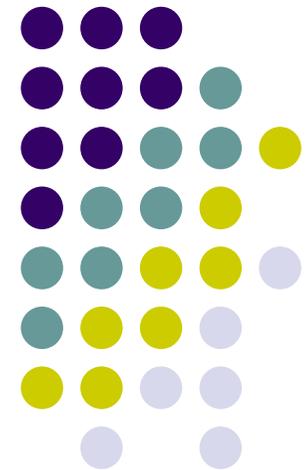


Nouvelles options en 1^{ère} ligne dans le CBNPC avancé

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^{ère} ligne = traitement délivré **avant la 1^{ère} 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^{ère} ligne : la chimiothérapie



- Bithérapie associant un sel de platine et un cytotoxique de 3^{ème} 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^{ère} ligne



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

Essais récents de 1^{ère} ligne



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

Traitement de 1^{ère} ligne CBNPC

Etudes de phase III : **méthodologie**

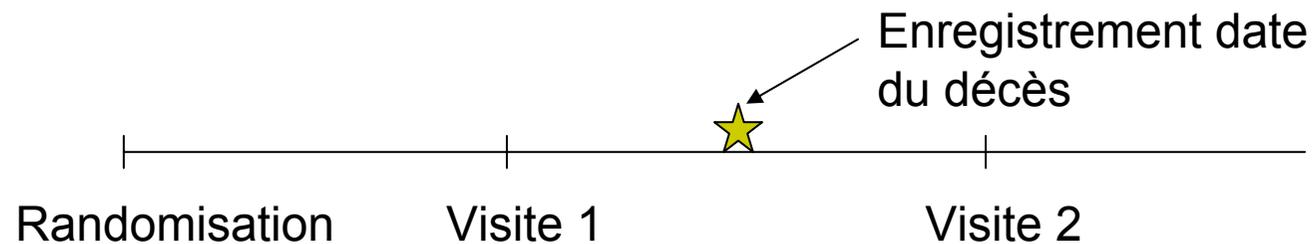


- **Sélection des patients** : ± importante, depuis une population peu sélectionnée dans FLEX jusqu'à "l'hypersélection" dans AVAiL ou IPASS
 - comparaison "inter-essais" non réalisable
 - extrapolation à la population générale parfois difficile
- **Critère de jugement principal variable** :
 - SSP : 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.

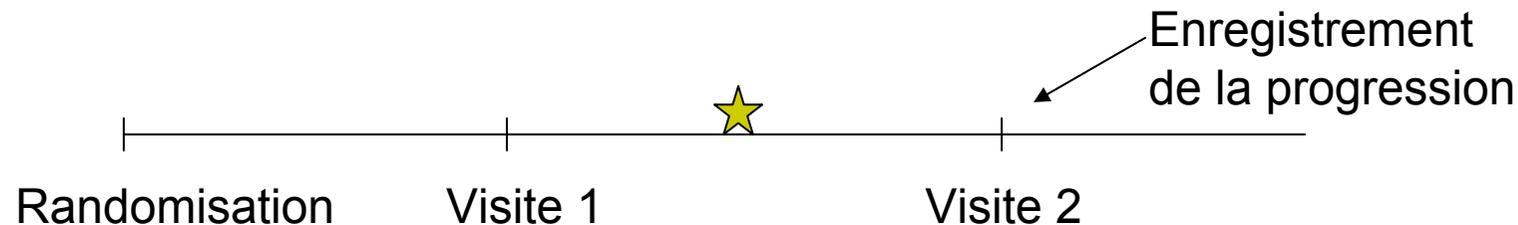
Critères de jugement en phase III SSP vs survie globale



Analyse de la survie



Analyse de la SSP



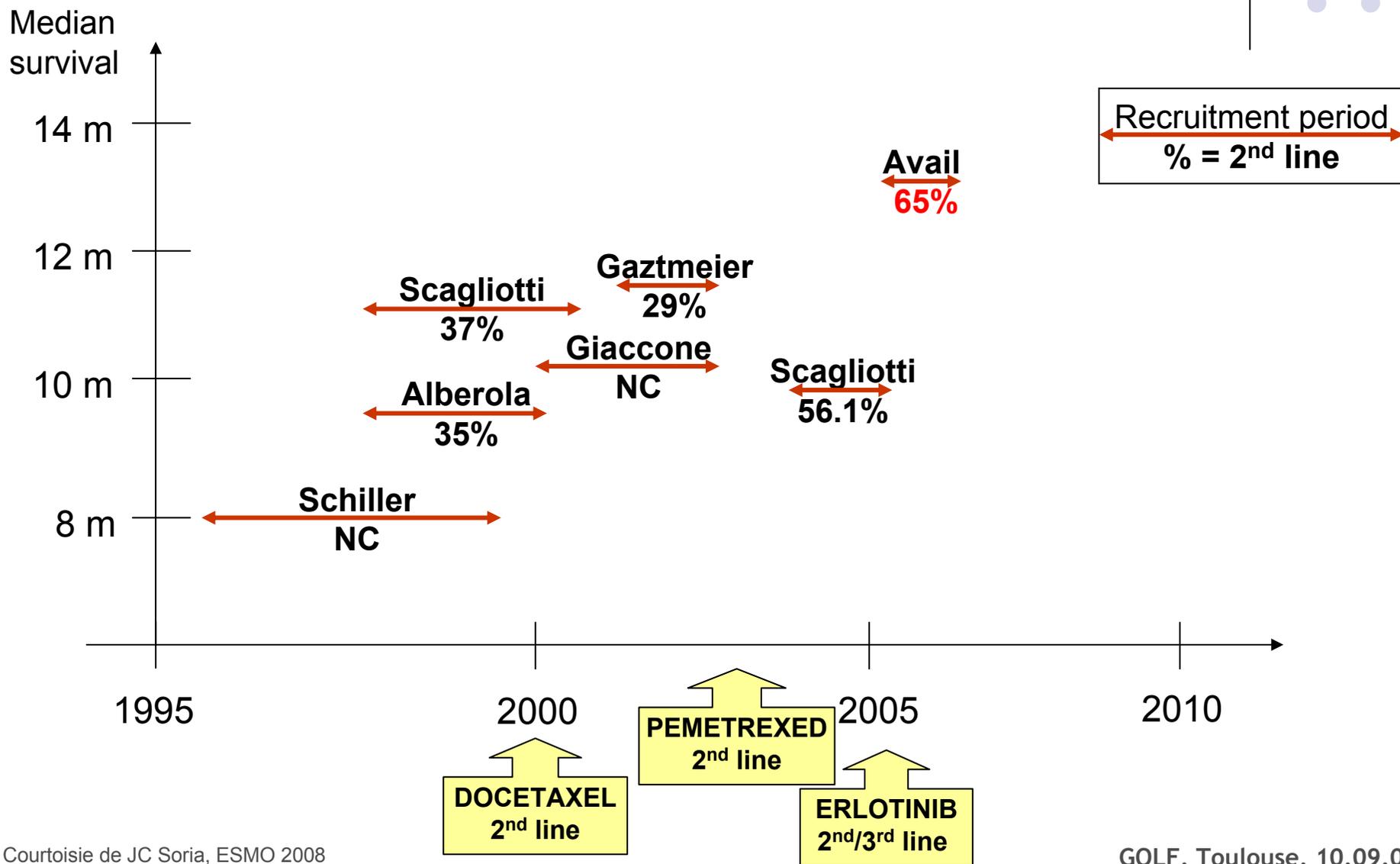
★ = Date du décès ou date de progression tumorale

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^{ère} ligne sur la SSP ;
 - perte de la corrélation SSP-survie globale ;
 - effet de la 1^{ère} ligne sur la survie de plus en plus difficile à démontrer.

Impact du traitement de 2^{ème} ligne sur la survie (cisplatine-gemcitabine)

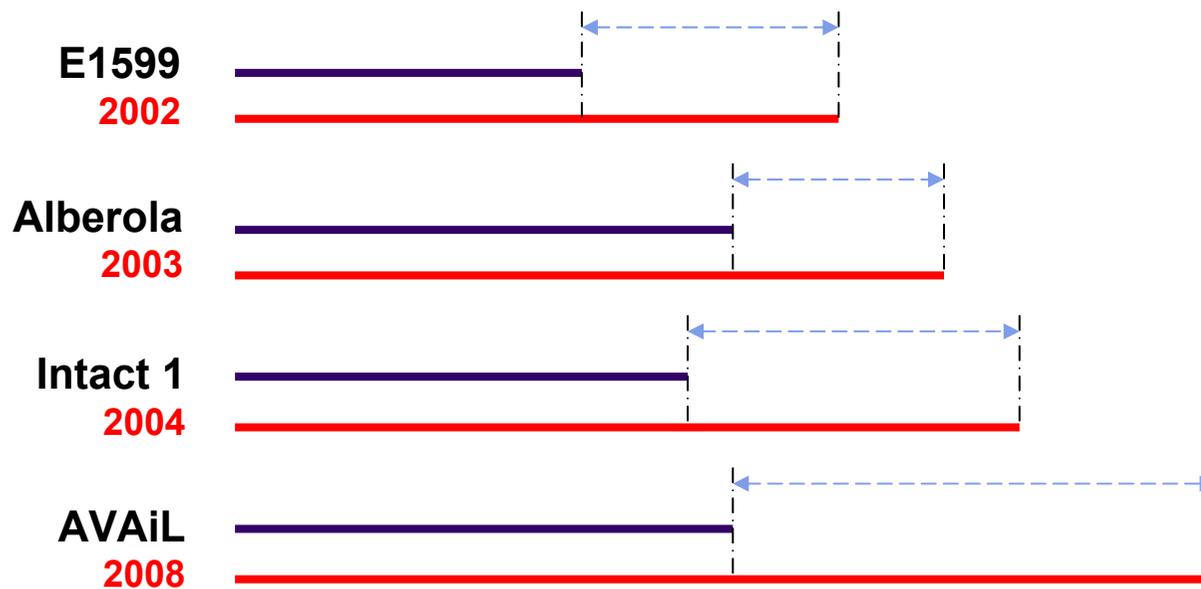


Corrélation SSP et survie globale

Essais "anciens" vs essais "récents"



Cisplatine + gemcitabine



	PS 2	Epiderm	2 ^{ème} 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^{ère} ligne

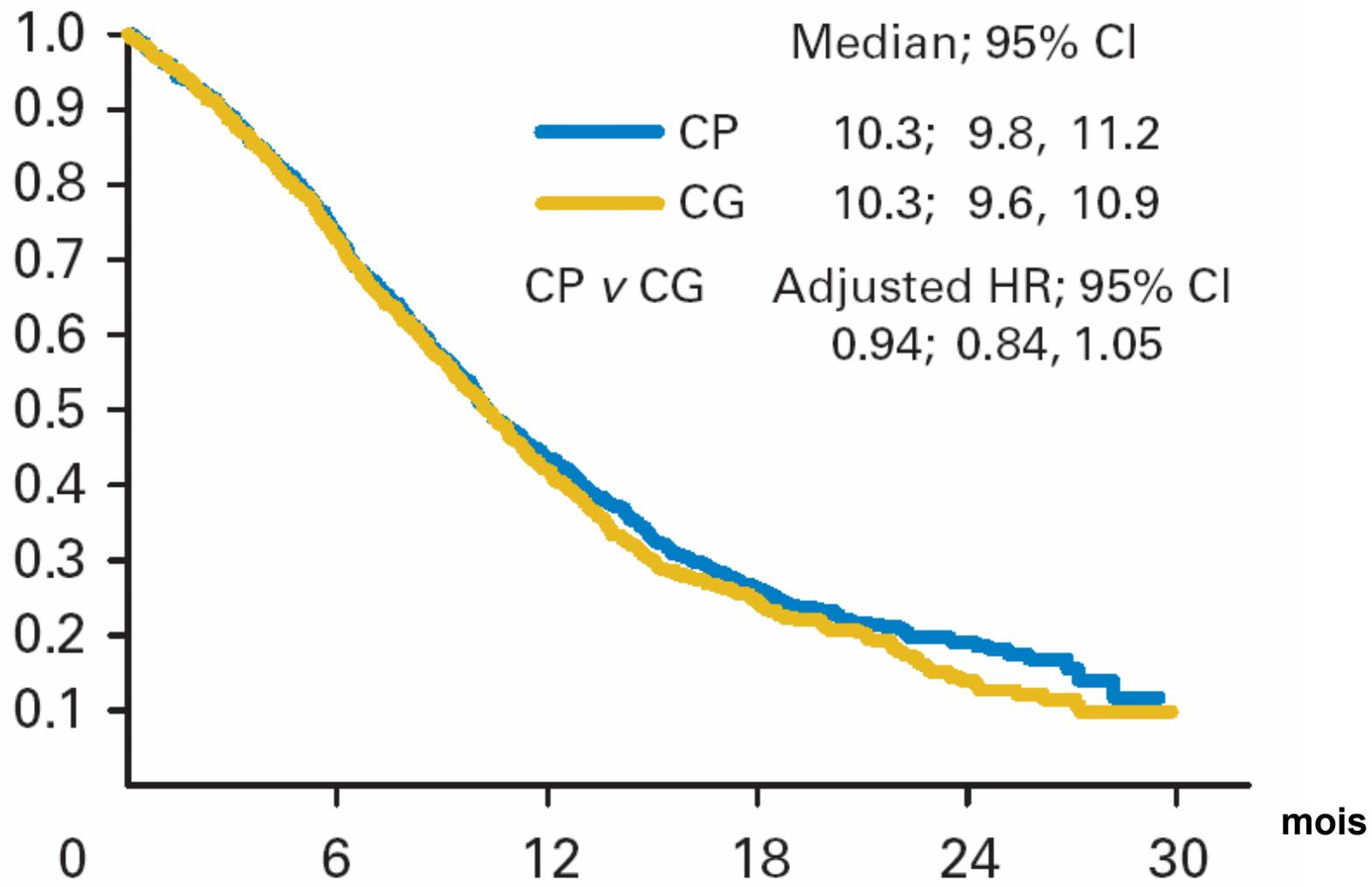


- **Les nouvelles options en 1^{ère} ligne :**
 - méthodologie
 - **pemetrexed en 1^{ère} ligne : sélection sur l'histologie**
 - traitement de maintenance en 1^{ère} ligne
 - adjonction à la chimiothérapie d'une thérapeutique ciblée : bevacizumab, cetuximab.
 - introduction des EGFR TKIs en 1^{ère}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



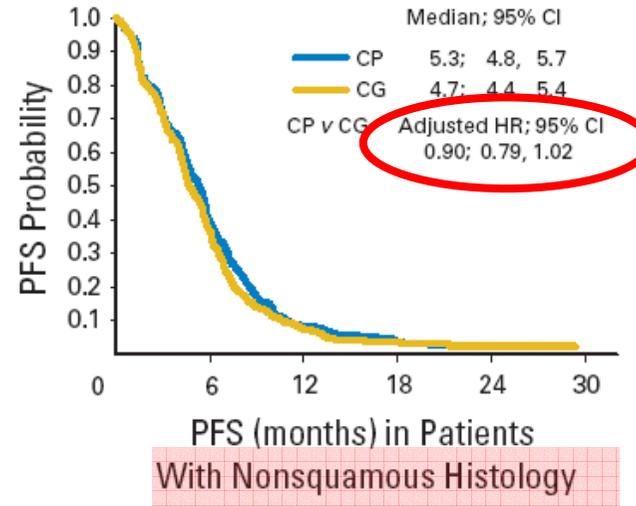
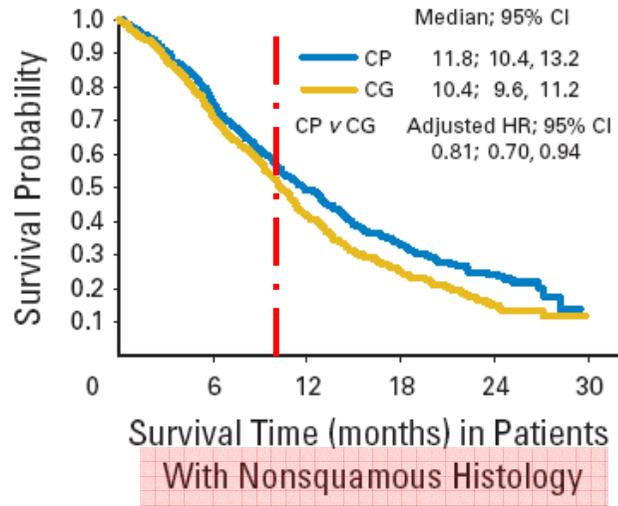
Cisplatine-pemetrexed vs cisplatine-gemcitabine

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

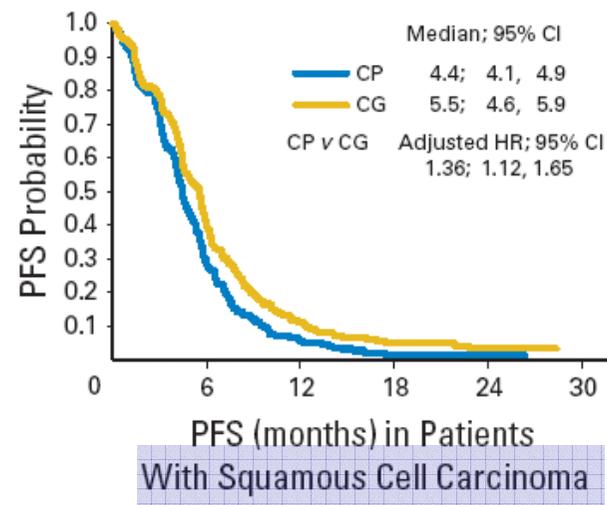
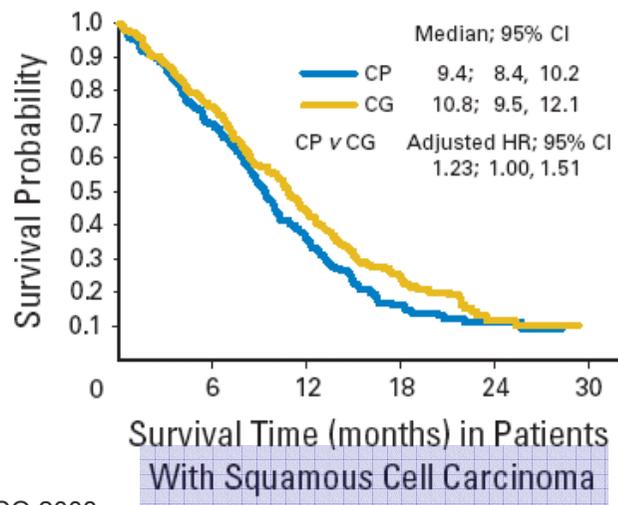


Cisplatine-gemcitabine vs cisplatine-pemetrexed

Analyse de l'efficacité selon l'histologie



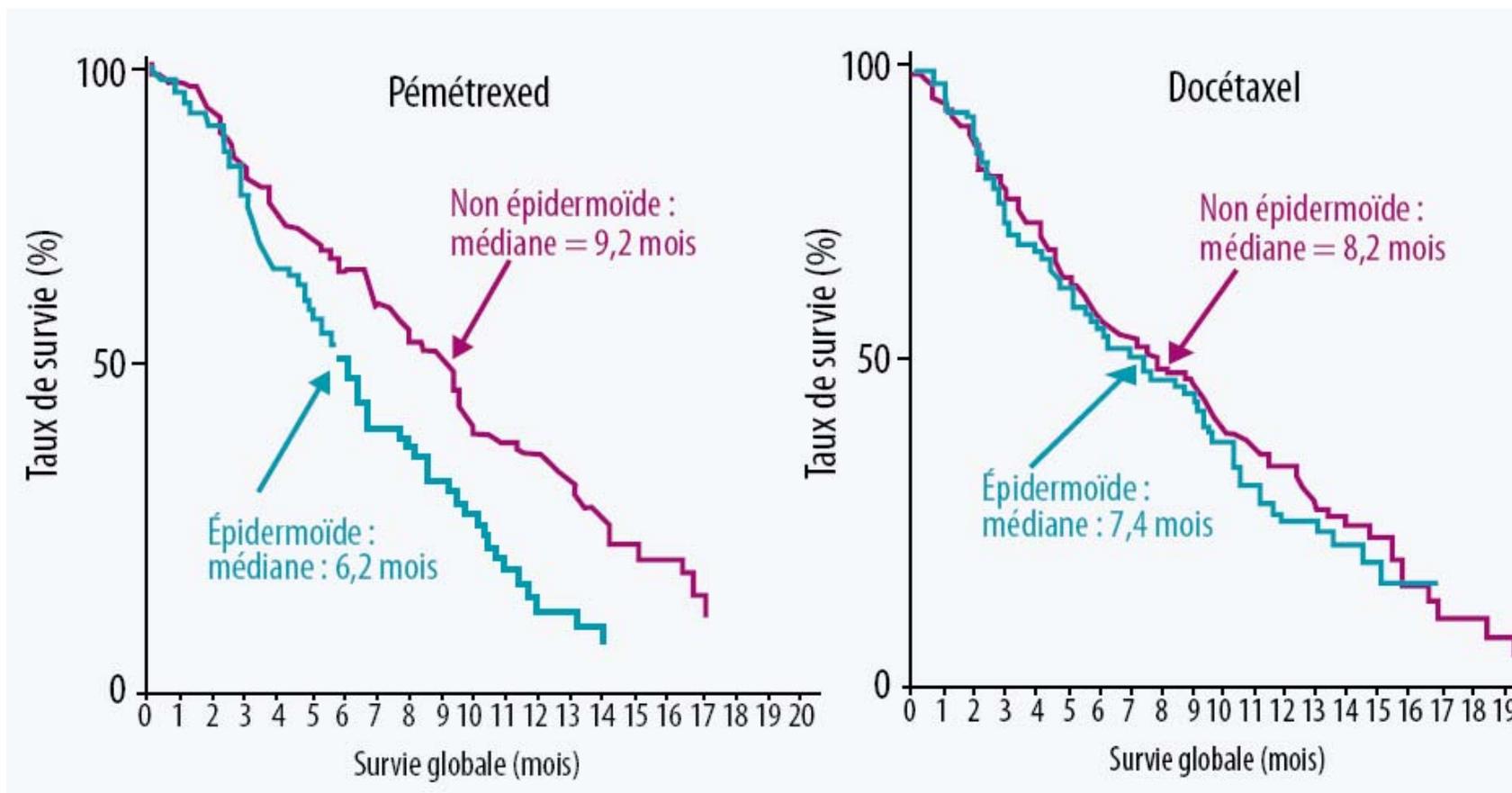
Taux réponses :
CP : 31,9%
CG : 24,5%



Taux réponses :
CP : 26,9%
CG : 36,7%

Etude pemetrexed vs docetaxel

Influence du type histologique



Chimiothérapie cisplatine-pemetrexed : un nouveau standard ?



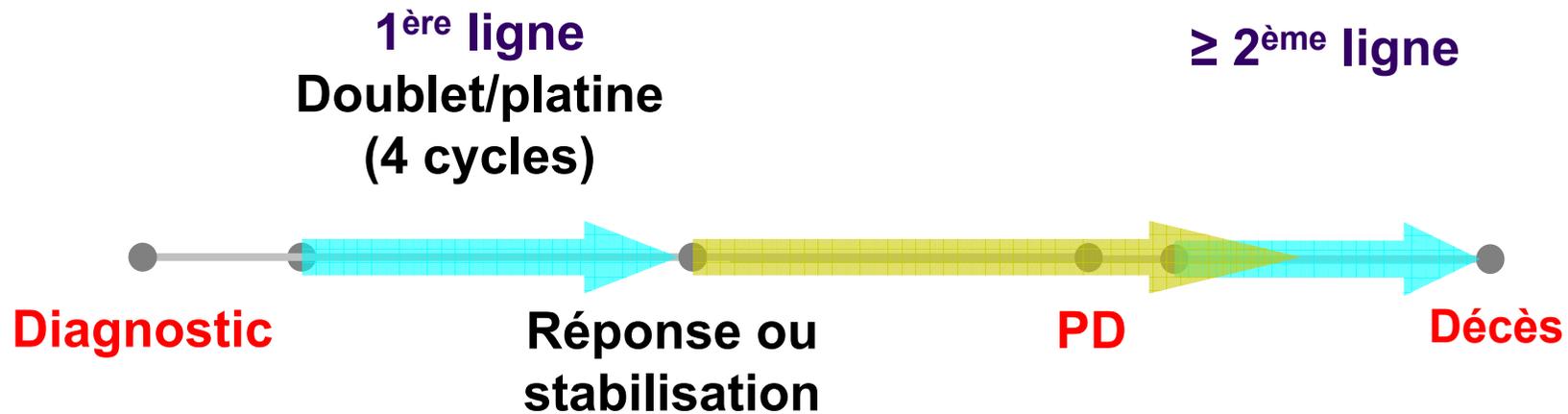
- Profil de tolérance favorable, notamment hématologique.
- Efficacité différentielle du pemetrexed selon le type histologique :
 - constamment modeste pour les carcinomes épidermoïdes
 - supériorité / gemcitabine dans les carcinomes non-épidermoïdes reposant sur une analyse de sous-groupe, sans effet 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^{ère} ligne



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

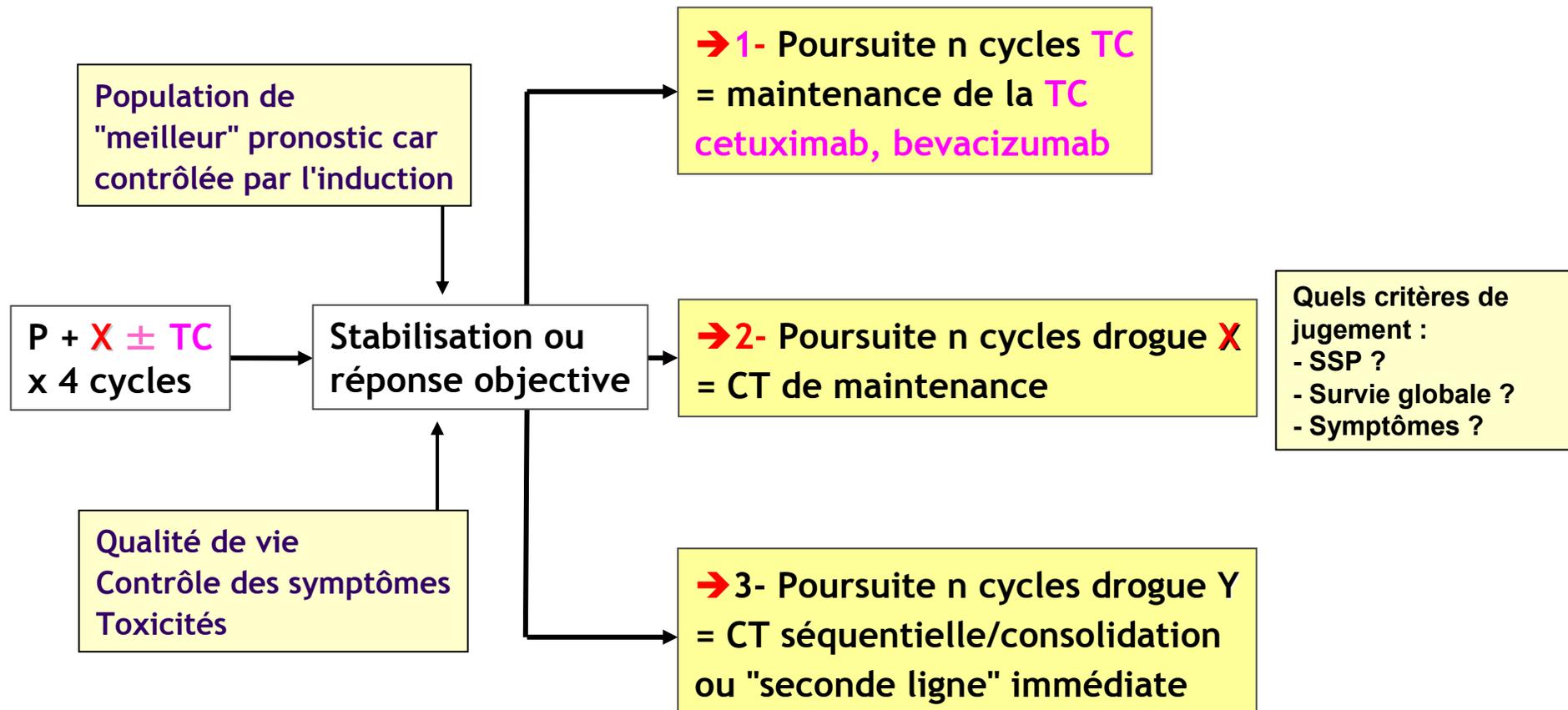
Le concept de maintenance



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

Traitement de "maintenance"

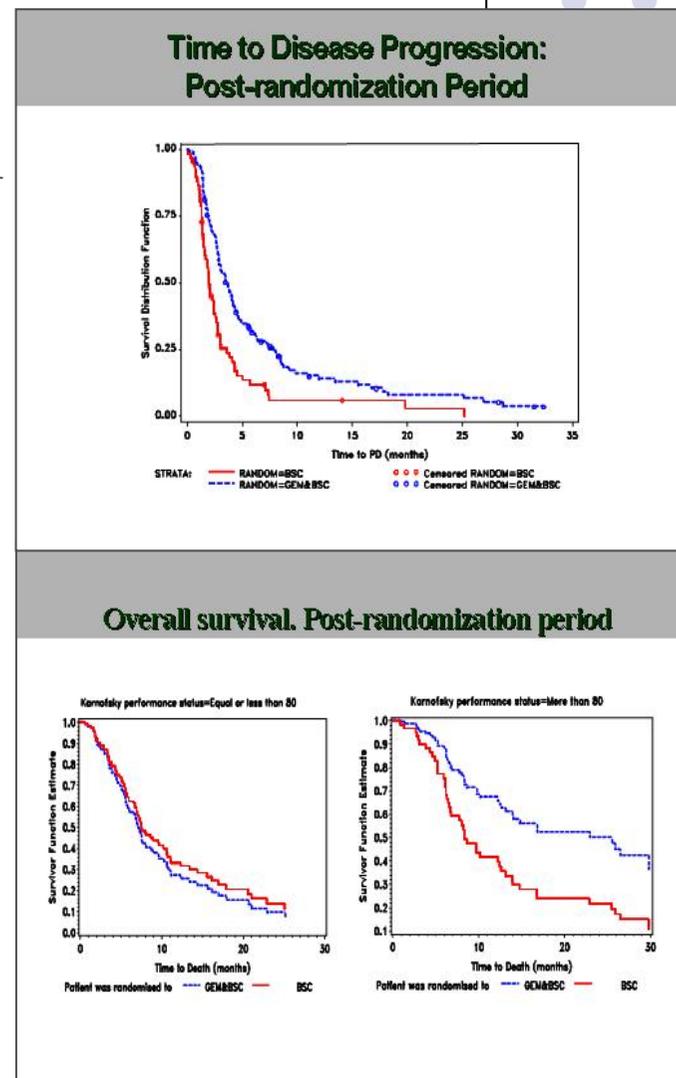
Les stratégies



Gemcitabine en maintenance



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

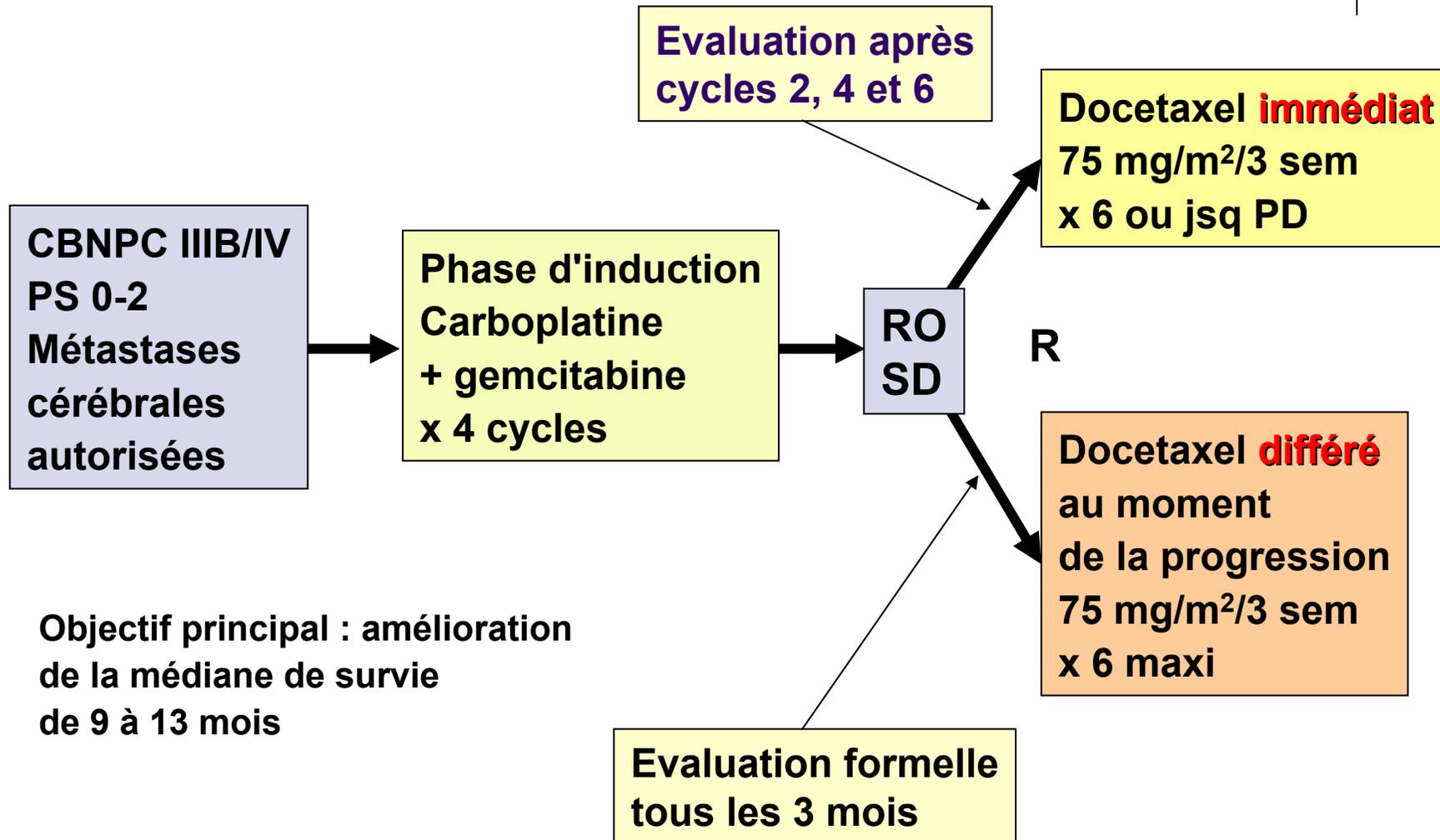


Essais récents de 1^{ère} ligne

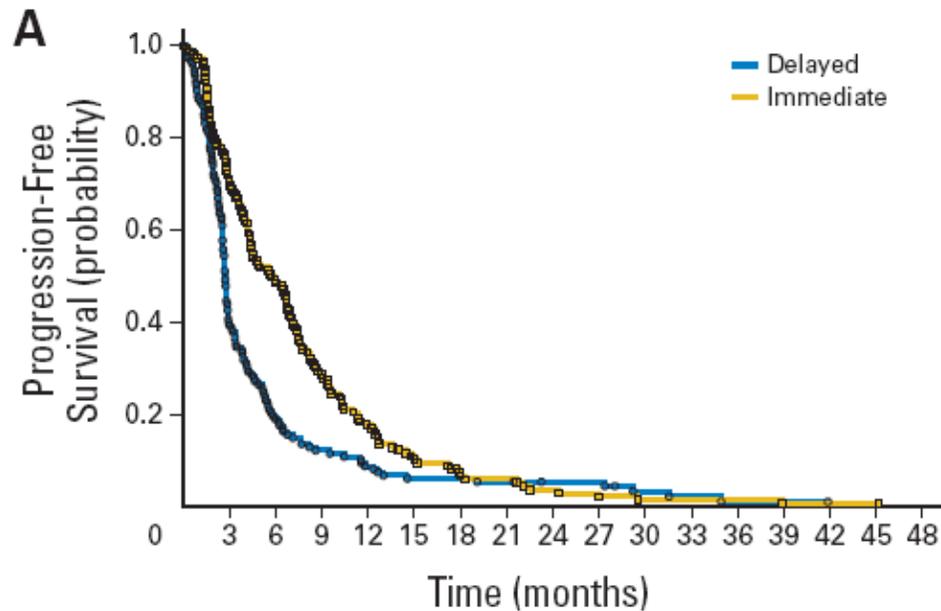


Essai	Molécule	Population	Objectif principal	SSP HR (IC 95%)	Survie HR (IC 95%)	2 ^{ème} ligne (%)
E4599	Bevacizumab	Non-épidermoïdes	Survie	0,66 (0,57-0,77)	0,79 (0,65-0,93)	≈ 50%
AVAiL	Bevacizumab (7,5 mg/kg)	Non-épidermoïdes	SSP	0,75 (0,64-0,87)	0,92 (0,77-1,10)	65%
FLEX	Cetuximab	CBNPC EGFR +	Survie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

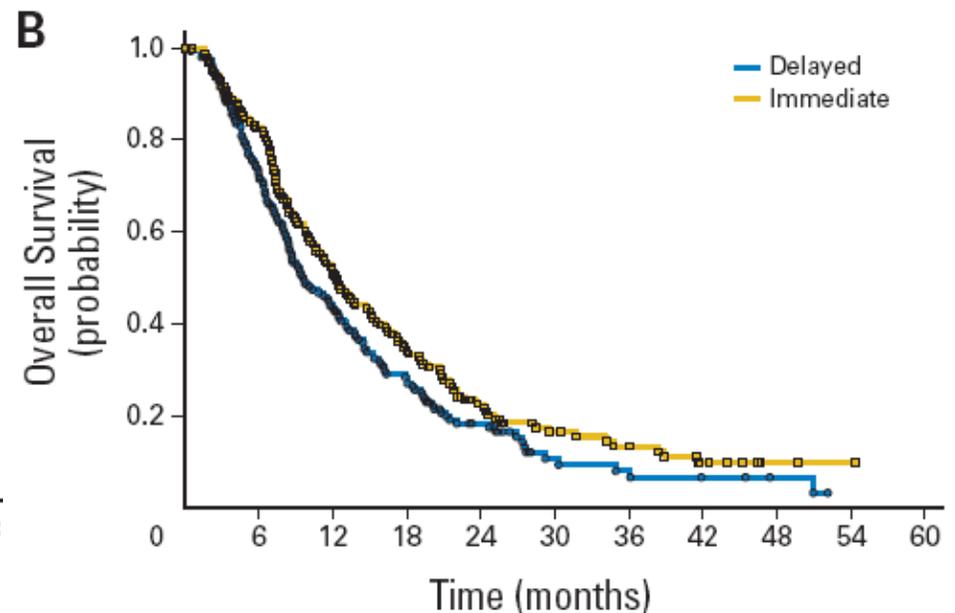
Docetaxel immédiat vs différé (à la progression)



Docetaxel immédiat vs différé (à la progression)

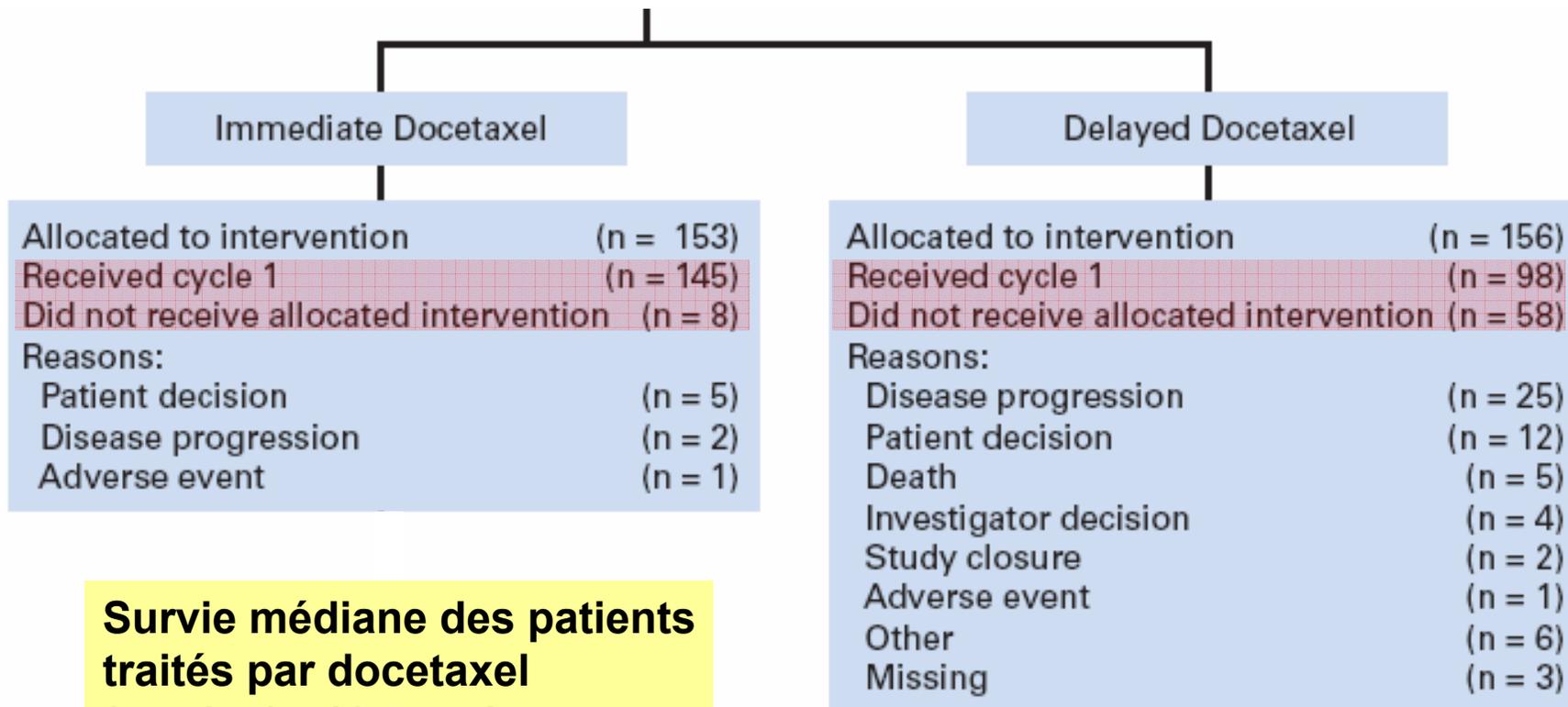


Médiane SSP / randomisation :
= 2,7 mois bras différé
= 5,7 mois bras immédiat
p = 0,0001 (logrank)



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

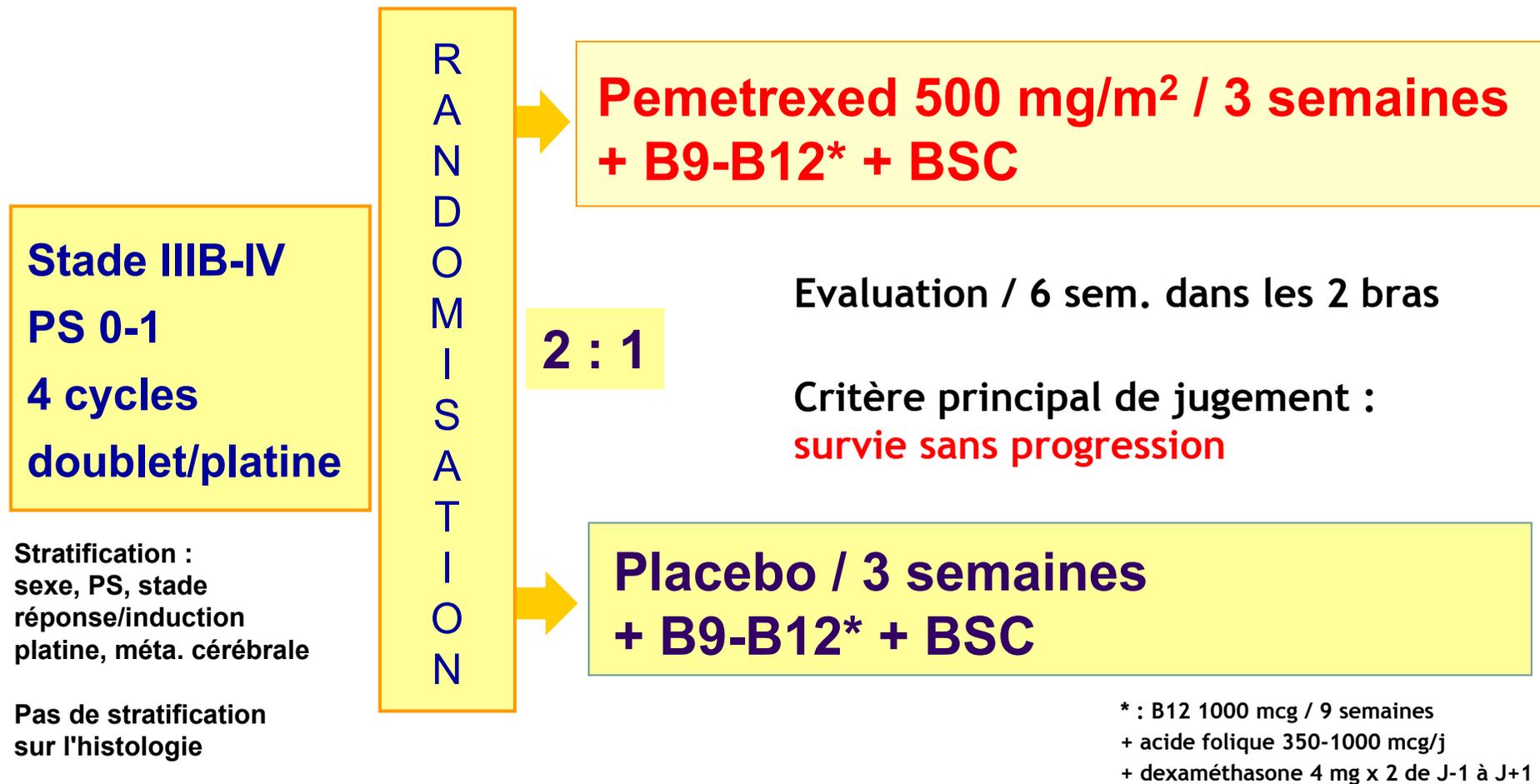
Docetaxel immédiat vs différé (à la progression)



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

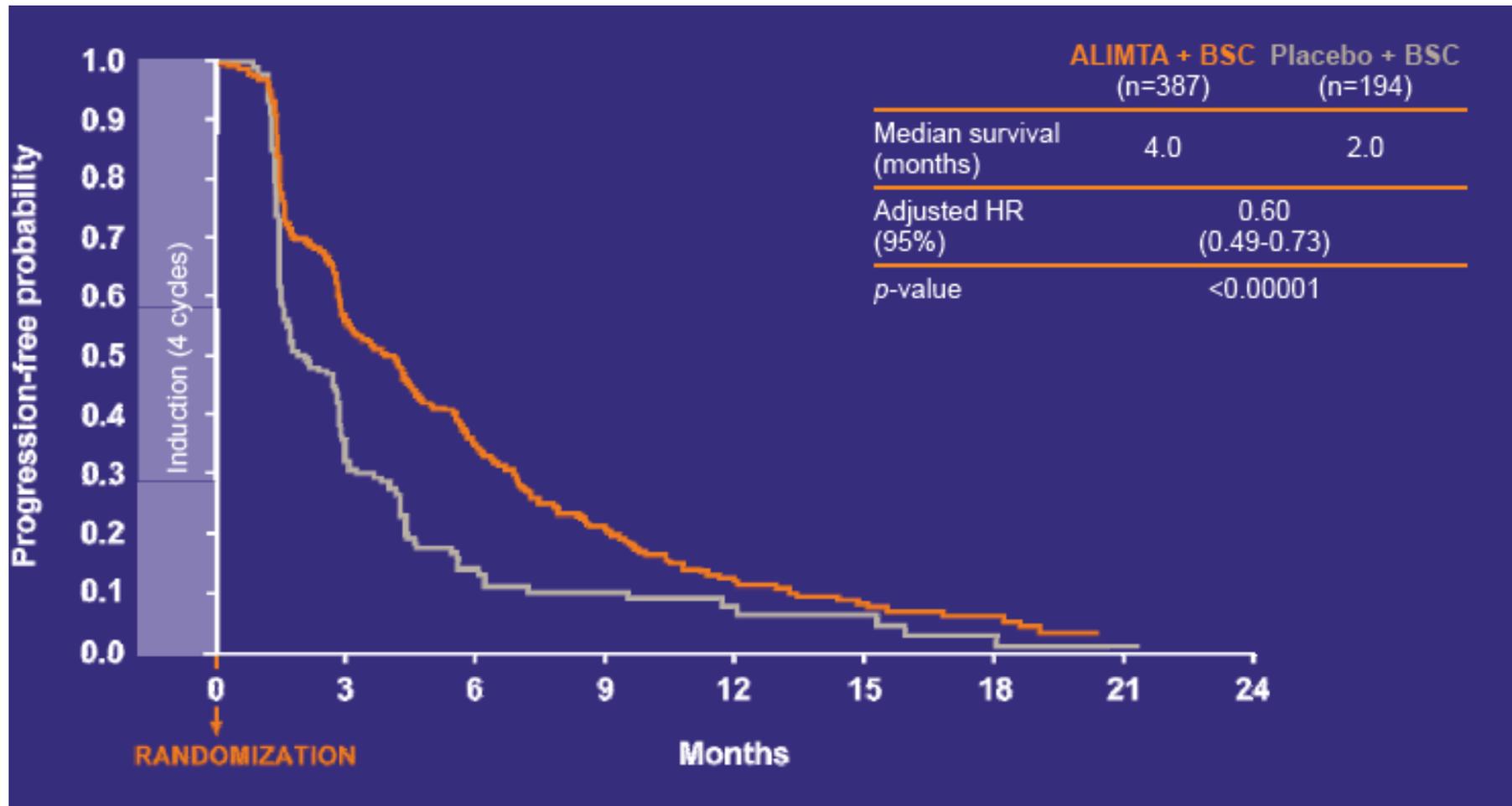
**Survie médiane des patients
traités par docetaxel
(n = 98) : 12,5 mois**

Chimiothérapie séquentielle par pemetrexed

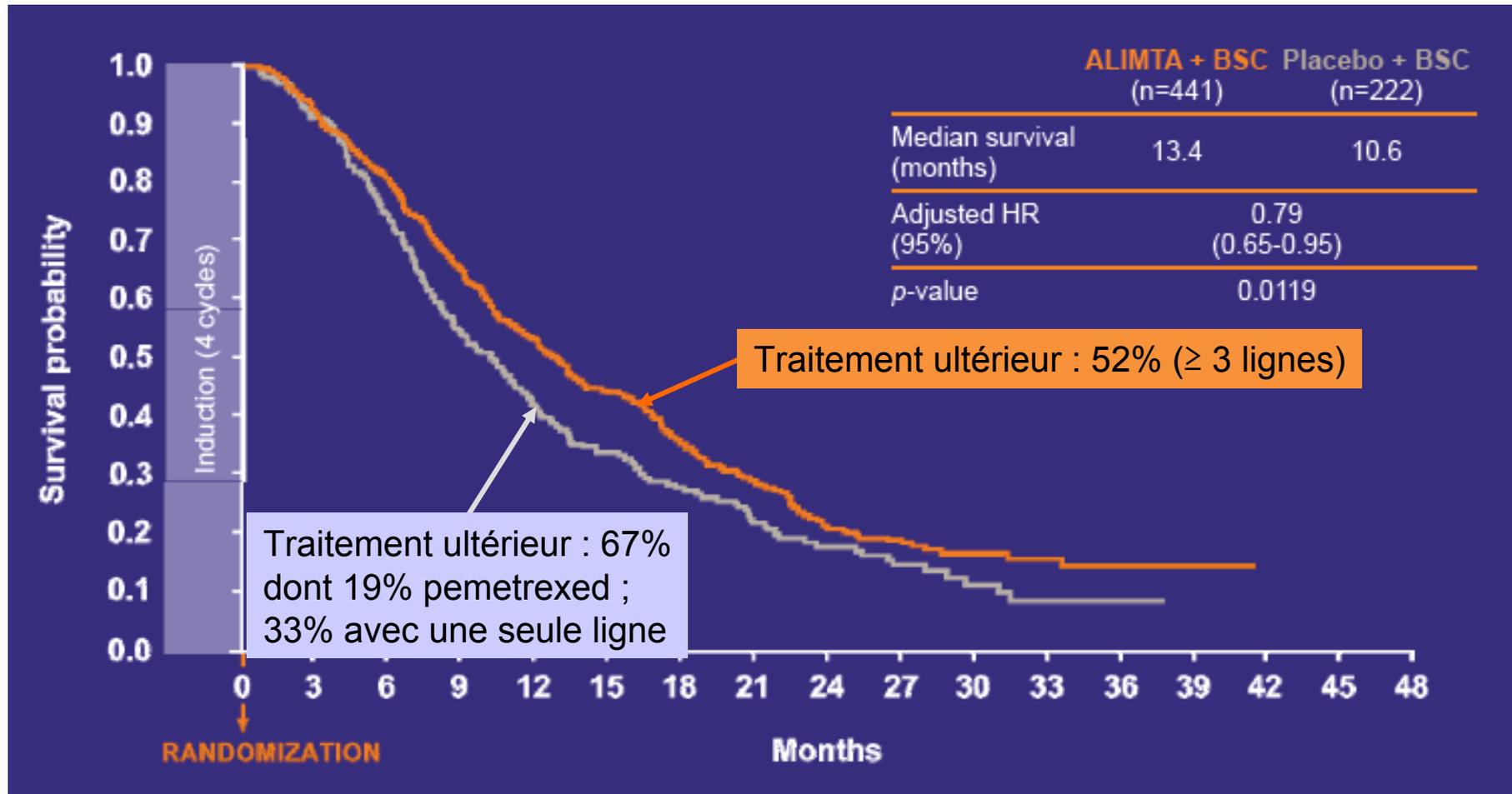


Survie sans progression

Toutes histologies



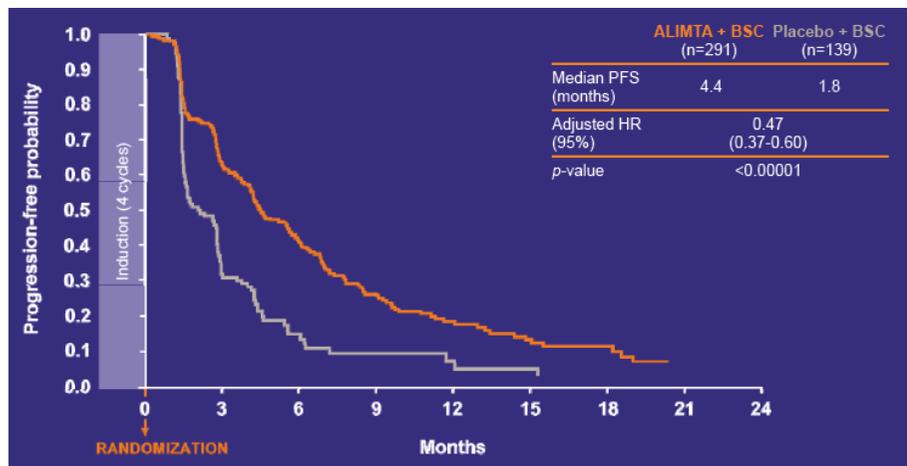
Survie globale



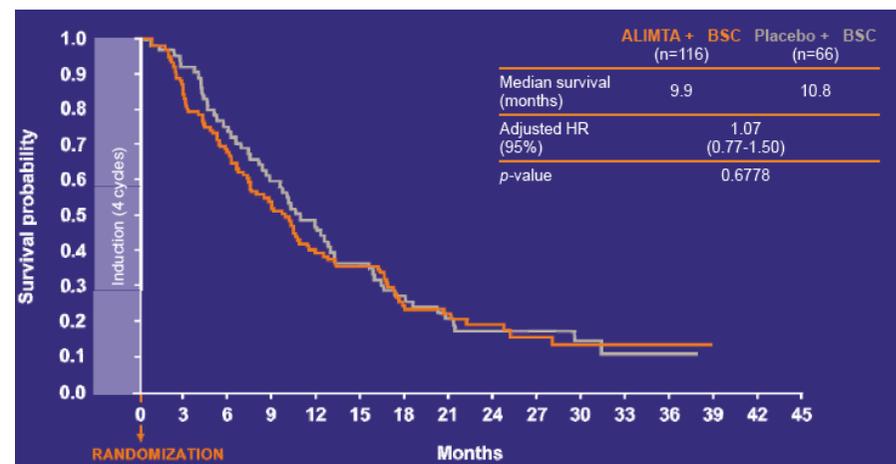
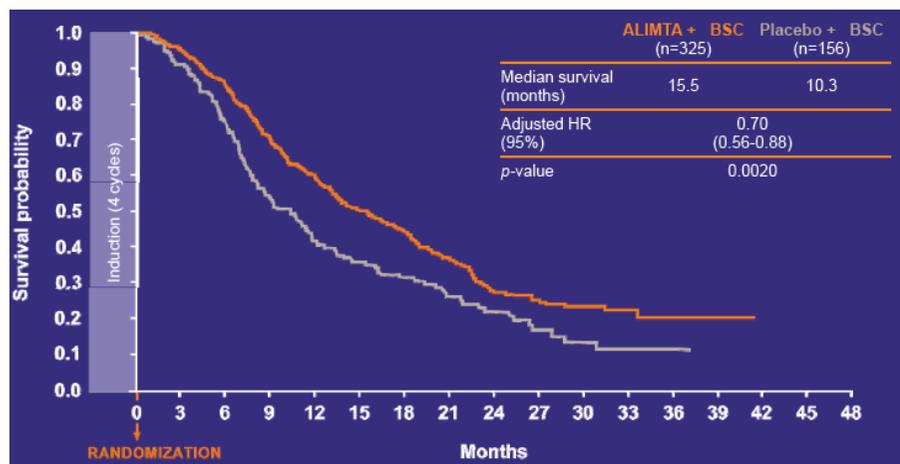
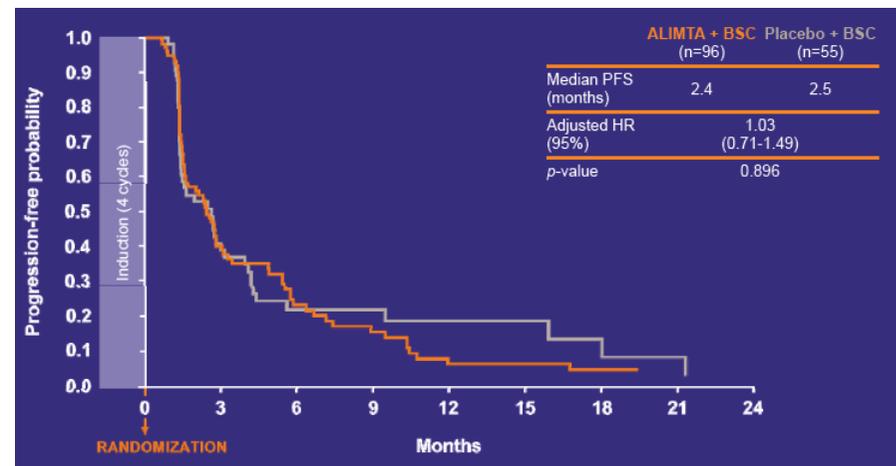
SSP et survie selon l'histologie



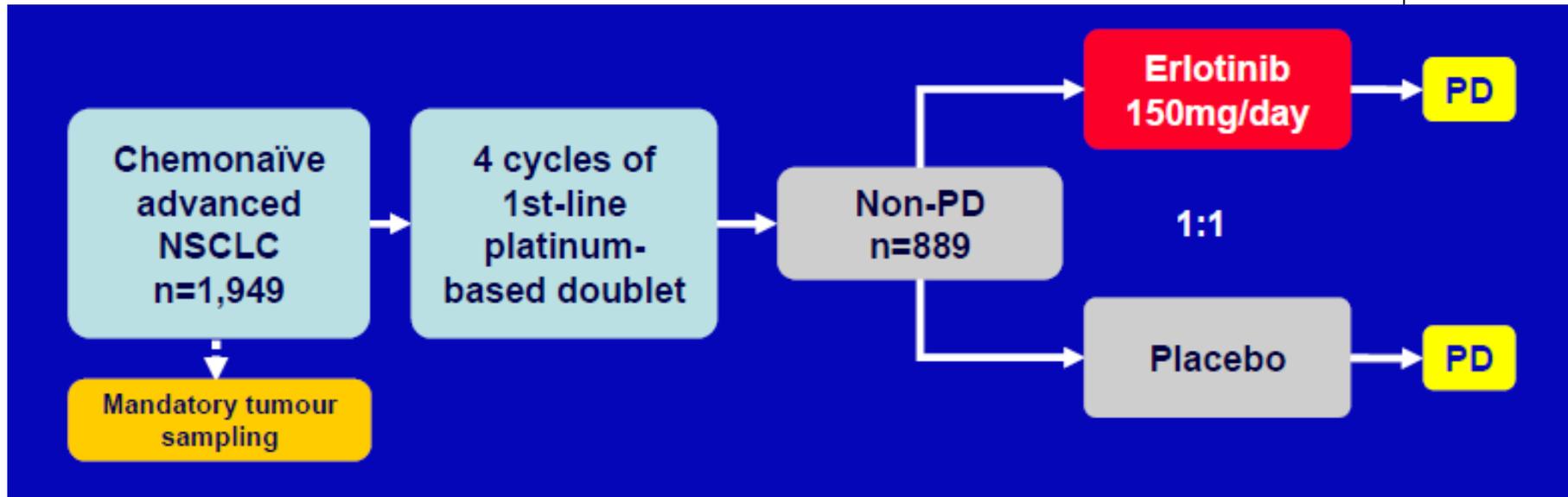
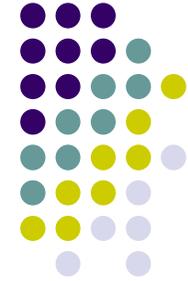
Non-épidermoïde (n=481)



Epidermoïde (n=182)



Etude SATURN



Facteurs de stratification:

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

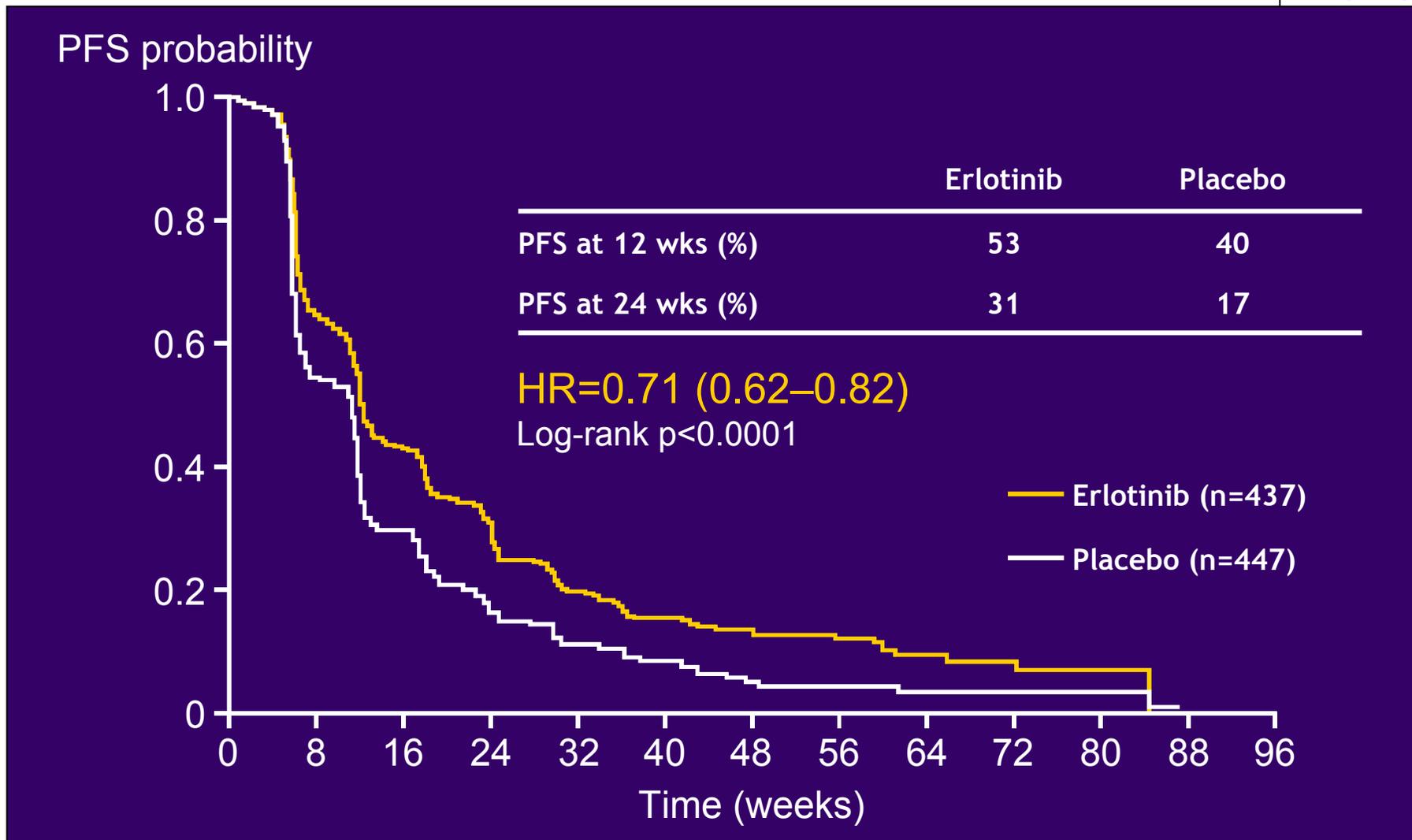
Objectifs principaux:

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

Objectifs secondaires:

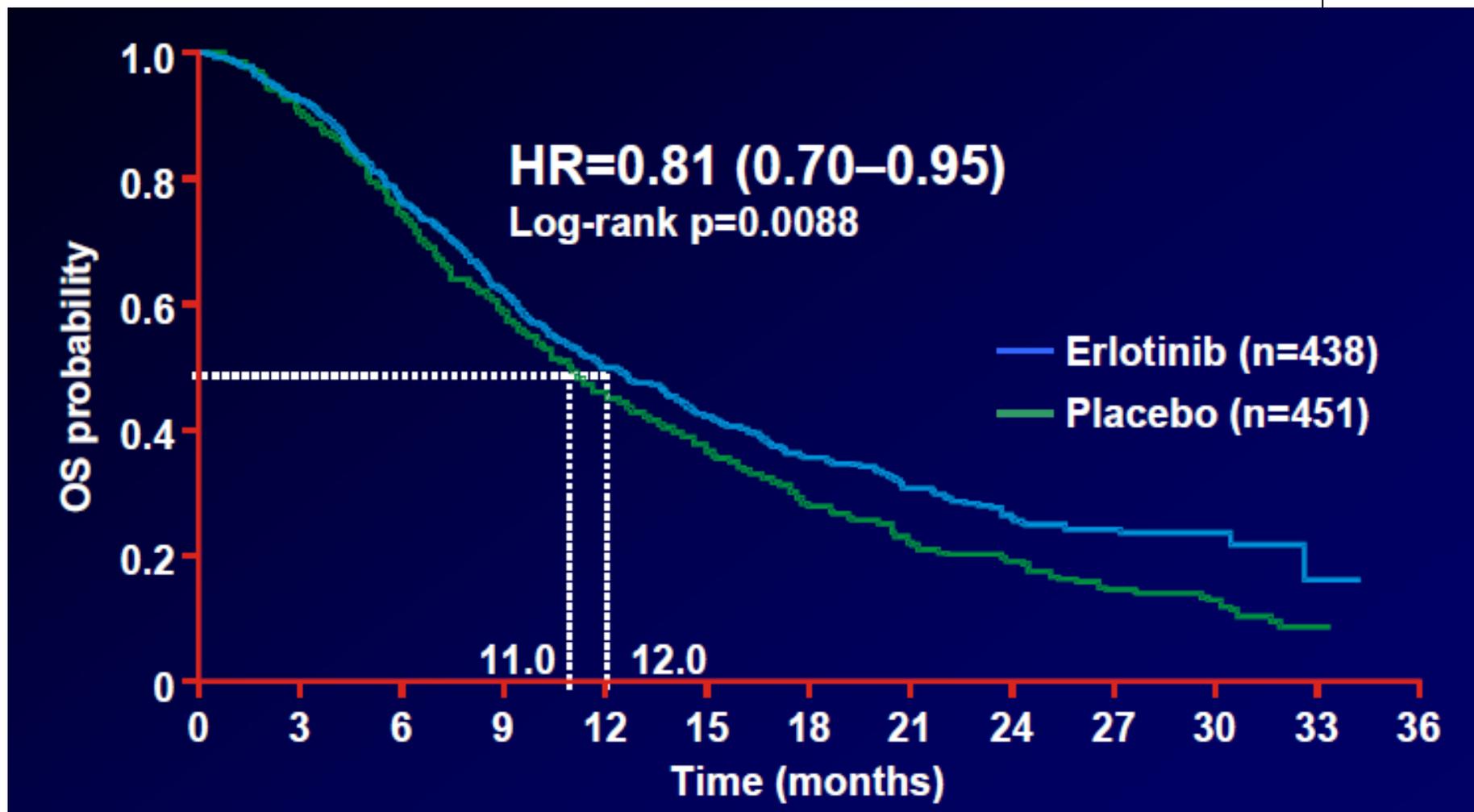
- ▶ Survie globale (population globale et population EGFR IHC+)
- ▶ SSP chez tumeurs EGFR IHC –
- ▶ Analyse des biomarqueurs, tolérance, temps jusqu'à progression des ymptômes, QoL .

SATURN : survie sans progression

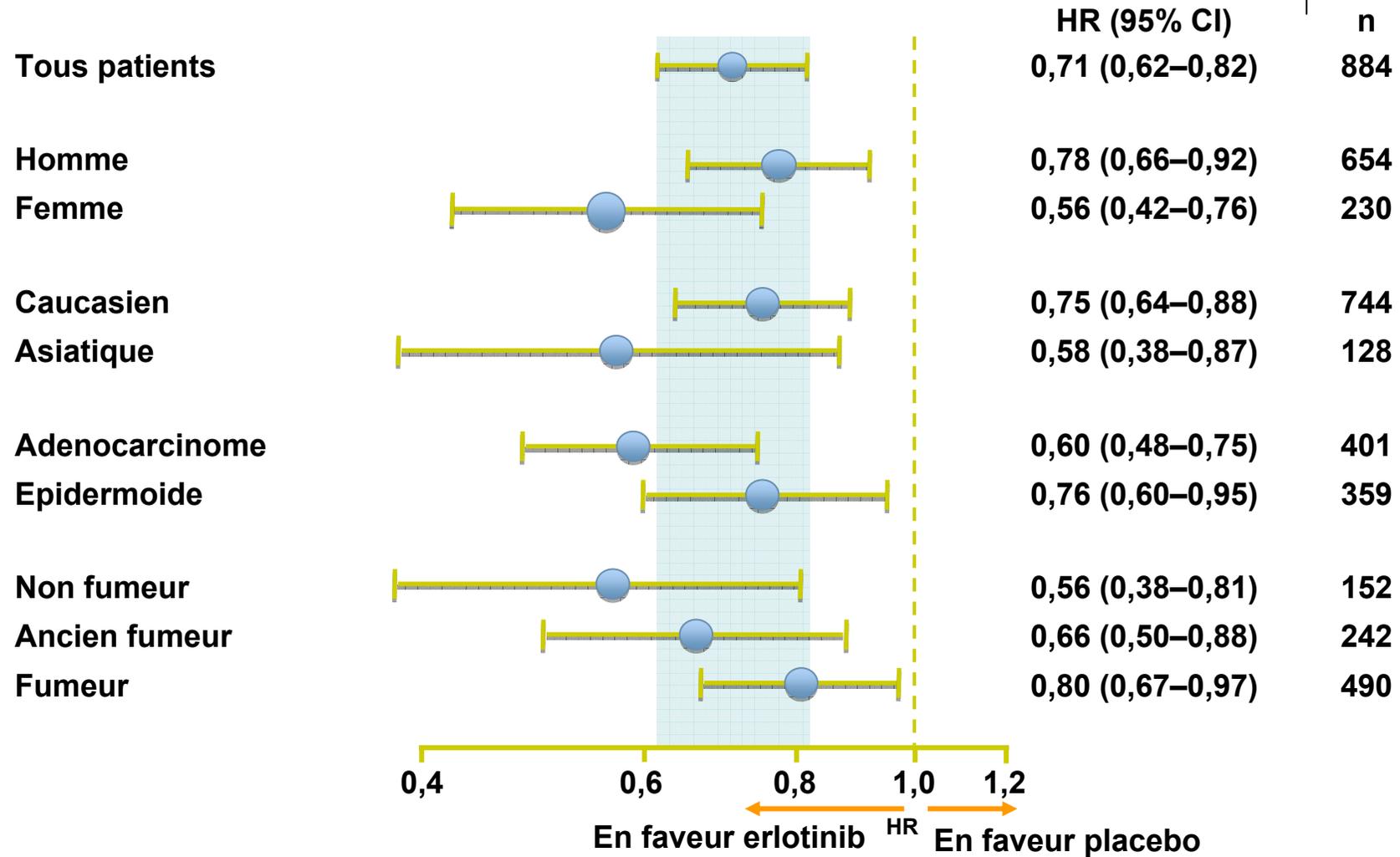




Saturn : survie globale



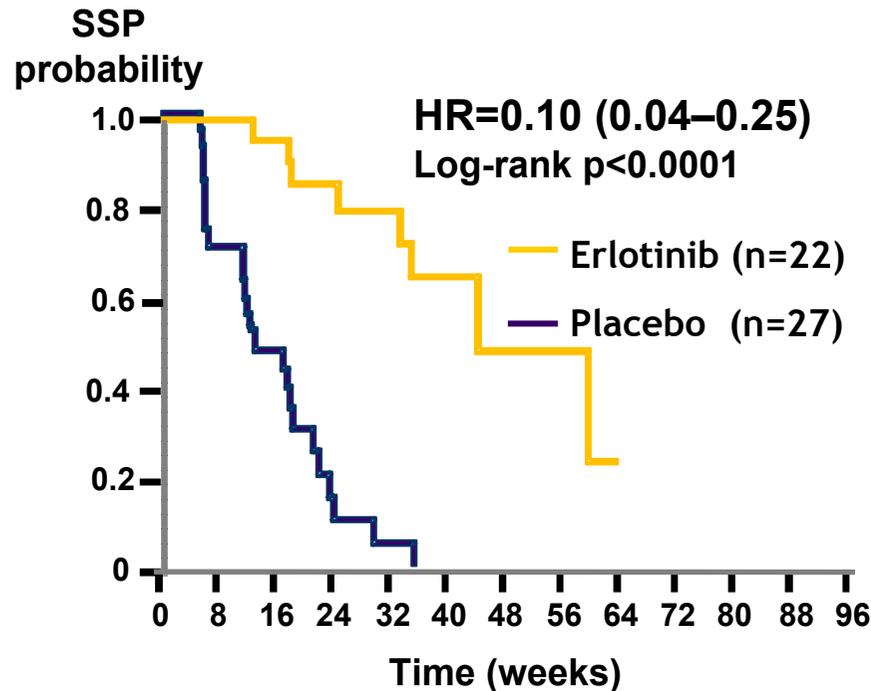
SATURN : PFS en sous-groupes



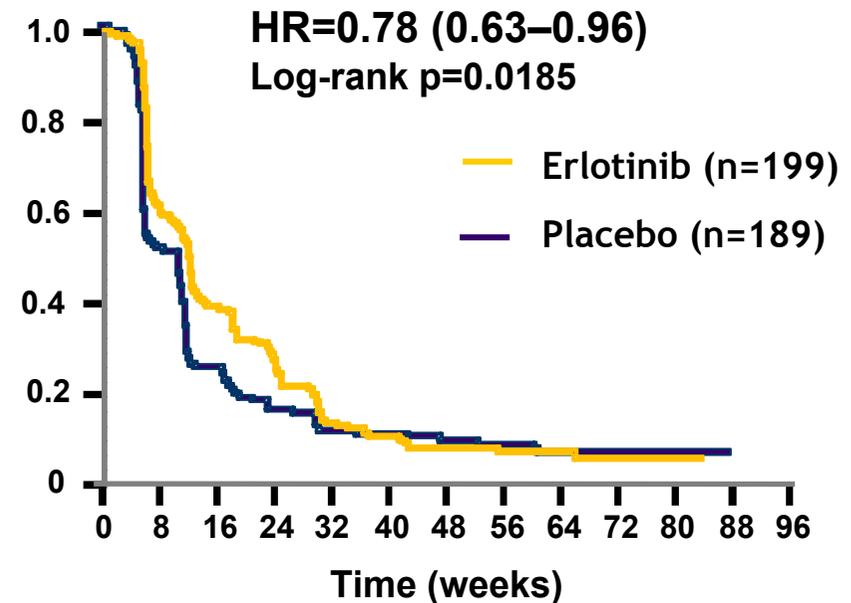
Analyse de la PFS selon le statut mutationnel EGFR



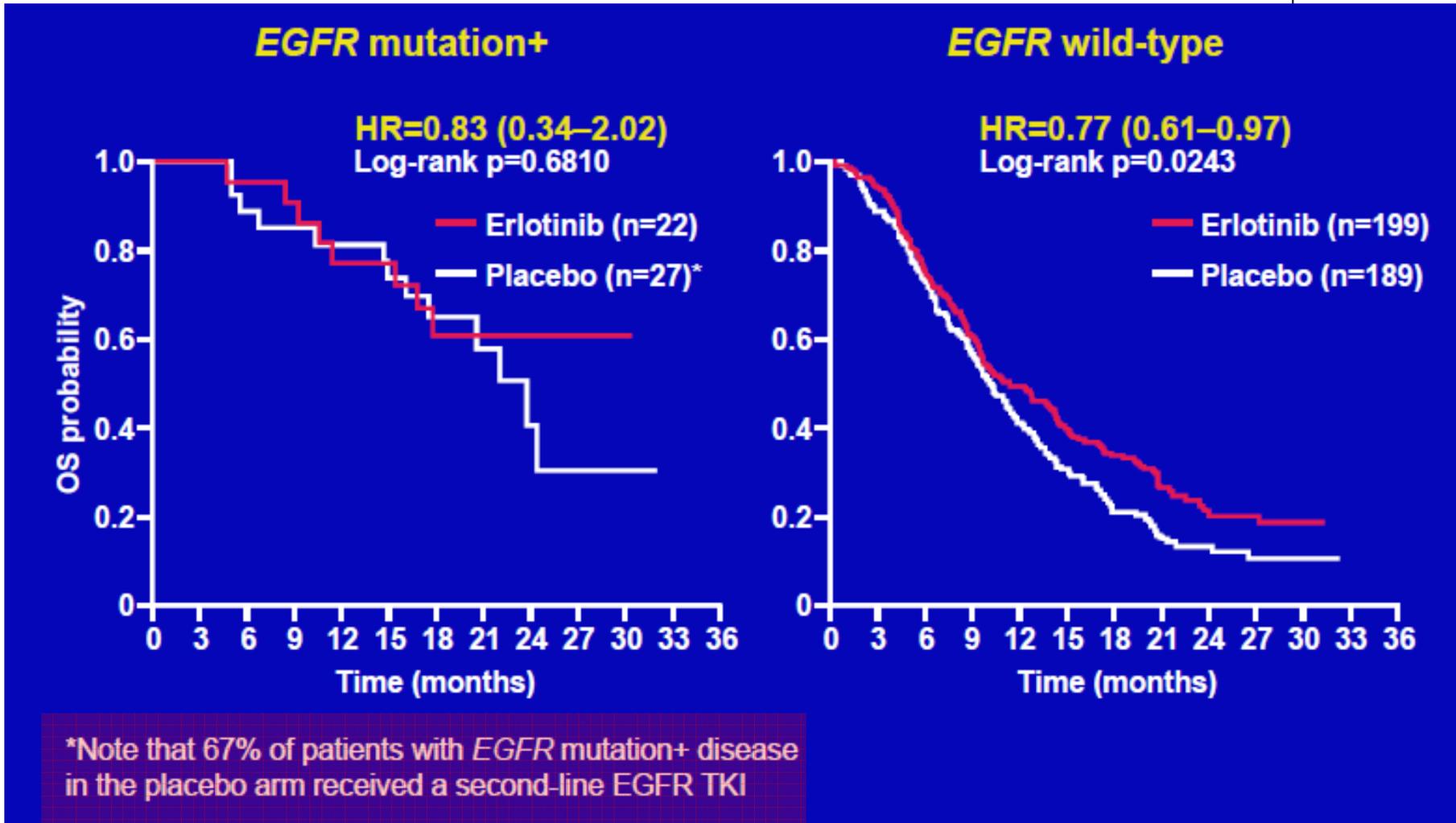
EGFR mutation +



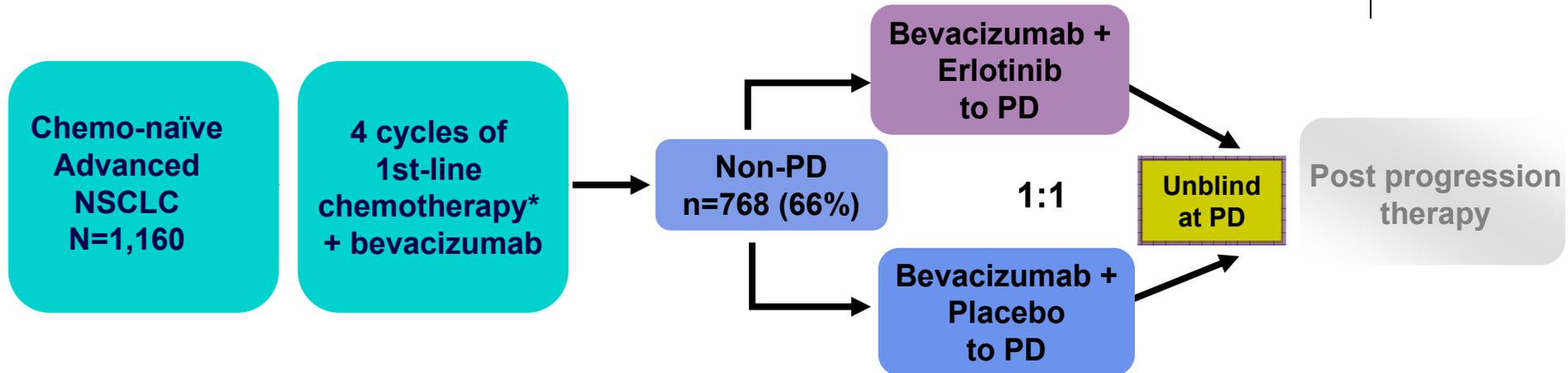
EGFR wild-type



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 ≥ 1)
- Chemotherapy regimen

Primary endpoint

- PFS in all randomized pts

Secondary endpoints

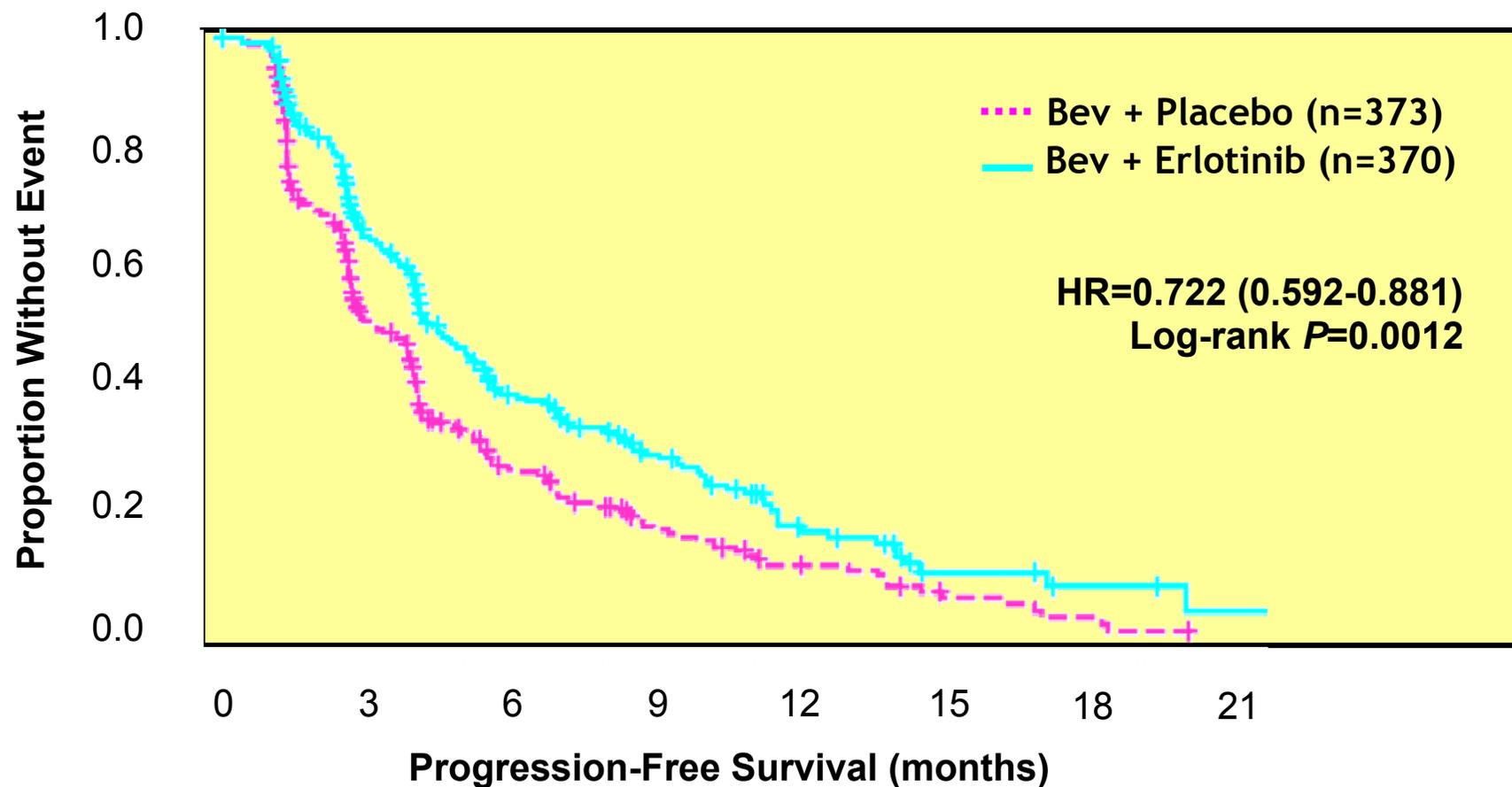
- Overall survival
- Safety

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
Maintenance "vraie"							
Brodowicz	Gemcitabine	2	3,6	0,69	8,1	10,2	0,84
Cytotoxique séquentiel							
Westeel	Vinorelbine	3	5	0,77	12,3	12,3	1,08
Fidias	Docetaxel	2,7	5,7	0,71	9,7	12,3	0,84
Belani	Pemetrexed	2,0	4,0	0,60	10,6	13,4	0,79
EGFR TKI séquentiel							
ATLAS	Erlotinib	3,75	4,76	0,72	?	?	?
SATURN	Erlotinib	2,55	2,83	0,71	11	12	0,81

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^{ème} 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^{ère} ligne

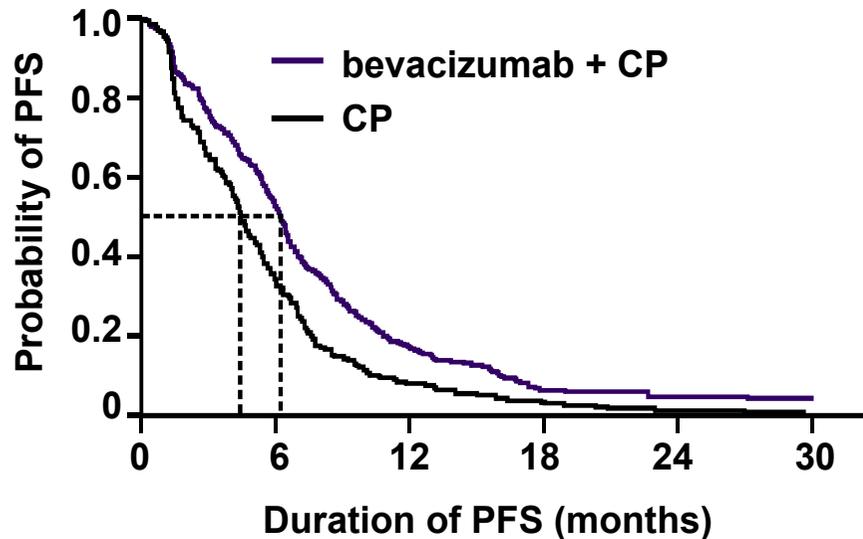


- **Les nouvelles options en 1^{ère} ligne :**
 - méthodologie
 - pemetrexed en 1^{ère} ligne : sélection sur l'histologie
 - traitement de maintenance en 1^{ère} ligne
 - **adjonction à la chimiothérapie d'une thérapeutique ciblée : bevacizumab, cetuximab.**
 - introduction des EGFR TKIs en 1^{ère}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

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



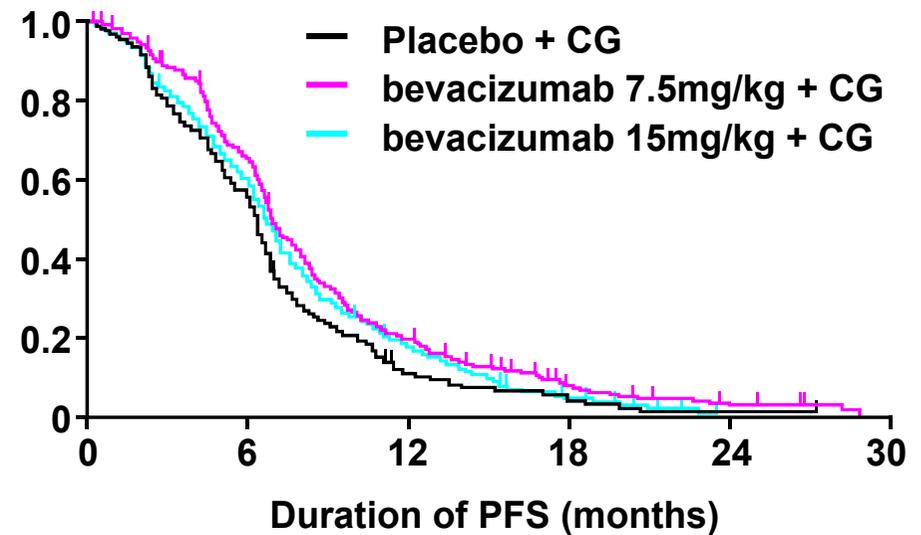
PFS in E4599¹



**PFS bevacizumab
15mg/kg**

**HR = 0.66
p < 0.001**

PFS in AVAiL²



**PFS bevacizumab
7.5mg/kg**

**HR = 0.75
p = 0.0003**

**PFS bevacizumab
15mg/kg**

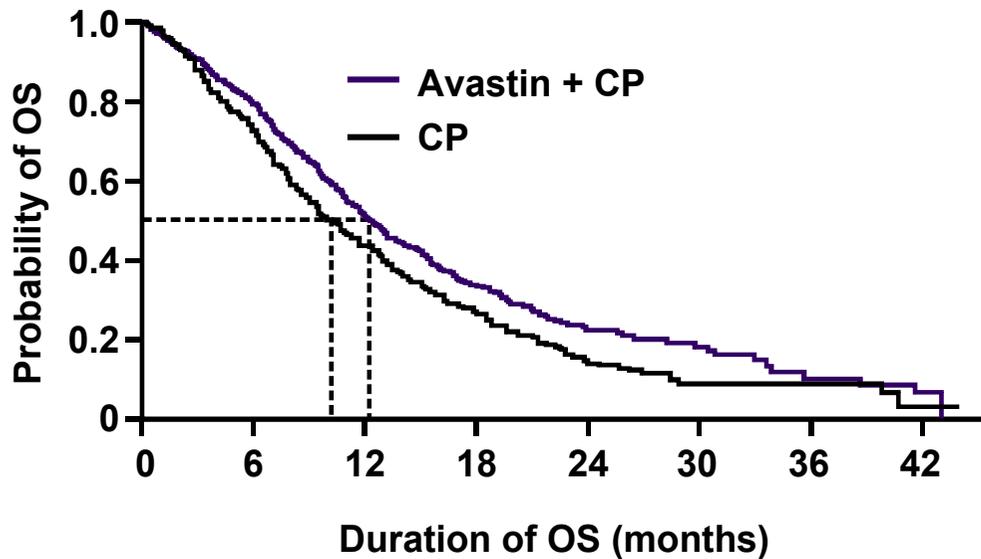
**HR = 0.85
p = 0.0456**

¹Sandler, NEJM 2006; ²Manegold, ESMO 2008

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



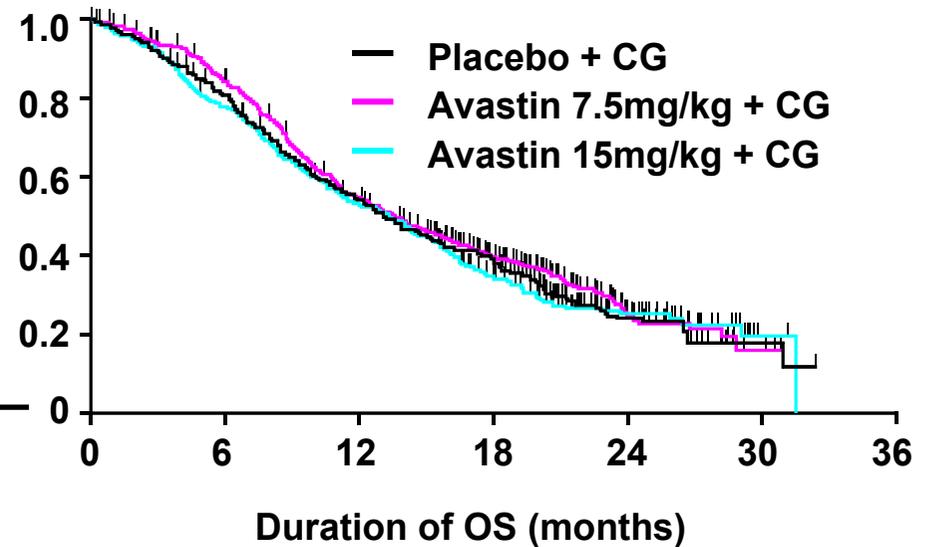
OS in E4599¹



OS bevacizumab
15mg/kg

12.3 months
HR=0.79

OS in AVAiL²



OS bevacizumab
7.5mg/kg

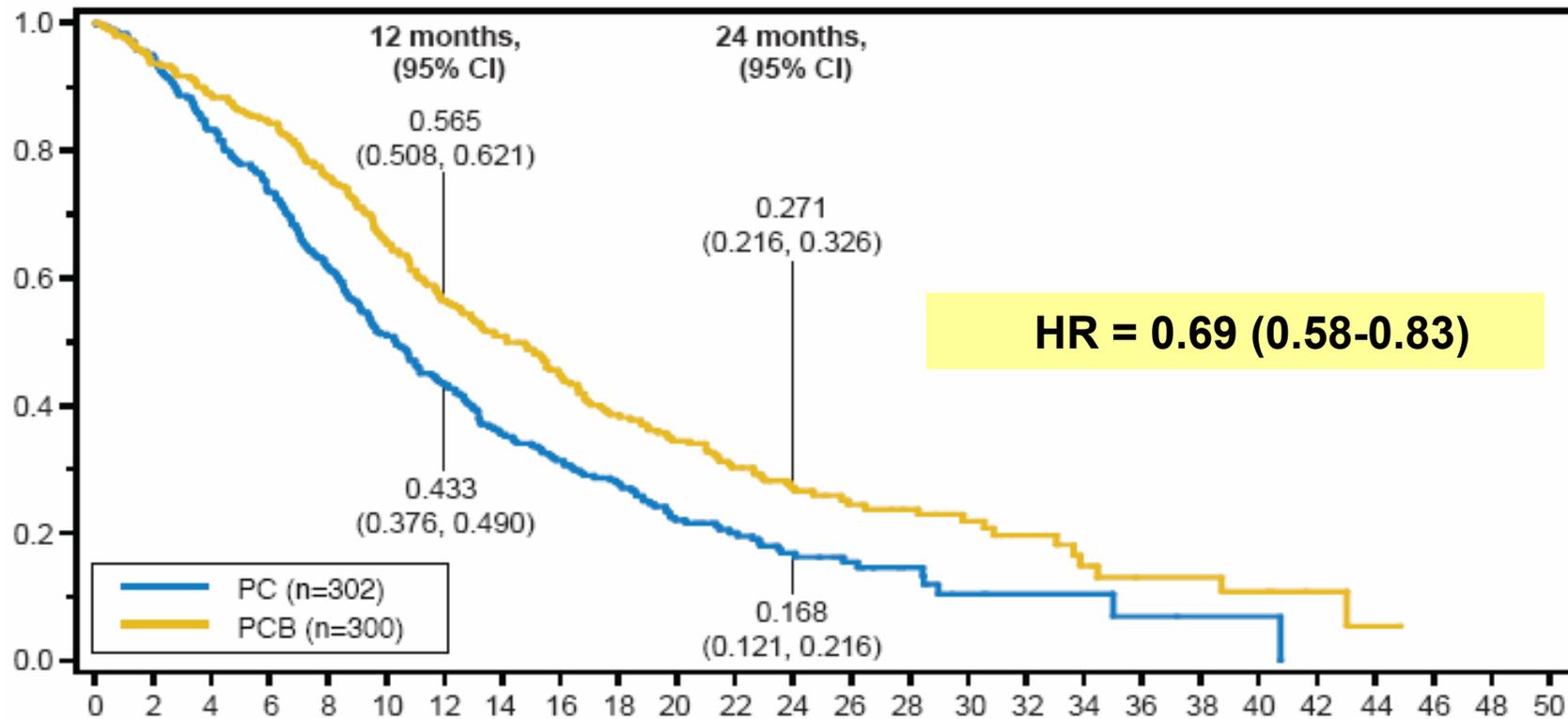
13.6 months
HR=0.93

OS bevacizumab
15mg/kg

13.4 months
HR=1.03

¹Sandler, NEJM 2006; ²Manegold, 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^{ère} ligne



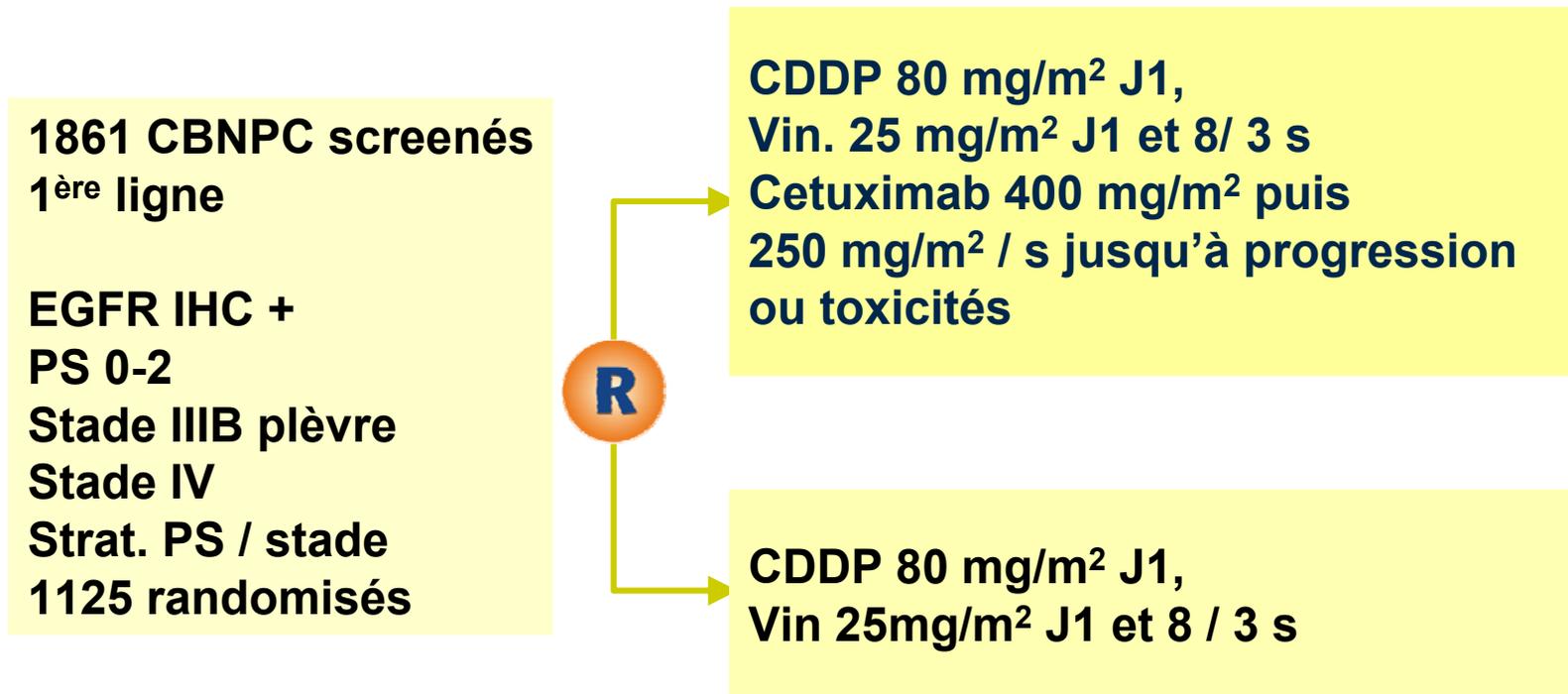
- **Les nouvelles options en 1^{ère} ligne :**
 - méthodologie
 - pemetrexed en 1^{ère} ligne : sélection sur l'histologie
 - traitement de maintenance en 1^{ère} ligne
 - **adjonction à la chimiothérapie d'une thérapeutique ciblée :**
bevacizumab, **cetuximab.**
 - introduction des EGFR TKIs en 1^{ère}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

Cetuximab (Erbitux®)



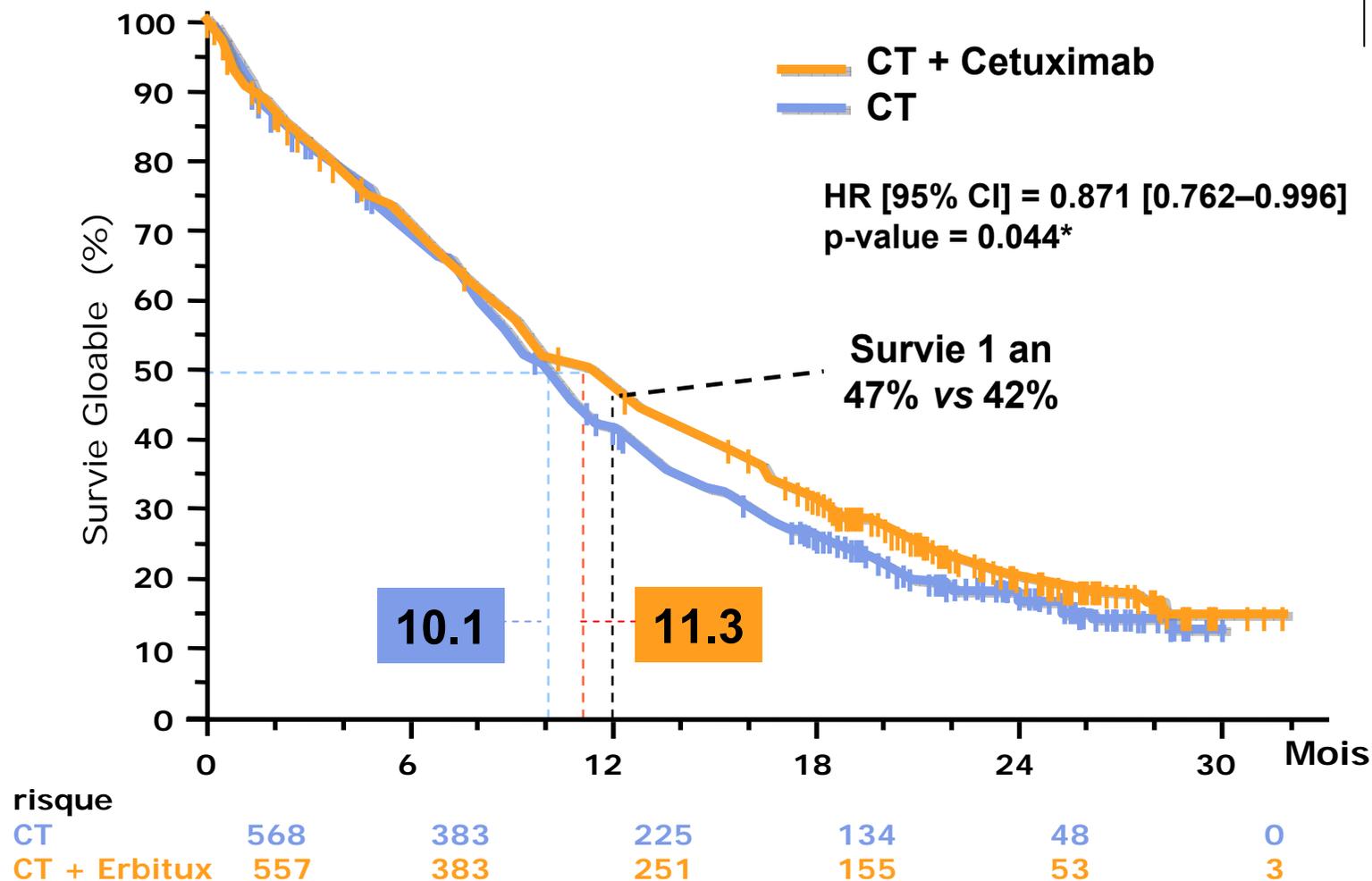
- AC monoclonal d'origine murine humanisé.
- Interagit avec le domaine extra-cellulaire de l'EGFR :
 - occupe partiellement le site de fixation du ligand,
 - empêche le récepteur d'adopter la conformation stérique requise pour la dimérisation,
 - augmente l'internalisation de l'EGFR (réduction de l'expression).
 - 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

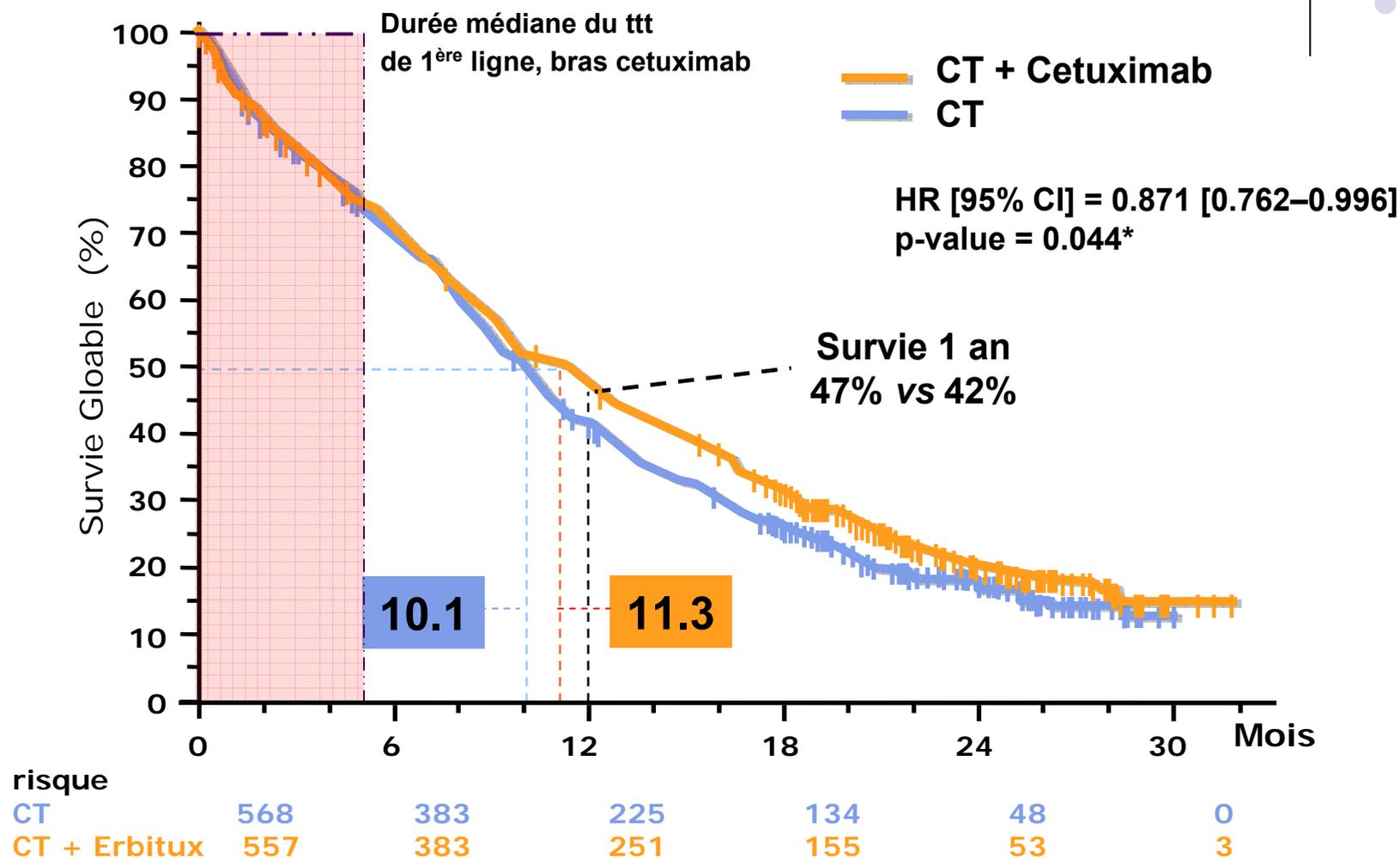


➔ **Objectif principal: survie globale**

FLEX : survie globale



FLEX : survie globale

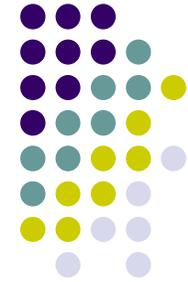


Analyse de l'effet du cetuximab selon le type histologique (caucasiens)

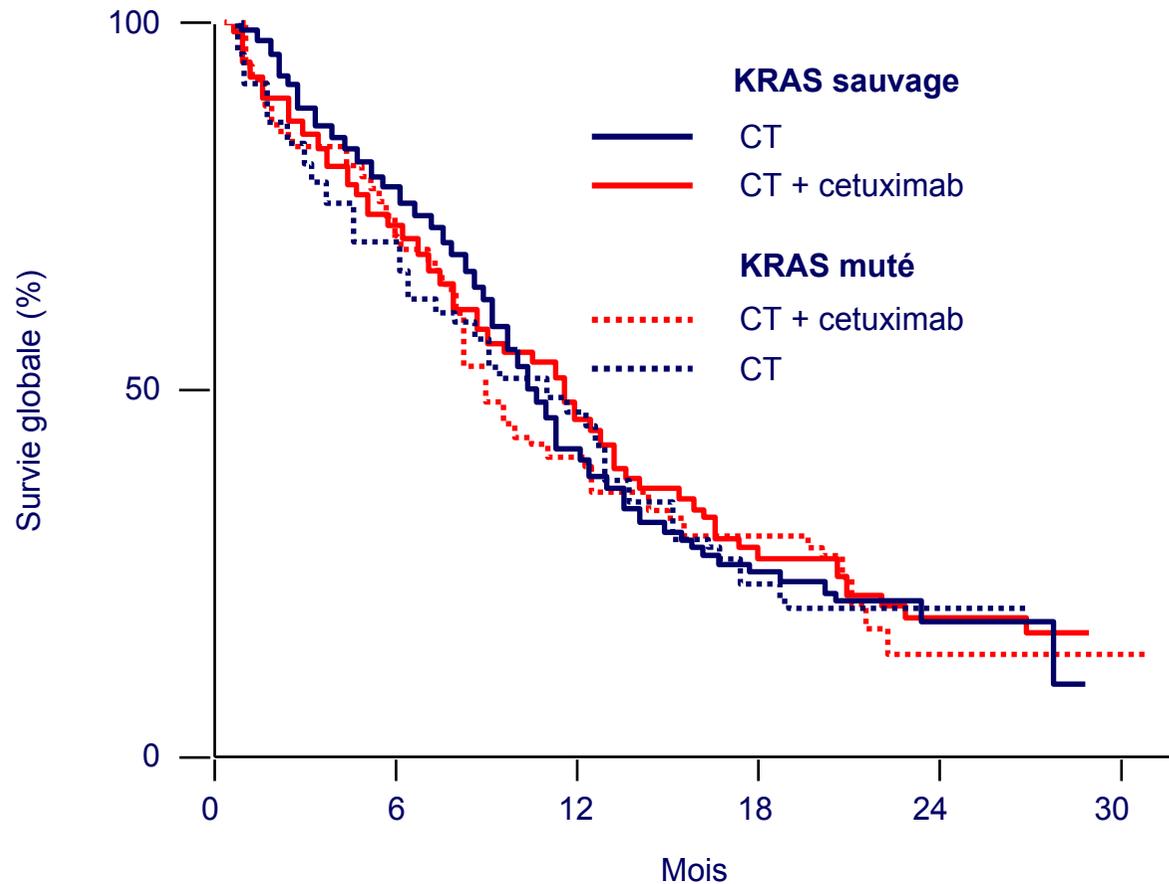


	CT + cetuximab Médiane survie	CT seule Médiane survie	HR (IC 95%)
Adénocarcinome	12,0 mois	10,3 mois	0,82 (0,65-1,02)
Epidermoïde	10,2 mois	8,9 mois	0,79 (0,63-1,01)
Autres	9,0 mois	8,2 mois	0,81 (0,58-1,12)

FLEX : impact des biomarqueurs

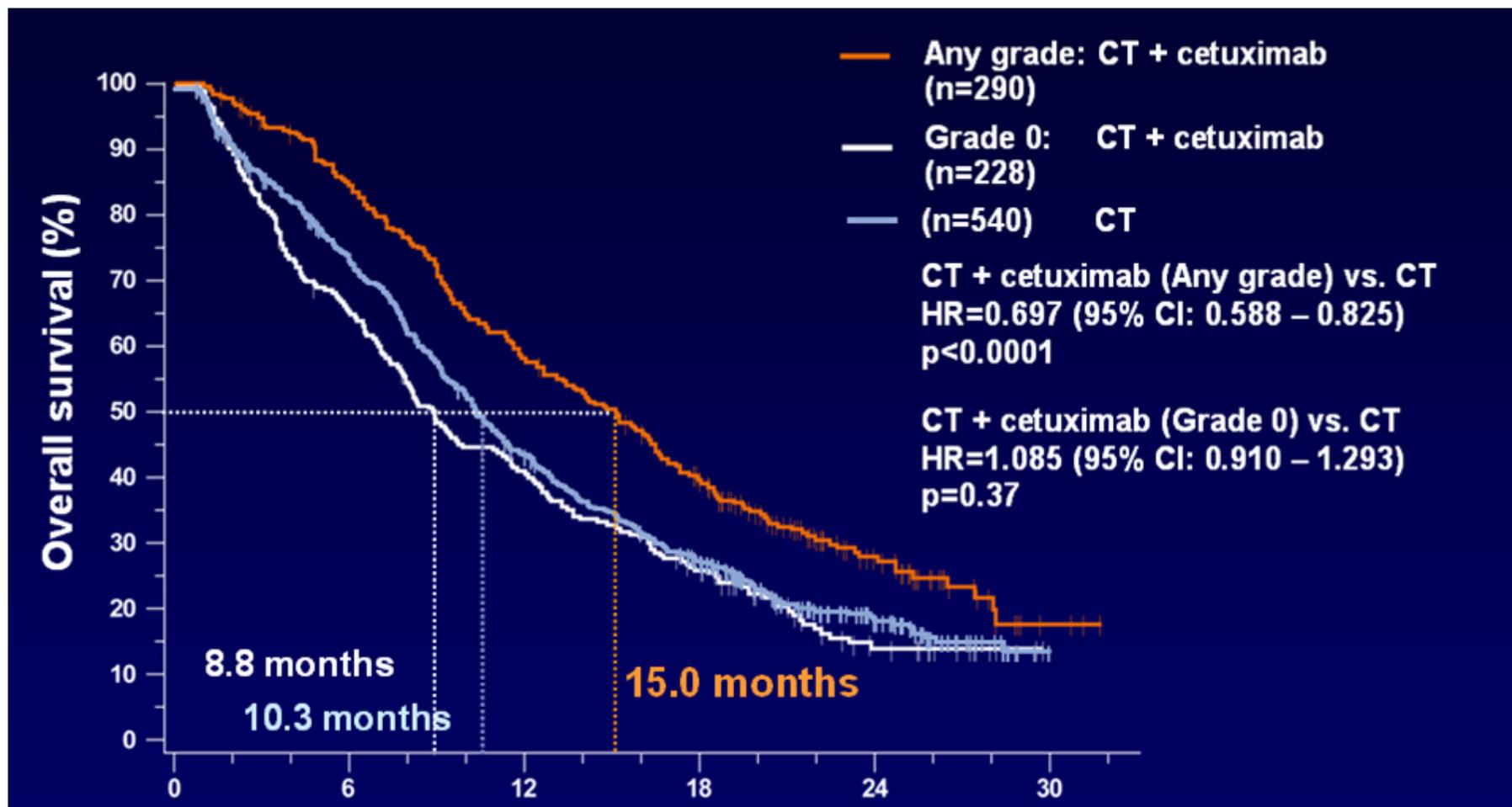


Analyse de la survie globale
selon mutations KRAS (35% des pts)

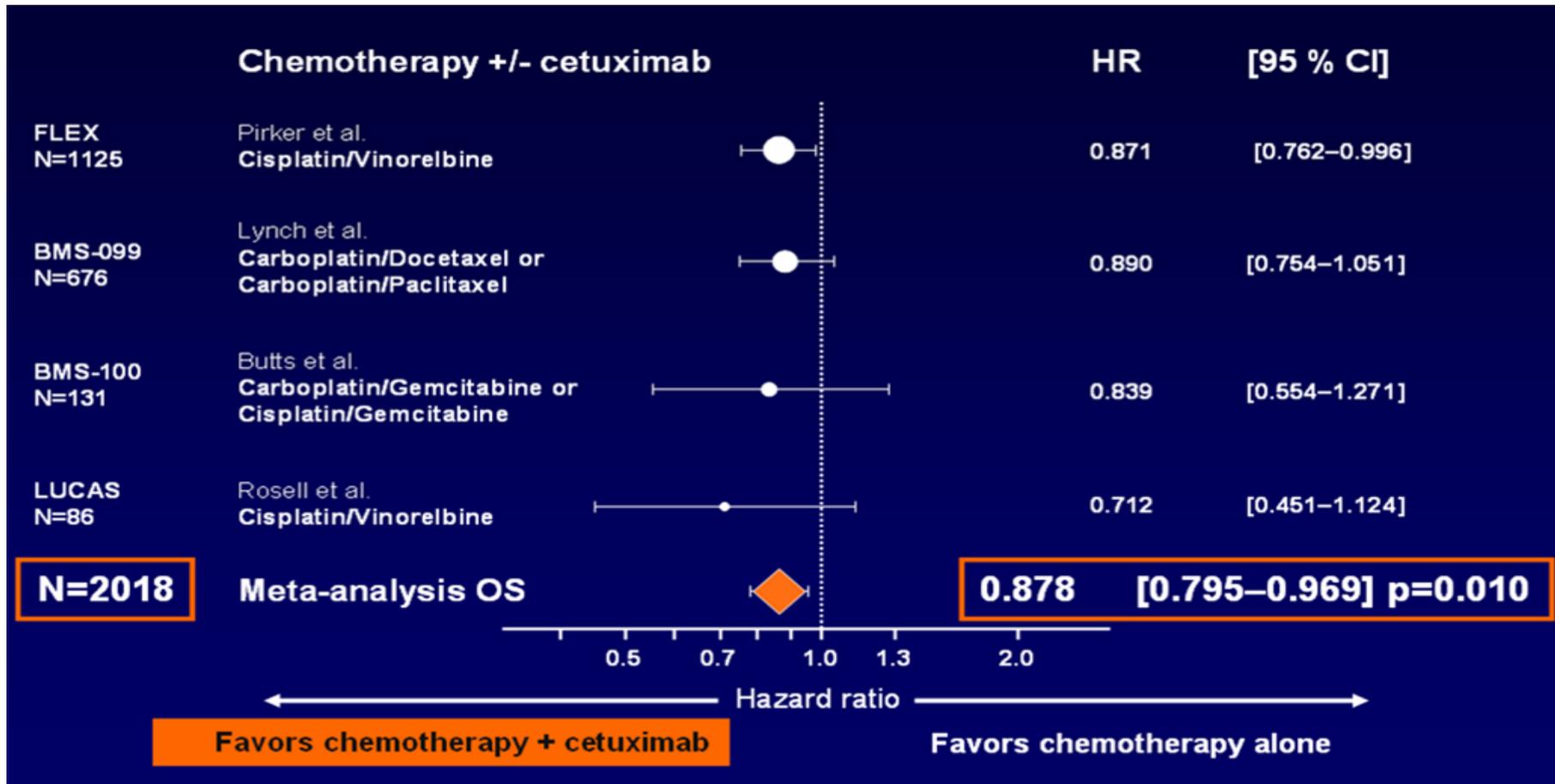




FLEX : impact du rash à J21



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^{ère} ligne.**

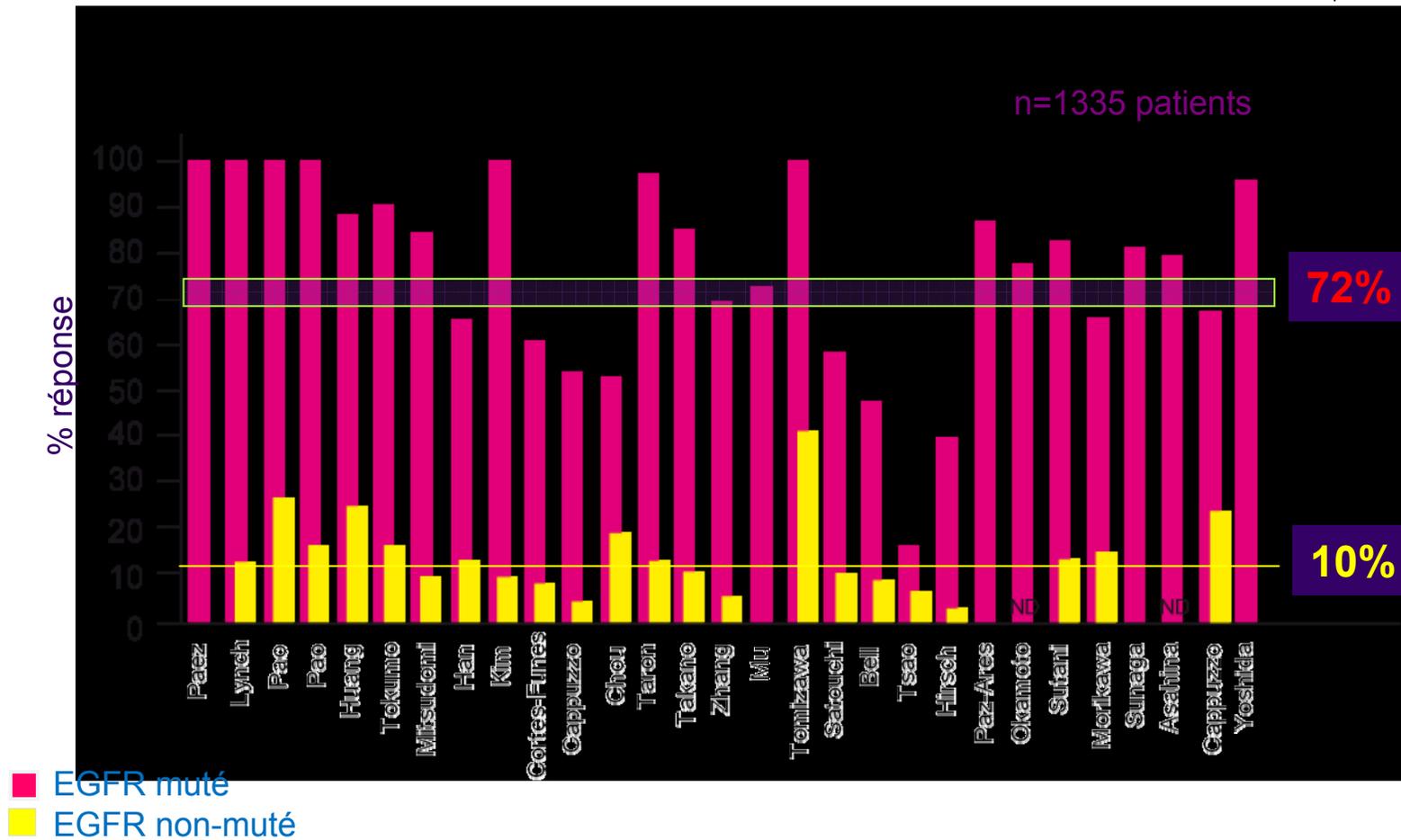
Nouvelles options en 1^{ère} ligne



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

Mutations EGFR

et **réponse** au gefitinib/erlotinib



EGFR Tki en monothérapie de 1^{ère} 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

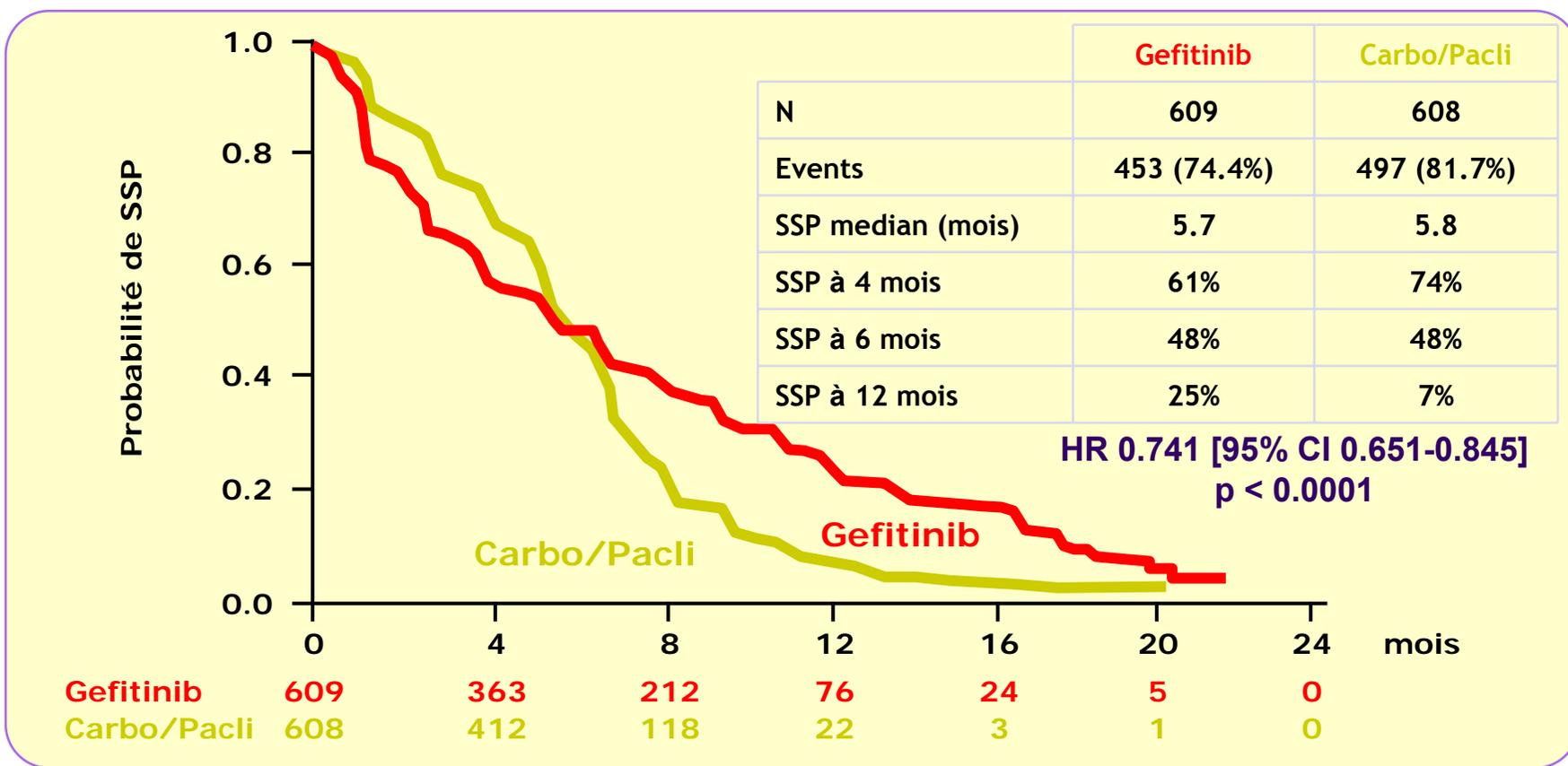
**+ paclitaxel 200 mg/m² / 3 sem.
x 6 cycles maximum**

***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^{ère} ligne

Etude IPASS (Asie)

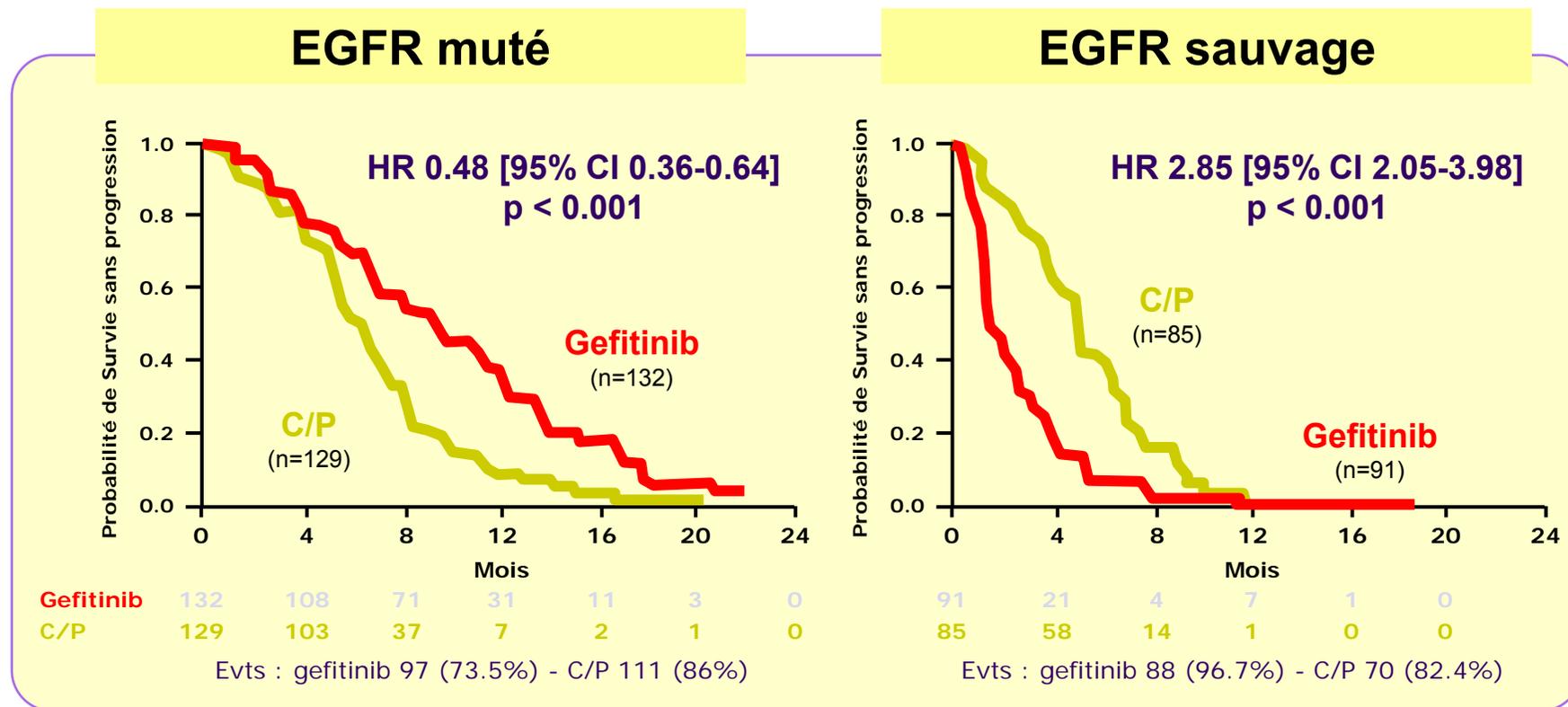


EGFR Tki en monothérapie de 1^{ère} ligne

Etude IPASS (Asie)



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

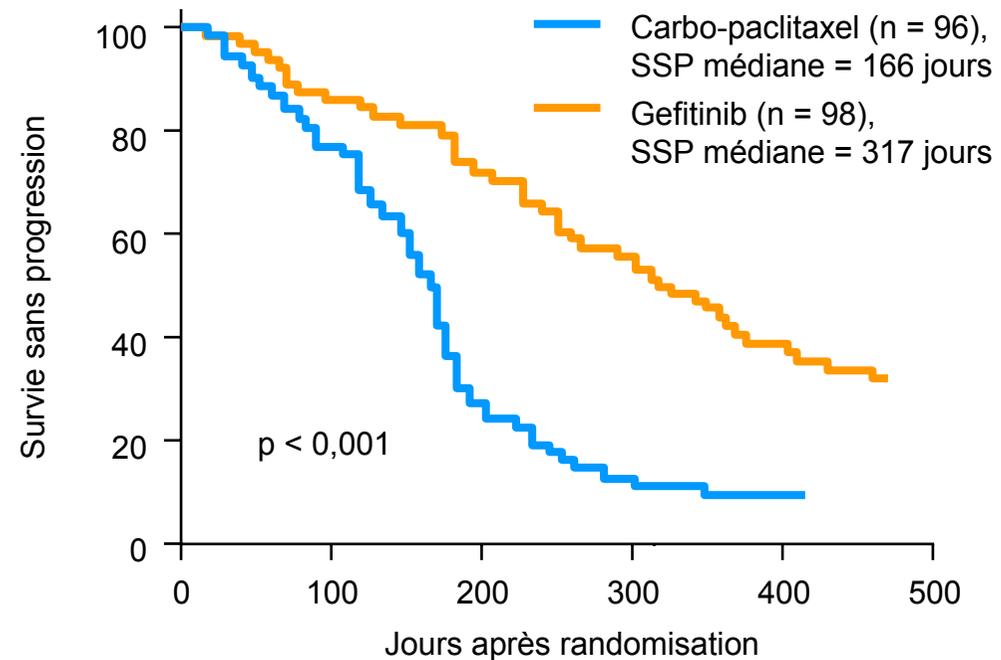


Test d'interaction : p<0.0001

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



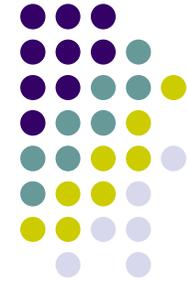
- EMEA (1.07.09) : AMM gefitinib si mutation activatrice de l'EGFR quelle que soit la ligne de traitement

EGFR TKi en 1^{ère} 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^{ère} ligne



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

Y a-t-il un standard en 1^{ère} 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^{ère} ligne.**

Y a-t-il un standard en 1^{ère} ligne ?



- Options thérapeutiques multiples en 1^{ère} ligne, surtout pour les carcinomes non épidermoïdes.
- Le choix de la 1^{ère} 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^{ère} 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^{ère} ligne.

Traitement de 1^{ère} ligne

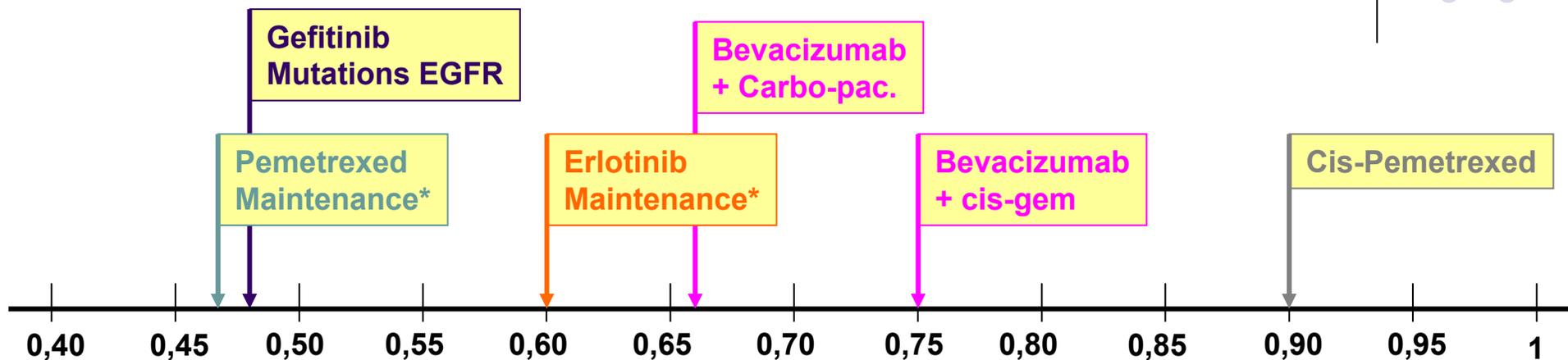
Rapport efficacité / toxicité



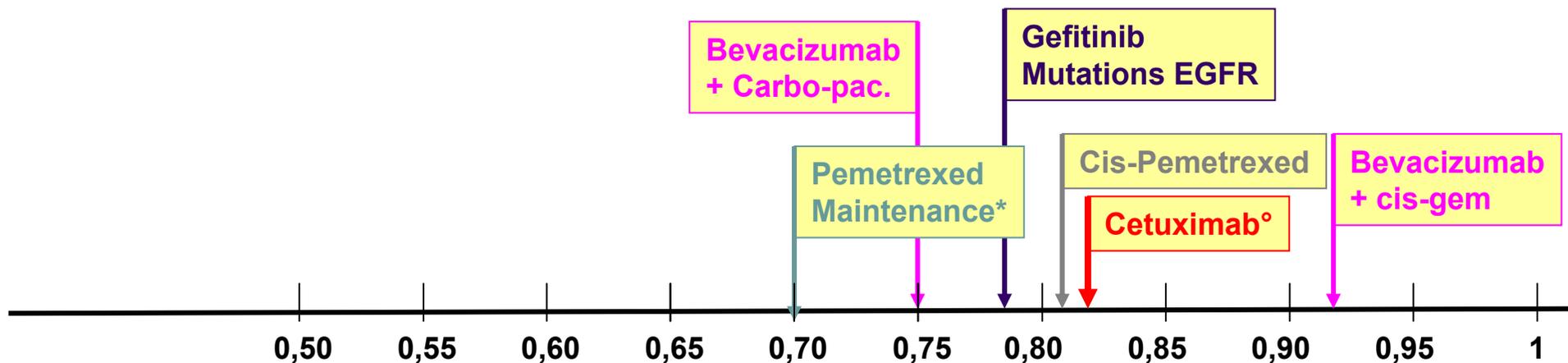
Traitement	Sélection	Réponse	SSP	Survie	☺	Toxicité
Bevacizumab 7,5 ou 15 mg/kg	Non-épiderm. Périphérique	↑	↑	↑ ↔	Si CT = carbo-pac (sub-optimale) non avec cis-gem.	hémoptysie neutropénie fébrile si carbo- paclitaxel HTA
Cetuximab	EGFR +	↑	↔	↑	CT sub-optimale ?	cutanée neutropénie fébrile (P-VNR)
Pemetrexed	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

