

**Immunothérapie pour les CPNPC
résécables à un stade précoce :
des données des essais cliniques
aux lignes directrices**

Clause de non-responsabilité

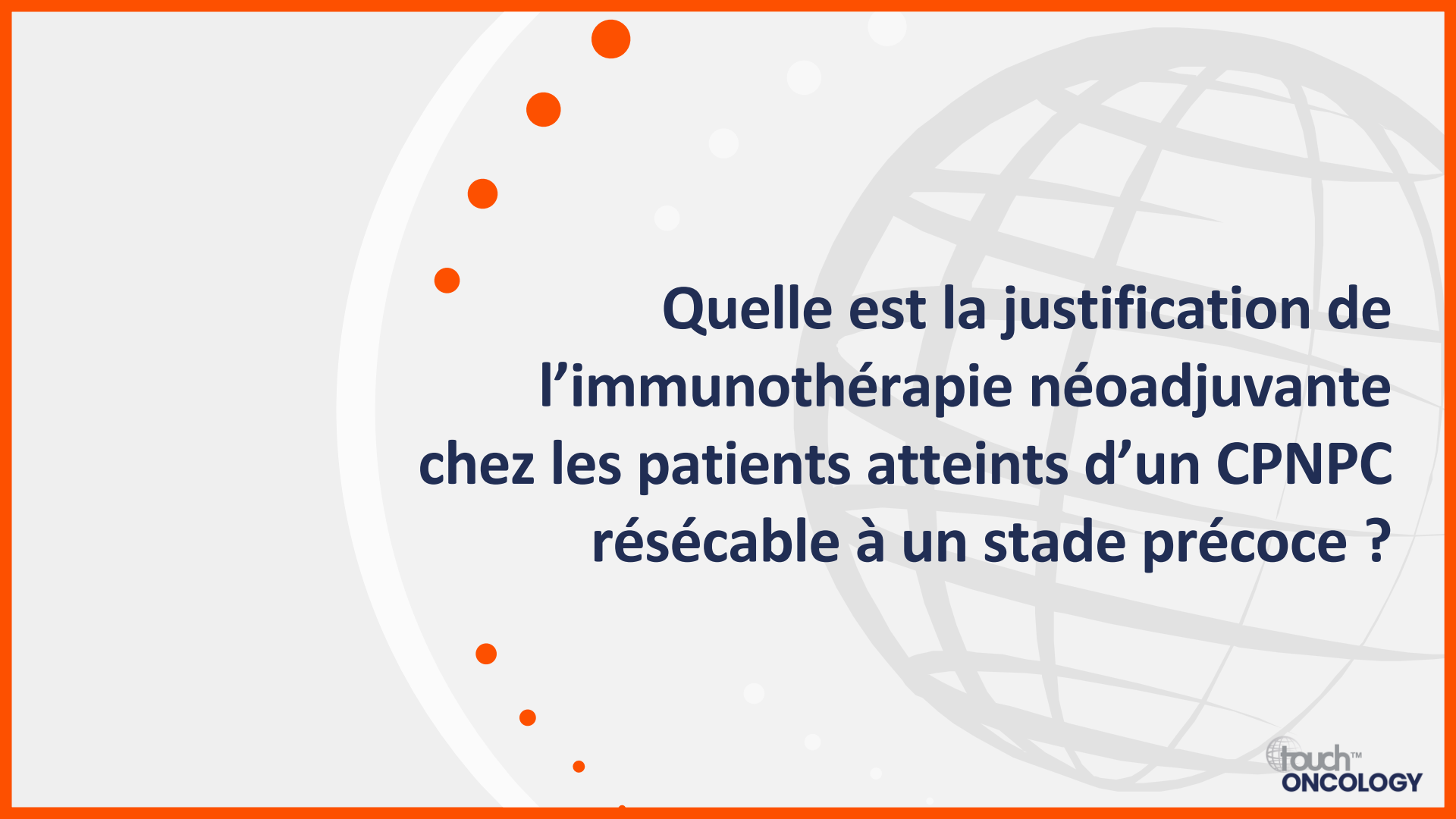
- *Les produits médicaux non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits médicaux approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation en vigueur dans une ou plusieurs juridictions*
- *USF Health et touchIME ont demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée*
- *USF Health et touchIME ne cautionnent explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ou utilisation non approuvée en mentionnant ces produits ou utilisations dans les activités USF Health et touchIME*
- *USF Health et touchIME déclinent toute responsabilité pour toute erreur ou omission*

Données cruciales et récentes sur l'immunothérapie néoadjuvante pour les patients atteints de CPNPC : comment les données changent l'approche chirurgicale

Dr Heather Wakelee

Professeure de médecine,
Faculté de médecine de
l'Université de Stanford,
Stanford, Californie, États-Unis





**Quelle est la justification de
l'immunothérapie néoadjuvante
chez les patients atteints d'un CPNPC
résécable à un stade précoce ?**

Immunothérapie en contexte néoadjuvant

Mode d'action

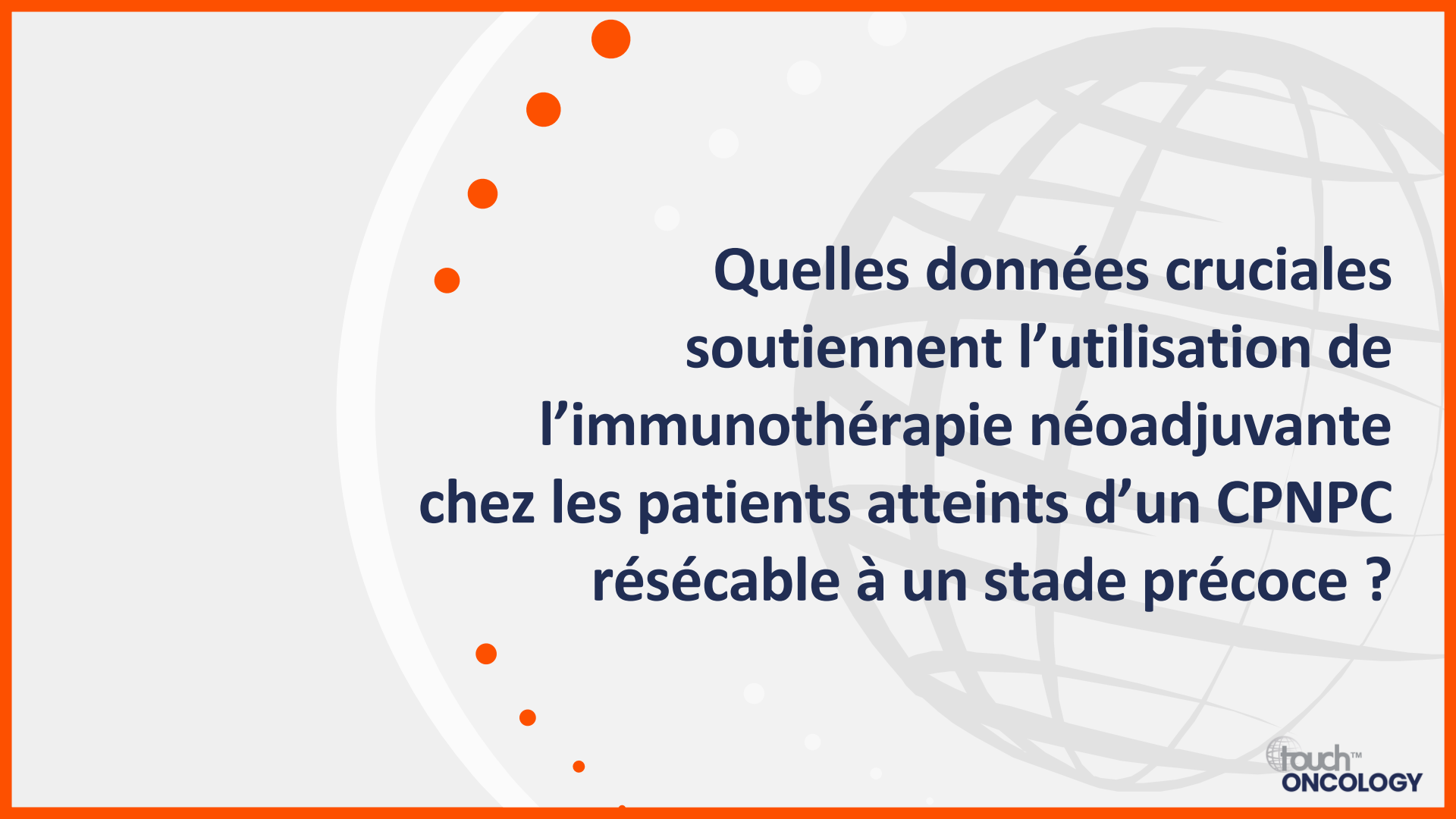
Induction d'une
réponse
étendue et
forte des
lymphocytes T

Réexpansion des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques revigorés qui peuvent tuer la tumeur existante, recirculer dans le sang et s'épandre à nouveau

Libération de nouveaux antigènes tumoraux, présentés par les CPA pour amorcer de nouvelles réponses des lymphocytes T

Après la résection de la tumeur primitive, les lymphocytes T CD8+ spécifiques à la tumeur présentent un ratio lymphocytes T/tumeur plus élevé, ce qui pourrait entraîner la destruction du tissu tumoral restant

Après la disparition de la tumeur, un réservoir stable de lymphocytes T CD8+ spécifiques à la tumeur peut subsister, potentiellement pour le reste de la vie (comme le montrent les modèles murins)



**Quelles données cruciales
soutiennent l'utilisation de
l'immunothérapie néoadjuvante
chez les patients atteints d'un CPNPC
résécable à un stade précoce ?**

Immunothérapie néoadjuvante : données de phase III

CheckMate 816 (NCT02998528)

Le nivolumab néoadjuvant associé à la chimiothérapie a présenté un bénéfice significatif par rapport à la chimiothérapie seule en ce qui concerne l'EFS et la RCp et n'a eu aucun effet indésirable sur la faisabilité chirurgicale ou les résultats chirurgicaux



Nivolumab néoadjuvant associé à une chimiothérapie dans le cancer du poumon résécable



- CPNPC résécable de stade IB-IIIa
- Randomisation 1:1
- Nivolumab (360 mg) + Pt-ChT vs Pt-ChT seul
- Q3W pendant 3 semaines avant l'opération chirurgicale
- Pt-ChT adjuvante

	Nivolumab + Pt-ChT N=179	Pt-ChT seul N=179
mEFS (mois)	31,6	20,8
RCp (%)	24,0	2,2



Ampleur des bénéfices :

- Plus élevés chez les patients atteints d'une maladie de stade IIIa que chez ceux atteints d'une maladie de stade IB ou II
- Plus élevés chez les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 % que < 1 %

L'ajout de nivolumab à une chimiothérapie néoadjuvante n'a pas augmenté l'incidence des événements indésirables



TRAE de grade 3 ou 4 :

- **33,5 %** des patients du groupe Nivo + Pt-ChT
- **36,9 %** des patients du groupe Pt-ChT seul

Immunothérapie néoadjuvante : données de phase III

CheckMate 816 (NCT02998528) : mise à jour après 4 ans

- Le nivolumab néoadjuvant associé à la chimiothérapie a maintenu la distinction entre EFS et OS par rapport à la chimiothérapie au fil du temps, et a démontré les bénéfices de survie à long terme de la RCp chez les patients atteints d'un CPNPC résécable
- Un bénéfice en termes d'OS a été observé avec le nivolumab associé à la chimiothérapie, quelle que soit la structure du Pt ou l'étendue de la résection chirurgicale
- L'absence de ctDNA était un pronostic pour l'OS



Nivolumab néoadjuvant associé à la chimiothérapie dans le CPNPC résécable

	Nivolumab + Pt-ChT N=179	Pt-ChT seul N=179
mEFS (mois)	43,8	18,4
Taux EFS sur 4 ans	49 %	38 %
mOS (mois)	Non atteint	Non atteint
Taux OS sur 4 ans	71 %	58 %

Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été observé lors de cette mise à jour



TRAE de grade 3-4 :

- 36 % des patients du groupe Nivolumab + Pt-ChT
- 38 % des patients du groupe Pt-ChT seul



**Comment ces données ont-elles été
traduites en recommandations et
lignes directrices thérapeutiques ?**

Recommandations et lignes directrices du NCCN et de l'ESMO pour l'immunothérapie néoadjuvante



Lignes directrices du NCCN (2024)¹

- Tous les patients doivent être évalués pour un traitement préopératoire, avec une forte considération pour le nivolumab ou le pembrolizumab associé à la chimiothérapie pour les patients présentant des tumeurs ≥ 4 cm ou à ganglion positif et aucune contre-indication aux ICI
- Le traitement néoadjuvant ne doit PAS être utilisé pour tenter d'induire la résécabilité chez les patients qui ne répondent pas déjà aux critères de résécabilité lors de l'évaluation initiale
- Testez le statut PD-L1, les mutations de l'EGFR et les réarrangements ALK (stades IB-III A, IIIB [T3, N2]). Le statut PD-L1 peut être intégré à d'autres facteurs cliniques pour déterminer les patients susceptibles de bénéficier de ChT et d'IO d'induction




Lignes directrices de l'ESMO (2021)²

- Dans le CPNPC de stade IB-III A, la stratégie immunitaire en milieu (néo)adjuvant utilisant les ICI \pm ChT n'est pas encore normalisée

ChT, chimiothérapie ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; ESMO, Société européenne d'oncologie médicale ; ICI, inhibiteur du point de contrôle immunitaire ; IO, immunothérapie ; NCCN, National Comprehensive Cancer Network ; PD-L1, ligand 1 de mort programmée.

1. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology 2024. Non-small cell lung cancer. Version 6.2024. Disponible sur : www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (consulté le 20 juin 2024) ; 2. Remon J, et al. *Ann Oncol.* 2021;32:1637–42.



**Que nous disent les données
concrètes sur l'immunothérapie
néoadjuvante chez les patients
atteints d'un CPNPC résécable à un
stade précoce ?**

Preuves concrètes de l'immunothérapie néoadjuvante

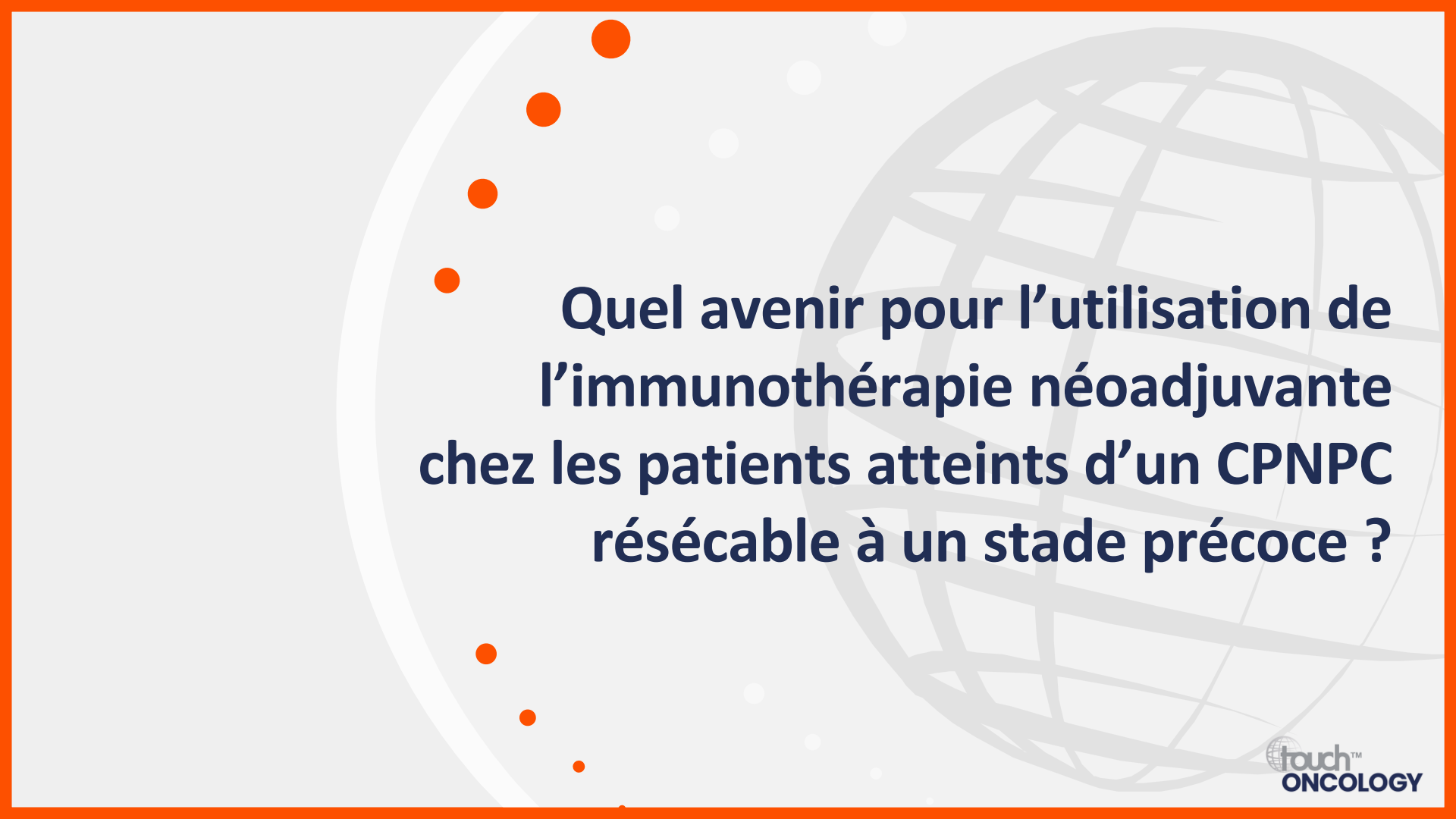
Agent(s)	Inhibiteur PD-1* ± chimiothérapie ¹	Pembrolizumab ou nivolumab + chimiothérapie ²	Nivolumab + chimiothérapie ³	Inhibiteur PD-1 [†] + chimiothérapie ⁴
Comparateur(s)	Chimiothérapie seule	Aucun	Aucun	Chimiothérapie seule
Étude	Étude clinique d'observation ouverte à deux bras	Étude d'observation en conditions réelles	Étude rétrospective en conditions réelles	Étude de cohorte en situation réelle
Population	CPNPC résécable de stade I-III (N=51)	CPNPC localement avancé, y compris les maladies T3-4 + N2 de stade IIIB (N=76)	CPNPC localement avancé de stade IIIA-IIIB (N=46)	CPNPC résécable de stade III (N=59)
Efficacité	Immunothérapie : 41,9 % MPR Chimiothérapie seule : 15,0 % MPR	64 % MPR PEM : 71 % MPR (30/42) NIVO : 56 % MPR (19/34)	17,4 % MPR (8/46) 52,2 % RCp (24/46)	Immunothérapie : 65,3 % MPR (17/26) Chimiothérapie seule : 15,1 % MPR (5/33)

Des comparaisons directes entre les études ne doivent pas être effectuées en raison des différences de conception.

*Les inhibiteurs de PD-1 comprenaient le pembrolizumab, le nivolumab, le sintilimab et le tislelizumab. †Les inhibiteurs de PD-1 comprenaient le pembrolizumab, le tislelizumab, le sintilimab, le camrélizumab et le nivolumab.

CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; MPR, réponse pathologique majeure ; NIVO, nivolumab ; PD-1, protéine 1 de la mort cellulaire programmée ; PEM, pembrolizumab ; RCp, réponse complète pathologique.

1. Shen J, et al. *Front Immunol.* 2023;14:1268251 ; 2. Wu J, et al. *Lung Cancer.* 2022;165:115-23 ; 3. Zhai H, et al. *Cancer Manag Res.* 2022;14:515-24 ; 4. Zhou S, et al. *Front Immunol* 2023;14:1343504.



**Quel avenir pour l'utilisation de
l'immunothérapie néoadjuvante
chez les patients atteints d'un CPNPC
résécable à un stade précoce ?**

Immunothérapie adjuvante pour les patients atteints de CPNPC : données clés des essais cliniques et aperçus de la prise en charge post-chirurgicale

Dr Heather Wakelee

Professeure de médecine
Faculté de médecine de
l'Université de Stanford,
Stanford, Californie, États-Unis



Quelles sont les données clés de l'immunothérapie adjuvante chez les patients atteints d'un CPNPC réséqué à un stade précoce ?

Immunothérapie adjuvante après chimiothérapie adjuvante : données de phase III

Agent	Pembrolizumab ¹	Atézolizumab	
Comparateur(s)	Placebo	Meilleurs soins de soutien*	
Étude	PEARLS/KEYNOTE-091. NCT02504372.	IMpower010 NCT02486718	<p>IMpower010 Données de suivi ≥5 ans³</p>
Population	CPNPC réséqué de stade IB (T≥4 cm), II ou IIIA (N=1010)	CPNPC réséqué de stade IB (T≥4 cm), II ou IIIA (N=1005)	
Efficacité	Suivi median : 37.4 mois Pembrolizumab (n=506) mDFS : 58,7 mois Placebo (n=504) mDFS : 39,4 mois	Suivi median : 32.8 mois Atezolizumab (n=507) mDFS : NE BSC (n=498) mDFS : 35,3 mois (chez les patients atteints d'un CPNPC de stade II-IIIa et PD-L1 ≥1 %)	Suivi median : 65.0 mois Atezolizumab (n=248) mDFS : 68,5 mois BSC (n=228) mDFS : 37,3 mois (chez les patients atteints d'un CPNPC de stade II-IIIa et PD-L1 ≥1 %)

On ne peut pas effectuer de comparaisons directes entre les essais en raison de différences dans leur conception.

*Inclut une observation et des analyses régulières pour détecter la récurrence de la maladie.

BSC, meilleurs soins de soutien ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; DFS, survie sans maladie ; mDFS, DFS médiane ; NE, non estimable ; PD-L1, ligand 1 de mort programmée.

1. Oselin K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:8520 ; 2. Felip E, et al. *Lancet.* 2021;398:1344–57 ; 3. Wakelee HA, et al. présenté à la réunion annuelle de l'ASCO, Chicago, Illinois, États-Unis.

31 mai au 4 juin 2024. Résumé. LBA8035.

- **Comment ces données ont-elles eu un impact sur les lignes directrices actuelles pour le traitement postopératoire des patients atteints d'un CPNPC à un stade précoce ?**

Recommandations et lignes directrices du NCCN et de l'ESMO pour l'immunothérapie adjuvante (1/2)



Lignes directrices du NCCN (2024)

- L'atézolizumab comme option de traitement adjuvant pour les patients éligibles présentant un CPNPC de stade IIB-III A complètement réséqué (R0), un stade IIIB (uniquement T3, N2) ou un CPNPC de stade IIA à haut risque et PD-L1 ≥ 1 %, négatifs aux aberrations de l'EGFR ou réarrangements ALK, qui ont déjà reçu une ChT adjuvante
- Le pembrolizumab comme option de traitement adjuvant après une ChT adjuvante pour les patients éligibles atteints d'un CPNPC à un stade précoce complètement réséqué
- ChT adjuvante (catégorie 1) suivie de l'atézolizumab, du pembrolizumab ou de l'osimertinib pour les patients éligibles présentant les biomarqueurs appropriés, des marges chirurgicales négatives et une maladie de stade IIB, y compris les maladies 1) T1abc – T2a, N1 ; 2) T2b, N1 ; ou 3) T3, N0

Recommandations et lignes directrices du NCCN et de l'ESMO pour l'immunothérapie adjuvante (2/2)



Lignes directrices du NCCN (2024)¹

- Pour les tumeurs du sulcus supérieur de stade IIIA (extension T4, N0–1) qui deviennent résécables après une chimioradiothérapie préopératoire concomitante, une résection suivie d'une ChT est recommandée, puis de l'atézolizumab, du pembrolizumab ou de l'osimertinib, en fonction du statut du biomarqueur



