

Comunicato stampa
Italia

Dupilumab: presentati all'ATS e contemporaneamente pubblicati sul New England Journal of Medicine i risultati di Fase 3 sulla BPCO

- Dupilumab è il primo e unico farmaco biologico in fase di sperimentazione per la BPCO ad aver dimostrato una riduzione significativa delle esacerbazioni acute, moderate o gravi rispetto al placebo.
- Dupilumab ha migliorato significativamente la funzione polmonare a 12 e 52 settimane, con miglioramenti numerici osservati già a 2 settimane.
- Dupilumab ha migliorato in modo significativo la qualità della vita, con miglioramenti numerici già 4 settimane dopo l'inizio del trattamento, e i sintomi respiratori.
- La BPCO è la terza causa di morte in tutto il mondo, senza nuovi approcci terapeutici approvati da oltre un decennio; lo studio ha coinvolto pazienti con malattia da moderata a grave ed evidenza di infiammazione di tipo 2 (ovvero, eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/ μ L).

Milano, 30 maggio, 2023. I risultati positivi di Fase 3 che valutano l'uso sperimentale di dupilumab rispetto al placebo in adulti attualmente in terapia inalatoria standard massima (triplice terapia) con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) non controllata ed evidenza di infiammazione di tipo 2, sono stati condivisi oggi durante la sessione della Conferenza Internazionale dell'American Thoracic Society (ATS) del 2023 "New England Journal of Medicine and JAMA. Discussion on the Edge: Reports of Recently Published Pulmonary Research" e contemporaneamente pubblicati sul [New England Journal of Medicine](#) (NEJM). Questi risultati saranno presentati anche nella sessione "Breaking News: Risultati di studi clinici in medicina polmonare" il 22 maggio.

Surya Bhatt, M.D., MSPH

Professore associato presso la Divisione di Medicina Polmonare, Allergologica e Critica dell'Università dell'Alabama a Birmingham e co-principale sperimentatore dello studio. *"Ho visto pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva non controllata lottare per troppo tempo con i sintomi debilitanti di questa malattia progressiva, con miglioramenti limitati e incrementali rispetto alle attuali opzioni terapeutiche. Questo studio ha dimostrato che dupilumab ha il potenziale per incidere sul circolo vizioso delle esacerbazioni e del declino della funzione polmonare nei pazienti affetti da BPCO incontrollata con infiammazione di tipo 2, migliorando significativamente i sintomi respiratori. Dupilumab ha anche contribuito a migliorare le misure di qualità della vita legate alla salute, che, in base alla mia esperienza di medico, sono altrettanto significative per i pazienti quanto il fatto di poter respirare più facilmente".*

La BPCO è una malattia respiratoria potenzialmente letale che danneggia i polmoni e causa un progressivo declino della funzionalità polmonare. I sintomi includono tosse persistente e dispnea che possono non solo compromettere la capacità di svolgere le attività quotidiane, ma anche condurre ad ansia, depressione e disturbi del sonno. La BPCO è inoltre associata a un significativo onere sanitario ed economico dovuto alle esacerbazioni acute ricorrenti che richiedono il trattamento con corticosteroidi sistemici, e/o portano all'ospedalizzazione o addirittura alla morte. Il fumo e l'esposizione a particelle nocive sono fattori di rischio fondamentali per la BPCO, ma anche chi smette di fumare può sviluppare o continuare ad avere la malattia. Solo negli Stati Uniti, circa 300.000 persone convivono con una BPCO non controllata, con evidenza di infiammazione di tipo 2.

I risultati presentati all'ATS e pubblicati sul NEJM provengono dallo studio BOREAS, che ha raggiunto l'endpoint primario e tutti gli endpoint secondari chiave. Come presentato e pubblicato, i pazienti che hanno ricevuto dupilumab (n=468) rispetto al placebo aggiunto alla triplice terapia inalatoria standard massima (n=471) hanno sperimentato:

- Una riduzione delle esacerbazioni acute moderate o gravi della BPCO nell'arco di 52 settimane ($p < 0,001$), l'endpoint primario.
- 160 mL di miglioramento della funzione polmonare dal basale a 12 settimane contro 77 mL ($p < 0,001$).
 - I miglioramenti numerici sono stati osservati già a 2 settimane, e il beneficio rispetto al placebo si è mantenuto fino a 52 settimane ($p < 0,001$).
- Un miglioramento della qualità di vita correlata alla salute (QoL; risultato riferito dal paziente su una scala da 0 a 100) dal valore basale a 52 settimane rispetto a un miglioramento ($p = 0,002$), con miglioramenti numerici osservati già a 4 settimane.
- Una riduzione della gravità dei sintomi respiratori (risultato riferito dal paziente su una scala da 0 a 40) dal valore basale a 52 settimane rispetto a una riduzione ($p = 0,001$).

In un'analisi prespecificata di un sottogruppo di pazienti (dupilumab n=195, placebo n=188) con livelli elevati (≥ 20 ppb) di ossido nitrico frazionato esalato (FeNO) - un biomarcatore delle vie aeree dell'infiammazione di tipo 2 - il trattamento con dupilumab ha portato anche a una riduzione significativa delle esacerbazioni, rispetto al placebo, a 52 settimane ($p = 0,005$). In questo sottogruppo, dupilumab ha portato anche a un miglioramento della funzione polmonare rispetto al placebo a 12 settimane ($p = 0,002$) che si è mantenuto a 52 settimane con un miglioramento della funzione polmonare rispetto al placebo ($p = 0,003$).

I risultati sulla sicurezza sono stati generalmente coerenti con il profilo di sicurezza noto di dupilumab nelle sue indicazioni approvate. I tassi complessivi di eventi avversi (AE) sono stati del 77% per dupilumab e del 76% per il placebo. Gli eventi avversi più comunemente osservati con dupilumab rispetto al placebo comprendevano cefalea (8,1% dupilumab, 6,8% placebo), diarrea (5,3% dupilumab, 3,6% placebo) e mal di schiena (5,1% dupilumab, 3,4% placebo). Gli eventi avversi più comunemente osservati con il placebo rispetto a dupilumab comprendevano infezione del tratto respiratorio superiore (9,8% placebo, 7,9% dupilumab), ipertensione (6,0% placebo, 3,6% dupilumab) e COVID-19 (5,7% placebo, 4,1% dupilumab). Gli effetti collaterali che hanno portato al decesso sono stati bilanciati tra i due bracci (1,7% placebo, 1,5% dupilumab).

Il secondo studio, replicato, di Fase 3 che valuta l'utilizzo di dupilumab per il trattamento della BPCO con evidenza di infiammazione di tipo 2 (NOTUS) è in corso, con dati previsti per il 2024. La sicurezza e l'efficacia di dupilumab per il trattamento della BPCO sono attualmente oggetto di indagine clinica e non sono state valutate da alcuna autorità regolatoria. Sanofi e Regeneron sono impazienti di discutere i dati di BOREAS con le autorità regolatorie.

Informazioni sul programma di sperimentazione di fase 3 di dupilumab per la BPCO

BOREAS è uno dei due studi cardine del programma di dupilumab per la BPCO. Lo studio randomizzato di Fase 3, in doppio cieco e controllato con placebo, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di dupilumab in 939 adulti fumatori o ex fumatori di età compresa tra i 40 e gli 80 anni con BPCO di grado moderato-severo. Tutti i pazienti nello studio avevano evidenza di infiammazione di tipo 2, misurata da eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/ μ L. I pazienti con diagnosi o storia di asma sono stati esclusi dallo studio. Durante il periodo di trattamento di 52 settimane, i pazienti hanno ricevuto dupilumab o placebo in aggiunta a una triplice terapia inalatoria standard massima di corticosteroidi inalatori (ICS), beta agonisti a lunga durata d'azione e antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione. La doppia terapia di mantenimento era consentita se gli ICS erano controindicati.

L'endpoint primario ha valutato il tasso annualizzato di esacerbazioni acute moderate o gravi della BPCO. Le esacerbazioni moderate sono state definite come quelle che hanno richiesto

steroidi e/o antibiotici per via sistemica. Le esacerbazioni gravi sono state definite come quelle che hanno richiesto un ricovero ospedaliero, che hanno richiesto più di un giorno di osservazione in un dipartimento di emergenza o in una struttura di assistenza urgente, o che hanno causato il decesso.

I principali endpoint secondari e di altra gerarchia comprendevano:

- Una variazione dal basale della funzione polmonare (valutata mediante volume espiratorio forzato pre-broncodilatatore su un secondo [FEV1]) a 12 e 52 settimane sia nella popolazione complessiva che in quella con FeNO \geq 20 ppb.
- Una variazione dal valore basale a 52 settimane del punteggio totale del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) rispetto al placebo (scala da 0 a 100).
- Una variazione dal basale a 52 settimane del punteggio della scala Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS: COPD) (scala da 0-40).
- Il tasso annualizzato di esacerbazioni acute moderate o gravi della BPCO nei pazienti con FeNO \geq 20 ppb.

Informazioni sul programma di ricerca clinica sulla BPCO di Sanofi e Regeneron

Sanofi e Regeneron sono motivati a trasformare il paradigma terapeutico della BPCO esaminando il ruolo che i diversi tipi di infiammazione svolgono nella progressione della malattia attraverso lo studio di due biologici potenzialmente *primi della classe*, dupilumab e itepekimab.

Dupilumab inibisce la segnalazione delle vie dell'interleuchina-4 (IL-4) e dell'interleuchina-13 (IL-13) e il programma si concentra su una popolazione specifica di persone con evidenze di infiammazione di tipo 2. Itepekimab è un anticorpo monoclonale completamente umano che si lega e inibisce l'interleuchina-33 (IL-33), un iniziatore e amplificatore di un'ampia infiammazione nella BPCO. In entrambi i programmi sono in corso quattro studi di Fase 3, progettati per fornire informazioni sui trattamenti di nuova generazione per le persone affette da BPCO che potrebbero non avere altre opzioni.

Itepekimab è attualmente in fase di studio clinico e la sua sicurezza ed efficacia non sono state valutate da alcuna autorità regolatoria.

Dupilumab

Dupilumab è un anticorpo monoclonale completamente umano che inibisce le vie di segnalazione mediate da interleuchina-4 (IL-4) e interleuchina-13 (IL-13) e non è un immunosoppressore. Il programma di sviluppo di dupilumab, negli studi di fase 3, ha dimostrato un significativo beneficio clinico e una riduzione dell'infiammazione di tipo 2, stabilendo che le interleuchine IL-4 e IL-13 sono fattori chiave e centrali dell'infiammazione di tipo 2 che svolge un ruolo importante in molteplici malattie correlate e che spesso si presentano in condizione di co-morbilità. Queste malattie includono indicazioni per cui dupilumab è già stato approvato, come la dermatite atopica, l'asma, la rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP), l'esofagite eosinofila (EoE) e la prurigo nodulare (PN).

Dupilumab ha ottenuto approvazioni regolatorie in uno o più Paesi in tutto il mondo come trattamento in pazienti con dermatite atopica, asma, CRSwNP, EoE o prurigo nodulare in popolazioni di diverse fasce d'età. Dupilumab è attualmente approvato per queste indicazioni negli Stati Uniti e per una o più di queste indicazioni in più di 60 Paesi, tra cui l'Europa, gli Stati Uniti e il Giappone. Sono oltre 600.000 i pazienti trattati con dupilumab in tutto il mondo.

Lo sviluppo clinico di dupilumab

Dupilumab è sviluppato congiuntamente da Sanofi e Regeneron nell'ambito di un accordo di collaborazione globale. Ad oggi, dupilumab è stato studiato in più di 60 studi clinici che hanno coinvolto più di 10.000 pazienti con varie patologie croniche guidate in parte dall'infiammazione di tipo 2.

In aggiunta alle indicazioni approvate, Sanofi e Regeneron stanno studiando dupilumab in diverse patologie mediate dall'infiammazione di tipo 2 o da altri processi di tipo allergico in studi di Fase 3, tra cui l'EoE pediatrica, l'orticaria cronica inducibile da freddo, l'orticaria cronica spontanea, il prurito cronico di origine sconosciuta, la broncopneumopatia cronica ostruttiva con evidenza di infiammazione di tipo 2, la rinosinusite cronica senza poliposi nasale, la rinosinusite allergica da funghi, l'aspergillosi broncopolmonare allergica e il pemfigoide bolloso. Questi utilizzi potenziali di dupilumab sono attualmente in fase di indagine clinica, pertanto la sicurezza e l'efficacia in queste indicazioni non sono ancora state sottoposte alla valutazione delle autorità regolatorie.

Informazioni su Regeneron

Regeneron è un'azienda biotecnologica leader specializzata nella scoperta di farmaci che trasformano la vita delle persone affette da gravi malattie. Fondata e guidata da quasi 35 anni da medici-scienziati, Regeneron ha la capacità unica di tradurre ripetutamente e costantemente la scienza in medicina. Questa caratteristica ha portato all'approvazione di nove trattamenti da parte della FDA e allo sviluppo nei laboratori dell'azienda di numerosi prodotti candidati. I farmaci e la nostra pipeline sono progettati per aiutare i pazienti con malattie degli occhi, malattie allergiche e infiammatorie, cancro, malattie cardiovascolari e metaboliche, dolore, condizioni ematologiche, malattie infettive e malattie rare.

Regeneron sta accelerando e migliorando il tradizionale processo di sviluppo dei farmaci grazie alle tecnologie proprietarie *VelociSuite*[®], come *VelocImmune*[®], che utilizzano topi umanizzati geneticamente per produrre anticorpi ottimizzati completamente umani e anticorpi bispecifici, e attraverso ambiziose iniziative di ricerca come il Regeneron Genetics Center, che sta conducendo uno dei più grandi progetti di sequenziamento genetico al mondo.

Per ulteriori informazioni, si prega di visitare www.Regeneron.com o seguire @Regeneron su Twitter.

Sanofi

Siamo un'azienda della salute, innovativa e globale. È la nostra ragion d'essere a guidarci in ciò che facciamo: sfidare i confini della scienza per migliorare la vita delle persone. In circa 100 Paesi al mondo, siamo impegnati per trasformare la pratica della medicina, l'impossibile in possibile. Lavoriamo per portare opzioni di trattamento potenzialmente in grado di imprimere un cambiamento nella vita dei pazienti e fornire vaccini che proteggano e salvino la vita a milioni di persone in tutto il mondo, mettendo la sostenibilità e la responsabilità sociale al centro delle nostre ambizioni.

Contatti

Elena Santini | + 00 39 335 6084016 | elena.santini@sanofi.com
Lucrezia Corradi | + 00 39 342 9500250 | l.corradi@apcoworldwide.com