

Subanalyse der COMPARZ-Studie

# Ansprechen von Pazopanib vs. Sunitinib beim metastasierten Nierenzellkarzinom <sup>1</sup>

Die VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) Tyrosinkinase Inhibitoren Pazopanib (PAZ) und Sunitinib (SUN) sind die bevorzugten First Line Therapieoptionen beim fortgeschrittenen, metastasierten Nierenzellkarzinom. Die Behandlungsrichtlinien geben allerdings nur beschränkte Empfehlungen zur Wahl zwischen PAZ und SUN.

COMPARZ war eine randomisierte, Open-Label, Nichtunterlegenheits-Phase 3 Studie, die eine vergleichbare Wirksamkeit von PAZ und SUN in der First Line bei 1110 Patienten mit mRCC zeigte. In COMPARZ betrug das mediane PFS (progressionsfreies Überleben) 8.4 vs. 9.5 Monate für PAZ vs. SUN (Hazard Ratio HR 1.05; 0.9–1.22) und erfüllte damit die Kriterien für Nichtunterlegenheit. Das OS (Gesamtüberleben) war für beide Medikamente nicht unterschiedlich (median 28.3 vs. 29.1 Monate (HR 0.92; 0.79–1.06)). Die objektive Ansprechrates (ORR) war für PAZ höher als für SUN (31% vs. 25%). In Bezug auf die Inzidenz von Grad 3/4 unerwünschten Ereignissen und symptomatischen Ereignissen, sowie die Lebensqualität war PAZ gegenüber SUN im Vorteil.

Die vorliegende post hoc exploratorische Analyse diente zur Identifikation und Beschreibung der klinischen Charakteristika von Patienten in der COMPARZ Studie.

## Studienziele und methodische Aspekte

Die Ziele der Studie waren einerseits die Identifizierung der Patienten in COMPARZ, die ein Langzeitansprechen (komplettes oder partielles Ansprechen CR/PR  $\geq 10$  Monate) oder ein Kurzzeitansprechen (CR/PR  $< 10$  Monate) auf PAZ oder SUN aufwiesen und Erfassung ihrer klinischen Charakteristika, andererseits die Ermittlung der Zeit bis zum Ansprechen auf PAZ und SUN bei Patienten die eine CR/PR erreichten.

In COMPARZ wurden Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (aRCC, mRCC) mit Klarzellenhistologie ohne vorherige systemische Therapie für aRCC oder mRCC und einem Karnofsky Performance Status (KPS)  $\geq 70$  mit PAZ 800mg/Tag (n=557) oder SUN 50mg/Tag (n=553) randomisiert behandelt.

## Langzeitansprechen in COMPARZ

Ein gleicher Anteil von Patienten in der SUN- und der PAZ-Gruppe zeigte ein Langzeitansprechen definiert als CR/PR  $\geq 10$  Monate (Tab. 1). Ein CR bzw. PR von  $\geq 10$  Monaten wurde von 14% der Patienten in der PAZ-Gruppe und von 13% der SUN-Gruppe erreicht. Diese Zahl fiel auf 6% für PAZ und 7% für SUN bei Patienten, die ein CR/PR  $\geq 18$  Monate erreichten.

Ungefähr ein Drittel der PAZ- und der SUN-Patienten wiesen eine PFS-Dauer von  $\geq 10$  Monaten auf. Bei Patienten, die ein PFS  $\geq 18$  Monate erreichten, fiel diese Zahl auf 14% für PAZ und 15% für SUN (Tabelle 2). Bei Patienten der Gesamtpopulation, die ein CR/PR erreichten, war die Zeit bis zum Ansprechen mit PAZ numerisch kleiner als mit SUN (11.9 vs 17.4 Wochen).

Das demographische und klinische Profil war für Patienten mit einer CR/PR Dauer  $\geq 10$  Monate vs.  $\geq 18$  Monate vergleichbar.

Eine logistische Regressionsanalyse vermochte keinen klinischen Faktor bei Baseline auszumachen, der mit Langzeitansprechen assoziiert war. Die Abbildung 1 zeigt das Gesamtüberleben bei Tumorschumpfen  $\geq 10\%$  vs.  $< 10\%$ .

CR/PR Dauer	PAZ (557)	SUN (553)
<b><math>\geq 10</math> Monate</b>	<b>76/557 (14%)</b>	<b>74/553 (13%)</b>
Progression oder Tod, n/n (%)	38/76 (50%)	33/74 (45%)
Zensierter Follow-Up zu Ende	13/76 (17%)	20/74 (27%)
Zensierter Follow-Up weiterlaufend	25/76 (33%)	21/74 (28%)
<b><math>\geq 18</math> Monate</b>	<b>34/557 (6%)</b>	<b>38/553 (7%)</b>
Progression oder Tod, n/n (%)n/n (%)	8/34 (24%)	13/38 (34%)
Zensierter Follow-Up zu Ende n/n (%)	6/34 (18%)	10/38 (26%)
Zensierter Follow-Up weiterlaufend	20/34 (59%)	15/38 (39%)

Tab. 1: Dauer des Ansprechens (CR/PR)  $\geq 10$  Monate

PFS Dauer	PAZ (n=557)	SUN (n=553)
$\geq 10$ Monate	175 (31.4%)	186 (33.6%)
$\geq 18$ Monate	79 (14.2%)	85 (15.4%)

Tab. 2: Dauer des Ansprechens (PFS)  $\geq 10$  Monate

## FAZIT

- Ein vergleichbarer Prozentsatz von Patienten unter PAZ und unter SUN wiesen in der COMPARZ-Studie ein CR/PR von  $\geq 10$  Monaten und  $\geq 18$  Monaten auf. Dies gilt auch für das PFS Ansprechen  $\geq 10$  Monate und  $\geq 18$  Monate.
- Die Behandlung mit PAZ ergab im Vergleich zu SUN eine kürzere Zeit bis zum Ansprechen.
- In der logistischen Regressionsanalyse wurden keine patientenspezifischen Faktoren, die mit einem CR/PR  $\geq 10$  Monate oder  $\geq 18$  Monate assoziiert sind, gefunden. Dies kann zum Teil auf die geringe Zahl von Patienten in jeder Gruppe zurückzuführen sein, die ein Langzeitansprechen in dieser Subanalyse der COMPARZ-Studie zeigten.

### Prognostischer Wert des frühen Tumorschrumpfens in der COMPARZ-Studie (2)

In einer weiteren Untersuchung wurde das frühe Tumorschrumpfen (eTS) unter VEGFR Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie mit PAZ oder SUN als möglichem prognostischem Faktor beim mRCC untersucht. Ein TS von 10% unter VEGFR zielgerichteter Therapie als möglicher prognostischer Faktor wurde bereits in mehreren kleinen Studien mit jeweils weniger als 10 Patienten nachgewiesen(3–6). Validiert in einer grossen Studie könnte eTS als früher Marker für Wirksamkeit in klinischen Studien dienen. Dies führte dazu, dass die Rolle von eTS in der First Line Therapie unter Zuhilfenahme von Daten aus der COMPARZ-Studie validiert wurde. Dazu wurde eine retrospektive Analyse von Daten an 1100 Erstlinienpatienten mit metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom durchgeführt. Die Patienten wurden randomisiert mit PAZ (800mg einmal täglich) oder mit SUN (50mg einmal täglich während 4 Wochen gefolgt von 2 Wochen ohne Therapie) behandelt.

Das Tumorschrumpfen auf PAZ oder SUN wurde alle 6 Wochen (42 Tage) bis zur Woche 24 und danach alle 12 Wochen bis zur Progression der Krankheit gemäss RECIST 1.0 untersucht. eTS wurde a priori als Schrumpfen von  $\geq 10\%$  definiert. Die Outcome-Resultate sind in der Tabelle 3 wiedergegeben.

Das Gesamtüberleben (OS) bei mehr und weniger als 10% eTS ist in der Tabelle 4 wiedergegeben.

Patienten, die ein Tumorschrumpfen von  $\geq 10\%$  zeigten, hatten an Tag 42 ein statistisch besseres Outcome als Patienten mit einem Tumorschrumpfen von weniger als 10%, unabhängig von allen prognostischen Baseline Faktoren ( $p < 0.001$ ). Ähnliche Resultate wurden auch bei eTS nach 90 Tagen gefunden.

#### FAZIT

Das frühe Tumorschrumpfen von  $\geq 10\%$  unter Pazopanib und Sunitinib hat beim mRCC eine prognostische Aussagekraft und könnte als früher Endpunkt in klinischen Studien verwendet werden.

#### Literatur:

1. Tannir NM et al. Long-term response and time to response to pazopanib (PAZ) and Sunitinib (SUN) in metastatic renal cell carcinoma 8mRCC): COMPARZ subanalysis, presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, June 2-6, 2017, Chicago
2. Pond GR, Dietrich M, Grünwald V. Prognostic ability of early tumor shrinkage on overall survival (OS) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) – A validation study. Annals of Oncology 2016; 27: 266-295
3. Abel EJ et al. Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol. 2011;59:10-5.

