



*Innovation in der  
Arzneimittelentwicklung -  
Ein Blick in die Glaskugel  
am Beispiel der  
Ophthalmologie*

*C Baumgartner  
Medical Director South East Europe  
BAYER*



*Ein kurzer  
Disclaimer*



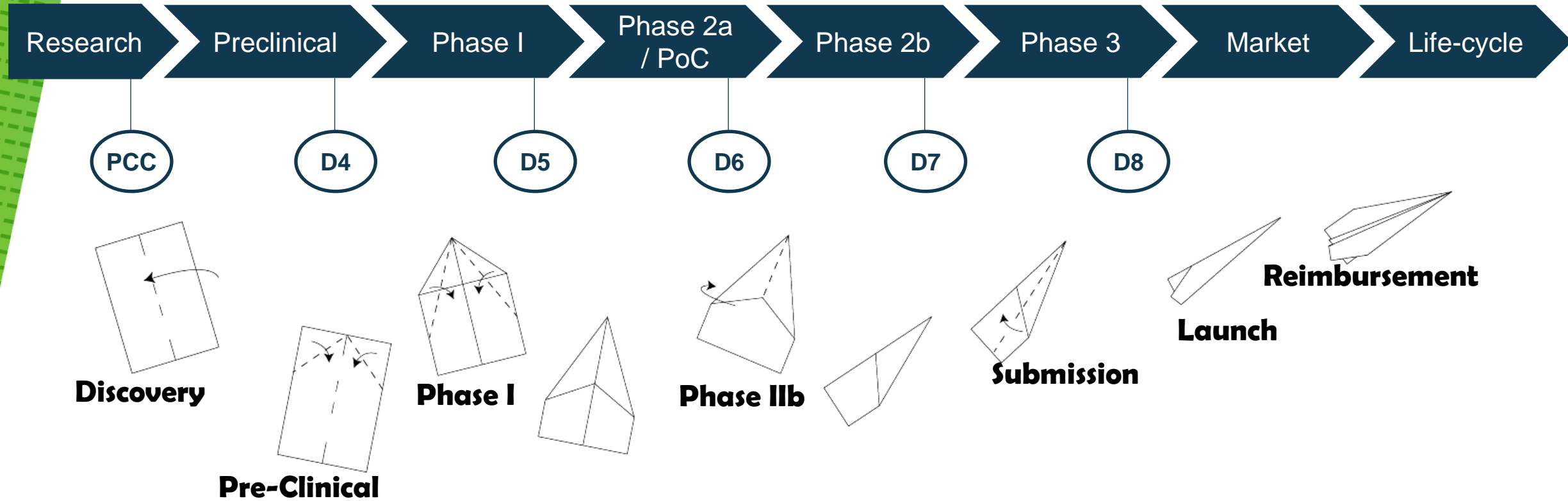
# Wo stehen wir heute, wo geht die Reise hin?

## Eine Bestandsaufnahme

- Allgemeines zur pharmazeutischen Entwicklung
- Wie sieht Entwicklung bei BAYER heute aus – Beispiel Ophthalmologie
- Der nächste große Schritt – Zell- und Gentherapien

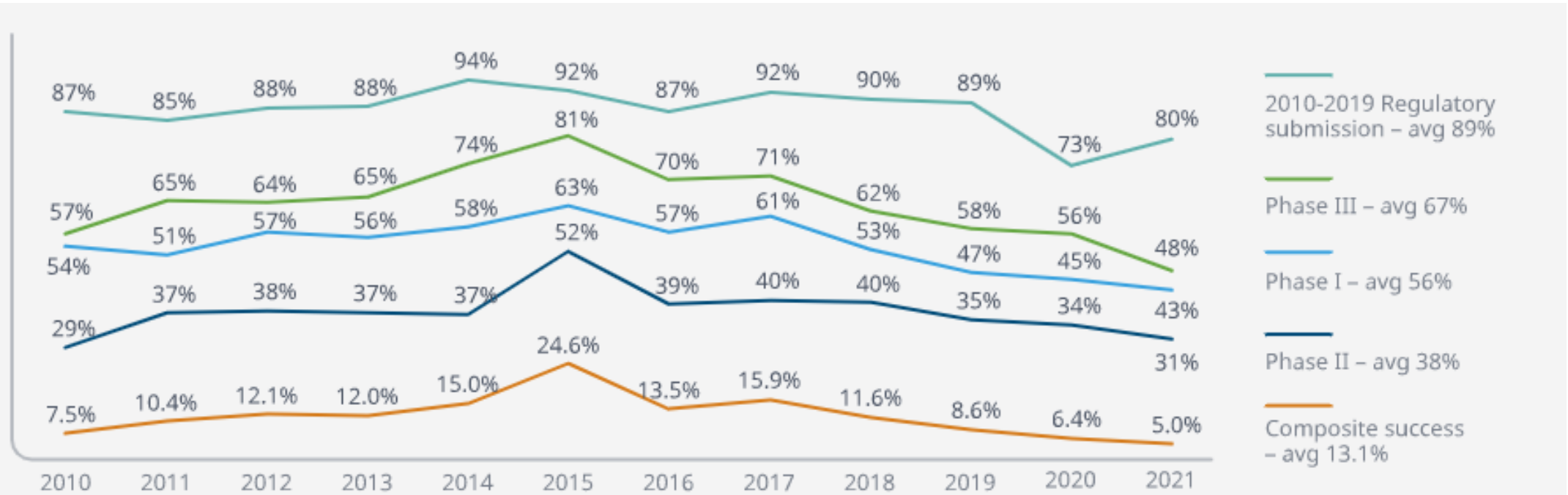


# Research and Development phases





# How „easy“ is clinical development nowadays?



$$\text{Phase success \%} = \frac{\text{Success (drug reaches any higher phase)}}{\text{Total of success and failure}}$$

$$\text{Composite success \%} = \text{Phase I} \times \text{Phase II} \times \text{Phase III} \times \text{Regulatory submissions}$$

Source: IQVIA Dataset, Jan 2022.

Notes: Phase success rates are calculated as the percentage of products reaching a subsequent phase in the year out of the total of products with an outcome including those which are discontinued, suspended or withdrawn as well as those which have been inactive for three years. The date three years after the last update determines which year the drug is considered to have gone inactive and become included in the denominator of the success rate, except when desk research has concluded the drug is still in active research.

Report: Global Trends in R&D: Overview through 2021. IQVIA Institute for Human Data Science, February 2022

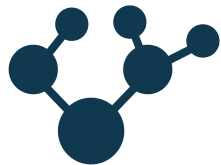


# Where pharmaceutical development has been for some time...



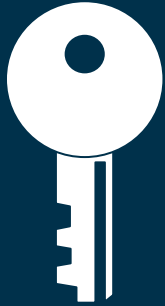
Our biologics  
**Large molecules & targeted therapies**

Our stronghold  
**Small molecules**



**Mostly symptomatic treatment, underlying disease not reversed**

# Looking deeper – it's more than Clinical Development



**Optimizing  
anti-VEGF therapy  
for better patient  
outcomes**

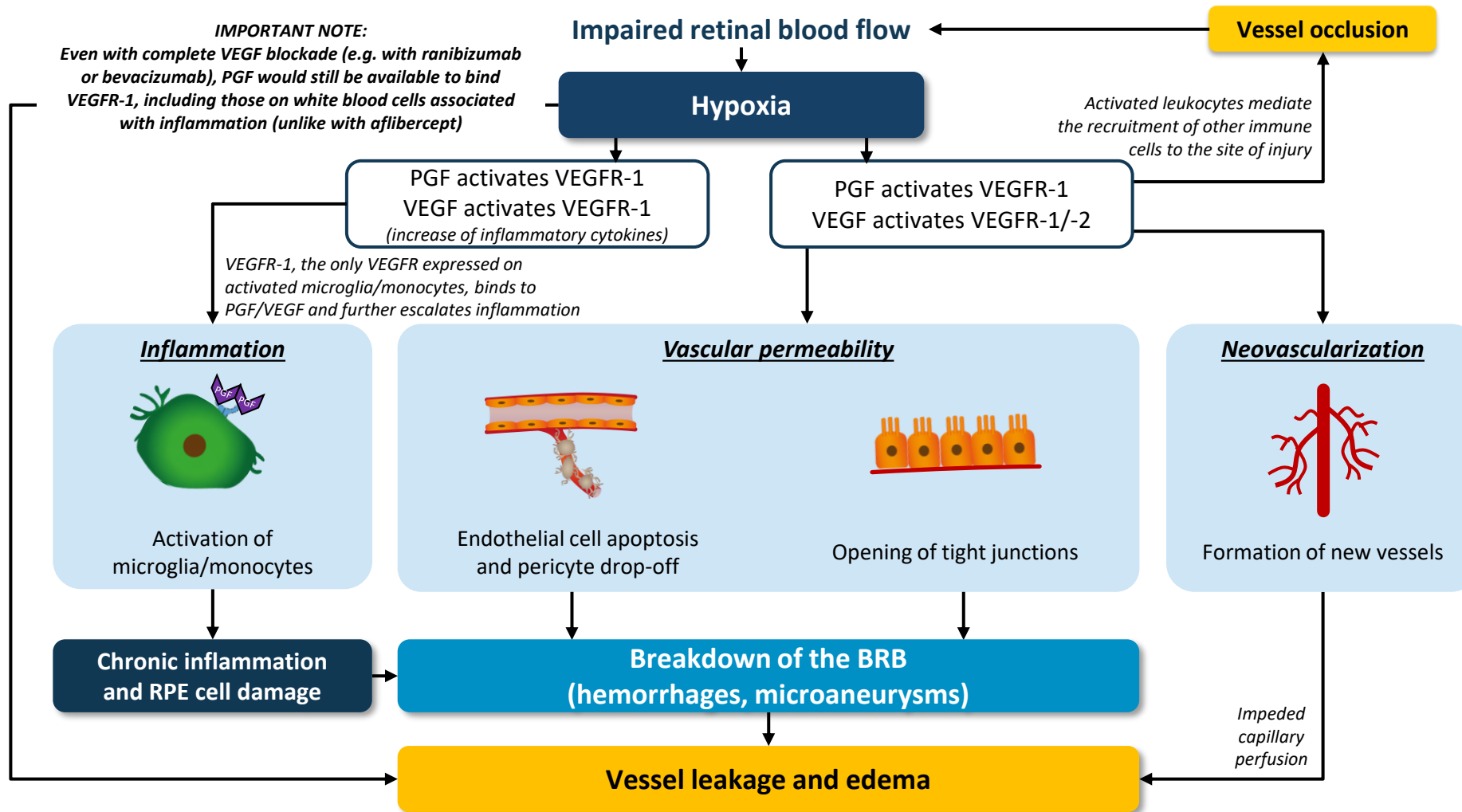


**Enhancing  
clinical knowledge  
and education**



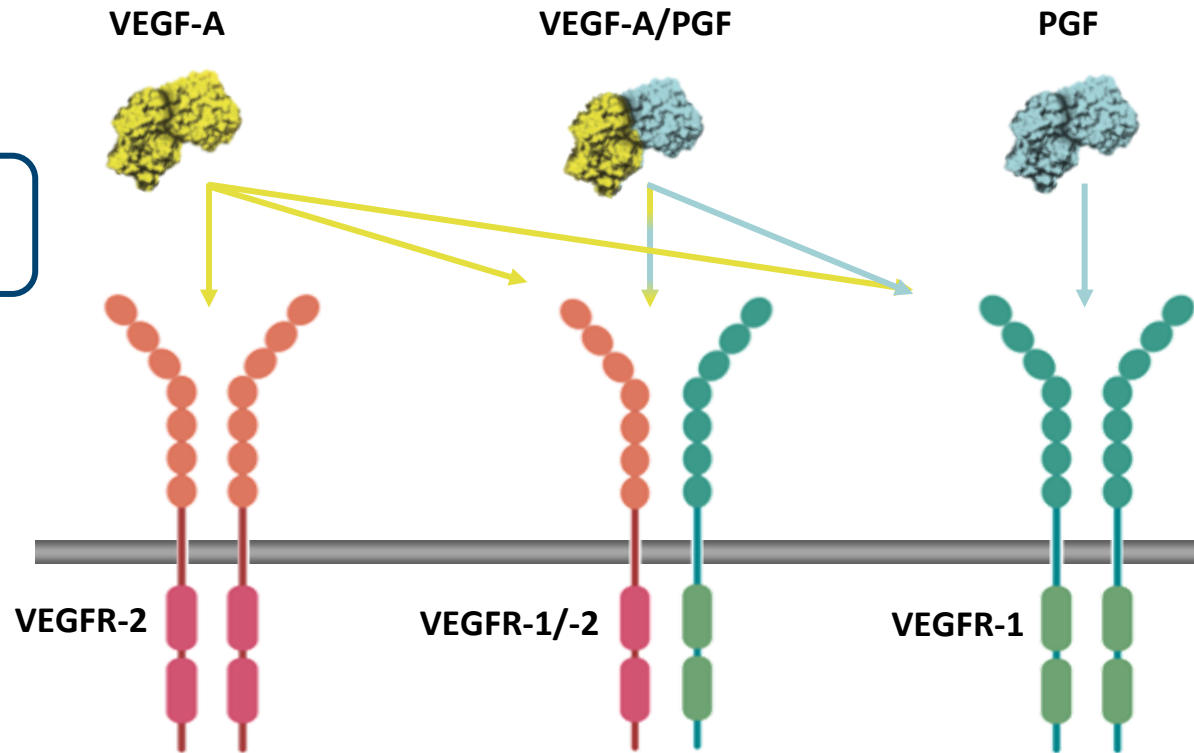
**Strengthening our  
pipeline through  
collaborations**

# Multiple complex factors contribute to the development of retinal vascular diseases – lack of oxygen inducing stress





# VEGF-A and PGF act together through VEGFRs to play a critical role in retinal vascular permeability, inflammation, and neovascularization



VEGF-A acts via VEGFR-1 and VEGFR-2<sup>1,2</sup>

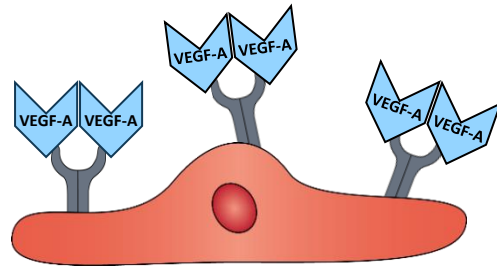
PGF is a member of the VEGF family of angiogenic factors and binds to VEGFR-1 with a similar binding affinity to VEGF-A<sup>3,4</sup>

