

11 november 2003

NY STUDIE VISAR ATT EXANTA™ HAR POTENTIAL ATT KUNNA FÖREBYGGA STROKE I SAMBAND MED FÖRMAKSFLIMMER

AstraZeneca presenterade idag resultaten från studien *SPORTIF V* vid American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2003, i Orlando, USA. Resultaten visar att Exanta™ (ximelagatran), det första medlet i en ny kategori orala direkta trombinhämmare, har potential att bli ett effektivt och förutsägbart alternativ till warfarin vid förebyggande av stroke och blodpropp (systemiska embolihändelser) hos patienter med förmaksflimmer, utan de begränsningar som gäller vid behandling med warfarin.

SPORTIF V och den nyligen presenterade studien *SPORTIF III* ingår i det största kliniska prövningsprogram som någonsin genomförts gällande förebyggande av stroke i samband med förmaksflimmer, med sammanlagt 7.329 deltagande patienter. Resultaten från dessa båda studier utgör underlag för de registreringsansökningar som kommer att inlämnas i USA och Europa i slutet av 2003 för Exanta™ som förebyggande behandling mot stroke hos patienter med förmaksflimmer. I det totala kliniska prövningsprogrammet, det hittills mest omfattande, ingår omkring 30.000 patienter och resultaten ger stöd för den positiva risk/nyttaprofilen för Exanta™, den första orala trombinhämmare som nått denna sena fas av klinisk prövning på närmare 60 år.

I studien *SPORTIF V* jämförs oralt Exanta™ med dagens standardbehandling, dosjusterat warfarin, vid förebyggande av stroke och systemiska embolihändelser i samband med förmaksflimmer. Studien var upplagd som en "non-inferiority"-studie för att visa att Exanta™ är minst lika bra som jämförelsemedlet (se bakgrundsinformationen nedan). Resultaten bekräftar slutsatserna från studien *SPORTIF III*. Det primära kravet kunde uppnås, nämligen att visa att en fast oral dos på 36 mg av Exanta™ två gånger dagligen väl kunde jämföras med dosjusterat warfarin vid förebyggande av stroke och systemiska embolier: (51 patienter i Exanta™-gruppen drabbades av någon sådan händelse: 1,6% per år, mot 37 patienter i warfarin-gruppen: 1,2% per år). Det är viktigt att konstatera att detta resultat uppnåddes trots mycket noggrann kontroll av warfarin-doseringen: warfarin-patienterna låg inom INR-intervallet^e 2,0-3,0 under 68% av behandlingstiden. Utformningen av *SPORTIF III* och *SPORTIF V* möjliggjorde en analys av sammanslagna resultat från båda studierna. I de sammanslagna resultaten noteras 91 fall av blodproppsrelaterade händelser i Exanta™-gruppen och 93 fall i warfarin-gruppen (1,6%/år resp 1,6%/år), vilket styrker att Exanta™ är effektivt som förebyggande medel mot stroke och andra blodproppsrelaterade händelser hos patienter med förmaksflimmer.

11 november 2003

"Om en person kan behandlas med warfarin utan problem är warfarin ett mycket effektivt strokeförebyggande medel. Det är dock mycket besvärligt att tillföra detta läkemedel i rätta doser till patienterna, särskilt till äldre personer, eftersom behandlingen kräver noggrann övervakning av blodets koagulationsförmåga och en fortlöpande anpassning av dosen", kommenterar dr Jonathan L. Halperin, professor i medicin vid Mount Sinai School of Medicine, New York, och huvudansvarig för *SPORTIF V*-studien. "Risken för stroke och svårigheterna med användning av warfarin – särskilt den ökade blödningsrisken – tilltar med åldern, vilket gör att många patienter blir underbehandlade. Ximelagatran är ett intressant och nytt anti-koagulationsmedel, vilket framgår av resultaten från *SPORTIF V*. Vi kan nu få möjlighet att erbjuda våra patienter ett mycket angeläget alternativ till warfarin, med uthållig och förutsägbar effekt, som varken behöver åtföljas av koagulationsövervakning eller dositering."

Patienterna behandlades i *SPORTIF V* under i genomsnitt 20 månader, vilket gav viktiga långtidsdata till stöd för Exantas allt tydligare gynnsamma risk/nyttaprofil. Trots att ingen koagulationsövervakning eller dositering skedde i Exanta™-gruppen var antalet fall av allvarliga blödningar lägre i denna grupp i *SPORTIF V*-studien (2,4% i Exanta™-gruppen, 3,1% i warfarin-gruppen, skillnaden dock inte statistiskt säkerställd). Warfarin-behandlingen skedde med noggrann koagulationsövervakning och dosjustering, men ändå hade Exanta™ signifikant färre fall av blödningar (större och/eller mindre) än warfarin (37% i Exanta™-gruppen respektive 47% i warfarin-gruppen, $p < 0,0001$), utan någon signifikant ökning av antalet medicinska händelser.

I *SPORTIF V* noterades en förhöjning av leverenzym (ALAT $> 3 \times \text{ULN}$) hos 6% av de patienter som fick Exanta™, vilket motsvarar de nivåer som noterats vid andra långtidsstudier av Exanta™. Förhöjda bilirubinnivåer (över $2 \times \text{ULN}$ efter ALAT över $3 \times \text{ULN}$) noterades hos nio Exanta™-patienter och hos en warfarin-patient. I de sammanslagna resultaten från *SPORTIF III* och *SPORTIF V* var den totala förekomsten av förhöjda levervärden för Exanta™-patienterna 6,1%, jämfört med 0,8% i warfarin-gruppen. De förhöjda värdena var oftast övergående (uppträdde under de första 2-6 månaderna) och sjönk mot utgångsvärdet vare sig behandlingen fortsatte eller avbröts, och de gav i normalfallet inte upphov till några specifika kliniska symtom under någon av *SPORTIF*-studierna.

Sammantaget kan man notera att de båda *SPORTIF*-studierna visar en statistiskt säkerställd klinisk nettofördel hos Exanta™. Vid en analys av det sammanlagda antalet dödsfall, primära händelser och större blödningar under pågående behandling i de båda studierna noterades 5,2% händelser i Exanta™-gruppen jämfört med 6,2% i warfarin-gruppen ($p = 0,038$). Detta resultat visar att patienterna kan dra nytta av en förutsägbar och effektiv behandling som förebygger sjukdom och död, samtidigt som de begränsningar som kännetecknar warfarin kan undvikas.

11 november 2003

"Resultaten från *SPORTIF V* bekräftar den övergripande kliniska nyttan hos Exanta™ på detta viktiga område med ett icke tillgodosett medicinskt behov", sade dr Hamish Cameron, Vice President och chef för utvecklingen av Exanta™ vid AstraZeneca. "*SPORTIF*-programmet blir en viktig del av underlaget till vår ansökan om godkännande av Exanta™ vid behandling för att förebygga stroke och blodpropp hos patienter med förmaksflimmer. Registreringsansökan beräknas kunna inlämnas i slutet av året och den kommer även att innehålla en fullständig utvärdering av Exantas risk/nyttaprofil, baserat på de omfattande resultat vi erhållit i kliniska prövningar med över 30.000 deltagande patienter."

Stroke är en av de vanligaste dödsorsakerna bland vuxna i västvärlden, och orsakar fem miljoner dödsfall årligen. Förmaksflimmer har visat sig öka risken för stroke med en faktor fem (till en absolut risknivå på cirka 4,5% per år), och svarar för omkring 15% av samtliga fall av stroke. Trots studier som visar att risken för stroke kan minskas med 62% genom tillförsel av orala antikoagulantia, så får omkring hälften av alla patienter som kan behandlas inte en optimal behandling. Värdet på den globala marknaden för behandling och förebyggande av blodpropp uppgår för närvarande till 9,6 miljarder USD.

För ytterligare information, se www.astrazenecapressoffice.com

Kontaktpersoner media:

Staffan Ternby, 08-553 261 07
Steve Brown, +44 (0) 207 304 5033
Edel McCaffrey, +44 (0) 207 304 5034

Investor Relations:

Staffan Ternby, 08-553 261 07
Mina Blair-Robinson, +44 207 304 5084
Jonathan Hunt, +44 207 304 5087

Bakgrund

Exanta är ett varumärke som tillhör AstraZeneca-koncernen.

SPORTIF står för **S**troke **P**revention by **O**Ral **T**hrombin **I**nhibitor in atrial **F**ibrillation (förebyggande av stroke vid förmaksflimmer med hjälp av en oral trombinhämmare). *SPORTIF V* är en randomiserad, dubbelblind parallellgruppsstudie med 3.922 patienter i åldrarna 18 år och däröver, på 409 centra i Nordamerika (Kanada och USA) (1.960 patienter i Exanta™ -gruppen, 1.962 i warfarin-gruppen). 36 mg två gånger dagligen som fast oral dos av Exanta™ jämfördes med dosjusterat warfarin en gång dagligen (INR mellan 2,0-3,0). De medverkande patienterna hade icke-klaffrelaterat förmaksflimmer, samt minst ytterligare en riskfaktor för stroke, som tidigare inträffad stroke eller övergående lokal syrebrist i hjärnan, tidigare systemisk

11 november 2003

embolism, förhöjt blodtryck, störningar i vänster kammarfunktion, ålder minst 75 år, ålder minst 65 år plus kranskärslsjukdom, ålder över 65 år plus diabetes mellitus.

SPORTIF III är en internationell, randomiserad öppen studie med parallella grupper och blind dataanalys med deltagande av 3.407 patienter från 259 centra i Europa, Australien och Asien.

"Non-inferiority": Placebokontrollerade läkemedelsstudier betraktas idag ofta som oetiska, eftersom det finns många effektiva läkemedel att tillgå. Istället börjar man allt oftare tillämpa studier som syftar till att visa att ett läkemedel "är minst lika bra" som det läkemedel som är dagens förstahandsval. Detta var huvudsyftet bakom utformningen av såväl *SPORTIF III* som *SPORTIF V*. Studierna klargjorde fördelarna hos Exanta™ jämfört med warfarin, som trots god effekt under väl kontrollerade förhållanden har avsevärda begränsningar.

INR: International Normalised Ratio: önskvärd koagulationsförmåga i blodet för minska risken för medicinska händelser. Om INR ligger under 2,0 ökar risken för stroke, och om INR är över 3,0 ökar risken för blödningar exponentiellt.

En webcast med resultaten från studien *SPORTIF V* kommer att sändas på American Heart Associations hemsida www.scientificsessions.org, kl 16.45 svensk tid, onsdagen den 12 november (10.45 EST / 15.45 GMT).

För att se presentationen via webben, gör så här:

- Gå in på www.scientificsessions.org
- Klicka på "Presentation webcasts" till höger
- Registrera dig (det tar bara några minuter, du behöver inte registrera dig i förväg)
- Välj därefter "Plenary VII"
- Välj "Efficacy and safety study of oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with dose-adjusted warfarin in the prevention of stroke and systemic embolic events in patients with atrial fibrillation (SPORTIF V)"