



numéro 55  
avril 2004

## Notes sur les technologies de la santé en émergence

### Le gefitinib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique

#### Sommaire

- ✓ **L'usage du gefitinib en monothérapie est autorisé dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé ou métastatique suite à l'échec d'un régime formé d'un composé de platine et de la chimiothérapie par le docétaxel<sup>1</sup>.**
- ✓ **Son efficacité par rapport au traitement usuel et aux soins de soutien optimaux n'est pas démontrée.**
- ✓ **Les troubles gastrointestinaux et cutanés représentent les effets indésirables courants reliés au médicament.**
- ✓ **Des effets indésirables graves, quoique rares, ont été rapportés, dont l'état de choc, la thrombophlébite, la thrombocytopénie et la pneumopathie interstitielle.**

#### La technologie

Le gefitinib, composé aniline quinazoline synthétique, est un inhibiteur de l'activité tyrosine-kinase des récepteurs du facteur de croissance épidermique (RFCE) qui s'administre par la voie orale. Le médicament bloque les voies de transduction de signal activées dans la prolifération des cellules cancéreuses, la formation des métastases et la résistance à la chimiothérapie et à la radiothérapie. En principe, les inhibiteurs de l'activité tyrosine-kinase des RFCE seraient efficaces dans le traitement de cancers caractérisés par l'expression des RFCE, comme le cancer du poumon<sup>2,3</sup>.

#### Stade de la réglementation

Le 17 décembre 2003, Santé Canada a accordé un avis de conformité au gefitinib (Iressa<sup>®</sup>, AstraZeneca) sous certaines réserves<sup>4</sup>. Au Japon, en Australie et aux États-Unis, le médicament est approuvé dans le traitement du CPNPC<sup>5</sup>.

#### Groupe cible

En 2003, les médecins ont diagnostiqué environ 21 100 cancers du poumon au Canada<sup>6</sup>. Le CPNPC représente de 80 % à 85 % de tous les cancers du poumon, ce qui correspond à près de 18 000 nouveaux cas de CPNPC en 2003<sup>7</sup>. Le taux de survie global à cinq ans des personnes souffrant d'un CPNPC est de 15 %<sup>8</sup>.

Dans la plupart des cas, le cancer est avancé sans être disséminé (stade III) ou s'accompagne de métastases éloignées (stade IV) au moment du diagnostic<sup>9-11</sup>. La survie médiane si le cancer de stade IV n'est pas traité est de quatre ou cinq mois, tandis que le taux de survie à un an est de 10 %<sup>12</sup>.

#### Pratique courante

S'il est possible du point de vue médical, le CPNPC de stade III inopérable est en général traité par la radiothérapie combinée à la chimiothérapie concomitante. La chimiothérapie seule est utilisée dans le cancer de stade IV, associée parfois à la radiothérapie palliative. La chimiothérapie de première intention se compose d'un dérivé du platine, tel le cisplatine ou le carboplatine, et de la vinorelbine, de la gemcitabine, du docétaxel ou du paclitaxel<sup>11,13</sup>. Une étude randomisée récente, qui compare quatre bithérapies comprenant un dérivé du platine dans le traitement du CPNPC de stade IIIB ou IV non traité, constate un taux de réponse global de 19 %, une survie médiane de 7,9 mois et un taux de survie à un an de 33 %<sup>12</sup>. Le docétaxel est habituellement choisi si la chimiothérapie comprenant un dérivé du platine échoue. La survie médiane par suite du traitement de seconde intention par le docétaxel est de 7,5 mois, alors que le taux de survie à un an est de 37 %<sup>14</sup>. En cas d'échec des traitements de première et de deuxième intention, les soins de soutien optimaux sont proposés.

## Données probantes

Les essais cliniques Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer (IDEAL) 1 et 2 comptent des personnes souffrant de CPNPC avancé, qui sont réparties de façon aléatoire dans les groupes traités par le gefitinib à la dose de 250 mg ou de 500 mg par jour jusqu'à ce que la maladie progresse ou que le traitement soit interrompu pour cause de nocivité.

Les patients étaient admissibles à l'étude IDEAL 1 si la maladie récidivait à la suite d'une ou de deux cures de chimiothérapie (dont une renfermant un composé de platine) ou si elle y résistait. Dans IDEAL 2, les patients étaient recrutés s'ils avaient subi des effets

nocifs ou si la maladie progressait à la suite d'au moins deux cures de chimiothérapie contenant un dérivé du platine et le docétaxel. À noter, cependant, que les critères de sélection ne sont pas respectés dans ni l'un ni l'autre des essais<sup>10,15,16</sup>. En effet, bien des malades avaient répondu à un traitement antérieur ou, dans bien des cas, la maladie n'avait pas progressé à la suite du traitement. La réponse au gefitinib ne varie pas selon la réponse antérieure à un traitement quelconque<sup>15,17</sup>.

Les taux d'amélioration symptomatique vont de 35 % à 43 %. Reste à connaître la portée de ces résultats vu l'absence de régime médicamenteux comparateur et l'utilisation concomitante de médicaments auxquels l'amélioration symptomatique pourrait être attribuée<sup>18</sup>.

**Tableau 1 :** Essais cliniques de phase II, randomisés, non contrôlés et à double insu  
Résultats concernant le gefitinib aux doses de 250 mg et de 500 mg en monothérapie  
de deuxième ou troisième intention\*<sup>15,17,19</sup>

Essai	Patients	Antécédents en matière de traitement	Résultats concernant le principal paramètre d'intérêt	Résultats concernant les paramètres d'intérêt secondaires
<b>IDEAL 1</b> (n=210)	70,5 % hommes 80,5 % CPNPC stade IV 62,9 % adénocarcinome 69,0 % performance status=1	26,3 % progression malgré chimiothérapie de première intention  34,9 % progression pendant chimiothérapie de première ou de deuxième intention	<sup>†</sup> Taux de réponse objective de la tumeur 18,4 % (250 mg) 18,9 % (500 mg)  Taux de réponse objective de la tumeur chez les personnes de race blanche de 10,8 %	Survie médiane libre de progression 83 jours (250 mg) 85 jours (500 mg)  Survie globale médiane 7,6 mois (250 mg) 8,0 mois (500 mg)
<b>IDEAL 2</b> (n=216)	56,9 % hommes 88,9 % CPNPC stade IV 66,2 % adénocarcinome 64,4 % performance status=1	64 % réfractaires ou intolérants au composé du platine et au docétaxel	<sup>§</sup> Taux de réponse objective de la tumeur 11,8 % (250 mg) 8,8 % (500 mg)  Taux global de réponse objective de la tumeur de 10,2 %  Taux de réponse objective de la tumeur chez les patients admissibles de 10,1 %	Survie médiane libre de progression 59 jours (250 mg) 60 jours (500 mg)  Survie globale médiane 6,2 mois (250 mg) 6,1 mois (500 mg)

\*Pas d'écart statistiquement significatif entre les groupes du médicament à la dose de 250 mg et de 500 mg.

<sup>†</sup>Englobe la réponse complète (n=1 dans IDEAL 1), la réponse partielle (n=27 dans IDEAL 1 et n=18 dans IDEAL 2) et la réponse partielle en présence de maladie non mesurable mais évaluable (n=1 dans IDEAL 1 et n=4 dans IDEAL 2).

<sup>§</sup>Réduction de la taille de la tumeur supérieure à 50 %.

**Tableau 2 :** Essais cliniques de phase III, randomisés et contrôlés par placebo  
Résultats concernant le gefitinib en traitement d'appoint à la thérapie de première intention<sup>20-23</sup>

Essai	Traitement	Patients	Résultats concernant le paramètre d'intérêt principal*
INTACT 1 (n=1 093)	6 cycles de gemcitabine à raison de 1 250 mg/m <sup>2</sup> les jours 1 et 8 et de cisplatine à raison de 80 mg/m <sup>2</sup> le jour 1, et de placebo ou de gefitinib à la dose de 250 mg ou de 500 mg jusqu'à ce que la maladie progresse.	73,7 % hommes 69,2 % CPNPC stade IV 46,1 % adénocarcinome	Survie globale médiane 10,9 mois (chimiothérapie + placebo), 9,9 mois (chimiothérapie + 250 mg), 9,9 mois (chimiothérapie + 500 mg)
INTACT 2 (n=1 037)	6 cycles de carboplatine et de paclitaxel à raison de 225 mg/m <sup>2</sup> aux 3 semaines, et placebo ou gefitinib à la dose de 250 mg ou de 500 mg jusqu'à ce que la maladie progresse.	59,7 % hommes 80,4 % CPNPC stade IV 58,1 % adénocarcinome	Survie globale médiane 9,9 mois (chimiothérapie + placebo), 9,8 mois (chimiothérapie + 250 mg), 8,7 mois (chimiothérapie + 500 mg)

\*Pas de différences statistiquement significatives entre tous les groupes.

Les essais cliniques Iressa NSCLC Trial Assessing Combination Treatment (INTACT) 1 et 2 ont été menés auprès de patients atteints de CPNPC avancé n'ayant jamais subi de chimiothérapie, qui ont été soumis à une chimiothérapie de première intention formée de gemcitabine et de cisplatine ou de paclitaxel et de carboplatine, associée au gefitinib et sans gefitinib. Les auteurs ne constatent pas de différences statistiquement significatives entre les groupes d'intervention quant à la survie globale, la survie sans progression de la maladie et le délai d'aggravation des symptômes<sup>20-23</sup>.

## Effets indésirables

Les effets indésirables causés par le médicament à la dose de 250 mg, mentionnés dans l'étude IDEAL 2, sont des troubles gastrointestinaux (diarrhée : 40,8 %; nausée : 12,7 %; vomissement : 11,8 %) et cutanés (rash : 43,1 %; acné : 24,5 %; prurit : 7,8 %; peau sèche : 12,7 %). Au nombre des effets indésirables graves (degré 4), quoique rares (moins de 1 %), provoqués par le médicament à la dose de 250 mg ou de 500 mg, citons l'anémie, l'état de choc, la pneumonie, la thrombophlébite, l'asthénie, la thrombocytopenie, la déshydratation, l'hémorragie pulmonaire, la pneumopathie interstitielle et l'élévation des enzymes hépatiques<sup>15,17,19-21</sup>.

La pneumopathie interstitielle, qui survient chez des malades souffrant de cancer du poumon, met la vie du malade en péril. Elle est provoquée par la maladie ou par la radiothérapie et la chimiothérapie<sup>24,25</sup>. Au Japon où l'usage du gefitinib est autorisé depuis plus d'un an, l'incidence de la pneumopathie interstitielle est de 2 %, tandis qu'elle est de 0,3 % aux États-Unis où 23 000 personnes ont été traitées par le médicament en vertu du programme d'accès étendu<sup>5,26</sup>. À noter que la pneumopathie se manifeste plus rapidement chez les patients japonais (délai médian de 24 jours) que chez les patients américains (délai médian de 42 jours)<sup>18</sup>.

## Administration et coût

Le gefitinib en comprimés de 250 mg s'administre une fois par jour par la voie orale. Le coût du traitement de 30 jours s'élève à 2 140 \$ (entretien personnel du 15 janvier 2004 avec M<sup>me</sup> Michele Eftoda, AstraZeneca, Mississauga (Ontario)). La durée du traitement varie selon les cas.

## Activités dans le domaine

L'essai clinique IRESSA Survival Evaluation in Lung Cancer compare le gefitinib combiné aux soins de soutien optimaux et le placebo combiné aux soins de

soutien optimaux dans le traitement du CPNPC avancé<sup>27</sup>. Le médicament est à l'étude dans le traitement d'autres tumeurs solides, notamment les cancers du sein, de la prostate, du rein, de l'ovaire, de la tête et du cou, colorectal et du cerveau, dans le cancer du poumon à un stade plus précoce, et en association avec la radioexposition et d'autres médicaments en chimiothérapie<sup>28,29</sup>.

D'autres quinazolines sont mises à l'épreuve dans le cadre d'essais cliniques sur le traitement de tumeurs solides, dont l'erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>, Roche), le caneritinib (Pfizer) et le lapatinib (GlaxoSmithKline)<sup>3,28</sup>.

## Taux d'utilisation

L'autorisation de l'utilisation du gefitinib au Canada fera grimper le coût de la prise en charge du CPNPC. La plupart des 18 000 Canadiens qui souffriront du CPNPC cette année présenteront des métastases, et 50 % d'entre eux seront des candidats à la chimiothérapie de première intention. Lorsque la maladie progressera, 30 % d'entre eux seront candidats à la thérapie de deuxième intention, de sorte qu'environ 1 000 Canadiens pourraient être traités par le gefitinib en tant qu'option de troisième intention.

## Questions d'implantation

- D'après les résultats d'essais cliniques de phase II, le gefitinib a été approuvé de façon conditionnelle en tant qu'option de troisième intention, malgré que ses avantages par rapport aux soins de soutien optimaux ne soient pas démontrés et la survenue d'effets indésirables graves.
- Les résultats des essais cliniques INTACT mettent en relief que le gefitinib n'améliore pas la survie médiane lorsqu'il est combiné à la chimiothérapie habituelle chez des patients n'ayant jamais subi de chimiothérapie.
- À ce jour, aucun essai clinique contrôlé achevé ne porte sur le gefitinib en monothérapie chez des malades n'ayant jamais été traités par la chimiothérapie ou chez des malades traités auparavant par la chimiothérapie, en comparaison avec le placebo ou d'autres modalités thérapeutiques<sup>30,31</sup>.

## Références

1. Iressa<sup>®</sup>, a breakthrough in lung cancer care, offers new hope for patients who have failed standard treatment options [news release]. Mississauga (ON): AstraZeneca Canada; 2003 Dec 18. Available: <http://www.astrazeneca.ca/E/news/news.asp?file=2003121801> (accessed 2003 Dec).
2. Norman P. ZD-1839 (AstraZeneca). *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2(3):428-34.
3. Seymour L. Epidermal growth factor receptor inhibitors: an update on their development as cancer therapeutics. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4(6):658-66.

4. Iressa. In: *Notices of compliance* [database online]. Ottawa: Therapeutics Products Directorate, Health Canada; 2003. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/noc/2003/pre2003et.txt> (accessed 2003 Dec).
5. Dyer O. FDA announces fast track approval of new drug for lung cancer. *BMJ* 2003;326(7397):1004.
6. Canadian Cancer Society. *Lung cancer stats*. Toronto: The Society; 2003. Available: [http://www.cancer.ca/ccs/internet/standard/0,3182,3172\\_14459\\_371459\\_langId-en,00.html](http://www.cancer.ca/ccs/internet/standard/0,3182,3172_14459_371459_langId-en,00.html) (accessed 2003 Oct 20).
7. Chesnutt MS, Prendergast TJ. Lung. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. *Current medical diagnosis & treatment*. 43rd ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004. p.212-305.
8. Riddle J, Lee P, Purdom M. The epidermal growth factor receptor as a novel target for cancer therapy: case studies and clinical implications. *Semin Oncol Nurs* 2002;18(4 Suppl 4):11-9.
9. Kelly K. The benefits of achieving stable disease in advanced lung cancer. *Oncology (Huntingt)* 2003;17(7):957-63.
10. Herbst RS. Dose-comparative monotherapy trials of ZD1839 in previously treated non-small cell lung cancer patients. *Semin Oncol* 2003;30(1 Suppl 1):30-8.
11. Herbst RS, Kies MS. ZD1839 (Iressa™) in non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2002;7 Suppl 4:9-15. Available: [http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/reprint/7/suppl\\_4/9.pdf](http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/reprint/7/suppl_4/9.pdf) (accessed 2003 Aug 22).
12. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92-8.
13. National Cancer Institute. *Lung cancer, non-small cell. Treatment: health professional information*. Bellevue (WA): PeaceHealth; 2003 Apr 16. Available: <http://www.peacehealth.org/kbase/nci/cdr0000062932.htm#ncic-dr0000062932> (accessed 2003 Oct 20).
14. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2095-103.
15. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Medical review(s). In: *Iressa (gefitinib) tablets*. Company: AstraZeneca. Application no.: 021399. Approval date: 5/5/2003 [FDA approval package]. Rockville (MD): The Center; 2001. Available: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/021399\\_iressa.htm](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/021399_iressa.htm).
16. Gibson AD, Socinski M, Belani CP, Jain VK. Activity of ZD1839 (gefitinib, Iressa™) in previously treated patients with recurrent and advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2002;4(1):23-5.
17. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. *JAMA* 2003;290(16):2149-58.
18. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, Pazdur R. FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa®) tablets. *Oncologist* 2003;8(4):303-6. Available: <http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/reprint/8/4/303.pdf> (accessed 2003 Aug 21).
19. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(12):2237-46.
20. Giaccone G, Johnson DH, Manegold C, Scagliotti GV, Rosell R, Wolf M, et al. A phase III clinical trial of ZD1839 (Iressa) in combination with gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer (INTACT 1) [abstract]. *Ann Oncol* 2002;13 Suppl 5:2-3.
21. Johnson DH, Herbst R, Giaccone G, Schiller J, Natale RB, Miller V, et al. ZD1839 (Iressa) in combination with paclitaxel & carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): results from a phase III clinical trial (INTACT 2) [abstract]. *Ann Oncol* 2002;13 Suppl 5:127.
22. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, et al. 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):777-84.
23. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. 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):785-94.
24. Mitsui H, Nakajima J, Maruyama T, Hanajiri K, Omata M, Teramoto S, et al. Clinical efficacy and toxicity of gefitinib in patients with lung cancer [multiple letters]. *Lancet* 2003;361(9373):1992-3.
25. Apparent adverse drug reactions prompt concern about Iressa. *J Nail Cancer Inst* 2003;95(8):577-8.
26. Iressa®: first angiogenesis inhibitor approved for the treatment of advanced NSCLC. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3(3):257.
27. *Clinical trials*. Wilmington (DE): AstraZeneca; 2003. Available: <http://hcp.iressa.com/article/10918.aspx> (accessed 2003 Oct 20).
28. Muhsin M, Graham J, Kirkpatrick P. Gefitinib. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(7):515-6. Available: [http://www.nature.com/cgi-taf/DynaPage.taf?file=/nrd/journal/v2/n7/full/nrd1136\\_fs.html&iletype=pdf](http://www.nature.com/cgi-taf/DynaPage.taf?file=/nrd/journal/v2/n7/full/nrd1136_fs.html&iletype=pdf) (accessed 2003 Aug 22).
29. Sridhar SS, Seymour L, Shepherd FA. Inhibitors of epidermal-growth-factor receptors: a review of clinical research with a focus on non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2003;4(7):397-406.
30. More haste, less speed. *Lancet Oncol* 2003;4(6):325.
31. Ranson M, Thatcher N. Commentary on ZD1839 (Iressa) in non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;40(1):77-8.

Ce résumé a été préparé par  
**Christine Perras, B.pharm., M.P.H., OCCETS**

L'OCCETS assume l'entière responsabilité de ce bulletin et nous apprécions les commentaires des examinateurs suivants :

**Charles Wright, M.D., M.Sc., F.R.C.S.C., F.R.C.S.E., F.R.C.S.Ed.**

Conseiller en affaires médicales et universitaires  
Planification et évaluation de programmes  
Toronto (Ontario)

**William K. Evans, M.D., F.R.C.P.C.**

Médecin chef  
Cancer Care Ontario  
Toronto (Ontario)

**Lorri Puil, M.D., Ph.D.**

Départements de pharmacologie et de  
thérapeutique et de médecine  
Université de la Colombie-Britannique  
Vancouver (Colombie-Britannique)

ISSN 1488-6332 (en ligne)

ISSN 1486-2972 (imprimé)

POSTE-PUBLICATIONS

CONVENTION NU. 40026386

PORT DE RETOUR GARANTIE À

OFFICE CANADIEN DE COORDINATION  
DE L'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES  
DE LA SANTÉ

600-865, AVENUE CARLING

OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8