



Amgen Switzerland AG
Dammstrasse 21
6301 Zug
www.amgen.ch

Pressemitteilung

WEGWEISENDE STUDIE ZEIGT, DASS REPATHA® (EVOLOCUMAB) DAS LDL CHOLESTERIN AUF BEISPIELLOS TIEFE WERTE SENKT UND DADURCH DAS RISIKO KARDIOVASKULÄRER EREIGNISSE REDUZIERT

Repatha reduziert das Risiko von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen signifikant um 20%, ohne neue Sicherheitsbedenken

Das Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und koronare Revaskularisierung wird nominal um 27%, bzw. 21% und 22% reduziert

An der Studie teilnehmende Patienten hatten zuvor einen Herzinfarkt, Schlaganfall erlitten oder eine symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankung und erhielten bereits eine optimierte Statin-Therapie

Detaillierte Ergebnisse wurden gleichzeitig im New England Journal of Medicine und am 66th American College of Cardiology (ACC) Annual Scientific Session veröffentlicht

THOUSAND OAKS, Kalifornien/Zug (21. März 2017) - Amgen (NASDAQ:AMGN) gibt bekannt, dass die Repatha (Evolocumab) Cardiovascular Outcomes Studie (FOURIER) zum ersten Mal belegt, dass Repatha zu einer starken Senkung von LDL-C (auch „schlechtes“ Cholesterin genannt) führt. Repatha führt zu besseren Ergebnissen, als mit den aktuell besten Therapien zur Behandlung von LDL-C erzielt werden können, nämlich zu einer zusätzlichen, signifikanten Reduktion von schweren kardiovaskulären Komplikationen. An der Studie waren weltweit 27.564 Patienten beteiligt, darunter 175 Patienten aus der Schweiz.

Die Studie ist statistisch aussagekräftig hinsichtlich des sekundären Hauptendpunktes von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen (so genannte MACE – major adverse cardiovascular event). Diese setzen sich aus einem erneuten Herzinfarkt, Schlaganfällen oder dem kardiovaskulären Tod zusammen. Diese Ereignisse wurden mit Repatha statistisch

signifikant um 20% ($p < 0,001$) reduziert, wenn Repatha zusätzlich zu einer optimierten Statintherapie angewendet wurde. Signifikante Verbesserungen zeigten sich bereits nach 6 Monaten und verstärkten sich bis 2,2 Jahre (Medianwert): Das Risiko, ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, wurde im ersten Jahr um 16%, im zweiten Jahr um 25% reduziert.

Die Studie zeigt zudem eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 15% ($p < 0,001$) bei einem ausgedehnten primären Endpunkt, der die Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, koronare Revaskularisierung, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie den kardiovaskulären Tod umfasst.

Mit Repatha behandelte Patienten hatten eine Risikoreduktion von 27% bei Herzinfarkten (nominal $p < 0,001$), von 21% bei Schlaganfällen (nominal $p = 0,01$) sowie 22% bei koronarer Revaskularisierung (nominal $p < 0,001$). In Übereinstimmung mit jüngsten Studien konnte kein Effekt auf kardiovaskuläre Mortalität beobachtet werden.¹⁻⁵ Gleichzeitig wurde kein Effekt hinsichtlich Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina beobachtet. In einer exploratorischen Analyse wurde eine relative Risikoreduktion tödlicher und nicht-tödlicher Herzinfarkte oder Schlaganfälle von 19% im ersten Jahr ($p = 0,003$) und von 33% über das erste Jahr hinausgehend ($p < 0,00001$) beobachtet.

