

# Les thérapies ciblées: l'exemple du Cancer du Rein

**Marine Gross-Goupil**

MD, PhD  
Institut Gustave Roussy



# Cancer du rein : épidémiologie (1,2)

- 3 % des cancers de l'adulte
- Plusieurs sous-types histologiques:
  - Carcinome à cellules claires (75%)
- Incidence: augmentation constante depuis plus de 25 ans; 83 % de découverte fortuite et un pronostic souvent sombre
- L'incidence en 2000 en France est de 8 293 cas/an

(1) Mejean A et al. *Tumeurs du rein. Progrès en urologie.* 2004 ; 14 : 997 -1035.

(2) GodleyPA *Curr Opin Oncol* 2001. 13: 199-203

# Cancer du rein : épidémiologie (1,2)

- En fréquence: 7e rang des cancers chez l'homme et 9e chez la femme
- Age médian du diagnostic = 67 ans chez l'homme
- Facteurs de risque : tabac, obésité, hypertension artérielle et facteurs environnementaux
- Formes Familiales : Maladie Von Hippel Lindau, Sclérose Tubéreuse de Bourneville

(1) Mejean A et al. Tumeurs du rein. Progrès en urologie. 2004 ; 14 : 997 -1035.

(2) GodleyPA Curr Opin Oncol 2001. 13: 199-203

# Avant l'ère des thérapies ciblées – Cancer du Rein métastatique

## ■ Néphrectomie

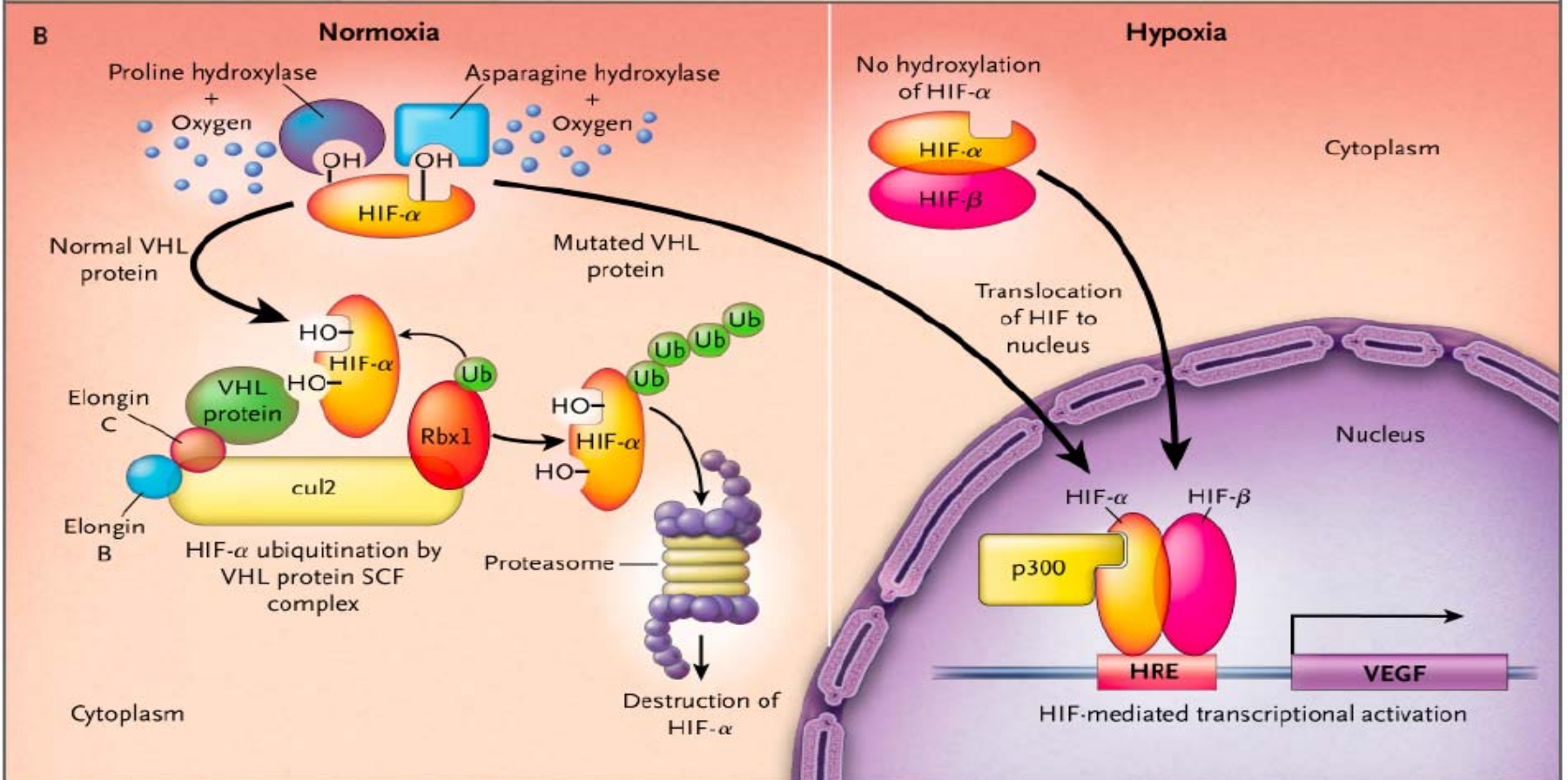
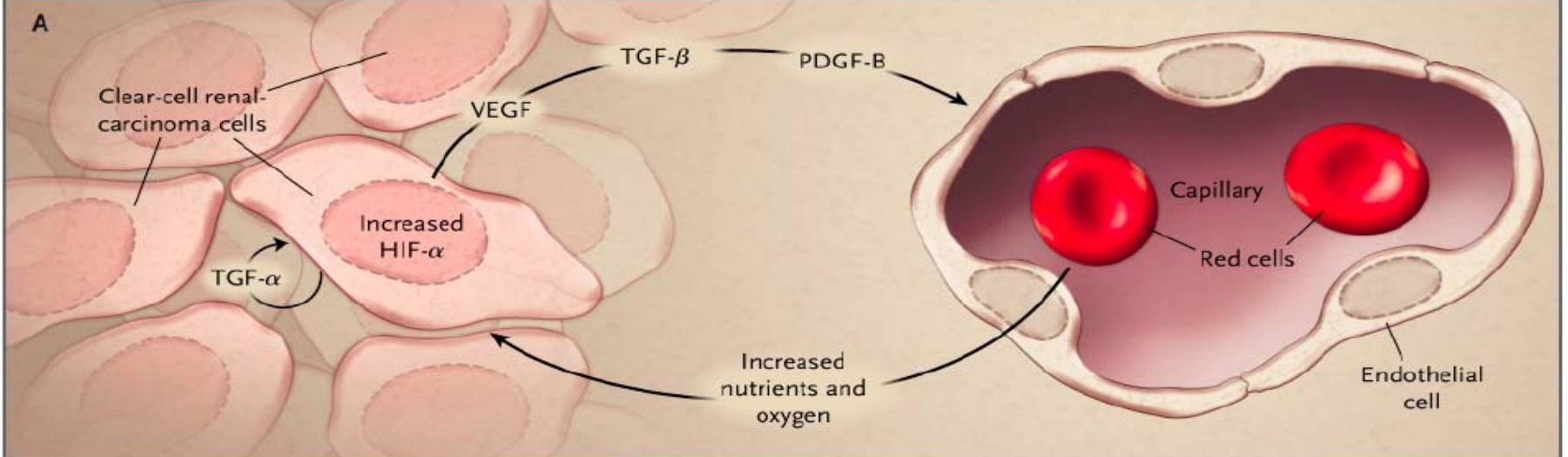
## ■ Immunothérapie:

