

KEYNOTE-024

# Pembrolizumab – en première ligne plus efficace que le traitement standard\*

Le pembrolizumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-1 (programmed death-1) hautement sélectif, empêche la liaison du PD-L1 et du PD-L2 au PD-1 sur les cellules T (1). De cette manière, la déviation des défenses immunitaires par la tumeur est supprimée. Les cellules tumorales sont reconnues et détruites par le système immunitaire (1). Plus de 80% des patients avec un CPNPC ne montrent aucunes aberrations génétiques (mutation de l'EGFR, translocation du gène ALK) et ne peuvent pas être traités avec une thérapie ciblée. A un stade avancé, seule la chimiothérapie reste une option thérapeutique (2). Environ un tiers des patients avec un CPNPC (30.2%) exprime dans une large mesure le PD-L1 à la surface des cellules tumorales (score de proportion tumorale, TPS, ≥ 50%). Et chez ces patients, l'étude KEYNOTE-024 a montré une supériorité du traitement en première ligne avec le pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie standard (3).

KEYNOTE-024 (3), une étude ouverte de phase III, a été conçue pour démontrer la supériorité du pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie (CT). La population étudiée comprenait des patients avec un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade IV sans traitement systémique préalable de la maladie métastatique et avec une expression du PD-L1 sur au moins 50% des cellules tumorales. 305 patients ont été randomisés selon un rapport équilibré 1:1 (en relation avec des caractéristiques démographiques et liées à la maladie) soit dans un bras pembrolizumab (200mg i.v. toutes les trois semaines jusqu'à la progression de la maladie respectivement jusqu'à l'apparition de symptômes de toxicité insupportables), soit dans un bras CT (choix du médecin pour une des cinq options thérapeutiques à base de platine: carboplatine plus pémétréxed, cisplatine plus pémétréxed, carboplatine plus gemcitabine, cisplatine plus gemcitabine ou carboplatine plus paclitaxel (4-6 cycles). En cas de progression de la ma-

ladie, il y avait la possibilité de passer dans le groupe pembrolizumab. Les patients avec une aberration génétique stimulante (mutation de l'EGFR, translocation du gène ALK), des métastases cérébrales non traitées, un traitement systémique par glucocorticoïdes ou par immunosuppresseurs ou une maladie pulmonaire interstitielle active traitée avec des glucocorticoïdes était exclus de l'étude (3).

### Prolongation significative de la vie

Le critère primaire d'évaluation finale était la PFS (survie sans progression) évaluée en aveugle par une commission centrale indépendante. Au moment de la deuxième analyse intérimaire (189 événements du type progression ou décès), la PFS médiane était de 10.3 mois (IC de 95% : 6.7-NR) dans le bras pembrolizumab et de 6.0 mois dans le bras CT (IC de 95% : 4.2-6.2) (3). Ce bénéfice thérapeutique significatif (HR=0.50; IC de 95% : 0.37-0.68; p < 0.001) a aussi été montré chez 48% des patients sans progression de la maladie dans

le bras pembrolizumab, 12 mois après le début du traitement et chez 15% de ceux du bras CT (Fig. 1) (1). L'avantage en termes de PFS a pu être observé dans tous les sous-groupes et il semble indépendant des caractéristiques démographiques ou spécifiques à la maladie (3). Les critères secondaires d'évaluation finale étaient l'OS (survie globale), l'ORR (taux de réponses objectives) et la sécurité. Au moment de la deuxième analyse intérimaire, 108 patients étaient décédés. Le nombre de patients encore vivants 12 mois après le début du traitement était de 70% dans le bras pembrolizumab et de 54% dans le bras CT (1). L'OS sous pembrolizumab était significativement plus longue que sous CT (HR=0.60; IC de 95% : 0.41-0.80; p=0.005) (Fig.2) (3). En raison des données de la deuxième analyse intérimaire, la commission de suivi indépendante a recommandé de stopper l'étude est d'offrir le « Crossover » aux patients encore dans le bras CT. Ces données sont également remarquables en ce qui concerne le cancer épidermoïde car ces pa-

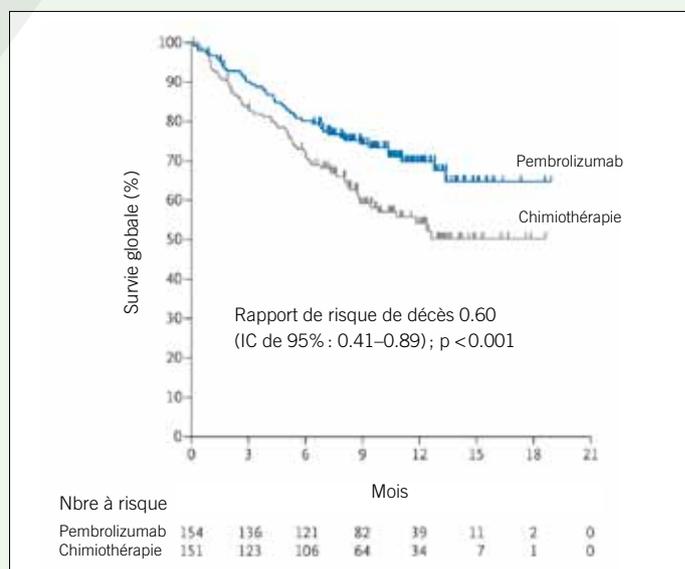
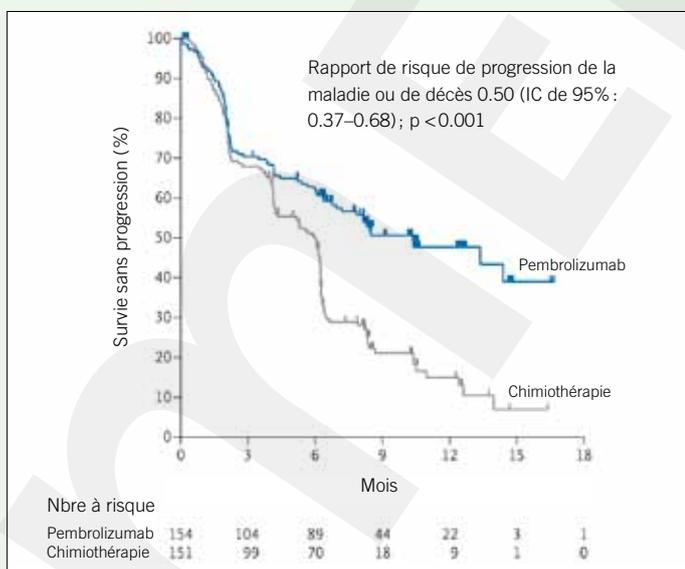


Fig. 1 : survie sans progression dans la population selon l'intention de traiter

Fig. 2 : survie globale dans la population selon l'intention de traiter

tients ne disposent que d'options thérapeutiques très limitées (3).

Globalement, les patients traités avec pembrolizumab ont vécu significativement plus longtemps et cela, malgré les nombreux « Cross-overs » des patients en progression sous CT (3). Le taux de réponses objectives évaluées selon les critères RECIST était de 44.8% (IC de 95% : 36.8–53.0) dans le groupe pembrolizumab et de 27.8% dans le groupe CT (IC de 95% : 20.8–35.7). La durée médiane jusqu'à la réponse au traitement était de 2.2 mois dans les deux groupes et cela s'est maintenu 6.3 mois (2.1+ jusqu'à 12.6+ mois) dans le bras CT et au-delà du moment du « Cutoff » dans le bras pembrolizumab (NR, 1.9+ jusqu'à 14.5+ mois) (3). Au moment du « Cutoff », 43.7% des patients du groupe CT avaient passé dans le bras pembrolizumab et de ceux-ci, 57.6% recevaient encore pembrolizumab à ce moment (3).

### Tolérance et sécurité généralement meilleures

Le profil de sécurité dans les deux bras de l'étude a correspondu aux études précédentes, sans indications nouvelles concernant la sécurité. Les effets indésirables associés au traitement sont survenus chez 73% des patients dans le bras pembrolizumab et chez 90% dans le bras CT – avec un taux d'effets indésirables sévères (grades 3–5) deux fois plus élevés dans le bras CT (53.3% versus 26.6%). Un arrêt de traitement ensuite d'effets secondaires liés au traitement est survenue chez 7.1% des patients sous pembrolizumab et chez 10.7% de ceux du bras CT. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents sous pembrolizumab étaient des diarrhées (14.3%), de la fatigue (10.4%) et de la fièvre (10.4%) et parmi ces derniers, des événements des grades 3–5 étaient des diarrhées (3.9%), des réactions cutanées sévères (3.9%) et une pneumonie (2.6%). Dans le groupe CT, une anémie (44.0%), des nausées (43.3%) et de la fatigue sont survenues le plus fréquemment. Les événements des grades 3–5 les plus fréquemment observés étaient une anémie (19.3%), une neutropénie (13.3%), un nombre réduit de thrombocytes (6%), une thrombocytopenie (5.3%), un nombre réduit de granulocytes neutrophiles

(4.0%), de la fatigue (3.3%) et une perte d'appétit (2.7%) (3).

En concordance avec les mécanismes d'action différents, des événements indésirables à médiation immunitaire sont survenues plus fréquemment sous pembrolizumab que sous CT (29.2% versus 4.7%). Dans le bras pembrolizumab, 10% des patients ont rapporté des événements indésirables à médiation immunitaire des grades 3–4 (réactions cutanées sévères pour 3.9%, pneumonie pour 2.6% et colite pour 1.3%). Des événements indésirables à médiation immunitaire du grade 5 ne sont pas survenus (3). Globalement, le profil de sécurité du pembrolizumab apparaît plus avantageux que celui de la CT (4).

### Suivi prolongé

Le suivi de l'étude KEYNOTE-024 a été établi par la progression de la maladie (PD) – avec détermination de la PFS2 (durée entre la randomisation et la nouvelle PD ou le décès après un traitement de deuxième ligne) et l'OS. Ici, 48 patients du bras pembrolizumab (31.2%) et 97 patients du bras CT (64.2%) ont reçu un traitement de deuxième ligne après la PD (5). Malgré un taux de Crossover élevé, le suivi complémentaire de 8 mois confirme l'avantage en terme d'OS du pembrolizumab par rapport à la CT (HR=0.63; IC de 95% : 0.46–0.88; p nominal=0.003, avec 70.3% de patients ayant survécu dans le bras pembrolizumab et 54.8% dans le bras CT après 12 mois) (5). En raison de la PFS significativement meilleure en première ligne, moins de patients du bras pembrolizumab que du bras CT ont reçu un traitement de deuxième ligne. La PFS2 étaient significativement améliorées dans le bras pembrolizumab (HR=0.48; IC de 95% : 0.34-0.66; p nominal <0.001) avec une PFS2 médiane dans le bras CT de 8.6 mois (IC de 95% : 7.4–14.4). La PFS2 médianes dans le bras pembrolizumab n'était pas encore atteinte. Le taux de PFS2 à 12 mois étaient de 67.2% (IC de 95% : 59.0–74.1) dans le bras pembrolizumab et de 44.4% (IC de 95% : 36.1–52.3) dans le bras CT (5). L'utilisation de pembrolizumab en première ligne devrait donc être effectuée de manière précoce de sorte à ce que le bénéfice (PFS et OS prolongées) soit le plus grand possible pour les patients (5).

\* Traitement de première ligne pour les patients avec un CPNPC et un TPS > 50%

### Références :

1. Information professionnelle de Keytruda®. Mise à jour : avril 2017. www.swissmedicinfo.ch
2. Shea M et al. Management of advanced non-small cell lung cancers with known mutations or rearrangements: latest evidence and treatment approaches. *Ther Adv Respir Dis* 2016;10:113-29
3. Reck M et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2017, March 16,2017
5. Brahmer et al. Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients (pts) with advanced NSCLC and PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥50% enrolled in KEYNOTE-024. ASCO 2017, abstract 9000

### Recommandations de traitement du NCCN

Le « National Comprehensive Cancer Network » (NCCN) a révisé et complété récemment ses algorithmes concernant le diagnostic et le traitement du CPNPC. Dans ces directives actuelles de mars 2017 (4), il est nouvellement recommandé pour le CPNPC métastatique de tester les patients – indépendamment de leur histologie – pour l'expression du PD-L1 et, lorsque l'expression du PD-L1 est élevée (TPS ≥50%), de les traiter en première ligne avec le pembrolizumab (catégories de recommandation I) (4).

De plus, après une clarification histologique, les adénocarcinomes, les carcinomes à grandes cellules et non à petites cellules non spécifiés autrement doivent être obligatoirement testés pour une mutation de l'*EGFR* ou une translocation du gène *ALK* et de manière facultative pour un réarrangement de *ROS1*. De manière générale, un large test moléculaire et recommandable de sorte à identifier des mutations pilotes rares pour lesquelles il existe des options thérapeutiques ciblées (4).

Les carcinomes épidermoïdes devraient être traités comme les sous-types mentionnés ci-dessus à l'exception des examens moléculaires sur une mutation de l'*EGFR* et de la translocation du gène *ALK*. Celles-ci ne devraient être considérées que chez les patients n'ayant jamais fumé, pour des petites biopsies ou pour une histologie mixte (4).

Si les résultats des tests montrent la présence de tumeurs PD-L1-positives (TPS ≥ 50%) et des tumeurs négatives à l'*EGFR*, à l'*ALK* et au *ROS1*, alors le pembrolizumab devrait être utilisé en première ligne pour tous les sous-types histologiques jusqu'à la progression ou à l'apparition de symptômes de toxicité insupportables (catégories de recommandation I) (4).

### Situation en Suisse

Depuis avril 2017, Keytruda® est enregistré pour le traitement de première ligne du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade métastatique chez des adultes dont la tumeur exprime PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50%, sans aberrations tumorales génomiques de type *EGFR* ou *ALK* (1).

### MENTIONS LÉGALES

#### Création et rédaction du rapport :

Dr Heidrun Ding (rédactrice médicale)

Cette publication avec son contenu a pu être réalisée grâce au soutien financier de

**MSD Merck Sharp & Dohme AG**  
**Werftstrasse 4, 6005 Lucerne**

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach