

Pressemitteilung

Vier in *The Lancet* veröffentlichte Studien belegen, dass Roflumilast (Daxas[®]), ein neues orales Medikament zur Behandlung von COPD, die Lungenfunktion verbessert und Exazerbationen reduziert

- **Daxas[®] (Roflumilast) ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, die derzeit entwickelt wird. Das Medikament wird einmal täglich in Tablettenform eingenommen und wirkt der Entzündung entgegen, die der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) zugrunde liegt.**

Nycomed und Forest Laboratories gaben heute bekannt, dass die Ergebnisse von vier Phase-III-Studien in der renommierten medizinischen Publikation *The Lancet* veröffentlicht wurden. Die Studien zeigen, dass Roflumilast, ein Phosphodiesterase-4-(PDE4)-Hemmer, bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD wirksam die Lungenfunktion verbessert und COPD-Exazerbationen reduziert.

COPD ist eine progressive Lungenerkrankung, die oft nicht rechtzeitig erkannt wird und zum Tod führen kann. Jede Minute sterben weltweit vier Menschen an COPD. Aktuellen Prognosen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zufolge wird die Krankheit im Jahr 2030 die dritthäufigste Todesursache sein. Die WHO schätzt, dass 80 Millionen Menschen an mittelschwerer bis schwerer COPD leiden.

Im Falle der Marktzulassung in Europa und den USA wäre Roflumilast als einmal täglich einzunehmende Tablette das erste Medikament einer völlig neuen Wirkstoffklasse zur Behandlung von COPD. Die in *The Lancet* veröffentlichten Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studien mit Roflumilast umfassten zwei 12-Monats-Studien (Lancet 2009; 374: 685–694) sowie zwei 6-Monats-Studien (Lancet 2009; 374: 695–703) mit insgesamt 4'500 Patienten in zehn Ländern. Details der Studien werden in der Ausgabe vom 29. August von *The Lancet* veröffentlicht werden.

Die beiden in *The Lancet* veröffentlichten 12-Monats-Studien zeigen, dass Roflumilast eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion von Exazerbationen sogar für Patienten erzielt, die gleichzeitig langwirkende Bronchodilatoren anwenden. Exazerbation bedeutet Verschlechterung. Lungen-Exazerbationen sind Krankheitsschübe, die eine Behandlung mit systemischen Steroiden oder die Einweisung in ein Spital notwendig machen. Die Studien zeigten, dass mit Roflumilast pro Patient und Jahr 17% weniger Exazerbationen auftraten (1,14 Ereignisse pro Jahr unter Roflumilast verglichen mit 1,37 Ereignissen pro Jahr unter Placebo, $p < 0,001$). Die Reduktion von Exazerbationen wurde unabhängig von der Behandlung mit langwirkenden Beta-2-Agonisten beobachtet, einer Standardbronchodilatations-Therapie.

In den 6-Monats-Studien wurde Roflumilast zusätzlich zu Standard-Bronchodilatoren gegeben. Hier zeigte sich ein klarer Trend reduzierter Exazerbationen, der über die Wirkung der Standardtherapien alleine hinausging. Auch in anderen vorher festgelegten Endpunkten wurde ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt, inklusive dem Medianzeitintervall bis zur ersten Exazerbation (bei mittelschweren und schweren Fällen in der Studie mit Salmeterol; bei leichten, mittleren und schweren Fällen in der Tiotropium-Studie) und dem Anteil von Patienten (in beiden Studien), die eine leichte, mittelschwere oder schwere Exazerbation erlitten.

Die zusätzliche Gabe von Roflumilast verbesserte die Lungenfunktion gemessen als FEV₁ (Volumen, das bei grösster Anstrengung maximal in einer Sekunde ausgeatmet werden kann) statistisch signifikant um 48 bis 80 ml ($p < 0,001$) gegenüber dem Prä-Bronchodilatator FEV₁.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei allen vier Studien waren Übelkeit, Durchfall und Gewichtsverlust. Diese waren jedoch meist schwach bis mässig und traten vor allem in den ersten Behandlungswochen auf.

Dr. Peter Calverley, Professor für Atemwegsmedizin an der Universität Liverpool (Grossbritannien) und Leitautor der 12-Monats-Studien erklärte: „COPD kann das Leben der betroffenen Patienten erheblich beeinträchtigen; besonders die Exazerbationen können extrem beängstigend wirken. Ein neuartiges Medikament wie Roflumilast ist daher für uns Ärzte eine sehr gute Nachricht. Roflumilast wirkt anders als Bronchodilatoren: Es setzt nicht vorrangig bei den alltäglichen Symptomen, sondern bei den Ursachen an, die der Krankheit zugrunde liegen. Seine Wirkung entfaltet sich langsam und der Effekt ist graduell und anhaltend. Dies haben unsere Studien gezeigt.“

„Roflumilast könnte zu einem wichtigen neuen Ansatz in der Behandlung von COPD werden“, ergänzte Professor Fernando Martinez von der Universität Michigan (USA) und ebenfalls Leitautor der 12-Monats-Studien. „Wir benötigen neue Optionen für die Behandlung von COPD. Die Ergebnisse der in *The Lancet* veröffentlichten Studien demonstrieren den Nutzen von Roflumilast. Es reduzierte die Exazerbationen oder Lungenanfälle. Ausserdem konnte damit eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion erzielt werden, die in dieser Patientengruppe allgemein sehr mangelhaft ist.“

Dr. Leonardo Fabbri, Professor für Atemwegsmedizin an der Universität Modena und Reggio Emilia (Italien) und Leitautor der 6-Monats-Studien, stellte fest: „Roflumilast besitzt einen neuartigen Wirkmechanismus und könnte in den nächsten Jahren das erste Medikament in einer neuen Wirkstoffklasse zur Behandlung von COPD werden. Die mit Spannung erwarteten Ergebnisse, die diese Woche in *The Lancet* veröffentlicht wurden, zeigen, dass Roflumilast in den 6-Monats-Studien nicht nur zu einer statistisch signifikanten, nachhaltigen Verbesserung der Lungenfunktion, sondern auch zu einer tendenziellen Reduzierung der Exazerbationen führte, wenn es zusätzlich zu langwirkenden Bronchodilatoren gegeben wird. In den 6-Monats-Studien wurde der Effekt der zusätzlichen Gabe von Roflumilast zu Salmeterol oder Tiotropium untersucht. Die Ergebnisse unterstützen die Erkenntnisse aus den 12-Monats-Studien durch eine klinisch relevante Verbesserung der Lungenfunktion bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion, welche die maximale Bronchodilatator-Dosis erhielten.“

„Die Verbesserung der Lungenfunktion zusätzlich zu aktuellen Bronchodilatoren zeigt klar, dass Roflumilast die Lungenfunktion weiter verbessert. Dies ist mit anderen COPD-Therapien allein nicht möglich. Zudem zeigt das Resultat, dass Roflumilast anders als die aktuellen Behandlungsansätze wirkt und das Potenzial hat, die Wirkung von COPD verändern zu können“, fügte Dr. Klaus Rabe hinzu, Professor für Medizin am Leiden University Medical Center (Niederlande) und einer der Leitautoren der 6-Monats-Studien.

Anders Ullman, Executive Vice President R&D von Nycomed, erklärte: „Wir sind sehr zufrieden mit den Ergebnissen, die diese Woche in *The Lancet* veröffentlicht wurden. Roflumilast hat in zwei 12-Monats- und zwei 6-Monats-Studien durchwegs sein therapeutisches Potenzial unter Beweis gestellt – in Form verminderter Exazerbationen und einer verbesserten Lungenfunktion. Die Übereinstimmung der verschiedenen Ergebnisse ist sehr ermutigend und wird hoffentlich zeigen, dass unser Vertrauen in Roflumilast gerechtfertigt war. Mittlerweile hat das Zulassungsverfahren in Europa und den USA begonnen.“

„Die Daten der Schlüsselstudien, die diese Woche veröffentlicht wurden, lassen den Schluss zu, dass Roflumilast zusätzliche Wirkung zu anderen gebräuchlichen Therapien für COPD zeigt“, sagte Lawrence S. Olanoff, President and Chief Operating Officer von Forest Laboratories. „Roflumilast stellt das erste Medikament in einer neuen Wirkstoffklasse zur Behandlung von COPD dar. Wenn es zugelassen wird, wird es die erste orale, antientzündliche Behandlung dieser Krankheit sein.“

Über Roflumilast (Daxas®)

Roflumilast ist ein oral zu verabreichender Phosphodiesterase-4-(PDE4)-Enzymhemmer, der im Körper Zellen und Mediatoren hemmt, die für die Krankheitsvorgänge bei COPD von Bedeutung scheinen. Es wird erwartet, dass Roflumilast auf die zugrunde liegenden Mechanismen von COPD und die damit zusammenhängenden entzündlichen Krankheiten wirkt. Im Falle der Marktzulassung wird Roflumilast als einmal täglich einzunehmende Tablette das erste Medikament in seiner Wirkstoffklasse sein. Es ist zudem der erste neue Behandlungsansatz für COPD seit einer Generation mit neuem Wirkmechanismus. Derzeit ist bei COPD die Behandlung mit inhalativen Bronchodilatoren und Kortikosteroiden üblich.

Über COPD

COPD ist eine progressive Lungenerkrankung, die oft nicht rechtzeitig erkannt wird und zum Tod führen kann. Jede Minute sterben weltweit vier Menschen an COPD. Aktuellen Prognosen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zufolge wird die Krankheit im Jahr 2030 die dritthäufigste Todesursache sein. Die WHO schätzt, dass 80 Millionen Menschen an mittelschwerer bis schwerer COPD leiden.

Symptome der COPD sind Atemnot, chronischer Husten und starker Auswurf. Verschlimmern sich die Symptome signifikant, so spricht man von einer Exazerbation oder einem Lungenanfall. Solche Schübe können mehrere Wochen anhalten. Exazerbationen gehen mit starker Atemnot einher und können eine Einweisung ins Krankenhaus erforderlich machen. COPD-Exazerbationen können bei den Patienten Angst und Panik auslösen und zu einer Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion sowie zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko führen.

Rauchen ist in westlichen Ländern einer der Hauptrisikofaktoren für COPD; in weniger entwickelten Ländern trägt das Kochen und Heizen mit offenen Feuerstellen zusätzlich zur Entstehung der Krankheit bei. Industrielle und chemische Schadstoffe können ebenfalls Auslöser für eine COPD sein.

Bei der COPD spielt die chronische Entzündung der Lunge eine wesentliche Rolle. Die derzeit verwendeten Arzneimittel bekämpfen vor allem die Symptome der COPD und setzen weniger bei der zugrunde liegenden Erkrankung an. Roflumilast ist ein neuer PDE4-Hemmer, der gezielt auf die Behandlung COPD-spezifischer Entzündungen wirkt.

Über Nycomed

Nycomed ist ein privates, weltweit tätiges Pharmaunternehmen mit einem differenzierten Portfolio, das sich auf Markenpräparate für die Bereiche Gastroenterologie, Atemwegs- und Entzündungserkrankungen, Schmerz, Osteoporose und Gewebemanagement konzentriert. Ein breites Angebot an frei verkäuflichen Arzneimitteln rundet das Portfolio ab.

Nycomed's Forschung und Entwicklung ist über ihre Kernbereiche hinaus offen für Partnerschaften. Die Einlizenzierung stellt einen Eckpunkt der Wachstumsstrategie des Unternehmens dar.

Das Unternehmen beschäftigt weltweit 12'000 Mitarbeitende und bietet Produkte in mehr als 100 Ländern an. Nycomed verfügt über eine starke Präsenz in Europa und in schnellwachsenden Märkten wie Russland/GUS und Lateinamerika. Während die Vermarktung in den USA und in Japan über führende Vertriebspartner erfolgt, wird die Position in wichtigen asiatischen Märkten weiter ausgebaut.

Das Unternehmen mit Hauptsitz in Zürich, Schweiz, erwirtschaftete 2008 einen Gesamtumsatz von € 3.4 Milliarden und ein bereinigtes EBITDA von € 1.2 Milliarden.

Weitere Informationen finden Sie im Internet unter www.nycomed.com.

Über Forest Laboratories

Forest Laboratories (NYSE: FRX) ist ein in den USA ansässiges Pharmaunternehmen. Es kann auf viele Erfolge im Zusammenhang mit dem Aufbau von Partnerschaften sowie der Entwicklung und Vermarktung von Produkten zurückblicken, die das Leben der Menschen positiv verändern. Neben den gut etablierten Geschäftszweigen in den Therapiebereichen des zentralen Nerven- und Herz-Kreislauf-Systems umfasst die aktuelle Pipeline des Unternehmens Produktkandidaten in allen Entwicklungsstadien für eine Vielzahl von therapeutischen Bereichen. Der Hauptsitz des Unternehmens befindet sich in New York, NY. Weitere Informationen über Forest Laboratories: www.frx.com.

Weitere Informationen

Nycomed

Medien:

Hauptnummer: +41 44 555 15 10

Beatrix Benz, Tel: +41 79 218 9824

Tobias Cottmann, Tel: +41 44 555 15 01

Investoren:

Christian B. Seidelin, Tel: +41 44 555 11 04

Forest Laboratories, Inc.

Frank J. Murdolo, Tel: +1 212 224 6714

Vice President - Investor Relations

Frank.Murdolo@frx.com

Hinweise an die Redaktion

Weitere Informationen über die vier Studien werden auf dem Jahreskongress der European Respiratory Society am 12.–16. September 2009 in Wien (Österreich) vorgestellt.

12-Monats-Studien

Die beiden 12-Monats-Wiederholungsstudien waren als randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien konzipiert. Die eine Studie wurde in 246 Prüfzentren in zehn Ländern, die andere in 221 Prüfzentren in acht Ländern durchgeführt.

Die teilnehmenden COPD-Patienten waren älter als 40 Jahre und entweder frühere oder aktuelle Raucher, deren Rauchgewohnheiten mindestens 20 Packungsjahre umfassten. Die Patienten litten unter chronischem Husten und Auswurf. Ihr FEV₁ nach Bronchodilatator betrug $\leq 50\%$ des oben genannten Werts, und bei ihnen war im vergangenen Jahr mindestens eine dokumentierte mittelschwere bis schwere Exazerbation aufgetreten. Rund 50% der Patienten wendeten gleichzeitig langwirkende Beta-Agonisten an.

Bei Bedarf war es den Patienten erlaubt, zur Symptomlinderung kurzwirkende Bronchodilatoren zu benutzen.

Roflumilast führte bei den behandelten Patienten zu einer signifikanten Reduktion der Exazerbationen und Verbesserung der Lungenfunktion im Vergleich zu Placebo. Die Rate der mittelschweren bis schweren Exazerbationen betrug im Studienzeitraum in der mit Roflumilast behandelten Gruppe (gepoolte Daten) 1,14 pro Jahr, verglichen mit 1,37 pro Jahr in der Placebo-Gruppe. Dies entspricht einer Verbesserung von 17% (RR 0,83; CI 0,75-0,92, $p < 0,001$).

Bei den gepoolten Lungenfunktionsdaten zeigte das FEV₁ (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde) vor Bronchodilatator bei den mit Roflumilast behandelten Patienten einen durchschnittlichen Anstieg um 48 ml ($p < 0,001$) verglichen mit der Placebo-Gruppe. Das FEV₁ nach Bronchodilatator war bei den Roflumilast-Patienten um 55 ml verbessert ($p < 0,001$).

Die Unterschiede in Bezug auf die Exazerbationsraten und Lungenfunktion waren ähnlich bei Kombination von Roflumilast mit einem langwirkenden Beta-Antagonisten beziehungsweise bei Gabe von Roflumilast allein.

