

«Real World Experience» bestätigt

Starke Wirksamkeit und bessere Verträglichkeit bekräftigt: Patienten und Onkologen bevorzugen Pazopanib

In der COMPARZ-Studie zeigten Sunitinib und Pazopanib (Votrient®) in einem Head-to-Head-Vergleich eine vergleichbare Wirksamkeit der beiden Behandlungen, dies mit einer verbesserten Lebensqualität und Verträglichkeit zugunsten von Pazopanib (1). Nach der retrospektiven Analyse der spanischen Arbeitsgruppe (2), wurden beim metastasierten Nierenzellkarzinom nun auch US-Daten veröffentlicht, welche die Wirksamkeit von Pazopanib im Vergleich zu Sunitinib bestätigen (3). Mit diesen beiden grossen retrospektiven Studien wurden zudem auch die prognostischen Faktoren des IMDC ein weiteres Mal für Pazopanib bestätigt.

Die SPAZO-Studie

SPAZO ist eine spanische retrospektive Studie. Es wurden die Daten aller Patienten aus 34 spanischen Zentren gesammelt, die in der täglichen Praxis als Primärtherapie bei metastasierten Nierenzellkarzinomen (mRCC) zwischen April 2011 und Juni 2014 Pazopanib erhielten. Patienten von anderen Studien wurden ausgeschlossen. Die Auswertung der Daten erfolgte durch eine externe «Clinical Research Organisation». Über alle Risikogruppen wurde eine Ansprechrate (RR) von 30%, ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 11 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 22 Monaten beobachtet. Das 2-Jahresüberleben lag knapp unter 50% (Tabelle 1). Von den insgesamt 278 in die Studie eingeschlossenen Patienten brachen 207 (76.4%) die Behandlung mit Pazopanib ab, 158

(57.2%) wegen Progression, 33 (11.9%) wegen Toxizität, 12 (4.3%) wegen Komorbiditäten und 4 (1.4%) wegen kompletter Remission. Die Rate von Therapieabbrüchen infolge erhöhter Toxizität lag bei dieser Datenerhebung mit einem Wert von unter 12% im Bereich anderer «REAL WORLD Daten» (4).

Resultate der Therapie behandlungsnaiver mRCC Patienten mit TKIs aus der realen Welt – Daten von IMDC

Das prognostische Modell des «International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium» (IMDC) wurde nun zur Bewertung der Wirksamkeit von Sunitinib und Pazopanib in der täglichen Praxis verwendet (5). Das IMDC-Modell zeigte dabei eine vergleichbare Wirksamkeit von Sunitinib und Pazopanib in der realen Welt.

Es wurden Daten von 3606 Patienten mit mRCC erhoben, die entweder mit Sunitinib (n=3226) oder mit Pazopanib (n=380) in der First Line behandelt wurden, mit einem medianen Follow-up von 43.5 Monaten (KI 95% 41.4–46.4). Es ergab sich kein Unterschied zwischen Sunitinib vs. Pazopanib für ein OS von 20.1 (KI 95% 18.76–21.42) vs. 23.68 Monaten (KI 95% 19.54–28.81; p=0,19) (Abbildung 1). Das PFS betrug 7.22 Monate für Sunitinib (KI 95% 6.76–7.78) vs. 6.83 Monate (KI 95% 5.58-8.27; p=0.49) für Pazopanib. Die Ansprechrate war in beiden Gruppen ähnlich. Die bereinigten Hazard Ratios (HR) für OS und PFS waren 0.952 (KI 95% 0.788–1.150; p=0.61) bzw. 1.052 (KI 95% 0.908–1.220; p=0.49) (Tabelle 3).

Die Ergebnisse bestätigten wiederum die Wirksamkeit im Praxisalltag, die von der COMPARZ (1) und der Sternberg-Studie (6) bekannt sind (Tabelle 2).

