

# +++ MEDIZIN-TELEGRAMM +++

## Phase-III-Daten zu Dupilumab zeigen signifikante Verbesserung bei 6- bis 11-jährigen Kindern mit atopischer Dermatitis

- Die auf der Konferenz „Revolutionizing Atopic Dermatitis“ präsentierten Daten zeigen, dass Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>) zusätzlich zu topischen Kortikosteroiden die Hauterscheinung verbesserte; durchschnittlich besserte sich die Schwere der AD um 80 Prozent
- Die Daten bestätigen das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Dupilumab in Studien zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen, einschließlich einer numerisch geringeren Rate für Hautinfektionen im Vergleich zu Placebo
- Die Erweiterung der Anwendung von Dupilumab für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren wird derzeit in einem beschleunigten Verfahren (Priority Review) von der FDA geprüft; eine Entscheidung wird bis zum 26. Mai 2020 erwartet

**22. April 2020. Die bekanntgegebenen Ergebnisse der klinischen Phase-III-Zulassungsstudie zu Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>) zeigen, dass das Präparat in Kombination mit der Standardbehandlung bei 6- bis 11-jährigen Kindern mit unkontrollierter schwerer atopischer Dermatitis (AD) sowohl die Befunde und Symptome der Erkrankung als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant verbesserte. Sanofi und Regeneron hatten bereits im August 2019 erste zusammenfassende Ergebnisse der Studie veröffentlicht.**

Detaillierte Ergebnisse wurden auf der virtuellen Konferenz „Revolutionizing Atopic Dermatitis“ (RAD) am 5. April 2020 präsentiert.

*„In meinem Klinikalltag sehe ich Kinder mit schwerer atopischer Dermatitis, die unter anhaltendem, intensivem Juckreiz und Läsionen, die einen großen Teil des Körpers bedecken, leiden. Sie und ihre Eltern suchen verzweifelt nach zusätzlichen Behandlungsmöglichkeiten, mit denen sich die Erkrankung unter Kontrolle bringen lässt“,* so die Leiterin der klinischen Prüfung, Amy S. Paller, M.D., Walter-J.-Hamlin-Professorin und Inhaberin des Lehrstuhls für Dermatologie sowie Professorin für Pädiatrie an der Feinberg School of Medicine der Northwestern University in Chicago, USA. *„Die Daten der Phase-III-Studie zu 6- bis 11-jährigen Kindern ergänzen die bekannten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für Erwachsene und Jugendliche und geben Ärzten und Angehörigen Hoffnung auf eine mögliche neue Behandlungsoption für Kinder mit dieser chronischen Erkrankung.“*

Die Daten zeigten, dass unter einer Behandlung mit Dupilumab und topischen Kortikosteroiden nach 16 Wochen fast dreimal so viele Kinder eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut hatten als unter alleiniger Behandlung mit topischen Kortikosteroiden. Mehr als zwei Drittel der Kinder erreichten eine Besserung der Erkrankung um mehr als 75 Prozent. Außerdem erfuhren von den mit Dupilumab behandelten Kindern gegenüber den nur mit topischen Kortikosteroiden behandelten Kindern mehr als dreimal so viele eine signifikante Besserung des Juckreizes. Juckreiz wird häufig als das belastendste Symptom der AD genannt. Die unter Dupilumab beschriebenen Verbesserungen bei Juckreiz und Schweregrad der Erkrankung traten bereits zwei Wochen nach der ersten Dosis ein und setzten sich für die Dauer der aktiven Behandlung fort.

Dupilumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der die Signalgebung der Interleukine(IL)-4 und IL-13 hemmt. Die Ergebnisse der klinischen Studien zu Dupilumab zeigen, dass IL-4 und IL-13 Schlüsselmediatoren der Typ-2-Inflammation sind, die eine wichtige Rolle bei AD, Asthma und chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) spielt.

Die Ergebnisse der Phase-III-Studie mit Kindern werden derzeit von Aufsichtsbehörden unter anderem in den USA, der EU und Kanada geprüft. In den USA wird der ergänzende Biologika-Zulassungsantrag für 6- bis 11-jährige Kinder im Rahmen eines beschleunigten Verfahrens (Priority Review) geprüft, dessen Ergebnis für den 26. Mai 2020 erwartet wird. Es gibt derzeit keine Biolo-

gika, die für die Behandlung von Kindern mit schwerer AD zugelassen sind. Im Jahr 2016 genehmigte die US-amerikanische Food and Drug Administration für Dupilumab ein Zulassungsverfahren als „bahnbrechende Behandlung“ (Breakthrough Therapy) bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 11 Jahren mit schwerer AD, die mit topischen Arzneimitteln nicht kontrolliert ist. Dupilumab wird zudem in einer Phase-III-Studie bei Kindern mit nicht-kontrolliertem persistierendem Asthma geprüft, die Ergebnisse werden zu einem späteren Zeitpunkt 2020 erwartet. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei diesen pädiatrischen Populationen wurden noch von keiner Aufsichtsbehörde umfassend geprüft.

### **Die virtuelle Late-Breaking-Präsentation im Rahmen der RAD-Konferenz beinhaltet folgende Daten:<sup>1</sup>**

In der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab in Kombination mit topischen Kortikosteroiden bei 367 Kindern mit schwerer AD untersucht, bei denen durchschnittlich 60 Prozent der Haut betroffen waren. Bei mehr als 90 Prozent der Kinder in der Studie war mindestens eine atopische Begleiterkrankung anamnestisch bekannt, einschließlich Asthma (fast 50 Prozent).

