

## Studienzusammenfassung

Tivozanib ▼ (Fotivda<sup>®</sup>) ist ein potenter und selektiver Inhibitor der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptoren (VEGFR) und seit 08/2017 zugelassen.<sup>1</sup> Tivozanib dient als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Cytokin-Therapie für fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam.<sup>1</sup>

Tivozanib ist ein VEGFR-TKI der dritten Generation. Er weist – verglichen mit allen anderen für die Erstlinie zugelassenen VEGF(R)-TKI – die höchste Selektivität zu den drei VEGF-Rezeptoren VEGFR-1 bis -3 auf und inhibiert VEGFR bereits in niedrigen Konzentrationen.<sup>2,3,4</sup> Zudem werden TKI-typische Off-Target-Effekte vermieden, da die Affinität von Tivozanib zu anderen Kinasen wie c-Kit<sup>a</sup> und PDGFR- $\beta^b$  sehr gering ist.<sup>1,5,6</sup> Dies wirkt sich positiv auf die Therapieverträglichkeit aus.<sup>3,5</sup>

### TIVO-1-Zulassungsstudie

#### *Studiendesign<sup>5</sup>*

In der kontrollierten, multizentrischen, internationalen, offenen und randomisierten Phase-III-Studie TIVO-1 (NCT01030783; AV-951-09-301) wurde Tivozanib mit Sorafenib als initiale, gezielte Therapie bei Patienten mit mRCC verglichen (n = 260 im Tivozanib- und n = 257 im Sorafenib-Arm). In die Studie wurden Patienten mit metastasiertem, klarzelligem RCC eingeschlossen, die überwiegend männlich (> 70 %) und im Median 59 Jahre alt waren. 70 % der Patienten hatten keine Vortherapie erhalten und mehr als 90 % hatten ein günstiges oder intermediäres Risiko nach der MSKCC<sup>c</sup>-Prognose-Kategorie.

Die Patienten erhielten entweder

- 1,5 mg Tivozanib einmal täglich über 3 Wochen gefolgt von einer Tivozanib-freien Woche (3W/1W-Schema) oder
- 400 mg Sorafenib zweimal täglich.

Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die objektive Ansprechrates (ORR) und das Gesamtüberleben (OS).

### Studienergebnisse

Unter Tivozanib verbesserte sich das **PFS** der Patienten signifikant im Vergleich zu Sorafenib. Das mediane PFS (BICR<sup>d</sup>-bewertet) aller Patienten betrug

- 11,9 Monate im Tivozanib-Arm (95 %-KI: 9,3 – 14,7 Monate)
- 9,1 Monate in der Kontrollgruppe (95 %-KI: 7,3 – 9,5 Monate) (Abb. 1).<sup>5</sup>

Dabei reduzierte Tivozanib das Risiko für eine Progression der Erkrankung um 20 % (HR: 0,797; 95 %-KI: 0,639 – 0,993;  $p = 0,042$ ).<sup>5</sup>

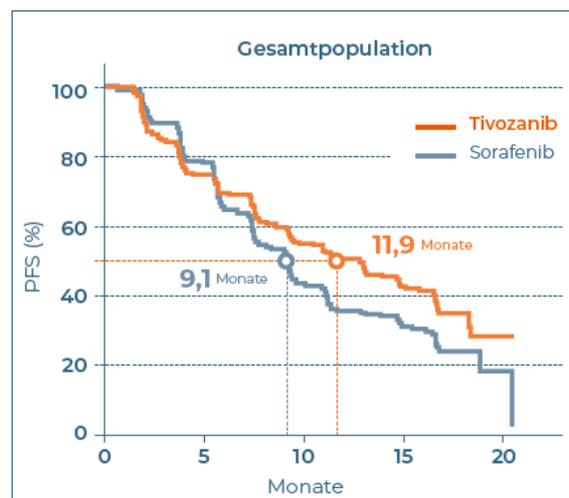


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS: Tivozanib zeigt ein fast drei Monate längeres PFS im Vergleich zu Sorafenib [5]

In der Subgruppe der nicht vorbehandelten Patienten lag das mediane PFS (BICR-bewertet) bei

- 12,7 Monaten unter Tivozanib (95 %-KI: 9,1 – 15,0 Monate)
- 9,1 Monaten unter Sorafenib (95 %-KI: 7,3 – 10,8 Monate).<sup>5</sup>

