

Pazopanib en traitement de première ligne

Résultats de deux études rétrospectives dans le carcinome rénal non à cellules claires métastatique

Le carcinome rénal est la tumeur maligne rénale la plus fréquente responsable d'environ 85% des tumeurs malignes affectant cet organe. Les hommes sont susceptibles d'être touchés presque deux fois plus que les femmes. En Suisse, le carcinome rénal est responsable d'environ 2% des cas de décès liés au cancer. Le traitement préféré pour les tumeurs résécables est la résection chirurgicale, alors qu'en cas de maladie avancée non résécable et métastatique, le traitement systémique avec ou sans néphrectomie cytoréductive constitue une option de traitement. Au cours des dernières années, les thérapies ciblées ont remplacé l'immunothérapie classique. Pazopanib (Votrient®) est un traitement de première ligne standard chez les patients atteints de carcinome rénal à cellules claires métastatique. En revanche, le carcinome rénal non à cellules claires est une maladie très hétérogène, dont le traitement est moins évident. Il se base sur des analyses rétrospectives et de petites études non randomisées, ainsi que sur des analyses de sous-groupes de programmes d'études avancés, ou encore sur des études prospectives, qui comprenaient une histologie mixte.

Peu de données sont disponibles à ce jour concernant le traitement du carcinome rénal non à cellules claires par pazopanib (1–3). Elles sont complétées par deux analyses rétrospectives publiées récemment concernant des dossiers d'archive de patients atteints de carcinome rénal non à cellules claires avancé

qui ont été traités par pazopanib: étude PANORAMA (4) et une étude américaine (5). Dans l'étude PANORAMA, les dossiers d'archive de 37 patients atteints de carcinome rénal non à cellules claires avancé traités par pazopanib en traitement de première ligne dans 17 centres italiens entre 2010 et 2015

Bilan

Deux études rétrospectives de données de traitement de patients atteints de carcinome rénal non à cellules claires métastatique confirment l'efficacité du traitement par pazopanib en première ligne de traitement. De même, l'étude italienne PANORAMA et une étude américaine ont montré chez des patients en «vie réelle» non sélectionnés, atteints de carcinome rénal non à cellules claires métastatique, traités en dehors de schémas d'études cliniques randomisés, que le traitement par pazopanib influençait favorablement tant la SSP que la SG.

Les toxicités, réductions de dose et interruptions de l'étude étaient conformes aux attentes pour le carcinome rénal non à cellules claires métastatique.

ont été recueillis (4). C'est ainsi qu'ont été étudiés le taux de réponse, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). Une analyse univariée a été menée, afin de corréliser les facteurs clinico-pathologiques avec le résultat. Une analyse descriptive des patients et des caractéristiques de la maladie a également été réalisée.

La deuxième étude consistait aussi en une étude rétrospective avec des dossiers d'archive de patients de 2009 à 2012 du MD Andersen Cancer Center, Houston.

Résultats des analyses rétrospectives de deux études avec pazopanib dans le carcinome rénal non à cellules claires

Les 37 patients de l'étude PANORAMA présentaient les caractéristiques de sortie suivantes: 24% présentaient une histologie chromophile, 51% une histologie papillaire, 22% un carcinome non classifié, et 3% montraient une translocation Xp11. Vingt-deux pour cent étaient dans le groupe de risque MSKCC bon, 67% dans le groupe de risque MSKCC intermédiaire, et 11% dans le groupe de risque MSKCC mauvais. 76% avaient subi une néphrectomie, 57% un statut de performance ECOG de 1 pour 0,27% et de 2 à 3 pour

| | |
|---|----------------------------|
| Taux de réponse (RECIST 1.1) | |
| Réponse partielle | 10 (27%) |
| Réponse globale | 0 (0%) |
| Maladie stable | 20 (54%) |
| Progression de la maladie | 6 (16%) |
| Non évaluable | 1 (3%) |
| Taux de contrôle de la maladie | 30 (81%) |
| SSP | |
| Médiane (mois) (IC de 95%) | 15,9 (IC de 95% 5,9–25,8) |
| Taux de patients sans progression après 6 mois | 71% |
| Taux de patients sans progression après 12 mois | 55% |
| SG | |
| Médiane (mois) (IC de 95%) | 17,3 (IC de 95% 11,5–23,0) |
| Taux de patients survivants après 12 mois | 64% |
| Taux de patients survivants après 24 mois | 35% |

Tab. 1: Résultats d'efficacité de l'étude PANORAMA (4)

| Paramètres | SSP médiane (IC de 95%) | SG médiane (IC de 95%) | TRO, n (%) |
|-------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---|
| Première ligne | 8,1 mois (5,7 – non disponible) | 31,0 mois (9,2 – non disponible) | PR = 3 (33) SD = 5 (55) PD = 1 (12) |
| Traitement de sauvetage | 4,0 mois (2,1–9,9) | 13,6 mois (6,4 – non disponible) | PR = 1 (6) SD = 14 (82) PD = 2 (12) |

Tab. 2: Résultats d'efficacité de l'étude américaine (5)

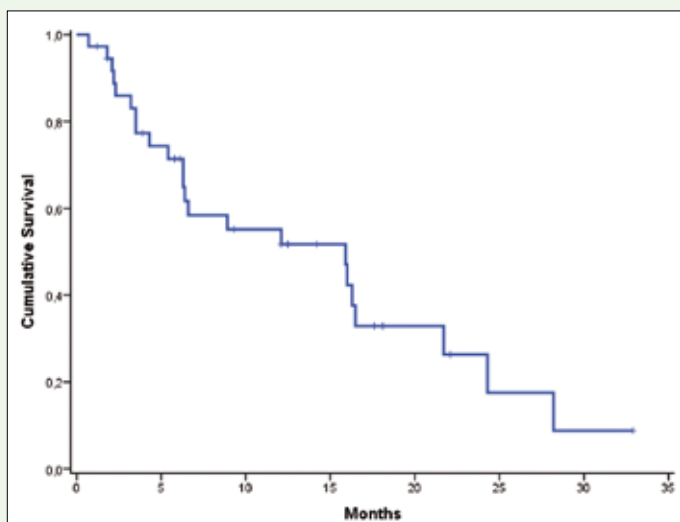


Fig. 1: Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (SSP) dans l'étude PANORAMA

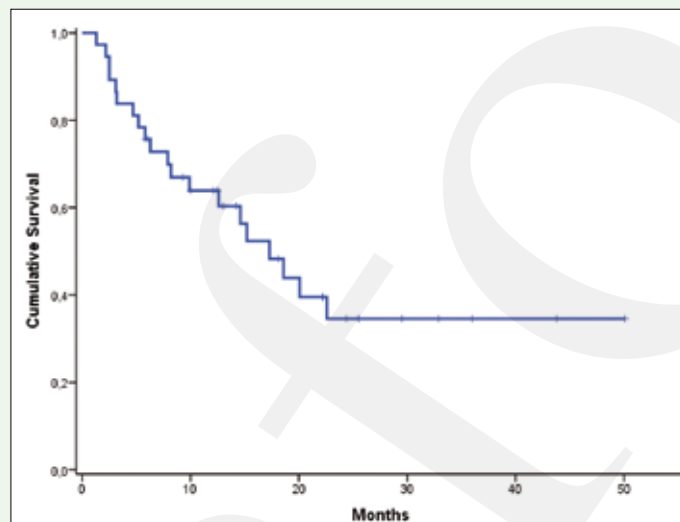


Fig. 2: Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (SG) dans l'étude PANORAMA

16%. 22% avaient un rapport basal neutrophiles/lymphocytes ≥ 3 .

L'étude de Houston incluait 29 patients atteints de carcinome rénal non à cellules claires ayant reçu du pazopanib en traitement initial et en traitement adjuvant (5). Les données ont été évaluées en ce qui concerne la toxicité, le taux de réponse selon les critères RECIST 1.1, la SSP et la SG. Les caractéristiques de base des patients dans cette étude étaient les suivantes: 7 patients (24%) présentaient un carcinome rénal papillaire, 4 (14%) un carcinome rénal chromophile, 5 (17%) un carcinome rénal non classifié et 13 (45%) étaient concernés par un autre type de carcinome rénal incluant le canal thoracique, la translocation Xp11.2 et différents sous-types avec différenciation sarcomatoïde. Tous les patients avaient arrêté le traitement par pazopanib avant l'analyse. Dix-huit patients étaient décédés au moment de l'analyse, (5 en conditions de traitement de première ligne et 13 sous traitement adjuvant). 17% présentaient un risque MSKCC bon (0 facteur de risque

MSKCC), 69% un risque intermédiaire (1 ou 2 facteur(s) de risque MSKCC) et 14% un risque MSKCC mauvais (≥ 3 facteurs de risque MSKCC).

Dans l'étude PANORAMA, il y avait 37 patients atteints de cancer rénal non à cellules claires métastatique traités par pazopanib comme traitement de première ligne.

Analyse d'efficacité

Dans l'étude PANORAMA, 81% des patients ont obtenu un bénéfice clinique (réponse partielle ou maladie stable), alors que 16% ont montré une progression de la maladie comme meilleure réponse. La survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse de l'étude PANORAMA sont fournis dans le tableau 1.

Les courbes de Kaplan-Meier correspondantes sont représentées dans les figures 1 et 2. Dans l'étude américaine, les 9 patients sous traitement de première ligne et les 17 patients sous traitement adjuvant avaient des résultats évaluable par imagerie. Les résultats correspondants sont fournis dans le tableau 2.

Analyse de sécurité et de tolérance

Dans l'étude PANORAMA, une réduction ou une interruption temporaire de la prise de pazopanib a été nécessaire en raison d'une toxicité dans 46% des cas. Les toxicités étaient conformes à ce qui était attendu: Des toxicités de grade 3-4 sont intervenues chez 32% des patients, de grade 1-2 chez 89% des patients. Dans l'étude américaine, 83% de toxicités de grade 1-2 ont été observées. 6 patients (21%) ont interrompu le traitement. Une élévation des enzymes hépatiques est survenue au total chez 7 patients (24%), de grade 1 à 3 (11%), de grade 2 chez 2 patients (7%) et de grade 3 chez 2 patients (7%). Une hypothyroïdie de grade 2 est apparue chez 2 patients (7%).

Références:

1. Vera-Badillo FE et al. Systemic therapy for non clear renal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis Eur Urol. 2015; 67:740-9
2. Sankin A et al. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: an evidence based review of current treatment strategies. Front. Urol 2015;5:67-74
3. Tsimafeyu I. Management of non-clear cell renal carcinoma: Current approaches. Urol Oncol 2016; Aug 17. pii: S1078-1439(16)30174-0
4. Bersanelli M et al. First-line Pazopanib in non-clear cell renal carcinoma: the Italian retrospective multicenter PANORAMA study. ESMO Congress, Copenhagen 2016, Abstract 832P
5. Matrana MR et al. Outcomes of Patients With Metastatic Non-Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Treated With Pazopanib. Clin Genitourin Cancer 2016 Jul 22. pii: S1558-7673(16)30219-1

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: Suurstoffi 14, 6343 Rotkreuz, tél. 041 763 71 11

MENTIONS LÉGALES

Rapport: Pr Walter F. Riesen

Rédaction: Dr Heidrun Ding

Financement et responsabilité du contenu par **Novartis Pharma Suisse SA, Rotkreuz**

© Aertzteverlag **medinfo AG**, Erlenbach