

Pazopanib et mRCC

# L'étude SPAZO confirme l'efficacité de pazopanib en traitement de 1<sup>re</sup> intention

**Heng et al (1) ont établi en 2009 des facteurs de pronostic indépendants pour la survie des patients atteints de mRCC sous les traitements primaires existant à l'époque, esunitinib et sorafénib. L'étude espagnole SOGUG a validé ces facteurs pour pazopanib en tant que traitement primaire (2).**

Selon le score de Heng (1), les facteurs de pronostic (FP) de survie globale (SG) sont

- l'hémoglobine (FP)
- la limite inférieure de la normale (LIN)
- le calcium corrigé
- les neutrophiles et thrombocytes
- oberes Referenzintervall (ULN)
- l'échelle de Karnofsky (Karnofsky Performance Score, KPS)
- l'intervalle entre diagnostic et traitement

Les patients ont été assignés à des groupes de risque en fonction du nombre de FP: risque favorable (RF, 0 FP), risque intermédiaire (RI, 1–2 FP) et risque défavorable (RD, 3-6 FP).

Ce modèle est recommandé pour la stratification dans les études cliniques ainsi que pour le conseil et les pronostics en pratique normale. L'étude SPAZO a été lancée en 2011 pour démontrer la validité de ces facteurs aussi pour les patients ayant reçu pazopanib comme traitement

primaire. Les résultats ont été présentés au congrès de l'ESMO cette année (3).

## Étude SPAZO: pazopanib en traitement de 1<sup>re</sup> intention avec sous-groupes IMRCC

L'étude SPAZO, réalisée par le Spanish Oncologic Genitourinary Group (SOGUG), a validé l'efficacité de pazopanib en traitement de 1<sup>re</sup> intention en fonction des sous-groupes IMRCC (3).

Des données sur l'efficacité de pazopanib en traitement primaire issues de la pratique quotidienne ont aussi été utilisées.

## L'étude SPAZO

SPAZO est une étude rétrospective espagnole. Elle a recueilli les données de tous les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique dans 34 centres espagnols, qui ont reçu pazopanib en tant que traitement primaire en pratique normale, entre avril 2011 et juin 2014. Les patients impliqués dans d'autres études ont été exclus. Les données ont été analysées par une Clinical Research Organisation (organe de recherche clinique) externe.

Sur tous les groupes de risques, on a observé un taux de réponse

de 30%, une SSP médiane de 11 mois et une survie globale de 22 mois. La survie à 2 ans était légèrement inférieure à 50%. Sur le total de 278 patients non sélectionnés 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. Le taux d'arrêt pour cause de toxicité accrue observé dans cette étude, inférieur à 12%, est similaire à d'autres données réelles (Vogelzang 15%) (4).

119 patients ont reçu un traitement de 2<sup>e</sup> intention, dont 47.9% un ITK anti-angiogène, 47.9% un inhibiteur de mTOR et 4,2% d'autres traitements.

Des traitements de 3<sup>e</sup> intention ou autres ont été appliqués chez 12.2%. 136 patients sont décédés. Le suivi médian était de 23 mois.

## Comparaison entre IMRCC et SPAZO

Les données initiales des patients dans IMRCC et SPAZO étaient comparables (Tab.1).

Le tableau 2 présente une comparaison entre IMRCC et SPAZO du point de vue des données de rémission et de réponse, ainsi que de la SSP et de la SG.

À 30.3%, le taux de réponse était comparable aux résultats de l'étude d'autorisation, qui a donné un taux de réponse de 32% dans la population naïve de traitement (5). La SSP médiane dans SPAZO, 11 mois, correspond aux résultats de l'étude d'autorisation de Stern-

	IMRCC	SPAZO
<b>N</b>	<b>645</b>	<b>278</b>
Hommes	73.3%	68.3%
Âge (médian)	60 ans	67 ans
Néphrectomie	82.5%	74.8%
Carcinome qui n'est pas à cellules claires	5.9%	6.5%
Métastases cérébrales	8.2%	7.2%
Intervalle médian entre diagnostic et traitement systémique	1.4 an	3 ans
KPS (médian)	80%	80%
Hémoglobine <LIN	54.9%	42.1%
Plaquettes >LSN	18.9%	6.8%
Neutrophiles >LSN	11.7%	28.8%
Ca corrigé > LSN	11.3%	9%
<b>IMRCC</b>		
– Favorable	22.7%	19.4%
– Intermédiaire	51.4%	57.2%
– Défavorable	25.9%	23.4%
<b>Traitement de 1<sup>re</sup> intention</b>		
– Sunitinib	61.4%	–
– Sorafénib	31.0%	–
– Beva+INF	7.6%	–
– Pazopanib		100%

Tab. 1: Données initiales dans IMRCC et SPAZO

	IMRCC				SPAZO			
	Global	RF	RI	RD	Global	RF	RI	RD
CR					4.6%	4.0%	6.5%	0%
TR					30.3%	44.0%	30.2%	17.3%
TR + ET					73.9%	94.0%	73.4%	55.8%
SSP médiane (IC 95%, mois)					11 (9–13)	32 (14–49)	11 (9–13)	4 (2–6)
SG médiane (IC 95%, mois)	22 (20–26)	NR	27	8.8	22 (16–28)	NR	22 (14–30)	7 (4–10)
SG 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)

Tab. 2: SSP, SG, taux de réponse et de rémission dans IMRCC et SPAZO

berg et al. pour les patients naïfs de traitement. La SG médiane de l'étude SPAZO était de 22 mois (16–28). Ce chiffre est comparable aux 22.9 mois (20.2–26.5) observés dans l'étude de Sternberg et al. Les résultats des études cliniques sont donc très bien reproduits dans la pratique normale.

### Pazopanib comparé au placebo et à sunitinib dans les études précédentes

L'efficacité de pazopanib a été étudiée auparavant dans une étude de phase III randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo auprès de patients atteints d'un carcinome rénal localement avancé ou métastatique, par comparaison avec un placebo (4). Pazopanib a donné une amélioration significative de la SSP, de 11.1 mois contre 2.8 mois chez les patients naïfs de traitement. La durée médiane d'exposition était environ deux fois plus longue sous pazopanib que sous placebo. À la fin de l'obtention des données, 32% des patients sous pazopanib et 15% des patients sous placebo avaient reçu le traitement pendant plus de 12 mois. Les effets secondaires les plus fréquents étaient la diarrhée (52%), l'hypertension (40%), la décoloration des cheveux (38%), la nausée (26%), l'anorexie (22%) et les vomissements (21%). En général, ils n'étaient pas graves (grades 1/2).

#### Références:

- Heng DY et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794-9
- Perez-Valderrama B et al. Validation of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model (IMRCC), in patients treated with pazopanib as first line for metastatic renal cell carcinoma: First results of the SOGUG SPAZO study. *J Clin Oncol* 2015;ASCO Annual Meeting 2015;33:suppl e15597
- Perez-Valderrama B et al. Pazopanib as first line for metastatic renal cell carcinoma (mRC): Updated validation of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model (IMRCC). The SPAZIO study (SOGUG) ECC 2015, abstract 2602
- Sternberg CN et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomised phase III trial *J Clin Oncol* 2010;28:1061–8

**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 **CI:** 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 discontinued 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.swissmedinfo.ch. **Novartis Pharma Schweiz AG,** Risch; Adresse: Surostfö 14, 6343 Rotkreuz, Tel. 041 763 71

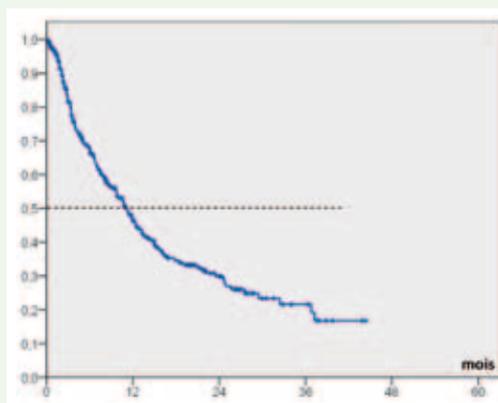


Fig. 1a: analyse de Kaplan-Meier de la SSP de la population totale

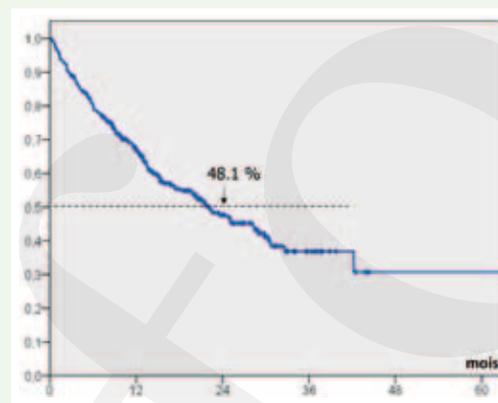


Fig. 2a: analyse de Kaplan-Meier de la SG de la population totale

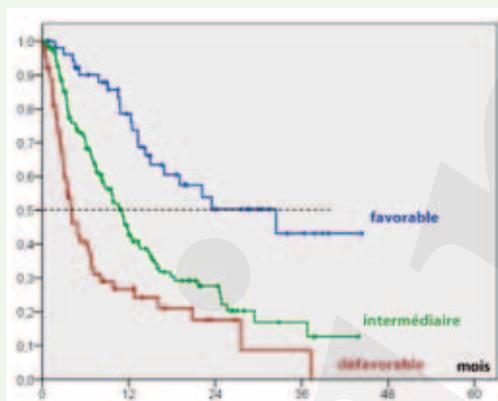


Fig. 1b: analyse de Kaplan-Meier de la SSP en fonction du risque

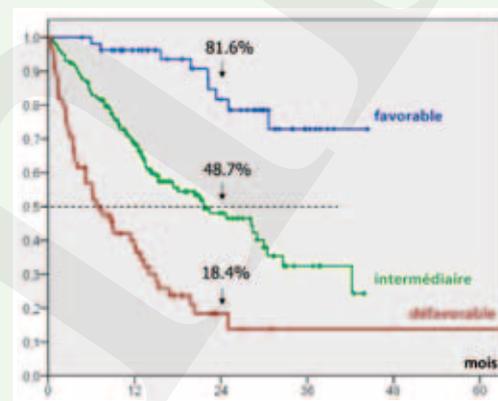


Fig. 2b: analyse de Kaplan-Meier de la SG en fonction du risque

En comparaison directe avec sunitinib, pazopanib s'est avéré non seulement d'efficacité comparable, mais aussi avantageux du point de vue de la tolérance et de la qualité de vie (6), sunitinib s'accompagnant d'une incidence supérieure de fatigue (63% vs 55%), du syndrome pieds/mains (50% vs 29%) et de thrombocytopenies (78% vs 41%).

#### Bilan

- L'étude SPAZO confirme l'efficacité de pazopanib en tant que traitement de 1<sup>re</sup> intention pour le carcinome rénal métastatique dans la pratique clinique du point de vue de la réponse, de l'utilité clinique, de la SSP et de la SG.
- L'utilité de la classification IMRCC pour le pronostic est confirmée par l'étude SPAZO

#### MENTIONS LÉGALES

**Rapport:** Pr Walter F. Riesen

**Rédaction:** Dr Heidrun Ding

**Source:** Présentation de poster à l'occasion de European Cancer Congress 2015, Vienne

Soutien par Novartis Pharma Suisse SA, Rotkreuz

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach