

Pazopanib et sunitinib en cas de mRCC : efficacité similaire pour une tolérance différente

Pazopanib présente un meilleur bénéfice clinique

Une analyse post-hoc des résultats de l'étude COMPARZ de phase 3, randomisée, en ouvert comparant deux inhibiteurs de l'angiogenèse pour le traitement du cancer rénal métastatique, a confirmé l'avantage clinique du pazopanib par rapport au sunitinib. Les différences de traitement ont été examinées par le procédé Q-TWiST dont la méthode consiste en la mesure du temps sans symptôme ni toxicité, basé sur des critères de qualité.

Pour le pazopanib (Votrient®) et le sunitinib (Sutent®), deux TKI autorisés pour le traitement standard en première intention du cancer rénal avancé ou métastatique (mRCC), aucune différence d'efficacité n'a pu être constatée dans l'étude COMPARZ (1): la survie globale (OS) médiane se situait à 28,3 mois pour le pazopanib et à 29,1 mois pour le sunitinib (HR 0,92; p=0,24), ceci se reflète également dans les groupes à risque différents (tab. 1).

Efficacité du pazopanib au quotidien

L'efficacité du pazopanib en traitement de première intention du mRCC, démontrée dans deux grandes études randomisées de phase 3 (1, 3), a pu être confirmée entre temps par les données rétrospectives dans la pratique quotidienne (6,7,9). Les données récentes du dernier congrès ASCO GU (4) le confirment à nouveau et montrent l'efficacité du pazopanib et du sunitinib au niveau de la survie sans progression (PFS) et de l'OS (tab. 2).

Les données récemment publiées de l'étude SPAZO (5) confirment à nouveau l'efficacité

du pazopanib dans le traitement en première intention du mRCC:

- la PFS médiane pour tous les groupes à risque s'élève à 11 mois
- l'OS médiane pour tous les groupes à risque s'élève à 22 mois

L'étude COMPARZ (1) a mis en évidence la différence au niveau de la tolérance des deux produits:

ce sont principalement les effets indésirables ressentis comme désagréables par les patients qui sont le plus observés sous sunitinib: fatigue, mucites et syndrome main-pied (voir tab.3); 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 et la toxicité hépatique comme effets indésirables qui les affectent 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 pazopanib en comparaison de la thérapie par sunitinib.

Globalement, les patients ont une meilleure qualité de vie sous Votrient® par rapport à sunitinib: des différences significatives de la qualité de vie ressortent de 11 sur 14 comparaisons en faveur de pazopanib (6).

La meilleure tolérance se constate également en d'autres points, comme moins d'appels téléphoniques, moins de recours aux services d'urgences et moins de rendez-vous médicaux en dehors de l'étude.

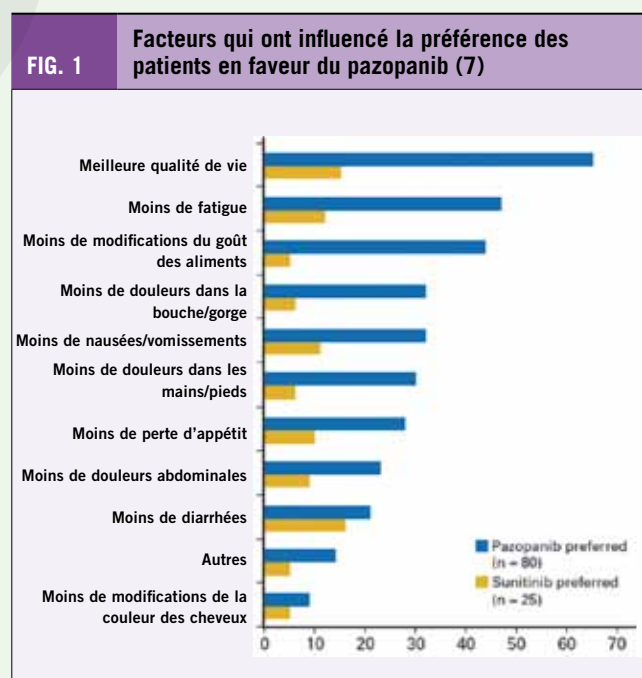
Dans une autre étude randomisée croisée et contrôlée en double aveugle, les différences entre le pazopanib et le sunitinib se sont manifestées directement dans la préférence des patients:

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 étaient la qualité de vie et la tolérance (fig. 1).

Risque du MSKCC	Survie médiane globale avec sunitinib (IC à 95%)	Survie médiane globale avec pazopanib (IC à 95%)	Rapport des risques (IC à 95%)
MSKCC risque favorable (n=303)	43.6 (37.1-47.6)	42.5 (37.9 - non atteint)	0.88 (0.63-1.21)
MSKCC risque intermédiaire (n=650)	26.1 (20.7-31.6)	26.9 (23.1-35.6)	0.90 (0.74-1.09)
MSKCC risque défavorable (n=119)	7.7 (5.4-1)	9.9 (7.3-12.3)	0.85 (0.56-1.289)

Efficacité (mois)	Pazopanib	Sunitinib	Valeur P
PFS	6.83	7.22	0.49
OS	23.68	20.1	0.19



Les deux études (COMPARZ et PISCES) fournissent un bon indice sur le bénéfice clinique qui est supérieur avec le pazopanib dans le traitement de première intention. Toutefois, l'efficacité et la tolérance ont été évaluées séparément dans ces deux études. Une étude (8) récemment publiée a analysé les deux paramètres par le procédé Q-TWiST pour déterminer la qualité de la survie.

Analyse Q-TWiST (temps sans maladie ni toxicité ajusté selon la qualité)

L'analyse Q-TWiST associe les résultats de l'étude COMPARZ concernant la tolérance, pendant la période TOX avec la période REL, ainsi que ces résultats pendant la période TWiST. Une analyse de seuil permet ensuite de déterminer la période Q-TWiST (tab. 4).

Que l'on considère les effets indésirables de degré 2-4 ou seulement ceux de degré 3/4, la différence entre le pazopanib et le sunitinib dans la période TOX montre, dans les deux cas, pour les patients sous pazopanib, une période nettement plus courte où ils souffrent d'effets indésirables: pour les effets indésirables de degré 3/4, elle est inférieure de 4 semaines, pour le degré 2-4, de 3 semaines. Cela ressort également dans les périodes TWiST, qui étaient plus longues dans les deux cas pour le pazopanib: les patients sous pazopanib ont pu profiter d'une période plus longue jusqu'à trois semaines sans effets indésirables ou symptômes du mRCC.

Références:

- Motzer RJ et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369:722-31
- Motzer RJ et al Overall survival in renal cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 2014;370: 1769-1770
- 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: 1061-1068
- 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* 34, 2016 (suppl 2S; abstr 544)
- Pérez-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 (SOGUG) SPAZO study. *Ann Oncol* 2015 Dec. 2015, doi: 10.1093/annonc/mdv601 Epub ahead of print

Effet indésirable	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

Valeur moyenne en jours	TOX 1 (Effets indésirables de grade 3/4)	TWiST 1 (Effets indésirables de grade 3/4)	TOX 2 (Effets indésirables de grade 2-4)	TWiST 2 (Effets indésirables de grade 2-4)	REL
Pazopanib	68	248	193	123	169
Sunitinib	98	228	213	114	145
Différence	-31	20	-20	9	24

TOX = période avec effets indésirables de degré 3/4; TWiST = période sans symptômes liés au mRCC et sans effets indésirables de degré 2-4 ou 3/4; REL = période après la progression (relapse)

La période Q-TWiST a varié, selon les combinaisons choisies des périodes TOX, TWiST et REL, de 11 à 43 jours après progression ou récurrence pour les différentes combinaisons pondérées de l'état de santé. Mais toutes les différences statistiquement significatives sont en faveur du pazopanib par rapport au sunitinib ($p < 0,05$).

Aucune combinaison ne conduit à un avantage significatif pour le sunitinib.

Bilan

- Les données prospectives, ainsi qu'un nombre croissant de données rétrospectives de la pratique clinique, confirment l'efficacité et la tolérance du pazopanib par rapport au sunitinib.
- COMPARZ et PISCES démontrent l'influence de meilleure tolérance et qualité de vie dans le choix thérapeutique des patients et oncologues.
- De nouvelles analyses confirment ces données avec un plus grand bénéfice clinique:
 - des périodes TOX plus courtes et des périodes TWiST plus longues pour le pazopanib par rapport au sunitinib
 - ces résultats ainsi que la période Q-TWiST plus longue expliquent et étayent le choix des patients et des oncologues en faveur du pazopanib (7).

MENTIONS LÉGALES

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

Rédaction: Dr Heidrun Ding

Avec le soutien de **Novartis Pharma Suisse SA, Rotkreuz**

© Aertzeverlag **medinfo** AG, Erlenbach

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 **C1:** Hypersensitivity to pazopanib or any of the other excipients, severe hepatic impairment. **WP:** Regular monitoring of liver function, blood pressure, blood pressure, urinalyses and thyroid function. PRES/RPLS: permanently discontinue 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), hyper-tension, 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.swissmedicinfo.ch. **Novartis Pharma Schweiz AG,** Risch; Adresse: Suurstoffli 14, 6343 Rotkreuz, Tel. 041 763 71