

Swissmedic erteilt Zulassung für Cabozantinib zur Zweitlinientherapie des Leberzellkarzinoms

München, 14.09.2020 — Die Ipsen Pharma GmbH, ein Tochterunternehmen der Ipsen SA, ein weltweit tätiges spezialisiertes biopharmazeutisches Unternehmen, teilt mit, dass das Schweizerische Heilmittelinstitut (Swissmedic) Cabometyx® (Cabozantinib) 20, 40 und 60 mg Tabletten als Monotherapie für die Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die vorher mit Sorafenib behandelt wurden, in der Schweiz zugelassen hat.¹

„Die Zulassung der Swissmedic ist ein wichtiger und notwendiger Schritt für Patienten in der Schweiz, die am Leberzellkarzinom leiden. Um diesen aggressiven und schwierig zu therapierenden Krebs zu behandeln, stehen bisher nur wenige zugelassene Zweitlinientherapien zur Verfügung.^{2,3,4} Wir freuen uns, mit Cabozantinib nun auch eine effektive Behandlungsoption für Patienten mit Leberzellkarzinom in der Schweiz anbieten zu können“, so Ivo Sulovsky, Geschäftsführer 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.“

Philippe Merle, M.D., Experte für Hepatologie und Gastroenterologie, La Croix-Rousse Hospital, Lyon, erklärte: *„Der Mehrwert einer Behandlung mit Cabozantinib für Patienten mit HCC wird durch die CELESTIAL-Studie belegt. Cabozantinib zeigte hier eine effektive Wirkung auf das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben. Diese vielversprechende Entwicklung bietet Ärzten und Patienten eine neue therapeutische Option für diese komplexe Erkrankung.“*

Die Entscheidung basiert auf den Ergebnissen der globalen, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie CELESTIAL. Sie erreichte den primären Studienendpunkt, das Gesamtüberleben (OS). Im Cabozantinib-Arm konnte eine signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des OS im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC erreicht werden, die zuvor mit Sorafenib behandelt worden sind. Im Juli 2018 wurden die Ergebnisse der Phase-3-Studie CELESTIAL im New England Journal of Medicine veröffentlicht.⁵

Diese Zulassung durch die Swissmedic folgt der für Cabometyx® beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (RCC) nach vorangegangener Anti-VEGF-Therapie.

Über CELESTIAL⁵

CELESTIAL ist eine weltweit durchgeführte, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie. Es wurde Cabozantinib mit Placebo bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC, die eine Sorafenib-Vortherapie erhalten hatten, verglichen. Die Studie wurde in 95 Zentren in 19 Ländern durchgeführt. Entsprechend des Studiendesigns sollten 760 Patienten mit fortgeschrittenem HCC eingeschlossen werden, die zuvor mit Sorafenib behandelt worden waren und eine gute Leberfunktion hatten. Insgesamt waren bis zu zwei systemische Vortherapien des HCC erlaubt. Die Rekrutierung war im September 2017 abgeschlossen, insgesamt wurden 773 Patienten randomisiert. Die Patienten erhielten randomisiert im Verhältnis 2:1 entweder täglich 60 mg Cabozantinib oder Placebo. Sie wurden nach Ätiologie der Erkrankung (Hepatitis C, Hepatitis B oder andere), der geografischen Region (Asien versus andere Regionen) und der extrahepatischen Streuung und/oder makrovaskulären Invasion (ja oder nein) stratifiziert. Es war kein Cross-Over zwischen den Studienarmen erlaubt.

Der primäre Studienendpunkt ist das Gesamtüberleben (OS). Die sekundären Endpunkte umfassen die objektive Ansprechrate (ORR) und das progressionsfreie Überleben (PFS). Explorative Endpunkte beinhalten patientenbezogene Endpunkte, Biomarker und Verträglichkeit.

Entsprechend des statistischen Studiendesigns kann bei 760 eingeschlossenen Patienten mit einer statistischen Power von 90 % bei 621 eingetretenen Ereignissen ein Vorteil von Cabozantinib gegenüber Placebo mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,76 hinsichtlich des primären Endpunktes gezeigt werden. Diesen Berechnungen liegt die Annahme zugrunde, dass das mediane Überleben im Placeboarm 8,2 Monate beträgt. Diese Annahme beruht auf verfügbaren klinischen Daten verschiedener veröffentlichter Studien zur Zweitlinientherapie des HCC. Nach 50 % und 75 % eingetretener Ereignisse war jeweils eine Interimsanalyse geplant.

