

Pressemitteilung

ALUNBRIG[®] (Brigatinib) erhält von Europäischer Kommission Zulassung für Behandlung von ALK+ nicht-kleinzelligem Lungenkrebs bei mit Crizotinib vorbehandelten Patienten

Mit ALUNBRIG[®] wurde erstmals ein medianes progressionsfreies Überleben von 16,7 Monaten und ein Gesamtüberleben von 34,1 Monaten nach Vorbehandlung mit Crizotinib erreicht.

– Aufbauend auf den Zulassungen in den USA und Kanada wird die Zulassung der Europäischen Kommission die Behandlungsoptionen für ALK+ NSCLC in der EU deutlich erweitern.

Wien, Cambridge, Massachusetts und Osaka, Japan, 30. November 2018 - ALUNBRIG[®] (Brigatinib) die Zulassung der Europäischen Kommission (EK) als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ALK (Anaplastische-Lymphom-Kinase)-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) nach Vorbehandlung mit Crizotinib erhalten hat Die Entscheidung fiel auf Grund eines positiven Gutachtens, das vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) am 20. September 2018 vorgelegt wurde.

“Die Einführung gezielter Therapien hat die Behandlung von ALK+ NSCLC signifikant verbessert. Für die rund 70 Prozent Patienten, die unter Crizotinib eine Progression mit Hirnmetastasen zeigen, sind jedoch zusätzliche Therapieoptionen nötig,” so Enriqueta Felip, M.D., PhD, Leiterin der Thoraxonkologie an der Abteilung für Onkologie der Universitätsklinik Vall d’Hebron in Barcelona. “Daten aus der ALTA Studie zeigten für ALUNBRIG[®] eine anhaltende systemische und intrakranielle Wirksamkeit und ein kontrollierbares Sicherheitsprofil und damit das längste progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben in diesem Setting. Mit dieser Zulassung haben Ärzte in der Europäischen Union nun eine weitere Therapieoption für Patienten mit ALK+ NSCLC, die vorher mit Crizotinib behandelt wurden.”

“Die Entscheidung der Europäischen Kommission, ALUNBRIG für Patienten mit ALK+ NSCLC zuzulassen, ist für europäische Patienten mit dieser lebensbedrohlichen Krankheit ein bedeutender Fortschritt”, so Jesús Gómez-Navarro, M.D., Vice President, Head of Oncology Clinical Research and Development, Takeda. “Zum ersten Mal wurde damit nach Vorbehandlung mit Crizotinib ein von einer unabhängigen Prüfkommision beurteiltes medianes progressionsfreies Überleben von über 16 Monaten und ein vom Prüfarzt beurteiltes medianes Gesamtüberleben von 34 Monaten nachgewiesen. Das unterstreicht die Aussagekraft der ALTA-Studiendaten. Die Zulassung von ALUNBRIG[®] in der EU unterstützt unser

laufendes Bestreben, innovative Lösungen zu entwickeln, um die Lebensqualität jener rund 40.000 Patienten zu verbessern, bei denen diese Krankheit jedes Jahr weltweit diagnostiziert wird.“

“Vielen Menschen sind ALK+ NSCLC und seine Eigenheiten nicht bewusst, so unter anderem auch die Tatsache, dass diese Art von Lungenkrebs vorrangig Menschen im jüngeren Alter betrifft und nicht mit dem Rauchen in Zusammenhang steht,” so OA Dr. Maximilian Hochmair “Diese jüngeren Patienten stehen oft in der Blüte ihres Lebens und sind gerade dabei, eine Familie zu gründen, in ihrem Beruf Fuß zu fassen und ihren Beitrag zur Gemeinschaft zu leisten. Die Möglichkeit, mit dieser Behandlung die Zeit ohne Fortschreiten der Krankheit zu verlängern ist daher sehr wichtig und darf nicht unterschätzt werden.“

Die Zulassung der Europäischen Kommission basiert auf Daten der globalen Phase-II-Studie ALTA, in der Patienten randomisiert mit zwei unterschiedlichen Dosierungen von ALUNBRIG® behandelt wurden: 90 mg einmal täglich (n=112) bzw. die empfohlene Dosierung von 180 mg einmal täglich nach einer 7-tägigen Lead-in-Phase mit 90 mg einmal täglich (n=110). Die Resultate zeigten, dass 56% der mit der empfohlenen Dosierung behandelten Patienten eine objektive Gesamtansprechrate (ORR) erreichten; die von einer unabhängigen Prüfkommision (IRC) beurteilte Dauer des Ansprechens (DOR) betrug dabei 15,7 Monate. ALUNBRIG® bewirkte bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK+ NSCLC, die unter Crizotinib einen Krankheitsfortschritt zeigten, ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 16,7 Monaten gemäß IRC-Beurteilung und ein Gesamtüberleben von 34,1 Monaten gemäß Prüfartzbeurteilung.

