

## **Exelixis und sein Partner Ipsen geben auf dem ASCO Ergebnisse aus der Phase-3-Studie mit CABOMETYX™ (Cabozantinib) in Tablettenform bekannt, die eine signifikante Verbesserung beim Gesamtüberleben für vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zeigen**

- **Genauere Informationen zu einer klinisch bedeutsamen Zunahme der Gesamtüberlebenszeit aus der METEOR-Studie werden als Abstract bei einem mündlichen Vortrag vorgestellt und gleichzeitig in *The Lancet Oncology* veröffentlicht**
- **In allen ausgewerteten Untergruppen wurden durchgängig Vorteile beim Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben festgestellt**

ABSTRACT #4506

**Paris (Frankreich) und South San Francisco (Kalifornien, USA), 5. Juni 2016** — Exelixis, Inc. (NASDAQ:EXEL) und Ipsen (Euronext: IPN; ADR: IPSEY) gaben heute Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) aus der Phase-3-Studie METEOR bekannt, bei der CABOMETYX™ (Cabozantinib) in Tablettenform zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK), die zuvor bereits mit einer antiangiogenen Therapie behandelt worden waren, untersucht wurde. Die Ergebnisse werden heute als Abstract bei einem mündlichen Vortrag auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016 in Chicago vorgestellt und wurden heute in der Fachzeitschrift *The Lancet Oncology* veröffentlicht.<sup>1</sup> Die Ergebnisse zum OS zeigen, dass CABOMETYX™ das Sterberisiko im Vergleich zu Everolimus um ein Drittel reduziert.

Exelixis hatte zuvor angekündigt, dass die METEOR-Studie ihren primären Endpunkt, das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS), und die sekundären Endpunkte, das OS und die objektive Ansprechrage, erreicht hat.

*„Der Vorteil beim Gesamtüberleben durch die Behandlung mit CABOMETYX™ — der in einer Vielzahl von vorgegebenen und Post-hoc-Patientengruppen durchweg günstig war — stellt eine hervorragende Ergänzung zum progressionsfreien Überleben und zur objektiven Ansprechrage dar, über die bereits zuvor berichtet wurde“, so Toni Choueiri, MD, Ärztlicher Direktor, Lank Center for Genitourinary Oncology, Dana-Farber Cancer Institute. „Mit der vor Kurzem erfolgten FDA-Zulassung von CABOMETYX™ haben Patienten, die zusätzliche Behandlungsoptionen benötigen, nun Zugang zu einer differenzierten Behandlung, die*

*nachweislich die Lebenszeit verlängern hilft und die auch dazu beiträgt, das Fortschreiten der Krebserkrankung zu verzögern.“*

In der METEOR-Studie zeigte CABOMETRYX™ bei einem medianen Follow-up von fast 19 Monaten eine Zunahme des medianen OS von fast 5 Monaten im Vergleich zu Everolimus: 21,4 Monate vs. 16,5 Monate für Everolimus (Hazard Ratio [HR] 0,66, 95%iges Konfidenzintervall [confidence interval, CI] 0,53-0,83, p-Wert = 0,0003), was einer 34-prozentigen Abnahme des Sterberisikos entspricht.

Die Behandlung mit CABOMETRYX™ führte zu einem durchgängigen Nutzen hinsichtlich OS und PFS in verschiedenen vorgegebenen und Post-hoc-Patientenuntergruppen. Die Vorteile waren unabhängig von der MSKCC-Risikogruppe (günstig, mittel oder schlecht) (Progressionsrisiko nach Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Risikofaktoren), der Anzahl und Art der vorangegangenen Therapie mit einer VEGFR-TKI (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor)-Therapie (eine oder mehrere), Dauer der ersten VEGFR-TKI-Therapie (6 Monate oder weniger oder mehr als 6 Monate), dem Vorliegen von Knochen- und/oder viszerale Metastasen und dem Vorliegen des MET-Biomarkers in den Tumoren (hoch, niedrig oder unbekannt). Weitere Einzelheiten zum spezifischen Nutzen in Patientenuntergruppen in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Knochenmetastasen und einer vorangegangenen VEGFR-TKI-Therapie werden in einer Postersession am 6. Juni um 13.00 Uhr CDT vorgestellt.

*„Wir freuen uns, der onkologischen Gemeinschaft auf der diesjährigen ASCO-Jahrestagung die genauen Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der METEOR-Studie bekannt geben zu können“* sagte **Michael M. Morrissey, Ph.D., President und Chief Executive Officer von Exelixis**. *„Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs liegt nur bei 12 Prozent, wodurch die Notwendigkeit für neue Behandlungsmöglichkeiten, die die Lebenszeit der Patienten verlängern und das Fortschreiten der Erkrankung verzögern, besonders hoch ist. Entscheidend ist, dass CABOMETRYX™ — als erste von der FDA zugelassene Therapie, die einen nachweislichen Nutzen im Hinblick auf die drei wichtigsten Wirksamkeitsparameter aufweist — jetzt einen durchgängigen Überlebensvorteil in allen Patientenuntergruppen der METEOR-Studie zeigt.“*

*Die jüngsten Daten aus der METEOR-Studie bestätigen den Nutzen im Hinblick auf die mediane Gesamtüberlebenszeit von fast 5 Monaten, die CABOMETRYX™ für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bieten kann“,* so **Marc de Garidel, Chairman und Chief Executive Officer, Ipsen**. *„Wir engagieren uns in enger Zusammenarbeit mit Exelixis und den Zulassungs- und Aufsichtsbehörden, um Cabozantinib für Patienten zugänglich zu machen, die neue Therapiemöglichkeiten mit einem nachgewiesenen Überlebensvorteil benötigen.“*

Zum Zeitpunkt der Analyse betrug die mediane Behandlungsdauer in dieser Studie 8,3 Monate bei CABOMETRYX im Vergleich zu 4,4 Monaten mit 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.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse 3. oder 4. Grades waren Bluthochdruck (15 Prozent), Durchfall (13 Prozent) und Müdigkeit (11 Prozent) im CABOMETYX™-Behandlungsarm und Anämie (17 Prozent), Müdigkeit (7 Prozent) und Hyperglykämie (5 Prozent) im Everolimus-Behandlungsarm. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  $\geq$  Grad 3 traten bei 130 (39 Prozent) der mit Cabozantinib behandelten Patienten und bei 129 (40 Prozent) der mit Everolimus behandelten Patienten auf.

Am 25. April 2016 wurde CABOMETYX von der 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.

### **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 OS und die objektive Ansprechrates (objective response rate, ORR) bei 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 Ansprechrates 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.<sup>2</sup>

### **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.<sup>3</sup> Das klarzellige Nierenzellkarzinom stellt die häufigste Art von Nierenkrebs bei Erwachsenen dar.<sup>4</sup> 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.<sup>3</sup> Etwa 17.000 Patienten in den USA und 37.000 weltweit benötigen eine Zweitlinien- oder spätere Behandlung.<sup>5</sup>

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.<sup>6,7</sup> Diese Proteine fördern Tumorangiogenese (Blutgefäßwachstum), Wachstum, Invasivität und Metastasen.<sup>8-11</sup> MET und AXL könnten Escape-Pfade bieten, die zu Resistenzen gegen VEGF-Rezeptorinhibitoren führen.<sup>7,8</sup>