

Erstlinien-Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms

Starke Wirksamkeit von Pazopanib kombiniert mit besserer Verträglichkeit

Die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms hat in den letzten fünf Jahren durch neue Therapieoptionen einen Wandel durchlaufen. Entsprechend den Guidelines stellen VEGF TKI den Standard in der Primärtherapie dar. Pazopanib (Votrient®) und Sunitinib werden aus dieser Substanzklasse entsprechend den europäischen Guidelines (1) für die Erstlinientherapie empfohlen.

Pazopanib wurde 2010 zur Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms in der Schweiz zugelassen. Die Zulassung wurde erteilt aufgrund der vergleichbaren Wirksamkeit zu Standardtherapien und einer besseren Verträglichkeit im Sinne besserer Lebensqualität und weniger häufigem Auftreten bestimmter Nebenwirkungen.

Wirksamkeit gegen Placebo

In einer Phase-III-Studie wurde Pazopanib gegenüber Placebo randomisiert im Verhältnis 2:1 bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom untersucht (2). Primärer Endpunkt war progressionsfreies Überleben (PFS).

Von den 435 in die Studie aufgenommenen Patienten waren 233 behandlungsnaiv (54%) und 202 waren mit Zytokintherapie vorbehandelt (46%). In der behandlungsnaiven Population war das PFS nach zentraler, unabhängiger Auswertung unter Pazopanib median 11.1 gegenüber 2.8 Monaten unter Placebo ebenfalls signifikant verlängert (HR 0.40; 95% CI 0.27-0.60; $p < 0.001$) (Abb. 1). Die objektive Ansprechrates war 30% mit Pazopanib verglichen mit 3% mit Placebo ($p > 0.001$). Die mediane Ansprechdauer betrug mehr als ein Jahr. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Diarrhoe, Hypertonie, Haarfarbenveränderung, Nausea, Anorexie und Erbrechen.

Diese Daten wurden durch eine rezente Open-Label Extension Study (3) bestätigt. Dabei wurden 79 mit Placebo behandelte Patienten aus der Zulassungsstudie (2), die eine Krankheitsprogression zeigten, mit 800 mg Pazopanib täglich behandelt. Primärer Endpunkt war Sicherheit und Verträglichkeit. Der sekundäre Endpunkt umfasste Ansprechrates, PFS und OS. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile waren in dieser Extensionsstudie vergleichbar mit den in der Zulassungsstudie beobachteten Befunden. Die Ansprechrates betrug 37.5%, das mediane PFS war 9.2 Monate, das mediane OS 23.5 Monate.

Insgesamt zeigte Pazopanib eine signifikante Verbesserung des PFS und des Tumoransprechens im Vergleich zu Placebo sowohl bei behandlungsnaiven als auch bei mit Zytokin vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom.

Pazopanib im Vergleich zu Sunitinib

Pazopanib und Sunitinib sind Optionen für die Erstlinientherapie des metastasierten Nieren-

zellkarzinoms. Beide Substanzen zeigten einen Nutzen durch ein längeres PFS im Vergleich zu Placebo bzw. Interferon in früheren Phase-III-Studien bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom.

In einem direkten Vergleich wurde die Wirksamkeit, Sicherheit sowie die Lebensqualität von Pazopanib im Vergleich zu Sunitinib als First-Line-Therapie untersucht (4). Dabei wurden 1110 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom in einem 1:1 Verhältnis zu Pazopanib (800 mg einmal täglich, 557 Patienten) oder Sunitinib in einem 6-wöchigen Zyklus (50 mg einmal täglich während 4 Wochen, gefolgt von 2 therapiefreien Wochen, 553 Patienten) randomisiert. Der primäre Endpunkt war PFS gemäss unabhängigem Review.

Es sollte dabei eine statistische Nicht-Untergelegenheit im PFS von Pazopanib versus Sunitinib gezeigt werden. Sekundäre Endpunkte umfassten Gesamtüberleben, Sicherheit und Lebensqualität.

Pazopanib war nicht unterlegen gegenüber Sunitinib im Hinblick auf die Wirksamkeit bezüglich PFS. Die Hazard Ratio für Progression oder Tod jeden Grundes betrug 1.05 (CI 95% 0.90-1.22), was einem vordefinierten Noninferioritätsbereich entspricht (obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls < 1.25) (Abb. 2). Das OS war in beiden Patientengruppen gleich (Hazard Ratio für Tod unter Pazopanib 0.91; CI 95% 0.76-1.08).

Die mediane Behandlungsdauer betrug 8.1 Monate für Pazopanib und 7.6 Monate für

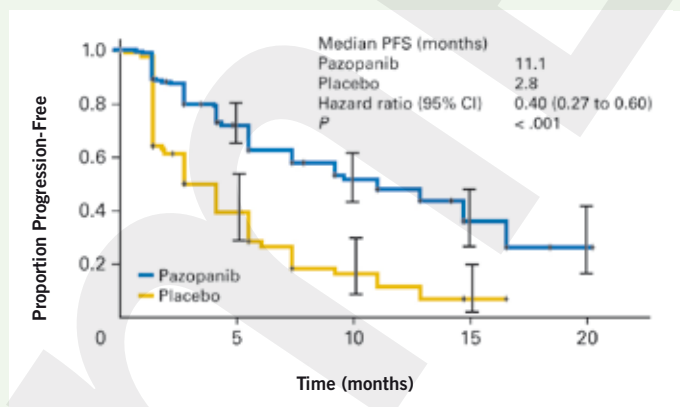


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven des PFS der behandlungsnaiven Population gemäss unabhängiger Auswertung (2)

MSKCC-Risiko	Votrient Medianes Gesamtüberleben (95%-KI)	Sunitinib Medianes Gesamtüberleben (95%-KI)	Hazard Ratio (95%-KI)
Günstig	42.5 Monate (37.9) – nicht erreicht N = 151	43.6 Monate (37.1-47.4) N = 152	0.88 (0.63-1.21)
Intermediär	26.9 Monate (23.1-35.6) 12.3 N = 322	26.7 Monate (20.7-31.6) N = 328	0.90 (0.74-1.09)
Ungünstig	9.9 Monate (7.3-12.3) N = 67	7.7 Monate (5.6-11.9) N = 52	0.85 (0.56-1.28)

Tab. 1: Analyse des Gesamtüberlebens über die Subgruppen nach MSKCC-Kriterien

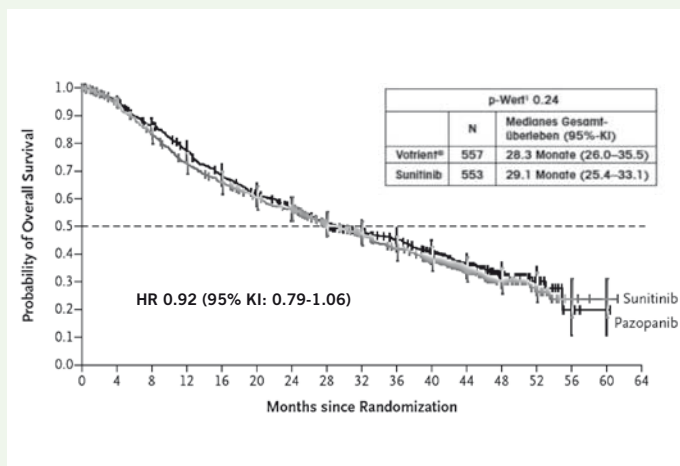


Abb. 2: Gesamtüberleben beim Nierenzellkarzinom mit Pazopanib gegenüber Sunitinib (Abschlussanalyse), adaptiert nach Motzer (5)

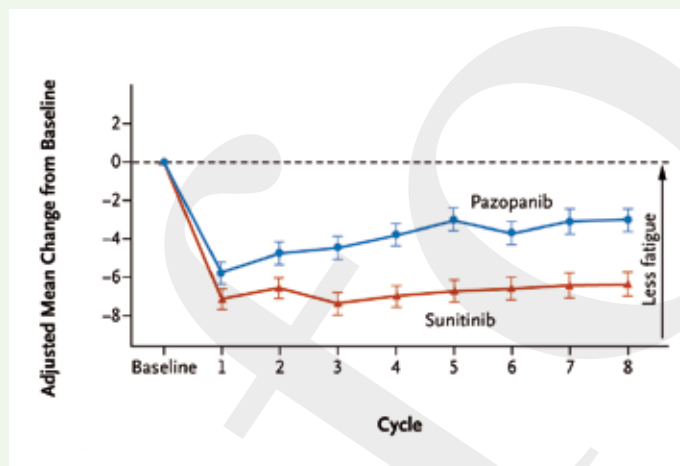


Abb. 3: Müdigkeit unter Pazopanib vs. Sunitinib nach FACIT-F-Skala

Sunitinib-Patienten. Diese wiesen eine höhere Inzidenz von Fatigue (63% vs 55%), des Hand-Fuss-Syndroms (50% vs 29%) sowie einer Thrombozytopenie (73% vs 41%) auf. In der Abb. 3 sind die Daten der Fazit-F-Kurve wiedergegeben. Patienten unter Behandlung mit Pazopanib wiesen dagegen eine höhere Inzidenz an erhöhten Alaninaminotransferase-Werten (60% vs 43%) auf.

