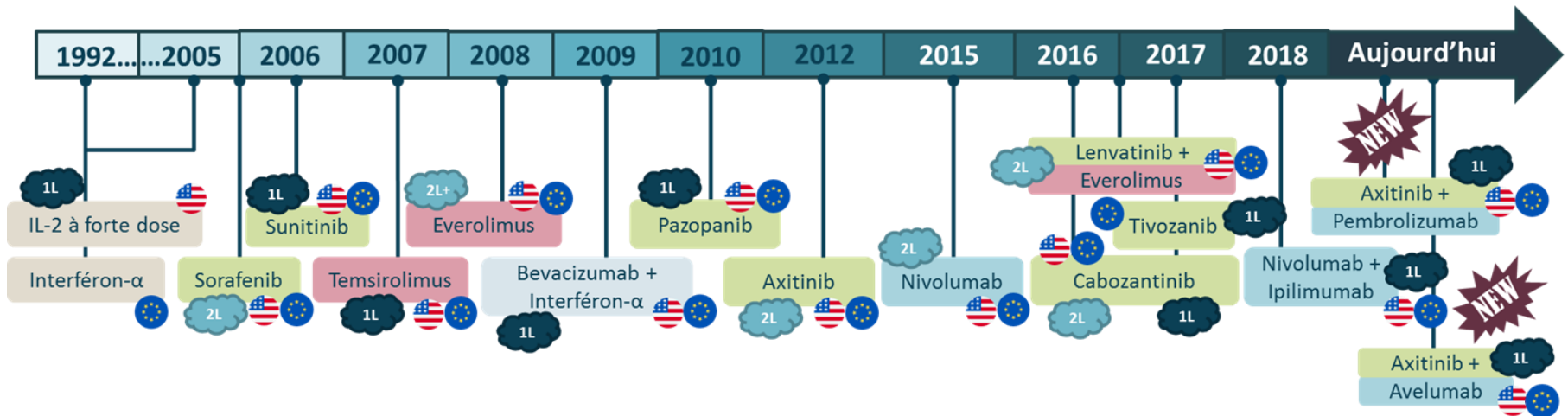


# SEQUENCE THERAPEUTIQUE DANS LE CARCINOME RENAL A CELLULES CLAIRES METASTATIQUE : TRAITEMENTS MEDICAUX

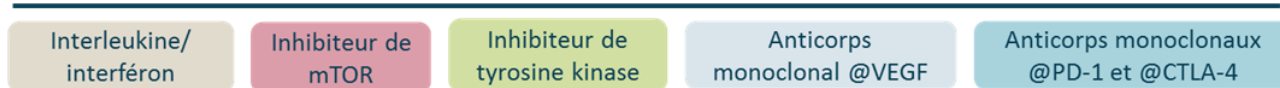


Patrick Bouchaert, oncologie médicale  
CHU de Poitiers

# L'évolution des traitements disponibles



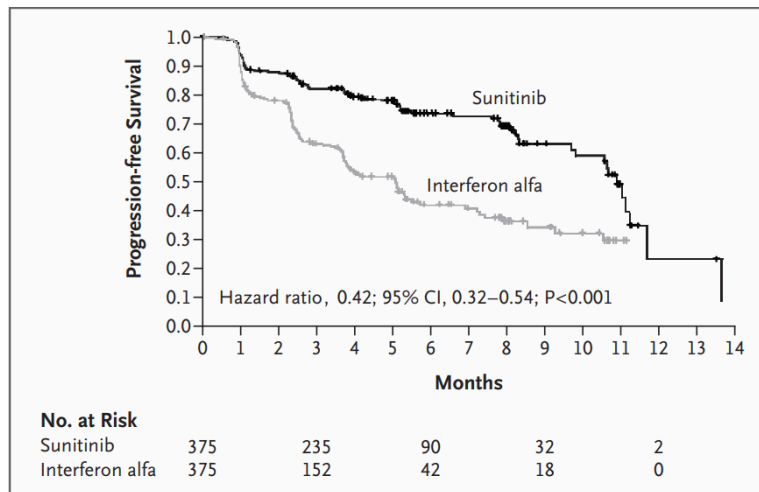
## Mécanismes d'action



# TRAITEMENTS DISPONIBLES EN PREMIERE LIGNE

## ○ SUNITINIB

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

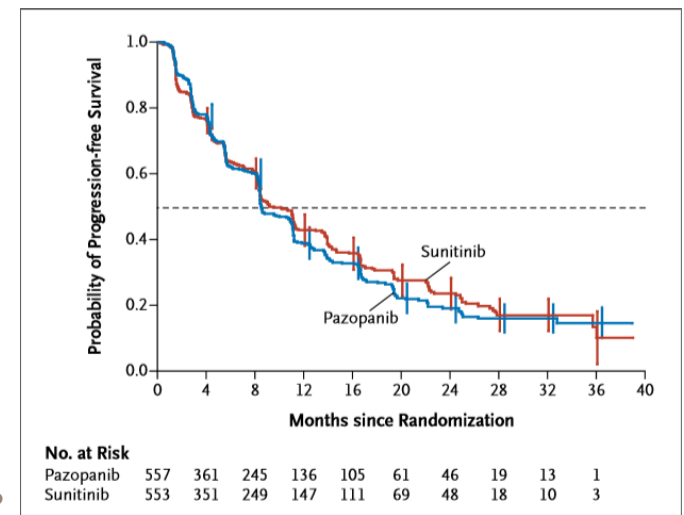


- PFS (lecture centralisée) : 11 vs 5 mois (HR 0,42 ; p<0,001)

Motzer et al. N Engl J Med 2007

## ○ PAZOPANIB

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



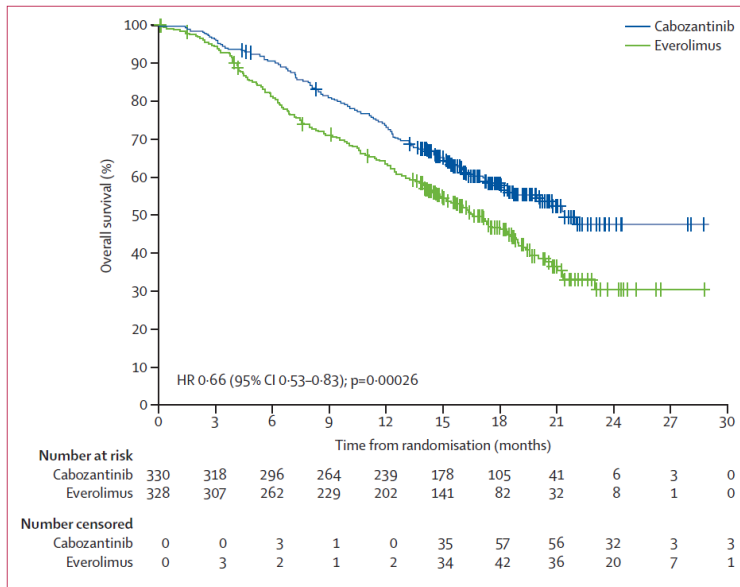
95% CI 0,90-1,22)

Motzer et al. N Engl J Med 2013

# TRAITEMENTS DISPONIBLES EN DEUXIEME LIGNE ET PLUS

## Essai METEOR (Phase III en ouvert)

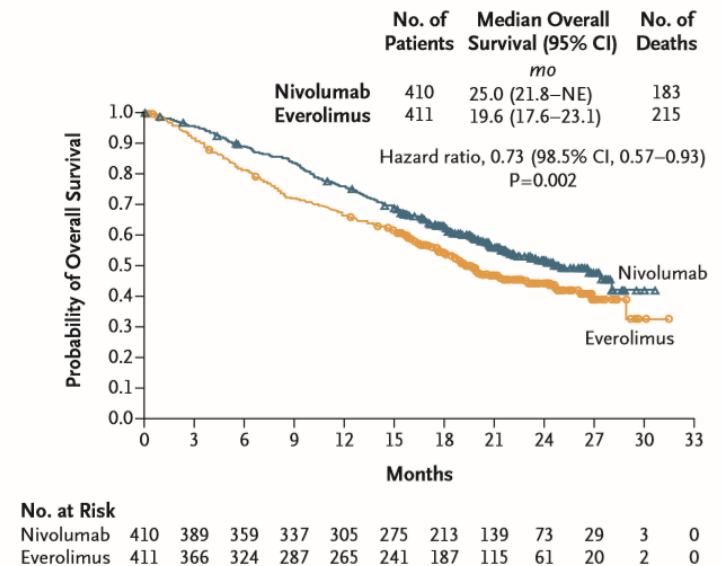
- CABOZANTINIB (ITK VEGFR, MET, AXL, 60mg/j)
  - vs EVEROLIMUS (10mg/j PO)
  - Obj principal : PFS (658 pts)



- 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)

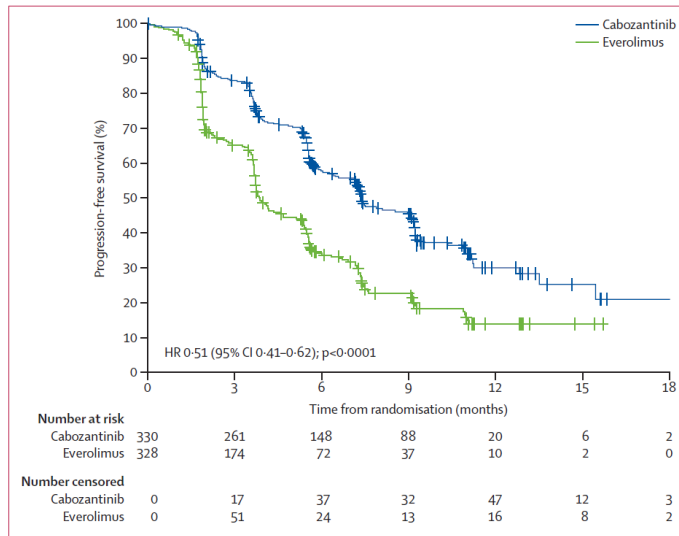


- OS : 25,0 vs 21,8 mois  
Motzer et al. N Engl J Med 2015

# 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

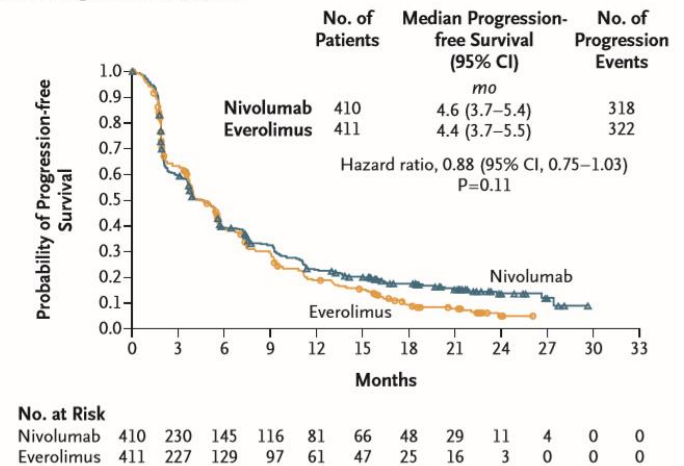
Choueiri et al. N Engl J Med 2015

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

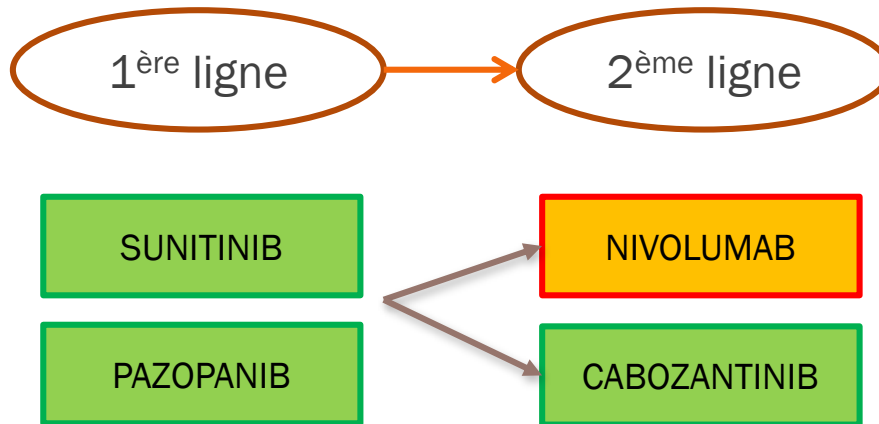
# SEQUENCES THERAPEUTIQUES POSSIBLES

1<sup>ère</sup> ligne

SUNITINIB

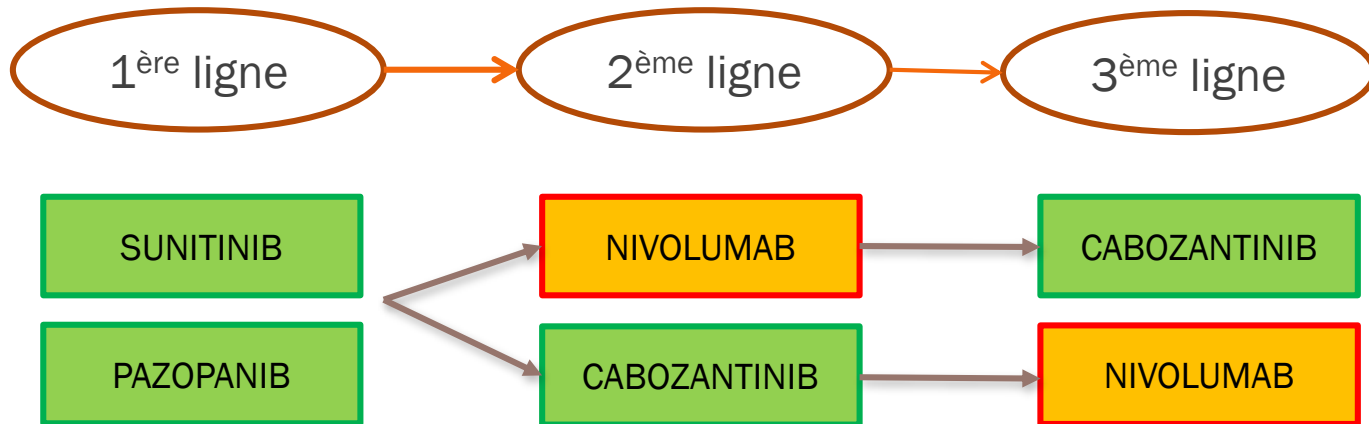
PAZOPANIB

# SEQUENCES THERAPEUTIQUES POSSIBLES

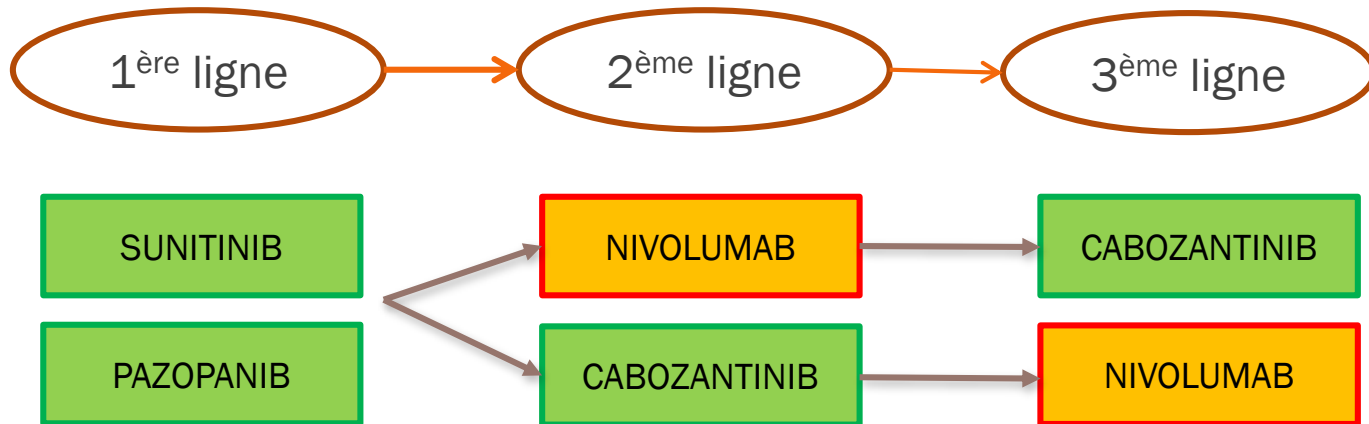




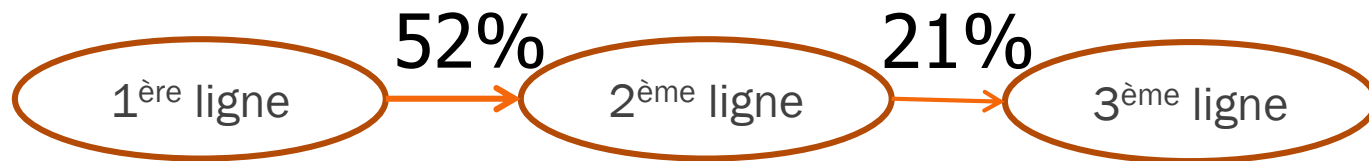
# SEQUENCES THERAPEUTIQUES POSSIBLES



# ATTENTION : TOUS LES PATIENTS NE REÇOIVENT PAS TROIS LIGNES



# ATTENTION : TOUS LES PATIENTS NE REÇOIVENT PAS TROIS LIGNES



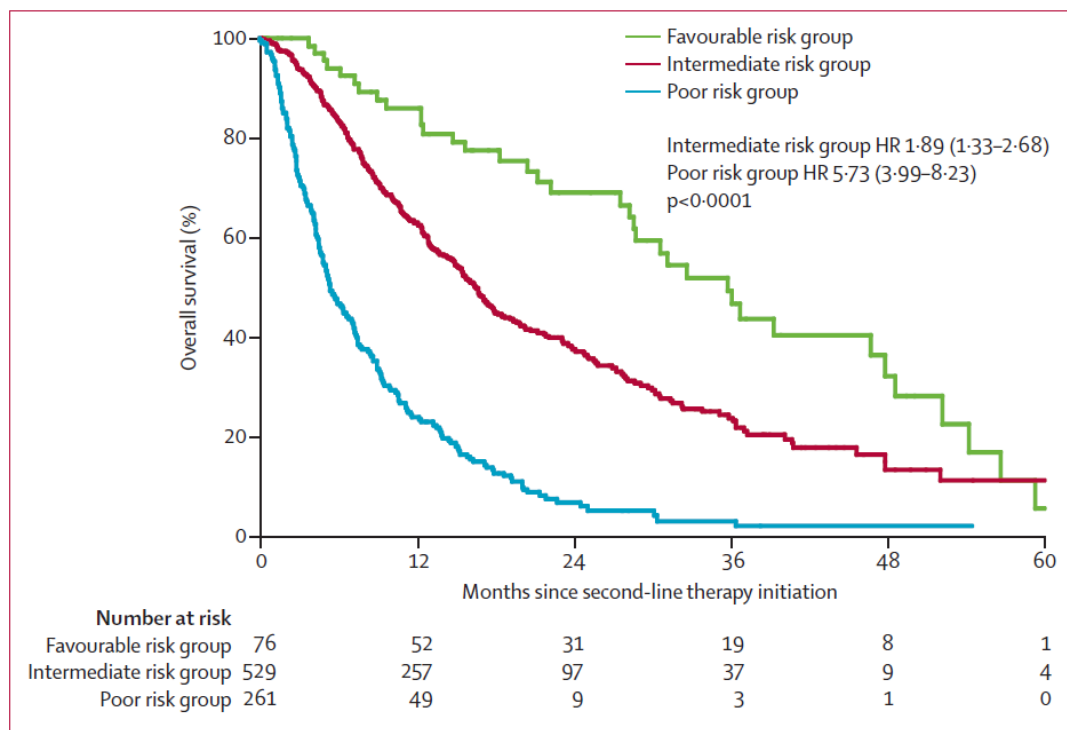
- ∞ COHORTE IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium)
- ∞ 4824 pts ayant débuté une thérapie ciblée entre 2005 et 2015

# 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.

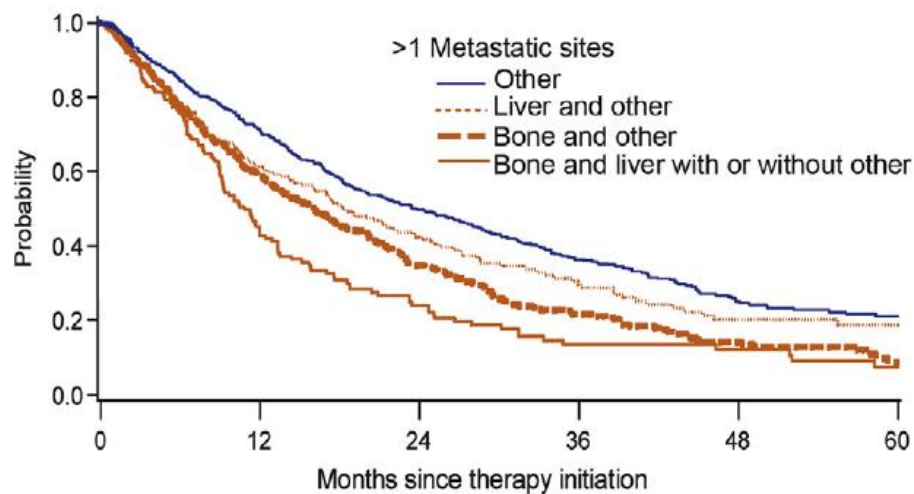
**Table 3: IMDC prognostic risk groups for overall survival at second-line therapy**

# 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?

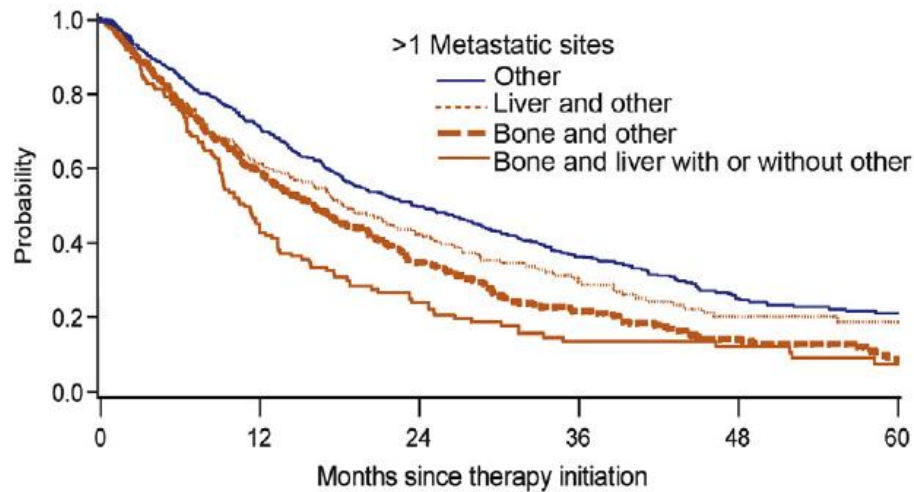
- IMPACT DE LA PRESENCE DE METASTASES OSSEUSES ET/OU HEPATIQUES DANS LA COHORTE IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) EN PREMIERE LIGNE



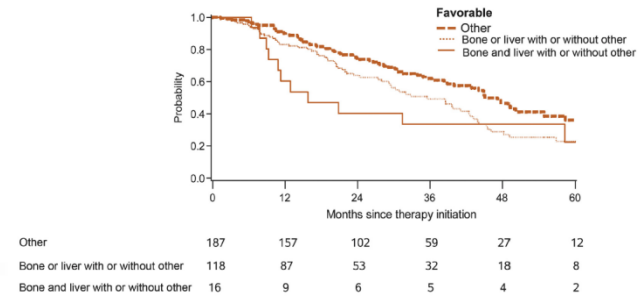
Other	699	430	243	132	58	32
Liver and other	209	115	62	34	17	10
Bone and other	474	239	115	52	25	7
Bone and liver with or without other	147	56	27	13	9	4

# COMMENT ESTIMER LE PRONOSTIC EN DEUXIEME LIGNE?

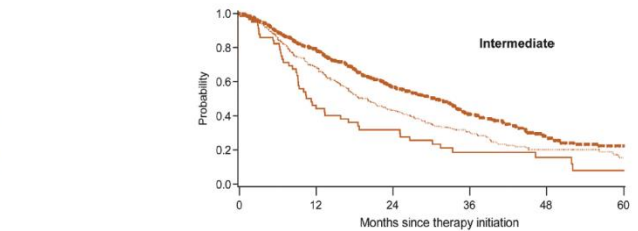
- IMPACT DE LA PRESENCE DE METASTASES OSSEUSES ET/OU HEPATIQUES DANS LA COHORTE IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) EN PREMIERE LIGNE



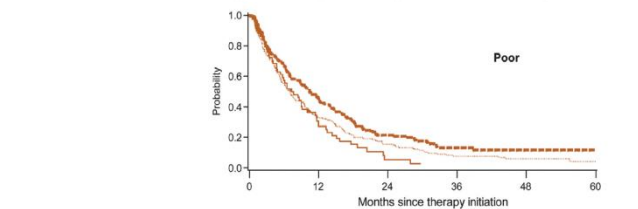
Other	699	430	243	132	58	32
Liver and other	209	115	62	34	17	10
Bone and other	474	239	115	52	25	7
Bone and liver with or without other	147	56	27	13	9	4



Other	187	157	102	59	27	12
Bone or liver with or without other	118	87	53	32	18	8
Bone and liver with or without other	16	9	6	5	4	2



Other	551	369	206	106	44	19
Bone or liver with or without other	360	214	109	54	23	8
Bone and liver with or without other	58	22	15	8	5	2

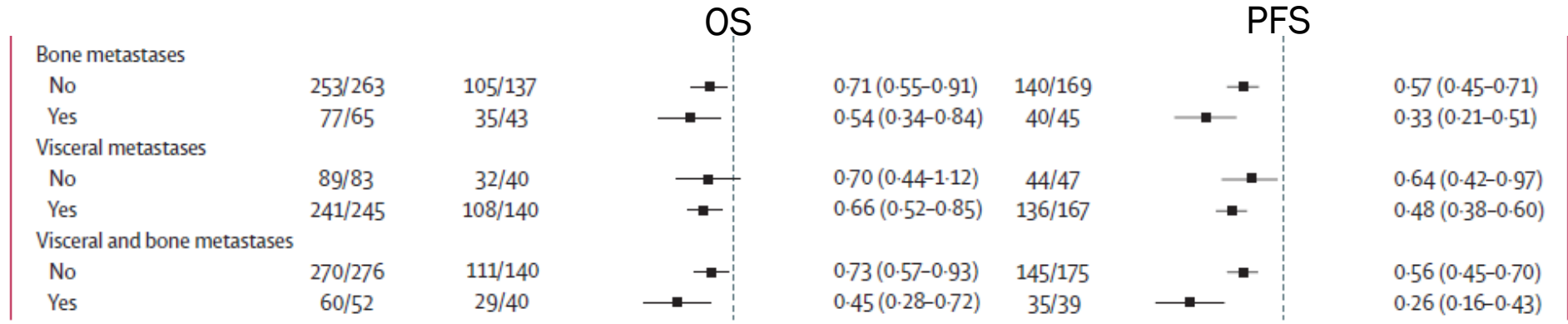


Other	226	88	30	10	5	4
Bone or liver with or without other	220	62	27	12	6	1
Bone and liver with or without other	58	18	8	4	2	0



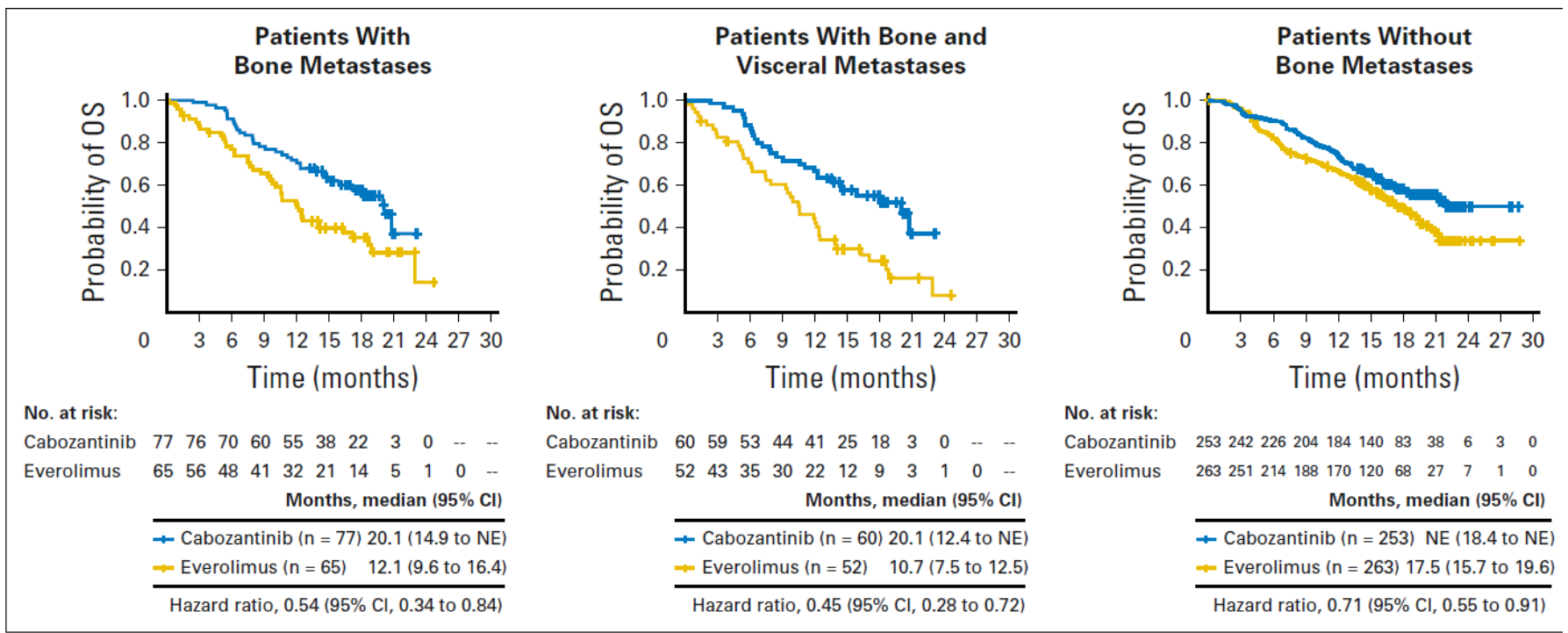
# BENEFICE IMPORTANT DU CABOZANTINIB EN CAS DE METASTASES OSSEUSES/VISCERALES ?

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



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

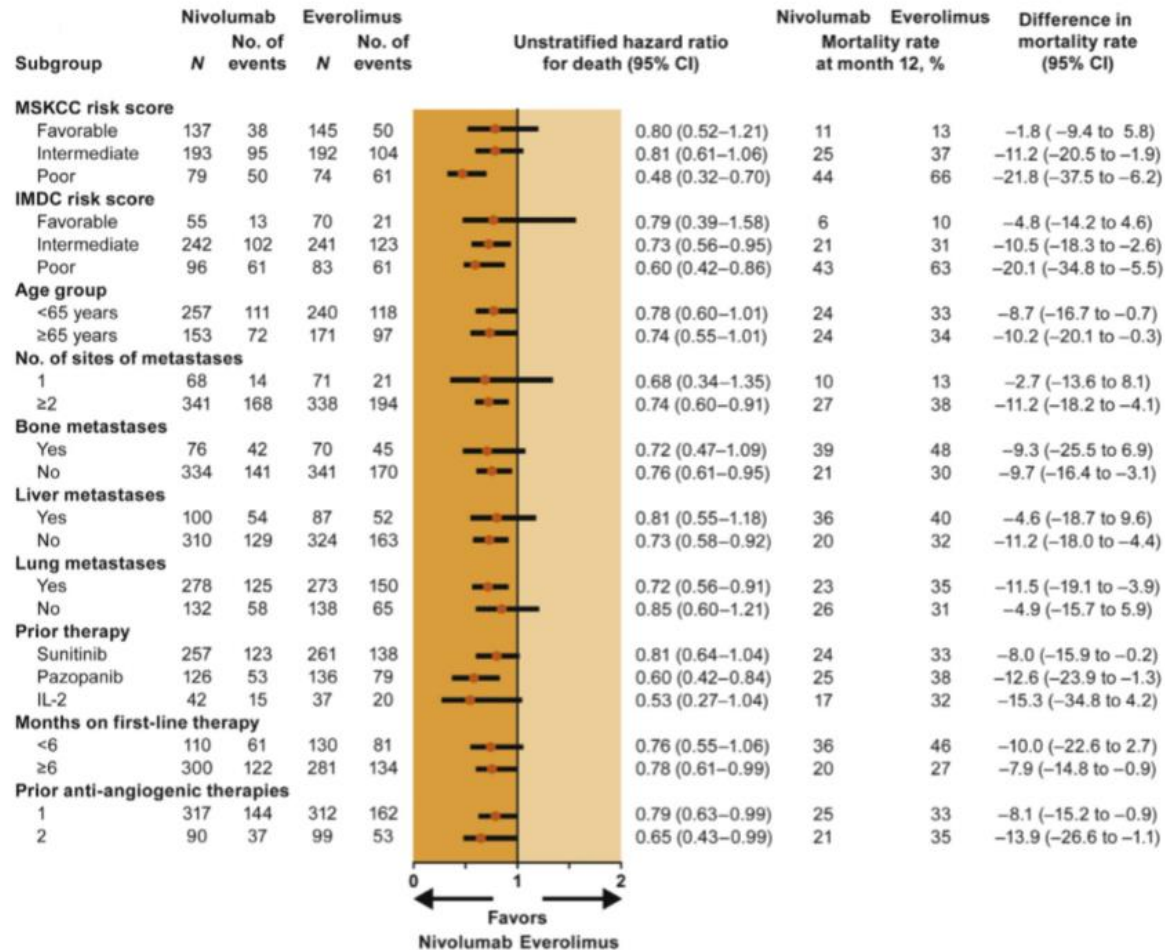
## ○ ANALYSE DE SOUS-GROUPES DANS L'ESSAI METEOR



## SURVIE GLOBALE

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

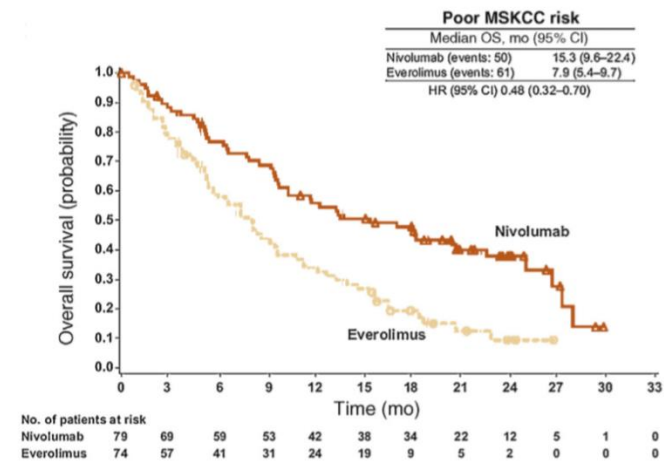
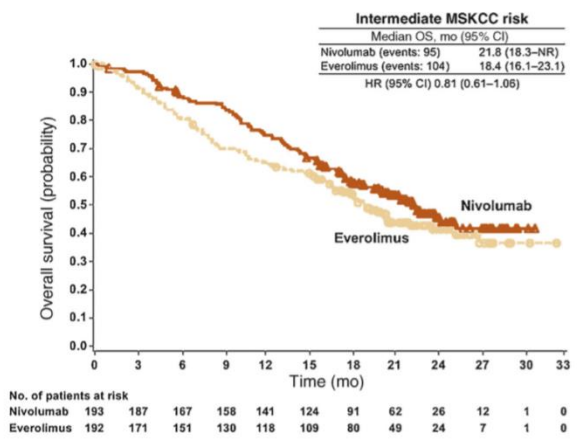
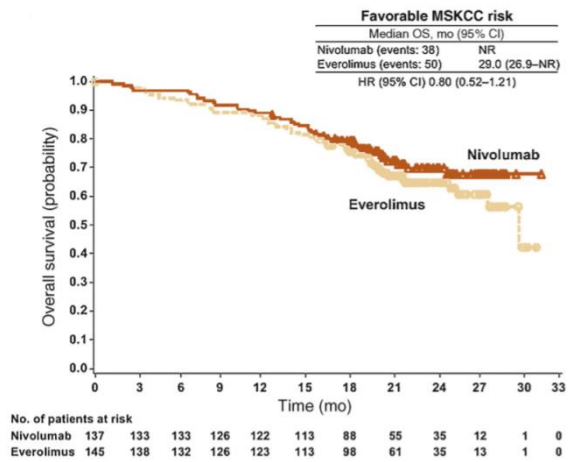
## ANALYSE DE SOUS-GROUPES DANS L'ESSAI CHECKMATE 025



SURVIE GLOBALE  
(Forest plots)

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

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



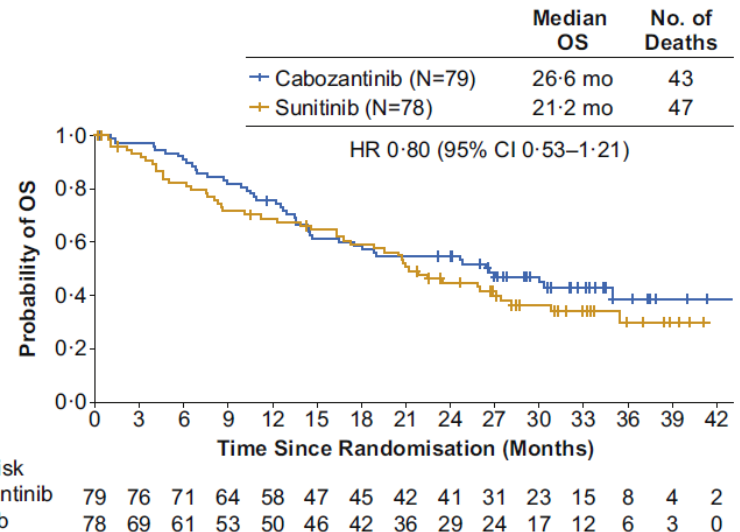
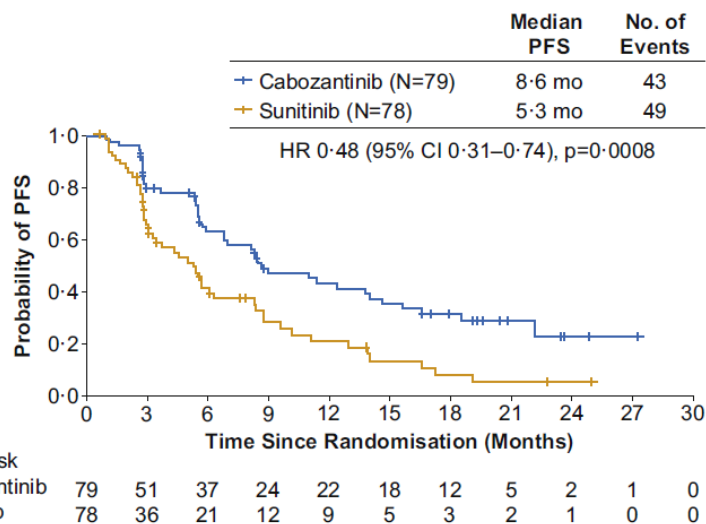
SURVIE GLOBALE selon groupes pronostiques MSKCC

# 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

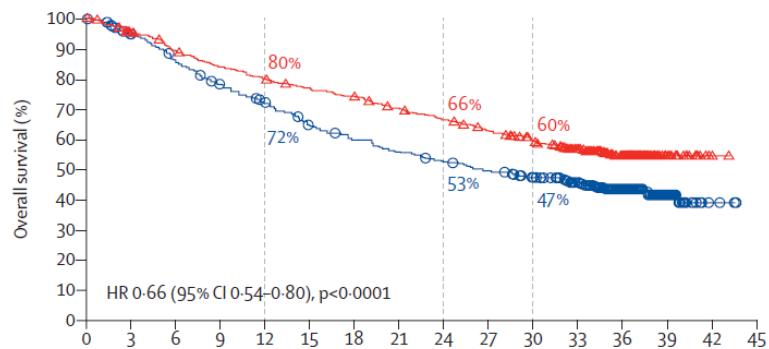
**« Traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement »**

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

# ASSOCIATION NIVOLUMAB IPILIMUMAB EN PREMIERE LIGNE

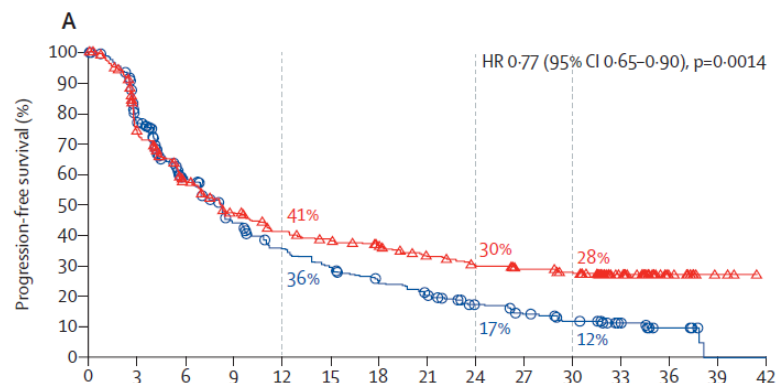
## PHASE 3 RANDOMISÉE EN OUVERT CHECKMATE 214

- 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 (0)	399 (7)	372 (9)	348 (10)	332 (12)	317 (12)	306 (15)	287 (18)	270 (16)	253 (19)	233 (26)	183 (66)	90 (153)	34 (209)	2 (241)	0 (243)
Sunitinib	422 (0)	388 (11)	353 (12)	318 (15)	290 (18)	257 (21)	236 (22)	220 (22)	207 (23)	194 (24)	179 (31)	144 (60)	75 (123)	29 (167)	3 (192)	0 (195)



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 (0)	296 (25)	218 (34)	173 (40)	147 (44)	135 (46)	125 (50)	106 (57)	95 (59)	87 (63)	81 (66)	48 (97)	17 (128)	3 (142)	0 (145)	
Sunitinib	422 (0)	295 (38)	200 (65)	142 (74)	111 (78)	93 (78)	75 (81)	60 (82)	44 (90)	34 (92)	26 (95)	16 (104)	6 (112)	0 (116)	0 (116)	

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

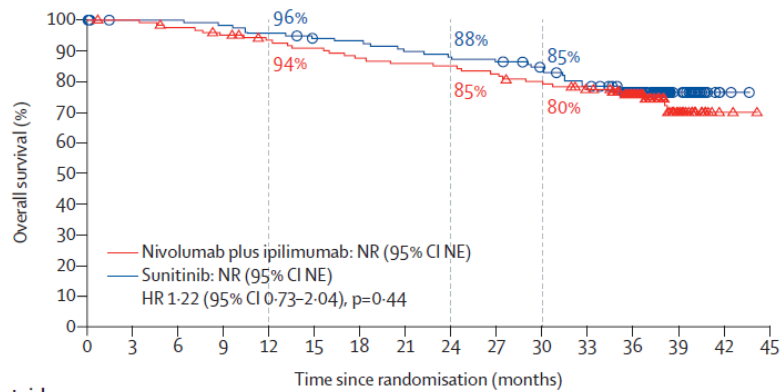
RR (investigateur) 42% vs 29% (complète 11% vs 1%)



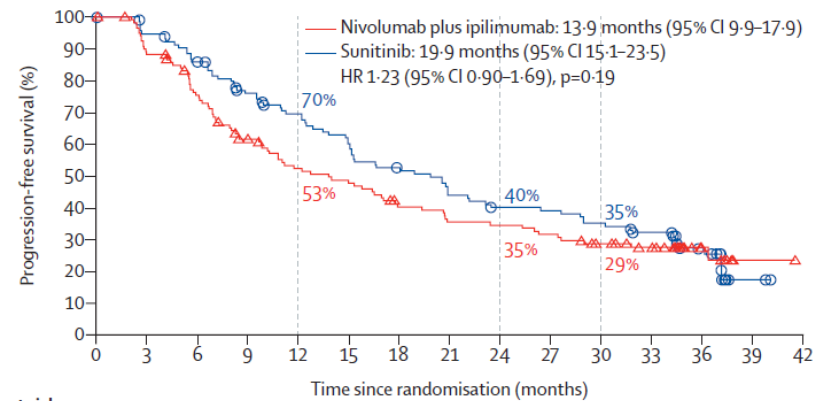
# ASSOCIATION NIVOLUMAB IPILIMUMAB EN PREMIERE LIGNE

## 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

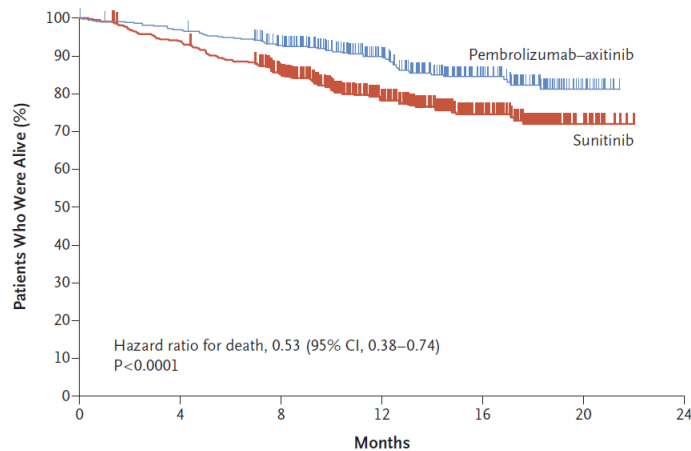
Carcinome rénal à cellules claires métastatique  
1<sup>ère</sup> ligne  
N=861  
Age médian 62 ans (26-90)

R°  
1:1

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

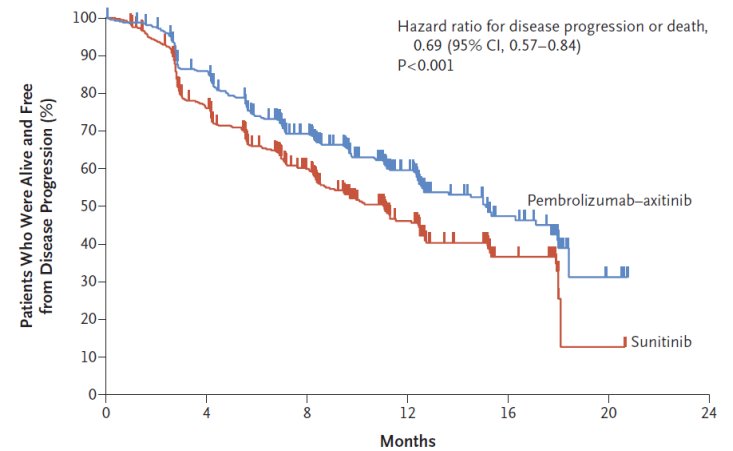
Sunitinib 50mg /j PO  
4 semaines/6

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

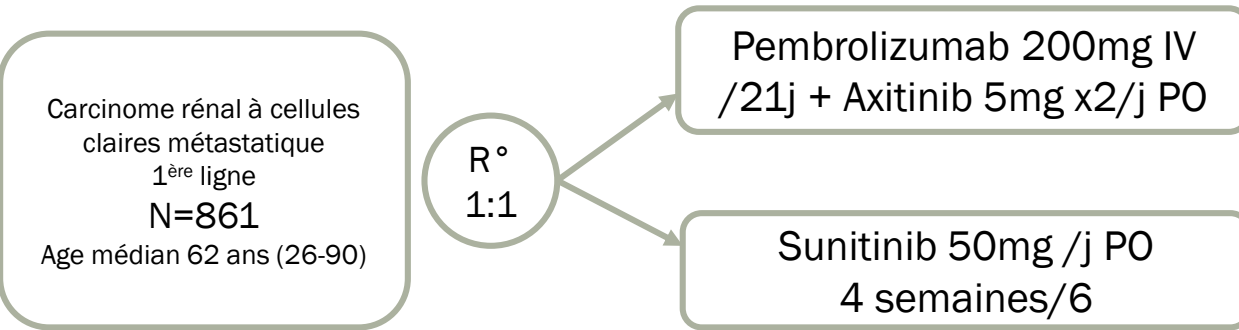
Progression-free Survival



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

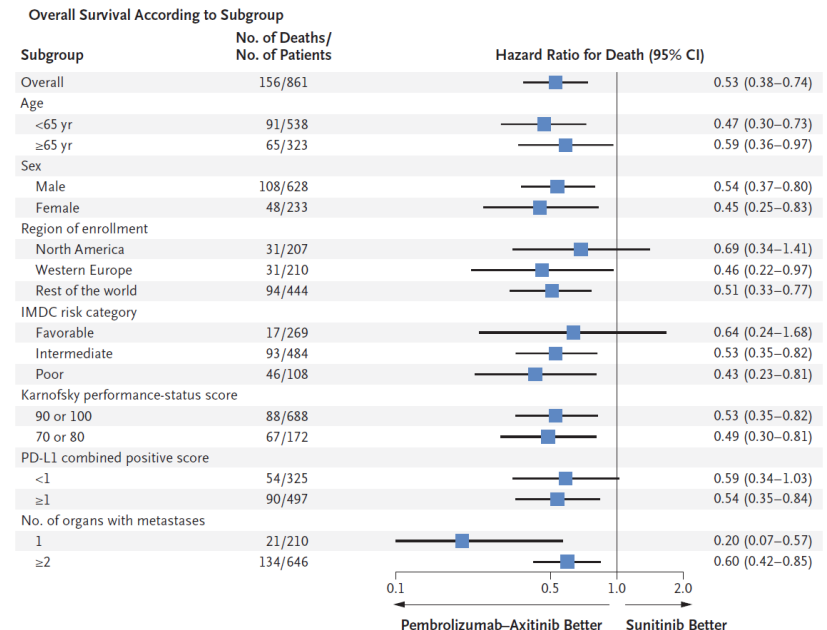
# ASSOCIATION IMMUNOTHERAPIE - INHIBITEUR DE TYROSINE KINASE EN PREMIERE LIGNE

## ○ 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

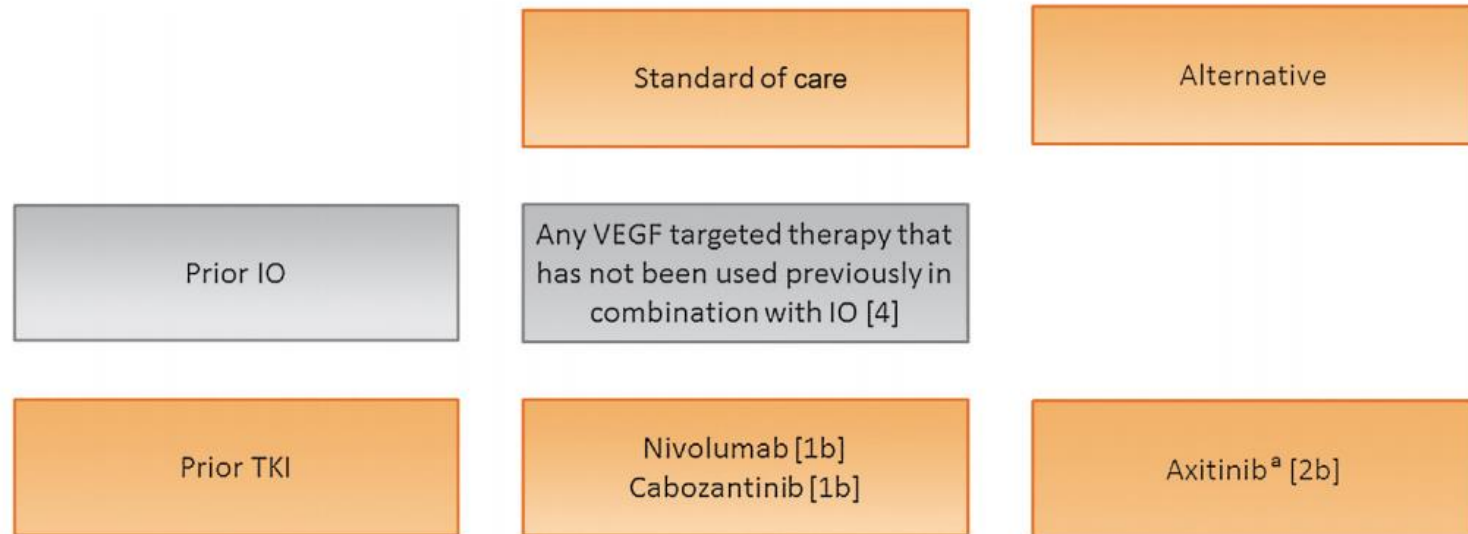


### PREMIERE LIGNE

	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