

Le sunitinib (Sutent^{MD}) et le sorafenib (Nexavar^{MD}) dans le traitement du cancer du rein métastatique : la lumière au bout du tunnel ?

Le sunitinib (Sutent^{MD}) et le sorafenib (Nexavar^{MD}) sont des inhibiteurs de la tyrosine kinase. Le sunitinib est commercialisé par la compagnie Pfizer Canada Inc. depuis mai 2006 et le sorafenib, par la compagnie Bayer Inc. depuis juillet 2006.

Contexte clinique

Au Canada, 1600 nouveaux cas de cancer du rein ont été diagnostiqués en 2001 et 550 décès reliés à ce cancer sont survenus en 2002⁽¹⁾. L'adénocarcinome rénal à cellules claires est le type de lésion maligne du rein le plus fréquemment rencontré et représente 80 à 85 % de tous les cancers du rein^(2,3). Au moment du diagnostic, environ un tiers des patients présentent une maladie métastatique et le taux de survie à cinq ans à ce stade est estimé à moins de 10 %^(3,4). La résection chirurgicale demeure la pierre angulaire du traitement^(4,5). Ce type de cancer est hautement résistant à la chimiothérapie et seulement 10 à 20 % des patients bénéficient d'un traitement à base de cytokines, soit l'interleukine-2 (IL-2) à haute dose et/ou l'interferon-alfa (IFN- α)^(2,4). Suite à une progression de la maladie après un traitement par une cytokine, la survie médiane globale est d'environ 10 à 13 mois seulement⁽⁶⁾. Jusqu'à tout récemment, aucun traitement efficace n'était disponible pour les patients ayant progressé suite à une réponse initiale à une thérapie à base de cytokines, les patients n'ayant pas répondu ou encore les patients ne pouvant tolérer ce type de traitement⁽²⁾.

Indications

Au Canada, le sunitinib et le sorafenib détiennent un avis de conformité conditionnel dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires métastatique, après l'échec d'un traitement par les cytokines, ou chez les patients jugés susceptibles de ne pas tolérer un tel traitement. Le sunitinib a tout d'abord été indiqué pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales chez les patients ne

répondant pas au mésylate d'imatinib (Gleevec^{MD}) en raison d'une résistance ou d'une intolérance.

Pharmacologie/Mécanisme d'action

Le sunitinib et le sorafenib sont des inhibiteurs de multiples récepteurs de tyrosines kinases (RTK). Le sunitinib possède une puissante action inhibitrice des récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR α et PDGFR β), des récepteurs du facteur de croissance endothéliale (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3), du récepteur du facteur de croissance des cellules souches (KIT), du récepteur tyrosine kinase de classe 3 (FLT3), du récepteur du facteur de stimulation des colonies (CSF-1R) et du récepteur du facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales (RET)⁽⁷⁾. Le sorafenib inhibe l'activité de cibles présentes dans certains types de cellules tumorales (CRAF, BRAF, mutation V600E de BRAF, KIT et FLT-3) et dans les vaisseaux sanguins tumoraux (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 et PDGFR- β)⁽⁸⁾. L'activité de ces deux molécules dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires s'explique par le fait que ce type de cancer est associé à une mutation du gène de von Hippel-Lindau, ce qui entraîne une surexpression du facteur de croissance endothéliale (VEGF), du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et d'autres facteurs de croissance impliqués dans la perfusion tissulaire^(2,3,9). Ces facteurs stimulent l'angiogénèse et la croissance tumorale ainsi que la formation de métastases, et contribuent à l'hypermévascularité de cette tumeur⁽²⁾. Ainsi l'inhibition des voies de transductions du VEGF et du PDGF peut, en partie, renverser les conséquences physiologiques de la mutation du gène de von Hippel-Lindau et inhiber la progression de la tumeur⁽¹⁰⁾.

Paramètres pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du sunitinib et du sorafenib sont présentées au tableau I.

Essais cliniques

L'emploi du sunitinib en monothérapie dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires métastatique a été évalué aux États-Unis dans le cadre de deux études de phase II, ouvertes et multicentriques^(2,9).

Cent six patients ont pris part à l'étude 1, et 63 patients ont été admis dans l'étude 2. L'objectif primaire de ces deux études était le taux de réponse objective (réponse partielle et complète), alors que le temps de la réponse et la sécurité constituaient les objectifs secondaires. Tous les patients avaient déjà reçu au moins un cycle de traitement par les cytokines et présenté un échec à ce traitement, défini comme étant une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. Quatre-vingt-dix-sept pourcent d'entre eux avaient subi une néphrectomie. Le sunitinib a été administré à une dose initiale de 50 mg 1 fois par jour (DIE), 28 jours sur 42.