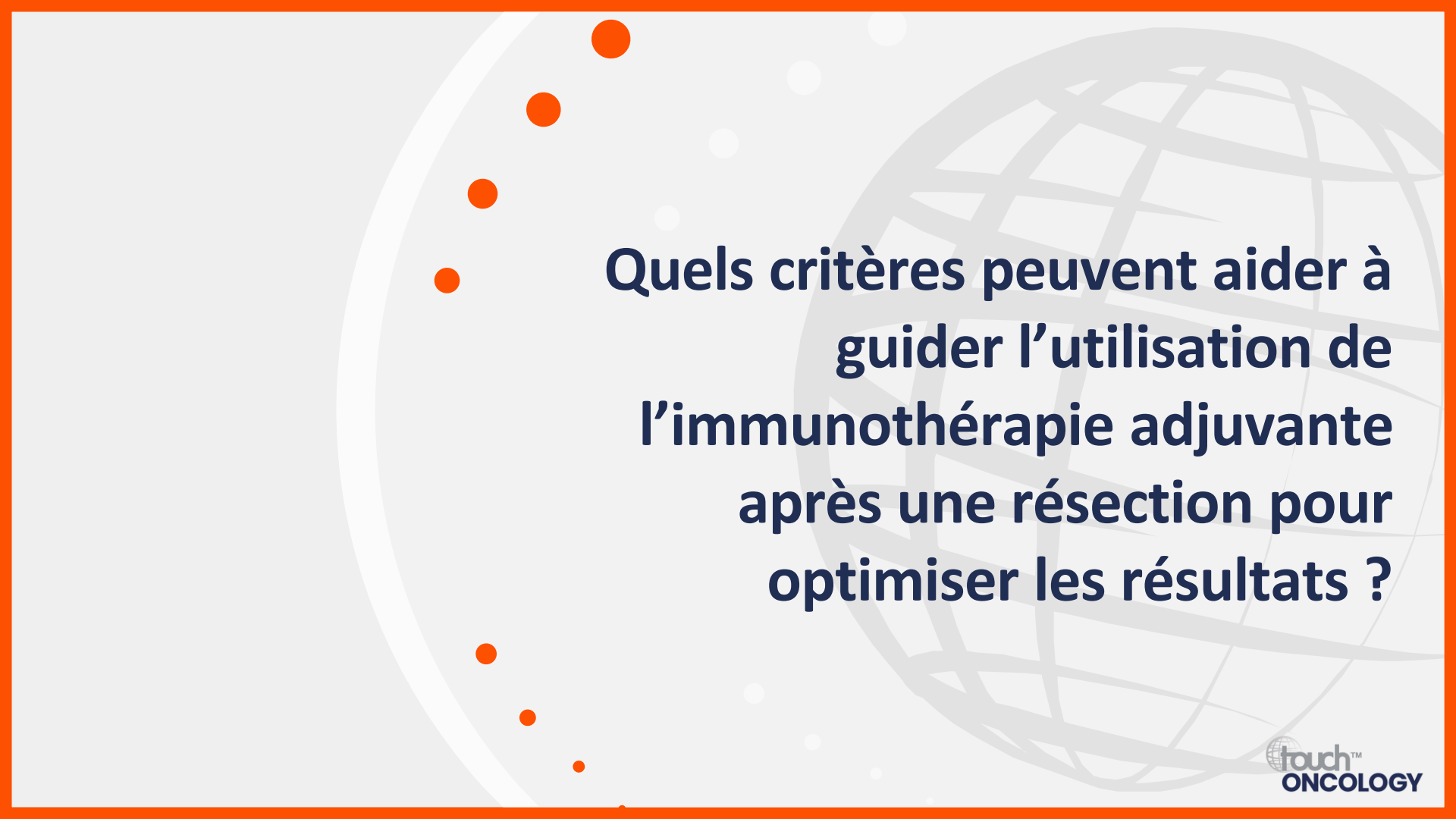
Lignes directrices de l'ESMO (2021)²

- Dans le CPNPC de stade IB-IIIa, la stratégie immunitaire en milieu (néo)adjuvant utilisant les ICI ± ChT n'est pas encore normalisée

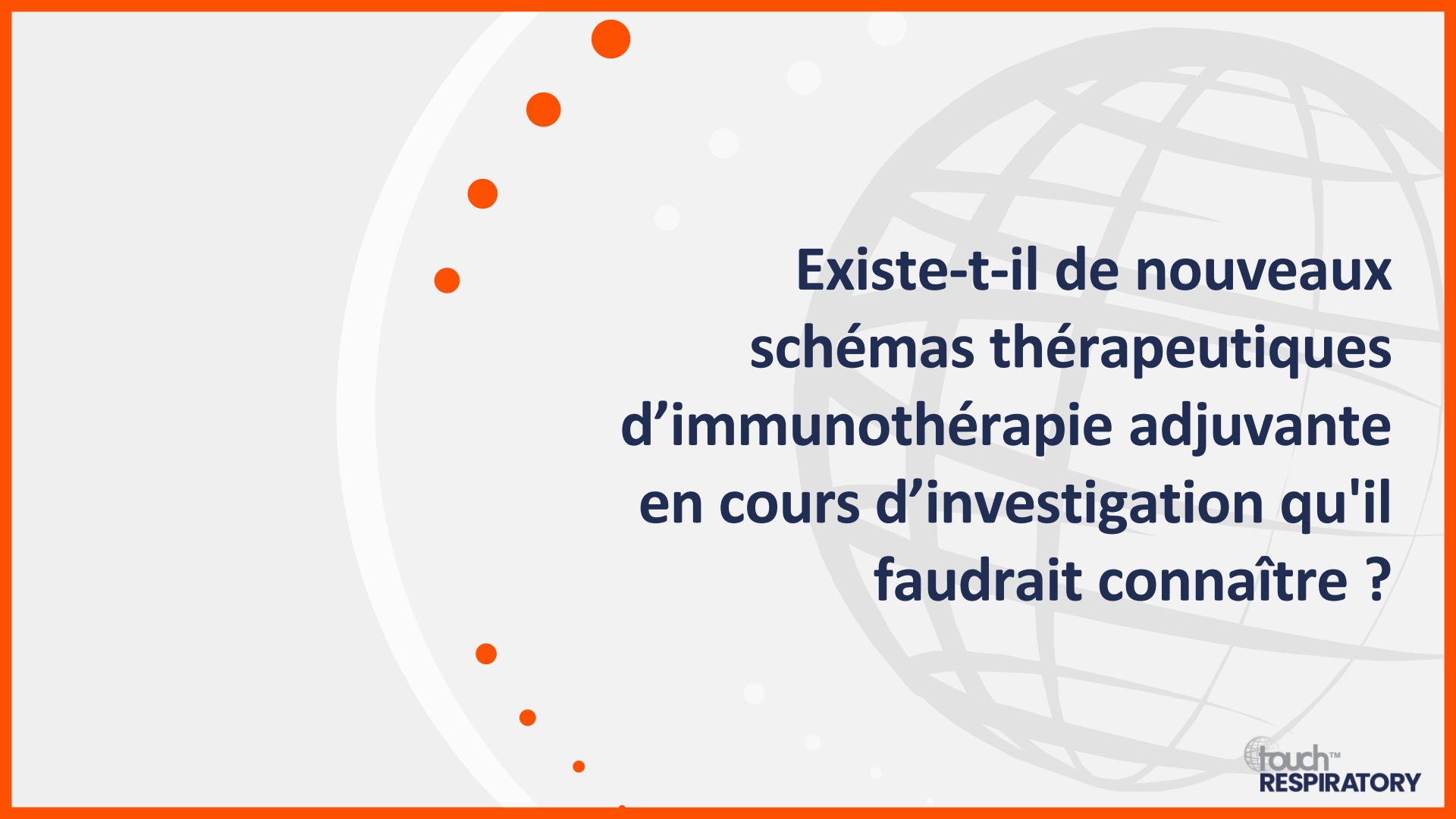
ChT, chimiothérapie ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; ESMO, Société européenne d'oncologie médicale ; ICI, inhibiteur du point de contrôle immunitaire ; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

1. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology 2024. Non-small cell lung cancer. Version 6.2024. Disponible sur : www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (consulté le 20 juin 2024) ;

2. Remon J, et al. *Ann Oncol.* 2021;32:1637–42.

The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire slide is framed by a solid orange border.

**Quels critères peuvent aider à
guider l'utilisation de
l'immunothérapie adjuvante
après une résection pour
optimiser les résultats ?**



**Existe-t-il de nouveaux
schémas thérapeutiques
d'immunothérapie adjuvante
en cours d'investigation qu'il
faudrait connaître ?**

Combiner l'immunothérapie pré- et postopératoire pour les patients atteints de CPNPC : justification, données cliniques et applications pratiques






Dr Heather Wakelee

Professeure de médecine
Faculté de médecine de
l'Université de Stanford,
Stanford, Californie, États-Unis



-
-
- **Quelle est la justification de l'utilisation de l'immunothérapie avant et après l'intervention chirurgicale chez les patients atteints d'un CPNPC résécable à un stade précoce, et quelles sont les preuves à l'appui ?**
-
-
-

Immunothérapie néoadjuvante + adjuvante : données de phase III

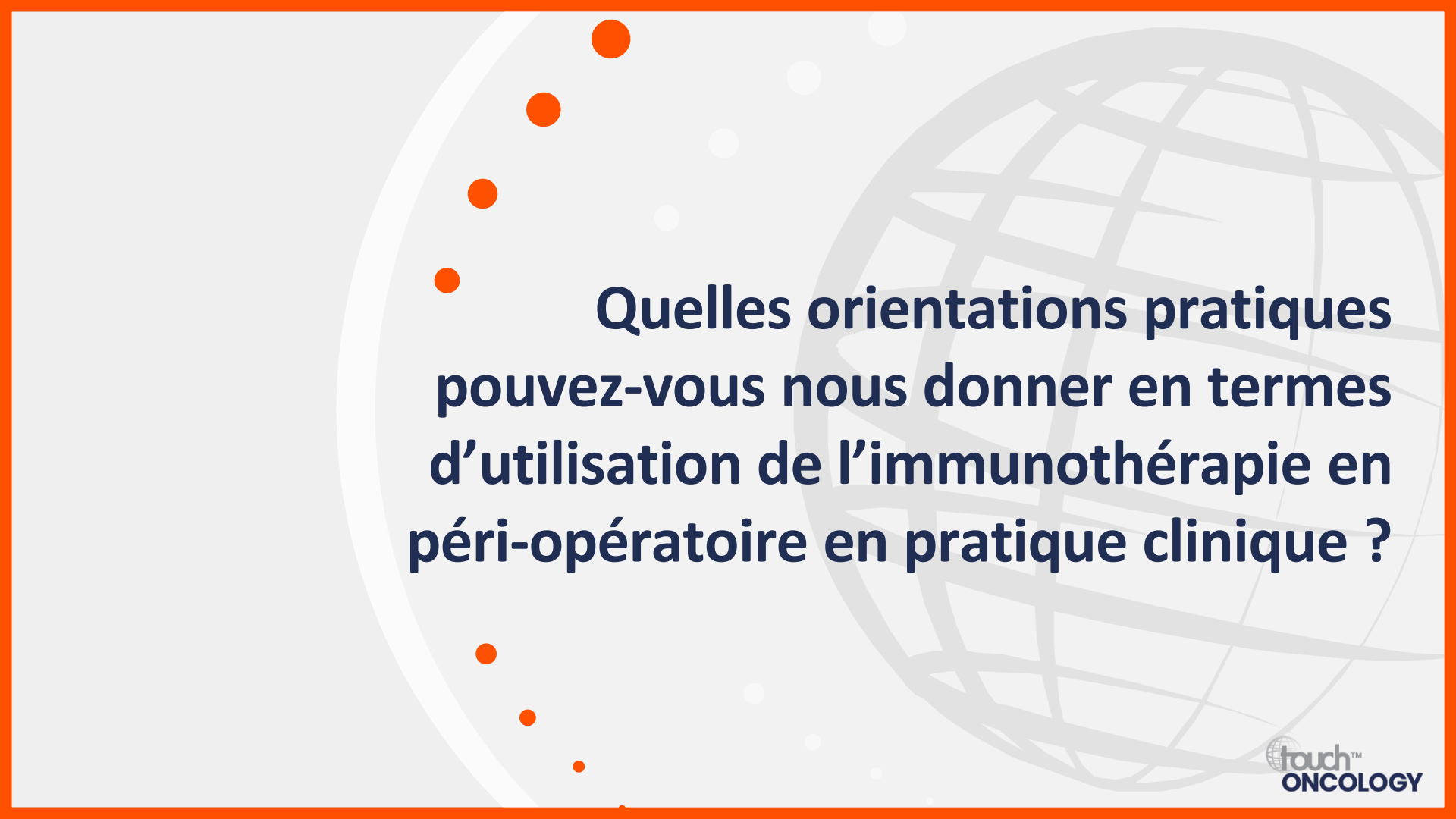
Agent(s) 	Pembrolizumab + chimiothérapie ¹	Nivolumab + chimiothérapie ²	Durvalumab + chimiothérapie ³
Comparateur(s) 	Placebo + chimiothérapie	Placebo + chimiothérapie	Placebo + chimiothérapie
Étude 	KEYNOTE-671 NCT03425643	CheckMate 77T NCT04025879	AEGEAN NCT03800134
Population 	CPNPC résécable de stade II-III B (N=797)	CPNPC résécable de stade IIA-III B (N=461)	CPNPC résécable de stade II-III B (N=802)
Efficacité 	<p>Pembrolizumab (n=397) EFS à 24 mois : 62,4 % OS à 24 mois : 80,9 % RCp : 18,1 %</p> <p>Placebo (n=400) EFS à 24 mois : 40,6 % OS à 24 mois : 77,6 % RCp : 4,0 %</p> <p>EFS RR : 0,58 (IC à 95%, 0,46–0,72; p<0,001)</p>	<p>Nivolumab (n=229) EFS à 18 mois : 70,2 % RCp : 25,3 %</p> <p>Placebo (n=232) EFS à 18 mois : 50,0 % RCp : 4,7 %</p> <p>EFS RR : 0,58 (IC à 97,36%, 0,42–0,81; p<0,001)</p>	<p>Durvalumab (n=400) EFS à 24 mois : 63,3 % RCp : 17,2 %*</p> <p>Placebo (n=402) EFS à 24 mois : 52,4 % RCp : 4,3 %*</p> <p>EFS RR : 0,68 (IC à 95%, 0,53–0,88; p<0,004)</p>

On ne peut pas effectuer de comparaisons directes entre les essais en raison de différences dans leur conception.

*Analyse intermédiaire des données provenant de 402 patients.

CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; EFS, survie sans événement ; IC, intervalle de confiance ; OS, survie globale ; RCp, réponse pathologique complète ; RR, risque relatif .






1. Wakelee H, et al. *N Engl J Med.* 2023;389:491–503; ; 2. Cascone T, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:1756–69; ; 3. Heymach JV, et al. *N Engl J Med.* 2023;389:1672–84.



**Quelles orientations pratiques
pouvez-vous nous donner en termes
d'utilisation de l'immunothérapie en
péri-opératoire en pratique clinique ?**

**Quels essais cliniques
en cours sur les schémas
d'immunothérapie en péri-
opératoires pourraient avoir
un impact sur la pratique
clinique future pour nos
patients atteints d'un CPNPC
résécable à un stade précoce ?**

Immunothérapie néoadjuvante + adjuvante : données de phase III

Agent(s) 	Tislelizumab + chimiothérapie ¹	Toripalimab + chimiothérapie ²
Comparateur(s) 	Placebo + chimiothérapie	Placebo + chimiothérapie
Étude 	RATIONALE-315 NCT04379635	Neotorch NCT04158440
Population 	CPNPC résécable de stade II-III A (N=453)	CPNPC résécable de stade II-III (N=501)
Efficacité 	<p>mEFS : non atteinte dans aucun des deux groupes mOS : non atteinte dans aucun des deux groupes Une différence statistiquement significative dans l'EFS (RR [IC à 95 %], 0,56 [0,40–0,79] ; p=0,0003) en faveur de l'évolution du bénéfice du tislelizumab sur l'OS (RR [IC à 95 %], 0,62 [0,39–0,98] ; p=0,0193) en faveur du tislelizumab</p>	<p>Groupe toripalimab (N=202) mPFS : non estimable MPR : 48,5 % Groupe placebo (N=202) mPFS : 15,1 mois MPR : 8,4 %</p>

On ne peut pas effectuer de comparaisons directes entre les essais en raison de différences dans leur conception.

CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; EFS, survie sans événement ; IC, intervalle de confiance ; mEFS, EFS médiane ; mOS, OS médiane ; mPFS, survie sans progression médiane ; MPR, réponse pathologique majeure ; OS, survie globale ; RR, risque relatif.

1. Yue D, et al. *Ann Oncol.* 2024;35:332–3 ; 2. Lu S, et al. *JAMA.* 2024;331:201–11.