In der Analyse der Lebensqualität, die auch in anderen Studien mit Sunitinib am Tag 28 sowie zusätzlich am Tag 42 erhoben wurde, zeigt sich eine mittlere Änderung gegenüber dem Anfangswert bei 11 von 14 Fragebögen, insbesondere bei denjenigen, die mit Müdigkeit oder Schmerzen in Mund, Kehle, Händen oder Füßen zusammenhängen. Die Ergebnisse favorisierten signifikant die Behandlung mit Pazopanib während der ersten 6 Monate der Behandlung ($p < 0.05$ für sämtliche 11 Vergleiche).

Die Studie belegt, dass Pazopanib im Vergleich zu Sunitinib in der Primärtherapie nicht nur die in der Studie angestrebte Wirksamkeit zeigen konnte, sondern auch einen signifikanten Vorteil in der Verträglichkeit und Lebensqualität aufweist.

Patienten, die Pazopanib bekamen, hatten im Vergleich zu Sunitinib weniger telefonische

Konsultationen mit ihrem Arzt, weniger Besuche in der Notaufnahme sowie im Allgemeinen weniger Arztbesuche.

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der PISCES-Studie wieder.

Patienten und Onkologen bevorzugen Pazopanib

Von Patienten berichtete Ergebnisse können zur Wahl der Behandlung beim fortgeschrittenen/metastasierten Nierenzellkarzinom helfen, insbesondere wenn mehrere zugelassene zielgerichtete Therapien mit ähnlicher Wirksamkeit verfügbar sind. Die PISCES-Studie (7) ist eine randomisierte Phase-IIIb-Studie mit Pazopanib und Sunitinib zur Untersuchung der von Patienten bevorzugten Therapie und zur Identifikation der Faktoren, die den Patientenentscheid beeinflussen.

Signifikant mehr Patienten bevorzugten Pazopanib (70%) gegenüber Sunitinib (22%); 8% äusserten keine Präferenz ($p < 0.001$). Auch die behandelnden Ärzte bevorzugten Pazopanib (61%) gegenüber Sunitinib (22%). 17% äusserten keine Präferenz des jeweiligen Medikaments.

Patienten und Onkologen entschieden sich klar für Pazopanib. Die Analysen der QoL Daten ergaben ebenfalls einen deutlichen und signifikanten Vorteil zugunsten von Pazopanib.

Wirksamkeit von Pazopanib in der täglichen Anwendung

Outcome und Sicherheitsdaten zur Verwendung von Pazopanib im Erstlinien-Setting bei unselektierten Patienten gibt es wenige. Vogelsang et al. konnten in einer retrospektiven Untersuchung zeigen, dass Patienten, die mit Pazopanib behandelt wurden, ein mittleres PFS von 8.5 Monaten hatten, wobei Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand am meisten profitierten (11.1 Monate) (7).

Fazit

- Pazopanib hat bei der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms klare Wirksamkeit gegenüber Placebo gezeigt (11.1 vs 2.8 Monate)
- Der Vergleich von Pazopanib mit Sunitinib belegt eindeutig, dass die Primärtherapie nicht nur eine nicht unterlegene Wirksamkeit (PFS 8.4 vs. 9.5 Monate), sondern auch einen klaren Nutzen in Verträglichkeit und QoL aufweist
- Patienten und Onkologen bevorzugen Pazopanib
- Retrospektive Daten aus der täglichen Anwendung stützen die Wirksamkeit von Pazopanib und dessen gute Verträglichkeit

Literatur:

- Escudier B et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): iii49-iii56.
- Sternberg CN et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010; 28:1061-1068
- Sternberg CN et al. An open-label extension study to evaluate safety and efficacy of pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma. Oncology 2014; 87: 342-350
- Motzer RJ et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma N Engl J Med. 2013;369:722-31
- Motzer RJ et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. N Engl J Med 2014; 370: 1769-1770
- 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 May 10;32(14):1412-8
- 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. Clinical Genitourinary Cancer 2105; 13: 210-213

IMPRESSUM

Berichterstattung:

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

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach