

MEDIA RELEASE • MEDIA RELEASE • MEDIA RELEASE**Novartis' Remibrutinib bestätigt Potenzial in der chronischen spontanen Urtikaria – Signifikante Symptomverbesserung ab Woche 2**

- *In zwei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien zeigte die orale Therapie mit Remibrutinib im Vergleich zu Placebo eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verringerung der Urtikaria-Aktivität.¹*
- *Die Behandlung mit Remibrutinib führte zu einer signifikanten Verbesserung der Symptomkontrolle, die bereits in Woche 2 einsetzte und bis Woche 12 anhielt.¹*
- *Der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Remibrutinib war gut verträglich und zeigte ein günstiges Sicherheitsprofil, mit einer mit Placebo vergleichbaren Rate an unerwünschten Ereignissen und ausgeglichenen Leberfunktionstests in beiden Studien.¹*
- *Die endgültigen Ergebnisse der REMIX-1- und REMIX-2-Studien (52-Wochen-Daten) werden 2024 erwartet. Anschließend sollen die Zulassungsanträge für Remibrutinib eingereicht werden.*

Nürnberg, 21. November 2023 – Im Rahmen der Tagung des American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) 2023 in Kalifornien wurden kürzlich erstmals neue Daten aus den Phase-III-Studien REMIX-1 und REMIX-2 vorgestellt. Die Studien untersuchten die Behandlung mit Remibrutinib – ein hochselektiver, oral zu verabreichender Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor – von Patient*innen mit chronischer spontaner Urtikaria (csU), deren Symptome durch H1-Antihistaminika nur unzureichend kontrolliert werden konnten.¹ In den Studien erreichte Remibrutinib alle primären Endpunkte in Woche 12:¹ In Bezug auf die Urtikaria-Aktivität (UAS7) (-20,1 und -19,6 p < 0,001), den Juckreiz (ISS7) (-9,6 und -9,0 p < 0,001) und den Schweregrad der Quaddeln (HSS7) (-10,5 und -10,5 p < 0,001) zeigte Remibrutinib eine Überlegenheit gegenüber Placebo, im Vergleich zum Ausgangswert.¹ Außerdem wurden alle sekundären Endpunkte in Woche 12 erreicht, denn deutlich mehr Patient*innen zeigten mit Remibrutinib im Vergleich zu Placebo bereits in Woche 2 eine gut kontrollierte Erkrankung (UAS7 ≤ 6), die auch in Woche 12 anhielt. Etwa ein Drittel der Patient*innen erreichte in Woche 12 Symptomfreiheit.¹

„Die chronische spontane Urtikaria bekommt noch nicht die Aufmerksamkeit, die sie angesichts des hohen Leidensdrucks der Patientinnen und Patienten verdient. Das plötzliche

Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödemen, Jucken und der damit verbundene Schlafmangel belastet – Betroffene verlieren durch die Erkrankung massiv an Lebensqualität", sagte Dr. med. Thomas Buttgereit, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung. „Leider merken wir in der Praxis nur zu deutlich, dass es uns an weiteren Therapieoptionen mangelt, denn viele Betroffene sind auf die empfohlenen Therapieoptionen wie hochdosierte Antihistaminika und Omalizumab nur unzureichend eingestellt."

Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (Mean change from baseline, CFB) bei UAS7, ISS7 und HSS7 in Woche 12 in REMIX-1 und REMIX-2¹

LS mean ±SE	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (n = 309)	Placebo (n = 153)	Remibrutinib (n = 297)	Placebo (n = 153)
CFB-UAS7	-20.1 ±0.7	-13.8 ±1.0	-19.6 ±0.7	-11.7 ±0.9
CFB-ISS7	-9.6 ±0.3	-6.9 ±0.5	-9.0 ±0.3	-5.7 ±0.5
CFB-HSS7	-10.5 ±0.4	-6.9 ±0.5	-10.5 ±0.4	-6.0 ±0.5

LS, least squares (kleinste Quadrate); SE, standard error (Standardabweichung)

Remibrutinib führte in beiden Studien bereits in Woche 2 zu einer guten Kontrolle der Erkrankung, wobei signifikant mehr Patient*innen unter Remibrutinib (50,2 % und 47,5 % < p 0,001) im Vergleich zu Placebo (24,8 %, 19,6 % < p 0,001) einen UAS7 ≤ 6 erreichten, der bis zur Woche 12 anhielt.¹

In gepoolten Sicherheitsanalysen der REMIX-Studien zeigte Remibrutinib ein günstiges Sicherheitsprofil mit einer mit Placebo vergleichbaren Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (64,0 % unter Remibrutinib vs. 64,7 % unter Placebo). Infektionen waren die am häufigsten gemeldeten Ereignisse (32,8 % unter Remibrutinib vs. 34,0 % unter Placebo). Die Häufigkeit von Anomalien bei Leberfunktionstests war ebenfalls vergleichbar zwischen Remibrutinib und Placebo: Eine Erhöhung von Transaminasen war zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen sowie asymptomatisch, temporär und reversibel.¹ Keines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde von den Prüfärzt*innen mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht.

„Für Patientinnen und Patienten mit csU gibt es nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten. Die kürzlich vorgestellten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu Remibrutinib lassen vermuten, dass wir eine neue Option im Behandlungsspektrum erhalten könnten – sofern sich diese frühen Ergebnisse im Studienverlauf bestätigen. Damit stünde uns mit der BTK-Inhibition ein weiterer Wirkmechanismus in der Dermatologie zur Verfügung“, verdeutlichte Prof. Dr. med. Martin Metz, Leiter Translationale Forschung, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung.

Antihistaminika werden zur Behandlung von csU empfohlen, sind aber nicht immer wirksam.² Die deutsche Leitlinie empfiehlt, die zugelassene Dosis auf das bis zu Vierfache zu erhöhen, aber selbst bei hoher (Off-Label-)Dosierung können die Symptome unkontrolliert bleiben.^{3,4} Injizierbare biologische Therapien sind zwar eine wirksame Option für Betroffene, deren csU durch Antihistaminika nicht ausreichend kontrolliert werden kann, doch werden weltweit weniger als 20 % der Patient*innen damit behandelt.⁴

Die chronische spontane Urtikaria (csU) ist eine systemische Erkrankung, die sechs Wochen oder länger anhält und deren Ursache autoimmune Mechanismen sind.⁵⁻⁷ Es wird angenommen, dass Bruton-Tyrosinkinase (BTK) eine Rolle in dem Signalweg spielt, der zur Freisetzung von Histamin und zu den belastenden csU-Symptomen führt.⁸ Remibrutinib

blockiert BTK und kann die Freisetzung von Histamin und somit die Entstehung von juckenden Quaddeln und/oder tiefen Gewebeschwellungen (Angioödem) verhindern.^{7,9}

Patient*innen, die derzeit an den Phase-III-Studien REMIX-1 und REMIX-2 teilnehmen, werden bis zu 52 Wochen behandelt und haben anschließend die Option, die Behandlung innerhalb einer erweiterten Langzeitstudie fortzusetzen. Novartis beabsichtigt, die Zulassungsanträge für Remibrutinib ab 2024 bei den weltweiten Gesundheitsbehörden einzureichen.

Über Remibrutinib

Remibrutinib ist ein hochselektiver, kovalenter, oral zu verabreichender Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor. Die Aktivierung der BTK-Signalkaskade sorgt bei chronischer spontaner Urtikaria (csU) für die Ausschüttung von Histamin, welches Quaddeln und Schwellungen verursacht. Durch die Blockade von BTK wird dieser Vorgang verhindert.⁷⁻⁹ In Phase-III-Studien zeigte Remibrutinib bei Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer csU eine signifikante Verbesserung der Symptomkontrolle.¹ Remibrutinib hat sich als gut verträglich erwiesen und weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf, wobei die Ergebnisse der Leberfunktionstests in allen Studien ausgeglichen waren.¹ Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse (die bei ≥ 3 % der Patient*innen während der 24-wöchigen doppelblinden Phase auftraten) in den REMIX-Studien der Phase III waren Infektionen der Atemwege (COVID-19 und Nasopharyngitis, beide vergleichbar mit Placebo).¹ Neben der csU wird Remibrutinib auch bei anderen immunvermittelten Erkrankungen untersucht.¹⁰⁻¹⁴ Im Falle einer Zulassung hat Remibrutinib das Potenzial, eine wirksame orale Option neben Omalizumab zu werden, das für die csU zugelassen ist.¹⁵

Über REMIX-1 und REMIX-2

REMIX-1 (NCT05030311) und REMIX-2 (NCT05032157) sind zwei identisch konzipierte globale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudien der Phase III, wobei REMIX-1 aus 470 und REMIX-2 aus 455 Teilnehmenden besteht.^{16,17} Beide Studien sind darauf ausgelegt, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer zweimal täglichen Behandlung mit Remibrutinib 25 mg bei erwachsenen Teilnehmenden mit csU, die durch H1-Antihistaminika der zweiten Generation nur unzureichend kontrolliert wurden, im Vergleich zu Placebo, zu untersuchen.^{16,17} Zu den primären Endpunkten gehörten die absolute Veränderung des UAS7-Wertes gegenüber dem Ausgangswert sowie die absolute Veränderung des ISS7- und HSS7-Wertes in Woche 12.^{16,17} Alle Teilnehmenden erhielten während der gesamten Studie eine stabile, lokal zugelassene Dosis eines H1-Antihistaminikums der zweiten Generation. Patient*innen, die derzeit in REMIX-1 und REMIX-2 eingeschlossen sind, werden bis zur Woche 52 weiter behandelt und haben die Möglichkeit, an einer langfristigen Verlängerungsstudie teilzunehmen.^{16,17}

Über csU

Die chronische spontane Urtikaria (csU) betrifft weltweit etwa 40 Millionen und in Deutschland über eine halbe Million Menschen.^{6,18,19} Sie ist gekennzeichnet durch das plötzliche Auftreten juckender Quaddeln und/oder tiefer Gewebeschwellungen (Angioödem), die im Gesicht, am Hals, an den Händen und Füßen auftreten können, über mehr als sechs Wochen.^{7,20} csU tritt in allen Altersgruppen auf, am häufigsten jedoch im Alter zwischen 20 und 40 Jahren, wobei Frauen fast doppelt so häufig betroffen sind wie Männer.⁶ csU kann erhebliche seelische Belastungen verursachen, wobei die Mehrheit der Patient*innen unter Schlafentzug leidet und auch ihre Arbeitsproduktivität kann beeinträchtigt sein.⁶ Derzeit gibt es nur wenige wirksame Behandlungsmöglichkeiten für die csU, wobei 50 % der Patient*innen mit der Erstbehandlung, den Antihistaminika, keine vollständige Kontrolle erreichen.^{2,6}

Disclaimer

Diese Medienmitteilung enthält in die Zukunft gerichtete Aussagen hinsichtlich Remibrutinib sowie zum potenziellen Zeitpunkt einer solchen Zulassung. Sie sollten sich der Einschränkungen dieser Aussagen hinsichtlich ihrer Verlässlichkeit bewusst sein. Solche vorausschauenden Aussagen spiegeln die aktuelle Sichtweise des Managements im Hinblick

auf zukünftige Ereignisse wider und unterliegen bekannten und unbekanntem Risiken, Unsicherheiten und anderen Faktoren, die dazu führen können, dass die tatsächlichen Ergebnisse wesentlich von zukünftigen Ergebnissen, Leistungen oder Erfolgen abweichen, die in diesen Aussagen dargestellt oder angedeutet sind. Es besteht keine Garantie, dass Remibrutinib in der geplanten Indikation zugelassen wird, noch besteht eine Garantie hinsichtlich des Zeitpunktes. Sollten sich eines oder mehrere dieser Risiken und Unsicherheiten konkretisieren oder sich die grundlegenden Annahmen als unzutreffend erweisen, können sich die tatsächlichen Ergebnisse wesentlich von den Vorhersagen, Annahmen, Schätzungen oder Erwartungen unterscheiden. Novartis stellt die Informationen in dieser Medienmitteilung mit dem heutigen Datum zur Verfügung und übernimmt keinerlei Verpflichtung, die in dieser Pressemitteilung enthaltenen, in die Zukunft weisenden Aussagen aufgrund neuer Informationen, zukünftiger Ereignisse oder anderer Umstände zu aktualisieren.

Über Novartis

Novartis ist ein fokussiertes Unternehmen, das sich auf innovative Arzneimittel konzentriert. Jeden Tag arbeiten wir daran, Medizin neu zu denken, um das Leben der Menschen zu verbessern und zu verlängern, damit Patient*innen, medizinisches Fachpersonal und die Gesellschaft in der Lage sind, schwere Krankheiten zu bewältigen. Unsere Medikamente erreichen mehr als 250 Millionen Menschen weltweit. In Deutschland beschäftigt Novartis rund 2.600 Mitarbeitende an sieben Standorten.

Weitere Informationen unter <https://www.novartis.de/> und <https://www.novartis.com/> sowie in unserem virtuellen Pressezentrum <https://virtualcampus.novartis.de/>.

Referenzen

1. Sarbjit S et al. Abstract presented at: ACAAI; 2023; Anaheim.
2. Guillén-Aguinaga S et al. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1153-1165.
3. Zuberbier T et al. *Dtsch S3-Leitlin Zur Klassif Diagn Ther Urtikaria*. Published online February 1, 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-028l_S3_Klassifikation-Diagnostik-Therapie-Urtikaria_2022-04.pdf
4. Novartis Data on file.
5. Ghazanfar MN et al. *World Allergy Organ J*. 2020;13(1):100097.
6. Maurer M et al. *Allergy*. 2011;66(3):317-330.
7. Powell RJ et al. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):547-565.
8. Maurer M et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(6):1498-1506.e2.
9. Angst D et al. *J Med Chem*. 2020;63(10):5102-5118.
10. Novartis Pharmaceuticals. Published July 13, 2023. Accessed: 1. October 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05156281>
11. Novartis Pharmaceuticals. Published September 29, 2023. Accessed: 1. October 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05147220>
12. Novartis Pharmaceuticals. Published October 24, 2023. Accessed: 1. October 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03827798>
13. Novartis Pharmaceuticals. Published October 23, 2023. Accessed: 1. October 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05432388>
14. Novartis Pharmaceuticals. Published January 27, 2023. Accessed: 1. October 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04035668>
15. xolair. Accessed: 26. October 2023. <https://www.xolair.com/chronic-spontaneous-urticaria.html>
16. Novartis Pharmaceuticals. Published October 18, 2023. Accessed: 1. October 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05030311>
17. Novartis Pharmaceuticals. Published October 17, 2023. Accessed: 1. October 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05032157>
18. World Bank Open Data. Accessed: 26. October 2023. <https://data.worldbank.org>
19. Balp MM et al. *Patient - Patient-Centered Outcomes Res*. 2015;8(6):551-558.
20. Hives (Urticaria) and Angioedema Overview. Accessed: 26. October 2023. [https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/hives-\(urticaria\)-and-angioedema-overview](https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/hives-(urticaria)-and-angioedema-overview)

###

Kontakt

Christoph Günther

Communications Immunology

Novartis Pharma GmbH

Tel +49 160 279 1287

christoph.guenther@novartis.com