

Traitement de deuxième ligne du carcinome rénale avancé

Le nivolumab a apporté une amélioration significative de la survie globale

D'importants progrès ont été réalisés ces dernières années dans le traitement des patients atteints de carcinome rénale avancé. La survie suite à l'échec d'un premier traitement demeure toutefois insatisfaisante. Au cours de l'étude CheckMate 025, l'anticorps anti-PD-1 nivolumab (Opdivo®), en comparaison avec l'everolimus, a néanmoins permis en traitement de deuxième ligne d'obtenir un résultat significativement meilleur et jamais encore atteint, avec une survie globale médiane de 26 mois. Il était bien toléré, ce qui est reflété dans une amélioration de la qualité de vie des patients.

On estime le nombre mondial de nouveaux diagnostics de carcinome rénale (RCC) à 338 000 par année (1). Chez environ 30% des personnes concernées, le diagnostic est posé à un stade déjà avancé (2). Au cours des dernières années, on a intégré différents produits ciblés au traitement du RCC avancé/métastasant, notamment des inhibiteurs VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ou mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) tels que l'everolimus (3). Bien que ces produits aient fortement modifié le paysage thérapeutique du RCC, ils ne permettent d'obtenir qu'une amélioration limitée de la survie globale chez les patients déjà traités (3, 4).

On dispose également désormais, depuis peu, grâce au nivolumab (Opdivo®), de la première immunothérapie pour le traitement du RCC. Le nivolumab est indiqué pour le traitement de patients adultes souffrant d'un carcinome

rénale avancé, après une thérapie antiangiogénique antérieure (6).

L'immunothérapie dans le RCC avancé

Le nivolumab est un anticorps monoclonal IgG4 entièrement humain, se liant au récepteur de mort cellulaire programmée de type 1 (Programmed Death 1, PD-1) (5). Il bloque ainsi l'interaction de ce dernier avec la molécule PD-L1 et PD-L2, ce qui augmente l'activité des lymphocytes T et renforce la réponse immunitaire antitumorale.

Sur la base des résultats positifs d'une étude de phase II, l'étude de phase III CheckMate 025, ouverte et randomisée, a été lancée auprès de 821 patients atteints de RCC avancé (4, 5). Les participants avaient déjà reçu un ou deux traitement(s) antiangiogéniques et on leur a administré soit 3 mg de nivolumab par kilogramme de poids corporel toutes

les deux semaines par voie i.v., soit une dose quotidienne p.o. de 10 mg d'everolimus. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie globale (SG) et les critères d'évaluation secondaires comprenaient notamment le taux de réponse objective (ORR) et l'inocuité.

Le nivolumab a permis d'obtenir un taux de survie globale encore jamais atteint

Les données, disponibles depuis peu, de l'analyse sur 2 ans de l'étude CheckMate 025 permettent finalement d'attribuer au nivolumab une durée de survie significative et jamais encore atteinte dans le RCC avancé, avec une SG médiane de 26 mois contre 19,7 mois avec l'everolimus (HR 0,73; $p=0,0006$) (fig. 1) (4). Le bénéfice en termes de SG à 1 an a été conservé pour les groupes de patients prédéfinis (par ex. classification pronostique du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKC)). L'analyse indique que plus le traitement par nivolumab était instauré tôt, plus il était efficace (5). Selon des études en cours, l'efficacité de thérapies ciblées telles que les inhibiteurs de la tyrosine kinase est conservée même après l'utilisation du nivolumab (7). Au sein du groupe de patients traités par nivolumab de l'étude CheckMate 025, le ORR était cinq fois supérieur à celui du groupe comparatif (25% contre 5%; OR 5,98; $p<0,001$). Le délai médian jusqu'à la réponse était, chez les 103 patients du groupe nivolumab ayant répondu, de 3,5 mois et chez les 22 personnes ayant répondu au sein du bras comparatif, de 3,7 mois. La durée de réponse moyenne était, dans les deux groupes, de 12 mois. La survie sans progression médiane était, dans le bras nivolumab, de 4,6 mois et dans le bras évérolimus, de 4,4 mois (HR 0,88; $p=0,11$) (5).

