



Bristol-Myers Squibb



PORTOLA
PHARMACEUTICALS

Presseinformation

Zweiter Teil der Phase-III-Studie ANNEXA™-A:

Andexanet alfa führt zu fast vollständiger anhaltender Aufhebung des antikoagulatorischen Effekts des Faktor-Xa-Inhibitors Apixaban (Eliquis®)

Berlin/München, 02. Juli 2015 – Portola Pharmaceuticals, Bristol-Myers Squibb und Pfizer geben jetzt die vollständigen Ergebnisse des zweiten Teils der Phase-III-Studie ANNEXA™-A (Andexanet Alfa a Novel Antidote to the Anticoagulant Effects of FXa Inhibitors – Apixaban) bekannt. In dieser zulassungsrelevanten Studie wurden die Verträglichkeit und Wirksamkeit des Antidots Andexanet alfa bei gesunden Probanden im Alter von 50-75 Jahren untersucht. Es wird als intravenöser Bolus, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion über zwei Stunden, verabreicht, um den antikoagulatorischen Effekt des Faktor-Xa-Inhibitors Apixaban (Eliquis®) bei gesunden Probanden im Alter von 50-75 Jahren aufzuheben. Die US-Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) hat Andexanet alfa bereits den Status einer bahnbrechenden Therapie (breakthrough therapy) eingeräumt.

Im zweiten Teil der Studie wurden alle primären und zuvor festgelegten sekundären Endpunkte mit hoher statistischer Signifikanz erreicht. Andexanet alfa führte zu einer raschen Aufhebung des antikoagulatorischen Effekts von Apixaban, gemessen anhand der Anti-Faktor-Xa-Aktivität, die für die Dauer der Infusion anhielt. Andexanet alfa reduzierte die Konzentration von freiem, ungebundenem Apixaban im Plasma signifikant und normalisierte die Thrombinbildung. Andexanet alfa war gut verträglich, es wurden keine schweren unerwünschten Ereignisse, thrombotische Ereignisse oder Antikörperbildung gegen Faktor-X oder -Xa berichtet. Leichte Infusionsreaktionen wurden bei sechs Probanden beobachtet: vier im Andexanet-Arm und zwei im Placebo-Arm. Keiner der Studienteilnehmer brach die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Die vollständigen Daten wurden am 22. Juni 2015 bei der „Late-Breaking Clinical Trial Oral Session“ im Rahmen des Kongress der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) in Toronto vorgestellt.

„Diese Phase-III-Daten zeigen, dass Andexanet alfa den antikoagulatorischen Effekt von Apixaban schnell aufheben kann – sowohl über einen kurzen als auch über einen längeren Zeitraum. Die gerinnungshemmende Wirkung kann außerdem nach Absetzen der Infusion erneut initiiert werden. Dies ist angesichts unterschiedlicher klinischer Bedürfnisse von Patienten ein maßgebliches Ergebnis, da es eine kurzfristige oder längere Aufhebung ermöglicht“, erläuterte John T. Curnutte, M.D., Ph.D., Executive Vice President, Research and Development bei Portola. „Unsere Studienendpunkte beruhen auf anerkannten pharmakodynamischen Messungen der antikoagulatorischen Aktivität, die mit den Zulassungsbehörden vereinbart wurden. Diese dienen als Basis für die Gewährung eines beschleunigten Zulassungsverfahrens. Aktuell liegen Daten von Phase-II- und Phase-III-Studien zu Andexanet alfa vor, die mit oralen und injizierbaren Applikationsformen von Faktor-Xa-Inhibitoren durchgeführt wurden. Diese lassen darauf schließen, dass Andexanet alfa das einzige Antidot ist, für das eine klinisch bedeutsame Aufhebung des antikoagulatorischen Effekts von Faktor-Xa-Inhibitoren belegt werden konnte. Die Anzahl von Patienten, die mit Faktor-Xa-Inhibitoren behandelt werden, ist steigend. Daher gibt es auch einen höheren Bedarf an einer Aufhebung der Antikoagulation, wenn eine Blutung aufgetreten ist oder sie kurzfristig operiert werden müssen.“

„Bristol-Myers Squibb und Pfizer sind weiterhin engagiert, innovative Therapien für Patienten zu entwickeln. Wir freuen uns über die positiven Ergebnisse beider Teile der ANNEXA™-A-Studie“, so Rory O’Connor, M.D., Senior Vice President und Head of Global Medical Affairs, Global Innovative Pharmaceuticals Business von Pfizer. „Viele Patienten werden mit Antikoagulanzen behandelt, um das Risiko einer Thrombusbildung zu senken. Bei Patienten, die schwere Blutungen erleiden oder eine Notoperation benötigen, muss die antikoagulatorische Wirkung des Gerinnungshemmers jedoch gestoppt werden. In dieser Studie wurde nachgewiesen, dass Andexanet alfa den antikoagulatorischen Effekt von Apixaban schnell aufhebt.“

„Wir sind stolz darauf, den zweiten Teil der ANNEXA™-A-Studiendaten zu präsentieren“, so Douglas Manion, M.D., Head of Specialty Development bei Bristol-Myers Squibb. „Wie bereits im ersten Teil der Studie beobachtet, zeigen auch die aktuellen Ergebnisse, dass Andexanet alfa sich als wirksames Antidot für Apixaban erweisen konnte.“

Portola plant Ende 2015 die Einreichung der Daten aus den Studien ANNEXA™-A (Apixaban) und ANNEXA™-R (Rivaroxaban) sowie der ersten Daten einer Phase-IV-Studie bei der US-Zulassungsbehörde FDA im Rahmen seiner Biologics License Application (BLA) in einem beschleunigten Zulassungsverfahren.

Über das Studiendesign ANNEXA™-A

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie ANNEXA™-A wurden die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Andexanet alfa bei der Aufhebung einer von Apixaban induzierten Antikoagulation bei gesunden Probanden zwischen 50-75 Jahren untersucht. Die Wirksamkeit wurde mithilfe von Biomarker-Endpunkten evaluiert. Primärer Endpunkt war der Anti-Faktor-Xa-Level, sekundäre Endpunkte umfassten die Konzentration von freiem, ungebundenem Apixaban und die Thrombinbildung.

Im ersten Teil der ANNEXA™-A Studie erhielten 33 Probanden 5 mg Apixaban zweimal täglich für vier Tage und dann in einem Verhältnis von 3:1 randomisiert entweder eine Behandlung mit Andexanet alfa in Form eines intravenösen Bolus (n = 24) von 400 mg oder Placebo (n = 9). Im zweiten Teil der Studie erhielten 31 gesunde Probanden 5 mg Apixaban zweimal täglich für vier Tage, danach in einem Verhältnis von 3:1 randomisiert entweder eine Behandlung mit Andexanet alfa in Form eines intravenösen Bolus von 400 mg, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 4 mg/min über 120 Minuten (n = 23), oder Placebo (n = 8).

Ergebnisse des zweiten Teils der ANNEXA™-A-Studie

Die Ergebnisse zeigten, dass die anhand der Anti-Faktor-Xa-Aktivität gemessene gerinnungshemmende Wirkung von Apixaban nach Gabe eines Andexanet-alfa-Bolus zu 93,5 Prozent aufgehoben wurde ($p < 0,0001$). Auch nach beendeter zweistündiger Dauerinfusion von Andexanet alfa blieb die antikoagulatorische Aktivität von Apixaban zu 92,7 Prozent signifikant aufgehoben ($p < 0,0001$). Diese beiden Endpunkte belegen, dass mittels der Andexanet-alfa-Infusion der Anti-Faktor-Xa-Level nach der Gabe des Bolus (93,5 Prozent) bis zum Ende der zweistündigen Infusion (92,7 Prozent) niedrig gehalten werden konnte.

Die zusätzlichen sekundären Endpunkte zeigten:

- Eine mindestens 80-prozentige Aufhebung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität bei allen 23 Probanden, die Andexanet alfa erhielten ($p < 0,0001$).
- Signifikant verringerte Plasmaspiegel von freiem, ungebundenem Apixaban durch Andexanet alfa ($p = 0,0002$).
- Eine Normalisierung der Thrombinbildung bei 23 von 23 (100 Prozent) der Probanden, die Andexanet alfa erhielten.
- Eine Thrombinbildung oberhalb der Untergrenze des Normalbereichs bei allen 23 Probanden, die Andexanet alfa erhielten ($p < 0,0001$).

Schwere unerwünschte Ereignisse, thrombotische Ereignisse oder Anti-Faktor-X- bzw. -Xa-Antikörperbildung wurden nach Verabreichung von Andexanet alfa nicht beobachtet. Leichte Infusionsreaktionen traten bei sechs Probanden auf. Kein Studienteilnehmer brach die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.

Antidot für Faktor-Xa-Inhibitoren als wichtige Therapieoption

Millionen von Patienten erhalten kurzfristig oder als Langzeitbehandlung chronischer Erkrankungen Faktor-Xa-Inhibitoren. Mit einem anhaltenden Wachstum des Antikoaganzienmarktes ist auch weiterhin zu rechnen. Kürzlich veröffentlichte Patientendaten bestätigen bereits veröffentlichte Ergebnisse klinischer Studien und zeigen, dass jährlich bei 1 bis 4 Prozent der mit Faktor-Xa-Inhibitoren behandelten Patienten schwere Blutungen auftreten und dass bei einem weiteren Prozent der Patienten eine Notoperation erforderlich sein kann. Die Entwicklung eines spezifischen Antidots zur Aufhebung des antikoagulatorischen Effekts von Faktor-Xa-Inhibitoren stellt für diese Patienten eine wichtige Therapieoption dar.

