

« Real World Experience » confirme

Bonne efficacité et meilleure tolérance certifiées: les patients et les oncologues privilégient le pazopanib

En comparaison directe dans l'étude COMPARZ, le sunitinib et le pazopanib (Votrient®) ont révélé une efficacité comparable des deux traitements, mais avec une qualité de vie et une tolérance améliorées en faveur du pazopanib (1). Suite à l'analyse rétrospective d'un groupe de travail espagnol (2), des données américaines ont aussi été publiées confirmant l'efficacité du pazopanib comparé au sunitinib (3) dans le cadre du cancer rénal métastatique. Ces deux grandes études rétrospectives ont également permis de confirmer une nouvelle fois les facteurs pronostiques de l'IMDC pour le pazopanib.

L'étude SPAZO

SPAZO est une étude rétrospective espagnole. Elle a recueilli les données de tous les patients atteints d'un cancer rénal métastatique (mRCC) issus de 34 centres espagnols, qui ont reçu du pazopanib en tant que traitement de première intention en pratique quotidienne, entre avril 2011 et juin 2014. Les patients impliqués dans d'autres études ont été exclus. Les données ont été analysées par une organisation de recherche clinique externe. Pour l'ensemble des groupes à risques, on a observé un taux de réponse (RR) de 30%, une survie sans progression (PFS) médiane de 11 mois et une survie globale médiane (OS) de 22 mois. La survie à 2 ans était légèrement inférieure à 50% (tableau 1). Parmi les 278 patients inclus dans l'étude, 207 (76,4%) ont arrêté le traitement par pazopanib, 158 (57,2%) pour

cause de progression, 33 (11,9%) pour cause de toxicité, 12 (4,3%) pour cause de comorbidités et 4 (1,4%) pour cause de rémission complète. Dans cette étude, le taux d'arrêt de traitement pour cause de toxicité augmentée était de moins de 12% et similaire à d'autres données de l'expérience « real world » (4).

Résultats du traitement avec des TKI de patients mRCC préalablement non-traités – données mondiales issues de la « Real World Experience » (IMDC)

Le modèle pronostique de l'« International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium » (IMDC) a été utilisé pour évaluer l'efficacité du sunitinib et du pazopanib dans la pratique quotidienne (5). Le modèle de l'IMDC a ainsi montré

une efficacité comparable du sunitinib et du pazopanib dans le « real world ».

Les données de 3606 patients atteints de mRCC ont été recueillies, lesquels patients ont été traités en première intention avec le sunitinib (n=3226) ou le pazopanib (n=380), avec un suivi médian de 43,5 mois (IC à 95%, 41,4-46,4). Il n'a été observé aucune différence entre le sunitinib et le pazopanib pour l'OS de 20,1 mois (IC à 95% 18,76-21,42) par rapport à 23,68 mois (IC à 95% 19,54-28,81; p=0,19) (figure 1). La PFS se situait à 7,22 mois pour le sunitinib (IC à 95% 6,76-7,78) par rapport à 6,83 mois (IC à 95% 5,58-8,27; p = 0,49) pour le pazopanib. Le taux de réponse était similaire dans les deux groupes. Le rapport des risques (HR) corrigé pour l'OS et la PFS était de 0,952 (IC à 95% 0,788-1,150; p=0,61) par rapport à 1,052 (IC à 95% 0,908-1,220; p=0,49) (tableau 3).

Les résultats reconforment l'efficacité dans la pratique quotidienne, qui a été démontrée par les études COMPARZ (1) et Sternberg (6) (tableau 2).

Efficacité comparable du pazopanib et du sunitinib comme traitement de première intention en ambulatoire

Outre l'étude d'homologation de Sternberg et al. (6), l'étude COMPARZ (1) ainsi que l'étude SPAZO (2) et les données de Morales et al. (5) démontrent que les résultats concernant l'efficacité sont reproductibles dans les études prospectives comme rétrospectives. Le groupe « US Oncology » étaye cela dans une autre étude rétrospective (4): l'objectif de cette étude était donc d'étudier à nouveau les résultats cliniques des deux traitements dans les configurations quotidiennes de la pratique ambulatoire de l'« US Oncology ». Cela a été effectué par une étude rétrospective en utilisant la banque de données de l'« US Oncology » (USON) (dossier patient électronique (ePA) iKnowMed, complété d'une évaluation par diagramme). L'efficacité et la tolérance ont été étudiées pour des patients atteints de mRCC, ayant été traités en première intention avec le pazopanib ou le sunitinib entre 2009 et 2012 et ayant passé au moins 2 examens médicaux. Au total, 177 patients sous pazopanib et 739 patients sous sunitinib ont été identifiés dans cette banque de données. Après un appariement sur le score de propension (PS), chacune des cohortes pour le pazopanib et le sunitinib contenait 153 patients. L'âge moyen, la distribution selon le sexe et les groupes à risques selon Morales étaient similaires entre les deux cohortes (p>0,05). Aucune différence significative de la PFS sous pazopanib (médiane: 9,3 mois, IC à 95% 7,0-11,8 mois) en comparaison au su-

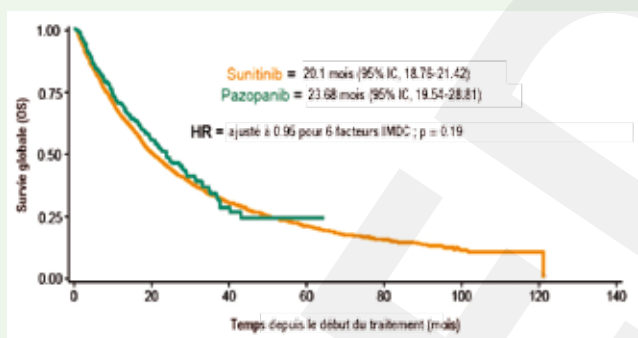


Figure 1: Survie globale dans la comparaison directe du sunitinib et du pazopanib (5)

	IMDC				SPAZO			
	Overall	FR	IR	PR	Total	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%
PFS médiane (IC 95%, mois)					11 (9-13)	32 (14-49)	11 (9-13)	4 (2-6)
OS médiane OS (IC 95%, mois)	22 (20-26)	NR	27	8.8	22 (16-28)	NR	22 (14-30)	7 (4-10)
OS à 2 ans	47% (42-52)	75%	53%	7%	48,1% (41-55)	81,6% (68-95)	48,7% (39-58)	18,8% (8-29)

Tableau 1: PFS, OS, taux de réponse et de rémission dans IMDC et SPAZO

FR = risque favorable, IR = risque moyen, PR = mauvais risque, CR = rémission complète, RR = taux de réponse, SD = maladie stable, NR = pas atteint

nitinib (médiane: 8,3 mois (IC à 95% 6,4 à 10,9 mois, p=0,43) n'a été mise en évidence.

De manière similaire, aucune différence significative de l'OS sous pazopanib (médiane: 22,3 mois, IC à 95% 16,2-31,7 mois) en comparaison au sunitinib (médiane: 26,3 mois, IC à 95% 16,4 à 38,2 mois, p = 0,76) n'a été observée (tableau 2).

Le pazopanib présente des avantages concernant la tolérance

Plusieurs études ont démontré l'efficacité du pazopanib en comparaison au sunitinib; le pazopanib et le sunitinib présentent un profil de tolérance différent, comme l'étude COMPARZ a pu le montrer: ce sont principalement les effets indésirables ressentis comme désagréables par les patients qui sont les plus observés sous sunitinib: fatigue, mucites et syndrome main-pied (tableau 4); sous pazopanib, ce sont l'élévation des enzymes hépatiques, la perte de poids et une modification de la couleur des cheveux qui sont observées de

manière plus fréquente. Les patients citent la fatigue, les effets indésirables gastro-intestinaux, le syndrome main-pied, les mucites et la toxicité hépatique comme effets indésirables les affectant particulièrement.

Les résultats obtenus pour l'évaluation de la qualité de vie confirment à nouveau les effets indésirables mentionnés ci-dessus: les patients sous pazopanib signalent moins de fatigue, moins de syndrome main-pied et moins de mucites en atteignant simultanément une satisfaction supérieure sous traitement par pazopanib en comparaison au sunitinib. Globalement, les patients ont une meilleure qualité de vie sous pazopanib par rapport à sunitinib. Des différences significatives de la qualité de vie ressortent dans 11 comparaisons sur 14 en faveur du pazopanib (1). La meilleure tolérance se constate également par d'autres points, tels que moins d'appels téléphoniques, moins de recours aux services d'urgences et moins de rendez-vous médicaux en dehors de l'étude. Dans une autre étude randomisée croisée et contrôlée en double aveugle, les différences entre le pazopanib et le sunitinib se sont manifestées directement dans la préférence des patients: dans l'étude PISCES (7), 70% des patients et 61% des oncologues portent leur préférence sur le pazopanib, alors que seulement 22% des patients et des oncologues désignent le sunitinib comme leur traitement préféré. Les raisons les plus fréquemment citées pour un choix en faveur du pazopanib par rapport au sunitinib se sont révélées être la qualité de vie et la tolérance (figure 2).

Dans la parution la plus récente de l'« Urologic Oncology », on trouve un commentaire du Dr Donald Trump (8) qui non seulement félicite les auteurs de l'étude PISCES pour leur conception progressive, mais qui présente également les résultats en tant qu'indicateur pour le choix du Votrient® comme traitement de première intention préféré:

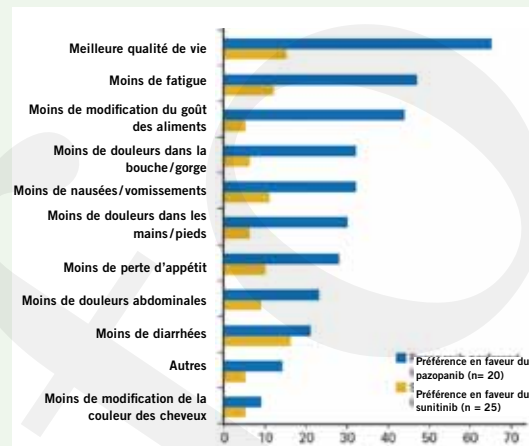


Figure 2: Facteurs, qui ont influencés la préférence des patients en faveur du pazopanib (7)

« ... These investigators asked the novel question: <what drug do the patients prefer?> The answer was clear: Pazopanib (70% vs. 22%). The patients' expressed preference was also supported by quality-of-life assessments. The authors are to be commended for an important trial design clearly indicating that pazopanib is the preferred agent for initial therapy in patients with advanced renal cell carcinoma».

Littérature:

1. Motzer RJ et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013;369:722-31
2. Perez-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 (SO-GUG) SPAZO study. Ann Oncol 2016;4:706-11
3. Hirsch BR et al. Comparative effectiveness of pazopanib and sunitinib as first-line therapy for patients with advanced/ metastatic renal cell carcinoma in a U.S. community oncology setting. J Clin Oncol 2016;34:suppl 2S;abstr 567
4. 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;13:210-7
5. 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 2016;34:suppl 2S;abstr 544
6. Sternberg CN et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. Clin Oncol 2010;28:1061-8
7. 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;32:1412-8
8. Trump D. Seminars and Original Investigations Commentary on: «Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study.» Urol Oncol 2016;34:247-52

Étude	Pazopanib	Sunitinib	Valeur p
Sternberg	22,9	n.a.	n.s.
COMPARZ	28,3	29,1	n.s.
SPAZO	22	n.a.	n.s.
Heng	23,7	20,1	n.s.
US Oncology	22,3	26,3	n.s.

n.a. = non applicable, n.s. = non significatif

Tableau 2: OS globale sous pazopanib en comparaison à sunitinib dans différentes études

Efficacité	Pazopanib (mois)	Sunitinib (mois)	Valeur p
PFS	6,83	7,22	0,49
OS	23,68	20,1	0,19

Tableau 3: Données de PFS et d'OS (5) selon l'évaluation IMDC sur plus de 3500 patients mRCC

Effets indésirables	Tous les degrés (%)		Degré 3 (%)		Degré 4 (%)	
	Pazopanib	Sunitinib	Pazopanib	Sunitinib	Pazopanib	Sunitinib
Fatigue*	55	63	10	17	<1	<1
Mucites*	11	26	1	3	0	0
Syndrome main-pied*	29	50	6	11	0	<1

*significativement moins d'effets indésirables de degré 3/4 pour le pazopanib

Tableau 4: Effets indésirables sélectionnés de l'étude COMPARZ

Information professionnelle abrégée: Pazopanibum (ut Pazopanibi Hydrochloridum), Excipients pro compresso obducto **I:** Traitement du carcinome cellulaire rénal avancé et/ou métastatique (RCC) ; traitement du sarcome avancé des parties molles lors d'une progression après une chimiothérapie à base d'anthracycline ou d'autres associations, lorsque l'anthracycline n'entre pas en ligne de compte. Les données sur le liposarcome et les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont limitées. **P:** Dose recommandée: 800 mg une fois par jour (au moins une heure avant ou au moins deux heures après un repas). Réduction de la dose lors de signes d'une toxicité, lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 et lors d'une insuffisance hépatique modérée. **CI:** Hypersensibilité au pazopanib ou à l'un des excipients, insuffisance hépatique sévère. **PE:** Contrôles réguliers de la fonction hépatique, de la tension artérielle, de la fonction cardiaque, des valeurs urinaires et évent. de la fonction thyroïdienne. La thérapie doit être arrêtée chez les patients ayant développé un SEPR/SLPR ou ILD/pneumonie. La prudence est de mise en présence de facteurs de risque de thromboses, d'hémorragies et de fistules gastro-intestinales. Un arrêt de l'administration est recommandé lors d'opérations. Les femmes susceptibles de tomber enceintes doivent utiliser des méthodes contraceptives appropriées. **IA:** La prudence est de rigueur lors d'une association avec des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4, avec des médicaments transportés par l'UGT1A1 ou OATP1B1 et lors de la consommation de certains aliments (exposition systémique accrue ou réduite au pazopanib). N'est pas indiqué pour une utilisation en association avec d'autres traitements anti-tumoraux systémiques. Il faut éviter un traitement simultané avec des médicaments, qui augmentent la valeur du pH de l'estomac. **EI:** Très fréquents: perte d'appétit, perte de poids, dysgueusie, céphalées, vertiges, bradycardie asymt., hypertension, dyspnée, toux, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements, stomatite, élévation de ALAT/ASAT, modification de la couleur des cheveux, hypo- ou dépigmentation de la peau, éruption cutanée avec desquamation, alopecie, syndrome palmo-plantaire, myalgies, douleurs musculo-squelettiques, arthralgie, protéinurie, fatigue, douleurs dans la poitrine, œdèmes périphériques. Fréquents: thrombopénie, neutropénie, leucopénie, hypothyroïdie, léthargie, paresthésies, dysfonction cardiaque, ischémie cardiaque, allongement de QT, bouffées de chaleur, événements thrombo-emboliques veineux, hémorragie pulmonaire, épistaxis, dysphonie, pneumothorax, dyspepsie, flatulence, ballonnements, troubles de la fonction hépatique, hyperbilirubinémie, éruption cutanée, érythème, prurit, sécheresse de la peau, hyperhidrose, crampes musculaires, asthénie, mucite, frisson, vision trouble, perte de poids, augmentation de la créatininémie, de la bilirubinémie, de la thyroïdostimuline (TSH), de la gamma-glutamyl transférase, des enzymes hépatiques et de la lipase, diminution du nombre de globules blancs et d'albumine, hyperphosphatémie, hypomagnésémie, hypoglycémie. Occasionnels: infections (avec ou sans neutropénie), attaques ischémiques transitoires, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, accident vasculaire cérébral ischémique, hémorragie cérébrale et gastro-intestinale, hématurie, pneumopathie interstitielle/pneumonie, fistules gastro-intestinales, perforations gastro-intestinales, pancréatite. **Pr:** 30 comprimés filmés de 200 mg ; 60 comprimés filmés de 400 mg. Catégorie de vente: A. Pour plus d'informations détaillées, veuillez consulter www.swissmedinfo.ch. Octobre 2016. **Novartis Pharma Schweiz AG**, Risch; adresse: Suurstoffli 14, 6343 Rotkreuz, tél. 041 763 71 11

MENTIONS LÉGALES

Rapport: Pr Walter F. Riesen

Rédaction: Dr Heidrun Ding

Financement et responsabilité pour le contenu:

Novartis Pharma Suisse SA, Rotkreuz

© Aertzteverlag medinfo AG, Erlenbach