
**Utilisation d'inhibiteurs de l'EGFR
pour le traitement de première
intention du cancer du poumon non à
petites cellules**

**Comité de l'évolution des pratiques en
oncologie (CEPO)**

Janvier 2012

Le présent rapport ne lie pas le ministère de la Santé et des Services sociaux et ne constitue pas ses orientations. Il représente l'opinion des membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Ce document n'est disponible qu'en version électronique à l'adresse suivante :

www.msss.gouv.qc.ca/cancer.

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012

Bibliothèque et Archives Canada, 2012

ISBN 978-2-550-64000-4 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction partielle ou complète de ce document à des fins personnelles et non commerciales est permise, uniquement sur le territoire québécois et à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2012

Le guide *Utilisation d'inhibiteurs de l'EGFR pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules* a été préparé par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). La production de ce document a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.

Rédaction

Docteur Normand Blais, hématologue et oncologue médical, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

Monsieur Jim Boulanger, Ph.D., méthodologiste, CEPO/INESSS

Madame Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital Général Juif

Docteur Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoine

Docteure Lise Tremblay, pneumologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

Révision externe

Docteure Nicole Bouchard, pneumologue, Hôpital Fleurimont (CHUS)

Docteur Victor Cohen, oncologue médical, Hôpital Général Juif

Docteur Renaud Whittom, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

Exécutif :	Docteur Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Docteure Isabelle Roy, vice-présidente, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM) Madame Mélanie Kavanagh, coordonnatrice, Ph.D., Direction québécoise du cancer (MSSS)
Membres :	Monsieur Jim Boulanger, Ph.D., méthodologiste, CEPO/INESSS Docteur Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme) Madame Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Docteur Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup) Madame Stéphanie Goulet, Ph.D., méthodologiste, Direction québécoise du cancer (MSSS) Madame Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital Général Juif Monsieur Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, représentant de la Direction de l'ETMIS, INESSS Docteur Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du GEOQ Monsieur Sylvain L'Espérance, Ph.D., méthodologiste, CEPO/INESSS Madame Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Saint-Luc (CHUM), représentante du PGTM Madame Mélanie Morneau, M.Sc., MBA, méthodologiste, Direction québécoise du cancer (MSSS) Docteur Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Madame Mireille Poirier, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Monsieur Éric Potvin, Ph.D., méthodologiste, CEPO/INESSS Docteur Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital Général de Montréal (CUSM) Docteur Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoine Docteur Lucas Sidéris, chirurgien oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Madame Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's Docteur François Vincent, radio-oncologue, Pavillon Sainte-Marie (CSSS de Trois-Rivières)

RÉSUMÉ

Le cancer du poumon représente le deuxième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la première cause de décès par cancer au Québec. La chimiothérapie cytotoxique est le principal traitement utilisé chez les patients atteints du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique. Le taux de réponse observé à la suite de ce traitement se situe entre 20 % et 35 %, avec une survie moyenne de 10 à 12 mois ainsi qu'une augmentation modérée de la qualité de vie.

L'amélioration de la compréhension des mécanismes fondamentaux de transformation des cellules épithéliales bronchiques a permis le développement de nouveaux traitements. L'un des marqueurs identifiés les plus efficaces est la présence de mutations somatiques au niveau du domaine tyrosine kinase (TK) du récepteur du facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor receptor*, EGFR). En raison du rôle important qu'il joue dans la prolifération et la survie des cellules de CPNPC, l'EGFR a été identifié comme cible thérapeutique potentielle.

Les premiers inhibiteurs réversibles de l'activité TK de l'EGFR développés ont été le géfitinib (Iressa^{MC}, AstraZeneca) et l'erlotinib (Tarceva^{MC}, OSI Pharmaceuticals Inc.). Bien que les inhibiteurs de l'activité TK de l'EGFR semblent apporter un bénéfice chez les patients atteints d'un CPNPC, certaines études cliniques ont montré que des patients non sélectionnés pour une mutation activatrice au niveau de l'EGFR ont un faible taux de réponse suivant le traitement. Des études récentes ont évalué l'efficacité des inhibiteurs TK de l'EGFR comme traitement de première intention du CPNPC chez des patients présentant des mutations au niveau du domaine TK de l'EGFR.

L'objectif du présent guide est de faire état de la documentation scientifique pertinente afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du géfitinib et de l'erlotinib pour le traitement de première intention du CPNPC chez les patients présentant une mutation de l'EGFR. Une revue de la documentation scientifique a été effectuée en utilisant l'outil de recherche *PubMed*. La période couverte s'est étendue de janvier 2000 à janvier 2012, inclusivement. Seules les études prospectives de phases II et III, ainsi que les abrégés de communication d'études randomisées publiés en 2010 et en 2011 ont été retenus dans ce guide. Douze publications originales portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation du géfitinib ou de l'erlotinib dans le traitement de première intention du CPNPC ont répondu aux critères d'inclusion et ont été retenues.

L'analyse de la documentation scientifique permet de confirmer l'efficacité clinique du géfitinib comme traitement de première intention chez les patients atteints d'un CPNPC et présentant des mutations au niveau du domaine TK de l'EGFR. En ce qui concerne l'erlotinib, étant donné la faible qualité des preuves actuellement disponibles, d'autres études de plus grande puissance seront nécessaires pour appuyer son utilisation. Pour ce qui est de l'innocuité, les effets indésirables observés à la suite de la prise de ces deux molécules sont moindres comparativement à ceux observés lors de l'utilisation d'une chimiothérapie cytotoxique standard (paclitaxel/carboplatine, gemcitabine/carboplatine ou cisplatine/docétaxel).

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

1. que le géfitinib soit considéré comme un traitement standard de première intention chez les patients atteints d'un CPNPC et présentant une mutation du domaine tyrosine kinase de l'EGFR (recommandation de grade A);
2. que l'erlotinib soit considéré comme une option thérapeutique de première intention chez les patients atteints d'un CPNPC et présentant une mutation au niveau du domaine tyrosine kinase de l'EGFR (recommandation de grade B);
3. qu'une chimiothérapie standard soit privilégiée en première intention de traitement du CPNPC en l'absence de mutation de l'EGFR (recommandation de grade A);

4. qu'en absence de résultats de test de dépistage pour une mutation au niveau du domaine tyrosine kinase de l'EGFR, une évaluation du rapport risque/bénéfice du patient (asymptomatique ou non, vitesse de l'évolution de la maladie, risque de complications, etc.) soit faite afin de déterminer si le délai nécessaire à obtenir un tel résultat est justifié. Lorsque ce délai est jugé non justifiable ou risqué pour le patient, une chimiothérapie initiale devrait alors être favorisée (recommandation de grade D).

SUMMARY

Lung cancer is the second most frequently diagnosed cancer and the leading cause of death from cancer in Québec. Cytotoxic chemotherapy is the primary treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). The response rate observed following this treatment is between 20 and 35%, with an average overall survival of 10 to 12 months and a moderate improvement in quality of life.

News insights into the fundamental mechanisms of bronchial epithelial cell transformation have paved the way for the development of new treatments. One of the most effective markers identified is the presence of somatic mutations in the tyrosine kinase (TK) domain of the epidermal growth factor receptor (EGFR). EGFR has been identified as a potential therapeutic target due to its important role in the proliferation and survival of NSCLC cells.

The first generation of reversible inhibitors of EGFR TK activity consists of gefitinib (Iressa®, AstraZeneca) and erlotinib (Tarceva®, OSI Pharmaceuticals, Inc.). Although EGFR TK inhibitors appear to benefit NSCLC patients, some clinical studies in patients without an activating EGFR mutation exhibit a low response rate. Recent studies evaluated the efficacy of first-line treatment with EGFR TK inhibitors in NSCLC patients with mutations in the TK domain of EGFR.

The goal of this guide is to report on the relevant scientific literature and to evaluate efficacy and toxicity of gefitinib and erlotinib as first-line treatments for NSCLC patients with an EGFR mutation. The PubMed search engine was used to carry out a literature review. The search period extended from January 2000 to January 2012, inclusively. Prospective Phase II and Phase III studies, as well as short communications on randomized studies presented in 2010 and 2011 were included in the guide. Twelve original publications on the efficacy and toxicity of gefitinib and erlotinib as first-line treatments for NSCLC met the inclusion criteria.

Analysis of the scientific literature confirmed the clinical efficacy of gefitinib as a first-line treatment for NSCLC patients with TK EGFR mutations. However, for erlotinib, the poor quality of current clinical data indicates that more convincing studies are needed before its use can be supported. In regards to toxicity, side effects observed following the administration of these two drugs are less severe than those observed with standard cytotoxic chemotherapeutic agents (paclitaxel-carboplatin, gemcitabine-carboplatin or cisplatin-docetaxel).

Considering the evidence available to date, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommends that :

1. Gefitinib be considered a standard first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer exhibiting a mutation in the tyrosine kinase domain of EGFR (Grade A recommendation);
2. Erlotinib be considered a first-line treatment option for patients with non-small cell lung cancer exhibiting a mutation in the tyrosine kinase domain of EGFR (Grade B recommendation);
3. In the absence of an EGFR mutation a standard course of chemotherapy be the preferred first-line treatment (Grade A recommendation);
4. In the absence of screening test results indicating the presence of a mutation in the tyrosine kinase domain of EGFR, a patient risk/benefit assessment (asymptomatic or not, rate of disease progression, risk for complications, etc.) be done to determine if the delay needed to obtain results is justified. When delay is not justified or risky to the patient, an initial course of chemotherapy should be preferred (Grade D recommendation).

1. QUESTION CLINIQUE

Évaluer l'efficacité et l'innocuité des inhibiteurs de l'EGFR, soit le géfitinib et l'erlotinib, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules chez les patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR.

2. INTRODUCTION

La Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment que 8 500 nouveaux cas de cancer du poumon seront diagnostiqués au Québec en 2011 (25 400 cas au Canada) et que 6 700 décès seront enregistrés (20 600 décès au Canada) [1]. Plus particulièrement, le cancer du poumon représente le deuxième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la première cause de décès par cancer au Québec. L'incidence de ce cancer est plus élevée chez les hommes et chez les personnes de 50 ans et plus.

Le cancer du poumon est divisé en quatre sous-types histologiques en accord avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) soit : 1) adénocarcinome, 2) carcinomes épidermoïde, 3) carcinome à grandes cellules et 4) carcinome indifférencié à petites cellules. Historiquement, comme le pronostic et les traitements étaient semblables pour les trois premiers types, ces derniers furent regroupés sous l'appellation de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Les CPNPC représentent environ 85 % de tous les cancers du poumon [2]. Les stades du cancer du poumon sont caractérisés par le degré d'extension de la tumeur à partir du site originel selon la classification TNM (Annexe 1). Dans environ 70 % des cas de CPNPC, les patients sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie (stades IIIB et IV) nécessitant ainsi un traitement systémique [3]. Le pronostic à 5 ans chez ces patients est respectivement de 7 % et de 2 % [4].

La chimiothérapie cytotoxique est le principal traitement utilisé chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique et est associée à un taux de réponse de 20 à 35 %, à une survie globale moyenne de 10 à 12 mois et une amélioration modérée de la qualité de vie [5-8]. De plus, il a été montré que la chimiothérapie en combinaison avec le bevacizumab, un anticorps monoclonal anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) permet d'obtenir un taux de réponse d'environ 35 % [9].

Une meilleure compréhension des mécanismes fondamentaux de transformation des cellules épithéliales bronchiques a permis des avancées significatives dans la prise en charge thérapeutique du cancer du poumon. À cet effet, plusieurs biomarqueurs moléculaires permettant de prédire la réponse à la chimiothérapie ont été identifiés. Un des marqueurs les plus efficaces identifiés est la présence de mutations somatiques au niveau du domaine tyrosine kinase (TK) du récepteur du facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor receptor*, EGFR). La présence de ces mutations a pour conséquence un gain de fonction (activation) au niveau du récepteur.

En 2004, trois publications ont rapporté la présence de ce type de mutations au niveau de l'EGFR chez des patients atteint d'un CPNPC [10-12]. Ces mutations provoquent une activation permanente du récepteur aboutissant à un état de dépendance de la cellule cancéreuse envers le récepteur. L'incidence de ces mutations est de l'ordre de 10 % chez les caucasiens et peut atteindre 60 % chez une population asiatique sélectionnée [13, 14]. Elles sont plus fréquemment observées chez les personnes non-fumeurs, particulièrement chez celles qui n'ont pas été exposées au tabagisme passif, chez les femmes et chez les patients ayant un diagnostic d'adénocarcinome [15]. Les mutations les plus fréquentes sont une délétion des résidus 747 à 750 de l'exon 19 (leucine, arginine, acide glutamique et alanine [LREA]) et une mutation ponctuelle au niveau du résidu 858 de l'exon 21, aboutissant à une substitution d'un résidu

leucine par un résidu arginine (L858R) [10, 15, 16]. Ces deux mutations ont une prévalence quasi égale et représentent environ 90 % des mutations observées au niveau de l'EGFR [10, 15, 16].

En raison du rôle important qu'il joue dans la prolifération et la survie des cellules cancéreuses, l'EGFR a été identifié comme cible potentielle pour le traitement du CPNPC. Les premiers inhibiteurs réversibles de l'activité TK de l'EGFR développés ont été le géfitinib (Iressa^{MC}, AstraZeneca) et l'erlotinib (Tarceva^{MC}, OSI Pharmaceuticals Inc.). Une seconde génération d'inhibiteurs se liant de manière irréversible à l'EGFR sont présentement en cours d'études cliniques (BIBW2992 [Afatinib^{MC}, Boehringer Ingelheim] et PF299 [Pfizer]).

Le géfitinib est le premier agent ciblant l'EGFR approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour le traitement de deuxième ou de troisième intention du CPNPC le 5 mai 2003 [17]. Le 5 décembre 2003, Santé Canada a émis un avis de conformité avec conditions pour l'utilisation du géfitinib dans le traitement de troisième intention du CPNPC [18]. L'approbation initiale a été basée sur les résultats d'études de phase I/II chez des patients atteints d'un CPNPC de stade IIIB ou IV ayant reçu au moins une ligne (étude IDEAL I) ou deux lignes (étude IDEAL II) de chimiothérapie [19, 20]. À la suite de ces résultats, les premières études de phase III ont comparé le géfitinib à un placebo en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement de première intention, chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique (études INTACT 1 et 2) [21, 22]. L'étude ISEL a par la suite évalué l'efficacité du géfitinib en troisième intention de traitement [23]. Les trois études se sont avérées négatives en termes de bénéfice de survie. À la suite de ces résultats, la FDA et Santé Canada ont restreint l'utilisation du géfitinib seulement chez les patients montrant ou ayant montré un bénéfice lors de son utilisation [17, 24]. En 2008, une étude de phase III (INTEREST) a montré la non-infériorité du géfitinib par rapport au docétaxel en termes de survie globale (7,6 mois contre 8,0 mois) et d'innocuité (effets indésirables de grades 3 et 4 : 9 % contre 41 %) en deuxième ou en troisième ligne de traitement chez des patients atteints d'un CPNPC de stade IIIB ou IV [25]. Ces résultats ont contribué à relancer l'intérêt face à cette molécule.

L'erlotinib a été approuvé pour le traitement de deuxième ou de troisième intention du CPNPC le 18 novembre 2004 par la FDA et le 25 juillet 2005 par Santé Canada [26, 27]. L'approbation a été basée sur les résultats de l'étude BR21 ayant démontré une amélioration de la survie globale en faveur de l'erlotinib à la suite d'un échec à une thérapie de première ou de deuxième ligne chez des patients atteints d'un CPNPC [28].

Bien que les inhibiteurs TK de l'EGFR semblent apporter un bénéfice clinique pour le traitement du CPNPC, des études ont montré que seulement 10 % des patients non sélectionnés pour une mutation activatrice au niveau de l'EGFR répondaient au traitement [19, 20, 23, 25, 28-39]. Des analyses rétrospectives d'études de phase II ont permis de faire un lien entre la réponse au traitement et certaines caractéristiques démographiques et cliniques incluant l'ethnicité asiatique, le sexe féminin, le diagnostic d'adénocarcinome et le statut non-fumeur [19, 20, 33, 40]. Par contre, ces caractéristiques ne semblent pas être de bons facteurs prédictifs de la réponse au géfitinib ou à l'erlotinib [23, 28].

À la suite de l'identification de mutations au niveau de l'EGFR, de leur sensibilité aux inhibiteurs TK et de la faible toxicité de ces molécules comparativement à la chimiothérapie standard, des études récentes ont évalué l'efficacité des inhibiteurs TK pour le traitement de première intention du CPNPC chez des patients présentant des mutations au niveau du domaine TK de l'EGFR. Ce guide de pratique fait état de la documentation scientifique pertinente sur le sujet et vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité du géfitinib et de l'erlotinib dans le traitement du CPNPC chez les patients présentant une mutation au niveau de l'EGFR.

3. MÉTHODOLOGIE

Une revue de la documentation scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés *lung neoplasm* (MeSH), *lung neoplasm*, *EGFR* (MeSH), *epidermal growth factor receptor mutation*, *EGFR*, gefitinib, erlotinib et afatinib dans l'outil de recherche Pubmed. La période couverte s'est étendue de janvier 2000 à janvier 2012 inclusivement. Les études à caractère économique, les études rétrospectives, les études de cas, les études incluant des patients autres qu'en traitement de première intention ainsi que des patients ayant reçu plusieurs lignes de traitement n'ont pas été retenues. Seules les études prospectives de phase II et de phase III ont été retenues dans ce guide. Les abrégés de communication présentés lors des congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), du *World Conference on Lung Cancer* et de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) en 2010 et 2011 ont été consultés. Seuls les abrégés rapportant les résultats d'efficacité et d'innocuité d'études randomisées ont été retenus.

Les revues systématiques ainsi que les recommandations pour la pratique clinique et les consensus d'experts émis par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriés. Notamment, les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'ASCO, le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), l'ESMO, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, *Cancer Care Ontario* (CCO) et la *National Guideline Clearinghouse*. La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la documentation scientifique. Seules les publications en anglais et en français ont été consultées.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations émises dans ce guide (Annexe II). Dans le cas des abrégés de communication, étant donné que les informations nécessaires pour en évaluer la qualité sont manquantes, le niveau des données probantes n'a pu être déterminé. Conséquemment, aucun grade n'a été attribué aux recommandations qui découlent d'abrégés de communication.

Un groupe de travail mandaté par le CEPO a rédigé le présent guide et un groupe d'experts indépendants du CEPO a par la suite effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent document.

4. RÉSULTATS

Deux inhibiteurs TK de l'EGFR ont été retenus dans ce guide soit le géfitinib et l'erlotinib. Pour le géfitinib, trois études de phase III randomisées, six études de phase II et une méta-analyse ont été retenues [41-51]. Pour l'erlotinib, une étude de phase III randomisée, deux études de phase II et deux abrégés de communications ont été inclus [13, 52-55]. De plus, une analyse combinée d'étude et six guides de recommandations pour la pratique clinique ont été répertoriés [56-62].

4.1 Résultats de la revue des données probantes

Cette section présente une description des essais cliniques retenus, de même que les principaux résultats permettant de répondre à la question clinique énoncée précédemment. Les études randomisées sont présentées par ordre chronologique inverse.

À moins d'indication contraire, la réponse clinique a été évaluée selon les lignes directrices du *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), lesquelles définissent le taux de réponse objective comme étant la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle et le taux de contrôle, une réponse complète et partielle ainsi que les patients stables [63]. L'évaluation de la toxicité a été basée soit sur les critères du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria* version 2 soit sur les lignes directrices de l'OMS [63, 64]. Lorsque disponibles, les valeurs p associées aux résultats rapportés ont été incluses dans le texte. Un arrêt du traitement ou une modification de la dose pouvaient être effectuées selon le type et la sévérité des effets indésirables.

4.1.1 Géfitinib

Le géfitinib a été administré à raison de 250 mg par jour par voie orale jusqu'à la progression de la maladie, le développement d'une toxicité excessive, la requête du patient ou du médecin d'arrêter le traitement, la présence d'écarts majeurs au protocole ou la fin du traitement. Les tableaux 3 et 4, à la fin de la description des études retenues, récapitulent les principaux résultats observés.

4.1.1.1 Étude de phase III

Maemondo et al. ont publié en 2010, après un suivi médian de 527 jours, les résultats d'une étude de phase III qui s'est déroulée dans 43 centres au Japon entre mars 2006 et mai 2009 (NEJ002) (donnée probante de niveau I) [41]. L'objectif primaire de cette étude de supériorité consistait à mesurer la survie sans progression chez des patients atteints d'un CPNPC présentant une mutation au niveau de l'EGFR qui ont reçu un traitement de première intention avec le géfitinib (n = 114) en comparaison avec une chimiothérapie standard (paclitaxel-carboplatine) (n = 110). Les objectifs secondaires consistaient à évaluer la survie globale, le taux de réponse, le délai jusqu'à la détérioration du statut de performance selon l'ECOG et les effets indésirables. Toutes les analyses, sauf indication contraire, ont été réalisées selon le principe en intention de traiter.

La durée médiane du traitement a été de 308 jours. La chimiothérapie standard, administrée par voie intraveineuse le premier jour d'un cycle de trois semaines, consistait en du paclitaxel (200 mg/m²) administré sur une période de trois heures et de la carboplatine (dose calculée au moyen de la formule de Calvert avec une aire sous la courbe égale à 6) donné sur une période d'une heure. Le nombre médian de cycles de chimiothérapie a été de quatre cycles.

Les deux groupes étaient similaires en regard des caractéristiques considérées. Les stades tumoraux des patients traités avec le géfitinib et de ceux traités avec la chimiothérapie étaient respectivement répartis

comme suit : 13,2 % et 18,4 % de stade IIIB, 77,2 % et 73,7 % de stade IV et 9,6 % et 7,9 % de rechute postopératoire.

La détection des mutations au niveau de l'EGFR a été faite par la méthode *peptide nucleic acid-locked nucleic acid* (PNA-LNA) PCR [65]. Les mutations étaient respectivement réparties comme suit chez les patients assignés au géfitinib et chez ceux assignés à la chimiothérapie standard : 50,9 % et 51,8 % de délétion au niveau de l'exon 19, 43,0 % et 42,1 % de la mutation L858R et de 6,1 % et 6,1 % pour toute autre mutation.

La survie médiane sans progression a été supérieure chez les patients traités au géfitinib comparativement à ceux traités par chimiothérapie standard (10,8 contre 5,4 mois; risque relatif de 0,30 [IC 95 % 0,22 - 0,41]; $p < 0,001$). De même, un meilleur taux de survie sans progression été démontré après 1 an (42,1 % contre 3,2 %) et 2 ans (8,4 % contre 0 %) en faveur du géfitinib. La survie globale médiane (30,5 contre 23,6 mois) et le taux de survie à 2 ans (61,4 % contre 46,7 %) n'ont pas varié de manière significative entre les patients traités avec le géfitinib et la chimiothérapie standard ($p = 0,310$). Par contre, 94,6 % des patients du groupe chimiothérapie ont reçu par la suite du géfitinib, ce qui peut sous-estimer l'effet au niveau de la survie. Un meilleur taux de réponse objective a été observé dans le groupe géfitinib comparativement au groupe de chimiothérapie standard (73,7 % contre 30,7 %; $p < 0,001$). Les résultats de survie médiane sans progression (11,5 contre 10,8 mois; $p = 0,90$) et de taux de réponse (82,8 % contre 67,3 %) n'ont pas été différents selon la mutation observée soit au niveau de l'exon 19 ou L538R. Le délai jusqu'à la détérioration du statut de performance selon l'ECOG à 3 ou plus a été semblable dans les deux groupes.

L'incidence des effets indésirables de grades 3 et 4 a été plus élevée chez les patients traités avec la chimiothérapie standard que ceux traités avec le géfitinib (71,7 % contre 41,2 %; $p < 0,001$). Les effets indésirables de grades 3 et 4 les plus fréquemment rapportés chez les patients sous chimiothérapie standard ont été la neutropénie (65,5 %), l'arthralgie (7,1 %) la neuropathie sensorielle (6,2 %) et la perte d'appétit (6,2 %). Chez les patients assignés au géfitinib, les plus fréquents ont été l'augmentation des enzymes hépatiques AST et ALT (26,3 %), le rash (5,3 %) et la perte d'appétit (5,3 %). Six cas (5,3 %) de maladie pulmonaire interstitielle ont été observés dans le groupe géfitinib (trois cas sévères, dont un décès).

Mitsudomi *et al.* ont publié en 2010, après un suivi médian de 81 jours, les résultats d'une étude de phase III qui s'est déroulée dans 36 centres au Japon entre mars 2006 et juin 2009 (donnée probante de niveau I) [42]. Tous les centres étaient membres de la *West Japan Oncology Group* (WJOG). L'objectif primaire de cette étude de supériorité consistait à mesurer la survie sans progression chez des patients atteints d'un CPNPC avancé ou récurrent présentant une mutation au niveau de l'EGFR qui ont reçu un traitement de première intention avec le géfitinib ($n = 86$) ou une chimiothérapie standard (cisplatine-docétaxel) ($n = 86$). Les objectifs secondaires consistaient à évaluer la survie globale, le taux de réponse objective, le taux de contrôle de la maladie, la toxicité et la survie sans progression selon le type de mutation. Toutes les analyses, sauf indication contraire, ont été réalisées selon le principe en intention de traiter.

La durée médiane du traitement a été de 165 jours. La chimiothérapie standard a consisté en du docétaxel (60 mg/m² de surface corporelle) et de la cisplatine (80 mg/m² de surface corporelle) avec une hydratation par voie intraveineuse adéquate, administrés le premier jour d'un cycle de 21 jours pour une durée de trois à six cycles. Le nombre médian de cycles a été de quatre cycles ou 64 jours.

Les deux populations étaient similaires en regard des caractéristiques considérées exception faite de la présence d'un plus grand nombre de patients présentant une mutation à l'exon 19 dans le groupe traité

avec le géfitinib comparativement à la chimiothérapie (50 [58,1 %] contre 37 patients [43,0 %]). Les stades tumoraux étaient respectivement répartis comme suit chez les patients traités avec le géfitinib et la chimiothérapie : 11,6 % et 10,5 % de stade IIIB, 47,7 % et 47,7 % de stade IV et 40,7 % et 41,8 % de rechute postopératoire. Chez les patients ayant eu une rechute postopératoire, 54,2 % des patients du groupe géfitinib et 63,4 % des patients du groupe chimiothérapie ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Par contre, un intervalle d'au moins 6 mois (thérapie par sels de platine) ou d'un mois (thérapie tégafor oral plus thérapie à l'uracyl) entre la fin des traitements adjuvants et l'inscription à l'étude devait être respecté pour être inclus dans l'étude.

La détection des mutations au niveau de l'EGFR a été effectuée à l'aide d'analyse de fragment (mutation au niveau de l'exon 19) et par la méthode Cycleave (mutation L858R) [66]. La présence de la mutation a été confirmée par séquençage de l'ADN. Les mutations au niveau de l'EGFR étaient respectivement réparties comme suit chez les patients assignés au géfitinib et à la chimiothérapie standard : 58,1 % et 43,0 % de délétion au niveau de l'exon 19 et 41,9 % et 57,0 % de mutation L858R.

Une meilleure survie sans progression a été observée chez les patients traités avec le géfitinib comparativement à ceux traités avec la chimiothérapie standard (9,2 contre 6,3 mois, risque relatif de 0,489 [IC 95 % 0,336 - 0,710]; $p < 0,001$). Aucune différence de survie sans progression chez les patients traités avec le géfitinib n'a été démontrée selon le type de mutation, délétion de l'exon 19 ou L858R (9,0 contre 9,6 mois; risque relatif de 1,130 [IC 95 % 0,631 - 2,025]; $p = 0,681$). Un meilleur taux de réponse objective a été observé dans le groupe géfitinib comparativement au groupe de chimiothérapie standard (62,1 % contre 32,2 %; différence de 29,9 % [IC 95 % 12,6 - 47,1]; $p < 0,001$). Le taux de contrôle de la maladie a été significativement plus élevé chez les patients traités avec le géfitinib (93,1 % contre 78,0 %; différence de 15,1 % [IC 95 % 2,7 - 27,6]; $p = 0,020$). Aucune donnée de survie globale n'a été présentée en raison d'une période d'étude trop courte (données immatures).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients assignés à la chimiothérapie standard ont été la nausée (94 %), la fatigue (83 %) et l'alopécie (76 %). Chez les patients assignés au géfitinib, les effets indésirables les plus fréquents ont été le rash (85 %), la toxicité hépatique (70 %), la sécheresse de la peau (54 %) et la diarrhée (54 %). Deux cas de maladie pulmonaire interstitielle ont été observés les patients traités avec le géfitinib et un patient en est décédé.

Mok et al. ont publié en 2009 les résultats du groupe *First Line Iressa versus Carboplatin/Paclitaxel in Asia (Iressa Pan-Asia Study, IPASS)* d'une étude de phase III qui s'est déroulée dans 87 centres en Asie entre mars 2006 et avril 2008 (donnée probante de niveau I) [43]. Une mise à jour de l'étude a été publiée en 2011 [44]. L'objectif primaire de cette étude de non-infériorité consistait à mesurer la survie sans progression chez des patients de l'Asie de l'Est atteints d'un CPNPC qui ont reçu un traitement de première intention avec le géfitinib ($n = 609$) ou une chimiothérapie standard (paclitaxel-carboplatin) ($n = 608$). Les objectifs secondaires consistaient à évaluer la survie globale, le taux de réponse objective, la qualité de vie, la réduction des symptômes et la toxicité. La présence de mutation au niveau de l'EGFR a été détectée chez 21,7 % (132/609) des patients traités avec le géfitinib et chez 21,2 % (129/608) de ceux traités avec la chimiothérapie. Toutes les analyses, sauf indication contraire, ont été réalisées selon le principe en intention de traiter.

La durée médiane du traitement a été de 6,4 mois. La chimiothérapie standard, consistait en du paclitaxel (200 mg/m² administré sur une période de trois heures) suivi de la carboplatine (dose calculée avec la formule de Calvert avec une aire sous la courbe équivalente à 5 ou 6) le premier jour d'un cycle de trois semaines jusqu'à six cycles. Les patients ont reçu entre un et six cycles de chimiothérapie.

Les deux populations étaient similaires en regard des caractéristiques considérées. Les patients étaient considérés positifs à une mutation de l'EGFR s'il y avait présence d'une des 29 mutations détectées avec les trousseaux *amplification refractory system* (ARMS) et DxS EGFR29 [67, 68]. Les patients des groupes géfitinib et chimiothérapie étaient répartis comme suit en fonction de la mutation de l'EGFR : exon 19 : 50,0 % et 57,4 %; L858R : 48,5 % et 36,4 %; thréonine 790 par une méthionine : 3,8 % et 4,7 %; autres mutations : 2,3 % et 5,4 %. Onze patients avaient des mutations multiples.

Les auteurs ont établi que pour démontrer la non-infériorité du géfitinib, il fallait que l'IC 95 % entourant le risque relatif entre les deux traitements soit sous le seuil limite de 1,2. En plus de démontrer la non-infériorité du géfitinib comparativement à la chimiothérapie standard, l'étude a montré la supériorité du géfitinib. Le taux de survie sans progression à 1 an a été de 24,9 % chez les patients traités avec le géfitinib et de 6,7 % chez ceux traités avec la chimiothérapie (risque relatif de 0,74 [IC 95 % 0,65 - 0,85]; $p < 0,001$). Une meilleure survie sans progression a été rapportée chez les patients présentant une mutation au niveau de l'EGFR lorsque traités avec le géfitinib comparativement à la chimiothérapie standard (risque relatif de 0,48 [IC 95 % 0,36 - 0,64]; $p < 0,001$). Au contraire, la survie sans progression à la suite d'un traitement de géfitinib en première intention a été plus faible chez les patients ne présentant pas de mutation de l'EGFR en comparaison avec la chimiothérapie (risque relatif de 2,85 [IC 95 % 2,05 - 3,98]; $p < 0,001$).

Aucune différence n'a été rapportée au niveau de la survie globale chez les patients présentant une mutation au niveau de l'EGFR traités avec le géfitinib en comparaison avec la chimiothérapie standard (21,6 contre 21,9 mois; risque relatif de 1,00 [IC 95 % 0,76 - 1,33]; $p = 0,99$). De même, aucune différence n'a été rapportée entre les deux traitements chez les patients n'ayant pas de mutation de l'EGFR (11,2 contre 12,7 mois; risque relatif de 1,18 [IC 95 % 0,86 - 1,63]; $p = 0,309$).

Un meilleur taux de réponse objective a été observé en faveur du géfitinib chez les patients présentant une mutation au niveau de l'EGFR (71,1 % contre 47,3 %; rapport de cote de 2,75 [IC 95 % 1,65 - 4,60]; $p < 0,001$). Le taux de réponse objective a été plus faible chez les patients ne présentant pas de mutation au niveau de l'EGFR traités avec le géfitinib en comparaison avec la chimiothérapie standard (1,1 % contre 23,5 %; rapport de cote de 0,04 [IC 95 % 0,01 - 0,27]; $p = 0,0001$).

L'utilisation du géfitinib a été associée à une plus faible incidence d'effets indésirables de grades 3 et 4 comparativement à la chimiothérapie (28,7 % contre 61,0 %), d'arrêt de traitement à la suite de complications (6,9 % contre 13,6 %) et de modification de la dose à la suite des toxicités rencontrées (16,1 % contre 35,2 % [carboplatin] et 37,5 % [paclitaxel]). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients assignés à la chimiothérapie standard ont été la toxicité neurotoxique (69,9 %), l'alopécie (58,4 %), la nausée (44,3 %), l'asthénie (44 %) et l'anorexie (42,6 %). Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients assignés au géfitinib ont été le rash (66,2 %) et la diarrhée (46,6 %). Des cas de maladie pulmonaire interstitielle ont été observés chez seize patients (2,6 %) traités avec le géfitinib (trois patients en sont décédés) et chez huit patients (1,4 %) traités avec la chimiothérapie (un patient en est décédé).

L'étude IPASS a évalué la qualité de vie des patients à l'aide des questionnaires FACT-L¹ et TOI² ainsi que l'impact des symptômes sur la qualité de vie à l'aide du questionnaire LCS³. Une meilleure qualité de vie a été rapportée chez les patients traités avec le géfitinib comparativement à la chimiothérapie. Par contre, l'évaluation des symptômes ressentis a été similaire dans les deux groupes. Les résultats sont énumérés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Évaluation de la qualité de vie et de la prise en charge des symptômes (population générale).

Questionnaire	Score selon le traitement		Rapport de cote	IC 95%	p
	Géfitinib	Chimiothérapie			
FACT-L	48,0	40,8	1,34	1,09 - 1,69	0,010
TOI	46,4	32,8	1,78	1,40 - 2,26	< 0,001
LCS	51,5	48,5	1,13	0,90 - 1,42	0,300

Les résultats observés à l'aide des trois questionnaires ont démontré une meilleure qualité de vie chez les patients présentant une mutation au niveau de l'EGFR lors d'un traitement avec le géfitinib comparativement à la chimiothérapie. Une moins bonne qualité de vie a été rapportée chez les patients traités avec le géfitinib en absence de mutation au niveau de l'EGFR. Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Évaluation de la qualité de vie et de la prise en charge des symptômes (selon le statut de l'EGFR).

Questionnaire	Statut EGFR	Score selon le traitement		Rapport de cote	IC 95%	p
		Géfitinib	Chimiothérapie			
FACT-L	Mutant	70,2	44,5	3,01	1,79 - 5,07	< 0,0001
	Non-mutant	14,6	36,3	0,31	0,15 - 0,65	0,0021
TOI	Mutant	70,2	38,3	3,96	2,33 - 6,71	< 0,0001
	Non-mutant	12,4	28,8	0,35	0,16 - 0,79	0,0111
LCS	Mutant	75,6	53,9	2,70	1,58 - 4,62	0,0003
	Non-mutant	20,2	47,5	0,28	0,14 - 0,55	0,0002

4.1.1.2 Étude non randomisée de phase II

Une réduction de la dose de géfitinib en raison de toxicité excessive était permise dans les études de Inoue *et al.*, de Yang *et al.* et de Sequist *et al.* [46-48] et non dans celles d'Asahina *et al.* et de Kim *et al.* [45, 49]. L'arrêt du traitement était recommandé en présence de toxicité excessive (grades 3 et 4) jusqu'à la disparition ou l'amélioration des symptômes à un grade inférieur ou égal à 2 en moins de trois semaines. En absence d'amélioration de l'état du patient, le traitement était interrompu.

¹ *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung* (FACT- L) : Questionnaire composé de cinq volets (physique, fonctionnel, social, émotionnel et qualité de vie) utilisé pour évaluer la qualité de vie en regard des résultats cliniques chez les patients atteints d'un CPNPC.

² *Trial Outcome Index* (TOI) : Questionnaire développé pour évaluer seulement l'aspect physique à la suite d'un traitement composé de deux volets (physique et fonctionnel) et du questionnaire LCS.

³ *Lung-Cancer Subscale* (LCS): Questionnaire dont le but est de mesurer exclusivement l'impact des symptômes sur la qualité de vie.

Kim et al. ont publié en 2011 les résultats d'une étude de phase II réalisée dans sept centres de la Corée (donnée probante de niveau III) [45]. L'objectif primaire consistait à évaluer le taux de réponse objective à la suite de la prise de géfitinib en première intention de traitement chez des patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire avancé et présentant une mutation de l'EGFR (n = 45). Les objectifs secondaires consistaient à évaluer la survie sans progression, la survie globale et la toxicité. Toutes les analyses, sauf indication contraire, ont été réalisées selon le principe en intention de traiter.

Le taux de réponse objective a été de 53,3 % et le taux de contrôle de la maladie, de 86,7 %. La survie médiane sans progression a été de 398 jours. Le taux de réponse objective (62,1 % contre 33,3 %; p = 0,071) et le taux de contrôle de la maladie (96,6 % contre 66,7 %; p = 0,00062) ont été plus élevés chez les patients ayant une délétion de l'exon 19 (n = 29) que chez ceux présentant une mutation L858R (n = 15). Le taux de survie sans progression à 6, 12 et 24 mois a été évalué à 74,6 %, à 55,9 % et à 16,3 %, respectivement. La survie globale médiane a été de 819 jours. Le taux de survie globale à 6, 12 et 24 mois a été évalué à 95,6 %, à 80,0 % et à 59,2 %, respectivement. La survie globale à 24 mois a été significativement plus longue chez les patients ayant une délétion de l'exon 19 comparativement à une mutation L858R (72,1 % contre 32 %; p = 0,00148).

La durée médiane du traitement a été de 254 jours. Les effets indésirables de grades 2 et plus les plus fréquents ont été le rash (71,7 %), le prurit (47,8 %), l'anorexie (37,0 %) et la diarrhée (28,3 %). Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 6 patients (13 %). Quatre patients (8,7 %) ont rapportés des effets indésirables graves, dont un patient décédé à la suite d'une pneumonie. Aucun cas de maladie pulmonaire interstitielle n'a été observé. Deux patients ont arrêté le traitement en raison des effets indésirables (un cas d'élévation des enzymes hépatiques AST et ALT et un cas de pneumonie).

Inoue et al. ont publié en 2009 les résultats obtenus après un suivi médian de 17,8 mois d'une étude de phase II réalisée au Japon entre février 2006 et mai 2007 (donnée probante de niveau III) [46]. L'objectif primaire consistait à évaluer le taux de réponse objective associée au géfitinib en première intention de traitement du CPNPC chez des patients présentant un mauvais pronostic (statut de performance selon l'ECOG de 3 et 4) et une mutation au niveau de l'EGFR (n = 29). Les objectifs secondaires consistaient à évaluer la survie sans progression, la survie globale, la toxicité et le statut de performance.

Le taux de réponse objective a été de 66 % et le taux de contrôle de la maladie, de 90 %. La survie médiane sans progression a été établie à 6,5 mois. Le taux de survie globale à 1 an a été de 63 %. La survie globale médiane a été de 17,8 mois. Une amélioration du statut de performance selon l'ECOG à la suite de la prise de géfitinib a été démontrée chez 79 % des patients comparativement aux valeurs initiales (p < 0,00005). Une amélioration considérée comme cliniquement significative (passage de grade 3 ou 4 vers un grade 0 ou 1) a été observée chez 68 % des patients.

Les effets indésirables de grade ≥ 2 les plus souvent rapportés ont été l'augmentation du niveau d'AST et d'ALT (24,1 %) et l'anémie (17,2 %). Un cas de maladie pulmonaire interstitielle a été observé. Deux patients sont décédés 30 jours ou moins après le début de la prise de géfitinib en raison d'une progression rapide de la maladie.

Yang et al. ont publié en 2008 les résultats d'une étude de phase II réalisée à Taïwan entre mai 2005 et avril 2006 après un suivi médian de 18,3 mois (donnée probante de niveau III) [47]. L'objectif primaire consistait à évaluer le taux de réponse objective à la suite de l'utilisation du géfitinib en première intention de traitement chez des patients asiatiques atteints d'un CPNPC de stade IIIB ou IV (n = 106,

EGFR muté n = 55). Les objectifs secondaires consistaient à mesurer le taux de réponse objective chez certain sous-groupes de patients, la survie sans progression et la survie globale à un an.

Des meilleurs taux de réponse objective (69,0 % contre 20,0 %) et de contrôle de la maladie (87,3 % contre 68,6 %) ont été observés chez les patients traités avec le géfitinib présentant une mutation au niveau de l'EGFR en comparaison avec ceux dont l'EGFR n'était pas muté ($p = 0,001$). Plus spécifiquement, un taux de réponse objective de 95,0 % et un taux de contrôle de la maladie de 95,0 % ont été observés chez les patients présentant une mutation au niveau de l'exon 19. Un taux de réponse objective de 73,9 % et un taux de contrôle de la maladie de 95,7 % ont été notés chez les patients présentant une mutation L858R. Le délai jusqu'à l'échec du traitement a été plus long chez les patients présentant un statut EGFR muté comparativement à un statut non muté (8 contre 3,4 mois; $p = 0,0002$). De même, la survie globale médiane a été plus longue chez les patients traités au géfitinib présentant une mutation au niveau de l'EGFR (24,0 contre 12,9 mois; $p = 0,0001$). Un délai jusqu'à l'échec du traitement de 8,9 mois et une survie médiane globale de 24,0 mois ont été observés chez les patients présentant une mutation au niveau de l'exon 19. Un délai jusqu'à l'échec du traitement de 9,1 mois a été rapporté chez ceux ayant la mutation L858R. Une analyse multivariée a montré que les seuls facteurs significatifs influençant le délai jusqu'à l'échec du traitement ont été une délétion de l'exon 19 (risque relatif de 0,0320; $p < 0,0001$) et la mutation L858R (risque relatif de 0,1030; $p = 0,0004$).

Sequist *et al.* ont publié en 2008 les résultats d'une étude multicentrique de phase II réalisée aux États-Unis entre novembre 2004 et octobre 2006 après un suivi médian de 12,3 mois (donnée probante de niveau III) [48]. L'objectif primaire consistait à évaluer le taux de réponse objective à la suite de la prise de géfitinib en première intention pour le traitement du CPNPC chez des patients présentant une mutation au niveau de l'EGFR ($n = 31$). Les objectifs secondaires consistaient à mesurer la survie sans progression, le délai jusqu'à la progression et la survie globale.

Le taux de réponse objective a été de 55,0 %. Ce dernier a été similaire chez les patients présentant une mutation au niveau de l'exon 19 et chez ceux présentant une mutation L858R (78 % contre 59 %; $p = 0,4$). La survie médiane sans progression a été de 9,2 mois et le taux de survie sans progression à 1 an a été estimé à 32 %. La survie globale médiane a été de 17,5 mois et le taux de survie globale à 1 an, de 73 %. Aucune différence significative n'a été notée au niveau du délai jusqu'à la progression entre les patients présentant une mutation de l'exon 19 comparativement à ceux présentant une mutation L858R ($p = 0,6$).

Les effets indésirables les plus fréquents (grade 1 à 3) ont été le rash (64 %), la diarrhée (58 %), la nausée et le vomissement (32 %), la fatigue (23 %), l'anorexie (16 %), la stomatite (13 %) et l'atteinte de la fonction hépatique (13 %). Un patient a été retiré de l'étude en raison de la toxicité (pneumonie).

Asahina *et al.* ont publié en 2006 les résultats d'une étude de phase II réalisée dans neuf instituts au Japon entre novembre 2004 et janvier 2006 après un suivi médian de 12,7 mois (donnée probante de niveau III) [49]. L'objectif primaire consistait à évaluer le taux de réponse objective associée au géfitinib en première intention de traitement du CPNPC chez des patients présentant une mutation au niveau de l'EGFR ($n = 16$). Les objectifs secondaires consistaient à évaluer la survie sans progression et la toxicité.

Le taux de réponse objective a été de 75,0 % et le taux de contrôle de la maladie, de 81 %. Aucune différence significative n'a été observée au niveau du taux de réponse objective chez les patients présentant une mutation de l'exon 19 ou une mutation L858R (83 % contre 67 %; $p = 0,87$). La survie médiane sans progression a été de 8,9 mois.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés (grade 1 à 3) ont été le rash (50 %), l'élévation des enzymes hépatiques (45 %), la diarrhée (42 %) et l'anorexie (37 %). Un cas de maladie pulmonaire interstitielle non mortel a été noté.

Inoue *et al.* ont publié en 2006 les résultats d'une étude de phase II réalisée entre juin 2004 et octobre 2005 après un suivi médian de 7,6 mois (donnée probante de niveau III) [50]. L'objectif primaire consistait à évaluer le taux de réponse objective à la suite de la prise de géfitinib en première intention de traitement chez des patients atteints d'un CPNPC et présentant une mutation de l'EGFR (n = 16). Les objectifs secondaires consistaient à évaluer la survie sans progression et la toxicité.

Le taux de réponse objective a été de 75,0 % et le taux de contrôle de la maladie a été évalué à 88 %. Aucune différence significative n'a été observée au niveau du taux de réponse objective chez les patients présentant une mutation de l'exon 19 par rapport à ceux présentant une mutation L858R (67 % contre 86 %; p = 0,585). La survie médiane sans progression a été établie à 9,7 mois. Neuf patients ont reçu une chimiothérapie standard en première intention au cours de cette étude. La survie médiane sans progression chez ces patients a été de 7,6 mois.

Les effets indésirables les plus fréquents (grade 1 ou 2) ont été le rash (75 %), la stomatite (25 %) et la diarrhée (19 %). Un niveau élevé d'enzymes hépatiques (grade 3) a été rapporté chez un patient. Aucun cas de maladie pulmonaire interstitielle n'a été noté.

4.1.1.3 Principaux résultats comparant l'efficacité du géfitinib à une chimiothérapie standard

Tableau 3 : Principaux résultats d'efficacité du géfitinib (études de phases II et III)

Étude	Devis	n ¹	Suivi médian (mois)	Durée du traitement (jours / cycle) [†]	Groupe témoin	Survie globale médiane* (mois)	Survie médiane sans progression* (mois)	Taux de réponse objective* (%)
Maemondo <i>et al.</i> [41]	Phase III	114 / 110 [‡]	17,6	308 / 4	Carboplatine-paclitaxel	30,5 / 23,6 p < 0,31	10,8 / 5,4 p < 0,001	73,3 / 30,7 p < 0,001
Mitsudomi <i>et al.</i> [42]	Phase III	86 / 86	2,7	165 / 4	Cisplatine-docétaxel	30,9 / n.d.	9,2 / 6,8 p < 0,0001	62,1 / 32,2 p < 0,0001
Mok <i>et al.</i> [43]	Phase III	132 / 129	5,6	192 / 6	Carboplatine-paclitaxel	21,6 / 21,9	9,6 / 6,3 p < 0,001	71,2 / 47,3 p < 0,0001
Kim <i>et al.</i> [45]	Phase II	45	n.d.	254	-	819 jours	398 jours	53,3
Inoue <i>et al.</i> [46]	Phase II	29	17,3	n.d.	-	17,8	6,5	66,0
Yang <i>et al.</i> [47]	Phase II	55	18,3	n.d.	EGFR non-mutant	24,0 / 12,9 p = 0,001	n.d.	69,0
Sequist <i>et al.</i> [48]	Phase II	31	12,3	n.d.	-	17,5	9,2	55,0
Asahina <i>et al.</i> [49]	Phase II	16	12,7	n.d.	-	n.d.	8,9	75,0
Inoue <i>et al.</i> [50]	Phase II	16	7,6	n.d.	EGFR non-mutant	n.d.	9,7 / 7,6	75,0

[‡]géfitinib/chimiothérapie; [‡]sous-groupe de la population dont le statut EGFR est connu; [†]géfitinib (jours)/groupe témoin (cycles);
*géfitinib/groupe témoin; n.d. : non disponible

Tableau 4 : Principaux résultats d'efficacité du géfitinib selon le type de mutation de l'EGFR

Étude	n ¹	Taux de réponse objective (%)			Survie médiane sans progression (mois)		
		Exon 19	L858R	p	Exon 19	L858R	p
Maemondo <i>et al.</i> [41]	58 / 49	82,8	67,3	n.d.	11,5	10,8	0,090
Mitsudomi <i>et al.</i> [42]	58 / 36	n.d.	n.d.	n.d.	9,0	9,6	0,681
Mok <i>et al.</i> [44]	140 / 111	85,0	60,9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Phase II	n¹	Exon 19	L858R	p			
Kim <i>et al.</i> [45]	29 / 15	62,1	33,3	0,071			
Yang <i>et al.</i> [47]	20 / 23	95,0	73,9	n.d.			
Sequist <i>et al.</i> [48]	18 / 9	78,0	59,0	0,400			
Asahina <i>et al.</i> [49]	13 / 3	83,0	67,0	0,870			
Inoue <i>et al.</i> [50]	9 / 7	67,0	86,0	0,585			

[‡]mutation exon 19/mutation L858R; n.d.: non disponible

4.1.1.4 Méta-analyse

Ku *et al.* ont publié en 2011 une méta-analyse reprenant les résultats des études NEJ002 [41], WJOG [42] et IPASS [43] présentées plus haut ainsi que le résumé de communication de l'étude de phase III first-SIGNAL [69] (donnée probante de niveau I) [51]. Le but de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité et l'innocuité du géfitinib à celle d'une chimiothérapie standard pour le traitement de première intention du CPNPC chez des patients présentant une mutation de l'EGFR ou présentant des critères clinicopathologiques associés à une prévalence plus élevée de mutation de l'EGFR (adénocarcinome chez un non-fumeur). Un total de 650 patients présentant une mutation spécifique de l'EGFR ont été inclus; 53 % avaient une délétion au niveau de l'exon 19, 45 %, une mutation L858R et 4 %, tout autre type de mutation. Les analyses présentées concernaient la survie sans progression, la survie globale, le taux de réponse objective, la toxicité et l'impact du type de mutation sur la réponse au traitement.

Une diminution statistiquement significative du risque de progression a été démontrée chez les patients présentant une mutation au niveau de l'EGFR (rapport de cote de 0,45 [IC 95 % 0,38 - 0,55]; $p < 10^{-16}$) [41-43, 69]. Aucune différence significative n'a été rapportée au niveau de la survie globale chez ces patients (rapport de cote de 0,91 [IC 95 % 0,64 - 1,29]; $p = 0,60$) [42, 43, 69]. Le taux de réponse objective a été significativement plus élevé en faveur du géfitinib chez les patients présentant une mutation de l'EGFR (72 % contre 38 %; risque relatif de 4,04 [IC 95 % 2,90 - 5,61]; $p < 10^{-15}$) [41-43]. L'étude IPASS et first-SIGNAL ont rapporté un taux de réponse objective de 45 % chez les patients traités avec le géfitinib et de 35 % chez ceux traités avec la chimiothérapie standard dans la population globale [43, 69].

L'incidence des effets indésirables de tous les grades a été moins élevée chez les patients traités avec le géfitinib comparativement à ceux traités avec la chimiothérapie (fatigue : 18 % contre 46 %; risque relatif de 0,24; $p < 10^{-16}$; nausée : 17 % contre 51 %; risque relatif de 0,19; $p < 10^{-15}$; neutropénie : 7 % contre 84 %, grades 3 ou 4 : 3 % contre 69 %; risque relatif de 0,01; $p < 10^{-15}$) [41-43, 69]. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités avec le géfitinib ont été le rash et la diarrhée (rash grade 1 à 4 : 69 % contre 21 %; risque relatif de 8,19; $p < 10^{-15}$ et rash grades 3 et 4 : 3 % contre 1 %; risque relatif de 3,39; $p = 0,003$ et diarrhée grade 1 à 4 : 46 % contre 22 %; risque relatif de 3,15; $p < 10^{-15}$ et diarrhée grade 3 ou 4 : 3 % contre 1 %; risque relatif de 3,12; $p = 0,006$) [41-43, 69].

En raison de résultats limités, il a été impossible de déterminer si le type de mutation (délétion dans l'exon 19 ou mutation L858R) avait un effet sur la réponse au traitement.

4.1.2 Erlotinib

L'erlotinib a été administré à raison de 150 mg par jour par voie orale jusqu'à la progression de la maladie, le développement d'une toxicité excessive, la requête du patient ou du médecin d'arrêter le traitement, la présence d'écarts majeurs au protocole ou la fin du traitement. Le tableau 5, à la fin de la description des études retenues, récapitule les principaux résultats rapportés.

4.1.2.1 Étude de phase III

Zhou *et al.* ont publié en 2011, après un suivi médian de 15,6 mois, les résultats d'une étude de phase III (OPTIMAL) qui s'est déroulée entre août 2008 et juillet 2009 dans 22 centres chinois (donnée probante de niveau I) [52]. Cette étude avait pour but de comparer l'efficacité de l'erlotinib à celle d'une chimiothérapie (carboplatine/gemcitabine) en première intention chez des patients atteints d'un CPNPC et présentant une mutation au niveau de l'EGFR. L'objectif principal était d'évaluer la survie sans

progression. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie globale, le taux de réponse objective, le délai jusqu'à la progression, la durée de la réponse, la toxicité et la qualité de vie.

La chimiothérapie standard était de la gemcitabine (1 000 mg/m²) donnée les jours 1 et 8 de chaque cycle et de la carboplatine (dose calculée avec la formule de Calvert avec une aire sous la courbe équivalente à 5) donnée le jour 1 de chaque cycle jusqu'à quatre cycles. Une réduction de la dose a été notée chez 4 patients (4,9 %) du groupe traité avec l'erlotinib et chez 18 patients (25,0 %) du groupe traité avec la chimiothérapie ($p < 0,001$).

Les deux groupes étaient bien équilibrés en regard des caractéristiques considérées. L'histologie était respectivement répartie comme suit chez les patients traités avec l'erlotinib et la chimiothérapie standard : 88 % et 86 % d'adénocarcinome et 12 % et 14 % de non-adénocarcinome. La présence de mutation au niveau de l'EGFR a été évaluée chez 549 patients par séquençage. Seuls les patients présentant une délétion au niveau de l'exon 19 ou une mutation L858R ont été retenus. Un total de 165 patients ont été répartis aléatoirement à recevoir l'erlotinib ($n = 82$; 52 % présentant une délétion de l'exon 19 et 48 % une mutation L858R) ou la chimiothérapie carboplatine/gemcitabine ($n = 72$; 54 % de délétion exon 19 et 46 % une mutation L858R).

La détection des mutations au niveau de l'EGFR a été effectuée à l'aide d'analyse de fragment pour la mutation au niveau de l'exon 19 et par la méthode Cycleave pour les mutations au niveau de l'acide aminé 538 (L538R). La durée moyenne de traitement a été de 55,5 semaines dans le groupe erlotinib et de 10,4 semaines dans le groupe chimiothérapie standard (nombre médian de cycles : 4).

La survie médiane sans progression a été plus élevée chez les patients traités avec l'erlotinib comparativement à ceux traités avec la chimiothérapie standard (13,1 contre 4,6 mois; risque relatif de 0,16 [IC 95 % 0,10 - 0,26]; $p < 0,0001$). Un taux de réponse objective plus élevé a été observé en faveur de l'erlotinib (83 % contre 36 %; $p < 0,0001$). De même, le taux de contrôle de la maladie a été significativement plus élevé chez les patients traités avec l'erlotinib (96 % contre 82 %; $p = 0,0022$). La survie globale n'a pas été présentée en raison d'une période d'étude trop courte (données immatures). Lors de la soumission de l'article, 16 des 82 patients du groupe erlotinib étaient décédés comparativement à 12 des 72 patients du groupe chimiothérapie standard.

Les effets indésirables hématologiques de grade 3 ou 4 observés ont été moins élevés chez les patients traités avec l'erlotinib comparativement à la chimiothérapie (neutropénie : 6 % contre 69 %, $p < 0,0001$, thrombocytopénie : 4 % contre 64 %, $p < 0,0001$). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 liés à l'erlotinib les plus fréquents ont été le rash (73 %), l'augmentation d'ALT (37 %) et la diarrhée (25 %); ceux liés à la chimiothérapie ont été l'anémie (72 %), la neutropénie (69 %), la thrombocytopénie (64 %) et le vomissement ou nausée (46 %). L'utilisation de l'erlotinib a été associée à une incidence moins élevée d'effets indésirables (87 % contre 94 %), à une moins grande réduction de la dose administrée (6 % contre 53 %) et à un moins grand nombre d'arrêt de traitement en raison des toxicités (0 % contre 6 %) comparativement à la chimiothérapie. Aucun cas de maladie pulmonaire interstitielle n'a été observé.

La qualité de vie des patients a été évaluée à l'aide du questionnaire FACT-L et l'impact des symptômes sur la qualité de vie à l'aide du questionnaire LCS. Une amélioration de la qualité de vie a été démontrée chez les patients traités avec l'erlotinib en comparaison avec la chimiothérapie (FACT-L : $p < 0,0001$ et LCS : $p < 0,0001$).

4.1.2.2 Étude non randomisée de phase II

Rosell et al ont publié en 2009 les résultats du *Spanish Lung Cancer Group*, une étude de phase II qui s'est déroulée dans 129 centres en Espagne entre avril 2005 et novembre 2008 (donnée probante de niveau III) [13]. L'objectif principal consistait à évaluer la survie sans progression et la survie globale à la suite d'un traitement de première intention avec l'erlotinib chez des patients atteints d'un CPNPC de stade IIIB ou IV et présentant une mutation au niveau de l'EGFR. Des mutations au niveau de l'EGFR ont été détectées chez 350 (16,6 %) des 2 105 patients analysés. Les mutations étaient plus fréquentes chez les femmes (69,7 %), chez les patients n'ayant jamais fumé (66,6 %) et chez ceux ayant des adénocarcinomes (80,9 %) ($p < 0,001$ pour toutes les comparaisons). Seulement les résultats concernant les 113 patients ayant reçu l'erlotinib en première ligne seront discutés.

Les stades tumoraux étaient respectivement répartis comme suit : 5,3 % de stade IIIB et 94,7 % de stade IV. La détection des mutations au niveau de l'EGFR a été faite par PCR et confirmée par séquençage direct. Les mutations au niveau de l'EGFR étaient respectivement réparties comme suit : 60,2 % possédaient une délétion au niveau de l'exon 19 et 39,8 %, une mutation L858R.

Le suivi médian a été de quatorze mois. Le taux de réponse objective a été de 73,5 %. La survie médiane sans progression et la survie globale médiane ont été de 14 mois et de 28 mois, respectivement.

La plupart des effets indésirables observés ont été de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités avec l'erlotinib sans égard du statut de mutation de l'EGFR ont été le rash (tout grade : 69,6 % et grades 3-4 : 7,4 %) et la diarrhée (tout grade : 43,8 % et grades 3-4 : 3,7 %). Un cas non mortel de maladie pulmonaire interstitielle a été noté et traité à l'aide d'une corticothérapie. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison des toxicités.

Jackman et al. ont publié en 2007 les résultats d'une étude de phase II qui s'est déroulée entre mars 2003 et mai 2005 aux États-Unis (donnée probante de niveau III) [54]. L'objectif principal consistait à évaluer la survie médiane globale à la suite de la prise d'erlotinib en première intention pour le traitement du CPNPC chez des patients âgés de plus de 70 ans. Les objectifs secondaires consistaient à évaluer le taux de réponse objective, le délai jusqu'à la progression de la maladie, les toxicités, la qualité de vie et la corrélation d'une mutation de l'EGFR et de KRAS avec les résultats d'efficacité. Trente-quatre (34) des 80 patients retenus pour l'étude ont consenti à l'analyse de leurs échantillons. Neuf patients, présentaient une mutation au niveau de l'EGFR (3 patients une délétion au niveau de l'exon 19, 5 patients une mutation L858R et 1 patient une double mutation L861Q et délétion de l'exon 19).

Dans le cas de l'apparition d'une toxicité de grade 3 ou 4, le traitement était arrêté et repris à raison de 100 mg par jour s'il y avait diminution des symptômes à un grade égal ou inférieur à 2. Une seconde réduction de la dose à 50 mg par jour était permise si nécessaire.

La présence d'une mutation au niveau de l'EGFR a été associée à une tendance vers une meilleure réponse clinique ($p = 0,054$). Le taux de réponse objective a été de 100 % ($p < 0,01$). La survie globale médiane a été de plus de 15 mois chez les patients présentant une mutation de l'EGFR et de 8,1 mois chez ceux n'en présentant pas ($p = 0,12$). La probabilité de survie globale à 1 an a été significativement plus élevée chez les patients présentant un statut de l'EGFR muté comparativement à un statut non muté (89 % contre 38 %; $p = 0,012$).

Une analyse multivariée a démontré que les patients ayant une mutation au niveau de l'EGFR traités avec l'erlotinib ont eu une diminution statistiquement significative de près de 75 % du risque de

progression (risque relatif de 0,26 [IC 95 % 0,09 - 0,78]; $p = 0,017$) et de décès (risque relatif de 0,20 [IC 95 % 0,05 - 0,83]; $p = 0,027$) en faveur des patients présentant une mutation de l'EGFR.

Chez l'ensemble des patients traités avec l'erlotinib ($n = 80$), la majorité des effets indésirables ont été de grade 1 ou 2 et les plus fréquents ont été le rash (79 %) et la diarrhée (69 %). Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été observés chez 18 % des patients. Douze patients (15 %) ont été retirés de l'étude à la suite de toxicités et quatre (5 %) ont développé une maladie pulmonaire interstitielle (dont un décès).

4.1.2.3 Abrégé de communication

Rosell *et al.* ont présenté au congrès de l'ASCO de 2011, les résultats intérimaires d'une étude de phase III (EURTAC) ayant pour but de comparer l'efficacité de l'erlotinib à une chimiothérapie à base de sels de platines en première intention chez des patients atteints d'un CPNPC et présentant une mutation au niveau de l'EGFR [53]. L'objectif primaire était d'évaluer la survie sans progression. Les objectifs secondaires étaient le taux de réponse, la survie globale et la toxicité.

La présence de mutation au niveau de l'EGFR a été évaluée chez 1 227 patients entre février 2007 et janvier 2011. Au total, 174 patients ont été répartis aléatoirement à recevoir l'erlotinib ou la chimiothérapie standard. Les résultats de 156 patients ont été évalués dans cette étude intérimaire (erlotinib : $n = 77$ et chimiothérapie : $n = 76$).

La survie médiane sans progression a été significativement plus élevée chez les patients traités avec l'erlotinib (9,4 contre 5,2 mois; risque relatif de 0,42; $p < 0,0001$). Un meilleur taux de réponse objective a été démontré chez les patients traités avec l'erlotinib comparativement à la chimiothérapie (54,5 % contre 10,5 %; $p < 0,0001$). La survie globale médiane a été évaluée à 22,9 mois chez les patients traités avec l'erlotinib et à 18,8 mois chez ceux traités avec la chimiothérapie standard (risque relatif de 0,80; $p = 0,42$).

Les principaux effets indésirables observés chez les patients traités avec l'erlotinib ont été la diarrhée (57,3 %), l'asthénie (53,3 %) et le rash (49,3 %) et ceux rapportés dans le groupe chimiothérapie ont été l'asthénie (68,9 %), l'anémie (45,9 %), la nausée (40,5 %) et la neutropénie (36,5 %).

Janne *et al.* ont présenté au congrès de l'ASCO de 2010, les résultats préliminaires d'une étude de phase II randomisée (CALGB 30406) ayant pour but d'évaluer l'efficacité de l'erlotinib seul ou en combinaison avec la chimiothérapie carboplatin/paclitaxel chez des patients atteints d'un CPNPC et non-fumeurs [55]. Le but était aussi d'évaluer l'impact d'une mutation activatrice au niveau de l'EGFR sur l'efficacité clinique. Seuls ces résultats seront discutés. L'objectif primaire était d'évaluer la survie sans progression. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le taux de réponse objective et la survie globale.

La présence de mutation au niveau de l'EGFR a été évaluée chez 172 patients. Soixante-sept (67) patients avaient un statut EGFR muté et 105, non muté. 32 et 48 patients ont respectivement été traités avec l'erlotinib.

La survie médiane sans progression a été significativement plus élevée chez les patients présentant un statut de l'EGFR muté comparativement à non muté (16,4 contre 2,8 mois; $p < 0,0001$). Un meilleur taux de réponse objective (66 % contre 8 %; $p < 0,0001$) et une meilleure survie globale médiane (27,6 contre 15,4 mois; $p = 0,0027$) ont été démontrés chez les patients présentant une mutation au niveau de l'EGFR.

4.1.2.4 Principaux résultats comparant l'efficacité de l'erlotinib à une chimiothérapie standard

Tableau 5 : Principaux résultats d'efficacité de l'erlotinib (études de phases II et III)

Étude	Devis	n	Groupe témoin	Survie médiane globale (mois)	Survie médiane sans progression (mois)	Taux de réponse objective (%)
Zhou <i>et al.</i> [52](OPTIMAL)	Phase III	83/72 ¹	carboplatine/gemcitabine	n.d.	13,1 / 4,6	83 / 36
Jackman <i>et al.</i> [42]	Phase II	9	Aucun	n.d.	n.d.	100

Étude (Abrégé de communication)	Devis	n	Groupe témoin	Survie globale (mois)	Survie sans progression (mois)	Taux de réponse objective (%)
Rosell <i>et al.</i> [43] (EURTAC)	Phase III	77/76 ¹	Sels de platine	22,9 / 18,8 ¹ p = 0,42	9,4 / 5,2 ¹ p < 0,001	54,5 / 10,5 ¹ p < 0,0001
Janne <i>et al.</i> [46]	Phase II*	32/48 ²	Non-mutant EGFR	27,6 / 15,4 ² p = 0,0027	16,4 / 2,8 ² p < 0,0001	66,0 / 8,0 ² p < 0,0001

*étude randomisée; ¹erlotinib/groupe témoin; ²n avec un EGFR muté/n avec un EGFR non muté

4.2 Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique

4.2.1 Guides de pratiques cliniques

4.2.1.1 Association italienne d'oncologie thoracique

En 2011, l'Association italienne d'oncologie thoracique a publié un guide de recommandation pour le traitement du CPNPC [56]. Dans ce document, il est mentionné que le **géfitinib** soit recommandé pour le traitement de première ligne des patients atteints d'un CPNPC présentant une mutation au niveau de l'EGFR (données probantes de niveau 1B, recommandation de grade A⁴).

4.2.1.2 National Institute for Health and Clinical Excellence

En juillet 2010, le NICE a publié un guide de pratique clinique pour l'utilisation du géfitinib en première ligne de traitement du CPNPC avancé ou métastatique [57]. Dans ce guide, il est mentionné que le **géfitinib** soit recommandé comme une option de traitement en première ligne seulement chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique présentant une mutation au niveau du domaine TK de l'EGFR.

4.2.1.3 Cancer Care Ontario

En 2010, CCO a publié un guide de recommandation clinique sur l'utilisation de la chimiothérapie pour le traitement de première ligne du CPNPC [58]. Dans ce document, le **géfitinib** et l'**erlotinib** sont considérés comme de nouveaux agents thérapeutiques. L'utilisation des inhibiteurs TK de l'EGFR en combinaison avec une chimiothérapie n'est pas recommandée en dehors d'études cliniques jusqu'à la démonstration de l'utilité du traitement dans un sous-groupe de patients spécifique.

4.2.1.4 European Society for Medical Oncology

En 2010, l'ESMO a publié un guide de pratique clinique portant sur le diagnostic, le traitement et le suivi du CPNPC [59]. Les recommandations sont les suivantes⁵ :

- Les inhibiteurs TK de l'EGFR, **erlotinib** ou **géfitinib**, sont une option de traitement en première intention chez les patients atteints d'un CPNPC présentant une mutation au niveau de l'exon 19 et/ou 21 (données probantes de niveau III, recommandation de grade B);
- L'utilisation d'inhibiteurs TK de l'EGFR, **erlotinib** ou **géfitinib**, est justifiée chez les patients atteints d'un CPNPC présentant une mutation au niveau de l'EGFR et un statut de performance selon l'ECOG de 3 (données probantes de niveau V, recommandation de grade D).

4.2.1.5 American Society of Clinical Oncology

En 2009, l'ASCO a publié une mise à jour de ses recommandations pour le traitement du CPNPC de stade 4 [60]. Sur la base de la littérature disponible à ce jour, les recommandations de l'ASCO sont les suivantes :

⁴ Données probantes de niveau 1B, recommandation de grade A : évidence provenant d'au moins une étude randomisée contrôlée.

⁵ Niveau d'évidence et grade de recommandation selon les critères de l'ASCO (Annexe II).

- Le **géfitinib** ou l'**erlotinib** ne soit pas utilisé en combinaison avec une chimiothérapie cytotoxique en première ligne chez une population de patients non sélectionnés;
- Les évidences sont insuffisantes pour recommander l'utilisation en monothérapie du géfitinib ou de l'erlotinib en première ligne chez cette même population non sélectionnée;
- L'utilisation en première ligne du **géfitinib** est recommandée chez les patients atteints d'un CPNPC présentant une mutation au niveau de l'EGFR;
- Si le statut de mutation au niveau de l'EGFR est non muté ou inconnu, l'utilisation d'une chimiothérapie est préférable.

4.2.2 Consensus d'experts

En 2011, le NCCN a publié une mise à jour (version 3) de son consensus d'experts sur le traitement du CPNPC [61]. Les recommandations émises sont les suivantes (toutes de catégorie 2A⁶) :

- L'**erlotinib** est indiqué comme traitement de première intention chez les patients atteints d'un CPNPC présentant une mutation au niveau de l'EGFR;
- Si une mutation au niveau de l'EGFR est identifiée durant le traitement de chimiothérapie, il est recommandé d'ajouter de l'**erlotinib** ou de passer au traitement de maintenance avec l'**erlotinib**;
- Les patients ayant un statut de performance selon l'ECOG de 3 ou 4 après un traitement de première intention ne devraient pas recevoir un agent cytotoxique en deuxième ou troisième ligne exception faite de l'**erlotinib** chez ceux présentant une mutation au niveau de l'EGFR;
- Le **géfitinib** peut être utilisé au lieu de l'erlotinib dans les endroits où il est disponible.

4.2.3 Analyse combinée d'études

Morita et al. ont publié en 2009 une analyse de plusieurs publications d'études cliniques réalisées au Japon visant à évaluer l'efficacité du **géfitinib** en monothérapie comme traitement du CPNPC à des stades avancés de la maladie (donnée probante de niveau III) [62]. L'objectif primaire était de déterminer la survie globale à la suite d'un traitement avec le géfitinib chez des patients atteints d'un CPNPC et présentant une mutation au niveau de l'EGFR. Les objectifs secondaires consistaient à évaluer le taux de réponse, la survie sans progression et la toxicité. De plus, les auteurs voulaient comparer l'efficacité du géfitinib en première ligne de traitement comparativement à la deuxième ligne, après la chimiothérapie. Sept études publiées ont répondu aux critères d'inclusion de cette analyse (essais cliniques publiés entre 2004 et 2008) [49, 50, 70-74]. Dans toutes ces études, le géfitinib (250 mg) était administré oralement une fois par jour soit en première intention, soit à la suite d'une chimiothérapie.

La détection des mutations au niveau de l'EGFR a été faite par séquençage des produits d'amplification par PCR [66] ou par la méthode PNA-LNA PCR [65]. Un total de 148 patients ont été analysés. La répartition des mutations au niveau de l'EGFR était de 88 patients (59,8 %) avec une délétion au niveau de l'exon 19, 56 patients (39,2 %) avec une mutation L858R et 4 patients (2,7 %) avec une double ou une triple mutation impliquant une délétion au niveau de l'exon 19 ou une mutation L858R. De ce nombre, 87 patients ont reçu le géfitinib en première intention et 61, après une chimiothérapie.

⁶ Recommandation de catégorie 2A : consensus uniforme du NCCN que la recommandation est appropriée sur la base de données probantes de niveau faible, incluant l'expérience clinique.

Les deux groupes étaient similaires en regard des caractéristiques considérées exception faite d'un nombre plus élevé de fumeurs dans le groupe traité en première intention (78 % contre 61 %; $p = 0,021$). De plus, la moyenne des patients ayant reçu le géfitinib en première intention avait un moins bon statut de performance selon l'ECOG (≥ 2) en comparaison avec ceux traités après une chimiothérapie (20 % contre 7 %; $p = 0,026$).

Le taux de réponse a été significativement plus élevé chez les patients traités avec le géfitinib en première intention comparativement à ceux traités après la chimiothérapie (79,3 % contre 24,6 %; $p < 0,001$). Après un suivi médian de 20,7 mois, une survie médiane sans progression significativement plus élevée a été démontrée en faveur du géfitinib en première intention de traitement (10,7 contre 6,0 mois; rapport de risque de 0,35 [IC 95 % 0,23 - 0,52]; $p < 0,001$). La survie globale médiane a été similaire dans les deux groupes (27,7 contre 25,7 mois; rapport de risque de 1,1 [IC 95 % 0,69 - 1,65]; $p = 0,78$).

La plupart des effets indésirables observés ont été de grade 1 ou 2. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ont été l'élévation des enzymes hépatiques AST ou ALT (8,1 %), le rash (2,7 %), la maladie pulmonaire interstitielle (2,7 %) et la diarrhée (1,4 %). Les auteurs n'ont pas fait de distinction entre les effets indésirables associés au géfitinib en première ou en deuxième intention de traitement.

5. DISCUSSION

Le cancer du poumon est une cause majeure de mortalité à travers le monde. Le cancer du poumon est divisé en quatre sous-types histologiques et environ 85 % des cas sont de type CPNPC [2]. La majorité des patients sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie [3].

L'EGFR représente une nouvelle cible pour le traitement du CPNPC. À cet égard, deux inhibiteurs spécifiques du domaine TK de l'EGFR, le géfitinib et l'erlotinib, ont été approuvés pour le traitement du CPNPC en deuxième et troisième intention [18, 27]. Il a été rapporté que seulement 10 % des patients non sélectionnés pour une mutation au niveau de l'EGFR répondaient à un tel traitement [19, 20, 23, 25, 28-39]. Toutefois, un taux de réponse plus élevé a été démontré chez les patients dont la tumeur présentait une mutation au niveau de l'EGFR [23, 28]. Des études ont tenté d'identifier certaines caractéristiques démographiques et cliniques des populations à plus haute probabilité de mutation au niveau de l'EGFR [23, 28]. Malheureusement, ces caractéristiques ne sont pas de bons facteurs prédictifs de la réponse à un traitement au géfitinib ou à l'erlotinib [15].

Le présent guide vise à émettre des lignes directrices quant à l'utilisation du géfitinib et de l'erlotinib pour le traitement de première intention du CPNPC chez les patients dont la tumeur présente une mutation activatrice au niveau du domaine TK de l'EGFR, en fonction des données scientifiques disponibles à ce jour.

Les niveaux de données probantes utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la qualité des études répertoriées dans ce guide (Annexe II). Les études de phase III rapportées comparant l'efficacité et l'innocuité du géfitinib et de l'erlotinib à celles d'une chimiothérapie standard présentent des données probantes de niveau I, démontrant par le fait même la qualité des essais. À ces études, des études de phase II sont ajoutées (données probantes de niveau III).

5.1 Géfitinib

Des études de phase II ont montré un taux de réponse variant entre 10 % et 20 % et un bénéfice au niveau de la qualité de vie par une diminution des effets indésirables en faveur du géfitinib comparativement à une chimiothérapie standard en deuxième intention chez des patients non-sélectionnés pour une mutation de l'EGFR [19, 20]. Une étude de phase III a montré que le géfitinib ne permettait pas un gain de survie globale significatif ce qui a eu comme conséquence de restreindre son utilisation seulement chez les patients déjà sous traitement ou ayant eu un bénéfice lors d'une utilisation précédente [23].

De nouvelles études de phase III ont démontré les bénéfices de l'utilisation du géfitinib en première intention chez des patients atteints d'un CPNPC essentiellement chez ceux ayant une mutation au niveau de l'EGFR [41-43]. Sur la base de ces données, Santé Canada a approuvé le 18 décembre 2009, l'utilisation du géfitinib pour cette indication [75].

5.1.1 Efficacité

Trois études de phase III [41-43] et cinq études de phase II [46-50] ont démontré l'efficacité du géfitinib en première intention chez des patients atteints d'un CPNPC ayant une mutation au niveau de l'EGFR.

Dans les études de phase II répertoriées, le **taux de réponse objective** a varié entre 55 % et 75 % [46-50]. Les trois études de phase III retenues ont montré un taux de réponse objective plus élevé en faveur du géfitinib comparativement à une chimiothérapie (géfitinib : valeur contenue entre 71,1 % et 73,7 % contre chimiothérapie : valeur contenue entre 30,7 % et 47,3 %; $p < 0,001$) [41-43]. Ce résultat a été

confirmé par la méta-analyse de Ku *et al.* [51]. L'analyse combinée d'études de Morita *et al.* a aussi noté une augmentation du taux de réponse objective en faveur du géfitinib (79,3 % contre 24,6 %; $p < 0,001$) [62].

La question de l'impact du type de mutation détectée (délétion de l'exon 19 ou L858R) sur les résultats observés a été abordée. Une tendance vers un meilleur taux de réponse a été démontrée dans le cas d'une délétion de l'exon 19 (exon 19 : entre 62 % et 95 % contre L858R : entre 33 % et 86 %; valeur p contenue entre 0,400 et 0,870) [41, 45, 47-50]. Quoique la puissance de ces analyses soit insuffisante pour affirmer une différence statistiquement significative (une valeur p sur trois est en deçà de 0,5), ceci devrait être suivi dans des études ultérieures ou dans des méta-analyses.

Concernant le **taux de contrôle** de la maladie, les études de phase II ont rapporté un taux se situant entre 81 % et 90 % [46-50]. L'étude de phase III de Mitsudomi *et al.* a montré un taux de contrôle de la maladie significativement plus élevé chez les patients traités avec le géfitinib en comparaison avec ceux traités avec une chimiothérapie standard constituée de cisplatine et de docétaxel (93,1 % contre 78,0 %; $p = 0,02$) [42].

La **survie médiane sans progression** observée dans les études de phase II s'est située entre 6,5 et 9,7 mois [46, 48-50]. Les trois études de phase III ont rapporté une amélioration statistiquement significative de la survie médiane sans progression chez les patients traités avec le géfitinib en comparaison avec ceux traités avec une chimiothérapie standard (géfitinib : entre 9,2 et 10,8 mois contre chimiothérapie : entre 5,4 et 6,3 mois; $p < 0,001$) [41-43]. Ce bénéfice de survie médiane sans progression en faveur du géfitinib a été confirmé par la méta-analyse de Ku *et al.* (rapport de cote de 0,45 [IC 95 % 0,38 - 0,55]; $p < 10^{-16}$) [51] et par l'analyse combinée de Morita *et al.* (10,7 contre 6,0 mois; $p < 0,001$) [62]. De plus, Maemondo *et al.* ont rapporté un taux de survie sans progression plus élevé à 1 an (42,1 % contre 3,2 %) et à 2 ans (8,4 % contre 0 %) chez les patients traités avec le géfitinib en première intention que chez ceux traités avec une chimiothérapie standard [41]. Par ailleurs, l'étude de Mok *et al.* a démontré que les patients n'ayant pas de mutation au niveau de l'EGFR traités avec le géfitinib avaient une survie médiane sans progression plus courte que ceux traités avec une chimiothérapie (1,5 contre 5,5 mois; $p < 0,001$) [43]. Deux études de phase III ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative de la survie médiane sans progression entre les deux traitements selon le type de mutation au niveau de l'EGFR (délétion exon 19 : 11,5 contre 9,0 mois; $p = 0,09$ et L858R : 9,6 contre 10,8 mois; $p = 0,681$) [41, 42]. Au contraire, la mise à jour de l'étude IPASS a montré que l'efficacité du géfitinib en comparaison avec une chimiothérapie standard favorisait les patients présentant une mutation au niveau de l'exon 19 (rapport de cote de 0,38 [IC 95 % 0,26 - 0,56]) par rapport à ceux ayant une mutation L858R (rapport de cote de 0,355 [IC 95 % 0,35 - 0,87]) [44].

Quant à la **survie globale**, les études de phase II répertoriées ont rapporté une survie globale médiane variant entre 17,5 et 24,0 mois et un taux de survie à 1 an entre 63 % et 73 % chez des patients atteints d'un CPNPC traités avec le géfitinib [46-48]. Yang *et al.* ont montré une meilleure survie globale médiane en faveur du géfitinib chez des patients dont la tumeur présentait une mutation au niveau de l'EGFR en comparaison avec ceux n'ayant pas de mutation (24,0 contre 12,9 mois; $p = 0,0001$) [47]. Toutefois, les études de Maemondo *et al.* (30,5 contre 23,6 mois; $p = 0,31$) et de Mok *et al.* (21,6 contre 21,9 mois; $p = 0,99$) n'ont mesuré aucune différence significative de survie globale entre le géfitinib et une chimiothérapie standard [41, 44]. La méta-analyse de Ku *et al.* a confirmé ce résultat avec aucune différence statistiquement significative du taux de survie à deux ans entre les deux traitements (61,4 % contre 46,7 %; $p = 0,31$) [51]. De même, l'analyse combinée de Morita *et al.* n'a pas noté de différence significative au niveau de la survie globale médiane chez les patients traités avec le géfitinib ou avec une chimiothérapie en première intention (27,7 contre 25,7 mois; $p = 0,78$) [62]. L'étude de Mok *et al.* a montré que la présence d'une mutation au niveau de l'EGFR semble favoriser la survie globale suite au

traitement au géfitinib contrairement aux patients n'ayant pas de mutation au niveau du récepteur (rapport de risque : 0,78 [IC 95 % 0,50 - 1,20] contre 1,38 [IC 95 % 0,92 - 2,09]) [43]. L'absence de différence significative au niveau de la survie globale peut provenir du fait que les patients ont pu bénéficier de la possibilité d'avoir des traitements croisés. Ainsi, les patients ayant reçu le géfitinib en première ligne ont pu recevoir une chimiothérapie en deuxième ligne et vice versa. Les deux lignes de traitement ont donc eu un impact sur la survie globale des patients.

En somme, l'étendue de la preuve scientifique disponible permet de conclure à la supériorité de l'utilisation du géfitinib par rapport à une chimiothérapie standard (paclitaxel-carboplatine ou cisplatine-docétaxel) chez les patients atteints d'un CPNPC et porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR en termes d'augmentation du taux de réponse objective et d'amélioration cliniquement significative de la survie sans progression. Par contre, il ne semble pas y avoir de consensus quant à la survie globale. À cet effet, l'évaluation de la survie globale à la suite du géfitinib en première intention chez les patients présentant une mutation de l'EGFR est possiblement masquée par le traitement de deuxième ligne. De plus, la séquence de traitement avec le géfitinib suivi d'une chimiothérapie est associée à une meilleure survie globale chez les patients porteurs d'un EGFR muté comparativement à ceux porteurs d'un EGFR non-muté.

5.1.2 Innocuité

L'administration du géfitinib chez les patients atteints d'un CPNPC est en général mieux tolérée qu'une chimiothérapie conventionnelle, procurant ainsi une meilleure qualité de vie. Maemondo *et al.* ont démontré une diminution de la fréquence des effets indésirables à la suite de l'utilisation du géfitinib comparativement à une chimiothérapie constituée de paclitaxel et de carboplatin (41,2 % contre 71,7 %; $p < 0,001$) [41]. L'étude IPASS a montré une meilleure qualité de vie en faveur du géfitinib chez une population non-sélectionnée pour une mutation au niveau de l'EGFR [41]. De plus, il a été observé que les patients atteints d'un CPNPC ayant une mutation activatrice au niveau de l'EGFR étaient moins affectés par les effets indésirables à la suite d'un traitement avec le géfitinib. Au contraire, il a été démontré que les patients dont la tumeur ne présente pas de mutation de l'EGFR étaient plus affectés par les effets indésirables liés au géfitinib comparativement à une chimiothérapie; par conséquent, une moins bonne qualité de vie [43].

La majorité des **effets indésirables** associés au géfitinib sont légers à modérés et incluent une toxicité dermatologique (rash, acné, peau sèche et prurit) et la diarrhée. Le rash peut apparaître chez une proportion considérable de patients mais reste dans la plupart des cas faible à modéré. L'arrêt du traitement à la suite d'une toxicité dermatologique est rare. Dans les études de phase III répertoriées, la proportion de patients ayant rapporté une toxicité cutanée a été plus élevée dans les groupes traités avec le géfitinib comparativement à une chimiothérapie standard (géfitinib : entre 66 % et 85 % contre chimiothérapie : entre 7,9 % et 22,4 %) [41-43]. Les autres effets indésirables associés au géfitinib sont une toxicité hépatique et une maladie pulmonaire interstitielle. La toxicité hépatique entraîne une augmentation des enzymes [41, 42, 46, 50]. Généralement asymptomatique, le niveau élevé d'enzymes hépatiques diminue lors de l'arrêt du traitement. Quelques cas de maladie pulmonaire interstitielle ont été rapportés dans la littérature. Toutefois, son incidence est estimée à moins de 1 % chez les patients Caucasiens et à 3 % chez les patients Japonais [76]. De plus, les trois études de phase III répertoriées ont rapporté une diminution de l'incidence des toxicités hématologiques (leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie et anémie) chez les patients traités avec le géfitinib comparativement à ceux traités avec une chimiothérapie standard ($p < 0,001$) [42]. Ce résultat a été confirmé par la méta-analyse de Ku *et al.* [51].

5.2 Erlotinib

L'utilisation de l'erlotinib est autorisée en deuxième et troisième ligne de traitement du CPNPC au Canada, aux États-Unis, en Europe et au Japon [28]. Par contre, aucune étude de phase III n'a démontré l'efficacité de l'erlotinib en première ligne de traitement du CPNPC chez une population non sélectionnée sur la base d'une mutation activatrice d'EGFR [77, 78]. L'étude de phase III OPTIMAL suggère que l'efficacité de l'erlotinib est comparable à celle du géfitinib chez les patients atteints d'un CPNPC présentant une mutation au niveau de l'EGFR [63].

5.2.1 Efficacité

Le **taux de réponse objective** observé dans l'étude OPTIMAL est significativement plus élevé chez les patients traités avec l'erlotinib (83 % contre 36 %; $p < 0,0001$) [52]. Dans les études de phase II répertoriées, le taux de réponse objective s'est situé entre 54,5 % et 100 % [13, 53, 54]. Par contre, l'étude de Jackman *et al.* a inclus un faible nombre de patients (43 au total dont seulement 9 présentant une mutation de l'EGFR) [54]. La **survie sans progression** (13,1 contre 4,6 mois; $p < 0,0001$) observée dans l'étude de phase III OPTIMAL est significativement plus longue après un traitement avec l'erlotinib [52]. La survie médiane sans progression observée dans quatre études de phase II s'est située entre 9,4 et 16,4 mois et la **survie globale**, entre 22,9 et 28,0 mois [13, 53, 54]. Les résultats d'efficacité oncologique de l'étude EURTAC comparant l'utilisation de l'erlotinib à la chimiothérapie standard ont montré une différence significative au profit de l'erlotinib (taux de réponse objective : 54,5 % contre 10,5 %; $p < 0,0001$ et survie médiane sans progression : 9,4 contre 5,2 mois; $p < 0,0001$).

Les études de Jackman *et al.* et de Janne *et al.* ont comparé l'efficacité de l'erlotinib chez des patients présentant une mutation de l'EGFR à ceux qui n'en avaient pas. Jackman *et al.* ont montré une meilleure survie globale médiane chez les patients présentant une mutation de l'EGFR (15 contre 8,1 mois) et un meilleur taux de survie à 1 an (89 % contre 38 %) ($p = 0,012$) [32]. Janne *et al.* ont démontré que la survie médiane sans progression (16,4 contre 2,8 mois; $p < 0,0001$) tout comme la survie globale médiane (27,6 contre 15,4 mois; $p = 0,0027$) étaient plus élevées chez les patients présentant une mutation activatrice au niveau de l'EGFR [55]. Une analyse multivariée a démontré une diminution de quatre fois le rapport de risque au niveau de la survie sans progression et de la survie globale avec l'utilisation de l'erlotinib chez les patients présentant une mutation au niveau de l'EGFR comparativement à ceux avec un statut non muté [32].

5.2.2 Innocuité

La majorité des **effets indésirables** associés à l'utilisation de l'erlotinib sont généralement légers à modérés et incluent la toxicité dermatologique (rash, acné) et la diarrhée. Quelques cas de maladie pulmonaire interstitielle ont été rapportés dans les études. Les résultats présentés dans l'étude de phase III OPTIMAL ont montré que l'administration de l'erlotinib cause moins d'effets indésirables que la chimiothérapie gemcitabine-carboplatine (75,9 % contre 88,9 %) [52]. La qualité de vie chez la population en général traitée avec l'erlotinib est meilleure en comparaison avec la chimiothérapie. De plus, l'erlotinib semble mieux toléré en regard de la sévérité des effets indésirables observés (grades 3 et 4, 8,4 % contre 56,9 %).

5.3 Considérations cliniques

Les études présentées dans ce guide ont utilisé la méthode du PCR et le séquençage de l'ADN pour évaluer la présence de mutations au niveau de l'EGFR [65-68]. Diverses troussees existent sur le marché

pour faciliter l'identification de ce type de mutations. Par contre, il n'y a pas de mention du délai pour le patient que l'attente des résultats peut entraîner avant de débiter le traitement. La nécessité d'effectuer une biopsie pulmonaire (ou autre approche), le transport de l'échantillon vers les sites effectuant le dépistage et l'exécution de la technique proprement dite influencent le temps d'attente. L'état du patient (asymptomatique ou non, vitesse de l'évolution de la maladie, risque de complications à la suite d'une chimiothérapie) doivent être pris en considération dans le choix de traitement.

5.4 Perspectives

Une analyse rétrospective a montré qu'environ 20 % des patients atteints d'un CPNPC ayant une mutation au niveau du domaine TK de l'EGFR ne répondaient pas au géfitinib ou à l'erlotinib [79]. Il existe une résistance primaire aux inhibiteurs TK, associée à la présence de mutations localisées au niveau de l'exon 20 (insertion dans le cadre de lecture et mutation non-sens T790M) [80, 81]. La présence de mutation T790M au niveau de l'EGFR est détectée chez 50 % des patients qui ne répondent pas à un anti-EGFR [81-83]. De plus, il a été démontré que certains patients démontrant une réponse clinique au géfitinib ou à l'erlotinib ont développé une résistance après 1 an de traitement [82-84]. Récemment, deux autres mutations secondaires ont été associées (D761Y et T854A) à une résistance au géfitinib et à l'erlotinib [82, 85]. À la suite de ces résultats, une nouvelle classe d'inhibiteur du domaine TK a émergé pour pallier à cette résistance [86]. Ces molécules, contrairement aux agents réversibles, se lient de façon irréversible au domaine TK de l'EGFR [87].

Il a été montré que l'afatinib est actif contre la forme native et mutante de l'EGFR, incluant les formes résistantes au géfitinib (L858R/T790M et T854A) [87, 88]. Les études cliniques Lux-Lung 3 et Lux-Lung 6 sont présentement en cours et ont comme objectif d'évaluer l'efficacité de l'afatinib dans le traitement de première intention du CPNPC en présence d'une mutation activatrice de l'EGFR.

Le PF299 est un autre inhibiteur irréversible du domaine TK de l'EGFR présentement en évaluation dans le traitement de première intention du CPNPC ayant une mutation au niveau de l'EGFR. Les résultats préliminaires présentés (n = 29) ont montré un taux de survie sans progression à 3, à 4 et à 6 mois de 90 %, de 79 % et de 79 %, respectivement. De plus, une diminution de la taille de la tumeur a été observée chez tous les patients évalués[89].

6. CONCLUSION

La chimiothérapie cytotoxique est le traitement standard chez les patients atteints d'un CPNPC à des stades avancés. En raison de la modeste augmentation de la survie globale, du délai avant progression et de la toxicité, la chimiothérapie à base de platine a atteint un plateau. Plusieurs stratégies visant des cibles moléculaires impliquées dans la croissance incontrôlée des cellules cancéreuses pulmonaires ont récemment été découvertes. Il apparaît que la voie impliquant l'EGFR est une cible clé. Les stratégies développées pour bloquer cette voie de signalisation impliquent surtout de petites molécules, tels le géfitinib et l'erlotinib, disponibles oralement, capables d'inhiber l'EGFR en bloquant l'activité TK.

Les objectifs thérapeutiques visés pour un patient atteint d'un CPNPC sont le contrôle de la maladie, qui se mesure par la survie globale, la survie sans progression, le taux de réponse ainsi que le maintien d'une qualité de vie acceptable. Les données actuelles démontrent l'efficacité clinique du géfitinib en première intention de traitement du CPNPC chez les patients présentant une mutation au niveau du domaine TK de l'EGFR. La plupart des recommandations pour la pratique clinique répertoriées abondent dans ce sens. De plus, les effets indésirables associés à un anti-EGFR sont moindres en comparaison avec ceux observés avec une chimiothérapie cytotoxique standard (paclitaxel-carboplatine ou cisplatine-docétaxel).

Les guides de pratique clinique répertoriés proposent l'utilisation de l'erlotinib en première intention de traitement du CPNPC chez les patients présentant des mutations au niveau du domaine TK de l'EGFR. Toutefois, la faible qualité des preuves cliniques actuelles appuyant son utilisation (phase II, niveau III) fait en sorte que d'autres études de plus grande puissance, telles des études de phase III (niveau I), sont nécessaires pour appuyer son utilisation.

7. RECOMMANDATIONS

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

1. que le géfitinib soit considéré comme un traitement standard de première intention chez les patients atteints d'un CPNPC et présentant une mutation du domaine tyrosine kinase de l'EGFR (recommandation de grade A);
2. que l'erlotinib soit considéré comme une option thérapeutique de première intention chez les patients atteints d'un CPNPC et présentant une mutation au niveau du domaine tyrosine kinase de l'EGFR (recommandation de grade B);
3. qu'une chimiothérapie standard soit privilégiée en première intention de traitement du CPNPC en l'absence de mutation de l'EGFR (recommandation de grade A);
4. qu'en absence de résultats de test de dépistage pour une mutation au niveau du domaine tyrosine kinase de l'EGFR, une évaluation du rapport risque/bénéfice du patient (asymptomatique ou non, vitesse de l'évolution de la maladie, risque de complications, etc.) soit faite afin de déterminer si le délai nécessaire à obtenir un tel résultat est justifié. Lorsque ce délai est jugé non justifiable ou risqué pour le patient, une chimiothérapie initiale devrait alors être favorisée (recommandation de grade D).

8. RÉFÉRENCES

1. Société canadienne du cancer and Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2011. 2011, Toronto, Canada. 144 p.
2. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med* 2008;359(13):1367-1380.
3. Bouchard N, Ebacher A. What's New in Lung Cancer? Part 2*:Treatment and Prognosis. *Can J Gen Intern Med* 2008;3(4):192-193. .
4. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2(8):706-714.
5. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, Saijo N, Ariyoshi Y, Fukuoka M. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18(2):317-323.
6. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92-98.
7. Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, Langer CJ, Lilenbaum R, Sandler AB, Morris D. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(S3):277S-289S.
8. Burdett S SR, Stewart L, Tierney J, Auperin A, Le Chevalier T, Le Pechoux C, Pignon JP, Arriagada R, Higgins J, Johnson D, van Meerbeeck J, Parmar M, Souhami R, Bell D, Cartei G, Cormier Y, Cullen M, Ganz P, Gridelli C, Kaasa S, Quoix E, Rapp E, Seymour L, Spiro S, Thatcher N, Tummarello D, Williams C, Williamson I. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4617-4625.
9. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355(24):2542-2550.
10. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350(21):2129-2139.
11. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304(5676):1497-1500.
12. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, Singh B, Heelan R, Rusch V, Fulton L, Mardis E, Kupfer D, Wilson R, Kris M, Varmus H. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(36):13306-13311.
13. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, Majem M, Lopez-Vivanco G, Isla D, Provencio M, Insa A, Massuti B, Gonzalez-Larriba JL, Paz-Ares L, Bover I, Garcia-Campelo R, Moreno MA, Catot S, Rolfo C, Reguart N, Palmero R, Sanchez JM, Bastus R, Mayo C, Bertran-Alamillo J, Molina MA, Sanchez JJ, Taron M. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361(10):958-967.

14. Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(5):587-595.
15. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, Fong KM, Lee H, Toyooka S, Shimizu N, Fujisawa T, Feng Z, Roth JA, Herz J, Minna JD, Gazdar AF. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(5):339-346.
16. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, Horio Y, Hida T, Mori S, Hatooka S, Shinoda M, Takahashi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005;23(11):2513-2520.
17. U.S. Food and Drug Administration. Gefitinib Approval 2003, <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-gefitinib>. Consulté en ligne le 22 mars 2011.
18. Santé Canada. Renseignements - avis de conformité. Gefitinib (IressaMC), 2003, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/iressa_dhcpl_lapds_081219-fra.php. Consulté en ligne le 23 mars 2011.
19. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong RP, Baselga J. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 2003;21(12):2237-2246.
20. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ, Jr., Prager D, Belani CP, Schiller JH, Kelly K, Spiridonidis H, Sandler A, Albain KS, Cella D, Wolf MK, Averbuch SD, Ochs JJ, Kay AC. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003;290(16):2149-2158.
21. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, Natale RB, Schiller JH, Von Pawel J, Pluzanska A, Gatzemeier U, Grous J, Ochs JS, Averbuch SD, Wolf MK, Rennie P, Fandi A, Johnson DH. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004;22(5):777-784.
22. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Oliff I, Reeves JA, Wolf MK, Krebs AD, Averbuch SD, Ochs JS, Grous J, Fandi A, Johnson DH. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22(5):785-794.
23. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, Thongprasert S, Tan EH, Pemberton K, Archer V, Carroll K. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366(9496):1527-1537.
24. Santé Canada. Renseignements - avis de conformité avec conditions. Gefitinib (IressaMC), 2006, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2006/iressa_3_hpc-cps-fra.php, consulté en ligne le 22 mars 2011. .
25. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, Li LY, Watkins CL, Sellers MV, Lowe ES, Sun Y, Liao ML, Osterlind K, Reck M, Armour AA, Shepherd FA, Lippman SM, Douillard JY. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372(9652):1809-1818.
26. U.S. Food and Drug Administration. Erlotinib Approval, 2004, <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-erlotinib-hydrochloride#Anchor-No-35312>, consulté en ligne le 22 mars 2011. .

27. Santé Canada. Renseignements - avis de conformité. Erlotinib (TarcevaMC), 2005, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2006_tarceva_094813-fra.php, consulté en ligne le 23 mars 2011.
28. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabarbara P, Seymour L. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353(2):123-132.
29. Crino L, Cappuzzo F, Zatloukal P, Reck M, Pesek M, Thompson JC, Ford HE, Hirsch FR, Varella-Garcia M, Ghiorghiu S, Duffield EL, Armour AA, Speake G, Cullen M. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4253-4260.
30. Giaccone G, Gallegos Ruiz M, Le Chevalier T, Thatcher N, Smit E, Rodriguez JA, Janne P, Oulid-Aissa D, Soria JC. Erlotinib for frontline treatment of advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 1):6049-6055.
31. Hesketh PJ, Chansky K, Wozniak AJ, Hirsch FR, Spreafico A, Moon J, Mack PC, Marchello BT, Franklin WA, Crowley JJ, Gandara DR. Southwest Oncology Group phase II trial (S0341) of erlotinib (OSI-774) in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2. *J Thorac Oncol* 2008;3(9):1026-1031.
32. Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, Lindeman N, Holmes AJ, Joshi VA, Bell DW, Huberman MS, Halmos B, Rabin MS, Haber DA, Lynch TJ, Meyerson M, Johnson BE, Janne PA. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006;12(13):3908-3914.
33. Kim YH, Ishii G, Goto K, Nagai K, Tsuta K, Shiono S, Nitadori J, Kodama T, Nishiwaki Y, Ochiai A. Dominant papillary subtype is a significant predictor of the response to gefitinib in adenocarcinoma of the lung. *Clin Cancer Res* 2004;10(21):7311-7317.
34. Kubota K, Nishiwaki Y, Tamura T, Nakagawa K, Matsui K, Watanabe K, Hida T, Kawahara M, Katakami N, Takeda K, Yokoyama A, Noda K, Fukuoka M, Saijo N. Efficacy and safety of erlotinib monotherapy for Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *J Thorac Oncol* 2008;3(12):1439-1445.
35. Lilenbaum R, Axelrod R, Thomas S, Dowlati A, Seigel L, Albert D, Witt K, Botkin D. Randomized phase II trial of erlotinib or standard chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2. *J Clin Oncol* 2008;26(6):863-869.
36. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, Shinkai T, Negoro S, Imamura F, Eguchi K, Takeda K, Inoue A, Tomii K, Harada M, Masuda N, Jiang H, Itoh Y, Ichinose Y, Saijo N, Fukuoka M. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4244-4252.
37. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, Rowinsky EK, Huberman M, Karp D, Rigas J, Clark GM, Santabarbara P, Bonomi P. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non--small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3238-3247.
38. Perng RP, Yang CH, Chen YM, Chang GC, Lin MC, Hsieh RK, Chu NM, Lai RS, Su WC, Tsao CJ, Hsia TC, Chen HC, Chen CH, Huang MS, Wang JL, Ho ML, Chung CY, Yu CJ, Chang WC, Kuo HP, Yu CT, Lin ZZ, Kao WY. High efficacy of erlotinib in Taiwanese NSCLC patients in an expanded access program study previously treated with chemotherapy. *Lung Cancer* 2008;62(1):78-84.
39. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7(3):169-181.
40. Miller VA, Kris MG, Shah N, Patel J, Azzoli C, Gomez J, Krug LM, Pao W, Rizvi N, Pizzo B, Tyson L, Venkatraman E, Ben-Porat L, Memoli N, Zakowski M, Rusch V, Heelan RT. Bronchioloalveolar

- pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1103-1109.
41. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362(25):2380-2388.
 42. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(2):121-128.
 43. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-957.
 44. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, Chao TY, Nakagawa K, Chu DT, Saijo N, Duffield EL, Rukazenzov Y, Speake G, Jiang H, Armour AA, To KF, Yang JC, Mok TS. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011;29(21):2866-2874.
 45. Kim DW, Lee SH, Lee JS, Lee MA, Kang JH, Kim SY, Shin SW, Kim HK, Heo DS. A multicenter phase II study to evaluate the efficacy and safety of gefitinib as first-line treatment for Korean patients with advanced pulmonary adenocarcinoma harboring EGFR mutations. *Lung Cancer* 2011;71(1):65-69.
 46. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, Ando M, Yamazaki K, Saijo Y, Gemma A, Miyazawa H, Tanaka T, Ikebuchi K, Nukiwa T, Morita S, Hagiwara K. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1394-1400.
 47. Yang CH, Yu CJ, Shih JY, Chang YC, Hu FC, Tsai MC, Chen KY, Lin ZZ, Huang CJ, Shun CT, Huang CL, Bean J, Cheng AL, Pao W, Yang PC. Specific EGFR mutations predict treatment outcome of stage IIIB/IV patients with chemotherapy-naïve non-small-cell lung cancer receiving first-line gefitinib monotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2745-2753.
 48. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Janne PA, Joshi VA, McCollum D, Evans TL, Muzikansky A, Kuhlmann GL, Han M, Goldberg JS, Settleman J, Iafrate AJ, Engelman JA, Haber DA, Johnson BE, Lynch TJ. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2442-2449.
 49. Asahina H, Yamazaki K, Kinoshita I, Sukoh N, Harada M, Yokouchi H, Ishida T, Ogura S, Kojima T, Okamoto Y, Fujita Y, Dosaka-Akita H, Isobe H, Nishimura M. A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations. *Br J Cancer* 2006;95(8):998-1004.
 50. Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T, Maemondo M, Kimura Y, Morikawa N, Watanabe H, Saijo Y, Nukiwa T. Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3340-3346.
 51. Ku GY, Haaland BA, de Lima Lopes G, Jr. Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: Meta-analysis of phase III trials. *Lung Cancer* 2011;Epub to print.

52. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, You C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12(8):735-742.
53. Rosell R GR, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Cardenal F. Garcia Gomez R. Pallares C, Sanchez J.M., Porta R, Cobo M, Di Seri M, Garrido Lopez P, Insa A, De Marinis F, Corre R, Carreras M, Carcereny E, Taron M, Paz-Ares LG,. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. *Clin Oncol* 29: 2011(résumé: 7503).
54. Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI, Fidias P, Rabin MS, Temel J, Skarin AT, Meyerson M, Holmes AJ, Borrás AM, Freidlin B, Ostler PA, Lucca J, Lynch TJ, Johnson BE, Janne PA. Phase II clinical trial of chemotherapy-naïve patients > or = 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(7):760-766.
55. Janne JA, Wang XF, Socinski MA, Crawford J, Capelletti M, Edelman MJ, Villalona-Calero MA, Kratzke RA, Vokes EE, Miller VA. Randomized phase II trial of erlotinib (E) alone or in combination with carboplatin/paclitaxel (CP) in never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406. *J Clin Oncol* 2010; *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (résumé: 7503)
56. de Marinis F, Rossi A, Di Maio M, Ricciardi S, Gridelli C. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung Cancer* 2011;Epub to print.
57. National Institute for Health and Clinical Excellence. Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. <http://www.nice.org.uk/guidance/TA192>, consulté en ligne le 10 décembre 2010. 2010. 45 p.
58. Cancer Care Ontario. First-line Systemic Chemotherapy in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <http://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/diseasesite/lung-ebs/>, Consulté en ligne le 12 janvier 2011. 2010, 11 p.
59. D'Addario G, Fruh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;S21 v116-119.
60. Azzoli CG, Baker S, Jr., Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, Johnson DH, Laskin JL, Masters G, Milton D, Nordquist L, Pfister DG, Piantadosi S, Schiller JH, Smith R, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Giaccone G. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6251-6266.
61. National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer, Version 3. <http://www.nccn.org/> Consulté en ligne le 11 janvier 2011. 2011, 101 p.
62. Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, Hagiwara K, Sunaga N, Yanagitani N, Hida T, Yoshida K, Hirashima T, Yasumoto K, Sugio K, Mitsudomi T, Fukuoka M, Nukiwa T. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2009;15(13):4493-4498.
63. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205-216.
64. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47(1):207-214.

65. Nagai Y, Miyazawa H, Huqun, Tanaka T, Udagawa K, Kato M, Fukuyama S, Yokote A, Kobayashi K, Kanazawa M, Hagiwara K. Genetic heterogeneity of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer cell lines revealed by a rapid and sensitive detection system, the peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp. *Cancer Res* 2005;65(16):7276-7282.
66. Yatabe Y, Hida T, Horio Y, Kosaka T, Takahashi T, Mitsudomi T. A rapid, sensitive assay to detect EGFR mutation in small biopsy specimens from lung cancer. *J Mol Diagn* 2006;8(3):335-341.
67. Newton CR, Graham A, Heptinstall LE, Powell SJ, Summers C, Kalsheker N, Smith JC, Markham AF. Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). *Nucleic Acids Res* 1989;17(7):2503-2516.
68. Whitcombe D, Theaker J, Guy SP, Brown T, Little S. Detection of PCR products using self-probing amplicons and fluorescence. *Nat Biotechnol* 1999;17(8):804-807.
69. Lee JS, Park K, Kim S W, Lee D H, Kim H T, Han J Y. A randomized phase III study of gefitinib versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 2009; 4 (résumé PRS4).
70. Sugio K, Uramoto H, Onitsuka T, Mizukami M, Ichiki Y, Sugaya M, Yasuda M, Takenoyama M, Oyama T, Hanagiri T, Yasumoto K. Prospective phase II study of gefitinib in non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *Lung Cancer* 2009;64(3):314-318.
71. Sunaga N, Tomizawa Y, Yanagitani N, Iijima H, Kaira K, Shimizu K, Tanaka S, Suga T, Hisada T, Ishizuka T, Saito R, Dobashi K, Mori M. Phase II prospective study of the efficacy of gefitinib for the treatment of stage III/IV non-small cell lung cancer with EGFR mutations, irrespective of previous chemotherapy. *Lung Cancer* 2007;56(3):383-389.
72. Sutani A, Nagai Y, Udagawa K, Uchida Y, Koyama N, Murayama Y, Tanaka T, Miyazawa H, Nagata M, Kanazawa M, Hagiwara K, Kobayashi K. Gefitinib for non-small-cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor gene mutations screened by peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp. *Br J Cancer* 2006;95(11):1483-1489.
73. Tamura K, Okamoto I, Kashii T, Negoro S, Hirashima T, Kudoh S, Ichinose Y, Ebi N, Shibata K, Nishimura T, Katakami N, Sawa T, Shimizu E, Fukuoka J, Satoh T, Fukuoka M. Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0403). *Br J Cancer* 2008;98(5):907-914.
74. Yoshida K, Yatabe Y, Park JY, Shimizu J, Horio Y, Matsuo K, Kosaka T, Mitsudomi T, Hida T. Prospective validation for prediction of gefitinib sensitivity by epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(1):22-28.
75. Santé Canada. Renseignements - avis de conformité. Gefitinib (IressaMC), 2009. <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/noc-ac/info.do?lang=fra&no=10885>, consulté en ligne le 22 mars 2011.
76. Zhou C, Wu Y, Chen G, Feng J, Liu X, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S. Preliminary results of randomized phase III study comparing efficacy and safety of first-line erlotinib versus carboplatin (CBDCA) plus gemcitabine (GEM) in Chinese advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR-activating mutations (OPTIMAL). *J Clin Oncol* 2010;28(15s): (résumé: 7575).
77. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, Milanowski J, Karnicka-Mlodkowski H, Pesek M, Serwatowski P, Ramlau R, Janaskova T, Vansteenkiste J, Strausz J, Manikhas GM, Von Pawel J. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1545-1552.
78. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, Kris MG, Tran HT, Klein P, Li X, Ramies D, Johnson DH, Miller VA. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-

- 774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(25):5892-5899.
79. Costa DB, Kobayashi S, Tenen DG, Huberman MS. Pooled analysis of the prospective trials of gefitinib monotherapy for EGFR-mutant non-small cell lung cancers. *Lung Cancer* 2007;58(1):95-103.
 80. Greulich H, Chen TH, Feng W, Janne PA, Alvarez JV, Zappaterra M, Bulmer SE, Frank DA, Hahn WC, Sellers WR, Meyerson M. Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and -resistant EGFR mutants. *PLoS Med* 2005;2(11):e313.
 81. Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, Ulkus L, Brannigan B, Collura CV, Inserra E, Diederichs S, Iafrate AJ, Bell DW, Digumarthy S, Muzikansky A, Irimia D, Settleman J, Tompkins RG, Lynch TJ, Toner M, Haber DA. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med* 2008;359(4):366-377.
 82. Balak MN, Gong Y, Riely GJ, Somwar R, Li AR, Zakowski MF, Chiang A, Yang G, Ouerfelli O, Kris MG, Ladanyi M, Miller VA, Pao W. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006;12(21):6494-6501.
 83. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Yoshida K, Hida T, Tsuboi M, Tada H, Kuwano H, Mitsudomi T. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res* 2006;12(19):5764-5769.
 84. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, Kris MG, Varmus H. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005;2(3):e73.
 85. Bean J, Brennan C, Shih JY, Riely G, Viale A, Wang L, Chitale D, Motoi N, Szoke J, Broderick S, Balak M, Chang WC, Yu CJ, Gazdar A, Pass H, Rusch V, Gerald W, Huang SF, Yang PC, Miller V, Ladanyi M, Yang CH, Pao W. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(52):20932-20937.
 86. Belani CP. The role of irreversible EGFR inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: overcoming resistance to reversible EGFR inhibitors. *Cancer Invest* 2010;28(4):413-423.
 87. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, Kubo S, Takahashi M, Chirieac LR, Padera RF, Shapiro GI, Baum A, Himmelsbach F, Rettig WJ, Meyerson M, Solca F, Greulich H, Wong KK. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* 2008;27(34):4702-4711.
 88. Bean J, Riely GJ, Balak M, Marks JL, Ladanyi M, Miller VA, Pao W. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors associated with a novel T854A mutation in a patient with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14(22):7519-7525.
 89. Mok T, Spigel DR, Park K, Socinski MA, Tung SY, Kim D, Borzillo G, Zhang H, O'Connell JP, P.A. J. Efficacy and safety of PF-00299804 (PF299), an oral, irreversible, pan-human epidermal growth factor receptor (pan-HER) tyrosine kinase inhibitor (TKI), as first-line treatment (tx) of selected patients (pts) with advanced (adv) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (abstract 7537)
 90. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992;102(S4):305S-311S.

ANNEXE I : SYSTÈME DE CLASSIFICATION DU CANCER DU POUMON

Classification TNM [4]

T : Décrit le degré d'invasion de la tumeur dans le poumon

TX : Tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie.

T0 : Pas d'évidence de tumeur primitive.

Tis : Carcinome in situ.

T1 : Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronchique lobaire (c'est-à-dire pas la bronche souche).

T1a : Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension.

T1b : Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension.

T2 : Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes⁷ :

- atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène;
- invasion de la plèvre viscérale;
- présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.

T2a : Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension.

T2b : Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension.

T3 : Tumeur de plus de 7 cm; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleurale ou pariétale ou le péricarde; ou tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir; ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive du poumon entier; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe.

T4 : Tumeur de tout taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.

N : Décrit le degré d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux

NX : Les ganglions ne peuvent pas être évalués.

N0 : Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale.

N1 : Métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct.

N2 : Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaux.

N3 : Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux.

M : Indique si les métastases se sont développées dans d'autres organes

MX : Métastases à distance n'ont pas pu être évaluées.

M0 : Absence de métastase à distance.

M1 : Métastase à distance.

M1a : Nodule(s) tumoral distinct dans un lobe controlatéral; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin.

M1b : Métastase à distance.

M1b : Métastase à distance.

⁷ Les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins.

Tableau 1. Stade de la tumeur en fonction de la classification TNM [4]

Stade TNM	T	N	M
TX	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a ou b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a ou b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1 ou N2	M0
	T4	N0 ou N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	Tout T	N3	M0
IV	Tout T	Tout N	M1

ANNEXE II : NIVEAUX DE DONNÉES PROBANTES ET ÉCHELLE DE RECOMMANDATIONS TRADUITS DE L'ASCO¹

Niveaux de données probantes

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

¹Adapté de Cook *et al.*, [90]

ANNEXE III

Conflits d'intérêts

Le Dr Whittom a reçu des honoraires à titre de présentateur dans des événements accrédités et à titre de modérateur de Hoffman La Roche.