

Beaucoup de bonnes raisons d'intégrer l'évérolimus (Afinitor®) au traitement de deuxième ligne

## Pour la thérapie séquentielle en cas d'adénocarcinome rénal métastasé (mRCC)

**L'adénocarcinome rénal est une tumeur maligne très fréquente avec environ 60 000 nouveaux cas et plus de 10 000 décès aux États-Unis. Environ un tiers des maladies évoluent en maladie métastatique (mRCC), qui peut être traitée initialement avec un inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) depuis l'introduction des traitements ciblés. Bon nombre de ces TKIs sont efficaces en traitement de première intention. Malheureusement, une résistance se développe généralement après 6–11 mois et la plupart des patients ont besoin d'au moins une thérapie de seconde intention. Il n'existe pas de consensus net concernant le choix des traitements suivants. Les médicaments les plus fréquemment prescrits comme traitement de deuxième ligne sont les inhibiteurs de mTOR (mTORI), l'évérolimus et les inhibiteurs de la kinase, l'axitinib et le sorafénib. L'évérolimus a obtenu une preuve de catégorie 1 pour son utilisation après la TKI dans les directives du NCCN (1).**

Chacune de ces substances actives a seulement un effet limité dans le temps ; c'est pourquoi l'une des questions les plus étudiées est la séquence des traitements.

La norme du traitement primaire est les inhibiteurs de la tyrosine kinase – sunitib et pazopanib (2). Mais la question du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne après un échec des TKIs est toujours en suspens – le bon choix est-il une autre TKI ou un changement de mécanisme pour un inhibiteur de mTor ?

Actuellement, il n'existe pas encore d'étude comparant directement l'évérolimus et l'axitinib dans un traitement de deuxième ligne.

Deux nouvelles publications pourraient combler cette lacune en matière de thérapie séquentielle avec le mRCC. À l'aide de données « real world » d'une étude rétrospective, Wong et al ont étudié la séquence thérapeutique.

TKI-TKI, TKI-évérolimus ou TKI-temsirrolimus (3). Les données d'un panel représentatif de patients de différents oncologues ont été analysées rétrospectivement pour la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP), l'influence de la réponse en première intention et la tolérance. 68 % ont reçu du sunitinib et le reste du sorafénib ou pazopanib en traitement initial par TKI. 233 patients ont donc été traités par évérolimus, 178 par temsirolimus et 123 par sorafénib en 2<sup>ème</sup> intention après les TKI initiales. Le traitement par évérolimus comme traitement de deuxième ligne a entraîné un rallongement significatif de la SG et de la SSP par rapport à la séquence thérapeutique TKI-TKI (tab. 1). Dans RECORD3, une étude randomisée de phase 2, la séquence de TKI (sunitinib) suivie de l'inhibition de mTOR (Afinitor) a permis une survie globale de 32 mois (4).

Wong et al (3) ont également analysé si le PFS après une TKI en première ligne était un facteur prédictif de l'efficacité (PFS) du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne : Il s'est avéré que le PFS dans le traitement primaire n'était pas un marqueur prédictif pour le choix du traitement de deuxième ligne, car les patients répondent bien en raison de leur maladie à progression lente et non en raison du mécanisme d'action du traitement. Ces patients ont également bien répondu au traitement de deuxième ligne, tant avec la TKI qu'avec évérolimus (tab 1).

Il est important de noter que l'évérolimus et le temsirolimus ne sont pas interchangeables – dosage différent, voie d'administration distincte (orale contre intraveineuse), administration quotidienne contre hebdomadaire.

Le faible taux d'adaptation de la dose dans le traitement de deuxième ligne par évérolimus plaide pour une meilleure tolérance de ce médicament. Dans l'ensemble, ces données « real-world » soutiennent l'hypothèse que le choix du traitement peut influencer le résultat du mRCC et soulignent la nécessité de considérer les preuves pour les médicaments individuels plutôt que pour l'ensemble de la classe thérapeutique.

### La tolérance et la qualité de vie sont décisives

En l'absence de possibilités de traitements curatifs, le maintien de la qualité de vie au

Afinitor® vs TKI (sorafénib)	HR
Patients avec durée de TKI de 1 <sup>ère</sup> intention <6 mois	0.65
Patients avec durée de TKI de 1 <sup>ère</sup> intention >6 mois	0.50
<b>Durée du TKI de 1<sup>ère</sup> intention</b>	
≥6 mois contre <6 mois	0.56

Tab. 1 : Comparaison de la SG sous traitement de 2<sup>ème</sup> ligne avec Afinitor® vs Sorafénib : analyse de sous-groupe stratifiée selon la durée de TKI de 1<sup>ère</sup> ligne

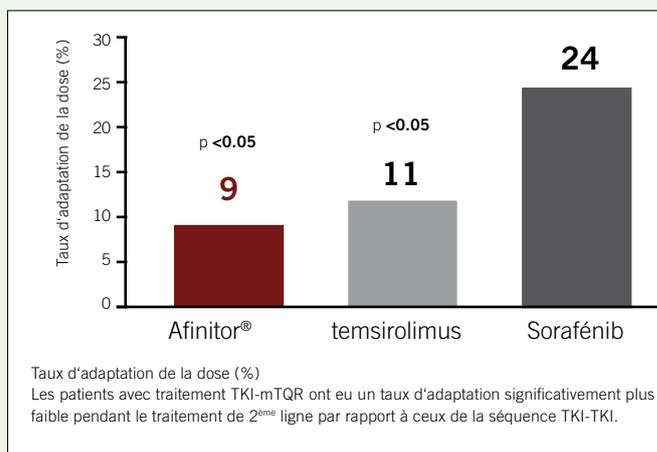


Fig. 1: Meilleure tolérance d'Afinitor® en 2<sup>ème</sup> intention par rapport à la TKI (3)

