

Zulassung für Cabozantinib zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms erteilt

Ettlingen, 22. Mai, 2018 – Die Ipsen Pharma GmbH, ein Tochterunternehmen der Ipsen SA, ein weltweit tätiges spezialisiertes biopharmazeutisches Unternehmen, teilte mit, dass die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) Cabometyx® (Cabozantinib), 20, 40, 60 mg, von Ipsen zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) bei mittlerem oder hohem Risiko zugelassen hat. Diese Zulassung ermöglicht die Markteinführung von Cabozantinib für diese Indikation in allen 28 Mitgliedstaaten der Europäischen Union sowie in Norwegen und Island.

„Die Zulassung der EMA ist ein wichtiger Schritt für Patienten in Europa, die an fortgeschrittenem Nierenkrebs leiden. Ihnen steht damit eine neue orale Erstlinientherapie zur Verfügung, die eine signifikante Verbesserung gegenüber dem Behandlungsstandard bietet“, so Sandrine Gaillard, Geschäftsführerin der Ipsen Pharma GmbH. „Ipsen bleibt der Aufgabe verpflichtet, das Leben von Patienten durch stetige Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten zu verbessern und das Potential von Cabozantinib auf weitere Indikationen auszuweiten.“

Dr. Giuseppe Procopio, Leiter der Einheit für Urogenitalerkrankungen der Fondazione Istituto Nazionale Tumori in Mailand meint dazu: *“Der Mehrwert einer Behandlung mit Cabozantinib wird durch Daten aus klinischen Studien untermauert. Zudem können Ärzte seit 2016 die Wirksamkeit bei Patienten beobachten, die zuvor eine zielgerichtete Anti-VEGF-Therapie erhalten hatten. Aus beiden Gründen wird es Ärzte freuen, dass sie jetzt Zugang zu dieser neuen Erstlinien-Option für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NZK bei mittlerem oder hohem Risiko haben.“*

Die heutige Entscheidung basiert auf der CABOSUN-Studie, die belegte, dass Cabozantinib das progressionsfreie Überleben (PFS) therapienaiver Patienten mit fortgeschrittenem NZK bei mittlerem oder hohem Risiko signifikant gegenüber Sunitinib verbessert. Cabozantinib ist die erste und einzige Monotherapie, die gegenüber Sunitinib eine überlegene klinische Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe zeigte.

Die detaillierten Empfehlungen für die Anwendung dieses Produktes werden in der Fachinformation beschrieben, die hier (<https://ipsen-pharma.de/produkte/produktliste/>) eingesehen werden kann.

Über die CABOSUN-Studie

Am 23. Mai 2016 gab Exelixis bekannt, dass die CABOSUN-Studie ihren primären Endpunkt erreicht habe: Es wurde eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung gegenüber Sunitinib beim PFS von Patienten mit fortgeschrittenem NZK und mittlerer oder ungünstiger Prognose nach IMDC (International Metastatic RCC Carcinoma Database Consortium) nach Einschätzung des Prüfarztes aufgezeigt. Die CABOSUN-Studie wurde im Rahmen der „Alliance for Clinical Trials in Oncology“ in der Zusammenarbeit von Exelixis mit dem National Cancer Institute’s Cancer Evaluation Program (NCI-CTEP) durchgeführt. Diese Ergebnisse wurden erstmals in einer Plenarsitzung von Dr. Toni Choueiri beim ESMO-Kongress 2016 präsentiert und im Journal of Clinical Oncology (Choueiri, JCO, 2017)¹ sowie im European Journal of Cancer (Choueiri, EJC, 2018) veröffentlicht.²

Am 19. Juni 2017 bestätigte ein verblindetes unabhängiges radiologisches Review Committee (IRC), dass Cabozantinib den primären Wirksamkeitsendpunkt PFS nach Einschätzung der Prüfarzte der CABOSUN randomisierten Phase 2 Studie von Cabozantinib vs. Sunitinib bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem NZK bei mittlerer oder ungünstiger Prognose nach IMDC erreicht hat. Gemäß der IRC-Analyse zeigte Cabozantinib eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion der Progressions- oder Todesrate der Krankheit, die durch PFS gemessen wurde. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (jeder Grad) und die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen Grad 3 oder 4 zwischen Cabozantinib und Sunitinib waren vergleichbar.

Bei CABOSUN handelt es sich um eine randomisierte offene, aktiv-kontrollierte Studie der Phase II. Für diese Studie wurden 157 Patienten mit einem fortgeschrittenen NZK rekrutiert, deren Risiko entsprechend den IMDC-Kriterien als mittel oder ungünstig eingestuft wurde. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Cabozantinib (60 mg einmal täglich) oder Sunitinib (50 mg einmal täglich über 4 Wochen, anschließend 2 Wochen Therapiepause). Der primäre Endpunkt war PFS. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und die objektive Ansprechrate. Bei den Patienten, die für die Studie infrage kamen, musste ein lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes klarzelliges NZK, ein ECOG-Leistungsstatus von 0-2 und eine mittlere oder ungünstige Prognose gemäß den IMDC-Kriterien vorliegen (Heng, JCO, 2009).³ Patienten mit vorangegangener systemischer Behandlung des NZK waren von der Studie ausgeschlossen.