Bei Patienten, die mit der empfohlenen Dosis von 180 mg behandelt wurden, traten am häufigsten folgende Nebenwirkungen ($\geq 25\%$) auf: erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST), Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, Anämie, erhöhte Creatinphosphokinase (CPK), Übelkeit, erhöhte Lipase, erniedrigte Lymphozytenzahl, erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT), Durchfall, erhöhte Amylase, Müdigkeit, Husten, Kopfschmerzen, erhöhte Alkalin-Phosphatase, Hypophosphatämie, abnormal erhöhte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT), Ausschlag, Erbrechen, Atemnot, Hypertonie, erniedrigte Leukozytenzahl, Muskelschmerzen und periphere Neuropathie. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen ($\geq 2\%$), die nicht im Zusammenhang mit der neoplastischen Progression standen, waren bei diesen Patienten Pneumonitis, Pneumonie und Atemnot.

Mit dieser Entscheidung der Europäischen Kommission ist ALUNBRIG® nun für diese Indikation in den 28 Mitgliedsstaaten der Europäischen Union zugelassen und kommt auch in Norwegen, Liechtenstein und Island zur Anwendung. Genauere Informationen zur Entscheidung der Europäischen Kommission finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur: www.ema.europa.eu/ema.

Über die ALTA-Studie

Bei der Phase-II-Studie ALTA (ALK in Lung Cancer Trial of AP26113) handelt es sich um eine weltweit durchgeführte, laufende, zweiarmlige, offene multizentrische Studie zu ALUNBRIG[®], in die 222 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK+ NSCLC aufgenommen wurden, die einen Krankheitsfortschritt unter Crizotinib zeigten. Die Patienten erhielten entweder 90 mg ALUNBRIG[®] einmal täglich (n=112) oder 180 mg einmal täglich nach einer siebentägigen Lead-in-Phase mit 90 mg einmal täglich (n=110). Der primäre Endpunkt der Studie war die vom Prüfarzt beurteilte und bestätigte Gesamtansprechrate (ORR) gemäß RECIST v1.1. Zu den weiteren Endpunkten zählten die von einer unabhängigen Prüfkommision (Independent Review Committee, IRC) beurteilte ORR, die Dauer des Ansprechens (DOR), das progressionsfreie Überleben (PFS), die intrakranielle ORR, die intrakranielle DOR sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Die Ergebnisse der ALTA-Studie zeigten für die Patienten, die ALUNBRIG[®] in einer Dosierung von 180 mg erhielten, eine ORR von 56% gemäß Prüfarztbeurteilung und 56% gemäß IRC-Beurteilung. Die mediane DOR betrug 13,8 Monate gemäß Beurteilung des Prüfarztes und 15,7 Monate gemäß Beurteilung des IRC. Das mediane PFS betrug 15,6 Monate gemäß Beurteilung des Prüfarztes und 16,7 Monate gemäß Beurteilung des IRC.

Darüber hinaus erreichten 67% der Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Studienbeginn (n=18) eine intrakranielle ORR gemäß IRC-Beurteilung; die von der IRC beurteilte mediane Dauer des intrakraniellen Ansprechens betrug 16,6 Monate. Die vom Prüfarzt beurteilte mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 34,1 Monate.

Für die Patienten, die ALUNBRIG[®] in einer Dosierung von 90 mg erhielten, zeigten die Ergebnisse eine ORR von 46% gemäß Prüfarztbeurteilung und 51% gemäß IRC-Beurteilung. Die mediane DOR betrug 12,0 Monate gemäß Beurteilung des Prüfarztes und 16,4 Monate gemäß Beurteilung der IRC. Das mediane PFS betrug 9,2 Monate nach Bewertung durch den Prüfarzt und die IRC. Darüber hinaus erreichten 50% der Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Studienbeginn (n=18) eine intrakranielle ORR gemäß IRC-Beurteilung; die mediane Dauer des intrakraniellen Ansprechens betrug 9,4 Monate gemäß IRC-Beurteilung. Die vom Prüfarzt beurteilte mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 29,5 Monate.

Über ALK+ NSCLC

Der nicht-kleinzellige Lungenkrebs (NSCLC) ist die häufigste Form von Lungenkrebs. Auf ihn entfallen etwa 85 Prozent der geschätzten 1,8 Mio. neuen Fälle von Lungenkrebs, die laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) jedes Jahr weltweit diagnostiziert werden. Genetische Untersuchungen deuten darauf hin, 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 voranzutreiben. Ziel ist die Verbesserung der Lebensqualität der weltweit etwa 40.000 Patienten, bei denen jedes Jahr diese schwere und seltene Form von Lungenkrebs diagnostiziert wird.

Über ALUNBRIG® (Brigatinib)

ALUNBRIG® ist ein zielgerichtetes Krebstherapeutikum, das von ARIAD Pharmaceuticals, Inc. entwickelt und im Februar 2017 von Takeda erworben wurde. ALUNBRIG® erhielt im April 2017 die beschleunigte Zulassung der US-Gesundheitsbehörde FDA für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem ALK+ NSCLC, die Krankheitsprogression unter Crizotinib zeigen oder eine Unverträglichkeit gegenüber Crizotinib aufweisen. Die Zulassung für diese Indikation erfolgte im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens aufgrund der Tumoransprechrates 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 erhielt ALUNBRIG® von Health Canada die Zulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem ALK+ NSCLC mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einem ALK-Inhibitor (Crizotinib). Die Zulassungen der FDA und von Health Canada basierten vor allem auf den Ergebnissen der pivotalen Phase-II-Studie ALTA (ALK in Lung Cancer Trial of AP26113).

ALUNBRIG® erhielt von der FDA den Status einer Breakthrough Therapy für die Behandlung von Patienten mit ALK+ NSCLC, deren Tumore gegen Crizotinib resistent sind. Weiterhin räumte die FDA dem Medikament den Orphan-Drug-Status für die 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, weltweit innovative Therapien für Menschen mit ALK+ NSCLC und deren behandelnde Ärzte zu entwickeln. Das umfassende Studienprogramm beinhaltet die folgenden klinischen Prüfungen:

- Phase-I/II-Studie zur Prüfung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und vorläufigen Antitumorwirkung von ALUNBRIG®
- Pivotaler Phase-II-Studie ALTA zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von ALUNBRIG® für zwei Dosierungsschemata bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK+ NSCLC, die Krankheitsprogression unter Crizotinib-Therapie zeigten
- Phase-III-ALTA-1L, eine globale randomisierte Studie zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von ALUNBRIG® im Vergleich zu Crizotinib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK+ NSCLC ohne Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor
- Einarmige multizentrische Phase-II-Studie an japanischen Patienten mit ALK+ NSCLC mit Schwerpunkt auf Patienten, die Krankheitsprogression unter Alectinib-Therapie zeigten

- Globale einarmige Phase-II-Studie zur Prüfung von ALUNBRIG® bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK+ NSCLC, die Krankheitsprogression unter Alectinib- oder Ceritinib-Therapie zeigten
- Globale randomisierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von ALUNBRIG® im Vergleich zu Alectinib bei Teilnehmern mit ALK+ NSCLC, die Krankheitsprogression unter Crizotinib-Therapie zeigten.

Zusätzliche Informationen über die klinischen Studien zu Brigatinib finden Sie unter www.clinicaltrials.gov.

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 Impfsenen.

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

Für Anfragen:

Mag. Lou Cloos
 Director Communications, Central Europe
Jean-Lou.Cloos@takeda.com
 M. 0664 346 23 40

Mag. Dr. Doro Steffel, MAS
 Brand Lead, BU Oncology
Anna-Dorothee.Steffel@takeda.com
 M. 0664 816 26 56

Agnes Ernst, PhD
 Medical Manager Oncology
agnes.ernst@takeda.com
 M. 0664 245 37 02

AT/BRIG/1118/0061