Dans l'étude 1 (n=63), une réponse partielle a été observée chez 25 patients (40 %; IC à 95% de 28 à 53 %) et 17 patients (27 %) ont expérimenté une stabilisation de la maladie pendant 3 mois et plus. Le temps jusqu'à la progression chez les 63 patients était de 8,7 mois (IC à 95% de 5,5 à 10,7) et la survie médiane de 16,4 mois (IC à 95 % de 10,8 à non atteint au moment de la publication)⁽⁹⁾.

Dans l'étude 2 (n=106), le taux de réponse objective globale (réponse partielle) évaluée par un tiers indépendant était de 34 % (intervalle de confiance (IC) à 95% de 25 à 44). Au moment de l'analyse préliminaire des données, seulement 10 des 36 patients ayant répondu avaient présenté une progression de la maladie ou encore étaient décédés. Ainsi, la durée de la réponse n'a pas pu être calculée précisément. La survie sans progression était de 8,3 mois (IC à 95% de 7,8 à 14,5)⁽²⁾.

Récemment, une étude de phase III multicentrique et à répartition aléatoire a comparé en traitement de première ligne le sunitinib 50 mg DIE pour un cycle (n=375) à l'IFN- α 9 millions d'unités (MU) 3 fois par semaine (n=360). La survie sans progression médiane a été significativement plus longue dans le groupe sunitinib (11 mois) que dans le groupe IFN- α (5 mois) (rapport de risque 0,42, IC à 95% de 0,32 à 0,54; p<0,001)⁽¹¹⁾.

L'innocuité et l'efficacité du sorafenib dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé/métastatique ont été étudiées au cours de deux essais cliniques.

La première étude est un essai de phase II, contrôlé par placebo, avec répartition aléatoire et retrait de sujets. Les patients (n=202) ont tous reçu lors de la période de pré-inclusion de 12 semaines du sorafenib à une dose de 400 mg BID. Suite à cette période, 65 patients dont la mesure bidimensionnelle de la tumeur avait changé de moins de 25 % par rapport au départ ont été répartis au hasard pour recevoir le

sorafenib (n=32) ou un placebo (n=33) BID pendant 12 autres semaines. L'objectif primaire était le pourcentage de patients randomisés à la poursuite du sorafenib demeurant sans progression 24 semaines après l'initiation du sorafenib. Après 24 semaines, le taux de survie sans progression était de 16 (50 %) patients dans le groupe sorafenib comparativement à 6 (18 %) patients dans le groupe placebo (p=0.0077). La survie sans progression médiane était également plus longue dans le groupe sorafenib (24 semaines) comparativement au groupe placebo (6 semaines ; p=0,0087)⁽¹²⁾.

La deuxième étude est un essai de phase III, multicentrique, à double insu, contre placebo et avec répartition aléatoire mené auprès de patients ayant déjà reçu un traitement systémique (chimiothérapie, immunothérapie ou une combinaison des deux). Les objectifs primaires étaient la survie globale et la survie sans progression. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir 400 mg de sorafenib deux fois par jour (BID) (n = 541) ou un placebo (n = 3452). La survie sans progression médiane dans le groupe sorafenib était de 5,5 mois comparativement à 2,8 mois dans le groupe placebo (rapport de risques, 0,44; IC à 95 % de 0,35 à 0,55; p < 0.01). Il y a eu une réponse partielle confirmée chez 7 (2,1%) patients dans le groupe sorafenib comparativement à 0 (0 %) patients dans le groupe placebo. Lors de l'analyse intérimaire, la différence de survie globale entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative⁽¹³⁾.

Réactions indésirables

Les principaux effets indésirables et anomalies de laboratoires du sunitinib et du sorafenib présentés par les patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique sont présentés aux tableaux II et III.

Interactions

Le sunitinib étant principalement métabolisé par le CYP450 3A4, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante avec des inhibiteurs ou des inducteurs de cette isoenzyme. Le jus de pamplemousse exerce un effet inhibiteur sur le CYP3A4. L'administration de dose élevée de millepertuis, un puissant inducteur du CYP3A4, peut diminuer les concentrations plasmatiques de sunitinib. Si le sunitinib est administré en concomitance avec des inhibiteurs (kétoconazole) ou des inducteurs (phénytoïne, rifampicine) du CYP3A4, des ajustements de doses sont

recommandées, tout en surveillant de près la réponse et la tolérance du patient⁽⁷⁾.

Il n'y a pas de données cliniques sur l'effet des inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 sur la pharmacocinétique du sorafenib. L'administration de kétoconazole, un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4, une fois par jour pendant sept jours à des volontaires sains n'a pas modifié l'aire sous la courbe (ASC) moyenne produite par une seule dose de 50 mg de sorafenib. Par conséquent, il est peu probable qu'il y ait des interactions pharmacocinétiques cliniques entre le sorafenib et les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4. Le sorafenib augmente l'ASC de la doxorubicine, de l'irinotécan et de son métabolite actif le SN-38 de 21%, 67 à 120 % et 26 à 42 % respectivement. La portée clinique de ces résultats est inconnue. Il est recommandé de prendre le sorafenib sans nourriture⁽⁸⁾.

Précautions/Contre-Indications

L'emploi du sunitinib est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au malade de sunitinib ou à l'un des autres ingrédients du Sutent^{MD}. Une hémorragie tumorale peut se produire. Des baisses de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) sous la limite inférieure de la normale ont été observées. Il faut surveiller les patients afin de déceler toute apparition d'une hypertension. Le sunitinib n'a pas fait l'objet d'études auprès de patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique grave. La fonction thyroïdienne doit être évaluée périodiquement afin de détecter et de traiter toute hypothyroïdie.

L'emploi du sorafenib est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au sorafenib ou à l'un des autres ingrédients du Nexavar^{MD}. Les effets indésirables cliniquement significatifs comprennent de l'hypertension, une hémorragie, de l'ischémie et un infarctus cardiaque. Les patients atteints de coronaropathies instables ou qui avaient récemment présenté un infarctus du myocarde ne pouvaient participer aux essais cliniques sur le sorafenib. Le sorafenib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique de la classe C de Child-Pugh, une insuffisance rénale grave (Clcr < 30 mL/min) ni chez les patients en dialyse.

Il n'y a pas d'études convenables ni bien contrôlées sur l'administration du sunitinib ou du sorafenib à des femmes enceintes ou qui allaitent. On ne peut l'utiliser que si les bienfaits dépassent les risques. L'innocuité et l'efficacité de ces deux molécules chez les enfants n'ont pas été établies.

Posologie

La dose recommandée de sunitinib est de 50 mg PO DIE, avec ou sans nourriture, selon un schéma cyclique de quatre semaines, suivies de deux semaines sans traitement. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 50 mg ni être inférieure à 25 mg. Il est recommandé de modifier la dose par paliers de 12,5 mg en fonction de la tolérance du patient.

La posologie recommandée du sorafenib est de 400 mg PO BID, sans nourriture. Il faut poursuivre le traitement jusqu'à ce que le patient n'en retire plus de bienfaits cliniques ou que des effets toxiques inacceptables surviennent. Si ces effets surviennent, il est possible d'interrompre temporairement le traitement ou de réduire la dose à 400 mg DIE.

Coûts

Le coût de ces deux nouvelles molécules est considérablement élevé. Par cycle de traitement, le coût du sunitinib à 50 mg DIE (4 semaines sur 6) est de 6947,92\$ et le coût du sorafenib à 400 mg DIE (4 semaines) est de 6162,37\$. Le sunitinib est un médicament d'exception à la liste de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) pour le traitement d'une tumeur stromale gastro-intestinale inopérable, récidivante ou métastatique et pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires.

Place dans la thérapie

Le pronostic de l'adénocarcinome rénal métastatique ne s'est pas amélioré de façon appréciable au cours des 25 dernières années. Ce cancer est hautement résistant à la chimiothérapie et à la radiothérapie. L'efficacité de l'IL-2 et de l'INF- α est limitée et la toxicité associée est considérable. Jusqu'à tout récemment, aucune option de traitement viable n'était disponible lors d'un échec ou d'une intolérance aux cytokines. Le sunitinib et le sorafenib, deux inhibiteurs des tyrosines kinases, constituent donc une option plus qu'intéressante en deuxième ligne de traitement. Le sunitinib a démontré un taux de réponse partielle considérablement plus élevé que toute autre thérapie de deuxième ligne déjà étudié dans l'adénocarcinome rénal métastatique. Le sorafenib a quant à lui été approuvé en raison de la durée de la survie sans progression. La prise orale, le nombre peu élevé de prise par jour et les interactions médicamenteuses facilement prévisibles de ces deux molécules en font des options intéressantes.

Leur coût élevé en complique cependant l'accessibilité. D'autres études seront nécessaires pour démontrer un bénéfice clinique, soit une prolongation de la survie ou une atténuation des symptômes reliés à la maladie.

Conclusion

Le sunitinib et le sorafenib constituent un progrès important et une lueur d'espoir dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique. Des études en première ligne de traitement et dans d'autres types de cancer sont présentement en cours et permettront fort probablement d'élargir leur spectre d'activité.

Préparé par : Marie-Hélène Bergeron Boies, B. Pharm., résidente en pharmacie, l'Hôtel-Dieu de Québec du CHUQ

Révisé par : Nadia Drouin, B. Pharm., M.Sc., BCOP et Dr Nadine Martel, hémato-oncologue, CHUQ l'Hôtel-Dieu de Québec.

Références

1. Institut national du cancer du Canada (Page consultée le 3 janvier 2007) Statistiques canadiennes sur le cancer 2006 [En ligne]. Adresse URL : www.ncic.cancer.ca
2. Motzer Rj, Rini BI, Bukowski RM, et coll. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295(21):2516-24.
3. J Vogelzang N, T Scardino P, U Shipley W, et coll. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. 3^e édition. Philadelphia (PA): Lippincott Williams et Wilkins; 2006. Pages 661, 669, 672, 691.
4. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335(12):865-75.
5. National Comprehensive Cancer Network (Page consultée le 13 janvier 2007) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Kidney Cancer V.1.2007 [En ligne]. Adresse URL : www.nccn.org
6. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et coll. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:454-63.
7. Pfizer Canada Inc. Monographie du sunitinib (Sutent^{MD}). Kirkland, Québec 16 août 2006.
8. Bayer Inc. Monographie du sorafenib (Nexavar^{MD}). Toronto, Ontario 27 juillet 2006.
9. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et coll. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(1):16-24.
10. Kim W, Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein: new insights into oxygen sensing and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2003; 13:55-60.
11. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et coll. Sunitinib versus interferon-alpha in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2):115-24.
12. Escudier B, Eisen T, Stadler Wm, et coll. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2):125-34.
13. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et coll. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(16):2505-12.

Tableau I : Propriétés pharmacocinétiques du sunitinib et du sorafenib^(7,8)

		Sunitinib	Sorafenib
ABSORPTION	Biodisponibilité	-	38 à 49 %
	Effet de la nourriture sur l'absorption	Aucun	Repas riches en gras diminuent de 29 % sa biodisponibilité
	Tmax	6 à 12 heures	3 heures
DISTRIBUTION	Liaisons protéines plasmatiques	95 %	99,5 %
	Volume de distribution	2230 L	-
MÉTABOLISME	Métabolisme	Hépatique par CYP450 3A4	Hépatique par CYP450 3A4 et UGT1A9
	Métabolites actifs	SU12662	Pyridine-N-oxide
ÉLIMINATION	Élimination	Fèces à 61 % Rénale à 17 %	Fèces à 77 % Rénale à 19 %
	Demi-vie	40 à 60 heures	25 à 48 heures

Tableau II : Principaux effets indésirables et anomalies de laboratoire du sunitinib^(2,7,9)

Effets indésirables	Fréquence (%)
Fatigue	33
Diarrhée	22
Dyspepsie	16
Nausées	16
Stomatite	16
Anorexie	9
Diminution fraction d'éjection ventriculaire gauche	9
Hypertension	12
Rash	14
Syndrome main-pied	15
Décoloration peau	26
Décoloration cheveux	30
Anomalies de laboratoires	
Neutropénie	44
Anémie	32
Élévation lipase sérique	26
Thrombocytopénie	20
Hypothyroïdie	4

Tableau III : Principaux effets indésirables et anomalies de laboratoire du sorafenib^(8,12,13)

Effets indésirables	Fréquence (%)
Hypertension	30
Fatigue	37
Perte de poids	10
Rash	40
Syndrome main-pied	30
Alopécie	27
Prurit	19
Peau sèche	11
Diarrhée	43
Nausée	23
Anorexie	16
Vomissements	16
Constipation	15
Hémorragie	15
Neuropathie sensorielle	13
Dyspnée	14
Toux	13
Anomalies de laboratoires	
Élévation lipase sérique	12
Hypophosphatémie	45
Lymphopénie	13