

Coup de cœur - Samedi 4 juin 2016

Eric Dansin

Département de Cancérologie Générale, CLCC Oscar Lambret. Lille

e-Dansin@o-lambret.fr

Mots-clés : Poumon, POPLAR, KEYNOTE 10, PD-L1

Atézolizumab versus docétaxel en 2^e /3^e ligne (essai POPLAR) ; résultats en fonction des biomarqueurs [1]

L'essai POPLAR a montré un bénéfice de survie globale (SG) en faveur de l'atézolizumab (anti PD-L1) sur le docétaxel en 2^e ou 3^e ligne [2]. Cet essai comporte une analyse IHC (SP142) de l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales (TC) et/ou les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (TILs) avec un score variant de 0 à 3. Des signatures géniques ont également été étudiées. Les résultats montrent une amélioration de la SG sous atézolizumab corrélée avec les scores TC/TILs ainsi qu'avec une expression tumorale élevée de la signature génique T_{eff}/IFN γ (tableau 1). Par ailleurs des données préliminaires portant sur les analyses d'expression de PD-L1 réalisées sur des cellules tumorales circulantes (CTC) et des métastases cérébrales ont été présentées lors de ce congrès de Chicago. Une expression de PD-L1 positive au niveau des CTC (CK+/-, CD45-, PD-L1+) apparaît comme un facteur pronostique défavorable [3]. Au niveau des métastases cérébrales de cancer à petites cellules, la fréquence élevée de l'infiltration par des TILs et de l'expression de PD-L1 montre l'intérêt potentiel des inhibiteurs des points de blocage de la réponse immunitaire [4].

Pembrolizumab versus docétaxel en 2^e ligne (essai KEYNOTE 010) ; résultats en fonction du score PD-L1. [5]

Il s'agit d'informations complémentaires après la publication des résultats globaux concluant à un bénéfice de survie globale (SG) en faveur du pembrolizumab [6]. Les auteurs ont présenté leurs résultats en fonction d'un score d'expression tumorale de PD-L1 (TPS pour *Tumor proportion score*) avec des valeurs de TPS de 1 à 24 %, 25 à 49 %, 50 à 74 %, et ≥ 75 % (immunohistochimie avec l'anticorps 22C3). Sur les 2222 patients testés pour PD-L1, 34 % étaient inéligibles avec un TPS < 1 %. Sur les 1034 patients éligibles, la répartition était de : TPS 1 à 24 % : 45 % ; 25 à 49 % : 12 % ; 50 à 74 % : 15 % et ≥ 75 % : 28 % (tableau 2). Alors que les résultats du docétaxel en termes de SG (objectif principal) sont comparables dans tous les sous-groupes, les résultats du pembrolizumab sont meilleurs pour les valeurs de TPS élevées. Les meilleurs résultats du pembrolizumab étaient constatés dans le sous-groupe TPS ≥ 75 %. Les auteurs concluent à la supériorité du pembrolizumab quelle que soit l'expression de PD-L1. Quand on considère les différences de SG on peut quand même émettre une réserve sur une conclusion aussi générale et soutenir le débat sur l'intérêt (le besoin ?) d'une sélection des patients (tableau 3). Par ailleurs, Aguiar *et al.* ont étudié l'impact médico-économique majeur en termes de QALY et de rapport coût/efficacité (ICER) d'une prise en compte (ou non...) des niveaux d'expression de PD-L1 [7].

Pembrolizumab et chimiothérapie en 1^{re} ligne. [8]

Il s'agit de résultats intermédiaires des cohortes explorant chez des patients chimio-naïfs les associations pembrolizumab avec, soit carboplatine/paclitaxel (cohorte A, toute histologie) ou carboplatine/paclitaxel/bévacizumab (cohorte B, non-épidermoïdes) ou carboplatine/pémétrexed (cohorte C, non-épidermoïdes). Il existe dans tous les bras une maintenance comportant pembrolizumab seul ou combiné à la chimiothérapie. Les données de survie sans progression (SSP) de 10 mois sont très encourageantes, notamment dans le sous-groupe d'expression élevée de PD-L1 (TPS \geq 50 %) où la SSP était de 15 mois ([tableau 4](#)). Les toxicités apparaissaient gérables (Gr 3-4 de 36, 46, et 42 % selon les cohortes avec principalement hépatite, anémie et neutropénie fébrile).

Liens d'intérêts : L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec cet article.

Références

- [1] Smith DA, et al. *J Clin Oncol*. 2016;abstr. 9028-
- [2] Fehrenbacher , et al. *Lancet*. 2016;387:1837-46.
- [3] Boffa , et al. *J Clin Oncol*. 2016;34:Abstr. 852-
- [4] Berghoff , et al. *J Clin Oncol*. 2016;34:abstr. 8563-
- [5] Baas , et al. *J Clin Oncol*. 2016;34:abstr. 9015-
- [6] Herbst , et al. *Lancet*. 2016;387:1540-50.
- [7] Aguiar PN, et al. *J Clin Oncol*. 2016;34:abstr. 9033-
- [8] Gadgeel , et al. *J Clin Oncol*. 2016;34:abstr 9016-

Illustrations

Tableau 1: Atezolizumab vs docetaxel. Résultats selon l'expression cellulaires tumorales (TC) et immunitaires (IC) de PDL1

	OS					
	Atezo		Doc		HR 95% CI	p value
	n	Median, mo	n	Median, mo		
IIT	144	12,6	143	9,7	0,69 0,52-0,92	0,011
TC3 or IC3	24	NR ^c	23	11,1	0,45 0,22-0,95	0,33 0,003
TC2 or IC2/3	50	15,1	55	7,4	0,50 0,31-0,80	0,003
TC21/2/3 or IC2/3	93	15,1	102	9,2	0,59 0,41-0,83	0,003
TC0 or IC0	49	10,1	41	9,7	0,88 0,55-1,42	0,601
Squamous	49	10,1	48	8,6	0,66 0,41-0,83	0,075
Nonsquamous	95	14,8	95	10,9	0,69 0,49-0,98	0,039

Tableau 1. Atezolizumab vs docétaxel. Résultats selon l'expression cellulaires

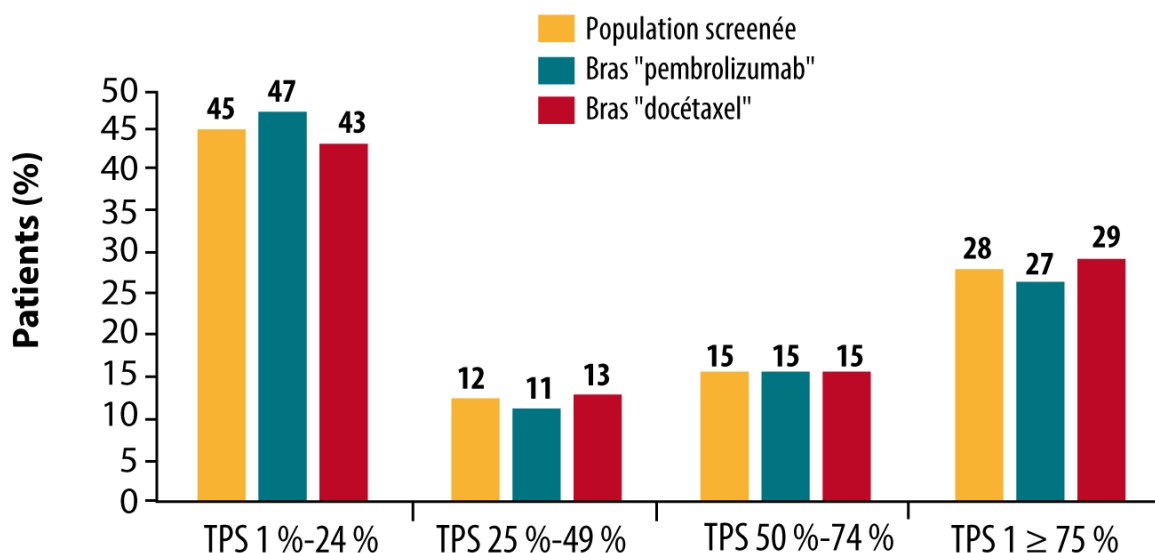


Tableau 2. Pembrolizumab vs docétaxel. Répartition de l'expression de PDL1 (TPS, tumor proportion score)

Tableau 3: Pembrolizumab vs docetaxel. Résultats selon l'expression PDL1 (TPS, tumor proportion score)				
Pembro/Doce	TPS 1 %-24 % n = 324/17	TPS 25 %-49% n = 76/44	TPS 50 %-74% n = 106/52	TPS ≥ 75 % n = 184/100
OS				
Median, mo	9,7/8,5	9,8/9,9	15,8/8,2	16,6/8,2
HR (95 % CI)	0,74 (0,56-0,96)	0,86 (0,51-1,45)	0,58 (0,36-0,95)	0,51 (0,36-0,73)
p	0,01	0,29	0,01	< 0,0001
PFS				
Median, mo	2,6/4,0	2,9/3,8	4,3/4,3	6,2/4,0
HR (95 % CI)	1,018 (0,86-1,36)	0,95 (0,60-1,50)	0,78 (0,52/1,17)	0,52 (0,38-0,69)
p	0,74	0,42	0,12	< 0,0001
ORR, %	8,6/10,9	15,9/9,1	22,6/9,6	33,7/7,0
p	0,76	0,14	0,01	< 0,0001

Tableau 3. Pembrolizumab vs docétaxel. Résultats selon l'expression de PDL1 (TPS, tumor proportion score)

Tableau 4: Pembrolizumab et chimiothérapie en 1^{re} ligne.

	ORR (confirmed)			Survival, median (95 % CI), mo	
	n	n (%)	95 % CI		
Total	74	42(57)	45-68	10 (6-NR)	NR (17*NR)
Cohort A	25	13 (52)	31-72	10 (4 NR)	NR (11-NR)
Cohort B	25	12 (48)	28-69	NR (4,1-NR)	NR (NR-NR)
Cohort C	24	17 (71)	49-87	10 (6,15)	NR (14-NR)
Total	25	15(60)	39-79	15 (6-15)	17 (15-NR)
TPS ≥ 50 %					
TPS ≥ 1 %-49 %	26	14 (54)	33-73	14 (6,NR)	NR (14-NR)
TPS < 1 %-49 %	22	12 (55)	32-76	6(4,NR)	11 (7-NR)

Cohorte A, toute histologie: Pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel

Cohorte B, non-épidermoïde: Pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel/bévacizumab

Cohorte C, non-épidermoïdes: Pembrolizumab/carboplatine/pémétrexed

Tableau 4. Pembrolizumab et chimiothérapie en 1^{re} ligne.