Die CELESTIAL Studie erreicht den primären Endpunkt Gesamtüberleben in der zweiten geplanten Interimsanalyse. Cabozantinib zeigt eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des medianen OS im Vergleich zu Placebo von 10,2 Monaten gegenüber 8,0 Monaten im Placeboarm (Hazard Ratio, 0,76; 95 % Konfidenzintervall [CI], 0,63 bis 0,92; $p = 0,005$). Ein unabhängiges Komitee zur Überwachung der Studiendaten empfahl die Beendigung der Studie nach dem Review der zweiten Interimsanalyse aufgrund der Wirksamkeitsdaten. Die Daten zur Verträglichkeit waren in der Studie vergleichbar mit dem bekannten Verträglichkeitsprofil von Cabozantinib.

Über das Leberkarzinom (HCC)

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist die am häufigsten vorkommende Form des Leberkrebses bei Erwachsenen.⁶ Die Erkrankung beginnt in Zellen, die Hepatozyten genannt werden und in der Leber vorkommen. Mit weltweit bis zu 800.000 neu diagnostizierten Fällen jedes Jahr, ist das HCC die sechshäufigste Krebsart und die zweithäufigste Ursache von Krebstodesfällen.^{7,8} Nach den GLOBOCAN Daten wird geschätzt, dass in Europa bis 2020 bis zu 60.000 Patienten mit Leberkrebs neu diagnostiziert werden.⁹ Ohne Behandlung überleben Patienten mit dieser Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium normalerweise zwischen vier und acht Monate.¹⁰

Über CABOMETYX[®] (Cabozantinib)

Cabometyx[®] ist ein oraler, kleinmolekularer Inhibitor von Tyrosinkinase-Rezeptoren, einschliesslich VEGFR, c-MET und AXL. In präklinischen Modellen hemmt Cabozantinib die Aktivität dieser Rezeptoren, die an der normalen Zellfunktion und pathologischen Prozessen wie Tumorangiogenese, Invasivität, Metastasierung und Arzneimittelresistenz beteiligt sind.^{11,12,13,14,15}

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® zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen, die zuvor eine antiangiogene Therapie erhalten hatten.

Am 9. September 2016 hat die Europäische Kommission Cabometyx® 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 zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms auch in Australien, Brasilien, Kanada, Hong Kong, Süd-Korea, der Schweiz, Taiwan und der Ukraine zugelassen. 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.

Am 19. November 2018 gab Ipsen bekannt, dass die Europäische Kommission Cabometyx® die Zulassung für die Europäische Union, Norwegen und Island als Zweitlinien-Therapie von Erwachsenen erteilt hat, die an hepatozellulärem Karzinom leiden und vorher mit Sorafenib behandelt worden sind.

Am 14. Januar 2019 erhielt Exelixis die Zulassung der FDA für Cabometyx® für die erweiterte Indikation als Zweitlinien-Therapie von Erwachsenen, die an hepatozellulärem Karzinom leiden und vorher mit Sorafenib behandelt worden sind.

Über die Ipsen Pharma GmbH

Die Ipsen Pharma GmbH, Ländergesellschaft der Ipsen-Gruppe für Deutschland, Österreich und die Schweiz (DACH), vertreibt in Deutschland seit über 40 Jahren verschiedene Präparate aus den Bereichen Onkologie, Neurowissenschaften und seltene Krankheiten zur Therapie stark beeinträchtigender Erkrankungen, für die ein hoher, nicht gedeckter medizinischer Bedarf besteht. Für die Ipsen Pharma GmbH waren 2019 rund 200 Mitarbeiter tätig. 2019 verlegte die GmbH ihren Hauptsitz vom Gründungsstandort Ettlingen ins Branchen- und Kompetenzzentrum München mit seiner lebendigen Forschungslandschaft, zahlreichen Hochschulen und Kliniken sowie der Nähe zu Partnern im In- und Ausland. Innovationsgeist und „Biotech-Mindset“ stehen bei Ipsen im Vordergrund. Die Firmenzentrale für die DACH-Region, der Münchener Sky Tower, ist einer der modernsten Arbeitsplätze Europas und bietet beste Rahmenbedingungen für die Entwicklung weiterer therapeutischer Innovationen. In der Schweiz wird Ipsen vertreten durch Future Health. Mehr Informationen unter www.ipsen.com/germany.

Kurz-Fachinformation Cabometyx

W: Cabozantinib, Filmtabletten zu 20 mg, 40 mg, 60 mg; **I:** Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF und als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden; **D:** 60 mg 1x/Tag, Dosisanpassungen nach Grad der UW, bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion siehe www.swissmedinfo.ch; **KI:** Überempfindlichkeit gegen Cabozantinib oder einem Hilfsstoff; **W/VM:** engmaschige Überwachung auf UW, strenge Überwachung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, hepatische Enzephalopathie, Perforation und Fisteln, GI-Störungen, thromboembolische Ereignisse, Blutungen, Thrombozytopenie, Aneurysmen und Arteriendissektion, Wundheilungsstörungen, Hypertonie, Osteonekrose, Hauttoxizität inkl. palmarplantares Erythrodyssäthesie-Syndrom, Proteinurie, reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom, Verlängerung QT-Intervall, Laktose-Intoleranz, Elektrolytstörungen; **IA:** *CYP3A4-Inhibitoren:* Ritonavir, Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruitsaft und *-Induktoren:* Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Johanniskrautpräparate, *P-Glykoprotein-Substrate:* Fexofenadin, Aliskiren, Ambrisentan, Dabigatranetexilat, Digoxin, Colchicin, Maraviroc, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sitagliptin, Talinolol,

Tolvaptan, *MRP2-Inhibitoren*: Cyclosporin, Efavirenz, Emtricitabin; *Gallensalzbinder*: Cholestyramin, Cholestagel; **SS/SZ**: nicht anwenden; **UW**: *Sehr häufig*: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsabnahme, Obstipation und andere GI-Symptome, Appetitabnahme, Erschöpfung, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom und andere Hautveränderungen, Hypertonie, Hämorrhagie, Veränderungen von Blutbild und -chemie, erhöhte Leberwerte (ALT/AST), Hyperbilirubinämie, Thrombozytopenie, Anämie, Hypothyreose, Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel, Dysphonie, Dyspnoe, Husten, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, Stomatitis, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Asthenie, Schleimhautentzündung, periphere Ödeme; **P**: Flasche mit je 30 Filmtabletten; **AK**: A; **Stand Info**: August 2020; **Zul-inh.**: Future Health Pharma GmbH, Guyer-Zeller-Strasse 10, 8620 Wetzikon ZH. Ausführliche Informationen siehe Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch.

Pressekontakt:

Dr. med. Bryan Qvick
Senior Medical Director Northern and
Central Europe
Ipsen Pharma GmbH
Tel.: +49 89 26 20 36 104
E-Mail: bryan.qvick@ipsen.com

Bärbel Mattka

Weber Shandwick
Tel.: +49 172 72 456 28
E-Mail: bmattka@webershandwick.com

CBZ-CH-000101 09/2020

Quellen:

- ¹ Fachinformation Cabometyx® auf www.swissmedicinfo.ch (Stand: August 2020)
- ² Fachinformation Stivarga® und Nexavar® auf www.swissmedicinfo.ch
- ³ ESMO-Leitlinien für das fortgeschrittene HCC (Vogel et al. Ann Oncol 2018: iv238–iv255) - eUpdate 19 June 2020 (doi:10.1093/annonc/mdy308, Corrigendum: doi.org/10.1093/annonc/mdy510).
- ⁴ EASL-Leitlinien für das fortgeschrittene HCC (EASL, Galle et al. J Hepatol 2018: 182–236).
- ⁵ Abou-Alfa GK et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):54-63. (doi: 10.1056/NEJMoa1717002)
- ⁶ McGlynn KA, London WT. The Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma, Present and Future. Clinics in liver disease. 2011;15(2):223-x. doi:10.1016/j.cld.2011.03.006.
- ⁷ Ferlay 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.
- ⁸ GLOBOCAN International Agency for Research on Cancer (IARC): <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf> (letzter Zugriff 12.11.2018)
- ⁹ GLOBOCAN International Agency for Research on Cancer (IARC): http://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-isotype?type=0&population=900&mode=population&sex=0&cancer=39&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0 (letzter Zugriff 12.11.2018)
- ¹⁰ Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii41–vii48, 2012.
- ¹¹ 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.
- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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.