

Exelixis und Ipsen kommen in einem exklusiven Lizenzabkommen überein, die neuartige Krebstherapie Cabozantinib in Gebieten außerhalb der USA, Kanada und Japan zu vertreiben und zu entwickeln

- **Cabozantinib ist für die Indikation des medullären Schilddrüsenkarzinoms (medullary thyroid cancer, MTC) bereits auf dem Markt erhältlich; die Zulassung für das Nierenzellkarzinom (NZK) wurde beantragt**
- **Vorauszahlung in Höhe von 200 Millionen USD sowie nachfolgender behördlicher und kommerzieller Meilensteine**

Paris (Frankreich) und South San Francisco (Kalif., USA), 1. März 2016 – Exelixis, Inc. (NASDAQ: EXEL) und Ipsen (Euronext: IPN; ADR: IPSEY) haben heute zusammen ein exklusives Lizenzabkommen für den Vertrieb und die weitere Entwicklung von Cabozantinib, dem wichtigsten Krebsmedikament von Exelixis, angekündigt. Entsprechend diesem Abkommen wird Ipsen die alleinigen Vertriebsrechte für die aktuellen und zukünftigen Indikationen von Cabozantinib außerhalb der USA, Kanada und Japan innehaben, einschließlich COMETRIQ[®], das zurzeit in der Europäischen Union (EU) für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom (medullary thyroid cancer, MTC) zugelassen ist. Die Unternehmen sind darin übereingekommen, gemeinsam an der Entwicklung von Cabozantinib für aktuelle und potenzielle zukünftige Indikationen zusammenzuarbeiten. Exelixis wird die alleinigen Vertriebsrechte für Cabozantinib in den Vereinigten Staaten und Kanada innehaben und die Gespräche bezüglich geteilter Vertriebsrechte in Japan fortsetzen.

Gemäß dem Abkommen wird Exelixis eine Vorauszahlung in der Höhe von 200 Millionen USD erhalten. Exelixis hat die Möglichkeit Zahlungen bei Erreichen behördlicher Meilensteine zu erhalten, darunter einen Meilenstein in der Höhe von 60 Millionen USD bei Zulassung von Cabozantinib in Europa für die Indikation fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (NZK) und in der Höhe von 50 Millionen USD bei Einreichung und Erhalt der Zulassung von Cabozantinib in Europa für fortgeschrittenes hepatozelluläres Karzinom (HZK) sowie weitere zusätzliche behördliche Meilensteine für potenzielle weitere Indikationen. Das Abkommen umfasst ebenfalls potenzielle vertriebsbedingte Meilensteine in der Höhe von 545 Mio. USD und sieht vor, dass Exelixis gestaffelte Lizenzzahlungen von bis zu 26 % des Cabozantinib-Nettoabsatzes von Ipsen in seinen Gebieten erhalten wird.

Marc de Garidel, Vorsitzender und Chief Executive Officer von Ipsen, erklärte: *„Die positiven Ergebnisse aus der Studie METEOR bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zeigen, dass Cabozantinib das Potenzial hat, eines der wichtigsten Onkologieprodukte zu werden. Diese Transaktion wird Ipsen dabei helfen, das Unternehmenswachstum zu beschleunigen und sein Standbein im europäischen Onkologiesektor zu stärken. Wir sind stolz darauf, Cabozantinib Patienten und Ärzten weltweit zugänglich zu machen.“*

Michael M. Morrissey, Ph.D., President und Chief Executive Officer von Exelixis, meinte zu dieser Partnerschaft: *„Exelixis hat mit Ipsen den idealen Partner gefunden, um das Potenzial von Cabozantinib, die Krebsbehandlung auf globalem Niveau zu verbessern, zu maximieren. Die bereits bestehende Präsenz von Ipsen auf dem internationalen Markt für Krebspräparate, seine Erfahrungen in der klinischen Entwicklung im Spätstadium und seine gemeinsame Vision mit Exelixis in Hinblick auf das Franchise-Potenzial von Cabozantinib werden die Vermarktung von Cabozantinib in dessen Gebieten beschleunigen, während wir bei Exelixis uns weiterhin auf die Einführung in den Vereinigten Staaten konzentrieren. Wenn auch unser unmittelbares Hauptaugenmerk dem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom gilt, fühlen wir uns bei Exelixis und Ipsen dazu verpflichtet, Cabozantinib an verschiedenen Krebsarten zu erforschen und möglicherweise weiterzuentwickeln.“*