Vergleichbare Wirksamkeit von Pazopanib und Sunitinib als Erstlinientherapie im ambulanten Setting

Neben der Zulassungsstudie von Sternberg et al. (6) zeigen sowohl die COMPARZ-Studie (1) als auch die SPAZO-Studie (2) und die Daten von Morales et al. (5), dass die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit sowohl in prospektiven wie auch retrospektiven Studien reproduzierbar sind. Die «US-Oncology-Group» untermauert dies in einer weiteren retrospektiven Studie (4): Das Ziel dieser Studie war es deshalb, die klinischen Ergebnisse der beiden Therapien wiederum unter den täglichen Gegebenheiten einer ambulanten US-Onkologie-Praxis zu untersuchen. Dies geschah in einer retrospektiven Studie unter Verwendung der Datenbank der US-Oncology (USON) (iKnowMed: elektronische Patientenakte (ePA), ergänzt mit einer Chart-Bewertung). Die Patienten mit mRCC, die zwischen 2009 und 2012 mit Pazopanib oder Sunitinib als Erstlinientherapie behandelt wurden und mindestens 2 Arztbesuche aufwiesen, wurden hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht. Insgesamt wurden 177 Patienten unter Pazopanib und 739 Patienten unter Sunitinib aus dieser Datenbank identifiziert. Nach einem Propensity (PS)-Matching waren 153 Patienten jeweils in der Pazopanib- und Sunitinib-Kohorte enthalten. Das mittlere Alter, die Geschlechtsverteilung, und die nach Morales eingestufteten Krankheitsrisikogruppen waren zwischen den beiden Kohorten ähnlich (P>0.05). Es wurde kein signifikanter Unterschied im PFS für Pazopanib (Median: 9.3 Monate, 95% KI 7.0–11.8 Monate) im Vergleich zu Sunitinib (Median: 8.3 Monate, 95% KI 6.4

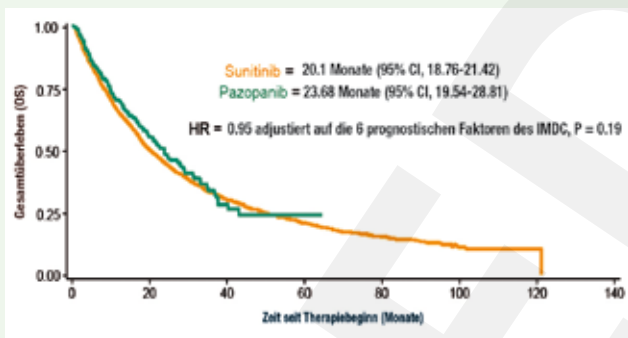


Abb. 1: Gesamtüberleben im Head to Head Vergleich zwischen Sunitinib und Pazopanib (5)

	IMDC				SPAZO			
	Overall	FR	IR	PR	Overall	FR	IR	PR
CR					4.6%	4.0%	6.5%	0%
RR					30.3%	44.0%	30.2%	17.3%
RR + SD					73.9%	94.0%	73.4%	55.8%
Medianes PFS (IC 95%, Monate)					11 (9–13)	32 (14–49)	11 (9–13)	4 (2–6)
Medianes OS (IC 95%, Monate)	22 (20–26)	NR	27	8.8	22 (16–28)	NR	22 (14–30)	7 (4–10)
2-Jahres OS	47% (42–52)	75%	53%	7%	48.1% (41–55)	81.6% (68–95)	48.7% (39–58)	18.8% (8–29)

Tab. 1: PFS-, OS-, Ansprech- und Remissionsraten in IMDC und SPAZO

FR = gutes Risiko, IR = mittleres Risiko, PR = schlechtes Risiko, CR = komplette Remission, RR = Ansprechrate, SD = stabile Erkrankung, NR = nicht erreicht

bis 10.9 Monate, p=0.43) festgestellt. In ähnlicher Weise wurde kein signifikanter Unterschied für Pazopanib im OS (Median: 22.3 Monate (95% CI, 16.2–31.7 Monate) im Vergleich zu Sunitinib (Median: 26.3, 95% KI, 16.4 bis 38.2 Monate, p=0.76) beobachtet (Tabelle 2).

Pazopanib zeigt Vorteile im Hinblick auf die Verträglichkeit

Mehrere Studien haben die Wirksamkeit von Pazopanib im Vergleich zu Sunitinib gezeigt. Pazopanib und Sunitinib weisen ein unterschiedliches Verträglichkeitsprofil auf, wie in der COMPARZ-Studie aufgezeigt werden konnte:

Gerade die Nebenwirkungen, die Patienten als unangenehm empfinden, traten vermehrt unter Sunitinib auf: Fatigue, Mukositis oder auch Hand-Fuss-Syndrom (Tabelle 4), während für Pazopanib vermehrt erhöhte Leberenzyme, Gewichtsverlust und eine Veränderung der Haarfarbe auftraten. Fatigue, gastrointestinale Nebenwirkungen, Hand-

Studie	Pazopanib	Sunitinib	p-Wert
Sternberg	22.9	n.a.	n.s.
COMPARZ	28.3	29.1	n.s.
SPAZO	22	n.a.	n.s.
Heng	23.7	20.1	n.s.
US Oncology	22.3	26.3	n.s.

n.a.= nicht anwendbar, n.s.= nicht signifikant

Tab. 2: OS unter Pazopanib im Vergleich zu Sunitinib in verschiedenen Studien

Wirksamkeit	Pazopanib (Monate)	Sunitinib (Monate)	p-Wert
PFS	6.83	7.22	0.49
OS	23.68	20.1	0.19

Tab. 3: PFS- und OS-Daten (5) nach IMDC-Auswertung von über 3500 mRCC Patienten

Nebenwirkung	Alle Grade (%)		Grad 3 (%)		Grad 4 (%)	
	Pazopanib	Sunitinib	Pazopanib	Sunitinib	Pazopanib	Sunitinib
Fatigue*	55	63	10	17	<1	<1
Mukositis*	11	26	1	3	0	0
Hand-Fuss-Syndrom*	29	50	6	11	0	<1

*signifikant geringer für Pazopanib bei Grad 3/4 Nebenwirkungen

Tab. 4: Ausgewählte Nebenwirkungen aus der COMPARZ-Studie

Prescribing Information C: Pazopanibum (ut Pazopanibi Hydrochloridum), Excipients pro compresso obducto **I:** Treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma (RCC). Treatment of patients with advanced Soft Tissue Sarcoma (STS) with progression after anthracycline-based chemotherapy or other combinations, if anthracycline is not an option. Data for liposarcomas and gastrointestinal stromal tumours are limited. **D:** Recommended daily dose: 800 mg (earliest one hour before or two hours after the meal). Dosage reduction as a result of toxicity, in combination with strong inhibitors of CYP3A4 and in patients with moderate hepatic impairment **CI:** Hypersensitivity to pazopanib or any of the other excipients, severe hepatic impairment. **WP:** Regular monitoring of liver function, blood pressure, heart function, urinalyses and thyroid function. **PRES/RPLS:** permanently discontinue pazopanib. Caution in patients at increased risk of thrombotic events, hemorrhage and gastrointestinal fistula. Discontinuation prior to surgery recommended. Women of child-bearing potential: adequate contraception. **IA:** Caution in combination with a strong CYP3A4 inhibitor or inducer, drugs primarily eliminated through UGT1A1 and OATP1B1, food (increase or decrease of systemic exposure to pazopanib). Not indicated for use in combination with other systemic anti-cancer therapies. Co-administration of pazopanib with medicines that increase gastric pH should be avoided. **AE:** Very common: decreased appetite, weight decreased, dysgeusia, headache, dizziness, bradycardia (asymptomatic), hypertension, dyspnea, cough, abdominal pain, diarrhea, nausea, vomiting, stomatitis, increased ALT and AST, hair depigmentation, skin depigmentation, exfoliative rash, alopecia, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, myalgia, musculoskeletal pain, arthralgia, proteinuria, fatigue, chest pain, edema peripheral. Most significant serious adverse events (<1 % of patients): transient ischaemic attacks, ischaemic stroke, myocardial ischaemia, myocardial and cerebral infarcts, cardiac dysfunction, gastrointestinal perforations and fistulas, QT prolongation and pulmonary, gastrointestinal and cerebral bleeding, thromboembolic events, left ventricular dysfunction, and pneumothorax. **P:** 30 film-coated tablets: 200 mg and 60 film-coated tablets: 400 mg Sales category: A For further information, please consult www.swissmedinfo.ch. **Novartis Pharma Schweiz AG,** Risch; Adresse: Suurstoffli 14, 6343 Rotkreuz, Tel. 041 763 71

Fuss-Syndrom, Mukositis und Lebertoxizität wurden als die Nebenwirkungen von Patienten genannt, die sie besonders betrafen.

