

**Ipsen kündigt die Veröffentlichung der
Ergebnisse der randomisierten Phase III-Studie
über die Wirksamkeit und Sicherheit von
Dysport[®] (Abobotulinumtoxin A) bei Kindern mit
dynamischer Spitzfußfehlstellung aufgrund von
Zerebralparese in *Pediatrics* an**

- **Einzelinjektionen mit beiden Dosen Dysport[®]
(Abobotulinumtoxin A) (10 E/kg/Bein und 15 E/kg/Bein)
reduzierten Muskelhypertonie und Spastik signifikant, woraus
sich klinischer und funktioneller Nutzen ergaben**

Paris (Frankreich), 26. Januar 2016 – Ipsen (Euronext: IPN; ADR: IPSEY) hat heute mitgeteilt, dass die wissenschaftliche Zeitschrift *Pediatrics* die detaillierten Ergebnisse der randomisierten Phase III-Studie (NCT01249417) veröffentlicht hat¹, in der die Wirksamkeit und die Sicherheit von Dysport[®] bei der Behandlung der Spitzfußfehlstellung gezeigt wird (auch bekannt als pädiatrische Spastik der unteren Gliedmaßen), einer Krankheit in Verbindung mit einer Zerebralparese bei Kindern.

Die Studie erreichte den primären Endpunkt (*modifizierte Ashworth-Skala, MAS*) und den ersten sekundären Endpunkt (Gesamtbeurteilung durch den Arzt [*Physician Global Assessment, PGA*]) bei Kindern mit dynamischer Spitzfußfehlstellung, denen Dysport[®] in den Musculus gastrocnemius und den Musculus soleus der Wade injiziert wurde. Dysport[®] zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des Muskeltonus, was in Woche 4 mit beiden untersuchten Dosen (10 und 15 E/kg bei einseitigen Injektionen bzw. 20 und 30 E/kg bei beidseitigen Injektionen) einen verbesserten allgemeinen klinischen Nutzen erbrachte. Außerdem zeigten sich vier Wochen nach der Injektion im Vergleich zu Placebo mit statistischer und klinischer Signifikanz eine Verminderung der Spastik und ein Erreichen der allgemeinen Behandlungsziele. Beide Dosen von Dysport[®] wurden gut vertragen und es gab keinen Nachweis für dosisabhängige unerwünschte Ereignisse. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse waren übliche Infektionen bei Kindern (Infektionen der oberen Atemwege).

¹ online at <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2016/01/24/peds.2015-2830>

Claude Bertrand, Executive Vice President für F&E und Chief Scientific Officer, Ipsen erklärte: „Die Peer-Review-Veröffentlichung dieser Ergebnisse der Phase III in der Zeitschrift *Pediatrics* bestätigt das positive Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Dysport® bei der Behandlung von Spastik der unteren Gliedmaßen bei Kindern mit Zerebralparese und beweist die Verbesserung der Funktionsleistung nach einer Einzelinjektion Dysport®. Die Studienergebnisse bestätigen den therapeutischen Wert von Dysport® in diesem stark einschränkenden Zustand, der häufigsten Ursache chronischer motorischer Behinderung in der Kindheit^{2;3;4}“.

Professor Mauricio Delgado, Vorstand der Abteilung für pädiatrische Neurologie am Texas Scottish Rite Kinderkrankenhaus, Professor für Neurologie und Neurotherapeutik an der University of Texas Southwestern Medical Center [Medizinischen Fakultät der Universität Texas Southwestern] und leitender Prüfarzt der Studie meinte dazu: „Die Veröffentlichung dieser Studie in *Pediatrics* ist eine wichtige Neuigkeit für das Fachgebiet der pädiatrischen Neurorehabilitation und für die Behandlung von Kindern mit Spitzfußfehlstellung aufgrund einer Zerebralparese. Es handelt sich dabei um die erste internationale Studie, die nach einer Einzelinjektion bei dieser Patientenpopulation substantielle Verbesserungen des Muskeltonus und der Spastik zeigt, was sich im klinischen und funktionellen Nutzen widerspiegelt. Diese Studie hebt einerseits den möglichen therapeutischen Wert von Dysport® (Abobotulinumtoxin) bei Kindern mit Zerebralparese hervor und zeigt andererseits den potenziellen Wert neuer Beurteilungsmethoden, die praktische klinische Anwendungen finden könnten“.

Über die doppelblinde Phase III-Studie über Kinder mit Spastik der unteren Gliedmaßen aufgrund von Zerebralparese (hemiplegisch und diplegisch)

Die Phase III-Studie (NCT01249417) war multizentrisch, prospektiv, doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert. Sie wurde in den USA, in Mexiko, Chile, in der Türkei, in Frankreich und in Polen durchgeführt.

Insgesamt wurden 241 Patienten in 27 Prüfzentren randomisiert drei Gruppen zugeteilt: Dysport® 10 E/kg/Bein (n = 80), Dysport® 15 E/kg/Bein (n = 80) oder Placebo (n = 81). Der Zweck dieser Studie lag in der Beurteilung der Wirksamkeit von Dysport® im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung der Spastik der unteren Gliedmaßen bei Kindern mit

² Delgado MR, Albright AL. Movement disorders in children: definitions, classifications, and grading systems. *J Child Neurol.* 2003;18 Suppl 1:S1-8.

³ Aisen ML, Kerkovich D, Mast J, et al. Cerebral palsy: clinical care and neurological rehabilitation. *Lancet Neurol.* 2011;10(9):844-852.

⁴ Yeargin-Allsopp M, Van Naarden Braun K, Doernberg NS, Benedict RE, Kirby RS, Durkin MS. Prevalence of cerebral palsy in 8-year-old children in three areas of the United States in 2002: a multisite collaboration. *Pediatrics.* 2008;121(3):547-554.

Zerebralparese. Muskeltonus und Spastik wurden mithilfe der MAS und der Tardieu-Skala beurteilt; die funktionelle Leistung der Patienten wurde mithilfe der PGA und der Skala der Zielerreichung (*goal attainment scaling*, GAS) bewertet.

Die Studienergebnisse ergaben in Woche 4 nach der Injektion mit beiden Dosen Abobotulinumtoxin A eine signifikante Verbesserung gegenüber dem Placebo hinsichtlich Muskeltonus (primärer Endpunkt – Beurteilungsskala: MAS); die mittleren

Behandlungsunterschiede [95 % KI] vs. Placebo betragen: -0,49 [-0,75, -0,23] ($p = 0,0002$) für 15 E/kg/Bein und -0,38 [-0,64, -0,13] ($p = 0,003$) für 10 E/kg/Bein.

Eine signifikante Verbesserung konnte auch bei der klinischen Gesamtverbesserung (erster sekundärer Endpunkt – PGA) beobachtet werden, wobei die mittleren Behandlungsunterschiede vs. Placebo bei 0,77 [0,45, 1,10] für 15 E/kg/Bein und bei 0,82 [0,50, 1,14] für 10 E/kg/Bein (beide $p < 0,0001$) lagen.

Zusätzlich zeigte sich eine signifikante Verbesserung hinsichtlich Spastik in Woche 4 (tertiärer Endpunkt - Tardieu-Skala). Beide Dosen verbesserten die Spastikstufe Y auf der Tardieu-Skala nach vier Wochen ($p < 0,001$). In der Gruppe mit der Dosis 15 E/kg/Bein waren die Verbesserungen in Woche 4 außerdem begleitet von signifikanten Verbesserungen hinsichtlich der Winkelstellung der geschlossenen Position X_{V3} ($p = 0,0003$) und der Winkelstellung des Widerstands X_{V1} ($p = 0,01$).

Die Verwendung der GAS zeigt eindeutig, dass Verbesserungen des Muskeltonus und der Spastik es den Patienten erlauben, ihre funktionellen Gesamtziele mit beiden Dosen in Woche 4 zu erreichen, insbesondere jene bezüglich Gehen und Gangmustern.

Beide Dysport[®]-Dosen wurden gut vertragen und es gab keinen Nachweis für dosisabhängige unerwünschte Ereignisse (UEs). Die häufigsten TEAEs (*treatment emergent adverse events* [behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse]) waren übliche Infektionen bei Kindern (Infektionen der oberen Atemwege). Bei fünf Patienten in den Gruppen mit Abobotulinumtoxin A trat ein UE in Form einer Epilepsie auf, in der Placebogruppe keines; diese Ereignisse wurde jedoch nicht als mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend erachtet und Epilepsie war in den Behandlungsgruppen allgemein überrepräsentiert.

Nach dem Abschluss dieser doppelblinden Studie wurde den Patienten die Möglichkeit gegeben, an einer offenen Langzeitstudie teilzunehmen, bei der sie eine zusätzliche Behandlung mit Dysport[®] erhalten würden.

Über Dysport®

Bei Dysport® handelt es sich um eine injizierbare Form von Botulinumtoxin Typ A (BTX-A), das vom Bakterium Clostridium BTX-A isoliert und gereinigt wird. Es wird als gefriergetrocknetes Pulver verabreicht.

Dysport® wurde erstmals 1990 in Großbritannien für die Behandlung von Blepharospasmus und hemifazialen Spasmus zur Zulassung angemeldet. Es ist in 82 Ländern für unterschiedliche Indikationen zugelassen, darunter Blepharospasmus, Spastik der oberen und unteren Gliedmaßen bei Erwachsenen, hemifazialer Spasmus, Torticollis spasmodicus (auch bezeichnet als zervikale Dystonie), Spastik der unteren Gliedmaßen aufgrund von Zerebralparese bei Kindern, axillare Hyperhidrose und Glabellarfalten.

Dysport® ist in den meisten europäischen Ländern und Ländern weltweit für die Behandlung von Spastik der unteren Gliedmaßen bei Kindern zugelassen, nicht aber in den Vereinigten Staaten (USA). Aus diesem Grund werden Daten aus Studien über Dysport® bei Kindern mit Spastik der unteren Gliedmaßen in den USA zurzeit geprüft.