

Oncologie thoracique

« La spécialité était à l'honneur cette année, avec des résultats impactant nos pratiques. »



Pr Nicolas Girard
Institut du Thorax Curie Montsouris, Paris

L'ESSENTIEL EN UN CLIN D'ŒIL

- Lors du congrès de l'ESMO, l'oncologie thoracique a été à l'honneur avec plusieurs sessions orales, de nombreux posters et des résultats impactant nos pratiques, sélectionnés préférentiellement dans ce top 5.

TOP 1 - DÉMONSTRATION DU RÔLE DE LA POLLUTION AUX PARTICULES FINES DANS LA CARCINOGENÈSE CHEZ LE NON FUMEUR

L'association entre la pollution et les cancers bronchopulmonaires est largement étudiée, mais, jusqu'à présent, les mécanismes biologiques de cette association n'étaient pas explorés de façon précise et expérimentale, en particulier chez le non fumeur pour éviter l'interférence du risque lié au tabagisme.

L'étude

La pollution particulaire désigne un mélange de particules solides et de gouttelettes liquides présentes dans l'air. L'étude présentée lors du congrès combinait une approche épidémiologique, sur une population de près de 500 000 individus recrutés au Royaume-Uni, en Corée du Sud et à Taïwan, une approche expérimentale, dans des modèles pré-cliniques, et une approche clinique.

Résultats

Ces trois approches aboutissent respectivement à (Fig. 1) :

- une association entre l'exposition à des concentrations de plus en plus fortes de particules fines d'un diamètre de 2,5 micromètres (μm) (PM_{2,5}) dans l'air et un risque accru de cancer bronchique non à petites cellules avec mutation activatrice de l'EGFR, observé principalement chez les non fumeurs ;
- une démonstration que ces mêmes particules (PM_{2,5}) créaient les conditions d'apparition d'un cancer en générant une inflammation du tissu pulmonaire, favorisant ainsi la sécrétion d'interleukine β responsable de la transformation des cellules épithéliales non tumorales en cellules souches cancéreuses ;
- une démonstration que les mutations de l'EGFR, mais aussi de KRAS, peuvent être observées

dans le tissu pulmonaire non tumoral, alors que le concept historique était que celles-ci étaient constamment associées au développement d'un cancer invasif ; ces mutations étaient observées dans plus de la moitié des biopsies de tissu pulmonaire sain et sont interprétées comme une conséquence du vieillissement.

À retenir

L'interprétation de ces données est un modèle de carcinogenèse fondée sur l'apparition de mutations oncogéniques, nécessaire, mais non suffisante, et induite par l'exposition aux PM_{2,5}.

• Swanton C et al. Mechanism of action and an actionable inflammatory axis for air pollution induced non-small cell lung cancer: Towards molecular cancer prevention. Ann Oncol 2022 ; 33 : LBA1.

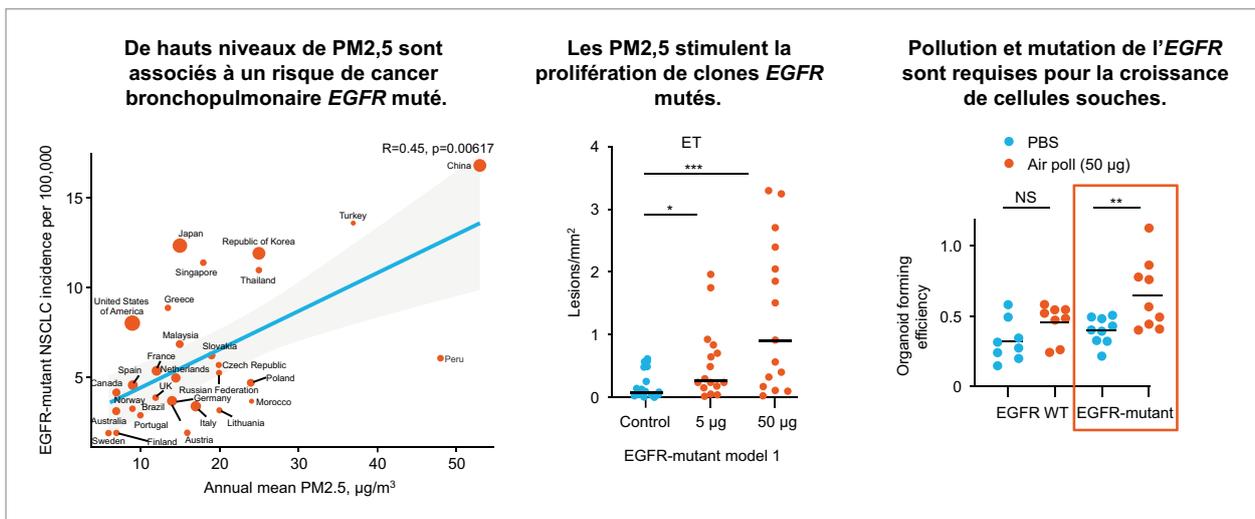


Figure 1 - A. Risque de cancer bronchopulmonaire EGFR muté en fonction du niveau annuel de PM2,5. B. Prolifération de clones EGFR-mutés en fonction de la concentration de PM2,5. C. Croissance de cellules souches en fonction de la pollution et de la présence d'une mutation de l'EGFR.

TOP 2 - DONNÉES DE LONG TERME AVEC L'IMMUNOTHÉRAPIE EN PREMIÈRE LIGNE

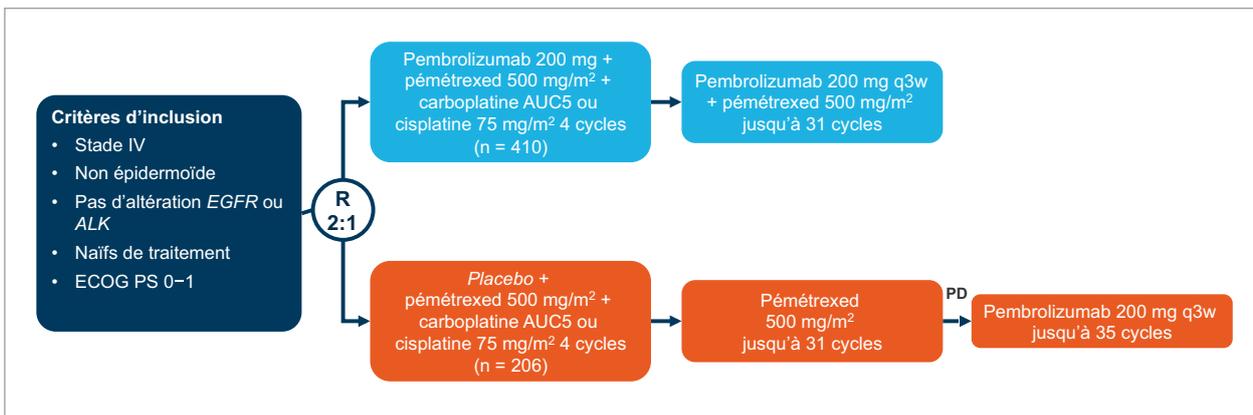


Figure 2 - KEYNOTE-189 : design de l'étude.

Des résultats actualisés des essais de phase III ayant évalué la chimio-immunothérapie en première ligne des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques ont été présentés lors du congrès.

Les études KEYNOTE-189 et KEYNOTE-407

L'étude **KEYNOTE-189** (Fig. 2) avait mis en évidence la supériorité du pembrolizumab associé au carboplatine et pémétréxed versus une

chimiothérapie seule, en situation d'histologie non épidermoïde.

À 5 ans de suivi, le bénéfice se maintient, avec pour la survie globale un HR à 0,60 (IC

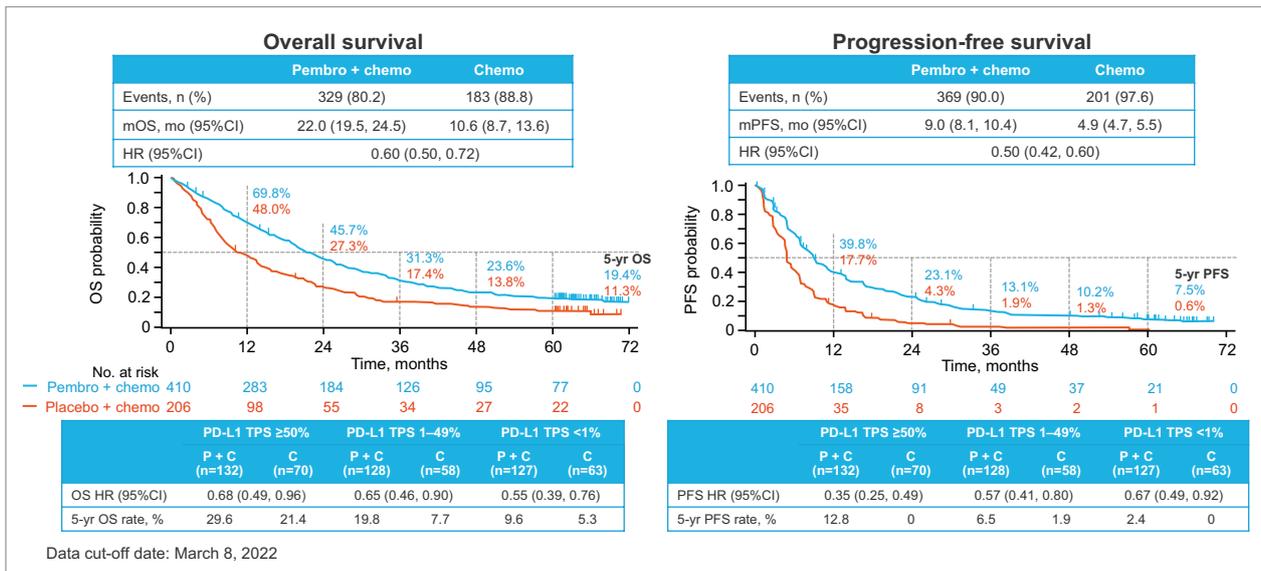


Figure 3 - KEYNOTE-189 : survie globale et survie sans progression.

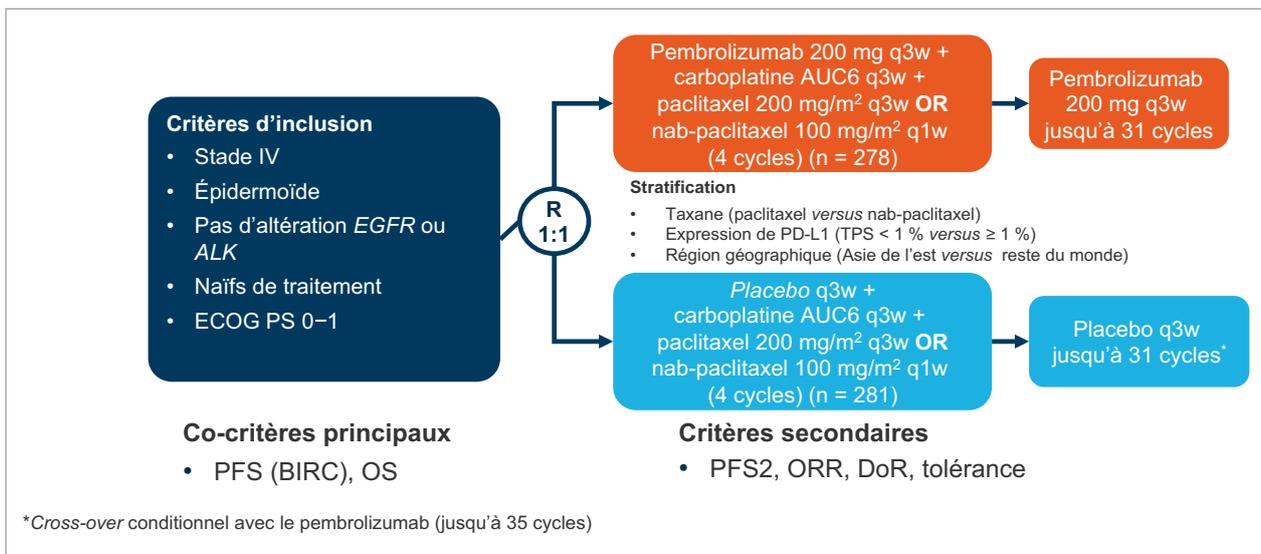


Figure 4 - KEYNOTE-407 : design de l'étude.

95 % = 0,50-0,72) et un taux de survie à 5 ans de 19,4 % (*versus* 11,3 % avec la chimiothérapie seule) (Fig. 3). La chimio-immunothérapie était plus efficace quel que soit le niveau d'expression de PD-L1, même si la probabilité d'être vivant à 5 ans restait dépendante de celui-ci : 30 % en situation de PD-L1 ≥ 50 %, 20 % en situation de PD-L1 1-49 %, et 10 % en situation de PD-L1 négatif.

Dans l'étude équivalente en situation d'histologie épidermoïde (KEYNOTE-407) (Fig. 4), l'actualisation des résultats a montré des données similaires. Pour la survie globale, l'HR était de 0,71 (IC 95 % = 0,59-0,85), et le taux de survie à 5 ans de 18,4 % (*versus* 9,7 % avec la chimiothérapie seule) (Fig. 5).

Dans ces essais, il apparaît qu'un taux de PD-L1 négatif est associé, dans ce

contexte, à une survie à long terme plus limitée que celle de la population globale de ces essais, même si le bénéfice par rapport à la chimiothérapie seule était significatif : médianes de survie sans progression de 2,4 et de 7,1 mois, et médianes de survie globale de 9,6 et de 10,7 mois, respectivement dans les essais KEYNOTE-189 - pour les carcinomes non épidermoïdes, et KEYNOTE-407 - pour les carcinomes épidermoïdes.

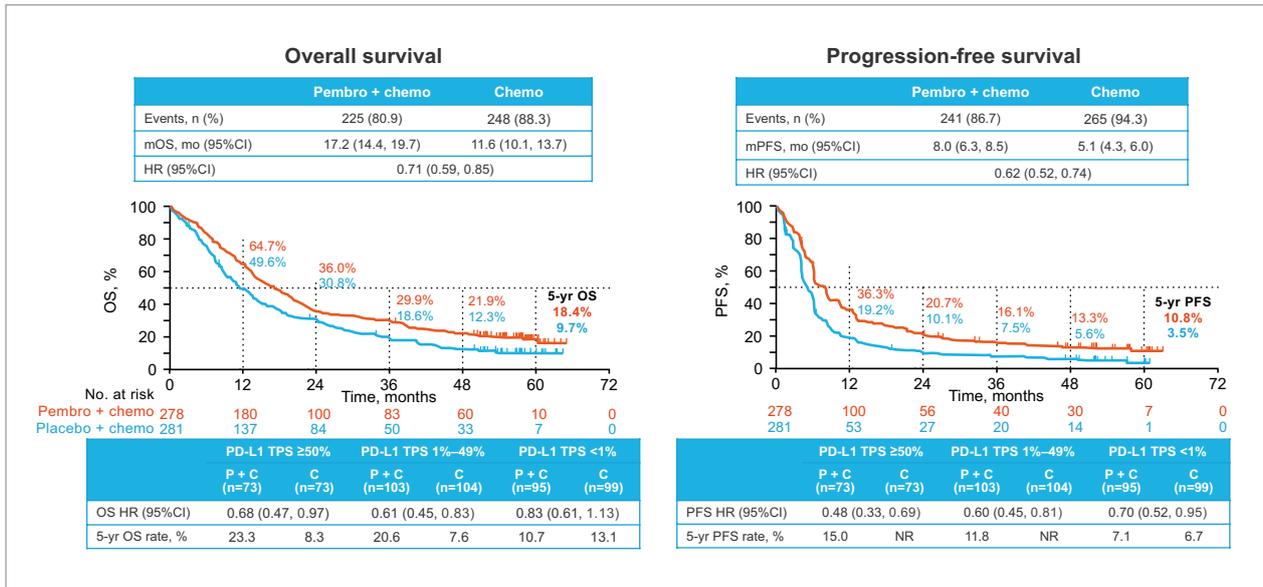


Figure 5 - KEYNOTE-407 : survie globale et survie sans progression.

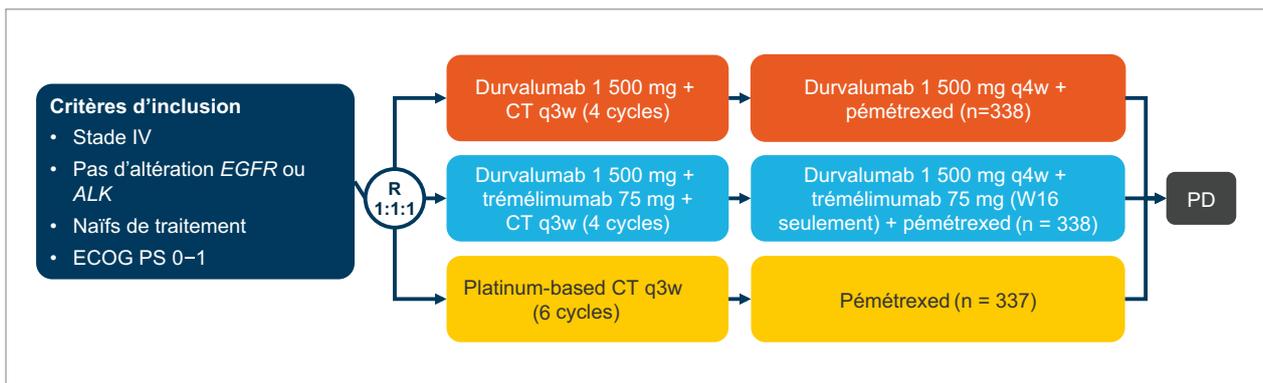


Figure 6 - POSEIDON : design de l'étude.

L'étude POSEIDON

L'étude **POSEIDON** était un essai de phase III ayant testé le durvalumab ± tréméliumab en association avec la chimiothérapie, versus chimiothérapie seule, dans une population toutes histologies (Fig. 6).

Les résultats à 4 ans

Les résultats actualisés à 4 ans ont confirmé la supériorité du quadruplet versus chimiothérapie en survie globale (HR = 0,75 ; 0,63-0,88), ainsi que pour l'association durvalumab + chimiothérapie versus chimiothérapie (HR = 0,84 ;

0,71-0,99) (Fig. 7). L'association durvalumab-tréméliumab semblait efficace même en cas de mutation *STK11*, mutation *KEAP1* - situation pour lesquelles les associations de chimiothérapie et immunothérapie par pembrolizumab montrent une moindre efficacité à long terme, mais de manière plus importante en cas de mutation *KRAS*, d'expression de PD-L1 négative, et de sous-type non épidermoïde.

• Garassino M et al. FRESCO-2: KEYNOTE-189 5-year update: First-line pembrolizumab (pembro) + pemet-

rexed (pem) and platinum vs placebo (pbo) + pem and platinum for metastatic nonsquamous NSCLC. Ann Oncol 2022 ; 33 : 973MO.

• Novello S et al. 5-year update from KEYNOTE-407: Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol 2022 ; 33 : 974MO.

• Johnson M et al. Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + chemotherapy (CT) in 1L metastatic (m) NSCLC: Overall survival (OS) update from POSEIDON after median follow-up (mFU) of approximately 4 years (y). Ann Oncol 2022 ; 33 : LBA59.

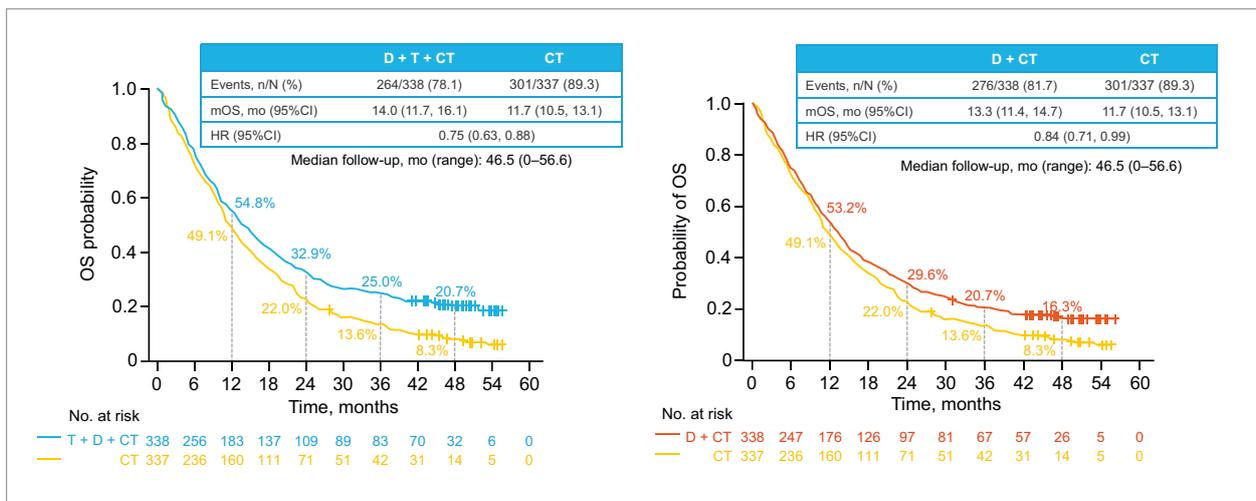


Figure 7 - POSEIDON : survie globale.

TOP 3 - OPTIMISER L'IMMUNOTHÉRAPIE EN PREMIÈRE LIGNE

La question de la stratégie d'immunothérapie en première ligne, en situation d'expression de PD-L1 $\geq 50\%$ reste posée, avec des essais cliniques comparatifs en cours entre immunothérapie seule et immunothérapie combinée à la chimiothérapie.

L'étude EMPOWER-Lung 1

Design de l'étude

L'essai de phase III **EMPOWER-Lung 1** testait le cémiplimab (inhibiteur ciblant PD-1) en première ligne versus chimiothérapie à base de sels de platine.

Les résultats

La médiane de survie globale était de 23,4 mois avec le cémiplimab versus 13,7 mois avec la chimiothérapie (HR = 0,64 ; IC 95 % = 0,52-0,76). L'originalité de l'essai résidait dans la possibilité, dans le bras cémiplimab, en cas de progression sous traitement, de le poursuivre

en introduisant la chimiothérapie à base de sels de platine. Cette stratégie a été conduite chez 64 des 168 (40 %) patients progressifs sous cémiplimab, sans randomisation et à discrétion de l'investigateur.

Le taux de réponse objective était de 31,3 %, la survie sans progression médiane de 6,6 mois (efficacité proche de la première ligne) avec une survie globale médiane de 15,1 mois à partir du début de seconde ligne, ce qui semble effectivement supérieur à la durée attendue.

À retenir

Finalement, cette stratégie combinée pourrait représenter une synthèse des deux stratégies possibles en cas d'expression de PD-L1 $\geq 50\%$, en réservant la combinaison chimiothérapie et immunothérapie aux patients rapidement progressifs sous immunothérapie seule.

La durée nécessaire des traitements par inhibiteurs de point

de contrôle n'est pas vraiment connue. Les essais thérapeutiques *princeps* décrits ci-dessus avaient proposé des traitements jusqu'à progression ou pour un maximum de 5 ans puis de 2 ans, sans qu'il y ait de rationnel scientifique à ces limites.

L'étude DICIPLE

Design de l'étude

L'essai de phase III **DICIPLE**, promu par l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, a randomisé les patients répondeurs à 6 mois sous immunothérapie de première ligne par nivolumab et ipilimumab, pour comparer un bras arrêtant le traitement et ne le reprenant qu'en cas de rechute, versus un bras contrôle recevant le traitement jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. À la progression, les patients du bras continuation recevaient un traitement de seconde ligne au choix

de l'investigateur (avec, fortement recommandée, une chimiothérapie à base de platine) alors que les patients du bras discontinuation reprenaient la double immunothérapie. Au total, 265 patients ont été inclus avec un taux de randomisation de 27 % (71 patients stables ou répondants à 6 mois sans toxicité).

Les résultats

En termes de toxicité, la stratégie de *stop and go* permettait de réduire d'un facteur 10 les effets

secondaires (3 versus 29 %).

En termes d'efficacité, la survie sans progression médiane dans le bras expérimental était de 35 mois versus 21 mois dans le bras standard.

À retenir

Ces données montrent la possibilité de durées de traitement plus courtes, sans signal délétère en termes de survie.

• Zalcman G et al. Nivolumab (Nivo)

plus ipilimumab (Ipi) 6-months treatment versus continuation in patients with advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): Results of the randomized IFCT-1701 phase III trial. *Ann Oncol* 2022 ; 33 : 9720.

Ozgunoglu M et al. Three years survival outcome and continued cemiplimab (CEMI) beyond progression with the addition of chemotherapy (chemo) for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): The EMPOWER-Lung 1 trial. *Ann Oncol* 2022 ; 33 : LBA54.

TOP 4 - LE CIBLAGE DE KRAS EN SECONDE LIGNE

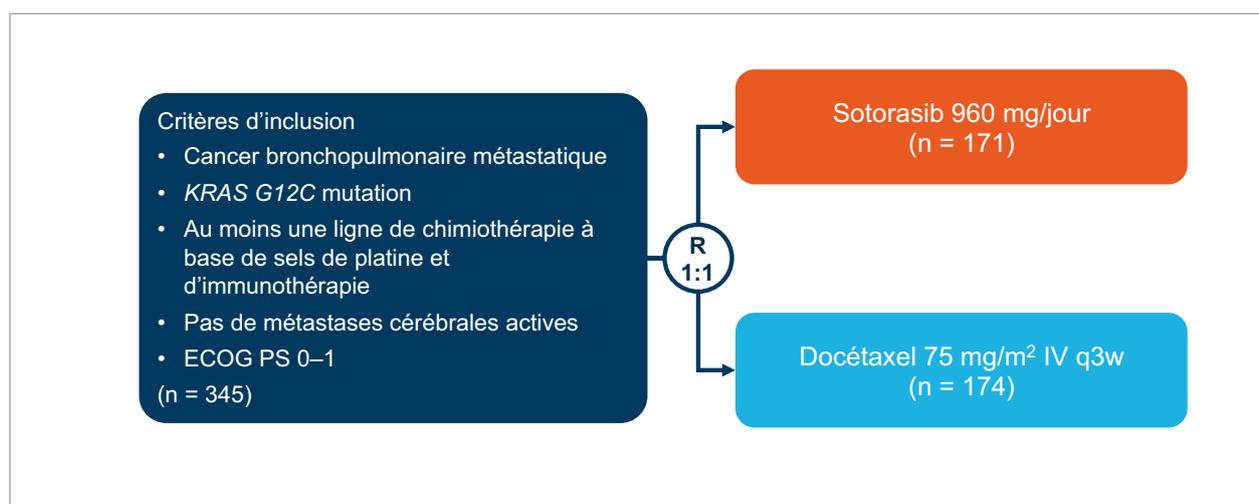


Figure 8 - CodeBreak 200 : design de l'étude.

Les mutations de KRAS sont fréquentes, étant observées chez près de 30 % des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules. Parmi celles-ci, la mutation G12C représente environ 50 % des cas, et est l'objet du ciblage par le sotorasib, molécule ayant la capacité de bloquer KRAS dans sa forme inactive.

L'étude CodeBreak 200

L'étude **CodeBreak 200** a comparé le sotorasib au docétaxel (molécule standard dans cette indication) en situation de cancer bronchique non à petites cellules métastatique avec mutation de KRAS G12C, antérieurement traité par sels de platine et immunothérapie. Le schéma est celui d'une étude de phase III randomisée (Fig. 8), en ouvert ; l'étude comportait un *cross-over*

dans le bras docétaxel avec la possibilité de recevoir le sotorasib en troisième ligne. Au total, 345 patients ont été randomisés.

Résultats

L'objectif principal de l'essai a été atteint, avec une amélioration significative de la PFS en faveur du sotorasib (HR = 0,66 ; IC 95 % = 0,51-0,86 ; p = 0,002) (Fig. 9

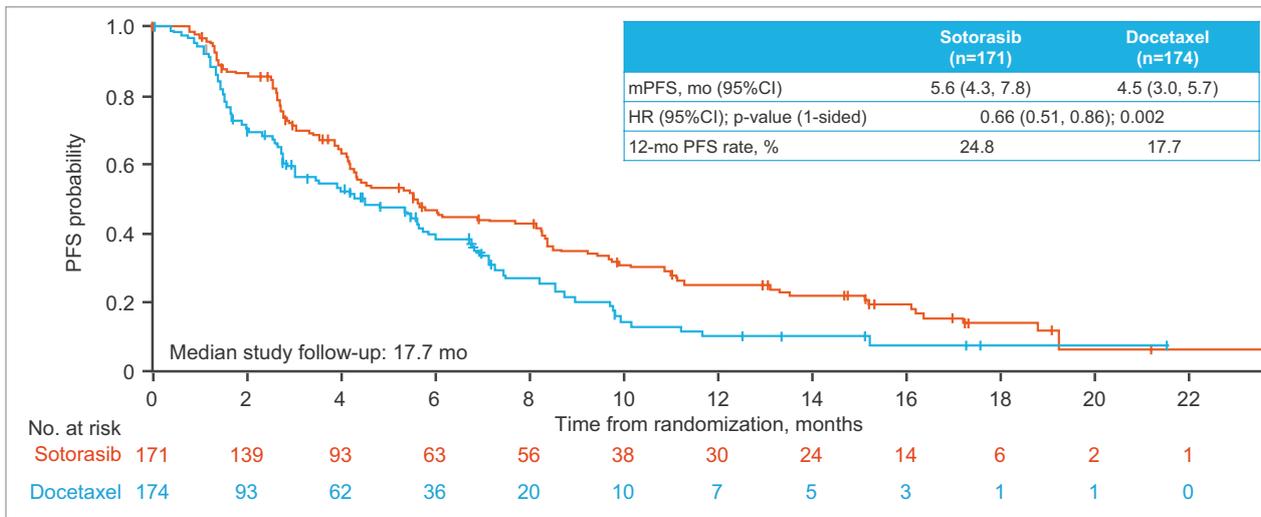


Figure 9 - CodeBreak 200 : survie sans progression.

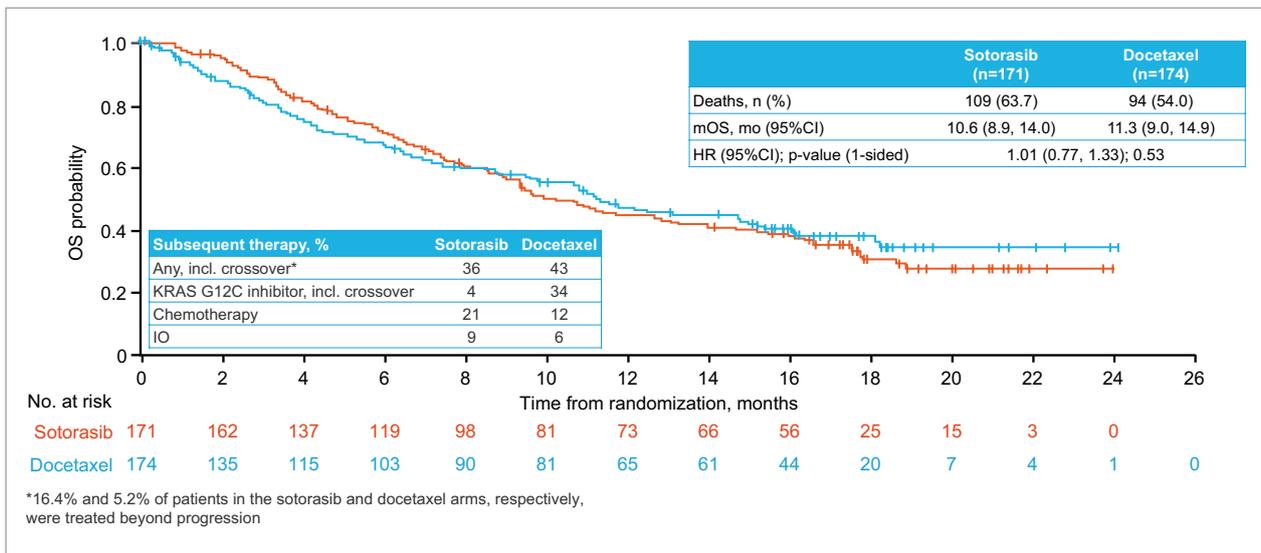


Figure 10 - CodeBreak 200 : survie globale.

et 10). Le taux de PFS à 1 an est de 24,8 % dans le bras sotorasib et de 10,1 % dans le bras docétaxel. En termes de toxicité, le profil de tolérance était bien entendu différent entre les deux options, avec des troubles digestifs (diarrhées, nausées et perte d'appétit) et des

effets biologiques hépatiques, mais un taux d'effets secondaires de grade 3 ou plus de 33 % avec le sotorasib.

À retenir

Ces données confirment l'efficacité du sotorasib, standard actuel

de traitement pour les situations KRAS G12C, dès la seconde ligne.

• Johnson M et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small cell lung cancer with KRAS G12C mutation: CodeBreak 200 phase III study. Ann Oncol 2022 ; 33 : LBA10.

TOP 5 - BÉNÉFICE DE LONG TERME DE L'OSIMERTINIB EN SITUATION ADJUVANTE

L'étude ADAURA

L'essai randomisé de phase III **ADAURA** avait été présenté précédemment, conduisant à démontrer le bénéfice de l'osimertinib comme traitement adjuvant standard pour les patients avec un cancer bronchique non à petites cellules résecqué de stades II à IIIB (huitième classification TNM), avec mutation activatrice commune de l'EGFR. L'osimertinib a reçu un avis favorable au remboursement en

France, sur la base de ces résultats. Les données actualisées ont été présentées lors du congrès.

Design de l'étude

L'étude a randomisé 682 patients opérés de stades IB à IIIA (selon la TNM septième édition), et a comparé un groupe traité par un placebo à un groupe avec un traitement de 3 ans par osimertinib (80 mg par jour) (Fig. 11). Le critère de jugement principal était la survie sans

récidive pour les patients atteints de tumeurs de stades II à IIIA.

Résultats

Après un suivi supplémentaire de 2 ans, **dans la population de patients atteints de tumeurs de stades II à IIIA** (septième classification TNM), la réduction du risque de récurrence était de 77 % (HR = 0,23 ; IC 95 % = 0,18-0,30) ; le taux de survie sans progression à

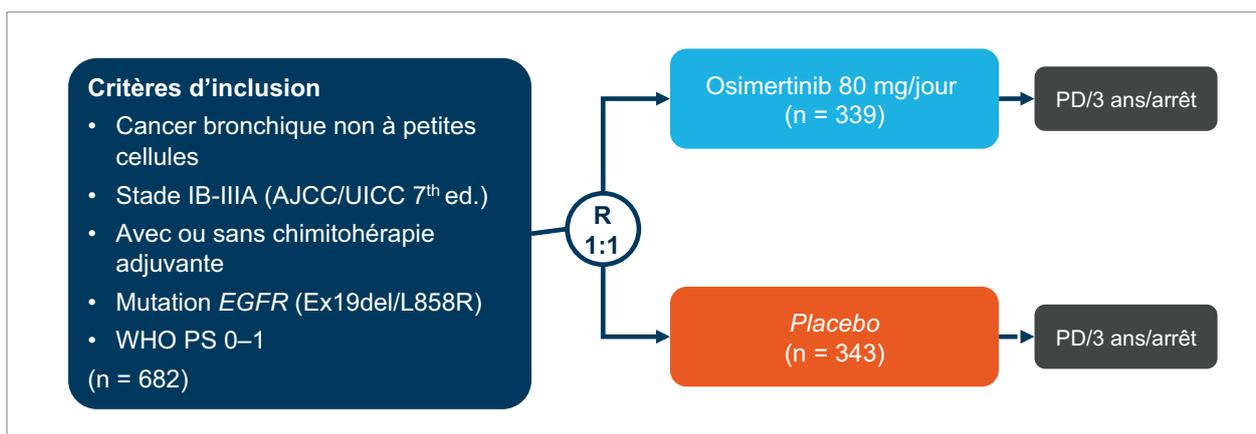


Figure 11 - ADAURA : design de l'étude.

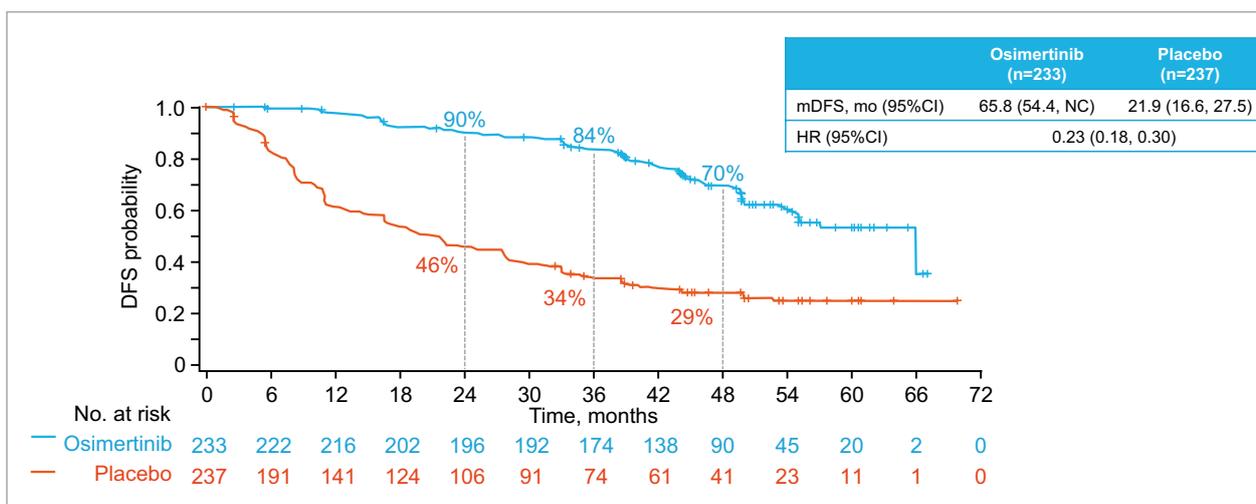


Figure 12 - ADAURA : survie sans maladie pour les stades II/IIIA.

