

Pazopanib und Sunitinib beim mRCC: Ähnliche Wirksamkeit bei unterschiedlicher Tolerabilität

Pazopanib zeigt grösseren klinischen Benefit

Eine post-hoc Analyse der Resultate der randomisierten, open-label, Phase 3-COMPARZ-Studie von zwei Angiogenesinhibitoren zur Behandlung des metastatischen Nierenzellkarzinoms bestätigt den klinischen Vorteil von Pazopanib gegenüber Sunitinib. Die Behandlungsdifferenzen wurden mit der Methode der Qualitäts-adjustierten Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWiST) untersucht.

Für Pazopanib (Votrient®) und Sunitinib (Sutent®), zwei TKi, die für die Standardbehandlung in der Primärtherapie des fortgeschrittenen bzw. metastatischen Nierenzellkarzinoms zugelassen sind, konnte in der COMPARZ-Studie (1), kein Unterschied in der Wirksamkeit gefunden werden: das mediane OS betrug 28.3 Monate für Pazopanib und 29.1 Monate für Sunitinib (HR 0.92; p=0.24), dies spiegelt sich auch in den unterschiedlichen Risikogruppen wieder (Tab. 1).

Wirksamkeit von Pazopanib in der täglichen Anwendung

Die in zwei grossen randomisierten Phase 3 Studien (1,3) gezeigte Wirksamkeit von Pazopanib in der 1st line Therapie des mRCC konnte in der Zwischenzeit auch durch retrospektive Daten im klinischen Alltag bestätigt werden (6, 7, 9).

Neueste Daten vom letzten ASCO GU (4) bestätigen dies erneut und zeigen die Wirksamkeit von Pazopanib und Sunitinib am PFS und OS (Tab. 2).

Auch die kürzlich publizierten Daten der SPAZO Studie (5) bestätigen wiederum die starke Wirksamkeit von Pazopanib in der 1st line Therapie des mRCC:

- das mediane PFS über alle Risikogruppen betrug 11 Monate
- das mediane OS über alle Risikogruppen betrug 22 Monate

Die COMPARZ Studie (1) zeigte zudem den Unterschied in der Tolerabilität der beiden Produkte auf:

Gerade die Nebenwirkungen, die Patienten als unangenehm empfinden, traten vermehrt unter Sunitinib auf: Fatigue, Mukositis oder auch Hand Fuss Syndrom (siehe Tabelle 3), während für Pazopanib vermehrt erhöhte Leberenzyme, Gewichtsverlust und eine Veränderung der Haarfarbe auftraten.

Fatigue, gastro-intestinale Nebenwirkungen, Hand-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, weniger Hand-Fuss-Syndrom und weniger Mukositis, bei gleichzeitiger höherer Therapiezufriedenheit mit Pazopanib im Vergleich zu Sunitinib.

Insgesamt hatten die Patienten unter Votrient eine höhere Lebensqualität als diejenigen unter Sunitinib: Signifikante Unterschiede zugunsten von Pazopanib ergaben sich für 11 von 14 Vergleichen bei der Lebensqualität (6). Die bessere Verträglichkeit zeichnete sich auch in weiteren Punkten ab, wie geringere telefonische Anfragen, weniger Aufnahmen in der Notaufnahme und weniger Arztbesuche, die Studien-unabhängig waren.

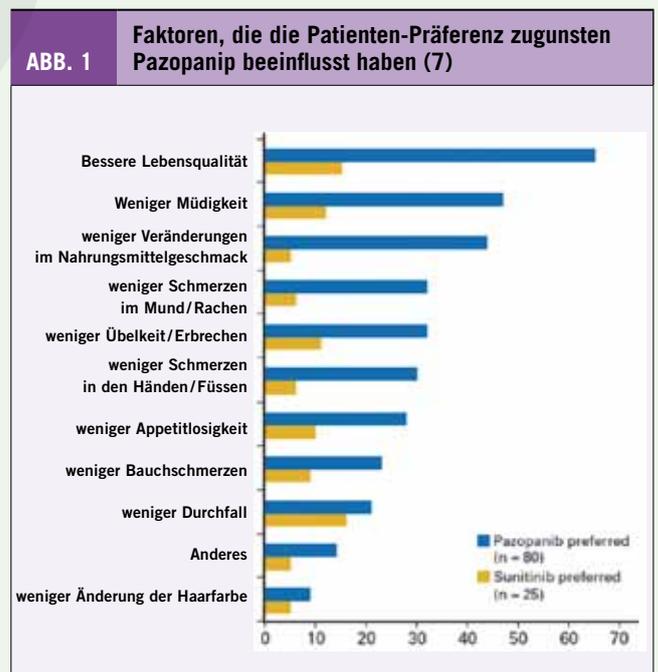
In einer weiteren randomisierten, kontrollierten doppelblinden, cross-over Studie konnten die Unterschiede zwischen Pazopanib und Sunitinib direkt in einer Präferenz der Patienten gezeigt werden:

In der PISCES-Studie (7), sprachen sich 70% der Patienten und 61% der behandelnden Onkologen für Pazopanib als bevorzugte Therapie aus, während sich lediglich jeweils 22% der Patienten und Onkologen für Sunitinib als bevorzugte Therapie aussprachen.

Die meist genannten Gründe zur Entscheidung für Pazopanib gegenüber Sunitinib waren Lebensqualität und Verträglichkeit Abb. 1.

MSKCC-Risiko	Medianes Gesamtüberleben mit Sunitinib (95% KI)	Medianes Gesamtüberleben mit Pazopanib (95% KI)	Hazard Ratio (95% KI)
MSKCC günstiges Risiko (n=303)	43.6 (37.1-47.6)	42.5 (37.9 – nicht erreicht)	0.88 (0.63-1.21)
MSKCC intermediäres Risiko (n=650)	26.1 (20.7-31.6)	26.9 (23.1-35.6)	0.90 (0.74-1.09)
MSKCC ungünstiges Risiko (n=119)	7.7 (5.4 – 1)	9.9 (7.3 – 12.3)	0.85 (0.56-1.289)

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



Beide Studien (COMPARZ und PISCES) liefern einen Hinweis auf den grösseren klinischen Benefit den Pazopanib als 1st line Therapie Patienten bringen kann. In beiden Studien wurden jedoch Wirksamkeit und Verträglichkeit getrennt ausgewertet. Eine kürzlich publizierte Studie (8) analysierte mittels der Q-TWiST Methode beide Parameter, um die Überlebensqualität zu bestimmen.

Q-TWiST-Analyse (Qualitätsbereinigte Zeit ohne Symptome und Toxizität)

Die Q-TWiST Analyse kombiniert die Ergebnisse der COMPARZ Studie bezüglich der Verträglichkeit in der TOX Zeit mit der REL Zeit sowie diese Ergebnisse in der TWiST Zeit. Mittels einer Treshhold – Analyse kann die Q-TWiST Zeit bestimmt werden (Tab. 4)

Der Unterschied zwischen Pazopanip und Sunitinib in den TOX Zeiten zeigt, unabhängig ob man Grad 2–4 oder nur Grad 3/4 Nebenwirkungen betrachtet, in beiden Fällen eine deutlich kürzere Zeit für Patienten unter Pazopanip, in der sie unter den Nebenwirkungen leiden: Bei Grad 3/4 Nebenwirkungen sind es 4 Wochen weniger, bei Grad 2–4 noch immer 3 Wochen. Dies spiegelt sich auch in den TWiST Zeiten wider, die in beiden Fällen wiederum länger für Pazopanip waren: Patienten unter Pazopanip können von bis zu drei Wochen länger von einer Zeit ohne Nebenwirkungen oder mRCC Symptomen profitieren.

Literatur:

1. Motzer RJ et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013;369:722-31
2. Motzer RJ et al Overall survival in renal cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. N Engl J Med 2014;370: 1769-1770
3. 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
4. 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 34, 2016 (suppl 2S; abstr 544)
5. Pérez-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 (SOGUG) SPAZO study. Ann Oncol 2015 Dec. 2015, doi: 10.1093/annonc/mdv601 Epub ahead of print

TAB. 3 Ausgewählte Nebenwirkungen aus der COMPARZ Studie

Nebenwirkung	Alle Grade (%)		Grad 3 (%)		RGrad 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 Mittlere TOX, TWiST und REL Zeiten

Mittelwert in Tage	TOX 1 (Grad 3/4 Nebenwirkungen)	TWiST 1 (Grad 3/4 Nebenwirkungen)	TOX 2 (Grad 2–4 Nebenwirkungen)	TWiST 2 (Grad 2–4 Nebenwirkungen)	REL
Pazopanib	68	248	193	123	169
Sunitinib	98	228	213	114	145
Differenz	-31	20	-20	9	24

TOX = Zeit mit Grad 3/4 Nebenwirkungen; TWiST = Zeit ohne Symptome des RCCs und ohne Grad 2–4 bzw. 3/4 Nebenwirkungen; REL = Zeit nach Tumorprogression (relapse)

Die Q-TWiST-Zeit variierte, je nach gewählten Kombinationen von TOX-, TWiST- und REL-Zeiten von -11 Tagen bis zu 43 Tagen nach Tumorprogression oder Rezidiv über die verschiedenen gewichteten Kombinationen des Gesundheitszustandes. Aber alle statistisch signifikanten Differenzen fielen zu Gunsten von Pazopanib gegenüber Sunitinib aus (p<0.05). Keine der Kombinationen ergab einen signifikanten Vorteil für Sunitinib.

Fazit

- Nicht nur prospektive, sondern auch zunehmend mehr retrospektive Daten aus der klinischen Praxis bestätigen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pazopanib im Vergleich zu Sunitinib.
- COMPARZ und PISCES zeigen den Einfluss der besseren Verträglichkeit und Lebensqualität auf die Therapiewahl bei Patienten und Onkologen
- Neuere Analysen bestätigen diese Daten mit einem grösseren klinischen Benefit:
 - kürzere TOX Zeiten und längere TWiST Zeiten für Pazopanib im Vergleich zu Sunitinib
 - diese Ergebnisse sowie die längere Q-TWiST-Zeit erklären und untermauern die Entscheidung von Patienten und Onkologen zugunsten von Pazopanib (7).

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 **C1:** 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.swissmedicinfo.ch. **Novartis Pharma Schweiz AG,** Risch; Adresse: Suurstoffli 14, 6343 Rotkreuz, Tel. 041 763 71

IMPRESSUM

Bericht Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Redaktion: Dr. Heidrun Ding
 Unterstützt von **Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz**
 © Aerzteverlag **medinfo AG,** Erlenbach

C1160345235