

Pratiques cliniques: 2ème ligne dans le cancer du rein

Dr Nathalie Marques,
oncologue médicale

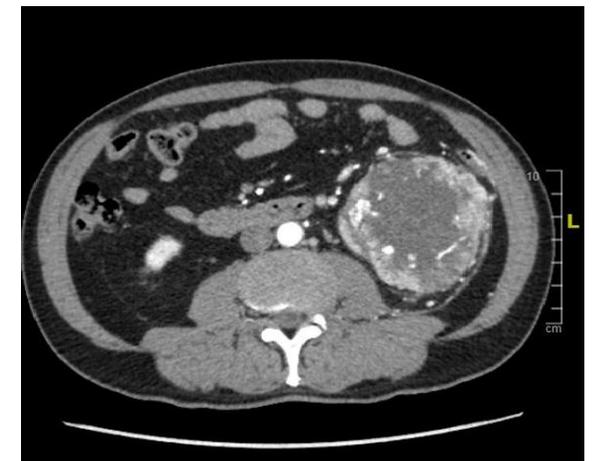
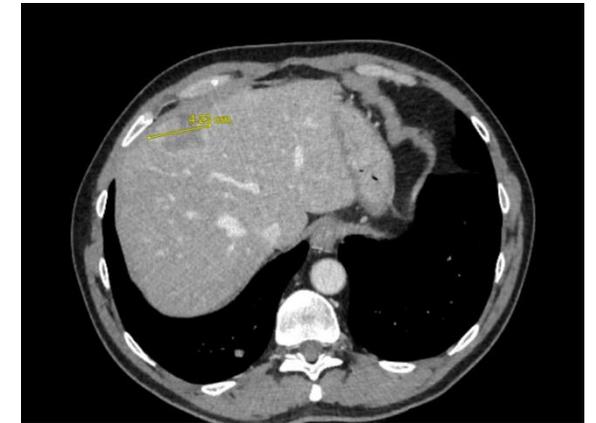
Symposium BMS



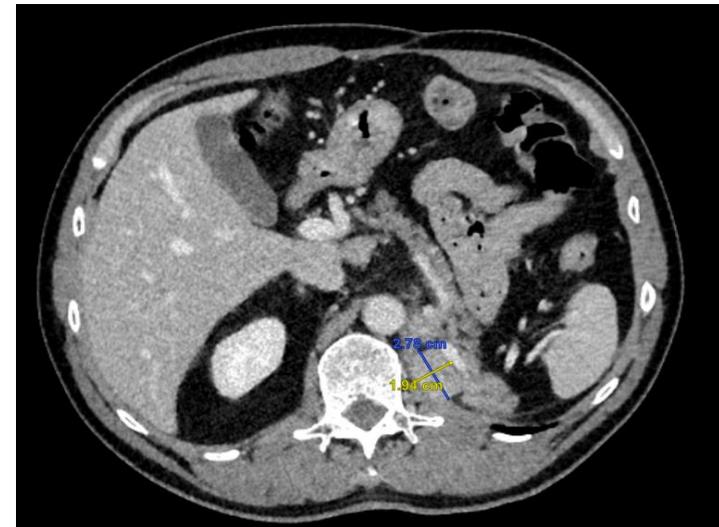
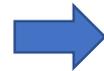
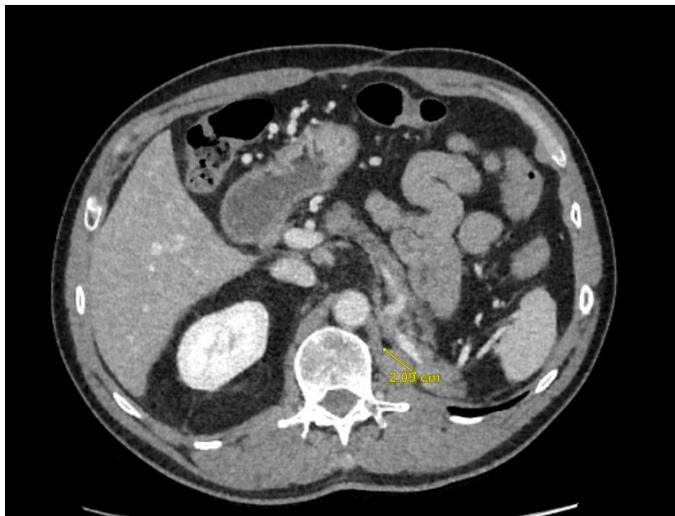
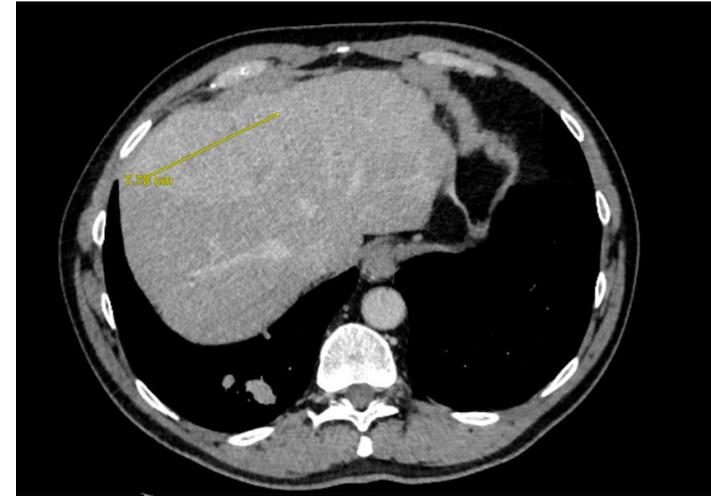
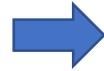
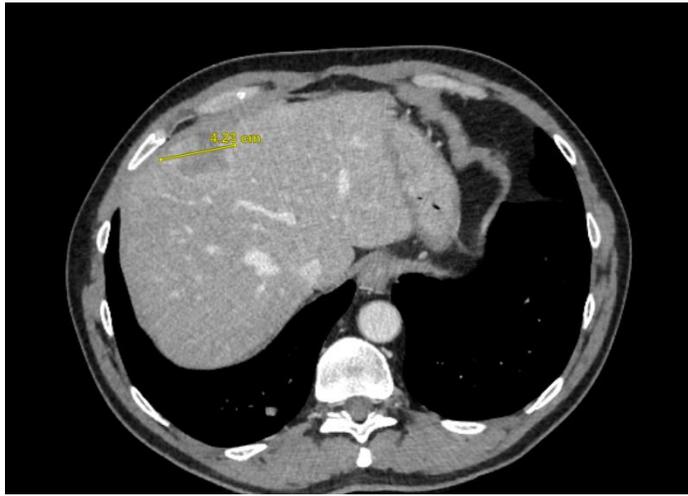
Aucun lien d'intérêt

Cas de Mr F, 70 ans

- Novembre 2016 , hématurie macroscopique
Comorbidités: HTA, diabète, dyslipidémie.
- Bilan biologique : sans particularité, LDH normaux,
pas d'hypercalcémie.
- Scanner TAP : tumeur rénale avec des métastases
pulmonaires et hépatique.
- Biopsie hépatique: carcinome rénal à cellules claires ,
grade 3 de Fuhrman .
- Sunitinib débuté avec une tolérance médiocre:
anorexie, asthénie , majoration de l'HTA.
Mais réponse tumorale lors de l'évaluation.



En Janvier 2019, progression tumorale:



Quel traitement pouvez vous lui proposer?

Recommandations ESMO

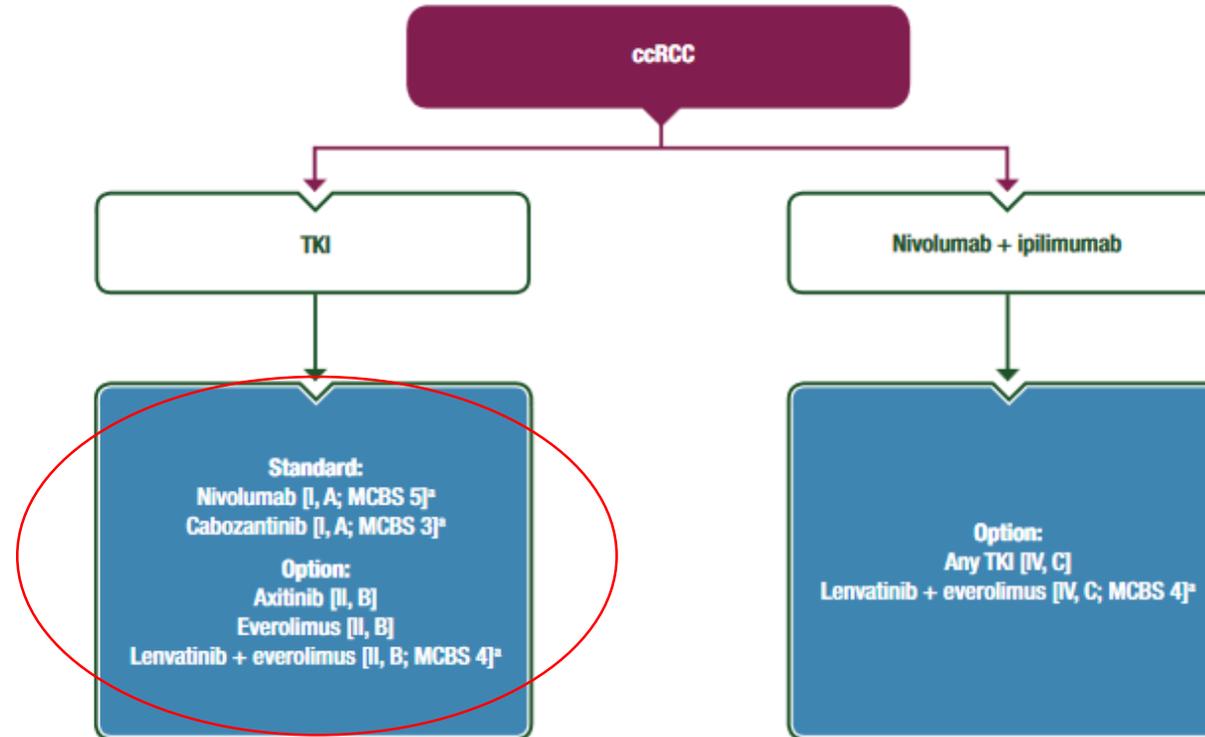


Figure 2. Second-line treatment of ccRCC.

^aESMO-MCBS scores for new therapies/indications approved by the EMA since 1 January 2016. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee.

ccRCC, clear cell renal cell carcinoma; EMA, European Medicines Agency; ESMO-MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Scale; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Ref	Agent	1 ^{er} ligne	cible	comparaison	No	ORR	PFS	OS
1	Cabozantinib METEOR	≥1 Tki VEGFR	MET, VEGF R et AXL	everolimus	658	21% vs 5% p<0,001	p7,4 vs 3,8 (p<0,001)	OS : 21,4 vs 16,5 (p 0,00026)
2	Nivolumab CHECKMATE 025	≥1 Tki VEGFR	Anti PDL1	everolimus	821	25% vs 5%	4,6 vs 4,4 (NS)	OS : 25 vs 19,6 (p<0,002)
3	Axetinib AXIS	sunitinib	VEGF-R 1,2,3	sorafenib	723	23% vs 12%	8,3 vs 5,7 (p<0,0001)	20,1 vs 19,2 (NS)
4	Everolimus RECORD-1	Anti VEGF/VEG F-R	mTOR	placebo	410	1,8 vs 0 (NS)	4 vs 1,9 (p<0,001)	14,8 vs 14,4 (NS)
5	Levatinib + everolimus	≥1 Tki VEGFR	VEGF-R 1-3, FGFR 1-4, PDGF Ra, RET, kit	Everolimus levatinib	153	43% vs 6%	14,6 vs 5,5 (p 0,0005)	25,5 vs 15,4 (p 0,024)

1/Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 917.

2/ CheckMate 025 ,Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma . 2015. 2015.

3/Rini, B.I., et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2011. 378: 1931.

4/Motzer, R.J., et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 2008. 372: 449.

5/ Motzer RJ , Hutson TE , Glen H , et al . Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1473–82.

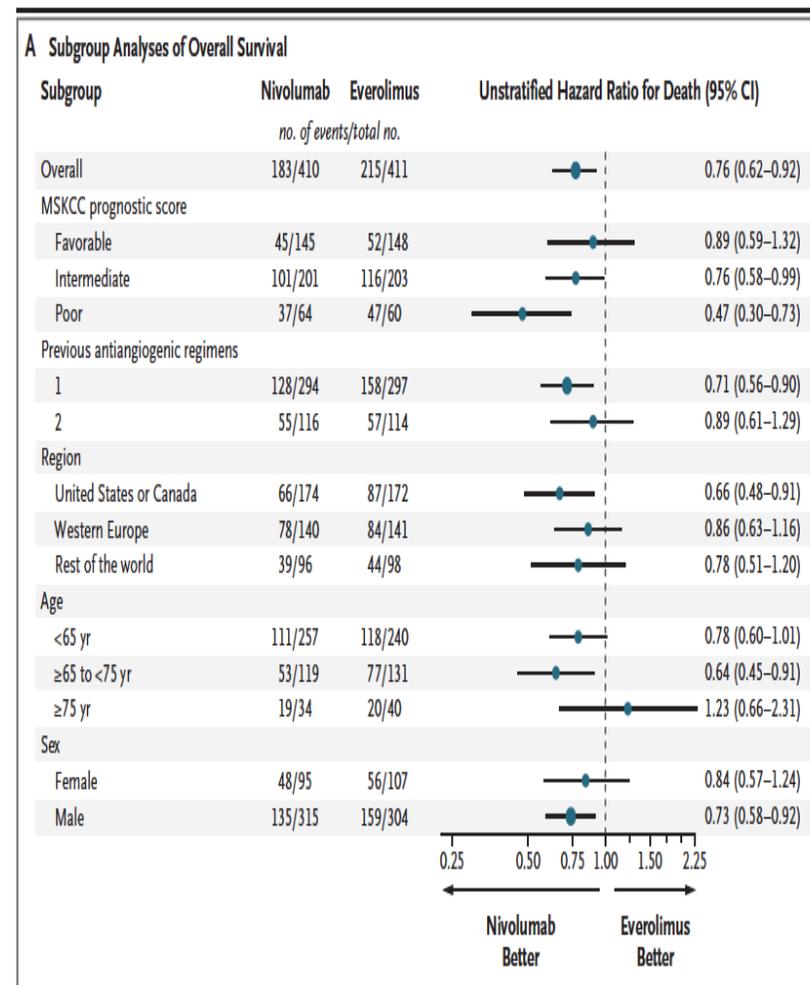
Sur quels critères , allez vous décider?

En faveur du Nivolumab

- Meilleur profil de tolérance
- Profil confirmé en vie réelle: NIVOREN
- Si courte efficacité au TKI de 1 er ligne
- Non observance

Toxicité grade $\frac{3}{4}$

Évérolimus	31 % / 1% Fatigue stomatite hyperglycémie anémie
Axitinib	50 % / 6 % : HTA 16% diarrhée 11% fatigue 11% 30% réduction dose
Cabozantinib	68 % : HTA 15% diarrhée 11% fatigue 9% SMP 8% Anémie 6% HypoMg 5% 60% réduction dose
Nivolumab	18 % : 1 % fatigue 3% diarrhée 1% Dyspnée 1% pneumopathie 1%



En faveur du Cabozantinib:

- Corticothérapie,
- Maladie autoimmune,
- Métastases osseuses,
- Métastases osseuses et viscérales
- Métastases cérébrales
- Maladie symptomatique,

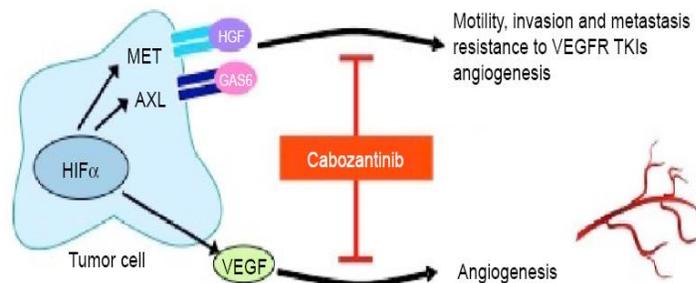


Figure 3 Cabozantinib binds to and inhibits tyrosine kinases implicated in tumor pathobiology involved in angiogenesis including VEGF, MET, and AXL to block motility, invasion, metastasis, and angiogenesis.

Note: Adapted with permission from Exelixis, Inc. © 2016.⁸⁵

Abbreviation: TKIs, tyrosine kinase inhibitors.