3 ans était de 84 % avec l'osimertinib et de 34 % avec le placebo, et à 4 ans de respectivement 70 % et 29 % (Fig. 12).

Dans la population globale de l'essai (stades IB à IIIA), le HR de la survie sans récurrence était de 0,27 (IC 95 % = 0,21-0,34) ; la réduction du risque de récurrence intracérébrale était de 76 %.

Chez les patients atteints d'un cancer de stade IIIA, le risque de

progression semble augmenté avec l'arrêt de l'osimertinib, mais de nombreux patients restent, à ce stade de maturité de l'essai, toujours en cours de traitement.

• **Tsuboi M et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NS-CLC): Updated results from ADAURA. Ann Oncol 2022 ; 33 : LBA47.** ■

✱ **Nicolas Girard déclare avoir des liens d'intérêt avec AstraZeneca, BMS, MSD, Roche, Pfizer, Takeda, Boehringer Ingelheim.**

Mots-clés :

ESMO, Cancer bronchopulmonaire, Cancer bronchique non à petites cellules, Particules fines, Immunothérapie, Cémiplimab, Mutation KRAS G12C, Osimertinib

RENDEZ-VOUS DE L'INDUSTRIE

CPNPC

Sotorasib : amélioration de la survie sans progression

L'essai de phase III CodeBreak 200 a montré que Lumakras®/Lumykras® (sotorasib), administré par voie orale une fois par jour, a entraîné une survie sans progression (SSP ; critère principal) significativement supérieure (5,6 contre 4,5 mois ; $p = 0,002$) et un taux de réponse objective (ORR ; un critère secondaire clé) significativement supérieur (28 contre 13 % ; $p < 0,001$) chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CPNPC) muté KRAS G12C, par rapport à une chimiothérapie intraveineuse, docétaxel. La SSP était améliorée dans tous les sous-groupes cliniquement pertinents, y compris ceux ayant des antécédents de métastases cérébrales au départ. La proportion de patients avec SSP à 1 an était de 25 % pour sotorasib versus 10 % pour le docétaxel. Le sotorasib a montré un bénéfice constant sur les autres critères d'efficacité secondaires, en particulier l'amélioration du taux de contrôle de la maladie (83 contre 60 %) ; un délai de réponse plus rapide (1,4 contre 2,8 mois) ; et une durée de réponse plus longue (8,6 contre 6,8 mois). La survie globale n'était pas significativement différente entre les bras de traitement, l'étude n'ayant pas la puissance nécessaire pour détecter une différence statistique, et plus d'un tiers des patients sous docétaxel ont ensuite reçu un inhibiteur de KRAS G12C, soit dans le cadre d'un protocole croisé (26,4 %) soit en tant que traitement ultérieur (7,5 %). Une amélioration significative des résultats rapportés par les patients (PRO) a également été observée. Par ailleurs, il y a eu moins d'événements indésirables liés au traitement par sotorasib par rapport au docétaxel. ●

→ MC d'après le communiqué d'Amgen du 12 septembre 2022.

CPNPC

Premiers résultats pour PDC*lung01

Les résultats préliminaires de l'essai clinique de phase I/II PDC-LUNG-101 avec PDC*lung01 ont montré que le candidat vaccin thérapeutique, en monothérapie et en association avec le pembrolizumab, avait un profil de sécurité acceptable, une activité immunologique, et une réponse tumorale prometteuse dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). PDC*lung01 a été administré à 64 patients évaluable atteints de CPNPC et porteurs du sérotype HLA-A*02:01, à deux niveaux de dose et dans deux configurations :

- en monothérapie pour des patients en situation adjuvante (A1 : faible dose, A2 : haute dose) ;

- ou en association avec un traitement anti-PD-1 en monothérapie, le traitement de première ligne de référence pour des patients atteints de CPNPC au stade IV métastatique avec un score de proportion de tumeurs PD-L1 supérieur ou égal à 50 % et aucune mutation pour laquelle une thérapie ciblée est disponible (B1 : faible dose, B2 : haute dose).

PDC*lung01 est une suspension cellulaire d'un mélange de sept principes actifs en proportion identique, chacun constitué de cellules dendritiques plasmacytoïdes (PDC*line) humaines irradiées, chargées avec un peptide de synthèse différent restreint au sérotype HLA-A*02:01, dérivé d'antigènes tumoraux : NY-ESO-1, MAGE-A3, MAGE-A4, Multi-MAGE-A, MUC1 et Survivin. PDC*line est une puissante cellule présentatrice d'antigènes capable d'amorcer et de stimuler des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques anti-tumoraux spécifiques à partir du système immunitaire du patient, en plus d'être synergique avec le traitement *anti-Programmed Death-1* (PD-1). Il est administré chaque semaine par voie sous-cutanée et en intraveineuse, en six prises consécutives. L'activité clinique n'est évaluée que pour les cohortes B. Les résultats sont rapportés sur les trois premières cohortes complétées (A1/A2/B1). L'association de PDC*lung01 à faible dose avec le pembrolizumab a permis d'obtenir un taux de réponses objectives et une survie sans progression à 9 mois de 66,7 %. ●

→ MC d'après le communiqué de PDC*line Pharma du 12 septembre 2022.