

Traitement médical du Cancer du Rein



Les nouveautés, les espoirs

Bernard Escudier
Institut Gustave Roussy
Villejuif

Quels sont les médicaments actifs et approuvés?

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

1. Interleukine 2 (PROLEUKIN 2)
2. Interferon (ROFERON, INTRON A)
3. Sorafenib (NEXAVAR)
4. Sunitinib (SUTENT)
5. Temsirolimus (TORISEL)
6. Bevacizumab (AVASTIN)
7. Everolimus (AFINITOR)



Quels sont les médicaments actifs et approuvés?

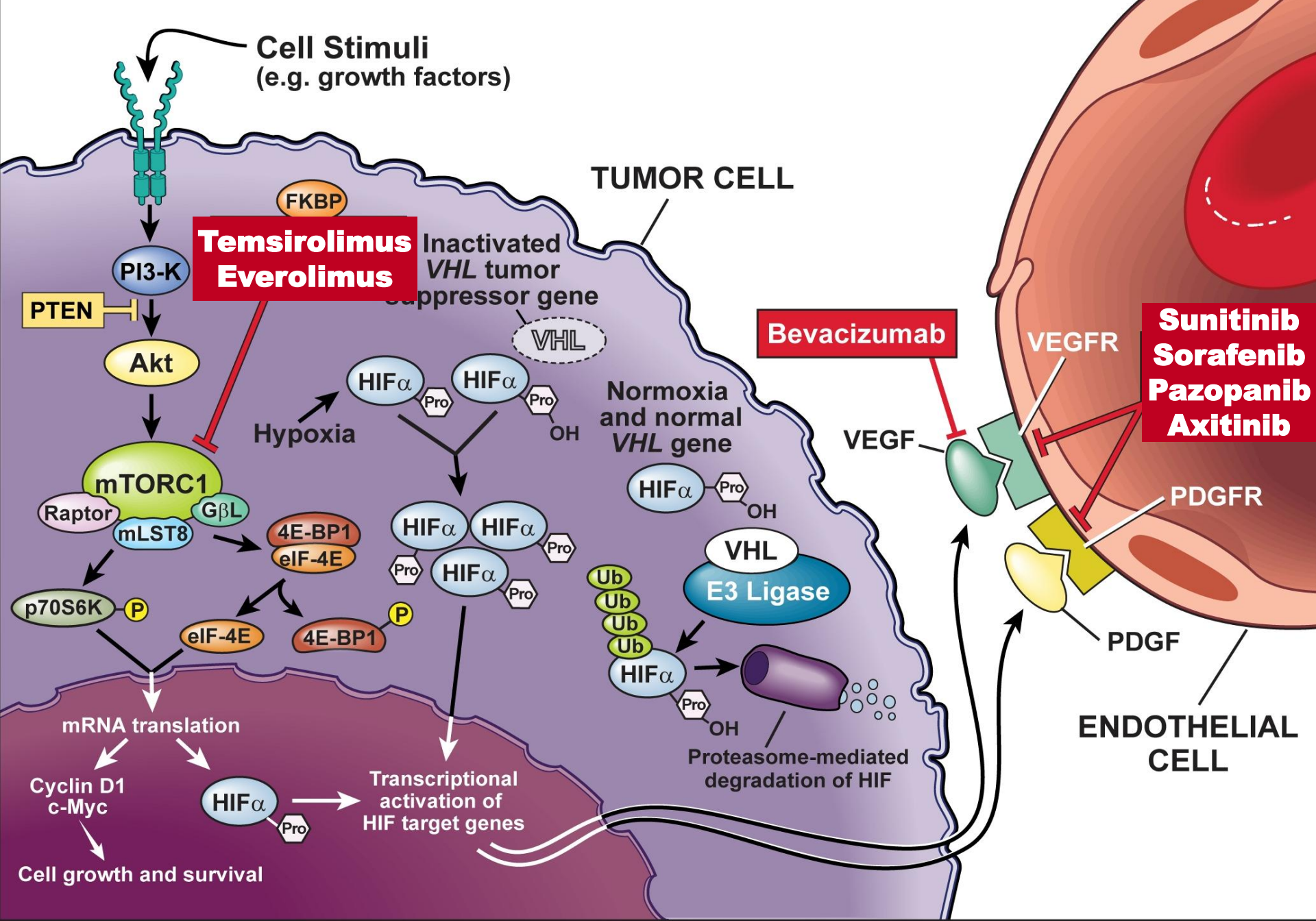
6^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

1. Interleukine 2 (PROLEUKIN 2)
2. Interferon (ROFERON, INTRON A)
3. Sorafenib (NEXAVAR)
4. Sunitinib (SUTENT)
5. Temsirolimus (TORISEL)
6. Bevacizumab (AVASTIN)
7. Everolimus (AFINITOR)
8. Pazopanib (VOTRIENT)*
9. Axitinib (INLYTA)**

* En attente en France

** aux USA





Comment prouver qu'un médicament est actif?

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

- Plusieurs éléments importants:
 - Amélioration par rapport à un traitement existant (ou en son absence, par rapport à un placebo)
 - Idéalement de la durée de vie
 - En pratique le plus souvent de la « survie sans progression »
 - Parfois de la Qualité de Vie
 - Dans le futur, du coût??



Survie sans progression: de quoi parle-t-on?

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

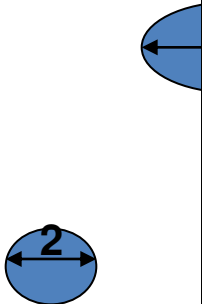
- Du temps pendant lequel la maladie « ne progresse pas »
- Il faut donc évaluer la progression (ou la stabilisation), et avoir des définitions uniformes
- Pour cela, on évalue l'effet du traitement sur les métastases (ou sur l'absence d'apparition de métastases) par des examens radiologiques (scanner): on parle de *réponse au traitement*



Evaluation de la réponse

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

1. Classiquement, on « mesure » la maladie.
 - On parle le plus souvent de critères RECIST
 - C'est simple à comprendre:



Si tout disparaît..... Réponse complète
Si diminution > 30%: Réponse partielle
Si augmentation > 20%: Progression
Entre les deux, « stable »

Bas

1-



mais cela est arbitraire.....

1 Une diminution de 20% et une augmentation de 10%

2

Pourtant ces critères permettent de calculer la PFS
(survie sans progression)

Durée pendant laquelle le patient ne « progresse » pas

3

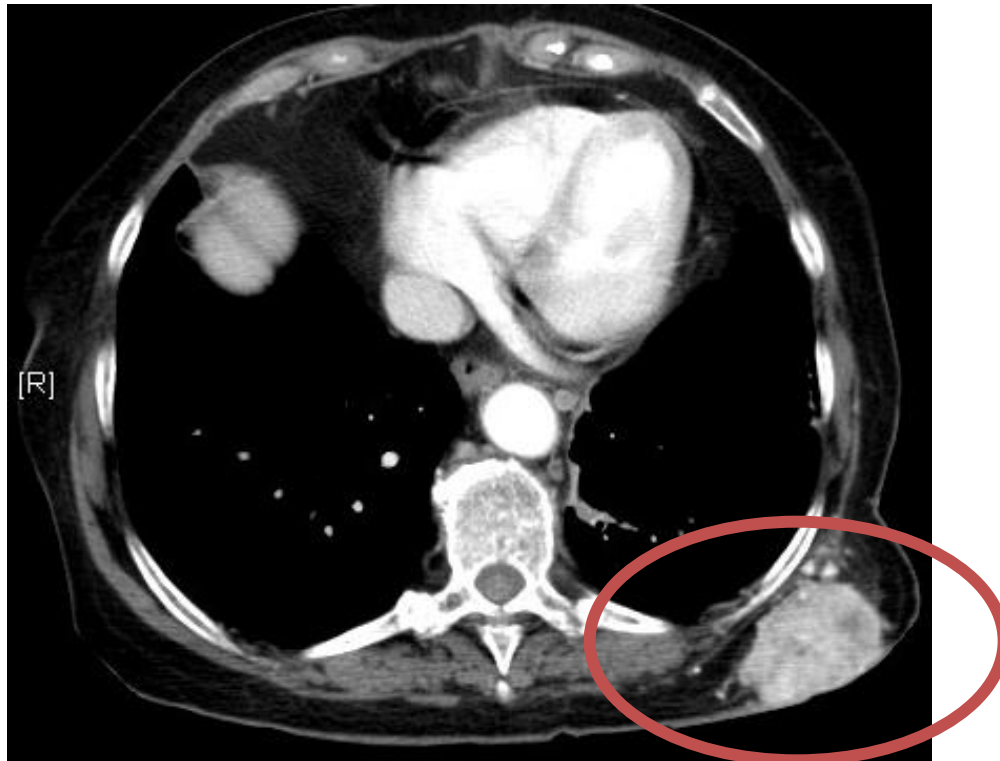
Baseline	2 mois	4 mois	6 mois
100	112	119	124
100	80	98	100



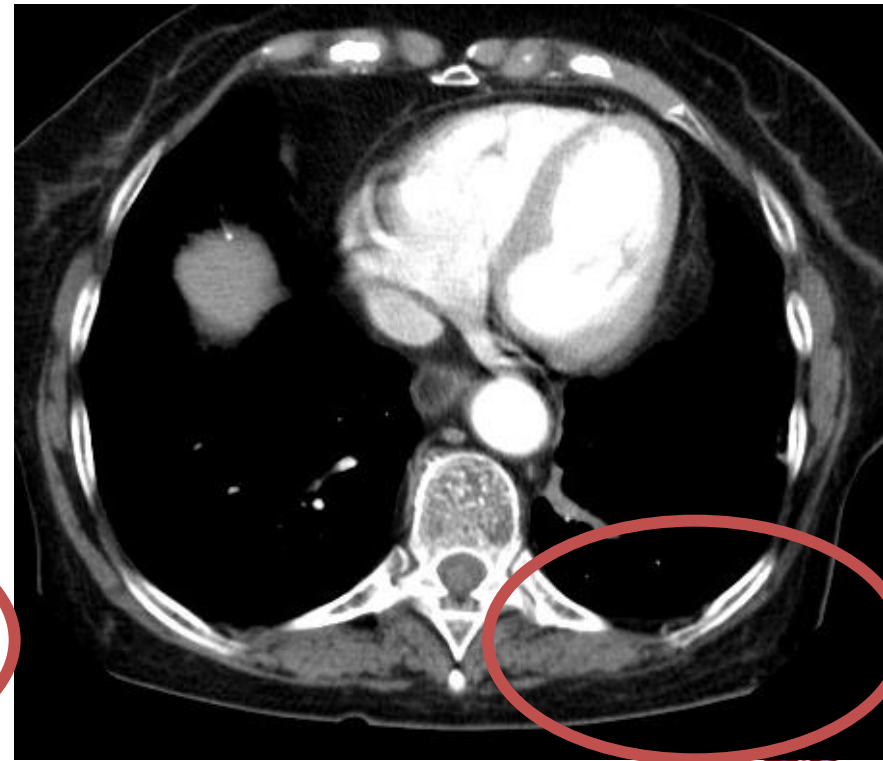
C'est parfois évident.....

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

14 Nov 05



12 Dec 05



C'est parfois moins évident.....

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

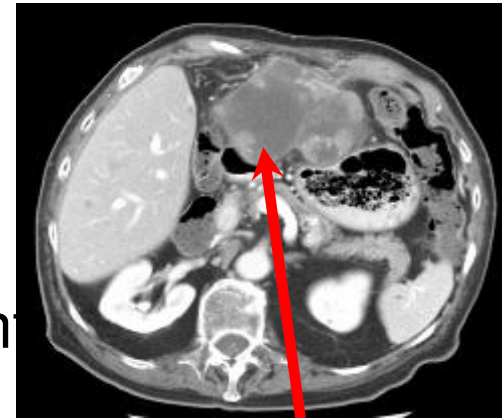
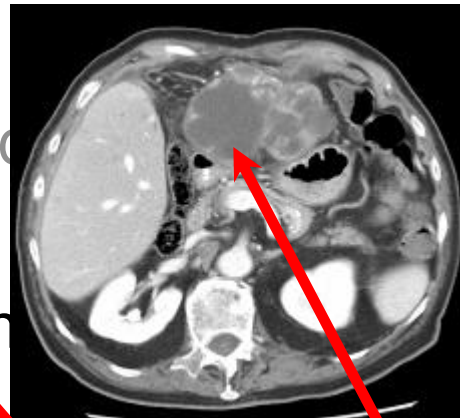
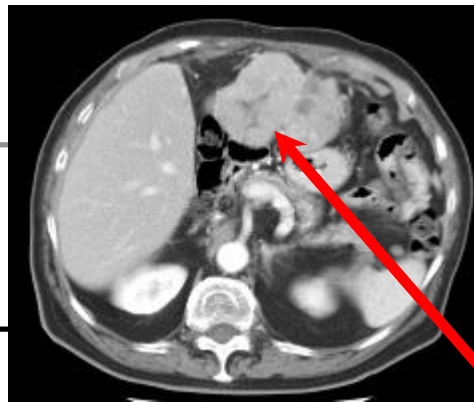


voire perturbant....

Centre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Sorafenib treatment

- La cible est bien identifiée



	Baseline	Follow-up 1	Follow-up 2
Tumour volume (cm ³)	295	341	285
Tumour necrosis (%)	2.09	53.07	51.03

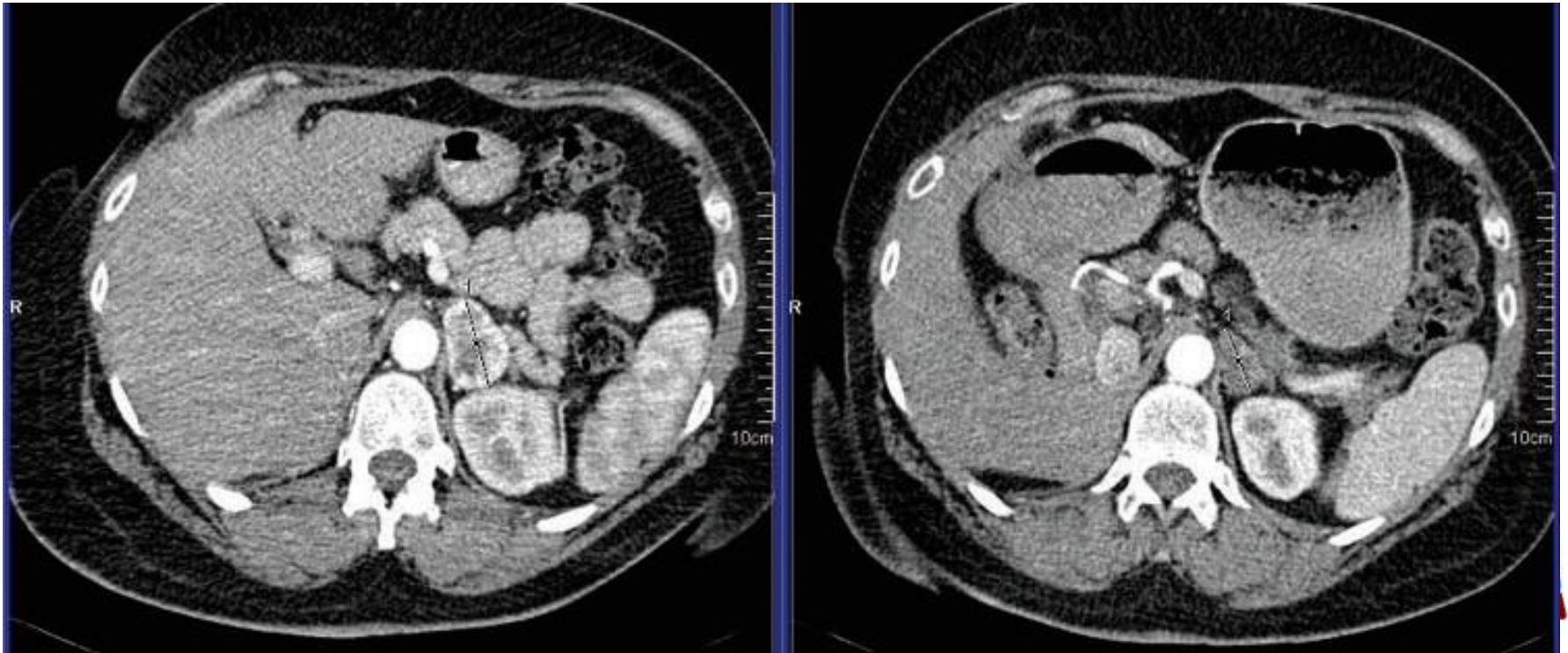
Abou-Alfa G, et al. EORTC-NCI-AACR 2004, Geneva, Switzerland



Evaluation de la réponse

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

1. Critères RECIST
2. Critères CHOI: tient compte de la taille ET de la densité



Comment progresser?

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

1. Donner les traitements en « préventif »: traitements adjuvants:

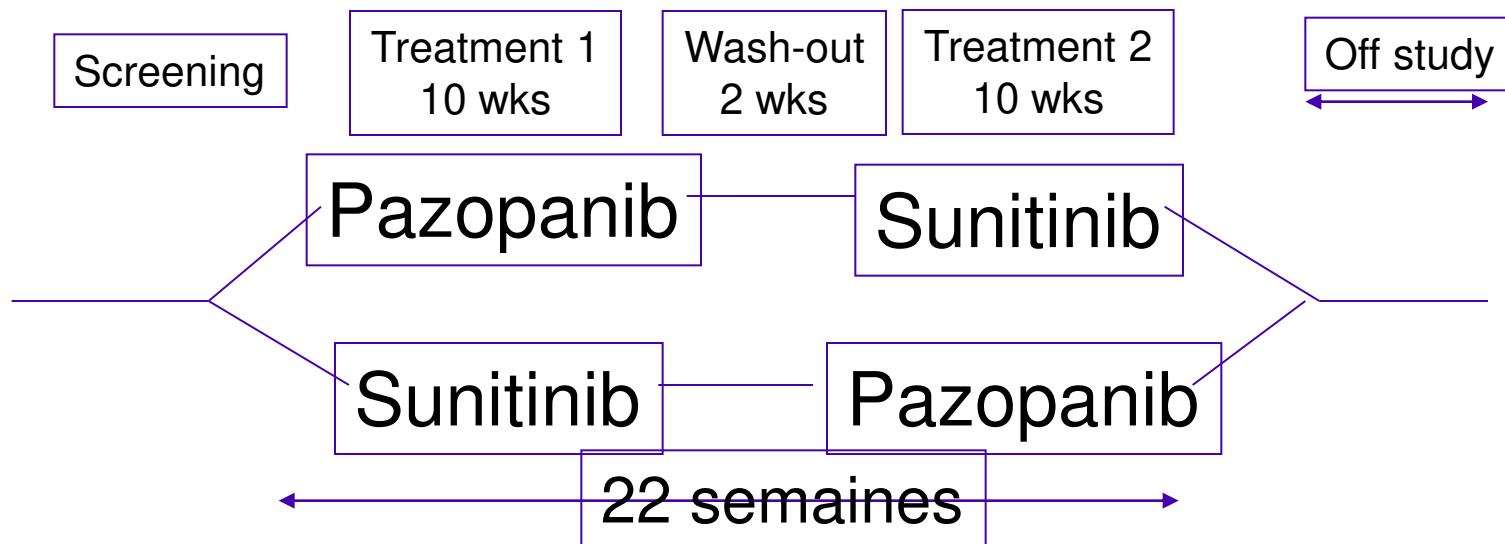
- Pour éviter une rechute
- Par rapport à l'absence de traitement
 - Essai S-TRAC (sutent versus placebo)
 - Essai SORCE (nexavar versus placebo)



Comment progresser?

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

1. Donner les traitements en « préventif »: traitements adjuvants
2. Donner des traitements mieux supportés



Objectif principal: la préférence du patient!



Comment progresser?

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

1. Donner les traitements en « préventif »: traitements adjuvants
2. Donner des traitements mieux supportés
3. Donner des traitements plus actifs:
 - Exemple Axitinib / Nexavar
 - Essai AXIS
 - Survie sans progression > pour axitinib



Comment progresser?

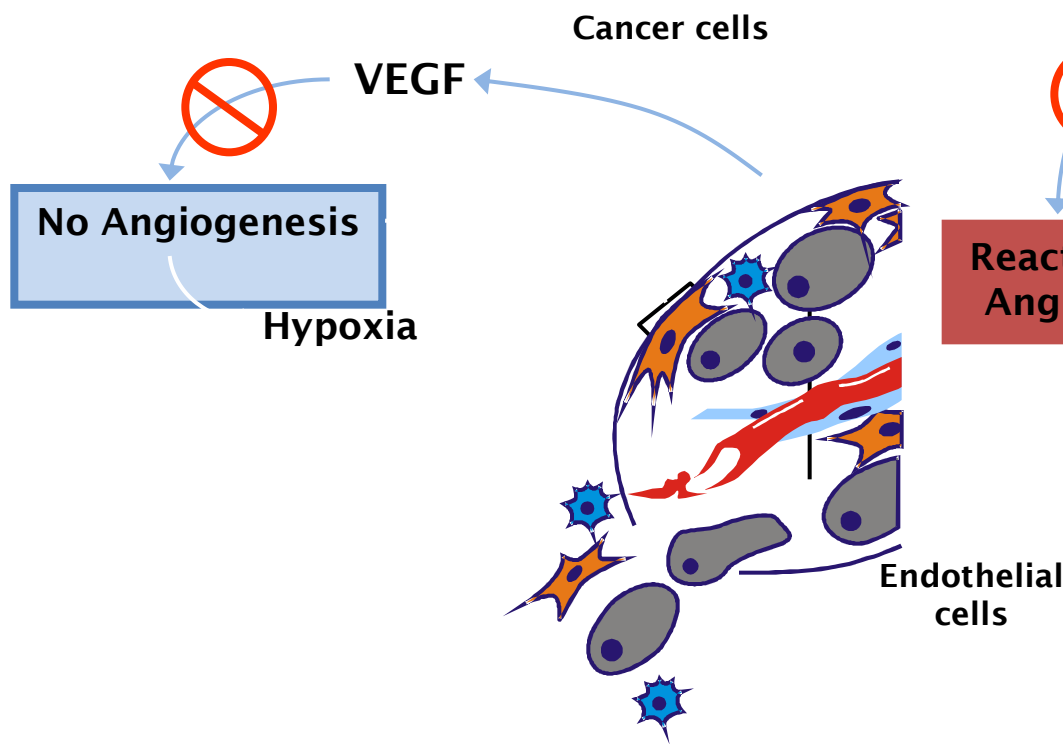
6^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

1. Donner les traitements en « préventif »: traitements adjuvants
2. Donner des traitements mieux supportés
3. Donner des traitements plus actifs
4. Donner de nouveaux traitements:
 - Nouveaux antiangiogéniques
 - Nouveaux inhibiteurs de la voie Pi3K/Akt/mTOR
 - Nouveaux mécanismes d'action

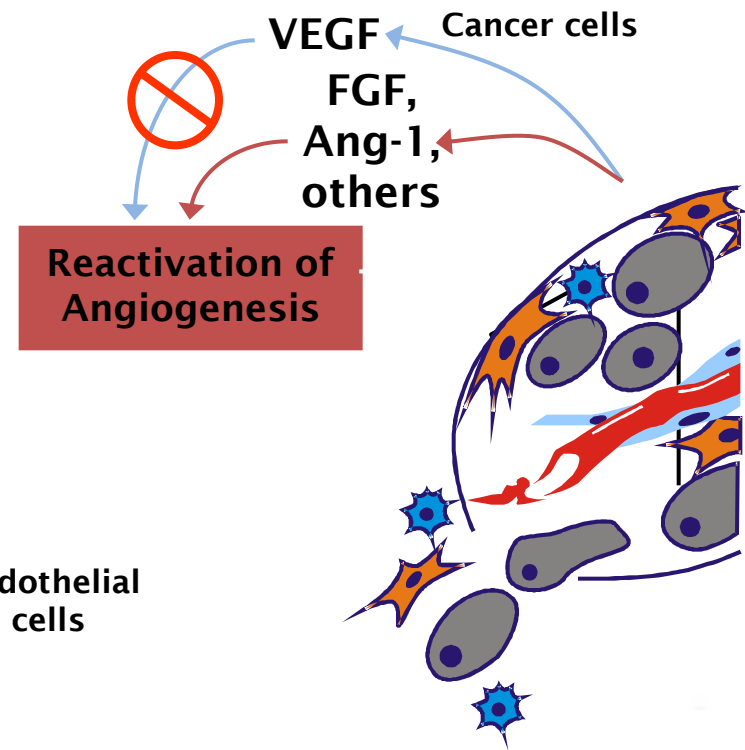


Nouveaux inhibiteurs de l'angiogénèse

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



Phase initiale: blocage de la vascularisation



Phase tardive: phénomènes d'échappement



Essai de médicaments qui empêchent cet échappement

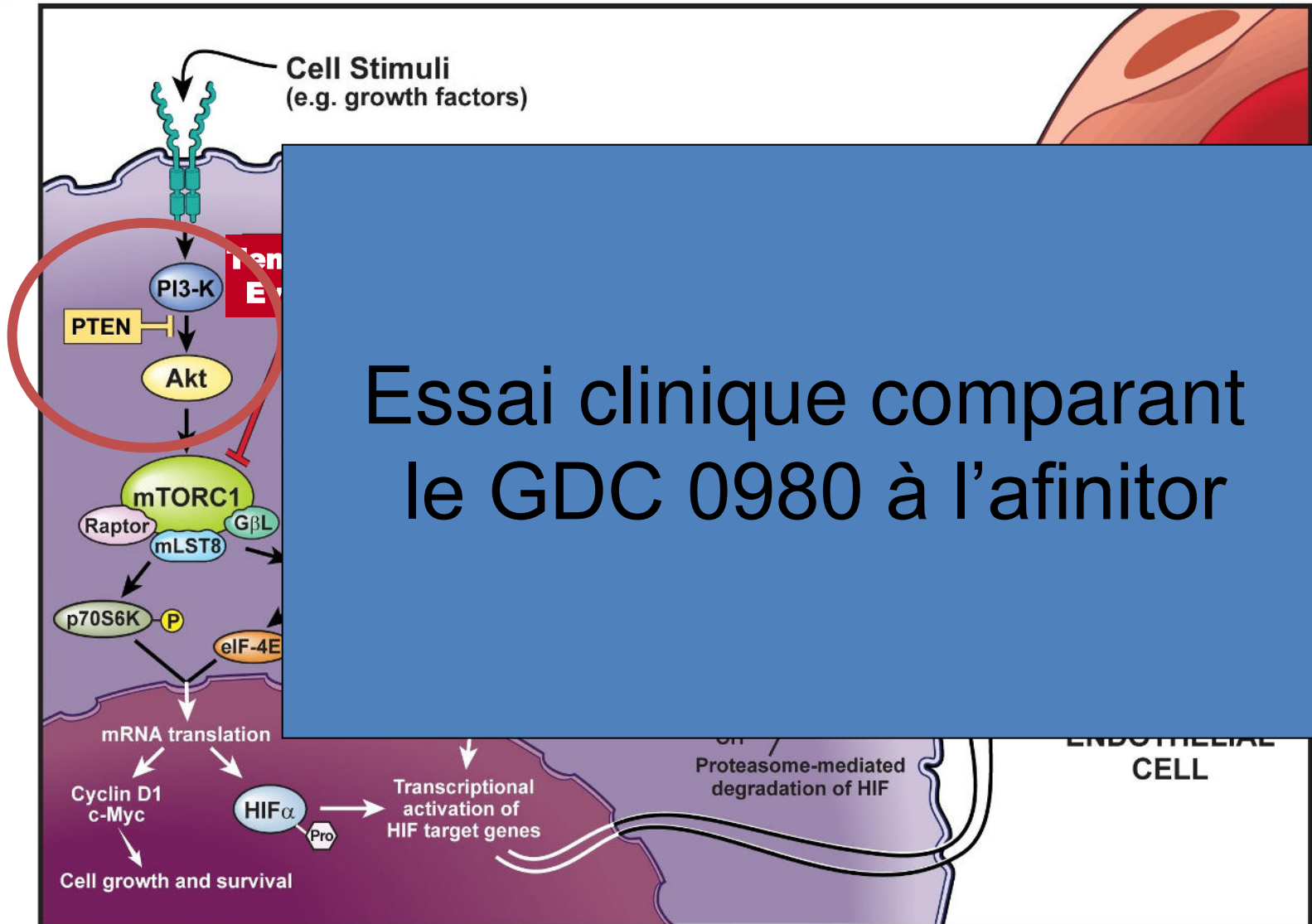
6^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

- Exemple: le dovitinib (TKI 258)
- Essai de phase I : a permis de déterminer la dose efficace
- Essai de phase II: a confirmé l'efficacité du médicament
- Essai de phase III (essai GOLD):
 - Comparaison au nexavar
 - En 3^{ème} ligne de traitement après un antiangiogénique et un inhibiteur de mTOR



Nouvel inhibiteur de la voie Pi3K/Akt/mTOR

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



Nouveaux mécanismes d'action

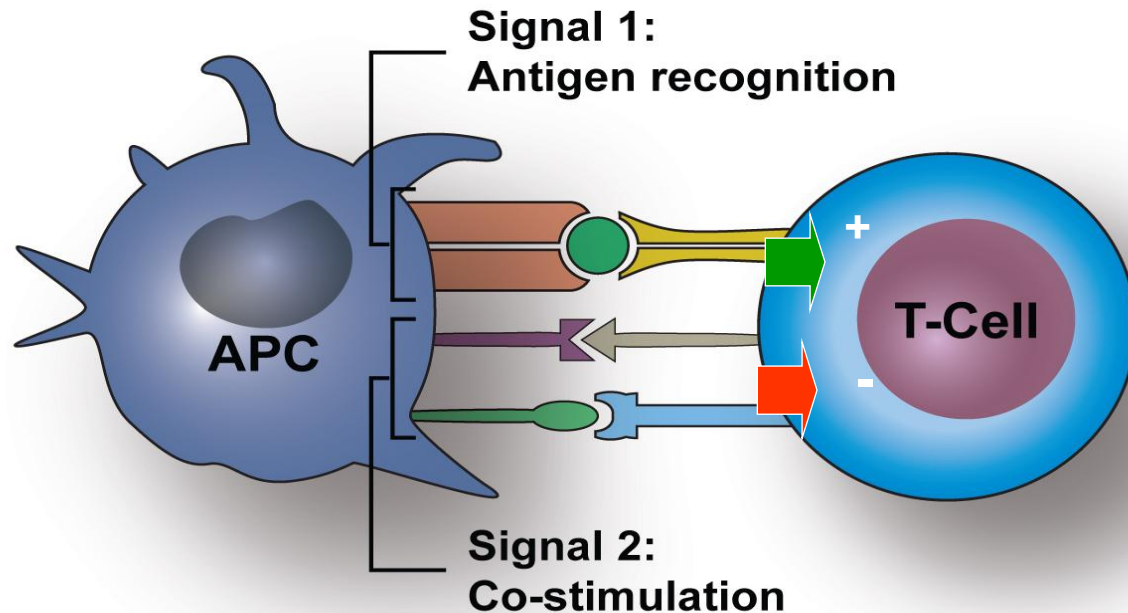
6^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

- Nombreuses voies thérapeutiques en cours d'exploration
- Une des voies prometteuses: l'immunothérapie
- But: permettre au système immunitaire de contrôler les cellules cancéreuses.....
- Les premières approches: interferon, interleukine 2
- Les approches modernes sont basées sur une meilleure compréhension des mécanismes d'échappement au contrôle du système immunitaire



Le système immunitaire a besoin de 2 signaux: Co-stimulation

Ilon A.R.Tu.R.



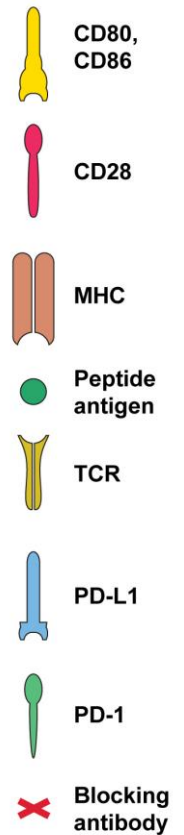
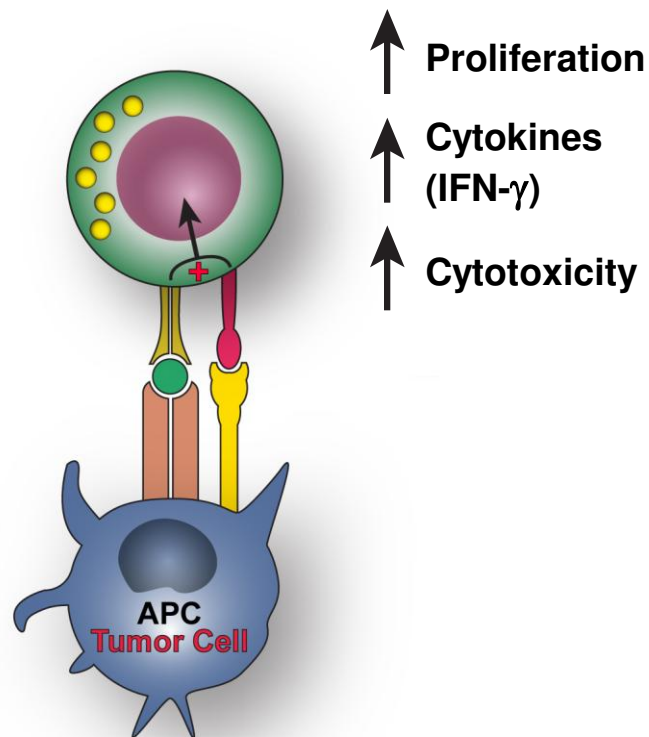
- Il y a des signaux positifs et négatifs
- Les signaux négatifs empêchent la destruction des cellules tumorales
- La co-stimulation régule les lymphocytes “actifs”



Une voie importante: la voie PD-1

Présentation de l'Association A.R.Tu.R.

