

# Immunothérapie et cancers bronchiques non à petites cellules : une (r)évolution

## *Immunotherapy and non-small cell lung cancer : a (r)evolution*

**T. Berghmans et A.-P. Meert**

Service des Soins intensifs et Urgences oncologiques & Oncologie thoracique, Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs, ULB

### RESUME

*L'immunothérapie connaît un renouveau dans les cancers bronchiques non à petites cellules. Des anticorps bloquant la relation entre la cellule tumorale et le système immunitaire au niveau de PD1 et PD-L1 ont permis dans plusieurs études randomisées d'améliorer de manière significative le contrôle tumoral avec un impact intéressant sur la survie des patients traités. Il reste cependant à pouvoir déterminer les populations les plus à même de bénéficier de ces traitements coûteux non dépourvus de toxicité.*

*Rev Med Brux 2017 ; 38 : 175-7*

### ABSTRACT

*Immunotherapy renews in non-small cell lung cancer. Antibodies directed against PD1 and PD-L1, blocking the relationship between the cancer cells and the immune system, allowed in randomised trials to significantly improve cancer control with an interesting survival impact of treated patients. However, it remains to determine the most benefiting populations from this expensive and potentially toxic therapy*

*Rev Med Brux 2017 ; 38 : 175-7*

*Key words : nivolumab, pembrolizumab, lung neoplasms, immunotherapy*

Le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de stade avancé ou métastatique a connu une première révolution avec l'introduction de thérapies ciblées pour les tumeurs porteuses d'une anomalie moléculaire ciblable (mutation activatrice d'EGFR, translocation de ALK/ROS1). Une seconde (r)évolution a vu le jour récemment avec un nouvel intérêt pour l'immunothérapie, après les échecs observés au 20<sup>e</sup> siècle<sup>1</sup> et ceux des essais de vaccination.

Une meilleure connaissance des mécanismes impliqués dans la reconnaissance de la cellule cancéreuse par le système immunitaire a permis de montrer qu'une inhibition du système de reconnaissance PD1/PD-L1 (*programmed death 1 / program death ligand 1*) permet de restaurer l'activité des cellules lymphocytaires T<sup>2</sup>. Dans une situation normale, afin d'éviter un emballement du système immunitaire, une liaison entre PD1 exprimé sur le lymphocyte T et PD-L1 (PD1 ayant d'autres ligands potentiels comme PD-L2) entraîne une désactivation du lymphocyte T. Dans le cadre des cancers, cette

réaction participe à l'échappement de la cellule tumorale au contrôle du système immunitaire. Certains anticorps dirigés contre PD1 ou PD-L1 ont d'ores et déjà montré une activité clinique.

En situation de rattrapage après une chimiothérapie de première ligne, 3 anticorps contre PD1 (Nivolumab, Pembrolizumab) ou PD-L1 (Atézolizumab) ont montré une efficacité supérieure au comparateur, le docétaxel (75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines) considéré comme un des standards dans cette situation<sup>3-6</sup>. Les résultats des 4 études de phase III publiées sont résumés dans le tableau. Une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la survie, associée à une moindre toxicité, a été systématiquement rapportée dans ces 4 essais même si l'effet sur le taux de réponse et la survie sans progression variait d'une publication à l'autre.

Les deux anticorps dirigés contre PD1 ont également été testés en 1<sup>ère</sup> ligne contre un doublet de platine (tableau). Le Pembrolizumab a permis une amélioration substantielle de la survie ce que n'a pu

**Tableau : Principaux résultats des études de phase III testant un anticorps antiPD1 ou antiPD-L1 pour le traitement des CBNPC avancés ou métastatiques.**

Références	Brahmer <sup>3</sup>	Borghaei <sup>4</sup>	Herbst <sup>5</sup>	Rittmeyer <sup>6</sup>	Reck <sup>7</sup>	Socinski <sup>8</sup>
Histologie	CBNPC épidermoïde	CBNPC non-épidermoïde	CBNPC (PD-L1 ≥ 1 %)	CBNPC	CBNPC (PD-L1 > 50 %)	CBNPC PD-L1 ≥ 1 %
Anticorps	Nivolumab	Nivolumab	Pembrolizumab <sup>#</sup>	Atézolizumab	Pembrolizumab	Nivolumab
N patients	272	582	1034	850	305	423
Ligne thérapeutique	> 1 <sup>ère</sup> ligne	> 1 <sup>ère</sup> ligne	> 1 <sup>ère</sup> ligne	> 1 <sup>ère</sup> ligne	1 <sup>ère</sup> ligne	1 <sup>ère</sup> ligne
Taux de réponse*	20 % vs 9 % p = 0,008	19 % vs 12 % p = 0,02	-	14 % vs 13 %	44,8 % vs 27,8 %	26,1 % vs 33 %
Survie sans progression* (médiane)	3,5 m vs 2,8 m p < 0,001	2,3 m vs 4,2 m p = 0,39	3,9 m vs 4,0 m vs 4,0 m p = 0,07; p = 0,004 <sup>#</sup>	2,8 m vs 4,0 m (NS)	10,3 m vs 6,0 m p < 0,001	4,2 m vs 5,9 m
Survie globale* (médiane)	9,2 m vs 6,0 m p < 0,001	12,2 m vs 9,4 m p = 0,002	10,4 m vs 12,7 m vs 8,5 m p = 0,0008; p < 0,0001 <sup>#</sup>	13,8 m vs 9,6 m p = 0,0003	HR 0,60 (IC 95 % 0,41 - 0,89)	14,4 m vs 13,2 m (NS)

