

Entretien avec le Prof. Dr méd. Brian I. Rini

Ne pas abandonner si vite ou comment optimiser la prise en charge du mRCC

Depuis le lancement en 2007 du sunitinib, premier inhibiteur de la tyrosine kinase pour le traitement du carcinome rénal avancé, beaucoup a été fait dans ce domaine. Un grand nombre d'autres substances de différentes classes ont été étudiées, introduites et se sont imposées dans la pratique. La plus récente de ces substances est l'axitinib, inhibiteur de la tyrosine kinase, qui est autorisé depuis l'an dernier pour le traitement du carcinome rénal avancé (mRCC) après échec d'un traitement systémique préalable^{5,7}. info@onkologie s'est entretenu avec le Prof. Dr méd. Brian I. Rini, Cleveland, sur l'importance de cette substance dans le traitement actuel du carcinome rénal.

? Monsieur le Professeur Dr méd. Brian I. Rini, qu'est-ce que l'axitinib et comment l'utilisez-vous?

Prof. Dr méd. Brian I. Rini: L'axitinib appartient à la deuxième génération des inhibiteurs du récepteur du VEGF. La substance inhibe de manière sélective, à des concentrations subnanomolaires, les récepteurs 1, 2 et 3 du VEGF, et il est 50 à 450 fois plus puissant que des substances de la première génération, comme le sunitinib, le sorafénib et le pazopanib. Une comparaison a été effectuée entre l'efficacité et la sécurité de l'axitinib et celles du sorafénib, auprès de 700 patients ayant un carcinome rénal avancé, chez qui une évolution de la maladie a été observée malgré un traitement systémique par le sunitinib, des cytokines, le bévacizumab ou le temsirolimus. Cette comparaison a montré que l'axitinib avait permis

une amélioration significative de la survie sans progression, en comparaison du sorafénib et d'autres traitements déjà existants.

Personnellement, j'utilise l'axitinib en traitement de deuxième intention après le traitement des patients par le sunitinib.

? D'une manière générale, que pouvez-vous dire de la tolérance et de la sécurité de cette substance?

L'axitinib est généralement bien toléré par nos patients. Pendant le traitement, les effets indésirables que l'on observe fréquemment sont la fatigue, la diarrhée et l'hypertension. Une surveillance continue des patients permet de les contrecarrer facilement. Le médecin traitant doit personnaliser le traitement de ces symptômes en fonction de ses patients. Il n'y a pas de traitements standard.



Prof. Dr méd. Brian I. Rini, MD

Associate Professor Department of Solid Tumor Oncology and Urology Cleveland Clinic Taussig Cancer Center Associate Professor of Medicine Cleveland Clinic Foundation/Case Western Reserve University Lerner College of Medicine Cleveland, OH Steven C. Campbell, MD, PhD Professor of Surgery Section of Urological Oncology Glickman Urological Institute Cleveland Clinic Foundation Cleveland OH

? Existe-t-il un lien entre une pression artérielle diastolique élevée et la réponse à l'axitinib?

Les premières études ont révélé que les patients qui ont une pression artérielle diastolique élevée de >90 mmHg sous axitinib répondent mieux à la substance. Mais cette tendance ne peut pas être prise en compte, à la façon d'un biomarqueur, pour chaque patient, car elle ne garantit pas l'efficacité de l'axitinib chez le patient en question. De même, l'absence d'une élévation de la pression artérielle diastolique ne signifie pas une non-réponse au traitement par l'axitinib. À mon avis, le lien entre pression artérielle diastolique élevée et efficacité doit faire l'objet d'une évaluation plus approfondie.

L'hypertension est un effet indésirable très spécial qu'implique chaque traitement par un

Axitinib (Inlyta®)

L'axitinib (Inlyta®) est un inhibiteur de la tyrosine kinase de 2^e génération qui présente une grande affinité et sélectivité pour les récepteurs 1, 2 et 3 du VEGF¹. En traitement de deuxième intention du mRCC, l'axitinib a montré, dans la première étude de phase III randomisée, «head-to-head», une survie sans progression significativement meilleure et une multiplication par deux du taux de réponse, en comparaison du sorafénib. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la diarrhée, l'hypertension et la fatigue dans le groupe sous axitinib et, dans le groupe sous sorafénib, la diarrhée, le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main-pied) et l'alopécie¹.

Les directives internationales (ESMO², NCCN³, EAU⁴) recommandent sans équivoque l'axitinib. En Suisse, l'axitinib est autorisé et pris en charge par les caisses maladie pour le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement systémique préalable^{5,6}.

inhibiteur d'un récepteur du VEGF. Selon mon expérience, l'hypertension est la plus marquée sous axitinib, car la substance a un effet biochimique plus fort.

Parfois, une hypertension survient déjà immédiatement après l'administration de la dose initiale. C'est la raison pour laquelle il est très important de surveiller très étroitement les patients pendant les premiers jours, voire semaines. Le traitement se fait par antihypertenseurs et, d'après mon expérience, il ne pose aucun problème.

? **Aujourd'hui, plusieurs substances sont autorisées pour le traitement du carcinome rénal. Le sunitinib, le pazopanib, le bévazumab et l'interféron pour le traitement en première intention et l'évérolimus, le sorafénib ainsi que l'axitinib pour le traitement en seconde intention⁵. Compte tenu de ces possibilités se pose la question de la séquence de chacune des substances. Quels sont les résultats d'études à ce sujet? Quelles sont votre opinion et votre expérience personnelle dans le domaine?**

Dans l'étude de Iacovelli et al., le traitement séquentiel a été étudié sur la base des deux mécanismes d'action des médicaments de première et de deuxième intention. Les séquences suivantes ont été comparées: «inhibiteur du récepteur du VEGF – inhibiteur du récepteur du VEGF – inhibiteur de la mTOR»

et «inhibiteur du récepteur du VEGF – inhibiteur de la mTOR – inhibiteur du récepteur du VEGF». La séquence «inhibiteur du récepteur du VEGF – inhibiteur du récepteur du VEGF – inhibiteur de la mTOR» a obtenu de meilleurs résultats et, à mon avis, elle est la modalité de traitement la plus efficace.

Mais, en principe, il n'y a pas de séquence standard qui puisse être utilisée chez tous les patients. Le médecin traitant doit décider au cas par cas quel médicament est judicieux et acceptable pour son patient en première, deuxième et troisième intention.

Personnellement, je trouve que le sunitinib convient très bien en première intention, dans la mesure où c'est avec cette substance que la plupart des expériences ont été faites. Rien ne s'oppose non plus à l'utilisation du sunitinib en deuxième intention. Ce qui importe dans un traitement séquentiel, ce sont la tolérance de tous les médicaments, ainsi que l'effet bénéfique pour le patient.

? **Pour vous, quels sont les points clés du traitement du carcinome rénal métastatique?**

À mon avis, le principal est de ne pas abandonner si vite! L'objectif doit être d'exploiter au mieux la période de temps pendant laquelle le patient peut prendre un certain médicament, de manière à ce qu'il puisse vraiment poursuivre le traitement jusqu'à la progression.

Pour cela, le médecin doit bien connaître les médicaments disponibles, leur mode d'action, le dosage adéquat, ainsi que le moment où il convient de réduire ou d'augmenter la dose, ou encore de faire une pause médicamenteuse. De même, les effets indésirables éventuels et leur prise en charge doivent être connus. Chaque traitement présente généralement des avantages et des inconvénients. Chaque jour, nous devons analyser à nouveau le rapport bénéfice/risque pour chaque patient avant de décider avec lui si le traitement convient ou non. Plus le patient peut poursuivre un traitement efficace, mieux c'est pour l'évolution du cancer. Par conséquent: Don't give up so quickly!

Littérature:

1. Rini BI et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378:1931–1939
2. 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
3. NCCN guidelines version 1.2013 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf accessed May 2013
4. Jungberg B et al. Guidelines on renal cell carcinoma. Update March 2013. http://www.uroweb.org/gls/pdf/10_Renal_Cell_Carcinoma_LR.pdf accessed Oct 2013
5. Information professionnelle suisse www.swissmedicinfo.ch
6. Liste suisse des spécialités <http://bag.e-mediat.net>
7. www.swissmedic.ch

Inlyta® (axitinib). Indications: Carcinome rénal avancé (RCC) après échec d'un traitement systémique préalable. Posologie: 5 mg deux fois par jour. Ajustement posologique possible en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles. Contre-indications: Hypersensibilité à l'axitinib ou à l'un des excipients. Mises en garde et précautions: Administration concomitante d'inducteurs/inhibiteurs du CYP; hypertension, troubles de la fonction thyroïdienne, thrombose artérielle et veineuse, augmentation de l'hématocrite ou de l'hémoglobine, hémorragies, perforation gastro-intestinale et formation de fistules, syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR), protéinurie, augmentation des enzymes hépatiques, diminution de la fertilité. Interactions: Inhibiteurs du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4, substrats du CYP1A2. Grossesse et allaitement: Inlyta ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. L'allaitement n'est pas recommandé. Effets indésirables: Anémie, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, diminution de l'appétit, déshydratation, hyperkaliémie, hypercalcémie, céphalées, troubles gustatifs, vertiges, syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible, acouphènes, hypertension, crise hypertensive, hémorragies, événements emboliques et thrombotiques veineux/artériels, dysphonie, toux, détresse respiratoire, troubles gastro-intestinaux dont perforation/formation de fistules, augmentation de l'amylase, de la lipase, de l'ALAT, de l'ASAT, de la PAL; syndrome pied-main, éruption, sécheresse cutanée, prurit, alopecie, érythème, arthralgie, courbatures, myalgie, protéinurie, hématurie, augmentation de la créatinine, fatigue, perte de poids, asthénie, inflammation des muqueuses, entre autres. Présentation: Comprimés pelliculés à 1 mg, 3 mg, 5 mg, 7 mg, 28, 56 (blister). Catégorie de remise A. Titulaire de l'autorisation: Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Pour de plus amples renseignements, voir l'information professionnelle sur le produit, sous www.swissmedicinfo.ch. (F1 V007)

Sutent® (sunitinib). Indications: carcinome à cellules rénales (RCC) avancé et/ou métastatique; tumeurs stromales gastro-intestinales malignes (GIST) en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib; carcinome neuroendocrine du pancréas (pancreatic NET) non résecable, bien différencié, avancé et/ou métastatique. Posologie: RCC/GIST: 50 mg une fois par jour pendant 4 semaines, suivis d'une pause de 2 semaines; pancreatic NET: 37,5 mg par jour sans pause. Contre-indications: hypersensibilité au sunitinib ou à l'un des excipients. Mises en garde et précautions: administration concomitante d'inducteurs/inhibiteurs du CYP; classe ≥ 2 selon la NYHA (réduction de la FEVG), intervalle QT allongé, affection cardiaque préexistante, bradycardie, troubles électrolytiques, administration concomitante de médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT, administration concomitante d'anticoagulants (hémorragies); hypertension; dysfonctionnement thyroïdien; myélosuppression; microangiopathie thrombotique; thromboembolie artérielle; crises convulsives (en cas de métastases cérébrales, RPLS); pancréatite; hépatotoxicité; insuffisance corticosurrénale, syndrome néphrotique; effets indésirables cutanés (EP, SSI, NET); troubles de la cicatrisation, ostéonécrose de la mâchoire lors d'un traitement concomitant ou antérieur par des bisphosphonates, syndrome de lyse tumorale (surtout lors d'une charge tumorale élevée), fasciite nécrosante. Interactions: inhibiteurs du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4, inhibiteurs de la glycoprotéine P, médicaments ayant un potentiel proarythmique. Grossesse et allaitement: Les femmes enceintes ne doivent pas être traitées par Sutent sauf en cas de nécessité absolue. L'allaitement est déconseillé. Effets indésirables: infections graves, neutropénie (fébrile), thrombopénie, anémie, leucopénie, test à l'ACTH anormal, hypothyroïdie, diminution de l'appétit, anorexie, déshydratation, hyperuricémie, insomnie, dépression, dysgueusie, céphalées, vertiges, paresthésies, hypertension artérielle, douleurs thoraciques, événements thromboemboliques (y compris embolie pulmonaire), baisse de la FEVG, œdèmes, élévation de la CK-MB et de la troponine I, tachycardie, allongement de l'intervalle QT, hémorragies tumorales, épistaxis, dyspnée, douleurs pharyngo-laryngées, troubles gastro-intestinaux, glossodynie, douleurs dans la région de la bouche, sécheresse buccale, taux élevés de lipase et d'amylase, pancréatite, insuffisance hépatique, modification de la couleur de la peau et des cheveux, érythrocytose palmo-plantaire, alopecie, peau sèche, érythème, exfoliation cutanée, démangeaisons, douleurs des extrémités, myalgie, arthralgie, fatigue, mucite, asthénie, frissons, fièvre, etc. Présentation: capsules de 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 28 (blister). Catégorie de vente A. Titulaire de l'autorisation: Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Pour de plus amples renseignements, voir l'information professionnelle sur le produit, sous www.swissmedicinfo.ch (F1 V018)

IMPRESSUM

Entretien: Sonia Fröhlich de Moura
Rédaction: Dr. Heidrun Ding
 Avec le soutien de Pfizer AG, Zurich
 © Aertzteverlag medinfo AG, Erlenbach