

EU-Zulassung von Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach VEGF-Vortherapie

Die Europäische Kommission hat Cabometyx[®] (Cabozantinib) 20, 40 und 60 mg Tabletten zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener, gegen den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) gerichteter Therapie zugelassen. Cabozantinib ist die einzige Monosubstanz, für die in einer Phase-III-Studie bei vorbehandelten Patienten mit RCC bei allen drei Wirksamkeitsendpunkten (OS, PFS und ORR) klinisch signifikante Vorteile nachgewiesen wurden. Diese Zulassung ermöglicht die Markteinführung von Cabozantinib zur Behandlung des vorbehandelten fortgeschrittenen RCC in allen 28 Mitgliedstaaten der Europäischen Union sowie in Norwegen und Island.

Dr. Bernard Escudier, Onkologe sowie Spezialist für Nierenkarzinome und Immuntherapie am Institut Gustave Roussy, Villejuif (Frankreich): „Die Zulassung von Cabozantinib durch die Europäische Kommission verschafft eine neue Therapieoption, die Patienten mit Nierenkarzinom, bei denen eine vorangegangene Behandlung mit einer gegen den VEGF-Rezeptor gerichteten Therapie versagte, einen Überlebensvorteil bietet. Dieses orale Arzneimittel richtet sich nicht nur gegen VEGF, sondern darüber hinaus durch seinen einzigartigen Wirkmechanismus auch gegen MET und AXL, deren Signalwege zur Resistenzbildung beim Nierenzellkarzinom beitragen. Cabometyx[®] bietet außerdem ein einfaches orales Einnahmeschema für die Patienten sowie eine flexible Dosierung für eine individualisierte Therapie.“

Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der groß angelegten, randomisierten Phase-III-Studie METEOR

METEOR war eine weltweite, randomisierte Open-Label-Studie mit 658 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen mindestens eine vorangegangene VEGFR-TKI-Therapie versagt hatte. Der primäre Endpunkt war das PFS bei den ersten 375 behandelten Patienten. Sekundäre Endpunkte waren das OS und die objektive Ansprechrates bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten. Die Studie wurde in circa 200 Studienzentren in 26 Ländern durchgeführt. Die Rekrutierung erfolgte hauptsächlich in Europa, Nordamerika und Australien. Die Patienten erhielten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einmal täglich 60 mg Cabozantinib oder einmal täglich 10 mg Everolimus und wurden basierend auf der Anzahl der vorher erhaltenen VEGFR TKI Therapien und des MSKCC Risikoscores stratifiziert. Ein Wechsel zwischen den Studienarmen war nicht erlaubt.

METEOR erreichte den primären Endpunkt der signifikanten Verbesserung des PFS. Im Vergleich zu Everolimus führte Cabozantinib zu einer Reduktion des Risikos von Krankheitsprogression oder Tod um 42%. Das mediane PFS für Cabozantinib betrug 7,4 Monate im Vergleich zu 3,8 Monaten für Everolimus (HR: 0,58, 95% KI: 0,45 0,74, $p < 0,0001$). Verglichen mit Everolimus verbesserte Cabozantinib auch die objektive Ansprechrates signifikant (24% vs. 4%, $p < 0,0001$ gemäß Prüfarztbewertung, 17% vs. 3%, $p < 0,0001$ gemäß Bewertung durch Expertenpanel). Diese Daten wurden im September 2015 auf dem Europäischen Krebskongress (ESMO) vorgestellt und in The New England Journal of Medicine veröffentlicht (1).

Cabozantinib zeigte außerdem einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Gesamtüberlebensvorteil in der METEOR-Studie. Verglichen mit Everolimus führte Cabozantinib zu einer Reduktion des Sterberisikos von 34%.

Das mediane OS für Patienten, die mit Cabozantinib behandelt wurden, lag bei 21,4 Monaten im Vergleich zu 16,5 Monaten bei Everolimus (HR=0,66, 95%-KI: 0,53-0,83, p=0,0003).

Der Gesamtüberlebensvorteil unter Cabozantinib war in allen analysierten Subgruppen konstant. Insbesondere war dieser Vorteil unabhängig von der Risikokategorie, der Lokalisation und dem Ausmaß von Metastasen sowie der Konzentration des MET-Biomarkers in Tumoren. Diese Ergebnisse wurden am 5. Juni 2016 auf der ASCO-Jahrestagung präsentiert und gleichzeitig in *The Lancet Oncology* veröffentlicht (2).

Zum Zeitpunkt der Analyse betrug die mediane Behandlungsdauer in der Studie 8,3 Monate mit Cabozantinib im Vergleich zu 4,4 Monaten mit Everolimus. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Diarrhö, Fatigue, verminderter Appetit und Hypertonie für Cabozantinib sowie Fatigue, Anämie, verminderter Appetit und Husten für Everolimus. Dosismodifikationen erfolgten bei 62% bzw. 25% der Patienten. Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, das nicht mit der Krankheitsprogression in Zusammenhang stand, lag unter Cabozantinib bei 12% und unter Everolimus bei 11%.

Quelle: Ipsen

Literatur:

(1) Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19):1814-1823.

(2) Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Onc.* 2016 Jun 5; S1470-2045(16)30107-3.