Über das Nierenzellkarzinom

Mit einem prognostizierten Anstieg der Inzidenz von 22% bis 2020 droht das Nierenzellkarzinom (NZK) zu einem der am schnellsten wachsenden Krebsarten der Welt zu werden.⁴ Zielgerichtete Therapien einschließlich Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) des VEGF-Rezeptors (VEGFR), die vor einem Jahrzehnt eingeführt wurden, haben die Therapiemöglichkeiten des mRCC signifikant verändert.⁵

Das NZK ist die häufigste Art des Nierenkrebses und ist in Deutschland jedes Jahr für 15.000 neue Fälle verantwortlich. Trotz der verbesserten Behandlungsmethoden überleben nur 16 % der Patienten mit metastasiertem NZK nach Diagnosestellung länger als fünf Jahre.⁶

Die Mehrzahl der klarzelligen RCC-Tumore haben niedrigere Werte des Proteins von Hippel-Lindau, was zu höheren Leveln von MET, AXL und VEGF führt.^{7,8} Diese Proteine fördern Tumorangio-genese, Wachstum, Invasivität und Metastasierung.^{9,10,11,12} MET und AXL können Signalwege bereitstellen, die die Resistenz gegen VEGFR-Inhibitoren antreiben.^{11,12}



Über CABOMETYX® (Cabozantinib)

Cabometyx® ist ein oraler, kleinmolekularer Inhibitor von Rezeptoren, einschließlich VEGFR, MET und AXL. In präklinischen Modellen hemmt Cabozantinib die Aktivität dieser Rezeptoren, die an der normalen Zellfunktion und pathologischen Prozessen wie Tumorangio-genese, Invasivität, Metastasierung und Arzneimittelresistenz beteiligt sind.

Im Februar 2016 gaben Exelixis und Ipsen gemeinsam eine exklusive Lizenzvereinbarung für die Vermarktung und Weiterentwicklung von Cabozantinib-Indikationen außerhalb der USA, Kanadas und Japans bekannt. Diese Vereinbarung wurde im Dezember 2016 geändert, um Vermarktungsrechte für Ipsen in Kanada aufzunehmen. Am 25. April 2016 hat die FDA Cabometyx®-Tabletten zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen, die zuvor eine antiangiogenetische Therapie erhalten hatten. Am 9. September 2016 hat die Europäische Kommission Cabometyx®-Tabletten zur Behandlung von fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen zugelassen, die in der Europäischen Union, Norwegen und Island eine vorangegangene gegen VEGF gerichtete Therapie erhalten haben. Cabometyx® ist in den Wirkstärken von 20 mg, 40 mg oder 60 mg erhältlich. Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg oral einmal täglich.

Am 19. Dezember 2017 erhielt Exelixis die Zulassung der FDA für Cabometyx® für die erweiterte Indikation zur Behandlung von fortgeschrittenem RCC.

Am 17. Mai 2018 gab Ipsen bekannt, dass die Europäische Kommission Cabometyx® die Zulassung für die Europäische Union, Norwegen und Island als Erstlinien-Therapie von Erwachsenen erteilt hat, die an fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem oder hohem Risiko leiden.

Über Ipsen Pharma GmbH

Ipsen ist ein global agierendes, spezialisiertes biopharmazeutisches Unternehmen mit Fokus auf Innovation und Specialty Care zur Therapie stark beeinträchtigender Erkrankungen, für die ein hoher, nicht gedeckter medizinischer Bedarf besteht. Das Unternehmen wurde 1929 in Dreux gegründet und vertreibt in Deutschland seit 40 Jahren verschiedene Präparate aus den Bereichen Onkologie, Neurowissenschaften und seltene Krankheiten. Um die Weichen für weiteres Wachstum zu stellen, verlegt das Unternehmen als Ländergesellschaft für Deutschland, Österreich und die Schweiz im Jahr 2019 seinen Firmensitz von Ettlingen nach München und damit in ein wichtiges Branchen- und Kompetenzzentrum. Ziel von Ipsen ist es, jedes Jahr mindestens ein neues Medikament oder eine bedeutende Indikationserweiterung auf den Markt zu bringen und bis 2021 zu den Top 10 weltweit agierender Pharmaunternehmen zu zählen in Bezug auf Wachstum und Profitabilität. Weitere Informationen finden Sie auf der Webseite www.ipsen-pharma.de

Für weitere Informationen:

Pressekontakt:

Dr. med. Bryan Qvick
Medical Director
Ipsen Pharma GmbH
Tel.: +49 7241 184-31
Fax: +49 7243 184-680
E-Mail: bryan.qvick@ipsen.com

Bärbel Mattka

Weber Shandwick
Tel.: +49 172 72 456 28
Fax: +49 69 91 30 43 559
E-Mail: bmatcka@webershandwick.com

CBZ-AT-000405, 05/18

Quellen

¹Choueiri TK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35(6):591-96

²Choueiri TK et al: Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A0311203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Canc* 2018; 94:115-125

³Heng D.Y., Xie W., Regan M.M., et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *Journal of Clinical Oncology.* 2009; 27:5794-5799

⁴Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136:E359-86, 2015

⁵Jacobsen J, Grankvist K, Rasmuson T, et al. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2004;93:297-302

⁶http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf

⁷Harshman, L.C. and Choueiri, T.K., Targeting the hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway in renal cell carcinoma. *Cancer J.* 2013; 19(4):316-23

⁸Rankin 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):13373-8

⁹Zhou L, Liu X-D, Sun M, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene.* 2016;35(21):2687-2697

¹⁰Koochekpour 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

¹¹Takahashi 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

¹²Nakagawa 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