

Carcinome pulmonaire non à petites cellules

Avantage de survie soutenu avec le nivolumab – données actuelles à 2 ans

Le nivolumab (Opdivo®) est le premier inhibiteur de PD-1, qui a montré un avantage de survie en cas de carcinome pulmonaire non à petites cellules, préalablement traité, par rapport à la thérapie standard par le docétaxel. Les données présentées au meeting annuel ASCO en juin 2016 confirment maintenant une survie globale supérieure chez les patients traités par le nivolumab, également après 2 ans.

L'inhibiteur de PD-1, le nivolumab, a élargi les possibilités thérapeutiques du carcinome pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) (1,2). Contrairement aux hypothèses précédentes, selon lesquelles le CPNPC est une tumeur non immunogène (3), le blocage des checkpoints immunologiques avec le nivolumab s'avère être efficace dans la prise en charge de ce cancer à pronostic défavorable (1,2). Maintenant, la plus grande et la plus longue expérience avec les inhibiteurs de PD-1 en cas de CPNPC en Suisse repose sur l'utilisation du nivolumab.

Option de traitement pour tous les patients atteints d'un CPNPC après une chimiothérapie préalable

Chez les patients avec CPNPC prétraité, localement avancé ou métastaté, on observe une meilleure survie globale (SG) sous nivolumab par comparaison au traitement standard par le docétaxel après 1 an (1,2). Cette observation a été réalisée sur le CPNPC épidermoïde et non épidermoïde. Non seulement les patients dont la tumeur exprime PD-L1, mais également ceux sans expression de PD-L1,

peuvent tirer avantage d'un traitement avec le nivolumab. Ainsi, le nivolumab constitue une option thérapeutique pour fondamentalement tous les patients prétraités avec CPNPC localement avancé ou métastaté. Le nivolumab est administré par voie intraveineuse à une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, tant qu'un bénéfice clinique existe ou jusqu'à ce que le traitement ne soit plus toléré (4).

Avantage soutenu de survie après 2 ans

Au meeting annuel ASCO en juin 2016 à Chicago, les données de suivi des deux études d'homologation CheckMate 017 et CheckMate 057 ont été présentées (5). Ont été analysés entre autres la SG, la survie sans progression (SSP) et le profil de sécurité pour un suivi minimal de 2 ans. Les résultats étaient fondamentalement les mêmes pour le CPNPC épidermoïde et non épidermoïde, avec l'avantage pour le nivolumab par rapport au docétaxel. À titre d'exemple, nous donnons ci-après les résultats de suivi les plus importants pour le CPNPC non épidermoïde (CheckMate 057).

La SG dans le groupe traité par le nivolumab était, même après 2 ans, significativement su-

périeure à celle observée sous docétaxel (29 % par rapport à 16 %) (fig. 1). De plus, 12 % du groupe nivolumab étaient encore sans progression 2 ans après le début du traitement (fig. 2). Au même moment, cette proportion ne se situait qu'à 1 % dans le groupe docétaxel. Les différences observées après 1 an entre les groupes de traitement concernant la SG et la survie sans progression (SSP) ont été maintenues après 2 ans.

La meilleure tolérance du nivolumab par rapport au docétaxel était encore présente au cours du suivi de 2 ans. Les effets indésirables de tous les degrés de gravité ou d'un degré de gravité de 3-4 étaient plus rares sous nivolumab. Les taux globaux des effets indésirables étaient similaires après 1 et 2 an(s). Aucune nouvelle préoccupation de sécurité n'est apparue pendant le suivi.

Efficacité avec et sans expression du PD-L1

Dans l'analyse à 2 ans de CheckMate 057, un bénéfice devait être observé pour toutes les valeurs prédéfinies de l'expression de PD-L1, avec une corrélation positive entre l'expression

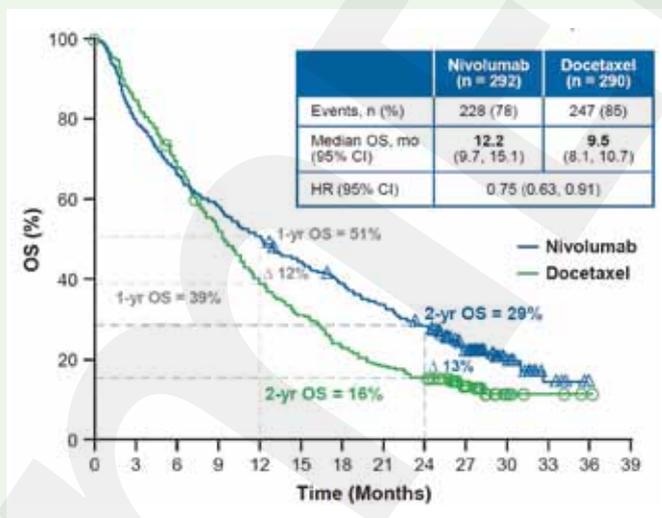


Fig. 1: Survie globale en cas de CPNPC non épidermoïde avec un suivi minimal de 2 ans (adapté selon la réf. 5)

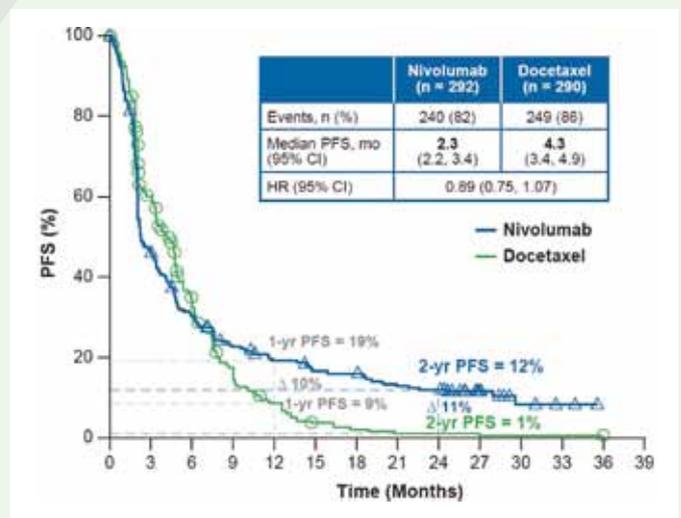
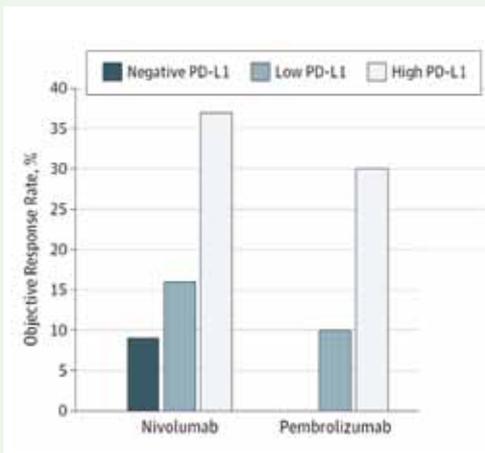


Fig. 2: Survie sans progression dans le CPNPC non épidermoïde pour un suivi minimal de 2 ans (adapté selon la réf. 5)



Les anticorps et seuils pour chaque catégorie d'expression de PD-L1 sont différents selon les principes actifs, mais on voit une tendance unanime de taux de réponse objective plus élevés pour des valeurs plus élevées d'expression de PD-L1. Définitions nivolumab: pas d'expression de PD-L1: <1%; Expression de PD-L1 modérée: 1-10%; Expression de PD-L1 importante: ≥10% Définitions pembrolizumab (Expression de PD-L1 modérée: 1-49%; Expression de PD-L1 importante: ≥50%)

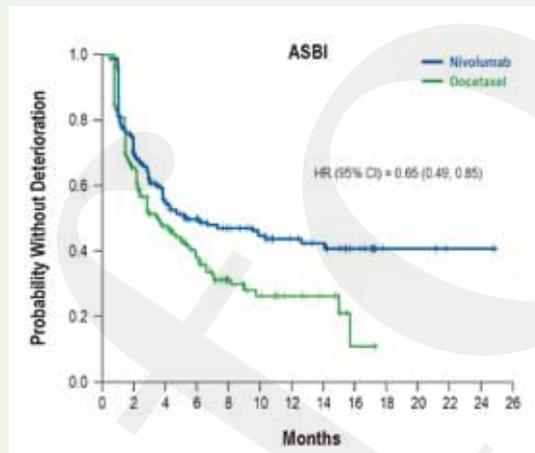


Fig. 3: Taux de réponse objective sous inhibiteurs de PD-1, sur la base des résultats d'études comparatives randomisées de conception similaire avec un inhibiteur de PD-1 par rapport au docétaxel (adapté selon la réf. 6)

Fig. 4: Durée jusqu'à la première aggravation suite à la maladie du LCSS ASBI (adapté selon la réf. 7)

de PD-L1 et l'importance de l'avantage de survie - comparable aux résultats à 1 an (5). Pour des valeurs d'expression ≥10%, la SG sous nivolumab était après 2 ans trois fois supérieure à celle sous docétaxel (45% par rapport à 13%). Une synthèse actuelle sur la valeur prédictive de l'expression de PD-L1 arrive à la conclusion que les patients avec et sans expression de PD-L1 peuvent répondre au traitement par le nivolumab (6). Que ce soit avec le nivolumab ou avec d'autres inhibiteurs de checkpoint, un taux de réponse élevé a été observé chez les patients avec expression élevée de PD-L1 (fig. 3).

Moins de troubles et meilleure qualité de vie

Au meeting annuel ASCO de cette année, des données ont également été présentées sur l'influence du nivolumab par comparaison au docétaxel sur les troubles liés à la maladie en

cas de CPNPC non épidermoïde (basé sur CheckMate057)(7). Celles-ci ont été évaluées grâce à l'échelle des symptômes du cancer pulmonaire (LCSS), qui comprend l'indice de charge moyenne des symptômes (ASBI) avec 6 symptômes fréquents du cancer pulmonaire. L'analyse a révélé des différences concernant le contrôle des symptômes en faveur du nivolumab. La durée jusqu'à une augmentation liée à la maladie des troubles – mesurée par une aggravation du LCSS ASBI – était significativement plus longue sous nivolumab par rapport au docétaxel (fig. 4). Concernant la plupart des symptômes individuels qui interviennent dans l'ASBI, le contrôle était également meilleur sous nivolumab que sous docétaxel. La différence était évidente après environ 2 mois de traitement. En outre, les patients bénéficient également d'une meilleure qualité de vie sous nivolumab.

Bilan

- Le nivolumab est le premier inhibiteur de PD-1, qui a montré chez les patients avec CPNPC prétraité, localement avancé ou métastaté, un avantage de survie par rapport à la thérapie standard par le docétaxel.
- L'avantage de survie est également évident après 2 ans.
- Par comparaison au docétaxel, le traitement par le nivolumab est associé à un meilleur contrôle des symptômes et à une meilleure qualité de vie.

Références:

1. Borghaei H et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39
2. Brahmer J et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35
3. Champiat S et al. Bridging mutational load and immune checkpoints efficacy. *Oncoimmunol* 2014;3(1):e27817
4. OPDIVO® (Nivolumab): information professionnelle actuelle sous www.swissmedicinfo.ch
5. Borghaei H et al. Nivolumab versus Docetaxel in Patients With Advanced NSCLC: CheckMate017/057 2-Year Update and Exploratory Cytokine Profile Analyses. *ASCO Congress*, 2016 June 3-7; Abstract #9025
6. Sacher AG, Gandhi L. Biomarkers for the Clinical Use of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA Oncol* 2016 Jun 16. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0639. Epub ahead of print
7. Gralla JR et al. Lung Cancer Symptom Scale as a Marker of Treatment Benefit With Nivolumab vs Docetaxel in Patients With Advanced Non-Squamous NSCLC From CheckMate 057. *ASCO Congress*, 2016 June 3-7; Abstract #9031

MENTIONS LÉGALES

Rapport: Dr Thomas Handschin

Rédaction: Dr Heidrun Ding

Soutenu par **Bristol-Myers Squibb SA**

© Aertzteverlag **medinfo AG**, Erlenbach

OPDIVO® (Nivolumab). I: Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC): Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Carcinome à cellules rénales (CCR): Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après une thérapie antiangiogénique antérieure. D: La dose recommandée d'OPDIVO® est de 3mg/kg administrée par voie intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 2 semaines. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le traitement. Une diminution des doses est déconseillée. Pour d'autres informations de posologie, se reporter à l'information professionnelle. **CI:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **MeG&P:** OPDIVO® est associé à des effets indésirables d'origine immunologique, vraisemblablement dus au mécanisme d'action du médicament. Les effets indésirables d'origine immunologique, de graves à létaux, peuvent affecter les poumons, le tractus digestif, le foie, la peau, les reins, le système endocrinien ou d'autres systèmes d'organes. Pour traiter les effets indésirables graves d'origine immunologique, une corticothérapie systémique à hautes doses avec ou sans traitement immunosuppresseur supplémentaire peut être nécessaire. Les recommandations de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique observés avec OPDIVO® sont décrites dans l'information professionnelle. Pour d'autres mises en garde, voir l'information professionnelle. **EI:** Très fréquent: Fatigue, éruption cutanée, prurit, diarrhée, nausée, perte d'appétit. Fréquent: Infection des voies respiratoires supérieures, lymphocytopénie, thrombocytopénie, anémie, réaction liée à la perfusion, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hyperglycémie, hyponatrémie, perte de poids, neuropathie périphérique, maux de tête, vertiges, vue trouble, sécheresse oculaire, hypertension, pneumopathie, dyspnée, toux, colite, stomatite, vomissements, douleurs abdominales, constipation, sécheresse de la bouche, élévation de la lipase, élévation de l'amylase, élévation des transaminases, élévation de la phosphatase alcaline, vitiligo, sécheresse de la peau, érythème, alopecie, douleurs de l'appareil locomoteur, arthralgie, élévation de la créatinine, fièvre, œdème (y compris œdème périphérique). Occasionnel: Pneumonie, bronchite, éosinophilie, neutropénie, réduction du nombre absolu des neutrophiles, hypernatrémie, réaction anaphylactique, hypersensibilité, insuffisance surrénalienne, hypopituitarisme, hypophysite, thyroïdite, acidocétose diabétique, diabète sucré, déshydratation, acidose métabolique, hypercalcémie, hypocalcémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, polyneuropathie, uvéite, tachycardie, vascularite, épanchement pleural, pancréatite, hépatite, hyperbilirubinémie, élévation de la bilirubine totale, érythème polymorphe, psoriasis, rosacée, urticaire, pseudo-polyarthrite rhizomélique, arthrite, néphrite tubulo-interstielle, insuffisance rénale, douleurs, douleurs thoraciques. Rare: Lymphadénite histiocytaire nécrosante (Lymphadénite de Kikuchi), hypermagnésémie, syndrome de Guillain Barré, démyélinisation, syndrome myasthénique, neuropathie auto-immune (incl. nerf facial et sixième paralysie du nerf), encéphalite, arythmie (incl. arythmie ventriculaire), fibrillation auriculaire, infiltration pulmonaire, gastrite, ulcère duodénal, cholestase, nécrolyse épidermique toxique, myopathie. **P:** 10mg/ml de solution à diluer pour perfusion, flacons perforables de 100mg/10ml et 40mg/4ml. **(A) C:** voir l'information professionnelle. **TA:** Bristol-Myers Squibb SA, Steinhausen. **Mise à jour de l'information:** Juin 2016 www.swissmedicinfo.ch