

Effacité à 3 ans et facteurs pronostiques de survie des patients avec cancer du poumon non à petites cellules, métastatique, PD-L1 ≥ 50%, traités par Pembrolizumab en première ligne (étude ESCKEYP - GFPC 05-2018)

Decroisette C.¹ ; Greillier L.,² ; Curcio H.,³ ; Pérol M.,⁴ ; Ricordel C.,⁵ ; Aliac JB.,⁶ ; Falchero L.,⁷ ; Veillon R.,⁸ ; Vieillot S.,⁹ ; Guisier F.,¹⁰ ; Marcq M.,¹¹ ; Justeau G.,¹² ; Bigay-Game L.,¹³ ; Bernardi M.,¹⁴ ; Fournel P.,¹⁵ ; Doubre H.,¹⁶ ; Pinsolle J.,¹⁷ ; Amrane K.,¹⁸ ; Chouaid C.,¹⁹ ; Descourt R.,²⁰

¹Oncologie médicale, Centre Léon Bérard, Lyon ; ²Oncologie multidisciplinaire et innovations thérapeutiques, CHU de Marseille ; ³Oncologie médicale, Centre François Baclesse, Caen ; ⁴Oncologie médicale, Centre Léon Bérard, Lyon ; ⁵Pneumologie, CHU de Rennes ; ⁶Pneumologie, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil ; ⁷Pneumologie, Hôpital Nord-Ouest, Villefranche-sur-Saône ; ⁸Oncologie médicale, CHU de Bordeaux ; ⁹Oncologie médicale, Centre Hospitalier de Perpignan ; ¹⁰Pneumologie, CHU de Rouen ; ¹¹Pneumologie, Centre hospitalier de la Roche-sur-Yon ; ¹²Pneumologie, CHU d'Angers ; ¹³Pneumologie, CHU de Toulouse ; ¹⁴Pneumologie, Centre Hospitalier d'Aix-en-Provence ; ¹⁵Pneumologie, CHU de St-Etienne ; ¹⁶Pneumologie, Hôpital Foch ; ¹⁷Pneumologie, Centre Hospitalier Métropole-Savoie, Chambéry ; ¹⁸Oncologie médicale, Centre Hospitalier de Morlaix ; ¹⁹Pneumologie, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil ; ²⁰Oncologie médicale, Brest.

Introduction:

- Actuellement les cancers du poumon non à petites cellules, métastatique (CBNPCm) PD-L1 ≥ 50% peuvent être traités en première ligne par immunothérapie seule (pembrolizumab ou atezolizumab) ou chimiothérapie à base de sels de platine associée au pembrolizumab.
- En dehors d'essais cliniques, peu de données sont disponibles en vie réelle sur l'impact à long terme du pembrolizumab seul en première ligne chez ces patients. Or, ces données de vie réelle sont très importantes pour évaluer la véritable efficacité du pembrolizumab dans les soins de routine.
- L'essai ESCKEYP (présenté à l'ASCO 2022 en poster) évaluait en vie réelle l'efficacité du pembrolizumab en monothérapie de première ligne, pour les CBNPC avec PD-L1 ≥ 50%. Nous présentons ici la mise à jour des **données de survie à 3 ans**.

Patients and methods:

- Il s'agit d'une étude nationale bispective et multicentrique ayant inclus consécutivement tous les patients CBNPCm ayant initiés un traitement de première ligne par pembrolizumab en monothérapie de mai 2017 (date de disponibilité du Pembrolizumab dans cette indication en France) à novembre 2019 (date de disponibilité de l'association pembrolizumab-chimiothérapie).
- Objectif principal : évaluer la survie sans progression (SSP)
- Objectifs secondaires : évaluer la réponse objective (RO), la survie globale (SG), la tolérance.
- Les données sont recueillies à partir des dossiers médicaux, avec une évaluation locale de la RO et de la SSP. La SG est calculée à partir du début du pembrolizumab par la méthode de Kaplan Meier.

Resultats:

Caractéristiques démographiques (tableau 1)

- 845 patients (pts) ont été inclus dans 33 centres en France.
- Après un suivi médian de 45 mois [IC 95 : 44.1-45.9], durée médiane de traitement était de 8.8 (IC95% 7.6-9.9), et 622 (73.6%) patients traités avaient arrêté le pembrolizumab.

