

Zweitlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC)

Cabozantinib als bevorzugter TKI bestätigt[#]

München, 15.04.2020 – Beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) erweitern die neuen Zulassungen zwar die Therapieoptionen, lassen aber gleichzeitig auch Fragen hinsichtlich der optimalen Sequenztherapie offen. In dieser Situation gewinnt die Wahl der Zweitlinientherapie zur Überlebensverlängerung zunehmend an Bedeutung, stellte PD Dr. Philipp Ivanyi, Hannover, auf einem Pressegespräch im Rahmen des Deutschen Krebskongress 2020 fest.¹ Die Leitlinien empfehlen den Tyrosinkinasehemmer (TKI) Cabozantinib (Cabometyx[®]) oder den PD-1-Inhibitor Nivolumab als neue Standards für alle Patienten nach einer antiangiogenetischen Therapie.^{2, 3, 4, 5} Dies basiert für Cabozantinib auf den Wirksamkeitsdaten der Zulassungsstudie METEOR, welche durch die Ergebnisse der Follow-up-Analyse zum Gesamtüberleben (OS) mit einer hochsignifikanten Überlegenheit von Cabozantinib vs. Everolimus von 21,4 Monaten vs. 17,1 Monaten (HR 0,70; 95% KI 0,58-0,85; p = 0,0002) bestätigt wurden.^{6, 7}

Die Neuzulassungen im Bereich mRCC können für die Wahl der richtigen Sequenztherapie zur Herausforderung werden. „Die Evolution der Medikamente ist so schnell, dass die neuen Substanzen und Kombinationen den Zulassungsstatus überholen.“, so Ivanyi. In der Zweitlinientherapie des mRCC liegen bisher für Cabozantinib mit der METEOR-Studie^{6, 7} und für Nivolumab mit der CheckMate25-Studie⁸, jeweils im Vergleich mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus, „erstmalig zwei Phase-III-Studien vor, die eine Verlängerung des Gesamtüberlebens klar belegt haben“, so Ivanyi. Cabozantinib ist indiziert für die Behandlung des mRCC bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko nach IMDC sowie bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).^{6, 7, 9, 10}

Überlegene Wirksamkeit von Cabozantinib mehrfach belegt

Die Onkopedia- sowie die EAU-, ESMO- und NCCN-Leitlinien empfehlen in dieser Situation Cabozantinib oder den PD-1-Inhibitor Nivolumab als neue Standards für alle Patienten nach VEGF-Versagen.²⁻⁵ In der Zulassungsstudie METEOR-Studie zeigte Cabozantinib bei allen klinisch relevanten Endpunkten – progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS) sowie Gesamtansprechen (ORR) – eine signifikante Verbesserung, so die METEOR-Autoren. Die gute Wirksamkeit war unabhängig vom TKI-Ansprechen in der Erstlinientherapie, dem Alter und dem Fitnessgrad gemäß ECOG-Performance Status sowie dem Vorliegen viszeraler und/oder Knochenmetastasen. Hinzu kommen das vertraute, TKI-typische Nebenwirkungsprofil der oralen Cabozantinib-Therapie und die individuellen Therapiemanagement-Möglichkeiten.⁶ Der METEOR-Langzeit-Follow-up über median 28

Monate bestätigt die hochsignifikante Überlegenheit von Cabozantinib vs. Everolimus mit einem OS von 21,4 Monaten vs. 17,1 Monaten (HR 0,70; 95% KI 0,58-0,85; p = 0,0002). Das Sicherheitsprofil entsprach demjenigen in der METEOR-Studie.⁷ Diese Daten werden durch eine Netzwerk-Metaanalyse unterstützt, in der sich Cabozantinib im Vergleich zu anderen Monotherapien in der Zweitlinientherapie beim PFS und OS als überlegen erwies.¹¹

Zweitlinientherapie des mRCC: moderner TKI Cabozantinib hat Vorteile

Die Entscheidung für eine zielgerichtete antiangiogenetische Zweitlinientherapie mit einem TKI resultiert aus der speziellen Tumorbilogie des RCC, die stark Angiogenese-abhängig ist. Damit kann insbesondere bei Patienten mit einem raschen Progress ein schnelleres und stärkeres Ansprechen erzielt werden als mit einer Immuntherapie. „Die Patienten leben heute länger. Dabei spielt die richtige Wahl der Zweitlinientherapie eine größere Rolle als dies vor 10 Jahren der Fall war“, ergänzte Dr. Jozefina Casuscelli, München.

Ivanyi würde auch nach Vorbehandlung mit Nivolumab/Ipilimumab einen der potentesten TKIs einsetzen, auch wenn dies nicht dem Zulassungsstatus entspricht. Hintergrund ist, dass zum Zeitpunkt der Zulassung von Cabozantinib in der Zweitlinientherapie die Kombinationstherapie noch nicht auf dem Markt war. Bislang basiert die Evidenz nur auf wenigen kleineren, meist retrospektiven Studien. In einer Phase-II-Studie mit mRCC-Patienten nach Immuntherapie-Versagen erwies sich Cabozantinib auch bei der Subgruppe von Patienten nach Vorbehandlung mit einer Immuntherapie-Doublette als wirksam. Nach Ansicht der Autoren unterstützen die Ergebnisse die Therapie mit Cabozantinib unabhängig vom Zeitpunkt einer Immuntherapie.¹² Valide Daten für eine Zulassungserweiterung soll jetzt die derzeit laufende europaweiten Phase-II-Studie CABOPOINT (ClinicalTrials.gov: NCT03945773) liefern. Teilnehmer sind 250 mRCC-Patienten mit einem Progress unter einer Immun-Erstlinientherapie.¹³

Über das Nierenzellkarzinom

Weltweit ist das Nierenzellkarzinom (NZK) die sechshäufigste Krebsdiagnose bei Männern und die zehnhäufigste bei Frauen.¹⁴ Zielgerichtete Therapien einschließlich Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) des VEGF-Rezeptors (VEGFR), die vor einem Jahrzehnt eingeführt wurden, haben die Therapiemöglichkeiten des mRCC signifikant verändert.¹⁵

Das NZK ist die häufigste Art des Nierenkrebses und ist in Deutschland jedes Jahr für 15.000 neue Fälle verantwortlich. Trotz der verbesserten Behandlungsmethoden überleben nur 16 % der Patienten mit metastasiertem NZK nach Diagnosestellung länger als fünf Jahre.¹⁶

Die Mehrzahl der klarzelligeren RCC-Tumore haben niedrigere Werte des Proteins von Hippel-Lindau, was zu höheren Leveln von MET, AXL und VEGF führt.^{17, 18} Diese Proteine fördern Tumorigenese, Wachstum, Invasivität und Metastasierung.^{19, 20, 21, 22} MET und AXL können Signalwege bereitstellen, die die Resistenz gegen VEGFR-Inhibitoren antreiben.^{12, 13}

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 Tumorigenese, 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 antiangiogenetische Therapie erhalten hatten.

Am 9. September 2016 hat die Europäische Kommission Cabometyx®-Tabletten zur Behandlung von fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen zugelassen, die in der Europäischen Union, Norwegen und Island 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 RCC.

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

Zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF sowie bei nicht vorbehandelten Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko nach IMDC zugelassen.^{6, 7, 9, 10}

Quellen

- ¹ Pressegespräch „RCC Tumorboard: Gemeinsam zur individuellen Therapieentscheidung“ im Rahmen des Deutschen Krebskongresses, Berlin, 20. Februar 2020.
- ² ONKOPEDIA: Bergmann L et al. Onkopedia Leitlinien: Nierenzellkarzinom (Hypernephrom), ICD-10 C64.-, Stand: März 2019.
- ³ EAU: Albiges L et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. Eur Urol 2019.
- ⁴ ESMO: Escudier B et al.: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 30: 706–720,2019, doi:10.1093/annonc/mdz056.
- ⁵ NCCN: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer Version
- ⁶ Choueiri TK et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial Supplementary Appendix. Lancet Oncol. 2016;17(7):917-927
- ⁷ 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(9):1176–1178
- ⁸ Tomita Y et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup 3-year follow-up analysis from the Phase III CheckMate 025 study. Jpn J Clin Oncol. 2019;49(6):506-514
- ⁹ Fachinformation Cabometyx®, Stand 09/2019
- ¹⁰ Choueiri TK, et al. Eur J Cancer. 2018 Mar 15; 94: 115 – 125.doi:10.1016/j.ejca.2018.02.012
- ¹¹ Amzal B et al. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. PLOS. 2017; 12(9): e0184423

-
- ¹² McGregor BA et al. Activity of cabozantinib (cabo) after PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade (ICB) in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC). *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 8):Abstract 879P
- ¹³ Albiges L et al. CaboPoint, a phase II, open-label study of cabozantinib as second-line therapy for patients with clear cell metastatic renal cell carcinoma (RCC), whose disease progressed after therapy with checkpoint inhibitors (CPIs). *J Clin Oncol* Published online February 19, 2020
- ¹⁴ Capitanio U et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urology* 75 (2019) 74-84
- ¹⁵ Jacobsen J, Grankvist K, Rasmuson T, et al. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2004;93:297–302
- ¹⁶ http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf
- ¹⁷ Harshman, L.C. and Choueiri, T.K., Targeting the hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway in renal cell carcinoma. *Cancer J.* 2013; 19(4):316-23
- ¹⁸ Rankin et al., Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111(37):13373-8
- ¹⁹ Zhou L, Liu X-D, Sun M, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene.* 2016;35(21):2687–2697
- ²⁰ Koochekpour et al., The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene inhibits hepatocyte growth factor/scatter factor-induced invasion and branching morphogenesis in renal carcinoma cells. *Mol Cell Biol.* 1999; 19(9):5902–5912
- ²¹ Takahashi A, Sasaki H, Kim SJ, et al. Markedly increased amounts of messenger RNAs for vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in renal cell carcinoma associated with angiogenesis. *Cancer Res.* 1994;54:4233-4237
- ²² Nakagawa M, Emoto A, Hanada T, Nasu N, Nomura Y. Tubulogenesis by microvascular endothelial cells is mediated by vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal cell carcinoma. *Br J Urol.* 1997;79:681-687

CBZ-AT-001123 04/2020