

Neue Therapieansätze für die pulmonale Hypertonie

PharmaForum

März 16, 2023

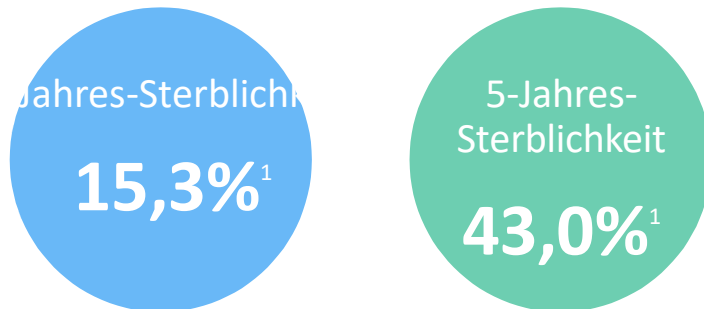
Ahmed Khalifa, MD

Medizinischer Direktor MSD Sharp & Dohme



Erheblicher unmet need für Menschen mit PAH

PAH ist eine seltene,
rasch fortschreitende
und lebensbedrohliche
Krankheit

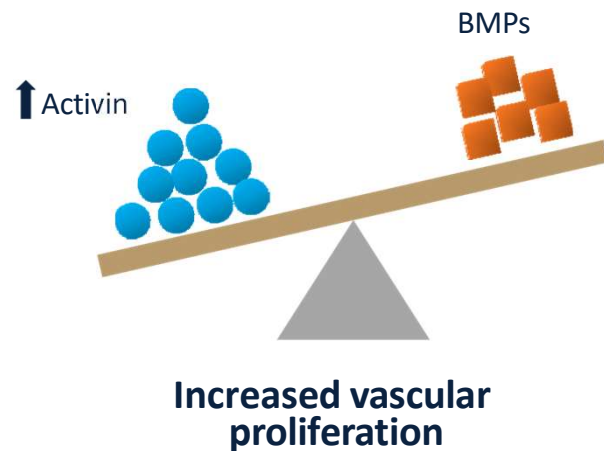


- In Deutschland leben etwa **~6.000 Menschen** mit PAH²
- **Die Sterblichkeitsrate** ist trotz der Fortschritte in der Behandlung, einschließlich der Verfügbarkeit einer Kombinationstherapie mit Vasodilatoren, **hoch**
- Die derzeitige Standardtherapie behandelt die Symptome der PAH, **zielt aber nicht auf die zugrunde liegende Pathophysiologie der Erkrankung ab**

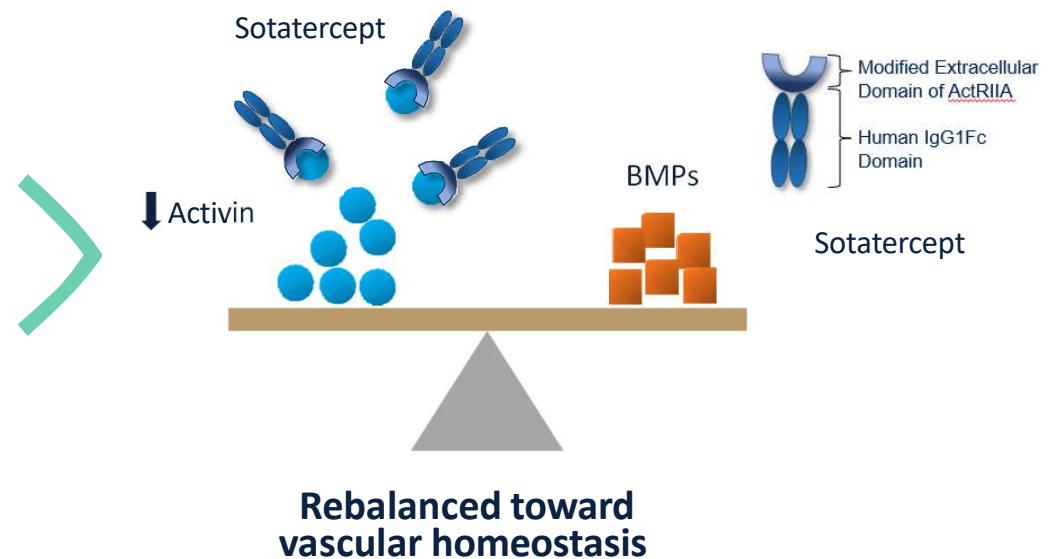
1. Benza et al, *Chest* 2012; 142(2):448-456 2. Kirson et al. 2011 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21793646/>

