

Zusammenfassung der Studienergebnisse

Eine klinische Studie zur Untersuchung der Wirkung und des Sicherheitsprofils von Remibrutinib (LOU064) bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria (csU)

Studiencode: CLOU064A2201

Vielen Dank!



Diese Studie wurde von Novartis in Auftrag gegeben und finanziert. Es ist wichtig, allen Studienteilnehmern und interessierten Patienten Zugang zu den Ergebnissen dieser Studie zu ermöglichen. Wir möchten uns ganz herzlich bei allen Studienteilnehmern bedanken, die an der klinischen Studie zu dem Medikament Remibrutinib, auch LOU064 genannt, teilgenommen haben. Sie und alle anderen Studienteilnehmer haben dazu beigetragen, dass neue Erkenntnisse über die Wirkung und das Sicherheitsprofil von Remibrutinib bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria (csU) gewonnen werden konnten.

Die vorliegende Zusammenfassung bezieht sich nur auf die Ergebnisse einer einzelnen klinischen Studie. Andere klinische Studien können zu anderen Ergebnissen kommen. Wissenschaftlern und Gesundheitsbehörden, wie z. B. die Food and Drug Administration (FDA) in den USA, die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) in Europa und die Pharmaceuticals and Medicinal Devices Agency (PMDA) in Japan, prüfen die Ergebnisse vieler klinischer Studien, um zu verstehen, welche Medikamente wirksam sind und ob diese ein gutes Sicherheitsprofil aufweisen. Auf den Webseiten, die am Ende dieser Zusammenfassung aufgeführt sind, finden Sie möglicherweise weitere Informationen zu dieser Studie. Wenn Sie Fragen zu den Ergebnissen dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an den Studienarzt oder das Studienpersonal Ihres Studienzentrums.

Warum war diese Studie notwendig?

Bei Menschen mit Urtikaria (auch Nesselsucht genannt) treten juckende Quaddeln auf der Haut auf. Quaddeln sind geschwollene, juckende, blassrote Erhebungen der Haut. Diese Erhebungen entstehen oft durch eine allergische Reaktion auf Lebensmittel, Insektenstiche oder Medikamente. In der Regel klingt Nesselsucht schnell ab, doch bei manchen Menschen treten der Juckreiz und die Quaddeln ohne bekannte Ursache erneut auf. Wenn dies mehrmals wöchentlich über einen Zeitraum von 6 oder mehr Wochen der Fall ist, spricht man von chronischer spontaner Urtikaria (csU).

Normalerweise bildet und nutzt unser Immunsystem Antikörper (Proteine im Blut), um Fremdkörper wie Bakterien und Viren zu erkennen und zu bekämpfen. Die csU läuft ähnlich einer allergischen Erkrankung ab, bei der das Immunsystem aktiviert wird, obwohl keine Infektion vorliegt.

Bei csU werden die Symptome vor allem durch Mastzellen (eine Art der weißen Blutkörperchen) in der Haut verursacht, die Histamin freisetzen. Auslöser dieser Freisetzung ist das Enzym Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Remibrutinib bindet an die BTK, um sie zu inaktivieren. Auf diese Weise hemmt Remibrutinib die Wirkung der BTK und verhindert die Freisetzung von Histamin.

Zu den derzeit verfügbaren csU-Behandlungen gehören sogenannte Antihistaminika. Diese Medikamente werden zur Behandlung von allergischen Reaktionen angewendet. In dieser Studie sollte mehr über die Wirkung und das Sicherheitsprofil von Remibrutinib herausgefunden werden, wenn es Patienten verabreicht wird, die an csU leiden und deren Nesselsucht durch Antihistaminika nicht ausreichend kontrolliert werden konnte.

Die wichtigste Frage, die in dieser Studie beantwortet werden sollte, war:

?

War bei den Teilnehmern nach einer 4-wöchigen Behandlung mit Remibrutinib eine Verbesserung der Anzeichen und Symptome des Juckreizes und der Nesselsucht im Vergleich zu Placebo zu beobachten?

Die andere Frage, die in dieser Studie beantwortet werden sollte, war:

- Bei wie vielen Teilnehmern verschwanden der Juckreiz und die Nesselsucht nach einer 12-wöchigen Behandlung vollständig?

Studienmedikamente

In dieser Studie wurden folgende Medikamente verabreicht:



Remibrutinib (LOU064): Kapseln zum Einnehmen; wurde untersucht für die Behandlung von csU in Dosierungen von 10 Milligramm (mg) einmal täglich bis 100 mg zweimal täglich. Remibrutinib ist noch nicht für die Öffentlichkeit verfügbar. Es darf nur in klinischen Studien wie dieser angewendet werden.



Placebo: sah genauso aus wie das Studienmedikament, enthielt jedoch keinen Wirkstoff. Durch die Verwendung eines Placebos kann die Wirkung eines Studienmedikaments besser verstanden werden, da so sichergestellt wird, dass die Veränderungen kein Zufallsergebnis sind.

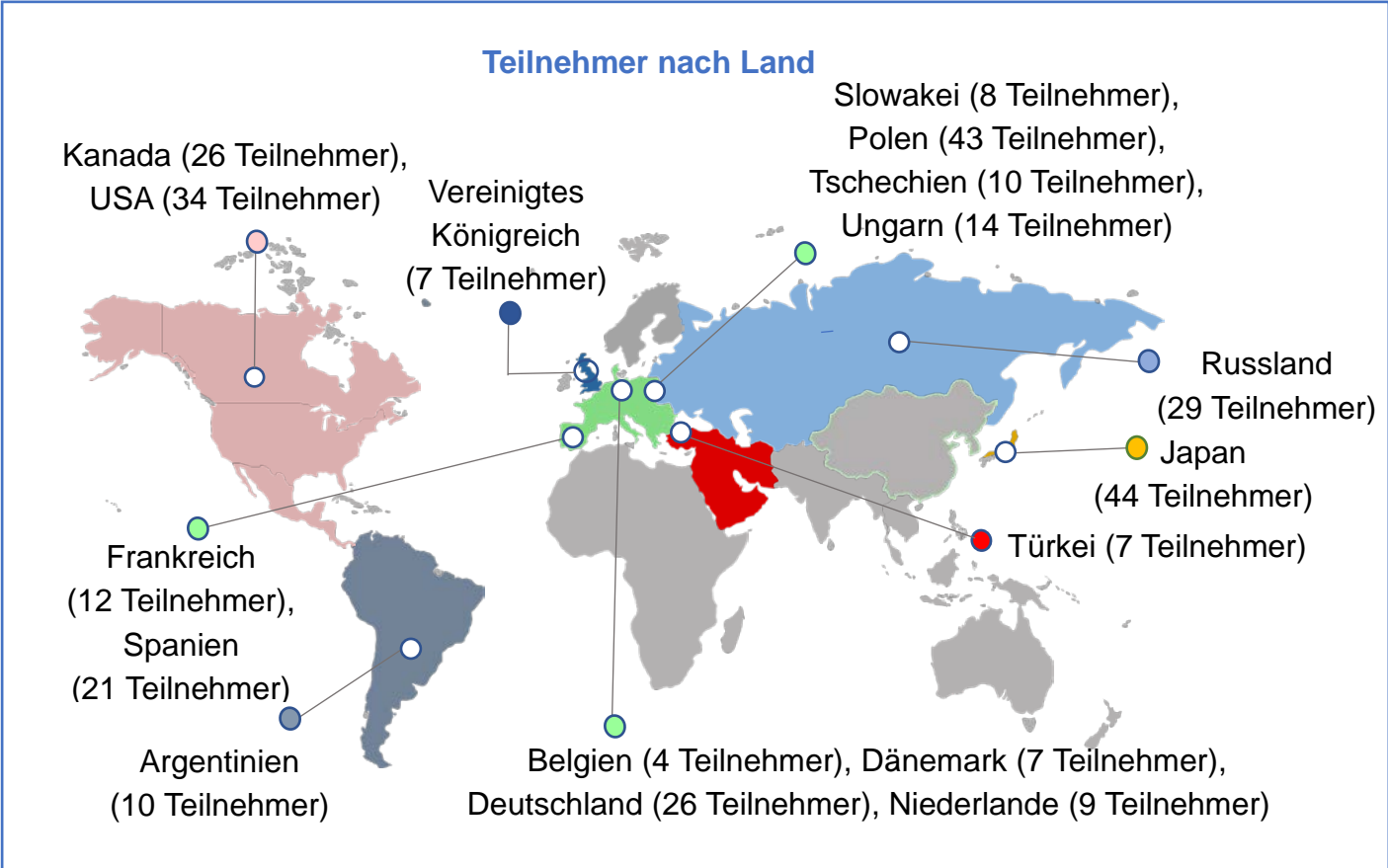
Während der Studie wendeten die Teilnehmer weiterhin ihr reguläres Medikament, ein Antihistaminikum, gegen csU an. Sie erhielten außerdem als Vorsichtsmaßnahme zusätzliche Gaben eines anderen Antihistaminikums, um bei Bedarf csU-Schübe zu behandeln. Diese Art Medikamente werden als „Bedarfsmedikamente“ bezeichnet.

Wer nahm an dieser Studie teil?

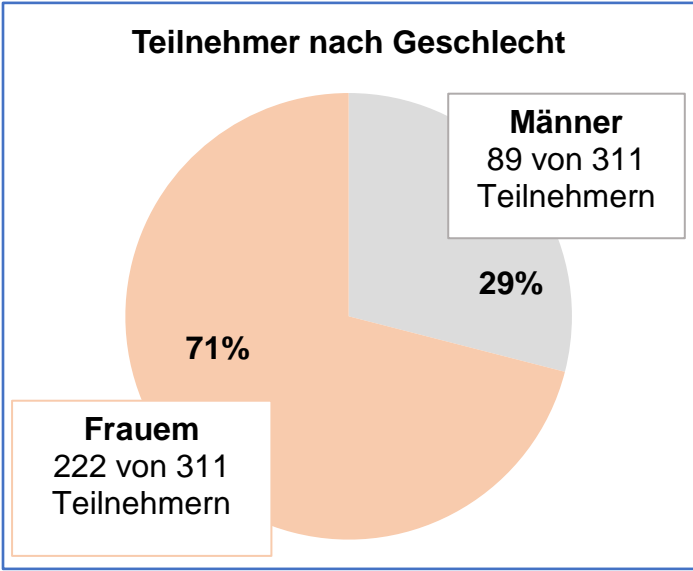
Die Teilnehmer konnten unter folgenden Voraussetzungen in die Studie aufgenommen werden:

- Alter: mindestens 18 Jahre,
- Vorliegen der csU seit mindestens 6 Monaten vor Studieneintritt,
- anhaltendes Vorliegen einer csU, die mit Antihistaminika nicht kontrolliert werden konnte, seit mindestens 6 Wochen vor Studieneintritt und
- keine anderen Hautkrankheiten.

Insgesamt wurden 311 Teilnehmer aus 17 Ländern nach dem Zufallsprinzip (randomisiert) der Behandlung mit dem Studienmedikament zugeteilt, jedoch erhielten nur 309 Teilnehmer das Studienmedikament. Die übrigen 2 Teilnehmer entschieden sich gegen eine Studienteilnahme und wurden dementsprechend nicht mit dem Studienmedikament behandelt.



Der Altersdurchschnitt lag bei 45 Jahren. Die Teilnehmer waren zwischen 18 und 78 Jahre alt. Die meisten Teilnehmer (222 von 311 (71 %)) waren Frauen.



Ethnische Zugehörigkeit der Teilnehmer (von 311 Teilnehmern)

Weißer	256 (82 %)
Asiaten	50 (16 %)
Schwarze oder Afroamerikaner	2 (1 %)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner	1 (< 1 %)
Indianer Amerikas oder Indigene Alaskas	1 (< 1 %)
Mehrfache ethnische Zugehörigkeit	1 (< 1 %)

Wie wurde die Studie durchgeführt?


Vor der Behandlung (2 Wochen)

Vor der Studie überprüften die Studienärzte, ob die Teilnehmer an der Studie teilnehmen konnten.

Während der Behandlungsphase (12 Wochen)

Weder die Teilnehmer noch die Studienärzte oder das Studienpersonal wussten, welche Behandlung die Teilnehmer erhielten.

Die geeigneten Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip einer der folgenden 7 Behandlungsgruppen zugeteilt:

Studienbehandlung	Häufigkeit*	Anzahl der Teilnehmer	Morgendosis 	Abenddosis 
Remibrutinib 10 mg	<i>qd</i>	44	Je 1 Kapsel Remibrutinib und entweder eine Kapsel Remibrutinib oder Placebo	2 Placebo-Kapseln
Remibrutinib 35 mg	<i>qd</i>	44		
Remibrutinib 100 mg	<i>qd</i>	47		
Remibrutinib 10 mg	<i>bid</i>	44	Je 1 Kapsel Remibrutinib und entweder eine Kapsel Remibrutinib oder Placebo	Je 1 Kapsel Remibrutinib und entweder eine Kapsel Remibrutinib oder Placebo
Remibrutinib 25 mg	<i>bid</i>	44		
Remibrutinib 100 mg	<i>bid</i>	45		
Placebo	<i>bid</i>	43	2 Placebo-Kapseln	2 Placebo-Kapseln

**qd*: einmal täglich; *bid*: zweimal täglich.

Teilnehmer, die die Behandlung abschlossen, aber keinen Nutzen von der Behandlung hatten, traten nicht in die 4-wöchige Nachbeobachtungsphase ein. Sie hatten stattdessen die Möglichkeit, die Behandlung mit Remibrutinib im Rahmen einer Verlängerungsstudie (CLOU064A2201E1) fortzusetzen. Diese Verlängerungsstudie wurde in allen Ländern außer in Deutschland und den Niederlanden durchgeführt.

Nach der Behandlungsphase (Nachbeobachtung, 4 Wochen)

Insgesamt 194 Teilnehmer traten in die Nachbeobachtungsphase ein. Die Teilnehmer erhielten während dieser Phase kein Studienmedikament. Sie nahmen weiterhin ihre regulären Medikamente ein und durften bei Bedarf die Bedarfsmedikamente anwenden. Während dieser Phase bewerteten die

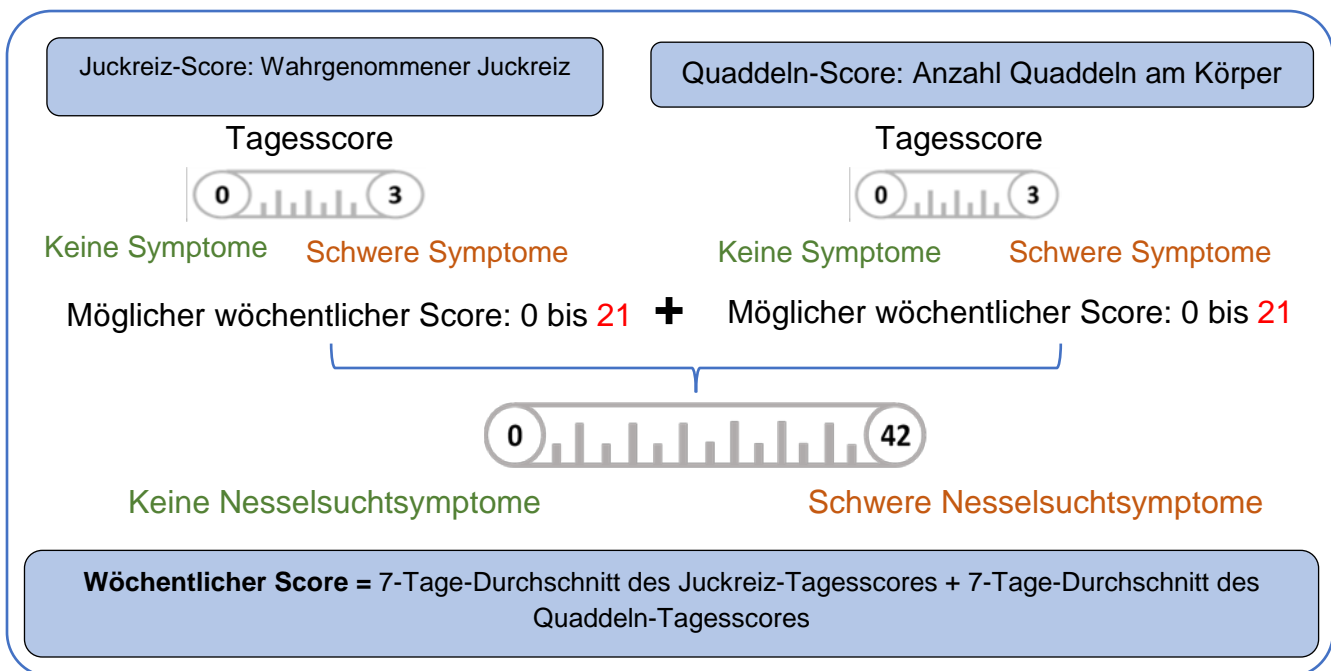
Teilnehmer wöchentlich die Urtikaria-Aktivität (UAS7). Hierdurch konnten die Dauer der Wirkung und das Sicherheitsprofil nach dem Absetzen des Studienmedikaments beurteilt werden. Während der gesamten Studie wurde der allgemeine Gesundheitszustand der Teilnehmer überwacht. Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.

Teilnehmer, die die Nachbeobachtungsphase abschlossen, hatten die Möglichkeit, die Behandlung mit Remibrutinib im Rahmen einer Verlängerungsstudie (CLOU064A2201E1) fortzusetzen. Diese Verlängerungsstudie wurde in allen Ländern außer in Deutschland und den Niederlanden durchgeführt.

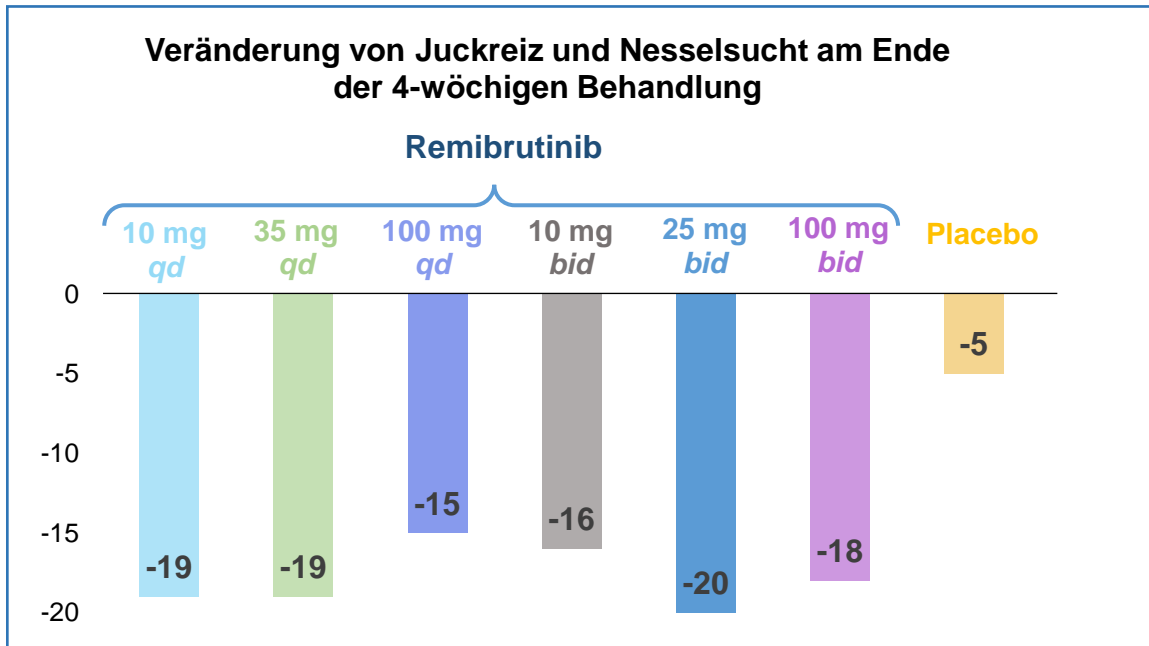
Zu welchen wesentlichen Ergebnissen kam die Studie?

War bei den Teilnehmern nach einer 4-wöchigen Behandlung mit Remibrutinib eine Verbesserung der Anzeichen und Symptome des Juckreizes und der Nesselsucht im Vergleich zu Placebo zu beobachten?

Zu Beginn der Studie erhielten die Teilnehmer ein mobiles elektronisches Tagebuch mit Fragen zur Bewertung des Schweregrads von Juckreiz und Nesselsucht (Urtikaria-Aktivitäts-Score, kurz UAS7). Zweimal täglich beurteilten die Teilnehmer den Juckreiz und die Quaddeln auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 3 (schwere Symptome) in ihrem elektronischen Tagebuch. Der wöchentliche Aktivitäts-Score der Teilnehmer wurde beobachtet (siehe folgende Abbildung).



Bei allen 6 Remibrutinib-Gruppen wurde nach einer 4-wöchigen Behandlung eine Verbesserung der Symptome des Juckreizes und der Nesselsucht im Vergleich zu Placebo beobachtet. In der Gruppe, die **25 mg Remibrutinib zweimal täglich** erhielt, war die Verbesserung am größten.



**Negative Werte auf der linken Seite der Grafik bedeuten eine Verringerung der Anzeichen und Symptome des Juckreizes und der Nesselsucht.*

Zu welchen anderen Ergebnissen kam diese Studie?

Bei wie vielen Teilnehmern verschwanden der Juckreiz und die Nesselsucht nach einer 12-wöchigen Behandlung vollständig?

Die Anzahl der Teilnehmer, bei denen der Juckreiz und die Nesselsucht nach einer 12-wöchigen Behandlung vollständig verschwanden, war in allen 6 Remibrutinib-Gruppen höher als in der Placebo-Gruppe. Der prozentuale Anteil der Teilnehmer, bei denen der Juckreiz und die Nesselsucht nach 12 Wochen vollständig verschwanden, ist nachstehend dargestellt:

Anzahl der Teilnehmer (%), bei denen der Juckreiz und die Nesselsucht vollständig verschwanden

Dosisstufen von Remibrutinib (Gesamtzahl der Teilnehmer)						Placebo (42)
10 mg qd (44)	35 mg qd (44)	100 mg qd (47)	10 mg bid (44)	25 mg bid (43)	100 mg bid (45)	
13 (30 %)	13 (30 %)	14 (30 %)	14 (32 %)	18 (42 %)	12 (27 %)	6 (14 %)

Welche gesundheitlichen Probleme traten bei den Teilnehmern während der Studie auf?

Gesundheitliche Probleme, die im Rahmen klinischer Studien auftreten, werden als „unerwünschte Ereignisse“ bezeichnet.

Es bedarf vieler Untersuchungen, um herauszufinden, ob ein Medikament ein unerwünschtes Ereignis verursacht. Während einer Studie werden alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert, unabhängig davon, ob diese durch das Studienmedikament hervorgerufen wurden oder nicht. Bei der Untersuchung neuer Medikamente werden daher alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert, die bei Teilnehmern auftreten.

In diesem Abschnitt sind die unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die während der Studie (vom Behandlungsbeginn bis 4 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis des Studienmedikaments) auftraten. Weitere Informationen zu allen unerwünschten Ereignissen, die in dieser Studie auftraten, finden Sie auf den Webseiten, die am Ende dieser Zusammenfassung aufgeführt sind.

Bei wie vielen Teilnehmern traten unerwünschte Ereignisse auf?

Bei 173 von 309 Teilnehmern (56 %) trat mindestens 1 unerwünschtes Ereignis auf. Während der Studie beendeten 7 von 309 Teilnehmern (2 %) die Behandlung mit dem Studienmedikament aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Während der Studie traten bei 5 von 309 Teilnehmern (2 %) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Kein Teilnehmer verstarb während der Studie.



Ein unerwünschtes Ereignis ist ein ungewolltes Anzeichen oder Symptom, das bei Patienten während einer Studie auftritt.

Als „schwerwiegend“ bezeichnet man unerwünschte Ereignisse, wenn sie lebensbedrohlich sind, anhaltende Probleme verursachen oder eine Versorgung des Teilnehmers im Krankenhaus erforderlich machen. Diese unerwünschten Ereignisse können durch das Studienmedikament verursacht worden sein oder auch nicht.

Anzahl der Teilnehmer (%) mit unerwünschten Ereignissen

	Dosisstufen von Remibrutinib (Gesamtzahl der Teilnehmer)						Placebo (42)
	10 mg <i>qd</i> (44)	35 mg <i>qd</i> (44)	100 mg <i>qd</i> (47)	10 mg <i>bid</i> (44)	25 mg <i>bid</i> (43)	100 mg <i>bid</i> (45)	
Mindestens 1 unerwünschtes Ereignis	29 (66 %)	23 (52 %)	27 (57 %)	21 (48 %)	26 (61 %)	29 (64 %)	18 (43 %)
Mindestens 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	1 (2 %)	0	0	2 (5 %)	2 (5 %)	0	0
Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses	0	0	0	3 (7 %)	1 (2 %)	3 (7 %)	0

Was waren die häufigsten nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse?

