

## VOTRIENT<sup>MC</sup> – Sarcome des tissus mous métastatique

FÉVRIER 2013

**Marque de commerce :** Votrient

**Dénomination commune :** Pazopanib (chlorhydrate de)

**Fabricant :** GSK

**Forme :** Comprimé

**Teneur :** 200 mg

### Avis de refus – Valeur thérapeutique

---

*Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères inscrits à la loi, les membres du CEPO sont consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire la recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la loi.*

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pazopanib est un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), du facteur de croissance dérivé des plaquettes (*platelet-derived growth factor*, PDGF) et de la protéine c-KIT, agissant ainsi sur l'angiogénèse et la prolifération des cellules tumorales. Le pazopanib, qui s'administre par voie orale, est actuellement inscrit en médicament d'exception pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal métastatique, selon certaines conditions. Il a reçu récemment l'indication « pour le traitement des adultes atteints de sous-types particuliers du sarcome des tissus mous (STM) de stade avancé qui ont déjà reçu une chimiothérapie pour une atteinte métastatique ou dont le cancer a progressé dans les 12 mois suivant le traitement adjuvant ou néoadjuvant. Dans le cadre de l'étude déterminante de phase III portant sur le sarcome des tissus mous, la maladie devait avoir progressé durant ou après un traitement à base d'anthracycline, ou le patient devait y être intolérant ». Il s'agit de la première évaluation de Votrient<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication.

La doxorubicine (Adriamycine PFS<sup>MC</sup> et version générique) administrée en monothérapie ou en association avec l'ifosfamide (Ifex<sup>MC</sup> et version générique) est le traitement standard de première intention. Actuellement, selon le sous-type histologique de sarcomes des tissus mous, diverses chimiothérapies à visée palliative peuvent être utilisées lors de la progression de la maladie dont la dacarbazine (version générique), l'épirubicine (Pharmorubicin PFS<sup>MC</sup> et versions génériques) ainsi que la gemcitabine (Gemzar<sup>MC</sup> et versions génériques) administrée en association avec le docetaxel (Taxotere<sup>MC</sup>). La trabectedine (Yondelis<sup>MC</sup>) est également utilisée, mais elle n'est pas inscrite à la *Liste de médicaments – Établissements*.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, une étude de phase III (van der Graaf 2012) et une étude de phase II (Sleijfer 2009) sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de van der Graaf (PALETTE) est un essai à répartition aléatoire, multicentrique et réalisé à double insu qui compare l'efficacité et l'innocuité du pazopanib à celles d'un placebo. Elle a été réalisée chez 369 adultes atteints d'un sarcome des tissus mous métastatique, dont la maladie a progressé, selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), 6 mois avant le début de l'étude ou 12 mois après un traitement adjuvant. Les patients devaient avoir reçu au moins une chimiothérapie incluant une anthracycline et un maximum de quatre intentions de traitement systémique pour la maladie métastatique (incluant au maximum deux intentions de traitement d'association). Les patients présentent un indice fonctionnel selon l'échelle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de 0 ou 1. Les patients atteints de certains sarcomes, notamment d'une tumeur stromale gastro-intestinale ou d'un liposarcome, ont été exclus. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification selon l'état fonctionnel et le nombre d'intentions de traitement systémique reçues antérieurement. Le pazopanib est administré à raison de 800 mg une fois par jour. À la progression de la maladie, les patients du groupe placebo n'avaient pas la possibilité de recevoir le pazopanib. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, l'administration du pazopanib pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être ajustée selon un algorithme prédéterminé. À la fin du protocole, des traitements subséquents étaient administrés à la discrétion des patients et des investigateurs. L'objectif principal était d'évaluer la survie médiane sans progression. Celle-ci a été évaluée par les investigateurs et par un comité indépendant. Les analyses d'efficacité ont été réalisées selon le principe de l'intention de traiter et les analyses de toxicité ont inclus les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Les principaux résultats sont présentés au tableau suivant.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## Principaux résultats de l'étude de van der Graaf (2012)

