März 2013

---

## Phase-III-Studie mit Riociguat bei chronisch-thromboembolischer Hypertonie (CTEPH)

Die positiven Ergebnisse einer Zwischenanalyse für die noch laufende Studie CHEST-2 zu Riociguat von Bayer HealthCare wurden auf dem 5. Welt-Symposium zur pulmonalen Hypertonie (WSPH) in Nizza vorgestellt. Die CHEST-2-Studie ist die offene Langzeitstudie der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie CHEST-1 bei Patienten mit chronisch-thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH).

Die vorgestellten Daten belegen das positive Sicherheitsprofil von Riociguat in der Langzeitanwendung sowie die nachhaltige klinische Wirksamkeit bei Patienten mit CTEPH und sind damit im Einklang mit den Ergebnissen der CHEST-1-Studie. Die neuen Erkenntnisse beziehen sich sowohl auf Patienten, bei denen eine Operation nicht möglich ist, als auch auf Patienten, bei denen die Krankheit nach der entsprechenden Operation (PEA oder pulmonale Endarteriektomie) fortbesteht oder erneut aufgetreten ist.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Medikation beobachtet wurden, waren Schwindel, Verdauungsstörungen und niedriger Blutdruck.

Nach 12 Wochen Teilnahme an der CHEST-2-Studie hatte sich die zurückgelegte Strecke im Sechs-Minuten-Gehtest im Vergleich zum Ausgangswert zu Beginn der Zulassungsstudie CHEST-1 bei den früheren Riociguat-Patienten um 63 Meter und bei den früheren Placebo-Patienten um 35 Meter verbessert. Bei beiden Gruppen hatte sich auch die funktionale Klassifizierung nach WHO verbessert. Bei der Patientenkohorte, die bereits ein Jahr Behandlung hinter sich hatte, zeigten sich nachhaltige Effekte sowohl beim Sechs-Minuten-Gehtest als auch bei der funktionalen Klassifizierung.

Der Hauptautor für die Präsentation der Daten auf dem WSPH war Gérald Simonneau, Professor für Pneumologie und Leiter der Abteilung für Lungenkrankheiten am Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, Universität Paris-Süd.

"Die Ergebnisse der CHEST-2 Zwischenanalyse unterstützen das positive Profil von Riociguat, das bereits in der CHEST-1-Studie beobachtet wurde. Wir sind zuversichtlich, dass diese Ergebnisse die Rolle von Riociguat - im Falle der Zulassung - bei der Behandlung dieser lebensbedrohlichen Erkrankung, für die es noch keine zugelassene medikamentöse Behandlung gibt, weiter untermauern", sagte Dr. Kemal Malik, Mitglied im Bayer HealthCare Executive Committee und Leiter der Globalen Entwicklung.

### Über die Ergebnisse der Interimsanalyse der CHEST-2-Studie

CHEST-2 ist die offen durchgeführte Fortsetzung des multinationalen Phase-III-Multicenter-Studienprogramms CHEST, an dem Studienzentren in 26 Ländern teilnahmen. An der randomisierten, doppelblind durchgeführten und placebokontrollierten Zulassungsstudie CHEST-1 nahmen Patienten mit inoperabler CTEPH teil aber auch Patienten, deren CTEPH nach operativer Behandlung weiter fortbestand oder erneut aufgetreten war. Über einen Zeitraum von 16 Wochen erhielten die Patienten entweder Placebo oder Riociguat. Alle Patienten, die an der CHEST-1-Studie teilgenommen hatten, waren nach deren Abschluss zur Teilnahme an der CHEST-2-Studie eingeladen - rund 90% der Patienten nutzen diese Möglichkeit. CHEST-2 untersucht die Sicherheit von Riociguat in der Langzeitanwendung bei CTEPH-Patienten (primärer Studienendpunkt) sowie als sekundäre Endpunkte zusätzlich die Nachhaltigkeit der therapeutischen Effekte, die in der CHEST-1-Studie beim Sechs-Minuten-Gehtest sowie bei der funktionalen Klassifizierung nach WHO beobachtet wurden.

Die erste Zwischenanalyse der CHEST-2-Studie zeigte: Bei Patienten mit inoperabler sowie nach PEA persistierender oder erneut

auftretender CTEPH wurde Riociguat gut vertragen und wies ein gutes Sicherheitsprofil auf. Insgesamt 173 Patienten in der CHEST-2-Studie (89%) berichteten über unerwünschte Ereignisse, bei 83 Patienten (43%) wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation als wahrscheinlich erachtet. Die häufigsten medikamentenbedingten Nebenwirkungen (>5%) waren Schwindel (8%), Verdauungsstörungen (7%) und niedriger Blutdruck (6%). 59 Patienten (30%) berichteten über schwere Nebenwirkungen, acht davon (4%) stufte der betreffende Studienarzt als medikamentenbedingt ein.

Nach 12 Wochen Behandlung in der CHEST-2-Studie hatte sich die zurückgelegte Strecke im Sechs-Minuten-Gehtest bei den früheren Riociguat-Patienten um 63 Meter gegenüber dem Ausgangswert zu Beginn der CHEST-1-Studie verbessert, bei den früheren Placebo-Patienten waren es 35 Meter. In der Kohorte der Patienten, die bereits ein Jahr Behandlung hinter sich hatten, lag die Verbesserung in diesem Test bei 48 Metern im Vergleich zum Ausgangswert der CHEST-1-Studie. Diese vielversprechenden Ergebnisse sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da die vollständigen Ein-Jahres-Daten für alle Patienten in der CHEST-2-Studie noch nicht vorliegen.

Nach 12 Wochen in der CHEST-2-Studie zeigte sich bei 41% der früheren Riociguat-Patienten eine Verbesserung der funktionalen Klassifikation nach WHO, bei den früheren Placebo-Patienten betrug die Verbesserung 38% jeweils im Vergleich mit dem Ausgangswert der CHEST-1-Studie. In der Kohorte der Patienten, die bereits ein Jahr Behandlung hinter sich hatten, verbesserte sich die WHO-Klassifizierung bei 51%, bei 47% blieb sie stabil und bei 2% verschlechterte sie sich, jeweils verglichen mit dem Ausgangswert der CHEST-1-Studie. Auch hier sollten die Ergebnisse zunächst vorsichtig interpretiert werden, bis die vollständigen Ein-Jahres-Daten für alle Patienten vorliegen.

Die Verbesserungen waren in beiden Subgruppen der Patienten konsistent: Bei den inoperablen Patienten ebenso wie bei denen, deren CTEPH nach der PEA-Operation weiter fortbestand oder erneut aufgetreten war.

Nach einem Jahr waren 97% der Patienten in der CHEST-2-Studie noch am Leben, und bei 87% hatte sich der klinische Zustand nicht verschlechtert.

### **Über die chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie**

Die chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist eine seltene, aber lebensbedrohliche Krankheit, bei der vermutlich hauptsächlich durch Blutgerinnsel verursachte Verstopfungen in den Lungengefäßen allmählich zu einem erhöhten Druck in den Lungenarterien und damit zu einer Überanstrengung der rechten Herzhälfte führen. CTEPH kann sich auf Basis früher aufgetretener akuter Lungenembolien entwickeln, die Pathogenese ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Die Standard-Therapie bei CTEPH ist die pulmonale Endarteriektomie (PEA), ein operativer Eingriff, bei dem die Blutgefäße der Lunge von Gerinnseln und Narbengewebe befreit werden. Allerdings kann bei einer beträchtlichen Zahl von CTEPH-Patienten dieser operative Eingriff nicht durchgeführt werden, und bei einigen Patienten besteht die Krankheit auch nach der PEA noch weiter oder tritt erneut auf. Es gibt derzeit keine zugelassenen medikamentösen Therapien für CTEPH.

*Quelle: Bayer HealthCare*