

Étude pharmacocinétique/pharmacodynamique du pazopanib dans une population de patients atteints de sarcomes des tissus mous et osseux.

Dr Marie-Sophie Minot-This

Institut du Cancer Paris CARPEM, Département d'Oncologie Médicale, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris ;
et Département d'Oncologie Médicale, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France.

Introduction. Le pazopanib (PAZ) est un anti-angiogénique approuvé dans le traitement des carcinomes rénaux à cellules claires (CCR) et des sarcomes des tissus mous (STM). Une relation a été rapportée entre la concentration minimale de PAZ (C_{min}) et la survie sans progression (SSP) dans le CCR avec un seuil validé de 20 mg/L (SSP médiane de 8,5 mois contre 3 mois si $C_{min} > 20$ mg/L)^{1,2}. Cependant, les informations sur la relation exposition-efficacité dans le sarcome restent rares. Un seuil de PAZ C_{min} de 27 mg/L a été déterminé dans une étude exploratoire chez 34 patients³.

Méthodes. Dans cette étude observationnelle menée à l'hôpital Cochin, la C_{min} du PAZ a été mesurée chez des patients porteurs d'un sarcome métastatique. Entre 2014 et 2020, 529 échantillons sanguins ont été analysés par chromatographie liquide. Pour le critère principal, la SSP à 3 mois des STM a été analysée avec une régression logistique. Pour les critères secondaires, des analyses ont été effectuées sur la survie globale (SG) en fonction de l'exposition dans les STM (modèle de Cox et analyse selon Kaplan-Meier) et des analyses exposition-toxicité dans les STM et les sarcomes osseux (SO).

Résultats. Un total de 118 patients, dont 95 patients atteints de STM et 23 patients atteints de SO, avaient au moins une concentration plasmatique de PAZ disponible à l'état d'équilibre (après le 15^{ème} jour [J15]) et étaient éligibles pour une évaluation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PKPD). Les sous-types les plus courants étaient le léiomyosarcome ($n = 28$) et le synoviosarcome ($n = 14$). La dose initiale de PAZ était de 800 mg chez 66 patients (56 %). Une adaptation de la dose avait été déterminée chez les patients considérés comme fragiles, notamment pour les 13 patients (11 %) de plus de 70 ans, les 29 patients (25 %) avec un *performance status* (PS) ≥ 2 , et ceux présentant des comorbidités.

La SSP médiane était de 3,3 mois (Intervalle de confiance à 95 % ($IC_{95\%}$) : 2,6–5,1 mois). Une $C_{min} < 27$ mg/L à J15 était significativement corrélée à un plus haut risque de progression à 3 mois par rapport à une $C_{min} > 27$ mg/L (risque relatif (OR) = 3,09, $IC_{95\%}$ [1,31–7,28], $p = 0,01$). En analyse multivariée, la PAZ $C_{min} < 27$ mg/L était un facteur indépendant majeur de risque de progression (OR = 4,21, $IC_{95\%}$: 1,47–12,12], $p = 0,008$). En analyse multivariée, deux autres facteurs étaient aussi significatifs : la présence de métastases ganglionnaires (OR = 4,55, $IC_{95\%}$: 1,43–14,46, $p = 0,01$) et un indice de masse corporelle > 25 kg/m² (OR = 3,05, $IC_{95\%}$: 1,02–9,15, $p = 0,046$). Le dosage de PAZ par kilogramme de poids corporel (/1 mg/kg d'augmentation) n'était pas significatif, de même qu'un dosage initial de PAZ < 800 mg n'était pas associé à la SSP à 3 mois ($p = 0,18$), donc il ne semble pas délétère de proposer d'emblée une adaptation de la posologie chez les patients considérés comme fragiles.

Une $C_{min} > 27$ mg/L à J15 a montré une tendance à l'amélioration de la SG médiane, bien que le résultat ne soit pas significatif (17,7 mois contre 11,4 mois, log-rank $p = 0,08$ avec, en analyse multivariée, un risque relatif (HR) de 1,62, $IC_{95\%}$: 0,97–2,72, $p = 0,07$) (figure 1). En analyse multivariée, le seul facteur clinico-biologique significatif était le PS ≥ 2 (HR 2,31, $IC_{95\%}$ 1,26–4,23, $p = 0,007$).

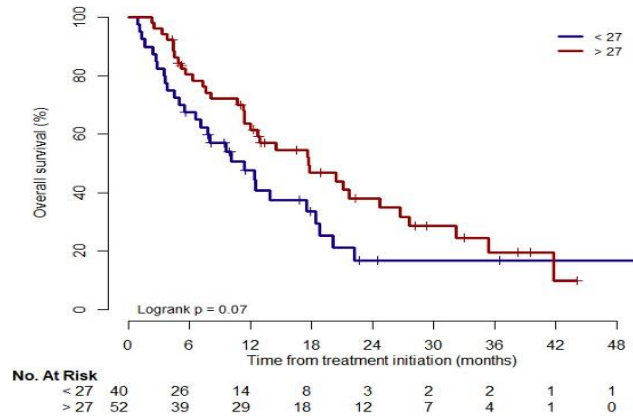


Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier pour la SG.

Une moyenne plus élevée de la C_{min} de PAZ durant les 3 premiers mois de traitement était significativement corrélée à un plus haut risque de toxicités de grades 3-4 (40,0 contre 30,5 mg/L (OR = 1,05, IC_{95%} [1,01–1,09], $p = 0,01$) (figure 2). En analyse multivariée, la PAZ C_{min} était le seul critère significativement associé aux toxicités limitantes (DLT), définies comme les toxicités de grade 3 ou 4 ayant conduit à un arrêt définitif du PAZ ou un arrêt temporaire avec reprise à dose diminuée (/1 mg/L d'augmentation, OR 1,07 IC_{95%} [1,01-1,17], $p=0,01$). Les DLT dans les 3 premiers mois de traitement ont concernés 39 patients (41%) avec $n=54$ toxicités de grade 3-4. Il s'agissait principalement d'hypertension artérielle (17 %), d'altération de l'état général (13 %), et de cytolysse hépatique (6 %).

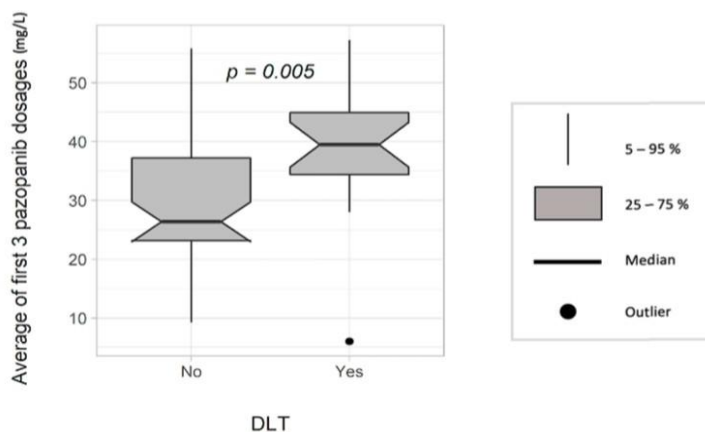


Figure 4. Dose-limiting toxicities (DLT) according to the average of the first three trough concentrations of pazopanib ($n = 95$).

Figure 2 : Toxicités limitantes de grade 3-4 en fonction de la C_{min} de PAZ dans le groupe des STM ($n=95$).

Discussion. Nous avons confirmé qu'une concentration plasmatique de pazopanib > 27 mg/L était significativement associée à une amélioration de la SSP à 3 mois dans une large cohorte de patients traités pour un sarcome métastatique. Environ la moitié des patients n'ont pas atteint ce seuil de 27 mg/L et risquaient donc de voir leur efficacité diminuer. L'analyse multivariée a montré qu'un dosage initial de PAZ < 800 mg n'était pas associé à la SSP à 3 mois, donc il ne semble pas délétère de proposer d'emblée

une adaptation de la posologie chez les patients considérés comme fragiles. De plus, il semble plus utile de tenir compte de la composition corporelle du patient et non le poids en valeur absolue, ce qui est cohérent avec les données PKPD du PAZ qui est une molécule très lipophile. Les résultats sur la SG ne sont pas significatifs, mais il est possible que cela soit dû à un manque de puissance sur l'analyse de cette donnée du fait que 36 patients parmi les 99 patients (36%) suivis pour un STM n'avaient pas atteint l'événement « décès » pour l'analyse de la SG. L'analyse des toxicités a permis de mettre en évidence que, plus la C_{min} de PAZ était élevée, plus les toxicités devenaient limitantes, de grade 3-4, conduisant à un arrêt du PAZ.

Cette étude présente la plus grande cohorte de STM avec dosages de PAZ et analyse PKPD. Elle valide l'importance d'un suivi personnalisé avec une posologie sur-mesure, d'autant plus intéressant en cas d'index thérapeutique étroit comme pour le PAZ. La surveillance de la concentration de PAZ, dans le cadre d'un suivi thérapeutique personnalisé, apparaît comme une nouvelle approche pour améliorer le résultat clinique chez les patients atteints de sarcomes métastatiques.

Références

1. Suttle AB, Ball HA, Molimard M, Hutson TE, Carpenter C, Rajagopalan D, et al. Relationships between pazopanib exposure and clinical safety and efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2014; 111(10): 1909- 16.
2. Verheijen RB, Beijnen JH, Schellens JHM, Huitema ADR, Steeghs N. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of pazopanib: towards optimized dosing. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56(9): 987- 97.
3. Bellesoeur A, Boudou-Rouquette P, Thomas-Schoemann A, Joly C, Tlemsani C, Vidal M, et al. Individualized pazopanib dosing. *Clin Cancer Res* 2017; 23(20): 6377.