Sotatercept sorgt für ein neues Gleichgewicht zwischen pro- und antiproliferativen Signalen und moduliert die Gefäßproliferation in präklinischen Modellen

Pulmonale arterielle Hypertonie

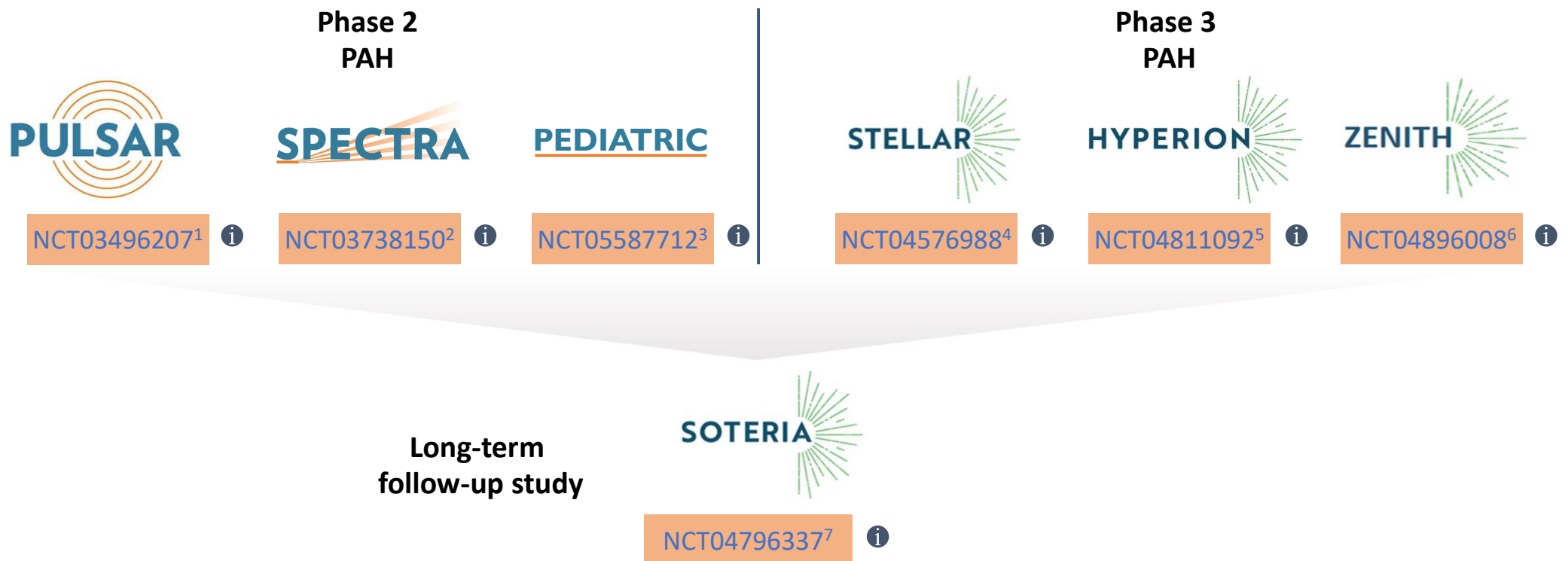


Wirkmechanismus



- **Neuartiges Biologikum** zur Behandlung von PAH, das auf die **zugrunde liegende Pathophysiologie der Krankheit** abzielt
- Potenzieller first in-class **Aktivin-Signalinhibitor**, der die **Gefäßproliferation modulieren kann**

Klinisches Entwicklungsprogramm für Sotatercept in PAH



1. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03496207. Accessed February 11, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03496207>. 2. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03738150. Accessed February 11, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03738150>. 3. ClinicalTrials.gov identifier: NCT05587712. Accessed January 10, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05587712>. 4. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04576988. Accessed February 11, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04576988>. 5. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04811092. Accessed February 11, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04811092>. 6. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04896008. Accessed February 11, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04896008>. 7. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04796337. Accessed February 11, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04796337>.

The STELLAR Phase 3 Trial: A Study of Sotatercept in Combination with Background Therapy for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

Marius M. Hoeper, MD

Marius M. Hoeper, David B. Badesch, H. Ardeschir Ghofrani, J. Simon R. Gibbs, Mardi Gomberg-Maitland, Vallerie V. McLaughlin, Ioana R. Preston, Rogerio Souza, Aaron B. Waxman, Ekkehard Grünig, Grzegorz Kopeć, Gisela Meyer, Karen M. Olsson, Stephan Rosenkranz, Yayun Xu, Barry Miller, Marcie Fowler, John Butler, Janethe de Oliveira Pena, Marc Humbert, for the STELLAR Trial Investigators

ACC.23
TOGETHER WITH
WCC



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

M.M. Hoeper, D.B. Badesch, H.A. Ghofrani, J.S.R. Gibbs, M. Gomberg-Maitland, V.V. McLaughlin, I.R. Preston, R. Souza, A.B. Waxman, E. Grünig, G. Kopeć, G. Meyer, K.M. Olsson, S. Rosenkranz, Y. Xu, B. Miller, M. Fowler, J. Butler, J. Koglin, J. de Oliveira Pena, and M. Humbert, for the STELLAR Trial Investigators*

STELLAR: Study Design

- Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppen Phase 3 Studie (NCT04576988) zur Untersuchung von Sotatercept als Zusatztherapie zur PAH-Hintergrundtherapie bei erwachsenen Teilnehmern mit PAH der WHO-Funktionsklasse II oder III

Inclusion Criteria:

- WHO Group 1 PAH
- WHO FC II or III
- Adult ≥ 18 years
- Baseline PVR ≥ 400 dynes $\cdot$ sec $\cdot$ cm $^{-5}$ and PCWP or LVEDP ≤ 15 mmHg
- 6MWD 150 - 500 meters
- Stable treatment with background PAH therapy*

Randomization 1:1

Stratified by
baseline WHO FC
and background
PAH therapy

Total randomized: 323

Double-blind primary
treatment period (24 weeks)

Double- blind
extension

Placebo every 3 weeks (N=160)