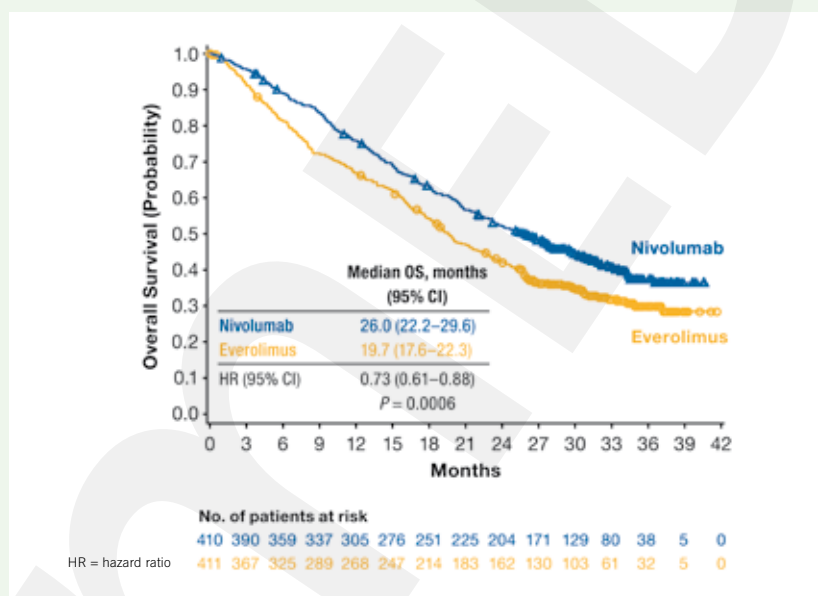


Fig. 1: CheckMate 025: Survie globale médiane de patients non naïfs, traités par nivolumab et souffrant d'un carcinome rénale avancé par rapport à des patients traités par everolimus (4).

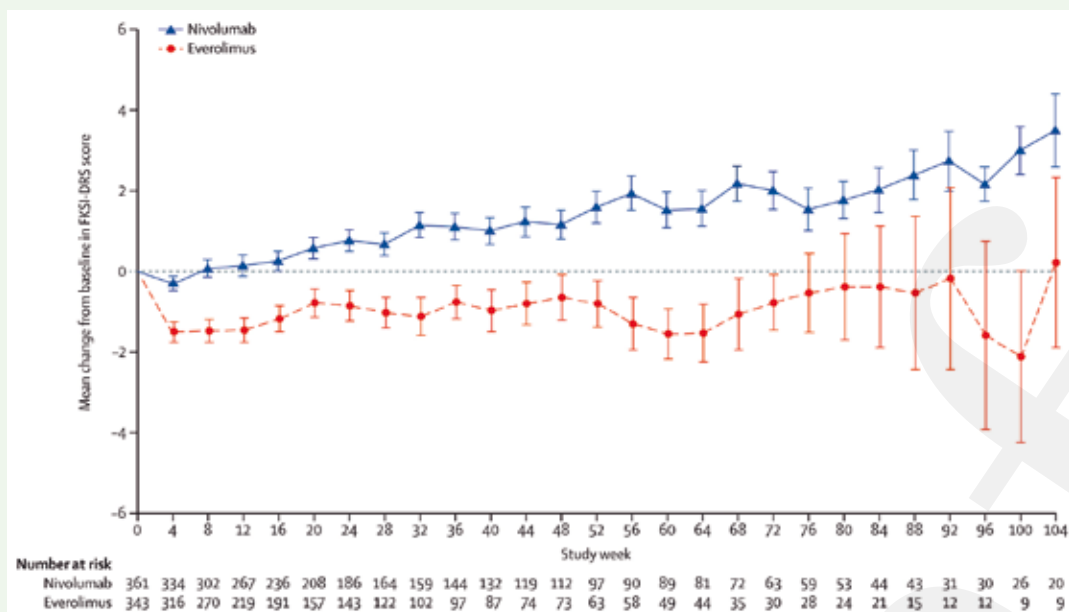


Fig. 2: Évolution moyenne de la QVLS depuis le début du traitement selon l'indice FKSI-DRS

Qualité de vie en tant qu'amélioration des symptômes de la maladie, mesurée au moyen du questionnaire FKSI-DRS (8).

FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms.
QVLS = Qualité de vie liée à la santé

Bonne tolérance documentée

Le traitement par l'anticorps anti-PD-1 s'est avéré globalement très bien toléré (5). Des effets secondaires liés au traitement, tous grades confondus, ont été observés chez 79% des patients traités par nivolumab et 88% de ceux traités par everolimus. Des effets secondaires de grade 3 ou 4 ont été observés presque deux fois plus souvent au sein du bras everolimus qu'au bras nivolumab (37% contre 19%). Il s'agissait le plus souvent, sous nivolumab, de fatigue (2% des patients) et sous everolimus, d'anémie (8%). On a enregistré 8% d'interruptions du traitement en raison d'effets secondaires liés au traitement sous nivolumab contre 13% sous everolimus (5).

Une qualité de vie bien meilleure avec nivolumab

Dans le cadre de l'étude, une attention particulière a également été portée à la qualité de vie liée à la santé des patients, au sein des deux groupes de traitement. On a ainsi analysé les scores FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms) et EQ-5D (European Quality of Life 5 Dimensions questionnaire) de tous les patients randomisés, interrogés au début de l'étude ainsi qu'au moins une fois au cours de l'essai (8). On a ainsi inclus les données de 88% des patients traités par nivolumab et 84% de ceux qui recevaient l'everolimus.

Cette analyse a finalement mis en évidence une amélioration de la qualité de vie des patients sous nivolumab par rapport à la valeur de départ, tandis qu'elle avait décliné pour les patients sous everolimus. Au sein du groupe

nivolumab, on a pu établir une amélioration de la qualité de vie cliniquement significative (c'est-à-dire une amélioration de plus de 2 points par rapport à la valeur initiale, 55% contre 37%, $p < 0,0001$) chez une plus forte proportion des patients. C'est ainsi la première fois, pour un nouveau traitement, que l'on a mis en évidence une amélioration significative de ce paramètre par rapport à une thérapie ciblée (fig. 2).

Le nivolumab déjà intégré aux recommandations thérapeutiques actuelles

Un groupe de onze experts internationaux a notamment récemment analysé les stratégies thérapeutiques utilisées pour le traitement de deuxième ligne du RCC avancé, en tenant compte des données d'études actuelles en

plus de la procédure personnelle privilégiée (9). Ils ont constaté qu'après progression de la maladie sous un traitement de première ligne par inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK), on instaure le plus souvent nivolumab, everolimus, axitinib, ou un autre ITK. Considérant la disponibilité (future) du nivolumab et du cabozantinib, il est ressorti qu'une place importante était déjà réservée à l'anticorps anti-PD-1 au sein de l'algorithme thérapeutique du RCC avancé. Le nivolumab représentait ainsi l'option la plus souvent choisie. Et le traitement de deuxième ligne par nivolumab figure également déjà dans les recommandations thérapeutiques récemment actualisées de la European Society for Medical Oncology (ESMO) (10).

Références:

1. Ferlay J et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386.
2. Fisher R et al. Current and future systemic treatments for renal cell carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2013; 23: 38-45.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: kidney cancer. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2015. Version 3.2015. Disponible sur: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
4. Plimack E. et al. Two-Year Efficacy and Safety Update From the Phase III CheckMate 025 Study of Nivolumab Versus Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma, Poster IKCS 2016, scn.by/ks7d5b9xxpm87y
5. Motzer RJ et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1803-13.
6. Opdivo® (nivolumab) : informations professionnelles sous www.swissmedicinfo.ch
7. Albiges L et al. Efficacy of targeted therapies after PD-1/PD-L1 blockade in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2015;51:2580-6.
8. Cella D et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 994-1003.
9. Rothermundt C et al. Second-line treatment for metastatic clear cell renal cell cancer: experts' consensus algorithms. *World J Urol* 2016 Aug 3. [Epub ahead of print].
10. Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 5): v58-v68.

MENTIONS LÉGALES

Rapport: Dr Therese Schwender

Rédaction: Dr Heidrun Ding

Avec le soutien de **Bristol-Myers Squibb SA, Cham**

© Aertzeverlag **medinfo** AG, Erlenbach