	Pazopanib (n = 246)	Placebo (n = 123)	RRI (IC95 %) <sup>a</sup> ou valeur p
<b>Paramètre d'évaluation de l'efficacité</b>			
Survie médiane sans progression <sup>b</sup>	4,6 mois	1,6 mois	0,31 (0,24 à 0,40) p < 0,0001
Survie médiane globale <sup>c</sup>	12,5 mois	10,7 mois	0,86 (0,67 à 1,11) p = 0,2514
Réponse tumorale objective <sup>b,d</sup>	6 %	0 %	n.d.
Maladie stable <sup>b,e</sup>	67 %	38 %	n.d.
<b>Paramètre d'évaluation de l'innocuité</b>			
Arrêt de traitement lié à des effets indésirables <sup>e</sup>	14 % (n = 239)	1 % (n = 123)	n.d.
Interruption du traitement lié à des effets indésirables <sup>e</sup>	49 %	9 %	n.d.
Réduction de dose liée à des effets indésirables <sup>e</sup>	39 %	4 %	n.d.

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

b Résultat d'évaluation par le comité indépendant

c Analyse finale (inclut un total de 280 décès)

d Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)

e Pourcentage de patients

n.d. Non disponible

Cette étude est de bonne qualité méthodologique :

- Elle inclut un nombre suffisant de sujets considérant qu'il s'agit d'un cancer rare.
- La répartition aléatoire est adéquate, le double-insu est respecté et peu de sujets sont perdus de vue durant le suivi.
- Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et ces derniers sont bien répartis entre les groupes, sauf en ce qui concerne le grade histologique. En effet, plus de patients de faible grade se retrouvent dans le groupe pazopanib (10 % contre 2 %) tandis que plus de patients de haut grade se retrouvent dans le groupe placebo (73% contre 65 %). Ce déséquilibre pourrait favoriser les résultats du pazopanib.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion à l'étude sont jugés nombreux et restrictifs, notamment en ce qui concerne l'état fonctionnel. Au Québec, les patients qui seraient éligibles à recevoir un traitement de deuxième intention seront habituellement en moins bon état général que les patients à l'étude. Il s'agit d'une limite à la validité externe des résultats de cette étude.
- Le traitement comparateur choisi, le placebo, est adéquat, car il n'existe pas de traitement standard reconnu pour le traitement des personnes dont la maladie a progressé malgré l'administration d'une anthracycline, seule ou en association avec l'ifosfamide, dans un contexte adjuvant ou métastatique.
- Par ailleurs, aucune information ne permet d'apprécier les bénéfices du pazopanib en fonction du nombre d'intentions de traitement systémique reçues antérieurement ni en fonction du grade histologique des tumeurs.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les résultats de l'étude démontrent que le pazopanib augmente la survie médiane sans progression de 3 mois comparativement au placebo. Ce gain, quoique statistiquement significatif, est jugé cliniquement modeste. Cette réponse au traitement déterminée par les évaluateurs indépendants est semblable à celle observée par les investigateurs. Notons que les bénéfices observés sur la réponse objective et la stabilisation de la maladie sont en faveur du pazopanib.

En ce qui concerne la survie globale, bien qu'il n'y ait pas eu de *crossover*, aucune différence statistiquement significative n'est démontrée entre les groupes. Toutefois, ces résultats sont difficiles à interpréter, car ils sont influencés par les traitements reçus à la progression de la maladie (62 % des patients assignés au placebo ont reçu une chimiothérapie comparativement à 45 % de ceux recevant le pazopanib) et possiblement, par un manque de puissance statistique qui pourrait s'expliquer par une survie plus longue dans le groupe placebo que celle qui était attendue. Par ailleurs, aucune donnée ne permet d'établir une corrélation entre la survie sans progression et la survie globale dans le contexte des sarcomes des tissus mous métastatiques.

De plus, les résultats d'analyses en fonction des différents sous-types histologiques n'ont pas permis de cibler des patients qui bénéficieraient davantage du pazopanib. Notons que 43 % d'entre eux sont atteints de léiomyosarcomes, que 10 % ont des sarcomes synoviaux et que d'autres sous-types de sarcomes des tissus mous sont présents chez 47 % des sujets.

Au regard de l'innocuité, les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont la fatigue (13 %), l'hypertension (7 %), l'anorexie (6 %) et la diarrhée (5 %). Ceux-ci sont facilement pris en charge, notamment par des interruptions temporaires du traitement ou des réductions de doses, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence. De plus, la qualité de vie des sujets recevant le pazopanib n'est pas différente de celle des sujets recevant le placebo. Ce résultat demeure toutefois incertain puisque les données sont disponibles exclusivement pour une courte période de 12 semaines de traitement.

L'étude de Sleijfer est un essai ouvert de phase II, sans traitement comparateur, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du pazopanib chez 142 adultes atteints de différents sous-types histologiques de sarcomes des tissus mous, de grade intermédiaire ou avancé, incurables par chirurgie ou par radiothérapie. Les patients ne devaient pas être éligibles à une chimiothérapie et ne devaient pas avoir reçu plus de deux agents cytotoxiques pour traiter la maladie avancée. L'indice fonctionnel de ceux-ci, selon l'échelle de l'OMS, devait être de 0 ou 1. L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de sujets n'ayant pas de progression de la maladie à 12 semaines. L'essai a été arrêté prématurément chez les patients atteints de liposarcomes en raison d'un manque d'efficacité du pazopanib. Les principaux résultats sont les suivants :

- Une survie sans progression à 12 semaines a été observée chez 44 % des patients atteints de léiomyosarcomes, chez 49 % de ceux atteints de sarcomes synoviaux et chez 39 % de ceux atteints d'autres sous-types de sarcomes des tissus mous.
- Aucune réponse complète n'a été observée chez les patients et seulement neuf sujets ont obtenu une réponse partielle (7 %).
- Une interruption du traitement et une réduction de dose ont été requises chez 60 % et 23 % des patients respectivement, à cause des effets indésirables du pazopanib.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les résultats provenant de cette étude, d'un niveau de preuve jugé inférieur à celui de l'étude PALETTE, ne permettent pas d'évaluer adéquatement l'efficacité du traitement. Les pourcentages de réponses obtenus avec le pazopanib sont faibles et les effets indésirables sont importants.

**En conclusion**, les résultats d'une étude de phase III de bonne qualité méthodologique, mais comportant certaines limites, démontrent que le pazopanib prolonge la survie médiane sans progression de 3 mois, comparativement au placebo, chez les personnes atteintes de sarcomes des tissus mous métastatiques ayant eu un échec avec un traitement standard de chimiothérapie à base d'anthracycline ou ayant progressé à la suite d'un traitement adjuvant ou néoadjuvant. L'ampleur de ce gain est jugée cliniquement modeste. Par ailleurs, les données ne permettent pas de conclure sur l'efficacité du pazopanib quant à la survie globale. De plus, il n'existe pas de corrélation établie entre la survie sans progression et la survie globale dans le contexte des sarcomes des tissus mous métastatiques. En ce qui concerne les effets indésirables, ils sont facilement pris en charge, ce qui permet d'en réduire la fréquence et la gravité. Toutefois, aucune amélioration de la qualité de vie n'est rapportée. Donc, pour l'ensemble de ces considérations, la majorité des membres du CSEMI-CEPO ne reconnaissent pas la valeur thérapeutique du pazopanib pour le traitement d'un sarcome des tissus mous métastatique.

#### **RECOMMANDATION**

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Votrient<sup>MC</sup> sur les listes de médicaments pour le traitement d'un sarcome des tissus mous métastatique, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

#### **PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**

- **Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et coll.** 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;27(19):3126-32.
- **van der Graaf WT, Baly JY, Chawla SP, et coll.** Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9829):1879-86.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).