

Cabozantinib erhält Zulassungsempfehlung des CHMP zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

- **CHMP empfiehlt die Zulassung von Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (NZK) bei Erwachsenen nach vorangegangener Anti-VEGF-Therapie auf Basis der Ergebnisse der groß angelegten, randomisierten Phase-III-Studie METEOR.**
 - **Cabozantinib ist der erste und einzige Multikinase-Inhibitor mit signifikanter Überlegenheit in allen drei Endpunkten: Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS) und objektive Ansprechrquote (ORR).**
- **Cabozantinib verbesserte signifikant das Gesamtüberleben in allen untersuchten Subgruppen.**

Ettlingen 21. Juli 2016 —Die Ipsen Pharma GmbH gibt heute bekannt, dass der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), der Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA), eine positive Stellungnahme für Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (NZK) bei Erwachsenen nach vorangegangener, gegen den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) gerichteter Therapie in der Dosierung 20, 40 und 60 mg abgegeben und es für die Zulassung empfohlen hat. Die positive Stellungnahme des CHMP wird jetzt von der Europäischen Kommission der Zulassungsbehörde geprüft.

David Meek, Vorstandsvorsitzender von Ipsen, sagte: *„Wir freuen uns, dass Patienten in Europa jetzt bald Zugang zu Cabozantinib haben werden. Ipsen ist sehr stolz, diese positive Stellungnahme des CHMP für Cabozantinib erhalten zu haben, ein neues Arzneimittel mit bisher beispiellosen klinischen Ergebnissen bei der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Für Cabozantinib wurde bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom unabhängig von der Art der Vorbehandlung, der Lokalisation und dem Ausmaß von Tumormetastasen ein klarer und konstanter Nutzen nachgewiesen.“* *„Die positive Stellungnahme des CHMP für Cabozantinib ist sowohl für Exelixis als auch für Ipsen ein bedeutender Meilenstein, da wir zusammen daran arbeiten, diese wichtige therapeutische Option Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugänglich zu machen,“* erläuterte **Michael M. Morrissey, Ph.D., Präsident und Vorstandsvorsitzender von Exelixis.** *„Mit unserer*

gemeinsamen Mission, innovative Therapien zur Verbesserung der Krebsbehandlung bereitzustellen, haben wir die Chance, die Art und Weise der Behandlung dieser Patientenpopulation zu ändern. Nach der Zulassung durch die Europäische Kommission wird mit Cabozantinib eine neue Therapieoption mit nachgewiesenen klinisch signifikanten Vorteilen bei allen drei Studienendpunkten erhältlich sein und den hohen medizinischen Bedarf decken.“

Die positive Stellungnahme des CHMP wurde nach einem beschleunigten Prüfungsverfahren erteilt, das Arzneimitteln vorbehalten ist, von denen ein großes öffentliches Gesundheitsinteresse zu erwarten ist. Jetzt wird von der Europäischen Kommission die Zulassung geprüft. Mit einer Entscheidung ist zwei Monate nach der Stellungnahme des CHMP zu rechnen.

Die ausführlichen Empfehlungen für die Anwendung dieses Arzneimittels werden in der Fachinformation beschrieben, die verfügbar sein wird, sobald das Arzneimittel von der Europäischen Kommission die Marktzulassung erhalten hat.

Am 28. Januar 2016 nahm die Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) den Antrag von Exelixis auf Zulassung von Cabozantinib zur Behandlung von vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom an. Dem Antrag wurde eine beschleunigte Beurteilung gewährt. Damit kam er für eine Überprüfung in 150 Tagen statt der üblichen 210 Tage in Betracht. Am 29. Februar 2016 gaben Exelixis und Ipsen gemeinsam ein exklusives Lizenzabkommen für den Vertrieb und die weitere Entwicklung von Cabozantinib außerhalb der USA sowie von Kanada und Japan bekannt.

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

Über die Phase-III-Zulassungsstudie METEOR

METEOR war eine weltweite, randomisierte Open-Label-Prüfung 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 der Therapie 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 ($p < 0,0001$). 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 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, die nicht mit der Krankheit im Zusammenhang standen, 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 mit steigenden Raten.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 Tumorangiogenese (Neubildung von Blutgefäßen) sowie Wachstum, Invasivität und Metastasierung der Tumoren.⁸⁻¹¹ MET und AXL können zur Umschaltung von Signalwegen führen, was eine Resistenz gegen VEGFR-Inhibitoren bewirken kann.^{8,9}

Über 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 Tumorangio-genese, Tumorinvasivität, Metastasierung und Arzneimittelresistenz beteiligt sind.

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. Ihre 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. 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.

Pressekontakt:

Dr. med. Martin Gerwe, MBA
Direktor Medical & Regulatory Affairs
Ipsen Pharma GmbH
Tel.: +49 7241 184-31
Fax: +49 7243 184-680
E-Mail: martin.gerwe@ipsen.com

Dr. Carolin Nowak
Account Executive
Weber Shandwick
Tel.: +49 69 91 30 43 67
Fax: +49 69 91 30 43 559
E-Mail: cnowak@webershandwick.com