

Pemetrexed, pionnier de la chimiothérapie histoguidée

Dr Olivier CASTELNAU
Institut Arnault TZANCK
ST Laurent du Var

SFPO Octobre 2009



EPIDEMIOLOGIE

- Incidence : 1.35 M par an dans le monde (12,4%)
28 000 par an en France
- Mortalité : 1.18 M par an dans le monde
27 000 par an en France : **1^{ère} cause de mortalité par K**
- **80% Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules (CBNPC) vs 20% CPC**
 - **50% d'adénocarcinomes (ADK)**
 - 20% de carcinomes épidermoïdes
 - 10% de carcinomes indifférenciés
- Augmentation de l'incidence
 - Chez la femme
 - Chez le non fumeur
 - Des adénocarcinomes

MODALITES DU TRAITEMENT

- **Stades précoces**

CHIRURGIE +/- ChimioT

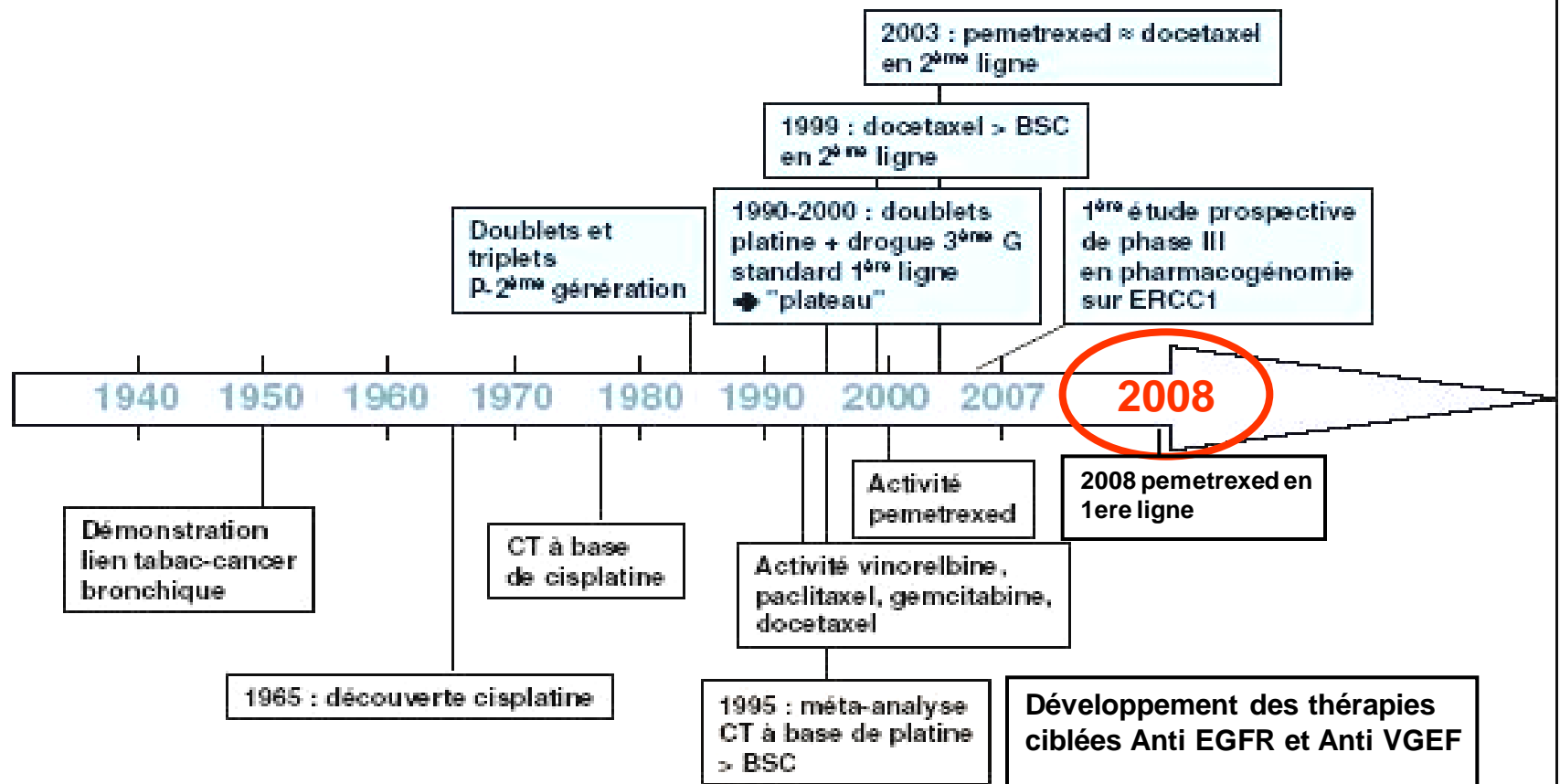
- **Stades localement avancés**

Radio-ChimioT

- **Stades métastatiques**

ChimioT exclusive
+/- Thérapies Ciblées

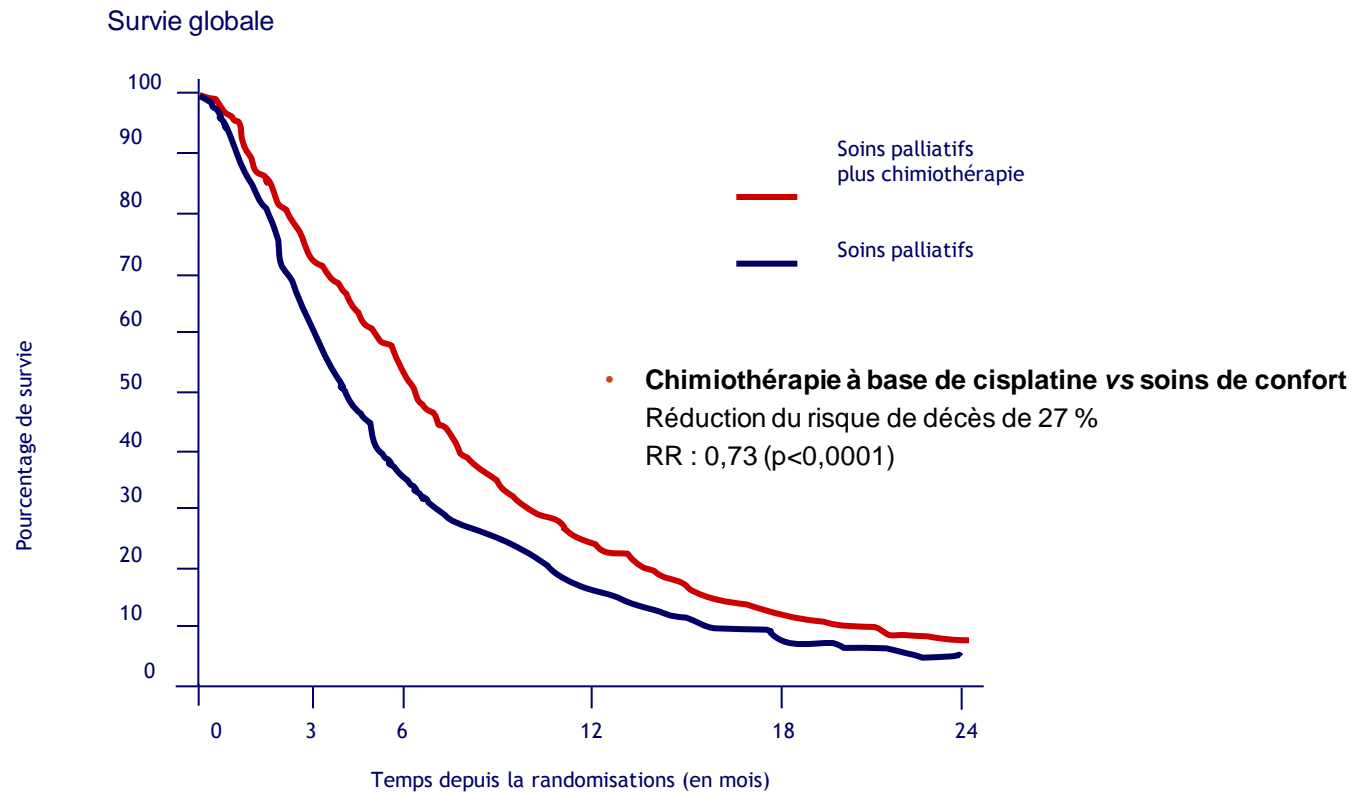
Etapes de la chimiothérapie des CBNPC avancés



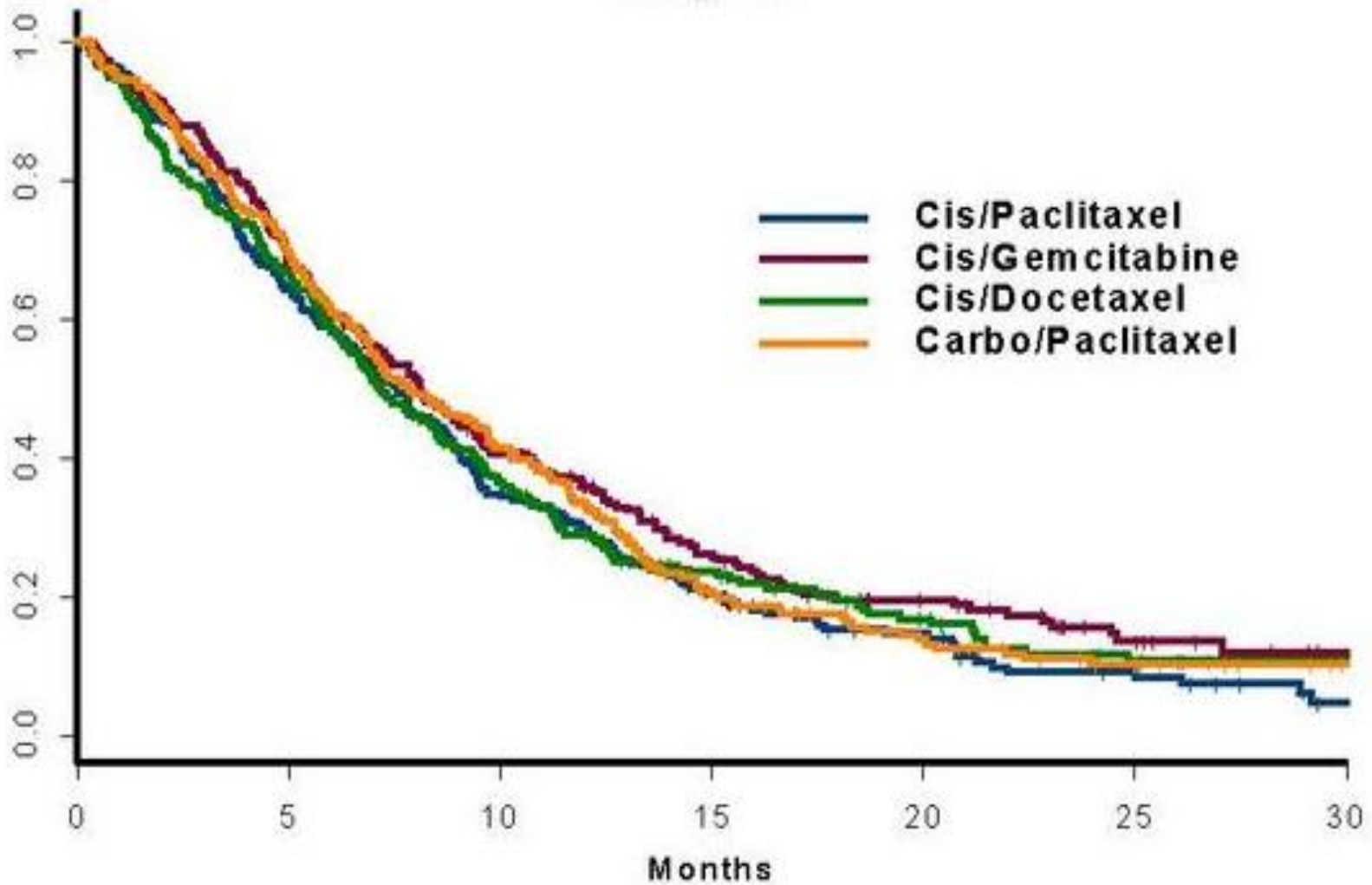
Bénéfice du platine dans les stades avancés

Méta-analyse de 1995

11 études randomisées n = 1 190 patients



Survie selon les traitements



ALIMTA dans le CBNPC

Phase III : 2^{ième} ligne CBNPC

Etude Hanna (dossier d'enregistrement) : étude de non infériorité

A phase III study of pemetrexed vs docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who were previously treated with chemotherapy

- Objectifs : I – SG II - RO, SSP, toxicité
- Randomisation :

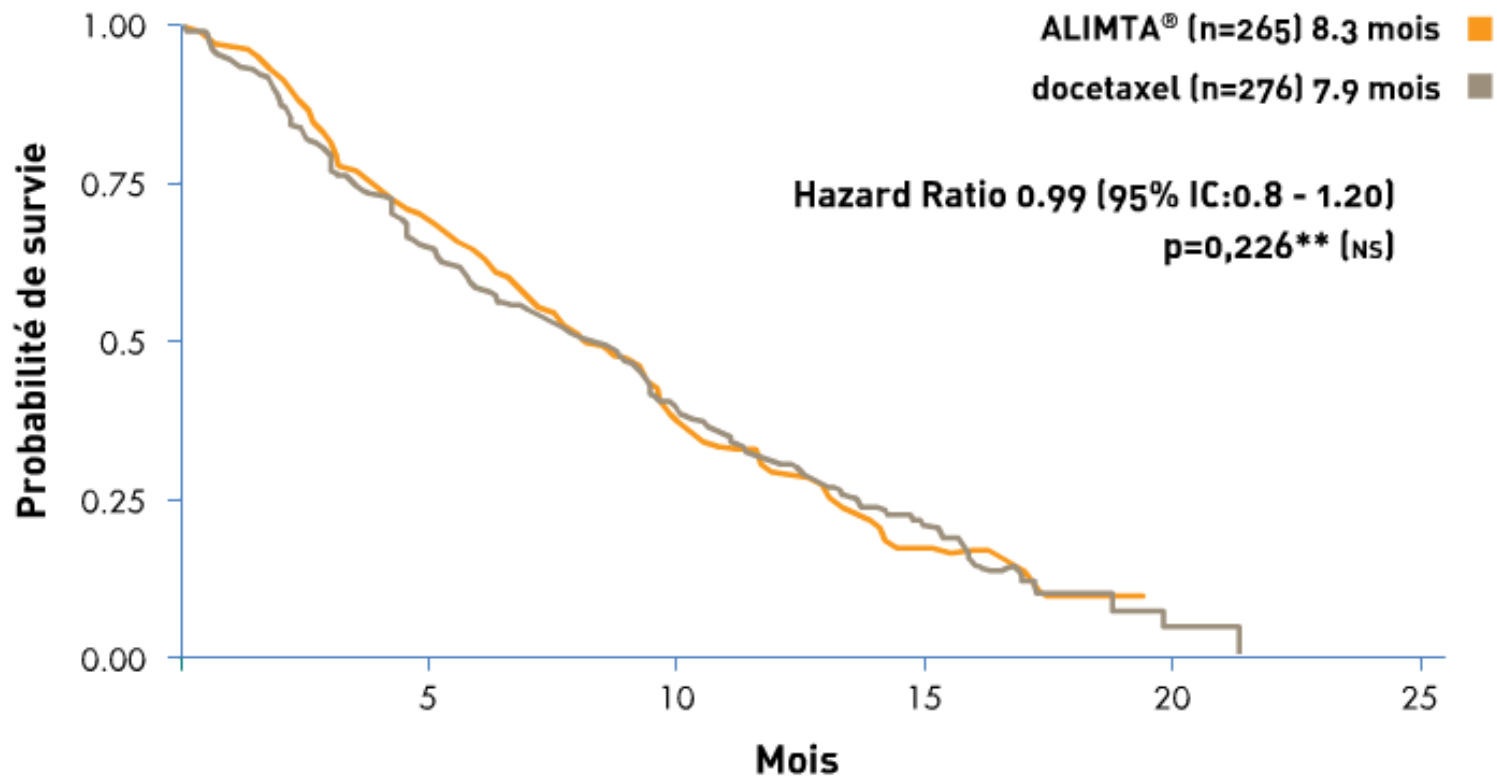
ALIMTA (pemetrexed) 500 mg/m² J1
Supplémentation vitaminique (Vitamine B12 et acide folique)
Dexaméthasone

Docétaxel 75 mg/m² J1
Dexaméthasone

Cycles
de
3 sem.

ALIMTA en 2^{ème} LIGNE

JCO Mai 2004, Vol 22, n°5

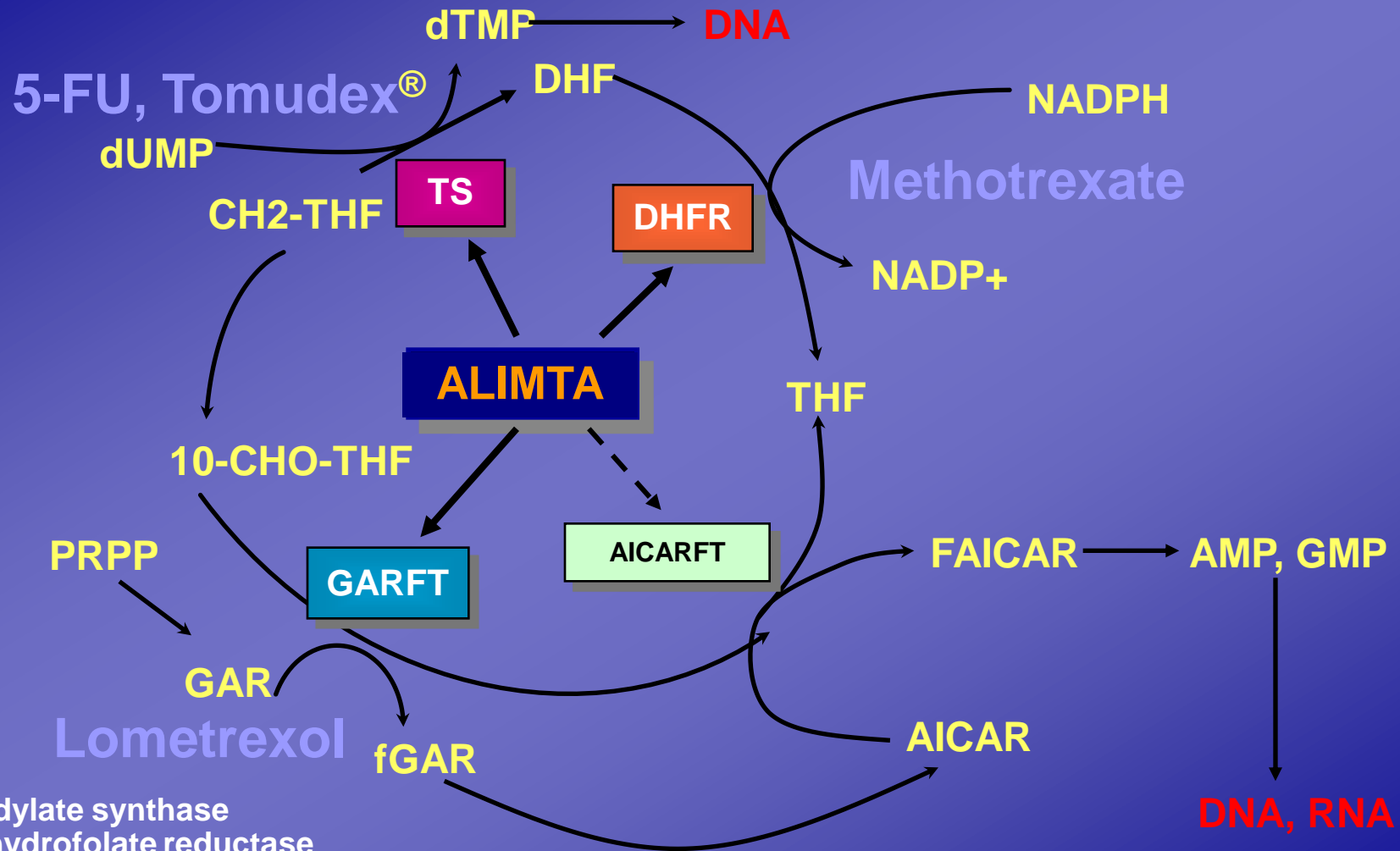


PEMETREXED

- Antimétabolite multicible
- Inhibe 3 enzymes clés du métabolisme des folates dont la thymidylate synthétase
- Administration toutes les 3 semaines
- Posologie de 500 mg/m²
- Elimination rénale à 85%