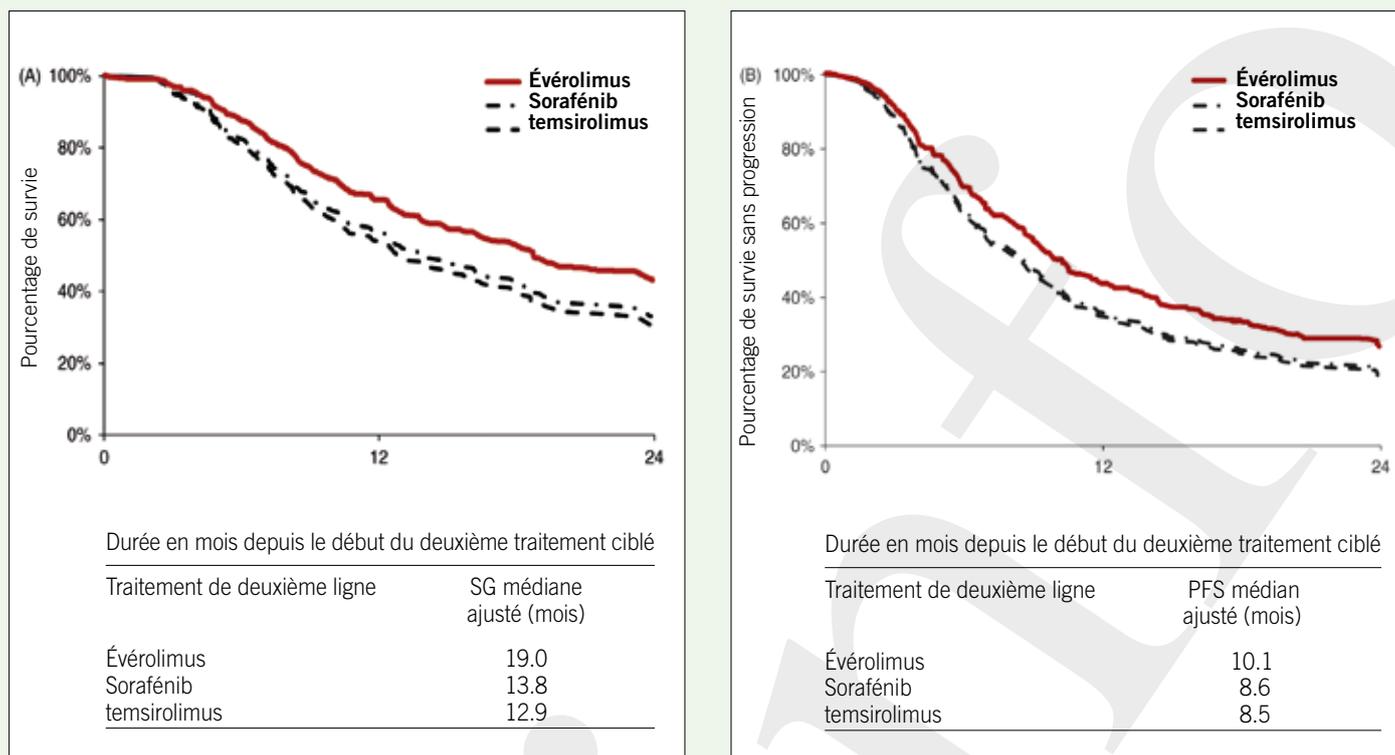


Fig. 2 : Survie globale ajustée (A) et survie sans progression ajustée (B) en cas de traitement de deuxième ligne ciblé (3)

cours du traitement du cancer d'un patient est l'un des objectifs principaux. Le maintien de la qualité de vie dans le cas d'une bonne efficacité avec un dosage flexible et simple doit être une priorité. Dans une analyse, Calvo E et al (4) mettent même en avant la tolérance et la qualité de vie dans le choix du traitement de deuxième ligne. Les auteurs ont comparé la séquence TKI-inhibiteur de mTOR avec la séquence TKI-TKI. L'évérolimus et l'axitinib sont les deux seuls médicaments actuellement autorisés pour le traitement après le traitement de première ligne. Dans des études de phase III, les deux médicaments ont ralenti la progression de la maladie après le traitement de première ligne, une comparaison de ces deux études ne semblant pas possible en raison de populations de patients très différentes.

### Éviter la réduction de la dose et les interruptions

Cependant, la toxicité cumulative lors de l'utilisation séquentielle des TKI peut entraîner un plus grand nombre d'interruptions ou de réductions de doses, ou une augmentation de la probabilité d'effets indésirables, comme l'ont également démontré Wong et al avec le nombre d'adaptations de doses. Alors qu'évérolimus présente un avantage en matière de tolérance, l'axitinib offre un meilleur taux de réponse et un PFS semblable. Cependant,

aucune supériorité avérée ne peut être appliquée pour le choix du médicament en cas de mRCC. « La planification thérapeutique exige de notre part une observation à long terme du traitement des patients incluant la qualité de vie et un équilibre entre le contrôle des symptômes et la gestion des événements indésirables, ainsi que l'évitement d'interruptions de traitement inutiles ou de diminutions de la dose », constatent les auteurs. Le fait de garder un médicament efficace tel qu'évérolimus pour le traitement de troisième ligne, avec une diminution possible de ses effets, semble être une mauvaise approche. La récente étude GOLD (4) indique également qu'une TKI peut être efficace dans le traitement de troisième ligne, ce qui donne une voie de traitement adaptée pour les patients, c'est-à-dire la séquence TKI-mTORi-TKI.

#### Littérature :

1. NCCN Guidelines
2. Motzer RJ et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*. 2014 May 1;370(18):1769-70
3. 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
4. Calvo E et al. Controversies in renal cell carcinoma: Treatment choice after progression on vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Eur J Cancer* 2014, [http://www.ejccancer.com/article/S0959-8049\(14\)00125-7/abstract](http://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(14)00125-7/abstract)

### Résumé

- Dans l'étude rétrospective sur des patients atteints d'adénocarcinome rénal métastasé ayant reçu un inhibiteur de tyrosine kinase comme traitement de première ligne, le traitement par évérolimus a permis une survie globale et une survie sans progression significativement plus longues par rapport au sorafénib et au temsirolimus.
- La survie sans progression obtenue avec le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne n'est pas un marqueur prédictif pour l'efficacité du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne.
- L'évérolimus a nécessité un taux d'adaptations de dose nettement plus faible dans le traitement de deuxième ligne, ce qui indique une meilleure tolérance.
- La tolérance et la qualité de vie constituent un critère important dans le choix du médicament pour le traitement de deuxième ligne.

### MENTIONS LÉGALES

#### Rapport:

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

#### Rédaction:

Christian Heid  
Soutenu par Novartis Pharma Suisse SA, Rotkreuz  
© Aertzeverlag **medinfo** AG, Erlenbach