Die häufigsten nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens 5 von 100 Teilnehmern (5 %) in einer Behandlungsgruppe auftraten, sind nachfolgend aufgeführt. In dieser Studie meldeten Teilnehmer unerwünschte Ereignisse ab der Einnahme der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 4 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis des Studienmedikaments. Beispielsweise bestanden die meisten unerwünschten Ereignisse in einer Verschlechterung der csU nach Beendigung der Behandlung.

Anzahl der Teilnehmer (%) mit den häufigsten nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

	Dosisstufen von Remibrutinib (Gesamtzahl der Teilnehmer)						Placebo (42)
	10 mg <i>qd</i> (44)	35 mg <i>qd</i> (44)	100 mg <i>qd</i> (47)	10 mg <i>bid</i> (44)	25 mg <i>bid</i> (43)	100 mg <i>bid</i> (45)	
Erkältung (Infektion der oberen Atemwege)	1 (2 %)	2 (5 %)	2 (4 %)	0	3 (7 %)	0	1 (2 %)
Durchfall (Diarrhö)	2 (5 %)	0	0	4 (9 %)	0	1 (2 %)	2 (5 %)
Übelkeit (Nausea)	2 (5 %)	3 (7 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	2 (4 %)	0
Fieber (Pyrexie)	3 (7 %)	0	0	2 (5 %)	1 (2 %)	0	0
Kopfschmerzen (Kopfschmerzen)	1 (2 %)	7 (16 %)	4 (9 %)	3 (7 %)	6 (14 %)	5 (11 %)	6 (14 %)
Verschlechterung der csU (Chronische spontane Urtikaria)	3 (7 %)	2 (5 %)	3 (6 %)	4 (9 %)	2 (5 %)	2 (4 %)	1 (2 %)
Nasen- und Racheninfektion (Nasopharyngitis)	7 (16 %)	2 (5 %)	2 (4 %)	4 (9 %)	4 (9 %)	4 (9 %)	3 (7 %)

Welche schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse traten auf?

Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftraten, sind nachstehend aufgeführt.

Anzahl der Teilnehmer (%) mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

	Dosisstufen von Remibrutinib (Gesamtzahl der Teilnehmer)						Placebo (42)
	10 mg <i>qd</i> (44)	35 mg <i>qd</i> (44)	100 mg <i>qd</i> (47)	10 mg <i>bid</i> (44)	25 mg <i>bid</i> (43)	100 mg <i>bid</i> (45)	
Erkrankung der Lymphknoten* (Lymphadenopathie)	1 (2 %)	0	0	0	0	0	0
Verschlechterung der csU (Chronische spontane Urtikaria)	0	0	0	1 (2 %)	1 (2 %)	0	0
Eiteransammlung in der Niere (Nierenabszess)	0	0	0	0	1 (2 %)	0	0
Nierenstein (Ureterolithiasis)	0	0	0	1 (2 %)	0	0	0

*Lymphknoten: Ein kleines, bohnenförmiges Gebilde, das Teil des körpereigenen Immunsystems ist.

Wie viele Teilnehmer brachen die Behandlung mit dem Studienmedikament aufgrund unerwünschter Ereignisse ab?

Während der Studie beendeten **7** von 267 Teilnehmern (3 %), die Remibrutinib erhielten, vorzeitig die Studienteilnahme aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Hierzu gehörten:

Gruppe mit Remibrutinib 10 mg *bid*:

- Bei **1** Teilnehmer verschlechterte sich die csU (csU)
- **1** Teilnehmer hatte eine COVID-19-Infektion (COVID-19)
- **1** Teilnehmer hatte Schmerzen in der Niere (Nierenschmerzen)

Gruppe mit Remibrutinib 25 mg *bid*:

- **1** Teilnehmer hatte eine Infektion im Harnsystem (Harnwegsinfektion) und eine Eiteransammlung in der Niere (Nierenabszess)

Gruppe mit Remibrutinib 100 mg *bid*:

- 1 Teilnehmer hatte einen verlangsamten Herzschlag (Bradykardie)
- 1 Teilnehmer hatte Blut im Urin (Hämaturie)
- 1 Teilnehmer hatte punktförmige Blutungen unter der Haut (Petechien)

In den anderen Behandlungsgruppen, einschließlich der Placebo-Gruppe, brach keiner der Teilnehmer die Behandlung mit dem Studienmedikament aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

Inwiefern war diese Studie nützlich?

