

# Pressemitteilung

## **Takeda erhält positive Stellungnahme des CHMP für ALUNBRIG<sup>®</sup> (Brigatinib) zur Behandlung von ALK-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs bei mit Crizotinib vorbehandelten Patienten**

**Wien, 24 September 2018** – Takeda gibt bekannt, dass der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) in einer befürwortenden Stellungnahme die vollständige Zulassung von ALUNBRIG<sup>®</sup> (Brigatinib) als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ALK (Anaplastische-Lymphom-Kinase)-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, empfohlen hat. ALUNBRIG<sup>®</sup> ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der die ALK-Mutation bei NSCLC als Angriffspunkt hat und inhibiert. Weltweit findet sich die ALK-Mutation bei rund drei bis fünf Prozent der NSCLC-Patienten. Wenn die Europäische Kommission sich der Auffassung des CHMP anschließt und ALUNBRIG zulässt, wird das Arzneimittel der einzige ALK-Inhibitor sein, der in der Europäischen Union in einer Dosierung von einer Tablette täglich, die mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden kann, erhältlich ist.

Die randomisierte, globale Phase-2-Studie ALTA prüfte die Wirksamkeit und Sicherheit von ALUNBRIG<sup>®</sup> bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positivem NSCLC, die Krankheitsprogression unter Crizotinib-Therapie zeigten. Die Patienten erhielten randomisiert eines von zwei ALUNBRIG-Schemata: 90 mg ALUNBRIG<sup>®</sup> einmal täglich (n = 112) oder 180 mg einmal täglich nach einer siebentägigen Einführungsphase mit 90 mg einmal täglich (n = 110).

„ALK-positiver NSCLC ist eine schwere und lebensbedrohliche Erkrankung, die weltweit jedes Jahr bei etwa 40.000 Menschen diagnostiziert wird. Bei vielen dieser Patienten schreitet die Krankheit unter der Erstlinientherapie fort oder sie sprechen nicht länger auf diese an“, so Stefania Vallone, President, Lung Cancer Europe. „Für Menschen in Europa, die an ALK-positivem NSCLC leiden, besteht ein bedeutender Bedarf an neuen und wirksamen Behandlungsoptionen.“

„In den letzten 10 Jahren wurde für ALK-Inhibitoren in diesem Therapiebereich ein enormes Wachstum verzeichnet. Dennoch ist die Verfügbarkeit einer weiteren gezielten Behandlungsoption bei ALK-positivem

NSCLC mit Spannung erwartet worden“, so Enriqueta Felip, M.D., PhD, Leiterin des Bereichs Thorax-Onkologie der Onkologie-Abteilung des Vall d’Hebron-Universitätsklinikums in Barcelona. „Mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 16,7 Monaten und einem Gesamtüberleben von 34,1 Monaten kann ALUNBRIG® beeindruckende Ergebnisse vorweisen, die für einen neuen Schritt vorwärts bei der Therapie des ALK-positiven NSCLC in diesem Umfeld stehen.“

„Die ALTA-Studie hat ALUNBRIG® zu einer möglichen Option für die Zweitlinientherapie bei ALK-positivem NSCLC gemacht, indem sie eine bedeutsame Wirksamkeit bei einem überschaubaren Sicherheitsprofil nachweisen konnte“, so Jesús Gómez-Navarro, M.D., Vice President, Head of Oncology Clinical Research and Development, Takeda. „Mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 16,7 Monaten, das längste, das je für einen ALK-Inhibitor in diesem Umfeld berichtet wurde, bietet ALUNBRIG® ein großes Potenzial für Patienten, die Krankheitsprogression unter Crizotinib-Therapie zeigten. Die heute erhaltene positive Stellungnahme bringt uns unserem letztlichen Ziel, das Behandlungsparadigma für eine beträchtliche Zahl von in Europa lebenden, mit Crizotinib vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC voranzubringen, einen Schritt näher. Wir freuen uns auf die Prüfung der positiven Stellungnahme des CHMP durch die Europäische Kommission und im Falle der Zulassung auf die Einführung von ALUNBRIG®, das dann für Patienten und Ärzte in der Europäischen Union verfügbar sein wird.“

Im Rahmen dieser Einreichung begutachtete das CHMP auch Daten der ersten Zwischenanalyse der Phase-3-Studie ALTA-1L, die ihren primären Endpunkt erreichte, als unterstützende Evidenz. In der Studie ALTA-1L führte die Behandlung mit ALUNBRIG® zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung des PFS im Vergleich zu Crizotinib. Die Beurteilung erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Gutachterkomitee (Independent Review Committee, IRC). Dabei stimmte das Sicherheitsprofil von ALUNBRIG® grundsätzlich mit dem vorangegangener Studien und den genehmigten Fachinformationen in den USA und Kanada überein.

Die befürwortende Stellungnahme des CHMP zu ALUNBRIG® wird jetzt von der Europäischen Kommission (EC) geprüft. Die EC ist befugt, Arzneimittel zur Anwendung in den 28 Mitgliedsstaaten der Europäischen Union (EU) sowie in Norwegen, Liechtenstein und Island zuzulassen.