Über Apixaban

Apixaban (Eliquis®) ist ein oraler, reversibler, hochselektiver, direkter Faktor-Xa-Inhibitor. Die Substanz hemmt sowohl den freien als auch den im Prothrombinase-Komplex und im Thrombus gebundenen Gerinnungsfaktor Xa.^{1,2} Apixaban ist in der Europäischen Union in mehreren Indikationen zugelassen: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Schlaganfall oder TIA in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II); zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen

Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen; zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.³

Über Portola Pharmaceuticals

Portola Pharmaceuticals ist ein biopharmazeutisches Unternehmen, das Substanzen entwickelt, die die Behandlung von Thrombosen und anderen hämatologischen Erkrankungen signifikant voranbringen könnten. Das Unternehmen verfolgt drei eigene Programme, in denen neue Biomarker und genetische Ansätze zur Anwendung kommen. Portolas Partnerprogramm konzentriert sich auf die Entwicklung selektiver SYK-Inhibitoren für Entzündungskrankheiten.

Über Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb ist ein weltweit tätiges biopharmazeutisches Unternehmen, das sich die Erforschung, Entwicklung und Bereitstellung innovativer Medikamente zur Aufgabe gemacht hat, die Patienten im Kampf gegen schwere Erkrankungen helfen. Weiterführende Informationen unter www.b-ms.de bzw. www.bms.com oder folgen Sie uns auf Twitter über <http://twitter.com/bmsnews>.

Pfizer – Gemeinsam für eine gesündere Welt

Wenn Menschen krank werden, können sich viele Dinge für sie verändern – ein oft schwieriger Weg beginnt. Mehr als 10.000 Forscher und etwa 80.000 Mitarbeiter arbeiten bei Pfizer daran, Menschen auf diesem Weg zu unterstützen. Sie entwickeln und vertreiben innovative Medikamente und Impfstoffe sowie einige der weltweit bekanntesten rezeptfreien Produkte.

Das Unternehmen mit Hauptsitz in New York erzielte im Geschäftsjahr 2014 einen Gesamtumsatz von 49,6 Milliarden US-Dollar. In Deutschland beschäftigt Pfizer derzeit mehr als 2.000 Mitarbeiter an drei Standorten: Berlin, Freiburg und Karlsruhe.

Zukunftsgerichtete Aussagen von Portola

Aussagen in dieser Pressemitteilung zu Sachverhalten, die keine historischen Fakten darstellen, sind „zukunftsgerichtete Aussagen“ entsprechend der Definition im „Private Securities Litigation Reform Act“ von 1995. Da solche Aussagen Risiken und Ungewissheiten unterliegen, können tatsächliche Ergebnisse maßgeblich von solchen „zukunftsgerichteten Aussagen“ abweichen.

Solche Aussagen beinhalten, sind aber nicht limitiert auf, Aussagen bezüglich: Portolas Pläne für zukünftige klinische Studien, Veröffentlichungen von Studienergebnissen, zukünftige Zulassungsanträge und die Verfolgung eines beschleunigten Zulassungsverfahrens für Andexanet alfa, erwartetes Wachstum im Markt für Antikoagulanzen und die potenzielle Wirksamkeit, Verträglichkeit und Aktivität von Portolas Produktkandidaten. Risiken, die zu der gewissen Natur der „zukunftsgerichteten Aussagen“ beitragen, beinhalten: Die Genauigkeit von Portolas Einschätzungen bezüglich der Fähigkeit klinische Studien zu initiieren oder fertig zu stellen; der Erfolg von Portolas klinischen Studien und die darin nachgewiesene Wirksamkeit von Portolas Substanzen, die Genauigkeit von Portolas Einschätzungen bezüglich der Kosten und des Kapitalbedarfs; Portolas Fähigkeit Andexanet alfa herzustellen; regulatorische Entwicklungen in den USA und anderen Ländern; Portolas Fähigkeit, den Schutz geistigen Eigentums für die Produktkandidaten zu erwerben und zu erhalten; sowie der Verlust von wissenschaftlichem oder wirtschaftlichem Schlüsselpersonal. Auf diese und andere Risiken und Ungewissheiten wird detaillierter in Portolas letzten Berichten mit der Securities and Exchange Commission eingegangen, darunter der jährliche Report auf Formular 10-K vom 7. Mai 2015. Alle zukunftsgerichteten Aussagen in dieser Pressemitteilung beziehen sich nur auf das Datum, an dem sie entstanden sind. Portola unternimmt keine Verpflichtung solche Aussagen zu aktualisieren, um Ereignisse oder Umstände einzubeziehen, die nach dem Datum eintreffen, an dem die Aussagen getroffen wurden.

Zukunftsgerichtete Aussagen von Bristol-Myers Squibb

Diese Pressemitteilung enthält sogenannte „zukunftsgerichtete Aussagen“ entsprechend der Definition im „Private Securities Litigation Reform Act“ von 1995 zur Produktentwicklung. Derartige zukunftsgerichtete Aussagen beruhen auf den gegenwärtigen Erwartungen und beinhalten inhärente Risiken und Ungewissheiten, darunter auch Faktoren, die alle diese Prognosen verzögern, ablenken oder verändern könnten und die dazu führen könnten, dass die tatsächlichen Ergebnisse und Resultate maßgeblich von den derzeitigen Erwartungen abweichen. Eine Gewährleistung kann in keinem Fall für zukunftsgerichtete Aussagen übernommen werden. Die in dieser Pressemitteilung enthaltenen zukunftsgerichteten Aussagen sollten zusammen mit den zahlreichen Unwägbarkeiten, welche sich auf den Geschäftsverlauf von Bristol-Myers Squibb auswirken, bewertet werden; dies gilt insbesondere für jene, die in der

Diskussion der „Cautionary Factors“ auf Formblatt 10-K im Jahresbericht von Bristol-Myers Squibb für das am 31. Dezember 2014 abgeschlossene Bilanzjahr, in unseren Quartalsberichten auf Formblatt 10-Q und in den aktuellen Berichten auf Formblatt 8-K dargelegt werden. Bristol-Myers Squibb verpflichtet sich keinesfalls dazu, zukunftsgerichtete Aussagen aufgrund neuer Informationen, zukünftiger Ereignisse oder aus sonstigen Gründen öffentlich zu aktualisieren.

Haftungsausschlusserklärung von Pfizer

Die Informationen dieser Pressemitteilung sind auf dem Stand vom 22. Juni 2015. Pfizer übernimmt keinerlei Verpflichtung, die in dieser Pressemitteilung enthaltenen zukunftsgerichteten Aussagen infolge neuer Informationen, zukünftiger Ereignisse oder Entwicklungen zu aktualisieren. Diese Pressemitteilung enthält zukunftsgerichtete Informationen über Apixaban und Andexanet alfa, einschließlich seiner potenziellen Vorteile, die grundlegende Risiken und Ungewissheiten mit sich bringen. Diese können dazu führen, dass die tatsächlich erzielten Ergebnisse wesentlich von den geäußerten oder implizierten Aussagen abweichen können.

Diese Risiken und Ungewissheiten schließen unter anderem ein:

- (i) die inhärenten Ungewissheiten bei Forschung und Entwicklung, darunter auch das mögliche Aufzeigen negativer Studienergebnisse, negativer neuer klinischer Daten und zusätzlicher Analysen bereits bestehender klinischer Daten;
- (ii) die Tatsache, ob und wann ein Zulassungsantrag für Andexanet alfa eingereicht wird;
- (iii) die Tatsache, ob und wann die Zulassungsbehörden die Zulassungsanträge genehmigen;
- (iv) wettbewerbliche Entwicklungen.

Eine weitere Erläuterung zu Risiken und Ungewissheiten ist im Jahresbericht von Pfizer auf Formblatt 10-K für das am 31. Dezember 2014 abgeschlossene Bilanzjahr sowie in unseren Berichten auf Formblatt 10-Q, einschließlich der darin enthaltenen Abschnitte "Risikofaktoren" und "Zukunftsgerichtete Informationen, die möglicherweise zukünftige Ergebnisse beeinflussen" sowie auf Formblatt 8-K, die alle bei der SEC eingereicht wurden und unter www.sec.gov und www.pfizer.com verfügbar sind, zu finden.

Kontakt und weitere Informationen:

Pfizer Deutschland GmbH
Dr. Henry Werner
Unternehmenskommunikation
Linkstraße 10
10785 Berlin
Tel: 030 - 550055 - 51088
Mail: presse@pfizer.com

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Eszter Viragh
Public Affairs
Arnulfstraße 29
80636 München
Tel: 089 / 12 142 - 7036
Fax: 089 / 12 142 - 262
Mail: eszter.viragh@bms.com

Quellen:

-
1. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? J Thromb Haemost 2007; 5(Suppl 1):60-64.
 2. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation 2003; 107(23)(Suppl 1):I9-16.
 3. Fachinformationen Eliquis® 5 mg, 2,5 mg; Stand Juli 2014.