

Guide d'utilisation de l'erlotinib (Tarceva^{MD}, OSI-774)
pour le traitement du cancer du poumon non à petites
cellules

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
(CÉPO)

Novembre 2005

Direction de la lutte contre

le cancer



Ce document a été préparé avec soin. Cependant, toute personne désirant le consulter ou utiliser l'information fournie doit faire preuve de jugement dans l'application clinique des données ou recourir à une personne qualifiée au besoin. Le présent rapport ne constitue pas les orientations du ministère de la Santé et des Services sociaux. Il représente l'opinion du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie et de ses collaborateurs, appuyée sur les données probantes. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Guide d'utilisation de l'erlotinib (Tarceva^{MD}, OSI-774) pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules

RÉSUMÉ

Pour l'année 2005, la Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment que 6900 nouveaux cas de cancer du poumon seront diagnostiqués dans la population québécoise (2900 femmes et 4000 hommes), ce qui classe le cancer du poumon en première position pour le nombre de nouveaux cas de cancer avec près de 20 % d'entre eux. Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) représente environ 80 % des toutes les tumeurs pulmonaires.

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor receptor*, EGFR), un récepteur tyrosine-kinase de type I impliqué dans la prolifération et la différenciation cellulaire, est surexprimé par différents types de tumeurs solides, y compris le CPNPC. L'erlotinib (TarcevaTM, OSI-774) est un inhibiteur sélectif de l'activité tyrosine-kinase du EGFR.

Le 18 novembre 2004, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a approuvé l'utilisation de l'erlotinib dans le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique ayant progressé à la suite d'au moins une chimiothérapie antérieure. Santé Canada a récemment emboîté le pas à la FDA en publiant un avis de conformité avec conditions (AC-C; *Notice of Compliance with Conditions*, NOC/c) le 7 juillet 2005. L'erlotinib a été approuvé par Santé Canada pour le traitement de patients atteints de CPNPC, localement avancé ou métastatique, dont le statut EGFR est positif ou inconnu et après l'échec d'au moins une chimiothérapie antérieure.

Une revue de la littérature scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés *erlotinib* (MeSH) et *lung neoplasms* (MeSH) dans l'outil de recherche *PubMed*. La période couverte s'est étendue de janvier 2000 jusqu'à octobre 2005, inclusivement. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études publiées minimalement de phase II, aux abrégés de communication présentés à l'*American Society of Clinical Oncology* pour les années 2003 à 2005 et aux organismes effectuant des recommandations pour la pratique clinique selon les données probantes ou selon un regroupement d'experts.

Trois études et cinq abrégés de communication ont été recensés. Ces études ont démontré que les données en monothérapie de première intention sont préliminaires et que l'utilisation de l'erlotinib en combinaison avec la chimiothérapie en première ligne n'a globalement pas amélioré la survie et a augmenté la toxicité. Toutefois, une certaine amélioration de la survie a été observée en deuxième ou troisième intention lorsque la chimiothérapie n'était plus possible ou reconnue inefficace.

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

- 1) que l'erlotinib soit utilisé à une dose de 150 mg en monothérapie en deuxième ou troisième intention de traitement après un échec à une chimiothérapie de première ou deuxième intention chez des patients atteints d'un CPNPC avancé et qui ne seraient plus admissibles à une chimiothérapie (recommandation de grade A) ;
- 2) que l'erlotinib ne soit pas utilisé seul ou en combinaison avec la chimiothérapie en première intention de traitement hors d'études cliniques (recommandation de grade A) ;
- 3) que l'erlotinib soit utilisé dans le traitement du CPNPC de stades précoces en contexte de recherche clinique seulement.

SUMMARY

The Canadian Cancer Society and the National Cancer Institute of Canada estimate that 6,900 new cases of lung cancer will be diagnosed in Quebec in 2005 (2,900 women and 4,000 men), putting lung cancer in the lead with nearly 20% of new cancer cases. Approximately 80% of all lung tumors are due to non-small cell lung cancer (NSCLC).

The epidermal growth factor receptor (EGFR), a type I tyrosine kinase receptor involved in cell proliferation and differentiation, is overexpressed by various types of solid tumors, including NSCLC. Erlotinib (Tarceva®, OSI-774) is a selective inhibitor of EGFR tyrosine kinase activity.

On November 18, 2004, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved erlotinib for the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC after failure of at least one previous round of chemotherapy. Health Canada recently followed suit by releasing a notice of compliance with conditions (NOC/c) on July 7, 2005. Erlotinib was approved by Health Canada for the treatment of patients with locally advanced or metastatic CPNPC whose EGFR status is positive or unknown after failure of at least one previous round of chemotherapy.

A review of the literature was conducted using the keywords *erlotinib* (MeSH) and *lung neoplasms* (MeSH) in the *PubMed* search engine for the period from January 2000 to October 2005, inclusively. The search was limited to minimally published Phase II studies, abstracts of papers presented to the American Society of Clinical Oncology in the years 2003 to 2005, and organizations making clinical practice recommendations based on evidence or according to a group of experts.

Three studies and five abstracts were reviewed. They demonstrated that first-line monotherapy evidence is preliminary and the use of erlotinib in combination with first-line chemotherapy has generally not improved survival and has increased toxicity. However, some improvement in survival was observed in second or third-line regimens when chemotherapy was no longer possible or was recognized as ineffective.

Based on available evidence, the *Comité de l'évolution des pratiques en oncologie* (CÉPO) recommends:

- 1) that erlotinib be used in a dose of 150 mg as a second or third-line monotherapy after failure of first or second-line chemotherapy in patients with advanced NSCLC who are no longer eligible for chemotherapy (Grade A recommendation);
- 2) that erlotinib not be used alone or in combination with first-line chemotherapy outside of clinical studies (Grade A recommendation);
- 3) that erlotinib be used to treat early stage NSCLC for clinical research purposes only.

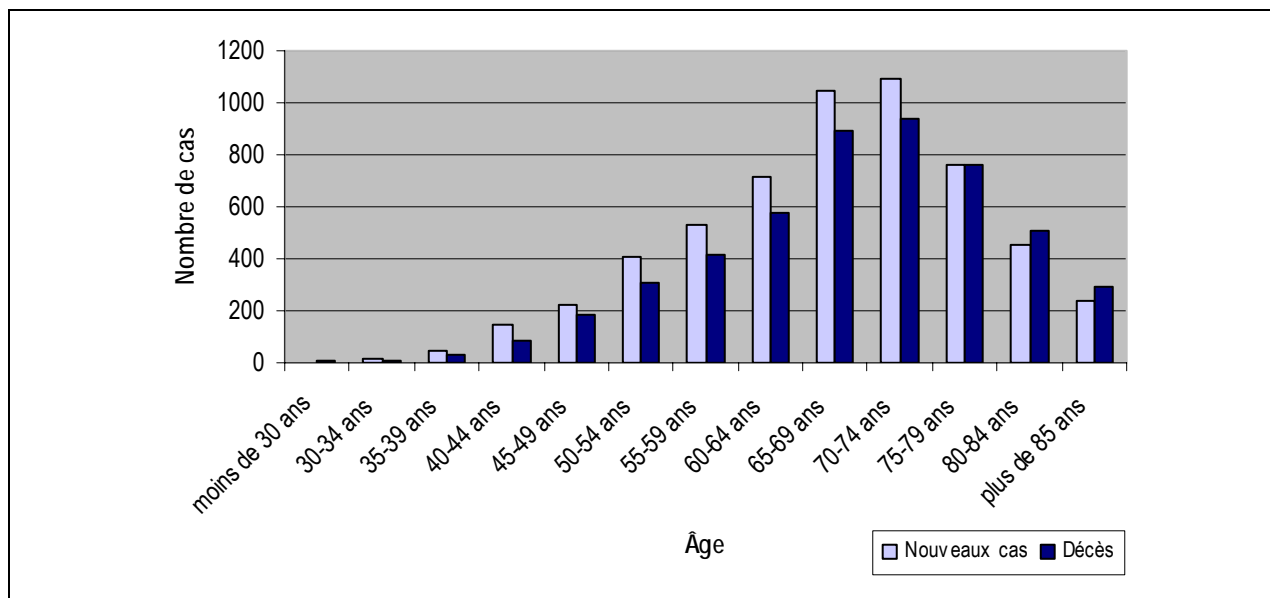
1. QUESTION

Déterminer la valeur clinique de l'erlotinib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules.

2. INTRODUCTION

Au Québec, en 1998, 5668 nouveaux cas (1997 femmes et 3671 hommes) des cancers de la trachée, des bronches et des poumons (CIM-9, catégorie 162) ont été déclarés et 5001 personnes en sont décédées (1709 femmes et 3292 hommes) (Figure 1) (1). Pour l'année 2005, la Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment que 6900 nouveaux cas de cancer du poumon seront diagnostiqués dans la population québécoise (2900 femmes et 4000 hommes), ce qui classe le cancer du poumon en première position pour le nombre de nouveaux cas de cancer avec près de 20 % d'entre eux (2). Pour cette même année, il est estimé que 2400 femmes et 3500 hommes décéderont des suites d'un cancer du poumon. À ce chapitre, le cancer du poumon représente la première cause de décès par cancer, (32 % des décès). Le Québec arrive dernier au classement des provinces canadiennes avec le plus haut taux d'incidence du cancer du poumon chez l'homme (97 cas par 100 000 hommes), le taux d'incidence canadien étant de 71 cas par 100 000 hommes (2).

Figure 1. Nombre de nouveaux cas et décès dus aux cancers de la trachée, des bronches et des poumons au Québec en 1998 (1)



Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) représente environ 80 % des toutes les tumeurs pulmonaires (3). Parmi les patients atteints de cette maladie, moins de 25 % d'entre eux seront diagnostiqués précocement alors que le cancer est de stade I ou II (4). Pour ces patients, la résection chirurgicale de la tumeur constitue l'option thérapeutique la plus appropriée (3, 4). Néanmoins, la survie à long terme demeure faible, la survie à cinq ans n'étant que de 40 % à 50 % pour les patients ayant subi une telle chirurgie (4). Près de la moitié des patients chez qui le cancer a été diagnostiqué à un stade précoce développeront des récives locales (30 % des cas) ou distantes (70 % des cas) (3, 5). Les bénéfices de la chimiothérapie adjuvante pour le traitement du CPNPC de stade précoce après résection chirurgicale

demeurent modestes, mais les nouveaux médicaments et les stratégies chimiothérapeutiques combinées offrent des espoirs d'amélioration du taux de survie (3).

Le traitement du CPNPC avancé demeure peu efficace en terme de survie et le pronostic des patients qui en sont atteints est sombre (6, 7). La radiothérapie jumelée à la chimiothérapie concomitante ou séquentielle est devenue le standard de traitement des patients ayant un CPNPC localement avancé de stade IIIA inopérable ou de stade IIIB sans épanchement pleural malin (7). Malgré une augmentation de la survie médiane passant de dix mois chez les patients traités avec de la radiothérapie jusqu'à 16 à 17 mois chez ceux traités avec de la radiothérapie et de la chimiothérapie, la survie à long terme, dans le meilleur des cas, demeure modeste (7). Par ailleurs, des études randomisées de phase II ou III, comparant diverses combinaisons de chimiothérapie en première intention de traitement, ont pour la plupart mis en évidence des taux de survie médiane d'au plus 11 mois chez des patients atteints de CPNPC avancé ou métastatique (8-11).

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor receptor*, EGFR), un récepteur tyrosine-kinase de type I impliqué dans la prolifération et la différenciation cellulaire, est surexprimé par différents types de tumeurs solides, y compris le CPNPC (12-14). Cette particularité fait donc du EGFR une cible stratégique pour le développement de nouveaux agents biologiques visant les voies cellulaires spécifiques associées à la progression tumorale. L'erlotinib (Tarceva™, OSI-774) est un inhibiteur sélectif de l'activité tyrosine-kinase du EGFR. L'innocuité de l'erlotinib dans le traitement de tumeurs solides avancées a été démontrée par des études de phase I (15, 16). Le 18 novembre 2004, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a approuvé l'utilisation de l'erlotinib dans le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique ayant progressé à la suite d'au moins une chimiothérapie antérieure (17). Santé Canada a récemment emboîté le pas à la FDA en publiant un avis de conformité avec conditions (AC-C; *Notice of Compliance with Conditions*, NOC/c) le 7 juillet 2005. L'erlotinib a été approuvé par Santé Canada pour le traitement de patients atteints de CPNPC, localement avancé ou métastatique, dont le statut EGFR est positif ou inconnu et après l'échec d'au moins une chimiothérapie antérieure.

3. MÉTHODE

Une revue de la littérature scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés *erlotinib* (MeSH) et *lung neoplasms* (MeSH) dans l'outil de recherche *PubMed*. La période couverte s'est étendue de janvier 2000 jusqu'à octobre 2005, inclusivement. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives minimalement de phase II dont les résultats ont été rapportés en français ou en anglais. Les études rétrospectives de même que celles à caractère économique n'ont pas été retenues. Les abrégés de communication publiés dans le supplément de congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) ont été revus pour les années 2003 à 2005, inclusivement. Toutefois, bien que les données de certains abrégés de communication aient été mises à jour sur le site Internet de l'ASCO, seules les données publiées ont été prises en compte.

De plus, les organismes effectuant des recommandations pour la pratique clinique selon les données probantes ou selon un consensus d'experts ont également été pris en compte. Notamment, les sites Internet des organismes internationaux et agences de cancer suivants ont été consultés : l'ASCO, l'*American Society of Hematology*, le *British Committee for Standards in Haematology*, le *National Comprehensive Cancer Network*, la *National Guideline Clearinghouse*, le *National Institute for Clinical Excellence*, la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, la *British Columbia Cancer Agency*, le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, *Cancer Care Ontario* et la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (France). La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la littérature scientifique.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'*European Society for Medical Oncology* ont servi de référence pour l'évaluation de la justesse des études et la gradation des recommandations émises dans ce guide (Annexe I). En ce qui concerne les abrégés de communication, étant donné que certaines informations primordiales ne sont pas disponibles afin de juger de la qualité de l'étude, le niveau des données probantes n'a pu être déterminé. Conséquemment, aucun grade n'a été attribué aux recommandations découlant d'abrégés de communication.

4. RÉSULTATS

4.1. Résultats de la recherche documentaire

La revue de la documentation scientifique a permis d'identifier trois articles originaux (18-20) et cinq abrégés de communication (21-25) portant sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de l'erlotinib, en monothérapie ou en combinaison, dans le traitement du CPNPC (Annexes II et III). Parmi ces études, trois sont de phase III (18, 19, 21) et cinq de phase II (20, 22-25).

Aucune recommandation pour la pratique clinique selon les données probantes ou selon un consensus d'experts n'a été répertoriée.

4.2. Résultats de la revue des données probantes

4.2.1. Traitement de première intention

4.2.1.1. Erlotinib en monothérapie (abrégés de communication seulement)

Deux abrégés de communication portant sur l'utilisation de l'erlotinib en monothérapie dans le traitement du CPNPC avancé en première intention ont été répertoriés (23, 24). Une troisième étude comportant 74% de patients traités en première intention sera discutée à la section 4.2.2.1.2 (22).

Giaccone *et al.* ont présenté au congrès annuel de l'ASCO 2005 les résultats d'une étude ouverte de phase II multicentrique (23). Les critères d'inclusion étaient la présence d'un CPNPC de stade avancé (IIIB ou IV) et un bon statut de performance du *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG; entre 0 et 2). Aucun traitement antécédent de chimiothérapie n'était permis. L'erlotinib a été administré quotidiennement à raison de 150 mg par voie orale. Ce traitement s'est poursuivi tant qu'aucune toxicité importante ou progression de la maladie n'était observée. Cinquante-quatre patients ont été recrutés, parmi lesquels 53 ont pu être évalués pour la réponse au traitement.

L'âge médian des patients était de 61 ans. Parmi les 53 patients, 13 avaient un statut de performance du ECOG de 0, 32 de 1 et huit de 2. L'analyse histopathologique a mis en évidence des cancers de type adénocarcinome (n = 23), squameux (n = 9), bronchiolo-alvéolaire (n = 6), à grande cellule (n = 8) ou non décrit (n = 7). Dix patients étaient fumeurs, 25 étaient d'anciens fumeurs et 18 n'avaient jamais fumé.

L'objectif premier de cette étude était d'obtenir une absence de progression de la maladie chez plus de 50 % des patients à la suite de six semaines de traitement. Cette absence de progression de la maladie a été observée chez 55 % des patients suivant un traitement quotidien de six semaines à l'erlotinib. Un des objectifs secondaires était d'évaluer le taux de réponse. Les meilleures réponses au traitement observées ont été les suivantes : 1,9 % des patients ont obtenu une réponse complète, 22,6 % une réponse partielle, 30,2 % une stabilisation de la maladie et 32,1 % une progression de leur maladie. Les patients atteints d'adénocarcinomes ou de carcinomes bronchiolo-alvéolaires, de même que les anciens fumeurs ou ceux n'ayant jamais fumé ont mieux répondu au traitement. Aucune progression de la maladie n'a été notée pour 14 patients. Douze (12) patients ont été traités pendant plus de six mois. Aucun résultat de survie n'a été rapporté. Une mutation K-ras a été observée chez huit patients.

Les principales toxicités de grade 1 ou 2 répertoriées ont été l'éruption cutanée (52,8 %), la diarrhée (52,8 %) et l'augmentation du niveau de bilirubine (11,3 %). Cinq patients ont présenté des toxicités de

grade 3 : éruption cutanée (n = 2), léthargie (n = 1), diarrhée (n = 1) et conjonctivite (n = 1). Aucune toxicité de grade 4 n'a été observée. Les autres objectifs secondaires prévus n'ont pas été discutés dans l'abrégé.

Jackman *et al.* ont également présenté les résultats préliminaires d'une étude de phase II à l'ASCO 2005 (24). Le design de cette étude était similaire à l'étude de Giaccone *et al.* (23). Par contre, les critères d'inclusion étaient différents : seuls les patients de plus de 70 ans ont été inclus. Cinquante-huit patients ont été recrutés. Tous les patients ont été évalués pour la survie et la toxicité du traitement, alors que seulement 55 patients ont pu être évalués pour la réponse au traitement.

L'âge médian des patients était de 76 ans (70 à 91 ans). Presque tous les patients (91 %) avaient un statut de performance du ECOG de 0 ou 1 et près des trois-quarts des patients (73 %) présentaient soit un adénocarcinome soit un carcinome bronchiolo-alvéolaire. Parmi tous les patients, trois étaient fumeurs, 49 ne fumaient plus et six n'avaient jamais fumé.

L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer la survie médiane. Celle-ci a été de 10,5 mois. Une réponse partielle a été observée chez 10,9 % des patients. La durée médiane de cette réponse partielle a été de 13,8 mois. Le traitement a permis de stabiliser la maladie chez 54,5 % des patients au cours d'une période médiane de 3,5 mois. Une progression de la maladie a été notée chez 34,5 % des patients.

Huit patients (13,8 %) ont dû interrompre leur traitement en raison d'effets indésirables. Les toxicités les plus fréquemment observées ont été l'éruption cutanée (81 %) et la diarrhée (69 %). Certaines toxicités de grade 3 ont été répertoriées : éruption cutanée (8,6 %), pneumonite interstitielle (5,2 %), anorexie (3,4 %), syndrome palmo-plantaire (3,4 %), augmentation du temps de céphaline activée / temps de prothrombine (3,4 %), saignement gastro-intestinal (1,7 %), hémoptysie (1,7 %), diarrhée (1,7 %) et glossite (1,7 %). Un décès relié au traitement a été rapporté (pneumonite). Cette étude était toujours en recrutement lors de la publication de l'abrégé.

4.2.1.2. Erlotinib en combinaison

Deux études de phase III randomisées et multicentriques, l'une publiée et l'autre présentée en abrégé de communication, ont porté sur la combinaison de l'erlotinib ou d'un placebo à une chimiothérapie dans le traitement du CPNPC avancé. L'étude *TRIBUTE (Tarceva Responses in Conjunction with Paclitaxel and Carboplatin)* a été publiée en septembre 2005 par Herbst *et al.* (données probantes de niveau I) (18). (21). Gatzemeier *et al.* ont quant à eux présenté les résultats de l'étude *TALENT (Tarceva Lung Cancer Investigation)* au congrès annuel de l'ASCO 2004 (21).

Toutes deux prévoyaient l'inclusion de patients avec CPNPC de stade avancé (IIIB ou IV) et avec un statut de performance du *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1. Une chimiothérapie concomitante au traitement (erlotinib ou placebo) a été administrée pendant un maximum de six cycles. Suivant cette chimiothérapie, un traitement avec l'erlotinib ou le placebo a été maintenu. L'étude *TALENT* a utilisé une combinaison de gemcitabine et cisplatine, alors que le traitement de chimiothérapie de l'étude *TRIBUTE* était à base de carboplatine et de paclitaxel. Pour les deux études, l'erlotinib a été administré quotidiennement à raison de 150 mg par voie orale. L'objectif primaire de ces études était d'évaluer la survie.

4.2.1.2.1 Étude de phase III : TRIBUTE (18)

Mille soixante-dix-neuf patients ont été recrutés. Le groupe placebo comportait 540 patients, alors que 539 composaient le groupe erlotinib. L'objectif primaire de l'étude était l'évaluation de la survie globale. La survie globale médiane a été similaire entre les deux groupes (placebo = 10,5 mois et erlotinib = 10,6 mois,

$p = 0,95$) et la survie à un an a été de 43,8 % pour le groupe placebo et de 46,9 % pour le groupe erlotinib. Des analyses univariées ont démontré que, parmi les patients n'ayant jamais fumé, ceux du groupe erlotinib ($n = 72$) ont obtenu une amélioration de la survie globale comparativement aux patients du groupe placebo ($n = 44$). À cet égard, la survie médiane de ce sous-groupe de patients a été de 10,1 mois pour le groupe placebo et de 22,5 mois pour le groupe erlotinib ($p = 0,01$).

Les objectifs secondaires évaluaient le taux de réponse et le temps écoulé avant la progression de la maladie. Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été rapportée concernant le taux de réponse (placebo = 19,3 % et erlotinib = 21,5 %, $p = 0,36$) et le temps médian avant progression (placebo = 4,9 mois et erlotinib = 5,1 mois, $p = 0,36$). Toutefois, parmi les patients n'ayant jamais fumé, une augmentation du taux de réponse (30,4 % *versus* 11,4 %, $p = 0,02$) et du temps médian avant progression (6,0 mois *versus* 4,3 mois, *hazard ratio* de 0,50 [0,31-0,80]) a été observée chez le groupe erlotinib comparativement au groupe placebo.

Les deux groupes présentaient une équivalence en termes d'incidence et de sévérité des toxicités, à l'exception notamment d'une augmentation des évidences d'éruptions cutanées et de diarrhées parmi le groupe erlotinib. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 8,6 % des patients du groupe erlotinib comparativement à 2,4 % des patients du groupe placebo. Les principaux effets indésirables graves rapportés ont été la diarrhée, la maladie pulmonaire interstitielle et l'éruption cutanée. Aussi, deux fois plus de décès reliés aux effets indésirables ont été observés parmi les patients du groupe erlotinib comparativement aux patients du groupe placebo (33 *versus* 15 décès). Tous les décès reliés à une infection ou à un trouble affectant le système gastro-intestinal sont survenus durant la période où l'erlotinib était administré de façon concomitante à la chimiothérapie. Le taux d'abandon était supérieur dans le groupe erlotinib (46,4 % *versus* 35,2 %). Les doses moyennes de chimiothérapie administrées étaient semblables dans les deux groupes.

4.2.1.2 Étude de phase III : TALENT (21)

Cette étude a recruté 1172 patients. Les caractéristiques démographiques de même que celles reliées à la maladie étaient, selon les auteurs, bien balancées entre les deux groupes, mais n'étaient pas présentées dans l'abrégé de communication. Aucune différence entre les deux groupes quant à la survie globale et le temps avant progression de la maladie n'a été notée. La survie globale a été de 309 jours pour le groupe placebo et de 301 jours pour le groupe erlotinib. Les temps avant progression ont été respectivement de 179 et 167 jours pour les groupes placebo et erlotinib. Également, aucune différence significative entre les deux groupes n'a été notée concernant la qualité de vie des patients (selon la *Lung Cancer Symptom Scale*).

Le profil de toxicité de la combinaison d'erlotinib et de chimiothérapie était similaire à celui de la chimiothérapie seule, à l'exception d'une augmentation des évidences d'éruptions cutanées et de diarrhées de grade 3 ou 4 dans le groupe erlotinib.

4.2.2. Traitement de deuxième intention ou plus

4.2.2.1. Erlotinib en monothérapie

4.2.2.1.1 Étude de phase III

L'étude de phase III BR.21, dirigée par le *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*, a été publiée en juillet 2005 par Shepherd *et al.* (données probantes de niveau I) (19). Cette étude randomisée

(ratio 2:1), effectuée en double insu, a comparé l'erlotinib à un placebo en deuxième ou troisième intention dans le traitement du CPNPC avancé. Seuls les patients n'étant plus éligibles à une chimiothérapie combinée après une ou deux intentions de traitement ont été inclus dans l'étude. Toutefois, les patients âgés de 70 ans ou plus pouvaient avoir reçu une thérapie avec un ou deux agents simples. Les patients ont reçu soit l'erlotinib administré quotidiennement à raison de 150 mg par voie orale soit un placebo. L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer la survie.

Sept cent trente et un patients ont été recrutés : 243 patients ont été attribués au groupe placebo et 488 patients au groupe erlotinib. Les caractéristiques démographiques et les principales variables pronostiques étaient bien distribuées entre les deux groupes. L'âge médian des patients du groupe erlotinib était de 62 ans (variant de 34 à 87 ans) et de 59 ans (variant de 32 à 89 ans) pour les patients du groupe placebo. À peine plus de la moitié des patients avaient reçu un seul traitement de chimiothérapie avant le début de l'étude (placebo = 50,2 % et erlotinib = 50,6 %). Parmi tous les patients, plus de 90 % avaient reçu une chimiothérapie à base de platine. Environ 50 % des patients présentaient un adénocarcinome (placebo = 49 % et erlotinib = 50,4 %) et les trois-quarts étaient fumeurs ou avaient déjà fumé (placebo = 77 % et erlotinib = 73,4 %).

Seuls les patients avec une maladie mesurable ont été considérés pour les analyses de réponses (complètes ou partielles). Lorsque les réponses complètes et partielles sont combinées, ce sont 8,9 % des patients du groupe erlotinib qui ont répondu au traitement comparativement à 0,9 % des patients du groupe placebo ($p < 0,001$). Parmi le groupe erlotinib, une réponse complète, une réponse partielle ou une stabilité de la maladie a été observée chez 45 % des patients. La durée médiane de cette réponse a été de 7,9 mois. De plus, une progression de la maladie a été observée chez 38 % des patients traités avec l'erlotinib. Les sous-groupes suivants ont été associés à une meilleure réponse au traitement : les femmes, les non-fumeurs, les asiatiques et les patients avec adénocarcinome. Le fait de ne jamais avoir fumé et la présence d'adénocarcinome et d'une surexpression ou d'une mutation du EGFR sont également des facteurs associés à une meilleure réponse au traitement.

Une augmentation statistiquement significative de la survie globale médiane a été observée pour le groupe erlotinib comparativement au groupe placebo (6,7 mois *versus* 4,7 mois, $p < 0,001$). La survie à un an a été de 31 % pour le groupe erlotinib comparativement à 22 % pour le groupe placebo. Des analyses de régression ont démontré que le traitement, l'origine asiatique, la présence d'un adénocarcinome et le fait de ne jamais avoir fumé sont tous des facteurs associés à une meilleure survie. Une meilleure survie médiane sans progression a été associée au groupe erlotinib (2,2 mois *versus* 1,8 mois, $p < 0,001$). Le traitement et le fait de ne jamais avoir fumé sont des facteurs associés à une meilleure survie sans progression. Parmi les groupes erlotinib et placebo, 378 et 209 décès ont respectivement été répertoriés.

Vingt-sept pour cent des patients du groupe erlotinib ont interrompu temporairement leur traitement en raison de toxicités induites par le traitement, dont 12 % à la suite d'une éruption cutanée et 5 % pour diarrhées. Une réduction de dose a été effectuée pour les mêmes raisons (toutes toxicités = 19 %, éruption cutanée = 12 % et diarrhée = 5 %). Parmi les patients traités avec l'erlotinib, les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été les suivantes : la fatigue (19 %), l'éruption cutanée (9 %), l'anorexie (9 %) et la diarrhée (6 %). Pour les patients du groupe placebo, les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été la fatigue (23 %), l'anorexie (5 %) et les infections (5 %). L'arrêt définitif de traitement en raison de toxicités est survenu chez 5 % des patients du groupe erlotinib et chez 2 % des patients du groupe placebo ($p = 0,02$). Deux décès par pneumonite reliés au traitement ont été rapportés (un patient par groupe).

4.2.2.1.2 Études de phase II

Pérez-Soler *et al.* ont publié les résultats d'une étude multicentrique ouverte de phase II portant sur le traitement du CPNPC avancé ou récidivant et préalablement traité avec une chimiothérapie à base de platine (données probantes de niveau III) (20). Cinquante-sept patients ont été recrutés. Les principaux critères d'inclusion étaient un diagnostic de CPNPC avancé ou récidivant de stade IIIB ou IV, une progression ou une rechute de la maladie à la suite d'une chimiothérapie à base de platine, la présence du EGFR et un statut de performance du ECOG situé entre 0 et 2. La présence de métastases cérébrales était tolérée à condition que la maladie cérébrale soit cliniquement stable depuis au moins huit semaines. L'erlotinib a été administré quotidiennement à raison de 150 mg par voie orale. Toutefois, une augmentation du dosage jusqu'à 200 mg par jour était possible dans les cas où les patients toléraient bien le dosage initial durant plus de quatre semaines. À l'inverse, une diminution par tranche de 25 à 50 mg était possible dépendamment des toxicités reliées au traitement. Le dosage quotidien minimal a été établi à 25 mg. Les patients ont été traités pour un minimum de huit semaines et un maximum de 52 semaines.

L'âge médian des patients était de 62 ans (variant entre 31 et 83 ans). Tous les patients ont été préalablement traités par chimiothérapie et 89,4 % d'entre eux ont également subi une chirurgie. La médiane de traitements antécédents de chimiothérapie a été de deux par patient (variant entre un et huit traitements). Presque tous les patients ont reçu un traitement de chimiothérapie à base de platine (96,5 %) et 82,5 % ont reçu un minimum de deux intentions de chimiothérapie. Les trois-quarts des patients (73,7 %) étaient d'anciens fumeurs et 17,5 % n'avaient jamais fumé. Une majorité de patients avaient un adénocarcinome (61,4 %) et la maladie était peu différenciée chez 42,1 % des patients.

L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer la réponse au traitement. Le taux global de réponse (réponses complètes et partielles) a été de 12,3 %. La durée médiane de réponse a été de 19,7 semaines. Des analyses multivariées ont démontré que le temps écoulé entre le dernier traitement de chimiothérapie et le début du traitement avec l'erlotinib serait un facteur prédictif de réponse au traitement. L'erlotinib a permis de stabiliser la maladie de 20 ou 22 patients (si la maladie a été évaluée selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé ou du *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor*) alors que près de la moitié des patients (49,1 %) ont vu leur maladie progresser.

La survie à un an a été de 40 %. Les survies médianes totales et sans progression ont été de 8,4 mois et 9 semaines, respectivement. Des analyses multivariées ont démontré que le temps écoulé entre le diagnostic et le début du traitement de même que le statut de performance du ECOG sont des facteurs prédictifs de survie. Vingt décès (35,1 %) ont été rapportés pendant la période de traitement ou moins de 30 jours suivant la fin du traitement. Parmi ces décès, 85 % d'entre eux ont été causés par une progression de la maladie alors que les autres sont reliés à des problèmes respiratoires sous-jacents au cancer.

L'analyse d'un sous-groupe de patients a permis de démontrer que les patients ayant été préalablement traités avec le docétaxel ont un meilleur taux de réponse comparativement au groupe entier (26,7 % *versus* 12,3 %). La survie médiane totale de ce sous-groupe de patients a été de 8,6 mois (intervalle de confiance à 95 % de 2,2 mois à 20,8 mois) et la survie à un an de 47 % (intervalle de confiance à 95 % de 21,3 % à 73,4 %). Par ailleurs, les patients ayant eu une éruption cutanée ont obtenu une survie significativement plus élevée que les autres patients. La survie médiane des patients sans éruption cutanée a été de 1,5 mois comparativement à 8,5 mois pour les patients avec éruption cutanée de grade 1 et 19,6 mois pour les patients avec éruption cutanée de grade 2 ou 3 ($p < 0,0001$).

Un arrêt de traitement a été nécessaire chez cinq patients (pour toxicité ou non consentement à l'étude), alors que le dosage a dû être diminué chez deux autres patients. La quasi-totalité des patients (98 %) ont eu des effets indésirables à la suite de leur traitement. Parmi ceux-ci, 67 % n'ont eu que des effets

indésirables de grade 1 ou 2, alors que 30 % ont eu au moins un effet indésirable de grade 3. Aucune toxicité de grade 4 n'a été répertoriée. Les principales toxicités (grade 1 à 3) ont été les suivantes : éruption cutanée (67 %), diarrhée (56 %), sécheresse cutanée (35 %), prurit (35 %), fatigue (28 %), nausée (25 %), perte d'appétit (23 %), dyspnée (21 %), anxiété (21 %), vomissement (19 %), glossodynie (18 %), stomatite (18 %), érythème (18 %), toux (16 %), dépression (16 %), douleur (14 %), arthralgie (14 %), constipation (12 %), dyspepsie (12 %), dysphagie (12 %), insomnie (12 %), perte de poids (12 %), sécheresse buccale (11 %), dysgueusie (11 %) et paresthésie (11 %).

Felip *et al.* ont publié en abrégé de communication au congrès annuel de l'ASCO 2005 les résultats d'une étude de phase II portant sur le CPNPC avancé préalablement traité avec une chimiothérapie à base de platine (25). Afin d'être éligibles à l'étude, les patients devaient avoir eu une progression de leur maladie après une chimiothérapie à base de platine. L'erlotinib a été administré quotidiennement à raison de 150 mg par voie orale. Cinquante-quatre patients ont été recrutés, mais la réponse tumorale n'a pu être évaluée que chez 49 d'entre eux.

L'âge médian des patients était de 56 ans (35 à 78 ans). Le groupe était composé majoritairement d'hommes (71 %), 49 % des patients présentaient un adénocarcinome et 33 % un carcinome à grandes cellules. Après six semaines, cinq patients (10,2 %) ont obtenu une réponse partielle. Parmi ces répondants, deux avaient une mutation au niveau du gène EGFR. Le traitement a permis de stabiliser la maladie chez 19 patients (38,8 %) et une progression de celle-ci a été observée chez 25 patients (51 %). Aucun résultat de survie n'a été rapporté. Une sous-analyse (n = 12) a démontré que l'erlotinib n'affecte pas l'expression du EGFR, alors qu'il favorise la diminution de l'expression de la MAPK phosphorylée (p = 0,002) et du Ki-67 (p = 0,033). Les seuls effets indésirables décrits ont été l'apparition d'éruption cutanée de grade 1 à 3 chez 70 % des patients.

Finalement, Kris *et al.* ont également publié un abrégé de communication au congrès annuel de l'ASCO 2004 (22). Cette étude de phase II a évalué l'utilisation de l'erlotinib dans le traitement du carcinome bronchiolo-alvéolaire. Les biopsies de 127 patients atteints d'un CPNPC inopérable de stade IIIB ou IV ont été consultées. Seuls les patients présentant des caractéristiques histopathologiques d'un carcinome bronchiolo-alvéolaire ont été recrutés (n = 83). L'erlotinib a été administré quotidiennement à raison de 150 mg par voie orale chez 69 de ces patients.

Seuls 26 % des patients ont préalablement reçu un traitement de chimiothérapie. L'âge médian des patients était de 65 ans (variant entre 33 et 85 ans). Presque tous les patients (91 %) avaient un indice de performance selon l'échelle de Karnofsky (*Karnofsky performance score*, KPS) d'au moins 80 %. Le quart des patients (25 %) avait un carcinome bronchiolo-alvéolaire « pur », alors que 74 % étaient atteints d'un adénocarcinome présentant des caractéristiques d'un carcinome bronchiolo-alvéolaire. Vingt-neuf pour cent des patients n'avaient jamais fumé.

La réponse a été évaluée chez 59 patients. Parmi ces patients, 15 (25,4 %) ont obtenu une réponse partielle. Une réponse a été obtenue chez 7,1 % (1/14) des patients présentant un carcinome bronchiolo-alvéolaire « pur » et chez 29,5 % (13/44) des patients atteints d'un adénocarcinome présentant des caractéristiques d'un carcinome bronchiolo-alvéolaire. Cette étude a mis en évidence une corrélation entre la réponse au traitement et le fait d'avoir ou non fumé : 36,8 % (7/19) de répondants parmi les non-fumeurs, 42,9 % (3/7) parmi les patients ayant fumé au plus cinq paquets-année et 15,2 % (5/33) parmi ceux ayant fumé au moins six paquets-année. La survie à un an du groupe entier a été de 58 %, alors que la survie médiane n'a pas été atteinte. Aucune toxicité n'a été rapportée par l'abrégé de communication.

5. DISCUSSION

L'erlotinib a été évalué en première et deuxième intentions de traitement, seul ou en combinaison avec une chimiothérapie concomitante, et chez des personnes âgées de moins ou de plus de 70 ans. Cette hétérogénéité de résultats, jumelée au nombre limité d'études répertoriées et au faible nombre de patients recrutés dans les études de phase II, rend difficile la comparaison entre les différents groupes de même que la discussion qui s'en suit.

L'utilisation de l'erlotinib seul en première intention de traitement chez les patients atteints de CPNPC avancé n'a été étudiée que dans deux études de phases II (23, 24). Ces études comportaient peu de patients (54 et 58 patients) et l'une portait exclusivement sur le traitement de patients âgés de plus de 70 ans (24). Toutefois, bien qu'une étude ait rapporté un taux de maladie stable relativement important (55 %), les taux de réponses complètes et partielles ont été modestes (entre 10,9 % et 24,1 %). La survie médiane rapportée dans l'une de ces deux études était d'environ dix mois (24). Ces études ne comportaient pas de groupe témoin et l'erlotinib n'a pas été comparé à la chimiothérapie de première intention.

Tel que l'avait suggéré les études avec le gefitinib, les études évaluant l'efficacité de la combinaison de l'erlotinib à une chimiothérapie de première intention n'ont démontré aucun bénéfice de cette association thérapeutique. Aucune amélioration de la survie (médiane, totale ou à un an), du taux de réponse ou du temps avant la progression n'a été démontrée, alors qu'une augmentation des toxicités cutanées et gastro-intestinales a été observée. Ces résultats ont été rapportés dans deux études de phase III (étude TALENT en abrégé de communication et étude TRIBUTE publiée) (18, 21). Les survies rapportées par ces deux études ont toutes deux été d'environ dix mois, ce qui se compare aux résultats obtenus avec d'autres combinaisons chimiothérapeutiques de première intention telles vinorelbine et cisplatine, paclitaxel et carboplatine, paclitaxel et cisplatine, gemcitabine et cisplatine, docétaxel et cisplatine ou docétaxel et carboplatine (8-11).

Les résultats obtenus lors d'études de phase II et III portant sur l'utilisation de l'erlotinib en monothérapie en deuxième intention de traitement ou plus se sont avérés plus encourageants. Les trois études de phases II recensées ont utilisé l'erlotinib à raison de 150 mg par jour et ont observé des taux de réponses (complètes et partielles) variant de 10,2 % à 25 % (20, 22, 25). Les taux observés de survie à un an ont quant à eux varié de 40 % à 58 % et une étude a rapporté une survie médiane de 8,4 mois (20). Dans ces études, d'importants taux de maladie stable ont été rapportés (35,1 % à 38,8 %).

Les résultats de ces études de phase II ont été confirmés par l'étude BR.21 de l'Institut national du cancer du Canada (19). La méthodologie de cette étude était rigoureuse. En effet, il apparaît qu'aucun biais inhérent au devis expérimental ne puisse influencer les résultats. Seuls les biais de performance et de détection auraient pu teinter l'interprétation de la réponse dû à l'incidence élevée d'éruptions cutanées chez les patients traités avec l'erlotinib. Cet effet a toutefois été neutralisé par le fait que les réponses des 333 premiers patients recrutés ont été évaluées par un organisme central. Par contre, bien que l'étude BR.21 ait démontré des résultats positifs statistiquement significatifs quant à la survie, la différence entre les deux groupes demeure modeste (6,7 mois *versus* 4,7 mois, $p < 0,001$). Le traitement à l'erlotinib a amélioré la survie médiane de deux mois, mais il a amélioré la survie sans progression d'à peine deux semaines.

Cet effet sur la survie peut sembler modeste, mais il apparaît tout de même comme étant cliniquement significatif : l'amélioration de la survie est similaire à celle obtenue avec l'utilisation du traitement standard actuel (docétaxel en deuxième intention de traitement), le taux de réponse à l'erlotinib en troisième intention de traitement est similaire à celui obtenu en deuxième intention de chimiothérapie, le profil des toxicités

s'avère relativement moins sévère que la chimiothérapie et l'étude BR.21 a même démontré un effet favorable sur les symptômes.

Par ailleurs, il avait été postulé que les patients présentant une tumeur avec certaines caractéristiques particulières auraient un potentiel plus grand de profiter de ce type de traitement. Des analyses stratifiées ont été effectuées afin d'évaluer le statut d'expression du EGFR, par immunohistochimie (IHC), chez ces patients. Les analyses statistiques n'ont pas permis de démontrer un avantage significatif du traitement pour les patients présentant une surexpression du EGFR en IHC (26). L'expression du EGFR a aussi été évaluée par hybridation *in situ* en fluorescence (*fluorescence in situ hybridization*, FISH). Tout comme l'analyse en IHC, la technique de FISH n'a pas permis de mettre en évidence un sous-groupe de patients potentiellement plus aptes à répondre à un traitement à l'erlotinib.

En plus de la surexpression, la présence d'une mutation au niveau des exons 18 à 22 du EGFR a aussi été analysée. Alors qu'il a été rapporté que seuls les patients porteurs de cette mutation répondraient au gefitinib et auraient ainsi un avantage de survie (27, 28), les analyses de sous-groupes de l'étude BR.21 n'ont pas permis de conférer un avantage de survie particulier ou d'identifier une catégorie de patients qui ne profitaient pas d'un traitement à l'erlotinib (19).

Initialement, le seul test prévu par l'étude BR.21 était l'évaluation de l'expression du EGFR par IHC. Cette technique est cependant différente de celle recommandée par l'Association canadienne des pathologistes. Malgré la décision de Santé Canada de restreindre l'utilisation de l'erlotinib aux patients ayant une tumeur dont le statut d'expression du EGFR est positif, cette condition semble difficilement applicable. En effet, l'étude BR.21 a clairement démontré que la faisabilité de ce genre d'analyses n'est possible que pour moins de 30 % des patients (19). L'étude BR.21 a également mis en évidence que ni l'IHC, ni le FISH, ni la technique de recherche de mutation du EGFR ne sont en mesure d'identifier les patients qui profiteraient spécifiquement d'un traitement à l'erlotinib. Il apparaît que cette partie de l'avis de conformité de Santé Canada soit pour l'instant peu applicable, contestable scientifiquement et liée à une forte interprétation si l'IHC est la technique retenue et est utilisée par les pathologistes selon des normes différentes de celles décrites dans l'étude BR.21.

Par ailleurs, les études de phase III BR.21 et TRIBUTE, de même que l'étude de phase II de Pérez-Soler *et al.* ont mis en évidence certains facteurs prédictifs de réponse et de survie par des analyses univariées et multivariées (18-20). Ces études ont également permis de démontrer un bénéfice significatif de l'erlotinib sur le taux de réponse et la survie parmi certains sous-groupes de patients. Les patients n'ayant jamais fumé semblent mieux répondre au traitement. Les études génomiques semblent aussi démontrer que les patients ayant une mutation tumorale du K-ras ne profitent pas du traitement à l'erlotinib (26).

Les études sur l'erlotinib ont aussi démontré la difficulté pour les médecins traitant les patients atteints de CPNPC de grader certaines toxicités, dont spécifiquement l'atteinte des téguments. Il est d'ailleurs probable que plusieurs patients ont été gradés comme ayant une toxicité de grade III sans toutefois vraiment présenter une telle toxicité. Une échelle permettant de grader spécifiquement l'atteinte des téguments pour les patients traités avec un inhibiteur du EGFR a donc été développée, de même qu'un guide de traitement de ces toxicités (29).

6. CONCLUSION

L'utilisation en combinaison avec la chimiothérapie en première ligne n'a globalement pas amélioré la survie et a augmenté la toxicité. La possibilité que certains sous-groupes puissent en bénéficier devra être étudiée de façon plus spécifique.

Les données en monothérapie de première intention sont préliminaires. Toutefois, une certaine amélioration de la survie a été observée en deuxième ou troisième intention lorsque la chimiothérapie n'était plus possible ou reconnue inefficace. L'erlotinib pourrait être plus avantageux pour certains sous-groupes de patients, mais les données actuelles ne permettent pas de faire cette différenciation. Un bénéfice existerait chez tous les sous-groupes, mais une sélection des patients plus susceptibles de bien réagir au traitement n'est pas possible sur la base des données de phase III.

7. RECOMMANDATIONS

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

- 1) que l'erlotinib soit utilisé à une dose de 150 mg en monothérapie en deuxième ou troisième intention de traitement après un échec à une chimiothérapie de première ou deuxième intention chez des patients atteints d'un CPNPC avancé et qui ne seraient plus admissibles à une chimiothérapie (recommandation de grade A) ;
- 2) que l'erlotinib ne soit pas utilisé seul ou en combinaison avec la chimiothérapie en première intention de traitement hors d'études cliniques (recommandation de grade A) ;
- 3) que l'erlotinib soit utilisé dans le traitement du CPNPC de stades précoces en contexte de recherche clinique seulement.

8. RÉFÉRENCES

1. Beaupré, M. Surveillance du cancer au Québec: nouveaux cas déclarés au fichier des tumeurs et mortalité par cancer de 1992 à 1998. Collection analyses et surveillance. Ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction générale de la santé publique, Direction de la santé et du bien-être. 2002, 205 p.
2. Société canadienne du cancer / Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2005. 2005, 118 p.
3. Novello, S and Le Chevalier, T. Chemotherapy for non-small-cell lung cancer. Part 1: Early-stage disease. *Oncology (Williston Park)*, 2003. 17(3):357-364.
4. Scagliotti, GV and Novello, S. Adjuvant therapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol Rep*, 2003. 5(4):318-325.
5. Gridelli, C, Rossi, A, and Maione, P. Treatment of non-small-cell lung cancer: state of the art and development of new biologic agents. *Oncogene*, 2003. 22(42):6629-6638.
6. Novello, S and Le Chevalier, T. Chemotherapy for non-small-cell lung cancer. Part 2: Advanced disease. *Oncology (Williston Park)*, 2003. 17(4):457-464, 469-471, 478-480, 483-484.
7. MacRae, R and Choy, H. Concurrent chemoradiotherapy for inoperable stage III non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol Rep*, 2003. 5(4):313-317.
8. 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):92-98.
9. Kelly, K, Crowley, J, Bunn, PAJ, Presant, CA, Grevstad, PK, Moinpour, CM, *et al.* Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*, 2001. 19(13):3210-3218.
10. Fossella, F, Pereira, JR, von Pawel, J, Pluzanska, A, Gorbounova, V, Kaukel, E, *et al.* Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol*, 2003. 21(16):3016-3024.
11. Kubota, K, Watanabe, K, Kunitoh, H, Noda, K, Ichinose, Y, Katakami, N, *et al.* Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2004. 22(2):254-261.
12. Salomon, DS, Brandt, R, Ciardiello, F, and Normanno, N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*, 1995. 19(3):183-232.
13. Cornianu, M and Tudose, N. Immunohistochemical markers in the morphological diagnosis of lung carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*, 1997. 43(3-4):181-191.
14. Woodburn, JR. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. *Pharmacol Ther*, 1999. 82(2-3):241-250.
15. Messersmith, WA, Laheru, DA, Senzer, NN, Donehower, RC, Grouleff, P, Rogers, T, *et al.* Phase I trial of irinotecan, infusional 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) with erlotinib (OSI-774): early termination due to increased toxicities. *Clin Cancer Res*, 2004. 10(19):6522-6527.
16. Hidalgo, M, Siu, LL, Nemunaitis, J, Rizzo, J, Hammond, LA, Takimoto, C, *et al.* Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol*, 2001. 19(13):3267-3279.

17. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-743_Tarceva_approv.PDF, consulté en ligne le 21 octobre 2005.
18. Herbst, RS, Prager, D, Hermann, R, Fehrenbacher, L, Johnson, BE, Sandler, A, *et al.* 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.
19. Shepherd, FA, Rodrigues Pereira, J, Ciuleanu, T, Tan, EH, Hirsh, V, Thongprasert, S, *et al.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005. 353(2):123-132.
20. Perez-Soler, R, Chachoua, A, Hammond, LA, Rowinsky, EK, Huberman, M, Karp, D, *et al.* Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2004. 22(16):3238-3247.
21. Gatzemeier, U, Pluzanska, A, Szczesna, A, Kaukel, E, Roubec, J, Brennscheidt, U, *et al.* Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 2004. 22(14S):abstract #7010.
22. Kris, MG, Sandler, A, Miller, V, Cespon, M, Zakowski, M, Pizzo, B, *et al.* Cigarette smoking history predicts sensitivity to erlotinib: Results of a phase II trial in patients with bronchioloalveolar carcinoma (BAC). *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 2004. 22(14S):abstract #7062.
23. Giaccone, G, Lechevalier, T, Thatcher, N, Smit, E, Janmaat, M, Rodriguez, J, *et al.* A phase II study of Erlotinib as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *2005 ASCO Annual Meeting*, 2005:abstract #7073.
24. Jackman, D, Lucca, J, Fidias, P, Rabin, MS, Lynch, TJ, Ostler, P, *et al.* Phase II study of the EGFR tyrosine kinase erlotinib in patients > 70 years of age with previously untreated advanced non-small cell lung carcinoma. *2005 ASCO Annual Meeting*, 2005:abstract #7148.
25. Felip, E, Rojo, F, Heller, A, Foernzler, D, Valverde, C, Klughammer, B, *et al.* Phase II pharmacodynamic trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients previously treated with platinum-based chemotherapy: preliminary results. *2005 ASCO Annual Meeting*, 2005:abstract #7100.
26. Tsao, MS, Sakurada, A, Cutz, JC, Zhu, CQ, Kamel-Reid, S, Squire, J, *et al.* Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med*, 2005. 353(2):133-144.
27. Lynch, TJ, Bell, DW, Sordella, R, Gurubhagavatula, S, Okimoto, RA, Brannigan, BW, *et al.* 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.
28. Janne, PA, Engelman, JA, and Johnson, BE. Epidermal growth factor receptor mutations in non-small-cell lung cancer: implications for treatment and tumor biology. *J Clin Oncol*, 2005. 23(14):3227-3234.
29. Perez-Soler, R, Delord, JP, Halpern, A, Kelly, K, Krueger, J, Sureda, BM, *et al.* HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist*, 2005. 10(5):345-356.
30. Cook, DJ, Guyatt, GH, Laupacis, A, and Sackett, DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1992. 102(4 Suppl):305S-311S.

9. ANNEXE I : 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.

¹ Adapté de Cook *et al.*, 1992 (30)

10. ANNEXE II : Erlotinib en première intention dans le traitement du cancer du poumon

Auteurs	Étude	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
ERLOTINIB EN MONOTHÉRAPIE						
Giaccone <i>et al.</i> , 2005 (23) <i>Abrégé</i>	Phase II multicentrique CPNPC avancé	Erlotinib : 150 mg/j, p.o.	54 (53 ¹)	Taux de contrôle tumoral : 55 % Meilleure réponse : 1 RC, 12 RP, 16 MS, 17 MP et 7 NE (RR 24,5 % [95 % IC: 13,8-38,3]) Aucune progression : n = 14 Traitement ≥ 6 mois : n = 12	Aucune mention	<u>Grades 1-2</u> : éruption cutanée (52,8 %), diarrhée (52,8 %) et ↑ bilirubine (11,3 %) <u>Grade 3</u> : éruption cutanée (3,4 %), léthargie (1,9 %), diarrhée (1,9 %) et conjonctivite (1,9 %) <u>Grade 4</u> : aucune toxicité
Jackman <i>et al.</i> , 2005 (24) <i>Abrégé</i>	Phase II CPNPC avancé chez patients > 70 ans	Erlotinib : 150 mg/j, p.o.	58 (55 ¹)	RP : 6/55 (10,9 %) MS : 30/55 (54,5 %) MP : 19/55 (34,5 %) Durée médiane de RP et MS : 13,8 mois et 3,5 mois	Survie médiane : 10,5 mois Décès (relié au traitement – pneumonite : 1,7 % (1/58))	Arrêt de tx : 13,8 % (8/58) Toxicités fréquentes : éruption cutanée (81 %) et diarrhée (69 %) <u>Grade ≥ 3</u> : éruption cutanée (8,6 %), pneumonite interstitielle (5,2 %), anorexie (3,4 %), érythème palmo-plantaire (3,4 %), ↑ PT/PTT (3,4 %), saignement gastro-intestinal (1,7 %), hémoptysie (1,7 %), diarrhée (1,7 %) et glossite (1,7 %)
ERLOTINIB EN COMBINAISON						
Gatzemeier <i>et al.</i> , 2004 (21) ⇒ <i>TALENT</i> <i>Abrégé</i>	Phase III randomisée multicentrique (164 centres internationaux) CPNPC avancé	A) placebo B) erlotinib : 150 mg/j, p.o. Gemcitabine et cisplatine x 6 cycles pour A et B ²	1172	Temps avant progression : A = 179 jours (95 % IC: 154-202) et B = 167 jours (95 % IC: 146-183) (p=NS)	Survie globale : A = 309 jours (95 % IC: 282-343) et B = 301 jours (95 % IC: 274-315) (p=NS)	Profil de toxicité pour B non inférieur à A ↑ des évidences de grades 3-4 pour éruption cutanée (A = <1 %, B = 10 %) et diarrhée (A = <1 % et B = 6 %)

Auteurs	Étude	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
Herbst <i>et al.</i> , 2005 (18) ⇒ <i>TRIBUTE</i>	Phase III randomisée multicentrique CPNPC avancé	A) placebo B) erlotinib : 150 mg/j, p.o. Paclitaxel (200 mg/m ²) et carboplatine (AUC concentration / temps de 6 mg/m ² x min) toutes les 3 semaines x 6 cycles pour A et B	1079 A) 540 B) 539	Taux de réponse (RC + RP) : A = 19,3 % et B = 21,5 % (p=0,36) Temps médian avant progression : A = 4,9 mois et B = 5,1 mois (HR 0,937 [95 % IC: 0,81-1,08], p=0,36) Parmi les patients n'ayant jamais fumé : → taux de réponse : A = 11,4 % (5/44) et B = 30,4 % (21/69) (p=0,02) → temps médian avant progression : A = 4,3 mois et B = 6 mois (HR 0,50 [95 % IC: 0,31-0,80])	Survie globale médiane : A = 10,5 mois et B = 10,6 mois (HR 0,995 [95 % IC: 0,86-1,16], p=0,95) Survie à 1 an : A = 43,8 % et B = 46,9 % Parmi les patients n'ayant jamais fumé : → survie : A = 10,1 mois et B = 22,5 mois (HR 0,49 [95 % IC: 0,28-0,85], p=0,01) Parmi les patients ayant survécu > 4 mois : → survie médiane : A = 12,2 mois et B = 13,6 mois (p=0,04) Parmi les patients ayant survécu > 6 mois : → survie médiane : A = 13,8 mois et B = 15,4 mois (p=0,007) Décès totaux : A = 63,8 % (340/540) et B = 61,2 % (322/539) Décès reliés à la toxicité : A = 4,4 % (15/340) et B = 10,2 % (33/322)	Arrêt de tx : A = 35,2 % (190/540) et B = 46,4 % (250/539) ↓ dosage : A = 3,1 % (17/540) et B = 25 % (135/539) Équivalence en terme d'effets indésirables à l'exception d'une ↑ des évidences pour éruption cutanée et diarrhée parmi B Effets indésirables graves : A = 2,4 % et B = 8,6 % – diarrhée (A = 1,1 % et B = 3,8 %), maladie pulmonaire interstitielle (A = 0,2 % et B = 1 %) et éruption cutanée (A = 0 % et B = 0,8 %)

¹Nombre de patients chez qui la réponse était évaluable. ²Les doses utilisées de gemcitabine et de cisplatine n'ont pas été décrites.

AUC : aire sous la courbe (*area under the curve*) ; CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules ; HR : *hazard ratio* ; IC : intervalle de confiance ; j : jour ; mg : milligramme ; MP : maladie en progression ; MS : maladie stable ; n : nombre de patients ; NE : non évaluable ; NS : non significatif ; p.o. : *per os* – par voie orale ; PT/PTT : temps de céphaline activée / temps de prothrombine ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; RR : risque relatif ; tx : traitement.

11. ANNEXE III : Erlotinib en deuxième intention ou plus dans le traitement du cancer du poumon

Auteurs	Étude	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
ERLOTINIB EN MONOTHÉRAPIE						
Shepherd <i>et al.</i> , 2005 (19) ⇒ BR.21 – National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group	Phase III randomisée double <i>insu</i> multicentrique CPNPC avancé en 2 ^e ou 3 ^e intention	A) placebo B) erlotinib : 150 mg/j, p.o.	731 A) 243 B) 488	RC + RP : A = 0,9 % (2/211) et B = 8,9 % (38/427) (p<0,001) RC + RP + MS : B = 45 % MP : B = 38 % Durée médiane de réponse : B = 7,9 mois Meilleures chances de réponse au tx parmi femmes (p=0,006), adénocarcinome (p<0,001), non-fumeurs (p<0,001) et asiatiques (p=0,02) Ne jamais avoir fumé (p<0,001), adénocarcinome (p=0,01) et expression du EGFR (p=0,03) sont des facteurs associés à une réponse au tx	Survie globale médiane : A = 4,7 mois et B = 6,7 mois (HR 0,70 [95 % IC: 0,58-0,85], p<0,001) Tx (p=0,002), origine asiatique (p=0,01), adénocarcinome (p=0,004) et ne jamais avoir fumé (p=0,048) sont associés à une meilleure survie Survie médiane sans progression : A = 1,8 mois et B = 2,2 mois (HR 0,61 [95 % IC: 0,51-0,74], p<0,001) Tx (p<0,001) et ne jamais avoir fumé (p<0,01) sont associés à une meilleure survie sans progression Décès : A = 209 et B = 378 Décès (relié au traitement – pneumonite : A = 0,4 % (1/243) et B = 0,2 % (1/488)	Interruption de tx : toutes toxicités (A = 5 % et B = 27 %, p<0,001) et éruption cutanée (A = 0 % et B = 14 %, p<0,001) Arrêt de tx : toutes toxicités (A = 2 % et B = 5 %, p=0,02) ↓ dosage : toutes toxicités (A = 2 % et B = 19 %, p<0,001), diarrhée (A = 0 % et B = 5 %, p<0,001) et éruption cutanée (A = 0 % et B = 12 %, p<0,001) <u>Grades 3-4</u> : éruption cutanée (A = 0 % et B = 9 %, p<0,001), anorexie (A = 5 % et B = 9 %, p=0,06), fatigue (A = 23 % et B = 19 %, p=0,33), diarrhée (A = <1 % et B = 6 %, p<0,001), infection (A = 5 % et B = 2 %, p<0,001) <u>Grades 1-4</u> : fatigue (A = 74 % et B = 79 %, p=0,22), éruption cutanée (A = 17 % et B = 76 %, p<0,001), anorexie (A = 56 % et B = 69 %, p<0,001), diarrhée (A = 19 % et B = 55 %, p<0,001), nausée (A = 34 % et B = 40 %, p=0,12), infection (A = 21 % et B = 34 %, p<0,001), toxicité oculaire (A = 9 % et B = 28 %, p<0,001), vomissement (A = 23 % et B = 25 %, p=0,52), stomatite (A = 3 % et B = 19 %, p<0,001), déshydratation (A = 6 % et B = 7 %, p=0,64)

Auteurs	Étude	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables
Pérez-Soler <i>et al.</i> , 2004 (20)	Phase II multicentrique ouverte CPNPC avancé préalablement traité avec chimiothérapie à base de platine	Erlotinib ¹ : 150 mg/j, p.o.	57	RC : 2/57 (3,5 %) RP : 5/57 (8,8 %) RC + RP : 12,3 % (95 % IC: 5,1-23,7) MS ² : 20-22/57 (35,1-38,6 %) MP : 28/57 (49,1 %) Durée médiane de réponse : 19,7 semaines (11,7-80,3) Selon analyses multivariées, le temps depuis la dernière chimiothérapie est un facteur prédictif de réponse au tx (OR 6,1 [95 % IC: 1,2-32], p=0,033)	Survie à 1 an : 40 % (95 % IC: 28-54) Survie médiane totale : 8,4 mois (95 % IC: 4,8-13,9) Survie médiane sans progression : 9 semaines (95 % IC: 8-15) Selon analyses multivariées, le temps depuis le diagnostic (HR 0,35 [95 % IC: 0,19-0,64], p=0,0007) et le statut de performance ECOG (HR 1,92 [95 % IC: 1,02-3,61], p=0,04) sont des facteurs prédictifs de survie Décès : 35,1 % (20/57)	Arrêt de tx : n = 5 pour toxicité ou non consentement à l'étude ↓ dosage : n = 2 ⇒ 98 % ont eu des effets indésirables, 67 % n'ont eu que des effets de grades 1-2 et 30 % ont eu au moins un effet indésirable de grade 3 Grades 1-3 : éruption cutanée (67 %), diarrhée (56 %), sécheresse cutanée (35 %), prurit (35 %), fatigue (28 %), nausée (25 %), perte d'appétit (23 %), dyspnée (21 %), anxiété (21 %), vomissement (19 %), glossodynie (18 %), stomatite (18 %), érythème (18 %), toux (16 %), dépression (16 %), douleur (14 %), arthralgie (14 %), constipation (12 %), dyspepsie (12 %), dysphagie (12 %), insomnie (12 %), perte de poids (12 %), sécheresse buccale (11 %), dysgueusie (11 %) et paresthésie (11 %)
Felip <i>et al.</i> , 2005 (25) <i>Abrégé</i>	Phase II CPNPC avancé préalablement traité avec chimiothérapie à base de platine	Erlotinib : 150 mg/j, p.o.	54 (49 ³)	RP : 5/49 (10,2 %) MS : 19/49 (38,8 %) MP : 25/49 (51 %)	Aucune mention	Grades 1-3 : éruption cutanée (70 %)
Kris <i>et al.</i> , 2004 (22) <i>Abrégé</i>	Phase II Carcinome bronchiolo-alvéolaire	Erlotinib : 150 mg/j, p.o.	69 (59 ³)	RP : 15/59 (25,4 % [95 % IC: 15-38]) Corrélation entre réponse et fumeur : jamais = 7/19 (36,8 %), ≤ 5 paquets-année = 3/7 (42,9 %) et ≥ 6 paquets-année 5/33 (15,2 %)	Survie à 1 an : 58 % (95 % IC: 44-76) Survie médiane non atteinte	Aucune mention

¹↑ à 200 mg si tolérance à 150 mg durant plus de 4 semaines. ↓ de 25 mg à 50 mg selon toxicités. Dosage quotidien minimal de 25 mg. Tx entre huit et 52 semaines. ²n=20 selon les critères de la *World Health Organization* (WHO), n=22 selon les critères du *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor* (RECIST). ³Nombre de patients chez qui la réponse était évaluable.

CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules ; EGFR : récepteur du facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor receptor*) ; HR : *hazard ratio* ; IC : intervalle de confiance ; j : jour ; mg : milligramme ; MP : maladie en progression ; MS : maladie stable ; n : nombre de patients ; OR : *odds ratio* ; p.o. : *per os* – par voie orale ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; tx : traitement.

12. ANNEXE IV. Guide d'administration et fiche de conseils destinées aux patients

La présente section comprend le guide d'administration de l'erlotinib (Tarceva^{MD}) en monothérapie, ainsi que des feuillets d'information en français et en anglais destinés aux patients traités avec cet agent. Ces outils, préparés à l'intention des pharmaciens, ont été rédigés par des membres du Regroupement des pharmaciens en oncologie de l'Association des pharmaciens d'établissements de santé (APES). Ils sont disponibles sur le site Internet du Groupe d'étude en oncologie du Québec (GÉOQ; www.geoq.info).

Guide d'administration

Protocole : Erlotinib (Tarceva^{MD})

Regroupement des pharmaciens en oncologie
Août 2005

Préparé en collaboration avec :



- 1) Application thérapeutique
- 2) Guide d'administration
- 3) Guide d'ajustement posologique
- 4) Monitoring
- 5) Références

1) Application thérapeutique :

- Traitement en monothérapie du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique, dont le statut EGFR est positif ou inconnu et après l'échec d'au moins une chimiothérapie¹.
- Visée palliative.

2) Guide d'administration :

2.1 – Description du protocole¹⁻³ :

- L'erlotinib s'administre sans arrêt par voie orale une fois par jour au moins une heure avant ou deux heures après l'ingestion de nourriture.
- Le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition de toxicité inacceptable. Il n'y a pas de preuve que de poursuivre le traitement après la progression apporte des bénéfices.

2.2 – Schéma d'administration¹ :

Médicament	Dose	Description
Erlotinib	150 mg / jour	<ul style="list-style-type: none">• Par voie orale.• Comprimés de 100 et 150 mg.• Ne pas couper, écraser ou mâcher.*• Une heure avant ou deux heures après l'ingestion de nourriture.

* Le comprimé peut être dissous dans 50 ml d'eau si difficile à avaler².

2.3 – Thérapie de support :

- Hydratation : aucune au préalable.
- Antiémétiques : potentiel émétique faible (< 30%)¹
 - Pré-chimiothérapie : aucune au préalable.
 - Post-chimiothérapie : prochlorpérazine ou métoclopramide au besoin si nausées ou vomissements.
- Surveillance de la diarrhée :
 - Pour les diarrhées de grade 1 ou 2, le loperamide est indiqué¹. En cas de diarrhées graves, le loperamide à haute dose (4 mg dès la première diarrhée suivi de 2 mg aux deux heures jusqu'à 12 heures sans épisode de diarrhée) s'est avéré très efficace. S'assurer que le patient ait une prescription de loperamide et lui expliquer comment le prendre^{4,5}.
 - Ne pas oublier que les comprimés TARCEVA contiennent du lactose¹.

3) Guide d'ajustement posologique :

Fonction rénale	Aucun ajustement requis ²
Fonction hépatique	Aucune donnée disponible. *Prudence : l'erlotinib est principalement métabolisé au foie. Réduction de dose ou arrêt du traitement si dysfonction hépatique ou si toxicité ^{1,2}

*Seuls les patients avec des fonctions rénale et hépatique normales étaient inclus dans le protocole BR.21 (créatinine sérique et bilirubine sérique < 1,5 fois la limite supérieure de la normale et ALT < 2 fois la limite supérieure de la normale). Par ailleurs, si l'élévation de ALT était clairement causée par des métastases, des valeurs < 5 fois la limite supérieure de la normale étaient acceptées. (Source : protocole BR.21, version amendée du 29 août 2002.)

Ajustement de dose selon les toxicités reliées à l'erlotinib³

Toxicité	Grade	Intervention
Diarrhée	≥ 2	Lopéramide (Section 2.3-Thérapie de support).
	≥ 3, malgré le lopéramide à dose optimale.	Suspendre le traitement ad grade ≤ 1 et réduire la dose d'un niveau.
Éruptions cutanées	≥ 3	Suspendre le traitement et instaurer un <u>traitement symptomatique</u> du rash ad grade ≤ 1 et réduire la dose d'un niveau.

Critères communs de toxicité du NCI (version 2).

Échelle des ajustements posologiques² :

Médicament	Dose de départ	Niveau - 1	Niveau - 2 *
Erlotinib	150 mg	100 mg	Arrêter le traitement

* Certains médecins suggèrent d'administrer 100 mg aux deux jours si la dose de 100 mg die doit être diminuée. Cette dose n'a pas été validée par une étude clinique ou de pharmacocinétique. Il est donc laissé au médecin traitant le soin de décider si l'administration du médicament est toujours indiquée.

4) Monitoring :

4.1 - Effets indésirables :

- Les éruptions cutanées ont été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (75%). Elles sont généralement de grade 1 ou 2 et ne nécessitent pas d'intervention. L'éruption acnéiforme touche le visage, le cou et la partie supérieure du tronc. Le temps médian d'apparition de l'éruption est de huit jours. L'éruption atteint son intensité maximale durant la seconde semaine et disparaît généralement même si la thérapie est continuée^{1,2,4}. Différents traitements ont été utilisés (rétinoïdes, vitamine A et D, corticostéroïdes) avec plus ou moins de succès. Par contre, la minocycline et le sulfadiazine d'argent ont démontré un effet bénéfique dans une étude².
- La diarrhée est fréquente (54%), généralement de grade 1 ou 2, ne nécessite pas toujours d'intervention et survient en moyenne 12 jours après le début du traitement. Elle ne s'aggrave pas avec la durée du traitement et répond bien au loperamide (Section 2.3- Thérapie de support). Dans certains cas (6%), elle peut être grave (grade 3 et 4) et entraîner une déshydratation^{1,2,4}.
- Des nausées (33%) et des vomissements (23%) peuvent survenir et sont généralement de faible intensité. Ils sont bien maîtrisés par les antiémétiques (Section 2.3- Thérapie de support)⁴.
- Quelques cas de saignements gastro-intestinaux (2%) ont été rapportés. Certains étaient associés à l'administration concomitante de warfarine ou d'AINS¹.
- Des cas de pneumonie interstitielle (0,8%) incluant des décès ont rarement été signalés. Les symptômes pulmonaires sont apparus cinq jours à neuf mois (moyenne de 47 jours) après le début du traitement. L'apparition soudaine ou l'aggravation de symptômes pulmonaires inexplicables tels que dyspnée, toux et fièvre, commande l'interruption du traitement en attendant l'évaluation diagnostique. Si la présence de pneumonie interstitielle est confirmée, interrompre le traitement et instaurer une thérapie appropriée^{1,2,4}.
- L'élévation des AST/ALT et de la bilirubine a été observée. Cette élévation est transitoire et généralement de grade 1^{1,4}.
- Des problèmes oculaires ont été rapportés, soit la conjonctivite (12%) et la kératoconjonctivite sèche (12%)^{1,4}.

Description des principaux effets indésirables*, 1 :

Effets indésirables	Incidence globale (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Éruptions cutanées	75	8	<1
Diarrhées	54	6	<1
Nausées	33	3	0
Vomissements	23	2	<1
Fatigue	52	14	4
Anorexie	52	8	1
Dyspnée	41	17	11
Toux	33	4	0
Infection	24	4	0

*Les effets indésirables ont été évalués selon les Critères communs de toxicité du NCI (version 2).

4.2 – Interactions cliniques significatives^{1,2,4} :

- Avec les **inhibiteurs du CYP3A4** : bloqueurs des canaux calciques (ex : diltiazem, vérapamil), antifongiques (ex : kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole), macrolides (ex : érythromycine, clarithromycine), certaines fluoroquinolones (ex : norfloxacine), certains antiviraux (ex : ritonavir, atazanavir, indinavir) néfazodone et le jus de pamplemousse.
 - Augmentation de la concentration plasmatique de l'erlotinib et de sa toxicité par diminution de son métabolisme.
 - Éviter l'administration concomitante. Si l'association ne peut être évitée, surveiller les effets indésirables et réduire la dose de l'erlotinib d'un niveau ou plus.
 - Gravité : modérée.
- Avec les **inducteurs du CYP3A4** : rifampicine, les anticonvulsivants (ex : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital), le millepertuis et certains antiviraux (ex : efavirenz, névirapine).
 - Diminution de la concentration plasmatique de l'erlotinib et de son efficacité par augmentation de son métabolisme.
 - Éviter l'administration concomitante dans la mesure du possible.
 - Gravité : majeure.
- Avec la **warfarine et dérivés coumariniques** :
 - Augmentation de l'effet anticoagulant de la warfarine par un mécanisme inconnu.
 - Surveiller le RIN et ajuster la dose de coumadin.
 - Gravité : modérée

4.3 – Suivi de laboratoires :

- Bilan de base initial : FSC, AST, ALT, bilirubine totale, phosphatase alcaline, BUN, créatinine sérique.
- Hématologique : suivi selon l'évolution clinique.
- Fonction hépatique : suivi périodique une fois par mois.

5) Références :

1. Hoffman-La Roche Limitée. Monographie d'erlotinib (Tarceva). Mississauga, juin 2005.
2. Cancer Care Ontario, site Internet : www.cancercare.on.ca (erlotinib), consulté en ligne le 26 juillet 2005.
3. Shepherd, FA, Rodrigues Pereira, J, Ciuleanu, T, Tan, EH, Hirsh, V, Thongprasert, S, *et al.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005. 353(2):123-132.
4. Hutchison TA et Shahan DR (eds): DRUGDEX System. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 9/2005).
5. Hidalgo, M, Siu, LL, Nemunaitis, J, Rizzo, J, Hammond, LA, Takimoto, C, *et al.* Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol*, 2001. 19(13):3267-3279.

Feuillelet d'information destiné au patient

Protocole : Erlotinib

(Tarceva^{MD})

Regroupement des pharmaciens en oncologie
Septembre 2005

Préparé en collaboration avec :



MÉDICAMENT	HORAIRE D'ADMINISTRATION
Erlotinib	Comprimé(s) à prendre par voie orale une fois par jour au moins une heure avant ou deux heures après avoir pris de la nourriture.

Généralités associées à votre traitement :

- Ce médicament est utilisé pour empêcher la multiplication des cellules anormales et les détruire.
- Une prise de sang sera faite régulièrement. La dose du médicament pourra être ajustée si nécessaire selon le résultat et/ou selon les effets indésirables survenus précédemment.
- L'effet du médicament sur l'embryon n'est pas connu lorsqu'il est administré pendant la grossesse. La prise d'un moyen de contraception pendant le traitement est donc fortement recommandée. L'allaitement est contre-indiqué pendant toute la durée de la chimiothérapie.
- Une vie sexuelle active n'est pas interdite durant vos traitements. Cependant, une diminution du désir peut survenir de façon temporaire durant cette période. Cela peut être influencé par plusieurs facteurs : fatigue, stress, etc.
- La consommation d'alcool (en petite quantité) est considérée sécuritaire et n'affectera pas l'efficacité du traitement.
- Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez l'intention de consommer d'autres médicaments (même ceux ne nécessitant pas de prescription) ou des produits naturels. Certains médicaments pourraient provoquer une interaction avec votre traitement et soit en diminuer son efficacité ou en augmenter les effets indésirables.

Effets indésirables et mesures à prendre :

EFFETS INDÉSIRABLES	MESURES À PRENDRE
Des maux de cœur habituellement légers peuvent survenir durant votre traitement.	<ul style="list-style-type: none"> • Au besoin, des médicaments pour prévenir les maux de cœur pourraient vous être prescrits. • Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des maux de cœur qui vous incommode.
Habituellement, aucune perte de cheveux ne se produit avec ce traitement.	
Une diminution des globules blancs est peu probable pendant le traitement mais vous pourriez tout de même être plus à risque de contracter des infections durant cette période.	<ul style="list-style-type: none"> • Lavez-vous les mains souvent. • Durant cette période, évitez d'entrer en contact avec des gens qui ont des maladies contagieuses. • Signalez-nous rapidement tous signes d'infection (fièvre, frisson, toux, maux de gorge, douleur lorsque vous urinez, etc.). • Consultez votre médecin ou présentez-vous immédiatement à l'urgence si vous faites de la fièvre (_____°C ou _____°F).
Une éruption cutanée peut survenir environ une à deux semaines après le début du traitement. Il s'agit d'une réaction pouvant apparaître au niveau du visage, du cou et de la partie supérieure du thorax. Cette réaction ressemble à de l'acné et disparaît habituellement d'elle-même malgré la poursuite du traitement.	<ul style="list-style-type: none"> • Si cela se produit et vous incommode, consultez votre médecin ou votre pharmacien qui pourront vous conseiller des mesures appropriées.
De la fatigue et une diminution de l'appétit peuvent survenir durant votre traitement. Ceci peut être relié à plusieurs facteurs (médication, stress, maladie, etc.).	<ul style="list-style-type: none"> • Gardez un bon niveau d'activité, mais reposez-vous lorsque vous en sentez le besoin. • Mangez plus souvent mais en petites quantités à la fois.

EFFETS INDÉSIRABLES	MESURES À PRENDRE
<p>De la diarrhée peut survenir et débuter environ 12 jours après le début de votre traitement. Habituellement, la diarrhée n'est pas sévère et ne s'aggrave pas avec la durée du traitement.</p>	<p>La diarrhée doit être traitée avec le lopéramide (Imodium®):</p> <p>Si la diarrhée est légère à modérée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suivez les instructions sur l'emballage de lopéramide : prenez deux comprimés au départ puis un comprimé après chaque diarrhée (maximum de huit comprimés par période de 24 heures). <p>Si vous avez plus de quatre à six selles par jour ou si vous allez à la selle durant la nuit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prenez deux comprimés au départ puis un comprimé aux deux heures régulièrement le jour et deux comprimés aux quatre heures régulièrement la nuit jusqu'à ce que vos selles soient redevenues normales depuis au moins 12 heures. • <i>Cette dose est beaucoup plus élevée que celle recommandée sur l'emballage. Il est très important que vous preniez le médicament à cette dose élevée pour arrêter votre diarrhée.</i> <p>Autres mesures à prendre :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Buvez beaucoup de liquide (huit à dix verres par jour). • Mangez et buvez souvent mais en petites quantités. • Évitez les aliments riches en fibres (céréales, fruits, légumes, etc.). • Avisez votre médecin ou votre pharmacien si la diarrhée ne s'améliore pas dans les 24 heures suivant la prise du lopéramide.
<p>Vous pourriez éprouver de la difficulté à respirer, accompagnée ou non de toux. Ces symptômes peuvent être reliés à votre traitement ou à votre maladie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Si toutefois vous notez une difficulté soudaine à respirer accompagnée de toux ou de fièvre, communiquez immédiatement avec votre médecin ou présentez-vous à l'urgence.
<p>De l'irritation accompagnée ou non de rougeur et d'enflure au niveau des yeux, de même qu'une vision brouillée peuvent parfois survenir.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Consultez votre pharmacien ou votre médecin qui pourra vous conseiller des mesures appropriées si nécessaire.

EFFETS INDÉSIRABLES	MESURES À PRENDRE
	<ul style="list-style-type: none">• Si possible, évitez de porter des verres de contact pendant le traitement.
Votre peau pourrait devenir plus sèche. Des rougeurs ou de la démangeaison peuvent survenir.	<ul style="list-style-type: none">• Au besoin, utilisez une crème hydratante.

Considération spéciale reliée à votre traitement :

- Prenez vos comprimés d'erlotinib, tel que prescrit, une fois par jour avec un grand verre d'eau une heure avant ou deux heures après avoir pris de la nourriture. Si vous oubliez une dose, vous pouvez la reprendre dès que vous y pensez mais ne doublez pas votre prochaine dose. Cependant, essayez de prendre vos comprimés à la même heure à chaque jour.
- Évitez de consommer du pamplemousse ou du jus de pamplemousse pendant votre traitement.
- Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas croquer, couper ou écraser les comprimés. Si vous avez de la difficulté à avaler les comprimés, parlez-en à votre pharmacien qui pourra vous conseiller des mesures appropriées.
- Lavez- vous immédiatement les mains, après avoir manipulé vos comprimés.
- Conservez vos comprimés loin de la portée des enfants, à la température de la pièce, à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

Pharmacien : _____

Téléphone : _____

Entre ___h___ et ___h___ (du lundi au vendredi)

General Information for Patients

Protocol : Erlotinib (Tarceva™)

Regroupement des pharmaciens en oncologie
September 2005

In collaboration with:



MEDICATION	ADMINISTRATION
Erlotinib	Oral tablet(s) once a day. Tablet(s) should be swallowed with a glass of water on an empty stomach, one hour before or two hours after food.

General information associated with your treatment:

- This medication is used to prevent multiplication of abnormal cells and destroy them.
- A blood test will be done regularly. Depending on the results and/or side effects of the previous treatment, the dose of the medication might be adjusted.
- The safety of erlotinib during pregnancy has not been established. Individuals of childbearing potential should use effective contraceptive methods during treatment. Breast-feeding is contraindicated during chemotherapy.
- You can have an active sexual life during your treatments. However, a decrease in your sexual drive may occur during this period. This may also be influenced by different factors (fatigue, stress, etc.).
- Consumption of alcohol (in small quantities) is permitted and will not affect the efficacy of the treatments.
- Consult your doctor or pharmacist before you take other medications (even over the counter medications available without a prescription) or natural products. These may provoke an interaction with your treatment and diminish its efficacy or increase side effects.

Side effects and management:

SIDE EFFECTS	MANAGEMENT
Nausea, usually light, may occur during your treatment.	<ul style="list-style-type: none"> As deemed necessary, you may be prescribed medication to be taken for the prevention of nausea. Communicate with your doctor or pharmacist if your medication does not relieve your nausea.
Usually there is no hair loss with this treatment.	
A decrease in the white blood cells is unlikely during your treatment. However, you may be at higher risk to contact infections during this period.	<ul style="list-style-type: none"> Wash your hands often. During this period, avoid coming in contact with people who have contagious diseases. Contact us quickly if you notice any signs of infection (fever, chills, cough, sore throat, pain while you urinate, etc.). Consult your doctor or go immediately to the Emergency Department if you have a fever of _____°C or _____°F).
You might develop a rash on face, neck, chest, back, and arms, beginning about one or two weeks after starting erlotinib. This reaction looks like acne and resolves by itself even if you continue taking the medication.	<ul style="list-style-type: none"> If this occurs, consult your pharmacist or your doctor who will recommend appropriate measures.
Significant fatigue and loss of appetite may occur during your treatment. It may be related to many factors (medication, stress, disease, etc.).	<ul style="list-style-type: none"> Maintain a good level of activity but take some rest when you feel tired. Eat more often, in smaller quantities.
You might experience diarrhea, which may start approximately 12 days after the beginning of the treatment. It is usually mild and does not get worse with time.	<p>Diarrhea must be treated with loperamide (Imodium®):</p> <p>If the diarrhea is mild to moderate:</p> <ul style="list-style-type: none"> Follow the instructions on the loperamide package insert: take two tablets at the beginning then one tablet after each liquid bowel movement (maximum of eight tablets in 24 hours). <p>If you have more than four to six loose stools per day or experience diarrhea during the night:</p> <ul style="list-style-type: none"> Take two tablets to start then one tablet every two hours during the day and two tablets every four hours at night until your bowel movements return to normal for at least 12 hours. <i>This dose is much more than recommended on the packaging. It is important to take the medication at the higher doses to stop the</i>

SIDE EFFECTS	MANAGEMENT
	<p><i>diarrhea.</i></p> <p>Other measures to take:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drink lots of liquids (8-10 glasses a day). • Eat and drink often but in small quantities. • Avoid foods that are rich in fibre (cereals, fruits, vegetables, etc.). • Speak to your doctor or pharmacist if the diarrhea does not improve after taking loperamide for 24 hours.
<p>You might have difficulty breathing with or without cough. These symptoms might be related to your disease or to your treatment.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • However, if you suddenly experience difficulty breathing with cough and/or fever, consult your doctor or go immediately to the Emergency Department.
<p>You may experience local irritation with or without swelling and redness around your eyes and sometimes blurred vision.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Consult your pharmacist or your doctor who will recommend appropriate measures, if necessary. • If possible, avoid wearing contact lenses while taking this drug.
<p>Your skin may become drier. Redness and itchiness may develop.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Use a moisturizing cream as needed.

Special considerations:

- Take your erlotinib tablets, as prescribed once a day, with a glass of water on an empty stomach, one hour before or two hours after food. If you forget a dose, you may take it as soon as you remember but do not double your next dose. Try, however, to take your pills in a regular, routine manner.
- Tablets must be swallowed whole. Do not chew, split or crush the tablets. If you are unable to swallow the tablet(s), consult your pharmacist who will recommend appropriate measures.
- Avoid eating grapefruit or drinking grapefruit juice during your treatment.
- Wash your hands immediately after handling your tablets.
- Keep your medication at room temperature, out of reach of children and protected from light, heat or moisture.

Pharmacist: _____

Phone: _____

From ___h to ___h (Monday to Friday).

13. ANNEXE V

13.1. Rédaction

M^{me} Mélanie Kavanagh, Ph.D.

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne

D^r Bruno Raby, pneumologue

D^r Denis Soulières, hématologue et oncologue médical

D^r Renaud Whittom, hématologue et oncologue médical

L'annexe IV (Guides d'administration et feuillets de conseils destinés aux patients) a été rédigée par des membres du Regroupement des pharmaciens en oncologie de l'Association des pharmaciens d'établissements de santé (APES), soit :

M. Alain Bureau, pharmacien

M^{me} Caroline Charest, pharmacienne

M^{me} Nathalie Demers, pharmacienne

M^{me} Andrée Ducharme, pharmacienne

M^{me} Annick Dufour, pharmacienne

M^{me} Danielle Ferron, pharmacienne

M^{me} Suzanne Frenette, pharmacienne

M^{me} Suzannne Goyette, pharmacienne

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne

M. Jean Morin, pharmacien, président

M. Yves Rousseau, pharmacien

M^{me} France St-Pierre, pharmacien

M^{me} Lucie Surprenant, pharmacien, vice-présidente

M. Marc-Alexandre Vincent, pharmacien

13.2. Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

D^r Normand Blais, hématologue et oncologue médical

M. Alain Bureau, pharmacien

M. Martin Coulombe, M.Sc., M.A.P., coordonnateur

D^r Félix Couture, hématologue et oncologue médical, président

D^r Normand Gervais, chirurgien

M^{me} Mélanie Kavanagh, Ph.D., méthodologiste

M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Programme de gestion thérapeutique des médicaments

M. Jean Morin, pharmacien

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien

M^{me} Mireille Poirier, pharmacienne

D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical

D^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue

D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical

M^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne

D^r François Vincent, radio-oncologue

14. ANNEXE VI

14.1. Dégagement de responsabilité

Ce document a été préparé avec soin. Cependant, toute personne désirant le consulter ou utiliser l'information fournie doit faire preuve de jugement dans l'application clinique des données ou recourir à une personne qualifiée au besoin. Le présent rapport ne constitue pas les orientations du ministère de la Santé et des Services sociaux. Il représente l'opinion du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie et de ses collaborateurs, appuyée sur les données probantes. Son contenu n'engage que ses auteurs.

14.2. Ce guide s'adresse à :

Tous les médecins, pharmaciens et autres professionnels de la santé intéressés par l'utilisation optimale de l'erlotinib et le traitement du cancer du poumon.

14.3. Conflits d'intérêts

Dr Renaud Whittom a participé de façon ponctuelle à des comités consultatifs à deux occasions pour la compagnie Roche en 2005. Dr Benoît Samson, Dr Félix Couture et Dr Denis Soulières ont fait partie du comité aviseur scientifique international de Roche. Dr Denis Soulières a également obtenu un financement de recherche pour diverses études par Roche ainsi que par le groupe d'essais cliniques de l'Institut national du cancer du Canada impliquant l'erlotinib. La rémunération est demeurée inférieure à 10 000\$ par an et les subventions totales pour la recherche ont été d'environ 75 000\$ sans salaire associé.

14.4. Financement

La production de ce guide a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.