### **Über die ALTA-Studie**

Die Phase-2-Studie ALTA (ALK in Lung Cancer Trial of AP26113) zu ALUNBRIG® bei Erwachsenen ist eine globale, laufende, zweiarmige, offene Multicenter-Studie, in die 222 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positivem NSCLC, deren Krankheit unter Crizotinib-Therapie fortgeschritten war, aufgenommen wurden. Die Patienten erhielten entweder 90 mg ALUNBRIG® einmal täglich (n = 112) oder 180 mg einmal täglich nach einer siebentägigen Einführungsphase mit 90 mg einmal täglich (n = 110). Der primäre Endpunkt der Studie war die vom Prüfarzt beurteilte und bestätigte objektive

Ansprechrate (ORR) gemäß RECIST v1.1. Zu den wichtigen weiteren Endpunkten gehörten die IRC (Independent Review Committee)-beurteilte ORR, die Dauer des Ansprechens (DOR), das progressionsfreie Überleben (PFS), die intrakranielle ORR, die intrakranielle DOR sowie die Sicherheit und Verträglichkeit.

Die Ergebnisse der ALTA-Studie zeigten, dass von den Patienten, die mit einem 180-mg-Dosierungsschema behandelt wurden, 56 Prozent eine ORR gemäß Prüfarztbeurteilung und ebenfalls 56 Prozent gemäß IRC-Beurteilung erreichten. Die mediane DOR betrug 13,8 Monate gemäß Prüfarztbeurteilung und 15,7 Monate gemäß IRC-Beurteilung. Das mediane PFS betrug 15,6 Monate gemäß Prüfarztbeurteilung und 16,7 Monate gemäß IRC-Beurteilung. Außerdem erreichten 67 Prozent der Patienten mit nachweisbaren Hirnmetastasen bei Studienbeginn (n=18) eine intrakranielle ORR gemäß IRC-Beurteilung; die mediane Dauer des intrakraniellen Ansprechens betrug 16,6 Monate gemäß IRC-Beurteilung. Das mediane Gesamtüberleben belief sich auf 34,1 Monate gemäß Prüfarztbeurteilung.

Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 25\%$ ) bei Patienten, die ALUNBRIG<sup>®</sup> nach dem 180-mg-Dosierungsschema erhielten, waren erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST), Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, Anämie, erhöhte Creatinphosphokinase (CPK), Übelkeit, erhöhte Lipase, verringerte Lymphozytenzahl, erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT), Durchfall, erhöhte Amylase, Müdigkeit, Husten, Kopfschmerzen, erhöhte alkalische Phosphatase, Hypophosphatämie, erhöhte pathologische aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT), Hautausschlag, Erbrechen, Atemnot, Hypertonie, verringerte Anzahl an Blutkörperchen, Myalgie und periphere Neuropathie.

### **Über die ALTA-1L-Studie**

Bei der Phase-3-Studie ALTA-1L (ALK in Lung Cancer Trial of BrigAtinib in 1st Line) zu ALUNBRIG<sup>®</sup> bei Erwachsenen handelt es sich um eine weltweit durchgeführte, laufende, randomisierte, offene, vergleichende Multicenterstudie, in die 275 Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC aufgenommen wurden, die nicht mit einem ALK-Inhibitor vorbehandelt waren. Die Patienten erhielten entweder einmal täglich 180 mg ALUNBRIG<sup>®</sup> nach einer siebentägigen Einführungsphase mit einmal täglich 90 mg oder zweimal täglich 250 mg Crizotinib. Der primäre Endpunkt war das von einem unabhängigen Gutachterkomitee (Independent Review Committee, IRC) beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS). Zu den sekundären Endpunkten gehörten die objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR) gemäß RECIST v1.1, die intrakranielle ORR, das intrakranielle PFS, das Gesamtüberleben (overall survival, OS) sowie die Sicherheit und Verträglichkeit. Um den Nachweis einer mindestens sechsmonatigen PFS-Verbesserung gegenüber Crizotinib erbringen zu können, sind insgesamt etwa 198 PFS-Ereignisse für die endgültige Analyse des primären Endpunkts geplant. Das Studiendesign sieht die Durchführung von zwei vorgegebenen Zwischenanalysen zum primären Endpunkt vor – eine bei ca. 50 Prozent der geplanten PFS-Ereignisse und eine bei ca. 75 Prozent der geplanten PFS-Ereignisse.

## **Über ALK-positiven NSCLC**

Der nicht-kleinzellige Lungenkrebs (NSCLC) ist die häufigste Form des Lungenkrebses. Auf ihn entfallen etwa 85 Prozent der geschätzten 1,8 Millionen neuen Fälle von Lungenkrebs, die laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) jedes Jahr weltweit diagnostiziert werden. Genetische Untersuchungen ergaben Hinweise darauf, dass bei einer Untergruppe von NSCLC-Patienten chromosomale Rearrangements mit Auswirkung auf die anaplastische Lymphomkinase (ALK) eine wichtige Rolle spielen. Etwa drei bis fünf Prozent der Patienten mit metastasiertem NSCLC weisen ein Rearrangement im ALK-Gen auf.