In der Auswertung der Lebensqualität bestätigten sich die oben aufgeführten Ergebnisse zum Auftreten bestimmter Nebenwirkungen: Patienten unter Pazopanib berichteten über weniger Fatigue, Hand-Fuss-Syndrom und Mukositis, bei gleichzeitig höherer Therapiezufriedenheit mit Pazopanib im Vergleich zu Sunitinib. Insgesamt hatten die Patienten unter Pazopanib eine höhere Lebensqualität als diejenigen unter Sunitinib. Signifikante Unterschiede zugunsten von Pazopanib ergaben sich für 11 von 14 Vergleichen bei der Lebensqualität (1). Die bessere Verträglichkeit zeichnete sich auch in weiteren Punkten ab, wie seltenere telefonische Anfragen, weniger Aufnahmen in der Notaufnahme und weniger Arztbesuche, die studienunabhängig waren. In einer weiteren randomisierten, kontrollierten doppelblinden, Crossover-Studie konnten die Unterschiede zwischen Pazopanib und Sunitinib direkt in einer Präferenz der Patienten gezeigt werden: In der PISCES-Studie (7), sprachen sich 70% der Patienten und 61% der behandelnden Onkologen für Pazopanib als bevorzugte Therapie aus, während lediglich 22% der Patienten und Onkologen Sunitinib als bevorzugte Therapie erwähnten. Die meistgenannten Gründe zur Entscheidung für Pazopanib gegenüber Sunitinib waren Lebensqualität und Verträglichkeit (Abbildung 2).

In der neuesten Ausgabe der «Urologic Oncology» findet sich zur PISCES-Studie ein Kommentar von Dr. Donald Trump (8), der den Autoren der PISCES-Studie nicht nur zu ihrem fortschrittlichen Studiendesign gratuliert, sondern auch die Ergebnisse als Indikator für die Wahl von Votrient® als bevorzugte Erstlinientherapie darstellt:

«... These investigators asked the novel question: «what drug do the patients prefer?» The answer

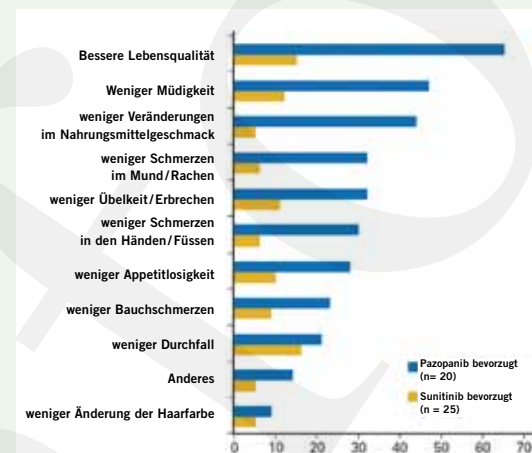


Abb. 2: Faktoren, welche die Patienten-Präferenz zugunsten von Pazopanib beeinflusst haben (7)

was clear: Pazopanib (70% vs. 22%). The patients' expressed preference was also supported by quality-of-life assessments. The authors are to be commended for an important trial design clearly indicating that pazopanib is the preferred agent for initial therapy in patients with advanced renal cell carcinoma.»

Literatur

1. Motzer RJ et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013;369:722-31
2. Perez-Valderrama B et al. Validation of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) prognostic model for first-line pazopanib in metastatic renal carcinoma: the Spanish Oncologic Genitourinary Group (SO-GUG) SPAZO study. Ann Oncol 2016;4:706-11
3. Hirsch BR et al. Comparative effectiveness of pazopanib and sunitinib as first-line therapy for patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma in a U.S. community oncology setting. J Clin Oncol 2016;34:suppl 2S;abstr 567
4. Vogelzang NJ et al. First-Line and Sequential Use of Pazopanib Followed by Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor Therapy Among Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma in a US Community Oncology Setting. Clin Genitourin Cancer 2015;13:210-7
5. Ruiz Morales JM et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). J Clin Oncol 2016;34:suppl 2S;abstr 544
6. Sternberg CN et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. Clin Oncol 2010;28:1061-8
7. Escudier B et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study. J Clin Oncol 2014;32:1412-8
8. Trump D. Seminars and Original Investigations Commentary on: «Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study.» Urol Oncol 2016;34:247-52

IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Redaktion: Dr. Heidrun Ding

Unterstützt von **Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz**

© Aertzeverlag **medinfo AG, Erlenbach**