VEGF-A and heterodimers of VEGF-A/PGF can induce and activate VEGFR-1/VEGFR-2 and bind to VEGFR-1<sup>2,4</sup>

Excessive activation of VEGFR-1 and VEGFR-2 can result in vascular leakage, inflammation, and pathological neovascularization, leading to macular edema<sup>1,2</sup>

# VEGF-A mediates angiogenesis, leading to increased vascular permeability

Endothelial cell

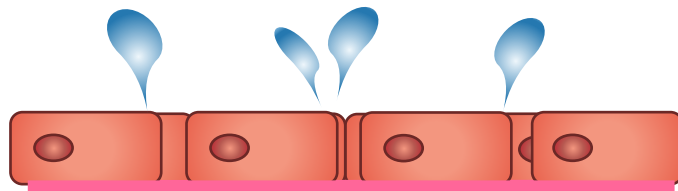


VEGF-A dimer binds to VEGFR-2

Activation of VEGFR-2 signaling

Endothelial cell survival, migration, and proliferation

Endothelial cells

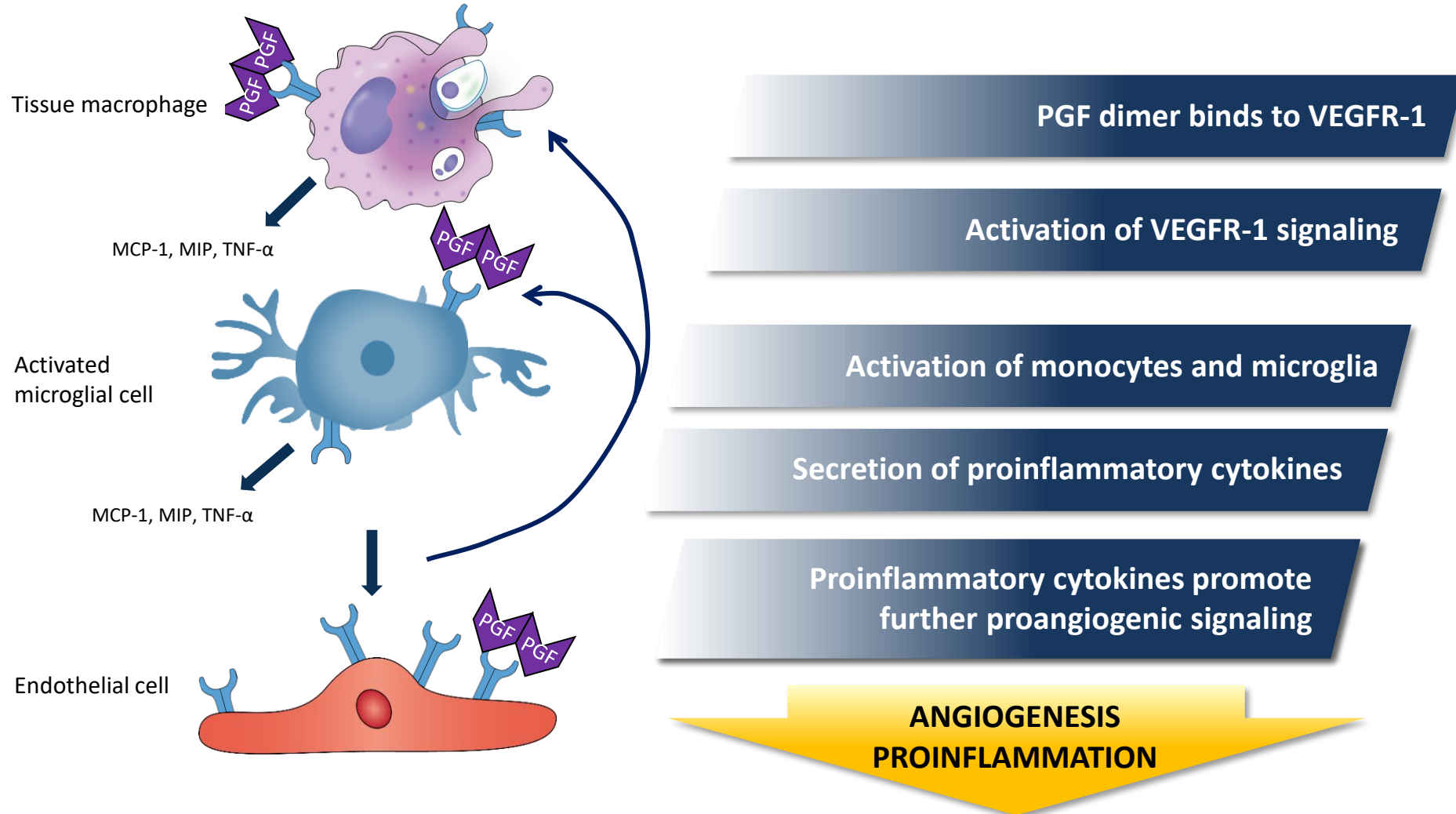


Basement membrane

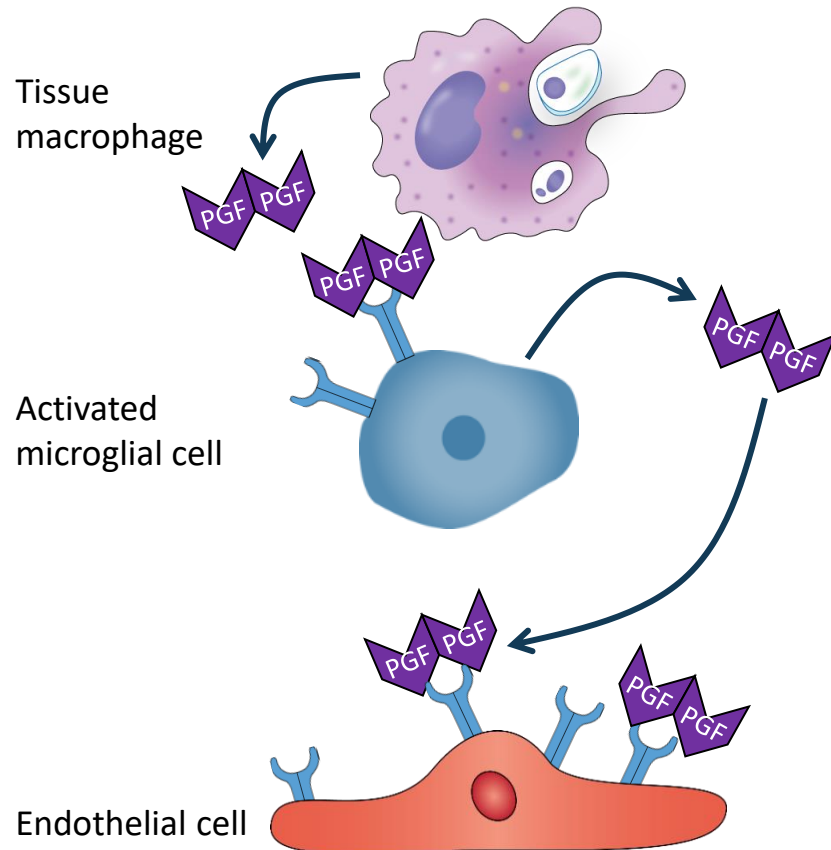
**ANGIOGENESIS**

Increased vascular permeability

# PGF-mediated proinflammatory cascade: Activation of monocytes, microglia, and endothelial cells



# PGF-mediated angiogenesis: Amplification of PGF signaling to endothelial cells



Activated macrophages and microglia  
secrete proinflammatory and  
proangiogenic cytokines

PGF, MMP9, FGF, PDGF, SDF1,  
G-CSF, IL-8, TNF- $\alpha$

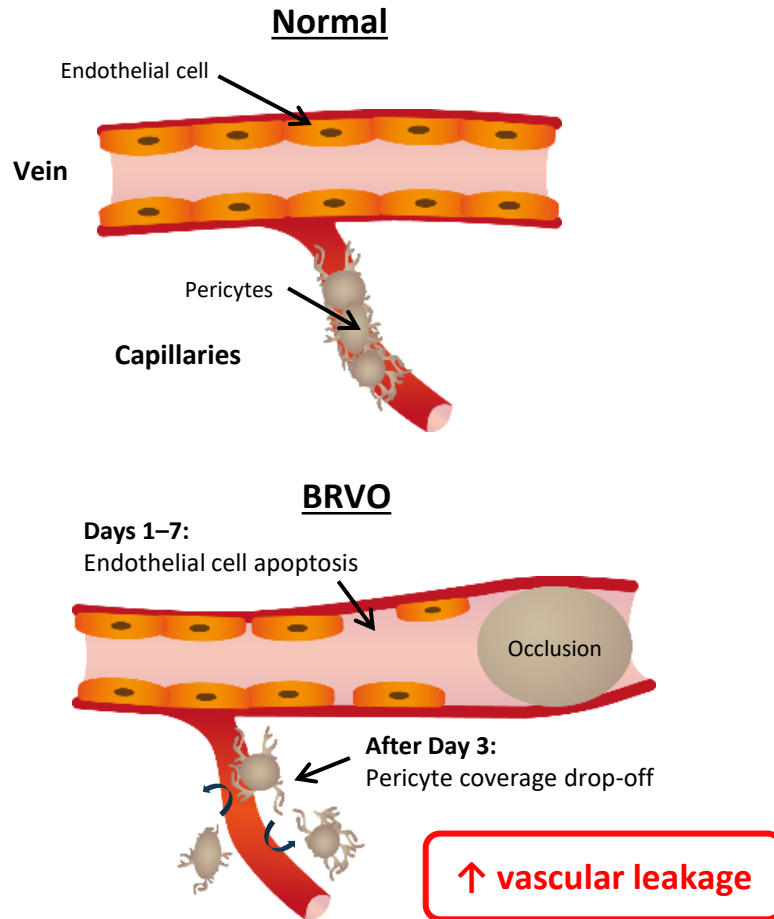
Amplification of PGF signaling  
to endothelial cells

Endothelial cell survival,  
migration, and proliferation

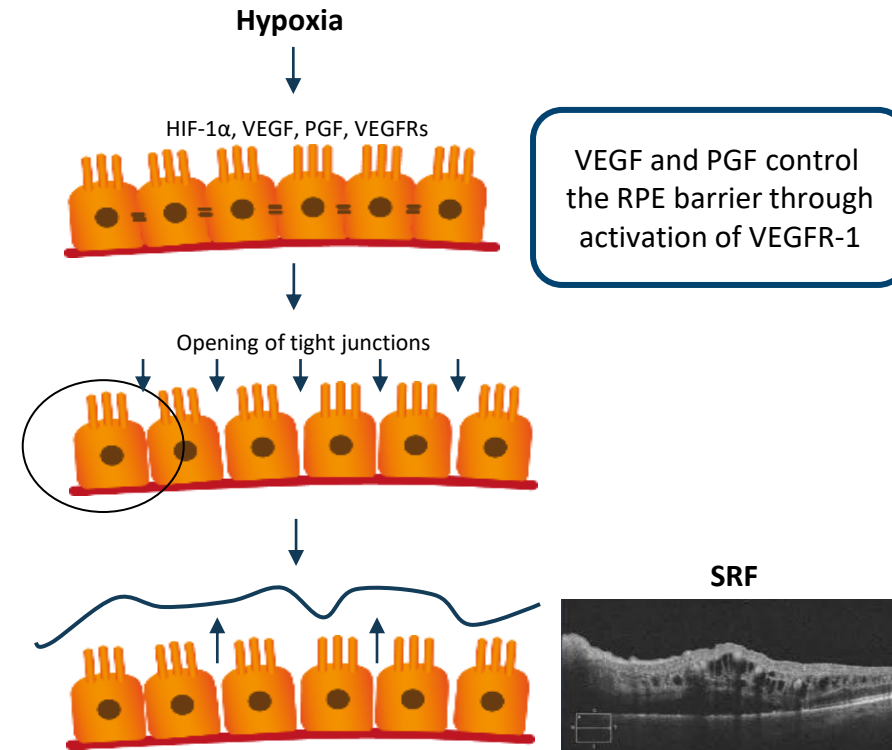
**ANGIOGENESIS,  
VASCULAR PERMEABILITY,  
MACULAR EDEMA**

# Elevated levels of VEGF and PGF contribute to BRB breakdown

## 1. Via the loss of pericytes from retinal capillaries<sup>1,2</sup>



## 2. By increasing vascular permeability<sup>3,4</sup>



BRB, blood–retinal barrier; BRVO, branch retinal vein occlusion; HIF, hypoxia-inducible factor; PGF, placental growth factor; RPE, retinal pigment epithelium;

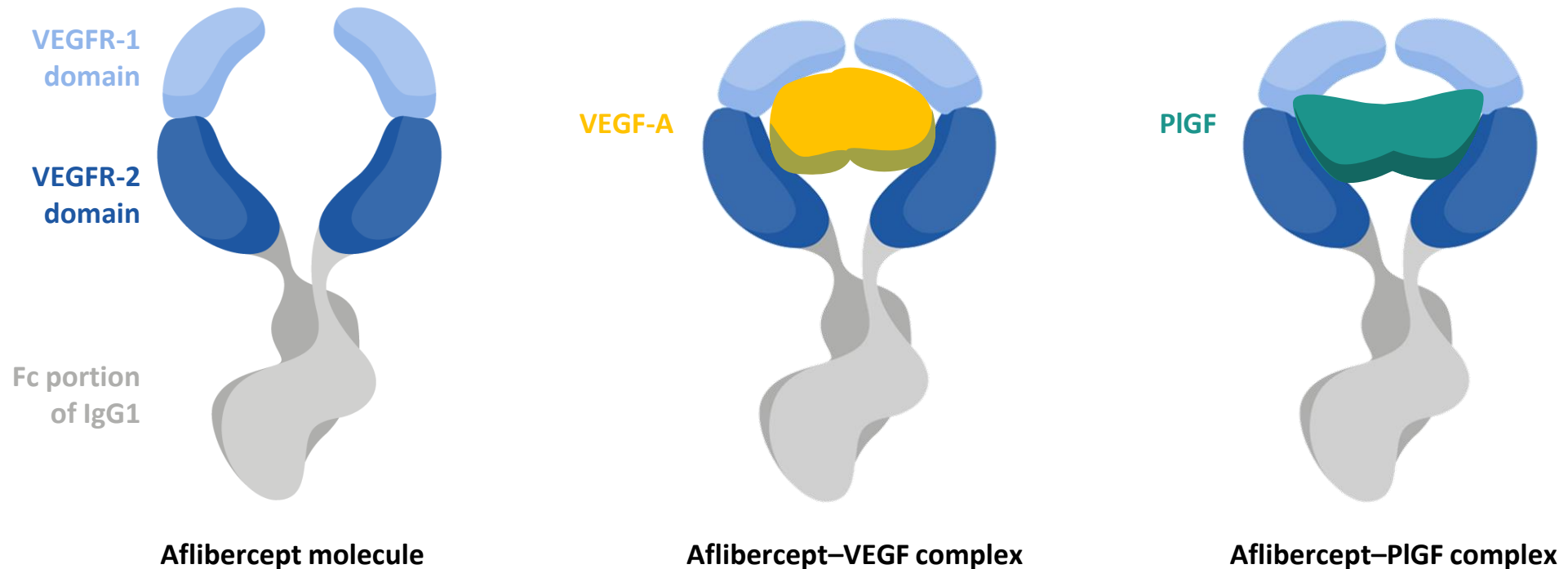
SRF, subretinal fluid; VEGF, vascular endothelial growth factor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

1. Cao R *et al. Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 (2): 856–861. 2. Dominguez E *et al. PLoS One* 2015; 10 (7): e0132644.