**Sotatercept 0.3 mg/kg starting dose to 0.7 mg/kg
every three weeks (N=163)**

Primärer Endpunkt: Change from baseline
in 6MWD at week 24

Sekundäre Endpunkte

Change from baseline at Week 24

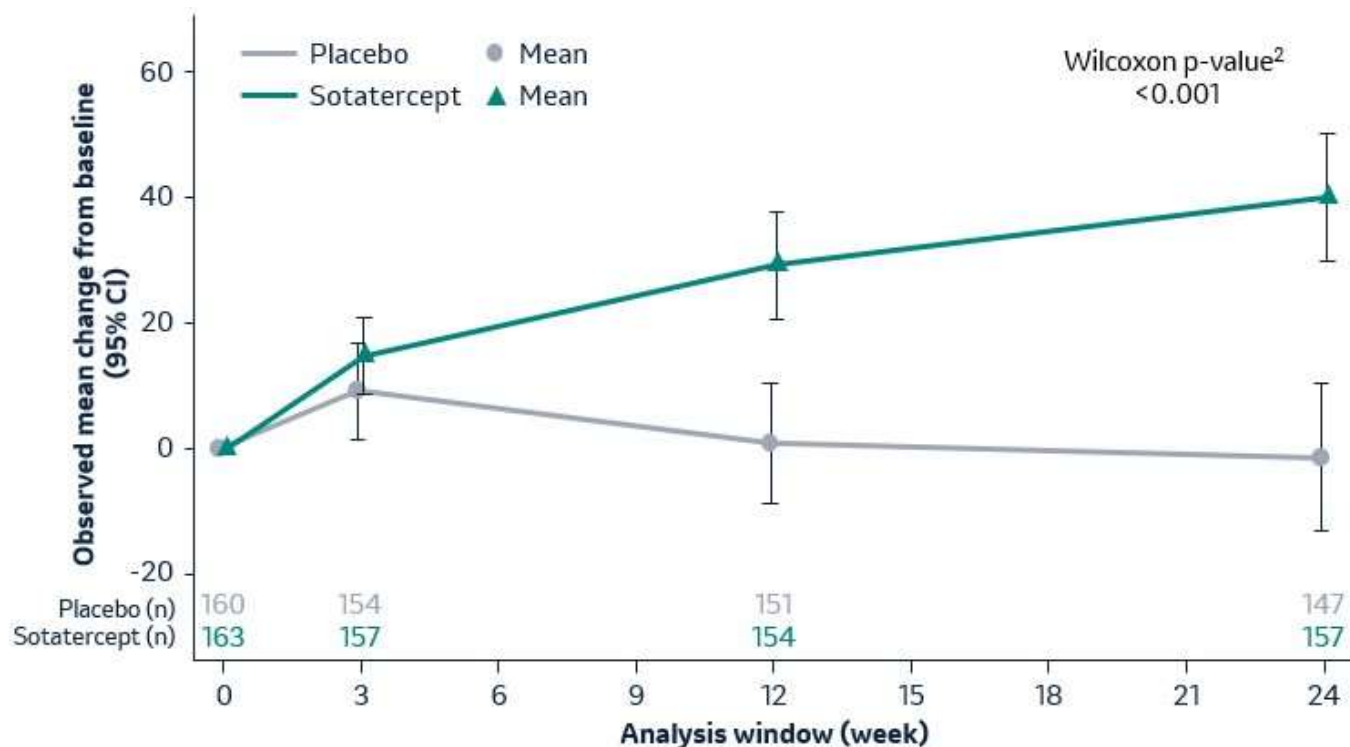
- MCI measured by the proportion of participants meeting all 3 of the following:
- Improvement in 6MWD (increase ≥ 30 m)
- Improvement in NT-proBNP (decrease in NT-proBNP $\geq 30\%$) or maintenance/achievement of NT-proBNP < 300 ng/L
- Improvement in WHO FC or maintenance of WHO FC II
- PVR, NT-proBNP, WHO FC, French Risk Score
- 3 domains of PAH-SYMPACT[®] score
- Time to death or first occurrence of a clinical worsening event (Aug 26, 2022)

*Background PAH therapy included monotherapy, double therapy or triple therapy with one or more of the following:

An endothelin receptor antagonist, a phosphodiesterase-5 inhibitor, a soluble guanylate cyclase stimulator, and/or a prostacyclin (including intravenous).

Sotatercept: Signifikante Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke nach 24 Wochen

Primary endpoint: Change from baseline in 6MWD at week 24¹



Statistisch signifikante und klinisch bedeutsame **Verbesserung der 6MWD um 40,8 Meter³**

1. The chart shows the observed mean change from baseline (95% CI). 2. From the aligned rank stratified Wilcoxon test with randomization factors as strata. 3. 40.8 meters is the pre-specified analysis of the Hodges-Lehmann location shift (95% CI: 27.5 to 54.1) represents the location shift from placebo estimate (median of the differences in change from baseline at week 24 [sotatercept vs. placebo]).

Sotatercept erzielte statistisch signifikante Verbesserungen bei 8 von 9 sekundären Endpunkten

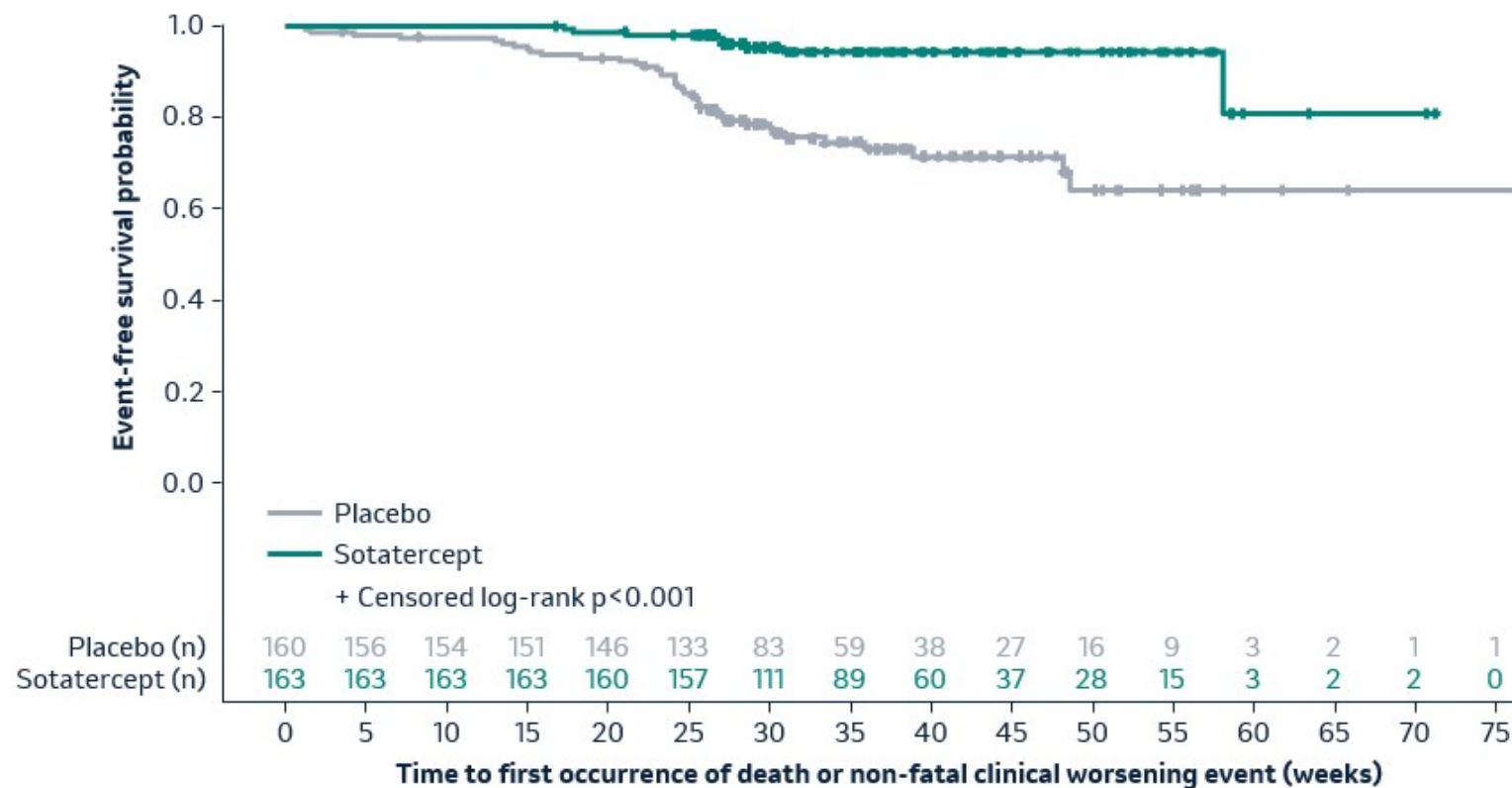
- ✓ **Multicomponent Improvement¹**
- ✓ **Pulmonary Vascular Resistance NT-**
- ✓ **proBNP**
- ✓ WHO FC
- ✓ **TTCW or death**
- ✓ French low-risk-score
- ✓ PAH-SYMPACT® Physical Impacts PAH-
- ✓ SYMPACT® Cardiopulmonary PAH-
- SYMPACT® Cognitive/Emotional



Signifikanter klinischer Benefit in Hämodynamik, Schweregrad der PAH-Erkrankung, Biomarker, Risiko-Scores und patient-reported outcomes

1. Multicomponent improvement endpoint consists of improvement in 6MWD [increase of ≥ 30 meters] and improvement in NT-proBNP level [decrease of $\geq 30\%$] or maintenance/achievement of NT-proBNP level < 300 pg per milliliter and improvement in WHO functional class [shift from class III to II or I, or class II to I] or maintenance of class II; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; TTCW is time to clinical worsening or death.

STELLAR zeigte eine signifikante Verringerung des Sterberisikos oder Verschlechterung des klinischen Zustands



Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32,7 Wochen in allen Behandlungsgruppen betrug die **Hazard Ratio 0,16** in der Sotatercept-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe¹

1. Dates and times of reported adverse events were used by the adjudication committee to determine death or first non-fatal clinical worsening event. Patients could have more than one assessment for their first occurrence of non-fatal clinical worsening event or death. A single patient could have more than one non-fatal clinical worsening event but was only counted once for the time to event analysis. Hazard ratio of 0.16 (95% CI: 0.08 to 0.35)

Sotatercept wurde allgemein gut vertragen

AE-Profil für Sotatercept im
Allgemeinen übereinstimmend
mit früheren Studien

Die gemeldeten Erhöhungen der
Hämoglobinwerte waren
kontrollierbar und führten nicht zu
Behandlungsabbrüchen

**99 % der Patienten erhielten die
höhere Dosis** von 0,7 mg/kg-während
des Studienzeitraums
Von den 163 Patienten erhielten 145
Patienten während des 24-wöchigen
Studienzeitraums keine Dosis-reduzierung
oder Dosisverschiebung

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
Number of patients with any		
Treatment-Emergent adverse events (TEAEs)	91.9%	90.8%
TEAEs related to treatment	26.9%	47.2%
TEAEs leading to treatment discontinuation	6.9%	3.7%
TEAEs leading to death	4.4%	1.2%
Serious TEAEs	27.5%	22.1%
Serious TEAEs related to treatment	1.3%	1.8%
TEAEs of interest¹	45.0%	59.5%
Bleeding events	15.6%	31.9%
Telangiectasia	3.8%	14.1%
Increased hemoglobin (increased hematocrit/RBC count)	0	6.1%
Thrombocytopenia	3.1%	8.6%
Increased blood pressure	0.6%	4.3%

Data cut-off date August 26, 2022.

1. TEAE of interest (bleeding events, cardiac events, embryo-fetal toxicity, hepatic toxicity, immunogenicity, increased blood pressure, increased hemoglobin, leukopenia, neutropenia, renal toxicity, suppression of follicle stimulating hormone, thrombocytopenia, thromboembolic events) and special interest (telangiectasia) were predefined parameters that were monitored to assess the overall safety profile of sotatercept. Only those TEAEs in which the point estimate(s) for the between-group differences excluded zero are shown in this table.

A TEAE has a start date on or after the first dose of treatment and up to 56 days after the last dose of treatment.

Sotatercept zeigte eine bedeutende klinische Verbesserung bei PAH Patienten

- Sotatercept ist ein potential first in-class Activin signaling inhibitor, eine potenzielle neue Klasse von Behandlungen, die die Gefäßproliferation modulieren und auf die zugrunde liegende Krankheit und Pathophysiologie abzielen
- STELLAR ist die erste Phase-3-Studie mit Sotatercept bei Erwachsenen mit PAH und WHO-Funktionsklasse II-III
- Sotatercept verbesserte die 6MWD (+40,8 m, 95% CI, 27,5 bis 54,1; $p < 0,001$) und brachte einen umfassenden klinischen Nutzen in verschiedenen Endpunkten, darunter Hämodynamik, WHO-Funktionsklasse, Krankheits-Biomarker, Risikoscores und von Patient Reported Outcomes
- Sotatercept verringerte das Risiko von Todesfällen und nicht-tödlichen klinischen Verschlechterungen um 84% gegenüber Placebo (HR: 0,16)
- Daten deuten darauf hin, dass Sotatercept zusätzlich zu einer stabilen Hintergrundtherapie eine potenziell transformative Behandlungsoption bei PAH darstellen könnte
- Sotatercept war im Allgemeinen gut verträglich mit einem Sicherheitsprofil, das mit früheren Studien übereinstimmt



Vielen Dank!

