

Une nouvelle avancée notable pour les cancers bronchiques non à petites cellules : le durvalumab consolide la radiochimiothérapie dans les stades localement avancés

A significant progress for non-small cell lung cancers : durvalumab consolidates radiochemotherapy in locally advanced stages

Moretti L. et Charlier F.

Service de Radiothérapie, Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

RESUME

Les immunothérapies par inhibition de point de contrôle PD-1 et PD-L1 ont montrés des bénéfices importants pour les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique. Récemment, le durvalumab, un anticorps monoclonal qui bloque PD-L1, a induit des taux de survie sans progression (16,8 mois) et de survie globale jusque-là inégalés après la radiochimiothérapie concomitante chez des patients atteints de CBNPC localement avancé (étude PACIFIC). A l'heure actuelle, le durvalumab est approuvé par l'EMA (European Medical Agency) pour les patients présentant un taux de PD-L1 ≥ 1 % et est remboursé en Belgique à partir du 1^{er} mai 2019.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 463-4
Doi : 10.30637/2019.19-021

ABSTRACT

PD-1 / PD-L1 immune checkpoint inhibitors have led to significant improvements in outcomes in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with metastatic disease. Recently, durvalumab, a monoclonal antibody directed against PD-L1 has demonstrated an unprecedented 16.8 month progression-free survival and significantly prolonged overall survival after chemoradiation for unresectable stage III NSCLC, with a favorable safety profile (PACIFIC trial). It has been approved by EMA (European Medical Agency) for patients with a PD-L1 ≥ 1 %, while the approval by the Belgian Health Authorities is due May 1st 2019.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 463-4
Doi : 10.30637/2019.19-021

Key words : durvalumab, NSCLC, lung cancer, chemoradiation

Au cours des trois dernières décennies, l'amélioration du pronostic du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade III, localement avancé, était lié presque exclusivement à l'introduction de la radiochimiothérapie concomitante avec des possibilités de guérison significatives et un taux de survie à 5 ans jusqu'à 30 %¹. Les CBNPC de stade III comptent pour environ 25 % de tous les CBNPC, ce qui représente \pm 1.300 nouveaux diagnostics chaque année en Belgique². Les avancées technologiques de la radiothérapie ont bien sûr permis d'en améliorer significativement les résultats, mais l'évolution récente montre l'apparition d'un plateau en survie médiane

autour des 30 mois. Jusqu'à présent, aucun traitement systémique de consolidation ou de maintenance après la radiochimiothérapie concomitante n'avait pu améliorer significativement ces résultats pour des patients atteints de CBNPC localement avancé et non résecable.

On connaissait déjà les avantages des immunothérapies par inhibition de point de contrôle PD-1 et PD-L1 pour les patients atteints de CBNPC au stade IV en première ligne ou deuxième ligne métastatique mais une étape majeure vient d'être franchie depuis les publications des résultats de l'étude de phase 3

randomisée " PACIFIC ", montrant pour la première fois l'intérêt d'une immunothérapie dans le CBNPC au stade III^{3,4}. En effet, les 440 patients randomisés dans le bras immunothérapie (durvalumab) bénéficiaient d'une survie sans progression de 16,8 mois contre seulement 5,6 mois pour les 273 patients ne recevant qu'un placebo (Hazard ratio [HR] 0,52 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % 0,42-0,65 ; $p < 0,0001$)³; cet avantage en survie sans progression a été confirmé par la mise à jour des résultats dans une seconde publication (HR=0,51 ; IC 95 % : 0,41-0,63)⁴. L'analyse de survie globale a montré une augmentation très significative liée à la consolidation de la radiochimiothérapie par durvalumab (HR=0,68 ; IC 95 % : 0,53-0,87 ; $p=0,0025$) dans la population " en intention de traiter ". Il convient de noter que l'étude a inclus des patients ayant un bon indice de performance (ECOG 0-1) et présentant un stade localement avancé réputé irrésécable, indépendamment du taux de PD-L1 ou du sous-type histologique, tout en ne progressant pas après la radiochimiothérapie concomitante (avec un sel de platine).

La molécule durvalumab est un anticorps monoclonal humanisé de haute affinité qui bloque PD-L1 : ceci permet aux lymphocytes T de reconnaître et tuer les cellules tumorales. L'administration de durvalumab était de 10 mg/kg toutes les deux semaines pendant 1 an. Quant au délai d'administration de la première dose de durvalumab, il était compris entre 1 et 42 jours après la fin de la radiochimiothérapie concomitante. Une analyse *post hoc* a par ailleurs démontré un avantage supplémentaire à donner le durvalumab dans les 14 jours après la fin de la radiochimiothérapie⁵.

L'étude PACIFIC a aussi rassuré quant à la sécurité d'ajouter le durvalumab après une radiochimiothérapie thoracique au vu du taux similaire d'effets secondaires de grade 3 ou 4 entre les deux groupes de traitement (29,9 vs 26,1 %). Globalement, il n'y a pas de différence significative de toxicité ou de décès entre les deux groupes. Néanmoins, les effets secondaires sous durvalumab nécessitent plus fréquemment l'arrêt du traitement qu'avec le placebo (15,4 vs 9,8 %), principalement en raison d'une pneumonie radique ou d'une pneumopathie immune. Le taux d'arrêt de traitement reste toutefois acceptable malgré tout (6,3 % vs 4,3 %).

Tous ces résultats confortent donc la théorie selon laquelle la radiothérapie peut provoquer une réponse immunitaire spécifique de la tumeur et agir en tant que " vaccin *in situ* " en entraînant une réponse systémique⁶. La radiothérapie permet ainsi de larguer dans le microenvironnement des antigènes tumoraux, de promouvoir leur présentation, d'activer les cellules dendritiques et mener à une régulation positive de l'expression des récepteurs majeurs d'histocompatibilité (MHC) de classe 1. Par contre, il a été aussi montré que la radiothérapie pouvait entraîner une augmentation de l'expression de PD-L1 à la surface des cellules tumorales, ce qui pourrait donc en atténuer les effets

pro-immunitaires décrits plus haut. Par conséquent, le durvalumab peut créer une synergie en bloquant spécifiquement un des effets contre-productifs de la radiothérapie par la voie PD-L1.

A l'heure actuelle, le durvalumab est recommandé par de nombreuses sociétés savantes, notamment l'ESMO (*European Society of Medical Oncology*) et a été approuvée par la FDA (*Food and Drug Administration*) aux USA et l'EMA (*European Medical Agency*) en Europe. Malheureusement, l'agence européenne a décidé de limiter l'utilisation du durvalumab aux seuls patients présentant un taux de PD-L1 positif c'est-à-dire ≥ 1 %. Bien que les patients aient été extrêmement sélectionnés pour être inclus dans l'étude PACIFIC, rendant l'extrapolation des résultats au monde réel délicate, ce seuil d'1 % implique que la mise sur le marché du durvalumab sera susceptible d'améliorer le pronostic d'un patient sur trois après radiochimiothérapie⁷. Le durvalumab est remboursé en Belgique depuis le 1^{er} mai 2019.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S *et al.* Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial p. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):187-99.
2. Cancer Fact Sheets. Registre du Cancer, Année d'incidence 2016 ; Bruxelles 2018.
3. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R *et al.* Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer Supplementary Appendix This. *N Engl J Med.* 2017:NEJMoa1709937.
4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R *et al.* Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2342-50.
5. Faivre-Finn C, Spigel DR, Senan S *et al.* 13630Efficacy and safety evaluation based on time from completion of radiotherapy to randomization with durvalumab or placebo in pts from PACIFIC. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl_8). doi:10.1093/annonc/mdy291.
6. Sharabi AB, Nirschl CJ, Kochel CM, Nirschl TR, Francica BJ, Velarde E *et al.* Stereotactic Radiation Therapy Augments Antigen-Specific PD-1-Mediated Antitumor Immune Responses via Cross-Presentation of Tumor Antigen. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(4):345-55.
7. Munari E, Zamboni G, Marconi M, Sommaggio M, Brunelli M, Martignoni G *et al.* PD-L1 expression heterogeneity in non-small cell lung cancer: evaluation of small biopsies reliability. *Oncotarget.* 2017;8(52):90123-31.

Correspondance :

L. MORETTI
Institut Jules Bordet
Service de Radiothérapie
Rue Héger Bordet, 1
1000 Bruxelles
E-mail : luigi.moretti@bordet.be

Travail reçu le 21 mars 2019 ; accepté dans sa version définitive le 25 mars 2019.