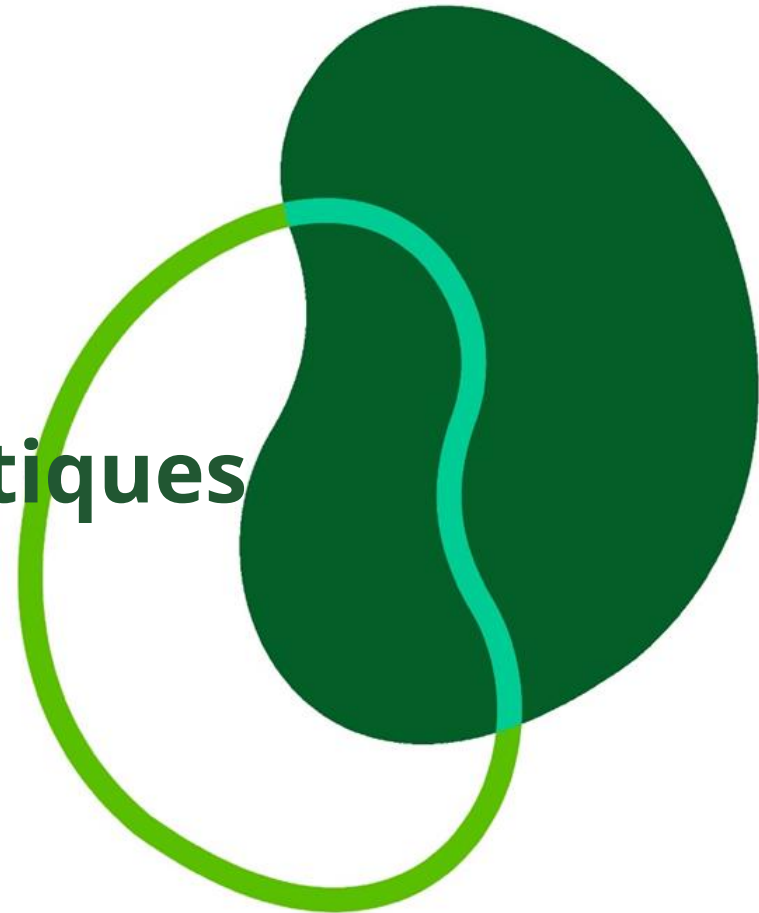


16^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Mercredi 10 mai 2023
À l'Institut des Maladies Génétiques
IMAGINE



Point sur les traitements médicaux et les essais cliniques

Bernard Escudier

Comment traiter un cancer?

- Le traitement local: « on enlève ou on détruit la tumeur »
 - Chirurgie
 - Radiothérapie
 - Classique
 - « stéréotaxique »
 - Traitement ablatif :
 - « chaleur » : radio fréquence
 - « froid » : cryothérapie

Comment traiter un cancer?

- Les modifications du patient
 - Alimentation
 - Effets du régime cétogène
 - Effets du jeûne
 - Microbiote
 - Modification de la flore intestinale

Comment traiter un cancer?

- Le traitement systémique: « on s'attaque ou on détruit les tumeurs primitives ou métastases »
 - Chimiothérapie:
 - On essaye d'arrêter le cycle de multiplication des cellules cancéreuses
 - Thérapeutiques « ciblées »:
 - On s'attaque à une anomalie présente sur les cellules cancéreuses:
 - Ex: hormonothérapie du cancer du sein
 - On s'attaque à des anomalies sur les cellules qui entourent les cellules cancéreuses
 - Ex: les anti-angiogéniques
 - Immunothérapie:
 - On lève les freins du système immunitaire pour le rendre capable de détruire les tumeur

Grands principes

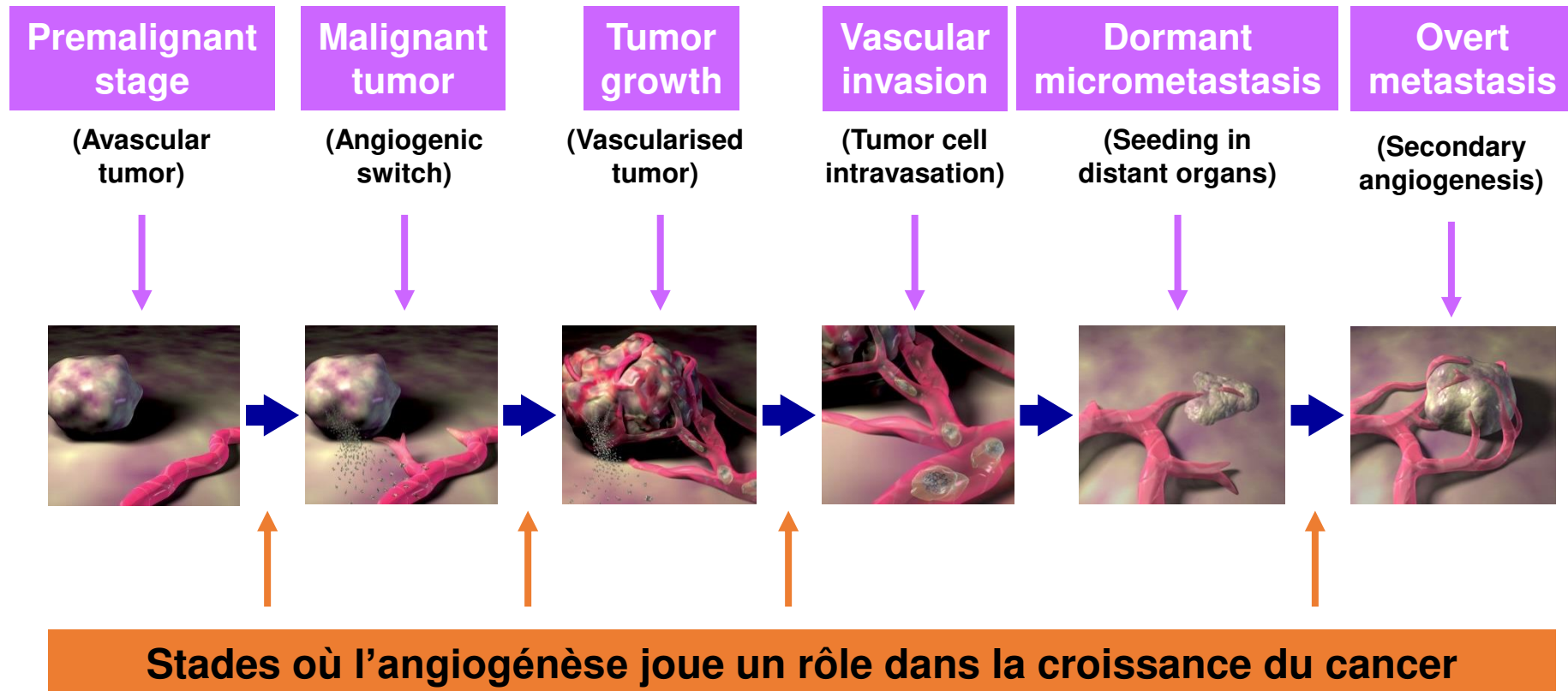
- Les traitements locaux
 - sont prioritairement utilisés dans les formes de cancer localisées
 - Tumeur du rein localisée
 - Métastase unique
 - Sont parfois utilisés pour retarder la mise en route d'un traitement systémique
 - Sont parfois utilisés à visée « palliative »:
 - Radiothérapie pour diminuer les douleurs

Grands principes

- Les traitements systémiques
 - sont prioritairement utilisés dans les formes de cancer métastatiques
 - sont parfois utilisés pour diminuer le risque de rechute après un traitement local
 - « traitement adjuvant »
 - sont parfois utilisés pour faciliter un traitement local ultérieur
 - « traitement néoadjuvant »
- Ils peuvent être utilisés
 - À visée curative (objectif = guérir)
 - A visée palliative (objectif = améliorer la survie, la qualité de vie)

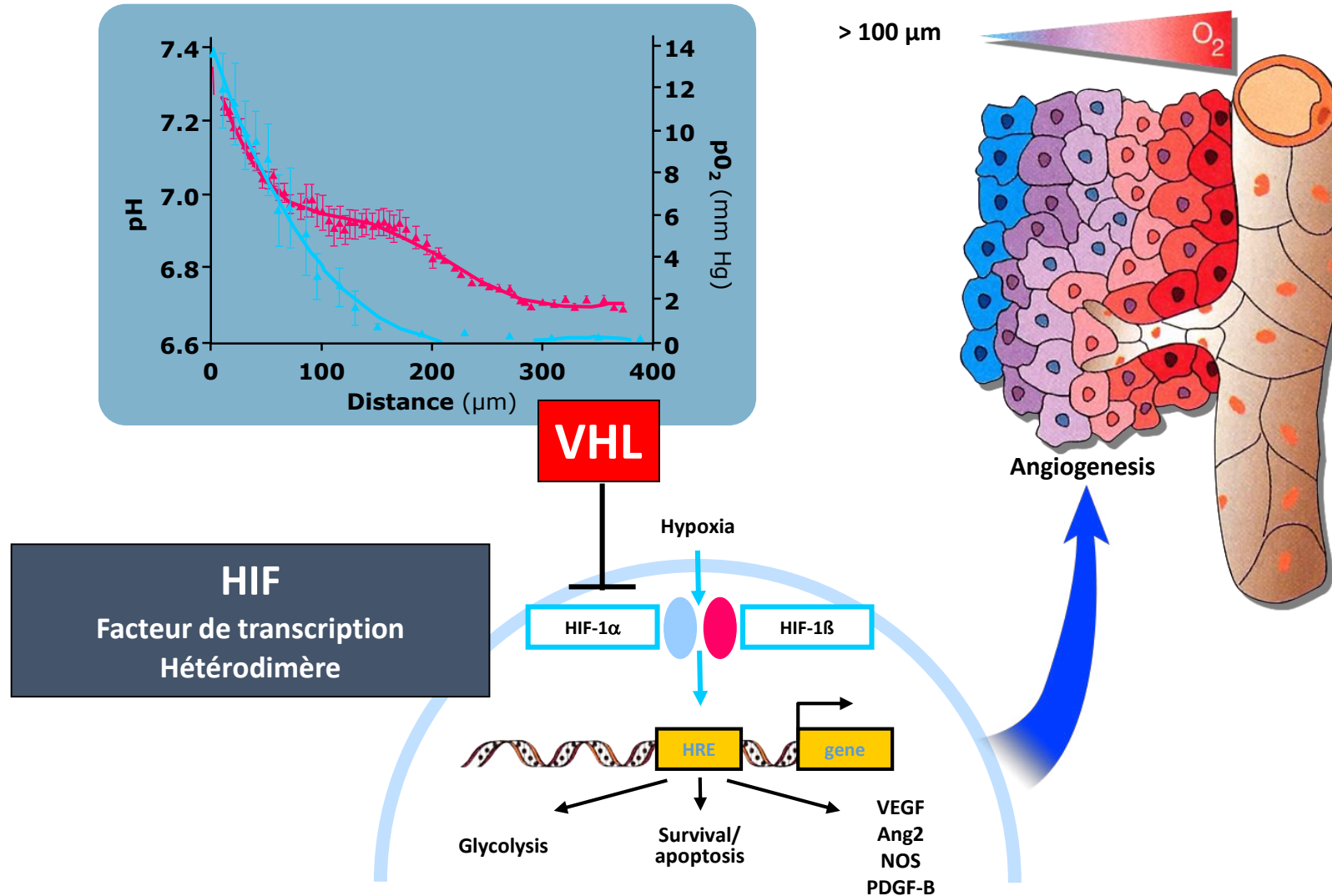
16^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Les antiangiogéniques et l'immunothérapie



16^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

L'angiogénèse

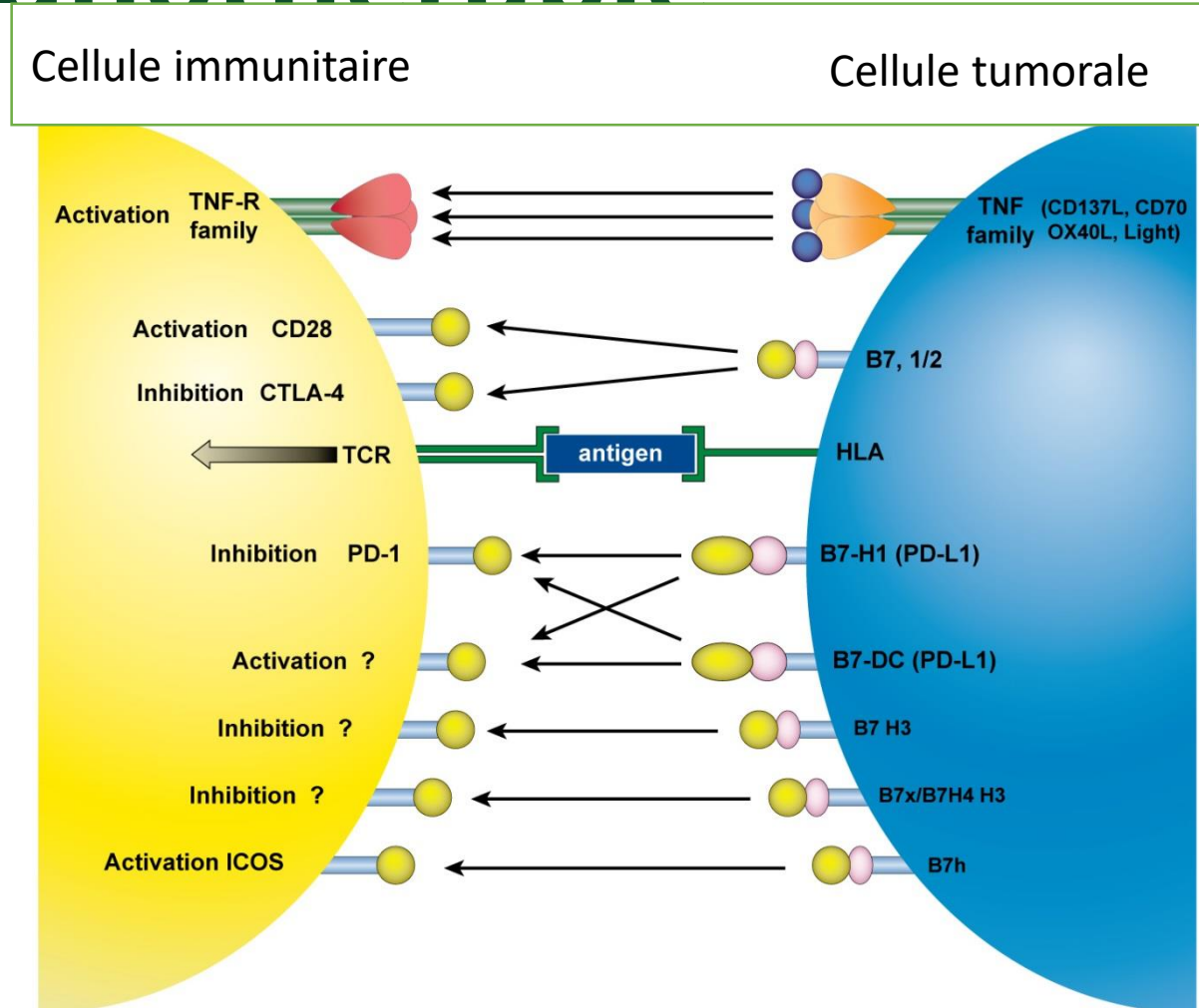


Les antiangiogéniques

- Sunitinib (SUTENT)
 - Pazopanib (VOTRIENT)
 - Bevacizumab (AVASTIN)
 - Sorafenib (NEXAVAR)
 - Everolimus (AFINITOR)
-
- Axitinib (INLYTA)
 - Tivozanib (FOTIVDA)
-
- Cabozantinib (CABOMETYX)
 - Lenvatinib (KISPLYX)

16^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Les antiangiogéniques et l'immunothérapie



Les immunothérapies

- Interleukine 2 (PROLEUKINE))
- Interferon (ROFERON)

- Nivolumab (OPDIVO)
- Pembrolizumab (KEYTRUDA)
- Ipilimumab (YERVOY)

16^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Pourquoi fait-on des essais cliniques?

- Pour améliorer les traitements en cours, ou développer de nouveaux médicaments:
 - On se compare donc à des traitements approuvés
 - Ou à un placebo (ou rien) si pas de traitement approuvé
- Pour comprendre certains mécanismes d'action
 - Comment savoir si certains « biomarqueurs » peuvent prédire l'efficacité d'un traitement (ex: l'expression des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein)?
- Pour améliorer nos connaissances scientifiques
 - Ex: compréhension du microbiote

Quel type d'essai clinique?

- Quatre phases:
 1. **La phase I**: recherche de la bonne « dose », et découverte des toxicités
 2. **La phase II**: évaluation de l'efficacité dans un groupe homogène de patients (par exemple, des cancers du rein à cellules claires, après échec d'un traitement classique)
 3. **La phase III**: évaluation de l'efficacité d'un traitement par rapport au traitement conventionnel dans la situation donnée
 4. **La phase IV**: enregistrement des données d'un grand nombre de patients pour détecter des effets secondaires imprévus

Quel type d'essai clinique?

- Plusieurs situations:
 1. **La situation adjuvante:** but détruire les micrométastases et diminuer le risque de rechute
 2. **La situation néoadjuvante:** but détruire les micrométastases et diminuer la taille de la tumeur pour faciliter le traitement local
 3. **La situation métastatique:** idéalement améliorer la survie globale

16^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Contrainte des essais cliniques

- Tirage au sort parfois imposé et parfois placebo
- Critères d'inclusion souvent stricts:
 - Certains cancers seulement (histologie...)
 - Ligne de traitement souvent imposée
 - Critères pronostics parfois définis
- Critères d'exclusion souvent stricts
- Calendrier assez rigide

16^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Comment est approuvé un médicament?

- Principe: il doit faire mieux que les traitements approuvés et/ou rendre service aux patients
- Critères de jugement:
 - Durée de la survie sans rechute
 - Diminution de taille des tumeurs
 - Durée de la stabilisation de la maladie
 - Durée de vie
 - Qualité de vie

16^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Comment est approuvé un médicament?

- Il est d'abord approuvé par l'Europe (EMA)
- Puis il doit être approuvé par l'ANSM après évaluation
 - Le délai entre les 2 approbations est très variable selon les pays
- Il est approuvé « dans une indication donnée »
- Et enfin, un prix doit être fixé

Un exemple: l'association Pembrolizumab + Lenvatinib

- Approuvé en « première ligne métastatique »
- Sur la base de l'amélioration (par rapport au Sutent):
 - Du taux de réponse (71% vs 36%)
 - De la survie sans progression: 24 mois vs 9 mois
 - De la survie globale: diminution de 34% du risque de décès

Un exemple: l'association Pembrolizumab + Lenvatinib

- N'est pas approuvée après la « première ligne métastatique »
- N'a jamais été comparée aux autres traitements approuvés récemment:
 - Nivolumab + Ipilimumab
 - Pembrolizumab + Axitinib
 - Nivolumab + Cabozantinib
- A une efficacité encore mal connue dans les cancers « non à cellules claires » (essais cliniques en cours)

16^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Quels ont les traitements des formes métastatiques? en première ligne

- Association de 2 immunothérapies: Nivolumab + Ipilimumab
- Association anti-angiogénique et immunothérapie:
 - Pembrolizumab + Axitinib
 - Nivolumab + Cabozantinib
 - Pembrolizumab + Lenvatinib
- Critères de choix complexes

16^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Quels ont les traitements des formes métastatiques? en deuxième ligne

- L'intérêt des associations n'est pas démontrée
- On utilise principalement un anti-angiogénique :
 - Axitinib (INLYTA)
 - Tivozanib (FOTIVDA)
 - Cabozantinib (CABOMETYX)
 - Lenvatinib (KISPLYX)
- Critères de choix complexes

Et grâce à ces traitements...

- En 1990, la durée de vie médiane était inférieure à 1 an
- En 2000, elle était de 2 ans
- Actuellement, elle dépasse 5 ans
- Et environ 10% des patients « guérissent »

Un GRAND MERCI

- À tous les patients qui acceptent de participer aux études cliniques
- Aux chercheurs qui cherchent à comprendre les mécanismes d'action, de résistance aux traitements
- Aux soignants qui nous aident tous les jours: ARC, IRC etc.....
- Aux Arturiens ++++++

16^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