- Crecy: IL-2 + IFN > IL-2 ou IFN monothérapie;  
RR, et SSP (1)
- PERCY Quattro : pas de bénéfice de survie,  
toxicité ++, mais Réponse Complète

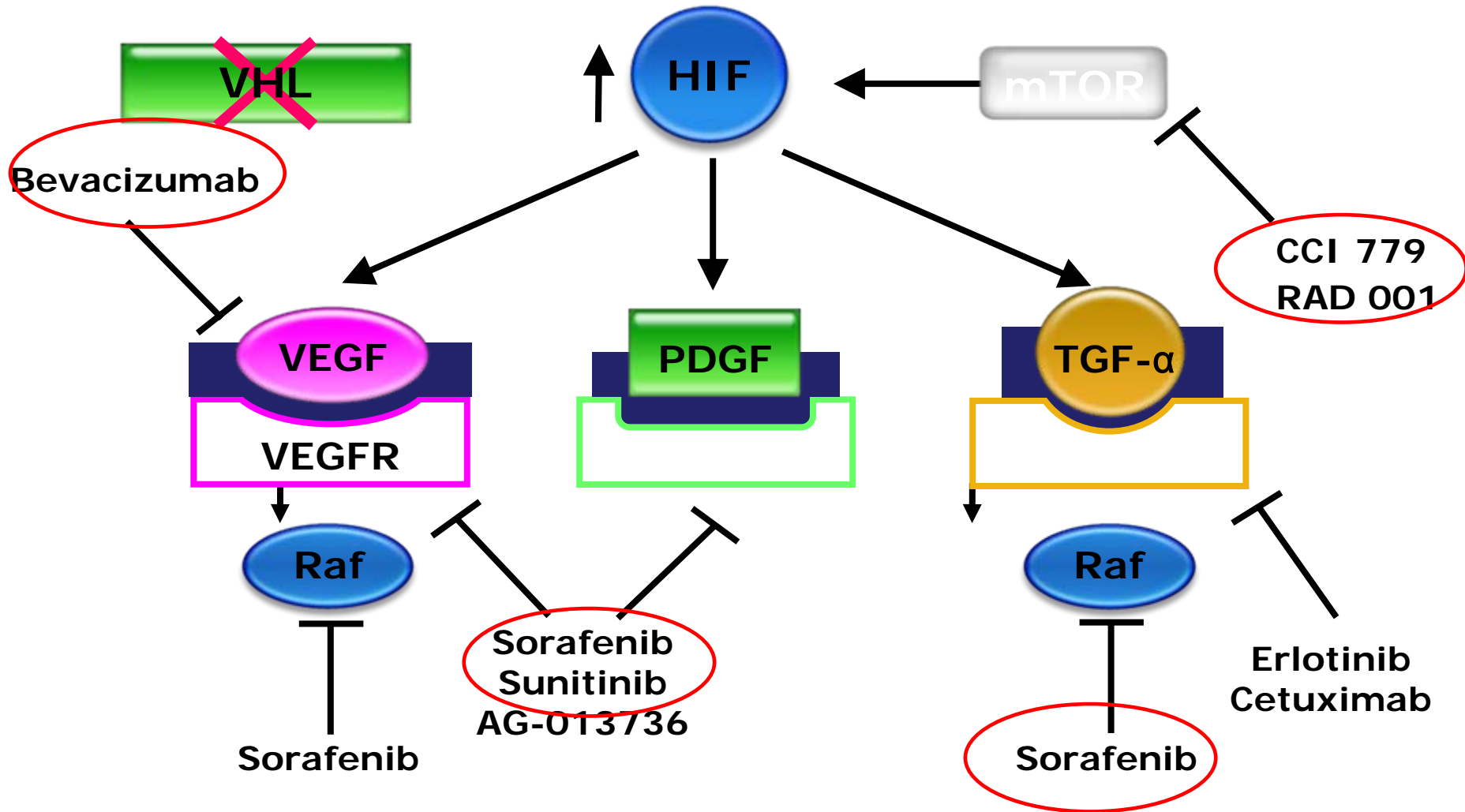
*Negrier S et al., New Engl J Med  
Négrier S et al. Cancer 2007*



# Physiopathologie- Rationnel thérapeutique des thérapies ciblées



# RCC : cibles thérapeutiques



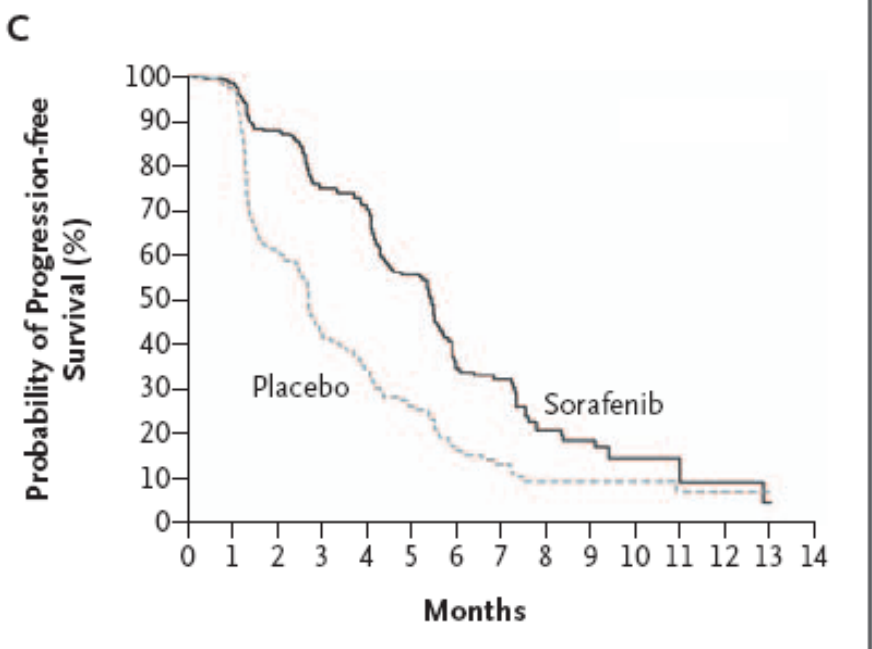
Kaelin WG. *Nat Rev Cancer* 2002;2:673–82

mTOR = mammalian target of rapamycin

# Efficacité – Cancer du Rein métastatique



15 & 16 DÉCEMBRE



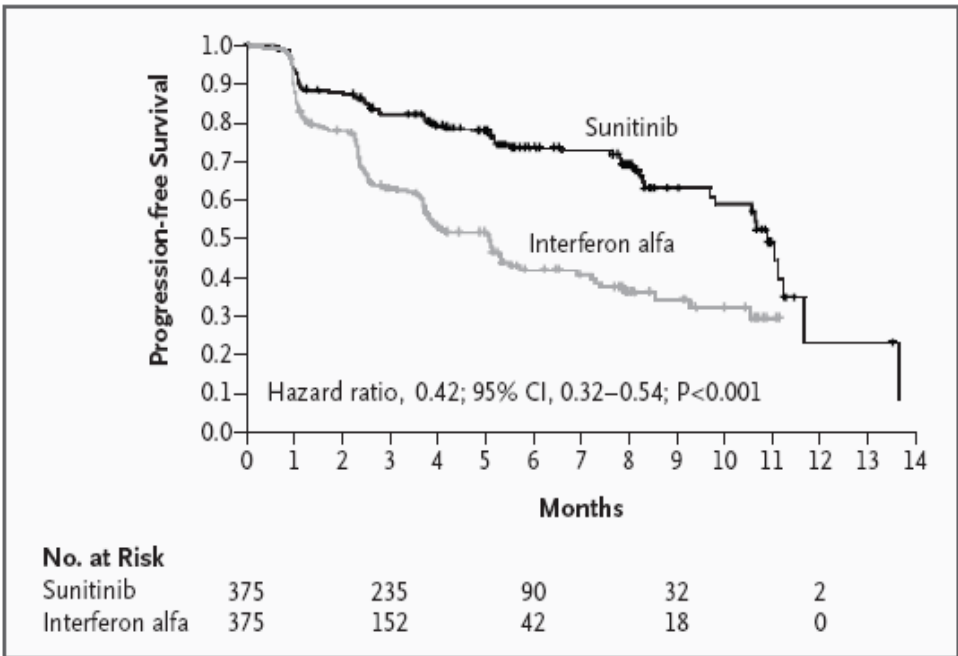
**Escudier, NEJM 2007**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

**Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma**

Bernard Escudier, M.D., Tim Eisen, M.D., Walter M. Stadler, M.D., Cezary Szczylik, M.D., Stéphane Oudard, M.D., Michael Siebels, M.D., Sylvie Negrier, M.D., Christine Chevreau, M.D., Ewa Solska, M.D., Apurva A. Desai, M.D., Frédéric Rolland, M.D., Tomasz Demkow, M.D., Thomas E. Hutson, D.O., Pharm.D., Martin Gore, M.D., Scott Freeman, M.D., Brian Schwartz, M.D., Minghua Shan, Ph.D., Ronit Simantov, M.D., and Ronald M. Bukowski, M.D., for the TARGET Study Group\*



**Motzer, NEJM 2007**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

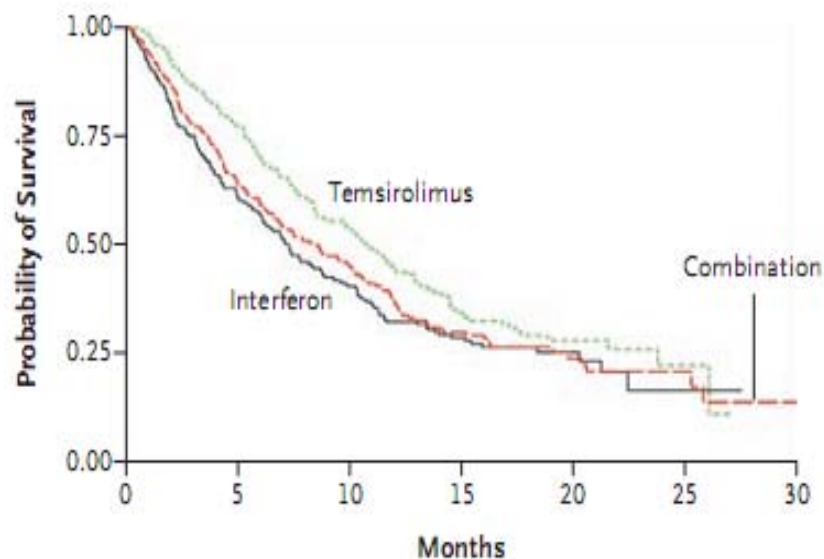
JANUARY 11, 2007

VOL. 356 NO. 2

**Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma**

Robert J. Motzer, M.D., Thomas E. Hutson, D.O., Pharm.D., Piotr Tomczak, M.D., M. Dror Michaelson, M.D., Ph.D., Ronald M. Bukowski, M.D., Olivier Rixe, M.D., Ph.D., Stéphane Oudard, M.D., Ph.D., Sylvie Negrier, M.D., Ph.D., Cezary Szczylik, M.D., Ph.D., Sindy T. Kim, B.S., Isan Chen, M.D., Paul W. Bycott, Dr.P.H., Charles M. Baum, M.D., Ph.D., and Robert A. Figlin, M.D.\*

