

4SC AG: Krebswirkstoff Resminostat erreicht primären Wirksamkeitsendpunkt in Phase II Studie bei Leberkrebs vorzeitig

4SC AG / Schlagwort(e): Sonstiges

19.01.2012 / 08:25

4SC's Krebswirkstoff Resminostat erreicht primären Wirksamkeitsendpunkt in Phase II Studie bei fortgeschrittenem Leberkrebs (HCC) vorzeitig

- *Klinische Phase II Daten auf ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium vorgestellt*
- *Gemäß vorliegendem, fortgeschrittenem Auswertungsstand wurde der primäre Studienendpunkt sowohl in Mono- als auch Kombinationstherapie vorzeitig erreicht*
- *Resminostat/Sorafenib-Kombination hält bei zwei Dritteln der Patienten Fortschreiten der Erkrankung auf (PFSR 66,6%) und erreicht durchschnittliches progressions-freies Überleben (PFS) von 4,6 Monaten*
- *Resminostat's epigenetischer Wirkmechanismus (Resensitivierung) damit erstmals in HCC-Therapie erfolgreich geprüft*
- *Unternehmen plant Zulassungsstudie; Telefonkonferenz und Webcast angekündigt*

Planegg-Martinsried, 19. Januar 2012 - Das Biotechnologie-Unternehmen 4SC AG (Frankfurt, Prime Standard: VSC), das zielgerichtete, niedermolekulare Medikamente gegen Autoimmunerkrankungen und Krebs erforscht und entwickelt, gibt heute vielversprechende Wirksamkeitsdaten aus der klinischen Phase-II-SHELTER-Studie mit dem Krebsmedikament Resminostat als Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Leberkrebs (hepatozelluläres Karzinom; HCC) bekannt, bei denen vor Studieneintritt ein Fortschreiten ihrer Tumorerkrankung unter der Erstlinientherapie mit Sorafenib (Nexavar^(R)) radiologisch festgestellt wurde. In dieser schwer behandelbaren Patientengruppe, für die derzeit keine zugelassene Behandlungsoption existiert, untersuchte die vorliegende offene, zweiarmige internationale Studie Sicherheit und Wirksamkeit von Resminostat in Monotherapie sowie in Kombination mit Sorafenib. Der primäre Studienendpunkt, bei mindestens 20% der behandelten Patienten ein weiteres Fortschreiten dieser besonders aggressiven Tumorerkrankung für mindestens 12 Wochen zu unterbinden, wurde gemäß der präsentierten Daten, basierend auf einem fortgeschrittenen Auswertungsstand, in beiden Therapiearmen vorzeitig erreicht.

Der medizinische Leiter der Studie, Professor Dr. Michael Bitzer vom Universitätsklinikum Tübingen, wird die Daten am 20. Januar 2012 um 11.45 Uhr Ortszeit Kalifornien (20.45 Uhr MEZ) auf dem ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium 2012 in San Francisco in einer Posterpräsentation vorstellen. Das Poster ist ab sofort unter www.4sc.de/de/produktpipeline/publikationen-poster/resminostat abrufbar.

In der Studie konnte Resminostat in Kombination mit Sorafenib die weitere Progression der Erkrankung bei zwei Dritteln der 15 bisher auswertbaren Patienten für mindestens 12 Wochen aufhalten, in Einzelfällen erheblich länger, bis zu deutlich über einem Jahr. Damit liegt die progressionsfreie Überlebensrate (PFSR) nach 12 Wochen aktuell bei 66,6% für die Kombinationsgruppe, und bei 33,3% für die Monotherapiegruppe (bisher neun auswertbare Patienten). Darüber hinaus liegt gegenwärtig die mediane progressionsfreie Überlebenszeit (PFS), die die Zeitdauer beschreibt, für die das Fortschreiten der Erkrankung aufgehalten werden kann, bei 4,6 Monaten (140 Tage) für die Kombinationsgruppe und bei 1,4 Monaten (42 Tage) für die Monotherapiegruppe. Generell zeigte sich Resminostat als sicher und gut verträglich, wobei die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen gastrointestinaler Art (Durchfälle, Übelkeit) waren. Im Kombinationsarm wurden die Nebenwirkungen in der überwiegenden Zahl der Fälle der Behandlung mit Sorafenib zugeordnet. Der größte Anteil der schweren Nebenwirkungen (SAEs) wurde der zugrunde liegenden Erkrankung der Patienten zugeschrieben. Ein einheitliches Profil von schweren Nebenwirkungen, welches der Studienmedikation zugeordnet werden könnte, wurde nicht beobachtet.

Dr. Ulrich Dauer, Vorstandsvorsitzender der 4SC AG, sagte: 'Die jetzt präsentierten Daten unserer SHELTER-Studie validieren eindrucksvoll die wachsende Anwendbarkeit des neuen, epigenetischen Wirkmechanismus unseres Wirkstoffs Resminostat. Die durch Resminostat vermittelte Resensitivierung von Tumorzellen hat eine hohe klinische Relevanz, denn die zusätzliche Gabe von Resminostat kann eine erfolgreiche Weiterbehandlung von Patienten mit einem Krebsmedikament ermöglichen, auf das Patienten vorher nicht mehr ausreichend angesprochen haben. Insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittenem Leberkrebs, die dringend neue Behandlungsmöglichkeiten benötigen, wäre es ein bedeutender Fortschritt, das Risiko der Krankheitsprogression zu reduzieren. Deshalb ist es sehr vielversprechend, dass die zusätzliche Gabe von Resminostat bei zwei Dritteln dieser fortgeschrittenen HCC-Patienten, die auf den einzigen hier bislang zugelassenen Wirkstoff Sorafenib allein nicht mehr ansprechen, das weitere Fortschreiten der Erkrankung für mindestens 12 Wochen unterbinden konnte, in Einzelfällen sogar deutlich länger. Auch in der Monotherapie zeigte Resminostat ermutigende Aktivität. Um diese positiven, nach unserer Überzeugung klinisch hoch relevanten Daten zu bestätigen, werden wir nun die Durchführung einer zulassungs-relevanten klinischen Studie in dieser Indikation vorantreiben und die Gespräche mit Zulassungsbehörden und potenziellen Partnern hierzu intensivieren.'

Die hier präsentierten Daten wurden vor Datenbankschluss analysiert und basieren auf der Auswertung des primären Studienendpunkts 'progressionsfreies Überleben nach 12 Wochen' durch die lokalen Studienzentren. Derzeit werden in der Studie noch fünf Patienten behandelt, für die noch keine Evaluierung nach 12 Wochen vorliegt. Fünf weitere Patienten setzen die

Behandlung derzeit optional fort, nachdem bei ihnen ein medizinischer Nutzen in Form einer Stabilisierung ihres Krankheitsfortschreitens nach 12 Wochen festgestellt wurde. Patienten, die nicht aufgrund einer Progression ihrer Tumorerkrankung die Studie frühzeitig verlassen (sog. drop outs), werden ersetzt. Die nach finalem Datenbankschluss ermittelten Endergebnisse der SHELTER-Studie, einschließlich aller eingeschlossenen Patienten sowie einer finalen zentralen radiologischen Auswertung, werden voraussichtlich auf einer internationalen wissenschaftlichen Konferenz im weiteren Verlauf von 2012 präsentiert. Die aktuellen Wirksamkeitsdaten zum primären Studienziel 'progressionsfreies Überleben nach 12 Wochen' lauten im Einzelnen:

<u>Behandlungsschema</u>	Kombinationstherapie		Monotherapie
	Resminostat (600 mg) Sorafenib (400 mg)	Resminostat (600 mg)	Resminostat (600 mg)
Eingeschlossene Patienten ('intention-to-treat', ITT)	26		12
davon drop-outs*	7		2
Derzeit auswertbare Patienten nach 12 Wochen ('evaluable patients', EP)*15			9
davon Krankheitsstabilisierung (SD)	10		3
d.h. mit 'progressionsfreiem Überleben' (PFS)			
davon Krankheitsprogression (PD)	5		6
Progressionsfreie Überlebensrate nach 12 Wochen PFSR (=PFS/EP)	10/15 = 66,6%		3/9 = 33,3%

*Patienten, die die Studie vor radiologischer Ermittlung ihres Tumorstatus nach 12 Wochen verließen und für die daher eine Beurteilung eines Progresses oder Stabilisierung des Tumors nicht möglich war, wurden nicht in die evaluierbare Patientenpopulation (EP) aufgenommen. Von den neun aufgeführten drop-out Patienten verließen die meisten die Studie aus persönlichen Gründen (*withdrawal of consent*), alle davon ohne beobachtete Tumorprogression. Ein frühzeitiges Ausscheiden wegen Nebenwirkungen war selten zu beobachten und nur zum Teil durch die Studienmedikationen bedingt.

Hohe klinische Relevanz der epigenetisch vermittelten Tumorzell-Resensitivierung

Resminostat, die onkologische Leitsubstanz der 4SC AG, ist ein oral verabreichter pan-Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitor mit einem innovativen, epigenetisch vermittelten Wirkmechanismus, der diese Substanz als neue zielgerichtete Tumorthherapie sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten für ein breites onkologisches Indikationsfeld einsetzbar macht. Über die Veränderung der DNA-Struktur löst Resminostat eine Differenzierung von Tumorzellen aus, kann den programmierten Zelltod von Krebszellen herbeiführen und das Tumorwachstum stoppen. Zudem bewirkt Resminostat eine sogenannte 'Resensitivierung' von Tumorzellen gegenüber der Behandlung mit anderen Krebsmedikamenten: Dadurch können sog. Toleranzmechanismen, die Tumorzellen häufig gegen andere Krebsmedikamente entwickeln und deren Entstehung durch HDAC-Enzyme vermittelt wird, unterdrückt bzw. umgekehrt werden. Durch die zusätzliche Behandlung mit einem HDAC-Inhibitor wie Resminostat kann so die Wirksamkeit einer initialen Krebstherapie wiederhergestellt oder wieder deutlich verbessert werden.

Dieser in der Wissenschaft beschriebene¹ der Toleranzbrechung durch HDAC Inhibition wurde nun in der Phase-II-SHELTER Studie erstmals in der schwer behandelbaren gastrointestinalen Indikation des fortgeschrittenen Leberkrebs (HCC) überprüft und für den Einsatz von Resminostat in Kombination mit Sorafenib, einem Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI), belegt.

Das Prinzip der Resensitivierung von Tumorzellen hat eine hohe klinische Relevanz. So erlaubt die zusätzliche Gabe von Resminostat die Weiterbehandlung von Patienten mit einem Krebsmedikament, auf das Patienten nicht mehr ausreichend ansprechen. Eine aufwändige und für den Patienten möglicherweise stark belastende Umstellung auf andere Krebstherapeutika kann somit verzögert bzw. vermieden werden.

¹ Siehe Sharma *et al.*, A chromatin-mediated reversible drug tolerant state in cancer cell subpopulations, Cell 2010;141(1):69-80.

Ende

Telefonkonferenz und Webcast

Die 4SC AG wird am 19. Januar 2012 um 15.00 Uhr MEZ (9.00 Uhr EST) eine Telefonkonferenz mit Webcast abhalten, in der der Vorstand der 4SC AG über die Daten der SHELTER-Studie informiert. Zugang zu den Präsentationsfolien erhalten Sie unter <http://4sc190112-live.cyber-presentation.de>. Teilnehmer können sich unter folgenden Telefonnummern in die Konferenz (Konferenz-ID: 4507526) einwählen:

0800 10 12 072 (Deutschland)
0800 358 0886 (UK)
+1-877-941-1469 (USA)
+49 (0) 6103 485 3001 (andere Länder)

Informationen zur Poster-Präsentation:

Präsentations-Nr. / Abstract Nr.: C26 / 262

Titel: Investigation of the HDAC inhibitor resminostat in patients with sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma (HCC): Clinical data from the phase I/II SHELTER study

Zeit und Ort der Präsentation: Freitag, 20. Januar 2012, 11.45 Uhr Ortszeit Kalifornien (PST), General Poster Session B: Cancers of the Pancreas, Small Bowel, and Hepatobiliary Tract, Moscone West Building in San Francisco, California

Autoren: M. Bitzer, M. Horger, T. Ganten, J. Siveke, M.A. Woerns, M.M. Dollinger, V. Zagonel, U. Cillo, G. Gerken, M.E. Scheulen, H. Wege, E. Giannini, V. Montesarchio, F. Trevisani, A. Mais, R. Jankowsky, B. Hauns, B. Hentsch, U.M. Lauer

Über das Design der SHELTER-Studie

Die zweiarmige, internationale Phase-II-SHELTER-Studie, eine Proof-of-Concept-Studie, untersucht, ob die Zweitlinientherapie mit Resminostat alleine oder in Kombination mit der aktuellen Standardtherapie für fortgeschrittenes HCC - Sorafenib (Nexavar^(R)) - zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei HCC-Patienten führt, die vor Eintritt in die Studie nicht mehr auf die Erstlinientherapie mit Sorafenib ansprachen, und unter dieser Therapie einen radiologisch belegten Tumorprogress aufwiesen. In einem Studienarm werden gemäß Studienprotokoll mindestens 12 auswertbare Patienten mit der empfohlenen Dosierung der Kombinationstherapie aus 600 mg (OD) Resminostat und 400 mg (BID) Sorafenib behandelt, die im Rahmen einer vorgeschalteten Dosisescalation der Kombination beider Wirkstoffe ermittelt wurde. Im zweiten Studienarm wird die vorherige Behandlung mit Sorafenib vor Eintritt in die Studie eingestellt, und diese Patienten (mindestens 12 auswertbare Patienten) erhalten eine Monotherapie mit Resminostat, einmal täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen oral verabreicht. Daran schließt sich ein neuntägiger Resminostat-therapiefreier Zeitraum an (5+9=14 Tage). Im Kombinationsarm wird Resminostat in gleicher Weise, und Sorafenib durchgehend täglich verabreicht. In beiden Studienarmen wird der resultierende 14-tägige Behandlungszyklus (5+9 Schema) so lange fortgesetzt, bis ein Fortschreiten der Erkrankung nachweisbar ist oder der Patient die Studie aus anderen Gründen verlässt. Die ersten beiden radiologischen Untersuchungen des Tumorsprechens finden nach sechs bzw. nach zwölf Wochen Behandlung statt, danach alle acht Wochen. Patienten, bei denen ein medizinischer Nutzen, z.B. eine Stabilisierung ihres Krankheitsfortschreitens oder eine Tumorrogression festgestellt werden kann, können die Behandlung im Rahmen der Studie fortsetzen. Die Zielsetzung der Studie ist, bei mindestens 20% der behandelten Patienten in beiden Armen ein weiteres Fortschreiten dieser besonders aggressiven Tumorerkrankung für mindestens 12 Wochen zu unterbinden. Der primäre Endpunkt der Studie ist die progressionsfreie Überlebensrate (progression free survival rate; PFSR), die nach zwölf Wochen Behandlungsdauer bestimmt wird. Die sekundären Endpunkte der Studie beinhalten die Ermittlung des Zeitraums bis zum Fortschreiten der Tumorerkrankung (TTP), das progressionsfreie Überleben (PFS), die Gesamtüberlebenszeit (OS), die Analyse der Medikamentensicherheit und -verträglichkeit, die Pharmakokinetik und die Untersuchung von Biomarkern.

Über Leberkrebs (HCC)

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist die bei weitem häufigste Form von Leberkrebs. Leberkrebs ist die fünfthäufigste Krebserkrankung weltweit und mit etwa 700.000 Toten jährlich die Krebserkrankung mit den drittmeisten Todesfällen. HCC tritt besonders häufig im asiatisch-pazifischen Raum und in Südeuropa auf. Je nach Region hat die Krankheit unterschiedliche Ursachen. Während in Asien die Infektion mit Hepatitis-B-Virus (HBV) der größte Risikofaktor für HCC ist, gelten in der westlichen Welt vor allem die Infektion mit Hepatitis-C-Virus (HCV) und Alkoholmissbrauch als die häufigste Ursache der Leberzirrhose und, als Folge, von HCC. Zwar haben sich aufgrund von Fortschritten bei der Diagnose und Behandlung von HCC in den vergangenen zehn Jahren die Aussichten für HCC-Patienten verbessert, dennoch sind die Behandlungsoptionen für Patienten mit fortgeschrittenem HCC nach wie vor sehr begrenzt. Mit Sorafenib (Nexavar^(R)) ist hierfür bislang lediglich ein Medikament zugelassen. Weniger als 10% der Betroffenen überleben die ersten fünf Jahre nach der Erkrankung - im fortgeschrittenen Stadium hat HCC damit eine der weltweit niedrigsten Überlebensraten aller Krebserkrankungen. Besonders für diese Patientengruppe herrscht somit ein sehr hoher medizinischer Bedarf an neuartigen, systemischen Therapiemöglichkeiten - vor allem für die Patienten, die nicht mehr auf Sorafenib ansprechen oder dieses Medikament nicht vertragen.

Über Resminostat

Resminostat (4SC-201) ist ein oral verabreichter pan-Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitor. HDAC-Inhibitoren verändern die DNA-Struktur von Tumorzellen und lösen damit Zelldifferenzierung und schließlich den programmierten Zelltod (Apoptose) aus. Dadurch besitzen HDAC-Inhibitoren einen Wirkmechanismus, der das Tumorwachstum stoppen und eine Rückbildung des Tumors bewirken kann. Zudem können HDAC-Inhibitoren Toleranz und Resistenzen, die Tumorzellen gegen andere Krebsmedikamente entwickelt haben, unterdrücken bzw. umkehren, sodass durch die Resminostat-Behandlung eine Resensitivierung gegenüber diesen Krebsmedikamenten erreicht oder deren Wirksamkeit wieder deutlich verbessert werden kann. Resminostat wird zurzeit in der Phase-II-Studie SHELTER als Zweitlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkrebs und in der Phase-I/II-Studie SHORE als Zweitlinientherapie für Patienten mit K-ras-mutiertem Darmkrebs untersucht. Erste Zwischenresultate aus der SHORE-Studie werden für 2012 erwartet. Resminostat wird außerdem in Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom evaluiert. In einer Phase II Studie (SAPHIRE) in dieser Indikation zeigte Resminostat als Monotherapie mit einer Tumoransprechrates von insgesamt 35,3% und einem klinischen Nutzen bei 55,9% der Patienten substantielle Antitumor-Aktivität in einer sehr stark vorbehandelten Patientengruppe sowie sehr gute Sicherheit und Verträglichkeit.

Über die 4SC AG

Die 4SC AG (ISIN DE0005753818) erforscht und entwickelt zielgerichtet wirkende, niedermolekulare Medikamente zur Behandlung von Erkrankungen mit hohem medizinischen Bedarf in verschiedenen Autoimmun- und Krebsindikationen. Damit sollen den betroffenen Patienten innovative Therapien mit verbesserter Verträglichkeit und Wirksamkeit im Vergleich zu bestehenden Behandlungsmethoden für eine höhere Lebensqualität geboten werden. Die ausgewogene Pipeline des Unternehmens umfasst vielversprechende Produkte in verschiedenen Phasen der klinischen Entwicklung. Durch Partnerschaften mit führenden Unternehmen der Pharmaindustrie setzt die 4SC AG auf zukünftiges Wachstum und Wertsteigerung. Die 4SC AG wurde im Jahr 1997 gegründet. Das Unternehmen beschäftigt zurzeit 94 Mitarbeiter und ist seit Dezember 2005 am Prime Standard der Börse Frankfurt gelistet.

Rechtlicher Hinweis

Dieses Dokument kann Prognosen, Schätzungen und Annahmen im Hinblick auf unternehmerische Pläne und Zielsetzungen,

Produkte oder Dienstleistungen, zukünftige Ergebnisse oder diesen zugrunde liegende oder darauf bezogene Annahmen enthalten. Jede dieser in die Zukunft gerichteten Angaben unterliegt Risiken und Ungewissheiten, die nicht vorhersehbar sind und außerhalb des Kontrollbereichs der 4SC AG liegen. Viele Faktoren können dazu führen, dass die tatsächlichen Ergebnisse wesentlich von denen abweichen, die in diesen zukunftsgerichteten Angaben enthalten sind.

Weitere Informationen finden Sie unter www.4sc.de oder wenden Sie sich an:

4SC AG

Jochen Orłowski, Investor Relations & Public Relations
jochen.orłowski(at)4sc.com, Tel.: +49 (0) 89 70 07 63 66

Bettina v. Klitzing-Stückle, Corporate Communications
bettina.von.klitzing(at)4sc.com, Tel.: +49 (0) 89 70 07 63 0

MC Services

Raimund Gabriel
raimund.gabriel(at)mc-services.eu , Tel.: +49 (0) 89 21 02 28 30

Mareike Mohr
mareike.mohr(at)mc-services.eu, Tel.: +49 (0) 89 21 02 28 40

Ende der Corporate News

19.01.2012 Veröffentlichung einer Corporate News/Finanznachricht, übermittelt durch die DGAP - ein Unternehmen der EquityStory AG.

Für den Inhalt der Mitteilung ist der Emittent / Herausgeber verantwortlich.

Die DGAP Distributionsservices umfassen gesetzliche Meldepflichten, Corporate News/Finanznachrichten und Pressemitteilungen. Medienarchiv unter <http://www.dgap-medientreff.de> und <http://www.dgap.de>

Sprache: Deutsch

Unternehmen: 4SC AG

Am Klopferspitz 19a

82152 Martinsried

Deutschland

Telefon: +49 (0)89 7007 63-0

Fax: +49 (0)89 7007 63-29

E-Mail: public@4sc.com

Internet: www.4sc.de

ISIN: DE0005753818

WKN: 575381

Börsen: Regulierter Markt in Frankfurt (Prime Standard); Freiverkehr in Berlin, Düsseldorf, München, Stuttgart

Ende der Mitteilung

DGAP News-Service

153320 19.01.2012

[<< zurück](#)