

Traitement de deuxième intention du carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Le pembrolizumab dans le quotidien clinique

En comparaison de la chimiothérapie standard, l'utilisation du pembrolizumab en traitement de deuxième intention du CBNPC montre de bonnes réponses chez les patients présentant une forte expression de PD-L1, qui peut donc aussi servir de facteur prédictif positif pour une thérapie. Dans cet entretien, les PD Dr U. Petrausch et le Prof O. Gautschi rapportent leur expérience avec Keytruda®.



Entretien avec le PD Dr Ulf Petrausch, Centre d'Oncologie de Zurich, Swiss Tumor Immunology Institute

Une grande importance dans le traitement de deuxième intention

? Quelle importance revêt l'immunothérapie dans le traitement de deuxième intention du CBNPC?

De manière générale, je me réjouis que nous puissions à présent bénéficier d'un arsenal thérapeutique élargi dans le cas du carcinome bronchique non à petites cellules métastatique. Outre la chimiothérapie, nous disposons désormais de l'immunothérapie qui offre, grâce aux inhibiteurs de points de contrôle, un nouveau mode d'action vraiment différent et une meilleure tolérance par rapport à la chimiothérapie (1). Les inhibiteurs de points de contrôle autorisés sont des anticorps monoclonaux qui bloquent l'axe PD-1/PD-L1 et qui empêchent la neutralisation de l'effet cytotoxique des lymphocytes T activés dans le tissu tumoral. Ces inhibiteurs de PD-1 sont autorisés en traitement de 2^e intention (1), mais ils revêtent une grande importance dans le cadre de cette indication. Auparavant, le traitement par le Taxotere était un traitement standard établi en cas d'échec d'une thérapie à base de platine. Ce traitement permettait certes l'utilisation d'un autre agent chimiothérapeutique, mais dont le mode d'action était en principe identique. Grâce aux inhibiteurs de PD-1 autorisés à présent, il existe une nouvelle classe de substances qui permettent, par immunomodulation, une meilleure survie globale que la chimiothérapie (Checkmate-057 [2]: survie globale médiane 12,2 mois [nivolumab] vs 9,4 mois [docétaxel]; Checkmate-017 [3]: survie globale médiane 9,2 mois [nivolumab] vs 6 mois [docétaxel]; Keynote-010 [4]: survie globale médiane PD-L1 $\geq 1\%$ 10,4 mois; PD-L1 $\geq 50\%$ 14,9 mois [pembrolizumab 2 mg/kg] vs 8,5 mois [docétaxel]). Ce développement est encourageant, même si l'inhibition de PD-1 ne sert malheu-

reusement qu'à un seul sous-groupe de nos patients souffrant de carcinome bronchique, que nous n'avons pas encore pu caractériser avec précision du point de vue moléculaire.

? Que pensez-vous de la corrélation de l'expression de PD-L1 avec l'efficacité des thérapies anti-PD-1 et quelle en est la répercussion sur la planification thérapeutique et l'interaction avec le patient?

Toutes les études sur le carcinome bronchique permettent de déduire que la probabilité de réponse augmente nettement à mesure de l'augmentation de l'expression de PD-L1 dans la tumeur (Checkmate-057 [2]: nivolumab PD-L1 $\geq 10\%$, taux de réponse de 37%; Checkmate-017 [3]: nivolumab PD-L1 $\geq 10\%$, taux de réponse de 19%; Keynote-010 [4]: pembrolizumab PD-L1 $\geq 1\%$, taux de réponse de 18% ou PD-L1 $\geq 50\%$, taux de réponse de 30%). Comme l'autorisation du pembrolizumab est associée à une expression de PD-L1 de 1%, une analyse préalable est désormais impérative (1). L'équipe thérapeutique dispose ainsi d'un facteur prédictif pour la réponse, facteur qui peut être présenté au patient. Mais cette information n'est pas toujours très simple à appréhender, car certains patients qui présentent une expression de PD-L1 faible ou nulle peuvent également répondre favorablement au nivolumab. Je pense qu'il est certainement possible de motiver un patient pour cette thérapie s'il présente une expression élevée de PD-L1, mais qu'il convient également de l'informer des données de base de manière réaliste. En effet, les taux de réponse observés dans les études sont d'environ 35% en cas d'expression élevée de PD-L1. Je ne traiterais aucun patient durablement sur la seule base de l'expression de PD-L1 («treatment beyond progression»). En cas de progression après 2 séances

d'imagerie médicale, réalisées à 6-8 semaines d'intervalle, et de progression clinique chez le patient, j'envisage de passer à un traitement de 3^e intention. Je ne m'attends donc à aucune réponse tardive, même en cas d'expression élevée de PD-L1. En outre, le risque serait de ne pouvoir instaurer une autre thérapie en raison de la progression clinique, si un inhibiteur de PD-1 continuait d'être administré en dépit de la mise en évidence clinique et par imagerie médicale de cette progression.

? Que pensez-vous des données de l'étude KEYNOTE-010 dans le groupe des patients qui présentent des cellules tumorales ayant un taux d'expression de PD-L1 $\geq 50\%$?

Cette étude a été conçue pour évaluer les patients dont l'expression de PD-L1 était $\geq 50\%$, en plus de ceux dont l'expression de PD-L1 était $\geq 1\%$ (4). Il est avant tout important d'observer que 28% des patients inclus dans cette étude ont présenté des tumeurs avec une expression de PD-L1 $\geq 50\%$. Dans ce groupe, les chiffres ont montré une plus grande efficacité du traitement par pembrolizumab (2 mg/kg respectivement)* (PD-L1 $\geq 50\%$: survie globale 14,9 mois et PD-L1 $\geq 1\%$: survie globale 10,4 mois) (4). Il a donc été possible de montrer prospectivement qu'une expression élevée de PD-L1 pouvait servir de facteur prédictif positif pour la réponse au pembrolizumab. Mais cette observation n'explique pas pourquoi certains de nos patients répondent au traitement par nivolumab même en l'absence d'expression de PD-L1. Un autre aspect, à la fois intéressant et important, est le fait que l'analyse de PD-L1 a été effectuée à partir de matière tumorale archivée. Le tissu peut être analysé sur la base du facteur prédictif positif PD-L1, dès une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ (4).

? Quelle importance revêtent les données de survie globale et l'évaluation de la qualité de vie de l'étude KEYNOTE-010, présentées récemment à l'ESMO 2016?

À mes yeux, l'importance de ces analyses ne cesse de croître, car les médicaments à base d'inhibiteurs de PD-1 sont administrés à certains patients sur une longue période, et leur expérience des effets et des événements indésirables de ces médicaments peut être très intense, tant positivement que négativement. Les données présentées reposent sur des indications que les patients ont eux-mêmes fournies. À cette fin, les questionnaires sur la

qualité de vie édités par l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ont été utilisés: il s'agit du questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30), du questionnaire sur le cancer du poumon EORTC Lung Cancer 13 et de l'EuroQol-5D-3L. Ceci a permis d'enregistrer des paramètres dans les domaines des fonctions physiques, émotionnelles, cognitives et sociales, ainsi que des symptômes liés au carcinome pulmonaire et au traitement. Heureusement, une amélioration numérique, parfois même significative, de la qualité de vie a été constatée chez les patients sous pembrolizumab

entre le début du traitement et l'évaluation après 12 semaines. De plus, un prolongement de la période avant l'aggravation des symptômes du carcinome pulmonaire (définie comme le critère d'évaluation combiné de toux, dyspnée et douleurs thoraciques) comparable au docétaxel a pu être obtenu (5). Selon moi, ces résultats montrent que l'utilisation du pembrolizumab entraîne non seulement moins d'effets indésirables que la chimiothérapie standard, mais permet également au patient répondeur de mener une vie avec moins de symptômes et moins de contraintes liées à la maladie.



Entretien avec le Pr Oliver Gautschi, Hôpital Cantonal de Lucerne

Importance croissante de l'immunohistochimie de la PD-L1

? Quelle importance revêt l'immunothérapie dans le traitement de deuxième intention du CBNPC?

En l'absence de contre-indications et de mutations tumorales pouvant être traitées (EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E), elle constitue aujourd'hui un standard (6). Des études randomisées ont montré, par rapport au docétaxel, un net avantage pour les différents anticorps anti-PD-1 en matière de survie des patients en cas de bonne tolérance (2-4). La rapidité des commercialisations en Suisse m'a amené, comme de nombreux autres cliniciens, à immédiatement intégrer les immunothérapies à la pratique. Les patients accueillent également très bien ces nouvelles options.

? Que pensez-vous de la corrélation de l'expression de PD-L1 avec l'efficacité des thérapies anti-PD-1 et quelle en est la répercussion sur la planification thérapeutique et l'interaction avec le patient?

Une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ est exigée pour établir les indications de Keytruda®* en cas de

CBNPC prétraité. Depuis, l'immunohistochimie de PD-L1 est si bien validée, que je commande cette analyse dès le diagnostic initial.

En outre, cette analyse peut m'aider à décider de continuer ou d'arrêter l'immunothérapie en cas d'effets indésirables. La discussion du bénéfice du nivolumab chez des patients dont le CBNPC n'exprime pas de PD-L1 est aussi une question de coûts. Nous avons publié des données suisses à ce sujet (7).

? Que pensez-vous des données de l'étude KEYNOTE-010 dans le groupe des patients qui présentent des cellules tumorales ayant un taux d'expression de PD-L1 $\geq 50\%$?

Les aspects suivants sont intéressants: a) outre la survie globale, la survie sans progression (SSP) est aussi significativement plus longue avec Keytruda® qu'avec le docétaxel; b) le taux de patients avec une réduction objective de la tumeur («objective response rate», ORR) est très élevé par rapport au docétaxel (4). Ceci

permet donc de rejeter les hypothèses antérieures selon lesquelles l'ORR et la SSP joueraient un petit rôle en cas d'immunothérapies. L'analyse de PD-L1 prend donc de plus en plus d'importance en cas de CBNPC.

? Quelle importance revêtent les données de survie globale et l'évaluation de la qualité de vie de l'étude KEYNOTE-010, présentées récemment à l'ESMO 2016?

Une observation prolongée a permis de confirmer les résultats rapportés dans la publication initiale (8). De telles données de suivi sont importantes, car les études n'ayant pas pu confirmer les résultats initiaux se sont répétées dans le passé.

Lors de traitement continu, la qualité de vie telle que nous la discutons ici occupe une position centrale. Il est important de dépister les effets indésirables d'origine immunitaire suffisamment tôt et de les traiter. Nous avons récemment publié des recommandations correspondantes (9).

*Keytruda® (Pembrolizumab) 2 mg/kg est indiqué dans le traitement du CBNPC métastatique à un stade avancé après chimiothérapie préalable chez des adultes dont la tumeur exprime PD-L1. Les patients avec aberrations tumorales génomiques de type EGFR ou ALK doivent de plus avoir reçu un traitement autorisé pour ces aberrations avant d'être traités par Keytruda.

Références:

1. <http://www.swissmedinfo.ch>, für Keytruda: Stand der Information September 2016; für Opdivo: Stand der Information Dezember 2016
2. Borghaei H et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. NEJM 2015;373:1627-39
3. Brahmer J et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. NEJM 2015;373:123-35
4. Herbst RS et al. Lancet. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. 2016;387:1540-50
5. Barlesi F et al. Assessment health-related quality of life in KEYNOTE-010: a phase 2/3 study of pembrolizumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced NSCLC. ESMO 2016; Poster 1219
6. Novello S et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27:v1-v27
7. Matter-Walstra K et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab versus Docetaxel for Advanced Nonsquamous NSCLC Including PD-L1 Testing. J thorac oncol. 2016;11:1846-55
8. Herbst RS et al.: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-Expressing NSCLC: Updated outcomes of KEYNOTE-010. ESMO 2016; Poster LBA48
9. Gautschi O et al. Immunvermittelte Nebenwirkungen von onkologischen Immuntherapien. Schweiz Med Forum 2016;16:836-41

MENTIONS LEGALES

Entretiens et rédaction: Dr Ines Böhm

Il a été possible de réaliser ce rapport et son contenu grâce au soutien financier de

MSD Merck Sharp & Dohme SA (Lucerne)

Les questions de l'entretien ont été préparées en accord avec cette entreprise. Les autres contenus correspondent aux opinions et expériences personnelles de la personne interviewée.

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach