

Cancer du poumon non à petites cellules

Pembrolizumab – nouvelle option thérapeutique pour le traitement du CPNPC PD-L1-positif

Chez les patients avec un CPNPC (cancer du poumon non à petites cellules) PD-L1-positif, l'étude KEYNOTE-010 a pu montrer qu'en comparaison avec la chimiothérapie, le pembrolizumab (Keytruda®) prolonge la survie globale. Keytruda® est enregistré pour le traitement du CPNPC PD-L1-positif à un stade avancé, métastatique après une chimiothérapie préalable, respectivement un inhibiteur de l'EGFR ou de l'ALK, en présence de l'aberration génétique correspondante.

L'immunothérapie pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules a fait de grands progrès grâce à l'utilisation des inhibiteurs du point de contrôle. Chez environ deux tiers des patients avec un CPNPC, la tumeur exprime le PD-L1 (Programmed cell Death-Ligand 1) sur au moins 1% des cellules tumorales. L'interaction du PD-L1 avec le récepteur PD-1 qui est exprimé avant tout sur les cellules T activées conduit à une inhibition de la réponse immunitaire des cellules T de sorte que la tumeur échappe au contrôle par le système immunitaire. L'anticorps monoclonal IgG4 humanisé pembrolizumab (Keytruda®) à haute affinité dirigé contre le PD-1 empêche la liaison du PD-L1 et ainsi, la réponse locale des cellules T sur la tumeur se renforce.

L'étude KEYNOTE-010 (1) compare le traitement standard (chimiothérapie avec le docétaxel, 75 mg/m²) avec un traitement de pembrolizumab (2mg/kg p.c. [poids corporel] ou 10mg/kg p.c.*) administrés toutes les 3 semaines. Des patients avec un CPNPC à un stade avancé ont été inclus, chez qui la tumeur a progressé sous au moins un traitement chimiothérapeutique à base de platine, respectivement d'un inhibiteur de l'EGFR ou de l'ALK. Pour cette étude de phase II/III, les patients

ont été sélectionnés en raison de l'expression du PD-L1 sur au moins 1% des cellules tumorales (définie comme un Tumor Proportion Score, TPS ≥ 1%). La survie globale (Overall Survival, OS) et la survie sans progression (Progression Free Survival, PFS) ont été définies comme critères finaux d'évaluation primaire dans la population totale (ITT: Intent To Treat, TPS du PD-L1 ≥ 1%) aussi bien que dans le groupe de patients avec une expression du PD-L1 ≥ 50%. Les critères finaux d'évaluation secondaire étaient la sécurité, le taux de réponses (pourcentage de réponses complètes ou partielles) et la durée de la réponse (durée depuis la première réponse jusqu'à la progression ou le décès). Au total, ce sont 1033 patients remplissant les exigences de l'étude qui ont été randomisés et répartis en 3 groupes: 2mg/kg p.c. de pembrolizumab, 10mg/kg p.c.* de pembrolizumab, respectivement docétaxel (75 mg/m²) avec un suivi médian de 13.1 mois (IQR: 8.6 – 17.7). Les groupes de patients avec un TPS ≥ 50% étaient pratiquement identiques dans les trois bras (2mg/kg: 40%, 10mg/kg: 44%, docétaxel: 44%) et ils ont été évalués séparément.

L'OS médiane pour la population globale de l'étude était de 10.4 mois dans le groupe pembrolizumab

(2 mg/kg p.c.) versus 8.5 mois dans le (HR: 0.71; 95% CI: 0.58–0.88; p=0.0008). Le pembrolizumab a prolongé la PFS dans la population globale mais la différence n'a pas franchi le seuil de signification statistique. (HR: 0.88; 95% CI: 0.74 – 1.05; p=0.07). L'OS médiane du groupe de patients avec une expression du PD-L1 ≥ 50% ayant reçu le pembrolizumab (2mg/kg p.c.) était avec 14.9 mois significativement plus longue que celle du groupe ayant reçu le docétaxel avec 8.2 mois (HR: 0.54; 95% CI: 0.38–0.77; p=0.0002). La PFS médiane était également plus longue sous 2mg/kg p.c. de pembrolizumab que sous docétaxel (5.0 versus 4.1 mois; HR: 0.59; 95% CI: 0.44–0.78; p=0.0001).

Dans la population de patients ayant un TPS ≥ 50%, le taux de réponses dans le groupe pembrolizumab (2mg/kg p.c.) était avec 30% plus de deux fois plus élevé que dans le groupe docétaxel (8%). En comparant les patients ayant un TPS ≥ 50% avec l'ensemble de la population (taux de réponses avec 2 mg/kg p.c.), une dépendance de la réponse avec le statut du PD-L1 a été montrée. Le pembrolizumab s'est également révélé supérieur en ce qui concerne la durée de la réponse (DoR: Duration of the Response). Alors que pour le docétaxel, cette valeur était de 8 mois (TPS ≥ 50%), respectivement de 6 mois (TPS ≥ 1%), celle pour le pembrolizumab n'était pas encore atteinte durant la période de l'étude, indépendamment du TPS. Tous les effets indésirables attendus pour ces traitements sont survenus. Ceux d'un degré de sévérité élevé (3–5) ont été rapportés plus souvent dans le groupe docétaxel (35% versus 13% dans le groupe pembrolizumab). En conséquence, les arrêts de traitement en raison d'effets indésirables étaient également plus fréquents dans le groupe docétaxel que dans le groupe pembrolizumab (10% versus 4%).

Les données de l'étude montrent de manière convaincante que le pembrolizumab représente un traitement efficace pour les patients présentant

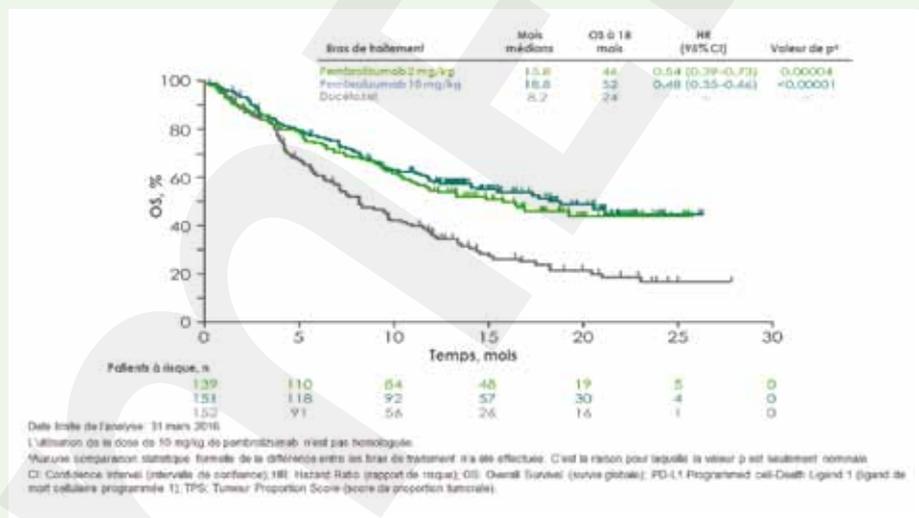


Fig. 1 : Estimateur de Kaplan-Meier de la survie globale (OS) après 18 mois pour un TPS du PD-L1 ≥ 50%: adapté d'après: Herbst RS et al. (2)

*Keytruda® est enregistré avec un dosage de 2 mg/kg toutes les trois semaines

un CNPC PD-L1-positif. Avec le PD-L1 comme biomarqueur, tous les patients profitant au mieux du pembrolizumab peuvent être identifiés.

Avantage durable significatif pour la survie globale

Pour évaluer les résultats à long terme de l'étude KEYNOTE-010, les données concernant l'OS, la PFS, l'ORR (Objective Response Rate) et la DoR ont été analysées encore une fois 6 mois après l'étude KEYNOTE-10 (2).

Au terme de cette période, il a été montré que l'OS dans le groupe pembrolizumab était supérieur à celle du groupe docétaxel (voir la figure 1). Celle-ci était indépendante du statut du PD-L1 et confirme encore une fois les résultats de l'étude KEYNOTE-010. Sous pembrolizumab 2mg/kg p.c., l'OS médiane était de 15.8 mois versus 8.2 mois dans le bras docétaxel, ce qui représente une réduction du risque de décès de 46% (HR: 0.54; 95% CI: 0.39–0.73; p=0.00004; figure 1). Egalement après 6 mois de traitement supplémentaire avec pembrolizumab, la DoR n'était toujours pas atteinte, ce qui représente un avantage manifeste par rapport au docétaxel (8.1 mois). L'ORR pour le pembrolizumab s'est montré également supérieur par rapport au docétaxel et dans le groupe pembrolizumab (2 mg/kg p.c.), 3 répondeurs supplémentaires ont pu être enregistrés alors qu'il n'y avait qu'un répondeur supplémentaire dans le groupe docétaxel.

Efficacité croissante avec l'expression plus élevée du PD-L1

Déjà dans l'étude KEYNOTE-001 (phase I), il a été montré que l'ORR se différenciait en fonction de l'ampleur de l'expression du PD-L1 sur les cellules tumorales (3). Après répartition des 1033 patients de l'étude KEYNOTE-010 en 4 quartiles (TPS: 1%–24%, 25%–49%: 50%–74%, 75%–100%), l'évaluation des données a confirmé que l'ORR dans le groupe pembrolizumab augmentait avec le statut du PD-L1 (données regroupées du bras pembrolizumab 2 mg/kg p.c. et du bras 10 mg/kg p.c.) et qu'il atteignait la valeur la plus élevée dans le 4e quartile (4). Cet effet n'a pas pu être observé dans le groupe docétaxel (voir la figure 2). De manière similaire, l'OS était plus longue lorsque l'expression du PD-L1 augmentait. L'OS était également prolongée pour un TPS entre 75% et 100% et la différence avec le groupe docétaxel était la plus élevée (16.6 mois pour le pembrolizumab versus 8.2 mois pour le docétaxel; HR: 0.51; 95% CI: 0.36–0.73; p=0.00008) (4). Avec un traitement de pembrolizumab, l'OS était plus longue qu'avec un traitement de docétaxel dans tous les quartiles. Dans le groupe pembrolizumab,

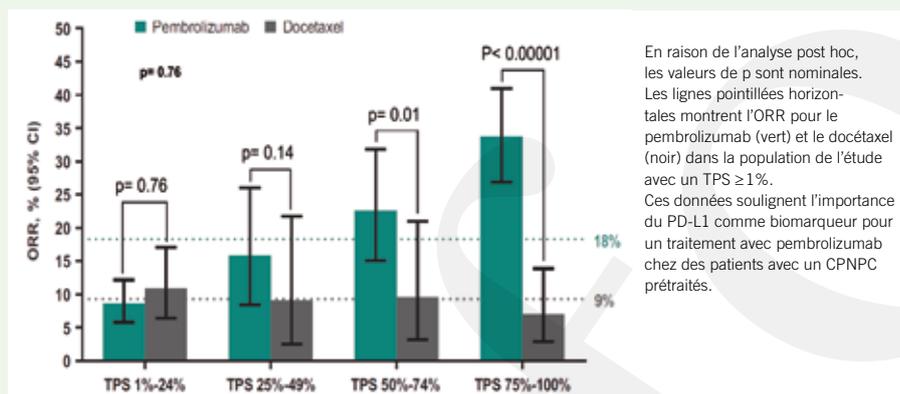


Fig. 2: ORR en fonction du statut de l'expression du PD-L1 sur les cellules tumorales (TPS); adapté d'après: Baas P et al. (4)

En raison de l'analyse post hoc, les valeurs de p sont nominales. Les lignes pointillées horizontales montrent l'ORR pour le pembrolizumab (vert) et le docétaxel (noir) dans la population de l'étude avec un TPS ≥ 1%. Ces données soulignent l'importance du PD-L1 comme biomarqueur pour un traitement avec pembrolizumab chez des patients avec un CNPC prétraités.

la PFS était également plus longue pour un TPS compris entre 75% et 100% (6.2 mois pour le pembrolizumab versus 4 mois pour le docétaxel: HR: 0.52; 95% CI: 0.38–0.69; p<0.00001).

Données sur la qualité de vie liée à la santé

Pour évaluer la qualité de vie liée à la santé après le 1^{er}, 2^e et 5^e cycle puis après chaque 4^e cycle jusqu'au terme du traitement et lors de l'évaluation de la sécurité à 30 jours, les patients ont été invités à remplir un questionnaire (EuroQoL-5D-3L (5,6), EORTC QLQ-C30 (7) et EORTC QLQ-LC13 (8)) (9). Chez les patients ayant reçu le pembrolizumab, une amélioration de différents symptômes de la maladie tels que perte des cheveux, douleurs thoraciques, hémoptysies et douleur dans d'autres régions a été décrite en comparaison avec les valeurs initiales. Au contraire, chez les patients ayant reçu le docétaxel, une péjoration de nombreux symptômes a été observée.

Durant les 12 semaines de traitement avec le pembrolizumab dans le collectif avec un TPS ≥ 50%, une amélioration significative de l'état de santé général et de la qualité de vie (évaluation à l'aide du score EORTC QLQ-C30) a été observée dans le groupe pembrolizumab en comparaison avec le groupe docétaxel. Sur le plan numérique, cette différence était également identifiable dans le collectif de patients avec un TPS ≥ 1%.

L'enquête avec le score EORTC QLQ-LC13 a montré que le temps jusqu'à une péjoration des symptômes pertinents d'un cancer du poumon (toux, dyspnées, douleurs thoraciques) était plus long avec pembrolizumab que sous docétaxel. Les analyses de l'évaluation par les patients (Patient Reported Outcomes) confirment les résultats mentionnés, précisant que la qualité de vie liée à la santé et les symptômes sous traitement de pembrolizumab restaient inchangés ou s'amélioreraient plus nettement que ceux sous traitement de docétaxel.

Globalement, ces données soulignent la valeur du pembrolizumab comme traitement standard de deuxième ligne des patients avec un CNPC PD-L1-positif et celles-ci ont été reprises en conséquence dans les directives de l'ESMO (10).

Références:

- Herbst RS et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540-50
- Herbst RS et al. Pembrolizumab versus Docetaxel for Previously Treated, PD-L1-Expressing NSCLC: Updated Outcomes of KEYNOTE-010. Abstract LBA48, présenté le 9 octobre 2016 au congrès ESMO à Copenhague
- Garon EB et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2;372:2018-28
- Baas P et al. Relationship between level of PD-L1 expression and outcomes in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab vs docetaxel for previously treated, PD-L1-Positive NSCLC. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9015)
- The EuroQoL Group. EuroQoL—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16:199-208
- Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996;37:53-72
- Bergman B et al. The EORTC QLQ-LC13: A modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials—EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer*. 1994;30A:635-642
- Aaronson NK et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:365-376
- Barlesi F et al. Assessment of health-related quality of life (HR-QoL) in KEYNOTE-010: A phase 2/3 study of pembrolizumab vs docetaxel in patients with previously treated advanced NSCLC. Abstract LBA48, présenté le 9 octobre 2016 au congrès ESMO à Copenhague.
- 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
- Keytruda® (Pembrolizumab) information professionnelle disponible sur www.swissmedicinfo.ch ou www.swissmedic.ch, actualisée en septembre 2016

*Keytruda® est enregistré avec un dosage de 2 mg/kg toutes les trois semaines

MENTIONS LÉGALES

Reportage: Dr Ines Böhm

Rédaction: Dr Heidrun Ding

Ce rapport et son contenu a pu être réalisé grâce au soutien financier de **MSD Merck Sharp & Dohme AG, Lucerne**.

Le contenu a été établi en accord avec la firme.

© Aertzteverlag **medinfo** AG, Erlenbach