

Cabozantinib verlängert das PFS um fast 4 Monate

Neben dem Immuntherapeutikum Nivolumab hat sich auch der Multikinasehemmer Cabozantinib gegenüber der Standardtherapie mit Everolimus bei vorbehandeltem Nierenzellkarzinom (RCC) als wirksam erwiesen: Die kürzlich publizierte Phase-III-Studie METEOR (Cabozantinib vs. Everolimus) zeigte ein medianes PFS von 7,4 (vs. 3,8) Monaten und ein verlängertes Gesamtüberleben in der Interimsanalyse.

New England Journal of Medicine

Die Therapiepalette nach Erstlinientherapie (meist mit einem VEGFR-Inhibitor) erweitert sich erneut: Neben dem Checkpoint-Inhibitor Nivolumab (Opdivo®) hat nun auch Cabozantinib* (Cometriq®), Hemmer der Tyrosinkinase (TKI) unter anderem von VEGFR, MET und AXL, Überlebensvorteile gegenüber der Standardtherapie gezeigt. Die TKI spielen in der Pathogenese des metastasierten RCC sowie in der Resistenzentwicklung antiangiogener Substanzen eine wichtige Rolle. Die vor einigen Jahren zugelassenen Substanzen Sunitinib und Pazopanib brachten ein medianes PFS von 8 bis 11 Monaten in der Erstlinientherapie bei RCC und mit Soratinib oder Axitinib nach Progression weitere 3 bis 5 Monate. Im Zweitliniensetting zeigte der mTOR-Hemmer Everolimus erneut ein um 4,9 Monate (vs. 1,9) verlängertes PFS, allerdings ohne dass ein verbessertes Gesamtüberleben erreicht wurde.

PFS verlängert, Progressionsrate 42% niedriger

Die offene Phase-III-Studie METEOR (1) randomisierte 658 Patienten mit metastasiertem RCC, welche nach VEGFR-TKI-Hemmer-Gabe progredierte, für die Therapie mit Cabozantinib respekti-

ve Everolimus. Primärer Endpunkt war das PFS; sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben sowie die objektive Ansprechrate.

Die Auswertung zeigte ein medianes PFS von 7,4 Monaten unter Cabozantinib und ein medianes PFS von 3,8 Monaten unter Everolimus. Die Rate für Krankheitsprogression oder Tod war damit unter dem Studienmedikament um 42% niedriger (Hazard Ratio 0,58; 95%-KI: 0,45–0,75). Die objektiven Ansprechraten betragen 21 versus 5%. Die geplante Zwischenanalyse zeigte ein längeres Gesamtüberleben unter dem Multikinasehemmer, kreuzte aber nicht die Signifikanzgrenze. Nebenwirkungen konnten durch Dosisreduktionen (65 vs. 25%) beherrscht werden; zu Therapieabbrüchen wegen Begleitwirkungen kam es in 9% (bzw. 10%) der Fälle.

Kommentar: Nivolumab erhält derzeit den Vorzug

Die METEOR-Studie mit Cabozantinib wurde in Zusammenhang mit der Check-Mate-025-Studie mit Nivolumab in der gleichen NEJM-Ausgabe kommentiert (2): Hier wurde hervorgehoben, dass es unter beiden Wirkstoffen zu ungleichen Benefits kam:

Unter *Nivolumab* kam es (verglichen mit Everolimus) zu:

- ▲ einer klinisch signifikanten Verringerung des Todesrisikos (27%)
- ▲ einem erhöhten Tumoransprechen (25 vs. 5%)

- ▲ verringerten Nebenwirkungen in den Graden 3 und 4 (19 vs. 37%)
- ▲ einem ähnlichen PFS (4,6 vs. 4,4 Monate)
- ▲ einem verlängerten OS (19,6 vs. 25,0 Monate).

Unter *Cabozantinib* kam es (verglichen mit Everolimus) zu:

- ▲ einer Verringerung des Risikos für Tod respektive Progression um 42%
- ▲ einer höheren Ansprechrate (21 vs. 5%)
- ▲ einer ähnlichen Inzidenz von Nebenwirkungen (68% vs. 58%), aber unter Dosisreduktion
- ▲ einem verlängerten PFS (7,4 vs. 3,8 Monate)
- ▲ einem verlängerten OS (aber nicht signifikant; Endpunkt nicht erreicht; HR: 0,67).

Diese Resultate – insbesondere das höhere Gesamtüberleben unter Nivolumab – bedeuten neue Optionen in der Therapie des vorbehandelten metastasierten RCC.

Allerdings bleiben wichtige Fragen zum Therapieeffekt, so die Kommentatoren, denn komplette Remissionen blieben aus (unter Cabozantinib 0%; unter Nivolumab 1%).

Für die klinische Praxis gesamthaft zeichnet sich Nivolumab durch sein günstiges Verträglichkeitsprofil und seine markante Verlängerung des Gesamtüberlebens aus. Daher sei das Immuntherapeutikum dem TKI Cabozantinib vorzuziehen, welches seinerseits eine zusätzliche Option in der Palette der VEGFR-Hemmer ab der Drittlinie darstelle, so die Bewertung. ▲

Bärbel Hirrlé

Quellen:

1. Choueiri TK et al.: Cabozantinib versus Everolimus in advanced renal-cell cancer. *NEJM* 2015; 373: 1814–1823.
2. Quinn DI et al.: Renal-cell cancer – Targeting an immune checkpoint or multiple kinases. *NEJM* 2015; 373: 1872–1874.

* Cabozantinib ist in der EU bei medullärem Schilddrüsenkarzinom bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung aktuell zugelassen und wird bei einer Reihe weiterer Malignome untersucht.