

Exelixis und sein Partner Ipsen geben bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016 bekannt, dass bei der Subgruppenanalyse der Phase-3-Studie zu CABOMETRYX™ (Cabozantinib) in Tablettenform bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom positive Ergebnisse im Gesamtüberleben erzielt wurden

- **Weitere Daten aus der pivotalen METEOR-Studie unterstreichen einen klinisch relevanten Nutzen von CABOMETRYX™ in allen Patientenuntergruppen**

ABSTRACT #4557, #4558

Paris (Frankreich) und South San Francisco (Kalifornien, USA), 6. Juni 2016 — Exelixis, Inc. (NASDAQ:EXEL) und Ipsen (Euronext: IPN; ADR: IPSEY) kündigten heute die Präsentation von positiven Ergebnissen aus der Analyse der Patientenuntergruppen in der METEOR-Schlüsselstudie an, die CABOMETRYX™ (Cabozantinib) in Tablettenform bei 658 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK), die zuvor bereits mit einer antiangiogenen Therapie behandelt worden waren, mit Everolimus verglich. Die Daten werden heute bei der zwischen dem 3. und 7. Juni in Chicago stattfindenden Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016 von Bernard Escudier, M.D., Chair, Genitourinary Oncology Committee, Institut Gustave Roussy und Thomas Powles, M.D, klinischer Professor für urogenitale Onkologie, Barts Cancer Institute in zwei Postersessions präsentiert. Die Ergebnisse zeigen, dass ein Nutzen von CABOMETRYX™ für das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) und das Gesamtüberleben (overall survival, OS) unabhängig vom Vorhandensein von Knochenmetastasen, einer vorangehenden anti-PD-1/PD-L1-Therapie und der Art der VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor, VEGFR-TKI) bestand.

„Diese zusätzlichen Analysen zeigen die Bedeutung von CABOMETRYX™ für die Behandlung von fortgeschrittenem Nierenkrebs und eine durchgängige Verbesserung des PFS und OS in mehreren Patientenuntergruppen in der METEOR-Studie,“ sagte **Michael M. Morrissey, Ph.D., President und Chief Executive Officer von Exelixis**. *„Wir sind bestrebt, das volle Potenzial von CABOMETRYX™ zu erforschen, um auf diese Weise so vielen Patienten wie möglich zu helfen.“*

In der ersten der beiden Präsentationen wird gezeigt, wie die Behandlung mit CABOMETRYX™ bei Patienten, die bei Baseline Knochenmetastasen aufwiesen (n = 142), von einem verbesserten PFS und OS profitierten. Das mediane PFS betrug 7,4 Monate bei CABOMETRYX™ vs. 2,7 Monate mit Everolimus (Hazard Ratio [HR] = 0,33, 95%iges

Konfidenzintervall [confidence interval, CI] 0,21-0,51) und das mediane OS jeweils 20,1 Monate vs. 12,1 Monate (HR = 0,54, 95%iges CI 0,34-0,84).

Für Patienten, bei denen sowohl Knochen- als auch viszerale Metastasen vorlagen (n = 112), betrug das mediane PFS bei CABOMETYX™ 5,6 Monate und bei Everolimus 1,9 Monate (HR = 0,26, 95%iges CI 0,16-0,43). Das mediane OS betrug jeweils 20,1 Monate vs. 10,7 Monate (HR = 0,45, 95%iges CI 0,28-0,72). Das Sicherheitsprofil von CABOMETYX™ für die Untergruppe mit Knochenmetastasen stimmte mit dem der METEOR-Studie insgesamt überein.

„Patienten, deren Nierenkrebs sich in die Knochen ausgebreitet hat, weisen traditionell eine schlechtere Prognose und schlechte Behandlungsergebnisse im Vergleich zu denen auf, bei denen die Knochen nicht beteiligt sind“, merkte Dr. Escudier an. „CABOMETYX™ zeigte einen klinisch bedeutsamen Nutzen für Patienten mit Knochenmetastasen, dies ist für Ärzte und Patienten, die nach zusätzlichen Therapiemöglichkeiten suchen, äußerst ermutigend.“

In der zweiten Präsentation wurden die Ergebnisse auf der Grundlage der vorangegangenen Therapie beurteilt, die die Patienten erhalten hatten, bevor sie in die METEOR-Studie aufgenommen wurden. Der Nutzen hinsichtlich OS und PFS war in allen ausgewerteten Untergruppen durchgängig (siehe Tabelle unten), einschließlich der Anzahl der vorherigen VEGFR-TKI-Therapien (eine oder mehrere), der spezifischen vorherigen VEGFR-TKI-Therapie (Sunitinib oder Pazopanib) bei Patienten, bei denen nur eine vorherige VEGFR-TKI-Therapie erfolgte und der vorherigen anti-PD-1/PD-L1-Therapien. Die unerwünschten Ereignisse in den Behandlungsuntergruppen ähnelten denen in der gesamten Studienpopulation und wurden mit Dosisreduktionen unter Kontrolle gebracht.

Tabelle. OS und PFS in der METEOR-Studie nach Untergruppe

Untergruppe	n	Medianes OS (Monate)		OS Hazard Ratio (95%iges CI)	Medianes PFS (Monate)		PFS Hazard Ratio (95%iges CI)
		CABOMETYX™	Everolimus		CABOMETYX™	Everolimus	

Anzahl vorangehende VEGFR-TKIs

1	464	21,4	16,5	0,65 (0,50-0,85)	7,4	3,8	0,52 (0,41-0,66)
≥ 2	194	20,8	17,2	0,73 (0,48-1,10)	7,4	4,0	0,51 (0,35-0,74)

Einzig vorangehende VEGFR-TKI

Bei dieser Meldung handelt es sich um einen übersetzten Auszug. Die vollständige Pressemitteilung ist abrufbar unter: <http://www.ipsen.com/en/journalist/press-releases> (englisch) oder <http://www.ipsen.com/fr/journaliste/communiqués-de-presse> (französisch)

Sunitinib	267	21,4	16,5	0,66 (0,47- 0,93)	9,1	3,7	0,43 (0,32- 0,59)
Pazopanib	171	22,0	17,5	0,66 (0,42- 1,04)	7,4	5,1	0,67 (0,45- 0,99)

Vorangehende anti-PD-1/PD-L1-Therapie

Nein	626	21,4	16,5	0,68 (0,54- 0,85)	7,4	3,9	0,54 (0,44- 0,66)
-------------	-----	------	------	-------------------------	-----	-----	-------------------------

Untergruppe	n	Medianes OS (Monate)		OS Hazard Ratio (95%iges CI)	Medianes PFS (Monate)		PFS Hazard Ratio (95%iges CI)
		CABOMETYX TM	Everolimus		CABOMETYX TM	Everolimus	
Ja	32	Nicht zu beurteilen	16,3	0,56 (0,21- 1,52)	Nicht zu beurteilen	4,1	0,22 (0,07- 0,65)

„Diese Ergebnisse zeigen, dass der Nutzen von CABOMETYXTM für Patienten unabhängig von der Vorbehandlung, der Lage und dem Ausmaß der Tumormetastasen umfangreich und stabil war“, so **Marc de Garidel, Chairman und Chief Executive Officer, Ipsen**.

Am 25. April 2016 wurde CABOMETYXTM von der US-amerikanischen Arzneimittelaufsichtsbehörde FDA (US Food and Drug Administration, FDA) für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NZK zugelassen, die zuvor bereits mit einer antiangiogenen Therapie behandelt worden waren. CABOMETYXTM wurde von der FDA der Status einer Fast-Track- und Breakthrough-Therapie bescheinigt und ist die erste zugelassene Therapie mit einem Einzelwirkstoff, die in einer großen, randomisierten Phase-3-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem NZK stabile und klinisch aussagekräftige Verbesserungen in den drei wichtigsten Wirksamkeitsparametern zeigte: OS, PFS und objektive Ansprechrare.

Informationen über die klinische Phase-3-Studie METEOR

Bei der METEOR-Studie handelt es sich um eine ereignisgesteuerte Open-Label-Studie mit 658 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, deren Krankheit nach mindestens einer Behandlung mit einem VEGFR-TKI fortschritt. Der primäre Endpunkt der Prüfung war das progressionsfreie Überleben (PFS) bei den ersten 375 behandelten Patienten. Die sekundären Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben (OS) und die objektive Ansprechrare (ORR) bei

Bei dieser Meldung handelt es sich um einen übersetzten Auszug. Die vollständige Pressemitteilung ist abrufbar unter: <http://www.ipsen.com/en/journalist/press-releases> (englisch) oder <http://www.ipsen.com/fr/journaliste/communiqués-de-presse> (französisch)

allen teilnehmenden Patienten. Die Studie wurde in 26 Ländern an rund 200 Prüfzentren durchgeführt, und die Aufnahme in die Studie wurde in Richtung Westeuropa, Nordamerika und Australien gewichtet. Den Patienten wurde randomisiert im Verhältnis 1:1 die tägliche Einnahme von 60 mg CABOMETYX™ oder 10 mg Everolimus zugewiesen; sie wurden basierend auf der Anzahl der früheren VEGFR-TKI-Therapien und den üblicherweise angewandten MSKCC-Risikokriterien stratifiziert. Ein Überwechseln zwischen den Behandlungsarmen war nicht erlaubt.

Die METEOR-Studie erreichte ihren primären Endpunkt mit einem deutlich verbesserten PFS. Mit CABOMETYX™ konnte eine Reduzierung der Rate von Krankheitsprogression oder Tod um 42 % im Vergleich zu Everolimus gezeigt werden. Das mediane PFS für CABOMETYX™ betrug 7,4 Monate vs. 3,8 Monate mit Everolimus (HR = 0,58, 95%iges CI 0,45-0,74, p-Wert < 0,0001). CABOMETYX™ verbessert auch signifikant die objektive Ansprechrate im Vergleich mit Everolimus (p-Wert < 0,0001). Diese Daten wurden auf dem Europäischen Krebskongress im September 2015 vorgestellt und im *The New England Journal of Medicine* veröffentlicht.¹

CABOMETYX™ zeigte in der METEOR-Studie auch eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Erhöhung des OS. Mit CABOMETYX™ konnte im Vergleich zu Everolimus eine Reduzierung der Sterberate um 34 % gezeigt werden. Das mediane OS betrug 21,4 Monate bei Patienten, die CABOMETYX™ erhielten vs. 16,5 Monate für Patienten, die Everolimus erhielten (HR = 0,66, 95%iges CI 0,53-0,83, p-Wert = 0,0003).

Der Nutzen von Cabozantinib beim OS war in allen vorgegebenen Untergruppen umfangreich und stabil. Insbesondere wurde, unabhängig von der Risikokategorie, dem Ort und Ausmaß der Tumormetastasen und dem Expressionsmuster des MET-Onkogens ein Nutzen beobachtet. Diese Ergebnisse wurden am 5. Juni 2016 auf der ASCO-Jahrestagung präsentiert und gleichzeitig in der Fachzeitschrift *The Lancet Oncology* veröffentlicht.²

Zum Zeitpunkt der Analyse betrug die mediane Behandlungsdauer in dieser Studie 8,3 Monate bei CABOMETYX™ im Vergleich zu 4,4 Monaten bei Everolimus. Bei jeweils 62 Prozent und 25 Prozent der Patienten war eine Dosisreduktion erforderlich. Die Abbruchrate aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, das nicht mit der Krankheitsprogression im Zusammenhang stand, betrug 12 Prozent bei CABOMETYX™ und 11 Prozent bei Everolimus.

Informationen über das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom

Die Statistik der American Cancer Society führt Nierenkrebs 2016 unter den zehn am häufigsten diagnostizierten Krebsarten sowohl bei Männern als auch bei Frauen in den USA an.³ Das klarzellige Nierenzellkarzinom stellt die häufigste Art von Nierenkrebs bei Erwachsenen dar.⁴ Wird es in einem frühen Stadium entdeckt, liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate für NZK hoch; bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NZK im Spätstadium beträgt die Fünf-Jahres-Überlebensrate jedoch nur 12 Prozent, und es ist keine Heilbehandlung für die Krankheit bekannt.³ Etwa 17.000 Patienten in den USA und 37.000 weltweit benötigen eine Zweitlinien- oder spätere Behandlung.⁵

Der größte Teil der Klarzell-NZK-Tumoren weist niedrigere als normale Spiegel eines Proteins namens „von Hippel-Lindau“ auf, was höhere Spiegel von MET, AXL und VEGF verursacht.^{6,7} Diese Proteine fördern Tumorangiogenese (Blutgefäßwachstum), Wachstum, Invasivität und Metastasen.⁸⁻¹¹ MET und AXL könnten Escape-Pfade bieten, die zu Resistenzen gegen VEGF-Rezeptorinhibitoren führen.^{7,8}