

Afinitor en cas de cancer rénal

# Données de survie globale de presque 3 ans pour la séquence ITK-évérolimus

Représentant 2 à 3% de tous les malignomes chez l'adulte, le cancer rénal (RCC) est le septième cancer le plus fréquent chez l'homme et le neuvième chez la femme (1). Chaque année en Suisse, environ 800 personnes sont atteintes du cancer du rein, ce qui représente environ 2% de l'ensemble des cancers. Environ deux tiers des patients sont des hommes, un tiers environ des femmes. L'incidence de tous des stades de CR a augmenté au cours des dernières années.

## Traitement systémique

Les approches thérapeutiques du mRCC visent à inhiber l'angiogenèse et incluent le bévécizumab, le sunitinib et le pazopanib ou l'axitinib, des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK). Les inhibiteurs de mTOR, le temsirolimus et l'évèrolimus, constituent une autre option. Les deux substances se distinguent dans ce cas nettement l'une de l'autre dans la pratique clinique: le temsirolimus ne présente aucune inhibition constante des voies de signalisation mTOR parce que, contrairement à l'évèrolimus, il est appliqué hebdomadairement. Aucune étude positive n'a pu apporter d'arguments en faveur du temsirolimus en cas de RCC ou de cancer du sein. Une étude d'observation rétrospective indique que l'évèrolimus permet des économies considérables en matière d'utilisation des ressources par rapport au temsirolimus (2).

Chacune de ces substances actives ne possède qu'un effet limité dans le temps. C'est la raison pour laquelle la séquence de traitements est l'une des questions les plus intensément étudiées.

## Traitement de deuxième intention

Le traitement par ITK est considéré comme le traitement de première intention standard. Après le traitement de première intention par ITK, l'évèrolimus (3) ainsi que l'axitinib (4) sont efficaces et ont considérablement amélioré la SSP par rapport au placebo (évèrolimus) ou au sorafenib (axitinib).

Les résultats de RECORD-3 ont été présentés à l'ASCO de cette année (5). RECORD-3 est une étude randomisée de phase II dans laquelle la séquence évèrolimus en première intention et sunitinib en deuxième intention a été étudiée par rapport à la séquence sunitinib en première intention et évèrolimus en deuxième intention chez 471 patients souffrant de RCC avancé aussi bien à cellules claires que non claires et bénéficiant d'un pronostic favorable ou intermédiaire. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1. Ils ont reçu en première intention soit 10 mg d'évèrolimus par jour (n=238), soit 50 mg de sunitinib par jour pendant quatre semaines, traitement suivi d'une pause de 2 semaines (n=233). En cas de progression, le traitement de deuxième intention respectif a été appliqué en suivant un cross-over. Le critère d'évaluation primaire a été la SSP-première intention, définie comme la non-infériorité de la SSP du traitement de première intention. Les critères d'évaluation secondaires étaient, entre autres, la SSP combinée, le taux de réponse objectif (ORR), la survie globale et la tolérance.

Avant cette étude, on ne disposait d'aucune donnée relative à la survie globale pour différentes séquences des diverses options thérapeutiques: RECORD-3 fournit à présent les premières données d'OS relatives à la séquence ITK-évèrolimus ou évèrolimus-ITK.

## Conclusion

- RECORD-3 fournit pour la première fois des données de survie globale relatives à différentes séquences.
- Le critère de non-infériorité de la SSP pour l'évèrolimus par rapport au sunitinib en traitement de première intention n'a pas été atteint.
- Ces nouvelles données confirment l'algorithme thérapeutique appliqué jusqu'à présent en cas de cancer rénal à un stade avancé: sunitinib en première intention, suivi d'évèrolimus en deuxième intention.
- Le bon profil de tolérance de l'évèrolimus corrobore également cette conclusion.
- Une bonne réponse à un ITK peut être interprétée de différentes manières: il peut s'agir d'un sous-groupe de patients qui répondent généralement bien à un traitement ou d'un sous-groupe de patients souffrant d'une maladie à progression lente. Le débat peut aussi se poursuivre en ce qui concerne la définition d'une SSP de 6 mois comme étant une bonne réponse.
- Le paradigme thérapeutique standard reste sunitinib en première intention, suivi d'évèrolimus en cas de progression.

## Critère d'évaluation primaire

La survie médiane relative au traitement de première intention a été de 7,85 mois sous évèrolimus et de 10,71 mois sous sunitinib (HR 1,43 [1,15–1,77]). La répartition des patients en groupes à risque a indiqué une SSP de 11,07 mois sous évèrolimus chez le groupe à risque faible par rapport à 13,40 mois sous sunitinib (HR 1,20 [0,83–1,75]). En cas de risque élevé, la SSP a été de 2,63 mois sous évèrolimus par rapport à 2,99 sous sunitinib (HR 1,73 [0,96–3,12]). Le critère d'évaluation primaire de non-infériorité

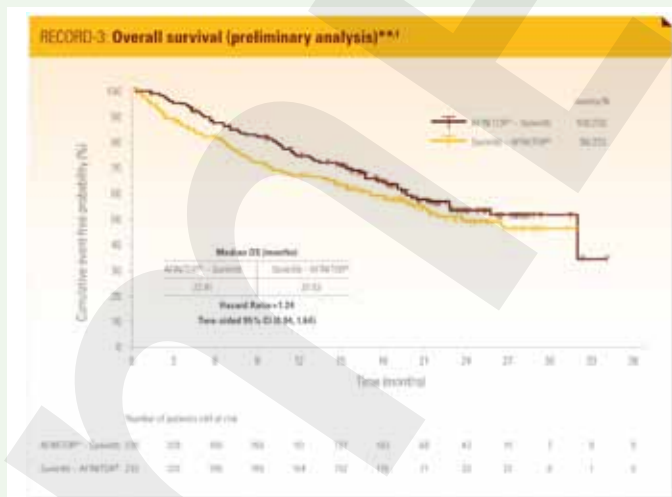
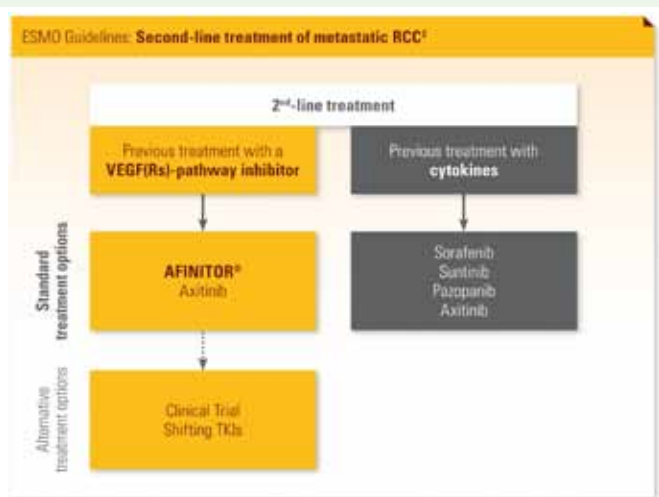


Fig. 1: Survie globale relative au traitement de première intention du mRCC pour la séquence évèrolimus – sunitinib par rapport à sunitinib – évèrolimus



Directives actuelles de l'ESMO pour le traitement de deuxième intention (7)

de l'évérolimus en traitement de première intention n'a pas été atteint: l'évérolimus ne doit pas être envisagé en traitement de première intention.

La séquence appliquée dans la pratique quotidienne, sunitinib suivi d'évérolimus, s'avère meilleure en ce qui concerne la première intention (32,03 [20,5-NA] mois) que la séquence évérolimus suivi de sunitinib (22,41 mois) lors d'un suivi médian dépassant 22,4 mois.

RECORD-3 fournit pour la première fois des données d'OS sur la séquence ITK-évérolimus, mettant en évidence presque 3 années de survie. Les données de survie pour la séquence ITK ITK ne sont actuellement pas disponibles.

### Sécurité et tolérance

Le profil de sécurité de l'évérolimus a été comparable à l'étude d'autorisation RECORD-1 (3). Un changement de mécanisme entraîne aussi celui du profil d'effets secondaires. Des analyses de qualité de vie ont montré que l'évérolimus peut significativement prolonger l'aggravation de l'état général des patients, indépendamment de la diminution de la tumeur (6).

### Références:

1. Rini B et coll. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009;373:1119-1132
2. Vogelzang NJ, Bhor M, Liu Z, Dhanda R, Hutson TE. Everolimus vs. temsirolimus for advanced renal cell carcinoma: use and use of resources in the US Oncology

Network. *Clin Genitourin Cancer*. 2013;11:115-20. doi: 10.1016/j.clgc.2012.09.008. Epub 2012 Oct 12.

3. Motzer RJ et coll.: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-456
4. Rini B et coll. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-1939
5. Motzer RJ et coll. RECORD-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *ASCO Conference Chicago* 2013
6. Lambea J et coll. Quality of life and supportive care for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Metastasis Rev* (2012) 31 (Suppl 1):S33-S39. DOI 10.1007/s10555-012-9357-9
7. Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii65-vii71, 2012



Interview avec le Dr Dr phil. Sacha Rothschild, Bâle

## De nouvelles options thérapeutiques pour le cancer rénal

### ? Il existe différentes options pour traiter le cancer rénal métastatique: comment les différentes substances se distinguent-elles les unes des autres?

Après de nombreuses décennies quasiment sans options thérapeutiques pour le cancer rénal métastatique à un stade avancé (mRCC: metastatic renal cell carcinoma), les possibilités de traitement ont fortement évolué au cours de ces quelques dernières années. Les nouveaux médicaments pourraient essentiellement être classés en deux groupes de substances: d'une part, les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) qui inhibent plus ou moins spécifiquement les différentes tyrosines kinases importantes pour les cellules tumorales et, d'autre part, les inhibiteurs de mTOR (mammalian target of rapamycin). En outre, le bévacizumab, anticorps dirigé contre le récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) est désormais utilisé en association avec l'interféron alpha. Après le lancement des ITK et des inhibiteurs de mTOR, la chimiothérapie classique ne joue aujourd'hui quasiment plus aucun rôle en cas de mRCC, un traitement à haute dose d'interleukine 2 très toxique restant une option éventuelle pour quelques patients bien sélectionnés. Les deux classes de substances mentionnées ne se distinguent pas seulement quant à leur mécanisme d'action moléculaire, mais aussi quant à leur indication et autorisation sur la base de données d'études cliniques. De plus, l'étendue de leurs effets secondaires est également différente.

### ? Quelle est votre séquence de traitements et selon quels critères prenez-vous votre décision?

Les preuves issues d'études cliniques constituent naturellement le critère de décision le plus important. Pour le traitement de première intention, nous avons l'autorisation pour le bévacizumab avec l'interféron alpha, le pazopanib, et le sunitinib. L'inhibiteur de mTOR temsirolimus est de plus autorisé chez les patients à haut risque. Sur la base de l'étude comparative (COMPARZ) et de l'étude de préférence des patients (PISCES), le pazopanib a pu s'imposer dans de nombreux cas en tant que version privilégiée. L'inhibiteur de TOR évérolimus ainsi que les ITK axitinib, pazopanib et sorafenib ont été étudiés en traitement de deuxième intention. Il existe peu d'études ayant explicitement analysé cette séquence. Dans l'étude RECORD-1, l'évérolimus a été étudié après un ou plusieurs prétraitements (y compris ITK) et a présenté un bénéfice par rapport au placebo. L'étude AXIS a montré la supériorité de l'axitinib par rapport au sorafenib en ce qui concerne la survie sans pro-

gression après échec du sunitinib ou de l'interféron. L'étude RECORD-3 a étudié la séquence de traitement sunitinib suivi d'évérolimus par rapport à la séquence inverse et a montré que l'utilisation d'évérolimus en traitement de première intention ne présentait aucun avantage. D'autres études concernant la séquence de traitements sont en cours.

Dans le quotidien clinique, la décision concernant le traitement de deuxième intention est souvent prise en fonction des bénéfices et de la tolérance du traitement de première intention. En raison de l'amélioration du pronostic grâce au lancement de nouvelles substances, de plus en plus de patients reçoivent également un traitement de troisième intention.

### ? Compte tenu de votre expérience: quels sont, d'après vous, les aspects qui différencient le plus les ITK et l'évérolimus, et quelle importance revêtent ces différences dans votre décision thérapeutique?

Outre les différences mentionnées ci-dessus dans votre examen clinique, je considère le profil d'effets secondaires comme la différence la plus importante. Dans le cas des ITK, l'hypertension artérielle, la diarrhée, le syndrome main-pied ainsi que l'asthénie sont au premier plan, bien que les différences entre les diverses substances sont parfois considérables. Dans le cas de l'évérolimus, ce sont les infections, la dyspnée, la mucosite ainsi que l'asthénie et la diarrhée qui constituent les problèmes cliniques les plus fréquents. La pneumonie est un effet secondaire rare, mais grave, des inhibiteurs de mTOR.

### ? Vous êtes l'un des fondateurs de RCC Net: quels sont les objectifs que poursuit cette plate-forme concernant le cancer rénal?

Le RCC Net est un regroupement de médecins spécialistes qui encadrent des patients souffrant de cancer rénal et pratiquent en Suisse. Notre objectif est d'homogénéiser les standards de qualité dans le traitement et l'encadrement de patients atteints de cancer rénal. Le RCC-net propose ainsi aux confrères spécialisés de présenter leurs patients atteints du cancer rénal au sein du «tumorboard» interdisciplinaire virtuel (tumorboard@rcc.net).

## IMPRESSUM

### Compte-rendu et interview:

Prof. Dr Dr h.c. Walter F. Riesen

Rédaction: Christian Heid

Avec le soutien de Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz

© Aerzteverlag medinfo AG, Erlenbach