

# Pemetrexed : première chimiothérapie histoguidée dans le CBNPC

D'après la communication de M. Pérol

## Résumé

La chimiothérapie demeure la pierre angulaire du traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) localement avancés ou métastatiques. L'étude de phase III comparant l'association cisplatine-pemetrexed au schéma de référence cisplatine-gemcitabine a permis au pemetrexed d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché en 1<sup>re</sup> ligne dans les carcinomes non épidermoïdes, en association avec le cisplatine. Il s'agit de la première drogue cytotoxique dont l'indication repose sur le type histologique de la tumeur.

**Mots-clés :** Chimiothérapie • Histologie • Épidermoïde • Adénocarcinome • Toxicité.

Service de Pneumologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France.

**Correspondance :** M. Pérol  
Service de Pneumologie, Hôpital de la Croix-Rousse, 93, grande rue de la Croix-Rousse, 69317 Lyon cedex 01, France.

maurice.perol@chu-lyon.fr

Rev Mal Respir Actual 2009 ; Suppl 1 : S40-S44

La chimiothérapie reste le traitement de référence des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) localement avancés ou métastatiques. Elle repose sur l'association d'un sel de platine et d'un cytotoxique de troisième génération chez les patients conservant un bon état général au diagnostic (« *performance status* » ou PS à 0 ou 1). Une méta-analyse récente a montré la supériorité du cisplatine par rapport au carboplatine en termes de taux de réponse et de survie pour les carcinomes non épidermoïdes et la combinaison à une drogue de 3<sup>e</sup> génération [1]. Le choix de la molécule associée au cisplatine a des conséquences en termes de toxicité et probablement d'efficacité [2, 3]. Le pemetrexed est un cytotoxique dont l'activité en monothérapie dans le CBNPC a été confirmée en seconde ligne ; son association au cisplatine a fait l'objet d'un développement en première ligne avec un grand essai de phase III [4].

## Principales données pharmacologiques du pemetrexed

Le pemetrexed est un antifolate, avec un mécanisme d'action original. Il inhibe trois enzymes impliquées dans la synthèse des bases puriques et de la thymidine que sont la thymidilate synthétase (TS, cible principale), la *Di-Hydro-Folate Reductase* (DHFR) et la *GlycinAmide Ribonucleotide FormylTransferase* (GARFT). La drogue se conjugue à des résidus glutamates à l'intérieur de la cellule créant un phénomène de rétention cellulaire, autorisant une administration toutes les 3 semaines, avec une dose recommandée en monothérapie de 500 mg/m<sup>2</sup>. Son élimination est principalement rénale (80-90 %) avec une augmentation du risque de toxicité en cas d'insuffisance rénale. La toxicité est significativement réduite par une supplémentation en vitamine B12 et acide folique à faible dose.

## Développement du pemetrexed en première ligne dans les CBNPC de stade III B et IV

La non-infériorité du pemetrexed en deuxième ligne a été démontrée par rapport au docetaxel dans une étude de phase III [5]. Cette efficacité est couplée à un profil de toxicité hématologique plus favorable avec une amélioration de la survie sans toxicité [6]. Par ailleurs, la facilité d'administration du pemetrexed, son mécanisme d'action différent de celui des cytotoxiques employés dans le traitement des CBNPC et le potentiel d'optimisation par la pharmacogénomie constituent autant d'arguments supplémentaires pour son évaluation en première ligne.

Le développement du pemetrexed en première ligne a d'abord comporté deux études de phase II en monothérapie, montrant un taux de réponse comparable à celui des autres drogues cytotoxiques de troisième génération. La combinaison du pemetrexed au cisplatine a ensuite fait l'objet de deux études de phase II en 2000 et 2001, sans supplémentation vitaminique associée [7, 8]. Ces deux essais ont permis d'obtenir des taux de réponses objectives comparables à ceux des autres doublets à base de platine, avec une toxicité prédominante de type hématologique. L'étude EMPHACIS dans le mésothéliome montre que la supplémentation vitaminique B9 et B12 réduit de manière significative la toxicité hématologique de cette association cisplatine-pemetrexed, permettant d'envisager une étude comparative de phase III dans le CBNPC avancé [9].

L'étude d'enregistrement en première ligne du pemetrexed [4] a donc consisté en un essai de phase III comparant un doublet expérimental cisplatine-pemetrexed, à un doublet de référence cisplatine-gemcitabine. La supplémentation vitaminique a été utilisée dans les deux bras afin d'éviter un biais d'interprétation. Le doublet cisplatine-gemcitabine a été choisi comme comparateur en raison de sa large utilisation en Europe et de son efficacité [3]. Les principaux critères d'éligibilité étaient un CBNPC de stade IIIB ou IV, non antérieurement traité par chimiothérapie chez des patients en bon état général (PS 0-1). La randomisation était stratifiée selon le centre investigateur, la présence ou non d'une métastase cérébrale, le stade de la maladie (IIIB ou IV), le PS, le sexe et le test diagnostique (histologique ou cytologique). Le critère de jugement principal était la survie globale. Les critères secondaires étaient le taux de réponse objective, la survie sans progression, le temps jusqu'à échec du traitement et les toxicités. Sur le plan statistique, il s'agissait d'une étude de non-infériorité avec comme critère de jugement la survie globale, utilisant la méthode des marges fixes. Des analyses de sous-groupes ont été prévues *a priori* sur les facteurs de stratification ainsi que sur l'âge, le type histologique, l'ethnie et le tabagisme. Les caractéristiques des 1 725 patients inclus sont résumées dans le [tableau I](#). La non-infériorité en termes de survie du schéma cisplatine-pemetrexed a été démontrée par rapport au schéma cisplatine-gemcitabine, la borne supérieure de l'intervalle de confiance de 1,05 étant inférieure au seuil fixé à 1,176 pour la non-infériorité. La survie des patients dépendant également des traitements reçus après la première ligne, ceux-ci ont été pris en compte dans l'étude. La répartition de ces traitements est équivalente entre les deux bras, notamment pour les inhibiteurs de l'EGF-R, ce qui limite les biais d'interprétation en termes de survie.

En termes de toxicité ([tableau II](#)), le doublet cisplatine-pemetrexed entraîne une toxicité hématologique moindre, avec un risque significativement diminué, de neutropénie, de leucopénie, d'anémie et de thrombopénie. Les conséquences

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4216676>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4216676>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)