

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## Évérolimus (RAD001/Afinitor®)

### dans le traitement du cancer du rein métastatique

CH. GENNIGENS (1), B. SAUTOIS (1), G. JERUSALEM (2)

**RÉSUMÉ :** Le cancer du rein représente 3% de l'ensemble des tumeurs. En situation métastatique, jusqu'il y a quelques années, le seul traitement validé et disponible était l'immunothérapie (interféron et/ou interleukine-2). La meilleure connaissance biologique de ce cancer a révélé un rôle fondamental de l'angiogenèse dans sa physiopathologie. Plusieurs stratégies ciblant l'angiogenèse ont alors été élaborées. Parmi elles, se trouvent les inhibiteurs du VEGFR et du VEGF («Vascular Endothelial Growth Factor»). Ils font maintenant partie intégrante de la prise en charge de ces tumeurs, en première ligne. Jusqu'il y a peu, aucun traitement n'était validé chez des patients progressant sous ou après ces inhibiteurs. L'évérolimus (Afinitor®), inhibiteur de mTOR («mammalian Target Of Rapamycin»), vient d'être récemment approuvé et remboursé en Belgique dans cette situation. Nous détaillons ci-dessous les mécanismes d'action impliqués et les résultats des études cliniques.

**MOTS-CLÉS :** Everolimus - Cancer du rein - Inhibiteur de mTOR - Métastatique

EVEROLIMUS (RAD001/AFINITOR®) IN THE TREATMENT OF METASTATIC CELL CARCINOMA

**SUMMARY :** Renal cell carcinoma accounts for 3% of all malignant tumors. Until a few years ago, immunotherapy (interferon and/or interleukin-2) was the only approved option in the metastatic setting. Better knowledge of renal cell cancer biology drew attention on the fundamental role of angiogenesis. Several strategies targeting angiogenesis have been developed including VEGF («Vascular Endothelial Growth Factor») and VEGFR inhibitors. They are now the usual treatment in first line. Until recently, no standard treatment was available after failure under or after these inhibitors. Everolimus (Afinitor®), a mTOR («mammalian Target Of Rapamycin») inhibitor, has just been validated and reimbursed in this setting. In this paper, we will review the mechanism of action and the clinical results of everolimus.

**KEYWORDS :** Everolimus - Renal cell carcinoma - mTOR inhibitor - Metastatic

#### INTRODUCTION

Le cancer du rein représente 3% des cancers de l'adulte et le troisième cancer urogénital. L'incidence en Europe (en 2006) est estimée à 63.000 nouveaux cas par an, avec malheureusement une incidence croissante, d'étiologie peu claire. En Belgique, en 2005, 1.330 nouveaux cas ont été diagnostiqués. Le pic de fréquence survient entre 50 et 70 ans. Le sex ratio est estimé à 2 hommes/1 femme. Les facteurs de risque principaux sont le tabac, l'hypertension artérielle et l'obésité (1). Les formes familiales sont rares (1% des cas). Un tiers des patients sont diagnostiqués à un stade d'emblée métastatique et 20 à 30% des patients qui sont initialement en maladie localisée vont développer des métastases, principalement dans les 3 ans. La survie à 5 ans, tout stade confondu, est évaluée à 60%, mais la survie à 5 ans en situation métastatique s'effondre à 10% (2).

Avant 2005, les seuls traitements disponibles pour les patients atteints d'un cancer du rein métastatique étaient des traitements d'immunothérapie avec de l'interféron et/ou de l'in-

terleukine 2. Ces traitements donnent des taux de réponse de 5 à 20% et une médiane de survie globale de 13 mois.

L'évolution des connaissances biologiques dans le cancer du rein depuis 20 ans a révélé le rôle fondamental de l'angiogenèse dans la physiopathologie du cancer du rein. Les mutations du gène de Von Hippel-Lindau (VHL), l'accumulation de «Hypoxia-Inducible Factor 1 alpha» (HIF1a) et l'hyperexpression du «Vascular Endothelial Growth Factor» (VEGF) en sont les principaux médiateurs. Plusieurs stratégies thérapeutiques ciblant l'angiogenèse ont été élaborées. Parmi elles, se trouve l'inhibition du VEGF par un anticorps monoclonal (bévacizumab-Avastin®) ou de son récepteur à activité tyrosine kinase, le VEGFR, par des petites molécules (sunitinib-Sutent®, sorafenib-Nexavar®, pazopanib...) (3).

La voie des inhibiteurs de mTOR a été développée plus récemment. Deux molécules sont actuellement validées dans la prise en charge du cancer du rein : d'une part, le temsirolimus (Torisel®), en administration i.v., qui est donné en première ligne chez des patients ayant au moins trois facteurs de mauvais pronostic; d'autre part, l'évérolimus (RAD001, Afinitor®), qui sera le sujet de cet article. Ce dernier médicament a obtenu l'approbation par la FDA en mars 2009 et par l'EMEA en août 2009 et son

(1) Chef de Clinique, (2) Chargé de cours, Université de Liège, Chef de Service, service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.

remboursement est acquis, en Belgique, depuis le 01/03/2010.

## MÉCANISMES D'ACTION

### GÉNÉRALITÉS SUR *mTOR*

*mTOR* («mammalian Target Of Rapamycin») a été découvert en 1994 et fait partie de la famille PIKK («Phosphoinositide-Kinase-related Kinase»). C'est une sérine thréonine kinase cytoplasmique ubiquitaire, mais particulièrement présente dans les cellules tumorales. Elle agit comme un commutateur du catabolisme et de l'anabolisme cellulaire régulant, dans les cellules, les signaux de croissance et de prolifération. *mTOR* a une situation centrale au sein de la cellule et fait partie intégrante de la voie de signalisation PI3K-AKT. Quand celle-ci est activée par des signaux divers (hormones, facteurs de croissance, intégrine, nutriments - acides aminés - , glucose et ATP,...), *mTOR* l'est donc également. Celui-ci entraîne alors la synthèse de toute une série de protéines dont la cycline D1 (intervenant dans la prolifération et la croissance cellulaire), HIF1 (entraînant l'angiogenèse), GLUT1 et enfin p21 (intervenant dans la survie cellulaire).

On sait actuellement que *mTOR* est constitué de deux entités distinctes : *mTORC1*, composé essentiellement de *mTOR* et RAPTOR («Regulatory Associated Protein of TOR») et de *mTORC2* constitué de *mTOR* et de RICTOR («Rapamycin Insensitive Compagnon of TOR»). *mTORC1* est le mieux connu, le mieux «décrypté», et semble le plus impliqué dans toutes ces cascades de signalisation (4).

### RATIONNEL D'UTILISATION DES INHIBITEURS DE *mTOR*

La voie PI3K-AKT-*mTOR* est très souvent (hyper)activée dans les cellules cancéreuses et contribue à la progression du cycle cellulaire, à la diminution de l'apoptose et à la majoration de la progression métastatique. Des mutations dans les gènes codant pour des protéines impliquées dans l'activation (PI3K-Akt,...) et l'inhibition (PTEN,...) de *mTOR* sont connues ainsi que des modifications d'expression des composantes de la voie de signalisation en aval de *mTOR* (4EBP1, HIF,...).

Par contre, actuellement, il n'y a pas de mutation reconnue de *mTOR*. Les dérégulations les plus connues dans le cancer du rein sont : l'inhibition de PTEN, la perte de VHL, la surexpression de IGF1-IG1R et l'hyperactivation d'AKT.

### GÉNÉRALITÉS SUR LES INHIBITEURS DE *mTOR*

Le premier inhibiteur de *mTOR*, découvert en 1969, est la rapamycine ou sirolimus. Celui-ci est un antibiotique naturel de type lactone macrocyclique issu du streptomyces hygrosopicus, trouvé dans le sol de l'île de Pâques (Rapanui en Polynésie). Ses premières activités connues, élucidées en 1970, étaient de type antifongique. A partir des années 2000, se sont révélées ses activités de type immunosuppresseur dans le cadre de la prévention du rejet d'organe pour les patients greffés rénaux et cardiaques ainsi que ses implications dans la diminution du risque de sténose coronaire après angioplastie. Son activité la plus récente, et celle qui nous intéresse dans le cadre de l'oncologie, est son activité antitumorale.

La rapamycine est malheureusement difficilement soluble dans l'eau et a une mauvaise stabilité chimique, d'où l'importance du développement d'analogues (rapalogues) possédant des caractéristiques pharmacologiques plus adéquates dont, notamment, le temsirolimus (Torisel®), le deforolimus (AP23573) et l'évérolimus (RAD001 – Afinitor®) (5).

### MÉCANISMES D'ACTION DE L'ÉVÉROLIMUS

L'évérolimus fait donc partie de la grande famille des inhibiteurs de *mTOR*. Il a une double action, sur la cellule cancéreuse mais également sur la cellule endothéliale. Pour agir, l'évérolimus doit se combiner à une protéine intracytoplasmique appelée FKBP12 et c'est ce complexe qui va empêcher l'activation de *mTOR*. L'inhibition de *mTOR* va entraîner une diminution de l'activité et de la synthèse des protéines qui sont en aval (6).

## ÉTUDES CLINIQUES

### PHASE 1

La conclusion globale des études de phase 1 est que la dose optimale d'évérolimus est de 10 mg/jour ou 50 mg/semaine. La plupart de ces études montrent que l'administration quotidienne donnerait une suppression plus profonde et maintenue de *mTOR* que l'administration hebdomadaire.

### PHASE 2

- Une première étude, sur 41 patients, avec un cancer du rein à cellules claires métastatique, ayant eu au maximum un traitement préalable (chimiothérapie, immunothérapie ou thérapie ciblée) puis traités par l'évérolimus à 10 mg/j, a

démontré plus de 6% de réponse partielle mais, surtout, plus de 70% de maladie stable à 3 mois et plus de 55% de maladie stable à 6 mois. La médiane de survie sans progression (PFS pour «Progression Free Survival») était de 11,2 mois et la médiane de survie globale de 22,1 mois.

- Une seconde étude a été réalisée dans le cadre du cancer du rein métastatique, mais n'a été rapportée que sous forme d'abstract de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO). Elle portait sur 22 patients n'ayant pas eu plus de deux traitements préalables dont au moins un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (à savoir le sorafénib ou le sunitinib). Les patients étaient traités par l'évérolimus à 10 mg/j avec pour résultats : 16% de réponse partielle, 74% de maladie stable à 3 mois, une PFS médiane de 5,5 mois et une survie globale médiane de 8 mois (7).

### PHASE 3

Sur base de ces différentes études, une grande étude de phase 3 (RECORD-1) a été lancée.

Cette étude était multicentrique avec une randomisation 2/1 entre l'évérolimus vs placebo chez 416 patients ayant été préalablement traités au moins par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant le VEGFR. Les patients étaient stratifiés selon leur appartenance à un groupe de risque du MSKCC («Memorial Sloan-Kettering Cancer Center»).

Le premier objectif de l'étude était la PFS et les objectifs secondaires étaient la sécurité, la réponse et la survie globale. Les patients devaient avoir un cancer du rein métastatique avec une composante à cellules claires, une maladie quantifiable et devaient être en maladie progressive sous ou endéans les 6 mois après le traitement par sunitinib, sorafénib ou les deux. Les patients ayant eu des cytokines ou un traitement par bévacizumab étaient admis et devaient avoir une bonne biologie sanguine notamment.

277 patients ont été inclus dans le bras évérolimus et 139 dans le bras placebo. La répartition dans les deux bras de l'étude était équivalente, notamment en ce qui concerne le niveau de risque du MSKCC, avec une majorité de patients du groupe intermédiaire.

95% des patients avaient eu une néphrectomie et 46 vs 44% des patients avaient été traités par sunitinib, 28 vs 30% par sorafénib et 26 vs 26% par les deux traitements, dans les deux bras évérolimus vs placebo, respectivement.

Le taux de réponse dans le bras évérolimus a été de 2% de réponse partielle contre 0% dans

le bras placebo, 67% de maladie stable contre 32% et 21% de maladie progressive contre 53% dans le bras placebo. En termes de survie sans progression (PFS), le résultat est de 4,9 mois en faveur du bras évérolimus vs 1,8 mois avec le placebo, avec un P hautement significatif ( $P < 0,001$ ) (Fig. 1). Le bénéfice de ce traitement est retrouvé dans tous les sous-groupes, que l'on prenne en compte les différents groupes de risque du MSKCC, les traitements antérieurs, l'âge ou le sexe (hasard ratio variant entre 0,25 et 0,39 avec un P allant de 0,002 à  $< 0,0001$  selon les comparaisons envisagées). En termes de survie globale, le résultat n'est pas encore atteint, mais il n'y aura probablement pas de différence au vu d'un cross over de 80% des patients dans le bras placebo vers le bras Afinitor® (8).

### PHARMACOCINÉTIQUE

L'administration de l'évérolimus est orale, à raison de 10 mg/j. Il existe des comprimés à 5 et 10 mg. L'absorption (90%) est rapide, mais ralentie par des aliments gras. L'état d'équilibre est atteint après deux semaines. La demi-vie est de 30 heures et la biodisponibilité de plus de 11%. Il a une distribution intravasculaire (80% dans les globules rouges et 75% liés aux protéines). L'élimination se fait principalement dans les selles (85%) et le reste dans les urines.

Il y a une métabolisation hépatique via le cytochrome P450-3A4, influencée par les inducteurs et les inhibiteurs de ce cytochrome. Les médicaments à risque d'interaction, notamment en tant qu'inhibiteurs de ce cytochrome sont l'érythromycine, l'itraconazole, le kétoconazole, les anti-rétroviraux, le jus de pamplemousse, l'amiodarone, ... Concernant les inducteurs du cytochrome, citons la dexaméthasone, la phénytoïne, le phénobarbital ...

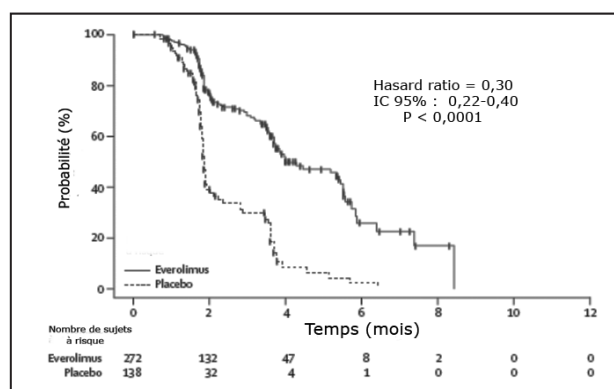


Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier comparant la probabilité de survie sans progression dans les deux groupes de patients avec un cancer du rein métastatique traité par évérolimus (courbe supérieure) et par placebo (courbe inférieure). Adapté de la référence 8.

En ce qui concerne les populations particulières, il n'y a pas d'adaptation requise en cas d'insuffisance rénale. Par contre, une dose adaptée est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique sévère (9).

## TOLÉRANCE-SÉCURITÉ

De manière générale, le pourcentage d'effets secondaires, tous grades confondus, est supérieur dans le bras évérolimus que le bras placebo mais, en termes de qualité de vie (également étudiée dans l'essai) celle-ci était équivalente. Les effets secondaires principaux sont repris ci-dessous (10).

### LES TROUBLES DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE

L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie, tous grades confondus, sont deux fois plus fréquentes sous évérolimus que sous placebo (76 vs 32% et 71 vs 30%, respectivement). Signalons l'absence de grade 4 et entre 1 et 3% maximum de grade 3. Il est donc recommandé, avant de débiter le traitement, un dosage de ces paramètres et un monitoring peut-être de manière plus intensive les premières semaines puis de manière régulière par la suite. En cas d'hypercholestérolémie sévère, un régime hypolipémiant est suggéré et, si peu efficace, l'introduction d'un inhibiteur de l'HMG-CoA-réductase devrait être envisagée. A priori, le plus adéquat serait la pravastatine qui interagirait le moins avec le cytochrome P450. En cas d'hypertriglycéridémie, des mesures diététiques appropriées sont également suggérées et, en cas de taux extrêmement élevé, un traitement par un fibrate peut être considéré.

### L'HYPERGLYCÉMIE

50% d'hyperglycémie de tout grade ont été observées dans le bras évérolimus vs 23% dans le groupe placebo, avec uniquement 12% de grade 3 et 0% de grade 4. L'hyperglycémie est probablement liée au fait que le mTOR est un composant essentiel de la voie de signalisation de l'insuline. Un dosage est également requis à l'initiation et un monitoring rapproché à raison d'une fois par semaine le premier mois. Cet effet secondaire est réversible à l'arrêt du traitement. Il ne contre-indique pas la poursuite de celui-ci, mais nécessite, en cas de développement d'hyperglycémie, un régime adapté, voire l'introduction d'antidiabétiques oraux ou d'insuline.

### HÉMATOTOXICITÉ

Citons la thrombocytopénie (20% tout grade confondu), la leucopénie (26%) et la lymphopénie (42%) vs, respectivement, 2%, 8% et 29% dans le groupe placebo, avec de très rares grades 3 ou 4. Il est bien entendu qu'une surveillance régulière de l'hémogramme est nécessaire.

### TOXICITÉS BUCCALES

Signalons 36% de stomatite, tous grades confondus vs 7% dans le bras placebo, avec seulement 3% de grade 3. Un traitement par bains de bouche est requis.

### PNEUMOPATHIE (NON INFECTIEUSE)

Elle est observée dans 2% des cas, tous grades confondus, avec 3% de grade 3. Elle correspond à une inflammation du poumon, non causée par une infection. Elle se développe généralement dans les 2 à 6 mois de l'initiation et elle doit être suspectée devant un patient avec des symptômes respiratoires non spécifiques et chez qui on a exclu une cause infectieuse et néoplasique.

La physiopathologie est peu claire avec beaucoup d'hypothèses, notamment une atteinte directe des pneumocytes ou des capillaires de l'endothélium avec relargage consécutif de cytokines et recrutement de cellules inflammatoires, une atteinte pulmonaire due à l'activation de lymphocytes ou encore peut-être un rôle joué par les macrophages alvéolaires. La prise en charge sera fonction du grade de la toxicité et ira du maintien du traitement à dose éventuellement réduite jusqu'à l'arrêt définitif avec traitement de support par corticoïdes et oxygène (11).

En ce qui concerne d'autres effets secondaires moins spécifiques, la surveillance du taux de la créatinine sanguine semble aussi nécessaire ainsi que de la phosphatémie; en effet, 37%, tous grades confondus, d'hypophosphatémie ont été évoqués, avec très peu de grades 3 et 4 (12).

Signalons, également, des cas décrits de réaction d'hépatites B/C incitant au screening et monitoring de leurs sérologies.

## CONDITIONS DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

L'Afinitor® est remboursé dans le traitement du carcinome rénal avancé, à cellules claires, lorsque la maladie a progressé selon les critères RECIST sous, ou après un traitement dirigé contre le VEGF ou le VEGFR. Une concertation oncologique multidisciplinaire doit approuver ce choix de traitement. La poursuite du rembourse-

ment est conditionnée par la réalisation, toutes les 8 semaines de traitement, d'une évaluation ne montrant pas de progression.

#### L'AFINITOR® DANS D'AUTRES PATHOLOGIES ONCOLOGIQUES

L'évérolimus est également en cours d'évaluation, en phases avancées, dans d'autres tumeurs dont les tumeurs neuroendocrines (13), les tumeurs mammaires surexprimant l'HER2 et résistant au trastuzumab (Herceptine®), les tumeurs mammaires hormonosensibles ainsi que dans les lymphomes à grandes cellules, les tumeurs gastriques ainsi que dans l'hépatocarcinome.

#### CONCLUSION

La prise en charge d'un cancer du rein métastatique doit nécessiter une classification du patient dans un groupe de risque selon la classification utilisée par Motzer et al. (8) (MSKCC). On doit bien entendu en connaître le type histologique, à savoir tumeur à cellules claires vs non à cellules claires; connaître les antécédents et les comorbidités du patient et ses lignes de traitement préalables éventuellement. Les inhibiteurs de mTOR ont une action à la fois sur les cellules tumorales et sur les cellules endothéliales. Le mTOR fait partie de la grande voie de signalisation P3K-AKT qui est fréquemment dérégulée dans le cancer du rein.

L'évérolimus (Afinitor®) est donc reconnu comme actif chez des patients qui sont résistants aux inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant notamment le VEGFR ou un anticorps contre le VEGF (bévacizumab). C'est un nouveau standard après échec d'au moins un traitement inhibant le VEGF ou le VEGFR. Il permet essentiellement de prolonger la survie sans progression, au prix d'une toxicité modérée, acceptable. En effet, il a un profil de tolérance différent (des inhibiteurs de VEGF/VEGFR) avec l'absence notamment de toxicité cardiaque (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque), l'absence de risque de saignement mais, par contre, de nouveaux effets secondaires comme les troubles métaboliques de type dyslipidémie et hyperglycémie (14).

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Klinghoffer Z, Yang B, Kapoor A, Pinthus JH.— Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, **7**, 975-987.
2. Garcia JA, Cowey CL, Godley PA.— Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 2009, **3**, 266-271.
3. Suárez C, Morales R, Muñoz E, et al.— Molecular basis for the treatment of renal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol*, 2010, **1**, 15-21.
4. Wulschleger S, Loewith R, Hall MN.— TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*, 2006, **3**, 471-484.
5. Dreyer C, Sablin MP, Faivre S, Raymond E.— Topics in mTOR pathway and its inhibitors. *Bull Cancer*, 2009, **1**, 87-94.
6. Garnock-Jones KP, Keating GM.— Everolimus : in advanced renal cell carcinoma. *Drugs*, 2009, **15**, 2115-2124.
7. George S, Bukowski RM.— Role of everolimus in the treatment of renal cell carcinoma. *Ther Clin Risk Manag*, 2009, **5**, 699-706.
8. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al.— RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 2008, **372**, 449-456.
9. Lévy A, Sauvin LA, Massard C, Soria JC.— Everolimus (RAD001) and solid tumours : a 2008 summary *Bull Cancer*, 2008, **95**, 1205-1211.
10. Oudard S, Medioni J, Ayllon J, et al.— Everolimus (RAD001) : an mTOR inhibitor for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, **6**, 705-717.
11. Champion L, Stern M, Israël-Biet D, et al.— Brief communication: sirolimus-associated pneumonitis : 24 cases in renal transplant recipients. *Ann Intern Med*, 2006, **144**, 505-509.
12. Dasanu CA, Clark BA 3rd, Alexandrescu DT.— mTOR-blocking agents in advanced renal cancer: an emerging therapeutic option. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, **2**, 175-187.
13. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al.— Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy : a phase II trial. *J Clin Oncol*, 2010, **1**, 69-76.
14. Houghton PJ.— Everolimus. *Clin Cancer Res*, 2010, **16**, 1368-1372.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr.G. Jérusalem, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.