

Ergebnisse einer Phase-III-Studie zu Cabozantinib belegen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

- **Daten zu der klinisch relevanten Verbesserung des Gesamtüberlebens aus der METEOR-Studie wurden im Rahmen einer Abstract-Session auf der ASCO-Jahrestagung präsentiert und gleichzeitig in *The Lancet Oncology* veröffentlicht**
- **Die Verbesserung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens stimmten in allen ausgewerteten Subgruppen überein**

Chicago / Ettlingen 5. Juni 2016 — Die Ipsen Pharma GmbH gibt die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS) aus der Phase-III-Studie METEOR bekannt. In dieser Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK), die vorher eine antiangiogene Therapie erhalten hatten, mit Cabozantinib behandelt. Die Ergebnisse wurden im Rahmen einer Abstract-Session auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016 in Chicago präsentiert und in *The Lancet Oncology* veröffentlicht.¹ Die Daten zum OS zeigen, dass Cabozantinib das Sterberisiko im Vergleich zu Everolimus um ein Drittel reduziert.

„Der durch die Behandlung mit Cabozantinib erzielte Gesamtüberlebensvorteil — der in allen Subgruppen und Post-hoc-Subgruppenanalysen gleichbleibend ausgeprägt war — ist ein weiteres positives Ergebnis ergänzend zu den bereits veröffentlichten Daten hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und objektiver Ansprechrates“, sagte Toni Choueiri, M.D., klinischer Direktor, Lank Center for Genitourinary Oncology, Dana-Farber Cancer Institute und Studienleiter der METEOR-Studie. „Mit der kürzlich erfolgten Zulassung von Cabozantinib durch die FDA haben Patienten in den USA, die zusätzliche therapeutische Optionen benötigen, jetzt Zugang zu einer differenzierten Behandlung. Diese Therapie hat bewiesen, dass sie Patienten hilft, länger zu leben, indem die Progression ihrer Krebserkrankung hinauszögert wird.“

In der METEOR-Studie kam es bei einem medianen Beobachtungszeitraum von fast 19 Monaten unter Cabozantinib zu einer Zunahme des medianen OS von fast 5 Monaten im Vergleich zu Everolimus: 21,4 Monate versus 16,5 Monate für Everolimus (Hazard Ratio [HR]: 0,66, 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 0,53-0,83, p = 0,0003), entsprechend einer Reduktion des Sterberisikos um 34 %.

Die Behandlung mit Cabozantinib führte in verschiedenen Subgruppen und Post-hoc-Subgruppenanalysen zu konstanten OS- und PFS-Vorteilen. Die Vorteile waren unabhängig von dem Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Risikoscore (niedrig, intermediär oder hoch), der Anzahl und Art vorangegangener Therapien mit einem Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR)-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der Dauer der ersten VEGFR-TKI-Therapie (6 Monate oder kürzer bzw. länger als 6 Monate), dem Vorliegen von Knochen- und/oder viszerale Metastasen und der Konzentration des MET-Biomarkers in den Tumoren (hoch, niedrig oder nicht bekannt).

„Wir freuen uns, dass wir dem onkologischen Fachpublikum auf der diesjährigen ASCO-Jahrestagung die ausführlichen Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der METEOR-Studie mitteilen können“, sagte Michael M. Morrissey, Ph.D., Präsident und

Vorstandsvorsitzender von Exelixis. „Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom beträgt nur 12 %. Dies unterstreicht den Bedarf an neuen Therapieoptionen, die dazu beitragen, dass Patienten länger leben, indem sie die Progression der Erkrankung hinauszögern. Entscheidend ist, dass für Cabozantinib – der ersten von der FDA zugelassenen Therapie, die bei allen drei wesentlichen Wirksamkeitsparametern Vorteile zeigt – jetzt in allen in der METEOR-Studie ausgewerteten Patientensubgruppen übereinstimmende Überlebensvorteile nachgewiesen wurden.“

„Die neuesten Daten aus der METEOR-Studie bestätigen den medianen Gesamtüberlebensvorteil von fast 5 Monaten, den Cabozantinib für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bedeuten kann“, sagte **Marc de Garidel, Chairman und Vorstandsvorsitzender von Ipsen.** „Zusammen mit Exelixis und den Zulassungsbehörden arbeiten wir intensiv daran, Patienten, die nach neuen therapeutischen Optionen mit nachgewiesenem Überlebensvorteil suchen, Zugang zu Cabozantinib zu verschaffen.“

Zum Zeitpunkt der Analyse betrug die mediane Behandlungsdauer in der Studie 8,3 Monate mit Cabozantinib im Vergleich zu 4,4 Monaten mit Everolimus. Dosisreduktionen 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 %.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom Grad 3 oder 4 waren Hypertonie (15 %), Diarrhö (13 %) und Fatigue (11 %) im Cabozantinib-Behandlungsarm sowie Anämie (17 %), Fatigue (7 %) und Hyperglykämie (5 %) im Everolimus-Behandlungsarm. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 traten bei 130 (39 %) mit Cabozantinib behandelten Patienten und bei 129 (40 %) mit Everolimus behandelten Patienten auf.

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. Das Zulassungsverfahren in Europa durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird derzeit in einem beschleunigten Beurteilungsverfahren geprüft.

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 Ansprechraten 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 Ansprechraten 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.²

Über das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom

Die Statistik des Robert-Koch-Instituts aus dem Jahr 2015 führt das Nierenkarzinom unter den zehn am häufigsten diagnostizierten Krebsarten in Deutschland an, sowohl bei Männern als auch bei Frauen.³ Das klarzellige NZK ist die häufigste Form von Nierenkrebs bei Erwachsenen.⁴ Wenn es in einem frühen Stadium entdeckt wird, ist die 5-Jahres-Überlebensrate hoch; bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NZK im Spätstadium beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate jedoch nur 14 % und ein Mittel zur Heilung der Erkrankung wurde bisher nicht gefunden.⁵ Etwa 17.000 Patienten in den USA und 37.000 weltweit benötigen eine Zweitlinientherapie oder mindestens eine nachfolgende Therapie.⁶ Bei der Mehrzahl der klarzelligen Nierenzelltumoren liegt die Konzentration des Hippel-Lindau-Proteins unter dem Normbereich. Dies führt zu höheren Konzentrationen der Tyrosinkinaserzeptoren MET, AXL und VEGF.^{7,8} Diese Proteine fördern die Tumorangio-genese (Neubildung von Blutgefäßen) sowie Wachstum, Invasivität und Metastasierung der Tumoren.⁹⁻¹² 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.

Am 28. Januar 2016 nahm die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) den Antrag von Exelixis auf Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Application, MAA) von Cabozantinib zur Behandlung von vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom an. Dem MAA wurde eine beschleunigte Beurteilung gewährt. Damit kommt 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, Kanada und Japan bekannt.

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 zielgerichteter Therapien 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 (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Onc.* 2016 Jun 5; S1470-2045(16)30107-3.
2. 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.
3. Krebs in Deutschland 2007/2008., G.d.e.K.i.D.e.V. Robert Koch-Institut, Editor. 2012, Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Berlin.
4. Jonasch E., Gao J., Rathmell W.K., Renal cell carcinoma. *BMJ.* 2014; 349:g4797.
5. Tumorregister München; http://www.tumorregistermuenchen.de/facts/surv/surv_C64__G.pdf
6. Decision Resources Report: Renal Cell Carcinoma. October 2014 (internal data on file).
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