

À propos des autrices



Lorena A. Mija

Lorena A. Mija est étudiante en médecine à l'Université de Montréal et se passionne pour la santé communautaire, la défense des droits des patients et la recherche en oncologie. Elle se consacre à l'amélioration de l'accessibilité aux soins de santé par le biais d'initiatives de sensibilisation et d'engagement public.

Affiliation de l'autrice : Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada



Arielle Elkrief, M.D., FRCPC

La D^{re} Arielle Elkrief est professeure adjointe au département d'hématologie et d'oncologie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et codirectrice du Centre du microbiote du CHUM. En tant que clinicienne-chercheuse, la D^{re} Elkrief est spécialisée dans le traitement des patients atteints de cancer du poumon et de mélanome. Au cours de son stage postdoctoral au *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, sous la direction du Dr Charles Rudin, elle a contribué à la découverte que le microbiote tumoral influence la réponse à l'immunothérapie. De plus, ses travaux ont démontré le rôle négatif des antibiotiques sur l'activité de l'immunothérapie. Le programme de recherche de la D^{re} Elkrief se concentre désormais sur le développement d'essais cliniques visant à modifier positivement le microbiote intestinal chez les patients atteints d'un cancer du poumon ou d'un mélanome en utilisant la transplantation de microbiote fécal, les prébiotiques et l'alimentation. Son laboratoire de recherche s'intéresse également à la découverte de nouveaux biomarqueurs de la réponse à l'immunothérapie en utilisant les microbiotes intestinaux et tumoraux. La D^{re} Elkrief a récemment reçu le prix de jeune chercheuse de l'American Society of Clinical Oncology et le prix de la *Society of Immunotherapy of Cancer Women in Melanoma*. Elle a publié plus de 78 articles dans des revues scientifiques révisées par les pairs.

Affiliation de l'autrice : Axe Cancer, Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, Qc, Canada
Département d'hémo-oncologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, Qc, Canada

Éléments cliniques à prendre en compte dans la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules de stade avancé avec PD-L1 $\geq$ 50 % en 2025 : les patients doivent-ils tous être traités de la même manière?

Lorena A. Mija
Arielle Elkrief, M.D., FRCPC

Cancer du poumon non à petites cellules dont l'expression tumorale de PD-L1 est $\geq$ 50 %

Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) reste la principale cause de décès lié au cancer au Canada, malgré les progrès réalisés dans le traitement grâce à l'avènement de l'immunothérapie sous forme d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI)¹. Par ailleurs, il existe plusieurs options de première intention pour les patients atteints d'un CPNPC sans mutation activatrice du récepteur du facteur de croissance épidermique (*EGFR*) ou de réarrangement du gène de la kinase du lymphome anaplasique (*ALK*), mais aucune comparaison directe des schémas thérapeutiques de première intention n'a été effectuée dans le cadre d'essais contrôlés randomisés. Le score de proportion tumorale (SPT) du ligand 1 de mort cellulaire programmée (PD-L1) - qui est dérivé de l'analyse immunohistochimique (IHC) - est devenu un biomarqueur important avec l'avènement des IPCI dans le CPNPC. Environ 30 % des patients atteints de CPNPC présentent une expression tumorale du PD-L1 dans au moins 50 % de la tumeur¹. Ce seuil de $\geq$ 50 % a été établi par des analyses rétrospectives de biomarqueurs dans des essais pivots, tels que les essais KEYNOTE-001²

et KEYNOTE-024³, dans lesquels les patients présentant une expression plus élevée de PD-L1 ont démontré des taux de réponse supérieurs et des bénéfices de survie globale (SG) avec l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie. L'essai KEYNOTE-001 a été le premier essai à identifier une expression $\geq$ 50 % de PD-L1 comme seuil optimal pour prédire la réponse au pembrolizumab (un anticorps dirigé contre le récepteur de protéine de mort cellulaire programmée 1 [PD-1]), montrant un taux de réponse objective (TRO) d'environ 45 % dans ce groupe. Par la suite, l'essai KEYNOTE-024 a confirmé que les patients présentant un taux de PD-L1 $\geq$ 50 % avaient une survie sans progression (SSP) et une SG significativement améliorées avec le pembrolizumab par rapport à ceux traités par chimiothérapie (rapport des risques instantanés [RRI] pour la SSP : 0,50, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,37 à 0,68). Des résultats similaires issus des essais IMpower110⁴ (atézolizumab) et EMPOWER-Lung 1⁵ (cémiplimab) ont renforcé le SPT de PD-L1 $\geq$ 50 % en tant que biomarqueur cliniquement significatif. De ce fait, un SPT de PD-L1 $\geq$ 50 % est devenu un biomarqueur pouvant être utilisé par les autorités réglementaires et dans les lignes directrices de traitement, orientant les décisions relatives à l'immunothérapie dans le CPNPC.

IPCI en monothérapie

Des essais contrôlés randomisés ont démontré que les IPCI administrés en monothérapie, incluant le pembrolizumab, l'atézolizumab ou le cémiplimab, sont une excellente option de traitement de première intention pour les patients atteints d'un CPNPC avec un niveau d'expression de PD-L1 élevé (≥ 50 %), sans mutation activatrice. Les IPCI ont démontré des avantages en termes de TRO, de SSP et de SG par rapport à la chimiothérapie. L'utilisation du pembrolizumab chez les patients présentant une expression du PD-L1 ≥ 50 % est soutenue par l'essai de phase III KEYNOTE-024, qui a randomisé 305 patients atteints d'un CPNPC avancé n'ayant jamais reçu de traitement afin de recevoir soit le pembrolizumab en monothérapie, soit un doublet de chimiothérapies à base de sels de platine⁶. Le pembrolizumab a significativement amélioré la SSP par rapport à la chimiothérapie (SSP médiane : 10,3 contre 6 mois; RRI : 0,50; IC à 95 % : 0,37 à 0,68) et a aussi engendré un TRO plus élevé (45 % contre 28 %)³. Lors du suivi à 5 ans, le pembrolizumab a démontré une SG améliorée par rapport à la chimiothérapie (SG médiane : 26,3 contre 13,4 mois; RRI : 0,62; IC à 95 % : 0,48 à 0,81)⁷. L'ajout de l'ipilimumab (un anti-CTLA-4) au pembrolizumab n'a pas amélioré l'efficacité et a augmenté la toxicité⁸. L'atézolizumab (un anti-PD-L1) a été étudié dans cette population de patients dans le cadre de l'essai IMpower110, qui a inclus 572 patients atteints d'un CPNPC de stade IV, n'ayant jamais été traité et exprimant le PD-L1. Cette étude a démontré que chez les 205 patients présentant une expression élevée du PD-L1, l'atézolizumab améliorait la SG par rapport à la chimiothérapie à base de sels platine (20,2 contre 13,1 mois ; RRI : 0,59; IC à 95 % : 0,40 à 0,89)⁹. La SSP médiane était également supérieure avec l'atézolizumab (8,1 vs 5,0 mois; RRI : 0,63; IC à 95 % : 0,45 à 0,88) ainsi que le TRO (38 % vs 29 %)⁹. Enfin, l'essai EMPOWER-Lung 1 a évalué le cémiplimab (un anti-PD-1) chez 565 patients atteints de CPNPC qui présentaient une expression de PD-L1 d'au moins 50 %¹⁰. À 35 mois de suivi, l'essai a montré que le cémiplimab améliorait la SG par rapport à la chimiothérapie à base de doublet de platines (26,1 contre 13,3 mois; RRI : 0,57; IC à 95 % : 0,46 à 0,71)¹⁰. Ces traitements n'ont l'objet d'aucune comparaison directe, mais le pembrolizumab a l'avantage d'être autorisé pour

une administration toutes les 6 semaines, ce qui est préféré par certains patients aux intervalles de 3 semaines qui nécessitent des visites plus fréquentes à l'hôpital. Des événements indésirables graves de grade ≥ 3 en réponse à un traitement anti-PD(L)-1 en monothérapie surviennent chez 10 à 30 % des patients¹.

IPCI en association avec un doublet de chimiothérapies à base de sels de platine

L'essai KEYNOTE-189 a recruté 616 patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde métastatique randomisés pour recevoir soit une combinaison de pembrolizumab, pemetrexed et chimiothérapie à base de platine, soit un placebo avec pemetrexed et chimiothérapie à base de platine¹¹. Les patients ont été stratifiés en fonction de l'expression de PD-L1 (SPT ≥ 1 % vs < 1 %). Le groupe PD-L1 ≥ 1 % étant ensuite divisé en sous-groupes PD-L1 de 1 à 49 % et ≥ 50 %. L'essai a démontré des résultats supérieurs pour le traitement combiné avec le pembrolizumab dans tous les sous-groupes d'expression du PD-L1 par rapport à la chimiothérapie standard. Dans le sous-groupe avec un SPT ≥ 50 % (N = 202), le traitement combiné avec le pembrolizumab a permis d'obtenir un taux de SG à un an de 73 % contre 48 % pour le placebo associé à la chimiothérapie (RRI : 0,42), avec un TRO de 61,4 % contre 22,9 %. Une analyse actualisée à 5 ans de suivi a démontré un bénéfice continu de SG dans le sous-groupe PD-L1 ≥ 50 % (29,6 contre 21,4 mois, RRI : 0,68)¹².

De façon similaire, l'essai KEYNOTE-407 s'est concentré sur le CPNPC épidermoïde métastatique et a démontré de meilleurs résultats avec le pembrolizumab associé à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule¹³. Le traitement d'association a permis d'obtenir un TRO de 58,4 % contre 35,0 % (p = 0,0004) et une SG médiane de 15,9 mois contre 11,3 mois (RRI : 0,64, p = 0,0008). Parmi les patients présentant un niveau d'expression du PD-L1 ≥ 50 %, le taux de survie à un an était de 63,4 % contre 51,0 % (RRI : 0,64), avec un bénéfice continu à 5 ans (23,3 contre 8,3 mois, RRI : 0,68)¹⁴. Ces résultats des essais KEYNOTE-189 et KEYNOTE-407 indiquent que l'immunochimiothérapie combinée est efficace en tant que traitement de première intention pour le CPNPC métastatique épidermoïde et non épidermoïde, indépendamment de l'expression de PD-L1. Il est à noter que le sous-groupe PD-L1 ≥ 50 % a présenté une réponse

thérapeutique plus forte dans les deux essais. Le traitement d'association a néanmoins été lié, dans tous les essais, à des événements indésirables de grade ≥ 3 chez 50 à 70 % des patients¹.

Faut-il traiter de la même manière tous les patients atteints d'un CPNPC exprimant fortement le PD-L1?

Aucune comparaison directe n'a été réalisée dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé entre un IPCI en monothérapie par rapport à une association d'IPCI et de chimiothérapie chez les patients atteints d'un CPNPC exprimant fortement le PD-L1. Mais, des preuves indirectes issues d'études existantes, d'études rétrospectives et de méta-analyses permettent de mieux comprendre leur efficacité relative.

Une méta-analyse de cinq essais randomisés a montré que l'association pembrolizumab et chimiothérapie conduisait à un TRO supérieur à celui du pembrolizumab en monothérapie (risque relatif : 1,6; IC à 95 % : 1,2 à 2,2) et une SSP améliorée (RRI : 0,55; IC à 95 % : 0,32 à 0,97). Il n'y avait cependant aucune différence statistiquement significative de SG entre les deux approches (RRI : 0,76; IC à 95 % : 0,51 à 1,14)¹⁵.

Une autre analyse incluant les données de 12 essais, dont la moitié évaluait l'immunochimiothérapie et l'autre moitié l'immunothérapie en monothérapie chez des patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 %, a révélé que la SSP médiane était plus longue pour l'immunochimiothérapie que pour l'immunothérapie seule (9,6 contre 7,1 mois, RRI : 0,69; IC à 95 % : 0,55 à 0,87). De plus, le TRO était plus élevé dans le groupe de l'immunochimiothérapie (61 % contre 43 %). Une tendance à l'amélioration de la SG a été aussi observée avec l'immunochimiothérapie (RRI : 0,82), sans toutefois atteindre la signification statistique. Par ailleurs, chez les patients âgés de 75 ans ou plus, on a observé une tendance non significative à une détérioration de la survie avec l'immunochimiothérapie (RRI : 1,7)¹⁶.

Certains cliniciens considèrent que l'avantage en termes de TRO et de SSP de l'ajout de la chimiothérapie à l'immunothérapie est convaincant, en particulier chez les patients présentant une maladie symptomatique, une charge tumorale élevée ou une maladie à progression rapide, tandis que d'autres soutiennent que l'absence d'un bénéfice clair de SG justifie l'utilisation de l'immunothérapie seule

dans cette population de patients sélectionnés. Le choix entre ces stratégies peut dépendre de facteurs spécifiques au patient, notamment la charge de la maladie, les comorbidités et les objectifs du traitement. Pour ceux dont les tumeurs expriment le PD-L1 ≥ 50 % et qui ont un faible risque de déclin des symptômes si le traitement est inefficace, la monothérapie par IPCI ou l'immunochimiothérapie sont appropriées. Les patients qui souhaitent minimiser la durée et la toxicité du traitement peuvent choisir l'immunothérapie seule, tandis que les patients qui souhaitent retarder le délai avant la progression peuvent opter pour l'approche combinée.

Des données rétrospectives du monde réel ont également visé à résoudre cette question épineuse. Dans le cadre d'une vaste analyse menée par le *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* et le *Dana Farber Cancer Institute*, notre groupe a analysé rétrospectivement 866 patients traités par immunothérapie ou immunochimiothérapie en 1^{re} intention¹⁷. Comme l'ont montré les résultats antérieurs, l'immunochimiothérapie par rapport à l'immunothérapie seule a été associée à une amélioration du TRO et de la SSP, mais pas de la SG dans le sous-groupe PD-L > 50 %. À l'aide d'analyses ajustées en fonction de la propension, seuls les non-fumeurs du sous-groupe PD-L1 ≥ 50 % ont tiré un bénéfice différentiel en termes de survie de l'immunochimiothérapie par rapport à l'immunothérapie. Chez les patients présentant un taux de PD-L1 très élevé (≥ 90 %), il n'y avait pas de différence de résultats entre les groupes de traitement, ce qui suggère que l'immunothérapie seule peut être suffisante dans ce sous-groupe. Ces résultats corroborent les conclusions antérieures de Perrol et al¹⁸.

Conclusions

Les résultats des essais cliniques examinés ici soulignent que l'ajout de la chimiothérapie à l'immunothérapie augmente la probabilité de réponse initiale dans une population hétérogène de patients présentant une sensibilité différentielle à la chimiothérapie et à l'immunothérapie. Cependant, le bénéfice à long terme semble largement déterminé par la question de savoir si le blocage du PD-(L)1 génère une immunité antitumorale durable. Les données rétrospectives, qui présentent des limites inhérentes, démontrent que l'immunochimiothérapie devrait être envisagée chez les non-fumeurs, même en

présence d'une forte expression de PD-L1. Il est possible que l'avantage observé pour l'immunochimiothérapie dans la population des non-fumeurs avec PD-L1 ≥ 50 % puisse représenter un sous-ensemble de CPNPC, qui, bien qu'il soit génomiquement négatif pour les mutations activatrices telles que *EGFR* ou *ALK*, peut être un groupe de patients dont le cancer a des mutations activatrices non encore identifiées, pour lesquelles les données existantes suggèrent une réponse inférieure à l'immunothérapie. Par exemple, plusieurs études ont identifié des fusions oncogéniques à l'aide du séquençage de l'ARN chez des patients sans altération du gène activateur identifié par des méthodes de séquençage de nouvelle génération ciblé, soulignant l'importance d'un profilage par SNG étendu en clinique. Finalement, les biomarqueurs émergents, tels que le microbiote intestinal¹⁹ et l'analyse par intelligence artificielle (IA) des lames de prélèvements tissulaires²⁰, pourront également contribuer à personnaliser les décisions thérapeutiques.

Autrice correspondante

Arielle Elkrif, M.D., FRCPC

Courriel : arielle.elkrif@umontreal.ca

Divulgations des liens financiers

L. M. : Aucune déclarée.

A. E. : Honoraires de consultation : Merck, AstraZeneca et BMS; **Soutien à la recherche :** AstraZeneca, Merck et Kanvas Biosciences.

Références

1. Elkrif A, Joubert P, Florescu M, Tehfe M, Blais N, Routy B. Therapeutic landscape of metastatic non-small-cell lung cancer in Canada in 2020. *Curr Oncol*. 2020;27(1):52-60.
2. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(21):2018-28.
3. 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. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1823-33.
4. Herbst RS, Giaccone G, Marinis Fd, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(14):1328-39.
5. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2021;397(10274):592-604.
6. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-33.
7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50. *J Clin Oncol*. 2021;39(21):2339-49.
8. Boyer M, Şendur MAN, Rodríguez-Abreu D, Park K, Lee DH, Çiçin I, et al. Pembrolizumab Plus Ipilimumab or Placebo for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50%: Randomized, Double-Blind Phase III KEYNOTE-598 Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(21):2327-38.
9. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1328-39.

10. Ozguroglu M, Kilickap S, Sezer A, Gumus M, Bondarenko I, Gogishvili M, et al. First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(9):989-1001.
11. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Angelis FD, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(22):2078-92.
12. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(11):1992-8.
13. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018;379(21):2040-51.
14. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1999-2006.
15. Zhou Y, Lin Z, Zhang X, Chen C, Zhao H, Hong S, et al. First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):120.
16. Akinboro O, Vallejo JJ, Nakajima EC, Ren Y, Mishra-Kalyani PS, Larkins EA, et al. Outcomes of anti-PD-(L)1 therapy with or without chemotherapy (chemo) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score ≥ 50%: FDA pooled analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(16_suppl):9000-.
17. Elkrif A, Alessi JMV, Ricciuti B, Brown S, Rizvi H, Preeshagul IR, et al. Efficacy of PD-(L)1 blockade monotherapy compared with PD-(L)1 blockade plus chemotherapy in first-line PD-L1-positive advanced lung adenocarcinomas: a cohort study. *J Immunother Cancer.* 2023;11(7).
18. Pérol M, Felip E, Dafni U, Polito L, Pal N, Tsourtis Z, et al. Effectiveness of PD-(L)1 inhibitors alone or in combination with platinum-doublet chemotherapy in first-line (1L) non-squamous non-small-cell lung cancer (Nsq-NSCLC) with PD-L1-high expression using real-world data. *Ann Oncol.* 2022;33(5):511-21.
19. Elkrif A, Derosa L, Kroemer G, Zitvogel L, Routy B. The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor? *Ann Oncol.* 2019;30(10):1572-9.
20. Prelaj A, Miskovic V, Zanitti M, Trovo F, Genova C, Viscardi G, et al. Artificial intelligence for predictive biomarker discovery in immuno-oncology: a systematic review. *Annals of Oncology.* 2024;35(1):29-65.