Auch in Bezug auf eine weitere Messgrösse, die FVC (forcierte Vitalkapazität, d.h. das Lungenvolumen, das bei maximaler Anstrengung und Dauer ausgeatmet werden kann), schnitten die Roflumilast-Patienten besser ab. Ihre FVC erhöhte sich verglichen mit der Placebo-Gruppe im Durchschnitt um 98 ml ($p < 0,001$). Diese Patienten hatten vor der Messung keinen Bronchodilatator verwendet. Nach Benutzung eines Bronchodilatators betrug die Verbesserung 101 ml ($p < 0,001$).

Roflumilast wurde von den meisten Patienten gut vertragen. In der Roflumilast-Gruppe schieden mehr Patienten als in der Placebo-Gruppe aus der Studie aus (14% vs. 11%). Die häufigsten Gründe für einen Abbruch waren Durchfall, Übelkeit und Kopfschmerzen. In allen in *The Lancet* veröffentlichten Studien wurde zudem ein einheitlicher Gewichtsverlust von ca. 2 kg beobachtet. Nach dem Absetzen von Roflumilast nahmen die meisten Patienten das

verlorene Gewicht wieder zu. In den 12-Monats-Studien schieden nur vier von 1'547 Patienten aufgrund von Gewichtsverlust aus.

6-Monats-Studien

Die Teilnehmer der 6-Monats-Studien erhielten Roflumilast oder ein Placebo und benutzten zusätzlich zu der Behandlung einen langwirkenden Bronchodilatator (Inhalationspräparat).

Die Patienten der einen Studie verwendeten zusätzlich zu Roflumilast beziehungsweise Placebo Salmeterol. Die Patienten der anderen Studie verwendeten zusätzlich zu Roflumilast beziehungsweise Placebo Tiotropium, einen langwirkenden Bronchodilatator, der auch die Schleimbildung vermindert. Bei Bedarf war es den Patienten erlaubt, zusätzlich kurzwirkende Bronchodilatoren zu benutzen.

933 Patienten nahmen an der Salmeterol-Studie, 743 Patienten an der Tiotropium-Studie teil. Die Patienten litten generell an mittelschwerer bis schwerer COPD. Sie waren älter als 40 Jahre und frühere oder aktuelle Raucher, die zehn Jahre lang mindestens eine Packung pro Tag geraucht hatten. Im Gegensatz zu den Teilnehmern der 12-Monats-Studien mussten bei den Patienten dieser Studie in der Anamnese keine Exazerbationen aufgetreten sein. Die Patienten in der Tiotropium-Studie wiesen mehr Symptome als die Patienten in der Salmeterol-Studie auf, da für die Teilnahme an der Tiotropium-Studie täglicher chronischer Husten und Sputumproduktion sowie ein dokumentierter Einsatz von Bedarfsmedikation erforderlich waren.

In den ersten drei Studienmonaten wurden die Patienten zu monatlichen Visiten und Messungen eingeladen, in den restlichen drei Monaten alle sechs Wochen.

Bei den Patienten, die Roflumilast plus Salmeterol anwendeten, erhöhte sich das FEV₁ (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde) vor Bronchodilatator verglichen mit dem Placebo um durchschnittlich 49 ml ($p < 0,001$).

Bei den Patienten, die Roflumilast plus Tiotropium anwendeten, erhöhte sich das FEV₁ vor Bronchodilatator verglichen mit dem Placebo um durchschnittlich 80 ml ($p < 0,001$).

In beiden Studien war eine ähnlich vorteilhafte Wirkung auf das FEV₁ feststellbar, wenn die Messung nach Anwendung eines kurzwirkenden Bronchodilatators vorgenommen wurde: In der Salmeterol-Studie betrug die Zunahme 60 ml ($p < 0,001$), in der Tiotropium-Studie 81 ml ($p < 0,001$).

Roflumilast wurde von den meisten Patienten gut vertragen. In der Roflumilast-Gruppe schieden mehr Patienten als in der Placebo-Gruppe aus der Studie aus (14% vs. 8%). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Durchfall, Übelkeit und Kopfschmerzen.