

Atézolizumab *versus* docétaxel en 2^e ligne dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique

Résultats de l'essai de phase II POPLAR

Éric Dansin

Département de cancérologie générale, Centre Oscar Lambret, Lille, France

[<e-dansin@o-lambret.fr>](mailto:e-dansin@o-lambret.fr)

Mots-clés : Immunothérapie, PDL1, Cancer bronchique non à petites cellules, Checkpoints immunologiques

Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1837-46.

Les traitements par inhibiteurs des points de contrôles immunitaires, plus communément appelés immunothérapies, bouleversent la prise en charge des CBNPC métastatiques [1]. À ce jour plusieurs anticorps (AC) anti-PD1 et/ou anti-PDL1 disposent déjà d'autorisations nord-américaines et/ou européennes ([tableau 1](#)). Leurs développements sont multiples et concernent toutes les situations cliniques (1^{re} ligne en association ou non à la chimiothérapie conventionnelle, combinaison avec des AC anti-CTLA4, maintenance, adjuvant, etc. liens vers en Direct de Chicago « coup de cœur VEGF [4](#) et [5](#) juin 2016). Dans ce contexte, l'essai POPLAR était attendu. Il s'agissait d'un essai de phase II multicentrique randomisé comparant, chez des patients atteints de CBNPC métastatiques ayant progressé après une 1^{re} ligne de chimiothérapie à base de platine, la chimiothérapie de 2^e ligne de référence, le docétaxel (DOC), à l'atézolizumab (ATZ), AC anti-PDL1. L'expression de PDL1 a été déterminée au niveau des cellules tumorales (TC) et des cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) par immunohistochimie et quantifiée selon un score global (TC3 ≥ 50 %, TC2 entre 5 % et 50 %, TC1 entre 1 % et 5 % et TC0 < 1 % ; et IC3 ≥ 10 %, IC2 entre 5 % et 10 %, IC1 entre 1 % et 5 %, et IC0 < 1 %) [2]. Des analyses moléculaires complémentaires portaient sur

certaines signatures géniques associées à l'activation des lymphocytes T effecteurs et de l'interféron gamma. L'objectif principal était la survie globale mesurée en intention de traiter (ITT) et dans les sous-groupes d'expression de PDL1. En cas de progression sous DOC, le cross-over vers ATZ n'était pas autorisé. 144 patients ont été inclus dans le bras expérimental ATZ et 143 dans le bras standard DOC. Les caractéristiques des patients (âge, tabagisme, histologie, PS, expression de PDL1, traitements antérieurs, statut mutationnel EGFR/ALK/KRAS) étaient bien équilibrées entre les bras, exception faite d'un pourcentage de patientes plus élevé dans le bras DOC (47 % vs. 35 %). Il s'agissait dans 66 % des cas de CBNPC non-épidermoïdes. Pour 66 % des patients, il s'agissait d'une inclusion en 2^e ligne de traitement.

En ITT la survie globale était de 12,6 mois dans le bras ATZ et de 9,7 mois dans le bras DOC. La différence en faveur du bras ATZ était significative (HR 0,73 [95% CI 0,53-0,99] ; p = 0,04) ([figure 1](#)). La survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective (RO) étaient similaires dans les 2 bras (ATZ vs. DOC : SSP : 2,7 vs. 3 mois, RO : 15 % vs. 15 %). La durée médiane de RO sous ATZ était plus élevée que sous DOC avec respectivement 14,3 et 7,2 mois. L'amélioration de survie en faveur du bras ATZ était corrélée au niveau d'expression de PDL1 ; cette amélioration était significative dans les sous-groupes TC2/3 ou IC2/3 et TC1/2/3 ou IC1/2/3 ([figure 2](#) et [tableau 2](#)). La survie globale était identique dans les 2 bras chez les patients PDL1 négatifs (TC0 et IC0).

Les auteurs rapportaient respectivement dans les bras ATZ et DOC des toxicités de grade 3-4 chez 11 % et 39 % des patients et un taux d'arrêt de traitement pour effets secondaires de 8 % et 22 %. La pneumopathie interstitielle, retrouvée chez 3 patients (2 %), était la principale toxicité de grade 3 du bras ATZ.

Les résultats de l'essai POPLAR apparaissent cohérents, aussi bien en termes de bénéfice de survie que de tolérance, avec les données issues des essais de phase III Checkmate 017 et 057 et Keynote 010 qui avaient comparé différents AC anti-PD1 au docétaxel également en situation de 2^e ligne [[3](#), [4](#), [5](#)] ([tableaux 3](#) et [4](#)). L'essai POPLAR confirme aussi la corrélation entre l'expression de PDL1 et la survie. Le score proposé, associant expression de PDL1 au niveau tumoral et/ou immunitaire (TC/IC), s'avère original et prometteur. Sous réserve de confirmation indépendante, ce score pourrait s'affirmer comme biomarqueur utile à la sélection des candidats à l'immunothérapie de 2^e ligne. À ce jour la quantification de PDL1 n'est pas exigée pour la prescription d'une immunothérapie de 2^e ligne, quelle que soit l'histologie du CBNPC [[6](#)]. Toutefois les données convergentes entre expression PDL1 et survie et les aspects médico-économiques (rapport coût/efficacité)

pourraient amener à modifier ces recommandations. Dans ce contexte évolutif, étant donné ses résultats favorables, l'atézolizumab est à suivre avec attention dans son positionnement de 2^e ligne (résultat de la phase III devant être présenté au congrès de l'ESMO 2016), et aussi dans son développement en cours au niveau de la 1^{re} ligne (essais IMpower).

Liens d'intérêts : Honoraires pour board d'experts par Lilly, Novartis, BMS, Astra-Zeneca, Roche. Fond pour recherche Roche (2014).

Références

[1](#) Somasundaram A, *et al. Discov Med* 2016 ; 22 : 55-65.

[2](#) Fehrenbacher L, *et al. Lancet* 2016 ; 387 : 1837-46.

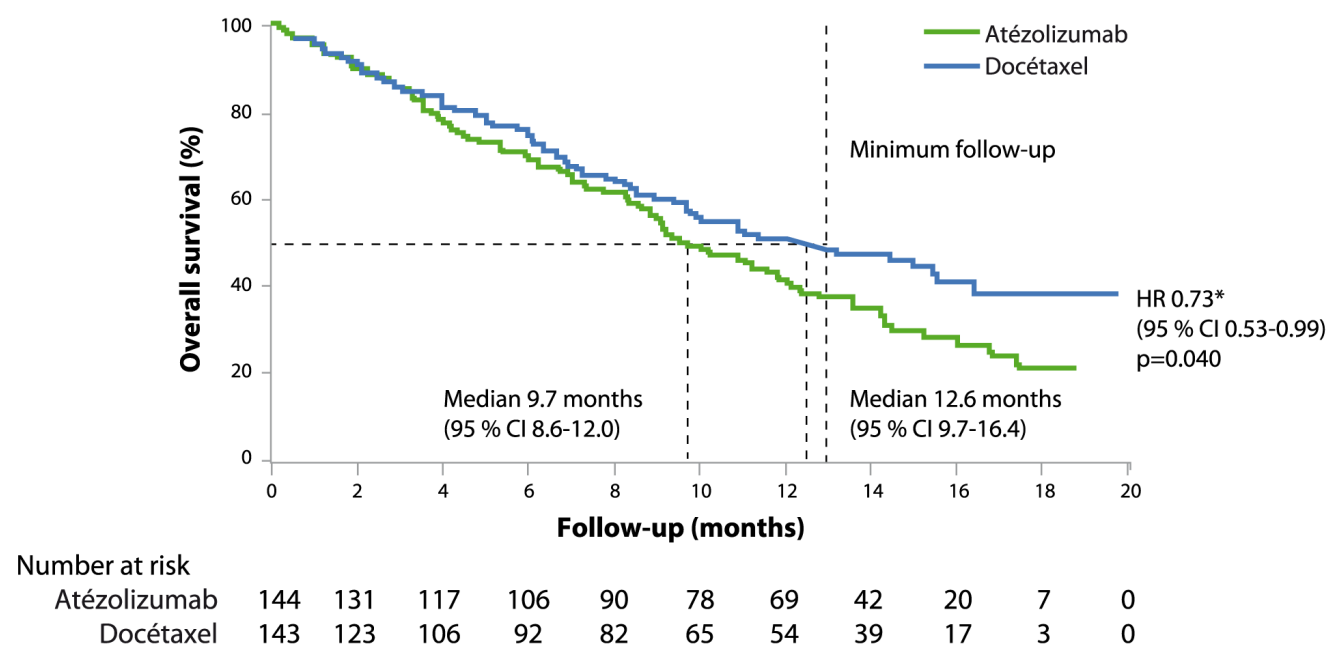
[3](#) Borghaei H, *et al. N Engl J Med* 2015 ; 373 : 1627-39.

[4](#) Brahmer J, *et al. N Engl J Med* 2015 ; 373 : 123-35.

[5](#) Herbst RS, *et al. Lancet* 2016 ; 387 : 1540-50.

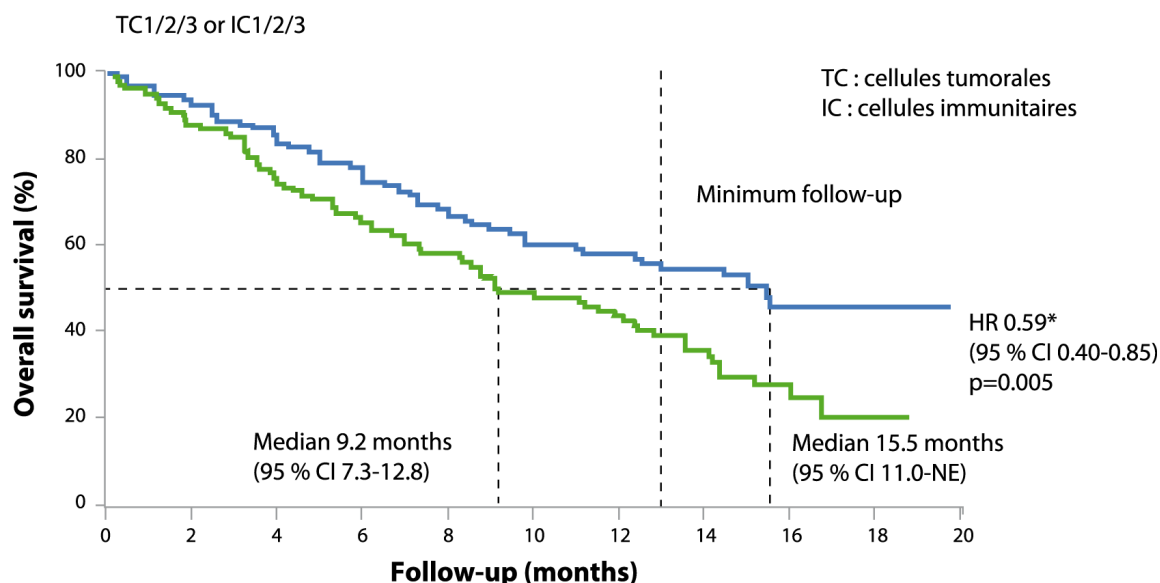
[6](#) <http://espacecancer.sante-ra.fr/> Référentiel Cancer bronchique non à petites cellules (Auvergne, Rhône, Alpes 2016). 23-24.

Illustrations



Fenrenbacher L *et al. Lancet.* 2016 ; 387 : 1839-46

Figure 1. Survie globale, essai POPLAR (résultats en ITT).



Number at risk											
Atézolizumab	93	87	79	72	62	55	52	34	15	5	0
Docétaxel	102	88	75	64	57	48	42	28	10	2	0

Fenrenbacher L *et al. Lancet.* 2016 ; 387 : 1837-46

Figure 2. Survie globale, essai POPLAR (résultats en fonction de l'expression PDL1).

Tableau 1. Principaux inhibiteurs des points de contrôles immunitaires en développement Indications thérapeutiques.

Agent	Firme	Cible	AMM Conditions au 01/09/2016
Ipilimumab	Bristol Myers Squibb	Anti-CTLA4	Mélanome M + CBNPC : non
Tremelimumab	MedImmune AstraZeneca	Anti-CTLA4	Mésothéliome pleural (FDA) CBNPC : non
Nivolumab (BMS 936558)	Bristol Myers Squibb	Anti-PD1	Mélanome M+ Cancer rein (FDA) CBNPC épidermoïde, 2 ^e ligne (AMM) CBNPC non épi, 2 ^e ligne (post ATU) CBNPC toute histologie (FDA)
Pembrolizumab (MK 3475)	Merck	Anti-PD1	Mélanome M+ Cancer VADS 2 ^e ligne (FDA) CBNPC 2 ^e ligne si PDL1 ≥ 50 % (FDA)
Durvalumab (MEDI 4736)	MedImmune AstraZeneca	Anti-PDL1	CBNPC : non
Atezolizumab (MPDL 3280A)-	Genentech Roche	Anti-PDL1	Carcinome urothélial 2 ^e ligne (FDA) CBNPC : non
Avelumab	Pfizer Merck KGaA	Anti-PDL1	CBNPC : non
BMS 936559	Bristol Myers Squibb	Anti-PDL1	CBNPC : non

Tableau 2. Atézolizumab vs docétaxel (essai POPLAR). Résultats selon l'expression cellulaire tumorale (TC) et immunitaire (IC) de PDL1.

OS						
	n	Atezo Median. mo	n	Doc Median mo	HR 95%CI	p
ITT	144	12,6	143	9,7	0,69 0,52-0,92	0,011
TC2 ou IC3	24	NR ^c	23	11,1	0,45 0,22-0,80	0,033
TC2 ou IC2/3	50	15,1	55	7,4	0,50 0,31-0,80	0,003
TC1/2/3 ou IC1/2/3	93	15,1	102	9,2	0,59	0,003
TC0 et IC0	51	9,7	41	9,2	0,88 0,55-1,42	0,601
Squamous	49	10,1	41	9,7	0,66 0,41-1,42	0,601
Non squamous	95	14,8	95	10,9	0,69 0,49-0,98	0,039

Smith DA *et al. J Clin Oncol* 2016 (Suppl.) : abst 9028.

Tableau 3. Immunothérapie vs docétaxel en 2^e ligne dans le CBNPC métastatique (essais de phase II/III).

	Atézolizumab	Nivolumab	Pembrolizumab
Auteur (ref)	Fehrenbacher POPLAR Phase II [2]	Brahmer Checkmate 017 Phase III [4]	Borghaei Checkmate 057 Phase III [3]
Comparateur	Docétaxel	Docétaxel	Docétaxel
Histologie	Épidermoïdes (34 %) Non épidermoïdes (66 %)	Epidermoïdes (100 %)	ADK (100 %)
Dosage cycle	1200 mg 21 jours	3 mg/kg 15 jours	3 mg/kg 15 jours
N	144 vs 143	135 vs 137	292 vs 290
MS (mois)	12,6 vs 9,7 HR 0,73 p = 0,04	9,2 vs 6 HR 0,44, p < 0,001	12,2 vs 9,4 HR 0,73, p = 0,002
S 1 an (%)	50 % vs 40 %	41 % vs 24 % (HR 0,59 p < 0,001)	51 % vs 39 % (HR 0,73 p = 0,002)
SSP (mois)	2,7 vs 3	3,5 vs 2,8 HR 0,62	2,3 vs 4,2
RO	15 % vs 15 %	20 % vs 9 %	19 % vs 12 %
Tox gr ≥ 3	11 % vs 39 %	7 % vs 5 5%	10 % vs 54 %
			13 % vs 16 % vs 35 %

**Tableau 4. Toxicités de l'immunothérapie
(essais phase II/III de 2^e ligne dans le CBNPC métastatique).**

	Atézolizumab		Nivolumab				Pembrolizumab	
Auteur (ref)	Fehrenbacher POPLAR Phase II [2]		Brahmer Checkmate 017 Phase III [4]		Borghaei Checkmate 057 Phase III [3]		Herbst Keynote 010 Phase III [5]	
Dosage cycle	1200 mg 21 jours		3 mg/kg 15 jours		3 mg/kg 15 jours		2 mg/kg, 10 mg/kg 21 jours	
N (bras immuno)	144		135		292		691	
Toxicité gr ≥ 3 (globale)	11 %		7 %		10 %		13 % - 16 %	
	Tous gr.	gr. 3-4	Tous gr.	gr. 3-4	Tous gr.	gr. 3-4	Tous gr.	gr. 3-5
Diarrhée	15 %	< 1 %	8 %	0 %	8 %	1 %	7 %	1 %
Arthralgie	15 %	2 %	5 %	0 %				
PID	9 %	2 %	5 %	0 %	3 %	1 %	5 %	2 %
Rash			4 %	0 %	9 %		9 %	< 1 %
Hypothyroïdie	5 %	< 1 %	4 %		7 %		8 %	0 %
Arrêt pour tox.	8 %		3 %		5 %		4 % -5 %	