CBNPC = cancer bronchique non à petites cellules ; m = mois ; NS = non significatif ; HR = hazard ratio

\*résultats anticorps vs le comparateur ; #2 doses de Pembrolizumab vs docétaxel

démontrer le Nivolumab<sup>7,8</sup>. Il faut néanmoins signaler que la population incluse dans les deux essais s'avérait différente. Dans le cas du Pembrolizumab, seuls les patients dont la tumeur présentait une forte expression de PD-L1 (> 50 % des cellules) étaient inclus alors que pour le Nivolumab, ce seuil était de 1 %.

L'ensemble de ces résultats a conduit l'agence européenne du médicament (EMA) à autoriser la mise sur le marché du Nivolumab pour les CBNPC avancés ou métastatiques après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie et le Pembrolizumab pour le même type de cancer sans précision de traitement préalable, mais pour autant que la tumeur exprime PD-L1<sup>9</sup>. En Belgique, seul le Nivolumab est actuellement remboursé depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2017.

De nombreuses questions restent encore en suspens. Ainsi, il reste à déterminer le groupe de patients le plus à même de bénéficier de ces traitements novateurs. La mesure de l'expression de PD-L1 au niveau de la tumeur a été fortement étudiée, mais avec des tests immunohistochimiques et une définition de la positivité distincts d'une molécule à l'autre. Pour le Pembrolizumab<sup>5</sup>, une relation entre le taux d'expression de PD-L1 et l'activité antitumorale a été documentée justifiant, entre autres, de choisir un seuil d'expression élevé pour l'inclusion dans l'essai de 1<sup>ère</sup> ligne. Cette relation est nettement moins claire pour le Nivolumab<sup>3</sup> tandis que pour l'Atézolizumab, une supériorité est observée par rapport au docétaxel quelle que soit l'expression de PD-L1, même si l'activité antitumorale est plus marquée pour des taux élevés<sup>6</sup>.

Il apparaît aussi au travers des différentes études publiées que les patients porteurs d'une mutation activatrice d'EGFR ne sont pas les meilleurs candidats à une immunothérapie. Deux remarques doivent être

apportées à ce sujet. D'une part, dans certains essais, ces patients ne pouvaient être inclus qu'après avoir bénéficié d'un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase d'EGFR. D'autre part, des analyses de sous-groupe sur une population de taille limitée n'ont pas permis de mettre en évidence chez ces patients de différence d'activité entre l'immunothérapie et le docétaxel<sup>4-6</sup>.

Au-delà de l'activité de ces molécules et de leur impact chez des patients avec un pronostic péjoratif, une moindre toxicité que la chimiothérapie a été rapportée. Ceci ne signifie pas l'absence de toxicité qui peut s'avérer sévère. Le profil de toxicité est différent de celui connu pour les chimiothérapies aplasiantes et repose sur le développement de réponses à caractère immunitaire. N'importe quel organe peut être touché et même si le délai de survenue est relativement précoce et se compte en semaines, ces événements peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement voire après l'arrêt de celui-ci<sup>10</sup>. Une surveillance attentive et des contrôles réguliers sont indispensables.

Malgré leur efficacité substantielle, l'échappement thérapeutique est fréquent. De nouvelles approches thérapeutiques combinant ces anticorps avec d'autres molécules ciblant le contrôle du système immunitaire (antiCTLA4, vaccination...) sont en cours d'évaluation.

Les publications des résultats des anticorps antiPD1 et antiPD-L1 de ces deux dernières années ont fondamentalement modifié l'approche dans la prise en charge des patients atteints d'un CBNPC tant pour le patient que pour les médecins devant faire face à de nouveaux effets secondaires à gérer. Il reste à voir si le système de sécurité sociale sera à même de continuer à financer ces médicaments particulièrement coûteux dans les prochaines années.

Conflits d'intérêt : Thierry Berghmans a été investigateur d'essais cliniques conduits par Pfizer, MSD et AstraZeneca.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Meert AP, Berghmans T, Mascaux C, Sculier JP. Réponse immunitaire dans les cancers bronchopulmonaires. *Rev Mal Respir.* 2003;20(4):566-79.
2. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy—inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res.* 2012;18(24):6580-7.
3. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-35.
4. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39.
5. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY *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(10027):1540-50.
6. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255-265.
7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-1833.
8. Socinski M, Creelan B, Horn L, Reck M, Paz-Ares L, Steins M *et al.* CheckMate 026: A phase 3 trial of nivolumab vs investigator's choice (IC) of platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) as first-line therapy for stage iv/recurrent programmed death ligand 1 (PD-L1)»positive NSCLC. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl.6): abstr LBA7\_PR.
9. European Medicines Agency. (Consulté le 03/08/2017). Human medicine. [Internet]. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
10. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2691-7.

### Correspondance et tirés à part :

T. BERGHMANS  
Institut Jules Bordet  
Rue Héger-Bordet, 1  
1000 Bruxelles  
E-mail : thierry.berghmans@bordet.be

Travail reçu le 29 mars 2017 ; accepté dans sa version définitive le 5 mai 2017.