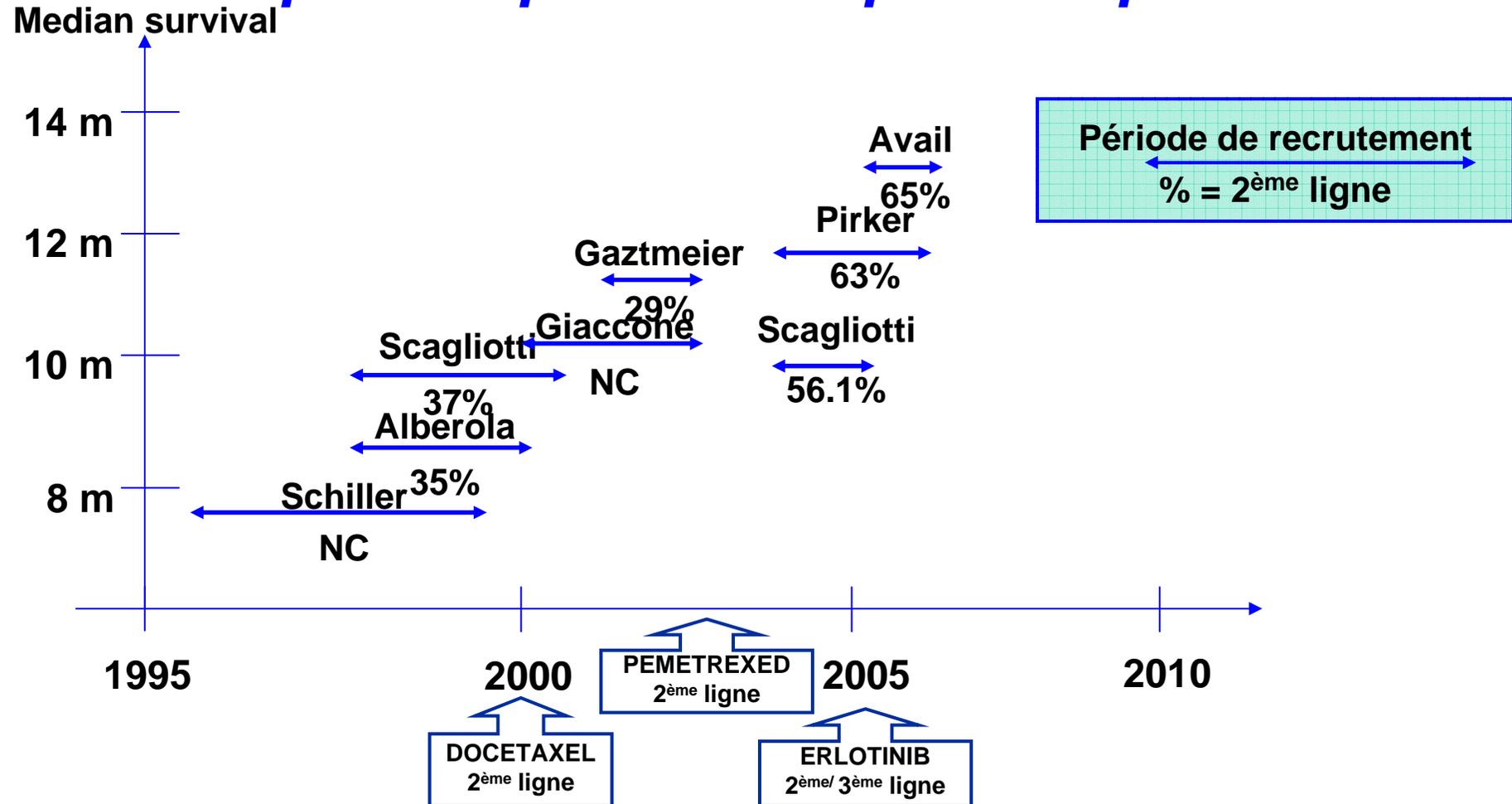


Quel traitement en deuxième ligne métastatique

Marie Wislez

Hôpital Tenon, AP-HP
ER2, Université Pierre et Marie Curie,
Paris

Un traitement de 2^{ème} ligne : *depuis quand ? pour qui ?*



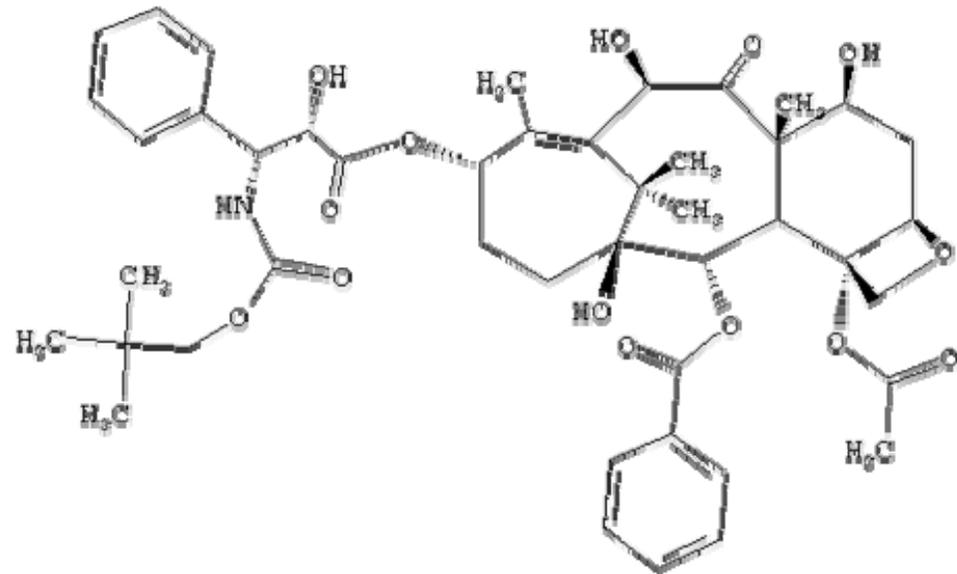
Un traitement de 2^{ème} ligne : *pour qui ?*

Factors	Univariate		Multivariate	
	OR	P-value	OR	P-value
Baseline factors				
Age	0.97	0.015	NS	
High performance status	2.33	0.002	2.05	0.015
Non-squamous histology	2.13	0.027	1.98	0.066
Female	2.74	0.0003	2.69	0.001
White race	1.56	0.151	NI	
Stage IV	1.03	0.945	NI	
Arm A	1.07	0.803	NI	
Outcomes of FL therapy				
2 or more cycles	7.03	0.0004	5.89	0.002
4 or more cycles	2.69	0.001	NS	
Neuropathy (grade 2 or 3)	2.06	0.024	NS	
Neutropenia (grade 3 or 4)	1.19	0.554	NI	
Response (CR + PR + RED)	<u>1.12</u>	<u>0.720</u>	NI	

Un traitement de 2^{ème} ligne : *quels médicaments ?*

Molécule	Rectificatif	AMM CBNPC, référentiel INCa
Docetaxel	23/10/06	localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure
Erlotinib	18/01/08	localement avancé ou métastatique après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie
Pemetrexed	22/01/08	localement avancé ou métastatique, en traitement de seconde ligne <i>des lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde</i>

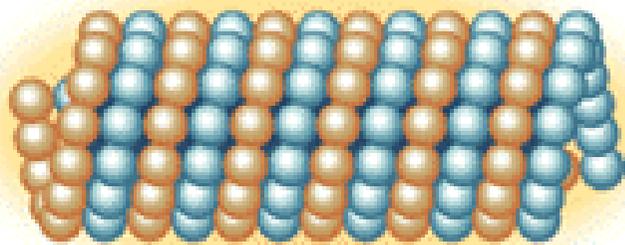
Un traitement de 2^{ème} ligne : *quels médicaments ?*



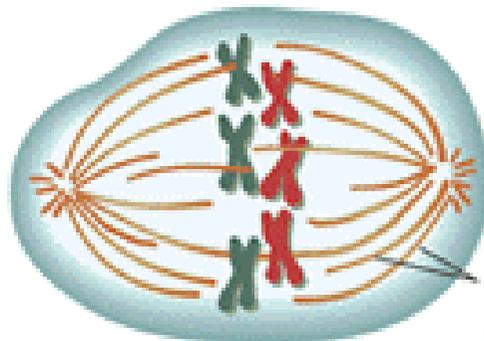
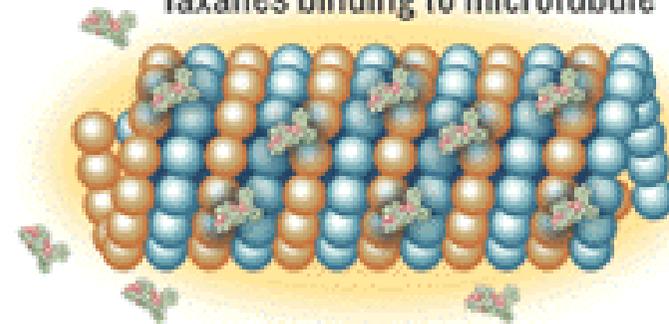
Taxotere docetaxel

Agents tubulo-affins

Molecular structure of microtubule



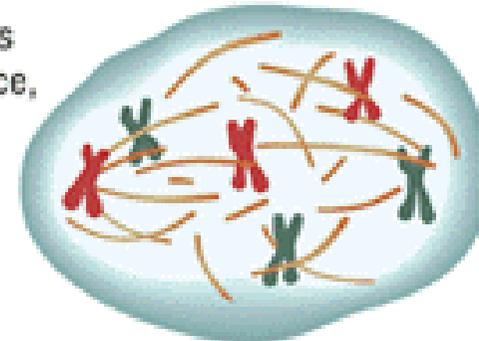
Taxanes binding to microtubule



Cancer cell preparing to divide

Microtubules in mitotic spindle

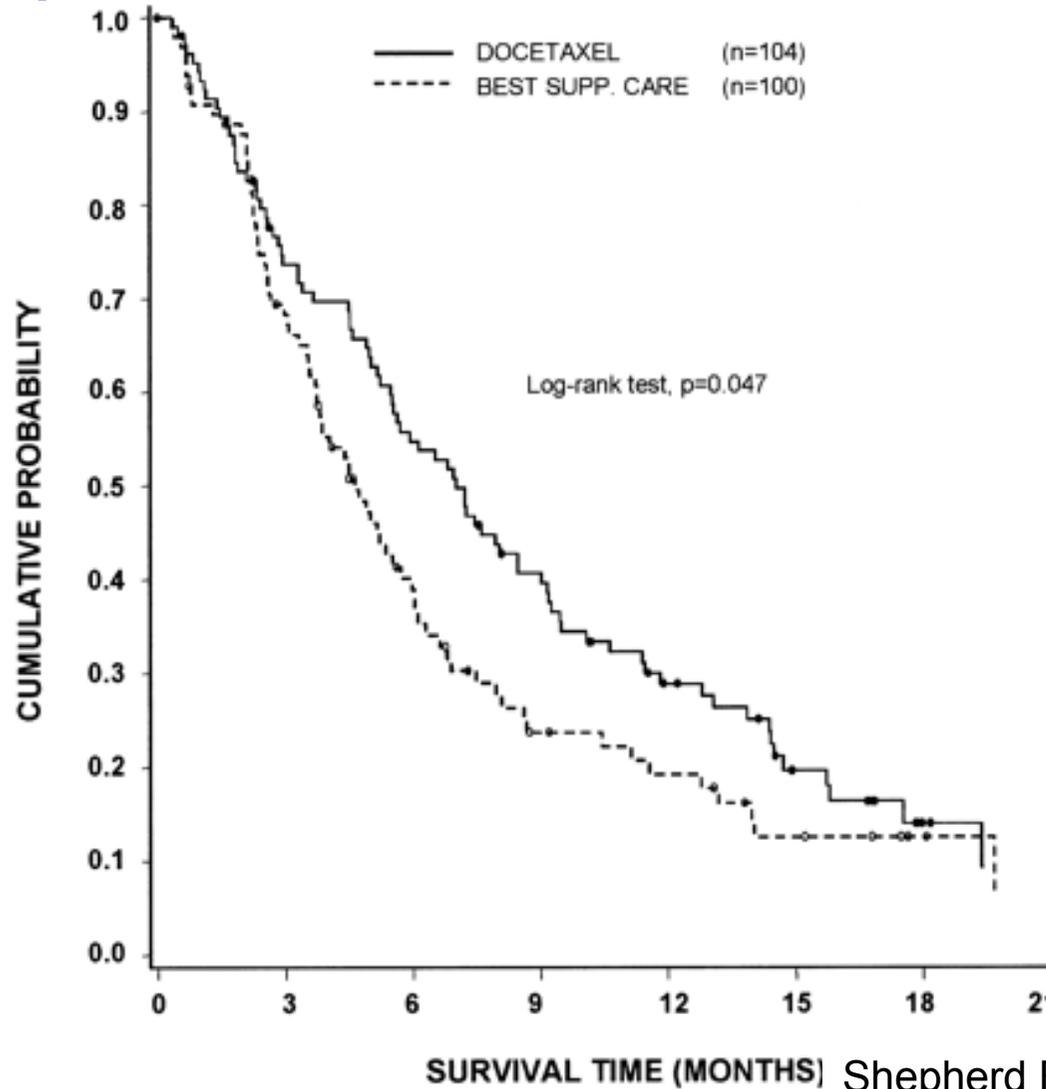
Microtubules frozen in place, causing eventual cell death



Taxotere docetaxel

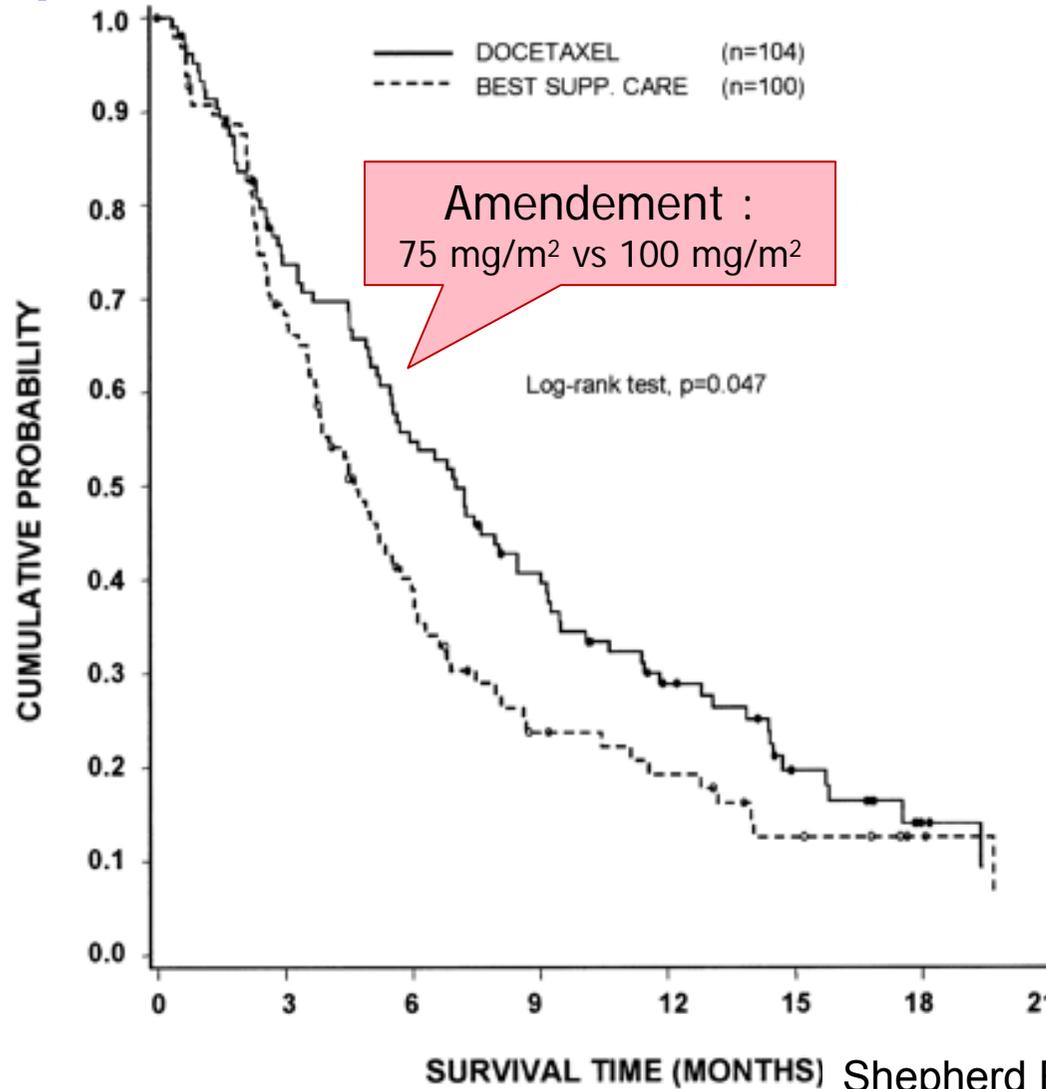
Un traitement de 2^{ème} ligne :

1) *docetaxel versus BSC*



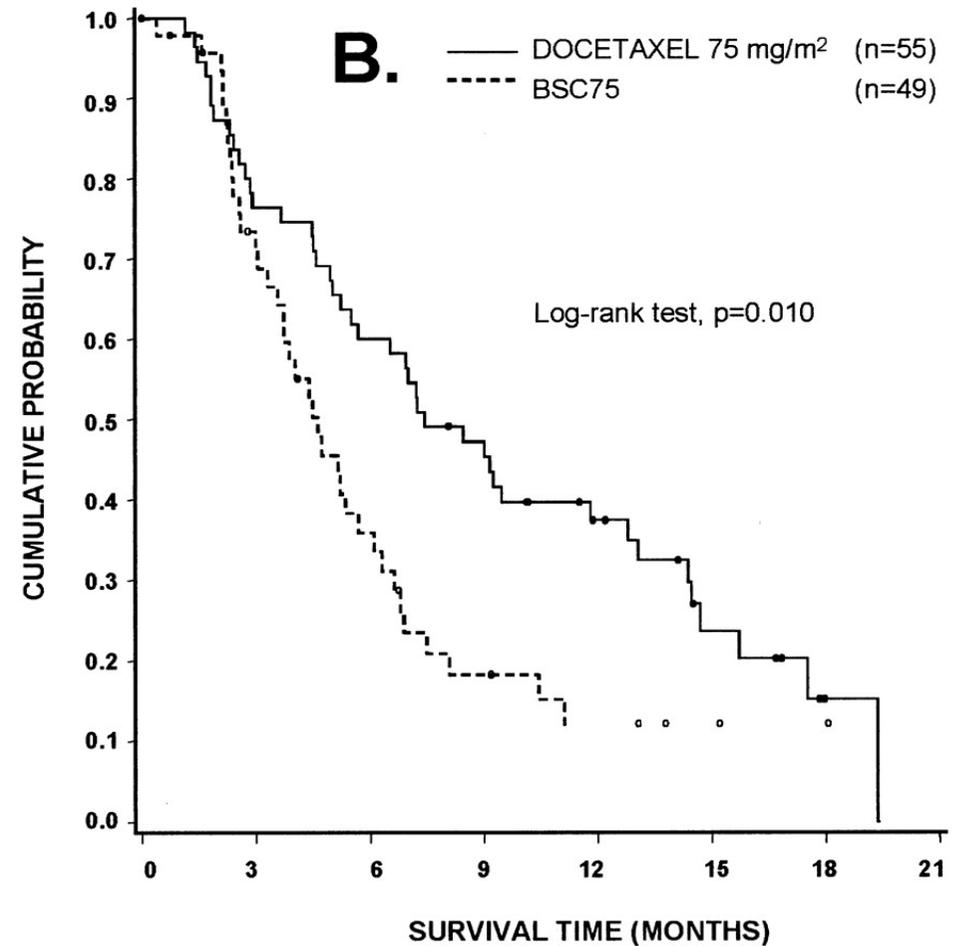
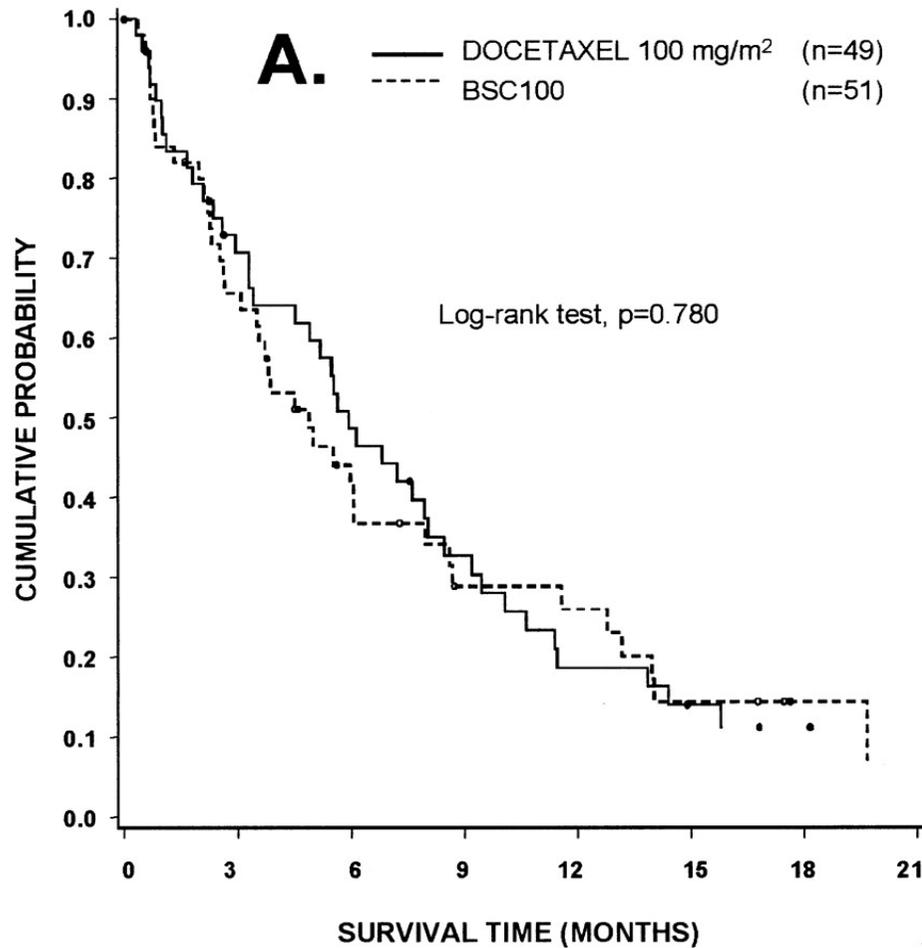
Un traitement de 2^{ème} ligne :

1) docetaxel versus BSC



Un traitement de 2^{ème} ligne :

1) *docetaxel versus BSC*



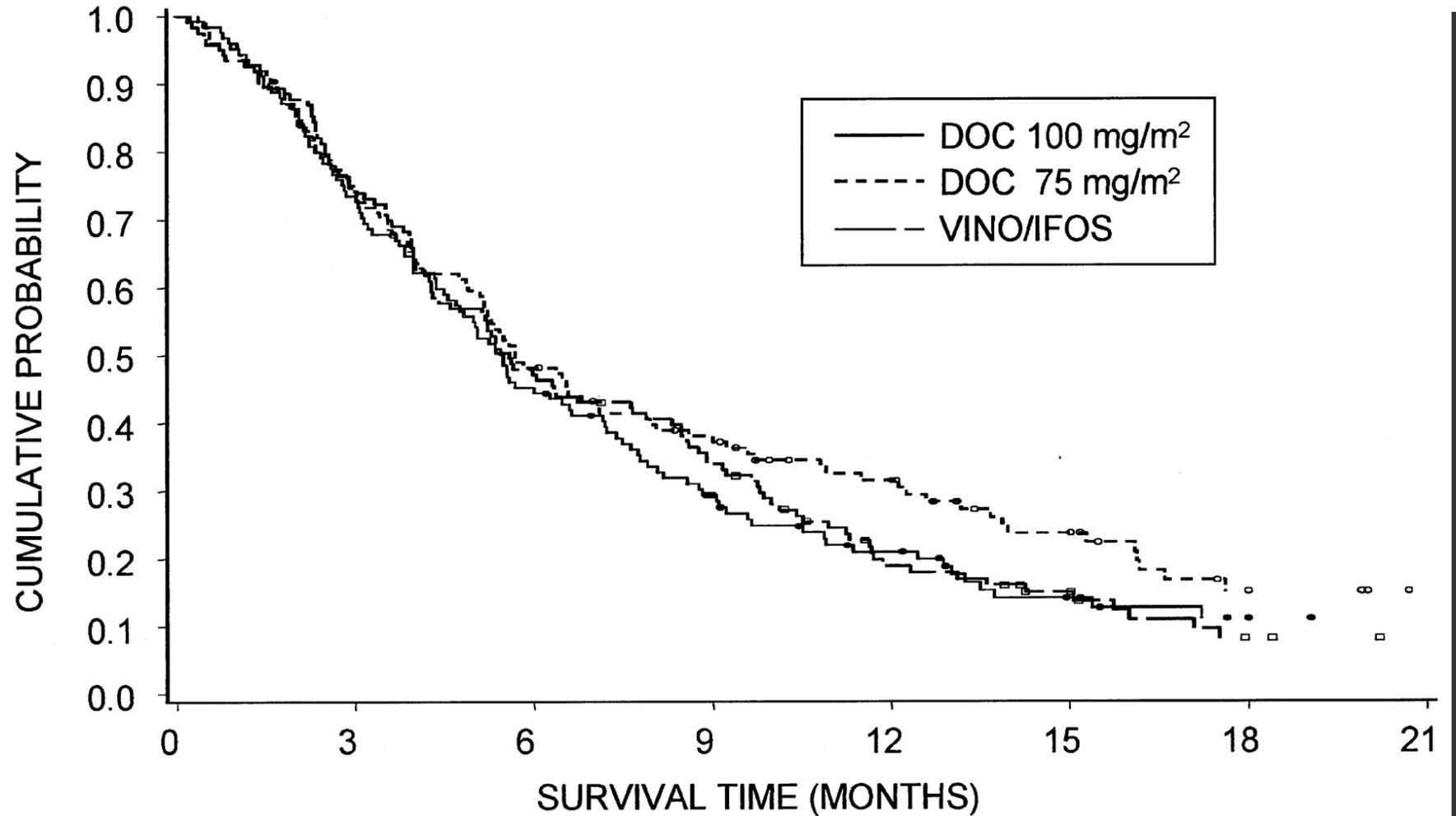
Un traitement de 2^{ème} ligne :

1) *docetaxel versus BSC*

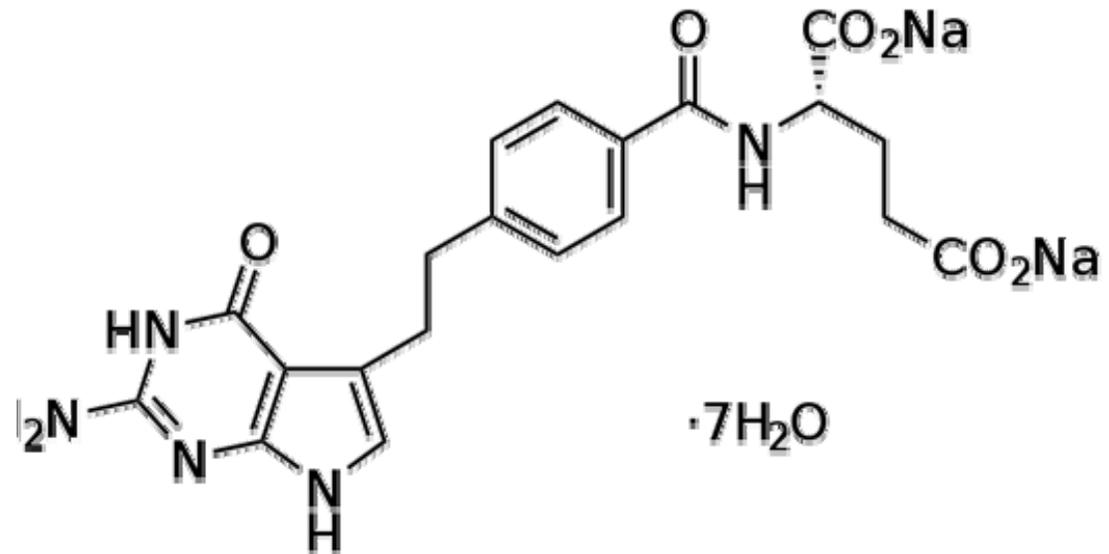
Docétaxel						
	75 + 100		75mg/m ²		100mg/m ²	
	N	%	N	%	N	%
N pts	104		55		49	
Anémie	11	11	3	5	8	16
Neutrop.	79	76	37	67	42	86
Thrombop.	1	1	0		1	2
Neutrop. fébrile	12	11	1	2	11	22
Décès septique	3	3	0		3	6

Un traitement de 2^{ème} ligne :

2) docetaxel versus mono CT

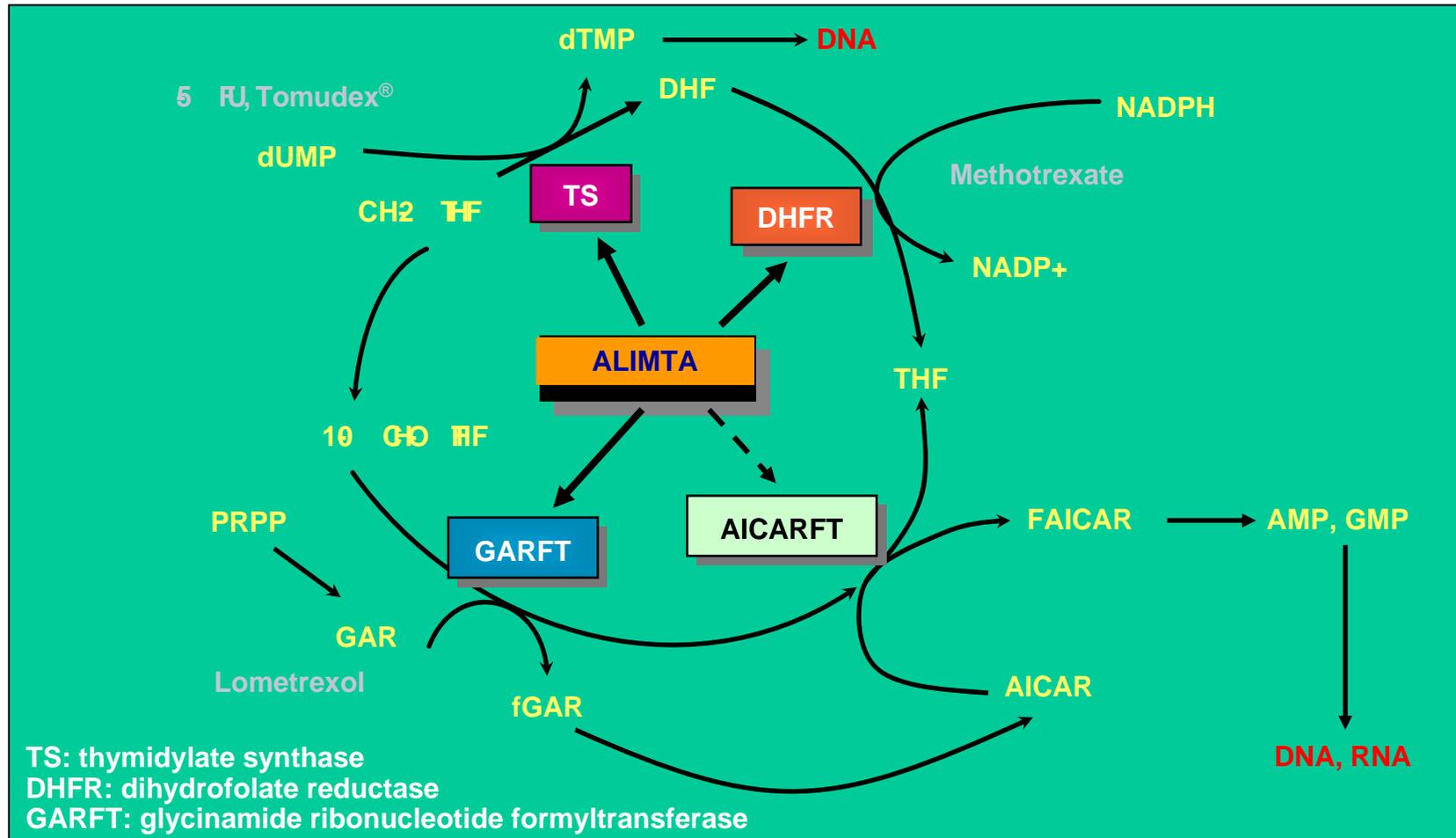


Un traitement de 2^{ème} ligne : *quels médicaments ?*



Alimta pemetrexed

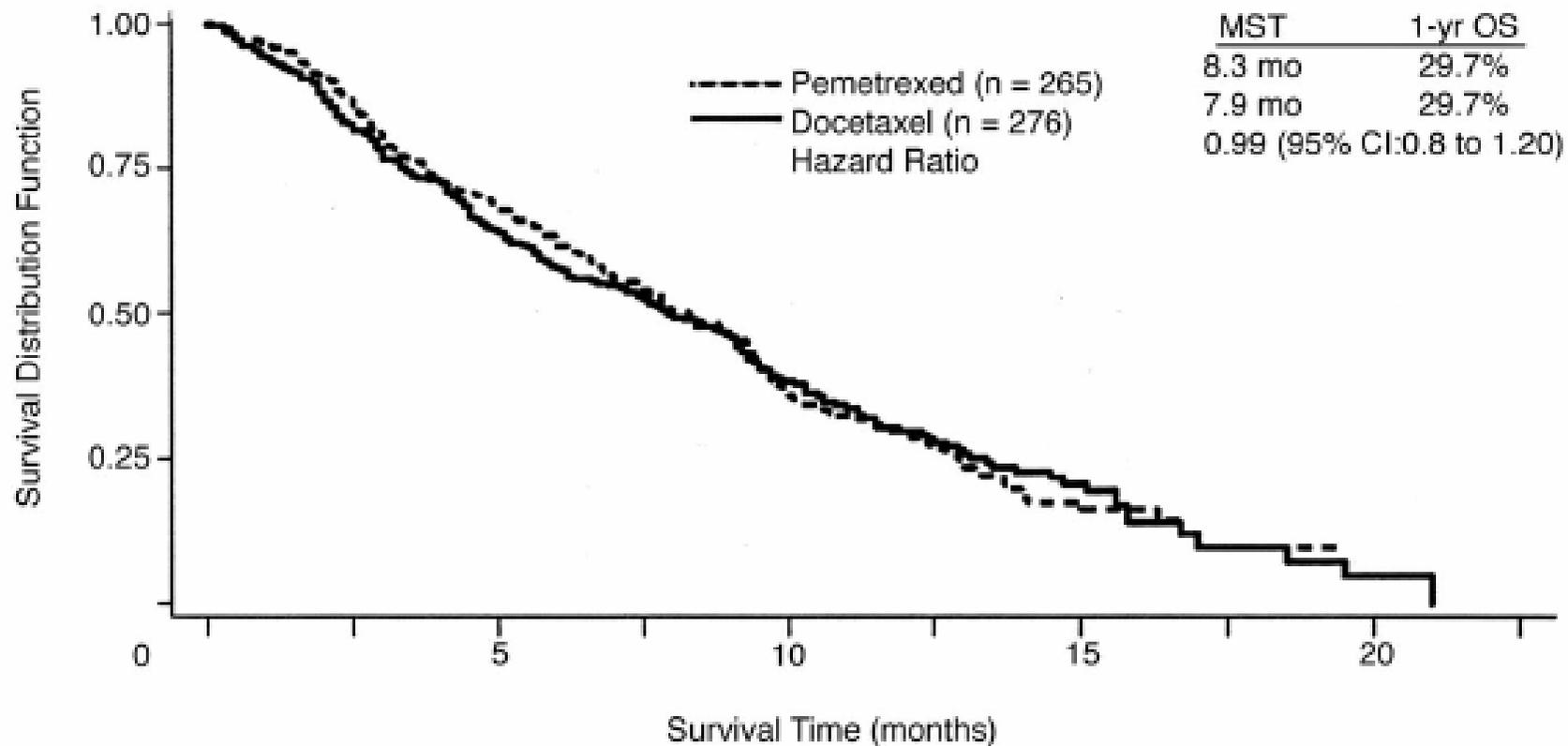
Un traitement de 2^{ème} ligne : *quels médicaments ?*



Alimta pemetrexed

Un traitement de 2^{ème} ligne :

3) *doce vs monoCT pemetrexed*



Pts At Risk

Pemetrexed	283	189	78	16	0
Docetaxel	288	177	78	19	1

283	189	78	16	0
288	177	78	19	1

189	78	16	0
177	78	19	1

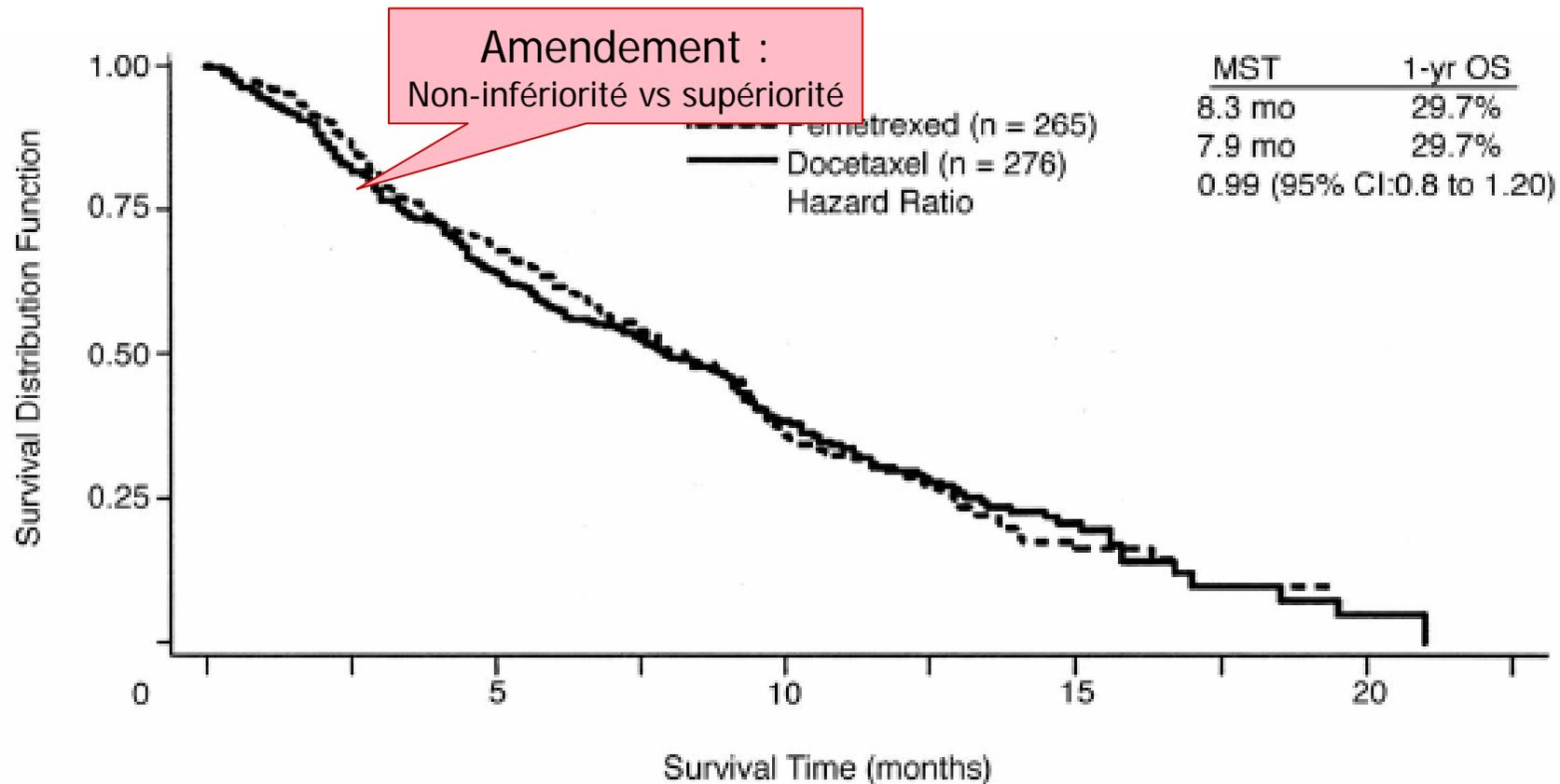
78	16	0
78	19	1

16	0
19	1

0
1

Un traitement de 2^{ème} ligne :

3) *doce vs monoCT pemetrexed*



Pts At Risk	
Pemetrexed	283
Docetaxel	288

189

78

16

0

177

78

19

1

Un traitement de 2^{ème} ligne :

3) *doce vs monoCT pemetrexed*

	% of Pemetrexed Patients (n = 265)	% of Docetaxel Patients (n = 276)	P*
Neutropenia	5.3	40.2	< .001
Febrile Neutropenia	1.9	12.7	< .001
Neutropenia with infection	0.0	3.3	.004
Anemia	4.2	4.3	.99
Thrombocytopenia	1.9	0.4	.116

NOTE. Toxicities graded using the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 2.

*Fisher's exact test.

Un traitement de 2^{ième} ligne :

3) *doce vs monoCT pemetrexed*

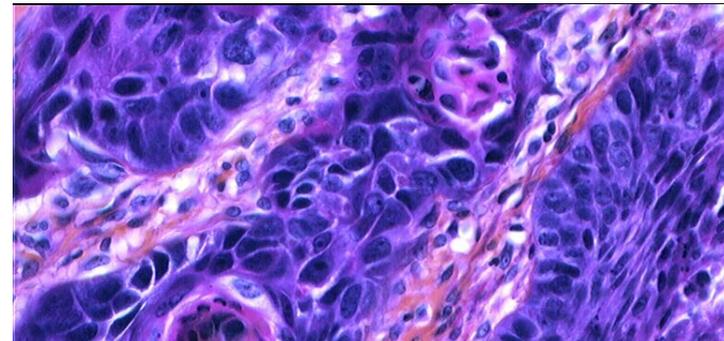
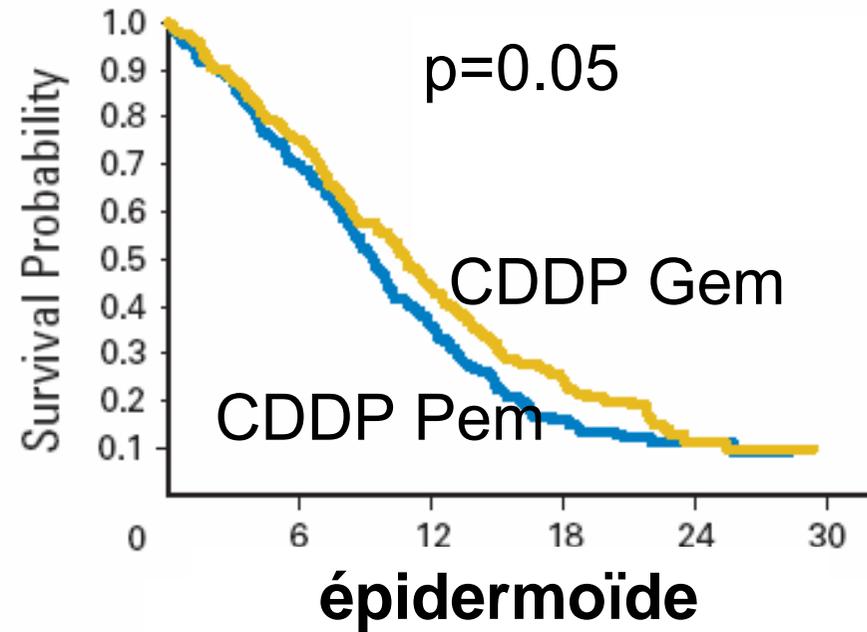
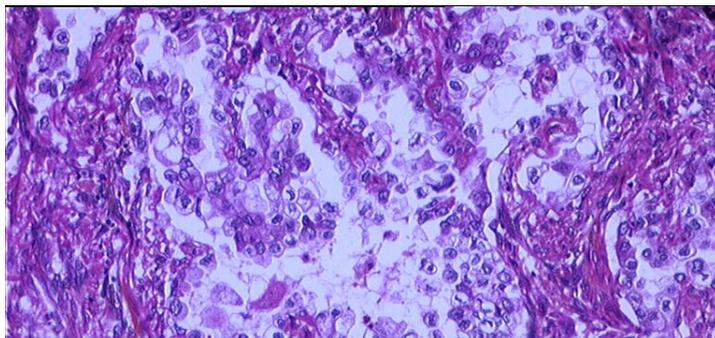
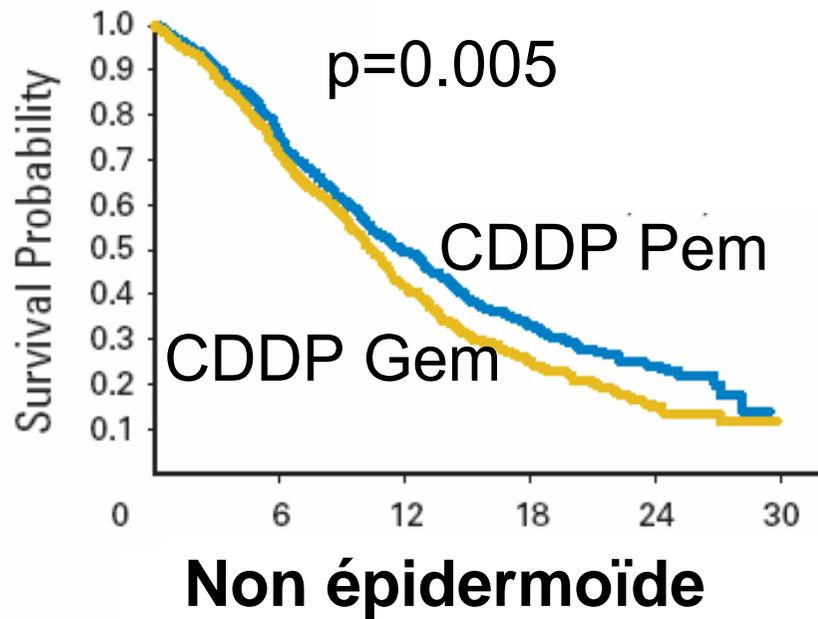
	% of Pemetrexed Patients (n = 265)	% of Docetaxel Patients (n = 276)	P*
≥ 1 hospitalization for neutropenic fever†	1.5	13.4	< .001
≥ 1 hospitalization for any other drug-related adverse event	6.4	10.5	.092
G-CSF/GM-CSF	2.6	19.2	< .001
Erythropoietin	6.8	10.1	.169
RBC transfusions	16.6	11.6	.1078

Abbreviations: G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

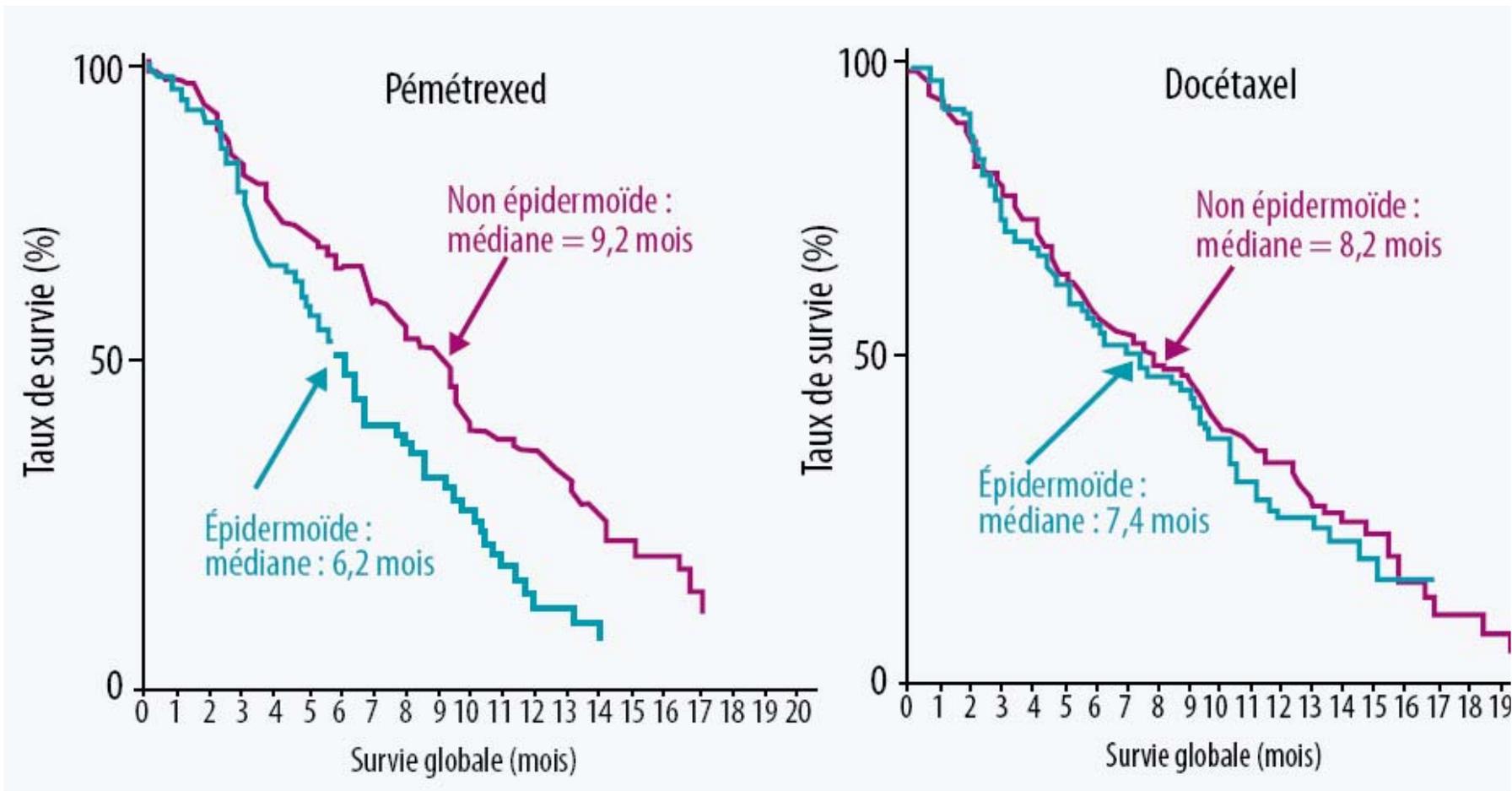
*Fisher's exact test.

†Pemetrexed treated patients were hospitalized for neutropenic fever a total of 29 days; docetaxel treated patients were hospitalized for neutropenic fever a total of 195 days.

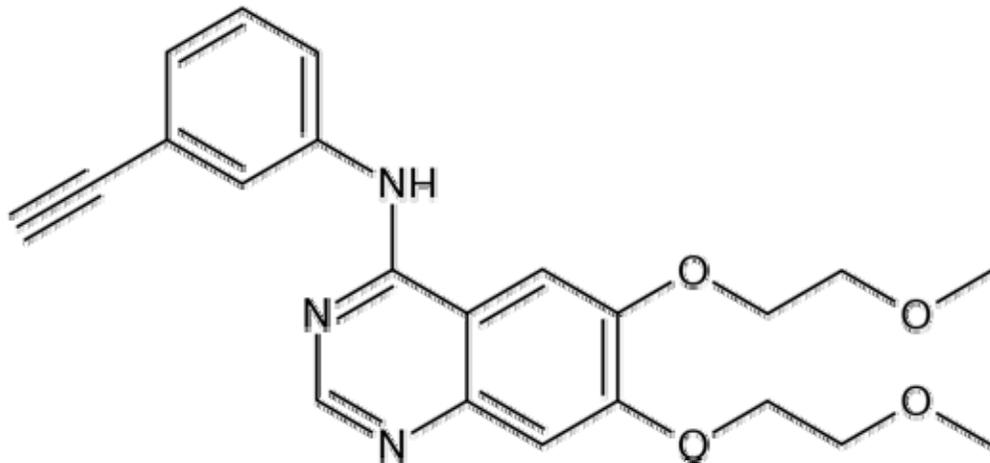
Un traitement de 2^{ème} ligne : *une 1^{ère} ligne histo-guidée*



Un traitement de 2^{ème} ligne : *une 2^{ème} ligne histo-guidée*

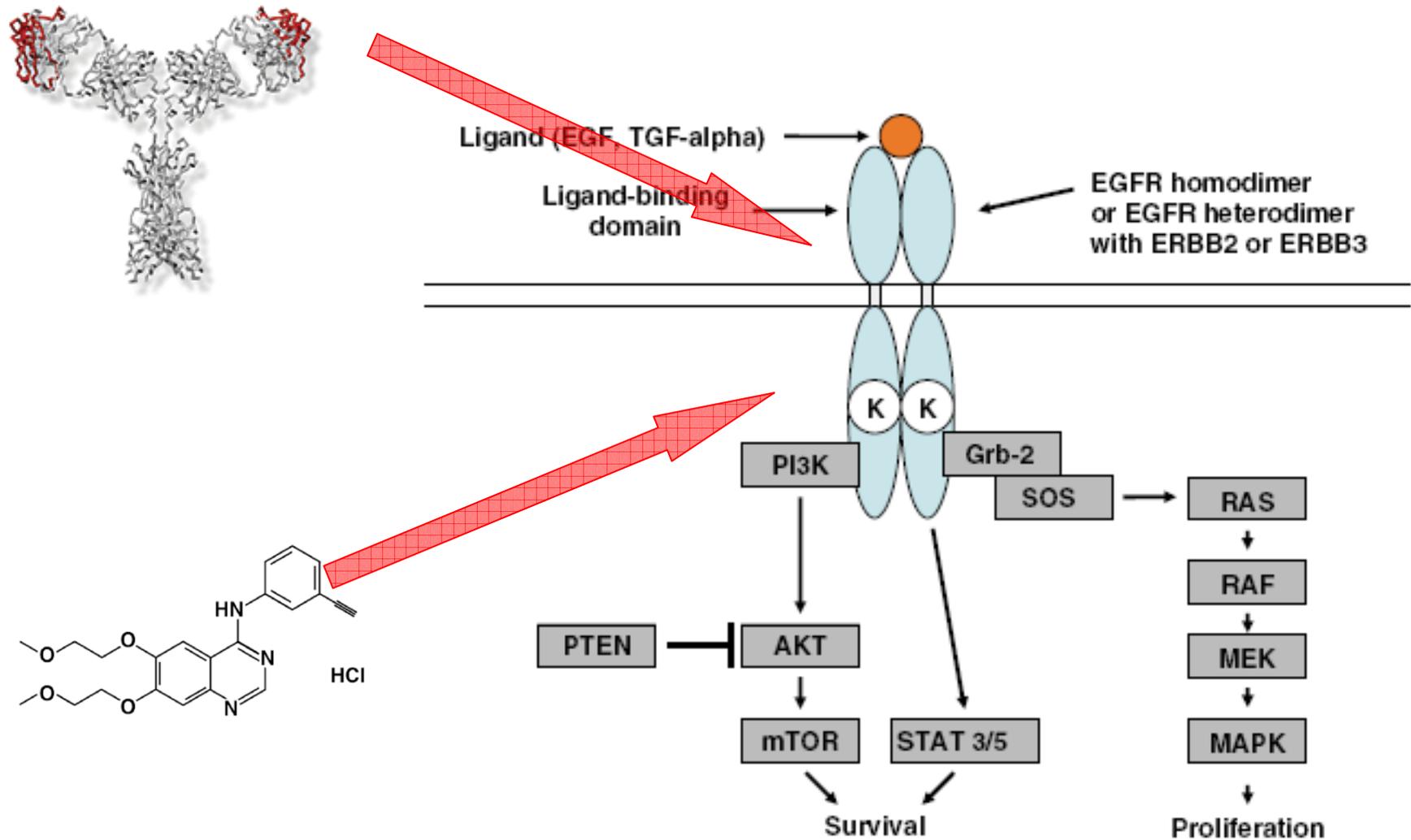


Un traitement de 2^{ème} ligne : *quels médicaments ?*



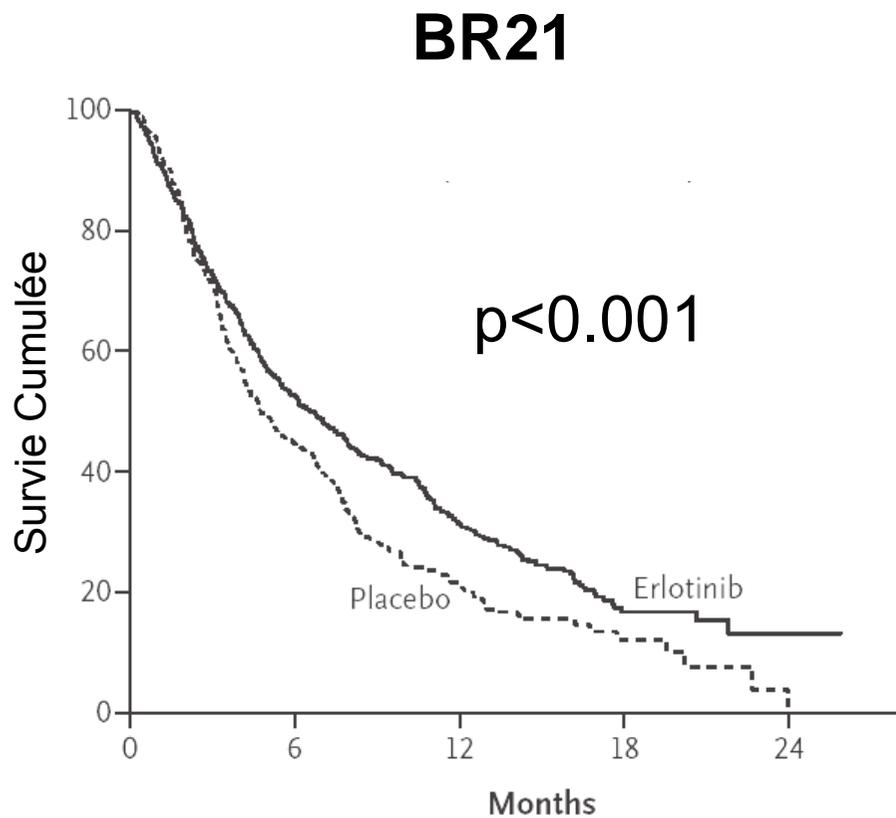
Tarceva erlotinib

Inhibiteurs de l'EGFR

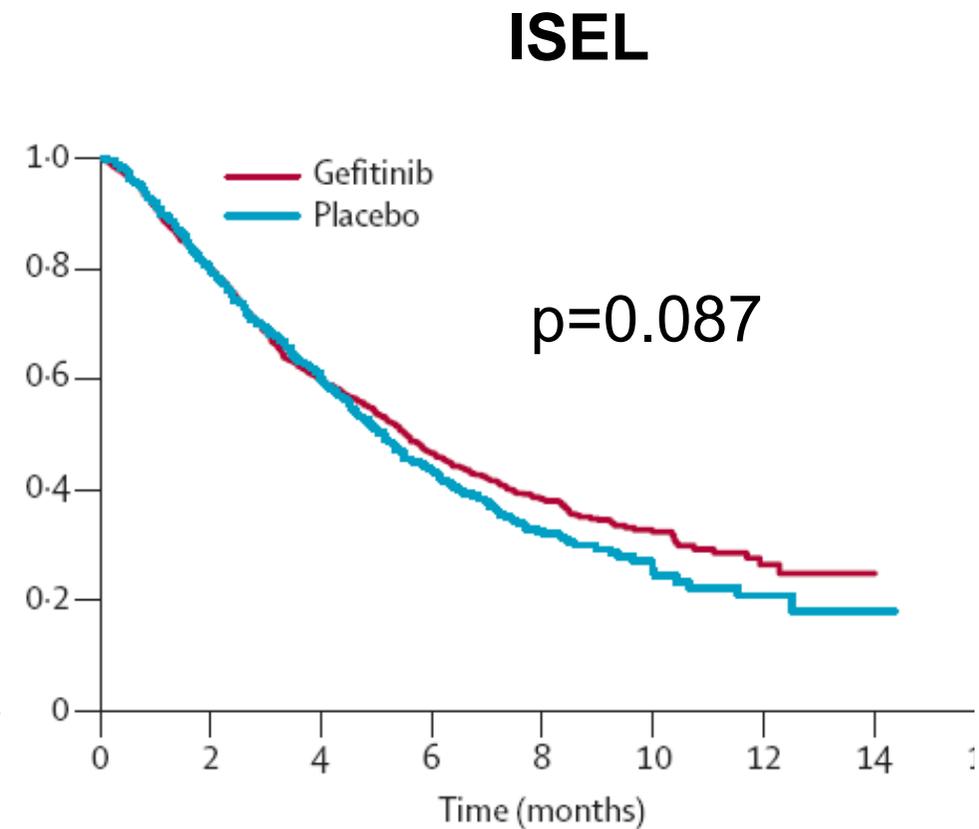


Un traitement de 2^{ème} ligne :

1) TKI EGFR versus placebo



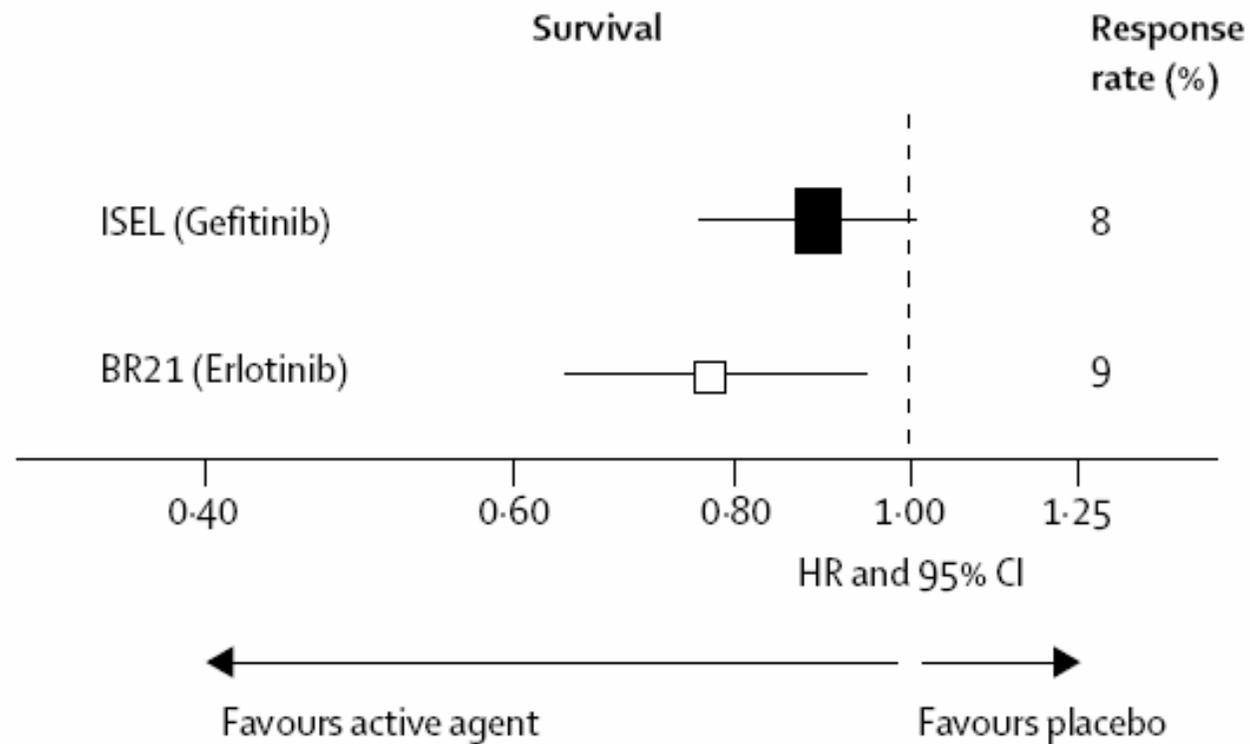
Shepherd F, NEJM 2005



Thatcher N, Lancet 2005

Un traitement de 2^{ème} ligne :

1) TKI EGFR versus placebo

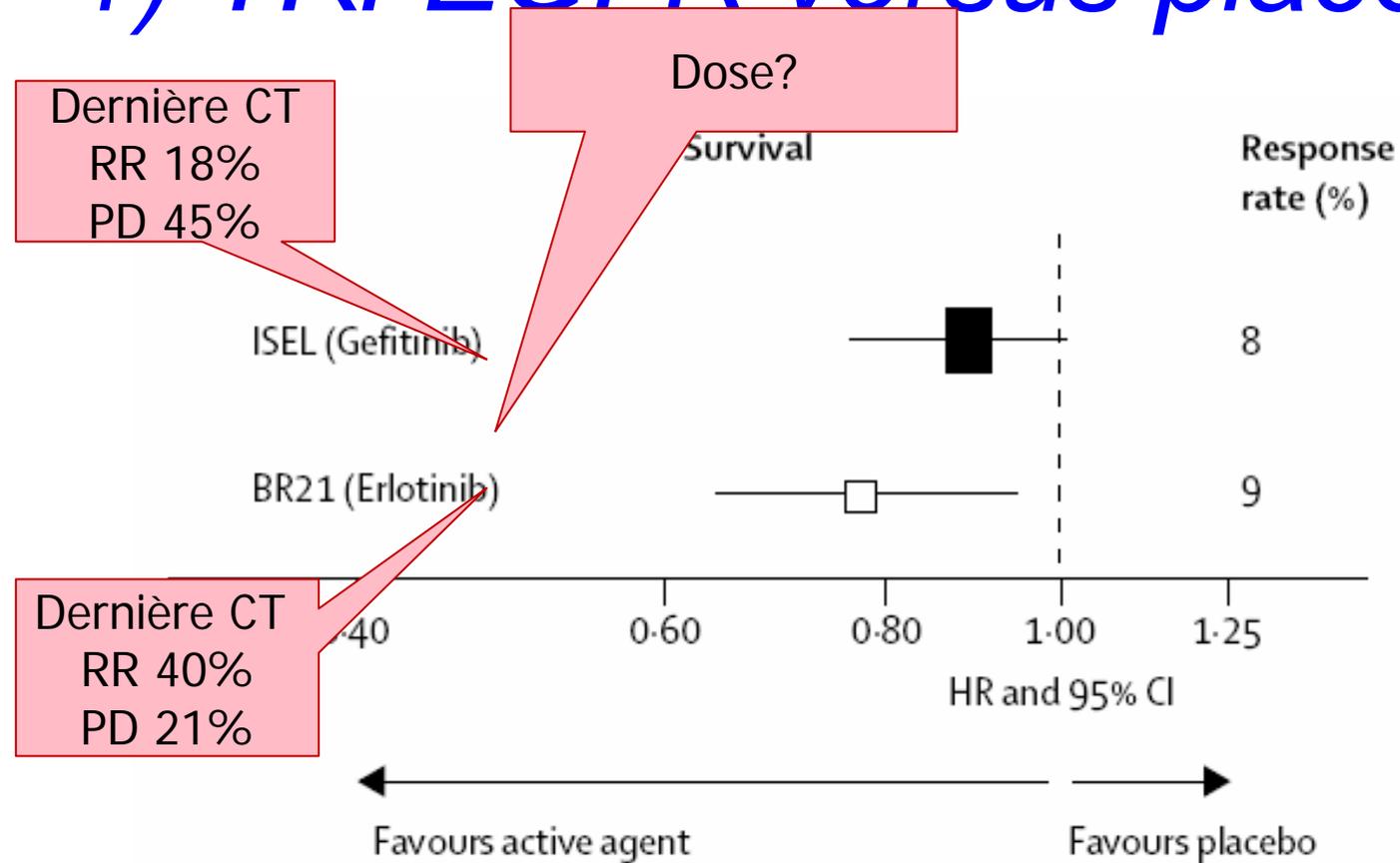


Shepherd F, NEJM 2005

Thatcher N, Lancet 2005

Un traitement de 2^{ème} ligne :

1) TKI EGFR versus placebo

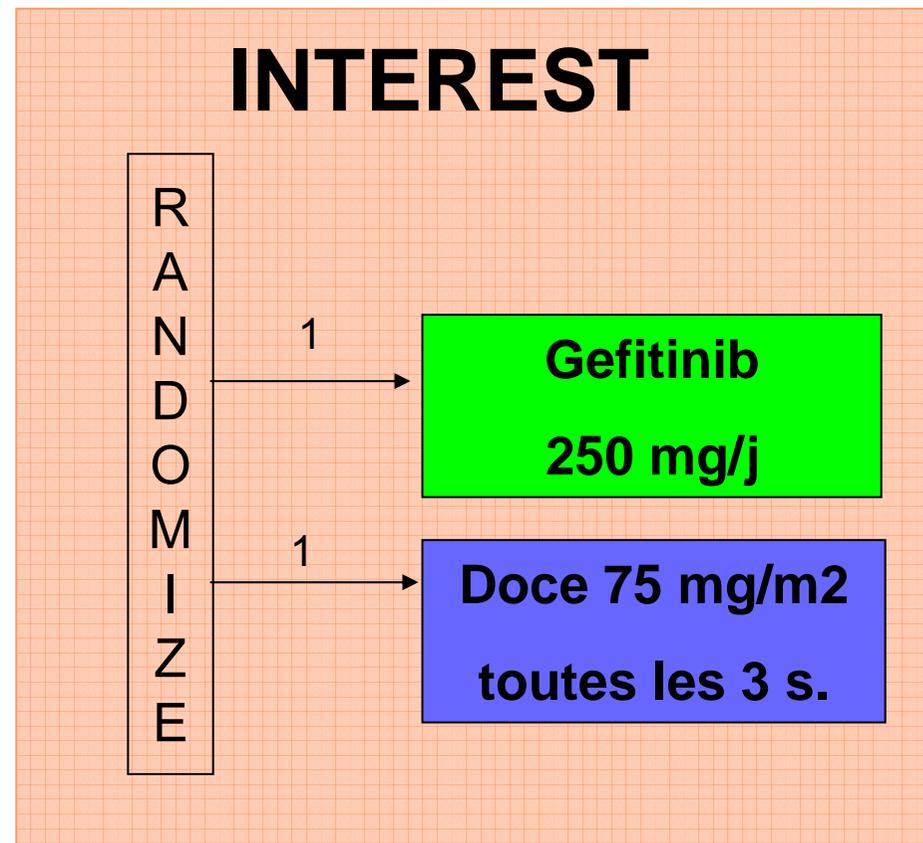
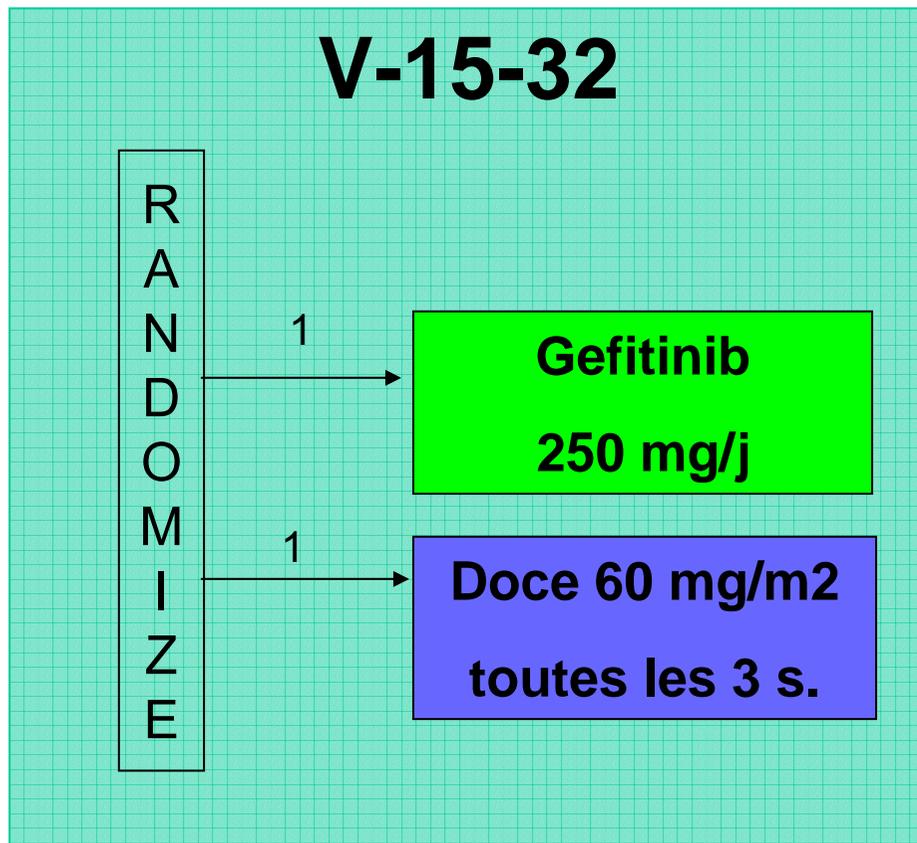


Shepherd F, NEJM 2005

Thatcher N, Lancet 2005

Un traitement de 2^{ème} ligne :

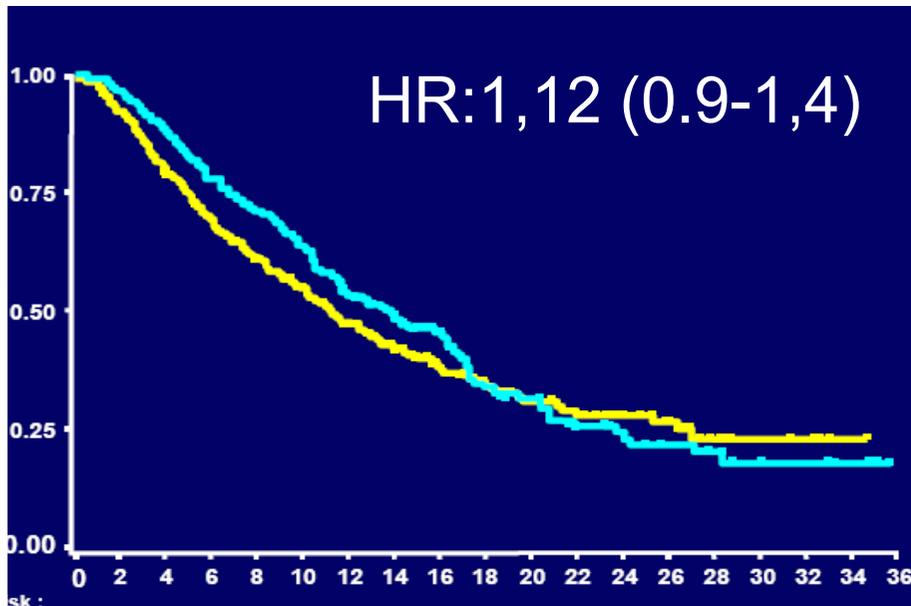
2 et 3) TKI EGFR versus docetaxel



CBNPC stade IIIB/IV, 2^{ème} ou 3^{ème} ligne, PS 0–2

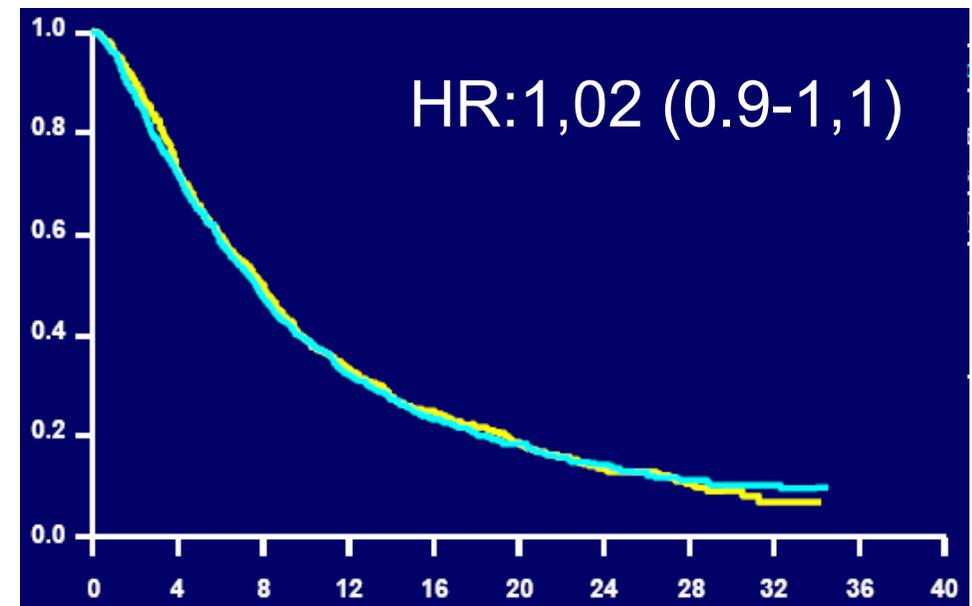
Un traitement de 2^{ème} ligne : 2 et 3) TKI EGFR versus docetaxel

V-15-32



Maruyama R, J Clin Oncol 2008

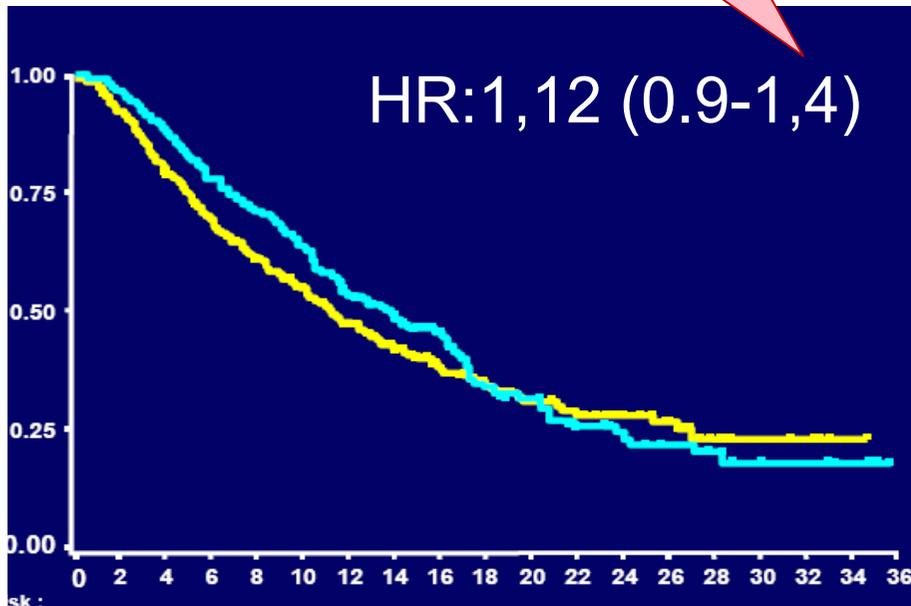
INTEREST



Douillard JY, IASLC 2007

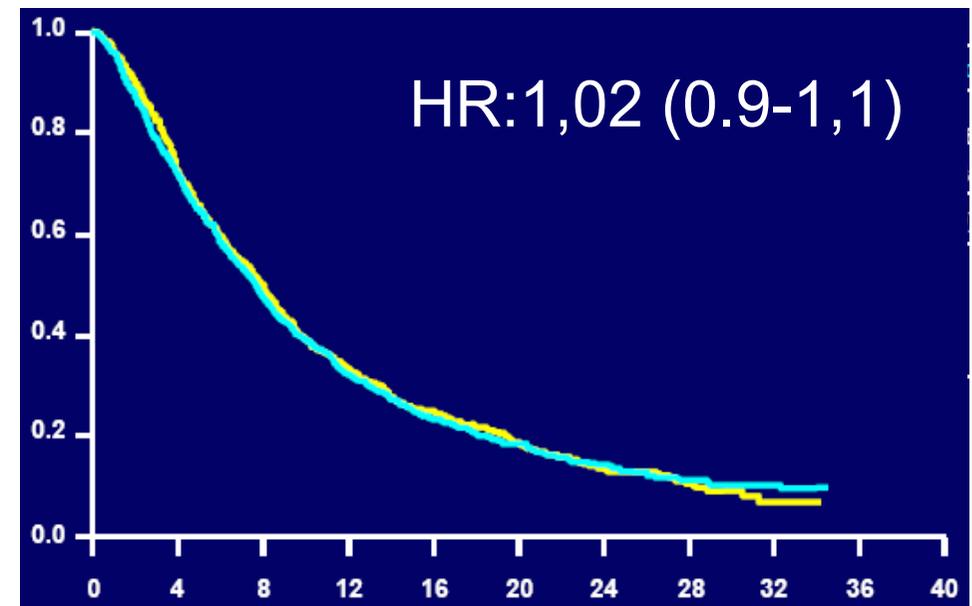
Un traitement de 2^{ème} ligne : 2 et 3) TKI EGFR versus docetaxel

Non inferiorité
HR 1,25



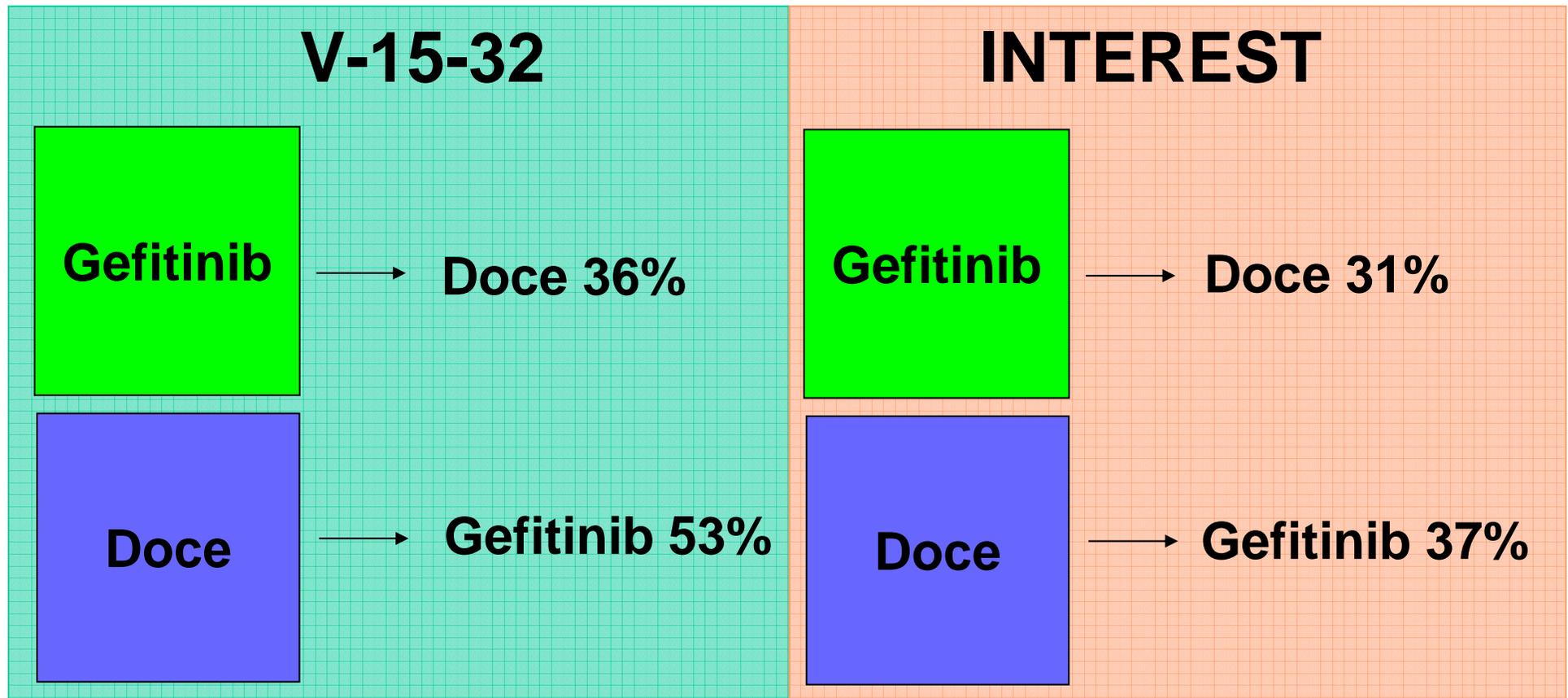
Maruyama R, J Clin Oncol 2008

INTEREST



Douillard JY, IASLC 2007

Un traitement de 2^{ème} ligne : 2 et 3) TKI EGFR versus docetaxel



Un traitement de 2^{ème} ligne :

2 et 3) TKI EGFR versus docetaxel

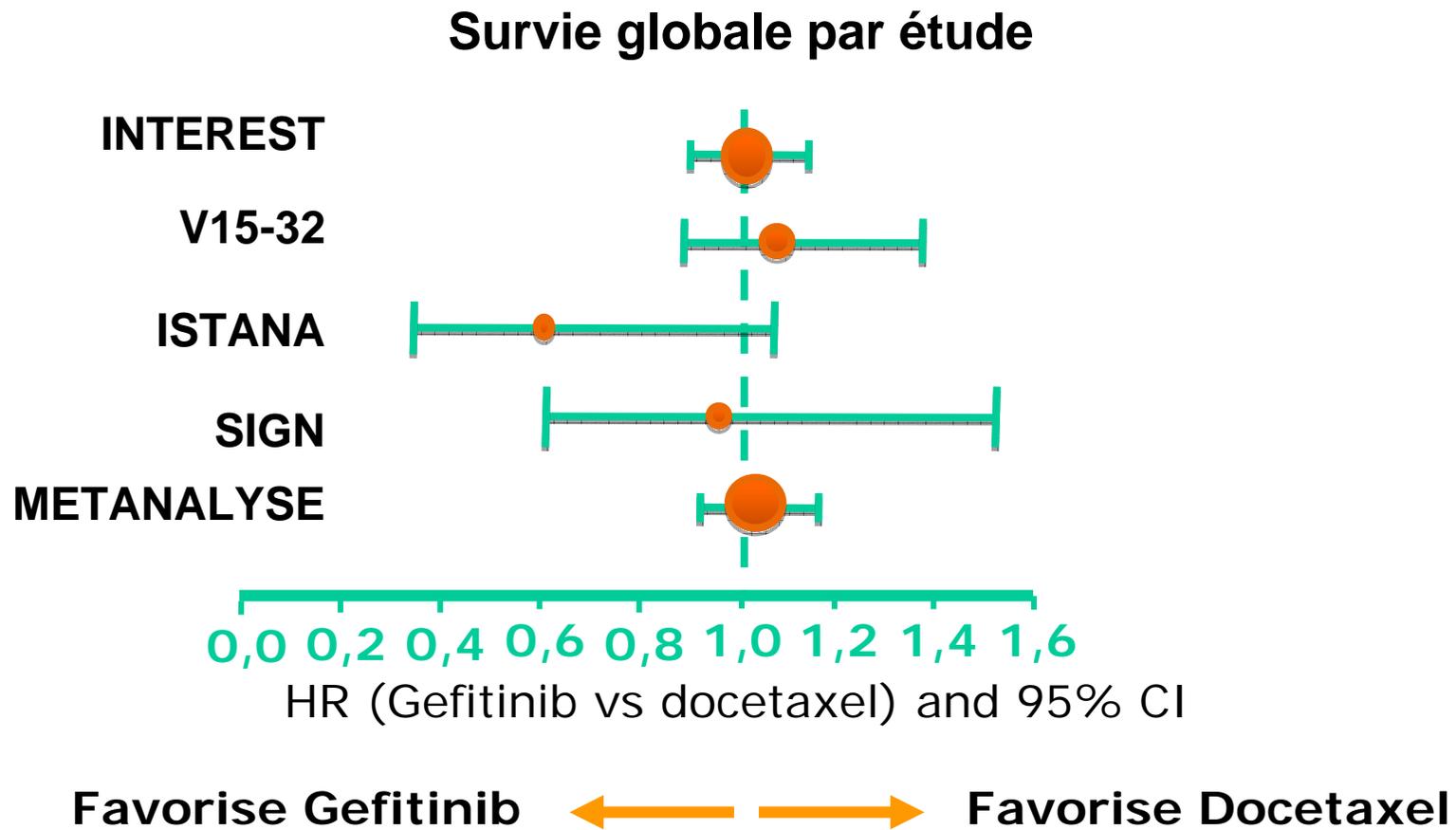
	V-15-32		INTEREST	
	doce	gefitinib	doce	gefitinib
Nombre de patients	187	200	657	659
Taux de réponse %	12,5	22,5	7,6	9,1
Valeur de p	0,009*		0,32	
Survie sans progression mo	2,0	2,0	2,0	2,7
Valeur de p	0,33		0,46	

Un traitement de 2^{ème} ligne :

2 et 3) TKI EGFR versus docetaxel

	V-15-32		INTEREST	
	doce	gefitinib	doce	gefitinib
Nombre de patients	187	200	657	659
FACT- L	13,1	23,4*	14,7	25,1*
TOI	8,7	20,5*	10,3	17,3*
LCS	20,4	22,7	16,8	20,4

Un traitement de 2^{ème} ligne : *TKI EGFR versus docetaxel*



Un traitement de 2^{ème} ligne : *profil de toxicité ?*

	Docetaxel	Pemetrexed	Erlotinib
Hematologic			
Neutropenia	40.2%	5.3%	not listed
Febrile neutropenia	12.7%	1.9%	not listed
Anaemia	4.3%	4.2%	not listed
Thrombocytopenia	0.4%	1.9%	not listed
Non hematologic			
Fatigue	5.4%	5.3%	19%
Nausea	1.8%	2.6%	3%
Vomiting	1.1%	1.5%	3%
Diarrhea	2.5%	0.4%	6%
Neurosensory	1.1%	0%	not listed
Rash	0.7%	0.8%	9%
Alopecia	37.7%	6.4%	0% (?)

Shepherd F, J Clin Oncol 2000, 18:2095; Hanna N, J Clin Oncol 2004, 22:1589;
Shepherd F, N Engl J Med 2005, 553:123.

Un traitement de 2^{ème} ligne : *profil de toxicité ?*

	Docetaxel	Docetaxel	Erlotinib
Hematologic			
Neutropenia	40.2%	5.3%	not listed
Febrile neutropenia	12.7%	1.9%	not listed
Anaemia	4.3%	4.2%	not listed
Thrombocytopenia	0.4%	1.9%	not listed
Non hematologic			
Fatigue	5.4%	5.3%	19%
Nausea	1.8%	2.6%	3%
Vomiting	1.1%	1.5%	3%
Diarrhea	2.5%	0.4%	6%
Neurosensory	1.1%	0%	not listed
Rash	0.7%	0.8%	9%
Alopecia	37.7%	6.4%	0% (?)

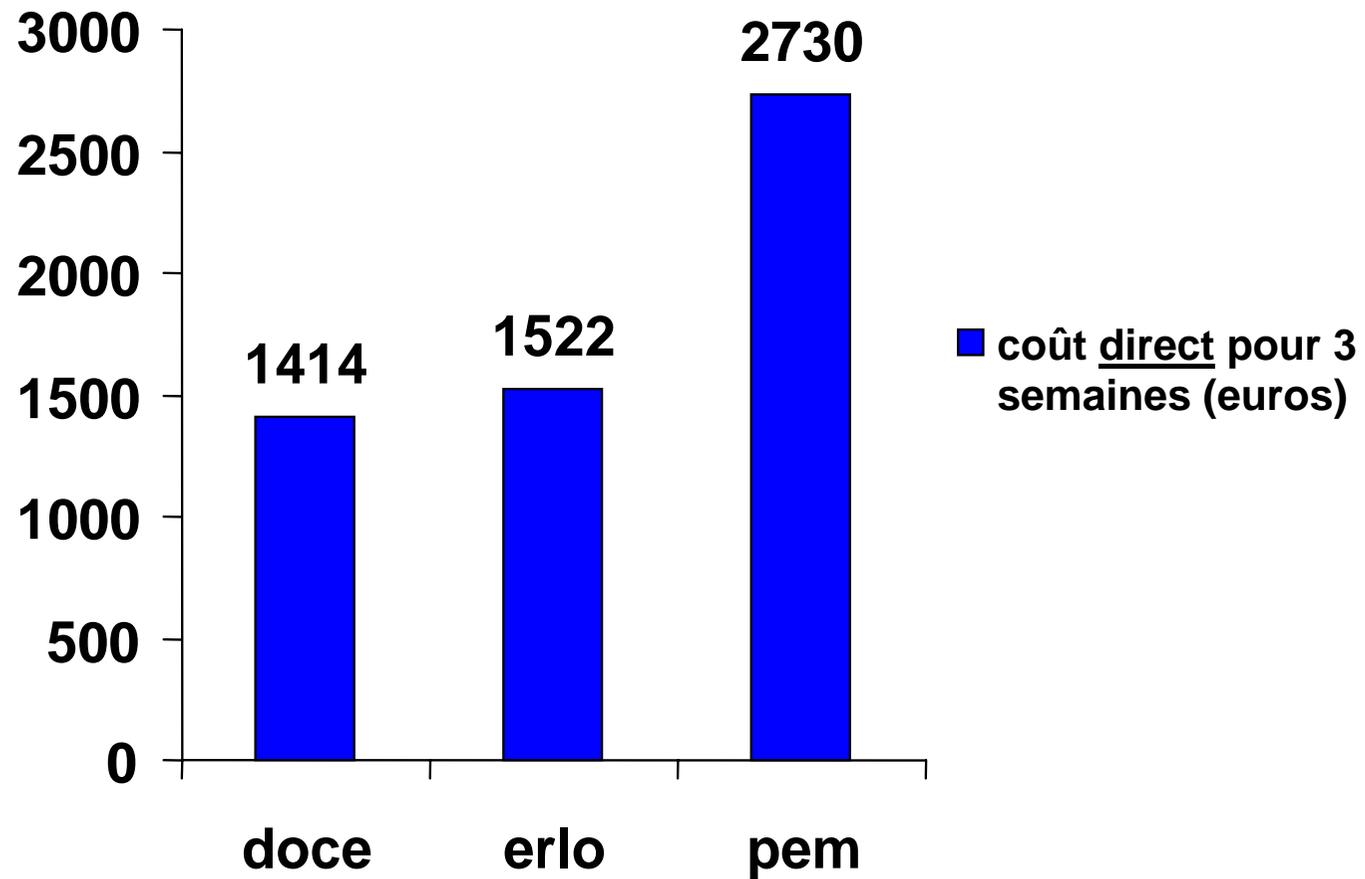
Doce/3 sem vs Doce/sem
 - 3 phases III, 1 meta-analyse
 - efficacité similaire, réduction des neutropénies 3/4

Shepherd F, J Clin Oncol 2000, 18:2095; Hanna N, J Clin Oncol 2004, 22:1589; Shepherd F, N Engl J Med 2005, 553:123.

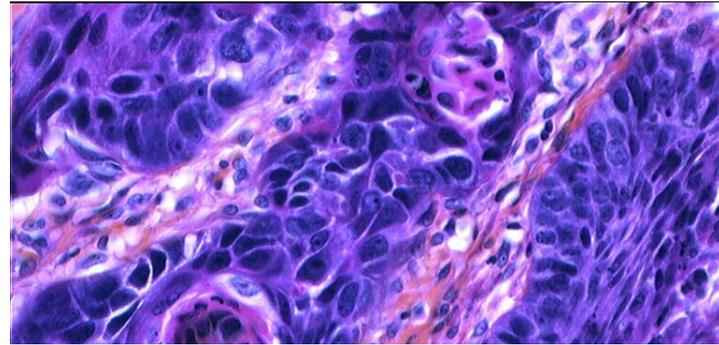
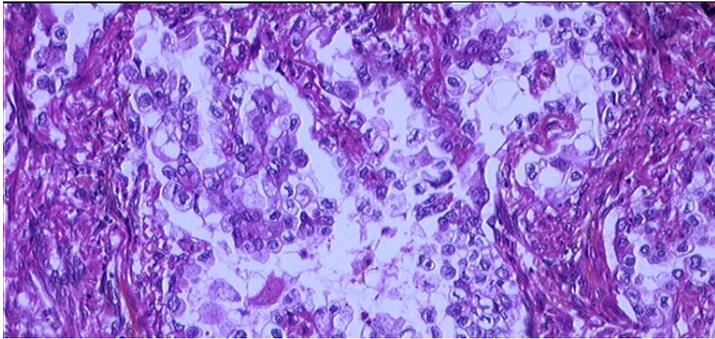
Un traitement de 2^{ème} ligne : *mode d'administration ?*

protocoles	Docetaxel	Pemetrexed	Erlotinib
voie	IV	IV	Per os
fréquence	/3 semaines	/3 semaines	/jour
prémedication	steroids 3 dys	steroids 3 dys folic acid/dy; vitB12 IM/9 weeks	non

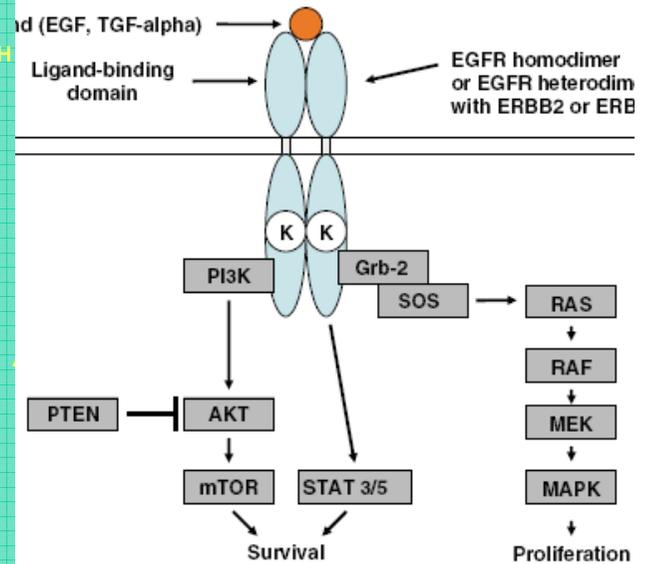
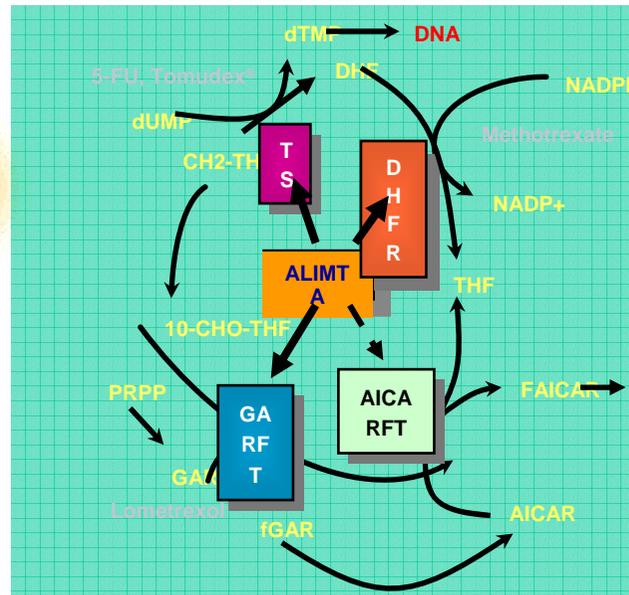
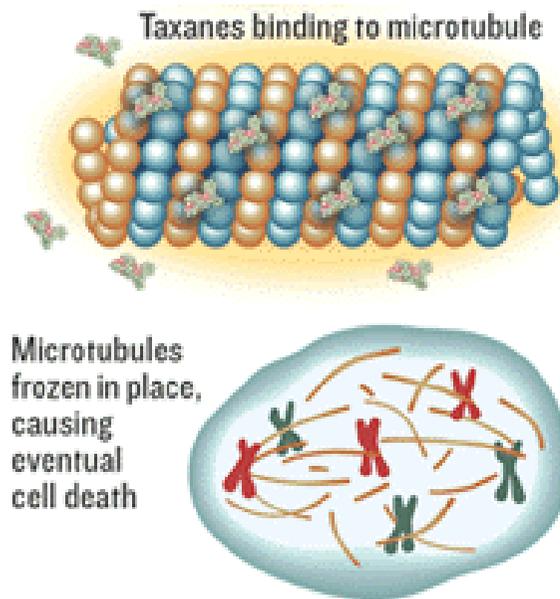
Un traitement de 2^{ème} ligne : *prix ?*



Un traitement de 2^{ème} ligne : *histo ?*



Un traitement de 2^{ème} ligne : *peut-on mieux cibler ?*



TKI EGFR facteurs prédictifs : *caractéristiques cliniques / réponse*

Essais de phase II ou séries rétrospectives

Groupe	Réponse	Valeur P	Etude
Féminin vs. Masculin	50% vs. 31%	.0006	IDEAL2
Japonais vs. Caucasien	27.5% vs. 10.4%	.0023	IDEAL1
Non-fumeur vs. Ancien/Actuel	36% vs. 8%	<.001	MSKCC
BAC vs. Non BAC vs. Autres	38% vs. 14% vs. 0%	<.001	MSKCC

Kris MG, JAMA 2003; Fukuoka M, JCO 2003, Miller VA, JCO 2004

TKI EGFR facteurs prédictifs : *caractéristiques cliniques / réponse*

Essais de phase III

BR.21

ISEL

Groupe	Réponse	Valeur P	Réponse	Valeur P
Féminin vs. Masculin	14% vs. 6%	.0006	14,7% vs. 5,1%	<0,05
Asiatique vs. Caucasien	18,9% vs. 7,5%	.002	12,4% vs. 6,8%	<0,05
Non-fumeur vs. Ancien/Actuel	24,7% vs. 3,9%	<.001	18,1% vs. 5,3%	<0,05
ADC vs. Autres	13,9% vs. 4,1%	<.001	11,9% vs. 4,8%	<0,05

Shepherd F, N Engl J Med 2005, 553:123

Thatcher N, Lancet 2005, 366:1527

TKI EGFR facteurs prédictifs : *caractéristiques cliniques*

Essais de phase III

	V 15 32		INTEREST	
	Gefitinib (n=245)	Docetaxel (n=244)	Gefitinib (n=733)	Docetaxel (n=733)
Female	38%	38%	36%	33%
Asian	100%	100%	21%	23%
Non-smoker	29%	36%	20%	21%
Adenocarcinoma	78%	77%	54%	56%
2nd/3rd-line	87/13%	82/17%	84/16%	83/17%

TKI EGFR facteurs prédictifs : *caractéristiques cliniques / survie*

Essais de phase III

BR.21

ISEL

Groupe	Survie		Survie	
	HR (IC 95%)	Valeur P	HR (IC 95%)	Valeur P
Féminin vs. Masculin	0,8 (0,6-1,1)	0,13		
	0,8 (0,6-0,9)	0,01		
Asiatique vs. Caucasien	0,6 (0,4-1,0) *	0,06	0,6 (0,4-0,9)	0,01
	0,8 (0,7-0,9)	0,01	0,9 (0,8-1,0)	0,2
Non-fumeur vs. Ancien/Actuel	0,4 (0,6-0,9) *	<,001	0,6 (0,4-0,9)	0,01
	0,9 (0,7-1,0)	0,014	0,9 (0,7-1,0)	0,2
ADC vs. Autres	0,7 (0,6-0,9) *	0,008		
	0,8 (0,6-1,0)	0,07		

TKI EGFR facteurs prédictifs : *caractéristiques cliniques / survie*

Essais de phase III

BR.21

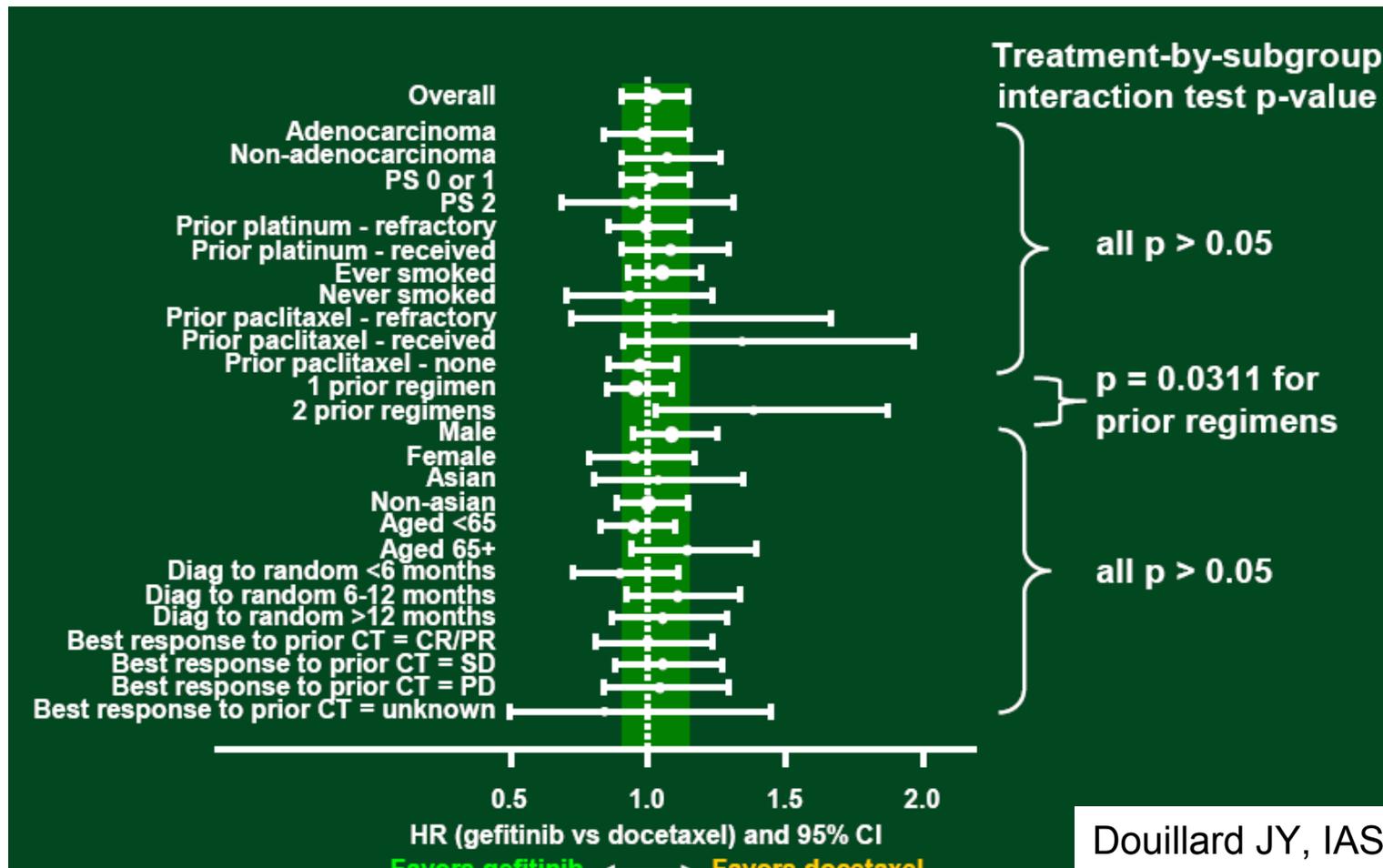
ISEL

Groupe	BR.21		ISEL	
	Survie HR (IC 95%)	Valeur P	Survie HR (IC 95%)	Valeur P
Féminin vs. Masculin	0,8 (0,6-1,1) 0,8 (0,6-0,9)	0,13	0,8 (0,6-1,1) 0,8 (0,6-0,9)	0,13
Asiatique vs. Caucasien	0,6 (0,4-0,9) 0,7 (0,5-0,9)	0,001 0,001	0,6 (0,4-0,9) 0,9 (0,8-1,0)	0,01 0,2
Non-fumeur vs. Ancien/Actuel	0,6 (0,4-0,9)* 0,9 (0,7-1,0)	<,001 0,014	0,6 (0,4-0,9) 0,9 (0,7-1,0)	0,01 0,2
ADC vs. Autres	0,7 (0,6-0,9)* 0,8 (0,6-1,0)	0,008 0,07		

Test d'interaction ?

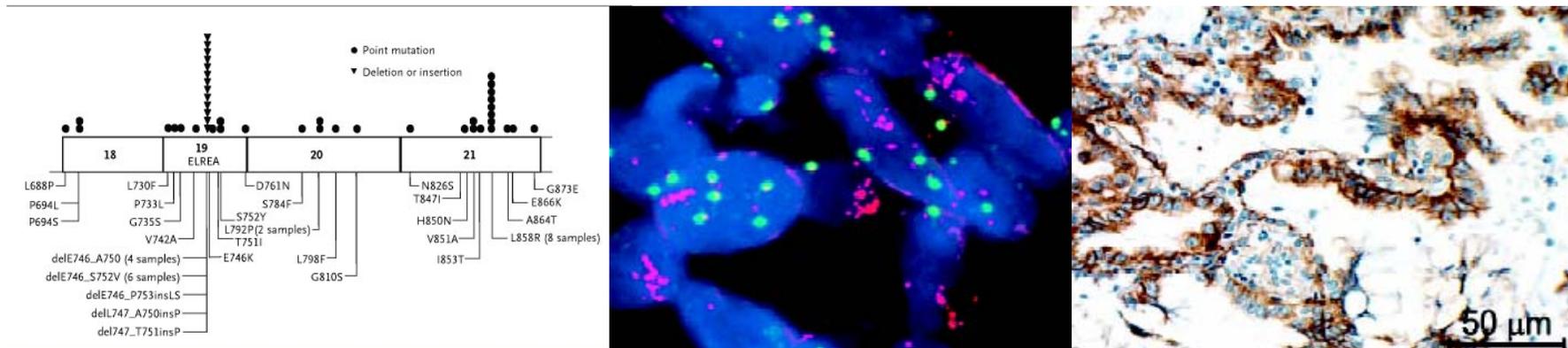
TKI EGFR facteurs prédictifs : *caractéristiques cliniques / survie*

Essais de phase III



Douillard JY, IASLC 2007

TKI EGFR facteurs prédictifs : *biomarqueurs?*



Mutations du gène

Nombre de gènes

Expression protéique

TKI EGFR facteurs prédictifs : *mutations d'EGFR / réponse*

Essais de phase II ou séries rétrospectives

Response Rate				
Mutation Positive		Mutation Negative		Reference
No.	%	No.	%	
8 of 8	100	1 of 8	13	Lynch ^{5*}
5 of 5	100	0 of 4	0	Paez ^{6*}
12 of 12	100	5 of 23	22	Pao ^{7*}
24 of 29	83	2 of 21	10	Mitsudomi ^{35†}
6 of 6	100	2 of 21	10	Kim ^{42†}
7 of 8	87	2 of 8	25	Huang ^{43†}
8 of 9	89	2 of 12	17	Tokumo ^{44†}
11 of 17	65	10 of 73	14	Han ^{46†}
8 of 15	53	4 of 74	5	Cappuzzo ^{47†}
17 of 24	71	4 of 21	19	Chou ^{48†}
6 of 10	60	6 of 73	9	Cortes-Funes ^{49†}
16 of 17	94	6 of 51	12	Taron ^{50†}
8 of 12	67	1 of 18	6	Zh
22 of 29	76	2 of 27	7	To

Sequist LV, JCO 2008

Response Rate				
Mutation Positive		Mutation Negative		Reference
No.	%	No.	%	
8 of 8	100	1 of 8	13	Lynch ^{5*}
5 of 5	100	0 of 4	0	Paez ^{6*}
12 of 12	100	5 of 23	22	Pao ^{7*}
24 of 29	83	2 of 21	10	Mitsudomi ^{35†}
6 of 6	100	2 of 21	10	Kim ^{42†}
7 of 8	87	2 of 8	25	Huang ^{43†}
8 of 9	89	2 of 12	17	Tokumo ^{44†}
11 of 17	65	10 of 73	14	Han ^{46†}
8 of 15	53	4 of 74	5	Cappuzzo ^{47†}
17 of 24	71	4 of 21	19	Chou ^{48†}
6 of 10	60	6 of 73	9	Cortes-Funes ^{49†}
16 of 17	94	6 of 51	12	Taron ^{50†}
8 of 12	67	1 of 18	6	Zhang ^{51†}
32 of 39	82	3 of 27	11	Takano ^{52†}
7 of 7	100	0 of 8	0	Mu ^{53†}
3 of 10	30	8 of 106	8	Tsao ^{54†}
11 of 11	100	3 of 9	33	Tomizawa ^{55†}
7 of 8	87	3 of 24	13	Rosell ^{56†}
4 of 4	100	0 of 8	0	Kondo ^{58†}
6 of 13	46	6 of 61	10	Bell ^{65†}
4 of 4	100	0 of 9	0	Niho ^{71†}
210 of 268	78	68 of 659	10	All studies combined

Sequist LV, JCO 2008

TKI EGFR facteurs prédictifs :

mutations d'EGFR / ph III

Essais de phase III	Patients N	Échantillons N (%)	Mutations N (%)
Intact I et II	2130	312 (14)	32 (10)
Tribute	1059	228 (21)	29 (13)
BR21	731	177 (24)	40 (23)
Isel	1129	215 (19)	26 (12)
Interest	1466	297 (20)	44 (15)
V 15 32	489	57 (11)	31 (54)
IPASS	1217	437 (36)	261 (60)

TKI EGFR facteurs prédictifs : *mutations d'EGFR / survie*

Essais de phase III

	Sous groupe muté		Sous groupe WT	
	HR	IC	HR	IC
Intact I et II	1,77	0,5-6,23	0,91	0,67-1,23
Tribute	NS		NS	
BR21	0,77	0,40-1,5	0,73	0,49-1,10
Isel	NR		NR	
Interest	1,77	0,5-6,23	0,91	0,67-1,23
V 15 32	NR		NR	
IPASS*	0,48	0;36-0,64	0,48	0;36-0,64

* IPASS, 1^{er} obj : survie sans progression

TKI EGFR facteurs prédictifs :

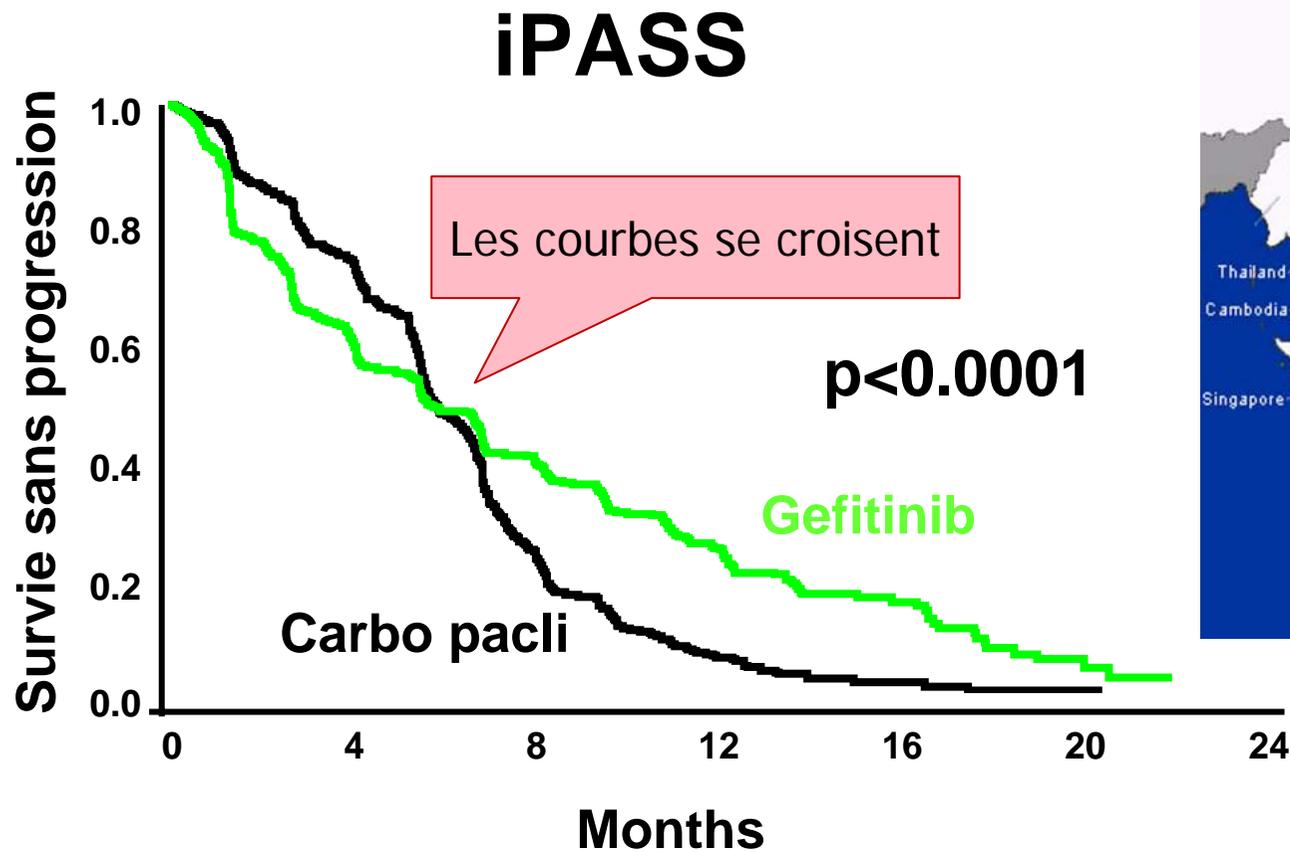
Etudes prospectives 1^{ère} ligne

Study	No. of Patients Screened	No. With <i>EGFR</i> Mutations	Response Rate	Time to Progression
Inoue A JCO 2006	99	16	75%	9.7 months
Pas-Ares L ASCO 2006	1047	127	82%	13.3 months
Okamoto I ASCO 2006	118	32	75%	ND
Sutani A JCO 2006	100	38	78%	9.4 months
Morikawa N ASCO 2006	123	46	62%	9.7 months

ND = not determined

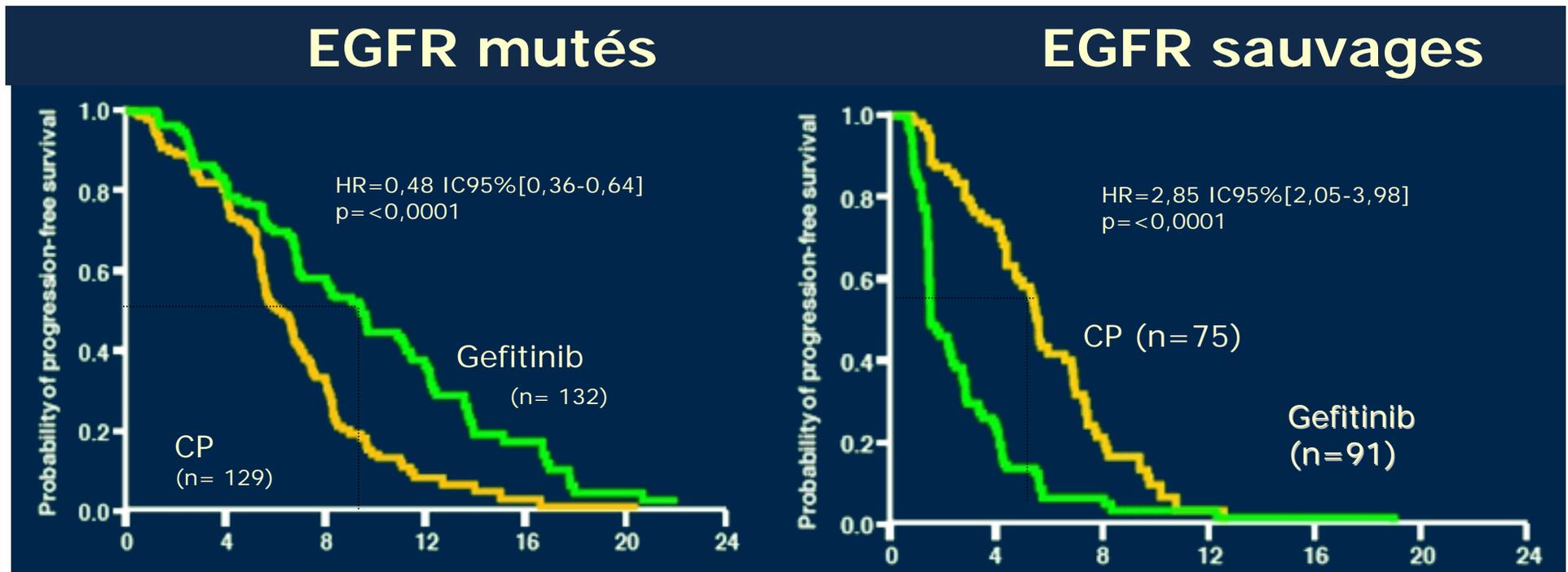
TKI de l'EGFR

1^{ère} ligne vs Carbo Paclitaxel



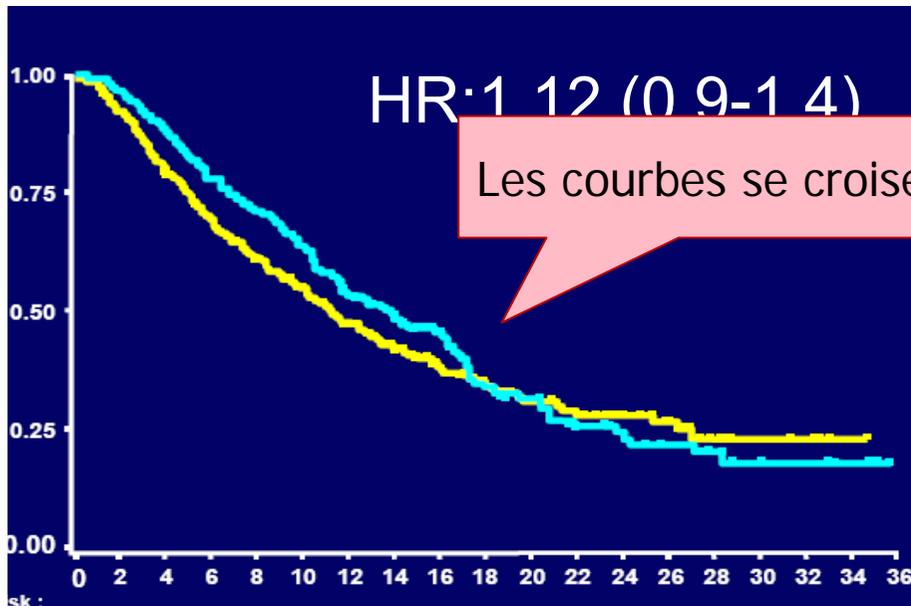
TKI de l'EGFR

1^{ière} ligne vs Carbo Paclitaxel

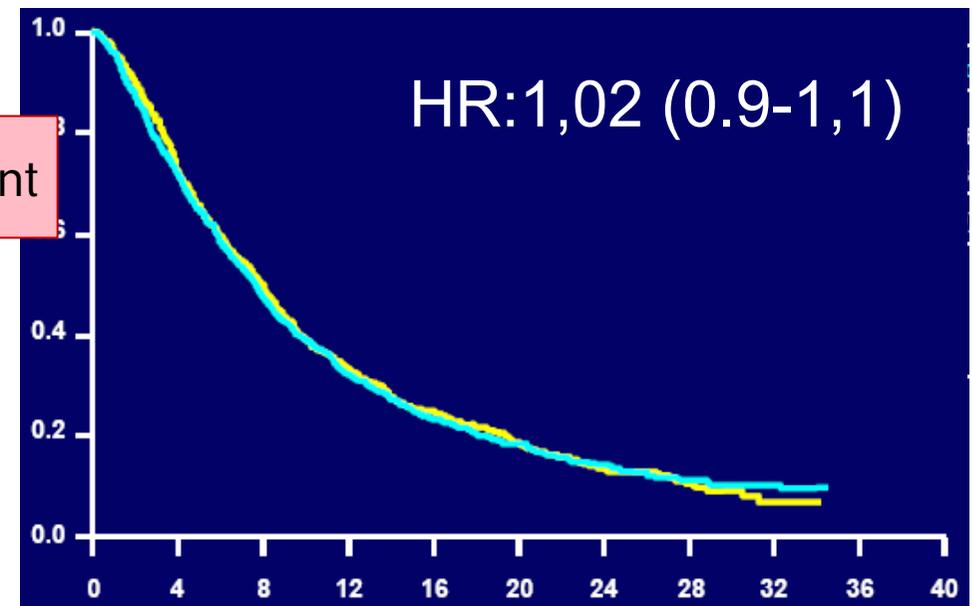


Un traitement de 2^{ème} ligne : *TKI EGFR versus docetaxel*

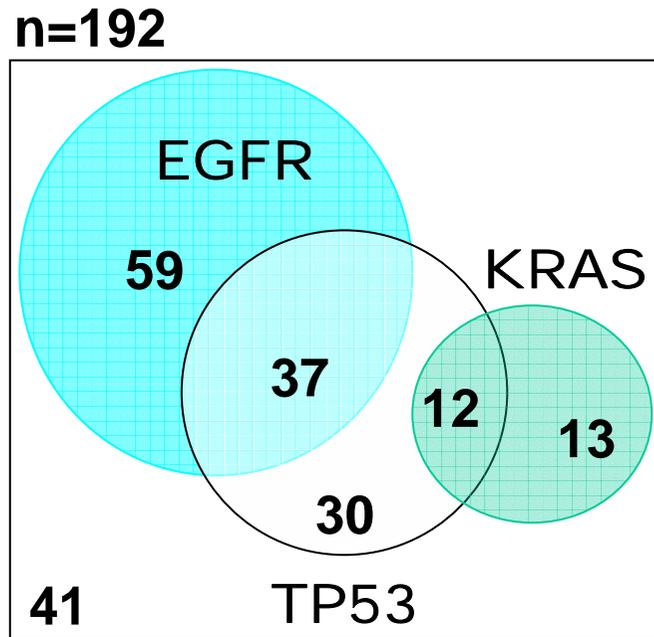
V-15-32



INTEREST



TKI EGFR facteurs prédictifs : *Autres biomarqueurs?*



- Mutation de *EGFR* :
 - OR=77 %
 - PD=0 % } $p=7 \cdot 10^{-11}$
- Mutation de *KRAS* :
 - **OR=0 %**
 - PD=25 % } $p=0.02$

Ras et réponse aux anti-EGFR

- ➔  Assessment of somatic *k*-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer

Helena Linardou, Issa J Dahabreh, Dimitra Kanakoupi, Fotios Siannis, Dimitrios Bafaloukos, Paris Kosmidis, Christos A Papadimitriou, Samuel Murray

Lancet Oncol

- Sensibilité du test
= Test positif / Non répondeurs
- Spécificité du test
= Test négatif / Répondeurs

Ras et réponse aux anti-EGFR

	Sensibilité	Spécificité
Poumon N=17	0,21 (0,16 - 0,28)	0,94 (0,89 - 0,97)
Colon N=8	0,47 (0,43 - 0,52)	0,93 (0,83 - 0,97)

Test positif
Non répondeurs

Test négatif
Répondeurs

Un traitement de 2^{ème} ligne : 1, 2, et 3) vandetanib

- CBNPC
IIIB/IV
- Rechute
après
1^{ère} ligne

Obj principal
Survie sans progression

ZODIAC



Vandetanib (100mg/j) + docetaxel
75mg/m²/21j
(max 6 cycles)

Placebo + docetaxel 75mg/m²/21j
(max 6 cycles)

ZEST



Vandetanib 300 mg/j

Jusqu'à progression ou toxicités

Erlotinib 150 mg/j

ZEAL



Pemetrexed 500 mg/m²/3s 6
cycles + Vandetanib 100 mg/j

Jusqu'à progression ou toxicités

Pemetrexed 500 mg/m²/ 3s, 6
cycles + placebo

Un traitement de 2^{ème} ligne :

1, 2, et 3) vandetanib

- CBNPC III B/IV
- Rechute après 1^{ère} ligne

Obj principal
Survie sans progression

ZODIAC

R

POSITIVE

Placebo + docetaxel 75mg/m²/21j
(max 6 cycles)

ZEST

R

NEGATIVE

Erlotinib 150 mg/j

ZEAL

R

NEGATIVE

Pemetrexed 500 mg/m²/3s 6
Vandetanib 100 mg/j

Un traitement de 2^{ième} ligne : *vandetanib ZODIAC*

	Vandetanib (n=694)	Placebo (n=697)	p
Réponse objective	17%	10%	<0,001
Survie sans progression	4 mois	3,2 mois	HR 0,79 (0,7-0,9) p<0,001
Survie globale	10,6 mois	10 mois	HR 0,91 (0,78-1,07) p=0,196

Un traitement de 2^{ème} ligne : *vandetanib ZODIAC*

	Vandetanib (n=694)	Placebo (n=697)	p
Réponse objective	17%	10%	<0,001
Survie sans progression	4 mois	3,2 mois	HR 0,79 (0,7-0,9) p<0,001
Survie globale	10,6 mois	10 mois	HR 0,91 (0,78-1,07) p=0,196

= 24 jours

Un traitement de 2^{ième} ligne : *prix ?*

COMMENTARY |

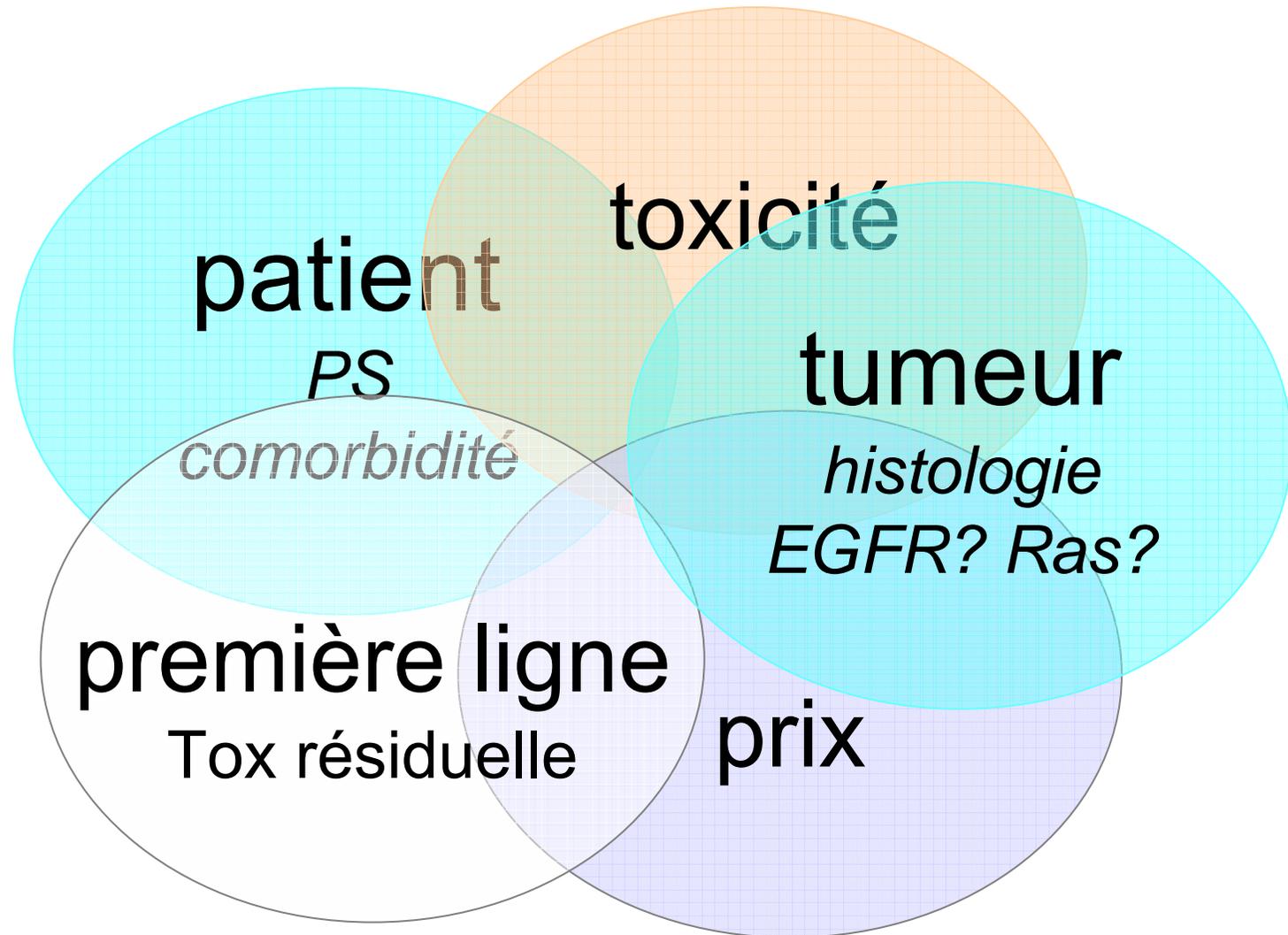
How Much Is Life Worth: Cetuximab, Non-Small Cell Lung Cancer, and the \$440 Billion Question

Tito Fojo, Christine Grady

The spiraling cost of cancer care, in particular the cost of cancer therapeutics that achieve only marginal benefits, is under increasing scrutiny. Although health-care professionals avoid putting a value on a life, our limited resources require that society address what counts as a benefit, the extent to which cost should factor in deliberations, and who should be involved in these decisions. Professional societies, such as the American Society of Clinical Oncology, government agencies, including the Food and Drug Administration, and insurance companies should be involved. However, no segment of society is better qualified to address these issues than the oncology community. Oncologists must offer clear guidance for the conduct of research, interpretation of results, and prescription of chemotherapies. We review recent drug approvals and clinical trials and comment on their relevance to the issue of the spiraling cost of oncology therapeutics. We suggest some standards that would serve as a starting point for addressing these issues.

J Natl Cancer Inst 2009;101:1044–1048

Traitement de la rechute



Traitement de la rechute

- TKI EGFR sur une population sélectionnée font aussi bien que docetaxel en 2^{ième} ligne
 - mais peut-être mieux en cas de ciblage thérapeutique?
- Ciblage des taxanes et du pemetrexed ...
- Les essais de phase III > en situation métastatique > en deuxième ligne
 - ne permettent pas la validation de la valeur prédictive de biomarqueurs (effectifs des échantillons/ obj principal, critères de jugement, tests d'interaction ...)

Merci à E. Quoix, JC Soria et J. Cadranel

Un traitement de 2^{ième} ligne : *vandetanib ZODIAC*

	Vandetanib (n=694)	Placebo (n=697)
Neutropénie	29%	24%
Leucopénie	14%	11%
Neutropénie fébrile	9%	7%
Rash	9%	1%
Dyspnée	6%	7%
Fatigue	5%	5%
Diarrhée	5%	4%

Conséquences sur les AMM

- En 1^{ière} ligne métastatique et en association chez les patients avec un gene KRAS de type sauvage exprimant l'EGFR :
 - **Cetuximab** (AMM 2008)
- Après échec d'une CT à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en monothérapie chez les patients avec un gène KRAS de type sauvage exprimant l'EGFR :
 - **Cetuximab** (extension d'AMM 2008)
 - **Panitumumab** (AMM 2008)

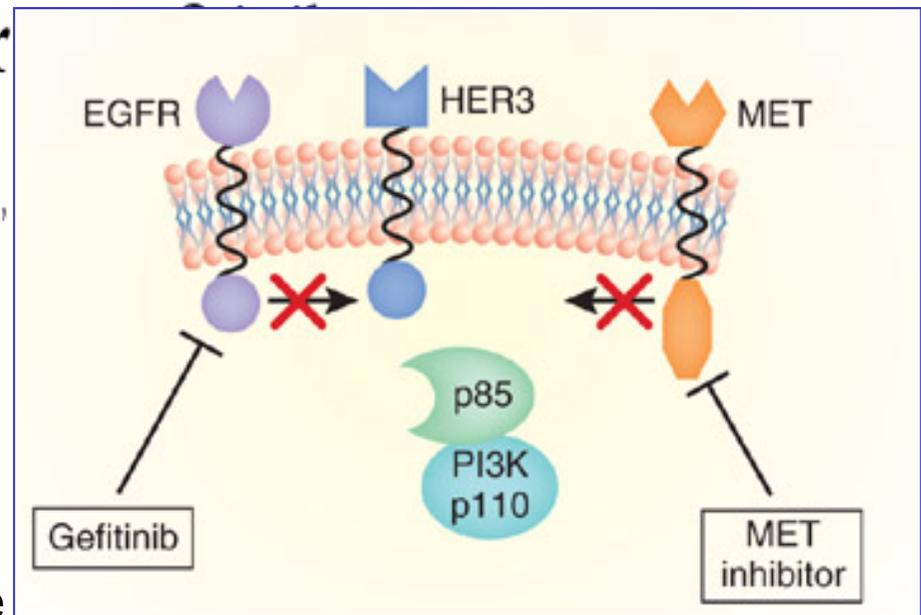
TKI EGFR

Autres facteurs prédictifs

BRIEF REPORT

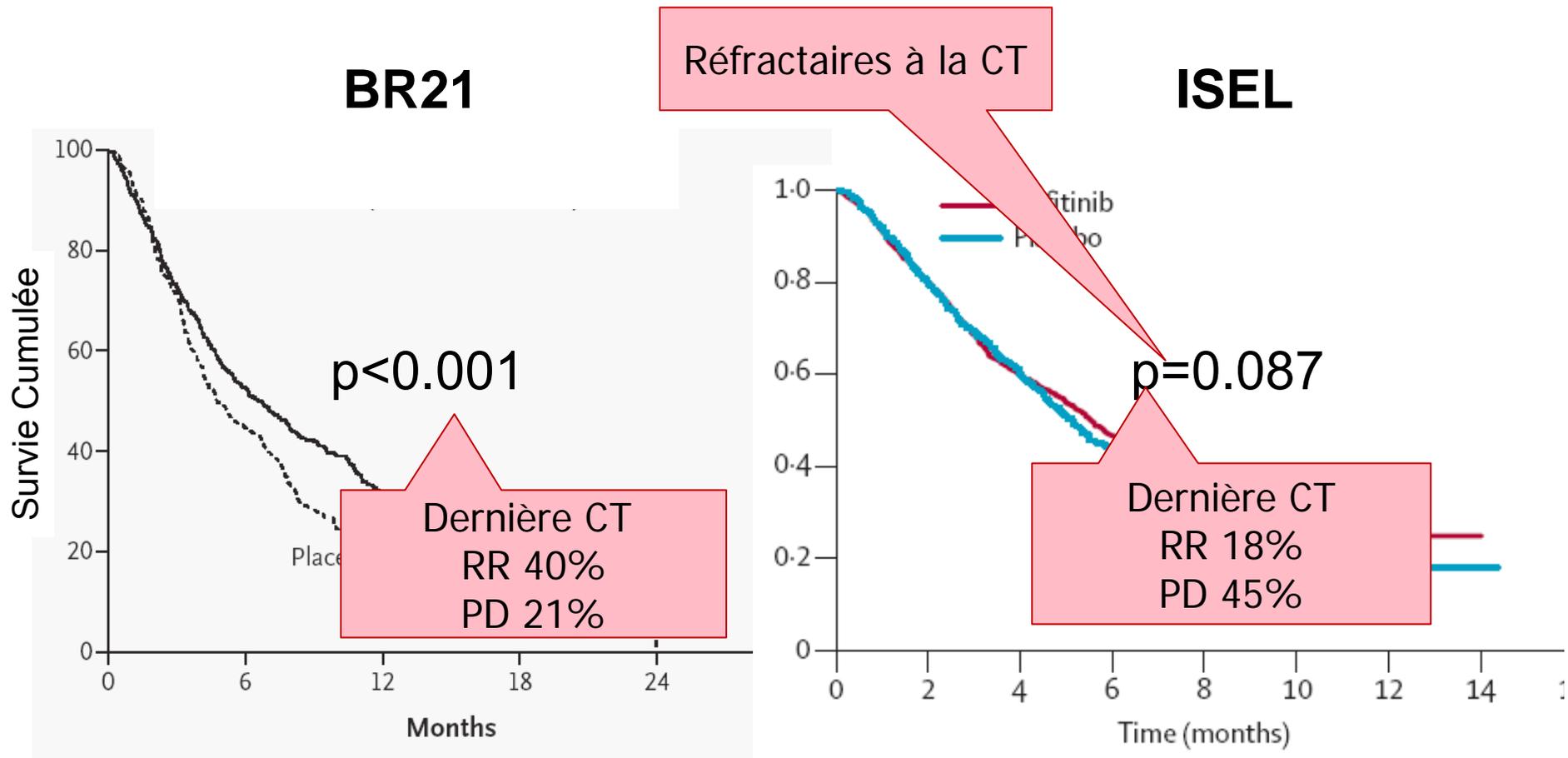
EGFR Mutation and Resistance of Non-Small-Cell Lung Cancer

Susumu Kobayashi, M.D., Ph.D., Titus J. Boggon, Ph.D.,



Kobayashi S, NEJM 2005; Engelman Science

Un traitement de 2^{ème} ligne : *TKI EGFR versus placebo*



Shepherd F, NEJM 2005

Thatcher N, Lancet 2005

TKI EGFR facteurs prédictifs : *Caractéristiques cliniques*

Adenocar
Non-ader

Never sm
Former/ct

Refractory
Intolerant

One previ
Two previ

Performa
Performa

Female
Male

Previous (i
No previo

<65 year
≥65 year

Time sinc
Time sinc
Time sinc

Asian orig
Non-Asian

Previous (i
Previous (i
Previous (i

All patien

Table 3. Analysis of Survival.*

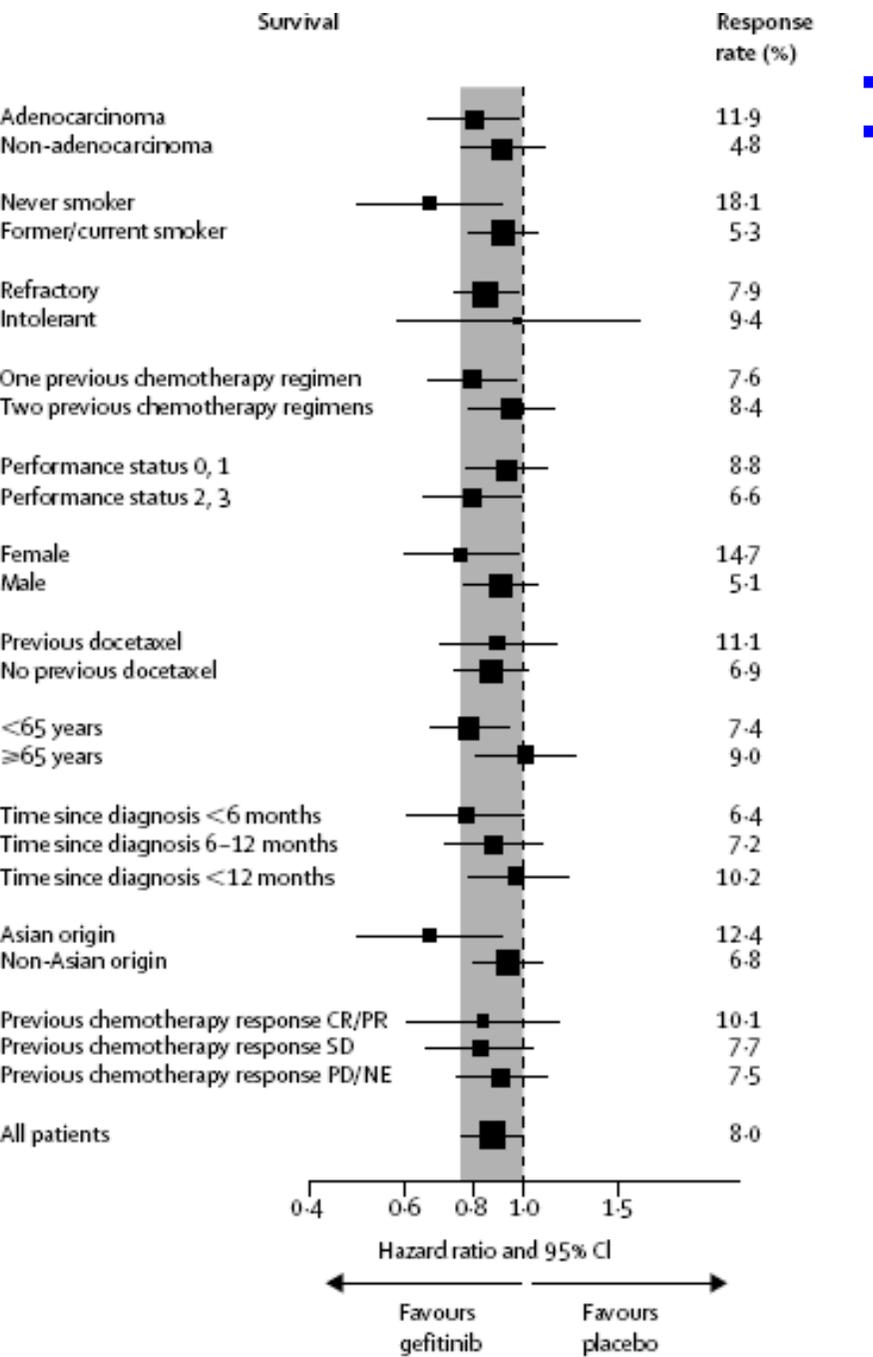
Factor	No. of Patients	Univariate Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value	Multivariate Hazard Ratio (CI) [‡]	P Value [§]
Treatment group					
Erlotinib	488	0.7 (0.6–0.9)	<0.001	0.7 (0.6–0.9)	0.002
Placebo	243				
Age					
NI					
<60 yr	332	0.8 (0.6–1.0)	0.04		
≥60 yr	399	0.8 (0.6–1.0)	0.02		
Sex					
NI					
Male	475	0.8 (0.6–0.9)	0.01		
Female	256	0.8 (0.6–1.1)	0.13		
Pathological subtype					
Adenocarcinoma	365	0.7 (0.6–0.9)	0.008	0.8 (0.6–0.9)	0.004
Other	366	0.8 (0.6–1.0)	0.07		
Smoking status					
Current smoker or ever smoked	545	0.9 (0.7–1.0)	0.14	Reference group	
Never smoked	146	0.4 (0.3–0.6)	<0.001	0.8 (0.6–1.0)	0.048
Unknown	40	1.1 (0.5–2.6)	0.80	1.0 (0.7–1.5)	0.89
Race or ethnic group					
Asian	91	0.6 (0.4–1.0)	0.06	0.7 (0.5–0.9)	0.01
Other	640	0.8 (0.7–0.9)	0.01		

Shepherd F, N Engl J Med 2005, 553:123

TKI EGFR fact Caractéristi

Table 2. Analysis of Responses to the Study Treatment.*

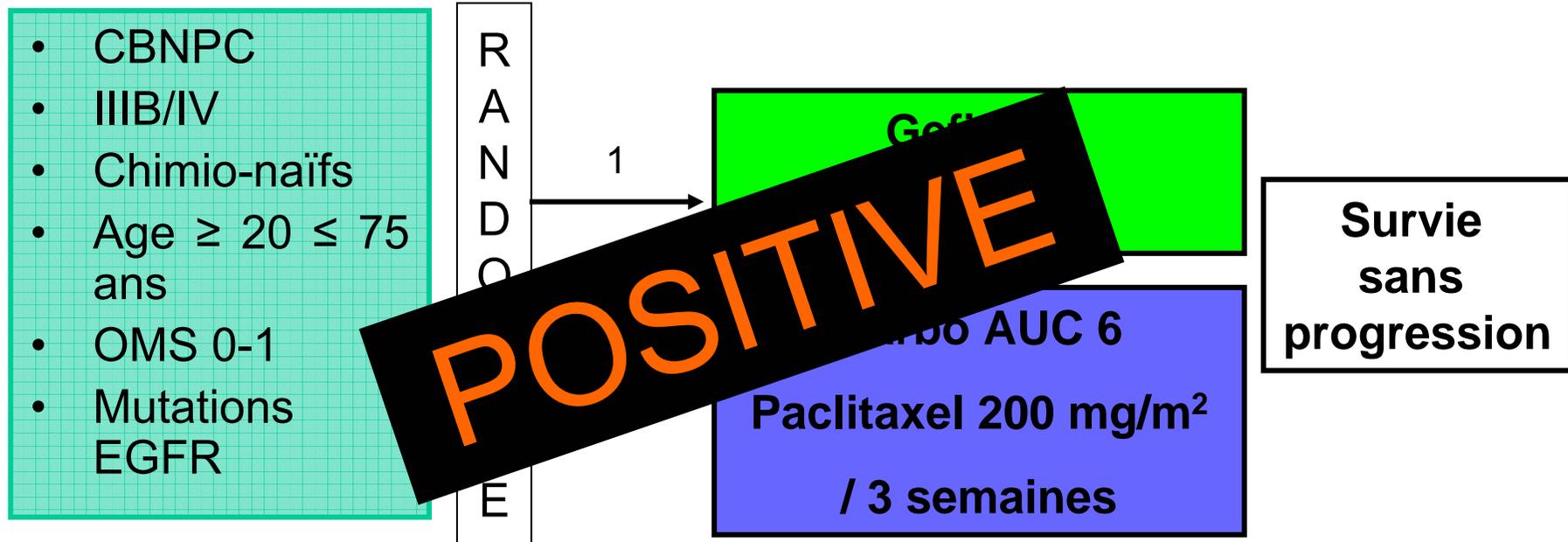
Factor	No. of Cases Evaluated	No. of Responses (Complete and Partial)	Overall Response Rate (%)	P Value
Treatment				
Erlotinib	427	38	8.9	<0.001
Placebo	211	2	<1	
Age				
<60 yr	177	19	10.7	0.3
≥60 yr	250	19	7.6	
Sex				
Male	281	17	6.0	0.001
Female	146	21	14.4	
Pathological subtype				
Adenocarcinoma	209	29	13.9	<0.001
Other	218	9	4.1	
Smoking status				
Current smoker or ever smoked	311	12	3.9	<0.001
Never smoked	93	23	24.7	
Unknown	23	3	13.0	
Race or ethnic group				
Asian	53	10	18.9	0.001
Other	374	28	7.5	



Shepherd F, N Engl J Med 2005, 553:123

TKI de l'EGFR

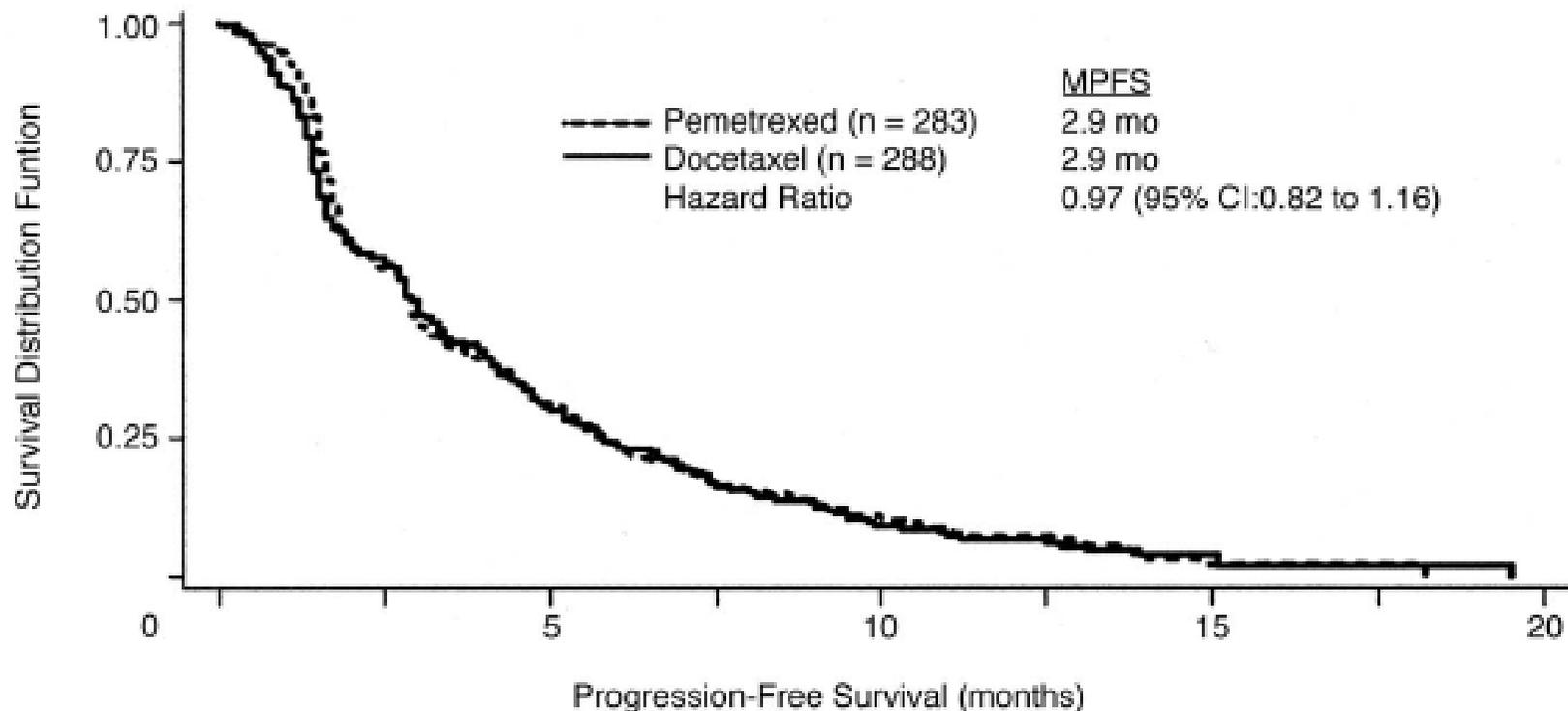
1^{ère} ligne vs Carbo Paclitaxel



Essai japonais, arrêt en analyse
intermédiaire
n=198 au lieu de 320

Un traitement de 2^{ème} ligne :

3) *doce vs monoCT pemetrexed*

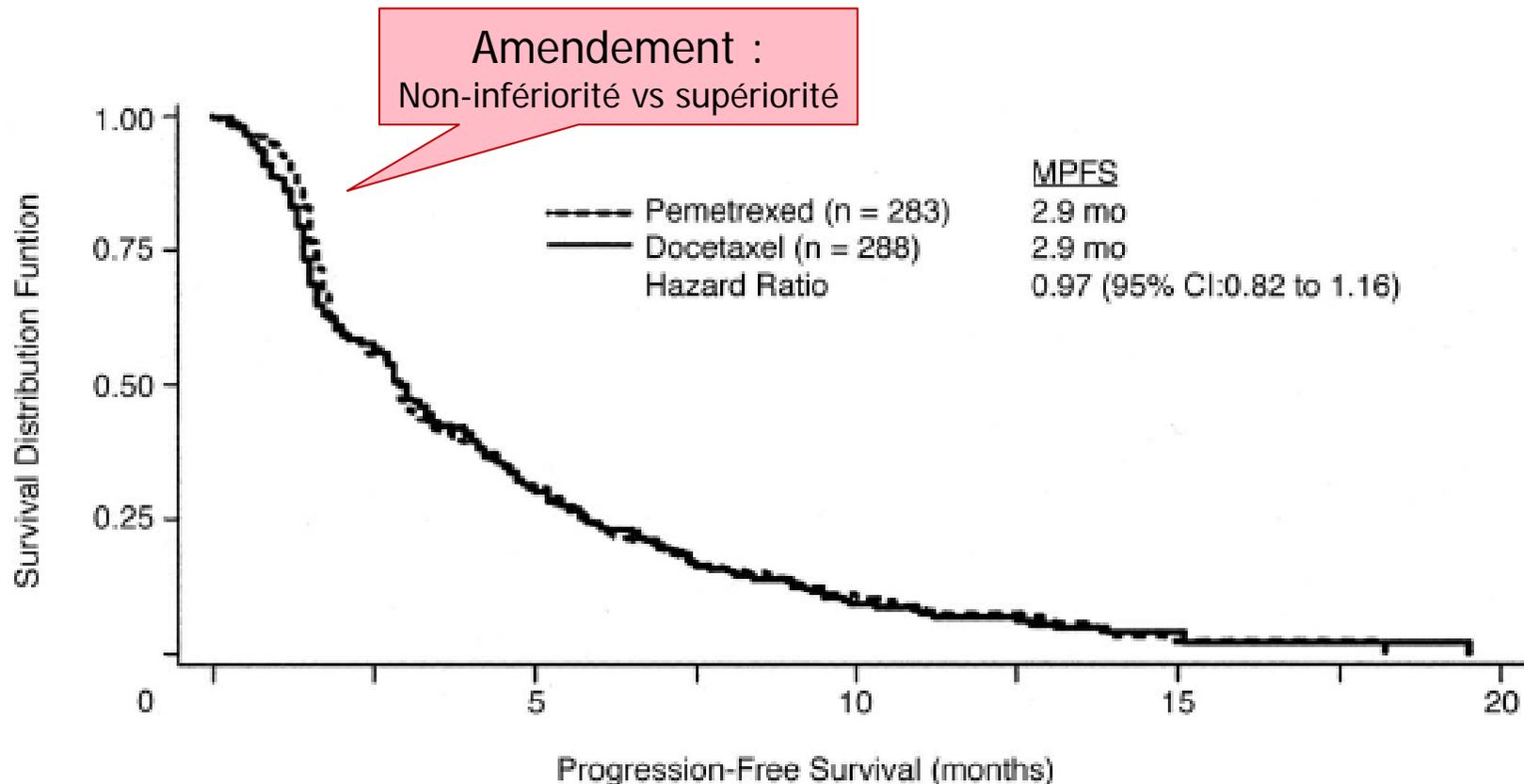


Pts At Risk
 Pemetrexed
 Docetaxel

283	88	24	2	0
288	84	16	3	0

Un traitement de 2^{ème} ligne :

3) *doce vs monoCT pemetrexed*



Pts At Risk						
Pemetrexed	283	88	24	2	0	
Docetaxel	288	84	16	3	0	

Un traitement de 2^{ème} ligne : *quelle mono CT ?*

	Docétaxel 75 mg/m ² /3 s. (vs BSC)	Docétaxel 75 mg/m ² /3 s. (vs Ifo/VNR)	Docétaxel 75 mg/m ² /3 s. (vs Alimta [®])	Alimta[®] 500 mg/m ² /3 s. (vs docétaxel)
Nb patients	55	120	288	283
% PS 2	24%	18%	12%	11%
Taux RO	5,5%	6,7%	8,8%	9,1%
Médiane S	7,5 mois	5,7 mois	7,9 mois	8,3 mois
Survie 1 an	37%	32%	30%	30%
Neutropénie grade 3-4	67%	54%	40,2%	5,3%

TKI EGFR facteurs prédictifs : *mutations d'EGFR*

Essais de ph II	Survie médiane mois		p
	EGFR muté	EGFR WT	
Han	30.5	6.6	< .001
Mitsudomi	> 20	13	.0053
Takano	20.0	7	.0001
Cortes-Funes	13	4.9	.02
Taron	> 20	9.9	.001
Zhang	Non atteinte	7	.002
Chou	14.7	4.7	.046
Capuzzo	20.8	8.4	.09

Un traitement de 2^{ème} ligne :

2 et 3) TKI EGFR versus docetaxel

	V 15 32		INTEREST	
	Gefitinib (n=245)	Docetaxel (n=244)	Gefitinib (n=733)	Docetaxel (n=733)
Female	38%	38%	36%	33%
Asian	100%	100%	21%	23%
Non-smoker	29%	36%	20%	21%
Adenocarcinoma	78%	77%	54%	56%
2nd/3rd-line	87/13%	82/17%	84/16%	83/17%