

Cancer bronchique non à petites cellules

Des années d'expérience et un avantage de survie persistant avec le nivolumab : suivi sur 3 et 5 ans

Le nivolumab a été le premier inhibiteur de PD-1 à présenter un avantage de survie en cas de cancer bronchique non à petites cellules, préalablement traité, par rapport à la thérapie standard par le docétaxel. Depuis, l'expérience clinique avec cet inhibiteur du point de contrôle immunitaire s'est fortement accrue et nous avons de plus en plus de connaissances concernant la survie à long terme. Comme le montrent les données actuelles, l'avantage en termes de survie par rapport au traitement standard se maintient à long terme et le taux de survie semble atteindre un plateau.

L'inhibiteur de PD-1 nivolumab a élargi les possibilités thérapeutiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) (1,2). Contrairement aux hypothèses précédentes, selon lesquelles le CBNPC est une tumeur non immunogène (3), le blocage des points de contrôle immunologiques par le nivolumab s'avère être efficace dans la prise en charge de ce cancer à pronostic défavorable (1,2). À présent, la plus grande et la plus longue expérience avec les inhibiteurs de PD-1 en cas de CBNPC en Suisse repose sur l'utilisation du nivolumab. Les données à 3 ans des études d'autorisation de phase III CheckMate 017 et CheckMate 057 ont été présentées au congrès 2017 de l'ESMO à Madrid (4). L'étude de phase I CA209-003 bénéficie d'un suivi encore plus long: ses données à 5 ans ont aussi été présentées cette année, à l'assemblée annuelle

de l'AACR à Washington (5). Les deux analyses actuelles soulignent la valeur de ce traitement qui a fait ses preuves pour les patients atteints de CBNPC.

Avantage de survie confirmé après 3 ans et meilleure qualité de vie vs traitement standard

Les études de phase III randomisées en ouvert CheckMate 017 et CheckMate 057 ont inclus des patients déjà traités, atteints de CBNPC, épidermoïde (CheckMate 017, n = 272) ou non épidermoïde (CheckMate 057, n = 582), au stade avancé (4). Les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1 pour recevoir le nivolumab ou le traitement standard (docétaxel). Au terme de la première analyse de l'étude, les patients ayant terminé le traitement par docétaxel avaient la

possibilité de passer au groupe nivolumab. Les analyses après 1 et 2 an(s) ont révélé un avantage de survie sous nivolumab par rapport au traitement standard, accompagné d'un meilleur profil de sécurité et d'une meilleure qualité de vie. Le bénéfice était indépendant du statut PD-L1, bien qu'il ait été encore plus prononcé chez les patients atteints de CBNPC non épidermoïde avec un taux d'expression du PD-L1 élevé. Au moment du verrouillage de la base de données pour l'analyse à 3 ans actuelle, le suivi minimal par rapport à la survie dans les deux études était de 40,3 mois.

Comme dans les résultats à 1 et 2 an(s), l'avantage de survie sous nivolumab était évident même après 3 ans. La survie globale (SG) du groupe nivolumab était de 16% dans CheckMate 017 et de 18% dans CheckMate 057.

Le taux de survie était donc au moins deux fois supérieur à celui du docétaxel (CheckMate 017: 6%; CheckMate 057: 9%). Conformément aux observations précédentes, l'utilité du nivolumab était indépendante du taux d'expression du PD-L1 (fig. 1). En même temps, on a pu confirmer que le bénéfice du traitement par nivolumab pour les patients atteints d'un CBNPC non

