

Premium Selection

StudienÜbersicht

Cabozantinib beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Umfassende Daten zur Erst- und
Zweitlinientherapie

Reprint
Publications





Einleitung

Zielgerichtete Biologika gegen den vasculären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) bzw. dessen Rezeptoren (VEGFR) sind anerkannte Standardtherapeutika für die Therapie des fortgeschrittenen und metastasierten Nierenzellkarzinoms (mNZK); ihre klinische Wirksamkeit konnte in randomisierten Phase-III-Studien nachgewiesen werden. Bei den meisten Patienten entsteht jedoch früher oder später im Laufe einer VEGF-basierten Therapie eine Wirkstoffresistenz, die zu einer Krankheitsprogression führt und die Lebenserwartung der Betroffenen begrenzt. Dem versucht die pharmazeutische Forschung u. a. durch die Entwicklung von Wirkstoffen mit verändertem bzw. erweitertem Wirkmechanismus entgegenzutreten, die der Pathophysiologie des NZK noch besser gerecht werden und auf diese Weise die Prognose verbessern.

Die häufigste genetische/epigenetische Veränderung bei familiären wie auch sporadisch auftretenden Formen des klarzelligen NZK besteht in einer Inaktivierung des Tumorsuppressorgens VHL (von Hippel-Lindau). Dieser Defekt täuscht den Zellen über die Stabilisierung des Transkriptionsfaktors HIF α (hypoxia-inducible faktor) eine hypoxische Stoffwechsellage vor, wodurch wiederum die Gene von VEGF, MET und AXL aktiviert werden. VEGF setzt an den Endothelzellen an und regt die Gefäßbildung (Angiogenese) in den Tumoren an, während die MET- und AXL-Signale das Tumorwachstum, das Überleben der Tumorzellen, die lokale Tumorzellinvasion sowie die Fernmetastasierung fördern. Ein potentieller Resistenzmechanismus besteht darin, dass bei einer ausschließlichen Angiogenesehemmung über den VEGF(R)-Signalweg alternative Signal-

wege wie MET und AXL hochreguliert werden. Neben VEGFR auch die MET- und AXL-Signalwege zu unterbinden, könnte daher die Antitumorwirkung gegenüber der selektiven VEGF(R)-Hemmung verbessern.

Cabozantinib ist ein solcher kleinmolekularer, oral verabreichbarer Multityrosinkinase-Hemmer, der gleichzeitig an VEGFR, MET und AXL angreift. Der Wirkstoff wurde im September 2016 aufgrund der Ergebnisse der Phase-III-Studie METEOR für die Behandlung von Patienten mit NZK zugelassen, die zuvor bereits eine antiangiogene Therapie erhalten haben. Im Head-to-Head-Vergleich mit einer der Standard-Zweitlinienoptionen, dem mTOR-Hemmer Everolimus, führte Cabozantinib zu einer höheren objektiven Ansprechrates (ORR) und einer Verlängerung von progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS). Inzwischen liegen auch Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie (CABOSUN) vor, in der Cabozantinib bei Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko in der Erstlinientherapie mit dem VEGFR-Inhibitor Sunitinib verglichen wurde. In dieser Studie zeigte Cabozantinib eine signifikante Überlegenheit bei PFS, eine höhere ORR und ein (nicht statistisch signifikant) längeres OS. In den Beiträgen der vorliegenden Premium Selection werden die Ergebnisse mit Cabozantinib in der Erst- und Zweitlinientherapie ausführlich dargelegt. Wir wünschen unseren Lesern eine aufschlussreiche Lektüre.



Inhaltsverzeichnis

Erstlinientherapie des mNZK (Studie CABOSUN)

Cabozantinib versus Sunitinib als initiale zielgerichtete Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom mit hohem oder intermediärem Risiko: Die Studie Alliance A031203 CABOSUN

Choueiri TK et al.,
J Clin Oncol 2017;35:591–7

6

Erstlinientherapie des mNZK (Update CABOSUN)

Cabozantinib versus Sunitinib als Erstlinientherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom mit intermediärer oder schlechter Prognose (randomisierte Studie Alliance A031203 CABOSUN): Progressionsfreies Überleben gemäß unabhängiger Begutachtung und Update des Gesamtüberlebens

Choueiri TK et al.,
Eur J Cancer 2018;94:115–25

9

Erstlinientherapie des mNZK (Metaanalysen)

Cabozantinib vs. andere systemische Therapieoptionen beim nicht vorbehandelten fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinom: Ergebnisse zweier systematischer Reviews und Netzwerk-Metaanalysen

- Schmidt E et al.,
Target Oncol 2018;13:205–16
- Wallis CJD et al.,
Eur Urol 2018 [Epub ahead of print]

12

Zweitlinientherapie des mNZK (Studie METEOR)

Cabozantinib versus Everolimus beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom: Endergebnisse einer offenen randomisierten Phase-III-Studie

Choueiri TK et al.,
Lancet Oncol 2016;17:917–27

16

Zweitlinientherapie des mNZK (Studie METEOR)

Subgruppenanalyse der Studie METEOR bei Patienten mit Knochenmetastasen und aktuelle Daten zu Gesamtüberleben und Lebensqualität

- Escudier B et al.,
J Clin Oncol 2018;36:765–72
- Motzer RJ et al.,
Br J Cancer 2018;118:1176–8
- Cella D et al.,
J Clin Oncol 2018;36:757–64

20

Erstlinientherapie des mNZK (Studie CABOSUN)

Cabozantinib versus Sunitinib als initiale zielgerichtete Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom mit hohem oder intermediärem Risiko: Die Studie Alliance A031203 CABOSUN

Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, Feldman DR, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, George DJ, Morris MJ

Einleitung

Standard für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinoms (mNZK) sind antiangiogene Wirkstoffe, die am vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) bzw. dessen Rezeptoren (VEGFR) angreifen. In der vorliegenden offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie A031203 der Alliance for Clinical Trials in Oncology wurde daher der neue Wirkstoff Cabozantinib (Cabometyx®) mit Sunitinib in der Kontrollgruppe verglichen. Cabozantinib ist ein kleinmolekularer Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor (neben VEGFR werden auch MET und AXL gehemmt), der schon für die Zweitlinientherapie des mNZK nach Vorbehandlung mit einer anderen antiangiogenen Therapie zugelassen ist.

Patienten und Methoden

- Teilnahmeberechtigt für die Studie waren Patienten (Mindestalter 18 Jahre) mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten NZK (messbar, mit klarzelliger Komponente), die für eine kurativ intendierte chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung nicht mehr in Betracht kamen und zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten.

- Weitere Einschlusskriterien waren ein intermediärer oder hoher Risikostatus nach IMDC-Kriterien, ein ECOG Performance-Status von 0–2 und ausreichende Organfunktionen. Im Falle vorliegender Hirnmetastasen mussten diese adäquat behandelt worden und für mindestens 3 Monate stabil gewesen sein.
- Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 – stratifiziert nach dem Risikostatus (intermediär vs. hoch) und dem Vorliegen von Knochenmetastasen (ja vs. nein) – in die beiden Studienarme randomisiert: Cabozantinib (einmal täglich 60 mg oral) oder Sunitinib (einmal täglich 50 mg oral für 4 Wochen, danach 2-wöchige Therapiepause). Ein Therapiezyklus wurde in beiden Armen auf 6 Wochen festgesetzt.
- Die Studientherapie wurde bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten einer Unverträglichkeit oder dem Rückzug der Einverständniserklärung des Patienten fortgesetzt.
- Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS), Gesamtansprechrate (ORR) und Sicherheit.

Ergebnisse

Studienpopulation

- Insgesamt 157 Patienten (n=79 Cabozantinib, n=78 Sunitinib) nahmen an der Studie teil. Die beiden Behandlungsgruppen waren bezüglich ihrer demographischen und krankheitsbezogenen Ausgangsmerkmale vergleichbar. Der prozentuale Anteil von Patienten mit ungünstiger Prognose war relativ hoch: 19 % der Patienten hatten einen hohen IMDC-Risikostatus, 12 % einen ECOG Performance-Status von 2 und 36 % Knochenmetastasen. Aufgrund der Selektionskriterien waren Patienten mit niedrigem Risikostatus von der Studie ausgeschlossen.

- Zum Stichtag der ersten geplanten Datenanalyse erhielten noch 13 Patienten Cabozantinib und 2 Patienten Sunitinib. Eine Krankheitsprogression war in beiden Gruppen der häufigste Grund für die Beendigung der Studientherapie.

Wirksamkeit

- Das **mediane PFS**, beurteilt durch die Prüfärzte der Studie, betrug mit Cabozantinib 8,2 Monate (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 6,2–8,8 Monate) und mit Sunitinib 5,6 Monate (95 %-KI 3,4–8,1 Monate). Dies entsprach einer signifikanten Reduktion des Progressions-/Sterberisikos durch Cabozantinib von 34 % gegenüber Sunitinib (**Hazard Ratio [HR] 0,66**, 95 %-KI 0,46–0,95; p=0,012) (→ **Abbildung 1**).
- Auch die **objektive Gesamtansprechrate** nach RECIST, beurteilt durch die Prüfärzte, war mit Cabozantinib signifikant höher als mit Sunitinib (ORR 33 % [95 %-KI 23 %–44 %] vs. 12 %

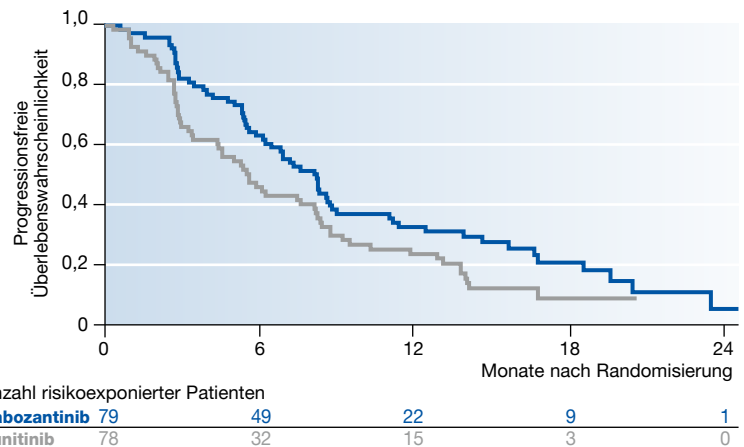


Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (PFS) zum Stichtag am 11.04.2016

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Choueiri et al., J Clin Oncol 2017;35:591–7

[95 %-KI 5,4 %–21 %]. Zu einer Krankheitsstabilisierung kam es bei weiteren 46 % (Cabozantinib) bzw. 42 % (Sunitinib) der Patienten.

- Nach einem medianen Follow-up von 21,4 Monaten für die überlebenden Patienten betrug das **mediane OS** im Cabozantinib-Arm 30,3 Monate (95 %-KI 14,6–35,0 Monate) und im Sunitinib-Arm 21,8 Monate (95 %-KI 16,3–27,0 Monate); dem entsprach eine adjustierte HR von 0,80 (95 %-KI 0,50–1,26). Die Verlängerung der Überlebenszeit war statistisch nicht signifikant.
- Nach Beendigung der Studientherapie erhielten 52 % der Patienten in der Cabozantinib-Gruppe und 58 % in der Sunitinib-Gruppe eine weitere Krebstherapie.

Therapieexposition in der Sicherheitspopulation

- Die Patienten des Cabozantinib-Arms erhielten median 5 (0–19) und die des Sunitinib-Arms median 2 (0–17) 6-wöchige Therapiezyklen, entsprechend einer Gesamtherapiedauer von median 6,9 (0–26,2) gegenüber 2,8 (0–23,5) Monaten.
- Dosisreduktionen wurden bei 46 % (Cabozantinib) bzw. 35 % (Sunitinib) der Patienten vorgenommen, bei 20 % bzw. 21 % der Patienten beider Arme wurde die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse beendet.

Unerwünschte Ereignisse (AE)

- Die Häufigkeit von AE des Schweregrades 3 oder 4 betrug mit Cabozantinib 67 % und mit Sunitinib 68 %. Häufigste AE Grad 3–4 waren
 - mit Cabozantinib: Hypertonie (28 %), Diarrhoe (10 %), Hand-Fuß-Syndrom (8 %) und Fatigue (6 %)
 - mit Sunitinib: Hypertonie (22 %), Fatigue (15 %), Diarrhoe (11 %) und Thrombozytopenie (11 %)
- AE Grad 5 (Todesfälle) traten in 5 % (Cabozantinib) bzw. 7 % (Sunitinib) der Fälle auf; bei jeweils 3 Patienten in beiden Gruppen wurden diese AE als behandlungsbedingt eingestuft.

Fazit

- In dieser Studie führte Cabozantinib in der Erstlinientherapie von Patienten mit klarzellichem NZK und intermediärem bis hohem Risikostatus zu signifikant besseren Ergebnissen bei PFS und ORR als die Vergleichstherapie mit Sunitinib.
- Damit ließ sich erstmals für einen Wirkstoff eine klinische Überlegenheit gegenüber dem seit mehr als 10 Jahren als Standard geltenden Sunitinib aufzeigen.
- Die Autoren diskutieren, dass diese Überlegenheit möglicherweise auf das erweiterte Wirkungsspektrum von Cabozantinib zurückzuführen ist, das nicht nur den VEGFR, sondern auch die potentiell onkogenen und resistenzbegünstigenden Rezeptoren MET und AXL hemmt.
- Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse könnte Cabozantinib eine neue Therapieoption für die Erstlinientherapie des mNZK sein.

Erstlinientherapie des mNZK (Update CABOSUN)

Cabozantinib versus Sunitinib als Erstlinientherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom mit intermediärer oder schlechter Prognose (randomisierte Studie Alliance A031203 CABOSUN): Progressionsfreies Überleben gemäß unabhängiger Begutachtung und Update des Gesamtüberlebens

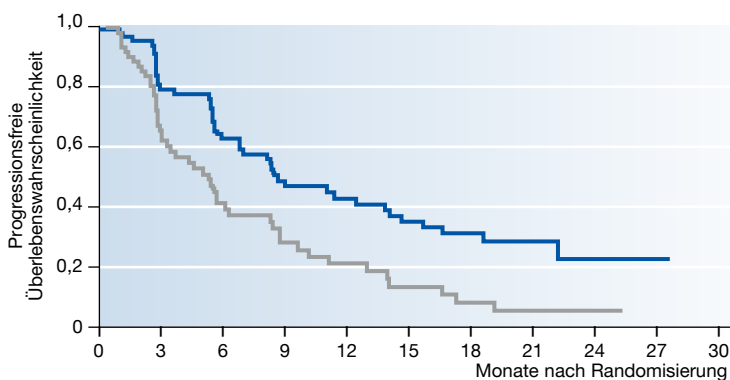
Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, Walsh M, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, Feldman DR, Mangeshkar M, Scheffold C, George D, Morris MJ

Einleitung

- In der Studie CABOSUN wurde das primäre Studienziel – die Verlängerung des von den Prüfern dokumentierten progressionsfreien Überlebens (PFS) mit Cabozantinib vs. Sunitinib – eindrucksvoll erreicht; die Überlegenheit von Cabozantinib war mit $p=0,012$ signifikant (siehe S. 6ff.). In der vorliegenden Publikation legen die Autoren weitere Daten von CABOSUN zu PFS und Gesamtansprechrate (ORR) vor, die an einem 2. Datenschnitt erhoben und retrospektiv von einer Kommission unabhängiger radiologischer Gutachter (IRC) verifiziert wurden. Darüber hinaus werden aktualisierte Daten zum Gesamtüberleben (OS) sowie verschiedene Subgruppenanalysen und aktualisierte Sicherheitsprofile vorgestellt.

Methoden

- Bei der retrospektiven Neuauswertung der Überlebensdaten wurden im Gegensatz zur primären Analyse die strengen Zensierungsregeln der FDA (Guidance on Oncology Endpoints) angewendet. Da sich dadurch die Zahl der auswertbaren Ereignisse verringerte, wurde der Erfassungszeitraum für die radiologischen Endpunkte verlängert (Stichtag 15. September 2016 für PFS und 1. Juli 2017 für OS).
- In den Subgruppenanalysen des PFS wurden unstratifizierte Hazard Ratios (HR) ermittelt. Alle p-Werte waren zweiseitig.
- Um den Einfluss der MET-Expression auf die Behandlungsergebnisse zu bestimmen, wurde archiviertes Tumorgewebe immunhistochemisch untersucht. Der MET-Status wurde als positiv bewertet, wenn $\geq 50\%$ der Tumorzellen mit 2+ oder 3+ markiert wurden.



Anzahl risikoexponierter Patienten

Cabozantinib	79	51	37	24	22	18	12	5	2	1	0
Sunitinib	78	36	21	12	9	5	3	2	1	0	0

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß unabhängiger radiologischer Begutachtung zum Stichtag am 15.09.2016

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Choueiri et al., Eur J Cancer 2018;94:115–25

Ergebnisse

PFS

- Zum Stichtag der IRC-Analyse des PFS erhielten noch 13 % (Cabozantinib) bzw. 3 % (Sunitinib) der Patienten die randomisierte Studientherapie (Follow-up 25,0 Monate mit einem Interquartilbereich [IQB] von 21,9–30,9 Monaten). Für die IRC-Bewertung lagen Tumorbilder von 156 der 157 Patienten vor, und 92 PFS-Ereignisse waren eingetreten (mit Cabozantinib 43, mit Sunitinib 49).
- Auch in der IRC-Analyse war **das mediane PFS** mit Cabozantinib signifikant länger als mit Sunitinib: **8,6 Monate** (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 6,8–14,0) vs. **5,3 Monate** (95 %-KI 3,0–8,2); **HR 0,48** (95 %-KI 0,31–0,74; **p=0,0008**) (→ **Abbildung 1**).

- Der relative Therapieeffekt in **Subgruppen** auf Basis der Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (IMDC-Risikostatus intermediär vs. hoch, Knochenmetastasen ja vs. nein) entsprach den Ergebnissen in der Gesamtpopulation.
- Eine signifikante PFS-Überlegenheit von Cabozantinib vs. Sunitinib bestand bei den **62 MET-positiven Patienten** (median 13,8 vs. 3,0 Monate; HR 0,32 [95 %-KI 0,16–0,63]), eine numerische Überlegenheit bei den 69 MET-negativen Patienten (median 6,9 vs. 6,1 Monate; HR 0,67 [95 %-KI 0,37–1,23]).

Ansprechen

- Eine **objektive Remission** gemäß IRC-Beurteilung wurde mit Cabozantinib bei 20 % (95 %-KI 12,0 %–30,8 %) und mit Sunitinib bei 9 % (95 %-KI 3,7 %–17,6 %) der Patienten erzielt. In allen Fällen handelte es sich um partielle Remissionen. Die Tumorkontrollrate betrug 75 % mit Cabozantinib vs. 47 % mit Sunitinib.

OS

- Das aktualisierte **mediane OS** zum Stichtag 1. Juli 2017 (nach einem medianen Follow-up von 35,4 Monaten) betrug in der Cabozantinib-Gruppe 26,6 Monate (95 %-KI 14,6; Obergrenze nicht schätzbar) und in der Sunitinib-Gruppe 21,2 Monate (95 %-KI 16,3–27,4); dies entsprach einer stratifizierten HR für das Sterberisiko von 0,80 (95 %-KI 0,53–1,21). Auch in dieser Auswertung war die Verlängerung des OS nicht statistisch signifikant. Knapp zwei Drittel der Patienten

in beiden Gruppen erhielten nach Beendigung der Studientherapie eine weitere, überwiegend systemische Krebsbehandlung.

Therapieexposition und unerwünschte Ereignisse (AE)

- Bis zum Stichtag am 15. September 2016 betrug die mediane Expositionsdauer für die 78 Cabozantinib-Patienten 6,5 Monate (IQB 2,8–16,5 Monate) und für die 72 Sunitinib-Patienten 3,1 Monate [IQB 2,0–8,2 Monate].
- Dosisreduktionen wurden in 46 % (Cabozantinib) bzw. 35 % (Sunitinib) der Fälle vorgenommen, Behandlungsabbrüche infolge unerwünschter Ereignisse in 21 % bzw. 22 %.
- Die Häufigkeit von AE insgesamt und von AE Grad 3–4 unterschied sich in der aktuellen Auswertung nur geringfügig von den Zahlen in der Erstpublikation.

Fazit

- Die Erstlinientherapie mit Cabozantinib führte gegenüber der Vergleichsbehandlung mit Sunitinib zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verlängerung des IRC-verifizierten PFS.
- Die Ergebnisse an molekularen Subgruppen stehen im Einklang mit der Vermutung, dass die Wirkungsüberlegenheit von Cabozantinib auf seine Eigenschaften als Multityrosinkinase-Hemmer (neben VEGFR auch MET und AXL) zurückzuführen sein könnte.
- Damit werden auch nach einem längeren Follow-up und in der unabhängigen Begutachtung des Tumorverhaltens die Resultate der Primäranalyse bestätigt. Durch die Schlussfolgerung wird untermauert, dass Cabozantinib eine mögliche Alternative für die Erstbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NZK und intermediärem oder hohem Risikostatus ist.

Erstlinientherapie des mNZK (Metaanalysen)

Cabozantinib vs. andere systemische Therapieoptionen beim nicht vorbehandelten fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinom: Ergebnisse zweier systematischer Reviews und Netzwerk-Metaanalysen

1. Schmidt E, Lister J, Neumann M, Wiecek W, Fu S, Vataire AL, Sostar J, Huang S, Marteau F

2. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Farrell AM, Goldberg H, Boorjian SA, Leibovich B, Kulkarni GS, Shah PS, Bjarnason GA, Heng D, Satkunasivam R, Finelli A

Einleitung

Mittlerweile gibt es eine Reihe von Therapieoptionen für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (mNZK). Die betreffenden Wirkstoffe setzen entweder am VEGF-Signalweg an (Sunitinib, Bevacizumab, Pazopanib, Axitinib) oder am mTOR -Signalweg (Everolimus, Temsirolimus). Mit dem Multikinaseinhibitor Cabozantinib steht inzwischen ein weiteres Biologikum zur Verfügung, das im randomisierten Vergleich mit Sunitinib bei Patienten mit intermediärem bis hohem Risikostatus einen signifikanten Vorteil beim progressionsfreien Überleben (PFS) erzielte. Nicht für alle Wirkstoffe liegen allerdings Head-to-Head-Vergleiche vor, und es gibt auch keine länderübergreifenden, einheitlichen Empfehlungen zur Standardtherapie. Aus diesem Grund führten die Autoren der beiden hier vorgestellten Arbeiten unabhängig voneinander eine systematische Auswertung aller randomisierten kontrollierten Studien zur Erstlinientherapie und eine umfassende Netzwerk-Metaanalyse durch, um die Ergebnisse mit Cabozantinib indirekt mit denen der anderen derzeit in Europa zugelassenen Erstlinientherapien zu vergleichen.

Methodik Schmidt et al.

- Über verschiedene Suchstrategien und Datenquellen wurden alle zwischen 1980 und 2017 publizierten (englisch-, französisch-, italienisch- und spanischsprachigen) randomisierten klinischen Studien identifiziert, die an erwachsenen, nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NZK durchgeführt wurden und in denen Cabozantinib, Sunitinib, Pazopanib, Interferon- α (IFN- α), Interleukin-2, Sorafenib, Bevacizumab + IFN- α , Temsirolimus oder Tivozanib mit Placebo, Best Supportive Care (BSC) oder einer der zuvor genannten Wirkstoffe verglichen wurde.
- Aus den Studien wurden neben Studiendesign, Patientencharakteristika und Risikokategorien die Wirksamkeits-Endpunkte PFS und Gesamtüberleben (OS) – Medianwerte und Hazard Ratios (HRs) – extrahiert und von einem zweiten unabhängigen Gutachter überprüft. Bei Mehrfachpublikationen einer Studie wurden nur die aktuellsten Ergebnisse berücksichtigt.

- Nach Möglichkeit wurde beim PFS auf Daten zurückgegriffen, die von einer Kommission unabhängiger Gutachter (IRC) verifiziert wurden; außerdem wurden bereinigte/stratifizierte HRs gegenüber nicht bereinigten/nicht stratifizierten HRs bevorzugt.
- Die Netzwerkanalyse wurde auf der Basis der publizierten HR-Werte für PFS und OS durchgeführt.

Methodik Wallis et al.

- Die Suchstrategie in dieser Arbeit war ganz ähnlich. Es wurden allerdings nur randomisierte kontrollierte Studien (bis 2017) in englischer Sprache erfasst, was aber nach einer Untersuchung von Morrison et al. (Int J Technol Assess Health Care 2012;28:138–44) keine relevante Fehlerquelle darstellt. Von der Auswahl ausgeschlossen wurden experimentelle Therapien, die für die klinische Routinepraxis noch nicht verfügbar sind.
- Auch in dieser Netzwerk-Metaanalyse wurden unter Anwendung von Fixed-Effects-Modellen für direkte und indirekte Vergleiche PFS und OS ausgewertet (HRs), darüber hinaus die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (AE) Grad 3 oder 4 (Odds Ratios [ORs]).

Ergebnisse von Schmidt et al.

Studien und Studienpopulation

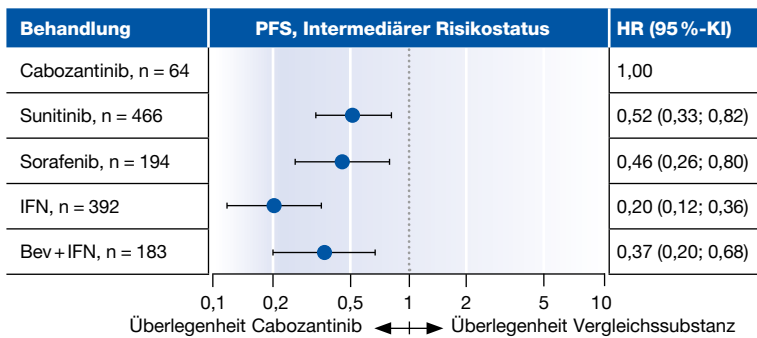
- Insgesamt wurden 105 Publikationen zu 19 Studien identifiziert. 6 dieser Studien blieben unberücksichtigt, da sie keine HRs für PFS/OS enthielten. Die 13 verbliebenen Studien

(darunter zwei randomisierte Phase-II-Studien, ansonsten Phase-III-Studien) lieferten Daten zu Pazopanib, Bevacizumab, IFN- α , Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus, Cabozantinib und Tivozanib.

- Der Altersmedian der Patienten war in allen Studien mit ca. 60 Jahren ähnlich, mehrheitlich wurden männliche Patienten rekrutiert. Die meisten Patienten hatten einen ECOG Performance-Status (PS) von 0 oder 1. CABOSUN war eine von nur zwei Studien, in denen mehr als 10 % der Patienten einen PS von 2 aufwiesen (sonst durchweg <5 %).
- Der prozentuale Anteil von Patienten mit einem hohen Risikostatus gemäß IMDC oder MSKCC variierte von Studie zu Studie erheblich, in CABOSUN war er mit am höchsten. Diese Unterschiede zwischen den Studien machten separate Analysen für Patienten mit intermediärem und hohem Risikostatus erforderlich.

PFS

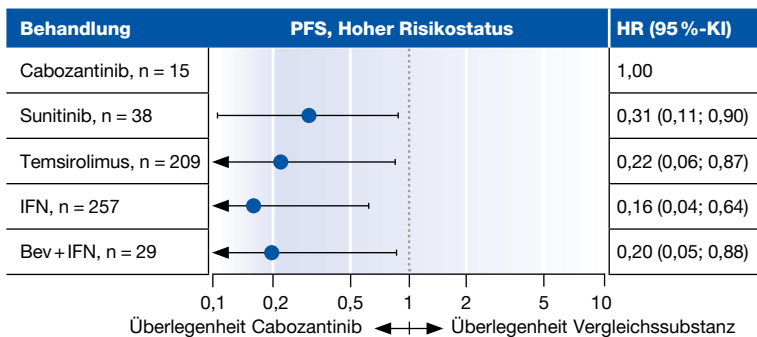
- In der Subgruppe von Patienten mit **intermediärem Risikostatus** lagen die HRs für Cabozantinib im Vergleich mit Sunitinib, Sorafenib, IFN und Bevacizumab + IFN zwischen 0,52 und 0,2. In allen Fällen schlossen die 95 %-Konfidenzintervalle (95 %-KI) die 1 aus, entsprechend einer signifikanten Überlegenheit von Cabozantinib (→ **Abbildung 1**).



Abkürzungen: Bev = Bevacizumab, HR = Hazard Ratio, IFN = Interferon, KI = Konfidenzintervall

Abbildung 1 Forest-Plots einer Netzwerk-Metaanalyse für das progressionsfreie Überleben (PFS) in der Subgruppe mit intermediärem Risikostatus

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Schmidt E et al., Target Oncol 2018;13:205–16



Abkürzungen: Bev = Bevacizumab, HR = Hazard Ratio, IFN = Interferon, KI = Konfidenzintervall

Abbildung 2 Forest-Plots einer Netzwerk-Metaanalyse für das progressionsfreie Überleben (PFS) in der Subgruppe mit hohem Risikostatus

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Schmidt E et al., Target Oncol 2018;13:205–16

- Auch bei Patienten mit **hohem Risikostatus** ergab die Netzwerk-Metaanalyse ein signifikant längeres PFS mit Cabozantinib gegenüber allen Vergleichssubstanzen (→ **Abbildung 2**).

- In der **Gesamtpopulation** der Studien – außer CABOSUN und einer weiteren Studie schlossen alle Studien auch Patienten mit günstigem Risikostatus ein – bestätigte das Fixed-Effects-Modell die signifikante PFS-Überlegenheit von Cabozantinib im Vergleich mit Placebo (HR 0,18 [95 %-KI 0,11 – 0,31]) und allen anderen Therapien (HR zwischen 0,24 für IFN und 0,48 für Sunitinib und Pazopanib).

OS

- In den Subanalysen für Patienten mit intermediärem und hohem Risikostatus sowie der Gesamtpopulation der Studien fielen die HRs für OS durchweg zugunsten von Cabozantinib aus, wenngleich statistisch nicht signifikant.

Ergebnisse von Wallis et al.

Studien und Studienpopulation

- Es wurden 31 relevante Studien identifiziert; 26 Studien enthielten Angaben zu PFS, 22 Studien zu OS. In einer qualifizierten („klinisch relevanten“) Netzwerkanalyse wurden 10 Studien für den primären Endpunkt PFS, 5 Studien für OS und 6 Studien für AE berücksichtigt (ausgeschlossen wurden Studien mit Interferon oder Placebo im Kontrollarm).

- Die Studientherapien in den eingeschlossenen Studien waren Atezolizumab + Bevacizumab, Axitinib, Cabozantinib, Nivolumab + Ipilimumab, Pazopanib, Pazopanib + Everolimus, Sorafenib, Sunitinib und Tivozanib.

PFS

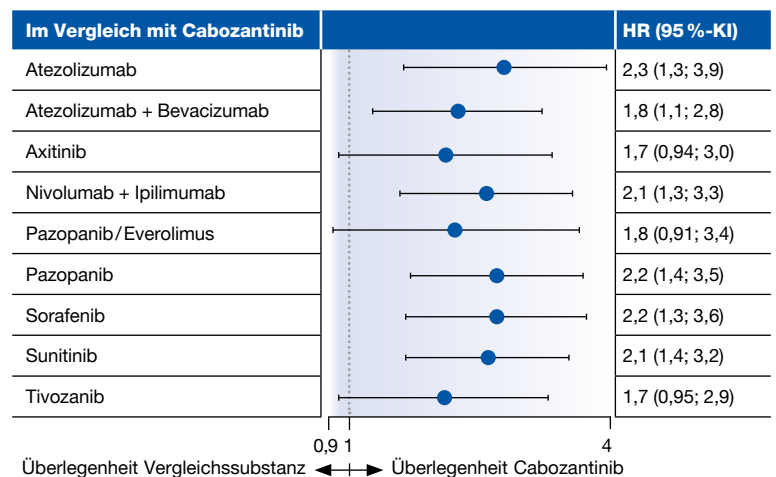
- Im Vergleich mit Cabozantinib schnitten beim primären Endpunkt alle Therapien mit Ausnahme von Axitinib, Pazopanib + Everolimus (alternierend) und Tivozanib signifikant schlechter ab (→ **Abbildung 3**). Die Berechnung der Rangfolge-Wahrscheinlichkeit (surface under the cumulative ranking curves, SUCRA) ergab, dass Cabozantinib in der **Gesamtpopulation** mit einer Wahrscheinlichkeit von 91 % das beste PFS erzielt.
- Wurden nur Patienten mit **intermediärem und hohem Risikostatus** berücksichtigt, betrug die Wahrscheinlichkeit, dass mit Cabozantinib das längste PFS erreicht werden kann, sogar 99 %.

