

Congresso EHA 2018. Leucemia Mieloide Acuta, il quizartinib riduce del 24% il rischio di morte e aumenta la sopravvivenza complessiva rispetto alla chemioterapia nei pazienti con LMA recidivante/refrattaria con mutazioni di FLT3-ITD .

Roma, 19 giugno 2018 - Daiichi Sankyo ha presentato in Svezia, al 23esimo Congresso dell'European Hematology Association (EHA), i risultati positivi dello studio pilota di fase III QuANTUM-R, che saranno alla base delle prossime sottomissioni alle autorità regolatorie di tutto il mondo. Con una riduzione del 24% del rischio di morte, il trattamento innovativo con quizartinib in monoterapia prolunga significativamente la sopravvivenza complessiva (6,2 mesi) rispetto alla chemioterapia di salvataggio (4,7 mesi) nei pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) recidivante o refrattaria con mutazioni FLT3-ITD, dopo il trattamento di prima linea. La probabilità di sopravvivenza a 1 anno è stata stimata al 27 % per i pazienti trattati con quizartinib rispetto al 20% per pazienti trattati con chemioterapia di salvataggio.

La leucemia mieloide acuta con mutazioni FLT3-ITD è una neoplasia maligna aggressiva del sangue e del midollo osseo che causa la crescita e l'accumulo incontrollati di globuli bianchi maligni che non funzionano regolarmente e interferiscono con la produzione delle cellule normali del sangue.¹ Le mutazioni del gene FLT3 costituiscono una delle più comuni anomalie genetiche della Leucemia Mieloide Acuta.² La mutazione FLT3-ITD è la più comune mutazione dell' FLT3 e colpisce all'incirca 1 paziente su 4 con LMA.^{3,4,5,6} I pazienti affetti da LMA con mutazioni FLT3-ITD hanno una prognosi complessiva peggiore, che comprende un aumento dell'incidenza di recidiva con un rischio di morte circa due volte maggiore dopo la segnalazione della recidiva stessa, nonché una maggiore probabilità di recidiva dopo trapianto di cellule staminali, rispetto ai pazienti senza questa mutazione.^{7,8} La sopravvivenza a cinque anni della LMA, tra il 2005 e il 2011, era all'incirca del 26%, la più bassa di tutte le leucemie.¹ *"La leucemia mieloide acuta recidivante o refrattaria con mutazioni FLT3-ITD rappresenta un bisogno altamente insoddisfatto, dal momento che i pazienti affetti da questa forma aggressiva della malattia hanno complessivamente una prognosi negativa, come evidenziato dai bassi tassi di risposta alle terapie attualmente disponibili, dall'alto rischio di recidive e dalla sopravvivenza complessiva più breve rispetto a coloro che soffrono della LMA senza mutazione - ha spiegato il dottor Jorge E. Cortes, Vice Presidente del Dipartimento di Leucemia nella Divisione di Medicina Oncologica dell'Università del Texas - "Per questa specifica forma di leucemia, questi risultati rappresentano i primi dati clinici riportati che dimostrano che un agente in monoterapia può migliorare significativamente la sopravvivenza complessiva, suggerendo che il quizartinib possa potenzialmente aiutare i pazienti affetti da LMA a vivere più a lungo. Inoltre, nello studio, una percentuale maggiore di pazienti del braccio quizartinib hanno ricevuto un trapianto di cellule staminali rispetto al braccio chemioterapia."*

I risultati di QuANTUM-R mostrano che nei pazienti affetti da LMA recidivante o refrattaria con mutazioni FLT3-ITD che hanno ricevuto il trattamento con il quizartinib in monoterapia è stata osservata una riduzione del rischio di morte del 24% rispetto ai pazienti trattati con chemioterapia di salvataggio (hazard ratio [HR] = 0,76- P=0,0177 - 95% CI 0,58-0,98). La sopravvivenza complessiva media è stata di 6,2 mesi (95% CI a due code 5,3-7,2) per il braccio quizartinib e 4,7 mesi (95% CI a due code 4,0-5,5) per il braccio chemioterapia di salvataggio. La probabilità di sopravvivenza stimata a 1 anno è stata del 27 % per i pazienti trattati con quizartinib e del 20% per pazienti trattati con chemioterapia di salvataggio. *"I risultati di questo studio sono coerenti con quelli precedenti di fase II e dimostrano la validità della strategia di colpire la mutazione FLT3-ITD. Siamo incoraggiati da questi dati che saranno alla base delle sottomissioni presso le autorità regolatorie in tutto il mondo. Se approvato, il quizartinib ha il potenziale di ridefinire il trattamento dei pazienti con leucemia mieloide acuta recidivante o refrattaria con mutazioni FLT3-ITD. - ha commentato Antoine Yver, Vicepresidente esecutivo e Direttore globale del Dipartimento di ricerca e sviluppo oncologici di Daiichi Sankyo. "I dati raccolti, inoltre, approfondiscono la nostra conoscenza di questo tipo di LMA difficile da*

trattare, mentre continuiamo ad esplorare il potenziale ruolo del quizartinib in combinazione con la chemioterapia e altri meccanismi, al fine di sviluppare ulteriormente il trattamento anche nelle nuove diagnosi." Il profilo di sicurezza osservato nello studio QuANTUM-R appare coerente con quello osservato a dosi simili nel programma di sviluppo clinico del quizartinib. La durata media del trattamento con quizartinib è stata di 4 cicli di 28 giorni (97 giorni; range: 1-1,182 giorni) versus 1 ciclo (range: 1-2) nel braccio con chemioterapia di salvataggio. L'intensità mediana della dose relativa per quizartinib era dell'89%. L'incidenza degli eventi avversi emergenti dal trattamento sono comparabili tra i pazienti che hanno ricevuto il quizartinib in monoterapia (n=241) e quelli trattati con la chemio di salvataggio (n=94). Gli eventi avversi più comuni (>30%, di qualunque grado) in pazienti ricevuti quizartinib versus chemioterapia, includevano, rispettivamente: nausea (48 vs 42%), trombocitopenia (39 vs 34%), stanchezza (39 vs 29%), dolore muscoloscheletrico (38 vs 29%), iperpiressia (38 vs 45%), anemia (37 vs 32%), neutropenia (34 vs 26 percent), neutropenia febbrile (34 vs 28%), vomito (33 vs 21%) e ipocalcemia (32 vs 28%). Gli eventi avversi più comuni di grado 3 (>10% dei pazienti) sono stati: trombocitopenia (35 vs 34%), anemia (30 vs 29%), neutropenia (32 vs 25%), neutropenia febbrile (31 vs 21%), leucopenia (17 vs 16%), sepsi/shock settico (16 vs 18%), ipocalcemia (12 vs 9%) e polmonite (12 vs 9%). L'intervallo QTcF >500 msec è stato osservato in 8 pazienti (3,3%) e 2 dei 241 pazienti hanno interrotto il trattamento con quizartinib a causa del prolungamento dell'intervallo QTcF. Nel braccio con quizartinib non sono stati registrati eventi di grado 4 di prolungamento dell'intervallo QTcF (torsade de pointe, morte improvvisa o arresto cardiaco).

Informazioni sul trial QuANTUM-R

QuANTUM-R è uno studio pilota, globale, di fase III, randomizzato, in aperto, che in 19 Paesi ha arruolato 367 pazienti con LMA recidivante/refrattaria con mutazioni FLT3-ITD. I soggetti sono stati randomizzati in rapporto di 2:1 per ricevere quizartinib in monoterapia (60 mg, con 30 mg di lead-in) oppure chemioterapia di salvataggio. L'endpoint primario dello studio era quello di determinare se quizartinib in monoterapia potesse prolungare la sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia di salvataggio, dopo la somministrazione della terapia di prima linea. L'endpoint secondario era la sopravvivenza libera da eventi.

Informazioni su quizartinib

Il Quizartinib è il prodotto di punta del franchise sperimentale sulla Leucemia Mieloide Acuta di Daiichi Sankyo Cancer Enterprise. E' un inibitore selettivo orale dell' FLT3, attualmente in fase III di sperimentazione a livello globale per la LMA recidivante/refrattaria (studio QuANTUM-R) e di nuova diagnosi (studio QuANTUM-First) con mutazioni FLT3-ITD, e in fase II di sviluppo in Giappone per la LMA recidivante/refrattaria con mutazioni FLT3-ITD. Il quizartinib ha ottenuto, dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense, la designazione di "Fast Track" (procedura accelerata) per il trattamento della LMA recidivante/refrattaria, e la denominazione di farmaco orfano dalla stessa FDA e dall'Agenzia europea dei medicinali (EMA) per il trattamento della LMA. Il quizartinib è una molecola in fase di sperimentazione non approvata per alcuna indicazione in alcun Paese. La sicurezza e l'efficacia non sono state ancora determinate.

Daiichi Sankyo Cancer Enterprise

La vision di Daiichi Sankyo Cancer Enterprise consiste nell'applicazione di conoscenze e capacità innovative guidate da un pensiero non convenzionale per sviluppare trattamenti significativi per i pazienti affetti da cancro. L'azienda è impegnata a trasformare la scienza in valore per il paziente, e questo impegno è presente in tutte le sue attività. L'obiettivo è quello di mettere a disposizione dei pazienti sette nuove molecole nei prossimi otto anni, dal 2018 al 2025, avvalendosi dei risultati dei SUOI tre pilastri: il Franchise Anticorpo Farmaco Coniugato, quello dedicato alla Leucemia Mieloide Acuta e quello di ricerca focalizzato sullo sviluppo delle nuove molecole (Fase I). I Centri di ricerca della Daiichi Sankyo Cancer Enterprise includono due laboratori di bio/immuno-oncologia e "small molecules" in Giappone e Plexxikon Inc. a Berkeley (California), e il centro di R&S sulla struttura delle "small molecules". Tra i composti che si trovano nella fase cruciale di sviluppo figurano: DS-8201, un coniugato anticorpo-farmaco (ADC) per i carcinomi

HER2-positivi della mammella, dello stomaco ed altri, il quizartinib, un inibitore orale selettivo di FLT3 per la leucemia mieloide acuta (AML) con mutazioni di FLT3-ITD di nuova diagnosi e recidivante/refrattaria, e il pexidartinib, un inibitore orale di CSF-1R per il tumore tenosinoviale a cellule giganti (TGCT). Per maggiori informazioni, consultare <http://dsi.com/oncology>

Riferimenti

Bibliografia

1. Leukemia & Lymphoma Society. Facts 2015-2016. 2016.
2. Small D. Am Soc Hematol Educ Program. 2006;178-84.
3. Schneider F, et al., Ann Hematol. 2012;91:9-18.
4. Santos FPS, et al. Cancer. 2011;117(10):2145-2155.
5. Kainz B, et al. Hematol J. 2002;3:283-289.
6. Kottaridis PD, et al. Blood. 2001;98(6):1752-1759.
7. Wagner, et al. Haematol. 2011;96(5): 681-686.
8. Brunet, et al. J Clin Onc. 2012;30(7):735-741.