3. Miyamoto N *et al. Diabetologia* 2007; 50 (2): 461–470. 4. Kaur C *et al. Prog Retin Eye Res* 2008; 27 (6): 622–647.

Aflibercept is the only globally available anti-VEGF agent that binds all VEGFR-1 ligands as well as the key ligand of VEGFR-2, thus inhibiting downstream VEGFR-2 and VEGFR-1 signaling

Aflibercept incorporates domains from two VEGFRs for tight binding of both VEGF and PlGF, preventing them from interacting with their natural receptors (VEGFR-1 and VEGFR-2)<sup>1,2</sup>



\*Please note that conbercept, which is only approved in China for the treatment of nAMD, also binds PlGF.


Fc, fragment, crystallizable; IgG, immunoglobulin G; nAMD, neovascular age-related macular degeneration; PlGF, placental growth factor; VEGF, vascular endothelial growth factor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

1. Carle MV *et al. Expert Rev Ophthalmol* 2013; 8 (3): 227-235. 2. Bayer AG. EYLEA – summary of product characteristics; June 2021.



- Aflibercept has been designed to bind multiple important VEGFR-1 and VEGFR-2 ligands and has the strongest reported anti-VEGF binding affinity among the following approved agents and unlicensed bevacizumab

### Aflibercept




**Equivalent molar dose:** 1.0<sup>1</sup>

**Binding targets:**  
VEGFR-1 and -2 ligands e.g. VEGF-A and PlGF<sup>2</sup>

**Binding affinity, pM:**  
K<sub>D</sub> for VEGF-A<sub>165</sub>: 0.49<sup>2</sup>  
K<sub>D</sub> for PlGF: 38.9<sup>2</sup>

**Estimated human t<sub>1/2</sub>, days:<sup>a</sup>** 9.1–11<sup>3,b</sup>

### Ranibizumab




**Equivalent molar dose:** 0.5–0.6<sup>1</sup>

**Binding targets:**  
VEGF-A<sup>2</sup>

**Binding affinity, pM:**  
K<sub>D</sub> for VEGF-A<sub>165</sub>: 46<sup>2</sup>  
K<sub>D</sub> for PlGF:<sup>c</sup> NB<sup>2</sup>

**Estimated human t<sub>1/2</sub>, days:<sup>a</sup>** 7.2<sup>4</sup>

### Brolucizumab




**Equivalent molar dose:** 11.2–13.3<sup>1</sup>

**Binding targets:**  
VEGF-A<sup>5</sup>

**Binding affinity, pM:**  
K<sub>D</sub> for VEGF-A<sub>165</sub>: 28.4<sup>6</sup>  
K<sub>D</sub> for PlGF: NB<sup>6</sup>

**Estimated human t<sub>1/2</sub>, days:<sup>d</sup>** 4.3–5.1<sup>7,8</sup>

### Faricimab




**Equivalent molar dose:** 1.9–2.3<sup>e</sup>

**Binding targets:**  
VEGF-A and Ang-2<sup>9</sup>

**Binding affinity, pM:**  
K<sub>D</sub> for VEGF-A<sub>165</sub>: 3500<sup>9,f</sup>  
K<sub>D</sub> for PlGF: NB<sup>9</sup>  
K<sub>D</sub> for Ang-2: 22,000<sup>9,g</sup>

**Estimated human t<sub>1/2</sub>, days:<sup>h</sup>** 7.5<sup>10</sup>

### Bevacizumab



**Equivalent molar dose:** 0.4–0.5<sup>1</sup>

**Binding targets:**  
VEGF-A<sup>2</sup>

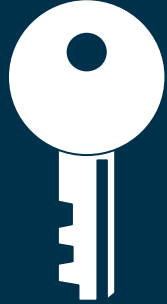
**Binding affinity, pM:**  
K<sub>D</sub> for VEGF-A<sub>165</sub>: 58<sup>2</sup>  
K<sub>D</sub> for PlGF: NB<sup>2</sup>

**Estimated human t<sub>1/2</sub>, days:** 9.82<sup>11</sup>

1. Noble J. Recent advances in the management of age-related macular degeneration: what to expect over the next few years. American Academy of Ophthalmology (AAO) 2017 Annual Meeting. 11–14 November 2017. New Orleans, USA. 2. Papadopoulos N, et al. *Angiogenesis* 2012;15:171–185. 3. Do DV, et al. *Retina* 2020;40:643–647. 4. Krohne TU, et al. *Am J Ophthalmol* 2012;154:682–686.e2. 5. BEOVU® (brolucizumab-dbl) Summary of Product Characteristics. Dublin, Ireland: Novartis Europharm Limited. 6. Gaudreault J, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3025. 7. Holz FG, et al. *Ophthalmology* 2016;123:1080–1089. 8. Caruso A, et al. *Mol Pharm* 2020;17:695–709. 9. Regula JT, et al. *EMBO Mol Med* 2016;8:1265–1288. 10. VABYSMO™ (faricimab-svoa solution for injection) Prescribing Information. South San Francisco, USA: Genentech, Inc. 11. Krohne TU, et al. *Am J Ophthalmol* 2008;146:508–512.

# Looking deeper – it's more than Clinical Development

---



**Optimizing  
anti-VEGF therapy  
for better patient  
outcomes**








**Enhancing  
clinical knowledge  
and education**



**Strengthening our  
pipeline through  
collaborations**



# Bayer is investing extensively in identifying treatment regimens to optimize patient outcomes across indications with its T&E study portfolio

Indication	Study	Sample size	Duration	Objective	Status
nAMD		287	2 years	Comparing efficacy of T&E regimens initiated either after the first 8-weekly injection or at the end of Year 1 <sup>1</sup>	Completed and published
		336	1 year	Comparing efficacy of fixed dosing vs. individualized, extended proactive dosing* in the second year of treatment <sup>2</sup>	Completed
DME		553	1 year	Evaluating the change in QoL during the first year of treatment according to the EU label <sup>3</sup>	Completed and published
		463	2 years	Comparing efficacy of fixed dosing vs. two different extended dosing regimens* in the second year of treatment <sup>4,5</sup>	Completed and presented at congress
CRVO		162 <sup>†</sup>	1.5 years	Evaluating efficacy in maintaining stability with an extended regimen (adjusted every 2 weeks) <sup>6</sup>	Completed and published

\*Individual dosing ≥8 weeks (no upper limit) depending on functional and anatomic outcomes, or PRN with monthly monitoring. <sup>†</sup>Two patients had no post-baseline BCVA assessments available and were not included in the full analysis set.

BCVA, best corrected visual acuity; CRVO, central retinal vein occlusion; DME, diabetic macular edema; nAMD, neovascular age-related macular degeneration; PRN, *pro re nata* (as needed); QoL, quality of life; T&E, treat-and-extend.

1. Mitchell P *et al. Retina* 2021; Epub ahead of print (DOI: 10.1097/IAE.0000000000003128). 2. ClinicalTrials.gov NCT02540954. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02540954>. Accessed October 2021. 3. Garweg JG *et al. Ophthalmol Retina* 2019; 3 (7): 567–575. 4. ClinicalTrials.gov VIOLET. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02818998>. Accessed October 2021. 5. Sivaprasad S *et al.* Presentation at the 20<sup>th</sup> European Society of Retina Specialists (EURETINA) Congress; October 2–4, 2020.

6. Korobelnik J-F *et al. Am J Ophthalmol* 2021; 227: 106–115.

# A growing base of RWE with data from around 22,000 patients across approximately 20 countries provides valuable insights on aflibercept use in clinical practice



\*Enrollment numbers as of February 10, 2021. <sup>†</sup>Bold text denotes ongoing real-world studies as of February 2021. <sup>‡</sup>XTEND locations: Argentina, Australia, Belgium, Canada, China, Colombia, Denmark, France, Ireland, Italy, South Korea, Norway, Spain, Sweden, Switzerland, Thailand, United Kingdom. AURIGA locations: China, Egypt, France, Germany, Italy, Kuwait, Lebanon, Russia, Saudi Arabia, Taiwan, United Arab Emirates. AMD, age-related macular degeneration; CRVO, central retinal vein occlusion; DME, diabetic macular edema; KRU, Korean resource utilization; mCNV, myopic choroidal neovascularization; PASS, post-authorization safety study; PMS, post-marketing surveillance; RVO, retinal vein occlusion; RWE, real-world evidence.

# XTEND: Global RWE study that has enrolled 1,586 patients from 18 countries

## *Evaluation of an eXtended and proacTive dosing regimEn in treatment-Naive patients with wet age-related macular Degeneration (wAMD)<sup>1</sup>*

- The XTEND study was initiated in May 2019; minimum study requirements for enrollment were met, and enrollment was completed in May 2020<sup>2</sup>
- Patients included are treated according to the aflibercept T&E label<sup>2</sup>
- Observational period of 36 months to close the gap of missing mid-/long-term data
- Observation of prolonged intervals (12–16 weeks) and mid-/long-term strategies
- The primary endpoint is change in BCVA from baseline to Month 12<sup>2</sup>
- Secondary endpoints include change in BCVA from baseline to Month 24 and Month 36, and distribution of treatment intervals up to 36 months<sup>2</sup>
- The effects of the COVID-19 pandemic on treatment interval patterns and outcomes were explored in an XTEND interim analysis of the first 500 enrolled patients<sup>2</sup>



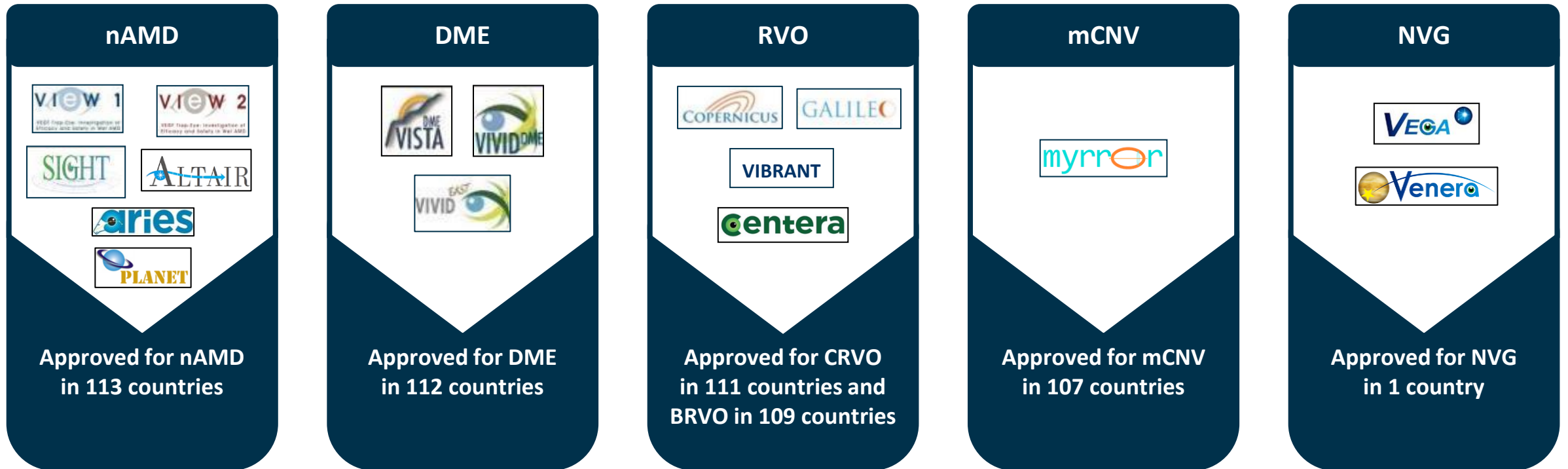
BCVA, best corrected visual acuity; COVID-19, coronavirus disease 2019; Q1, first quarter; RWE, real-world evidence; T&E, treat-and-extend.

1. ClinicalTrials.gov XTEND. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03939767>. Accessed October 2021.

2. Korobelnik J-F *et al.* Presentation at the European Society of Retina Specialists (EURETINA) Virtual Meeting; September 9–12, 2021.

# Aflibercept has rapidly become established as the standard of care anti-VEGF for retinal diseases

Approved worldwide for nAMD, DME, RVO, and mCNV, and for NVG in Japan



Aflibercept has been available for 9 years worldwide and was approved for five indications in 3 years. It has over 6.7 million patient-years of exposure, and more than 46 million doses have been distributed since launch.<sup>1</sup>

BRVO, branch retinal vein occlusion; CRVO, central retinal vein occlusion; DME, diabetic macular edema; mCNV, myopic choroidal neovascularization; nAMD, neovascular age-related macular degeneration; NVG, neovascular glaucoma; RVO, retinal vein occlusion; VEGF, vascular endothelial growth factor.

