

Fortgeschrittenes Leberzellkarzinom: MAIC zeigt Überlegenheit von Cabozantinib vs. Regorafenib

Ergebnisse eines indirekten Vergleichs (MAIC, matching-adjusted indirect comparison) legen nahe, dass Cabozantinib gegenüber Regorafenib bei der Zweitlinienbehandlung von fortgeschrittenen Leberzellkarzinomen zwei zusätzliche Monate ohne Progress ermöglicht¹

München, 30. September 2019 – Die Ipsen Pharma GmbH, ein Tochterunternehmen der Ipsen SA, ein weltweit tätiges spezialisiertes biopharmazeutisches Unternehmen, hat Ergebnisse eines indirekten Vergleichs (MAIC, matching- adjusted indirect comparison) von Cabozantinib (Cabometyx[®]) mit Regorafenib (Stivarga[®]) bei der Zweitlinienbehandlung (2L) von Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom (aHCC) vorgelegt, die zuvor Sorafenib als einzige systemische Therapie erhalten hatten. Die MAIC Auswertung der Daten aus den Phase-3-Studien CELESTIAL und RESORCE ergaben eine bessere Wirksamkeit von Cabozantinib gegenüber Regorafenib.

In der 2L-Subpopulation mit Sorafenib als einziger vorheriger systemischer Therapie verbesserte Cabozantinib signifikant das progressionsfreie Überleben (PFS) mit zusätzlichen 2,4 Monaten gegenüber Regorafenib (5,6 vs. 3,2 Monate ([95%-Konfidenzintervall (KI) 4,90-7,26], $p < 0,05$). Auch das mittlere Gesamtüberleben (OS) wurde von Cabozantinib positiv, jedoch statistisch nicht signifikant, beeinflusst (11,4 vs. 10,8 Monate).¹

Die Ergebnisse wurden von Dr. Katie Kelley, Onkologin an der University of California in San Francisco und Studienleiterin, bei der 13. Jahreskonferenz der International Liver Cancer Association (ILCA 2019) vom 20.-22. September 2019 in Chicago, USA vorgestellt (Poster/Abstract #P-021).

In der randomisierten doppelblinden Phase-3-Studie CELESTIAL verlängerte Cabozantinib im Vergleich zu Placebo bei bereits vorbehandelten aHCC-Patienten das mittlere PFS um 3,3 Monate (5,2 vs. 1,9 Monate [95%-KI 4,0-5,5], $p < 0,001$) sowie das OS um 2,2 Monate (10,2 vs. 8,0 Monate [95%-KI 9,1-12,0], $p = 0,005$) signifikant.¹

"Ein Leberzellkarzinom ist eine folgenschwere Erkrankung mit nur wenigen lebensverlängernden Behandlungsmöglichkeiten. Zahlreiche Präparate konnten Endpunkte für das Gesamtüberleben in klinischen Studien nicht erreichen," so Dr. Kelley. "Die MAIC-Analyse bietet weitere Einsichten in die vergleichende Wirksamkeit von Zweitlinienbehandlungen bei fortgeschrittenem Leberzellkarzinom, besonders hinsichtlich wichtiger Endpunkte wie dem progressionsfreien Überleben. Diese Ergebnisse können Klinikärzte bei fachkundigen Therapieentscheidungen und damit bei der optimalen Versorgung ihrer Patienten unterstützen."

Nebenwirkungen vom Grad 3/4 bei über 5% der Patienten waren in beiden Studien vergleichbar. Eine Ausnahme bildeten die bei Regorafenib seltener auftretenden Diarrhöen.¹

MAIC-Analysen ermöglichen einen zeitnahen Vergleich der Wirksamkeit unterschiedlicher Behandlungen, wenn direkte randomisierte Studien fehlen.² Obwohl indirekte Therapievergleiche über mehrere Einzelstudien hinweg durchgeführt werden können, besteht immer die Gefahr von Fehlern durch Unterschiede in den Patientengruppen, der Sensitivitätsannahmen und Unterschiede bei der Definition der Ergebnisse. MAIC-Analysen verwenden Daten von Einzelpatienten, d. h. patientenbezogene Daten (IPD) aus Studien mit einer bestimmten Behandlung, gleichen diese mit zusammenfassenden Statistiken einer anderen Behandlung ab und reduzieren die beobachteten Unterschiede zwischen den vergleichenden Studien.² Nach dem Abgleich werden die Behandlungsergebnisse über ausgewogene Studiengruppen hinweg verglichen. Hierbei ist zu beachten, dass ein MAIC-Vergleich auch nach dem Abgleich wegen nicht berücksichtigter Unterschiede noch Fehler enthalten und eine direkte, randomisierte und kontrollierte Studie nicht vollständig ersetzen kann.¹

„Bei Ipsen sehen wir es als unsere Aufgabe, das Leben der Patienten zu verlängern und ihre Gesundheit zu verbessern, und wissen wie wichtig es ist, Medizinern die bestmöglichen Daten an die Hand zu geben, um diese Ziele zu erreichen,“ so Dr. Yan Moore, Senior Vice President und Leiter des Therapiebereichs Onkologie bei Ipsen. „Die Entwicklung neuer Zweitlinientherapien für Patienten mit aHCC verläuft rasant und hat in placebokontrollierten Studien viele neue Erkenntnisse erbracht. Obwohl alternative Methodenansätze wie MAIC

die evidenzbasierten Ergebnisse prospektiver klinischer Studien nicht ersetzen können, ist ein tieferes Verständnis der vergleichbaren Wirksamkeit aktueller Therapieansätze dringend erforderlich.“

Über den adjustierten indirekten Vergleich (MAIC) von Cabozantinib und Regorafenib

Ziel dieser Untersuchung war ein Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von Cabozantinib und Regorafenib bei aHCC-Patienten, die vorher ausschließlich mit Sorafenib behandelt wurden. Der Vergleich beruhte auf einer Anpassung der IPD der CELESTIAL-Studie³ von Patienten, die zuvor ausschließlich mit Sorafenib behandelt wurden und jetzt Cabozantinib als Zweitlinienbehandlung erhielten (N = 495), an die gemittelten Basisdaten der 573 Patienten der RESORCE-Studie mit Regorafenib,⁴ zu denen keine patientenbezogenen Daten vorliegen.

Nach dem Abgleich wurden die ausgewählten Basisdaten für die jeweiligen Studien abgestimmt. Folgende Daten waren für den Abgleich der beiden Studien verfügbar und waren nach maßgeblicher Expertenmeinung als mögliche Einflussattribute einzustufen:¹

- Alter
- Abstammung
- Geografische Region
- ECOG-Performance-Status (Eastern Cooperative Oncology Group)
- Child-Pugh Klasse
- Dauer der vorherigen Behandlung mit Sorafenib
- Extrahepatische Erkrankung
- Makrovaskuläre Invasion
- Ätiologie des HCC (Hepatitis B, Alkoholkonsum, Hepatitis C)
- AFP-Wert (Tumormarker Alpha-Fetoprotein)

Im ersten indirekten Vergleich von Cabozantinib und Regorafenib bei der Zweitlinienbehandlung von HCC (nach Sorafenib)¹

- verbesserte Cabozantinib das mittlere PFS um 2,4 Monaten gegenüber Regorafenib (5,59 vs. 3,19 Monate [95%-KI 4,90-7,26], $p < 0,05$) signifikant.
- Auch das OS war unter Cabozantinib mit einem OS von fast einem Jahr leicht verbessert (11,37 vs. 10,79 Monate), auch wenn das Ergebnis statistisch nicht signifikant war.

Nebenwirkungen vom Grad 3/4 bei über 5 % der Patienten waren in beiden Studien vergleichbar. Eine Ausnahme bildeten die bei Regorafenib seltener auftretenden Diarrhöen.

Hierbei ist zu beachten, dass ein MAIC-Vergleich auch nach dem Abgleich wegen nicht berücksichtigter Unterschiede noch Fehler enthalten und eine direkte, randomisierte und kontrollierte Studie nicht ersetzen kann.

Über CELESTIAL

CELESTIAL ist eine weltweit durchgeführte, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie. Es wurde Cabozantinib mit Placebo bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC, die eine Sorafenib-Vortherapie erhalten hatten, verglichen. Die Studie wurde in mehr als 100 Zentren in 19 Ländern durchgeführt. Entsprechend des Studiendesigns sollten 760 Patienten mit fortgeschrittenem HCC eingeschlossen werden, die zuvor mit Sorafenib behandelt worden waren und eine gute Leberfunktion hatten. Insgesamt waren bis zu zwei systemische Vortherapien des HCC erlaubt. Die Rekrutierung war im September 2017 abgeschlossen, insgesamt wurden 773 Patienten randomisiert. Die Patienten erhielten randomisiert im Verhältnis 2:1 entweder täglich 60 mg Cabozantinib oder Placebo. Sie wurden nach Ätiologie der Erkrankung (Hepatitis C, Hepatitis B oder andere), der geografischen Region (Asien versus andere Regionen) und der extrahepatischen Streuung und/oder makrovaskulären Invasion (ja oder nein) stratifiziert. Es war kein Cross-Over zwischen den Studienarmen erlaubt.

Der primäre Studienendpunkt ist das Gesamtüberleben (OS). Die sekundären Endpunkte umfassen die objektive Ansprechrate (ORR) und das progressionsfreie Überleben (PFS). Explorative Endpunkte beinhalten patientenbezogene Endpunkte, Biomarker und Sicherheit.

Entsprechend des statistischen Studiendesigns kann bei 760 eingeschlossenen Patienten mit einer statistischen Power von 90 % bei 621 eingetretenen Ereignissen ein Vorteil von Cabozantinib gegenüber Placebo mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,76 hinsichtlich des primären Endpunktes gezeigt werden. Diesen Berechnungen liegt die Annahme zugrunde, dass das mediane Überleben im Placeboarm 8,2 Monate beträgt. Diese Annahme beruht auf verfügbaren klinischen Daten verschiedener veröffentlichter Studien zur Zweitlinientherapie des HCC. Nach 50 % und 75 % eingetretener Ereignisse war jeweils eine Interimsanalyse geplant.

Die CELESTIAL Studie erreicht den primären Endpunkt Gesamtüberleben in der zweiten geplanten Interimsanalyse. Cabozantinib zeigt eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des medianen OS im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC). Das mediane Gesamtüberleben ist im Cabozantinibarm 10,2 Monate und im Placeboarm 8,0 Monate (Hazard Ratio für Tod, 0,76; 95 % Konfidenzintervall [CI], 0,63 bis 0,92; p= 0, 005). Ein unabhängiges Komitee zur Überwachung der Studiendaten empfahl die Beendigung der Studie nach dem Review der zweiten geplanten Interimsanalyse aufgrund der Wirksamkeitsdaten. Die Daten zur Sicherheit waren in der Studie vergleichbar mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Cabozantinib.

Über das Leberzellkarzinom (HCC)

HCC stellt eine aggressive und tödliche Erkrankung dar, deren jährliche Mortalitätsrate nahezu der Zahl der Neuerkrankungen entspricht.⁵ Es ist für circa 90 % aller Leberkrebserkrankungen verantwortlich, von denen 2018 weltweit über 840.000 neu aufgetreten sind.^{5,6} Es ist die weltweit fünfthäufigste Krebsart und die zweithäufigste Ursache von Todesfällen in Verbindung mit einer Krebserkrankung.⁷

Über CABOMETYX® (Cabozantinib)

Cabometyx® ist ein oraler, kleinmolekularer Inhibitor von Rezeptorkinasen, einschließlich VEGFR, c-MET und AXL. In präklinischen Modellen hemmt Cabozantinib die Aktivität dieser Rezeptoren, die an der normalen Zellfunktion und pathologischen Prozessen wie Tumorangio-genese, Invasivität, Metastasierung und Arzneimittelresistenz beteiligt sind.

Im Februar 2016 gaben Exelixis und Ipsen gemeinsam eine exklusive Lizenzvereinbarung für die Vermarktung und Weiterentwicklung von Cabozantinib-Indikationen außerhalb der USA, Kanadas und Japans bekannt. Diese Vereinbarung wurde im Dezember 2016 geändert, um Vermarktungsrechte für Ipsen in Kanada aufzunehmen.

Am 25. April 2016 hat die FDA Cabometyx®-Tabletten zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen, die zuvor eine antiangiogenetische Therapie erhalten hatten. Am 9. September 2016 hat die Europäische Kommission Cabometyx®-Tabletten zur Behandlung von fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen zugelassen, die in der Europäischen Union, Norwegen und Island eine vorangegangene gegen VEGF gerichtete Therapie erhalten haben. Cabometyx® ist auch in Australien, Brasilien, Kanada, Hong Kong, Süd-Korea, der Schweiz, Taiwan und der Ukraine zugelassen. Cabometyx® ist in den Wirkstärken von 20 mg, 40 mg oder 60 mg erhältlich. Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg oral einmal täglich. Am 19. Dezember 2017 erhielt Exelixis die Zulassung der FDA für Cabometyx® für die erweiterte Indikation zur Behandlung von fortgeschrittenem RCC.

Am 17. Mai 2018 gab Ipsen bekannt, dass die Europäische Kommission Cabometyx® die Zulassung für die Europäische Union, Norwegen und Island als Erstlinien-Therapie von Erwachsenen erteilt hat, die an fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem oder hohem Risiko leiden.

Am 19. November 2018 gab Ipsen bekannt, dass die Europäische Kommission Cabometyx® die Zulassung für die Europäische Union, Norwegen und Island als Zweitlinien-Therapie von Erwachsenen erteilt hat, die an hepatozellulärem Karzinom leiden und vorher mit Sorafenib behandelt worden sind.

Über Ipsen Pharma GmbH

Die Ipsen Pharma GmbH, Ländergesellschaft der Ipsen-Gruppe für Deutschland, Österreich und die Schweiz, vertreibt in Deutschland seit über 40 Jahren verschiedene Präparate aus den Bereichen Onkologie, Neurowissenschaften und seltene Krankheiten zur Therapie stark beeinträchtigender Erkrankungen, für die ein hoher, nicht gedeckter medizinischer Bedarf besteht. Unter der Führung von General Manager Sandrine Gaillard waren für die Ipsen Pharma GmbH 2018 rund 200 Mitarbeiter tätig. 2019 verlegt die GmbH ihren Hauptsitz vom Gründungsstandort Ettlingen ins Branchen- und Kompetenzzentrum München. Ipsen will die lebendige Forschungslandschaft mit zahlreichen Hochschulen und Kliniken sowie die Nähe zu Partnern im In- und Ausland nutzen, um den Innovationsgeist und „Biotech-Mindset“ im Unternehmen weiter voranzutreiben. Der Münchener Sky Tower ist einer der modernsten Arbeitsplätze Europas. Er soll zusätzliche qualifizierte Fachkräfte anziehen und bietet beste Rahmenbedingungen für die Entwicklung weiterer therapeutischer Innovationen. Mehr Informationen unter www.ipсен.com/germany.

Für weitere Informationen

Pressekontakt

Dr. med. Bryan Qvick
Medical Director
Ipsen Pharma GmbH
Tel.: +49 89 26 20 36 104
E-Mail: bryan.qvick@ipsen.com

Bärbel Mattka
Weber Shandwick
Tel.: +49 172 72 456 28
E-Mail: bmattka@webershandwick.com

¹ Abou-Alfa, G.K., et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *NEJM*. 2018;379:54-63. Abrufbar unter: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1717002>. Abgerufen im Oktober 2019.

² Signorovitch, J.E., et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012;15(6):940-7. Abrufbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999145>. Abgerufen im August 2019

³ Bruix, J., et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56-66. Abrufbar unter: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32453-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32453-9/fulltext). Abgerufen im August 2019

⁴ Aggarwal, M., et al. Systemic treatment for hepatocellular carcinoma. *Chronic Dis Transl Med*. 2018;4(3):148-155. Abrufbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6160617/>. Abgerufen im Oktober 2019.

⁵ American Institute of Cancer Research. Leberkrebsstatistik. Abrufbar unter: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/liver-cancer-statistics>. Abgerufen im Oktober 2019.

⁶ European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol*. 2018;69(1):182-236. Abrufbar unter: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)30215-0/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)30215-0/pdf). Abgerufen im Oktober 2019.

CBZ-AT-000963