Etude METEOR

	Survie globale				Survie sans progression			
	Patients cabo/eve	Events cabozantinib/everolimus	HR (95% CI)		Events cabozantinib/everolimus	HR (95% CI)		
Bone metastases								
No	253/263	105/137	+	0.71 (0.55-0.91)	140/169	-	0.57 (0.45-0.71)	
Yes	77/65	35/43	+	0.54 (0.34-0.84)	40/45	-	0.33 (0.21-0.51)	
Visceral and bone metastases								
No	270/276	111/140	-	0.73 (0.57-0.93)	145/175	-	0.56 (0.45-0.70)	
Yes	60/52	29/40	-	0.45 (0.28-0.72)	35/39	-	0.26 (0.16-0.43)	

■ CCL Population avec métastases osseuses :

- Réduction du risque de mortalité de **46%**
- Réduction du risque de progression de **67%**

■ CCL population avec métas os et viscérales :

- Réduction du risque de mortalité de **55%**
- Réduction du risque de progression de **74%**

Vous décidez de débiter du nivolumab.

- injection de 480mg en IV en Hj tous les 28 jours, durée 1 heure



Quel bilan préthérapeutique?

- **Interrogatoire** : ATCD autoimmunité, symptômes existants, TTT concomitant
- **Examens sanguins** : NFS, urée, électrolytes, créatinine, bilan hépatique, TSH, T4L
- **Imagerie thoracique**
- **ECG**
- **Proteinurie**

- **Selon le contexte**

Test de tuberculose

Virologie : HIV, HCV, HBV

A C5 Nivolumab, le patient est essoufflé.
Quelles sont vos hypothèses?

Dyspnée sous immunothérapie

Evolution oncologique

- Envahissement tumoral thoracique
- Compression tumorale bronchique/pleurésie
- Lymphangite carcinomateuse
- Fractures des côtes sur métastases osseuses
- Hémoptysie tumorale
- Embolie pulmonaire

Toxicité immunologique liée au traitement

- Pneumopathie interstitielle
- Syndrome œdémateux généralisé / pleurésie auto-immune
- Péricardite
- Myocardite
- Myasthénie
- Syndrome de Guillain-Barré

Etiologie cardiaque:
Insuffisance cardiaque, IDM..

Evénement infectieux

Médicaments:
surdosage de morphine,
benzodiazépines

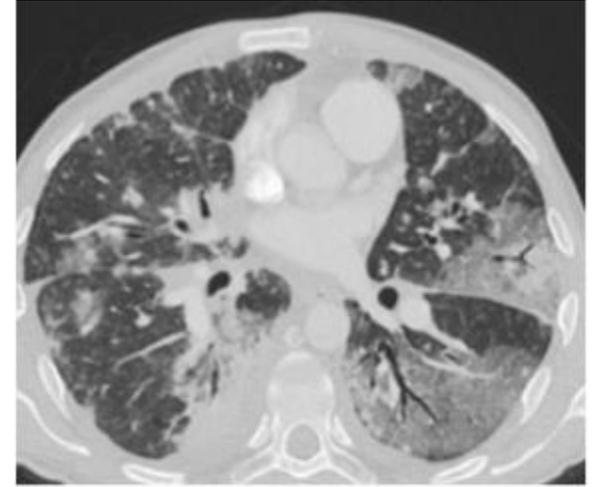
Autres..

- Pneumothorax
- Anémie
- Anxiété

Quel bilan demandez vous?

- Interrogatoire (fièvre, TTT,) ,examen clinique, constantes hémodynamiques
- Examens sanguins : NFS, urée, électrolytes, créatinine, tests hépatiques, dosages thyroïdiens, CRP, ECBC, sérologie mycoplasme, légionnelle), GDS, troponine ,BNP
- ECG
- Radio ou Scanner thoracique
- +/- Tests de fonction pulmonaire (facteur de transfert : TCLO)

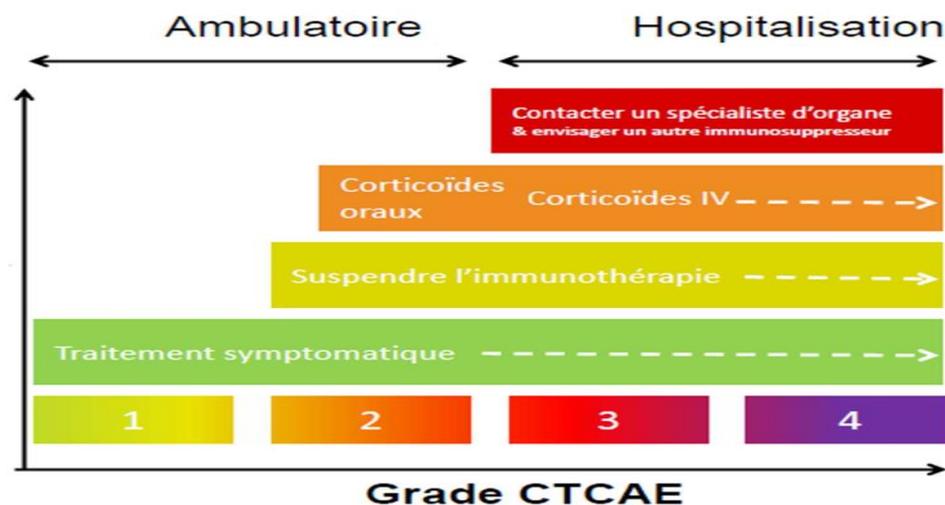
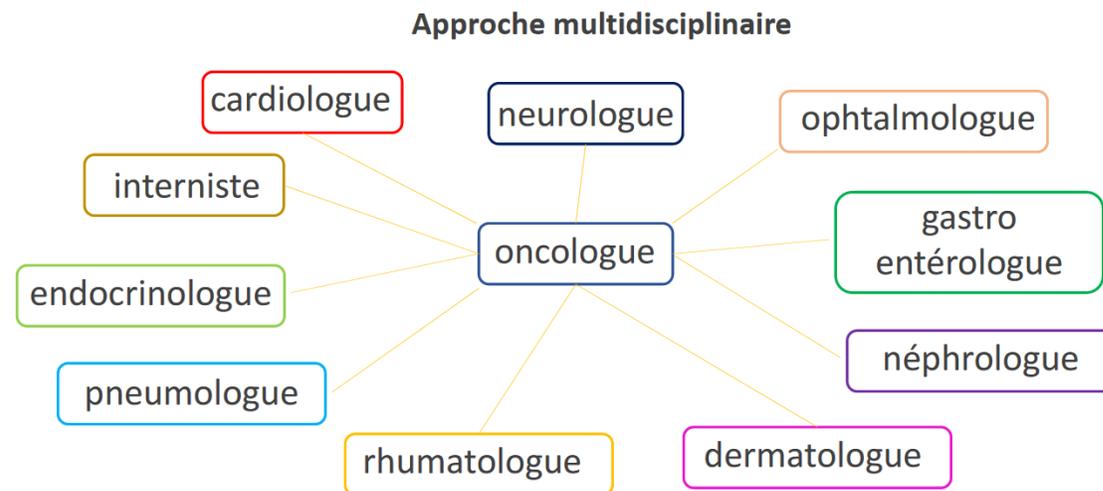
Quel est votre conduite à tenir?



- **Suspendre le traitement par immunothérapie**
- **Discuter avec le pneumologue**
- Débuter les antibiotiques en cas de suspicion d'infection (fièvre, CRP, neutrophiles)
- Scanner à haute résolution +/- bronchoscopie et lavage broncho-alvéolaire en fonction de l'aspect
- surveiller les symptômes quotidiennement ,une radiographie thoracique et les examens sanguins toutes les semaines
- Si pas de preuve d'infection ou aucune amélioration avec les ATB après 48h, ajouter de la prednisolone orale 1 mg/jkg/jour +prophylaxie pour pneumocystose- Si aucune amélioration après 48h de prednisone orale, prise en charge Grade 3.

CAT devant EI immuno-induits

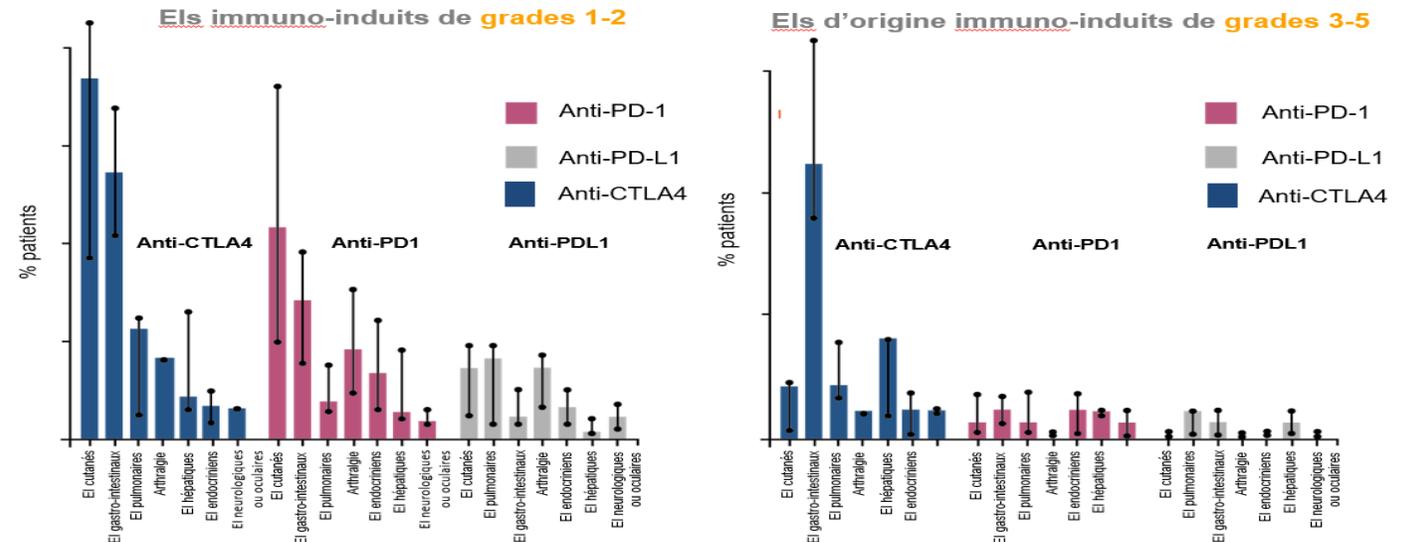
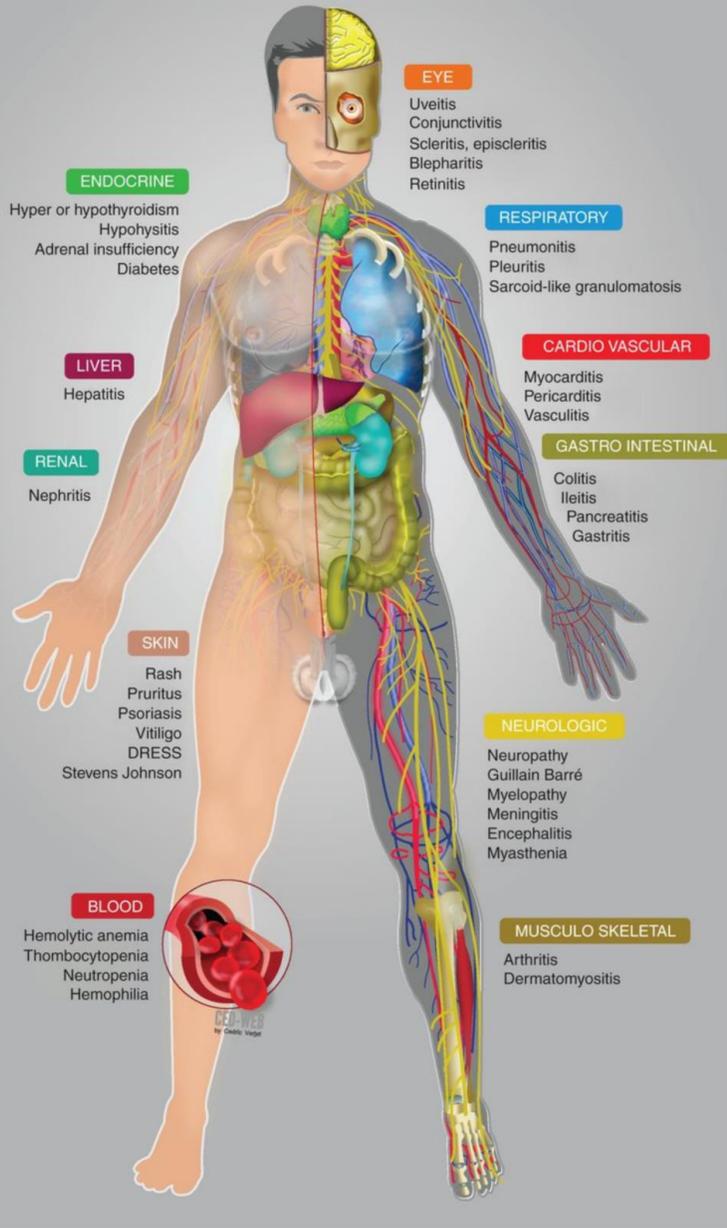
ORGANE CIBLE / SYSTÈME	EFFET INDÉSIRABLE	MODIFICATION DE TRAITEMENT PAR NIVOLUMAB
ENDOCRINIEN	Symptomatique avec anomalies biologiques ou anomalie de l'imagerie hypophysaire	Suspension de NIVOLUMAB jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes (s'il s'est avéré nécessaire)
GASTRO-INTESTINAL	Diarrhée ou colite de Grade 2 (4-6 selles/j, douleurs modérées)	Suspension de NIVOLUMAB jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes (s'il s'est avéré nécessaire)
	Diarrhée ou colite de Grade 3 (7-9 selles/j) ou 4 (>10, perfusion)	Arrêt définitif de NIVOLUMAB
HÉPATIQUE	Élévation des ASAT, ALAT, ou bilirubine totale de Grade 2 (2,6-5 N)	Suspension de NIVOLUMAB jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs de base et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes (s'il s'est avéré nécessaire)
	Élévation des ASAT, ALAT, ou bilirubine totale de Grade 3 (5-20N) ou 4 (>20N)	Arrêt définitif de NIVOLUMAB
PULMONAIRE	Pneumopathie de Grade 1 (asymptomatique) ou 2 (dyspnée)	Suspension de NIVOLUMAB jusqu'à la résolution des symptômes, l'amélioration des images de radiographie et la fin du traitement par corticoïdes
	Pneumopathie de Grade 3 ou 4 (dyspnée de repos)	Arrêt définitif de NIVOLUMAB
RENAL	Élévation de la créatininémie de Grade 2 (1,5-3N) ou 3(3-6N)	Suspension de NIVOLUMAB jusqu'au retour de la créatininémie à la valeur de base et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes
	Élévation de la créatininémie de Grade 4 (>6N)	Arrêt définitif de NIVOLUMAB
RASH	Grade 3 (macules, papules, vésicules généralisée)	Suspension de Nivolumab jusqu'à résolution des symptômes et fin de traitement par corticoïdes
	Grade 4 (rash avec lésions exfoliante ou ulcérées)	Arrêt définitif de NIVOLUMAB



RCP de recours régionales:

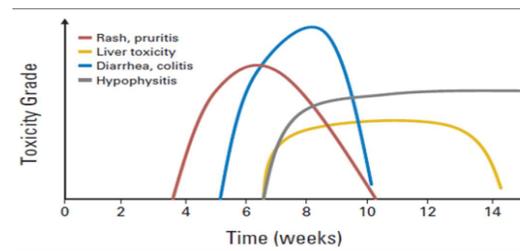
Exemples en Rhône Alpes
RCP Tox 'imm au CLB
Immucare aux HCL

EI inhabituels et divers

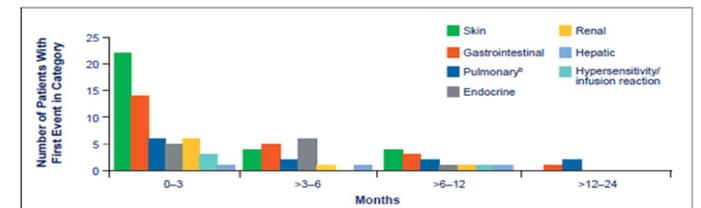


Puzanov I et al. *Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the society for immunotherapy of cancer (SITC) toxicity management working group.* J Immunotherapy of Cancer 2017;5(95): 1-28.

Cinétique d'apparition



Peau → 2-3 semaines
GI → 6-7 semaines
Endocrinologiques → 9 semaines



Tardif >> 12 mois
A distance de l'arrêt (6-12mois)

Merci pour votre attention

