

Sous-analyse de l'étude COMPARZ

Efficacité du pazopanib comparativement au sunitinib dans le traitement du carcinome à cellules rénales ¹

Le pazopanib (PAZ) et le sunitinib (SUN), des inhibiteurs de la tyrosine kinase des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor), sont les options thérapeutiques de première ligne privilégiées dans le traitement du carcinome à cellules rénales avancé, métastatique (aRCC, mRCC). Les recommandations des directives pour le traitement sont d'ailleurs très limitées concernant le choix entre PAZ et SUN.

COMPARZ est une étude de non-infériorité, de phase III, randomisée et ouverte, qui a montré une efficacité comparable entre PAZ et SUN en première ligne chez 1'110 patients atteints de mRCC. Dans cette étude, la médiane de la SSP (survie sans progression) était de 8,4 mois pour PAZ contre 9,5 mois pour SUN (Rapport des risques, RR 1,05; 0,9-1,22); les critères de non-infériorité ont ainsi été atteints. La SG (survie globale) n'a pas été différente entre les deux médicaments (médiane 28,3 contre 29,1 mois [RR 0,92; 0,79-1,06]). Le taux de réponse objective (TRO) était plus élevé pour PAZ que pour SUN (31% contre 25%). PAZ était supérieur à SUN en ce qui concerne l'incidence d'événements indésirables de degré 3/4 et d'événements symptomatiques, ainsi qu'en termes de qualité de

vie. L'analyse exploratoire post-hoc présente a servi à l'identification et à la description des caractéristiques cliniques des patients de l'étude COMPARZ.

Objectifs de l'étude et méthodologie

Les objectifs de l'étude étaient, d'une part, l'identification des patients qui présentaient une réponse à long terme (réponse complète ou partielle RC/RP ≥ 10 mois) ou une réponse à court terme (RC/RP < 10 mois) sous PAZ ou SUN et la collecte de leurs caractéristiques cliniques. Il s'agissait aussi, d'autre part, d'évaluer le temps mis pour les patients pour atteindre une RC/RP sous PAZ et SUN. Dans l'étude COMPARZ, les patients atteints de carcinome à cellules rénales avancé ou métastatique présentant une histologie à cellules claires et un indice de performance de Karnofsky (KPS) ≥ 70 et n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur pour leur aRCC ou mRCC ont été traités de façon aléatoire par PAZ 800 mg/jour (n = 557) ou SUN 50 mg/jour (n = 553).

Réponse à long terme dans l'étude COMPARZ

La proportion de patients qui a présenté une réponse à long terme définie comme une RC/

RP après un délai ≥ 10 mois dans le groupe SUN était la même que dans le groupe PAZ (tab. 1). Une RC ou une RP après un délai ≥ 10 mois a été atteinte par 14% des patients du groupe PAZ et par 13% de ceux du groupe SUN. Chez les patients qui ont atteint une RC ou une RP après un délai ≥ 18 mois, ce résultat correspond à 6% pour le groupe PAZ et 7% pour le groupe SUN.

Environ un tiers des patients ayant reçu un traitement par PAZ et SUN présente une durée de SSP ≥ 10 mois. Chez les patients ayant atteint une SSP ≥ 18 mois, ce résultat correspond à 14% pour le groupe PAZ et 15% pour le groupe SUN (tab. 2). Chez les patients de la population totale ayant atteint une RC/RP, la durée jusqu'à la réponse était plus courte pour PAZ que pour SUN (11,9 contre 17,4 semaines).

Les profils démographiques et cliniques des patients ayant atteint une RC/RP après un délai ≥ 10 mois étaient comparables à ceux l'ayant atteinte après un délai ≥ 18 mois.

Une analyse de régression logistique n'a pas montré d'association entre un facteur clinique initial et une réponse à long terme. La figure 1 montre la survie globale lors de régressions tumorales ≥ 10% par rapport à des régressions tumorales < 10%.

Délai de la RC/RP	PAZ (557)	SUN (553)
≥ 10 mois	76/557 (14%)	74/553 (13%)
Progression ou décès, n/n (%)	38/76 (50%)	33/74 (45%)
Données censurées suivi terminé	13/76 (17%)	20/74 (27%)
Données censurées suivi en cours	25/76 (33%)	21/74 (28%)
≥ 18 mois	34/557 (6%)	38/553 (7%)
Progression ou décès, n/n (%)	8/34 (24%)	13/38 (34%)
Progression ou décès, n/n (%)	6/34 (18%)	10/38 (26%)
Données censurées suivi en cours	20/34 (59%)	15/38 (39%)

Tab. 1: Délai de la réponse (RC/RP) ≥ 10 mois

Durée SSP	PAZ (n=557)	SUN (n=553)
≥ 10 mois	175 (31.4%)	186 (33.6%)
≥ 18 mois	79 (14.2%)	85 (15.4%)

Tab. 2: Durée de la réponse (SSP) ≥ 10 mois

CONCLUSION

- Le pourcentage de patients présentant une RC/RP après un délai ≥ 10 mois et ≥ 18 mois est le même pour les patients traités par PAZ que pour ceux traités par SUN. Ceci vaut également pour la réponse concernant les SSP ≥ 10 mois et ≥ 18 mois.
- Le traitement par PAZ a montré un délai plus court jusqu'à la réponse comparativement au traitement par SUN.
- L'analyse de régression logistique n'a pas montré d'association entre des facteurs spécifiques et une RC/RP après un délai ≥ 10 mois ou ≥ 18 mois. Ceci peut, en partie, être dû au faible nombre de patients dans les groupes présentant une réponse à long terme dans le cadre de la sous-analyse de l'étude COMPARZ.

Valeur pronostiquée de la régression tumorale précoce dans l'étude COMPARZ (2)

Au cours d'une analyse complémentaire, a été étudiée la régression tumorale précoce (eTS) comme facteur pronostic possible chez les patients atteints de mRCC, lors d'un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase du VEGFR, basé sur le PAZ ou le SUN. Une TS de 10% comme facteur pronostic lors de traitements par un inhibiteur de la tyrosine kinase du VEGFR a été démontrée dans plusieurs études de petite taille englobant moins de 10 patients (3-6). Sous réserve de validation dans une étude de grande ampleur, l'eTS pourrait servir de marqueur précoce d'efficacité dans les études cliniques. Le rôle de l'eTS lors d'un traitement de première ligne a ainsi été validé à l'aide des données issues de l'étude COMPARZ. Dans ce cadre, une analyse rétrospective a été réalisée sur 1'100 patients atteints de carcinome rénal métastatique à cellules claires traités en première ligne. Les patients ont été traités, de manière aléatoire, par PAZ (800 mg une fois par jour) ou SUN (50 mg une fois par jour pendant 4 semaines suivies de 2 semaines sans traitement).

La réponse tumorale des patients traités par PAZ ou SUN a été analysée toutes les 6 semaines (42 jours) jusqu'à la semaine 24, puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression de la maladie selon RECIST 1.0. L'eTS a été définie a priori comme une régression de $\geq 10\%$. Les résultats sont indiqués dans le tableau 3. La survie globale (SG) correspondant à une eTS de plus ou de mois de 10% est indiquée dans le tableau 4. Statistiquement, les patients présentant une régression tumorale $\geq 10\%$ au jour 42 ont présenté un meilleur pronostic que les patients présentant une régression tumorale inférieure à 10%, indépendamment des facteurs pronostics de référence ($p < 0,001$). Des résultats semblables ont été trouvés concernant l'eTS après 90 jours.

CONCLUSION

Une régression tumorale précoce $\geq 10\%$ lors d'un traitement par le pazopanib et le sunitinib chez des patients atteints de mRCC a une valeur pronostic pertinente et pourrait être utilisée en tant que critère de jugement précoce dans des études cliniques.

Références:

- 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
- 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
- Abel EJ et al. Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol. 2011;59:10-5.

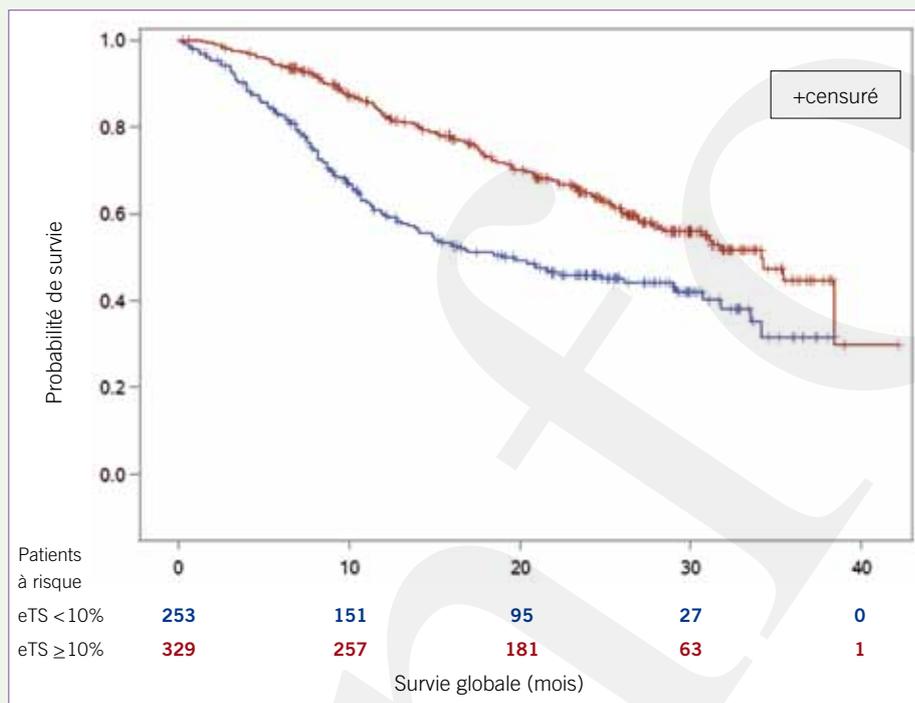


Fig. 1: Une régression tumorale précoce (eTS) $\geq 10\%$ (rouge) contre $< 10\%$ (bleu) peut être utilisée comme marqueur d'une probabilité de survie plus élevée (modifiée selon réf. 2)

		Pazopanib		Sunitinib	
% de modification de la taille des lésions au jour 42	Moyenne (SD)	295	-17.5 (18.2)	289	-9.4 (17.1)
Régression tumorale $\geq 10\%$ au jour 42	N (%)	295	204 (69.2)	289	125 (43.3)
% de modification de la taille des lésions au jour 90	Moyenne (SD)	516	-22.3 (20.4)	517	-13.3 (20.0)
Régression tumorale $\geq 10\%$ au jour 90	N (%)	516	387 (75.0)	517	278 (53.8)
Survie globale, mois	Médiane (IC de 95%)	557	28.4 (26.1-35.6)	553	29.3 (25.3-32.5)

Tab. 3: Pronostics cliniques sous PAZ et SUN

	Régressions < 10%		Régressions $\geq 10\%$	
	N		N	
Survie globale (mois) à plus de 42 jours				
N (%) décès	253	133 (52.6)	329	125 (38.0)
Médiane (IC de 95%) %		19.6 (14.0, 28.9)		34.1 (28.4, NR)
1 an (IC de 95%) %		59.9 (53.4, 65.8)		82.5 (77.7, 86.3)
2 ans (IC de 95%) %		45.8 (39.1, 52.2)		64.7 (58.7, 70.0)
Survie globale (mois) à plus de 42 jours				
N (%) décès	350	201 (57.4)	657	242 (36.8)
Médiane (IC de 95%) %		15.1 (12.4, 18.7)		33.6 (30.1, NR)
1 an (IC de 95%) %		57.3 (51.8, 62.5)		80.8 (77.4, 83.7)
2 ans (IC de 95%) %		40.9 (35.4, 46.4)		62.8 (58.6, 66.7)

Tab. 4: SG correspondant à une eTS de plus ou de mois de 10%

MENTIONS LÉGALES

Rapport : Pr Walter F. Riesen
 Rédaction : Dr Heidrun Ding

Responsabilité du contenu et financement :
 Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz
 © Aertzteverlag medinfo AG, Erlenbach