

Évérolimus en cas de carcinome à cellules rénales

Efficacité et tolérance démontrées en 2e intention après sunitinib ou sorafénib

Depuis l'introduction des traitements ciblés, les patients avec carcinome à cellules rénales métastatique ont d'abord été traités de manière ciblée avec un anti-VEGF. Beaucoup de ces médicaments sont efficaces comme traitement de première intention. Hélas, après quelque temps, une résistance se développe souvent vis-à-vis des ITK de 1ère intention (1) et la plupart des patients passent encore par au moins une autre ligne de traitement. L'inhibiteur de mTOR évérolimus (Afinitor®) s'est installé en deuxième intention dans plusieurs études - également grâce à un autre mécanisme d'action (2).

Les substances ciblées ont amélioré le traitement des patients avec carcinome à cellules rénales métastatique (CCRM). En première intention, les anti-VEGF tels le pazopanib ou le sunitinib sont devenus le standard (3). L'inhibiteur de mTOR évérolimus a été autorisé, sur base de l'étude de phase 3 RECORD-1 (4), après un traitement anti-VEGF préalable, avec un allongement significatif de la SSP médiane (4,9 par rapport à 1,9 mois, HR 0,33, $p < 0,001$) comme traitement de 2e intention après échec d'un traitement avec sunitinib ou sorafénib.

Les effets secondaires les plus fréquents d'évérolimus étaient la stomatite, l'éruption cutanée et la fatigue de sévérité moyenne la plupart du temps (5).

Activité confirmée et utilisation plus sûre d'évérolimus en 2e intention

Dans RECORD-3 (6), une étude randomisée, multicentrique de phase 2, évérolimus a pu s'installer en 2e intention avec une SSP mé-

diane combinée (traitement en 1ère intention avec sunitinib) de 25,8 mois ainsi qu'une SG médiane combinée de 32 mois comme traitement standard en cas de carcinome à cellules rénales avancé.

Les résultats corroborent l'utilisation d'évérolimus dans le traitement de 2e intention du carcinome à cellules rénales métastatique.

Record-4 étaiet l'utilisation d'évérolimus en 2e intention

Dans l'étude multicentrique présentée à l'ASCO 2015 RECORD-4 (7), évérolimus a à nouveau démontré un avantage pour les patients avec carcinome à cellules rénales métastatique dans le traitement en deuxième intention. Dans cette étude de phase 2, 134 patients avec carcinome à cellules rénales métastatique présentant une progression de la tumeur, qui avaient reçu en première intention sunitinib ou une autre substance anti-VEGF telle que sorafénib ou bévécizumab,

pazopanib ou une cytokine, ont été traités avec évérolimus* à un dosage de 10 mg par jour. On a ainsi pu atteindre une SSP de 7.8 mois en moyenne (figure 1).

Efficacité et sécurité d'évérolimus en routine clinique: étude CHANGE

Dans une étude observationnelle prospective, non interventionnelle, l'activité et la sécurité d'évérolimus ont été examinées en routine clinique après traitement ciblé initial avec ITK chez des patients souffrant d'un carcinome à cellules rénales métastatique (8). L'objectif principal était la détermination de l'activité au cours du temps jusqu'à progression (TTP) ainsi que la SSP, la durée du traitement et la réponse tumorale. L'observance au traitement par évérolimus et la tolérance ont également été examinées.

Dans la population totale ($n = 334$), le suivi médian était de 5,2 mois (plage 0–32 mois). La durée moyenne de traitement (population de sécurité $n = 318$) se situait à 6,5 mois (IC 95% 5-8 mois). Le TTP médian et la SSP médiane étaient identiques dans les populations étudiées. Chez les patients qui ont reçu évérolimus en deuxième intention ($n = 211$), le TTP médian s'élevait à 7,1 mois et la SSP médiane à 6,9 mois (5-9 mois) (figures 2A et B).

Les événements indésirables les plus fréquents étaient la dyspnée (17%), l'anémie (15%) et la fatigue (12%). Une pneumonie s'est développée chez 4% des patients. 21% des patients ont nécessité un ajustement de la dose et 20%, une interruption du traitement (durée médiane de 14 jours, plage 2-90 jours). La durée médiane jusqu'à l'aggravation de plus de 10% sur l'échelle de performance de Karnofsky (Karnofsky Performance Status, KPS) par rapport à la valeur de référence se situait à 8.4 mois (6–10 mois).

Bergmann et al. (8) ont pu montrer également dans leur étude, que la corrélation suivante dans la réponse au traitement de deuxième intention avec évérolimus peut être présente: Plus la durée du traitement est

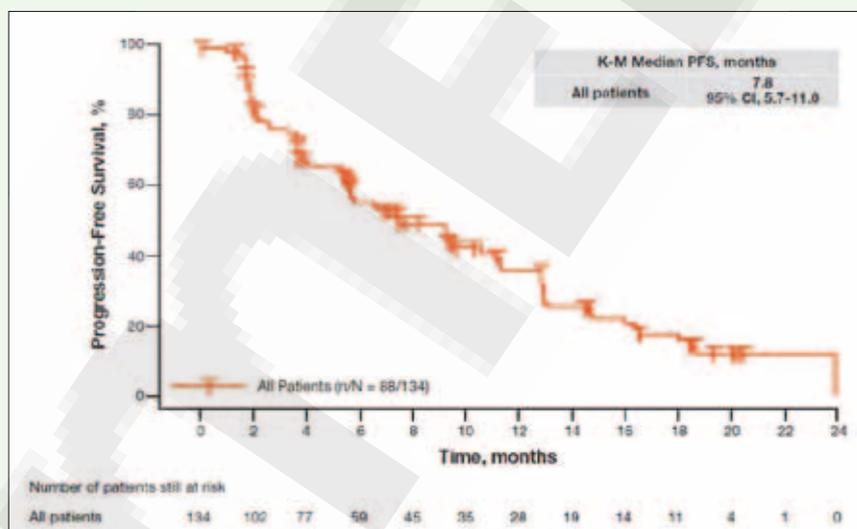


Fig. 1: Étude RECORD-4 (7): SSP de la population totale (Kaplan-Meier) Le profil de tolérabilité correspondait aux expériences de l'étude RECORD-1 (4).

*Everolimus (Afinitor®) est autorisé en Suisse après un échec du traitement avec sunitinib ou sorafénib

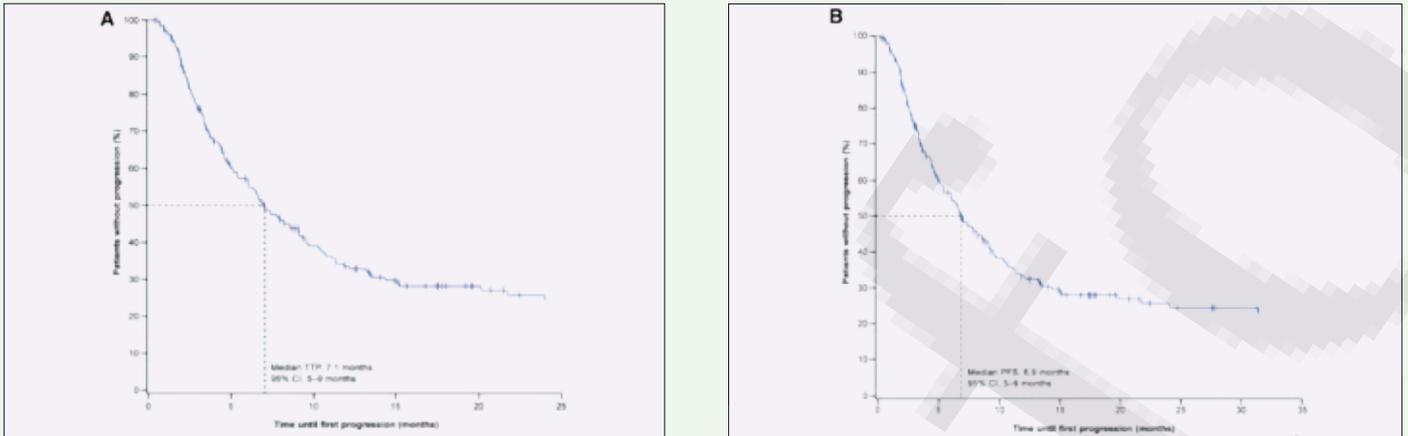


Fig. 2: Étude CHANGE (8): TTP (A) et SSP (B) dans la population qui a reçu évérolimus en deuxième intention (n = 211)

longue en première intention, meilleure sera la réponse sous évérolimus. Ceci a déjà été analysé pour d'autres options thérapeutiques. Les auteurs en ont conclu que cette corrélation représente plus une maladie à progression lente qu'un critère de choix thérapeutique (2, 9).

Les résultats de cette étude non interventionnelle plaident en faveur de l'utilisation d'évérolimus après un traitement préalable et confirment ceci dans une autre étude prospective.

L'étude GOLD a donné la preuve de l'efficacité d'un ITK dans le traitement de troisième intention – après un ITK et évérolimus (10).

Évérolimus offre une utilisation simple avec une posologie d'un comprimé de 10 mg une fois par jour. Les effets secondaires observés peuvent être bien pris en charge par une réduction ou une interruption de la dose (11).

De manière similaire à d'autres traitements ciblés, on a pu montrer pour évérolimus, une corrélation entre l'activité et les effets secondaires (12). Rugo et al. ont pu montrer qu'indépendamment de l'indication, l'apparition d'une

stomatite s'accompagne d'une SSP plus longue: dans l'étude RECORD-1, on a pu montrer également une tendance à une SSP plus longue si les patients développaient une stomatite dans les 8 premières semaines.

Globalement, la tolérabilité représente une réflexion importante pour le choix thérapeutique:

La toxicité cumulée lors de l'utilisation séquentielle d'ITK peut conduire à un plus grand nombre d'interruptions ou de réductions de dose ou à une probabilité plus élevée d'effets secondaires (2, 13) – selon le Dr Calvo:

« ... therapeutic planning requires us to take a long-term view of our patient's treatment that includes quality of life and a balance between symptom control, adverse event management and avoidance of unnecessary drug interruptions or dose reductions. In the absence of curative therapies, sustaining a patient's quality of life is a major goal throughout the course of treatment and choosing a second-line agent that is able to adequately achieve this by limiting adverse events should be a priority » (2).

Conclusion

► Les substances ciblées ont amélioré le traitement des patients avec carcinome à cellules rénales métastatique. Hélas, après quelques temps, une résistance se développe souvent vis-à-vis des ITK de 1ère intention (1) et la plupart des patients passent encore par au moins une autre ligne de traitement.

► L'inhibiteur de mTOR évérolimus (Afinitor®) s'est installé en tant que deuxième intention dans plusieurs études – également grâce à un autre mécanisme d'action (2).

► Les bonnes efficacités et tolérances d'évérolimus ont été démontrées dans différentes études observationnelles, dans plusieurs études randomisées ainsi que dans l'utilisation quotidienne auprès de patients, qui ont été traités avec évérolimus après un traitement préalable avec un médicament ciblé anti-VEGF.

► Les résultats confirment évérolimus comme option standard dans le traitement en deuxième intention de patients avec carcinome à cellules rénales métastatique. Ceci correspond aux recommandations des directives de l'ESMO (3).

Références:

1. Starlinger P et al. Systemic effects of anti-VEGF therapy – Mini-review. *European Surgery* 2010; 42:12-16
2. Calvo E et al. What is the optimal therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma who progress on an initial VEGF-TKI? *Cancer Treat Rev.* 2013 Jun;39(4):366-742.
3. Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii49-56.
4. Motzer RJ et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116: 4256-4265
5. Motzer et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial *Lancet* 2008; 372: 449-56
6. Motzer RJ et al. 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. *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2765-7
7. Motzer RJ et al. RECORD-4: A multicenter, phase II trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33. suppl, abstract 4518
8. Bergmann L et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma after failure of initial anti-VEGF therapy: final results of a noninterventional study. *BMJ Cancer* 2015; 15: 303-312
9. Escudier B et al. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial, *British Journal of Cancer* (2014) 110, 2821-2828
10. Motzer Ret al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:286-96.
11. Yardley DA, Adverse Event Management of mTOR Inhibitors During Treatment of Hormone Receptor Positive Advanced Breast Cancer: Considerations for Oncologists, *Clin Breast Cancer.* 2014, Jun 4. pii: S1526-8209(14)00084-6
12. Rugo HS et al. Meta-analysis of stomatitis incidence in everolimus, (EVE) clinical studies and its relationship with efficacy, *J Clin Oncol* 2014;32:5s, (suppl); abstr 645)
13. Wong MK et al Comparative outcomes of everolimus, temsirolimus and sorafenib as second targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: a US medical record review. *Curr Med Res Opin* 2013;1-9

MENTION LÉGALE

Rapport:

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

Rédaction:

Dr Heidrun Ding

Soutien de: Novartis Pharma Schweiz SA, Rotkreuz

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach