

Gestion de la double immunothérapie dans les cancers thoraciques

Résumé du workshop tenu à l'institut Jules Bordet le samedi 30 septembre 2023

BERGHMANS T.¹, BRANDAO M.¹, COLINET B.², COLLARD A.¹, FRÈRES P.³, HOLBRECHTS S.⁴ et OCAK S.⁵

¹Unité fonctionnelle en Oncologie thoracique, H.U.B - Institut Jules Bordet, ULB

²Service de Pneumologie, Grand Hôpital de Charleroi

³Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège

⁴Service d'Oncologie médicale, HELORA - Site Kennedy, Mons

⁵Service de Pneumologie, Oncologie thoracique - Pneumologie interventionnelle, CHU UCL Namur (Site Godinne), UCLouvain

INTRODUCTION

Cet article de formation médicale continue s'attache à résumer les principaux éléments d'un workshop tenu à l'institut Jules Bordet le 30 septembre 2023. Le sujet portait sur le rôle de la double immunothérapie dans les cancers de la cage thoracique. Après trois exposés introductifs, deux ateliers destinés aux médecins et un troisième à destination des infirmières coordinatrices de soins en oncologie (ICSO) ont été tenus. Une présentation des principales conclusions a été faite par chaque coordinateur d'atelier et discutée en séance plénière.

RÉSUMÉ DES EXPOSÉS INTRODUCTIFS

L'immunothérapie est en 2023 un des traitements standards utilisés en routine dans les cancers primitifs de la cage thoracique. Les dernières données disponibles du registre du cancer belge montrent que près de 9.500 personnes ont présenté un tel type de cancer en 2021, près de 85 % des cas correspondants à des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), environ 15 % des cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) et moins de 300 cas de mésothéliome pleural sont rapportés. Les standards thérapeutiques sont liés non seulement à l'extension de la maladie (chirurgie pour les stades précoces des CBNPC par exemple) mais aussi, et principalement pour les CBNPC, à des caractéristiques moléculaires comme le taux d'expression de PD-L1 (*programmed death-ligand 1*) ou la présence d'anomalies oncogéniques activables. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI), communément appelés immunothérapie, se sont imposés à tous les stades d'extension des CBNPC¹⁻⁴, pour les CBPC étendus ou métastatiques⁵ et en première ligne dans le mésothéliome pleural⁶. Les principales études randomisées ont montré que les anti-PD-L1 ou anti-PD-1, seuls ou

en combinaison avec la chimiothérapie, s'avèrent plus efficaces en termes de contrôle de la maladie et/ou de survie par rapport à la chimiothérapie seule.

Dans les CBNPC de stade IV, la double immunothérapie par nivolumab (un anti-PD-1) et ipilimumab (une immunothérapie anti-CTLA-4), combinée à deux cycles d'un doublet de platine est une des options thérapeutiques à considérer pour les tumeurs dont l'expression de PD-L1 est présente sur moins de 50 % des cellules tumorales⁷. Dans les mésothéliomes pleuraux, cette double immunothérapie a montré sa supériorité par rapport à la combinaison cisplatine - pémétréxed dans les formes non-épithélioïdes et une efficacité équivalente dans les tumeurs épithélioïdes. Compte tenu des critères de remboursement belges, cette immunothérapie n'est accessible qu'en première ligne pour les mésothéliomes pleuraux (au même titre que les CBNPC de stade IV). Les ICI ont un profil de toxicité en relation directe avec leur mode d'action; cette stimulation excessive du système immunitaire peut entraîner des conséquences négatives sur l'ensemble des organes avec des spécificités quelque peu différentes pour les anti-PD-1/PD-L1 ou les anti-CTLA4. La fréquence de ces effets secondaires est augmentée en cas d'administration concomitante comme dans la double immunothérapie.

L'accessibilité récente à la double immunothérapie pose de nombreuses questions auxquelles ce workshop a tenté de répondre.

Atelier 1 : Quelle population pour la double immunothérapie ?

Ce premier atelier a distingué la position de la double immunothérapie en fonction du type de tumeur, séparant les CBNPC des mésothéliomes. Dans le cadre des CBNPC, on rappelle que les tumeurs porteuses d'une altération oncogénique activable ne sont pas candidates à une immunothérapie de première ligne.

Les CBNPC de stade IV

L'indication de la double immunothérapie par nivolumab et ipilimumab est limitée à la première ligne des CBNPC métastatiques sans altération d'*EGFR* ou d'*ALK* en combinaison avec un doublet de chimiothérapie à base de platine pour les deux premiers cycles. Les participants considèrent ce schéma comme une des options thérapeutiques disponibles. La question est essentiellement de déterminer sa place par rapport à l'immunothérapie en monothérapie ou aux autres combinaisons de chimio-immunothérapie.

Un certain consensus a été observé pour le positionnement de la double immunothérapie en cas d'absence d'expression de PD-L1, étant donné le bénéfice de cette combinaison dans cette situation. Néanmoins, les participants soulignent l'imprécision du marquage tumoral de PD-L1 du fait entre autres d'une expression hétérogène⁸. Le carcinome épidermoïde pourrait être une seconde population envisageable, le bénéfice étant plus important que dans les tumeurs non épidermoïdes à la différence des autres schémas thérapeutiques, toutefois sans exclure ce groupe de tumeurs non épidermoïdes de l'accès à la double immunothérapie. Une troisième population intéressante pourrait comporter des patients jeunes et en bon état général souhaitant poursuivre leur occupation professionnelle et/ou qui désirent éviter la toxicité de la chimiothérapie au long cours.

À la différence, certaines populations semblent moins à même de bénéficier de la double immunothérapie. On cite essentiellement les patients avec un mauvais indice de performance et les patients âgés de plus de 75 ans, toutefois en insistant sur l'importance de l'évaluation oncogériatrique même en cas d'état général optimal. Enfin, la prudence est recommandée en cas de pathologie auto-immune préexistante au vu du risque accru d'activer cette dernière. Il s'agit d'une décision individuelle prenant en compte le type de maladie auto-immune, le fait qu'elle soit active, les traitements immunosuppresseurs éventuels et le risque de complication en cas de poussée immunitaire.

Par ailleurs, lorsque le PD-L1 est exprimé sur plus de 50% des cellules tumorales, la double immunothérapie n'est pas une option préférée, l'immunothérapie en monothérapie étant privilégiée la plupart du temps, sauf en présence de certains facteurs prédisant une mauvaise réponse à l'immunothérapie. Pour les participants, la présence de métastases cérébrales n'influence pas le choix du schéma thérapeutique pour autant qu'une immunothérapie soit administrée.

Les mésothéliomes pleuraux

La double immunothérapie par nivolumab et ipilimumab est devenue un standard thérapeutique en première ligne pour les mésothéliome pleuraux non résecables. Les participants soulignent l'impact cliniquement significatif de cette combinaison dans les mésothéliomes non-épithélioïdes en comparaison au schéma cisplatine – pémétréxed dont on connaît la moindre efficacité dans ce type tumoral. Certains participants remettent en question la place de l'immunothérapie en première ligne dans les

mésotéliomes épithélioïdes, la différence d'activité étant moins marquée par rapport au comparateur, d'autant plus qu'un triplet intégrant le bévécizumab avait antérieurement montré une amélioration de la survie globale par rapport à la combinaison cisplatine – pémétréxed⁹. Cependant, le bévécizumab n'est pas remboursé dans cette indication en Belgique ni approuvé par l'EMA (*European Medicine agency*).

Tenant compte que la double immunothérapie n'est remboursée en Belgique qu'en première ligne et en l'absence de résultats inférieurs en comparaison à la chimiothérapie de référence, l'ensemble des participants est unanime à la prescrire quel que soit le type de mésothéliome pour autant qu'il n'y ait pas de contre-indication. Il est également évoqué d'autres études dont un essai randomisé contrôlé comparant une chimiothérapie associée ou non au pembrolizumab, avec amélioration de la survie globale dans le groupe traité par pembrolizumab, mais ce schéma n'est actuellement pas remboursé en Belgique ni approuvé par l'EMA. Les choix thérapeutiques futurs incluront probablement de l'immunothérapie sans pouvoir déterminer à l'heure actuelle si cela inclura en même temps l'administration d'une chimiothérapie.

Atelier 2 : En quoi la gestion d'un patient sous double immunothérapie diffère-t-elle des autres schémas thérapeutiques ?

Ce deuxième atelier s'est focalisé sur la toxicité immuno-médiée en développant deux complications fréquentes et potentiellement sévères, digestive et rénale.

Colite immuno médiée

Devant un patient présentant des signes de colite (douleurs abdominales crampoïdes et/ou diarrhées, rectorragies), les participants insistent sur l'importance de réaliser un bilan étiologique complet incluant des examens microbiologiques des selles et un scanner abdominal afin d'exclure d'autres pathologies ou des complications potentielles comme une perforation intestinale. L'endoscopie a aussi un rôle afin d'évaluer le risque de complications. La présence d'inflammation, de petits ulcères en nombre limité caractérisent un risque modéré tandis que des ulcères importants profonds ou nombreux sont associés à un risque élevé¹⁰. L'évaluation endoscopique permet aussi d'exclure des surinfections comme le CMV et d'évaluer la réponse au traitement immunosuppresseur. La question de la réintroduction de l'immunothérapie reste débattue, cette possibilité pouvant être discutée en cas de toxicité modérée (grade I ou II), de patient stable et accessible à un suivi rapproché. Cette option doit cependant être discutée au cas par cas en équipe multidisciplinaire et avec le patient.

Compte tenu de l'urgence potentielle liée à cette complication, il est suggéré d'introduire rapidement les corticoïdes en cas de suspicion élevée de colite immuno-médiée même avant la réalisation de la colonoscopie. Dans les cas sévères, l'infliximab et le védolizumab doivent être envisagés moyennant une collaboration avec les gastro-entérologues.

Néphrite

L'atteinte rénale sévère (grade III ou plus) est relativement rare mais sa fréquence est plus importante en cas de double immunothérapie¹¹. La biopsie rénale, à réaliser avant l'introduction des corticoïdes, permet généralement de différencier une toxicité immuno-médiée d'autres diagnostics. Dans la plupart des cas, on observe une néphrite tubulo-interstitielle aiguë. C'est un événement plus tardif pouvant survenir après une médiane de 14 semaines de traitement et pouvant être associée à d'autres effets secondaires immuno-médiés. Même si la récupération peut survenir sans traitement spécifique¹², elle est quatre fois plus fréquente en cas d'administration de corticoïdes. L'absence de récupération de la fonction rénale a également un impact négatif sur la survie des patients.

Réintroduction de l'immunothérapie après un événement toxique

La réintroduction de l'immunothérapie après un effet secondaire immuno-médié a fait l'objet de discussions. Il faut noter qu'un tiers des patients vont présenter le même effet secondaire, que 4 % auront un autre effet secondaire immuno-médié et que ce risque est plus important en cas de colite, d'hépatite ou de pneumonite¹³. Pour les patients ayant reçu la combinaison nivolumab plus ipilimumab, il n'existe que peu de données évaluant la réintroduction du nivolumab seul. Sur base de l'expérience dans le mélanome, un peu moins de 40 % des patients développeront une toxicité immunitaire assez rapidement après une nouvelle exposition au traitement (durée médiane de 14 jours)¹⁴.

Atelier 3 : La place de l'infirmière coordinatrice de soins en oncologie (ICSO) dans la prise en charge du patient thoracique sous double immunothérapie

Après une introduction sur l'immunothérapie et son rationnel en oncologie thoracique, on observe parmi les ICSO que la majorité des participants ont déjà

une expérience pratique de l'utilisation de la double immunothérapie.

La place et le rôle de l'ICSO sont soulignés dans l'éducation du patient et de son entourage et dans l'aide à la gestion des toxicités en interaction étroite avec les agents de première ligne. Certaines infirmières mettent en avant la nécessité de disposer de plus de supports et d'accéder plus aisément à des recommandations de pratiques cliniques. Les participants insistent sur l'importance de grader correctement le niveau de toxicité afin de pouvoir référer le patient vers le médecin le plus approprié à sa prise en charge. À ce niveau, le site de gestion des toxicités immunes médiées de la *Belgian Society of Medical Oncology* (BSMO) (<https://www.bsmo.be/immunomanager>) est présenté. Il est également relevé l'intérêt d'une étroite interaction entre le médecin spécialiste en charge du patient et l'ICSO, ainsi que sur la nécessité d'adapter les informations transmises à la qualité des différents intervenants dont le patient.

Les participants rappellent également le rôle important de l'ICSO lors de la prise en charge initiale, notamment lors de la consultation d'annonce. Certains infirmiers coordinateurs envoient spécifiquement un rapport relatif à l'échange qu'il a eu avec le patient à cette occasion. Ceci pourrait être développé dans d'autres centres belges en prenant en compte les spécificités locales. Dans certains centres, le rapport de la consultation multidisciplinaire d'oncologie inclut les coordonnées de l'ICSO.

Le fait de disposer d'une expertise dans un domaine oncologique spécifique, particulièrement en oncologie thoracique où les patients présentent de multiples comorbidités liées au tabac, est mis en exergue. Cette expertise ainsi que la fonction de coordinatrice de soins en oncologie n'est pas systématiquement reconnue dans l'ensemble des institutions hospitalières. Une (in)formation des directions hospitalières pourrait être discutée.

CONCLUSION

L'immunothérapie sous la forme des ICI est devenue incontournable en oncologie thoracique. La double immunothérapie fait partie des nouveaux schémas thérapeutiques actuellement remboursés en Belgique dans des indications précises. Que ce soient les oncologues médicaux, les pneumo-oncologues ou les infirmiers coordinateurs de soins en oncologie, tous les acteurs soulignent l'importance de sélectionner au mieux les patients pouvant bénéficier de ces avancées thérapeutiques ainsi que de bien connaître les effets secondaires immuno-médiés dont les conséquences peuvent être sévères en cas de prise en charge inadéquate. Ce workshop, qui a réuni autour d'une même table médecins et ICSO, a permis de mettre en évidence l'importance et l'intérêt d'une collaboration étroite au sein de l'équipe soignante spécialisée ainsi qu'avec le personnel soignant de première ligne et bien sûr, le premier intéressé, le patient et son entourage.

Conflits d'intérêt :

BERGHMANS T. : consultance pour InhaTarget, advisory board pour Bayer, Janssen et Roche, est/a été investigateur pour Pfizer, Merck, AstraZeneca, Novartis, Peregrine, Amgen, Novocure ; travel grant de Takeda
BRANDAO M. : honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications/actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des laboratoires/entreprises BMS, Janssen, Takeda, Pfizer, Sanofi, AstraZeneca et Amgen ; a été investigateur principal/coordonateur/responsable scientifique d'études cliniques promues par les laboratoires/entreprises AstraZeneca, Boehringer, Merus, iTeos, Amgen, Roche/GNE

COLINET B. : honoraires aux financements reçus pour participation à des dates Algérie Portes, préparation de formation au matériel éducatif et participation des congrès : AstraZeneca, Roche, MSD, BMS, Sanofi. Investigateur pour des études financées par AstraZeneca, Roche, Abbvie, PDC*Line, Gilead, Daiichi Sankyo, Mirati, Sanofi, Dragonfly Therapeutics, InhaTarget et Amgen

FRÈRES P. : speaker's fee BMS, Astellas Pharma BV, Janssen ; boards Astellas Pharma BV, Pfizer, MSD

HOLBRECHTS S. : advisory board BMS ; travel grant Roche

OCAK S. : rémunérations pour des présentations ou des conseils consultatifs et sponsoring pour participation à des congrès par Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Janssen, Lilly, Merck, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi et Takeda. Principal investigateur au CHU UCL Namur (Godinne Site) d'études cliniques sponsorisées par AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Janssen, Lilly, Merck, Merck Sharp & Dohme, Mirati, Novartis et Roche.

Remerciements :

Les auteurs tiennent à remercier la société BMS pour son soutien dans l'organisation de la journée de formation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
2. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, *et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288-301.
3. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, *et al.* Four-Year Survival with Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2021;16(5):860-7.
4. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, *et al.* Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-85.
5. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, *et al.* Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):51-65.
6. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10272):375-86.
7. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):198-211.
8. Haragan A, Field JK, Davies MPA, Escriu C, Gruver A, Gosney JR. Heterogeneity of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer: Implications for specimen sampling in predicting treatment response. *Lung Cancer Amst Neth.* 2019;134:79-84.
9. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, *et al.* Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10026):1405-14.
10. Gong Z, Wang Y. Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Diarrhea and Colitis: A Clinical Review. *JCO Oncol Pract.* 2020;16(8):453-61.
11. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani SS, *et al.* Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2020;31(2):435-46.
12. Peerapathdit TB, Wang J, Odenwald MA, Hu S, Hart J, Charlton MR. Hepatotoxicity From Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation. *Hepato Baltim Md.* 2020;72(1):315-29.
13. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen AA, *et al.* Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):865-71.
14. Pollack MH, Betof A, Dearden H, Rapazzo K, Valentine I, Brohl AS, *et al.* Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2018;29(1):250-5.

Travail reçu le 23 novembre 2023 ; accepté dans sa version définitive le 12 décembre 2023.

AUTEUR CORRESPONDANT :

T. BERGHMANS
H.U.B - Institut Jules Bordet
Rue Meylemeersch, 90
1070 Bruxelles
E-mail : thierry.berghmans@hubruxelles.be