

Garching, Deutschland, 19.06.2018

FDA genehmigt IND-Antrag zur Durchführung der klinischen Phase-III-Studie COMPETE mit Solucin® zur Behandlung von GEP-NET Patienten in den USA

Zügiger Start der Patienten-Rekrutierung für COMPETE in den USA geplant

Zielgerichtete Radionuklidtherapie erstmalig in Prüfung als „First-Line“-Therapie

Anwendung speziell angefertigter Aminosäurelösung zur Reduzierung von Nebenwirkungen

ITM Isotopen Technologien München AG (ITM), ein radiopharmazeutisches Unternehmen, gab heute die Genehmigung des IND-Antrags (Investigational New Drug) zur Durchführung der klinischen Phase-III-Studie [COMPETE](#) mit dem Radiopharmazeutikum Solucin® (n.c.a. ¹⁷⁷Lu-Edotreotid) durch die U.S.-Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) bekannt.

COMPETE ist eine internationale, pivotale, multizentrische klinische Phase-III-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von n.c.a. (no-carrier-added)¹⁷⁷Lu-Edotreotid (Solucin®) im Vergleich zu Everolimus¹ untersucht wird. In die Studie eingeschlossen werden Patienten mit inoperablen, progressiven, Somatostatin-Rezeptor positiven neuroendokrinen Tumoren gastroenterischen oder pankreatischen Ursprungs (GEP-NET). Das Primärziel besteht in der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Vergleich zu Everolimus. COMPETE wird vorwiegend in Europa, Nordamerika, Südafrika und Australien durchgeführt. ITM plant nun zügig mit der Rekrutierung in den USA an folgenden fünf Zentren zu beginnen: Excel Diagnostics & Nuclear Oncology Center, Mayo Clinic, Moffit Cancer Center & Research Institute, University of Michigan Comprehensive Cancer Center sowie Virginia Mason Medical Center.

Das Studienprotokoll zu COMPETE wurde zusammen mit renommierten Experten auf dem Gebiet der neuroendokrinen Tumorforschung und –behandlung aufgesetzt, unter anderem mit Mitgliedern der ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society). Dementsprechend wurde mit den nicht-funktionalen GE-NET / funktionalen oder nicht-funktionalen P-NET eine sehr breite Indikation gewählt. Des Weiteren wurde als Vergleichsmedikament Everolimus als derzeitiger Standard-of-Care gewählt. COMPETE ist die erste klinische Studie, in der die zielgerichtete Radionuklidtherapie als „First-Line“-Therapie bei NET angewendet wird. Es ist daher möglich, dass die Ergebnisse der Studie Einfluss auf den Behandlungsalgorithmus neuroendokriner Tumoren haben werden.

Zur Maximierung des Behandlungserfolgs der zielgerichteten Radionuklidtherapie sowie der Minimierung von Nebenwirkungen wird den Patienten kurz vor der Behandlung eine Aminosäurelösung bestehend aus Arginin und Lysin verabreicht. Diese Aminosäurelösung besitzt nierenschonende Eigenschaften und ist in dieser Form noch nicht auf dem Markt erhältlich. Die Mayo Clinic, die Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI), die Washington University School of Medicine in St. Louis sowie das Memorial Sloan Kettering Cancer Center haben kürzlich eine Empfehlung an die FDA abgegeben, in der sie vorschlagen, die Verfügbarkeit von Arginin und Lysin kommerziell zu ermöglichen. Dadurch könnten allgemein Patienten profitieren, die sich einer zielgerichteten Radionuklidtherapie unterziehen.²

„Wir freuen uns sehr, dass wir die Genehmigung des IND-Antrags von der FDA für COMPETE erhalten haben und nun die Rekrutierung in den USA starten können“, sagt Steffen Schuster, CEO von ITM. „Die Fortführung unserer klinischen Phase-III-Studie in den USA ist ein wichtiger Meilenstein für uns. Wir freuen uns darauf, mit den erfahrenen Spezialisten in den USA auf dem Gebiet der zielgerichteten Radionuklidtherapie, der Onkologie und der Endokrinologie zusammenzuarbeiten und NET Patienten die bestmögliche Therapie zur Verfügung stellen zu können.“

Studiendesign

COMPETE ist eine internationale, prospektive, randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der TRT mit n.c.a. ¹⁷⁷Lu-Edotreotid (Solucin®) im Vergleich zur gezielten molekularen Therapie mit Everolimus bei Patienten mit inoperablen, progressiven, Somatostatin-Rezeptor positiven (SSTR⁺) gastroenterischen oder pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET) untersucht wird. Die Studie wird in Zusammenarbeit mit ABX-CRO Advanced Pharmaceutical Services GmbH durchgeführt. Es nehmen weltweit 43 Zentren in 12 Ländern teil.

