

Europäische Kommission erteilt Zulassung für Cabometyx® (Cabozantinib) zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (NZK) bei Erwachsenen nach vorangegangener Anti-VEGF-Therapie

- Cabozantinib ist die erste und einzige Therapie, für die beim NZK in der randomisierten Phase-III-Studie METEOR eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS), der objektiven Ansprechrate (ORR) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) nachgewiesen wurde.
- Cabozantinib verbessert das Gesamtüberleben in allen untersuchten Patientensubgruppen.
- Cabozantinib hat einen einzigartigen Wirkmechanismus mit dem Potenzial, eine Resistenz gegen VEGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren zu überwinden.

Paris / Ettlingen (19. September 2016) — Ipsen, eine weltweit agierende, auf Spezialpräparate konzentrierte Pharma-Gruppe, gab bekannt, dass die Europäische Kommission Cabometyx® (Cabozantinib) 20, 40 und 60 mg Tabletten zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (NZK) bei Erwachsenen nach vorangegangener, gegen den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) gerichteter Therapie zugelassen hat. Cabometyx® (Cabozantinib) ist die einzige Monosubstanz, für die in einer Phase-III-Studie bei vorbehandelten Patienten mit NZK bei allen drei Wirksamkeitsendpunkten (OS, PFS und ORR) klinisch signifikante Vorteile nachgewiesen wurden. Diese Zulassung ermöglicht die Markteinführung von Cabometyx® (Cabozantinib) zur Behandlung des vorbehandelten fortgeschrittenen NZK in allen 28 Mitgliedstaaten der Europäischen Union sowie in Norwegen und Island.

David Meek, Vorstandsvorsitzender von Ipsen, unterstrich: „Durch die Zulassung von Cabometyx® (Cabozantinib) in Europa wird Ärzten und ihren Patienten mit Nierenkarzinom, deren Initialtherapie versagt hat, eine bahnbrechende Behandlung zur Verfügung gestellt. Dieses orale Arzneimittel hat das Potenzial, im Rahmen der Second-Line-Therapie eine neue Standardtherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zu werden, da es das Überleben verlängert, die Krankheitsprogression verzögert und die Tumoren bei einem klinisch akzeptablen Verträglichkeitsprofil schrumpfen lässt.“

Dr. Bernard Escudier, Onkologe sowie Spezialist für Nierenkarzinome und Immuntherapie am Institut Gustave Roussy, Villejuif (Frankreich), ergänzte: „Die Zulassung von Cabometyx® (Cabozantinib) durch die Europäische Kommission verschafft eine neue Therapieoption, die Patienten mit Nierenkarzinom, bei denen eine vorangegangene Behandlung mit einer gegen den VEGF-Rezeptor gerichteten Therapie versagte, einen Überlebensvorteil bietet. Dieses orale Arzneimittel richtet sich nicht nur gegen VEGF, sondern darüber hinaus durch seinen einzigartigen Wirkmechanismus auch gegen MET und AXL, deren Signalwege zur Resistenzbildung beim Nierenzellkarzinom beitragen. Cabometyx® bietet außerdem ein einfaches orales Einnahmeschema für die Patienten sowie eine flexible Dosierung für eine individualisierte Therapie.“

Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der groß angelegten, randomisierten Phase-III-Studie METEOR.

Über CABOMETYX® (Cabozantinib)

Angriffsziele von Cabozantinib sind MET, AXL und VEGFR-1, -2 und -3. In präklinischen Modellen wurde nachgewiesen, dass Cabozantinib die Aktivität dieser Rezeptoren hemmt, die an der normalen Zellfunktion sowie an pathologischen Prozessen wie Tumorangiogenese, Tumorinvasivität, Metastasierung und Arzneimittelresistenz beteiligt sind.

Am 25. April 2016 wurde Cabometyx® (Cabozantinib) von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NZK, die vorher eine antiangiogene Therapie erhalten hatten, zugelassen.

Am 9. September 2016 erteilte die Europäische Kommission die Zulassung für Cabometyx® (Cabozantinib) zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit vorangegangener Anti-VEGF-Therapie in der Europäischen Union, Norwegen und Island.

Am 29. Februar 2016 gaben Exelixis und Ipsen gemeinsam ein exklusives Lizenzabkommen für den Vertrieb und die Entwicklung von Cabozantinib für weitere Indikationen außerhalb der USA sowie von Kanada und Japan bekannt.

Abbildungen

Abb.1: Progressionsfreies Überleben

Abb. 2: Gesamtüberleben

Abb.3: Wirkmechanismus

Über die Phase-III-Zulassungsstudie METEOR

METEOR war eine weltweite, randomisierte Open-Label-Studie mit 658 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen mindestens eine vorangegangene VEGFR-TKI-Therapie versagt hatte. Der primäre Endpunkt war das PFS bei den ersten 375 behandelten Patienten. Sekundäre Endpunkte waren das OS und die objektive Ansprechrates bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten. Die Studie wurde in circa 200 Studienzentren in 26 Ländern durchgeführt. Die Rekrutierung erfolgte hauptsächlich in Europa, Nordamerika und Australien. Die Patienten erhielten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einmal täglich 60 mg Cabozantinib oder einmal täglich 10 mg Everolimus und wurden basierend auf der Anzahl der vorher erhaltenen VEGFR-TKI-Therapien und des MSKCC-Risikoscores stratifiziert. Ein Wechsel zwischen den Studienarmen war nicht erlaubt.

METEOR erreichte den primären Endpunkt der signifikanten Verbesserung des PFS. Im Vergleich zu Everolimus führte Cabozantinib zu einer Reduktion des Risikos von Krankheitsprogression oder Tod um 42 %. Das mediane PFS für Cabozantinib betrug 7,4 Monate im Vergleich zu 3,8 Monaten für Everolimus (HR: 0,58, 95%-KI: 0,45-0,74, $p < 0,0001$). Verglichen mit Everolimus verbesserte Cabozantinib auch die objektive Ansprechrates signifikant (24 % vs. 4 %, $p < 0,0001$ gemäß Prüfarztbewertung, 17 % vs. 3 %, $p < 0,0001$ gemäß Bewertung durch Expertenpanel). Diese Daten wurden im September 2015 auf dem Europäischen Krebskongress (ESMO) vorgestellt und in The New England Journal of Medicine veröffentlicht.¹

Cabozantinib zeigte außerdem einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Gesamtüberlebensvorteil in

der METEOR-Studie. Verglichen mit Everolimus führte Cabozantinib zu einer Reduktion des Sterberisikos von 34 %. Das mediane OS für Patienten, die mit Cabozantinib behandelt wurden, lag bei 21,4 Monaten im Vergleich zu 16,5 Monaten bei Everolimus (HR=0,66, 95%-KI: 0,53-0,83, p=0,0003).

Der Gesamtüberlebensvorteil unter Cabozantinib war in allen analysierten Subgruppen konstant. Insbesondere war dieser Vorteil unabhängig von der Risikokategorie, der Lokalisation und des Ausmaßes von Metastasen sowie der Konzentration des MET-Biomarkers in Tumoren. Diese Ergebnisse wurden am 5. Juni 2016 auf der ASCO-Jahrestagung präsentiert und gleichzeitig in The Lancet Oncology veröffentlicht.²

Zum Zeitpunkt der Analyse betrug die mediane Behandlungsdauer in der Studie 8,3 Monate mit Cabozantinib im Vergleich zu 4,4 Monaten mit Everolimus. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Diarrhö, Fatigue, verminderter Appetit und Hypertonie für Cabozantinib sowie Fatigue, Anämie, verminderter Appetit und Husten für Everolimus. Dosismodifikationen erfolgten bei 62 % bzw. 25 % der Patienten. Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, das nicht mit der Krankheitsprogression in Zusammenhang stand, lag unter Cabozantinib bei 12 % und unter Everolimus bei 11 %.

Über das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom

Das Nierenzellkarzinom (NZK) stellt 2-3 % aller Krebsarten dar³ und zeigt die höchste Inzidenz in westlichen Ländern. Im Allgemeinen stieg die Inzidenz sowohl weltweit als auch in Europa während der letzten zwei Jahrzehnte, jährlich um etwa 2 % an, obwohl in Dänemark und Schweden ein kontinuierlicher Rückgang beobachtet wurde.⁴ Im Jahr 2012 gab es circa 84.400 neue Fälle von NZK und 34.700 mit Nierenkrebs in Verbindung stehende Todesfälle in der EU.⁵ In Europa haben sich die Gesamtmortalitätsraten für das NZK bis in die frühen 1990er Jahre erhöht, bis sie danach generell stabilisiert oder rückläufig waren.⁶ Einen Rückgang der Mortalität gab es in skandinavischen Ländern seit den 1980er Jahren und in Frankreich, Deutschland, Österreich, in den Niederlanden und Italien seit Anfang der 1990er Jahren. Doch in einigen europäischen Ländern (Kroatien, Estland, Griechenland, Irland, Slowakei) zeigen Mortalitätsraten immer noch einen Aufwärtstrend.⁶

Bei der Mehrzahl der klarzelligen Nierenzelltumoren liegt die Konzentration des Hippel-Lindau-Proteins unter dem Normbereich. Dies führt zu höheren Konzentrationen der Tyrosinkinase-rezeptoren MET, AXL und VEGF.^{7,8} Diese Proteine fördern die Tumorangio-genese (Neubildung von Blutgefäßen) sowie Wachstum, Invasivität und Metastasierung der Tumoren.⁹⁻¹¹

MET und AXL können zur Umschaltung von Signalwegen führen, was eine Resistenz gegen VEGFR-Inhibitoren bewirken kann. ^{8,9}

Über Ipsen in der Onkologie

Ipsen konzentriert sein Streben auf den Kampf gegen Krebserkrankungen wie Prostatakrebs oder jene mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf wie Blasenkrebs, neuroendokrine Tumoren, Nierenkrebs und onkologische Nischen in verschiedenen Bereichen. Unser Ziel ist es, Patienten und ihren Angehörigen neue Therapieoptionen zu bieten. Ipsen engagiert sich kontinuierlich für die Entwicklung neuartiger Therapien für die Onkologie durch eine offene innovative Vorgehensweise und die Verwendung vielschichtiger technologischer Plattformen insbesondere im Bereich der Peptide. Darüber hinaus hat Ipsen sowohl wissenschaftliche Partnerschaften mit anerkannten akademischen Institutionen sowie führenden pharmazeutischen und biotechnischen Unternehmen als auch die Zusammenarbeit mit Spitzenforschern und medizinischen Experten aufgebaut. Auf diese Weise entwickeln wir effektive und innovative therapeutische Lösungen, um die Behandlungsergebnisse der Patienten zu verbessern und die tägliche Arbeit der Ärzte zu unterstützen.

Über Ipsen

Ipsen ist ein weltweit agierendes Pharmaunternehmen mit Spezialprodukten. Der Gesamtumsatz im Jahr 2015

betrug mehr als 1,4 Milliarden Euro. Die Ipsen-Gruppe verkauft mehr als 20 Arzneimittel in über 115 Ländern und hat in mehr als 30 Ländern Niederlassungen. Ziel der Ipsen-Gruppe ist es, ein führender Anbieter spezieller therapeutischer Lösungen für bestimmte, stark beeinträchtigende Erkrankungen zu werden. Die Kompetenzfelder sind Onkologie, Neurologie und Endokrinologie (Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche). Das Engagement von Ipsen auf dem Gebiet der Onkologie wird an dem wachsenden Portfolio von Schlüsseltherapien deutlich, die die Behandlung von Patienten mit Prostatakrebs, Blasenkrebs und neuroendokrinen Tumoren verbessern. Ipsen ist außerdem auch stark in der Primärversorgung vertreten. Darüber hinaus verfolgt die Ipsen-Gruppe eine aktive Politik der Partnerschaften. Der Fokus von Forschung und Entwicklung liegt auf innovativen und vielschichtigen technologischen Plattformen, Peptiden und Toxinen. Die Forschungsstätten liegen im Herzen der führenden Zentren für Biotechnologie und Biowissenschaften (Les Ulis/Paris-Saclay, Frankreich; Slough/Oxford, Großbritannien; Cambridge, USA). 2015 beliefen sich die Ausgaben für Forschung und Entwicklung auf fast 193 Millionen Euro. Die Ipsen-Gruppe beschäftigt weltweit mehr als 4.600 Mitarbeiter. Die Ipsen-Aktie wird im Segment A der Euronext Paris (Aktiencode: IPN, ISIN-Code: FR0010259150) gehandelt und ist für den "Service de Règlement Différé" (Börsenorder mit aufgeschobener Zahlung, SRD) zugelassen. Die Ipsen-Gruppe ist im SBF-120-Index gelistet. Ipsen hat ein Sponsored Level I American Depositary Receipt(ADR)-Programm aufgelegt, das in den USA auf dem Over-the-Counter(OTC)-Markt mit dem Symbol IPSEY gehandelt wird. Für weitere Informationen zu Ipsen besuchen Sie bitte die Webseite www.ipsen-pharma.de.

Quellen

1. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(19):1814-1823.
2. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Onc*. 2016 Jun 5; S1470-2045(16)30107-3.
3. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001.
4. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93(2):88-96
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285559>
5. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013 Apr;49(6):1374-403.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485231>
6. Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008 Apr;101(8):949-58 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241251>
7. Harshman, L.C. and Choueiri, T.K., Targeting the hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway in renal cell carcinoma. *Cancer J*. 2013; 19(4):316-323.
8. Rankin et al., Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(37):13373-13378.
9. Zhou L, Liu X-D, Sun M, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene*. 2015 Sep 14. doi:10.1038/onc.2015.343. [Epub ahead of print].
10. Koochekpour et al., The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene inhibits hepatocyte growth factor/scatter factor-induced invasion and branching morphogenesis in renal carcinoma cells. *Mol Cell Biol*. 1999; 19(9):5902-5912.
11. Takahashi A, Sasaki H, Kim SJ, et al. Markedly increased amounts of messenger RNAs for vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in renal cell carcinoma associated with angiogenesis. *Cancer Res*. 1994;54:4233-4237.
12. Nakagawa M, Emoto A, Hanada T, Nasu N, Nomura Y. Tubulogenesis by microvascular endothelial cells is mediated by vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal cell carcinoma. *Br J Urol*. 1997;79:681-687.

Quelle: Ipsen Pharma, 19.09.2016 (tB).