

Pazopanib beim mRCC

SPAZO-Studie bestätigt die Wirksamkeit von Pazopanib in der First-line Therapie

Heng et al (1) stellten im Jahre 2009 mit den damals verfügbaren Primärtherapien Sunitinib und Sorafenib unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben von mRCC Patienten auf. Die spanische SOGUG validierte diese Faktoren nun mit Pazopanib als Primärtherapie (2).

Entsprechend dem Heng Score (1) gelten als unabhängige prognostische Faktoren (PF) für das Gesamtüberleben (OS)

- Hämoglobin (PF)
- unteres Referenzintervall (LLN)
- korrigiertes Kalzium
- Neutrophile und Thrombozyten
- oberes Referenzintervall (ULN)
- Karnovsky Performance Score (KPS)
- Dauer von der Diagnose bis zur Behandlung

Die Patienten wurden entsprechend der Anzahl PF in günstiges Risiko (FR, 0 PF), intermediäres Risiko (IR, 1–2 PF), und ungünstiges Risiko (PR 3–6 PF) eingeteilt.

Dieses Modell wird zur Stratifizierung in klinischen Studien und zur Prognose-Beratung in der Praxisroutine empfohlen.

Um die Validität dieser Faktoren auch bei den Patienten zu zeigen, die in der Primärtherapie Pazopanib bekommen haben, startete 2011 die SPAZO-Studie, deren Ergebnisse beim diesjährigen ESMO vorgestellt wurden (3).

SPAZO-Studie: Pazopanib in der Erstlinie mit IMRCC-Subgruppen-Einteilung

Die von der Spanish Oncologic Genitourinary Group (SOGUG) durchgeführte SPAZO-Studie validierte die Wirksamkeit von Pazopanib in der Erstlinie entsprechend den IMRCC-Subgruppen (3).

Hierbei ergeben sich auch Wirksamkeitsdaten von Pazopanib in der Primärtherapie aus der täglichen Praxis.

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 mit Primärtherapie Pazopanib bei metastasierten Nierenzellkarzinomen zwischen April 2011 und Juni 2014 behandelt wurden, gesammelt. Patienten in anderen Studien wurden ausgeschlossen. Die Auswertung der Daten erfolgte durch eine externe Clinical Research Organisation.

Über alle Risikogruppen wurde eine Ansprechrate von 30%, ein medianes PFS von 11 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 22 Monaten beobachtet. Das 2-Jahresüberleben lag knapp unter 50%. Von den insgesamt 278 in die Studie eingeschlossenen un-

selektierten 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 an Therapieabbrüchen infolge erhöhter Toxizität von unter 12% lag bei dieser Datenerhebung im Bereich anderer REAL WORLD Daten (Vogelzang 15%) (4).

Eine Zweitlinientherapie erhielten 119 Patienten, davon 47.9% mit antiangiogenem TKI, 47.9% mit mTOR-Inhibitor und 4.2% erhielten andere Therapien.

Drittlinientherapie oder weitere Linien wurden bei 12.2% angewandt. 136 Patienten verstarben. Der mediane Follow-up betrug 23 Monate.

Vergleich von IMRCC und SPAZO

Die Baseline Daten der Patienten in IMRCC und in SPAZO waren vergleichbar (Tab.1).

In Tabelle 2 ist ein Vergleich von IMRCC und SPAZO im Hinblick auf Remissions- und Ansprechdaten, sowie PFS und OS dargestellt.

Die Ansprechrate war mit 30.3% vergleichbar mit den Resultaten der Zulassungsstudie, bei welcher eine Ansprechrate von 32% in der behandlungsnaiven Population ermittelt wurde (5). Das mediane PFS in SPAZO entsprach mit 11 Monaten den Ergebnissen der Zulassungsstudie von Sternberg et al. für die therapienaiven Patienten. Das mediane OS betrug in der SPAZO-Studie 22 Monate (16–28). Dies lässt sich mit den 22.9 Monaten (20.2–26.5), die in der Studie von Sternberg et al. berichtet

	IMRCC	SPAZO
N	645	278
Männer	73.3%	68.3%
Alter (median)	60 Jahre	67 Jahre
Nephrektomie	82.5%	74.8%
Nicht Klarzellkarzinom	5.9%	6.5%
Hirnmastasen	8.2%	7.2%
Mediane Zeit von Diagnose bis systemische Therapie	1.4 Jahre	3 Jahre
KPS (median)	80%	80%
Hämoglobin < LLN	54.9%	42.1%
Plättchen > ULN	18.9%	6.8%
Neutrophile > ULN	11.7%	28.8%
Ca korrigiert > ULN	11.3%	9%
IMRCC		
– Günstig	22.7%	19.4%
– Intermediär	51.4%	57.2%
– Ungünstig	25.9%	23.4%
1st Line Therapie		
– Sunitinib	61.4%	–
– Sorafenib	31.0%	–
– Beva-INF	7.6%	–
– Pazopanib		100%

Tab. 1: Baseline-Daten in IMRCC und SPAZO

	IMRCC				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%
Median PFS (IC 95%, Monate)					11 (9–13)	32 (14–49)	11 (9–13)	4 (2–6)
Median 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. 2: PFS-, OS-, Ansprech- und Remissionsraten in IMRCC und SPAZO

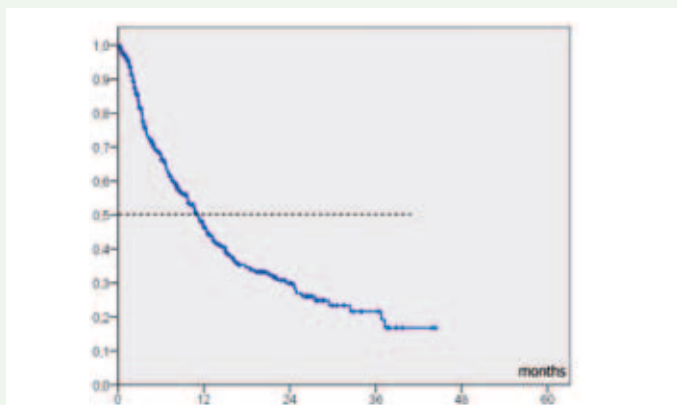


Abb. 1a: Kaplan-Meier-Analyse von PFS der Gesamtpopulation

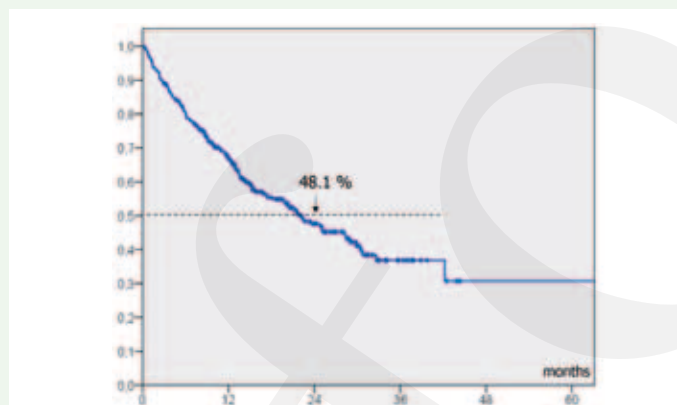


Abb. 2a: Kaplan-Meier-Analyse von OS der Gesamtpopulation

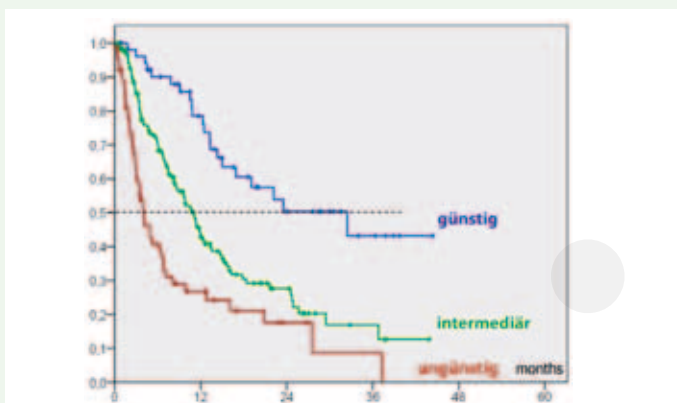


Abb. 1b: Kaplan-Meier-Analyse von PFS-Aufteilung nach Risiko

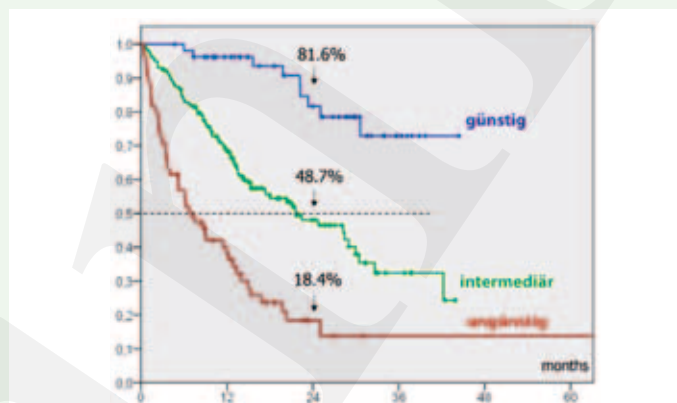


Abb. 2b: Kaplan-Meier-Analyse von OS-Aufteilung nach Risiko

wurden, verglichen. Die Ergebnisse der klinischen Studien lassen sich somit in der täglichen Praxis sehr gut reproduzieren.

Pazopanib im Vergleich zu Placebo und zu Sunitinib in früheren Studien

Die Wirksamkeit von Pazopanib wurde früher in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastatischem Nierenzellkarzinom gegenüber Placebo untersucht (4). Dabei zeigte Pazopanib eine signifikante Verbesserung des PFS von 11.1 vs 2.8 Monaten bei behandlungsnaiven Patienten. Die mediane Dauer der Exposition war mit

Pazopanib ungefähr doppelt so lang wie mit Placebo. Zur Zeit des Daten Cut-offs hatten 32% der Patienten unter Pazopanib und 15% der Patienten unter Placebo die Behandlung während mehr als 12 Monaten erhalten.

Die meisten unerwünschten Nebenwirkungen betrafen Diarrhoe (52%), Hypertonie (40%), Haarverfärbung (38%), Nausea (26%), Anorexie (22%) und Erbrechen (21%). Sie waren meistens nicht schwerwiegend (Grad 1/2).

Im direkten Vergleich mit Sunitinib zeigte Pazopanib nicht nur eine vergleichbare Wirksamkeit, sondern auch einen Vorteil im Hinblick auf Verträglichkeit und Lebensqualität (6),

dabei ging Sunitinib mit einer höheren Inzidenz von Müdigkeit (63% vs 55%, Hand-Fuss-Syndrom (50% vs 29%), Thrombozytopenie (78% vs 41%) einher.

Fazit

- Die SPAZO-Studie bestätigt die Wirksamkeit von Pazopanib als Erstlinientherapie beim metastatischen Nierenzellkarzinom in der klinischen Praxis im Hinblick auf Ansprechen, klinischen Nutzen, PFS und OS.
- Der Nutzen der IMRCC-Klassifizierung zur Prognose wird durch die SPAZO-Studie bestätigt.

Literatur:

1. Heng DY et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol 2009;27:5794-9
2. Perez-Valderrama B et al. Validation of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model (IMRCC), in patients treated with pazopanib as first line for metastatic renal cell carcinoma: First results of the SOGUG SPAZO study. J Clin Oncol 2015;ASCO Annual Meeting 2015;33:suppl e15597
3. Perez-Valderrama B et al. Pazopanib as first line for metastatic renal cell carcinoma (mRC): Updated validation of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model (IMRCC). The SPAZO study (SOGUG) ECC 2015, abstract 2602
4. Sternberg CN et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomised phase III trial J Clin Oncol 2010;28:1061-8
5. Motzer RJ et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 2013;369:722-31
6. 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;13:210-13

IMPRESSUM

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

Redaktion: Dr. Heidrun Ding

Quelle: Posterpräsentation am European Cancer Congress 2015, Wien

Unterstützt von Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach