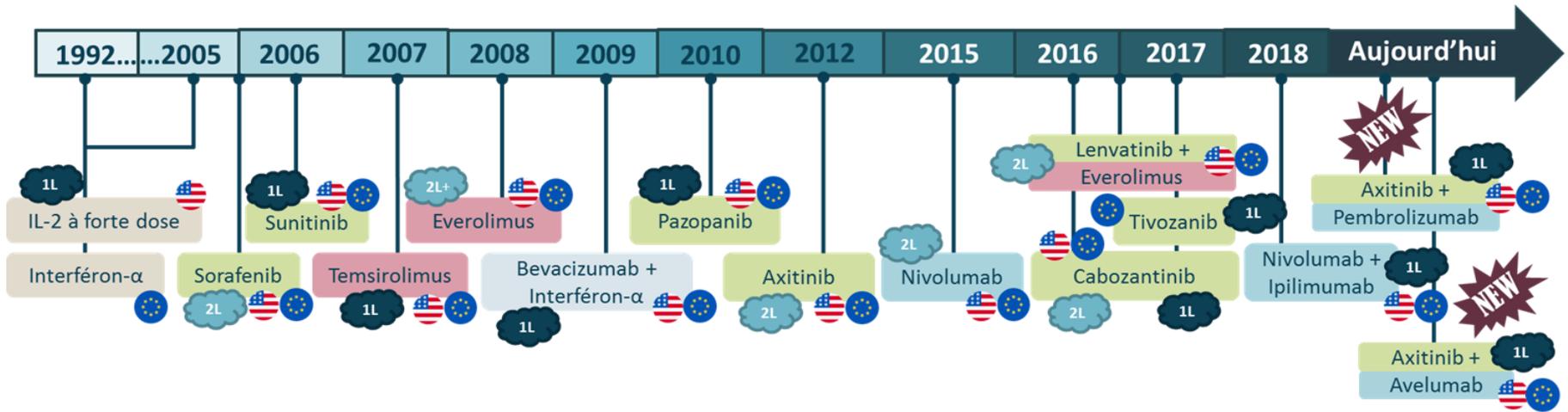


# SEQUENCE THERAPEUTIQUE DANS LE CARCINOME RENAL A CELLULES CLAIRES METASTATIQUE : TRAITEMENTS MEDICAUX



Patrick Bouchaert, oncologie médicale  
CHU de Poitiers

# L'évolution des traitements disponibles



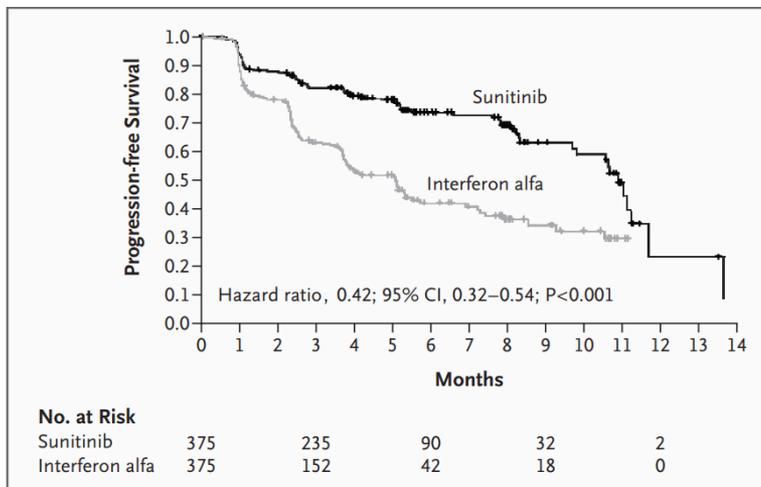
## Mécanismes d'action

- Interleukine/interféron
- Inhibiteur de mTOR
- Inhibiteur de tyrosine kinase
- Anticorps monoclonal @VEGF
- Anticorps monoclonaux @PD-1 et @CTLA-4

# TRAITEMENTS DISPONIBLES EN PREMIERE LIGNE

## ○ SUNITINIB

- vs INTERFERON ALPHA
- Obj principal : PFS (essai de supériorité) (750 pts)

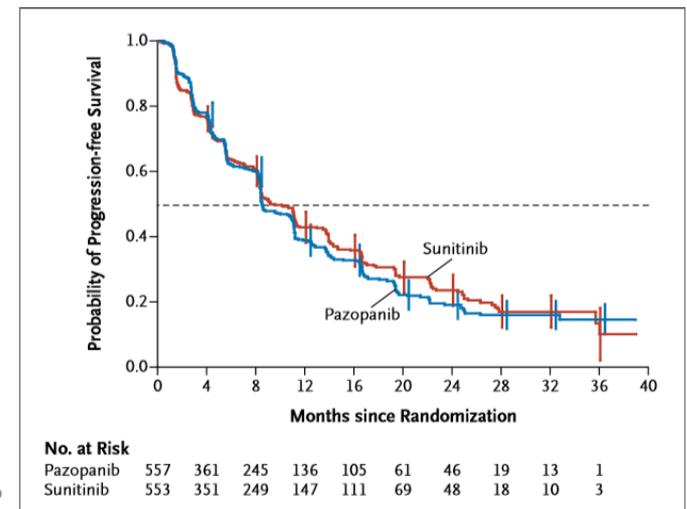


- PFS (lecture centralisée) : 11 vs 5 mois (HR 0,42 ; p<0,001)

Motzer et al. N Engl J Med 2007

## ○ PAZOPANIB

- vs SUNITINIB
- Essai de non-infériorité (1110 pts)



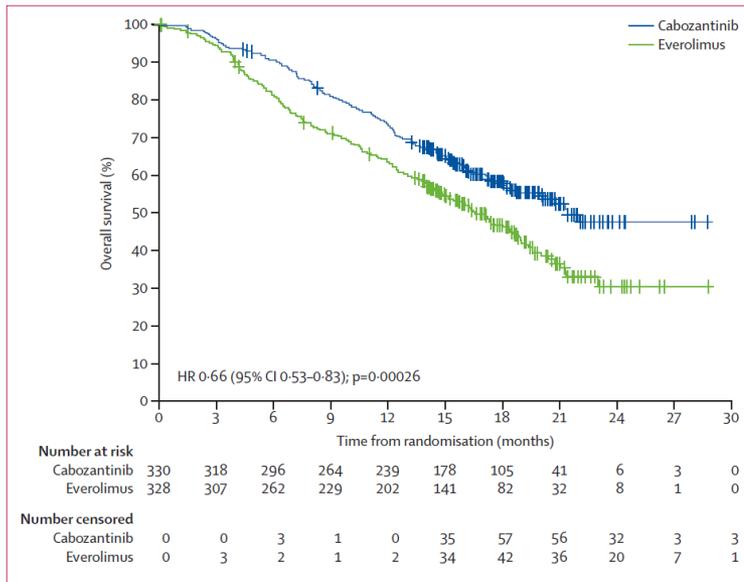
95% CI 0,90-1,22)

Motzer et al. N Engl J Med 2013

# TRAITEMENTS DISPONIBLES EN DEUXIEME LIGNE ET PLUS

## Essai METEOR (Phase III en ouvert)

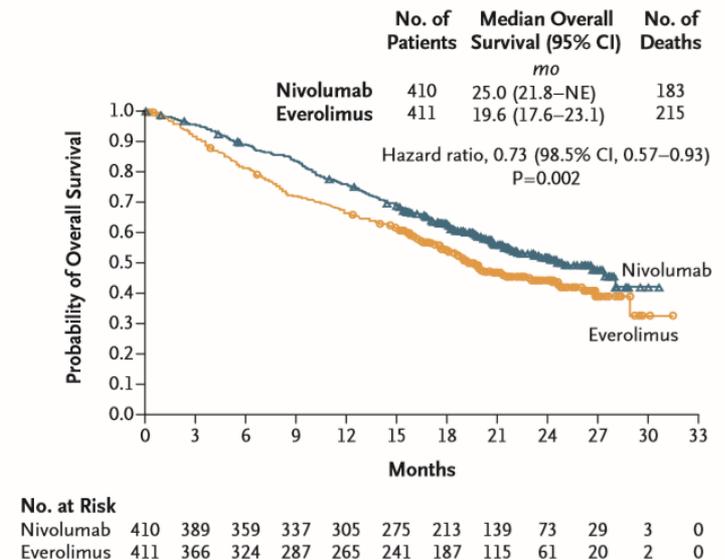
- CABOZANTINIB (ITK VEGFR, MET, AXL, 60mg/j)
  - vs EVEROLIMUS (10mg/j PO)
  - Obj principal : PFS (658 pts)



- OS : 21,4 vs 16,5 mois  
Choueiri et al. N Engl J Med 2015  
Choueiri et al. Lancet Oncol 2016

## CheckMate 025 (Phase III en ouvert)

- NIVOLUMAB (anti-PD-1 IV, 3mg/kg/14j)
  - vs EVEROLIMUS (10mg/j PO)
  - Obj principal : OS (821 pts)

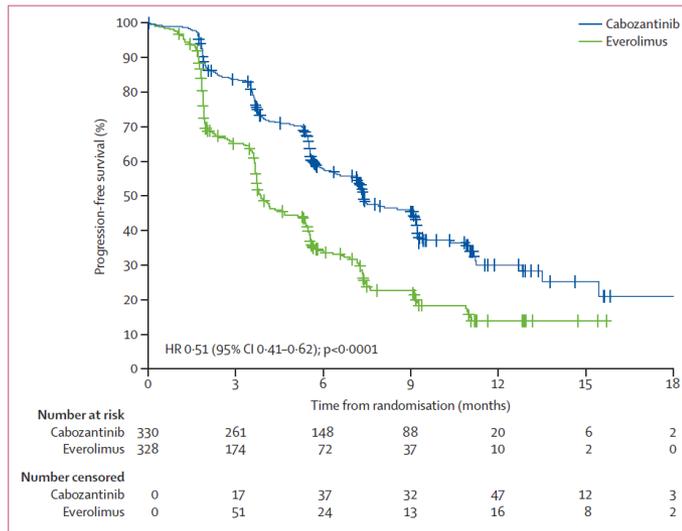


- OS : 25,0 vs 21,8 mois  
Motzer et al. N Engl J Med 2015

# TRAITEMENTS DISPONIBLES EN DEUXIEME LIGNE ET PLUS

## Essai METEOR (Phase III en ouvert)

- CABOZANTINIB (ITK VEGFR, MET, AXL, 60mg/j)
  - vs EVEROLIMUS (10mg/j PO)
  - Obj principal : PFS (658 pts)



- PFS (relecture centralisée) : 7,4 vs 3,9 mois

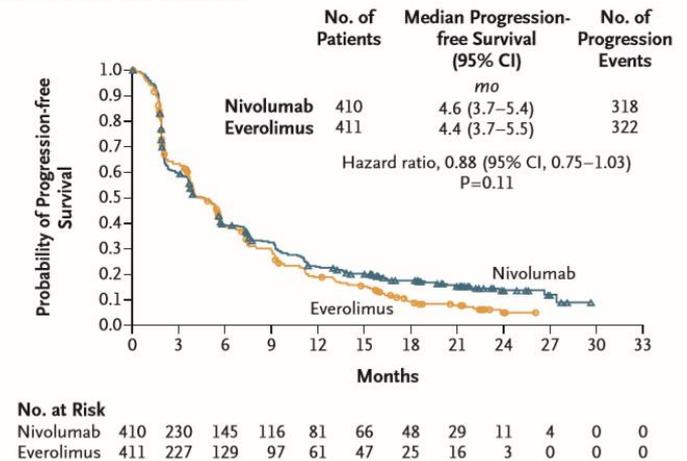
Choueiri et al. N Engl J Med 2015

Choueiri et al. Lancet Oncol 2016

## CheckMate 025 (Phase III en ouvert)

- NIVOLUMAB (anti-PD-1 IV, 3mg/kg/14j)
  - vs EVEROLIMUS (10mg/j PO)
  - Obj principal : OS (821 pts)

Kaplan-Meier Curve for Progression-free Survival



- PFS : 4,6 vs 4,4 mois

Motzer et al. N Engl J Med 2015

# TRAITEMENTS DISPONIBLES EN DEUXIEME LIGNE ET PLUS

## Essai METEOR (Phase III en ouvert)

- CABOZANTINIB (ITK VEGFR, MET, AXL, 60mg/j)
  - vs EVEROLIMUS (10mg/j PO)
  - Obj principal : PFS (658 pts)
  
  - RR 17% vs 3%
  
  - ES G $\geq$ 3 : 71 vs 60%
  - Réductions doses : 62 vs 25% (durées exposition 8,3 et 4,4 mois)
  - Arrêt pour tox 12 et 11%

## CheckMate 025 (Phase III ouvert)

- NIVOLUMAB (anti-PD-1 IV, 3mg/kg/14j)
  - vs EVEROLIMUS (10mg/j PO)
  - Obj principal : OS (821 pts)
  
  - RR : 25 vs 5%.
  
  - ES G $\geq$ 3 : 19 vs 37%
  - Réductions doses : NA vs 26%
  - Arrêt pour tox : 8% vs 13%

