

Fortgeschrittenes Leberzellkarzinom:

Veröffentlichung der ersten MAIC-Analyse von Cabozantinib und Regorafenib

- *Veröffentlichung der ersten vergleichenden Daten über die wichtigsten Zweitlinientherapien bei fortgeschrittenem Leberzellkarzinom aus einer MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison)-Analyse*
- *Die MAIC-Analyse zeigt, dass mit Cabometyx® (Cabozantinib) in der Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenem Leberzellkarzinom ein um 2,5 Monate längeres medianes progressionsfreies Überleben erzielt wurde als mit Regorafenib (5,6 Monate vs. 3,1 Monate)¹*

München, 20. Mai 2020 – Die Ipsen Pharma GmbH, ein Tochterunternehmen der Ipsen SA, ein weltweit tätiges spezialisiertes biopharmazeutisches Unternehmen, verkündete heute, dass im Fachjournal *Advances in Therapy* Daten aus der MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison)-Analyse des Vergleichs zwischen Cabometyx® (Cabozantinib) und Stivarga® (Regorafenib) zur Zweitlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom (HCC), die zuvor Sorafenib als einzige systemische Therapie erhalten hatten, veröffentlicht wurden [<https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-020-01378-y>]. MAIC ist die erste veröffentlichte Analyse, die Wirksamkeit und Sicherheit zweier wichtiger Zweitlinientherapien beim HCC vergleicht.¹

Bereits im September 2019 wurde von der Prüfleiterin der MAIC-Analyse, Dr. Robin Kate Kelley, Associate Professor of Clinical Medicine, medizinische Fakultät (Hämatologie/Onkologie) der Universität von Kalifornien, San Francisco, bei der 13. Jahreskonferenz der International Liver Cancer Association (ILCA 2019) erste Daten aus der Studie vorgestellt.²

In der MAIC-Analyse wurden Daten aus den Phase-III-Studien CELESTIAL³ und RESORCE¹¹ verglichen. Sie ergab, dass bei der Subgruppe der Patienten unter Zweitlinienbehandlung mit Cabometyx® in der CELESTIAL-Studie, die zuvor Sorafenib als einzige systemische Therapie erhalten hatten, das mediane progressionsfreie Überleben (Progression-free Survival, PFS) signifikant um 2,5 Monate verlängerte als Regorafenib (5,6 Monate [95%-Konfidenzintervall (KI): 4,9–7,3] vs. 3,1 Monate [95%-KI: 2,8–4,2],

p = 0,0005). Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) war mit Cabozantinib zwar nicht statistisch signifikant, aber zahlenmässig verlängert und betrug im Median fast 1 Jahr (11,4 Monate [95%-KI: 8,9-17,0] vs. 10,6 Monate [95%-KI: 9,1-12,1, p = 0,3474).¹

In der bereits veröffentlichten randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie CELESTIAL bei vorbehandelten Patienten mit HCC wurde mit Cabozantinib im Intent-to-Treat-Gesamtkollektiv (n = 707) im Placebovergleich eine signifikante Verbesserung des primären Endpunktes, das mediane OS, erzielt (10,2 Monate vs. 8,0 Monate [HR 0,76, 95%-KI: 0,63–0,92], p = 0,005), und das mediane PFS war mit Cabozantinib ebenso signifikant länger (5,2 Monate vs. 1,9 Monate [Hazard Ratio (HR) 0,44, 95%-KI: 0,36–0,52], p < 0,001).³

Das Auftreten von Nebenwirkungen vom Grad 3/4, von denen mehr als 5 % der Patienten betroffen waren, war in den beiden Studien ähnlich, jedoch trat Durchfall bei Anwendung von Regorafenib signifikant weniger häufig auf (p < 0,001).¹

„Das Leberzellkarzinom ist eine schwere Krankheit, für die im fortgeschrittenen Stadium nur wenige Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, die die Lebenszeit von Patienten verlängern. Allerdings konnten wir in den letzten Jahren mit mehreren neuen, wirksamen Behandlungen erhebliche Fortschritte erzielen“, erklärte Dr. Kelley. „Diese MAIC-Analyse gibt nun weiteren Aufschluss über die vergleichende Wirksamkeit der wichtigsten neuen Zweitlinientherapien bei fortgeschrittenem Leberzellkarzinom, insbesondere in Bezug auf klinisch relevante Endpunkte wie das progressionsfreie Überleben. Die heute veröffentlichten Ergebnisse können Ärzten möglicherweise helfen, datenbasierte Entscheidungen zur Behandlung ihrer Patienten zu treffen.“

MAIC-Analysen ermöglichen einen indirekten Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener medizinischer Interventionen, wenn keine direkten Vergleichsstudien vorliegen.⁴ Bei einem indirekten Vergleich von Behandlungen über separate Studien hinweg besteht die Möglichkeit einer Analyseverzerrung durch Unterschiede in den Patientengruppen. Bei vielen Arten von Krebs, einschliesslich HCC, wurden MAIC-Analysen durchgeführt, wenn keine Direktvergleichsdaten vorlagen, um die klinische Entscheidungsfindung zu erleichtern.⁵⁻¹⁰ Hierbei werden individuelle Patientendaten (IPD) bzw. Daten auf Individualebene (Individual-Level Data, ILD) aus Studien zu einer bestimmten Behandlung verwendet, um einen Abgleich (Matching) über Baseline (BL)-Charakteristika zu einer anderen Behandlung vorzunehmen und vorhandene Unterschiede zwischen den Studien somit zu reduzieren.⁴ Nach dem Matching werden die Behandlungsergebnisse zwischen entsprechend passenden Studienkollektiven verglichen.

Dabei ist zu beachten, dass bei MAIC-Analysen aufgrund von Ungleichgewichtungen in Bezug auf nicht untersuchte Faktoren auch nach dem Matching eine Verzerrung möglich ist und sie daher eine randomisierte kontrollierte Direktvergleichsstudie nicht gänzlich ersetzen können.¹

„Wir bei Ipsen betrachten es als unsere Aufgabe, das Leben von Patienten zu verlängern und ihre Gesundheit zu verbessern. Dabei wissen wir, wie wichtig es ist, Ärzten die bestmöglichen Daten zur Verfügung zu stellen, um diese Ziele für die Patienten zu erreichen“, so Amauri Soares, Vizepräsident, Medical Affairs Oncology, Ipsen. „Die jüngste rasante Entwicklung neuer Zweitlinienbehandlungen für Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom lieferte Informationen hauptsächlich auf der Grundlage placebokontrollierter Studien. Zwar sind alternative methodische Ansätze wie MAIC kein Ersatz für evidenzbasierte prospektive klinische Studien, aber die Veröffentlichung der MAIC-Analyse für Cabozantinib im Vergleich zu Regorafenib verschafft Ärzten zeitnahe neue Einblicke in die vergleichende Wirksamkeit aktueller Behandlungsansätze.“

Über die MAIC-Analyse von Cabozantinib und Regorafenib

Ziel dieser MAIC-Analyse war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib und Regorafenib bei Patienten mit aHCC, die zuvor als einzige systemische Therapie Sorafenib erhalten haben, zu vergleichen. Für die MAIC-Analyse wurden IPD von Patienten aus der CELESTIAL-Studie,³ die zuvor ausschließlich mit Sorafenib behandelt wurden und somit Cabozantinib als Zweitlinientherapie erhielten (N = 495), adjustiert, um einen Abgleich mit den durchschnittlichen BL-Merkmalen der 573 in die Regorafenib-Studie RESORCE¹⁰ eingeschlossenen Patienten vorzunehmen, für die keine ILD vorliegen.

Nach dem Abgleich waren die ausgewählten BL-Merkmale in beiden Studien ausgewogen. Hierfür wurden die folgenden BL-Merkmale herangezogen, die von Experten als mögliche Effektmodifikatoren betrachtet werden:¹

- Alter
- ethnische Zugehörigkeit
- geographische Region
- Performance-Status nach den Kriterien der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
- Child-Pugh-Klasse
- Dauer der Vorbehandlung mit Sorafenib
- extrahepatische Ausbreitung
- makrovaskuläre Invasion
- Ätiologie des HCC
- AFP-Werte (Tumormarker alpha-Fetoprotein)

Ergebnisse des ersten indirekten Vergleichs zwischen Cabozantinib und Regorafenib als Zweitlinientherapien beim fortgeschrittenen HCC (nach Sorafenib):¹

- Cabozantinib bewirkte eine signifikante Verbesserung des medianen PFS um 2,5 Monate gegenüber Regorafenib (5,6 Monate [95%-KI: 4,9–7,3] vs. 3,1 Monate [95%-KI: 2,8–4,2], $p < 0,0005$)
- Das OS war mit Cabozantinib zwar nicht statistisch signifikant, aber zahlenmässig verlängert und betrug im Median fast 1 Jahr (11,4 Monate [95%-KI: 8,9-17,0] vs. 10,6 Monate [95%-KI: 9,1-12,1], $p = 0,3474$)

Das Auftreten von Nebenwirkungen vom Grad 3/4, von denen mehr als 5 % der Patienten betroffen waren, war in den beiden Studien vergleichbar, jedoch trat Durchfall bei Anwendung von Regorafenib signifikant weniger häufig auf ($p < 0,001$).¹

Es ist zu beachten, dass bei MAIC-Analysen aufgrund von Ungleichgewichtungen in Bezug auf nicht untersuchte Faktoren auch nach dem Matching eine Verzerrung möglich ist und sie daher eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie nicht gänzlich ersetzen können.¹ Bei der vorliegenden MAIC-Analyse konnten die Auswirkungen potenziell effektmodifizierender Baseline-Merkmale zwar reduzieren, es war aber keine Adjustierung auf

Unterschiede in den Abläufen der Studien oder potenzielle Auswirkungen des Vorhandenseins von Patienten mit Sorafenib-Intoleranz im Studienkollektiv der CELESTIAL möglich.¹

Über die CELESTIAL-Studie³

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 Ausbreitung und/oder makrovaskulären Invasion (ja oder nein) stratifiziert. Es war kein Cross-Over zwischen den Studienarmen erlaubt.

Der primäre Studienendpunkt war 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 erreichte ihren primären Endpunkt des OS, d. h. bei Patienten mit HCC wurde mit Cabozantinib eine statistisch signifikante Verbesserung des medianen OS im Vergleich zum Placebo erzielt. Das unabhängige Datenüberwachungskomitee der Studie empfahl, diese nach Auswertung der zweiten geplanten Zwischenanalyse aus Wirksamkeitsgründen zu beenden. Die Sicherheitsdaten aus der Studie stimmten mit dem bekannten Profil von Cabozantinib überein.³

Über das Leberzellkarzinom (HCC)

HCC stellt eine aggressive und tödliche Erkrankung dar, deren jährliche Mortalitätsrate nahezu der Zahl der Neuerkrankungen entspricht.¹² Es ist für circa 90 % aller Leberkrebskrankungen verantwortlich, von denen 2018 weltweit über 840.000 neu aufgetreten sind. Es ist die weltweit fünfthäufigste Krebsart und die zweithäufigste Ursache von Todesfällen in Verbindung mit einer Krebserkrankung.^{13, 14}

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 Tumorangiogenese, 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 antiangiogene Therapie erhalten hatten. Am 9. September 2016 hat die Europäische Kommission Cabometyx®-Tabletten in der Europäischen Union, Norwegen und Island zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen zugelassen, die 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 Nierenzellkarzinoms.

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 sind für die Ipsen Pharma GmbH 2019 derzeit rund 200 Mitarbeiter tätig. 2019 verlegte 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.ipsen.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 Mattkka

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

Referenzen

1. Kelley, R.K., Mollon, P., Blanc, J. et al. Comparative Efficacy of Cabozantinib and Regorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Adv Ther* (2020). <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01378-y>
2. Kelley, R.K., et al. Matching-adjusted indirect comparison of cabozantinib versus regorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. Poster/abstract presented at the 13th Annual Conference of the International Liver Cancer Association (ILCA 2019, poster/abstract #P-021). Available at: <https://www.ilca-online.org/wp-content/uploads/2019/09/ABSTRACTS-2019-min.pdf>. Accessed April 2020.
3. Abou-Alfa, G.K., et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379:54–63. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1717002>. Accessed April 2020.
4. Signorovitch, J.E., et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012;15(6):940–947. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999145>. Accessed April 2020.
5. Chowdhury, S., et al. Matching-adjusted indirect comparison of health-related quality of life and adverse events of apalutamide versus enzalutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Adv Ther*. 2020;37(1):512–26. Available at <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-019-01157-4>. Accessed April 2020.
6. Tremblay, G., et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of ribociclib and palbociclib in HR+, HER2- advanced breast cancer. *Cancer Manag Res*. 2018;10:1319–27. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5968783/pdf/cmar-10-1319.pdf>. Accessed April 2020.
7. Odom, D., et al. A matching-adjusted indirect comparison of sonidegib and vismodegib in advanced basal cell carcinoma. *J Skin Cancer*. 2017;6121760. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5457749/pdf/JSC2017-6121760.pdf>. Accessed April 2020.
8. Venkatachalam, M., et al. Cost of treatment-related adverse events (TRAES) in second-line (2l) advanced hepatocellular carcinoma (AHCC): match adjusted indirect comparison (MAIC) of nivolumab and regorafenib. *Value Health*. 2017;20(9):A502–A3. Available at [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(17\)30924-5/abstract](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(17)30924-5/abstract). Accessed April 2020.
9. Roskell, N., et al. Indirect treatment comparison of nivolumab versus regorafenib, cabozantinib and best supportive care after treatment with sorafenib for hepatocellular carcinoma (PCN17). *Value Health*. 2018;21:S17–S8. Available at [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(18\)33399-0/abstract](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(18)33399-0/abstract). Accessed April 2020.
10. Parikh, N., et al. Comparative efficacy of second-line treatments for advanced hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2020;38(4_suppl):545. Available at https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.545. Accessed April 2020.
11. 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. Available at: [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). Accessed April 2020
12. Aggarwal, M., et al. Systemic treatment for hepatocellular carcinoma. *Chronic Dis Transl Med*. 2018;4(3):148–155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6160617/>. Accessed April 2020.
13. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236. Available at: [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). Accessed April 2020
14. American Institute of Cancer Research. Liver cancer statistics. Available at: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/liver-cancer-statistics>. Accessed April 2020.