

Fortgeschrittenes Leberzellkarzinom
**MAIC-Analyse von Cabozantinib im Vergleich mit Ramucirumab in
Advances in Therapy veröffentlicht**

- Erste vollständige Veröffentlichung von Vergleichsdaten zu diesen Zweitlinientherapien (2L) bei Leberzellkarzinom (HCC) nach vorheriger Behandlung mit Sorafenib anhand eines matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC)
- Laut Ergebnis des MAIC-Vergleichs verlängert Cabozantinib das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant um 2,7 Monate im Vergleich zu Ramucirumab bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC und einem α -Fetoprotein-Wert (AFP-Wert) ≥ 400 ng/ml nach vorheriger Behandlung mit Sorafenib

München, 27. April 2021 – Ipsen, ein weltweit tätiges spezialisiertes biopharmazeutisches Unternehmen, gibt die Veröffentlichung der Daten des matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) von Cabometyx® (Cabozantinib) versus Ramucirumab bei der Zweitlinienbehandlung (2L-Behandlung) von Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom (HCC) und vorheriger systemischer Behandlung ausschließlich mit Sorafenib in *Advances in Therapy* bekannt.¹ Der MAIC-Vergleich stellt die erste vollständig veröffentlichte Analyse einer vergleichenden Betrachtung der Wirksamkeit und Sicherheit dieser beiden 2L-Behandlungen von HCC dar.

Beim MAIC-Vergleich wurden die Daten der Phase-III-Studien CELESTIAL (Cabozantinib) und REACH-2 (Ramucirumab) untersucht, um Schätzwerte zur Wirksamkeit und Sicherheit zu erhalten. Dazu wurden individuelle Patientendaten der CELESTIAL-Studie und Populationsdaten der REACH-2-Studie verwendet.¹ Zum Abgleich mit REACH-2 wurde die CELESTIAL-Population auf Patienten mit ausschließlicher 2L-Behandlung mit Cabozantinib nach vorangegangener Behandlung mit Sorafenib begrenzt, die zudem einen α -Fetoprotein-Wert (AFP-Wert) ≥ 400 ng/ml aufwiesen.¹ Etwa 50% der HCC-Tumore sezernieren AFP, wobei erhöhte AFP-Werte im Plasma mit einer schlechten Prognose in Verbindung gebracht werden.^{2,3}

Nach Abgleich und Anpassung der Daten wurden die Grundmerkmale zwischen den einzelnen Patientengruppen vereinheitlicht, so dass in die Analyse 105 Patienten aus der CELESTIAL-Studie und 292 Patienten aus der REACH-2-Studie aufgenommen wurden.¹ Mittels gewichteter Kaplan-Meier(KM)-Kurven und parametrischer Modellierung wurden die matching-adjustierten Populationen aus der CELESTIAL- und der REACH-2-Studie hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS), des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) sowie der Raten von unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignissen (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAEs) und Behandlungsabbrüche aufgrund von TEAEs verglichen.¹

Laut Ergebnis des MAIC-Vergleichs verlängert Cabozantinib das mediane PFS signifikant um 2,7 Monate im Vergleich zu Ramucirumab bei Patienten mit HCC und einem AFP-Wert ≥ 400 ng/ml nach vorheriger Behandlung mit Sorafenib. Die gewichteten KM-Schätzwerte betragen (bei 95% Konfidenzintervall [KI]) 5,5 (4,6-7,4) bzw. 2,8 (2,7-4,1) Monate ($p = 0,016$).¹ Für das mediane OS betragen die KM-Schätzwerte der matching-adjustierten Populationen (Cabozantinib und Ramucirumab) 10,6 (9,5-17,3) Monate im Vergleich zu 8,7 (7,3-10,8) Monaten ($p = 0,104$).¹ Unter Ramucirumab kam es seltener zu Diarrhoe (alle Grade), Hypertonie (alle Grade und Grad 3/4), erhöhten Aspartataminotransferase-Werten (Grad 3/4) und Fatigue (Grad 3/4) als unter Cabozantinib, während unter Cabozantinib weniger Fälle einer behandlungsbedingten Proteinurie (alle Grade) auftraten. Die Abbruchraten aufgrund von TEAEs waren in beiden Gruppen vergleichbar.¹

Für die jeweiligen Placebogruppen gab es keine signifikanten Unterschiede beim medianen OS bzw. PFS, was auf eine erfolgreiche Reduktion effektmodifizierender Unterschiede zwischen den Populationen der CELESTIAL- und REACH-2-Studie durch Matching und Adjustierung hinweist. Die Ergebnisse der Erstanalyse wurden durch eine Validierung mit Wiederholung der Erstanalyse, aber ohne Berücksichtigung des AFP-Werts bei den Matching-Kriterien gestützt.¹

„Da keine randomisierte und kontrollierte Studie für einen direkten Vergleich dieser Zweitlinienbehandlungen vorliegt, kann dieser MAIC-Vergleich eine Beurteilung der Wirksamkeit von Cabozantinib und Ramucirumab

ermöglichen,“ so Professor Jörg Trojan, führender MAIC-Beteiligter vom Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt am Main. „Die Analyse liefert belastbare Aussagen zur Unterstützung von Ärzten bei der klinischen Entscheidungsfindung bei Patienten mit HCC, einer Krebsart, zu der bisher nur wenige lebensverlängernde Behandlungsoptionen bestehen.“

Vorläufige MAIC-Ergebnisse wurden im November 2020 während des Kongresses der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) präsentiert.⁴

Obwohl MAIC-Vergleiche keinen Ersatz für randomisierte klinische Studien darstellen, ist das Verfahren ein anerkanntes Mittel zur Durchführung indirekter Vergleiche klinischer Studien mit heterogenen Patientenpopulationen, aber vergleichbaren Designs und Endpunkten. MAIC-Vergleiche unterstützen somit bei der klinischen Entscheidungsfindung ohne direkte Studienerkenntnisse.^{1,5,6} Des Weiteren können die Ergebnisse für Ärzte von Interesse sein, um individuelle Therapieentscheidungen mit bestimmten Behandlungsschemata und Verabreichungsmethoden, wie z.B. tägliche orale (Cabozantinib) vs. vierzehntägige intravenöse-Applikation (Ramucirumab), für Patienten zu treffen.¹

„Eine MAIC-Analyse stellt generell einen validierten Ansatz für den Behandlungsvergleich anstelle des direkten Studienvergleichs dar, wobei speziell bei diesem MAIC-Vergleich gezeigt werden konnte, dass Cabozantinib nach Adjustierung der Populationsmerkmale im Vergleich zu Ramucirumab einen signifikant längeren progressionsfreien Verlauf ermöglicht“, so Josefine Römmler-Zehrer, Medical Affairs Director DACH. „Bei Ipsen haben wir es uns zur Aufgabe gemacht, das Leben von Patienten zu verbessern und freuen uns daher, Mediziner und Entscheider mit den neuen Erkenntnissen bei ihren Behandlungs- und Finanzierungsentscheidungen unterstützen zu können.“

Über CELESTIAL

CELESTIAL ist eine randomisierte, placebokontrollierte, globale doppelt-verblindete Phase III-Studie zum Vergleich von Cabozantinib und Placebo bei HCC-Patienten, die vorher mit Sorafenib und höchstens zwei vorangegangenen systemischen HCC-Therapien behandelt wurden und eine ausreichende Leberfunktion aufwiesen. Die Durchführung erfolgte an über 100 Standorten in 19 Ländern weltweit. Zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse mit den in diesem MAIC-Vergleich vorgelegten Daten waren 707 Patienten an der Studie beteiligt und randomisiert (470 Patienten erhielten Cabozantinib, 237 Placebo).⁷ Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), ein sekundärer Endpunkt stellte das progressionsfreie Überleben (PFS) dar.

Über das Leberzellkarzinom

Das Leberzellkarzinom (HCC) stellt eine aggressive Erkrankung dar, deren jährliche Mortalitätsrate nahezu der Zahl der weltweiten Neuerkrankungen entspricht.⁸ Es ist für circa 90% aller Leberkrebserkrankungen verantwortlich, von denen 2018 weltweit über 840.000 neu aufgetreten sind. Leberkrebs ist die weltweit fünfthäufigste Krebsart und die zweithäufigste Ursache krebsbedingter Todesfälle.^{2,9}

Über Cabometyx® (Cabozantinib)

Cabometyx® ist aktuell in 57 Ländern einschließlich der EU, GB, Norwegen, Island, Australien, Neuseeland, der Schweiz, Südkorea, Kanada, Brasilien, Taiwan, Hongkong, Singapur, Macau, Jordanien, dem Libanon, der Russischen Föderation, der Ukraine, der Türkei, den Vereinigten Arabischen Emiraten, Saudi-Arabien, Serbien, Israel, Mexiko, Chile, Peru, Panama, Guatemala, der Dominikanischen Republik, Ecuador und Thailand für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) zugelassen. Weitere Zulassungen liegen für die Behandlung des RCC bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko (EU, GB, Norwegen, Island, Kanada, Australien, Brasilien, Taiwan, Hongkong, Singapur, Libanon, Jordanien, Russische Föderation, Ukraine, Türkei, Vereinigte Arabische Emirate, Saudi-Arabien, Israel, Mexiko, Chile, Peru, Panama, Guatemala, Dominikanische Republik, Ecuador und Thailand) sowie als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden (EU, GB, Norwegen, Island, Kanada, Australien, Schweiz, Saudi-Arabien, Serbien, Israel, Taiwan, Hongkong, Südkorea, Singapur, Jordanien, Russische Föderation, Ukraine, Türkei, Libanon, Vereinigte Arabische Emirate, Peru, Panama, Guatemala, Chile, Dominikanische Republik, Ecuador und Thailand) vor. In der Europäischen Union ist Cabometyx® seit März 2021 auch in Kombination mit Opdivo® (Nivolumab) als Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem RCC zugelassen.

Detaillierte Empfehlungen zum Einsatz von Cabometyx® sind in der Fachinformation zusammengefasst.

Cabometyx® wird in den Vereinigten Staaten von der Exelixis, Inc. und in Japan von der Takeda Pharmaceutical Company Limited vertrieben. Ipsen hält die Exklusivrechte für die Vermarktung von Cabometyx® außerhalb der USA und Japans. Cabometyx® ist ein eingetragenes Warenzeichen der Exelixis, Inc.

Über die Ipsen Pharma GmbH

Die Ipsen Pharma GmbH, Ländergesellschaft der Ipsen-Gruppe für Deutschland, Österreich und die Schweiz (DACH), vertreibt in Deutschland seit über 40 Jahren verschiedene Präparate zur Therapie in den Bereichen Onkologie, Neurowissenschaften und Seltene Erkrankungen, für die ein hoher, nicht gedeckter medizinischer Bedarf besteht. Für die Ipsen Pharma GmbH waren 2020 rund 200 Mitarbeiter tätig. Die Firmenzentrale für die DACH-Region, der Münchener Sky Tower, ist einer der modernsten Arbeitsplätze Europas und bietet beste Rahmenbedingungen für die Entwicklung weiterer therapeutischer Innovationen. Mehr Informationen unter www.ipsen.com/germany.

Für weitere Informationen Pressekontakt

PD Dr. Josefine Römmler-Zehrer
Medical Affairs Director DACH
Ipsen Pharma GmbH
Tel.: +49 89 26 20 36 136
E-Mail: josefine.roemmler-zehrer@ipsen.com

Bärbel Mattka

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

Stefanie Gerhardt
Director Communications DACH
Ipsen Pharma GmbH
Tel.: +49 89 26 20 36 112
E-Mail: stefanie.gerhardt@ipsen.com

Quellenangaben

1. Trojan J *et al.* Comparative Efficacy of Cabozantinib and Ramucirumab After Sorafenib for Patients with Hepatocellular Carcinoma and Alphafetoprotein \geq 400 ng/mL: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther.* 2021; <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01700-2>.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
3. Bai D-S *et al.* The prognostic correlation of AFP level at diagnosis with pathological grade, progression, and survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2017;7(1):12870. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12834-1>.
4. Trojan J *et al.* Comparative efficacy of cabozantinib and ramucirumab after sorafenib for patients with advanced hepatocellular carcinoma and AFP \geq 400 ng/mL. *Hepatology* 2020 72:1 SUPPL (691A-692A).
5. Thom H *et al.* Matching Adjusted Indirect Comparisons To Assess Comparative Effectiveness Of Therapies: Usage In Scientific Literature And Health Technology Appraisals. *Value Health.* 2016;19(3): A100–A101. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.03.1723>
6. Phillippo DM *et al.* Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Making* 2018;38(2):200–1. <https://doi.org/10.1177/0272989X17725740>.
7. Abou-Alfa GK. *et al.* Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379:54-63 DOI: 10.1056/NEJMoa1717002.
8. Aggarwal, M, *et al.* Systemic treatment for hepatocellular carcinoma. *Chronic Dis Transl Med.* 2018;4(3):148-155. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2018.08.003>.
9. American Institute of Cancer Research. Leberkrebsstatistik. Abrufbar unter: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/liver-cancer-statistics>. Letzter Zugriff im März 2021.