

## Les recommandations des sociétés savantes reflètent-elles l'état de la science ou sont-elles sources de surmédicalisation ?

### Analyse des recommandations des thérapies ciblées dans le cancer du rein.

S. Alkhalaf, N Delépine<sup>1</sup>, G Delépine<sup>2</sup>.

Durant les 15 dernières années, les agences américaine et européenne ont autorisé la mise sur le marché de 7 thérapies ciblées pour le cancer du rein : 4 inhibiteurs des tyrosines kinases, 1 anticorps monoclonal et 2 inhibiteurs mTOR. Tous ces traitements ont été approuvés selon des procédures accélérées après essais jugés sur le taux de réponse objective ou la durée de survie sans progression.

Des leaders d'opinion les ont présentés ensuite comme des traitements *révolutionnaires*<sup>3</sup>, osant même parfois prétendre qu'ils pouvaient guérir des cancers métastatiques. Ils ont participé au sein de sociétés savantes à l'élaboration de recommandations les concernant. Cette étude vérifie la pertinence des recommandations de l'association Française d'urologie (AFU) et de l'European Association of Urology (EAU)<sup>4</sup> au regard des données acquises de la science, en matière de cancer du rein.

### L'AFU et l'EAU recommandent l'Avastin\*, le Sutent\* et le Votrient\* en première ligne.

Pour l'Avastin l'AFU précise même<sup>5</sup> « *Recommandation grade A* ». Or tant l'essai de phase II<sup>6</sup> que l'essai phase III Avoren<sup>7</sup> ont été incapables de mettre en évidence le moindre gain significatif de survie globale par Avastin et sa toxicité, importante est parfois létale. **L'état actuel de la science n'est donc pas compatible avec cette recommandation** ainsi que le rappelle l'avis du 23 mai

---

<sup>1</sup> Cf site [www.nicoledelapine.fr](http://www.nicoledelapine.fr)

<sup>2</sup> Cf détails dans « cancer les bonnes questions à poser à votre médecin N et G Delépine éditions Michalon 2016

<sup>3</sup> Daniel Heng MD MPH FRCPC University of Calgary mRCC parle de Treatment Revolution

<sup>4</sup> Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma : 2014 update. Eur Urol 2015 ;67 :913-24

<sup>5</sup> Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer du rein Progrès en Urologie (2016), 27, Suppl. 1 S27-S52

<sup>6</sup> James C. Yang, A Randomized Trial of Bevacizumab, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Antibody, for Metastatic Renal Cancer N Engl J Med. 2003 Jul 31 ; 349(5) : 427-434

<sup>7</sup> Bernard Escudier Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa-2a in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (AVOREN) : Final Analysis of Overall Survival J Clin Oncol. 2010 May 1 ;28(13) :2144-50

2016 de la HAS : « AVASTIN (bevacizumab), associé à l'interféron, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1ere ligne du cancer du rein avancé et/ou métastatique ».

**Le Sutent\* (Sunitinib)** n'a jamais démontré qu'il pouvait améliorer significativement la durée de survie globale des malades métastatiques ni dans l'étude pivot<sup>8</sup> ni dans les essais ultérieurs<sup>9 10 11</sup> ni en situation adjuvante<sup>12 13</sup> et sa toxicité est importante et peut être létale. Ces doutes sur les résultats du sutent\* ont été renforcés en 2015, par l'analyse finale de l'étude « global expanded access » portant sur 4543 patients où la survie médiane atteint 18.7 mois, par l'étude brésilienne de Coelho (survie médiane 14 mois) et par l'étude israélienne de Segev où elle atteint 21 mois, durées égales ou sensiblement inférieures à celle des malades traités par interféron seul dans les études anciennes publiées par Atzpodien<sup>14</sup> (21mois) et Escudier<sup>15</sup>(21.3 mois).

De plus, l'efficacité très incertaine du Sutent\* sur la survie globale des malades souffrant de cancers métastatiques est confirmée par l'inefficacité certaine en situation adjuvante, telle qu'elle a été démontrée par l'étude Assure<sup>16</sup>, Protect<sup>17</sup> et S TRAC<sup>18</sup>. Quel cancérologue peut croire qu'un traitement incapable d'améliorer le pronostic de malades porteurs de micro métastases soit susceptible d'être plus efficace sur de plus grosses métastases ?

Il en est de même du **Votrient\* (Pazopanib)**. Parmi les articles rapportant les résultats de l'utilisation de **Votrient\*** dans le traitement du cancer du rein métastatique, aucun n'a mis en évidence d'amélioration significative de survie globale, que ce soit en pourcentage, en durée ou en qualité. En octobre 2010,

---

<sup>8</sup> Motzer et coll. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11 ;356(2) :115-24

<sup>9</sup> M E Gore Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma British Journal of Cancer (2015) 113, 12–19

<sup>10</sup> Rafael Corrêa Coelho et al Sunitinib treatment in patients with advanced renal cell cancer : the Brazilian National Cancer Institute (INCA) experience Int Braz J Urol. 2016 ; 42 : 694-703

<sup>11</sup> Dana Livne-Segev et al Experience with Sunitinib Treatment for Metastatic Renal Cell Carcinoma in a Large Cohort of Israeli Patients : Outcome and Associated Factors IMAJ 2014 ; 16 : 347–351

<sup>12</sup> N.B. Haas initial results from ASSURE (E2805) : Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, J Clin Oncol 33, 2015 suppl 7

<sup>13</sup> Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. N Engl J Med 2016 Dec 8 ;375(23) :2246-2254

<sup>14</sup> J. Atzpodien et coll Thirteen-year, long-term efficacy of interferon 2α and interleukin 2-based home therapy in patients with advanced renal cell carcinoma CancerVolume 95, Issue 5, pages 1045–1050, 1 September 2002

<sup>15</sup> Escudier Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN) : final analysis of overall survival J Clin Oncol. 2010 May 1 ;28(13) :2144-50

<sup>16</sup> N.B. Haas initial results from ASSURE (E2805) : Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, J Clin Oncol 33, 2015 suppl 7

<sup>17</sup> Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. N Engl J Med 2016 Dec 8 ;375(23) :2246-2254

<sup>18</sup> R J. Motzer Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma n Engl j med 2013 369 ;8

le NICE anglais estimait que le rapport bénéfice risque était trop faible pour justifier la prise en charge, avis confirmé en France par la Haute autorité de santé en 2011<sup>19</sup> et réaffirmé en 2013 lors d'un second examen du dossier<sup>20</sup> Le Pharmaceutical Benefits Advisory Committee australien a également refusé le remboursement en motivant sa décision en ces termes<sup>21</sup> : « *globalement le PBAC considère que la prétention d'une efficacité supérieure (du Votrient\* par rapport au placebo) sur la survie globale n'est pas suffisamment argumentée. En revanche la toxicité plus importante est certaine* ». **L'état actuel de la science n'est donc pas compatible avec ces recommandations de l'AFU et de l'EAU.**

L'AFU et l'EAU affirment aussi : « *chez les patients de mauvais pronostic, le temsirolimus est le traitement de référence.* ». Or dix ans plus tard le gain de survie de 3 mois annoncé dans l'étude pivot (ARCC Trial)<sup>22</sup> n'a été confirmé par aucun autre essai. Dans l'essai intoract<sup>23</sup> le temsirolimus ne fait pas mieux que l'interféron. Dans l'essai Introsect<sup>24</sup>, en seconde ligne le temsirolimus donne une survie globale inférieure de 4 mois à celle obtenue par la sorafenib pourtant incapable d'augmenter la durée de survie globale.

**Pour les traitements de seconde ligne, l'AFU affirme encore :** « *deux médicaments avaient antérieurement démontré leur efficacité en cas d'échec d'un premier traitement anti-VEGF (l'everolimus et l'axitinib)*].

Pour l'**axitinib (Inlyta\*)**, l'étude pivot AXIS<sup>25</sup> affirme qu'elle augmente de 2 mois la durée de stabilisation tumorale par rapport à Nexavar\*(sorafenib), mais sans **aucun gain de survie globale**<sup>26</sup>. L'essai NTC00920816<sup>27</sup> réalisé sur 204 patients asiatiques a confirmé cette absence de prolongation de la survie globale. Et un essai récent<sup>28</sup>, comparant Inlyta à nexavar en première ligne,

---

<sup>19</sup> Avis du 2 février 2011

<sup>20</sup> Avis du 26 juin 2013

<sup>21</sup> November 2012 PBAC Meeting

<sup>22</sup> Hudes, G., Carducci, M., Tomczak, P., Dutcher, J., Figlin, R., Kapoor, A. et al. (2007) Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356 : 2271–2281.

<sup>23</sup> Brian I. Rini Randomized Phase III Trial of Temsirolimus and Bevacizumab Versus Interferon Alfa and Bevacizumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma : INTORACT Trial J Clin Oncol 32 :752-759. © 2013

<sup>24</sup> Thomas E. Hutson et al Randomized Phase III Trial of Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy After Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma J Clin Oncol 32 :760-767. © 2013

<sup>25</sup> Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS) : A randomised phase 3 trial. Lancet 2011 ;378 :1931–1939.

<sup>26</sup> Robert J Motzer et al Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma : overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial Lancet Oncol 2013 ; 14 : 552–62

<sup>27</sup> Shukui Qin et al Axitinib versus sorafenib as a second-line therapy in Asian patients with metastatic renal cell carcinoma : results from a randomized registrational study OncoTargets and Therapy 2015 ;8 1363–1373

<sup>28</sup> Hutson TE et al Axitinib Versus Sorafenib in First-Line Metastatic Renal Cell Carcinoma : Overall Survival From a Randomized Phase III Trial. Clin Genitourin Cancer. 2017 Feb ;15(1) :72-76

contredit les essais précédents en affirmant que le nexavar obtient une plus longue survie globale que l'Inlyta. Enfin des publications par des auteurs indépendants du laboratoire, portant sur des groupes de malades moins sélectionnés, affichent des durées de survie globale courtes, (13,3 mois pour l'Inlyta dans l'étude SAX C<sup>29</sup> versus 21 mois (Atzpodien) et 21.3 mois (Escudier) par l'interféron seul).

De plus les recommandations négligent la toxicité de ce traitement : hypertension (40%), d'hypothyroïdie (19%), fatigue (30%), diarrhées (11%), syndrome main-pied (5%), nausées, anorexie et de dysphonie. 30% d'es malades traités par Inlyta sont confrontés à des événements indésirables graves : accidents thromboemboliques, hémorragies, perforations digestives, accès d'hypertension aigue, crise d'ischémie et/ou insuffisance cardiaque, encéphalopathies postérieure réversible, pancréatite... Compte tenu de cette balance avantage /risques défavorable l'avis du 9 janvier 2013 de la Haute Autorité de Santé paraît très indulgent « *INLYTA\* apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité dans le traitement de deuxième ligne du cancer du rein avancé.* ». Comment peut-on le recommander ?

Quant à l'**Évérolimus (Afinitor)**, son utilité pour les malades n'est pas mieux démontrée. L'essai pivot Record1 montrait d'emblée que son usage n'augmente pas la durée globale de survie<sup>30</sup>.

L'AFU et l'EAU conseillent la **sorafenib (Nexavar\*)** près échec d'un autre traitement ciblé. Pourtant cette molécule n'augmente pas la durée de survie globale dans l'essai Target<sup>31 32</sup> ni en usage courant par rapport aux résultats historiques de l'interféron<sup>33</sup> et sa toxicité est indiscutable.

Au total aucune des 7 thérapies ciblées recommandées par l'AFU ou l'EAU n'a démontrée qu'elle pouvait prolonger significativement la survie des malades métastatiques et toutes présentent, à des degrés divers des toxicité gênantes parfois même sévères voire mortelles.

---

<sup>29</sup> D'Aniello et al Axitinib after Sunitinib in Metastatic Renal Cancer : Preliminary Results Real-World" SAX Study Frontiers in Pharmacology September 2016 | Volume 7 Article 331

<sup>30</sup> R J. Motze et al Phase 3 Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell Carcinoma Final Results and Analysis of Prognostic Factors Cancer September 15, 2010 4256

<sup>31</sup> Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 ;356(2) :125-34.

<sup>32</sup> Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma : Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol. 2009 ;27(20) :3312-8.

<sup>33</sup> Procopio G, Derosa L, Gernone A, et al. Sorafenib as first- or second-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma in a community setting. Future Oncol. 2014 ;10(10) :1741-50.

Quelles qu'en soient les raisons (esprit critique insuffisant ? foi dans la nouveauté et la propagande ? liens d'intérêts ? corruption ?) ces recommandations qui ne reflètent pas l'état actuel de la science incitent et conduisent à des surtraitements.