

## Swissmedic erteilt Zulassung von Cabometyx® zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

- Cabozantinib verbessert signifikant das Gesamtüberleben bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) nach vorangegangener Anti-VEGF-Therapie.<sup>1</sup>
- Für Cabozantinib wurde beim NZK eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS), der objektiven Ansprechrate (ORR) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) nachgewiesen.<sup>2</sup>
- Cabozantinib hat einen dreifachen Wirkansatz mit dem Potenzial, eine Resistenz gegen VEGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren zu überwinden.<sup>3,4</sup>

**Ettlingen 11. Juni, 2018** — Die Ipsen Pharma GmbH, ein Tochterunternehmen von Ipsen, einem weltweit tätigen spezialisierten biopharmazeutischen Unternehmen mit Schwerpunkten auf Innovation und medizinischen Spezialgebieten, gab bekannt, dass das Schweizerische Heilmittelinstitut (Swissmedic) 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 in der Schweiz zugelassen hat. Für Cabozantinib wurde beim NZK eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS), der objektiven Ansprechrate (ORR) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) nachgewiesen.<sup>2</sup>

„Ipsen fokussiert sich auf die Entwicklung therapeutischer Lösungen für die Behandlung unerfüllter medizinischer Bedürfnisse, um das Leben der Patienten zu verbessern. Durch die Zulassung von Cabometyx® in der Schweiz haben Ärzte und Patienten Zugang zu einer innovativen Behandlung, welche das Potenzial besitzt, im Rahmen der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms neuer Standard zu werden“, betont **Sandrine Gaillard, Geschäftsführerin der Ipsen Pharma GmbH**. Dies spiegelt sich auch in der Empfehlung von Cabozantinib für die Zweitlinienbehandlung von fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in den europäischen ESMO- und den amerikanischen NCCN-Leitlinien wider.

Cabometyx® (Cabozantinib) richtet sich nicht nur gegen VEGF, sondern darüber hinaus durch seinen dreifachen Wirkmechanismus gegen MET und AXL. So kann die Resistenzentwicklung beim Nierenzellkarzinom durchbrochen werden. Cabometyx® bietet ausserdem ein einfaches orales Einnahmeschema für die Patienten sowie eine flexible Dosierung für eine individualisierte Therapie.<sup>5</sup>

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

## Über CABOMETYX® (Cabozantinib)

Cabometyx® ist ein oraler, kleinmolekularer Inhibitor von Tyrosinkinase-Rezeptoren, einschließlich VEGFR, 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.<sup>3,4,6-8</sup>

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.<sup>5</sup>

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 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 bei den ersten 375 behandelten Patienten war das progressionsfreie Überleben (PFS); sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben (OS) und die objektive Ansprechrates (ORR). Die Studie wurde in circa 173 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.

In der METEOR-Zulassungsstudie zeigte sich Cabozantinib überlegen gegenüber Everolimus in allen drei klinisch relevanten Endpunkten – Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Ansprechrates. Im primären Endpunkt des PFS bewirkte Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus eine Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod um 42 %. Das mediane PFS für Cabozantinib betrug 7,4 Monate im Vergleich zu 3,9 Monaten für Everolimus (HR: 0,51, 95%-KI: 0,41-0,62,  $p < 0,0001$ ). 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.<sup>1</sup>

Cabozantinib zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Gesamtüberlebensvorteil in der METEOR-Studie (21,4 Monate vs. 16,5 Monate), was einer Reduktion des Sterberisikos um 34 % entspricht. 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,  $p=0,0003$ ).

Die Vorteile hinsichtlich OS und PFS unter Cabozantinib zeigten sich in allen analysierten Subgruppen. D.h. sie waren 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.<sup>2</sup>

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 dar<sup>9</sup> und zeigt die höchste Inzidenz in westlichen Ländern. Im Allgemeinen stieg die Inzidenz sowohl weltweit als auch in Europa während der letzten zwei Jahrzehnte. In der Schweiz liegt die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms ebenfalls bei 2,3 % aller Krebsarten. Zwischen 2010 und 2014 gab es im Jahresdurchschnitt 936 neue Fälle von NZK und 305 Todesfälle in der Schweiz.<sup>10</sup>

In Europa haben sich die Gesamtmortalitätsraten für das NZK bis in die frühen 1990er Jahre erhöht, bis sie danach generell stabilisiert oder rückläufig waren.<sup>11</sup> 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.<sup>11</sup>

Bei der Mehrzahl der klarzelligen Nierenzelltumoren liegt die Konzentration des Hippel-Lindau-Proteins unter dem Normbereich. Dies führt zu höheren Konzentrationen der Tyrosinkinase-Rezeptoren VEGF, MET und AXL.<sup>3,12</sup> Diese Proteine fördern die Tumorangio-genese (Neubildung von Blutgefäßen) sowie Wachstum, Invasivität und Metastasierung der Tumoren.<sup>4,9-11</sup> MET und AXL können zur Umschaltung von Signalwegen führen, was eine Resistenz gegen VEGFR-Inhibitoren bewirken kann.<sup>3,4</sup>

### **Über Ipsen in der Onkologie**

Ipsen konzentriert sein Streben auf den Kampf gegen Krebserkrankungen wie Prostatakrebs oder jene mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf wie Bauchspeicheldrüsenkrebs, 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. 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 die Ipsen-Gruppe**

Ipsen ist ein global agierendes, spezialisiertes, biopharmazeutisches Unternehmen mit Fokus auf Innovation und Specialty Care. Die Unternehmensgruppe entwickelt und vermarktet innovative Medikamente in drei therapeutischen Bereichen – Onkologie, Neurowissenschaften und seltene Erkrankungen. Ipsens Engagement im Bereich der Onkologie zeigt sich im wachsenden Portfolio bedeutender Therapien für die Behandlung von Patienten mit Prostatakrebs, neuroendokrinen Tumoren, Nierenzellkarzinom und Pankreaskarzinom. Darüber hinaus hat Ipsen ein etabliertes Consumer Healthcare Geschäft. Mit einem Gesamtumsatz von 1,9 Milliarden Euro im Jahr 2017 verkauft Ipsen mehr als 20 Präparate in mehr als 115 Ländern, mit direkter Handelspräsenz in mehr als 30 Ländern. Die Forschung und Entwicklung von Ipsen fokussiert sich auf ihre innovativen und differenzierten Technologieplattformen, die in den führenden Zentren für Biotechnologie und Biowissenschaften angesiedelt sind (Paris-Saclay, Frankreich; Oxford, Großbritannien; Cambridge, USA). Der Konzern beschäftigt weltweit mehr als 5.400 Mitarbeiter. Weitere Informationen zu Ipsen finden Sie auf der Webseite [www.ipsen-pharma.de](http://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. 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.
4. 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].
5. Fachinformation Cabometyx® auf [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch)
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001: 8 <https://www.krebsliga.ch/ueber-krebs/zahlen-fakten/-dl-/fileadmin/downloads/sheets/zahlen-krebs-in-der-schweiz.pdf>
10. Krebsliga Schweiz. Krebs in der Schweiz : wichtige Zahlen. Schweiz, 2017.
11. 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>
12. 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.

## **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; **D:** 60 mg 1x/Tag, Dosisanpassungen nach Grad der UW, bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion siehe [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch); **KI:** Überempfindlichkeit gegen Cabozantinib oder einem Hilfsstoff; **W/V/M:** engmaschige Überwachung auf UW, Perforation und Fisteln, thromboembolische Ereignisse, Blutungen, Wundheilungsstörungen, Hypertonie, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, Proteinurie, reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom, Verlängerung QT-Intervall, Laktose-Intoleranz; **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/S:** nicht anwenden; **UW:** *Sehr häufig:* Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsabnahme, Obstipation und andere GI-Symptome, Appetitabnahme, Erschöpfung, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom und andere Hautveränderungen, Hypertonie, Veränderungen von Blutbild und -chemie, Neutropenie, Lymphopenie, Thrombozytopenie, Anämie, erhöhtes Kreatinin, Proteinurie, Hypothyreose, Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel, Dysphonie, Dyspnoe, Husten, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, Arthralgie, Stomatitis, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Asthenie, Schleimhautentzündung; **P:** Flasche mit je 30 Filmtabletten; **AK:** A; **Stand Info:** Dezember 2017; **Zul-inh.:** Future Health Pharma GmbH, 8620 Wetzikon ZH. Ausführliche Informationen siehe Fachinformation unter [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch)



**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](mailto:bryan.qvick@ipsen.com)

Bärbel Mattka  
  
Weber Shandwick  
Tel.: +49 172 72 456 28  
Fax: +49 69 91 30 43 559  
E-Mail: [bmattka@webershandwick.com](mailto:bmattka@webershandwick.com)

CBZ-CH-000027 06/2018