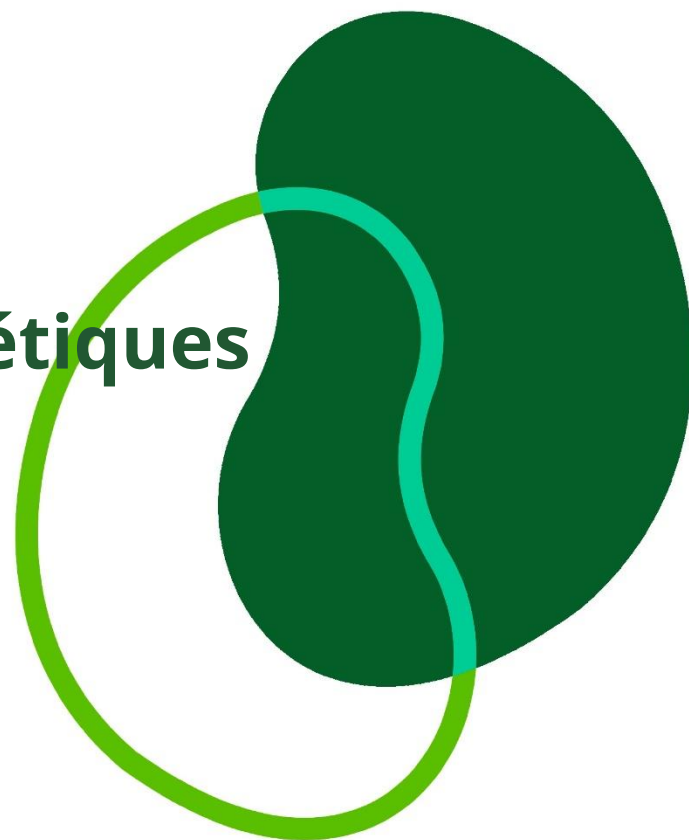


13^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

**Vendredi 12 avril 2019
à l'Institut des Maladies Génétiques
IMAGINE**



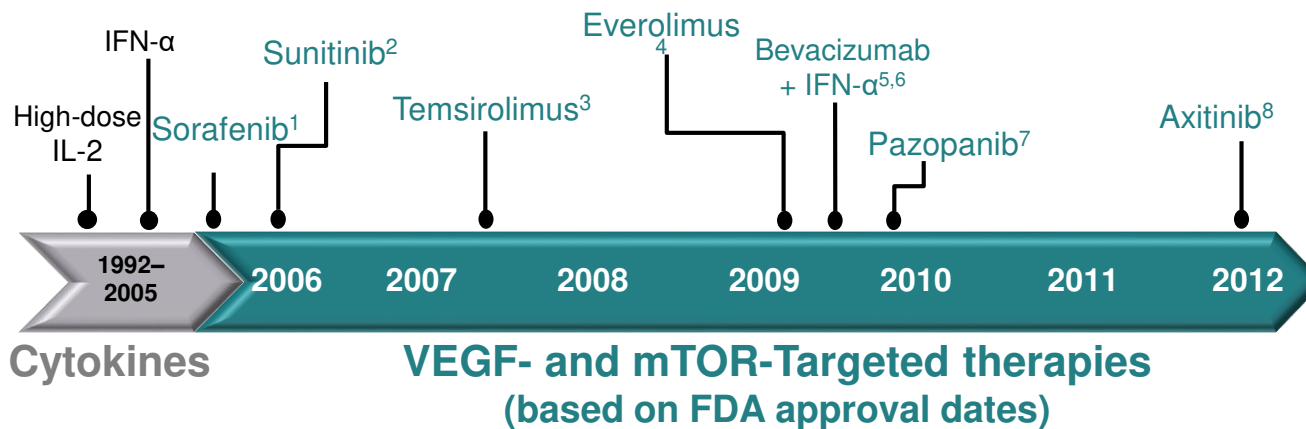


A.R.Tu.R.

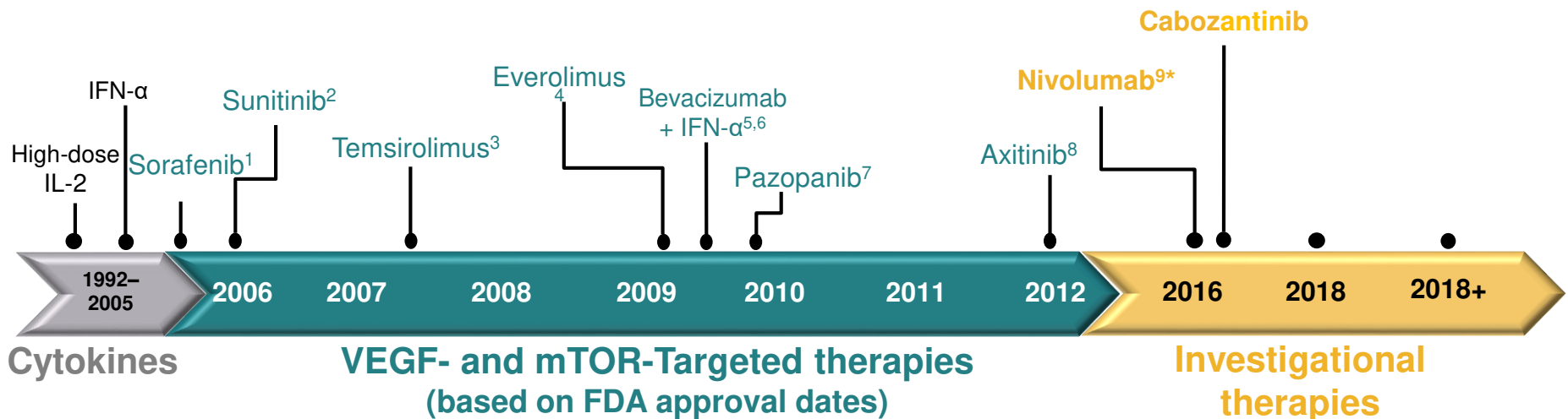
*Association pour la Recherche
sur les Tumeurs du Rein*

Le point sur les traitements médicaux

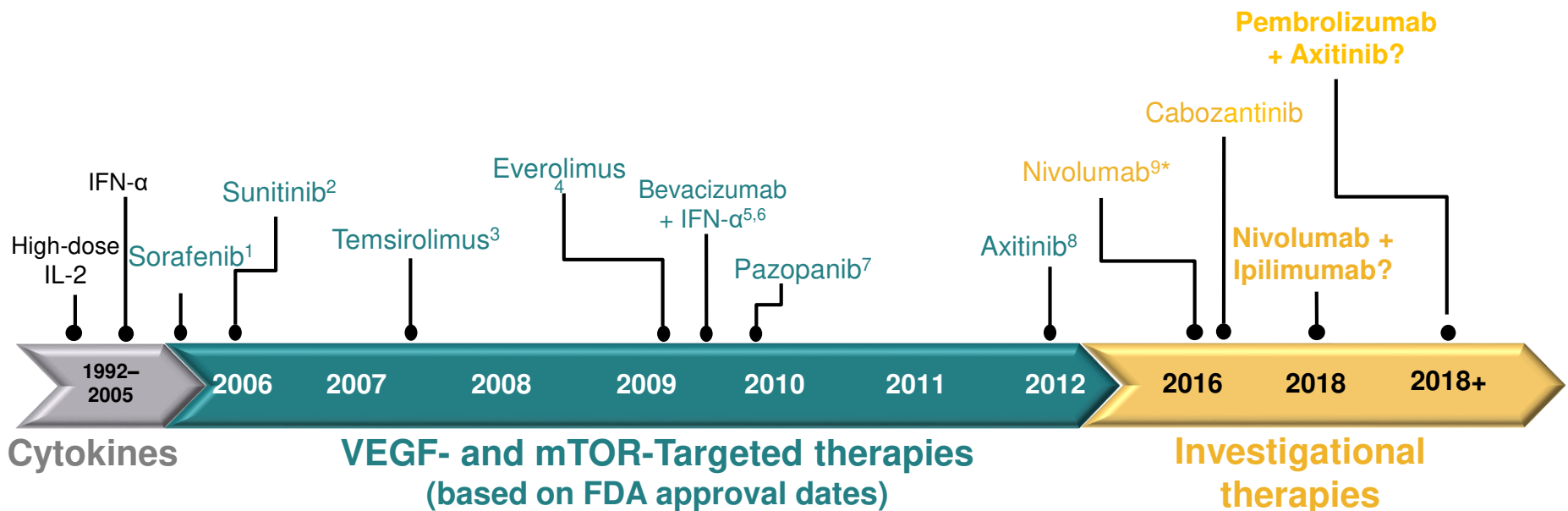
Que s'est-il passé en 10 ans?



Que s'est il passé depuis 2016?



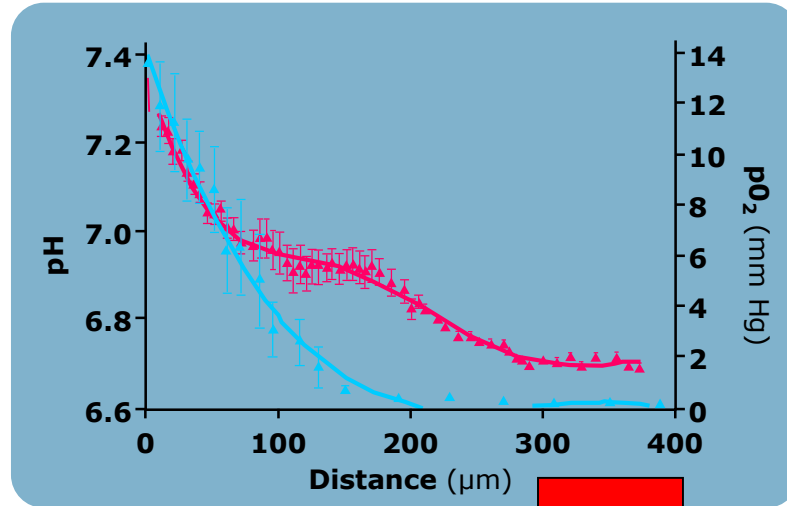
Que va-t-il se passer en 2019?



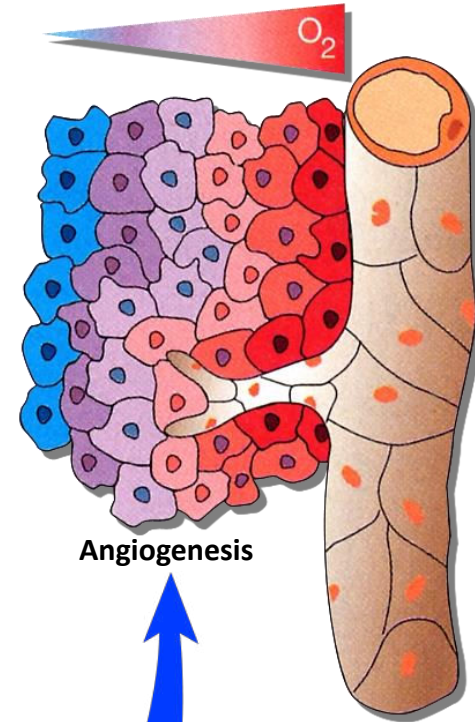
Deux grandes familles de médicaments

1. Les antiangiogéniques
2. L'immunothérapie

L'angiogénèse



> 100 μm



HIF
Facteur de transcription
Hétérodimère

VHL

Hypoxia

HIF-1α

HIF-1β

HRE

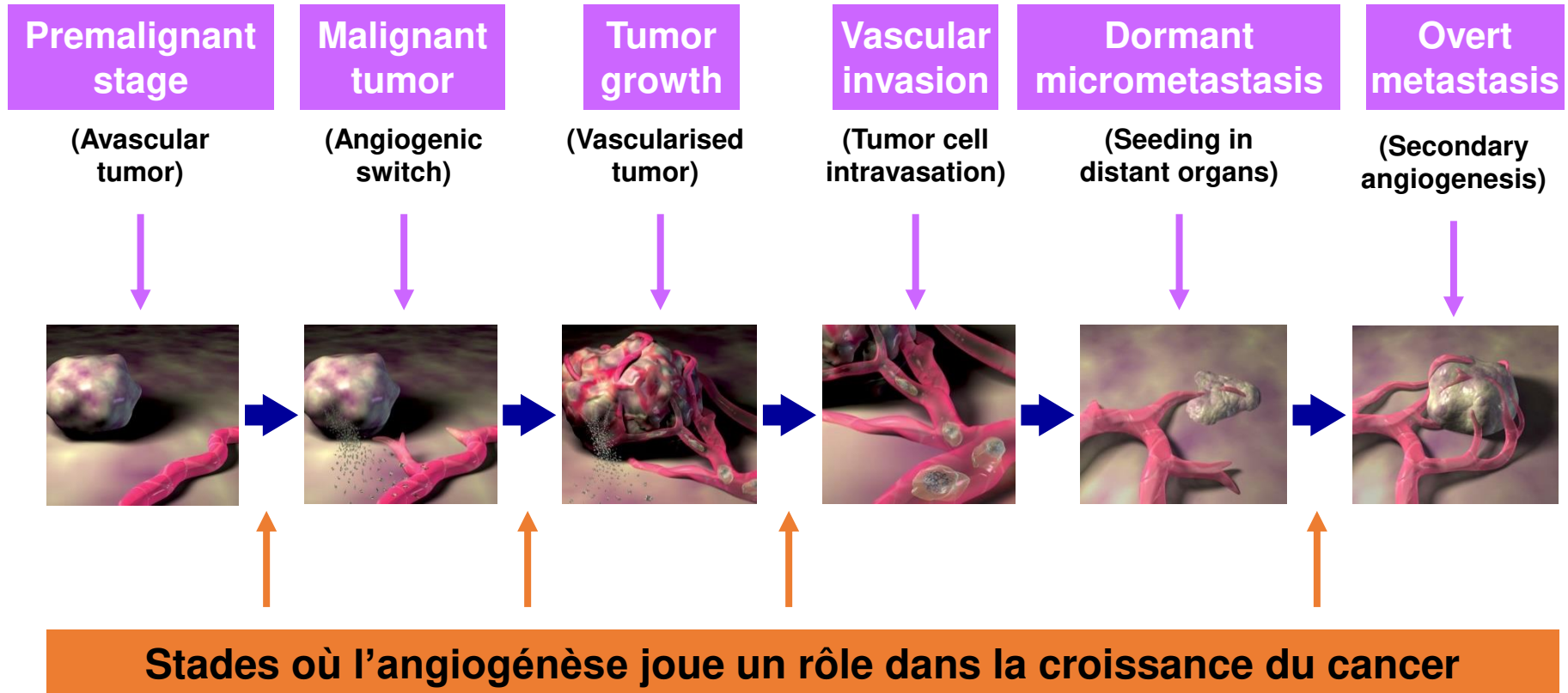
gene

Glycolysis

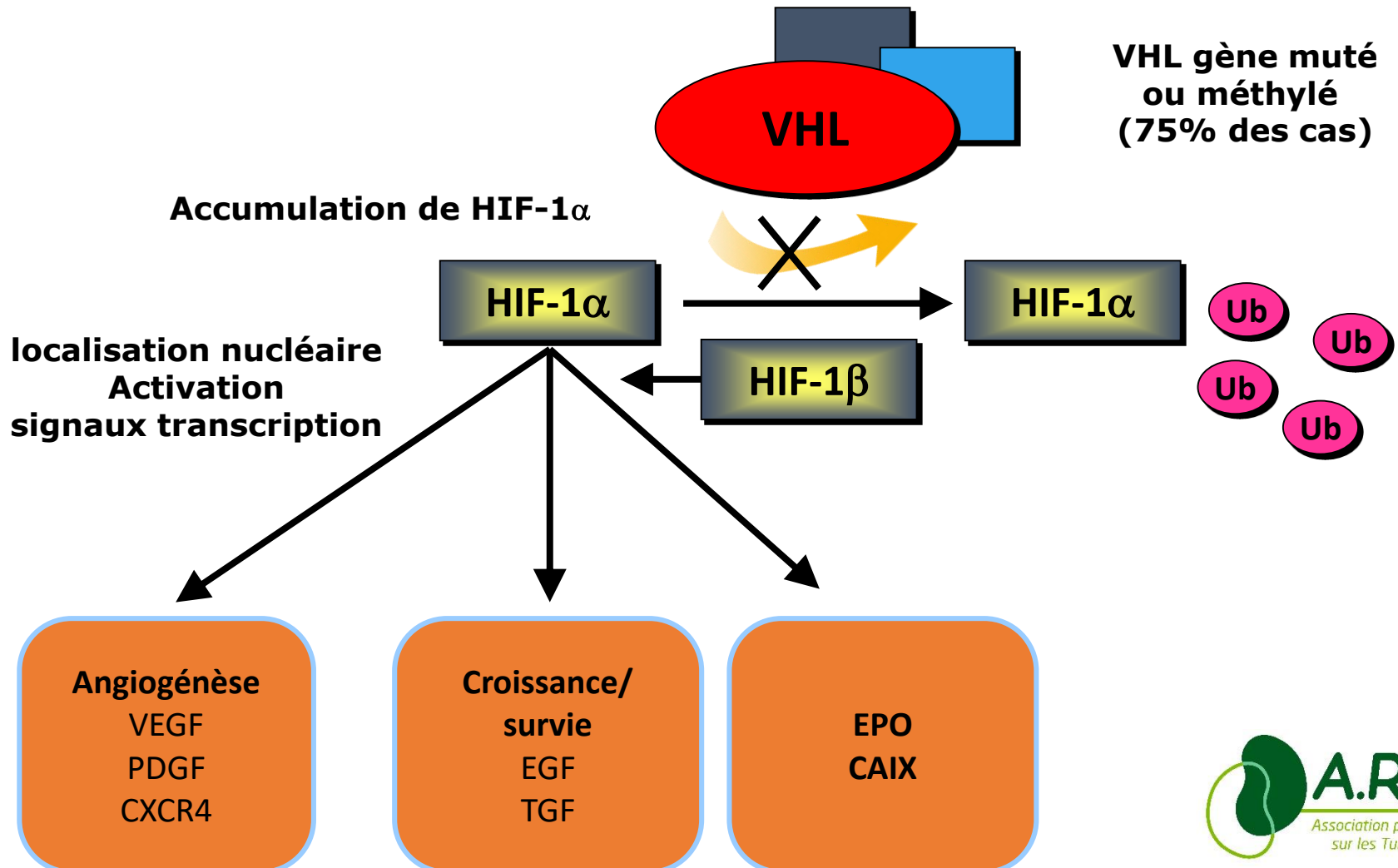
Survival/
apoptosis

VEGF
Ang2
NOS
PDGF-B

13^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



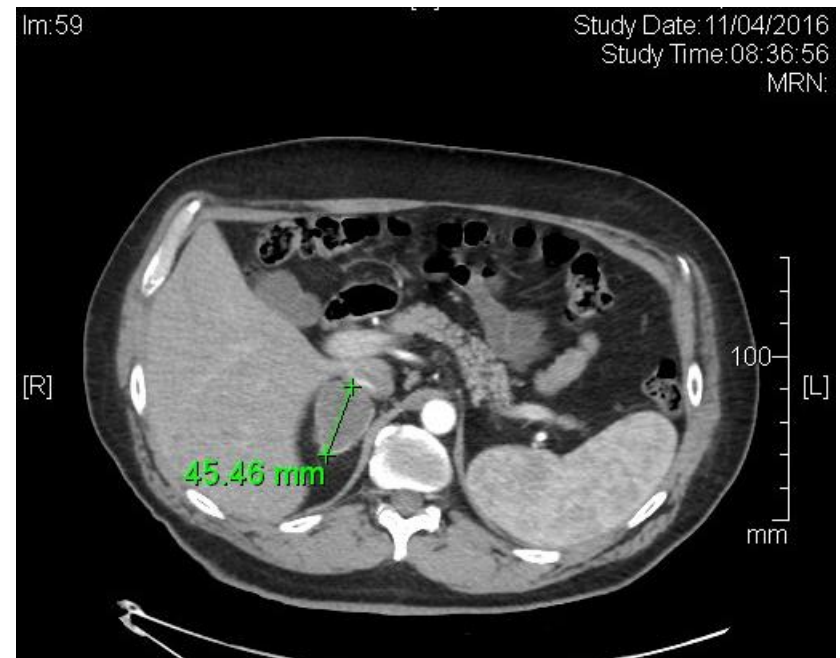
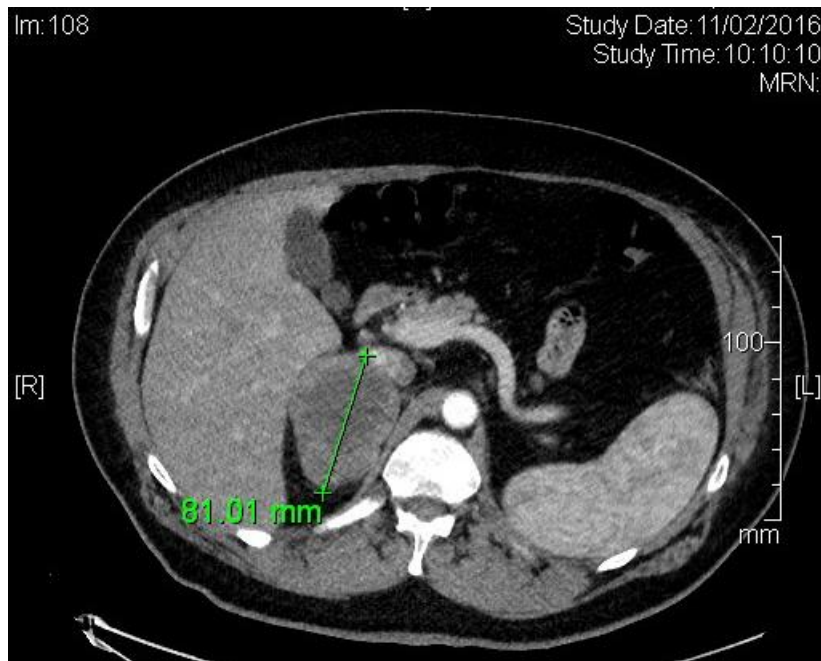
Le cancer du rein



