Pembrolizumab en 1re ligne et atézolizumab en 2e ligne du CBNPC métastatique

Éric Dansin
Département de cancérologie générale, Centre Oscar Lambret Lille, France
<e-dansin@o-lambret.fr>

Mots-clés : pembrolizumab, atezolizumab, immunothérapie, cancer bronchique non à petites cellules métastatique, 1re ligne thérapeutique, 2e ligne thérapeutique, PDL1

Salle comble (avec même à une sacrée bousculade à l'entrée…) pour découvrir les résultats de plusieurs essais d'immunothérapie dans le CBNPC métastatique. Cette séance vedette débutait par les essais de 1re ligne positifs : KEYNOTE 021 pembrolizumab/carboplatine/pémétrexed *versus* carboplatine/pémétrexed et KEYNOTE 024 pembrolizumab *versus* doublet à base de platine.

C. Langer présentait les résultats d'une cohorte de l'essai KEYNOTE 021 [1]. Cet essai de phase II randomisait, en 1re ligne de traitement, 60 patients dans le bras pembrolizumab/carboplatine/pémétrexed et 63 patients dans le bras carboplatine/pémétrexed. Il s'agissait exclusivement d'adénocarcinomes EGFR et ALK non mutés. Les patients atteints de métastases cérébrales asymptomatiques prétraitées pouvaient être inclus. La stratification portait sur le statut PDL1 négatif (< 1 %) ou positif (≥ 1 %) établi par immunohistochimie selon les critères et techniques propres au promoteur (anticorps 22C3 Dako). L'objectif principal était le taux de réponse objective (RO) établi par un comité indépendant. L'essai s'est montré positif avec un taux de RO de 55 % pour le bras pembrolizumab/carboplatine/pémétrexed et de 29 % dans le bras carboplatine/pémétrexed. Il existe une corrélation nette entre le taux de RO et le niveau d'expression de PDL1. La survie sans progression (SSP) était en faveur du pembrolizumab avec une médiane de 13 mois *versus* 8,9 mois (HR 0,53 p = 0,010) (*figure 1*). La survie globale était comparable dans les deux bras de traitement en raison d'un nombre d'événements faible et d'un cross-over important (51 %) lors de la progression, vers l'immunothérapie chez les patients du bras chimiothérapie initiale. La tolérance de l'association pembrolizumab/carboplatine/pémétred s'est

doi:10.1684/veg.2017.0077

révélée satisfaisante avec des effets secondaires immuno-induits connus et non majorés.

Les résultats de l'essai KEYNOTE 024 ont ensuite été présentés par M. Reck [2]. Cet essai de phase III comparait, en 1re ligne de traitement, 154 patients du bras pembrolizumab aux 151 patients du bras chimiothérapie à base de platine. Seuls les patients dont les tumeurs surexprimaient fortement PDL1 (TPS ≥ 50 %) étaient inclus. Pour inclure ces 305 patients le screening avait concerné 1 900 patients. L'objectif principal de cet essai était la survie sans progression (SSP). L'essai, qui a inclus 81 % de carcinomes non épidermoïdes et 19 % de carcinomes épidermoïdes, s'est révélé positif avec une SSP de 10,3 mois pour le bras pembrolizumab et de 6 mois dans le bras chimiothérapie (HR 0,50, $p < 0,001$) (*figure 2*). La survie à 1 an était en faveur du pembrolizumab : 48 % *versus* 15 % dans le groupe recevant une chimiothérapie à base de platine. Les courbes de SG se séparaient également nettement en faveur du pembrolizumab avec un HR à 0,60 ($p = 0,005$) alors que près de 50 % des patients du bras chimiothérapie ont bénéficié lors de la progression d'un cross-over vers le pembrolizumab. Le taux de RO était significativement supérieur pour le pembrolizumab (45 % *versus* 28 %). Les effets secondaires de tous grades étaient de 29 % dans le bras pembrolizumab dont 10 % de grade 3-4 et aucun décès toxique n'a été noté. La toxicité globale du bras pembrolizumab était inférieure à celle du bras chimiothérapie. L'enthousiasme sur l'immunothérapie en 1re ligne fut ensuite quelque peu tempéré par la présentation de M. Socinski des résultats négatifs de l'essai CheckMate 026 nivolumab *versus* doublet à base de platine [3].

Les résultats de l'essai de phase III randomisé OAK évaluant l'anticorps anti-PDL1 atézolizumab *versus* docetaxel en 2e ligne de traitement du CBNPC métastatique présentés par F. Barlési à l'ESMO 2016 ont été publiés depuis dans le *Lancet* [4]. Nous avions déjà rapporté dans *VEGF Actu Immuno* n°44 les résultats de l'essai de phase II POPLAR qui explorait sur un effectif plus limité la même problématique de 2e ligne avec atézolizumab *versus* docétaxel. Les résultats de POPLAR étaient favorables à l'atézolizumab avec une amélioration significative de la survie globale (SG) (12,6 *versus* 9,7 mois, HR 0,73 [95% CI 0,53-0,99] ; $p = 0,04$) [5]. Les résultats de l'essai OAK confortent tout à fait les données de l'étude précédente POPLAR sur un effectif plus important de 850 patients (425 dans chaque bras). L'objectif principal était la SG en intention de traiter et dans le sous-groupe des tumeurs PDL1 ≥ 1 % au niveau des cellules tumorales (TC) ou immunitaires (IC). Les résultats étaient en faveur de l'atézolizumab (ATZ) avec une différence significative de médiane de survie globale de 13,8 mois contre 9,6 mois pour le

docétaxel (DOC) (HR 0,73, *p* = 0,0003) (*figure 3*). Les taux de survie à 18 mois étaient de 40 % pour atézolizumab et de 27 % pour docétaxel. Dans le sous-groupe des tumeurs PDL1 ≥ 1 % (55 % des patients), les médianes de SG étaient de 15,7 mois dans le bras ATZ et de 10,3 mois dans le bras DOC (HR 0,74 *p* = 0,0102). On peut noter qu'une différence de SG était également constatée dans le sous-groupe des tumeurs PDL1 négatives (< 1 %) avec des résultats en faveur de l'atézolizumab (bras ATZ : 12,6 mois ; bras DOC : 8,9 mois, HR 0,75 *p* = 0,0205). Pour les tumeurs surexprimant très fortement PDL1 (≥ 50 % TC ou ≥ 10 % IC) (16 % des patients), le bénéfice apporté par l'atézolizumab était encore plus marqué, avec une médiane de SG de 20,5 mois à comparer avec celle du bras docétaxel : 8,9 mois (HR 0,41 *p* < 0,0001). L'histologie du CBNPC, de type épidermoïde ou non, n'a pas influencé le bénéfice constaté. Au chapitre tolérance, les résultats étaient en faveur du bras ATZ avec 15 % de toxicités de grades 3-4 contre 43 % pour le bras DOC. Les toxicités immuno-induites sévères (grade 3-4) regroupaient 0,7 % de pneumopathies interstitielles, 0,3 % d'hépatites et 0 % de colites. L'essai OAK est donc, à ce jour, le premier essai démontrant la supériorité d'un anticorps anti-PDL1 sur la chimiothérapie de référence par docétaxel dans cette situation de 2e ligne. Les anticorps anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) avaient déjà permis d'afficher de tels résultats. Avec l'essai positif OAK, l'atézolizumab trouve, à son tour, sa place dans la stratégie thérapeutique de 2e ligne du CBNPC métastatique et supplante largement la chimiothérapie conventionnelle. Les résultats des essais d'immunothérapie dans le cancer bronchique présentés lors de cette session du congrès ESMO 2016 sont regroupés dans le *tableau 1*. C'est peu dire que l'immunothérapie bouleverse les algorithmes thérapeutiques du cancer bronchique métastatique…

Liens d'intérêts : co-investigateur dans les essais cliniques MSD, Roche, Astra Zenaca, BMS ; interventions ponctuelles : Board BMS, Roche

Références

1 Langer CJ, *et al*. *Lancet Oncol 2* 2016 ; 17 : 1497-508.

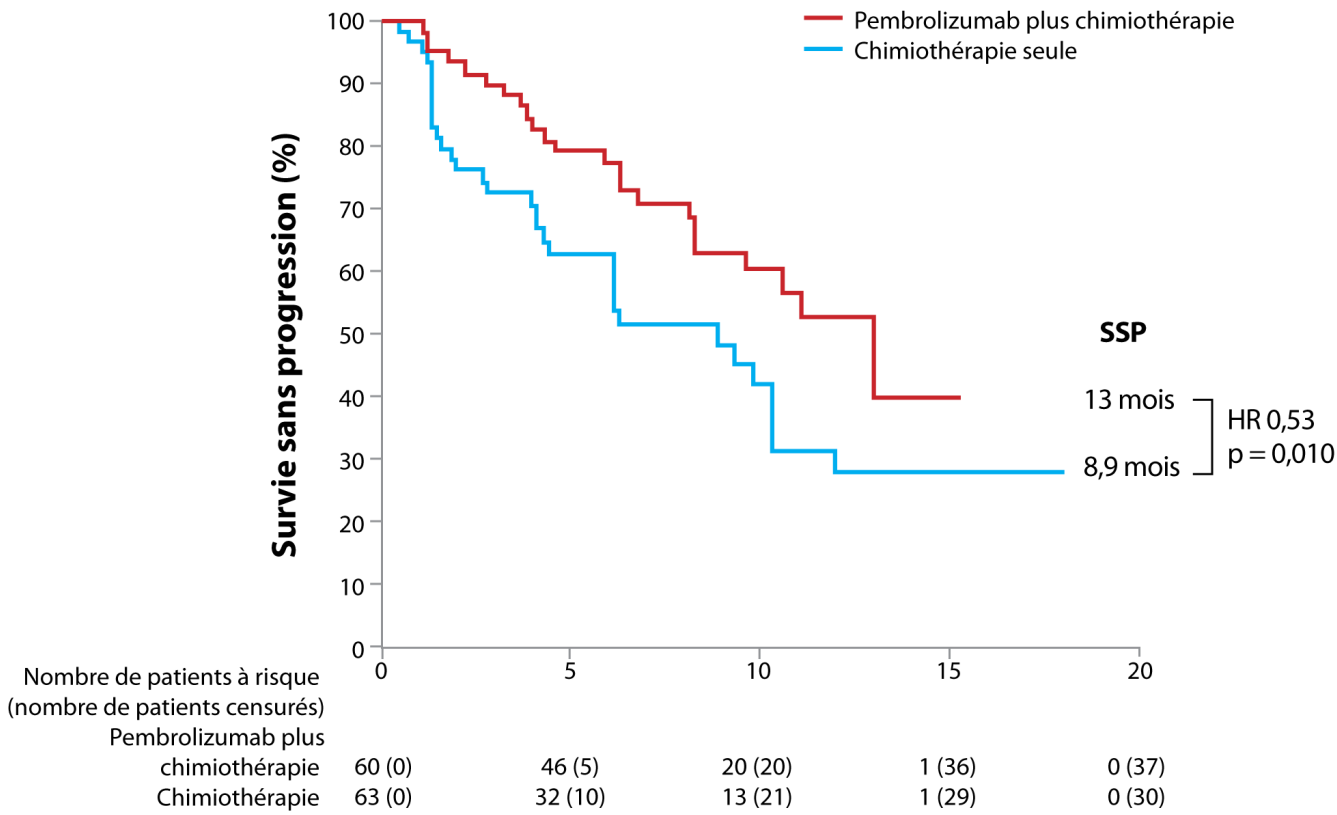
2 Reck M, *et al*. *N Engl J Med 2* 2016 ; 375 : 1823-33.

3 Socinski M, *et al*. *Ann Oncol* 2016 ; 27 (Suppl. 6) : LBA7.

4 Rittmeyer A, *et al*. *Lancet* 2016 ; sous presse.

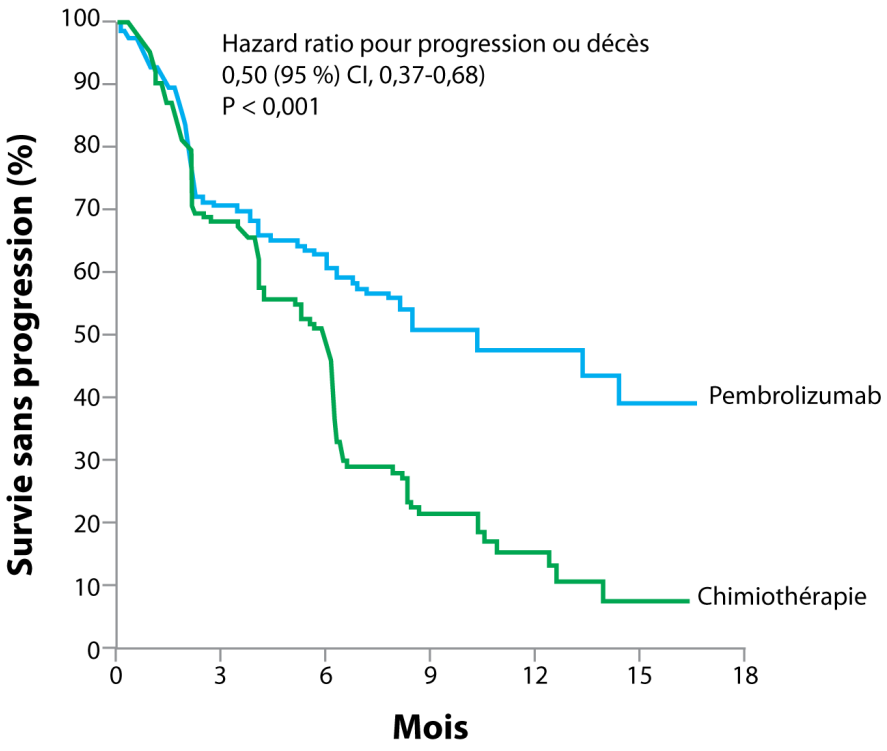
5 Fehrenbacher L, *et al*. *Lancet 2* 2016 ; 387 : 1837-46.

Illustrations



Langer CJ *et al. Lancet Oncol.* 2016 Nov;17(11):1497-1508

Figure 1.

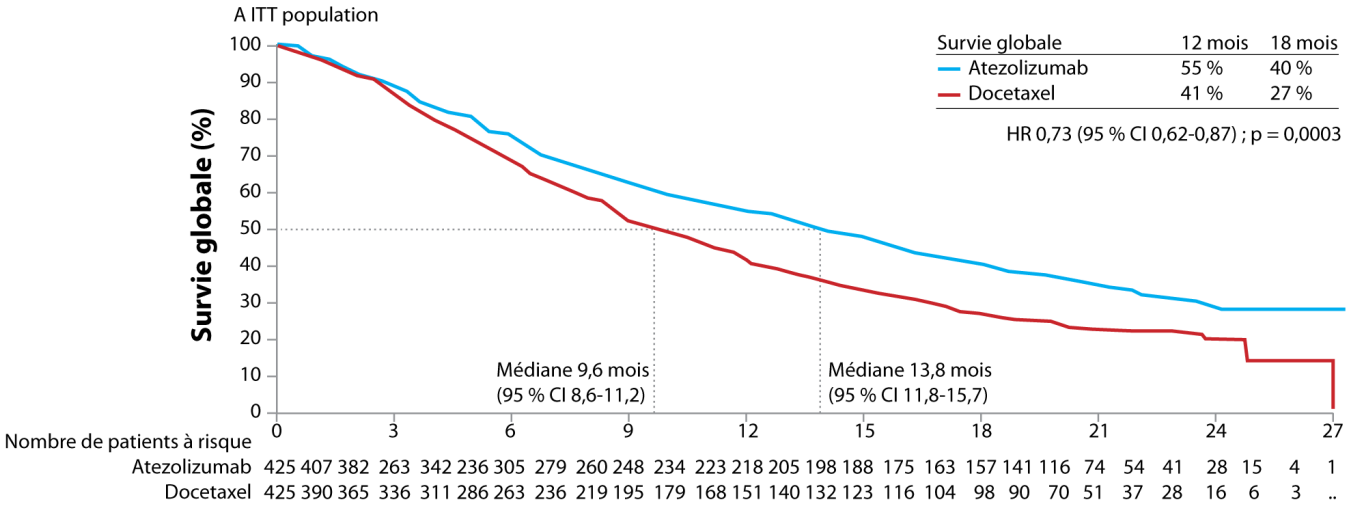


Nombre de patients à risque

Pembrolizumab	154	104	89	44	22	3	1
Chimiothérapie	151	99	70	18	9	1	0

Reck M *et al. N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1823-1833

Figure 2.



Nombre de patients à risque

Atezolizumab	425	407	382	263	342	236	305	279	260	248	234	223	218	205	198	188	175	163	157	141	116	74	54	41	28	15	4	1
Docetaxel	425	390	365	336	311	286	263	236	219	195	179	168	151	140	132	123	116	104	98	90	70	51	37	28	16	6	3	..

Barlési LBA44. ESMO 2016 *Ann Oncol 2016*
Rittmeyer A *et al. Lancet.* 2016 Dec 12

Figure 3.

Tabeau 1. Essais d'immunothérapie versus chimiothérapie dans le CBNPC métastatique. ESMO 2016

Auteur (ref)	Langer Keynote 021 G Phase II	Reck Keynote 024 Phase III	Socinski Checkmate 026 Phase III	Barlési OAK Phase III
Ligne	1re	1re	1re	2e
Obj. Principal	RO	SSP	SSP	SG
Bras exp.	Pembro + carbo/Pem	Pembrolizumab	Nivolumab	Atézolizumab
Bras contrôle	Carbo/pem	Platine doublet	Platine doublet	Docetaxel
Histologie	ADK (100 %)	Non épidermoïdes Épidermoïdes (19 %)	Non épidermoïdes (75 %) Épidermoïdes (25 %)	Non épidermoïdes (74 %) Épidermoïdes (26 %)
IHC (anticorps) Cible	22C3 Dako *(mouse)* TC *(tumor cells)* et stroma	22C3 Dako *(mouse)* TC *(tumor cells)* et stroma	28-8 Dako *(rabbit)* TC	SP142 Ventana TC ou IC *(immune cells)*
PDL1	< 1 %, 1 %-49 %, > 49 %	TPS ≥ 50 %	> 1%	< 1%, ≥ 1 %
Dosage cycle	200 mg 21 jours (2 ans)	200 mg 21 jours (2 ans)	3 mg/kg 15 jours	1 200 mg 21 jours
N exp./contr.	63 vs. 60	154 *vs* 151	271 *vs* 270	425 *vs* 425
SSP (mois)	13 *vs* 8,9 HR 0,53 p = 0,0102	10,3 *vs* 6 HR 0,50, p < 0,001	4,2 *vs* 5,9 HR 1,15, p : 0,25	2,8 *vs* 4 HR 0,95, p = 0,4928
MS (mois)	HR 0,90	HR 0,60 p : 0,005	14,4 *vs* 13,2	13,8 *vs* 9,6
HR 0,73 p = 0,0003				
S 1 an (%)	75 % *vs* 72 %	70 % *vs* 54 %	56 % *vs* 54 %	55 % *vs* 41 %
RO	55 % *vs* 29 %	45 % *vs* 28 %	26 % *vs* 34 %	14 % *vs* 13 %
Tox gr ≥ 3		10 %	18 %	15 % *vs* 43 %

C. Langer LBA46 , M. Reck LBA8, M. Socinski LBA7, Barlési LBA44. ESMO 2016 *Ann Oncol* 2016

Tableau 1.