

Aktuelle Ergebnisse der CABOSUN-Studie: Signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter Cabozantinib bestätigt

- **Cabozantinib verbessert statistisch signifikant das progressionsfreie Überlebens vs. Sunitinib**
- **Cabozantinib zeigt eine 52-prozentige Reduktion der Progressionsrate bzw. der Todesfälle vs. Sunitinib**
 - **Unabhängiger radiologischer Prüfungsausschuss bestätigt die Analyse des primären Endpunkts der Prüfarzte bei der Anwendung von Cabozantinib vs. Sunitinib bei bisher unbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom**

Ettlingen/ Madrid, 12. Oktober 2017 – Ipsen und Exelixis, Inc. haben auf dem Kongress der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) 2017 aktualisierte Ergebnisse aus der randomisierten Phase-II-Studie CABOSUN bekanntgegeben. In der Studie geht es um die Anwendung von Cabozantinib bei Patienten mit bisher unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK), bei denen ein intermediäres oder hohes Risiko entsprechend den Kriterien des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) vorliegt.

Die CABOSUN-Studie wird im Rahmen der „Alliance for Clinical Trials in Oncology“ in der Zusammenarbeit von Exelixis mit dem National Cancer Institute´s Cancer Evaluation Program (NCI-CTEP)“ durchgeführt. Die beim ESMO-Kongress 2017 vorgestellten Daten umfassten die Analyse eines verblindeten, unabhängigen radiologischen Prüfungsausschusses (independent review committee, IRC), der die Ergebnisse zum primären Wirksamkeitsendpunkt des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) nach Einschätzung des Prüfarztes sowie eine aktualisierte Analyse der Prüfarzte bestätigte. Der IRC-Analyse zufolge konnte das Risiko für Progression oder Tod statistisch signifikant um 52 Prozent reduziert werden (HR 0,48, 95-%-KI 0,31-0,74, $p = 0,0008$, zweiseitig). Das mediane PFS lag mit Cabozantinib bei 8,6 Monaten im Vergleich zu 5,3 Monaten mit Sunitinib. Dies entspricht einer Verbesserung um 3,3 Monate (62 Prozent) zugunsten von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib.

„Diese aktualisierten Analysen zu CABOSUN zeigen übereinstimmend, dass Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib, einer aktuellen Standardtherapie, einen statistisch signifikanten Rückgang in der Krankheitsprogressionsrate sowie in der Rate der Todesfälle mit sich bringt. Somit bietet sich hier potenziell eine neue Behandlungsoption für Ärzte und deren Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom an“, so Toni K. Choueiri, M.D., Direktor des Lank Center for Genitourinary Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA. „Die CABOSUN-Studie umfasste Patienten mit intermediären oder schlechten prognostischen Faktoren nach den IMDC-Kriterien.

Außerdem wiesen die Patienten eine beträchtliche Anzahl weiterer unabhängiger negativer prognostischer Risikofaktoren auf. Dazu gehörten ein hoher Anteil von Patienten mit Knochenmetastasen, zwei oder mehr Stellen mit Metastasen, ECOG-Leistungsstatus 2 und keine vorhergehende Nephrektomie. Diese Patientenpopulation hat schlechte Aussichten und benötigt neue Therapien zur besseren Kontrolle ihrer Erkrankung.“

Die folgende Tabelle zeigt Daten aus der CABOSUN-Studie, die beim ESMO 2017 vorgestellt wurden, im Vergleich zu den zuvor im Oktober 2016 im *Journal of Clinical Oncology* (JCO) veröffentlichten Daten:

	JCO Beurteilung durch den Prüfarzt (11. April 2016 Cut-off)		ESMO 2017 Beurteilung durch den Prüfarzt (15. Sept. 2016 Cut-off)		ESMO 2017 IRC-Prüfung (15. Sept. 2016 Cut-off)	
	Cabozantinib N = 79	Sunitinib N = 78	Cabozantinib N = 79	Sunitinib N = 78	Cabozantinib N = 79	Sunitinib N = 78
Progressionsfreies Überleben						
Medianes PFS, Monate	8,2	5,6	8,3	5,4	8,6	5,3
Stratifizierte HR (95 % KI)	0,66 (0,46-0,95)		0,56 (0,37-0,83)		0,48 (0,31-0,74)	
P-Wert	0,012 (1-seitig)		0,0042 (2-seitig)		0,0008 (2-seitig)	
Ansprechen des Tumors						
Objektive Ansprechrates (95 % KI),^a %	46 (34-57)	18 (10-28)	33 (23-44)	12 (5-21)	20 (12-31)	9 (4-18)
Krankheits- kontrollrate,^b %	78	54	76	49	75	47
Progressive Erkrankung,^c %	18	26	18	24	18	29
Nicht auswertbar oder fehlend, %	4	21	6	27	8	23
Beliebige Reduktion der Zielläsionen, %	87	44	85	38	80	50

^a Ein Fall vollständigen Ansprechens auf Cabozantinib wurde in beiden Beurteilungen der Prüfarzte festgestellt, und ein Fall vollständigen Ansprechens auf Sunitinib wurde in der ursprünglichen Beurteilung durch den Prüfarzt verzeichnet. Alle anderen Fälle von Ansprechen waren partiell. ^b Vollständiges Ansprechen (complete response) + partielleres Ansprechen (partial response) + stabile Erkrankung (stable disease). ^c Progressive Erkrankung als bestes allgemeines Ansprechen.

Die aktualisierten Daten von 2017 sowie die Methoden unterscheiden sich von den ursprünglichen Prüfarztanalysen, die 2016 vorgestellt wurden. Die umfassende Bildersammlung für die IRC-Prüfung hatte ein späteres Cut-off (5 Monate) als die ursprüngliche Prüfarztanalyse und folgte einem strengen IRC-Prüfverfahren. Die Analyse der IRC-Daten folgte den Leitlinien der US-amerikanischen

Arzneimittelbehörde FDA für PFS-Analysen in onkologischen Studien, einschließlich empfohlener Zensierungsregeln (d.h. Zensierung bei der letzten angemessenen Tumorbeurteilung vor der Einleitung nachfolgender Antikrebstherapien und Zensierung nach Ereignissen, die nach zwei oder mehr fehlenden angemessenen Tumorbeurteilungen auftreten).¹ Sowohl die aktualisierte Prüfarztbeurteilung als auch die IRC-Analyse haben mit Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib konstante und statistisch signifikante Verbesserungen im PFS gezeigt.

Für die aktualisierte Analyse zum Gesamtüberleben (overall survival, OS) gab es einen Daten-Cut-off am 1. Juli 2017. Diese zeigte einen günstigen Trend für Patienten, die randomisiert Cabozantinib erhielten, im Vergleich zu Sunitinib-Patienten, der statistisch nicht signifikant war. Das mediane Gesamtüberleben betrug bei Patienten unter Cabozantinib Behandlung 26,6 Monate und bei Patienten unter Sunitinib Behandlung 21,2 Monate (HR: 0,80, 95%-KI: 0,53-1,21, zweiseitig, p = 0,29).

*„Die klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens als primären Endpunkt spornen uns stark an. Dies war auch die Grundlage für den Antrag auf Zulassung für eine Indikationserweiterung bei der US-amerikanischen FDA für Cabozantinib in der Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom“, so **Michael M. Morrissey, Ph.D., Präsident und Chief Executive Officer bei Exelixis.** „Die neuesten CABOSUN-Daten untermauern zusätzlich den Wert für Cabozantinib Patienten mit zuvor unbehandeltem Nierenzellkarzinom und wir arbeiten unermüdlich daran, Patienten und ihren Ärzten diese Option so schnell wie möglich zur Verfügung zu stellen.“*

David Meek, Chief Executive Officer von Ipsen dazu: *„Nach der kürzlichen Zulassung von Cabozantinib zur Zweitlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorangegangenen VEGF-gerichteten Therapie erweitern die neuesten Daten aus der CABOSUN-Studie den klinischen Nutzen von Cabozantinib in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem NZK. Mit unserem Partner Exelixis möchten wir den medizinischen Wert von Cabozantinib stärken und weiterhin innovative therapeutische Lösungen zur Behandlung von Patienten mit NZK hervorbringen.“*

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom Grad 3 oder 4 bei über 5 Prozent der mit Cabozantinib behandelten Patienten (N=78) und der mit Sunitinib behandelten Patienten (N=72) waren Durchfall (10 vs. 11 Prozent), Bluthochdruck (28 vs. 21 Prozent), Müdigkeit (6 vs. 17 Prozent), erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT; 5 vs. 0 Prozent), verminderter Appetit (5 vs. 1 Prozent), palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom, HFS; 8 vs. 4 Prozent), verringerte Thrombozytenzahl (1 vs. 11 Prozent) und Stomatitis (5 vs. 6 Prozent). 21 Prozent der Patienten im Cabozantinib-Arm und 22 Prozent der Patienten im Sunitinib-Arm brachen die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab.

Ipsen reichte außerdem am 28. August 2017 bei der europäischen Arzneimittelbehörde EMA das regulatorische Dossier zu Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ein. Am 8. September 2017 verkündete Ipsen, dass die EMA den Antrag validiert habe.

Über die CABOSUN-Studie

Am 23. Mai 2016 gab Exelixis bekannt, dass die CABOSUN-Studie ihren primären Endpunkt erreicht habe: Es wurde eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung gegenüber Sunitinib beim PFS von Patienten mit fortgeschrittenem NZK und intermediärem bis hohem Risiko nach Einschätzung des Prüfarztes aufgezeigt. Die CABOSUN-Studie wird im Rahmen der „Alliance for Clinical Trials in Oncology“ in der Zusammenarbeit von Exelixis mit dem National Cancer Institute´s Cancer Evaluation Program (NCI-CTEP)“ durchgeführt. Diese Ergebnisse wurden erstmals in einer Plenarsitzung von Dr. Toni Choueiri beim ESMO-Kongress 2016 präsentiert und im *JCO* veröffentlicht.² Im Juni 2017 bestätigte ein verblindeter IRC, dass Cabozantinib eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung im primären Wirksamkeitsendpunkt des PFS nach Einschätzung des Prüfarztes biete.

Bei CABOSUN handelt es sich um eine randomisierte offene, aktiv-kontrollierte Studie der Phase II. Für diese Studie wurden 157 Patienten mit einem fortgeschrittenen NZK rekrutiert, deren Risiko entsprechend den IDMC-Kriterien als intermediär oder hoch eingestuft wurde. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Cabozantinib (60 mg einmal täglich) oder Sunitinib (50 mg einmal täglich über 4 Wochen, anschließend 2 Wochen Therapiepause). Der primäre Endpunkt war das PFS. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und die objektive Ansprechrates.

Bei den Patienten, die für die Studie infrage kamen, mussten ein lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes klarzelliges NZK, ein ECOG-Leistungsstatus von 0-2 und ein intermediäres oder hohes Risiko gemäß den IDMC-Kriterien vorliegen (Heng, *JCO*, 2009).³ Patienten mit vorangegangener systemischer Behandlung des NZK waren von der Studie ausgeschlossen. Zu den Baseline-Merkmalen gehörten:

Merkmal	Cabozantinib (N=79)	Sunitinib (N=78)
ECOG-Leistungsstatus, %		
0	46	46
1	42	41
2	13	13
IDMC-Risikogruppe, %		
Intermediär	81	81
Schlecht	19	19
Knochenmetastase nach IxRS,^a %		
Ja	37	36
Nein	63	64
Vorhergegangene Nephrektomie, %		
Ja	72	77
Nein	28	23
Anzahl metastatischer Stellen nach Prüfarzt, %		

Merkmals	Cabozantinib (N=79)	Sunitinib (N=78)
1	22	33
2	47	26
≥ 3	32	41

^a interaktives Sprach-/Internetdialogsystems (Interactive Voice/Web Response System)

Über das Nierenzellkarzinom

Das NZK ist die häufigste Art des Nierenkrebses und ist in Deutschland jedes Jahr für 15.000 neue Fälle verantwortlich.^{4,5} Trotz der verbesserten Behandlungsmethoden überleben nur 12 % der Patienten mit metastasiertem NZK nach Diagnosestellung länger als fünf Jahre.

Über CABOMETYX® (Cabozantinib-Tabletten)

CABOMETYX® (Cabozantinib) ist ein Multi-Target-Kinase-Inhibitor (MTKI) der nächsten Generation; er richtet sich gegen mehrere verschiedene Tyrosinkinase, die an der Entstehung des Nierenzellkarzinoms beteiligt sind, einschließlich MET und AXL sowie VEGF-Rezeptoren, die mit Resistenz und Rezidiv assoziiert sind. Dadurch kann Cabozantinib Tumorwachstum, Angiogenese und Metastasierung reduzieren.^{6,7}

In der Phase-III-Zulassungsstudie METEOR führte Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Zunahme des Gesamtüberlebens (OS). Das mediane OS betrug bei Patienten, die Cabozantinib erhielten, 21,4 Monate im Vergleich zu 16,5 Monaten bei jenen, die Everolimus erhielten (Hazard Ratio [HR]: 0,66, 95%-Konfidenzintervall (95%-KI): 0,53-0,83, $p = 0,00026$).⁸ Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug für Cabozantinib 7,4 Monate versus 3,8 Monate für Everolimus (HR: 0,51, 95%-KI 0,41-0,62, $p < 0,0001$).⁹ Cabozantinib verbesserte im Vergleich zu Everolimus auch signifikant die objektive Ansprechrate (ORR), unabhängig davon, ob sie durch den Prüfarzt (24 % versus 4 %, $p < 0,0001$) oder durch das radiologische Expertenpanel (17 % versus 3 %, $p < 0,0001$) beurteilt wurde.^{9,10}

Sicherheitsprofil von CABOMETYX® (Cabozantinib)

CABOMETYX® (Cabozantinib) zeigte ein Sicherheitsprofil, das dem anderer Multi-Target-Kinase-Inhibitoren beim fortgeschrittenen NZK ähnlich war. Die häufigsten Nebenwirkungen jeden Grades (die bei mehr als 25 % der Patienten auftraten) waren Diarrhö, Ermüdung, Übelkeit, verminderter Appetit, palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom, Hypertonie, Erbrechen, Gewichtsabnahme und Obstipation.⁹

Weitere Informationen inklusive der Fachinformation finden Sie auf www.cabometryx.de

Über Ipsen in Deutschland

Ipsen ist in Deutschland seit mehr als 35 Jahren vertreten. Insgesamt beschäftigt Ipsen 190 Mitarbeiter in der DACH-Region mit direkter Handelspräsenz in Deutschland, Österreich und der Schweiz.

Für weitere Informationen besuchen Sie bitte die Webseite www.ipsen-pharma.de

Über Ipsen

Ipsen ist ein weltweit tätiger spezialisierter pharmazeutischer Konzern, der 2016 einen Gesamtumsatz von 1,6 Milliarden Euro erzielte. Ipsen verkauft mehr als 20 Arzneimittel in mehr als 115 Ländern mit direkter Handelspräsenz in mehr als 30 Ländern. Ipsen hat das Ziel, bei spezialisierten Gesundheitslösungen für ausgewählte stark belastende Erkrankungen eine führende Rolle zu übernehmen. Seine Kompetenzfelder sind Onkologie, Neurowissenschaft und Endokrinologie (Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche). Ipsens Engagement im Bereich der Onkologie zeigt sich im wachsenden Portfolio bedeutender Therapien, die die Behandlung von Patienten mit Prostatakrebs, neuroendokrinen Tumoren, Nierenzellkarzinom und Pankreaskarzinom verbessern. Zudem nimmt Ipsen eine wichtige Rolle in der Primärversorgung ein. Darüber hinaus hat sich der Konzern einer aktiven Politik der Partnerschaften verschrieben. Die Forschung und Entwicklung von Ipsen ist auf ihre innovativen und differenzierten Technologieplattformen, Peptide und Toxine, fokussiert, die in den führenden Zentren für Biotechnologie und Biowissenschaften angesiedelt sind (Les Ulis/Paris-Saclay, Frankreich; Sloug/Oxford, Großbritannien; Cambridge, USA). 2016 beliefen sich die Gesamtausgaben für Forschung und Entwicklung auf mehr als 200 Millionen Euro. Der Konzern beschäftigt weltweit mehr als 4.900 Mitarbeiter. Ipsens Aktien werden im Segment A des Euronext Paris (Stock Code: IPN, ISIN-Code: FR0010259150) gehandelt und sind berechtigt für den „Service de Règlement Différé“ („SRD“). Der Konzern ist Teil des Index SBF 120. Ipsen hat ein so genanntes Sponsored Level I American Depositary Receipt (ADR) Programm eingeführt, das auf dem OTC-Markt in den USA unter dem Symbol IPSEY handelt. Weitere Informationen zu Ipsen finden Sie auf der Webseite www.ipsen.com.

Quellen

1. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; May 2007.
2. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus Sunitinib as Initial Targeted Therapy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *Am J Clin Oncol*. 2016; 35:591-597.
3. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M., et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *Am J Clin Oncol*. 2009; 27:5794-5799.
4. Incidence of Kidney Cancer. Available from: GEKID 2016 www.gekid.de [last accessed April 2017]
5. Cancer Research website: Kidney Cancer. Available at: <http://www.cancerresearch.org/cancer-immunotherapy/impacting-all-cancers/kidney-cancer> [Last accessed: February 2017]
6. Bowles DW, Kessler ER, Jimeno A. Multi-targeted tyrosine kinase inhibitors in clinical development: focus on XL-184 (cabozantinib). *Drugs of Today*. 2011;47(11):857–868
7. Yakes F, Chen J, Tan J, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Molecular Cancer Therapeutics*. 10(12) 2011: 2298-2308
8. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib tablets versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1814-1823
9. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7):917-27
10. Supplement to: Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3): 1-16



Pressekontakt:

Dr. med. Bryan Qvick
Director Medical Affairs
Ipsen Pharma GmbH
Tel.: +49 7241 184-663
Fax: +49 7243 184-680
E-Mail: bryan.qvick@ipsen.com

Bärbel Mattka/Susanne Buder

Weber Shandwick
Tel.: +49 69 91 30 43 28
Fax: +49 69 91 30 43 559
E-Mail: sbuder@webershandwick.com
bmattka@webershandwick.com

CBZ-AT-000248, 10/2017