Das Progressionsrisiko konnte durch Tivozanib für diese Subgruppe um 25 % gesenkt werden (HR: 0,756; 95 %-KI: 0,580 – 0,985;  $p = 0,037$ ).<sup>5</sup>

Eine Post-Hoc-Analyse hinsichtlich Risikogruppen zeigt, dass Patienten mit einer günstigen Prognose (gemäß MSKCC-Score<sup>c</sup>) ein medianes PFS von

- 16,7 Monaten unter Tivozanib (95 %-KI: 14,7 Monate – n.e.<sup>e</sup>) vs.
- 10,8 Monaten unter Sorafenib (95 %-KI: 9,0 – 16,5 Monate)

erreichten (Abb. 2).<sup>5</sup>

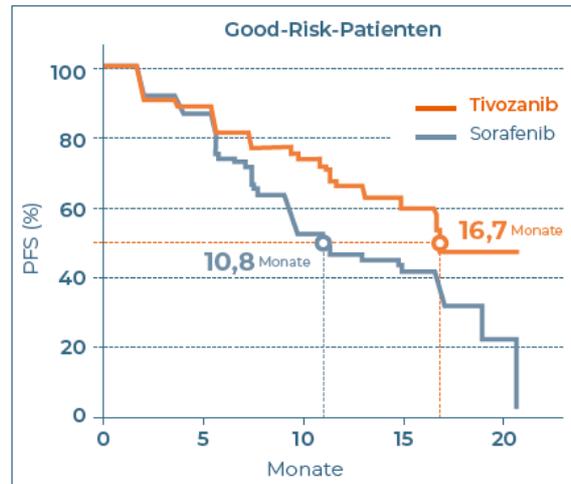


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS: Patienten mit einer günstigen Prognose erreichten unter Tivozanib ein fast halbes Jahr längerer PFS als unter Sorafenib [5]

Für diese Patienten verringerte Tivozanib das Progressionsrisiko sogar um 41 % (HR: 0,590; 95 %-KI: 0,378 – 0,921;  $p = 0,018$ ).<sup>5</sup>

Im Vergleich zum Sorafenib-Arm sprachen die Patienten im Tivozanib-Arm signifikant besser auf die Therapie an (**ORR**: 33,1 % vs. 23,3 %;  $p = 0,014$ ).<sup>5</sup>

In der Primäranalyse gab es zwischen den beiden Behandlungsarmen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Das mediane OS betrug 28,8 Monate in der Tivozanib-Gruppe und 29,3 Monate in der Sorafenib-Gruppe (OS-HR: 1,245; 95 %-KI, 0,954 – 1,624;  $p = 0,11$ ).<sup>5</sup>

In der OS-Analyse wurden die Daten der gesamten ITT-Population ( $n = 260$  (Tivozanib) bzw.  $n = 257$  (Sorafenib)) berücksichtigt. Diese umfasste auch Patienten, die nach einem Progress (gemäß RECIST<sup>e</sup>) unter Sorafenib im Rahmen einer Erweiterungsstudie<sup>7</sup> Tivozanib erhalten hatten. Für progrediente Tivozanib-Patienten bestand jedoch in einzelnen Ländern keine Cross-over-Option. Dies führte dazu, dass 63 % der Sorafenib-Patienten Tivozanib in der zweiten Linie erhielten, während nur 13 % der Patienten im Tivozanib-Arm eine Zweitlinientherapie erhielten.<sup>5</sup>

Bei einer Post-hoc-Subgruppen-Analyse wurde diese potentielle Verzerrung berücksichtigt und bei ausgewogener Patientenverteilung ergab sich ein Trend zur Verbesserung (HR: 0,503; 95 %-KI: 0,174 – 1,451;  $p = 0,195$ ) hinsichtlich des medianen OS von

- 35,9 Monaten im Tivozanib-Arm
- 31,0 Monaten im Sorafenib-Arm.<sup>5</sup>

### *Verträglichkeit<sup>5</sup>*

Trotz längerer medianer Behandlungsdauer (12,0 vs. 9,5 Monate) war die Tivozanib-Therapie verträglicher als die Sorafenib-Therapie: Nebenwirkungen (NW) vom Grad  $\geq 3$  hatten 61 % der Tivozanib- und 70 % der Sorafenib-Patienten. Unter Tivozanib kam es zu signifikant weniger Therapieunterbrechungen aufgrund von NW (19 vs. 36 %,  $p < 0,001$ ) und auch zu signifikant weniger Dosisreduktionen im Vergleich zu Sorafenib (14 % vs. 43 %,  $p < 0,001$ ).

## **Netzwerk-Metaanalyse**

### *Datenbasis<sup>8</sup>*

In einer umfassenden evidenzbasierten Netzwerk-Metaanalyse wurden verschiedene in der Erstlinienbehandlung des mRCC zugelassene VEGF(R)-TKI in Bezug auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit miteinander verglichen. In die Analyse wurden die Ergebnisse von zwölf randomisierten Phase-II/III-Studien aus PubMed, Embase, Medline und dem Cochrane Central Register im Zeitraum vom Januar 2007 bis Januar 2019 einbezogen. Diese umfassten Wirksamkeitsdaten von mehr als 4.300 Patienten sowie Sicherheitsdaten von über 4.200 Patienten.

Das Ergebnismaß zur Bewertung der Wirksamkeit waren die PFS-Daten. Die Verträglichkeit wurde über den Anteil der Patienten, die Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 hatten, beurteilt.

### *Ergebnis<sup>8</sup>*

Wirksamkeit: Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen VEGF(R)-TKI erkennen.

Verträglichkeit: Die Sicherheitsprofile der verschiedenen Wirkstoffe unterschieden sich erkennbar. Die Behandlung mit Tivozanib wies die geringsten Grad 3/4 Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen VEGF(R)-TKI auf (Abb. 3).

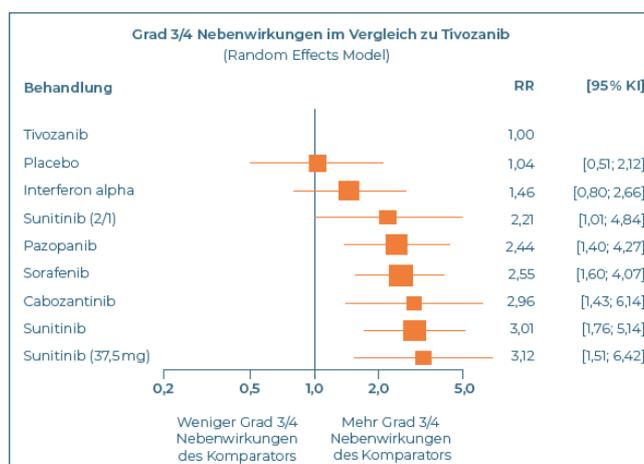


Abb. 3: Forest-Plot zur Darstellung der Grad 3/4 Nebenwirkungen verschiedener in der Erstlinienbehandlung des mRCC eingesetzter VEGF(R)-Inhibitoren im Vergleich zu Tivozanib. [5]

Damit zeigt Tivozanib die vorteilhafteste Wirkungs-Nebenwirkungs-Relation im Vergleich zu den anderen, in der Erstlinienbehandlung des mRCC zugelassenen, VEGF(R)-Inhibitoren.

<sup>a</sup> c-Kit: Tyrosinkinase KIT (CD117)

<sup>b</sup> PDGFR- $\beta$ : Platelet-derived growth factor receptor- $\beta$

<sup>c</sup> MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

<sup>d</sup> BICR: Blinded independent central review

<sup>e</sup> n.e.: nicht erreicht

<sup>f</sup> RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

## Quellen

- 1 Fachinformation Fotivda®, aktueller Stand.
- 2 Fogli S, et al. Review Cancer Treat Rev. 2020; 84:101966.
- 3 Bhargava P, Robinson MO. Curr Oncol Rep. 2011; 13:103-11.
- 4 Vázquez Estévez S, et al. Review Clin Transl Oncol. 2020 Sep; 22(9):1565-1579.
- 5 Motzer RJ, et al. J Clin Oncol. 2013; 31:3791-3799.
- 6 Salgia NJ, Zengin ZB, Pal SK. Ther Adv Med Oncol. 2020; 12:1758835920923818.
- 7 Molina AM, et al. Clinical Trial Eur J Cancer. 2018; 94:87-94.
- 8 Manz KM, et al. Adv Ther. 2020; 37(2):730-744.