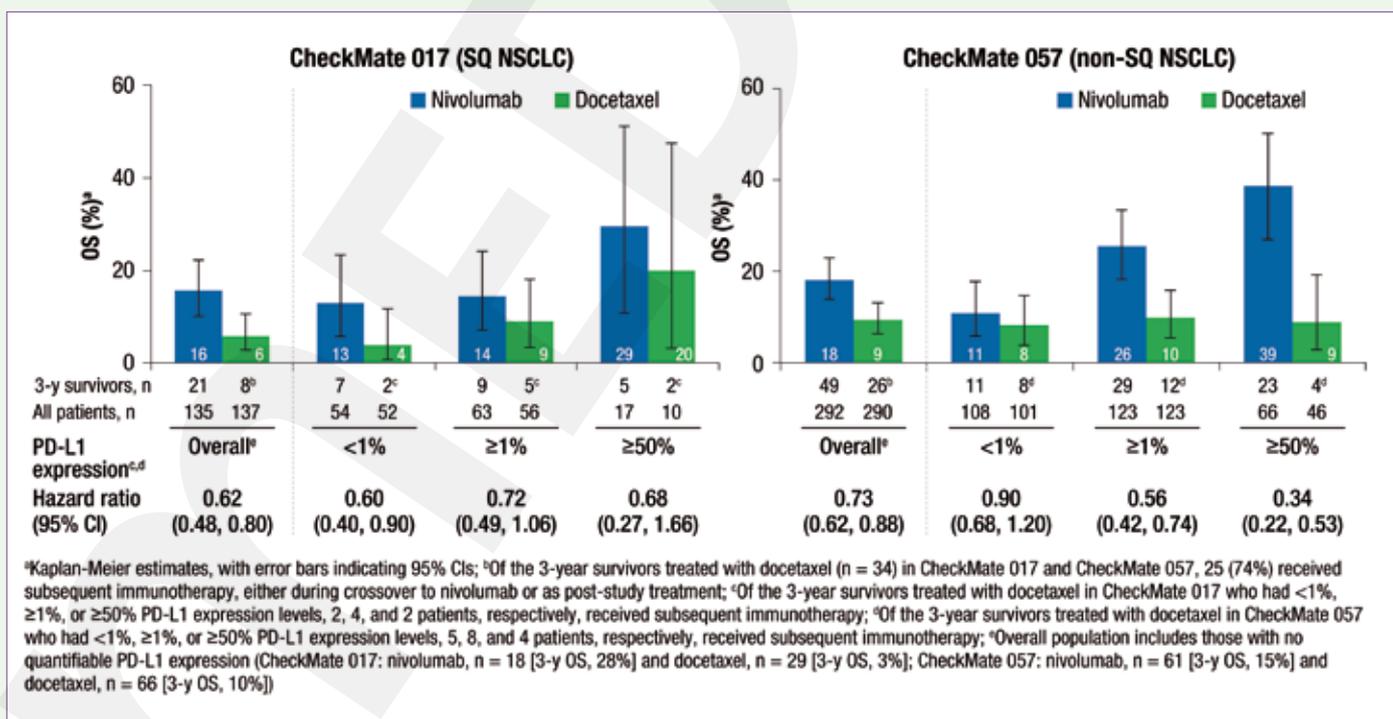


Fig. 1: survie globale estimée sous nivolumab et docétaxel après 3 ans dans l'ensemble de la population d'étude et en relation avec les taux d'expression du PD-L1 (CheckMate 017 et 057, adapté d'après réf. 4)

épidermoïde est proportionnel à leur taux d'expression du PD-L1. Ainsi, la SG à 3 ans du groupe nivolumab avec un taux d'expression du PD-L1 $\geq 1\%$ était de 26%; pour une expression $\geq 50\%$, elle atteignait 39%. Dans ce dernier cas, la SG était plus de quatre fois supérieure par rapport au groupe comparateur sous docétaxel (fig. 1).

Sous un suivi minimal de 3 ans, la durée médiane de la réponse des groupes nivolumab était de 25,2 et 18,3 mois, à comparer aux 8,4 et 5,6 mois des groupes docétaxel (CheckMate 017 et CheckMate 057). Un bon quart des répondeurs au nivolumab présentait une réponse durable après 3 ans, ce qui n'était le cas pour aucun des patients sous docétaxel. Une survie sans progression (SSP) a été observée chez 12% et 10% des patients des groupes nivolumab (CheckMate 017 et CheckMate 057). Dans CheckMate 057, le taux de SSP sous docétaxel était $< 1\%$; dans CheckMate 017, il n'était pas calculable pour le docétaxel.

La fréquence des événements indésirables chez les patients sous nivolumab était identique aux résultats de l'analyse à 2 ans.