OS

- In der Netzwerk-Metaanalyse auf Basis aller Studienteilnehmer war im Vergleich mit Sunitinib nur Nivolumab + Ipilimumab mit einem signifikant geringeren Mortalitätsrisiko verbunden (HR 0,68; 95 %-KI 0,55–0,85). Im indirekten Vergleich gab es aber keinen signifikanten OS-Unterschied zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Cabozantinib (HR 1,2; 95 %-KI 0,73–1,9).

AE Grad 3/4

- Das geringste Risiko schwerer AE bestand mit Nivolumab + Ipilimumab, das höchste Risiko mit Axitinib. Das Risiko mit Cabozantinib ähnelte dem von Sunitinib und Sorafenib.



Abkürzungen: HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall

Abbildung 3 Forest-Plots einer Netzwerk-Metaanalyse für das progressionsfreie Überleben (PFS) in der Gesamtpopulation der untersuchten Studien

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Wallis et al., Eur Urol 2018 [Epub ahead of print]

Fazit

- In den hier vorgestellten Netzwerk-Metaanalysen wurde erstmals auch der neuere Wirkstoff Cabozantinib in den Vergleich der verschiedenen Erstlinien-Therapieoptionen für das fortgeschrittene NZK einbezogen.
- Diesen Ergebnissen zufolge lässt sich mit Cabozantinib unabhängig vom Risikostatus des Patienten ein längeres PFS als mit allen anderen verfügbaren Therapien erzielen. Auch bezüglich des OS gehört Cabozantinib zu den wirksamsten Therapieoptionen.

Redaktionell bearbeitete deutsche Fassung der Arbeiten von

- Schmidt E et al., Cabozantinib versus standard-of-care comparators in the treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma in treatment-naïve patients: a systematic review and network meta-analysis. Target Oncol 2018;13:205-16 und
- Wallis CJD et al., First-line systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. Eur Urol 2018 [Epub ahead of print]

Zweitlinientherapie des mNZK (Studie METEOR)

Cabozantinib versus Everolimus beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom: Endergebnisse einer offenen randomisierten Phase-III-Studie

Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, Hammers HJ, Donskov F, Roth BJ, Peltola K, Lee JL, Heng DY, Schmidinger M, Agarwal N, Sternberg CN, McDermott DF, Aftab DT, Hessel C, Scheffold C, Schwab G, Hutson TE, Pal S, Motzer RJ; METEOR investigators

Einleitung

In der randomisierten Phase-III-Studie METEOR wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (mNZK) mit denen des mTOR-Inhibitors Everolimus verglichen. Bei allen Studienteilnehmern war es unter vorausgegangener Behandlung mit einem VEGFR-Tyrosinkinasehemmer zur Krankheitsprogression gekommen. In der planmäßigen Analyse der Studiendaten (NEJM 2015) ergab sich beim primären Endpunkt, dem progressionsfreien Überleben (PFS) gemäß unabhängiger radiologischer Begutachtung unter den ersten 375 randomisierten Patienten, eine signifikante Überlegenheit von Cabozantinib gegenüber Everolimus (median 7,4 vs. 3,8 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,58, 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,45–0,75; $p < 0,001$). In der vorliegenden Publikation werden die Ergebnisse einer außerplanmäßigen 2. Zwischenauswertung zu Gesamtüberleben (OS), PFS und objektivem Ansprechen auf der Basis aller randomisierten Patienten sowie aktualisierte Sicherheitsdaten vorgestellt.

Patienten und Methoden

- 173 Kliniken und Praxen aus 26 Ländern brachten Patienten mit fortgeschrittenem NZK und Klarzellhistologie in diese Studie ein. Weitere Teilnahmebedingungen war u. a. eine messbare Erkrankung, Alter ≥ 18 Jahre, Karnofsky Performance-Status ≥ 70 % und **Krankheitsprogression unter Behandlung mit einem VEGFR-TKI innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn**. Die Zahl der Vorbehandlungen war nicht limitiert, doch ein mTOR-Hemmer durfte nicht darunter sein.
- Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 – stratifiziert nach der Zahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Behandlungen (1 vs. ≥ 2) und dem MSKCC-Risikostatus (günstig vs. intermediär vs. hoch) – in die beiden Studienarme mit **Cabozantinib 60 mg täglich** oder **Everolimus 10 mg täglich** randomisiert. Es lag im Ermessen des Prüfarztes, die Studientherapie über den Zeitpunkt der radiologischen Progression hinaus fortzusetzen.
- Unerwünschte Ereignisse (AE) wurden vom Prüfarzt nach ihrem Schweregrad gemäß CTCAE¹-Kriterien eingestuft. Tumoransprechen und -progression wurden von einer Kommission unabhängiger radiologischer Gutachter (IRC) nach RECIST-Kriterien bewertet.

¹ Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0

- Das bei Studieneinschluss entnommene Tumorgewebe wurde immunhistochemisch auf seine MET-Expression hin untersucht und eingestuft (hoch vs. niedrig; hoch definiert als $\geq 50\%$ der Zellen 2+ oder 3+ markiert).
- Die Entscheidung für eine unplanmäßige 2. Zwischenauswertung wurde vom Sponsor in Absprache mit den Zulassungsbehörden getroffen; Stichtag hierfür war der 31. Dezember 2015, was einem Mindest-Follow-up von 13 Monaten nach Einschluss des letzten Patienten entsprach (Stichtag für die 1. Analyse war der 22. Mai 2015).

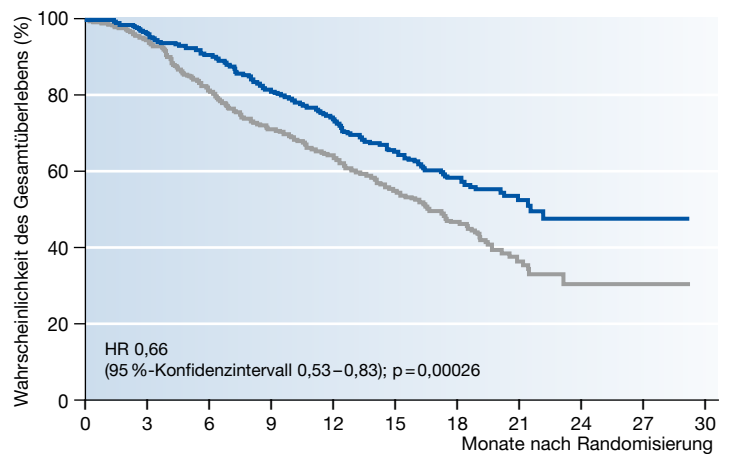
Ergebnisse

Studienpopulation

- Insgesamt 658 Patienten wurden randomisiert (330 in den Cabozantinib-, 328 in den Everolimus-Arm). Die beiden Gruppen waren in ihren demographischen und klinischen Ausgangsmerkmalen vergleichbar.

OS

- Zum Stichtag der zweiten Zwischenauswertung befanden sich noch 22 % der Cabozantinib- und 8 % der Everolimus-Patienten unter der jeweiligen Studientherapie, die **mediane Beobachtungsdauer** für OS und die Sicherheitsdaten betrug 18,7 (Cabozantinib) bzw. 18,8 Monate (Everolimus), 320 Patienten waren bereits verstorben (32 % in der Cabozantinib- und 55 % in der Everolimus-Gruppe).
- Die Behandlung mit Cabozantinib verlängerte das **mediane OS auf 21,4 Monate** (95 %-KI: untere Grenze 18,7; obere Grenze nicht



Anzahl risikoexponierter Patienten

Cabozantinib	330	318	296	264	239	178	105	41	6	3	0
Everolimus	328	307	262	229	202	141	82	32	8	1	0

Anzahl zensurierter Patienten

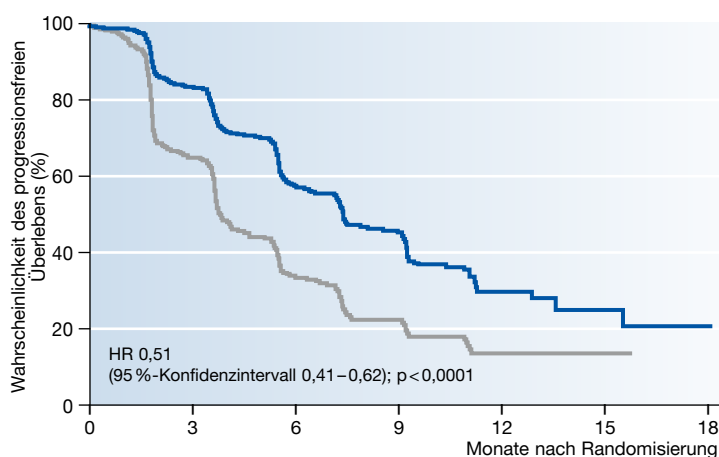
Cabozantinib	0	0	3	1	0	35	57	56	32	3	3
Everolimus	0	3	2	1	2	34	42	36	20	7	1

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (OS) zum Stichtag 31. Dezember 2015

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Choueiri TK et al. Lancet Oncol 2016;17:917–27

abschätzbar) gegenüber **16,5 Monaten** mit Everolimus (95 %-KI 14,7–18,8); **HR war mit 0,66 (95 %-KI 0,53–0,83) und $p=0,00026$ signifikant** (Signifikanzgrenze $p \leq 0,0163$ entsprechend der prädefinierten Alpha Spending Function nach Lan und DeMets für Zwischenanalysen) (**→ Abbildung 1**).

- Die Landmark-Analyse nach Kaplan-Meier ergab, dass für die Zeitpunkte 6, 12, 18 und 24 Monate der prozentuale Anteil überlebender Patienten in der Cabozantinib-Gruppe durchweg höher war als in der Everolimus-Gruppe.



Anzahl risikoexponierter Patienten	
Cabozantinib	330
Everolimus	328

261	174	72	37	10	2	0
148	72	37	13	16	8	2
88	37	13	16	8	2	0
20	10	2	0	0	0	0
6	2	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0

Anzahl zensierter Patienten	
Cabozantinib	0
Everolimus	0

Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (PFS) zum Stichtag 31. Dezember 2015

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Choueiri TK et al., Lancet Oncol 2016;17:917–27

- Alle **Subgruppen-Analysen des OS** einschließlich der MET-Expression (hoch vs. niedrig) lieferten Ergebnisse, die mit der Überlegenheit von Cabozantinib gegenüber Everolimus in der Gesamtpopulation konsistent waren.

PFS

- Zum Stichtag waren in der Cabozantinib-Gruppe 180 und in der Everolimus-Gruppe 214 PFS-Ereignisse eingetreten. Das **mediane PFS** war mit Cabozantinib signifikant länger als mit Everolimus (**7,4** [95 %-KI 6,6–9,1] vs. **3,9** [95 %-KI 3,7–5,1] Monate) (**HR 0,51** [95 %-KI 0,41–0,62]; **p < 0,0001**) (→ **Abbildung 2**).

Ansprechen

- Die **objektive Gesamtansprechrates** gemäß IRC – es handelte sich durchweg um partielle Remissionen [PR] – war mit Cabozantinib signifikant höher als mit Everolimus (**17 %** [95 %-KI 13 %–22 %] vs. **3 %** [95 %-KI 2 %–6 %]; **p < 0,0001**). Nur bei 12 % der Patienten in der Cabozantinib-Gruppe (vs. 27 % mit Everolimus) war weder eine Rückbildung noch eine Stabilisierung der Krankheit feststellbar. Gemäß Prüfarztbewertung betrug die PR-Rate mit Cabozantinib 24 %, mit Everolimus 4 %.

Therapieexposition

- Die mediane Dauer der Therapieexposition betrug im Cabozantinib-Arm 8,3 Monate und im Everolimus-Arm 4,4 Monate. Ein Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (AE) ohne Kausalbezug zur Krankheitsprogression erfolgte bei 12 % (Cabozantinib) bzw. 11 % (Everolimus) der Patienten. Etwa die Hälfte der Patienten in beiden Gruppen erhielt nach Beendigung der Studientherapie eine weitere systemische Krebstherapie.

AE

- **AE Grad 3–4** traten unter Cabozantinib bei 71 % und unter Everolimus bei 60 % der Patienten auf. Am häufigsten waren
 - mit Cabozantinib: Hypertonie (15 %), Diarrhoe (13 %), Fatigue (11 %), Hand-Fuß-Syndrom (8 %), Anämie (6 %), Hypomagnesiämie (5 %) und Hyperglykämie (1 %)
 - mit Everolimus: Anämie (17 %), Fatigue (7 %), Hyperglykämie (5 %), Hypertonie (4 %), Diarrhoe (2 %) und Hand-Fuß-Syndrom (1 %)

- **Schwerwiegende AE (SAE) \geq Grad 3** wurden unter Cabozantinib und Everolimus bei 39 % bzw. 40 % der Patienten dokumentiert, letal verlaufende SAE – mit oder ohne Therapiezusammenhang, meistens progressionsbedingt – bei jeweils 8 % der Patienten in beiden Gruppen.

Fazit

- Die Zweitlinientherapie mit Cabozantinib erzielte in der Phase-III-Studie METEOR bei Patienten mit fortgeschrittenem NZK signifikant bessere Ergebnisse bei OS, PFS und Tumoransprechen als mit Everolimus, das in dieser Behandlungssituation als eine der Standardoptionen gilt.
- Die klinische Wirkung von Cabozantinib war in allen Risikokategorien, unabhängig von der Vorbehandlung und dem Ausmaß der Tumorlast, der Vergleichssubstanz Everolimus überlegen.
- Cabozantinib ist daher neben Nivolumab eine Behandlungsoption für die Zweitlinientherapie.
- Die Autoren schlussfolgern, dass die Ergebnisse ihre Vermutung stützen, dass das spezifische Wirkprofil von Cabozantinib, d. h. die Mehrfachhemmung von VEGF-Rezeptoren (VEGFR), MET und AXL, helfen könnte, die Resistenz fortgeschrittener NZK gegenüber reinen VEGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren zu überwinden. Hinzu kommt, dass die Behandlung nur bei 12 % der Patienten wirkungslos war.

1. Journal of Clinical Oncology 2018;36:765–72;
2. British Journal of Cancer 2018 Mar 26;118:1176–8
3. Journal of Clinical Oncology 2018;36:757–64

(Redaktionell bearbeitete deutsche Fassung)

Zweitlinientherapie des mNZK (Studie METEOR)

Subgruppenanalyse der Studie METEOR bei Patienten mit Knochenmetastasen und aktuelle Daten zu Gesamtüberleben und Lebensqualität

1. Escudier B, Powles T, Motzer RJ, Olencki T, Arén Frontera O, Oudard S, Rolland F, Tomczak P, Castellano D, Appleman LJ, Drabkin H, Vaena D, Milwee S, Youkstetter J, Loughheed JC, Bracarda S, Choueiri TK
2. Motzer RJ, Escudier B, Powles T, Scheffold C, Choueiri TK
3. Cella D, Escudier B, Tannir NM, Powles T, Donskov F, Peltola K, Schmidinger M, Heng DY, Mainwaring PN, Hammers HJ, Lee JL, Roth BJ, Marteau F, Williams P, Baer J, Mangeshkar M, Scheffold C, Hutson TE, Pal S, Motzer RJ, Choueiri TK.

Einleitung

Bei etwa 30 % der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom (NZK) treten im fortgeschrittenen Stadium Knochenmetastasen auf. Diese Krankheitsmanifestation ist mit einer beträchtlichen Morbidität verbunden: Schmerzen, Hyperkalzämie und Skelettkomplikationen wie Frakturen und Rückenmarkskompression, die teilweise einer gezielten operativen oder radiologischen Behandlung bedürfen. In der Studie METEOR wurde daher auch der Therapieeffekt von Cabozantinib vs. Everolimus in der Subgruppe von Patienten mit Knochenmetastasen untersucht; diese Ergebnisse von Escudier et al. werden im folgenden Beitrag vorgestellt, zusammen mit aktualisierten Daten zum Gesamtüberleben (OS) nach Langzeit-Follow-up (Motzer et al.) und Analysen des exploratorischen Endpunkts „Lebensqualität“ (Cella et al.).

Methodik

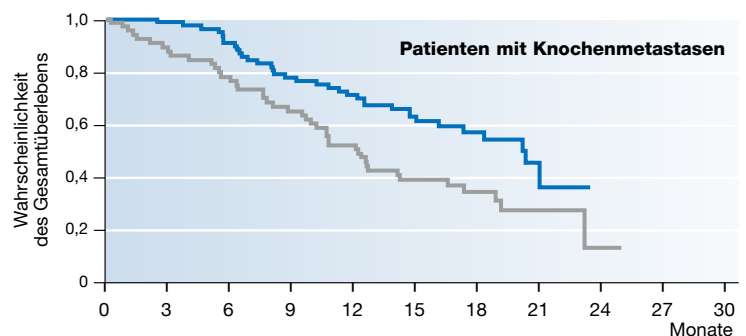
- Zur Erfassung von Knochenmetastasen wurden zu Studienbeginn bei jedem Patienten CT- und MRT-Scans und eine Technetium-Knochenszintigraphie vorgenommen. Die Untersuchungen wurden im Studienverlauf in regelmäßigen Abständen wiederholt.

- An ossären Ereignissen wurden pathologische Frakturen, Fälle von Rückenmarkskompression sowie chirurgische Eingriffe am bzw. externe Bestrahlungen des Knochens erfasst. Darüber hinaus wurden im Blut Biomarker wie die knochenspezifische alkalische Phosphatase (Knochen-AP), das N-terminale Propeptid von Typ-1-Kollagen (P1NP) und C-terminale quervernetzte Telopeptide von Typ-1-Kollagen (CTX) bestimmt.
- Die Lebensqualität der Patienten wurde von Studienbeginn an bis zum Zeitpunkt der letzten Tumor-Bildgebung mit speziellen Fragebögen erfasst: FKSI-19 (19-item Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index), dessen krankheitsspezifische Kurzform FKSI-DRS sowie der EuroQol (EQ-5D-5L). Die Zeit bis zur Verschlechterung (Time to Deterioration, TTD) war definiert als die Zeitspanne bis zum Eintritt des frühesten der folgenden Ereignisse: Tod, radiologische Krankheitsprogression oder Verschlechterung des FKSI-DRS um ≥ 4 Punkte.
- Eine vorerst letzte Auswertung des Gesamtüberlebens wurde am 2. Oktober 2016 vorgenommen.

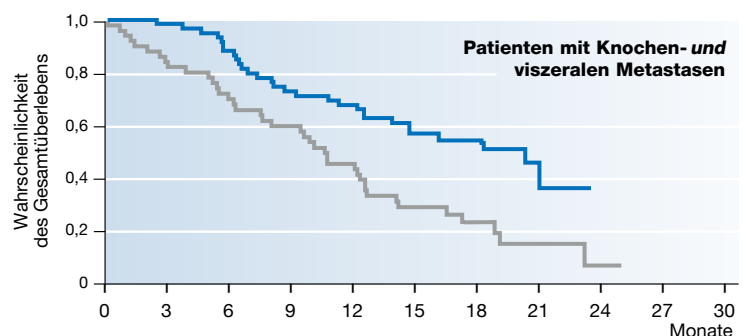
Ergebnisse

Wirksamkeit bei Knochenmetastasen

- 22 % der insgesamt 658 Studienteilnehmer (77 Patienten in der Cabozantinib- und 65 Patienten in der Everolimus-Gruppe) hatten bei Einschluss in METEOR Knochenmetastasen; von ihnen hatten 79 % auch viszerale Metastasen. Die Ausgangsmerkmale der Patienten mit und ohne Knochenmetastasen und zwischen den Behandlungsgruppen waren vergleichbar.
- Bei den Patienten mit Knochenmetastasen betrug das **mediane progressionsfreie Überleben (PFS)** 7,4 Monate für Cabozantinib und 2,7 Monate für Everolimus (Hazard Ratio [HR] 0,33; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,21–0,51), für Patienten mit simultanen Knochen- und viszeralen Metastasen 5,6 vs. 1,9 Monate (HR 0,54 [95 %-KI 0,34–0,84]).
- Auch das **mediane OS** war bei Patienten mit Knochenmetastasen unter Cabozantinib länger (20,1 vs. 12,1 Monate; HR 0,54 [95 %-KI 0,34–0,84]), ebenso bei Patienten mit simultanen Knochen- und viszeralen Metastasen (20,1 vs. 10,7 Monate; HR 0,45 [95 %-KI 0,28–0,72]) (→ **Abbildung 1**).
- Die **Gesamtansprechrate** gemäß unabhängiger radiologischer Begutachtung war in der Cabozantinib-Gruppe gleichfalls mit 17 % vs. 0 % höher als in der Everolimus-Gruppe; das galt auch für Patienten mit simultanen Knochen- und viszeralen Metastasen (20 % vs. 0 %) und Patienten ohne Knochenmetastasen (17 % vs. 4 %).
- Die **Knochen-Biomarker** entwickelten sich unter Behandlung mit Cabozantinib günstiger als mit Everolimus; so kam es etwa in der



Anzahl risikoexponierter Patienten	
Cabozantinib	77 76 70 60 55 38 22 3 0 – –
Everolimus	65 56 48 41 32 21 14 5 1 0 –



Anzahl risikoexponierter Patienten	
Cabozantinib	60 59 53 44 41 25 18 3 0 – –
Everolimus	52 43 35 30 22 12 9 3 1 0 –

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (OS) zum Stichtag 31. Dezember 2015 bei Patienten mit Knochenmetastasen zu Studienbeginn

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Escudier B et al., J Clin Oncol 2018;36:765–72

Cabozantinib-Gruppe zu einer Abnahme des Knochenbildungs-Markers P1NP und des Knochenresorptionsmarkers CTx.

- Ossäre Ereignisse** traten in der Cabozantinib-Gruppe bei 23 % und in der Everolimus-Gruppe bei 29 % der Patienten mit initial bestehenden Knochenmetastasen auf. Von den anfänglich knochenmetastasenfreien Patienten waren 12 % (Cabozantinib) bzw. 10 % (Everolimus) von ossären Ereignissen betroffen.

OS (Langzeit-Follow-up)

- Zum Stichtag am 2. Oktober 2016 erhielten noch 11 % (36/330) der Patienten in der Cabozantinib-Gruppe und 2,4 % (8/328) der Patienten in der Everolimus-Gruppe ihr Studienmedikament. Zu diesem Zeitpunkt betrug die minimale und die mediane Beobachtungsdauer 22 bzw. 28 Monate, und insgesamt 430 Patienten waren verstorben (198 in der Cabozantinib- und 232 in der Everolimus-Gruppe).
- Die Überlebensanalyse ergab ein **medianes OS** von 21,4 Monaten mit Cabozantinib vs. 17,1 Monate mit Everolimus (HR 0,70 [95 %-KI 0,58–0,85]; $p=0,0002$). Nach 24 bzw. 30 Monaten betrug die **Überlebensraten** 44 % vs. 34 % bzw. 35 % vs. 25 % zugunsten von Cabozantinib.

Lebensqualität

- Es gab keine Unterschiede in der Lebensqualität zwischen den beiden Studienarmen im Verlauf der Studie. Von den im Fragebogen FKSI-19 anzugebenden Symptomen waren Diarrhoe und Übelkeit mit Cabozantinib ausgeprägter, Kurzatmigkeit dagegen mit Everolimus. Dies entspricht dem Nebenwirkungsprofil der beiden Substanzen.

- Die **Zeit bis zur Verschlechterung (TTD)** wurde durch Cabozantinib insgesamt verlängert (mediane TTD 5,5 vs. 3,7 Monate; $p<0,001$); besonders ausgeprägt war dieser positive Effekt bei den Patienten mit Knochenmetastasen zu Studienbeginn (5,6 vs. 1,9 Monate; $p<0,001$).

Fazit

- Cabozantinib war nicht nur in der Gesamtpopulation von Patienten mit fortgeschrittenem NZK, sondern auch in der Subgruppe von Patienten mit Knochenmetastasen signifikant wirksamer als Everolimus. Die Überlegenheit galt für die Endpunkte PFS, OS und ORR.
- In der vorerst letzten Auswertung des Gesamtüberlebens nach einem Follow-up von ≥ 22 Monaten bestätigte sich der signifikante OS-Vorteil mit Cabozantinib gegenüber Everolimus.
- Die Lebensqualität der Patienten war in beiden Studiengruppen ähnlich. Cabozantinib zögerte allerdings den Zeitpunkt einer Verschlechterung im Vergleich mit Everolimus deutlich hinaus.

Redaktionell bearbeitete deutsche Fassung der Arbeiten von

1. Escudier B et al., Cabozantinib, a new standard of care for patients with advanced renal cell carcinoma and bone metastases? Subgroup analysis of the METEOR trial. *J Clin Oncol* 2018;36:765–72
2. Motzer RJ et al., Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2018;118:1176–8
3. Cella D et al., Quality of life outcomes for cabozantinib versus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma: METEOR phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2018;36:75722–64

CABOMETRYX™ 20 mg Filmtabletten**CABOMETRYX™ 40 mg Filmtabletten****CABOMETRYX™ 60 mg Filmtabletten**

Wirkstoff: Cabozantinib-L-malat

Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 20 mg/40 mg/60 mg Cabozantinib.Sonstige Bestandteile: *Tabletteninhalt:* mikrokristalline Cellulose, Lactose, Hyprolose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. *Filmüberzug:* Hypromellose 2910, Titandioxid (E171), Triacetin, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 15,54 mg/31,07 mg/46,61 mg Lactose.

Wirkstoffgruppe: antineoplastisches Mittel, Proteinkinase-Inhibitor**Anwendungsgebiete:** CABOMETRYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (*renal cell carcinoma, RCC*): bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko; bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).**Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.**Nebenwirkungen:****Sehr häufig:** Anämie, Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Hypothyreose, Dehydratation, Appetitabnahme, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Hypophosphatämie, Hypoalbuminämie, Hypomagnesämie, Hyponaträmie, Hypokalämie, Hyperkalämie, Hypokalzämie, Hyperbilirubinämie, periphere sensorische Neuropathie, Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel, Hypertonie, Dysphonie, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Obstipation, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Schmerzen im Mund, Mundtrockenheit, palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom, Dermatitis (Akneform), Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, trockene Haut, Alopezie, Änderung der Haarfarbe, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, Arthralgie, Proteinurie, Erschöpfung, Schleimhautentzündung, Asthenie, Gewichtsabnahme, Anstieg der ALT-, AST- und ALP-Serumspiegel, Bilirubin im Blut erhöht, Kreatinin erhöht, Triglyzeride erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt, Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, Amylase erhöht, Cholesterinspiegel im Blut erhöht, Lipase erhöht.**Häufig:** Abszess, Tinnitus, Lungenembolie, Pankreatitis, abdominale Oberbauch-Schmerzen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Pruritus, periphere Ödeme, Wundheilungsstörungen.**Gelegentlich:** Krämpfe, Analfisteln, cholestatiche Hepatitis, Kieferosteonekrose.

Die Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Schwangerschaft und Stillzeit entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

Verschreibungspflichtig (DE)/Rezept- und apothekenpflichtig (AT)

Ipsen Pharma, F-92100 Boulogne-Billancourt Örtlicher Vertreter: Ipsen Pharma GmbH, D-76275 Ettlingen

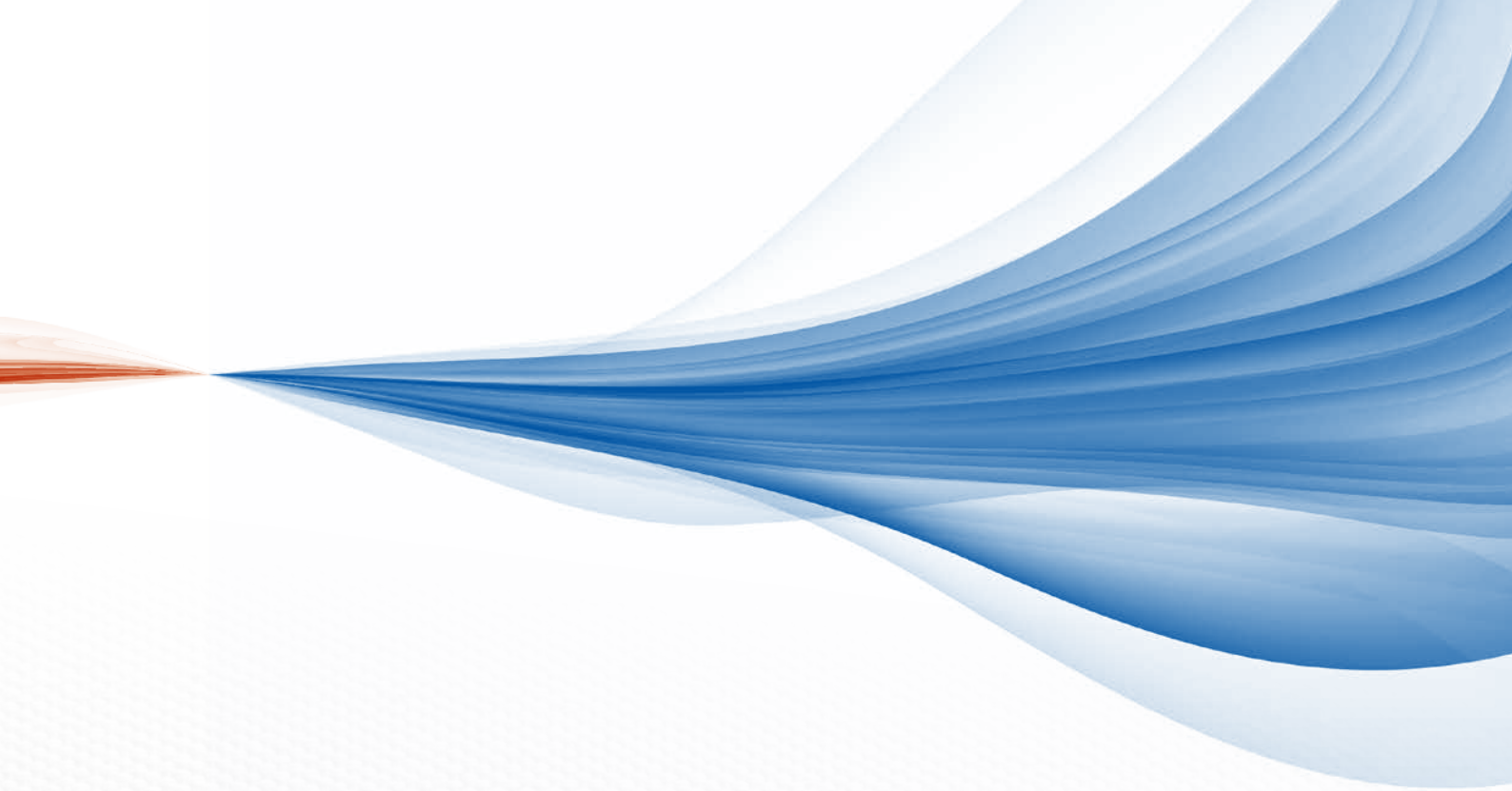
Stand der Information: 05/2018

Zulassungsnummern: EU/1/16/1136/002, EU/1/16/1136/004, EU/1/16/1136/006

© 2018 Reprint Publications GmbH & Co. KG

Obwohl große Sorgfalt darauf verwandt wurde, den Inhalt dieser Veröffentlichung zusammenzustellen, sind der Verlag und seine Mitarbeiter nicht für den Inhalt verantwortlich und haften in keiner Weise für die Gültigkeit der Information, für etwaige Fehler, Auslassungen, Ungenauigkeiten des Originals oder der folgenden Übersetzung oder für etwaige Konsequenzen, die sich daraus ergeben könnten.

Jede Form der Reproduktion oder Wiedergabe dieser Publikation – auch in Auszügen – ohne vorherige schriftliche Genehmigung der Reprint Publications GmbH & Co. KG ist gesetzlich verboten.



Premium Selection

Impressum

Reprint Publications GmbH & Co. KG
Seeshaupter Straße 85
82541 Münsing am Starnberger See
Germany
Tel.: +49(0)8801-913149-0
Fax: +49(0)8801-913149-3