Takeda sieht es als seine Aufgabe an, die Forschungs- und Entwicklungsanstrengungen zum NSCLC fortzusetzen, um die Lebensqualität der weltweit etwa 40.000 Patienten, bei denen jedes Jahr diese schwere und seltene Form des Lungenkrebses diagnostiziert wird, zu verbessern.

## **Über ALUNBRIG® (Brigatinib)**

ALUNBRIG ist für die Behandlung von ALK-positiven NSCLC-Patienten, die Krankheitsprogression unter Crizotinib-Therapie oder Crizotinib-Unverträglichkeit zeigten, erhalten. Die Zulassung für diese Indikation erfolgte im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens aufgrund der Tumorausbrechrate und der Dauer des Ansprechens. Eine dauerhafte Zulassung für diese Indikation kann von der Überprüfung und Beschreibung des klinischen Nutzens in einer bestätigenden Studie abhängen. Im Juli 2018 erteilte Health Canada ALUNBRIG® die Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem metastasiertem NSCLC, bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber einem ALK-Inhibitor (Crizotinib) bestand. Die Zulassungen für ALUNBRIG® durch die FDA und Health Canada waren in erster Linie aufgrund der Ergebnisse der pivotalen Phase-2-Studie ALTA („ALK in Lung Cancer Trial of AP26113“) zu Brigatinib bei Erwachsenen erteilt worden.

ALUNBRIG® erhielt von der FDA den Status einer bahnbrechenden Therapie (Breakthrough Therapy) bei der Behandlung von Patienten mit ALK-positivem NSCLC, deren Tumore gegen Crizotinib resistent sind. Weiterhin räumte die FDA dem Medikament den Orphan-Drug-Status bei der Behandlung von ALK-positivem NSCLC sowie ROS1-positivem und EGFR-positivem NSCLC ein.

Das klinische Entwicklungsprogramm zu Brigatinib unterstreicht erneut das anhaltende Streben von Takeda, innovative Therapien für Menschen mit ALK-positivem NSCLC in aller Welt und die Gesundheitsfachkräfte, die sie behandeln, zu entwickeln. Zu dem vollständigen Studienprogramm gehören die folgenden klinischen Prüfungen:

- Phase-1/2-Studie zur Prüfung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und vorläufigen Antitumorwirkung von ALUNBRIG®

- Pivotal Phase-2-Studie ALTA zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von ALUNBRIG® für zwei Dosierungsschemata bei Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die Krankheitsprogression unter Crizotinib-Therapie zeigten
- Phase-3-ALTA-1L, eine globale randomisierte Studie zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von ALUNBRIG® im Vergleich zu Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ohne Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor
- Einarmige Phase 2-Multicenterstudie an japanischen Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit Schwerpunkt auf Patienten, die Krankheitsprogression unter Alectinib-Therapie zeigten
- Globale einarmige Phase-2-Studie zur Prüfung von ALUNBRIG® bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die Krankheitsprogression unter Alectinib- oder Ceritinib-Therapie zeigten
- Globale randomisierte Phase-3-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von ALUNBRIG® im Vergleich zu Alectinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die Krankheitsprogression unter Crizotinib-Therapie zeigten

## Über Takeda

Takeda ist ein globales, forschendes Pharmaunternehmen, das in rund 70 Ländern vertreten ist. Die Schwerpunkte des Unternehmens liegen in den Bereichen Onkologie und Gastroenterologie, immunologische Erkrankungen, Krankheiten des zentralen Nervensystems und Impfsen.

Seit 1995 steuert Takeda von Wien aus die Aktivitäten für den österreichischen Markt. Als Teil eines globalen Produktionsnetzwerkes betreibt das Unternehmen eine Produktionsstätte in Linz, welche rund EUR 650 Mio. an jährlichem Umsatz erzielt, von denen 90% für den Export bestimmt sind. Insgesamt sind rund 750 Mitarbeiter für Takeda in Österreich tätig.

Takeda Oncology ist der Spezialbereich für Krebserkrankungen des Pharmaunternehmens Takeda und verfolgt eine große Vision: Krebs zu heilen.

Zusätzliche Informationen unter [www.takeda.at](http://www.takeda.at)

Für Anfragen:

Mag. Dr. Doro Steffel, MAS  
 Brand Lead, BU Oncology  
[Anna-Dorothee.Steffel@takeda.com](mailto:Anna-Dorothee.Steffel@takeda.com)  
 M. 0664 816 26 56

Agnes Ernst, PhD  
 Medical Manager Oncology  
[agnes.ernst@takeda.com](mailto:agnes.ernst@takeda.com)  
 M. 0664 245 37 02

Lou Cloos, MA  
 Director Corporate Communications  
[Jean-Lou.Cloos@takeda.com](mailto:Jean-Lou.Cloos@takeda.com)  
 T. 01/524 40 64-705

AT/BRIG/0918/0043