

Der C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH[human], SHP616) zur subkutanen Injektion von Shire reduziert bei Patienten mit hereditärem Angioödem in einer Phase-3-Zulassungsstudie signifikant die Häufigkeit der monatlichen HAE-Attacken im Vergleich zu Placebo

Lexington, MA, USA – 11. September 2017 – Shire plc (LSE: SHP, NASDAQ: SHPG), das weltweit führende Unternehmen im Bereich der seltenen Erkrankungen, gibt wichtige positive Phase-3-Ergebnisse für die SAHARA-Studie bekannt. Ziel der internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblind-Placebo-kontrollierten Studie mit partiellem Crossover war die Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit des subkutan verabreichten C1-Esterase-Inhibitors gegenüber Placebo über zwei 14-wöchige Behandlungszeiträume bei Patienten ab 12 Jahren mit symptomatischem hereditärem Angioödem (HAE).

Die Substanz SHP616 ist ein subkutan verabreichter C1-Esterase-Inhibitor, der in der klinischen Erprobung ist zur Prävention von Angioödem-Attacken bei Patienten mit HAE – einer seltenen genetischen Erkrankung, die durch wiederkehrende Schwellungen der Gliedmaßen, des Magen-Darm-Traktes und der oberen Atemwege gekennzeichnet ist und weltweit 1:10.000 bis 1:50.000 Menschen betrifft. Die Schwellungen der Atemwege können auch zu lebensbedrohlichen Situationen führen, weshalb in diesen Fällen rasches Handeln erforderlich sein kann.

„Die Patienten wünschen und verdienen Möglichkeiten, wenn es um die Behandlung ihres HAE geht“, betonte Dr. William Lumry, klinischer Professor für Innere Medizin an der Southwestern Medical School in Dallas, Texas. „Diese Ergebnisse sind klinisch signifikant, aussagekräftig und relevant für HAE-Patienten, deren medizinische Bedürfnisse derzeit nicht erfüllt werden.“

Die Studie hat ihren primären Endpunkt und alle wichtigen sekundären Endpunkte erreicht. Die Festdosis von 2000 IE, die alle drei bis vier Tage als subkutane 4-ml-Injektion verabreicht wurde, führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion auf 2,32 Attacken/Monat (95%-KI: 1,74 – 2,89, $p < 0,0001$) bei der mittleren Häufigkeit der HAE-Attacken (primärer Endpunkt) im Vergleich zu Placebo. Bezogen auf seine Effektivität zeigte der subkutan applizierte C1-INH eine mediane Reduktion der Attackenrate von 79 % ab Tag 0 (gesamte Behandlungsdauer) bzw. 85 % ab Tag 14 (nach Erreichen des stationären Zustands) im Vergleich zu Placebo. Bei insgesamt 78 % der Patienten zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine Reduktion der HAE-Attackenrate um 50 % oder mehr (wichtiger sekundärer Endpunkt). 38 % der Patienten waren im Zeitraum der subkutanen Behandlung frei von Attacken, verglichen mit 9 % der Placebo-Gruppe. Eingeschlossen in die Studie waren 75 randomisierte Patienten, die 3 Monate vor dem Screening zur Studie mindestens zwei HAE-Attacken pro Monat aufwiesen. 88 % der Patienten waren Typ-1-HAE- und 12 % Typ-2-HAE-Patienten. Im Mittel hatten die Patienten 11,9 Attacken während der drei Monate vor dem Screening; 51 % erhielten eine Langzeitprophylaxe. Die Studie wurde von 77 % der Patienten im Crossover-Design der Studie und von 87 % in der nur aktiven Sequenz abgeschlossen.

Es wurden keine behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder Todesfälle gemeldet. In den Crossover-Sequenzen waren die häufigsten Nebenwirkungen Virusinfektionen der oberen Atemwege (5,3 % Placebo vs. 12,5 % C1-Esterase-Inhibitor), Infektionen der oberen Atemwege (7,0 % Placebo vs. 12,5 % C1-Esterase-Inhibitor) und Kopfschmerz (10,5 % Placebo vs. 10,7 % C1-Esterase-Inhibitor). Es gab keine venösen Thromboembolien und es wurden keine Anti-C1-INH-Antikörper nachgewiesen.

In die SAHARA-Studie wurden Patienten in eine von drei Behandlungssequenzen aufgenommen. Sie lief über einen Zeitraum von insgesamt 28 Wochen mit zwei Crossover-Sequenzen von 14 Wochen Dauer mit Wirkstoffgabe, gefolgt von Placebo bzw. umgekehrt. In der 3. Sequenz wurde der Wirkstoff fortlaufend verabreicht. Um die Wirksamkeit von 2000 IE des Wirkstoffs allein vollständig zu bewerten, war die Gabe von zusätzlichem C1-INH verboten. Im Falle der Behandlung akuter Angioödemattacken wurde Icatibant bei Patienten ≥ 18 Jahre eingesetzt.

„Bei der Entwicklung von Medikamenten für HAE-Patienten in den letzten zehn Jahren haben wir gelernt, dass Ärzte und HAE-Patienten nach wirksamen, sicheren und komfortablen Behandlungs- und Präventionsoptionen Ausschau halten und wir sind auch weiterhin bestrebt, diese Bedürfnisse so weit wie möglich durch kontinuierliche Innovation zu erfüllen“, so Howard Mayer, M.D., Leiter der Forschung und Entwicklung bei Shire. „Wir sind sehr zufrieden mit den überzeugenden Ergebnissen dieser Studie, die die Wirksamkeit bei einer niedrigvolumigen Dosierung gezeigt haben.“