Zu den in Zukunft zugelassenen Indikationen von Cabozantinib könnte das fortgeschrittene HZK gehören, das Thema von CELESTIAL, einer von Exelixis finanzierten Pivot-Studie der Phase 3, von der 2017 hervorragende Ergebnisse erwartet werden. Weitere Studien in früheren Phasen sind dank der Zusammenarbeit von Exelixis mit dem Programm zur Bewertung von Krebstherapien des US-amerikanischen nationalen Krebsinstitutes (National Cancer Institute's Cancer Therapy Evaluation Program, NCI-CTEP) und dessen aktuellem Programm für Forscher-finanzierte Prüfungen (Investigator-Sponsored Trial, IST) in Arbeit. Dank dieser Programme können mehr als 45 laufende oder geplante Studien, darunter Prüfungen über fortgeschrittenes NZK, Blasenkarzinom, kolorektales Karzinom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom und Endometriumkarzinom, verwirklicht werden.

Bei Cabozantinib handelt es sich um eine Therapie mit kleinen Molekülen, die die Aktivität von Tyrosinkinasen, einschließlich VEGF-Rezeptoren, MET, AXL und RET, hemmt. Nach positiven Ergebnissen in der Pivot-Studie METEOR, einer weltweit durchgeführten Studie der Phase 3, wartet Cabozantinib in Tablettenform auf die Zulassung in den USA und in Europa zur Verwendung bei fortgeschrittenem NZK bei Patienten, die bereits eine frühere Therapie erhalten haben. In Europa wurde der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Application, MAA) für Cabozantinib bei fortgeschrittenem NZK bereits angenommen und diesem wurde eine beschleunigte Beurteilung gewährt. Damit kommt der MAA für eine 150-tägige Überprüfung in Frage, in Vergleich zu den üblichen 210 Tagen (ausgenommen die Pausen, wenn die EMA weitere Informationen anfordert). Exelixis plant, Ipsen als Auftraggeber diese MAA einzusetzen. Exelixis hat im Weiteren vor, die Vertriebsrechte für COMETRIQ[®] außerhalb der USA vom aktuellen internationalen Vertriebspartner von Exelixis für COMETRIQ[®], Swedish Orphan Biovitrum AB (Sobi), an Ipsen zu übergeben, und zwar in Übereinstimmung mit den mit Sobi vereinbarten Vertragsbedingungen. Im März 2014 wurde Cabozantinib in Kapselform von der Europäischen Kommission unter dem Handelsnamen COMETRIQ[®] für die Behandlung von Patienten mit progressivem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC zugelassen.

Informationen über die klinische Prüfung der Phase 3 METEOR

Bei METEOR handelt es sich um eine weltweite, randomisierte Open-Label-Prüfung, die Cabozantinib bei 658 Patienten mit fortgeschrittenem NZK, deren Krankheit nach einer Behandlung mit einem VEGF-Rezeptor (VEGFR)-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) fortschritt, mit Everolimus, der standardmäßigen Behandlung, verglich. Der primäre Endpunkt der Prüfung war das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) und die sekundären Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben (overall survival, OS) und die objektive Ansprechrates (objective response rate, ORR). Den Patienten wurde randomisiert im Verhältnis 1:1 die tägliche Einnahme von 60 mg Cabozantinib oder 10 mg Everolimus zugewiesen; sie wurden basierend auf der Anzahl der früheren VEGFR-TKI-Therapien und den üblicherweise angewandten NZK-Risikokriterien stratifiziert. Ein Überwechseln war nicht erlaubt.

Wie im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht, erreichte die Prüfung den primären Endpunkt bezüglich des PFS und den sekundären bezüglich der OSS¹. Mit Cabozantinib konnte eine Reduzierung um 42 % der Rate von Krankheitsprogression oder Tod im Vergleich zu Everolimus gezeigt werden, mit einem medianen PFS von 7,4 Monaten vs. 3,8 Monaten mit Everolimus (Hazard Ratio [HR] = 0,58, 95%iges Konfidenzintervall [CI] 0,45-0,75, $p < 0,001$).

Nach einer zuvor festgelegten Zwischenanalyse, die einen starken Trend des OS zugunsten von Cabozantinib ergab (HR = 0,67, 95 % CI 0,51-0,89, $p = 0,005$), jedoch keine statistische Signifikanz erreichte, führte Exelixis in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden eine zweite Zwischenanalyse durch. Die Ergebnisse der zweiten Zwischenanalyse zeigten eine stark statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Steigerung des OS mit Cabozantinib. Exelixis hat diese Daten den Behörden mitgeteilt und plant, sie in diesem Jahr bei einem medizinischen Kongress vorzustellen.

Das Sicherheitsprofil von Cabozantinib erwies sich ähnlich dem anderer VEGFR-TKIs in dieser Patientenpopulation. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (jeden Grades), unabhängig von der Ursache, betrug bei Cabozantinib 100 % und bei Everolimus mehr als 99 %. Bei 40 % der Cabozantinib-Patienten und bei 43 % der Everolimus-Patienten kam es zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Der Anteil an Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen war in beiden Behandlungsarmen gering und lag bei etwa 10 %.

Informationen über Nierenzellkarzinom

Die Statistik der American Cancer Society führt Nierenkrebs 2015 unter den zehn am häufigsten diagnostizierten Krebsarten sowohl bei Männern als auch bei Frauen in den USA an.² Das klarzellige Nierenzellkarzinom stellt die häufigste Art von Nierenkrebs bei Erwachsenen dar.³ Wird es in einem frühen Stadium entdeckt, liegt die Fünfjahres-Überlebensrate hoch; bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NZK im Spätstadium beträgt die Fünfjahres-Überlebensrate jedoch weniger als 10 Prozent, und es ist keine Heilbehandlung für die Krankheit bekannt.⁴

Bis zur Einführung gezielter Therapien für NZK vor einem Jahrzehnt waren die Behandlungen für metastasiertes NZK bis dahin auf die Zytokintherapie beschränkt (z. B. Interleukin-2 und Interferon).

¹ (Choueiri T.K. et al. *N Engl J Med* 2015;373:1814-23.)

² *Cancer Facts & Figures 2015. American Cancer Society. Verfügbar unter:*
<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>

³ Jonasch et al., *BMJ* (2014) vol. 349, g4797

⁴ <http://www.cancer.org/cancer/kidneycancer/detailedguide/kidney-cancer-adult-survival-rates>

Im Rahmen von Zweitlinien- und späteren Behandlungen, die etwa 17.000 für eine medikamentöse Behandlung geeignete Patienten in den USA und 37.000 weltweit betreffen⁵, wurden zwei Therapien mit kleinen Molekülen und ein Immun-Checkpoint-Inhibitor zugelassen. Die gegenwärtig zugelassenen Wirkstoffe mit kleinen Molekülen sind bisher hinsichtlich ihrer Wirksamkeit nur in geringem Ausmaß hervorgetreten; so zeigten sie einen nur mäßigen Vorteil bezüglich PFS bei Patienten, die gegenüber Sunitinib refraktär waren, einer häufig verwendeten Erstlinientherapie.

Informationen über Cabozantinib

Cabozantinib ist gegenwärtig in Kapselform unter dem Handelsnamen COMETRIQ[®] in den Vereinigten Staaten für die Behandlung von progressivem, metastasiertem MTC und in der Europäischen Union für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC zugelassen. COMETRIQ[®] ist nicht indiziert für die Behandlung von Patienten mit NZK. In der METEOR-Studie und allen anderen Krebsstudien, die aktuell durchgeführt werden, untersucht Exelixis eine Darreichung von Cabozantinib in Tablettenform, die sie von COMETRIQ[®] in Kapselform unterscheidet. Die Darreichung von Cabozantinib in Tablettenform bildet die Grundlage des NDA (new drug application [Antrag auf Arzneimittelzulassung]) und des MAA für fortgeschrittenes NZK.

Cabozantinib hemmt die Aktivität von Tyrosinkinase, einschließlich VEGF-Rezeptoren, MET, AXL und RET. Diese Rezeptor-Tyrosinkinase sind sowohl an der normalen Zellfunktion beteiligt als auch an pathologischen Prozessen wie Onkogenese, Metastase, Tumor-Angiogenese und der Aufrechterhaltung des Tumormikromilieus.

Die Europäische Kommission hat COMETRIQ eine auflagengebundene Zulassung für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC erteilt. Ähnlich wie bei einem anderen in diesem Bereich zugelassenen Arzneimittel wird die zugelassene Indikation durch die Aussage ergänzt, dass bei Patienten, bei denen der Rearranged during Transfection (RET)-Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden muss, bevor eine individuelle Behandlungsentscheidung getroffen werden kann.

Wichtige Sicherheitsinformationen, einschließlich Black-Box-WARNHINWEISEN

WARNHINWEISE: PERFORATIONEN UND FISTELN sowie BLUTUNGEN

- Bei mit COMETRIQ behandelten Patienten kommt es zu schwerwiegenden und manchmal tödlichen gastrointestinalen Perforationen und Fisteln.
- Bei mit COMETRIQ behandelten Patienten kommt es zu schwerwiegenden und manchmal tödlichen Blutungen.
- Eine Behandlung mit COMETRIQ führt zu zahlreicheren thrombotischen Ereignissen wie etwa Herzanfällen.
- In Zusammenhang mit COMETRIQ wurden Wundheilungskomplikationen beobachtet.
- Eine Behandlung mit COMETRIQ führt zu vermehrten Fällen von Hypertonie.
- Bei mit COMETRIQ behandelten Patienten wurde Osteonekrose des Kiefers beobachtet.
- Bei mit COMETRIQ behandelten Patienten kommt es zu palmar-plantarem Erythrodyssästhesie-Syndrom.
- COMETRIQ kann unerwünschte Auswirkungen auf die Nieren haben. Bei Patienten, die COMETRIQ verabreicht bekamen, wurden Proteinurie und nephrotisches Syndrom beobachtet.
- In Zusammenhang mit COMETRIQ wurde das posteriore reversible Leukoenzephalopathie-Syndrom

⁵ ACS Cancer Facts and Figures 2015; Heng et al., *Ann Oncol* (2012) vol. 23 no. 6; interne Archivdaten; Motzer et al., *N Engl J Med* (2007) vol. 356 no. 2; NCIN (UK)-Bericht, April 2014, Verfügbar unter: <http://www.ncin.org.uk/view?rid=2676>.

beobachtet.

- Vermeiden Sie die Verabreichung von COMETRIQ zusammen mit Wirkstoffen, die starke CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren sind.
- COMETRIQ wird nicht bei Patienten mit mäßiger oder starker Nierenfunktionsstörung empfohlen.
- COMETRIQ kann den Fötus schädigen, wenn es schwangeren Frauen verabreicht wird.

Unerwünschte Arzneimittelreaktionen: Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelreaktionen ($\geq 25\%$) umfassen Durchfall, Stomatitis, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES), Gewichtsabnahme, Appetitverlust, Übelkeit, Erschöpfung, Schmerzen im Mund, Veränderungen der Haarfarbe, Dysgeusie, Hypertonie, Bauchschmerzen und Verstopfung. Zu den häufigsten Laborauffälligkeiten ($\geq 25\%$) zählen erhöhte AST- und ALT-Werte, Lymphopenie, erhöhte alkalische Phosphatase, Hypokalzämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Hypophosphatämie und Hyperbilirubinämie.

Bitte entnehmen Sie die vollständigen Verschreibungsinformationen, einschließlich der Black-Box-Warnhinweise, der Webseite www.COMETRIQ.com/downloads/Cometriq_Full_Prescribing_Information.pdf

Für die vollständigen europäischen Verschreibungsinformationen verweisen wir auf die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der Europäischen Union, insbesondere auf die Kontraindikationen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, auf www.sobi.com, sobald sie dort veröffentlicht wird.