



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



Université Lille Nord de France



CBNPC métastatiques

Quelle chimiothérapie de 1^{ère} ligne?

Alexis Cortot, MD, PhD

Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique

Hôpital Calmette, CHRU de Lille

Lille, France

Liens d'intérêt

- Honoraires / participation à des boards : Lilly, Roche, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Novartis

Plan

- Chimio vs. BSC
- Quelle chimio?
- Place du pemetrexed
- Quelle durée?
- Place du bevacizumab
- Concept de maintenance
- Sujets âgés
- Perspectives et conclusion

Méthodologie

- Critère de jugement “gold standard” : survie globale
 - cliniquement pertinent
 - définition simple et indiscutable
 - mais...
 - long, donc coûteux
 - impact des lignes ultérieures
- Critère de jugement alternatif : survie sans progression
 - plus rapide
 - pas parasité par les lignes ultérieures
 - mais...
 - définition variable : nécessité d’une relecture indépendante
 - corrélation à la survie globale discutable
- Nombreuses études de 1^{ère} ligne
 - résultats variables, parfois contradictoires
 - recours fréquent aux méta-analyses

Sur quels critères se fait le choix de la 1^{ère} ligne?

- Histologie
 - Epidermoïdes vs. non-épidermoïdes
 - Conditionne :
 - la recherche de biomarqueurs
 - l'éligibilité au pemetrexed
 - l'éligibilité au bevacizumab
- Présence d'un biomarqueur
 - Recherché uniquement dans les CBNPC non-épidermoïdes
 - Mutations EGFR et réarrangements d'ALK
- Facteurs cliniques
 - Etat général
 - Age du patient
 - Co-morbidités

Choix du traitement de 1^{ère} ligne

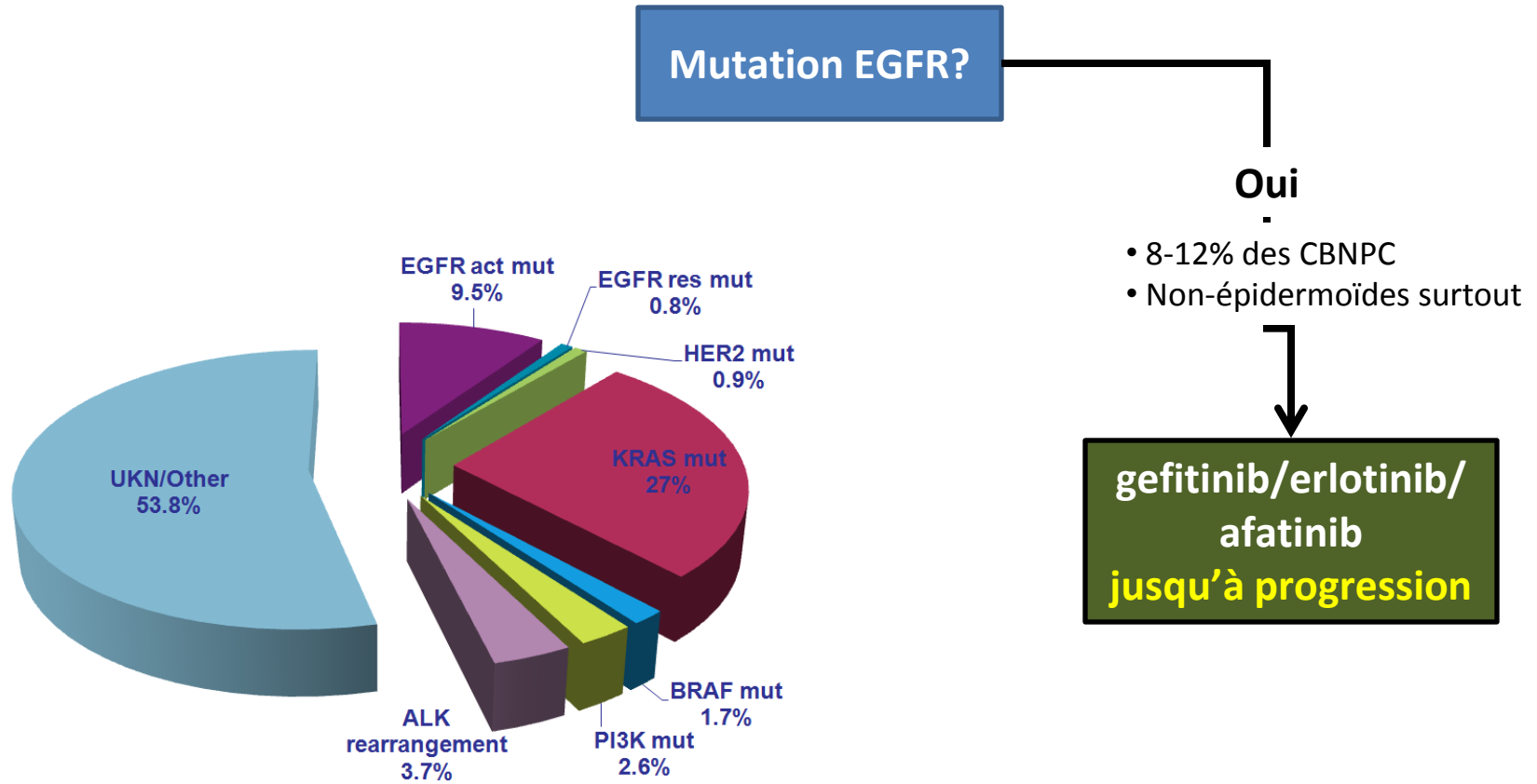
Mutation EGFR?

Oui

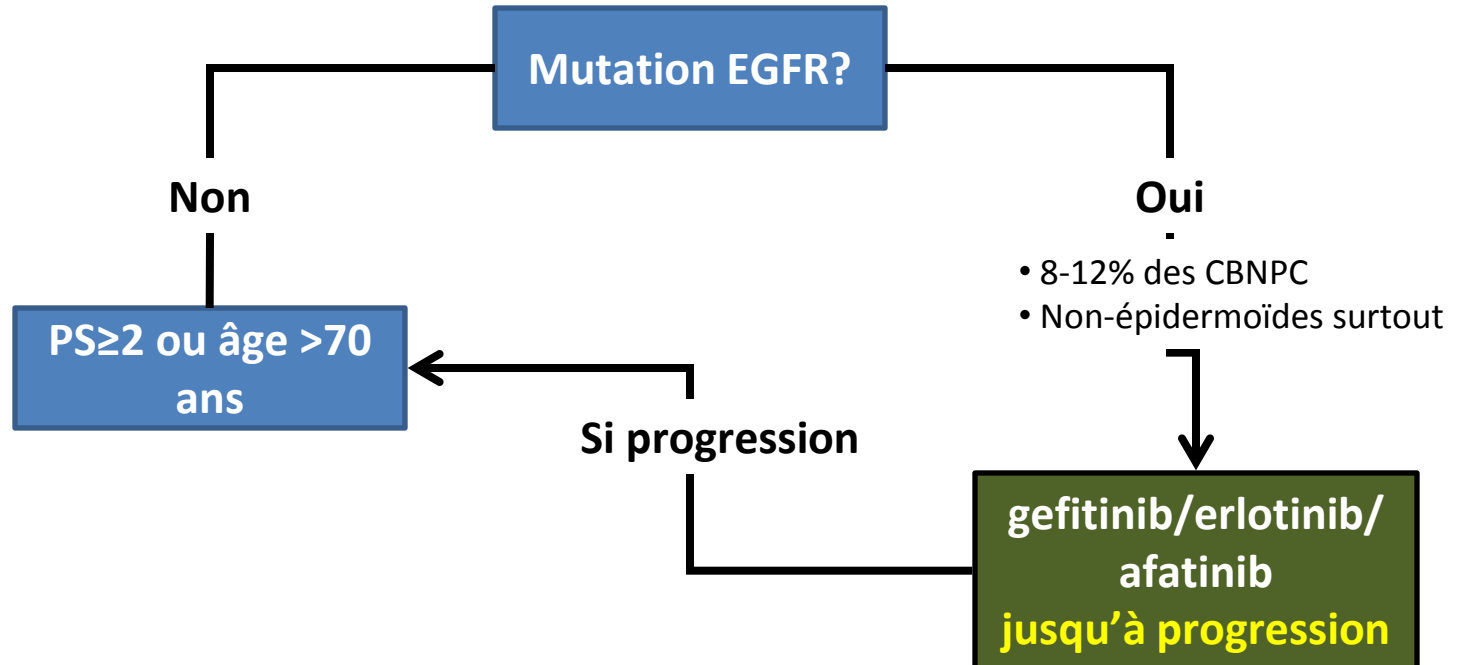
- 8-12% des CBNPC
- Non-épidermoïdes surtout

gefitinib/erlotinib/
afatinib
jusqu'à progression

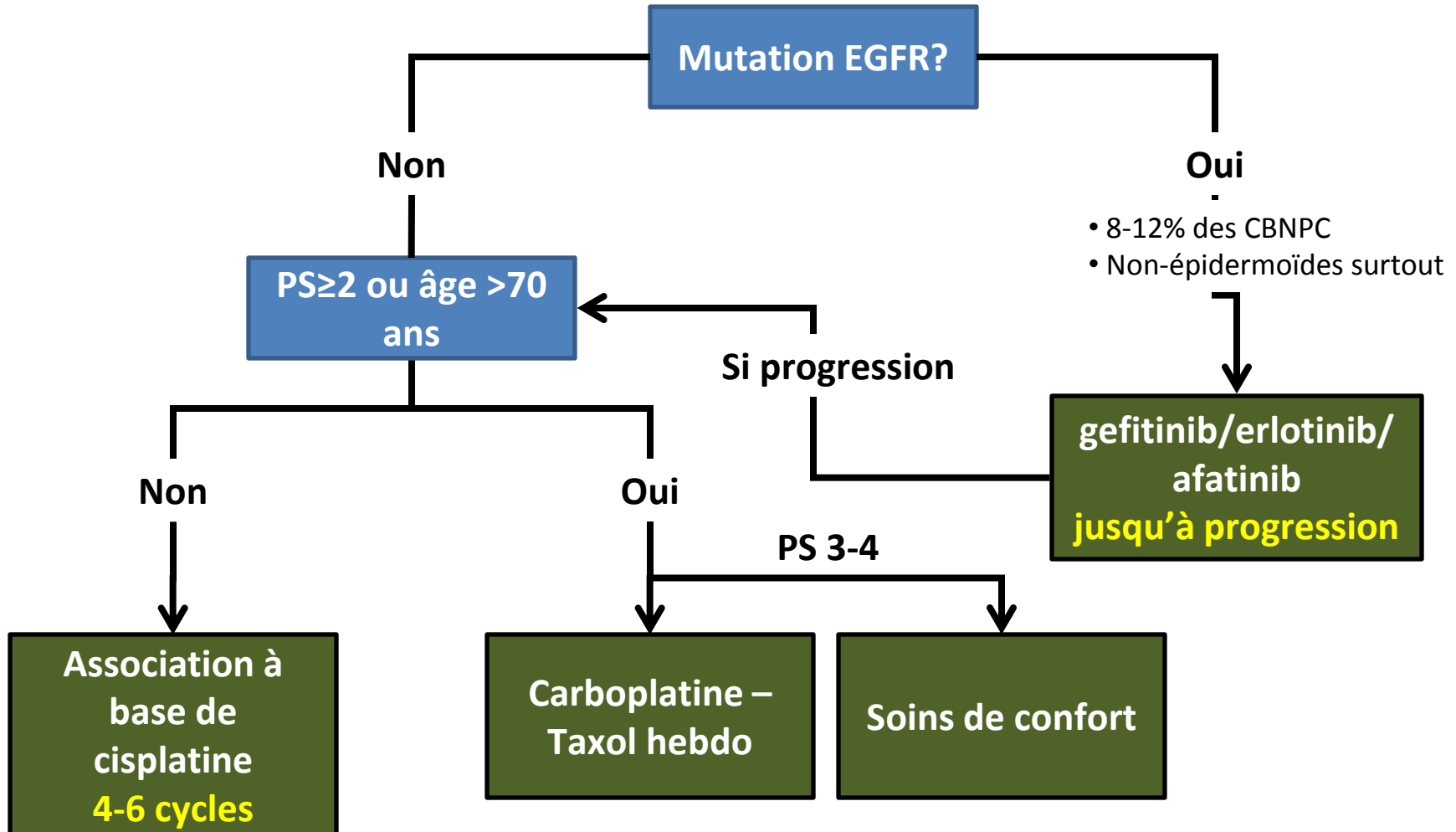
Choix du traitement de 1^{ère} ligne



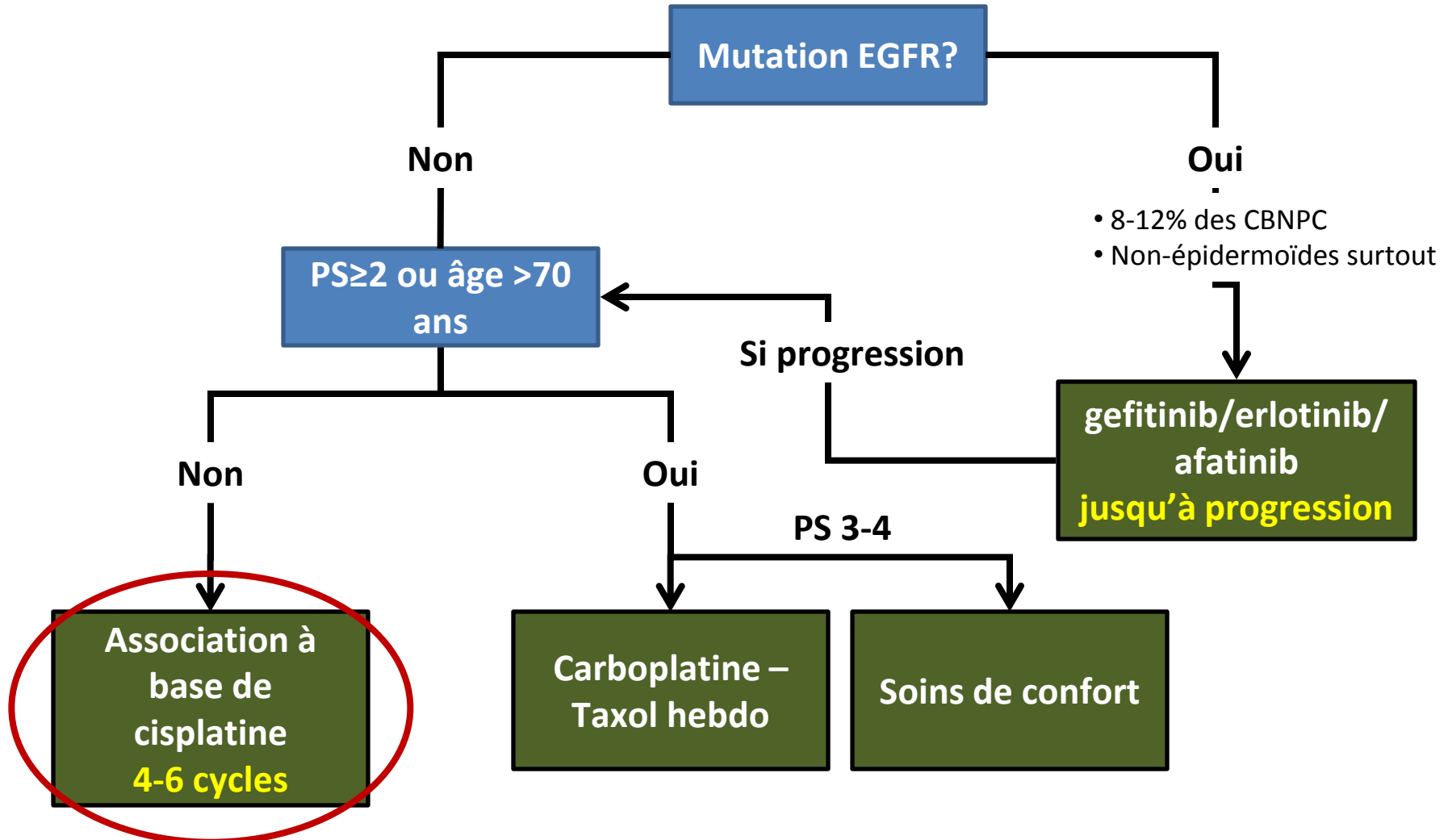
Choix du traitement de 1^{ère} ligne



Choix du traitement de 1^{ère} ligne



Choix du traitement de 1^{ère} ligne



Acquis de la chimiothérapie

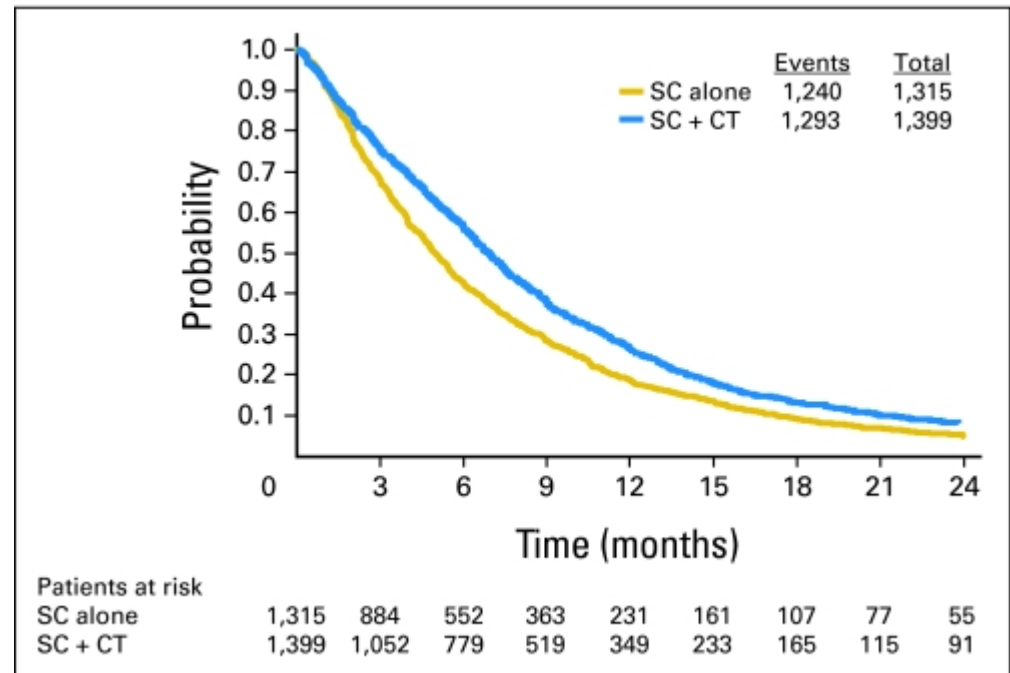
- Bithérapie associant un sel de platine et un cytotoxique de 3ème génération pour les patients de PS 0-1 :
- Cisplatine > carboplatine
- Choix de la drogue associée au platine :
 - paclitaxel, docetaxel, pemetrexed, gemcitabine, vinorelbine
 - prendre en compte le profil de toxicité
- Plateau thérapeutique : médiane de survie 10 mois, survie à 1 an ≈ 40%

Chimio vs. BSC

Chimiothérapie vs. soins de support (BSC)

Méta-analyse du NSCLC Meta-analyses Collaborative Group publiée en 1995, actualisée en 2008

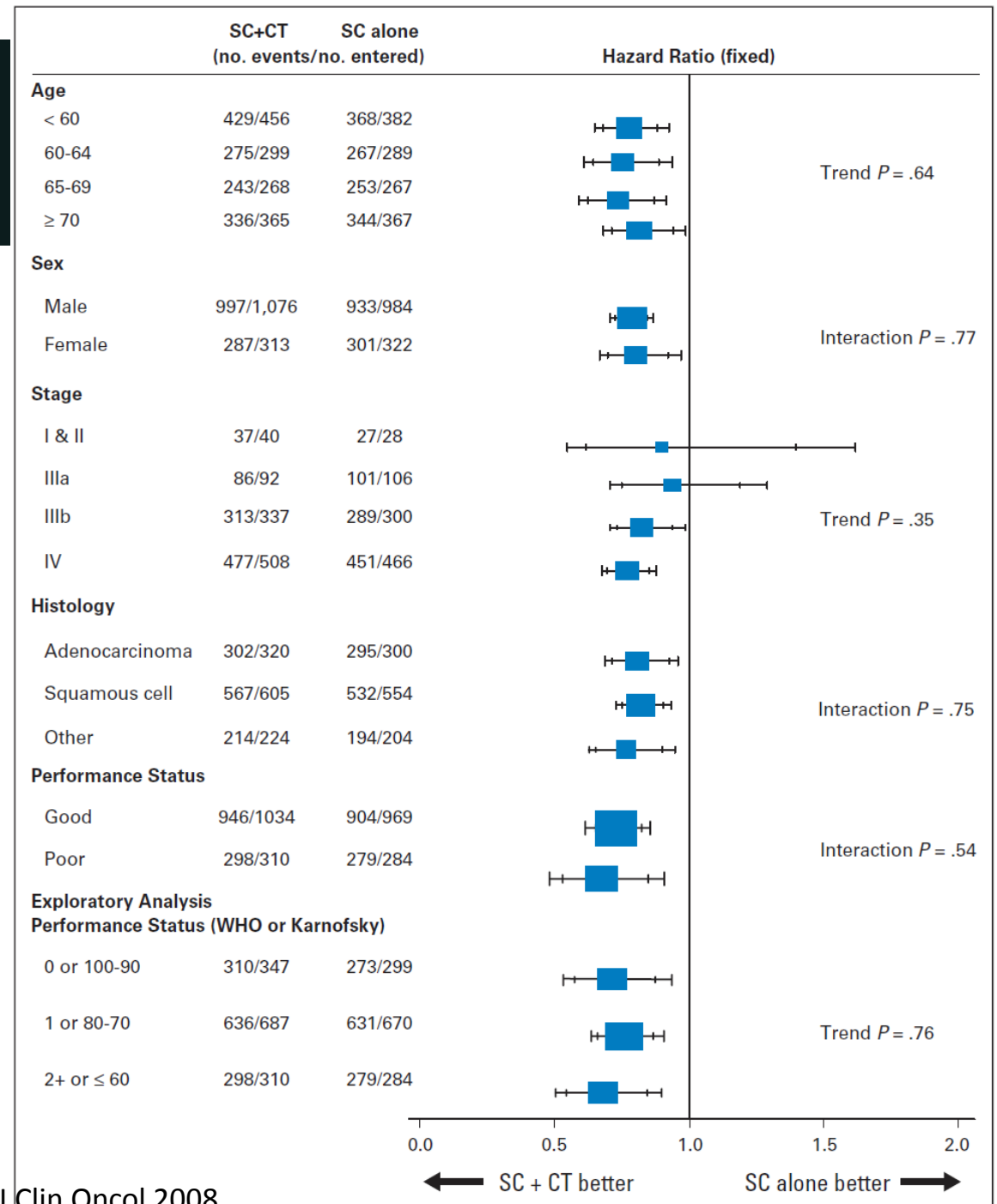
- 16 essais, 2714 patients
- Bénéfice de survie globale en faveur de la CT
- HR 0,77 (0,71-0,83)
- Survie à 1 an : 20 → 29%



Chimio vs. BSC

Bénéfice observé sur l'ensemble des sous-groupes

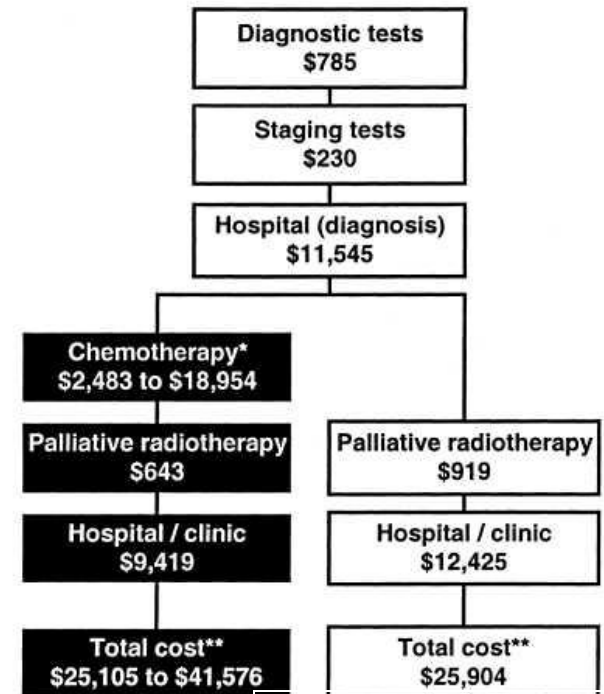
Pas d'effet observé de la période ou du type de chimiothérapie (monothérapie vs. association)



Chimio vs. BSC

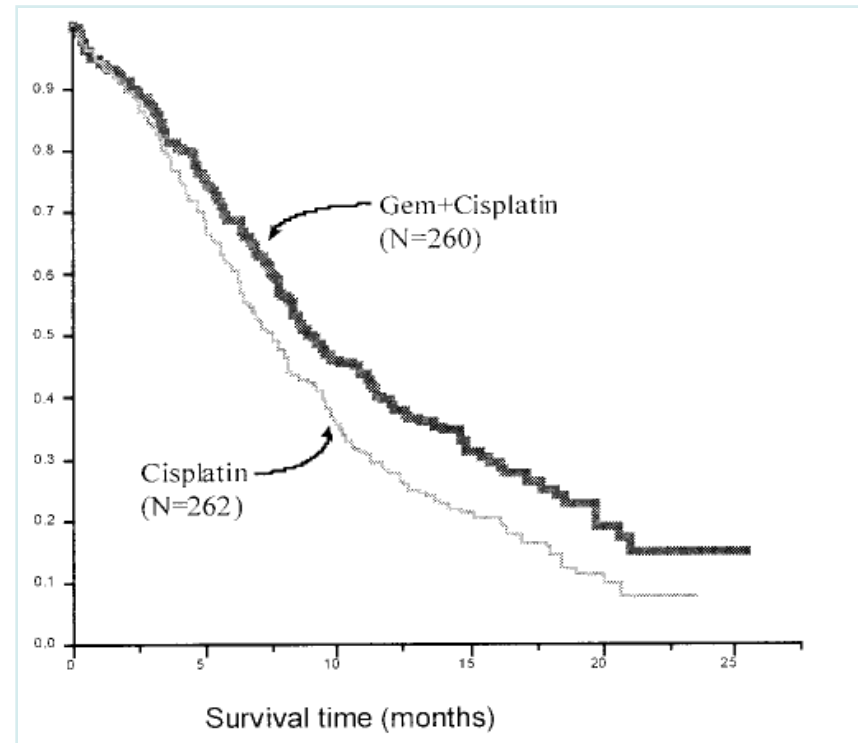
Chimiothérapie vs. soins de support (BSC)

- Augmente la durée de vie
- Augmente la qualité de vie (diminue, entre autres, le nombre d'hospitalisations, le nombre de jours passés à l'hôpital)
- Coût acceptable pour la société



1, 2 ou 3 drogues?

- 2 font mieux que 1
 - Phase III, 522 patients
 - Cisplatine vs. Cisplatine + Gemcitabine
 - Bénéfice en faveur du doublet :
 - Taux de réponse (11 vs. 30%)
 - Survie sans progression (4,2 vs. 5,6 mois)
 - Survie globale (7,6 vs. 8,3 mois)
 - Confirmé dans d'autres essais de phase III



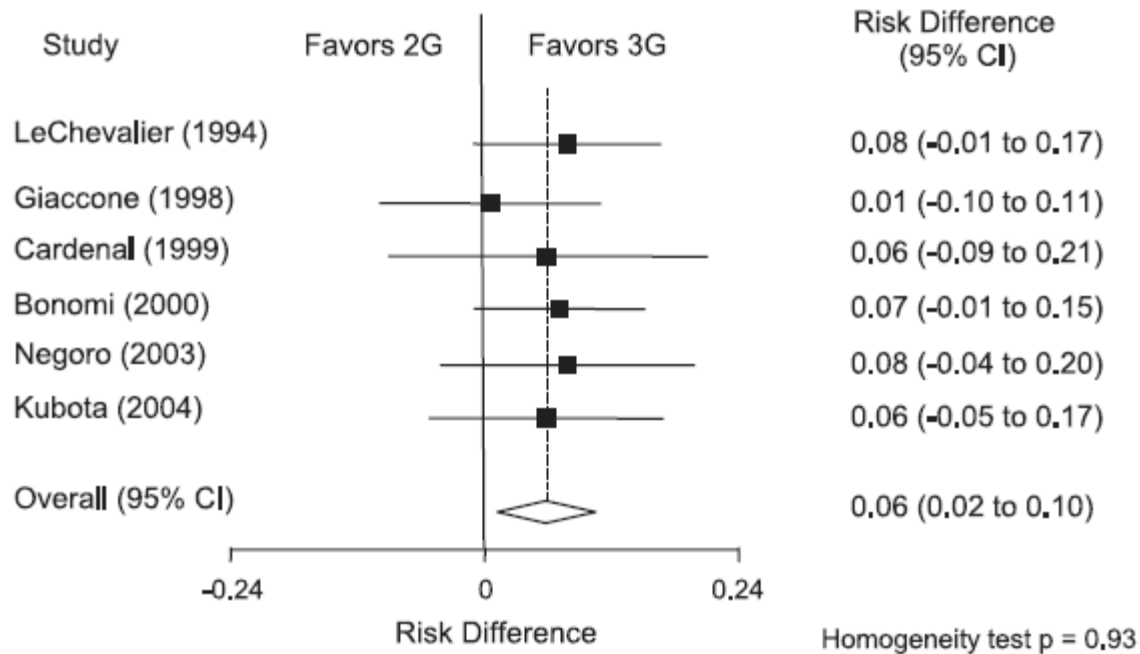
2G ou 3G ?

- Drogues associées au sel de platine

2 ^{ème} génération	3 ^{ème} génération
étoposide	paclitaxel
vindesine	docetaxel
ifosfamide	gemcitabine
mitomycine	vinorelbine
	irinotecan

2G ou 3G ?

- Doublet à base de molécules de 3^{ème} génération > doublet à base de molécules de 2^{ème} génération
 - Analyse poolée à partir de 12 essais, 3995 patients



1, 2 ou 3 drogues?

- 2 font mieux que 1
- Triplet à base de drogues de 3^{ème} génération ne fait pas mieux que doublet à base de drogues de 3^{ème} génération
 - Analyse poolée à partir de 6 essais, 1932 patients
 - Taux de réponse meilleur avec les triplets, pas la survie

Overall survival

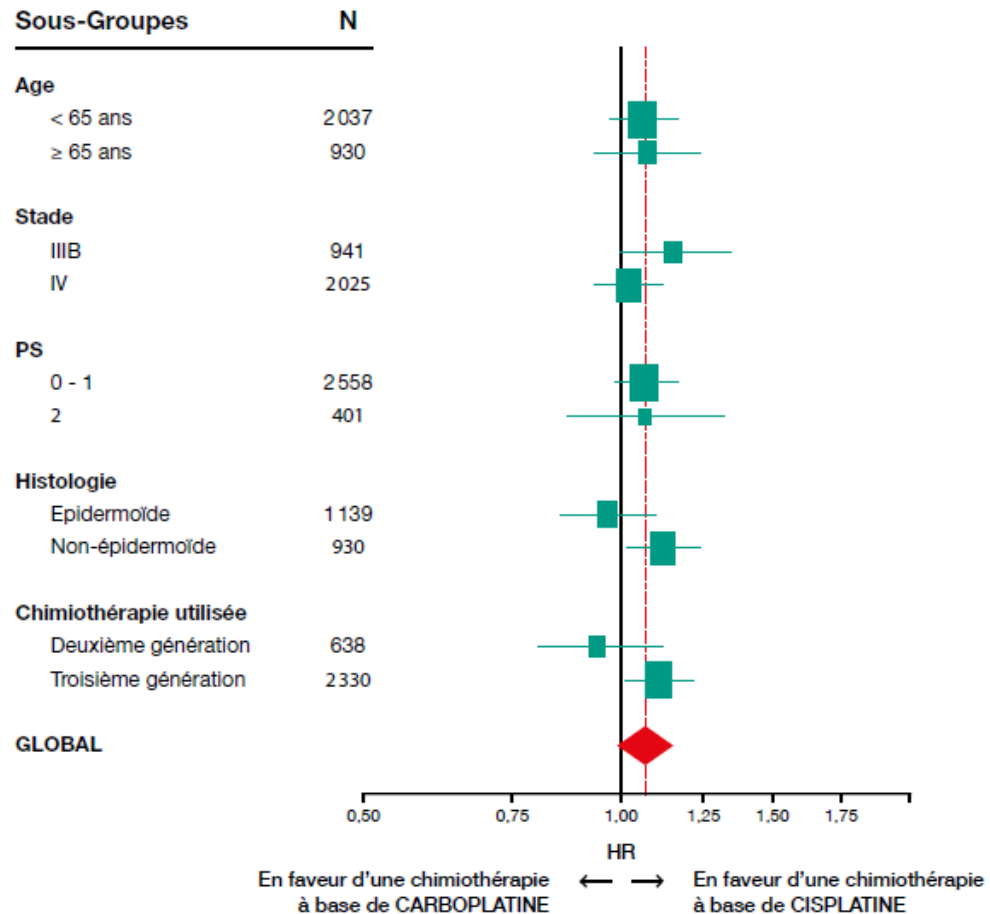
Author	Regimens	Regimens		Median survival (weeks)		MR	P-value	
		TR (997)	DB (924)	TR (42.8)	DB (37.4)			
Comella et al. [17]	PGV, PV, PG	60	120	51.0	38.5	1.32	NS	
Comella et al. [18]	PG, PGT, PGV	231	112	51.0	38.0	1.34	<0.05	
Alberola et al. [19]	GP, GPV, GV-VI ^a	188	182	32.8	37.2	0.88	NS	
Laack et al. [20]	GV, GVP	144	143	32.4	35.9	0.90	0.730	
Paccagnella et al. [21]	TC, TCG	158	150	43.2	33.2	1.30	0.032	
Comella et al. [22]	PGV, PGT, GV, GT	216	217	46.8	42.0	1.11	0.379	
Combined P-value								0.059
Pooled MR								1.10 (95% CI: 0.91–1.35)

TR, triplet; DB, doublet; MR, median ratio; CI, confidence interval. P, cisplatin; G, gemcitabine; T, paclitaxel; V, vinorelbine; C, carboplatin; I, ifosfamide.

- Supériorité d'un doublet à base de drogues de 3^{ème} génération sur un triplet à base de drogues de 2^{ème} génération non démontrée

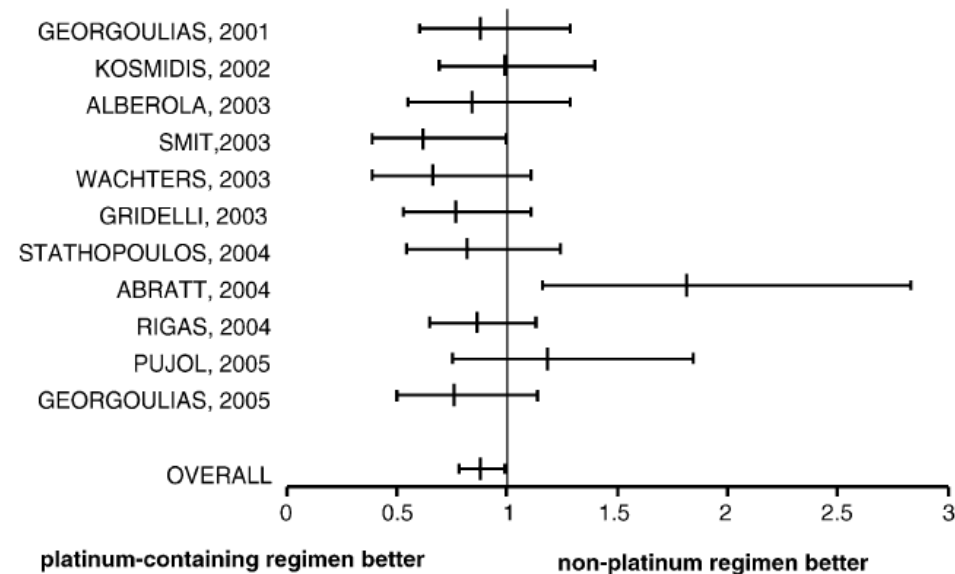
Cisplatine vs. Carboplatine?

- Analyse des données individuelles de 9 études : 2968 patients (cisplatine (1489) carboplatine (1479))
- Avantage en réponse
Odds Ratio 1,37 (p < 0,001)
- Pas d'avantage en survie au global,
Odds Ratio 1,07 (p < 0,101)
- Avantage en survie chez :
 - Tumeurs non épidermoïdes
 - Cytotoxiques de 3^{ème} génération



Doublet avec ou sans sel de platine?

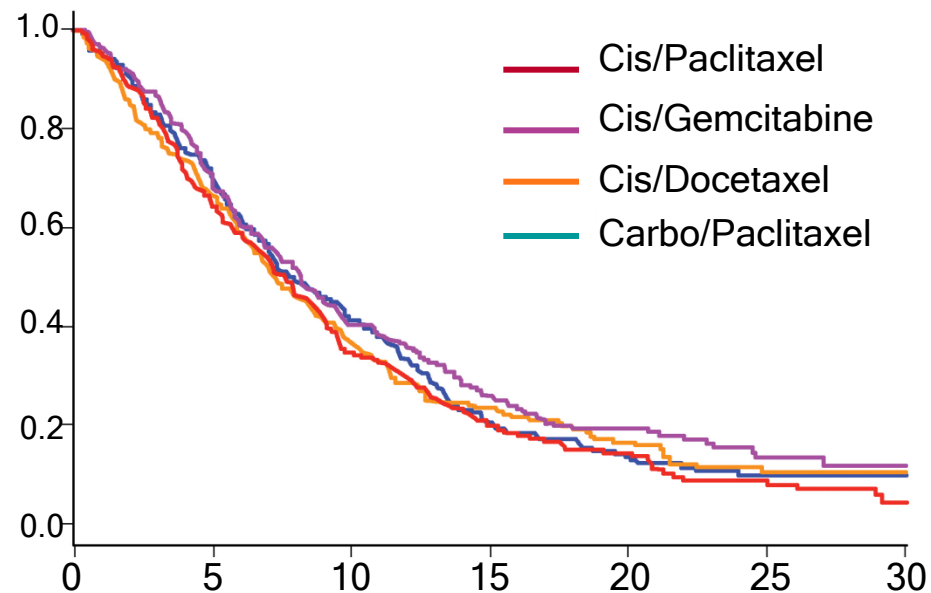
- Méta-analyse des essais de phase III ayant comparé des chimios avec vs. sans sel de platine
- 11 essais retenus, n = 4602 patients
- Protocoles les + utilisés : gemcitabine-vinorelbine, gemcitabine-taxane
- Bénéfice en faveur des chimios à base de platine :
 - risque de décès à 1 an
OR 0,88 (0,78-0,99; p = 0,044)
 - risque d'être réfractaire à la chimiothérapie (OR 0,87)
- Au prix d'une plus forte toxicité hématologique et digestive
- Pas d'augmentation significative des neutropénies fébriles



Quelle chimio?

- Etude de phase III, 1155 patients
 - Cisplatine-paclitaxel
 - Cisplatine-gemcitabine
 - Cisplatine-docetaxel
 - Carboplatine-paclitaxel
- Pas de différence en termes de réponse et de survie globale

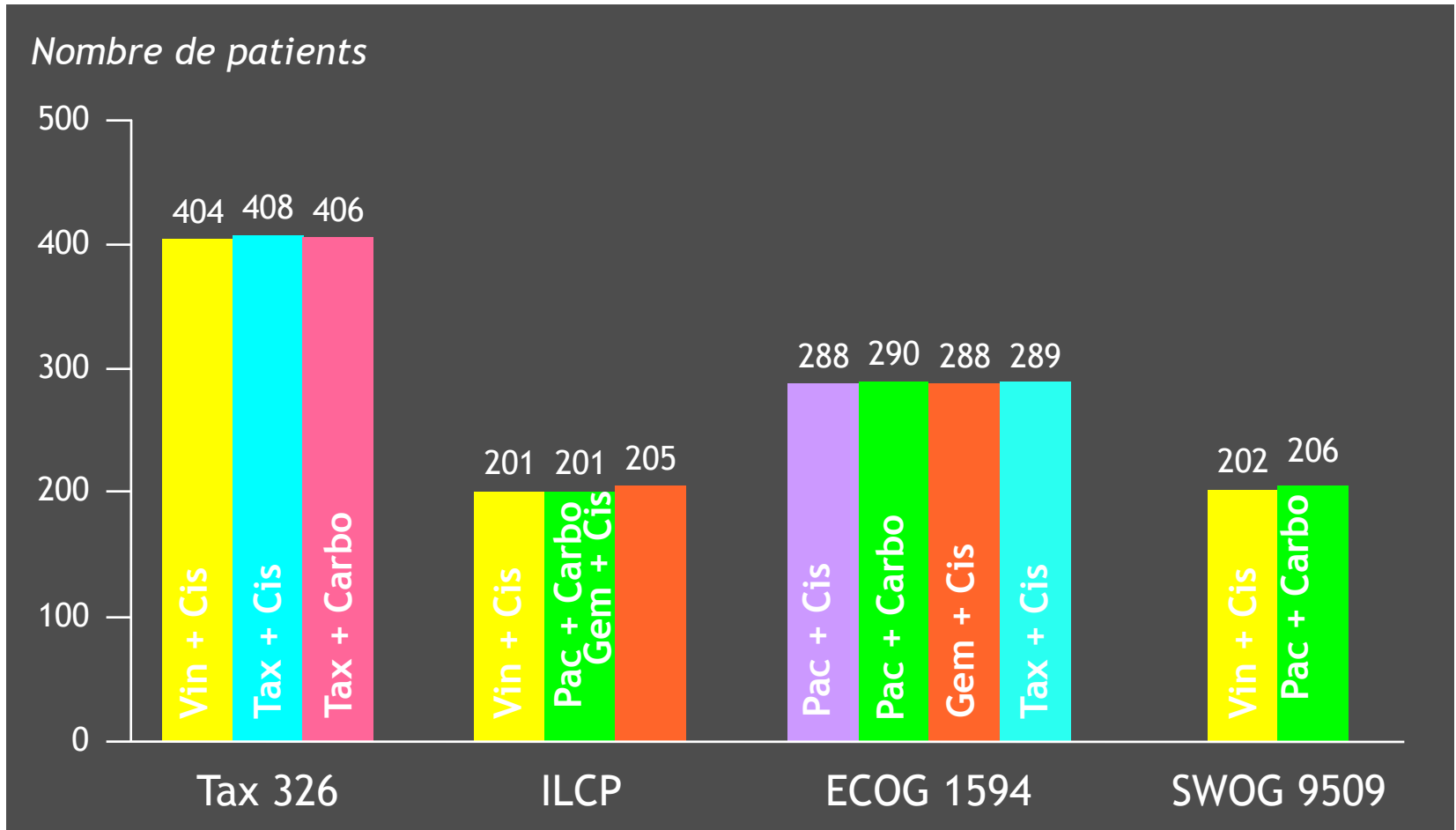
Survie globale stade IV



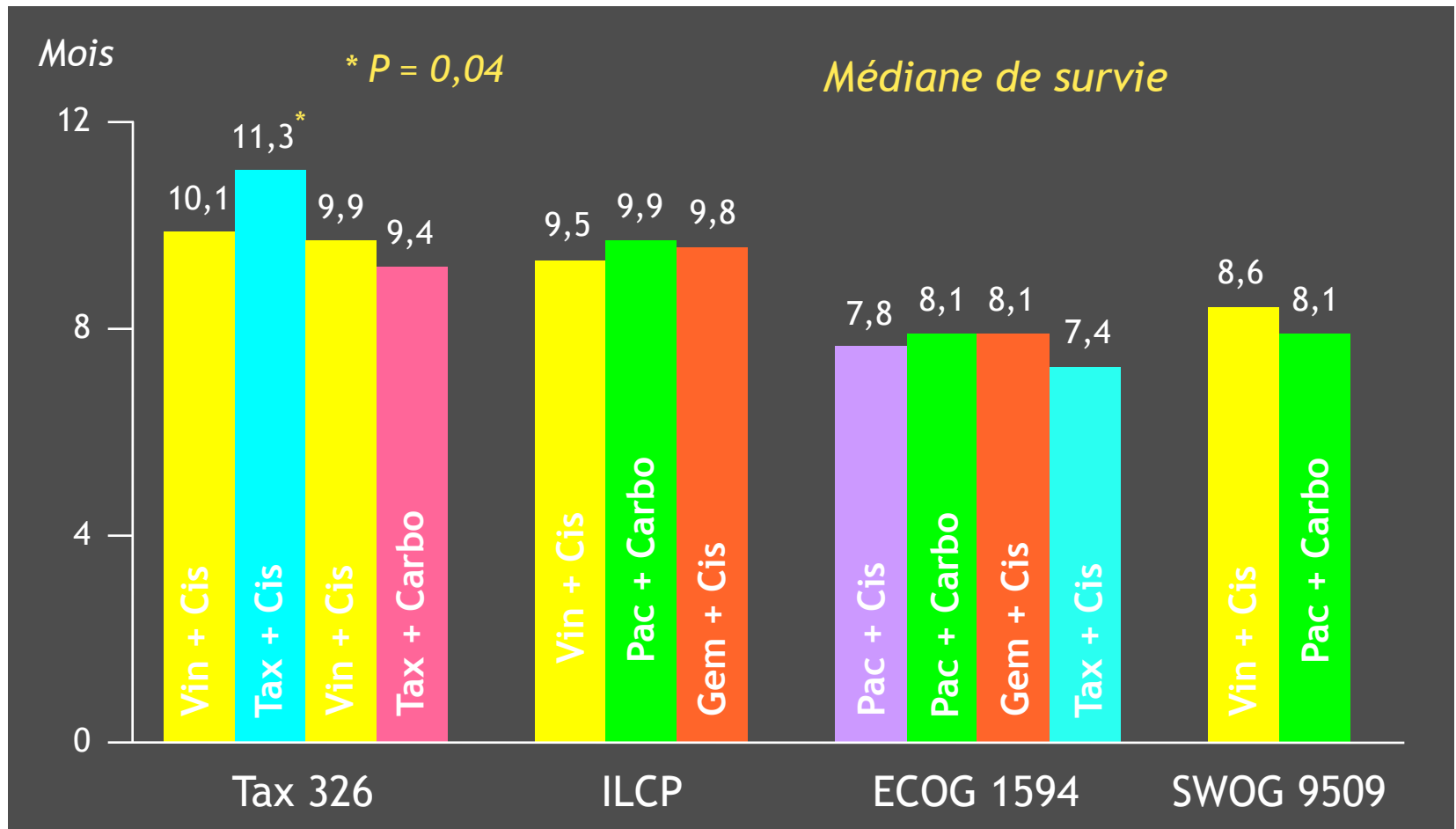
Médiane 7,8 mois

Survie à 1 an: 32%

Quelle chimio?

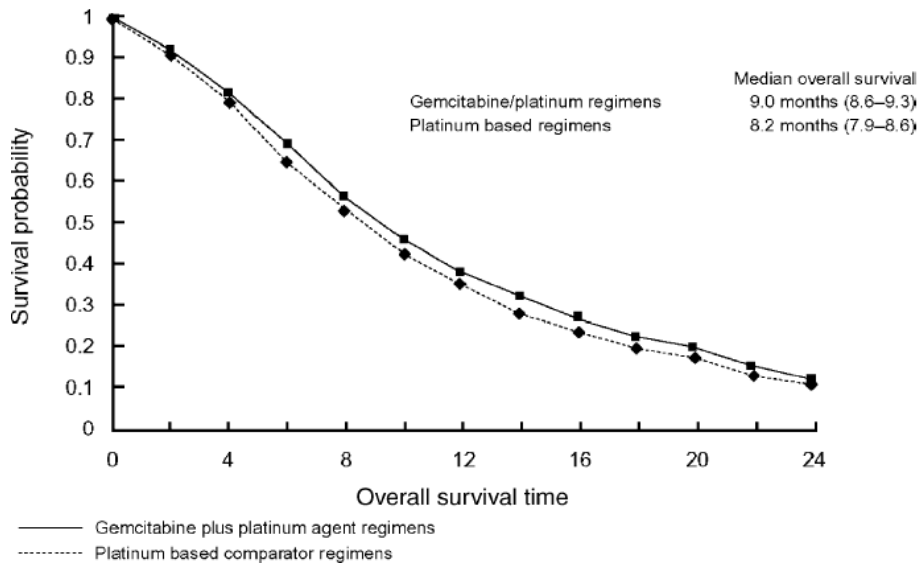


Quelle chimio?



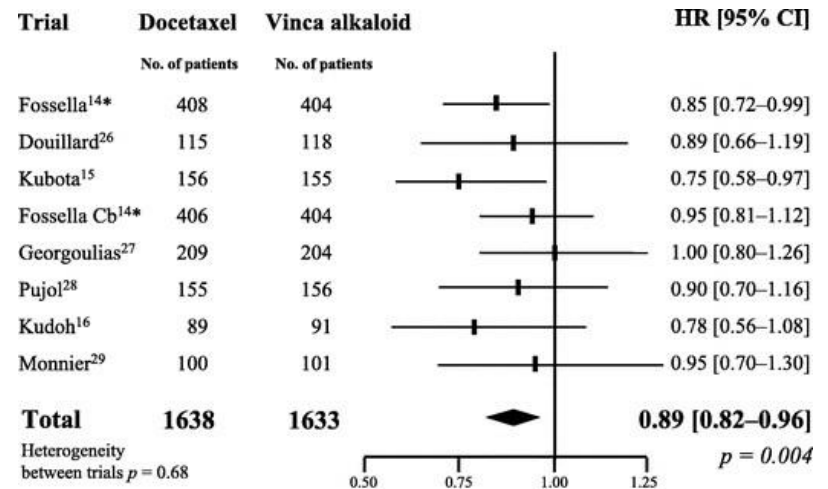
Quelle chimio?

- Méta-analyse : doublet à base de platine + gemcitabine vs. autres



➔ pas de supériorité

- Méta-analyse : doublet à base de docetaxel vs. autres

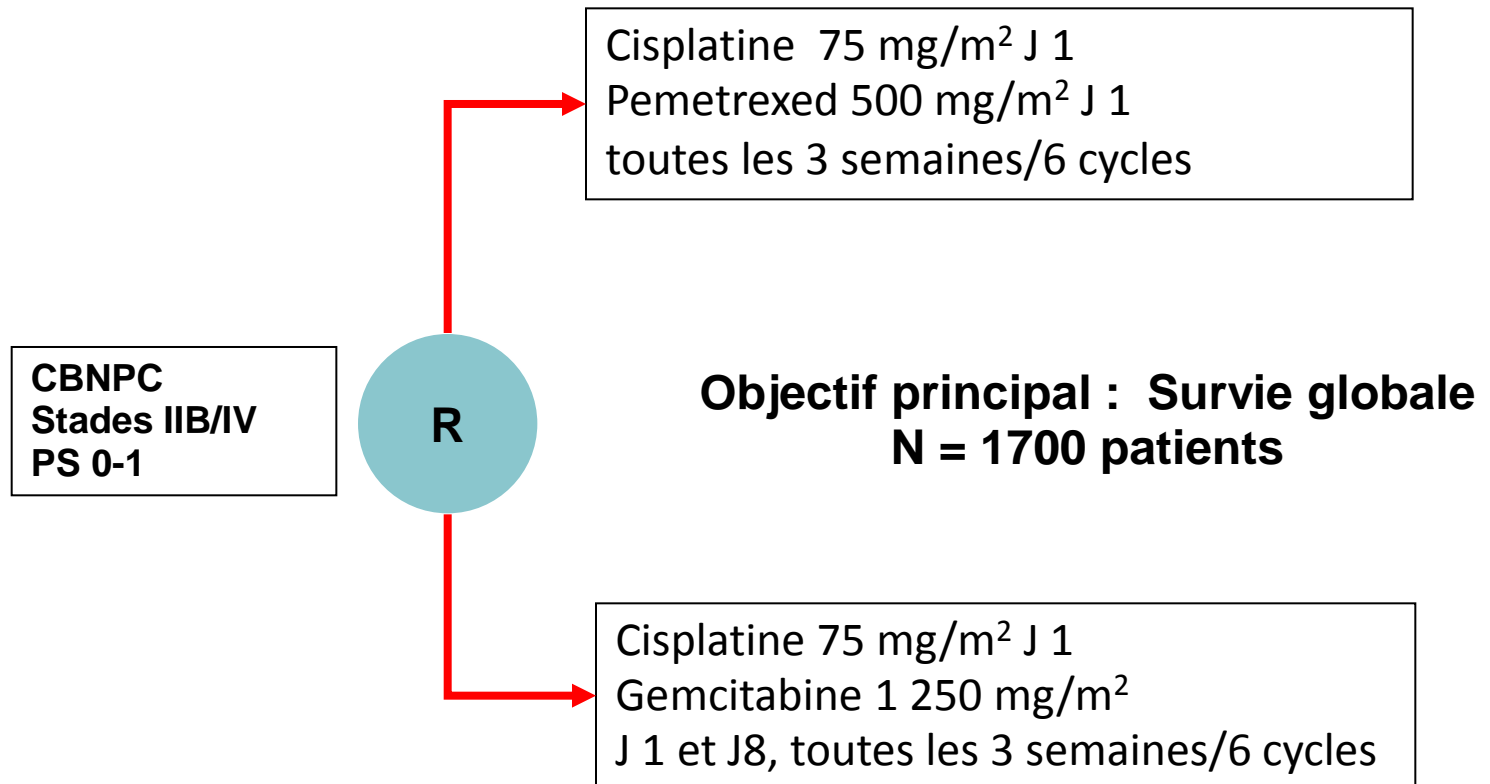


JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
 Favor docetaxel

➔ HR 0,89, $p = 0,004$
 (0,87 pour les doublets à base de platine)

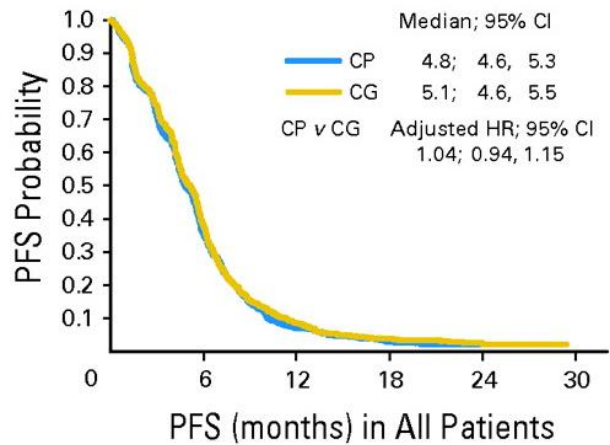
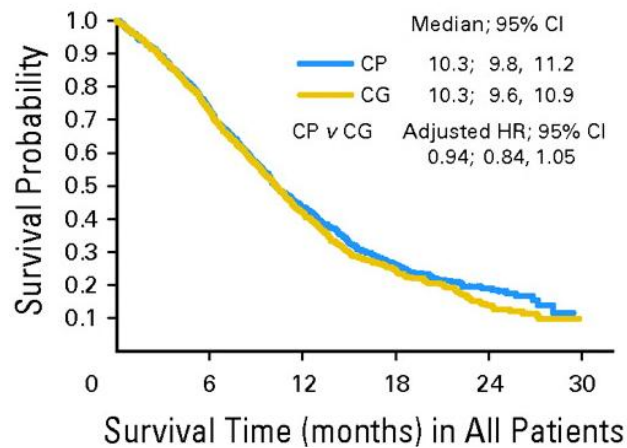
Place du pemetrexed

- Essai de phase III de non-infériorité



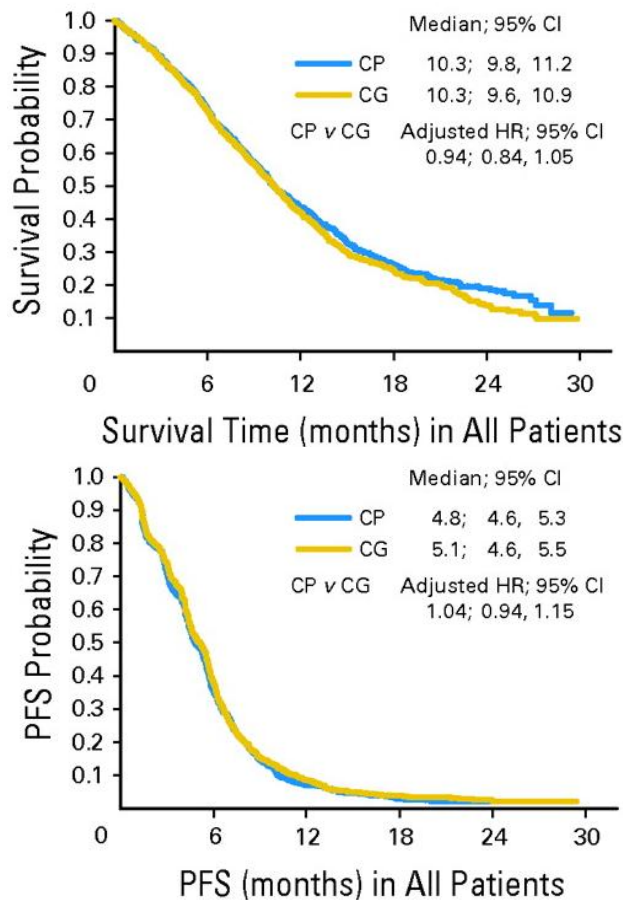
Place du pemetrexed

- Non-infériorité démontrée



Place du pemetrexed

- Non-infériorité démontrée



- Profil de toxicité favorable au pemetrexed

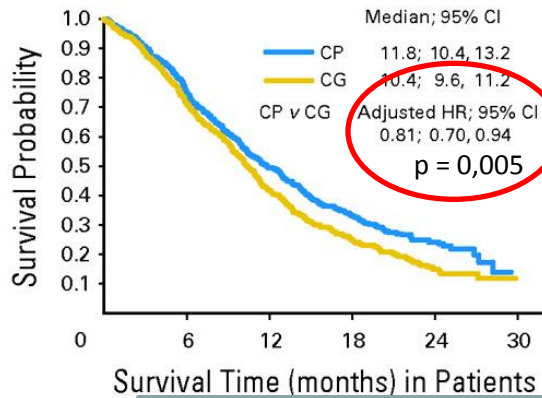
Table 4. Randomly Assigned and Treated Patients with Common Toxicity Criteria Grade 3 or 4 Drug-Related Toxicities (worst grade)*

Toxicity	Cisplatin/ Pemetrexed (n = 839)		Cisplatin/ Gemcitabine (n = 830)		P
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	
Hematologic					
Neutropenia	127	15.1	222	26.7	< .001
Anemia, hemoglobin	47	5.6	82	9.9	.001
Thrombocytopenia, platelets	34	4.1	105	12.7	< .001
Leukopenia	40	4.8	63	7.6	.019
Nonhematologic					
Febrile neutropenia	11	1.3	31	3.7	.002
Alopecia, any grade	100	11.9	178	21.4	< .001
Nausea	60	7.2	32	3.9	.004
Vomiting	51	6.1	51	6.1	1.000
Dehydration, any grade	30	3.6	17	2.0	.075
Fatigue	56	6.7	41	4.9	.143

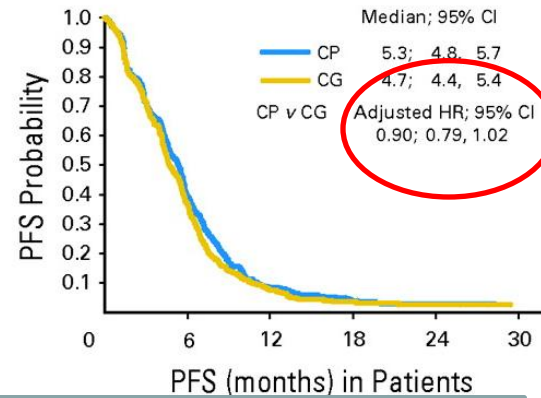
Place du pemetrexed

- Efficacité différente en fonction du type histologique
 - Etude de sous-groupes, *post-hoc*

N = 1000



With Nonsquamous Histology

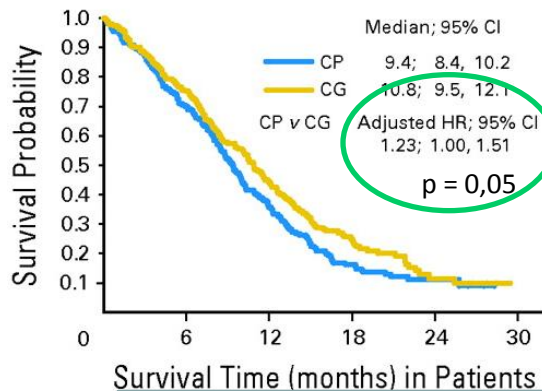


With Nonsquamous Histology

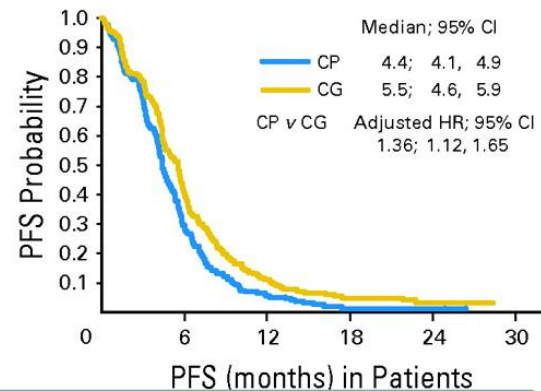
Taux de réponse

CP	CG
32%	24%

N = 473



With Squamous Cell Carcinoma



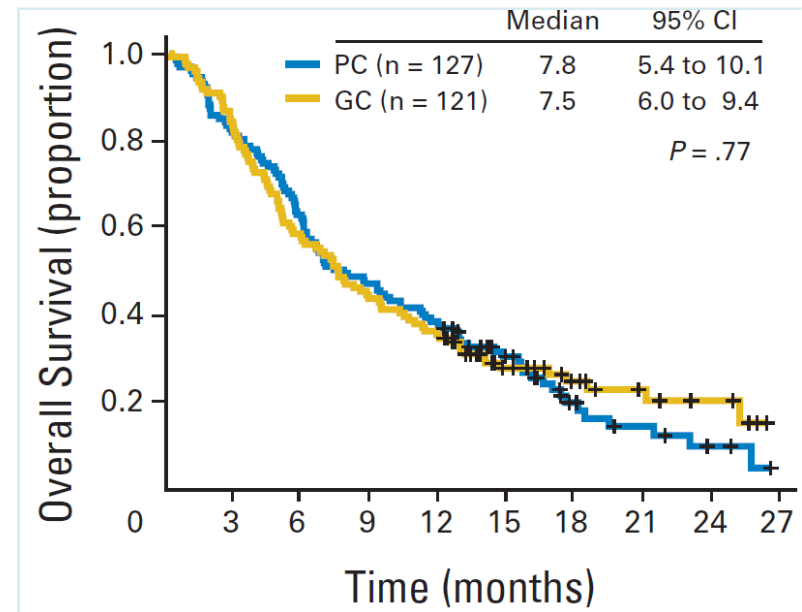
With Squamous Cell Carcinoma

Taux de réponse

CP	CG
27%	37%

Place du pemetrexed

- Critiques méthodologiques (absence de relecture histologique, nombreux diagnostics cytologiques)
- Absence d'amélioration en SSP dans les CBNPC non-épidermoïdes ?!
- Rationnel biologique faible (niveau d'expression de la thymidylate synthase?)
- Pemetrexed : AMM restreinte aux CBNPC non-épidermoïdes
- Résultats non confirmés dans un autre essai de phase III
Carboplatine-gemcitabine vs.
Carboplatine-pemetrexed (n = 436)



Quelle chimio?

- Doublets les plus utilisés :
 - Cisplatine-Pemetrexed
 - Cisplatine-Gemcitabine
 - Cisplatine-Vinorelbine
 - Cisplatine-Docetaxel
 - Carboplatine-Paclitaxel
- Le choix parmi les doublets validés se fait en fonction des co-morbidités, de la toxicité attendue, des contraintes d'administration
 - Cisplatine : toxicité rénale, auditive, neurologique
 - Carboplatine : toxicité hématologique
 - Taxanes (paclitaxel et docetaxel) : alopecie, toxicité neurologique
 - Vinorelbine : toxicité hématologique, neurologique
 - Pemetrexed : toxicité cutanée

Quelle durée?

- 6 cycles initialement. Nombre médian de cycles à base de sel de platine = 4
- Rationnel de l'utilisation d'un nombre de cycles réduit:
 - limite la toxicité
 - la réduction du volume tumoral se fait précocément
- Etude LCCC 9719

Stage IIIB/IV
Karnofsky PS ≥ 70

Stratified by:
gender – male vs. female
stage – IIIB vs. IV
PS – Karnofsky 70-80 vs. 90-100
Histology – squamous vs.
Non-squamous

**R
A
N
D
O
M
I
Z
E**

First-line

⇒ **Arm A:**
Carboplatin AUC6
Paclitaxel 200 mg/m²/3h
every 21 days for 4 cycles

⇒ **Arm B:**
Carboplatin AUC 6
Paclitaxel 200 mg/m²/3h
every 21 days until
objective progression

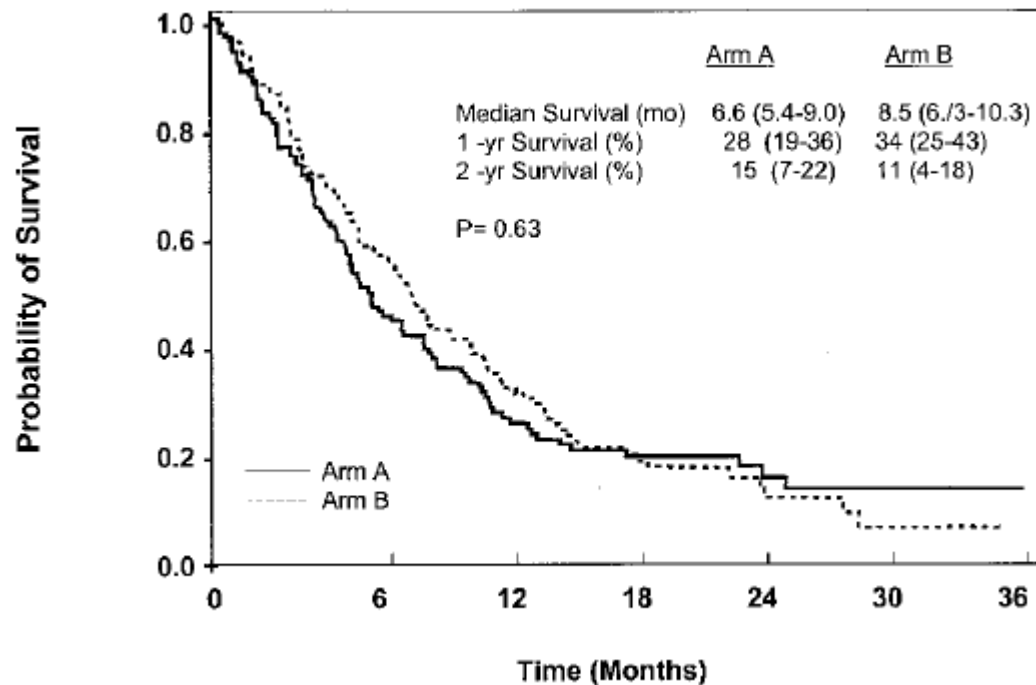
Second-line

Weekly
Paclitaxel
80 g/m²/wk
until progression

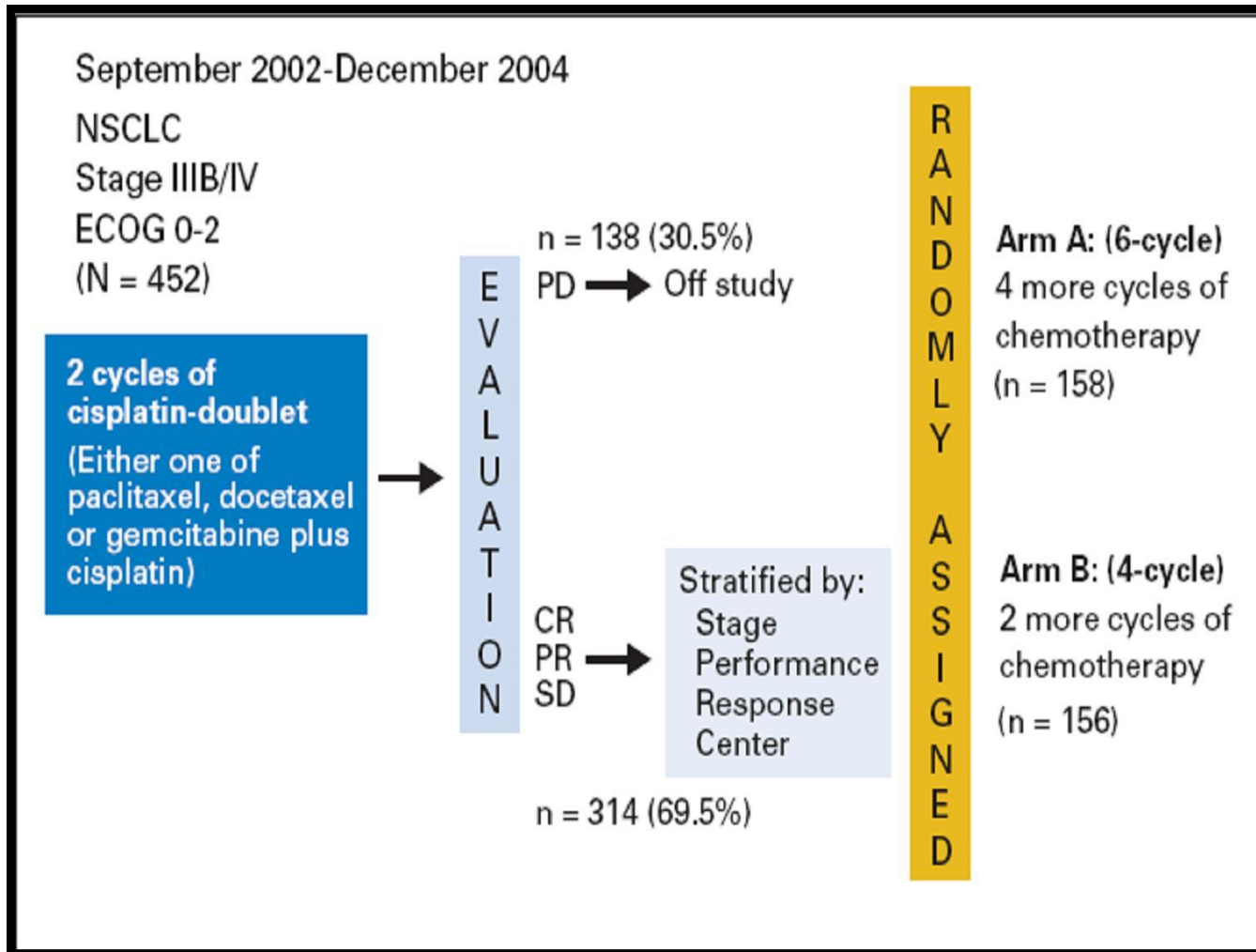


Quelle durée?

- Seuls 42% des patients du bras B ont reçu ≥ 5 cycles
- Pas de différence en termes de survie
- Toxicité neurologique accrue

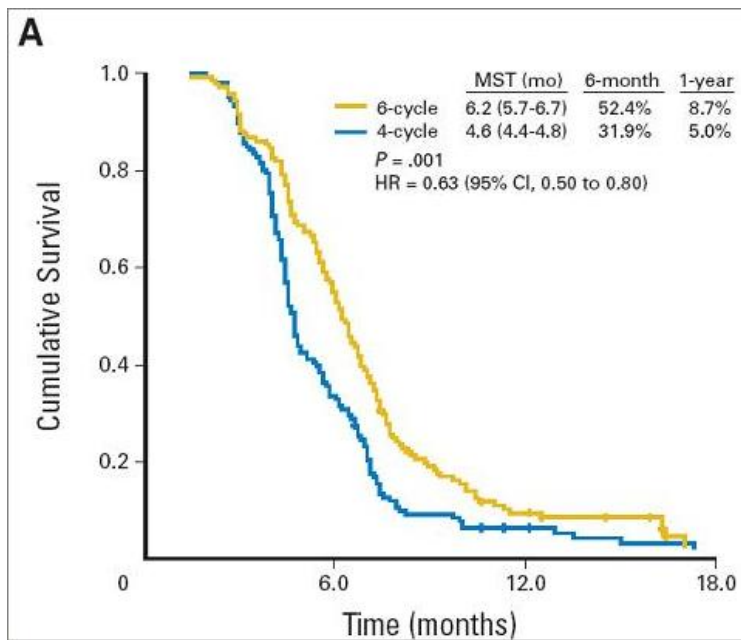


6 vs. 4

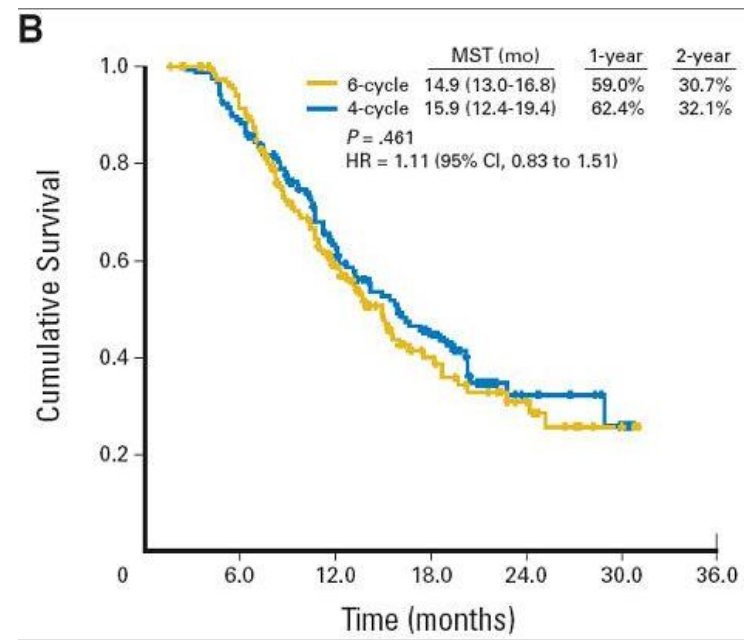


6 vs. 4

Survie sans progression



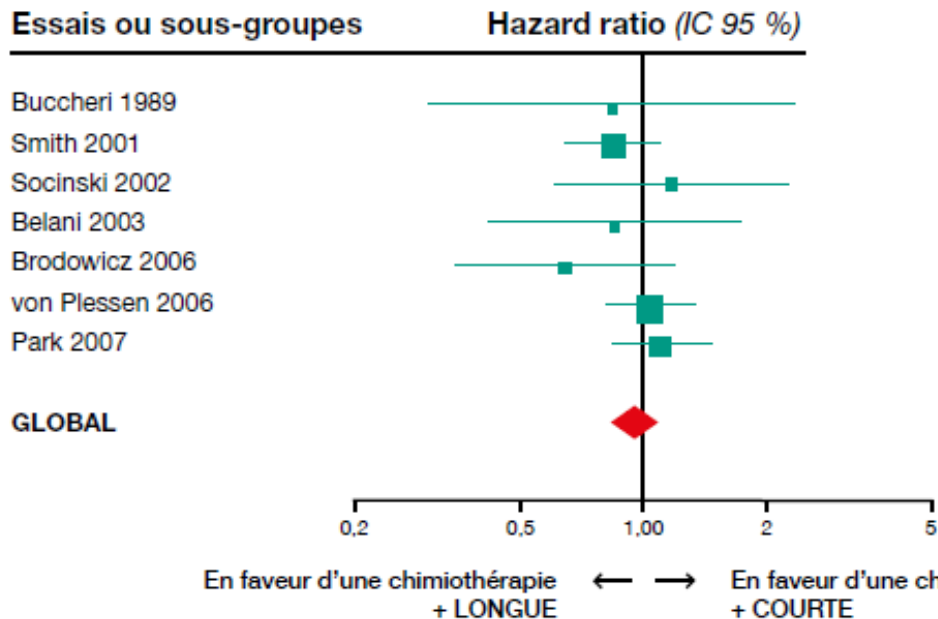
Survie globale



- 74% des patients du bras A ont reçu ≥ 5 cycles
- Bénéfice significatif en termes de SSP en faveur du bras A (6 cycles), pas sur la SG

Quelle durée?

- 2 méta-analyses
- nb fixe de cycles vs. jusqu'à progression, ou nb fixe de cycles vs. plus grand nb de cycles : 7 essais, 1559 patients
 - Bénéfice en termes de SSP (HR 0,75), pas de SG (HR 0,97)
- idem + switch maintenance : 13 essais, 3027 patients
 - Bénéfice en termes de SSP (HR 0,75) et SG (HR 0,92)

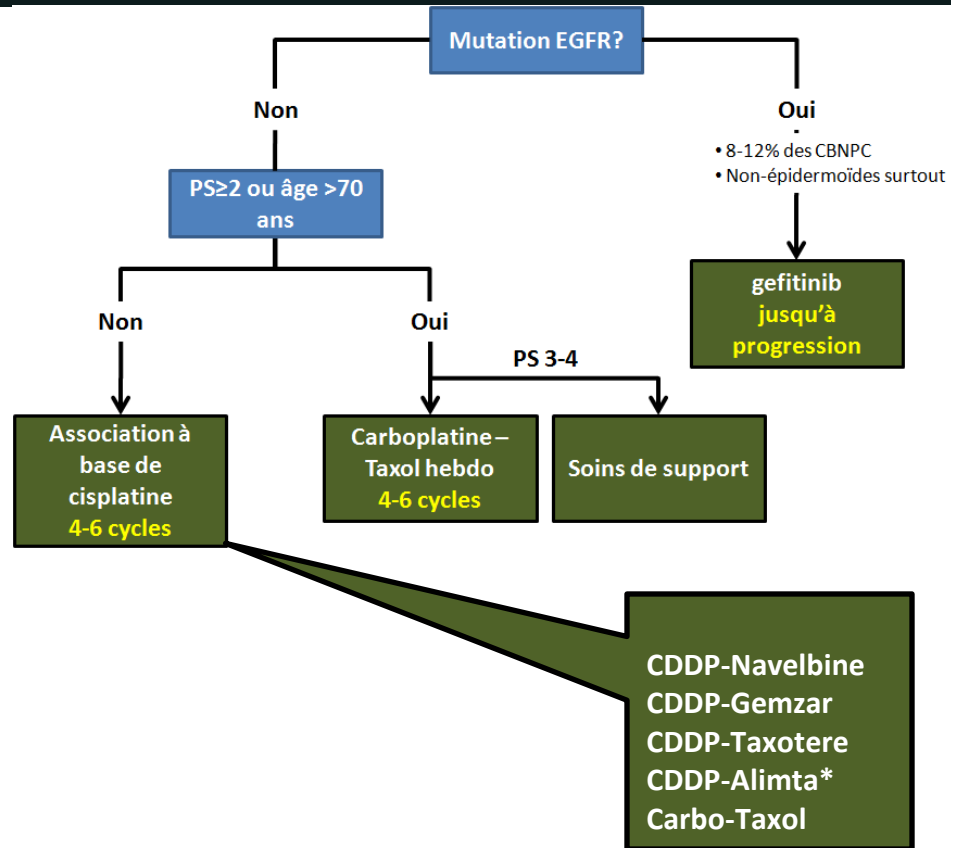


Study (Year published)	Extended duration	Standard duration	Hazard ratio (fixed) 95% CI	Weight %	Hazard ratio (fixed) 95% CI
Zarogoulidis (1995) ¹⁸	36	38	←	3	0.71 (0.45 to 1.12)
Buccheri (1989) ¹⁶	38	36	←	2	0.73 (0.46 to 1.17)
Barata (2007) ²⁵	110	110	←	7	0.77 (0.59 to 1.01)
Ciuleanu (2008) ²⁸	441	222	←	10	0.79 (0.63 to 1.01)
Fidias (2007) ²⁶	153	154	←	9	0.84 (0.65 to 1.08)
Brodowicz (2006) ²³	138	68	←	2	0.84 (0.52 to 1.38)
Smith (2001) ¹⁹	153	155	←	15	0.88 (0.72 to 1.07)
Socinski (2002) ²⁰	116	114	←	23	0.96 (0.82 to 1.12)
Belani (2003) ²¹	65	65	←	3	1.02 (0.66 to 1.57)
von Plessen (2006) ²⁴	147	150	←	10	1.04 (0.82 to 1.32)
Westeel (2005) ²²	91	90	←	6	1.08 (0.79 to 1.48)
Park (2007) ²⁷	158	156	←	6	1.11 (0.82 to 1.48)
Tourani (1990) ¹⁷	12	11	←	4	1.26 (0.85 to 1.86)
Total (95% CI)	1,658	1,369	◆	100	0.92 (0.85 to 0.99)

Test for heterogeneity: $\chi^2 = 12.68$, $df = 12$ ($P = .39$), $I^2 = 5\%$
 Test for overall effect: $z = 2.18$, $P = .03$

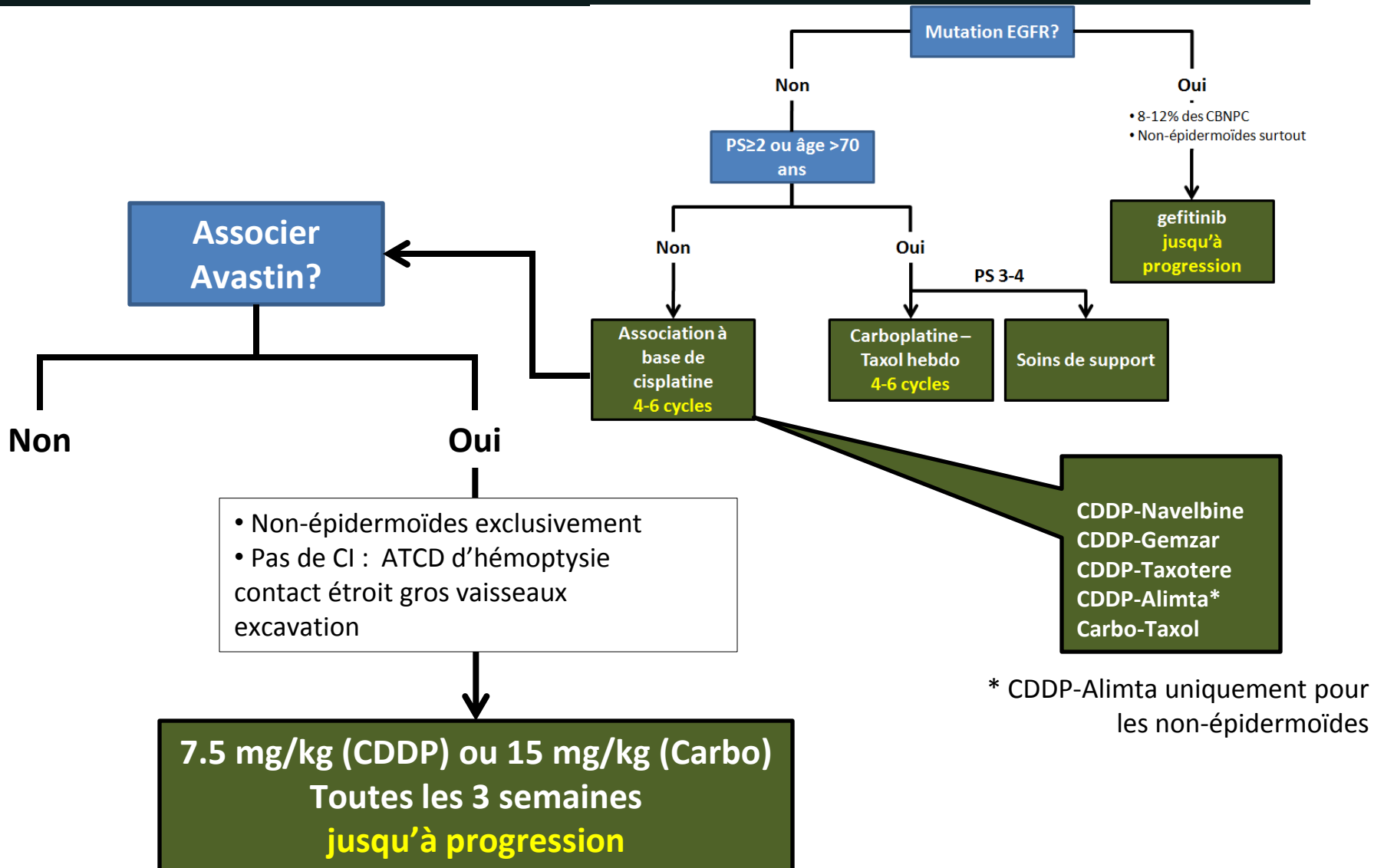
0.5 0.7 1 1.5 2
 Extended better Standard better

Place du bevacizumab



* CDDP-Alimta uniquement pour les non-épidermoïdes

Place du bevacizumab



Place du bevacizumab

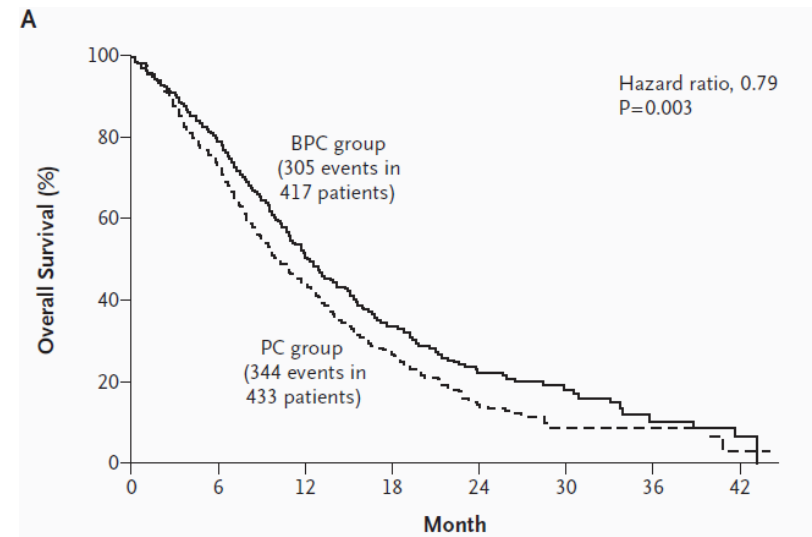
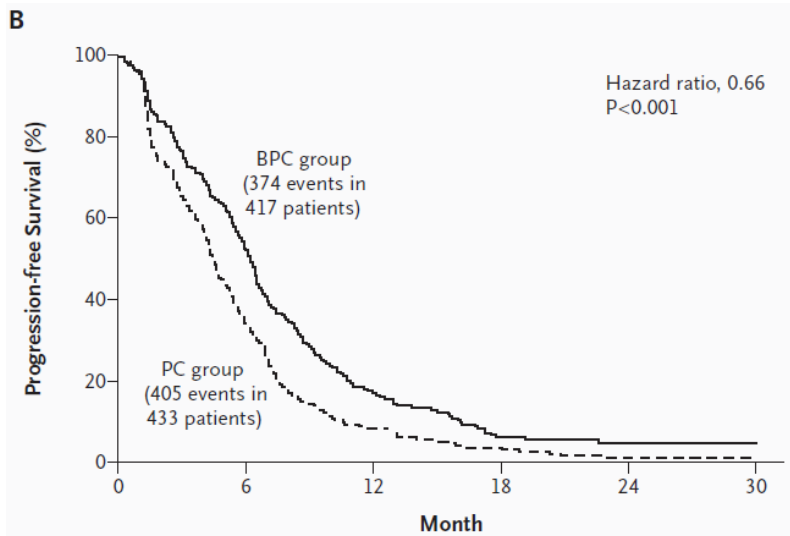


- **Anticorps monoclonal anti-VEGF**
- **Obtenu par génie génétique**
- **7% murin** : région hypervariable de reconnaissance de l'Ag
- **93% humain** : fragment Fc porteur de l'immunogénéicité d'espèce
- **Reconnaît toutes les isoformes de VEGF (ABCDE)**

1/2 vie terminale :
17 à 21 jours

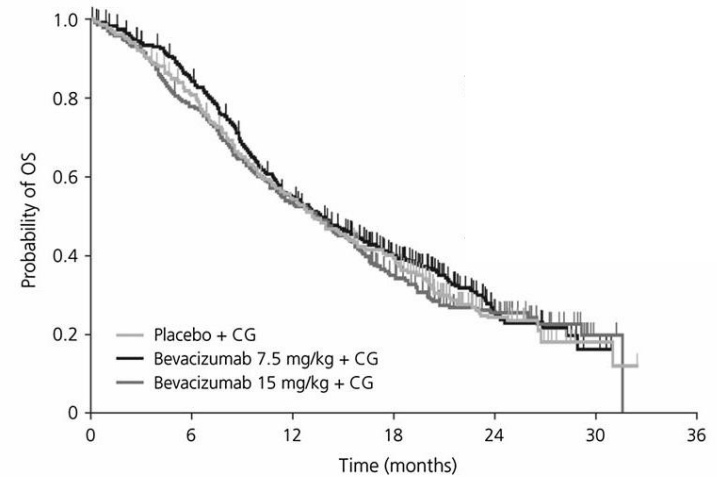
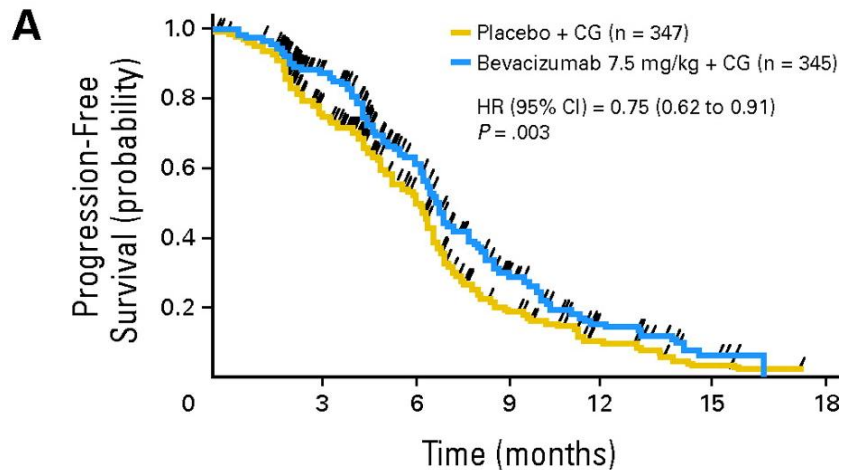
Place du bevacizumab

- ECOG E4599 : essai de phase III
- Carboplatine-paclitaxel +/- bevacizumab 15 mg/kg
- ➔ Bénéfice en termes de SSP et SG (12,3 vs. 10,3 mois)



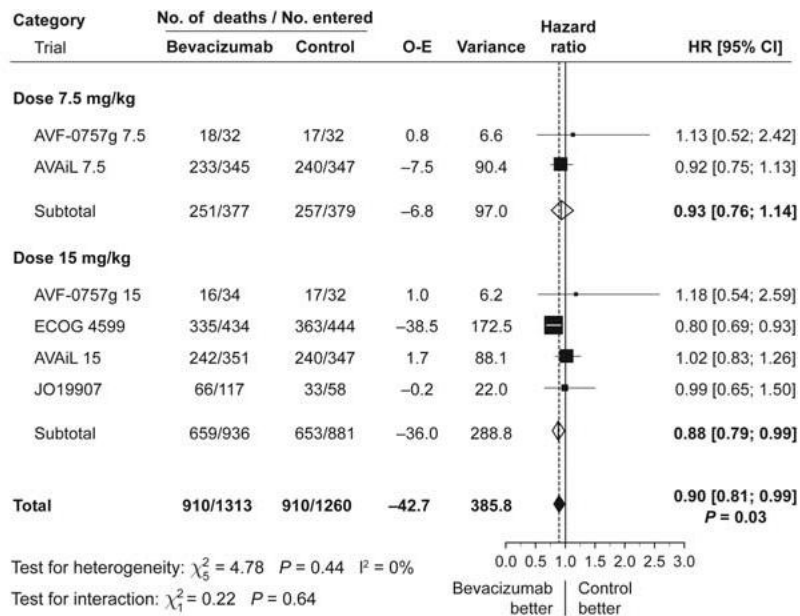
Place du bevacizumab

- AVAIL: essai de phase III
- Cisplatine-Gemcitabine +/- bevacizumab 7,5 ou 15 mg/kg
- Bénéfice en termes de SSP, pas en SG
- Pas de différence en fonction de la dose de bevacizumab

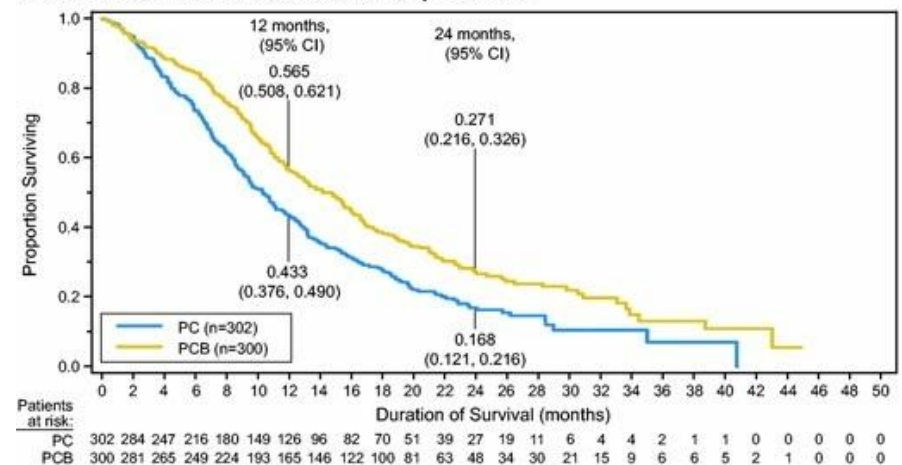


Place du bevacizumab

- Méta-analyse (2 phases II, 2 phases III)
- Confirmation du bénéfice en SSP et SG (HR 0,90)
- Bénéfice plus marqué dans les adénocarcinomes



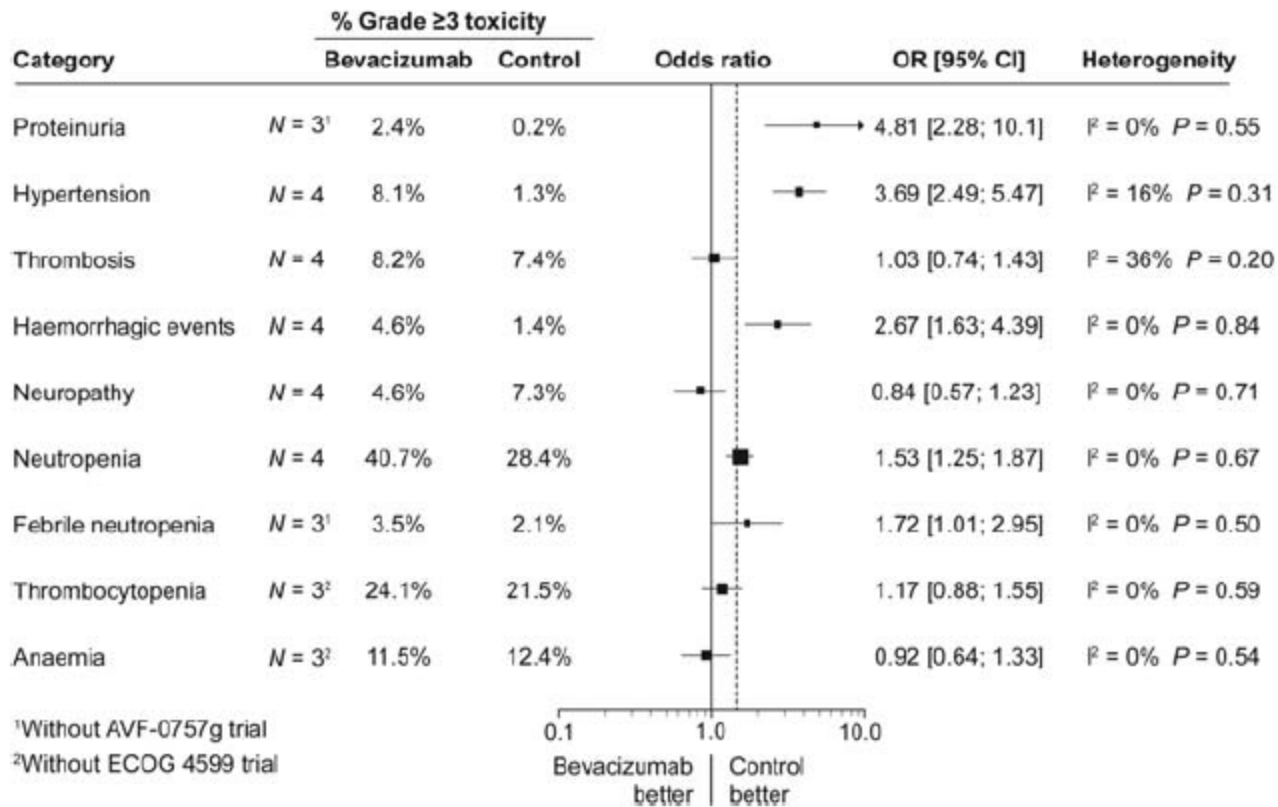
B Duration of Survival for Adenocarcinoma, by Treatment



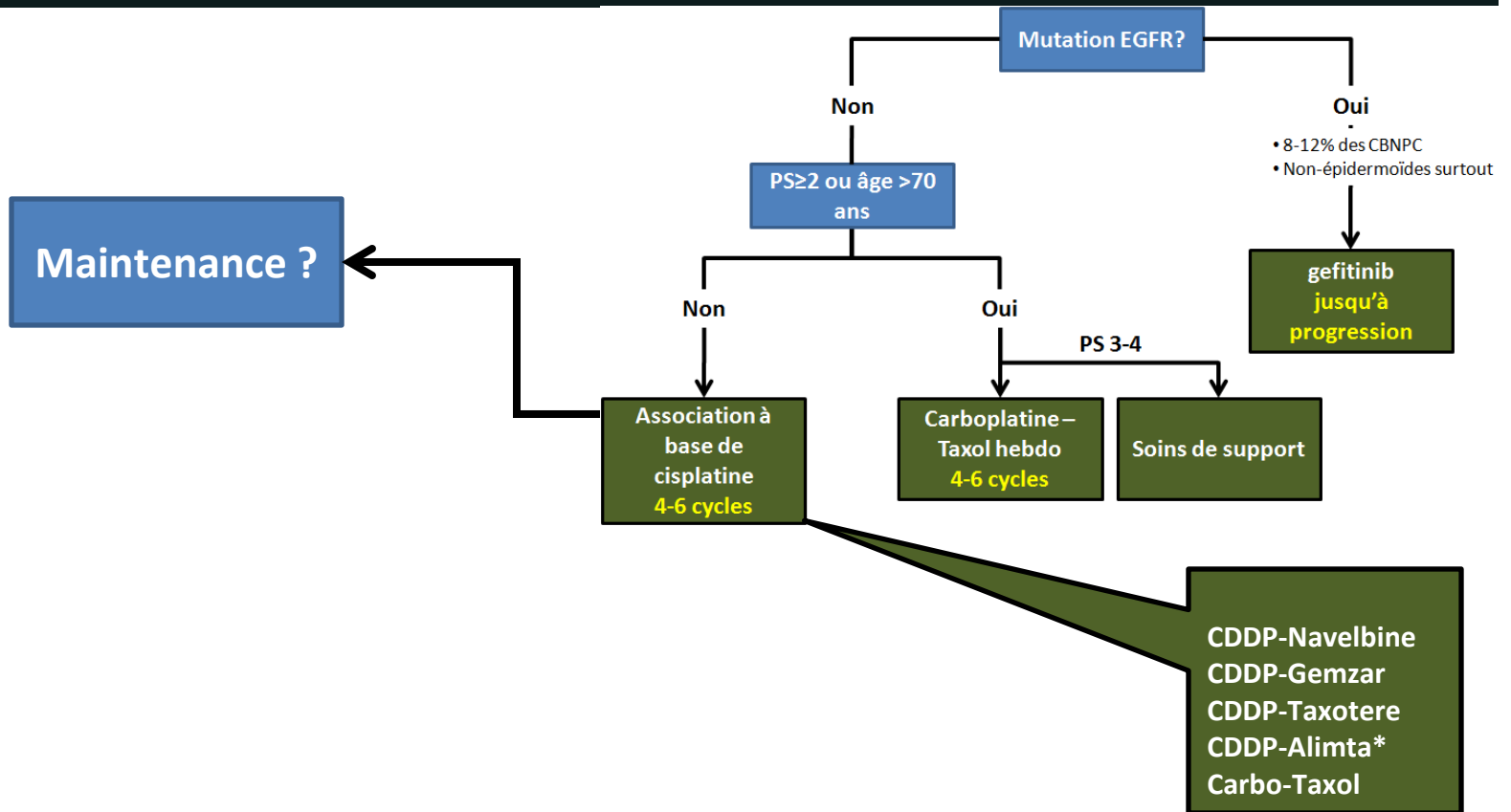
SG médiane 14,2 vs. 10,3 mois

Place du bevacizumab

- Toxicité spécifique

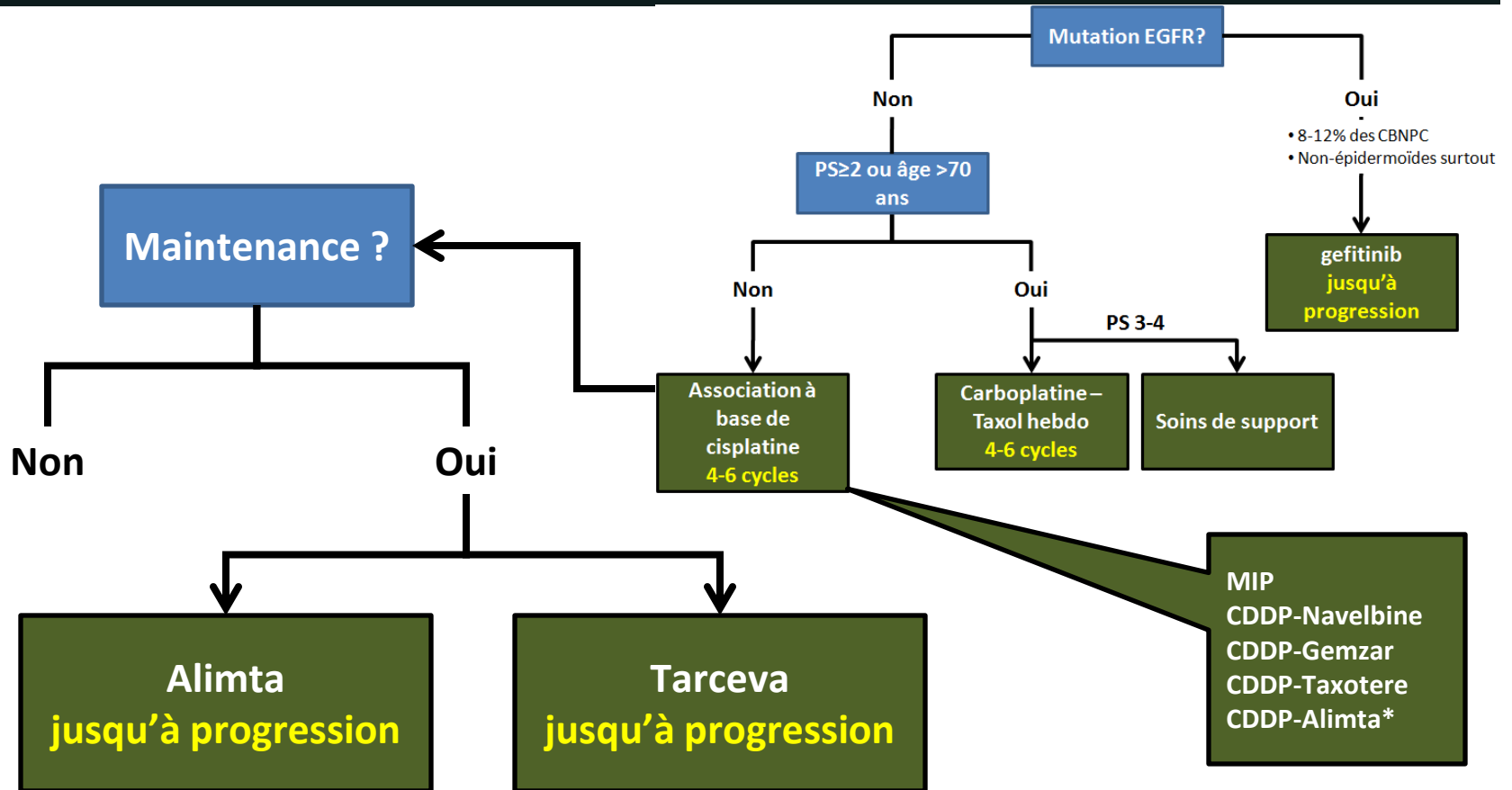


Place du bevacizumab



* CDDP-Alimta uniquement pour les non-épidermoïdes

Place du bevacizumab

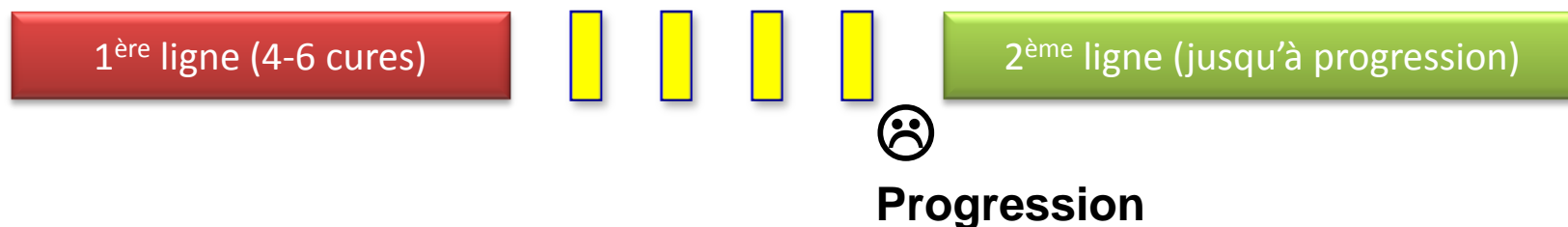


* CDDP-Alimta uniquement pour les non-épidermoïdes

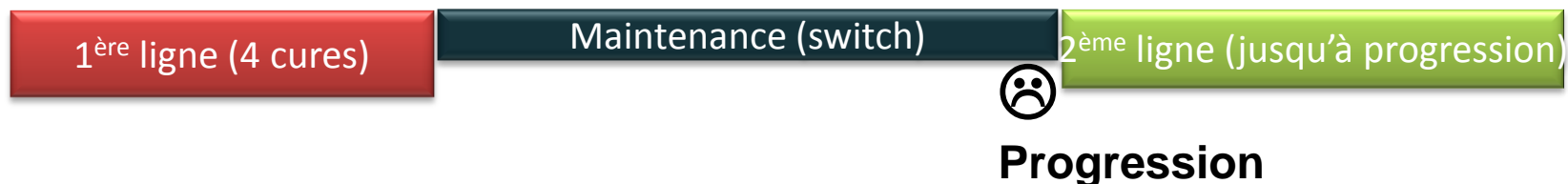
Concept de maintenance

STRATEGIES THERAPEUTIQUES

Stop and go



Maintenance

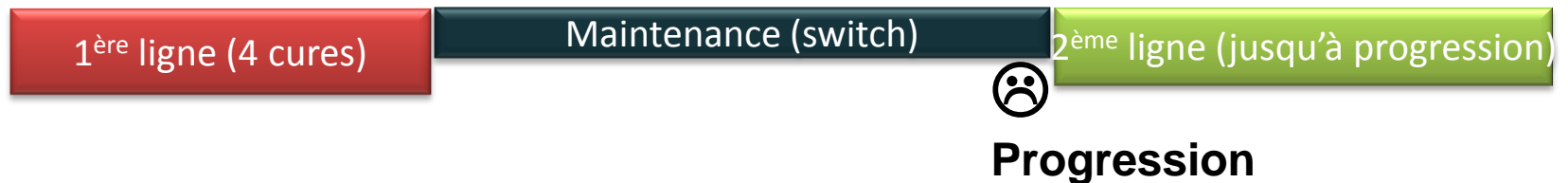


Concept de maintenance

Switch maintenance

Principe : anticipation de la résistance à la chimiothérapie

- Expose la quasi-totalité des patients à un traitement supplémentaire
- Les patients stabilisés reçoivent un traitement différent du traitement d'induction



Concept de maintenance

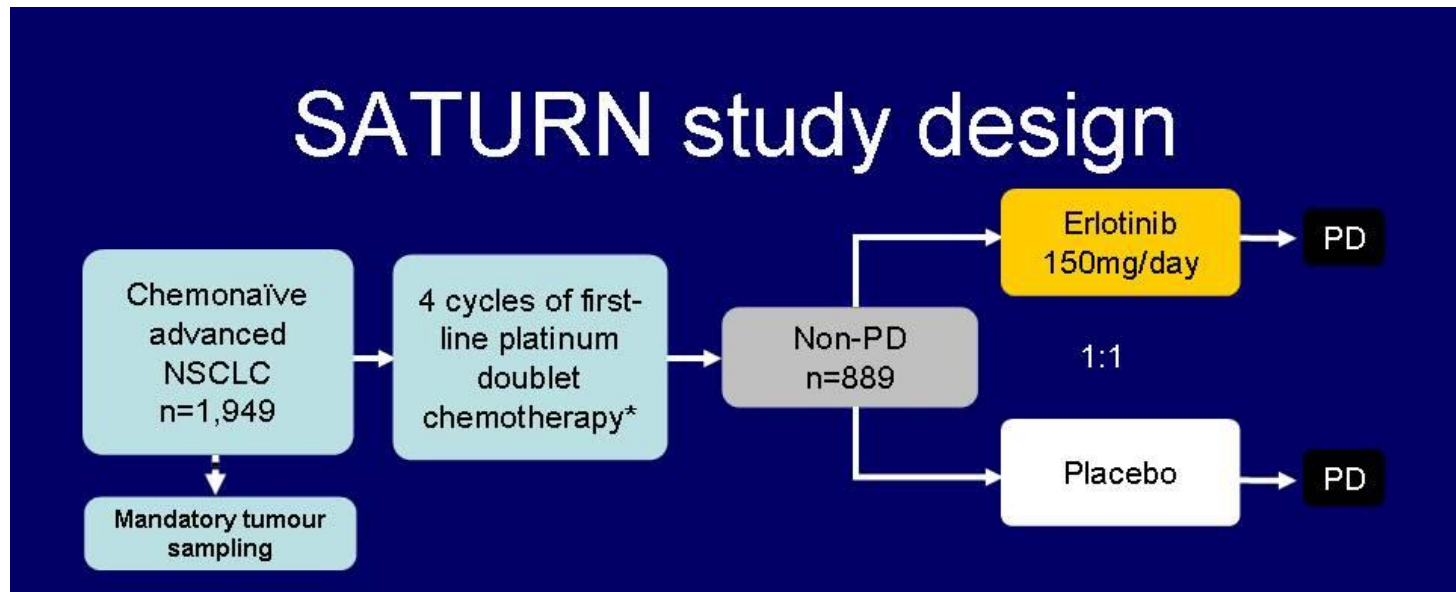
Switch maintenance

Auteur	Maintenance	Survie sans progression (médiane)			Survie globale (médiane)		
		Bras contrôle	Bras expérimental	HR (IC 95 %)	Bras contrôle	Bras expérimental	HR (IC 95 %)
Fidias ^[34]	docetaxel	2,7 mois	5,7 mois	0,71 (0,55 - 0,92)	9,7 mois	12,3 mois	0,84 (0,65 - 1,08)
Ciuleanu ^[35] (JMEN)	pemetrexed	2,0 mois	4,0 mois	0,60 (0,49 - 0,73)	10,6 mois	13,4 mois	0,79 (0,65 - 0,95)
Cappuzzo ^[36] (SATURN)	erlotinib	2,55 mois	2,83 mois	0,71 (0,62 - 0,82)	11,0 mois	12,0 mois	0,81 (0,70 - 0,95)
Pérol ^[37] (IFCT-GFPC 0502)	erlotinib	1,9 mois	2,9 mois	0,69 (0,54 - 0,88)	10,8 mois	11,4 mois	0,87 (0,68 - 1,13)

Tableau 2 - Principaux résultats des études de phase III ayant évalué un traitement de Switch maintenance dans le CBNPC avancé.

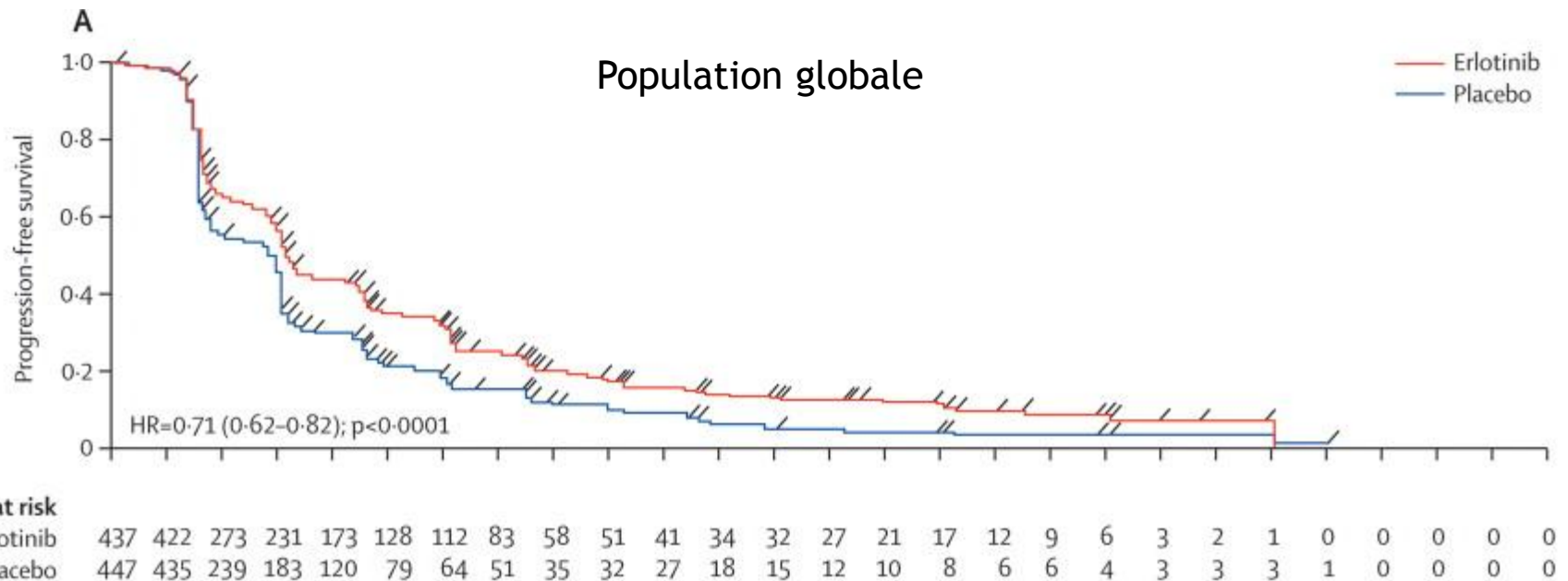
Concept de maintenance

Switch maintenance – Essai SATURN



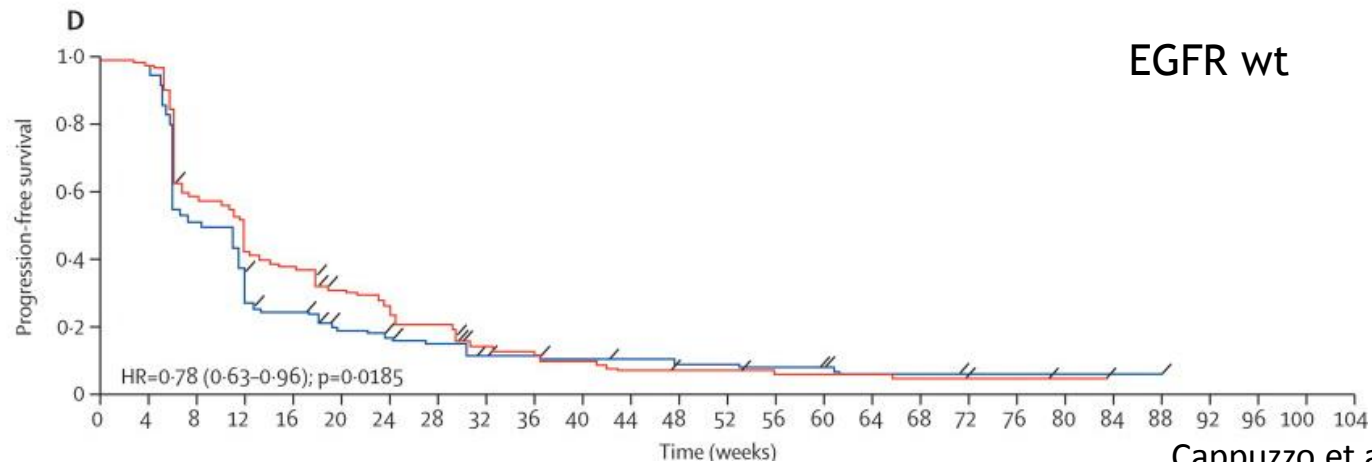
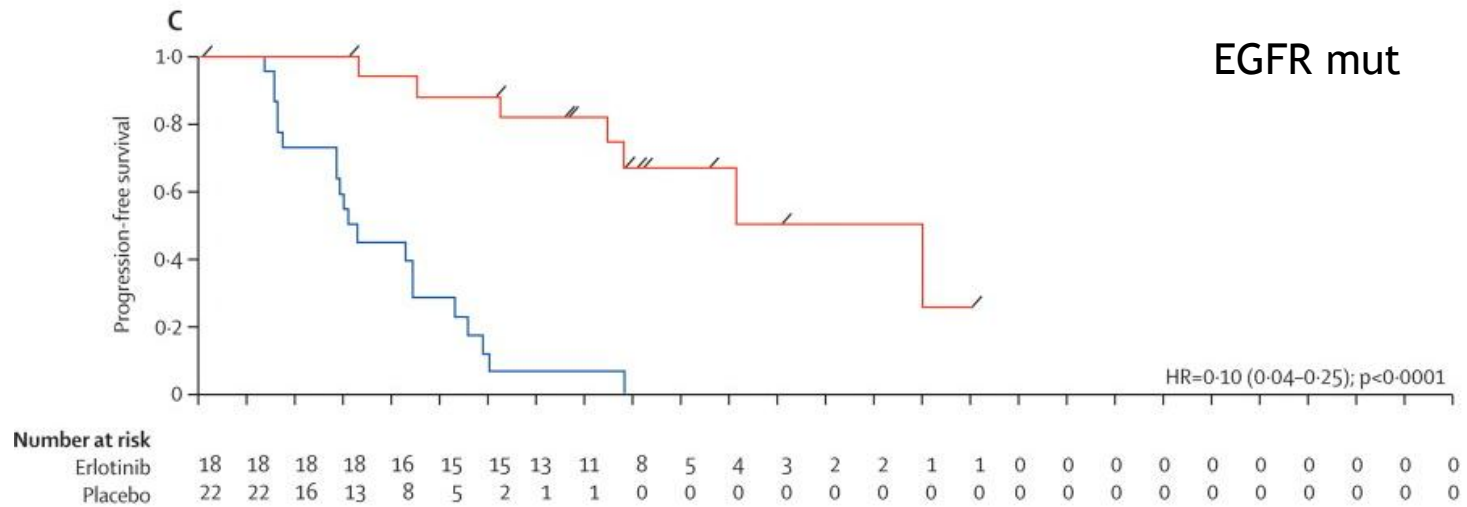
Concept de maintenance

Switch maintenance – Essai SATURN



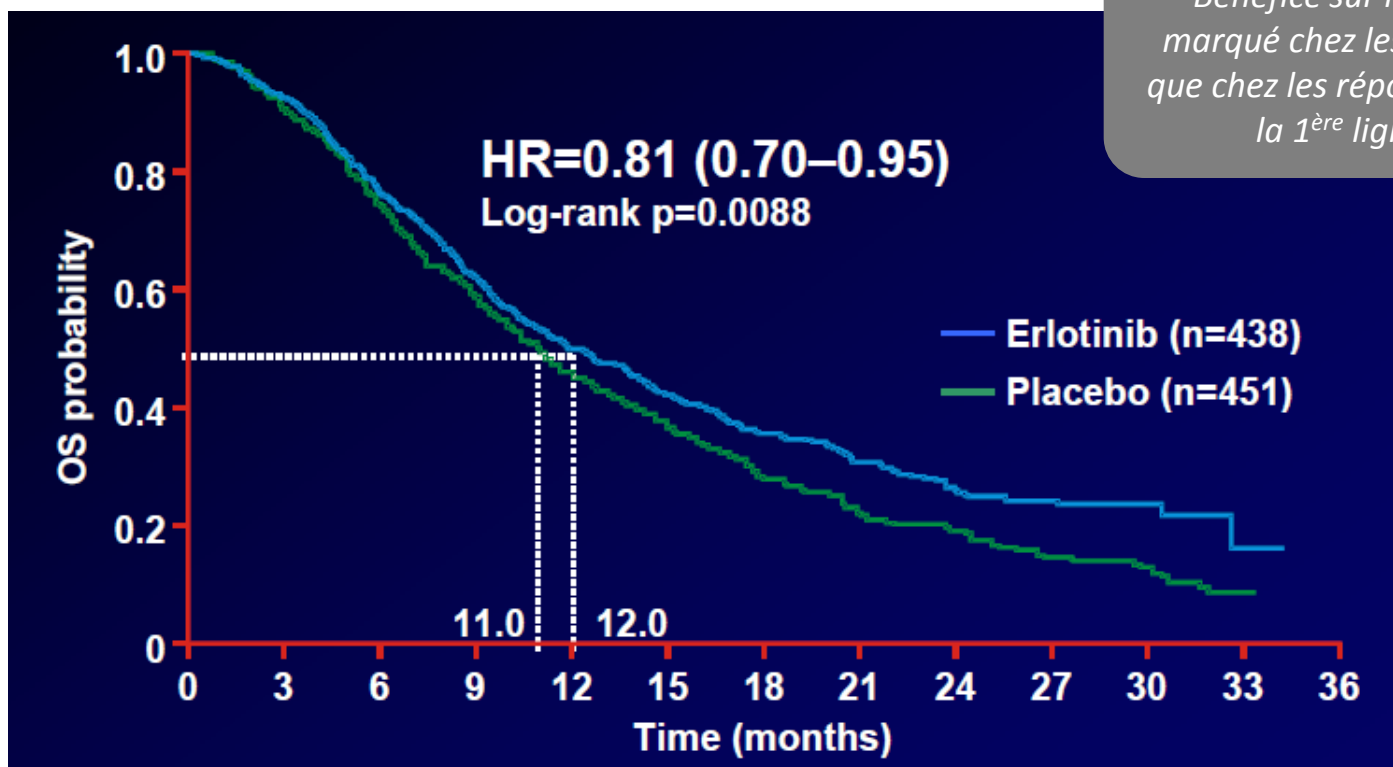
Concept de maintenance

Switch maintenance – Essai SATURN



Concept de maintenance

Switch maintenance – Essai SATURN

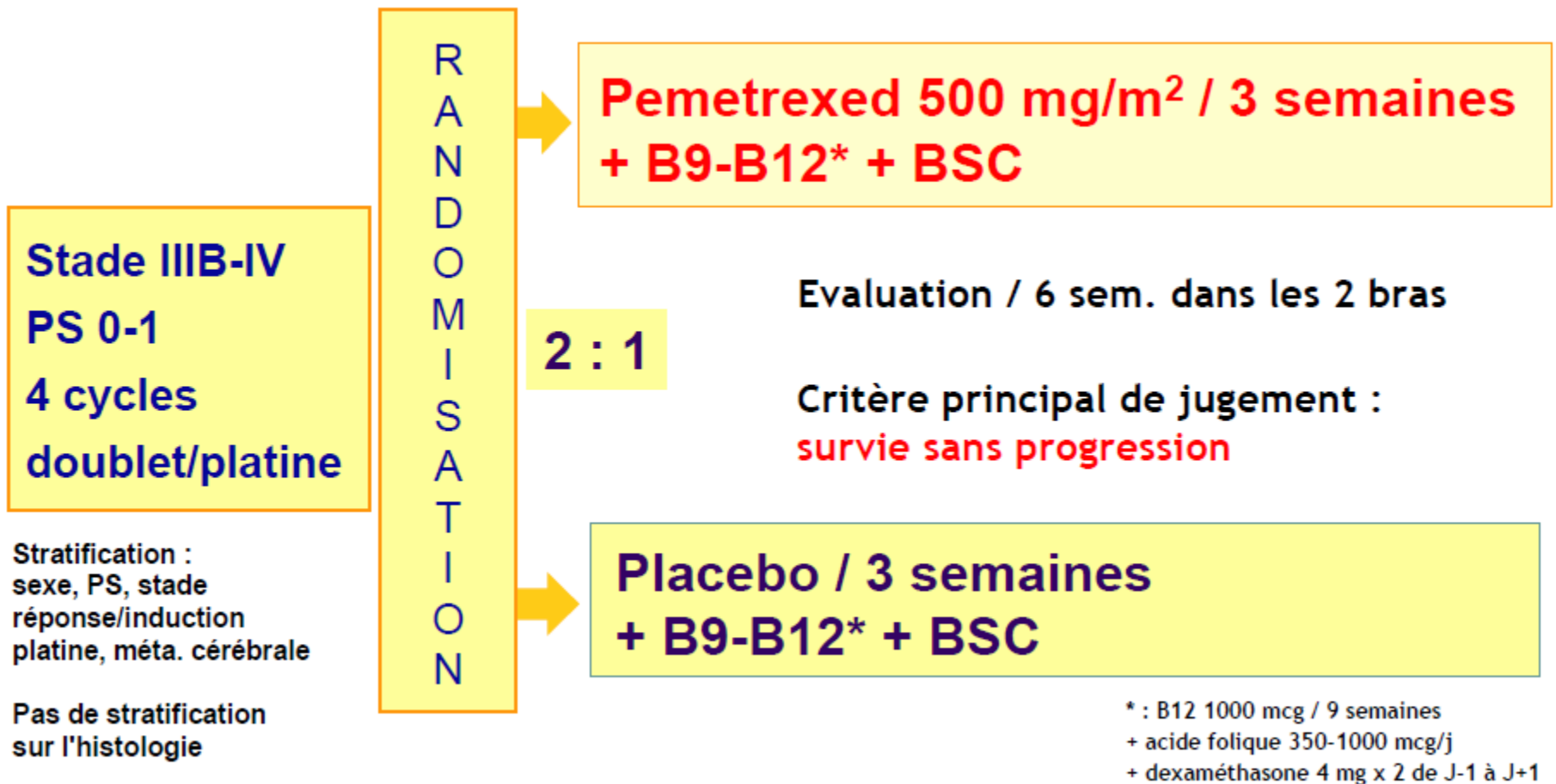


*Bénéfice sur la SG +
marqué chez les stables
que chez les répondeurs à
la 1^{ère} ligne*

- AMM en switch maintenance, chez les patients stables après induction, quel que soit le statut EGFR. Non remboursé en France

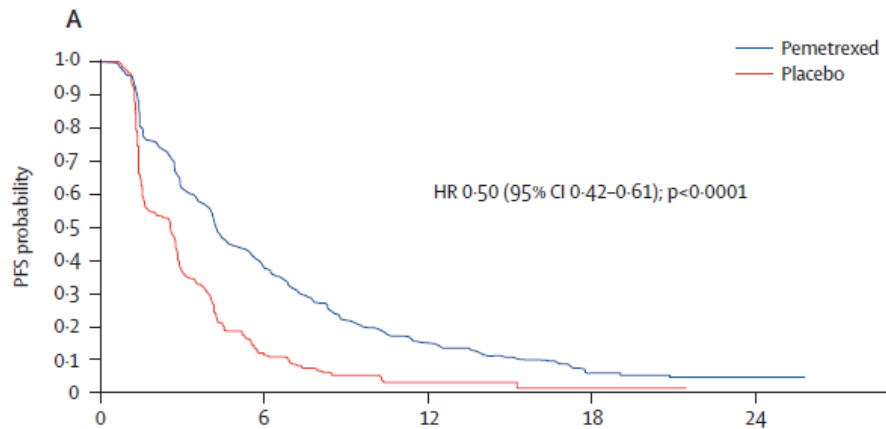
Concept de maintenance

Switch maintenance – Essai JMEN



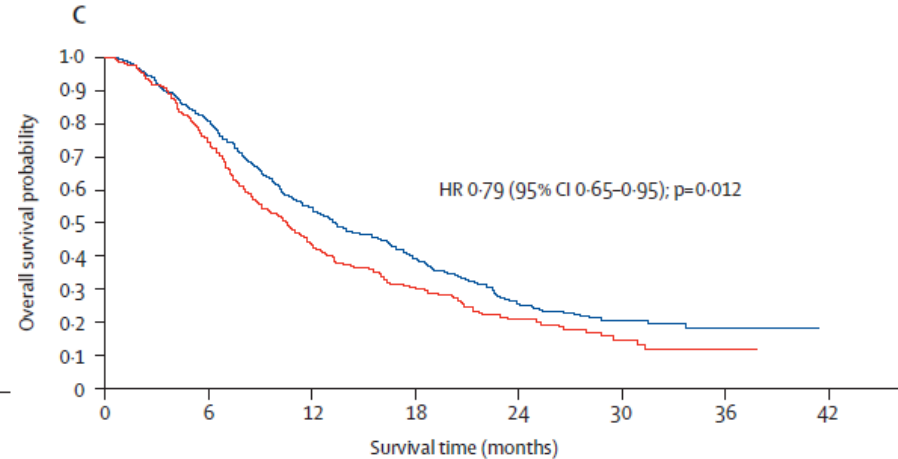
Concept de maintenance

Switch maintenance – Essai JMEN



Number at risk

	0	6	12	18	24
Pemetrexed	441	122	33	9	1
Placebo	222	19	3	1	0



at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42
trexed	441	340	221	141	63	29	11	0
lacebo	222	160	93	60	29	13	4	0

Concept de maintenance

Maintenance de continuation

Principe : maintenir une chimiothérapie dont l'efficacité a été démontrée in vivo

- Préserve les autres drogues pour les lignes ultérieures
- Profil de tolérance connu



Concept de maintenance

Maintenance de continuation

Auteur	Maintenance	Survie sans progression (médiane)			Survie globale (médiane)		
		Bras contrôle	Bras expérimental	HR (IC 95 %)	Bras contrôle	Bras expérimental	HR (IC 95 %)
Brodowicz ^[38]	gemcitabine	2 mois	3,6 mois	0,69 (0,56 - 0,86)	8,1 mois	10,2 mois	0,84 (0,52 - 1,38)
Pérol ^[37]	gemcitabine	1,9 mois	3,8 mois	0,56 (0,44 - 0,72)	10,8 mois	12,1 mois	0,89 (0,69 - 1,15)
Paz-Ares ^[39,40] (PARAMOUNT)	pemetrexed	2,8 mois	4,1 mois	0,62 (0,49 - 0,79)	11,0 mois	13,9 mois	0,78 (0,64 - 0,96)
Kabbinavar ^[41] (ATLAS)	bevacizumab + erlotinib	3,7 mois	4,6 mois	0,72 (0,59 - 0,88)	10,8 mois	11,4 mois	0,87 (0,68 - 1,13)
Barlési ^[42,43] (AVAPERL)	bevacizumab + pemetrexed	3,7 mois	7,4 mois	0,48 (0,35 - 0,66)	13,2 mois	17,1 mois	0,87 (0,63 - 1,21)
Patel ^[44,45] (POINTBREAK)	bevacizumab + pemetrexed	6,9 mois	8,6 mois	0,83 (0,71 - 0,96)	15,7 mois	17,7 mois	1,00 (0,86 - 1,16)

Tableau 3 - Principaux résultats des études de phase III ayant évalué un traitement de maintenance de continuation dans le CBNPC avancé.

Concept de maintenance

Maintenance de continuation – Essai PARAMOUNT

- 939 patients enregistrés
- CBNPC non épidermoïdes
- PS 0-1
- Première ligne

Cisplatine 75 mg/m²
Pémétrexed 500 mg/m²
J1-J21, 4 cycles

R 2:1
Non progressif
(n = 539)

(n = 359)
Pémétrexed 500 mg/m²
J1-J21

Jusqu'à progression
ou toxicité

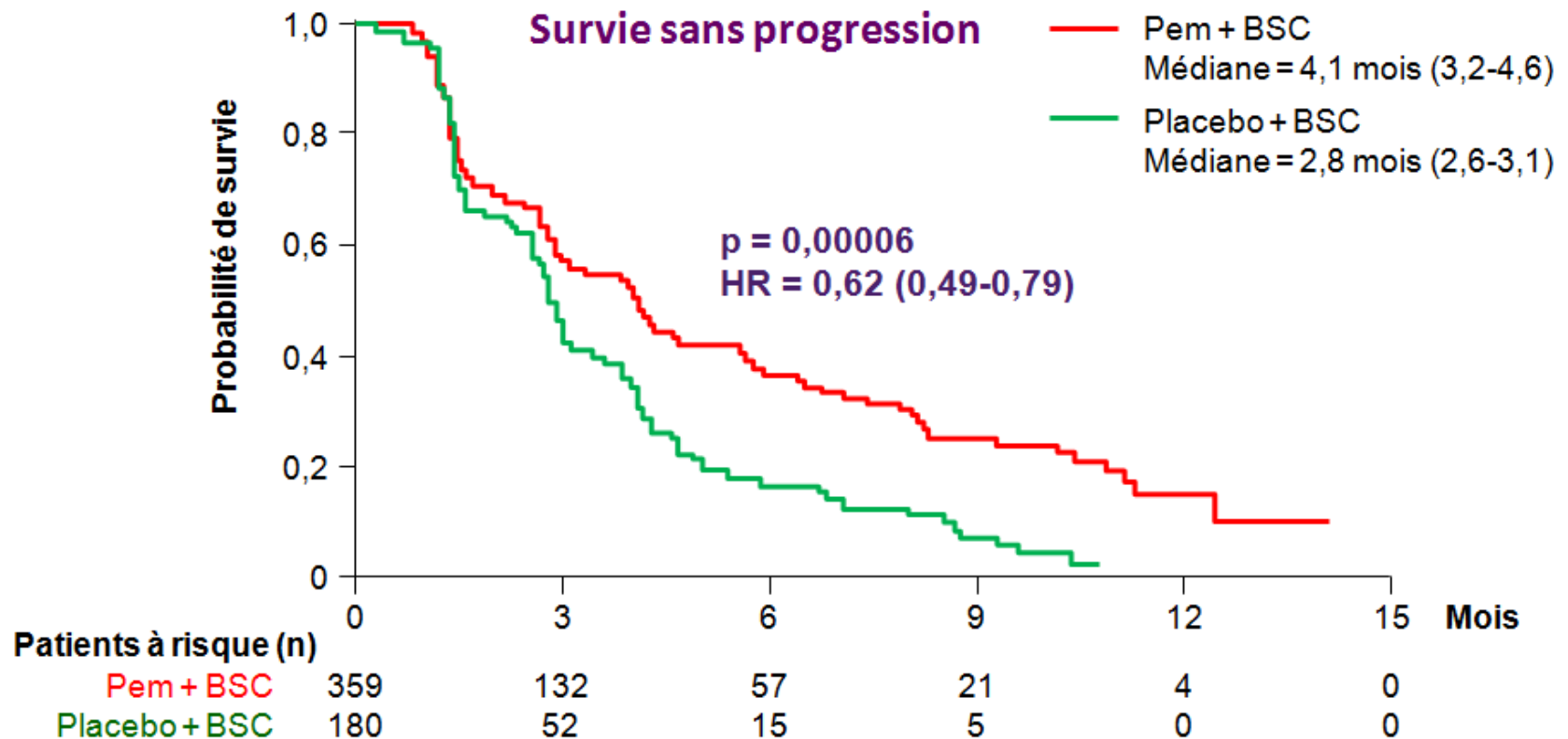
Placebo i.v. J1-J21

(n = 180)

- Stratification : stade, PS, réponse en première ligne
- Objectif principal : SSP
- Tous les patients ont reçu : acide folique et vitamine B12

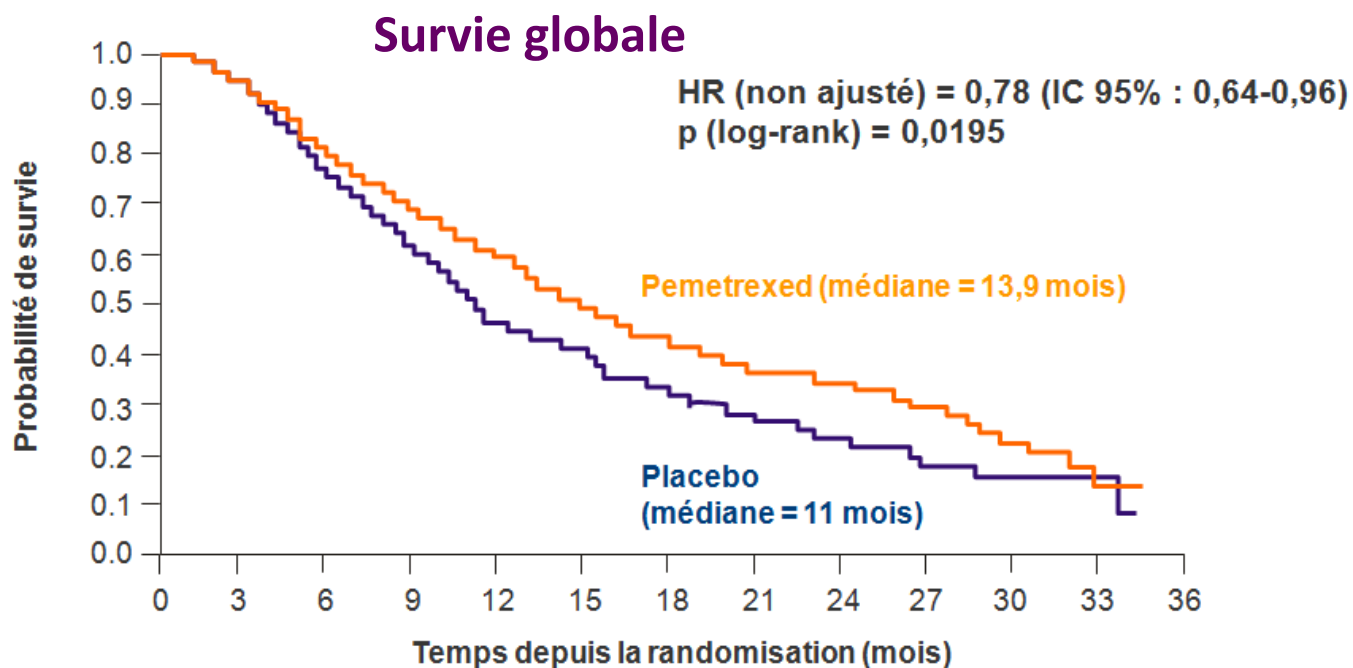
Concept de maintenance

Maintenance de continuation – Essai PARAMOUNT



Concept de maintenance

Maintenance de continuation – Essai PARAMOUNT

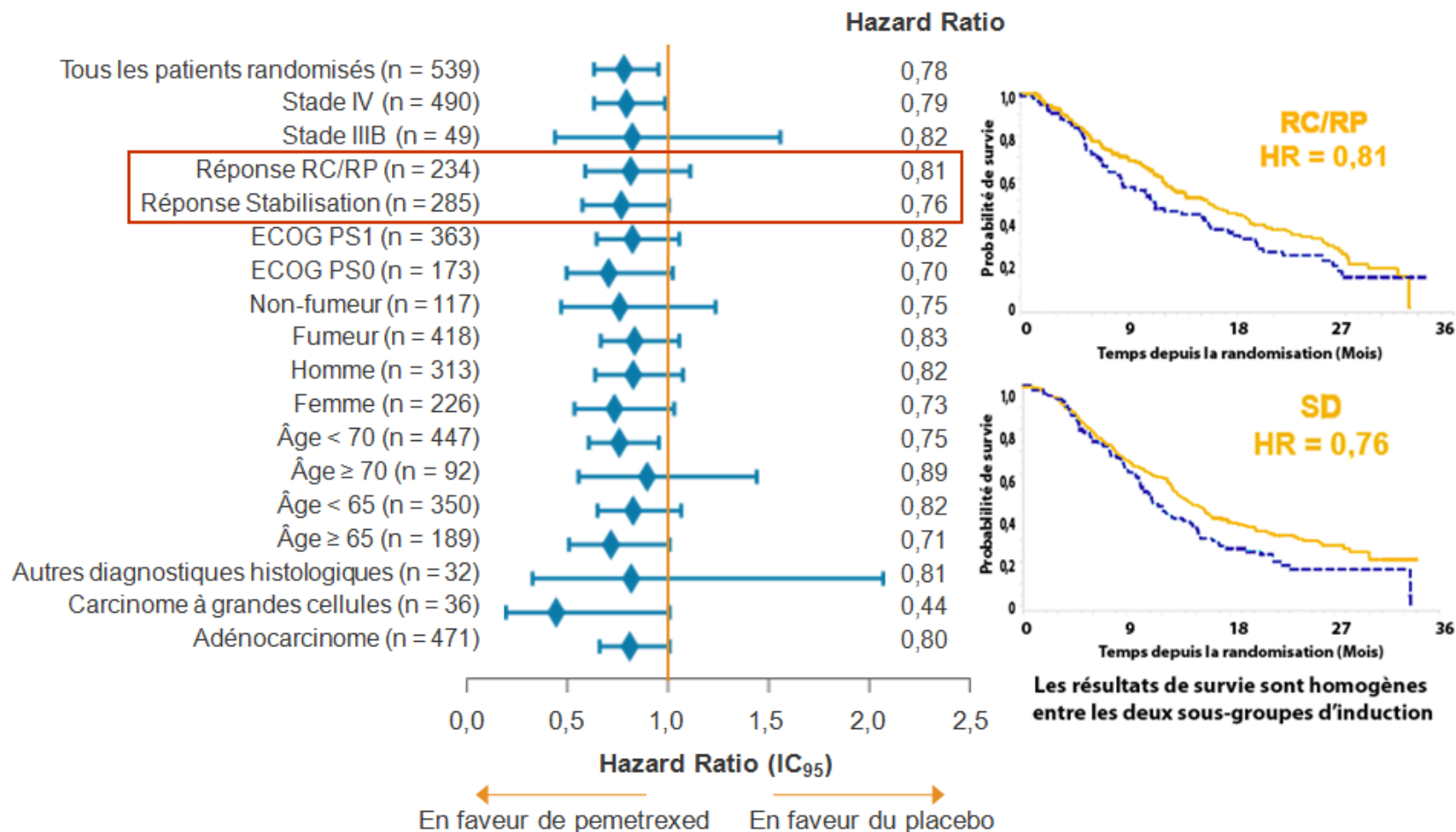


Patients exposés au risque

Pem + BSC	359	333	272	235	200	166	138	105	79
Placebo + BSC	43	15	2	0	0	0	0	0	0
	23	12	8	3	0	0	0	0	0

Concept de maintenance

Maintenance de continuation – Essai PARAMOUNT



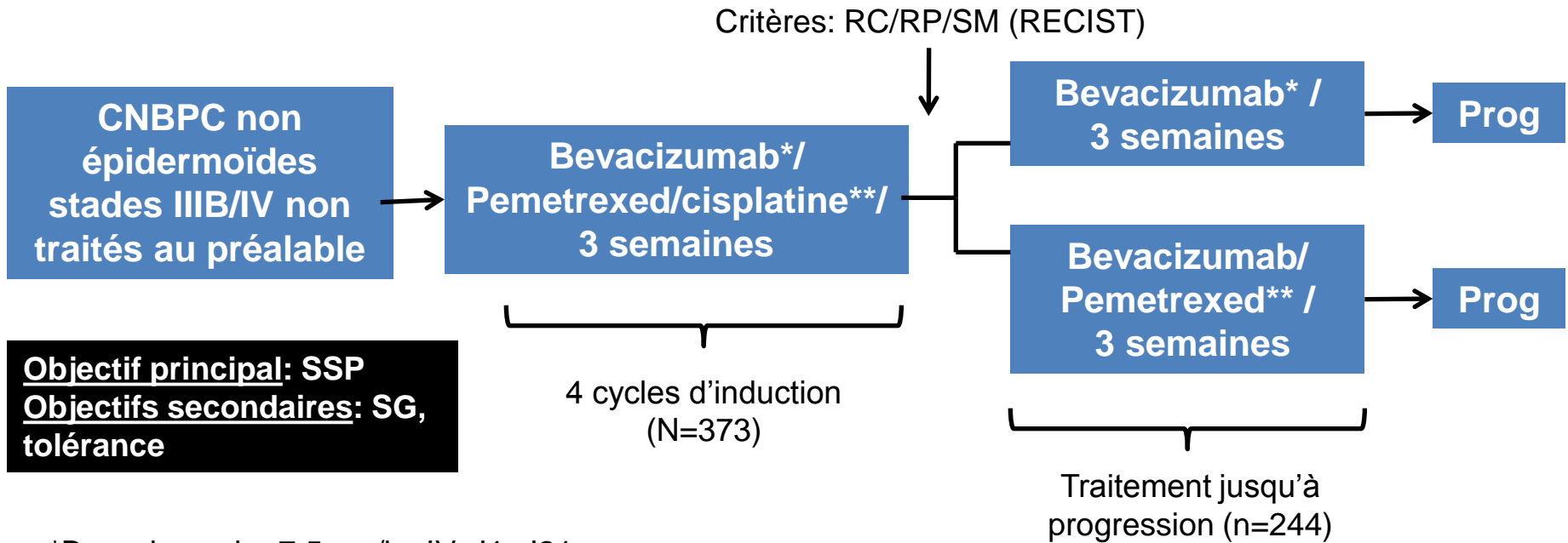
Concept de maintenance

Maintenance de continuation – Essai PARAMOUNT

	Pémétrexed (n = 359)	Placebo (n = 180)
Décès relié au traitement	0,6	0,6
Effet lié au traitement*	8,9	2,8
Arrêt du traitement lié à un effet indésirable	5,3	3,3
≥ 1 EIG 3-4 biologique*	9,2	0,6
≥ 1 EIG 3-4 non biologique	8,9	4,4
Fatigue de grade 3-4*	4,2	0,6
Anémie de grade 3-4*	4,5	0,6
Neutropénie de grade 3-4*	3,6	0

Concept de maintenance

Maintenance de continuation – Essai AVAPERL



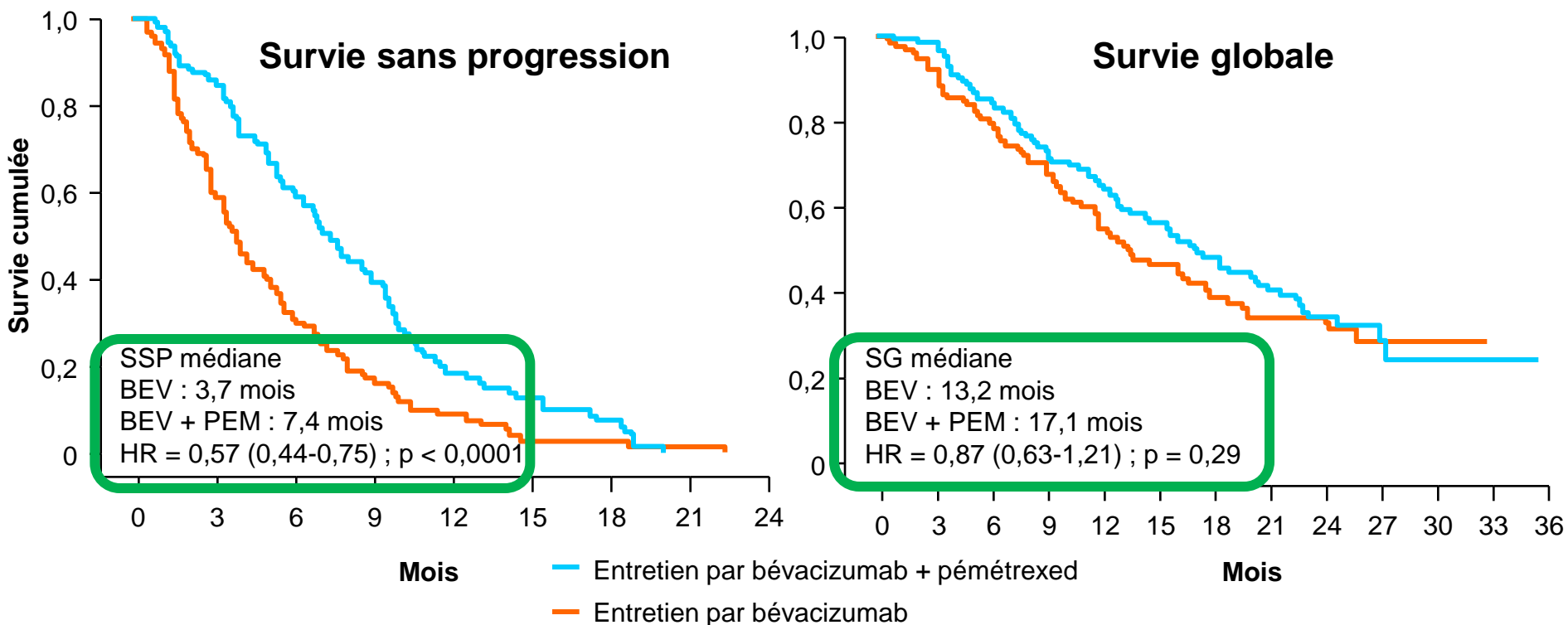
Objectif principal: SSP
Objectifs secondaires: SG, tolérance

*Bevacizumab : 7,5 mg/kg IV, J1, J21

** Pemetrexed : 500 mg/m² + Cisplatine 75 mg/m² J1, J21

Concept de maintenance

Maintenance de continuation – Essai AVAPERL



Concept de maintenance

Maintenance de continuation

Pemetrexed après CT d'induction par CDDP-pemetrexed

Patients en bon état général, peu de toxicité durant l'induction

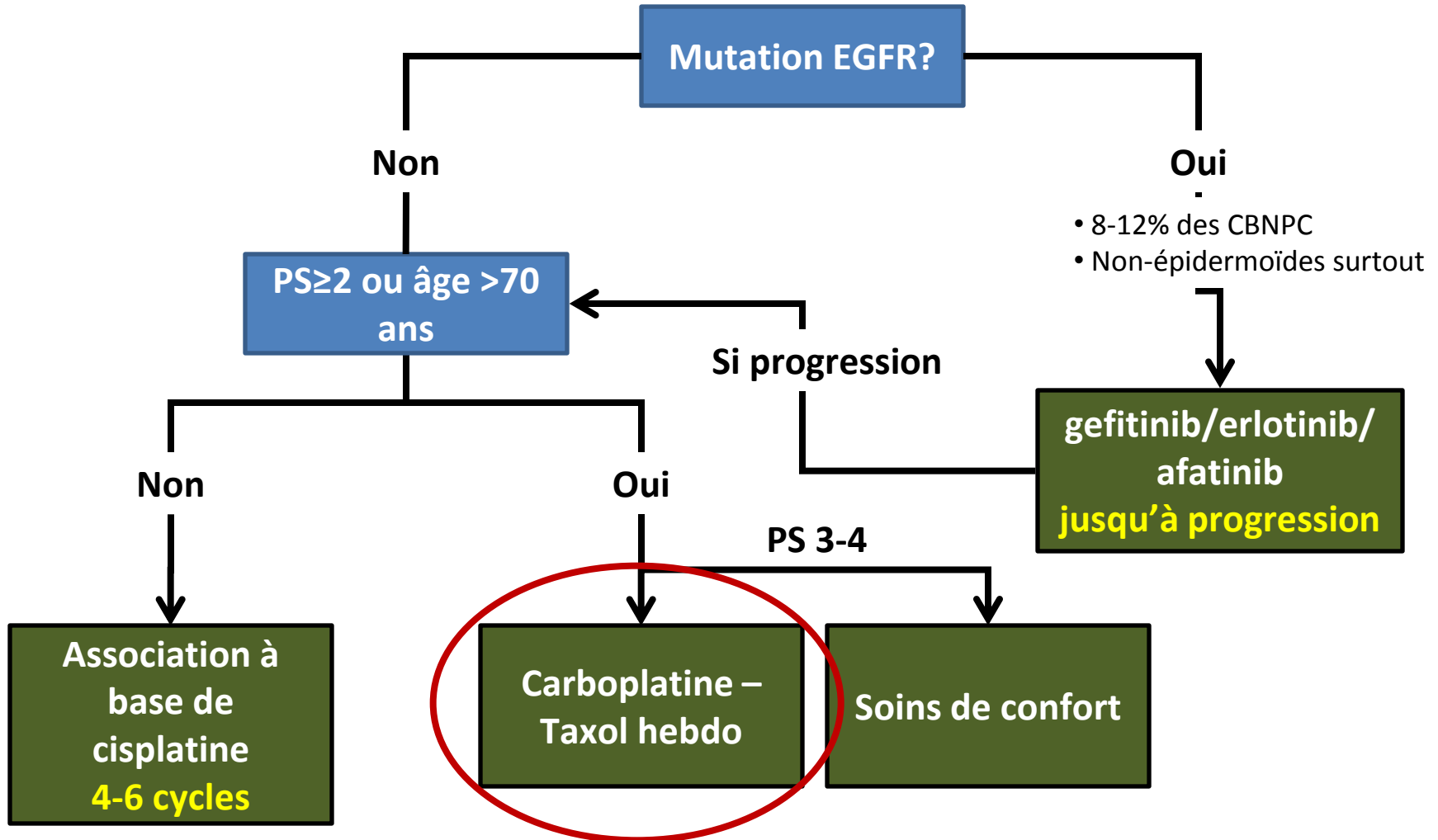
Quelle que soit la réponse à la CT d'induction

Switch maintenance

Pemetrexed après chimiothérapie ne contenant pas de pemetrexed

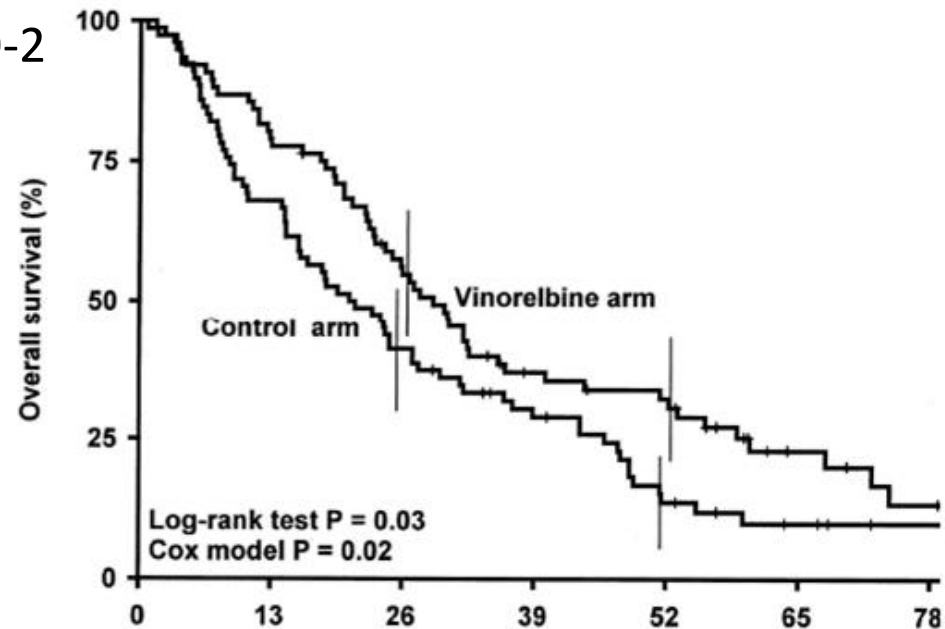
Erlotinib – bénéfice modeste; pas de remboursement en France

Sujets âgés



Sujets âgés

- Essai de phase III ELVIS
- 154 patients de 70 ans ou plus, PS 0-2
- Vinorelbine x6 vs. BSC
- Bénéfice en termes de survie
- SG médiane : 21 vs. 28 semaines
- HR 0,65 (0,45-0,93)
- Meilleure qualité de vie
- Gemcitabine également utilisée en monothérapie
- Pas d'intérêt à une bithérapie gemcitabine-vinorelbine



Sujets âgés

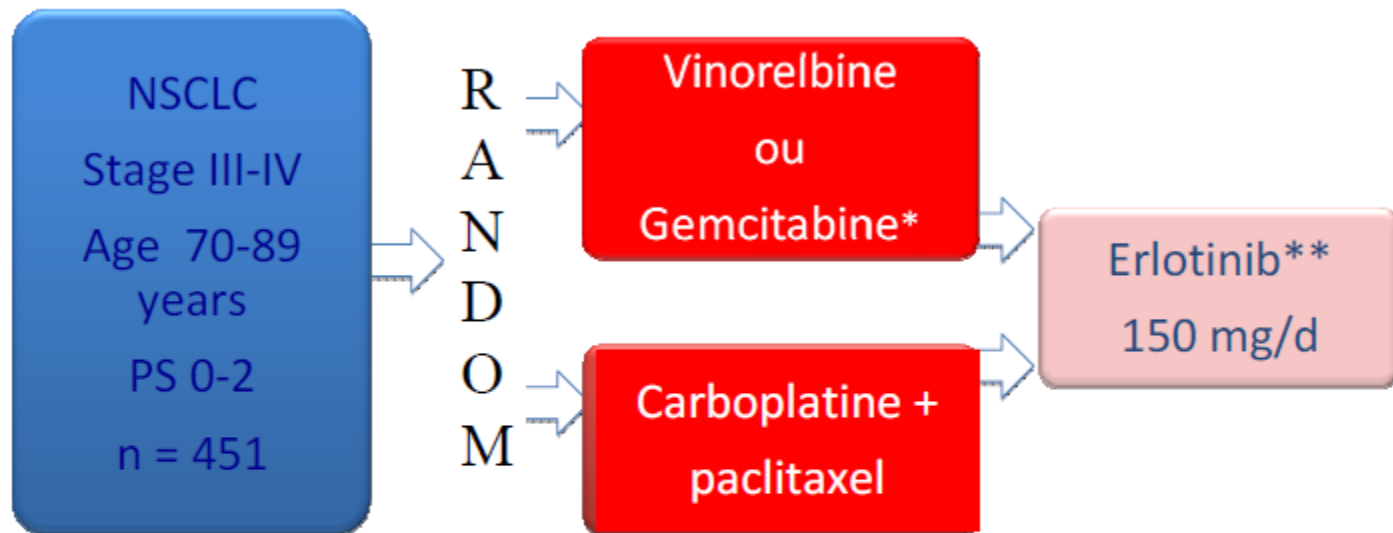
Essai IFCT 0501

Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial

Elisabeth Quoix, Gérard Zalcman, Jean-Philippe Oster, Virginie Westeel, Eric Pichon, Armelle Lavolé, Jérôme Dauba, Didier Debieuvre, Pierre-Jean Souquet, Laurence Bigay-Game, Eric Dansin, Michel Poudenx, Olivier Molinier, Fabien Vaylet, Denis Moro-Sibilot, Dominique Herman, Jaafar Bennouna, Jean Tredaniel, Alain Ducloné, Marie-Paule Lebitasy, Laurence Baudrin, Silvy Laporte, Bernard Milleron, on behalf of Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique

Sujets âgés

Essai IFCT 0501



Stratification par centre, PS 0-1 vs. 2, âge ≤80 vs. >80 et stade III vs. IV

*Choix du centre au début de l'étude

** En cas de progression ou de toxicité excessive

Carbo AUC6 J1

Paclitaxel 90 mg/m² J1, J8, J15

Cycles de 4 semaines

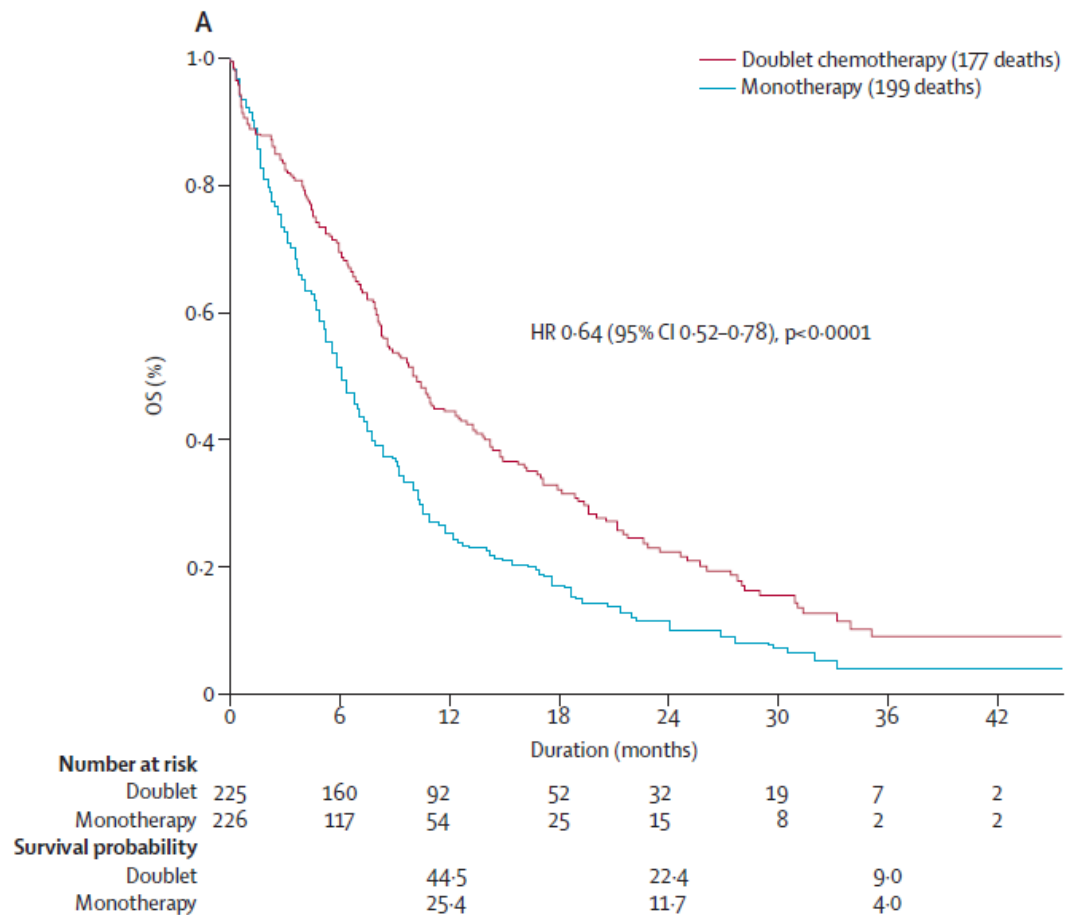
Sujets âgés

Essai IFCT 0501

	All patients (n=451)	Monotherapy group (n=226)	Doublet chemotherapy group (n=225)
Male/female	333 (73.8%)/118 (26.2%)	172 (76.1%)/54 (23.9%)	161 (71.6%)/64 (28.4%)
Median (range) age (years)	77.1 (70.0–88.8)	76.9 (70.1–88.8)	77.4 (70.0–86.3)
Performance status			
0–1	327 (72.7%)	163 (72.4%)	164 (72.9%)
2*	123 (27.3%)	62 (27.6%)	61 (27.1%)
Missing data	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
Stage			
III A†	11 (2.4%)	3 (1.3%)	8 (3.6%)
III B	76 (16.9%)	39 (17.3%)	37 (16.4%)
IV	364 (80.7%)	184 (81.4%)	180 (80%)
Histology			
Squamous	151 (33.5%)	74 (32.7%)	77 (34.2%)
Adenocarcinoma	229 (50.8%)	115 (50.9%)	114 (50.7%)
Other	71 (15.7%)	37 (16.4%)	34 (15.1%)

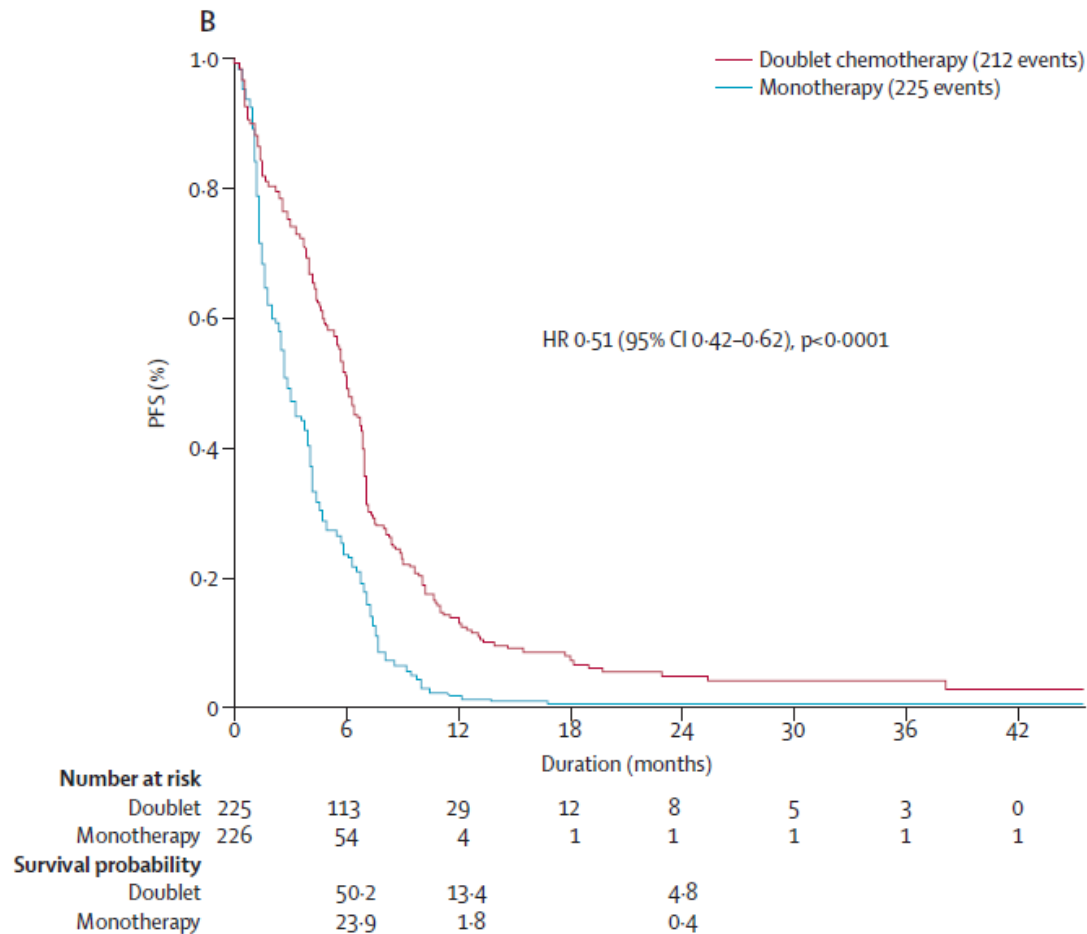
Sujets âgés

Essai IFCT 0501 – Survie globale



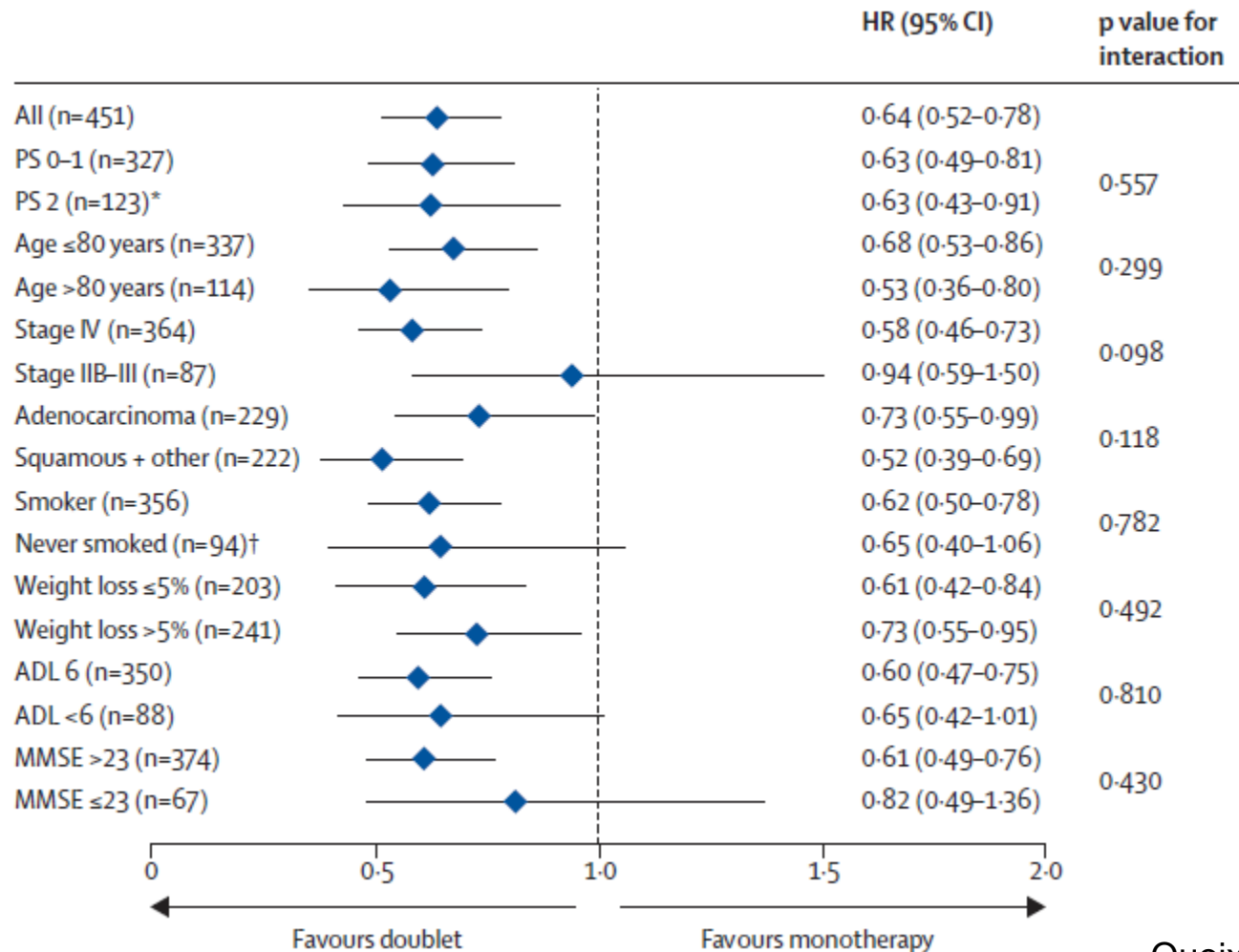
Sujets âgés

Essai IFCT 0501 – Survie sans progression



Sujets âgés

Essai IFCT 0501



Sujets âgés

Essai IFCT 0501 – Toxicité

	Monotherapy group (n=225)			Doublet chemotherapy group (n=223)		
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
Haematological						
Decreased neutrophil count	28 (12.4%)	15 (6.7%)	13 (5.8%)	108 (48.4%)	69 (30.9%)	39 (17.5%)
Decreased haemoglobin concentration	10 (4.4%)	10 (4.4%)	0	21 (9.4%)	21 (9.4%)	0
Febrile neutropenia	6 (2.7%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	21 (9.4%)	12 (5.4%)	9 (4.0%)
Decreased platelet count	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	15 (6.7%)	11 (4.9%)	4 (1.8%)

et + de neuropathies avec le doublet

Sujets âgés

Essai IFCT 0501 – Impact

- Démonstration de la possibilité et de l'efficacité d'une bithérapie à base de sel de platine chez les sujets âgés
- Résultats confirmés dans d'autres séries ou analyses poolées
- Carbo-Taxol hebdo = schéma de référence

Perspectives

Chimiothérapie bio-guidée

Critères d'inclusion principaux

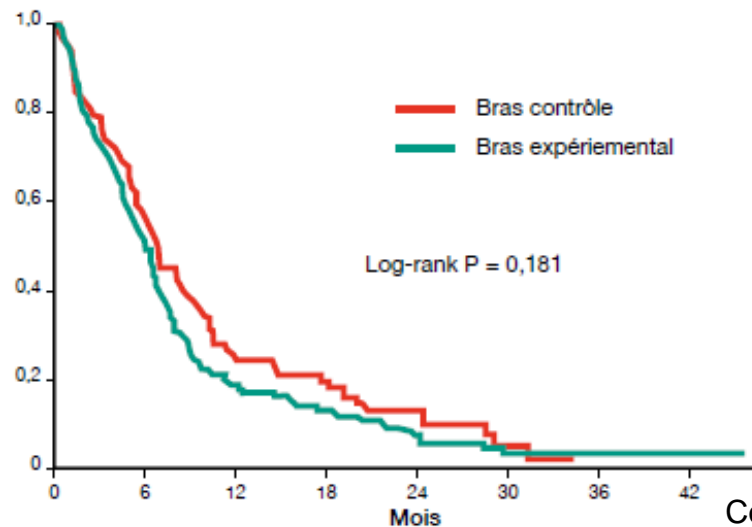
- CBNPC de stade IV ou wet III B
- PS 0-1 (n = 275)

R 2:1

Détermination de RRM1 et ERCC1 par AQUA

	RRM1 faible = 40,5	RRM1 élevé		RRM1 faible = 40,5	RRM1 élevé
ERCC1 faible = 66,0	gemcitabine + carboplatine	docetaxel + carboplatine	ERCC1 faible = 66,0	gemcitabine + carboplatine	
ERCC1 élevé	gemcitabine + docetaxel	docetaxel + vinorelbine			
ERCC1 élevé			ERCC1 élevé		

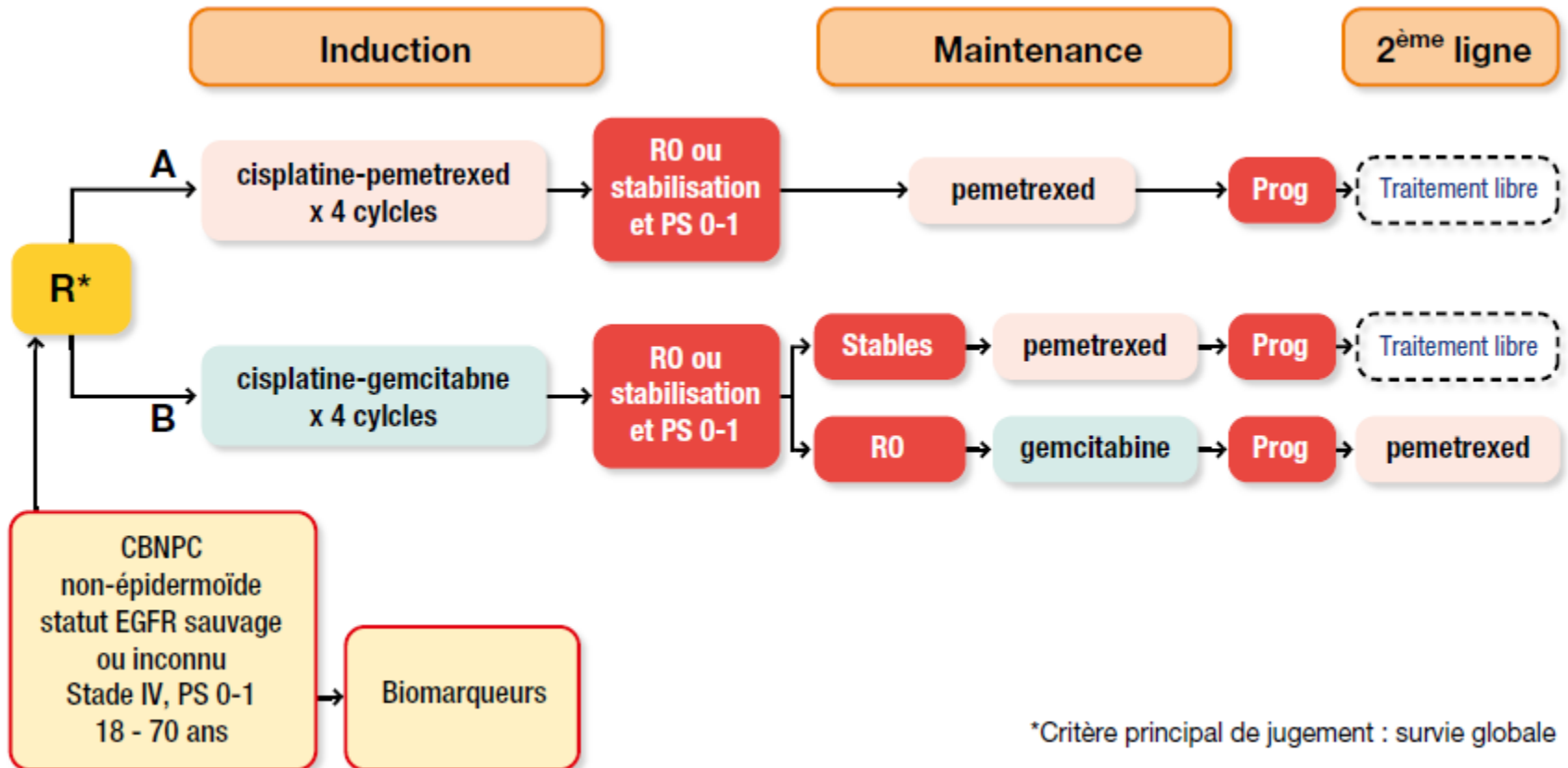
Probabilité de survie sans progression



Perspectives

Choix du type de maintenance

Essai IFCT-GFPC 1101

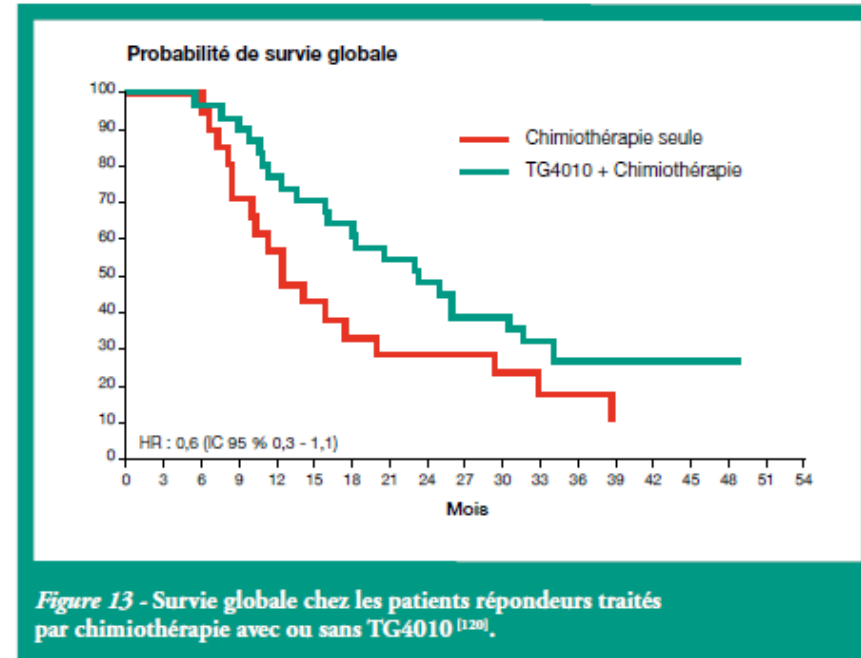
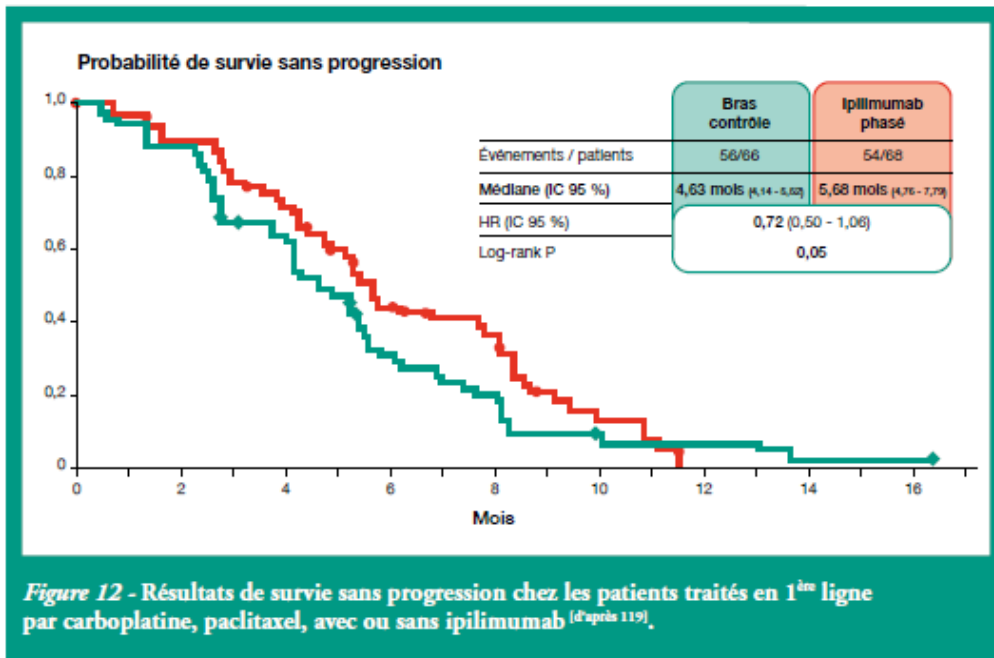


Perspectives

Associations de traitements

Chimiothérapie + thérapies ciblées

Chimiothérapie + immunothérapie



Conclusion

