

08. Oktober 2019

Asthma mit Typ-2-Inflammation: Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie auch bei Jugendlichen zugelassen

Die Europäische Kommission hat am 06. Mai 2019 Dupilumab (Dupixent[®]) für die Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren als Add-on-Erhaltungstherapie bei schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhte Werte für fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid (FeNO) zugelassen, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) + einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Dupilumab ist das einzige Biologikum, das in der EU bei schwerem unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhte Werte für exhaliertes fraktioniertes Stickstoffmonoxid (FeNO), zugelassen ist. In klinischen Studien bewirkte Dupilumab eine Verbesserung der Lungenfunktion und Lebensqualität sowie eine Reduktion von schweren Exazerbationen und des Bedarfs an oralen Kortikosteroiden.

Beeinträchtigung der Lebensqualität

„Menschen mit schwerem Asthma, bei denen die Erkrankung durch die laufende Behandlung nicht ausreichend kontrolliert wird, leiden weiter unter Atembeschwerden und unter potentiell lebensbedrohlichen Exazerbationen. Die tägliche Belastung und Unberechenbarkeit können die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen und zu Fehlzeiten in der Schule oder am Arbeitsplatz und zum Versäumen sozialer Aktivitäten führen“, so Tonya Winders, Präsidentin der weltweiten Dachorganisation für Allergie- und Asthma-Selbsthilfegruppen und -Patienteninitiativen GAAPP (Global Allergy and Asthma Patient Platform). „Wir begrüßen neue Therapien wie Dupilumab, die Patienten mit schwerem Asthma helfen sollen, ihre Symptome unter Kontrolle zu bringen und ein möglichst normales Leben zu führen.“

Therapie mit Biologika statt oraler Kortikosteroide

Patienten mit schwerem Asthma haben häufig trotz Standardtherapie nicht ausreichend kontrollierte, anhaltende Symptome und können Kandidaten für eine Therapie mit einem Biologikum sein. Diese Patienten leiden unter Husten, Giemen sowie Atemproblemen und haben ein erhöhtes Risiko für schwere Asthmaanfälle, die die Behandlung in einer Notaufnahme oder eine stationäre Aufnahme erforderlich machen können. Patienten mit schwerem Asthma benötigen zusätzlich zu den inhalativen Kortikosteroiden häufig auch orale Kortikosteroide, wenn sich die Symptome verschlechtern. Während orale Kortikosteroide schwere Symptome lindern, legen aktuelle Asthma-Leitlinien nahe, die chronische Anwendung wegen der möglichen schweren Nebenwirkungen auf die am schwersten betroffenen Patienten zu begrenzen.

Über Dupilumab

„Die Typ-2-Inflammation ist für viele typische Symptome des Asthmas verantwortlich. Dupilumab ist die erste und einzige Therapie, die in der Europäischen Union für Patienten zugelassen ist, die an schwerem Asthma leiden, das durch Biomarker der Typ-2-Inflammation gekennzeichnet ist“, so George D. Yancopoulos, M.D., Regeneron.

„Dupilumab ist nun für Asthma und atopische Dermatitis zugelassen. Zudem untersuchen wir Dupilumab bei jüngeren Patienten mit diesen Erkrankungen und weiteren Krankheitsbildern der Typ-2-Inflammation, wie der chronischen Rhinosinusitis mit nasalen Polypen sowie Nahrungsmittel- und Umweltallergien.“

Dupilumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der die Signalwege des Interleukin-4 (IL-4) und Interleukin-13 (IL-13) hemmt. IL-4 und IL-13 sind 2 Schlüsselmediatoren der Typ-2-Inflammation, die bei bestimmten Asthmaformen und mehreren anderen atopischen Erkrankungen zugrunde liegen. Diese Wirkung ist

mit einer Reduktion von Biomarkern für die Typ-2-Inflammation wie FeNO, Immunglobulin E (IgE) und Eotaxin-3 (CCL26) assoziiert.

Dupilumab reduziert Exazerbationen

„Die Zulassung ist ein wichtiges Ereignis für die in der EU lebenden Jugendlichen und Erwachsenen, die unter schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation leiden“, so John Reed, M.D., Ph.D., Sanofi. „In klinischen Studien reduzierte Dupilumab nicht nur die Exazerbationen und den Bedarf an oralen Kortikosteroiden, sondern verbesserte auch die Lungenfunktion und die allgemeine Lebensqualität der Patienten. Dupilumab bietet Patienten, deren Asthma durch die aktuell verfügbaren Arzneimittel nicht ausreichend kontrolliert ist, eine neue Behandlungsoption. Das betrifft auch Patienten, die auf eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden angewiesen sind, was bei chronischer Anwendung zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann.“

Über das klinische Entwicklungsprogramm LIBERTY ASTHMA

Die Zulassung durch die Europäische Kommission basiert auf klinischen Daten von 2.888 Erwachsenen und Jugendlichen, die im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms LIBERTY ASTHMA an 3 Zulassungsstudien teilnahmen, darunter die Phase-III-Studien QUEST (1) und VENTURE (2) und eine Phase-IIb-Studie (3). An der QUEST-Studie nahmen 1.902 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem unkontrolliertem Asthma teil, bei denen untersucht wurde, ob die zusätzliche Gabe von Dupilumab zur Standardtherapie schwere Exazerbationen reduzieren und die Lungenfunktion (beurteilt anhand der FEV1) verbessern kann. Die VENTURE-Studie schloss 210 Patienten mit schwerem Asthma, die auf orale Kortikosteroide abgewiesen waren, ein, bei denen untersucht wurde, ob die zusätzliche Gabe von Dupilumab zur Standardtherapie den Bedarf an oralen Kortikosteroiden als Dauertherapie reduzieren kann. Die Phase-IIb-Studie schloss 776 erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma ein und untersuchte, ob die zusätzliche Gabe von Dupilumab zur Standardtherapie die Lungenfunktion verbessern kann.

In diesen Studien erzielte Dupilumab:

- Eine Reduktion schwerer Exazerbationen (1): In der QUEST-Studie wurden Exazerbationen bis Woche 52 bei Patienten mit Eosinophilenzahlen im Blut von ≥ 300 Zellen/Mikroliter um bis zu 67% und bei Patienten mit FeNO-Werten von ≥ 25 ppb um bis zu 65% reduziert (jeweils im Vergleich zur Häufigkeit in der Placebogruppe). In der Phase-IIb-Studie wurden Exazerbationen bis Woche 24 bei Patienten mit Eosinophilenzahlen im Blut von ≥ 300 Zellen/Mikroliter um bis zu 81% reduziert (im Vergleich zur Häufigkeit in der Placebogruppe).
- Eine Verbesserung der Lungenfunktion (1): In der QUEST-Studie verbesserte Dupilumab bis Woche 12 das FEV1 bei Patienten mit Eosinophilenzahlen im Blut von ≥ 300 Zellen/Mikroliter um bis zu 33% (vs. bis zu 16% unter Placebo) und bei Patienten mit FeNO-Werten von ≥ 25 ppb um bis zu 30% (vs. bis zu 14% unter Placebo). In der Phase-IIb-Studie verbesserte sich mit Dupilumab die FEV1 bei Patienten mit Eosinophilenzahlen im Blut von ≥ 300 Zellen/Mikroliter bis Woche 12 um bis zu 26% (vs. 10% unter Placebo).
- Eine Reduktion des Bedarfs an oralen Kortikosteroiden (2): In der VENTURE-Studie konnten mehr als die Hälfte der mit Dupilumab behandelten Patienten in Woche 24 auf orale Kortikosteroide verzichten und durchschnittlich nahm der Bedarf an oralen Kortikosteroiden um 70% ab (vs. 42% unter Placebo).
- Sicherheit: In klinischen Asthma-Studien war die häufigste unerwünschte Wirkung ein Erythem an der Injektionsstelle. Anaphylaktische Reaktionen wurden im Entwicklungsprogramm zu Asthma sehr selten gemeldet (1, 2).

In allen Studien sahen die Einschlusskriterien keine Mindestwerte an Baseline Biomarkerlevel spezifisch für die Typ-2-Inflammation wie Eosinophilenzahl im Blut und FeNO-Konzentration vor. In den vor kurzem aktualisierten Leitlinien der Global Initiative for Asthma (GINA) ist eine Typ-2-Inflammation charakterisiert durch eine Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 150 Zellen/Mikroliter oder einen FeNO-Wert ≥ 20 ppb charakterisiert. In den Zulassungsstudien profitierten Patienten mit Eosinophilenzahlen im Blut von ≥ 150 Zellen/Mikroliter oder FeNO-Werten ≥ 25 ppb am meisten von Dupilumab. In der Phase-IIb-Studie und in der QUEST-Studie wurden die größten Verbesserungen bei Exazerbationen und Lungenfunktion bei den Patienten mit höheren Baseline-Biomarkerwerten spezifisch für eine Typ-2-Inflammation beobachtet. In der VENTURE-Studie waren die Auswirkungen von

Dupilumab auf den Verbrauch an oralen Kortikosteroiden, Exazerbationen und Lungenfunktion unabhängig von den Baseline-Werten für Typ-2-Inflammation vergleichbar (1-3).

Quelle: Sanofi

Literatur:

(1) Castro M et al. *N Engl J Med* 2018; 378 (26): 2486-2496.

(2) Rabe KF et al. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475-85.

(3) Wenzel S et al. *Lancet*. 2016; 388 (10039): 31-44.