

Pazopanib in der Erstlinientherapie

# Outcomes zweier Studien beim metastatischem nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom

Das Nierenzellkarzinom ist der häufigste maligne Nierentumor und für ca. 85% aller Malignome in diesem Organ verantwortlich. Männer sind fast doppelt so häufig betroffen wie Frauen. In der Schweiz ist das Nierenzellkarzinom für rund 2% aller krebisbedingten Todesfälle verantwortlich. Die bevorzugte Therapie bei resezierbarem Tumor ist die chirurgische Resektion, während für die fortgeschrittene, nicht resezierbare und metastatische Krankheit die systemische Therapie mit oder ohne zytoreduktive Nephrektomie eine Behandlungsoption darstellt. In den letzten Jahren haben gezielte Therapien die traditionelle Immuntherapie ersetzt. Pazopanib (Votrient®) ist eine Standard First Line Behandlung bei Patienten mit metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom. Dagegen ist das nicht-klarzellige Nierenzellkarzinom eine sehr heterogene Erkrankung, deren Behandlung auf geringerer Evidenz beruht. Diese stammt aus retrospektiven Analysen und kleinen nicht randomisierten Studien, sowie aus Subgruppenanalysen von erweiterten Studienprogrammen oder von prospektiven Studien, die eine gemischte Histologie einschlossen.

Zur Therapie des nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinoms mit Pazopanib sind bislang nur wenige Daten verfügbar (1–3). Diese werden ergänzt durch zwei kürzlich veröffentlichte retrospektive Analysen von Aufzeichnungen von Patienten mit fortgeschrittenem nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom, die mit

Pazopanib behandelt wurden: die italienische PANORAMA-Studie (4) und eine amerikanische Studie (5).

In der PANORAMA-Studie wurden Aufzeichnungen von 37 Patienten mit fortgeschrittenem nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom gesammelt, die mit Pazopanib als Erstlinien-

### Fazit

Zwei retrospektive Analysen von Daten der Behandlung von Patienten mit metastasiertem nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom bestätigen die Wirksamkeit der Behandlung mit Pazopanib im First Line Setting.

Sowohl die italienische PANORAMA-Studie als auch eine amerikanische Studie zeigten bei unselektierten, «real-life» Patienten mit metastasiertem nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom, die ausserhalb des randomisierten klinischen Studiensettings behandelt wurden, dass die Therapie mit Pazopanib sowohl das PFS als auch das OS günstig beeinflusste.

Die Toxizitäten, Dosisreduktionen und Studienabbrüche entsprachen den Erwartungen bei metastasiertem, nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom.

<b>Ansprechrate (RECIST 1.1)</b>	
Partielles Ansprechen	10 (27%)
Gesamtansprechen	0 (0%)
Stabile Krankheit	20 (54%)
Krankheitsprogression	6 (16%)
Nicht auswertbar	1 (3%)
Krankheitskontrollrate	30 (81%)
<b>PFS</b>	
Median (Monate) (95% CI)	15.9 (95%CI 5.9-25.8)
Rate progressionsfreier Patienten nach 6 Monaten	71%
Rate progressionsfreier Patienten nach 12 Monaten	55%
<b>OS</b>	
Median (Monate) (95% CI)	17.3 (95% CI 11.5-23.0)
Rate überlebender Patienten nach 12 Monaten	64%
Rate überlebender Patienten nach 24 Monaten	35%

Tab. 1: Wirksamkeit Outcomes der PANORAMA-Studie (4)

Setting	Medianes PFS (95% CI)	Medianes OS (95% CI)	ORR, n (%)
First Line	8.1 Monate (5.7 – nicht verfügbar)	31.0 Monate (9.2 – nicht verfügbar)	PR = 3 (33) SD = 5 (55) PD = 1 (12)
Salvage Therapie	4.0 Monate (2.1–9.9)	13.6 Monate (6.4 – nicht verfügbar)	PR = 1 (6) SD = 14 (82) PD = 2 (12)

Tab. 2: Wirksamkeit Outcomes der amerikanischen Studie (5)

therapie in 17 italienischen Zentren zwischen 2010 und 2015 behandelt wurden (4). Dabei wurden die Ansprechrate, das progressionsfreie Überleben (PFS), und das Gesamtüberleben (OS) untersucht. Eine univariate Analyse wurde durchgeführt, um klinisch-pathologische Faktoren mit dem Outcome zu korrelieren. Eine deskriptive Analyse der Patienten und der Krankheitscharakteristika wurde ebenfalls durchgeführt.

