



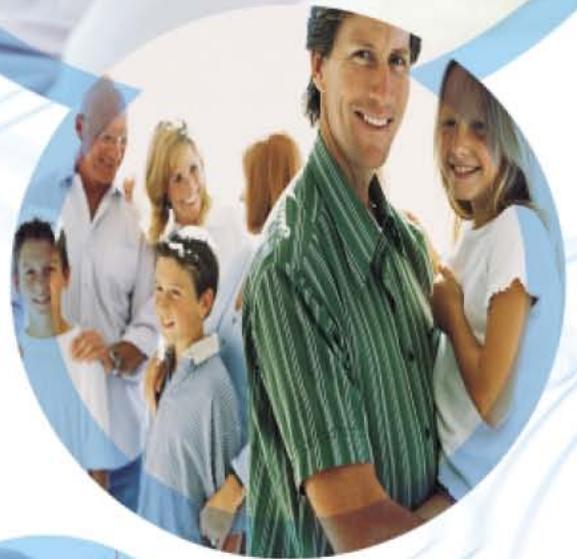
Guide d'utilisation du sorafenib (Nexavar^{MC}) dans
le traitement du carcinome rénal métastatique

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
(CEPO)

Novembre 2010

Direction de la lutte contre

le cancer



Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Il ne se substitue pas à la Liste de médicaments – établissements prévue à l'article 116 de la Loi sur les Services de Santé et les Services sociaux, laquelle constitue le cadre général de la fourniture de médicaments dans les établissements de santé.

Ce document n'est disponible qu'en version électronique à l'adresse www.msss.gouv.qc.ca/cancer.

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2010

Bibliothèque et Archives Canada, 2010

ISBN : 978-2-550-60348-1 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction partielle ou complète de ce document à des fins personnelles et non commerciales est permise, uniquement sur le territoire québécois et à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2010

Le *Guide d'utilisation du sorafenib (Nexavar^{MC}) dans le traitement du carcinome rénal métastatique* a été préparé par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. La production de ce document a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.

Rédaction

Madame Mireille Poirier, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

Madame Stéphanie Goulet, Ph. D., méthodologiste, Direction de la lutte contre le cancer (MSSS)

Révision externe

Docteur Éric Lévesque, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

Docteur Denis Soulières, hématologue et oncologue médical, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

Docteur Simon Tanguay, uro-oncologue, Hôpital Général de Montréal (CUSM)

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

| | |
|-------------------|---|
| Exécutif : | Docteur Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Docteure Isabelle Roy, vice-présidente, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM) Monsieur Alain Bureau, pharmacien, Hôpital Sainte-Croix (CSSS Drummond) Madame Mélanie Kavanagh, coordonnatrice, Ph.D., Direction de la lutte contre le cancer (MSSS) |
| Membres : | Monsieur Jim Boulanger, Ph.D., méthodologiste Docteur Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme) Madame Nicole Déry, pharmacienne, représentante du Conseil du médicament (observatrice) Madame Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Docteur Normand Gervais, chirurgien, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup) Madame Stéphanie Goulet, Ph.D., méthodologiste, Direction de la lutte contre le cancer (MSSS) Monsieur Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, représentant de l'AETMIS Docteur Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du GEOQ Monsieur Sylvain L'Espérance, Ph.D., méthodologiste Madame Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Saint-Luc (CHUM), représentante du PGTM Madame Mélanie Morneau, M.Sc., MBA, méthodologiste, Direction de la lutte contre le cancer (MSSS) Docteur Jean-François Ouellet, chirurgien, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Madame Mireille Poirier, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Monsieur Éric Potvin, Ph.D., méthodologiste, Direction de la lutte contre le cancer (MSSS) Docteur Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM) Docteur Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles Lemoyne Docteur Lucas Sideris, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Madame Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's Docteur François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier régional de Trois-Rivières |

RÉSUMÉ

La Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada estimaient qu'en 2010, 1 350 nouveaux cas de cancer du rein seraient diagnostiqués au Québec, et que 450 décès seraient enregistrés. Ce cancer atteint deux à trois fois plus souvent l'homme que la femme et se présente majoritairement après 50 ans. Les adénocarcinomes représentent entre 80 et 85 % de l'ensemble des cancers du rein chez l'adulte et le type histologique le plus fréquent est à cellules claires, avec près de 75 % des cas.

Le cancer du rein est souvent asymptomatique. Au moment du diagnostic, environ 25 % des patients présentent des métastases à distance et près du tiers des autres patients en développeront au cours du suivi. Au stade métastatique, le carcinome rénal a un pronostic variable selon divers critères établis et est généralement difficile à traiter, d'autant plus que ces tumeurs sont considérées résistantes à la chimiothérapie. Jusqu'à tout récemment, la prise en charge des patients atteints d'un cancer du rein métastatique reposait essentiellement sur l'utilisation des cytokines interféron alpha (IFN α) ou interleukine-2 en association avec la néphrectomie, avec des taux de réponse inférieurs à 20 %, une survie globale médiane de l'ordre de douze mois et une toxicité non négligeable.

Le gène VHL, impliqué dans la régulation de la sécrétion de ligands stimulant l'angiogénèse, est muté dans près de 70 % des cancers du rein. Cette inactivation stimule la production de facteurs de croissance, favorisant ainsi l'angiogénèse et la croissance tumorale. Le sorafenib (Nexavar^{MC}, Bayer Inc.) est un inhibiteur de kinases qui cible spécifiquement la voie de signalisation RAF/MER/ERK et les récepteurs du VEGF, c-KIT et Flt-3. Le 28 juillet 2006, Santé Canada a émis un avis de conformité avec conditions pour l'utilisation du sorafenib dans le traitement du carcinome rénal à cellules claires localement avancé ou métastatique quand un traitement par cytokine a échoué ou ne convient pas; l'autorisation fut transformée de « conditionnelle » à « normale » en date du 12 juin 2009. Par conséquent, l'objectif du présent guide est de faire état de la documentation scientifique pertinente évaluant l'efficacité et l'innocuité du sorafenib dans le traitement du carcinome rénal métastatique.

Une revue de la littérature scientifique publiée de janvier 2000 à juin 2010 inclusivement a été effectuée dans l'outil de recherche *PubMed*. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives. Les études rétrospectives, celles portant sur moins de vingt patients ainsi que celles à caractère économique n'ont pas été retenues. Les abrégés de communication présentés lors des principaux congrès internationaux de même que les sites Internet d'organismes effectuant des revues systématiques, des lignes directrices et des consensus d'experts ont également été consultés.

Dix-sept publications portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation du sorafenib pour le traitement du cancer du rein métastatique ont satisfait aux critères de sélection du présent guide. En première intention de traitement, deux études de phase II randomisées et deux études de phase II ont démontré une efficacité limitée du sorafenib pour le traitement du carcinome rénal métastatique à cellules claires comparativement à l'IFN α . L'efficacité du sorafenib pour le traitement de deuxième intention chez les patients ayant été exposés aux cytokines a été démontrée dans deux études de phase II et confirmée dans une étude de phase III randomisée avec un avantage de survie sans progression et de stabilisation de la maladie comparativement à un placebo. Les patients présentaient une histologie à cellules claires, un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1 et un pronostic MSKCC favorable ou intermédiaire. Puisque de moins en moins de patients reçoivent une immunothérapie en première intention, l'utilisation du sorafenib devrait être privilégiée en cas d'intolérance au sunitinib. Par contre, il existe très peu de données pour supporter l'utilisation du sorafenib chez les patients ayant connu un échec ou une progression de la maladie sous sunitinib.

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

1. que le sorafenib soit considéré comme un traitement standard de deuxième intention quand un traitement à base de cytokine a échoué chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique et présentant une histologie à cellules claires, un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1 et un risque pronostique MSKCC favorable ou intermédiaire (recommandation de grade A);
2. que le sorafenib soit considéré comme une option thérapeutique quand un traitement à base de sunitinib n'est pas toléré chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique et présentant une histologie à cellules claires, un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1 et un risque pronostique MSKCC favorable ou intermédiaire (recommandation de grade D);
3. que, compte tenu de l'absence de donnée mature actuelle, l'utilisation du sorafenib ne peut être justifiée comme traitement de deuxième intention quand un traitement avec le sunitinib a échoué chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique à cellules claires (recommandation de grade C);
4. que le sorafenib puisse être considéré comme une option thérapeutique de première intention chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique non à cellules claires (recommandation de grade D).

1. QUESTION CLINIQUE

Évaluer l'efficacité et l'innocuité du sorafenib (Nexavar^{MC}, Bayer Inc.) dans le traitement du carcinome rénal métastatique.

2. INTRODUCTION

La Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada estimaient qu'en 2010, 1 350 nouveaux cas de cancer du rein seraient diagnostiqués au Québec (4 800 cas au Canada), et que 450 décès seraient enregistrés (1 650 décès au Canada) [1]. Ce cancer atteint deux à trois fois plus souvent l'homme que la femme et se présente majoritairement après 50 ans [2]. Les principaux facteurs de risque du cancer du rein sont le tabagisme, l'obésité et l'hypertension artérielle [3].

Les adénocarcinomes représentent entre 80 et 85 % de l'ensemble des cancers du rein chez l'adulte [4]. Les tumeurs sont divisées en cinq sous-types histologiques¹ : carcinome à cellules claires (75 %), carcinome tubulo-papillaire (12 %), carcinome à cellules chromophobes (4 %), oncocytome (4 % - tumeurs bénignes) et carcinome des tubes collecteurs (< 1 %). Les formes hors classification comptent quant à elles pour 3 à 5 % des cas [5, 6]. Une étude rétrospective multicentrique a démontré que, bien que le type histologique possède une valeur pronostique en analyse univariée, celle-ci perd toute signification en analyse multivariée [7]. Dans ce contexte, les facteurs pronostiques comprennent le stade de la maladie selon le système TNM, le grade de Fuhrman² et l'indice fonctionnel du *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) [7, 8].

Le cancer du rein est souvent asymptomatique. Au moment du diagnostic, entre 25 et 30 % des patients présentent des métastases, et près du tiers des autres patients en développeront au cours du suivi [6, 9]. Les métastases apparaissent principalement dans les poumons, les ganglions lymphatiques, le cerveau, les os et le foie. Au stade métastatique, le carcinome rénal a un pronostic variable selon divers critères établis. Motzer *et al.* ont identifié cinq facteurs de risque significativement associés à une moins bonne survie globale chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique traités de façon uniforme avec une néphrectomie si cliniquement réalisable et interféron alpha (IFN α) [10, 11]. Selon le nombre de facteurs de risque présents, les patients sont classés en trois groupes pronostiques MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) : favorable, intermédiaire ou mauvais (Tableau 1). Cette classification a été validée par une étude externe qui a identifié deux facteurs pronostiques indépendants additionnels, soit une radiothérapie antérieure et le nombre de sites métastatiques [12]. Des facteurs pronostiques similaires ont été démontrés dans une étude rétrospective chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique traités avec un inhibiteur anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) [13].

En l'absence de traitement, la survie globale médiane des patients atteints d'un cancer rénal métastatique se situe entre 10 et 20 mois. Chez les patients présentant des métastases à distance, le taux de survie à 5 ans est inférieur à 10 % [10, 12]. Le rôle de la néphrectomie chez ces patients n'est pas clair. La chirurgie reste une option valable lorsqu'elle est possible et inclut la résection des métastases en plus de la tumeur primaire. Des études randomisées ont montré une amélioration de la survie globale avec la néphrectomie précédant l'immunothérapie comparativement à l'immunothérapie seule dans le traitement du cancer du rein métastatique (13,6 contre 7,8 mois) [14-16]. De plus, un groupe québécois

¹Selon la classification de l'Union Internationale Contre le Cancer et de l'*American Joint Committee on Cancer*.

²Grade histologique indépendant du stade clinique basé sur l'atypie des noyaux et des nucléoles tumoraux du contingent cellulaire le plus atypique; il comporte quatre grades de gravité croissante, le grade 1 étant celui de meilleur pronostic.

a récemment publié une étude populationnelle rétrospective de plus de 5 000 patients identifiés dans la base de données SEER³ ayant démontré des taux de survie à 1, 5 et 10 ans de 53,6 %, 19,4 % et 12,7 % chez les patients ayant bénéficié d'une néphrectomie comparativement à 18,5 %, 2,3 % et 1,2 % chez ceux n'en n'ayant pas bénéficié [17]. Il faut cependant noter que les patients n'ayant pas bénéficié d'une néphrectomie ont généralement diverses conditions médicales qui rendent impossible cette procédure, et qui ont aussi un impact sur la survie globale des patients.

Tableau 1. Classification pronostique MSKCC pour le carcinome rénal métastatique [10, 11].

| Facteurs de risque | Niveau associé à une survie plus courte | |
|---|--|--|
| Statut de performance de Karnofsky* | < 80 % | |
| Taux sérique de lactate déshydrogénase | > 1,5 fois la limite supérieure de la normale | |
| Taux sérique d'hémoglobine | < limite inférieure de la normale | |
| Taux sérique corrigé de calcium | > 2,5 mM/l | |
| Délai entre le diagnostic et le traitement à l'IFN α | < 1 an | |

| Groupes pronostiques | Nombre de facteurs de risque | Survie globale médiane (mois) |
|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Favorable | 0 | 30 |
| Intermédiaire | 1-2 | 14 |
| Mauvais | ≥ 3 | 6 |

IFN α : interféron alpha; l: litre; mM : millimole.

*Indice de statut de performance physique permettant d'évaluer la capacité d'une personne à exécuter des actes habituels, d'apprécier le progrès d'un patient après un traitement et de déterminer la capacité du patient à suivre un traitement. Le score est en pourcentage; un score de 100 % indique aucun symptôme et signe de la maladie.

Aucune efficacité significative n'a été démontrée lors de l'utilisation de chimiothérapie cytotoxique dans le traitement du cancer du rein métastatique, les taux de réponse étant généralement inférieurs à 10 % [4, 18, 19]. Jusqu'à tout récemment, la prise en charge des patients atteints d'un cancer du rein métastatique reposait essentiellement sur l'utilisation des cytokines IFN α ou interleukine-2 (IL-2), qui permettent d'obtenir de meilleurs taux de réponse comparativement à la chimiothérapie. Les taux de réponse à la suite d'une thérapie par cytokine demeurent toutefois inférieurs à 20 % et sont accompagnés d'une survie globale médiane de l'ordre de douze mois et d'une toxicité considérable [20-24]. Une méta-analyse a démontré que l'utilisation de l'IFN α était associée à une amélioration de la survie globale médiane de 3,8 mois, à une réduction de la mortalité à 1 an de 44 %, et à une réduction du risque de mortalité de 26 % pendant les deux premières années de traitement comparativement aux groupes témoins non traités [22].

Il est estimé que de 2 à 4 % de l'ensemble des cancers du rein seraient dus à des prédispositions héréditaires [25]. La maladie de von Hippel-Lindau est la principale prédisposition héréditaire, 40 % des patients atteints de ce syndrome développant un cancer du rein, et est causée par des mutations du gène suppresseur de tumeur *von Hippel-Lindau* (VHL). Le gène VHL est un acteur primordial dans la réponse tissulaire à l'hypoxie et est également altéré dans près de 70 % des cancers du rein sporadiques [6, 26-29]. L'inactivation du gène VHL entraîne l'accumulation de la sous-unité alpha du facteur de transcription HIF (*hypoxia-inducible factor*) et ce, même en condition de normoxie. La production de facteurs de croissance, plus spécifiquement le VEGF, le PDGF (*platelet derived growth factor*) et leurs récepteurs, est alors stimulée, favorisant l'angiogénèse, la croissance tumorale ainsi que la formation de

³SEER: *Surveillance, Epidemiology, and End Results database*.

métastases [30]. Ces découvertes ont conduit au développement de thérapies moléculaires ciblées pour la prise en charge du cancer du rein métastatique notamment le sorafenib, le sunitinib, le bévacicumab, le temsirolimus, l'évérolimus, le pazopanib, l'axitinib et autres molécules avec des actions spécifiques apparentées.

Le sorafenib (Nexavar^{MC}, Bayer Inc.) est un inhibiteur de kinases administré oralement qui cible spécifiquement la voie de signalisation RAF/MEK/ERK et les récepteurs du VEGF, c-KIT et Flt-3 agissant ainsi sur l'angiogénèse et la prolifération des cellules tumorales [31]. Le 20 décembre 2005, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a approuvé l'utilisation du sorafenib pour le traitement du carcinome rénal avancé [32]. Le 29 juillet 2004, la Commission européenne a désigné le sorafenib comme « médicament orphelin » pour le traitement du carcinome rénal avancé lorsqu'un traitement anti-cancéreux par IFN α ou IL-2 a échoué ou ne peut être utilisé. Le 19 juillet 2006, la Commission européenne a délivré une autorisation de mise en marché dans toute l'Union européenne [33]. Le 28 juillet 2006, Santé Canada a émis un avis de conformité avec conditions pour l'utilisation du sorafenib pour le carcinome rénal (à cellules claires) localement avancé ou métastatique quand un traitement par une cytokine a échoué ou ne convient pas [34]; l'autorisation fut transformée de « conditionnelle » à « normale » le 12 juin 2009 [35].

Ce guide de pratique fait état de la documentation scientifique pertinente sur le sujet et vise à évaluer la valeur thérapeutique du sorafenib dans le traitement du carcinome rénal métastatique.

3. MÉTHODE

Une revue de la littérature scientifique a été effectuée en combinant les mots clés *kidney neoplasms* (MeSH), renal cell carcinoma, sorafenib et *sorafenib (substance name)* dans l'outil de recherche *PubMed*. La période couverte s'est étendue de janvier 2000 jusqu'à juin 2010, inclusivement. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives rapportant des résultats d'efficacité et d'innocuité en français ou en anglais. Les études rétrospectives, celles portant sur moins de vingt patients ainsi que celles à caractère économique n'ont pas été retenues. Les abrégés de communication dans les suppléments de congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO, 2009 et 2010) et de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO, 2008 et 2009) ont été examinés. Seuls les abrégés décrivant des résultats d'efficacité et d'innocuité d'études de phase III ont été consultés.

Les recommandations pour la pratique clinique, les revues systématiques et les consensus d'experts émis par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriés. Notamment, les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'ASCO, l'ESMO, le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la *National Guideline Clearinghouse*, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, le *Alberta Cancer Board*, la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, *Cancer Care Ontario* (CCO), la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer et l'Association européenne d'urologie (AEU). La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la littérature scientifique.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations émises dans ce guide (Annexe I). En ce qui concerne les abrégés de communication, étant donné que certaines informations ne sont pas disponibles pour juger de la qualité de l'étude, le niveau des données probantes ne peut être déterminé. Conséquemment, aucun grade n'est attribué aux recommandations découlant d'abrégés de communication.

Un groupe de travail mandaté par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) a rédigé le présent guide et un groupe d'experts indépendants du CEPO a par la suite effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent document.

4. RÉSULTATS

La revue de la documentation scientifique a permis d'identifier dix-sept publications portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation du sorafenib pour le traitement du cancer du rein métastatique. En première intention de traitement, deux études de phase II randomisées [36, 37] et deux études de phase II [38, 39] ont été répertoriées. Pour le traitement de deuxième intention du cancer du rein métastatique réfractaire aux cytokines ou thérapies systémiques, quatre études originales [40-43], une étude de la qualité de vie [44] et une mise à jour publiée [45] ont été répertoriées. Pour le traitement du cancer du rein métastatique réfractaire au sunitinib, une étude de phase II multicentrique a été retenue [46]. En plus, une méta-analyse et une étude d'utilisation compassionnelle ont été répertoriées [47, 48]. Aucun abrégé de communication des congrès consultés n'a satisfait aux critères d'inclusion du présent guide. Quatre méta-analyses portant sur l'incidence et le risque d'événement thromboembolique artériel [49], d'hémorragie [50], d'hypertension [51] et de syndrome main-pied [52] associés à l'utilisation du sorafenib ont également été répertoriées.

Cinq guides de recommandations pour la pratique clinique [53-57], trois revues systématiques [58-60] ainsi que cinq consensus d'experts [61-65] portant sur l'efficacité et l'innocuité du sorafenib dans le traitement du cancer rénal métastatique ont été répertoriés.

4.1. Résultats de la revue de données probantes

Pour chacune des études décrites ultérieurement, des informations complémentaires sur les critères d'inclusion et d'exclusion, les caractéristiques de base des sujets, la posologie, les résultats d'efficacité, les analyses de sous-groupes et les effets indésirables sont présentées sous la forme de tableaux aux Annexes II à VI. Dans toutes les études, le sorafenib a été administré oralement à raison de 400 mg deux fois par jour en continu. En cas de problème de tolérance, une réduction de la dose était permise selon le type et la sévérité des effets indésirables. Le traitement continuait jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou le retrait du consentement. La réponse clinique a été évaluée selon les lignes directrices de RECIST (*response evaluation criteria in solid tumors*) [66]. Lorsque disponibles, les valeurs *p* associées aux résultats rapportés ont été présentées dans le texte.

4.1.1. Sorafenib en première intention

4.1.1.1 Sorafenib en monothérapie

Jonasch *et al.* ont publié en 2010 les résultats d'une étude de phase II randomisée monocentrique comparant le sorafenib seul au sorafenib en association avec l'IFN α à faibles doses comme traitement de première intention pour le carcinome rénal métastatique (données probantes de niveau II) [36]. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer le taux de réponse objective et la toxicité associée au traitement. Les objectifs secondaires étaient de déterminer la survie sans progression et la survie globale. Les analyses statistiques ont été effectuées par les investigateurs selon le principe en intention de traiter.

Les patients recrutés présentaient un cancer rénal métastatique caractérisé par une histologie à cellules claires, un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1, et n'avaient reçu aucun traitement systémique précédent. Les patients présentant des métastases cérébrales étaient exclus. L'IFN α était administré par injection sous-cutanée deux fois par jour à raison de 0,5 MU par dose. Un patient du groupe sorafenib combiné à l'IFN α a retiré son consentement avant le début du traitement. Sept patients ont reçu au moins un traitement mais ont été retirés de l'étude avant la première évaluation de la réponse qui s'effectuait huit semaines après le début du traitement (cinq en raison de toxicité et deux pour violation aux critères d'admissibilité de l'étude).

Entre juin 2005 et juin 2007, 80 patients ont été aléatoirement assignés en proportion 1 : 1 à recevoir le sorafenib seul ou en combinaison avec l'IFN α à faibles doses. Les deux groupes étaient similaires en regard des caractéristiques de base. Le suivi médian a été de 19,7 mois. Au moment de l'analyse, quatre patients étaient en cours de traitement. Le taux de réponse objective a été de 30 % dans le groupe sorafenib seul et de 25 % dans le groupe sorafenib combiné à l'IFN α . La survie médiane sans progression a été similaire dans les deux groupes (7,39 et 7,56 mois). Au moment de l'analyse, la survie globale médiane n'avait pas été atteinte dans le groupe sorafenib seul et a été de 27 mois dans le groupe sorafenib combiné à l'IFN α .

Les effets indésirables de grades 3 et 4 les plus fréquents dans les groupes sorafenib seul et combiné avec l'IFN α ont été la fatigue (25 % contre 45 %, $p < 0,05$), la diarrhée (32,5 % contre 20 %), le syndrome main-pied (25 % contre 17,5 %), l'hyperuricémie (30 % contre 7,5 %, $p < 0,05$), l'hyperamylasémie ou lipasémie (12,5 % contre 10 %), la dyspnée (10 % contre 10 %), l'hypophosphatémie (7,5 % contre 12,5 %) et la neutropénie (0 % contre 15 %, $p < 0,05$). Les réductions de doses ont été similaires dans les deux groupes.

Escudier *et al.* ont publié en 2009 une étude de phase II randomisée multicentrique comparant le sorafenib à l'IFN α comme traitement de première intention pour le carcinome rénal métastatique ou non résecable (données probantes de niveau II) [37]. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer la survie sans progression. Les objectifs secondaires étaient de déterminer le taux de réponse, le taux de contrôle de la maladie⁴, la durée de la réponse et la qualité de vie.

Les patients recrutés présentaient un cancer rénal métastatique ou non résecable caractérisé par une histologie à cellules claires prédominante, un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1 et un groupe pronostique MSKCC favorable ou intermédiaire, et n'avaient reçu aucun traitement systémique précédent. Les critères d'exclusion étaient un antécédent d'un autre cancer, de maladie cardiaque sévère et de métastases cérébrales. L'étude comportait deux périodes. Dans la période 1, le sorafenib était administré à la dose conventionnelle et l'IFN α était administré par injection sous-cutanée trois fois par semaine à raison de 9 MU par dose. Dans la période 2, 43 des 65 patients du groupe sorafenib dont la maladie avait progressé ont eu une augmentation de dose à 600 mg deux fois par jour. Dans le groupe IFN α , les 50 patients dont la maladie avait progressé ont reçu le sorafenib à la dose conventionnelle (*crossover*). Un groupe indépendant a révisé en simple insu les résultats d'imagerie afin d'évaluer la survie sans progression de la période 1 et les analyses statistiques ont été faites selon le principe en intention de traiter.

Entre juin et septembre 2005, 189 patients ont été aléatoirement assignés en proportion 1 : 1 à recevoir le sorafenib ou l'IFN α ; 97 et 92 patients ont reçu respectivement au moins une dose. Les deux groupes étaient similaires en regard des caractéristiques de base. En date d'analyse, 46 et 21 patients des groupes sorafenib et IFN α étaient en cours de traitement.

Pour la période 1, la durée médiane de traitement a été de 6,0 mois dans le groupe sorafenib et de 5,5 mois dans le groupe IFN α . La survie médiane sans progression a été similaire dans les deux groupes (5,7 contre 5,6 mois, HR = 0,88 [IC 95 % : 0,61-1,27]; $p = 0,504$). Une proportion plus élevée de patients du groupe sorafenib ont présenté une réduction de la taille tumorale comparativement aux patients du groupe IFN α (68,2 % contre 39,0 %). Chez les patients du groupe IFN α , les taux de réponse complète et partielle ont été de 1,1 % et de 7,6 %, respectivement, comparativement à 0 % et 5,2 % chez les patients du groupe sorafenib. Le taux de contrôle de la maladie a été significativement plus élevé dans le groupe

⁴Le taux de contrôle de la maladie inclut les taux de réponse complète, de réponse partielle et de maladie stable.

sorafenib (79,4 % contre 64,1 %, $p = 0,006$). La proportion des patients ayant rapporté des effets indésirables de grade 3 ou plus a été relativement similaire dans les groupes sorafenib et IFN α (41,2 % et 35,6 %). Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents chez les patients traités avec le sorafenib ont été le syndrome main-pied (11,3 %), la diarrhée (6,2 %), le rash et la desquamation (6,2 %), et la fatigue (5,2 %); dans le groupe IFN α , ce fut la fatigue (10,0 %). Au moins une réduction de dose a été rapportée chez 33 % des patients du groupe sorafenib et chez 26 % du groupe IFN α ; au moins une interruption de traitement a été rapportée chez 61 % et 44 % des patients, respectivement. Trois questionnaires validés et reconnus ont été utilisés afin de mesurer la qualité de vie et les symptômes rapportés par le patient⁵. Les patients du groupe sorafenib ont rapporté moins de symptômes liés au cancer du rein (FKSI-15 : 40,5 contre 34,6, $p = 0,015$), une plus grande satisfaction globale du traitement reçu (TSQM, $p = 0,019$) et une tendance vers une meilleure qualité de vie globale (FACT-BRM : 104 contre 93; $p = 0,073$).

Pour la période 2, 39,5 % des patients ayant reçu le sorafenib à raison de 600 mg deux fois par jour ont obtenu une stabilisation de la maladie comme meilleure réponse. Dans le groupe du *crossover*, les taux de réponse complète, de réponse partielle et de maladie stable ont été de 2 %, de 18 % et de 54 %, respectivement. La survie médiane sans progression a été de 3,6 mois chez les patients du groupe sorafenib à 600 mg et de 5,3 mois chez ceux du groupe IFN α ayant reçu le sorafenib. La plupart des effets indésirables liés au traitement ont été de grade 1 ou 2 dans les deux groupes. La proportion des patients ayant rapporté des effets indésirables de grade 3 ou 4 a été plus élevée dans le groupe *crossover* comparativement au groupe ayant reçu le sorafenib à raison de 600 mg (44,0 % contre 9,3 %). Chez les patients du groupe IFN α ayant reçu le sorafenib, les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents ont été le syndrome main-pied (10 %) et la diarrhée (8 %). Des scores FKSI similaires ont été rapportés parmi les patients ayant reçu la dose conventionnelle de sorafenib dans la période 1 et ceux ayant reçu le sorafenib à raison 600 mg dans la période 2. Les patients dont la maladie avait progressé avec l'IFN α ont rapporté des scores FKSI plus élevés après avoir reçu le sorafenib. De même, une meilleure qualité de vie a été rapportée avec des scores FACT-BRM plus élevés dans les deux groupes.

4.1.1.2 Sorafenib en combinaison avec l'IFN α

Ryan *et al.* ont publié en 2007 une étude de phase II du *Southwest Oncology Group* évaluant l'activité du sorafenib en combinaison avec l'IFN α comme traitement de première intention du cancer rénal métastatique (données probantes de niveau III) [38]. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer le taux de réponse objective. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la probabilité d'échec au traitement à six mois, la survie globale et la toxicité.

Les patients présentaient un carcinome rénal métastatique ou non résécable avec une histologie à cellules claires et un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1, et n'avaient reçu aucune thérapie systémique précédente. Un minimum de 28 jours devait s'être écoulé depuis une chirurgie ou une radiothérapie. Les patients présentant des métastases cérébrales (ou un antécédent) ou étant sous traitement actif à base de corticostéroïdes étaient exclus. L'IFN α était administré par injection sous-cutanée trois fois par semaine (journées non consécutives) à raison de 10 MU par dose (cycle de quatre semaines).

⁵Les questionnaires utilisés ont été le FKSI-15 (*Functional Assessment of Cancer Therapy [FACT]-Kidney Symptom Index-15 item*, incluant 15 questions pour un score total variant de 0 à 60), le FACT-BRM (*FACT-Biologic Response Modifier* incluant 40 questions portant sur des paramètres de bien-être physique, familial et social, fonctionnel et émotionnel, pour un score total variant de 0 à 160) et le TSQM (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*). Des scores élevés aux questionnaires indiquent une meilleure qualité de vie ou la présence de moins de symptômes.

Entre septembre 2004 et mai 2005, 67 patients ont été recrutés. Quatre patients ont été retirés de l'étude en raison d'une histologie à cellules claires non confirmée ou de l'utilisation de corticostéroïdes, et un patient a retiré son consentement avant le début du traitement. Les 62 patients restants ont été inclus dans les analyses d'efficacité et d'innocuité. La durée médiane de traitement a été de cinq mois. Au moment de l'analyse, 10 % des patients étaient sous traitement actif. Le taux de réponse objective a été de 19 %, incluant 1 réponse complète et 11 réponses partielles. La durée médiane des réponses confirmées a été de huit mois. De plus, une stabilisation de la maladie ou une réponse partielle non confirmée a été observée chez 50 % des patients. Le suivi médian a été de seize mois. La survie médiane sans progression a été de sept mois. Les taux de survie sans progression à un et à deux ans ont été de 53 % et 37 %, respectivement. La survie globale médiane a été de 17 mois avec 30 patients décédés au moment de l'analyse.

Tous les patients ont présenté une toxicité liée au traitement et 77 % ont présenté un effet indésirable de grade 3 ou 4. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été la fatigue (29 %), la diarrhée (16 %), la leucopénie (13 %) et l'anorexie (10 %). Le profil de toxicité observé incluait surtout des effets indésirables associés à l'IFN α . Un patient est décédé en raison d'une hypotension plusieurs heures après avoir reçu la première injection d'IFN α mais avant de recevoir le sorafenib.

4.1.1.3 Sorafenib en combinaison avec la chimiothérapie

Bellmunt et al. ont publié en 2010 une étude de phase II multicentrique du *Spanish Oncology Genitourinary Group* évaluant l'efficacité du sorafenib en combinaison avec une chimiothérapie à base de gemcitabine et de capécitabine comme traitement de première intention du cancer rénal métastatique (données probantes de niveau III) [39]. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer la survie sans progression. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le taux de réponse, la survie globale et la toxicité.

Les patients présentaient un carcinome rénal métastatique non résécable caractérisé par une histologie à cellules claires avec un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1, un groupe pronostique MSKCC favorable ou intermédiaire et une espérance de vie d'au moins douze mois. Les patients étaient incapables à recevoir ou potentiellement intolérants à une immunothérapie. Les patients ayant reçu ou étant sous traitement concomitant avec une chimiothérapie ou un agent anti-angiogénique ou présentant une hypertension non contrôlée étaient exclus. La combinaison thérapeutique incluait la gemcitabine administrée par injection intraveineuse à raison de 1 000 mg/m² sur trente minutes aux jours 1 et 8, la capécitabine administrée oralement à raison de 650 mg/m² aux douze heures aux jours 1 à 14 et le sorafenib administré oralement à raison de 400 mg deux fois par jour pour 21 jours consécutifs. Un amendement au protocole a été fait en cours d'étude pour réduire la dose de capécitabine à 500 mg/m² à la suite d'un excès de toxicité. Six cycles de 21 jours étaient planifiés par les investigateurs. Après les six cycles, les patients pouvaient continuer à recevoir le sorafenib en monothérapie. Les analyses statistiques ont été réalisées selon le principe en intention de traiter.

Entre décembre 2006 et avril 2008, 44 patients ont été recrutés dont 4 ont retiré leur consentement avant le début de l'étude. La durée médiane de traitement a été de 8,5 mois. La survie médiane sans progression a été de 11,1 mois. La survie globale médiane a été de 25,8 mois et 17 patients étaient décédés au moment de l'analyse. Le taux de réponse objective a été de 50 % et toutes les réponses ont été partielles. De plus, une stabilisation de la maladie a été observée chez 42,5 % des patients correspondant à un taux de contrôle de la maladie de 92,5 %.

Tous les patients ont rapporté des effets indésirables liés au traitement et 62,5 % ont présenté au moins une toxicité de grade 3, dont les plus fréquentes ont été le syndrome main-pied (27,5 %), l'asthénie et la

fatigue (22,5 %), et la neutropénie (15 %). Un patient est décédé en raison d'une embolie pulmonaire possiblement liée au traitement.

4.1.2. Sorafenib en deuxième intention

4.1.2.1 Maladie réfractaire aux cytokines ou thérapies systémiques

Escudier et al. ont publié en 2007 les résultats de l'étude TARGET (*Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial*), une étude de phase III randomisée multicentrique internationale à double insu comparant le sorafenib à un placebo dans le traitement de deuxième intention du carcinome rénal avancé ou métastatique à cellules claires après échec d'une thérapie systémique (niveau de données probantes I) [40]. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer la survie globale et les objectifs secondaires, la survie sans progression, le taux de réponse et la toxicité.

Les patients ont été recrutés de novembre 2003 à mars 2005 dans 117 centres dans 19 pays. Ils présentaient un carcinome rénal métastatique à cellules claires ayant progressé à une thérapie systémique dans les huit mois précédents, un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1 et un risque pronostique MSKCC favorable ou intermédiaire. La majorité des patients avaient bénéficié d'une néphrectomie (93 %) et d'une thérapie à base de cytokines (82 %) précédentes. Les patients présentant des métastases cérébrales ou ayant reçu une thérapie antérieure avec un inhibiteur anti-VEGF étaient exclus. Les patients ont reçu à double insu le sorafenib ou un placebo sur des cycles de six semaines pour les 24 premières semaines, puis sur des cycles de huit semaines.

En janvier 2005, une analyse intérimaire planifiée réalisée par un comité indépendant de radiologistes après que la maladie ait progressé chez environ 363 patients (n = 769) a révélé une survie médiane sans progression de 5,5 et de 2,8 mois dans les groupes sorafenib et placebo, respectivement (p < 0,001). Le sorafenib était associé à une diminution significative du risque de progression de 56 % (HR = 0,44 [IC 95 % : 0,35-0,55]). Sur la base de ces résultats, il a été décidé de lever l'insu sur le traitement reçu par les patients et d'offrir le sorafenib aux patients du groupe placebo à partir de mai 2005 (*crossover*). Au total, 48 % des patients du groupe placebo ont reçu le sorafenib. Les analyses d'efficacité ont été faites selon le principe en intention de traiter et celles de toxicité, chez les patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

Un total de 903 patients ont été répartis aléatoirement à recevoir sorafenib (n = 451) ou un placebo (n = 452). En mai 2005 immédiatement avant le *crossover*, les investigateurs ont rapporté une amélioration significative de la survie médiane sans progression en faveur du sorafenib (5,4 contre 2,8 mois; p < 0,001) avec une réduction significative de 49 % du risque de progression (HR = 0,51 [IC 95 % : 0,43-0,60]). À ce moment, la première analyse intérimaire pour la survie globale planifiée a démontré que 22 % des patients du groupe sorafenib et 27 % du groupe placebo étaient décédés. Après un suivi médian de 6,6 mois, la survie globale médiane actuarielle a été de 14,7 mois dans le groupe placebo et n'a pas été atteinte dans le groupe sorafenib, correspondant à une diminution de 28 % du risque de décès en faveur du sorafenib (HR = 0,72 [IC 95 % : 0,54-0,94]; p = 0,02). La comparaison n'a pas atteint le seuil de signification statistique prédéterminé selon les règles de O'Brien-Fleming (p = 0,0005). Six mois après le *crossover*, la survie globale médiane a été de 19,3 mois dans le groupe sorafenib et de 15,9 mois dans le groupe placebo (HR = 0,77 [IC 95 % : 0,63-0,95]; p = 0,02); les résultats n'ont pas atteint le seuil de signification statistique prédéterminé (p = 0,0094). Les taux de réponse complète, de réponse partielle et de maladie stable ont été de < 1 % contre 0 %, de 10 % contre 2 % (p < 0,001) et de 74 % contre 53 % (p < 0,001) dans les groupes sorafenib et placebo, respectivement. Après trois mois de traitement, les taux de réponse objective et de maladie stable combinés ont été de 57 % dans le groupe sorafenib et de 34 % dans le groupe placebo.

La durée médiane de traitement a été de 23 semaines dans le groupe sorafenib et de 12 semaines dans le groupe placebo. La proportion des patients qui ont arrêté l'étude en raison des effets indésirables a été similaire dans les deux groupes (10 % et 8 %, respectivement). La réduction de doses (13 % contre 3 %) et les interruptions temporaires de traitement en raison des effets indésirables (21 % contre 6 %) ont été plus fréquentes dans le groupe sorafenib que dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Des effets indésirables de grades 3 et 4 ont été rapportés chez 34 % des patients du groupe sorafenib comparativement à 24 % du groupe placebo ($p < 0,01$). L'incidence du syndrome main-pied (6 % contre 0 %) et d'hypertension de grade 3 ou 4 (4 % contre < 1 %) a été significativement plus élevée dans le groupe sorafenib ($p \leq 0,001$).

Bukowski *et al.* ont publié en 2007 les résultats des analyses de la qualité de vie de l'étude originale TARGET [40] (niveau de données probantes I) [44]. Deux instruments spécifiques et validés ont été utilisés afin d'évaluer les symptômes propres au cancer (FKSI⁶) et la qualité de vie (FACT-G⁷) rapportés par le patient. Les patients ont complété les questionnaires avant de rencontrer le médecin au jour 1 de chaque cycle et à la fin du traitement. La population en intention de traiter comptait 851 patients pour lesquels des données de base (jour 1 du premier cycle) étaient disponibles. Aucune différence n'a été observée dans les scores moyens obtenus pour les questionnaires FKSI-10 (27,19 contre 27,20, $p = 0,98$) et FACT-G (20,65 contre 20,70, $p = 0,83$) entre les groupes sorafenib et placebo au cours des cinq premiers cycles de traitement. Selon les scores FKSI-10 (55,1 % contre 32,6 %) et FACT-G (57,1 % contre 37,0 %) dès le quatrième cycle de traitement, une plus grande proportion des patients du groupe sorafenib avaient obtenu une amélioration ou aucun changement de leur qualité de vie comparativement à ceux du groupe placebo.

Escudier *et al.* ont publié en 2009 les données finales d'efficacité et d'innocuité de l'étude TARGET (niveau de données probantes I) [45]. Seize mois après le *crossover*, 561 décès ont été rapportés, dont 278 dans le groupe sorafenib et 283 dans le groupe placebo. Dans la population en intention de traiter, la survie globale médiane du groupe sorafenib était comparable à celle du groupe placebo (17,8 contre 15,2 mois; HR = 0,88 [IC 95 % : 0,74-1,04]; $p = 0,146$). Une analyse secondaire planifiée censurant les patients du groupe placebo inclus dans le *crossover* a suggéré une amélioration de la survie globale en faveur du sorafenib (17,8 contre 14,3 mois; HR = 0,78 [IC 95 % : 0,62-0,97]; $p = 0,0287$). Les effets indésirables étaient similaires à ceux rapportés dans l'étude initiale [40].

Akaza *et al.* ont publié en 2007 une étude de phase II japonaise évaluant l'efficacité et l'innocuité du sorafenib comme traitement de deuxième intention du carcinome rénal métastatique (niveau de données probantes III) [41]. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer le taux de réponse. Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression, le délai jusqu'à la progression, la survie globale, la durée de réponse, le délai jusqu'à une réponse objective et le taux de contrôle de la maladie.

Les patients présentaient un carcinome rénal métastatique, un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1 et un risque pronostique MSKCC favorable ou intermédiaire, et avaient reçu au moins un régime thérapeutique à base de cytokines (IFN α : 99,2 % et IL-2 : 46,5 %). Les critères d'exclusion incluaient un

⁶FKSI : la version raccourcie comportant 10 questions, pour un score total variant de 0 à 40, a été choisie *a priori* pour l'objectif primaire d'évaluation de la réponse globale sur les symptômes.

⁷FACT-G (*General*) : comporte 27 items divisés en cinq domaines – bien-être physique, familial et social, émotionnel, fonctionnel – chacun sur une échelle de scores de 0 à 4. Le bien-être physique a été le domaine choisi *a priori* pour cette analyse (pour un score total variant de 0 à 28).

autre cancer antérieur, un antécédent ou la présence de métastases cérébrales ou des infiltrations méningées, une arythmie cardiaque, une thérapie antérieure ou concomitante dans les derniers trente jours et l'administration antérieure de plus de trois régimes thérapeutiques pour le carcinome rénal.

Les 131 patients recrutés ont tous reçu au moins une dose de sorafenib. La majorité (86,8 %) des patients présentaient un carcinome rénal métastatique à cellules claires. La durée médiane de traitement a été de 28,1 semaines. Selon l'évaluation d'un comité externe, le taux de réponse partielle confirmée a été de 12,4 %. Selon les investigateurs, 14,7 % des patients ont obtenu une réponse partielle et 72,1 %, une maladie stable pour au moins 28 jours, correspondant à un taux de contrôle de la maladie de 73,6 %. La survie médiane sans progression a été de 224 jours.

Malgré le fait que 62 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable de grade 3 ou 4, l'incidence de chacun d'eux a été relativement faible et les plus fréquents ont été l'hypertension (12 %) et le syndrome main-pied (9 %). La principale toxicité hématologique de grade 3 ou 4 a été la lymphopénie (12 %). Un patient a souffert d'une dyspnée de grade 5, et ce, 35 jours après la dernière dose de sorafenib.

Ratain *et al.* ont publié en 2006 une étude de phase II randomisée contre placebo évaluant l'effet du sorafenib sur la croissance tumorale dans le traitement du carcinome rénal métastatique après échec d'une immunothérapie ou d'une thérapie systémique (niveau de données probantes II) [42]. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer le pourcentage de patients sans progression de la maladie après 24 semaines de traitement avec le sorafenib. Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression, le taux de réponse et la toxicité.

Les patients présentaient un carcinome rénal métastatique réfractaire à une immunothérapie ou à une thérapie systémique, un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1 et un risque pronostique MSKCC favorable ou intermédiaire. Les patients présentant une maladie du système nerveux central ou ayant reçu une thérapie antérieure à base d'inhibiteur de la voie de signalisation Ras étaient exclus. Tous les patients ont reçu le sorafenib pendant une période d'induction de douze semaines. À la suite de cette période, les patients dont la réduction de la taille tumorale était inférieure à 25 % comparativement aux données de base ont été répartis aléatoirement à double insu pour recevoir le sorafenib ou un placebo pour douze semaines, ceux dont la réduction était de 25 % ou plus ont continué à recevoir le sorafenib et ceux présentant une croissance tumorale de 25 % ou plus ont cessé l'étude.

Un total de 202 patients ont été recrutés. La plupart des patients présentaient une histologie à cellules claires (75 %) et avaient reçu une thérapie antinéoplasique systémique antérieure (84 %) ou une thérapie à base de cytokines (76 %). Après la période d'induction de douze semaines, 36 % des patients ont continué à recevoir le sorafenib, 25 % ont cessé l'étude et 34 % ont obtenu une stabilisation de la maladie. Ces derniers ont été répartis au hasard pour recevoir le sorafenib (n = 32) ou un placebo (n = 33). Après 24 semaines, une amélioration du taux de survie sans progression a été démontrée en faveur du sorafenib (50 % contre 18 %, p = 0,0077). La survie médiane sans progression dans les groupes sorafenib et placebo a été de 24 et de 6 semaines, respectivement (p = 0,0087).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été l'hypertension (31 %), les réactions cutanées (17 %) et le syndrome main-pied (13 %). Neuf patients ont dû arrêter le traitement en raison de la toxicité, mais aucun décès n'y a été attribué.

Herrmann *et al.* ont publié en 2008 une étude de cohorte comparant l'efficacité du sorafenib et du sunitinib comme traitement de deuxième intention chez des patients atteints d'un carcinome rénal

métastatique réfractaire aux cytokines (niveau de données probantes IV) [43]. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer la survie sans progression et les objectifs secondaires, le taux de réponse et la toxicité.

Les patients présentaient un carcinome rénal métastatique et un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/2 et leur maladie avait progressé à la suite d'un ou plusieurs cycles d'immunochimiothérapie combinée (IL-2, IFN α et 5-fluorouracile). Les patients présentant un antécédent de problème cardiaque dans les douze derniers mois étaient exclus.

Un total de 40 patients ont été recrutés; les 20 premiers consécutifs ont reçu le sorafenib et les 20 suivants, le sunitinib. La majorité (95 %) des patients présentaient une histologie à cellules claires. La survie médiane sans progression a été de 6,4 et de 7,4 mois pour les groupes sorafenib et sunitinib, respectivement ($p = 0,969$). Dans le groupe sorafenib, 10 % des patients ont obtenu une réponse partielle, 70 % une maladie stable et 20 % une maladie en progression. Dans le groupe sunitinib, 30 %, 55 % et 15 % ont obtenu de telles réponses, respectivement.

La majorité des effets indésirables ont été de grade 1 ou 2. Les principaux effets indésirables de grades 3 et 4 (chacun 10 %) ont été le syndrome main-pied, le rash et la diarrhée dans le groupe sorafenib et le syndrome main-pied et la diarrhée dans le groupe sunitinib. Les symptômes gastro-intestinaux de tous grades comme la nausée, les vomissements et la stomatite ont été de 50 %, de 40 % et de 35 % pour le groupe sorafenib et de 30 %, de 20 % et de 20 % pour le groupe sunitinib.

4.1.2.2 Maladie réfractaire au sunitinib

Di Lorenzo *et al.* ont publié en 2009 une étude de phase II évaluant l'efficacité et l'innocuité du sorafenib dans le traitement du carcinome rénal métastatique n'ayant pas répondu favorablement à une thérapie de première intention avec le sunitinib en raison d'une progression de la maladie ou d'une toxicité importante (niveau de données probantes III) [46]. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer le taux de réponse objective. Les objectifs secondaires étaient la survie globale, le délai jusqu'à la progression et la toxicité.

Les patients présentaient un carcinome rénal métastatique et un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1 et leur maladie avait progressé à un traitement avec le sunitinib. Les patients présentant des métastases cérébrales ou ayant reçu deux traitements systémiques antérieurs étaient exclus. Les analyses ont été réalisées selon le principe en intention de traiter.

Cinquante-deux (52) patients ont été recrutés et la majorité présentaient un carcinome à cellules claires (87 %) et un risque pronostique MSKCC favorable ou intermédiaire (94 %). Après deux cycles de traitement avec le sorafenib, les taux de réponse partielle, de maladie stable et de maladie en progression ont été de 9,6 %, de 9,6 % et de 80,8 %, respectivement. Le suivi médian a été de 8 mois. Le délai médian jusqu'à la progression a été de 16 semaines et la survie globale, de 32 semaines. La survie médiane chez les patients ayant obtenu une réponse au sorafenib a été de 48 semaines.

Les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été la neutropénie (15,4 %), la diarrhée (11,5 %), la nausée et les vomissements (11,5 %), l'anémie (9,6 %) et l'hypertension (9,6 %). Les cas d'hypertension de grade 3 rapportés étaient reliés au traitement antérieur avec le sunitinib.

4.1.3. Méta-analyse et étude d'utilisation compassionnelle

Mills *et al.* ont publié en 2009 une méta-analyse comparant l'efficacité du sorafenib, du sunitinib et du bévacicumab à celle de l'IFN α ou d'un placebo dans le traitement du cancer du rein métastatique (données probantes de niveau I) [47]. Trois études portant sur le bévacicumab [67-69], deux sur le sorafenib [40, 70], une sur le temsirolimus [71] et une sur le sunitinib [72] ont répondu aux critères

d'inclusion (étude randomisée avec un groupe comparateur, n = 3 957). L'IFN α était le comparateur dans cinq études et un placebo dans deux. Toutes les analyses des publications originales ont été faites selon le principe en intention de traiter. Un bénéfice ou une tendance vers un bénéfice en termes de survie sans progression a été démontré en faveur de tous les traitements comparativement au groupe témoin (sorafenib contre IFN α en première intention de traitement, HR = 0,88 [IC 95 % : 0,61-1,27] et sorafenib contre placebo en deuxième intention de traitement, HR = 0,51 [IC 95 % : 0,43-0,60]). Des comparaisons indirectes entre les traitements et les comparateurs parmi les populations similaires ont été faites avec la méthode décrite par Bucher *et al.* [73]. En utilisant l'IFN α comme comparateur en première intention de traitement, l'amélioration de la survie sans progression obtenue avec le sunitinib a été supérieure à celle obtenue avec le sorafenib (HR = 0,58 [IC 95 % : 0,38-0,86]; p < 0,001). Aucune différence statistiquement significative de survie sans progression n'a été démontrée entre le sorafenib et le bévacizumab en association avec l'IFN α (HR = 0,77 [IC 95 % : 0,52-1,13]; p = 0,21). En utilisant un placebo comme comparateur en deuxième intention de traitement, aucune différence n'a été montrée entre le sorafenib et le bévacizumab seul (HR = 0,81 [IC 95 % : 0,58-1,12]; p = 0,23).

Stadler *et al.* ont publié en 2010 les résultats de l'étude ARCCS (*Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib expanded access program*), une étude d'utilisation compassionnelle nord-américaine et multicentrique évaluant l'efficacité et l'innocuité du sorafenib dans le traitement du cancer rénal métastatique⁸ (données probantes de niveau III) [48]. L'étude comportait deux phases : une phase initiale et une phase d'extension de six mois, après l'approbation de la FDA, pour les patients n'ayant reçu aucun traitement antinéoplasique précédent ou présentant une tumeur avec une histologie non à cellules claires.

Entre 2004 et 2006, 2 504 patients ont reçu au moins une dose de sorafenib dans la phase initiale et 328 de ces derniers ont participé à la phase d'extension. Les patients recrutés recevaient le sorafenib en première (n = 1 254) ou en deuxième intention de traitement ou plus (n = 1 250). La durée médiane de traitement a été de douze semaines.

Le suivi médian pour la phase initiale a été de 22,4 semaines. Les informations pour évaluer la réponse tumorale étaient disponibles pour 1 891 patients. Les taux de réponse complète, de réponse partielle et de maladie stable pour une durée de huit semaines et plus ont été de moins de 1 %, de 4 % et de 80 %, respectivement. Le taux de maladie en progression a été de 16 %. Des analyses de sous-groupes ont démontré des résultats similaires chez les patients antérieurement exposés au bévacizumab (n = 290) et présentant des facteurs de mauvais pronostic, incluant l'âge de 70 ans et plus (n = 739), la présence de métastases cérébrales (n = 70) et une histologie non à cellules claires (n = 202).

La survie médiane sans progression pour toute la cohorte de patients a été de 24 semaines et chez ceux ayant participé à la phase d'extension, de 36 semaines (IC 95 % : 33-45). Chez les patients de la phase d'extension ayant reçu le sorafenib comme première intention de traitement (n = 220) ou comme deuxième intention et plus (n = 26), la survie médiane sans progression a été de 36 (IC 95 % : 33-45) et de 46 semaines (IC 95 % : 30-59), respectivement. La survie globale médiane pour toute la population a été de 50 semaines (IC 95 % : 46-52).

Les effets indésirables de grades 3 et plus les plus fréquents chez toute la population ont été le syndrome main-pied (10 %), le rash et la desquamation, la fatigue et l'hypertension (5 % chacun).

⁸Dans l'attente des obtentions de l'approbation de la FDA et des autorisations de mise sur le marché du sorafenib, un large programme d'accès a été mis en place dans 319 centres aux États-Unis et 8 centres au Canada afin de rendre le sorafenib disponible aux patients n'ayant pas accès ou étant inadmissibles aux essais cliniques.

4.2. Innocuité

Même si la majorité des toxicités liées au sorafenib sont de grades 1 et 2, des toxicités de grades 3 et 4 sont tout de même associées à son utilisation. Les effets indésirables les plus fréquents incluent l'hypertension, le syndrome main-pied, la fatigue, le rash et la diarrhée. Quatre récentes méta-analyses sur l'incidence et le risque d'événement thromboembolique artériel [49], d'hémorragie [50], d'hypertension artérielle [51] et de syndrome main-pied [52] associés à la prise de sorafenib ont été publiées.

4.2.1. Risque thromboembolique artériel

Choueiri et al. ont publié en 2010 une méta-analyse sur le risque d'événements thromboemboliques artériels avec l'utilisation du sorafenib et du sunitinib (données probantes de niveau I) [49]. La période couverte par la revue systématique s'est étendue de janvier 1966 à juillet 2009. Les abrégés de communication présentés à l'ASCO et à l'ESMO de 2004 à juillet 2009 ont également été consultés. Les critères d'inclusion des études étaient : 1) études prospectives de phase II, III et d'extension chez des patients atteints d'un cancer, 2) traitement avec le sorafenib ou le sunitinib selon les posologies approuvées par la FDA et 3) données disponibles sur les événements thromboemboliques artériels⁹. Un total de dix études ont été retenues dont six évaluant l'efficacité et l'innocuité du sorafenib dans le cancer du rein métastatique [40, 74-76], le carcinome hépatocellulaire [77] et le cancer du poumon non à petites cellules [78]. L'incidence d'événements thromboemboliques artériels associés au sorafenib a été de 1,7 % (IC 95 % : 1,1-2,4) (n = 4 759; test d'hétérogénéité¹⁰ p = 0,041). Le risque relatif d'événements thromboemboliques artériels associés au sorafenib dans le traitement du carcinome rénal métastatique a été calculé à partir des données de l'étude de phase III d'Escudier *et al.* [40]. L'incidence d'événements thromboemboliques artériels a été plus fréquente dans le groupe sorafenib comparativement au groupe placebo (2,7 % contre 0,4 %), correspondant à un risque 6 fois plus élevé (IC 95 % : 1,35-26,66; p = 0,019) de tels événements avec le sorafenib.

4.2.2. Hémorragie

Je et al. ont publié en 2009 une méta-analyse portant sur l'incidence et le risque de troubles hémorragiques associés à l'utilisation du sorafenib et du sunitinib (données probantes de niveau I) [50]. La période couverte par la revue systématique s'est étendue de janvier 1966 à avril 2009. Les abrégés de communication présentés à l'ASCO et à l'ESMO de 2004 à avril 2009 ont également été consultés. Les critères d'inclusion des études étaient : 1) études prospectives de phase II, III et d'extension chez des patients atteints d'un cancer, 2) traitement avec le sorafenib ou le sunitinib et 3) données disponibles sur les événements hémorragiques¹¹. Au total, 23 essais cliniques ont été retenus, dont 12 évaluant l'efficacité et l'innocuité du sorafenib dans différents types de cancer¹² [40, 42, 74, 76-84]. L'incidence globale d'hémorragie de tous grades confondus et de grades sévères (grades 3 à 5) associée au sorafenib a été de 13,5 % (IC 95 % : 8,8-20,3) et de 2,2 % (IC 95 % : 1,3-3,6), respectivement (n = 2 109; test

⁹ Les effets indésirables considérés comme événements thromboemboliques artériels incluaient thrombose artérielle, infarctus cérébral, ischémie cérébrale, accident cérébrovasculaire, infarctus du myocarde et ischémie myocardique.

¹⁰ Le test d'hétérogénéité détermine si les résultats obtenus par chacun des essais cliniques répertoriés dans une méta-analyse peuvent être considérés comme similaires. L'hétérogénéité statistique a été vérifiée à l'aide du Q-test. Si la valeur p associée au test d'hétérogénéité est significative (p < 0,1), cela signifie qu'il existe au moins un essai clinique dont le résultat ne peut pas être considéré comme identique aux autres.

¹¹ Les effets indésirables considérés comme événements hémorragiques incluaient ecchymose ou pétéchie, épistaxis, hémorragie (oculaire, gastro-intestinale, gingivale, rectale, rétropéritonéale, vaginale, du système nerveux central, localisée au site d'injection et non spécifique), hémothorax, méléna, ménorragie, hématémèse, hématurie, hémoptysie, métrorragie et purpura.

¹² Les types de cancer inclus étaient le carcinome rénal métastatique, carcinome hépatocellulaire, tumeur neuroendocrine, cancer du poumon non à petites cellules, cancer de la thyroïde et tumeur stromale gastro-intestinale.

d'hétérogénéité $p < 0,0001$ et $p = 0,006$). Quatre études portaient spécifiquement sur le traitement du carcinome rénal métastatique [40, 42, 74, 76]. Le risque relatif d'hémorragie associé au sorafenib a été calculé à partir des données de l'étude de phase III d'Escudier *et al.* [40]. L'incidence d'événements hémorragiques de tous grades (15,1 % contre 8,0 %) et de grades sévères (3,1 % contre 2,0 %) a été plus fréquente chez les patients ayant reçu le sorafenib comparativement à un placebo, correspondant à un risque 1,89 fois (IC 95 % : 1,29-2,77; $p = 0,001$) et 1,56 fois (IC 95 % : 0,68-3,56; $p = 0,295$) plus élevé de tels événements avec le sorafenib.

4.2.3. Hypertension

Wu *et al.* ont publié en 2008 une méta-analyse sur le risque d'hypertension associé au sorafenib (niveau de données probantes I) [51]. Sur les neuf études retenues, quatre portaient sur le carcinome rénal métastatique ($n = 3\ 796$) [40, 42, 70, 85]. Les analyses statistiques chez cette population ont démontré une incidence d'hypertension de tous grades confondus de 23,6 % (IC 95 % : 14,3-36,5) et de grades 3 et 4 de 6,5 % (IC 95 % : 1,8-21,1); le test d'hétérogénéité était statistiquement significatif pour les deux taux d'incidence ($p < 0,001$). Le risque relatif global de développer de l'hypertension de tous grades a été 6,1 fois plus élevé chez les patients ayant reçu le sorafenib que chez ceux ayant reçu l'IFN α ou un placebo (IC 95 % : 2,4-15,3; $p < 0,0001$) [40, 70].

4.2.4. Syndrome main-pied

Chu *et al.* ont publié en 2008 une méta-analyse portant sur le risque de développer un syndrome main-pied avec l'utilisation du sorafenib (niveau de données probantes I) [52]. Sur les onze études retenues, quatre portaient sur le carcinome rénal métastatique ($n = 3\ 796$) [40, 42, 70, 85]. Chez cette population, l'incidence du syndrome main-pied de tous grades confondus a été de 42,0 % (IC 95 % : 24,9-61,3) et celle de grade 3, de 8,9 % (IC 95 % : 6,3-12,3). À partir des données de trois études randomisées [40, 70, 86], le risque relatif global de développer un syndrome main-pied a été 6,6 fois plus élevé chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique ou d'un carcinome hépatocellulaire ayant reçu le sorafenib que chez ceux ayant reçu l'IFN α ou un placebo (IC 95 % : 3,7-11,7; $p < 0,001$).

4.3. Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique

4.3.1. Recommandations pour la pratique clinique

4.3.1.1 European Society for Medical Oncology

En 2010, l'ESMO a publié la mise à jour de ses recommandations cliniques pour le diagnostic, le traitement et le suivi du carcinome rénal [53]. Les recommandations pour l'utilisation du sorafenib dans le traitement du cancer rénal métastatique sont :

1. Le sorafenib peut être considéré comme le traitement de deuxième intention du carcinome rénal métastatique après un échec aux cytokines (évidence de niveau I, recommandation de grade A)¹³;
2. Malgré une efficacité limitée, le sorafenib peut être considéré comme une option thérapeutique pour le traitement du carcinome rénal présentant une histologie non à cellules claires.

¹³Niveau d'évidence et grade de recommandation selon les critères de l'ASCO, voir Annexe I. Les énoncés sans grade de recommandation sont considérés par les auteurs et la faculté de l'ESMO comme étant un standard justifié de la pratique clinique.

4.3.1.2 Association européenne d'urologie

En 2010, l'AEU a publié une mise à jour en ligne de son guide de pratique sur le carcinome rénal selon les données probantes disponibles [54]. Dans la section des thérapies systémiques pour le cancer rénal métastatique, il est mentionné que les inhibiteurs de tyrosine kinase améliorent la survie sans progression et la survie globale en première et en deuxième intention de traitement et que l'efficacité du sorafenib a été démontrée en deuxième intention chez les patients dont la maladie a progressé à une thérapie par cytokine ou chez les patients inaptes à la recevoir (niveau de preuve 1b¹⁴). Sur la base de ces preuves, l'AEU recommande que le sorafenib soit utilisé en deuxième intention pour le traitement du cancer rénal métastatique après un échec à une immunothérapie (recommandation de grade A¹⁵).

4.3.1.3 National Institute for Health and Clinical Excellence

En 2009, NICE a publié un guide portant sur l'évaluation de l'efficacité clinique et des coûts liés à l'utilisation du sorafenib pour le traitement de première et de deuxième intention du carcinome rénal avancé ou métastatique [55]. Sur la base des meilleures preuves disponibles, les recommandations émises en regard de l'efficacité clinique sont :

1. Compte tenu du faible niveau de preuve sur l'efficacité clinique, le sorafenib n'est pas recommandé comme une option thérapeutique de première intention chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé ou métastatique;
2. Pour des raisons de coût-efficacité, le sorafenib n'est pas recommandé comme une option thérapeutique de deuxième intention chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé ou métastatique. Toutefois, le groupe d'évaluation a mentionné qu'il était persuadé de l'efficacité clinique du sorafenib dans le traitement de deuxième intention du carcinome rénal métastatique après l'échec d'une immunothérapie.

4.3.1.4 Cancer Care Ontario

En 2009, CCO a publié un guide de recommandations sur l'utilisation des inhibiteurs de l'angiogénèse chez les patients atteints d'un carcinome rénal non opérable localement avancé ou métastatique [56]. La recommandation et l'énoncé portant sur l'utilisation du sorafenib sont :

1. Le sorafenib peut être considéré comme une option thérapeutique de deuxième intention chez les patients présentant un risque pronostique MSKCC favorable ou intermédiaire dont la maladie a progressé à une immunothérapie initiale sur la base d'une diminution de 56 % du risque de progression de la maladie ou de décès;
2. À ce jour, les preuves sont insuffisantes pour recommander l'utilisation séquentielle ou en combinaison de ces agents.

4.3.1.5 British Columbia Cancer Agency

Le 28 octobre 2008, la BCCA a publié une mise à jour de son guide sur le traitement du cancer du rein [57]. Les recommandations sont :

1. Le sorafenib est recommandé pour le traitement de deuxième intention chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique après l'échec d'une thérapie par cytokine;

¹⁴Niveau de preuve 1b : preuve obtenue à partir d'au moins une étude randomisée.

¹⁵Recommandation de grade A : basée sur des études cliniques de bonne qualité et concordantes traitant des recommandations spécifiques et incluant au moins une étude randomisée.

2. Le sorafenib peut être considéré comme une alternative au sunitinib pour le traitement en première intention si les patients sont inaptes à recevoir le sunitinib.

4.3.2. Revue systématique

Thompson Coon et al. ont publié en janvier 2010 une revue systématique pour évaluer l'efficacité clinique et le coût-efficacité de l'utilisation du bévacizumab, du sorafenib, du sunitinib et du temsirolimus dans le traitement du carcinome rénal métastatique [58]. La revue de la littérature a été effectuée jusqu'en février 2008 et s'est limitée aux revues systématiques, aux essais randomisés utilisant un groupe comparateur ainsi qu'aux études de phase II et abrégés de congrès si les informations étaient suffisantes pour juger de la qualité de l'étude. Pour le volet sorafenib, deux études ont été retenues [40, 42]. En deuxième intention de traitement, des bénéfices cliniquement et statistiquement significatifs ont été rapportés en faveur du sorafenib comparativement au placebo en termes d'amélioration de la survie globale, de la survie sans progression et de la réponse tumorale, doublant la survie médiane sans progression de 2,8 à 5,5 mois (HR = 0,44 [IC 95 % : 0,35-0,55]). Les données sur la survie globale sont insuffisantes en raison du *crossover* à la suite des analyses intérimaires; toutefois avant le *crossover*, une tendance vers une amélioration de la survie globale médiane en faveur du sorafenib a été rapportée (non atteinte contre 14,7 mois; HR = 0,72 [IC 95 % : 0,54-0,94]; p = 0,02). Toutefois, l'utilisation du sorafenib a été associée à une incidence significativement plus élevée d'hypertension et de syndrome main-pied comparativement au placebo. Tous les essais cliniques inclus ont été réalisés chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique avec une histologie à cellules claires prédominante et dont la majorité avaient bénéficié d'une néphrectomie précédente, présentaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1 et un pronostic MSKCC favorable ou intermédiaire. Les patients avec des métastases cérébrales étaient d'emblée exclus et peu de patients avec des métastases osseuses étaient inclus. Par conséquent, les auteurs mentionnent que la validité externe de ces résultats n'est pas établie.

Bhojani et al. ont publié en mai 2008 une revue systématique portant sur les toxicités associées au sorafenib, au sunitinib et au temsirolimus et sur leur prise en charge thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique [59]. Il n'y avait aucune limite de temps pour la période couverte par la revue de la littérature. Au total, quinze études de phases I, II et III ont été retenues dont deux spécifiques au sorafenib [40, 42]. Une comparaison des études pivots de phase III pour chacune des molécules a démontré un taux d'effets indésirables de grades 3 et 4 associés au sorafenib variant de < 1 % à 13 % et incluant l'hypophosphatémie, la lymphopénie, l'hyperlipasémie, la mucosite ou la stomatite, le syndrome main-pied et l'hypertension. Le cumulatif des toxicités a révélé une incidence inférieure avec le sorafenib qu'avec le sunitinib ou le temsirolimus. Les auteurs concluent que la prévention, l'identification et la prise en charge des effets indésirables sont d'une importance majeure et permettent d'éviter des réductions de doses non nécessaires, lesquelles peuvent sous-estimer l'efficacité des traitements.

Coppin et al. de la *Cochrane Collaboration* ont publié en avril 2008 une revue systématique afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des thérapies ciblées pour le traitement du carcinome rénal avancé [60]. La période couverte par cette revue s'est étendue de janvier 2000 à décembre 2007 et seules les études randomisées contrôlées ont été retenues. Pour ce qui est du volet sorafenib, deux études de phase II randomisées en première intention [70, 87] et deux études de phase II et III randomisées en deuxième intention [40, 42] ont été retenues. Les données de l'étude pivot de phase III d'Escudier *et al.* [40] ont démontré qu'en deuxième intention de traitement, le sorafenib améliore la survie sans progression et la qualité de vie comparativement à l'utilisation d'un placebo chez des patients atteints

d'un carcinome rénal métastatique présentant une histologie à cellules claires et un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1 après un échec à une immunothérapie. Malgré une tendance vers une amélioration de la survie globale, les données sont difficiles à évaluer en raison du *crossover*.

4.3.3. Consensus d'experts

4.3.3.1 National Comprehensive Cancer Network

En 2010, le NCCN a publié une mise à jour de son consensus d'experts sur le cancer du rein [61], lequel recommande que :

1. Le sorafenib soit considéré comme une option thérapeutique de première intention pour des patients sélectionnés atteints d'un carcinome rénal récidivant ou de stade IV et non résécable, médicalement ou chirurgicalement, avec une histologie à cellules claires prédominante ou pour les types histologiques non à cellules claires (recommandation de catégorie 2A¹⁶);
2. Le sorafenib soit considéré comme une option thérapeutique de deuxième intention ou plus pour le carcinome rénal métastatique avec une histologie à cellules claires prédominante après l'échec d'une thérapie par cytokine (recommandation de catégorie 1¹⁷) ou d'une thérapie à base d'un autre inhibiteur de tyrosine kinase (par exemple, sunitinib ou pazopanib; recommandation de catégorie 2A).

4.3.3.2 European Organization for Research and Treatment of Cancer

En 2009, l'EORTC a publié une opinion d'experts sur le traitement du cancer du rein métastatique [62]. Selon les preuves disponibles, le groupe d'experts recommande que :

1. Le sorafenib soit le traitement de deuxième intention chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique avec une histologie à cellules claires et réfractaire aux cytokines (niveau de preuve 1b¹⁸);
2. Le sorafenib soit une option thérapeutique de première intention chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique avec une histologie à cellules claires et un pronostic favorable ou intermédiaire non admissibles à recevoir le sunitinib ou le bévacicumab en association avec l'IFN α (niveau de preuve 2b¹⁹).

4.3.3.3 Spanish Oncology Genitourinary Group

En 2009, le SOGUP a publié une revue de la littérature ainsi qu'un consensus d'experts sur le traitement du cancer du rein métastatique [63]. Toutes les recommandations sur les thérapies systémiques sont basées sur les données obtenues à partir des études de phase III publiées. Le groupe recommande que le sorafenib soit considéré comme le traitement de deuxième intention chez tous les patients atteints d'un cancer du rein métastatique dont la maladie a progressé à une thérapie par cytokine précédente.

¹⁶Recommandation de catégorie 2A : consensus uniforme du NCCN que la recommandation est appropriée sur la base de données probantes de niveau faible, incluant l'expérience clinique.

¹⁷Recommandation de catégorie 1 : consensus uniforme du NCCN que la recommandation est appropriée sur la base de données probantes de haut niveau.

¹⁸Niveau de preuve 1b : preuve obtenue à partir d'un essai clinique randomisé de bonne qualité.

¹⁹Niveau de preuve 2b : preuve obtenue à partir d'une étude de cohorte (ou d'un essai clinique randomisé de faible qualité).

4.3.3.4 Canadian Kidney Cancer Forum 2009

En 2009, un groupe d'experts canadiens a tenu un forum sur le traitement du cancer du rein et a publié une mise à jour du consensus sur la prise en charge thérapeutique du cancer du rein localisé, localement avancé et métastatique [64] initialement paru en 2008 avec les notes explicatives et les niveaux de preuves [88]. Le consensus comprend les énoncés suivants :

1. Le sorafenib est une option thérapeutique de première intention chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé ou métastatique présentant une histologie à cellules claires et étant intolérant au sunitinib ou au temsirolimus (aucun niveau de preuve);
2. Le sorafenib est une option thérapeutique de première intention chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé ou métastatique présentant une histologie non à cellules claires (aucun niveau de preuve);
3. Le sorafenib est le traitement standard de deuxième intention chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé ou métastatique réfractaire ou intolérant aux cytokines (niveau de preuve 1b²⁰);
4. Le sorafenib est une option thérapeutique chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé ou métastatique ayant progressé au sunitinib en première intention de traitement (aucun niveau de preuve);
5. Le sorafenib est une option thérapeutique chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé ou métastatique présentant une composante histologique sarcomatoïde ou peu différenciée et ayant progressé à une thérapie de première intention précédente (aucun niveau de preuve).

4.3.3.5 Alberta Cancer Board

Alberta Cancer Board a publié en 2009 une mise à jour de son consensus d'experts sur le traitement du carcinome rénal [65], dans lequel l'indication du sorafenib est en deuxième intention de traitement chez les patients atteints d'un carcinome rénal localement avancé, non résécable ou métastatique après un échec à une immunothérapie.

²⁰Niveau de preuve 1b : preuve obtenue à partir d'une étude randomisée de bonne qualité.

5. DISCUSSION

Au moment du diagnostic, environ 25 % des patients atteints d'un carcinome rénal présentent déjà des métastases à distance et chez près du tiers des autres patients, celles-ci se développeront au cours du suivi. Au stade métastatique, le carcinome rénal a un pronostic variable selon divers critères établis et est généralement difficile à traiter, d'autant plus que ces tumeurs sont considérées résistantes à la chimiothérapie. L'immunothérapie à base d'IFN α ou d'IL-2 en association avec la néphrectomie a été jusqu'à récemment la seule option pour le traitement de première intention du carcinome rénal métastatique, avec des taux de réponse inférieurs à 20 %, une survie à 5 ans d'environ 5 % et une toxicité non négligeable [20, 22, 24].

Le gène VHL, un gène impliqué dans la régulation de la sécrétion de ligands stimulant l'angiogénèse, est muté dans près de 70 % des cancers du rein [29]. Cette inactivation stimule la production de facteurs de croissance, plus spécifiquement le VEGF, le PDGF et leurs récepteurs, favorisant ainsi l'angiogénèse et la croissance tumorale [30]. Par conséquent, les anti-angiogéniques représentent une avancée majeure dans le traitement du cancer rénal métastatique. L'un d'eux est le sorafenib (Nexavar^{MC}), un inhibiteur de kinases multiples inhibant principalement les kinases RAF, les récepteurs du VEGF et du PDGF, et c-kit. Le présent guide vise à émettre des lignes directrices quant à l'utilisation du sorafenib dans le traitement du cancer du rein métastatique, en fonction des données scientifiques disponibles à ce jour.

5.1. Efficacité

5.1.1. Sorafenib en première intention

En première intention de traitement, deux études de phase II randomisées [36, 37] et deux études de phase II bien construites [38, 39] ont démontré une efficacité limitée du sorafenib pour le traitement du carcinome rénal métastatique. À cet égard, la récente étude de phase II randomisée d'Escudier *et al.* n'a démontré aucune différence quant à la survie médiane sans progression (5,7 contre 5,6 mois; HR = 0,88 [IC 95 % : 0,61-1,27]; $p = 0,504$) et à l'incidence d'effets indésirables entre le sorafenib et l'IFN α chez 189 patients atteints d'un cancer du rein métastatique et présentant un risque pronostique MSKCC favorable ou intermédiaire [37]. De plus, une étude de phase II randomisée n'a démontré aucun avantage de la combinaison de sorafenib et d'IFN α à faibles doses comparativement au sorafenib seul en termes de survie sans progression (7,39 contre 7,56 mois), de survie globale (non atteinte contre 2,7 mois) et de taux de réponse (30 % contre 25 %) [36]. Les patients inclus dans les quatre études répertoriées présentaient une histologie à cellules claires et un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1 et la majorité avaient bénéficié d'une néphrectomie précédente. L'interprétation et l'extrapolation de ces résultats sont toutefois difficiles en raison de la faible puissance des études et de l'absence d'un groupe comparateur commun.

5.1.2. Sorafenib en deuxième intention

L'efficacité du sorafenib pour le traitement de deuxième intention du carcinome rénal métastatique chez les patients ayant été exposés aux cytokines a été démontrée dans deux études de phase II [41, 42] et confirmée dans une étude de phase III randomisée, multicentrique et internationale [40, 44, 45]. Dans cette étude de 903 patients traités en double insu, un avantage de survie sans progression a été observé en faveur du sorafenib comparativement au placebo (5,5 contre 2,8 mois; HR = 0,44 [IC 95 % : 0,35-0,55]; $p < 0,001$). Les résultats ont démontré que le sorafenib induit principalement une stabilité de la maladie (74 % contre 53 %, $p < 0,001$) avec un taux relativement faible de réponses partielles (10 % contre 2 %, $p < 0,001$). Les patients du groupe placebo qui ont progressé ont pu être exposés au sorafenib. Les données finales n'ont pas démontré un avantage de survie globale entre les deux groupes (17,8 contre

15,2 mois; HR = 0,88 [IC 95 % : 0,74-1,04]; p = 0,146). Il est intéressant de constater que, malgré une incidence plus élevée d'effets indésirables de tous grades confondus dans le groupe sorafenib, la qualité de vie des patients n'a pas été altérée comparativement au groupe placebo.

L'étude réalisée par Escudier *et al.* est de bonne qualité, possède une puissance élevée et les analyses d'efficacité et de toxicité ont été faites selon le principe en intention de traiter et ont été révisées par un comité indépendant [40]. Une des limites de l'étude concerne la difficulté d'interprétation des analyses de survie à long terme, compte tenu du fait que 48 % des patients dont la maladie avait progressé sous placebo ont bénéficié du sorafenib, à la suite de la démonstration d'une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression lors de l'analyse intérimaire. À cet égard, une analyse secondaire planifiée censurant les patients du *crossover* a démontré un avantage de survie en faveur du sorafenib (17,8 contre 14,3 mois; HR = 0,78 [IC 95 % : 0,62-0,97]; p = 0,029) [45]. Les patients inclus présentaient une tumeur avec une histologie à cellules claires, un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1 et un pronostic MSKCC favorable ou intermédiaire, et la majorité avaient bénéficié d'une néphrectomie et d'une immunothérapie précédentes. Le bénéfice en faveur du sorafenib a également été démontré dans tous les sous-groupes évalués.

L'efficacité du sorafenib pour le traitement de deuxième intention du carcinome rénal métastatique chez les patients ayant été exposés à une thérapie anti-angiogénique a fait l'objet de quelques publications. Jusqu'à tout récemment, les données sur l'utilisation du sorafenib chez les patients ayant reçu du sunitinib en première intention étaient limitées à trois études rétrospectives [89-91]. En septembre 2009, une étude de phase II chez 52 patients a démontré des taux de réponse partielle et de maladie stable de 10 % chacun [46]. Le délai médian jusqu'à la progression et la survie globale ont été de 16 et de 32 semaines, respectivement. L'ampleur du bénéfice clinique attribuable au sorafenib dans ce contexte semble faible et est difficilement quantifiable en raison de l'absence d'un groupe comparateur.

5.1.3. Utilisation compassionnelle

Une récente étude d'utilisation compassionnelle nord-américaine a démontré l'efficacité du sorafenib en traitement de première et de deuxième intention et plus chez 2 504 patients atteints d'un carcinome rénal métastatique avec un taux de contrôle de la maladie de 84 %, une survie médiane sans progression de 24 semaines (IC 95 % : 22-25) et une survie globale médiane de 50 semaines (IC 95 % : 46-52) avec un profil de toxicité acceptable [48].

5.2. Bénéfice des autres molécules dans le traitement du cancer du rein métastatique

En plus du sorafenib, plusieurs traitements anti-angiogéniques tels que le sunitinib, le bévacizumab en combinaison avec l'IFN α , le temsirolimus et l'évérolimus ainsi que le pazopanib ont montré une efficacité dans la prise en charge du cancer du rein métastatique avec une histologie à cellules claires prédominante au cours d'essais cliniques de haut niveau de preuve.

Le malate de sunitinib (Sutent^{MC}, Pfizer Inc.) est un inhibiteur de multiples récepteurs de tyrosines kinases ciblant, entre autres, les récepteurs du VEGF et du PDGF. En traitement de première intention, une étude de phase III randomisée a démontré une amélioration significative de la survie sans progression (11 contre 5 mois; HR = 0,42 [IC 95 % : 0,31-0,54]; p < 0,001) et du taux de réponse objective (47 % contre 12 %, p < 0,001) en faveur du sunitinib comparativement à l'IFN α chez des patients atteints de cancer du rein métastatique présentant une histologie à cellules claires et principalement un pronostic MSKCC favorable ou intermédiaire [72, 92]. Dans les analyses de survie globale selon le principe en intention de traiter, la différence de survie en faveur du sunitinib (26,4 contre 21,8 mois; HR = 0,821 [IC 95 % : 0,673-1,001]; p = 0,051) n'a pas atteint le seuil de signification statistique standard prédéterminé. Toutefois, une analyse exploratoire censurant les patients du *crossover* a démontré une

survie globale significativement plus longue dans le groupe sunitinib que dans le groupe IFN α (26,4 contre 20,0 mois, $p = 0,036$). En traitement de deuxième intention, l'efficacité du sunitinib a été démontrée dans deux études de phase II multicentriques avec un taux de réponse partielle de 42 %, un taux de stabilisation de la maladie de trois mois et plus de 24 %, et une survie sans progression de 8,2 mois chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique réfractaire aux cytokines [93, 94]. Toutefois, l'ampleur du bénéfice clinique dans ce contexte n'est pas bien connue compte tenu de l'absence de groupe comparateur et d'étude de phase III.

Sur la base de ces preuves, le CEPO a publié en 2010 un guide de pratique clinique sur l'utilisation du sunitinib dans le traitement du carcinome rénal métastatique et recommande [95] :

1. que le sunitinib soit considéré comme le traitement standard de première intention chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique présentant une histologie à cellules claires et avec un pronostic favorable ou intermédiaire selon la classification MSKCC et qu'il soit considéré comme une option thérapeutique chez les patients avec un pronostic défavorable (recommandation de grade A);
2. que le sunitinib soit considéré comme une option thérapeutique de deuxième intention chez les rares patients atteints d'un cancer du rein métastatique traités en première intention avec des cytokines et qui sont intolérants au sorafenib (recommandation de grade B);
3. que le sunitinib soit considéré comme une option thérapeutique en traitement de première intention chez les rares patients présentant une histologie non à cellules claires (recommandation de grade D).

Le bévacizumab (Avastin^{MC}, Hoffmann-La Roche Limitée) est un anticorps humanisé contre le VEGF et est indiqué comme une option thérapeutique en première intention en combinaison avec l'IFN α sur la base de deux études de phase III randomisées ayant démontré une amélioration de la survie médiane sans progression (10,2 contre 5,4 mois; HR = 0,62 [IC 95 % : 0,52-0,75]; $p < 0,0001$ et 8,5 contre 5,2 mois; HR = 0,67 [IC 95 % : 0,57-0,79]; $p < 0,0001$) et du taux de réponse globale (31 % contre 13 % et 25,5 % contre 13,1 %; $p < 0,0001$) en faveur de l'ajout du bévacizumab à l'IFN α comparativement à l'IFN α seul [67, 96]. Les patients recrutés présentaient une histologie à cellules claires prédominante, un statut de performance de Karnofsky supérieur ou égal à 70 %, un statut pronostique MSKCC favorable ou intermédiaire et la majorité avaient bénéficié d'une néphrectomie précédente. Les données matures de survie globale de ces deux études ont été récemment publiées et n'ont démontré aucun avantage significatif de survie globale en faveur du bévacizumab combiné à l'IFN α comparativement à l'IFN α seul (23,3 contre 21,3 mois; HR = 0,91 [IC 95 % : 0,76-1,01]; $p = 0,3360$ et 18,3 contre 17,4 mois, $p = 0,097$) [97, 98].

Une autre approche est l'inhibition de la prolifération cellulaire et de l'angiogénèse via l'inhibition de la kinase mTOR (*mammalian target of rapamycin*) avec le temsirolimus (Torisel^{MC}, Wyeth Inc.) et l'évérolimus (Afinitor^{MC}, Novartis). Une étude de phase III chez 626 patients a démontré des avantages de survie globale médiane (10,9 contre 7,3 mois; HR = 0,73 [IC 95 % : 0,58-0,92]; $p < 0,008$) et de survie médiane sans progression (5,5 contre 3,1 mois, $p < 0,001$), ainsi qu'une diminution des effets indésirables graves ($p = 0,02$) en faveur du temsirolimus comparativement à l'IFN α pour le traitement de première intention du carcinome rénal métastatique [71]. La majorité des patients présentaient une histologie à cellules claires (80 %) et un pronostic défavorable selon les critères de MSKCC (74 %), et près des deux tiers avaient bénéficié d'une néphrectomie précédente. La qualité des données fait du temsirolimus un agent à considérer pour le traitement de première intention chez ce groupe de patients. Une récente étude de phase III a démontré une diminution du risque de progression de la maladie de 70 % (HR = 0,30 [IC 95 % : 0,22-0,40]; $p < 0,0001$) et une amélioration de la survie médiane sans

progression avec l'évérolimus comparativement au placebo (4,0 contre 1,9 mois) pour le traitement du carcinome rénal métastatique à cellules claires ayant progressé à une thérapie anti-VEGF [99].

Le pazopanib (Votrient^{MC}, GlaxoSmithKline) est un inhibiteur de l'angiogénèse ciblant les récepteurs du VEGF et du PDGF et c-Kit. Récemment, l'efficacité du pazopanib a été démontrée dans le traitement du carcinome rénal métastatique. En janvier 2010, une étude de phase II a rapporté l'activité du pazopanib chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique non traité ou réfractaire aux cytokines ou au bévacizumab, avec un taux de réponse globale de 35 % et une survie médiane sans progression de 52 semaines [100]. Un mois plus tard, une étude de phase III randomisée à double insu a confirmé l'efficacité du pazopanib comparativement à un placebo en regard de la survie médiane sans progression (9,2 contre 4,2 mois; HR = 0,46 [IC 95 % : 0,34-0,62]; p < 0,0001) et du taux de réponse objective (30 % contre 3 %, p < 0,001) [101]. L'avantage de survie sans progression avec le pazopanib a également été démontré chez les patients n'ayant reçu aucun traitement précédent (11,1 contre 2,8 mois; HR = 0,40 [IC 95 % : 0,27-0,60]; p < 0,0001) et chez ceux ayant reçu une immunothérapie précédente (7,4 contre 4,2 mois; HR = 0,54 [IC 95 % : 0,35-0,84]; p < 0,001). Une étude de comparaison avec le sunitinib en première intention est en cours.

D'autres molécules, comme le lapatinib (Tykerb^{MC}, GlaxoSmithKline) et l'axitinib (AG-013736, Pfizer Inc.), sont à l'étude, les deux étant des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant différents récepteurs plus spécifiquement. Les données préliminaires semblent démontrer une certaine efficacité de ces deux agents pour le traitement du cancer du rein métastatique [102-104].

Étant donné l'absence d'étude prospective comparative entre ces divers agents, il est difficile de statuer sur la supériorité d'un traitement en particulier pour les différents groupes de patients atteints d'un cancer du rein métastatique. Ces recommandations sont donc souvent faites sur la base des preuves disponibles et non de la démonstration claire de la supériorité d'une molécule par rapport à une autre.

5.3. Sorafenib et les types histologiques

À ce jour, la majorité des patients inclus dans les essais pivots présentaient une histologie à cellules claires. Ainsi, les données disponibles sur l'efficacité du sorafenib dans les autres types histologiques sont très limitées. Une étude rétrospective multicentrique a montré une activité antitumorale du sorafenib et du sunitinib chez 53 patients présentant une histologie papillaire ou chromophobe [105]. Chez toute la cohorte, un taux de réponse partielle de 10 % et un taux de maladie stable de 68 % ont été rapportés. Chez les patients traités avec le sorafenib et présentant une histologie papillaire ou chromophobe, la survie médiane sans progression a été de 5,1 et de 27,5 mois, respectivement. Aucune réponse n'a été rapportée chez les patients présentant une histologie papillaire et ayant été traités avec le sorafenib. Les toxicités associées aux traitements ont été similaires à celles rapportées chez les patients avec une histologie à cellules claires, incluant principalement la fatigue, le rash et la diarrhée.

Parmi les 2 504 patients recrutés dans l'étude d'utilisation compassionnelle de Stadler *et al.* [48], 202 (8 %) présentaient une histologie non à cellules claires incluant 158 patients (78 %) avec une histologie papillaire et 30 patients (15 %) avec une histologie chromophobe. Chez ces derniers, le taux de réponse partielle a été de 3 % et de 5 % et le taux de maladie stable pour une durée d'au moins huit semaines a été de 81 % et de 85 %, respectivement. Les auteurs concluent que les résultats d'efficacité et de toxicité des patients présentant une histologie non à cellules claires étaient similaires à ceux de toute la cohorte.

Le carcinome sarcomatoïde du rein est une tumeur peu fréquente, peu différenciée, de haut grade de malignité et au pronostic défavorable. Une étude rétrospective a suggéré l'activité clinique de thérapies anti-VEGF (sorafenib, sunitinib ou bévacizumab), avec un taux de réponse partielle de 19 % et de maladie stable de 49 %, chez les patients atteints d'un cancer rénal métastatique avec une différenciation

sarcomatoïde [106]. Les réponses partielles étaient limitées aux patients présentant une histologie à cellules claires et moins de 20 % de la composante sarcomatoïde. La survie médiane sans progression et la survie globale étaient de 5,3 et de 11,8 mois, respectivement.

Les preuves disponibles à ce jour et les lignes directrices répertoriées supportent l'utilisation du sorafenib dans le traitement du cancer du rein métastatique à cellules claires. Toutefois, malgré la nature rétrospective et d'utilisation compassionnelle des études portant sur les autres types histologiques, le bénéfice du sorafenib peut être extrapolé dans le traitement du cancer du rein métastatique présentant une histologie non à cellules claires.

5.4. Innocuité

La majorité des effets indésirables associés à l'utilisation du sorafenib dans le traitement du carcinome rénal métastatique sont généralement légers à modérés et incluent le syndrome main-pied et autres réactions cutanées, la diarrhée, la fatigue, les troubles hémorragiques, l'alopecie et l'hypertension. Contrairement avec l'utilisation du sunitinib, l'hypothyroïdie n'est pas une toxicité associée avec le sorafenib. Les cas d'effets indésirables sévères rapportés ont été traités par une réduction de la dose ou une interruption de traitement et ont généralement été réversibles.

Le regroupement des pharmaciens en oncologie a élaboré en août 2009 un guide d'administration pour l'utilisation du sorafenib dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique décrivant notamment l'ajustement posologique, la prise en charge des effets indésirables, le monitoring et les interactions médicamenteuses [107].

5.5. Questions en suspens

Diverses questions concernant le rôle du sorafenib dans le traitement du carcinome rénal métastatique doivent être abordées notamment le bénéfice clinique chez les patients avec un mauvais pronostic, des métastases cérébrales et une histologie non à cellules claires. De même, la posologie optimale, le rôle de l'utilisation combinée ou séquentielle, les toxicités à long terme, la place du sorafenib en traitement adjuvant et les comparaisons avec les autres agents anti-angiogéniques méritent d'être évaluées. Des études sont actuellement en cours pour tenter de répondre à plusieurs de ces questions.

6. CONCLUSION

Les objectifs thérapeutiques visés pour un patient atteint d'un carcinome rénal métastatique sont le contrôle de la maladie, qui se mesure par les survies globale et sans progression, les taux de réponse et de maladie stable, ainsi que le maintien d'une qualité de vie acceptable. En première intention de traitement, les données actuelles démontrent une efficacité clinique limitée avec l'utilisation du sorafenib. Par contre en deuxième intention, les résultats obtenus démontrent clairement le bénéfice du sorafenib dans le traitement du carcinome rénal métastatique à cellules claires chez les patients dont la maladie a progressé à une thérapie par cytokine initiale. Puisque de moins en moins de patients reçoivent une immunothérapie en première intention, l'utilisation du sorafenib devrait être privilégiée en cas d'intolérance au sunitinib. Par contre, pour les patients ayant connu un échec ou une progression sous sunitinib, les données actuelles démontrent peu de bénéfice à la suite de l'administration du sorafenib. La plupart des recommandations pour la pratique clinique et consensus d'experts répertoriés abondent dans ce sens. Pour les types histologiques autres que cellules claires, l'impact clinique du sorafenib reste à préciser, considérant que les données actuelles d'efficacité de la molécule ne portent que sur un faible nombre de patients et majoritairement sur des données rétrospectives ou provenant d'étude d'accès compassionnel.

Les essais cliniques et lignes directrices répertoriés proposent l'utilisation du sorafenib en deuxième intention de traitement du cancer rénal métastatique réfractaire aux cytokines; toutefois, la qualité des preuves cliniques appuie surtout son utilisation chez le groupe de patients présentant des facteurs pronostiques MSKCC favorables ou intermédiaires.

7. RECOMMANDATIONS

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

1. que le sorafenib soit considéré comme un traitement standard de deuxième intention quand un traitement à base de cytokine a échoué chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique et présentant une histologie à cellules claires, un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1 et un risque pronostique MSKCC favorable ou intermédiaire (recommandation de grade A);
2. que le sorafenib soit considéré comme une option thérapeutique quand un traitement à base de sunitinib n'est pas toléré chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique et présentant une histologie à cellules claires, un indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1 et un risque pronostique MSKCC favorable ou intermédiaire (recommandation de grade D);
3. que, compte tenu de l'absence de donnée mature actuelle, l'utilisation du sorafenib ne peut être justifiée comme traitement de deuxième intention quand un traitement avec le sunitinib a échoué chez les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires métastatiques (recommandation de grade C);
4. que le sorafenib puisse être considéré comme une option thérapeutique de première intention chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique non à cellules claires (recommandation de grade D).

8. RÉFÉRENCES

1. Comité directeur de la Société canadienne du cancer: Statistiques canadiennes sur le cancer 2010. Toronto: Société canadienne du cancer, 2010.
2. Aron M, Nguyen MM, Stein RJ, Gill IS. Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database. *Eur Urol* 2008;54(1):133-140.
3. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176(6 Pt 1):2353-2358.
4. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996;335(12):865-875.
5. Störkel S, Eble JN, Adlaka K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, Darson M, Delahunt B, Iczkowski K. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997;80(5):987-989.
6. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353(23):2477-2490.
7. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guille F, Chopin DK, Mulders PF, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2763-2771.
8. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, Gitlitz BJ, deKernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1649-1657.
9. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008;34(3):193-205.
10. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530-2540.
11. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289-296.
12. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, Bukowski R. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(4):832-841.
13. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, Eigel BJ, Ruether JD, Cheng T, North S, Venner P, Knox JJ, Chi KN, Kollmannsberger C, McDermott DF, Oh WK, Atkins MB, Bukowski RM, Rini BI, Choueiri TK. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794-5799.
14. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966-970.
15. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, Caton JRJ, Munshi N, Crawford ED. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655-1659.
16. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171(3):1071-1076.

17. Zini L, Capitanio U, Perrotte P, Jeldres C, Shariat SF, Arjane P, Widmer H, Montorsi F, Patard J, Karakiewicz PI. Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2009;73(2):342-346.
18. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163(2):408-417.
19. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2000;27(2):177-186.
20. Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, Ravaud A, Mercatello A, Peny J, Mousseau M, Philip T, Tursz T, The Groupe Francais d'Immunothérapie. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338(18):1272-1278.
21. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, Kirkwood JM, Gordon MS, Sosman JA, Ernstoff MS, Tretter CP, Urba WJ, Smith JW, Margolin KA, Mier JW, Gollob JA, Dutcher JP, Atkins MB. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(1):133-141.
22. Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1):CD001425.
23. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, White DE, Liewehr DJ, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3127-3132.
24. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Russo P, Berg WJ, Metz EM. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18(9):1928-1935.
25. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM. Hereditary renal cancers. *Radiology* 2003;226(1):33-46.
26. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, Latif F, Liu S, Chen F, Duh FM, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994;7(1):85-90.
27. Shuin T, Kondo K, Torigoe S, Kishida T, Kubota Y, Hosaka M, Nagashima Y, Kitamura H, Latif F, Zbar B, Lerman MI, Yao M. Frequent somatic mutations and loss of heterozygosity of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in primary human renal cell carcinomas. *Cancer Res* 1994;54(11):2852-2855.
28. Kondo K, Yao M, Yoshida M, Kishida T, Shuin T, Miura T, Moriyama M, Kobayashi K, Sakai N, Kaneko S, Kawakami S, Baba M, Nakaigawa N, Nagashima Y, Nakatani Y, Hosaka M. Comprehensive mutational analysis of the VHL gene in sporadic renal cell carcinoma: relationship to clinicopathological parameters. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;34(1):58-68.
29. Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(24):4991-5004.
30. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(5):1028-1043.
31. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, Chen C, Zhang X, Vincent P, McHugh M, Cao Y, Shujath J, Gawlak S, Eveleigh D, Rowley B, Liu L, Adnane L, Lynch M, Auclair D, Taylor I, Gedrich R, Voznesensky A, Riedl B, Post LE, Bollag G, Trail PA. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64(19):7099-7109.
32. U. S. Food and Drug Administration, 2005, <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2005/ucm108538.htm>.
33. European Medicines Agency, rapport européen public d'évaluation (EPAR), 2009, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nexavar/H-690-fr1.pdf>.

34. Santé Canada. Renseignements - avis de conformité. Sorafenib (Nexavar^{MC}), 2006, <http://205.193.93.51/NocWeb/viewnocf.jsp?noc=jjod>.
35. Santé Canada. Renseignements - avis de conformité. Sorafenib (Nexavar^{MC}), 2009, <http://205.193.93.51/NocWeb/viewnocf.jsp?noc=ciifd>.
36. Jonasch E, Corn P, Pagliaro LC, Warneke CL, Johnson MM, Tamboli P, Ng C, Aparicio A, Ashe RG, Wright JJ, Tannir NM. Upfront, randomized, phase 2 trial of sorafenib versus sorafenib and low-dose interferon alfa in patients with advanced renal cell carcinoma: clinical and biomarker analysis. *Cancer* 2010;116(1):57-65.
37. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, Negrier S, Laferriere N, Scheuring UJ, Cella D, Shah S, Bukowski RM. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1280-1289.
38. Ryan CW, Goldman BH, Lara PN, Mack PC, Beer TM, Tangen CM, Lemmon D, Pan CX, Drabkin HA, Crawford ED. Sorafenib with interferon alfa-2b as first-line treatment of advanced renal carcinoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3296-3301.
39. Bellmunt J, Trigo JM, Calvo E, Carles J, Pérez-Gracia JL, Rubió J, Virizuela JA, López R, Lázaro M, Albanell J. Activity of a multitargeted chemo-switch regimen (sorafenib, gemcitabine, and metronomic capecitabine) in metastatic renal-cell carcinoma: a phase 2 study (SOGUG-02-06). *Lancet Oncol* 2010;11(4):350-357.
40. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM, TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125-134.
41. Akaza H, Tsukamoto T, Murai M, Nakajima K, Naito S. Phase II study to investigate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of sorafenib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37(10):755-762.
42. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, Gore M, Desai AA, Patnaik A, Xiong HQ, Rowinsky E, Abbruzzese JL, Xia C, Simantov R, Schwartz B, O'Dwyer PJ. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2505-2512.
43. Herrmann E, Bierer S, Gerss J, Köpke T, Hertle L, Wülfing C. Prospective comparison of sorafenib and sunitinib for second-line treatment of cytokine-refractory kidney cancer patients. *Oncology* 2008;74(3-4):216-222.
44. Bukowski R, Cella D, Gondek K, Escudier B, for the Sorafenib TARGETs clinical trial group. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30(3):220-227.
45. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, Negrier S, Chevreau C, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Anderson S, Hofilena G, Shan M, Pena C, Lathia C, Bukowski RM. 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):3312-3318.
46. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, Aieta M, Gonnella A, Rescigno P, Perdonà S, Giannarini G, Pignata S, Longo N, Palmieri G, Imbimbo C, De Laurentiis M, Mirone V, Ficorella C, De Placido S. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4469-4474.
47. Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, Thabane L, Perrim D. Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer* 2009;9(34).

48. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, Dutcher JP, Knox JJ, Miller WHJ, Hainsworth JD, Henderson CA, George JR, Hajdenberg J, Kindwall-Keller TL, Ernstoff MS, Drabkin HA, Curti BD, Chu L, Ryan CW, Hotte SJ, Xia C, Cupit L, Bukowski RM, ARCCS Study Investigators. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer* 2010;116(5):1272-1280.
49. Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2280-2285.
50. Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol* 2009;10(10):967-974.
51. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008;9(2):117-123.
52. Chu D, Lacouture ME, Fillos T, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2008;47(2):176-186.
53. Escudier B, Kataja V, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(suppl 5):v137-v139.
54. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, Sinescu IC, European Association of Urology. Guidelines on renal cell carcinoma 2010, consulté en ligne le 7 mai 2010, <http://www.uroweb.org/?id=218&gid=4>.
55. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE technology appraisal guidance 178. Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. August 2009, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA178Guidance1.pdf>.
56. Hotte S, Waldron T, Bjarnason G, Jewett M, MacKenzie M, Segal R, Winquist E, and the Genitourinary Cancer Disease Site Group. The use of inhibitors of angiogenesis in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell cancer: guideline recommendations. Program in evidence-based care, Cancer Care Ontario, April 30, 2009.
57. British Columbia Cancer Agency, Kidney cancer - 5. Management, mise à jour 28 octobre 2008, <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Genitourinary/Kidney/Management/default.htm>.
58. Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(2):1-184, iii-iv.
59. Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, Perrotte P, Suardi N, Hutterer G, Patenaude F, Oudard S, Karakiewicz PI. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008;53(5):917-930.
60. Coppin C, Le L, Porzsolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2008;(Issue 2):Art. No.: CD006017.
61. National Comprehensive Cancer Network, Kidney cancer V.2.2010, Consulté en ligne http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf.
62. de Reijke TM, Bellmunt J, van Poppel H, Marreaud S, Aapro M. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer* 2009;45(5):765-773.
63. Bellmunt J, Calvo E, Castellano D, Climent MA, Esteban E, García del Muro X, González-Larriba JL, Maroto P, Trigo JM. Recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group for the treatment of metastatic renal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63(Suppl 1):S1-S13.

64. Canadian Kidney Cancer Forum 2009. Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus Update. *Can Urol Assoc J* 2009;3(3):200-204.
65. Alberta Health Services, Clinical practice guideline - Renal Cell Carcinoma, June 2009, consulté en ligne http://www.cancerboard.ab.ca/NR/rdonlyres/73005CB0-8E37-482D-B4E8-326B65FB7B1F/0/GU_003RenalcellcarcinomaFINALJune2009.pdf.
66. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205-216.
67. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczyluk C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N, AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103-2111.
68. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(5):427-434.
69. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena D, Ou S, Taylor S, Tanguay S, Dutcher J, Small EJ. CALGB 90206: a phase III trial of bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Genitourinary Cancers Symposium 2008*; Abstract 350.
70. Szczyluk C, Demkow T, Staehler M, Rolland F, Negrier S, Hutson TE, Bukowski RM, Scheuring UJ, Burk K, Escudier B. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: final results. *J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2007*;25(18S-June 20 supplement):5025.
71. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ, the Global Arcc Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271-2281.
72. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczyluk C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-124.
73. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-691.
74. Eisen T, Beck J, Procopio G, Negrier S, Keilholz U, Von der Maase H, Strauss UP, Burock K, Mersmann S, Escudier B. Large open-label, non-comparative phase III study of sorafenib in European pts with advanced RCC (EU-ARCCS) - subgroup analysis of pts with and without baseline clinical cardiovascular diseases (CCD). *Ann Oncol* 2008;19(Supplement 8):viii194 (abstract 602P).
75. Bukowski RM, Stadler WM, Figlin RA, Knox JJ, Gabrail N, McDermott DF, Cupit L, Miller WH, Hainsworth JD, Ryan CW, Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) Expanded Access Program in North America. Safety and efficacy of sorafenib in elderly patients (pts) >65 years: a subset analysis from the Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) Expanded Access Program in North America. *J Clin Oncol* 2008;26(May 20 supplement):abstract 5045.
76. Gollob JA, Rathmell WK, Richmond TM, Marino CB, Miller EK, Grigson G, Watkins C, Gu L, Peterson BL, Wright JJ. Phase II trial of sorafenib plus interferon alfa-2b as first- or second-line therapy in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3288-3295.
77. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I,

- Haussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J, the Sharp Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378-390.
78. Schiller JH, Lee JW, Hanna NH, Traynor AM, Carbone DP. A randomized discontinuation phase II study of sorafenib versus placebo in patients with non-small cell lung cancer who have failed at least two prior chemotherapy regimens: E2501. *J Clin Oncol* 2008;26(May 20 supplement):abstract 8014.
 79. Yau T, Chan P, Ng KK, Chok SH, Cheung TT, Fan ST, Poon RT. Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population. *Cancer* 2009;115(2):428-436.
 80. Wiebe L, Kasza KE, Maki RG, D'Adamo DR, Chow WA, Wade JL, Agamah E, Stadler WM, Vokes EE, Kindler HL. Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): a phase II trial of the University of Chicago phase II Consortium. *J Clin Oncol*, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings 2008;26(May 20 supplement):abstract 10502.
 81. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, Mandel SJ, Flaherty KT, Loevner LA, O'Dwyer PJ, Brose MS. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(29):4714-4719.
 82. Hobday TJ, Rubin J, Kolen K, Picus J, Donehower R, Marschke R, Waples W, Lloyd R, Mahoney M, Erlichman C. MC044h, a phase II trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic neuroendocrine tumors (NET): a phase II consortium (P2C) study. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2007;25(18S-June 20 supplement):abstract 4504.
 83. Gatzemeier U, Blumenschein G, Fosella F, Simantov R, Elting J, Bigwood D, Cihon F, Reck M. Phase II trial of single-agent sorafenib in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2006;24(18S-June 20 supplement):abstract 7002.
 84. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Douillard JY, Lathia C, Schwartz B, Taylor I, Moscovici M, Saltz LB. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(26):4293-4300.
 85. Knox JJ, Figlin RA, Stadler WM, McDermott DF, Gabrail N, Miller WH, Hainsworth J, Ryan CW, Cupit L, Bukowski RM, on behalf of the ARCCS Investigators. The advanced renal cell carcinoma sorafenib (ARCCS) expanded access trial in North America: safety and efficacy. *J Clin Oncol*, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2007;25(18S-June 20 supplement):5011.
 86. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Raoul J, Zeuzem S, Poulin-Costello M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J, for the SHARP Investigators Study Group. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). *J Clin Oncol*, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2007;25(18S-June 20 supplement):LBA1.
 87. Jonasch E, Corn P, Ashe RG, Do K, Tannir NM. Randomized phase II study of sorafenib with or without low-dose IFN in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2007;25(18S-June 20 supplement):abstract 5104.
 88. Canadian Kidney Cancer Forum 2008. Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus Statement. *Can Urol Assoc J* 2008;2(3):175-182.
 89. Sablin MP, Negrier S, Ravaud A, Oudard S, Balleyguier C, Gautier J, Celier C, Medioni J, Escudier B. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;182(1):29-34.
 90. Dudek AZ, Zolnierek J, Dham A, Lindgren BR, Szczylik C. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115(1):61-67.

91. Tamaskar I, Garcia JA, Elson P, Wood L, Mekhail T, Dreicer R, Rini BI, Bukowski RM. Antitumor effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy. *J Urol* 2008;179(1):81-86; discussion 86.
92. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3584-3590.
93. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(1):16-24.
94. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Merchan JR, Wilding G, Ginsberg MS, Bacik J, Kim ST, Baum CM, Michaelson MD. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295(21):2516-2524.
95. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Guide d'utilisation du sunitinib (Sutent^{MC}) dans le traitement du carcinome rénal métastatique, 2010. Consulté en ligne.
96. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5422-5428.
97. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, Ravaud A, Golding S, Jethwa S, Sneller V. 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;28(13):2144-2150.
98. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2137-2143.
99. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A, RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449-456.
100. Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, De Souza PL, Rottey S, Hong BF, Epstein RJ, Baker KL, McCann L, Crofts T, Pandite L, Figlin RA. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28(3):475-480.
101. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061-1068.
102. Ravaud A, Hawkins R, Gardner JP, von der Maase H, Zantl N, Harper P, Rolland F, Audhuy B, Machiels JP, Petavy F, Gore M, Schoffski P, El-Hariry I. Lapatinib versus hormone therapy in patients with advanced renal cell carcinoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2285-2291.
103. Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, Wilding G, Hudes GR, Bolte O, Motzer RJ, Bycott P, Liau KF, Freddo J, Trask PC, Kim S, Rini BI. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8(11):975-984.

104. Rini BI, Wilding G, Hudes G, Stadler WM, Kim S, Tarazi J, Rosbrook B, Trask PC, Wood L, Dutcher JP. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4462-4468.
105. Choueiri TK, Plantade A, Elson P, Negrier S, Ravaud A, Oudard S, Zhou M, Rini BI, Bukowski RM, Escudier B. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(1):127-131.
106. Golshayan AR, George S, Heng DY, Elson P, Wood LS, Mekhail TM, Garcia JA, Aydin H, Zhou M, Bukowski RM, Rini BI. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol* 2009;27(2):235-241.
107. Regroupement des pharmaciens en oncologie. Guide d'administration. Recommandations pour la prise en charge des effets indésirables du sorafenib (Nexavar^{MC}) dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique. Août 2009. Consulté en ligne <http://www.geog.com>.
108. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992;102(4 Suppl):305S-311S.

9. ANNEXE I : NIVEAUX DE DONNÉES PROBANTES ET ÉCHELLE DE RECOMMANDATIONS TRADUITS DE L'ASCO¹

Niveaux de données probantes

| Niveau | Type de preuve |
|--------|---|
| I | Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée). |
| II | Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance). |
| III | Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés. |
| IV | Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas. |
| V | Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques. |

Échelle de recommandations

| Grade | Recommandation |
|-------|--|
| A | Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV. |
| B | Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes. |
| C | Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes. |
| D | Peu, sinon aucune preuve empirique systématique. |

¹Adapté de Cook *et al.*, 1992 [108]

10. ANNEXE II : Sorafenib en première intention de traitement

| Auteurs | Population | Dosage | n | Réponse tumorale (selon les critères RECIST) | Survie | Effets indésirables et qualité de vie |
|--|--|--|--|--|---|---|
| SORAFENIB EN MONOTHÉRAPIE | | | | | | |
| Jonasch et al., 2010 [36] Phase II randomisée Données probantes de niveau II | <u>Recrutement</u> : juin 2005 - juin 2007, M.D. Anderson Cancer Center, Université du Texas, États-Unis <u>Critères d'inclusion</u> : carcinome rénal métastatique à cellules claires, aucune thérapie systémique précédente, indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1, maladie mesurable <u>Critères d'exclusion</u> : M cérébrales <u>Sexe (A et B)</u> : - homme : 80% et 72,5% - femme : 20% et 27,5% <u>Âge moy. (A et B)</u> : 62,4 (45-83) et 60,7 ans (43-81) <u>Indice fonctionnel de l'ECOG (A et B)</u> : - 0 : 62,5% chacun - 1 : 37,5% chacun <u>Néphrectomie précédente</u> : A=100% et B=98% <u>Localisation des M (A et B)</u> : - poumon : 83% et 75% - ganglions : 50% et 38% - foie : 8% et 13% - os : 13% et 15% - autres : 48% chacun <u>Nombre de sites M (A et B)</u> : - 1 : 33% et 35% - 2 : 42% et 50% - ≥3 : 25% et 15% <u>Risque pronostique MSKCC (A et B)</u> : | A) Sorafenib : 400 mg 2x/jr, p.o., ↓ dose selon type/sévérité des effets indésirables à 200 mg 2x/jr puis 200 mg/jr B) Sorafenib + IFNα (0,5 MU 2x/jr s.c., ↓ dose à 0,5 MU/jr) <u>Cycle méd.</u> : 6 (0,24) <u>Tx actif en date d'analyse</u> : n=4 <u>Causes d'arrêt de tx</u> : MP (n=53), toxicité (n=12), inadmissibilité (n=3), décision du médecin (n=4), retrait du consentement (n=4), non-observance (n=1) | 80 A : 40 B : 40 | <u>Suivi méd.</u> : 19,7 mois (0,40-34,2) <u>Taux de réponse selon les investigateurs (A vs B)[‡]</u> : - RO : 30% (IC 95% : 16,56-46,53) vs 25% (IC 95% : 12,69-41,20) - RC : 2,5% vs 0% (durée méd. 19,9 mois) - RP : 27,5% vs 25% (durée méd. 7,3 mois [IC 95% : 5,6-13,1]) - MS : 42,5% vs 50% (durée méd. 5,7 mois [IC 95% : 3,7-8,4]) - MP : 15% vs 17,5% - non évaluée : 12,5% vs 7,5% ≠ différence significative de réponse chez la population évaluée (n=72), la population traitée (n=79), la population en intention de traiter (n=80) Un audit radiologique indépendant en simple insu des imageries de 20 pts a révélé une concordance de la réponse chez 19 pts. | <u>SSP méd. (A vs B)</u> : 7,39 (IC 95% : 5,52-9,20) vs 7,56 mois (IC 95% : 5,19-11,07) <u>Survie globale méd. (A vs B)</u> : ≠ atteinte vs 27,04 (IC 95% : 22,31-≠ atteinte) <u>Analyses multivariées</u> ≠ différence de SSP selon : - tx reçu (A vs B) : HR=0,847 (IC 95% : 0,506-1,416), p=0,5264 - ECOG (0 vs 1) : HR=1,379 (IC 95% : 0,784-2,425), p=0,2641 - anémie : HR=1,493 (IC 95% : 0,853-2,613), p=0,1607 ≠ différence de survie globale selon : - tx reçu (A vs B) : HR=2,172 (IC 95% : 0,921-5,122), p=0,0764 - ECOG (0 vs 1) : HR=2,535 (IC 95% : 1,037-6,197), p=0,0414 - anémie : HR=2,475 (IC 95% : 1-6,129), p=0,0501 | <u>Nombre d'épisodes de grades 3 et 4 (A vs B)</u> : - fatigue : 25% vs 45% (p<0,05) - diarrhée : 32,5% vs 20% - syndrome main-pied : 25% vs 17,5% - hyperuricémie : 30% vs 7,5% (p<0,05) - hyperamylasémie ou lipasémie : 12,5% vs 10% - dyspnée : 10% chacun - hypophosphatémie : 7,5% vs 12,5% - neutropénie : 0% vs 15% (p<0,05) ↓ ou interruption de tx similaires dans les 2 groupes |

| Auteurs | Population | Dosage | n | Réponse tumorale (selon les critères RECIST) | Survie | Effets indésirables et qualité de vie |
|---|---|--|--------------------------------|---|---|--|
| | - favorable : 52,5% et 50% - intermédiaire : 47,5% et 45% - mauvais : 0% et 5% | | | | | |
| Escudier et al., 2009 [37] | <u>Recrutement</u> : juin – septembre 2005, plusieurs centres | <i>Période 1</i> | 189 | <i>Période 1</i> | <i>Période 1</i> | <i>Période 1</i> |
| Phase II randomisée multicentrique | <u>Critères d'inclusion</u> : carcinome rénal métastatique et/ou non-résécable, histologie à cellules claires prédominante, aucune thérapie systémique précédente, indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1, ≥ 18 ans, espérance de vie ≥ 12 sem., maladie mesurable, excision chirurgicale complète du carcinome rénal primaire, fonctions médullaire, hépatique et rénal adéquates | A) Sorafenib : 400 mg 2x/jr, p.o. (n=97) B) IFNα : 9 MU 3x/sem., s.c. (n=92) | A : 97 B : 92 | <u>Taux de réponse (A et B)</u> : - réduction taille tumorale : 68,2% et 39,0% - RC : 0% et 1,1% - RP : 5,2% et 7,6% - MS : 74,2% et 55,4% - MP : 10,3% et 26,1% - contrôle de la maladie : 79,4% et 64,1% (p=0,006) - non évaluée : 10,3% et 9,8% | <u>SSP méd. (A vs B)</u> : 5,7 (IC 95% : 5,0-7,4) vs 5,6 (IC 95% : 3,7-7,4) mois, HR=0,88 (IC 95% : 0,61-1,27); p=0,504 | <u>Grade 3 ou 4 (A vs B)</u> : - global : 41,2% vs 35,6% - fatigue : 5,2% vs 10,0% - diarrhée : 6,2% vs 0% - douleur : 5,2% vs 4,4% - syndrome main-pied : 11,3% vs 0% - rash/desquamation : 6,2% vs 0% |
| Données probantes de niveau II | <u>Critères d'exclusion</u> : antécédent d'un autre cancer, de maladie cardiaque sévère ou de M cérébrales, insuffisance rénale nécessitant une dialyse, infections actives (bactérienne ou fongique), antécédent de VIH, hépatite B ou C | <u>Causes d'arrêt de tx (n, A et B)</u> : - effets indésirables : 11 et 14 - décès : 4 et 2 | | <i>Période 2</i> | <i>Période 2</i> | <u>Qualité de vie (A vs B)</u> : - FKI-15 (↓ symptômes) • score total : 40,5 vs 34,6 (p=0,015) • délai méd. jusqu'à la détérioration de l'état de santé : 1,9 vs 1,1 mois (HR=1,69 [IC 95% : 1,19-2,39]; p=0,004) - FACT-BRM (↑ qualité de vie) • score total : 104 vs 93 (p=0,073) • délai méd. jusqu'à la détérioration de l'état de santé : 2,8 vs 1,1 mois (HR=2,02 [1,43-2,85]; p=0,0001) - TSQM (↑ satisfaction) • moins incommodé par les effets indésirables (p=0,005) • commodité du tx (p=0,001) • satisfaction globale du tx (p=0,019) • satisfaction de l'efficacité du tx (p=0,067) → meilleure qualité de vie en faveur de A |
| | <u>Sexe (A et B)</u> : - homme : 67% et 56,5% - femme : 33% et 43,5% | <u>Durée méd. (A et B)</u> : 6,0 (0,2-13,8) et 5,5 mois (0,4-7,5) | | <u>Taux de réponse (A et B)</u> : - réduction taille tumorale : 41,9% et 76,2% - RC : 0% et 2% - RP : 0% et 18% - MS : 39,5% et 54% - contrôle de la maladie : 39,5% et 74% | <u>SSP méd. (A vs B)</u> : 3,6 vs 5,3 mois | |
| | <u>Âge méd. (A et B)</u> : 62 (34-78) et 62,5 ans (18-80) | <u>Posologie (A et B)</u> : - ≥ 1↓ : 33% et 26% - ≥ 1 interruption : 61% et 44% | | | | |
| | <u>Histologie à cellules claires</u> : - pure : 87,8% - prédominante : 12,2% | <i>Période 2</i> | | | | |
| | <u>Indice fonctionnel de l'ECOG (A et B)</u> : - 0 : 57,7% et 53,3% - 1 : 42,3% et 46,7% | A) ↑ sorafenib à 600 mg 2x/jr (43/65 pts avec MP) B) crossover à sorafenib 400 mg 2x/jr (50/50 pts avec MP) | | | | |
| | <u>Stade de la maladie (A et B)</u> : - III : 2,1% et 4,3% | <u>Causes d'arrêt de tx (n, A et B)</u> : - effets indésirables : 0 et 16 - MP : 23 et 18 - décès : 2 et 7 | | | | |
| | | <u>Tx actif en date d'analyse (n)</u> : A=46 | | | | <i>Période 2</i> |
| | | | | | | <u>Grade 3 ou 4 (A vs B)</u> : |

| Auteurs | Population | Dosage | n | Réponse tumorale (selon les critères RECIST) | Survie | Effets indésirables et qualité de vie | |
|---|--|--|----------|--|---|--|-------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> - IV : 97,9% et 95,7% <p><u>Tx précédent (A et B) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - néphrectomie : 97,9% et 90,2% - Rtx : 22,7% et 13,0% <p><u>Risque pronostique MSKCC (A et B) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - favorable : 53,6% et 51,1% - intermédiaire : 45,4% et 47,8% - mauvais : 1% et 0% - donnée manquante : 0% et 1% <p><u>Nombre de sites M (A et B) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 : 9% et 18% - ≥1 : 91% et 82% <p><u>Localisation des M (A et B) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - surrénale : 16,5% et 9,8% - os : 32% et 37% - rein : 12,4% et 6,5% - foie : 24,7% et 20,7% - poumon : 86,6% et 80,4% - ganglions : 55,7% et 46,7% - pancréas : 9,3% et 3,3% - plèvre : 34% et 32,6% - moelle épinière : 4,1% et 6,5% - tissu mou : 7,2% et 9,8% | et B=21 | | | | <ul style="list-style-type: none"> - global : 9,3% vs 44,0% - diarrhée : 0% vs 8% - syndrome main-pied : 0% vs 10% | |
| SORAFENIB EN COMBINAISON AVEC L'IFNα | | | | | | | |
| Ryan et al., 2007 [38] | <p><u>Recrutement</u> : septembre 2004 – Mai 2005, <i>Southwest Oncology Group</i></p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : carcinome rénal métastatique et/ou non-résécable, maladie mesurable, indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1, aucune thérapie systémique précédente, composante histologique à cellules claires, <28jrs depuis Rtx ou Cx</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : antécédent</p> | <p>Sorafenib (400 mg 2x/jr, p.o., ↓ à 200 mg 2x/jr puis à 200 mg/jr selon le type et la sévérité des effets indésirables) + IFNα (10 MU s.c., 3 jrs non consécutifs/sem., ↓ à 7,5 puis 5,0 MU, cycles de 4 sem.)</p> <p><u>Durée tx</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - méd. : 5 mois (1jr->24mois) - <6mois : 38 pts | 67 (62)* | <p><u>Taux de réponse</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - RO : 19% (IC 95% : 10-31%), durée méd. 8 mois (2->20) - RC : 1% - RP : 18% - RP non confirmée : 11% - MS : 39% - MP : 21% - non évaluée : 10% | <p><u>Suivi méd.</u> : 16 mois (12-24)</p> <p><u>SSP</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - méd. : 7 mois (IC 95% : 4-11) - à 6 mois : 53% (IC 95% : 40-66) - à 12 mois : 37% (IC 95% : 25-50) <p><u>Survie globale méd.</u> : 17 mois</p> | <p><u>Grade 3 ou 4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥1 : 77% - fatigue : 29% - diarrhée : 16% - leucopénie : 13% - anorexie : 10% - douleur articulaire : 8% - dépression : 6% - perte de poids : 6% - anémie : 5% - nausée : 5% - thrombocytopénie : 5% - ↑ALT : 5% | 1 décès en raison d'une |

| Auteurs | Population | Dosage | n | Réponse tumorale (selon les critères RECIST) | Survie | Effets indésirables et qualité de vie |
|--|--|---|-------------------------|--|---|---|
| | ou présence de M cérébrales, tx systémique avec corticostéroïdes ou inhibiteurs du CYP3A4, antécédent d'un autre cancer | (taux d'échec de tx à 6 mois de 61%, IC 95% : 48-73%) <u>Tx actif</u> : 6 pts (10%) <u>Causes d'arrêt de tx</u> : - MP : 63% - toxicité/demande du pt : 25% <u>Posologie</u> : - ↓ : sorafenib (35%) et IFNα (79%) - interruption sans ↓ : 4 pts | | | | hypotension plusieurs hrs après la 1 ^{ère} injection d'IFNα avant de recevoir le sorafenib |
| | <u>Sexe</u> : - homme : 66% - femme : 34% <u>Âge méd.</u> : 61 (42-84) <u>Indice fonctionnel de l'ECOG</u> : - 0 : 60% - 1 : 40% <u>Tx précédent</u> : - néphrectomie : 87% - Rtx : 15% <u>Nombre de sites M</u> : - 1 : 24% - 2 : 37% - >2 : 39% <u>Risque pronostique MSKCC</u> : - favorable : 28% - intermédiaire : 67% - mauvais : 5% <u>Localisation des M</u> : - poumon : 69% - ganglions : 51% - os : 14% - autres : 66% <u>Délai depuis le Dx</u> : - <1an : 61% - ≥1an : 39% | | | | | |
| SORAFENIB EN COMBINAISON AVEC LA CHIMIOTHÉRAPIE | | | | | | |
| Bellmunt et al., 2010 [39] | <u>Recrutement</u> : décembre 2006 – avril 2008, 8 centres en Espagne, Spanish Oncology Genitourinary Group | Gemcitabine (1000 mg/m ² , i.v., jrs 1 et 8) + capécitabine (650 mg/m ² , p.o., 2x/jr, jrs 1-14) + sorafenib (400 mg 2x/jr, p.o., | 44 (40) ² | <i>Population en intention de traiter</i> (n=40) <u>Taux de réponse</u> : - RP : 50% - MS : 42,5% - taux de contrôle : 92,5% | <i>Population en intention de traiter</i> (n=40) <u>SSP méd.</u> : 11,1 mois (IC 95% : 7,9-17,1) <u>Survie globale méd.</u> : 25,8 mois (IC | <i>Population per protocole</i> (n=40) <u>Grade 3</u> : - ≥1 : 62,5 % - syndrome main-pied : 27,5% - une toxicité hématologique : 22,5% |
| Données | <u>Critères d'inclusion</u> : ≥18 ans, carcinome rénal métastatique | | | | | |

| Auteurs | Population | Dosage | n | Réponse tumorale (selon les critères RECIST) | Survie | Effets indésirables et qualité de vie |
|----------------------------|--|---|---|--|--|--|
| probantes de niveau III | <p>non-résécable avec histologie à cellules claires, indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1, aucune thérapie systémique précédente, inapte ou intolérant à l'immunothérapie, maladie mesurable, espérance de vie ≥ 12 mois, fonctions hématologique, hépatique, rénale et médullaire adéquates</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : tx précédent ou concomitant avec Ctx ou anti-angiogénique, hypertension non contrôlée</p> <p><u>Sexe</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - homme : 24 pts - femme : 16 pts <p><u>Âge méd.</u> : 63,4 ans (22,9-84,8)</p> <p><u>Délai méd. depuis Dx</u> : 1 an (0-16)</p> <p><u>Néphrectomie précédente</u> : 33 pts</p> <p><u>Indice fonctionnel de l'ECOG</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0 : 18 pts - 1 : 22 pts <p><u>Nombre de sites M</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1-2 : 9 pts - >2 : 31 pts <p><u>Risque pronostique MSKCC</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - favorable : 9 pts - intermédiaire : 27 pts - mauvais : 4 pts | <p>jrs 1-21) pour 6 cycles de 21 jrs</p> <p>Après les 6 cycles, les pts pouvaient continuer à recevoir le sorafenib</p> <p>Amendement au protocole (octobre 2007) : ↓ capécitabine à 500 mg/m² (n=16)</p> <p><u>Durée méd.</u> : 8,5 mois (0,1-26,9)</p> | | <p>- données manquantes : 7,5%</p> <p><i>Population d'efficacité (pts ayant reçu ≥ 2 cycles de Ctx, n=34)</i></p> <p><u>Taux de réponse</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - RP : 55,9% - MS : 44,1% | <p>95% : 15,9-non atteinte)</p> <p><i>Population d'efficacité (n=34)</i></p> <p><u>SSP méd.</u> : 12,0 mois (9,0-20,2)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - fatigue/asthénie : 22,5% - neutropénie : 15% - leucopénie : 7,5% - anémie : 7,5% - mucosite : 7,5% - diarrhée : 5% - infection : 5% <p>1 décès en raison d'une embolie pulmonaire possiblement liée au tx après 3 cycles de tx</p> |

| Auteurs | Population | Dosage | n | Réponse tumorale (selon les critères RECIST) | Survie | Effets indésirables et qualité de vie |
|--|------------|--------|---|---|--------|--|
| *Nombre de patients inclus dans les analyses d'efficacité et de toxicité. Quatre patients ont été retirés de l'étude en raison d'une histologie à cellules claires non confirmée ou de l'utilisation de corticostéroïdes, et un patient a retiré son consentement avant le début du traitement. | | | | | | |
| ¹ Un patient du groupe sorafenib combiné à l'IFN α a retiré son consentement avant le début du traitement. Sept patients ont reçu au moins un traitement mais ont été retirés de l'étude avant la première évaluation de la réponse qui s'effectuait huit semaines après le début du traitement (cinq en raison de toxicité et deux pour violation aux critères d'admissibilité de l'étude). La réponse n'a pas été évaluée chez ces huit patients. | | | | | | |
| ² Quatre patients ont retiré leur consentement avant le début de l'étude. La population en intention de traiter, ayant reçu au moins une dose du régime thérapeutique, a inclus 40 patients. | | | | | | |
| ALT : alanine aminotransférase; Ctx : chimiothérapie; Cx : chirurgie; CYP3A4 : cytochrome P450 3A4; Dx : diagnostic; ECOG : <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; FACT-BRM : <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Biologic Response Modifier</i> ; FKS1-15 : <i>FACT-Kidney Symptom Index-15 item</i> ; HR : <i>hazard ratio</i> ; IC : intervalle de confiance; IFN α : interféron alpha; i.v. : intraveineux; jr : jour; jrs : jours; M : métastase; m : mètre; méd. : médian; mg : milligramme; moy. : moyen; MP : maladie en progression; MS : maladie stable; MSKCC : <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i> ; MU : million d'unités; n : nombre de patients; p : valeur statistique p; p.o. : <i>per os</i> ; pts : patients; RC : réponse complète; RECIST : <i>response evaluation criteria in solid tumors</i> ; RO : réponse objective; RP : réponse partielle; Rtx : radiothérapie; s.c. : sous-cutané; sem. : semaine; SSP : survie sans progression; TSQM : <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> ; tx : traitement; VIH : virus de l'immunodéficience humaine; vs : <i>versus</i> . | | | | | | |

11. ANNEXE III : Sorafenib en deuxième intention de traitement

| Auteurs | Population | Dosage | n | Réponse tumorale (selon les critères RECIST) | Survie | Effets indésirables et qualité de vie |
|---|---|---|--------------------|--|--|---|
| MALADIE RÉFRACTAIRE AUX CYTOKINES OU THÉRAPIES SYSTÉMIQUES | | | | | | |
| Escudier et al., 2007 [40] | <u>Recrutement</u> : novembre 2003 – mars 2005, 117 centres dans 19 pays | A) Sorafenib : 400 mg 2x/jr, p.o. | 903 | <i>Janvier 2005, analyse intérimaire (n=672)</i> | <i>Janvier 2005, analyse intérimaire</i> | <i>Population per protocole (n, A=451 et B=451)</i> |
| Étude TARGET, phase III randomisée | <u>Critères d'inclusion</u> : ≥18 ans, carcinome rénal métastatique à cellules claires ayant progressé à tx systémique dans les 8 mois précédents, indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1, risque pronostique MSKCC favorable ou intermédiaire, espérance de vie ≥12 sem., fonctions médullaire, hépatique, pancréatique et rénale adéquates | B) Placebo Cycle de 6 sem. x 24 sem. puis cycle de 8 sem. | A : 451 B : 452 | <u>Taux de réponse (A vs B)</u> : - RP : 2% vs 0% - MS : 78% vs 55% - MP : 9% vs 30% - donnée manquante : 11% vs 15% | <u>SSP méd. (A vs B, n=769)</u> : - comité indépendant : 5,5 vs 2,8 mois, HR=0,44 (IC 95% : 0,35-0,55); p<0,001 - investigateurs : 5,9 vs 2,8 mois; p<0,001 → crossover permis | <u>Grade 3 ou 4 (A vs B)</u> : - global : 34% vs 24% (p<0,01) - syndrome main-pied : 6% vs 0% (p<0,001) - fatigue : 5% vs 4% - hypertension : 4% vs <1% (p<0,001) |
| Données probantes de niveau I | <u>Critères d'exclusion</u> : M cérébrales, tx avec anti-VEGF précédent | <u>Durée méd. (A et B)</u> : 23 et 12 sem. | | <i>Mai 2005, avant le crossover (population en intention de traiter, n=903)</i> | <i>Mai 2005, avant le crossover (selon les investigateurs)</i> | |
| | <u>Sexe (A et B)</u> : - homme : 70% et 75% - femme : 30% et 25% | <u>Posologie (A et B, p<0,001)</u> : - ↓dose : 13% et 3% - interruption : 21% et 6% | | <u>Taux de réponse (A vs B)</u> : - RC : <1% vs 0% - RP : 10% vs 2% (p<0,001) - MS : 74% vs 53% (p<0,001) - MP : 12% vs 37% - non évaluée : 4% vs 8% - contrôle de la maladie : 62% vs 37% | <u>SSP méd. (A vs B)</u> : - 5,5 vs 2,8 mois, HR=0,51 (IC 95% : 0,43-0,60); p<0,001 - analyse multivariée : bénéfique indépendant selon âge, groupe MSKCC, cytokine précédent, présence M, délais depuis le Dx | |
| | <u>Âge méd. (A et B)</u> : 58 (19-86) et 59 ans (29-84) | <u>Causes d'arrêt du tx mai 2005 (n, A et B)</u> : - MP : 232 et 292 - retrait de l'étude : 36 et 38 - effets indésirables : 18 et 17 - retrait du consentement : 7 et 11 - décès : 14 et 8 - autres raisons : 11 et 10 | | <u>Après 3 mois de tx, RO+MS (A vs B)</u> : 57% vs 34% | <u>Survie globale (A vs B)</u> : - décès : 22% vs 27% - méd. actuarielle après suivi méd. de 6,6 mois : 14,7 mois vs non atteinte, HR=0,72 (IC 95% : 0,54-0,94); p=0,02 ¹ | |
| | <u>Indice fonctionnel de l'ECOG (A et B)</u> : - 0 : 49% et 46% - 1 : 49% et 52% - 2 : 2% et 1% - donnée manquante : <1% chacun | | | | <i>6 mois après le crossover de 48% (novembre 2005)</i> | |
| | <u>Tx précédent (A et B)</u> : - cytokine : 83% et 81% - IL-2 : 42% chacun - IFNα : 68% et 69% - IL-2+IFNα : 27% et 30% - Rtx : 27% et 24% | | | | <u>Survie globale méd. (A vs B)</u> : - décès : 38% vs 43% - méd. : 19,3 vs 15,9 mois, HR=0,77 (IC 95% : 0,63-0,95); p=0,02 ¹ | |

| Auteurs | Population | Dosage | n | Réponse tumorale (selon les critères RECIST) | Survie | Effets indésirables et qualité de vie |
|---------------------------------------|---|---------------------------------------|---|---|--|---|
| | <p>- néphrectomie : 94% et 93%</p> <p><u>Localisation des M (A et B) :</u></p> <p>- poumon : 77% chacun</p> <p>- foie : 26% chacun</p> <p><u>Nombre de sites M (A et B) :</u></p> <p>- 1 : 14% chacun</p> <p>- 2 : 29% chacun</p> <p>- >2 : 57% chacun</p> <p>- donnée manquante : <1% chacun</p> <p><u>Durée méd. de la maladie (A et B) :</u> 2 (<1-19) et 2 ans (<1-20)</p> <p><u>Risque pronostique MSKCC (A et B) :</u></p> <p>- favorable : 52% et 50%</p> <p>- intermédiaire : 48% et 49%</p> <p>- donnée manquante : 0% et <1%</p> | | | | | |
| Bukowski et al., 2007 [44] | | | | | | |
| Étude TARGET | | | | | | |
| Données probantes de niveau I | | | | | | |
| Analyse de la qualité de vie | | | | | | |
| Escudier et al., 2009 [45] | | | | | | |
| Étude TARGET | | | | | | |
| Données probantes de niveau I | | | | | | |
| Mise à jour | | | | | | |
| | | <u>Durée méd. B :</u> | | | | |
| | | - avant crossover : 12 sem. | | | | |
| | | - après crossover : 40,2 sem. | | | | |
| | | <u>Tx actif (A et B) :</u> 38% et 34% | | | | |
| | | | | | <i>Population en intention de traiter, 16 mois post-crossover</i> | <i>Population en intention de traiter (n=851 pour lesquels des données de base étaient disponibles)</i> |
| | | | | | <u>Survie globale (A vs B) :</u> | <u>Qualité de vie, scores moy. aux questionnaires au cours des 5 premiers cycles (A vs B) :</u> |
| | | | | | - décès : 278 et 283 | - FKSI-15 (symptômes liés au cancer) : 27,19 vs 27,20 (p=0,98) |
| | | | | | - méd. : 17,8 vs 15,2 mois, HR=0,88 (IC 95% : 0,74-1,04); p=0,146 | - FACT-G PWB (qualité de vie) : 20,65 vs 20,70 (p=0,83) |
| | | | | | - analyse secondaire, censurant les pts du crossover : 17,8 vs 14,3 mois, HR=0,78 (IC 95% : 0,62-0,97); p=0,0287 | |

| Auteurs | Population | Dosage | n | Réponse tumorale (selon les critères RECIST) | Survie | Effets indésirables et qualité de vie |
|--|--|---|---|---|--|--|
| Akaza et al., 2007 [41] | <u>Recrutement</u> : novembre 2004 – mars 2006, Japon | Sorafenib : 400 mg 2x/jr, p.o. | 131 | <i>Réponse évaluée (n=129)</i> | <i>Selon les investigateurs</i> | <i>Population per protocole (n=131)</i> |
| Phase II Données probantes de niveau III | <u>Critères d'inclusion</u> : ≥18 ans, carcinome rénal métastatique, néphrectomie précédente, échec à ≥1 cytokine, maladie mesurable, espérance de vie ≥12 sem., indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1, risque pronostique MSKCC favorable ou intermédiaire <u>Critères d'exclusion</u> : antécédent d'un autre cancer, antécédent ou présence de M cérébrales ou infiltrations méningées, arythmie cardiaque, infection bactérienne ou fongique de grade ≥2, antécédent de VIH, hépatite B ou C, tx précédent ou concomitant (Ctx, Rtx ou hormonothérapie 30 jrs avant l'étude), >3 tx pour carcinome rénal métastatique <u>Sexe</u> : - homme : 77,5% - femme : 22,5% <u>Âge</u> : - méd. : 63 ans (30-83) - <65 ans : 57,4% - ≥65 ans : 42,6% <u>Indice fonctionnel de l'ECOG</u> : - 0 : 78,3% - 1 : 21,7% <u>Types histologiques</u> : - cellules claires : 86,8% - granulaire : 7,8% - papillaire : 3,9% - chromophile : 0,8% - autres : 0,8% | <u>Durée méd.</u> : 28,1 sem. (0,6-56,1) <u>↓ ou interruption tx</u> : 43,4% | <u>Taux de réponse (selon les investigateurs)</u> : - RO : 14,7% (IC 95% : 9,1-22,0) - RC : 0% - RP : 14,7% (selon comité indépendant=12,4% [IC 95% : 7,3-19,4]) - MS : 72,1% - MP : 10,1% - non évaluée : 3,1% - contrôle de la maladie : 73,6% (IC 95% : 65,2-81,0) <u>Durée méd. réponse</u> : 238 jrs <u>Délai méd. jusqu'à la réponse</u> : 42 jrs (35-172) | <u>SSP méd.</u> : 224 jrs (IC 95% : 178-280) <u>Survie globale</u> : - décès : 28 - 25 ^{ème} percentile de survie globale : 238 jrs | <u>Grade 3 ou 4</u> : - ≥1 : 62% - hypertension : 12% - lymphopénie : 12% - syndrome main-pied : 9% → dyspnée de grade 5 chez 1 pt, 35 jrs après la dernière dose | |

| Auteurs | Population | Dosage | n | Réponse tumorale (selon les critères RECIST) | Survie | Effets indésirables et qualité de vie |
|---------------------------------|--|--|-----|--|---|---|
| | <p><u>Tx précédent</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IFNα : 99,2% - IL-2 : 46,5% - Rtx : 13,2% <p><u>Durée méd. de la maladie</u> : 2,6 ans (0,3-17,0)</p> <p><u>Risque pronostique MSKCC</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - favorable : 40,3% - intermédiaire : 59,7% | | | | | |
| Ratain et al., 2006 [42] | <p><u>Recrutement</u> : septembre 2002 – décembre 2004, 5 centres aux États-Unis</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : ≥ 18 ans, maladie mesurable, carcinome rénal métastatique réfractaire à ≥ 1 cytokine ou tx systémique, indice fonctionnel de l'ECOG de 0/1, risque pronostique MSKCC favorable ou intermédiaire, espérance de vie ≥ 12 sem., fonctions médullaire, hépatique et rénale adéquates</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : antécédent ou présence de maladie du SNC, tx précédente avec inhibiteur de la voie Ras</p> <p><u>Sexe</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - homme : 74% - femme : 26% <p><u>Âge méd.</u> : 58 ans (23-83)</p> <p><u>Indice fonctionnel de l'ECOG</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0 : 54% - 1 : 46% <p><u>Stade TNM</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - I : 10% - II : 24% - III : 24% - IV : 34% - donnée manquante : 7% | <p><i>Période d'induction</i></p> <p>Sorafenib : 400 mg 2x/jr, p.o., 12 sem.</p> <p><i>Période de randomisation</i></p> <p><u>↓ taille tumorale vs données de base</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <25% : randomisation A) - $\geq 25\%$: tx continu avec sorafenib (n=79) - $\uparrow \geq 25\%$: arrêt de l'étude | 202 | <p><i>Période d'induction</i></p> <p><u>Taux de réponse (taille tumorale vs données de base)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - $\downarrow \geq 25\%$: 36% - <25% : 34% - $\uparrow \geq 25\%$ ou MP ≤ 12 sem. : 25% | <p><i>Période de randomisation (n=65)</i></p> <p><u>SSP méd. (A vs B)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - période de randomisation (n=65) <ul style="list-style-type: none"> • % pts sans progression : 50% vs 18% (p=0,0077) • 24 vs 6 sem. (p=0,0087) - période de tx continu (n=79) : 40 sem. - population totale (n=202) : 29 sem. | <p><i>Population totale (n=202)</i></p> <p><u>Grades 3 et 4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 : 65% - hypertension : 31% - réactions cutanées : 17% - effets gastro-intestinaux : 14% - syndrome main-pied : 13% - douleur : 12% - dyspnée : 8% - fatigue : 6% |

| Auteurs | Population | Dosage | n | Réponse tumorale (selon les critères RECIST) | Survie | Effets indésirables et qualité de vie |
|----------------------------------|--|---|------------------|---|--|--|
| | <p><u>Types histologiques</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cellules claires : 75% - papillaire : 7% - autres : 5% - donnée manquante : 12% <p><u>Nombre de sites M</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 : 16% - 2 : 38% - ≥3 : 46% <p><u>Localisation des M</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - poumon : 76% - ganglion : 43% - rein : 35% - foie : 26% <p><u>Durée de la maladie (n=198)</u> :</p> <p>2,6 ans (0-21,9)</p> <p><u>Tx précédent</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tx systémique : 84% - IL-2 ou IFNα : 76% - Cx non-diagnostique : 100% - néphrectomie : 89% - Rtx : 34% <p><u>Risque pronostique MSKCC</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - favorable : 34% - intermédiaire : 60% - mauvais : 3% - donnée manquante : 3% | | | | | |
| Hermann et al., 2008 [43] | <u>Recrutement</u> : juin 2006 – janvier 2008, Allemagne | A) Sorafenib (pts 1-20) : 400 mg 2x/jr, p.o., cycles de 6 sem. | 40 | <u>Taux de réponse (A et B, p=0,195)</u> : | <u>SSP méd.</u> : | <u>Grades 3 et 4 (A et B)</u> : |
| Étude de cohorte | <u>Critères d'inclusion</u> : ≥18 ans, carcinome rénal métastatique réfractaire à ≥1 cytokine + 5FU, indice fonctionnel de l'ECOG de 0/2, fonctions médullaire, hématologique, hépatique, pancréatique, rénale et cardiaque adéquates | B) Sunitinib (pts 21-40) : 50 mg/jr, p.o., cycles de 6 sem. (4 sem. tx suivies 2 sem. repos) | A : 20 B : 20 | - RC : 0% chacun - RP : 10% et 30% - MS : 60% et 55% - MP : 20% et 15% | - A vs B : 6,4 vs 7,4 mois, HR=1,016 (IC 95% : 0,463-2,229); p=0,969 - selon l'indice fonctionnel de l'ECOG : 0=10,7 vs 1=3,6 vs 2=2,9 mois (p=0,008) - selon le risque pronostique MSKCC : favorable=10,7 vs intermédiaire=7,4 vs mauvais=2,8 mois (p<0,0001) | - rash/desquamation : 15% et 6% - syndrome main-pied : 15% et 10% - hypertension : 10% chacun - diarrhée : 10% chacun - fatigue : 5% chacun - thrombocytopénie : 5% chacun - perte de poids : 5% et 0% - stomatite : 5% et 0% - leucopénie : 5% et 0% - nausée : 0% et 5% - vomissement : 0% et 5% - dyspnée : 0% et 5% |
| Données probantes de niveau IV | <u>Critères d'exclusion</u> : événement cardiaque dans les 12 derniers | | | | | |

| Auteurs | Population | Dosage | n | Réponse tumorale (selon les critères RECIST) | Survie | Effets indésirables et qualité de vie |
|---|---|--|----|---|--|--|
| | <p>mois ou FEVG anormale</p> <p><u>Sexe (A et B, n) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - homme : 14 et 13 - femme : 6 et 7 <p><u>Âge méd. (A et B) :</u> 62 et 61 ans</p> <p><u>Indice fonctionnel de l'ECOG (A et B) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 0 : 60% et 65% - 1 : 30% chacun - 2 : 10% et 5% <p><u>Types histologiques (A et B) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - cellules claires : 95% chacun - autres : 5% chacun <p><u>Nombre de sites M (A et B) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 : 10% et 15% - 2 : 35% et 30% - >2 : 55% chacun <p><u>Tx cytokine précédent (A et B) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 : 35% et 45% - 2 : 20% et 15% - >2 : 45% et 40% <p><u>Néphrectomie (A et B) :</u> 95% chacun</p> <p><u>Risque pronostique MSKCC (A et B) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - favorable : 30% chacun - intermédiaire : 30% et 35% - mauvais : 30% et 20% - donnée manquante : 10% et 15% | | | | <p><i>Analyse multivariée</i></p> <p><u>Facteurs pronostiques de SSP :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - sexe : HR=0,875 (IC 95% : 0,378-1,570), p=0,756 - âge : HR=1,02 (IC 95% : 0,535-1,910), p=0,83 - cytokine précédent : HR=1,262 (IC 95% : 0,755-2,110), p=0,375 - sites M : HR=1,125 (IC 95% : 0,539-2,350), p=0,754 - indice fonctionnel de l'ECOG : HR=2,106 (IC 95% : 1,102-4,024), p=0,024 - critère MSKCC : HR=2,662 (IC 95% : 1,209-3,988), p=0,015 | |
| MALADIE RÉFRACTAIRE AU SUNITINIB | | | | | | |
| Di Lorenzo et al., 2009 [46] | <u>Recrutement</u> : janvier 2006 – septembre 2008, plusieurs centres en Italie | Sorafenib : 400 mg 2x/jr, p.o., cycle de 8 sem. | 52 | <i>Analyse en intention de traiter</i> | <u>Suivi méd.</u> : 8 mois (4-16) | <u>Grades 3 et 4</u> : |
| Phase II multicentrique | <u>Critères d'inclusion</u> : carcinome rénal métastatique, maladie mesurable, indice fonctionnel de | <u>Nb méd. cycle/pt</u> : 2,17 cycles (1-10) | | <u>Taux de réponse (après 1 cycle) :</u> | <u>Délai méd. jusqu'à la progression</u> : 16 sem. (8-40) | - neutropénie : 15,4% |
| Données probantes de | | | | - RO : 0% | | - diarrhée : 11,5% |
| | | | | - RC : 0% | <u>Survie globale méd.</u> : 32 sem. (16-64) | - nausée/vomissement : 11,5% |
| | | | | - MS : 76,9% | | - anémie : 9,6% |
| | | | | - MP : 23,1% | | - hypertension : 9,6% |

| Auteurs | Population | Dosage | n | Réponse tumorale (selon les critères RECIST) | Survie | Effets indésirables et qualité de vie |
|------------|---|--------|---|---|--|--|
| niveau III | l'ECOG ≤2, progression après sunitinib en 1 ^{ère} intention, fonctions rénale, cardiaque et hépatique adéquates <u>Critères d'exclusion</u> : M cérébrales, 2 tx systémiques précédents <u>Sexe</u> : - homme : 67,3% - femme : 32,7% <u>Âge méd.</u> : 60 ans (40-78) <u>Indice fonctionnel de l'ECOG</u> : - 0 : 63,5% - 1 : 28,8% - 2 : 7,7% <u>Types histologiques</u> : - cellules claires : 86,5% - papillaire : 9,6% - sarcomatoïde : 3,8% <u>Tx précédent</u> : - néphrectomie : 94,2% - IFNα : 9,6% - IL-2 : 7,7% - sunitinib seul : 96,1% - sunitinib + IFNα : 3,8% - Rtx : 5,8% <u>Nombre de sites M</u> : - 1 : 46,2% - 2 : 34,6% - ≥3 : 19,2% <u>Risque pronostique MSKCC</u> : - favorable : 76,9% - intermédiaire : 17,3% - mauvais : 5,78% <u>Localisation des M</u> : - poumon : 73% - foie : 23% - ganglions : 23% - surrénale : 9,6% | | | <u>Taux de réponse (après 2 cycles)</u> : - RO : 0% - RC : 9,6% (IC 95% : 5-17%) - MS : 9,6% - MP : 80,8% | <u>Survie méd. chez les pts ayant obtenu une réponse</u> : 48 sem. (44-64) | - thrombocytopénie : 7,7% Les cas d'hypertension de grade 3 étaient liés au tx précédent avec le sunitinib. |

| Auteurs | Population | Dosage | n | Réponse tumorale (selon les critères RECIST) | Survie | Effets indésirables et qualité de vie |
|---------|---|--------|---|---|--------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - os : 7,7% - rein : 5,78% - tissu mou : 3,8% <p><u>Taux de réponse au sunitinib :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - RC : 1,9% - RP : 40,4% - MS : 13,5% - MP : 44,2% <p><u>Durée méd. tx avec sunitinib :</u> 4 cycles (1-12)</p> | | | | | |

¹La comparaison n'a pas atteint le seuil de signification statistique prédéterminé selon les règles de O'Brien-Fleming.

Ctx : chimiothérapie; Cx : chirurgie; Dx : diagnostic; ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*; FACT-G PWB : *Functional Assessment of Cancer Therapy – General – Physical well-being*; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; FKSI-15 : *Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index-15 item*; 5-FU : 5- fluorouracile; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; IFN α : interféron alpha; IL-2 : interleukine 2; jr : jour; jrs : jours; M : métastase; méd. : médian; mg : milligramme; moy. : moyen; MP : maladie en progression; MS : maladie stable; MSKCC : *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*; n : nombre de patients; Nb; nombre; p : valeur statistique p; p.o. : *per os*; pt : patient; pts : patients; RC : réponse complète; RECIST : *response evaluation criteria in solid tumors*; RO : réponse objective; RP : réponse partielle; Rtx : radiothérapie; sem. : semaine; SNC : système nerveux central; SSP : survie sans progression; TNM : système de stadification selon *Tumor, Node et Metastasis*; tx : traitement; VEGF : *vascular endothelial growth factor*; VIH : virus de l'immunodéficience humaine; vs : *versus*.

12. ANNEXE IV : Méta-analyse

| Auteurs | Sélection des études | Population | n | Survie sans progression |
|--|---|---|-------|---|
| Mills et al., 2009 [47] Méta-analyse Données probantes de niveau I | <u>Littérature</u> : 11 bases de données électroniques, janvier à avril 2008, 2 réviseurs <u>Critères de sélection</u> : étude randomisée évaluant l'efficacité d'un inhibiteur anti-VEGF ou mTOR avec un groupe comparateur <u>Études incluses</u> : - sorafenib : 2 [40, 70] - BEV : 3 [67-69] - temsirolimus : 1 [71] - sunitinib : 1 [72] <u>Groupe comparateur</u> : - IFN α : 5 études - placebo : 2 études | <u>Critère d'inclusion</u> : carcinome rénal métastatique sans restriction sur l'âge, le sexe et le stade de la maladie | 3 957 | <u>SSP</u> : - \uparrow en faveur de tous les tx vs comparateur - vs IFN α <ul style="list-style-type: none"> • sorafenib : HR=0,88 (IC 95% : 0,61-1,27) • sunitinib : HR=0,51 (IC 95% : 0,43-0,61) • BEV+IFNα : HR=0,68 (IC 95% : 0,60-0,76); p=0,001 • temsirolimus : HR=0,69 (IC 95% : 0,57-0,85) - vs placebo <ul style="list-style-type: none"> • sorafenib : HR=0,51 (IC 95% : 0,43-0,60) • BEV : HR=0,63 (IC 95% : 0,48-0,81) <i>Comparaisons indirectes</i> <u>SSP (IFNα comme comparateur)</u> : - sunitinib > sorafenib : HR=0,58 (IC 95% : 0,38-0,86); p<0,001 - sunitinib > BEV+IFN α : HR=0,75 (IC 95% : 0,60-0,93); p=0,001 - \neq différence entre sorafenib et BEV+IFN α : HR=0,77 (IC 95% : 0,52-1,13); p=0,21 <u>SSP (placebo comme comparateur)</u> : \neq différence entre sorafenib et BEV : HR=0,81 (IC 95% : 0,58-1,12); p=0,23 |

BEV : bévacizumab; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; IFN α : interféron alpha; mTOR: *mammalian target of rapamycin*; n : nombre de patients; SSP : survie sans progression; tx : traitement; VEGF : *vascular endothelial growth factor*; vs : *versus*.

13. ANNEXE V : Étude d'utilisation compassionnelle

| Auteurs | Population | Dosage | n | Réponse tumorale (selon les critères RECIST) | Survie | Effets indésirables |
|--|--|---|------|--|---|---|
| Stadler et al., 2010 [48] Étude ARCCS, utilisation compassionnelle Données probantes de niveau III | <u>Recrutement</u> : juin 2005-juillet 2006, 319 centres aux États-Unis et 8 centres au Canada <u>Critères d'inclusion</u> : ≥15 ans, carcinome rénal métastatique, indice fonctionnel de l'ECOG de 0-2 <u>Critères d'exclusion</u> : tx à l'étude dans les 4 sem. précédant le recrutement, arythmie cardiaque, maladie coronarienne active ou ischémie, hypertension non contrôlée, insuffisance rénale nécessitant une dialyse, prédisposition à l'hémorragie, espérance de vie <2mois <u>Sexe</u> : - homme : 69% - femme : 30% - donnée manquante : <1% <u>Âge méd.</u> : 63 ans (13-93) <u>Tx précédent</u> : - néphrectomie : 83% - radiothérapie : 35% - IFNα : 27% - IL-2 : 22% - bévacizumab : 12% - thalidomide : 6% - sunitinib : 1% - autres : 17% <u>Délai depuis diagnostic initial</u> : 1,4 ans (<0,1-34,2) <u>Localisation des M</u> : - poumon : 69% - rein : 30% - os : 28% - foie : 24% | Sorafenib : 400 mg 2x/jr, p.o. <u>2 phases</u> : - Initiale - 6 mois d'extension chez les pts n'ayant reçu aucun tx antinéoplasique précédent et/ou présentant une histologie non à cellules claires (n=328) <u>Durée méd.</u> : 12 sem. (<1-81) <u>Posologie</u> : - ↓ dose : 35% - interruption temporaire : 61% - en raison des effets indésirables, 88% et 79% | 2504 | <u>Réponse évaluée chez 1891 pts</u> <u>Suivi méd. (phase initiale)</u> : 22,4 sem. <u>Taux de réponse</u> : - RC : <1% - RP : 4% - MS≥8 sem. : 80% - MP : 16% - bénéfique clinique (RC+RP+MS) : 84% <u>Taux de réponse similaire pour tous les sous-groupes évalués</u> : - tx 1 ^{ère} intention - tx ≥2 ^{ème} intention - histologie papillaire - histologie chromophile - M cérébrales - bévacizumab précédent - âge ≥70 ans | <u>SSP méd.</u> : - population globale : 24 sem. (IC 95% : 22-25) - protocole d'extension : • globale (n=246) : 36 sem. (IC 95% : 33-45) • tx 1 ^{ère} intention (n=220) : 36 sem. (IC 95% : 33-45) • tx ≥2 ^{ème} intention, histologie non à cellules claires (n=26) : 46 sem. (IC 95% : 30-59) <u>Survie globale méd.</u> : 50 sem. (IC 95% : 46-52); résultats similaires pour les sous-groupes sorafenib en 1 ^{ère} et ≥2 ^{ème} intentions | <u>Grades ≥3</u> : - syndrome main-pied : 10% - rash/desquamation : 5% - fatigue : 5% - hypertension : 5% |

| Auteurs | Population | Dosage | n | Réponse tumorale (selon les critères RECIST) | Survie | Effets indésirables |
|---|--|--------|---|---|--------|---------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> - ganglion : 20% - surrénale : 11% <p><u>Nombre de sites M :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 : 34% - 2 : 30% - >2 : 34% - donnée manquante : 2% <p><u>Sous-groupes de pts (n) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - tx 1^{ère} intention : 1254 - tx ≥2^{ème} intention : 1250 - histologie non à cellules claires : 202 - M cérébrales : 70 - bévacizumab précédent : 290 - ≥70 ans : 736 | | | | | |
| <p>ECOG : <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; IC : intervalle de confiance; IL-2 : interleukine 2; INFα : interféron alpha; jr : jour; M : métastase; méd.: médian; mg : milligramme; MP : maladie en progression; MS : maladie stable; n : nombre de patients; p.o. : <i>per os</i>; pts : patients; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; sem.: semaine; SSP : survie sans progression; tx : traitement</p> | | | | | | |

14. ANNEXE VI : Études d'innocuité

| Auteurs | Population / Étude | Dosage | n | Incidence | Risque relatif |
|---|--|---------------------------------------|-------|---|---|
| Choueiri et al., 2010 [49] | <u>Revue systématique</u> : janvier 1966-juillet 2009 | Sorafenib : 400 mg 2x/jr, p.o. | 9 387 | <i>Sorafenib dans le tx de divers types de cancer</i> <u>Incidence d'événement thromboembolique artériel de tous grades (n=4759)</u> : 1,7% (IC 95% : 1,1-2,4); test d'hétérogénéité (Q=11,611, p=0,041, I ² =57%) | <i>Calculé à partir des données de l'étude de phase III d'Escudier et al. [40] (n=903)</i> <u>RR sorafenib vs placebo</u> : 2,7% (12/451) vs 0,4% (2/451), RR=6,00 fois plus élevé en faveur de sorafenib (IC 95 % : 1,35-26,66); p=0,019 |
| Méta-analyse Données probantes de niveau I Événement thromboembolique artériel | <u>Critères d'inclusion des études</u> : - études prospectives de phase II, III et d'extension, pts atteints de cancer - tx avec sorafenib ou sunitinib - données disponibles sur l'incidence d'événements thromboemboliques artériels ¹ <u>Études retenues</u> : 10 dont 6 ayant évalué le sorafenib dans le cancer du rein métastatique [40, 74-76], le carcinome hépatocellulaire [77] et le cancer du poumon non à petites cellules [78] | | | | |
| Je et al., 2009 [50] | <u>Revue systématique</u> : janvier 1966-avril 2009 | Sorafenib : 400 mg 2x/jr, p.o. | 6 779 | <i>Sorafenib dans le tx de divers types de cancer</i> <u>Incidence d'hémorragie (n=2109)</u> : - tous les grades : 13,5% (IC 95% : 8,8-20,3); test d'hétérogénéité : Q=33,85, p<0,0001, I ² =82,3% - grades 3-5 : 2,2% (IC 95% : 1,3-3,6); test d'hétérogénéité : Q=21,29, p=0,006, I ² =62,4% | <i>Calculé à partir des données de l'étude de phase III d'Escudier et al. [40] (n=903)</i> <u>Risque d'hémorragie (sorafenib vs placebo)</u> : - tous les grades : 15,1% vs 8,0%, RR=1,89 (IC 95% : 1,29-2,77), p=0,001 - grades 3-5 : 3,1% vs 2,0%, RR=1,56 (IC 95% : 0,68-3,56), p=0,295 |
| Méta-analyse Données probantes de niveau I Hémorragie | <u>Critères d'inclusion des études</u> : - études prospectives de phase II, III et d'extension, pts atteints de cancer - tx avec sorafenib ou sunitinib - données disponibles sur l'incidence des événements hémorragiques ² <u>Études retenues</u> : 23 dont 12 évaluant l'efficacité et l'innocuité du sorafenib dans différents types de cancer ³ [40, 42, 74, 76-84] 4 études portaient spécifiquement sur le carcinome rénal métastatique [40, 42, 74, 76] | | | | |
| Wu et al., 2008 [51] | <u>Revue systématique</u> : juillet 1966-juillet 2007 | Sorafenib : 400 mg 2x/jr, p.o. | 4 599 | <i>Sorafenib dans le tx du cancer du rein métastatique</i> <u>Incidence d'hémorragie (n=3252)</u> : - tous les grades : 23,6% (IC 95% : 814,3-36,5); test d'hétérogénéité : Q=82,596, p<0,001, I ² =96,368% - grades 3-4 : 6,5% (IC 95% : 1,8-21,1); test d'hétérogénéité : Q=159,079, p<0,001, | <i>Calculé à partir des données de 2 études randomisées [40, 70]</i> <u>Risque d'hémorragie</u> : - sorafenib vs placebo (n=902) : 16,9% (76/451) vs 1,8% (8/451), RR=9,5 (IC 95%: 4,64-19,45), p<0,0001 - sorafenib vs IFN α (n=187) : 24,7% (24/97) vs 6,7% (6/90), RR=3,71 (IC 95% : 1,59- |
| Méta-analyse Données probantes de niveau I Hypertension | <u>Critères d'inclusion des études</u> : - études prospectives de phase II, III et d'extension, pts atteints de cancer - tx avec sorafenib - données disponibles sur l'incidence d'hypertension | | | | |

| Auteurs | Population / Étude | Dosage | n | Incidence | Risque relatif |
|-------------------------------|---|---------------------------------------|-------|---|---|
| | <u>Études retenues</u> : 9 dont 4 portant spécifiquement sur le carcinome rénal métastatique [40, 42, 70, 85] | | | $I^2=98,114\%$ | 8,66), p=0,0024 - global (sorafenib vs comparateur, n=1089) : 18,2% (100/548) vs 2,6% (14/541), RR=6,11 (IC 95% : 2,44-15,32), p<0,0001 |
| Chu et al., 2008 [52] | <u>Revue systématique</u> : janvier 1996-juillet 2007 | Sorafenib : 400 mg 2x/jr, p.o. | 4 883 | <i>Sorafenib dans le tx du carcinome rénal métastatique</i> | <i>Calculé à partir des données de trois études randomisées chez des pts atteints d'un carcinome rénal métastatique ou d'un carcinome hépatocellulaire [40, 70, 86]</i> |
| Méta-analyse | <u>Critères d'inclusion des études</u> : | | | <u>Incidence du syndrome main-pied (n=3252)</u> : | <u>Risque de syndrome main-pied (sorafenib vs placebo ou IFNα, n=1694)</u> : RR=6,6 (IC 95% : 3,7-11,7), p< 0,001 |
| Données probantes de niveau I | - études prospectives de phase II, III et d'extension, pts atteints d'un cancer | | | - tous les grades : 42,0% (IC 95% : 24,9-61,3) | |
| Syndrome main-pied | - tx avec sorafenib - données disponibles sur l'incidence du syndrome main-pied | | | - grade 3 : 8,9% (IC 95% : 6,3-12,3) | |
| | <u>Études retenues</u> : 11 dont 4 portant sur le carcinome rénal métastatique [40, 42, 70, 85] | | | | |

¹Incluant thrombose artérielle, infarctus cérébral, ischémie cérébrale, accident cérébrovasculaire, infarctus du myocarde et ischémie myocardique.
²Incluant ecchymose ou pétéchie, épistaxis, hémorragie (oculaire, gastro-intestinale, gingivale, rectale, rétropéritonéale, vaginale, du système nerveux central, localisée au site d'injection et non spécifique), hémithorax, méléna, ménorragie, hématurie, hématurie, hémoptysie, métrorragie et purpura.
³Incluant carcinome rénal métastatique, carcinome hépatocellulaire, tumeur neuroendocrine, cancer du poumon non à petites cellules, cancer de la thyroïde et tumeur stromale gastro-intestinale.

I^2 : test statistique d'hétérogénéité; IC : intervalle de confiance; IFN α : interféron alpha; jr : jour; mg : milligramme; n : nombre de patients; p : valeur statistique p; p.o. : *per os*; pts : patients; Q : test statistique d'hétérogénéité Q de Cochran; RR : risque relatif; tx : traitement; vs : *versus*.

15. ANNEXE VII

15.1. Dégagement de responsabilité

Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Il ne se substitue pas à la Liste de médicaments - établissements prévue à l'article 116 de la Loi sur les Services de Santé et les Services sociaux, laquelle constitue le cadre général de la fourniture de médicaments dans les établissements de santé.

15.2. Ce guide s'adresse à :

Tous les hématologues et oncologues médicaux, pharmaciens et autres professionnels de la santé intéressés par l'utilisation optimale du sorafenib dans le traitement du cancer du rein.

15.3. Conflit d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été déclaré.

15.4. Financement

La production de ce guide a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.