“Wir konnten nun erstmals in einer wegweisenden Studie zeigen, dass die Reduktion von LDL-C durch PCSK9 Hemmung einen klinisch bedeutenden kardiovaskulären Vorteil mit sich bringt“, sagt Marc. S. Sabatine, M.D., M.P.H., Professor für Medizin an der Harvard Medical School, Boston. „Diese Vorteile wurden erreicht, indem man LDL-C auf einen Medianwert von 30 mg/dL senkte, was weit unter den aktuellen Zielwerten liegt. Das Ausmass dieser Risikoreduktion verstärkte sich sogar, je länger die Patienten die Therapie erhielten. Diese Ergebnisse untermauern den Bedarf für langfristige starke LDL-C Senkung bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen.“

Wird Repatha zusätzlich zu einer optimierten Statintherapie angewendet, so reduziert sich der LDL-C-Spiegel im Median von 92 auf 30 mg/dL, respektive einer durchschnittlichen Reduktion von 59% bis zur Anwendungswoche 48, welche während der Studie anhaltend blieb. In Woche 48 wurde der LDL-C-Spiegel bei 42% der Patienten, die mit Repatha behandelt wurden, auf mindestens 25 mg/dL gesenkt, im Vergleich zu $< 0,1\%$ der Patienten in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$). Zusätzlich konnte Repatha andere Lipidparameter günstig beeinflussen.

“Diese Ergebnisse sind bahnbrechend für Hochrisiko-Patienten. Obwohl diese Patienten bereits optimal mit bisher modernsten Therapien behandelt wurden, waren sie trotzdem noch einem hohen Risiko für eine weitere kardiale Komplikation ausgesetzt. Es ist beeindruckend, einen so grossen Einfluss auf die Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen zu sehen, insbesondere, da diese Patientengruppe erst seit 2 Jahren mit Repatha behandelt wurde“, so Sean E. Harper, M.D., Executive Vice President für Forschung und Entwicklung bei Amgen. „Es ist zu erwarten, dass der effektive Nutzen in der klinischen Praxis sogar noch grösser ausfallen wird, als in der Repatha Outcomes Studie beobachtet, da die kardiovaskulären Ereignisraten in der klinischen Praxis ca. 2 – 3 Mal höher liegen, als in streng kontrollierten wissenschaftlichen Studien.“

Repatha wurde dank der bahnbrechenden Arbeit von Amgen Wissenschaftlern entwickelt. Diese haben die Interaktion von PCSK9 und dem LDL Rezeptor, inklusive der Bindungsstellen zwischen LDL Rezeptor und PCSK9 beschrieben, und entwickelten Antikörper, die an diese Bindungsstelle von PCSK9 binden und somit die Interaktion mit dem LDL Rezeptor blockieren. Diese wissenschaftlichen Errungenschaften führten zu einem Patent für den PCSK9-bindenden

Antikörper Evolocumab (Repatha). Ein umfangreiches Studienprogramm zeigte die Effektivität von Repatha zur LDL-C Senkung, Regression der koronaren Atherosklerose und schlussendlich die Risikoreduktion von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen.

Bei dieser grossen klinischen Studie mit ungefähr 60.000 Patientenjahren wurden keine neuen Bedenken hinsichtlich Verträglichkeit identifiziert. Dies beinhaltet auch die Beurteilung jener Patienten, die sehr niedrige LDL-C Spiegel erreichten. Es wurden keine namhaften Unterschiede im Gesamtaufreten von Nebenwirkungen beobachtet, die zu einem Therapieabbruch führten. Die Rate an adjudizierter neu auftretender Diabetes (8,1% Repatha; 7,7% Placebo), muskelbezogenen Komplikationen (5,0% Repatha; 4,8% Placebo), Katarakten (1,7% Repatha; 1,8% Placebo), neurokognitiven Komplikationen (1,6% Repatha; 1,5% Placebo) sowie allergischen Reaktionen (3,1% Repatha; 2,9% Placebo) waren in beiden Gruppen vergleichbar. Injektionsreaktionen traten häufiger unter Repatha als mit Placebo auf (2,1% Repatha; 1,6% Placebo). In der Repatha-Gruppe wurden bei 43 Patienten (0,3%) nach dem Start der Studie bindende Antikörper, jedoch keine neutralisierenden Antikörper gefunden. Detaillierte Ergebnisse der Repatha Studie zur kognitiven Funktion (EBBINGHAUS) wurden separat präsentiert.

Aufbau der Repatha Cardiovascular Outcomes Studie (FOURIER)

FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, in der untersucht wird, ob die Behandlung mit Repatha® in Kombination mit Statin-Therapie im Vergleich zu Placebo plus Statin-Therapie kardiovaskuläre Ereignisse reduziert. Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zu kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris oder koronaren Revaskularisierung. Sekundärer Hauptendpunkt ist die Zeit bis zu kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall.

Geeignete Patienten mit hohem Cholesterin (LDL-C ≥ 70 mg/dl oder einem Nicht-High-Density Lipoprotein-Cholesterin [Nicht-HDL-C] von ≥ 100 mg/dl) und klinisch evidenten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen in mehr als 1.200 Studienstandorten weltweit wurden randomisiert und erhielten alle zwei Wochen 140 mg oder monatlich 420 mg Repatha® subkutan plus eine effektive Statindosis; oder alle zwei Wochen oder monatlich Placebo subkutan plus eine effektive Statindosis. Als optimierte Statintherapie war definiert: entweder mindestens 20 mg Atorvastatin oder eine äquivalente Dosierung eines anderen Statins täglich, empfohlen waren nach Möglichkeit mindestens 40 mg Atorvastatin oder eine äquivalente Dosis eines anderen Statins täglich. Die Studie war ereignisgetrieben und wurde fortgesetzt, bis mindestens 1.630 Patienten einen sekundären Hauptendpunkt erlitten hatten.

Über Repatha® (Evolocumab)

Repatha® ist ein vollhumaner monoklonaler Antikörper, der die Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) hemmt. PCSK9 ist ein Protein, das an den LDL-Rezeptor bindet und zu dessen Abbau führt. Dadurch reduziert es die Fähigkeit der Leber, das LDL-C, auch „schlechtes“ Cholesterin genannt, aus dem Blut zu entfernen. Repatha® wurde von Wissenschaftlern bei Amgen entwickelt und so konzipiert, dass es an PCSK9 bindet und es daran hindert, an die LDL-Rezeptoren auf der Leberzelloberfläche zu binden. In Abwesenheit von PCSK9 befinden sich mehr LDL-Rezeptoren auf der Leberzelloberfläche, über die das LDL-C aus dem Blut extrahiert werden kann.⁶

Repatha® ist bereits in allen 28 EU-Mitgliedsstaaten sowie in Norwegen, Island, Liechtenstein, USA, Japan, Kanada, Australien, Kuwait und der Schweiz zugelassen. Die Zulassung in anderen Ländern steht bevor.

Kurzfachinfo

Repatha® (Evolocumab): Mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellter humaner monoklonaler IgG2-Antikörper. **Indikation:** Repatha ist indiziert begleitend zu einer Diät und zusätzlich zu einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien zur Behandlung von Erwachsenen mit einer schweren heterozygoten familiären Hypercholesterinämie, oder Erwachsenen mit klinischer atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung, oder Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie, welche eine zusätzliche Low Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C) Senkung benötigen. Die Wirkung von Repatha auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde nicht nachgewiesen. **Dosierung/Anwendung:** Bei klinischer atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD) bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosis entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal pro Monat. Bei schwerer heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie bei Erwachsenen oder homozygoter familiärer Hypercholesterinämie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren beträgt die empfohlene Anfangsdosis entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal pro Monat. Die Dosis kann auf 420 mg alle zwei Wochen erhöht werden, falls kein genügendes klinisches Ansprechen erreicht wird. Bei Patienten mit einer leicht bis mässig eingeschränkten Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer mässig eingeschränkten Leberfunktion wurde eine verminderte Evolocumab Exposition, die zur Wirkungsabnahme bei der LDL-C Senkung führen kann, festgestellt. Diese Patienten müssen sorgfältig überwacht werden. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (definiert als eGFR <30 ml/min/1.73 m²) oder einer stark eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh C) wurden nicht untersucht. Repatha sollte bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Die Nadelkappe des vorgefüllten Pens besteht aus trockenem Naturkautschuk (Latex-Derivat). Dieser kann allergische Reaktionen hervorrufen. **Interaktionen:** Es wurden keine formalen Studien zu Wechselwirkungen von Repatha mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. **Unerwünschte Wirkungen:** *Häufig:* Influenza, Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Sinusitis, Gastroenteritis, Hautausschlag, Schwindel, Kopfschmerzen, Bluthochdruck, Husten, Übelkeit, Erbrechen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen am Bewegungsapparat, Reaktionen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Prellungen. **Packungen:** Karton mit 2 vorgefüllten Pens (SureClick) zum einmaligen Gebrauch. Jeder vorgefüllte Pen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. **Verkaufskategorie:** B. **Zulassungsinhaber:** Amgen Switzerland AG, Zug. CH-P-145-1215-121437

Über das Engagement von Amgen bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Amgen hat mehr als drei Jahrzehnte Erfahrung in der Entwicklung von biotechnologischen Medikamenten für Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen. Daher fühlt Amgen sich verpflichtet, wichtige wissenschaftliche Fragen anzugehen, um die Versorgung und das Leben von Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu verbessern. Diese stellen die häufigste Todesursache weltweit dar.⁷ Auf Basis eigener Forschungsarbeiten sowie durch Entwicklungsprogramme und innovative Partnerschaften hat Amgen eine aussichtsreiche kardiologische Pipeline mit mehreren in Entwicklung befindlichen Molekülen aufgebaut. Die daraus wachsenden Kompetenzen nutzt Amgen, um schwerwiegende, bislang nicht ausreichend therapierbare Erkrankungen wie erhöhtes Cholesterin und Herzinsuffizienz besser behandeln zu können.

Über Amgen

Durch die Erforschung, Entwicklung, Produktion und den Vertrieb von innovativen Humantherapeutika hat sich Amgen zum Ziel gesetzt, Patienten mit schweren Erkrankungen das volle Potenzial der Biologie zugänglich zu machen. Durch Anwendung hochspezialisierter Technologien, wie der Humangenetik, wird es möglich, die Grundsätze der Humanbiologie zu verstehen und somit auch komplexe Erkrankungsvorgänge zu entschlüsseln.

Amgen konzentriert sich auf Bereiche mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf. Der Konzern setzt seine Expertise in der Herstellung von Biologika ein, um mit seinen Produkten die Gesundheit und somit das Leben der Patienten wesentlich zu verbessern.

Seit 1980 hat sich Amgen vom Biotechnologiepionier zu einem der weltweit grössten unabhängigen Biotechnologiekonzerne entwickelt. Seitdem wurden Millionen von Patienten auf dem ganzen Globus erreicht und eine Pipeline an Medikamenten mit höchstem Potenzial entwickelt.

Weitere Informationen finden Sie unter www.amgen.ch oder folgen Sie uns auf www.twitter.com/amgen.

Kontakt: Amgen Switzerland AG

Martin Fricker, +41 79 713 28 06 / presse.ch@amgen.com

Referenzen

1. Cannon CP, et al. N Engl J Med. 2004;350:1495-1504.
2. LaRosa JC, et al. N Engl J Med. 2005;352:1425-1435.
3. Pederson TR, et al. JAMA. 2005; 294:2437-2445.
4. Search Collaborative Group Lancet 2010; 376: 1658–69.
5. Cannon CP, et al. N Engl J Med. 2015;372:2387-2397.
6. Fachinformation Repatha®, Stand Februar 2017
7. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> Accessed March 2017.