Bei der zweiten Studie handelt es sich ebenfalls um eine retrospektive Studie mit Patientenaufzeichnungen von 2009 bis 2012 des MD Andersen Cancer Centers, Houston.

### Resultate der retrospektiven Analysen von zwei Studien mit Pazopanib bei nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom

Die 37 Patienten in der PANORAMA-Studie wiesen die folgenden Ausgangscharakteristika auf: 24% wiesen eine chromophobe Histologie auf, 51% hatten ein papilläres, 22% ein unklassifiziertes Karzinom, und 3% zeigten eine Xp11 Translokation. Zweiundzwanzig Prozent waren in der MSKCC Risikogruppe gut, 67%

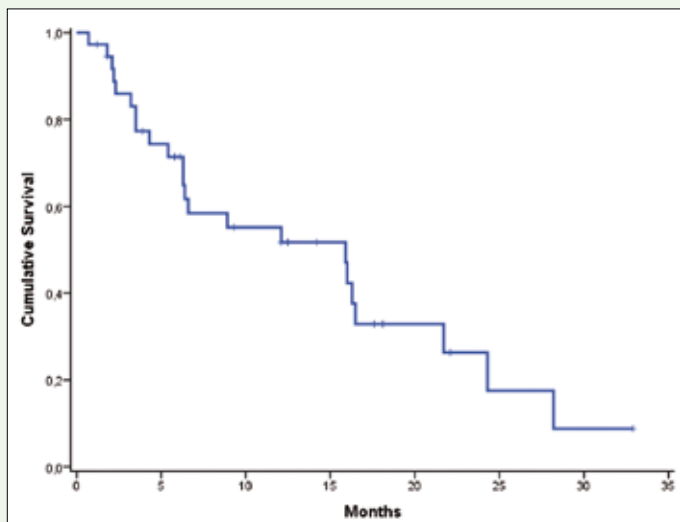


Abb. 1: Kaplan-Meier Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) in der PANORAMA-Studie

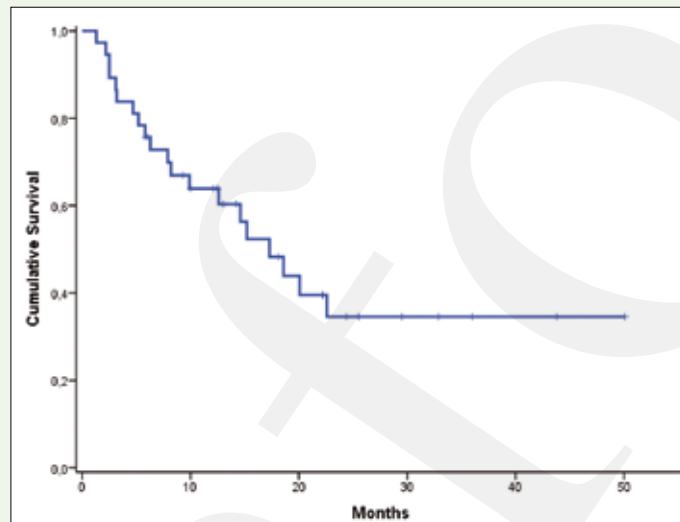


Abb. 2: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens (OS) in der PANORAMA-Studie

in der MSKCC Risikogruppe intermediär und 11% in der schlechten MSKCC Risikogruppe. 76% hatten eine Nephrektomie, 57% einen ECOG Performance Status 0, 27% von 1 und 16% von 2–3. 22% hatten ein basales Neutrophilen/Lymphozyten Verhältnis  $\geq 3$ .

Die Studie aus Houston umfasste 29 Patienten mit metastasiertem nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom, die als Erstbehandlung und als adjuvante Therapie Pazopanib erhielten (5). Die Daten wurden in Bezug auf Toxizität, Ansprechrate gemäss RECIST 1.1 Kriterien, PFS und OS evaluiert. Die Ausgangscharakteristika der Patienten in dieser Studie waren die folgenden: 7 Patienten (24%) hatten ein papilläres, 4 (14%) ein chromophobes, 5 (17%) ein unklassifiziertes Nierenzellkarzinom und 13 (45%) wiesen andere Subtypen inklusive Thoraxkanal, Translokation Xp11.2 und verschiedene Subtypen mit sarcomatoider Differenzierung auf. Alle Patienten brachen die Pazopanib-Therapie vor der Analyse ab. Achtzehn Patienten waren zum Zeitpunkt der Analyse verstorben, (5 im Front Line Setting und 13 im adjuvanten Setting). 17% hatten ein

günstiges MSKCC Risiko (0 MSKCC Risikofaktoren), 69% ein intermediäres (1 oder 2 MSKCC Risikofaktoren) und 14% ein schlechtes MSKCC Risiko ( $\geq 3$  MSKCC Risikofaktoren). In der PANORAMA-Studie waren es 37 Patienten mit metastasiertem nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom, die mit Pazopanib als First Line Therapie behandelt wurden.

### Wirksamkeitsanalyse

In der PANORAMA-Studie erreichten 81% der Patienten einen klinischen Nutzen (partielles Ansprechen oder stabile Krankheit), während 16% eine Krankheitsprogression als bestes Ansprechen zeigten. Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Ansprechrate in der PANORAMA-Studie sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Die entsprechenden Kaplan-Meier Verlaufskurven sind in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt. In der amerikanischen Studie hatten 9 Patienten im Frontline Setting und 17 im adjuvanten Setting evaluierbare Resultate in der Bildgebung. Die entsprechenden Resultate sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

**Gekürzte Fachinformation:** Z: Pazopanibum (ut Pazopanibi Hydrochloridum), Excipients pro compresso obducto I: Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierenden Nierenzellkarzinoms (RCC); Behandlung des fortgeschrittenen Weichteilsarkoms bei Progression nach Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie oder anderen Kombinationen, wenn Anthrazyklin nicht in Frage kommt. Daten bei Liposarkom und GIST sind limitiert. D: Empfohlene Dosis: 800mg 1x täglich (mind. eine Stunde vor oder mind. zwei Stunden nach einer Mahlzeit). Dosisreduktionen bei Anzeichen von Toxizität, bei Kombination mit starkem CYP3A4-Inhibitor und bei mässiger Leberfunktionsstörung. KI: Überempfindlichkeit gegenüber Pazopanib oder einem der Hilfsstoffe, schwere Leberfunktionsstörung. VM: Regelmässige Überprüfung der Leberfunktion, des Blutdruckes, der Herzfunktion, des Urinstatus und ggf. der Schilddrüsenfunktion. Bei PRES/RPLS oder ILD/Pneumonitis Therapie permanent absetzen. Vorsicht bei Risikofaktoren für Thrombosen, Hämorrhagien und gastrointestinalen Fisteln. Absetzen bei Operationen empfohlen. Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter. IA: Vorsicht in Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren, Arzneimittel mit Transport über UGT1A1 und OAT-P1B1, Nahrungsmittel (erhöhte oder erniedrigte systemische Pazopanib Exposition). Nicht indiziert in Kombination mit anderen systemischen Anti-Tumor-Therapien. Gleichzeitige Verabreichung mit Medikamenten, die den pH-Wert des Magens erhöhen, sollte vermieden werden. UW: Sehr häufig: Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel, asympt. Bradykardie, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, erhöhte ALAT-/ASAT-Werte, Veränderungen der Haarfarbe, Hypo- od. Depigmentierung der Haut, schuppender Hautausschlag, Alopecie, Hand-Fuss-Syndrom, Myalgie, muskuloskeletale Schmerzen, Arthralgie, Proteinurie, Müdigkeit, Schmerzen in der Brust, periphere Ödeme. Häufig: Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Schilddrüsenunterfunktion, Lethargie, Parästhesie, Kardiale Dysfunktion, myokardiale Ischämie, QT-Verlängerung, Hitzewallungen, venöse thromboembolische Ereignisse, pulmonale Hämorrhagie, Dyspepsie, Flatulenz, Blähungen, Leberfunktionsstörungen, Hyperbilirubinämie, Hautausschlag, Erythem, Pruritus, Hauttrockenheit, Hyperhidrose, Muskelkrämpfe, Asthenie, Schleimhautentzündung, Schüttelfrost, verschwommenes Sehen, Gewichtsabnahme, Erhöhung der Kreatininkonzentration, der Bilirubininkonzentration, der Thyroidea-stimulierenden Hormone (TSH), der Gamma-Glutamyltransferase, der Leberenzyme und der Lipase, Verringerung der Anzahl der weissen Blutzellen und des Albumins, Hypophosphatämie, Hypomagnesiämie, Hypoglykämie Gelegentlich: Infektionen (mit oder ohne Neutropenie), transiente ischämische Attacke, Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom, Torsade de Pointes, Myokardinfarkt, Nasenbluten, Dysphonie, Pneumothorax, Ischämischer Schlaganfall, zerebrale und gastrointestinale Hämorrhagie, Hämaturie, Gastrointestinale Fisteln und Perforationen, Pankreatitis P: 30 Filmtabletten zu 200mg und 60 zu 400mg. Verkaufskategorie: A. Weitere Informationen finden Sie unter [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch). Oktober 2016 Novartis Pharma Schweiz AG, Risch; Adresse: Suurstoffli 14, 6343 Rotkreuz, Tel. 041 763 71 11

### Sicherheits- und Verträglichkeitsanalyse

In der PANORAMA-Studie war eine Reduktion oder temporäre Unterbrechung der Pazopanib-Gabe wegen Toxizität bei 46% der Fälle notwendig. Die Toxizitäten entsprachen den Erwartungen: Grad 3–4 Toxizitäten kamen bei 32% der Patienten vor, Grad 1–2 bei 89%.

In der amerikanischen Studie wurden 83% Toxizitäten vom Grad 1–2 beobachtet. 6 Patienten (21%) brachen die Therapie ab. Erhöhte Leberenzyme wurden bei insgesamt 7 Patienten (24%) festgestellt, Grad 1 bei 3 Patienten (11%), Grad 2 bei 2 Patienten (7%) und Grad 3 bei 2 Patienten (7%). Eine Hypothyreose vom Grad 2 trat bei 2 Patienten (7%) auf.

### Literatur:

- Vera-Badillo FE et al. Systemic therapy for non clear renal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis Eur Urol. 2015; 67:740-9
- Sankin A et al. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: an evidence based review of current treatment strategies. Front. Urol 2015;5:67-74
- Tsimafeyu I. Management of non-clear cell renal carcinoma: Current approaches. Urol Oncol 2016; Aug 17. pii: S1078-1439(16)30174-0
- Bersanelli M et al. First-line Pazopanib in non-clear cell renal carcinoma: the Italian retrospective multicenter PANORAMA study. ESMO Congress, Copenhagen 2016, Abstract 832P
- Matrana MR et al. Outcomes of Patients With Metastatic Non-Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Treated With Pazopanib. Clin Genitourin Cancer 2016 Jul 22. pii: S1558-7673(16)30219-1

## IMPRESSUM

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

**Redaktion:** Dr. Heidrun Ding

Finanziert und inhaltlich verantwortet durch

**Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz**

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach