

Pressemitteilung

Umfassende Analyse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie QuANTUM-R zeigt für den FLT3-Inhibitor Quizartinib von Daiichi Sankyo einen konsistenten Gesamtüberlebensvorteil bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer *FLT3*-ITD AML

- Quizartinib ist der erste FLT3-Inhibitor, für den in einer randomisierten Phase-III-Studie an Patienten mit refraktärer oder innerhalb von sechs Monaten rezidivierender *FLT3*-ITD AML, einem besonders aggressiven Subtyp dieser Erkrankung mit schlechter Prognose, ein Überlebensvorteil nachgewiesen wurde
- Die vorab spezifizierte Sensitivitätsanalyse zu Gesamtüberleben und ereignisfreiem Überleben sowie vorab festgelegte Subgruppenanalysen stimmen mit der Primäranalyse zum Gesamtüberleben überein
- Analysen der wichtigsten exploratorischen Endpunkte der QuANTUM-R Studie stützen ebenfalls die Primäranalyse
- Die Zulassungsanträge für Quizartinib befinden sich derzeit im beschleunigten Verfahren in den USA, Japan und der EU

München und Basking Ridge, NJ – (3. Dezember 2018) – Daiichi Sankyo Company, Limited (im Folgenden Daiichi Sankyo) stellte heute in einem Vortrag anlässlich der Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (*American Society of Hematology*, ASH) in San Diego die abschließenden, umfassenden Analysen zum Gesamtüberleben aus der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie QuANTUM-R vor; in der Studie wurde die Monotherapie mit Quizartinib bei Patienten mit *FLT3*-ITD positiver Akuter Myeloischer Leukämie (AML), die refraktär war oder innerhalb von sechs Monaten rezidierte, mit einer Salvage-Chemotherapie verglichen.

Die Ergebnisse vorab spezifizierter Sensitivitätsanalysen zu Gesamtüberleben und ereignisfreiem Überleben sowie aus vorab festgelegten Subgruppenanalysen der QuANTUM-R Studie mit Quizartinib erwiesen sich als konsistent mit der Primäranalyse zum Gesamtüberleben. Analysen der wichtigsten exploratorischen Endpunkte, zum Beispiel kombinierte Komplettremission (CRc), Dauer der CRc und Rate hämatopoetischer Stammzelltransplantationen (HSZT), stimmten ebenfalls mit dem in QuANTUM-R nachgewiesenen primären Gesamtüberlebensvorteil überein und stützten diesen.

„Die Ergebnisse, die wir in diesen Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen gefunden haben, zeigen erneut die Konsistenz und Robustheit des therapeutischen Effekts, der in der QuANTUM-R Studie mit Quizartinib festgestellt wurde“, sagte Dr. Jorge E. Cortes, stellvertretender Vorsitzender der Abteilung für Leukämie im Fachbereich Leukämie am MD Anderson Cancer Center der Universität von Texas. „Außerdem stützen diese neuen Analysen zusätzlich den Wert einer gegen die *FLT3*-ITD Treiber-Mutation gerichteten Behandlung mit einem hochselektiven und potenten FLT3-Inhibitor wie Quizartinib, um die Leukämielast zu reduzieren und den Patienten möglicherweise ein längeres Überleben zu ermöglichen als mit der Salvage-Chemotherapie.“

In der QuANTUM-R Studie lag die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Quizartinib bei 4 Zyklen je 28 Tagen im Vergleich zur Salvage-Chemotherapie mit 1 Zyklus. Die Inzidenz behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse war vergleichbar zwischen den Patienten, die mit der Monotherapie Quizartinib behandelt wurden, und denjenigen, die eine Salvage-Chemotherapie erhielten. Die häufigsten Nebenwirkungen (>30 %, jeder Grad) bei den mit Quizartinib behandelten Patienten waren unter anderem Infektionen, Blutungen, Übelkeit, asthenische Störungen, Pyrexie, febrile Neutropenie und Erbrechen; die häufigsten (>20 %) unerwünschten Arzneimittelreaktionen von \geq Grad 3 waren Infektionen und febrile Neutropenie. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse bei den Laborwerten (Inzidenz >50 %) waren erniedrigte Leukozyten- und Lymphozytenzahl, erniedrigtes Hämoglobin, Neutropenie und Thrombozytopenie. Das in QuANTUM-R festgestellte Sicherheitsprofil scheint mit demjenigen übereinzustimmen, das bei ähnlicher Dosierung im klinischen Entwicklungsprogramm von Quizartinib beobachtet wurde.

„Diese Ergebnisse bauen auf den QuANTUM-R Resultaten auf, die zum EHA 2018 präsentiert wurden, und unterstreichen unsere Überzeugung, dass Quizartinib eine bedeutende neue Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit rezidivierender/refraktärer *FLT3*-ITD AML darstellen könnte“, sagte Arnaud Lesegretain, Vice President, Oncology Research and Development und Leiter des AML Franchise von Daiichi Sankyo. „Die Zulassungsanträge für Quizartinib befinden sich derzeit im beschleunigten Verfahren in den USA, Japan und der EU und wir arbeiten eng mit den Zulassungsbehörden zusammen, um Patienten Quizartinib so schnell wie möglich anbieten zu können.“

Über die QuANTUM-R Studie

QuANTUM-R ist eine zulassungsrelevante, globale, offene und randomisierte Phase-III-Studie, in die 367 Patienten mit *FLT3*-ITD AML aufgenommen wurden, die gegenüber einer Erstlinien-Standardtherapie für AML, mit oder ohne HSZT, refraktär waren oder bei denen ein Rezidiv aufgetreten war, nachdem sie sich nach einer solchen Therapie für maximal sechs Monate in Remission befunden hatten. Die Patienten erhielten randomisiert im Verhältnis 2:1 entweder die orale Monotherapie Quizartinib (60 mg, mit einer Anfangsdosis von 30 mg) oder eine Salvage-Chemotherapie. Der primäre Endpunkt der Studie war es, festzustellen, ob die Monotherapie mit Quizartinib das Gesamtüberleben im Vergleich zur Salvage-Chemotherapie verlängerte. Die Studie erfüllte den primären Endpunkt, die Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR = 0,76, P=0,0177, 95% CI 0,58-0,98); für die mit Quizartinib behandelten Patienten lag das mediane Gesamtüberleben bei 6,2 Monaten (95% CI 5,3-7,2) und bei den Patienten, die eine Salvage-Chemotherapie erhielten, bei 4,7 Monaten (95% CI 4,0-5,5).

Es wurden drei vordefinierte Sensitivitätsanalysen des Gesamtüberlebens in QuANTUM-R durchgeführt, die die Verwendung eines protokollbasierten Sets (randomisierte und behandelte Patienten ohne größere Protokollabweichungen), die Zensur der Wirkung von HSCT und die Sensitivitätszensur für die spätere Verwendung von FLT3-Inhibitoren ohne Studie beinhalteten.

Die Auswertung in den vorab festgelegten Subgruppenanalysen umfasste: unterschiedliche Allel-Quotienten, vorherige HSZT, AML Risiko-Score und das Ansprechen auf eine vorherige Therapie.

Über Quizartinib

Quizartinib, führender experimenteller Wirkstoff des AML Franchise von Daiichi Sankyo Cancer Enterprise, ist ein oraler, selektiver FLT3-Inhibitor, der sich derzeit in den USA und der EU in der Phase-III-Entwicklung bei rezidivierender/refraktärer *FLT3*-ITD AML ([QuANTUM-R](#)) befindet; in den USA, der EU und in Japan in der Phase-III-Entwicklung bei neu diagnostizierter *FLT3*-ITD AML ([QuANTUM-First](#)); in Japan in der Phase-II-Entwicklung bei rezidivierender/refraktärer *FLT3*-ITD AML und in den USA, der EU und Japan in der Phase-I-Entwicklung kombiniert mit dem experimentellen MDM2-Inhibitor Milademetan, bei rezidivierender/refraktärer *FLT3*-ITD AML und neu diagnostizierter *FLT3*-ITD AML wenn die Patienten für eine Behandlung mit intensiver Chemotherapie ungeeignet sind.

Quizartinib wurde von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) eine vorrangige Prüfung zugesagt und der Status als Breakthrough-Therapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender/refraktärer *FLT3*-ITD AML und der „Fast Track“-Status für die Behandlung der rezidivierenden/refraktären AML zuerkannt. Bei der Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer *FLT3*-ITD-positiver AML wurde Quizartinib auch von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ein beschleunigtes Zulassungsverfahren gewährt. Außerdem erhielt Quizartinib den Status eines Orphan Drug von der FDA und der Europäischen Kommission (EC) für die Behandlung der AML sowie vom japanischen Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales (MHLW) für die Behandlung der *FLT3*-mutierten AML.

Quizartinib und Milademetan sind in der klinischen Prüfung befindliche Präparate, die noch in keinem Land und für kein Anwendungsgebiet zugelassen wurden. Sicherheit und Wirksamkeit sind noch nicht hinreichend belegt.

Über die *FLT3*-ITD-positiv Akute Myeloische Leukämie

Die AML ist eine aggressive Krebserkrankung des Blutes und des Knochenmarks, bei der es zu unkontrolliertem Wachstum und der Akkumulation von malignen weißen Blutzellen kommt, deren normale Funktion gestört ist und die die Produktion normaler Blutzellen beeinträchtigen.¹ In diesem Jahr wird eine AML in den USA schätzungsweise mehr als 19.000 mal neu diagnostiziert und es wird mehr als 10.000 Todesfälle durch

AML geben.² Die 5-Jahres-Überlebensrate bei AML betrug zwischen 2005 und 2011 ca. 26 Prozent, das ist die niedrigste unter allen Leukämieformen.¹

Mutationen im *FLT3*-Gen gehören zu den häufigsten genetischen Abweichungen bei AML.³ *FLT3*-ITD ist die häufigste *FLT3*-Mutation und betrifft ca. einen von vier Patienten mit AML.^{4,5,6,7} *FLT3*-ITD ist eine Treiber-Mutation, die mit hohen Leukozytenzahlen und einer schlechten Prognose einhergeht und die bedeutende Folgen für das Krankheitsmanagement bei Patienten mit AML hat.^{5,8}

Patienten mit einer *FLT3*-ITD AML haben insgesamt eine schlechtere Prognose, einschließlich einer höheren Inzidenz von Rezidiven, sowie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach einem Rezidiv; außerdem ist bei ihnen gegenüber denjenigen, die diese Mutation nicht aufweisen, die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation größer.^{9,10}

Über Daiichi Sankyo Cancer Enterprise

Daiichi Sankyo Cancer Enterprise hat eine Vision: unsere innovative Wissenschaft auf Weltklasseniveau zu nutzen und über traditionelle Herangehensweisen hinauszugehen, um für Patienten mit Krebs relevante Therapiemöglichkeiten zu entwickeln. Wir engagieren uns dafür, Wissenschaft in einen Mehrwert für Patienten zu verwandeln. Dieses Gefühl der Verpflichtung treibt uns an. Unsere Pipeline für Krebstherapien basiert auf den folgenden drei Pfeilern: Mit unserem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Franchise (ADC), unserem Akute myeloische Leukämie Franchise (AML) und unserer „Breakthrough Science“ wollen wir innerhalb von acht Jahren (von 2018 bis 2025) sieben unterschiedliche molekulare Wirkstoffe auf den Markt bringen. Zu unseren leistungsstarken Forschungstreibern gehören zwei Labore für Biologika/Immunonkologie und niedermolekulare Verbindungen in Japan, sowie Plexxikon Inc., unser strukturgeleitetes Forschungs- & Entwicklungszentrum für niedermolekulare Verbindungen in Berkeley, Kalifornien. Wirkstoffe im zulassungsrelevanten Stadium der Entwicklung sind unter anderem: DS-8201, ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) gegen HER2-exprimierenden Brustkrebs, Magenkrebs und andere Krebsarten, Quizartinib, ein oraler selektiver FLT3-Inhibitor gegen neu diagnostizierte und rezidierte/refraktäre Akute Myeloische Leukämie (AML) mit FLT3-ITD-Mutationen, und Pexidartinib, ein oraler CSF-1R-Inhibitor gegen tenosynoviale Riesenzelltumore (TGCT).

Weitere Informationen finden Sie unter: www.daiichi-sankyo.eu/oncology

Über Daiichi Sankyo

Daiichi Sankyo entwickelt und vermarktet innovative Arzneimittel für Patienten in Industriestaaten sowie in aufstrebenden Ländern. Im Fokus stehen Medikamente für unterschiedliche, bislang unzureichend behandelte Krankheitsbilder. Unsere vielversprechende Entwicklungspipeline baut auf einer über einhundertjährigen Forschungsgeschichte und einer Leidenschaft für Innovation auf. 15.000 Mitarbeiter in über 20 Ländern tragen dazu bei, dass Daiichi Sankyo Patienten wirksame Therapien anbieten kann. Daiichi Sankyo verfügt nicht nur

über ein starkes Portfolio von Arzneimitteln gegen Hypertonie und thrombotische Erkrankungen, sondern hat die Vision, als „Global Pharma Innovator“ weltweit führende Innovationen in der Pharmaindustrie zu entwickeln, um Wettbewerbsvorteile in der Onkologie zu erzielen. Unsere Forschung und klinische Entwicklung konzentrieren sich darauf, Patienten Zugang zu neuen Therapien in der Onkologie, inklusive der Immuno-Onkologie, zu ermöglichen. Wir erforschen zudem Therapieansätze, die zukünftig an Bedeutung gewinnen werden, wie etwa für neurodegenerative Erkrankungen, Herz- und Nierenerkrankungen und andere seltene Erkrankungen.

Weitere Informationen finden Sie unter www.daiichi-sankyo.eu.

Global und USA:

Jennifer Brennan
Daiichi Sankyo, Inc.
jbrennan2@dsi.com
+1 908 992 6631 (Büro)
+1 201 709 9309 (mobil)

EU:

Lydia Worms
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Lydia.Worms@daiichi-sankyo.eu
+49 89 78080

Referenzen

1. Leukemia & Lymphoma Society. Facts 2015-2016. 2016.
2. American Cancer Society. Key Statistics for AML. 2018.
3. Small D. Am Soc Hematol Educ Program. 2006;178-184.
4. Schneider F, et al. Ann Hematol. 2012;91:9-18.
5. Santos FPS, et al. Cancer. 2011;117(10):2145-2155.
6. Kainz B, et al. Hematol J. 2002;3:283-289.
7. Kottaridis PD, et al. Blood. 2001;98(6):1752-1759.
8. Zarrinkar P, et al. Blood. 2009;114(14):2984-2992.
9. Wagner K, et al. Haematol. 2011;96(5):681-686.
10. Brunet S, et al. J Clin Onc. 2012;30(7):735-741.