Es wurde festgestellt, dass Remibrutinib bei Patienten mit csU, die durch Antihistaminika nicht vollständig kontrolliert werden konnte, wirksam und sicher ist. Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, dass Remibrutinib den Juckreiz und die Nesselsucht in Zusammenhang mit der csU im Laufe der Zeit verringern konnte. In der Gruppe, die 25 mg Remibrutinib *zweimal täglich* erhielt, war die Verbesserung am größten.

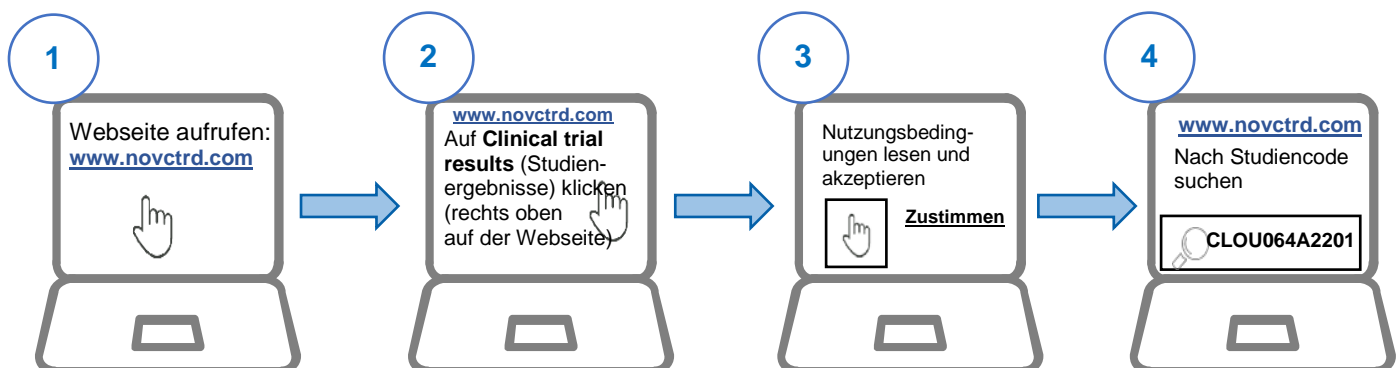
Die Dosis von 25 mg Remibrutinib *zweimal täglich* wird derzeit in zwei Studien, CLOU064A2301 und CLOU064A2302, bei csU weiter untersucht.

Wenn Sie Fragen zu den Ergebnissen dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an den Studienarzt oder das Studienpersonal Ihres Studienzentrums.

Wo finde ich weitere Informationen über diese Studie?

Nähere Informationen zu den Ergebnissen und unerwünschten Ereignissen dieser Studie finden Sie in der wissenschaftlichen Zusammenfassung der Ergebnisse auf der englischsprachigen Webseite „Novartis Clinical Trial Results Database“ (www.novctrd.com).

Bitte gehen Sie wie folgt vor:



Weitere Informationen zu dieser Studie finden Sie auch auf den folgenden englischsprachigen Webseiten:

- www.clinicaltrials.gov Geben Sie die NCT-Nummer NCT03926611 in das Suchfeld ein.
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search> Geben Sie die EudraCT-Nummer 2018-000993-31 in das Suchfeld ein.

Vollständiger Studientitel: Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Dosisfindungsstudie der Phase IIb zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von LOU064 bei Erwachsenen mit chronischer spontaner Urtikaria, die nicht ausreichend durch H1-Antihistaminika kontrolliert werden kann

Zeitraum der Studie: Die Studie begann im Juni 2019 und endete im April 2021.

Vielen Dank!

Wir möchten uns ganz herzlich für Ihre Teilnahme an der Studie bedanken. Als Teilnehmer an einer klinischen Studie gehören Sie zu einer großen Gemeinschaft von Patienten weltweit. Sie haben dabei geholfen, wichtige medizinische Fragestellungen zu beantworten und neue medizinische Behandlungen zu erproben.



Novartis ist ein weltweit tätiges Gesundheitsunternehmen mit Sitz in der Schweiz, das Lösungen für die sich verändernden Bedürfnisse von Patienten auf der ganzen Welt anbietet.

1-888-669-6682 (USA); +41-61-324-1111 (EU); www.novartisclinicaltrials.com