- Drogue de référence pour le traitement du mésothéliome pleural
- Efficacité comparable au docetaxel en 2ème ligne des CBNPC avec un profil de toxicité hématologique plus favorable pour le pemetrexed

Cibles intracellulaires



TS: thymidylate synthase
 DHFR: dihydrofolate reductase
 GARFT: glycinamide ribonucleotide formyltransferase

PEMETREXED : 1ère ligne

■ 2 études de phase II

- Taux de RO comparable au doublets CDDP+drogue de 3èmeG
- Toxicité hématologique +++ car non supplémenté en B12 et folates

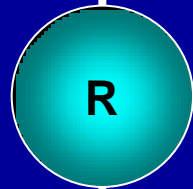
■ Essai de phase III comparant

CDDP-GEMCITABINE à CDDP-PEMETREXED

Étude de phase III : CIS + PEM vs CIS + GEM dans les CBNPC avancés jamais traités

Facteurs de stratification

- Stade
- PS
- Sexe
- Histologie contre cytologie
- Métastases cérébrales



Cisplatine 75 mg/m² J1
Pemetrexed 500 mg/m² J1
Toutes les 3 semaines/6 cycles

Objectif principal : survie globale
n = 1 725 patients (analyse finale après
1 190 décès ; puissance 80 %)

Vitamine B12, acide folique, dexaméthasone administrés dans les 2 groupes

Cisplatine 75 mg/m² J1
Gemcitabine 1 250 mg/m² J1 et J8
Toutes les 3 semaines/6 cycles

ETUDE DE NON INFERIORITE méthode à marge fixe

ANALYSE STATISTIQUE

- H_0 : CP n'est pas inférieur à CG
- Puissance de 80% pour rejeter H_0
- Réduction du risque de décès d'au moins 15% avec CG
- Marge fixe de 1.176
- H_0 est rejetée si la limite sup de IC 95% est supérieure à 1.176

- Les analyses en sous groupes étaient prévues initialement dont un concernait le type histologique

CARACTÉRISTIQUES PATIENTS

Tableau 1. Caractéristiques basales des patients et de la maladie chez les patients randomisés

Caractéristique	Cisplatine/ Pemetrexed (n = 862)		Cisplatine/ Gemcitabine (n = 863)	
	N de Patients	%	N de Patients	%
Age, ans				
Médiane	61,1		61,0	
Limites	28,8-83,2		26,4-79,4	
Age < 65 ans	541	62,8	577	66,9
Age ≥ 65 ans	321	37,2	286	33,1
Sexe				
Femmes	257	29,8	258	29,9
Hommes	605	70,2	605	70,1
Statut tabagique				
Fumeur ancien/actuel	629	73,0	637	73,8
Non-fumeur	128	14,8	122	14,1
Inconnu	105	12,2	104	12,1
Stade de la maladie				
Stade IIIB, sec	138	16,0	159	18,4
Stade IIIB, exsudatif	67	7,8	51	5,9
Stage IV	657	76,2	653	75,7
Score ECOG				
0	305	35,4	307	35,6
1	556	64,5	554	64,2
Inconnu	1	0,1	2	0,2
Diagnostic (anatomopathologie)				
Histologique	573	66,5	575	66,6
Cytologique	289	33,5	288	33,4
Origine ethnique				
Africain	18	2,1	18	2,1
Blanc	669	77,6	680	78,8
Asiatique (Est/Sud-Est)	116	13,5	104	12,1
Autres	59	6,8	61	7,1
Type histologique*				
Adénocarcinome	436	50,6	411	47,6
Carcinome à grandes cellules	76	8,8	77	8,9
Carcinome épidermoïde	244	28,3	229	26,5
Autres: CBNPC, SAP	106	12,3	146	16,9

Abréviations : ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CBNPC, cancer bronchique non à petites cellules ; SAP, sans autre précision.

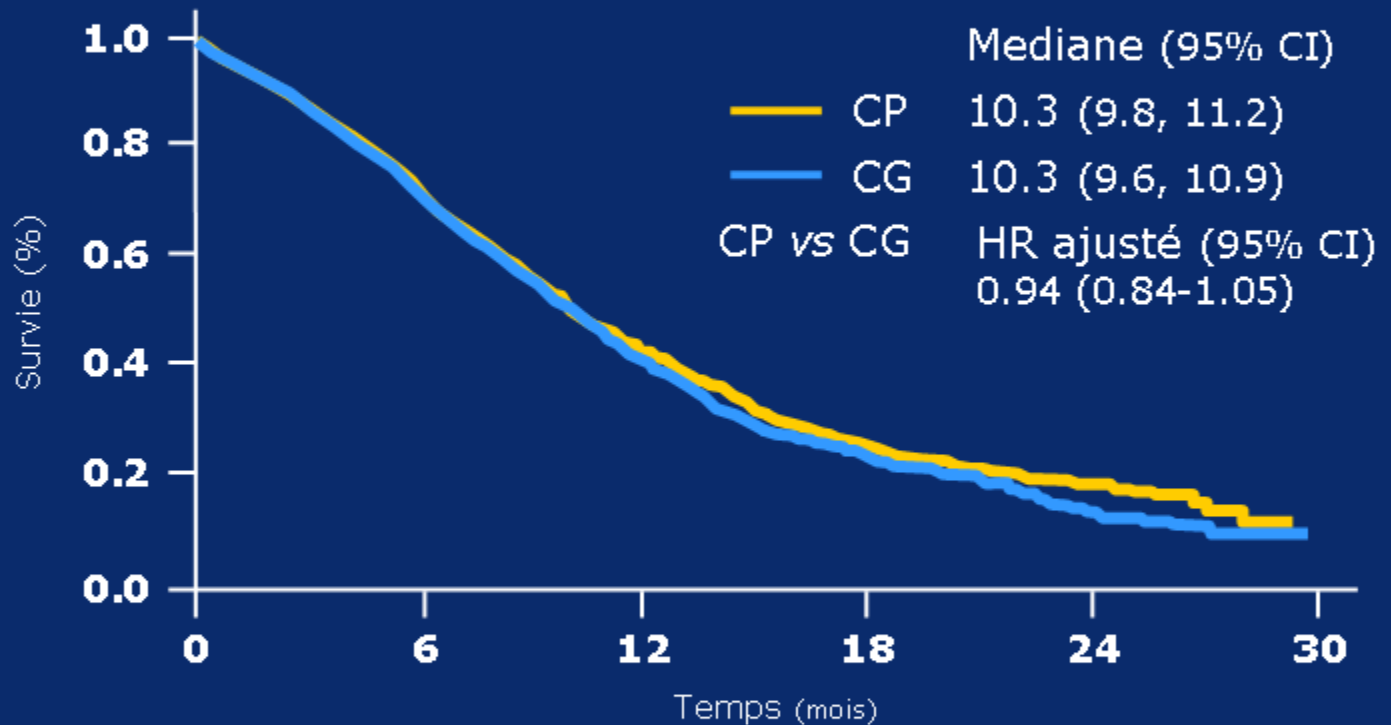
*Le type histologique était indiqué par le centre d'étude.

Étude de phase III (JMBD) : CIS + PEM contre CIS + GEM dans les CBNPC avancés

	PC (n=862)	GC (n=863)	HR (95% CI)
Rép. Objective, %	31	28	0.312
Mediane SSP, mois	4.8	5.1	1.04 (0.94-1.15)
Médiane survie, mois	10.3	10.3	0.94 (0.84-1.05)
Survie à 1 an, %	43,5	41,9	--
Survie à 2 ans, %	18,9	14,0	--

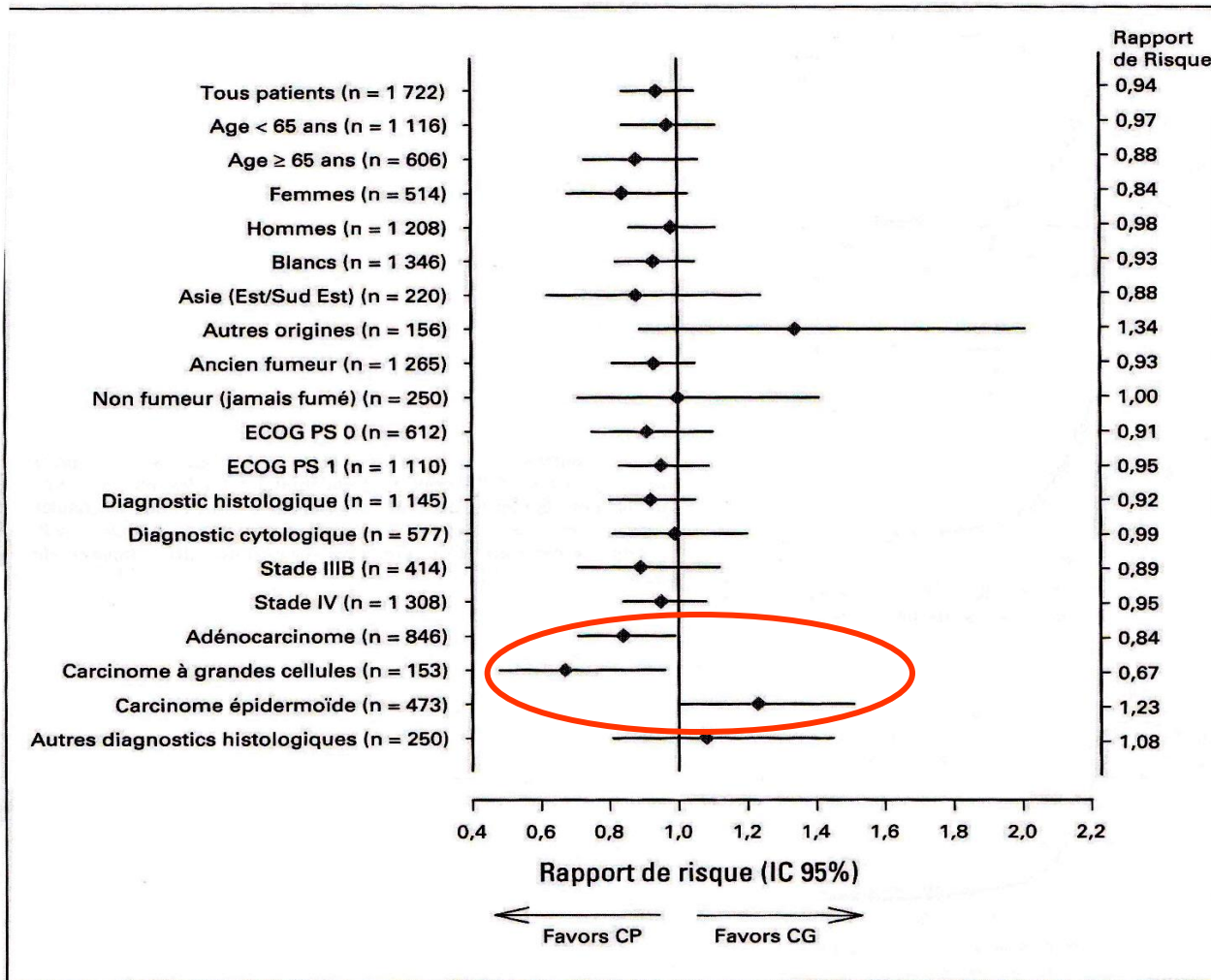
Étude de phase III (JMBD) : CIS + PEM contre CIS + GEM dans les CBNPC avancés

● Survie globale



CP	862	598	341	146	45	0
CG	863	590	327	139	34	0

ANALYSE DES SOUS GROUPES



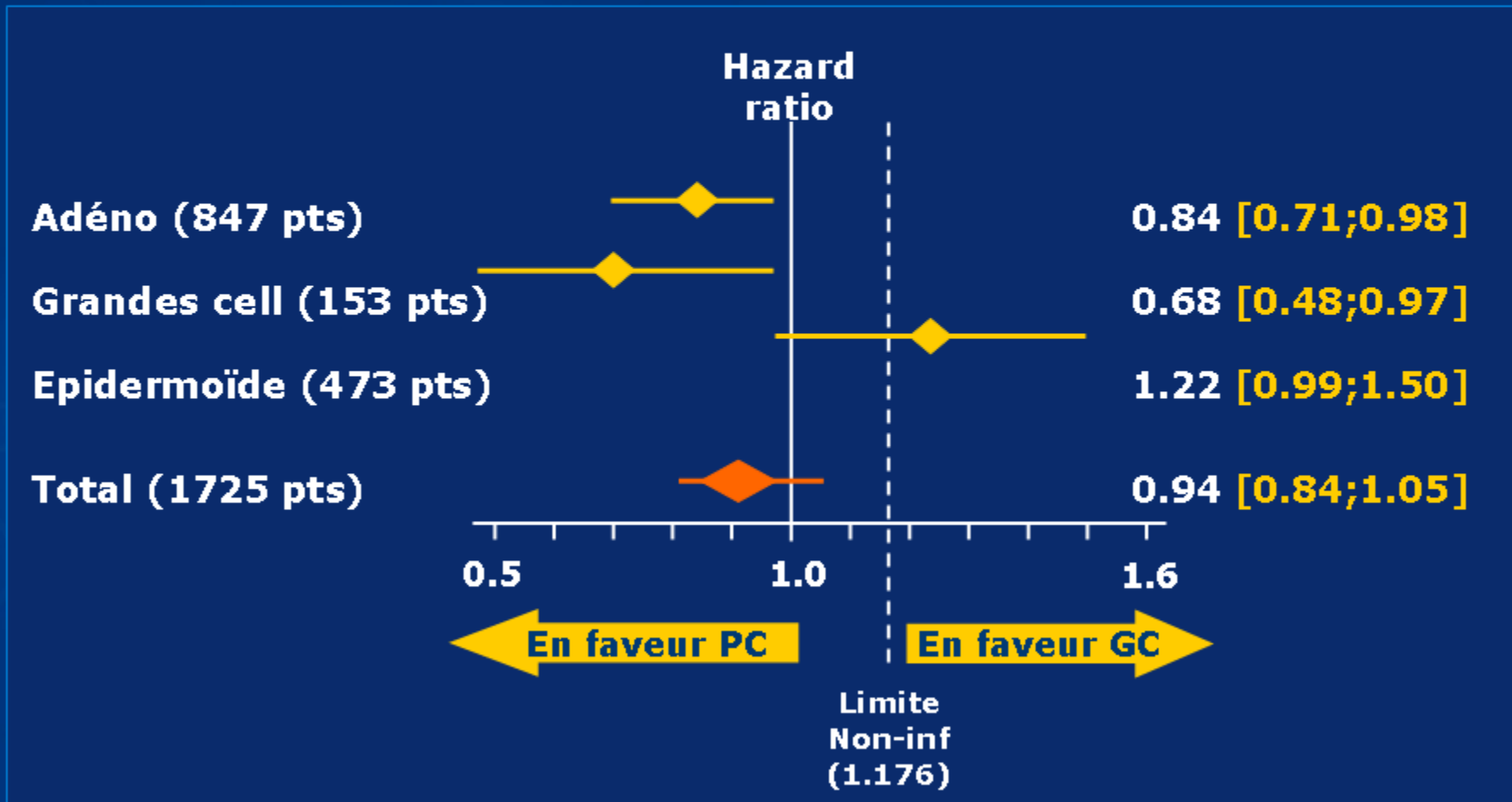
Étude de phase III (JMBD) : CIS + PEM contre CIS + GEM dans les CBNPC avancés

● Response par histologie

	Cis + pem	Cis + gem	p
Adeno + Gr. Cell	31.9% 125/392	24.5% 90/367	0.024
Epidermoïde	26.9% 57/212	36.7% 72/196	0.033

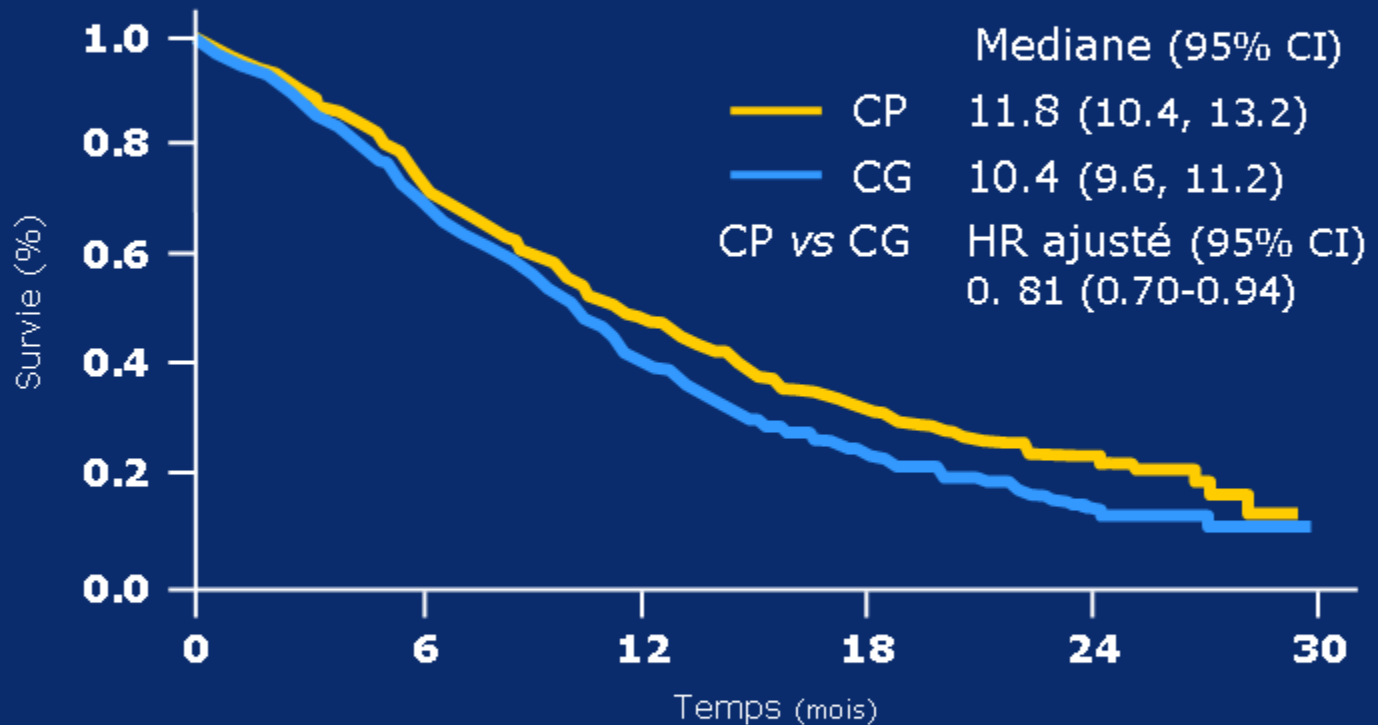
Étude de phase III (JMBD) : CIS + PEM contre CIS + GEM dans les CBNPC avancés

● Survie globale



Étude de phase III (JMBD) : CIS + PEM contre CIS + GEM dans les CBNPC avancés

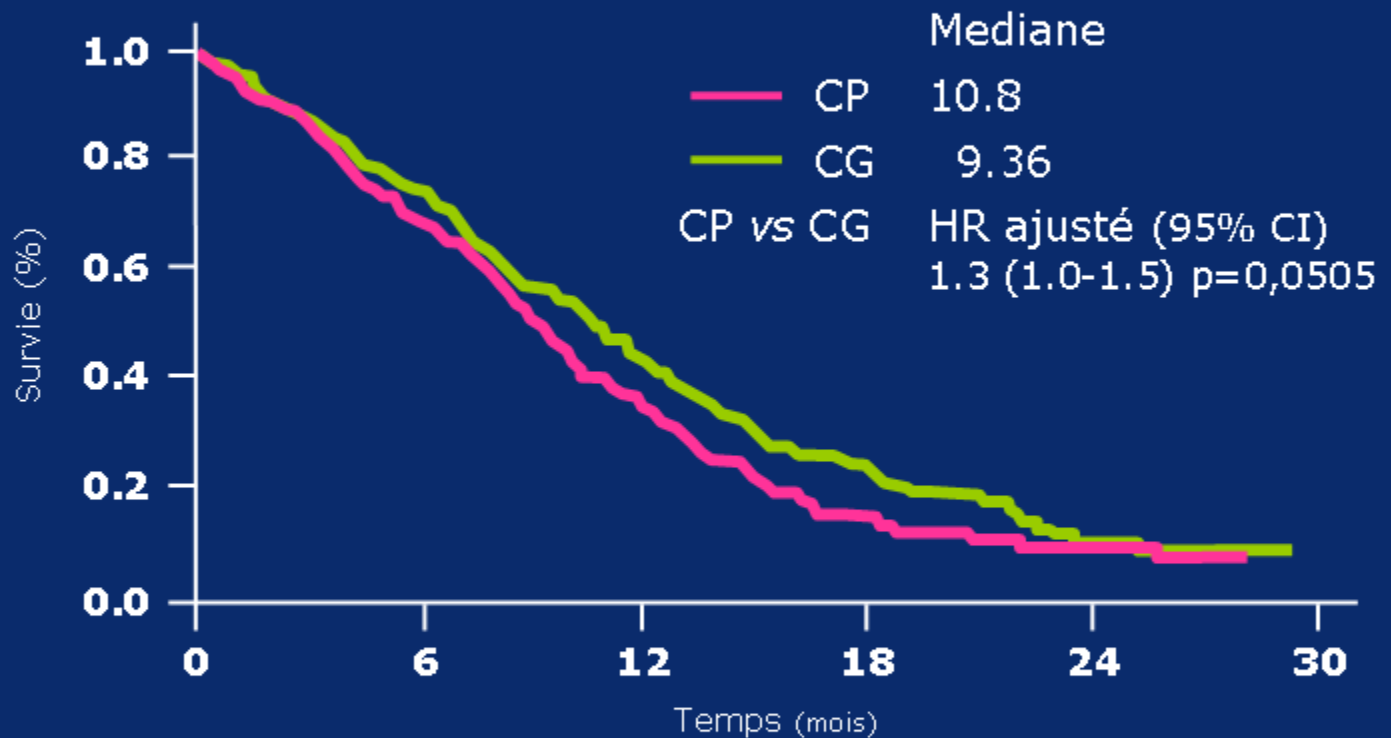
● Survie globale des adénocarcinomes et des grandes cellules



CP	512	369	235	109	36	0
CG	488	334	188	80	21	0

Étude de phase III (JMBD) : CIS + PEM contre CIS + GEM dans les CBNPC avancés

● Survie globale des épidermoïdes



CP	244	161	77	28	8	0
CG	229	155	87	38	8	0

Étude de phase III : CIS + PEM contre CIS + GEM dans les CBNPC avancés

● Toxicité

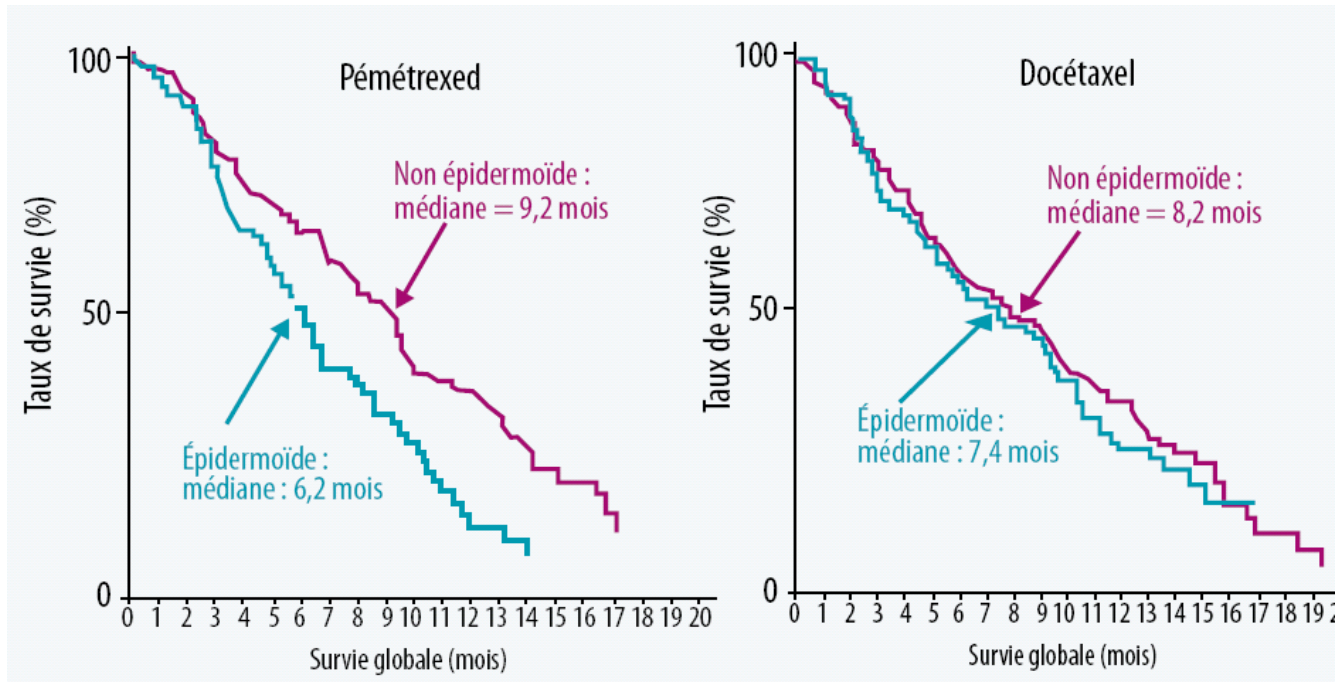
	PC (n=862)	GC (n=863)	P
Gr 3/4 neutropénie (%)	15	27	<.001
Gr 3/4 anémie (%)	6	10	.001
Gr 3/4 thrombocytopénie (%)	4	13	<.001
Neutropénie fébrile (%)	1	4	.0002
Gr 1/2 alopecie (%)	12	21	<.001
Gr 3/4 nausée (%)	7	4	.004
Gr 3/4 anorexie (%)	2	1	.009

DISCUSSION

- **La pertinence du rôle de l'histologie dans la sélection des patients pouvant bénéficier du Pemetrexed est conforté par l'analyse rétrospective de l'essai de HANNA**
- **Le taux de TS est plus important dans les carcinomes épidermoïdes par rapport aux autres types histologiques**
- **La délétion du gène MTAP, facteur de sensibilité aux inhibiteurs de synthèse des bases puriques serait plus fréquente dans les ADK**

Etude retrospective pemetrexed vs docetaxel

Influence du type histologique



	Non-épidermoïdes		Epidermoïdes	
	Pemetrexed	Docetaxel	Pemetrexed	Docetaxel
Médiane survie	9,2 mois	8,2 mois	6,2 mois	7,4 mois
HR (IC 95%)	0,78 (0,60-1,02)		1,56 (1,08-2,26)	

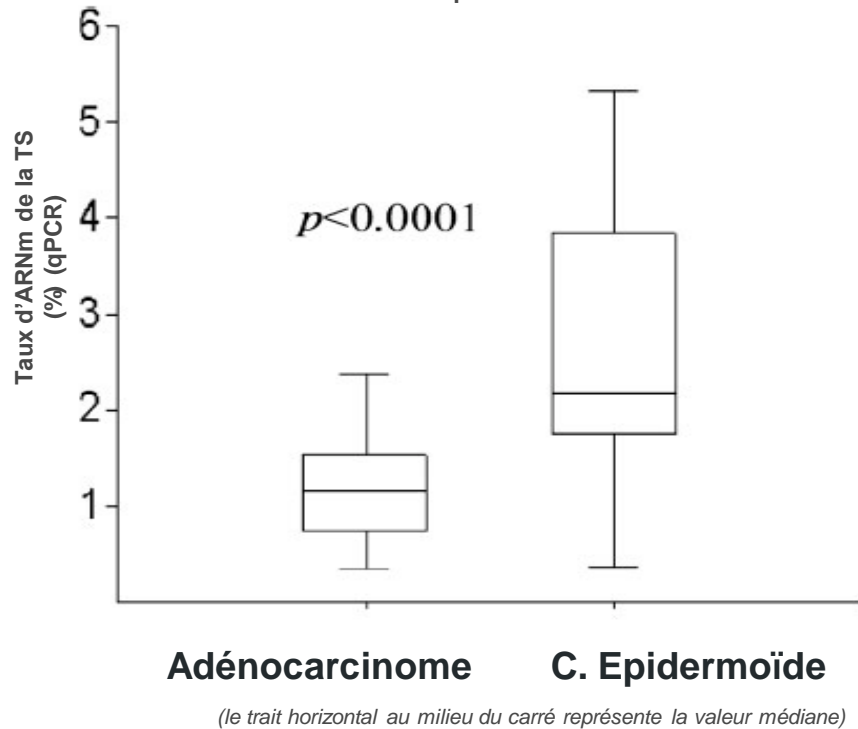
1ere étude de phase III à montrer de façon rétrospective l'histologie comme facteur prédictif de réponse à l'Alimta

DISCUSSION

- La pertinence du rôle de l'histologie dans la sélection des patients pouvant bénéficier du Pemetrexed est conforté par l'analyse rétrospective de l'essai de HANNA
- **Le taux de TS est plus important dans les carcinomes épidermoïdes par rapport aux autres types histologiques**
- La délétion du gène MTAP, facteur de sensibilité aux inhibiteurs de synthèse des bases puriques serait plus fréquente dans les ADK

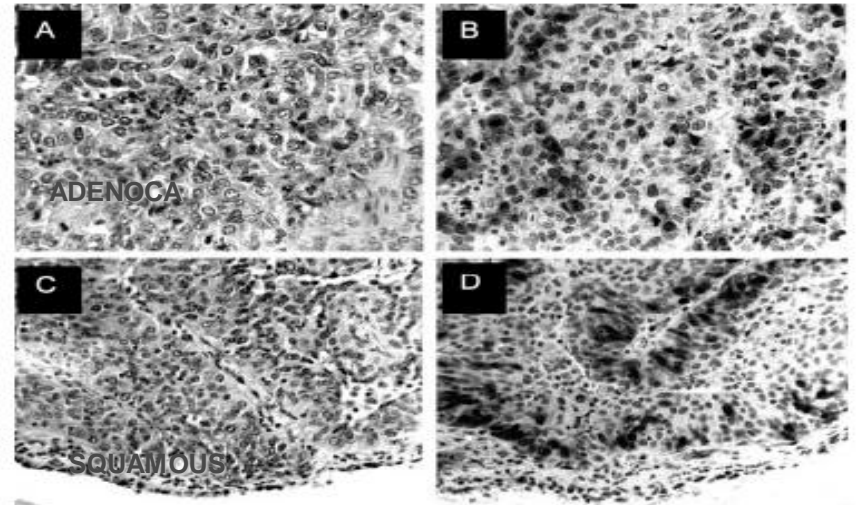
Expression de la TS* selon le type histologique du CBNPC

Echantillons de tissu pulmonaire néoplasique fixés en paraffine



Histologie	Nb pts	%	Taux médian de TS*	p
Adénocarcinome	30	54	1,16	< 0,0001
C. Epidermoïde	21	38	2,17	

Niveaux de TS significativement plus élevés dans l'épidermoïde que dans l'adénocarcinome



IHC sur échantillons d'adénocarcinome (A, B) et d'épidermoïde (C, D) avec mise en évidence d'anticorps monoclonaux anti-TS

* TS : Thymidilate Synthase

DISCUSSION

- La pertinence du rôle de l'histologie dans la sélection des patients pouvant bénéficier du Pemetrexed est conforté par l'analyse rétrospective de l'essai de HANNA
- Le taux de TS est plus important dans les carcinomes épidermoïdes par rapport aux autres types histologiques
- La délétion du gène MTAP, facteur de sensibilité aux inhibiteurs de synthèse des bases puriques serait plus fréquente dans les ADK

CONCLUSIONS 1

- **CP n'est pas inférieur à CG en terme de SG, dans la population générale**
- **CP est supérieur à CG dans les tumeurs non à prédominance épidermoïde**
- **CG semble supérieur à CP dans les carcinomes épidermoïdes (NS)**
- **Profil de toxicité hématologique plus favorable à CP**

CONCLUSIONS 2

Dans les CBNPC une bithérapie à base de platine demeure le standard thérapeutique en 1ère ligne pour les PS 0 et 1

Le pemetrexed et la gemcitabine ont démontré leur intérêt dans cette indication avec une efficacité différente selon le type histologique.

Le type histologique est aujourd'hui un facteur incontournable, parmi d'autres, dans le choix des protocoles de chimiothérapie de 1ère et 2ème ligne des CBNPC

- La voie est ouverte à une approche individualisée des traitements
- Le « prêt-à-porter » disparaît au profit de la « haute-couture »

