



TIDES-Studie (DEN-301)

Klinische Phase-3-Studie des Dengue-Impfstoffs von Takeda

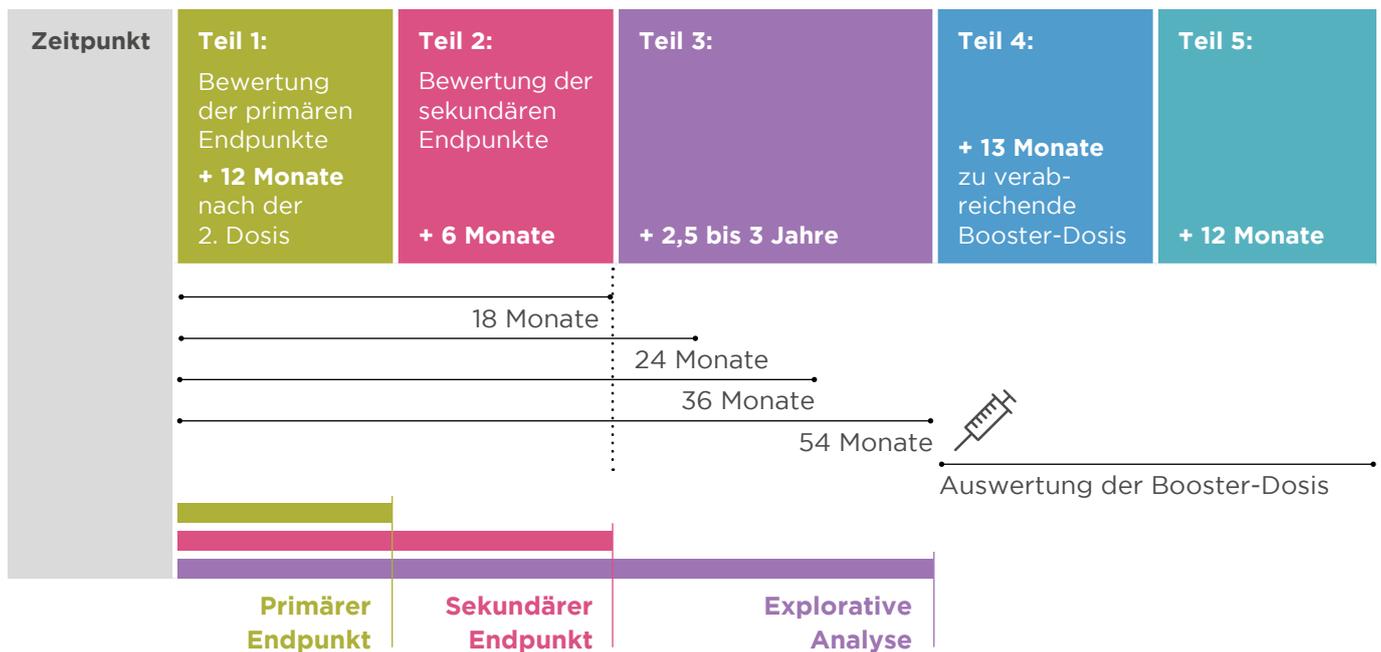
Dieses Factsheet gibt einen Überblick über die Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte sowie über die explorativen Ergebnisse der langfristigen Nachbeobachtung nach 54 Monaten der *TIDES-Studie* (Tetravalent Immunization against Dengue Efficacy Study). Die Studie umfasst mehrere explorative Endpunkte.

Studienüberblick

Bei der **TIDES-Studie** handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von zwei Dosen des Dengue-Impfstoffkandidaten von Takeda (TAK-003) im Abstand von drei Monaten bei gesunden Kindern.¹

Die **TIDES-Studie** ist die bisher größte klinische Interventionsstudie von Takeda. An der Studie nahmen über 20.000 gesunde Kinder und Jugendliche im Alter von vier bis 16 Jahren teil, die in Dengue-endemischen Gebieten leben.¹

Die Studie besteht aus fünf Teilen:



Referenzen

- ¹ ClinicalTrials.gov. Efficacy, Safety and Immunogenicity of Takeda's Tetravalent Dengue Vaccine (TDV) in Healthy Children (TIDES). 2019. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02747927 Aufgerufen April 2022.
- ² Biswal S, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents. N Engl J Med. 2019; 2019;381:2009-2019.
- ³ Biswal S, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020. 2020;395:1423-1433.
- ⁴ López-Medina E et al. J Infect Dis. 2022 May 4;225(9):1521-1532.
- ⁵ Rivera L et al. Clin Infect Dis. 2021 Oct 4:ciab864.
- ⁶ Tricou, V. Efficacy and Safety of Takeda's Tetravalent Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) After 4.5 Years of Follow-Up. Presented at 8th Northern European Conference of Travel Medicine; June 2022.

PRIMÄRER ENDPUNKT (TEIL 1)

Die Studie erreichte den primären Endpunkt, d. h. den Schutz vor virologisch bestätigtem Dengue-Fieber (VCD), unabhängig vom Dengue-Serotyp (DENV), Serostatus oder Schweregrad (basierend auf der Auswertung der 12-Monats-Follow-up-Daten nach der zweiten Dosis). Die Gesamtwirksamkeit des Impfstoffs (VE) betrug 80,2% (95 % Konfidenzintervall [CI]: 73,3 % bis 85,3%; $p < 0,001$). Die Inzidenz von VCD unter Placebo vs. TAK-003 betrug 2,4 % bzw. 0,5 %.

Diese Daten wurden im November 2019 im New England Journal of Medicine veröffentlicht.²

SEKUNDÄRER ENDPUNKT (Teil 2)

Die Studie erfüllte alle sekundären Endpunkte, für die eine ausreichende Anzahl von Fällen vorlag (basierend auf der Auswertung der 18-Monats-Follow-up-Daten nach der zweiten Dosis). TAK-003 zeigte:

- ähnliche VE bei seropositiven und seronegativen Personen (VE: 76,1% [95 % CI: 68,5 % bis 81,9 %] bzw. VE: 66,2% [95 % CI: 49,1% bis 77,5 %])
- 90,4% VE gegen Hospitalisierung bei Dengue-Fieber (95 % CI: 82,6 % bis 94,7 %; $p < 0,001$)
- 85,9% VE gegen hämorrhagisches Dengue-Fieber (95 % CI: 31,9 % bis 97,1%)
- Schwankende VE nach einzelnen Serotypen:
 - 69,8% für DENV-1 (95 % CI: 54,8 % bis 79,9%)
 - 95,1% für DENV-2 (95 % CI: 89,9 % bis 97,6%)
 - 48,9 % für DENV-3 (95 % CI: 27,2 % bis 64,1%)

Zwei sekundäre Endpunkte wurden nicht erreicht, was vor allem auf die geringe Zahl der Fälle zurückzuführen ist:

- Wirksamkeit gegen DENV-4
- Wirksamkeit gegen schwere VCD (Dengue Case Adjudication Committee [DCAC] criteria)

Diese Daten wurden im März 2020 in The Lancet veröffentlicht.³

EXPLORATIVE ANALYSE (TEIL 3)

Auch Daten zu 24 Monaten⁴ und 36 Monaten⁵ Nachbeobachtungszeit wurden als Interimsanalysen publiziert.

Die Daten der 54-monatigen Nachbeobachtung zeigten für TAK-003:

- 61,2% VE insgesamt (95 % CI: 56,0 % bis 65,8%)
- 84,1% VE gegen Hospitalisierung bei Dengue-Fieber (95 % CI: 77,8 % bis 88,6%)
- 64,2% VE bei seropositiven Personen (95 % CI: 58,4 % bis 69,2%) und 53,5 % VE bei seronegativen Personen (95 % CI: 41,6 % bis 62,9%)

Diese Daten wurden im Juni 2022 auf dem NECTM8 Kongress in Rotterdam vorgestellt.⁶

SICHERHEIT

TAK-003 wurde im Allgemeinen gut vertragen, es gab keine Hinweise auf Disease Enhancement bei den Probanden, die TAK-003 erhielten. In der **TIDES-Studie** wurden bisher keine wesentlichen Sicherheitsrisiken beobachtet. Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen waren Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Myalgie, Erythem an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Asthenie und Fieber.⁴

Gdenga® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Nach der Rekonstitution enthält eine Dosis (0,5 ml): Dengue-Virus-Serotyp 1 (lebend, attenuiert)*: $\geq 3,3 \log_{10}$ PBE**/Dosis; Dengue-Virus-Serotyp 2 (lebend, attenuiert)#: $\geq 2,7 \log_{10}$ PBE**/Dosis; Dengue-Virus-Serotyp 3 (lebend, attenuiert)*: $\geq 4,0 \log_{10}$ PBE**/Dosis; Dengue-Virus-Serotyp 4 (lebend, attenuiert)*: $\geq 4,5 \log_{10}$ PBE**/Dosis. (*Hergestellt in Vero-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie. Gene Serotyp-spezifischer Oberflächenproteine in das Typ-2-Dengue-Rückgrat eingefügt. Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Organismen (GVO). #Hergestellt in Vero-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie. **PBE = Plaque-bildende Einheiten.) **Liste der sonstigen Bestandteile:** Pulver: α, α -Trehalose-Dihydrat, Poloxamer 407, Humanalbumin, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Natriumchlorid. **Lösungsmittel:** Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** Qdenga® wird angewendet zur Prävention von Dengue-Fieber bei Personen ab 4 Jahren. Qdenga® sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile oder Überempfindlichkeit gegen eine frühere Dosis von Qdenga®. Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz, einschließlich Personen, die in den 4 Wochen vor der Impfung immunsuppressive Therapien wie Chemotherapie oder hoch dosierte systemische Kortikosteroide (z. B. 20 mg/Tag oder 2 mg/kg Körpergewicht/Tag Prednison über mindestens 2 Wochen) erhalten haben, wie bei anderen attenuierten Lebendimpfstoffen. Personen mit symptomatischer HIV-Infektion oder einer asymptomatischen HIV-Infektion, bei der Hinweise auf eine eingeschränkte Immunfunktion vorliegen. Schwangere (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Stillende Frauen (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Impfstoffe, virale Impfstoffe, ATC-Code: J07BX04. **Inhaber der Zulassung:** Takeda GmbH, Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz, Deutschland. **Abgabe:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** [v01]