Les antiangiogéniques

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

Ils agissent en diminuant la vascularisation, et donc l'oxygène qui alimente les tumeurs



C'est parfois moins évident

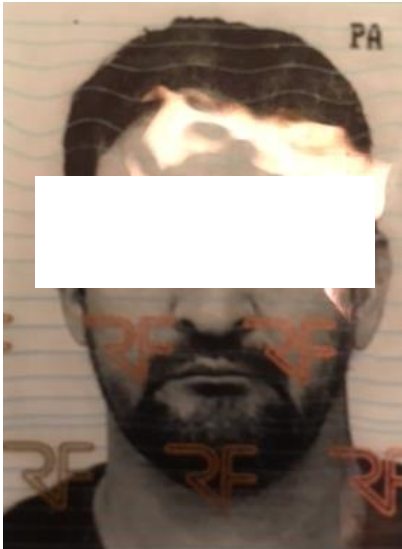


Les effets secondaires sont de 2 types

1. Liés au mécanisme d'action:
 - Hypertension artérielle
 - Protéinurie
 - Fatigue
 - Petit risque cardiaque

2. Liés à d'autres cibles que bloquent ces médicaments:
 - Syndrome main pieds
 - Diarrhée
 - Perte de goût
 - Blanchiment des cheveux et des poils

Blanchiment des cheveux

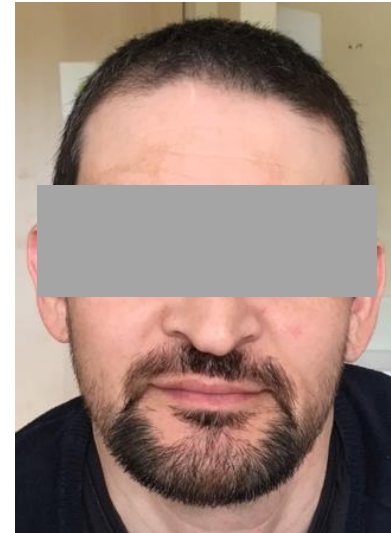


VOTRIENT

1 mois après arrêt



3 mois après arrêt

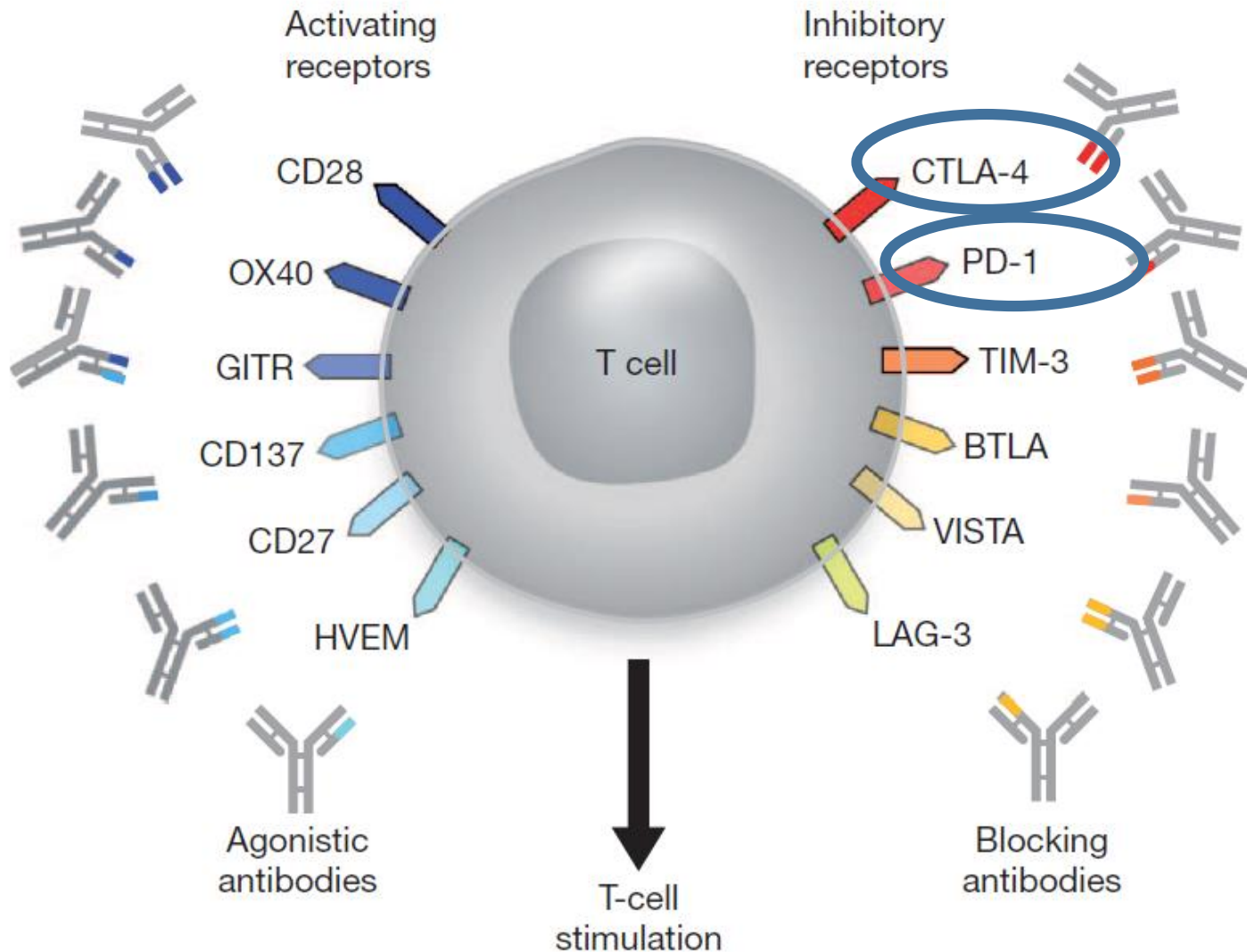


L'immunothérapie

- Le système immunitaire joue normalement un rôle de surveillance
 - Contre les infections
 - Contre les corps étrangers
 - Contre les cellules cancéreuses
- Mais parfois ce rôle de surveillance est pris à défaut

Le but de l'immunothérapie est de restaurer la capacité du

sy



L'immunothérapie utilisée

1. Les anti PD1 ou anti PDL1:

- Nivolumab (OPDIVO)
- Pembrolizumab
- Atezolizumab
- Avelumab

2. Les anti CTLA-4

- Ipilimumab (YERVOY)

Comment montrer qu'un médicament est efficace?

- On vérifie qu'il est administrable chez l'homme, et on détermine sa dose efficace (phase I)
- On détermine ensuite son efficacité dans un groupe donné de patients: exemple Cancer du Rein, ou Cancer du Rein papillaire etc.... (phase 2)
- On vérifie qu'il est supérieur (ou au moins équivalent) au traitement utilisé dans une situation donnée (phase 3)

Il faut choisir un comparateur

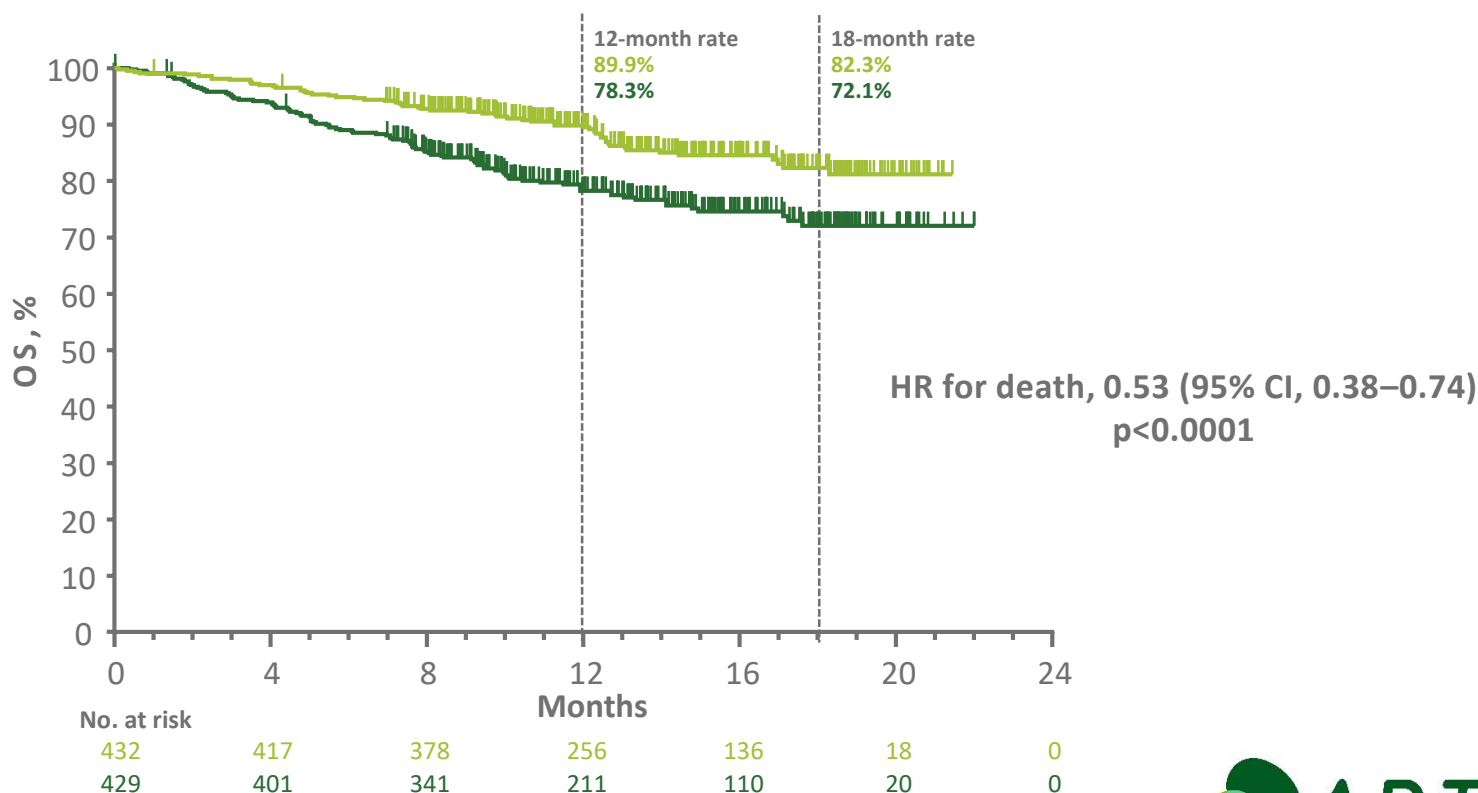
- Accepté par les autorités de santé:
 - Le nexavar et l'afinitor ont été approuvés avec une étude comparative avec un placebo
 - Le sutent et l'avastin ont été approuvés avec une étude comparative avec l'interferon
 - Le votrient a été initialement récusé en France à cause du placebo

Les grandes avancées

1. Les combinaisons sont globalement plus efficaces que un seul médicament
2. Il y a deux types de combinaisons:
 - Immunothérapie + immunothérapie
 - Antiangiogénique + immunothérapie

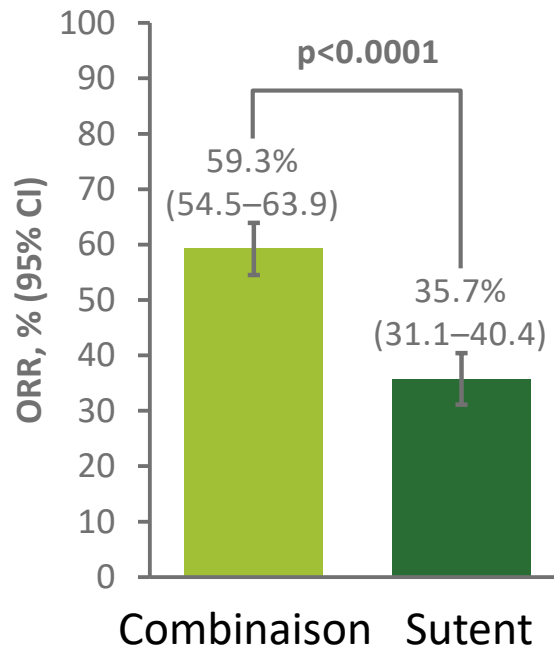
Que veut dire plus efficace?

- Durée de vie supérieure (survie globale)



Que veut dire plus efficace?

- Plus de régression des tumeurs



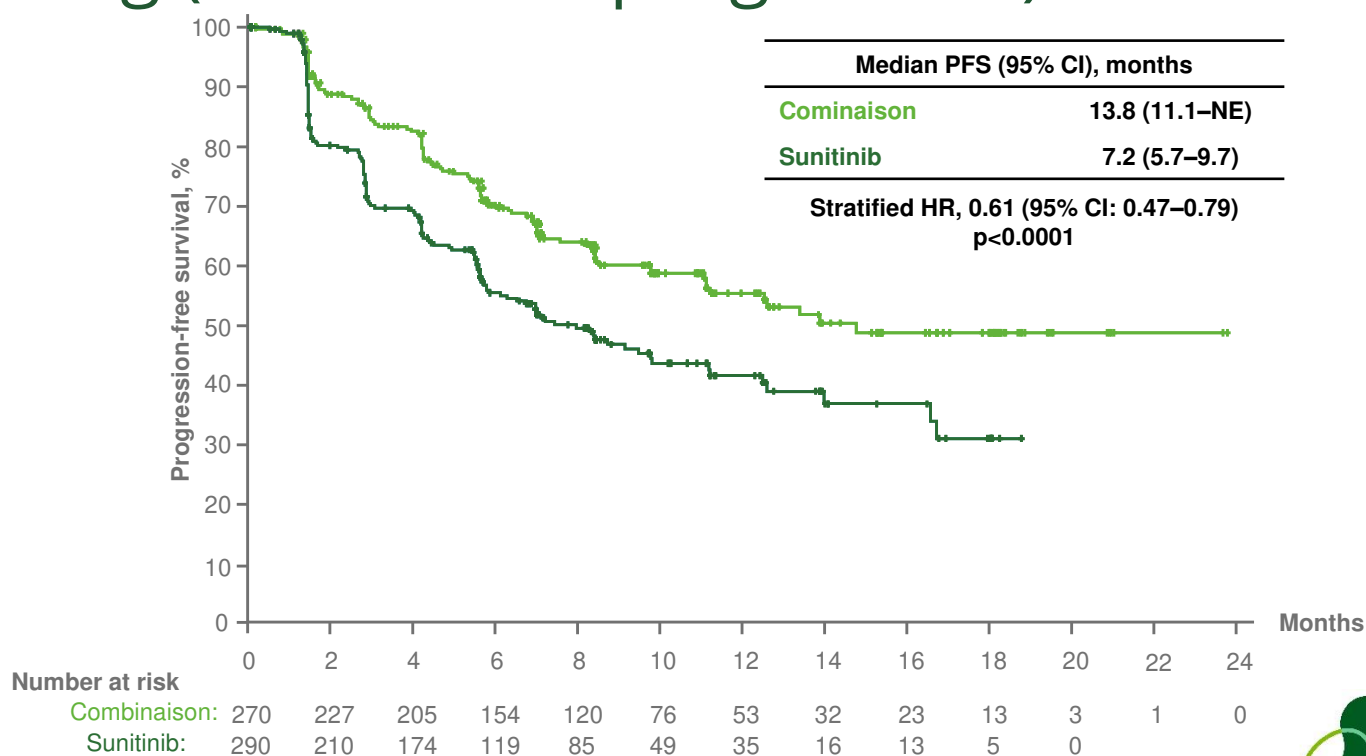
Que veut dire plus efficace?

- Plus de régression complète des tumeurs

	N = 847	
Outcome	Combinaison N = 425	SUN N = 422
Confirmed ORR,^a % (95% CI)	42 (37–47)	27 (22–31)
	<i>P</i> < 0.0001	
Confirmed BOR,^a %		
Complete response	9^b	1^b
Partial response	32	25
Stable disease	31	45
Progressive disease	20	17
Unable to determine/not reported	8	12

Que veut dire plus efficace?

- Une durée de contrôle de la maladie plus long (survie sans progression)



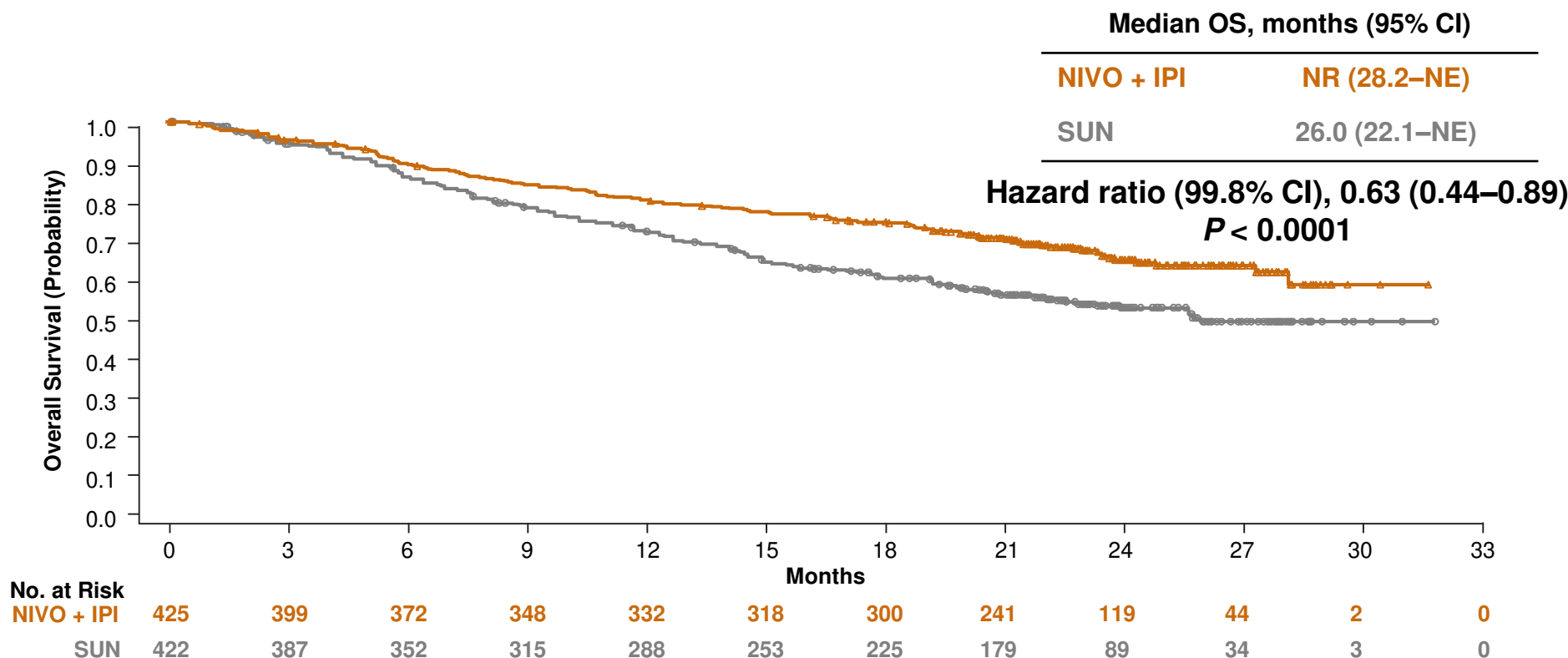
Quelles sont les questions à résoudre?

1. Obtenir l'autorisation et le remboursement en France:
 - L'association Nivolumab + Ipilimumab a été approuvée en Europe fin 2018
 - L'accès à ces médicaments n'est pas encore possible en France

Quelles sont les questions à résoudre?

1. Obtenir l'autorisation et le remboursement en France
2. Savoir choisir entre les deux types de combinaisons:
 - Avoir des « biomarqueurs » prédictifs de l'efficacité
 - Avoir des populations définies où une combinaison semble supérieure

Globalement l'association peut être mieux



Mais pas chez tous les patients ici de « bon pronostic »

	N = 249 ^a	
Outcome	NIVO + IPI N = 125	SUN N = 124
Taux de “réponse” (95% CI)	29 (21–38)	52 (43–61)
	$P = 0.0002$	
Survie sans progression	15.3 (9.7–20.3)	25.1 (20.9–NE)
	HR (99.1% CI) 2.18 (1.29–3.68) $P < 0.0001$	

Quelles sont les questions à résoudre?

1. Obtenir l'autorisation et le remboursement en France
2. Savoir choisir entre les deux types de combinaisons
3. Faire encore mieux:
 - 3 médicaments au lieu de 2
 - Nouveaux médicaments

Quelles sont les questions à résoudre?

1. Obtenir l'autorisation et le remboursement en France
2. Savoir choisir entre les deux types de combinaisons
3. Faire encore mieux
4. Idéalement prévenir les métastases:
 - On connaît le risque de rechute après néphrectomie
 - Chez les patients « à risque », essais cliniques de protocoles adjuvants

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.....

et aux Arturiens

- Denis Brezillon
- Michèle Thomas
- Jean Marc Tahar
- Tous ceux qui organisent ces rencontres (Nicole Arnould et toute l'équipe)
- Et tous ceux qui se sont impliqués dans le passé et nous ont quitté

Merci