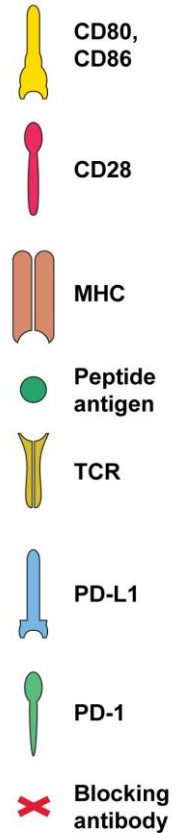
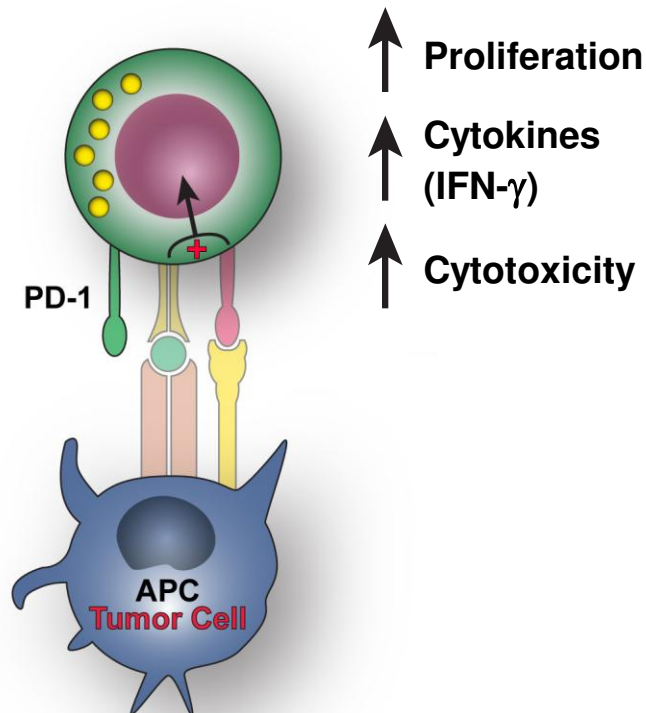
Activated T cell
Immune Response



Une voie importante: la voie PD-1

ents de l'Association A.R.Tu.R.

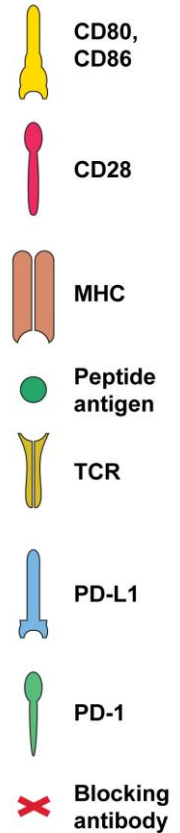
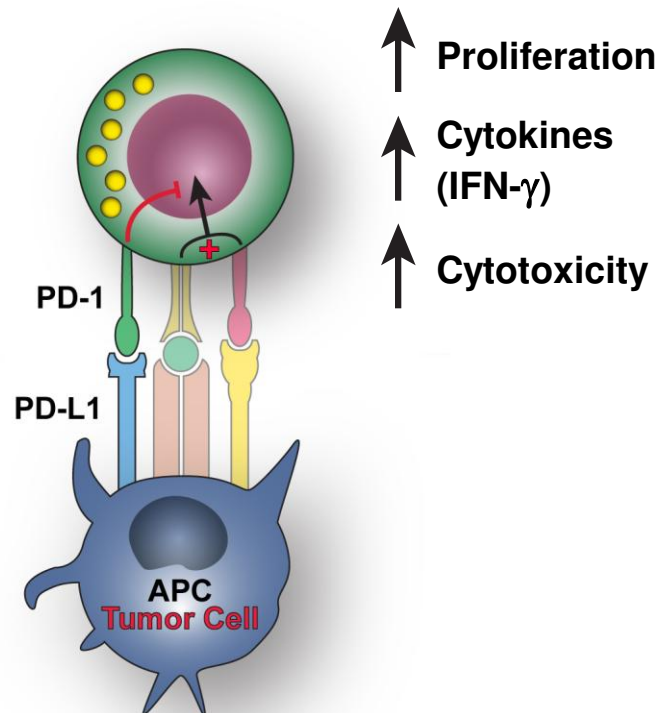
Activated T cell
Immune Response



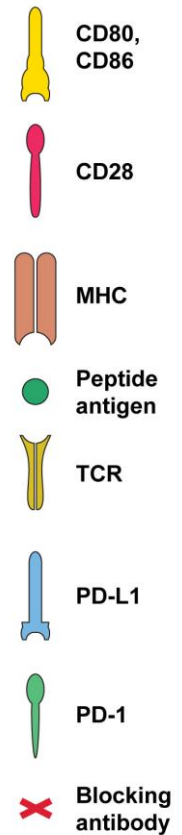
Une voie importante: la voie PD-1

ents de l'Association A.R.Tu.R.

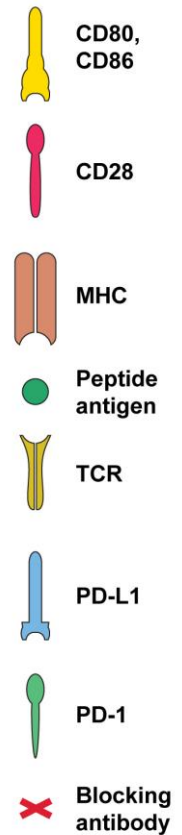
Activated T cell
Immune Response



ents de l'Association A.R.Tu.R.



...ents de l'Association A.R.Tu.R.



Essais en cours avec ces inhibiteurs

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

- Anticorps anti PD-1
- Anticorps anti PDL-1
- Actuellement en phases I
- Bientôt en phases II-III
- Peut-être en combinaisons avec autres traitements actifs



Conclusions

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

- MERCI à tous ceux qui acceptent
de participer aux essais cliniques