Tableau 1: Caractéristiques démographiques à l'inclusion (N=845)

Age moyen, ans (bornes)	65 (59-72)
Sexe, hommes, %	67,8
PS: 0 / 1 / ≥ 2, %	25,4 / 46,7 / 27,6
Fumeur actif / ancien fumeur / non fumeur %	38,4 / 51,5 / 6,4
Traitement concomitant %	
Corticoïdes, oui	10,9
< 3 mois	76,4
> 3 mois	23,6
Antibiotiques dans les 3 mois avant pembrolizumab	
0	80,9
1	12,9
> 1	3,9
Histologie, %	
Non-épidermoïde	73,2
Epidermoïde	19,2
Autre	6,9
Nombre moyen de sites métastatiques	2 +/- 1
Sites Métastatiques, %	
Os	35,0
Surrénale	23,2
Cerveau	20,8
Foie	13,9
PDL1, %	
Technique	
Ac 22C3	43,9
SP142	39,6
other	16,5
Résultats	
50-75%	42,7
> 75%	48,9
Biologie moléculaire, %	
KRAS	27,7
BRAF	3,4
MET	2,1

Critères d'efficacité du Pembrolizumab

- Les médianes de SSP et de SG sont respectivement 8,2 mois (IC 95 : 6.9-9.2) et 22 mois (IC 95 : 8.5-25.9).
- Les taux de SSP et de SG à 3 ans sont respectivement de 25,4% et 39,4%** (figures 1 and 2).
- Le taux de réponse était de 47,3% (réponse partielle 42.6%, réponse complète 4.7%) et le taux de contrôle de la maladie de 71,4% (stabilité 24.1%)
- En **analyse multivariée, les facteurs significativement associés à une moins bonne survie sont le statut non tabagique, une histologie non adénocarcinomeuse, un PS≥2, un rapport neutrophile/lymphocyte > 4**, mais pas l'existence de métastases cérébrales au diagnostic ni un taux de PDL1 ≥ 75% (tableau 2)

Tolérance

- Des effets indésirables liés au traitement ont été observés chez 417 patients (49,3%), avec suspension temporaire et arrêt du pembrolizumab chez 70 (8,3%) et 111 (13,1%) patients respectivement.
- Des EI de grade ≥3 ont été rapportés dans 13,8% des cas, principalement des hépatites, colites, pneumopathies et EI cutanés. 5 (1,8%) EI mortels liés au traitement ont été signalés.

Tableau 2 : Analyse multivariée (modèle de Cox)

Facteurs	Test vs référence	Survie sans progression		Survie Globale	
		HR (IC 95)	p	HR (IC 95)	p
sexe	F / M	0.93 (0.74-1.15)	0.51	0.87 (0.68-1.11)	0.26
age	≥ 70 / < 70	1.15 (0.93-1.42)	0.17	1.22 (0.97-1.54)	0.08
fumeur	N/ actif ou sévère	1.47 (1.01-2.14)	0.03	1.54 (1.03-2.31)	0.03
histologie	N/ADK	1.06 (0.84-1.34)	0.61	1.34 (1.04-1.72)	0.02
PS	2-4/0-1	1.25 (0.98-1.58)	0.06	1.50 (1.17-1.94)	0.0015
corticoïdes	N/O	0.71 (0.52-0.98)	0.03	0.90 (0.64-1.29)	0.59
antibiotiques	N/O	0.82 (0.64-1.05)	0.11	0.78 (0.60-1.02)	0.07
Méta cérébrale	O/N	1.13 (0.88-1.44)	0.32	1.24 (0.94-1.62)	0.11
Méta os	O/N	1.13 (0.91-1.39)	0.24	1.22 (0.97-1.54)	0.07
Méta foie	O/N	1.25 (0.96-1.35)	0.09	1.11 (0.84-1.48)	0.43
Rapport neutrophile/lymphocyte	≥ 4 vs. < 4	1.45 (1.16-1.81)	0.0008	1.70 (1.32-2.19)	<0.001

Figure 1: SSP

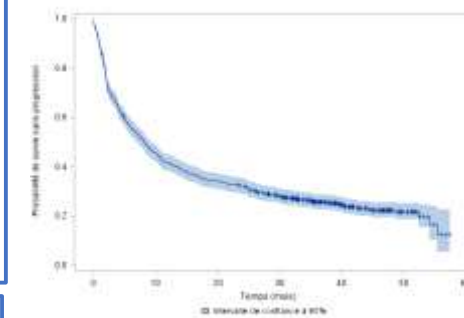
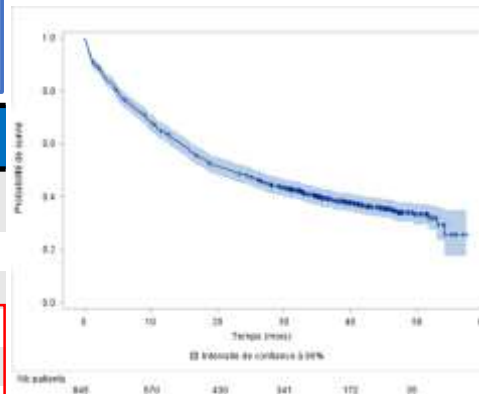


Figure 2: OS



Conclusion

Dans cette large cohorte multicentrique, comprenant 27,6% de patients avec PS≥2 et 20,8% de patients avec métastases cérébrales, les données d'efficacité du pembrolizumab à 3 ans reproduisent en vie réelle les résultats des essais cliniques et sont concordants avec ceux des cohortes de vie réelle publiées.

Liens d'intérêt Dr Decroisette :
Boards : MSD, BMS, Roche, Sanofi, Lilly, Takeda, Astra-Zeneca, Novartis, Janssen, Amgen