

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Pazopanib (Votrient®) dans le traitement du cancer du rein et des sarcomes des tissus mous

C. GENNIGENS (1), G. JERUSALEM (2)

RESUME : Le cancer du rein représente 3% de l'ensemble des tumeurs. En situation métastatique, jusqu'il y a quelques années, le seul traitement validé et disponible était l'immunothérapie (interféron et/ou interleukine-2). La meilleure connaissance biologique de ce cancer a révélé un rôle fondamental de l'angiogenèse dans sa physiopathologie. Plusieurs stratégies ciblant l'angiogenèse ont alors été élaborées. Parmi elles, se trouvent les inhibiteurs du VEGFR et du VEGF. Ils font maintenant partie intégrante de la prise en charge de ces tumeurs, en première et deuxième lignes. Le pazopanib, un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant notamment le VEGFR, fait donc partie de l'arsenal thérapeutique chez les patients atteints d'une néoplasie rénale métastatique, ceci en première ligne ou après échec d'une immunothérapie. De plus, le pazopanib a été récemment approuvé dans la prise en charge des sarcomes des tissus mous métastatiques, après échec d'au moins une ligne de traitement par chimiothérapie. Nous détaillons, ci-dessous, les mécanismes d'action impliqués et les résultats des études cliniques dans ces deux pathologies.

MOTS-CLÉS : Pazopanib - Sarcomes des tissus mous - Cancer du rein

PAZOPANIB (VOTRIENT®) IN THE MANAGEMENT OF RENAL CELL CANCER AND SOFT TISSUE SARCOMAS

SUMMARY : Renal cell carcinoma accounts for 3% of all malignant tumors. Until a few years ago, immunotherapy (Interferon and/or Interleukin-2) was the only approved systemic treatment in the metastatic setting. Better knowledge of renal cell cancer biology drew attention on the fundamental role of angiogenesis. Several strategies targeting angiogenesis have been developed including VEGF and VEGFR inhibitors. They are now the standard treatment in first and second line. Pazopanib, a VEGFR tyrosine kinase inhibitor, is one of the treatment options recommended for patients with metastatic renal cell carcinoma, in first line and after cytokines failure. Since more recently, pazopanib is also approved in the treatment of metastatic soft tissue sarcoma, after failure of at least one line of chemotherapy. In this paper, we will review the mechanism of action and the clinical results of pazopanib in renal cell carcinoma and sarcoma.

KEYWORDS : Pazopanib - Soft tissue sarcomas - Renal cell cancer

INTRODUCTION

Avant 2005, les seuls traitements disponibles pour les patients atteints d'un cancer du rein métastatique étaient des traitements d'immunothérapie avec de l'interféron et/ou de l'interleukine-2. Ces traitements donnaient des taux de réponse de 5 à 20% et une médiane de survie globale de 13 mois.

Les mutations du gène de Von Hippel-Lindau (VHL), l'accumulation de Hypoxia-Inducible Factor 1 alpha (HIF1 α) et l'hyperexpression du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) sont les principaux médiateurs de la résistance au traitement. Plusieurs stratégies thérapeutiques ciblant l'angiogenèse ont été élaborées. Parmi elles, se trouve l'inhibition du VEGF par un anticorps monoclonal (bévacicumab-Avastin®) ou de son récepteur à activité tyrosine kinase le VEGFR, par des petites molécules (sunitinib-Sutent®, sorafénib-Nexavar®) (1).

Les Sarcomes des Tissus Mous (STM) représentent 1% des cancers de l'adulte. La classification de ceux-ci est de plus en plus complexe, basée sur leur morphologie, leurs cellules initiales et, plus récemment, sur la biologie moléculaire.

En situation non métastatique, le traitement de choix est une chirurgie avec des marges de sécurité suffisantes. Quand celles-ci ne sont pas ou ne peuvent pas (structures voisines) être respectées, une radiothérapie complémentaire est envisagée.

Les patients atteints d'un STM métastatique ont une survie médiane de 12 mois. Dans cette situation, la chimiothérapie fait partie de l'arsenal thérapeutique avec, comme seules drogues connues actives depuis plus de 20 ans, la doxorubicine et l'ifosfamide. De manière moindre, la dacarbazine et l'association gemcitabine-docétaxel sont également utilisées.

La seule véritable avancée dans ce domaine est l'approbation de la trabectedine (Yondelis®), ceci depuis seulement quelques années (2007) (2). Aucune thérapie ciblée n'était reconnue efficace et ceci, jusqu'à l'arrivée du pazopanib. En effet, une analyse des résultats de 52 études de phase II publiées entre 1999 et 2009, testant

(1) Chef de Clinique, (2) Chef de Service, Chargé de Cours, Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège.

différentes drogues chez des patients atteints de STM, n'a démontré une activité prometteuse qu'avec le pazopanib (3).

MÉCANISME D'ACTION

Le pazopanib (GW786034-Votrient®) est une indazolympyrimidine synthétique, administrée par voie orale. C'est un inhibiteur de protéine tyrosine-kinase avec une activité antiangiogénique visant plusieurs cibles : des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2, et VEGFR3), des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR α et PDGFR β) et le récepteur du facteur de cellule souche (c-KIT). De manière moins puissante, il inhibe également des récepteurs des facteurs de croissance des fibroblastes (FGFR-1 et FGFR-3) (4).

ÉTUDES CLINIQUES

Phase I : le pazopanib a été étudié chez 63 patients, atteints de tumeurs solides réfractaires aux traitements classiques. Le traitement était donné à doses croissantes avec recueil des concentrations plasmatiques. La dose de 800 mg/jour a finalement été retenue pour les études ultérieures. Sur les 12 patients atteints d'une tumeur rénale, on a recensé 2 réponses partielles et 4 maladies stables. Des réponses ont été relevées aussi dans le cadre de tumeurs neuroendocrines et d'un chondrosarcome (5).

A. CANCER DU REIN

Phase II : Cette étude, réalisée entre octobre 2005 et septembre 2006, a été menée chez 225 patients, présentant un cancer du rein à cellules claires récidivant localement ou métastatique. Les patients ne devaient avoir eu qu'une seule ligne de traitement préalable. Le pazopanib a été administré à la dose de 800 mg/jour, pendant 12 semaines. Le pazopanib était poursuivi chez les patients répondeurs après 12 semaines de traitement. En cas de stabilité de la maladie, les patients étaient randomisés entre la poursuite du traitement et un placebo. Une analyse intermédiaire a démontré un très haut taux de réponse (38%) chez les 60 premiers patients du groupe pazopanib. Dès lors, la méthode en double aveugle a été levée et les patients dans le bras placebo ont pu recevoir le pazopanib. La population étudiée était finalement composée de 69% de patients n'ayant reçu aucun traitement systémique préalable contre 31% en

progression après une ligne de traitement (cytokines ou bévacizumab).

Le taux de réponse objective (réponse complète et réponse partielle) à 12 semaines était de 35 % avec 45% de maladie stable. La survie sans progression (Progression-free survival : PFS) médiane était de 11,9 mois (6).

Phase III : Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, a évalué l'efficacité du pazopanib (800 mg/jour) *versus* placebo chez 435 patients atteints d'un cancer du rein avancé et/ou métastatique. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la PFS et les critères secondaires majeurs étaient la survie globale, le taux de réponse globale et la durée de la réponse.

Le protocole initial, finalisé en novembre 2005, prévoyait d'inclure des patients ayant reçu un traitement antérieur par cytokines (interleukine-2 ou interféron α). Suite à l'approbation aux USA du sorafénib en décembre 2005 et du sunitinib en janvier 2006, la population d'inclusion a été élargie aux patients naïfs de traitement de première ligne sans modification du bras de comparaison.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir le pazopanib ou le placebo, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité jugée inacceptable.

Au total, 233 patients (54%) n'avaient préalablement reçu aucun traitement et 202 (46%) étaient des patients de 2^{ème} ligne ayant préalablement reçu un traitement à base d'interleukine-2 ou d'interféron alfa. Dans 93% des cas, les patients avaient un pronostic favorable ou intermédiaire selon la classification pronostique du MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center).

Tous les patients avaient un cancer du rein de type histologique à cellules claires ou à prédominance de cellules claires. Un pourcentage similaire de patients dans chaque groupe de traitement avait subi préalablement une néphrectomie (89% dans le groupe pazopanib et 88 % dans le groupe placebo).

Dans la population globale, la PFS médiane a été de 9,2 mois dans le groupe pazopanib *versus* 4,2 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 5 mois (Hazard Ratio ou HR= 0,46). La médiane de survie globale n'a pas été significativement différente entre les deux groupes : 21,1 mois sous pazopanib *versus* 18,7 mois sous placebo.

Dans le sous-groupe des patients en première ligne de traitement, la survie sans progression a

été de 11,1 mois *versus* 2,8 mois, soit un gain absolu de 8,3 mois en faveur du pazopanib. Dans le sous-groupe des patients en échec aux cytokines, la survie sans progression a été de 7,4 mois *versus* 4,2 mois, soit un gain absolu de 3,2 mois en faveur du pazopanib.

Le pourcentage de réponse a été de 30% dans le groupe pazopanib et de 3% dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Les données de qualité de vie n'ont pas montré de différence entre les deux groupes (7).

B. SARCOMES DES TISSUS MOUS

Phase II: une seule étude a été menée par l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), sur 142 patients atteints de STM progressifs, non éligibles pour une chimiothérapie ou qui n'avaient pas reçu plus de 2 lignes de traitement. Le but premier de cette étude était la PFS à 12 semaines, avec une stratification selon différents sous-groupes histologiques (liposarcomes, léiomyosarcomes, synoviosarcomes et un groupe hétérogène reprenant le reste des sarcomes). La PFS à 3 mois était de 44% dans le groupe des léiomyosarcomes; 49% pour les synoviosarcomes; 39% pour les autres types de sarcomes et 26% pour les liposarcomes, ce qui a justifié la fermeture rapide de ce dernier bras (8).

Phase III : PALETTE (PAZopanib expLorEd in soft-Tissue Sarcoma) est une étude randomisée, en double aveugle, chez des patients atteints d'un STM métastatique, excluant les tumeurs de type GIST (GastroIntestinal Stromal Tumors) et les liposarcomes. Les résultats de cette étude ont été révélés, en primeur, à l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) en 2011.

Au total, 369 patients adultes atteints d'un STM métastatique qui ont progressé malgré au moins une ligne de chimiothérapie par anthracyclines (mais ne dépassant pas 4 lignes préalables), ont été randomisés de manière 2/1 entre le pazopanib 800 mg/jour et un placebo. Il faut noter que 56% avaient reçu 2 lignes de traitements préalables ou plus, et 21%, 3 lignes ou plus. Le taux de réponses objectives était de 6 *versus* 0% en faveur du bras pazopanib. Le taux de maladie stable était de 67% *versus* 38% en faveur également du bras pazopanib. La PFS médiane était de 4,6 *versus* 1,6 mois ($p < 0,0001$), en faveur du pazopanib. Ce bénéfice en termes de PFS, retrouvé dans l'ensemble de la population, fut confirmé dans des sous-types particuliers : léiomyosarcome, synoviosarcome et un sous-groupe de sarcomes d'histologie variée. La survie globale, à l'ana-

lyse intermédiaire, n'est cependant pas statistiquement significative (12,5 mois *versus* 10,7 mois avec un $p=0,25$) (9).

PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : l'imprégnation systémique en pazopanib est augmentée lors d'une administration avec de la nourriture.

La biodisponibilité et la vitesse d'absorption orale sont augmentées après l'administration d'un comprimé écrasé par rapport à l'administration d'un comprimé entier (10).

Par conséquent, le pazopanib doit être administré strictement, comme dans les études cliniques, au moins 2 heures après ou 1 heure avant un repas et avalé en entier sans être écrasé, pour éviter un surdosage et des phénomènes de toxicité.

Distribution : la liaison du pazopanib aux protéines plasmatiques humaines *in vivo* est de plus de 99 %.

Biotransformation : les résultats d'études *in vitro* ont montré que le métabolisme du pazopanib est médié principalement par le CYP3A4.

Élimination : le pazopanib est éliminé lentement avec une demi-vie moyenne de 30,9 heures. L'élimination se fait principalement par les selles, avec une élimination rénale comptant pour moins de 4 % de la dose administrée (11).

Insuffisance rénale : aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min. Étant donné qu'aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une valeur inférieure à 30 ml/min, il est conseillé d'être prudent dans cette population de patients.

Insuffisance hépatique : la sécurité et la pharmacocinétique du pazopanib n'ont pas été complètement établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique pré-existante. Aucune donnée n'est disponible chez les sujets ayant une insuffisance hépatique légère. La posologie du pazopanib devra être réduite de 200 mg une fois par jour chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée. Il est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (12).

Un fait intéressant est l'inhibition de l'UGT1A1 par le pazopanib et donc l'augmentation du taux sérique de bilirubine. Les patients avec un certain polymorphisme pour cet UGT1A1 (syndrome de Gilbert, etc.) peuvent

être à plus haut risque de développer une hyperbilirubinémie (13).

CRITÈRES DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

La FDA (Food and Drug Administration) a approuvé le pazopanib dans le cancer du rein métastatique ou localement avancé le 19/10/2009. L'EMA (European Medicines Agency) l'a approuvé le 14/06/2010. Il a fallu attendre le 1/03/2011 pour le remboursement en Belgique.

En ce qui concerne les STM, la FDA l'a approuvé le 25/04/2012 (STM avancés, après échec d'une ligne de chimiothérapie, excepté les liposarcomes et les GIST). L'EMA a émis un avis favorable avec probablement, une approbation définitive d'ici quelques semaines.

En Belgique, le remboursement est espéré dans les mois à venir. Actuellement, les patients peuvent bénéficier de ce médicament via un MNP (Medical Need Program).

MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires les plus fréquents répertoriés dans la phase I étaient l'hypertension, la diarrhée, la décoloration des cheveux et les nausées (5). Un même profil de toxicité a été observé dans les études de phases II et III.

HYPERTENSION

L'hypertension est retrouvée dans 40-62% des cas avec 3-29% de grades 3 ou 4.

La pression artérielle devra être contrôlée préalablement à l'initiation du traitement par pazopanib. L'hypertension survient principalement en début de traitement (88 % dans les 18 premières semaines). Elle doit être traitée, si nécessaire, avec des médicaments anti-hypertenseurs. En cas d'hypertension persistante malgré le traitement anti-hypertenseur, la dose de pazopanib doit être réduite. Une interruption temporaire du traitement est recommandée en cas d'hypertension sévère et persistante malgré le traitement anti-hypertenseur et la réduction de la dose de pazopanib. Le traitement par pazopanib peut être repris dès que l'hypertension est correctement contrôlée.

DIARRHÉE

La diarrhée est retrouvée dans 30-63% des cas avec 4-8% de grades 3 ou 4.

PEAU

La décoloration des cheveux est observée dans 32-43% des cas.

NAUSÉES

Les nausées sont rapportées dans 26-42% des cas avec de très rares grades 3 ou 4 (0-2%).

FATIGUE

La fatigue est estimée à 19-46% des cas avec 2-11% de grades élevés.

INTERACTIONS

L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) doit être évitée en raison du risque d'augmentation de l'imprégnation en pazopanib. Pour les mêmes raisons, le jus de pamplemousse devra être également évité pendant le traitement par pazopanib.

En ce qui concerne les anomalies biologiques, les élévations des transaminases (TGO-TGP) sont très fréquentes (24-54%), avec maximum 19% de grades 3 ou 4. Elles ont été rarement une raison d'arrêt du traitement. Les tests hépatiques sériques seront contrôlés avant l'instauration du traitement par pazopanib et au moins une fois toutes les 4 semaines pendant les 4 premiers mois de traitement. Il conviendra de continuer une surveillance périodique après ce délai.

Des cas d'hypothyroïdie ont été décrits. Des dosages biologiques de la fonction thyroïdienne sont recommandés préalablement au traitement par pazopanib, et les patients atteints d'hypothyroïdie devront être traités. Une surveillance biologique de la fonction thyroïdienne devra être réalisée périodiquement.

Les patients sous pazopanib ont rarement développé une myélosuppression majeure : neutropénie/lymphopénie/thrombopénie de grades 3-4 = 1-4%, 4-14%, 1-2%, respectivement.

Citons également des événements correspondant à un allongement de l'intervalle QT et des cas de torsades de pointes, des événements thrombotiques et hémorragiques ainsi que de la protéinurie. Il est recommandé de réaliser une analyse urinaire avant l'initiation du traitement et périodiquement pendant le traitement, et de surveiller l'aggravation d'une protéinurie. Le

traitement par pazopanib devra être arrêté si le patient développe une protéinurie de grade 4.

Dans les deux plus larges études de phase II, 6-15% des patients ont arrêté leur traitement en raison d'effets secondaires (14).

CONCLUSION

L'évolution des connaissances a révélé le rôle fondamental de l'angiogenèse dans la physiopathologie du cancer du rein; les traitements anti-angiogéniques ont manifestement révolutionné la prise en charge de ces patients (doublement de la PFS et augmentation des taux de réponses, comparativement aux cytokines de type interféron ou interleukine-2).

Le pazopanib est donc un inhibiteur de tyrosine kinase visant plusieurs récepteurs impliqués dans l'angiogenèse et particulièrement le VEGFR-2.

Cette drogue fait donc partie de l'arsenal thérapeutique dans 2 pathologies distinctes : premièrement, dans le cancer du rein métastatique ou localement avancé, en première ligne (chez des patients de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire) ou après échec d'un traitement par une cytokine; deuxièmement, chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous (STM) «avancé» ou métastatique, après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

Le pazopanib a un profil de tolérance globalement superposable aux autres inhibiteurs de la tyrosine kinase, avec néanmoins quelques effets secondaires distincts (perturbation des tests hépatiques) (15)... Est-il mieux toléré que ses «compétiteurs», à savoir le sunitinib, en première ligne de traitement des cancers du rein ? L'étude PISCES présentée très récemment à l'ASCO 2012 l'évoque mais sur une petite population de patients. Il faudra attendre les résultats de l'étude COMPARZ (sunitinib versus pazopanib) pour la comparaison d'efficacité entre les 2 drogues.

De nouvelles indications sont probablement à envisager dans l'avenir. Evoquons l'évaluation du pazopanib en situation adjuvante dans les cancers du rein à haut risque de rechute (étude PROTECT). Le pazopanib est également en cours d'évaluation dans de nombreuses autres pathologies, en monothérapie ou associé à divers schémas de chimiothérapie : les cancers ovariens (17), pulmonaires et le cancer du sein (18).

BIBLIOGRAPHIE

- Gennigens C, Sautois B, Jerusalem G.— Le médicament du mois. Evérolimus (RAD001/Afinitor®) dans le traitement du cancer du rein métastatique. *Rev Med Liege*, 2010, **4**, 212-216.
- Gennigens C, Jerusalem G.— Le médicament du mois. Trabectédine (ET-743/Yondelis®) dans le traitement des sarcomes des tissus mous et du cancer de l'ovaire. *Rev Med Liege*, 2011, **7-8**, 452-455.
- Penel N, Van Glabbeke M, Marreaud S, et al.— Testing new regimens in patients with advanced soft tissue sarcoma : analysis of publications from the last 10 years. *Ann Oncol*, 2011, **6**, 1266-1272.
- Pick AM, Nystrom KK.— Pazopanib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Clin Ther*, 2012, **34** 511-520.
- Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, et al.— Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res*, 2009, **12**, 4220-4227.
- Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, et al.— Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2010, **3**, 475-480.
- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al.— Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010, **6**, 1061-1068.
- Slejfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al.— Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol*, 2009, **19**, 3126-3132.
- Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al.; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; PALETTE study group.— Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2012, **19**, 1879-1886.
- Heath EI, Forman K, Malburg L.— A phase I pharmacokinetic and safety evaluation of oral pazopanib dosing administered as crushed tablet or oral suspension in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs*, 2011, Aug 3.
- Vasudev NS, Larkin JM.— Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell carcinoma: focus on pazopanib. *Clin Med Insights Oncol*, 2011, **5**, 333-342.
- Nieto M, Borregaard J, Ersbøll J, et al.— The European Medicines Agency review of pazopanib for the treatment of advanced renal cell carcinoma : summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Clin Cancer Res*, 2011, **21**, 6608-6614.
- Xu CF, Reck BH, Xue Z, et al.— Pazopanib-induced hyperbilirubinemia is associated with Gilbert's syndrome UGT1A1 polymorphism. *Br J Cancer*, 2010, **9**, 1371.
- Hamberg P, Verweij J, Sleijfer S.— (Pre-)clinical pharmacology and activity of pazopanib, a novel multikinase angiogenesis inhibitor. *Oncologist*, 2010, **6**, 539-547.
- Harrison MR.— Pharmacotherapy options in advanced renal cell carcinoma : what role for pazopanib? *Clin Med Insights Oncol*, 2011, **5**, 349-364.

16. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)—PISCES study, NCT 01064310. *J Clin Oncol*, 2012, **30**, suppl. abstr CRA4502)
17. du Bois A, Vergote I, Wimberger P, et al.— Open-label feasibility study of pazopanib, carboplatin, and paclitaxel in women with newly diagnosed, untreated, gynaecologic tumours : a phase I/II trial of the AGO study group. *Br J Cancer*, 2012, **106**, 629-632.
18. Taylor SK, Chia S, Dent S, et al.— A phase II study of pazopanib in patients with recurrent or metastatic invasive breast carcinoma: a trial of the Princess Margaret Hospital phase II consortium. *Oncologist*, 2010, **15**, 810-818.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. C. Gennigens, Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : christinegennigens@yahoo.com