Choueiri et al. N Engl J Med 2015

Choueiri et al. Lancet Oncol 2016

Motzer et al. N Engl J Med 2015

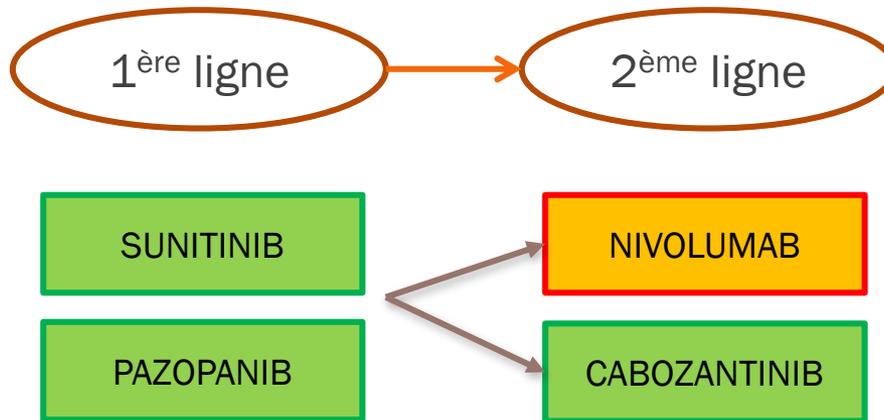
# SEQUENCES THERAPEUTIQUES POSSIBLES

1<sup>ère</sup> ligne

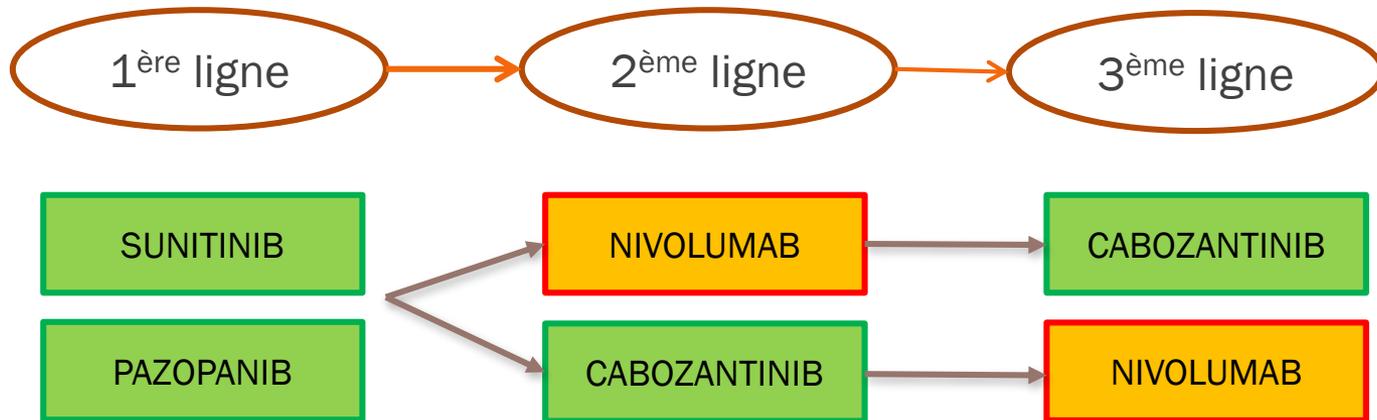
SUNITINIB

PAZOPANIB

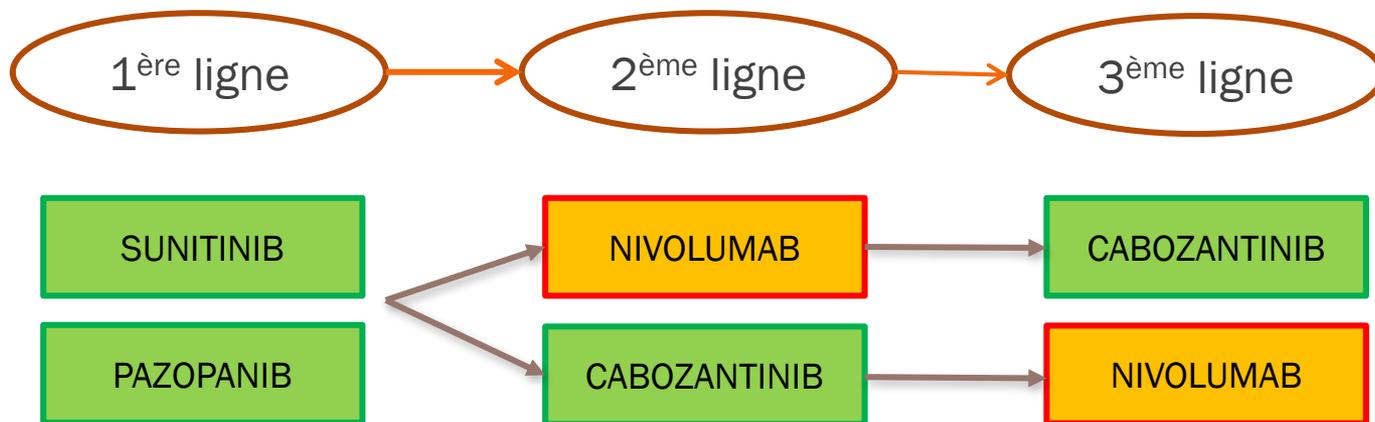
# SEQUENCES THERAPEUTIQUES POSSIBLES



# SEQUENCES THERAPEUTIQUES POSSIBLES



# ATTENTION : TOUS LES PATIENTS NE RECOIVENT PAS TROIS LIGNES



# ATTENTION : TOUS LES PATIENTS NE RECOIVENT PAS TROIS LIGNES



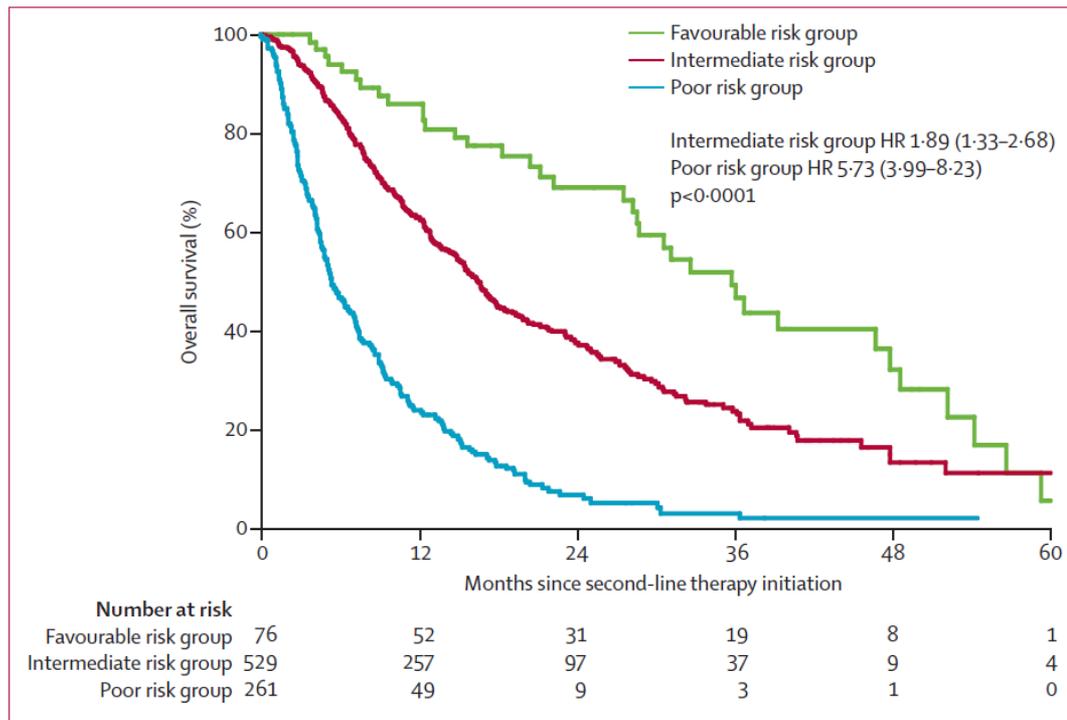
- ∞ COHORTE IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium)
- ∞ 4824 pts ayant débuté une thérapie ciblée entre 2005 et 2015

# COMMENT ESTIMER LE PRONOSTIC EN DEUXIEME LIGNE?

- UTILISATION DES GROUPES PRONOSTIQUES IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) EN DEUXIEME LIGNE
  - Facteurs étudiés :
    - Au début de la deuxième ligne : Index de Karnofsky < 80%, Hb < N, Calcium > N, Neutrophiles > N, Plaquettes > N
    - Délai entre diagnostic et début du traitement de première ligne < 1 an
  - Groupe favorable : 0 FdR ; Intermédiaire 1-2 FdR ; Mauvais  $\geq 3$  FdR
  - 1021 pts traités par une 2<sup>nd</sup>e ligne de thérapie ciblée (anti-VEGF ou inhibiteur de mTOR) entre 2005 et 2012
  - Analyse rétrospective de cohorte prospective IMDC (19 centres, Canada, USA, Grèce, Japon, Singapour, Corée du Sud, Danemark).

# COMMENT ESTIMER LE PRONOSTIC EN DEUXIEME LIGNE?

- UTILISATION DES GROUPES PRONOSTIQUES IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) EN DEUXIEME LIGNE



	N (%) n=866*	Number of deaths (%)	Median overall survival in months (95% CI)	HR (95% CI)
Favourable (0 RF)	76 (9%)	36 (47%)	35.3 (28.3-47.8)	1.00 (ref)
Intermediate (1-2 RF)	529 (61%)	302 (57%)	16.6 (14.9-17.9)	1.89 (1.33-2.68)
Poor ( $\geq 3$ RF)	261 (30%)	215 (82%)	5.4 (4.7-6.8)	5.73 (3.99-8.23)

IMDC=International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. RF=risk factor. \*866 patients had information for all six IMDC risk factors and were included in the final analysis.

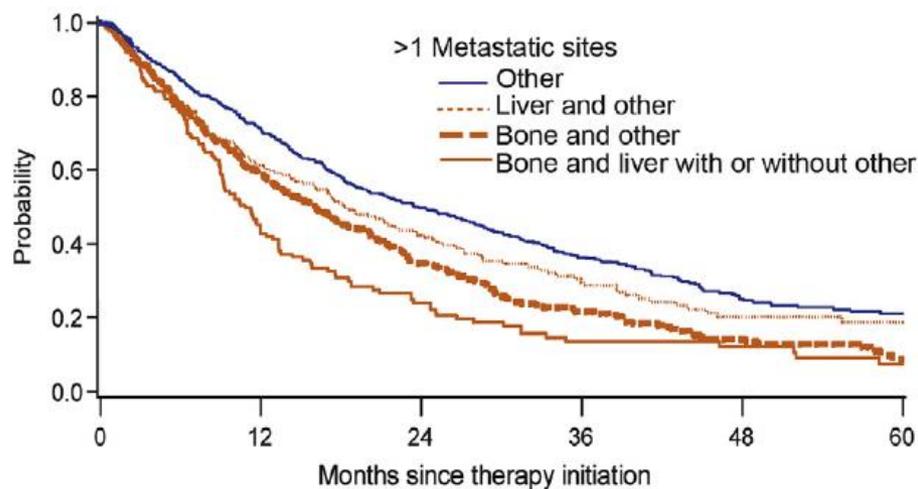
**Table 3: IMDC prognostic risk groups for overall survival at second-line therapy**

# COMMENT ESTIMER LE PRONOSTIC ?

- IMPACT DE LA PRESENCE DE METASTASES OSSEUSES ET/OU HEPATIQUES DANS LA COHORTE IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) EN PREMIERE LIGNE
  - Analyse rétrospective de 2027 pts traités par une 1ère ligne de thérapie ciblée (97,5% anti-VEGF) entre 2003 et 2012. 22% ayant eu IFN ou IL antérieurement.
  - Groupes IMDC : favorable 16%, intermédiaire 48%, mauvais 25%
  - Métastases osseuses : 34% des patients. 43% dans groupe mauvais vs 33% (interm) et 27% (favorable)
  - Métastases hépatiques : 19% des patients. 23% dans groupe mauvais vs 17% chez intermédiaires et favorables

# COMMENT ESTIMER LE PRONOSTIC EN DEUXIEME LIGNE?

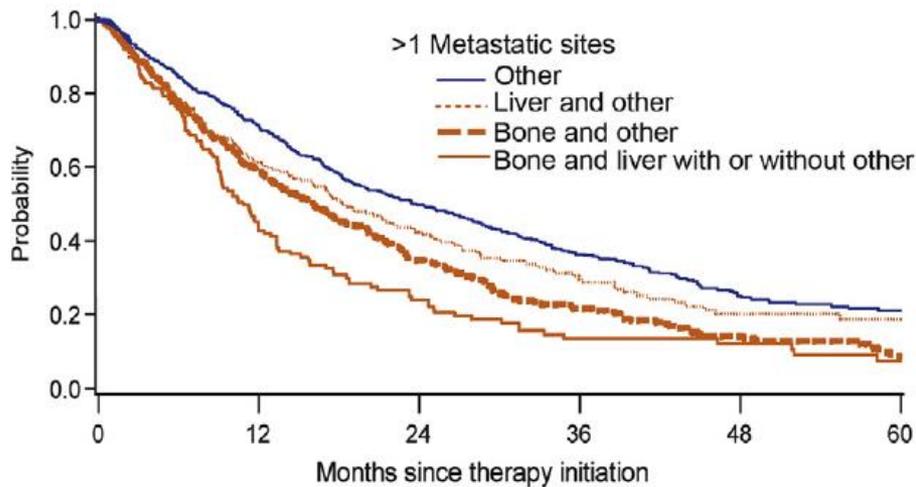
- IMPACT DE LA PRESENCE DE METASTASES OSSEUSES ET/OU HEPATIQUES DANS LA COHORTE IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) EN PREMIERE LIGNE



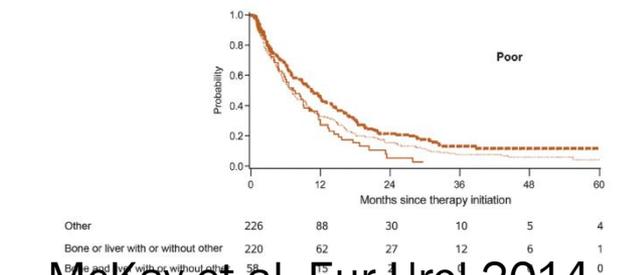
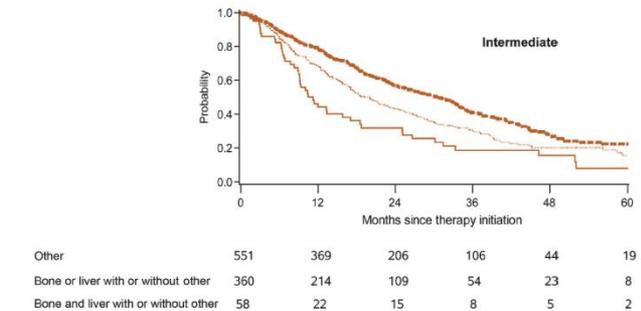
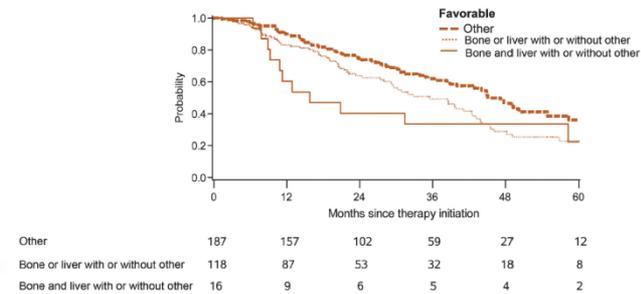
Other	699	430	243	132	58	32
Liver and other	209	115	62	34	17	10
Bone and other	474	239	115	52	25	7
Bone and liver with or without other	147	56	27	13	9	4

# COMMENT ESTIMER LE PRONOSTIC EN DEUXIEME LIGNE?

- IMPACT DE LA PRESENCE DE METASTASES OSSEUSES ET/OU HEPATIQUES DANS LA COHORTE IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) EN PREMIERE LIGNE

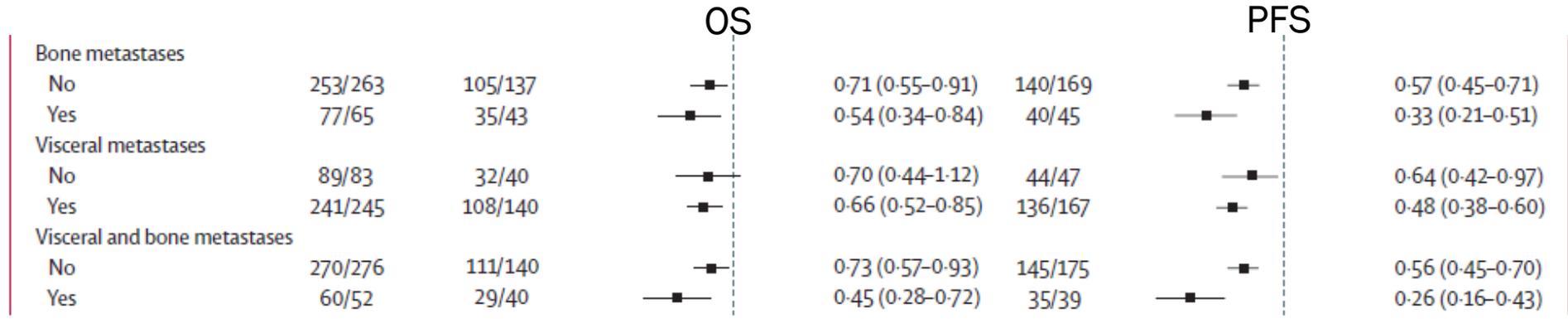


Other	699	430	243	132	58	32
Liver and other	209	115	62	34	17	10
Bone and other	474	239	115	52	25	7
Bone and liver with or without other	147	56	27	13	9	4



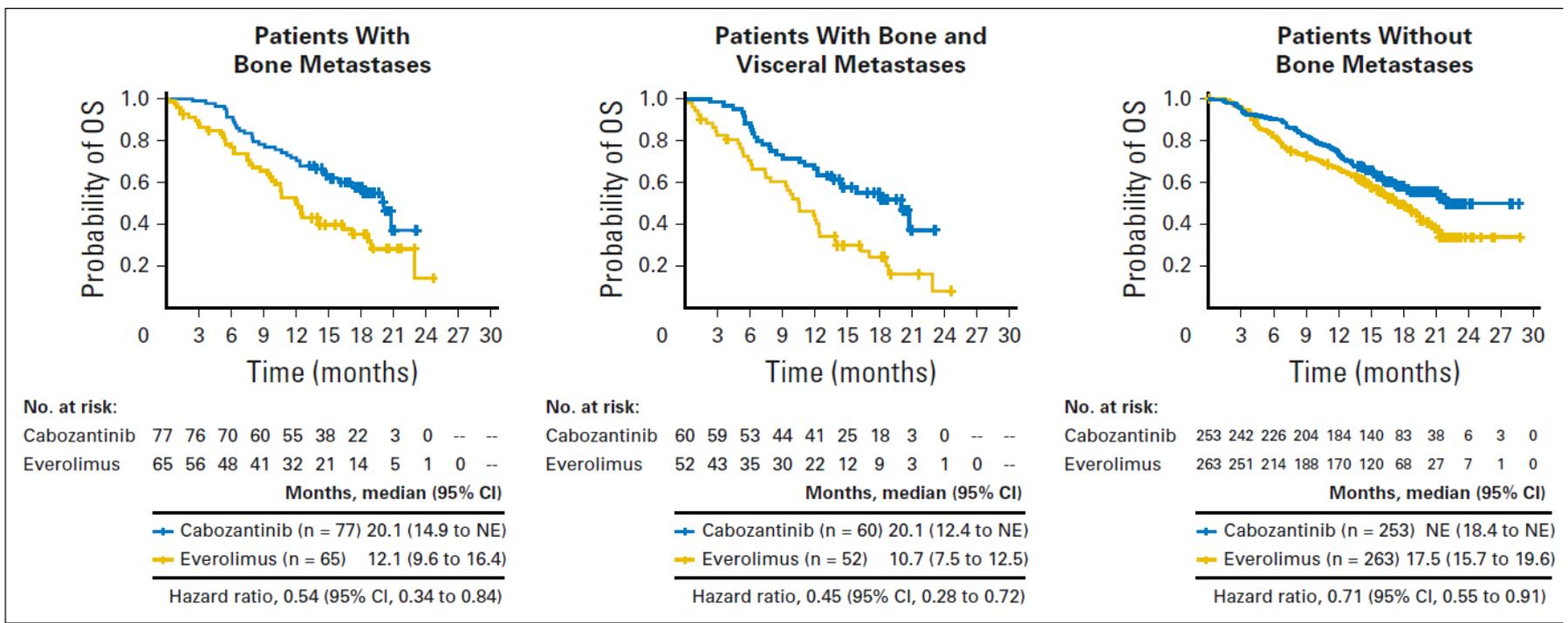
# BENEFICE IMPORTANT DU CABOZANTINIB EN CAS DE METASTASES OSSEUSES/VISCERALES ?

## ○ ANALYSE DE SOUS-GROUPES DANS L'ESSAI METEOR



# BENEFICE IMPORTANT DU CABOZANTINIB EN CAS DE METASTASES OSSEUSES/VISCERALES ?

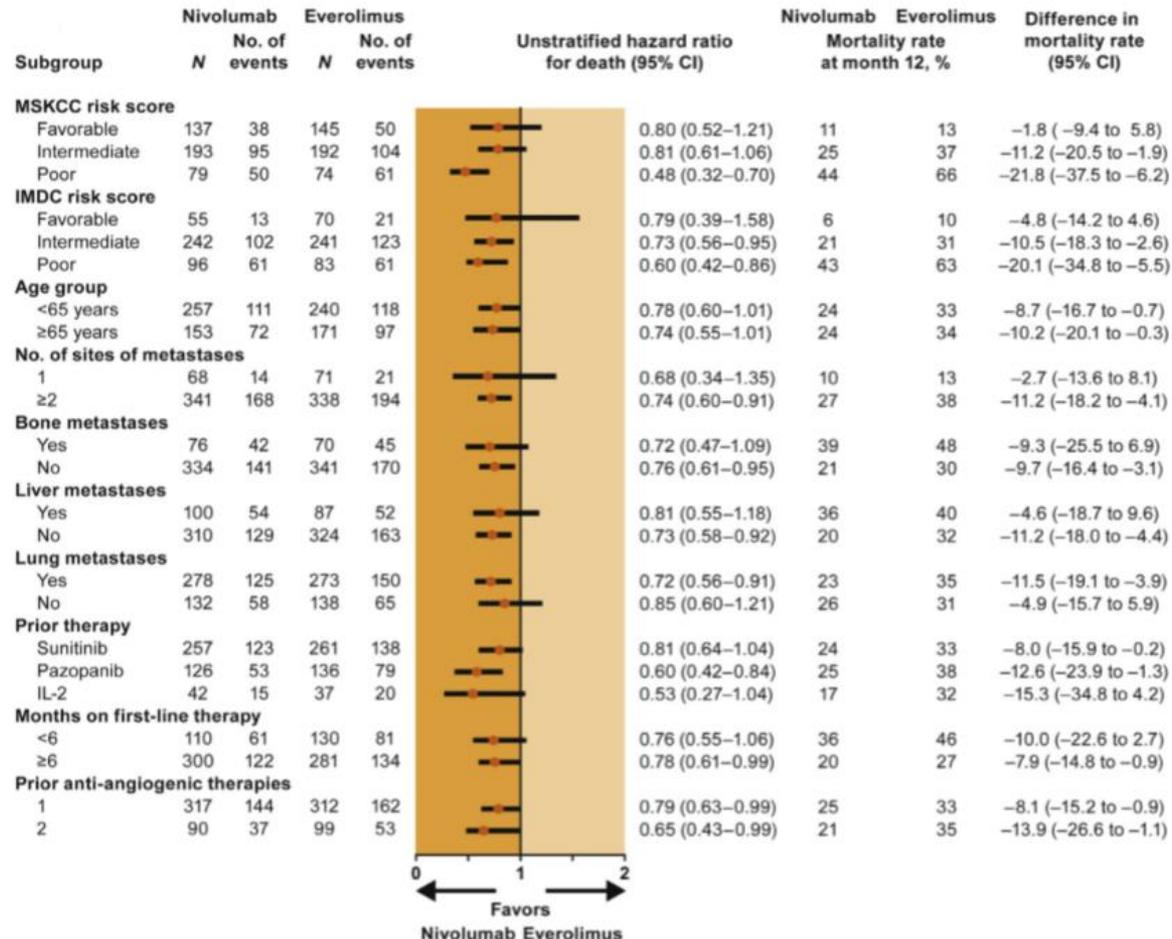
## ○ ANALYSE DE SOUS-GROUPES DANS L'ESSAI METEOR



## SURVIE GLOBALE

# MAIS BENEFICE EGALEMENT DU NIVOLUMAB CHEZ LES PATIENTS DE MAUVAIS PRONOSTIC

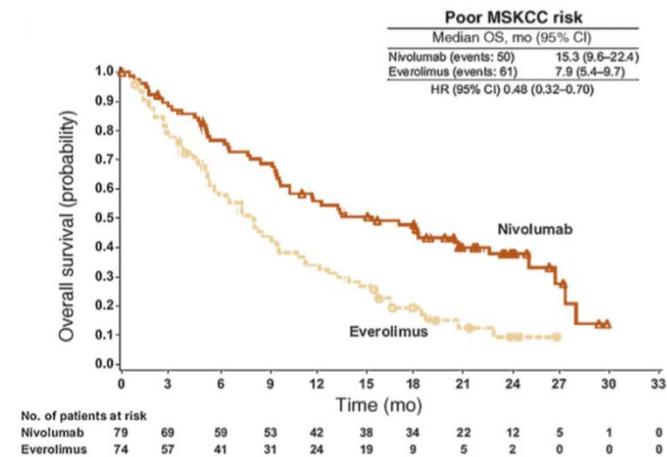
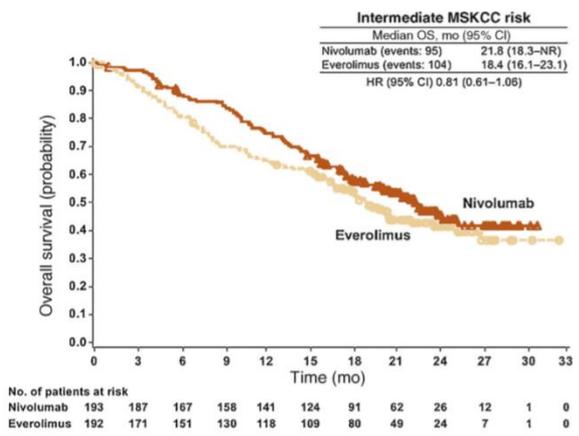
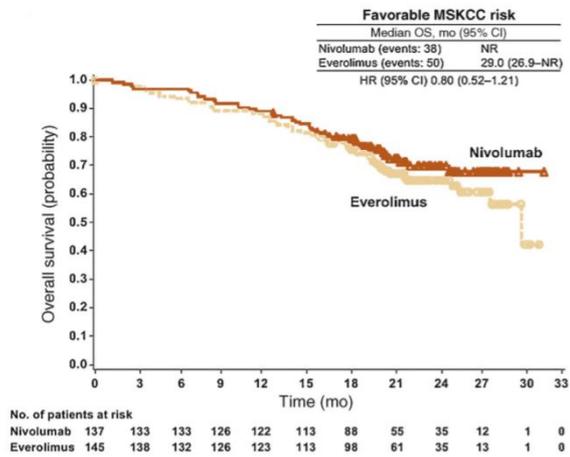
## ○ ANALYSE DE SOUS-GROUPES DANS L'ESSAI CHECKMATE 025



SURVIE GLOBALE  
(Forest plots)

# MAIS BENEFICE EGALEMENT DU NIVOLUMAB CHEZ LES PATIENTS DE MAUVAIS PRONOSTIC

## ○ ANALYSE DE SOUS-GROUPES DANS L'ESSAI CHECKMATE 025



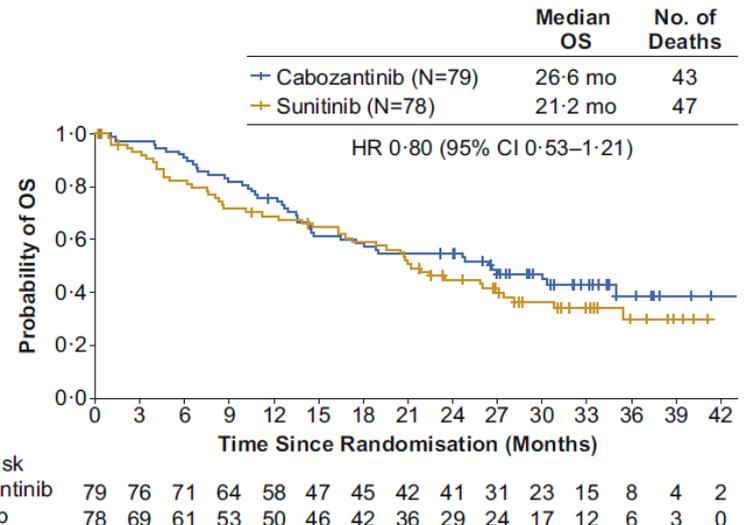
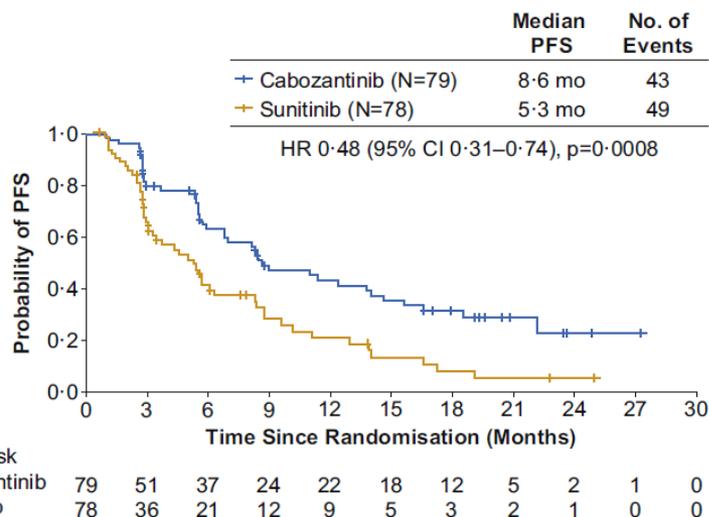
SURVIE GLOBALE selon groupes pronostiques MSKCC

# ARRIVÉE DE NOUVEAUX STANDARDS EN PREMIÈRE LIGNE

- VA BOULEVERSER LES SÉQUENCES THÉRAPEUTIQUES
  - CABOZANTINIB ? (Phase II CABOSUN chez les patients de risque intermédiaire ou mauvais)
  - DOUBLE IMMUNOTHERAPIE NIVOLUMAB IPILIMUMAB ? (Phase III CheckMate 214)
  - ASSOCIATION ITK IMMUNOTHERAPIE ? (Exemple de la phase III KEYNOTE 426)

# CABOZANTINIB EN PREMIERE LIGNE

- PHASE 2 RANDOMISÉE EN OUVERT CABOSUN
  - Composante à cellules claires, IMDC intermédiaire ou mauvais
  - Rand° 1:1 CABOZANTINIB 60mg/j vs SUNITINIB 50mg/j 4 sem/6
  - 157 pts, 19% mauvais pronostic, 37% méta osseuses



PFS relecture indépendante  
RR 20% vs 9%



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

# COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

27 février 2019

***cabozantinib***

Indications  
concernées

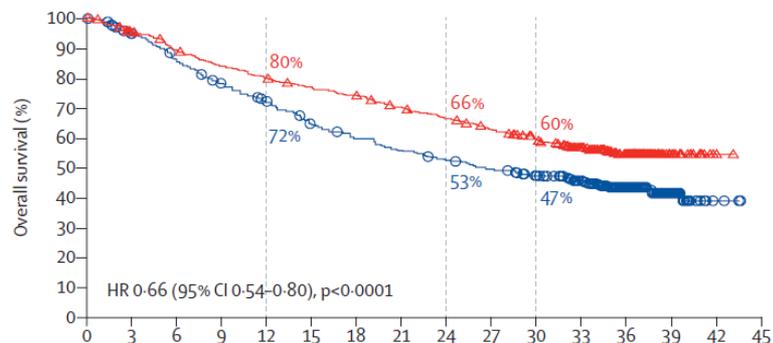
**« Traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement »**

***Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

# ASSOCIATION NIVOLUMAB IPILIMUMAB EN PREMIERE LIGNE

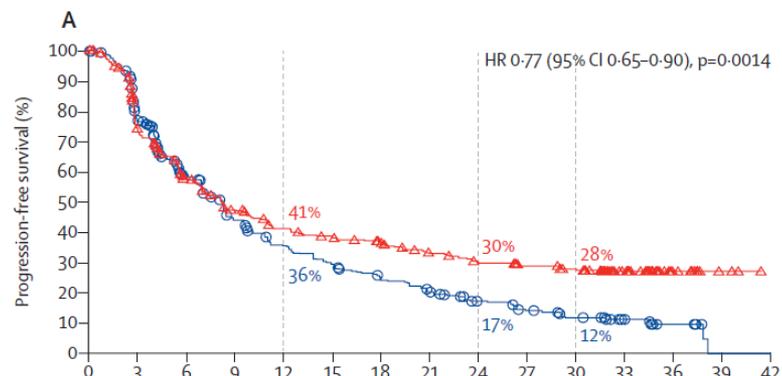
## PHASE 3 RANDOMISÉE EN OUVERT CHECKMATE 214

- Composante à cellules claires, stratification par groupe IMDC et région géographique
- Rand° 1:1 NIVOLUMAB 3mg/kg + IPILIMUMAB 1mg/kg /3 sem x4 puis NIVO 3mg/kg/2 sem vs SUNITINIB 50mg/j 4 sem/6
- 3 Co-obj principaux : OS, PFS, RR ds groupes IMDC intermédiaire et mauvais



Number at risk (number censored)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Nivolumab plus ipilimumab	425	399	372	348	332	317	306	287	270	253	233	183	90	34	2	0
Sunitinib	422	388	353	318	290	257	236	220	207	194	179	144	75	29	3	0



Number at risk (number censored)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Nivolumab plus ipilimumab	425	296	218	173	147	135	125	106	95	87	81	48	17	3	0	
Sunitinib	422	295	200	142	111	93	75	60	44	34	26	16	6	0	0	

847 pts de risque IMDC intermédiaire (N=667) ou mauvais (N=180)

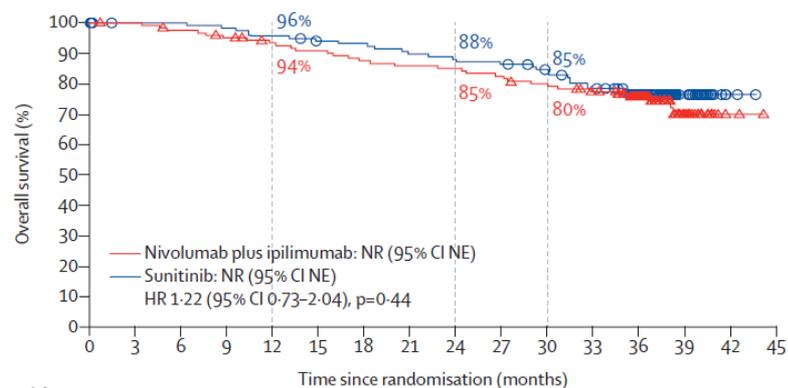
RR (investigateur) 42% vs 29% (complète 11% vs 1%)

Motzer et al. Lancet Oncol 2019

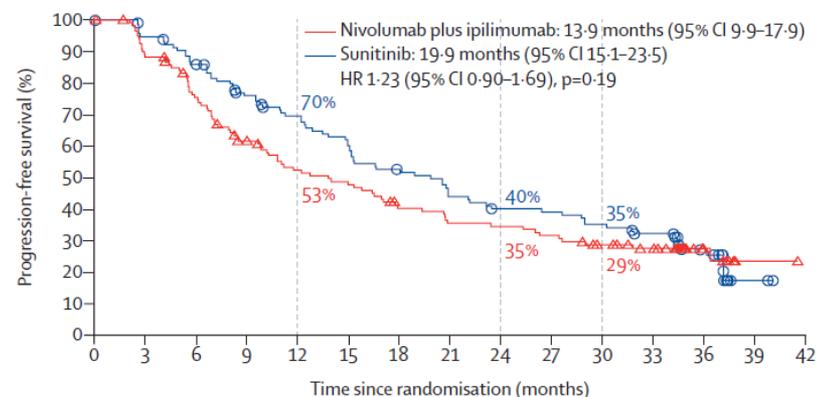
# ASSOCIATION NIVOLUMAB IPILIMUMAB EN PREMIERE LIGNE

## PHASE 3 RANDOMISÉE EN OUVERT CHECKMATE 214

- Composante à cellules claires, stratification par groupe IMDC et région géographique
- Rand° 1:1 NIVOLUMAB 3mg/kg + IPILIMUMAB 1mg/kg /3 sem x4 puis NIVO 3mg/kg/2 sem vs SUNITINIB 50mg/j 4 sem/6
- 3 Co-obj principaux : OS, PFS, RR ds groupes IMDC intermédiaire et mauvais



Number at risk (number censored)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Nivolumab plus ipilimumab	125	124	120	116	111	108	104	102	101	98	94	88	71	24	2	0
Sunitinib	124	119	117	114	110	109	105	103	101	96	88	70	26	2	0	0



Number at risk (number censored)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Nivolumab plus ipilimumab	125	107	88	69	57	53	42	37	36	33	27	22	8	1	0
Sunitinib	124	109	98	83	74	64	55	46	41	40	36	31	15	2	0

249 pts de risque IMDC favorable

RR (investigateur) 39% vs 50% (complète 8% vs 4%)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

# COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

10 juillet 2019

*nivolumab / ipilimumab*

Indication concernée

**L'association OPDIVO / YERVOY est indiquée, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.**

***Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint***

# ASSOCIATION IMMUNOTHERAPIE - INHIBITEUR DE TYROSINE KINASE EN PREMIERE LIGNE

## ○ PHASE 3 RANDOMISÉE EN OUVERT KEYNOTE 426

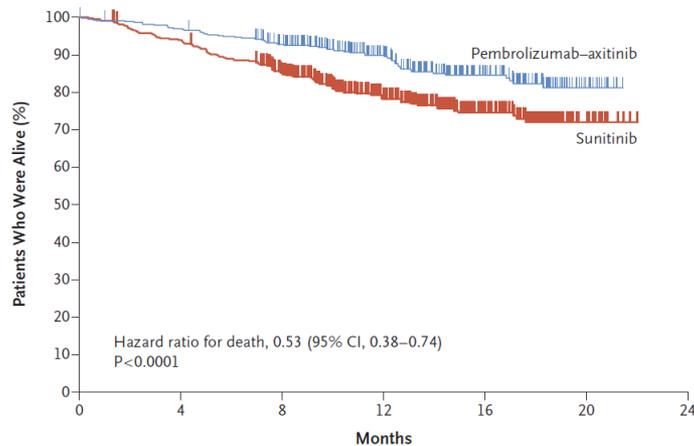
Carcinome rénal à cellules claires métastatique  
1<sup>ère</sup> ligne  
N=861  
Age médian 62 ans (26-90)

R°  
1:1

Pembrolizumab 200mg IV /21j + Axitinib 5mg x2/j PO

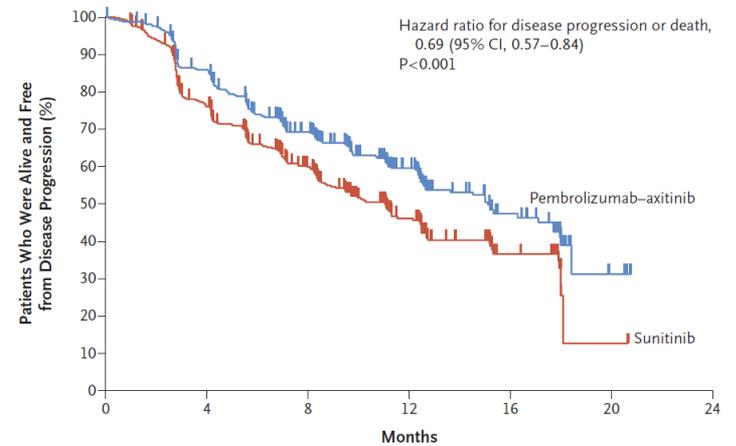
Sunitinib 50mg /j PO  
4 semaines/6

Overall Survival



No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24
Pembrolizumab-axitinib	432	417	378	256	136	18	0
Sunitinib	429	401	341	211	110	20	0

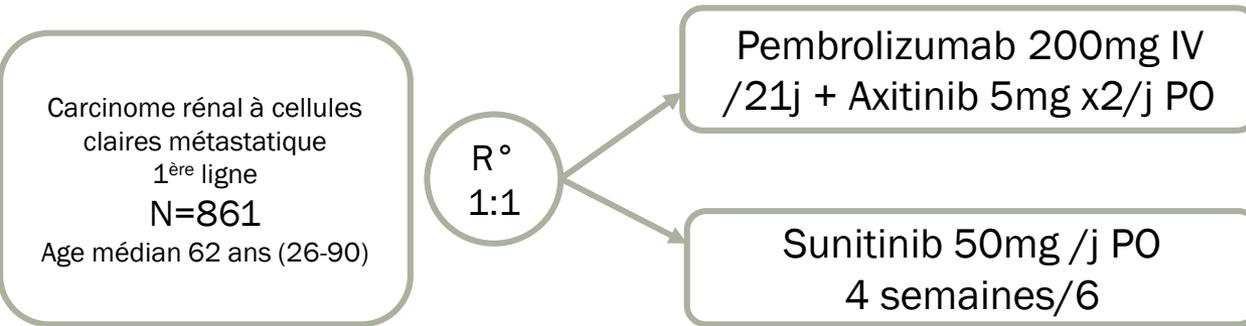
Progression-free Survival



No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24
Pembrolizumab-axitinib	432	357	251	140	42	3	0
Sunitinib	429	302	193	89	29	1	0

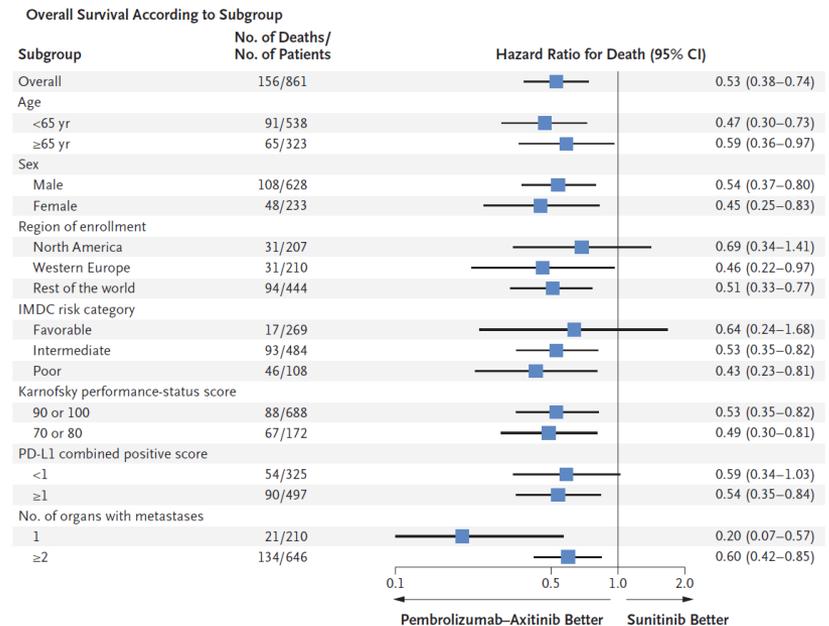
# ASSOCIATION IMMUNOTHERAPIE - INHIBITEUR DE TYROSINE KINASE EN PREMIERE LIGNE

## ○ PHASE 3 RANDOMISÉE EN OUVERT KEYNOTE 426



RR 59,3% vs 35,7%  
CR 5,8% vs 1,9%.

AMM EUROPEENNE  
ATTENTE AVIS DE LA COMMISSION DE LA  
TRANSPARENCE

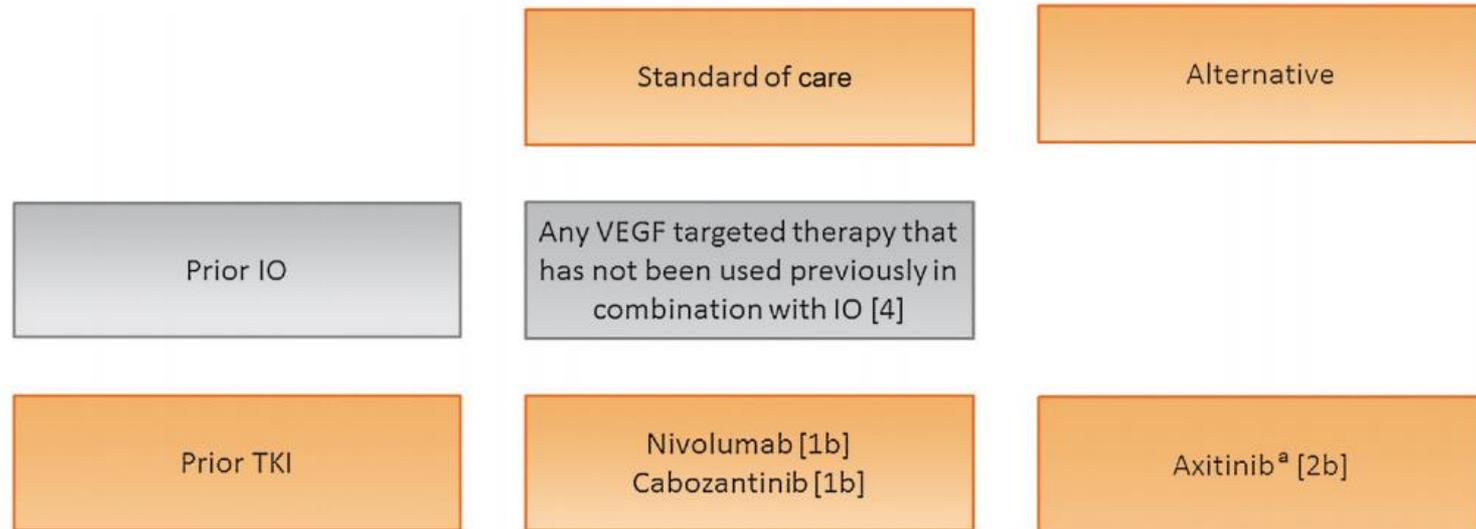


### PREMIERE LIGNE

	Standard of care	Alternative in patients who cannot receive or tolerate immune checkpoint inhibitors
IMDC favourable risk	Pembrolizumab/axitinib [1b]	Sunitinib <sup>a</sup> [1b] Pazopanib <sup>a</sup> [1b]
IMDC intermediate and poor risk	Pembrolizumab/axitinib [1b] Ipilimumab/nivolumab [1b]	Cabozantinib [2a] Sunitinib <sup>a</sup> [1b] Pazopanib <sup>a</sup> [1b]

**Fig. 1 – Guideline recommendations for first-line therapy.** IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; OS = overall survival; [] = Oxford level of evidence [14]; [1b] = based on one randomised controlled phase 3 trial; [2a] = based on one randomised controlled phase 2 trial; [2b] = subgroup analysis of a randomised controlled phase 3 trial; [4] = expert opinion. <sup>a</sup>No OS benefit proven.

### DEUXIEME LIGNE



**Fig. 2 – Guideline recommendations for later-line therapy.** IO = immune oncology; TKI = tyrosine kinase inhibitor; OS = overall survival; VEGF = vascular endothelial growth factor: [] = Oxford level of evidence [14]; [1b] = based on one randomised controlled phase 3 trial; [2b] = subgroup analysis of a randomised controlled phase 3 trial; and [4] = expert opinion. <sup>a</sup> No OS benefit proven.

# CONCLUSION

- ∞ Nouvelles opportunités thérapeutiques
- ∞ Séquences thérapeutiques proposées basées sur des avis d'expert
- ∞ Séquences vont beaucoup dépendre de la mise à disposition des médicaments

MERCI