



VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE

Le surufatinib, une nouvelle option thérapeutique dans les TNE avancées pancréatiques et extra-pancréatiques?

- Xu et al. Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANET-p): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1489-1499
- Xu et al. Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1500-1512

Commenté par Louis de Mestier, Hôpital Beaujon (Clichy)

Le surufatinib est une nouvelle thérapie orale ciblant l'angiogenèse (via VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 et FGFR1) et l'échappement immunitaire (via CSF1R). Des études de phase I/II avaient rapporté une activité anti-tumorale encourageante dans les tumeurs neuroendocrines (TNE) avancées. Les essais cliniques SANET-p et SANET-ep sont deux études randomisées de phase III contre placebo, évaluant l'efficacité du surufatinib chez des patients chinois atteints de TNE avancée, d'origine respectivement pancréatique ou extra-pancréatique. Les patients inclus devaient avoir une TNE localement avancée ou métastatique, de grade 1 ou 2 (bien différenciée et index Ki67 < 20%), ayant progressé dans les 12 mois précédents, après au maximum 2 lignes de traitement (sans thérapie anti-angiogénique antérieure).

Les patients recevaient le surufatinib (300 mg/j par voie orale) ou un placebo (randomisation 2 :1) jusqu'à progression, avec possibilité de cross-over. L'objectif principal des deux études était la survie sans progression (SSP) mesurée par les investigateurs dans la population en intention de traiter. Les études étaient conçues pour détecter une diminution de 45% (SANET-p) ou 40% (SANET-ep) du risque de progression ou de décès avec une puissance de 90% et des médianes de SSP attendues dans les bras placebo de respectivement 6 et 8 mois. Une analyse intérimaire était prévue après survenue de 70% des événements de progression, avec des limites de p-values fixées respectivement à 0,017 et 0,015. Les études pouvaient prendre fin s'il existait une supériorité significative du surufatinib lors de l'analyse

intermédiaire. Les principaux objectifs secondaires étaient la réponse tumorale, la tolérance et la survie globale.

Au total, 172 patients étaient inclus dans l'étude SANET-p, et 198 patients dans l'étude SANET-ep (TNE du tube digestif dans 47%, thoracique 23% ; G2 dans 84% des cas). Les caractéristiques initiales des patients étaient similaires entre les deux bras de chaque étude. Les deux études ont atteint leurs objectifs dès l'analyse intermédiaire et ont donc été interrompues précocement sur les recommandations du comité de surveillance indépendant. Dans l'étude SANET-p, la SSP médiane était de 10,9 mois dans le bras surufatinib contre 3,7 mois dans le bras placebo (HR 0,49, IC 95% [0,32-0,76], $p=0,0011$). Dans l'étude SANET-ep, la SSP médiane était de 9,2 mois dans le bras surufatinib contre 3,8 mois dans le bras placebo (HR 0,33, IC 95% [0,22-0,50], $p<0,0001$). Dans chaque étude, un bénéfice de SSP existait dans tous les sous-groupes explorés (âge, sexe, grade tumoral, traitements antérieurs, état général, extension métastatique, taux de chromogranine A). Les taux de réponse partielle et de contrôle de la maladie étaient respectivement de 14% et 85% dans l'étude SANET-p, et 8% et 78% dans l'étude SANET-ep. Le nombre de décès était insuffisant pour évaluer la survie globale.

Dans l'étude SANET-p, des effets secondaires sévères sont survenus dans respectivement 22% et 7% des bras surufatinib et placebo, contre 25% et 13% dans l'étude SANET-ep. Les toxicités de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés dans les bras surufatinib des deux études étaient une hypertension artérielle (37%) une protéinurie (15%) et une hypertriglycémie (5%). Il n'existait pas de différence dans l'évaluation de la qualité de vie, à l'exception d'une diarrhée plus fréquente dans les bras surufatinib.

Sur la base des données de ces deux études, la *Food and Drugs Administration* a décidé une procédure accélérée d'évaluation du surufatinib chez les patients atteints de TNE avancée.

Commentaire de l'auteur du GastroScoop :

Ces deux études apportent un optimisme sur l'efficacité du surufatinib chez les patients atteints de TNE avancée, mais certains points doivent être pris en compte. La différence de SSP mesurée par les investigateurs ($p=0,0011$ pour SANET-p et $p<0,0001$ pour SANET-ep) permettait aux études d'atteindre leurs objectifs principaux ($p>0,017$ et $p>0,015$ respectivement). Cela était confirmé par la mesure du comité de relecture indépendant pour SANET-p ($p<0,001$), mais pas pour SANET-ep ($p=0,037$). De plus, ces études n'ont inclus que des patients chinois. Bien que des résultats concordants dans une petite étude préliminaire américaine (16 TNE-p et 16 TNE-ep) aient été présentés à l'ASCO 2020 (Dasari et al., abstract 4610), l'efficacité du surufatinib doit être confirmée dans de larges études spécifiques occidentales.

Ces deux études posent surtout le problème du positionnement du surufatinib dans l'arsenal thérapeutique des TNE avancées. En particulier, l'utilisation d'un placebo comme bras contrôle ne permet pas de comparaison avec les thérapies ciblées orales disposant déjà d'une AMM dans cette indication, en particulier le sunitinib dans les TNE-p.

La durée optimale du traitement et la toxicité cumulative du surufatinib doivent être mieux explorées. Le profil de toxicité du surufatinib paraissait acceptable, avec des effets secondaires de grade 3-4 néanmoins possiblement plus fréquents que ceux rapportés avec le sunitinib. Des informations additionnelles seront nécessaires pour vérifier si les décès décrits chez les patients traités par surufatinib ne sont pas liés au traitement.

Au total, le surufatinib apparaît comme une nouvelle option valide dans les TNE avancées, mais des données additionnelles sont nécessaire à son intégration dans nos algorithmes thérapeutiques.