Es werden insgesamt 300 GEP-NET Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, wobei 200 Patienten das Radiotherapeutikum Solucin® als IV-Infusion erhalten. Die Therapie besteht aus maximal 4 Zyklen (mit jeweils 7,5 GBq ¹⁷⁷Lu-Edotreotid) und wird in Intervallen von jeweils 3 Monaten über einen Zeitraum von 9 Monaten oder bis zu einer Progressionsdiagnose verabreicht. Den 100 Patienten des zweiten Studienarms werden bis zu einer Progressionsdiagnose täglich 10 mg Everolimus in Tablettenform zur oralen Einnahme verabreicht. Die Studiendauer pro Patient ist auf 24 Monate ausgelegt.

Das Primärziel der Studie ist der Nachweis der Wirksamkeit einer zielgerichteten Radionuklidtherapie mit ¹⁷⁷Lu-Edotreotid durch Verlängerung des progressionsfreien Überleben (PFS) bei Patienten mit inoperablen, progressiven SSTR⁺ GEP-NET im Vergleich zu Everolimus. Wichtige Sekundärziele beim Vergleich von ¹⁷⁷Lu-Edotreotid mit Everolimus betreffen eine Erhöhung der objektiven Ansprechrate (ORR), definiert als Verhältnis der Patienten, die ein partielles Ansprechen (PR) oder ein vollständiges Ansprechen (OS) als bestes Ergebnis aufweisen, sowie eine Beurteilung des Gesamtüberleben (OS), definiert vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Todeszeitpunkt.

Über die zielgerichtete Radionuklidtherapie

Bei der TRT werden kleinste Mengen Radioaktivität mit krankheitsspezifischen Biomolekülen gekoppelt. Sogenannte Radiopharmazeutika werden zur Diagnose und Therapie unterschiedlicher Krankheiten eingesetzt, wie beispielsweise Krebs. Sie bestehen aus einem Targeting Molekül (z.B. ein Peptid oder einen Antikörper) und einem medizinischen Radioisotop. Radiopharmazeutika werden *in vivo* injiziert und sammeln sich an den betroffenen Organen oder Läsionen an. Dabei bindet das radioaktiv markierte Targeting Molekül nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip an einen tumorspezifischen Rezeptor oder ein Antigen auf der Tumoroberfläche und wird von den Tumorzellen aufgenommen. In vielen Fällen kann das Targeting Molekül sowohl für die Diagnose als auch die Therapie eingesetzt werden – nur das Radioisotop wird getauscht. Dieser Therapieansatz eröffnet im Bereich der Theranostik zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten.

Für diagnostische Zwecke werden Radioisotope mit kurzen Halbwertszeiten genutzt. Mit hochauflösenden, molekularen Bildgebungsverfahren wie beispielsweise der PET (Positronen-Emissions-Tomographie) oder der SPECT (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie) können Bilder von Organen und Läsionen angefertigt und Krankheiten bereits in einem sehr frühen Stadium diagnostiziert werden. Radioisotope mit längeren Halbwertszeiten hingegen werden für die Behandlung eingesetzt. Dabei werden minimale zytotoxische Dosen ionisierender Strahlung an das krankhafte Gewebe abgegeben, wodurch es zerstört wird. Durch das hochpräzise Einbringen der Toxizität wird sichergestellt, dass den Tumor umgebendes, gesundes Gewebe maximal geschont wird.

Über Solucin®

Solucin® (n.c.a. ¹⁷⁷Lu-Edotreotid / n.c.a. ¹⁷⁷Lu-DOTATOC) ist ein innovativer Wirkstoff im Bereich der TRT mit einem vielversprechendem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Solucin® setzt sich aus zwei molekularen Komponenten zusammen. Zum einen besteht es aus Edotreotid (DOTATOC), einem Somatostatin-Analogon, zum anderen aus EndolucinBeta® (no-carrier-added Lutetium-177), einem synthetisch produzierten niedrig-energetischen Lutetium-Isotop, das Beta-Strahlen aussendet.

Das Targeting Molekül Edotreotid (DOTATOC) besteht aus DOTA, einem Chelator für das Radioisotop, und TOC, einem synthetischen Somatostatin-Rezeptor-Liganden. Edotreotid bindet mit hoher Affinität an den Somatostatin-Rezeptor (Subtyp 2 und 5), der bei neuroendokrinen Tumoren häufig über exprimiert wird. Edotreotid behält in Verbindung mit ¹⁷⁷Lu sowohl seine rezeptorbindenden Eigenschaften als auch seine physiologische Funktion bei. Nach Bindung von Solucin® an den SSTR2-Rezeptor wird es von den Tumorzellen aufgenommen. Beim radioaktiven Zerfall gibt das Lutetium-Isotop zytotoxische Beta-Partikel mittlere Energie sowie einem maximalen Radius von 1,7 mm an das Weichteilgewebe ab, wodurch der Tumor zerstört wird.

Das radioaktive Isotop EndolucinBeta®/n.c.a. ¹⁷⁷Lu Chlorid wird häufig in der TRT im Bereich der Präzisionsonkologie eingesetzt. Es handelt sich um einen radiopharmazeutischen Ausgangsstoff, der zur radioaktiven Markierung von spezifischen Targeting Molekülen eingesetzt wird. EndolucinBeta® hat eine Halbwertszeit von 6,647 Tagen und die höchste spezifische Aktivität von mehr als 3.000 GBq/mg zum spezifischen Aktivitätsreferenzpunkt (ART), der frei vom Kunden gewählt werden kann. Die Besonderheit von EndolucinBeta® ist seine hohe Reinheit. Es enthält kein metastabiles ^{177m}Lu, wodurch eine kostenintensive Logistik und die Aufbewahrung von kontaminiertem, radioaktivem Abfall entfallen. EndolucinBeta® ist GMP zertifiziert und erhielt kürzlich die Marktzulassung für die EU.

Über ITM

Die Isotopen Technologien München AG (ITM) ist eine Unternehmensgruppe in Privatbesitz, die diagnostische und therapeutische Radionuklide und Radiopharmazeutika entwickelt, produziert und weltweit vertreibt. Seit der Gründung im Jahr 2004 beschäftigt sich ITM und ihre Tochterfirmen mit dem Auf- und Ausbau einer Plattform innovativer und erstklassiger medizinischer Radionuklide und -generatoren für eine neue Generation der zielgerichteten Krebsdiagnose und -therapie. Die Produkte werden unter GMP-Bedingungen hergestellt und über ein starkes eigenes Netzwerk weltweit vertrieben. Darüber hinaus entwickelt ITM ein eigenes Portfolio mit wachsender Pipeline an Produktkandidaten zur zielgerichteten Behandlung von Krebserkrankungen wie neuroendokrine Tumoren oder Knochenmetastasen. Die Zielsetzung von ITM und ihrer wissenschaftlichen, medizinischen und industriellen Kooperationspartner besteht darin, den Behandlungserfolg sowie die Lebensqualität für Krebspatienten maßgeblich zu verbessern und Nebenwirkungen zu reduzieren. Mit der Entwicklung von zielgerichteten Radionuklid-Therapien im Bereich der Präzisionsonkologie möchte ITM einen Beitrag leisten, gesundheitsökonomische Verbesserungen zu erreichen und damit einen nachhaltigen gesellschaftlichen Nutzen zu erzielen.

Weitere Informationen zu ITM erhalten Sie unter: www.itm.ag

References

- 1) Afinitor [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; 2018.
- 2) <http://www.snmmi.org/NewsPublications/NewsDetail.aspx?ItemNumber=29116>

Contact

Nicola Scharrer
Head of Marketing
Phone: +49 89 3298986-16
Email: Nicola.Scharrer@itm.ag

Media Contact: WE Communications

Sandrina Bachmaier
Account Executive
Phone: +49 89 628175-26
Email: ITM_AG@we-worldwide.com

ITM Isotopen Technologien München AG

Chairman of the Supervisory Board - Udo J. Vetter, Executive Board - Steffen Schuster (Chairman), Thomas Dürre
Registered Office of the Company - Lichtenbergstr. 1, 85748 Garching – Commercial Register Munich - HRB 154944