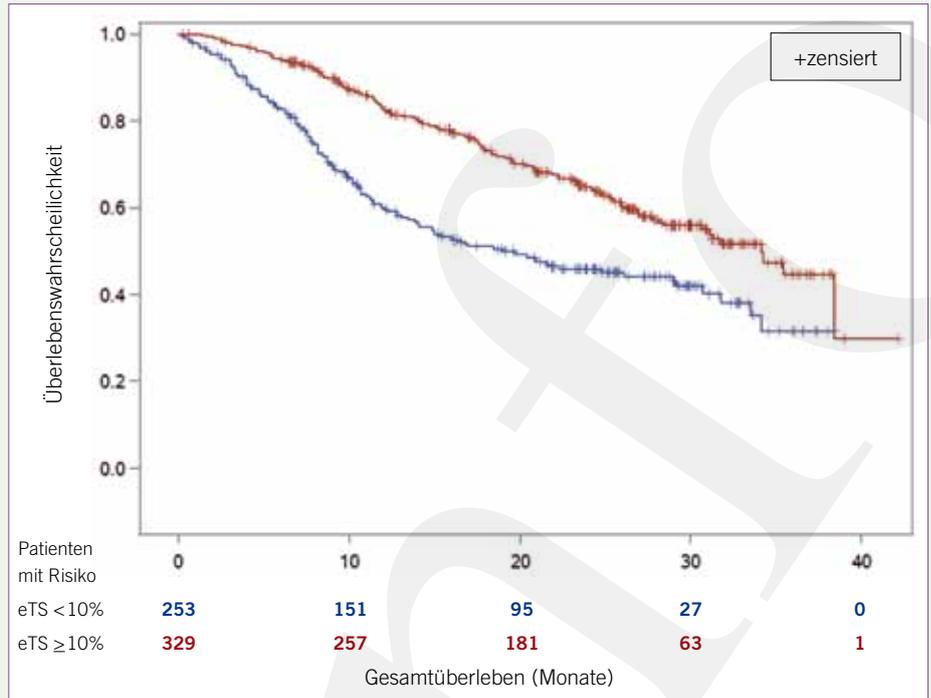


Abb. 1: Ein frühes Tumorschrumpfen (eTS)  $\geq 10\%$  (rot) vs.  $< 10\%$  (blau) kann als Marker für eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit herangezogen werden (modifiziert nach 2)

		Pazopanib		Sunitinib	
% Änderung der Läsionsgrösse am Tag 42	Mittel (SD)	295	-17.5 (18.2)	289	-9.4 (17.1)
Tumorschrumpfen $\geq 10\%$ am Tag 42	N (%)	295	204 (69.2)	289	125 (43.3)
% Änderung der Läsionsgrösse am Tag 90	Mittel (SD)	516	-22.3 (20.4)	517	-13.3 (20.0)
Tumorschrumpfen $\geq 10\%$ am Tag 90	N (%)	516	387 (75.0)	517	278 (53.8)
Gesamtüberleben, Monate	Median (95% KI)	557	28.4 (26.1-35.6)	553	29.3 (25.3-32.5)

Tab. 3: Klinische Outcomes unter PAZ und SUN

	<10% Schrumpfen		$\geq 10\%$ Schrumpfen	
	N		N	
<b>Gesamtüberleben (Monate) über Tag 42 hinaus</b>				
N (%) Todesfälle	253	133 (52.6)	329	125 (38.0)
Median (95% KI) %		19.6 (14.0, 28.9)		34.1 (28.4, NR)
1-Jahr (95% KI) %		59.9 (53.4, 65.8)		82.5 (77.7, 86.3)
2-Jahre (95% KI) %		45.8 (39.1, 52.2)		64.7 (58.7, 70.0)
<b>Gesamtüberleben (Monate) über Tag 90 hinaus</b>				
N (%) Todesfälle	350	201 (57.4)	657	242 (36.8)
Median (95% KI) %		15.1 (12.4, 18.7)		33.6 (30.1, NR)
1 Jahr (95% KI) %		57.3 (51.8, 62.5)		80.8 (77.4, 83.7)
2 Jahre (95% KI) %		40.9 (35.4, 46.4)		62.8 (58.6, 66.7)

Tab. 4: OS bei mehr und weniger als 10% eTS

4. Gruenwald V et al. ASCO Annual Meeting Abstracts, Vol 30 Supl. 2012, 4631
5. Seidel C et al. Tumor shrinkage measured with first treatment evaluation under VEGFR-targeted therapy as prognostic marker in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Br J Cancer 2013; 109: 2998-3004
6. Krajewski KM et al. 10% Tumor shrinkage on the first follow-up computed tomography predicts clinical outcome in patients with advanced renal cell carcinoma treated with angiogenesis inhibitors: a follow-up validation study. Oncologist 2014;19: 507-14

### IMPRESSUM

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

Redaktion: Dr. Ines Böhm

Inhaltlich verantwortlich und finanziert von  
Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz

© Aertzerverlag medinfo AG, Erlenbach