1. Bayer. Data on file; August 2021.

# Looking deeper – it's more than Clinical Development

---



**Optimizing  
anti-VEGF therapy  
for better patient  
outcomes**



**Enhancing  
clinical knowledge  
and education**



**Strengthening our  
pipeline through  
collaborations**

# New indications and targets are being developed jointly with our collaboration partners

**REGENERON**

**Aflibercept:**  
ROP

**Aflibercept 8 mg:**  
nAMD and DME

JOHNS  
HOPKINS  
UNIVERSITY



**sGC activators:**  
NPDR

**DNDi**  
Drugs for Neglected Diseases initiative

**Emodepside:**  
River blindness

**FUJIFILM**  
Value from Innovation



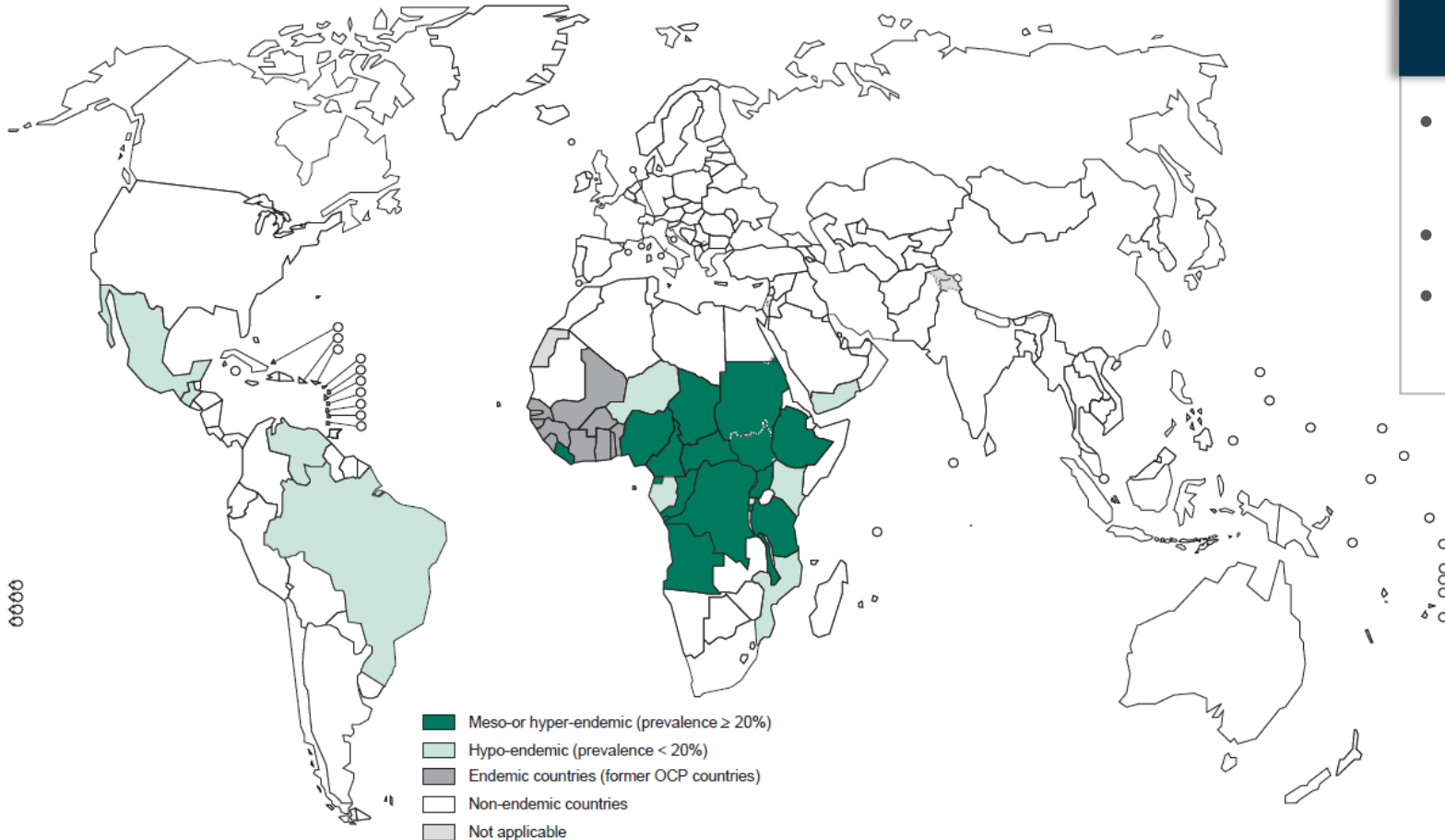
**Induced pluripotent  
stem cell (iPSC) therapy:**  
Inherited retinal diseases  
and AMD

**Aflibercept 8 mg is not approved for intravitreal use. Aflibercept is not licensed for the treatment of ROP.**

AMD, age-related macular degeneration; DME, diabetic macular edema; DNDi, Drugs for Neglected Diseases Initiative; nAMD, neovascular age-related macular degeneration; NPDR, non-proliferative diabetic retinopathy; ROP, retinopathy of prematurity; sGC, soluble guanylate cyclase.

# Onchocerciasis: Disease signs, symptoms, and global impact

Global distribution of onchocerciasis in 2013<sup>1</sup>



## What is onchocerciasis?<sup>2</sup>

- A vector-borne disease that is also known as river blindness
- Prevalent in African countries
- The Latin America area is also a hot spot for disease transmission

OCP, Onchocerciasis Control Programme.

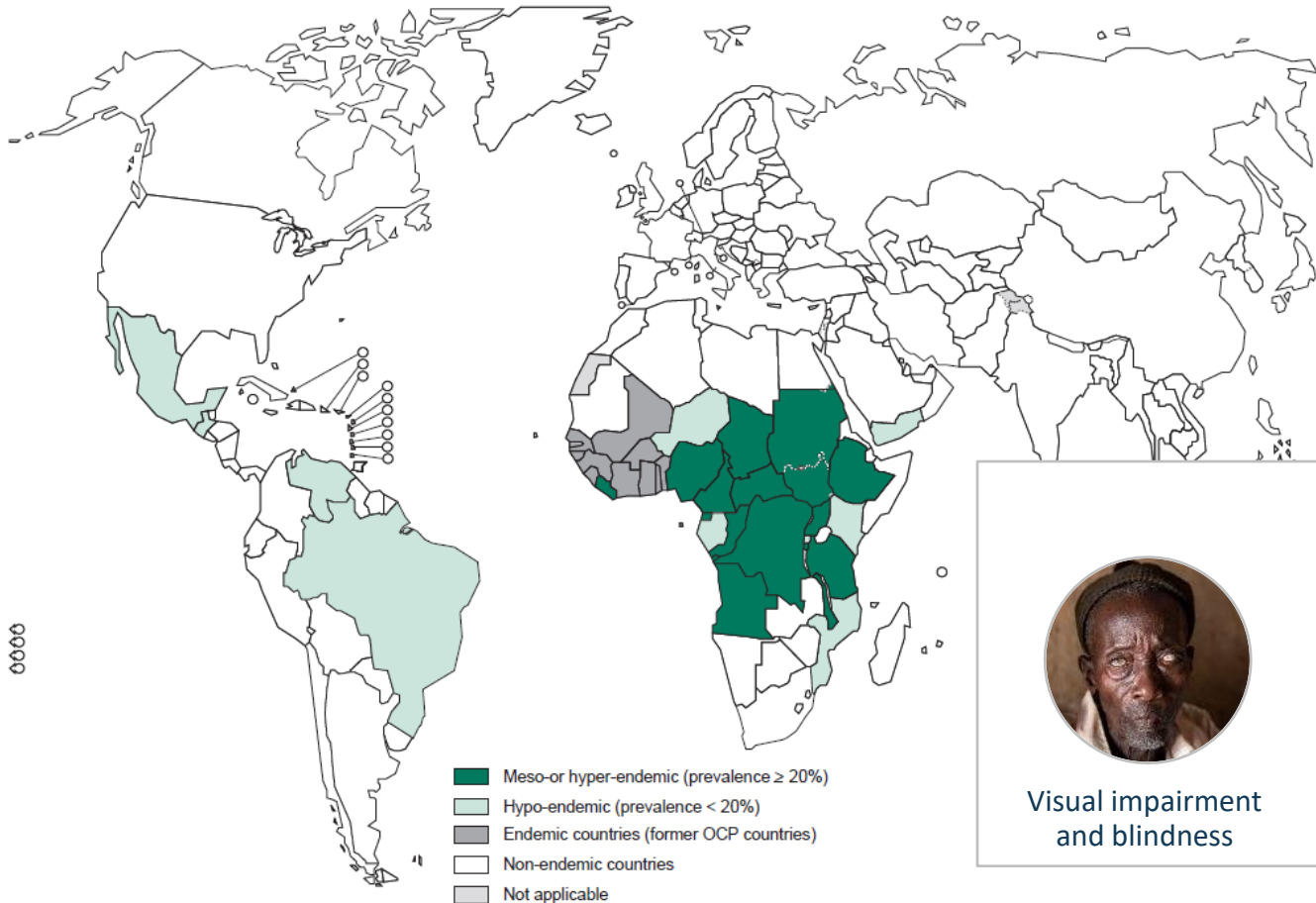
1. Geographical distribution of onchocerciasis worldwide (2013). Available at: [https://www.who.int/onchocerciasis/distribution/Distribution\\_onchocerciasis\\_2013.pdf?ua=1](https://www.who.int/onchocerciasis/distribution/Distribution_onchocerciasis_2013.pdf?ua=1). Accessed October 2021.

2. Onchocerciasis fact sheet. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis>. Accessed October 2021.



# Onchocerciasis: Disease signs, symptoms, and global impact<sup>1-3</sup>

## Global distribution of onchocerciasis in 2013<sup>1</sup>



## What is the impact of onchocerciasis?

- 205 million people are at risk<sup>2</sup>
- In 2017, it was estimated over 21 million people are infected, of which 14.6 million suffer from skin disease and 1.15 million suffer from vision loss<sup>3</sup>

## Symptoms include:<sup>4</sup>



Visual impairment and blindness



Nodule formation



Severe itching



Hanging groin



Leopard skin

OCP, Onchocerciasis Control Programme.

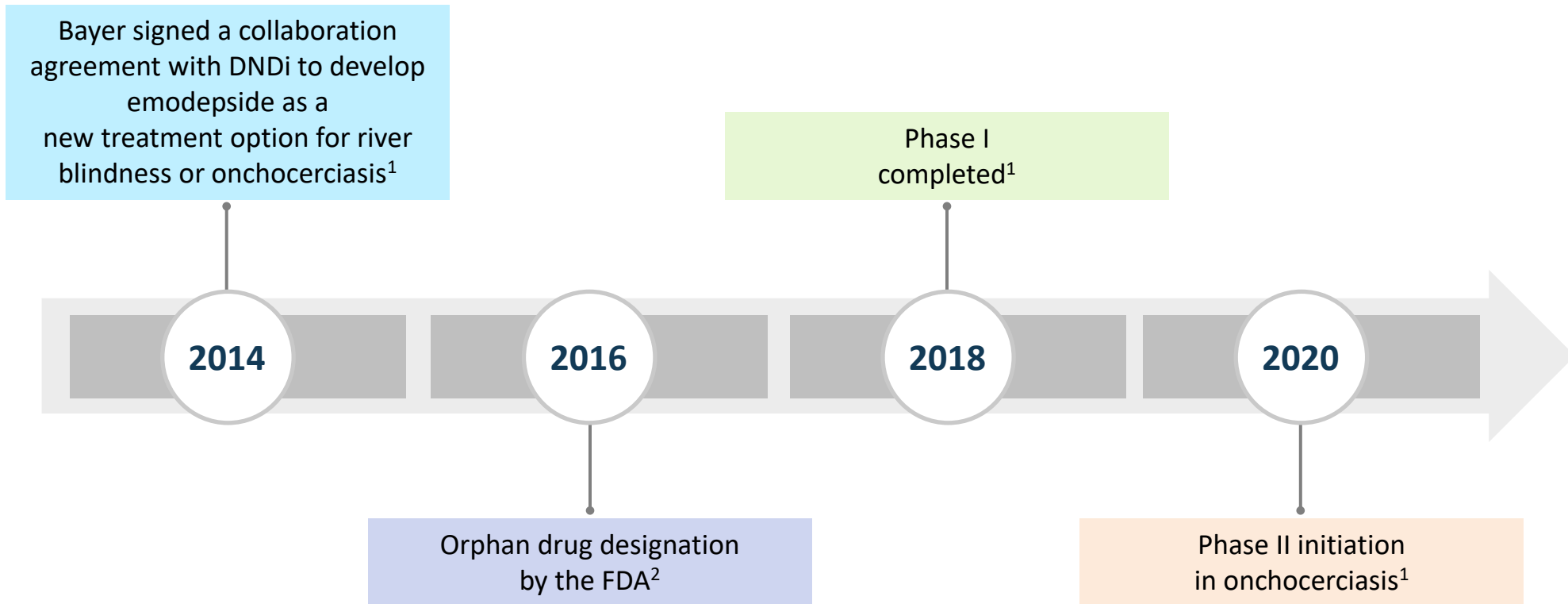
1. Geographical distribution of onchocerciasis worldwide (2013). Available at: [https://www.who.int/onchocerciasis/distribution/Distribution\\_onchocerciasis\\_2013.pdf?ua=1](https://www.who.int/onchocerciasis/distribution/Distribution_onchocerciasis_2013.pdf?ua=1). 2. World Health Organization. Progress report on the elimination of human onchocerciasis, 2017–2018. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275983/WER9347.pdf?ua=1>. 3. Onchocerciasis fact sheet. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis>. 4. CDC. Parasites – Onchocerciasis. Available at: <https://www.cdc.gov/parasites/onchocerciasis/disease.html>. All websites Accessed October 2021.







# Emodepside is an anthelmintic drug that is effective against a number of gastrointestinal nematodes



DNDi is a collaborative, patients' needs-driven, non-profit drug research and development organization that is developing new treatments for neglected diseases

DNDi, Drugs for Neglected Diseases Initiative; FDA, Food and Drug Administration.

1. Emodepside. Available at: <https://dndi.org/research-development/portfolio/emodepside/>. Accessed October 2021. 2. Search orphan drug designations and approvals: Emodepside. Available at <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=535416>. Accessed October 2021.



# Aflibercept: Further clinical development in pediatric indication

## Retinopathy of prematurity (ROP):

- A leading cause of childhood blindness in developing and developed countries.
- Occurs in preterm infants, and the incidence of ROP has increased in this group because of improved survival of smaller premature newborns.
- Characterized by abnormal growth of retinal blood vessels. If left untreated, it can cause retinal detachment and blindness.
  - Globally, 53,800 preterm infants require treatment for ROP every year.
- Treatment options:
  - Laser photocoagulation
  - Anti-VEGF
  - Surgery

### CURRENT PROJECT STATUS:

Phase III study started in 2019

Availability of the data  
in 2021 with filing in 2022



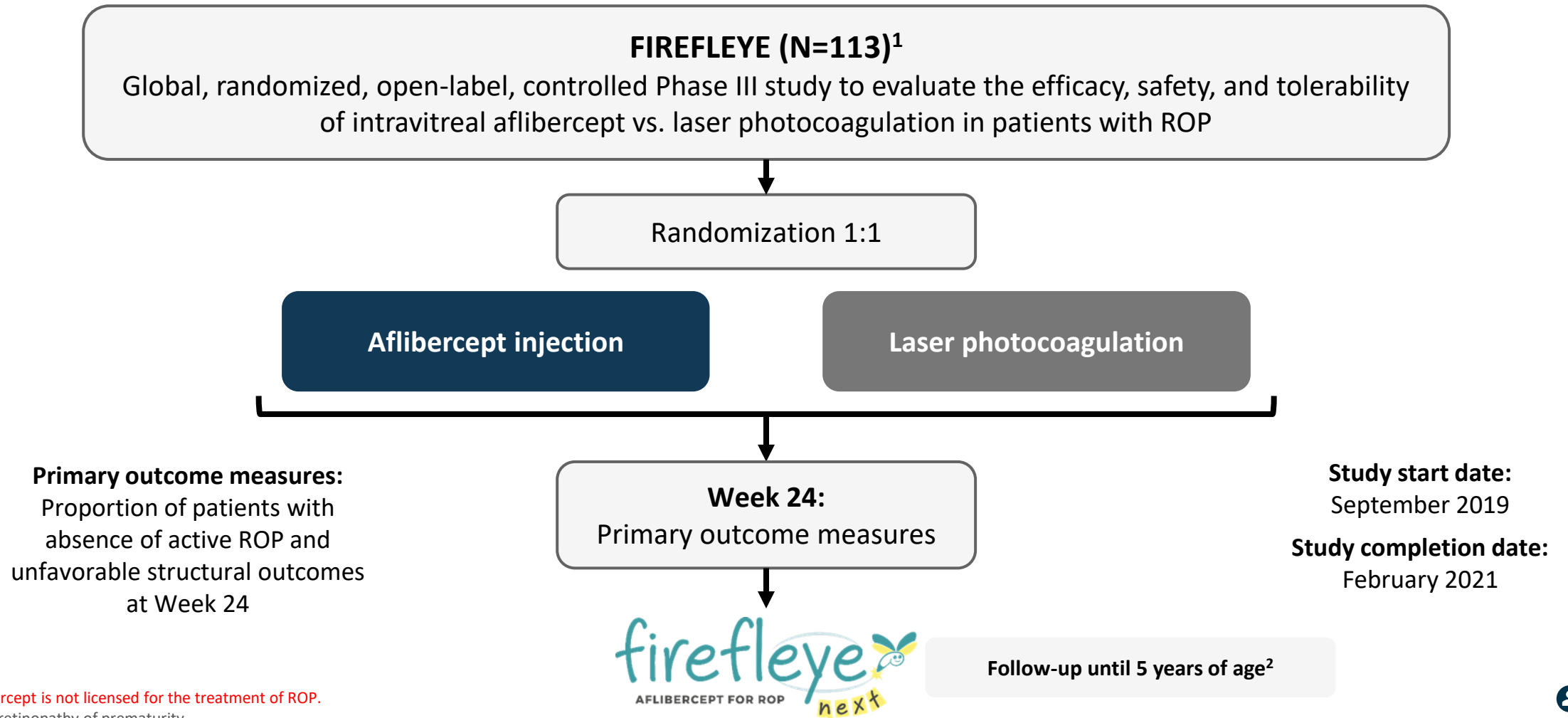
Aflibercept is not licensed for the treatment of ROP.

VEGF, vascular endothelial growth factor.

Blencowe H *et al.* *Pediatr Res* 2013; 74 (Suppl 1): 35–49. Shah PK *et al.* *World J Clin Pediatr* 2016; 5 (1): 35–46.



# FIREFLEYE: Phase III study of aflibercept in ROP



Aflibercept is not licensed for the treatment of ROP.

ROP, retinopathy of prematurity.

1. ClinicalTrials.gov FIREFLEYE. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04004208>. Accessed October 2021. 2. ClinicalTrials.gov FIREFLEYE next. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04015180>. Accessed October 2021.





Bayer AG  
Communications  
51368 Leverkusen  
Deutschland  
Tel. +49 214 30-1  
media.bayer.de

## Presse-Information

### Bayer beantragt in der EU und in Japan für Aflibercept die Zulassung zur Behandlung von Frühgeborenenretinopathie

Berlin, 10. November 2021 – Bayer hat in der EU und in Japan Zulassungsanträge für Aflibercept zur Injektion ins Auge zur Anwendung bei Frühgeborenen mit Frühgeborenenretinopathie (ROP) eingereicht.

„Unser klinisches Entwicklungsprogramm für Frühgeborene mit ROP adressiert einen wichtigen medizinischen Bedarf in dieser verletzbaren pädiatrischen Patientengruppe, die mit schweren Sehbehinderungen konfrontiert ist“, sagte Dr. Christian Rommel, Mitglied des Vorstands der Division Pharmaceuticals der Bayer AG und Leiter Forschung und Entwicklung. „Die Zulassungsanträge in der EU und in Japan sind ein weiterer Schritt in unserem Bestreben, patientenrelevanten Bedürfnissen in der Augenheilkunde gerecht zu werden.“

Die behandlungsbedürftige Retinopathie bei Frühgeborenen ist eine der schwerwiegendsten Augenerkrankungen, die infolge einer Netzhautablösung zu erheblichen Sehstörungen und Erblindung führen kann. Es wird geschätzt, dass weltweit jedes Jahr etwa 50.000 Frühgeborene, die die Neugeborenenperiode überleben, eine sehkraftbedrohende ROP entwickeln.

Die Zulassungsanträge von Bayer basieren auf den Ergebnissen der sechsmonatigen Phase-III-Studie FIREFLEYE mit Aflibercept 0,4 mg im Vergleich zur Laserbehandlung, sowie auf Interimdaten der laufenden Langzeit-Follow-up-Phase-IIIb-Studie FIREFLEYE NEXT. Die Daten der Phase-III-Studie FIREFLEYE wurden bereits auf dem 21. Kongress der European Society of Retina Specialists (EURETINA) im September 2021 vorgestellt.

# Aflibercept 8 mg: A collaborative development by Regeneron and Bayer

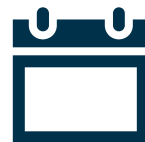
## 1. Rationale for the treatment regimen

Aflibercept 8 mg is being developed with the aim of delivering comparable efficacy (measured by VA outcomes) and safety profile as the current standard of care (aflibercept 2 mg) while allowing for reduced treatment frequency in patients requiring intensive treatment and in those already extended to q12 and q16 intervals with aflibercept 2 mg

## 2. Initiation of clinical programs

Studies will test aflibercept 8 mg in q12 and q16 dosing regimens compared with the standard of care (aflibercept 2 mg)

### Study start dates



nAMD: 2019  
DME: 2020

## 3. Expected benefits of the regimen



Reduced treatment burden



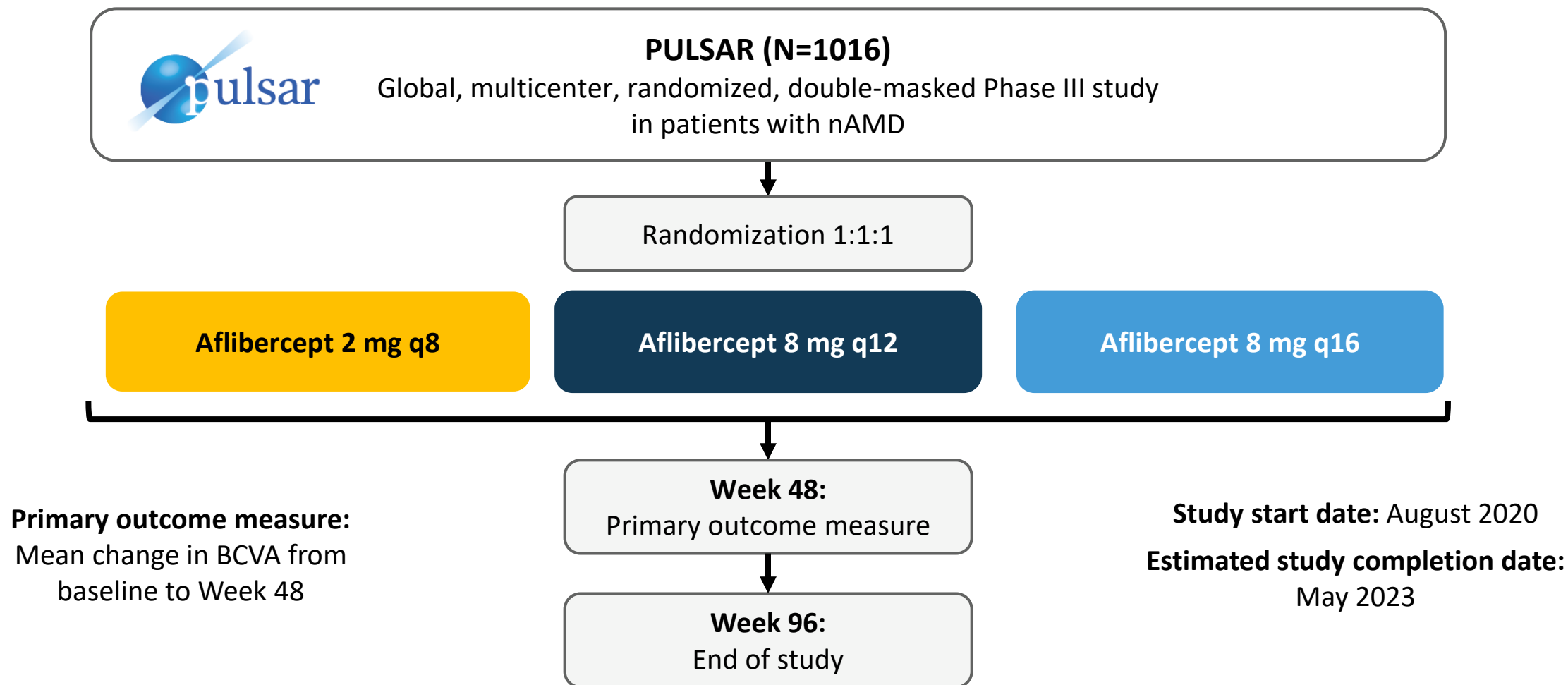
Increased compliance with improved patient outcomes



Reduced injection-related risk over time



# PULSAR: Phase III study of aflibercept 8 mg in nAMD



Aflibercept 8 mg is not approved for intravitreal use.

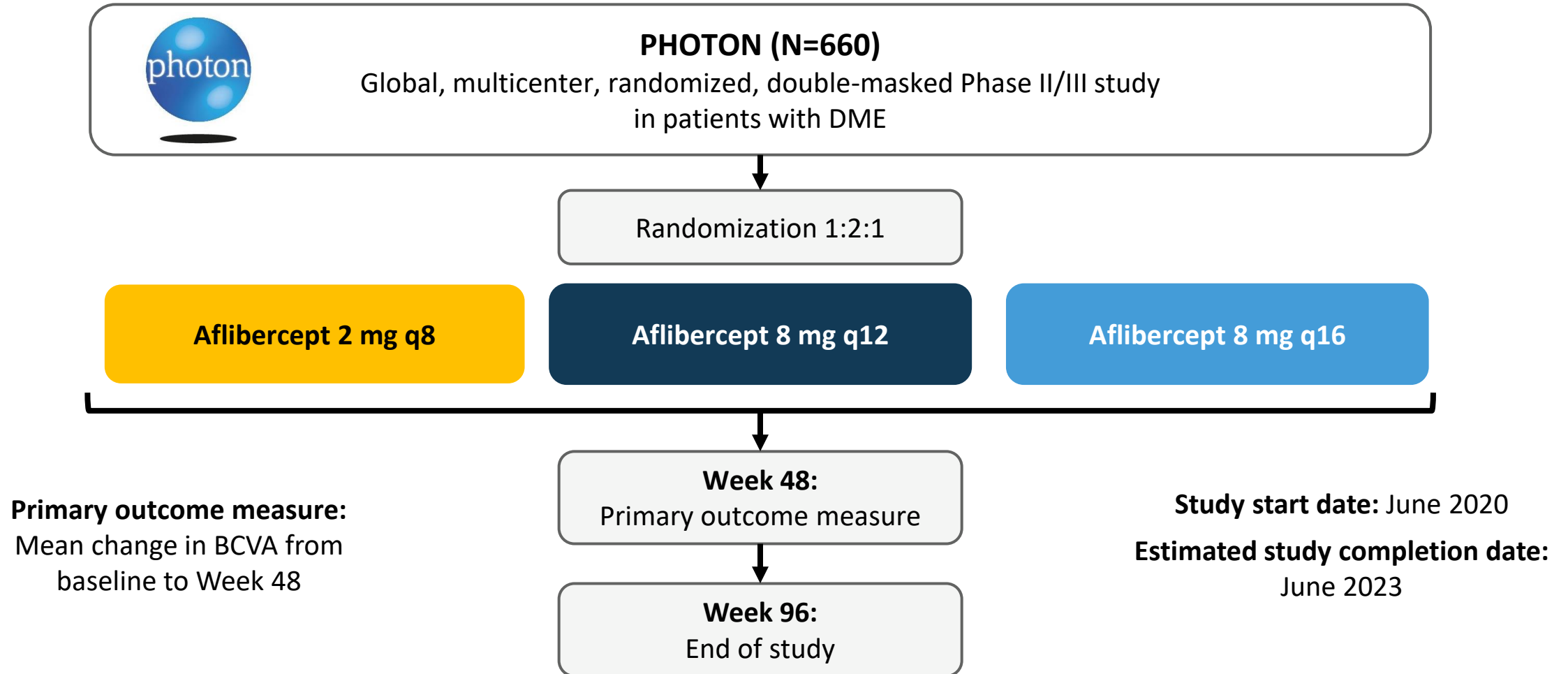
This study is sponsored by Bayer and Regeneron.

BCVA, best corrected visual acuity; nAMD, neovascular age-related macular degeneration; q8, every 8 weeks; q12, every 12 weeks; q16, every 16 weeks.

ClinicalTrials.gov PULSAR. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04423718>. Accessed October 2021.



# PHOTON: Phase II/III study of aflibercept 8 mg in DME



Aflibercept 8 mg is not approved for intravitreal use.

This study is sponsored by Bayer and Regeneron.

BCVA, best corrected visual acuity; DME, diabetic macular edema; q8, every 8 weeks; q12, every 12 weeks; q16, every 16 weeks.

ClinicalTrials.gov PHOTON. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04429503>. Accessed October 2021.



# PHOTON: Phase II/III study of aflibercept 8 mg in DME



## PHOTON (N=640)

Global, multicenter, randomized, double-masked Phase II/III study  
in patients with DME

Randomization 1:2:1



Phase III trials in nAMD and DME have fully recruited,  
with results expected in the second half of 2022

**Primary outcome measure:**  
Mean change in BCVA from  
baseline to Week 48

**Week 48:**  
Primary outcome measure

**Week 96:**  
End of study

**Study start date:** June 2020  
**Estimated study completion date:**  
June 2023

**Aflibercept 8 mg is not approved for intravitreal use.**

This study is sponsored by Bayer and Regeneron.

BCVA, best corrected visual acuity; DME, diabetic macular edema; q8, every 8 weeks; q12, every 12 weeks; q16, every 16 weeks.

ClinicalTrials.gov PHOTON. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04429503>. Accessed October 2021. Regeneron. Investors & Media; News release; August 24, 2021. Available at: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-announces-encouraging-topline-phase-2-data-high-dose>. Accessed October 2021.



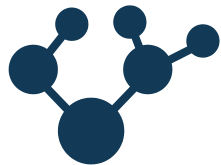


Where pharmaceutical development has been for some time...



Our biologics  
**Large molecules & targeted therapies**

Our stronghold  
**Small molecules**



**Xarelto**  
rivaroxaban

**ASPIRIN**

**VITRAKVI**  
(larotrectinib) 25-mg/100-mg CAPSULES  
25-mg/mL ORAL SOLUTION

**NUBEQA**  
(darolutamide) 200 mg  
TABLETS



**3**ETAFFERON®

**EYLEA**  
(afibercept solution for injection)

**Xofigo**  
radium Ra 223 dichloride  
INJECTION

**Mostly symptomatic treatment, underlying disease not reversed**



# In the evolution of pharmaceuticals, cell & gene therapy is a quantum leap forward allowing for the first time to reverse severe diseases

Three waves of innovation in the pharmaceuticals space



# Our strategy builds on promising technology platforms instead of individual assets in order to sustainably feed the Pharma pipeline

Bayer has selected four focus areas based on their potential to advance the entire CGT field



**Venturing to engineered iPSC derived Cell Therapy** through acquisition of BlueRock, a company founded by Leaps by Bayer

Acquisition



**Leading the gene augmentation arena** by joining forces with a pioneer in AAV-based gene therapy with an unrivalled pipeline, talent and manufacturing capabilities

Acquisition



**Entering oncology cell therapies for solid tumors**, a so far untapped space with high innovation potential

Partnering



**Building gene editing capabilities** to enable next-generation cell therapies and driving standalone therapeutic applications

Partnering

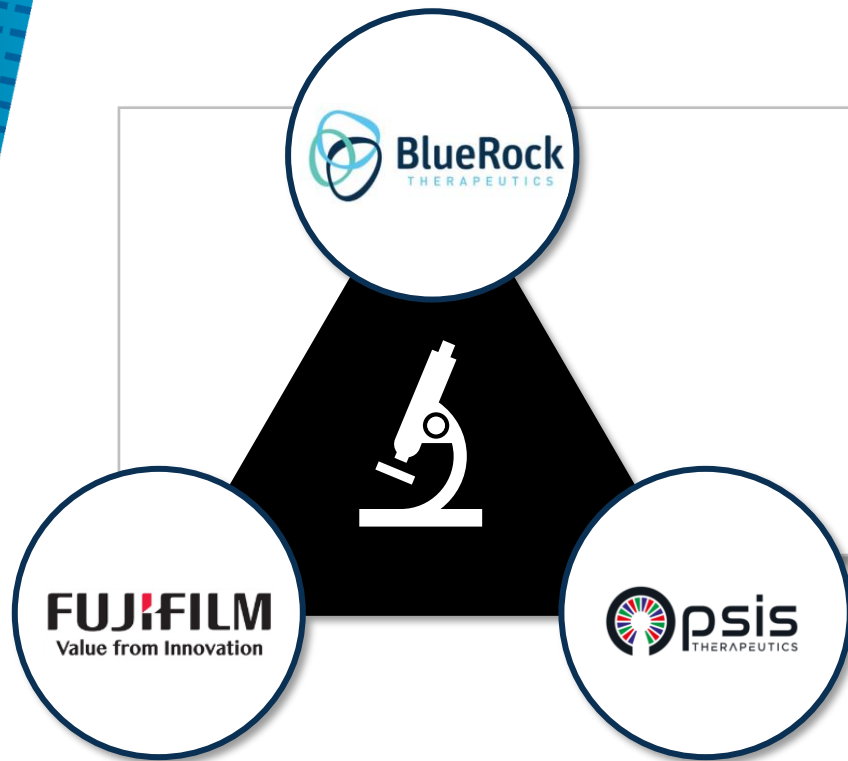


Bayer's **“platform” approach** allows to invest in technologies that are at different maturity levels, therefore balancing and distributing risk.

Enabling...

- // to harvest the **full potential** of CGT
- // better **scientific understanding**
- // improved **flexibility** in asset optimization
- // quicker **translation** to market

# A collaborative development investigating the potential for iPSC therapy for inherited retinal diseases and AMD



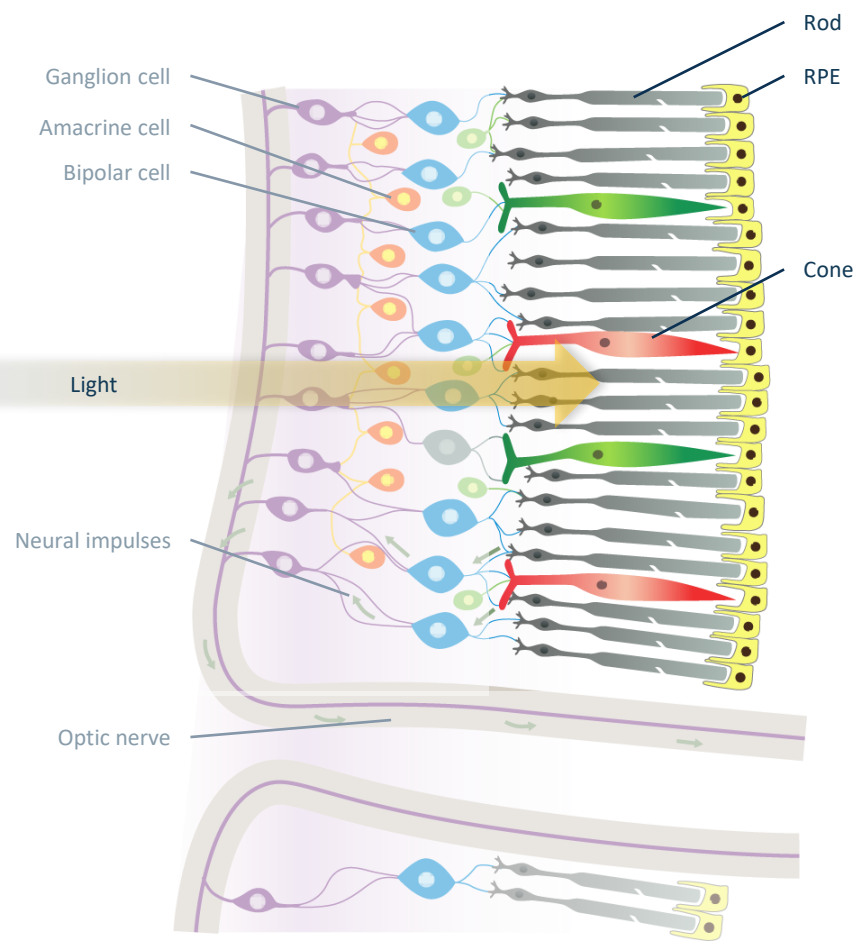
- Strategic R&D alliance combining collective expertise to discover and develop off-the-shelf iPSC therapies for ocular diseases
- Includes 3 retinal cell therapy programs focused on inherited retinal diseases and dry AMD, currently in pre-clinical development

AMD, age-related macular degeneration; iPSC, induced pluripotent stem cell; R&D, research and development.

Cision. PR Newswire. BlueRock Therapeutics, FUJIFILM Cellular Dynamics, and Opsis Therapeutics Enter into a Strategic R&D Alliance to Discover and Develop Cell Therapies for Eye Diseases. Available at:

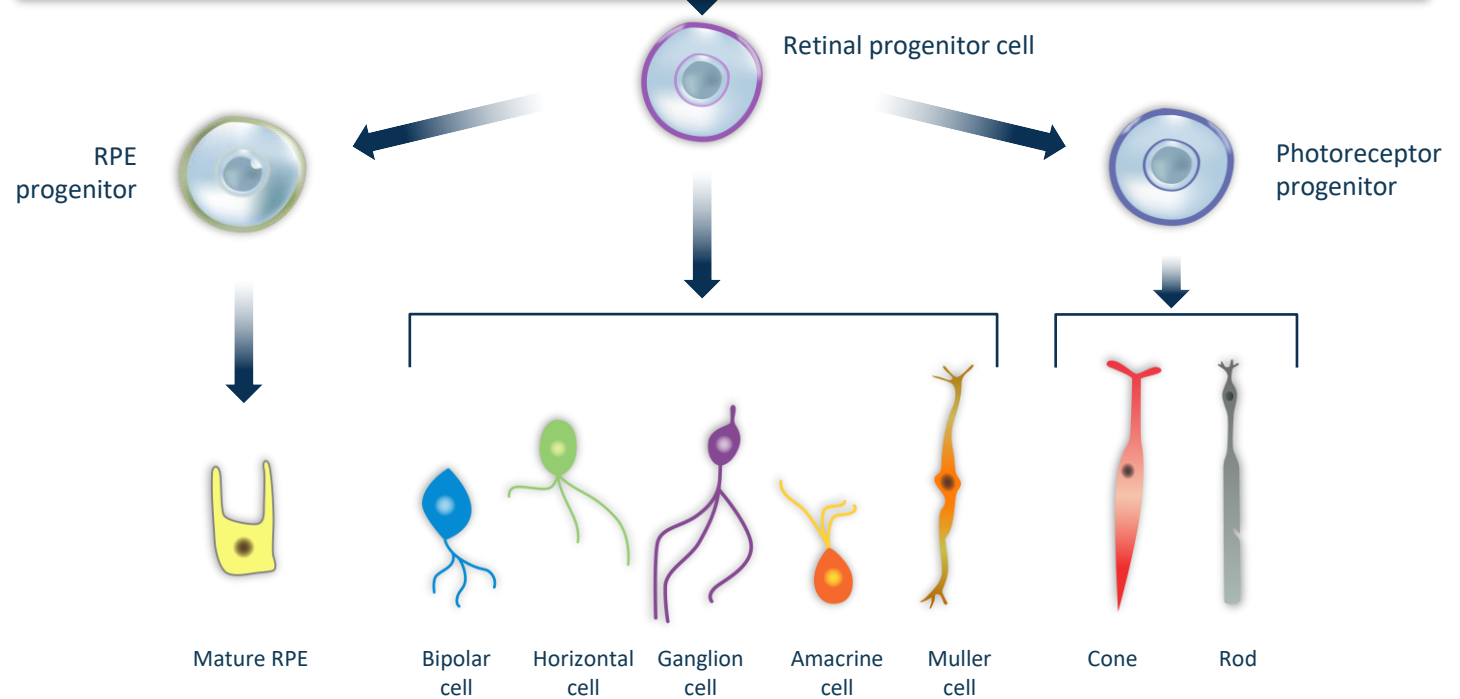
The three companies will combine their expertise in iPSC technologies, retinal diseases and cell therapies to discover and develop next-generation treatments for AMD and IRD

### Anatomy of the retina



### Retinal subtype specification

The collaboration will focus on the development of **iPSC-derived photoreceptor and RPE cell therapies**, which have potential for **rescuing lost photoreceptors and restoration of damaged retinal tissue to improve visual function** in degenerative retinal diseases<sup>1-4</sup>



AMD, age-related macular degeneration; iPSC, induced pluripotent stem cell; IRD, inherited retinal diseases; RPE, retinal pigment epithelium.  
 1. Shrestha R et al. *Tzu Chi Med J* 2020; 32 (2): 101–112. 2. Uyama H et al. *Dev Growth Differ* 2021; 624. 3. Yang JM et al. *Exp Mol Med* 2021; 53 (4): 631–642. 4. Foggia VD et al. *J Ocul Pharmacol Ther* 2016; 32 (5): 240–252.



# CGT pipeline holds various clinical-stage assets

Additional INDs to come within next 18 months

Platform	Therapeutic Area	Indication	Mode of action	Current Phase
Viral vector platform (AAV)	Metabolic	Pompe (ACTUS-101)	AAV8 Vector – LSPHGAA Gene, target liver cells	Phase I/II
	CNS	Parkinson's (AAV2_GDNF_PD)	AAV2 Vector – GDNFgene, target cerebral neurons	Phase Ib
	CNS	MSA (AAV2_GDNF_MSA)	AAV2 Vector– GDNFgene, target cerebral neurons	Phase I
	CVD	CHF (NAN-101)	AAV2/AAV8 vector (AAV2i8) – SERCa, target heart cell	Phase I
	CNS	Huntington's (BV-101)	AAVrh10 Vector, HTT-silencing + CYP46A1 target brain	Pre-clinical
	Muscular	LGMD2i (LION-101)	AAV9 vector- Fukutin gene – target muscle	IND approved
Engineered iPSC platform	CNS	Parkinson's (DA01)	ESCs – surgically impanted dopaminergic progenitor cells	Phase I
	OPH	Inherited Retinal diseases	IPSCs – surgically implanted photoreceptor progenitor cells	Pre-clinical
	OPH	Intermediate Dry AMD	IPSCs – surgically implanted retinal pigmented epithelial cells	Pre-clinical
	OPH	Advanced Dry AMD	IPSCs – surgically implanted photoreceptor progenitor and retinal pigmented epithelial cells	Pre-clinical
Oncology cell therapy platform	CVD	CHF	IPSCs – surgically implanted cardiomyocytes	Pre-clinical
	ONC	Mesothelioma (ATA2271)	CAR-T cells	Phase I
	ONC	Meso / NSCLC (ATA3271)	CAR-T cells	Pre-clinical
Other	HEM	Hemophilia A (FVIII_GTx)	AAV Vector – Faktor VIII gene, target liver cells	Phase I/II



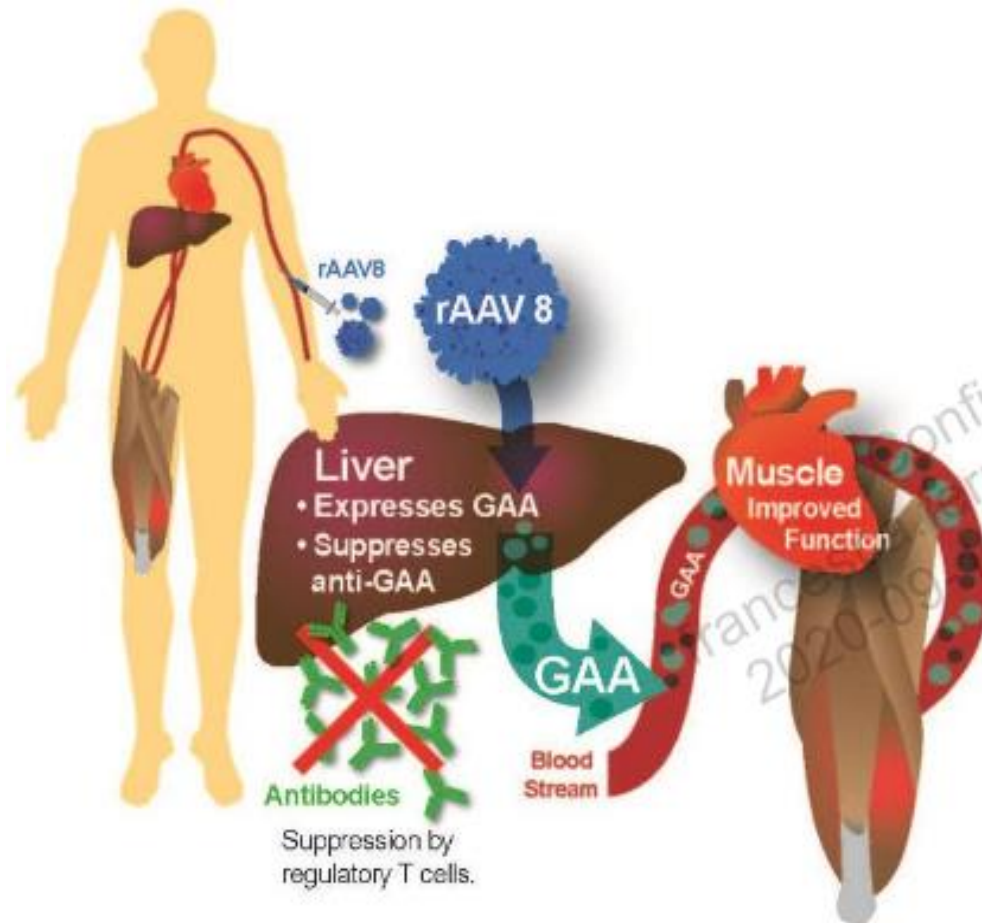
# CGT pipeline holds various clinical-stage assets

Additional INDs to come within next 18 months

Platform	Therapeutic Area	Indication	Mode of action	Current Phase
Viral vector platform (AAV)	Metabolic	Pompe (ACTUS-101)	AAV8 Vector – LSPHGAA Gene, target liver cells	Phase I/II
	CNS	Parkinson's (AAV2_GDNF_PD)	AAV2 Vector – GDNFgene, target cerebral neurons	Phase Ib
	CNS	MSA (AAV2_GDNF_MSA)	AAV2 Vector– GDNFgene, target cerebral neurons	Phase I
	CVD	CHF (NAN-101)	AAV2/AAV8 vector (AAV2i8) – SERCa, target heart cell	Phase I
	CNS	Huntington's (BV-101)	AAVrh10 Vector, HTT-silencing + CYP46A1 target brain	Pre-clinical
	Muscular	LGMD2i (LION-101)	AAV9 vector- Fukutin gene – target muscle	IND approved
Engineered iPSC platform	CNS	Parkinson's (DA01)	ESCs – surgically impanted dopaminergic progenitor cells	Phase I
	OPH	Inherited Retinal diseases	IPSCs – surgically implanted photoreceptor progenitor cells	Pre-clinical
	OPH	Intermediate Dry AMD	IPSCs – surgically implanted retinal pigmented epithelial cells	Pre-clinical
	OPH	Advanced Dry AMD	IPSCs – surgically implanted photoreceptor progenitor and retinal pigmented epithelial cells	Pre-clinical
	CVD	CHF	IPSCs – surgically implanted cardiomyocytes	Pre-clinical
Oncology cell therapy platform	ONC	Mesothelioma (ATA2271)	CAR-T cells	Phase I
	ONC	Meso / NSCLC (ATA3271)	CAR-T cells	Pre-clinical
Other	HEM	Hemophilia A (FVIII_GTx)	AAV Vector – Faktor VIII gene, target liver cells	Phase I/II

# AskBio's Pompe program: MoA and Primary Outcome Measures

## Mode of Action



## Therapeutic concept

- // Estimated Single intravenous (IV) administration
- // AAV vector primarily transduces hepatocytes
  - Restoration of high therapeutic levels of GAA enzyme
  - resulting in glycogen removal from target muscle tissue with restoration of cellular architecture and function

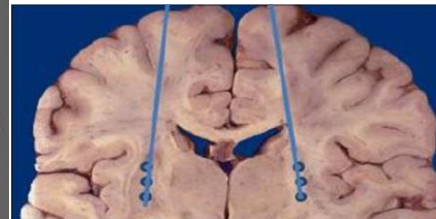
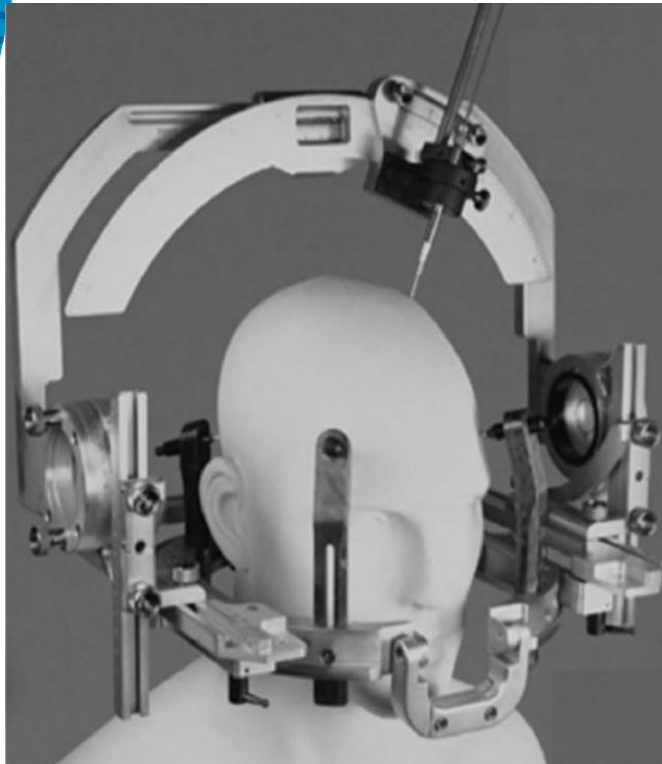
## Clinical Trial Overview

- // Clinical trial identifier: [NCT04167540](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04167540)
- // Primary completion date: December 2022
- // Estimated study completion date: June 2026
- // Estimated enrollment: 12 participants
- // Primary outcome measures:
  - // Incidence of patient reported Treatment Emergent Adverse Events, 52 wks.
  - // Incidence of patient reported Serious Adverse Events, 52 wks.
  - // Number of Participants With Abnormal Laboratory Values
    - // Laboratory assessments will be performed and compared to baseline values – CBC, chemistry, urinalysis, serology, anti-GAA antibody, T-cell response, GAA activity



# BlueRock and AskBio Parkinson's programs:

## Overview



## Therapeutic concept

- // **BluRock:** eSC-derived dopaminergic neurons, **AskBio:** AAV2-GDNF gene therapy
- // Both therapies applied intra Putamen via stereotactic surgery
  - As Parkinson's is caused by the loss in the brain of dopamine producing cells, Bayer's Cell and Gene Platform approach is targeting at its root cause with two approaches.
  - **AskBio's** AAV based gene therapy introduces a functional copy of the defective gene into the patient's cells harnessing the brain's own cellular machinery so to provide continuous production of GDNF, a small protein promoting dopamine production.
  - **Bluerock's** cell therapy uses authentic dopaminergic neurons as therapy.

## Clinical Trial Overview

- // Clinical trial identifier BlueRock: [NCT04802733](#)
- // Clinical Trial identifier AskBio: [NTC04167540](#)

DA01 Ph1



Cohort 1: Low dose N=5  
 Cohort 2: High dose N=5  
 Open label

Periode: Mai 2021- Mar. 2023  
 Eligib.: PD, 50-76, H&Y 1-3(OFF)  
 EP: AE, UPDRS III, OFF-time

Ph1b



N=12 (2 cohorts based on stage)  
 Open label  
 Periode: April 2020- Dec. 2023  
 Eligib.: PD, 35-75, H&Y 1-3(OFF)  
 EP: AE, UPDRS III, NMSS

# Summary

---



Bayer is committed to developing and optimizing therapy for individual patients through RCTs and complementary Real World Data



Bayer is committed to collaborating with stakeholders across the industry to drive innovation to address unmet needs in the healthcare sector



‘Science For A Better Life’ not only means a commitment to researching and developing innovative medicines, but also to preventing vision loss and preserving healthy vision



*Thank you -*



# Eylea Fachinformation

Bezeichnung des Arzneimittels: Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche / Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. (Vor Verschreibung bitte die Fachinformation beachten). Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Durchstechflasche: 1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Aflibercept\*. Eine Durchstechflasche enthält ein entnehmbares Volumen von mindestens 0,1 ml, entsprechend mindestens 4 mg Aflibercept. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,05 ml, in denen 2 mg Aflibercept enthalten sind, anzuwenden. Fertigspritze: Eine Fertigspritze enthält ein entnehmbares Volumen von mindestens 0,09 ml, entsprechend mindestens 3,6 mg Aflibercept. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,05 ml, in denen 2 mg Aflibercept enthalten sind, anzuwenden.\*Fusionsprotein aus Fragmenten der extrazellulären Domänen der humanen VEGFRezeptoren (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) 1 und 2 und dem Fc-Fragment des humanen IgG1, hergestellt in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) vom Typ K1 mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie. Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20 (E432), Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O (zur Einstellung des pH-Wertes), Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumchlorid, Sucrose, Wasser für Injektionszwecke. Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika / Antineovaskuläre Mittel. ATC-Code: S01LA05. Anwendungsgebiete: Eylea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD), einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]), einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Aflibercept oder einen der sonstigen Bestandteile. Bestehende oder vermutete okuläre oder periokuläre Infektion. Bestehende schwere intraokulare Entzündung. Inhaber der Zulassung: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Deutschland.

Rezept-/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: 02/2022



# Xarelto Fachinformation

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Fachinformation.

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:

Filmtabletten: Wirkstoff: 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 33,92 mg/26,51 mg/24,13 mg/21,76 mg Lactose (als Monohydrat). Sonstige Bestandteile: Tablettkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose (2910), Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.); Filmüberzug: Macrogol (3350), Hypromellose (2910), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Wirkstoff: Das Granulat enthält 19,7 mg Rivaroxaban pro Gramm. Jede Flasche enthält 51,7 mg Rivaroxaban oder 103,4 mg Rivaroxaban. Nach der Rekonstitution enthält die Suspension zum Einnehmen 1 mg Rivaroxaban pro ml. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder ml der rekonstituierten Suspension zum Einnehmen enthält 1,8 mg Natriumbenzoat (E 211). Sonstige Bestandteile: Citronensäure (E 330), Hypromellose (2910), Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Mikrokristalline Cellulose und Carmellose-Natrium (Ph.Eur.), Natriumbenzoat (E 211), Sucralose (E 955), Xanthangummi (E 415); Geschmack Sweet and Creamy: Geschmacksstoffe, Maltodextrin (Mais), Propylenglykol (E 1520) und arabisches Gummi (E 414). Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01

Anwendungsgebiete: 2,5 mg Filmtabletten: Xarelto, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder zu ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin, ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern. Xarelto, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse. 10 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. 15 mg/20 mg Filmtabletten: Erwachsene: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Kinder und Jugendliche: Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) sowie Prophylaxe von deren Rezidiven bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 bis 50 kg (Xarelto 15 mg)/ von mehr als 50 kg (Xarelto 20 mg) nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie. 1 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) sowie Prophylaxe von deren Rezidiven bei Reifgeborenen, Säuglingen und Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie. Gegenanzeigen: 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Filmtabletten, 1 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Akute, klinisch relevante Blutungen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind. Schwangerschaft und Stillzeit. 2,5 mg Filmtabletten: Gleichzeitige Behandlung nach ACS mit einer plättchenhemmenden Behandlung bei Patienten mit anamnestischen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA). Gleichzeitige Behandlung von KHK/pAVK mit ASS bei Patienten mit früherem hämorrhagischen oder lakunären Schlaganfall oder einem Schlaganfall im vergangenen Monat. Inhaber der Zulassung: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Deutschland Verschreibungs-/ Apotheckenpflicht: Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Stand der Information: 08/2021

# Vittrakvi Fachinformation

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Fachinformation.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung:

VITRAKVI 25 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält Larotrectinibulfat entsprechend 25 mg Larotrectinib.

VITRAKVI 100 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält Larotrectinibulfat entsprechend 100 mg Larotrectinib.

VITRAKVI 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält Larotrectinibulfat entsprechend 20 mg Larotrectinib.

Liste der sonstigen Bestandteile:

VITRAKVI 25 mg Hartkapseln und VITRAKVI 100 mg Hartkapseln: Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171) Drucktinte: Schellack, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132), Titandioxid (E 171), Propylenglycol (E 1520), Dimeticon 1000

VITRAKVI 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen: (1) Gereinigtes Wasser, Hydroxypropylbetadex, Glycerol (E 422), Natriumcitrat (E 331), Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (E 339), Citronensäure (E 330), Kaliumsorbat (Ph.Eur.) (E 202), Zitrusfrucht-Aroma, Natürliches Aroma. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 295 mg Saccharose, 22 mg Sorbitol (E 420) (Ph.Eur.), 1,2 mg Propylenglycol (E 1520) und 0,2 mg Methyl-4- hydroxybenzoat (E 218) (Ph.Eur.) (2) Gereinigtes Wasser, Hydroxypropylbetadex, Sucralose (E 955), Natriumcitrat (E 331), Erdbeer-Aroma, Citronensäure (E 330). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 2 mg Natriumbenzoat (E211).

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX12

Anwendungsgebiete: VITRAKVI als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor- Kinase (NTRK)-Genfusion angewendet, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation  
Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig.

Inhaber der Zulassung: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Deutschland Stand der Information: 02/2022



# Nubeqa Fachinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Fachinformation.

NUBEQA 300 mg Filmtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Wirkstoff: Jede Filmtablette enthält 300 mg Darolutamid. Sonstige Bestandteile:

Tablettenkern: Calciumhydrogenphosphat (E 341), Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E 470b), Povidon (E 1201). Filmüberzug: Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol (E 1521), Titandioxid (E 171). Jede Filmtablette enthält 186 mg Lactose-Monohydrat. Anwendungsgebiete: NUBEQA wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, Antiandrogene ATC-Code: L02BB06 Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig.

Pharmazeutischer Unternehmer: Bayer AG. 51368 Leverkusen. Deutschland.

Stand der Information: 10/2020



# Xofigo Fachinformation

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Fachinformation.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder ml Lösung enthält 1100 kBq (223Ra) Radiumchlorid (Radium-223-dichlorid), entsprechend 0,58 ng Radium-223 am Referenzdatum. Das Radium liegt in der Lösung als freies Ion vor. Jede Durchstechflasche enthält 6 ml Lösung (6,6 MBq Radium-223-dichlorid am Referenzdatum). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder ml Lösung enthält 0,194 mmol (entsprechend 4,5 mg) Natrium. Sonstige Bestandteile: Wasser für Injektionszwecke, Natriumcitrat, Natriumchlorid, Salzsäure 10 %.

Pharmakotherapeutische Gruppe: Therapeutische Radiopharmazeutika, andere therapeutische Radiopharmazeutika, verschiedene Radiotherapeutika, ATC-Code: V10XX03

Anwendungsgebiet: Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.

Gegenanzeigen: Xofigo ist in der Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon kontraindiziert.

Verschreibungs-/Apothekenpflicht: Rezeptpflichtig. Abgabe nur an Inhaber einer Bewilligung für den Umgang mit radioaktiven Stoffen gemäß Strahlenschutzgesetz.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Pharmazeutischer Unternehmer: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Deutschland. Stand der Information: 04/2020





# Aspirin Fachinformation

Aspirin® Protect 100 mg Filmtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS). Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100 mg Tablette. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Cellulosepulver, Maisstärke. Tablettenüberzug: Metacrylsäure-Copolymer Typ C, Natriumlaurylsulfat, Polysorbat 80, Talkum, Triethylcitrat. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin; ATC-Code: B01AC06. Anwendungsgebiete: Acetylsalicylsäure ist indiziert bei Erwachsenen für folgende kardiovaskuläre Anwendungen: Zur Vorbeugung von Schlaganfällen, nach überstandener Schlaganfall, und wenn Vorläuferstadien aufgetreten sind (transitorisch ischämische Attacken, TIA). Zur Vorbeugung von Thrombosen der Herzkranzgefäße nach überstandener Herzinfarkt (Reinfarktprophylaxe). Zur Vorbeugung von arteriellen Thrombosen nach gefäßchirurgischen Eingriffen (z.B. perkutane transluminale koronare Angioplastie, PTCA). Zur Vorbeugung von kardio-vaskulären Ereignissen bei Patienten mit Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulären Risiko. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Salicylate oder einen der sonstigen Bestandteile; Asthma in der Vorgeschichte, ausgelöst durch Salicylate oder Substanzen mit ähnlichem Wirkmechanismus, speziell nicht-steroidale antiinflammatorisch wirksame Arzneimittel; akute Magen-Darm-Ulzera; gastrointestinale Blutungen oder Perforation (Magen- oder Darmdurchbruch) in der Vorgeschichte, die durch eine vorherige Therapie mit NSARs bedingt waren; aktive oder in der Vorgeschichte bekannte Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre / Haemorrhagie mit mindestens zwei unverkennbaren Episoden von erwiesener Ulzeration oder Blutungen; hämorrhagische Diathese; schwere Leberinsuffizienz; schwere Niereninsuffizienz; schwere Herzinsuffizienz; Kombination mit Methotrexat in Dosen von 15 mg/Woche oder mehr; in Kombination mit oralen Antikoagulantien, wenn Salicylate hochdosiert verwendet werden; letztes Trimenon der Schwangerschaft; Hyperoxalurie.

Inhaber der Zulassung: Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6 – 10, 1160 Wien. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezeptfrei mit W10, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.“ Stand der Information: Dezember 2021

# Betaferon Fachinformation

## FACHKURZINFORMATION:

**Betaferon 250 Mikrogramm/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.) rekombinantes Interferon beta-1b. 1 Durchstechflasche Betaferon enthält 300 Mikrogramm (9,6 Mio. I.E.) rekombinantes Interferon beta-1b. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Durchstechflasche (mit Pulver für Injektionslösung): Albumin vom Menschen, Mannitol. **Lösungsmittel (Natriumchloridlösung 5,4 mg/ml (0,54 % G/V)):** Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Zytokine, Interferone. **ATC Code:** L03 AB 08. **Anwendungsgebiete:** Betaferon wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht, von Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben und von Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d. h. klinische Schübe erfahren. **Gegenanzeigen:** Beginn der Behandlung während der Schwangerschaft; Patienten mit Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon-beta, Humanalbumin oder einem der sonstigen Bestandteile in der Anamnese; Patienten mit bestehenden schweren Depressionen und/oder Suizidneigungen; bei Patienten mit dekompensierter Leberinsuffizienz. **Warnhinweise:** Zytokin-Gabe bei vorbestehender monoklonaler Gammopathie in Zusammenhang mit Entwicklung eines Capillary-Leak-Syndroms mit schockähnlichen Symptomen und tödlichem Ausgang. ♦ In seltenen Fällen Pankreatitis, oft mit Hypertriglyzeridämie. ♦ Vorsicht bei vorbestehenden oder aktuellen depressiven Störungen, insbesondere Suizidneigung. Depression und Suizidneigung können bei Multipler Sklerose und Interferonbehandlung vermehrt auftreten. Depression oder Suizidneigung unmittelbar an behandelnden Arzt berichten und engmaschig beobachten und behandeln. Gegebenenfalls Abbruch der Betaferon-Behandlung. Vorsicht bei Krampfanfällen in der Anamnese, Antiepileptikabehandlung und Epilepsie, die nicht adäquat mit Antiepileptika kontrolliert ist. ♦ Regelmäßige Schilddrüsenfunktionstests empfohlen bei Funktionsstörung der Schilddrüse oder medizinischer Indikation. Vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während Betaferon-Behandlung großes Blutbild mit differentiellen Leukozyten- und Thrombozytenzahlen sowie Labor einschließlich Leberwerte (z. B. AST [SGOT], ALT [SGPT] und  $\gamma$ -GT) auch ohne klinische Symptome. ♦ Seltene Berichte über schwere Leberschädigung einschließlich Fälle von Leberversagen. Schwerwiegendste Fälle häufig in Kombination mit Lebertoxizität assoziierten Substanzen oder bei gleichzeitigen Erkrankungen (z. B. metastasierende maligne Erkrankungen, schwere Infektionen und Sepsis oder Alkoholmissbrauch). Überwachung auf Anzeichen von Leberversagen. Erhöhte Transaminasewerte engmaschig kontrollieren. Bei signifikanter Erhöhung oder Symptomen wie Gelbsucht, Absetzen in Erwägung ziehen. Ohne klinische Symptome und bei Leberenzymwerten im Normbereich, kann erwohnen werden, wieder mit der Therapie zu beginnen. ♦ Vorsicht bei schwerer Niereninsuffizienz und engmaschige Überwachung. Fälle von nephrotischem Syndrom mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Nephropathien, einschließlich der kollabierenden Form der fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS), Minimal-Change-Glomerulonephritis (MCG), membranproliferativen Glomerulonephritis (MPGN) und membranösen Glomerulopathie (MGN) wurden während der Behandlung mit Interferon-beta Produkten berichtet. Ereignisse wurden zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung berichtet und können nach mehreren Jahren der Behandlung mit Interferon-beta auftreten. Eine regelmäßige Überprüfung auf frühe Anzeichen oder Symptome, besonders bei Patienten mit einem erhöhten Risiko von Nierenerkrankungen, wird empfohlen. Eine sofortige Behandlung des nephrotischen Syndroms ist erforderlich und ein Abbruch der Behandlung mit Betaferon sollte in Erwägung gezogen werden. ♦ Vorsicht bei vorbestehenden Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit oder Herzrhythmusstörungen. Dann insbesondere zu Beginn der Behandlung auf Verschlechterung des kardialen Zustands überwachen. Seltene Fälle von Kardiomyopathie berichtet. Behandlungsabbruch bei Kardiomyopathie oder Verdacht. ♦ Berichtete Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie (TMA), die sich als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) oder hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) manifestierte, einschließlich Fälle mit Todesfolge. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet und können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Zu den frühen klinischen Zeichen gehören Thrombozytopenie, Neuaufreten einer Hypertonie, Fieber, ZNS-Symptome (z.B. Verwirrtheit und Parese) und eingeschränkte Nierenfunktion. Zu den Laborbefunden, die auf TMA hinweisen können, gehören verminderte Thrombozytenzahlen, erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel aufgrund von Hämolyse sowie Schistozysten (fragmentierte Erythrozyten) im Blutaussstrich. Daher werden beim Beobachten klinischer Zeichen einer TMA weitere Untersuchungen des Thrombozytenspiegels, der Serum-LDH, des Blutaussstriches und der Nierenfunktion empfohlen. Bei Diagnose einer TMA ist eine umgehende Behandlung (ggf. mit Plasmaaustausch) erforderlich und ein sofortiges Absetzen von Betaferon wird empfohlen. ♦ Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Bei schweren Reaktionen Behandlungsabbruch und geeignete ärztliche Maßnahmen. ♦ Berichtete Nekrosen an den Injektionsstellen können ausgedehnt sein und zur Narbenbildung führen. Bei jeglicher Hautläsion soll der Patient einen Arzt vor einer weiteren Behandlung konsultieren. Bei mehreren Läsionen Unterbrechung bis Abheilung der Läsion. **Nebenwirkungen:** Zu Beginn der Behandlung sind unerwünschte Wirkungen häufig, diese klingen aber im Allgemeinen bei weiterer Behandlung ab. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen waren ein grippeähnlicher Symptomenkomplex und Reaktionen an der Injektionsstelle. Im Allgemeinen wird zu Beginn der Behandlung eine Auftitrierung der Dosis empfohlen, um die Verträglichkeit von Betaferon zu verbessern. Grippeähnliche Symptome lassen sich außerdem durch Verabreichung eines nicht-steroidalen Entzündungshemmers verringern. Die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle lässt sich durch Anwendung eines Autoinjektors vermindern. **Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Betaferon sehr häufig ( $\geq 10\%$ ) als unter Placebo:** Infektion, Abszess, Abnahme der Lymphozytenzahl, Abnahme der Leukozytenzahl, Lymphadenopathie, Senkung des Blutzuckerspiegels, Depression, Angst, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Migräne, Parästhesie, Konjunktivitis, Sehstörungen, Ohrschmerzen, Palpitationen, Vasodilatation, Hypertonie, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, Vermehrtes Husten, Dyspnoe, Diarrhoe, Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen, Abdominelle Schmerzen, Anstieg der Glutamatpyruvattransaminase, Anstieg der Glutamatoxalacetattransaminase, Hauterkrankungen, Hautausschlag, Hypertonie, Muskelschmerzen, Myasthenie, Rückenschmerzen, Schmerzen in einer Extremität, Harverhaltung, Harninkontinenz, Dysmenorrhoe, Menstruationsstörungen, Metrorrhagie, Impotenz, Reaktionen an der Injektionsstelle, Nekrose an der Injektionsstelle, Grippeähnliche Symptome, Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen, Unwohlsein. **Weitere Nebenwirkungen nach Markteinführung:** *Sehr häufig:* Arthralgie; *Häufig:* Anämie, Tachykardie, Hypothyreose, Anstieg der Bilirubin-Spiegel im Blut, Gewichtszunahme, Gewichtsverlust, Verwirrtheit, Menorrhagie, Urtikaria, Pruritus, Alopezie; *Gelegentlich:* Thrombozytopenie, Anstieg der Gammaglutamyltransferase, Hepatitis, Anstieg der Triglyzeride im Blut, Krampfanfälle, Suizidversuch, emotionale Instabilität, Hautverfärbung, Nephrotisches Syndrom, Glomerulosklerose; *Selten:* Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotischer thrombozytopenischer Purpura/hämolytisch-urämisches Syndrom, Kardiomyopathie, Schilddrüsenkrankungen, Hyperthyreose, Pankreatitis, Leberschaden (inkl. Hepatitis), Leberinsuffizienz, Anaphylaktische Reaktionen, Anorexie, Bronchospasmus; *Häufigkeit nicht bekannt:* Kapillarlecksyndrom bei vorbestehender monoklonaler Gammopathie, pulmonale arterielle Hypertonie, arzneimittelinduzierter Lupus erythematoses. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. *Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.* **Stand der Information:** September 2015