

Thérapie de première ligne du carcinome avancé ou métastatique des cellules rénales

Grande efficacité du pazopanib associée à une meilleure tolérance

Au cours des cinq dernières années, le traitement du carcinome avancé des cellules rénales a connu une véritable métamorphose grâce aux nouvelles options thérapeutiques. Conformément aux lignes directrices, les ITK VEGF font office de standard dans la thérapie primaire. Le pazopanib (Votrient®) et le sunitinib sont recommandés dans cette catégorie de substance pour le traitement de première ligne et conformément aux lignes directrices européennes (1).

Le pazopanib a été autorisé en Suisse en 2010 pour le traitement du carcinome avancé ou métastatique des cellules rénales. L'homologation a été délivrée en raison de l'efficacité équivalente aux traitements standards et d'une meilleure tolérance en termes de qualité de vie et régression de certains effets secondaires.

Efficacité comparée aux placebos

Dans une étude de phase III, le pazopanib utilisant un rapport de randomisation de 2:1 par rapport au placebo a été analysé chez des patients atteints de carcinome métastatique des cellules rénales (2). Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP).

Parmi les 435 patients concernés par l'étude, 233 étaient naïfs de traitement (54%) et 202 avaient suivi un traitement préalable aux cytokines (46%). Chez la population naïve de traitement et d'après une évaluation centrale indépendante, la SSP était également prolongée de façon significative de 11,1 mois en moyenne sous pazopanib contre 2,8 mois sous placebo (HR 0,40; 95% IC 0,27-0,60; $p < 0,0001$) (fig. 1). Le taux de réponse objective était de 30% pour le pazopanib et de 3% pour le placebo ($p > 0,001$). La durée de réponse moyenne était de plus d'un an. Les effets indésirables les plus fréquents se manifestaient sous forme de diarrhées, d'hypertension artérielle, de changement de la couleur des cheveux, de nausées, d'anorexie et de vomissements.

Ces données ont été confirmées par une étude ouverte étendue (3). 79 patients de l'étude d'homologation (2) auxquels un placebo avait été prescrit et présentant une progression de la maladie, ont pris une dose quotidienne de 800mg de pazopanib. Les critères de jugement principaux étaient la sécurité et la tolérance. Le critère de jugement secondaire englobait le taux de réponse, la SSP et la survie globale (SG). Les profils d'efficacité et de sécurité de cette étude d'extension étaient comparables aux résultats de l'étude d'homologation. Le taux de réponse était de 37,5%, la SSP médiane, de 9,2 mois, la SG médiane de 23,5 mois.

Au total, le pazopanib a montré une amélioration significative de la SSP et de la réponse de la tumeur comparé au placebo et ce, tant chez les patients naïfs de traitement que chez les patients sous traitement préalable avec une cytokine atteints d'un carcinome métastatique des cellules rénales.

Le pazopanib comparé au sunitinib

Le pazopanib et le sunitinib sont des options thérapeutiques pour le traitement de première ligne

du carcinome métastatique des cellules rénales. Ces deux substances se sont avérées bénéfiques en offrant une SSP prolongée par rapport au placebo ou à l'interféron dans des études de phase III chez des patients atteints de carcinome métastatique des cellules rénales.

L'efficacité, la sécurité ainsi que la qualité de vie obtenues avec le pazopanib par rapport au sunitinib ont été évaluées dans le cadre d'une comparaison directe (4). Ce faisant, 1110 patients présentant un carcinome métastatique des cellules rénales ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit du pazopanib (800mg 1 fois par jour, 557 patients), soit du sunitinib dans un cycle de 6 semaines (50 mg une 1 fois par jour pendant 4 semaines suivies de 2 semaines sans traitement, 553 patients). Le critère de jugement principal était la SSP conformément au rapport indépendant.

Il s'agissait de prouver une non-infériorité statistique du pazopanib par rapport au sunitinib quant à la SSP. Les critères de jugement secondaires englobaient la survie globale, la sécurité et la qualité de vie.

Le pazopanib n'était pas inférieur au sunitinib en termes d'efficacité sur la SSP. Le rapport de risque pour la progression ou le décès dû à une cause quelconque était de 1,05 (IC 95% 0,90-1,22), ce qui correspond à une plage de non-infériorité prédéfinie (limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95% $< 1,25$ (fig. 2). La SG était identique dans les deux groupes de patients (rapport de risque pour le décès sous pazopanib 0,91; IC 95% 0,76-1,08). La durée de réponse moyenne était de 8,1 mois pour

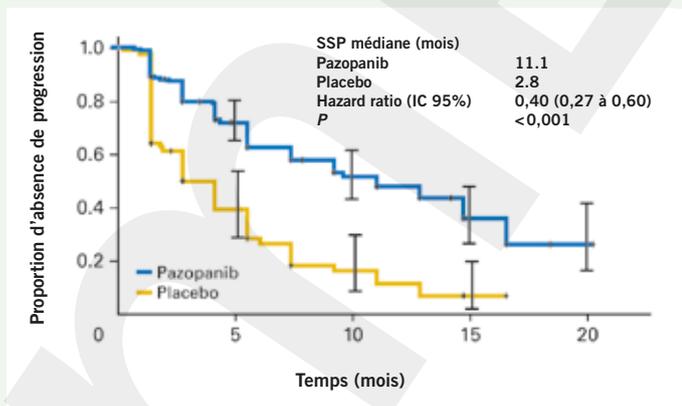


Fig. 1: Courbes de Kaplan-Meier de la SSP de la population naïve de traitement conformément à l'évaluation indépendante (2)

Risque MSKCC	Survie totale médiane Votrient (IC 95%)	Survie totale médiane du sunitinib (IC 95%)	Rapport de risque (IC 95%)
Favorable	42,5 mois 37,9 - pas atteint N = 151	43,6 mois (37,1-47,4) N = 152	0.88 (0.63-1.21)
Intermédiaire	26,9 mois (23,1-35,6) 12,3 N = 322	26,7 mois (20,7-31,6) N = 328	0.90 (0.74-1.09)
Défavorable	9,9 mois (7,3- 12,3) N = 67	7,7 mois (5,6-11,9) N = 52	0.85 (0.56- 1.28)

Tab. 1: Analyse de la survie globale sur les sous-groupes selon les critères du MSKCC

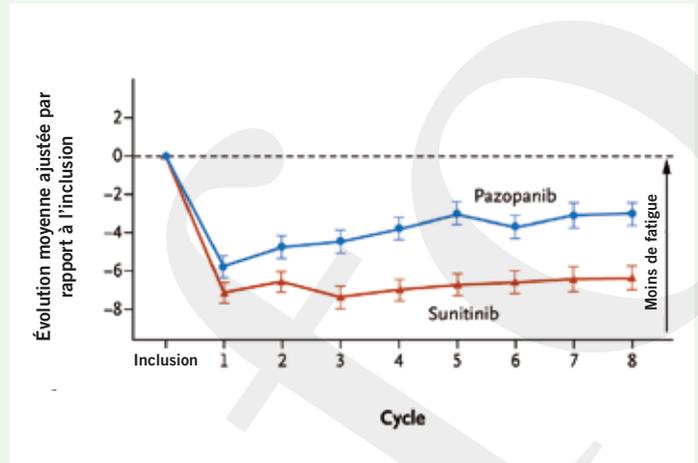
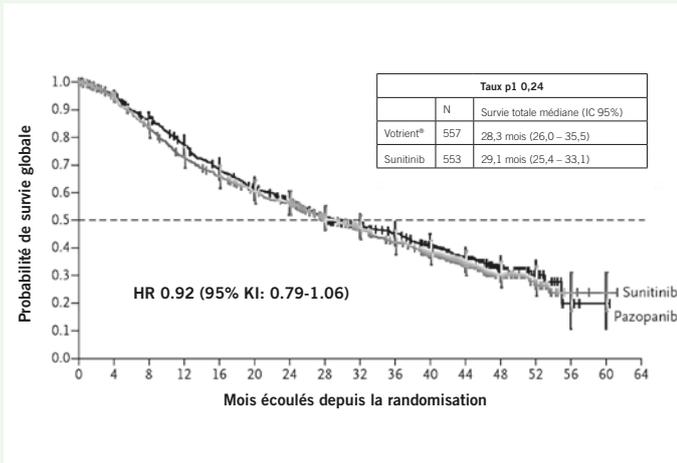


Fig. 2: Survie globale dans le cas du carcinome des cellules rénales avec le pazopanib par rapport au sunitinib (analyse finale), adaptée selon Motzer (5)

Fig. 3: Fatigue sous pazopanib vs. sunitinib selon l'échelle F BILAN

le pazopanib et de 7,6 mois pour le sunitinib. Les patients traités au sunitinib ont montré une plus grande incidence de la fatigue (63% vs 55%), du syndrome de la main et du pied (50% vs 29%), et de la thrombocytopénie (73% vs 41%). Les données de la courbe F bilan sont reproduites dans la fig. 3. Les patients traités au pazopanib présentaient au contraire une plus grande incidence d'un taux d'alanine aminotransférase accru (60% vs 43%).

Dans l'analyse de la qualité de vie qui a également été menée dans d'autres études sur le sunitinib au jour 28 de même qu'au jour 42, on constate une modification moyenne du taux initial dans 11 questionnaires sur 14, en particulier ceux qui sont concernés par la fatigue ou des douleurs dans la bouche, la gorge, les mains ou les pieds, privilégiaient nettement le traitement au pazopanib pendant les 6 premiers mois du traitement ($p < 0,05$ pour les 11 comparaisons).

L'étude prouve que, comparé au sunitinib, le pazopanib a non seulement fait preuve d'une efficacité équivalente lors du traitement primaire, mais a également permis d'obtenir une tolérance et une qualité de vie nettement meilleures.

Comparé au sunitinib, les patients traités au pazopanib ont moins souvent consulté leur médecin par téléphone, se sont rendus moins souvent aux urgences et chez le médecin de manière générale.

Les résultats se reflètent également dans l'étude PISCES.

Les patients et les oncologues privilégient le pazopanib

Les résultats rapportés par les patients peuvent aider dans le choix du traitement du carcinome avancé/métastatique à cellules rénales, en particulier lorsque plusieurs traitements homologués et d'une efficacité équivalente sont proposés. L'étude PISCES (7) est une étude randomisée de phase III avec le pazopanib et le sunitinib et destinée à l'analyse du traitement privilégié par les patients et à l'identification des facteurs influençant le choix des patients.

Un nombre nettement supérieur de patients a privilégié le pazopanib (70%) au sunitinib (22%); 8% n'ont exprimé aucune préférence ($p < 0,001$). De même, les médecins traitants ont préféré le pazopanib (61%) au sunitinib (22%); 17% n'ont exprimé aucune préférence pour l'un ou l'autre des médicaments.

Patients et oncologues ont clairement opté pour le pazopanib. Les analyses des données de QoL ont également révélé un net avantage pour le pazopanib.

Efficacité du pazopanib au quotidien

Nous ne disposons que de peu d'outcome et de données sur la sécurité pour l'utilisation du pazopanib en traitement de première ligne chez des patients non sélectionnés. Ceci vaut également pour les données d'outcome après un traitement de première ligne au pazopanib. Matrana et des collaborateurs (7) ont analysé les enregistrements des patients consécutifs atteints de RCC et ayant suivi un traitement de

première ligne avec le pazopanib au MD Anderson Cancer Center sur trois ans. Dans cette analyse rétrospective, le pazopanib a montré une activité clinique importante chez des patients non sélectionnés atteints d'un carcinome métastatique des cellules rénales. Les effets indésirables étaient pour la plupart légers à modérés et maîtrisables.

Les données de l'US Community Oncology Settings concordent également avec ces résultats (8). Dans cette analyse rétrospective, les patients traités au pazopanib avaient une SSP moyenne de 8,5 mois, sachant que les patients dont l'état général est excellent en profitent le plus (11,1 mois).

Bilan

- ▶ Le pazopanib a démontré une efficacité incontestable par rapport au placebo pour le traitement du carcinome métastatique des cellules rénales (11,1 vs 2,8 mois)
- ▶ La comparaison entre le pazopanib et le sunitinib prouve clairement que le traitement primaire offre non seulement une efficacité équivalente (SSP 8,4 vs. 9,5 mois), mais également un bénéfice certain en termes de tolérance et de QoL
- ▶ Les patients et les oncologues privilégient le pazopanib
- ▶ Les données rétrospectives sur l'utilisation quotidienne attestent de l'efficacité du pazopanib et de sa bonne tolérance

MENTIONS LÉGALES

Rapport et interview:

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

Rédaction: Dr Heidrun Ding

Avec le soutien de Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach

Littérature:

1. Escudier B et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2014;25 (suppl 3):iii49-iii56
2. Sternberg CN et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010; 28:1061-8
3. 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: 342-50
4. Motzer RJ et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma N Engl J Med 2013;369:722-31
5. Motzer RJ et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. N Engl J Med 2014;370:1769-70
6. 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(14):1412-8
7. 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 2015;13:210-3