Le plus long suivi de SG à ce jour avec un inhibiteur du point de contrôle immunitaire

CA209-003 est une étude de phase I qui a inclus 129 patients atteints d'un CBNPC avancé et ayant subi des traitements systémiques, dont certains très conséquents (1-5 intention(s)) (5). Les patients ont été randomisés pour recevoir le nivolumab à divers dosages*. À présent, le suivi dure depuis plus de 5 ans – une durée qui n'a été atteinte jusqu'ici avec aucun autre inhibiteur du point de contrôle immunitaire chez des patients atteints d'un CBNPC avancé.

L'analyse à 5 ans actuelle, avec un suivi minimal de 58 mois, a révélé une SG à 5 ans esti-

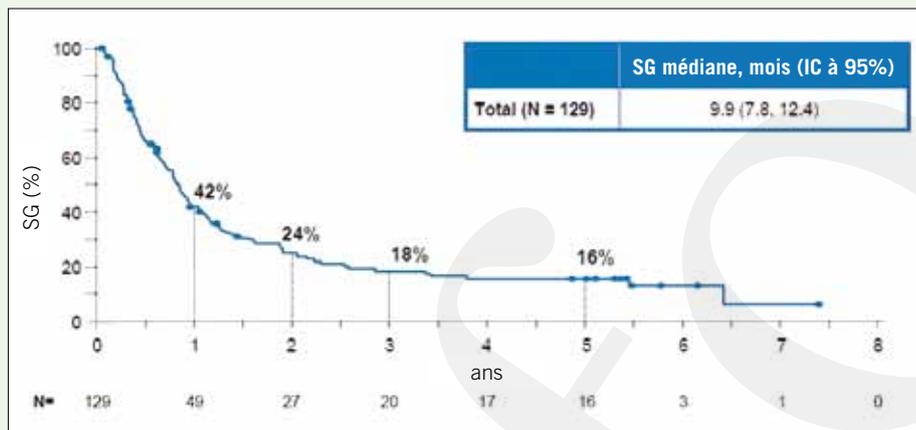


Fig. 2: survie globale estimée sous nivolumab après 5 ans (CA209-003, adapté d'après réf. 5)

mée de 16% (fig.2). Par rapport à la SG après 3 ans (18%), le taux de survie est resté quasiment stable et semble atteindre un plateau. La durée de la survie globale médiane était de 9,9 mois. Parmi les patients ayant survécu 5 ans, plus de la moitié (62%) avaient reçu auparavant au moins 3 autres thérapies systémiques avant le traitement par nivolumab.

La SG à 5 ans était similaire chez les patients atteints de CBNPC épidermoïde et non épidermoïde, à 16% et 15% respectivement. Des données concernant l'expression du PD-L1 étaient exploitables chez 53% des patients. Chez ces patients, la SG à 5 ans était maximale (43%) en cas d'expression élevée du PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$), mais elle restait à 20% (PD-L1 $< 1\%$), respectivement 23% (PD-L1 $\geq 1\%$) pour les taux d'expression plus faibles. Chez les patients au taux d'expression du PD-L1 inconnu, la SG à 5 ans estimée était de 10%. Pendant les 5 ans de suivi, des effets indésirables de grade 3 à 4, potentiellement d'origine immunitaire, sont apparus chez 5% des patients.

* Le dosage autorisé par Swissmedic est de 3 mg/kg de poids corporel.

CONCLUSION

- Le nivolumab a été le premier inhibiteur de PD-1 à présenter un avantage de survie par rapport à la thérapie standard par le docétaxel pour le CBNPC prétraité au stade avancé (1, 2).
- À présent, l'avantage de survie s'étend sur 3 ans (études de phase 3), indépendamment de l'histologie et du statut PD-L1 (4).
- Par ailleurs, le nivolumab est actuellement l'unique inhibiteur du point de contrôle immunitaire à bénéficier d'un suivi de SG de 5 ans (étude de phase 1). Chez des patients dont certains ont subi auparavant des traitements intensifs, la SG à 5 ans est de 16% et semble atteindre un plateau (5).
- Le profil de sécurité et la tolérance du nivolumab sont bien caractérisés (4, 5).
- Dans le contexte des données historiques, la survie à long terme sous nivolumab représente une avancée importante dans le traitement du CBNPC.

Références:

1. Borghaei H et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39.
2. Brahmer J et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-35.
3. Champiat S et al. Bridging mutational load and immune checkpoints efficacy. *Oncoimmunology* 2014;3(1):e27817.
4. Felip E et al. Three-Year Follow-up From CheckMate 017/057: Nivolumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Poster Presentation. ESMO Kongress 2017, Madrid.
5. Brahmer J et al. Five-Year Follow-up From the CA209-003 Study of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Characteristics of Long-term Survivors. Oral Presentation. AACR Annual Meeting 2017, Washington, DC.

MENTIONS LEGALES

Rapport: Dr Thomas Handschin

Rédaction: Dr Heidrun Ding

Responsabilité du contenu et financement:

Bristol-Myers Squibb SA, Cham

© Aertzteverlag medinfo AG, Erlenbach

OPDIVO® (nivolumab). I: Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Traitement du mélanome avancé (non résectable ou métastatique) chez l'adulte en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après une thérapie antiangiogénique antérieure. Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHC) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin. Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique après une chimiothérapie préalable à base de platine. P: La dose recommandée de OPDIVO® est de 3 mg/kg administrée par voie intraveineuse durant 60 minutes toutes les 2 semaines. Pendant la phase d'association avec 3mg/kg de l'ipilimumab toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses, la dose recommandée de OPDIVO® est de 1 mg/kg, administrée par voie intraveineuse durant 60 minutes, suivie de OPDIVO® en monothérapie. La diminution ou augmentation des doses n'est pas recommandée. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le traitement. Pour des plus amples informations sur la posologie voyez l'information professionnelle. CI: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients selon la composition. MG/P: OPDIVO® est associé à des effets indésirables inflammatoires résultant d'une réponse immunitaire élevée ou excessive (effets indésirables d'origine immunologique), vraisemblablement liée à son mécanisme d'action. Les effets indésirables d'origine immunologique, qui peuvent être sévères ou menaçant le pronostic vital, peuvent concerner les systèmes pulmonaires, gastro-intestinaux, hépatiques, cutanés, musculaires, endocriniens, le cœur, le cerveau ou d'autres systèmes d'organes. Une corticothérapie systémique à hautes doses avec ou sans traitement immunosuppresseur additionnel peut être nécessaire pour la prise en charge des effets indésirables sévères d'origine immunologique. Les recommandations de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique observés avec OPDIVO® sont décrites dans l'information professionnelle. Pour des plus amples informations sur mise en garde voyez l'information professionnelle. EI: Infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie, bronchite, lymphocytopenie, leucopenie, thrombopénie, anémie, neutropénie, éosinophilie, réaction liée à la perfusion, hypersensibilité, réaction anaphylactique, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hyperglycémie, insuffisance rénale, hypopituitarisme, hypophysite, thyroïdite, diabète, diminution de l'appétit, hypocalcémie, hypercalcémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, perte de poids, hypermagnésémie, hypernatrémie, déshydratation, céphalées, neuropathie périphérique, encéphalite, vertiges, vision trouble, sécheresse des yeux, uvéite, myocarde, tachycardie, hypertension, pneumopathie inflammatoire, dyspnée, toux, diarrhées, nausées, élévation des lipases, élévation de l'amylase, colite, vomissements, douleurs abdominales, stomatite, constipation, sécheresse buccale, gastrite, élévation des ASAT, élévation des ALAT, élévation de la phosphatase alcaline, élévation de la bilirubine totale, hépatite, cholestase, rash, prurit, vitiligo, sécheresse cutanée, érythème, alopecie, urticaire, arthralgie, douleurs de l'appareil locomoteur, arthrite, rhabdomyolyse, myosite, élévation de la créatinine, insuffisance rénale (incluant d'insuffisance rénale aiguë), fatigue, pyrexie, oedèmes (incluant oedème périphérique), sarcoïdose, pancréatite, perforation intestinale, duodénite, nécrose épidermique toxique, néphrite tubulo-interstitielle. PF: 10 mg/ml concentré pour solution pour perfusion, flacon-ampoules à 40 mg/4 ml et 100 mg/10 ml (A) Prép: selon l'information professionnelle. AH: Bristol-Myers Squibb SA, CH-Steinhausen. Mise à jour de l'information: Juillet 2017. www.swissmedicinfo.ch