Die Ergebnisse nach 16 Wochen zeigten:<sup>1</sup>

- 33 Prozent der Kinder, die Dupilumab alle vier Wochen erhielten (300 mg, unabhängig vom Körpergewicht), und 30 Prozent der Kinder, die Dupilumab alle zwei Wochen erhielten (100 mg oder 200 mg, je nach Körpergewicht), erzielten eine vollständige oder fast vollständige Symptomfreiheit der Haut, bestimmt als IGA (Investigator's Global Assessment), der primäre Endpunkt in den USA. Von den nur mit topischen Kortikosteroiden behandelten Kindern erreichten dies 11 Prozent ( $p < 0,0001$  bzw.  $p = 0,0004$ ).
- 70 Prozent der Kinder, die Dupilumab alle vier Wochen erhielten, und 67 Prozent der Kinder, die Dupilumab alle zwei Wochen erhielten, erzielten einen EASI-75 (Eczema Area and Severity Index-75), co-primärer Endpunkt außerhalb der USA. Unter den nur mit topischen Kortikosteroiden behandelten Kindern erzielten dies 27 Prozent ( $p < 0,0001$  für beide Vergleiche).
- Die durchschnittliche Verbesserung des EASI-Scores gegenüber dem Ausgangswert betrug bei den alle vier Wochen mit Dupilumab behandelten Kindern 82 Prozent und bei den alle zwei Wochen mit Dupilumab behandelten Kindern 78 Prozent. Bei den nur mit topischen Kortikosteroiden behandelten Kindern betrug sie 49 Prozent ( $p < 0,0001$  für beide Vergleiche).
- 60 Prozent der Kinder, die Dupilumab alle vier Wochen erhielten, und 68 Prozent der Kinder, die Dupilumab alle zwei Wochen erhielten, erzielten auf der numerischen 11-Punkte Peak Pruritus Rating Scale eine Besserung der Juckreizintensität um mindestens 3 Punkte (wöchentlicher Durchschnitt der Tageswerte). Von den nur mit topischen Kortikosteroiden behandelten Kindern erzielten 21 Prozent eine solche Besserung ( $p < 0,0001$  für beide Vergleiche).

Über den 16-wöchigen Behandlungszeitraum wurden die folgenden Sicherheitsdaten erzielt:

- Die Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen betrugen unter vierwöchentlichem Dupilumab 65 Prozent, unter zweiwöchentlichem Dupilumab 67 Prozent und unter alleinigen topischen Kortikosteroiden 73 Prozent.
- Unerwünschte Ereignisse, die unter Dupilumab häufiger beobachtet wurden, waren Konjunktivitis (7 Prozent unter Dupilumab alle vier Wochen, 15 Prozent unter Dupilumab alle zwei Wochen und 4 Prozent unter Placebo), Nasopharyngitis (13 Prozent unter Dupilumab alle vier Wochen, 7 Prozent unter Dupilumab alle zwei Wochen und 7 Prozent unter Placebo) sowie Reaktionen an der Injektionsstelle (10 Prozent unter Dupilumab alle vier Wochen, 11 Prozent unter Dupilumab alle zwei Wochen und 6 Prozent unter Placebo).
- Weitere vorab spezifizierte unerwünschte Ereignisse waren Hautinfektionen (6 Prozent unter Dupilumab alle vier Wochen, 8 Prozent unter Dupilumab alle zwei Wochen und 13 Prozent unter Placebo) sowie Herpes-Virus-Infektionen (2 Prozent unter Dupilumab alle vier Wochen, 3 Prozent unter Dupilumab alle zwei Wochen und 5 Prozent unter Placebo).

## **Das Entwicklungsprogramm für Dupilumab**

Dupilumab wurde und wird bislang im Rahmen von 40 klinischen Studien bei mehr als 8.000 Patienten mit verschiedenen chronischen Erkrankungen mit Typ-2-Inflammation untersucht. Neben den bereits zugelassenen Indikationen untersuchen Sanofi und Regeneron Dupilumab derzeit im Rahmen eines breiten klinischen Entwicklungsprogramms bei Erkrankungen, die durch allergische oder Typ-2-Inflammation getrieben werden. Diese beinhalten: Asthma bei Kindern (6 bis 11 Jahre, Phase III), atopische Dermatitis bei Kindern (6 Monate bis 5 Jahre, Phase II/III), eosinophile Ösophagitis (Phase III), chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (Phase III), bullöses Pemphigoid (Phase III), Prurigo nodularis (Phase III), chronische spontane Urtikaria (Phase III) und Nahrungsmittel- und Umweltallergien (Phase II). Darüber hinaus wird Dupilumab in Kombination mit REGN3500 (SAR440340), das auf IL-33 abzielt, untersucht. Diese potenziellen Anwendungsgebiete befinden sich noch in der Phase der klinischen Prüfung und die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels bei diesen Anwendungsgebieten wurde bisher noch von keiner Zulassungsbehörde bewertet. Dupilumab und REGN3500 werden im Rahmen einer globalen Kooperationsvereinbarung von Regeneron und Sanofi gemeinsam entwickelt.

<sup>1</sup> Paller A et al. [oral presentation] Virtual & Live Revolutionizing Atopic Dermatitis Conference 2020 (RAD); 5 April 2020 and at the live meeting in Chicago, IL, USA; December 5–7, 2020.

### **Quelle:**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH - Paris, Frankreich, und Tarrytown, NY, USA – 16. April 2020.

**+++ MEDIZIN-TELEGRAMM +++**