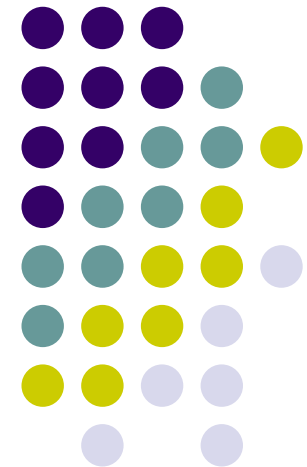


# Nouvelles options en 1<sup>ère</sup> ligne dans le CBNPC avancé

---

**Maurice Pérol**  
**Hôpital de la Croix-Rousse**  
**Hospices Civils de Lyon**



# Cadre de l'exposé



- CBNPC stade IV
- PS 0-1
- Traitement de première ligne :
  - 1<sup>ère</sup> ligne = traitement délivré **avant la 1<sup>ère</sup> progression** de la maladie
  - le passage de la première à la seconde ligne est déterminé par la constatation d'une **progression** de la maladie
  - et non par un changement de traitement si il n'y a pas de progression de la maladie.

# Pierre angulaire du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne : la chimiothérapie



- Bithérapie associant un sel de platine et un cytotoxique de 3<sup>ème</sup> génération pour les patients de PS 0-1 :
  - cisplatine  $\geq$  carboplatine
  - choix de la drogue associée au platine
    - profil de toxicité
    - méta-analyse gemcitabine
    - méta-analyse docetaxel vs vinca-alcaloïdes
  - index thérapeutique demeurant étroit.
- Plateau thérapeutique : médiane de survie 10 mois, survie à 1 an  $\approx$  40%.

# Nouvelles options en 1<sup>ère</sup> ligne



- **Les nouvelles options en 1<sup>ère</sup> ligne :**
  - **méthodologie**
    - pemetrexed en 1<sup>ère</sup> ligne : sélection sur l'histologie
    - traitement de maintenance en 1<sup>ère</sup> ligne
    - adjonction à la chimiothérapie d'une thérapeutique ciblée : bevacizumab, cetuximab.
    - introduction des EGFR TKIs en 1<sup>ère</sup> ligne
- **Quel standard en 1<sup>ère</sup> ligne en 2010 ?**

# Essais récents de 1<sup>ère</sup> ligne



Essai	Molécule	Population	Objectif principal	SSP HR (IC 95%)	Survie HR (IC 95%)	2 <sup>ème</sup> ligne (%)
E4599	Bevacizumab	Non-épidermoïdes	Survie	<b>0,66</b> (0,57-0,77)	<b>0,79</b> (0,65-0,93)	≈ 50%
AVAiL	Bevacizumab (7,5 mg/kg)	Non-épidermoïdes	SSP	<b>0,75</b> (0,64-0,87)	0,92 (0,77-1,10)	65%
FLEX	Cetuximab	CBNPC EGFR +	Survie	0,94 (0,83-1,08)	<b>0,87</b> (0,76-0,99)	57%
BMS099	Cetuximab	CBNPC	SSP	0,90 (0,76-1,07)	0,89 (0,75-1,05)	67%
JMDB	Pemetrexed	Non-épidermoïdes	Survie (non-inf.)	0,90 (0,79-1,02)	<b>0,81</b> (0,70-0,94)	54%
JMEN	Pemetrexed	CBNPC, maintenance	SSP	<b>0,60</b> (0,49-0,73)	<b>0,79</b> (0,65-0,95)	67% (placebo)
Fidias	Docetaxel	CBNPC, maintenance	Survie	<b>0,71</b> (0,55-0,92)	0,84 (0,65-1,08)	?
SATURN	Erlotinib	CBNPC, maintenance	SSP	<b>0,71</b> (0,62-0,82)	<b>0,81</b> (0,70-0,95)	72% (placebo)
ATLAS	Erlotinib	Non-épidermoïdes, maintenance	SSP	<b>0,72</b> (0,59-0,88)	ND	55% (placebo)
IPASS	Gefitinib	Asie, non-fumeurs adénocarcinomes,	SSP (non-inf.)	<b>0,74</b> (0,65-0,85)	0,91 (0,76-1,10)	≈ 52%

# Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne CBNPC

## Etudes de phase III : **méthodologie**

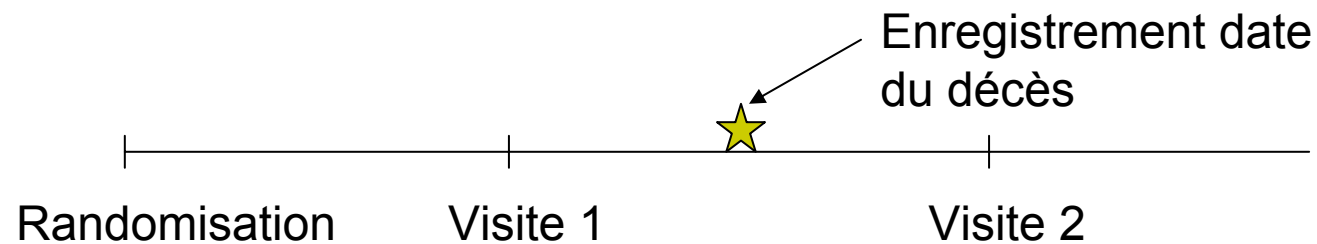


- **Sélection des patients** : ± importante, depuis une population peu sélectionnée dans FLEX jusqu'à "l'hypersélection" dans AVAiL ou IPASS
  - comparaison "inter-essais" non réalisable
  - extrapolation à la population générale parfois difficile
- **Critère de jugement principal variable** :
  - SSP : estimation ± précise et indirecte du bénéfice, effectifs plus réduits, non affectée par lignes ultérieures ;
  - survie globale : précise, universellement admise, effectifs importants, affectée par l'effet des traitements ultérieurs.

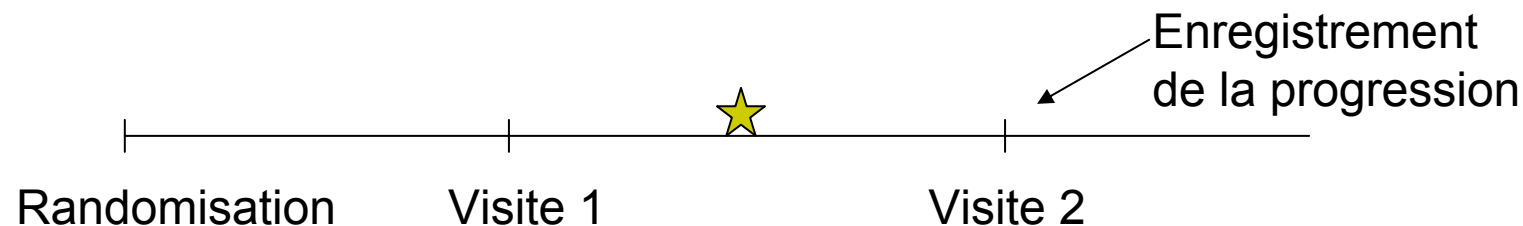
# Critères de jugement en phase III SSP vs survie globale



## Analyse de la survie



## Analyse de la SSP



★ = Date du décès ou date de progression tumorale

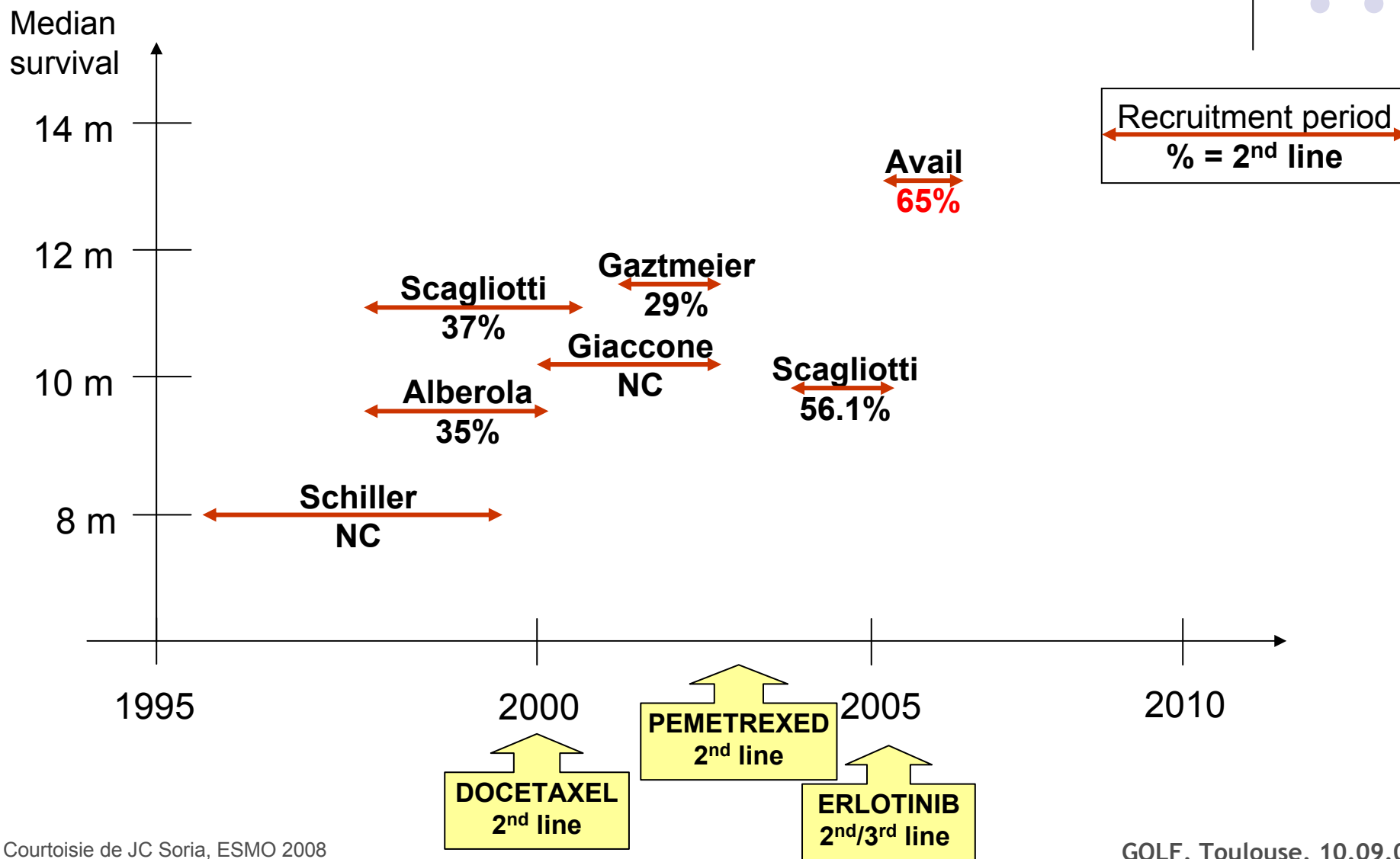
# Corrélation SSP et survie globale



- Données de la méta-analyse des études docetaxel vs vinca-alcaloïdes :
  - **nécessité d'une augmentation relative  $\geq 30\%$  de la PFS pour obtenir un bénéfice significatif en survie ( $HR \leq 0,70$ )**
  - mais essais majoritairement anciens avec peu d'utilisation de la seconde ligne.
- Valeur encore valide avec les essais récents ?
  - patients davantage sélectionnés, susceptibles de recevoir plusieurs lignes de traitement "gommant" l'impact du bénéfice obtenu en 1<sup>ère</sup> ligne sur la SSP ;
  - perte de la corrélation SSP-survie globale ;
  - effet de la 1<sup>ère</sup> ligne sur la survie de plus en plus difficile à démontrer.



# Impact du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne sur la survie (cisplatine-gemcitabine)

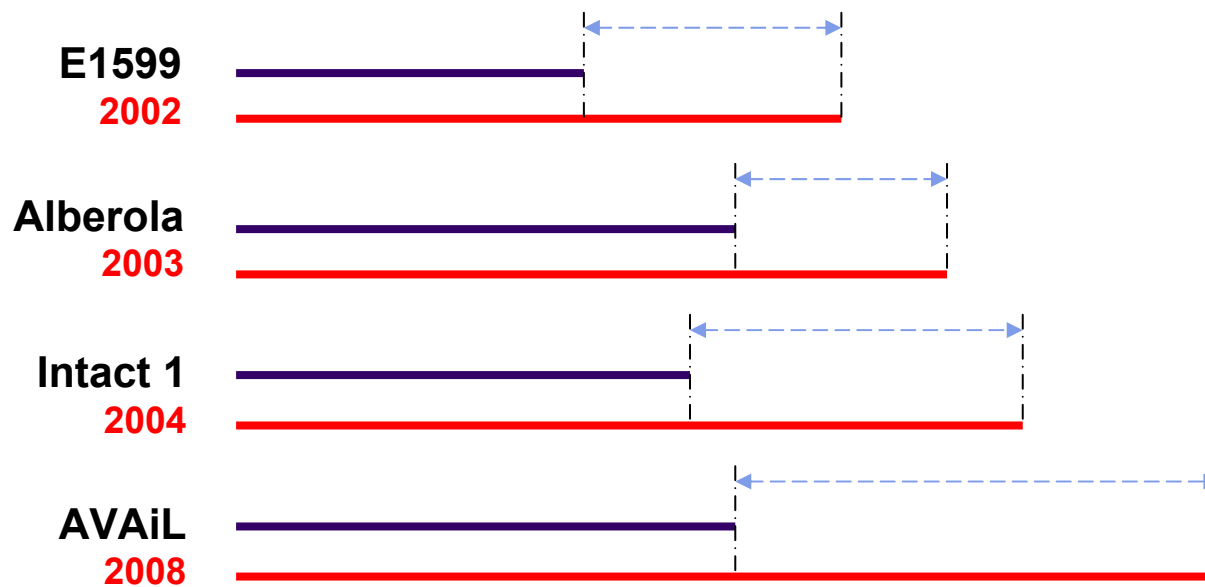


# Corrélation SSP et survie globale

## Essais "anciens" vs essais "récents"



### Cisplatine + gemcitabine



	PS 2	Epiderm	2 <sup>ème</sup> ligne
E1599 2002	5%	?	?
Alberola 2003	15%	45%	35%
Intact 1 2004	0%	29%	?
AVAiL 2008	0%	0%	65%

 médiane SSP  
 médiane survie

# Nouvelles options en 1<sup>ère</sup> ligne

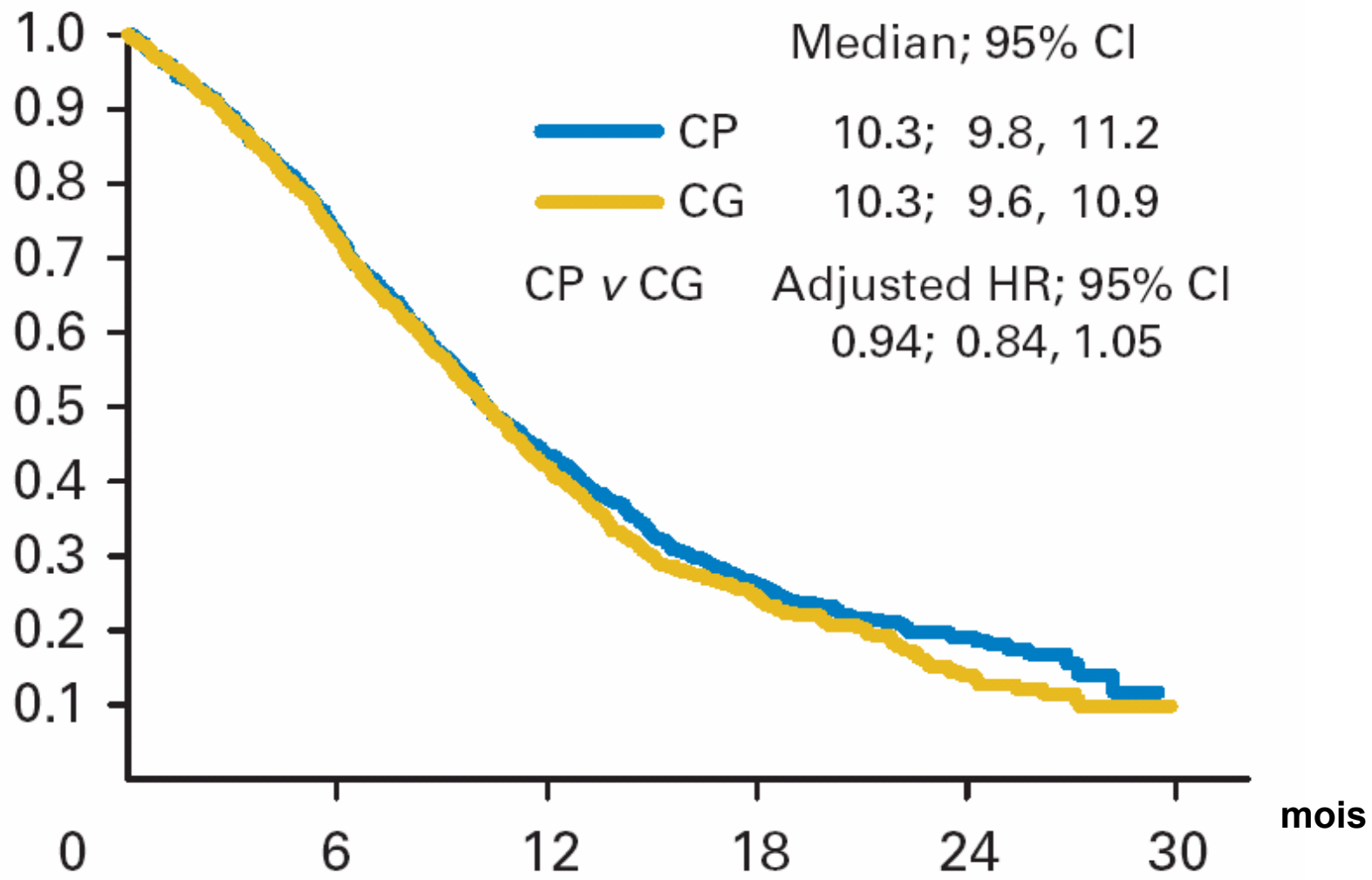


- **Les nouvelles options en 1<sup>ère</sup> ligne :**
  - méthodologie
  - **pemetrexed en 1<sup>ère</sup> ligne : sélection sur l'histologie**
  - traitement de maintenance en 1<sup>ère</sup> ligne
  - adjonction à la chimiothérapie d'une thérapeutique ciblée : bevacizumab, cetuximab.
  - introduction des EGFR TKIs en 1<sup>ère</sup> ligne
- **Quel standard en 1<sup>ère</sup> ligne en 2009 ?**



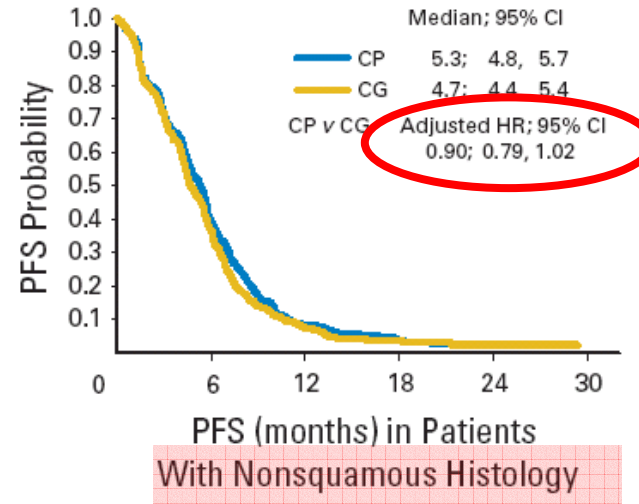
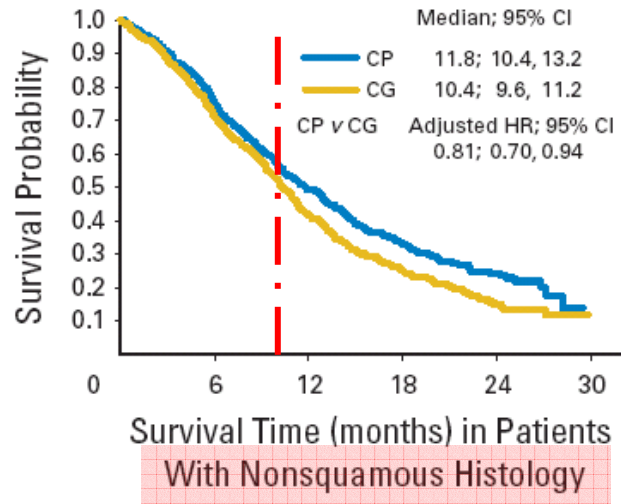
# Cisplatine-pemetrexed vs cisplatine-gemcitabine

Objectif principal : **non-infériorité sur la survie**

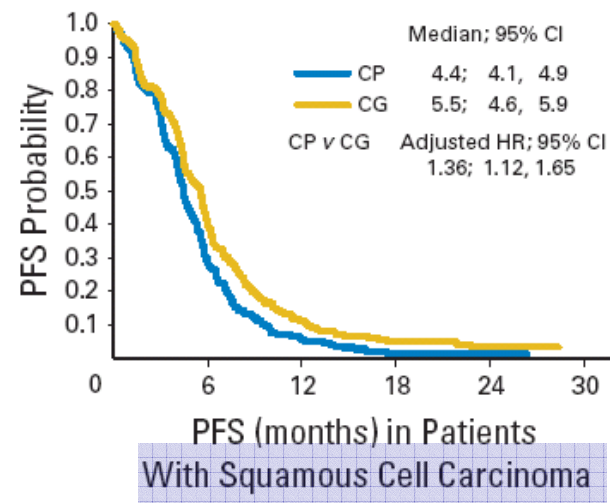
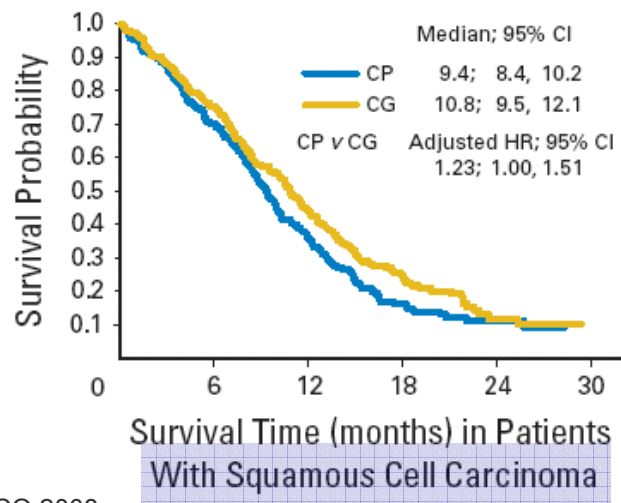


# Cisplatine-gemcitabine vs cisplatine-pemetrexed

## Analyse de l'efficacité selon l'histologie



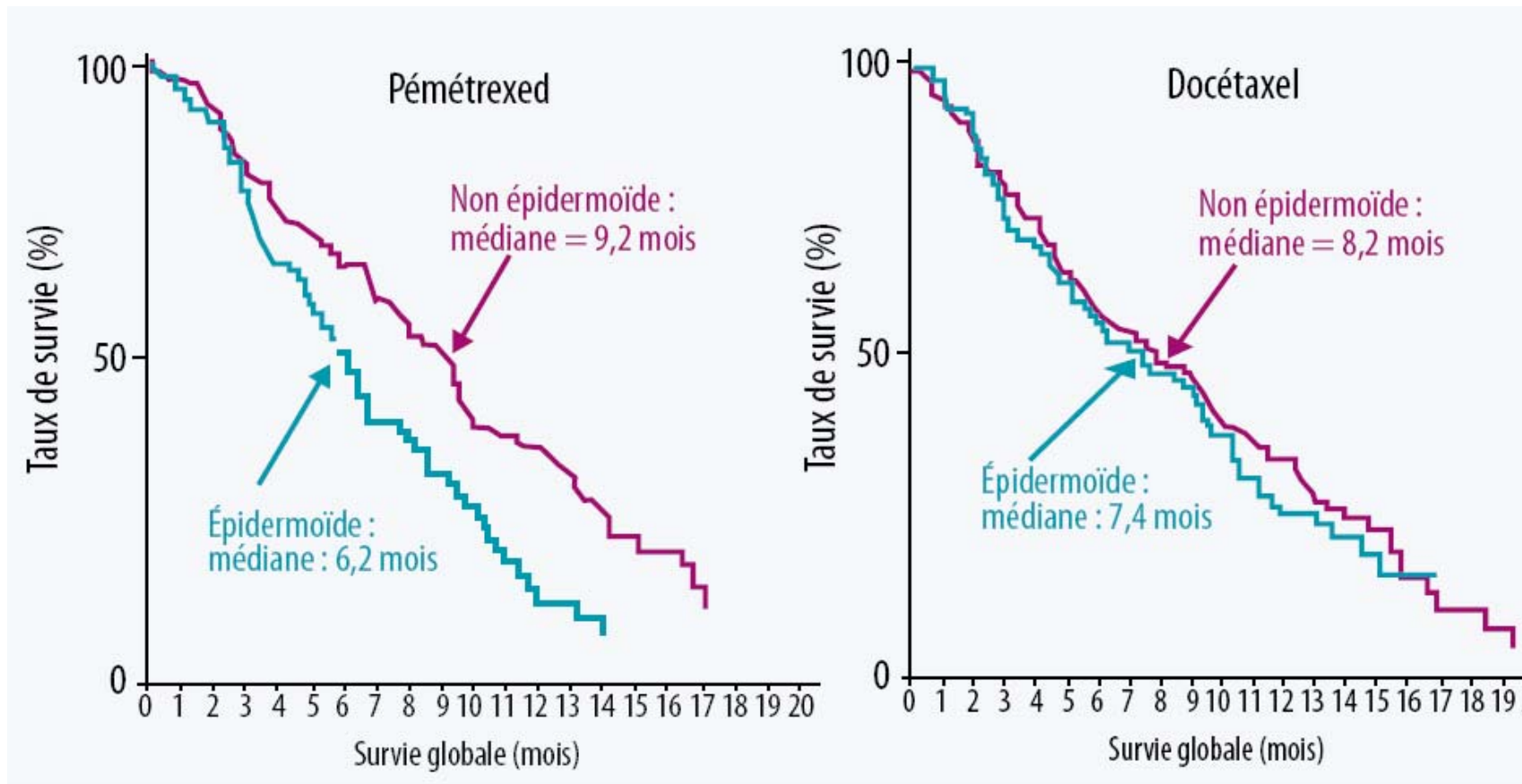
**Taux réponses :**  
**CP : 31,9%**  
**CG : 24,5%**



**Taux réponses :**  
**CP : 26,9%**  
**CG : 36,7%**

# Etude pemetrexed vs docetaxel

## Influence du type histologique



# Chimiothérapie cisplatine-pemetrexed : un nouveau standard ?



- Profil de tolérance favorable, notamment hématologique.
- Efficacité différentielle du pemetrexed selon le type histologique :
  - constamment modeste pour les carcinomes épidermoïdes
  - supériorité / gemcitabine dans les carcinomes non-épidermoïdes reposant sur une analyse de sous-groupe, sans effet significatif sur la SSP
  - AMM logiquement restreinte aux carcinomes non-épidermoïdes
- Coût plus élevé / chimiothérapies antérieures.
- Choix rationnel dans les carcinomes non-épidermoïdes du fait d'un rapport efficacité / toxicité favorable.
  - combinaison possible au cetuximab et au bevacizumab à explorer.

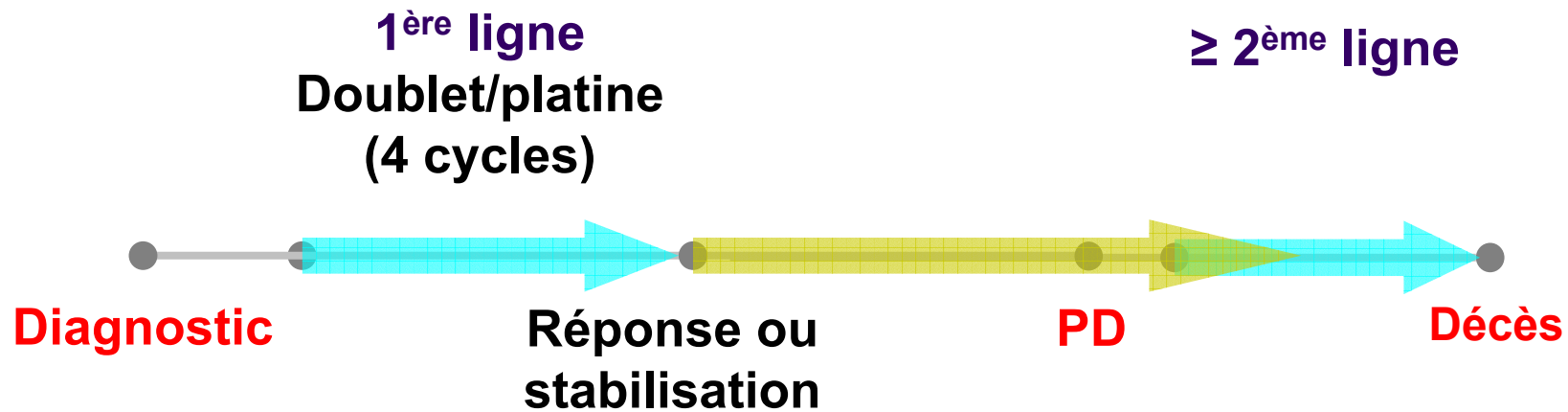
# Nouvelles options en 1<sup>ère</sup> ligne



- **Les nouvelles options en 1<sup>ère</sup> ligne :**
  - méthodologie
  - pemetrexed en 1<sup>ère</sup> ligne : sélection sur l'histologie
  - **traitement de maintenance en 1<sup>ère</sup> ligne**
    - adjonction à la chimiothérapie d'une thérapeutique ciblée : bevacizumab, cetuximab.
    - introduction des EGFR TKIs en 1<sup>ère</sup> ligne
- **Quel standard en 1<sup>ère</sup> ligne en 2009 ?**



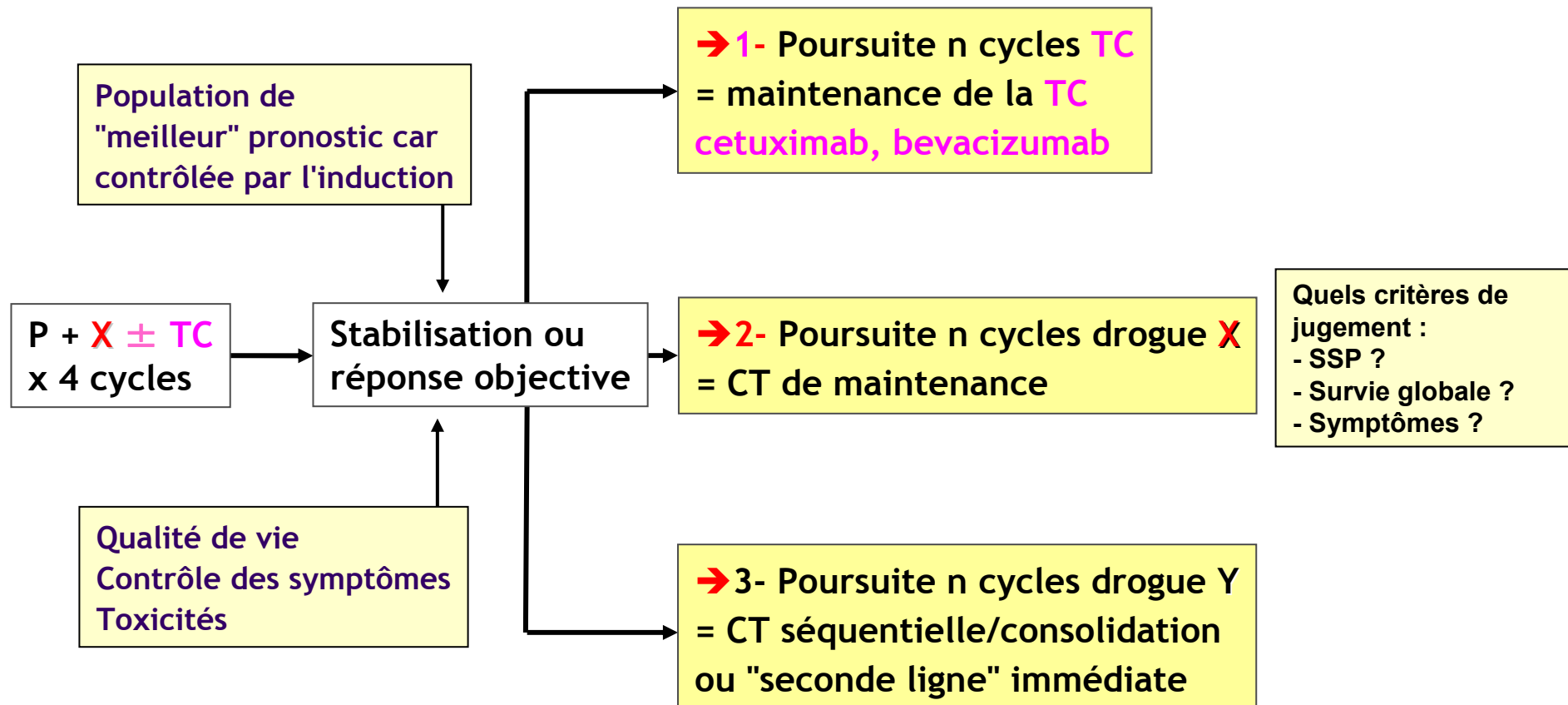
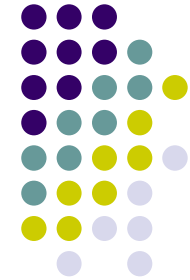
# Le concept de maintenance



**Maintenance = poursuite d'un traitement en l'absence de progression de la maladie après obtention de la réponse maximale**

# Traitement de "maintenance"

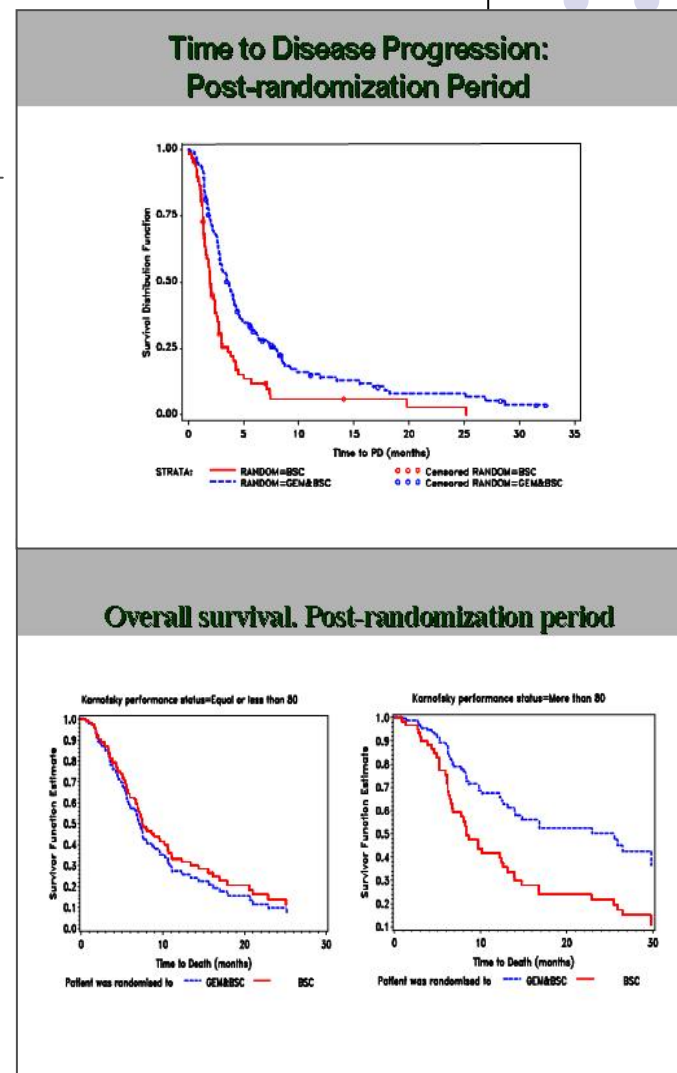
## Les stratégies



# Gemcitabine en maintenance



	Gemcitabine	Observation	<i>p</i>
N	142	73	
TTP/début traitement	<b>6,6 mois</b>	5 mois	<i>0,01</i>
TTP/randomisation	<b>3,6 mois</b>	2 mois	<i>0,01</i>
Survie/début traitement	13 mois	11 mois	<i>0,195</i>
Survie/début traitement PS 0-1	<b>25,3 mois</b>	12,2 mois	<i>&lt; 0,05</i>

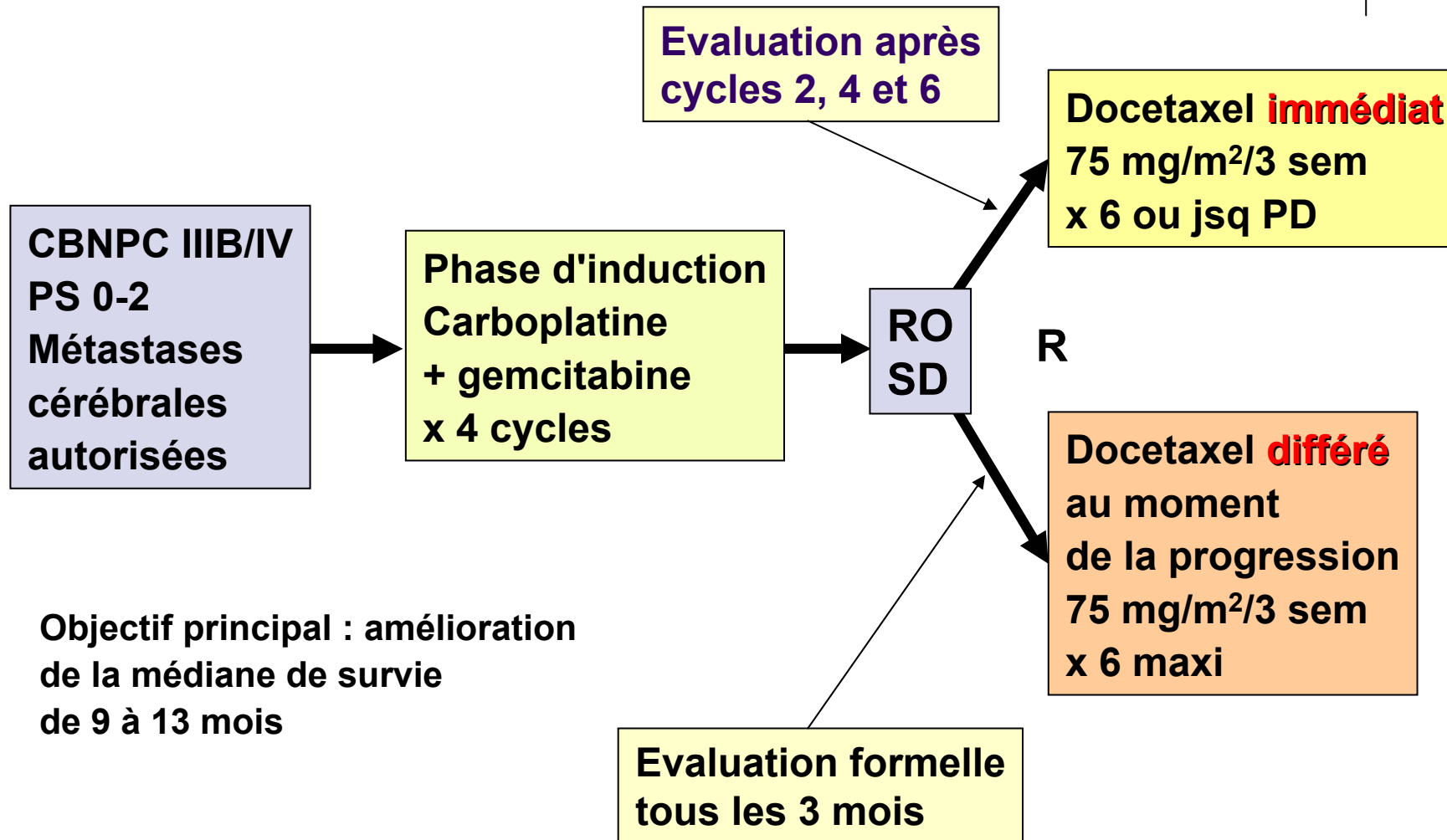


# Essais récents de 1<sup>ère</sup> ligne

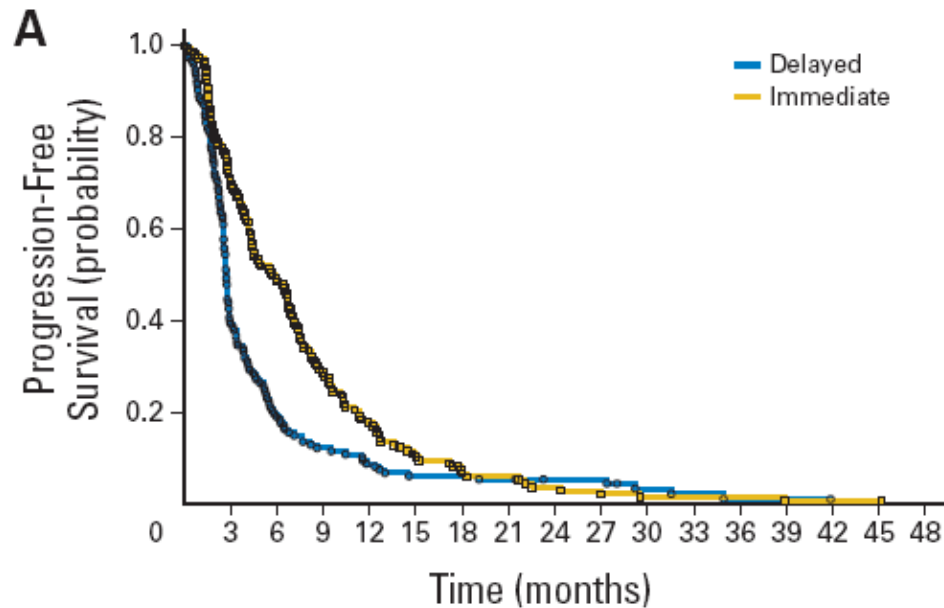


Essai	Molécule	Population	Objectif principal	SSP HR (IC 95%)	Survie HR (IC 95%)	2 <sup>ème</sup> ligne (%)
E4599	Bevacizumab	Non-épidermoïdes	Survie	<b>0,66</b> (0,57-0,77)	<b>0,79</b> (0,65-0,93)	≈ 50%
AVAiL	Bevacizumab (7,5 mg/kg)	Non-épidermoïdes	SSP	<b>0,75</b> (0,64-0,87)	0,92 (0,77-1,10)	65%
FLEX	Cetuximab	CBNPC EGFR +	Survie	0,94 (0,83-1,08)	<b>0,87</b> (0,76-0,99)	57%
BMS099	Cetuximab	CBNPC	SSP	0,90 (0,76-1,07)	0,89 (0,75-1,05)	67%
JMDB	Pemetrexed	Non-épidermoïdes	Survie (non-inf.)	0,90 (0,79-1,02)	<b>0,81</b> (0,70-0,94)	54%
JMEN	Pemetrexed	CBNPC, maintenance	SSP	<b>0,60</b> (0,49-0,73)	<b>0,79</b> (0,65-0,95)	67% (placebo)
Fidias	Docetaxel	CBNPC, maintenance	Survie	<b>0,71</b> (0,55-0,92)	0,84 (0,65-1,08)	?
SATURN	Erlotinib	CBNPC, maintenance	SSP	<b>0,71</b> (0,62-0,82)	<b>0,81</b> (0,70-0,95)	72% (placebo)
ATLAS	Erlotinib	Non-épidermoïdes, maintenance	SSP	<b>0,72</b> (0,59-0,88)	ND	55% (placebo)
IPASS	Gefitinib	Asie, non-fumeurs adénocarcinomes,	SSP (non-inf.)	<b>0,74</b> (0,65-0,85)	0,91 (0,76-1,10)	≈ 52%

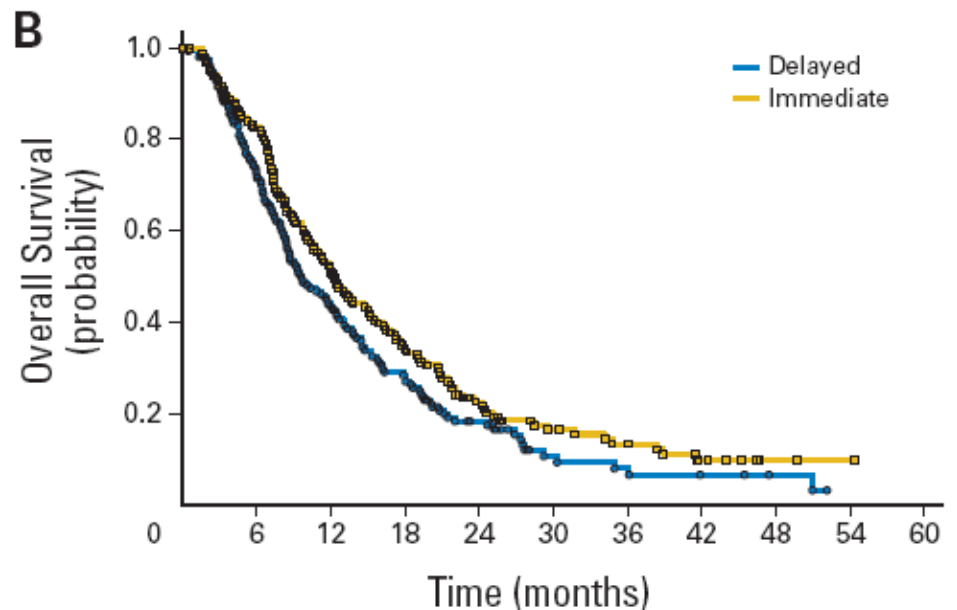
# Docetaxel immédiat vs différé (à la progression)



# Docetaxel immédiat vs différé (à la progression)

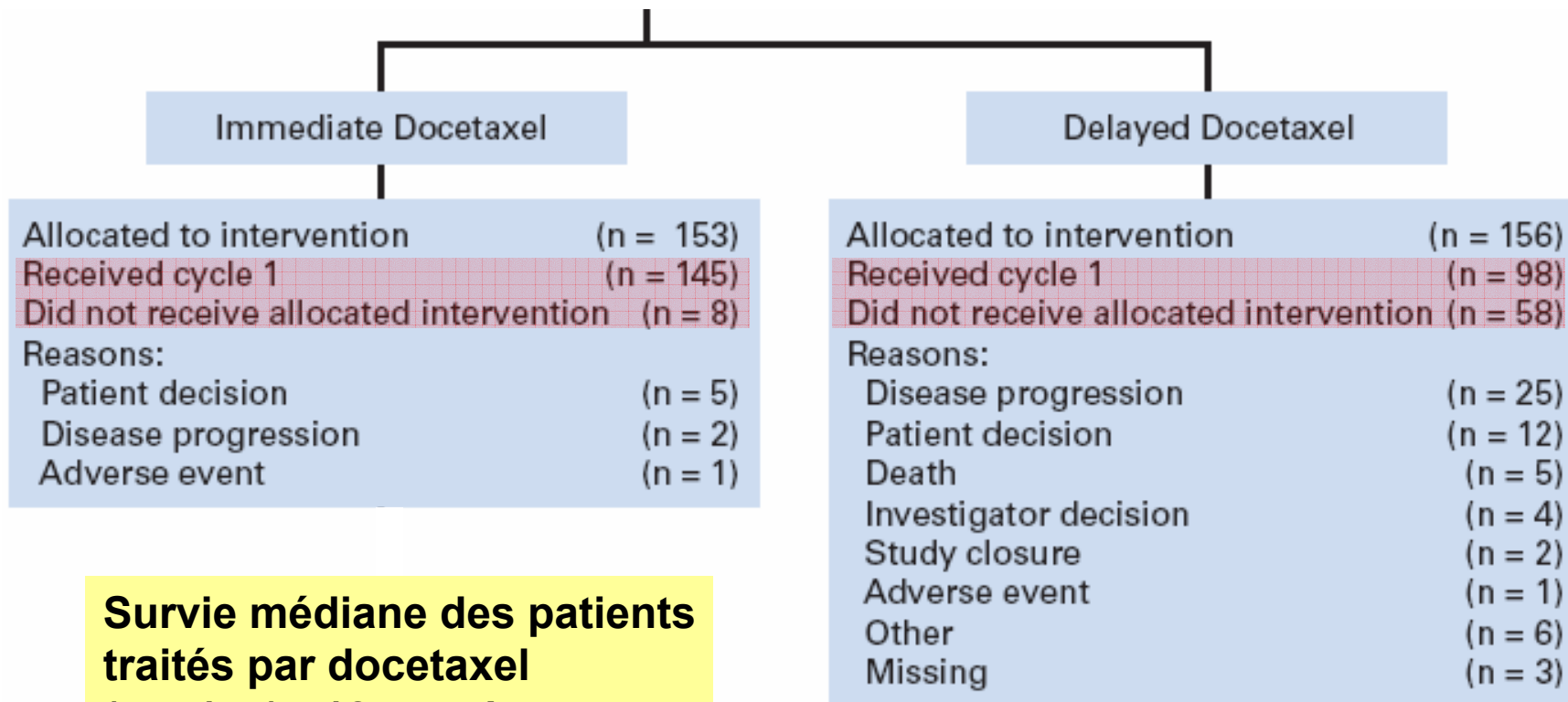


**Médiane SSP / randomisation :**  
= 2,7 mois bras différé  
= **5,7 mois** bras immédiat  
p = 0,0001 (logrank)



**Médiane survie / randomisation :**  
= 9,7 mois bras différé  
= **12,3 mois** bras immédiat  
p = 0,085 (logrank)

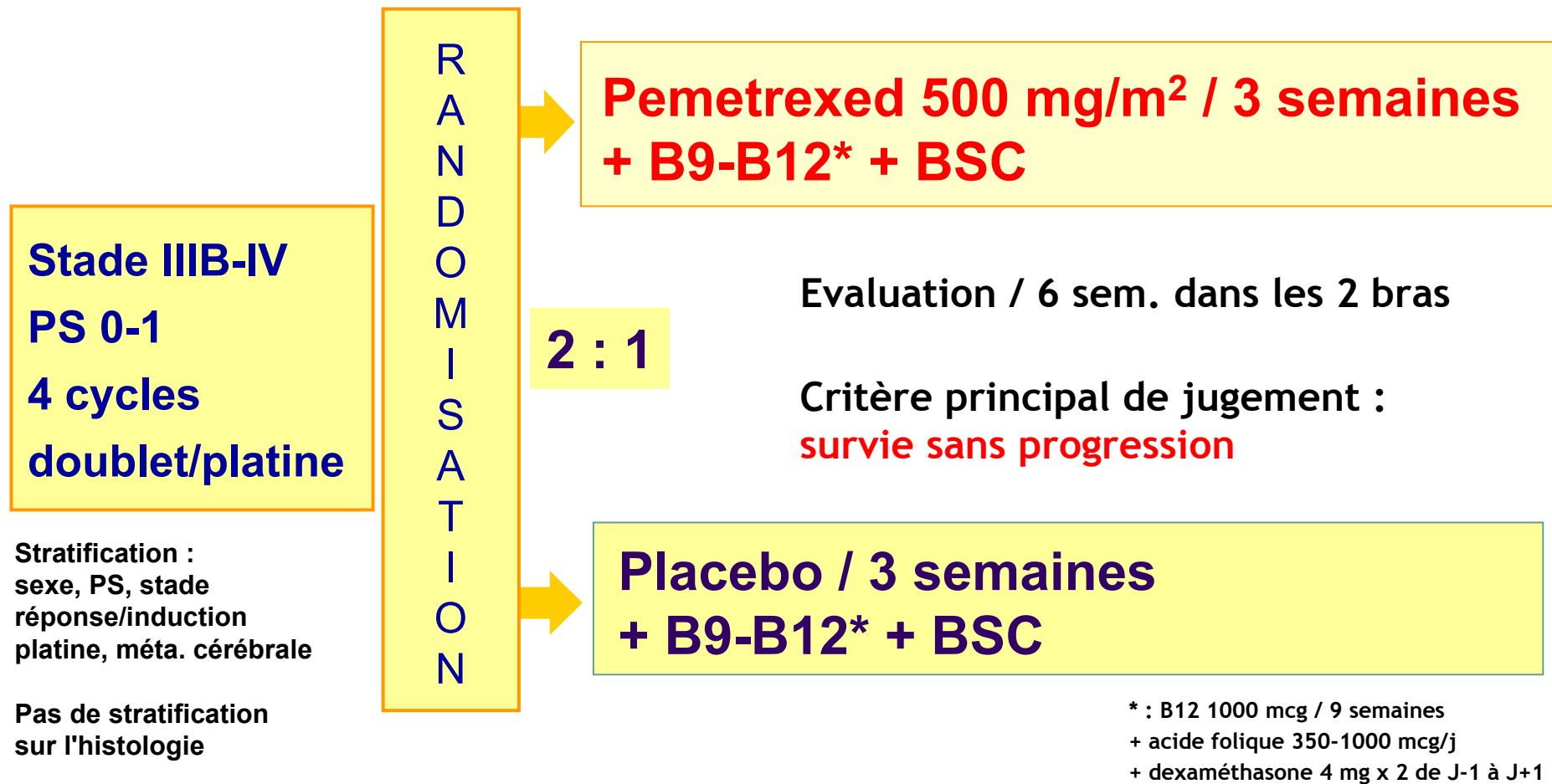
# Docetaxel immédiat vs différé (à la progression)



**Survie médiane des patients  
traités par docetaxel  
(n = 145) : 12,5 mois**

**Survie médiane des patients  
traités par docetaxel  
(n = 98) : 12,5 mois**

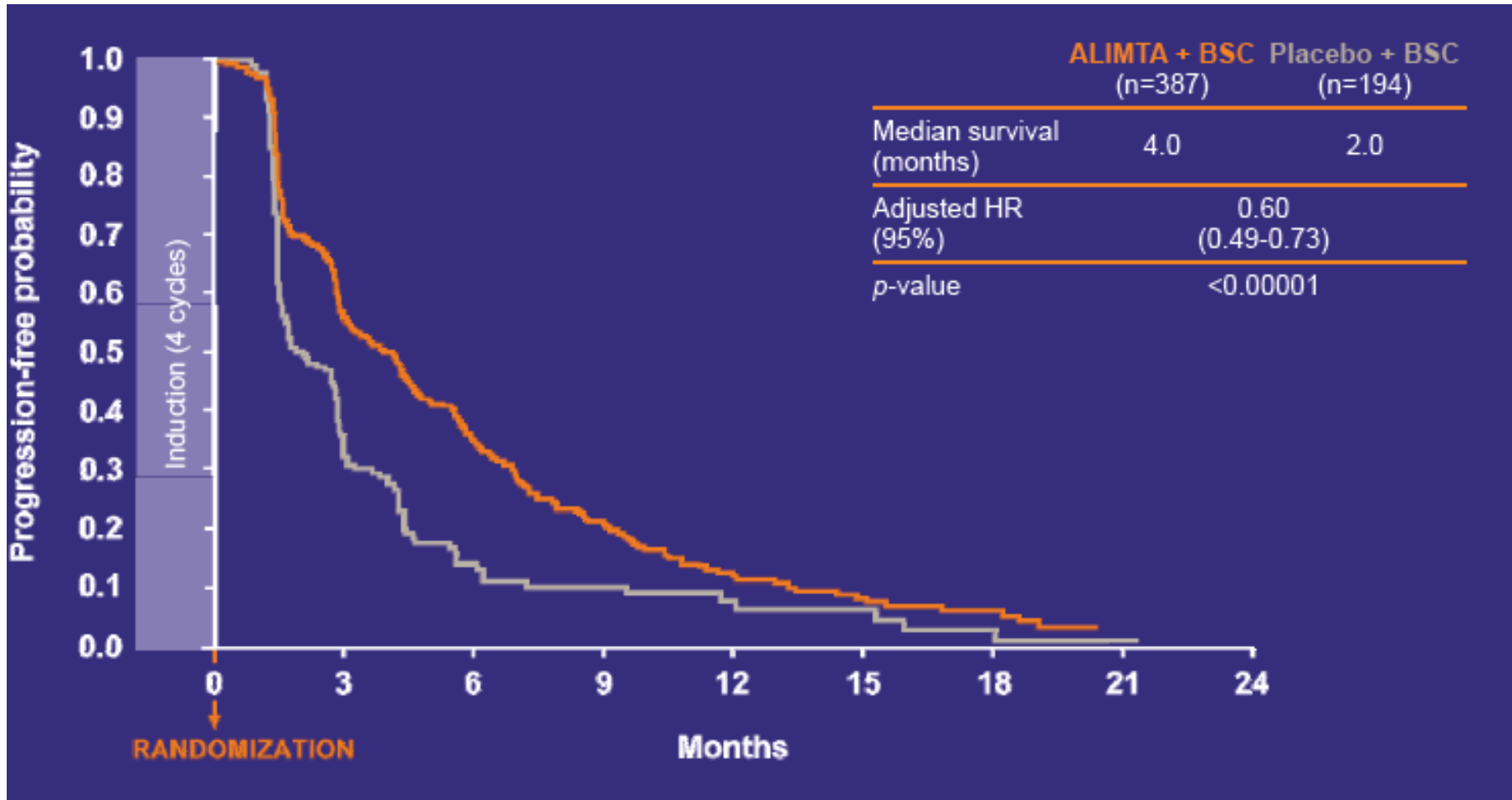
# Chimiothérapie séquentielle par pemetrexed



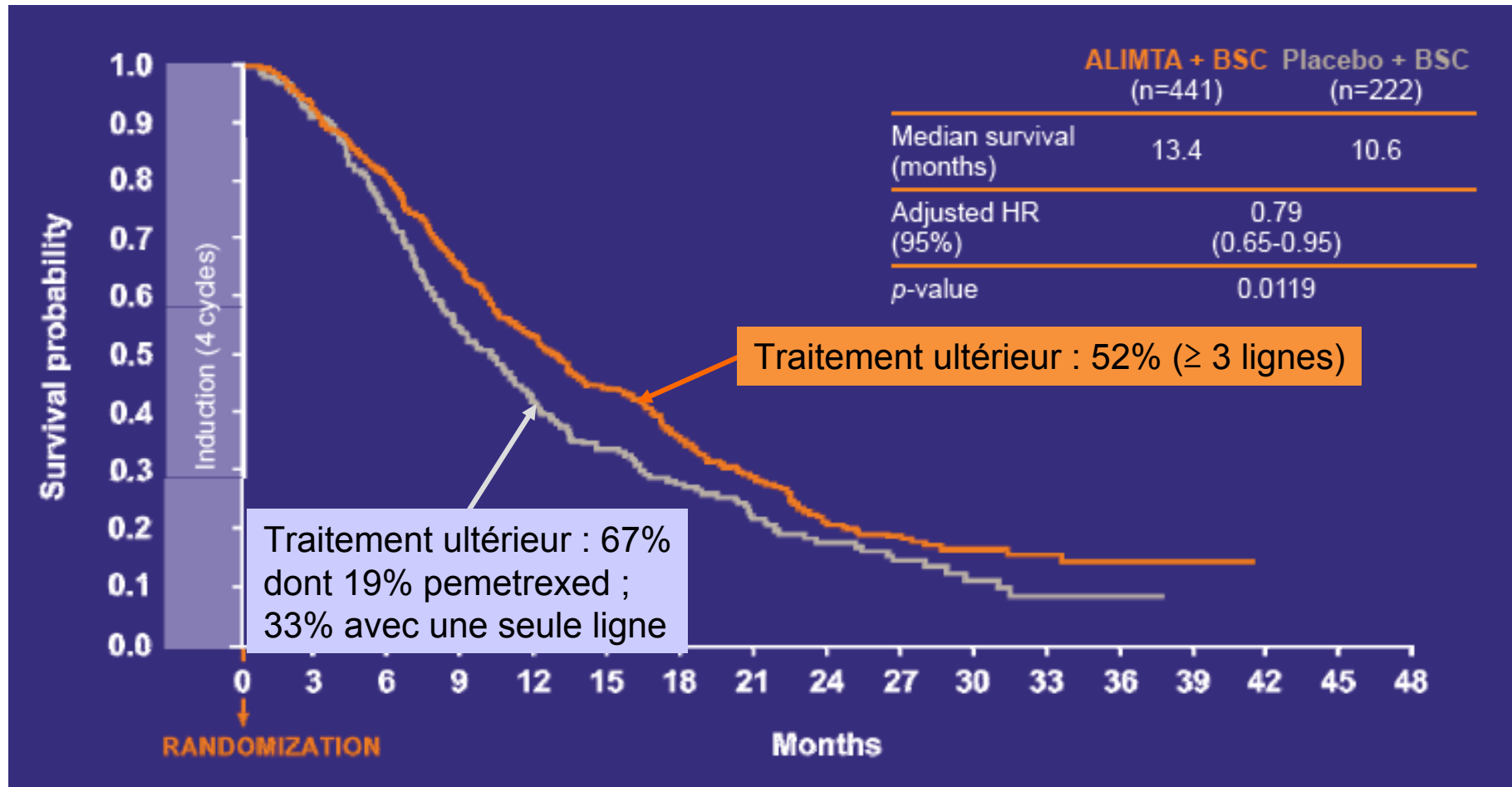


# Survie sans progression

## Toutes histologies



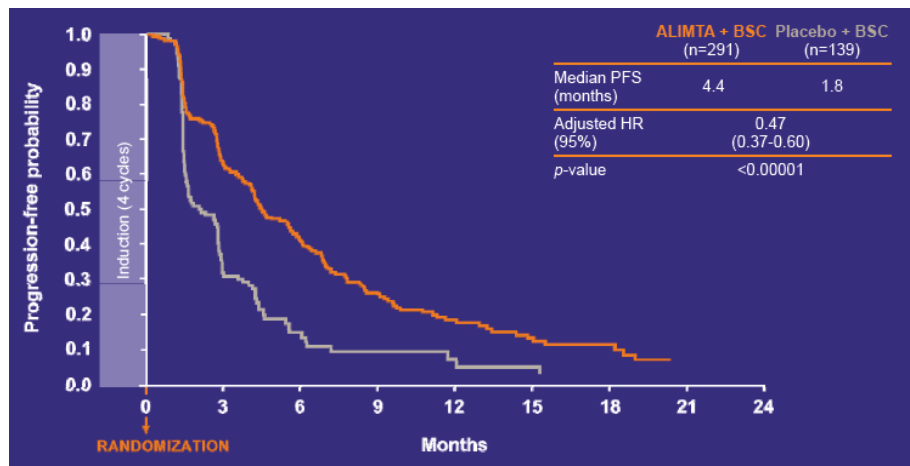
# Survie globale



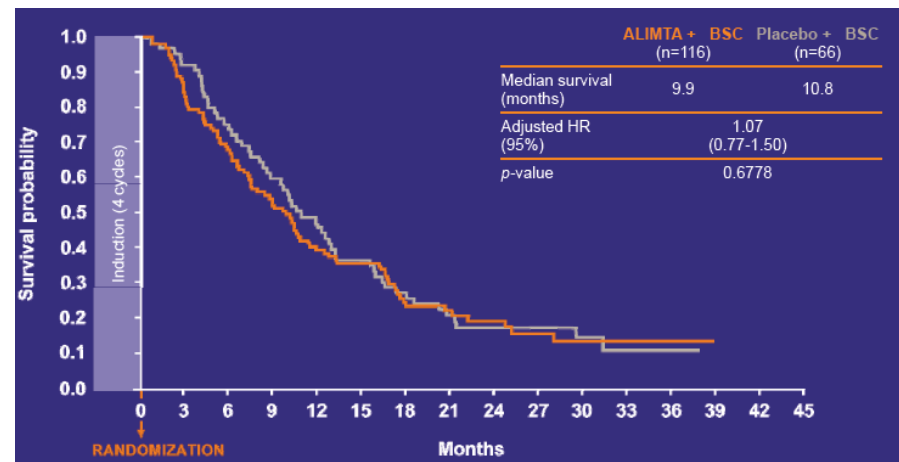
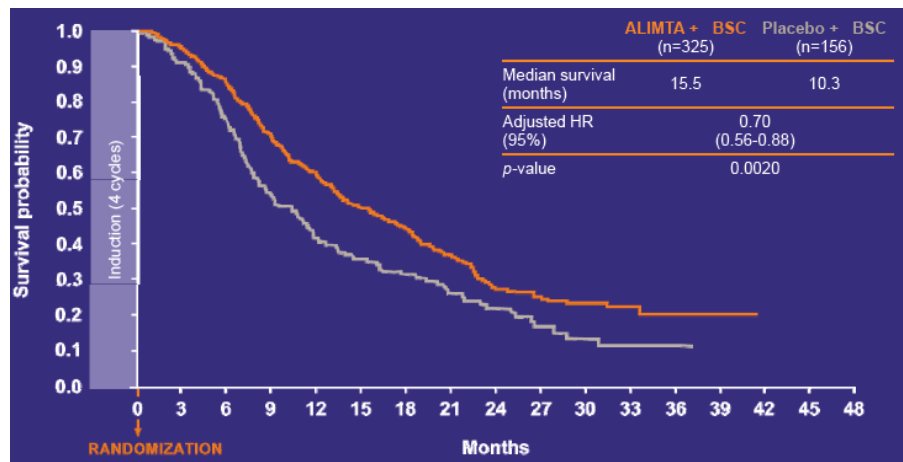
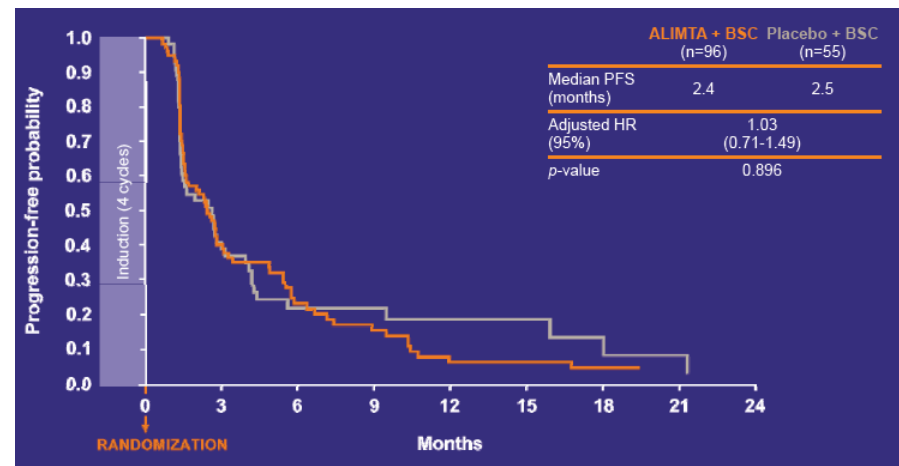
# SSP et survie selon l'histologie



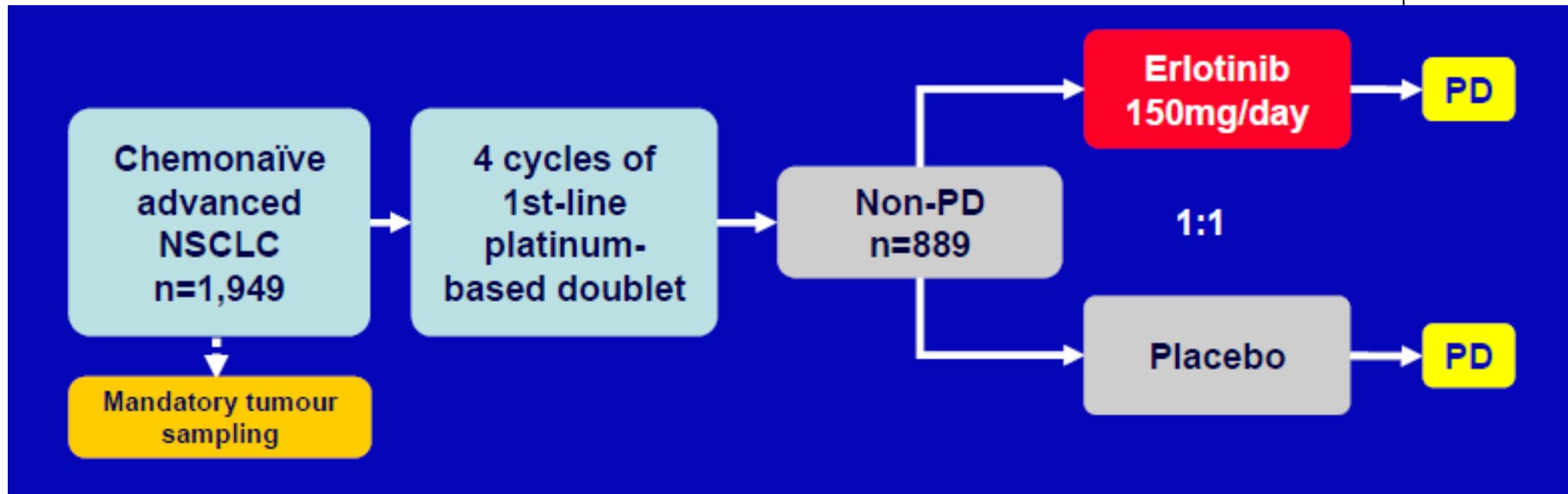
## Non-épidermoïde (n=481)



## Epidermoïde (n=182)



# Etude SATURN



## Facteurs de stratification:

- EGFR IHC (positif vs négatif vs indéterminé)
- Stage (IIIB vs IV)
- ECOG PS (0 vs 1)
- Régime de chimio (cis/gem vs carbo/doc vs others)
- Statut tabagique (actuel vs ancien vs jamais)
- Origine

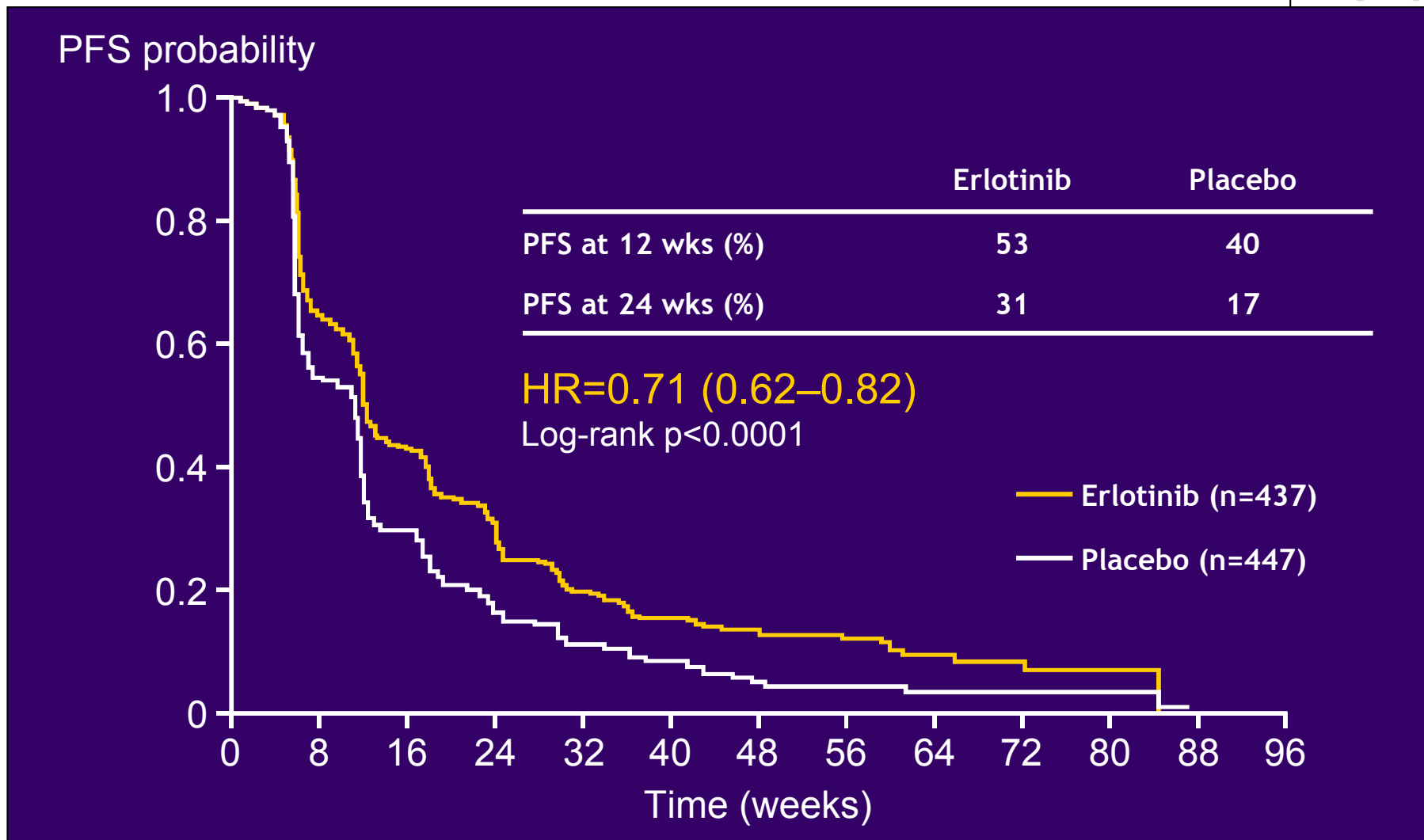
## Objectifs principaux:

- ▶ SSP chez tous les patients
- ▶ SSP en cas de tumeur EGFR IHC+

## Objectifs secondaires:

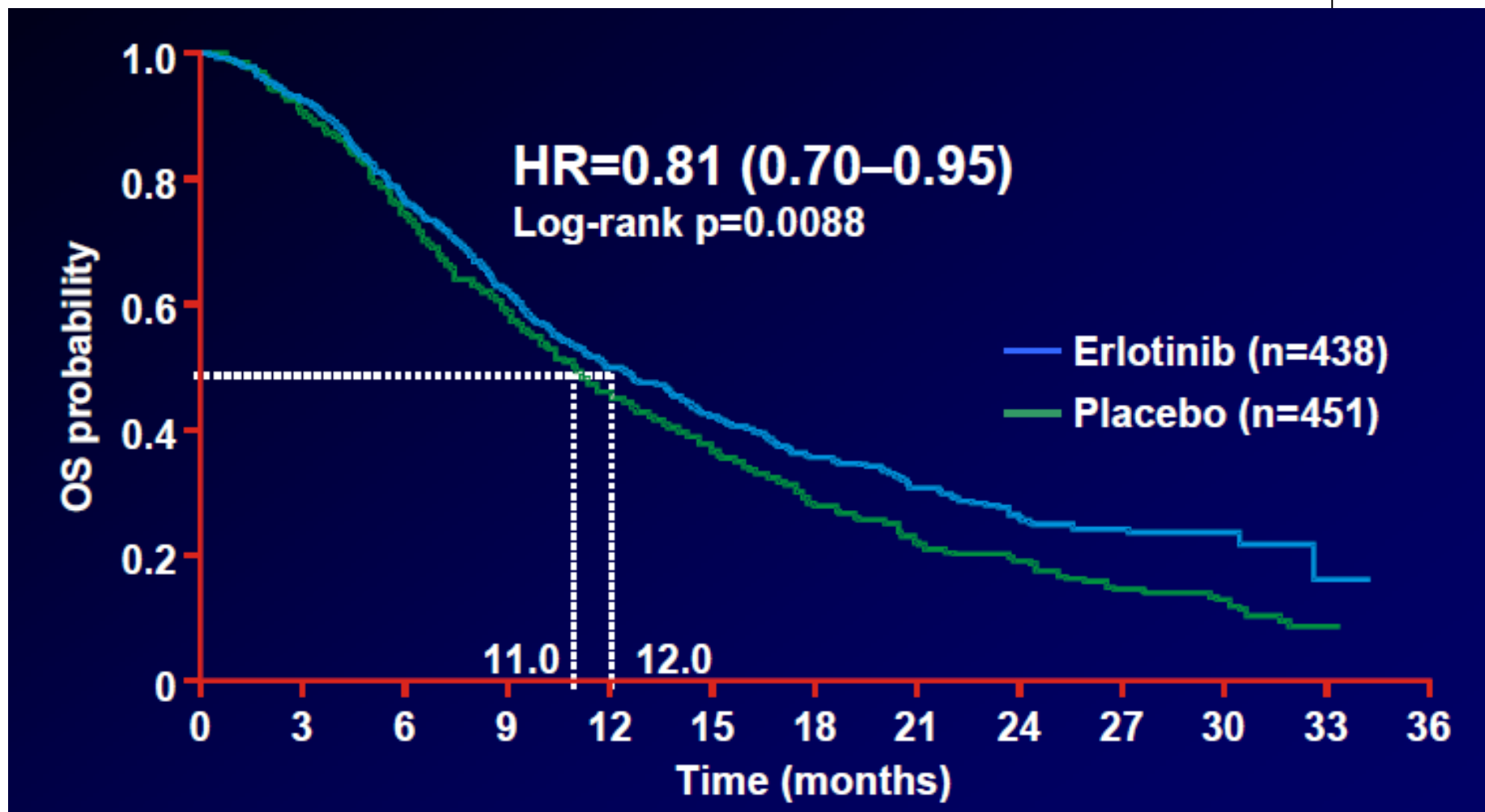
- ▶ Survie globale (population globale et population EGFR IHC+)
- ▶ SSP chez tumeurs EGFR IHC –
- ▶ Analyse des biomarqueurs, tolérance, temps jusqu'à progression des symptômes, QoL .

# SATURN : survie sans progression

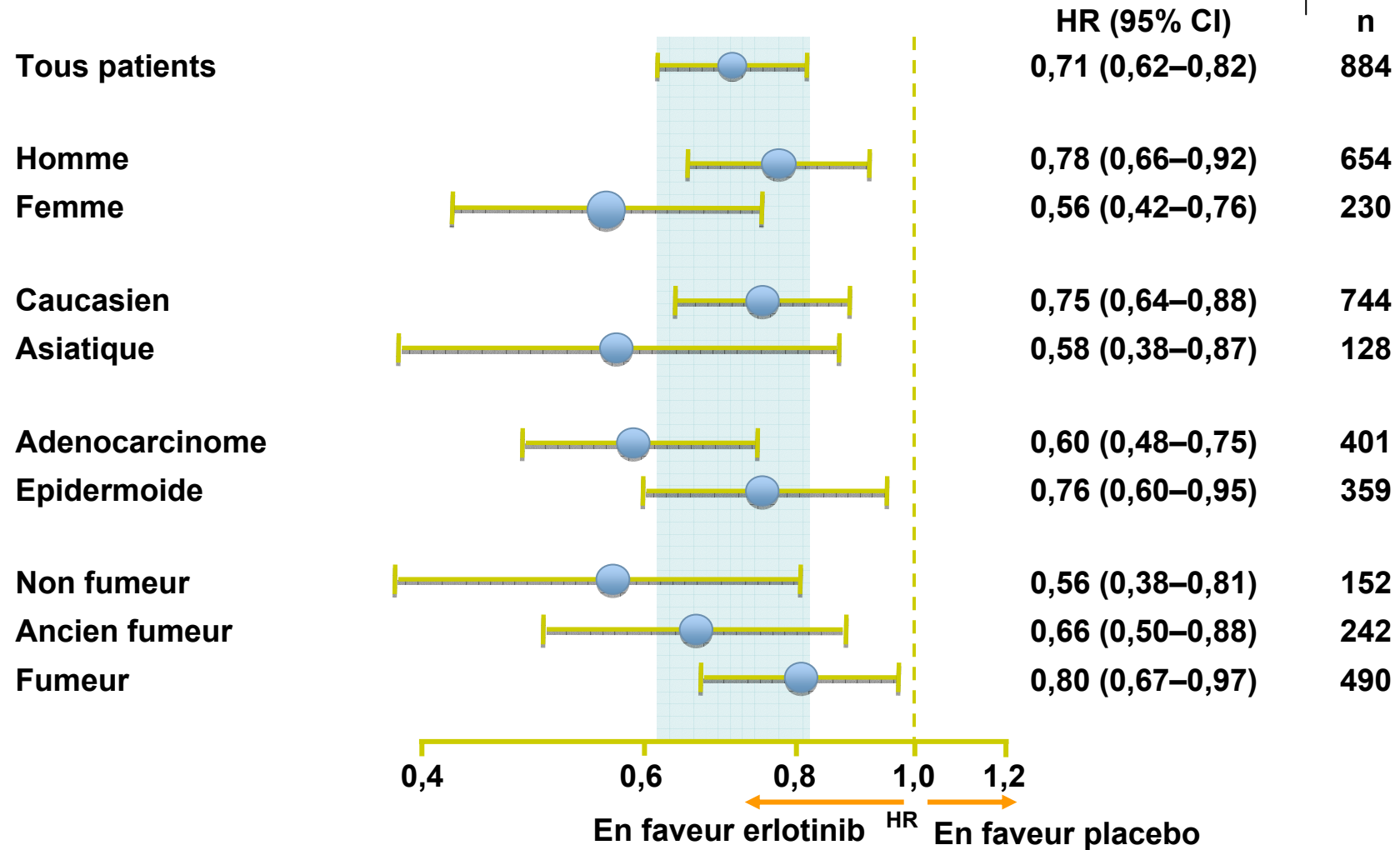




# Saturn : survie globale



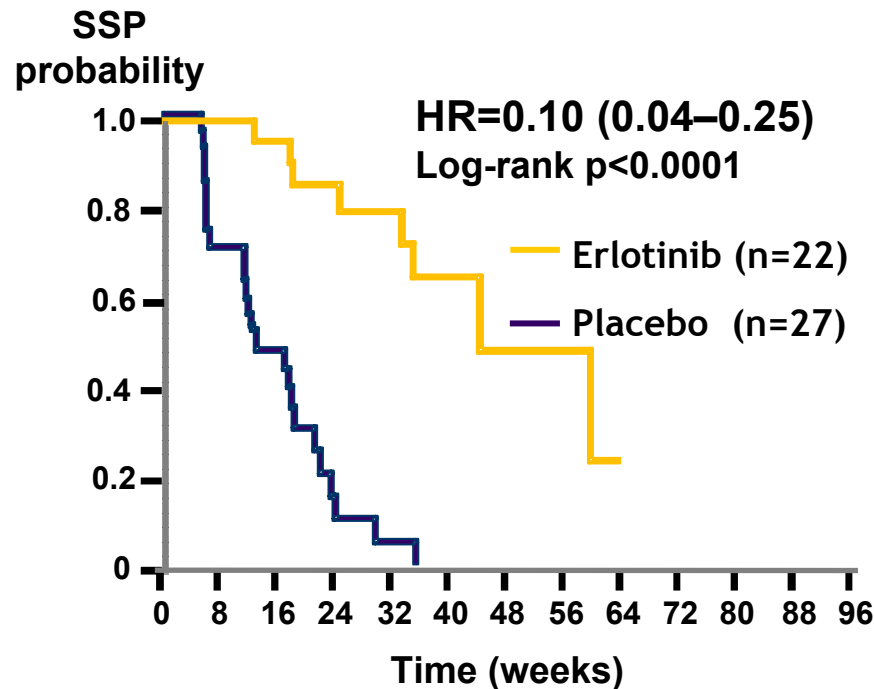
# SATURN : PFS en sous-groupes



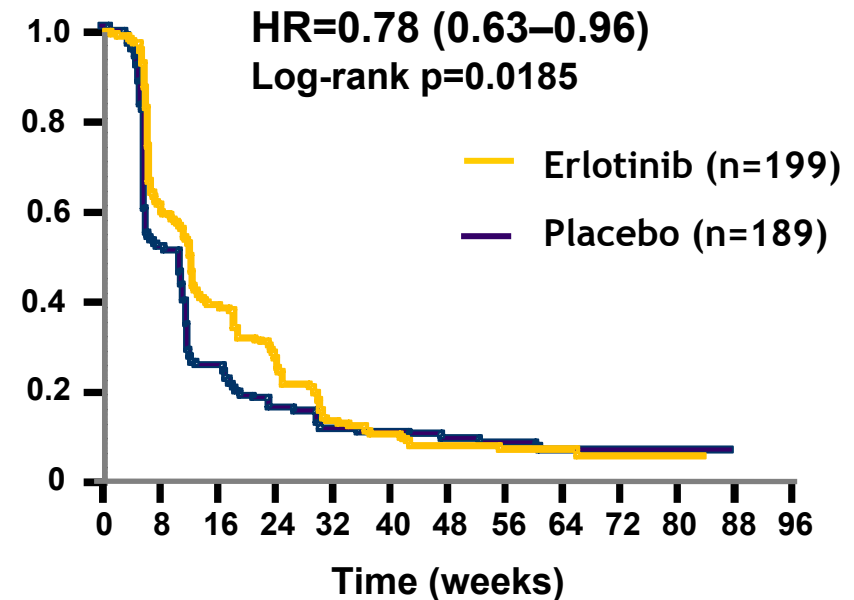
# Analyse de la PFS selon le statut mutationnel EGFR



## EGFR mutation +

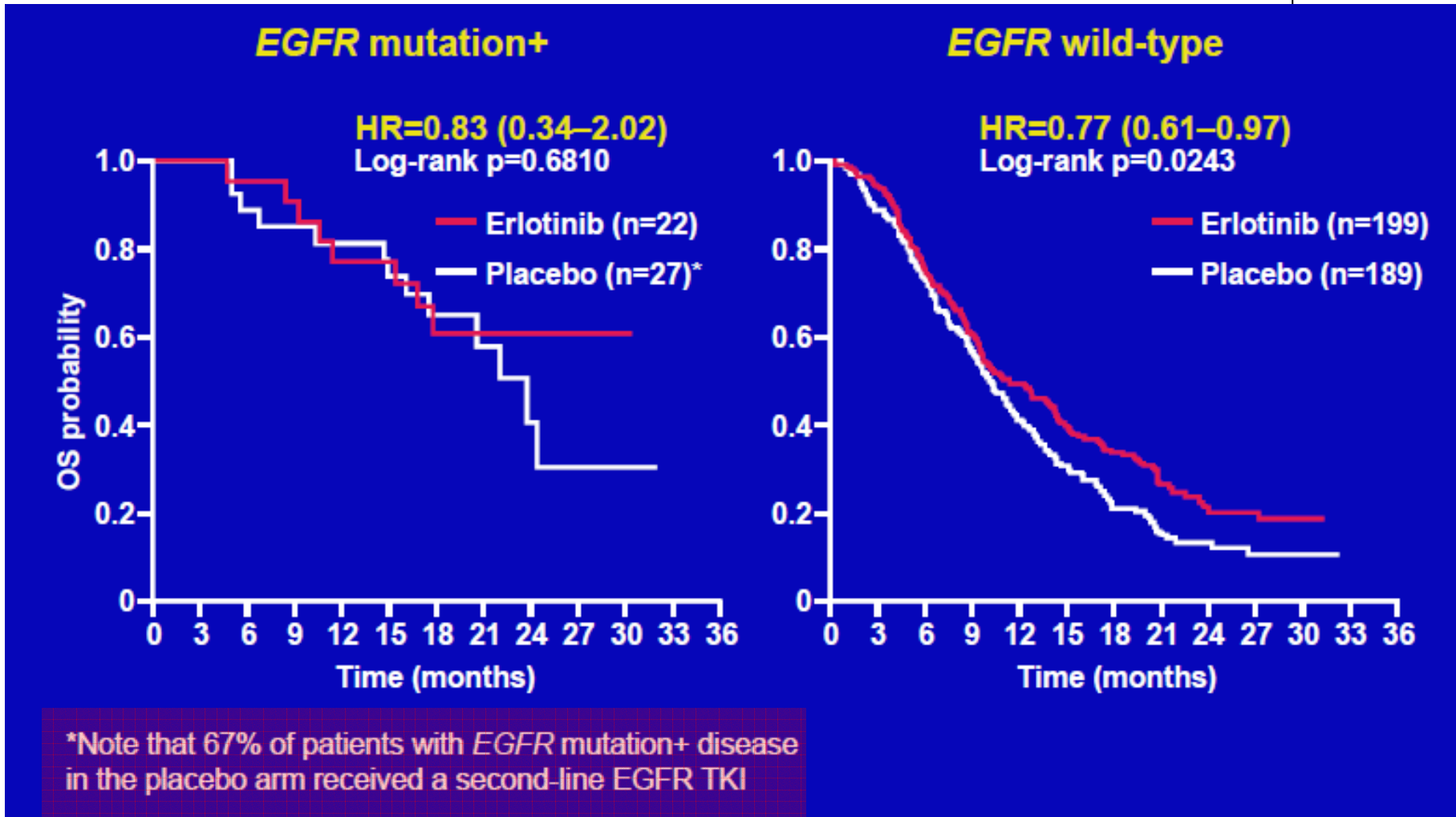


## EGFR wild-type

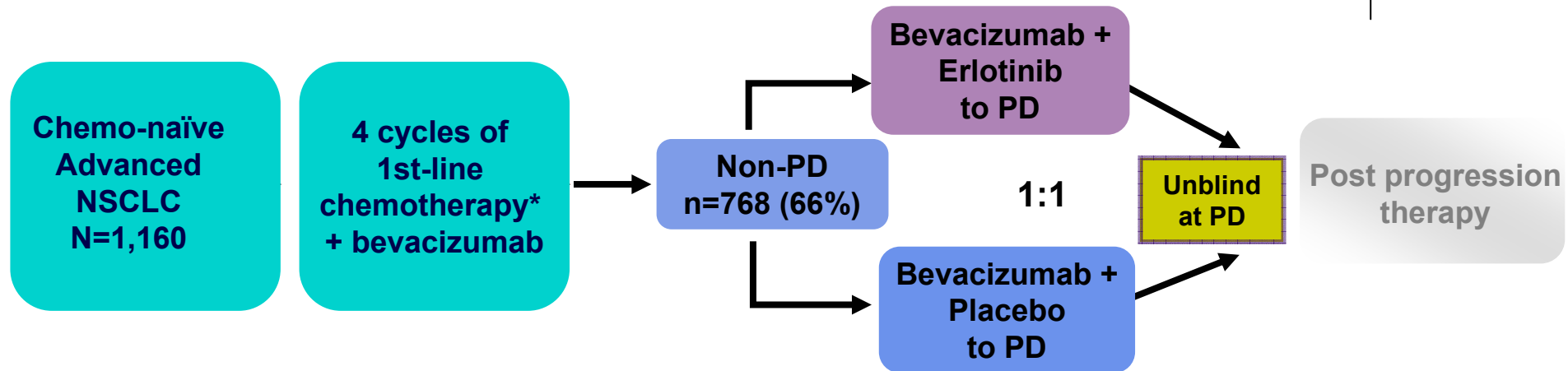




# Saturn : analyse de la **survie** selon le statut mutationnel EGFR



# ATLAS Study Design



## Eligibility

- Stage III/IV NSCLC
- ECOG performance status 0-1

## Stratification factors

- Gender
- Smoking history (never vs former/current)
- ECOG performance status (0 v  $\geq 1$ )
- Chemotherapy regimen

## Primary endpoint

- PFS in all randomized pts

## Secondary endpoints

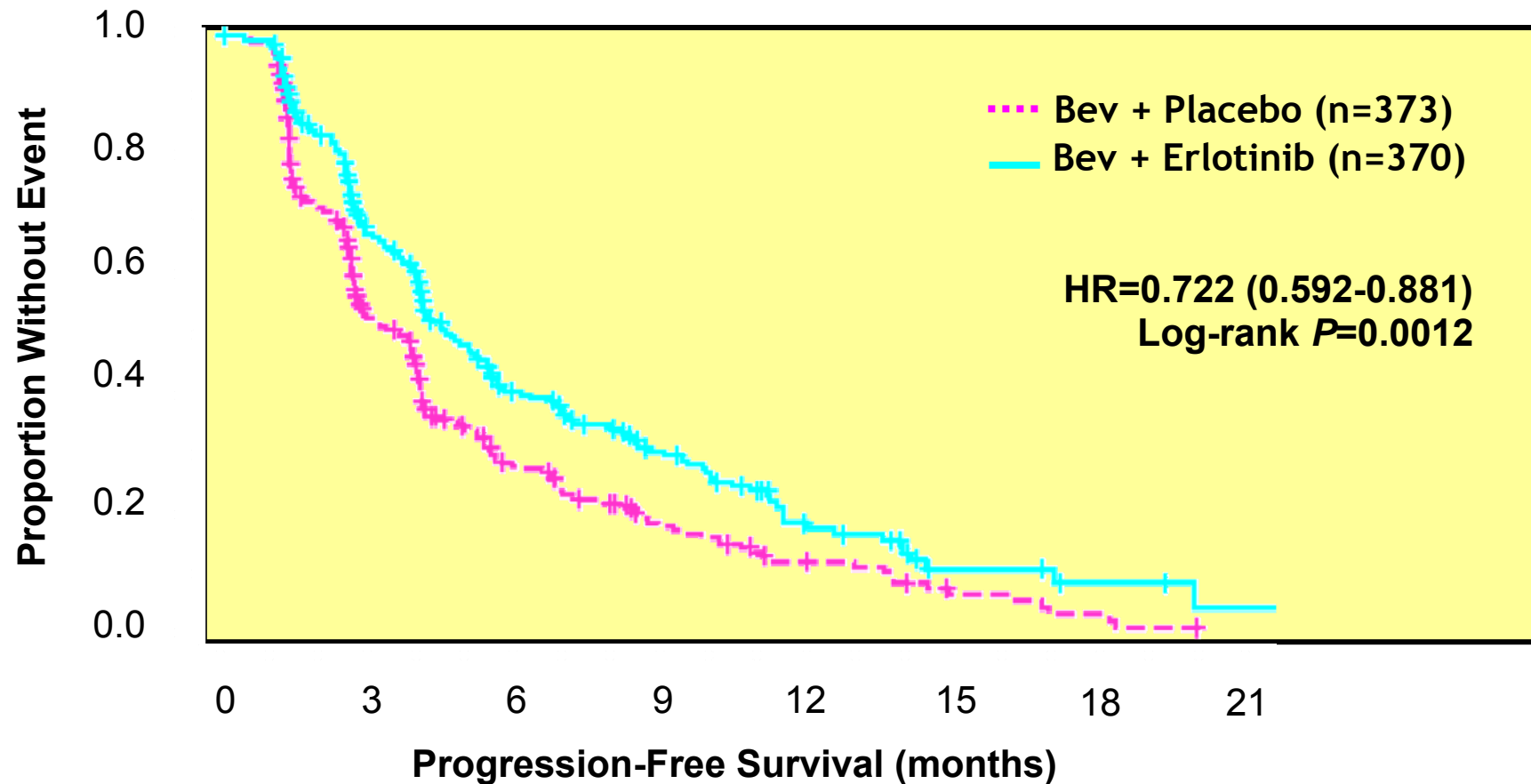
- Overall survival
- Safety

## Exploratory endpoints

- Biomarker analyses (IHC, FISH, EGFR & K-Ras mutation)

# ATLAS : Progression-Free Survival

(ITT population, investigator assessment)



# Résultats actuels de la maintenance



Etude	Drogue en maintenance	SSP/R Contrôle	SSP/R Mainten.	HR SSP	Survie/R Contrôle	Survie/R Mainten.	HR Survie
<b>Maintenance "vraie"</b>							
Brodowicz	Gemcitabine	2	<b>3,6</b>	<b>0,69</b>	8,1	10,2	0,84
<b>Cytotoxique séquentiel</b>							
Westeel	Vinorelbine	3	5	0,77	12,3	12,3	1,08
Fidias	Docetaxel	2,7	<b>5,7</b>	<b>0,71</b>	9,7	12,3	0,84
Belani	Pemetrexed	2,0	<b>4,0</b>	<b>0,60</b>	10,6	<b>13,4</b>	<b>0,79</b>
<b>EGFR TKI séquentiel</b>							
ATLAS	Erlotinib	3,75	<b>4,76</b>	<b>0,72</b>	?	?	?
SATURN	Erlotinib	2,55	<b>2,83</b>	<b>0,71</b>	11	<b>12</b>	<b>0,81</b>

# Traitement de maintenance

## Un nouveau standard ?



- **50%** des patients contrôlés après CT à base de platine voient leur maladie progresser **dans les 2 mois suivant l'arrêt du traitement.**
- Le traitement de maintenance :
  - augmente la **survie sans progression** (validé avec la gemcitabine, le docetaxel, le pemetrexed, l'erlotinib) ;
  - recule l'aggravation des symptômes sans altération apparente de la qualité de vie ;
  - impact sur la **survie** significatif avec le docetaxel, le pemetrexed, l'erlotinib ;
    - davantage lié à l'augmentation de la proportion des patients exposés à un **plusieurs lignes thérapeutiques** qu'au "timing" de la "seconde ligne" ;
  - peut être combiné au bevacizumab (erlotinib) ou au cetuximab.
- AMM pemetrexed en maintenance dans les carcinomes non-épidermoïdes après chimiothérapie d'induction sans pemetrexed.

# Traitement de maintenance

## Un nouveau standard ?



- Tous les patients ne bénéficient pas de la maintenance :
  - si la seconde ligne est réellement administrée lors de la progression, la survie pourrait être équivalente à celle de la maintenance ...
  - mais la surveillance rapprochée (/6 semaines) ne permet pas d'éviter la "perte" des patients pour la 2<sup>ème</sup> ligne.
- Individualisation des patients bénéficiant d'une maintenance ou *a contrario* d'une "pause" thérapeutique difficile, y compris avec les EGFR TKIs : critères décisionnels ?
  - réponse ou stabilisation après l'induction ?
  - caractère symptomatique ou non des lésions tumorales ?
  - sites métastatiques ?
  - toxicités de la CT d'induction ?
  - souhait du patient ?

# Nouvelles options en 1<sup>ère</sup> ligne

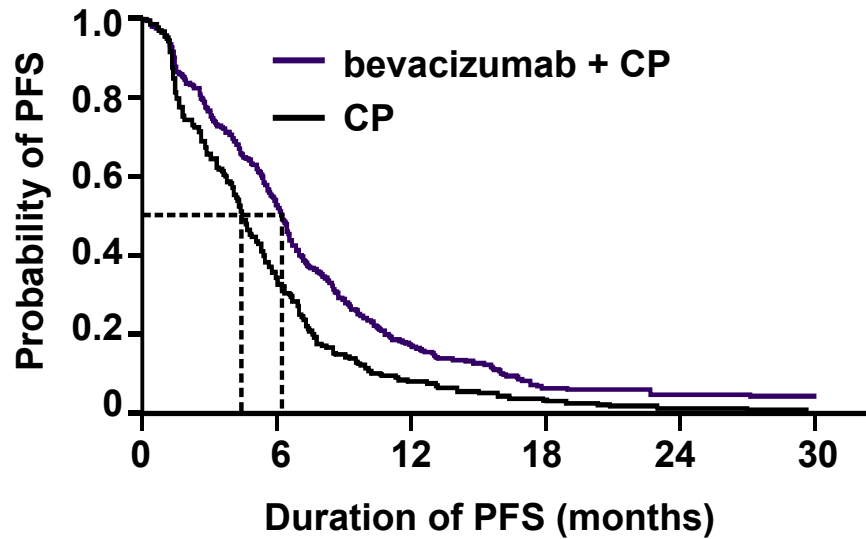


- **Les nouvelles options en 1<sup>ère</sup> ligne :**
  - méthodologie
  - pemetrexed en 1<sup>ère</sup> ligne : sélection sur l'histologie
  - traitement de maintenance en 1<sup>ère</sup> ligne
  - **adjonction à la chimiothérapie d'une thérapeutique ciblée : bevacizumab, cetuximab.**
  - introduction des EGFR TKIs en 1<sup>ère</sup> ligne
- **Quel standard en 1<sup>ère</sup> ligne en 2009 ?**

# Bevacizumab : bénéfique sur la PFS dans les deux études de phase III



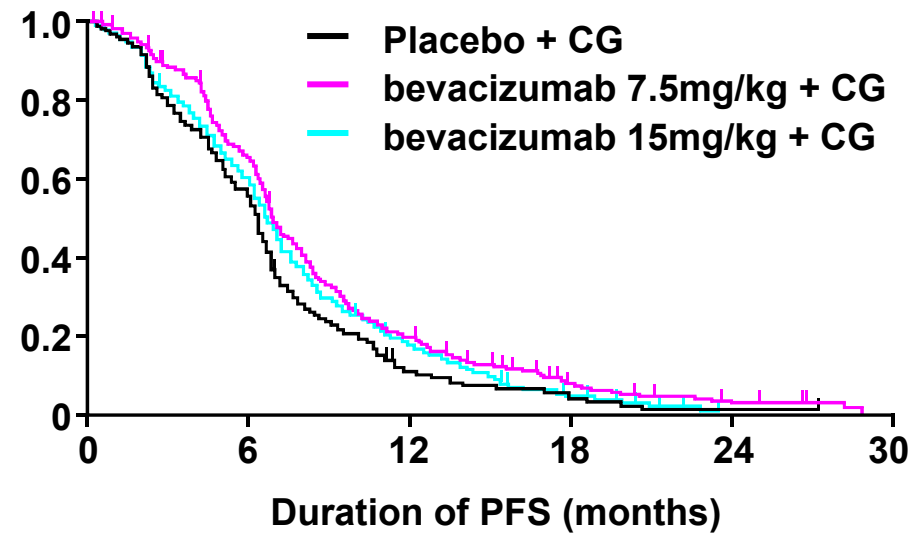
**PFS in E4599<sup>1</sup>**



**PFS bevacizumab  
15mg/kg**

**HR = 0.66  
p < 0.001**

**PFS in AVAiL<sup>2</sup>**



**PFS bevacizumab  
7.5mg/kg**

**HR = 0.75  
p = 0.0003**

**PFS bevacizumab  
15mg/kg**

**HR = 0.85  
p = 0.0456**

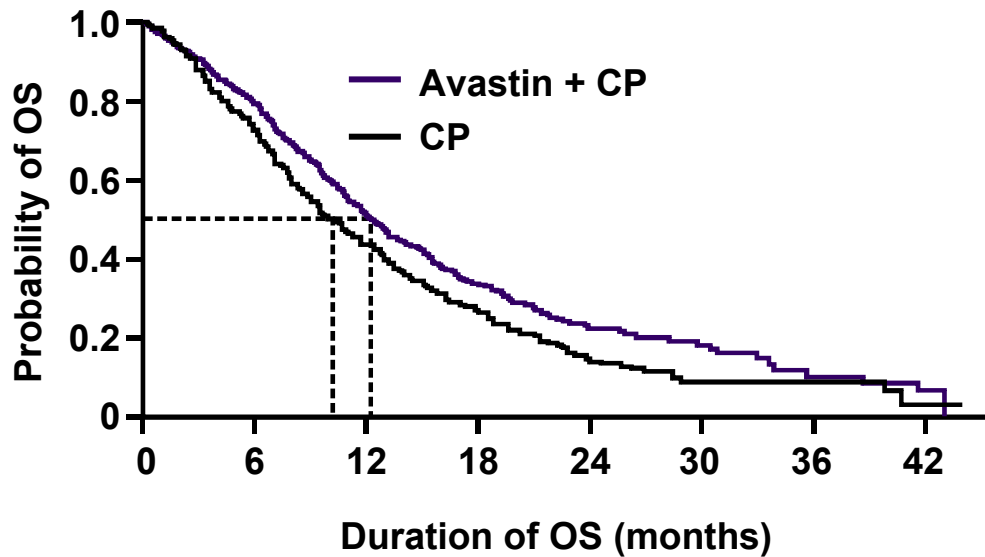
<sup>1</sup>Sandler, NEJM 2006; <sup>2</sup>Manegold, ESMO 2008



# Bevacizumab : bénéfique en survie dans les deux études de phase III



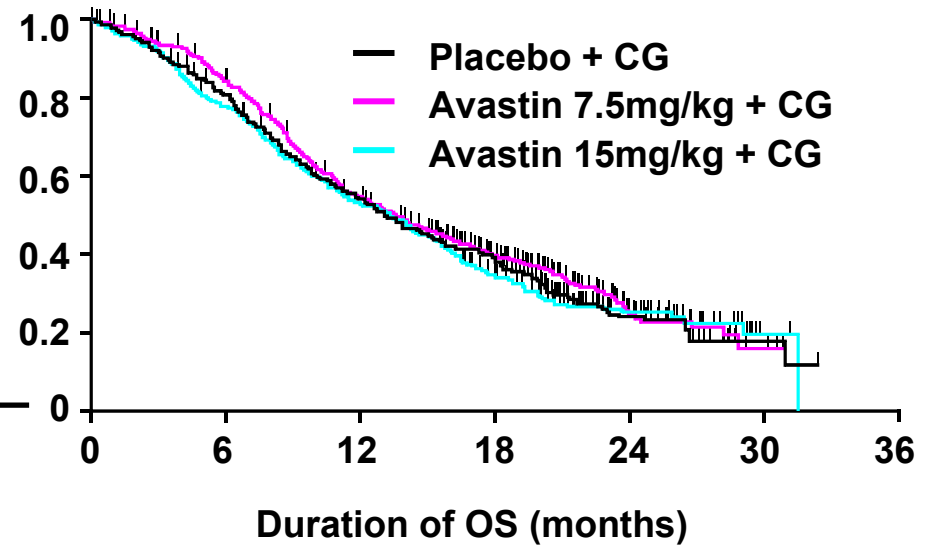
**OS in E4599<sup>1</sup>**



OS bevacizumab  
15mg/kg

**12.3 months**  
**HR=0.79**

**OS in AVAiL<sup>2</sup>**



OS bevacizumab  
7.5mg/kg

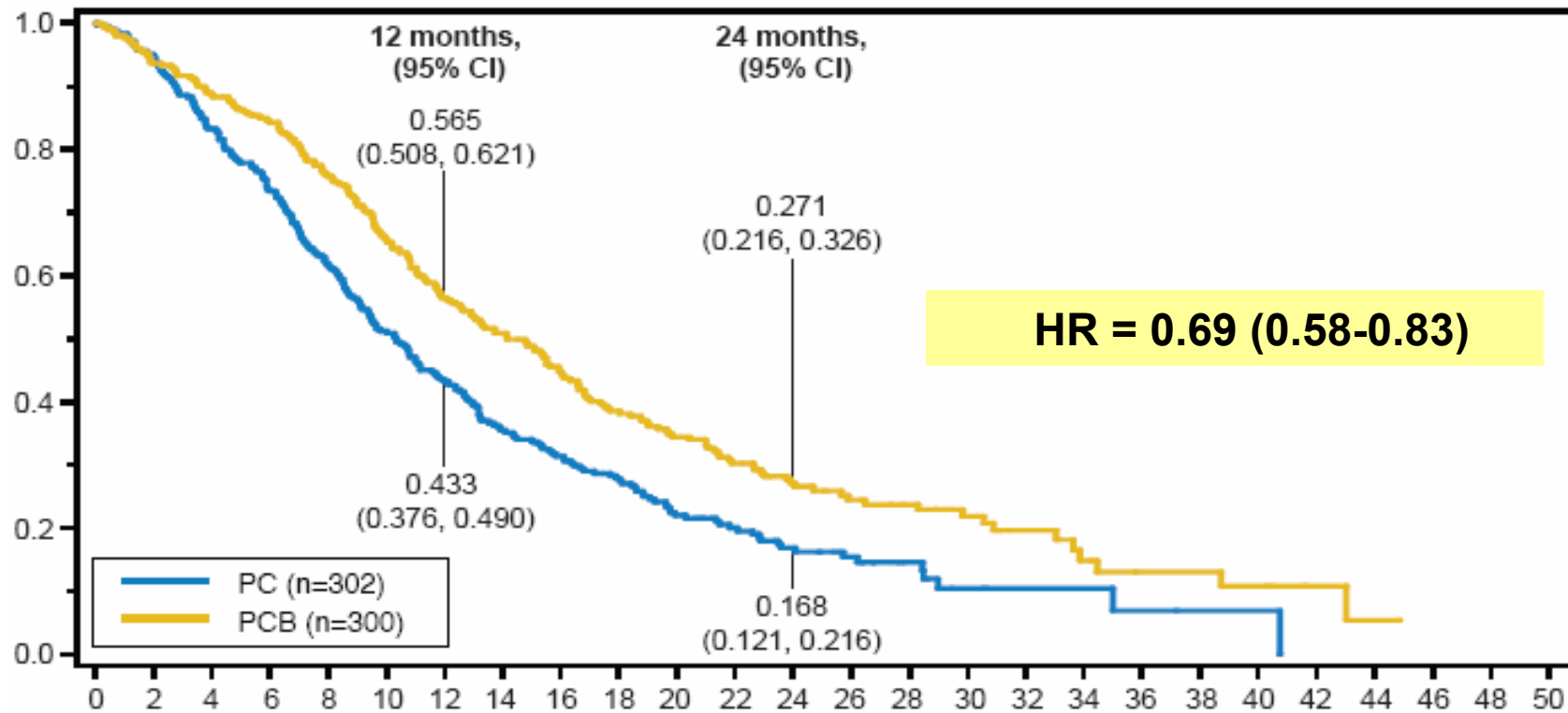
**13.6 months**  
**HR=0.93**

OS bevacizumab  
15mg/kg

**13.4 months**  
**HR=1.03**

<sup>1</sup>Sandler, NEJM 2006; <sup>2</sup>Manegold, ESMO 2008

# Analyse de l'essai E4599 selon le type histologique : adénocarcinomes



**Bénéfice de 3,9 mois sur la médiane de survie : 14,2 mois vs 10,3 mois**

# Bevacizumab et CBNPC :

## Profil de tolérance



- Etude **ARIES**
  - 1758 patients traités en première ligne par CT + bevacizumab
  - patients : 7.2% métastases cérébrales, 7.1% atcds d'hémoptysie, 10% ECOG $\geq$ 2, 20%  $\geq$ 75 ans
  - saignements de gr.  $\geq$  3 : 3,2%
- Etude **SAIL**
  - n=2166, CBNPC non-épidermoïdes de stade IV traités par chimiothérapie à base de platine + BV 7,5 ou 15 mg/kg

Effet indésirables (%)	Quelque soit le grade	Grade $\geq$ 3
Saignement	43.4	1.8
HTA	26.8	0.4
Protéinurie	24.2	0.1
Md thromboembolique	11.9	4.8
Perforation intestinale	1.2	0.9

# Chimiothérapie + bevacizumab : un nouveau standard ?



- Phases III : **signal clair d'activité avec bénéfice en réponse et SSP** :
  - potentialisation de l'effet de la CT ;
  - impact sur la survie uniquement dans l'étude E4599 (majeur pour les adénocarcinomes) ;
  - impact différent selon la chimiothérapie associée (taxanes vs gemcitabine) ?
  - aucun biomarqueur disponible, imagerie fonctionnelle ? Rôle de l'histologie ?
- **Dans une population sélectionnée** : cancers non épidermoïdes, sans atteinte vasculaire proximale, hémoptysie, comorbidité (~ 30% pts).
  - impact du bénéfice en PFS dans cette population gommé par l'effet des lignes ultérieures
- Profil de tolérance acceptable : importance du respect des contre-indications.
- Standard discutable :
  - bénéfice de survie incertain / aux meilleurs doublets de CT
  - nécessité d'une évaluation précise en combinaison avec les meilleurs doublets.

# Nouvelles options en 1<sup>ère</sup> ligne



- **Les nouvelles options en 1<sup>ère</sup> ligne :**
  - méthodologie
  - pemetrexed en 1<sup>ère</sup> ligne : sélection sur l'histologie
  - traitement de maintenance en 1<sup>ère</sup> ligne
  - **adjonction à la chimiothérapie d'une thérapeutique ciblée :**  
bevacizumab, **cetuximab.**
  - introduction des EGFR TKIs en 1<sup>ère</sup> ligne
- **Quel standard en 1<sup>ère</sup> ligne en 2009 ?**

# Cetuximab (Erbitux®)



- AC monoclonal d'origine murine humanisé.
- Interagit avec le domaine extra-cellulaire de l'EGFR :
  - occupe partiellement le site de fixation du ligand,
  - empêche le récepteur d'adopter la conformation stérique requise pour la dimérisation,
  - augmente l'internalisation de l'EGFR (réduction de l'expression).
  - action non dépendante des mutations du domaine TK de l'EGFR.
- Pourrait induire une cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC).
- Action en monothérapie principalement cytostatique.
- Synergie avec la radiothérapie (ORL) et la chimiothérapie (ORL, CCR).

# Développement du cetuximab dans le CBNPC : FLEX



1861 CBNPC screenés  
1<sup>ère</sup> ligne

EGFR IHC +  
PS 0-2  
Stade IIIB plèvre  
Stade IV  
Strat. PS / stade  
1125 randomisés

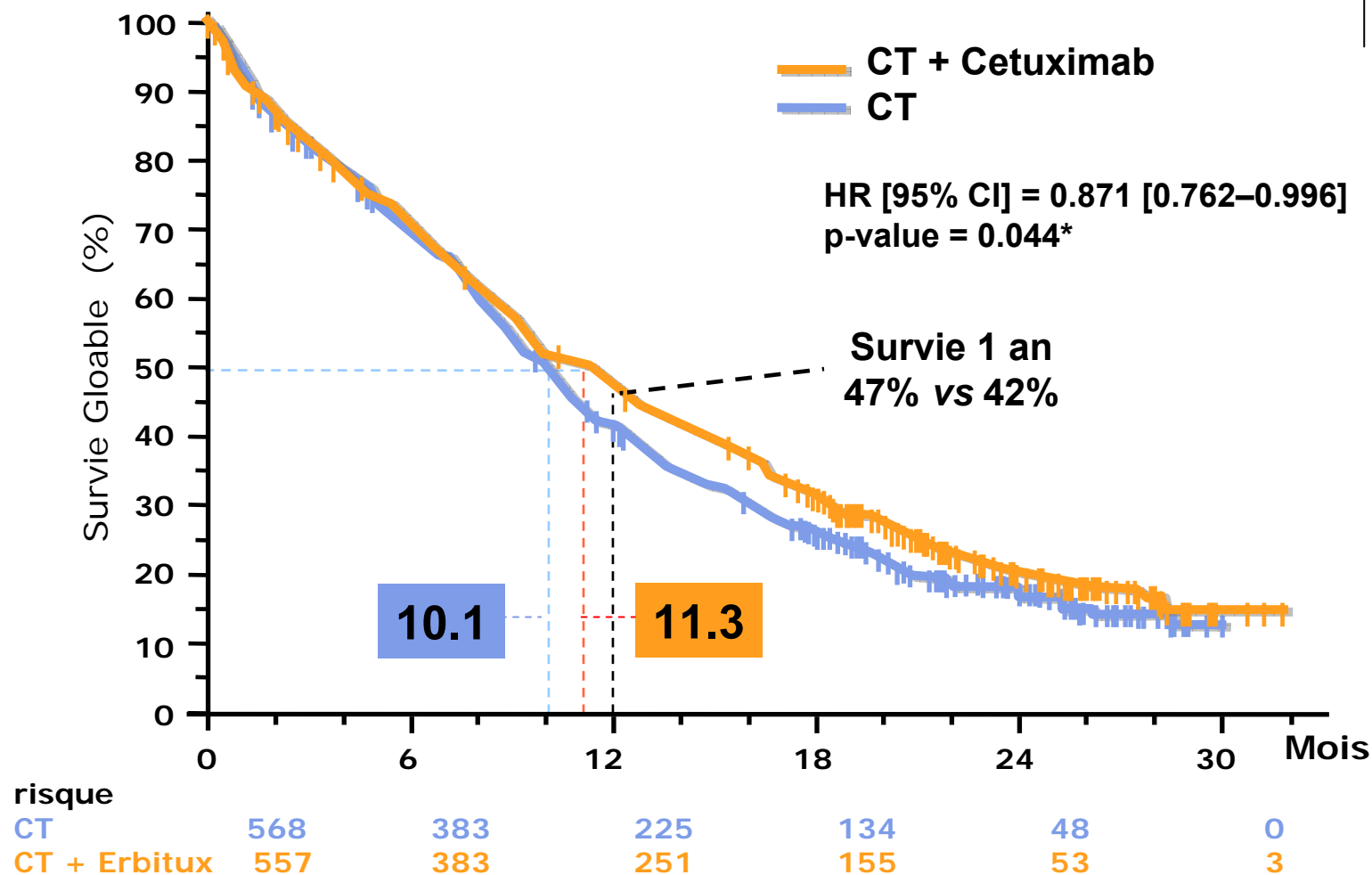
**R**

CDDP 80 mg/m<sup>2</sup> J1,  
Vin. 25 mg/m<sup>2</sup> J1 et 8 / 3 s  
Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> puis  
250 mg/m<sup>2</sup> / s jusqu'à progression  
ou toxicités

CDDP 80 mg/m<sup>2</sup> J1,  
Vin 25mg/m<sup>2</sup> J1 et 8 / 3 s

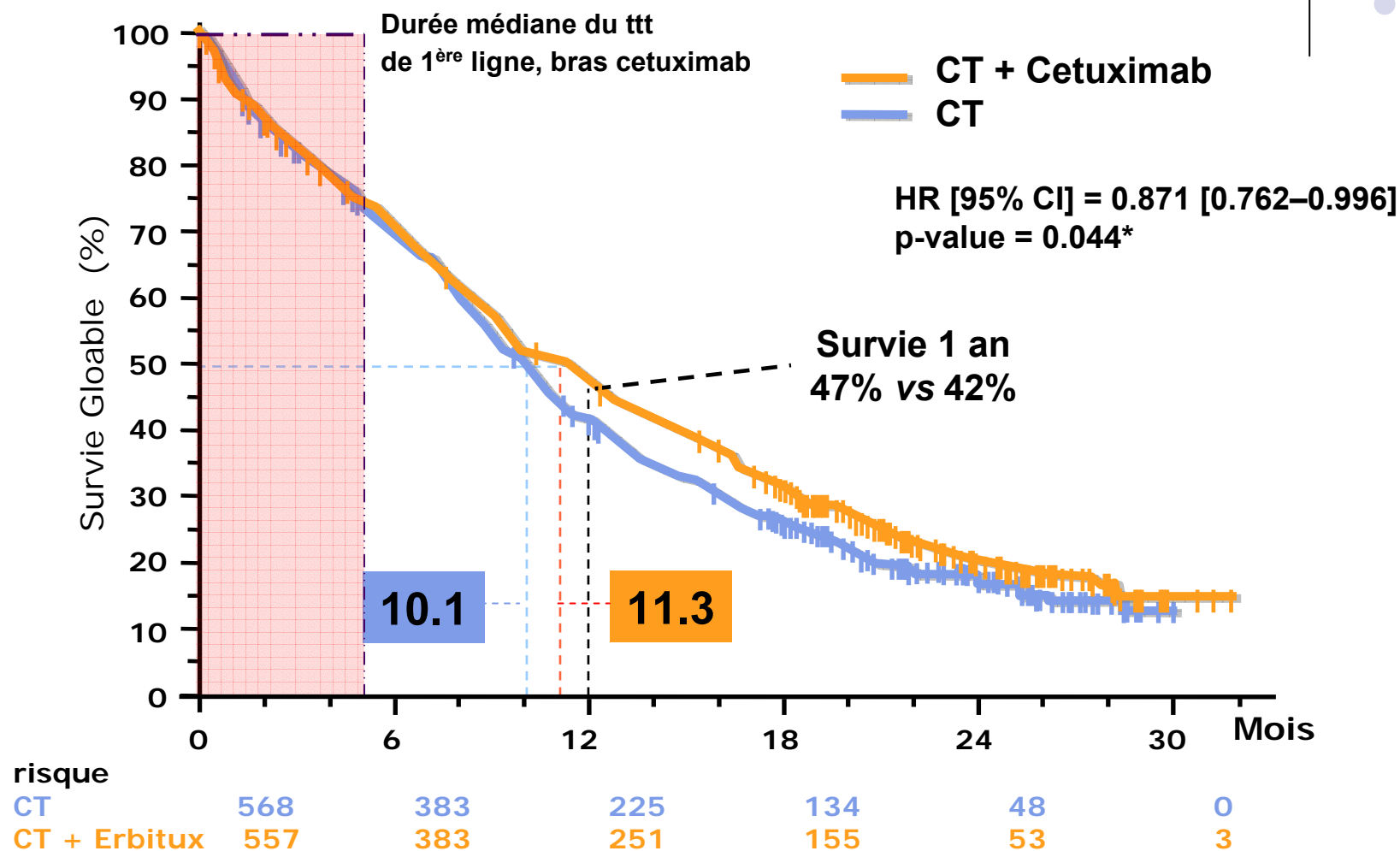
➔ Objectif principal: survie globale

# FLEX : survie globale





# FLEX : survie globale



# Analyse de l'effet du cetuximab selon le type histologique (caucasiens)

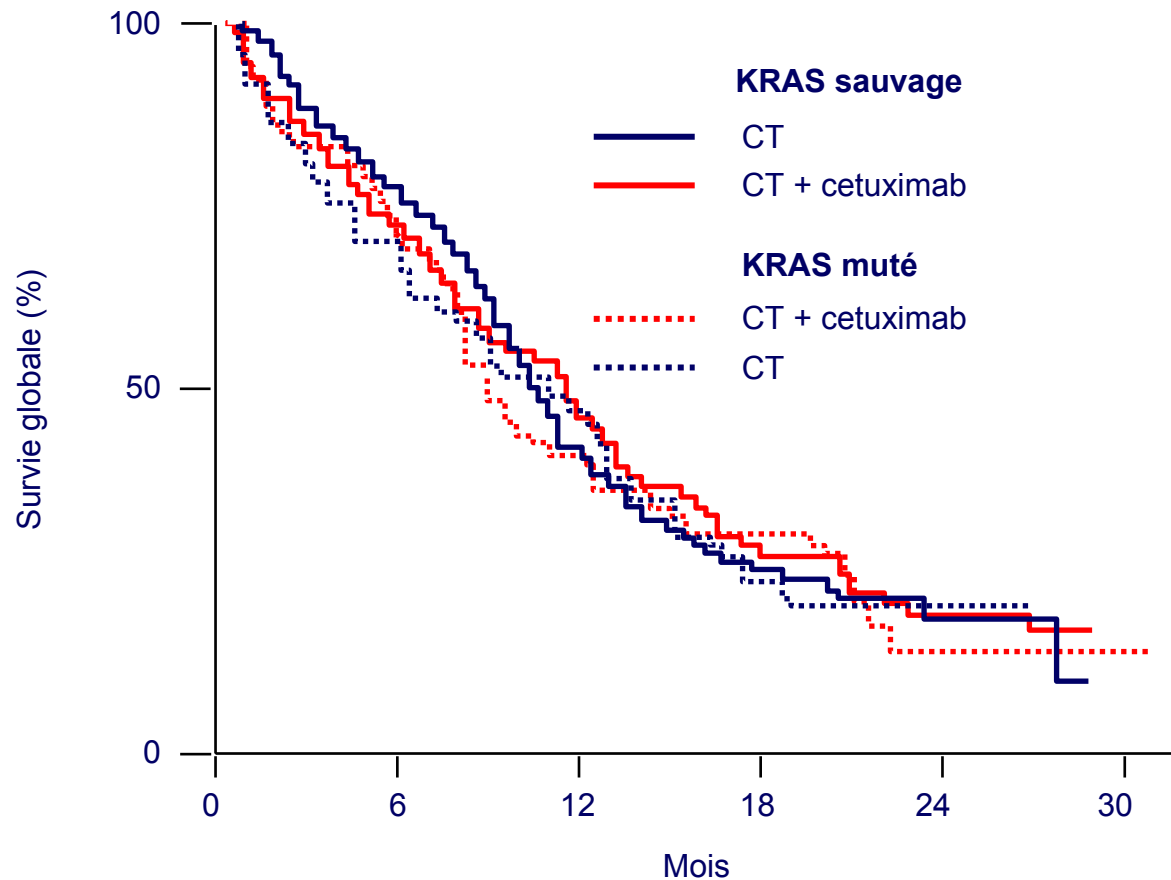


	CT + cetuximab Médiane survie	CT seule Médiane survie	HR (IC 95%)
Adénocarcinome	12,0 mois	10,3 mois	0,82 (0,65-1,02)
Epidermoïde	10,2 mois	8,9 mois	0,79 (0,63-1,01)
Autres	9,0 mois	8,2 mois	0,81 (0,58-1,12)

# FLEX : impact des biomarqueurs

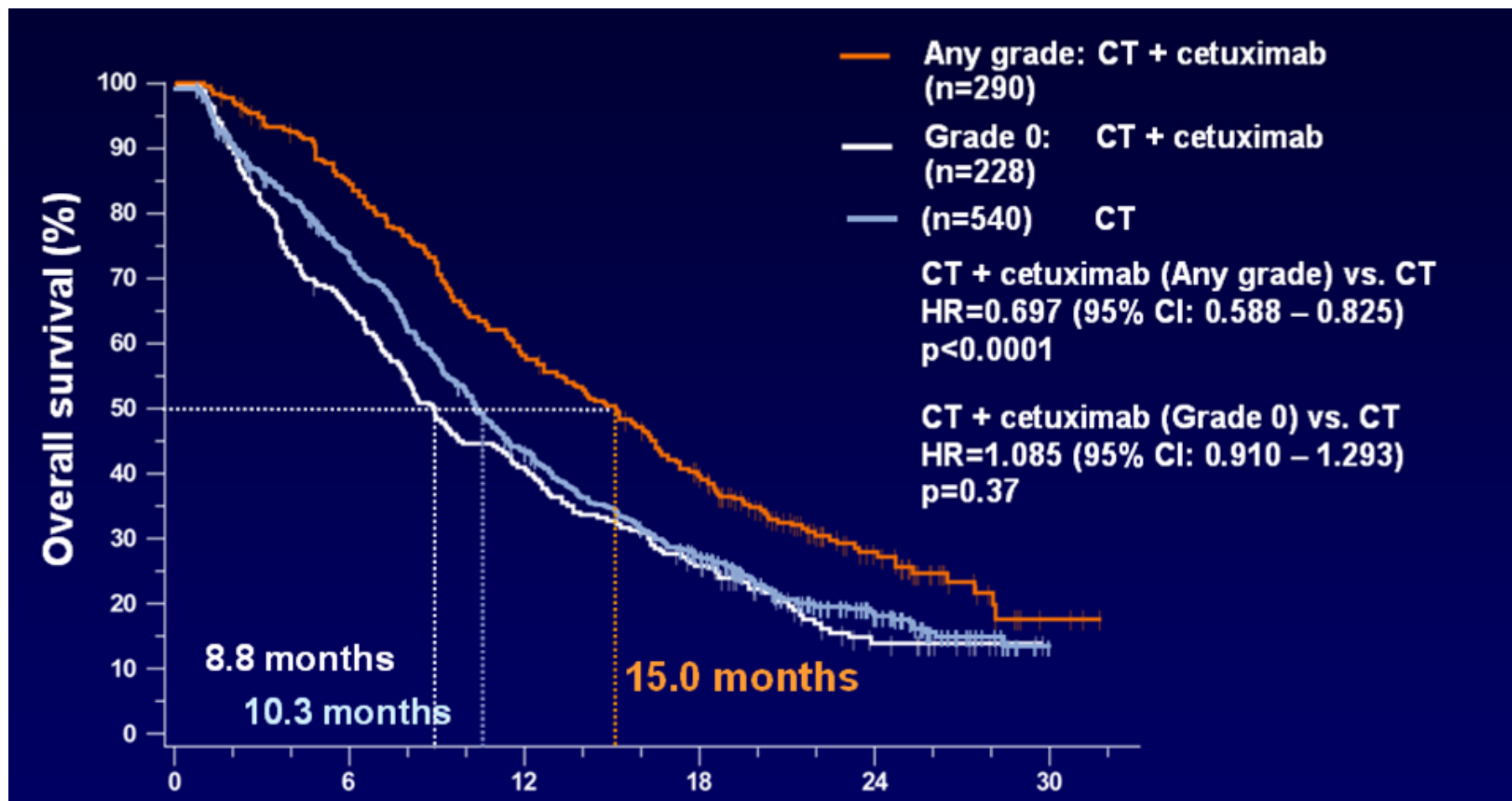


Analyse de la survie globale  
selon mutations KRAS (35% des pts)

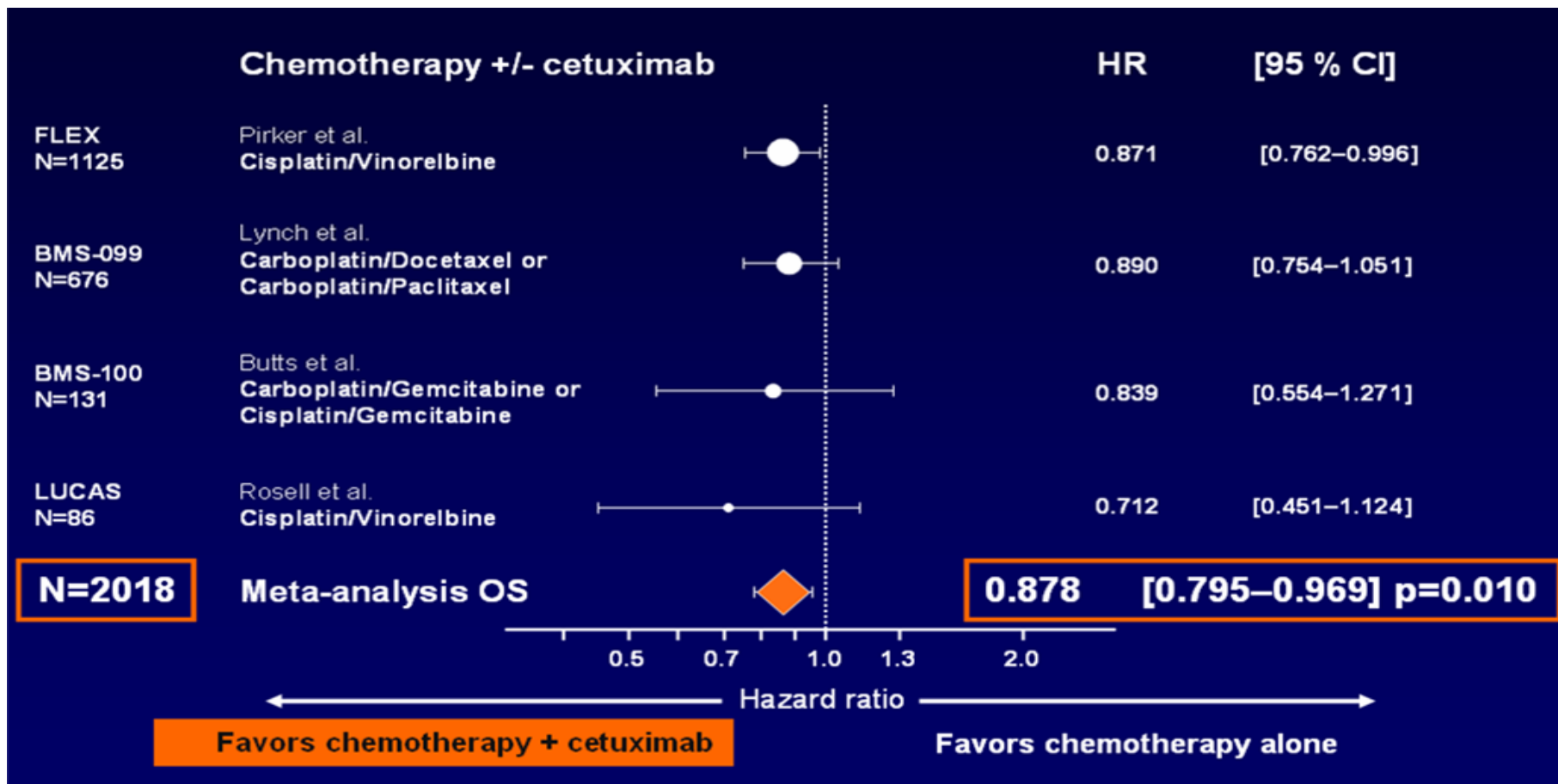




# FLEX : impact du rash à J21



# Méta-analyse : CT + cetuximab vs cetuximab



# Chimiothérapie + **cetuximab** : un nouveau standard ?



- **Bénéfice de survie d'amplitude limitée, sans avantage clair en SSP :**
  - population de FLEX assez représentative de la population générale ;
  - rôle de la maintenance ?
  - rôle de l'ADCC (Antibody Dependant Cell-mediated Cytotoxicity) pour expliquer un effet retardé ?
- **Identification difficile des patients bénéficiant du cetuximab :**
  - échec des biomarqueurs : IHC EGFR, FISH EGFR, mutations EGFR, mutations K-ras
  - rash = seul élément discriminant : CAT en cas d'absence de rash précoce ?
- **Toxicité induite non négligeable en terme de qualité de vie, majoration du risque neutropénique avec cisP-vinorelbine.**
- **Avis défavorable du CHMP (07.2009) pour l'AMM en 1<sup>ère</sup> ligne.**

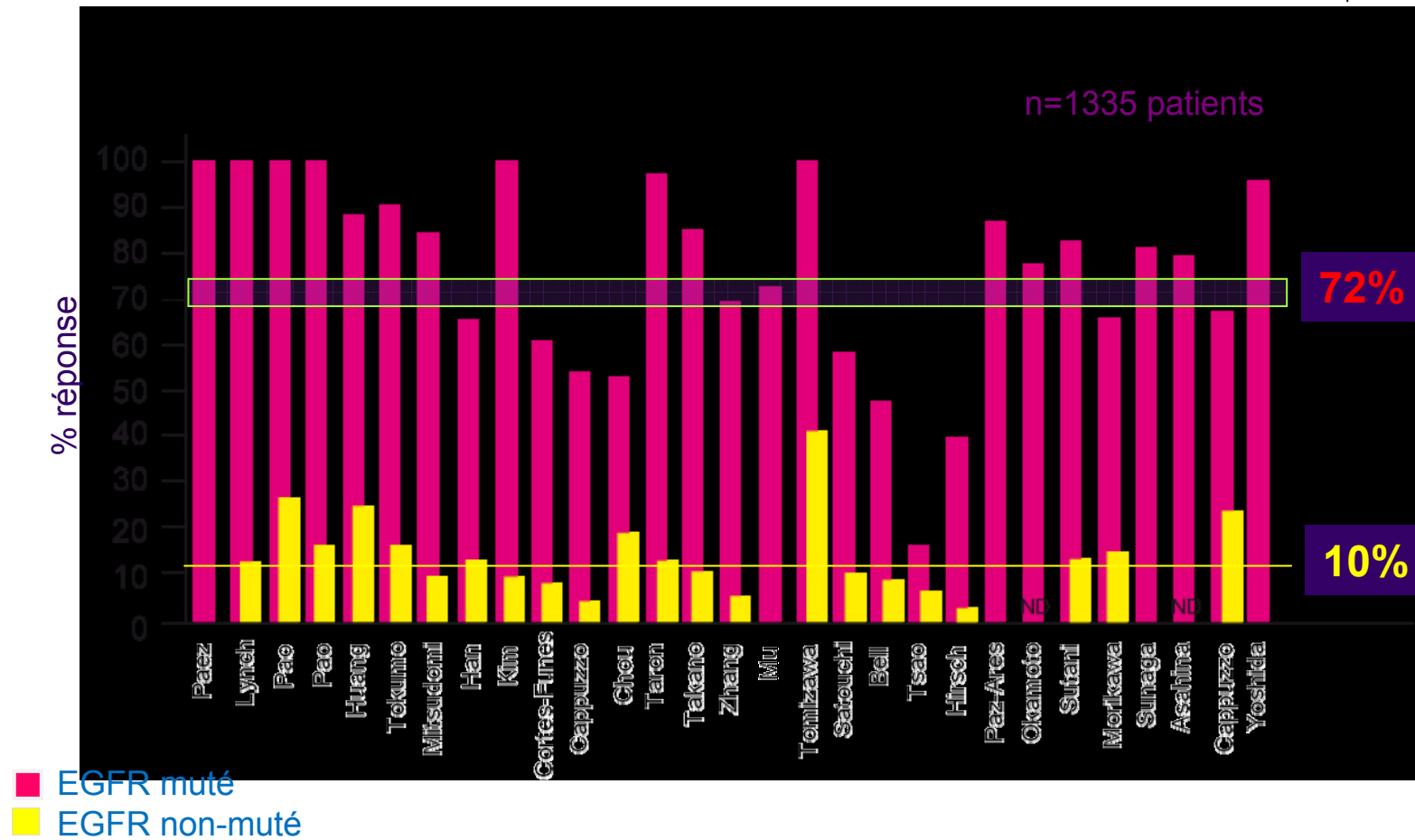
# Nouvelles options en 1<sup>ère</sup> ligne



- **Les nouvelles options en 1<sup>ère</sup> ligne :**
  - méthodologie
  - pemetrexed en 1<sup>ère</sup> ligne : sélection sur l'histologie
  - traitement de maintenance en 1<sup>ère</sup> ligne
  - adjonction à la chimiothérapie d'une thérapeutique ciblée : bevacizumab, cetuximab.
- **introduction des EGFR TKIs en 1<sup>ère</sup> ligne**
- **Quel standard en 1<sup>ère</sup> ligne en 2009 ?**

# Mutations EGFR

## et **réponse** au gefitinib/erlotinib





# EGFR Tki en monothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne

## Etude IPASS (Asie)



n = 1217 ; 79% femmes

Age > 18 ans

**Adénocarcinome**

PS: 0-2

**Non fumeurs ou anciens petits fumeurs\***

Stades IIIB/IV

Maladie mesurable

Pas de ttt antérieur

Espérance de vie  $\geq$  12 sem

R

**Gefitinib 250 mg/j jusqu'à progression**

**Critère de jugement = PFS  
Non-infériorité**

**Carboplatine AUC = 5 ou 6**

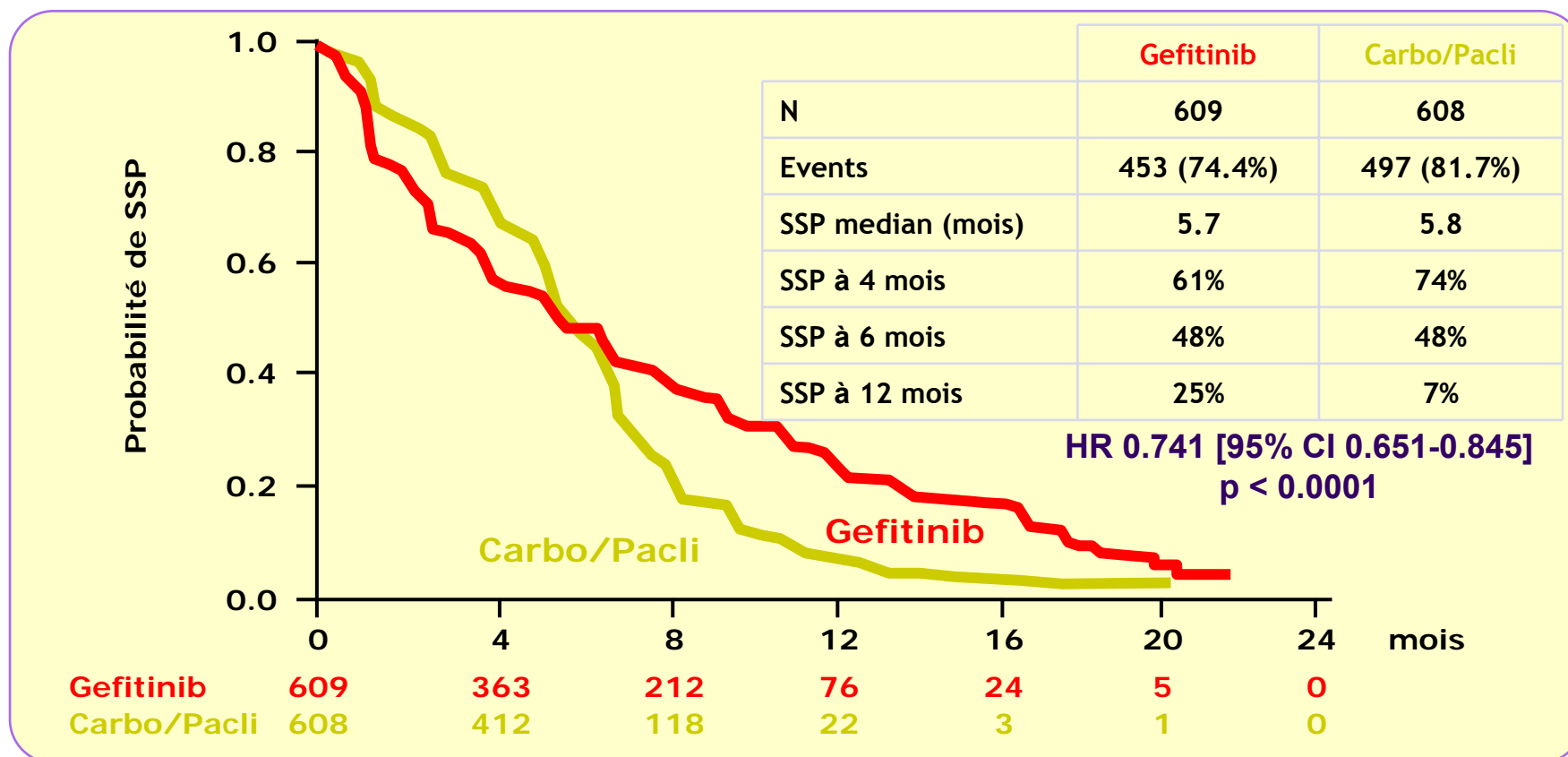
**+ paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> / 3 sem.  
x 6 cycles maximum**

**\*Non fumeurs: < 100 cigarettes sur toute la vie**

**Anciens petits fumeurs: arrêt  $\geq$  15 ans et consommation  $\leq$  10 paquets-année**

# EGFR Tki en monothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne

## Etude IPASS (Asie)

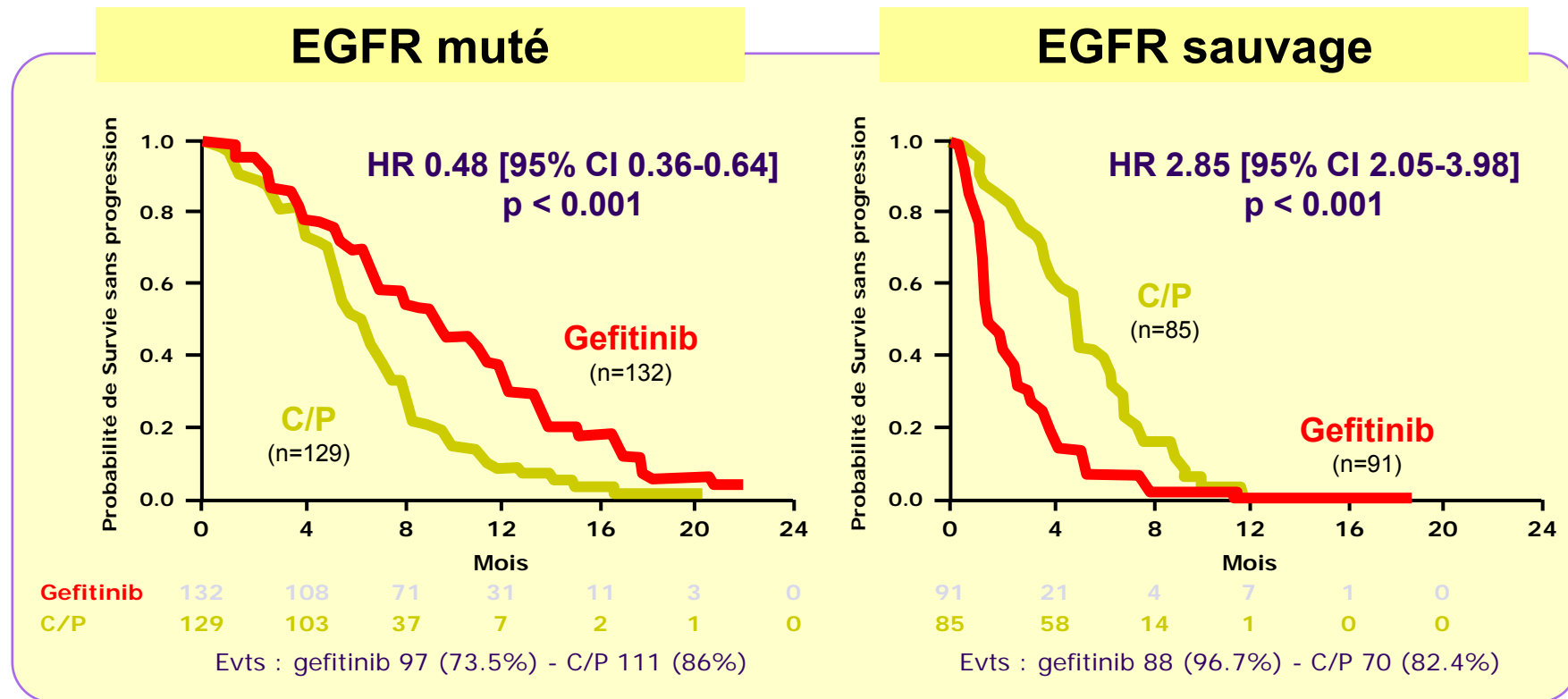


# EGFR Tki en monothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne

## Etude IPASS (Asie)



### Survie sans progression en fonction des mutations d'EGFR (ARMS)

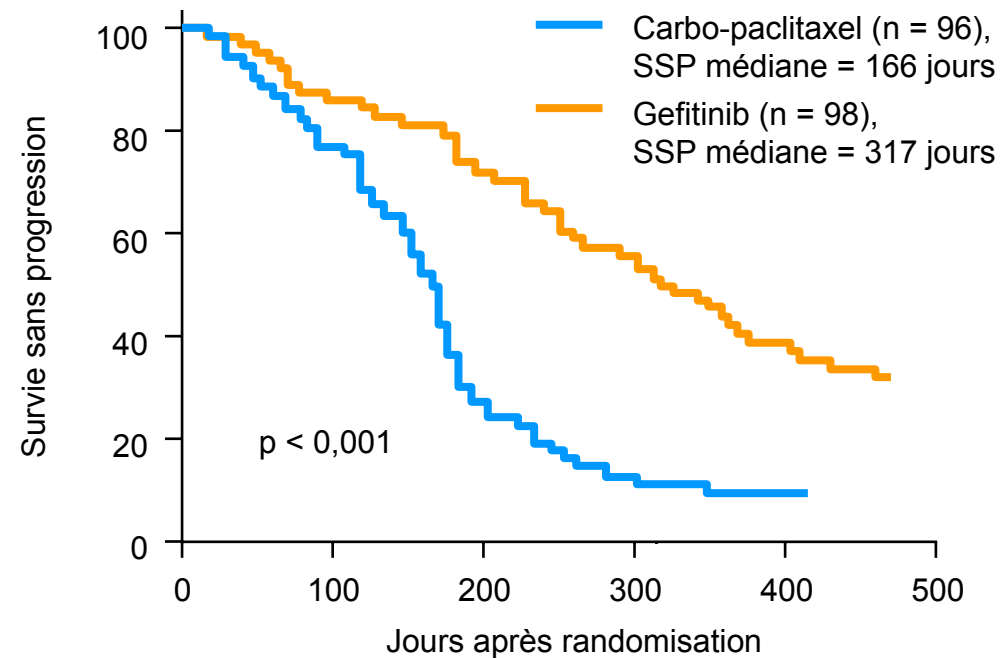


**Test d'interaction : p<0.0001**

# Comparaison CT - gefitinib en cas de mutation activatrice de l'EGFR



- Etude de supériorité en cas de mutation EGFR (SSP)
- Analyse intermédiaire
  - arrêt des inclusions à 198 patients
  - objectif atteint



- EMEA (1.07.09) : AMM gefitinib si mutation activatrice de l'EGFR quelle que soit la ligne de traitement

# EGFR TKi en 1<sup>ère</sup> ligne



- La recherche de mutations de l'EGFR constitue le test prédictif de réponse aux EGFR TKis le plus discriminant :
  - les critères cliniques ne peuvent se substituer à la recherche de mutations.
- Le gefitinib apparaît supérieur à la chimiothérapie en terme de réponse et de SSP chez les patients mutés :
  - bénéfice de survie à démontrer, peu probable du fait de l'efficacité similaire des EGFR TKis quelle que soit la ligne de traitement ;
  - la séquence optimale CT-TKi ou TKi-CT reste à déterminer.
- La chimiothérapie demeure le traitement de référence en l'absence de mutation (ou si recherche non réalisable) :
  - l'activité du gefitinib semble limitée aux tumeurs mutées.

# Nouvelles options en 1<sup>ère</sup> ligne



- Les nouvelles options en 1<sup>ère</sup> ligne :
  - méthodologie
  - pemetrexed en 1<sup>ère</sup> ligne : sélection sur l'histologie
  - traitement de maintenance en 1<sup>ère</sup> ligne
  - adjonction à la chimiothérapie d'une thérapeutique ciblée : bevacizumab, cetuximab.
  - introduction des EGFR TKIs en 1<sup>ère</sup> ligne
- **Quel standard en 1<sup>ère</sup> ligne en 2009 ?**

# Y a-t-il un standard en 1<sup>ère</sup> ligne ?



- **Le plateau de survie obtenu par la seule chimiothérapie est franchi par plusieurs nouvelles options thérapeutiques.**
- **Bénéfices liés :**
  - **à l'introduction de lignes successives de traitement dont les EGFR TKIs ;**
  - **à la sélection accrue des patients dans les essais, avec un meilleur pronostic, susceptibles de recevoir plusieurs lignes ;**
  - **à l'efficacité intrinsèque des nouvelles stratégies de 1<sup>ère</sup> ligne.**

# Y a-t-il un standard en 1<sup>ère</sup> ligne ?



- Options thérapeutiques multiples en 1<sup>ère</sup> ligne, surtout pour les carcinomes non épidermoïdes.
- Le choix de la 1<sup>ère</sup> ligne va reposer :
  1. sur des critères décisionnels pronostiques et prédictifs (efficacité et toxicité) ;
  2. sur le schéma susceptible de produire le meilleur bénéfice thérapeutique ;
  3. sur le profil de toxicité (qualité de vie, risque létal) ;
  4. sur la perspective des lignes ultérieures de traitement (approche globale "multi-lignes").



# Les critères décisionnels en 1<sup>ère</sup> ligne



- **Age** : critère prédictif de toxicité (chimiothérapie, bevacizumab)
- **PS, amaigrissement, comorbidités** : facteurs pronostiques + prédictifs de la toxicité de la chimiothérapie et du bevacizumab.
- **Histologie** : épidermoïdes vs non-épidermoïdes
  - signification pronostique dans les formes avancées
  - critères de sélection du pemetrexed (efficacité) et du bevacizumab (toxicité, efficacité ?)
- **Situation anatomique de la tumeur, excavation** : ∅ bevacizumab.
- **Exposition au tabac** : adénocarcinome du non-fumeur
  - signification pronostique
  - critère de réponse et de bénéfice supérieur de survie avec les EGFR TKIs mais non substituable à la recherche de mutations activatrices de l'EGFR.
- **Mutations activatrices de l'EGFR (séquençage, immunohistochimie ?)** :
  - signification pronostique
  - critère de réponse et de bénéfice en SSP pour les EGFR TKI : conditionne l'emploi gefitinib en 1<sup>ère</sup> ligne.

# Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

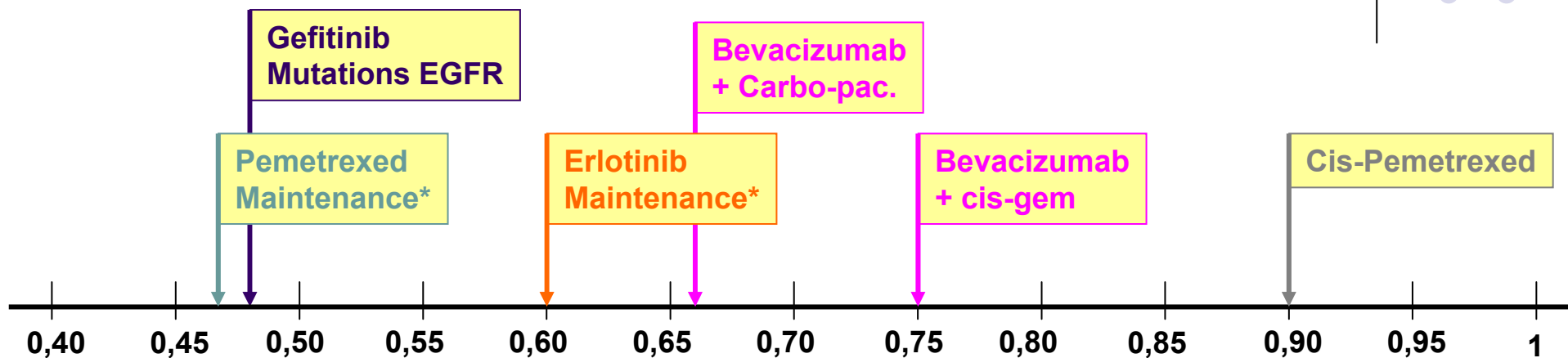
## Rapport efficacité / toxicité



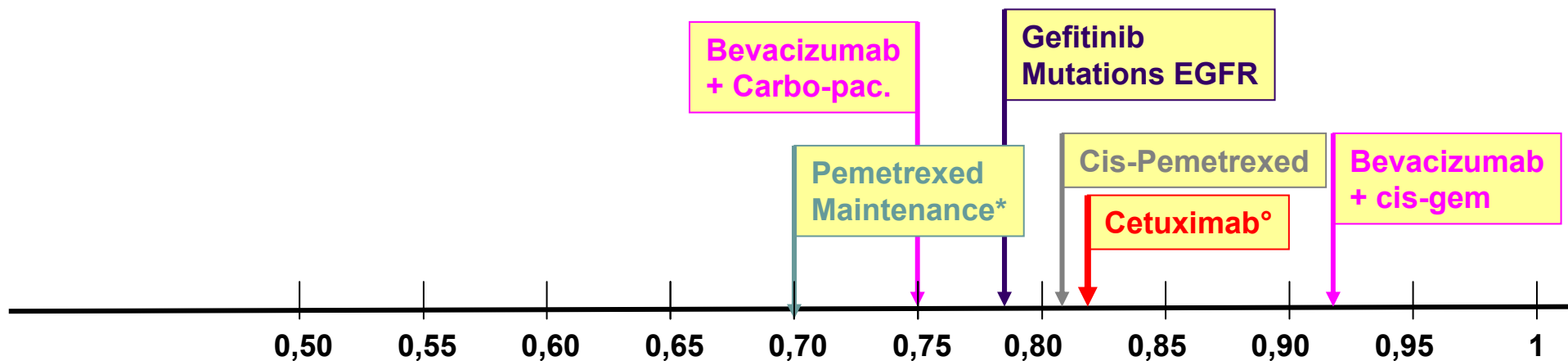
Traitement	Sélection	Réponse	SSP	Survie	☺	Toxicité
Bevacizumab 7,5 ou 15 mg/kg	Non-épiderm. Périphérique	↑	↑	↑ ↔	Si CT = carbo-pac (sub-optimale)  non avec cis-gem.	hémoptysie neutropénie fébrile si carbo- paclitaxel HTA
Cetuximab	EGFR +	↑	↔	↑	CT sub-optimale ?	cutanée neutropénie fébrile (P-VNR)
Pemetrexed	Non-épiderm.	↑	↔	↑	Analyse de sous- groupe	inférieure à cisplatine-gem.
Maintenance	CBNPC RO,ST Non-épi pemetrexed	↔	↑	↑	Pemetrexed Erlotinib	modérée si erlot. ou pem.
EGFR TKI	Mutation EGFR	↑	↑	↔	Cross-over	réduite/CT cutanée

# Carcinomes non-épidermoïdes

## "Quantité d'effet"



Réduction du risque de progression / bras contrôle



Réduction du risque de décès / bras contrôle

\* : population stables + répondeurs, HR/randomisation ; ° : adénocarcinomes, caucasiens

