

ACTUALITES

Les EPO biosimilaires : un marché prometteur ? p 05

DOSSIER

Cancer du rein : combiner les traitements p 06

MÉDICAMENTS


Néphrologie : actualités thérapeutiques p 13

Formation médicale continue

Pages spéciales au N° 256 - Juin-Juillet 2009

DÉCISION SANTÉ

PROFESSION MÉDECIN



**NÉPHROLOGIE
OPTIMISER LES
STRATÉGIES**

www.decision-sante.com

MENSUEL ISSN 1157-6197-PAGES SPÉCIALES AU NUMÉRO 256



Bloghospital-santé.net

Le Blog opératoire des professionnels de santé

Sommaire

ACTUS

Les EPO biosimilaires

UN MARCHÉ PROMETTEUR ? **PAGE 05**

DOSSIER

Néphrologie

OPTIMISER LES STRATÉGIES **PAGE 06**

Entretien avec le Dr Damien Pouessel

COMBINER LES TRAITEMENTS **PAGE 06**

Références

LES PRINCIPAUX ABSTRACTS **PAGE 08**

IRC

VERS DES TRAITEMENTS

IMMUNOSUPPRESSEURS PLUS CIBLÉS **PAGE 10**

Études

COMPLÉMENTS D'ENQUÊTE **PAGE 12**

MEDICAMENTS

Néphrologie

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES **PAGE 13**

DÉCISION SANTÉ - PROFESSION MÉDECIN Rédaction et publicité : 21, rue Camille-Desmoullins, 92 789 Issy-les-Moulineaux Cedex 9. Tél. 01 73 28 16 10 - Fax. 01 73 28 16 11 • Directeur de la publication, éditorialiste : Dr Pascal Maurel (01 73 28 16 12), pascal.maurel@decision-sante.com • Rédacteur en chef : Dr Gilles Noussenbaum (01 73 28 16 16), gilles.noussenbaum@decision-sante.com • Rédacteur en chef adjoint : Jean-Bernard Gervais (01 73 28 16 15), jean-bernard.gervais@decision-sante.com • Secrétaire de rédaction : Arnaud Janin (01 73 28 16 17), arnaud.janin@decision-sante.com • Comité scientifique : Pr J.-P. Bader, Dr C. Bérard-Germain, Pr J. Calop, Pr Y. Cohen, Dr M. Cohen-Solal, Pr C.-F. Degos, Pr R. Gagnayre, Dr A. Gruson, Pr G. Hozebroucq, Pr R. Rymmer, Pr M.-P. Serre, Pr J.-J. Zambrowski. • Publicité-Développement : Directeur : Emric Pasternak (01 73 28 16 14), emric.pasternak@decision-sante.com - Laurence Da Costa (01 73 28 16 07), laurence.dacosta@decision-sante.com, Davouth Op (01 73 28 16 22), davouth.op@decision-sante.com • Studio graphique : Interligne - Rédacteur graphiste : Jean Hernandez • Abonnements : Isabelle Lebau, 21, rue Camille-Desmoullins, 92 789 Issy-les-Moulineaux Cedex 9, abonnements@quofimed.com Tél : 01 73 28 15 90 Fax : 01 73 28 13 85 • Petites Annonces : Tél. 01 73 28 13 11 Fax. 01 73 28 13 10 Responsable : Françoise Millet • Production et fabrication : Virginie Bonnet (01 73 28 12 87), virginie.bonnet@fr.cmpmedica.com • Impression : IPPAC & Imprimerie de Champagne ZI. Les Franchises 52 200 Langres. ISSN 1157-6197 - CPPAP 1212 T 81075. Société éditrice : PGP SA au capital de 80 000 euros. 21, rue Camille-Desmoullins, 92 789 Issy les Moulineaux, cedex 9. Actionnaires principaux : CMPMEDICA HOLDING FRANCE, CMPMEDICA Services, Mediacpro. www.decision-sante.com. Prix de l'abonnement annuel (10 numéros) : 150 euros, dépôt légal à parution.

Repères

À suivre...

Le cancer du rein dans l'histoire des thérapies ciblées est appelé à occuper une place stratégique. Certes, l'imatinib avait ouvert la voie dans les leucémies myéloïdes chroniques. Puis le trastuzumab pour la première fois dans les tumeurs solides a modifié le pronostic de certains cancers du sein. Désormais, le cancer du rein même s'il est peu fréquent a bénéficié en priorité au cours des dernières années des innovations thérapeutiques mises sur le marché... Alors que l'interféron alpha a longtemps été la seule ressource thérapeutique, l'enjeu désormais est de gérer au mieux les différents schémas possibles. Le sunitinib a joué un rôle pionnier dans cette saga et a ouvert la voie aux autres inhibiteurs de tyrosine kinase. À cet égard, les spectres d'activité entre molécules de même famille sont différents. Une étude, comme le précise le Dr Damien Pouessel (voir entretien p. 7), évalue ainsi six séquences possibles. Quelles sont les meilleures combinaisons possibles, comment dans le temps doit-on programmer les séquences thérapeutiques? D'autres réponses sont attendues. Faut-il par exemple administrer ces produits en traitement adjuvant dans les cancers localisés? Le programme de travail à venir pour les oncologues et néphrologues est des plus riches. Pour autant, il faut garder raison. Certes la survie est largement prolongée? Mais en dépit des progrès, on ne guérit pas encore le cancer du rein métastatique. L'histoire des thérapies ciblées ne fait que commencer.

Dr Gilles Noussenbaum

Bulletin d'abonnement

- Je m'abonne à **Décision Santé** et ses suppléments pour 1 an au tarif de 150 €/TTC
- Je joins mon chèque à l'ordre de **Décision & Stratégie Santé**

Sous enveloppe affranchie à :

Décision & Stratégie Santé

Service abonnements

21 rue Camille-Desmoullins

92789 Issy-les-Moulineaux Cedex 9

- Je réglerai à réception de votre facture

Madame Monsieur Docteur Professeur

Nom

Prénom

Fonction

Établissement (ou société)

Adresse

Code postal

Ville

Téléphone

Fax

E-mail

Tél. 01 73 28 15 90 - Fax 01 73 28 13 85 - <http://www.decision-sante.com>

Vous disposez d'un droit d'accès, de modification, de rectification et de suppression des données qui vous concernent (art. 34 de la loi « Informatique et Libertés ») auprès du service abonnement.



Les EPO biosimilaires

UN MARCHÉ PROMETTEUR?

Avec un marché mondial estimé à 12 milliards de dollars, les érythropoïétines aiguissent les appétits des génériqueurs. Pourtant, produire un biosimilaire n'est pas un long fleuve tranquille.

Àu début des années 2000, les érythropoïétines furent, avec les hormones de croissance, parmi les premiers médicaments issus des biotechnologies à perdre, en Europe, la protection de leurs brevets. Un marché estimé à 12 milliards de dollars, et dont l'Europe représente entre 20 et 25 % des ventes. Tombées dans le domaine public, les EPO princes – Eprex® et NeoRecormon® – ont immédiatement attisé les convoitises des firmes tentées par le marché des biosimilaires, ces copies de biomédicaments dont le coût à l'achat est de 20 à 30 % moins élevé que pour le princeps. Le marché des biosimilaires s'est ouvert en Europe en 2006 avec Omnitrope® (hormone de croissance), le premier biosimilaire commercialisé. Ensuite, en 2007, deux biosimilaires de l'érythropoïétine, le Binocrit® et le Retacrit®, furent agréés par l'Agence européenne du médicament (EMA). Les experts estiment entre 15 et 20 milliards de dollars le marché potentiel des biosimilaires, toutes classes de biomédicaments confondues. Selon des projections d'IMS Health de 2007, les prévisions de ventes d'EPO biosimilaires pour 2010 s'élevaient à 701 millions de dollars. En France, sur les trois biosimilaires commercialisés, deux sont d'ailleurs des érythropoïétines.

Malgré ces belles perspectives d'avenir, de récentes études* restent prudentes quant au succès des biosimilaires, notamment en matière d'EPO. D'abord, si le marché européen est bel et bien ouvert aux biosimilaires, tel n'est pas encore le cas aux États-Unis. À l'heure actuelle, les conditions d'enregistrement des biosimilaires n'étant pas fixées aux États-Unis, difficile pour des industriels de se lancer dans l'aventure. Un pays qui représente tout de même 69 % des ventes mondiales d'EPO. La FDA

estime, en effet, ne pas disposer de l'autorité suffisante pour permettre la mise sur le marché des biosimilaires. L'administration Obama favorable à une réglementation sur les biosimilaires pourrait accélérer le processus. « Une fois que le Congrès américain aura approuvé une réglementation en faveur des biosimilaires, les États-Unis en deviendront très vite le plus grand marché du monde », pronostique Robert Shapiro dans son étude de 2008. De quoi laisser encore un peu de répit aux laboratoires princes pour qui, aux États-Unis, les brevets sur l'époétine alpha n'expireront pas avant 2013.

Versions améliorées

Mais une fois les portes du plus grand marché du monde ouvertes, d'autres blocages au développement seront encore à dépasser. Tout d'abord, la production d'un biosimilaire n'est pas de même nature que celle d'un générique classique. Ce n'est pas à la portée du premier génériqueur venu. Leur développement est complexe, dure plusieurs années et coûte entre 200 et 400 millions de dollars contre 20 millions pour un générique chimique, selon les données du Leem. La production d'un biosimilaire utilise des matériaux vingt à cent fois plus chers que pour les génériques classiques, souligne l'étude de Robert Shapiro. L'investissement est tel que les firmes pharmaceutiques se regroupent pour codévelopper les molécules. Au total, six AMM européennes ont ainsi été délivrées pour treize produits biosimilaires commercialisés.

Ensuite, autre frein au développement, les spécialités accessibles aux biosimilaires sont des biomédicaments de première génération soumis à la concurrence de versions améliorées. Ainsi, pour maintenir leurs parts de marché, Amgen et Roche développent de nouvelles générations d'EPO qui ont des

effets de plus longue durée réduisant la fréquence d'administration (EPO type Aranesp®). « Ces produits de deuxième génération, qui offrent les potentiels de croissance les plus importants, ne seront pas "générables" avant une dizaine d'années. En conséquence, pour les laboratoires d'ores et déjà présents sur ce marché, les investissements alloués au développement d'une gamme de biosimilaires s'inscrivent forcément dans une logique de long terme », selon l'étude de 2007 d'Eurostaf. Et selon le site américain *pipelinereview.com*, pas moins de sept nouvelles générations d'EPO – dont certaines administrables par voie orale – sont en cours de développement clinique et 25 encore au stade de recherche et développement (R & D). Pour certains experts, si à l'avenir les biosimilaires joueront bel et bien un rôle sur le marché, ce rôle pourrait rester limité car les firmes se battraient toujours pour commercialiser des produits de nouvelle génération.

Alexandre Dhordain

*. Ces études sont intitulées « Les perspectives du marché mondial des biosimilaires » – Eurostaf (2007) et « The potential American market for generic biological treatments and the associated cost savings » – Robert Shapiro (2008).

ERYTHROPOÏÉTINES PRINCEPS

Aranesp® (darbépoétine) : Amgen
 NeoRecormon® (époétine) : Roche
 Mircera (époétine) : Roche
 Eprex® (époétine) : J & J

EPO BIOSIMILAIRES AUTORISÉS DANS L'UE

Binocrit® (époétine alfa) : Sandoz
 Epoetin alfa Hexal® (époétine alfa) : Hexal
 Abseamed® (époétine alfa) : Medice
 Silapo® (époétine zéta) : Stada
 Retacrit® (époétine zéta) : Hospira

DOSSIER

NÉPHROLOGIE

OPTIMISER LES STRATÉGIES

Références

LES PRINCIPAUX ABSTRACTS PAGE 08

IRC

VERS DES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS PLUS CIBLÉS PAGE 10

Études

COMPLÉMENTS D'ENQUÊTE PAGE 12

Dossier réalisé par *Caroline Guignot*



L'intérêt d'une association IEC-sartan chez les sujets insuffisants rénaux au stade de macroprotéinurie semble démontré.

OPTIMISER LES STRATÉGIES

Entre les nouveaux traitements issus des thérapies ciblées dans le cancer du rein et les molécules en développement dans la transplantation ou la prise en charge de l'insuffisance rénale, l'innovation en néphrologie est des plus actives. Débat et mise en perspective des données les plus récentes.

CANCER DU REIN : COMBINER LES TRAITEMENTS

Interview du Dr Damien Pouessel, service d'oncologie médicale, hôpital Henri-Mondor (Créteil)

DÉCISION SANTÉ-PROFESSION MÉDECIN. Le bévacicumab (Avastin®) est la dernière thérapie ciblée en date à avoir obtenu une AMM dans le traitement du cancer du rein métastatique, grâce aux données de l'étude CALGB 90206 [1]. Peut-on évoquer cette étude?

DR DAMIEN POUESSEL. Les résultats de cette étude confirment ceux d'une étude européenne publiée précédemment par Escudier et coll [2] et qui mettait en œuvre un schéma thérapeutique similaire. C'est sur la base de ces deux études que l'extension d'AMM du bévacicumab au traitement de première ligne métastatique, combiné à l'IFN α , a été attribuée. Les données des deux études s'avèrent relativement proches : ici, même si les données en survie globale ne sont pas disponibles, on observe une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) passée de 5,2 mois sous IFN α à 8,5 mois lorsque le bévacicumab lui est associé.

D. S.-P. M. Peut-on évoquer plus largement les options de première ligne aujourd'hui disponibles ?

DR D. P. Pour rester sur le bévacicumab, la question est

aujourd'hui de déterminer si l'association de l'IFN α est essentielle. Des données de sous-groupes ont en effet montré que la réduction ou l'arrêt de l'immunomodulateur permettait de conserver la réponse au bévacicumab [3]. Ceci demande à être confirmé mais pourrait s'avérer intéressant en termes de tolérance puisque, comme le montre CALGB 90206, la fréquence des hypertension, de l'anorexie ou de la fatigue, par exemple, est importante sous bithérapie. Pour l'heure, c'est principalement sur la base de la balance bénéfice-risque que le bévacicumab associé à l'IFN α constitue une alternative au sunitinib, qui reste le traitement de première ligne chez les patients de pronostic favorable et intermédiaire. Chez les patients de mauvais pronostic, présentant au moins 3 des 6 facteurs péjoratifs de la classification de Motzer modifiée, le temisrolimus (Torisel®) est recommandé. Aujourd'hui, les résultats d'une étude, qui compare le traitement des carcinomes rénaux par bévacicumab-temisrolimus *versus* sunitinib *versus* bévacicumab-IFN α sont attendus. Elle devrait permettre d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association bévacicumab-temisrolimus en première ligne.

D. S.-P. M. Un autre inhibiteur de mTOR, l'évérolimus, devrait

• 15 000 à 300 000

4,0 mois de SSP médiane contre 1,9 mois sous placebo, c'est le chiffre de la SSP montrant l'efficacité de l'évérolimus dans le carcinome rénal ayant progressé après une première ligne de traitement.

• 20 %

c'est le taux de rejets de greffe à 12 mois (moindre) dans le groupe alectuzumab (versus 32 %, $p=0,09$) pour le traitement de l'IRC, avec préservation de la fonction rénale identique, mais avec une incidence accrue des infections à CMV.

• 8,5 mois

(contre 5,2 mois précédemment), c'est la durée de la survie sans progression (SSP) dans le cadre de la dernière thérapie ciblée avec le bévacizumab (Avastin) qui a obtenu une AMM dans le traitement du cancer du rein métastatique.

L'IDÉE EST ÉVIDEMMENT
DE COMBINER
DES MÉCANISMES D'ACTION
DIFFÉRENTS. LES CHOSES
SERONT PRÉCISÉES DANS
LES ANNÉES À VENIR.

DAMIEN POUESSEL, HÔPITAL HENRI-MONDOR

GIES

prochainement être autorisé par les agences internationales, sur la base des données de l'étude RECORD-1 [4]. Quels sont les points à retenir de cette étude ?

DR D. P. Après échec d'un ou plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), les modalités de prise en charge étaient relativement peu formalisées. Mais RECORD-1 a montré le bénéfice de l'évérolimus en seconde ou troisième ligne, avec une SSP de 4,0 contre 1,9 mois sous placebo. Cette efficacité a d'ailleurs suscité l'arrêt prématuré de l'étude devant la différence de progression de 65 % sous placebo et de 37 % sous évérolimus. L'évérolimus est le premier traitement à avoir démontré un avantage après échec d'un ou plusieurs inhibiteurs de TK. Il devrait être autorisé en deuxième ligne de traitement*. Aujourd'hui, l'évérolimus est désormais étudié en première ligne à travers la phase III RECORD-3 qui le compare au sunitinib et à travers RECORD-2, une phase II qui compare son efficacité en association au bévacizumab par rapport au traitement standard par bévacizumab-IFN .

D. S.-P. M. Avec cinq thérapies ciblées commercialisées ou proches de l'être, et dans l'attente des données propres à l'axitinib ou au pazopanib, les études se focalisent maintenant sur l'optimisation des protocoles. Parmi elles, l'idée de traitements séquentiels est investiguée, à l'image de la comparaison rétrospective de séquences sorafénib-sunitinib ou sunitinib-sorafénib publiée récemment [5]. Que peut-on en dire ?

DR D. P. Il s'agit de la deuxième étude à avoir comparé rétrospectivement ces deux séquences de traitement, après une étude présentée à l'ASCO 2007 [6]. Elles vont toutes deux dans le même sens : la SSP semblait prolongée chez les patients traités initialement par



sorafénib, puis par sunitinib après progression. Ceci pourrait s'expliquer par un effet de rattrapage du sunitinib en deuxième ligne, cet inhibiteur multikinase ayant un spectre d'activité différent de celui du sorafénib. Évidemment, ces données restent rétrospectives et sur de petits effectifs. Il faudrait des données prospectives et des cohortes plus importantes pour confirmer ces données, qui ne peuvent être exploitées en pratique. On attend par ailleurs l'étude START, une étude 3x2 qui compare 6 séquences différentes : le traitement initial est randomisé entre sunitinib, temsirolimus et bévacizumab. Après progression sous TKI, les patients seront randomisés entre les deux traitements non reçus précédemment.

D. S.-P. M. Les combinaisons thérapeutiques sont également évaluées. Quelles sont les principales options envisagées ?

DR D. P. Les premières études disponibles concernaient les associations entre le bévacizumab et les TKI – sunitinib ou sorafénib. Mais elles ont mis en évidence un profil de tolérance inacceptable et ont, de fait, été abandonnées. Aujourd'hui, ce sont principalement des associations faisant intervenir un inhibiteur de mTOR qui sont envisagées, avec le bévacizumab ou le sorafénib. L'idée est évidemment de combiner des mécanismes d'action différents. Les choses seront précisées dans les années à venir. Mais d'ores et déjà, les thérapies ciblées ont initié suffisamment d'engouement pour évaluer leur place en néoadjuvant ou adjuvant des carcinomes rénaux localisés : les essais S-TRAC (sunitinib adjuvant), SORCE (sorafénib adjuvant), ASSURE (sorafenib vs sunitinib) sont actuellement mis sur pied. Au final, de grosses avancées ont été réalisées



en thérapeutique du cancer du rein métastatique. Mais compte tenu de la multiplicité thérapeutique, les questions à résoudre sont nombreuses et doivent être prioritaires, d'autant plus que le nombre de patients concernés n'est pas extensible. Il s'agit donc de se concentrer sur des points essentiels. Parmi eux, il y a une attente forte pour la mise en évidence de facteurs prédictifs d'efficacité des traitements, autres que ceux déterminés par Motzer à l'ère de l'immunothérapie.

Propos recueillis par Caroline Guignot

[1] Rini BI et coll. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5422-8.

[2] Escudier B et coll. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007;370(9605):2103-11.

[3] Melichar B et coll. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2008;19(8):1470-6.

[4] Motzer RJ et coll. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial (RECORD-1). *Lancet.* 2008;372(9637):449-56.

[5] AZ. Dudek et coll. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115(1):61-67.

[6] Sablin MP et coll. Sequential use of sorafenib and sunitinib in renal cancer: Retrospective analysis in 90 patients. Abstract 5038, ASCO2007.

* L'évérolimus a reçu une opinion positive de l'EMA après l'interview du Dr Pouessel.

Références

LES PRINCIPAUX ABSTRACTS

Sont présentées ici les études relatives au cancer du rein, auxquelles fait référence Damien Pouessel dans l'entretien.

Avoren démontre l'intérêt de l'association bevacizumab et interféron

En parallèle à l'essai américain, les dernières données concernant l'étude Avoren coordonnée par le Dr Bernard Escudier (Institut Gustave-Roussy, Villejuif) ont été présentées à la dernière édition de l'ASCO. Depuis la publication dans le *Lancet* en 2007, l'efficacité de l'association bevacizumab et interféron alpha a été réévaluée à la hausse par un comité d'experts indépendants. La survie sans progression s'est établie à 10, 4 mois au lieu de 10,2 mois pour l'association bevacizumab et interféron *versus* 5,5 mois pour le placebo et l'interféron. En ce qui concerne la survie globale, elle est en faveur de l'association bevacizumab et interféron. La différence est comme attendu statistiquement non significative ; les experts invoquant notamment la survenue de cross over et de traitements post-progression. Autre apport de l'actualisation de ces résultats, en cas de survenue d'effets indésirables, l'efficacité de l'association est maintenue même si l'on procède à une réduction des doses d'interféron, avec alors 26 mois de survie. La diminution des doses comprend 2 paliers depuis 9 millions, 6 millions jusqu'à 3 millions d'unités. Enfin, au-delà du protocole de l'étude, les patients ont tous

reçu d'autres thérapeutiques après progression de la maladie, incluant par exemple les inhibiteurs de la tyrosine kinase et en particulier le sunitinib. Dans ce cas, la survie globale grimpe à 43,6 mois avec l'association bevacizumab -interféron *versus* 39,7 mois avec l'association placebo-interféron. Au vu de ces données se pose la question de la première séquence thérapeutique. Ces résultats plaident plutôt pour une prescription en première ligne de l'association bevacizumab et interféron suivie par le sunitinib qui permet de prolonger de façon notable la survie des patients.

Efficacité de l'évérolimus dans le carcinome rénal ayant progressé après une première ligne de traitement. Motzer et coll. [4]

Cet essai multicentrique a inclus 410 patients présentant un carcinome à cellules claires prétraité par sorafénib, sunitinib, bevacizumab, IL-2 et/ou IFN α 2a et ayant progressé dans les six mois suivant l'arrêt du traitement. La randomisation 2 : 1 était alors faite en double aveugle entre 10 mg par jour d'évérolimus (n=272) et placebo (n=138) et le traitement était poursuivi jusqu'à progression ou événement notable. La durée moyenne de traitement était de 95 jours sous évérolimus contre 57 jours sous placebo. Le critère principal de l'étude, qui correspondait à l'amélioration de la survie sans progression, était vérifié avec 4,0 mois de SSP médiane contre 1,9 mois sous placebo (p<0,0001). Le nombre d'événements associés était de 101 progressions dans le bras évérolimus, contre 90 dans le bras placebo. En termes de tolérance, les principaux événements associés au traitement par évérolimus étaient les stomatites (40 % *vs* 8 %), les rashs cutanés (25 % *vs* 16 %) et la fatigue (20 % *vs* 16 %). Enfin, tout événement confondu, la plupart était de grade de sévérité modéré, même si certaines manifestations étaient significativement plus sévères (grade 3-4) sous inhibiteur de mTOR que sous placebo : infections, hypercholestérolémie, hyperglycémie.

Bénéfice et modalités d'un traitement séquentiel par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Dudek et coll. [5]

Dans la pratique, les deux ITK indiqués en première ligne sont souvent utilisés de façon séquentielle, l'un prenant la suite de l'autre dès lors que ce dernier est en échec. Pourtant, aucune donnée scientifique n'est disponible pour soutenir cette stratégie. L'étude de Dudek s'est donc attachée à décrire rétrospectivement l'évolution respective de patients atteints de carcinome rénal à cellules claires avancé, traités par sorafénib puis sunitinib (A) ou traités par sunitinib puis sorafénib (B). Les dossiers de 49 patients traités entre 2004 et 2007 par ces schémas ont été analysés. Parmi eux, 29 avaient été traités selon la séquence A, 20 selon la séquence B. À l'issue du premier traitement, le délai jusqu'à progression était identique dans les deux bras, avec respectivement 22 semaines sous sorafénib (A) et 25 semaines sous sunitinib (B) (NS). La comparaison des délais de progression médians à l'issue du second traitement montrait en revanche une différence significative en faveur du groupe A, avec un délai moyen de 78 semaines, contre 37 dans le groupe B (p=0,016). En termes de SG, cette différence s'illustrait par des chiffres médians respectifs de 102 et 45 semaines respectivement (p=0,061). La séquence de traitement sorafénib-sunitinib semble donc apporter un meilleur contrôle global de la maladie.

Insuffisance rénale chronique (IRC)

VERS DES TRAITEMENTS
IMMUNOSUPPRESSEURS PLUS CIBLÉS

Les progrès réalisés dans le traitement immunosuppresseur lié à la greffe de rein ont largement contribué à modifier l'aspect clinique de l'évolution postgreffe. Aujourd'hui, plusieurs axes animent cette recherche.

Le premier est celui d'améliorer le bénéfice-risque des schémas immunosuppresseurs actuels. La néphrotoxicité des inhibiteurs de calcineurine (ICN : ciclosporine, tacrolimus...) et les complications métaboliques à long terme des corticostéroïdes (CS) ont incité la mise en œuvre d'études cliniques portant sur l'adaptation de ces stratégies. D'une façon générale, si des modifications peuvent être apportées, elles restent corrélées à une décision individualisée, et non à une modification systématique des traitements. Ceci a encore été démontré récemment à travers l'étude FREEDOM [8] qui comparait 3 régimes d'immunosuppresseurs (avec CS, arrêt précoce des CS, sans CS) : à l'issue d'un suivi de 12 mois, les 3 options étaient équivalentes sur le plan du critère primaire (taux de rejet aigu, survie du greffon et du patient) dans les deux premiers bras de traitement, avec malgré tout une augmentation du risque de rejet aigu lorsque les CS étaient arrêtés précocement.

Il n'y a pas eu le bénéfice escompté

Les tentatives de remplacement des ICN par le mycophénolate ou par le sirolimus n'ont pas apporté le

PRÉVENTION DES NÉPHROPATHIES

Un grand nombre d'études ont enrichi, ces derniers mois, le débat autour des associations permettant d'atteindre un blocage complet du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). En effet, la capacité de ces associations à réduire la protéinurie, et par conséquent à ralentir la progression d'une insuffisance rénale chronique préexistante, restait posée. Plusieurs étapes ont ponctué le débat : CALM [1] initialement, puis COOPERATE [2], à la méthodologie critiquée, et ensuite d'autres publications comme DETAIL [3-4] ou la métaanalyse récente de Kunz [5]. Toutes ont démontré que l'association sartan-IEC offrait un blocage plus complet du SRAA* que chacune des deux classes thérapeutiques prise en monothérapie. « Les études ont confirmé le bénéfice de l'association sur la prévention de la protéinurie », résume Lucile Mercadal. « Entre-temps, ONTARGET, conduite chez des patients vasculaires non néphrologiques, a montré un effet nul ou délétère de l'association sur la prévention des néphropathies, avec un risque associé d'insuffisance rénale aiguë ». Seul l'intérêt d'une association IEC-sartan chez les sujets insuffisants rénaux au stade de macroprotéinurie semble démontré. L'an dernier, une étude similaire [6] a également apporté la preuve que le losartan, cette fois associé à l'inhibiteur de rénine aliskiren permettait de réduire la protéinurie en comparaison au losartan seul. La néphrologue conclut : « Si l'effet antiprotéinurique de telles associations est aujourd'hui démontré chez les patients néphrologiques, l'effet néphroprotecteur de ce bénéfice reste à démontrer. »

ANÉMIE DES INSUFFISANTS CHRONIQUES

Suite aux polémiques ayant entouré le taux d'Hb cible chez les sujets insuffisants rénaux et anémiques traités par époïétine, le consensus est clair : les objectifs des traitements par époïétine ont été fixés entre 10 et 12 g/dl, afin de limiter les risques cardiovasculaires mis en évidence dans les grandes études prospectives ou rétrospectives. Une seconde analyse de CHOIR [7] a montré l'an dernier que les patients ayant rencontré des complications cardiovasculaires dans le groupe ciblant une valeur haute d'Hb (13,5 g/dl) étaient ceux qui avaient reçu des posologies élevées pour les atteindre, suggérant un lien potentiel entre la posologie de l'époïétine, l'incapacité à atteindre l'objectif biologique et les complications observées. De nouvelles études prospectives sur les notions de cible biologique, de résistance au traitement et de variabilité de la réponse seront utiles pour éclaircir la question.

bénéfice escompté, puisque l'on constatait une augmentation des rejets aigus. Le bélatacept, lui, véhicule un espoir plus important. Suite aux données encourageantes de phase II, les données à 1 an de l'étude de phase III BENEFIT [9] présentées à l'American Transplant Congress 2009 confirment l'intérêt de cet inhibiteur des CD 80/86 (molécules de costimulation nécessaires à l'activation des lymphocytes T) : les patients candidats à la greffe rénale ont été randomisés entre 3 bras de traitement d'entretien (ciclosporine, belatacept intensif, belatacept moyen), en parallèle au traitement d'induction par basiliximab, du mycophénolate et des CS. Le bélatacept était équivalent à la ciclosporine sur le plan de la survie du patient et du greffon (92,8 %, 95,4 %, 96,5 % respectivement) et se révèle supérieur en termes de préservation de la fonction rénale (altération chez respectivement 78 %, 55 % et 54 % des patients, $p < 0,0001$), avec une équivalence des événements infectieux ou cancéreux durant le suivi. En contrepartie, le taux de rejets aigus était supérieur dans les bras bélatacept (22 % et 17 % vs 7 %). Les données de l'étude BENEFIT-EXT [10] relative aux patients bénéficiant de greffons issus de donneurs à critères étendus vont dans le même sens.

Une meilleure présentation du rejet chronique

Le second axe de recherche concerne le développement de molécules immunosuppresseurs ciblant plus spécifiquement les lignées cellulaires impliquées dans l'immunité postgreffe, à l'image du bélatacept : elles permettraient notamment de mieux prévenir le rejet chronique, point faible des immunosuppresseurs classiques. Plusieurs molécules sont à l'étude : parmi elles, l'alemtuzumab en induction permet d'espérer un bénéfice sur la prévention des rejets aigus grâce à la déplétion prolongée des lymphocytes T qu'il induit. Pour l'heure, peu d'études randomisées sont disponibles : une récente étude [11] a cependant montré des résultats

relativement bons parmi une cohorte de 65 patients pour lesquels le traitement d'induction par alemtuzumab suivi par le tacrolimus était comparé à un traitement d'entretien standard (tacrolimus, mycophénolate, CS). Le groupe alemtuzumab montrait un taux moindre de rejets de greffe à 12 mois (20 % *versus* 32 %, $p=0,09$) et une préservation de la fonction rénale identique, avec malgré tout une incidence accrue des infections à CMV. D'autres molécules sont à l'étude comme les inhibiteurs de tyrosine kinase JAK 3 ou l'AEB-071.

- [1] Mogensen CE et coll. *BMJ*. 2000 Dec 9;321(7274):1440-4.
 [2] Nakao N et coll. *Am J Nephrol*. 2004;24(5):543-8.
 [3] Barnett AH et coll. *N Engl J Med*. 2004;351:1952-61.
 [4] Ishimitsu T et coll. *Hypertens Res*. 2005;28:865-70.
 [5] Kunz R et coll. *Ann Intern Med* 2008;148:30-48.
 [6] Parving HH et coll. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2433-46.

« Avec le développement des thérapies ciblées, le but est de réduire les risques associés, infectieux, carcinologiques et les complications métaboliques et hypertensives à long terme; reste à contrer une légère augmentation du rejet aigu qui est souvent associé à ces nouvelles molécules », conclut Lucile Mercadal.

C. G., avec la collaboration
du Dr Lucile Mercadal, service de néphrologie
de l'hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris).

- [7] Szczech LA et coll. *Kidney International* (2008) 74, 791-798.
 [8] Vincenti F et coll. *Am J Transplant* 2008 ;8(2) :307-16.
 [9] Vincenti F et coll. Abstract 4. ATC 2009.
 [10] Durrbach A et coll. Abstract 27. ATC 2009.
 [11] Margreiter R et coll. *Am J Transplant*. 2008;8:1480-5.

Études

COMPLÉMENTS D'ENQUÊTE

L'EVEROLIMUS OPTIMISE LA FONCTION RÉNALE...

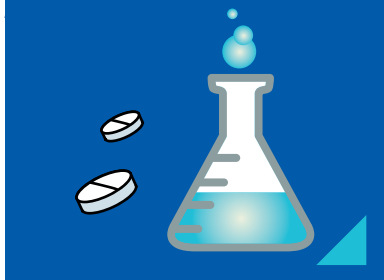
L'EVEROLIMUS EST-IL PLUS performant que les inhibiteurs de la calcineurine chez les patients transplantés rénaux ? Une étude qui s'est déroulée sur un an a inclus 300 patients. Dans un premier temps, les patients ont reçu le basiliximab comme traitement préventif du rejet aigu associé à un traitement immunosuppresseur (ciclosporine, mycophénolate sodique, ciclosporine) dans les 4 ou 5 premiers mois. À l'issue de cette période, les patients ont suivi le même schéma thérapeutique ou ont bénéficié d'un autre protocole associant l'everolimus au mycophénolate sodique. La substitution s'est déroulée étape par étape sur une période de deux semaines. Tous les patients ont reçu des corticoïdes à la dose minimale de 5 mg par jour. Résultat principal, la fonction rénale a été améliorée dans le groupe everolimus comparé au groupe ciclosporine sans compromis sur l'efficacité ou la tolérance. En effet, les effets secondaires les plus fréquents ont été similaires dans les deux groupes de type constipation, diarrhées, hypercholestérolémie et infection à CMV. Aucun rejet n'a été observé.



© S. TOUBON

... ET PEUT ÊTRE PRESCRIT JUSTE APRÈS LA TRANSPLANTATION

UNE REPRISE RETARDÉE de fonction rénale après transplantation ? Faut-il administrer dans ce cas un traitement immunosuppresseur avec un inhibiteur du signal de prolifération, l'everolimus, immédiatement après la transplantation où à l'issue d'une période de quatre semaines alors que le sirolimus accroît ce risque ? L'étude CALLISTO apporte des éléments clairs de réponse. 139 patients ont été inclus dans le protocole. Résultat principal, à l'issue d'une période de douze mois, il n'a pas été noté de différence entre l'administration immédiate ou différée d'everolimus. L'incidence de reprise retardée de fonction rénale s'est ainsi établie à 24,6 % dans le premier groupe *versus* 24,3 % dans le second groupe. Les données biologiques traduisent cette tendance. La formule de Cockcroft grimpe à 39,9 mL/min *versus* 43,1 mL/min. Quant au taux moyen de créatinémie, il s'est élevé à 138 µmol/L *versus* 133 µmol/L. Il n'y a donc pas d'effet classe autour du risque de reprise retardée de fonction rénale avec les inhibiteurs du signal de prolifération. L'everolimus peut donc être prescrit immédiatement après transplantation, même chez les patients à haut risque de reprise retardée de fonction rénale.



Néphrologie

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

1) Cancer du rein Opinion positive pour Afinitor (everolimus)

Fin mai 2009, Afinitor® a reçu une opinion positive du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament dans le traitement du carcinome rénal avancé, en tant que médicament orphelin. Son principe actif, l'évérolimus, est un inhibiteur de mTOR, une voie de signalisation facilite la prolifération cellulaire et la néoangiogenèse des cellules tumorales.

C'est à partir des données de l'étude RECORD-1 que l'évérolimus a fait la preuve de son efficacité dans le traitement du cancer du rein au stade avancé. Dans cet essai, l'inhibiteur de mTOR permettait de doubler la survie sans progression de patients métastatiques en échec de sorafénib et/ou sunitinib (cf. dossier).

La tolérance de la molécule, administrée par voie orale, montre principalement la survenue d'asthénies, d'infections, de diarrhées et de stomatites. Elle nécessite également une adaptation posologique chez les insuffisants hépatiques modérés.

Extension d'indication pour Avastin (bévacizumab)

En 2008, Avastin® recevait une extension d'indication en première ligne du traitement du cancer du rein avancé ou métastatique, en combinaison avec l'IFNalpha-2a. L'étude AVOREN à l'origine de cette autorisation avait en effet montré le bénéfice de l'association en termes de SSP par rapport au groupe IFNalpha-2a, avec une médiane respective de 10,2 et de 5,4 mois ($p=0,0001$). La commission de transparence lui a attribué un service médical rendu (SMR) important et une amélioration de service médical rendu mineur, en comparaison des thérapeutiques préexistantes et des « limites méthodologiques de l'étude ». Depuis, l'actualisation de cette étude à

© S. TOUBON



l'ASCO 2009 a mis en évidence le maintien du bénéfice de l'association comprenant le bévacizumab sur la survie sans progression médiane et le taux de réponses par rapport au placebo (respectivement 10,4 vs 5,5 mois, et 31 % vs 12 %). La survie globale médiane tendait, elle, à être meilleure mais n'était pas significativement augmentée (23,3 mois vs 2,3, $p=0,1291$). Le suivi médian sur les 23 mois de l'étude a montré le maintien du profil de tolérance déjà connu, avec des effets secondaires plus fréquents dans le groupe recevant le bévacizumab, notamment des protéinuries, des hémorragies et des perforations gastro-intestinales.

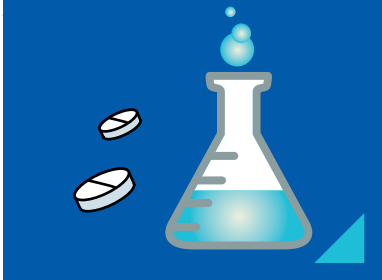
2) Prise en charge de l'anémie Enregistrement du Rétacrit (époïétine zéta)

Suite à l'avis favorable émis par l'EMA fin 2007, Rétacrit® arrive dans les établissements français. Cette époïétine zéta recombinante constitue la première époïétine biosimilaire à

être autorisée sur le marché français dans la prise en charge de l'anémie symptomatique des insuffisants rénaux chroniques et des patients adultes cancéreux. Les essais cliniques requis par l'Agence européenne ont montré que l'efficacité et la tolérance de l'époïétine zéta étaient comparables à celle de l'époïétine alpha, qu'il s'agisse de la phase de correction ou d'entretien du traitement de l'anémie. Dans ce contexte, les schémas posologiques restent calqués sur trois injections hebdomadaires. Évidemment, les précautions et recommandations entourant la prescription des époïétines au regard du taux d'Hb du patient restent valables.

Enregistrement du Mircera (méthoxy-polyéthylène glycol époïétine bêta)

Mircera® est disponible depuis septembre 2008 dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique. Il s'agit d'une époïétine recombinante sur laquelle a été greffé un polymère



► (PEG) qui lui confère une pharmacocinétique et une pharmacodynamique différentes des autres époïétines ; avec une durée de vie d'environ 135 heures en IV, une affinité faible et une vitesse de dissociation lente, Mircera® permet d'espacer les délais d'administration à une injection tous les 15 jours en phase de correction et une injection tous les mois en phase d'entretien. Le programme de développement a prévu des essais cliniques dans le cadre d'IRC chez des sujets dialysés déjà traités par époïétine (MAXIMA, PROTOS, STRIATA, RUBRA) ou chez des patients naïfs d'époïétine (AMICUS, ARCTOS). Chez ces derniers, l'efficacité de Mircera® en phase de correction est apparue équivalente à celle des époïétines alpha, bêta ou de la darbépoïétine alpha. De la même façon, son efficacité en phase d'entretien était non inférieure à celle des autres époïétines ; dans ce cadre, la transition d'un autre agent stimulant l'érythropoïèse à Mircera® était possible, selon le respect des équivalences posologiques. La tolérance apparaissait globalement bonne avec principalement un risque d'HTA, mais un surrisque existait concernant de rares événements d'embolie pulmonaire et d'hémorragies gastro-intestinales. Un plan de gestion des risques dédié suit la transposition de ce risque, notamment, en pratique quotidienne.

Extension d'indication pour Aranesp (darbépoïétine alpha) chez l'enfant

En février 2009, la levée de restriction d'indication d'Aranesp (darbépoïétine alpha) permet à la spécialité d'être indiquée dans la prise en charge de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez les enfants de moins de 11 ans. Cette décision a été prise par les autorités sur la base de l'étude de non-infériorité de phase III (étude 20000 100) conduite en ouvert chez des patients insuffisants rénaux de moins de 18 ans, dialysés ou non. Après randomisation des sujets selon trois groupes d'âge (1-5 ans, 6-11 ans, 12-18 ans), la darbépoïétine alpha est

© S. TOUBON



apparue non inférieure à un traitement par époïétine alpha en termes de maintien de la concentration d'hémoglobine dans les limites recommandées (10-12,5 g/dl) tout au long des 28 semaines de suivi. Le profil de tolérance était également comparable entre les deux types de traitement, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés étant la survenue de fièvre, de maux de tête, d'infections respiratoires hautes et d'HTA. Pour mémoire, il n'existe pas de recommandations concernant la correction de l'Hb chez les enfants de moins de dix ans.

3) Prise en charge des patients dialysés Opinion positive pour Renvela® (sevelamer carbonate)

En mars dernier, Renvela® a reçu une opinion positive de la part du CHMP

de l'Agence européenne du médicament pour la prise en charge de l'hyper-phosphatémie des adultes sous hémodialyse ou dialyse péritonéale. Ce médicament est déjà disponible aux États-Unis.

En pratique, Renvela® est une nouvelle génération du Rénagel®, un chélateur développé par le même laboratoire (Genzyme). Il assure, comme le sevelamer hydrochloride, la captation des ions phosphates par ionisation de ses fonctions amines dans le tractus intestinal. Par ailleurs, sa forme carbonate permet au Renvela®, par rapport au Rénagel®, d'améliorer le taux sérique de bicarbonates. Le profil de tolérance des deux molécules est, en revanche, similaire, avec des risques de nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée, constipation et douleur abdominale.

Caroline Guignot