A



No. at Risk

Interferon	207	126	80	42	15	3	0
Temsirolimus	209	159	110	56	19	3	0
Combination	210	135	93	50	17	7	2

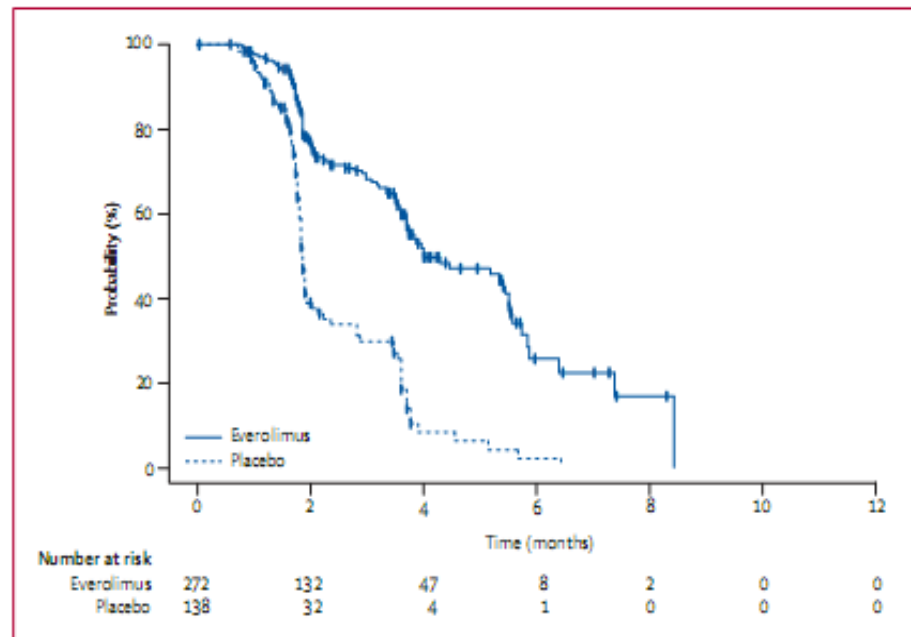


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of progression-free survival

		0	2	4	6	8	10	12
Everolimus	272	132	47	8	2	0	0	0
Placebo	138	32	4	1	0	0	0	0

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

**Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma:  
a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial**

ORIGINAL ARTICLE

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al.

**Temsirolimus, Interferon Alfa,  
or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma**

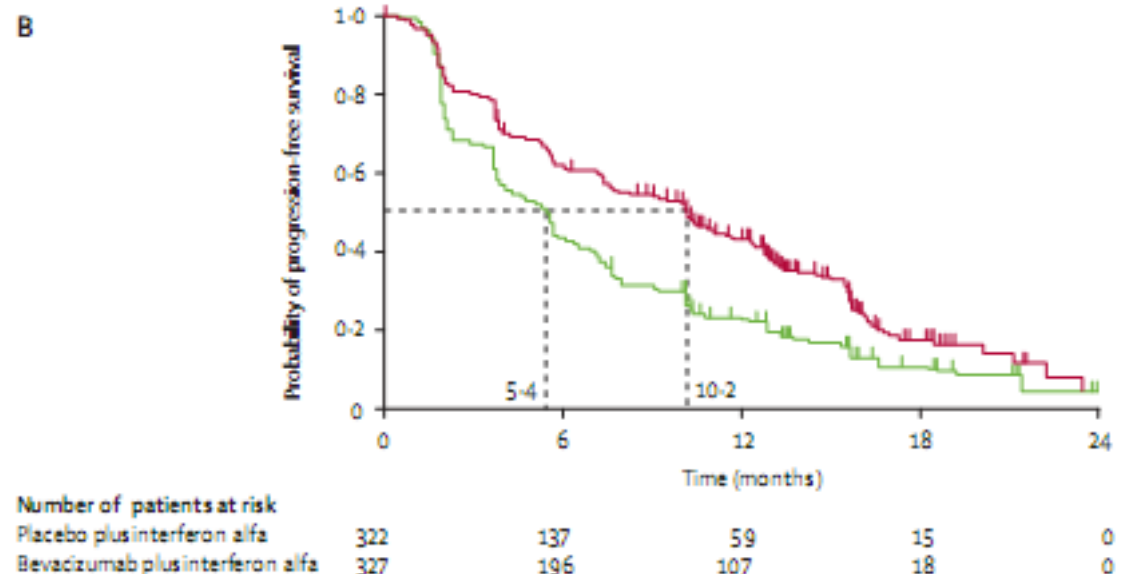
*Lancet 2008,372:449-56*

Gary Hudes, M.D., Michael Carducci, M.D., Piotr Tomczak, M.D.,

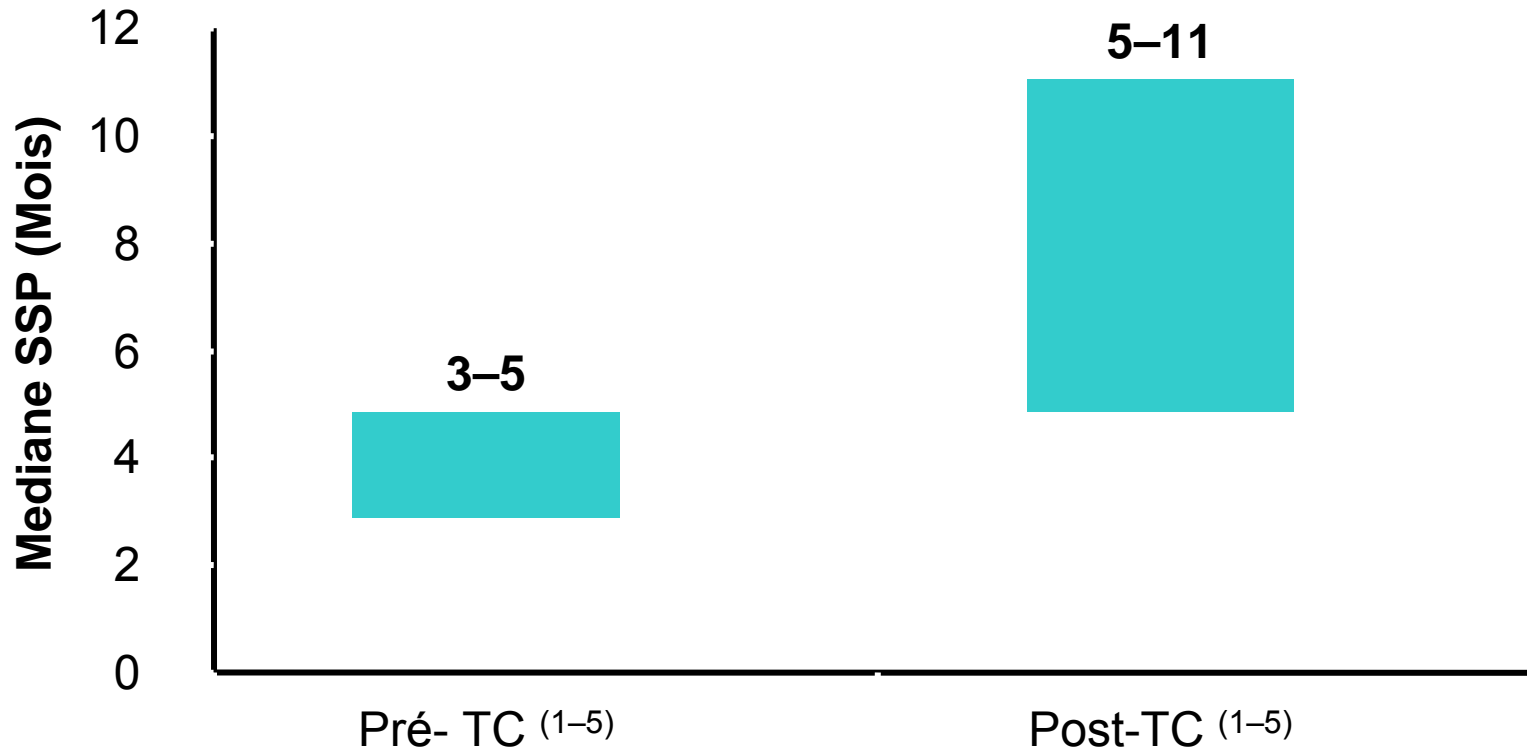
# Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial

Bernard Escudier, Anna Pluzanska, Piotr Koralewski, Alain Ravaud, Sergio Bracarda, Cezary Szczylik, Christine Chevreau, Marek Filipek, Bohuslav Melichar, Emilio Bajetta, Vera Garbunova, Jacques-Olivier Bay, Istvan Bodrogi, Agnieszka Jagiello-Gruszfeld, Nicola Moore, for the AVOREN Trial investigators\*

*Lancet* 2007; 370:2103-11



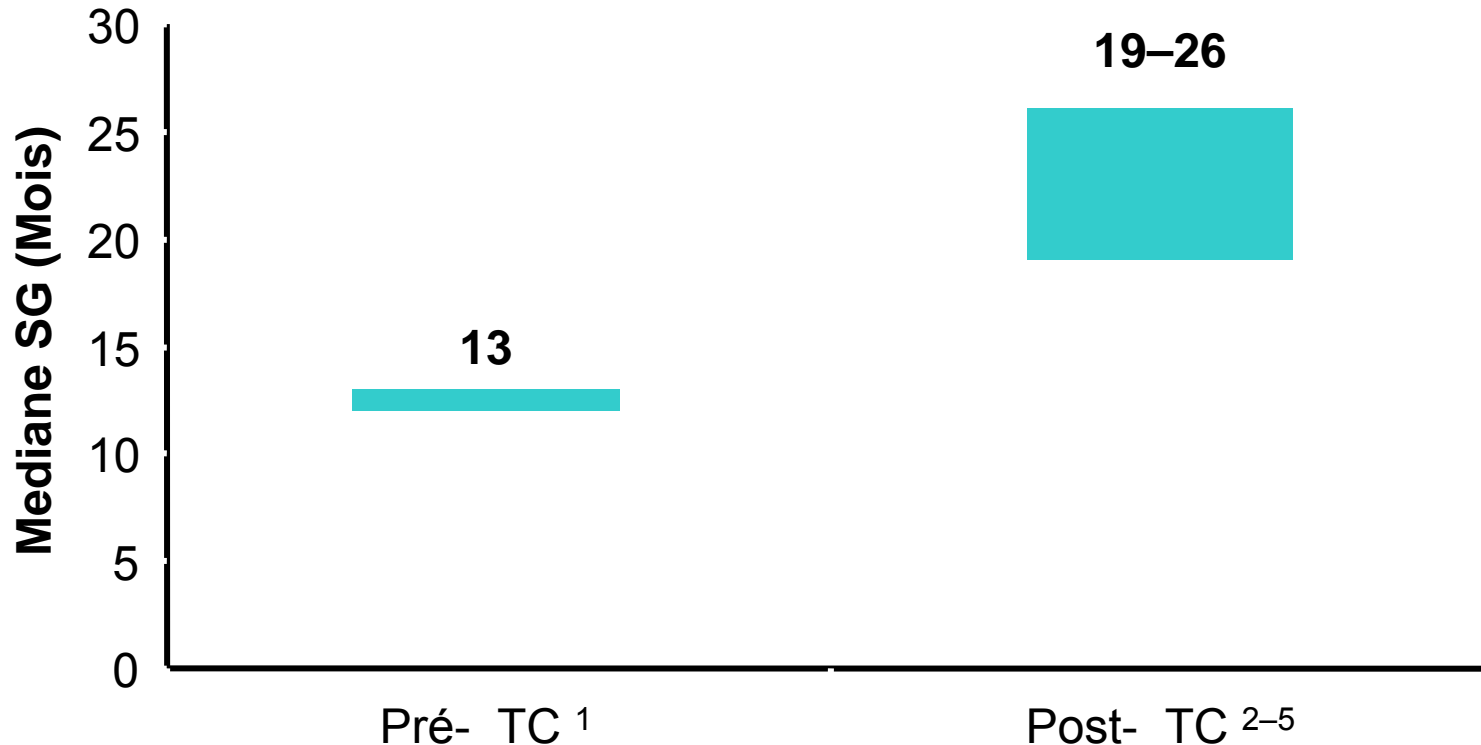
# Bénéfice Thérapies ciblées – Survie sans Progression



1. Rini BI, et al. *J Clin Oncol* 2008; 2. Escudier B, et al. *Lancet* 2007; 3. Escudier B. *Cancer* 2008; 4. Motzer RJ, et al. *J Clin Oncol* 2009. In press; 5. Escudier B, et al. *N Engl J Med* 2007

# Bénéfice Thérapies ciblées –

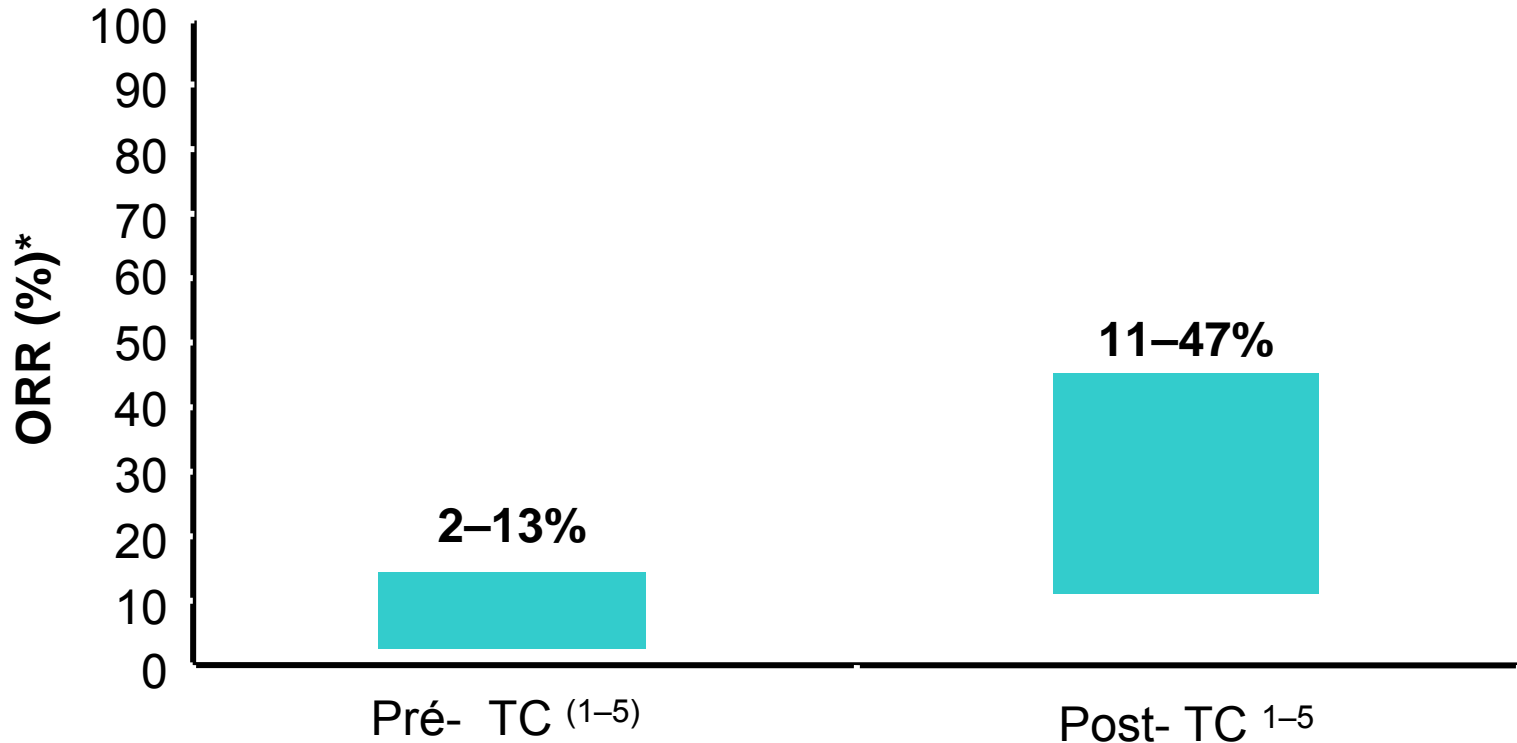
## Survie Globale



1. Coppin C, et al. Cochrane Collaboration, 2006; 2. Escudier B, et al. *N Engl J Med* 2007; 3. Bayer Healthcare. Nexavar® (sorafenib) Summary of Product Characteristics, 2008; 4. Escudier B, et al. *Lancet* 2007; 5. Motzer RJ, et al. *J Clin Oncol* 2009. In press

# Bénéfice Thérapies ciblées –

## Taux de Réponses



\* ORR = PR + CR

1. Rini BI, et al. *J Clin Oncol* 2008;
2. Escudier B, et al. *Lancet* 2007;
3. Escudier B. *Cancer* 2008;
4. Motzer RJ, et al. *J Clin Oncol* 2009. In press;
5. Escudier B, et al. *N Engl J Med* 2007

# Schémas thérapeutiques / Indications Dosage

# Recommandations ESMO 2009

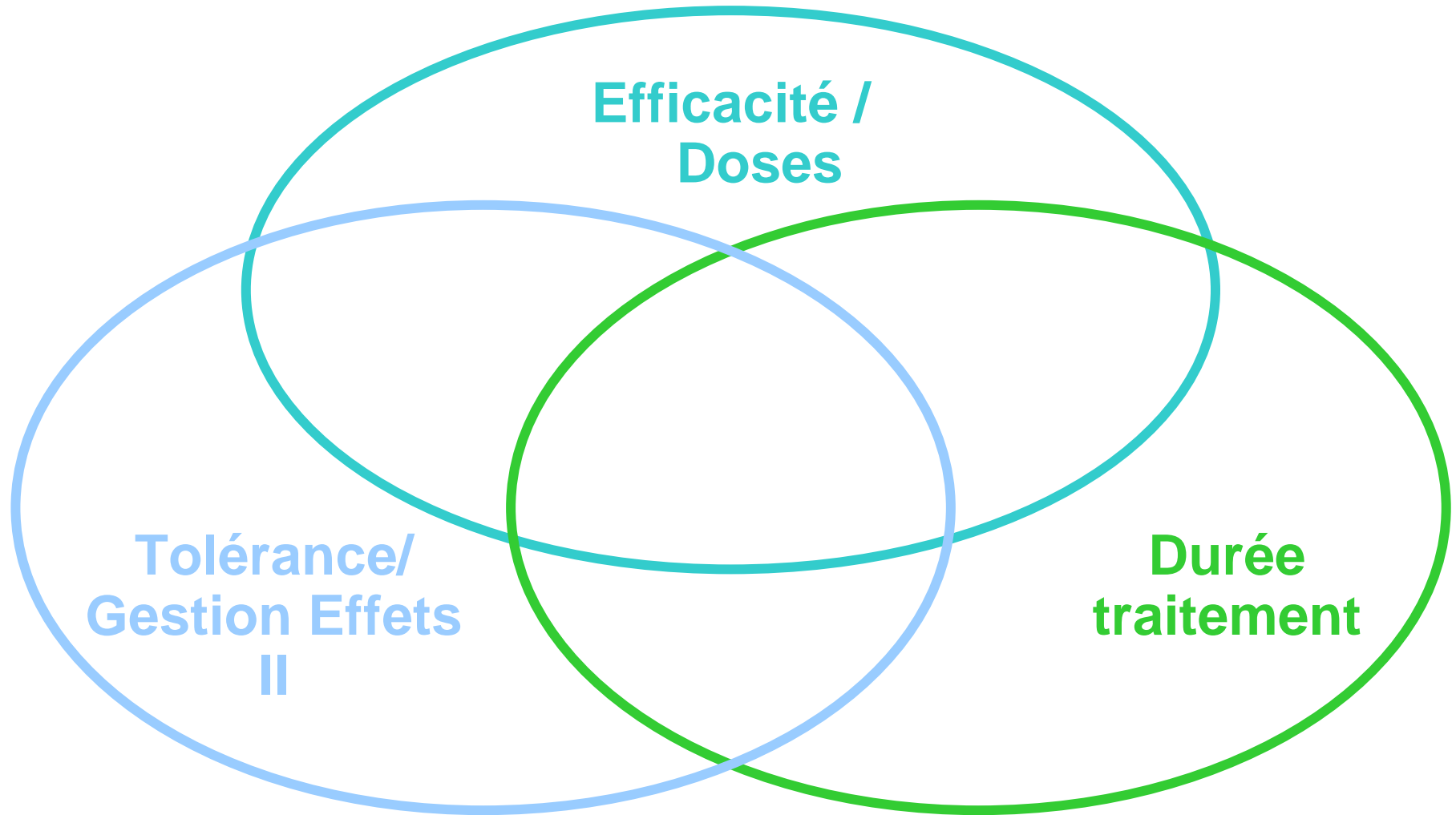
Histology and setting	Risk group	Standard	Option
<b>Clear cell first line</b>	Good or intermediate risk	Sunitinib, Bevacizumab + IFN	Cytokines (including high dose IL2)
	Poor risk	Temsirolimus	Sunitinib
<b>Clear cell second line</b>	Post cytokines	Sorafenib	Sunitinib
	Post TKIs	Everolimus	
<b>Non clear cell histology</b>			Temsirolimus Sunitinib Sorafenib

*Escudier et al. Ann Oncol, vol 20, Sup 4*

# Schémas thérapeutiques

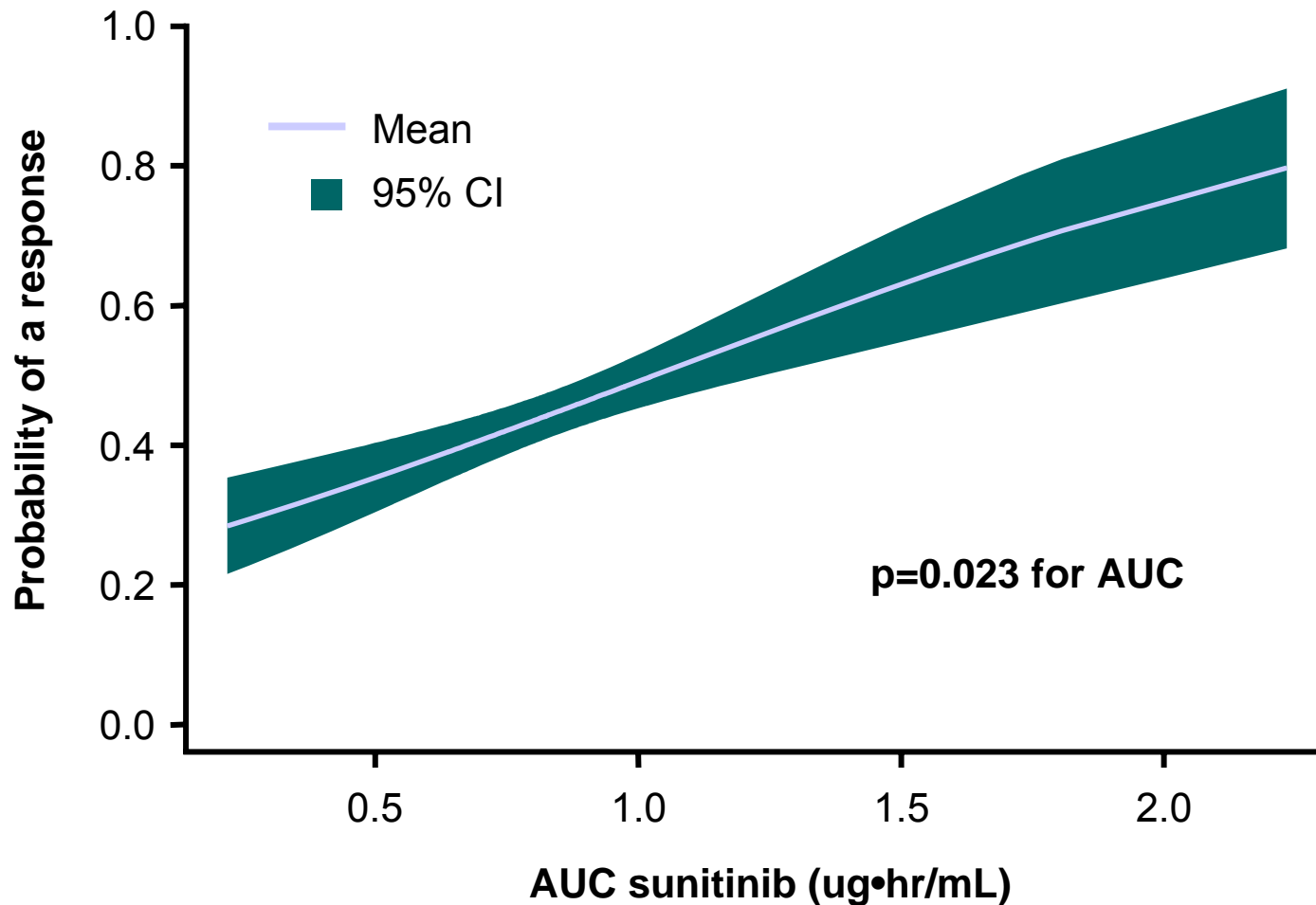
	Sutent®	Nexavar®	Avastin®	Torisel®	Affinitor®
Dose	50 mg/j	400 mg x2/j	10 mg/kg	25 mg	10 mg
Voie	Po	Po	IV	IV	PO
Schéma	4 sem. On 2 sem. Off	Continu	Tous les 14 j	Hebdo	quotidien

# Three Key Factors for Successful Therapy Management in mRCC



# Efficacité / Dose

Probabilité de réponse tumorale selon exposition quotidienne moyenne au sunitinib



Houk BE, et al. ASCO 2007

## Interactions Médicamenteuses – CYP3A4

- La co-administration d'inducteurs du CYP 3A4 (ex: rifampicine) peut diminuer les concentrations plasmatiques de sunitinib: soit éviction / soit augmentation de posologie du sunitinib
- Co-administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex. ketoconazole) peut augmenter la concentration de sunitinib. Toxicité + / réduction dose?

# Interactions / Temsirolimus

- Inducteurs du CYP3A4/5 (rifampicine, carbamazépine, phénobarbital..) : administration continue au-delà de 5 à 7 jours à éviter
- Inhibiteurs du CYP3A (anti-protéases, antifongiques, pamplemousse, Inhib Ca+...): co-administration à éviter
- IEC: oedèmes angioneurotiques

*Résumé caractéristiques du produit Torisel*

*[www.afssaps.fr/content/download/3413/34836/version/4/file/thesaurus-decembre-2008.pdf](http://www.afssaps.fr/content/download/3413/34836/version/4/file/thesaurus-decembre-2008.pdf)*

# Comment éviter/limiter les réductions de dose et les arrêts de traitement?

*...par une prise en charge active et précoce des effets indésirables* <sup>1-3</sup>

- La dose, la durée du traitement et la prise en charge efficace des effets indésirables sont des facteurs interdépendants<sup>1</sup>
- L'optimisation de dose et la gestion des effets indésirables du sunitinib peuvent aider les professionnels de santé à obtenir: <sup>4</sup>
  - Un bénéfice clinique maximum
  - Et prolongé chez les patients atteints de mRCC

**« La prévention, l'identification et la prise en charge précoce des effets indésirables sont essentielles pour limiter les réductions posologiques susceptibles d'entraver l'efficacité du traitement »** <sup>3</sup>

1. Négrier S, Ravaud A. *Eur J Cancer Suppl* 2007; 2. Porta C, et al. *ASCO* 2008  
3. Bhojani N, et al. *Eur Urol* 2008; 4. Roigas J. *Eur Urol Suppl* 2008

# Eduquer les patients sur la prise en charge des effets indésirables

- L'efficacité du traitement peut être compromise par les effets indésirables alors que la plupart peut être gérés par l'éducation du patient, un suivi régulier et une prise en charge thérapeutique précoce<sup>1,2</sup>
- Les professionnels de santé devraient informer et éduquer leurs patients sur:
  - L'importance de l'observance au traitement
  - La gestion des effets indésirables:<sup>1,3,4</sup>
    - ▶ Des effets indésirables peuvent nécessiter une modification de dose temporaire ou un arrêt du traitement<sup>1</sup>

1. Ravaud A. *Ann Oncol* 2009. In press; 2. Jubb AM, et al. *Nature Rev Cancer* 2006;

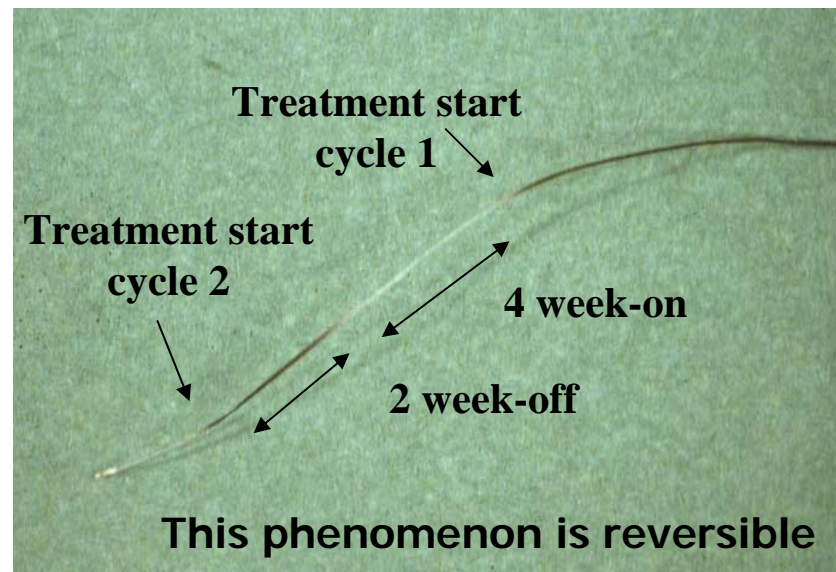
3. Bedell CH. *Clin J Oncol Nurs* 2003; 4. Goodin S, et al. *Am J Health Syst Pharm* 2007

## « La vraie Vie » - Etude phase IV

- Evaluation rétrospective, 94 pts, 32 mois, monocentrique
- Sorafénib (39.4%), bévacicumab (44.7%), sunitinib (51%)
- 14% OMS 2 ou 3
- Modification Incidence et sévérité de toxicités, efficacité
  
- Bévacicumab: idem /essais; HTA idem, mais hémorragie gr 1-2 (48.6 vs 38.8%)
- Sunitinib: RR: 18.7 vs 31%, SD: 31.2 vs 48%; mucites et  $\sum$  mains-pieds sévères : 16.7 vs 5 et 3%)
- Sorafénib: RR: 7.1%vs 10% et SD :60% vs 74%; effets II cutanéomuqueux (21 vs 6% de  $\sum$  mains-pieds)
- Le pourcentage d'interruptions de cycles ou de réductions de dose pour toxicité (50 et 24 %) a été plus important que dans l'essai de phase III (21 et 13 %)

*Sire M, et al. Bull cancer 2008;9:813-20.*

# Sutent -Depigmentation



## Syndrôme cutanéé main-pied



# Compliance et dose



# Futur

- Optimisation prescription: facteurs prédictifs de réponse, biomarqueurs..
- Autres sous-types histologiques..(25%)
- Traitement séquentiel, ordre d'administration...
- Traitements combinés ?
- Néo-adjuvant
- Adjuvant...

Care

Care

Care

Care

Care