

RCC-Leitlinien-Update:**Tivozanib erhält Erstlinienempfehlung beim mRCC**

München, 02.11.2020 – Seit diesem Jahr wird Tivozanib ▼ (Fotivda®) sowohl in der S3- als auch der Onkopedia-Leitlinie zum Nierenzellkarzinom (RCC) entsprechend seiner Zulassung für die Behandlung des metastasierten bzw. fortgeschrittenen RCC (mRCC) empfohlen.^{1,2} Entscheidend für die positiven Bewertungen durch die Fachgesellschaften waren die Ergebnisse der TIVO-1-Zulassungsstudie: Im Vergleich mit Sorafenib verlängerte Tivozanib signifikant das progressionsfreie Überleben (PFS) und verbesserte signifikant die Gesamtansprechrates (ORR).³ Zudem verfügt Tivozanib über die vorteilhafteste Wirkungs-Nebenwirkungs-Relation – verglichen mit allen anderen zur Erstlinientherapie zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor(-Rezeptor)s (VEGF(R)).⁴

VEGF(R)-Inhibitoren haben entscheidend dazu beigetragen, die Prognose von Patienten mit mRCC zu verbessern.^{1,2,5,6} Trotz der Zulassung von Kombinationstherapien mit Checkpoint-Inhibitoren (CPI) sind VEGF(R)-Inhibitoren aus der mRCC-Erstlinienbehandlung nicht wegzudenken. Tivozanib, das seit August 2017 zugelassen ist, gilt als VEGFR-Inhibitor der dritten Generation. Seine Zulassung umfasst die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit mRCC sowie die Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Cytokin-Therapie für mRCC zur Krankheitsprogression kam.^{7,8}

Leitlinienaktualisierung: IMDC-Stratifizierung entscheidend für die Erstlinie

Die Bedeutung von VEGF(R)-Inhibitoren wird in den 2020 aktualisierten S3- und Onkopedia-Leitlinien für RCC betont. Beide Leitlinien empfehlen VEGF(R)-Inhibitoren in der Erstlinie, wenn eine CPI-basierte Kombinationstherapie nicht möglich ist.^{1,2} Ein weiteres Entscheidungskriterium ist das individuelle Prognoserisiko der Patienten, das mittels IMDC^a-Risikoscore ermittelt werden kann. So empfiehlt die Onkopedia-Leitlinie Tivozanib für die Erstlinie bei einem niedrigen Progressionsrisiko.¹ Die S3-Leitlinie spricht Tivozanib sowohl bei einer günstigen als auch intermediären Risikoklasse eine Empfehlung aus (Empfehlungsgrad A bzw. B).² Entscheidend für diese Empfehlungen waren die Ergebnisse der TIVO-1-Zulassungsstudie.

Bis zu sechs Monate längeres PFS

In der kontrollierten, multizentrischen, internationalen, offenen und randomisierten Phase-III-Studie TIVO-1 konnte gezeigt werden, dass Tivozanib im Vergleich zu Sorafenib das PFS der mRCC-Patienten signifikant verlängert: Die Gesamtpopulation erreichte unter Tivozanib ein PFS von 11,9 Monaten (95 %-KI: 9,3 – 14,7 Monate) vs. 9,1 Monate (95 %-KI: 7,3 – 9,5 Monate) unter Sorafenib. Dabei reduzierte Tivozanib das Progressionsrisiko um rund 20 % (HR: 0,797; 95 %-KI: 0,639 – 0,993; $p = 0,042$).³

Noch mehr profitierten nicht vorbehandelte sowie Good-Risk-Patienten: Erstere überlebten mit Tivozanib mehr als drei Monate länger progressionsfrei (12,7 Monate vs. 9,1 Monate unter Sorafenib), wodurch sich das Progressionsrisiko signifikant um 25 % reduzierte (HR: 0,756; 95 %-KI: 0,580 – 0,985; $p = 0,037$). Patienten mit einer günstigen Prognose (gemäß MSKCC^b-Score) erreichten sogar ein medianes PFS von 16,7 Monaten und überlebten damit ein halbes Jahr länger ohne Progression als Patienten, die Sorafenib erhielten (10,8 Monate). Für diese Patienten verringerte Tivozanib das Progressionsrisiko ebenfalls signifikant um 41 % (HR: 0,590; 95 %-KI: 0,378 – 0,921; $p = 0,018$).³ Die Ansprechrate im Tivozanib-Arm fiel zudem mit 33,1 % signifikant höher aus; im Sorafenib-Arm betrug diese nur 23,3 % ($p = 0,014$).³

Länger und besser verträglich

Darüber hinaus war in der Zulassungsstudie die Therapie mit Tivozanib trotz längerer medianer Behandlungsdauer (12,0 vs. 9,5 Monate) verträglicher als die Therapie mit Sorafenib: Weniger Patienten hatten Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 (61 vs. 70 %), wodurch es zu signifikant ($p < 0,001$) weniger Therapieunterbrechungen (19 vs. 36 %, $p < 0,001$) und Dosisreduktionen (14 % vs. 43 %, $p < 0,001$) kam.³

Diese überlegene Verträglichkeit beruht insbesondere darauf, dass Tivozanib die höchste Selektivität zu den drei VEGF-Rezeptoren VEGFR-1 bis -3 hat und diese bereits in niedrigen Konzentrationen inhibiert.^{9,10,11} Gleichzeitig ist seine Affinität zu anderen Kinasen wie c-Kit und PDGFR- β sehr gering.^{3,7,8} So werden mit Tivozanib TKI-typische Off-Target-Effekte vermieden.^{3,10}

Bestes Wirkungs-Nebenwirkungsverhältnis

Die überlegene Verträglichkeit zeigte sich auch in einer Netzwerk-Metaanalyse. In dieser wurden die Ergebnisse von zwölf randomisierten Phase-II/III-Studien einbezogen und anhand der PFS-Daten die Wirksamkeit der für die mRCC-Erstlinientherapie zugelassenen VEGF(R)-

TKI bewertet. Die Verträglichkeit wurde über den Anteil der Patienten, die Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 hatten, beurteilt.⁴

Die Metaanalyse zeigte, dass sich die TKI hinsichtlich ihrer Wirksamkeit nicht signifikant unterscheiden. Allerdings wies Tivozanib im Vergleich zu anderen VEGF(R)-Inhibitoren die signifikant geringsten Grad-3/4-Nebenwirkungen auf. So bietet Tivozanib die vorteilhafteste Wirkungs-Nebenwirkungs-Relation im Rahmen dieser Behandlungsoption.⁴

^a IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium

^b MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

▼ 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.

Quellenangaben

- 1 Bergmann L, et al. Onkopedia Leitlinie „Nierenzellkarzinom (Hypernephrom)“. Stand: Mai 2020.
- 2 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF Registernummer: 043/017OL.
- 3 Motzer RJ, et al. J Clin Oncol. 2013; 31:3791-3799.
- 4 Manz KM, et al. Adv Ther. 2020; 37(2):730-744.
- 5 Rodriguez-Vida A, et al. ESMO Open. 2017; 2(2):e000185.
- 6 Escudier B, et al. Ann Oncol. 2019; 30: 706-720.
- 7 Fachinformation FOTIVDA, aktueller Stand.
- 8 Salgia NJ, Zengin ZB, Pal SK. Ther Adv Med Oncol. 2020; 12:1758835920923818.
- 9 Fogli S, et al. Review Cancer Treat Rev. 2020; 84:101966.
- 10 Bhargava P, Robinson MO. Curr Oncol Rep. 2011; 13:103–11.
- 11 Vázquez Estévez S, et al. Review Clin Transl Oncol. 2020; 22(9):1565-1579.

EUSA Pharma (Germany) GmbH, Elsenheimerstraße 41, 80687 München

www.eusapharma.com