

DÉCEMBRE 2024

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/ Thésaurus

TRAITEMENTS DE 1^{RE} LIGNE DU CBNPC MÉTASTATIQUE SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

La coordination scientifique de l'élaboration de ces recommandations a été réalisée par l'INCa.

La Société de pneumologie de langue française (SPLF) et le Groupe d'oncologie de langue française (GOLF), l'Association française des infirmier(es) de cancérologie (AFIC), l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT), la Société française du cancer (SFC), la Société francophone de chirurgie oncologique (SFCO), la Société francophone d'oncogériatrie (SoFOG), la Société française de pharmacie oncologique (SFPO), la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), les DSRC, la Ligue contre le cancer et l'association De l'Air ! ont été associés à ce travail.

Les recommandations ne peuvent envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de son patient.

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L.1415-2 du code de la santé publique et a reçu l'avis favorable de la commission des expertises de l'Institut national du cancer le 09/12/2024.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2024-69 en date du 12/12/2024, publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut¹.

¹ <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Registre-d-actes>

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX	5
LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
OBJECTIFS ET CIBLES	12
OBJECTIFS	12
CIBLES	12
MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION	14
PRÉAMBULE.....	18
 1. TRAITEMENT SELON L'EXPRESSION DE PD-L1	 21
1.1. SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE	21
1.1.1. Équation de recherche bibliographique.....	21
1.1.2. Critères de sélection des études	21
1.1.3. Résultats de la recherche bibliographique.....	21
1.2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE.....	23
1.2.1. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$?.....	23
1.2.2. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant une expression de PD-L1 $< 50\%$?.....	53
1.3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE	79
1.3.1. Traitement de 1 ^{re} ligne chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$	79
1.3.2. Traitement de 1 ^{re} ligne chez les patients présentant une expression de PD-L1 $< 50\%$	80
1.4. RECOMMANDATIONS	82
1.5. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	84
 2. TRAITEMENT SELON LES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	 87
2.1. SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE	87
2.1.1. Équation de recherche bibliographique	87
2.1.2. Critères de sélection des études	87
2.1.3. Résultats de la sélection bibliographique.....	88
2.2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE.....	90
2.2.1. Quelles données sont rapportées en fonction de l'état général des patients ?.....	90
2.2.2. Quelles données sont rapportées en fonction de l'âge des patients ?	98
2.2.3. Quelles données sont rapportées en fonction des comorbidités des patients ?	119
2.2.4. Quelles données sont rapportées en fonction des comédications des patients ?	134
2.3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE	147
2.3.1. Traitement de 1 ^{re} ligne en fonction de l'état général des patients	147
2.3.2. Traitement de 1 ^{re} ligne en fonction de l'âge des patients.....	147
2.3.3. Traitement de 1 ^{re} ligne en fonction des comorbidités des patients	148
2.3.4. Traitement de 1 ^{re} ligne en fonction des comédications des patients	149
2.4. RECOMMANDATIONS	151
2.5. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	155

3. TRAITEMENT SELON L'EXTENSION DE LA MALADIE ET LA LOCALISATION MÉTASTATIQUE	158
3.1. SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE	158
3.1.1. Équation de recherche bibliographique	158
3.1.2. Critères de sélection des études	158
3.1.3. Résultats de la recherche bibliographique	158
3.2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE.....	161
3.2.1. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant des métastases cérébrales ? ...	161
3.2.2. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant des métastases hépatiques ? ..	178
3.2.3. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant des métastases osseuses ?	185
3.2.4. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant une maladie oligométastatique ?	189
3.3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE	194
3.3.1. Traitement de 1 ^{re} ligne chez des patients présentant des métastases cérébrales	194
3.3.2. Traitement de 1 ^{re} ligne chez des patients présentant des métastases hépatiques	195
3.3.3. Traitement de 1 ^{re} ligne chez des patients présentant des métastases osseuses.....	196
3.3.4. Traitement de 1 ^{re} ligne chez des patients présentant une maladie oligométastatique.....	196
3.4. RECOMMANDATIONS	197
3.5. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	199
4. ARBRES DE DÉCISION DE L'EXPERTISE	201
LISTE DES ARBRES DE DÉCISION DE L'EXPERTISE	201
RAPPEL DES RECOMMANDATIONS	201
ARBRE 1. TRAITEMENTS DE 1 ^{RE} LIGNE DES CBNPC NON ÉPIDERMOÏDES AU STADE MÉTASTATIQUE, SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE	202
ARBRE 2. TRAITEMENTS DE 1 ^{RE} LIGNE DES CBNPC ÉPIDERMOÏDES AU STADE MÉTASTATIQUE, SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE	203
REMERCIEMENTS	204
GROUPE DE TRAVAIL, COORDINATION ET RELECTEURS	204
PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE	207
ANNEXES	210
ANNEXE 1. CLASSIFICATION TNM, 8 ^E ÉDITION.....	210
ANNEXE 2. ÉCHELLE D'INDICE DE PERFORMANCE ECOG	212
ANNEXE 3. PRINCIPAUX RÉSULTATS DES ÉTUDES PIVOTS AYANT ÉVALUÉ LES IMMUNOTHÉRAPIES ADMINISTRÉES EN 1 ^{RE} LIGNE DE TRAITEMENT DU CBNPC MÉTASTATIQUE SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE	212

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Diagramme de flux de sélection des études pour la partie 1.....	22
Figure 2. Diagramme de flux de sélection des études pour la partie 2.....	89
Figure 3. Diagramme de flux de sélection des études pour la partie 3.....	160

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations (HAS).....	15
Tableau 2. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$	32
Tableau 3. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$	33
Tableau 4. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III internationales ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$	39
Tableau 5. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III menées en Chine ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$	40
Tableau 6. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association au bevacizumab et à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$	43
Tableau 7. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$	45
Tableau 8. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 et à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$	46
Tableau 9. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-IL-1 bêta vs chimio-immunothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$	47
Tableau 10. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les méta-analyses en réseau ayant comparé indirectement les immunothérapies aux chimio-immunothérapies, chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$	49
Tableau 11. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les méta-analyses en réseau ayant comparé indirectement les doubles immunothérapies aux chimio-immunothérapies chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$	50
Tableau 12. Résultats d'efficacité et classements rapportés dans les méta-analyses en réseau ayant comparé indirectement les schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$	51
Tableau 13. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %.....	59

Tableau 14. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III internationales ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % ...	61
Tableau 15. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III menées en Chine ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %	62
Tableau 16. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association au bevacizumab et à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %.....	64
Tableau 17. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %	65
Tableau 18. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 et à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard, chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %	65
Tableau 19. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-IL-1 bêta vs chimio-immunothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %	66
Tableau 20. Résultats d'efficacité et classements rapportés dans les méta-analyses en réseau ayant comparé indirectement les schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %	66
Tableau 21. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %.....	67
Tableau 22. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III internationales ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %.....	69
Tableau 23. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III menées en Chine ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %.....	71
Tableau 24. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association au bevacizumab et à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %	73
Tableau 25. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %	74
Tableau 26. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 et à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %	75
Tableau 27. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-IL-1 bêta vs chimio-immunothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %	76
Tableau 28. Résultats d'efficacité et classements rapportés dans les méta-analyses en réseau ayant comparé indirectement les schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %	77
Tableau 29. Caractéristiques et résultats d'efficacité des études randomisées incluses dans la revue de la Cochrane publiée en 2023 [GIJTENBEEK2023] (NP2)	93
Tableau 30. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie vs chimiothérapie standard, en fonction de l'âge des patients	104
Tableau 31. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en combinaison avec la chimiothérapie vs chimiothérapie standard, en fonction de l'âge des patients	107

Tableau 32. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association au bevacizumab et à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard, en fonction de l'âge des patients	108
Tableau 33. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 vs pembrolizumab en monothérapie, en fonction de l'âge des patients	109
Tableau 34. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 vs chimiothérapie standard, en fonction de l'âge des patients	110
Tableau 35. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 et à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard, en fonction de l'âge des patients	111
Tableau 36. Résultats des essais randomisés inclus dans la méta-analyse de la Cochrane ayant comparé des monochimiothérapies sans sels de platine et des doublets de chimiothérapie sans sels de platine chez des patients âgés (≥ 70 ans) [SANTOS2015] (NP2).....	113
Tableau 37. Résultats des essais randomisés inclus dans la méta-analyse de la Cochrane ayant comparé des chimiothérapies combinées à base de sels de platine et des chimiothérapies sans sels de platine chez des patients âgés (≥ 70 ans) [SANTOS2015] (NP2).....	114
Tableau 38. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) en fonction des traitements administrés en 1 ^{re} ligne dans l'étude de Tsukita <i>et al.</i> (NP4)	119
Tableau 39. Résultats de survie globale (SG), de survie sans progression (SSP) et de taux de réponse objective (ORR) en fonction des groupes de patients dans l'étude TAIL [ARDIZZONI2021] (NP3).....	127
Tableau 40. Résultats principaux des essais prospectifs de chimiothérapie menés chez des patients atteints de CBNPC et présentant une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante	129
Tableau 41. Résultats principaux des essais prospectifs d'immunothérapie menés chez des patients atteints de CBNPC et présentant une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante	131
Tableau 42. Analyses des taux de réponse objective (ORR), survie sans progression (SSP) et survie globale (SG) en fonction de la prise de corticoïdes concomitante à l'initiation d'une 1 ^{re} ligne de traitement dans l'étude de Cortellini <i>et al.</i> [CORTELLINI2021] (NP4)	137
Tableau 43. Résultats de survie globale en fonction du timing d'administration d'un traitement corticoïde chez des patients traités par immunothérapie dans l'étude de Van Buren <i>et al.</i> [VAN BUREN2023] (NP4)	139
Tableau 44. Analyses des taux de réponse objective (ORR), survie sans progression (SSP) et survie globale (SG) en fonction de la prise d'antibiotiques concomitante à l'initiation d'une 1 ^{re} ligne de traitement dans l'étude de Cortellini <i>et al.</i> [CORTELLINI2021] (NP4)	140
Tableau 45. Résultats de survie globale (SG) en analyse multivariée en fonction des classes et des caractéristiques d'administration des antibiothérapies dans l'étude de Lawson <i>et al.</i> [LAWSON2023] (NP4) ...	141
Tableau 46. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) en fonction de la prise d'antibiotiques concomitante à l'initiation d'une 1 ^{re} ligne de traitement (associations contenant de l'atezolizumab vs bras comparateurs), décrits par étude, dans l'analyse poolée de Hopkins <i>et al.</i> [HOPKINS2022] (NP3)	142
Tableau 47. Analyses des taux de réponse objective (ORR), survie sans progression (SSP) et survie globale (SG) en fonction de la prise d'IPP concomitante à l'initiation d'une 1 ^{re} ligne de traitement dans l'étude de Cortellini <i>et al.</i> [CORTELLINI2021] (NP4)	143
Tableau 48. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) en fonction de la prise d'IPP concomitante à l'initiation d'une 1 ^{re} ligne de traitement (associations contenant de l'atezolizumab vs bras comparateurs), décrits par étude, dans l'analyse poolée de Hopkins <i>et al.</i> [HOPKINS2022] (NP3)	144
Tableau 49. Résultats de survie globale (SG), de survie sans progression (SSP) et de taux de réponse objective (ORR) en fonction des groupes de patients dans l'analyse poolée des études KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-010 et KEYNOTE-001 [MANSFIELD2021] (NP4).....	165
Tableau 50. Résultats de survie globale (SG), de survie sans progression (SSP) et de taux de réponse objective (ORR) en fonction des groupes de patients dans l'analyse poolée des études KEYNOTE-021, KEYNOTE-189 et KEYNOTE-407 [POWELL2021] (NP4)	166

Tableau 51. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en combinaison avec la chimiothérapie vs chimiothérapie standard, chez des patients présentant des métastases cérébrales/du système nerveux central.....	167
Tableau 52. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 en combinaison avec un anti-CTLA-4 ± chimiothérapie vs chimiothérapie standard, chez des patients présentant des métastases du système nerveux central.....	168
Tableau 53. Résultats de survie globale (SG), de survie sans progression (SSP) et de taux de réponse objective (ORR) dans les essais cliniques de phase II/IIIb ayant évalué les traitements d'immunothérapie en 1 ^{re} ligne chez des patients présentant un CBNPC métastatique sans addiction oncogénique et des métastases cérébrales non prétraitées localement et/ou actives.....	172
Tableau 54. Résultats de survie globale (SG) et de taux de réponse objective (ORR) issus d'essais rétrospectifs menés chez les patients avec PD-L1 ≥ 50 % et traités par pembrolizumab (monothérapie) en 1 ^{re} ligne de traitement	175
Tableau 55. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association avec une chimiothérapie vs chimiothérapie standard, chez des patients présentant des métastases hépatiques	181
Tableau 56. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association avec d'autres agents thérapeutiques (anti-VEGF ou anti-CTLA-4) et/ou une chimiothérapie vs chimiothérapie standard, chez des patients présentant des métastases hépatiques.....	183
Tableau 57. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association avec un anti-CTLA-4 vs chimiothérapie standard en 1 ^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique, chez des patients présentant des métastases osseuses	186
Tableau 58. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études de phase II ayant évalué le recours à un traitement local en traitement de maintenance chez des patients en situation d'oligopersistence à l'issue du traitement de 1 ^{re} ligne par chimiothérapie	193

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADL : activités de la vie quotidienne (*activities of daily living*)

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

aHR : hazard ratio ajusté

aOR : odds ratio ajusté

ALK : *anaplastic lymphoma kinase*

AMM : autorisation de mise sur le marché

ASTRO : *American Society for Radiation Oncology*

AUC : aire sous la courbe

BCD : bénéfice clinique durable

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

BRAF : *B-Raf Proto-Oncogene*

CATCH-IT : *Cancer Therapy using Checkpoint Inhibitors in People Living With HIV-International (Consortium)*

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CI : cellules immunitaires

CKD-EPI : *Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration*

CNHIM : Centre national hospitalier d'information sur le médicament

CPLF : Congrès de pneumologie de langue française

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CT : cellules tumorales

CTLA-4 : *Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*

CVF : capacité vitale forcée

DCR : taux de contrôle de la maladie (*Disease control rate*)

DFG : débit de filtration glomérulaire

DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone

DPI : déclaration publique d'intérêts

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*

EGFR : *epidermal growth factor receptor*

EGS : évaluation gériatrique standardisée

EI : écart interquartile

EII : effet indésirable d'origine immunologique

EMA : Agence européenne des médicaments (*European Medicine Agency*)

EML4 : *echinoderm microtubule-associated protein like 4*

EORTC : Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*)

ESME ALMC : *Epidemio-Strategy and Medical Economics data platform for advanced and metastatic lung cancer*

ESTRO : *European Society for Radiotherapy and Oncology*

FeNO : fraction exhalée du monoxyde d'azote (*fractional exhaled nitric oxide*)

FPI : fibrose pulmonaire idiopathique

GAP (score) : *gender - age - physiology*

GDS5 : échelle de dépression gériatrique 5 (*Geriatric depression scale 5*)

GRADE : *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HAS : Haute Autorité de santé

HR : hazard ratio

IADL : activités instrumentales de la vie quotidienne (*instrumental activities of daily living*)

IC_{95 %} : intervalle de confiance à 95 %

ICr_{95 %} : intervalle de crédibilité à 95 %

IHC : immunohistochimie

IMC : indice de masse corporelle

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

IPTW : pondération par l'inverse de la probabilité d'être traité

ITT : en intention de traiter (*intention to treat*)

IV : intraveineux

JSC : *Japanese disease severity classification*

KRAS : proto-oncogène KRAS

LC-MS : spectrométrie de masse par chromatographie en phase liquide

LCT : traitement de consolidation local (*local consolidation therapy*)

LDH : lactate déshydrogénase

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MMSE : *Mini-mental state examination*

NA : non atteint

NLR : rapport neutrophiles/lymphocytes

NR : non rapporté

NS : non significatif

OAT3 : *organic anion transporter 3*

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : odds ratio

ORR : taux de réponse objective (*objective response rate*)

PaO₂ : pression partielle d'oxygène

PD : progression de la maladie (*progressive disease*)
PD-1 : *programmed cell death 1*
PD-L1 : *programmed death-ligand 1*
PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information
PS : indice de performance (*performance status*)
QLQ-C30 : *Quality of Life Questionnaire Core 30*
QLQ-LC13 : *Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13*
RCP : résumé des caractéristiques du produit
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
RET : *RET proto-oncogene*
RMST : durée moyenne de survie restreinte (*restricted mean survival time*)
ROS : *proto-oncogene, receptor tyrosine kinase*
RR : risque relatif
SAbR : radiothérapie en conditions stéréotaxiques (*stereotactic ablative radiotherapy*)
SG : survie globale

SNC : système nerveux central
SNDS : Système national des données de santé
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise
SRE : complications osseuses (*skeletal related events*)
SSP : survie sans progression
SUCRA : surface sous la courbe de classement cumulatif
TDM : tomodensitométrie
TMB : charge tumorale mutationnelle (*tumor mutational burden*)
TTF : temps jusqu'à échec du traitement (*time-to-treatment failure*)
UIP : pneumopathie interstitielle usuelle (*usual interstitial pneumonitis*)
VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor*)
VEMS : volume expiré maximal en 1 seconde
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Les cancers bronchopulmonaires représentent les 3^e cancers les plus fréquents en termes d'incidence sur le territoire français. Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués a été estimé à 52 777 en 2023, avec une incidence plus importante chez les hommes (33 438) que chez les femmes (19 339). Si le nombre de nouveaux cas se stabilise depuis plusieurs années dans la population masculine, il est en forte progression dans la population féminine avec une hausse des diagnostics de 4,3 % par an entre 2010 et 2023².

Les cancers bronchopulmonaires font partie des cancers dits « de mauvais pronostic » et représentent la 1^{re} cause de décès par cancer en France². Concernant les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), qui représentent 85 % des cas de cancers bronchopulmonaires, la survie nette à 5 ans chez les patients diagnostiqués entre 2010 et 2015 était de 23 % pour les adénocarcinomes et de 21 % pour les carcinomes épidermoïdes^{3,4}.

Le stade au diagnostic constitue un facteur pronostique majeur. Malheureusement, ces cancers demeurent le plus souvent diagnostiqués à un stade avancé^{3,4} : selon une étude de cohorte prospective (KBP 2020) menée sur 8 999 patients ayant reçu un diagnostic de CBNPC pendant l'année 2020 en France, 57,6 % présentaient un stade métastatique d'emblée⁵.

Néanmoins, des résultats encourageants ont été observés ces dernières années, avec un taux de survie globale à 2 ans rapporté par l'étude KBP-2020 ayant plus que doublé en 20 ans, toutes histologies de CBNPC confondues.⁶ De manière associée, la mise en évidence de biomarqueurs et d'altérations moléculaires au niveau des cellules cancéreuses a permis non seulement de mieux comprendre les mécanismes ayant participé au développement de la maladie, mais aussi de développer des thérapies qui constituent le socle d'une médecine de plus en plus personnalisée en oncologie thoracique.

À l'échelle nationale, les précédentes conduites à tenir cliniques pour traiter les CBNPC au stade métastatique ont été publiées en 2015 au sein d'un référentiel national de RCP élaboré avec le soutien de l'Institut national du cancer et coordonnées par les réseaux de cancérologie de Franche-Comté (ONCOLIE), de Rhône-Alpes (Réseau Espace Santé Cancer) et de Lorraine (ONCOLOR). Depuis, de nouvelles spécialités médicamenteuses reposant sur des modes d'action innovants sont venues enrichir la stratégie thérapeutique. C'est notamment le cas des immunothérapies qui, pour les formes sans addiction oncogénique, ont permis de redéfinir les protocoles thérapeutiques dès la 1^{re} ligne de traitement.

Le sujet de la présente expertise, ainsi que son chapitrage en différents sous-sujets, ont été identifiés par la SPLF.

² Panorama des cancers en France, édition 2024, Institut national du cancer, septembre 2024.

³ Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Poumon, cancers épidermoïdes, Institut national du cancer, mars 2021. Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim.

⁴ Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Poumon, adénocarcinomes, Institut national du cancer, mars 2021. Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim.

⁵ Debieuvre D *et al.* Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000–2020): Results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies. The Lancet Regional Health – Europe. 2022;22:100492.

⁶ Étude KBP-2020. Données présentées lors du 27^e Congrès de pneumologie de langue française (2023) et non publiées dans une revue scientifique à la date de publication de ce thésaurus.

OBJECTIFS ET CIBLES

Objectifs

Face aux nombreuses évolutions thérapeutiques apportées ces dernières années dans la prise en soins des CBNPC, la SPLF a sollicité l'Institut national du cancer afin de produire des recommandations de bonnes pratiques cliniques actualisées.

Ces recommandations ont pour objectif de définir et d'actualiser les stratégies thérapeutiques, en lien avec les nouveaux traitements disponibles et sur la base des nouvelles données publiées, afin de disposer au niveau national de conduites à tenir cliniques consensuelles et à jour dans le cadre de la 1^{re} ligne de traitement des CBNPC métastatiques sans addiction oncogénique.

Cibles

Ces recommandations concernent les patients adultes présentant un CBNPC diagnostiqué au stade métastatique, sans addiction oncogénique et non prétraités par un traitement systémique.

Elles sont destinées aux professionnels de santé qui prescrivent et/ou réalisent les traitements et aux professionnels impliqués dans le parcours de soins de ces patients, notamment les pneumo-oncologues, oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, chirurgiens, radiologues, anatomopathologistes et biologistes.

Il est rappelé que les recommandations ne permettent pas d'envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de son patient, alimentés par les avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

La participation des patients à des essais cliniques doit être encouragée. La mise en œuvre d'études permettant de répondre aux questions pour lesquelles la littérature scientifique disponible est encore parcellaire doit également être encouragée.

Le recours aux différentes ressources en soins oncologiques de support, au médecin généraliste, à des équipes spécialisées en soins de support et aux autres professionnels de premier recours (tabacologue, diététicien, pharmacien, IDE, travailleur social, psychiatre/psychologue, kinésithérapeute, professionnel de santé diplômé en sexologie, etc.) doit être suffisamment précoce et anticipé. Ce souci d'anticipation doit être régulier pour le soulagement des symptômes physiques (douleurs liées à la tumeur, aux traitements ou à des métastases, asthénie, dénutrition, troubles de la sexualité, etc.) et des souffrances psychologiques, sociofamiliales et existentielles.

Le répertoire des spécialités de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) contient les résumés des caractéristiques des produits (RCP) et y recense les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-autorisation de mise sur le marché (AMM), ainsi que les règles de bon usage des médicaments. Les professionnels de santé doivent s'y référer pour tout renseignement spécifique sur un médicament donné.

Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments⁷ ou sur le site de l'Agence européenne des médicaments (EMA)⁸.

La liste exhaustive des interactions médicamenteuses des classes thérapeutiques citées dans le référentiel peut être consultée sur le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM⁹.

En cas d'effet indésirable, d'erreur médicamenteuse ou de mésusage d'un médicament, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes un effet indésirable auprès de l'ANSM¹⁰ (rubrique « déclarer un effet indésirable ») ou bien sur le site du ministère de la Santé et de l'Accès aux soins¹¹.

L'Institut national du cancer publie également des référentiels de prévention et de gestion des effets indésirables des médicaments anticancéreux. Le référentiel « Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire » concerne plusieurs médicaments pouvant intervenir dans les traitements de 1^{re} ligne des CBNPC métastatiques sans addiction oncogénique. Ces référentiels à destination des professionnels de santé sont disponibles sur le site e-cancer.fr (rubrique « médicaments »)¹².

Enfin, le détail des protocoles de chimiothérapie est disponible notamment dans les référentiels régionaux de bonnes pratiques cliniques et les publications du Centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM).

⁷ La base de données publique des médicaments est consultable sur le site du ministère chargé de la santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

⁹ Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM est consultable via le lien suivant : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

¹⁰ <https://ansm.sante.fr>

¹¹ <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr>

¹² <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments>

MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION

Stratégie de recherche bibliographique

Des équations de recherche ont été élaborées pour répondre au sujet de l'expertise. Une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la période comprise entre janvier 2013 et mai 2023, septembre 2023, novembre 2023 et février 2024 en fonction des chapitres (dates précisées dans les parties décrivant la sélection bibliographique effectuée pour chacun de ces chapitres). Les types d'études recherchées étaient les suivants : essais randomisés, essais contrôlés (prospectifs ou rétrospectifs), essais non comparatifs (prospectifs ou rétrospectifs), méta-analyses sur données individuelles ou publiées, revues systématiques de la littérature. La stratégie de recherche était limitée aux publications en français et en anglais. Les éditoriaux, lettres, revues de cas cliniques, revues narratives de la littérature, études exclusivement publiées sous forme de résumés (abstracts), études *in vitro* et études menées chez l'animal étaient éliminés de la stratégie de recherche.

La bibliographie a également été complétée, pour chaque chapitre, par des références fournies par les experts du groupe de travail, par des références transversales sur l'ensemble de l'expertise et par des références bibliographiques issus des articles initialement sélectionnés.

La recherche bibliographique, l'analyse de la littérature et la synthèse des données scientifiques ont été réalisées par l'Institut national du cancer, avec l'appui du groupe de travail.

Construction de l'argumentaire

Ces recommandations ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique proposée par la Haute Autorité de santé (HAS) et disponible sur son site¹³. Il s'agit d'une méthode mixte s'appuyant à la fois sur les données de la littérature et sur l'avis argumenté de cliniciens.

La rédaction de l'argumentation scientifique des recommandations a reposé sur :

- l'analyse critique des données scientifiques les plus récentes et de plus haut niveau de preuve scientifique disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature ;
- l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique et un niveau de preuve scientifique, coté de 1 à 4, lui a été attribué selon l'échelle proposée par la HAS (Tableau 1). Les conclusions de la littérature ont été libellées de façon synthétique à la fin de chaque question et un niveau de preuve leur a été affecté selon cette même échelle. Cette cotation est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats.

Les recommandations ont été proposées par le groupe de travail sur la base de cette analyse de la littérature, et chaque fois que possible. Un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS, a été attribué à chaque recommandation en fonction du niveau de preuve des conclusions de la littérature sur lesquelles elles sont fondées (Tableau 1). En l'absence de littérature ou lorsque le niveau de preuve des données de la littérature était jugé trop faible, le groupe de travail a pu choisir de formuler des avis d'experts (AE).

¹³ Haute Autorité de santé. Élaboration de recommandations de bonne pratique : méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». Décembre 2010, mis à jour en janvier 2020.

Tableau 1. Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations (HAS)

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE (ÉTUDES THÉRAPEUTIQUES)	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoins	C Faible niveau de preuve
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	
Avis d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.	AE Avis d'experts

Constitution du groupe de travail

Ces recommandations nationales ont été produites avec un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des spécialités et des modes d'exercice impliqués dans le traitement des CBNPC métastatiques.

Les membres de ce groupe de travail ont été nommés par l'Institut national du cancer après un appel à experts relayé par les sociétés savantes suivantes : la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et le Groupe d'oncologie de langue française (GOLF), la Société française du cancer (SFC), la Société francophone de chirurgie oncologique (SFCO), la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) et la Société francophone d'oncogériatrie (SoFOG). Deux représentants des DSRC, proposés par l'Association des dispositifs spécifiques régionaux du cancer (ADIRESCA), ont également été intégrés au groupe de travail.

L'Institut a sélectionné les experts en s'appuyant notamment sur l'analyse de leur *curriculum vitae*, de leurs déclarations publiques d'intérêts (DPI) et, le cas échéant, des informations les concernant disponibles dans la base Transparence-Santé.¹⁴

La liste des experts du groupe de travail est présentée à la fin de ce document.

Relecture nationale

Le document présentant une première version des recommandations a été soumis pour relecture et avis à des professionnels indépendants du groupe de travail et représentatifs des spécialités médicales impliquées dans ce sujet et des modes d'exercice (privé/public) sur l'ensemble du territoire.

¹⁴ La base de données publique Transparence-Santé rend accessible les informations concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant les entreprises et les acteurs du secteur de la santé : <https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil>.

Cette étape de relecture nationale a permis de :

- recueillir les avis d'experts potentiellement divergents ;
- anticiper les éventuels freins à l'implémentation des recommandations.

Ces professionnels ont été identifiés avec l'appui des Dispositifs spécifiques régionaux du cancer (DSRC) et des sociétés savantes et intergroupes suivants :

- Association française des infirmier(es) de cancérologie (AFIC) ;
- Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT) ;
- Société française du cancer (SFC) ;
- Société francophone d'oncogériatrie (SoFOG) ;
- Société française de pharmacie oncologique (SFPO) ;
- Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) ;
- Société de pneumologie de langue française (SPLF).

Par ailleurs, les associations suivantes ont proposé des noms de patients ou proches relecteurs :

- Ligue contre le cancer ;
- De l'Air !

Le thésaurus a été adressé aux relecteurs le 24 septembre 2024, pour une relecture jusqu'au 15 octobre 2024 par l'outil en ligne d'enquête et d'analyse de données SPHINX®. Une grille de relecture a été utilisée, permettant à chaque relecteur de rapporter une appréciation générale du document, de chaque question traitée et de chaque recommandation, au moyen d'évaluations quantitatives (cotations) et qualitatives (commentaires). La liste des relecteurs est présentée à la fin de ce thésaurus.

Conformément à l'avis du Comité de déontologie et d'éthique de l'Institut, il n'a pas été demandé de déclaration d'intérêts aux relecteurs pour la relecture nationale du document produit par le groupe de travail.

Dispositif de prévention des conflits d'intérêts

Les experts du groupe de travail ont été sollicités *intuitu personae* et non en qualité de représentant d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

Les principes de prévention et gestion des conflits d'intérêts sont fixés par :

- la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et autres produits de santé ;
- la charte de l'expertise sanitaire, décret n°2013-413 du 21 mai 2013 ;
- l'avis du Comité de déontologie et d'éthique N°2016-02 du 9 novembre 2016 relatif à la prévention et à la gestion des conflits d'intérêts ;
- le dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts en vigueur à l'Institut¹⁵.

L'Institut s'est assuré, avant leur nomination et tout au long des travaux d'expertise, que les experts disposaient de l'indépendance nécessaire pour réaliser les travaux d'expertise demandés, en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs déclarations d'intérêts et des informations les concernant disponibles dans la base « Transparence santé ».

L'Institut a collecté les déclarations d'intérêts, a analysé chaque lien déclaré au regard de sa relation avec l'objet de l'expertise et de son intensité afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise, et a tracé cette analyse. La Commission des expertises a rendu un avis motivé au Président de l'Institut qui a décidé de la nomination des experts. Les déclarations publiques d'intérêts des experts sont publiées sur le site unique DPI-Santé¹⁶.

¹⁵ <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Acteurs-de-l-expertise>

¹⁶ <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>

Organisation de l'expertise

La coordination du projet a été assurée par le département Bonnes Pratiques de la direction des Recommandations et du Médicament de l'Institut.

L'intégralité de la recherche bibliographique, de l'analyse méthodologique et de la synthèse des données scientifiques a été réalisée par l'Institut national du cancer. L'expertise scientifique a été apportée par le groupe de travail pluridisciplinaire, qui a proposé une première version des recommandations. La relecture nationale des recommandations proposées par le groupe de travail a été assurée par un panel de relecteurs représentatifs des disciplines concernées et répartis sur l'ensemble du territoire. Ces relecteurs ont apprécié la lisibilité du document et la pertinence scientifique des informations présentées.

PRÉAMBULE

Rappel des sujets abordés dans l’expertise

- 1. TRAITEMENT SELON L’EXPRESSION DE PD-L1
- 2. TRAITEMENT SELON LES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS
- 3. TRAITEMENT SELON L’EXTENSION DE LA MALADIE ET LA LOCALISATION MÉTASTATIQUE

Définitions générales

Classification utilisée pour la définition du stade métastatique

La 8^e édition de la classification TNM est utilisée et présentée en annexe 1 de ce document dans sa traduction en français. Le stade métastatique correspond au stade IV tel que défini dans la classification et regroupe les stades IV-A (tout M1a et M1b) et IV-B (tout M1c).

Échelle utilisée pour les indices de performance

Sauf mention contraire, les indices de performance (ou « *performance status* », PS) décrits dans ce thésaurus correspondent aux grades de l’échelle d’indice de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), présentée en annexe 2 de ce document.

Libellé des AMM et accès en France des molécules d’immunothérapie indiquées en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique

(À jour au 22 novembre 2024)

MOLÉCULES	ÉTUDE PIVOT	INDICATION DE L’AMM	ACCÈS EN FRANCE
Pembrolizumab	KEYNOTE-024	Est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d’un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50%, sans mutations tumorales d’EGFR ou d’ALK.	Oui
	KEYNOTE-189	Est indiqué en association à une chimiothérapie à base de pemetrexed et sel de platine dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d’EGFR ou d’ALK.	Oui
	KEYNOTE-407	Est indiqué en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde .	Oui

Atezolizumab	IMPOWER110	Est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK.	Oui
	IPSOS	Est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé inéligibles à un traitement à base de sels de platine.	Pas d'accès en France (AMM récente à la date de publication de ce thésaurus)
	IMPOWER130	Est indiqué en association au nab-paclitaxel et au carboplatine en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK.	Pas d'accès en France (remboursement non demandé par le laboratoire)
	IMPOWER150	Est indiqué en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïdes métastatique.	Pas d'accès en France (avis favorable de la HAS et agréé aux collectivités, mais pas de prix publié)
Cemiplimab	EMPOWER-LUNG 1	Est indiqué en monothérapie pour le traitement de première ligne de patients adultes atteints d'un CBNPC exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altération du gène EGFR, ALK ou ROS1 qui ont un CBNPC localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique.	Oui
	EMPOWER-LUNG 3 Part2	Est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement de première ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 1 % des cellules tumorales) sans altérations du gène EGFR, ALK ou ROS1, et qui ont un CBNPC localement avancé et ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique.	Pas d'accès en France (avis défavorable de la HAS au remboursement en France)
Durvalumab	POSEIDON	Est indiqué en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK.	Pas d'accès en France (avis favorable de la HAS, mais agrément aux collectivités non publié)
Nivolumab	CHECKMATE 9-LA	Est indiqué en association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine , en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.	Pas d'accès en France (avis favorable de la HAS, mais décision de non-agrément aux collectivités en raison d'un SMR modéré)

Tislelizumab	RATIONALE 304	Est indiqué en association au pemetrexed et à une chimiothérapie contenant du platine dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les cellules tumorales, sans mutation positive EGFR ou ALK lorsque le CBNPC est localement avancé, non résécable, et que les patients ne peuvent pas recevoir une radiochimiothérapie concomitante ou le CBNPC est métastatique.	Pas d'accès en France (AMM récente à la date de publication de ce thésaurus)
	RATIONALE 307	Est indiqué en association avec carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC épidermoïde lorsque le CBNPC est localement avancé, non résécable, et que les patients ne peuvent pas recevoir une radiochimiothérapie concomitante ou le CBNPC est métastatique.	Pas d'accès en France (AMM récente à la date de publication de ce thésaurus)

Rappel des protocoles de chimiothérapie standards indiqués en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique

Cette expertise étant construite sur une synthèse des données de la science publiées entre le 1^{er} janvier 2013 et le 20 février 2024, elle ne revient pas sur les données publiées antérieurement concernant les protocoles de chimiothérapie conventionnelle administrés en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique.

Le groupe de travail rappelle que les protocoles de chimiothérapie conventionnelle administrés en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique reposent sur des doublets de chimiothérapie à base de sels de platine^{17,18}.

¹⁷ Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules. 20^e édition. Mise à jour 2024.

¹⁸ Référence ONCOLOGIK (domaine DSRC) – Cancer bronchique non à petites cellules. Janvier 2024.

1. TRAITEMENT SELON L'EXPRESSION DE PD-L1

1.1. Sélection bibliographique

1.1.1. Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2013 et le 20 février 2024, en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. La stratégie de recherche a comporté les items présentés dans l'équation ci-dessous :

(adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title] OR cancer*[Title] OR oncolog*[Title] OR malign*[Title] OR neoplas*[Title] OR tumor[Title] OR tumors[Title] OR tumour[Title] OR tumours[Title] OR metastas*[Title]) AND (lung*[Title] OR pulmonary[Title]) AND ("non small cell"[Title] OR nslc[Title]) AND (metastatic[Title] OR palliative[Title] OR advanced[Title] OR "stage IV"[Title]) AND (therap*[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract] OR management[Title/Abstract] OR immunotherap*[Title/Abstract] OR chemotherap*[Title/Abstract]) AND (primary[Title/Abstract] OR initial[Title/Abstract] OR first[Title/Abstract] OR untreated[Title/Abstract] OR naive[Title/Abstract]) AND (PD-L1[Title/Abstract] OR PDL1[Title/Abstract] OR "programmed death ligand 1"[Title/Abstract] OR "programmed cell death protein ligand 1"[Title/Abstract]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2013/01/01:2024/02/20[Date - Publication] NOT (EGFR[Title] OR ALK[Title] OR RET[Title] OR MET[Title] OR ROS1[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title])

Des références complémentaires spécifiques à ce chapitre ont également été incluses dans la sélection (voir détails en rubrique 1.1.3.).

1.1.2. Critères de sélection des études

Population et pathologies concernées : patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade IV au moment du diagnostic, sans addiction oncogénique (effectif ≥ 100).

Types de traitements concernés : immunothérapies (en monothérapie ou en association).

Types d'études retenues : essais randomisés contrôlés, études prospectives ou rétrospectives revues systématiques de la littérature, méta-analyses.

Critères de jugement retenus : survie globale, survie sans progression, taux de réponse, qualité de vie, facteurs pronostiques, facteurs prédictifs.

1.1.3. Résultats de la recherche bibliographique

La consultation de la base de données PubMed® a été réalisée le 20 février 2024. L'équation de recherche a fait remonter 506 références, parmi lesquelles 426 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé.

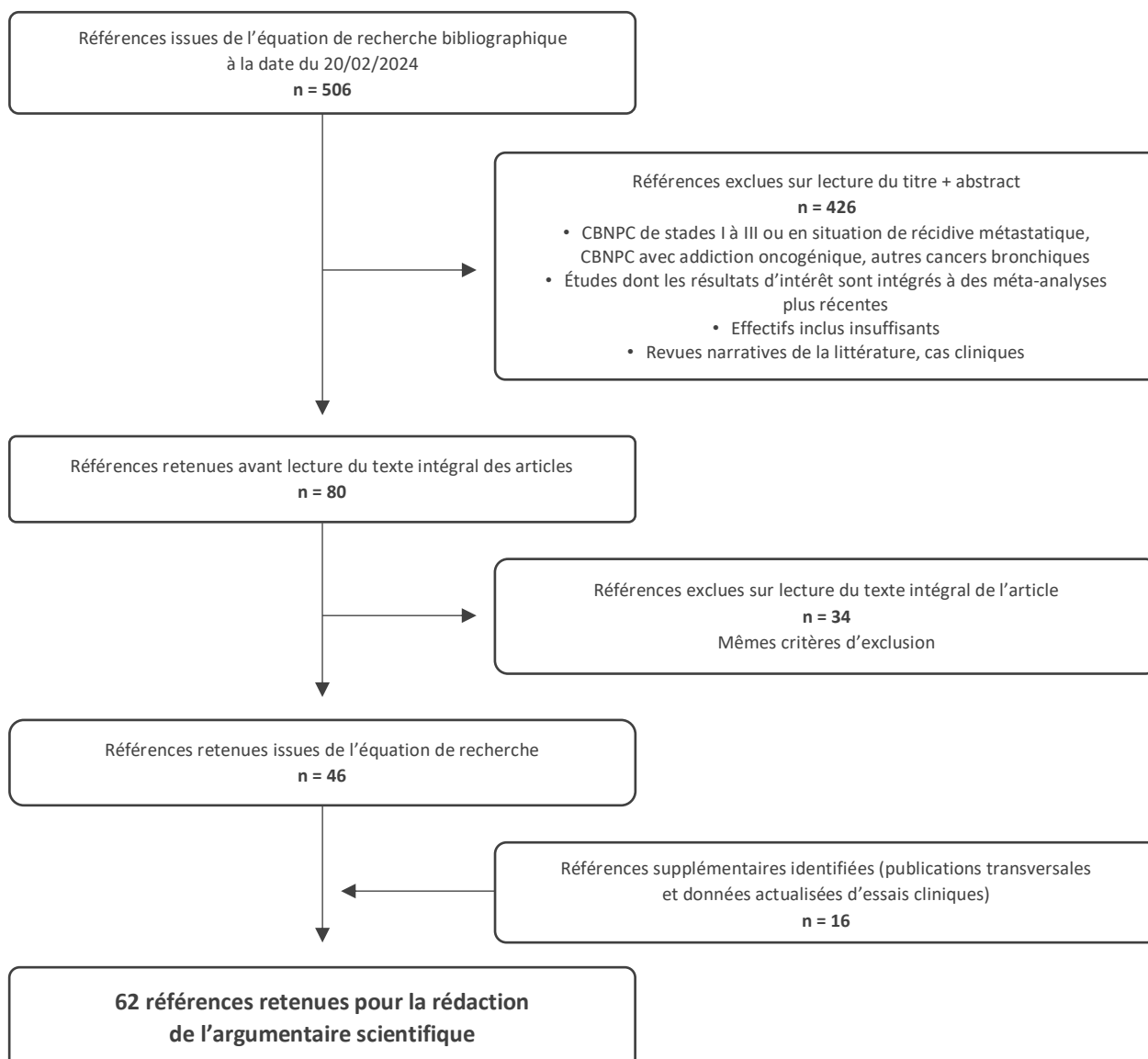
Par la suite, 34 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 46 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature. Par ailleurs, 16 références supplémentaires ont été intégrées : 9 étaient des références transversales sur l'ensemble de l'expertise, 3 étaient des références présentant des données actualisées d'essais cliniques inclus dans la sélection initiale, 3 étaient issues des références bibliographiques des articles sélectionnés et des propositions effectuées par le groupe de travail, et 1 a été proposée lors de la relecture nationale.

Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologies non retenues : CBNPC de stades I à III ou en situation de récurrence métastatique exclusivement, CBNPC avec addiction oncogénique, autres cancers bronchiques ;
- période : études antérieures à 2013, essais cliniques de phase I et II antérieurs à des essais de phase III inclus dans la synthèse, études dont les résultats d'intérêt sont intégrés à des méta-analyses plus récentes ;
- population : études avec un effectif inclus insuffisant (< 100 patients) ;
- types d'études : revues narratives de la littérature, revues de cas cliniques.

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 62 références. L'argumentaire scientifique a été rédigé sur la base de ces publications.

Figure 1. Diagramme de flux de sélection des études pour la partie 1



1.2. Synthèse des données de la littérature

Le niveau d'expression de PD-L1 constitue aujourd'hui un des principaux critères conditionnant les AMM et les indications des médicaments d'immuno-oncologie utilisés en 1^{re} ligne de traitement des CBNPC métastatiques sans addiction oncogénique.

Les données de survie publiées en fonction de l'expression de PD-L1 reposent essentiellement sur les essais cliniques randomisés de phase III ayant comparé les schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie à la chimiothérapie standard de 1^{re} ligne. Il est à souligner que ces études ont été menées sur des populations sélectionnées (PS 0-1, faible proportion de patients ≥ 70 ans) et sans comorbidités limitantes, pouvant être non représentatives de la pratique clinique.

Ce chapitre présente les résultats des études pivots en fonction du niveau d'expression de PD-L1, ce qui correspond, pour une majorité des essais et tout particulièrement ceux ayant évalué les associations contenant de l'immunothérapie, à des données issues d'analyses menées en sous-groupes en analyse univariée.

Les résultats principaux d'efficacité et les résultats de tolérance pour chacun de ces essais cliniques sont rapportés dans le tableau présenté en annexe 3 de ce document.

1.2.1. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % ?

♦ Points clés et niveaux de preuve des études sélectionnées

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE*	NB DE PATIENTS**	NIVEAUX DE PREUVE
Patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 %			
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE			
[RECK2016] KEYNOTE-024	<u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	305	NP1
[RECK2019] KEYNOTE-024			
[RECK2021 - 1] KEYNOTE-024			
[MOK2019] KEYNOTE-042	<u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	599	NP1
[DE CASTRO2023 - 1] KEYNOTE-042			
[SEZER2021] EMPOWER-LUNG-1	<u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : cemiplimab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	563	NP1
[ÖZGÜROGLU2023] EMPOWER-LUNG-1			

[HERBST2020] IMPOWER110	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale pour l'étude [HERBST2020] et analyse exploratoire pour l'étude [JASSEM2021]).	205	NP1
[JASSEM2021] IMPOWER110	• <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.		NP4
[RIZVI2020] MYSTIC	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : durvalumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	225	NP2
[CARBONE2017] CHECKMATE 026	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes exploratoire). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	214	NP4
[FERRARA2021]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse de la Cochrane (6 essais randomisés : KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, EMPOWER-LUNG 1, IMPOWER110, MYSTIC et CHECKMATE 026). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	2 111	NP2 (SG) NP3 (SSP)
[DECROISSETTE2024] ESCKEYP	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective multicentrique. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	845	NP4
[VELCHETI2022]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective sur données de registre (2 cohortes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	566 228	NP4
[ROUSSEAU2024]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective sur données de registre. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	16 760	NP4
[FREEMANTLE2022]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse en réseau (3 essais cliniques randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : cemiplimab vs pembrolizumab (comparaison indirecte). • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	Non précisé	NP4
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[GANDHI2018] KEYNOTE-189	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés).	202	NP2
[GARASSINO2023] KEYNOTE-189	• <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab + sels de platine + pemetrexed vs placebo + sels de platine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.		

[PAZ-ARES2018] KEYNOTE-407	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel vs placebo + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde.	146	NP2
[NOVELLO2023] KEYNOTE-407			
[MAKHARADZE2023] EMPOWER-LUNG-3 Part 2	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : cemiplimab + sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel vs placebo + sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	152	NP2
[WEST2019] IMPOWER130	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (critère secondaire). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel vs carboplatine + nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	130	NP2
[NISHIO2021] IMPOWER132	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + sels de platine + pemetrexed vs sels de platine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	45	NP2
[JOTTE2020] IMPOWER131	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (critère secondaire). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel vs carboplatine + nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde.	91	NP2
[JOHNSON2022] POSEIDON	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : durvalumab + sels de platine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab-paclitaxel vs sels de platine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	191	NP2
[BORGHAEI2023] CHECKMATE 227 Part 2	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel vs sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	171	NP2
[ZHONG2024] AK105-302	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : penpulimab + carboplatine + paclitaxel vs placebo + carboplatine + paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde.	64	NP2
[ZHOU2021 - 1] CAMEL	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : camrelizumab + carboplatine + pemetrexed vs carboplatine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	50	NP2

[REN2022] CAMEL-SQ	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : camrelizumab + carboplatine + paclitaxel vs placebo + carboplatine + paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde.	81	NP2
[WANG2023] CHOICE-01	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : toripalimab + sels de platine + pemetrexed ou nab-paclitaxel vs placebo + sels de platine + pemetrexed ou nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	100	NP2
[ZHOU2022] GEMSTONE-302	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : sugemalimab + carboplatine + pemetrexed ou paclitaxel vs placebo + carboplatine + pemetrexed ou paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	151	NP2
[YANG2020] ORIENT-11	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : sintilimab + sels de platine + pemetrexed vs placebo + sels de platine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	168	NP2
[ZHOU2021 - 2] ORIENT-12	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : sintilimab + sels de platine + gemcitabine vs placebo + sels de platine + gemcitabine. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde.	121	NP2
[LU2021] RATIONALE 304	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes post-hoc). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : tislelizumab + sels de platine + pemetrexed vs sels de platine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	110	NP4
[WANG2021] RATIONALE 307	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : tislelizumab + carboplatine + paclitaxel vs carboplatine + paclitaxel • tislelizumab + carboplatine + nab-paclitaxel vs carboplatine + nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde.	125	NP2
[RENAUD2023] CAP29	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective multicentrique. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab + carboplatine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	26	NP4
[VERSCHUEREN2023]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective multicentrique. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab + sels de platine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	59	NP4

ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-VEGF ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[SOCINSKI2018] IMPOWER150	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel vs bevacizumab + carboplatine + paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	135	NP2
[SUGAWARA2021] TASUKI-52	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel vs placebo + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	147	NP2
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4			
[BOYER2021] KEYNOTE-598	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab + ipilimumab vs pembrolizumab + placebo. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	568	NP1
[HELLMANN2019] CHECKMATE 227	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + ipilimumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	397	NP2
[BRAHMER2023] CHECKMATE 227			
[BORGHAEI2022]	• <u>Type d'étude</u> : analyse poolée de 4 essais cliniques de phase I/II/III (analyse en sous-groupes CHECKMATE 227, CHECKMATE 817 (cohorte A), CHECKMATE 568 Part 1 et CHECKMATE 012 (bras P et Q)). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + ipilimumab. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	351	NP3
[RIZVI2020] MYSTIC	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : durvalumab + tremelimumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	215	NP2
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4 ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[JOHNSON2022] POSEIDON	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : durvalumab + tremelimumab + doublet de chimiothérapie à base de sels de platine vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	198	NP2
[PAZ-ARES2021] CHECKMATE 9LA	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + ipilimumab + doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (2 cycles) vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (4 cycles). • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	174	NP2
[RECK2021 - 2] CHECKMATE 9LA			

ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-IL-1 BETA ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[TAN2023] CANOPY-1	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes préspecifiés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : canakinumab + pembrolizumab + doublet de chimiothérapie à base de sels de platine vs placebo + pembrolizumab + doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	180	NP2
IMMUNOTHÉRAPIES VS CHIMIO-IMMUNOTHÉRAPIES			
[ZHOU2019]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse en réseau (5 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab + chimiothérapie vs pembrolizumab (comparaison indirecte). • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	1 289	NP4
[UDAYAKUMAR2022]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse en réseau (4 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab + chimiothérapie vs pembrolizumab (comparaison indirecte). • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	1 252	NP4
[LI2021]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse en réseau (5 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + chimiothérapie vs atezolizumab (comparaison indirecte). • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	626	NP4
[PATHAK2021]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse en réseau (11 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : chimio-immunothérapies vs immunothérapies (comparaison indirecte). • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	2 308	NP4
[LI2020]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse en réseau (10 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : immunothérapies vs chimio-immunothérapies (comparaison indirecte). • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	Non précisé	NP4
[GE2022]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective sur données de registre. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en combinaison. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	2 631	NP4
[SHAH2023]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective sur données de registre. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en combinaison. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	3 086	NP4
DOUBLES IMMUNOTHÉRAPIES VS CHIMIO-IMMUNOTHÉRAPIES			
[PATHAK2021]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse en réseau (8 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : chimio-immunothérapies vs doubles immunothérapies (comparaison indirecte). • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	1 372	NP4

TOUS SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES CONTENANT DE L'IMMUNOTHÉRAPIE			
[CHEN2023]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse en réseau (11 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en combinaison. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	2 037	NP4
[HE2022]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse en réseau (14 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en combinaison. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	3 348	NP4
[LIU2020]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse en réseau (10 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en combinaison. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	Non précisé (N total : 6 124)	NP4
[MAO2021]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse en réseau (15 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en combinaison. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	Non précisé (N total : 8 467)	NP4
[SHAO2022]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse en réseau (11 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en combinaison. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	Non précisé (N total : 6 130)	NP4
Patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 90 %			
[SHAH2023]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective sur données de registre. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en combinaison. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	1 372	NP4
[GE2022]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective sur données de registre. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en combinaison. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	1 234	NP4

* Bras de traitements concernés chaque chapitre.

** Effectif de patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % dans ces études.

♦ Patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 %

- ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE

Six essais pivot de phase III ont rapporté, dans leurs analyses principales ou leurs analyses en sous-groupes, les résultats sur la survie sans progression et/ou la survie globale chez des patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % et traités par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en monothérapie. Les résultats principaux sont reportés dans les tableaux 2 et 3.

KEYNOTE-024 est une étude pivot de phase III multicentrique et randomisée en ouvert qui a comparé le pembrolizumab au standard historique de traitement (chimiothérapie à base de sels de platine) chez 305 patients en bon état général présentant un CBNPC métastatique sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK, naïfs de traitement systémique et dont la tumeur exprimait fortement PD-L1 (≥ 50 %). Les patients ont été randomisés 1:1 entre un protocole de traitement par pembrolizumab 200 mg (35 cycles de 3 semaines) (n = 154) et un protocole de chimiothérapie à base de sels de platine au choix de l'investigateur (4 à 6 cycles, suivis ou non d'un traitement de maintenance par pemetrexed) (n = 151, parmi lesquels 67 patients ont reçu un doublet

carboplatine/pemetrexed). Un patient inclus dans le groupe chimiothérapie n'a pas reçu de traitement. Dans les premières données publiées en 2016, à l'issue d'un suivi médian de 11,2 mois (bornes : 6,3-19,7), la survie sans progression et la survie globale étaient significativement augmentées chez les patients traités par pembrolizumab par rapport aux patients traités par chimiothérapie (médianes de SSP : 10,3 mois (IC₉₅ % : 6,7-NA) vs 6,0 mois (IC₉₅ % : 4,2-6,2), HR = 0,50 (IC₉₅ % : 0,37-0,68), p < 0,001 ; pour la SG : HR = 0,60 (IC₉₅ % : 0,41-0,89), p = 0,005). Dans chacun des groupes de traitement, les taux de survie sans progression à 6 mois étaient respectivement de 62,1 % (IC₉₅ % : 53,8-69,4) et 50,3 % (IC₉₅ % : 41,9-58,2), tandis que les taux de survie globale étaient respectivement de 80,2 % (IC₉₅ % : 72,9-85,7) et 72,4 % (IC₉₅ % : 64,5-78,9) [RECK2016] **(NP1)**. Dans les données publiées en 2019, à l'issue d'un suivi de 25,2 mois (bornes : 20,4-33,7), l'amélioration de la survie globale était toujours significative avec des médianes de 30,0 mois (IC₉₅ % : 18,3-NA) chez les patients traités par pembrolizumab et de 14,2 mois (IC₉₅ % : 9,8-19,0) chez les patients traités par chimiothérapie (HR = 0,63 ; IC₉₅ % : 0,47-0,86 ; p = 0,002). Les taux de survie globale à 12 mois étaient respectivement de 70,3 % (IC₉₅ % : 62,3-76,9) et 54,8 % (IC₉₅ % : 46,4-62,4). Les résultats de survie sans progression n'étaient pas rapportés dans cette publication [RECK2019] **(NP1)**. Les données les plus récemment publiées rapportent les résultats de l'étude à 5 ans. À l'issue d'un suivi médian de 59,9 mois (bornes : 55,1-68,4), aucun des patients inclus ne recevait encore le traitement assigné lors de la randomisation. Au total, 34 patients dans le groupe pembrolizumab (25,8 %) et 29 patients dans le groupe chimiothérapie (19,3 %) ont complété les protocoles de traitement définis. Le taux effectif de cross-over du bras contrôle vers le bras expérimental était de 66,0 %. La survie sans progression et la survie globale étaient significativement améliorées chez les patients traités par pembrolizumab par rapport aux patients traités par chimiothérapie (médianes de SSP : 7,7 mois (IC₉₅ % : 6,1-10,2) vs 5,5 mois (IC₉₅ % : 4,2-6,2), HR = 0,50 (IC₉₅ % : 0,39-0,65) ; médianes de SG : 26,3 mois (IC₉₅ % : 18,3-40,4) vs 13,4 mois (IC₉₅ % : 9,4-18,3), HR = 0,62 (IC₉₅ % : 0,48-0,81)). Les taux de survie sans progression à 3 ans et à 5 ans étaient respectivement de 22,8 % (IC₉₅ % : 16,3-29,9) et 12,8 % (IC₉₅ % : 7,4-19,8) dans le groupe pembrolizumab, et de 4,1 % (IC₉₅ % : 1,2-9,4) et non évaluable (pas de patients évaluable) dans le groupe chimiothérapie. Le taux de survie globale à 5 ans était de 31,9 % (IC₉₅ % : 24,5-39,5) dans le groupe pembrolizumab et de 16,3 % (IC₉₅ % : 10,6-23,0) dans le groupe chimiothérapie. Les taux de réponse objective et la durée de réponse médiane étaient respectivement de 46,1 % (IC₉₅ % : 38,1-54,3) vs 31,1 % (IC₉₅ % : 23,8-39,2) et de 29,1 mois vs 6,3 mois. L'incidence rapportée d'effets indésirables liés aux traitements était moins importante chez les patients traités par pembrolizumab (76,6 % tous grades ; 31,2 % grades 3-5) que chez les patients traités par chimiothérapie (90,0 % tous grades ; 53,3 % grades 3-5). Le niveau d'expression de PD-L1 était recherché par immunohistochimie (IHC), avec le test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx [RECK2021 - 1] **(NP1)**.

Ce bénéfice a été retrouvé dans l'étude de phase III KEYNOTE-042, également multicentrique et randomisée en ouvert, qui visait à évaluer le pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie standard à base de sels de platine en 1^{re} ligne de traitement sur une population présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique, non muté EGFR ou ALK, et une expression positive de PD-L1 (≥ 1 %). Sur un effectif total de 1 274 patients, 637 ont reçu du pembrolizumab 200 mg (35 cycles de 3 semaines) et 637 ont reçu un doublet carboplatine/pemetrexed ou carboplatine/paclitaxel au choix de l'investigateur (4 à 6 cycles suivis ou non d'un traitement de maintenance par pemetrexed). La durée de suivi médiane était de 12,8 mois (EI : 6,0-20,0). Au sein des deux bras de traitement, respectivement 299 et 300 patients présentaient une expression de PD-L1 ≥ 50 %. La survie globale dans cette population constituait le critère d'efficacité principal de l'étude. Dans les premières données publiées en 2019, à l'issue d'un suivi médian de 12,8 mois, elle était significativement améliorée chez les patients traités par pembrolizumab par rapport aux patients traités par chimiothérapie (HR = 0,69 ; IC₉₅ % : 0,56-0,85 ; p = 0,0003). Les taux de survie estimés à 24 mois étaient respectivement de 45 % et 30 % (IC non indiqués) [MOK2019] **(NP1)**. Dans les données les plus récemment publiées, à l'issue d'un suivi médian de 61,1 mois, cette amélioration de la survie globale était maintenue avec des médianes de 20,0 mois (IC₉₅ % : 15,9-24,2) et 12,0 mois (IC₉₅ % : 10,4-14,6) dans le bras pembrolizumab et le bras chimiothérapie (HR = 0,68 ; IC₉₅ % : 0,57-0,81). Les taux de survie à 5 ans étaient respectivement de 21,9 % (IC₉₅ % : 17,3-26,9) et 9,8 % (IC₉₅ % : 6,6-13,7). Si les médianes de survie sans progression étaient similaires entre les deux bras de traitement (6,1 mois (IC₉₅ % : 5,9-8,6) vs 6,5 mois (IC₉₅ % : 6,2-7,6) ; HR = 0,86 ; IC₉₅ % : 0,72-1,02), le taux de sujets en vie et n'ayant pas progressé à 5 ans était plus important chez les patients traités par pembrolizumab (9,2 % (IC₉₅ % : 5,9-13,4) vs 2,1 % (IC₉₅ % : 0,7-5,0)). Les taux de réponse objective étaient respectivement de 39,1 % (IC₉₅ % : 33,6-44,9) vs 32,3 % (IC₉₅ % : 27,1-37,9). Dans l'ensemble de l'effectif de l'étude, l'incidence rapportée d'effets indésirables liés aux traitements était moins importante chez les patients traités par pembrolizumab (63,8 % tous grades ; 18,9 % grades 3-5 ; n = 636).

que chez les patients traités par chimiothérapie (90,2 % tous grades ; 41,8 % grades 3-5 ; n = 615). Dans cette étude, le niveau d'expression de PD-L1 était mesuré avec le test 22C3 [DE CASTRO2023 - 1] **(NP1)**.

L'essai de phase III multicentrique, randomisé en ouvert, EMPOWER-LUNG 1 avait pour objectif de démontrer la supériorité du cemiplimab par rapport à la chimiothérapie standard en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique ou localement avancé et non éligible à la radiochimiothérapie définitive, sans altération des gènes EGFR, ALK et ROS-1 et dont la tumeur exprimait fortement PD-L1 ($\geq 50\%$). Au total, 710 patients ont été randomisés dans l'étude, parmi lesquels 563 sujets présentaient une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ revérifiée selon le test 22C3. Le bras expérimental consistait en l'administration de cemiplimab 350 mg toutes les 3 semaines pendant 36 cycles tandis que le bras contrôle reposait sur l'administration d'un doublet à base de sels de platine pendant 4 à 6 cycles, au choix de l'investigateur. Les stades métastatiques étaient majoritairement représentés au sein de l'effectif étudié, avec 84 % des patients dans le groupe cemiplimab (n = 238/283) et 85 % dans le groupe chimiothérapie (n = 238/280). Dans les premières données publiées en 2021, à l'issue d'un suivi médian respectif de 10,8 mois (EI : 7,6-15,8) et 10,9 mois (EI : 7,8-15,6), les patients traités par cemiplimab présentaient une survie globale et une survie sans progression significativement améliorées par rapport aux patients traités par chimiothérapie (pour la SG : HR = 0,57 (IC₉₅ % : 0,42-0,77), p = 0,0002 ; pour la SSP : HR = 0,54 (IC₉₅ % : 0,43-0,68), p < 0,0001). Les taux de survie globale estimés à 24 mois dans les deux bras de traitement étaient respectivement de 50 % (IC₉₅ % : 36-63) et 27 % (IC₉₅ % : 14-43) et les taux de survie sans progression estimés à 12 mois étaient de 41 % (IC₉₅ % : 34-48) et 7 % (IC₉₅ % : 4-12) [SEZER2021] **(NP1)**. Les données les plus récemment publiées rapportent les résultats de l'étude à 35 mois. À l'issue d'un suivi médian de 34,9 mois (EI : 31,6-39,9) et 35,0 mois (EI : 31,9-39,7), les patients traités par cemiplimab présentaient une médiane de survie globale significativement améliorée par rapport aux patients traités par chimiothérapie (26,1 mois (IC₉₅ % : 22,1-31,8) vs 13,3 mois (IC₉₅ % : 10,5-16,2) ; HR = 0,57 (IC₉₅ % : 0,46-0,71) ; p < 0,0001). La médiane de survie sans progression était également significativement plus importante (8,1 mois (IC₉₅ % : 6,2-8,8) vs 5,3 mois (IC₉₅ % : 4,3-6,1) ; HR = 0,51 (IC₉₅ % : 0,42-0,62) ; p < 0,0001). Les taux de survie n'étaient pas rapportés ou estimés dans cette publication. Dans l'ensemble de l'effectif de l'étude, l'incidence rapportée d'effets indésirables liés aux traitements était moins importante chez les patients traités par cemiplimab (63 % tous grades ; 18 % grades 3-5 ; n = 356) que chez les patients traités par chimiothérapie (90 % tous grades ; 40 % grades 3-5 ; n = 343) [ÖZGÜROGLU2023] **(NP1)**.

L'étude de phase III IMPOWER110, également multicentrique et randomisée en ouvert, avait pour objectif de démontrer la supériorité de l'atezolizumab par rapport à la chimiothérapie standard chez 572 patients présentant un CBNPC métastatique, naïfs de traitement et dont l'expression de PD-L1 était $\geq 1\%$ selon le test SP142. Les patients étaient randomisés entre un bras de traitement par atezolizumab 1 200 mg toutes les 3 semaines (n = 285) et un bras contrôle reposant sur une chimiothérapie à base de sels de platine (platine/pemetrexed pour les formes non épidermoïdes et platine/gemcitabine pour les formes épidermoïdes) (n = 287). Dix-huit patients présentant une mutation de l'EGFR ou une translocation ALK ont été exclus de l'analyse principale d'efficacité, mais inclus dans l'analyse de tolérance. Dans cette étude, le niveau d'expression de PD-L1 était mesuré avec le test VENTANA PD-L1 (SP142) dans l'analyse principale. À noter que des analyses en sous-groupes rapportent également des résultats sur des effectifs stratifiés à partir des niveaux d'expression mesurés par les tests PD-L1 IHC 22C3 pharmDx et VENTANA PD-L1 (SP263). La survie globale en fonction du niveau d'expression de PD-L1 constituait le critère d'efficacité principal de l'étude. Au total, 205 patients présentaient une expression de PD-L1 élevée, définie dans le protocole de l'étude comme étant $\geq 50\%$ sur les cellules tumorales ou $\geq 10\%$ sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur, selon le test SP142. D'après les premières données publiées en 2020, dans le cadre de l'analyse principale de l'étude et à l'issue d'un suivi médian de 15,7 mois (bornes : 0-35), la médiane de survie globale, pour le sous-groupe de patients présentant une expression de PD-L1 élevée, était significativement plus importante chez ceux traités par atezolizumab que chez ceux traités par chimiothérapie (20,2 mois (IC₉₅ % : 16,5- NA) vs 13,1 mois (IC₉₅ % : 7,4-16,5) ; HR = 0,59 (IC₉₅ % : 0,40-0,89) ; p = 0,01). Les taux de survie globale à 6 mois et à 12 mois étaient respectivement de 76,3 % (IC₉₅ % : 68,2-84,4) et 64,9 % (IC₉₅ % : 55,4-74,4) dans le groupe atezolizumab, et de 70,1 % (IC₉₅ % : 60,8-79,4) et 50,6 % (IC₉₅ % : 40,0-61,3) dans le groupe chimiothérapie. Les médianes de survie sans progression pour chacun des deux groupes étaient de 8,1 mois et 5,0 mois (IC non indiqués) avec une réduction du risque instantané en faveur de l'atezolizumab (HR = 0,63 ; IC₉₅ % : 0,45-0,88). Les pourcentages de réponses tumorales confirmées par les investigateurs au moment du cut off étaient respectivement de 38,3 % et 28,6 % dans chaque bras de

traitement [HERBST2020] (NP1). Dans les données les plus récemment publiées, les résultats de survie globale rapportés pour l'effectif de patients présentant une expression élevée de PD-L1 étaient issus d'une analyse exploratoire. À l'issue d'un suivi médian de 31,3 mois (bornes : 0-52), les médianes de survie globale étaient de 20,2 mois (IC₉₅ % : 17,2-27,9) chez les patients traités par atezolizumab et de 14,7 mois (IC₉₅ % : 7,4-17,7) chez les patients traités par chimiothérapie (HR = 0,76 ; IC₉₅ % : 0,54-1,09). Dans l'ensemble de l'effectif de l'étude, les incidences rapportées d'effets indésirables liés aux traitements de tous grades et de grades 3-4 étaient respectivement de 90,2 % et 33,9 % chez les patients traités par atezolizumab (n = 286) et de 95,1 % et 53,5 % chez les patients traités par chimiothérapie (n = 263) [JASSEM2021] (NP4).

L'essai MYSTIC a comparé le durvalumab, associé ou non au tremelimumab, à la chimiothérapie standard à base de sels de platine en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique. Cette étude de phase III, multicentrique et randomisée en ouvert, a été conduite sur une population de 1 118 patients non porteurs d'une mutation de l'EGFR ou translocation ALK. Les patients ont été randomisés 1:1:1 entre trois bras de traitement (durvalumab 20 mg/kg toutes les 4 semaines (n = 374), durvalumab 20 mg/kg toutes les 4 semaines en association au tremelimumab 1 mg/kg toutes les 4 semaines jusqu'à 4 doses (n = 372) et doublet à base de sels de platine (n = 372) ; respectivement 5, 1 et 20 patients n'ont pas reçu le traitement dans chacun de ces bras). La survie globale de la population avec une forte expression de PD-L1 (≥ 50 %) a été rapportée dans une analyse en sous-groupes présélectionnés, avec un suivi médian de 30,2 mois (bornes : 0,3-37,2). Les médianes de survie globale étaient de 18,3 mois (IC₉₅ % : 13,6-22,8) chez les patients traités par le durvalumab en monothérapie (n = 118) vs 12,7 mois (IC₉₅ % : 8,0-26,5) chez les patients traités par chimiothérapie (n = 107) (HR = 0,76 ; IC₉₅ % : 0,55-1,04). Il est à noter que l'étude MYSTIC n'a pas satisfait à son critère principal (survie globale chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 25 % pour le durvalumab administré en monothérapie). Dans cette étude, le niveau d'expression de PD-L1 était mesuré avec le test SP263 [RIZVI2020] (NP2).

Enfin, l'étude de phase III CHECKMATE 026 a comparé le nivolumab à la chimiothérapie standard en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique ou en récidive, chez 541 patients avec une expression de PD-L1 ≥ 1 % et ne présentant pas de mutation de l'EGFR ou de translocation ALK. Les patients étaient randomisés entre un bras de traitement par nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 271) et un bras contrôle par doublet à base de sels de platine au choix de l'investigateur (4 à 6 cycles) (n = 270). Les analyses en sous-groupes exploratoires menées sur la population présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % (n = 214) ont rapporté des résultats non significatifs pour la survie sans progression (HR = 1,07 ; IC₉₅ % : 0,77-1,49) et la survie globale (HR = 0,90 ; IC₉₅ % : 0,63-1,29). Il est à noter que cette étude n'a pas satisfait à son critère d'efficacité principal (survie sans progression chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 5 %). Dans cette étude, le niveau d'expression de PD-L1 était mesuré avec le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx [CARBONE2017] (NP4).

Tableau 2. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients PD-L1 ≥ 50 %	Taux de SG (%)	SG médiane (mois) [†]	SG (Hazard Ratio) [†]
KEYNOTE-024 [RECK2016] [RECK2019] [RECK2021 - 1]	Toutes histologies	Pembrolizumab*	154	À 6 mois : 80,2 (IC ₉₅ % : 72,9-85,7) À 12 mois : 70,3 (IC ₉₅ % : 62,3-76,9) À 5 ans : 31,9 (IC ₉₅ % : 24,5-39,5)	26,3 (IC ₉₅ % : 18,3-40,4)	0,62 (IC ₉₅ % : 0,48-0,81)
		Chimiothérapie standard	151	À 6 mois : 72,4 (IC ₉₅ % : 64,5-78,9) À 12 mois : 54,8 (IC ₉₅ % : 46,4-62,4) À 5 ans : 16,3 (IC ₉₅ % : 10,6-23,0)	13,4 (IC ₉₅ % : 9,4-18,3)	

KEYNOTE-042 [MOK2019] [DE CASTRO2023 - 1]	Toutes histologies	Pembrolizumab*	299	<u>À 24 mois (estimé) :</u> 45 (IC non indiqué) <u>À 5 ans :</u> 21,9 (IC ₉₅ % : 17,3-26,9)	20,0 (IC ₉₅ % : 15,9-24,2)	0,68 (IC ₉₅ % : 0,57-0,81)
		Chimiothérapie standard	300	<u>À 24 mois (estimé) :</u> 30 (IC non indiqué) <u>À 5 ans :</u> 9,8 (IC ₉₅ % : 6,6-13,7)	12,2 (IC ₉₅ % : 10,4-14,6)	
EMPOWER-LUNG 1 [SEZER2021] [ÖZGÜROGLU2023]	Toutes histologies	Cemiplimab*	283	<u>À 24 mois (estimé) :</u> 50 (IC ₉₅ % : 36-63)	26,1 (IC ₉₅ % : 22,1-31,8)	0,57 (IC ₉₅ % : 0,46-0,71)
		Chimiothérapie standard	280	<u>À 24 mois (estimé) :</u> 27 (IC ₉₅ % : 14-43)	13,3 (IC ₉₅ % : 10,5-16,2)	
IMPOWER110 [HERBST2020] [JASSEM2021]	Toutes histologies	Atezolizumab*	107	<u>À 6 mois :</u> 76,3 (IC ₉₅ % : 68,2-84,4) <u>À 12 mois (estimé) :</u> 64,9 (IC ₉₅ % : 55,4-74,4)	20,2 (IC ₉₅ % : 17,2-27,9)	0,76 (IC ₉₅ % : 0,54-1,09)
		Chimiothérapie standard	98	<u>À 6 mois :</u> 70,1 (IC ₉₅ % : 60,8-79,4) <u>À 12 mois (estimé) :</u> 50,6 (IC ₉₅ % : 40,0-61,3)	14,7 (IC ₉₅ % : 7,4-17,7)	
MYSTIC [RIZVI2020]	Toutes histologies	Durvalumab	118	Non rapporté	18,3 (IC ₉₅ % : 13,6-22,8)	0,76 (IC ₉₅ % : 0,55-1,04)
		Chimiothérapie standard	107	Non rapporté	12,7 (IC ₉₅ % : 8,0-26,5)	
CHECKMATE 026 [CARBONE2017]	Toutes histologies	Nivolumab	88	Non rapporté	Non rapportée	0,90 (IC ₉₅ % : 0,63-1,29)
		Chimiothérapie standard	126	Non rapporté	Non rapportée	

* Monothérapies bénéficiant d'une AMM chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % à la date de publication de ce thésaurus.

* Les résultats présentés dans ce tableau correspondent aux données les plus récentes publiées pour chaque étude.

Tableau 3. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients PD-L1 ≥ 50 %	Taux de SSP (%)	SSP médiane (mois) †	SSP (Hazard Ratio) †
KEYNOTE-024 [RECK2016] [RECK2019] [RECK2021 - 1]	Toutes histologies	Pembrolizumab*	154	<u>À 6 mois :</u> 62,1 (IC ₉₅ % : 53,8-69,4) <u>À 3 ans :</u> 22,8 (IC ₉₅ % : 16,3-29,9) <u>À 5 ans :</u> 12,8 (IC ₉₅ % : 7,4-19,8)	7,7 (IC ₉₅ % : 6,1-10,2)	0,50 (IC ₉₅ % : 0,39-0,65)
		Chimiothérapie standard	151	<u>À 6 mois :</u> 50,3 (IC ₉₅ % : 41,9-58,2) <u>À 3 ans :</u> 4,1 (IC ₉₅ % : 1,2-9,4) <u>À 5 ans :</u> Non évaluable	5,5 (IC ₉₅ % : 4,2-6,2),	
KEYNOTE-042 [MOK2019] [DE CASTRO2023 - 1]	Toutes histologies	Pembrolizumab*	299	<u>À 5 ans :</u> 9,2 (IC ₉₅ % : 5,9-13,4)	6,5 (IC ₉₅ % : 5,9-8,6)	0,86 (IC ₉₅ % : 0,72-1,02)
		Chimiothérapie standard	300	<u>À 5 ans :</u> 2,1 (IC ₉₅ % : 0,7-5,0)	6,5 (IC ₉₅ % : 6,2-7,6)	

EMPOWER-LUNG 1 [SEZER2021] [ÖZGÜROGLU2023]	Toutes histologies	Cemiplimab*	283	À 24 mois (estimé) : 41 (IC ₉₅ % : 34-48)	8,1 (IC ₉₅ % : 6,2-8,8)	0,51 (IC ₉₅ % : 0,42-0,62)
		Chimiothérapie standard	280	À 24 mois (estimé) : 7 (IC ₉₅ % : 4-12)	5,3 (IC ₉₅ % : 4,3-6,1)	
IMPOWER110 [HERBST2020]	Toutes histologies	Atezolizumab	107	Non rapporté	8,1 (IC non indiqué)	0,63 (IC ₉₅ % : 0,45-0,88)
		Chimiothérapie standard	98	Non rapporté	5,0 (IC non indiqué)	
CHECKMATE 026 [CARBONE2017]	Toutes histologies	Nivolumab	88	Non rapporté	Non rapportée	1,07 (IC ₉₅ % : 0,77-1,49)
		Chimiothérapie standard	126	Non rapporté	Non rapportée	

* Monothérapies bénéficiant d'une AMM chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % à la date de publication de ce thésaurus.

* Les résultats présentés dans ce tableau correspondent aux données les plus récentes publiées pour chaque étude.

D'autres études (méta-analyses et études menées en vie réelle) ont permis de confirmer et/ou d'apporter des informations supplémentaires sur l'efficacité et la tolérance des immunothérapies de 1^{re} ligne administrées en monothérapie chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 %.

Une revue de la Cochrane, publiée en 2021 à partir d'une synthèse de plusieurs études randomisées de phase III ayant comparé l'immunothérapie administrée en monothérapie à la chimiothérapie en 1^{re} ligne de traitement des CBNPC de stade avancé ou métastatique, s'est intéressée aux résultats de survie observés chez les patients en fonction du niveau d'expression de PD-L1. L'analyse de survie globale regroupait les 6 études pivots présentées ci-dessus ayant évalué les anti-PD-1 et anti-PD-L1 en monothérapie chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 %. (KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, EMPOWER-LUNG 1, IMPOWER110, MYSTIC et CHECKMATE 026). L'analyse de survie sans progression regroupait, quant à elle, 5 de ces études (l'essai MYSTIC n'ayant pas rapporté de données de survie sans progression dans cette population). Les résultats de la méta-analyse confirment le bénéfice apporté par ces traitements d'immunothérapie chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % en survie globale (HR = 0,68 ; IC₉₅ % : 0,60-0,76 ; p < 0,00001 ; I² = 1 % ; n = 2 111 ; certitude modérée) **(NP2)** et en survie sans progression (HR = 0,68 ; IC₉₅ % : 0,52-0,88 ; p = 0,003 ; I² = 80 % ; n = 1 886 ; certitude faible) **(NP3)** [FERRARA2021].

ESCKEYP (GFPC) est une étude rétrospective multicentrique française dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en vie réelle du pembrolizumab chez des patients exprimant PD-L1 ≥ 50 %, en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC de stade IV sans altérations EGFR ou ALK. Elle a été menée sur un effectif de 845 patients, traités dans 33 centres et d'un âge médian de 65 ans (un tiers ≥ 70 ans). Les patients présentant des métastases cérébrales et un PS 2-4 étaient inclus dans l'étude et représentaient respectivement 20,8 % et 21,9 % de l'effectif. À l'issue d'un suivi médian de 45 mois (IC₉₅ % : 44,1-45,9), les résultats de survie sans progression et de survie globale apparaissaient similaires à ceux observés dans l'essai KEYNOTE-024, avec des médianes respectives de 22 mois (IC₉₅ % : 8,5-25,9) et 8,2 mois (IC₉₅ % : 6,9-9,2) et des taux de survie globale et de survie sans progression à 3 ans respectifs de 39,4 % et 25,4 %. L'analyse multivariée n'a pas rapporté de corrélation significative entre un niveau d'expression de PD-L1 ≥ 75 % et la survie globale (HR = 0,82 ; IC₉₅ % : 0,66-1,01 ; p = 0,07) [DECROISSETTE2024] **(NP4)**.

Une étude rétrospective américaine a également cherché à évaluer les résultats en vie réelle du pembrolizumab administré en monothérapie pour le traitement de 1^{re} ligne du CBNPC au stade métastatique. Deux cohortes ont été formées à partir de données de registre (Flatiron Health Database) : la cohorte « EHR » incluait 566 patients dont les données provenaient de dossiers médicaux électroniques, tandis que la cohorte « spotlight » incluait 228 patients dont les données provenaient d'un examen renforcé des dossiers médicaux papiers. Les sujets présentant un PS ≥ 2 et/ou des altérations oncogéniques EGFR, ALK ou ROS étaient exclus de la sélection. L'âge médian des patients était de 71 ans (environ un tiers ≥ 75 ans) dans les 2 cohortes. Les durées de suivi médianes des patients étaient respectivement de 16,5 mois dans la cohorte EHR et de 25,7 mois dans la cohorte spotlight. Dans la cohorte EHR, la médiane de survie globale était de 19,6 mois (IC₉₅ % : 16,6-24,3) et le taux de survie globale à 3 ans était de 36,2 % (IC₉₅ % : 31,5-40,9). La cohorte spotlight présentait, quant à elle, une médiane de survie de 21,1 mois (IC₉₅ % : 16,2-28,9) et un taux de survie à 3 ans de 38,2 % (IC₉₅ % : 31,4-45). Elle

rapportait également une médiane de survie sans progression de 7,3 mois (IC₉₅ % : 5,7-9,2), un taux de survie sans progression à 3 ans de 14,3 % (IC₉₅ % : 9,7-19,7) et un taux de contrôle tumoral de 54 % [VELCHETI2022] (NP4).

Plus récemment, une étude rétrospective française, réalisée sur un large effectif de patients issus de la cohorte ATHENA, a apporté des résultats en vie réelle sur l'efficacité du pembrolizumab en 1^{re} ligne et sur la durée optimale de traitement. La cohorte ATHENA a été développée à partir du Système national des données de santé (SNDS) et inclut l'ensemble des patients ayant reçu un diagnostic de cancer du poumon en France entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2022 (n = 546 251). Cette étude a inclus un effectif total de 43 359 patients majeurs, d'un âge médian de 65 ans (EI : 58-71), présentant un CBNPC avancé (stades non précisés), sans diagnostic d'un autre cancer concomitant, et ayant reçu un traitement contenant du pembrolizumab en 1^{re} ligne. Le pembrolizumab a été administré en monothérapie chez 38,7 % des patients (n = 16 760). Les niveaux d'expression de PD-L1 n'étaient pas disponibles dans les données de la cohorte, mais il est à noter que les auteurs de la publication considéraient cette part de l'effectif comme présentant une expression ≥ 50 %, ce qui correspondait à la population pour laquelle l'utilisation du pembrolizumab en monothérapie était autorisée sur le territoire français. La médiane de survie globale dans cet effectif, avec un landmark de 2 mois, était de 22,4 mois (IC₉₅ % : 21,5-23,1 ; n = 13 148). Sur l'ensemble de l'effectif de l'étude, 3 214 patients étaient en vie après un suivi de 29 mois, parmi lesquels 2 156 sujets ont continué le traitement après 2 ans, 919 sujets ont arrêté le traitement à 2 ans sans thérapie ultérieure et 139 sujets ont changé de traitement et reçu une chimiothérapie. Il est à souligner que les résultats apportés dans cette population ont pour limite de regrouper à la fois les patients traités par le pembrolizumab en monothérapie (59,6 %) et les patients traités par le pembrolizumab en association à la chimiothérapie (40,4 %). La poursuite du traitement après 2 ans n'était pas associée à une meilleure survie globale, avec des taux de survie respectifs à 4 ans, 5 ans et 6 ans de 95,0 % (IC₉₅ % : 94,0-96,0), 85,6 % (IC₉₅ % : 83,7-87,6) et 77,0 % (IC₉₅ % : 74,2-80,0) chez les patients ayant continué le traitement et de 96,1 % (IC₉₅ % : 94,7-97,5), 87,3 % (IC₉₅ % : 84,4-90,3) et 77,2 % (IC₉₅ % : 72,2-82,6) chez les patients ayant arrêté le traitement (HR = 0,97 ; IC₉₅ % : 0,75-1,26 ; p = 0,95) [ROUSSEAU2024] (NP4).

Enfin, une méta-analyse en réseau a cherché à comparer l'efficacité et la tolérance du cemiplimab par rapport au pembrolizumab¹⁹ en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 %. À cet effet, elle a inclus 3 essais cliniques randomisés (EMPOWER-LUNG 1, KEYNOTE-024 et KEYNOTE-042), avec un effectif total non précisé. La comparaison indirecte effectuée a rapporté que le traitement par cemiplimab était associé à une meilleure survie sans progression que le traitement par pembrolizumab en monothérapie (HR = 0,56 ; IC₉₅ % : 0,32-0,99 ; p = 0,05) [FREEMANTLE2022] (NP4).

• ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE

Dix-sept essais pivots de phase III ont rapporté des résultats sur la survie sans progression et/ou la survie globale chez des patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % et traités par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association à une chimiothérapie (chimio-immunothérapie). Il est à souligner que les données rapportées en fonction de l'expression de PD-L1 dans chacun de ces essais sont issues d'analyses en sous-groupes préspecifiés. Les résultats principaux sont reportés dans les tableaux 4 et 5.

Deux essais ont évalué l'association pembrolizumab/chimiothérapie en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique, sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK. Le premier, KEYNOTE-189, est une étude de phase III, multicentrique, randomisée en double-aveugle, réalisée sur 616 patients et qui visait à démontrer la supériorité du pembrolizumab en association avec un doublet sels de platine/pemetrexed par rapport à la même chimiothérapie administrée avec un placebo dans les formes non épidermoïdes. Les patients ont été randomisés 2:1 entre un bras de traitement par pembrolizumab 200 mg (n = 410) et un bras placebo (n = 206), administrés toutes les 3 semaines pendant 35 cycles en association à 4 cycles de chimiothérapie (cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine AUC 5 mg/ml/min en association au pemetrexed 500 mg/m²) administrés toutes les 3 semaines, suivis d'une maintenance par pemetrexed (500 mg/m²) toutes les 3 semaines. Les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % représentaient un tiers de l'effectif total de l'étude (n = 202). Dans les

¹⁹ L'objectif initial de l'analyse était de comparer le cemiplimab aux autres immunothérapies de 1^{re} ligne administrées en monothérapie. Seuls les essais EMPOWER-LUNG 1, KEYNOTE-024 et KEYNOTE-042 ont été inclus dans la méta-analyse à la suite de l'étude de faisabilité et de l'exclusion de l'essai IMPOWER110 en raison de l'incompatibilité du test PD-L1 utilisé dans le protocole de l'étude.

premières données publiées en 2018, à l'issue d'un suivi médian de 10,5 mois, l'analyse en sous-groupes présélectionnés a montré une amélioration significative de la survie globale (HR = 0,42 ; IC₉₅ % : 0,26-0,68) et de la survie sans progression (HR = 0,36 ; IC₉₅ % : 0,25-0,52) en faveur de l'association pembrolizumab/chimiothérapie dans cette population [GANDHI2018] **(NP2)**. Dans les données les plus récemment publiées (suivi médian de 64,6 mois), la survie globale des patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % traités par l'association pembrolizumab/chimiothérapie était toujours significativement augmentée par rapport aux patients traités par chimiothérapie, avec des médianes respectives de 27,7 mois (IC₉₅ % : 20,4-38,2) vs 10,1 mois (IC₉₅ % : 7,5-22,0) (HR = 0,68 ; IC₉₅ % : 0,49-0,96) et des taux de survie à 5 ans de 29,6 % (IC₉₅ % : 22,0-37,6) vs 21,4 % (IC₉₅ % : 12,7-31,6). L'amélioration de la survie sans progression était également significative, avec des médianes respectives de 11,3 mois (IC₉₅ % : 9,1-16,5) vs 4,8 mois (IC₉₅ % : 3,1-6,2) (HR = 0,35 ; IC₉₅ % : 0,25-0,49). Le taux de patients en vie et n'ayant pas progressé à 5 ans était de 12,8 % dans le bras pembrolizumab/chimiothérapie (IC₉₅ % : 7,4-19,8) et était non évaluable dans le bras chimiothérapie. Dans cette étude, le niveau d'expression de PD-L1 était mesuré avec le test 22C3 [GARASSINO2023] **(NP2)**.

Le second essai, KEYNOTE-407, est une étude multicentrique de phase III randomisée en double-aveugle menée chez 559 patients présentant un CBNPC épidermoïde. Il avait pour objectif de démontrer la supériorité du pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine par rapport à la même chimiothérapie administrée avec un placebo. Les patients inclus ont été randomisés 1:1 entre un bras de traitement par pembrolizumab 200 mg (n = 278) et un bras placebo (n = 281), administrés toutes les 3 semaines pendant 35 cycles au maximum. Le protocole de chimiothérapie associé et administré dans l'ensemble de l'effectif reposait sur 4 cycles de carboplatine (AUC 6 mg/ml/min, J1) associé au paclitaxel (200 mg/m², J1) ou au nab-paclitaxel (100 mg/m², J1-J8-J15). Les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % représentaient un quart de l'effectif total de l'étude (n = 146). Dans l'analyse en sous-groupes présélectionnés, la survie globale et la survie sans progression étaient également augmentées chez les patients traités par l'association pembrolizumab/chimiothérapie par rapport aux patients traités par placebo/chimiothérapie (avec pour la SG : HR = 0,64 ; IC₉₅ % : 0,37-1,10 (amélioration non significative) ; pour la SSP : HR = 0,37 ; IC₉₅ % : 0,24-0,58) [PAZ-ARES2018] **(NP2)**. Dans les données les plus récemment publiées (suivi médian de 56,9 mois), la survie globale des patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % traités par l'association pembrolizumab/chimiothérapie était significativement augmentée par rapport aux patients traités par chimiothérapie, avec des médianes respectives de 19,9 mois (IC₉₅ % : 12,2-25,2) vs 11,5 mois (IC₉₅ % : 7,5-17,1) (HR = 0,68 ; IC₉₅ % : 0,47-0,97) et des taux de survie à 5 ans de 23,3 % (IC₉₅ % : 14,4-33,5) vs 8,3 % (IC₉₅ % : 3,2-16,4). L'amélioration de la survie sans progression était également significative, avec des médianes respectives de 8,3 mois (IC₉₅ % : 6,2-10,7) vs 4,2 mois (IC₉₅ % : 2,9-4,8) (HR = 0,48 ; IC₉₅ % : 0,33-0,69) et des taux de survie sans progression respectifs de 15,0 % (IC₉₅ % : 7,8-24,4) et non évaluable. Le niveau d'expression de PD-L1 était également mesuré avec le test 22C3 dans le protocole de l'étude [NOVELLO2023] **(NP2)**.

EMPOWER-LUNG 3 Part 2, qui concernait à la fois les CBNPC non épidermoïdes et épidermoïdes, est une étude multicentrique de phase III qui avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du cemiplimab en association avec un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine par rapport à la même chimiothérapie administrée avec un placebo en 1^{re} ligne de traitement. Elle a été menée sur un effectif de 466 patients présentant un CBNPC métastatique ou localement avancé et non éligible à la chirurgie ou à la radiochimiothérapie définitive, sans altération des gènes EGFR, ALK et ROS-1, et avec une expression de PD-L1 pouvant être supérieure ou inférieure à 1 %. Ces derniers étaient randomisés 2:1 en double aveugle entre un bras de traitement par cemiplimab 350 mg (n = 312) et un bras contrôle par placebo (n = 154), administrés toutes les 3 semaines jusqu'à un maximum de 108 semaines. La chimiothérapie administrée en association était laissée au choix de l'investigateur en fonction de l'histologie et incluait les doublets carboplatine/pemetrexed, cisplatine/pemetrexed, carboplatine/paclitaxel et cisplatine/paclitaxel (4 cycles). Les stades métastatiques étaient majoritairement représentés dans chacun des deux groupes (n = 267/312 des patients traités par cemiplimab/chimiothérapie et n = 130/154 des patients traités par placebo/chimiothérapie). Les résultats d'efficacité dans la population avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % (32,6 % de l'effectif) ont été rapportés dans une analyse en sous-groupes présélectionnés. Chez ces patients, à l'issue d'un suivi médian de 28,4 mois, la survie globale et la survie sans progression étaient significativement améliorées dans le bras cemiplimab/chimiothérapie par rapport au bras comparateur (médianes de SG : 23,5 mois (IC₉₅ % : 17,9-NA) vs 14,4 mois (IC₉₅ % : 9,3-19,5), HR = 0,56 (IC₉₅ % : 0,36-0,86) ; médianes de SSP : 10,8 mois (IC₉₅ % : 6,7-15,2) vs

5,5 mois (IC₉₅ % : 4,3-6,3), HR = 0,48 (IC₉₅ % : 0,32-0,72)). Les taux de réponse objective étaient respectivement de 53,4 % vs 26,5 % (OR = 3,17 ; IC₉₅ % : 1,51-6,67). Dans cette étude, le niveau d'expression de PD-L1 était mesuré avec le test SP263 [MAKHARADZE2023] **(NP2)**.

Trois essais ont évalué l'association atezolizumab/chimiothérapie en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique. Dans chacun d'entre eux, le niveau d'expression de PD-L1 était mesuré avec le test SP142 sur les cellules tumorales et les cellules immunitaires infiltrant la tumeur. Le premier, IMPOWER130, est un essai de phase III multicentrique, randomisé en ouvert, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab en association avec un doublet carboplatine/nab-paclitaxel par rapport à la même chimiothérapie administrée seule sur une population totale de 723 patients présentant un CBNPC non épidermoïde. Le bras de traitement reposait sur un protocole d'induction de 4 à 6 cycles (au choix de l'investigateur) par atezolizumab 1 200 mg (toutes les 3 semaines) combiné à la chimiothérapie (carboplatine AUC 6 mg/ml/min toutes les trois semaines et nab-paclitaxel 100 mg/m² hebdomadaire), suivi d'une maintenance par atezolizumab 1 200 mg toutes les 3 semaines. Le bras contrôle reposait sur la même chimiothérapie d'induction, suivie ou non d'une maintenance par pemetrexed. L'analyse en sous-groupes présélectionnés a été réalisée sur la population en intention de traiter sans altérations d'EGFR ou ALK (n = 679), dans laquelle environ 1 patient sur 5 présentait une forte expression de PD-L1, définie dans le protocole de l'étude comme étant ≥ 50 % sur les cellules tumorales ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (n = 88/451 dans le bras investigateur et n = 42/228 dans le bras contrôle). Dans cette population, les patients traités par l'association atezolizumab/chimiothérapie ne présentaient pas de bénéfice en survie globale par rapport aux patients ayant reçu la chimiothérapie standard (médianes de SG : 17,3 mois vs 16,9 mois ; HR = 0,84 ; IC₉₅ % : 0,51-1,39). La survie sans progression était quant à elle améliorée (médianes de SSP : 6,4 mois vs 4,6 mois ; HR = 0,51 ; IC₉₅ % : 0,34-0,77) [WEST2019] **(NP2)**.

Un second essai randomisé de phase III mené dans le CBNPC non épidermoïde, IMPOWER132, a, quant à lui, comparé l'association atezolizumab/sels de platine/pemetrexed à la même chimiothérapie administrée seule. Sur un effectif total de 578 patients, 7 sujets (1,2 %) présentaient une mutation de l'EGFR. Le bras de traitement reposait sur un protocole d'induction par atezolizumab 1 200 mg combiné à un doublet à base de sels de platine (carboplatine AUC 6 mg/ml/min ou cisplatine 75 mg/m²) et de pemetrexed (500 mg/m²) toutes les 3 semaines pendant 4 à 6 cycles, suivi d'une maintenance par atezolizumab/pemetrexed (n = 292). Le bras contrôle reposait sur la même chimiothérapie d'induction, suivie d'une maintenance par pemetrexed (n = 286). Le niveau d'expression de PD-L1 a été mesuré chez 344 patients, parmi lesquels un nombre limité de 45 sujets exprimaient fortement le biomarqueur (≥ 50 % sur les cellules tumorales ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur). Les analyses exploratoires présélectionnées menées sur cet effectif à l'issue d'un suivi médian de 28,4 mois ont rapporté une amélioration non significative de la survie globale (médianes de SG : NA vs 26,9 mois ; HR = 0,73 ; IC₉₅ % : 0,31-1,73) et une amélioration de la survie sans progression (médianes de SSP : 10,8 mois vs 6,5 mois ; HR non stratifié = 0,46 ; IC₉₅ % : 0,22-0,96). Il est à noter que l'étude IMPOWER132 n'a pas rapporté d'amélioration statistiquement significative de la survie globale dans sa population en ITT [NISHIO2021] **(NP2)**.

L'étude de phase III IMPOWER131 a évalué l'atezolizumab en association à une chimiothérapie chez 1 021 patients présentant un CBNPC métastatique de type épidermoïde. Les patients étaient randomisés 1:1:1 en ouvert entre un bras de traitement atezolizumab/carboplatine/paclitaxel (n = 338), un bras de traitement atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel (n = 343) et un bras carboplatine/nab-paclitaxel (n = 340). Le protocole d'induction reposait sur 4 à 6 cycles de traitement, administrés toutes les 3 semaines (atezolizumab 1 200 mg à J1, carboplatine AUC 6 mg/ml/min à J1, paclitaxel 200 mg/m² à J1 et nab-paclitaxel 100 mg/m² à J1-J8-J15). Un traitement de maintenance par atezolizumab était ensuite administré aux patients ayant reçu l'immunothérapie en induction. Le cross-over n'était pas autorisé. Les résultats du groupe atezolizumab/carboplatine/paclitaxel n'ont pas été présentés. Les résultats de survie globale et de survie sans progression en fonction du niveau d'expression de PD-L1 constituaient un critère secondaire de l'étude. Les patients présentant une expression élevée de PD-L1 (≥ 50 % sur les cellules tumorales ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur) représentaient environ 13 % des effectifs inclus dans le bras atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel (n = 47) et le bras carboplatine/nab-paclitaxel (n = 44). Les analyses menées sur cette population ont rapporté une amélioration de la survie globale (médianes de SG : 23,4 mois vs 10,2 mois ; HR = 0,48 ; IC₉₅ % : 0,29-0,81) et de la survie sans progression (médianes de SSP : 10,1 mois vs 5,1 mois ; HR = 0,41 ; IC₉₅ % : 0,25-0,68) chez les patients traités par l'association atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel par rapport aux patients traités par la chimiothérapie. De manière similaire à l'étude IMPOWER132, il

est à noter que l'étude IMPOWER131 n'a pas satisfait à un de ses co-critères principaux (survie globale dans la population en ITT) [JOTTE2020] (NP2).

L'association durvalumab/chimiothérapie a été évaluée dans l'essai POSEIDON, à la fois dans les formes non épidermoïdes et épidermoïdes. Cette étude de phase III, multicentrique et randomisée en ouvert, avait pour objectif de comparer la double immunothérapie durvalumab/tremelimumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, ainsi que le durvalumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, par rapport à la même chimiothérapie standard administrée seule. L'effectif total de l'étude était de 1 013 patients présentant un CBNPC métastatique, sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK. Les patients étaient randomisés 1:1:1 entre chaque bras de traitement, avec 338 patients inclus dans le groupe durvalumab/chimiothérapie et 337 inclus patients dans le groupe chimiothérapie, parmi lesquels respectivement 94 et 97 sujets présentaient une expression de PD-L1 $\geq 50\%$. Les protocoles de traitement reposaient sur l'administration de durvalumab 1 500 mg en association à une chimiothérapie standard pendant 4 cycles de 21 jours, suivie d'une maintenance par durvalumab 1 500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à progression, ou sur l'administration d'une chimiothérapie standard d'induction pendant 6 cycles de 21 jours suivie ou non d'une chimiothérapie de maintenance. Les protocoles de chimiothérapie étaient laissés au choix de l'investigateur parmi les options suivantes : carboplatine/nab-paclitaxel (toutes histologies), cisplatine ou carboplatine/gemcitabine (formes épidermoïdes) et cisplatine ou carboplatine/pemetrexed (formes non épidermoïdes). Dans chacun de ces 2 bras, respectivement 3 et 6 patients inclus dans la population en ITT n'ont pas reçu le traitement. Dans l'analyse en sous-groupes présélectionnés, la survie globale était améliorée de manière significative chez les patients avec une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ traités par l'association durvalumab/chimiothérapie par rapport aux patients traités par chimiothérapie seule (HR = 0,63 ; IC_{95%} : 0,45-0,88). Dans cette étude, le niveau d'expression de PD-L1 était mesuré avec le test SP263 [JOHNSON2022] (NP2).

Enfin, l'étude de phase III multicentrique et randomisée en ouvert CHECKMATE 227 Part 2 a comparé l'association nivolumab/chimiothérapie à la chimiothérapie standard chez 755 patients présentant un CBNPC métastatique non muté EGFR ou ALK. Les patients étaient randomisés 1:1 entre un bras de traitement par nivolumab 360 mg en association à un doublet à base de sels de platine (4 cycles de 3 semaines), suivi d'une maintenance par nivolumab (toutes les 3 semaines pendant 2 ans ou jusqu'à progression/toxicité inacceptable) (n = 377), et un bras de traitement par la même chimiothérapie administrée seule (4 cycles) (n = 378). Les protocoles de chimiothérapie administrés étaient laissés au choix de l'investigateur et reposaient sur les doublets cisplatine/pemetrexed, carboplatine/pemetrexed, et carboplatine/paclitaxel. Environ 1 patient inclus sur 5 présentait une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ (n = 171). Les analyses d'efficacité ont été menées à la fois sur la population en ITT et sur la part de l'effectif présentant un CBNPC non épidermoïde (n = 543). Dans l'analyse en sous-groupes présélectionnés réalisée sur la population en ITT, la survie globale était améliorée chez les patients avec une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ traités par l'association nivolumab/chimiothérapie par rapport aux patients traités par chimiothérapie seule (médianes de SG : 24,2 mois vs 11,3 mois ; HR = 0,67 ; IC_{95%} : 0,44-1,01). Dans la population présentant un CBNPC non épidermoïde, l'amélioration de la survie globale était significative (médianes de SG : NA vs 12,6 mois ; HR = 0,56 ; IC_{95%} : 0,34-0,92). Il est néanmoins à noter que l'étude CHECKMATE 227 Part 2 n'a pas satisfait à son critère principal (survie globale chez les patients présentant un CBNPC non épidermoïde). Dans cette étude, le niveau d'expression de PD-L1 était mesuré avec le test 28-8 [BORGHAEI2023] (NP2).

Tableau 4. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III internationales ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 ≥ 50 %	SG (Hazard Ratio)*	SSP (Hazard Ratio)*
KEYNOTE-189 [GANDHI2018] [GARASSINO2023]	Non épi.	Pembrolizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed*	410	132	0,68 (IC ₉₅ % : 0,49-0,96)	0,35 (IC ₉₅ % : 0,25-0,49)
		Placebo + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	206	70		
KEYNOTE-407 [PAZ-ARES2018] [NOVELLO2023]	Épi.	Pembrolizumab + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel*	278	73	0,68 (IC ₉₅ % : 0,47-0,97)	0,48 (IC ₉₅ % : 0,33-0,69)
		Placebo + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel	281	73		
EMPOWER-LUNG 3 Part 2 [MAKHARADZE2023]	Toutes histologies	Cemiplimab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel*	312	103	0,56 (IC ₉₅ % : 0,36-0,86)	0,48 (IC ₉₅ % : 0,32-0,72)
		Placebo + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	154	49		
IMPOWER130 [WEST2019]	Non épi.	Atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel*	451	88	0,84 (IC ₉₅ % : 0,51-1,39)	0,51 (IC ₉₅ % : 0,34-0,77)
		Carboplatine + nab-paclitaxel	228	42		
IMPOWER132 [NISHIO2021]	Non épi.	Atezolizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	292	25	0,73 (IC ₉₅ % : 0,31-1,73)	0,46 (IC ₉₅ % : 0,22-0,96)
		Carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	286	20		
IMPOWER131 [JOTTE2020]	Épi.	Atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel	343	47	0,48 (IC ₉₅ % : 0,29-0,81)	0,41 (IC ₉₅ % : 0,25-0,68)
		Carboplatine + nab-paclitaxel	340	44		
POSEIDON [JOHNSON2022]	Toutes histologies	Durvalumab + carboplatine ou cisplatine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab-paclitaxel	338	94	0,63 (IC ₉₅ % : 0,45-0,88)	Non rapportée
		Carboplatine ou cisplatine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab-paclitaxel	337	97		
CHECKMATE 227 Part 2 [BORGHAEI2023]	Toutes histologies	Nivolumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	377	91	0,67 (IC ₉₅ % : 0,44-1,01)	Non rapportée
		Carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	378	80		
	Non épi.	Nivolumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	270	68	0,56 (IC ₉₅ % : 0,34-0,92)	Non rapportée
		Carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	273	59		

* Associations bénéficiant d'une AMM chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % à la date de publication de ce thésaurus.

* Les résultats présentés dans ce tableau correspondent aux données les plus récentes publiées pour chaque étude.

Par ailleurs, 9 essais de phase III randomisés, multicentriques et menés exclusivement en Chine ont également rapporté des résultats obtenus chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé ou métastatique, sans altération de l'EGFR ou translocation ALK. Ils avaient pour objectif de comparer plusieurs anti-PD-1/anti-PD-L1 administrés en association avec une chimiothérapie standard de 1^{re} ligne à base de sels de platine par rapport à la chimiothérapie standard administrée seule ou avec placebo : le penpulimab (AK105-302), le camrelizumab (CAMEL et CAMEL-SQ), le toripalimab (CHOICE-01), le sugemalimab (GEMSTONE-302), le sintilimab (ORIENT-11 et ORIENT-12) et le tislelizumab (RATIONALE 304 et RATIONALE 307). Les données d'efficacité relatives aux patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % étaient rapportées dans les analyses en sous-groupes, dont les résultats sont présentés dans le tableau 5. Dans l'ensemble de ces études, le traitement par l'association immunothérapie/chimiothérapie était associé à une amélioration de la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie standard administrée seule. Parmi les 3 études rapportant des données de survie globale (CHOICE-01, AK105-302 et CAMEL-SQ), une seule a montré une amélioration significative en faveur de l'association immunothérapie/chimiothérapie (patients traités par penpulimab/chimiothérapie dans les formes épidermoïdes) [LU2021] (NP4) [REN2022] [WANG2021] [WANG2023] [YANG2020] [ZHONG2024] [ZHOU2021 - 1] [ZHOU2021 - 2] [ZHOU2022] (NP2).

Tableau 5. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III menées en Chine ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 ≥ 50 %	SG (Hazard Ratio)	SSP (Hazard Ratio)
AK105-302 [ZHONG2024] ^a	Épi.	Penpulimab + carboplatine + paclitaxel	175	32	0,32 (IC ₉₅ % : 0,14-0,73)	0,24 (IC ₉₅ % : 0,13-0,45)
		Placebo + carboplatine + paclitaxel	175	32		
CAMEL [ZHOU2021 - 1] ^b	Non épi.	Camrelizumab + carboplatine + pemetrexed	205	30	Non rapportée	0,39 (IC ₉₅ % : 0,14-0,99)
		Carboplatine + pemetrexed	207	20		
CAMEL-SQ [REN2022] ^c	Épi.	Camrelizumab + carboplatine + paclitaxel	193	37	0,48 (IC ₉₅ % : 0,21-1,12)	0,30 (IC ₉₅ % : 0 ;17-0,55)
		Placebo + carboplatine + paclitaxel	196	44		
CHOICE-01 [WANG2023] ^d	Toutes histologies	Toripalimab + carboplatine ou cisplatine + nab-paclitaxel ou pemetrexed	309	100	0,82 (IC ₉₅ % : 0,39-1,90)	0,45 (IC ₉₅ % : 0,27-0,78)
		Placebo + carboplatine ou cisplatine + nab-paclitaxel ou pemetrexed	156			
GEMSTONE-302 [ZHOU2022] ^e	Toutes histologies	Sugemalimab + carboplatine + paclitaxel ou pemetrexed	320	104	Non rapportée	0,41 (IC ₉₅ % : 0,27-0,62)
		Placebo + carboplatine + paclitaxel ou pemetrexed	159	47		

ORIENT-11 [YANG2020] ^b	Non épi.	Sintilimab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	266	107	Non rapportée	0,310 (IC ₉₅ % : 0,196-0,489)
		Placebo + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	131	61		
ORIENT-12 [ZHOU2021 -2] ^b	Épi.	Sintilimab + carboplatine ou cisplatine + gemcitabine	179	58	Non rapportée	0,458 (IC ₉₅ % : 0,302-0,695)
		Placebo + carboplatine ou cisplatine + gemcitabine	178	63		
RATIONALE 304 [LU2021] ^e	Non épi.	Tislelizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed*	223	74	Non rapportée	0,308 (IC ₉₅ % : 0,167-0,567)
		Carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	111	36		
RATIONALE 307 [WANG2021] ^e	Épi.	Tislelizumab + carboplatine + paclitaxel*	120	42	Non rapportée	0,50 (IC ₉₅ % : 0,28-0,89)
		Carboplatine + paclitaxel	121	41		
		Tislelizumab + carboplatine + nab-paclitaxel*	119	42	Non rapportée	0,43 (IC ₉₅ % : 0,23-0,78)
		Carboplatine + paclitaxel	121	41		

* Associations bénéficiant d'une AMM chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % à la date de publication de ce thésaurus.

^a Niveau d'expression de PD-L1 mesuré par le test SAB-028.

^b Niveau d'expression de PD-L1 mesuré par le test 22C3.

^c Niveau d'expression de PD-L1 mesuré par le test AmoyDx PD-L1 (E1L3N).

^d Niveau d'expression de PD-L1 mesuré par le test Medx PD-L1 (JS311).

^e Niveau d'expression de PD-L1 mesuré par le test SP263.

Deux études récemment publiées ont rapporté des résultats en vie réelle pour l'association pembrolizumab/chimiothérapie administrée en 1^{re} ligne chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 %.

CAP29 est une étude rétrospective multicentrique française dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en vie réelle de l'association pembrolizumab/carboplatine/pemetrexed en 1^{re} ligne de traitement chez des patients présentant un CBNPC non épidermoïde de stade avancé sans altération de l'EGFR ou translocation ALK. Elle a été menée sur une population de 121 patients, traités dans 6 centres. Les patients inclus dans l'effectif avaient un âge médian de 59,8 ans (7,4 % ≥ 75 ans) et étaient majoritairement décrits en bon état général (91,8 % de PS 0-1). Ils présentaient un CBNPC au stade métastatique dans 87,6 % des cas, avec un nombre de sites métastatiques ≥ 3 dans 62,0 % des cas et des métastases cérébrales dans 24 % des cas. Il est à noter que 4 sujets présentaient des mutations rares de l'EGFR, leur inclusion étant liée à leur non-éligibilité aux thérapies ciblées de 1^{re} ligne. Le niveau d'expression de PD-L1 était inconnu chez 7 patients. Le suivi médian de l'étude était de 4,5 mois (bornes : 0-22) et le temps de traitement médian était de 2,5 mois (bornes : 0-20). Dans la population de l'étude, les médianes de survie globale et de survie sans progression étaient respectivement de 20,6 mois (IC₉₅ % : 17,0-NA) et 9,0 mois (IC₉₅ % : 7,6-13,5). Chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % (n = 26), la médiane de survie globale n'était pas atteinte tandis que la médiane de survie sans progression était de 20,9 mois (IC₉₅ % : 9,8-NA). Ces résultats sont décrits par les auteurs comme étant proches de ceux obtenus dans les essais cliniques randomisés. Les données de tolérance étaient rapportées sur l'ensemble de la population de l'étude, avec un taux de survenue d'effets indésirables de grades 3-4 de 17,5 % et 2 cas rapportés de décès liés au traitement (pathologie interstitielle pulmonaire et vascularite) [RENAUD2023] (NP4).

Une étude rétrospective multicentrique néerlandaise a cherché à comparer des résultats de survie observés en vie réelle pour l'association pembrolizumab/chimiothérapie par rapport aux résultats issus des essais cliniques randomisés. L'effectif total de l'étude était de 603 patients, traités dans 7 centres et divisés en 2 cohortes : 486 patients présentaient un CBNPC non épidermoïde et 117 patients présentaient un CBNPC

épidermoïde. Dans la cohorte « non épidermoïde », les 59 patients inclus avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % avaient un âge médian de 61 ans, un PS 0-1 dans 67,2 % des cas (11,8 % avec PS ≥ 2) et des métastases cérébrales dans 27,1 % des cas. Le traitement administré reposait sur un traitement d'induction par pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed, suivi d'une maintenance par pembrolizumab/pemetrexed. La médiane de survie globale dans ce sous-groupe était légèrement plus basse que celle rapportée dans l'essai KEYNOTE-189, mais de manière non significative (médianes de SG : 26,2 mois vs 27,7 mois ; HR = 1,21 ; IC₉₅ % : 0,76-1,89). La cohorte « épidermoïde », quant à elle, n'a pas rapporté d'effectif ou de résultats spécifiques aux patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % [VERSCHUEREN2023] (NP4).

- ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-VEGF ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE

Deux essais pivots de phase III ont rapporté des résultats de survie sans progression chez des patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % et traités par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association au bevacizumab et à une chimiothérapie standard (formes non épidermoïdes). Il est à souligner que les données rapportées en fonction de l'expression de PD-L1 dans chacun de ces essais sont issues d'analyses en sous-groupes présélectionnés. Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 6.

IMPOWER150 est une étude de phase III multicentrique et randomisée en ouvert qui visait à comparer l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab en association au bevacizumab et à un doublet de chimiothérapie (carboplatine/paclitaxel) par rapport à l'association atezolizumab/carboplatine/paclitaxel et à l'association bevacizumab/carboplatine/paclitaxel chez 1 202 patients atteints d'un CBNPC métastatique non épidermoïde, quelle que soit l'expression de PD-L1. Les résultats du groupe atezolizumab/carboplatine/paclitaxel (n = 402) n'ont pas été présentés. Sur l'ensemble de l'effectif restant (n = 800), 108 patients présentaient des altérations EGFR ou ALK (14 %) et 135 patients présentaient une expression de PD-L1 ≥ 50 % (20 %). Les résultats d'efficacité principaux ont été rapportés dans la population sans altérations EGFR ou ALK (n = 692). Les traitements d'induction reposaient sur 4 à 6 cycles de 21 jours, l'atezolizumab étant administré à une dose de 1 200 mg, le bevacizumab à une dose de 15 mg/kg, le carboplatine à une dose AUC de 6 mg/ml/min et le paclitaxel à une dose de 200 mg/m² (tous à J1). Les traitements de maintenance consistaient en l'administration d'atezolizumab et/ou de bevacizumab jusqu'à progression ou survenue d'une toxicité inacceptable. Dans l'analyse en sous-groupes présélectionnés, l'association atezolizumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel a montré une amélioration de la survie sans progression vs bevacizumab/carboplatine/paclitaxel chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (médianes de SSP : 12,6 mois vs 6,8 mois ; HR = 0,39 ; IC₉₅ % : 0,25-0,60). Le niveau d'expression de PD-L1 était mesuré dans cette étude avec le test SP142 [SOCINSKI2018] (NP2).

TASUKI-52 est une étude de phase III multicentrique et randomisée en double-aveugle dont l'objectif était de comparer l'association nivolumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel à l'association bevacizumab/carboplatine/paclitaxel administrée avec un placebo. L'effectif inclus en ITT était composé de 550 patients japonais, coréens et taiwanais naïfs de traitement systémique, sans altérations EGFR, ALK et ROS-1 et présentant un CBNPC non épidermoïde de stade IIIB, de stade IV (selon la 7^e édition de la classification TNM) ou en récurrence métastatique (87 % de stades IV). Un quart de l'effectif présentait une expression de PD-L1 ≥ 50 % (n = 147). Les patients ont reçu jusqu'à 6 cycles de traitement d'induction par nivolumab (360 mg) ou placebo en combinaison avec le bevacizumab (15 mg/kg), le carboplatine (AUC 6 mg/ml/min) et le paclitaxel (200 mg/m²), toutes les 3 semaines. Une maintenance par nivolumab/placebo et bevacizumab était ensuite réalisée jusqu'à progression ou survenue d'une toxicité inacceptable. Dans l'analyse intermédiaire en sous-groupes présélectionnés, l'association nivolumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel a montré une amélioration de la survie sans progression par rapport au bras contrôle avec placebo chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % (médianes de SSP : 9,9 mois vs 6,9 mois ; HR = 0,55 ; IC₉₅ % : 0,36-0,83). Dans cette étude, le niveau d'expression de PD-L1 était mesuré avec le test 28-8 [SUGAWARA2021] (NP2).

Tableau 6. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association au bevacizumab et à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 $\geq 50\%$	SG (Hazard Ratio)	SSP (Hazard Ratio)
IMPOWER150 [SOCINSKI2018]	Non épi.	Atezolizumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel*	356	71	Non rapportée	0,39 (IC _{95%} : 0,25-0,60)
		Bevacizumab + carboplatine + paclitaxel	336	64		
TASUKI-52 [SUGAWARA2021]	Non épi.	Nivolumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel	275	73	Non rapportée	0,55 (IC _{95%} : 0,36-0,83)
		Placebo + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel	275	74		

* Associations bénéficiant d'une AMM chez les patients avec une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ à la date de publication de ce thésaurus.

• **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4**

Trois essais pivots de phase III ont rapporté des résultats de survie globale et/ou de survie sans progression chez des patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ et traités par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4, avec des comparateurs distincts. Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 7.

KEYNOTE-598 est un essai de phase III multicentrique et randomisé en double aveugle ayant comparé l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab en association à l'ipilimumab par rapport au pembrolizumab administré avec un placebo sur une population présentant un CBNPC au stade métastatique, non muté EGFR ou ALK, et avec une expression de PD-L1 $\geq 50\%$. Les 568 patients inclus dans l'étude ont été randomisés 1:1 entre un bras de traitement par ipilimumab à 1 mg/kg et un bras contrôle par placebo, administrés toutes les 6 semaines jusqu'à un total de 18 doses. L'ensemble des participants recevaient également du pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines, jusqu'à un maximum de 35 cycles. Respectivement 2 et 3 patients n'ont pas reçu de traitement dans chacun des bras de l'étude. À l'issue d'un suivi médian de 20,6 mois (bornes : 12,4-31,7), 10 et 19 patients avaient complété les 35 cycles de traitement dans chaque groupe. Les médianes de survie globale étaient de 21,4 mois (IC_{95%} : 16,6-NA) chez les patients traités par l'association pembrolizumab/ipilimumab vs 21,9 mois (IC_{95%} : 18,0-NA) chez les patients traités par pembrolizumab/placebo (HR = 1,08 ; IC_{95%} : 0,85-1,37 ; p = 0,74). Les médianes de survie sans progression étaient de 8,2 mois (IC_{95%} : 6,0-10,5) chez les patients traités par l'association pembrolizumab/ipilimumab vs 8,4 mois (IC_{95%} : 6,3-10,5) chez les patients traités par pembrolizumab/placebo (HR = 1,06 ; IC_{95%} : 0,86-1,30 ; p = 0,72). Les taux de survie globale et de survie sans progression estimés à 12 mois étaient respectivement de 63,6 % vs 67,9 % et de 41,3 % vs 42,1 %. La double immunothérapie était associée à un risque de toxicités plus important que la monothérapie, avec un taux de survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 de 62,4 % vs 50,2 %. Il est à noter que cette étude n'a pas satisfait à ses deux co-critères principaux (survie globale et survie sans progression sur la population de l'étude). Dans cette étude, le niveau d'expression de PD-L1 était mesuré avec le test 22C3 [BOYER2021] (NP1).

CHECKMATE 227 est un essai de phase III multicentrique randomisé en ouvert dont l'objectif était de comparer chez 1 739 patients atteints de CBNPC métastatique épidermoïde ou non épidermoïde, sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK : - la double immunothérapie nivolumab/ipilimumab et le nivolumab en monothérapie vs la chimiothérapie standard à base de sels de platine chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ (Part 1a) ; - la double immunothérapie nivolumab/ipilimumab et le nivolumab en association avec la chimiothérapie standard à base de sels de platine vs la même chimiothérapie administrée seule chez les patients présentant une expression de PD-L1 $< 1\%$ (Part 1b). Les données rapportées dans cet essai en fonction de l'expression de PD-L1 étaient issues d'une analyse en sous-groupes exploratoire réalisée sur les effectifs traités par l'association nivolumab/ipilimumab (n = 583 ; 205 avec PD-L1 $\geq 50\%$) et par

la chimiothérapie standard (n = 583 ; 192 avec PD-L1 $\geq$ 50 %). Le traitement par la double immunothérapie reposait sur l'administration de nivolumab à une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines et d'ipilimumab à une dose de 1 mg/kg toutes les 6 semaines pendant 2 ans ou jusqu'à progression. Le traitement de contrôle par chimiothérapie reposait sur l'administration d'un doublet à base de sels de platine toutes les 3 semaines, pendant 4 cycles (au choix de l'investigateur parmi les options suivantes : carboplatine ou cisplatine et pemetrexed, paclitaxel ou gemcitabine). Les sous-groupes de patients formés en fonction de l'expression de PD-L1 étaient préspecifiés. Dans les premières données publiées en 2019, à l'issue d'un suivi minimum de 29,3 mois, la survie globale était significativement augmentée chez les patients exprimant PD-L1 $\geq$ 50 % traités par l'association nivolumab/ipilimumab par rapport aux patients ayant reçu la chimiothérapie standard de 1^{re} ligne (médianes de SG : 21,2 mois vs 14,0 mois ; HR = 0,70 ; IC₉₅ % : 0,55-0,90) [HELLMANN2019] (NP2). Dans les données à 5 ans publiées en 2023, à l'issue d'un suivi minimum de 66,7 mois, la réduction du risque instantané de décès était maintenue (HR = 0,69 ; IC₉₅ % : 0,54-0,89). Dans cette étude, le niveau d'expression de PD-L1 était mesuré avec le test 28-8 [BRAHMER2023] (NP2).

Les résultats issus de cette étude ont été inclus dans une analyse poolée réalisée à partir des données de sous-groupes des études CHECKMATE 227, CHECKMATE 817 (cohorte A)²⁰, CHECKMATE 568 Part 1²¹ et CHECKMATE 012 (bras P et Q)²², dont l'objectif était de rapporter des résultats d'efficacité pour l'association nivolumab/ipilimumab en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique sur une large population de patients. L'effectif total de l'analyse était composé de 1 332 patients ayant reçu ce protocole de traitement pendant une durée médiane de 4,2 mois. Les suivis médians pour la survie globale étaient respectivement 36,6 mois, 29,1 mois, 36,0 mois et 58,9 mois pour les études CHECKMATE227, CHECKMATE 817 (cohorte A), CHECKMATE 568 Part 1 et CHECKMATE 012. Dans la population poolée de l'étude, la médiane de survie globale des patients traités par l'association nivolumab/ipilimumab était de 18,6 mois (IC₉₅ % : 16,3-20,4), avec un taux de survie à 3 ans de 35 % (IC₉₅ % : 33-38). Dans la part de l'effectif présentant un niveau d'expression de PD-L1 $\geq$ 50 % (n = 351), la médiane de survie globale et le taux de survie à 3 ans étaient respectivement de 26,0 mois (IC₉₅ % : 20,2-43,5) et 48 % [BORGHAEI2022] (NP3).

Enfin, l'essai MYSTIC a comparé le durvalumab, associé ou non au tremelimumab, à la chimiothérapie standard à base de sels de platine en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique. Cette étude de phase III, multicentrique et randomisée en ouvert, a été conduite sur une population de 1 118 patients non porteurs d'une mutation de l'EGFR ou translocation ALK. Les patients ont été randomisés 1:1:1 entre trois bras de traitement, avec 372 patients inclus dans le groupe durvalumab/tremelimumab et 372 patients inclus dans le groupe chimiothérapie. Les protocoles de traitement reposaient sur l'administration de durvalumab 20 mg/kg toutes les 4 semaines en association au tremelimumab 1 mg/kg toutes les 4 semaines jusqu'à 4 doses ou sur l'administration d'un doublet à base de sels de platine pendant 4 à 6 cycles. Respectivement 1 et 20 patients n'ont pas reçu le traitement dans ces deux bras après leur randomisation. La survie globale de la population avec une forte expression de PD-L1 ($\geq$ 50 %) a été rapportée dans une analyse en sous-groupes préspecifiés, avec un suivi médian de 30,2 mois (bornes : 0,3-37,2). Les médianes de survie globale étaient de 15,2 mois (IC₉₅ % : 8,0-26,5) chez les patients traités par l'association durvalumab/tremelimumab (n = 108) vs 12,7 mois (IC₉₅ % : 8,0-26,5) chez les patients traités par chimiothérapie (n = 107) (HR = 0,77 ; IC₉₅ % : 0,56-1,07). Il est à noter que l'étude MYSTIC n'a pas satisfait à son critère principal (survie sans progression chez les patients avec une expression de PD-L1 $\geq$ 25 % pour le durvalumab administré en association avec le tremelimumab). Dans cette étude, le niveau d'expression de PD-L1 était mesuré avec le test SP263 [RIZVI2020] (NP2).

²⁰ CHECKMATE 817 est un essai de tolérance de phase IIb multicentrique, multi-cohortes et non comparatif, qui avait pour objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'association nivolumab/ipilimumab administrée en 1^{re} ligne de traitement chez des patients atteints d'un CBNPC métastatique ou en récidive, sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK. Sa cohorte A était constituée de 391 patients présentant un PS 0 ou 1, ainsi que des fonctions hépatiques et rénales normales, un statut VIH négatif et une absence de métastases cérébrales actives ou non traitées.

²¹ CHECKMATE 568 Part 1 est un essai de phase II multicentrique et non comparatif, antérieur à l'essai de phase III CHECKMATE 227, qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association nivolumab/ipilimumab chez 288 patients présentant un CBNPC non épidermoïde de stade IIIB en récidive ou de stade IV (toutes expressions de PD-L1 incluses).

²² CHECKMATE 012 est un essai de phase I multicentrique, multi-cohortes et non comparatif, antérieur aux essais de phase II et III CHECKMATE 568 Part 1 et CHECKMATE 227, qui avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'activité de l'association nivolumab/ipilimumab chez 78 patients présentant un CBNPC non épidermoïde de stade IIIB en récidive ou de stade IV (toutes expressions de PD-L1 incluses). Le bras P de l'étude correspondait à un protocole de traitement par nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 12 semaines. Le bras Q de l'étude correspondait à un protocole de traitement par nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines.

Tableau 7. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 ≥ 50 %	SG (Hazard Ratio) [†]	SSP (Hazard Ratio)
KEYNOTE-598 [BOYER2021]	Toutes histologies	Pembrolizumab/ipilimumab	284	284	1,08 (IC ₉₅ % : 0,85-1,37)	1,06 (IC ₉₅ % : 0,86-1,30)
		Pembrolizumab + placebo	284	284		
CHECKMATE 227 [HELLMANN2019] [BRAHMER2023]	Toutes histologies	Nivolumab/ipilimumab	583	205	0,69 (IC ₉₅ % : 0,54-0,86)	Non rapportée
		Carboplatine ou cisplatine + paclitaxel ou pemetrexed ou gemcitabine	583	192		
MYSTIC [RIZVI2020]	Toutes histologies	Durvalumab/tremelimumab	372	108	0,77 (IC ₉₅ % : 0,56-1,07)	Non rapportée
		Carboplatine ou cisplatine + paclitaxel ou pemetrexed ou gemcitabine	372	107		

[†] Les résultats présentés dans ce tableau correspondent aux données les plus récentes publiées pour chaque étude.

• ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4 ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE

Deux essais pivot de phase III ont rapporté dans leurs analyses en sous-groupes des résultats de survie globale chez des patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % et traités par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 et à une chimiothérapie standard. Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 8.

L'association durvalumab/tremelimumab/chimiothérapie a été comparée à la chimiothérapie standard de 1^{re} ligne dans l'essai randomisé de phase III POSEIDON. L'effectif total de l'étude était de 1 013 patients présentant un CBNPC métastatique, sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK. Les patients étaient randomisés 1:1:1 entre chaque bras de traitement, avec 338 patients inclus dans le groupe durvalumab/tremelimumab/chimiothérapie et 337 inclus patients dans le groupe chimiothérapie, parmi lesquels respectivement 101 et 97 sujets présentaient une expression de PD-L1 ≥ 50 %. Les protocoles de traitement reposaient sur l'administration de durvalumab 1 500 mg et de tremelimumab 75 mg en association à une chimiothérapie standard pendant 4 cycles de 21 jours, suivie d'une maintenance par durvalumab 1 500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à progression, et sur l'administration d'une chimiothérapie standard d'induction pendant 6 cycles de 21 jours, suivie ou non d'une chimiothérapie de maintenance. Dans chacun de ces 2 bras, respectivement 7 et 6 patients inclus dans la population en ITT n'ont pas reçu le traitement. Dans l'analyse en sous-groupes présélectionnés, la survie globale était améliorée de manière significative chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % traités par l'association durvalumab/tremelimumab/chimiothérapie par rapport aux patients traités par chimiothérapie seule (HR = 0,65 ; IC₉₅ % : 0,47-0,89) (n = 198). Dans cette étude, le niveau d'expression de PD-L1 était mesuré avec le test SP263 [JOHNSON2022] (NP2).

L'étude de phase III CHECKMATE 9LA, également multicentrique et randomisée en ouvert a, quant à elle, évalué la combinaison nivolumab/ipilimumab en association à deux cycles de chimiothérapie standard à base de sels de platine par rapport à 4 cycles de la même chimiothérapie administrée seule chez 719 patients atteints de CBNPC métastatique non muté EGFR ou ALK. Le bras expérimental reposait sur l'administration de nivolumab (360 mg toutes les 3 semaines) combiné à l'ipilimumab (1 mg/kg toutes les 6 semaines) pendant 2 ans ou jusqu'à progression ou toxicité inacceptable, à laquelle étaient ajoutés en début de traitement 2 cycles d'une chimiothérapie à base de sels de platine (toutes les 3 semaines). Le bras contrôle reposait sur l'administration de 4 cycles d'une chimiothérapie à base de sel de platine (toutes les 3 semaines), avec une option

de maintenance par pemetrexed (500 mg/m²) jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Les protocoles de chimiothérapie étaient laissés au choix de l'investigateur parmi les options suivantes : carboplatine/paclitaxel pour les formes épidermoïdes et cisplatine ou carboplatine/pemetrexed pour les formes non épidermoïdes. La proportion de patients présentant une expression de PD-L1 $\geq$ 50 % dans chacun des bras de traitements était respectivement de 22 % (n = 76/361) et 29 % (n = 98/358). Dans les premières données publiées en 2021, à l'issue d'un suivi médian de 9,7 mois (EI : 6,4-12,8), l'analyse en sous-groupes présélectionnés a rapporté dans cet effectif des médianes de survie globale de 18,0 mois (IC₉₅ % : 13,1-NA) chez les patients traités par nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie vs 12,6 mois (IC₉₅ % : 9,4-16,9) chez les patients traités par chimiothérapie (HR = 0,66 ; IC₉₅ % : 0,44-0,99) [PAZ-ARES2021] **(NP2)**. Dans les données les plus récemment publiées, qui rapportaient les résultats de l'étude à 2 ans (suivi médian : 30,7 mois), cette amélioration de la survie globale était toujours observée avec des médianes respectives de 18,9 mois (IC₉₅ % : 13,1-23,5) vs 12,9 mois (IC₉₅ % : 9,4-17,6) (HR = 0,67 ; IC₉₅ % : 0,46-0,97). Dans cette étude, le niveau d'expression de PD-L1 était mesuré avec le test 28-8 [RECK2021 - 2] **(NP2)**.

Tableau 8. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 et à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq$ 50 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 $\geq$ 50 %	SG (Hazard Ratio) [†]	SSP (Hazard Ratio)
POSEIDON [JOHNSON2022]	Toutes histologies	Durvalumab/tremelimumab + carboplatine ou cisplatine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab-paclitaxel*	338	101	0,65 (IC ₉₅ % : 0,47-0,89)	Non rapportée
		Carboplatine ou cisplatine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab-paclitaxel	337	97		
CHECKMATE 9LA [PAZ-ARES2021] [RECK2021 - 2]	Toutes histologies	Nivolumab/ipilimumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel ^{a*}	361	76	0,67 (IC ₉₅ % : 0,46-0,97)	Non rapportée
		Carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	358	98		

* Associations bénéficiant d'une AMM chez les patients avec une expression de PD-L1 $\geq$ 50 % à la date de publication de ce thésaurus.

[†] Les résultats présentés dans ce tableau correspondent aux données les plus récentes publiées pour chaque étude.

^a 2 cycles de chimiothérapie à l'induction du traitement.

• ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-IL-1 BETA ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE

À la date de publication de cette synthèse, un seul essai randomisé de phase III a rapporté dans son analyse en sous-groupes des résultats de survie sans progression chez des patients présentant une expression de PD-L1 $\geq$ 50 % et traités par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association à un anticorps anti-IL-1 bêta. Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 9.

CANOPY-1 est un essai de phase III multicentrique et randomisé en double aveugle dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt du canakinumab en complément d'une chimio-immunothérapie de 1^{re} ligne à base de pembrolizumab chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé sans altération de l'EGFR ou translocation ALK. Il a inclus 643 patients en ITT, parmi lesquels 91,4 % présentaient une maladie de stade IV (n = 588) et 28,0 % présentaient une expression de PD-L1 $\geq$ 50 % (n = 180). Les patients étaient randomisés 1:1 entre un bras expérimental avec canakinumab 200 mg et un bras contrôle avec placebo (administrés toutes les 3 semaines), en association à une combinaison pembrolizumab 200 mg (jusqu'à 35 cycles)/doublet à base de sels de platine (4 cycles). Les protocoles de chimiothérapie étaient laissés au choix de l'investigateur parmi les options suivantes : carboplatine/paclitaxel ou nab-paclitaxel pour les formes épidermoïdes et cisplatine ou carboplatine/pemetrexed pour les formes non épidermoïdes. L'analyse en sous-groupes présélectionnés a rapporté une réduction non significative du risque instantané de progression ou de décès chez les patients du groupe canakinumab par

rapport aux patients du groupe placebo (HR = 0,58 ; IC₉₅ % : 0,33-1,01). Il est toutefois à noter que cette étude n'a pas satisfait à ses 2 co-critères principaux (survie globale et survie sans progression sur la population en ITT). Dans cette étude, le niveau d'expression de PD-L1 était mesuré avec le test 22C3 [TAN2023] (NP2).

Tableau 9. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-IL-1 bêta vs chimio-immunothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 ≥ 50 %	SG (Hazard Ratio)	SSP (Hazard Ratio)
CANOPY-1 [TAN2023]	Toutes histologies	Canakinumab + pembrolizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel ou nab-paclitaxel	320	89	Non rapportée	0,58 (IC ₉₅ % : 0,33-1,01)
		Placebo + pembrolizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel ou nab-paclitaxel	323	91		

• IMMUNOTHÉRAPIES VS CHIMIO-IMMUNOTHÉRAPIES

À la date de publication de cette synthèse, aucun essai clinique randomisé publié n'a rapporté de données prospectives comparant directement les immunothérapies et les chimio-immunothérapies en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique. Il est à noter que 2 essais de phase III multicentriques et randomisés, dont l'objectif est de comparer l'association pembrolizumab/chimiothérapie au pembrolizumab en monothérapie en 1^{re} ligne de traitement des CBNPC métastatiques non mutés caractérisés par une expression de PD-L1 ≥ 50 %, sont actuellement en cours en France (GFPC 01-2020 PERSEE) et au Japon (LAPLACE-50).

Plusieurs méta-analyses en réseau ont effectué des comparaisons indirectes entre ces modalités de traitement dans l'objectif d'identifier laquelle propose le plus de bénéfice de survie chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 %. Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 10.

Une première méta-analyse en réseau a cherché à comparer l'efficacité de l'association pembrolizumab/chimiothérapie par rapport au pembrolizumab administré en monothérapie chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 %. Elle a inclus 5 essais cliniques randomisés ayant comparé ces traitements à la chimiothérapie standard (KEYNOTE-021 cohorte G²³, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, KEYNOTE-024 et KEYNOTE-042), pour un effectif total de 1 289 patients. La méta-analyse indirecte (bras « pembrolizumab » vs bras « pembrolizumab/chimiothérapie », reliés par le bras comparateur « chimiothérapie ») a rapporté que les patients ayant été traités par l'association pembrolizumab/chimiothérapie présentaient de meilleurs résultats sur la survie sans progression (HR = 0,55 ; IC₉₅ % : 0,32-0,97 ; p = 0,037) et sur le taux de réponse objective (RR = 1,62 ; IC₉₅ % : 1,18-2,23 ; p = 0,003) que les patients ayant été traités par pembrolizumab. Aucune différence significative d'efficacité n'était retrouvée en survie globale (HR = 0,76 ; IC₉₅ % : 0,51-1,14 ; p = 0,184) [ZHOU2019] (NP4).

Une seconde méta-analyse en réseau visant à comparer l'efficacité de l'association pembrolizumab/chimiothérapie par rapport au pembrolizumab chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % a inclus 4 essais cliniques randomisés ayant comparé ces traitements à la chimiothérapie standard (KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, KEYNOTE-024 et KEYNOTE-042), pour un effectif total de 1 252 patients.

²³ KEYNOTE-021 est un essai de phase II, multicentrique et randomisé en ouvert, antérieur à l'essai de phase III KEYNOTE-189, qui a comparé dans sa cohorte G l'association pembrolizumab/carboplatine/pemetrexed par rapport au doublet carboplatine/pemetrexed administré seul chez 123 patients présentant un CBNPC non épidermoïde de stade IIIB ou IV (toutes expressions de PD-L1 incluses).

La méta-analyse indirecte (bras « pembrolizumab » vs bras « pembrolizumab/chimiothérapie », reliés par le bras comparateur « chimiothérapie ») a rapporté que l'association pembrolizumab/chimiothérapie était associée à une meilleure survie sans progression que le pembrolizumab en monothérapie (HR = 0,56 ; IC₉₅ % : 0,32-0,99 ; p = 0,05), avec une différence absolue de durée moyenne de survie restreinte (RMST) de 2,26 mois à 1 an (IC₉₅ % : 0,01-4,51 ; p = 0,05)²⁴. La comparaison indirecte des taux de réponse objective était en faveur de l'association pembrolizumab/chimiothérapie, avec une augmentation absolue de 22,0 % par rapport au taux de réponse objective mesuré pour la monothérapie (IC₉₅ % : 7,7-36,3 % ; p < 0,01). Aucune différence significative d'efficacité entre les deux types de traitement n'a été retrouvée en survie globale (HR = 1,01 ; IC₉₅ % : 0,72-1,42 ; p = 0,94), avec une différence absolue de RMST non significative de 1,08 mois à 1 an (IC₉₅ % : 0,34-2,49 ; p = 0,14)²⁵ [UDAYAKUMAR2022] (NP4).

Une troisième méta-analyse en réseau a, quant à elle, cherché à comparer l'efficacité de l'association atezolizumab/chimiothérapie par rapport à l'atezolizumab administré en monothérapie chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 %. À cet effet, elle a regroupé 5 essais cliniques randomisés (IMPOWER130, IMPOWER131, IMPOWER132, IMPOWER150 et IMPOWER110), pour un effectif total de 626 patients. La méta-analyse indirecte (bras « atezolizumab » vs bras « atezolizumab/chimiothérapie », reliés par le bras comparateur « chimiothérapie ») n'a pas conclu à une supériorité de la chimio-immunothérapie par rapport à l'immunothérapie en survie globale (HR = 1,10 ; p = 0,695 ; IC non rapportés) et en réponse objective (RR = 1,11 ; p = 0,645 ; IC non rapportés). Par ailleurs, aucune différence significative d'efficacité n'était retrouvée en survie sans progression (HR = 0,67 ; p = 0,056 ; IC non rapportés). La comparaison indirecte des données de tolérance a rapporté des taux de survenue d'effets indésirables liés au traitement significativement plus élevés dans l'effectif traité par l'association atezolizumab/chimiothérapie par rapport à l'effectif traité par atezolizumab (avec pour les EI de tous grades : RR = 1,44 ; IC₉₅ % : 1,29-1,61 ; p < 0,001 ; pour les EI de grade ≥ 3 : RR = 4,23 ; IC₉₅ % : 3,02-5,91 ; p < 0,001 ; pour les EI ayant conduit à un arrêt du traitement : RR = 3,60 ; IC₉₅ % : 2,10-6,18 ; p < 0,001). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux bras concernant les décès liés au traitement (RR = 1,49 ; IC₉₅ % : 0,62-3,58 ; p = 0,368) [LI2021] (NP4).

La méta-analyse en réseau de Pathak *et al.*, a inclus 12 essais cliniques randomisés (7 845 patients au total), parmi lesquelles 11 avaient comparé des immunothérapies et des chimio-immunothérapies à la chimiothérapie standard chez des patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % (KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, IMPOWER130, IMPOWER131, IMPOWER132, IMPOWER150, IMPOWER110, CHECKMATE 026). Sur un effectif de 2 308 patients, la comparaison indirecte a rapporté une survie sans progression et un taux de réponse objective plus élevés chez les patients traités par chimio-immunothérapie par rapport à ceux traités par immunothérapie seule (avec pour la SSP : HR = 0,57 ; IC₉₅ % : 0,38-0,85 ; I² = 5 % ; pour l'ORR : OR = 2,29 ; IC₉₅ % : 1,20-4,35 ; I² = 4 %). Aucune différence significative d'efficacité entre les deux types de traitement n'a été retrouvée en survie globale (HR = 0,93 ; IC₉₅ % : 0,69-1,26 ; I² = 0 %) [PATHAK2021] (NP4).

La méta-analyse en réseau de Li *et al.*, a inclus 10 essais randomisés (5 765 patients au total) ayant comparé des immunothérapies et des chimio-immunothérapies à la chimiothérapie standard (KEYNOTE-021 cohorte G, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, IMPOWER130, IMPOWER131, IMPOWER132, CHECKMATE 227 et CHECKMATE 026). Dans ces études, le nombre poolé de patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % n'était pas indiqué. La méta-analyse indirecte a rapporté que les immunothérapies présentaient un bénéfice en survie sans progression inférieur à celui induit par les chimio-immunothérapies (HR = 1,81 ; IC₉₅ % : 1,18-2,78). Aucune différence significative d'efficacité entre les deux types de traitement n'a été retrouvée en survie globale (HR = 1,20 ; IC₉₅ % : 0,89-1,64) [LI2020] (NP4).

²⁴ Dans le cadre des mesures du RMST pour la survie sans progression, les comparaisons pour les intervalles de survie de plus de 12 mois étaient restreintes aux données issues des essais KEYNOTE-189, KEYNOTE-024 et KEYNOTE-042 en raison de disparités dans les durées de suivi des patients.

²⁵ Dans le cadre des mesures du RMST pour la survie globale, les comparaisons pour les intervalles de survie de plus de 15 mois étaient restreintes aux données issues des essais KEYNOTE-189, KEYNOTE-024 et KEYNOTE-042 en raison de disparités dans les durées de suivi des patients.

Tableau 10. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les méta-analyses en réseau ayant comparé indirectement les immunothérapies aux chimio-immunothérapies, chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$

Nom de l'étude	Protocoles de traitement	Essais cliniques inclus	Nb de patients PD-L1 $\geq 50\%$	SG (Hazard Ratio)	SSP (Hazard Ratio)
[ZHOU2019]	Pembrolizumab/chimiothérapie	KEYNOTE-021 (G) KEYNOTE-189 KEYNOTE-407	1 289	0,76 (IC ₉₅ % : 0,51-1,14) p = 0,184	0,55 (IC ₉₅ % : 0,32-0,97) p = 0,037
	vs pembrolizumab	KEYNOTE-024 KEYNOTE-042			
[UDAYAKUMAR2022]	Pembrolizumab/chimiothérapie	KEYNOTE-189 KEYNOTE-407	1 252	1,01 (IC ₉₅ % : 0,72-1,42) p = 0,94	0,56 (IC ₉₅ % : 0,32-0,99) p = 0,05
	vs pembrolizumab	KEYNOTE-024 KEYNOTE-042			
[LI2021]	Atezolizumab/chimiothérapie	IMPOWER130 IMPOWER131 IMPOWER132 IMPOWER150	626	1,10 (IC non rapportés) p = 0,695	0,67 (IC non rapportés) p = 0,056
	vs atezolizumab	IMPOWER110			
[PATHAK2021]	Chimio-immunothérapies (pembrolizumab/CT, atezolizumab/CT)	KEYNOTE-189 KEYNOTE-407 IMPOWER130 IMPOWER131 IMPOWER132 IMPOWER150	2 308	0,93 (IC ₉₅ % : 0,69-1,26)	0,57 (IC ₉₅ % : 0,38-0,85)
	vs immunothérapies (pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, durvalumab)	KEYNOTE-024 KEYNOTE-042 IMPOWER110 CHECKMATE 026 MYSTIC			
[LI2020]	Immunothérapies (pembrolizumab, nivolumab)	KEYNOTE-024 KEYNOTE-042 CHECKMATE 026	NP	1,20 (IC ₉₅ % : 0,89-1,64)	1,81 (IC ₉₅ % : 1,18-2,78)
	vs chimio-immunothérapies (pembrolizumab/CT, atezolizumab/CT, nivolumab/CT)	KEYNOTE-021 (G) KEYNOTE-189 KEYNOTE-407 IMPOWER130 IMPOWER131 IMPOWER132 CHECKMATE 227			

Deux études rétrospectives américaines menées sur des données de registres ont également cherché à comparer l'efficacité des chimio-immunothérapies par rapport aux immunothérapies sur de larges cohortes de patients présentant un CBNPC avancé ou métastatique sans altérations d'EGFR, ALK ou ROS1, exprimant PD-L1 $\geq 50\%$ et ayant reçu un de ces traitements en 1^{re} ligne.

La cohorte de la première étude était issue d'un registre national (Flatiron Health Database) et était composée de 2 631 patients, d'un âge médian de 71 ans et présentant un PS 0-1 dans 55,8 % des cas. Au total, 992 sujets ont reçu un traitement par chimio-immunothérapie et 1 639 ont reçu un traitement par immunothérapie. Les médianes de survie globale rapportées dans chacun de ces groupes étaient respectivement de 16,8 mois (IC₉₅ % : 13,7-19,0) et de 13,2 mois (IC₉₅ % : 11,7-15,3). Une cohorte réduite « clinical trial-like », incluant les patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion couramment implémentés dans les essais pivot des anti-PD-1 et anti-PD-L1, a également été étudiée. Elle excluait notamment les sujets présentant un PS ≥ 2 et/ou

des métastases du système nerveux central (SNC). Sur les 1 029 patients inclus, 424 ont reçu un traitement par chimio-immunothérapie et 605 ont reçu un traitement par immunothérapie. Les médianes de survie globale étaient respectivement de 19,0 mois (IC₉₅ % : 15,6-22,2) et 17,5 mois (IC₉₅ % : 14,8-20,5) [GE2022] (NP4).

La seconde étude, menée sur une large cohorte issue du même registre, incluait 3 086 patients, parmi lesquels 998 ont reçu un traitement par chimio-immunothérapie et 2 088 ont reçu un traitement par immunothérapie. À l'initiation du traitement, leur âge médian était de 71 ans et 22,1 % d'entre eux présentaient un PS $\geq$ 2 (n = 682). Leur suivi médian était de 9,3 mois. Il est à noter que les données d'efficacité rapportées dans l'étude ont fait l'objet d'une pondération par l'inverse de la possibilité d'être traité (IPTW)²⁶. Dans cette étude, le traitement par chimio-immunothérapie n'était pas associé à un bénéfice de survie sur l'ensemble de la durée du suivi par rapport à l'immunothérapie administrée seule, avec des médianes ajustées de survie globale respectives de 16,6 mois et 15,3 mois (HR ajusté = 0,98 ; IC₉₅ % : 0,86-1,11). Il était cependant associé à une amélioration modérée du taux ajusté de survie globale à 6 mois (74 % vs 68 % ; p = 0,0001) et à une réduction du risque instantané de décès au cours des 6 premiers mois de traitement par rapport à l'immunothérapie (HR ajusté = 0,74 ; IC₉₅ % : 0,61-0,90) [SHAH2023] (NP4).

• DOUBLES IMMUNOTHÉRAPIES VS CHIMIO-IMMUNOTHÉRAPIES

La méta-analyse de Pathak *et al.* s'est intéressée à l'efficacité des chimio-immunothérapies par rapport aux doubles immunothérapies (anti-PD-1/PD-L1 + anti-CTLA-4) chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq$ 50 %. Elle incluait au total 12 essais cliniques randomisés (7 845 patients), parmi lesquels 8 avaient comparé ces deux modalités de traitement à la chimiothérapie standard dans ce sous-groupe de patients (KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, IMPOWER130, IMPOWER131, IMPOWER132, IMPOWER150, CHECKMATE 227 et MYSTIC). Sur l'effectif de 1 372 patients présentant une expression de PD-L1 $\geq$ 50 % dans ces études, la comparaison indirecte n'a rapporté aucune différence significative d'efficacité entre la chimio-immunothérapie et la double immunothérapie en survie globale (HR = 0,90 ; IC₉₅ % : 0,63-1,26 ; I² = 0 %), en survie sans progression (HR = 0,66 ; IC₉₅ % : 0,35-1,27 ; I² = 5 %) et en réponse objective (OR = 2,20 ; IC₉₅ % : 0,82-5,75 ; I² = 4 %) [PATHAK2021] (NP4).

Tableau 11. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les méta-analyses en réseau ayant comparé indirectement les doubles immunothérapies aux chimio-immunothérapies chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq$ 50 %

Nom de l'étude	Protocoles de traitement	Essais cliniques inclus	Nb de patients PD-L1 $\geq$ 50 %	SG (Hazard Ratio)	SSP (Hazard Ratio)
[PATHAK2021]	Chimio-immunothérapies (pembrolizumab/CT, atezolizumab/CT, durvalumab/CT)	KEYNOTE-189 KEYNOTE-407 IMPOWER130 IMPOWER131 IMPOWER132 IMPOWER150	1 372	0,90 (IC ₉₅ % : 0,63-1,26)	0,66 (IC ₉₅ % : 0,35-1,27)
	vs doubles immunothérapies (nivolumab/ipilimumab, durvalumab/tremelimumab)	CHECKMATE 227 MYSTIC			

²⁶ Le score de propension était défini comme la probabilité d'avoir reçu une chimio-immunothérapie conditionnée aux co-variables suivantes : âge, sexe, ethnie, antécédents tabagiques, expression de PD-L1 $\geq$ 90 %, histologie, présence de mutations KRAS/BRAF, type de pratique clinique et score ECOG. Ces caractéristiques à l'inclusion étaient équilibrées entre les deux groupes de traitement.

• TOUS SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES CONTENANT DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Plusieurs méta-analyses menées sur la base des essais cliniques randomisés ont cherché à identifier les schémas thérapeutiques les plus efficaces en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 %.

Les méta-analyses en réseau présentées dans cette partie ont permis des comparaisons indirectes entre plusieurs types de schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie (anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie, en association à une chimiothérapie, en association à un anti-CTLA-4, en association à un anti-VEGF et à une chimiothérapie...). Leurs principaux résultats sont reportés dans le tableau 12 [CHEN2023] [HE2022] [LIU2020] [MAO2021] [SHAO2022] (NP4).

Tableau 12. Résultats d'efficacité et classements rapportés dans les méta-analyses en réseau ayant comparé indirectement les schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 %

Nom de l'étude et histologie	Protocoles de traitement	Essais cliniques inclus	Nb de patients PD-L1 ≥ 50 %	Résultats des méta-analyses en réseau et classement des schémas thérapeutiques
[CHEN2023]* Non épidermoïde	Immunothérapies : Pembrolizumab, cemiplimab Chimio-immunothérapies : Pembrolizumab/CT, atezolizumab/CT, sintilimab/CT, camrelizumab/CT, tislelizumab/CT Chimio-immunothérapies + anti-VEGF : Atezolizumab/CT/beva, nivolumab/CT/beva Doubles immunothérapies : Pembrolizumab/ipilimumab	KEYNOTE-024 KEYNOTE-189 KEYNOTE-598 EMPOWER-LUNG 1 IMPOWER130 IMPOWER132 IMPOWER150 TASUKI-52 ORIENT-11 CAMEL RATIONALE304	2 037	Résultats de SG vs chimiothérapie (4 essais) : HR poolé = 0,66 (IC ₉₅ % : 0,53-0,84) p = 0,0006 ; I ² = 0 % Probabilités de classement pour la SG : 1/ Pembrolizumab/CT (54,87 %) 2/ Cemiplimab (40,27 %) 3/ Atezolizumab/CT/beva (41,4 %)
				Résultats de SSP vs chimiothérapie (7 essais) : HR poolé = 0,48 (IC ₉₅ % : 0,41-0,57) p < 0,00001 ; I ² = 30 % Probabilités de classement pour la SSP : 1/ Tislelizumab/CT (31,22 %) 2/ Sintilimab/CT (26,67 %) 3/ Atezolizumab/CT (15,7 %)
[HE2022]* Toutes histologies	Immunothérapies : Pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab, durvalumab Chimio-immunothérapies : Pembrolizumab/CT, atezolizumab/CT, nivolumab/CT, sintilimab/CT, camrelizumab/CT Doubles immunothérapies : Nivolumab/ipilimumab, durvalumab/tremelimumab	KEYNOTE-024 KEYNOTE-042 KEYNOTE-189 KEYNOTE-407 EMPOWER-LUNG 1 IMPOWER110 IMPOWER130 IMPOWER131 IMPOWER132 CHECKMATE 026 CHECKMATE 227 MYSTIC ORIENT-11 CAMEL	3 348	Probabilités de classement pour la SG (13 essais) : 1/ Cemiplimab (31,1 %) 2/ Atezolizumab (probabilité non rapportée) 3/ Pembrolizumab/CT (probabilité non rapportée)
				Probabilités de classement pour la SSP (12 essais) : 1/ Sintilimab/CT (52,0 %) 2/ Pembrolizumab/CT (probabilité non rapportée) 3/ Atezolizumab/CT (probabilité non rapportée)
				Probabilités de classement pour l'ORR (11 essais) : 1/ Pembrolizumab/CT (57,0 %) 2/ Sintilimab/CT (probabilité non rapportée) 3/ Atezolizumab/CT (probabilité non rapportée)
[LIU2020] Toutes histologies	Immunothérapies : Pembrolizumab Chimio-immunothérapies : Pembrolizumab/CT, atezolizumab/CT Chimio-immunothérapies + anti-VEGF : Atezolizumab/CT/beva	KEYNOTE-024 KEYNOTE-042** KEYNOTE-021 KEYNOTE-189 KEYNOTE-407 IMPOWER110 IMPOWER130 IMPOWER131 IMPOWER132 IMPOWER150	Non précisé (N total : 6 124)	Résultats significatifs pour la SG (8 essais) : Pas de différences significatives observées sur les résultats de SG entre les schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie
				Résultats significatifs pour la SSP (8 essais) : • Pembrolizumab/CT > pembrolizumab (HR = 0,52 ; 0,37-0,71) • Atezolizumab/CT > pembrolizumab (HR = 0,67 ; IC ₉₅ % : 0,48-0,94) • Atezolizumab/CT/beva > pembrolizumab (HR = 0,36 ; IC ₉₅ % : 0,19-0,69) • Atezolizumab/CT/beva > atezolizumab/CT (HR = 0,53 ; IC ₉₅ % : 0,30-0,93)
				Résultats significatifs pour l'ORR (7 essais) : • Pembrolizumab/CT > pembrolizumab (OR = 1,60 ; IC ₉₅ % : 1,20-2,20)

[MAO2021] Toutes histologies	Chimio-immunothérapies : Pembrolizumab/CT, atezolizumab/CT, nivolumab/CAT, camrelizumab/CT, tislelizumab/CT, ipilimumab/CT	KEYNOTE-021 (G) KEYNOTE-189 KEYNOTE-407 IMPOWER130 IMPOWER131 IMPOWER132 IMPOWER150 CHECKMATE227 CHECKMATE227 Part2 CHECKMATE 9LA TASUKI52 CAMEL RATIONALE304 RATIONALE307 NCT01285609	Non précisé (N total : 8 467)	Résultats significatifs pour la SG : • Pas de différences significatives observées sur les résultats de SG entre les schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie Probabilités de classement pour la SG : 1/ Chimio-immunothérapies + anti-VEGF (58 %)
	Chimio-immunothérapies + anti-VEGF : Atezolizumab/CT/beva, nivolumab/CT/beva Doubles immunothérapies/CT : Nivolumab/ipilimumab/CT Doubles immunothérapies/CT : Nivolumab/ipilimumab/CT			Résultats significatifs pour la SSP : • Doubles immunothérapies < chimio-immunothérapies + anti-VEGF (HR = 2,23 ; IC ₉₅ % : 1,26-3,91) Probabilités de classement pour la SSP : 1/ Chimio-immunothérapies + anti-VEGF (94 %)
				Résultats significatifs pour l'ORR : • Chimio-immunothérapies > doubles immunothérapies (OR = 2,44 ; IC ₉₅ % : 1,12-5,23) • Doubles immunothérapies < chimio-immunothérapies + anti-VEGF (OR = 0,30 ; IC ₉₅ % : 0,10-0,83) Probabilités de classement pour l'ORR : 1/ Chimio-immunothérapies + anti-VEGF (81 %)
[SHAO2022] Non épidermoïde	Chimio-immunothérapies : Pembrolizumab/CT, atezolizumab/CT, sintilimab/CT, camrelizumab/CT, tislelizumab/CT, sugemalimab/CT	KEYNOTE-189 IMPOWER130 IMPOWER132 IMPOWER150 CHECKMATE 227 CHECKMATE 9LA TASUKI-52 ORIENT-11 CAMEL RATIONALE304 GEMSTONE-302	Non précisé (N total : 6 130)	Classement des RMST pour la SG (4 essais) : 1/ Atezolizumab/CT (3,8 ; IC ₉₅ % : 0,31-7,27) 2/ Pembrolizumab/CT (3,21 ; IC ₉₅ % : 1,37-5,03) (Autres résultats non significatifs)
	Chimio-immunothérapies + anti-VEGF : Atezolizumab/CT/beva, nivolumab/CT/beva Doubles immunothérapies : Nivolumab/ipilimumab Doubles immunothérapies/CT : Nivolumab/ipilimumab/CT			Classement des RMST pour la SSP (5 essais) : 1/ Tislelizumab/CT (3,3 ; IC ₉₅ % : 1,56-4,96) 2/ Pembrolizumab/CT (3,28 ; IC ₉₅ % : 2,16-4,41) 3/ Sintilimab/CT (3,24 ; IC ₉₅ % : 2,11-4,38)

* Méta-analyses spécifiquement menées chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 %.

** Inclut également l'effectif de l'étude KEYNOTE-042 conduite en Chine (Wu et al. 2019).

♦ Patients avec une expression de PD-L1 ≥ 90 %

Il est à noter qu'aucun des essais randomisés ayant évalué l'efficacité et la tolérance des immunothérapies en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique n'a présenté de données spécifiques aux patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 90 %. Les données rapportées dans cette population et identifiées pour cette synthèse sont issues d'études menées en vie réelle.

• IMMUNOTHÉRAPIES VS CHIMIO-IMMUNOTHÉRAPIES

Dans l'étude rétrospective de Shah *et al.*, près de 45 % des patients inclus dans la cohorte présentaient un niveau d'expression de PD-L1 ≥ 90 % (n = 1 372/3 086). Dans ce sous-groupe, le traitement par chimio-immunothérapie n'était pas associé à un bénéfice de survie sur l'ensemble de la durée du suivi par rapport à l'immunothérapie administrée seule, avec des médianes ajustées de survie globale respectives de 19,8 mois et 18,1 mois (HR ajusté = 0,99 ; IC₉₅ % : 0,87-1,22). Il était cependant associé à une amélioration modérée du taux ajusté de survie globale à 12 mois (62 % vs 57 % ; p = 0,03) et à une réduction du risque instantané de décès au cours des 6 premiers mois de traitement par rapport à l'immunothérapie (HR ajusté = 0,74 ; IC₉₅ % : 0,57-0,97) [SHAH2023] (NP4).

Dans l'étude rétrospective de Ge *et al.*, aucune association entre le type de schéma thérapeutique administré et la survie globale n'a été rapportée chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 90\%$ (HR = 0,91 ; IC_{95%} : 0,77-1,08) (n = 1 234/2 631) [GE2022] (NP4).

1.2.2. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 50 % ?

♦ Points clés et niveaux de preuve des études sélectionnées

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE*	NB DE PATIENTS**	NIVEAUX DE PREUVE
Patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %			
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE			
[DE CASTRO2023 - 1] KEYNOTE-042	<u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	675	NP2
[HERBST2020] IMPOWER110	<u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés pour l'étude [HERBST2020] et analyse en sous-groupes exploratoire pour l'étude [JASSEM2021]).	154 (test 22C3)	NP2
[JASSEM2021] IMPOWER110	<u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	129 (test SP263)	NP4
[RIZVI2020] MYSTIC	<u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : durvalumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde ; expression de PD-L1 comprise entre 25 % et 49 %.	100	NP2
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[GANDHI2018] KEYNOTE-189	<u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés).	186	NP2
[GARASSINO2023] KEYNOTE-189	<u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab + sels de platine + pemetrexed vs placebo + sels de platine + pemetrexed. <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.		
[PAZ-ARES2018] KEYNOTE-407	<u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés).	207	NP2
[NOVELLO2023] KEYNOTE-407	<u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel vs placebo + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde.		
[MAKHARADZE2023] EMPOWER-LUNG-3 Part 2	<u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : cemiplimab + sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel vs placebo + sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel. <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	175	NP2

[WEST2019] IMPOWER130	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (critère secondaire). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel vs carboplatine + nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	193	NP2
[NISHIO2021] IMPOWER132	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + sels de platine + pemetrexed vs sels de platine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	136	NP2
[JOTTE2020] IMPOWER131	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (critère secondaire). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel vs carboplatine + nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde.	261	NP2
[ZHONG2024] AK105-302	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : penpulimab + carboplatine + paclitaxel vs placebo + carboplatine + paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde.	169	NP2
[ZHOU2021 - 1] CAMEL	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : camrelizumab + carboplatine + pemetrexed vs carboplatine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	205	NP2
[REN2022] CAMEL-SQ	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : camrelizumab + carboplatine + paclitaxel vs placebo + carboplatine + paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde.	107	NP2
[WANG2023] CHOICE-01	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : toripalimab + sels de platine + pemetrexed ou nab-paclitaxel vs placebo + sels de platine + pemetrexed ou nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	203	NP2
[ZHOU2022] GEMSTONE-302	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : sugemalimab + carboplatine + pemetrexed ou paclitaxel vs placebo + carboplatine + pemetrexed ou paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	140	NP2
[YANG2020] ORIENT-11	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : sintilimab + sels de platine + pemetrexed vs placebo + sels de platine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	100	NP2
[ZHOU2021 - 2] ORIENT-12	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : sintilimab + sels de platine + gemcitabine vs placebo + sels de platine + gemcitabine. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde.	114	NP2

[LU2021] RATIONALE 304	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes post-hoc). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : tislelizumab + sels de platine + pemetrexed vs sels de platine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	80	NP4
[WANG2021] RATIONALE 307	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : tislelizumab + carboplatine + paclitaxel vs carboplatine + paclitaxel • tislelizumab + carboplatine + nab-paclitaxel vs carboplatine + nab-paclitaxel • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde.	91	NP2
[RENAUD2023] CAP29	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective multicentrique. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab + carboplatine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	34	NP4
[VERSCHUEREN2023]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective multicentrique. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab + sels de platine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	158	NP4
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-VEGF ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[SOCINSKI2018] IMPOWER150	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel vs bevacizumab + carboplatine + paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	224	NP2
[SUGAWARA2021] TASUKI-52	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel vs placebo + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	163	NP2
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4			
[HELLMANN2019] CHECKMATE 227	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + ipilimumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	396	NP2
[BRAHMER2023] CHECKMATE 227			
[BORGHAEI2022]	• <u>Type d'étude</u> : analyse poolée de 4 essais cliniques de phase I/II/III (analyse en sous-groupes CHECKMATE 227, CHECKMATE 817 (cohorte A), CHECKMATE 568 Part 1 et CHECKMATE 012 (bras P et Q)). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + ipilimumab. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	401	NP3
[RIZVI2020] MYSTIC	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : durvalumab + tremelimumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	110	NP2
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4 ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[PAZ-ARES2021] CHECKMATE 9LA	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + ipilimumab + doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (2 cycles) vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (4 cycles). • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	233	NP2
[RECK2021 - 2] CHECKMATE 9LA			

ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-IL-1 BETA ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[TAN2023] CANOPY-1	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : canakinumab + pembrolizumab + doublet de chimiothérapie à base de sels de platine vs placebo + pembrolizumab + doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	147	NP2
TOUS SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES CONTENANT DE L'IMMUNOTHÉRAPIE			
[LIU2020]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse en réseau (10 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en combinaison. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	Non précisé (N total : 6 124)	NP4
[MAO2021]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse en réseau (15 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en combinaison. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	Non précisé (N total : 8 467)	NP4
Patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %			
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE			
[RIZVI2020] MYSTIC	• Voir tableau ci-dessus.	178	NP2
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[GANDHI2018] KEYNOTE-189	• Voir tableau ci-dessus.	190	NP2
[GARASSINO2023] KEYNOTE-189			
[PAZ-ARES2018] KEYNOTE-407	• Voir tableau ci-dessus.	194	NP2
[NOVELLO2023] KEYNOTE-407			
[BORGHAEI2020]	• <u>Type d'étude</u> : analyse poolée de 3 essais randomisés (KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, KEYNOTE-021 cohorte G). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab + chimiothérapie vs chimiothérapie. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	444	NP2
[MAKHARADZE2023] EMPOWER-LUNG-3 Part 2	• Voir tableau ci-dessus.	139	NP2
[WEST2019] IMPOWER130	• Voir tableau ci-dessus.	356	NP2
[NISHIO2021] IMPOWER132	• Voir tableau ci-dessus.	163	NP2
[JOTTE2020] IMPOWER131	• Voir tableau ci-dessus.	331	NP2
[JOHNSON2022] POSEIDON	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : durvalumab + sels de platine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab-paclitaxel vs sels de platine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	243	NP2

[BORGHAEI2023] CHECKMATE 227 Part 2	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel vs sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	304	NP2
[ZHONG2024] AK105-302	• Voir tableau ci-dessus.	116	NP2
[ZHOU2021 - 1] CAMEL	• Voir tableau ci-dessus.	118	NP2
[REN2022] CAMEL-SQ	• Voir tableau ci-dessus.	188	NP2
[WANG2023] CHOICE-01	• Voir tableau ci-dessus.	139	NP2
[ZHOU2022] GEMSTONE-302	• Voir tableau ci-dessus.	188	NP2
[YANG2020] ORIENT-11	• Voir tableau ci-dessus.	129	NP2
[ZHOU2021 - 2] ORIENT-12	• Voir tableau ci-dessus.	122	NP2
[LU2021] RATIONALE 304	• Voir tableau ci-dessus.	144	NP4
[WANG2021] RATIONALE 307	• Voir tableau ci-dessus.	144	NP2
[RENAUD2023] CAP29	• Voir tableau ci-dessus.	54	NP4
[VERSCHUEREN2023]	• Voir tableau ci-dessus. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	386	NP4
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-VEGF ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[SOCINSKI2018] IMPOWER150	• Voir tableau ci-dessus.	338	NP2
[SUGAWARA2021] TASUKI-52	• Voir tableau ci-dessus.	240	NP2
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4			
[HELLMANN2019] CHECKMATE 227	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (critère secondaire). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + ipilimumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	273	NP2
[BRAHMER2023] CHECKMATE 227			
[BORGHAEI2022]	• Voir tableau ci-dessus.	505	NP3
[RIZVI2020] MYSTIC	• Voir tableau ci-dessus.	159	NP2
[DE CASTRO2023 - 2] NEPTUNE	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : durvalumab + tremelimumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	195	NP2
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4 ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[JOHNSON2022] POSEIDON	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : durvalumab + tremelimumab + doublet de chimiothérapie à base de sels de platine vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	255	NP2

[PAZ-ARES2021] CHECKMATE 9LA	• Voir tableau ci-dessus.	264	NP2
[RECK2021 - 2] CHECKMATE 9LA			
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-IL-1 BETA ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[TAN2023] CANOPY-1	• Voir tableau ci-dessus.	304	NP2
TOUS SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES CONTENANT DE L'IMMUNOTHÉRAPIE			
[WANKHEDE2023]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse (12 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : chimio-immunothérapies vs chimiothérapie. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	2 104	NP2
[LIU2022]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse en réseau (16 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en combinaison • anti-VEGF + chimiothérapie. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	Non précisé (N total : 9 464)	NP4
[LIU2020]	• Voir tableau ci-dessus.	Non précisé (N total : 6 124)	NP4
[MAO2021]	• Voir tableau ci-dessus.	Non précisé (N total : 8 467)	NP4
[SHAO2022]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse en réseau (11 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en combinaison. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde.	Non précisé (N total : 6 130)	NP4
[PATHAK2021]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse en réseau (8 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : chimio-immunothérapies vs doubles immunothérapies (comparaison indirecte). • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	1 946	NP4

* Bras de traitements concernés chaque chapitre.

** Effectif de patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % ou bien < 1 %, en fonction du chapitre correspondant, dans ces études.

♦ Patients avec une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %

• ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE

Seuls 3 essais pivots de phase III ont rapporté, dans leurs analyses en sous-groupes, les résultats sur l'efficacité des anti-PD-1 ou anti-PD-L1 administrés en monothérapie chez des patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %. Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 13.

Dans l'analyse en sous-groupes préspecifiés de l'étude KEYNOTE-042 (pembrolizumab vs chimiothérapie standard), l'amélioration de la survie globale n'était pas significative entre les deux bras de traitement chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % (HR = 0,88 ; IC_{95 %} : 0,75-1,04) [DE CASTRO2023 - 1] (NP2).

Dans l'étude IMPOWER110 (atezolizumab vs chimiothérapie standard), l'analyse en sous-groupes en fonction de l'expression de PD-L1 lorsque celle-ci était déterminée par le test SP142 (mesure utilisée pour l'analyse du critère principal de l'étude) n'a pas rapporté de données chez les patients avec une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %. Les analyses exploratoires effectuées en sous-groupes préspecifiés selon les tests 22C3 et SP263 n'ont, quant à elles, pas montré d'amélioration de la survie globale en faveur de l'atezolizumab dans cette

population (médianes de SG dans la population testée avec 22C3 : 16,5 mois vs 15,7 mois ; HR = 1,00 ; IC₉₅ % : 0,63-1,58 (n = 154) ; médianes de SG dans la population testée avec SP263 : 13,3 mois vs 10,6 mois ; HR = 0,94 ; IC₉₅ % : 0,58-1,53 (n = 129)) [HERBST2020] **(NP2)**. Dans les dernières données publiées, une analyse exploratoire réalisée pour ces sous-groupes a rapporté des résultats similaires (médianes de SG dans la population testée avec 22C3 : 16,7 mois vs 16,1 mois ; HR = 1,10 ; IC₉₅ % : 0,76-1,62 ; médianes de SG dans la population testée avec SP263 : 13,9 mois vs 11,2 mois ; HR = 0,83 ; IC₉₅ % : 0,55-1,26) [JASSEM2021] **(NP4)**.

Dans l'étude MYSTIC (durvalumab vs chimiothérapie standard), l'analyse exploratoire en sous-groupes présélectionnés a rapporté des résultats chez les patients avec une expression de PD-L1 comprise entre 25 % et 49 %. Les médianes de survie globale étaient de 11,1 mois (IC₉₅ % : 6,2-22,5) chez les patients traités par le durvalumab en monothérapie (n = 45) vs 13,3 mois (IC₉₅ % : 8,4-16,3) chez les patients traités par chimiothérapie (n = 55) (HR = 0,78 ; IC₉₅ % : 0,49-1,23) [RIZVI2020] **(NP2)**.

Tableau 13. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 1-49 %	SG (Hazard Ratio)	SSP (Hazard Ratio)
KEYNOTE-042 [DE CASTRO2023 - 1]	Toutes histologies	Pembrolizumab	637	338	0,88 (IC ₉₅ % : 0,75-1,04)	Non rapportée
		Chimiothérapie standard	637	337		
IMPOWER110 [JASSEM2021]	Toutes histologies	Atezolizumab	277	[Test 22C3] 79	1,10 (IC ₉₅ % : 0,76-1,62)	Non rapportée
		Chimiothérapie standard	277	75		
		Atezolizumab	277	[Test SP263] 62	0,83 (IC ₉₅ % : 0,55-1,26)	Non rapportée
		Chimiothérapie standard	277	67		
MYSTIC [RIZVI2020]	Toutes histologies	Durvalumab	374	45*	0,78 (IC ₉₅ % : 0,49-1,23)	Non rapportée
		Chimiothérapie standard	372	55*		

* Expression de PD-L1 comprise entre 25 % et 49 %.

• ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE

Quinze essais pivot de phase III ont rapporté des résultats sur la survie sans progression et/ou la survie globale chez des patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % et traités par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association à une chimiothérapie. Il est à souligner que les données rapportées en fonction de l'expression de PD-L1 dans chacun de ces essais sont issues d'analyses en sous-groupes présélectionnés. Les résultats principaux sont reportés dans les tableaux 14 et 15.

Dans les premières données publiées de l'étude KEYNOTE-189 (pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed vs sels de platine/pemetrexed dans les formes non épidermoïdes), l'analyse en sous-groupes présélectionnés a montré une amélioration significative de la survie globale (HR = 0,55 ; IC₉₅ % : 0,34-0,90) et de la survie sans progression (HR = 0,55 ; IC₉₅ % : 0,37-0,81) en faveur de l'association pembrolizumab/chimiothérapie dans la partie de l'effectif présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % (n = 186) [GANDHI2018] **(NP2)**. Les données les plus récentes disponibles pour cette étude ont confirmé ces résultats d'efficacité à 5 ans dans cette population, avec des médianes de survie globale respectives de 21,8 mois (IC₉₅ % : 17,7-25,6) vs 12,1 mois

(IC₉₅ % : 8,7-19,4) (HR = 0,65 ; IC₉₅ % : 0,46-0,90) et des médianes de survie sans progression de 9,4 mois (IC₉₅ % : 8,1-13,8) vs 4,9 mois (IC₉₅ % : 4,7-8,6) (HR = 0,57 ; IC₉₅ % : 0,41-0,80). Les taux de survie globale et de survie sans progression à 5 ans étaient respectivement de 19,8 % (IC₉₅ % : 13,4-27,1) et 6,5 % (IC₉₅ % : 3,1-11,8) chez les patients traités par l'association pembrolizumab/chimiothérapie et de 7,7 % (IC₉₅ % : 2,5-16,6) et 1,9 % (IC₉₅ % : 0,2-8,7) chez les patients traités par chimiothérapie [GARASSINO2023] **(NP2)**.

Dans l'étude KEYNOTE-407 (pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel ou nab-paclitaxel vs carboplatine/paclitaxel ou nab-paclitaxel dans les formes épidermoïdes), l'analyse en sous-groupes présélectionnés a montré une amélioration significative de la survie globale (HR = 0,57 ; IC₉₅ % : 0,36-0,90) et de la survie sans progression (HR = 0,56 ; IC₉₅ % : 0,39-0,80) en faveur de l'association pembrolizumab/chimiothérapie (n = 207) [PAZ-ARES2018] **(NP2)**. Les données les plus récentes disponibles pour cette étude ont également confirmé ces résultats à 5 ans, avec des médianes de survie globale respectives de 18,0 mois (IC₉₅ % : 13,6-22,8) vs 13,1 mois (IC₉₅ % : 9,1-15,2) (HR = 0,61 ; IC₉₅ % : 0,45-0,83) et des médianes de survie sans progression de 8,2 mois (IC₉₅ % : 6,2-11,4) vs 6,0 mois (IC₉₅ % : 4,2-6,2) (HR = 0,60 ; IC₉₅ % : 0,45-0,81). Les taux de survie globale et de survie sans progression à 5 ans étaient respectivement de 20,6 % (IC₉₅ % : 13,2-29,0) et 11,8 % (IC₉₅ % : 6,1-19,6) chez les patients traités par l'association pembrolizumab/chimiothérapie et de 7,6 % (IC₉₅ % : 3,5-13,8) et non évaluables chez les patients traités par chimiothérapie [NOVELLO2023] **(NP2)**.

Dans l'étude EMPOWER-LUNG 3 Part 2 (cemiplimab/chimiothérapie vs chimiothérapie standard dans les formes épidermoïdes et non épidermoïdes), l'analyse en sous-groupes présélectionnés a montré une amélioration significative de la survie globale (HR = 0,50 ; IC₉₅ % : 0,34-0,74) et de la survie sans progression (HR = 0,48 ; IC₉₅ % : 0,34-0,68) en faveur de l'association cemiplimab/chimiothérapie (n = 175) [MAKHARADZE2023] **(NP2)**.

Dans l'étude IMPOWER130 (atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel vs carboplatine/nab-paclitaxel dans les formes non épidermoïdes), la faible expression de PD-L1 était définie dans le protocole de traitement par un niveau d'expression compris entre 1 % et 49 % sur les cellules tumorales ou entre 1 % et 9 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur. Elle a montré une amélioration non significative de la survie globale (médianes de SG : 23,7 mois vs 15,9 mois ; HR = 0,70 ; IC₉₅ % : 0,45-1,08) et une amélioration de la survie sans progression (médianes de SSP : 8,3 mois vs 6,0 mois ; HR = 0,61 ; IC₉₅ % : 0,43-0,85) en faveur de l'association atezolizumab/chimiothérapie dans cette population (n = 193) [WEST2019] **(NP2)**.

Dans l'étude IMPOWER132 (atezolizumab/sels de platine/pemetrexed vs sels de platine/pemetrexed dans les formes non épidermoïdes), la faible expression de PD-L1 était également définie par un niveau d'expression compris entre 1 % et 49 % sur les cellules tumorales ou entre 1 % et 9 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur. L'analyse en sous-groupes présélectionnés a rapporté un effet délétère de l'association atezolizumab/chimiothérapie sur la survie globale par rapport à la chimiothérapie standard (médianes de SG : 12,7 mois vs 16,2 mois ; HR = 1,18 ; IC₉₅ % : 0,80-1,76) dans cette population de patients (n = 136). L'amélioration de la survie sans progression n'était pas significative (médianes de SSP : 6,2 mois vs 5,7 mois ; HR non stratifié = 0,80 ; IC₉₅ % : 0,56-1,16) [NISHIO2021] **(NP2)**.

Dans l'étude IMPOWER131 (atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel vs carboplatine/nab-paclitaxel dans les formes épidermoïdes), la faible expression de PD-L1 était également définie par un niveau d'expression compris entre 1 % et 49 % sur les cellules tumorales ou entre 1 % et 9 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur. Dans cette population, les résultats d'efficacité ont rapporté un effet délétère de l'association atezolizumab/chimiothérapie sur la survie globale par rapport à la chimiothérapie standard (médianes de SG : 12,8 mois vs 15,5 mois ; HR = 1,08 ; IC₉₅ % : 0,81-1,45) (n = 261). La survie sans progression était, quant à elle, améliorée (médianes de SSP : 6,5 mois vs 5,6 mois ; HR = 0,70 ; IC₉₅ % : 0,54-0,91) [JOTTE2020] **(NP2)**.

Il est à noter que les études POSEIDON et CHECKMATE 227 Part 2, qui ont respectivement évalué les associations durvalumab/chimiothérapie et nivolumab/chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie standard de 1^{re} ligne, ne rapportent pas de données spécifiques aux patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % [JOHNSON2022] [BORGHAEI2023].

Tableau 14. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III internationales ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 1-49 %	SG (Hazard Ratio) [†]	SSP (Hazard Ratio) [†]
KEYNOTE-189 [GARASSINO2023]	Non épi.	Pembrolizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed*	410	128	0,65 (IC ₉₅ % : 0,46-0,90)	0,57 (IC ₉₅ % : 0,41-0,80)
		Placebo + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	206	58		
KEYNOTE-407 [NOVELLO2023]	Épi.	Pembrolizumab + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel*	278	103	0,61 (IC ₉₅ % : 0,45-0,83)	0,60 (IC ₉₅ % : 0,45-0,81)
		Placebo + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel	281	104		
EMPOWER-LUNG 3 Part 2 [MAKHARADZE2023]	Toutes histologies	Cemiplimab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel*	312	114	0,50 (IC ₉₅ % : 0,34-0,74)	0,48 (IC ₉₅ % : 0,34-0,68)
		Placebo + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	154	61		
IMPOWER130 [WEST2019]	Non épi.	Atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel*	451	128	0,70 (IC ₉₅ % : 0,45-1,08)	0,61 (IC ₉₅ % : 0,43-0,85)
		Carboplatine + nab-paclitaxel	228	65		
IMPOWER132 [NISHIO2021]	Non épi.	Atezolizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	292	63	1,18 (IC ₉₅ % : 0,80-1,76)	0,80 (IC ₉₅ % : 0,56-1,16)
		Carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	286	73		
IMPOWER131 [JOTTE2020]	Épi.	Atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel	343	136	1,08 (IC ₉₅ % : 0,81-1,45)	0,70 (IC ₉₅ % : 0,54-0,91)
		Carboplatine + nab-paclitaxel	340	125		

* Associations bénéficiant d'une AMM chez les patients avec une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % à la date de publication de ce thésaurus.

[†] Les résultats présentés dans ce tableau correspondent aux données les plus récentes publiées pour chaque étude.

Enfin, les 9 essais de phase III randomisés, multicentriques et menés exclusivement en Chine ont également rapporté des résultats sur plusieurs anti-PD-1/anti-PD-L1 administrés en association avec une chimiothérapie standard de 1^{re} ligne à base de sels de platine (tislelizumab, toripalimab, penpulimab, camrelizumab, sintilimab et sugemalimab). Les données d'efficacité relatives aux patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % étaient rapportées dans les analyses en sous-groupes, dont les résultats sont présentés dans le tableau 15. À l'exception d'une étude (patients traités par tislelizumab/chimiothérapie dans les formes non épidermoïdes), le traitement par la chimio-immunothérapie était systématiquement associé à une amélioration de la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie standard administrée seule. Parmi les 3 études rapportant des données de survie globale (CHOICE-01, AK105-302 et CAMEL-SQ), une seule a montré une amélioration significative en faveur de l'association immunothérapie/chimiothérapie (patients traités par penpulimab/chimiothérapie dans les formes épidermoïdes) [LU2021] **(NP4)** [REN2022] [WANG2021] [WANG2023] [YANG2020] [ZHONG2024] [ZHOU2021 - 1] [ZHOU2021 - 2] [ZHOU2022] **(NP2)**.

Tableau 15. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III menées en Chine ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 1-49 %	SG (Hazard Ratio)	SSP (Hazard Ratio)
AK105-302 [ZHONG2024]	Épi.	Penpulimab + carboplatine + paclitaxel	175	84	0,58 (IC ₉₅ % : 0,38-0,90)	0,44 (IC ₉₅ % : 0,31-0,63)
		Placebo + carboplatine + paclitaxel	175	85		
CAMEL [ZHOU2021 - 1]	Non épi.	Camrelizumab + carboplatine + pemetrexed	205	108	Non rapportée	0,62 (IC ₉₅ % : 0,40-0,94)
		Carboplatine + pemetrexed	207	97		
CAMEL-SQ [REN2022]	Épi.	Camrelizumab + carboplatine + paclitaxel	193	58	0,52 (IC ₉₅ % : 0,27-1,00)	0,32 (IC ₉₅ % : 0,20-0,51)
		Placebo + carboplatine + paclitaxel	196	49		
CHOICE-01 [WANG2023]	Toutes histologies	Toripalimab + carboplatine ou cisplatine + nab-paclitaxel ou pemetrexed	309	203	0,72 (IC ₉₅ % : 0,48-1,07)	0,56 (IC ₉₅ % : 0,40-0,78)
		Placebo + carboplatine ou cisplatine + nab-paclitaxel ou pemetrexed	156			
GEMSTONE-302 [ZHOU2022]	Toutes histologies	Sugemalimab + carboplatine + paclitaxel ou pemetrexed	320	92	Non rapportée	0,53 (IC ₉₅ % : 0,35-0,79)
		Placebo + carboplatine + paclitaxel ou pemetrexed	159	48		
ORIENT-11 [YANG2020]	Non épi.	Sintilimab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	266	74	Non rapportée	0,503 (IC ₉₅ % : 0,276-0,918)
		Placebo + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	131	26		
ORIENT-12 [ZHOU2021 - 2]	Épi.	Sintilimab + carboplatine ou cisplatine + gemcitabine	179	62	Non rapportée	0,620 (IC ₉₅ % : 0,408-0,941)
		Placebo + carboplatine ou cisplatine + gemcitabine	178	52		
RATIONALE 304 [LU2021]	Non épi.	Tislelizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	223	53	Non rapportée	1,058 (IC ₉₅ % : 0,507-2,209)
		Carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	111	27		

RATIONALE 307 [WANG2021]	Épi.	Tislelizumab + carboplatine + paclitaxel*	120	30	Non rapportée	0,44 (IC ₉₅ % : 0,22-0,87)
		Carboplatine + paclitaxel	121	31		
		Tislelizumab + carboplatine + nab-paclitaxel*	119	30	Non rapportée	0,31 (IC ₉₅ % : 0,15-0,66)
		Carboplatine + paclitaxel	121	31		

* Associations bénéficiant d'une AMM chez les patients avec une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % à la date de publication de ce thésaurus.

Deux études récemment publiées ont rapporté des résultats en vie réelle pour l'association pembrolizumab/chimiothérapie administrée en 1^{re} ligne chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %.

Dans l'étude rétrospective multicentrique française CAP29, qui a étudié en vie réelle l'association pembrolizumab/carboplatine/pemetrexed administrée en 1^{re} ligne chez 121 patients présentant un CBNPC non épidermoïde de stade avancé, le sous-groupe de patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % (n = 34) présentait des médianes de survie globale et de survie sans progression de 18,0 mois (IC₉₅ % : 17,0-NA) et 8,4 mois (IC₉₅ % : 7,5-NA). Ces résultats sont décrits par les auteurs comme étant proches de ceux obtenus dans les essais cliniques randomisés [RENAUD2023] (NP4).

L'étude rétrospective multicentrique néerlandaise de Verschueren *et al.*, qui a cherché à comparer des résultats de survie observés en vie réelle pour l'association pembrolizumab/chimiothérapie par rapport aux résultats issus des essais cliniques randomisés, a également rapporté des résultats dans ce sous-groupe de patients. Dans la cohorte « non épidermoïde » de l'étude (n = 486), les 158 patients inclus avec une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % avaient un âge médian de 65 ans, un PS 0-1 dans 71,5 % des cas (7,6 % avec PS ≥ 2) et des métastases cérébrales dans 38,9 % des cas. Le traitement administré reposait sur un traitement d'induction par pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed, suivi d'une maintenance par pembrolizumab/pemetrexed. La médiane de survie globale dans ce sous-groupe était légèrement plus basse que celle rapportée dans l'essai KEYNOTE-189, mais de manière non significative (médianes de SG : 19,9 mois vs 21,8 mois ; HR = 1,10 ; IC₉₅ % : 0,80-1,51). La cohorte « épidermoïde », quant à elle, n'a pas rapporté d'effectif ou de résultats spécifiques aux patients avec une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % [VERSCHUEREN2023] (NP4).

• ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-VEGF ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE

Deux essais pivots de phase III ont rapporté des résultats de survie sans progression chez des patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % et traités par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association au bevacizumab et à une chimiothérapie standard (formes non épidermoïdes). Il est à souligner que les données rapportées en fonction de l'expression de PD-L1 dans chacun de ces essais sont issues d'analyses en sous-groupes préspecifiés. Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 16.

Dans l'étude IMPOWER150 (atezolizumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel vs bevacizumab/carboplatine/paclitaxel), la faible expression de PD-L1 était définie par un niveau d'expression compris entre 1 % et 49 % sur les cellules tumorales ou < 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur. L'analyse en sous-groupes préspecifiés a montré une amélioration significative de la survie sans progression en faveur de l'association atezolizumab/chimiothérapie dans cette population (médianes de SSP : 8,3 mois vs 6,6 mois ; HR = 0,56 ; IC₉₅ % : 0,41-0,77) (n = 224) [SOCINSKI2018] (NP2).

Dans l'étude TASUKI-52 (nivolumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel vs bevacizumab/carboplatine/paclitaxel), l'analyse intermédiaire en sous-groupes préspecifiés a montré une amélioration significative de la survie sans progression en faveur de l'association nivolumab/chimiothérapie chez les patients avec une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % (médianes de SSP : 11,0 mois vs 8,4 mois ; HR = 0,63 ; IC₉₅ % : 0,42-0,96) (n = 163) [SUGAWARA2021] (NP2).

Tableau 16. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association au bevacizumab et à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %.

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 1-49 %	SG (Hazard Ratio)	SSP (Hazard Ratio)
IMPOWER150 [SOCINSKI2018]	Non épi.	Atezolizumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel*	356	119	Non rapportée	0,56 (IC ₉₅ % : 0,41-0,77)
		Bevacizumab + carboplatine + paclitaxel	336	105		
TASUKI-52 [SUGAWARA2021]	Non épi.	Nivolumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel	275	82	Non rapportée	0,63 (IC ₉₅ % : 0,42-0,96)
		Placebo + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel	275	81		

* Associations bénéficiant d'une AMM chez les patients avec une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % à la date de publication de ce thésaurus.

- **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4**

Deux essais pivots de phase III ont rapporté des résultats de survie globale chez des patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % et traités par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 vs chimiothérapie standard. Il est à souligner que les données rapportées en fonction de l'expression de PD-L1 dans chacun de ces essais sont issues d'analyses en sous-groupes présélectionnés. Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 17.

Dans les premières données publiées de l'étude CHECKMATE 227 (nivolumab/ipilimumab vs chimiothérapie standard), l'analyse exploratoire en sous-groupes présélectionnés n'a pas montré d'amélioration de la survie globale en faveur de la double immunothérapie chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % (médianes de SG : 15,1 mois vs 15,1 mois ; HR = 0,94 ; IC₉₅ % : 0,75-1,18) (n = 396) [HELLMANN2019] **(NP2)**. Les données de l'essai à 5 ans rapportent un risque instantané de décès similaire (HR = 0,90 ; IC₉₅ % : 0,72-1,12) [BRAHMER2023] **(NP2)**.

Dans l'analyse poolée réalisée sur 1 332 patients traités en 1^{re} ligne par l'association nivolumab/ipilimumab à partir des données de sous-groupes des études CHECKMATE 227, CHECKMATE 817 (cohorte A), CHECKMATE 568 Part 1 et CHECKMATE 012 (bras P et Q), 401 sujets présentaient une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %. La médiane de survie globale rapportée dans ce sous-groupe était de 17,1 mois (IC₉₅ % : 15,1-20,1), avec un taux de survie à 3 ans de 30 % [BORGHAEI2022] **(NP3)**.

Dans l'étude MYSTIC (durvalumab/tremelimumab vs chimiothérapie standard), il est à souligner que l'analyse exploratoire présélectionnée a rapporté des résultats chez les patients avec une expression de PD-L1 comprise entre 25 % et 49 %. Les médianes de survie globale étaient de 10,5 mois (IC₉₅ % : 5,3-16,7) chez les patients traités par l'association durvalumab/tremelimumab (n = 55) vs 13,3 mois (IC₉₅ % : 8,4-16,3) chez les patients traités par chimiothérapie (n = 55) (HR = 0,95 ; IC₉₅ % : 0,62-1,45) [RIZVI2020] **(NP2)**.

Tableau 17. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 1-49 %	SG (Hazard Ratio) [†]	SSP (Hazard Ratio)
CHECKMATE 227 [HELLMANN2019] [BRAHMER2023]	Toutes histologies	Nivolumab/ipilimumab	583	191	0,90 (IC ₉₅ % : 0,72-1,12)	Non rapportée
		Carboplatine ou cisplatine + paclitaxel ou pemetrexed ou gemcitabine	583	205		
MYSTIC [RIZVI2020]	Toutes histologies	Durvalumab + tremelimumab	372	55*	0,95 (IC ₉₅ % : 0,62-1,45)	Non rapportée
		Carboplatine ou cisplatine + paclitaxel ou pemetrexed ou gemcitabine	372	55*		

[†] Les résultats présentés dans ce tableau correspondent aux données les plus récentes publiées pour chaque étude.

* Expression de PD-L1 comprise entre 25 % et 49 %.

• **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4 ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE**

Un seul des essais pivots de phase III ayant évalué les anti-PD-1 ou anti-PD-L1 administrés en association à un anti-CTLA-4 et à une chimiothérapie a rapporté des données de survie globale chez les patients dont l'expression de PD-L1 était comprise entre 1 % et 49 %. Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 18.

À partir des premières données publiées de l'étude CHECKMATE 9LA (nivolumab/ipilimumab/2 cycles de chimiothérapie vs 4 cycles de chimiothérapie standard), l'analyse exploratoire en sous-groupes présélectionnés a montré une amélioration significative de la survie globale dans le bras expérimental par rapport au bras contrôle chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % (médianes de SG : 15,4 mois (IC₉₅ % : 12,6-NA) vs 10,4 mois (IC₉₅ % : 8,7-12,4) ; HR = 0,61 ; IC₉₅ % : 0,44-0,84) (n = 233) [PAZ-ARES2021] **(NP2)**. Dans les données les plus récemment publiées, qui rapportaient les résultats de l'étude à 2 ans, les médianes de survie globale étaient de 15,2 mois (IC₉₅ % : 12,6-21,2) chez les patients traités par l'association nivolumab/ipilimumab/2 cycles de chimiothérapie vs 10,4 mois (IC₉₅ % : 8,7-12,4) chez les patients traités par chimiothérapie standard (HR = 0,70 ; IC₉₅ % : 0,52-0,94) [RECK2021 - 2] **(NP2)**.

Il est à noter que l'étude POSEIDON, qui a comparé l'association durvalumab/chimiothérapie à la chimiothérapie standard de 1^{re} ligne, ne rapporte pas de données spécifiques aux patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % [JOHNSON2022].

Tableau 18. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 et à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard, chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 1-49 %	SG (Hazard Ratio) [†]	SSP (Hazard Ratio)
CHECKMATE 9LA [PAZ-ARES2021] [RECK2021 - 2]	Toutes histologies	Nivolumab/ipilimumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel ^{a*}	361	127	0,70 (IC ₉₅ % : 0,52-0,94)	Non rapportée
		Carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	358	106		

* Associations bénéficiant d'une AMM chez les patients avec une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % à la date de publication de ce thésaurus.

[†] Les résultats présentés dans ce tableau correspondent aux données les plus récentes publiées pour chaque étude.

^a 2 cycles de chimiothérapie à l'induction du traitement.

• ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-IL-1 BÊTA ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE

Un essai randomisé de phase III a rapporté, dans son analyse en sous-groupes, des résultats de survie sans progression chez des patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % et traités par un anti-PD-1 en association à un anticorps anti-IL-1 bêta. Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 19.

Dans l'étude CANOPY-1 (canakinumab/pembrolizumab/chimiothérapie vs pembrolizumab/chimiothérapie), l'analyse en sous-groupes présélectionnés n'a pas rapporté d'amélioration significative de la survie sans progression en faveur de l'association atezolizumab/chimiothérapie dans cette population (HR = 0,83 ; IC₉₅ % : 0,48-1,43) (n = 147) [TAN2023] (NP2).

Tableau 19. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-IL-1 bêta vs chimio-immunothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 1-49 %	SG (Hazard Ratio)	SSP (Hazard Ratio)
CANOPY-1 [TAN2023]	Toutes histologies	Canakinumab + pembrolizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel ou nab-paclitaxel	320	75	Non rapportée	0,83 (IC ₉₅ % : 0,48-1,43)
		Placebo + pembrolizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel ou nab-paclitaxel	323	72		

• TOUS SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES CONTENANT DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Des méta-analyses en réseau ont effectué des comparaisons indirectes entre plusieurs types de schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie dans des analyses en sous-groupes se rapportant aux patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %. Leurs principaux résultats sont reportés dans le tableau 20 [LIU2020] [MAO2021] (NP4).

Tableau 20. Résultats d'efficacité et classements rapportés dans les méta-analyses en réseau ayant comparé indirectement les schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie chez les patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %

Nom de l'étude et histologie	Protocoles de traitement	Essais cliniques inclus	Nb de patients PD-L1 1-49 %	Résultats des méta-analyses en réseau et classement des schémas thérapeutiques
[LIU2020] Toutes histologies	Immunothérapies : Pembrolizumab	KEYNOTE-024 KEYNOTE-042* KEYNOTE-021 KEYNOTE-189 KEYNOTE-407	Non précisé (N total : 6 124)	Résultats significatifs pour la SG (7 essais) : • Pembrolizumab/CT > pembrolizumab (HR = 0,63 ; IC ₉₅ % : 0,43-0,91) • Atezolizumab/CT < pembrolizumab/CT (HR = 1,70 ; IC ₉₅ % : 1,10-2,50)
	Chimio-immunothérapies : Pembrolizumab/CT, atezolizumab/CT Chimio-immunothérapies + anti-VEGF : Atezolizumab/CT/beva	IMPOWER110 IMPOWER130 IMPOWER131 IMPOWER132 IMPOWER150	Non précisé (N total : 6 124)	Résultats significatifs pour la SSP (6 essais) : • Pas de différences significatives observées sur les résultats de SSP entre les schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie Résultats significatifs pour l'ORR (5 essais) : • Atezolizumab/CT/beva > atezolizumab/CT (OR = 1,30 ; IC ₉₅ % : 1,10-1,70)

[MAO2021] Toutes histologies	Chimio-immunothérapies : Pembrolizumab/CT, atezolizumab/CT, nivolumab/CAT, camrelizumab/CT, tislezumab/CT, ipilimumab/CT Chimio-immunothérapies + anti-VEGF : Atezolizumab/CT/beva, nivolumab/CT/beva Doubles immunothérapies/CT : Nivolumab/ipilimumab/CT Doubles immunothérapies/CT : Nivolumab/ipilimumab/CT	KEYNOTE-021 (G) KEYNOTE-189 KEYNOTE-407 IMPOWER130 IMPOWER131 IMPOWER132 IMPOWER150 CHECKMATE227 CHECKMATE227 Part2 CHECKMATE 9LA TASUKI52 CAMEL RATIONALE304 RATIONALE307 NCT01285609	Non précisé (N total : 8 467)	Résultats significatifs pour la SG : • Pas de différences significatives observées sur les résultats de SG entre les schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie Probabilités de classement pour la SG : 1/ Doubles immunothérapies (78 %)
				Résultats significatifs pour la SSP : • Pas de différences significatives observées sur les résultats de SSP entre les schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie Probabilités de classement pour la SSP : 1/ Chimio-immunothérapies + anti-VEGF (96 %)
				Résultats significatifs pour l'ORR : • Pas de différences significatives observées sur les résultats d'ORR entre les schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie Probabilités de classement pour l'ORR : 1/ Chimio-immunothérapies + anti-VEGF (95 %)

* Inclut également l'effectif de l'étude KEYNOTE-042 conduite en Chine (Wu et al. 2019).

♦ Patients avec une expression de PD-L1 < 1 %

• ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE

Un seul des essais pivot de phase III ayant évalué l'efficacité et la tolérance des anti-PD-1 ou anti-PD-L1 administrés en monothérapie a rapporté des données chez les patients n'exprimant pas PD-L1. Ses résultats principaux sont reportés dans le tableau 21.

Dans son analyse en sous-groupes préspecifiés réalisée chez certains sous-groupes de patients en fonction de leur niveau d'expression de PD-L1, l'étude MYSTIC (durvalumab vs chimiothérapie standard), a rapporté un effet délétère du durvalumab sur la survie globale par rapport à la chimiothérapie standard chez les patients avec une expression < 1 % (médianes de SG : 10,1 mois (IC₉₅ % : 6,7-12,2) vs 10,3 mois (IC₉₅ % : 7,9-12,9) ; HR = 1,18 ; IC₉₅ % : 0,86-1,62) [RIZVI2020] (NP2).

Tableau 21. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 < 1 %	SG (Hazard Ratio)	SSP (Hazard Ratio)
MYSTIC [RIZVI2020]	Toutes histologies	Durvalumab	374	95	1,18 (IC ₉₅ % : 0,86-1,62)	Non rapportée
		Chimiothérapie standard	372	83		

• ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE

Dix-sept essais pivot de phase III ont rapporté des résultats sur la survie sans progression et/ou la survie globale chez des patients présentant une expression de PD-L1 < 1 % et traités par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association à une chimiothérapie. Il est à souligner que les données rapportées en fonction de l'expression de PD-L1 dans chacun de ces essais sont issues d'analyses en sous-groupes préspecifiés. Les résultats principaux sont reportés dans les tableaux 22 et 23.

Dans l'étude KEYNOTE-189 (pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed vs sels de platine/pemetrexed dans les formes non épidermoïdes), l'analyse en sous-groupes préspecifiés a montré une amélioration significative de

la survie globale (HR = 0,59 ; IC₉₅ % : 0,38-0,92) et une amélioration non significative de la survie sans progression (HR = 0,75 ; IC₉₅ % : 0,53-1,05) en faveur de l'association pembrolizumab/chimiothérapie dans la partie de l'effectif présentant une expression de PD-L1 < 1 % (n = 190) [GANDHI2018] (NP2). Les données les plus récentes disponibles pour cette étude ont confirmé la significativité de ces résultats à 5 ans dans cette population, avec des médianes de survie globale respectives de 17,2 mois (IC₉₅ % : 13,8-22,8) vs 10,2 mois (IC₉₅ % : 7,0-13,5) (HR = 0,55 ; IC₉₅ % : 0,39-0,76) et des médianes de survie sans progression de 6,2 mois (IC₉₅ % : 4,9-8,3) vs 5,1 mois (IC₉₅ % : 4,5-6,8) (HR = 0,67 ; IC₉₅ % : 0,49-0,92). Les taux de survie globale et de survie sans progression étaient respectivement de 9,6 % (IC₉₅ % : 5,3-15,6) et 2,4 % (IC₉₅ % : 0,7-6,3) chez les patients traités par l'association pembrolizumab/chimiothérapie et de 5,3 % (IC₉₅ % : 1,4-13,2) et non évaluables chez les patients traités par chimiothérapie [GARASSINO2023] (NP2).

Dans l'étude KEYNOTE-407 (pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel ou nab-paclitaxel vs carboplatine/paclitaxel ou nab-paclitaxel dans les formes épidermoïdes), l'analyse en sous-groupes présélectionnés a montré une amélioration significative de la survie globale (HR = 0,61 ; IC₉₅ % : 0,38-0,98) et de la survie sans progression (HR = 0,68 ; IC₉₅ % : 0,47-0,98) en faveur de l'association pembrolizumab/chimiothérapie (n = 194) [PAZ-ARES2018] (NP2). Dans les données les plus récemment publiées, l'amélioration de la survie globale chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 % n'était plus statistiquement significative (HR = 0,83 ; IC₉₅ % : 0,61-1,13), avec des médianes respectives de 15,0 mois (IC₉₅ % : 13,2-19,4) vs 11,0 mois (IC₉₅ % : 8,7-13,8) et des taux de survie à 5 ans de 10,7 % (IC₉₅ % : 4,8-19,2) vs 13,1 % (IC₉₅ % : 7,3-20,7). Les résultats de survie sans progression rapportaient, quant à eux, des médianes respectives de 6,3 mois (IC₉₅ % : 6,1-8,5) vs 5,9 mois (IC₉₅ % : 4,4-6,2) (HR = 0,70 ; IC₉₅ % : 0,52-0,95) et des taux à 5 ans de 7,1 % (IC₉₅ % : 2,6-14,6) vs 6,7 % (IC₉₅ % : 2,8-13,1) [NOVELLO2023] (NP2).

Les résultats de ces 2 essais pour les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 % ont été inclus dans une analyse poolée réalisée à partir des données de sous-groupes des études KEYNOTE-189, KEYNOTE-407 et KEYNOTE-021 (cohorte G). L'effectif total de l'analyse était composé de 444 patients, parmi lesquels 256 sujets avaient reçu l'association pembrolizumab/chimiothérapie et 188 avaient reçu la chimiothérapie standard de 1^{re} ligne. Le suivi médian entre la randomisation et le cut off des études était de 28,0 mois (bornes : 14,7-55,4). Les résultats d'efficacité poolés rapportent une amélioration significative de la survie globale chez les patients traités par l'association pembrolizumab/chimiothérapie par rapport aux patients traités par la chimiothérapie (médianes de SG : 19,0 mois (IC₉₅ % : 15,5-22,8) vs 11,4 mois (IC₉₅ % : 9,4-13,5) : HR = 0,63 ; IC₉₅ % : 0,50-0,79). Les taux de survie estimés à 12 mois et à 24 mois dans chacun des bras de l'étude étaient respectivement de 67,4 % (IC₉₅ % : 61,3-71,8) vs 47,9 % (IC₉₅ % : 40,6-54,9) et de 41,0 % (IC₉₅ % : 34,6-47,2) vs 25,4 % (IC₉₅ % : 19,0-32,3). La survie sans progression était également significativement améliorée, avec des médianes de 6,9 mois (IC₉₅ % : 6,2-8,8) vs 5,8 mois (IC₉₅ % : 4,8-6,2) (HR = 0,68 ; IC₉₅ % : 0,56-0,83), des taux de survie sans progression estimés à 12 mois de 32,8 % (IC₉₅ % : 27,0-38,7) vs 19,3 % (IC₉₅ % : 13,9-25,3) et des taux de survie sans progression estimés à 24 mois de 17,1 % (IC₉₅ % : 12,5-22,4) vs 8,5 % (IC₉₅ % : 4,8-13,5). Les taux de réponse objective et la durée de réponse médiane étaient respectivement de 50 % (IC₉₅ % : 43,7 %-56,3%) et 8,5 mois dans le groupe pembrolizumab/chimiothérapie et de 29,8 % (IC₉₅ % : 23,4-36,9) et 6,9 mois dans le groupe chimiothérapie. Il est à noter que seuls 16 patients inclus dans le groupe pembrolizumab/chimiothérapie (6,3 %) ont complété les 2 ans du protocole de traitement. Leur taux de réponse objective était de 87,5 % (IC₉₅ % : 61,7-98,4), leur survie sans progression médiane était de 47,4 mois (IC₉₅ % : 7,6-46,0), pour un taux de survie à 3 ans de 100 % - tous les patients étant encore en vie au moment du cut off [BORGHAEI2020] (NP2).

Dans l'étude EMPOWER-LUNG 3 Part 2 (cemiplimab/chimiothérapie vs chimiothérapie standard dans les formes épidermoïdes et non épidermoïdes), la survie globale apparaissait similaire entre les deux bras de traitement (HR = 0,94 ; IC₉₅ % : 0,62-1,42) tandis que la survie sans progression ne présentait pas d'amélioration significative en faveur de l'association cemiplimab/chimiothérapie (HR = 0,73 ; IC₉₅ % : 0,50-1,08) (n = 139) [MAKHARADZE2023] (NP2).

Dans l'étude IMPOWER130 (atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel vs carboplatine/nab-paclitaxel dans les formes non épidermoïdes), la faible expression de PD-L1 était définie par un niveau d'expression < 1 % sur les cellules tumorales et sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur. Les résultats d'efficacité ont rapporté une amélioration non significative de la survie globale (médianes de SG : 15,2 mois vs 12,0 mois ; HR = 0,81 ; IC₉₅ % : 0,61-1,08) et une amélioration de la survie sans progression (médianes de SSP : 6,2 mois vs 4,7 mois ;

HR = 0,72 ; IC_{95 %} : 0,56-0,91) en faveur de l'association atezolizumab/chimiothérapie (n = 356) [WEST2019] (NP2).

Dans l'étude IMPOWER132 (atezolizumab/sels de platine/pemetrexed vs sels de platine/pemetrexed dans les formes non épidermoïdes), l'analyse en sous-groupes présélectionnés a montré une amélioration significative de la survie globale (médianes de SG : 15,9 mois vs 10,5 mois ; HR = 0,67 ; IC_{95 %} : 0,46-0,96) et de la survie sans progression (médianes de SSP : 8,5 mois vs 4,9 mois ; HR non stratifié = 0,45 ; IC_{95 %} : 0,31-0,64) en faveur de l'association atezolizumab/chimiothérapie chez les patients avec une expression de PD-L1 < 1 % sur les cellules tumorales ou les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (n = 163) [NISHIO2021] (NP2).

L'étude IMPOWER131 (atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel vs carboplatine/nab-paclitaxel dans les formes épidermoïdes) a rapporté une amélioration modérée et non significative de la survie globale (médianes de SG : 14,0 mois vs 12,5 mois ; HR = 0,87 ; IC_{95 %} : 0,67-1,13) et de la survie sans progression (médianes de SSP : 5,7 mois vs 5,6 mois ; HR = 0,82 ; IC_{95 %} : 0,65-1,04) en faveur de l'association atezolizumab/chimiothérapie chez les patients dont l'expression de PD-L1 était négative (n = 331) [JOTTE2020] (NP2).

Dans l'étude POSEIDON (durvalumab/chimiothérapie vs chimiothérapie dans les formes épidermoïdes et non épidermoïdes), la survie globale apparaissait similaire entre les deux bras de traitement (HR = 0,99 ; IC_{95 %} : 0,76-1,30) chez les patients dont l'expression de PD-L1 était < 1 % (n = 243) [JOHNSON2022] (NP2).

Dans l'étude CHECKMATE 227 Part 2 (nivolumab/chimiothérapie vs chimiothérapie dans les formes épidermoïdes et non épidermoïdes), l'analyse en sous-groupes présélectionnés menée sur la population en ITT en fonction du niveau d'expression de PD-L1 a montré une amélioration de la survie globale en faveur de l'association nivolumab/chimiothérapie chez les patients n'exprimant pas PD-L1 (médianes de SG : 17,2 mois vs 14,2 mois ; HR = 0,76 ; IC_{95 %} : 0,58-1,00) (n = 304). Ce bénéfice de survie n'était pas retrouvé dans la part de l'effectif présentant un CBNPC non épidermoïde (médianes de SG : 15,8 mois vs 14,5 mois ; HR = 0,91 ; IC_{95 %} : 0,66-1,25) (n = 231) [BORGHAEI2023] (NP2).

Tableau 22. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III internationales ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 < 1 %	SG (Hazard Ratio)	SSP (Hazard Ratio)
KEYNOTE-189 [GARASSINO2023]	Non épi.	Pembrolizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed*	410	127	0,55 (IC _{95 %} : 0,39-0,76)	0,67 (IC _{95 %} : 0,49-0,92)
		Placebo + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	206	63		
KEYNOTE-407 [NOVELLO2023]	Épi.	Pembrolizumab + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel*	278	95	0,83 (IC _{95 %} : 0,61-1,13)	0,70 (IC _{95 %} : 0,52-0,95)
		Placebo + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel	281	99		
EMPOWER-LUNG 3 Part 2 [MAKHARADZE2023]	Toutes histologies	Cemiplimab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	312	95	0,94 (IC _{95 %} : 0,62-1,42)	0,73 (IC _{95 %} : 0,50-1,08)
		Placebo + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	154	44		

IMPOWER130 [WEST2019]	Non épi.	Atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel*	451	235	0,81 (IC ₉₅ % : 0,61-1,08)	0,72 (IC ₉₅ % : 0,56-0,91)
		Carboplatine + nab-paclitaxel	228	121		
IMPOWER132 [NISHIO2021]	Non épi.	Atezolizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	292	88	0,67 (IC ₉₅ % : 0,46-0,96)	0,45 (IC ₉₅ % : 0,31-0,64)
		Carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	286	75		
IMPOWER131 [JOTTE2020]	Épi.	Atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel	343	160	0,87 (IC ₉₅ % : 0,67-1,13)	0,82 (IC ₉₅ % : 0,65-1,04)
		Carboplatine + nab-paclitaxel	340	171		
POSEIDON [JOHNSON2022]	Toutes histologies	Durvalumab + carboplatine ou cisplatine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab- paclitaxel	338	113	0,99 (IC ₉₅ % : 0,76-1,30)	Non rapportée
		Carboplatine ou cisplatine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab- paclitaxel	337	130		
CHECKMATE 227 Part 2 [BORGHAEI2023]	Toutes histologies	Nivolumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	377	150	0,76 (IC ₉₅ % : 0,58-1,00)	Non rapportée
		Carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	378	154		
	Non épi.	Nivolumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	270	113	0,91 (IC ₉₅ % : 0,66-1,25)	Non rapportée
		Carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	273	118		

* Associations bénéficiant d'une AMM chez les patients avec une expression de PD-L1 < 1 % à la date de publication de ce thésaurus.

Enfin, les 9 essais de phase III randomisés, multicentriques et menés exclusivement en Chine ont également rapporté des résultats sur plusieurs anti-PD-1/anti-PD-L1 administrés en association avec une chimiothérapie standard de 1^{re} ligne à base de sels de platine (tislelizumab, toripalimab, penpulimab, camrelizumab, sintilimab et sugemalimab). Les données d'efficacité relatives aux patients présentant une expression de PD-L1 négative étaient rapportées dans les analyses en sous-groupes, dont les résultats sont présentés dans le tableau 22. Le traitement par l'association immunothérapie/chimiothérapie était associé à une amélioration de la survie sans progression significative dans 5 études (patients traités par toripalimab, penpulimab, sugemalimab, camrelizumab dans les formes épidermoïdes et sintilimab dans les formes épidermoïdes) et non significative dans 4 études (patients traités par tislelizumab, camrelizumab dans les formes non épidermoïdes et sintilimab dans les formes non épidermoïdes). Parmi les 3 études rapportant des données de survie globale (CHOICE-01, AK105-302 et CAMEL-SQ), une seule a montré une amélioration significative en faveur de l'association immunothérapie/chimiothérapie (patients traités par camrelizumab dans les formes épidermoïdes) [LU2021] (NP4) [REN2022] [WANG2021] [WANG2023] [YANG2020] [ZHONG2024] [ZHOU2021 - 1] [ZHOU2021 - 2] [ZHOU2022] (NP2).

Tableau 23. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III menées en Chine ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 < 1 %	SG (Hazard Ratio)	SSP (Hazard Ratio)
AK105-302 [ZHONG2024]	Épi.	Penpulimab + carboplatine + paclitaxel	175	59	0,69 (IC ₉₅ % : 0,41-1,17)	0,55 (IC ₉₅ % : 0,36-0,84)
		Placebo + carboplatine + paclitaxel	175	57		
CAMEL [ZHOU2021 - 1]	Non épi.	Camrelizumab + carboplatine + pemetrexed	205	49	Non rapportée	0,76 (IC ₉₅ % : 0,45-1,26)
		Carboplatine + pemetrexed	207	69		
CAMEL-SQ [REN2022]	Épi.	Camrelizumab + carboplatine + paclitaxel	193	91	0,62 (IC ₉₅ % : 0,41-0,94)	0,49 (IC ₉₅ % : 0,35-0,68)
		Placebo + carboplatine + paclitaxel	196	97		
CHOICE-01 [WANG2023]	Toutes histologies	Toripalimab + carboplatine ou cisplatine + nab-paclitaxel ou pemetrexed	309	139	0,79 (IC ₉₅ % : 0,49-1,31)	0,47 (IC ₉₅ % : 0,32-0,71)
		Placebo + carboplatine ou cisplatine + nab-paclitaxel ou pemetrexed	156			
GEMSTONE-302 [ZHOU2022]	Toutes histologies	Sugemalimab + carboplatine + paclitaxel ou pemetrexed	320	124	Non rapportée	0,56 (IC ₉₅ % : 0,40-0,77)
		Placebo + carboplatine + paclitaxel ou pemetrexed	159	64		
ORIENT-11 [YANG2020]	Non épi.	Sintilimab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	266	85	Non rapportée	0,664 (IC ₉₅ % : 0,406-1,086)
		Placebo + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	131	44		
ORIENT-12 [ZHOU2021 - 2]	Épi.	Sintilimab + carboplatine ou cisplatine + gemcitabine	179	59	Non rapportée	0,548 (IC ₉₅ % : 0,368-0,815)
		Placebo + carboplatine ou cisplatine + gemcitabine	178	63		
RATIONALE 304 [LU2021]	Non épi.	Tislelizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	223	96	Non rapportée	0,758 (IC ₉₅ % : 0,469-1,224)
		Carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	111	48		

RATIONALE 307 [WANG2021]	Épi.	Tislelizumab + carboplatine + paclitaxel*	120	48	Non rapportée	0,64 (IC ₉₅ % : 0,37-1,10)
		Carboplatine + paclitaxel	121	49		
		Tislelizumab + carboplatine + nab-paclitaxel*	119	47	Non rapportée	0,69 (IC ₉₅ % : 0,41-1,18)
		Carboplatine + paclitaxel	121	49		

* Associations bénéficiant d'une AMM chez les patients avec une expression de PD-L1 < 1 % à la date de publication de ce thésaurus.

Deux études récemment publiées ont rapporté des résultats en vie réelle pour l'association pembrolizumab/chimiothérapie administrée en 1^{re} ligne chez les patients présentant une expression de PD-L1 négative

Dans l'étude rétrospective multicentrique française CAP29, qui a étudié en vie réelle l'association pembrolizumab/carboplatine/pemetrexed administrée en 1^{re} ligne chez 121 patients présentant un CBNPC non épidermoïde de stade avancé, le sous-groupe de patients présentant une expression de PD-L1 < 1 % (n = 54) présentait des médianes de survie globale et de survie sans progression de 15,1 mois (IC₉₅ % : 13,0-NA) et 6,0 mois (IC₉₅ % : 5,1-10,1). Ces résultats sont décrits par les auteurs comme étant proches de ceux obtenus dans les essais cliniques randomisés [RENAUD2023] (NP4).

L'étude rétrospective multicentrique néerlandaise de Verschueren *et al.*, qui a cherché à comparer des résultats de survie observés en vie réelle pour l'association pembrolizumab/chimiothérapie par rapport aux résultats issus des essais cliniques randomisés, a également rapporté des résultats dans ce sous-groupe de patients. Dans la cohorte « non épidermoïde » de l'étude (n = 486), les 269 patients inclus avec une expression de PD-L1 < 1 % avaient un âge médian de 66 ans, un PS 0- 1 dans 68,4 % des cas (10 % avec PS ≥ 2) et des métastases cérébrales dans 18,6 % des cas. Le traitement administré reposait sur un traitement d'induction par pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed, suivi d'une maintenance par pembrolizumab/pemetrexed. La médiane de survie globale dans ce sous-groupe était significativement plus basse que celle rapportée dans l'essai KEYNOTE-189 (médianes de SG : 10,0 mois vs 17,2 mois ; HR = 1,38 ; IC₉₅ % : 1,06-1,78). Dans la cohorte « épidermoïde » de l'étude (n = 117), les 70 patients inclus avec une expression de PD-L1 < 1 % avaient un âge médian de 71 ans, un PS 0- 1 dans 68,6 % des cas (11,4 % avec PS ≥ 2) et des métastases cérébrales dans 5,7 % des cas. Le traitement administré reposait sur un traitement d'induction par pembrolizumab/sels de platine/paclitaxel, suivi d'une maintenance par pembrolizumab. La médiane de survie globale dans ce sous-groupe était également plus basse que celle rapportée dans l'essai KEYNOTE-407 (médianes de SG : 10,0 mois vs 15,0 mois ; HR = 1,37 ; IC₉₅ % : 0,92-2,04) [VERSCHUEREN2023] (NP4).

• ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-VEGF ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE

Deux essais pivot de phase III ont rapporté des résultats de survie sans progression chez des patients présentant une expression de PD-L1 < 1 % et traités par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association au bevacizumab et à une chimiothérapie standard (formes non épidermoïdes). Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 24.

Dans l'étude IMPOWER150 (atezolizumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel vs bevacizumab/carboplatine/paclitaxel), la faible expression de PD-L1 était également définie par un niveau d'expression < 1 % sur les cellules tumorales et sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur. L'analyse en sous-groupes préspecifiés a montré une amélioration significative de la survie sans progression en faveur de l'association atezolizumab/chimiothérapie dans cette population (médianes de SSP : 7,1 mois vs 6,9 mois ; HR = 0,77 ; IC₉₅ % : 0,61-0,99) (n = 338) [SOCINSKI2018] (NP2).

Dans l'étude TASUKI-52 (nivolumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel vs bevacizumab/carboplatine/paclitaxel), l'analyse intermédiaire en sous-groupes préspecifiés a montré une amélioration significative de

la survie sans progression en faveur de l'association nivolumab/chimiothérapie chez les patients avec une expression de PD-L1 négative (médianes de SSP : 13,6 mois vs 8,4 mois ; HR = 0,55 ; IC₉₅ % : 0,38-0,78) (n = 240) [SUGAWARA2021] (NP2).

Tableau 24. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association au bevacizumab et à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 < 1 %	SG (Hazard Ratio)	SSP (Hazard Ratio)
IMPOWER150 [SOCINSKI2018]	Non épi.	Atezolizumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel*	356	166	Non rapportée	0,77 (IC ₉₅ % : 0,61-0,99)
		Bevacizumab + carboplatine + paclitaxel	336	167		
TASUKI-52 [SUGAWARA2021]	Non épi.	Nivolumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel	275	120**	Non rapportée	0,55 (IC ₉₅ % : 0,38-0,78)
		Placebo + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel	275	120**		

* Associations bénéficiant d'une AMM chez les patients avec une expression de PD-L1 < 1 % à la date de publication de ce thésaurus.

** Effectif incluant 5 patients dont l'expression de PD-L1 était indéterminée.

- ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4

Deux essais pivot de phase III ont rapporté des résultats de survie globale chez des patients présentant une expression de PD-L1 < 1 % et traités par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 vs chimiothérapie standard. Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 25.

L'efficacité de l'association nivolumab/ipilimumab par rapport à la chimiothérapie standard en 1^{re} ligne de traitement chez les patients avec une expression de PD-L1 négative (n = 373) constituait un des critères secondaires d'efficacité de l'étude CHECKMATE 227. Dans les premières données publiées, à l'issue d'un suivi minimum de 29,3 mois, les patients traités par la double immunothérapie présentaient une survie globale améliorée par rapport aux patients traités par chimiothérapie, avec des taux de survie à 2 ans respectifs de 40 % vs 23 % et des médianes de survie globale respectives de 17,2 mois (IC₉₅ % : 12,8-22,0) vs 12,2 mois (IC₉₅ % : 9,2-14,3) (HR = 0,62 ; IC₉₅ % : 0,48-0,78) [HELLMANN2019] (NP2). Les données les plus récemment publiées, à l'issue d'un suivi médian de 66,7 mois, rapportent des taux de survie à 5 ans de 19 % et 7 % respectivement, avec des médianes de survie globale de 17,4 mois (IC₉₅ % : 13,2-22,0) vs 12,2 mois (IC₉₅ % : 9,2-14,3) (HR = 0,65 ; IC₉₅ % : 0,52-0,81). Les médianes de survie sans progression étaient de 5,1 mois (IC₉₅ % : 3,5-6,4) vs 4,7 mois (IC₉₅ % : 4,2-5,6) (HR = 0,75 ; IC₉₅ % : 0,59-0,95) [BRAHMER2023] (NP2).

Dans l'analyse poolée réalisée sur 1 332 patients traités en 1^{re} ligne par l'association nivolumab/ipilimumab à partir des données de sous-groupes des études CHECKMATE 227, CHECKMATE 817 (cohorte A), CHECKMATE 568 Part 1 et CHECKMATE 012 (bras P et Q), 505 sujets présentaient une expression de PD-L1 < 1 %. La médiane de survie globale rapportée dans ce sous-groupe était de 15,4 mois (IC₉₅ % : 13,3-18,6), avec un taux de survie à 3 ans de 30 % [BORGHAEI2022] (NP3).

Dans l'étude MYSTIC (durvalumab/tremelimumab vs chimiothérapie standard), l'analyse préspecifiée réalisée sur certains sous-groupes de patients en fonction de leur niveau d'expression de PD-L1 a rapporté une amélioration non significative de la survie globale en faveur de l'association durvalumab/tremelimumab chez les patients avec une expression < 1 % (médianes de SG : 11,9 mois (IC₉₅ % : 9,3-18,6) vs 10,3 mois (IC₉₅ % : 7,9-12,9) ; HR = 0,73 ; IC₉₅ % : 0,51-1,04) (n = 159) [RIZVI2020] (NP2).

Enfin, une seconde étude de phase III ayant comparé l'association durvalumab/tremelimumab à la chimiothérapie standard de 1^{re} ligne a rapporté des résultats issus d'une analyse en sous-groupes présélectionnés chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %. L'essai NEPTUNE a été mené sur un effectif de 823 patients présentant un CBNPC localement avancé et/ou métastatique sans altérations EGFR ou translocation ALK. Les patients étaient randomisés en ouvert entre un bras de traitement par durvalumab 20 mg/kg (toutes les 4 semaines jusqu'à progression) combiné au tremelimumab (1 mg/kg toutes les 4 semaines avec un maximum de 4 cycles) (n = 410) et un bras de contrôle par chimiothérapie à base de sels de platine (n = 413). Les protocoles de chimiothérapie étaient laissés au choix de l'investigateur parmi les options suivantes : carboplatine/paclitaxel (toutes histologies), cisplatine ou carboplatine/gemcitabine (formes épidermoïdes) et cisplatine ou carboplatine/pemetrexed (formes non épidermoïdes). Si l'ensemble des patients randomisés dans le bras expérimental ont reçu l'association durvalumab/tremelimumab, seuls 399 patients ont reçu la chimiothérapie dans le bras de contrôle. Les niveaux d'expression de PD-L1 utilisés dans cette étude pour la stratification des patients étaient de 25 % et 1 %, d'où l'absence de données de sous-groupes rapportées pour les populations avec une expression ≥ 50 % ou comprise entre 1 % et 49 %. Au total, 195 patients présentaient une expression de PD-L1 < 1 %. L'analyse en sous-groupes présélectionnés menée dans cet effectif a rapporté un effet délétère de l'association durvalumab/tremelimumab sur la survie globale par rapport à la chimiothérapie (HR = 1,06 ; IC₉₅ % : 0,78-1,45). Le niveau d'expression de PD-L1 était mesuré dans cette étude avec le test SP263. Il est à noter que l'essai NEPTUNE n'a pas satisfait à son critère principal (survie globale dans la population présentant une charge tumorale mutationnelle (TMB) sérique ≥ 20 mutations par mégabase) [DE CASTRO2023 - 2] (NP2).

Tableau 25. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 < 1 %	SG (Hazard Ratio) [†]	SSP (Hazard Ratio)
CHECKMATE 227 [BRAHMER2023]	Toutes histologies	Nivolumab/ipilimumab	583	187	0,65 (IC ₉₅ % : 0,52-0,81)	0,75 (IC ₉₅ % : 0,59-0,95)
		Carboplatine ou cisplatine + paclitaxel ou pemetrexed ou gemcitabine	583	186		
MYSTIC [RIZVI2020]	Toutes histologies	Durvalumab + tremelimumab	372	76	0,73 (IC ₉₅ % : 0,51-1,04)	Non rapportée
		Carboplatine ou cisplatine + paclitaxel ou pemetrexed ou gemcitabine	372	83		
NEPTUNE [DE CASTRO2023 - 2]	Toutes histologies	Durvalumab + tremelimumab	410	91	1,06 (IC ₉₅ % : 0,78-1,45)	Non rapportée
		Carboplatine ou cisplatine + paclitaxel ou pemetrexed ou gemcitabine	413	104		

[†] Les résultats présentés dans ce tableau correspondent aux données les plus récentes publiées pour chaque étude.

• ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4 ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE

Deux essais pivot de phase III ont rapporté dans leurs analyses en sous-groupes des résultats de survie globale chez des patients présentant une expression de PD-L1 < 1 % et traités par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 et à une chimiothérapie. Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 26.

Dans l'étude POSEIDON (durvalumab/tremelimumab/chimiothérapie vs chimiothérapie standard), l'analyse exploratoire en sous-groupes présélectionnés a rapporté une amélioration de la survie globale chez les patients dont

l'expression de PD-L1 était < 1 % en faveur de l'association (HR = 0,77 ; IC₉₅ % : 0,58-1,00) (n = 255) [JOHNSON2022] (NP2).

Dans les premières données publiées de l'étude CHECKMATE 9LA (nivolumab/ipilimumab/2 cycles de chimiothérapie vs 4 cycles de chimiothérapie standard), l'analyse exploratoire en sous-groupes présélectionnés a montré une amélioration significative de la survie globale dans le bras expérimental par rapport au bras contrôle chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 % (médianes de SG : 16,8 mois (IC₉₅ % : 13,7-NA) vs 9,8 mois (IC₉₅ % : 7,7-13,7) ; HR = 0,62 ; IC₉₅ % : 0,45-0,85) (n = 264) [PAZ-ARES2021] (NP2). Dans les données les plus récemment publiées, qui rapportaient les résultats de l'étude à 2 ans, les médianes de survie globale étaient de 17,7 mois (IC₉₅ % : 13,7-20,3) chez les patients traités par l'association nivolumab/ipilimumab/2 cycles de chimiothérapie vs 9,8 mois (IC₉₅ % : 7,7-13,5) chez les patients traités par chimiothérapie standard (HR = 0,67 ; IC₉₅ % : 0,51-0,88) [RECK2021 - 2] (NP2).

Tableau 26. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 et à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 < 1 %	SG (Hazard Ratio) [†]	SSP (Hazard Ratio)
POSEIDON [JOHNSON2022]	Toutes histologies	Durvalumab/tremelimumab + carboplatine ou cisplatine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab-paclitaxel*	338	125	0,77 (IC ₉₅ % : 0,58-1,00)	Non rapportée
		Carboplatine ou cisplatine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab-paclitaxel	337	130		
CHECKMATE 9LA [PAZ-ARES2021] [RECK2021 - 2]	Toutes histologies	Nivolumab/ipilimumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel ^{a*}	361	135	0,67 (IC ₉₅ % : 0,51-0,88)	Non rapportée
		Carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	358	129		

* Associations bénéficiant d'une AMM chez les patients avec une expression de PD-L1 < 1 % à la date de publication de ce thésaurus.

[†] Les résultats présentés dans ce tableau correspondent aux données les plus récentes publiées pour chaque étude.

^a 2 cycles de chimiothérapie à l'induction du traitement.

• ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-IL-1 BETA ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE

Un essai randomisé de phase III a rapporté dans son analyse en sous-groupes des résultats de survie sans progression chez des patients présentant une expression de PD-L1 négative et traités par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association à un anticorps anti-IL-1 bêta. Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 27.

Dans l'étude CANOPY-1 (canakinumab/pembrolizumab/chimiothérapie vs pembrolizumab/chimiothérapie), la survie sans progression apparaissait similaire entre les deux bras de traitement chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 % (HR = 0,99 ; IC₉₅ % : 0,71-1,36) (n = 304) [TAN2023] (NP2).

Tableau 27. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-IL-1 bêta vs chimio-immunothérapie standard chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %

Nom de l'étude	Histologie	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	Nb de patients PD-L1 < 1 %	SG (Hazard Ratio)	SSP (Hazard Ratio)
CANOPY-1 [TAN2023]	Toutes histologies	Canakinumab + pembrolizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel ou nab-paclitaxel	320	150	Non rapportée	0,99 (IC ₉₅ % : 0,71-1,36)
		Placebo + pembrolizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel ou nab-paclitaxel	323	154		

- TOUS SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES CONTENANT DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Deux méta-analyses spécifiquement menées sur des populations de patients avec une expression de PD-L1 négative ont été identifiées pour cette synthèse des données. Leurs principaux résultats sont reportés dans le tableau 28.

Une méta-analyse publiée en 2023 a cherché à synthétiser et à quantifier le bénéfice clinique induit par les chimio-immunothérapies chez les patients avec une expression de PD-L1 < 1 %, à partir des données des essais cliniques randomisés menés en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique. Elle a inclus 12 essais (1 était de phase II et 11 de phase III) ayant comparé ces associations à la chimiothérapie standard, dont : KEYNOTE-021 (cohorte G), KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, IMPOWER130, IMPOWER131, IMPOWER132, CAMEL, CAMEL-SQ, ORIENT-11, ORIENT-12, RATIONALE 304 et RATIONALE 307. Ces études ont été conduites sur une population de 5 410 patients, parmi lesquels 39 % étaient d'ethnicité asiatique. Chez les patients présentant une expression de PD-L1 négative (38,9 % de l'effectif), le traitement par chimio-immunothérapie était associé à une réduction significative du risque de décès (HR = 0,71 ; IC₉₅ % : 0,63-0,80 ; p < 0,00001 ; 9 essais) et du risque de progression (HR = 0,65 ; IC₉₅ % : 0,58-0,72 ; p < 0,00001 ; 12 essais) par rapport au traitement par chimiothérapie standard. Il était également associé à une amélioration du taux de réponse objective (ORR : 47 % vs 35,7 % ; OR = 1,86 ; IC₉₅ % : 1,46-2,38 ; p < 0,00001 ; 7 essais) [WANKHEDE2023] (NP2).

Une méta-analyse en réseau publiée en 2022 avait pour objectif d'identifier le schéma thérapeutique le plus efficace en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique chez les patients présentant une expression de PD-L1 négative. Elle a inclus 16 essais de phase III randomisés, pour un effectif total de 9 464 patients, parmi lesquels 4 n'étaient publiés que sous forme d'abstracts ou de présentations. Douze d'entre eux (KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, IMPOWER130, IMPOWER131, IMPOWER132, IMPOWER150, CHECKMATE 227, TASUKI52, ORIENT-11, CAMEL, CAMEL-SQ, RATIONALE 307) avaient comparé les chimio-immunothérapies (± bevacizumab) à la chimiothérapie standard (± bevacizumab pour les études IMPOWER150 et TASUKI-52). Les 4 autres essais inclus avaient comparé des associations anti-VEGF/chimiothérapie à la thérapie standard (EYOND, ECOG-4599, MONETI, BR29). L'analyse de la survie globale a été réalisée sur 12 essais cliniques. Les combinaisons pembrolizumab/chimiothérapie (HR poolé = 0,65 ; IC₉₅ % : 0,51-0,83), atezolizumab/chimiothérapie (HR poolé = 0,78 ; IC₉₅ % : 0,68-0,90), atezolizumab/chimiothérapie/bevacizumab (HR = 0,72 ; IC₉₅ % : 0,57-0,91) et bevacizumab/chimiothérapie (HR poolé = 0,78 ; IC₉₅ % : 0,69-0,88) présentaient un bénéfice de survie globale supérieur à celui de la chimiothérapie standard administrée seule. Le classement des scores SUCRA (surface sous la courbe de classement cumulatif) suggère que l'association pembrolizumab/chimiothérapie constitue le schéma thérapeutique le plus efficace sur la survie globale chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 % (0,809844), suivi de l'association camrelizumab/chimiothérapie (0,80248) et de l'association atezolizumab/chimiothérapie/bevacizumab (0,685744). L'analyse de la survie sans progression a été réalisée sur les 16 essais cliniques, avec un classement des scores SUCRA suggérant que l'association nivolumab/bevacizumab/chimiothérapie constitue le schéma

thérapeutique le plus efficace sur ce critère (0,952696), suivi de l'association atezolizumab/chimiothérapie/bevacizumab (0,850972) et de l'association bevacizumab/chimiothérapie (0,754502). Enfin, l'analyse de tolérance a été menée sur 14 essais cliniques. La chimiothérapie seule suivie de l'association sintilimab/chimiothérapie et de l'association pembrolizumab/chimiothérapie constitue des schémas thérapeutiques présentant le meilleur profil de toxicité [LI2022] (NP4).

D'autres méta-analyses en réseau ont effectué des comparaisons indirectes entre plusieurs types de schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie dans des analyses en sous-groupes se rapportant aux patients présentant une expression de PD-L1 < 1%. Leurs principaux résultats sont également reportés dans le tableau 28 [LIU2020] [MAO2021] [SHAO2022] (NP4).

Tableau 28. Résultats d'efficacité et classements rapportés dans les méta-analyses en réseau ayant comparé indirectement les schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %

Nom de l'étude et histologie concernée	Protocoles de traitement	Essais cliniques inclus	Nb de patients PD-L1 < 1 %	Résultats des méta-analyses en réseau et classement des schémas thérapeutiques
[WANKHEDE2023]* Toutes histologies	Chimio-immunothérapies : Pembrolizumab/CT, atezolizumab/CT, sintilimab/CT, camrelizumab/CT, tislelizumab/CT,	KEYNOTE-021 (G) KEYNOTE-189 KEYNOTE-407 IMPOWER130 IMPOWER131 IMPOWER132 ORIENT-11 ORIENT-12 CAMEL CAMEL-SQ RATIONALE304 RATIONALE307	2 104	Résultats de SG vs chimiothérapie (9 essais) : HR poolé = 0,71 ; IC ₉₅ % : 0,63-0,80 p < 0,00001
				Résultats de SSP vs chimiothérapie (12 essais) : HR poolé = 0,65 ; IC ₉₅ % : 0,58-0,72 p < 0,00001
				Résultats d'ORR vs chimiothérapie (7 essais) : OR poolé = 1,86 ; IC ₉₅ % : 1,46-2,38 p < 0,00001
[LI2022]* Toutes histologies	Chimio-immunothérapies : Pembrolizumab/CT, atezolizumab/CT, sintilimab/CT, camrelizumab/CT, tislelizumab/CT,	KEYNOTE-189 KEYNOTE-407 IMPOWER130 IMPOWER131 IMPOWER132 IMPOWER150 CHECKMATE 227 TASUKI52 ORIENT-11 CAMEL CAMEL-SQ RATIONALE 307 EYOND ECOG-4599 MONETI BR29	Non précisé (N total : 9 464)	Classement scores SUCRA pour la SG (12 essais) : 1/ Pembrolizumab/CT (0,809844) 2/ Camrelizumab/CT (0,802488) 3/ Atezolizumab/CT/beva (0,685744)
	Chimio-immunothérapies + anti-VEGF : Atezolizumab/CT/beva, nivolumab/CT/beva Doubles immunothérapies : Nivolumab/ipilimumab Anti-VEGF/CT : Bevacizumab/CT Motesanib/CT Cediranib/CT			Classement scores SUCRA pour la SSP (16 essais) : 1/ Nivolumab/CT/beva (0,952696) 2/ Atezolizumab/CT/beva (0,850972) 3/ Bevacizumab/CT (0,754502)
[LIU2020] Toutes histologies	Immunothérapies : Pembrolizumab	KEYNOTE-024 KEYNOTE-042** KEYNOTE-021 KEYNOTE-189 KEYNOTE-407 IMPOWER110 IMPOWER130 IMPOWER131 IMPOWER132 IMPOWER150	Non précisé (N total : 6 124)	Résultats significatifs pour la SG (5 essais) : ● Pas de différences significatives observées sur les résultats de SG entre les schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie
	Chimio-immunothérapies : Pembrolizumab/CT, atezolizumab/CT			Résultats significatifs pour la SSP (6 essais) : ● Atezolizumab/CT/beva > atezolizumab/CT (HR = 0,68 ; IC ₉₅ % : 0,50-0,93)
	Chimio-immunothérapies + anti-VEGF : Atezolizumab/CT/beva			Résultats significatifs pour l'ORR (5 essais) : ● Atezolizumab/CT/beva > atezolizumab/CT (OR = 1,60 ; IC ₉₅ % : 1,30-2,20)

[MAO2021] Toutes histologies	Chimio-immunothérapies : Pembrolizumab/CT, atezolizumab/CT, nivolumab/CAT, camrelizumab/CT, tislelizumab/CT, ipilimumab/CT	KEYNOTE-021 (G) KEYNOTE-189 KEYNOTE-407 IMPOWER130 IMPOWER131 IMPOWER132 IMPOWER150 CHECKMATE227 CHECKMATE227 Part2 CHECKMATE 9LA TASUKI52 CAMEL RATIONALE304 RATIONALE307 NCT01285609	Non précisé (N total : 8 467)	Résultats significatifs pour la SG : ● Pas de différences significatives observées sur les résultats de SG entre les schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie
	Chimio-immunothérapies + anti-VEGF : Atezolizumab/CT/beva, nivolumab/CT/beva			Probabilités de classement pour la SG : 1/ Doubles immunothérapies/CT (37 %)
	Doubles immunothérapies/CT : Nivolumab/ipilimumab/CT			Résultats significatifs pour la SSP : ● Chimio-immunothérapies < chimio-immunothérapies + anti-VEGF (HR = 1,60 ; IC ₉₅ % : 1,21-2,12) ● Doubles immunothérapies < chimio-immunothérapies + anti-VEGF (HR = 1,71 ; IC ₉₅ % : 1,16-2,51)
	Doubles immunothérapies/CT : Nivolumab/ipilimumab/CT			Probabilités de classement pour la SSP : 1/ Chimio-immunothérapies + anti-VEGF (100 %)
[SHAO2022] Non épidermoïde	Chimio-immunothérapies : Pembrolizumab/CT, atezolizumab/CT, sintilimab/CT, camrelizumab/CT, tislelizumab/CT, sugemalimab/CT	KEYNOTE-189 IMPOWER130 IMPOWER132 IMPOWER150 CHECKMATE 227 CHECKMATE 9LA TASUKI-52 ORIENT-11 CAMEL RATIONALE304 GEMSTONE-302	Non précisé (N total : 6130)	Résultats significatifs pour l'ORR : ● Pas de différences significatives observées sur les résultats d'ORR entre les schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie
	Chimio-immunothérapies + anti-VEGF : Atezolizumab/CT/beva, nivolumab/CT/beva			Probabilités de classement pour l'ORR : 1/ Chimio-immunothérapies + anti-VEGF (83 %)
	Doubles immunothérapies : Nivolumab/ipilimumab			Classement des RMST pour la SG (4 essais) : 1/ Pembrolizumab/CT (2,79 ; IC ₉₅ % : 10,93-4,61) 2/ Nivolumab/ipilimumab/CT (1,8 ; IC ₉₅ % : 0,04-4,61) (Autres résultats non significatifs)
	Doubles immunothérapies/CT : Nivolumab/ipilimumab/CT			Classement des RMST pour la SSP (4 essais) : 1/ Atezolizumab/CT (2,2 ; IC ₉₅ % : 1,06-3,32) (Autres résultats non significatifs)

* Méta-analyses spécifiquement menées chez les patients avec une expression de PD-L1 < 1 %.

** Inclut également l'effectif de l'étude KEYNOTE-042 conduite en Chine (Wu et al. 2019).

Enfin, la méta-analyse de Pathak *et al.* s'est intéressée à l'efficacité des chimio-immunothérapies par rapport aux doubles immunothérapies (anti-PD-1/PD-L1 + anti-CTLA-4) chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %. Elle incluait au total 12 essais cliniques randomisés (7 845 patients), parmi lesquels 8 ont comparé ces deux modalités de traitement à la chimiothérapie standard dans ce sous-groupe de patients (KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, IMPOWER130, IMPOWER131, IMPOWER132, IMPOWER150, CHECKMATE 227 et MYSTIC). Sur l'effectif de 1 946 patients présentant une expression de PD-L1 < 1 % dans ces études, la comparaison indirecte a rapporté une efficacité similaire entre la chimio-immunothérapie et la double immunothérapie en survie globale (HR = 1,17 ; IC₉₅ % : 0,84-1,57 ; I² = 10 %), en survie sans progression (HR = 0,95 ; IC₉₅ % : 0,64-1,36 ; I² = 16 %) et en réponse objective (OR = 1,54 ; IC₉₅ % : 0,65-3,70 ; I² = 11 %) [PATHAK2021] (NP4).

1.3. Conclusions de la littérature

Pour rappel, les résultats des essais pivots obtenus sur les cohortes en ITT avec leurs critères de jugement principaux figurent dans le tableau en annexe 3. Pour les combinaisons de traitement associant l'immunothérapie à d'autres molécules, les données rapportées dans les conclusions de la littérature et présentées en fonction du niveau d'expression de PD-L1 ont été mesurées sur des sous-groupes, majoritairement préspecifiés, et en critères d'efficacité exploratoires.

1.3.1. Traitement de 1^{re} ligne chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq$ 50 %

♦ Patients présentant une expression de PD-L1 $\geq$ 50 %

- *ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE*

Les données issues des études pivots montrent que le pembrolizumab, le cemiplimab et l'atezolizumab administrés en monothérapie améliorent la survie globale et la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie standard chez les patients avec une expression de PD-L1 $\geq$ 50 %, avec une survenue moins importante d'effets indésirables liés au traitement (NP1). L'absence de données prospectives et comparatives issues d'essais cliniques randomisés ne permet pas de répondre formellement à la question de la meilleure immunothérapie administrée en monothérapie en 1^{re} ligne de traitement chez ces patients.

- *ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE*

Les études pivots ayant évalué les chimio-immunothérapies montrent que les associations pembrolizumab/chimiothérapie, cemiplimab/chimiothérapie, durvalumab/chimiothérapie, nivolumab/chimiothérapie (pour les formes épidermoïdes et non épidermoïdes) et l'association atezolizumab/chimiothérapie (pour les formes épidermoïdes) améliorent la survie globale et la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie standard chez les patients avec une expression de PD-L1 $\geq$ 50 % (NP2). L'association atezolizumab/chimiothérapie n'a pas montré de bénéfice de survie chez les patients présentant un CBNPC non épidermoïde (NP2). L'absence de données prospectives et comparatives issues d'essais cliniques randomisés ne permet pas de répondre formellement à la question de la meilleure association de chimiothérapie et d'immunothérapie de 1^{re} ligne chez ces patients.

- *ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-VEGF ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE*

Les études pivots montrent que les associations atezolizumab/bevacizumab/chimiothérapie et nivolumab/bevacizumab/chimiothérapie améliorent la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie standard incluant le bevacizumab chez les patients avec une expression de PD-L1 $\geq$ 50 % présentant un CBNPC non épidermoïde (NP2).

- *ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4*

Une étude pivot montre que l'association nivolumab/ipilimumab améliore la survie globale par rapport à la chimiothérapie standard chez les patients avec une expression de PD-L1 $\geq$ 50 % (NP2). D'après les résultats d'une seconde étude, ce bénéfice n'était pas significatif chez les patients traités par l'association durvalumab/tremelimumab (NP2). L'association pembrolizumab/ipilimumab ne permet pas d'obtenir un bénéfice de survie et présente un profil de tolérance défavorable par rapport au pembrolizumab administré en monothérapie (NP1).

- *ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4 ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE*

Les études pivots montrent que les associations durvalumab/tremelimumab/chimiothérapie et nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie (2 cycles) améliorent la survie globale par rapport à la chimiothérapie standard chez les patients avec une expression de PD-L1 $\geq$ 50 % (NP2).

- **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-IL-1 BETA ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE**

Une étude pivot montre que le recours au canakinumab en complément d'une chimio-immunothérapie à base de pembrolizumab ne permet pas d'améliorer la survie sans progression des patients avec une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ (NP2).

- **IMMUNOTHÉRAPIES VS CHIMIO-IMMUNOTHÉRAPIES**

L'absence de données prospectives et comparatives issues d'essais cliniques randomisés ne permet pas de répondre formellement à la question du traitement de 1^{re} ligne à privilégier chez ces patients entre les immunothérapies administrées en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie. Quatre méta-analyses en réseau menées dans l'objectif de répondre à cette question ont rapporté, par comparaison indirecte, une supériorité des chimio-immunothérapies par rapport aux monothérapies en survie sans progression et en réponse tumorale, mais pas en survie globale (NP4). La 5^e méta-analyse en réseau, qui comparait uniquement l'association atezolizumab/chimiothérapie à l'atezolizumab administré en monothérapie, n'a pas rapporté de bénéfice clinique significatif en faveur de l'association. Le taux de survenue d'effets indésirables de tous grades et de grade ≥ 3 est plus important chez les patients traités par chimio-immunothérapie que par immunothérapie seule (NP4). Les résultats d'une étude rétrospective menée sur un large effectif de patients suggèrent que les chimio-immunothérapies n'améliorent pas la survie sur le long terme des patients avec une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ par rapport aux immunothérapies, mais apportent un bénéfice de survie supérieur dans les 6 premiers mois de traitement (NP4).

- **DOUBLES IMMUNOTHÉRAPIES VS CHIMIO-IMMUNOTHÉRAPIES :**

Dans une méta-analyse en réseau, aucune différence significative d'efficacité n'a été observée entre les chimio-immunothérapies et les associations anti-PD-L1/anti-CTLA-4 (NP4).

♦ Patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 90\%$

- Voir les conclusions ci-dessus.
- L'absence de données prospectives et comparatives issues d'essais cliniques randomisés ne permet pas de répondre formellement à la question du traitement de 1^{re} ligne à privilégier chez ces patients entre les immunothérapies administrées en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie.
- Dans deux études rétrospectives, le bénéfice en survie globale était identique entre les chimio-immunothérapies et les immunothérapies administrées seules dans les sous-groupes de patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 90\%$ (NP4).

1.3.2. Traitement de 1^{re} ligne chez les patients présentant une expression de PD-L1 $< 50\%$

♦ Patients présentant une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %

- **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE**

La moitié des études pivots ayant évalué les anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie n'ont pas été menées ou n'ont pas rapporté de données chez les patients avec une expression de PD-L1 $< 50\%$. Les trois études rapportant des données de sous-groupes pour les sujets avec une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % n'ont pas montré d'amélioration de la survie globale par rapport à la chimiothérapie standard pour ces traitements (NP2).

- **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE**

Les études pivots ayant évalué les chimio-immunothérapies ont rapporté une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie standard pour les associations pembrolizumab/chimiothérapie et cemiplimab/chimiothérapie chez les patients avec

une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % (NP2). Les associations atezolizumab/chimiothérapie n'apportent pas de bénéfice de survie globale dans cette population (NP2). L'absence de données prospectives et comparatives issues d'essais cliniques randomisés ne permet pas de répondre formellement à la question de la meilleure association de chimiothérapie et d'immunothérapie de 1^{re} ligne chez ces patients.

- **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-VEGF ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE**

Les études pivots montrent que les associations atezolizumab/bevacizumab/chimiothérapie et nivolumab/bevacizumab/chimiothérapie améliorent la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie standard incluant le bevacizumab chez les patients avec une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % et présentant un CBNPC non épidermoïde (NP2).

- **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4**

Les études pivots montrent que l'association nivolumab/ipilimumab et l'association durvalumab/tremelimumab ne permettent pas d'améliorer la survie globale des patients avec une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % par rapport à la chimiothérapie standard (NP2).

- **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4 ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE**

L'étude pivot ayant évalué l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie (2 cycles) rapporte une amélioration de la survie globale par rapport à la chimiothérapie standard chez les patients avec une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % (NP2).

- **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-IL-1 BETA ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE**

Une étude pivot montre que le recours au canakinumab en complément d'une chimio-immunothérapie à base de pembrolizumab ne permet pas d'améliorer significativement la survie sans progression des patients avec une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % (NP2).

♦ Patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %

- **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE**

Dans l'unique essai pivot ayant rapporté des données chez les patients n'exprimant pas PD-L1 et traités par une immunothérapie administrée en monothérapie, le traitement par durvalumab était associé à une réduction de la survie globale par rapport à la chimiothérapie standard (NP2).

- **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE**

Dans les études pivots ayant évalué les chimio-immunothérapies, seules les associations pembrolizumab/chimiothérapie (pour les formes épidermoïdes et non épidermoïdes) et atezolizumab/sels de platine/pemetrexed (pour les formes non épidermoïdes) montrent une amélioration de la survie globale par rapport à la chimiothérapie standard chez les patients avec une expression de PD-L1 < 1 % (NP2). Une amélioration de la survie sans progression est retrouvée chez les patients traités par les associations pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel ou nab-paclitaxel (pour les formes épidermoïdes) et atezolizumab/chimiothérapie (pour les formes non épidermoïdes) (NP2). L'absence de données prospectives et comparatives issues d'essais cliniques randomisés ne permet pas de répondre formellement à la question de la meilleure association de chimiothérapie et d'immunothérapie de 1^{re} ligne chez ces patients.

- **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-VEGF ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE**

Les études pivots montrent que les associations atezolizumab/bevacizumab/chimiothérapie et nivolumab/bevacizumab/chimiothérapie améliorent la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie standard incluant le bevacizumab chez les patients avec une expression de PD-L1 < 1 % et présentant un CBNPC non épidermoïde (NP2).

- **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4**

Une étude pivot montre que l'association nivolumab/ipilimumab améliore la survie globale par rapport à la chimiothérapie standard chez les patients avec une expression de PD-L1 négative (NP2). Ce bénéfice n'était pas significatif chez les patients traités par l'association durvalumab/tremelimumab (NP2).

- **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4 ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE**

Les études pivots montrent que l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie (2 cycles) améliore la survie globale par rapport à la chimiothérapie standard chez les patients avec une expression de PD-L1 négative (NP2). Ce bénéfice n'était pas significatif chez les patients traités par l'association durvalumab/tremelimumab/chimiothérapie (NP2).

- **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-IL-1 BETA ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE**

Une étude pivot montre que le recours au canakinumab en complément d'une chimio-immunothérapie à base de pembrolizumab ne permet pas d'améliorer la survie sans progression des patients avec une expression de PD-L1 < 1 % (NP2).

1.4. Recommandations

LÉGENDES

- Conduites à tenir recommandées
- Conduites à tenir non recommandées ou impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes

Les recommandations présentées dans les 3 chapitres de l'expertise tiennent compte de la synthèse de la littérature et des stratégies thérapeutiques disponibles en France à la date de publication de ce thésaurus.

Ces dernières reposent sur les spécialités suivantes :

- **Pour les immunothérapies administrées en monothérapie :** le pembrolizumab, le cemiplimab et l'atezolizumab (formes épidermoïdes et non épidermoïdes).
- **Pour les combinaisons thérapeutiques contenant de l'immunothérapie :** l'association pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed (formes non épidermoïdes) et l'association pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel (formes épidermoïdes).
- **Pour les monochimiothérapies :** le carboplatine, le cisplatine, la gemcitabine, la vinorelbine, le paclitaxel, le docétaxel (formes épidermoïdes et non épidermoïdes) et le pemetrexed (formes non épidermoïdes).
- **Pour les doublets de chimiothérapie à base de sels de platine :** les doublets carboplatine/paclitaxel, cisplatine/paclitaxel, carboplatine/gemcitabine, cisplatine/gemcitabine, carboplatine/vinorelbine, cisplatine/vinorelbine, carboplatine/docétaxel, cisplatine/docétaxel (formes épidermoïdes et non épidermoïdes) et les doublets carboplatine/pemetrexed et cisplatine/pemetrexed (formes non épidermoïdes).
- **Pour les anti-VEGF :** le bevacizumab (formes non épidermoïdes).

Le détail des protocoles de chimiothérapie est disponible notamment dans les référentiels régionaux de bonnes pratiques cliniques et les publications du CNHIM.

Le groupe de travail rappelle que les recommandations de bonnes pratiques cliniques présentées dans les 3 chapitres de l'expertise portent sur :

- **Les populations sans addiction oncogénique EGFR, ALK, ROS, BRAF-V600E et RET.** Les analyses moléculaires correspondantes doivent être réalisées lors du bilan diagnostique afin de privilégier, en cas d'anomalie identifiée, une alternative de traitement par thérapie ciblée en 1^{re} ligne de traitement.

RAPPEL

Le groupe de travail rappelle que ces recommandations de bonnes pratiques cliniques portent sur :

- **Les populations avec la situation clinique la plus favorable (PS 0-1, non âgé (< 70 ans), sans comorbidité limitante).** Des conduites à tenir pour le traitement des patients avec des situations cliniques spécifiques (patients âgés, PS ≥ 2 , avec des comorbidités, des comédications ou des localisations métastatiques particulières) sont proposées dans les chapitres 2 et 3 de ce thésaurus.

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE EXPRESSION DE PD-L1 ≥ 50 %

- Une immunothérapie en monothérapie (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab) est recommandée en 1^{re} intention (Grade A)²⁷.
- Une association de chimiothérapie et d'immunothérapie (pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed dans les formes non épidermoïdes et pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel dans les formes épidermoïdes) est recommandée en 1^{re} intention (Grade B)²⁷.
- Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur la stratégie à privilégier en 1^{re} ligne entre ces deux schémas thérapeutiques²⁸.
- Le profil de toxicité doit être pris en compte lors du choix entre ces deux stratégies thérapeutiques en 1^{re} ligne (Avis d'experts).

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE EXPRESSION DE PD-L1 < 50 %

- Une association de chimiothérapie et d'immunothérapie (pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed dans les formes non épidermoïdes et pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel dans les formes épidermoïdes) est recommandée en 1^{re} intention (Grade B)²⁷.
- L'immunothérapie en monothérapie n'est pas recommandée (Grade B).

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ DES PATIENTS NON ÉLIGIBLES À L'IMMUNOTHÉRAPIE

- Le recours à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine est recommandé²⁹.
- L'adjonction de bevacizumab à la chimiothérapie de 1^{re} ligne peut être proposée chez les patients avec un CBNPC non épidermoïde et en l'absence de contre-indication²⁹.

²⁷ Conformément aux RCP d'AMM de ces médicaments : - la dose recommandée de pembrolizumab chez les adultes est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée par perfusion intraveineuse (pour une utilisation en association, voir les RCP des traitements concomitants) ; - la dose recommandée d'atezolizumab est soit de 840 mg toutes les 2 semaines, soit de 1 200 mg toutes les 3 semaines, soit 1 680 mg toutes les 4 semaines, administrée par perfusion intraveineuse ; - la dose recommandée de cemiplimab est de 350 mg toutes les 3 semaines, administrée par perfusion intraveineuse.

²⁸ Dans l'attente des résultats de l'étude GFPC 01-2020 PERSEE, étude de phase III multicentrique et randomisée, dont l'objectif est de comparer l'association pembrolizumab/chimiothérapie au pembrolizumab en monothérapie en 1^{re} ligne de traitement des CBNPC métastatiques sans addiction oncogénique caractérisés par une expression de PD-L1 ≥ 50 %, et non publiée à la date de publication de ce thésaurus.

²⁹ Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP, Institut national du cancer, mars 2015. Les conduites à tenir cliniques associées ne sont pas assorties d'un grade car ce document est un référentiel, type d'expertise pour lequel la méthodologie d'élaboration ne prévoit ni niveaux de preuves, ni grade.

1.5. Références bibliographiques

- [BORGHAEI2020] Borghaei H *et al.* Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Patients With Advanced Non–Small Cell Lung Cancer Without Tumor PD-L1 Expression: A Pooled Analysis of 3 Randomized Controlled Trials. *Cancer*. 2020;126(22):4867-77.
- [BORGHAEI2022] Borghaei H *et al.* Long-term survival with first-line nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Ann Oncol*. 2022;34(2):173-85.
- [BORGHAEI2023] Borghaei H *et al.* Nivolumab plus chemotherapy in first-line metastatic non-small-cell lung cancer: results of the phase III CheckMate 227 Part 2 trial. *ESMO Open*. 2023;8(6):102065.
- [BOYER2021] Boyer M *et al.* Pembrolizumab Plus Ipilimumab or Placebo for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq$ 50%: Randomized, Double-Blind Phase III KEYNOTE-598 Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(21):2327-38.
- [BRAHMER2023] Brahmer JR *et al.* Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. *J Clin Oncol*. 2023;41(6):1200-12.
- [CARBONE2017] Carbone DP *et al.* First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376:2415-26.
- [CHEN2023] Chen W *et al.* Network meta-analysis of first-line immune checkpoint inhibitor therapy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer patients with PD-L1 expression $\geq$ 50%. *BMC Cancer*. 2023;23(1):791.
- [DE CASTRO2023 - 1] de Castro G Jr *et al.* Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score $\geq$ 1% in the KEYNOTE-042 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1986-91.
- [DE CASTRO2023 - 2] de Castro G Jr *et al.* NEPTUNE: Phase 3 Study of First-Line Durvalumab Plus Tremelimumab in Patients With Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2023;18(1):106-19.
- [DECROISSETTE2024] Decroisette C *et al.* Three-Year Overall Survival of Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancers With $\geq$ 50% PD-L1 Expression Treated With First-Line Pembrolizumab Monotherapy in a Real-World Setting (ESCKEYP GFPC Study). *J Immunother*. 2023;47(1):16-20.
- [FERRARA2021] Ferrara R *et al.* Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4:CD013257.
- [FREEMANTLE2022] Freemantle N *et al.* Network meta-analysis of immune-oncology monotherapy as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer in patients with PD-L1 expression $\geq$ 50%. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:1-23.
- [GANDHI2018] Gandhi L *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2078-92.
- [GARASSINO2023] Garassino MC *et al.* Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1992-8.
- [GE2022] Ge W *et al.* Real-World Outcomes and Prognostic Factors Among Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and High PD-L1 Expression Treated with Immune Checkpoint Inhibitors as First-Line Therapy. *Cancer Manag Res*. 2022;14:3191-202.
- [HE2022] He M *et al.* First-line treatment options for advanced non-small cell lung cancer patients with PD-L1 $\geq$ 50% : a systematic review and network meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother*. 2022;71:1345-55.
- [HELLMANN2019] Hellmann MD *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020-31.
- [HERBST2020] Herbst RS *et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383:1328-39.
- [JASSEM2021] Jassem J *et al.* Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1–Selected NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(11):1872-82.
- [JOHNSON2022] Johnson M *et al.* Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol*. 2022;41(6):1213-27.
- [JOTTE2020] Jotte R *et al.* Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thor Oncol*. 2020;15(8):1351-60.
- [LI2021] Li DN *et al.* Atezolizumab Monotherapy or Plus Chemotherapy in First-Line Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021;12:666909.
- [LI2022] Li J *et al.* Comparison of the efficacy and safety in the treatment strategies between chemotherapy combined with antiangiogenic and with immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer patients with negative PD-L1 expression: A network meta-analysis. *Front Oncol*. 2022;12:1001503.
- [LI2020] Li L *et al.* Indirect comparison between immunotherapy alone and immunotherapy plus chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *BMJ Open*. 2020;10:e034010.
- [LIU2020] Liu J *et al.* Identifying optimal first-line interventions for advanced non-small cell lung carcinoma according to PD-L1 expression: a systematic review and network meta-analysis. *Oncoimmunology*. 2020;9(1):1746112.
- [LU2021] Lu S *et al.* Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. *J Thorac Oncol*. 2021;16(9):1512-22.
- [MAKHARADZE2023] Makharadze T *et al.* Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. *J Thor Oncol*. 2023;18(6):755-68.
- [MAO2021] Mao Z *et al.* First-line immune-based combination therapies for advanced non-small cell lung cancer: A Bayesian network meta-analysis. *Cancer Medicine*. 2021;10:9139-55.
- [MOK2019] Mok TSK *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-30.

- [NISHIO2021] Nishio M *et al.* Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *J Thorac Oncol.* 2021;16(4):653-64.
- [NOVELLO2023] Novello S *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.
- [ÖZGÜROĞLU2023] Özgüroğlu 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.* 2023;24(9):989-1001.
- [PATHAK2021] Pathak R *et al.* Comparative Efficacy of Chemoimmunotherapy Versus Immunotherapy for Advanced Non–Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Cancer.* 2021;127(5):709-19.
- [PAZ-ARES2018] Paz-Ares L *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2040-51.
- [PAZ-ARES2021] Paz-Ares L *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:198-211.
- [RECK2016] Reck M *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
- [RECK2019] Reck M *et al.* Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):537-46.
- [RECK2021 - 1] Reck M *et al.* Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq 50\%$. *J Clin Oncol.* 2021;39(21):2339-49.
- [RECK2021 - 2] Reck M *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open.* 2021;6(5):100273.
- [REN2022] Ren S *et al.* Camrelizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel as First-Line Treatment for Advanced Squamous NSCLC (CameL-Sq): A Phase 3 Trial. *J Thorac Oncol.* 2022;17(4):544-57.
- [RENAUD2023] Renaud E *et al.* Pembrolizumab plus pemetrexed-carboplatin combination in first-line treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer: a multicenter real-life study (CAP29). *Transl Lung Cancer Res.* 2023;12(2):266-76.
- [RIZVI2020] Rizvi NA *et al.* Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):661-674.
- [ROUSSEAU2024] Rousseau A *et al.* Impact of pembrolizumab treatment duration on overall survival and prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;43:100970.
- [SEZER2021] Sezer A *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. *Lancet.* 2021;397:592-604.
- [SHAH2023] Shah M *et al.* Chemoimmunotherapy vs. Immunotherapy for First Line Treatment of Advanced Non–small Cell Lung Cancer With a PD-L1 Expression $\geq 50\%$ or $\geq 90\%$. *Clin Lung Cancer.* 2023;24(3):235-43.
- [SHA02022] Shao T *et al.* A systematic review and network meta-analysis of first-line immune checkpoint inhibitor combination therapies in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Front Immunol.* 2022;13:948597.
- [SOCINSKI2018] Socinski MA *et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288-31.
- [SUGAWARA2021] Sugawara S *et al.* Nivolumab with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab for first-line treatment of advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Annal Oncol.* 2021;32(9):1137-47.
- [TAN2023] Tan DSW *et al.* Canakinumab Versus Placebo in Combination With First-Line Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CANOPY-1 Trial. *J Clin Oncol.* 2023;42(2):192-204.
- [UDAYAKUMAR2022] Udayakumar S *et al.* Pembrolizumab alone or with chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;173:103660.
- [VELCHETI2022] Velcheti V *et al.* Long-Term Real-World Outcomes of First-Line Pembrolizumab Monotherapy for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With $\geq 50\%$ Expression of Programmed Cell Death-Ligand 1. *Front Oncol.* 2022;12:834761.
- [VERSCHUEREN2023] Verschueren MV *et al.* Pembrolizumab Plus Chemotherapy Per PD-L1 Stratum In Patients With Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer: Real-World Effectiveness Versus Trial Efficacy. *Clin Lung Cancer.* 2023;25(2):119-27.
- [WANG2021] Wang J *et al.* Tislelizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-line Treatment for Advanced Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2021;7(5):709-17.
- [WANG2023] Wang Z *et al.* Toripalimab Plus Chemotherapy for Patients With Treatment-Naïve Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial (CHOICE-01). *J Clin Oncol.* 2023;41(3):651-63.
- [WANKHEDE2023] Wankhede D *et al.* PD-1/PD-L inhibitors in treatment-naïve, advanced non-small cell lung cancer patients with $<1\%$ PD-L1 expression : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023 :149(5):2179-89.
- [WEST2019] West H *et al.* Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):924-37.
- [YANG2020] Yang Y *et al.* Efficacy and Safety of Sintilimab Plus Pemetrexed and Platinum as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC: a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study (Oncology pROgram by InnovENT anti-PD-1-11). *J Thorac Oncol.* 2020;15(10):1636-46.
- [ZHONG2024] Zhong H *et al.* First-line penpulimab combined with paclitaxel and carboplatin for metastatic squamous non-small-cell lung cancer in China (AK105-302): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2024:S2213-2600(23)00431-9.
- [ZHOU2021 - 1] Zhou C *et al.* Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naïve patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:305-14.

[ZHOU2021 - 2] Zhou C *et al.* Sintilimab Plus Platinum and Gemcitabine as First-Line Treatment for Advanced or Metastatic Squamous NSCLC: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ORIENT-12). *J Thorac Oncol.* 2021;16(9):1501-11.

[ZHOU2022] Zhou C *et al.* Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302):interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase 3 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2022;23:220–33.

[ZHOU2019] Zhou Y *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.

2. TRAITEMENT SELON LES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

2.1. Sélection bibliographique

2.1.1. Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2013 et le 3 mai 2023, en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. La stratégie de recherche a comporté les items présentés dans l'équation ci-dessous :

(adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title] OR cancer*[Title] OR oncolog*[Title] OR malign*[Title] OR neoplas*[Title] OR tumor[Title] OR tumors[Title] OR tumour[Title] OR tumours[Title] OR metastas*[Title]) AND (lung*[Title] OR pulmonary[Title]) AND ("non small cell"[Title] OR nslc[Title]) AND (metastatic[Title] OR palliative[Title] OR unresectable[Title] OR inoperable[Title] OR stage IV[Title]) AND (therap*[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract] OR management[Title/Abstract]) AND (primary[Title/Abstract] OR initial[Title/Abstract] OR first[Title/Abstract] OR untreated[Title/Abstract] OR naive[Title/Abstract]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2013/01/01:2023/05/03[Date - Publication] NOT (EGFR[Title] OR ALK[Title] OR RET[Title] OR MET[Title] OR ROS1[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title])

Après la première réunion du groupe de travail du 20 septembre 2023, une seconde équation a été construite pour rechercher des études relatives aux comorbidités et à certaines comédications :

("adenocarcinoma*" [Title] OR "carcinoma*" [Title] OR "cancer*" [Title] OR "oncolog*" [Title] OR "malign*" [Title] OR "neoplas*" [Title] OR "tumor" [Title] OR "tumors" [Title] OR "tumour" [Title] OR "tumours" [Title] OR "metastas*" [Title]) AND ("lung" [Title/Abstract] OR "pulmonary" [Title/Abstract] OR "non small cell" [Title/Abstract] OR "nslc" [Title/Abstract]) AND ("metastatic" [Title] OR "palliative" [Title] OR "advanced" [Title] OR "stage IV" [Title]) AND ("pembrolizumab" [Title/Abstract] OR "atezolizumab" [Title/Abstract] OR "nivolumab" [Title/Abstract] OR "durvalumab" [Title/Abstract] OR "cemiplimab" [Title/Abstract]) AND ("HIV" [Title/Abstract] OR "autoimmune" [Title/Abstract] OR "hepatitis" [Title/Abstract] OR "renal insufficiency" [Title/Abstract] OR "renal impairment" [Title/Abstract] OR "kidney disease" [Title/Abstract] OR "transplant" [Title/Abstract] OR "interstitial lung disease" [Title/Abstract] OR "interstitial pneumonia" [Title/Abstract] OR "interstitial pneumonitis" [Title/Abstract] OR "pulmonary fibrosis" [Title/Abstract] OR "acetaminophen" [Title/Abstract] OR "comorbidity" [Title/Abstract] OR "comorbidities" [Title/Abstract]) AND ("english" [Language] OR "french" [Language]) AND 2013/01/01:2023/10/03[Date - Publication] NOT ("EGFR" [Title] OR "ALK" [Title] OR "RET" [Title] OR "MET" [Title] OR "ROS1" [Title] OR "BRAF" [Title] OR "KRAS" [Title])

Des références complémentaires spécifiques à ce chapitre ont également été incluses dans la sélection.

2.1.2. Critères de sélection des études

Population et pathologies concernées : patients adultes atteints d'un CBNPC au stade IV au moment du diagnostic, sans addiction oncogénique (effectif ≥ 100, sauf pour populations particulières (PS ≥ 2, patients âgés ou présentant des comorbidités ou comédications) ≥ 50).

Types de traitements concernés : immunothérapies, chimiothérapies, anti-VEGF.

Types d'études retenues : essais randomisés contrôlés, études prospectives ou rétrospectives revues systématiques de la littérature, méta-analyses.

Critères de jugement retenus : survie globale, survie sans progression, taux de réponse, qualité de vie, facteurs pronostiques, facteurs prédictifs.

2.1.3. Résultats de la sélection bibliographique

La première consultation de la base de données PubMed® a été réalisée le 3 mai 2023. La première équation de recherche a fait remonter 694 références, dont 632 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessous à partir des informations contenues dans leur résumé. Par la suite, 49 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 13 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature. Par ailleurs, 28 références supplémentaires ont été intégrées, issues des références bibliographiques des articles sélectionnés et des propositions effectuées par le groupe de travail.

Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

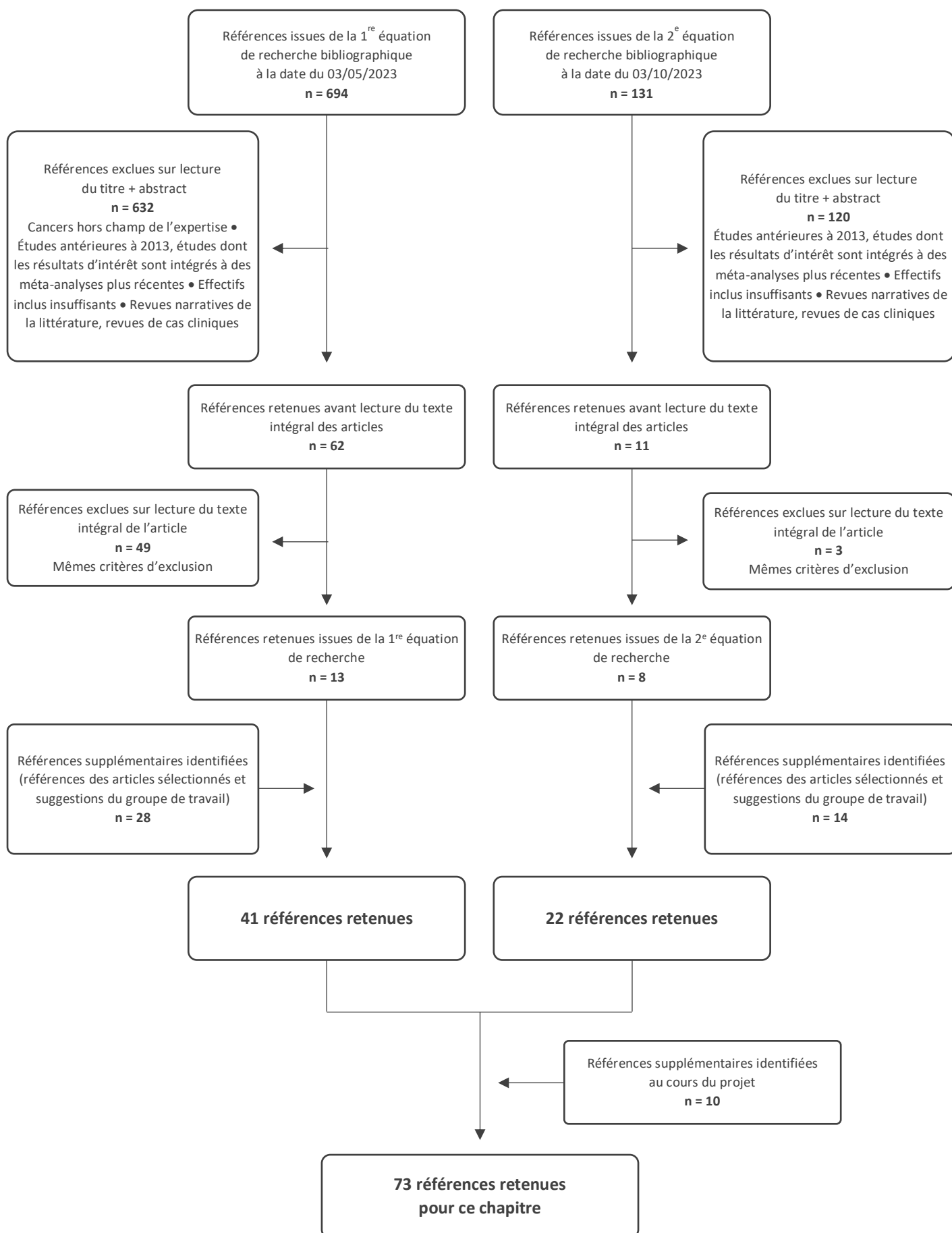
- pathologies non retenues : CBNPC de stades I à III ou en situation de récurrence métastatique exclusivement, CBNPC avec addiction oncogénique, autres cancers bronchiques ;
- période : études antérieures à 2013 (sauf exception), études dont les résultats d'intérêt sont intégrés à des méta-analyses plus récentes ;
- population : études avec un effectif inclus insuffisant (< 100 patients ou < 50 patients pour PS $\geq$ 2, patients âgés, patients avec des comorbidités ou des comédications) ;
- types d'études : revues narratives de la littérature, revues de cas cliniques.

La seconde équation de recherche, dont les résultats ont été consultés le 3 octobre 2023, a fait remonter 131 références, parmi lesquelles 120 ont été exclues à partir des informations contenues dans leur résumé (dont 5 articles ayant fait l'objet d'un doublon avec les résultats de la 1^{re} équation de recherche). Par la suite, 3 références ont été exclues après lecture du texte intégral ; 8 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature. Les critères d'exclusion étaient similaires à la première recherche, à l'exception d'une absence de restriction au cadre du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique pour les sujets peu abordés dans la littérature scientifique (comorbidités et comédications). Enfin, 14 références supplémentaires issues des références bibliographiques des articles sélectionnés et des propositions du groupe du travail ont été intégrées à la sélection.

Au cours de l'avancée du projet d'expertise, et après les réunions du groupe de travail dédiées à ce chapitre, 10 dernières références ont été incluses à la sélection bibliographique : 5 étaient des références transversales sur l'ensemble de l'expertise, 1 était une référence présentant des données actualisées d'essais cliniques inclus dans la sélection initiale, 3 correspondaient à des références publiées après la consultation de la base de données PubMed® et/ou à des propositions effectuées par le groupe de travail, et 1 a été proposée lors de la relecture nationale.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 73 références. L'argumentaire scientifique a été rédigé sur la base de ces publications.

Figure 2. Diagramme de flux de sélection des études pour la partie 2



2.2. Synthèse des données de la littérature

Si le niveau d'expression de PD-L1 constitue aujourd'hui un des principaux facteurs de décision thérapeutique en 1^{re} ligne de traitement des CBNPC métastatiques sans addiction oncogénique, la stratégie thérapeutique peut également être orientée selon certaines caractéristiques des patients : leur état général (indice de performance ou « PS »), leur âge, et leurs éventuelles comorbidités et comédications.

2.2.1. Quelles données sont rapportées en fonction de l'état général des patients ?

♦ Points clés et niveaux de preuve des études sélectionnées

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS	NIVEAUX DE PREUVE
Patients avec un PS 0-1			
IMMUNOTHÉRAPIES			
[FERRARA2021]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse de la Cochrane (3 essais randomisés : KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, IMPOWER110). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie vs chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : PS 0-1, PD-L1 ≥ 50 %.	1 108	NP1
[EL-OSTA2019]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse (7 essais randomisés : KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, IMPOWER130, IMPOWER131, IMPOWER132, IMPOWER150, CHECKMATE 227). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : associations contenant des anti-PD-1/anti-PD-L1 vs chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : PS 0-1, toutes expressions de PD-L1.	Non précisé	NP3
Patients avec un PS ≥ 2			
CHIMIOTHÉRAPIES			
[GIJTENBEEK2023]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse de la Cochrane (11 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : doublets à base de sels de platine vs chimiothérapies sans sels de platine. • <u>Population</u> : PS 2.	1 244	NP2
	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse de la Cochrane (2 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : doublets à base de cisplatine vs doublets à base de carboplatine. • <u>Population</u> : PS 2.	131	NP2
	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse de la Cochrane (11 essais randomisés) (<i>comparaison indirecte</i>). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : doublets à base de cisplatine vs doublets à base de carboplatine. • <u>Population</u> : PS 2.	1 467	NP4
IMMUNOTHÉRAPIES			
[MIDDLETON2020] PePS2	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique non comparatif de phase II. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab. • <u>Population</u> : PS 2, toutes expressions de PD-L1.	60	NP4

[LEE2023] IPSO5	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab vs monochimiothérapie de 3^e génération. • <u>Population</u> : patients non éligibles à un doublet à base de sels de platine en raison de leur état général (PS 2-3) ou de leur âge, toutes expressions de PD-L1.	453	NP3
[SHAVERDASHVILI2023]	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique non comparatif de phase II. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : durvalumab. • <u>Population</u> : PS 2, toutes expressions de PD-L1.	47	NP4
[LÉNA2024] GFPC 06-2015 ENERGY	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab/ipilimumab vs doublet de chimiothérapie à base de carboplatine. • <u>Population</u> : PS 0-2 + âge ≥ 70 ans et PS 2 + âge < 70 ans, toutes expressions de PD-L1.	79*	NP2
[READY2023] CHECKMATE 817	• <u>Type d'étude</u> : essai de tolérance de phase IIIb. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab/ipilimumab. • <u>Population</u> : PS 0-1 (sans métastases cérébrales ni comorbidités) et PS 2 (± métastases cérébrales, ± comorbidités), toutes expressions de PD-L1.	139*	NP3
[DALL'OLIO2020]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse sur données de vie réelle (19 études). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (<i>toutes lignes de traitements incluses</i>). • <u>Population</u> : tous PS, toutes expressions de PD-L1.	757* (N non précisé en 1 ^{re} ligne)	NP4
[TOMASIK2021]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse (67 études). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (<i>toutes lignes de traitements incluses</i>). • <u>Population</u> : tous PS, toutes expressions de PD-L1.	3 890* (N non précisé en 1 ^{re} ligne)	NP4
[BELAROUSSI2023]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 vs chimiothérapie. • <u>Population</u> : tous PS, toutes expressions de PD-L1.	1 362*	NP4
[FACCHINETTI2020] GOIRC-2018-01	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab. • <u>Population</u> : PS 2, PD-L1 ≥ 50 %.	153	NP4

* Nombre de patients présentant un PS ≥ 2 dans l'étude.

◆ Patients avec un PS 0-1

• IMMUNOTHÉRAPIES

Tous les essais pivots de phase III des immunothérapies ont été menés sur des populations en bon état général, présentant un PS de 0 ou 1. Les données d'efficacité et de tolérance de ces études, qui ont été présentées dans le chapitre précédent, se rapportent ainsi à cette population, avec un rapport bénéfice-risque en faveur des traitements par immunothérapie (en monothérapie ou en association) par rapport à la chimiothérapie standard.

D'autres publications viennent confirmer les résultats observés dans ces essais chez les patients en bon état général. La revue de la Cochrane publiée en 2021 à partir d'une synthèse de plusieurs études randomisées de phase III comparant l'utilisation de l'immunothérapie à celle de la chimiothérapie en 1^{re} ligne de traitement des CBNPC de stade avancé ou métastatique s'est intéressée aux résultats de survie en fonction du PS chez les patients exprimant PD-L1 à plus de 50 %. Les trois études concernées dans cette analyse avaient évalué le

pembrolizumab (KEYNOTE-024 et KEYNOTE-042) ou l'atezolizumab (IMPOWER110) administrés en monothérapie par rapport à la chimiothérapie standard à base de sels de platine. Les résultats de la méta-analyse confirment un bénéfice de survie globale en faveur de l'immunothérapie chez les patients présentant un PS 0 (HR = 0,60 ; IC₉₅ % : 0,44-0,81 ; p < 0,0009 ; I² = 0 % ; n = 367) et chez les patients présentant un PS 1 (HR = 0,67 ; IC₉₅ % : 0,55-0,82 ; p = 0,0001 ; I² = 0 % ; n = 741) [FERRARA2021] (NP1).

Une méta-analyse publiée en 2019 s'est intéressée aux résultats de survie globale et de survie sans progression, selon la valeur du PS (0 ou 1), de 7 études randomisées de phase III ayant comparé des associations immunothérapie/chimiothérapie (± anti-VEGF) à la chimiothérapie standard à base de sels de platine en 1^{re} ligne de traitement des CBNPC métastatiques. Les 7 essais concernés avaient évalué les combinaisons à base de pembrolizumab (KEYNOTE-189, KEYNOTE-407), d'atezolizumab (IMPOWER130, IMPOWER131, IMPOWER132, IMPOWER150), d'atezolizumab + bevacizumab (IMPOWER150) et de nivolumab (bras de traitement nivolumab + chimiothérapie de l'étude CHECKMATE 227). Les résultats présentés dans l'analyse en sous-groupes montrent que le bénéfice de l'immunothérapie associée à la chimiothérapie (± anti-VEGF) est retrouvé en survie sans progression et en survie globale quelle que soit la valeur du score ECOG, sans différence d'efficacité significative entre les patients présentant un PS 0 et les patients présentant un PS 1 (pour la SSP : HR = 0,58 (IC₉₅ % : 0,51-0,67) vs HR = 0,64 (IC₉₅ % : 0,59-0,70) ; p = NS ; pour la SG : HR = 0,70 (IC₉₅ % : 0,55-0,89) vs HR = 0,72 (IC₉₅ % : 0,62-0,83) ; p = NS). Il est à noter que si les données poolées rapportées dans cette méta-analyse présentent une certaine robustesse liée à la comparabilité en termes de design, de qualité et d'objectifs des études sources, des biais ont été rapportés par les auteurs concernant les résultats de survie globale qui pouvaient encore être immatures dans certains essais, voire non fournis à la date de publication de l'article (pour l'essai CHECKMATE 227) [EL-OSTA2019] (NP3).

◆ Patients avec un PS ≥ 2

Concernant les patients atteints de CBNPC métastatique avec un PS ≥ 2, le standard historique de traitement des patients présentant un score ECOG 2 est la chimiothérapie, tandis que les patients présentant un score ECOG 3-4 sont habituellement orientés vers les soins de support.

• CHIMIOTHÉRAPIES

Les patients présentant un PS 2 ont longtemps été considérés trop fragiles pour bénéficier d'une chimiothérapie combinée. Au cours des 20 dernières années, plusieurs études prospectives de phase III ont été réalisées dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des combinaisons à base de sels de platine par rapport aux monochimiothérapies.

Une revue de la Cochrane publiée en 2023 avait pour objectif d'identifier le meilleur traitement de 1^{re} ligne chez les patients atteints de CBNPC de stade avancé (stades IIb, IIc et IV de la 8^e classification TNM), sans addiction oncogénique ou avec un statut mutationnel inconnu, et présentant un PS 2. Une première méta-analyse, évaluant la comparaison entre des chimiothérapies sans sels de platine et des doublets de chimiothérapie à base de sels de platine, a inclus 11 essais cliniques randomisés avec un effectif total de 1 244 patients présentant un PS 2. Les schémas thérapeutiques et les résultats d'efficacité des essais inclus sont reportés dans le tableau 29. L'analyse des données d'efficacité a montré la supériorité des doublets à base de sels de platine par rapport aux traitements sans sels de platine sur la survie globale (HR = 0,67 ; IC₉₅ % : 0,57-0,78 ; I² = 1 % ; n = 697 ; 7 essais), le taux de survie à 12 mois (HR = 0,92 ; IC₉₅ % : 0,87-0,97 ; I² = 15 % ; n = 1 567 ; 11 essais), la survie sans progression (HR = 0,57 ; IC₉₅ % : 0,42-0,77 ; I² = 48 % ; n = 487 ; 5 essais) et le taux de réponse objective (RR = 2,25 ; IC₉₅ % : 1,67-3,05 ; I² = 9 % ; n = 964 ; 9 essais). Il est à noter que le bénéfice en survie globale du doublet à base de sels de platine est plus important lorsqu'il est comparé aux monothérapies sans sels de platine (HR = 0,64 ; IC₉₅ % : 0,54-0,76 ; I² = 0 % ; n = 586 ; 6 essais) que lorsqu'il est comparé aux doublets sans platine (HR = 0,86 ; IC₉₅ % : 0,59-1,25 ; I² non applicable ; n = 111 ; 1 essai). Un bénéfice a également été retrouvé vs monothérapie pour le taux de survie à 12 mois (HR = 0,88 ; IC₉₅ % : 0,82-0,94 ; I² = 0 % ; n = 1 046 ; 9 essais), tandis qu'aucune différence d'efficacité n'a été retrouvée lorsque le bras contrôle était un doublet sans sels de platine (HR = 1,00 ; IC₉₅ % : 0,92-1,08 ; I² = 0 % ; n = 521 ; 2 essais). Les niveaux de preuve selon la classification du groupe GRADE étaient jugés modérés pour l'ensemble de ces résultats. Il est à noter que ces résultats n'étaient pas influencés par l'exclusion des études dans lesquelles les données des patients PS 2 étaient issues des analyses en sous-

groupes et que l'impact de l'ajout du bevacizumab dans certains protocoles n'était pas évoqué. L'analyse des données de tolérance a montré que les doublets à base de sels de platine étaient associés à une survenue augmentée de toxicités hématologiques de grades 3 à 5 (anémie : RR = 1,98 (IC₉₅ % : 1,00-3,92) ; neutropénie : RR = 2,75 (IC₉₅ % : 1,30-5,82) ; thrombocytopénie : RR = 3,96 (IC₉₅ % : 1,73-9,06) ; n = 935 ; 8 essais [GIJTENBEEK2023] (NP2).

Tableau 29. Caractéristiques et résultats d'efficacité des études randomisées incluses dans la revue de la Cochrane publiée en 2023 [GIJTENBEEK2023] (NP2)

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Nb de patients PS 2	SG (Hazard ratio)	Taux de survie à 12 mois (Risk ratio)	SSP (Hazard ratio)	ORR (Risk ratio)
Flotten <i>et al.</i> (2012)*	Carboplatine/vinorelbine	55	0,86 (IC ₉₅ % : 0,59-1,25)	0,98 (IC ₉₅ % : 0,91-1,07)	Non rapporté	Non rapporté
	vs vinorelbine/gemcitabine	56				
Kosmidis <i>et al.</i> (2007)	Carboplatine/gemcitabine	43	0,85 (IC ₉₅ % : 0,54-1,35)	0,95 (IC ₉₅ % : 0,78-1,17)	0,81 (IC ₉₅ % : 0,51-1,28)	3,28 (IC ₉₅ % : 0,70-15,39)
	vs gemcitabine	47				
Le Chevalier <i>et al.</i> (2001)*	(1) Cisplatine/vinorelbine	42	Non rapporté	(1) 0,98 (IC ₉₅ % : 0,82-1,18) (2) 1,04 (IC ₉₅ % : 0,87-1,24)	Non rapporté	Non rapporté
	(2) Cisplatine/vindesine	33				
	vs vinorelbine	46				
Lilenbaum <i>et al.</i> (2005)*	Carboplatine/paclitaxel	49	0,60 (IC ₉₅ % : 0,40-0,90)	0,91 (IC ₉₅ % : 0,77-1,07)	Non rapporté	2,45 (IC ₉₅ % : 0,93-6,43)
	vs paclitaxel	50				
Morabito <i>et al.</i> (2013)	Cisplatine/gemcitabine	28	0,52 (IC ₉₅ % : 0,28-0,97)	0,92 (IC ₉₅ % : 0,77-1,11)	0,49 (IC ₉₅ % : 0,27-0,89)	5,00 (IC ₉₅ % : 0,62-40,11)
	vs gemcitabine	28				
Quoix <i>et al.</i> (2011)*	Carboplatine/paclitaxel	61	0,59 (IC ₉₅ % : 0,42-0,82)	0,84 (IC ₉₅ % : 0,71-0,99)	0,49 (IC ₉₅ % : 0,33-0,72)	5,08 (IC ₉₅ % : 1,55-16,67)
	vs vinorelbine ou gemcitabine	62				
Reynolds <i>et al.</i> (2009)	Carboplatine/gemcitabine	85	Non rapporté	0,87 (IC ₉₅ % : 0,72-1,04)	Non rapporté	3,20 (IC ₉₅ % : 1,23-8,34)
	vs gemcitabine	85				
Saito <i>et al.</i> (2012)	Carboplatine/paclitaxel	41	Non rapporté	1,08 (IC ₉₅ % : 0,85-1,39)	Non rapporté	1,40 (IC ₉₅ % : 0,66-2,96)
	vs vinorelbine/gemcitabine	43				
Schuette <i>et al.</i> (2017)*	Carboplatine/pemetrexed/bevacizumab	7	1,48 (IC ₉₅ % : 0,44-5,00)	0,88 (IC ₉₅ % : 0,59-1,29)	1,59 (IC ₉₅ % : 0,49-5,14)	4,38 (IC ₉₅ % : 0,25-76,54)
	vs pemetrexed/bevacizumab	6				
Spigel <i>et al.</i> (2018)	Carboplatine/pemetrexed/bevacizumab	61	Non rapporté	0,82 (IC ₉₅ % : 0,62-1,08)	Non rapporté	1,38 (IC ₉₅ % : 0,84-2,27)
	vs pemetrexed/bevacizumab	63				
Zukin <i>et al.</i> (2013)	Carboplatine/pemetrexed	103	0,62 (IC ₉₅ % : 0,46-0,83)	0,77 (IC ₉₅ % : 0,64-0,93)	0,46 (IC ₉₅ % : 0,34-0,62)	2,69 (IC ₉₅ % : 1,18-6,12)
	vs pemetrexed	102				
COCHRANE 2023		1244	0,67 (IC ₉₅ % : 0,57-0,78)	0,92 (IC ₉₅ % : 0,87-0,97)	0,57 (IC ₉₅ % : 0,42-0,77)	2,25 (IC ₉₅ % : 1,67-3,05)

* Études dans lesquelles les patients présentant un PS 2 ne représentaient pas la totalité de l'effectif en ITT et dont les données sont issues d'analyses en sous-groupes.

Une seconde analyse présentée dans cette revue de la Cochrane, incluant 2 essais randomisés et un effectif de 131 patients, avait pour objectif de réaliser une comparaison directe entre les régimes à base de carboplatine et les régimes à base de cisplatine chez les patients présentant un PS 2. Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux types de traitement sur le taux de survie à 12 mois (RR = 1,08 ; IC₉₅ % : 0,73-1,60 ; I² = 59 %) et sur le taux de réponse tumorale (RR = 0,64 ; IC₉₅ % : 0,64-1,34 ; I² = 0 %) (NP2). Dans le cadre d'une comparaison indirecte réalisée sur les 11 études de la précédente méta-analyse, les régimes à base de carboplatine semblaient présenter de meilleurs taux de survie à 12 mois que ceux à base de cisplatine, par rapport à une chimiothérapie sans sels de platine (avec pour le carboplatine : RR = 0,91 ; IC₉₅ % : 0,86-0,96 ; I² = 28 % ; n = 1 344³⁰ ; 2 essais ; et pour le cisplatine : RR = 0,98 ; IC₉₅ % : 0,89-1,09 ; I² = 0 % ; n = 223 ; 9 essais) (NP4) [GIJTENBEEK2023].

• IMMUNOTHÉRAPIES

Les essais cliniques évaluant les immunothérapies dans cette population sont encore rares et ne concernent pas l'ensemble des stratégies thérapeutiques disponibles. Six essais cliniques prospectifs ont spécifiquement rapporté des résultats concernant certains traitements par anti-PD-1 ou anti-PD-L1, en monothérapie ou en association à un anti-CTLA-4, chez des patients présentant un score ECOG 2.

Le premier est l'essai de phase II PePS2. Il s'agissait d'une étude multicentrique, à bras unique, en ouvert, réalisée dans 10 centres hospitaliers du Royaume-Uni et visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab 200 mg administré en monothérapie toutes les 3 semaines chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé et un PS 2. L'effectif étudié était composé de 60 patients, avec un âge médian de 72 ans, 40 % d'entre eux étant naïfs de traitement (n = 24). Aucun test moléculaire n'a été réalisé à l'exception de la recherche du statut PD-L1 (toutes les expressions étaient acceptées) : les patients présentant des addictions oncogéniques n'étaient donc pas exclus ou identifiés dans l'étude. Le pourcentage de patients présentant un CBNPC de stade IV n'était pas précisé. Un bénéfice clinique durable (BCD)³¹ a été observé chez 38 % des patients traités en 1^{re} ligne (IC₉₅ % : 21-57). Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 4,3 mois (IC₉₅ % : 1,9-13,1) et de 7,9 mois (IC₉₅ % : 2,6-NA), avec un bénéfice plus important en fonction du niveau d'expression de PD-L1. Concernant la tolérance, un espacement des doses ou un arrêt de traitement lié à la survenue d'une toxicité a été rapporté chez 29 % des patients traités en 1^{re} ligne (IC₉₅ % : 15-49). Sur l'échantillon total de l'étude, 73 % des patients ont présenté des effets indésirables de grades 3-5 (IC₉₅ % : 60-83 ; n = 44), avec aucun effet de grade 5 lié au traitement [MIDDLETON2020] (NP4).

Un second essai plus récent, IPSOS, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab administré en 1^{re} ligne de traitement chez 453 patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique, sans mutation d'EGFR ou translocation d'ALK, et non éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine en raison de leur état général (PS 2 ou 3) ou de leur âge (≥ 70 ans avec un PS 0 ou 1 et des comorbidités substantielles ou une autre contre-indication aux sels de platine). IPSOS était une étude de phase III, multicentrique, internationale, randomisée en ouvert, et contrôlée par rapport à une monochimiothérapie de 3^e génération (vinorelbine ou gemcitabine). Le choix de la chimiothérapie était laissé à l'investigateur, avec des patients randomisés 2:1 entre l'atezolizumab et la chimiothérapie (respectivement n = 302 et n = 151). Les patients étaient inclus dans l'étude quel que soit le niveau d'expression de PD-L1. Les patients présentant une expression ≥ 50 % étaient équitablement répartis dans les deux groupes de traitement, mais faiblement représentés (17 %). Dans le groupe atezolizumab, 75 % des patients présentaient un PS 2 (n = 228) et 6 % présentaient un PS 3 (n = 18) (vs respectivement 77 % (n = 116) et 11 % (n = 16) dans le groupe chimiothérapie). L'âge médian de l'effectif était de 75 ans. Une amélioration de la survie globale a été observée chez les patients ayant bénéficié de l'atezolizumab par rapport aux patients ayant bénéficié de la chimiothérapie. Les taux de survie globale à 12 mois et à 24 mois étaient respectivement de 44 % (IC₉₅ % : 37,9-49,4) et 24 % (IC₉₅ % : 19,3-29,4) dans le groupe atezolizumab, et de 39 % (IC₉₅ % : 30,5-46,7) et 12 % (IC₉₅ % : 6,7-18,0) dans le groupe chimiothérapie. Les médianes de survie globale étaient davantage rapprochées, avec une valeur de 10,3 mois (IC₉₅ % : 9,4-11,9) dans le groupe atezolizumab vs 9,2 mois (IC₉₅ % : 5,9-11,2) dans le groupe chimiothérapie.

³⁰ Ce chiffre, supérieur à celui de l'effectif total des patients présentant un PS 2 traités par carboplatine pour ces 9 études, inclut l'ensemble des patients de l'étude Flotten *et al.* 2012 (n = 444) et non le seul effectif de patients présentant un PS 2 présenté dans le tableau 1 (n = 111).

³¹ Le bénéfice clinique durable a été défini par les auteurs comme l'occurrence d'une réponse complète, d'une réponse partielle ou d'une maladie stable se maintenant au moins jusqu'à la réalisation de la 2^e tomodensitométrie de suivi programmée à 18 semaines après l'inclusion.

(HR = 0,78 ; IC₉₅ % : 0,63-0,97 ; p = 0,028). L'analyse en sous-groupes montre que cette amélioration est variable en fonction du score ECOG (pour les patients avec un PS 0 ou 1 : médiane de SG = 11,3 mois vs 8,3 mois ; HR = 0,64 (IC₉₅ % : 0,36-1,13) (n = 75) ; pour les patients avec un PS 2 : médiane de SG = 9,7 mois vs 10,4 mois ; HR = 0,86 (IC₉₅ % : 0,67-1,10) (n = 344) ; pour les patients avec un PS 3 : médiane de SG = 5,5 mois vs 5,3 mois ; HR = 0,74 (IC₉₅ % : 0,35-1,57) (n = 34)). Les résultats d'innocuité, relevés chez 447 patients, font état d'un profil de tolérance favorable pour l'atezolizumab par rapport à la chimiothérapie, avec une survenue d'un ou plusieurs effet(s) indésirable(s) lié(s) au traitement, rapportée chez respectivement 57 % et 80 % des patients tous grades confondus, et 16 % et 33 % des patients pour les grades 3-4. Le taux d'interruption de traitement pour toxicité inacceptable était similaire entre les deux bras de traitement (13 % et 14 %). Trois décès liés au traitement par atezolizumab ont été rapportés (1 pneumopathie immuno-induite, 1 hépatite immuno-induite et 1 myasthénie auto-immune), tandis que l'effectif traité par chimiothérapie n'a présenté aucun décès. Aucune donnée de tolérance spécifique n'a été rapportée en fonction de la valeur du PS. Néanmoins, plusieurs limites notables de cette étude sont à souligner : - l'inéligibilité des patients inclus dans l'effectif au doublet à base de sels de platine est mal définie ; - le mélange de patients présentant un PS ≥ 2 et de patients âgés au sein de l'effectif limite l'interprétabilité des résultats pour chacune de ces populations ; - la gemcitabine et la vinorelbine en monothérapie, utilisées dans le bras contrôle, ne constituent pas le traitement de référence chez les patients présentant un PS 2 [LEE2023] **(NP3)**.

Une étude de phase II multicentrique monobras, réalisée dans 3 centres hospitaliers des États-Unis, a cherché à évaluer l'efficacité et la tolérance du durvalumab 1500 mg administré en monothérapie en 1^{re} ligne de traitement chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé et un PS 2. L'étude a enrôlé 50 patients, parmi lesquels 47 ont reçu le traitement et ont été inclus dans les analyses. Ces derniers présentaient un âge médian de 79 ans, avec un CBNPC au stade métastatique dans la majorité des cas (n = 41) et sans mutation d'EGFR, ALK ou ROS1. L'expression de PD-L1 était connue pour les trois quarts de l'effectif (n = 35). Le durvalumab était administré tous les 28 jours pendant un an (12 doses maximum). La médiane de survie globale et le taux de survie à 12 mois mesurés sur l'ensemble de l'effectif étaient respectivement de 6 mois (IC₉₅ % : 4-10) et 31 %. Les patients avec une expression de PD-L1 négative présentaient une médiane de survie globale de 6 mois (IC₉₅ % : 3-15 ; n = 15), tandis que les patients dont l'expression était comprise entre 1 % et 49 % ou ≥ 50 % présentaient des médianes respectives de 11 mois (IC₉₅ % : 4-16 ; n = 14) et 11 mois (IC₉₅ % : 0-NA ; n = 6). La médiane de survie sans progression était de 3 mois (IC₉₅ % : 1-4). Une survenue d'effets indésirables liés au traitement de tous grades et de grade ≥ 3 a été rapportée chez respectivement 24 patients (51 % ; IC₉₅ % : 36-66) et 9 patients (19 % ; IC₉₅ % : 9-33) [SHAVERDASHVILI2023] **(NP4)**.

Il est à noter que l'étude de phase II IFCT-1802 SAVIMMUNE a évalué le durvalumab administré en monothérapie chez 50 patients présentant un PS 2-3 et une expression de PD-L1 ≥ 25 %. À la date de publication de cette expertise, les résultats ne sont pas encore publiés et cette étude n'est disponible que sous forme d'abstract.

Enfin, 2 essais ont évalué la double immunothérapie nivolumab/ipilimumab sur des effectifs de patients présentant un PS 2. Le premier, GFPC 06-2015 ENERGY, est un essai clinique de phase III contrôlé, randomisé en ouvert, et mené dans 30 centres français. Il avait pour objectif d'évaluer la supériorité de l'association nivolumab/ipilimumab par rapport à un doublet à base de carboplatine en 1^{re} ligne de traitement chez 216 patients atteints d'un CBNPC de stade IV ou de stade III non éligible à la chirurgie ou la radiothérapie (7^e classification TNM), sans altération EGFR, EML4-ALK ou ROS1, et : - âgés de 70 ans ou plus avec un PS 0 à 2 ; - ou âgés de moins de 70 ans avec un PS 2. Les patients ont été randomisés 1:1 entre un protocole de traitement par nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines associé à l'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines (n = 109) et un protocole de traitement au choix de l'investigateur par carboplatine (AUC 5, 700 mg maximum)/pemetrexed (500 mg/m²) toutes les 3 semaines ou par carboplatine (AUC 6, 700 mg maximum, J1)/paclitaxel (90 mg/m², J1-J5-J15) toutes les 4 semaines (n = 107) pendant 4 cycles au maximum. Le traitement par nivolumab/ipilimumab était administré jusqu'à survenue d'une progression, d'une toxicité inacceptable, d'un retrait du consentement ou de la fin de l'étude, avec néanmoins la possibilité de continuer le traitement après une progression radiologique selon RECIST 1.1 si un bénéfice clinique était estimé par l'investigateur. La majorité des patients présentaient un CBNPC au stade métastatique (92 %). L'âge médian de l'effectif était de 74 ans (EI : 70-78), avec 79 % de patients âgés de 70 ans ou plus. Au total, 26 % des sujets présentaient un PS 0 (n = 56), 38 % présentaient un PS 1 (n = 81) et 37 % présentaient un PS 2 (n = 79). Parmi ces derniers, 43 % (n = 34) étaient âgés de 70 ans ou plus (âge médian : 69 ans). Les niveaux d'expression de PD-L1 étaient disponibles chez 202 sujets, parmi

lesquels respectivement 56 %, 38 % et 5 % présentaient une expression < 1 %, comprise entre 1 % et 49 % et ≥ 50 %. L'essai a été arrêté prématurément pour futilité, sur la base d'une analyse intermédiaire planifiée après la survenue de 33 % des événements attendus de survie globale. Dans la population en ITT, à l'issue de suivis médians respectifs de 27,1 mois (EI : 24,0-33,3) et 28,0 mois (EI : 23,5-38,0), les médianes de survie globale étaient de 14,7 mois (IC₉₅ % : 8,0-19,7) dans le bras nivolumab/ipilimumab vs 9,9 mois (IC₉₅ % : 7,7-12,3) dans le bras contrôle (HR = 0,85 ; IC₉₅ % : 0,62-1,16 ; p = 0,298). Les taux de survie globale étaient respectivement de 55,0 % (IC₉₅ % : 45,2-63,8) vs 42,0 % (IC₉₅ % : 32,5-51,2) à 1 an, et de 36,6 % (IC₉₅ % : 27,5-45,7) vs 21,7 % (IC₉₅ % : 14,3-30,0) à 2 ans. L'analyse en sous-groupes menée chez les patients présentant un PS 2 (n = 79) a rapporté un effet délétère de l'association nivolumab/ipilimumab par rapport à la chimiothérapie standard, avec des médianes de survie globale respectives de 2,9 mois (IC₉₅ % : 1,4-4,8) vs 6,1 mois (IC₉₅ % : 3,5-10,4) (HR = 1,32 ; IC₉₅ % : 0,82-2,11). Dans l'analyse de tolérance, menée sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement (n = 208), les incidences rapportées d'effets indésirables liés aux traitements de tous grades et de grade ≥ 3 étaient respectivement de 74 % et 33 % chez les patients traités par nivolumab/ipilimumab, et de 89 % et 50 % chez les patients traités par chimiothérapie [LÉNA2024] **(NP2)**.

Le second essai, CHECKMATE 817, constituait un des premiers essais prospectifs visant à évaluer une combinaison contenant de l'immunothérapie en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique chez des populations particulières. Cette étude de tolérance de phase IIb multicentrique, internationale, multicohorte et non contrôlée, avait pour objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'association nivolumab/ipilimumab administrée en 1^{re} ligne de traitement chez des patients atteints d'un CBNPC métastatique ou en récidive, sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK. La population totale de l'étude était de 589 patients, répartis en 2 cohortes. La cohorte A était constituée de 391 patients présentant un PS 0 ou 1, avec des fonctions hépatiques et rénales normales, un statut VIH négatif et une absence de métastases cérébrales actives ou non traitées. La cohorte A1 était composée de 198 patients au total, séparés en 2 sous-groupes composés de 139 patients présentant un PS 2 et de 68 patients présentant un PS 0 ou 1 associé à la présence de métastases cérébrales non traitées et asymptomatiques ou à l'une des comorbidités suivantes : insuffisance hépatique ou rénale, infection contrôlée au VIH. Neuf patients de la cohorte A1 présentaient à la fois un score ECOG 2 et une comorbidité/des métastases cérébrales, et ont été de ce fait inclus dans les deux sous-groupes. Les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement équilibrées entre les deux cohortes. Les stades métastatiques étaient majoritairement représentés, avec 88 % des patients dans la cohorte A (n = 344) et 93,5 % dans la cohorte A1 avec PS 2 (n = 130). Les analyses réalisées sur la cohorte A1 étaient exploratoires. Le schéma thérapeutique consistait en l'administration de nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines associé à l'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines, pendant deux ans ou jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les suivis médians étaient de 43,9 mois dans la cohorte A et de 38,1 mois dans la cohorte A1. Les résultats présentés font état d'un profil de tolérance comparable entre les patients de la cohorte A présentant un PS 0 ou 1 et ceux de la cohorte A1 présentant un PS 2. Dans le sous-groupe de la cohorte A1 présentant un PS 2 (n = 139), la survenue d'un ou plusieurs effet(s) indésirable(s) lié(s) au traitement a été rapportée chez 64,0 % des patients tous grades confondus (n = 89) et 27,3 % des patients pour les grades 3-4 (n = 38). Le traitement a été interrompu pour toxicité inacceptable chez 14,4 % des patients (n = 20) et 3 décès liés au traitement ont été rapportés (1 syndrome myasthénique, 1 pneumopathie interstitielle diffuse et 1 polymyosite). Dans la cohorte A (n = 391), 77,0 % des patients (n = 301) ont présenté une survenue d'effets indésirables de tous grades et 35,3 % des patients (n = 138) ont présenté des effets de grades 3-4, avec un arrêt de traitement chez 23,8 % des patients (n = 98) et 4 décès liés au traitement. L'association nivolumab/ipilimumab a montré dans la cohorte A1 une efficacité encourageante, mais amoindrie par rapport à la cohorte A. Dans le sous-groupe de patients présentant un PS 2, la médiane de survie globale était de 9 mois (IC₉₅ % : 5,5-12,9), avec un taux de SG à 3 ans de 18,7 % (IC₉₅ % : 12,4-26,0), et la médiane de survie sans progression était de 3,6 mois (IC₉₅ % : 2,8-5,4), avec un taux de SSP à 3 ans de 6,3 % (IC₉₅ % : 1,9-14,4). Dans la cohorte A, la médiane de survie globale était de 16,8 mois (IC₉₅ % : 14,6-22,4), avec un taux de SG à 3 ans de 33,7 % (IC₉₅ % : 29,0-38,5), et la médiane de survie sans progression était de 5,8 mois (IC₉₅ % : 4,5-7,6), avec un taux de SSP à 3 ans de 20,1 % (IC₉₅ % : 15,9-24,7) [READY2023] **(NP3)**.

Aucun essai clinique évaluant l'efficacité et la tolérance des associations immunothérapies/chimiothérapie chez des populations incluant des patients avec un PS ≥ 2 ne présentait de résultats à la date de publication de ces recommandations.

En parallèle, plusieurs méta-analyses et études menées en vie réelle ont permis d'apporter des informations supplémentaires sur l'efficacité et/ou la tolérance des immunothérapies chez les patients présentant un PS ≥ 2 , dans des panels plus larges et plus représentatifs de la pratique clinique.

Deux méta-analyses récentes se sont intéressées au rôle pronostique d'un score ECOG ≥ 2 chez des patients atteints d'un CBNPC de stade avancé recevant un traitement par immunothérapie. Ces analyses étaient réalisées sur un nombre important de malades, avec respectivement 757 et 3 890 patients présentant un PS ≥ 2 , et présentent toutes deux des résultats associant un score ECOG ≥ 2 à une dégradation de la survie globale, de la survie sans progression et du taux de réponse objective. Cependant, elles ne permettent pas de tirer de conclusions sur l'intérêt de l'immunothérapie en tant qu'option de traitement chez ces patients [DALL'OLIO2020] [TOMASIK2021] (NP4).

Une étude rétrospective, observationnelle et multicentrique française réalisée à partir des données de la plateforme ESME ALMC (Unicancer) a spécifiquement évalué la survie de 5 294 patients présentant un CBNPC métastatique sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK et ayant reçu un traitement systémique de 1^{re} ligne entre 2015 et 2019. La majorité des patients a été traitée par chimiothérapie (n = 5 055), tandis que 200 patients ont reçu un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie (atezolizumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab ou tremelimumab) et 39 ont reçu une association immunothérapie/chimiothérapie (agents thérapeutiques non précisés). Les résultats observés chez ces 239 patients ont été regroupés en un groupe « immunothérapie » et comparés à ceux obtenus dans le groupe « chimiothérapie ». L'âge médian au diagnostic (63 ans), le sex-ratio, le statut tabagique et les comorbidités étaient globalement comparables dans chacun des groupes, tandis que les PS ≥ 2 étaient davantage représentés dans le groupe traité par chimiothérapie (30,4 % vs 24,5 %). L'expression de PD-L1 était inconnue pour 72,8 % de l'effectif, majoritairement dans le groupe traité par chimiothérapie. L'évaluation des facteurs pronostiques reposait sur la réalisation de deux modèles à risques proportionnels, qui incluaient chacun les variables d'ajustement suivantes : l'âge, le sexe, le centre hospitalier, la présence de comorbidités, la présence de métastases hépatiques, le statut M, l'histologie et le PS. Le modèle 1 tenait compte du délai entre le diagnostic et l'initiation du traitement et le modèle 2 tenait compte de l'année de traitement. Cette analyse a été réalisée sur l'effectif de patients présentant des données complètes (n = 4 277). Les résultats observés en survie globale (SG) et en survie sans progression (SSP) étaient similaires entre les deux modèles. L'évaluation de la proportionnalité des risques a indiqué l'existence d'un seuil à 3 mois de traitement concernant les résultats de survie des patients en fonction de leur état général. Chez les sujets en bon état général (PS 0 ou 1), le choix de traitement ne présentait pas d'effet significatif sur la survie globale ou la survie sans progression avant 3 mois, tandis que le risque instantané de décès était près de 40 % inférieur dans le groupe traité par immunothérapie après 3 mois (pour la SG : HR = 0,59 ; IC₉₅ % : 0,42-0,83 ; p = 0,003 dans le modèle 1 et HR = 0,58 ; IC₉₅ % : 0,41-0,83 ; p = 0,002 dans le modèle 2). Chez les sujets présentant un état général altéré (PS 2 à 4), les traitements à base d'immunothérapie ont été associés à une forte augmentation du risque instantané de décès avant 3 mois (+ 125 % pour la SG ; HR = 2,28 ; IC₉₅ % : 1,17-4,47 ; p = 0,016 dans le modèle 1 et HR = 2,25 ; IC₉₅ % : 1,15-4,39 ; p = 0,018 dans le modèle 2 ; + 63 % et + 65 % pour la SSP dans le modèle 1 et le modèle 2 respectivement). À l'inverse, aucun effet significatif n'a été observé sur la survie globale comme sur la survie sans progression après 3 mois par rapport à la chimiothérapie dans cette population de patients [BELAROUSSI2023] (NP4).

Enfin, une étude rétrospective, observationnelle, multicentrique italienne (GOIRC-2018-01) publiée en 2020 a cherché à identifier des facteurs pronostiques potentiels chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé avec un PS 2 en 1^{re} ligne de traitement par pembrolizumab en monothérapie. L'ensemble de l'effectif était composé de 153 patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 %. Les scores ECOG 2 étaient conditionnés dans 73 % des cas par le cancer lui-même, tandis que 27 % étaient associés à la présence de comorbidités (principalement cardio-vasculaires ou respiratoires). Le pembrolizumab a été administré pour une médiane de 3 cycles (bornes : 1 à 35 cycles), sur un suivi médian de 18,2 mois, avec 14 % des patients toujours sous traitement à la date du *cut off*. Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 2,4 mois (IC₉₅ % : 1,6-2,5) et 3,0 mois (IC₉₅ % : 2,4-3,5). Une amélioration du PS au cours du traitement a été observée chez 41 patients (PS 1 chez 33 patients et PS 0 chez 8 patients), dans un temps médian de 2 mois après l'initiation du pembrolizumab. Plusieurs facteurs pronostiques de l'efficacité du traitement ont été identifiés, parmi lesquels la cause de l'altération de l'état général : les patients dont le PS était conditionné par la présence de comorbidités présentaient des résultats de survie significativement meilleurs que ceux dont le PS était

conditionné par le cancer avec des médianes de survie sans progression de 5,6 mois (IC₉₅ % : 0,0-13,4) vs 1,8 mois (IC₉₅ % : 1,4-2,1) (HR = 0,5 (IC₉₅ % : 0,3-0,8), p = 0,001) et des médianes de survie globale de 11,8 mois (IC₉₅ % : 0,0-26,0) vs 2,8 mois (IC₉₅ % : 2,1-3,4) (HR = 0,5 (IC₉₅ % : 0,3-0,7), p = 0,001). L'âge des patients représentait un second facteur prédictif avec une survie globale significativement plus importante chez les patients de moins de 70 ans par rapport aux patients de 70 ans et plus (p = 0,079) [FACCHINETTI2020] (NP4).

2.2.2. Quelles données sont rapportées en fonction de l'âge des patients ?

♦ Points clés et niveaux de preuve des études sélectionnées

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS	NIVEAUX DE PREUVE
Influence de l'âge dans le cadre des immunothérapies de 1 ^{re} ligne			
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE			
[RECK2016] KEYNOTE-024	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : PD-L1 ≥ 50 %.	305	NP4
[MOK2019] KEYNOTE-042	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : PD-L1 ≥ 1 %.	1 274	NP4
[DE CASTRO2023 - 1] KEYNOTE-042			
[SEZER2021] EMPOWER-LUNG-1	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : cemiplimab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : PD-L1 ≥ 50 %.	563	NP4
[RIZVI2020] MYSTIC	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : durvalumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : PD-L1 ≥ 25 %.	325*	NP4
[HERBST2020] IMPOWER110	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : PD-L1 ≥ 50 % (CT) ou ≥ 10 % (CI).	205*	NP4
[CARBONE2017] CHECKMATE 026	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : PD-L1 ≥ 5 %.	423*	NP4
[FERRARA2021]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse de la Cochrane (3 essais randomisés : KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, IMPOWER110). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie vs chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : PD-L1 ≥ 50 %.	1 006	NP2

ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[GANDHI2018] KEYNOTE-189	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab + sels de platine + pemetrexed vs sels de platine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	616	NP4
[WEST2019] IMPOWER130	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel vs carboplatine + nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	679*	NP4
[NISHIO2021] IMPOWER132	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + sels de platine + pemetrexed vs sels de platine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	578	NP4
[PAZ-ARES2018] KEYNOTE-407	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel vs carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	559	NP4
[JOTTE2020] IMPOWER131	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel vs carboplatine + nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	682*	NP4
[MAKHARADZE2023] EMPOWER-LUNG-3 Part 2	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : cemiplimab + sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel vs placebo + sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	466	NP4
[JOHNSON2022] POSEIDON	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : durvalumab + sels de platine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab-paclitaxel vs sels de platine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	675	NP4
[BORGHAEI2023] CHECKMATE 227 Part 2	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel vs sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	755	NP2

ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-VEGF ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[SOCINSKI2018] IMPOWER150	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel vs bevacizumab + carboplatine + paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	692*	NP4
[SUGAWARA2021] TASUKI-52	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel vs placebo + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	550	NP4
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4			
[BOYER2021] KEYNOTE-598	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab + ipilimumab vs pembrolizumab + placebo. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	568	NP4
[HELLMANN2019] CHECKMATE 227	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + ipilimumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : PD-L1 ≥ 1 %.	793*	NP2
[DE CASTRO2023 - 2] NEPTUNE	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : durvalumab + tremelimumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	823	NP4
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4 ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[RECK2021 - 2] CHECKMATE 9LA	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + ipilimumab + doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (2 cycles) vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (4 cycles). • <u>Population</u> : toutes expressions de PD-L1.	719	NP2
[JOHNSON2022] POSEIDON	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : durvalumab (± tremelimumab) + doublet de chimiothérapie à base de sels de platine vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : toutes expressions de PD-L1.	1 013	NP4
TOUS SCHÉMAS D'IMMUNOTHÉRAPIE			
[EL-OSTA2019]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse (7 essais randomisés : KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, IMPOWER130, IMPOWER131, IMPOWER132, IMPOWER150, CHECKMATE 227). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : associations contenant des anti-PD-1/anti-PD-L1 vs chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : toutes expressions de PD-L1.	Non précisé	NP3

Patients âgés			
CHIMIOTHÉRAPIES			
[SANTOS2015]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse de la Cochrane (5 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : monochimiothérapies sans sels de platine vs doublets de chimiothérapie sans sels de platine. • <u>Population</u> : patients ≥ 70 ans.	1 294	NP2
	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse de la Cochrane (14 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : doublets de chimiothérapie avec sels de platine vs chimiothérapies sans sels de platine (monothérapies et doublets). • <u>Population</u> : patients ≥ 70 ans.	1 705**	NP2
[LANGER2016]	• <u>Type d'étude</u> : analyse poolée de 2 essais randomisés de phase III (ECOG 4599 et PointBreak). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : carboplatine + paclitaxel + bevacizumab vs carboplatine + paclitaxel. • <u>Population</u> : patients < 75 ans et patients ≥ 75 ans.	1 345	NP4
[QUOIX2020] IFCT-1201 MODEL	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : chimiothérapie de maintenance vs monochimiothérapie (vinorelbine ou gemcitabine). • <u>Population</u> : patients ≥ 70 ans.	328*	NP1
[CORRE2016] ESOGIA GFPC-GECP 08-02	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : chimiothérapie standard vs traitement attribué sur la base d'une évaluation gériatrique standardisée. • <u>Population</u> : patients ≥ 70 ans.	494	NP1
IMMUNOTHÉRAPIES			
[HERBST2020] IMPOWER110	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : patients ≥ 75 ans, PD-L1 ≥ 50 % (CT) ou ≥ 10 % (CI).*	23*	NP4
[JOTTE2020] IMPOWER131	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel vs carboplatine + nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : patients ≥ 75 ans, CBNPC épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	77*	NP4
[SOCINSKI2018] IMPOWER150	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel vs bevacizumab + carboplatine + paclitaxel. • <u>Population</u> : patients ≥ 75 ans, CBNPC non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	64*	NP4
[HELLMANN2019] CHECKMATE 227	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + ipilimumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : patients ≥ 75 ans, PD-L1 ≥ 1 %.	81*	NP2

[RECK2021 - 2] CHECKMATE 9LA	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + ipilimumab + doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (2 cycles) vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (4 cycles). • <u>Population</u> : patients ≥ 75 ans, toutes expressions de PD-L1.	70*	NP2
[BORGHAEI2023] CHECKMATE 227 Part 2	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel vs sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel. • <u>Population</u> : patients ≥ 75 ans, toutes expressions de PD-L1.	71*	NP2
[NOSAKI2019]	• <u>Type d'étude</u> : analyse poolée de 3 essais randomisés de phase III (analyse en sous-groupes KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 et KEYNOTE-010). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : patients ≥ 75 ans, toutes expressions de PD-L1.	93	NP3
[BORGHAEI2022]	• <u>Type d'étude</u> : analyse poolée de 4 essais cliniques de phase I/II/III (analyse en sous-groupes CHECKMATE 227, CHECKMATE 817 (cohorte A), CHECKMATE 568 Part 1 et CHECKMATE 012 (bras P et Q)). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + ipilimumab. • <u>Population</u> : patients ≥ 75 ans, toutes expressions de PD-L1.	186	NP3
[LEE2023] IPSOS	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab vs monochimiothérapie de 3^e génération. • <u>Population</u> : patients non éligibles à un doublet à base de sels de platine en raison de leur état général (PS 2-3) ou de leur âge, toutes expressions de PD-L1.	453	NP3
[LÉNA2024] GFPC 06-2015 ENERGY	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab/ipilimumab vs doublet de chimiothérapie à base de carboplatine. • <u>Population</u> : âge ≥ 70 ans, toutes expressions de PD-L1.	170*	NP2
[LÉNA2024] GFPC 06-2015 ENERGY	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes exploratoire post-hoc). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab/ipilimumab vs doublet de chimiothérapie à base de carboplatine. • <u>Population</u> : âge ≥ 75 ans, toutes expressions de PD-L1.	Non précisé	NP4
[TSUKITA2024]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : chimio-immunothérapie, immunothérapie en monothérapie, chimiothérapies. • <u>Population</u> : patients ≥ 75 ans, toutes expressions de PD-L1.	1 245	NP4

* Effectif des analyses en sous-groupes concernées par ce chapitre.

** Effectif indiqué dans la publication pour les résultats de survie globale (13 essais).

♦ Influence de l'âge dans le cadre des immunothérapies de 1^{re} ligne

Les principaux essais randomisés de phase III en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique distinguent deux catégories d'âge au sein de leurs effectifs : les patients de moins de 65 ans et les patients de 65 ans ou plus avec parfois, dans une minorité d'essais, une distinction supplémentaire entre les patients dont l'âge est compris entre 65 et 74 ans et les patients dont l'âge est supérieur ou égal à 75 ans. Il est à noter que les populations étudiées dans ces études étaient en bon état général et présentaient à l'inclusion un score de performance ECOG de 0 ou 1. Par ailleurs, les données rapportées en fonction de l'âge des patients dans chacun de ces essais sont issues d'analyses en sous-groupes et correspondent à des objectifs secondaires et/ou exploratoires.

• ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE

Six essais ont rapporté, dans leurs analyses en sous-groupes, les résultats sur la survie sans progression et/ou la survie globale en fonction de l'âge chez les patients traités par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en monothérapie. Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 30.

L'étude de phase III KEYNOTE-024, multicentrique et randomisée en ouvert, a comparé le pembrolizumab au standard historique de traitement (chimiothérapie à base de sels de platine) chez 305 patients en bon état général présentant un CBNPC métastatique sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK, naïfs de traitement systémique et dont la tumeur exprimait fortement PD-L1 ($\geq 50\%$). Une amélioration de la survie sans progression a été observée dans les deux catégories d'âge chez les patients traités par pembrolizumab, avec une réduction du risque instantané vs chimiothérapie chez les patients âgés de 65 ans ou plus (HR = 0,45 ; IC_{95%} : 0,29-0,70) et chez les patients de moins de 65 ans (HR = 0,61 ; IC_{95%} : 0,40-0,92) [RECK2016] **(NP4)**.

Ce bénéfice a également été retrouvé en survie globale dans KEYNOTE-042, une étude de phase III multicentrique et randomisée en ouvert, qui visait à évaluer le pembrolizumab vs la chimiothérapie standard à base de sels de platine en 1^{re} ligne de traitement chez 1 274 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, non muté EGFR ou ALK, et présentant une expression positive de PD-L1 ($\geq 1\%$). Les stades métastatiques étaient majoritairement représentés, avec 88 % des patients dans le groupe pembrolizumab (n = 561) et 87 % dans le groupe chimiothérapie (n = 553). La survie globale a été améliorée dans les deux sous-groupes d'âge chez les patients traités par pembrolizumab et exprimant PD-L1 $\geq 50\%$ (HR = 0,81 ; IC_{95%} : 0,60-1,08 chez les patients âgés de 65 ans ou plus ; HR = 0,58 ; IC_{95%} : 0,42-0,80 chez les patients de moins de 65 ans) [MOK2019] **(NP4)**. Cette amélioration était également retrouvée chez les patients exprimant PD-L1 $\geq 1\%$ (HR = 0,81 ; IC_{95%} : 0,66-0,97 chez les patients âgés de 65 ans ou plus ; HR = 0,78 ; IC_{95%} : 0,66-0,92 chez les patients de moins de 65 ans) [DE CASTRO2023 - 1] **(NP4)**.

L'essai de phase III multicentrique, randomisé en ouvert, EMPOWER-LUNG-1 visait, quant à lui, à démontrer la supériorité du cemiplimab par rapport à la chimiothérapie standard à base de sels de platine en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique ou localement avancé et non éligible à la radiochimiothérapie définitive, sans altération des gènes EGFR, ALK et ROS-1, et dont la tumeur exprimait fortement PD-L1 ($\geq 50\%$). Les stades métastatiques étaient majoritairement représentés, avec 84 % des patients dans le groupe cemiplimab (n = 238) et 85 % dans le groupe chimiothérapie (n = 238) sur un effectif total de 563 patients. Les résultats observés dans l'analyse en sous-groupes montraient une amélioration de la survie globale dans les deux catégories d'âge (HR = 0,48 ; IC_{95%} : 0,30-0,76 chez les patients de 65 ans ou plus ; HR = 0,66 ; IC_{95%} : 0,44-1,00 chez les patients de moins de 65 ans. Cette amélioration était également retrouvée en survie sans progression (avec respectivement HR = 0,60 ; IC_{95%} : 0,43-0,84 et HR = 0,51 ; IC_{95%} : 0,37-0,69) [SEZER2021] **(NP4)**.

L'essai MYSTIC a comparé le durvalumab, associé ou non au tremelimumab, administré en 1^{re} ligne de traitement par rapport à la chimiothérapie standard à base de sels de platine. Cette étude de phase III, multicentrique et randomisée en ouvert, a été conduite sur une population de 1 118 patients atteints d'un CBNPC métastatique sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK. L'analyse en sous-groupes en fonction de l'âge a été réalisée uniquement pour l'effectif de patients ayant reçu le durvalumab en monothérapie et exprimant un PD-L1 $\geq 25\%$ (n = 163) en comparaison à la chimiothérapie standard (n = 162). S'il faut rappeler que l'étude MYSTIC n'a pas démontré d'amélioration significative de la survie globale dans cette population de patients, les résultats de

survie globale issus de l'analyse en sous-groupes apportent des données chez les patients âgés de 65 ans et ceux âgés de moins de 65 ans (avec respectivement HR = 0,66 ; IC₉₅ % : 0,45-0,95 et HR = 0,86 ; IC₉₅ % : 0,60-1,24) [RIZVI2020] (NP4).

Enfin, l'étude de phase III IMPOWER110, également multicentrique et randomisée en ouvert, avait pour objectif de démontrer la supériorité de l'atezolizumab par rapport à la chimiothérapie standard à base de sels de platine chez 572 patients présentant un CBNPC métastatique non muté EGFR ou ALK, naïfs de traitement et dont l'expression de PD-L1 était ≥ 1 %. Une analyse en sous-groupes a été effectuée uniquement sur la population de patients présentant une expression de PD-L1 élevée (≥ 50 % sur les cellules tumorales ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur) (n = 205). Cette dernière a montré une tendance inversée par rapport aux trois autres essais présentés. Une amélioration de la survie globale a été observée dans tous les sous-groupes d'âge (HR = 0,59 ; IC₉₅ % : 0,34-1,04 chez les patients âgés de moins de 65 ans ; HR = 0,63 ; IC₉₅ % : 0,34-1,19 chez les patients âgés entre 65 et 74 ans ; HR = 0,79 ; IC₉₅ % : 0,18-3,56 chez les patients de 75 ans et plus). Il faut néanmoins noter que l'effectif de patients âgés de plus de 75 ans (n = 23) était très limité par rapport aux deux autres sous-groupes, ce qui impacte la puissance statistique des résultats dans cette population [HERBST2020] (NP4).

Il est à noter que l'étude CHECKMATE 026, qui a comparé le nivolumab à la chimiothérapie standard en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique ou en récurrence non muté EGFR ou ALK avec une expression de PD-L1 ≥ 1 %, a montré des résultats en faveur de la chimiothérapie à base de sels de platine sur la survie sans progression et la survie globale quel que soit l'âge des patients, à la fois sur la population randomisée (n = 541) et sur la population étudiée dans le cadre du critère d'efficacité principal (patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 5 % ; n = 423). Cette étude n'avait pas satisfait à son critère d'efficacité principal [CARBONE2017] (NP4).

L'analyse poolée de la revue de la Cochrane publiée en 2021 issue des données des études KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 et IMPOWER110 confirme une différence de survie globale en faveur de l'immunothérapie chez les patients âgés de moins de 65 ans (HR = 0,72 ; IC₉₅ % : 0,57-0,90 ; p = 0,004 ; I² = 0 % ; n = 571) et chez les patients âgés de 65 ans ou plus (HR = 0,60 ; IC₉₅ % : 0,47-0,78 ; p < 0,0001 ; I² = 0 % n = 435) en cas d'expression de PD-L1 ≥ 50 % [FERRARA2021] (NP2).

Tableau 30. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie vs chimiothérapie standard, en fonction de l'âge des patients

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Population étudiée	Catégories d'âge	Nb de patients	SG (Hazard ratio) [†]	SSP (Hazard ratio)
KEYNOTE-024 [RECK2016]	Pembrolizumab*	Toutes histologies, PD-L1 ≥ 50 %	< 65 ans	141	Non rapportée	0,61 (IC ₉₅ % : 0,40-0,92)
			≥ 65 ans	164	Non rapportée	0,45 (IC ₉₅ % : 0,29-0,70)
KEYNOTE-042 [MOK2019] [DE CASTRO2023 - 1]	Pembrolizumab*	Toutes histologies, PD-L1 ≥ 50 %	< 65 ans	328	0,81 (IC ₉₅ % : 0,60-1,08)	Non rapportée
			≥ 65 ans	271	0,58 (IC ₉₅ % : 0,42-0,80)	Non rapportée
		Toutes histologies, PD-L1 ≥ 1 %	< 65 ans	707	0,78 (IC ₉₅ % : 0,66-0,92)	Non rapportée
			≥ 65 ans	567	0,81 (IC ₉₅ % : 0,66-0,97)	Non rapportée
EMPOWER-LUNG-1 [SEZER2021]	Cemiplimab*	Toutes histologies, PD-L1 ≥ 50 %	< 65 ans	304	0,66 (IC ₉₅ % : 0,44-1,00)	0,51 (IC ₉₅ % : 0,37-0,69)
			≥ 65 ans	259	0,48 (IC ₉₅ % : 0,30-0,76)	0,60 (IC ₉₅ % : 0,43-0,84)
MYSTIC [RIZVI2020]	Durvalumab	Toutes histologies, PD-L1 ≥ 25 %	< 65 ans	163	0,86 (IC ₉₅ % : 0,60-1,24)	Non rapportée
			≥ 65 ans	162	0,66 (IC ₉₅ % : 0,45-0,95)	Non rapportée
IMPOWER110 [HERBST2020]	Atezolizumab*	Toutes histologies, PD-L1 ≥ 50 % (CT) ou ≥ 10 % (CI)	< 65 ans	102	0,59 (IC ₉₅ % : 0,34-1,04)	Non rapportée
			65-74 ans	80	0,63 (IC ₉₅ % : 0,34-1,19)	Non rapportée
			≥ 75 ans	23	0,79 (IC ₉₅ % : 0,18-3,56)	Non rapportée

CHECKMATE 026 [CARBONE2017]	Nivolumab	Toutes histologies, PD-L1 ≥ 5 %	< 65 ans	227	1,10 (IC ₉₅ % : 0,77-1,56)	1,11 (IC ₉₅ % : 0,81-1,54)
			≥ 65 ans	196	0,98 (IC ₉₅ % : 0,69-1,38)	1,30 (IC ₉₅ % : 0,93-1,82)

CT : cellules tumorales ; CI : cellules immunitaires.

* Monothérapies bénéficiant d'une AMM à la date de publication de ce thésaurus.

† Les résultats présentés dans ce tableau correspondent aux données les plus récentes publiées pour chaque étude.

• ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE

Concernant les schémas thérapeutiques associant un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 à une chimiothérapie, 6 essais ont rapporté des résultats sur la survie sans progression et la survie globale en fonction de l'âge des patients dans leurs analyses en sous-groupes. Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 31.

Trois d'entre eux concernaient spécifiquement la 1^{re} ligne de traitement des CBNPC non épidermoïdes au stade métastatique, quelle que soit l'expression de PD-L1. KEYNOTE-189 est une étude de phase III, multicentrique, randomisée 2:1 en double-aveugle, réalisée sur 616 patients, qui visait à démontrer la supériorité du pembrolizumab en association avec un doublet sels de platine/pemetrexed par rapport à la même chimiothérapie administrée avec un placebo. Les patients présentant une mutation de l'EGFR ou une translocation ALK étaient exclus de l'effectif. Elle a montré une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression chez les patients âgés de moins de 65 ans et de 65 ans et plus (avec respectivement pour la SG : HR = 0,43 ; IC₉₅ % : 0,31-0,61 et HR = 0,64 ; IC₉₅ % : 0,43-0,95) [GANDHI2018] (NP4).

IMPOWER130 est, quant à elle, une étude de phase III multicentrique, randomisée en ouvert, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab en association avec un doublet carboplatine/nab-paclitaxel par rapport à la même chimiothérapie administrée seule sur une population totale de 723 patients. L'analyse en sous-groupes a été réalisée sur la population en intention de traiter sans altérations d'EGFR ou ALK (n = 679). La survie globale et la survie sans progression étaient améliorées de manière non significative quel que soit l'âge des patients (pour la SG : HR = 0,79 ; IC₉₅ % : 0,58-1,08 chez les patients âgés de moins de 65 ans ; HR = 0,78 ; IC₉₅ % : 0,58-1,05 chez les patients âgés de 65 ans et plus) [WEST2019] (NP4).

IMPOWER132, la seconde étude de phase III multicentrique et randomisée en ouvert visant à évaluer l'atezolizumab en association avec une chimiothérapie dans le CBNPC non épidermoïde métastatique a, quant à elle, comparé l'association atezolizumab/sels de platine/pemetrexed au doublet sels de platine/pemetrexed sur un effectif de 578 patients. Au total, 7 patients (1,2 %) présentaient une mutation de l'EGFR. Toutes les catégories d'âge semblaient bénéficier de l'association contenant de l'atezolizumab, en survie sans progression comme en survie globale (pour la SG : HR = 0,88 ; IC₉₅ % : 0,67-1,16 chez les patients âgés de moins de 65 ans ; HR = 0,84 ; IC₉₅ % : 0,63-1,13 chez les patients âgés de 65 ans et plus (amélioration non significative)). Il est à noter que l'étude IMPOWER132 n'a pas rapporté d'amélioration statistiquement significative de la survie globale dans sa population en ITT [NISHIO2021] (NP4).

Deux autres essais de 1^{re} ligne dédiés aux mêmes spécialités thérapeutiques ont été menés dans les formes épidermoïdes, également quelle que soit l'expression de PD-L1. KEYNOTE-407 est une étude de phase III, multicentrique, randomisée en double-aveugle, réalisée sur 559 patients, qui visait à démontrer la supériorité du pembrolizumab en association avec un doublet carboplatine/paclitaxel ou carboplatine/nab-paclitaxel en 1^{re} ligne de traitement par rapport à la même chimiothérapie administrée avec un placebo. Comme observé pour les formes non épidermoïdes dans l'étude KEYNOTE-189, une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression a été observée chez les patients âgés de moins de 65 ans et chez les patients âgés de 65 ans et plus (avec respectivement pour la SG : HR = 0,52 ; IC₉₅ % : 0,34-0,80 et HR = 0,74 ; IC₉₅ % : 0,51-1,07 (amélioration non significative)) [PAZ-ARES2018] (NP4).

IMPOWER131 est, quant à elle, une étude de phase III multicentrique, randomisée en ouvert, réalisée sur 1 021 patients, ayant évalué l'efficacité et la tolérance en 1^{re} ligne de traitement de l'atezolizumab en association avec un doublet carboplatine/nab-paclitaxel et de l'atezolizumab en association avec un doublet carboplatine/paclitaxel par rapport au doublet carboplatine/nab-paclitaxel administré seul. Les résultats du groupe atezolizumab/carboplatine/paclitaxel n'ont pas été présentés. La combinaison atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel a montré une réduction non significative du risque instantané vs traitement standard dans les trois sous-groupes d'âge (pour la SG : HR = 0,89 ; IC₉₅ % : 0,68-1,15 chez les patients

âgés de moins de 65 ans ; HR = 0,84 ; IC₉₅ % : 0,63-1,13 chez les patients âgés entre 65 et 74 ans ; HR = 0,74 ; IC₉₅ % : 0,45-1,23 chez les patients de 75 ans et plus). De manière similaire à l'étude IMPOWER132, il est à noter que l'étude IMPOWER131 n'a pas satisfait à un de ses co-critères principaux (survie globale dans la population en ITT) [JOTTE2020] (NP4).

Trois essais ont été menés à la fois sur les CBNPC épidermoïdes et non épidermoïdes. Le premier, EMPOWER-LUNG 3 Part 2, est un essai de phase III, multicentrique et randomisé en double-aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance du cemiplimab en association avec un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine par rapport à la même chimiothérapie administrée avec un placebo, chez des patients présentant un CBNPC métastatique ou localement avancé et non éligible à la chirurgie ou à la radiochimiothérapie définitive, sans altération des gènes EGFR, ALK et ROS-1, et avec une expression de PD-L1 pouvant être supérieure ou inférieure à 1 %. Les stades métastatiques étaient majoritairement représentés dans le groupe cemiplimab/chimiothérapie (n = 267/312) et dans le groupe chimiothérapie (n = 130/154) sur l'effectif total de 466 patients. L'analyse en sous-groupes a montré que la survie globale et la survie sans progression étaient augmentées vs chimiothérapie + placebo dans les deux catégories d'âge (pour la SG : HR = 0,53 ; IC₉₅ % : 0,39-0,72 chez les patients âgés de moins de 65 ans ; HR = 0,81 ; IC₉₅ % : 0,55-1,18 chez les patients âgés de 65 ans et plus) [MAKHARADZE 2023] (NP4).

L'étude POSEIDON a, quant à elle, comparé la double immunothérapie durvalumab/tremelimumab en association à la chimiothérapie standard à base de sels de platine, ainsi que l'association durvalumab/chimiothérapie par rapport à la même chimiothérapie administrée en contrôle. Cet essai de phase III, multicentrique et randomisé en ouvert, a également été mené dans le cadre du traitement de 1^{re} ligne du CBNPC métastatique, sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK et quel que soit le niveau d'expression de PD-L1, sur une population totale de 1 013 patients. Deux analyses en sous-groupes ont été effectuées par rapport au groupe contrôle. Dans l'effectif traité par l'association durvalumab/chimiothérapie (n = 675), une augmentation non significative de la survie globale a été observée chez les patients âgés de moins de 65 ans (HR = 0,86 ; IC₉₅ % : 0,68-1,10) et chez les patients âgés de 65 ans ou plus (HR = 0,81 ; IC₉₅ % : 0,64-1,03) [JOHNSON2022] (NP4).

Enfin, l'étude de phase III multicentrique et randomisée en ouvert CHECKMATE 227 Part 2 a comparé l'association nivolumab/chimiothérapie à la chimiothérapie standard chez 755 patients présentant un CBNPC métastatique non muté EGFR ou ALK. Les analyses d'efficacité ont été menées à la fois dans la population en ITT et dans la part de l'effectif présentant un CBNPC non épidermoïde (n = 543). Dans l'analyse en sous-groupes préspecifiées réalisée dans la population en ITT, l'amélioration de la survie globale n'était pas significative chez les patients dans chacune des catégories d'âge (HR = 0,78 ; IC₉₅ % : 0,60-1,00 chez les patients de moins de 65 ans ; HR = 0,87 ; IC₉₅ % : 0,65-1,17 chez les patients âgés entre 65 et 74 ans ; HR = 0,86 ; IC₉₅ % : 0,47-1,55 chez les patients âgés de 75 ans et plus). Dans la population présentant un CBNPC non épidermoïde, la survie globale n'était pas significativement améliorée chez les patients de moins de 65 ans (HR = 0,76 ; IC₉₅ % : 0,56-1,02), tandis que la réduction du risque instantané par rapport à la chimiothérapie était presque nulle chez les patients âgés entre 65 et 74 ans (HR = 0,95 ; IC₉₅ % : 0,66-1,37). Dans cette population, l'association nivolumab/chimiothérapie a montré un effet délétère sur la survie globale par rapport à la chimiothérapie chez les patients âgés de 75 ans et plus (HR = 1,21 ; IC₉₅ % : 0,60-2,47). Il est à noter que l'étude CHECKMATE 227 Part 2 n'a pas satisfait à son critère principal (survie globale chez les patients présentant un CBNPC non épidermoïde) [BORGHAEI2023] (NP2).

Tableau 31. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en combinaison avec la chimiothérapie vs chimiothérapie standard, en fonction de l'âge des patients

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Population étudiée	Catégories d'âge	Nb de patients	SG (Hazard ratio)	SSP (Hazard ratio)
KEYNOTE-189 [GANDHI2018]	Pembrolizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed*	Non épi., toutes expressions de PD-L1	< 65 ans	312	0,43 (IC ₉₅ % : 0,31-0,61)	0,43 (IC ₉₅ % : 0,32-0,56)
			≥ 65 ans	304	0,64 (IC ₉₅ % : 0,43-0,95)	0,75 (IC ₉₅ % : 0,55-1,02)
KEYNOTE-407 [PAZ-ARES2018]	Pembrolizumab + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel*	Epidermoïde, toutes expressions de PD-L1	< 65 ans	254	0,52 (IC ₉₅ % : 0,34-0,80)	0,50 (IC ₉₅ % : 0,37-0,69)
			≥ 65 ans	305	0,74 (IC ₉₅ % : 0,51-1,07)	0,63 (IC ₉₅ % : 0,47-0,84)
IMPOWER130 [WEST2019]	Atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel*	Non épi., toutes expressions de PD-L1	< 65 ans	341	0,79 (IC ₉₅ % : 0,58-1,08)	0,64 (IC ₉₅ % : 0,50-0,82)
			≥ 65 ans	338	0,78 (IC ₉₅ % : 0,58-1,05)	0,64 (IC ₉₅ % : 0,50-0,82)
IMPOWER132 [NISHIO2021]	Atezolizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	Non épi., toutes expressions de PD-L1	< 65 ans	321	0,88 (IC ₉₅ % : 0,67-1,16)	0,63 (IC ₉₅ % : 0,49-0,80)
			≥ 65 ans	257	0,84 (IC ₉₅ % : 0,63-1,13)	0,55 (IC ₉₅ % : 0,42-0,73)
IMPOWER131 [JOTTE2020]	Atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel	Epidermoïde, toutes expressions de PD-L1	< 65 ans	326	0,89 (IC ₉₅ % : 0,68-1,15)	0,77 (IC ₉₅ % : 0,61-0,99)
			65-74 ans	279	0,84 (IC ₉₅ % : 0,63-1,13)	0,66 (IC ₉₅ % : 0,51-0,87)
			75-84 ans	77	0,74 (IC ₉₅ % : 0,45-1,23)	0,51 (IC ₉₅ % : 0,30-0,84)
EMPOWER-LUNG-3 Part 2 [MAKHARADZE 2023]	Cemiplimab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel*	Toutes histologies, toutes expressions de PD-L1	< 65 ans	278	0,53 (IC ₉₅ % : 0,39-0,72)	0,50 (IC ₉₅ % : 0,38-0,66)
			≥ 65 ans	188	0,81 (IC ₉₅ % : 0,55-1,18)	0,60 (IC ₉₅ % : 0,42-0,85)
POSEIDON [JOHNSON2022]	Durvalumab + carboplatine ou cisplatine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab-paclitaxel	Toutes histologies, toutes expressions de PD-L1	< 65 ans	345	0,86 (IC ₉₅ % : 0,68-1,10)	Non rapportée
			≥ 65 ans	330	0,81 (IC ₉₅ % : 0,64-1,03)	Non rapportée
CHECKMATE 227 Part 2 [BORGHAEI2023]	Nivolumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	Toutes histologies, toutes expressions de PD-L1	< 65 ans	410	0,78 (IC ₉₅ % : 0,60-1,00)	Non rapportée
			65-74 ans	247	0,87 (IC ₉₅ % : 0,65-1,17)	Non rapportée
			≥ 75 ans	71	0,86 (IC ₉₅ % : 0,47-1,55)	Non rapportée
	Nivolumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	Non épi., toutes expressions de PD-L1	< 65 ans	304	0,76 (IC ₉₅ % : 0,56-1,02)	Non rapportée
			65-74 ans	190	0,95 (IC ₉₅ % : 0,66-1,37)	Non rapportée
			≥ 75 ans	49	1,21 (IC ₉₅ % : 0,60-2,47)	Non rapportée

* Associations immunothérapie/chimiothérapie bénéficiant d'une AMM à la date de publication de ce thésaurus.

- ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-VEGF ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE

Deux essais ont rapporté, dans leurs analyses en sous-groupes, des résultats de survie sans progression en fonction de l'âge chez des patients traités par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association au bevacizumab et à une chimiothérapie standard (formes non épidermoïdes). Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 32.

IMPOWER150 est une étude de phase III multicentrique et randomisée en ouvert qui visait à comparer l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab en association au bevacizumab et à un doublet de chimiothérapie (carboplatine/paclitaxel) par rapport à l'association atezolizumab/carboplatine/paclitaxel et à l'association bevacizumab/carboplatine/paclitaxel chez 1 202 patients atteints d'un CBNPC métastatique non épidermoïde, quelle que soit l'expression de PD-L1. Les résultats du groupe atezolizumab/carboplatine/paclitaxel (n = 402) n'ont pas été présentés. L'analyse en sous-groupes a été réalisée sur la population en intention de traiter ne présentant pas d'altérations EGFR ou EML4-ALK (n = 692). L'association atezolizumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel a montré une réduction du risque instantané en survie sans progression vs bevacizumab/carboplatine/paclitaxel chez les patients âgés de 65 à 74 ans (HR = 0,52 ; IC non indiqué), chez les patients âgés de moins de 65 ans (HR = 0,65) et chez les patients âgés de 75 ans et plus (HR = 0,78) [SOCINSKI2018] (NP4).

TASUKI-52 est une étude de phase III multicentrique et randomisée en double-aveugle dont l'objectif était de comparer l'association nivolumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel à l'association bevacizumab/carboplatine/paclitaxel administrée avec un placebo. L'effectif inclus en ITT était composé de 550 patients japonais, coréens et taiwanais naïfs de traitement systémique, sans altérations d'EGFR, ALK et ROS-1 et présentant un CBNPC non épidermoïde de stade IIIB, de stade IV (selon la 7^e édition de la classification TNM) ou en récurrence métastatique (87 % de stades IV). Dans l'analyse en sous-groupes, l'association nivolumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel a montré une amélioration de la survie sans progression par rapport au bras contrôle avec placebo à la fois chez les patients âgés de moins de 65 ans (HR = 0,50 ; IC₉₅ % : 0,35-0,69) et chez les patients âgés de 65 ans et plus (HR = 0,65 ; IC₉₅ % : 0,47-0,88) [SUGAWARA2021] (NP4).

Tableau 32. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association au bevacizumab et à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard, en fonction de l'âge des patients

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Population étudiée	Catégories d'âge	Nb de patients	SG (Hazard ratio)	SSP (Hazard ratio)
IMPOWER150 [SOCINSKI2018]	Atezolizumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel*	Non épi., toutes expressions de PD-L1	< 65 ans	375	Non rapportée	0,65**
			65-74 ans	248	Non rapportée	0,52**
			≥ 75 ans	64	Non rapportée	0,78**
TASUKI-52 [SUGAWARA2021]	Nivolumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel	Non épi., toutes expressions de PD-L1	< 65 ans	242	Non rapportée	0,50 (IC ₉₅ % : 0,35-0,69)
			≥ 65 ans	308	Non rapportée	0,65 (IC ₉₅ % : 0,47-0,88)

* Associations immunothérapie/anti-VEGF/chimiothérapie bénéficiant d'une AMM à la date de publication de ce thésaurus.

** Intervalles de confiance à 95 % non indiqués dans la publication.

- ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4

Trois essais ont rapporté des résultats de survie globale et/ou de survie sans progression en fonction de l'âge chez des patients traités par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4, dans leurs analyses en sous-groupes. Les résultats principaux sont reportés dans les tableaux 33 et 34.

Le premier, KEYNOTE-598, est un essai de phase III multicentrique et randomisé en double aveugle qui a comparé l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab administré en association à l'ipilimumab par rapport au pembrolizumab administré avec un placebo sur 568 patients présentant un CBNPC au stade métastatique, non

muté EGFR ou ALK, et avec une expression de PD-L1 $\geq 50\%$. Dans l'analyse en sous-groupes, l'association pembrolizumab/ipilimumab a montré un effet délétère sur la survie globale et sur la survie sans progression par rapport au pembrolizumab administré avec placebo, quelle que soit la catégorie d'âge (pour la SG : HR = 1,05 ; IC_{95 %} : 0,74-1,47 chez les patients âgés de moins de 65 ans ; HR = 1,10 ; IC_{95 %} : 0,79-1,53 chez les patients âgés de 65 ans et plus). Il est à noter que cette étude n'a pas satisfait à ses 2 co-critères principaux (survie globale et survie sans progression sur la population de l'étude) [BOYER2021] (NP4).

Tableau 33. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 vs pembrolizumab en monothérapie, en fonction de l'âge des patients

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Population étudiée	Catégories d'âge	Nb de patients	SG (Hazard ratio)	SSP (Hazard ratio)
KEYNOTE-598 [BOYER2021]	Pembrolizumab + ipilimumab	Toutes histologies, PD-L1 $\geq 50\%$	< 65 ans	281	1,05 (IC _{95 %} : 0,74-1,47)	1,11 (IC _{95 %} : 0,83-1,49)
			≥ 65 ans	287	1,10 (IC _{95 %} : 0,79-1,53)	1,05 (IC _{95 %} : 0,79-1,39)

Les deux autres essais utilisaient la chimiothérapie standard de 1^{re} ligne comme bras comparateur. CHECKMATE 227 est un essai de phase III multicentrique randomisé en ouvert dont l'objectif était de comparer chez 1 739 patients atteints de CBNPC métastatique épidermoïde ou non épidermoïde, sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK : - la double immunothérapie nivolumab/ipilimumab et le nivolumab en monothérapie vs la chimiothérapie standard à base de sels de platine chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 1\%$; - la double immunothérapie nivolumab/ipilimumab et le nivolumab en association avec la chimiothérapie standard à base de sels de platine vs la même chimiothérapie administrée seule chez les patients présentant une expression de PD-L1 $< 1\%$. L'analyse en sous-groupes préspecifiés en fonction de l'âge a été réalisée sur l'effectif présentant une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et traité par l'association nivolumab/ipilimumab (n = 396) en comparaison à la chimiothérapie standard (n = 397). Elle a montré une amélioration de la survie globale en faveur de l'association chez les patients âgés de moins de 65 ans (HR = 0,70 ; IC_{95 %} : 0,55-0,89), chez les patients âgés de 65 à 74 ans (HR = 0,91 ; IC_{95 %} : 0,70-1,19) et chez les patients âgés de 75 ans et plus (HR = 0,92 ; IC_{95 %} : 0,57-1,48) [HELLMANN2019] (NP2).

NEPTUNE est une étude de phase III multicentrique et randomisée en ouvert ayant comparé l'association durvalumab/tremelimumab à la chimiothérapie standard de 1^{re} ligne. Elle incluait 823 patients présentant un CBNPC de stade IV sans altérations d'EGFR ou de translocation d'ALK, toutes expressions de PD-L1 incluses. L'analyse en sous-groupes ne rapporte pas de bénéfice en survie globale en faveur de l'association durvalumab/tremelimumab par rapport à la chimiothérapie, quelle que soit la catégorie d'âge (HR = 1,10 ; IC_{95 %} : 0,89-1,36 chez les patients âgés de moins de 65 ans ; HR = 0,93 ; IC_{95 %} : 0,74-1,17 chez les patients âgés de 65 ans et plus). Il est à rappeler que l'essai NEPTUNE n'a pas satisfait à son critère principal (survie globale dans la population présentant une charge tumorale mutationnelle (TMB) sérique ≥ 20 mutations par mégabase) [DE CASTRO2023 - 2] (NP4).

Enfin, il est à noter que l'essai MYSTIC, qui a également comparé l'association durvalumab/tremelimumab à la chimiothérapie standard à base de sels de platine en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique, ne rapporte pas d'analyse en sous-groupes en fonction des caractéristiques des patients pour ce traitement [RIZVI2020].

Tableau 34. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 vs chimiothérapie standard, en fonction de l'âge des patients

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Population étudiée	Catégories d'âge	Nb de patients	SG (Hazard ratio)	SSP (Hazard ratio)
CHECKMATE 227 [HELLMANN2019]	Nivolumab + ipilimumab	Toutes histologies, PD-L1 ≥ 1 %	< 65 ans	406	0,70 (IC ₉₅ % : 0,55-0,89)	Non rapportée
			65-74 ans	306	0,91 (IC ₉₅ % : 0,70-1,19)	Non rapportée
			≥ 75 ans	81	0,92 (IC ₉₅ % : 0,57-1,48)	Non rapportée
NEPTUNE [DE CASTRO2023 - 2]	Durvalumab + tremelimumab	Toutes histologies, toutes expressions de PD-L1	< 65 ans	436	1,10 (IC ₉₅ % : 0,89-1,36)	Non rapportée
			≥ 65 ans	387	0,93 (IC ₉₅ % : 0,74-1,17)	Non rapportée

• *ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4 ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE*

Deux essais de phase III ont rapporté dans leurs analyses en sous-groupes des résultats de survie globale en fonction de l'âge chez des patients traités par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 et à une chimiothérapie standard. Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 35.

L'étude de phase III CHECKMATE 9LA, multicentrique et randomisée en ouvert, a évalué la combinaison nivolumab/ipilimumab en association à deux cycles de chimiothérapie standard à base de sels de platine par rapport à 4 cycles de la même chimiothérapie administrée seule chez 719 patients atteints de CBNPC métastatique épidermoïde ou non épidermoïde, non muté EGFR ou ALK et présentant une expression de PD-L1 supérieure ou inférieure à 1 %. Les sous-groupes de patients déterminés en fonction de l'âge faisaient ici l'objet d'une analyse préspecifiée. Dans les données les plus récemment publiées, qui rapportaient les résultats de l'étude à 2 ans, l'association a montré une amélioration de la survie globale vs chimiothérapie chez les patients de moins de 65 ans (HR = 0,64 ; IC₉₅ % : 0,50-0,82) et chez les patients de 65 ans à 74 ans (HR = 0,78 ; IC₉₅ % : 0,59-1,02, amélioration non significative). En revanche, le bénéfice de survie globale apparaissait similaire entre les deux bras de traitement dans le sous-groupe de patients âgés de 75 ans ou plus (HR = 1,04 ; IC₉₅ % : 0,63-1,72) [RECK2021 - 2] **(NP2)**.

L'étude POSEIDON a, quant à elle, comparé la double immunothérapie durvalumab/tremelimumab en association à la chimiothérapie standard à base de sels de platine, ainsi que l'association durvalumab/chimiothérapie par rapport à la même chimiothérapie administrée en contrôle. Cet essai de phase III, multicentrique et randomisé en ouvert, a également été mené dans le cadre du traitement de 1^{re} ligne du CBNPC métastatique, d'histologie épidermoïde ou non épidermoïde, sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK et quel que soit le niveau d'expression de PD-L1, sur une population totale de 1 013 patients. Deux analyses en sous-groupes ont été effectuées par rapport au groupe contrôle. Dans l'effectif traité par l'association durvalumab/tremelimumab/chimiothérapie, une augmentation de la survie globale a été observée chez les patients âgés de moins de 65 ans (HR = 0,79 ; IC₉₅ % : 0,62-1,00) tandis que la réduction du risque instantané par rapport à la chimiothérapie était presque nulle chez les patients âgés de 65 ans ou plus (HR = 0,96 ; IC₉₅ % : 0,66-1,38) [JOHNSON2022] **(NP4)**.

Tableau 35. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à un anti-CTLA-4 et à une chimiothérapie vs chimiothérapie standard, en fonction de l'âge des patients

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Population étudiée	Catégories d'âge	Nb de patients	SG (Hazard ratio)	SSP (Hazard ratio)
CHECKMATE 9LA [RECK2021 -2]	Nivolumab/ipilimumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel ^{a*}	Toutes histologies, toutes expressions de PD-L1	< 65 ans	354	0,64 (IC ₉₅ % : 0,50-0,82)	Non rapportée
			65-74 ans	295	0,78 (IC ₉₅ % : 0,59-1,02)	Non rapportée
			≥ 75 ans	70	1,04 (IC ₉₅ % : 0,63-1,72)	Non rapportée
POSEIDON [JOHNSON2022]	Durvalumab/tremelimumab + carboplatine ou cisplatine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab-paclitaxel*	Toutes histologies, toutes expressions de PD-L1	< 65 ans	367	0,79 (IC ₉₅ % : 0,62-1,00)	Non rapportée
			≥ 65 ans	308	0,96 (IC ₉₅ % : 0,66-1,38)	Non rapportée

* Associations bénéficiant d'une AMM à la date de publication de ce thésaurus.

^a 2 cycles de chimiothérapie à l'induction du traitement.

• TOUS SCHÉMAS D'IMMUNOTHÉRAPIE

La méta-analyse publiée en 2019 par El-Osta *et al* s'est également intéressée à l'impact de l'âge des patients sur l'efficacité des traitements associant l'immunothérapie à la chimiothérapie ($\pm$ anti-VEGF) par rapport à la chimiothérapie standard. Les résultats poolés des études KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, IMPOWER130, IMPOWER131, IMPOWER132, IMPOWER150 et CHECKMATE 227 ont montré que le bénéfice de l'immunothérapie associée à la chimiothérapie est retrouvé en survie sans progression et en survie globale quel que soit l'âge des patients, sans différence significative d'efficacité entre les patients âgés de moins de 65 ans et les patients âgés de 65 ans ou plus (pour la SSP : HR = 0,60 ; IC₉₅ % : 0,52-0,69 vs HR = 0,64 ; IC₉₅ % : 0,58-0,72 ; p = NS ; pour la SG : HR = 0,65 ; IC₉₅ % : 0,52-0,82 vs HR = 0,78 ; IC₉₅ % : 0,68-0,90 ; p = NS). Pour les essais dont les effectifs étaient stratifiés en trois sous-groupes d'âges (< 65 ans, 65-75 ans et ≥ 75 ans), les deux derniers sous-groupes ont été combinés pour réaliser l'analyse [EL-OSTA2019] (**NP3**).

Les RCP d'AMM des médicaments d'immunothérapie précisent qu'aucune différence globale de sécurité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes recevant : le pembrolizumab en monothérapie, l'atezolizumab en monothérapie, le nivolumab en association à l'ipilimumab et à une chimiothérapie, le cemiplimab en association à une chimiothérapie³².

La fréquence des événements indésirables graves et des arrêts du traitement en raison d'événements indésirables avait tendance à être supérieure chez les patients ≥ 65 ans par rapport aux patients < 65 ans traités par le cemiplimab en monothérapie³². Dans l'essai clinique IMPOWER150, un âge de 65 ans et plus a été associé à un risque augmenté de développer des effets indésirables chez les patients recevant l'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine³².

Les contre-indications et les précautions d'emploi des médicaments figurent dans les RCP d'AMM, consultables en ligne via la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

³² Résumés des caractéristiques des produits (RCP) KEYTRUDA®, OPDIVO®, TECENTRIQ®, LIBTAYO® et IMFINZI®.

◆ Patients âgés

Si le concept de « vieillesse » revêt d'autres dimensions que l'âge, l'âge de 75 ans constitue le seuil retenu dans le cadre de la médecine oncogériatrique en France^{33,34}.

Les patients âgés constituent une population particulière sous-représentée dans les essais cliniques en oncologie thoracique. Les principales études pivots proposent classiquement un cut off à 65 ans non approprié, rappelle le groupe de travail, pour l'évaluation du rapport bénéfice-risque des thérapies étudiées dans cette population : - les patients ≥ 75 ans y sont peu représentés, très sélectionnés et non représentatifs de la population âgée retrouvée dans la pratique clinique (absence ou faible nombre de comorbidités, bon état général) ; - les analyses en sous-groupes ne permettent pas à elles seules d'établir de conclusions sur le sujet.

Il est à souligner que les essais dédiés aux sujets âgés présentés ci-après ont été réalisés sur des effectifs âgés ≥ 70 ans et non ≥ 75 ans.

• CHIMIOTHÉRAPIES

La chimiothérapie est historiquement privilégiée chez les patients de plus de 70 ans présentant un PS de 0 à 1, avec peu de nouvelles données apportées ces dernières années.

- Le groupe de travail rappelle que l'essai IFCT-0501 a permis de démontrer la supériorité du doublet carboplatine mensuel/paclitaxel hebdomadaire chez les patients âgés de plus de 70 ans par rapport à une monochimiothérapie, alors traitement privilégié dans cette population à la date de publication des résultats.
- Cet essai multicentrique de phase III, randomisé en ouvert, a été réalisé sur un effectif de 451 patients dont l'âge médian à l'inclusion était de 77 ans. La majorité des patients présentaient un CBNPC de stade IV (80,7 %) et étaient en bon état général (72,7 % de PS 0-1 selon l'échelle OMS). Les patients ont été randomisés 1:1 entre un protocole de traitement par doublet de chimiothérapie carboplatine/paclitaxel (4 cycles avec carboplatine à J1 et paclitaxel à J1-J8-J15 toutes les 4 semaines) et un protocole de monothérapie par vinorelbine ou gemcitabine (5 cycles à J1-J8 toutes les 3 semaines). L'amélioration de la survie globale était statistiquement significative chez les patients traités par carboplatine/paclitaxel vs bras contrôle avec des médianes de SG respectives de 10,3 mois (IC_{95 %} : 8,3-12,6) et 6,2 mois (IC_{95 %} : 5,3-7,3) (HR = 0,64 ; IC_{95 %} : 0,52-0,78 ; p < 0,0001). L'analyse multivariée de la survie globale, réalisée sur un effectif réduit de 430 patients selon un modèle à risque proportionnel, a permis de montrer qu'un PS 0-1, une absence de tabagisme, un sous-type histologique adénocarcinome, un score ADL (activités de la vie quotidienne) maximal de 6 et une perte de poids ≤ 5 % constituaient des facteurs de bon pronostic indépendants (avec respectivement p < 0,0001, p = 0,007, p = 0,029, p = 0,003 et p = 0,002). Une amélioration significative de la survie sans progression a également été observée, avec une médiane de SSP doublée par rapport au bras contrôle (6,0 mois (IC_{95 %} : 5,5-6,8) vs 2,8 mois (IC_{95 %} : 2,6-3,7) ; HR = 0,51 (IC_{95 %} : 0,42-0,62) ; p < 0,0001). Ce bénéfice en survie était associé à une plus grande toxicité dans le bras carboplatine/paclitaxel avec une survenue significativement plus importante d'effets indésirables de grades 3-4 par rapport à la monochimiothérapie. Les toxicités hématologiques étaient notablement plus fréquentes, avec respectivement 48,4 % vs 12,4 % de cas de neutropénie ou encore 9,4 % vs 2,7 % de cas de neutropénie fébrile (tous grades confondus [QUOIX2011]).

Une revue de la Cochrane publiée en 2015 s'est intéressée à l'efficacité et à l'innocuité de différentes chimiothérapies cytotoxiques administrées en 1^{re} ligne de traitement chez des patients âgés (≥ 70 ans) atteints

³³ Enjeux éthiques en oncogériatrie. La personne âgée est-elle toujours respectée ? Avis du comité de déontologie et d'éthique de l'Institut national du cancer, Institut national du cancer, avril 2022.

³⁴ Fiche de réunion de concertation pluridisciplinaire. Socle commun, Institut national du cancer, août 2015.

de CBNPC de stade avancé (stades IIb et IV de la 6^e classification TNM). Dans le cadre d'une première méta-analyse évaluant la comparaison entre des monochimiothérapies sans sels de platine et des doublets de chimiothérapie sans sels de platine, 5 essais cliniques randomisés de phase II ou III incluant 1 294 patients âgés ont été étudiés. Les schémas thérapeutiques et les résultats d'efficacité des essais inclus sont reportés dans le tableau 36. L'analyse des données d'efficacité n'a pas montré de différences significatives sur la survie globale (HR = 0,92 ; IC₉₅ % : 0,72-1,17 ; I² = 63,83 % ; n = 1 294 ; 5 essais), le taux de survie globale à 1 an (RR = 0,88 ; IC₉₅ % : 0,73-1,07 ; I² = 61,35 % ; n = 993 ; 4 essais) et la survie sans progression (HR = 0,94 ; IC₉₅ % : 0,83-1,07 ; I² = 0 % ; n = 1 105 ; 4 essais) entre les chimiothérapies combinées sans sels de platine et les monochimiothérapies. En revanche, elle a mis en évidence un bénéfice sur le taux de réponse objective en faveur des doublets de chimiothérapie (RR = 1,79 ; IC₉₅ % : 1,41-2,26 ; I² = 0 % ; n = 1 014 ; 5 essais). Les niveaux de preuve selon la classification du groupe GRADE étaient jugés faibles pour l'ensemble de ces résultats. Peu d'effets indésirables ont été reportés pour les deux modalités thérapeutiques, avec aucune différence significative retrouvée sur l'incidence de toxicités hématologiques et non hématologiques de grade ≥ 3 [SANTOS2015] (NP2).

Tableau 36. Résultats des essais randomisés inclus dans la méta-analyse de la Cochrane ayant comparé des monochimiothérapies sans sels de platine et des doublets de chimiothérapie sans sels de platine chez des patients âgés (≥ 70 ans) [SANTOS2015] (NP2)

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Nb de patients âgés	SG (HR)	Taux de SG à 1 an (RR)	SSP (HR)	ORR (RR)
Karempaizis <i>et al.</i> (2010)	Gemcitabine/docétaxel vs gemcitabine	94	0,68 (IC ₉₅ % : 0,41-1,11)	0,71 (IC ₉₅ % : 0,44-1,15)	0,94 (IC ₉₅ % : 0,62-1,41)	2,5 (IC ₉₅ % : 1,01-6,57)
Rijavec <i>et al.</i> (2010)	Gemcitabine/docétaxel vs docétaxel	69	0,87 (IC ₉₅ % : 0,52-1,45)	Non rapporté	0,64 (IC ₉₅ % : 0,37-1,1)	2,4 (IC ₉₅ % : 0,93-6,18)
Georgoulis <i>et al.</i> (2008)	Gemcitabine/docétaxel vs docétaxel	81	1,22 (IC ₉₅ % : 0,72-2,06)	0,82 (IC ₉₅ % : 0,58-1,15)	1,17 (IC ₉₅ % : 0,73-1,86)	1,97 (IC ₉₅ % : 0,81-4,83)
Gridelli <i>et al.</i> (2003)	Gemcitabine/vinorelbine vs gemcitabine	465*	1,06 (IC ₉₅ % : 0,86-1,31)	1,04 (IC ₉₅ % : 0,94-1,16)	0,95 (IC ₉₅ % : 0,78-1,16)	1,78 (IC ₉₅ % : 1,34-2,35)
	Gemcitabine/vinorelbine vs vinorelbine	465*	1,17 (IC ₉₅ % : 0,95-1,44)		0,95 (IC ₉₅ % : 0,78-1,16)	
Frasci <i>et al.</i> (2001)	Gemcitabine/vinorelbine vs vinorelbine	120	0,48 (IC ₉₅ % : 0,29-0,79)	0,81 (IC ₉₅ % : 0,67-0,98)	Non rapporté	1,07 (IC ₉₅ % : 0,52-2,17)
COCHRANE (2015)		1294	0,92 (IC ₉₅ % : 0,72-1,17)	0,88 (IC ₉₅ % : 0,73-1,07)	0,94 (IC ₉₅ % : 0,83-1,07)	1,79 (IC ₉₅ % : 1,41-2,26)

* L'effectif total de la population âgée incluse dans l'étude était de 698 patients (232 dans le bras gemcitabine/vinorelbine, 233 dans le bras gemcitabine et 233 dans le bras vinorelbine).

Une seconde méta-analyse réalisée dans la revue de la Cochrane de 2015, incluant 14 études cliniques randomisées de phase II ou III, s'est intéressée à la comparaison entre les chimiothérapies combinées à base de sels de platine et les chimiothérapies sans sels de platine. Les schémas thérapeutiques et les résultats d'efficacité des essais inclus sont reportés dans le tableau 37. La méta-analyse a montré des résultats de survie globale en faveur des combinaisons à base de sels de platine par rapport aux chimiothérapies sans sels de platine, qu'elles soient administrées en agent unique ou en combinaison (HR = 0,76 ; IC₉₅ % : 0,69-0,85 ; I² = 44,29 % ; n = 1705 ; 13 essais ; niveau de preuve modéré). Une analyse exploratoire réalisée en fonction des sels de platine utilisés a mis en évidence une amélioration de la survie globale chez les patients traités par une combinaison à base de carboplatine (HR = 0,67 ; IC₉₅ % : 0,59-0,78), mais pas de différence significative chez les patients traités par une combinaison à base de cisplatine (HR = 0,91 ; IC₉₅ % : 0,77-1,08). La différence entre ces deux sous-groupes s'est avérée statistiquement significative (p = 0,007 ; I² = 86 %), suggérant un bénéfice plus important des schémas à base de carboplatine par rapport aux schémas à base de cisplatine chez les patients âgés. Ces résultats restent toutefois à interpréter avec prudence, car ils n'étaient pas basés sur une comparaison directe et sont issus d'une analyse post-hoc. Le taux de survie globale à 1 an, la survie sans progression et le taux de réponse objective étaient également améliorés chez les patients bénéficiant des combinaisons à base de sels de platine par rapport

aux chimiothérapies sans sels de platine (pour le taux de SG à 1 an : RR = 0,89 ; IC₉₅ % : 0,82-0,96 ; I² = 24 % ; n = 813 ; 13 essais (niveau de preuve modéré) ; pour la SSP : HR = 0,76 ; IC₉₅ % : 0,61-0,93 ; I² = 63 % ; n = 1273 ; 9 essais (niveau de preuve faible) ; pour l'ORR : RR = 1,57 ; IC₉₅ % : 1,32-1,85 ; I² = 24 % ; n = 1432 ; 11 essais (niveau de preuve modéré)). Néanmoins, ce bénéfice est contrebalancé par un risque plus important de survenue d'effets indésirables de grades 3 et 4, concernant principalement le risque d'anémie (RR = 2,53 ; IC₉₅ % : 1,70-3,76), de thrombocytopénie (RR = 3,59 ; IC₉₅ % : 2,22-5,82), de vomissements (RR = 3,48 ; IC₉₅ % : 1,67-7,26), de diarrhée (RR = 2,65 ; IC₉₅ % : 1,22-5,72) et de neuropathie périphérique (RR = 7,02 ; IC₉₅ % : 2,42-20,41) [SANTOS2015] (NP2).

Tableau 37. Résultats des essais randomisés inclus dans la méta-analyse de la Cochrane ayant comparé des chimiothérapies combinées à base de sels de platine et des chimiothérapies sans sels de platine chez des patients âgés (≥ 70 ans) [SANTOS2015] (NP2)

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Nb de patients âgés	SG (HR)	SG à 1 an (RR)	SSP (HR)	ORR (RR)
Études ayant comparé une monochimiothérapie sans sels de platine vs une chimiothérapie combinée à base de sels de platine			0,72 (IC₉₅ % : 0,63-0,82)	0,86 (IC₉₅ % : 0,78-0,95)	0,71 (IC₉₅ % : 0,5-1,01)	1,72 (IC₉₅ % : 1,4-2,12)
Zukin <i>et al.</i> (2013)	Carboplatine/pemetrexed vs pemetrexed	74	0,49 (IC ₉₅ % : 0,34-0,71)	Non rapporté	Non rapporté	Non rapporté
Quoix <i>et al.</i> (2011)	Carboplatine/paclitaxel vs gemcitabine ou vinorelbine	451	0,64 (IC ₉₅ % : 0,52-0,79)	0,75 (IC ₉₅ % : 0,65-0,86)	0,51 (IC ₉₅ % : 0,42-0,62)	2,65 (IC ₉₅ % : 1,68-4,18)
Abe <i>et al.</i> (2011)	Cisplatine/docétaxel vs docétaxel	233	1,18 (IC ₉₅ % : 0,83-1,68)	1,09 (IC ₉₅ % : 0,83-1,43)	0,92 (IC ₉₅ % : 0,71-1,2)	1,4 (IC ₉₅ % : 0,95-2,06)
Lou <i>et al.</i> (2010)	Carboplatine/gemcitabine vs gemcitabine	68	Non rapporté	1 (IC ₉₅ % : 0,72-1,39)	Non rapporté	1,08 (IC ₉₅ % : 0,6-1,94)
Chen <i>et al.</i> (2008)	Cisplatine/vinorelbine vs vinorelbine	65	0,65 (IC ₉₅ % : 0,31-1,36)	1,09 (IC ₉₅ % : 0,68-1,77)	0,66 (IC ₉₅ % : 0,42-1,04)	2,0 (IC ₉₅ % : 0,78-5,13)
Tsukada <i>et al.</i> (2007)	Cisplatine/docétaxel vs docétaxel	112	0,69 (IC ₉₅ % : 0,45-1,06)	0,61 (IC ₉₅ % : 0,4-0,92)	Non rapporté	Non rapporté
Lilenbaum <i>et al.</i> (2005)	Carboplatine/paclitaxel vs paclitaxel	152	0,84 (IC ₉₅ % : 0,61-1,16)	0,95 (IC ₉₅ % : 0,76-1,18)	Non rapporté	1,77 (IC ₉₅ % : 1,05-3)
Georgoulas <i>et al.</i> (2004)	Cisplatine/docétaxel vs docétaxel	70	0,88 (IC ₉₅ % : 0,52-1,48)	1,03 (IC ₉₅ % : 0,72-1,48)	0,87 (IC ₉₅ % : 0,53-1,42)	1,48 (IC ₉₅ % : 0,92-2,4)
Études ayant comparé une chimiothérapie combinée sans sels de platine vs une chimiothérapie combinée à base de sels de platine			0,87 (IC₉₅ % : 0,71-1,06)	0,96 (IC₉₅ % : 0,83-1,1)	0,82 (IC₉₅ % : 0,67-1,01)	1,28 (IC₉₅ % : 0,96-1,72)
Flotten <i>et al.</i> (2012)	Carboplatine/vinorelbine vs gemcitabine/vinorelbine	74	0,59 (IC ₉₅ % : 0,36-0,95)	0,89 (IC ₉₅ % : 0,69-1,14)	Non rapporté	Non rapporté
Boni <i>et al.</i> (2012)	Cisplatine/gemcitabine vs cisplatine/gemcitabine/ ifosmamide vs gemcitabine/vinorelbine vs gemcitabine/vinorelbine/ ifosmamide	101	0,76 (IC ₉₅ % : 0,5-1,16)	0,86 (IC ₉₅ % : 0,59-1,24)	0,61 (IC ₉₅ % : 0,4-0,93)	1,13 (IC ₉₅ % : 0,57-2,22)
Kubota <i>et al.</i> (2008)	Carboplatine/paclitaxel vs gemcitabine/vinorelbine suivi de docétaxel	118	0,99 (IC ₉₅ % : 0,65-1,53)	1,1 (IC ₉₅ % : 0,74-1,64)	0,9 (IC ₉₅ % : 0,62-1,31)	1,09 (IC ₉₅ % : 0,65-1,82)
Georgoulas <i>et al.</i> (2005)	Cisplatine/vinorelbine vs docétaxel/gemcitabine	82	1,05 (IC ₉₅ % : 0,64-1,72)	0,98 (IC ₉₅ % : 0,72-1,33)	1,1 (IC ₉₅ % : 0,7-1,73)	1,53 (IC ₉₅ % : 0,9-2,61)
Laack <i>et al.</i> (2004)	Cisplatine/gemcitabine/ vinorelbine vs gemcitabine/vinorelbine	43	0,87 (IC ₉₅ % : 0,42-1,8)	0,97 (IC ₉₅ % : 0,63-1,48)	0,71 (IC ₉₅ % : 0,35-1,44)	9,63 (IC ₉₅ % : 0,58-159,04)
Georgoulas <i>et al.</i> (2001)	Cisplatine/docétaxel vs docétaxel/gemcitabine	71	1,08 (IC ₉₅ % : 0,67-1,74)	0,98 (IC ₉₅ % : 0,7-1,38)	0,81 (IC ₉₅ % : 0,5-1,31)	1,07 (IC ₉₅ % : 0,54-2,1)
COCHRANE (2015)			0,76 (IC₉₅ % : 0,69-0,85)	0,89 (IC₉₅ % : 0,82-0,96)	0,76 (IC₉₅ % : 0,61-0,93)	1,57 (IC₉₅ % : 1,32-1,85)

L'intérêt de l'ajout du bevacizumab au doublet carboplatine/paclitaxel en 1^{re} ligne de traitement chez les patients âgés atteints de CBNPC non épidermoïde (stade avancé ou en récurrence) a été évalué dans une analyse poolée de deux essais randomisés de phase III : ECOG 4599 et PointBreak. L'essai ECOG 4599 a comparé l'association carboplatine/paclitaxel/bevacizumab au doublet carboplatine/paclitaxel chez 878 patients atteints de CBNPC non épidermoïde métastatique ou en récurrence, tandis que l'essai PointBreak a comparé l'association carboplatine/paclitaxel/bevacizumab à l'association carboplatine/pemetrexed/bevacizumab chez 939 patients atteints de CBNPC non épidermoïde de stade IIIB ou IV. Les critères d'inclusion et la nature des protocoles de traitement avec bevacizumab étaient similaires dans les deux études, avec deux différences notables : la durée du traitement d'induction carboplatine/paclitaxel/bevacizumab était de 6 cycles dans l'essai ECOG 4599 et de 4 cycles dans l'essai PointBreak, et les patients présentant des métastases cérébrales étaient exclus de l'étude ECOG 4599 tandis qu'ils étaient éligibles s'ils présentaient des métastases cérébrales stables dans l'étude PointBreak. Les données issues des bras de traitement avec carboplatine/paclitaxel/bevacizumab ont été poolées et comparées au bras de traitement carboplatine/paclitaxel de l'essai ECOG 4599 selon les sous-groupes d'âge suivants : < 65 ans, 65-74 ans, 70-74 ans, < 75 ans et ≥ 75 ans. Les analyses en sous-groupe en fonction de l'âge étaient préspecifiées dans l'essai PointBreak et rétrospectives dans l'essai ECOG 4599. Au total, 1 345 patients ont été inclus dans cette analyse : 901 patients ont reçu l'association carboplatine/paclitaxel/bevacizumab (n = 434 et n = 467 dans ECOG 4599 et PointBreak respectivement) et 444 patients ont reçu le doublet carboplatine/paclitaxel (dans ECOG 4599). Les caractéristiques de l'effectif à l'inclusion étaient globalement similaires entre les différents sous-groupes d'âge, avec une majorité de patients présentant un CBNPC de stade métastatique (entre 87 % et 91 % dans les sous-groupes < 75 ans et ≥ 75 ans). L'utilisation du schéma thérapeutique contenant du bevacizumab était associée à une amélioration significative de la survie globale et de la survie sans progression rapport au doublet carboplatine/paclitaxel chez les patients âgés de moins de 75 ans (pour la SG : HR = 0,78 (IC₉₅ % : 0,68-0,89) ; pour la SSP : HR = 0,69 (IC₉₅ % : 0,60-0,79) ; n = 1 188), y compris dans l'effectif âgé de 70 à 74 ans (pour la SG : HR = 0,68 (IC₉₅ % : 0,48-0,96) ; pour la SSP : HR = 0,57 (IC₉₅ % : 0,40-0,81) ; n = 203). Chez les patients âgés de 75 ans et plus, cette différence n'était pas significative, en survie globale (HR = 1,05 ; IC₉₅ % : 0,70-1,57) et en survie sans progression (HR = 0,95 ; IC₉₅ % : 0,62-1,44). Le taux de réponse objective n'était pas non plus significativement amélioré chez les patients âgés de 70 à 74 ans (30 % vs 27 % ; p = 0,695) et chez les patients âgés de 75 ans et plus (33 % vs 30 % ; p = 0,711). Les données de tolérance de l'étude ECOG 4599 ont montré une incidence d'effets indésirables de grade ≥ 3 significativement supérieure dans le bras de traitement carboplatine/paclitaxel/bevacizumab par rapport au bras contrôle, avec une proportion plus importante chez les patients âgés de 75 ans ou plus (63 % vs 48 % chez les patients < 75 ans (p < 0,05) ; 81 % vs 56 % chez les patients ≥ 75 ans (p < 0,05)). Dans l'étude PointBreak, l'incidence des effets indésirables de grade ≥ 3 dans le bras de traitement carboplatine/paclitaxel/bevacizumab était de 65 % chez les patients âgés de moins de 75 ans et de 77 % chez les patients âgés de 75 ans ou plus [LANGER2016] (NP4).

L'intérêt de la réalisation d'une chimiothérapie de maintenance à l'issue de la chimiothérapie de 1^{re} ligne chez les patients âgés a été évaluée dans le cadre de l'étude IFCT-1201 MODEL. Cet essai multicentrique randomisé de phase III a été réalisé sur un effectif de 328 patients âgés de 70 à 89 ans, présentant un CBNPC de stade avancé, et ayant reçu 4 cycles de carboplatine/paclitaxel en traitement d'induction. La majorité des patients étaient en bon état général (83,2 % de PS 0-1 et 10,8 % de PS 2) et présentaient une forme métastatique (88,1 % de stade IV). Ils devaient présenter à l'inclusion des fonctions hépatiques et rénales suffisantes et une bonne santé cognitive (MMSE (*mini-mental state examination*) > 23/30). Les sujets présentant une mutation d'EGFR ou un réarrangement ALK, des métastases cérébrales symptomatiques et/ou des comorbidités sévères ou non contrôlées étaient, quant à eux, exclus de l'étude. Les patients ont été randomisés entre un bras de suivi (n = 166) et un bras de traitement de maintenance (pemetrexed 500 mg/m² administré toutes les 3 semaines pour les patients présentant un CBNPC non épidermoïde (n = 119) et gemcitabine 1150 mg/m² administrée à J1 et J8 toutes les 3 semaines pour les patients présentant un CBNPC épidermoïde (n = 43)). Le traitement de maintenance a démontré une amélioration significative de la survie sans progression par rapport au bras comparateur, avec des médianes respectives de 5,7 mois (IC₉₅ % : 4,8-7,1) vs 2,7 mois (IC₉₅ % : 2,6-3,1) ; p < 0,0001. Néanmoins, l'essai s'est avéré négatif sur son critère principal, avec une absence de prolongation significative de la survie globale (14,0 mois (IC₉₅ % : 10,9-16,9) vs 14,1 mois (IC₉₅ % : 12,0-17,0) ; p = 0,72). Aucun impact significatif de l'âge (< 80 ans vs ≥ 80 ans) ou du PS (0-1 vs 2) sur les résultats de survie globale n'a été observé [QUOIX2020] (NP1).

Une étude française publiée en 2016 s'est intéressée à la place tenue par l'évaluation gériatrique standardisée (EGS) dans l'attribution des traitements de chimiothérapies en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique. ESOGIA-GFPC-GEPC 08-02 est un essai de phase III multicentrique, randomisé en ouvert, ayant comparé chez 494 patients âgés de 70 ans ou plus deux algorithmes d'attribution de la chimiothérapie. Le premier algorithme correspondait au bras standard et attribuait le traitement sur les critères usuels du PS et de l'âge (doublet à base de carboplatine chez les patients avec un PS ≤ 1 et âge ≤ 75 ans ; monothérapie par docétaxel en cas de PS > 2 ou d'âge > 75 ans). Le second algorithme correspondait au bras expérimental « EGS » et attribuait le traitement sur la base d'une EGS utilisant des critères de fragilité (doublet à base de carboplatine chez les patients indépendants, monothérapie par docétaxel chez les patients vulnérables et meilleurs soins de support chez les patients fragiles). L'EGS utilisée dans le protocole de l'étude était basée sur 7 paramètres gériatriques : l'indice de performance, le score ADL (activités de la vie quotidienne), le score IADL (activités instrumentales de la vie quotidienne), le MMSE de Schults-Larsen, le MMSE de Folstein, l'existence d'un syndrome gériatrique (démence, chutes à répétition, incontinence urinaire ou fécale...), l'indice de comorbidités de Charlson et le GDS5 (échelle de dépression gériatrique 5). La répartition des traitements attribués dans le bras standard et le bras EGS était respectivement de 35,1 % et 45,7 % pour le doublet à base de carboplatine, de 64,9 % et 31,3 % pour le docétaxel et de 0 % et 23 % pour les meilleurs soins de support. Cette étude était négative sur son critère principal (temps jusqu'à échec du traitement) et n'a pas montré de différence significative entre les deux bras de traitement avec respectivement des médianes de 3,2 mois et 3,1 mois (HR = 0,91 ; IC₉₅ % : 0,76-1,1 ; p = 0,32) dans le bras standard et le bras EGS. La survie globale et la survie sans progression ne présentaient pas non plus de différences significatives (médianes de SG respectives : 6,4 vs 6,1 mois, p = 0,87 ; médianes de SSP respectives : 3,7 vs 3,4 mois, p = 0,59). Cependant, il est à souligner que le taux de patients ayant présenté des effets indésirables, tous grades confondus, était significativement moins important dans le bras EGS que dans le bras standard (85,6 % vs 93,4 % ; p = 0,015). La différence n'était pas significative pour les effets indésirables de grade 3 ou 4 (67,9 % vs 71,3 % ; p = 0,41). Enfin, les échecs du traitement liés à la survenue d'une toxicité étaient également moins nombreux dans le bras EGS avec un taux de 4,8 % vs 11,8 % dans le bras standard (p = 0,007) [CORRE2016] (NP1).

- IMMUNOTHÉRAPIES

Comme présenté dans la partie précédente, seules 6 études pivots ayant évalué l'immunothérapie en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique apportent des données spécifiques aux patients âgés ≥ 75 ans. Cependant, les faibles effectifs concernés, le caractère non représentatif de la pratique clinique des patients inclus et la nature des données issues d'analyses en sous-groupes ne permettent pas d'établir de conclusions formelles sur la base de ces essais.

Trois de ces études ont évalué l'atezolizumab, en monothérapie ou en combinaison. Les essais IMPOWER110 et IMPOWER131 ont respectivement montré une réduction du risque instantané sur la survie globale avec l'atezolizumab vs chimiothérapie à base de sels de platine chez les patients âgés de 75 ans ou plus : en monothérapie chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % (HR = 0,79 ; IC₉₅ % : 0,18-3,56 ; n = 23) et en association avec le carboplatine/nab-paclitaxel chez les patients avec un CBNPC épidermoïde quelle que soit l'expression de PD-L1 (HR = 0,74 ; IC₉₅ % : 0,45-1,23 ; n = 77) [HERBST2020] [JOTTE2020] (NP4). L'essai IMPOWER150 a montré une réduction du risque instantané sur la survie sans progression avec l'atezolizumab en association avec le bevacizumab/carboplatine/paclitaxel quelles que soient l'histologie et l'expression de PD-L1 chez les patients âgés (HR = 0,78 ; IC non indiqué ; n = 64) [SOCINSKI2018] (NP4).

Les trois autres études ont, quant à elles, évalué des associations contenant du nivolumab. Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur des sous-groupes d'âge préspecifiés. L'administration de la combinaison nivolumab/ipilimumab chez les patients âgés ≥ 75 ans a montré une réduction très limitée du risque instantané sur la survie globale vs chimiothérapie à base de sels de platine pour la combinaison administrée seule dans l'étude CHECKMATE 227 (HR = 0,92 ; IC₉₅ % : 0,57-1,48 ; n = 81 ; PD-L1 ≥ 1 %), voire une absence d'amélioration pour la combinaison associée à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine dans l'étude CHECKMATE 9LA (HR = 1,04 ; IC₉₅ % : 0,63-1,72 ; n = 70 ; toute expression de PD-L1) [HELLMANN2019] [RECK2021 – 2] (NP2). Dans l'étude CHECKMATE 227 Part 2, l'association nivolumab/chimiothérapie a également montré une amélioration limitée et non significative de la survie globale vs chimiothérapie seule chez les patients

âgés ≥ 75 ans (HR = 0,86 ; IC₉₅ % : 0,47-1,55 ; n = 71). Dans la part de l'effectif présentant un CBNPC non épidermoïde, l'étude a rapporté un effet délétère de l'association par rapport à la chimiothérapie sur la survie globale (HR = 1,21 ; IC₉₅ % : 0,60-2,47 ; n = 49) [BORGHAEI2023] (NP2).

Il faut noter que ces effectifs de patients âgés de plus de 75 ans étaient très limités par rapport aux autres catégories d'âge représentées dans chaque étude, ce qui impacte la puissance statistique des résultats dans ces populations.

Aucune des études pivots évaluant les immunothérapies en 1^{re} ligne de traitement ne rapporte dans sa discussion un moins bon profil de sécurité chez les patients âgés, que le traitement soit administré en monothérapie, en association à une chimiothérapie ou en association à un autre agent thérapeutique (anti-CTLA-4 ou anti-VEGF) $\pm$ chimiothérapie.

Quatre autres études, de phase III ou présentant des données poolées issues d'essais cliniques, sont venues apporter des données supplémentaires et spécifiques sur les résultats des immunothérapies en 1^{re} ligne chez les patients âgés atteints de CBNPC métastatique, à la fois en termes d'efficacité et de tolérance.

Une analyse poolée réalisée à partir des données de sous-groupes des études KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 et KEYNOTE-010 visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie standard chez des patients âgés présentant un CBNPC au stade métastatique. L'effectif total de l'analyse était composé de 2 612 patients en bon état général, dont 264 patients âgés de 75 ou plus pour un âge médian de 77 ans. Au total, 149 patients ont bénéficié du pembrolizumab et 105 patients ont bénéficié de la chimiothérapie. 174 patients ont reçu un traitement de 1^{re} ligne (effectif issu des études KEYNOTE-024 et KEYNOTE-042), tandis que 90 patients ont reçu un traitement de 2^e ligne subséquent à une 1^{re} ligne par chimiothérapie (effectif issu de l'étude KEYNOTE-010). L'analyse poolée réalisée chez les 93 patients âgés de 75 ans et plus ayant bénéficié d'une première ligne de traitement et présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % a montré une amélioration de la survie globale dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe chimiothérapie (médiane de SG = 27,4 mois (IC₉₅ % : 10,6-NA) vs 7,7 mois (IC₉₅ % : 6,1-11,1) ; HR = 0,41 (IC₉₅ % : 0,59-0,87)). Les résultats de tolérance concernent, quant à eux, l'ensemble de l'échantillon et ne sont pas spécifiques aux patients traités en 1^{re} ligne. Chez les patients âgés de 75 ans ou plus, le traitement par pembrolizumab était associé à une moindre survenue d'effets indésirables liés au traitement par rapport à la chimiothérapie tous grades confondus (68,5 % vs 94,3 %) et pour les grades ≥ 3 (24,2 % vs 61,0 %). Les taux d'interruption de traitement pour toxicité inacceptable étaient respectivement de 10,7 % et 15,2 %, tandis que 2 décès liés à des toxicités ont été rapportés dans chacun des groupes [NOSAKI2019] (NP3).

Une analyse poolée réalisée à partir des données de sous-groupes des études CHECKMATE 227, CHECKMATE 817 (cohorte A), CHECKMATE 568 Part 1³⁵ et CHECKMATE 012 (bras P et Q)³⁶ a permis de rapporter des résultats d'efficacité pour l'association nivolumab/ipilimumab en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique sur une large population de patients. L'effectif total de l'analyse était composé de 1 332 patients, parmi lesquels 186 sujets étaient âgés de 75 ans et plus. Dans la population poolée de l'étude, la médiane de survie globale des patients traités par l'association nivolumab/ipilimumab était de 18,6 mois (IC₉₅ % : 16,3-20,4), avec un taux de survie à 3 ans de 35 % (IC₉₅ % : 33-38). La médiane et le taux de survie sans progression étaient respectivement de 5,4 mois (IC₉₅ % : 4,9-5,7) et 17 % (IC₉₅ % : 15-20). Chez les patients âgés ≥ 75 ans, ces résultats d'efficacité apparaissaient similaires à ceux retrouvés dans l'ensemble de l'effectif, avec une médiane de survie globale de 20,1 mois (IC₉₅ % : 14,7-26,9), un taux de survie globale à 3 ans de 34 % (IC non précisés), une médiane de survie sans progression de 6,9 mois (IC₉₅ % : 5,2-9,8) et un taux de survie sans progression à 3 ans de 15 % (IC non précisés). Cette analyse ne rapportait pas de données de tolérance spécifiques à la population âgée [BORGHAEI2022] (NP3).

³⁵ CHECKMATE 568 Part 1 est un essai de phase II multicentrique et non comparatif, antérieur à l'essai de phase III CHECKMATE 227, qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association nivolumab/ipilimumab chez 288 patients présentant un CBNPC non épidermoïde de stade IIIB en récidive ou de stade IV (toutes expressions de PD-L1 incluses).

³⁶ CHECKMATE 012 est un essai de phase I multicentrique, multi-cohortes et non comparatif, antérieur aux essais de phase II et III CHECKMATE 568 Part 1 et CHECKMATE 227, qui avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'activité de l'association nivolumab/ipilimumab chez 78 patients présentant un CBNPC non épidermoïde de stade IIIB en récidive ou de stade IV (toutes expressions de PD-L1 incluses). Le bras P de l'étude correspondait à un protocole de traitement par nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 12 semaines. Le bras Q de l'étude correspondait à un protocole de traitement par nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines.

L'étude de phase III IPSOS présentait un effectif de 453 patients, dont l'âge médian était de 75 ans dans les deux bras de traitement étudiés (atezolizumab et monochimiothérapie de 3^e génération). Près d'un tiers des patients étaient âgés de 80 ans ou plus (n = 140), tandis que 190 patients étaient âgés de 70 à 79 ans et 123 patients étaient âgés de moins de 70 ans. L'analyse en sous-groupes a montré une amélioration de la survie globale chez les patients de moins de 80 ans traités par atezolizumab (pour les patients âgés de moins de 70 ans : médiane de SG = 11,9 mois vs 9,8 mois ; HR = 0,75 (IC₉₅ % : 0,49-1,14)) ; pour les patients âgés de 70 à 79 ans : médiane de SG = 10,3 mois vs 6,1 mois ; HR = 0,68 ; IC₉₅ % : 0,49-0,94). En revanche, les patients de 80 ans ou plus ne semblaient pas bénéficier de l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie (médiane de SG = 9,9 mois vs 9,7 mois ; HR = 0,97 (IC₉₅ % : 0,66-1,44)). Les données de sécurité étaient en faveur de l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie, sans précisions supplémentaires rapportées à l'âge. Les limites de cette étude, détaillées en page 95, demeurent à souligner [LEE2023] (NP3).

L'étude de phase III eNergy-GFPC 06-2015, qui a comparé l'association nivolumab/ipilimumab à un doublet à base de carboplatine en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC de stade IV ou de stade III non éligible à la chirurgie ou la radiothérapie, présentait un effectif total de 216 patients, parmi lesquels 170 sujets étaient âgés de 70 ans ou plus avec un score ECOG 0-2. Dans les analyses en sous-groupes préséparées menées en fonction de l'âge, une amélioration de la survie globale a été rapportée chez les patients âgés ≥ 70 ans traités par l'association nivolumab/ipilimumab par rapport aux patients traités par chimiothérapie, avec néanmoins une absence de significativité statistique (médianes de SG : 18,5 mois (IC₉₅ % : 12,0-24,6) vs 10,6 mois (IC₉₅ % : 7,8-15,0) ; HR = 0,75 ; IC₉₅ % : 0,53-1,07) (NP2). Une analyse exploratoire post-hoc menée chez les patients âgés de 75 ans ou plus a rapporté des médianes de survie globale respectives de 13,1 mois (IC₉₅ % : 4,9-19,7) vs 9,7 mois (IC₉₅ % : 6,0-13,5) dans les deux bras de traitement (HR = 0,89 ; IC₉₅ % : 0,54-1,26) (NP4) [LÉNA2024].

Enfin, il est à noter qu'une étude de phase III multicentrique et randomisée (IFCT-1805 ELDERLY), dont l'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab en association à un doublet carboplatine/paclitaxel par rapport à la même chimiothérapie administrée seule chez des patients âgés de 70 à 89 ans en 1^{re} ligne de traitement d'un CBNPC de stade avancé, est actuellement en cours en France.

Une étude de cohorte rétrospective récente et menée sur un large effectif de patients a cherché à comparer l'efficacité et la tolérance des associations immunothérapie/chimiothérapie par rapport aux immunothérapies administrées seules chez les patients âgés de 75 ans et plus.

L'étude de Tsukita *et al.* est une étude rétrospective multicentrique réalisée sur une cohorte de 1 245 patients âgés de 75 ans ou plus présentant un CBNPC de stade avancé et ayant reçu un traitement systémique de 1^{re} ligne (hors thérapies ciblées) entre 2018 et 2021 dans 58 centres hospitaliers japonais. Les patients inclus dans l'étude avaient un âge médian de 79 ans (bornes : 75-95) et un PS 0-1 dans 84 % des cas. La majorité des patients présentait un CBNPC de stade IV (65 %), tandis que le reste de l'effectif présentait soit un CBNPC de stade IIIB-IIIC (11 %) ou un CBNPC en récurrence métastatique (24 %). La présence de métastases cérébrales, osseuses et hépatiques était rapportée chez respectivement 13 %, 26 % et 11 % des sujets. L'expression de PD-L1 était < 1 %, comprise entre 1-49 % et ≥ 50 % chez respectivement 22 %, 31 % et 33 % des sujets (expression inconnue pour 14 % de l'effectif). Les traitements de 1^{re} ligne administrés dans l'ensemble de la cohorte correspondaient à une immunothérapie administrée en association à une chimiothérapie (28 %), à une immunothérapie administrée en monothérapie (34 %), à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (25 %) ou à une monochimiothérapie (12 %). Le suivi médian des patients de la cohorte était de 19,2 mois (IC₉₅ % : 17,8-20,5). Les résultats de survie globale et de survie sans progression pour chacun des traitements sont rapportés dans le tableau 38. Un appariement sur score de propension a été réalisé afin de comparer l'efficacité du traitement par chimio-immunothérapie par rapport au traitement par immunothérapie en monothérapie : au total, 118 patients avec des caractéristiques uniformisées et exprimant PD-L1 ≥ 1 % ont été inclus dans cette analyse pour chacun des deux traitements. Aucune différence significative d'efficacité n'a été observée entre la chimio-immunothérapie et l'immunothérapie seule en survie globale (22,3 mois (IC₉₅ % : 13,3-NA) vs 19,2 mois (IC₉₅ % : 13,1-NA) ; HR = 0,98 (IC₉₅ % : 0,67-1,42) ; p = 0,90) et en survie sans progression (8,6 mois (IC₉₅ % : 6,7-11,7) vs 8,0 (IC₉₅ % : 6,3-11,3) ; HR = 0,92 (IC₉₅ % : 0,67-1,25) ; p = 0,59). Les analyses multivariées menées en sous-groupes chez les patients avec une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 % et les patients avec une expression ≥ 50 % ne rapportent pas non plus d'amélioration de la survie globale et de

la survie sans progression en faveur de la chimio-immunothérapie (pour la SG : HR = 1,31 (IC₉₅ % : 0,76-2,26) chez les patients avec expression 1-49 % et HR = 0,86 (IC₉₅ % : 0,56-1,32) chez les patients avec expression ≥ 50 % ; pour la SSP : HR = 1,26 (IC₉₅ % : 0,80-1,98) chez les patients avec expression 1-49 % et HR = 0,93 (IC₉₅ % : 0,55-1,57) chez les patients avec expression ≥ 50 %). Les données de tolérance rapportent des taux d'arrêt de traitement en raison de toxicités similaires entre les 4 groupes (bornes : 19,0 %-26,2 %), avec des taux de décès liés aux traitements de 2,5 % (n = 9), 1,9 % (n = 8), 1,9 % (n = 6) et 0,65 % (n = 1) respectivement. Le taux de survenue d'effets indésirables d'origine immunologique de grade ≥ 3 était plus important chez les patients traités par chimio-immunothérapie (24,3 %, n = 86) que chez les patients traités par immunothérapie en monothérapie (17,9 %, n = 76) (p = 0,03). Le traitement par chimio-immunothérapie était également associé à un plus grand nombre de patients ayant nécessité un recours à une corticothérapie pour la prise en charge des effets indésirables immunologiques (32,5 % vs 24,7 % ; p = 0,02) et à un plus grand nombre de cas de pneumopathies de tous grades (23,4 % vs 15,6 % ; p = 0,006) et de grade ≥ 3 (11,6 % vs 6,8 % ; p = 0,02). Il est également rapporté que le taux de survenue de myélosuppressions de grade ≥ 3 était similaire entre les patients traités par chimio-immunothérapie et par doublets à base de sels de platine [TSUKITA2024] (NP4).

Tableau 38. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) en fonction des traitements administrés en 1^{re} ligne dans l'étude de Tsukita et al. (NP4)

Schéma thérapeutique	Nb de patients	SG médiane (mois)	SSP médiane (mois)
Immunothérapie en association à une chimiothérapie	354	20,0 (IC ₉₅ % : 17,1-23,6)	7,7 (IC ₉₅ % : 6,5-8,7)
Immunothérapie en monothérapie	425	19,8 (IC ₉₅ % : 16,5-23,8)	7,7 (IC ₉₅ % : 6,6-8,8)
Doublet de chimiothérapie à base de sels de platine	311	12,8 (IC ₉₅ % : 10,7-15,6)	5,4 (IC ₉₅ % : 4,8-5,7)
Monochimiothérapie	155	9,5 (IC ₉₅ % : 7,4-13,4)	3,4 (IC ₉₅ % : 2,6-4,0)

Les RCP d'AMM des médicaments d'immunothérapie mentionnent qu'aucune différence globale de sécurité n'a été observée entre les patients âgés de 75 ans et plus et les patients plus jeunes recevant le pembrolizumab en monothérapie.³⁷ Le pembrolizumab en association à une chimiothérapie ainsi que le nivolumab en association à l'ipilimumab et à une chimiothérapie doivent être utilisés avec précaution après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas chez les patients âgés de 75 ans et plus³⁷.

Les données de sécurité sont limitées chez les patients traités par cemiplimab en monothérapie et chez les patients inclus dans les essais cliniques IMPOWER150 et IMPOWER110 (qui évaluaient l'atezolizumab en monothérapie et en association). Dans l'étude POSEIDON, la fréquence des événements indésirables graves et des arrêts du traitement en raison d'événements indésirables chez les patients avait tendance à être supérieure chez les patients ≥ 75 ans dans le cadre du traitement par durvalumab en association au tremelimumab et une chimiothérapie par rapport au traitement par chimiothérapie³⁷.

Les contre-indications et les précautions d'emploi des médicaments figurent dans les RCP d'AMM, consultables en ligne via la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

2.2.3. Quelles données sont rapportées en fonction des comorbidités des patients ?

Les patients présentant des comorbidités telles que des maladies auto-immunes, une infection par le VIH, une infection par les virus des hépatites B et C, une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante ou un antécédent de greffe d'organe demeurent classiquement exclus des études cliniques pivot. Aujourd'hui, peu de données sont disponibles pour ces populations. Les études spécifiques à ces comorbidités dans le cadre des traitements systémiques du CBNPC sont peu nombreuses, et le plus souvent réalisées sur des effectifs réduits (< 50 patients) ou dans le cadre de revues de cas cliniques. Quelques publications récentes rapportent des

³⁷ Résumés des caractéristiques des produits (RCP) KEYTRUDA®, OPDIVO®, TECENTRIQ®, LIBTAYO® et IMFINZI®.

données observées sur des effectifs plus importants, en demeurant toutefois non spécifiques au cancer bronchique, à la 1^{re} ligne de traitement et/ou au stade métastatique.

♦ **Points clés et niveaux de preuve des études sélectionnées**

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS*	NIVEAUX DE PREUVE
Patients présentant une maladie auto-immune			
IMMUNOTHÉRAPIES			
[AUNG2023]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse sur données de vie réelle (24 études de cohorte). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (lignes de traitement non précisées). • <u>Population</u> : tous types de cancer.	250	NP4
[KEHL2019]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective sur données de registre. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (toutes lignes de traitement). • <u>Population</u> : tous types de cancer.	179	NP4
Patients vivant avec le VIH			
CHIMIOTHÉRAPIES			
[LAVOLE2020] IFCT-1001 CHIVA	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique non comparatif de phase II. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : carboplatine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde de stade avancé.	61	NP3
[BRANDÃO2023]	• <u>Type d'étude</u> : revue systématique de la littérature (9 études). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : chimiothérapies (lignes de traitement non précisées). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé.	186**	NP4
IMMUNOTHÉRAPIES			
[EL ZARIF2023]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective sur données de registre. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (toutes lignes de traitement). • <u>Population</u> : tous types de cancer (1 cohorte), CBNPC métastatique (1 cohorte)	390	NP4
[BRANDÃO2023]	• <u>Type d'étude</u> : revue systématique de la littérature (6 études). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie (lignes de traitement non précisées). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé.	68**	NP4
Patients vivant avec une hépatite virale chronique active			
CHIMIOTHÉRAPIES			
[LIN2014]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1/anti-CTLA-4 en monothérapie ou en association, antinéoplasiques néphrotoxiques ou non néphrotoxiques (toutes lignes de traitement). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé.	258	NP4

IMMUNOTHÉRAPIES			
[ZHANG2019]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (toutes lignes de traitement). • <u>Population</u> : tous types de cancer (CBNPC 11,4 %).	114	NP4
Patients présentant une insuffisance rénale			
IMMUNOTHÉRAPIES			
[ARDIZZONI2020] TAIL	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique non comparatif de phase III/IV. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab (2^e ligne de traitement et plus). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé.	78	NP3
[TIU2023]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1/anti-CTLA-4 en monothérapie ou en association, antinéoplasiques néphrotoxiques ou non néphrotoxiques (toutes lignes de traitement). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé.	334	NP4
Patients présentant une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante			
CHIMIOTHÉRAPIES			
[FUKUIZUMI2019]	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique non comparatif de phase II. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : carboplatine + paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC de stade III/IV ou en récurrence.	35***	NP4
[KENMOTSU2019]	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique non comparatif de phase II. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : carboplatine + nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC de stade III/IV ou en récurrence.	94	NP3
[ASAHINA2019] HOT1302	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique non comparatif de phase II. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : carboplatine + nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC de stade III/IV ou en récurrence.	36***	NP4
[SAKASHITA2022] YLOG0114	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique non comparatif de phase II. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : carboplatine + nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC de stade III/IV ou en récurrence.	25***	NP4
[OTSUBO2022] SONIC	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nintédanib + carboplatine + nab-paclitaxel vs carboplatine + nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC de stade III/IV.	243	NP2
IMMUNOTHÉRAPIES			
[FUJIMOTO2017]	• <u>Type d'étude</u> : essai pilote prospectif. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab (2^e ligne de traitement et plus). • <u>Population</u> : CBNPC métastatique.	6***	NP4
[FUJIMOTO2019]	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique non comparatif de phase II. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab (2^e ligne de traitement et plus). • <u>Population</u> : CBNPC de stade III/IV.	18***	NP4

[IKEDA2022] AMBITIOUS	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique non comparatif de phase II. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab (2^e ligne de traitement et plus). • <u>Population</u> : CBNPC de stade III/IV ou en récurrence.	17***	NP4
[ZHANG2022]	• <u>Type d'étude</u> : revue systématique de la littérature (10 études) et méta-analyse (6 études). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (toutes lignes de traitement). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé.	179	NP4
[ASSIÉ2023]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective sur données de registre. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab (2^e ligne de traitement et plus). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé.	148	NP4
Patients ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide			
Pas d'études éligibles	-	-	-
Patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)			
IMMUNOTHÉRAPIES			
[LIN2022]	• <u>Type d'étude</u> : revue systématique de la littérature (9 études). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (toutes lignes de traitement). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé.	432	NP4

* Nombre de patients présentant la comorbidité concernée.

** Nombre de patients ayant reçu le schéma thérapeutique concerné.

*** Effectif inférieur au seuil d'inclusion des études dans la synthèse des données (≥ 50 patients pour cette sous-partie). Les études correspondantes ont été incluses à la demande du groupe de travail.

◆ **Patients présentant une maladie auto-immune**

• IMMUNOTHÉRAPIES

Une méta-analyse publiée en 2023 s'est intéressée à l'efficacité et à l'innocuité des immunothérapies chez des patients traités pour un CBNPC qui présentaient une maladie auto-immune préexistante. Les données ont été extraites de 24 études regroupant 11 567 patients atteints de cancer. Sur l'ensemble de cette population, 3 774 patients étaient atteints de CBNPC (stades et présence d'addictions oncogéniques non précisés), parmi lesquels 250 étaient également atteints d'une maladie auto-immune. Les lignes de traitement concernées par chacune des études n'étaient pas précisées. Le spectre des maladies auto-immunes rencontrées dans cette étude était large et incluait la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et les thyroïdites auto-immunes. Le taux de réponse objective issu de l'analyse poolée des données chez les patients traités pour un CBNPC était plus important chez les patients présentant une maladie auto-immune préexistante que chez les patients sans maladie auto-immune (24 % (IC₉₅ % : 11-40) vs 19 % (IC₉₅ % : 11-30) ; RR = 1,56 (IC₉₅ % : 1,19-2,04)). Les données de tolérance ont montré que le risque de survenue d'un effet indésirable d'origine immunologique était augmenté chez les patients présentant une maladie auto-immune préexistante par rapport aux patients sans maladie auto-immune (RR = 1,51 ; IC₉₅ % : 1,12-2,03 ; I² = 61,6 %), avec des taux de survenue respectifs de 40 % (IC₉₅ % : 23-57) et 34 % (IC₉₅ % : 21-48). Aucune différence significative n'a été rapportée en fonction du système d'organes concerné par la maladie auto-immune (p = 0,436), avec des incidences respectives de 26 % (IC₉₅ % : 8-49), 45 % (IC₉₅ % : 15-77) et 36 % (IC₉₅ % : 3-78) pour les maladies rhumatologiques, dermatologiques et endocriniennes. Le taux de survenue d'effets indésirables d'origine immunologique de grades 3-4, en particulier, était doublé en cas de maladie auto-immune préexistante (RR = 1,95 ; IC₉₅ % : 1,01-3,75). Les arrêts de traitement liés à la survenue d'une toxicité étaient également augmentés (10 % (IC₉₅ % : 5-14) vs 3 % (IC₉₅ % : 0-8), sans différence significative en raison de la taille de l'échantillon et d'une hétérogénéité importante (I² = 69 %). L'impact du traitement par immunothérapie sur

l'évolution des maladies auto-immunes a également été étudié : 21 % (IC₉₅ % : 6-41) des patients atteints de CBNPC ont présenté une poussée de leur maladie auto-immune pendant leur traitement par immunothérapie, sans distinction notable par rapport aux autres localisations de cancer. La majorité de ces poussées était de grades 1-2. À nouveau, aucune différence significative n'a été rapportée en fonction du système d'organes concerné par la maladie auto-immune ($p = 0,07$), avec des incidences respectives de poussées de 37 % (IC₉₅ % : 17-59), 45 % (IC₉₅ % : 4-90) et 9 % (IC₉₅ % : 0-27) pour les maladies rhumatologiques, dermatologiques et pulmonaires [AUNG2023] (NP4).

Parmi les études incluses dans cette méta-analyse, une étude réalisée à partir des données d'un registre d'assurance américain a cherché à identifier l'impact d'une maladie auto-immune préexistante sur les hospitalisations des patients traités par immunothérapie dans le cadre de leur cancer. Au total, 4 438 patients ont été identifiés, parmi lesquels 179 (4 %) présentaient une maladie auto-immune diagnostiquée depuis au moins 12 mois avant le début du traitement anticancéreux, selon les critères stricts définis par l'étude. Les maladies auto-immunes les plus fréquentes étaient la polyarthrite rhumatoïde et les MICI. Le cancer bronchique et le mélanome étaient les localisations les plus représentées dans l'échantillon total de l'étude (42 % et 34 % des patients respectivement). Les traitements administrés incluaient le nivolumab (52 % des patients), l'ipilimumab (21 %), le pembrolizumab (20 %), l'association nivolumab-ipilimumab (5 %) et l'atezolizumab (3 %), avec une majorité de patients (63 %) prétraités par chimiothérapie dans les 12 mois précédant l'initiation de l'immunothérapie. L'analyse multivariée (ajustée au type de cancer, au type d'immunothérapie, au type de chimiothérapie antérieure, à l'âge, au sexe et au score de comorbidités non auto-immunes) a montré que la présence d'une maladie auto-immune préexistante était associée au risque d'hospitalisation pour effets indésirables d'origine immunologique (HR = 1,81 ; IC₉₅ % : 1,21-2,71), ainsi qu'à la prescription précoce de corticoïdes (HR = 1,93 ; IC₉₅ % : 1,35-2,76). En revanche, cette association n'était pas retrouvée pour les hospitalisations toutes causes confondues après l'initiation de l'immunothérapie [KEHL2019] (NP4).

♦ Patients vivant avec le VIH

• CHIMIOTHÉRAPIES

L'essai multicentrique et non comparatif de phase II IFCT-1001 CHIVA a cherché à évaluer la faisabilité, l'efficacité et la tolérance d'un traitement de 1^{re} ligne par carboplatine/pemetrexed chez 61 patients séropositifs au VIH et présentant un CBNPC non épidermoïde de stade avancé de PS 0-2. La majorité des patients présentait une maladie métastatique (90,2 %) et un PS 0 ou 1 (80 %), avec une présence de métastases cérébrales symptomatiques ou asymptomatiques dans près d'un tiers des cas (31 %). La plus grande partie de la population de l'étude était contrôlée sur le plan virologique (80 %), avec un compte de CD4 médian de 418 cellules/ μ L à l'inclusion. Le doublet carboplatine/pemetrexed devait être administré pendant 4 cycles, qui ont été complétés par 38 patients (62 %). Un traitement de maintenance par pemetrexed a ensuite été proposé à 31 patients (51 %). L'étude était positive sur son objectif principal, avec l'obtention d'un taux de contrôle de la maladie (DCR) ≥ 30 % chez 50,8 % des patients (IC₉₅ % : 38,3-63,4). Le taux de réponse objective et le taux de maladie stable étaient, quant à eux, de 21,3 % et 29,5 %. La survie sans progression et la survie globale médianes étaient respectivement de 3,5 mois (IC₉₅ % : 2,7-4,4) et 7,6 mois (IC₉₅ % : 5,7-12,8), avec un bénéfice plus important chez les patients présentant un PS 0-1 par rapport aux patients présentant un PS 2 (pour la SSP : 4,3 mois ; IC₉₅ % : 3,1-5,2 (n = 49, dont 1 censuré) vs 1,7 mois ; IC₉₅ % : 1,3-2,9 (n = 12) ; pour la SG : 11,9 mois ; IC₉₅ % : 6,4-14,3 (n = 49, dont 6 censurés) vs 2,4 mois ; IC₉₅ % : 0,7-5,4 (n = 12)). Le traitement d'induction a été associé à la survenue de toxicités hématologiques de grades 3-4 chez 31,7 % des patients (n = 19), les plus fréquemment rapportées étant la neutropénie (28,3 %), l'anémie (23,3 %) et la thrombocytopénie (18,3 %). Le seul facteur associé à un risque majoré de toxicité hématologique chez les patients sous traitement antirétroviral au début de la chimiothérapie (n = 58) était l'antécédent d'événements classant SIDA ($p = 0,05$). Aucun cas de toxicité rénale de grades 3-4 ou d'infection opportuniste n'a été rapporté. Deux décès liés au traitement d'induction sont survenus au cours de l'essai (cause sepsis), tandis qu'aucun décès lié au traitement de maintenance par pemetrexed n'a été rapporté. Le compte de CD4 médian à l'issue des 4 cycles de carboplatine/pemetrexed était de 292 cellules/ μ L, avec seulement 12 patients < 200 cellules/ μ L [LAVOLE2020] (NP3).

Une revue systématique de la littérature publiée en 2023 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la toxicité des traitements systémiques et de radiothérapie chez des patients vivant avec le VIH et présentant un CBNPC de

stade localement avancé et métastatique. Elle a inclus 21 études, parmi lesquelles 15 étaient rétrospectives, 3 étaient prospectives et 3 étaient des études de phase I/II non comparatives, pour un effectif total de 513 patients vivant avec le VIH. Ces études rapportaient des résultats de chimiothérapie, d'immunothérapie, de thérapies ciblées et de radiothérapie. Les patients étaient généralement jeunes au diagnostic, de sexe masculin, fumeurs ou anciens fumeurs, en bon état général et présentaient un CBNPC de stade III ou IV au diagnostic. L'impact des chimiothérapies a été évalué dans 9 études, 1 seule d'entre-elles étant prospective (IFCT-1001 CHIVA). Sur un effectif total de 186 patients vivant avec le VIH, la majorité avait bénéficié d'une chimiothérapie standard à base de sels de platine. Les taux de réponse objective étaient fortement variables et s'étendaient de 17 % à 83 % - la raison supposée de cet écart se rapportant aux petites tailles d'effectifs dans chaque étude et à l'hétérogénéité des traitements administrés. Les médianes de survie globale étaient comprises entre 2 et 15 mois. Le risque de survenue de toxicités hématologiques était substantiel, avec des effets indésirables de grades 3-4 rapportés chez 13 à 88 % des patients en fonction des études. Cependant, il est précisé que les décès rapportés aux toxicités demeuraient rares [BRANDÃO2023] (NP4).

L'administration concomitante de chimiothérapies cytotoxiques et de médicaments antirétroviraux peut entraîner des interactions médicamenteuses, un risque de toxicités additives et dans certains cas une perte d'efficacité ou un risque de malabsorption du médicament antirétroviral.

Les interactions médicamenteuses associées aux produits cités dans cette expertise peuvent être retrouvées dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) de chaque molécule. Pour consulter la liste exhaustive des classes thérapeutiques citées, se référer au Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

La RCP nationale ONCOVIH, mise en place par le Réseau national de prise en charge des patients infectés par le VIH et atteints de cancer, propose un avis sur les traitements anticancéreux, une analyse des interactions médicamenteuses et une aide à la modification des traitements antirétroviraux.

Les établissements de santé ayant mis en place un processus de conciliation des traitements médicamenteux sont encouragés à le proposer aux patients avant l'initiation du traitement de 1^{re} ligne.

• IMMUNOTHÉRAPIES

Une étude rétrospective menée sur des données de registre du consortium international CATCH-IT (33 centres) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des immunothérapies en vie réelle chez des patients vivant avec le VIH et présentant un cancer au stade avancé. Au total, 390 patients séropositifs au VIH, dont 111 traités pour un CBNPC, ont été inclus dans une première cohorte (cohorte A) regroupant plusieurs types de cancers. La majorité des patients était en bon état général (79 % de PS 0-1) avec un âge médian de 58 ans. Le stade métastatique était le plus représenté dans l'effectif (75 % des patients). Les traitements d'immunothérapie ont été administrés en 1^{re} ligne dans 43 % des cas et par monothérapie anti-PD-1 ou anti-PD-L1 dans 70 % des cas. Dans la cohorte A, l'incidence des effets indésirables d'origine immunologique était de 20 %, dont 7,7 % de grades ≥ 3 (les plus fréquents étant les colites/diarrhées et les pneumopathies), avec des incidences respectives de 20 % et 8 % pour les monothérapies et de 19 % et 5,9 % pour les traitements combinés à une chimiothérapie. Ces toxicités n'étaient responsables que d'une minorité des arrêts de traitement ($n = 29/334$), la majorité des cas étant liés à la progression tumorale ou au décès du patient ($n = 233/334$). Enfin, le compte de CD4 et la charge virale n'ont pas été significativement modifiés au cours du traitement chez les patients dont les valeurs biologiques étaient disponibles (respectivement : $p = 0,19$, $n = 74$; $p = 0,97$, $n = 107$). Chez les patients présentant un CBNPC ($n = 111$), les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 6,3 mois (IC₉₅ % : 4,3-10,1) et 16,0 mois (IC₉₅ % : 10,6-40,2). Le taux de réponse objective était de 31 % (38 % chez les patients traités en 1^{re} ligne et 25 % chez les patients traités par une ligne ultérieure ; $p = 0,063$). Une seconde cohorte (cohorte B) a été spécifiquement développée dans l'objectif d'évaluer l'impact de l'infection au VIH sur les résultats cliniques des patients présentant un CBNPC au stade métastatique. À cet effet, 61 patients vivant avec le VIH issus de la cohorte A ont été appariés selon un ratio 1:2 ou 1:1 à 110 patients non porteurs du VIH issus de leurs centres en fonction des variables suivantes : classes d'âges de 10 ans, sexe, spécialité d'immunothérapie utilisée, association ou non à un traitement par chimiothérapie et nombres de lignes de traitement réalisées. La majorité de l'effectif avait bénéficié d'une 1^{re} ligne de traitement ($n = 54/61$ et $n = 97/110$) et d'une monothérapie par anti-PD-1/anti-PD-L1 ($n = 34/61$ et $n = 61/110$). Dans la cohorte B,

l'incidence des effets indésirables d'origine immunologique était comparable entre les patients infectés ou non par le VIH, avec des taux de survenue respectifs de 20 % et 22 % pour les toxicités de tous grades et de 12 % et 9,1 % pour les toxicités de grades ≥ 3 . Une corticothérapie systémique a été réalisée dans 9,8 % et 15 % des cas. Les résultats étaient comparables sur le taux de survie globale à 24 mois (42,3 % vs 41,5 %), le taux de survie sans progression à 24 mois (17,8 % vs 18,4 %) et le taux de réponse objective (28 % vs 36 % ; $p=0,31$) entre les patients vivants ou non avec le VIH [EL ZARIF2023] (NP4).

La revue systématique de Brandão *et al* s'est intéressée au traitement par immunothérapie des patients présentant un CBNPC avancé et une infection au VIH. À cet effet, elle présentait les résultats de 6 études (3 rétrospectives et 3 prospectives) qui avaient évalué les monothérapies par nivolumab, pembrolizumab ou durvalumab, administrées de la 1^{re} à la 3^e ligne de traitement, sur un total de 68 patients vivant avec le VIH. Les taux de réponse objective associés à ces traitements s'étendaient de 13 % à 50 %, avec des médianes de survie globale comprises entre 9 et 11 mois. Le profil de tolérance était similaire à celui rencontré chez les patients non porteurs du VIH, avec une proportion de patients ayant présenté des effets indésirables d'origine immunologique qui s'étendait de 28 % à 43 % dans les études rétrospectives et de 43 % à 75 % dans les études prospectives, la majorité des toxicités rapportées étant de grades 1-2. Aucune infection opportuniste ou syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire n'a été rapporté, et le traitement par immunothérapie n'a pas eu d'effet préjudiciable sur le compte de CD4 et la charge virale [BRANDÃO2023] (NP4).

À noter que l'étude de phase IIIb CHECKMATE 817 a inclus des patients vivant avec le VIH dans sa cohorte A1, mais ces derniers constituaient un effectif trop réduit pour réaliser une analyse des résultats ($n = 4$) [READY2023].

Les interactions médicamenteuses associées aux produits cités dans cette expertise peuvent être retrouvées dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) de chaque molécule. Pour consulter la liste exhaustive des classes thérapeutiques citées, se référer au Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

♦ **Patients vivant avec une hépatite virale chronique active**

• CHIMIOTHÉRAPIES

Le traitement par chimiothérapie est associé à un risque de réactivation de l'hépatite B ou de l'hépatite C chez les patients atteints de cancer. Si cette corrélation est connue depuis de nombreuses années, peu d'études récemment publiées sont disponibles spécifiquement concernant les cancers bronchiques.

Concernant l'hépatite B, une étude rétrospective chinoise publiée en 2014 a cherché à évaluer la mortalité, la morbidité et les facteurs de risque associés à la réactivation virale ainsi que l'efficacité du traitement préemptif par lamivudine chez des patients atteints d'un CBNPC de stade IIIB/IV (7^e édition TNM). Sur une cohorte totale de 258 patients, 82 avaient reçu un traitement préemptif par lamivudine tandis que les 176 restants n'avaient pas bénéficié d'une prophylaxie antivirale. Les deux groupes présentaient des caractéristiques démographiques globalement équilibrées à l'inclusion. Une majorité des patients avaient été traités par doublet de chimiothérapie (67,1 % et 75,6 %), avec des durées de suivi moyennes de 4,26 et 4,58 cycles. Des taux d'ADN de l'hépatite B $\geq 10^4$ copies/ml étaient rapportés chez respectivement 62,2 % et 65,9 % des patients avant l'initiation de la chimiothérapie. Un plus grand pourcentage de réactivations de l'hépatite B a été observée chez les patients sans prophylaxie par rapport aux patients ayant reçu le traitement préemptif par lamivudine (19,3 % vs 6,1 % ; $p = 0,006$), ainsi qu'un plus grand nombre d'hépatites sévères attribuables à la réactivation de l'hépatite (11,8 % vs 3,7 % ; $p = 0,034$). Cependant, aucune différence significative de survie en lien avec la réactivation virale n'a été observée entre les deux groupes (0 % vs 2,3 % ; $p = 0,310$). Les facteurs de risque significativement associés à la survenue d'une réactivation de l'hépatite B étaient une séropositivité AgHBe ($p < 0,001$), un taux d'ADN $\geq 10^4$ copies/ml ($p = 0,001$), la présence de métastase(s) hépatique(s) ($p = 0,033$) et la réalisation de plus de 4 cycles de chimiothérapie ($p = 0,046$) [LIN2014] (NP4).

- IMMUNOTHÉRAPIES

Une étude rétrospective chinoise s'est intéressée à la réactivation de l'hépatite B chez 114 patients atteints de cancer et traités par anti-PD-1/anti-PD-L1. Les localisations tumorales les plus représentées dans l'effectif de l'étude étaient les carcinomes nasopharyngés (24,6 %), les carcinomes hépatocellulaires (24,6 %), les mélanomes (12,3 %) et les CBNPC (11,4 %). Les stades au diagnostic n'étaient pas précisés. Une majorité de patients avait bénéficié d'une monothérapie (72,8 %). Le pourcentage de patients traités en 1^{re} ligne n'était pas indiqué, mais 61,4 % avaient bénéficié de moins de 2 lignes de traitement avant l'initiation de l'immunothérapie (agents non précisés). Avant l'initiation du traitement, 30,7 % des patients présentaient un taux d'ADN de l'hépatite B détectable (taux médian $4,82 \times 10^2$ UI/ml) et une prophylaxie antivirale avait été réalisée avant l'initiation du traitement chez 74,6 % des patients (le traitement utilisé était l'entecavir dans 59,6 % des cas). Au total, 6 patients (5,3 %) ont présenté une réactivation de l'hépatite B, survenue après une durée de l'immunothérapie médiane de 18 semaines. Aucun décès lié à l'hépatite B n'a été rapporté. L'absence de prophylaxie antivirale constituait le seul facteur de risque significatif de survenue de la réactivation (OR = 17,50 ; IC₉₅ % : 1,95-157,07 ; p = 0,004) [ZHANG2019] (NP4).

Aucune étude éligible n'a été identifiée dans le cadre de l'hépatite C et des autres hépatites chroniques.

- ♦ **Patients présentant une insuffisance rénale**

- IMMUNOTHÉRAPIES

Les RCP des médicaments précisent que, si aucune adaptation posologique des anti-PD-1/anti-PD-L1 n'est recommandée dans les précautions d'emploi pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée³⁸, il existe encore peu de données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Les contre-indications et les précautions d'emploi des médicaments figurent dans les RCP d'AMM, consultables en ligne via la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Une étude de phase III/IV monobras (TAIL), menée sur 615 patients présentant un CBNPC de stade avancé, a apporté des données sur l'atezolizumab administré en monothérapie chez certaines populations traditionnellement exclues des essais cliniques, dont des patients avec une insuffisance rénale. Il faut souligner que cette étude était réalisée chez des patients ayant reçu au moins une précédente ligne de traitement (chimiothérapie dans 99,3 % des cas) : 64,7 % ont ainsi bénéficié de l'atezolizumab en 2^e ligne, 28,8 % en 3^e ligne et 6,5 % en ligne ultérieure. La majorité de l'effectif présentait une maladie métastatique (94,5 %). Au total, deux-tiers des patients inclus dans l'essai (n = 406) remplissaient les critères de sélection de l'étude pivot de phase III OAK et ne présentaient pas certaines comorbidités excluant, parmi lesquelles l'insuffisance rénale. Sur le reste de l'effectif, 78 patients présentaient une insuffisance rénale à l'inclusion (DFG < 60 ml/min/1,73 m² selon l'équation du CKD-EPI), parmi lesquels 2 patients présentaient une insuffisance sévère (DFG = 15-29 ml/min/1,73 m²). Une incidence plus élevée d'effets indésirables sévères liés au traitement, d'effets d'origine immunologique et d'effets indésirables de grades 3-4 a été observée dans ce sous-groupe de patients par rapport à la population de l'étude et à la population « comme OAK ». Six patients ont présenté des toxicités rénales de grades 3-4 (dont 1 insuffisance rénale aiguë et 1 dégradation de la fonction rénale), aucune n'ayant mené à un arrêt du traitement par atezolizumab. Enfin, 4 toxicités de grade 5 ont été rapportées (2 morts subites, 1 pneumonie et 1 sepsis pulmonaire). Aucune nouvelle toxicité de l'atezolizumab n'a été reportée. Les résultats d'efficacité, détaillés dans le tableau 39, étaient comparables entre les patients présentant une insuffisance rénale, la population globale de l'étude et la population « comme OAK » [ARDIZZONI2021] (NP3).

³⁸ Résumés des caractéristiques des produits (RCP) KEYTRUDA®, OPDIVO®, TECENTRIQ®, LIBTAYO® et IMFINZI®.

Tableau 39. Résultats de survie globale (SG), de survie sans progression (SSP) et de taux de réponse objective (ORR) en fonction des groupes de patients dans l'étude TAIL [ARDIZZONI2021] (NP3)

Critère d'efficacité	Population globale de l'étude (n = 615)	Population « comme OAK » (n = 406)	Population présentant une insuffisance rénale (n = 78)
SG médiane (mois)	11,1 (IC ₉₅ % : 8,9-12,9)	13,7 (IC ₉₅ % : 11,6-15,5)	13,0 (IC ₉₅ % : 8,5-17,0)
Taux de SG à 12 mois (%)	47,8 (IC ₉₅ % : 43,4-52,1)	54,3 (IC ₉₅ % : 48,8-59,5)	50,9 (IC ₉₅ % : 37,7-62,6)
SSP médiane (mois)	2,7 (IC ₉₅ % : 2,1-2,8)	2,8 (IC ₉₅ % : 2,7-3,9)	3,1 (IC ₉₅ % : 2,6-5,2)
ORR (%)	11,1 (IC ₉₅ % : 8,7-13,8)	13,5 (IC ₉₅ % : 10,4-17,3)	11,5 (IC ₉₅ % : 5,4-20,8)

Dans le cadre des essais cliniques réalisés menés en 1^{re} ligne de traitement, il est à noter que l'étude de phase IIIb CHECKMATE 817 a inclus des patients présentant une insuffisance rénale dans sa cohorte A1, mais que l'effectif constitué était trop réduit pour tirer une conclusion des résultats (n = 9) [READY2023].

Une étude rétrospective américaine publiée en 2023 a été réalisée chez des patients atteints de cancer et présentant une insuffisance rénale chronique sévère (stades 4-5, DFG < 30 ml/min/1,73 m²), dont l'objectif était d'évaluer la survenue d'une dégradation de la fonction rénale (DFG < 10 ml/min/1,73 m²) ou d'une insuffisance rénale aiguë au cours du traitement systémique. Au total, 3 cohortes regroupant 334 patients ont été constituées : la première cohorte incluait 91 patients traités par immunothérapie (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4 ou association anti-PD-1/anti-CTLA-4) et était comparée à deux cohortes de patients sous thérapies antinéoplasiques néphrotoxiques (n = 113) et non néphrotoxiques (n = 130). Les patients atteints d'un cancer thoracique représentaient respectivement 23,1 %, 14,2 % et 11,5 % de chaque cohorte, sans précision apportée sur le stade de la maladie au diagnostic. Si les lignes de traitement n'étaient pas spécifiées, il était indiqué que les cohortes de patients traités par antinéoplasiques ont été constituées à partir de données plus anciennes que la cohorte de patients traités par immunothérapie afin d'obtenir une représentation plus proche de patients traités en 1^{re} ligne et de minimiser le risque de biais entre les groupes analysés. Les traitements de l'insuffisance rénale chronique étaient, quant à eux, globalement similaires dans chaque cohorte. Aucune différence statistiquement significative de dégradation de la fonction rénale avec un DFG < 10 ml/min/1,73 m² n'a été retrouvée entre les patients traités par immunothérapie, par thérapie antinéoplasique néphrotoxique et par thérapie antinéoplasique non néphrotoxique avec des taux respectifs d'estimation du risque à un an de 10,0 % (IC₉₅ % : 9,0-11,0), 6,2 % (IC₉₅ % : 5,5-6,9) et 9,3 % (IC₉₅ % : 8,6-10,0) (p = 0,28). Le risque d'insuffisance rénale aiguë était également similaire dans chaque cohorte, avec des taux d'estimation du risque à un an de 17,6 % (IC₉₅ % : 16,4-18,8), 17,7 % (IC₉₅ % : 16,5-18,9) et 20,0 % (IC₉₅ % : 19,0-21,0) respectivement (p = 0,087) [TIU2023] (NP4).

♦ Patients présentant une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante

Il est à souligner que les essais cliniques prospectifs menés chez les patients atteints de CBNPC et présentant une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante ont été exclusivement réalisés sur des populations asiatiques ainsi que sur des petits effectifs. Dans le cadre spécifique de cette comorbidité, et à la demande du groupe de travail, plusieurs études dont l'effectif était initialement insuffisant pour être incluses dans la synthèse des données (< 50 patients) ont été ajoutées à cette partie. À cet effet, 3 références issues de la 2^e équation de recherche ont été réintégrées dans la sélection bibliographique et 4 références supplémentaires ont été proposées par les membres du groupe de travail.

• CHIMIOTHÉRAPIES

Plusieurs essais prospectifs non comparatifs ont évalué l'intérêt du doublet carboplatine/paclitaxel ou nab-paclitaxel, chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé et une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante. Leurs résultats principaux sont rapportés dans le tableau 40.

Un essai a évalué l'association carboplatine mensuel/paclitaxel hebdomadaire (J1-J8-J15) en 1^{re} ligne de traitement chez des patients naïfs de traitement systémique présentant un CBNPC de stade III-IV ou en récurrence après résection chirurgicale.

Cette étude de phase II monobras a inclus 35 patients présentant une pneumopathie interstitielle idiopathique. L'ensemble des patients présentait un PS 0-1, avec un âge médian de 68 ans. La distribution des CBNPC de stade IIIA-B, IV et en récurrence au sein de l'effectif était respectivement de 22, 10 et 3 patients. Au total, 18 patients présentaient une fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) diagnostiquée et 17 patients présentaient un autre type de pneumopathie interstitielle idiopathique. La capacité vitale forcée (CVF) et la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) à l'inclusion étaient respectivement de 59 % et 70 % en médiane. L'analyse des résultats a été réalisée sur 33 patients, 2 sujets n'ayant pas bénéficié du protocole de chimiothérapie en raison d'un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde et d'un diagnostic de myosite après l'inclusion. La durée de traitement médiane était de 4 cycles, avec une majorité de patients ayant reçu au moins 3 cycles (n = 26). Sur les 33 patients traités, 4 sujets ont développé une exacerbation aiguë de leur pneumopathie interstitielle liée au traitement par carboplatine/paclitaxel (12,1 % ; IC₉₅ % : 3,4-28,2). Ces derniers présentaient des pneumopathies de stade I ($\text{PaO}_2 \geq 80$ mmHg ; n = 1) et de stade II ($70 \text{ mmHg} \leq \text{PaO}_2 \leq 80$ mmHg ; n = 3) selon la classification japonaise JS et 3 sujets sur 4 présentaient une FPI. Des neutropénies de grades 3-4 ont été retrouvées chez 23 patients (69,7 %), avec 5 cas de neutropénies fébriles de grades 3-4 (15,2 %). Le taux de réponse objective et le taux de contrôle de la maladie étaient respectivement de 69,7 % (IC₉₅ % : 51,3-84,4) et 93,9 % (IC non précisés), avec 23 réponses partielles et 8 maladies stables. La médiane de survie sans progression était de 6,3 mois, la médiane de survie globale était de 19,8 mois et le taux de survie à 1 an était de 55,4 % (IC non rapportés) [FUKUIZUMI2019] (NP4).

- Le groupe de travail rappelle l'étude pilote menée sur un effectif de 18 patients, dont 6 présentaient une pneumopathie interstitielle idiopathique. Les patients inclus étaient en bon état général (PS 0-1) et présentaient un âge médian élevé de 71 ans. La majorité d'entre eux étaient atteints d'un CBNPC de stade IV ou en récurrence après chirurgie (n = 13), tandis que 5 patients étaient atteints d'un CBNPC de stade IIIA-B. La CVF moyenne à l'inclusion était de 82 %. La durée de traitement médiane par carboplatine/paclitaxel était de 4 cycles. Un unique sujet présentant une pneumopathie interstitielle idiopathique a développé une exacerbation aiguë imputable au traitement, survenue 7 semaines après l'arrêt du protocole de chimiothérapie (4 cycles) et ayant conduit au décès. Les effets indésirables les plus rapportés étaient la neutropénie (33 %, 6 cas de grades 3-4) et la leucopénie (28 %, 5 cas de grades 3-4). Les résultats d'efficacité, qui se rapportent à l'effectif complet de l'étude et non uniquement aux patients présentant une pneumopathie interstitielle idiopathique, rapportent un taux de réponse objective de 61 % (IC₉₅ % : 36-86), une médiane de survie sans progression de 5,3 mois, une médiane de survie globale de 10,6 mois et un taux de survie à 1 an de 22 % (IC non précisés) [MINEGISHI2011].

Trois essais monobras multicentriques de phase II ont, quant à eux, évalué l'association carboplatine mensuel/nab-paclitaxel hebdomadaire (J1-J8-J15), toujours en 1^{re} ligne de traitement chez des patients naïfs de traitement systémique présentant un CBNPC de stade avancé ou en récurrence après résection chirurgicale.

L'essai publié par Kenmotsu H. *et al* a été mené sur une population de 94 patients. La moitié de l'effectif (50 %) présentait un CBNPC au stade métastatique, tandis que 40 % des patients présentaient un CBNPC de stade IIIA-B et 10 % étaient en récurrence après une résection chirurgicale. La population de l'étude était en bon état général (PS 0-1) et d'un âge médian élevé (70 ans). La présence d'une pathologie interstitielle fibrosante sévère constituait un facteur d'exclusion et les patients présentaient des atteintes légères ou modérées dans 71 % et 29 % des cas respectivement, avec 53 % de pneumopathies interstitielles usuelles (UIP) certaines et 47 % de pneumopathies interstitielles usuelles possibles. La CVF et le DLCO médians à l'inclusion étaient respectivement de 90,1 % et 63,7 %. À noter que 2 patients n'ont pas bénéficié du protocole de chimiothérapie en raison de la survenue d'une exacerbation et d'une endocardite infectieuse avant l'initiation du traitement. Au total, 72 patients (78 %) ont reçu 4 cycles ou plus de traitement au cours de l'étude. Parmi les 92 patients ayant reçu le protocole de traitement, 88 patients (95,7 %) n'ont pas eu d'exacerbation de leur pathologie interstitielle

fibrosante dans les 28 jours suivant la dernière administration de la chimiothérapie. Les 4 cas d'exacerbations étaient de grade 2 à 5 (1 grade 5, 1 grade 3 et 2 grades 2) et concernaient des patients avec une pathologie interstitielle fibrosante légère. Les effets indésirables de grades 3-4 les plus retrouvés étaient la neutropénie (75 %), la leucopénie (53 %), l'anémie (48 %), et la thrombocytopénie (20 %). Deux décès liés au traitement ont été rapportés (1 exacerbation de la pathologie interstitielle fibrosante et 1 infection pulmonaire sans exacerbation). Près de la moitié des arrêts de traitement étaient liés à la survenue de toxicités (n = 9/20) et des réductions de dose ont été réalisées chez 45 % des patients (n = 41/92). Une réponse tumorale a été obtenue dans plus de la moitié de l'effectif, avec un ORR de 51 % (IC₉₅ % : 40-62 ; n = 47/92 ; réponses partielles uniquement), tandis qu'un quart des patients (25 %) a présenté une maladie stable (IC₉₅ % : 16-36 ; n = 23/92). Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 6,2 mois (IC₉₅ % : 5,4-7,1) et 15,4 mois (IC₉₅ % : 12,5-19,8) [KENMOTSU2019] **(NP3)**.

L'essai HOT1302 a inclus 36 patients avec un PS 0-1 et un âge médian de 68,5 ans, dont 50 % présentaient un CBNPC au stade métastatique (n = 18). Le reste de l'effectif était atteint de CBNPC de stade IIIB (n = 15) et de CBNPC en récurrence après chirurgie (n = 3). Les pathologies interstitielles fibrosantes étaient de natures variées, avec des patterns d'UIP certaines (n = 15), d'UIP probables (n = 15), d'UIP indéterminées (n = 5) et des diagnostics alternatifs (n = 4). Leur sévérité n'était pas précisée. La CVF et le DLCO médians à l'inclusion étaient respectivement de 96,4 % et 73,1 %. La durée de traitement médiane était de 4 cycles, avec une majorité de patients (n = 23) ayant reçu au moins 4 cycles. Un décès imputable au traitement, lié à une exacerbation de la pathologie interstitielle fibrosante, a été rapporté. Les effets indésirables de grades 3-4 les plus retrouvés étaient la neutropénie (n = 23, sans neutropénies fébriles) et la leucopénie (n = 18). Les résultats d'efficacité ont quant à eux été rapportés chez 35 patients, en raison d'une réponse non évaluable chez 1 sujet. Le taux de réponse objective et le taux de contrôle de la maladie étaient respectivement de 55,6 % (IC₉₅ % : 39,6-70,5) et 88,9 % (IC₉₅ % : 74,7-95,6). La médiane de survie sans progression, la médiane de survie globale et le taux de survie à 1 an étaient respectivement de 5,3 mois (IC₉₅ % : 3,9-8,2), 15,4 mois (IC₉₅ % : 9,4-18,7) et 61,1 % (IC non rapportés) [ASAHINA2019] **(NP4)**.

Enfin, l'essai YLOG0114 a été réalisé chez 25 patients avec un PS 0-1, un âge médian élevé de 71 ans et une CVF médiane à l'inclusion de 80,6 %. Près d'un patient sur deux présentait un CBNPC de stade IV (n = 12), tandis que 10 patients présentaient un stade IIIA-B et 3 patients présentaient une récurrence après résection chirurgicale. La sévérité de la pathologie interstitielle n'était pas précisée. Les résultats observés sur la TDM thoracique haute résolution ont montré un aspect en rayon de miel chez 12 patients, des bronchectasies par traction chez 23 patients, un épaississement des septa interlobulaires chez 21 patients et une opacité en verre dépoli chez 21 patients. Au total, 76 % des patients (n = 19) ont reçu au moins 4 cycles de traitement. Des exacerbations de la pathologie interstitielle fibrosante imputables à la chimiothérapie ont été rapportées chez 5 patients : 3 survenues au cours du protocole de traitement et 2 survenues plus de 28 jours après l'arrêt du traitement. Les effets indésirables de grades 3-4 les plus fréquents étaient la neutropénie (n = 12, sans neutropénies fébriles) et la leucopénie (n = 9). Le taux de réponse objective et le taux de contrôle de la maladie étaient respectivement de 44 % (IC₉₅ % : 26,7-62,9) et 88 % (IC₉₅ % : 69,2-96,7), tandis que la médiane de survie sans progression et la médiane de survie globale étaient de 5,8 mois (IC₉₅ % : 4,4-7,9) et 15,8 mois (IC₉₅ % : 11,0-26,5) [SAKASHITA2022] **(NP4)**.

Tableau 40. Résultats principaux des essais prospectifs de chimiothérapie menés chez des patients atteints de CBNPC et présentant une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Effectif total	Effectif FPI ou UIP*	Effectif stades IV	Nombre de cas d'exacerbations	OR (%)	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)	Taux de survie à 1 an (%)
[FUKUIZUMI2019]	Carboplatine/ paclitaxel	35**	18 FPI	10	4	69,7	6,3	19,8	55,4
[KENMOTSU2019]	Carboplatine/ nab-paclitaxel	94	50 UIP certaines 44 UIP possibles	47	4	51	6,2	15,4	Non rapporté

[ASAHINA2019] HOT1302	Carboplatine/ nab-paclitaxel	36	15 UIP certaines 15 UIP probables	18	1	55,6	5,3	15,4	61,1
[SAKASHITA2022] YLOG0114	Carboplatine/ nab-paclitaxel	25	Non précisé	12	5	44	5,8	15,8	Non rapporté

FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique. UIP : Pneumopathie interstitielle usuelle.

* UIP certaines ou possibles/probables.

** Les analyses d'efficacité et de tolérance ont été réalisées chez 33 patients.

Plus récemment, l'essai clinique randomisé de phase III SONIC a cherché à évaluer l'intérêt de la mise en place d'un traitement antifibrosant au cours d'une 1^{re} ligne de traitement par chimiothérapie chez des patients présentant un CBNPC métastatique, localement avancé ou en récurrence après chirurgie et une pathologie interstitielle fibrosante préexistante. L'effectif de l'étude était composé de 243 patients randomisés entre un bras expérimental associant le nintédanib à la dose de 150 mg 2x/j à une chimiothérapie standard (carboplatine/nab-paclitaxel) (n = 121) et un bras de chimiothérapie contrôle (n = 122). Les sujets inclus étaient en bon état général (PS 0-1) et d'un âge médian élevé (71 ans), avec 53 % de maladies au stade métastatique. Le pronostic lié à la pathologie fibrosante était déterminé à l'inclusion par un score GAP (basé sur l'âge, le sexe et le retentissement sur la fonction respiratoire), avec 53,5 % de sujets présentant un stade I (mortalité à 3 ans entre 10 % et 23 %) et 46,5 % présentant un stade II (mortalité à 3 ans entre 49 % et 75 %). La CVF et la DLCO médianes étaient respectivement de 82,9 % et 58,5 % dans le groupe nintédanib/chimiothérapie et de 85,1 % et 60,0 % dans le groupe contrôle. Trois patients (1 dans le bras expérimental et 2 dans le bras contrôle) n'ont pas reçu le traitement. Cette étude n'a pas satisfait à son critère principal, avec une survie sans exacerbation médiane de 14,6 mois pour le bras avec nintédanib vs 11,8 mois dans le groupe contrôle (HR = 0,89 ; IC₉₀ % : 0,67-1,17 ; p = 0,24). La survenue d'une exacerbation dans les 28 jours suivant la dernière administration du traitement a été observée chez 4,1 % des patients dans le groupe nintédanib et 1,6 % des patients dans le groupe contrôle. La survie sans progression était significativement améliorée dans le bras expérimental par rapport au bras contrôle (médiane de SSP : 6,2 mois (IC₉₅ % : 5,6-7,2) vs 5,5 mois (IC₉₅ % : 4,5-5,8) ; HR = 0,68 (IC₉₅ % : 0,50-0,92). Aucune différence significative n'a été observée en survie globale (médiane de SG : 15,3 mois (IC₉₅ % : 13,9-17,9) vs 13,0 mois (IC₉₅ % : 11,4-14,9) ; HR = 0,82 (IC₉₅ % : 0,59-1,14)). Cependant, les analyses menées en sous-groupes ont permis de montrer une amélioration de la survie globale dans le bras nintédanib/chimiothérapie par rapport au bras contrôle chez les patients présentant une histologie non épidermoïde (médiane de SG : 16,1 mois vs 13,1 mois ; HR = 0,61 ; IC₉₅ % : 0,40-0,93) et les patients au stade pronostic I (17,2 mois vs 13,0 mois ; HR = 0,61 ; IC₉₅ % : 0,38-0,98). Cette amélioration n'était pas significative chez les patients présentant un CBNPC épidermoïde et chez les patients au stade II. L'analyse de tolérance, menée chez les 240 patients ayant reçu le traitement, a montré que l'incidence de la leucopénie, de la neutropénie ou de l'augmentation de l'aspartate aminotransférase de grade 3 ou 4 était significativement plus élevée dans le bras expérimental (avec respectivement : 48,3 % vs 28,3 % (p = 0,0011), 72,5 % vs 54,2 % (p = 0,0027) et 5,8 % vs 0,8 % (p = 0,029)). L'incidence des diarrhées et des protéinuries de tous grades était également significativement augmentée. La majorité de ces toxicités ont été efficacement prises en charge avec la mise en place d'un traitement de support ou d'une réduction de dose [OTSUBO2022] (NP2).

• IMMUNOTHÉRAPIES

À la date de publication de cette synthèse, aucune étude clinique évaluant les immunothérapies en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC de stade métastatique ne présentait de résultats chez les patients présentant une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante. Cependant, trois essais prospectifs non comparatifs menés chez des patients prétraités par une ou plusieurs lignes de chimiothérapie apportent des premières données pour les traitements anti-PD-1/anti-PD-L1. Leurs résultats principaux sont rapportés dans le tableau 41.

Deux essais consécutifs ont cherché à évaluer la sécurité et l'efficacité du nivolumab chez des patients atteints de CBNPC et présentant une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante. Le premier essai est une étude pilote menée chez 6 patients atteints de CBNPC au stade métastatique. Les patients étaient âgés de 69 à 81 ans et

présentaient tous un PS 1. Cinq patients présentaient une UIP possible tandis que le dernier sujet présentant un pattern incompatible avec une UIP. La CVF médiane de l'effectif était de 93,4 %. Le nivolumab était administré en 2^e ligne (n = 3) ou en 3^e ligne de traitement (n = 3), avec une durée de traitement médiane de 9 cycles (6-16). À la date de l'analyse, l'ensemble de l'effectif était en vie, avec un taux de réponse objective de 50 % (3 réponses partielles et 3 maladies stables) et 4 patients étaient toujours sous traitement. Aucun patient n'a présenté de pneumopathie d'origine immunologique et de toxicité de grades 3-4 [FUJIMOTO2017] (NP4). Le second essai est une étude multicentrique de phase II non comparative ayant inclus 18 patients. L'effectif présentait un âge médian élevé de 71,5 ans et était en bon état général (PS 0-1). La majorité des patients présentait un CBNPC au stade métastatique (n = 13), tandis que le reste de l'effectif présentait un CBNPC au stade localement avancé (n = 5). Tous les patients présentaient une pathologie interstitielle de stade modéré, définie dans l'étude par une CVF ≥ 80 % (CVF médiane à l'inclusion : 92,2 %) et par l'observation sur la TDM à haute résolution d'une UIP possible (n = 15) ou d'un pattern incompatible avec une UIP (n = 3). L'expression de PD-L1 était ≥ 50 % chez 3 patients, < 50 % chez 9 patients et non investiguée chez 6 patients. Deux cas de survenue de pneumopathies immuno-induites de grade 2 ont été rapportés, respectivement 27 jours et 35 jours après la première administration du nivolumab, et ont fait l'objet d'une prise en charge par corticothérapie. Aucune pneumopathie ou effet indésirable de grades 3-5 lié au traitement n'a été observé dans le reste de l'effectif. Le taux de réponse objective et le taux de contrôle de la maladie étaient respectivement de 39 % et 72 %, avec 2 patients en réponse complète, 5 en réponse partielle et 6 en maladie stable. La médiane de survie sans progression était de 7,4 mois (IC₉₅ % : 1,8-16,8) et la médiane de survie globale était de 15,6 mois (IC₉₅ % : 14,4-NA) [FUJIMOTO2019] (NP4).

Le troisième essai, AMBITIOUS, est une étude de phase II monobras ayant cherché à évaluer la sécurité et l'efficacité de l'atezolizumab chez des patients atteints de CBNPC et présentant une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante. Elle a inclus 17 patients, d'un âge médian de 70 ans et de PS 0-1, qui présentaient un CBNPC de stade IIIA-C (n = 8), de stade IV (n = 6) ou en récurrence après résection chirurgicale (n = 3). Les patients avaient préalablement bénéficié d'une ligne de chimiothérapie en médiane. La CVF et le DLCO médians de l'effectif étaient respectivement de 85,4 % et 54,4 % à l'inclusion. L'expression de PD-L1 était supérieure à 50 % chez 7 patients. Les pathologies interstitielles fibrosantes étaient de natures variées, avec des patterns d'UIP certaines (n = 6), d'UIP possibles (n = 3) et d'UIP indéterminées (n = 8). Au total, 7 sujets présentaient un aspect en rayons de miel. La durée de traitement médiane par atezolizumab était de 3 cycles. Une incidence élevée de pneumopathies immuno-induites sévères a été observée, avec 4 cas de grade ≥ 3 (23,5 %) dont un grade 5, ce qui a conduit à un arrêt de l'étude pour toxicité. Les autres effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents étaient la dyspnée (n = 4), l'infection pulmonaire (n = 3) et l'hypoalbuminémie (n = 2). Les données d'efficacité ont été rapportées chez 16 patients, avec un taux de réponse objective de 6,3 % (IC₉₅ % : 0,2-30,2), un taux de survie à 1 an de 53,3 % (IC₉₅ % : 25,9-74,6) et des médianes de survie sans progression et de survie globale respectives de 3,2 mois (IC₉₅ % : 1,2-7,4) et 15,3 mois (IC₉₅ % : 3,1-NA) [IKEDA2022] (NP4).

Tableau 41. Résultats principaux des essais prospectifs d'immunothérapie menés chez des patients atteints de CBNPC et présentant une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Effectif total	Effectif FPI ou UIP*	Effectif stades IV	Nombre de cas de pneumopathies immuno-induites	OR (%)	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
[FUJIMOTO2017]	Nivolumab	6	5 UIP possibles	6	0	50	Non rapportée	Non rapportée
[FUJIMOTO2019]	Nivolumab	18	15 UIP possibles	13	2	39	7,4	15,6
[IKEDA2022] AMBITIOUS**	Atezolizumab	17	6 UIP certaines 3 UIP probables	6	4 (1 décès)	6,3	3,2	15,3

FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique. UIP : Pneumopathie interstitielle usuelle.

* UIP certaines ou possibles/probables. ** Étude arrêtée pour toxicité.

Une revue systématique récente de la littérature a cherché à évaluer les résultats cliniques des anti-PD-1/anti-PD-L1 chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé et une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante préexistante. Elle regroupe 10 études (6 études rétrospectives cas-témoins, 1 étude rétrospective non contrôlée et les 3 essais prospectifs non comparatifs présentés ci-dessus), toutes conduites en Asie, pour un effectif total de 179 patients. Les six études cas-témoins ont également fait l'objet d'une méta-analyse visant à identifier les différences de résultats entre les patients présentant une pneumopathie interstitielle fibrosante préexistante et les patients sans comorbidité de ce type. L'ensemble des 179 patients ont été traités par une monothérapie (46,4 % nivolumab, 28,5 % pembrolizumab, 9,5 % atezolizumab, 15,6 % non précisés), avec plusieurs lignes de traitement possibles (24,6 % de 1^{re} ligne, 33,0 % de 2^e ligne, 23,4 % de 3^e ligne et plus, 19,0 % non précisés). Les patterns des pathologies interstitielles étaient précisés, avec 24,1 % d'UIP certaines, 22,6 % d'UIP possibles, 33,6 % d'UIP atypiques, 5,8 % d'UIP indéterminées et 13,9 % de pneumopathies interstitielles non spécifiques. La CVF médiane à l'inclusion était de 93,4 % (bornes : 73,4 %-120,7 %). Dans la méta-analyse (6 études), les incidences poolées de pneumopathies immuno-induites de tous grades et de grade ≥ 3 étaient respectivement de 27 % (IC₉₅ % : 17-37) et 15 % (IC₉₅ % : 9-22) chez les patients présentant une pneumopathie interstitielle fibrosante préexistante et de 10 % (IC₉₅ % : 6-13) et 4 % (IC₉₅ % : 2-6) chez les patients sans affection préexistante. Les risques relatifs (OR) de survenue d'une pneumopathie immuno-induite de tous grades étaient respectivement de 3,23 (IC₉₅ % : 2,06-5,06 ; p = 0,662 ; I² = 0,0 %) et 2,91 (IC₉₅ % : 1,47-5,74 ; p = 0,768 ; I² = 0,0 %). Dans 87,5 % des cas, l'évolution était rapidement favorable avec un arrêt de l'immunothérapie associé ou non à la mise en place d'un traitement par corticoïdes (4 études, n = 16). Il est à noter que cette étude ne revient pas avec précision sur les données apportées par les études prospectives incluses dans l'analyse, notamment l'étude AMBITIOUS d'Ikeda *et al* 2022 (atezolizumab, n = 17) qui a été stoppée en raison de l'incidence élevée de pneumopathies immuno-induites sévères [ZHANG2022] (NP4).

Enfin, une étude rétrospective, observationnelle menée sur des données de registre françaises a cherché à évaluer les résultats de survie en vie réelle de patients atteints d'un CBNPC de stade avancé traités par nivolumab et prétraités par chimiothérapie à base de sels de platine et présentant une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante. Les données, identifiées dans le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) sont issues de la cohorte UNIVOC qui regroupe l'ensemble des patients ayant reçu un traitement de 2^e ligne ou plus par nivolumab en 2015 et 2016 avec une durée de suivi d'environ 5 ans. Il est à noter que, selon les auteurs, la population de l'étude est majoritairement caucasienne³⁹. Parmi les 10 452 patients inclus dans la cohorte, 148 présentaient une PID préexistante à l'administration de l'immunothérapie. L'âge médian de l'effectif à l'initiation du nivolumab était de 63,8 $\pm$ 9,4 ans chez les patients sans PID et de 64,6 $\pm$ 9,6 ans chez les patients avec PID. Ces derniers étaient plus fréquemment de sexe masculin (p < 0,05), avec davantage de comorbidités (p < 0,001) et de cancers d'histologie épidermoïde (p < 0,05) que le reste de la population de la cohorte. La durée de traitement médiane par nivolumab était de 2,8 mois (IC₉₅ % : 2,8-28,8) chez les patients sans PID et de 2,5 mois (IC₉₅ % : 2,0-3,9) chez les patients avec PID. L'analyse des données a rapporté des médianes de survie globale respectives de 11,9 mois (IC₉₅ % : 11,4-12,3) et 9,6 mois (IC₉₅ % : 7,6-12,5) (p = 0,1). Les taux de survie à 1 an, 2 ans et 3 ans étaient de 49,7 % (IC₉₅ % : 48,8-50,7), 31,0 % (IC₉₅ % : 30,1-32,0) et 22,3 % (IC₉₅ % : 21,4-23,2) chez les patients sans PID et de 40,8 % (IC₉₅ % : 34,1-50,5), 28,7 % (IC₉₅ % : 22,8-38,2) et 21,1 % (IC₉₅ % : 16,0-30,5) chez les patients avec PID. Les résultats étaient également précisés en fonction du type de pathologie interstitielle, avec des médianes de survie globale de 8,6 mois (IC₉₅ % : 2,0-NA) chez les patients avec une PID auto-immune ou granulomateuse (n = 14), de 10,7 mois (IC₉₅ % : 6,7-18,7) chez les patients avec une PID corrélée à une autre cause connue (n = 75) et de 9,6 mois (IC₉₅ % : 6,4-19,5) chez les patients avec une PID idiopathique. La survenue d'exacerbations aiguës de PID n'était pas rapportée [ASSIÉ2023] (NP4).

La RCP nationale CAPID, mise en place par la Filière Maladies Respiratoires Rares RespiFil, propose un avis dédié sur les cancers du poumon chez des patients également atteints de pneumopathies interstitielles diffuses.

³⁹ L'ethnicité des patients inclus dans l'étude UNIVOC n'était pas documentée. Les auteurs de l'étude [ASSIÉ2023] précisent cependant qu'il s'agit d'une population *a priori* majoritairement non asiatique, les populations asiatiques représentant moins de 7 % des patients ayant reçu un diagnostic de pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante dans les régions les plus multiethniques de France, selon une étude publiée en 2017.

◆ Patients ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide

• IMMUNOTHÉRAPIES

Les RCP d'AMM des médicaments d'immunothérapie mentionnent que le traitement par pembrolizumab, cemiplimab et nivolumab peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement et le risque de rejet d'organe chez ces patients.⁴⁰ Le risque de rejet survient généralement dans les premières semaines après le début de l'immunothérapie.⁴¹

Les contre-indications et les précautions d'emploi des médicaments figurent dans les RCP d'AMM, consultables en ligne via la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Aucune étude éligible n'a été identifiée dans le cadre de la prise en charge des patients ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide et présentant un CBNPC métastatique.

◆ Patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

• IMMUNOTHÉRAPIES

Une revue systématique de la littérature conduite en 2022 s'est intéressée aux résultats des immunothérapies chez des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique et présentant une BPCO. Neuf études de cohorte, 7 rétrospectives et 2 prospectives, ont été incluses dans l'analyse. L'effectif total de la revue systématique était de 1 044 patients, parmi lesquels 432 patients avaient un diagnostic de BPCO. Les traitements utilisés pouvaient concerner toutes les lignes de traitement (répartition non précisée dans la publication) et correspondaient au pembrolizumab, au nivolumab, à l'atezolizumab, à l'avelumab, au carrelizumab, au tislelizumab et à des traitements anti-PD-1 et anti-PD-L1 non précisés pour 2 études. Sept études ont rapporté une amélioration de la survie globale ou de la médiane de survie globale, ainsi qu'une amélioration de la survie sans progression ou de la médiane de survie sans progression, chez les patients présentant une BPCO par rapport aux patients ne présentant pas de BPCO. Cinq études ont rapporté des résultats variables sur le taux de réponse objective, majoritairement en faveur des patients présentant une BPCO (dans 4 études sur 5). Les 2 études qui n'évaluaient pas la survie ont montré une augmentation des valeurs de la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO), du volume expiré maximal en 1 seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) chez les patients présentant une BPCO à l'issue du traitement par immunothérapie ($p < 0,05$). Les différences observées sur la fonction pulmonaire des patients ne présentant pas de BPCO n'étaient pas significatives ($p > 0,05$) [LIN2022] (NP4).

⁴⁰ Résumés des caractéristiques des produits (RCP) KEYTRUDA®, LIBTAYO® et OPDIVO®.

⁴¹ Référentiel Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux « Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire », Institut national du cancer, novembre 2024.

2.2.4. Quelles données sont rapportées en fonction des comédications des patients ?

Les interactions médicamenteuses associées aux produits cités dans cette expertise peuvent être retrouvées dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) de chaque molécule. Pour consulter la liste exhaustive des classes thérapeutiques citées, se référer au Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

♦ Points clés et niveaux de preuve des études sélectionnées

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS*	NIVEAUX DE PREUVE
Patients traités par corticothérapie			
IMMUNOTHÉRAPIES			
[CORTELLINI2021]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective multicohorte. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab, chimiothérapie (majoritairement doublet à base de sels de platine). • <u>Population</u> : CBNPC métastatique non muté, PD-L1 ≥ 50 %.	406	NP4
[RICCIUTI2023]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (majoritairement monothérapie) (<i>toutes lignes de traitement</i>). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé.	93	NP4
[SKRIBEK2021]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (majoritairement monothérapie) (<i>toutes lignes de traitement</i>). • <u>Population</u> : CBNPC métastatique non muté.	92	NP4
[VAN BUREN2023]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (majoritairement monothérapie) (<i>toutes lignes de traitement</i>). • <u>Population</u> : tous types de cancers.	12 221	NP4
Patients traités par antibiothérapie			
IMMUNOTHÉRAPIES			
[CRESPIN2023]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse (107 études). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (majoritairement monothérapie) (<i>toutes lignes de traitement</i>). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé.	5 022	NP3
[LURIENNE2020]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse (23 études). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (majoritairement monothérapie) (<i>toutes lignes de traitement</i>). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé.	Non précisé	NP4
[CORTELLINI2021]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective multicohorte. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab, chimiothérapie (majoritairement doublet à base de sels de platine). • <u>Population</u> : CBNPC métastatique non muté, PD-L1 ≥ 50 %.	218	NP4

[LAWSON2023]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : immunothérapies (majoritairement monothérapies) (lignes de traitement non précisées). • <u>Population</u> : tous types de cancer.	1 627	NP4
[HOPKINS2022]	• <u>Type d'étude</u> : analyse poolée de 5 essais randomisés de phase II/III (analyse en sous-groupes IMPOWER130, IMPOWER131, IMPOWER150, OAK et POPLAR). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab ± doublet de chimiothérapie à base de sels de platine ± bevacizumab (toutes lignes de traitement). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé.	285	NP3
Patients traités par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)			
CHIMIOTHÉRAPIES			
[SLIMANO2022] IPPEM	• <u>Type d'étude</u> : étude prospective observationnelle et non randomisée. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC ou mésothéliome pleural.	55	NP3
IMMUNOTHÉRAPIES			
[CORTELLINI2021]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective multicohorte. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab, chimiothérapie (majoritairement doublet à base de sels de platine). • <u>Population</u> : CBNPC métastatique non muté, PD-L1 ≥ 50 %.	795	NP4
[HOPKINS2022]	• <u>Type d'étude</u> : analyse poolée de 5 essais randomisés de phase II/III (analyse en sous-groupes IMPOWER130, IMPOWER131, IMPOWER150, OAK et POPLAR). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab ± doublet de chimiothérapie à base de sels de platine ± bevacizumab (toutes lignes de traitement). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé.	1 225	NP3
[HU2022]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse (11 études). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (lignes de traitement non précisées). • <u>Population</u> : CBNPC (stades non précisés).	Non précisé	NP4
[LOPES2023]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse (41 études). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (lignes de traitement non précisées). • <u>Population</u> : tous types de cancer.	8 647	NP4
Patients traités par paracétamol			
IMMUNOTHÉRAPIES			
[NELLI2023]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab (monothérapie ou association avec chimiothérapie). • <u>Population</u> : CBNPC métastatique non muté.	52	NP4
[BESSEDE2022]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (toutes lignes de traitement). • <u>Population</u> : tous types de cancer.	297	NP4

Patients traités par d'autres comédications			
[CORTELLINI2021]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective multicohorte. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab, chimiothérapie (majoritairement doublet à base de sels de platine). • <u>Population</u> : CBNPC métastatique non muté, PD-L1 $\geq$ 50 %.	252 (statines) 254 (aspirine) 258 (bêtabloquants) 125 (antidiabétiques)	NP4

* Nombre de patients traités par la comédication concernée.

♦ Patients traités par corticothérapie

• IMMUNOTHÉRAPIES

Les RCP des médicaments précisent que l'utilisation de corticoïdes systémiques (à l'exception de doses physiologiques $\leq$ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) ou autres immunosuppresseurs avant de démarrer le traitement par pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab, nivolumab ou durvalumab doit être évitée en raison de leur interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité des produits⁴².

Cependant, les corticoïdes systémiques ou autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'initiation de l'immunothérapie pour traiter des effets indésirables d'origine immunologique⁴².

Les contre-indications et les précautions d'emploi des médicaments figurent dans les RCP d'AMM, consultables en ligne via la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Une étude rétrospective multicohorte, multicentrique et publiée en 2021, a cherché à étudier l'impact de plusieurs comédications sur le bénéfice thérapeutique du pembrolizumab administré en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique non muté chez des patients présentant une expression de PD-L1 $\geq$ 50 %. La cohorte principale était composée de 950 patients, d'un âge médian de 70,1 ans et très majoritairement en bon état général. Afin de pouvoir estimer des potentielles différences d'impact en fonction de la stratégie thérapeutique adoptée, une seconde cohorte de 595 patients ayant reçu une 1^{re} ligne de traitement par chimiothérapie (91,6 % doublet à base de sels de platine, 8,4 % monochimiothérapie) a également été analysée. La proportion de patients âgés était significativement plus élevée dans la cohorte pembrolizumab ($p < 0,0001$). Le test de khi-deux réalisé pour comparer les deux cohortes en fonction de la variable « corticoïdes » indiquait une valeur de $p = 0,0102$. Les corticothérapies considérées pour l'étude devaient consister en une dose $\geq$ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent, administrée pendant plus de 24 heures et dans les 30 jours avant l'initiation de la 1^{re} ligne de traitement anticancéreux. Le motif de prescription n'était pas précisé. Les patients de la cohorte chimiothérapie ayant reçu une prémédication par corticoïdes étaient exclus de l'effectif. L'analyse multivariée réalisée dans la cohorte traitée par pembrolizumab a montré qu'une corticothérapie concomitante à l'initiation du traitement était associée à une réduction significative de la probabilité de réponse radiologique (aOR = 0,42 ; IC₉₅ % : 0,28-0,62 ; $p < 0,0001$), ainsi qu'à un risque significativement augmenté de progression de la maladie (aHR = 1,69 ; IC₉₅ % : 1,42-2,03 ; $p < 0,0001$) et de décès (aHR = 1,93 ; IC₉₅ % : 1,59-2,35 ; $p < 0,0001$). Cet effet délétère des corticoïdes sur la survie sans progression et la survie globale a également été retrouvé dans la cohorte de patients traités par chimiothérapie (pour la SSP : HR = 1,30 ; IC₉₅ % : 1,08-1,56 ; $p = 0,0046$; pour la SG : HR = 1,58 ; IC₉₅ % : 1,29-1,94 ; $p < 0,0001$). En revanche, leur impact sur la réponse tumorale ne s'est pas avéré significatif. Les impacts portés par la durée de la corticothérapie et par sa date d'initiation n'ont pas pu être discriminés. Les taux de réponse objective observés et les médianes de survie pour chaque sous-groupe de patients sont reportés dans le tableau 42 [CORTELLINI2021] (NP4).

⁴² Résumés des caractéristiques des produits (RCP) KEYTRUDA®, LIBTAYO®, TECENTRIQ®, OPDIVO® et IMFINZI®.

Tableau 42. Analyses des taux de réponse objective (ORR), survie sans progression (SSP) et survie globale (SG) en fonction de la prise de corticoïdes concomitante à l'initiation d'une 1^{re} ligne de traitement dans l'étude de Cortellini *et al.* [CORTELLINI2021] (NP4)

Corti-coïdes	Cohorte pembrolizumab (n = 950)				Cohorte chimiothérapie (n = 595)			
	n	Analyse univariée		Analyse multivariée*	n	Analyse univariée**		
		ORR (%)	OR, p	aOR, p		ORR (%)	p	
Non	722	46,8 (IC ₉₅ % : 41,7-52,2)	0,42 (IC ₉₅ % : 0,29-0,59) p < 0,0001	0,42 (IC ₉₅ % : 0,28-0,62) p < 0,0001	417	37,4 (IC ₉₅ % : 31,7-44,6)	p = 0,7618	
Oui	228	26,9 (IC ₉₅ % : 20,1-35,3)			178	35,9 (IC ₉₅ % : 26,7-47,2)		
		SSP médiane (mois)	HR, p	aHR, p		SSP médiane (mois)	HR, p	
Non	722	9,7 (IC ₉₅ % : 7,8-11,1)	1,89 (IC ₉₅ % : 1,60-2,25) p < 0,0001	1,69 (IC ₉₅ % : 1,42-2,03) p < 0,0001	417	6,3 (IC ₉₅ % : 5,9-6,9)	1,30 (IC ₉₅ % : 1,08-1,56) p = 0,0046	
Oui	228	2,9 (IC ₉₅ % : 2,4-3,9)			178	4,4 (IC ₉₅ % : 3,2-5,3)		
		SG médiane (mois)	HR, p	aHR, p		SG médiane (mois)	HR, p	
Non	722	19,3 (IC ₉₅ % : 17,2-22,7)	2,15 (IC ₉₅ % : 1,78-2,59) p < 0,0001	1,93 (IC ₉₅ % : 1,59-2,35) p < 0,0001	417	18,3 (IC ₉₅ % : 14,9-18,9)	1,58 (IC ₉₅ % : 1,29-1,94) p < 0,0001	
Oui	228	5,6 (IC ₉₅ % : 4,1-8,1)			178	10,2 (IC ₉₅ % : 8,2-11,1)		

aOR = odds ratio ajusté. aHR = hazard ratio ajusté.

* Dans l'analyse multivariée, chaque catégorie de comédication a été ajustée séparément selon des variables prédéterminées : l'âge (< 70 ans vs ≥ 70 ans), le sexe, le PS (0-1 vs ≥ 2), le statut tabagique (fumeurs actifs/anciens fumeurs vs non-fumeurs) et la présence de métastases osseuses, hépatiques ou du SNC.

** Les résultats de l'analyse multivariée des données et l'odds ratio pour les résultats de la réponse tumorale ne sont pas présentés dans la publication pour la cohorte chimiothérapie.

Deux études rétrospectives monocentriques se sont intéressées au rôle tenu par les indications des corticothérapies sur les résultats cliniques chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé et traités par immunothérapie. Les deux études considéraient la prise d'une dose ≥ 10 mg/jour de prednisone (ou équivalent) comme seuil d'inclusion des patients dans les groupes « traités par corticoïdes ».

La première étude, américaine, a été menée sur un effectif total de 650 patients, dont 14,3 % (n = 93) avaient été traités par une corticothérapie orale ou intraveineuse équivalente à ≥ 10 mg/jour de prednisone dans les 24 heures précédant ou suivant l'initiation de leur immunothérapie. Le reste de l'effectif était constitué de 557 patients naïfs de traitement par corticoïdes et incluait 2 patients ayant reçu une corticothérapie moins dosée (5 mg/jour). Sur l'ensemble de l'effectif, 29,1 % des patients avaient bénéficié d'une 1^{re} ligne de traitement (n = 189), 94,6 % avaient reçu une monothérapie par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 (n = 615) et 48,2 % présentaient une expression de PD-L1 ≥ 50 % (n = 189). Les patients présentant des altérations oncogéniques n'étaient pas exclus de l'étude. Une réduction du taux de réponse objective, de la survie sans progression et de la survie globale a été observée chez les patients traités par une corticothérapie concomitante à l'administration de l'immunothérapie par rapport aux patients n'ayant pas été traités (avec pour l'ORR : 10,8 % (IC₉₅ % : 5,9-18,6) vs 19,7 % (IC₉₅ % : 16,5-23,3), p = 0,04 ; pour la SSP : HR = 1,36 ; IC₉₅ % : 1,08-1,73 ; p = 0,01 ; pour la SG : HR = 1,68 ; IC₉₅ % : 1,30-2,17 ; p < 0,001). L'analyse des données en fonction de l'indication de la corticothérapie a révélé que le traitement par immunothérapie était moins efficace chez les patients ayant pris des corticoïdes pour pallier des symptômes de leur cancer (n = 66) par rapport aux patients ayant pris des corticoïdes pour une autre affection médicale (n = 27) et par rapport aux patients non traités par corticoïdes (n = 557). Ces résultats s'observaient sur le taux de réponse objective (respectivement 6,1 % vs 22,2 % vs 19,7 % ; p < 0,01), sur la survie sans progression (respectivement 1,4 vs 4,6 vs 3,4 mois en médiane ; p < 0,001) et sur la survie globale (respectivement 2,2 vs 10,7 vs 11,2 en médiane ; p < 0,001). Dans l'analyse multivariée ajustée selon le score ECOG et le niveau d'expression de PD-L1, la prise de corticoïdes pour pallier des symptômes du cancer était significativement associée à un risque de décès (HR = 1,60 ; IC₉₅ % : 1,07-2,39 ; p = 0,02) [RICCIUTI2023] (NP4).

La seconde étude, suédoise, a été réalisée sur un effectif total de 196 patients présentant un CBNPC métastatique, dont 46,3 % (n = 92) avaient été traités par une corticothérapie équivalente à ≥ 10 mg/jour

de prednisone pendant 10 jours ou plus dans les deux semaines précédent ou suivant l'administration de l'immunothérapie. Le reste de l'effectif était constitué de 104 patients naïfs de traitement par corticoïdes et incluait les patients ayant été traités par une dose et/ou une durée limitée (< 10 mg/jour et < 10 jours). Sur l'ensemble de l'effectif, 21,4 % des patients avaient bénéficié d'une 1^{re} ligne de traitement ($n = 42$), 97,4 % avaient reçu une monothérapie par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 ($n = 191$) et 42,3 % présentaient une expression de PD-L1 ≥ 50 % ($n = 83$). Les patients présentant des altérations oncogéniques d'EGFR ou ALK étaient exclus de la population de l'étude. Comme observé dans l'étude de Ricciuti *et al*, les patients ayant pris des corticoïdes pour pallier des symptômes de leur cancer ($n = 34$) présentaient une survie sans progression et une survie globale significativement réduites par rapport aux patients ayant pris des corticoïdes pour une autre affection médicale ($n = 27$), par rapport aux patients ayant pris des corticoïdes pour le traitement d'un effet indésirable d'origine immunologique ($n = 31$) et par rapport aux patients non traités par corticoïdes ($n = 104$). La date à laquelle la corticothérapie avait été reçue n'impactait pas la survie de ces patients. Les médianes de survie sans progression étaient respectivement de 1,87 mois (IC₉₅ % : 1,3-2,6) vs 3,4 mois vs 9,43 mois vs 4,27 mois (IC non rapportés) ($p < 0,001$). Les médianes de survie globale étaient respectivement de 4,3 mois (IC₉₅ % : 3,4-5,2) vs 7,17 mois vs NA vs 14,43 mois (IC non rapportés) ($p < 0,001$). Il est à noter que l'administration de corticoïdes secondaire à la survenue d'un effet indésirable d'origine immunologique n'impactait pas les résultats cliniques et le pronostic en comparaison à l'absence de traitement [SKRIBEK2021] (NP4).

Enfin, une étude rétrospective multicentrique récente, mais non spécifique au cancer bronchique, a permis d'apporter des informations sur l'impact tenu par le timing d'administration d'un traitement corticoïde sur un large effectif de 20 163 patients traités par immunothérapie entre 2010 et 2021. Il est à noter que les patients inclus, issus des registres de données des vétérans de l'armée américaine, étaient presque tous de sexe masculin (97 %) et présentaient un taux élevé de comorbidités (indice de Charlson de 12,8). Les cas de cancers bronchiques représentaient plus de la moitié de la population de l'étude, avec 10 992 patients (54,5 %). L'effectif total a été divisé en deux cohortes : la première était composée de 12 221 patients ayant reçu une corticothérapie systémique au cours de leur traitement par immunothérapie et la seconde regroupait 7 942 patients non traités par corticoïdes. Les immunothérapies utilisées étaient majoritairement des anti-PD-1 ou anti-PD-L1 administrés en monothérapie (respectivement 86,2 % et 90,7 % dans chaque cohorte) et indiqués en situation métastatique (respectivement 83,7 % et 71,2 % dans chaque cohorte, lignes de traitement non précisées) ou adjuvant (42,9 % et 33,8 %). Les corticothérapies utilisées dans la première cohorte incluaient la dexaméthasone (50,5 %), la prednisone (28,2 %), la méthylprednisolone (9,0 %), l'hydrocortisone (6,7 %) et la prednisolone (0,02 %), ainsi que le recours à 2 corticoïdes ou plus pour 5,6 % des sujets. L'indication de ces traitements a conduit à la distinction de deux groupes au sein de la première cohorte, composés respectivement de 5 004 patients pour lesquels la prescription de corticoïdes était associée à la survenue d'un effet indésirable d'origine immunologique (groupe « corticoïdes/EII ») et de 7 217 patients pour lesquels la corticothérapie n'était pas indiquée pour la prise en charge d'une toxicité (groupe « corticoïdes/non-EII », correspondant aux situations de traitement par dexaméthasone seule, de traitement administré dans le mois précédant l'initiation de l'immunothérapie et maintenu au cours de l'immunothérapie, de traitement prophylactique réalisé 1 jour avant et jusqu'à 3 jours après l'administration de l'immunothérapie ou de traitement par une unique dose de corticoïdes). La comparaison des données de survie globale a montré que les patients ayant reçu une corticothérapie pour la prise en charge d'un effet indésirable d'origine immunologique présentaient une survie globale plus importante que celle des patients ayant reçu une corticothérapie pour une autre indication. Dans les deux groupes de patients, un recours précoce aux corticoïdes (< 2 mois après l'initiation de l'immunothérapie) était significativement associé à une réduction de la survie globale par rapport à un recours réalisé plus tardivement, que l'immunothérapie ait été interrompue ou non ($p < 0,001$). Les médianes de survie globale sont détaillées dans le tableau 43 [VAN BUREN2023] (NP4).

Tableau 43. Résultats de survie globale en fonction du timing d'administration d'un traitement corticoïde chez des patients traités par immunothérapie dans l'étude de Van Buren *et al.* [VAN BUREN2023] (NP4)

Sous-groupe de patients	Nb de patients	Interruption de l'immunothérapie	Administration des corticoïdes < 2 mois après l'initiation de l'immunothérapie	Administration des corticoïdes ≥ 2 mois après l'initiation de l'immunothérapie
		SG (médiane)		
Patients dont la prescription de corticoïdes était associée à la survenue d'un effet indésirable d'origine immunologique (groupe « corticoïdes/EII »)	5 004	Oui	4,4 mois (n = 544)	16,0 mois (n = 951)
		Non	16,0 mois (n = 2 027)	29,2 mois (n = 1 472)
Patients dont la prescription de corticoïdes n'était pas associée à la survenue d'un effet indésirable d'origine immunologique (groupe « corticoïdes/non-EII »)	7 217	Oui	2,5 mois (n = 1 167)	12,0 mois (n = 1 649)
		Non	9,6 mois (n = 3 173)	22,9 mois (n = 1 228)

♦ Patients traités par antibiothérapie

• IMMUNOTHÉRAPIES

Une méta-analyse, réalisée en 2023 par une équipe française, a évalué l'impact de l'utilisation des antibiotiques lorsque ces derniers sont administrés de manière concomitante au traitement par immunothérapie dans le CBNPC. Au total, 107 articles rapportant les données de 123 cohortes ont été inclus dans l'analyse. La majorité des études incluses étaient rétrospectives, avec un total de 6 études rapportant des données prospectives issues d'essais cliniques. L'effectif total de la méta-analyse était de 41 663 patients, qui présentaient très majoritairement des cancers au stade localement avancé ou métastatique. 40 % des patients inclus présentaient un CBNPC (n = 16 529 ; 5 022 d'entre eux ayant reçu une antibiothérapie, sur un total de 50 cohortes) et ont fait l'objet d'une analyse spécifique. Les études incluses pour cette population présentaient une forte hétérogénéité en termes de caractéristiques des patients, de traitements anticancéreux et d'antibiothérapie, avec des données non uniformément rapportées entre toutes les publications. Cependant, il est indiqué, sur la base de données poolées issus de différentes cohortes, que la majorité des patients étaient en bon état général (87 % de PS 0 ou 1 sur 6 323 patients inclus dans 32 cohortes) et que l'expression de PD-L1 la plus représentée était ≥ 50 % (45 % de PD-L1 ≥ 50 % sur 4 413 patients inclus dans 20 cohortes). La majorité des patients ont bénéficié d'un traitement par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 administré en monothérapie (90 % de l'effectif sur 6 652 patients inclus dans 38 cohortes), avec respectivement 40 % de nivolumab, 31 % de pembrolizumab et 28 % d'atezolizumab (molécules rapportées chez 10 728 patients inclus dans 31 cohortes). Enfin, la majorité des patients ont bénéficié de ces traitements en 1^{re} ligne (70 % de l'effectif sur 5 651 patients inclus dans 22 cohortes). Les antibiotiques les plus représentés (dans 23 cohortes) étaient les bêtalactamines, les fluoroquinolones et les macrolides. Leur prescription était majoritairement réalisée pour la prise en charge d'infections des voies respiratoires (51 % des cas dans 19 cohortes). Chez les patients présentant un CBNPC, la réalisation d'une antibiothérapie concomitante à un traitement par immunothérapie était associée à un effet statistiquement délétère sur la survie globale (HR poolé = 1,60 ; IC₉₅ % : 1,40-1,83 ; I² = 68 % ; p < 0,01 ; n = 16 163 dont 4 913 traités par antibiothérapie ; 47 cohortes) et sur la survie sans progression (HR poolé = 1,47 ; IC₉₅ % : 1,27-1,70 ; I² = 66 % ; p < 0,01 ; n = 8 421 dont 2 363 traités par antibiothérapie ; 37 cohortes). La survie globale et la survie sans progression étaient particulièrement réduites chez les patients dont l'antibiothérapie avait été réalisée dans les semaines précédant ou suivant l'initiation de l'immunothérapie, tandis que cet impact délétère n'était pas statistiquement significatif lorsque l'antibiothérapie était administrée dans un délai plus important à distance de l'initiation. Des données issues de modèles à effets aléatoires, rapportées sur le taux de réponse et la progression de la maladie (PD), confirment par ailleurs une diminution de la réponse à l'immunothérapie chez les patients ayant été traités par antibiotiques (pour l'ORR : OR poolé = 0,65 ; IC₉₅ % : 0,50-0,86 ; I² = 0 % ; p = 0,50 ; n = 3 296 dont 696 traités par antibiothérapie ; 17 cohortes ; et pour la PD : OR poolé = 2,09 ; IC₉₅ % : 0,61-2,70 ; I² = 0 % ; p = 0,47 ; n = 1 803 dont 499 traités par antibiothérapie ; 14 cohortes) [CRESPIN2023] (NP3).

Une précédente méta-analyse publiée en 2020 avait été réalisée à partir de 23 études rétrospectives (9 publications, 8 posters et 6 abstracts). L'impact de l'antibiothérapie sur la survie sans progression a été analysé sur un effectif de 2 208 patients, tandis que l'effectif se rapportant à l'analyse de la survie globale était composé

de 5 560 patients. Les études incluses présentaient une forte hétérogénéité en termes de caractéristiques des patients. S'il a été souligné que le sexe, l'âge, l'histologie, le stade et le score ECOG n'étaient pas systématiquement rapportés dans toutes les études, les patients étaient majoritairement en bon état général et présentaient un âge médian compris entre 62 et 75 ans. Les études regroupaient généralement plusieurs lignes de traitement, avec une majorité de patients traités en 2^e ligne par une grande variété d'immunothérapies (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, tremelimumab, ipilimumab et associations). La prévalence des antibiothérapies était de 3 % à 80 % en fonction des études, avec une représentation variable mais complète des différentes classes d'antibiotiques et une fenêtre d'administration qui s'étendait de 90 jours avant l'initiation de l'immunothérapie à 365 jours après. L'analyse des données a permis de montrer que l'impact des antibiotiques sur le traitement par immunothérapie du CBNPC était variable en fonction de la période pendant laquelle l'antibiothérapie a été réalisée. Ce dernier était ainsi plus important lorsque les antibiotiques étaient administrés à $\pm$ 60 jours de l'initiation de l'immunothérapie, avec une réduction de l'effet délétère au cours du temps [LURIENNE2020] (NP4).

L'étude rétrospective multicentrique et multicohorte de Cortellini *et al*, s'est également intéressée à l'impact des antibiotiques sur la réponse à la 1^{re} ligne de traitement par pembrolizumab (PD-L1 $\geq$ 50 %) et, en comparaison, par chimiothérapie. Le test de khi-deux réalisé pour comparer les deux cohortes en fonction de la variable « antibiotiques » indiquait une valeur de $p = 0,6475$. Les antibiothérapies considérées pour l'étude devaient avoir été administrées dans les 30 jours avant l'initiation de l'immunothérapie ou de la chimiothérapie. L'analyse multivariée des données de la cohorte pembrolizumab a montré qu'une antibiothérapie concomitante à l'initiation du traitement était associée à une réduction significative de la réponse objective (aOR = 0,57 ; IC₉₅ % : 0,37-0,87 ; $p = 0,0093$), de la survie sans progression (aHR = 1,29 ; IC₉₅ % : 1,04-1,59 ; $p = 0,0192$) et de la survie globale (aHR = 1,42 ; IC₉₅ % : 1,13-1,79 ; $p = 0,0024$). À l'inverse, aucun impact significatif liés aux antibiotiques n'a été observé sur le taux de réponse objective, la survie sans progression et la survie globale chez les patients traités par chimiothérapie (respectivement $p = 0,5018$, $p = 0,4200$ et $p = 0,1116$). Comme pour les corticoïdes, les effets portés par la durée de l'antibiothérapie et par sa période d'initiation n'ont pas pu être discriminés. Les taux de réponse objective observés et les médianes de survie pour chaque sous-groupe de patients sont reportés dans le tableau 44 [CORTELLINI2021] (NP4).

Tableau 44. Analyses des taux de réponse objective (ORR), survie sans progression (SSP) et survie globale (SG) en fonction de la prise d'antibiotiques concomitante à l'initiation d'une 1^{re} ligne de traitement dans l'étude de Cortellini *et al*. [CORTELLINI2021] (NP4)

Antibio- tiques	Cohorte pembrolizumab (n = 950)				Cohorte chimiothérapie (n = 595)		
	n	Analyse univariée		Analyse multivariée*	n	Analyse univariée**	
		ORR (%)	OR, p	aOR, p		ORR (%)	p
Non	819	44,4 (IC ₉₅ % : 39,7-49,4)	0,53 (IC ₉₅ % : 0,35-0,81) p = 0,0032	0,57 (IC ₉₅ % : 0,37-0,87) p = 0,0093	508	37,6 (IC ₉₅ % : 31,8-44,0)	p = 0,5018
Oui	131	30,1 (IC ₉₅ % : 21,1-41,4)			87	33,3 (IC ₉₅ % : 21,1-50,0)	
		SSP médiane (mois)	HR, p	aHR, p		SSP médiane (mois)	HR, p
Non	819	7,5 (IC ₉₅ % : 6,3-9,1)	1,31 (IC ₉₅ % : 1,06-1,62) p = 0,0110	1,29 (IC ₉₅ % : 1,04-1,59) p = 0,0192	508	5,9 (IC ₉₅ % : 5,4-6,4)	1,10 (IC ₉₅ % : 0,86-1,40)
Oui	131	4,8 (IC ₉₅ % : 3,3-6,9)			87	5,1 (IC ₉₅ % : 3,8-6,4)	p = 0,4200
		SG médiane (mois)	HR, p	aHR, p		SG médiane (mois)	HR, p
Non	819	17,2 (IC ₉₅ % : 14,8-19,5)	1,47 (IC ₉₅ % : 1,17-1,84) p = 0,0009	1,42 (IC ₉₅ % : 1,13-1,79) p = 0,0024	508	14,9 (IC ₉₅ % : 12,7-17,2)	1,23 (IC ₉₅ % : 0,95-1,61) p = 0,1116
Oui	131	10,4 (IC ₉₅ % : 6,1-13,7)			87	13,2 (IC ₉₅ % : 9,7-17,3)	

aOR = odds ratio ajusté. aHR = hazard ratio ajusté.

* Dans l'analyse multivariée, chaque catégorie de comédication a été ajustée séparément selon des variables prédéterminées : l'âge (< 70 ans vs $\geq$ 70 ans), le sexe, le PS (0-1 vs $\geq$ 2), le statut tabagique (fumeurs actifs/anciens fumeurs vs non-fumeurs) et la présence de métastases osseuses, hépatiques ou du SNC.

** Les résultats de l'analyse multivariée des données et l'OR pour la réponse tumorale ne sont pas présentés dans la publication pour la cohorte chimiothérapie.

Une étude rétrospective canadienne menée sur un large effectif, mais non spécifique aux cancers bronchiques, a cherché à évaluer l'impact d'une antibiothérapie administrée en amont d'un traitement par immunothérapie sur la survie globale des patients. La population incluse dans l'analyse était composée de 2 737 patients, d'un âge médian de 73 ans, parmi lesquels 53 % présentaient un cancer bronchique (n = 1 440). Les traitements d'immunothérapie utilisés étaient presque exclusivement des monothérapies (41 % de pembrolizumab, 43 % de nivolumab, 13 % d'ipilimumab, 1 % d'atezolizumab et 1 % de durvalumab) et seule une minorité de patients avaient reçu une association anti-PD-1/anti-CTLA-4 (nivolumab/ipilimumab chez 12 patients et pembrolizumab/ipilimumab chez moins de 6 patients). Les lignes de traitement n'étaient pas précisées. Respectivement 59 % (n = 1 627) et 19 % (n = 532) des patients avaient reçu des antibiotiques dans les 12 mois et les 60 jours précédant l'initiation de l'immunothérapie. Les classes d'antibiotiques administrées étaient des pénicillines (n = 805), des céphalosporines (n = 647) et/ou des fluoroquinolones (n = 771). En analyse multivariée (ajustée selon l'âge, le sexe, l'IMC, les antécédents de maladie auto-immune, les antécédents d'hospitalisation dans les 12 derniers mois, le score de risque clinique ACG® de John Hopkins et le niveau de l'établissement hospitalier), la prise d'antibiotiques dans les 12 mois précédant l'initiation de l'immunothérapie était significativement associée à une réduction de la survie globale (aHR = 1,12 ; IC₉₅ % : 1,01-1,24 ; p = 0,03). L'analyse réalisée en fonction de la classe d'antibiotique a montré que l'exposition aux pénicillines et aux céphalosporines n'avait pas d'impact significatif sur la survie globale. L'exposition aux fluoroquinolones était, quant à elle, associée à une réduction de la survie globale, qu'elle ait eu lieu dans les 12 mois (aHR = 1,26 ; IC₉₅ % : 1,13-1,40 ; p < 0,001) ou dans les 60 jours (aHR = 1,20 ; IC₉₅ % : 0,99-1,45 ; p = 0,06) précédant l'initiation de l'immunothérapie, avec une relation dose-effet associée à la durée de l'antibiothérapie (pour une exposition ≤ 12 mois : aHR = 1,07 par semaine ; IC₉₅ % : 1,03-1,11 ; p < 0,001 ; pour une exposition ≤ 60 jours : aHR = 1,12 par semaine ; IC₉₅ % : 1,03-1,23 ; p = 0,01). Les résultats de survie globale pour l'ensemble des classes d'antibiotiques sont détaillés dans le tableau 45 [LAWSON2023] (NP4).

Tableau 45. Résultats de survie globale (SG) en analyse multivariée en fonction des classes et des caractéristiques d'administration des antibiothérapies dans l'étude de Lawson et al [LAWSON2023] (NP4)

Classe d'antibiotique	Timing d'administration avant l'immunothérapie	Nb de patients	Durée médiane de l'antibiothérapie (semaines)	Nb de doses médian	Survie globale (HR)	p
Pénicillines	≤ 12 mois	805	1,4	24	1,05 (IC ₉₅ % : 0,95-1,17)	0,35
	≤ 60 jours	197	1	21	1,01 (IC ₉₅ % : 0,84-1,22)	0,89
Céphalosporines	≤ 12 mois	647	1,4	28	1,03 (IC ₉₅ % : 0,92-1,16)	0,63
	≤ 60 jours	144	1	28	0,97 (IC ₉₅ % : 0,78-1,21)	0,77
Fluoroquinolones	≤ 12 mois	771	1,4	14	1,26 (IC ₉₅ % : 1,13-1,40)	< 0,001
	≤ 60 jours	188	1	10	1,20 (IC ₉₅ % : 0,99-1,45)	0,06
Tous antibiotiques	≤ 12 mois	1 627	2	30	1,12 (IC ₉₅ % : 1,01-1,24)	0,03
	≤ 60 jours	532	1,3	21	1,06 (IC ₉₅ % : 0,94-1,20)	0,35

Une étude publiée en 2022 a, quant à elle, rapporté des résultats différents sur l'impact des antibiothérapies chez les patients traités par un schéma thérapeutique contenant de l'atezolizumab. Il s'agissait d'une analyse poolée de 5 essais randomisés ayant étudié l'atezolizumab chez des patients atteints de CBNPC de stade avancé, dont l'objectif était d'identifier l'efficacité du traitement chez les patients traités par antibiothérapie et par IPP, ainsi que le rôle pronostique tenu par ces deux comédications. L'analyse a été réalisée en post-hoc sur les données individuelles des participants des essais IMPOWER130 (phase III, atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel vs carboplatine/nab-paclitaxel en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde métastatique), IMPOWER131 (phase III, atezolizumab/carboplatine/paclitaxel vs atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel vs carboplatine/nab-paclitaxel en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC épidermoïde métastatique), IMPOWER150

(phase III, atezolizumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel vs atezolizumab/carboplatine/paclitaxel vs bevacizumab/carboplatine/paclitaxel en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde métastatique), OAK (phase III, atezolizumab vs docétaxel en traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique en progression après une ou deux lignes de chimiothérapie à base de sels de platine) et POPLAR (phase II, atezolizumab vs docétaxel en traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique en progression après une ou deux lignes de chimiothérapie à base de sels de platine). Sur l'ensemble de la cohorte poolée (n = 4 458), 2 723 patients ont été randomisés dans les bras de traitement avec atezolizumab et 1 735 patients ont été randomisés dans les bras sans atezolizumab. Les pourcentages de patients ayant reçu une antibiothérapie dans les 30 jours avant ou après le début du traitement dans ces deux groupes étaient respectivement de 7 % (n = 194) et de 5 % (n = 91). Les classes d'antibiotiques les plus représentées étaient les quinolones (27 %), les pénicillines (21 %) et les céphalosporines (14 %). En premier lieu, le rôle pronostique joué par la prise d'antibiotiques a été étudié pour chaque type de traitement, avec des analyses ajustées selon l'âge, l'ethnicité, le score ECOG, le statut tabagique, l'histologie, la présence de métastases hépatiques et l'expression de PD-L1 pour certains résultats. Chez les patients ayant reçu un traitement contenant de l'atezolizumab, aucun impact statistiquement significatif lié à la prise d'antibiotiques n'a été rapporté sur la survie globale et la survie sans progression (avec respectivement HR = 1,17 ; IC₉₅ % : 0,96-1,42 ; p = 0,13 et HR = 0,95 ; IC₉₅ % : 0,80-1,12 ; p = 0,53, dans l'analyse ajustée (n = 2 723)). Il est à noter que l'impact pronostique était plus important lorsque l'antibiothérapie était réalisée dans les 30 jours suivant l'initiation de l'immunothérapie que lorsqu'elle était réalisée dans les 30 jours précédents. Dans les bras comparateurs sans atezolizumab, en revanche, la prise d'antibiotiques était associée à un risque pronostique significatif pour les patients (avec pour la SG : HR = 1,45 ; IC₉₅ % : 1,13-1,86 ; p = 0,003 et pour la SSP : HR = 1,50 ; IC₉₅ % : 1,21-1,87 ; p < 0,001, dans l'analyse univariée (n = 1 735)). Une seconde analyse, réalisée sur la population poolée en ITT, a comparé les résultats d'efficacité des traitements contenant de l'atezolizumab à ceux des bras comparateurs sans atezolizumab. Chez les patients ayant reçu une antibiothérapie, les traitements contenant de l'atezolizumab n'ont pas montré de réduction d'efficacité sur la survie globale par rapport aux bras comparateurs (HR = 0,73 ; IC₉₅ % : 0,53-0,99 (n = 4173) vs HR = 0,82 ; IC₉₅ % : 0,74-0,91 chez les patients n'ayant pas reçu d'antibiothérapie (n = 285) ; p_(interaction) = 0,35). Pour la survie sans progression, en revanche, le recours aux antibiotiques était statistiquement associé à une meilleure efficacité des traitements contenant de l'atezolizumab par rapport aux bras comparateurs (HR = 0,65 ; IC₉₅ % : 0,49-0,85 (n = 4173) vs HR = 0,81 ; IC₉₅ % : 0,70-0,93 chez les patients n'ayant pas reçu d'antibiothérapie (n = 285) ; p_(interaction) = 0,02). Les résultats de survie globale et de survie sans progression observés dans les 3 études de 1^{re} ligne incluses dans l'analyse (IMPOWER130, IMPOWER131 et IMPOWER150) sont détaillés dans le tableau 46 [HOPKINS2022] (NP3).

Tableau 46. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) en fonction de la prise d'antibiotiques concomitante à l'initiation d'une 1^{re} ligne de traitement (associations contenant de l'atezolizumab vs bras comparateurs), décrits par étude, dans l'analyse poolée de Hopkins *et al.* [HOPKINS2022] (NP3)

Nom de l'étude	Schémas thérapeutiques *	Histologie	Antibio-tiques	Nb de patients	Médiane de SG (mois) **	HR (SG) **	Médiane de SSP (mois) **	HR (SSP) **
IMPOWER130 [WEST2019]	ACnP vs CnP	Non épi.	Oui	46	NR vs 13	0,74 (IC ₉₅ % : 0,33-1,67)	5,8 vs 5,3	0,47 (IC ₉₅ % : 0,23-0,96)
			Non	677	18,1 vs 13,9	0,80 (IC ₉₅ % : 0,65-1,00)	7 vs 5,6	0,66 (IC ₉₅ % : 0,55-0,78)
IMPOWER131 [JOTTE2020]	ACnP vs ACP vs CnP	Epi.	Oui	57	11 vs 12,4	1,11 (IC ₉₅ % : 0,55-2,23)	5,3 vs 4,7	0,63 (IC ₉₅ % : 0,34-1,18)
			Non	964	13,7 vs 14,3	0,97 (IC ₉₅ % : 0,81-1,15)	6 vs 5,6	0,76 (IC ₉₅ % : 0,66-0,88)
IMPOWER150 [SOCINSKI2018]	ABCP vs ACP vs BCP	Non épi. + épi.	Oui	86	16,3 vs 12,2	0,55 (IC ₉₅ % : 0,29-1,04)	6,9 vs 6,8	0,66 (IC ₉₅ % : 0,38-1,14)
			Non	1116	19,8 vs 14,9	0,82 (IC ₉₅ % : 0,68-0,98)	7,3 vs 6,8	0,76 (IC ₉₅ % : 0,66-0,88)

* ACnP = atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel. CnP = carboplatine/nab-paclitaxel. ACP = atezolizumab/carboplatine/paclitaxel.

ABCP = atezolizumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel. BCP = bevacizumab/carboplatine/paclitaxel. NR = non rapporté.

** La comparaison est effectuée entre les traitements contenant de l'atezolizumab (effectifs poolés des groupes ACnP et ACP pour l'étude IMPOWER131 et des groupes ABCP et ACP pour l'étude IMPOWER150) et les bras comparateurs ne contenant pas d'atezolizumab (CnP ou BCP).

♦ Patients traités par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

• CHIMIOTHÉRAPIES

Une étude prospective, multicentrique, observationnelle et non randomisée française (IPPEM) a cherché à investiguer les interactions médicamenteuses entre les IPP et le pemetrexed administré chez des patients non prétraités atteints de cancers pulmonaires. Sur un effectif total de 156 patients, 55 suivaient un traitement par IPP régulier. La majorité des patients inclus présentaient un CBNPC (n = 151), et 5 sujets étaient atteints de mésothéliome pleural. Le traitement par pemetrexed était associé à un sel de platine dans 98 % des cas (67 % carboplatine, 31 % cisplatine), à une immunothérapie dans 10 % des cas et au bevacizumab dans 8 % des cas. Il était indiqué en 1^{re} ligne de traitement pour un stade avancé non résécable ou métastatique dans 81 % des cas, en adjuvant dans 13 % des cas et en néoadjuvant chez 3 patients (1 %). Les IPP les plus administrés dans l'étude étaient l'ésoméprazole, le pantoprazole et le lansoprazole. La comédication avec des IPP était associée à un risque significativement plus élevé de développer des toxicités hématologiques de grade ≥ 3 (HR = 2,51 ; IC₉₅ % : 1,47-4,26 ; p = 0,005 ; résultats issus de l'analyse multivariée ajustée à l'âge, à l'indice de masse corporelle (IMC), au centre hospitalier, au sel de platine associé, à la polymédication, à la prise d'inhibiteurs de l'OAT3 et à la valeur de l'hémoglobine à l'inclusion), avec des taux de survenue de 61,8 % chez les patients traités par IPP et de 35,6 % chez les patients non traités par IPP. Les toxicités hématologiques rapportées chez les 55 patients traités par IPP consistaient principalement en une anémie et une neutropénie, avec des incidences respectives de 87 % et 47 % tous grades confondus et de 13 % et 25 % pour les grades ≥ 3 . Ces toxicités étaient associées à des reports de cycles de traitement et à des ajustements de dose plus nombreux dans le groupe de patients traités par IPP, ainsi qu'à une hospitalisation ou à une prolongation d'hospitalisation pour 25 % des patients (vs 6 % dans le groupe non traité par IPP) [SLIMANO2022] (NP3).

• IMMUNOTHÉRAPIES

Dans l'étude rétrospective multicohorte de Cortellini *et al*, un traitement par IPP concomitant à l'initiation du traitement par pembrolizumab en 1^{re} ligne de traitement (PD-L1 ≥ 50 %) était associé à une réduction significative de la probabilité de réponse radiologique (aOR = 0,63 ; IC₉₅ % : 0,48-0,84 ; p < 0,0014), ainsi qu'à un risque significativement augmenté de progression de la maladie (aHR = 1,32 ; IC₉₅ % : 1,13-1,54 ; p = 0,0003) et de décès (aHR = 1,49 ; IC₉₅ % : 1,26-1,77 ; p < 0,0001) en analyse multivariée. Dans la cohorte chimiothérapie, les patients traités par IPP à l'initiation du traitement ont également présenté un risque de décès significativement augmenté (HR = 1,12 ; IC₉₅ % : 1,02-1,24 ; p = 0,0139). En revanche, l'impact de la prise de ces médicaments n'était pas significatif pour le taux de réponse objective et la survie sans progression. Le test de khi-deux réalisé pour comparer les deux cohortes en fonction de la variable « IPP » indiquait une valeur de p = 0,1208. Les taux de réponse objective observés et les médianes de survie pour chaque sous-groupe de patients sont reportés dans le tableau 47 [CORTELLINI2021] (NP4).

Tableau 47. Analyses des taux de réponse objective (ORR), survie sans progression (SSP) et survie globale (SG) en fonction de la prise d'IPP concomitante à l'initiation d'une 1^{re} ligne de traitement dans l'étude de Cortellini *et al*. [CORTELLINI2021] (NP4)

IPP	Cohorte pembrolizumab (n = 950)				Cohorte chimiothérapie (n = 595)		
	n	Analyse univariée		Analyse multivariée*	n	Analyse univariée**	
		ORR (%)	OR, p	aOR, p		ORR (%)	p
Non	476	47,9 (IC ₉₅ % : 41,6-54,7)	0,63 (IC ₉₅ % : 0,47-0,82) p = 0,0008	0,63 (IC ₉₅ % : 0,48-0,84) p = 0,0014	274	37,7 (IC ₉₅ % : 30,3-46,4)	p = 0,7292
Oui	474	36,6 (IC ₉₅ % : 31,1-42,8)			321	36,2 (IC ₉₅ % : 28,9-44,7)	
		SSP médiane (mois)	HR, p	aHR, p		SSP médiane (mois)	HR, p
Non	476	10,3 (IC ₉₅ % : 7,5-13,1)	1,36 (IC ₉₅ % : 1,17-1,59) p = 0,0001	1,32 (IC ₉₅ % : 1,13-1,54) p = 0,0003	274	5,9 (IC ₉₅ % : 5,7-6,9)	1,08 (IC ₉₅ % : 0,99-1,17) p = 0,0711
Oui	474	5,4 (IC ₉₅ % : 4,6-6,1)			321	5,5 (IC ₉₅ % : 4,4-6,2)	

		SG médiane (mois)	HR, p	aHR, p		SG médiane (mois)	HR, p
Non	476	20,4 (IC ₉₅ % : 18,1-23,7)	1,51 (IC ₉₅ % : 1,28-1,80)	1,49 (IC ₉₅ % : 1,26-1,77)	274	17,7 (IC ₉₅ % : 13,9-18,7)	1,12 (IC ₉₅ % : 1,02-1,24)
Oui	474	10,7 (IC ₉₅ % : 9,2-13,4)	p < 0,0001	p < 0,0001	321	12,3 (IC ₉₅ % : 11,0-15,9)	p = 0,0139

aOR = odds ratio ajusté. aHR = hazard ratio ajusté.

* Dans l'analyse multivariée, chaque catégorie de comédication a été ajustée séparément selon des variables prédéterminées : l'âge (< 70 ans vs ≥ 70 ans), le sexe, le PS (0-1 vs ≥ 2), le statut tabagique (fumeurs actifs/anciens fumeurs vs non-fumeurs) et la présence de métastases osseuses, hépatiques ou du SNC.

** Les résultats de l'analyse multivariée des données et l'OR pour la réponse tumorale ne sont pas présentés dans la publication pour la cohorte chimiothérapie.

L'analyse poolée de Hopkins *et al* réalisée à partir des essais randomisés IMPOWER130, IMPOWER131, IMPOWER150, OAK et POPLAR a également évalué l'impact des IPP sur l'efficacité de l'atézolizumab (administré en monothérapie ou en association à une chimiothérapie) vs chimiothérapie chez les patients présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique. Sur une population poolée de 4 458 patients, 28 % des patients ayant bénéficié d'un traitement contenant de l'atézolizumab (n = 762/2 723) et 27 % des patients ayant bénéficié d'un traitement sans atézolizumab (n = 463/1 735) avaient été traités par un IPP lors de l'initiation des anticancéreux. Les IPP les plus représentés étaient l'oméprazole (46 %), le pantoprazole (32 %) et l'ésoméprazole (11 %). Le rôle pronostique joué par la prise d'IPP a été étudié pour chaque type de traitement, avec des analyses ajustées selon l'âge, l'ethnicité, le score ECOG, le statut tabagique, l'histologie, la présence de métastases hépatiques et l'expression de PD-L1 pour certains résultats. Chez les patients ayant reçu un traitement contenant de l'atézolizumab (n = 2 723), la prise d'IPP était significativement associée à une dégradation de la survie globale et de la survie sans progression (avec respectivement HR = 1,23 ; IC₉₅ % : 1,09-1,37 ; p < 0,001 et HR = 1,15 ; IC₉₅ % : 1,03-1,28 ; p < 0,01 dans l'analyse ajustée). Chez les patients ayant reçu un traitement sans atézolizumab (n = 1 735), aucun impact significatif de la prise d'IPP n'a été rapporté (avec pour la SG : HR = 1,01 ; IC₉₅ % : 0,88-1,16 ; p = 0,87 et pour la SSP : HR = 0,95 ; IC₉₅ % : 0,81-1,12 ; p = 0,55, dans l'analyse univariée). Dans la population poolée en ITT, le recours aux IPP était associé à une réduction de l'efficacité des traitements contenant de l'atézolizumab par rapport à celle des bras comparateurs sans atézolizumab, à la fois sur la survie globale (HR = 1,00 ; IC₉₅ % : 0,85-1,17 (n = 1 225) vs HR = 0,76 ; IC₉₅ % : 0,69-0,83 chez les patients non traités par IPP (n = 3 233) ; p_(interaction) = 0,003) et sur la survie sans progression (HR = 0,93 ; IC₉₅ % : 0,76-1,13 (n = 1 225) vs HR = 0,75 ; IC₉₅ % : 0,65-0,88 chez les patients non traités par IPP (n = 3 233) ; p_(interaction) = 0,03). Les résultats de survie globale et de survie sans progression observés dans les 3 études de 1^{re} ligne incluses dans l'analyse (IMPOWER130, IMPOWER131 et IMPOWER150) sont détaillés dans le tableau 48 [HOPKINS2022] (NP3).

Tableau 48. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) en fonction de la prise d'IPP concomitante à l'initiation d'une 1^{re} ligne de traitement (associations contenant de l'atézolizumab vs bras comparateurs), décrits par étude, dans l'analyse poolée de Hopkins *et al* [HOPKINS2022] (NP3)

Nom de l'étude	Schémas thérapeutiques *	Histologie	IPP	Nb de patients	Médiane de SG (mois) **	HR (SG) **	Médiane de SSP (mois) **	HR (SSP) **
IMPOWER130 [WEST2019]	ACnP vs CnP	Non épi.	Oui	204	14 vs 13,9	1,00 (IC ₉₅ % : 0,67-1,47)	6,1 vs 4,4	0,61 (IC ₉₅ % : 0,44-0,83)
			Non	519	19,2 vs 13,5	0,73 (IC ₉₅ % : 0,57-0,94)	7,2 vs 5,7	0,66 (IC ₉₅ % : 0,54-0,80)
IMPOWER131 [JOTTE2020]	ACnP vs ACP vs CnP	Epi.	Oui	259	11,7 vs 15,9	1,36 (IC ₉₅ % : 0,95-1,93)	5,6 vs 5,7	1,01 (IC ₉₅ % : 0,75-1,36)
			Non	762	14,8 vs 13,9	0,87 (IC ₉₅ % : 0,72-1,06)	6,8 vs 5,6	0,68 (IC ₉₅ % : 0,58-0,80)
IMPOWER150 [SOCINSKI2018]	ABCP vs ACP vs BCP	Non épi. + épi.	Oui	322	16,8 vs 15,8	0,99 (IC ₉₅ % : 0,71-1,37)	7 vs 6,9	0,99 (IC ₉₅ % : 0,77-1,28)
			Non	880	20,4 vs 14,7	0,73 (IC ₉₅ % : 0,59-0,90)	7,7 vs 6,8	0,68 (IC ₉₅ % : 0,58-0,80)

* ACnP = atézolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel. CnP = carboplatine/nab-paclitaxel. ACP = atézolizumab/carboplatine/paclitaxel. ABCP = atézolizumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel. BCP = bevacizumab/carboplatine/paclitaxel.

** La comparaison est effectuée entre les traitements contenant de l'atézolizumab (effectifs poolés des groupes ACnP et ACP pour l'étude IMPOWER131 et des groupes ABCP et ACP pour l'étude IMPOWER150) et les bras comparateurs ne contenant pas d'atézolizumab (CnP ou BCP).

Ces 2 études ont été incluses, avec 9 autres études rétrospectives, dans une méta-analyse publiée en 2022 dont l'objectif était d'étudier l'impact de la prise d'IPP sur l'efficacité clinique des immunothérapies dans le traitement des CBNPC. L'effectif total analysé était constitué de 7 893 patients. Le nombre de patients traités par IPP sur l'ensemble de l'échantillon n'était pas précisé. Les répartitions des stades au diagnostic et des lignes de traitement, ainsi que les immunothérapies étudiées dans chaque étude, n'étaient pas rapportées. Les résultats de la méta-analyse ont montré que la prise d'IPP, réalisée avant ou après l'administration d'un traitement par immunothérapie, était significativement associée à une réduction de la survie globale (HR = 1,30 ; IC₉₅ % : 1,10-1,54 ; p = 0,003 ; I² = 82 % (p < 0,001) ; n = 7 893 ; 11 études), ainsi qu'à une réduction de la survie sans progression (HR = 1,25 ; IC₉₅ % : 1,09-1,42 ; p = 0,001 ; I² = 56 % (p = 0,04) ; n = 3454 ; 7 études). Par ailleurs, une analyse en sous-groupes a permis d'affiner ces résultats en fonction de différents facteurs, parmi lesquels l'âge, le type d'immunothérapie et la date du traitement par IPP. La réduction de la survie globale était notamment significative chez les patients âgés de 65 ans ou moins (HR = 1,56 ; IC₉₅ % : 1,14-2,15 ; p = 0,006 ; I² = 27 % (p = 0,24) ; 3 études), chez les patients traités par anti-PD-1 (HR = 1,37 ; IC₉₅ % : 1,04-1,79 ; p = 0,03 ; I² = 0 % (p = 0,69) ; 3 études) et chez les patients dont la prise d'IPP avait été effectuée dans les 30 jours avant ou les 30 jours avant/après l'initiation de l'immunothérapie (avec respectivement HR = 1,89 ; IC₉₅ % : 1,29-2,78 ; p = 0,001 ; I² = 0 % (p < 0,99) ; 2 études ; et HR = 1,44 ; IC₉₅ % : 1,27-1,64 ; p < 0,001 ; I² = 19 % (p = 0,3) ; 5 études). Les biais importants de cette méta-analyse, liés entre autres à la forte hétérogénéité des résultats, à la description insuffisante de la population de l'étude et à l'absence de précisions sur les schémas thérapeutiques étudiés, doivent être soulignés [HU2022] (NP4).

Une autre méta-analyse s'est également intéressée à l'impact des IPP sur la réponse aux immunothérapies, cette fois dans différents types de cancer. Au total, 41 publications ont été incluses dans l'analyse. L'effectif total étudié était de 20 042 patients, dont 43,1 % (n = 8 647) avaient reçu un traitement par IPP avant (30, 60 ou 90 jours), pendant ou après (30 à 60 jours) l'initiation de l'immunothérapie. Les traitements d'immunothérapie administrés étaient des anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4 en monothérapie ou en association dans toutes les lignes de traitement. Plus de la moitié des patients inclus présentaient un CBNPC (57,7 %, n = 11 555), dont le stade au diagnostic n'était pas précisé. L'analyse en sous-groupes a montré une réduction de la survie globale et de la survie sans progression chez les patients atteints de CBNPC ayant pris un traitement par IPP avant, pendant ou après l'initiation de leur immunothérapie, toutes lignes de traitement confondues, (pour la SG : HR = 1,33 ; IC₉₅ % : 1,13-1,57 ; I² = 82 % ; pour la SSP : HR = 1,29 ; IC₉₅ % : 1,10-1,51 ; I² = 60 %) [LOPES2023] (NP4).

♦ Patients traités par paracétamol

• IMMUNOTHÉRAPIES

Une étude rétrospective italienne récente a cherché à évaluer l'impact de l'utilisation concomitante du paracétamol et de traitements par anti-PD-1/anti-PD-L1 chez des patients présentant un CBNPC métastatique. L'effectif total était de 225 patients, 80 patients ayant reçu une 1^{re} ligne de traitement par pembrolizumab (52,5 % en monothérapie et 47,5 % en association à une chimiothérapie à base de sels de platine). Les analyses d'efficacité ont été effectuées sur l'effectif de 52 patients qui avaient reçu un traitement par paracétamol, avec une exposition faible pour 26 patients (traitement < 24 h pendant ou traitement cumulé < 60 doses de 1000 mg/jour) et une exposition forte pour 26 patients (traitement ≥ 24 h pendant ou traitement cumulé ≥ à 60 doses de 1000 mg/jour). À l'issue d'un suivi médian de 7 cycles de traitement (bornes : 2-35), un bénéfice clinique durable (BCD)⁴³ a été rapporté chez 51,9 % des patients. Les médianes de survie globale et de survie sans progression étaient respectivement de 9,2 mois (IC₉₅ % : 6,9-11,4) et de 14,7 mois (IC₉₅ % : 8,8-20,7). L'analyse multivariée ajustée à l'âge, au sexe, au score ECOG, à l'histologie, à l'IMC et au niveau d'extension métastatique a montré qu'une forte exposition au paracétamol constituait un facteur prédictif indépendant d'échec du traitement (pour le DCB : OR = 0,18 ; IC₉₅ % : 0,05-0,64 ; p = 0,012), ainsi que de réduction de la survie sans progression (HR = 0,34 ; IC₉₅ % : 0,18-0,66 ; p = 0,001) et de la survie globale (HR = 0,36 ; IC₉₅ % : 0,18-0,71 ; p = 0,003) (risques relatifs mesurés chez les patients faiblement exposés vs les patients fortement exposés) [NELLI2023] (NP4).

⁴³ Le BCD était ici défini par les auteurs comme l'occurrence d'une réponse objective ou d'une maladie stable se maintenant plus de 6 mois.

Une étude française avait précédemment cherché à montrer l'impact clinique de l'exposition au paracétamol chez des patients traités par immunothérapie à partir d'une analyse rétrospective de données issues de trois différentes cohortes. Une des analyses portait sur un effectif de 297 patients issus de la population de l'étude PREMIS⁴⁴, mise en place par l'Institut Gustave Roussy, dont l'objectif principal était d'identifier des biomarqueurs prédictifs non invasifs d'effets indésirables d'origine immunologique chez les patients traités par immunothérapie. Les sujets avaient un âge médian de 63 ans, étaient majoritairement en bon état général (83,5 % de PS 0-1) et présentaient différents types de cancers non résécables ou métastatiques (CBNPC dans 37,4 % des cas). Les traitements d'immunothérapie administrés étaient des anti-PD-1 (55,2 %), anti-PD-L1 (34,3 %) et associations anti-PD-1/anti-CTLA-4 (10,4 %). Plus de la moitié des patients avaient déjà reçu au moins 2 lignes de traitement avant leur inclusion dans l'étude (59,3 %) et le pourcentage de patients non prétraités n'était pas précisé. Le niveau d'exposition au paracétamol a été évalué grâce à une spectrométrie de masse par chromatographie en phase liquide (LC-MS) réalisée sur les échantillons de plasma collectés chez les 297 sujets inclus. L'analyse quantitative de paracétamol et de glucuronide de paracétamol a permis d'identifier 167 patients exposés et 130 patients non exposés au traitement. La corrélation de ces mesures avec les données d'efficacité de l'étude PREMIS ont montré que les patients avec un niveau plasmatique détectable de paracétamol présentaient une réduction significative de la survie sans progression (SSP médiane : 2,63 mois vs 5,03 mois ; HR = 0,69 ; IC₉₅ % : 0,53-0,91 ; p = 0,009) et de la survie globale (SG médiane : 8,43 vs 14,93 mois ; HR = 0,47 ; IC₉₅ % : 0,32-0,69 ; p < 0,001) par rapport aux patients non exposés. Le taux de réponse objective était également réduit dans cette population, mais de manière non significative (20,7 % vs 28,9 % ; p = 0,106) [BESSEDE2022] (NP4).

♦ Patients traités par d'autres comédications

STATINES : la prise de statines concomitante à l'initiation d'un traitement par pembrolizumab en 1^{re} ligne de traitement n'était pas significativement associée à un impact sur le taux de réponse objective, la survie sans progression ou la survie globale dans l'étude rétrospective de Cortellini *et al* (HR = 1,06 ; IC₉₅ % : 0,88-1,29 ; p = 0,4908 pour la SG dans l'analyse univariée). Au total, 252 patients bénéficiaient d'une comédication par statines dans la cohorte traitée par pembrolizumab (n = 950) [CORTELLINI2021] (NP4).

ASPIRINE : la prise concomitante d'aspirine en faibles doses journalières pour la prévention des risques cardiovasculaires n'était pas significativement associée à un impact clinique chez les patients traités par pembrolizumab en 1^{re} ligne de traitement dans l'étude rétrospective de Cortellini *et al* (HR = 1,06 ; IC₉₅ % : 0,87-1,28 ; p = 0,5264 (n = 950) pour la SG dans l'analyse univariée). Au total, 254 patients bénéficiaient d'une comédication par aspirine dans la cohorte traitée par pembrolizumab (n = 950) [CORTELLINI2021] (NP4).

BÊTABLOQUANTS : la prise concomitante de bêtabloquants n'était pas significativement associée à un impact clinique chez les patients traités par pembrolizumab en 1^{re} ligne de traitement dans l'étude rétrospective de Cortellini *et al* (HR = 1,03 ; IC₉₅ % : 0,85-1,25 ; p = 0,7085 (n = 950) pour la SG dans l'analyse univariée). Au total, 258 patients bénéficiaient d'une comédication par bêtabloquants dans la cohorte traitée par pembrolizumab (n = 950) [CORTELLINI2021] (NP4).

ANTI-DIABÉTIQUES : la prise concomitante de metformine ou d'un autre antidiabétique par voie orale n'était pas significativement associée à un impact clinique chez les patients traités par pembrolizumab en 1^{re} ligne de traitement dans l'étude rétrospective de Cortellini *et al* (HR = 1,14 ; IC₉₅ % : 0,89-1,46 ; p = 0,2902 (n = 950) pour la SG dans l'analyse univariée). Au total, 125 patients bénéficiaient d'une comédication par metformine ou équivalent dans la cohorte traitée par pembrolizumab (n = 950) [CORTELLINI2021] (NP4).

⁴⁴ Les résultats apportés par les deux autres cohortes ne sont pas détaillés dans cet argumentaire scientifique car elles ne répondent pas aux critères de sélection définis dans la méthodologie de cette expertise : la cohorte issue de l'étude CHECKMATE 025 est constituée de patients traités pour un carcinome à cellules rénales et la cohorte issue de l'étude BIP de l'Institut Bergonié ne respecte pas l'effectif minimal d'inclusion (n = 34). Seuls les résultats de la cohorte de patients issus de l'étude PREMIS sont présentés dans cet argumentaire.

2.3. Conclusions de la littérature

2.3.1. Traitement de 1^{re} ligne en fonction de l'état général des patients

♦ Patients avec un PS 0-1 :

- Les immunothérapies de 1^{re} ligne présentent un ratio bénéfice-risque favorable et une amélioration de la survie chez les patients en bon état général, sans différence notable d'impact entre les patients avec un PS 0 et ceux avec un PS 1 (NP1).

♦ Patients avec un PS 2 :

- Les doublets de chimiothérapie à base de sels de platine apportent un gain de survie supérieur aux monochimiothérapies ou doublets sans sels de platine chez les patients avec un PS 2, avec toutefois un profil de tolérance moins favorable (NP2). Des données issues de comparaisons indirectes montrent un gain de survie globale à 12 mois plus important pour les associations contenant du carboplatine par rapport aux associations contenant du cisplatine (NP4).
- Les données sont limitées pour les immunothérapies, avec peu d'essais cliniques dédiés au sujet (sur cinq études disponibles, trois concernent des schémas thérapeutiques ne bénéficiant pas d'une AMM, une présente des limites notables – avec un bras comparateur ne constituant pas le traitement de référence chez les patients avec un PS 2 (IPSOS) - et la quatrième évalue un petit effectif de manière non comparative). Le PS 2 est un facteur associé à une moins bonne réponse et à une moins bonne survie par rapport aux patients présentant un PS 0-1 (NP3, NP4). Un mauvais score de performance lié au cancer lui-même constitue un facteur de moins bon pronostic que lorsque l'altération de l'état général est associée à la présence de comorbidités (NP4). L'apport de données supplémentaires et comparatives sur le sujet est aujourd'hui nécessaire.

2.3.2. Traitement de 1^{re} ligne en fonction de l'âge des patients

♦ Influence de l'âge sur le bénéfice des immunothérapies de 1^{re} ligne

- Le manque de puissance des analyses en sous-groupes ne permet pas de répondre formellement à la question du bénéfice induit par les immunothérapies en fonction de l'âge des patients (NP4).

♦ Patients âgés (≥ 70 ans)

- Les doublets de chimiothérapie à base de sels de platine apportent un gain de survie supérieur aux chimiothérapies sans sels de platine (agent unique ou combinées) chez les patients âgés de 70 ans et plus, avec toutefois un profil de tolérance moins favorable (NP2). Le gain de survie est plus important pour les associations contenant du carboplatine par rapport aux associations contenant du cisplatine (NP2). Le groupe de travail rappelle notamment que l'association carboplatine mensuel/paclitaxel hebdomadaire (4 cycles) a démontré un gain de survie dans cette population, néanmoins associé à une toxicité plus importante par rapport à une monochimiothérapie par vinorelbine ou gemcitabine (NP1).
- Pour les protocoles sans sels de platine, les chimiothérapies combinées n'améliorent pas la survie par rapport aux monochimiothérapies (NP2).
- Le bevacizumab administré en association au doublet carboplatine/paclitaxel n'apporte pas de gain de survie chez les patients âgés de 75 ans et plus atteints de CBNPC non épidermoïde (NP4).

- La réalisation d'un traitement de maintenance à l'issue de la chimiothérapie de 1^{re} ligne n'améliore pas la survie des patients **(NP1)**.
- L'incorporation d'une évaluation gériatrique approfondie dans le choix du traitement par chimiothérapie n'a pas fait ses preuves dans l'amélioration de la survie des patients. Cependant, cette approche permet de diminuer le risque de survenue de toxicités de grades 3-5 **(NP1)**.
- Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure sur le ratio bénéfice-risque des immunothérapies chez les patients âgés par rapport aux patients plus jeunes : le seuil à 65 ans classiquement utilisé dans les principales études pivots est inférieur au seuil d'âge retenu pour définir le sujet âgé (75 ans) et les essais dédiés sont rares, de qualité insuffisante et/ou spécifiques à des schémas thérapeutiques non disponibles en pratique clinique.
- Dans une étude rétrospective, les chimio-immunothérapies ont montré des résultats de survie similaires aux immunothérapies administrées en monothérapie quelle que soit l'expression de PD-L1, avec un profil de tolérance plus défavorable chez les patients âgés de 75 ans ou plus **(NP4)**.

2.3.3. Traitement de 1^{re} ligne en fonction des comorbidités des patients

♦ Patients présentant une maladie auto-immune

- Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure sur le ratio bénéfice-risque des immunothérapies chez les sujets présentant une maladie auto-immune.

♦ Patients vivant avec le VIH

- Chez les patients atteints de CBNPC non épidermoïde et PS 0-1, le doublet carboplatine/pemetrexed montre des résultats similaires chez les patients vivant avec le VIH et la population générale, avec toutefois un risque substantiel de survenue de toxicités hématologiques de grade élevé chez les patients vivant avec le VIH **(NP3, NP4)**.
- Aucune donnée n'est disponible concernant le traitement par chimiothérapie des patients présentant un CBNPC épidermoïde.
- Les immunothérapies apportent un bénéfice sur la survie et la réponse tumorale chez les patients vivant avec le VIH, avec un profil de tolérance favorable et sans signe de survenue de toxicités particulières **(NP4)**.
- Les traitements de chimiothérapie et d'immunothérapie n'impactent pas l'équilibre immunitaire de l'infection au VIH et le risque de survenue d'infections opportunistes **(NP3, NP4)**.

♦ Patients vivant avec une hépatite virale chronique active

- Le groupe de travail rappelle que les protocoles de chimiothérapie sont associés à un risque de réactivation de l'hépatite B ou de l'hépatite C chez les patients atteints de cancer.
- Le risque de réactivation de l'hépatite B est également existant dans le cadre d'un traitement par immunothérapie **(NP4)**. Il faut souligner que les données disponibles ne sont pas spécifiques aux cancers bronchopulmonaires.

♦ Patients présentant une insuffisance rénale

- Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, les immunothérapies ne sont pas associées à un risque de dégradation de la fonction rénale ou d'insuffisance rénale aiguë **(NP4)**.

◆ Patients présentant une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante

- Le traitement par doublet de carboplatine/paclitaxel ou nab-paclitaxel hebdomadaire présente un profil de tolérance favorable sur le risque d'exacerbations en 1^{re} ligne de traitement chez les patients présentant une pathologie interstitielle fibrosante (NP3, NP4). Le recours à un traitement antifibrosant (nintédanib) ne permet pas d'améliorer la survie sans exacerbation des patients traités par carboplatine/nab-paclitaxel (NP2).
- Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure sur le ratio bénéfice-risque des autres traitements de chimiothérapie.
- Le traitement par immunothérapie est associé à un risque augmenté de survenue d'une exacerbation aiguë de PID sous-jacente (NP4).
- Il est à souligner que les données issues d'essais cliniques disponibles chez les patients présentant une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante sont issues de populations asiatiques, avec des patients très sélectionnés en CVF et en DLCO. Elles regroupent des pathologies interstitielles fibrosantes de natures très différentes et des CBNPC aux stades métastatique et localement avancé, rendant ainsi difficile l'interprétation des résultats. Des essais cliniques dédiés réalisés sur une population caucasienne sont aujourd'hui nécessaires.

◆ Patients ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide

- Les données actuellement disponibles présentent des effectifs trop réduits pour tirer des conclusions de la littérature chez les sujets ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide.
- Les RCP d'AMM des médicaments d'immunothérapie mentionnent que le traitement par pembrolizumab, cemiplimab et nivolumab peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide.

◆ Patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

- La présence d'une BPCO n'a pas d'impact délétère sur le traitement par immunothérapie (NP4).

2.3.4. Traitement de 1^{re} ligne en fonction des comédications des patients

◆ Patients traités par corticothérapie

- Selon les résultats de 4 études rétrospectives, les corticothérapies (≥ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) sont associées à une réduction de la survie sans progression, de la survie globale et de la réponse tumorale des patients lorsqu'elles sont réalisées de manière concomitante à l'administration d'un traitement par immunothérapie (NP4).
- Une corticothérapie préexistante à l'initiation de l'immunothérapie a été associée à une moins bonne réponse antitumorale. L'administration d'une corticothérapie postérieure à l'immunothérapie présente un impact pronostique défavorable plus important lorsqu'elle survient rapidement après l'initiation de l'immunothérapie (< 2 mois) ; en revanche, elle n'impacte pas les bénéfices cliniques lorsqu'elle est réalisée pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique et/ou à distance de l'initiation de l'immunothérapie (> 2 mois) (NP4).
- Selon une étude rétrospective, les corticothérapies (≥ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) sont également associées à une réduction de la survie globale et de la survie sans progression chez les patients traités par chimiothérapie, mais ne présentent pas d'effets significatifs sur la réponse au traitement (NP4).

◆ Patients traités par antibiothérapie

- Selon les résultats de 2 méta-analyses, de 2 études rétrospectives et d'une analyse poolée de données de sous-groupes d'essais randomisés, les antibiothérapies sont le plus souvent associées à une réduction de la survie sans progression, de la survie globale et de la réponse tumorale des patients traités par immunothérapie, en particulier lorsqu'elles sont réalisées dans une période proche de l'initiation du traitement (NP3, NP4).
- Dans une étude rétrospective, la prise d'antibiotiques a été associée à un pronostic plus défavorable chez les patients traités par chimiothérapie (NP3).

◆ Patients traités par inhibiteurs de pompe à protons (IPP)

- Selon une étude prospective non randomisée et une étude rétrospective, l'impact pronostique des traitements par IPP n'apparaît pas significatif chez les patients traités par chimiothérapie (NP3, NP4), à l'exception des schémas thérapeutiques à base de pemetrexed, pour lesquels la comédication apparaît associée à un risque de toxicités hématologiques sévères (NP3).
- Les données disponibles dans le cadre des immunothérapies, issues de 2 méta-analyses, de 2 études rétrospectives et analyse poolée de données de sous-groupes d'essais randomisés, suggèrent une association négative entre le traitement par IPP et la survie sans progression, la survie globale et la réponse tumorale des patients (NP3, NP4).

◆ Patients traités par paracétamol

- Selon deux études rétrospectives, l'exposition au paracétamol est associée à une réduction de la survie globale et de la survie sans progression chez les patients traités par immunothérapie (NP4).
- Il est à souligner que les données disponibles sont peu nombreuses et présentent des critères distincts d'exposition et de posologie ne permettant pas de conclure sur des seuils de nocuité du paracétamol.

◆ Autres comédications

- La prise de statines, bêtabloquante, d'aspirine (en prévention des risques cardio-vasculaires) et d'antidiabétiques ne semble pas associée à l'efficacité du traitement par pembrolizumab en 1^{re} ligne de traitement chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ (NP4).

2.4. Recommandations

LÉGENDES

- Conduites à tenir recommandées
- Conduites à tenir non recommandées ou impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes

En complément des présentes recommandations de bonnes pratiques cliniques, le référentiel **Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux « Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire »** présente des informations et conduites à tenir cliniques relatives aux populations particulières suivantes traitées par anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4 ⁴⁵ :

- patients présentant une maladie auto-immune préexistante ;
- patients insuffisants rénaux ou dialysés ;
- patients transplantés d'organe solide ;
- patients ayant des antécédents d'infection chronique ;
- patients âgés.

RAPPELS

- Le groupe de travail rappelle que la coexistence de plusieurs des caractéristiques suivantes chez certains patients peut amener à moduler les conduites à tenir cliniques présentées dans ces recommandations.
- Le groupe de travail rappelle que l'identification des comorbidités, en particulier celles qui impactent l'efficacité et/ou la tolérance de l'immunothérapie, et le dépistage du VIH et des hépatites virales doivent être réalisées lors du bilan diagnostique d'un cancer bronchopulmonaire.
- Une conciliation des traitements médicamenteux est à proposer aux patients avant l'initiation du traitement de 1^{re} ligne, si le processus est mis en place dans l'établissement de santé.

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE EN FONCTION DE L'ÉTAT GÉNÉRAL DES PATIENTS

Patients atteints de CBNPC métastatique présentant un PS 0 ou 1

- Le recours au traitement systémique standard de 1^{re} ligne est recommandé, conformément aux conduites à tenir détaillées selon l'expression de PD-L1 (Grade A).

Patients atteints de CBNPC métastatique présentant un PS 2

- Un doublet à base de carboplatine et chimiothérapie de 3^e génération est recommandé, avec prise en compte du risque de surtoxicités associé (Grade B).
- Une immunothérapie en monothérapie peut être proposée chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ (Grade C).
- Une monochimiothérapie peut être proposée chez les patients présentant une expression de PD-L1 $< 50\%$ non éligibles aux sels de platine (Grade B).
- Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur le recours à une association de chimiothérapie et d'immunothérapie.

⁴⁵ Ce référentiel est disponible sur le site e-cancer.fr (rubrique Médicaments) : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments>.

Patients atteints de CBNPC métastatique présentant un PS 3 ou 4 :

- Le groupe de travail rappelle que la chimiothérapie n'est pas recommandée⁴⁶.
- Le groupe de travail rappelle que le recours aux soins de support est recommandé en premier lieu afin d'améliorer l'état général du patient et lui assurer la meilleure qualité de vie possible⁴⁶.
- Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur le recours à l'immunothérapie en monothérapie ou en association à la chimiothérapie.

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE EN FONCTION DE L'ÂGE DES PATIENTS

Patients âgés (≥ 70 ans)⁴⁷ atteints de CBNPC métastatique⁴⁸

- Un doublet de chimiothérapie à base de carboplatine mensuel (J1) et paclitaxel hebdomadaire (J1-J8-J15) (4 cycles) est recommandé chez les patients avec un PS 0-1 (Grade A).
- Un doublet carboplatine/pemetrexed peut être proposé chez les patients avec un CBNPC non épidermoïde (Avis d'experts).
- Un traitement de maintenance n'est pas recommandé à l'issue de la chimiothérapie de 1^{re} ligne (Grade A).
- Une monochimiothérapie peut être proposée chez les patients non éligibles aux sels de platine (Grade B).
- Une immunothérapie en monothérapie peut être proposée chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % (Grade C).
- Le bevacizumab n'est pas recommandé chez les patients de 75 ans et plus (Grade C).
- Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur le recours à une association de chimiothérapie et d'immunothérapie chez les patients de 75 ans et plus.⁴⁹
- Avant l'initiation du traitement anticancéreux et au cours du suivi, un repérage de la fragilité gériatrique doit être réalisé en utilisant les outils disponibles validés, parmi lesquels les outils G8, VES 13 et FOG. En fonction des résultats, une évaluation oncogériatrique est recommandée pour valider la faisabilité du traitement de 1^{re} ligne et le schéma posologique.

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE EN FONCTION DES COMORBIDITÉS DES PATIENTS

Patients atteints de CBNPC métastatique présentant une maladie auto-immune⁴⁸

- Une discussion au cas par cas en RCP est recommandée afin d'évaluer le ratio bénéfice-risque du traitement de 1^{re} ligne en tenant compte de la sévérité de la maladie auto-immune et du bénéfice attendu de l'immunothérapie (Avis d'experts).

⁴⁶ Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP, Institut national du cancer, mars 2015. Les conduites à tenir cliniques associées ne sont pas assorties d'un grade car ce document est un référentiel, type d'expertise pour lequel la méthodologie d'élaboration ne prévoit ni niveaux de preuves, ni grade.

⁴⁷ En France, tout patient âgé de plus de 75 ans doit bénéficier d'un repérage de la fragilité gériatrique. Toutefois, la majorité des essais cliniques concernant le traitement de 1^{re} ligne du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique et dédiés aux sujets âgés ont été menés sur des effectifs de patients âgés de 70 ans ou plus. L'âge de 70 ans constitue donc le seuil de définition du sujet âgé retenu pour les présentes recommandations de bonnes pratiques cliniques.

⁴⁸ Le référentiel Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux « Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire » publié par l'Institut national du cancer présente des informations et conduites à tenir relatives à cette population particulière en cas de traitement par anti-PD-1, anti-PD-L1 et/ou anti-CTLA-4.

⁴⁹ Dans l'attente des résultats de l'étude IFCT-1805 ELDERLY, étude de phase III multicentrique et randomisée, dont l'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab en association à un doublet carboplatine/paclitaxel par rapport à la même chimiothérapie administrée seule chez des patients âgés de 70 à 89 ans en 1^{re} ligne de traitement d'un CBNPC de stade avancé, et non publiée à la date de publication de ce thésaurus.

Patients atteints de CBNPC métastatique vivant avec le VIH⁵⁰

- L'infection contrôlée au VIH ne constitue pas une contre-indication aux traitements systémiques standards de 1^{re} ligne du CBNPC (Grade C).
- Une discussion au cas par cas en RCP nationale ou régionale ONCOVIH⁵¹ est recommandée afin notamment d'identifier les interactions médicamenteuses et le risque de toxicités cumulatives (Avis d'experts).
- Le recours à une conciliation médicamenteuse peut être proposé idéalement avant le passage en RCP (Avis d'experts).

Patients atteints de CBNPC métastatique vivant avec une hépatite virale chronique active⁵⁰

- Les hépatites virales actives ne constituent pas une contre-indication aux traitements systémiques standards de 1^{re} ligne du CBNPC (Avis d'experts).
- Un avis préalable spécialisé en hépatologie est recommandé afin d'adapter si nécessaire le traitement standard de 1^{re} ligne (Avis d'experts).

Patients atteints de CBNPC métastatique présentant une insuffisance rénale⁵⁰

- En cas d'insuffisance rénale d'origine non immunitaire, le traitement systémique standard de 1^{re} ligne est recommandé, conformément aux conduites à tenir détaillées selon l'expression de PD-L1, en tenant compte des contre-indications et des précautions d'emploi citées dans les résumés des caractéristiques des produits (Avis d'experts).
- Un avis préalable spécialisé en néphrologie est recommandé (Avis d'experts) :
 - si une chimiothérapie à élimination rénale et risque de toxicité rénale est envisagée chez des patients présentant une insuffisance rénale grave avec DFG < 30 ml/min/1,73 m² ;
 - si une immunothérapie est envisagée chez des patients présentant une insuffisance rénale d'origine auto-immune.

Patients atteints de CBNPC métastatique présentant une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante

- Un doublet carboplatine/paclitaxel hebdomadaire peut être proposé (Grade C).
- L'immunothérapie n'est pas recommandée en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie (Grade C).
- Une discussion au cas par cas en RCP nationale RespiFil CAPID⁵² est recommandée, notamment pour la question du recours à un traitement antifibrosant (Avis d'experts).

Patients atteints de CBNPC métastatique ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide⁵⁰

- Une discussion au cas par cas en RCP incluant des spécialistes en transplantation d'organes et des spécialistes d'organes est recommandée afin d'évaluer le ratio bénéfice-risque du traitement de 1^{re} ligne. Une information doit être apportée aux patients, qui peuvent participer à la décision thérapeutique (Avis d'experts).⁵³
- En raison de l'absence d'études spécifiques aux CBNPC métastatiques prouvant l'efficacité et la sécurité des traitements d'immunothérapie chez ces patients, l'immunothérapie n'est pas recommandée en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie (Avis d'experts).

⁵⁰ Le référentiel Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux « Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire » publié par l'Institut national du cancer présente des informations et conduites à tenir relatives à cette population particulière en cas de traitement par anti-PD-1, anti-PD-L1 et/ou anti-CTLA-4.

⁵¹ Le contact de la RCP ONCOVIH est disponible via le lien suivant : www.cancervih.org/la-rcp-nationale-oncovih.

⁵² Le contact de la RCP RespiFil CAPID est disponible via le lien suivant : <https://respifil.fr/professionnels/rfp-nationales>.

⁵³ Référentiel Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux « Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire », Institut national du cancer, novembre 2024.

- Le recours à une conciliation médicamenteuse préalable est recommandé afin d'identifier les interactions médicamenteuses avec les traitements immunosuppresseurs indiqués pour la prévention du rejet de greffe (Avis d'experts).

Patients atteints de CBNPC métastatique présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

- Le recours au traitement systémique standard de 1^{re} ligne est recommandé, conformément aux conduites à tenir détaillées selon l'expression de PD-L1 (Grade C).

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE EN FONCTION DES COMÉDICATIONS DES PATIENTS

Patients atteints de CBNPC métastatique traités par corticothérapie⁵⁴

- En cas d'indication d'une immunothérapie en 1^{re} ligne, une limitation du recours aux corticoïdes aux situations indispensables est recommandée. La posologie et la durée du traitement par corticoïdes doivent être abaissées à la dose la plus faible efficace (dose < 10 mg/jour de prednisone ou équivalent, si possible) (Grade C).

Patients atteints de CBNPC métastatique traités par antibiothérapie

- En cas d'indication d'une immunothérapie en 1^{re} ligne, une limitation du recours aux antibiotiques aux situations indispensables est recommandée (Grade C).

Patients atteints de CBNPC métastatique traités par inhibiteurs de pompe à protons (IPP)

- Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur le recours aux IPP chez les patients traités par immunothérapie en 1^{re} ligne.
- L'indication des IPP doit être réévaluée avant l'initiation d'une immunothérapie de 1^{re} ligne.⁵⁵

Patients atteints de CBNPC métastatique traités par paracétamol

- Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur le recours au paracétamol chez les patients traités par immunothérapie en 1^{re} ligne.

⁵⁴ Le référentiel Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux « Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire » présente des informations et conduites à tenir relatives aux patients traités par corticothérapie avant et pendant le traitement par anti-PD-1, anti-PD L1 et/ou anti-CTLA-4.

⁵⁵ Référentiel Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux « Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire », Institut national du cancer, novembre 2024.

2.5. Références bibliographiques

- [ARDIZZONI2021] Ardizzoni A *et al.* Primary results from TAIL: a global single-arm safety study of atezolizumab monotherapy in a diverse population of patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer.* 2021;9:e001865.
- [ASAHINA2019] Asahina H *et al.* A prospective phase II study of carboplatin and nab-paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer and concomitant interstitial lung disease (HOT1302). *Lung Cancer.* 2019;138:65-71.
- [ASSIÉ2023] Assié JB *et al.* Outcome following nivolumab treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer and comorbid interstitial lung disease in a real-world setting. *Ther Adv Med Oncol.* 2023;15:1-10.
- [AUNG2023] Aung WY *et al.* Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Patients and Preexisting Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2023;24(7):598-612.
- [BELAROUSSI2023] Belaroussi Y *et al.* Survival outcomes of patients with metastatic non-small cell lung cancer receiving chemotherapy or immunotherapy as first-line in a real-life setting. *Scientific Reports.* 2023;13:9584.
- [BESSEDE2022] Bessede A *et al.* Impact of acetaminophen on the efficacy of immunotherapy in cancer patients. 2022;33(9):909-15.
- [BORGHAEI2022] Borghaei H *et al.* Long-term survival with first-line nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Ann Oncol.* 2022;34(2):173-85.
- [BORGHAEI2023] Borghaei H *et al.* Nivolumab plus chemotherapy in first-line metastatic non-small-cell lung cancer: results of the phase III CheckMate 227 Part 2 trial. *ESMO Open.* 2023;8(6):102065.
- [BOYER2021] Boyer M *et al.* Pembrolizumab Plus Ipilimumab or Placebo for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq 50\%$: Randomized, Double-Blind Phase III KEYNOTE-598 Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(21):2327-38.
- [BRANDÃO2023] Brandão M *et al.* Systemic treatment and radiotherapy for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and HIV infection – A systematic review. *Lung Cancer.* 2023;178:75-86.
- [CARBONE2017] Carbone DP *et al.* First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376:2415-26.
- [CORRE2016] Corre R *et al.* Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIAGFPC-GECP 08-02 Study. *J Clinical Oncol.* 2016;34(13):1476-83.
- [CORTELLINI2021] Cortellini A *et al.* Differential influence of antibiotic therapy and other medications on oncological outcomes of patients with non-small cell lung cancer treated with first-line pembrolizumab versus cytotoxic chemotherapy. *J Immunother Cancer.* 2021;9:e002421.
- [CRESPIN2023] Crespin A *et al.* A systematic review and meta-analysis evaluating the impact of antibiotic use on the clinical outcomes of cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Front Oncol.* 2023;13:1075593.
- [DALL’OLIO2020] Dall’Olio FG *et al.* ECOG performance status ≥ 2 as a prognostic factor in patients with advanced non small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors - A systematic review and meta-analysis of real world data. *Lung Cancer.* 2020;145:95-104.
- [DE CASTRO2023 - 1] de Castro G Jr *et al.* Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score $\geq 1\%$ in the KEYNOTE-042 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1986-91.
- [DE CASTRO2023 - 2] de Castro G Jr *et al.* NEPTUNE: Phase 3 Study of First-Line Durvalumab Plus Tremelimumab in Patients With Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2023;18(1):106-19.
- [EL-OSTA2019] El-Osta HE *et al.* Predictors of benefits from frontline chemoimmunotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Oncoimmunology.* 2019;8(12):e1665974.
- [EL ZARIF2023] El Zarif TE *et al.* Safety and Activity of Immune Checkpoint Inhibitors in People Living With HIV and Cancer: A Real-World Report From the Cancer Therapy Using Checkpoint Inhibitors in People Living With HIV-International (CATCH-IT) Consortium. *J Clin Oncol.* 2023;41:3712-3723.
- [FACCHINETTI2020] Facchinetti F *et al.* First-line pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. *Eur J Cancer.* 2020;130:155-167.
- [FERRARA2021] Ferrara R *et al.* Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;4:CD013257.
- [FUJIMOTO2017] Fujimoto D *et al.* A pilot trial of nivolumab treatment for advanced non-small cell lung cancer patients with mild idiopathic interstitial pneumonia. *Lung Cancer.* 2017;111:1-5.
- [FUJIMOTO2019] Fujimoto D *et al.* Nivolumab for advanced non-small cell lung cancer patients with mild idiopathic interstitial pneumonia: A multicenter, open-label single-arm phase II trial. *Lung Cancer.* 2019;134:274-8.
- [FUKUIZUMI2019] Fukuizumi A *et al.* Weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small-cell lung cancer complicated by idiopathic interstitial pneumonias: a single-arm phase II study. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(12):1543-8.
- [GANDHI2018] Gandhi L *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2078-92.
- [GIJTENBEEK2023] Gijtenbeek RGP *et al.* Best first-line therapy for people with advanced non-small cell lung cancer, performance status 2 without a targetable mutation or with an unknown mutation status (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;7:CD013382.
- [HELLMANN2019] Hellmann MD *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2020-31.
- [HERBST2020] Herbst RS *et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;383:1328-39.
- [HOPKINS2022] Hopkins AM *et al.* Efficacy of Atezolizumab in Patients With Advanced NSCLC Receiving Concomitant Antibiotic or Proton Pump Inhibitor Treatment: Pooled Analysis of Five Randomized Control Trials. *J Thorac Oncol.* 2022;17(6):758-67.
- [HU2022] Hu DH *et al.* The Correlation between the Use of the Proton Pump Inhibitor and the Clinical Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Oncol.* 2022:1001796.
- [IKEDA2022] Ikeda S *et al.* Atezolizumab for Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer With Idiopathic Interstitial Pneumonia: Final Analysis of Phase II AMBITIOUS Study. *Oncologist.* 2022;27:720-e702.

- [JOHNSON2022] Johnson M *et al.* Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol.* 2022;41(6):1213-27.
- [JOTTE2020] Jotte R *et al.* Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thor Oncol.* 2020;15(8):1351-60.
- [KEHL2019] Kehl KL *et al.* Pre-existing autoimmune disease and the risk of immune-related adverse events among patients receiving checkpoint inhibitors for cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2019;68:917-26.
- [KENMOTSU2019] Kenmotsu H *et al.* Phase II study of nab-paclitaxel + carboplatin for patients with non-small-cell lung cancer and interstitial lung disease. *Cancer Sci.* 2019;110(12):3738-45.
- [LANGER2016] Langer CJ *et al.* Isolating the Role of Bevacizumab in Elderly Patients With Previously Untreated Nonsquamous Non–Small Cell Lung Cancer Secondary Analyses of the ECOG 4599 and PointBreak Trials. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(5):441-7.
- [LAVOLE2020] Lavole A *et al.* First-line carboplatin plus pemetrexed with pemetrexed maintenance in HIVpositive patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: the phase II IFCT-1001 CHIVA trial. *Eur Respir J.* 2020;56:1902066.
- [LAWSON2023] Lawson E *et al.* Impact of Antibiotic Exposure Before Immune Checkpoint Inhibitor Treatment on Overall Survival in Older Adults With Cancer: A Population-Based Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(17):3122-34.
- [LEE2023] Lee SM *et al.* First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *Lancet.* 2023;6:S0140-6736(23)00774-2.
- [LÉNA2024] Léna H *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus carboplatin-based doublet as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer aged ≥70 years or with an ECOG performance status of 2 (GFPC 08–2015 ENERGY): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 2024;S2213-2600(24)00264-9.
- [LIN2014] Lin GN *et al.* Hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen seropositive patients with metastatic non-small cell lung cancer receiving cytotoxic chemotherapy: the efficacy of preemptive lamivudine and identification of risk factors. *Med Oncol.* 2014;31:119.
- [LIN2022] Lin L *et al.* Lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease benefit from anti-PD-1/PD-L1 therapy. *Front Immunol.* 2022;13:1038715.
- [LOPES2023] Lopes S *et al.* Do proton pump inhibitors alter the response to immune checkpoint inhibitors in cancer patients? A meta-analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1070076.
- [LURIENNE2020] Lurienne L *et al.* NSCLC Immunotherapy Efficacy and Antibiotic Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol.* 2020;15(7):1147-1159.
- [MAKHARADZE2023] Makharadze T *et al.* Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. *J Thor Oncol.* 2023;18(6):755-68.
- [MIDDLETON2020] Middleton G *et al.* Pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer of performance status 2 (PePS2): a single arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(9):895-904.
- [MOK2019] Mok TSK *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10183):1819-30.
- [NELLI2023] Nelli F *et al.* Effects of Acetaminophen Exposure on Outcomes of Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis. *Curr Oncol.* 2023;30:8117-33.
- [NISHIO2021] Nishio M *et al.* Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *J Thorac Oncol.* 2021;16(4):653-64.
- [NOSAKI2019] Nosaki K *et al.* Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1–positive advanced non–small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. *Lung Cancer.* 2019;135:188-195.
- [OTSUBO2022] Otsubo K *et al.* Nintedanib plus chemotherapy for nonsmall cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised phase 3 trial. *Eur Respir J.* 2022;60(6):2200380.
- [PAZ-ARES2018] Paz-Ares L *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2040-51.
- [QUOIX2020] Quoix E *et al.* Switch maintenance chemotherapy versus observation after carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: IFCT-1201 MODEL trial. *Eur J Cancer.* 2020;138:193-201.
- [READY2023] Ready NE *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab for metastatic non-small cell lung cancer, including patients with ECOG performance status 2 and other special populations: CheckMate 817. *J Immunother Cancer.* 2023;11:e006127.
- [RECK2016] Reck M *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
- [RECK2021 - 2] Reck M *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open.* 2021;6(5):100273.
- [RICCIUTI2023] Ricciuti B *et al.* Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *J Clin Oncol.* 2023;37(22):1927-35.
- [RIZVI2020] Rizvi NA *et al.* Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):661-674.
- [SAKASHITA2022] Sakashita H *et al.* A phase II feasibility study of carboplatin and nab-paclitaxel for advanced non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease (YLOG0114). *Thorac Cancer.* 2022;13:1267-75.
- [SANTOS2015] Santos FN *et al.* Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10:CD010463.
- [SEZER2021] Sezer A *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. *Lancet.* 2021;397:592-604.
- [SHAVERDASHVILI2023] Shaverdashvili K *et al.* A phase II clinical trial evaluating the safety and efficacy of durvalumab as first line therapy in advanced and metastatic non-small cell lung cancer patients with Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *eClinicalMedicine.* 2023;66:102317.

[SKRIBEK2021] Skribek M *et al.* Effect of corticosteroids on the outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2021;145:245-54.

[SLIMANO2022] Slimano F *et al.* Association between proton pump inhibitors and severe hematological toxicity in patients receiving pemetrexed-based anticancer treatment: The prospective IPPEM study. *Lung Cancer*. 2022;166:114-21.

[SOCINSKI2018] Socinski MA *et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288-31.

[SUGAWARA2021] Sugawara S *et al.* Nivolumab with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab for first-line treatment of advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Annal Oncol*. 2021;32(9):1137-47.

[TIU2023] Tiu BC *et al.* Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Oncologist*. 2023;28:e379-90.

[TOMASIK2021] Tomasik B *et al.* Effectiveness and safety of immunotherapy in NSCLC patients with ECOG PS score ≥ 2 - Systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2021;158:97-106.

[TSUKITA2024] Tsukita Y *et al.* Immunotherapy or Chemoimmunotherapy in Older Adults With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2024;10(4):439-47.

[VAN BUREN2023] Van Buren I *et al.* Survival Among Veterans Receiving Steroids for Immune-Related Adverse Events After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *JAMA Network Open*. 2023;6(10):e2340695.

[WEST2019] West H *et al.* Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):924-37.

[ZHANG2022] Zhang M *et al.* Clinical Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer and Preexisting Interstitial Lung Diseases. A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2022;161(6):1675-86.

[ZHANG2019] Zhang X *et al.* Hepatitis B virus reactivation in cancer patients with positive Hepatitis B surface antigen undergoing PD-1 inhibition. *J Immunother Cancer*. 2019;7:322.

3. TRAITEMENT SELON L'EXTENSION DE LA MALADIE ET LA LOCALISATION MÉTASTATIQUE

3.1. Sélection bibliographique

3.1.1. Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2013 et le 10 novembre 2023, en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. La stratégie de recherche a comporté les items présentés dans l'équation ci-dessous :

("adenocarcinoma"[Title] OR "carcinoma"[Title] OR "cancer"[Title] OR "oncolog*[Title] OR "malign*[Title] OR "neoplas*[Title] OR "tumor"[Title] OR "tumors"[Title] OR "tumour"[Title] OR "tumours"[Title] OR "metastas*[Title]) AND ("lung*[Title] OR "pulmonary"[Title]) AND ("non small cell"[Title] OR "nsccl"[Title]) AND ("metastatic"[Title] OR "palliative"[Title] OR "advanced"[Title] OR "stage IV"[Title]) AND ("therap*[Title/Abstract] OR "treatment*[Title/Abstract] OR "management"[Title/Abstract] OR immunotherap*[Title/Abstract] OR chemotherap*[Title/Abstract]) AND ("primary"[Title/Abstract] OR "initial"[Title/Abstract] OR "first"[Title/Abstract] OR "untreated"[Title/Abstract] OR "naive"[Title/Abstract]) AND ("metastatic lesions"[Title/Abstract] OR "metastasis"[Title/Abstract] OR "metastases"[Title/Abstract] OR "oligometastati*[Title/Abstract] OR "oligometastases"[Title/Abstract])) AND (("english"[Language] OR "french"[Language]) AND 2013/01/01:2023/11/10[Date - Publication]) NOT (("EGFR"[Title] OR "ALK"[Title] OR "RET"[Title] OR "MET"[Title] OR "ROS1"[Title] OR "BRAF"[Title] OR "KRAS"[Title])

Des références complémentaires spécifiques à ce chapitre ont également été incluses dans la sélection (voir détails en rubrique 3.1.3.).

3.1.2. Critères de sélection des études

Population et pathologies concernées : patients adultes atteints d'un CBNPC au stade IV au moment du diagnostic, sans addiction oncogénique (effectif ≥ 50, sauf pour les études menées sur patients présentant des métastases cérébrales et les patients présentant une maladie oligométastatique (effectif exceptionnellement réduit à ≥ 40 afin d'intégrer des études prospectives d'intérêt majeur dans la synthèse des données)).

Types de traitements concernés : immunothérapies, chimiothérapies, anti-VEGF.

Types d'études retenues : essais randomisés contrôlés, études prospectives ou rétrospectives revues systématiques de la littérature, méta-analyses.

Critères de jugement retenus : survie globale, survie sans progression, taux de réponse, qualité de vie, facteurs pronostiques, facteurs prédictifs.

3.1.3. Résultats de la recherche bibliographique

La consultation de la base de données PubMed® a été réalisée le 10 novembre 2023. L'équation de recherche a fait remonter 331 références, dont 271 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé.

Par la suite, 45 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 15 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature. Par ailleurs, 23 références supplémentaires ont été intégrées : 7 étaient des références transversales sur l'ensemble de l'expertise, 16 étaient issues des références bibliographiques des articles sélectionnés et des propositions effectuées par le groupe de travail.

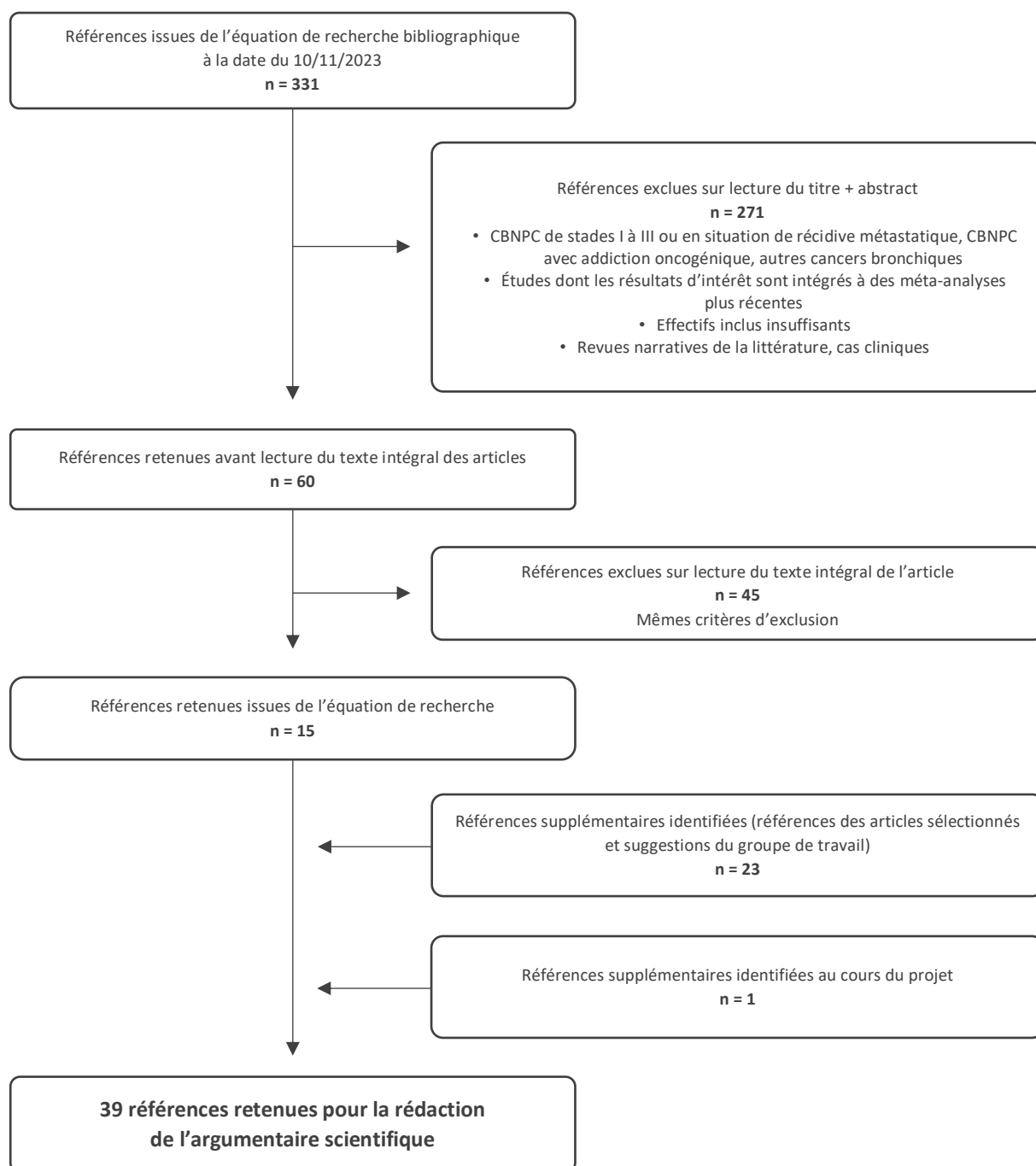
Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologies non retenues : CBNPC de stades I à III ou en situation de récurrence métastatique exclusivement, CBNPC avec addiction oncogénique, autres cancers bronchiques ;
- période : études antérieures à 2013, études dont les résultats d'intérêt sont intégrés à des méta-analyses plus récentes ;
- population : études avec un effectif inclus insuffisant (< 50 patients pour populations présentant des métastases hépatiques ou présentant des métastases osseuses ; < 40 patients pour populations présentant des métastases cérébrales ou présentant une maladie oligométastatique) ;
- types d'études : revues narratives de la littérature, revues de cas cliniques.

Enfin, 1 référence transversale sur l'ensemble de l'expertise a été incluse à la sélection bibliographique au cours du projet.

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 39 références. L'argumentaire scientifique a été rédigé sur la base de ces publications.

Figure 3. Diagramme de flux de sélection des études pour la partie 3



3.2. Synthèse des données de la littérature

De manière additionnelle à l'expression de PD-L1 et aux caractéristiques des patients, la stratégie thérapeutique en 1^{re} ligne de traitement des CBNPC métastatiques peut être impactée par les localisations métastatiques (métastases cérébrales, hépatiques ou osseuses) et/ou le caractère oligométastatique de la maladie.

3.2.1. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant des métastases cérébrales ?

♦ Points clés et niveaux de preuve des études sélectionnées

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS*	NIVEAUX DE PREUVE
Patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques stables, prétraitées localement ou non			
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE			
[MANSFIELD2021]	• <u>Type d'étude</u> : analyse poolée de 4 essais randomisés de phase I/II/III (analyse en sous-groupes KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-001 et KEYNOTE-010). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab vs chimiothérapie à base de sels de platine (<i>toutes lignes de traitement</i>). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé, PD-L1 ≥ 1 %.	293 (101 traités en 1 ^{re} ligne)	NP4
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[GADGEEL2020] KEYNOTE-189	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab + sels de platine + pemetrexed vs sels de platine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC métastatique non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	108	NP4
[POWELL2021]	• <u>Type d'étude</u> : analyse poolée de 3 essais randomisés de phase II/III (analyse en sous-groupes KEYNOTE-021, KEYNOTE-189 et KEYNOTE-407). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab + chimiothérapie à base de sels de platine vs chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé, toutes expressions de PD-L1.	171	NP4
[BORGHAEI2023] CHECKMATE 227 Part 2	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel vs sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	76	NP2
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4			
[HELLMANN2019] CHECKMATE 227	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + ipilimumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : CBNPC métastatique, PD-L1 ≥ 1 %.	81	NP4

ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4 ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[RECK2021 - 2] CHECKMATE 9LA	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + ipilimumab + doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (2 cycles) vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (4 cycles). • <u>Population</u> : CBNPC métastatique, toutes expressions de PD-L1.	123	NP4
Patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques actives et/ou non prétraitées localement			
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE			
[GOLDBERG2020]	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique non comparatif de phase II. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab. • <u>Population</u> : CBNPC métastatique, PD-L1 ≥ 1 % (majoritairement).	42	NP3
[DE ALENCAR2021] META-L-BRAIN	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse (12 études). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1 (toutes lignes de traitement). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé, toutes expressions de PD-L1.	259 (N non précisé en 1 ^{re} ligne)	NP4
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[NADAL2023] ATEZO-BRAIN	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique non comparatif de phase II. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + carboplatine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC métastatique non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	40	NP3
[HOU2023] CAP-BRAIN	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique non comparatif de phase II. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : camrelizumab + carboplatine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC métastatique non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	45	NP3
[HUANG2023]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab ou sintilimab + carboplatine + pemetrexed ou paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC métastatique, PD-L1 ≥ 50 %.	211	NP4
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4			
[READY2023] CHECKMATE 817	• <u>Type d'étude</u> : essai de tolérance de phase IIb. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab/ipilimumab. • <u>Population</u> : CBNPC métastatique PS 0-1, toutes expressions de PD-L1.	49	NP3
CHIMIOTHÉRAPIES ± ANTI-VEGF			
[BESSE2015] BRAIN	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique multicohorte, non comparatif de phase II. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : bevacizumab + carboplatine + paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde métastatique ou en récurrence.	67	NP3
Patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques ou symptomatiques, prétraitées ou non prétraitées (données groupées)			
IMMUNOTHÉRAPIES			
[LI2021]	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse (15 essais randomisés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (toutes lignes de traitement). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé, toutes expressions de PD-L1.	1 199 (793 traités en 1 ^{re} ligne)	NP4

[DESCOURT2023] ESCKEYP GFPC 05-18	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab. • <u>Population</u> : CBNPC métastatique, PD-L1 ≥ 50 %.	176	NP4
[METRO2020]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab. • <u>Population</u> : CBNPC métastatique, PD-L1 ≥ 50 %.	56	NP4
[SUN2020]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab en monothérapie ou en association à la chimiothérapie (toutes lignes de traitement). • <u>Population</u> : CBNPC métastatique, toutes expressions de PD-L1.	126 (81 traités en 1 ^{re} ligne)	NP4
[HENDRICKS2019]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (toutes lignes de traitement). • <u>Population</u> : CBNPC métastatique, toutes expressions de PD-L1.	255 (N non précisé en 1 ^{re} ligne)	NP4
CHIMIOTHÉRAPIE + ANTI-VEGF			
[BENNOUNA2017] EOLE	• <u>Type d'étude</u> : étude prospective de cohorte. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : bevacizumab + chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde métastatique, localement avancé ou en récurrence.	84	NP3
Séquençage thérapeutique du traitement systémique et du traitement local des métastases cérébrales			
IMMUNOTHÉRAPIES			
[DE ALENCAR2021] META-L-BRAIN	• <u>Type d'étude</u> : méta-analyse (12 études). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1 (toutes lignes de traitement). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé, toutes expressions de PD-L1.	566 (N non précisé en 1 ^{re} ligne)	NP4
[SUN2020]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab en monothérapie ou en association à la chimiothérapie (toutes lignes de traitement). • <u>Population</u> : CBNPC métastatique, toutes expressions de PD-L1.	126 (81 traités en 1 ^{re} ligne)	NP4
[HENDRICKS2019]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (toutes lignes de traitement). • <u>Population</u> : CBNPC métastatique, toutes expressions de PD-L1.	255 (N non précisé en 1 ^{re} ligne)	NP4
CHIMIOTHÉRAPIE ± ANTI-VEGF			
[MONNET2021] METAL2 GFPC 02-13	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : sels de platine + pemetrexed ± bevacizumab avec radiothérapie initiale vs sels de platine + pemetrexed ± bevacizumab avec radiothérapie en cas de progression cérébrale. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde métastatique.	91	NP2

* Effectif de patients présentant des métastases cérébrales au diagnostic/à l'inclusion dans ces études.

◆ Patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques stables, prétraitées localement ou non

Les essais pivot des immunothérapies de 1^{re} ligne dans le CBNPC métastatique ont inclus exclusivement des patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques prétraitées localement et stables. Les données dans cette population, issues des analyses en sous-groupes, ne sont pas disponibles pour l'ensemble de ces études.

• *ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE*

Deux essais cliniques ayant évalué des anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique ont rapporté des résultats de survie sans progression et/ou de survie globale chez des patients avec des métastases cérébrales : KEYNOTE-024 (pembrolizumab) et EMPOWER-LUNG-1 (cemiplimab). Les effectifs concernés étaient insuffisants (respectivement $n = 28$ et $n = 34$) pour être inclus dans cette synthèse des données (< 40 patients).

Cependant, les résultats issus de KEYNOTE-024 ont été inclus dans une analyse poolée réalisée à partir des données de sous-groupes des études KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-001 et KEYNOTE-010, qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab chez des patients avec un CBNPC au stade avancé ou métastatique, exprimant PD-L1 $\geq 1\%$ et présentant des métastases cérébrales prétraitées et stables. KEYNOTE-024 et KEYNOTE-042 sont des études de phase III, multicentriques et randomisées en ouvert, ayant comparé le pembrolizumab à la chimiothérapie standard à base de sels de platine en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC de stade avancé, sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK, chez respectivement 305 patients exprimant PD-L1 $\geq 50\%$ et 1274 patients exprimant PD-L1 $\geq 1\%$. KEYNOTE-010 est une étude de phase II/III, multicentrique et randomisée en ouvert, ayant comparé le pembrolizumab au docétaxel chez 202 patients présentant un CBNPC de stade avancé, exprimant PD-L1 $\geq 1\%$ et ayant reçu au moins une ligne de traitement systémique. KEYNOTE-001 est une étude multicohortes de phase I ayant évalué le pembrolizumab chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé prétraités ou naïfs de traitement, quelle que soit l'expression de PD-L1 : à noter que seuls les patients exprimant PD-L1 $\geq 1\%$ ont été inclus dans cette analyse poolée. L'effectif total de l'analyse était composé de 3 170 patients, parmi lesquels 293 (9,2 %) présentaient des métastases cérébrales à l'inclusion. Ces derniers étaient éligibles s'ils présentaient des métastases cérébrales stables depuis au moins 4 semaines, ne montraient pas de signe de nouvelles lésions cérébrales ou de progression d'une lésion existante et s'ils avaient terminé, le cas échéant, un traitement corticoïde depuis au moins 3 jours (KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 et KEYNOTE-010) ou 7 jours (KEYNOTE-001). L'effectif global était décrit en bon état général et ne présentait pas d'addiction oncogénique dans la majorité des cas (136 patients avec mutation de l'EGFR et 17 patients avec translocation ALK, tous issus des études KEYNOTE-001 et KEYNOTE-010). Plus de la moitié des patients inclus dans l'analyse avaient bénéficié du traitement anticancéreux en 1^{re} ligne (57,07 %). Les résultats d'efficacité, détaillés dans le tableau 49, rapportent une amélioration de la survie globale, de la survie sans progression et du taux de réponse objective chez les patients traités par pembrolizumab, indépendamment de la présence de métastases cérébrales. Le bénéfice d'efficacité était plus important chez les patients exprimant PD-L1 $\geq 50\%$ que chez les patients exprimant PD-L1 $\geq 1\%$. L'amélioration n'était pas statistiquement significative en survie globale et en survie sans progression chez les patients présentant des métastases cérébrales (pour la SG : HR = 0,67 (IC_{95 %} : 0,44-1,02) chez les patients avec PD-L1 $\geq 50\%$ et HR = 0,83 (IC_{95 %} : 0,62-1,10) chez les patients avec PD-L1 $\geq 1\%$; pour la SSP : HR = 0,70 (IC_{95 %} : 0,47-1,03) chez les patients avec PD-L1 $\geq 50\%$ et HR = 0,96 (IC_{95 %} : 0,73-1,25) chez les patients avec PD-L1 $\geq 1\%$). Les résultats de tolérance étaient comparables entre les patients présentant des métastases cérébrales et les patients sans métastases cérébrales, avec respectivement 14,8 % et 17,8 % de toxicités de grade ≥ 3 chez les patients traités par pembrolizumab et 45,6 % et 43,2 % de toxicités de grade ≥ 3 chez les patients traités par chimiothérapie. L'étude ne présentait pas de résultats spécifiques aux patients traités en 1^{re} ligne et le risque de biais associé est donc à souligner [MANSFIELD2021] (NP4).

Tableau 49. Résultats de survie globale (SG), de survie sans progression (SSP) et de taux de réponse objective (ORR) en fonction des groupes de patients dans l'analyse poolée des études KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-010 et KEYNOTE-001 [MANSFIELD2021] (NP4)

Population	Métastases cérébrales	Schéma thérapeutique	Nb de patients	SG médiane (mois)	SG (HR)	SSP (HR)	ORR (%)
PD-L1 ≥ 50 %	Oui	Pembrolizumab	112	19,7 (IC ₉₅ % : 12,1-31,4)	0,67 (IC ₉₅ % : 0,44-1,02)	0,70 (IC ₉₅ % : 0,47-1,03)	33,9 (IC ₉₅ % : 25,3-43,5)
		Chimiothérapie	48	9,7 (IC ₉₅ % : 7,2-19,4)			14,6 (IC ₉₅ % : 6,1-27,8)
	Non	Pembrolizumab	842	19,4 (IC ₉₅ % : 17,0-22,4)	0,66 (IC ₉₅ % : 0,58-0,76)	0,69 (IC ₉₅ % : 0,62-0,78)	38,1 (IC ₉₅ % : 34,8-41,5)
		Chimiothérapie	598	11,7 (IC ₉₅ % : 10,1-13,1)			26,1 (IC ₉₅ % : 22,6-29,8)
PD-L1 ≥ 1 %	Oui	Pembrolizumab	199	13,4 (IC ₉₅ % : 10,4-18,0)	0,83 (IC ₉₅ % : 0,62-1,10)	0,96 (IC ₉₅ % : 0,73-1,25)	26,1 (IC ₉₅ % : 20,2-32,8)
		Chimiothérapie	94	10,3 (IC ₉₅ % : 8,1-13,3)			18,1 (IC ₉₅ % : 10,9-27,4)
	Non	Pembrolizumab	1 754	14,8 (IC ₉₅ % : 13,4-16,1)	0,78 (IC ₉₅ % : 0,71-0,85)	0,91 (IC ₉₅ % : 0,84-0,99)	25,8 (IC ₉₅ % : 23,7-27,9)
		Chimiothérapie	1 123	11,3 (IC ₉₅ % : 10,2-12,0)			22,2 (IC ₉₅ % : 19,8-24,7)

• **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE**

Plusieurs essais cliniques ayant évalué des anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à la chimiothérapie en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique ont rapporté des résultats de survie sans progression et/ou de survie globale chez des patients avec des métastases cérébrales.

Le premier, KEYNOTE-189, est un essai de phase III, multicentrique, randomisé 2:1 en double-aveugle, qui visait à démontrer la supériorité du pembrolizumab en association avec un doublet sels de platine/pemetrexed par rapport à la même chimiothérapie administrée avec un placebo chez des patients présentant un CBNPC métastatique non épidermoïde. Les patients présentant une mutation de l'EGFR ou une translocation ALK étaient exclus de l'effectif. Les patients présentant des métastases cérébrales étaient éligibles si ces dernières : étaient prétraitées et cliniquement stables depuis au moins 2 semaines, sans traitement corticoïde depuis au moins 3 jours ; étaient non prétraitées et cliniquement stables (absence de symptômes neurologiques, pas d'indication du traitement corticoïde, lésions ≤ 1,5 cm, faisant l'objet d'un suivi radiologique régulier). Sur un effectif total de 616 patients, 108 sujets présentaient des métastases cérébrales (73/410 dans le groupe pembrolizumab, dont 43 prétraités localement ; 35/206 dans le groupe placebo, dont 23 prétraités localement). Les résultats actualisés de l'étude publiés en 2020 rapportent des données spécifiques à ce sous-groupe de patients. À l'issue d'un suivi médian de 22,0 mois (19,5-25,2), la survie globale était significativement améliorée par rapport au bras contrôle à la fois chez les patients présentant des métastases cérébrales (HR = 0,41 ; IC₉₅ % : 0,24-0,67) et chez les patients ne présentant pas de métastases cérébrales (HR = 0,59 ; IC₉₅ % : 0,46-0,75). Chez les patients avec des métastases cérébrales, la médiane de survie globale et le taux de survie à 12 mois étaient respectivement de 19,2 mois (IC₉₅ % : 15,0-25,9) et de 65,4 % dans le groupe traité par l'association contenant le pembrolizumab vs 7,5 mois (IC₉₅ % : 4,6-10,0) et 34,3 % dans le groupe traité par l'association avec placebo. Chez les patients sans métastases cérébrales, la médiane de survie globale et le taux de survie à 12 mois étaient respectivement de 22,4 mois (IC₉₅ % : 19,7-25,4) et 71,0 % dans le groupe traité par l'association contenant le pembrolizumab vs 12,1 mois (IC₉₅ % : 9,1-15,0) et 50,9 % dans le groupe traité par l'association avec placebo. Les taux de survenue de toxicités de grade ≥ 3 chez les patients avec et sans métastases cérébrales étaient respectivement de 80,0 % et 70,1 % dans le groupe pembrolizumab et de 63,6 % et 67,5 % dans le groupe placebo. Les résultats principaux de cette étude sont présentés dans le tableau 51 [GADGEEL2020] (NP4).

L'essai KEYNOTE-407, le pendant de KEYNOTE-189 mené dans les formes épidermoïdes, a inclus 44 sujets présentant des métastases cérébrales sur un effectif total de 559 patients, mais n'a pas rapporté de résultats en fonction de cette localisation métastatique dans ses analyses en sous-groupes. Néanmoins, il a été inclus dans une analyse poolée publiée en 2021, qui avait pour objectif d'évaluer l'influence de la présence de métastases

cérébrales sur l'efficacité de l'association pembrolizumab/chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie standard en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC de stade avancé sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK. Cette analyse exploratoire regroupait les données des essais KEYNOTE-189, KEYNOTE-021 (cohorte G), et KEYNOTE-407. KEYNOTE-021 est un essai de phase II, multicentrique et randomisé en ouvert, ayant comparé dans sa cohorte G l'association pembrolizumab/carboplatine/pemetrexed par rapport au doublet carboplatine/pemetrexed administré seul chez 123 patients présentant un CBNPC non épidermoïde de stade IIIB ou IV. KEYNOTE-407 est un essai de phase III, multicentrique et randomisé en double-aveugle, qui visait à démontrer la supériorité du pembrolizumab en association avec un doublet carboplatine/paclitaxel ou carboplatine/nab-paclitaxel par rapport à la même chimiothérapie administrée avec un placebo chez 559 patients présentant un CBNPC épidermoïde. L'effectif total de l'analyse poolée était de 1 298 patients, parmi lesquels 171 (13,2 %) présentaient des métastases cérébrales à l'inclusion. Ces derniers étaient éligibles si les métastases cérébrales : - étaient prétraitées et cliniquement stables depuis au moins 2 semaines (≥ 4 semaines dans KEYNOTE-021 (Cohorte G)), sans traitement corticoïde depuis au moins 3 jours ; - étaient non prétraitées et cliniquement stables (absence de symptômes neurologiques, pas d'indication de traitement corticoïde, lésions $\leq 1,5$ cm, faisant l'objet d'un suivi radiologique régulier ; KEYNOTE-189 et KEYNOTE-407 uniquement). Aucun patient inclus ne présentait de mutation de l'EGFR ou d'altération ALK. Les résultats d'efficacité, détaillés dans le tableau 50, rapportent une amélioration significative de la survie globale et de la survie sans progression chez les patients traités par l'association pembrolizumab/chimiothérapie, indépendamment de la présence de métastases cérébrales (pour la SG : HR = 0,48 (IC₉₅ % : 0,32-0,70) chez les patients avec métastases cérébrales et HR = 0,55 (IC₉₅ % : 0,48-0,63) chez les patients sans métastases cérébrales). Ce bénéfice était maintenu quelle que soit l'expression de PD-L1 (< 1 %, 1-49 % et ≥ 50 %). Le taux de réponse objective et la durée de réponse médiane étaient également augmentés dans les deux sous-groupes de patients. Dans le sous-groupe présentant des métastases cérébrales, des toxicités de grade ≥ 3 ont été rapportées chez 59,8 % des patients traités par l'association pembrolizumab/chimiothérapie et 45,3 % des patients traités par chimiothérapie. Dans le sous-groupe ne présentant pas de métastases cérébrales, les taux de survenue de toxicités de grade ≥ 3 étaient respectivement de 50,5 % et 46,9 % [POWELL2021] (NP4).

Tableau 50. Résultats de survie globale (SG), de survie sans progression (SSP) et de taux de réponse objective (ORR) en fonction des groupes de patients dans l'analyse poolée des études KEYNOTE-021, KEYNOTE-189 et KEYNOTE-407 [POWELL2021] (NP4)

Métastases cérébrales	Schéma thérapeutique	Nb de patients	SG médiane (mois)	SG (HR)	SSP médiane (mois)	SSP (HR)	ORR (%)
Oui	Pembrolizumab + chimiothérapie	105	18,8 (IC ₉₅ % : 13,8-25,9)	0,48 (IC ₉₅ % : 0,32-0,70)	6,9 (IC ₉₅ % : 5,7-8,9)	0,44 (IC ₉₅ % : 0,31-0,62)	39,0 (IC ₉₅ % : 29,7-49,1)
	Chimiothérapie	66	7,6 (IC ₉₅ % : 5,4-10,9)		4,1 (IC ₉₅ % : 2,3-4,6)		19,7 (IC ₉₅ % : 10,9-31,3)
Non	Pembrolizumab + chimiothérapie	643	22,5 (IC ₉₅ % : 19,8-25,2)	0,63 (IC ₉₅ % : 0,53-0,75)	8,8 (IC ₉₅ % : 8,1-9,5)	0,55 (IC ₉₅ % : 0,48-0,63)	54,6 (IC ₉₅ % : 50,6-58,5)
	Chimiothérapie	484	13,5 (IC ₉₅ % : 11,3-15,8)		5,3 (IC ₉₅ % : 4,8-6,1)		31,8 (IC ₉₅ % : 27,7-36,2)

CHECKMATE 227 Part 2 est une étude de phase III multicentrique et randomisée en ouvert qui a comparé l'association nivolumab/chimiothérapie à la chimiothérapie standard en 1^{re} ligne de traitement chez 755 patients présentant un CBNPC métastatique non muté EGFR ou ALK. Les patients présentant des métastases du système nerveux central étaient éligibles si les lésions étaient adéquatement traitées et si les symptômes neurologiques étaient réduits à leur niveau initial (hors symptômes résiduels ou symptômes secondaires au traitement cérébral local) depuis plus de 2 semaines avant la randomisation. Au total, 76 patients présentant des métastases du système nerveux central ont été inclus dans la population de l'étude. Dans l'analyse en sous-groupes préséparés réalisée dans la population en ITT, l'association nivolumab/chimiothérapie améliorait la survie globale de manière minime et non statistiquement significative par rapport à la chimiothérapie standard chez les patients présentant des métastases du SNC (médianes de SG : 15,7 mois vs 11,4 mois ; HR = 0,92 ; IC₉₅ % : 0,53-1,59). La survie globale était en revanche significativement améliorée chez les patients sans métastases du SNC

(médianes de SG : 19,1 mois vs 14,8 mois ; HR = 0,80 ; IC₉₅ % : 0,66-0,97). Dans la part de l'effectif présentant un CBNPC non épidermoïde (n = 543), l'analyse en sous-groupes présélectionnés ne rapportait pas de différence en survie globale entre l'association nivolumab/chimiothérapie et la chimiothérapie standard chez les patients avec des métastases du SNC (médianes de SG : 15,9 mois vs 15,3 mois ; HR = 0,99 ; IC₉₅ % : 0,53-1,83). L'amélioration de la survie globale était non significative chez les patients sans métastases du SNC (médianes de SG : 19,1 mois vs 15,6 mois ; HR = 0,83 ; IC₉₅ % : 0,66-1,05). Les résultats principaux de cette étude sont présentés dans le tableau 51. Il est néanmoins à noter que l'étude CHECKMATE 227 Part 2 n'a pas satisfait à son critère principal (survie globale chez les patients présentant un CBNPC non épidermoïde) [BORGHAEI2023] (NP2).

Tableau 51. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en combinaison avec la chimiothérapie vs chimiothérapie standard, chez des patients présentant des métastases cérébrales/du système nerveux central

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Population étudiée	Métastases cérébrales	Nb de patients	SG (Hazard ratio)	SSP (Hazard ratio)
KEYNOTE-189 [GADGEEL2020]	Pembrolizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed*	Non épi., toutes expressions de PD-L1	Oui	73	0,41 (IC ₉₅ % : 0,24-0,67)	Non rapportée
			Non	35	0,59 (IC ₉₅ % : 0,46-0,75)	Non rapportée
CHECKMATE 227 Part 2 [BORGHAEI2023]	Nivolumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	Toutes histologies, toutes expressions de PD-L1	Oui	76	0,92 (IC ₉₅ % : 0,53-1,59)	Non rapportée
			Non	679	0,80 (IC ₉₅ % : 0,66-0,97)	Non rapportée
		Non épi., toutes expressions de PD-L1	Oui	63	0,99 (IC ₉₅ % : 0,53-1,83)	Non rapportée
			Non	480	0,83 (IC ₉₅ % : 0,66-1,05)	Non rapportée

À noter que l'étude EMPOWER-LUNG-3 Part 2 a également rapporté des résultats de survie globale et de survie sans progression en fonction de la présence de métastases cérébrales pour l'association cemiplimab/chimiothérapie dans ses analyses en sous-groupes. L'effectif concerné était insuffisant pour être inclus dans cette synthèse des données (n = 31) [MAKHARADZE2023].

- **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4**

Un essai clinique ayant évalué un anti-PD-1 associé à un anti-CTLA-4 en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique a rapporté des résultats de survie globale chez des patients présentant des métastases cérébrales. Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 52.

CHECKMATE 227 est un essai de phase III multicentrique et randomisé en ouvert dont l'objectif était de comparer chez 1 739 patients atteints de CBNPC métastatique épidermoïde ou non épidermoïde, sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK : - la double immunothérapie nivolumab/ipilimumab et le nivolumab en monothérapie vs la chimiothérapie standard à base de sels de platine chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1 % ; - la double immunothérapie nivolumab/ipilimumab et le nivolumab en association avec la chimiothérapie standard à base de sels de platine vs la même chimiothérapie administrée seule chez les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 %. L'analyse en sous-groupes a été réalisée sur l'effectif présentant une expression de PD-L1 ≥ 1 % et traité par l'association nivolumab/ipilimumab (n = 396) en comparaison à la chimiothérapie standard (n = 397), parmi lesquels 81 patients présentaient des métastases du système nerveux central (SNC) prétraitées et stables. L'association nivolumab/ipilimumab a montré une amélioration de la survie globale par rapport à la chimiothérapie non significative chez les patients présentant des métastases du SNC (HR = 0,68 ; IC₉₅ % : 0,41-1,11 ; médianes de SG : 16,8 mois vs 13,4 mois) et significative chez les patients sans métastases du SNC (HR = 0,82 ; IC₉₅ % : 0,68-0,98 ; médianes de SG : 17,1 mois vs 14,9 mois) [HELLMANN2019] (NP4).

- **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4 ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE**

Un essai clinique ayant évalué un anti-PD-1 associé à un anti-CTLA-4 et à une chimiothérapie en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique a rapporté des résultats de survie globale chez des patients présentant des métastases cérébrales. Les résultats principaux sont reportés dans le tableau 52.

L'essai de phase III CHECKMATE 9LA, également multicentrique et randomisé en ouvert, a évalué la combinaison nivolumab/ipilimumab en association à deux cycles de chimiothérapie standard à base de sels de platine par rapport à 4 cycles de la même chimiothérapie administrée seule chez 719 patients atteints de CBNPC métastatique épidermoïde ou non épidermoïde, non muté EGFR ou ALK et présentant une expression de PD-L1 supérieure ou inférieure à 1 %. Il avait inclus 123 patients présentant des métastases du SNC prétraitées ou considérées stables (disparition des symptômes neurologiques au moins 2 semaines avant l'inclusion). Dans les analyses en sous-groupes actualisées à 2 ans (suivi médian de 30,7 mois), l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie a montré une amélioration significative de la survie globale par rapport au bras comparateur chez les patients avec des métastases du SNC (HR = 0,47 ; IC₉₅ % : 0,31-0,71), avec des médianes respectives de 19,9 mois (IC₉₅ % : 12,4-25,6) vs 7,9 mois (IC₉₅ % : 5,0-10,7). La survie globale était également significativement améliorée chez les patients sans métastases du SNC (HR = 0,79 ; IC₉₅ % : 0,65-0,95), avec des médianes respectives de 15,6 mois (IC₉₅ % : 13,8-19,3) vs 11,8 mois (IC₉₅ % : 10,0-13,7) [RECK2021 - 2] (NP4).

Tableau 52. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 en combinaison avec un anti-CTLA-4 ± chimiothérapie vs chimiothérapie standard, chez des patients présentant des métastases du système nerveux central

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Population étudiée	Métastases du SNC	Nb de patients	SG (Hazard ratio)	SSP (Hazard ratio)
CHECKMATE 227 [HELLMANN2019]	Nivolumab/ipilimumab	Toutes histologies, PD-L1 ≥ 1 %	Oui	81	0,68 (IC ₉₅ % : 0,41-1,11)	Non rapportée
			Non	712	0,82 (IC ₉₅ % : 0,68-0,98)	Non rapportée
CHECKMATE 9LA [RECK2021 - 2]	Nivolumab/ipilimumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel ^a	Toutes histologies, toutes expressions de PD-L1	Oui	123	0,47 (IC ₉₅ % : 0,31-0,71)	Non rapportée
			Non	596	0,79 (IC ₉₅ % : 0,65-0,95)	Non rapportée

* Associations bénéficiant d'une AMM à la date de publication de ce thésaurus.

^a 2 cycles de chimiothérapie à l'induction du traitement.

- **CHIMIOTHÉRAPIES + ANTI-VEGF**

- Le groupe de travail rappelle que l'innocuité du bevacizumab chez les patients atteints de CBNPC non épidermoïde et présentant des métastases cérébrales a été initialement évaluée dans l'essai clinique non comparatif de phase II PASSPORT. Les patients présentaient des métastases cérébrales asymptomatiques et prétraitées localement depuis au moins 4 semaines. Administré en association à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, le bevacizumab présentait un profil de toxicité qualifié d'acceptable, avec un risque minimal d'hémorragies cérébrales [SOCINSKI2009].

♦ Patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques actives et/ou non prétraitées localement

Plusieurs essais cliniques non comparatifs ont récemment eu pour objectif d'évaluer l'efficacité des traitements systémiques sur des effectifs de patients présentant des métastases cérébrales non prétraitées et/ou actives, qui sont classiquement exclus des études pivots. Leurs résultats sont reportés dans le tableau 53.

- **ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE**

Un essai clinique monobras et monocentrique de phase II, publié par Goldberg *et al.*, a évalué l'efficacité du pembrolizumab en 1^{re} ligne de traitement chez 42 patients présentant un CBNPC de stade IV avec des métastases cérébrales non prétraitées localement ou en progression après un traitement local. Les patients présentant des symptômes neurologiques et/ou nécessitant un traitement corticoïde étaient exclus de l'étude. L'effectif était décrit en bon état général (PS 0-1), naïf de tout traitement par immunothérapie, et présentait un âge médian de 60 ans. La moitié des patients présentait des métastases cérébrales non prétraitées localement (n = 21), tandis que le reste de l'effectif avait reçu une radiochirurgie stéréotaxique (n = 16), une radiothérapie encéphalique en totalité (n = 8) ou une craniotomie/résection chirurgicale (n = 4). Le pembrolizumab a été administré à un dosage de 10 mg/kg toutes les deux semaines, en 1^{re} ligne de traitement chez 15 patients, en 2^e ligne chez 14 patients et en ligne ultérieure chez 13 patients. Des mutations de KRAS, EGFR et ALK étaient retrouvées chez respectivement 14, 6 et 1 patients. L'effectif a été divisé en 2 cohortes en fonction du statut PD-L1 : la cohorte 1 regroupait les patients avec une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ (n = 37) et la cohorte 2 regroupait dans un objectif exploratoire les patients n'exprimant pas PD-L1 ou chez lesquels le statut PD-L1 était négatif ou non évaluable (n = 5). À l'issue d'un suivi médian de 8,2 mois, 11 patients de la cohorte 1 (29,7 % ; IC₉₅ % : 15,9-47,0) présentaient une réponse tumorale intracrânienne (7 réponses partielles et 4 réponses complètes), avec un délai médian avant la réponse de 1,8 mois (EI : 1,7-2,4 ; données post-hoc) et une durée de réponse médiane de 5,7 mois (EI : 4,0-17,7). Dans le reste de la cohorte, 4 patients ont présenté une maladie intracrânienne stable, 16 ont présenté une progression cérébrale (2 non confirmées) et 6 n'ont pas pu être évalués en raison d'une progression systémique rapide avant la réalisation de l'imagerie cérébrale. Sept patients (18,9 % ; IC₉₅ % : 8,0-35,1) ont présenté une réponse globale (intracrânienne et systémique) et 11 patients ont présenté une réponse systémique (29,7 % ; IC₉₅ % : 15,9-47,0). Une réponse discordante entre les lésions cérébrales et systémiques a été observée chez 6 patients. Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 1,9 mois (IC₉₅ % : 1,8-3,7) et 9,9 mois (IC₉₅ % : 7,5-29,8), avec un taux de survie estimé à 40 % à 12 mois (IC₉₅ % : 30-64). Aucun patient de la cohorte 2 n'a présenté de réponse sur les métastases cérébrales. Le profil de toxicité du pembrolizumab, évalué sur l'ensemble de l'effectif (n = 42) était cohérent avec les données rapportées dans les études évaluant les anti-PD-1 dans le CBNPC. Six cas d'effets indésirables de grade 3 liés au traitement ont été rapportés (2 pneumopathies, 1 cas de symptômes constitutionnels, 1 diarrhée/colite, 1 insuffisance surrénalienne, 1 hyperglycémie), ainsi qu'un cas d'hypokaliémie de grade 4. Un arrêt de traitement lié à la survenue d'une toxicité a été rapporté chez 4 patients (10 %) [GOLDBERG2020] (NP3).

Cet essai a été inclus dans une méta-analyse publiée en 2021, META-L-BRAIN, dont l'objectif principal était d'évaluer le bénéfice clinique des immunothérapies chez les patients atteints de CBNPC au stade avancé et présentant des métastases cérébrales non prétraitées localement ou actives. Les métastases actives correspondaient ici aux lésions en progression à l'issue d'un traitement par radiothérapie. La méta-analyse a regroupé 12 études (10 rétrospectives et 2 prospectives), pour un effectif total de 566 patients présentant des métastases cérébrales (nombre médian par étude : 24 ; bornes : 5-255) parmi lesquels 259 sujets présentaient des métastases cérébrales non prétraitées ou actives (nombre médian par étude : 13,5 ; bornes : 4-100). Onze études sur 12 avaient évalué des anti-PD-1 (pembrolizumab ou nivolumab) administrés en monothérapie⁵⁶. La majorité des patients étaient décrits en bon état général (60 %-100 % avec un PS 0-1), étaient traités en 2^e ligne, présentaient un maximum de 5 métastases cérébrales et ne présentaient pas de symptômes neurologiques à l'initiation de l'immunothérapie (pourcentages non précisés). Les stades du CBNPC au diagnostic, les expressions de PD-L1 et les modalités de traitement local des métastases cérébrales n'étaient pas précisés. L'analyse quantitative des données d'efficacité a exclu une étude présentant un fort risque de biais (n = 10). Dans l'effectif de patients présentant des métastases cérébrales non prétraitées ou actives issus des 11 études restantes, les taux poolés de réponse intracrânienne (icORR) et de contrôle intracrânien (icDCR) étaient respectivement de 16,4 % (IC₉₅ % : 9,8 %-24,0 % ; I² = 33,17 %, p = 0,133) et de 45,0 % (IC₉₅ % : 33,4-56,9 ; I² = 46,91 %, p = 0,049). Le taux poolé de survenue de toxicités de grades 3-4 dans cette population était de

⁵⁶ L'étude rétrospective de Henon *et al* 2017, qui a inclus 48 patients avec des métastases cérébrales, ne précisait pas le type d'immunothérapie utilisé. À noter que l'effectif de 255 patients qui présentaient des métastases cérébrales dans l'étude rétrospective de Hendricks *et al* 2019, présentée en page 176, avait bénéficié d'une monothérapie dans 94,9 % des cas et d'un inhibiteur de PD-1 dans 99,2 % des cas.

20,5 % (IC₉₅ % : 10,1 %-32,8 % ; I² = 0 %, p = 0,725). Cette méta-analyse ne présentait pas d'effectif et de résultats spécifiques aux patients traités en 1^{re} ligne et le risque de biais associé est à souligner [DE ALENCAR2021] (NP4).

- ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE

ATEZO-BRAIN est un essai de phase II monobras et multicentrique ayant évalué l'association atezolizumab/carboplatine/pemetrexed en 1^{re} ligne de traitement chez 40 patients présentant un CBNPC de stade IV non épidermoïde et des métastases cérébrales non prétraitées localement : - sans symptômes neurologiques ; - ou asymptomatiques grâce à un traitement anti-convulsant ou corticoïde (dexaméthasone 4 mg/jour). Les patients présentant une mutation de l'EGFR ou une translocation ALK étaient exclus de l'étude. L'effectif était décrit en bon état général (PS 0-1), avec un âge médian de 62,6 ans. La moitié de l'effectif présentait une expression de PD-L1 ≥ 1 % (n = 20). Les métastases cérébrales étaient synchrones dans la majorité des cas (n = 37), avec un nombre médian de 5 par patient (bornes : 1-20). Dans la semaine précédant l'inclusion, 22 patients (55 %) étaient traités par dexaméthasone pour contrôler la symptomatologie de leurs métastases, indépendamment de la prémédication pour le pemetrexed. Les patients ont reçu un traitement d'induction par atezolizumab (1200 mg, toutes les 3 semaines) en association à un doublet de carboplatine/pemetrexed pendant 4 à 6 cycles, suivi d'un traitement de maintenance par atezolizumab/pemetrexed pendant 2 ans ou jusqu'à survenue d'une toxicité inacceptable, d'une progression ou d'un arrêt décidé par le patient. Le suivi médian était de 31 mois. Le taux de survie sans progression à 12 mois était de 62,2 % (IC₉₅ % : 47,1-76,2). La médiane de survie globale était de 11,8 mois (IC₉₅ % : 7,6-16,9) et les taux de survie estimés à 12 mois et 24 mois étaient respectivement de 50 % (IC₉₅ % : 36,7-68,2) et 27,5 % (IC₉₅ % : 16,6-45,5). Au total, 17 patients (42,7 % ; ICr₉₅ % : 28,1-57,9) ont présenté une réponse tumorale intracrânienne (12 réponses partielles et 5 réponses complètes), tandis que 17 patients ont présenté une maladie intracrânienne stable et 5 patients ont présenté une progression cérébrale. Le délai médian avant réponse intracrânienne était de 82 jours, la durée de réponse médiane était de 14 mois (IC₉₅ % : 10-NA) et la médiane de survie sans progression intracrânienne était de 6,9 mois (IC₉₅ % : 4,7-11,9). Une réponse tumorale systémique a été rapportée chez 18 patients (45 % ; ICr₉₅ % : 28,1-57,9), avec une survie sans progression systémique de 8,9 mois (IC₉₅ % : 6,7-13,8). Six patients ont présenté une réponse discordante entre les lésions cérébrales et systémiques. Aucune différence significative n'a été observée sur la survie globale et le taux de réponse objective (intracrânienne et systémique) en fonction de l'expression de PD-L1 et entre les patients traités ou non par dexaméthasone. Les données de tolérance ont rapporté un taux de survenue de toxicités de grades 3-4 de 27,5 % pendant les 9 premières semaines du traitement. Aucune toxicité de grade 5 n'a été rapportée. Cinq patients ont présenté des effets indésirables neurologiques de grades 3-4 (1 cas d'hallucinations de grade 4 ; 2 cas de convulsions, 1 cas de sciatique et 1 cas de compression médullaire de grade 3) [NADAL2023] (NP3).

CAP-BRAIN est un essai de phase II monobras et multicentrique ayant évalué l'association camrelizumab/carboplatine/pemetrexed en 1^{re} ligne de traitement chez 45 patients présentant un CBNPC de stade IV non épidermoïde et des métastases cérébrales non prétraitées localement : - asymptomatiques ; - ou présentant des symptômes contrôlés d'hypertension intracrânienne après traitement par dexaméthasone et/ou mannitol. Les patients présentant une mutation de l'EGFR ou une translocation ALK étaient exclus de l'étude. L'effectif était décrit en bon état général (PS 0-1), avec un âge médian de 59 ans. L'expression de PD-L1 était supérieure ou égale à 1 % chez 55,6 % des patients (n = 25). À l'inclusion, 60 % des patients présentaient entre 1 et 3 métastases cérébrales (n = 27) et 28,9 % présentaient des lésions symptomatiques (n = 13, parmi lesquels 7 étaient traités par dexaméthasone + mannitol). Les patients ont reçu un traitement d'induction par camrelizumab (200 mg, toutes les 3 semaines) en association à un doublet de carboplatine/pemetrexed pendant 4 cycles, suivi d'un traitement de maintenance par camrelizumab/pemetrexed pendant 2 ans ou jusqu'à survenue d'une toxicité inacceptable, d'une progression ou d'un décès. Les résultats d'efficacité ont été mesurés chez 40 patients ayant présenté au moins un bilan radiologique tumoral. Le taux de réponse intracrânienne et le taux de contrôle intracrânien étaient respectivement de 52,5 % (IC₉₅ % : 36,1-68,5 ; n = 21/40) et de 87,5 % (IC₉₅ % : 73,2-95,8 ; n = 35/40). Les analyses menées en sous-groupes ont montré des taux de réponse intracrânienne de 53,6 % (IC₉₅ % : 33,9-72,5 ; n = 15/28) chez les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques et de 50 % (IC₉₅ % : 21,1-78,9 ; n = 6/12) chez les patients présentant des métastases symptomatiques. Le taux de réponse systémique était de 45,0 % (IC₉₅ % : 29,3-61,5 ; n = 18/40). Au total, 5 patients ont présenté une réponse discordante entre les lésions cérébrales et systémiques. Les médianes de

survie sans progression intracrânienne et systémique étaient respectivement de 7,6 mois (IC₉₅ % : 4,6-NA) et 7,4 mois (IC₉₅ % : 4,4-NA). La médiane de survie globale était de 21,0 mois (IC₉₅ % : 15,9-NA) et le taux de survie à 12 mois était de 71,2 % (IC₉₅ % : 56,6-85,8). Les données de tolérance ont rapporté un taux de survenue de toxicités de grade ≥ 3 de 33 % (n = 15), les plus couramment retrouvées étant la neutropénie (n = 6), l'anémie (n = 4) et la leucopénie (n = 3) [HOU2023] (NP3).

Une étude rétrospective chinoise a cherché à évaluer l'efficacité de l'association anti-PD-1/chimiothérapie en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC de stade IV sans addiction oncogénique chez des patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques non prétraitées localement. Le caractère stable ou actif des lésions n'était pas précisé. L'effectif de l'étude incluait 211 patients d'un âge médian de 59 ans et très majoritairement en bon état général (93,8 % de PS 0-1). Il a été divisé en 2 cohortes, dont les caractéristiques étaient comparables à l'inclusion : la première regroupait les patients ayant reçu une association anti-PD-1/chimiothérapie (à base de pembrolizumab ou de sintilimab, associé à un doublet carboplatine/pemetrexed ou carboplatine/paclitaxel ; n = 102) et la seconde regroupait les patients ayant reçu une chimiothérapie (doublet carboplatine/pemetrexed ou carboplatine/paclitaxel ; n = 109). L'analyse des résultats d'efficacité a rapporté des taux de réponse objective intracrânien et systémique significativement plus élevés dans la cohorte anti-PD-1/chimiothérapie que dans la cohorte chimiothérapie (ORR intracrânien : 44,1 % vs 28,4 %, p = 0,013 ; ORR systémique : 49,0 % vs 33,9 %, p = 0,019). La réduction du risque de décès était également significative chez les patients traités par l'association anti-PD-1/chimiothérapie, avec une médiane de survie globale de 41,0 mois vs 15,0 mois (HR = 0,56 ; IC₉₅ % : 0,37-0,84 ; p = 0,006). Il est à noter que les données de survie globale étaient immatures dans cette population, avec 68,6 % de patients (70/102) toujours sous traitement à la date du cut off. En analyse multivariée, le recours à l'association contenant de l'immunothérapie a été indépendamment associé à l'amélioration de la survie sans progression intracrânienne (HR = 0,52 ; IC₉₅ % : 0,37-0,73 ; p < 0,001) et de la survie sans progression systémique (HR = 0,48 ; IC₉₅ % : 0,35-0,66 ; p < 0,001). Enfin, une analyse menée chez les 71 patients traités par l'association anti-PD-1/chimiothérapie et dont l'expression de PD-L1 était disponible a rapporté une amélioration significative de la survie sans progression systémique chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 1 % par rapport aux patients dont le statut PD-L1 était négatif (13,0 mois vs 8,0 mois ; HR = 0,45 ; IC₉₅ % : 0,21-0,97 ; p = 0,041). Le taux de survenue de toxicités de grades 3-4 était de 11,8 % dans la cohorte anti-PD-1/chimiothérapie et de 11,9 % dans la cohorte chimiothérapie, sans différence significative (p = 0,685) [HUANG2023] (NP4).

- ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4

CHECKMATE 817 est une étude de tolérance de phase IIb multicentrique, multicohorte et non contrôlée, qui avait pour objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'association nivolumab/ipilimumab administrée en 1^{re} ligne de traitement chez des patients atteints d'un CBNPC métastatique ou en récurrence, sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK. La population totale de l'étude était de 589 patients, répartis en 2 cohortes. La cohorte A était constituée de 391 patients présentant un PS 0 ou 1, ainsi que des fonctions hépatiques et rénales normales, un statut VIH négatif et une absence de métastases cérébrales actives ou non traitées. La cohorte A1 était composée de 198 patients au total, séparés en 2 sous-groupes composés de 139 patients présentant un PS 2 et de 68 patients présentant un PS 0 ou 1 associé à la présence de métastases cérébrales non traitées et asymptomatiques (n = 49) ou à l'une des comorbidités suivantes : insuffisance hépatique ou rénale, infection contrôlée au VIH (n = 10). Parmi les 49 patients présentant des métastases cérébrales non traitées, 1 patient était séropositif au VIH et 5 patients présentaient un PS 2. Le schéma thérapeutique consistait en l'administration de nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines associé à l'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines, pendant deux ans ou jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. L'ensemble des patients inclus dans ce sous-groupe présentaient un CBNPC de stade IV. Les analyses réalisées sur la cohorte A1 étaient exploratoires. Des analyses de tolérance et d'efficacité ont été spécifiquement menées sur l'effectif de patients présentant des métastases cérébrales non traitées. Elles ont rapporté des toxicités de tous grades et de grade ≥ 3 chez respectivement 38 patients (77,6 %) et 18 patients (36,7 %). Les effets indésirables d'origine immunologique de grades 3-4 les plus fréquents étaient une diarrhée/colite (n = 3), une hépatite (n = 2) et une pneumopathie (n = 2). Un arrêt de traitement par l'association nivolumab/ipilimumab a été rapportée chez 11 patients (22,4 %). La médiane de survie globale était de 12,8 mois (IC₉₅ % : 7,7-25,9), avec un taux de survie à 3 ans de 21,0 % (IC₉₅ % : 10,9-33,4). La médiane de survie sans progression était de 2,8 mois (IC₉₅ % : 1,7-8,0), avec

un taux de survie sans progression à 3 ans de 14,2 % (IC₉₅ % : 5,4-27,1). Le taux de réponse objective et la durée de réponse médiane étaient respectivement de 32,7 % (IC₉₅ % : 19,9-47,5) et 12,6 mois (IC₉₅ % : 6,7-NA) [READY2023] (NP3).

Tableau 53. Résultats de survie globale (SG), de survie sans progression (SSP) et de taux de réponse objective (ORR) dans les essais cliniques de phase II/IIIb ayant évalué les traitements d'immunothérapie en 1^{re} ligne chez des patients présentant un CBNPC métastatique sans addiction oncogénique et des métastases cérébrales non prétraitées localement et/ou actives

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Population étudiée	N	SG médiane (mois)	SSP médiane (mois)	ORR (%)
[GOLDBERG2020]	Pembrolizumab*	Toutes histologies, PD-L1 ≥ 1 %	37	9,9 (IC ₉₅ % : 7,5-29,8)	1,9 (IC ₉₅ % : 1,8-3,7)	Intracrânien : 29,7 (IC ₉₅ % : 15,9-47,0)
						Systémique : 29,7 (IC ₉₅ % : 15,9-47,0)
ATEZO-BRAIN [NADAL2023]	Atezolizumab + carboplatine + pemetrexed	Non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1	40	11,8 (IC ₉₅ % : 7,6-16,9)	Intracrânienne : 6,9 (IC ₉₅ % : 4,7-11,9)	Intracrânien : 42,7 (IC ₉₅ % : 28,1-57,9)
					Systémique : 8,9 (IC ₉₅ % : 6,7-13,8)	Systémique : 45 (IC ₉₅ % : 28,1-57,9)
CAP-BRAIN [HOU2023]	Camrelizumab + carboplatine + pemetrexed	Non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1	45	21,0 (IC ₉₅ % : 15,9-NA)	Intracrânienne : 7,6 (IC ₉₅ % : 4,6-NA)	Intracrânien : 52,5 (IC ₉₅ % : 36,1-68,5)
					Systémique : 7,4 (IC ₉₅ % : 4,4-NA)	Systémique : 45,0 (IC ₉₅ % : 29,3-61,5)
CHECKMATE 817 [READY2023]	Nivolumab + ipilimumab	Toutes histologies, toutes expressions de PD-L1	49	12,8 (IC ₉₅ % : 7,7-25,9)	2,8 (IC ₉₅ % : 1,7-8,0)	32,7 (IC ₉₅ % : 19,9-47,5)

* Schémas thérapeutiques bénéficiant d'une AMM à la date de publication de ce thésaurus.

• CHIMIOTHÉRAPIES ± ANTI-VEGF

- Le groupe de travail rappelle les travaux publiés par le Groupe Français de Pneumo-Cancérologie et consacrés à l'évaluation de l'association cisplatine/pemetrexed chez des patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques non prétraitées localement et non éligibles à un traitement cérébral local (93 % de CBNPC non épidermoïdes). L'essai non comparatif de phase II GFPC 07-01 a montré que le doublet cisplatine/pemetrexed constitue dans cette population, un traitement efficace sur la réponse tumorale intracrânienne et globale, sur la survie sans progression et sur la survie globale, avec un profil de toxicité qualifié d'acceptable [BARLESI2011].

L'étude BRAIN est un essai français de phase II non comparatif et multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du bevacizumab chez des patients présentant un CBNPC non épidermoïde de stade avancé avec des métastases cérébrales asymptomatiques et non prétraitées. Elle a inclus 91 patients répartis en 2 bras de traitement : le premier regroupait les patients traités en 1^{re} ligne par l'association bevacizumab/carboplatine/paclitaxel (n = 67) et le second regroupait les patients traités en 2^e ligne par l'association bevacizumab/erlotinib (n = 24). Les patients ayant déjà reçu un traitement anti-VEGF et/ou présentant des métastases cérébrales symptomatiques, prétraitées, hémorragiques ou uniquement éligibles au traitement local étaient exclus de l'étude. La cohorte de patients traités en 1^{re} ligne (n = 67) présentait un âge médian de 61 ans, un PS 0-1 et un CBNPC de stade IV au diagnostic dans 91 % des cas (6 cas de récurrence métastatique). Parmi les patients ayant bénéficié d'un test moléculaire pour l'EGFR (n = 42), 81 % ne présentaient pas de mutation. Le schéma thérapeutique consistait en l'administration d'un doublet carboplatine (AUC 6)/paclitaxel (200 mg/m²) toutes les 3 semaines pendant 6 cycles au maximum, avec un traitement concomitant puis de maintenance par bevacizumab (15 mg/kg) toutes les 3 semaines jusqu'à progression de

la maladie ou toxicité inacceptable. Le suivi médian de l'étude et la durée médiane de traitement par bevacizumab étaient respectivement de 16,3 mois et 8 cycles. Le taux de survie sans progression à 6 mois et la médiane de survie sans progression étaient respectivement de 56,5 % (IC₉₅ % : 43,8-67,4) et 6,7 mois (IC₉₅ % : 5,7-7,1). Le taux de survie globale à 12 mois et la médiane de survie globale étaient respectivement de 64,2 % (IC₉₅ % : 51,5-74,4) et 16,0 mois (IC₉₅ % : 12,0-21,0). Le taux de réponse objective était de 62,7 % (IC₉₅ % : 50,0-74,2), tandis que les taux de réponse mesurés sur les métastases cérébrales et sur les lésions extra-crâniennes étaient de 61,2 % (IC₉₅ % : 48,5-72,9) et 64,2 (IC₉₅ % : 51,5-75,5). Les données de tolérance ont rapporté un cas d'hémorragie intracrânienne de grade 1, survenue 21 jours après la dernière administration de bevacizumab, traitée sans séquelles et rattachée par les investigateurs à la progression de la maladie et au traitement anti-VEGF. Des effets indésirables de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 83,6 % des patients (n = 56), les plus fréquents étant la neutropénie (43,3 %) et la thrombocytopénie (11,8 %). Un cas de décès lié à une épilepsie de grade 5 n'a pas été rattaché au traitement [BESSE2015] (NP3).

♦ Patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques ou symptomatiques, prétraitées ou non prétraitées (données groupées)

Ces dernières années, plusieurs méta-analyses et études menées en vie réelle ont permis d'apporter des données supplémentaires sur l'efficacité et/ou la tolérance des traitements anticancéreux chez les patients présentant des métastases cérébrales. Menées dans des populations moins sélectionnées et plus représentatives de la pratique clinique par rapport aux essais de phase II/III, elles peuvent notamment intégrer les cas de métastases cérébrales non prétraitées, actives et/ou symptomatiques. Néanmoins, elles ne distinguent pas toujours les résultats en fonction de ces caractéristiques et sont rarement spécifiques à la 1^{re} ligne de traitement ou à un schéma thérapeutique particulier.

• IMMUNOTHÉRAPIES

Une méta-analyse publiée en 2021 et réalisée sur des données issues d'essais cliniques randomisés, s'est intéressée à l'impact des métastases cérébrales sur l'efficacité du traitement par immunothérapie chez les patients présentant un CBNPC métastatique.

Les données ont été extraites de 15 essais de phase II ou III ayant comparé des immunothérapies à la chimiothérapie standard de traitement. Parmi eux, 11 essais avaient été réalisés en 1^{re} ligne de traitement. Sept essais avaient étudié des monothérapies et 8 essais avaient étudié des associations contenant de l'immunothérapie (anti-PD-1 dans 12 essais, anti-PD-L1 dans 1 essai et anti-PD-1/anti-CTLA-4 dans 2 essais). L'effectif total de la méta-analyse était de 10 358 patients, parmi lesquels 1 199 sujets présentaient des métastases cérébrales. Ces lésions étaient soit : - asymptomatiques prétraitées ou non traitées ; - symptomatiques, prétraitées et stables, sans précision apportée sur leur répartition dans l'effectif. Dans l'analyse d'efficacité, les immunothérapies ont montré une amélioration significative en survie globale par rapport à la chimiothérapie chez les patients présentant des métastases cérébrales (HR = 0,65 ; IC₉₅ % : 0,51-0,82 ; n = 1 048 ; I² = 53 %) et chez les patients sans métastases cérébrales (HR = 0,74 ; IC₉₅ % : 0,70-0,78 ; n = 7 952 ; I² = 0 %), ainsi qu'en survie sans progression (HR = 0,60 ; IC₉₅ % : 0,45-0,79 ; n = 961 ; I² = 58 % et HR = 0,70 ; IC₉₅ % : 0,57-0,86 ; n = 7038 ; I² = 88 %). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes de patients dans les HR poolés pour la survie globale (p_{interaction} = 0,29) et pour la survie sans progression (p_{interaction} = 0,37). Cette amélioration significative était également retrouvée dans les données de sous-groupes issues de l'analyse des résultats des traitements de 1^{re} ligne, à la fois chez les patients présentant des métastases cérébrales (pour la SG : HR = 0,56 ; IC₉₅ % : 0,41-0,77 ; n = 785 ; 9 études ; pour la SSP : HR = 0,58 ; IC₉₅ % : 0,39-0,86 ; n = 698 ; 10 études) et chez ceux ne présentant pas de métastases cérébrales (pour la SG : HR = 0,75 ; IC₉₅ % : 0,70-0,80 ; n = 6 279 ; 9 études ; pour la SSP : HR = 0,62 ; IC₉₅ % : 0,47-0,82 ; n = 5 365 ; 9 études). Un bénéfice plus important des immunothérapies administrées en association par rapport aux monothérapies a été observé en survie globale chez les patients présentant des métastases cérébrales (HR = 0,49 vs 0,81 ; p_{interaction} = 0,005). Cette différence n'était pas retrouvée chez les patients sans métastases cérébrales (HR = 0,71 vs 0,76 ; p_{interaction} = 0,27) [LI2021] (NP4).

Deux études rétrospectives européennes se sont spécifiquement intéressées à l'efficacité du traitement de 1^{re} ligne par pembrolizumab administré en monothérapie chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq$ 50 % et présentant des métastases cérébrales. Leurs résultats sont reportés dans le tableau 54.

ESCKEYP (GFPC 05-18) est une étude rétrospective multicentrique française menée sur un effectif de 845 patients présentant un CBNPC de stade IV sans altérations EGFR ou ALK, exprimant PD-L1 $\geq$ 50 %, et ayant reçu une 1^{re} ligne de traitement par pembrolizumab en monothérapie. L'effectif présentait un âge médian de 65 ans et un PS 0-1 pour 78,1 % des patients. Parmi la population incluse, 176 sujets présentaient des métastases cérébrales au diagnostic : - asymptomatiques, prétraitées ou non ; - si symptomatiques, prétraitées par radiothérapie encéphalique en totalité ou radiothérapie en conditions stéréotaxiques avant le début de l'immunothérapie. Au total, 42 % des patients avec métastases cérébrales (n = 74) avaient reçu une radiothérapie en amont ou à l'initiation de l'immunothérapie. Par rapport aux patients sans métastases cérébrales, ce sous-groupe était significativement composé de plus de femmes (40,9 % vs 29,9 % ; p = 0,005), de patients de moins de 70 ans (73,9 % vs 63,4 % ; p < 0,01), de patients sous corticothérapie (23,3 % vs 7,7 % ; p < 0,0001) et d'histologies de type adénocarcinome (85,1 % vs 66,3 % ; p < 0,0001). La médiane de survie globale, la médiane de survie sans progression et le taux de réponse objectif pour l'ensemble de la population de l'étude étaient respectivement de 22,6 mois (IC₉₅ % : 18,5-27,4), de 8,2 mois (IC₉₅ % : 6,9-9,5) et de 45 % (IC₉₅ % : 42-49). Aucune différence significative entre les patients avec et sans métastases cérébrales n'a été retrouvée en survie globale (médianes de SG : 29,5 mois (IC₉₅ % : 17,2-NA) vs 22,0 mois (IC₉₅ % : 17,8-27,1) ; p = 0,37) et en survie sans progression (médianes de SSP : 9,2 mois (IC₉₅ % : 5,6-15) vs 8,0 mois (IC₉₅ % : 6,7-9,2) ; p = 0,33). En analyse multivariée, la présence de métastases cérébrales ne constituait pas un facteur prédictif indépendant pour la survie globale [DESCOURT2023] (NP4).

Une étude rétrospective multicentrique européenne menée sur une population similaire à celle de l'étude ESCKEYP (patients avec CBNPC de stade IV, non mutés EGFR ou ALK, exprimant PD-L1 $\geq$ 50 %, et ayant reçu une 1^{re} ligne de traitement par pembrolizumab en monothérapie) a inclus 282 patients, parmi lesquels 56 présentaient des métastases cérébrales. L'effectif présentait un âge médian de 69 ans et un PS 0-1 pour 81,6 % des patients. Les patients présentant des métastases cérébrales étaient significativement plus jeunes que les patients sans métastases cérébrales (65 ans vs 69 ans en médiane ; p = 0,03), avec davantage d'histologies de type adénocarcinome (87,5 % vs 62,4 % ; p = 0,001) et de corticothérapie à l'inclusion (> 10 mg de prednisone ou équivalent dans les 30 jours avant initiation de l'immunothérapie) (62,5 % vs 15,9 % ; p < 0,001). Près de la moitié d'entre eux présentaient des métastases cérébrales symptomatiques (n = 25/56). Seuls 11 patients présentaient des métastases cérébrales non prétraitées localement à l'initiation du traitement par pembrolizumab. Les traitements locaux réalisés pour le reste de la cohorte étaient une radiothérapie encéphalique en totalité (n = 27), une radiothérapie en conditions stéréotaxiques (n = 16) ou une chirurgie suivie d'une radiothérapie en conditions stéréotaxiques adjuvante (n = 2). La médiane de survie globale était de 26,5 mois (IC₉₅ % : 17,17-NR) pour l'ensemble de la population de l'étude et respectivement de 10,8 mois (IC₉₅ % : 9,2-12,4) et de 26,5 mois (IC₉₅ % : 7,66-NR) pour les patients avec et sans métastases cérébrales (p = 0,05). En analyse multivariée, un score ECOG $\geq$ 2 et le sexe masculin constituaient des facteurs pronostiques négatifs pour la survie globale chez les patients présentant des métastases cérébrales. Aucune différence significative n'a été rapportée entre les patients avec et sans métastases cérébrales pour le temps jusqu'à échec du traitement (TTF)⁵⁷ (médiane de TTF : 4,2 mois (IC₉₅ % : 1,7-6,6) vs 9,9 (IC₉₅ % : 6,4-13,4) ; p = 0,06) et pour le taux de réponse objective (ORR : 37,5 % (IC₉₅ % : 26,5-52,1) vs 44,5 % (IC₉₅ % : 37,9-50,9) ; p = 0,48) [METRO2020] (NP4).

⁵⁷ Le temps jusqu'à échec du traitement a été défini par les auteurs comme le délai entre l'initiation du pembrolizumab et l'administration de la dernière dose de traitement.

Tableau 54. Résultats de survie globale (SG) et de taux de réponse objective (ORR) issus d'essais rétrospectifs menés chez les patients avec PD-L1 $\geq 50\%$ et traités par pembrolizumab (monothérapie) en 1^{re} ligne de traitement

Nom de l'étude	Métastases cérébrales	Nb de patients	Corticothérapie à l'inclusion	SG médiane (mois)	p (SG)	ORR (%)	p (ORR)
[DESCOURT2023] ESCKEYP	Oui	176	23,3 %	29,5 (IC ₉₅ % : 17,2-NA)	0,27	47 (IC ₉₅ % : 39-55)	NR
	Non	669	7,7 %	22,0 (IC ₉₅ % : 17,8-27,1)		45 (IC ₉₅ % : 41-49)	
[METRO2020]	Oui	56	62,5 %	10,8 (IC ₉₅ % : 9,2-12,4)	0,05	37,5 (IC ₉₅ % : 26,5-52,1)	0,48
	Non	226	15,9 %	26,5 (IC ₉₅ % : 7,66-NR)		44,5 (IC ₉₅ % : 37,9-50,9)	

Une étude rétrospective chinoise menée sur une cohorte de 570 patients présentant un CBNPC métastatique a également apporté des données spécifiques au pembrolizumab, administré en monothérapie ou en association à la chimiothérapie et sur l'ensemble des lignes de traitement. Sur les 126 patients inclus avec des métastases cérébrales, 96 présentaient des lésions prétraitées localement par chirurgie ou radiothérapie (> 30 jours avant l'initiation de l'immunothérapie pour 51 patients, ≤ 30 jours pour 45 patients) et 30 présentaient des lésions non prétraitées (métastases en croissance ou d'apparition récente n'ayant pas reçu de traitement local avant l'initiation de l'immunothérapie). L'ensemble de l'effectif présentait des métastases cérébrales asymptomatiques de petite taille (5 mm en médiane). Les modalités de traitement local effectuées chez les patients prétraités reposaient sur la radiochirurgie stéréotaxique (n = 67), la radiothérapie encéphalique en totalité (n = 33) et la résection chirurgicale (n = 32), seules ou associées. Le pembrolizumab a été administré en 1^{re} ligne (monothérapie ou combinaison) chez 67,4 % des patients et à partir de la 2^e ligne (monothérapie) chez 32,6 % des patients, avec davantage de sujets traités par monothérapie sur l'ensemble de l'effectif (58,6 %). Les groupes de patients avec ou sans métastases cérébrales ne montraient pas de différence significative à l'inclusion pour le sex-ratio, le score ECOG, la ligne de traitement, le schéma thérapeutique utilisé ou l'expression de PD-L1. Les patients présentant des métastases cérébrales étaient significativement plus jeunes (66 ans vs 68 ans en médiane, $p < 0,01$), avec davantage d'histologies de type adénocarcinome (84,9 % vs 71,6 %, $p = 0,010$), de mutations de l'EGFR (12,5 % vs 3,8 %, $p < 0,001$) et de patients sous corticothérapie (21,4 % vs 0,9 %, $p < 0,001$). L'expression de PD-L1 était $\geq 50\%$ chez 41,4 % des patients, comprise entre 1 % et 49 % chez 27,3 % des patients et $< 1\%$ chez 31,3 % des patients. Le suivi médian était de 15,4 mois (bornes : 0,1-78,4). Chez les patients ayant reçu le pembrolizumab en 1^{re} ligne, les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 9,5 mois et 21,1 mois. Sur l'ensemble de l'effectif, les patients avec et sans métastases cérébrales ne présentaient pas de différence significative en termes de taux de réponse objective systémique (27,8 % vs 29,7, $p = 0,671$), de médiane de survie sans progression (9,2 mois vs 7,7 mois, $p = 0,609$) et de médiane de survie globale (18,0 mois vs 18,7 mois, $p = 0,966$). En analyse multivariée, la présence de métastases cérébrales n'était pas significativement associée à une réduction de la survie sans progression et de la survie globale à la fois pour l'ensemble de l'effectif (pour la SSP : HR = 1,000, $p = 1,000$; pour la SG : HR = 1,019 ; $p = 0,896$) et pour le groupe de patients traité en 1^{re} ligne (pour la SSP : HR = 1,292, $p = 0,120$; pour la SG : HR = 1,154, $p = 0,457$) [SUN2020] (NP4).

Une étude rétrospective franco-néerlandaise a permis d'apporter des données sur l'impact pronostique des métastases cérébrales et de leurs caractéristiques chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé et traités par immunothérapie. À cet effet, elle a inclus 1 025 patients, parmi lesquels 255 sujets présentaient des métastases cérébrales. Ces dernières étaient symptomatiques dans 14,3 % des cas et traitées par corticothérapie dans 27,4 % des cas. Au total, 121 patients présentaient des métastases stables, 100 patients présentaient des métastases actives et 34 patients ne présentaient pas de données sur l'activité des lésions. Les métastases actives correspondaient ici aux lésions récemment diagnostiquées et non traitées par radiothérapie et/ou en croissance à l'imagerie cérébrale, sans traitement local subséquent avant l'initiation de l'immunothérapie. Les métastases stables correspondaient aux lésions prétraitées localement et n'ayant pas montré de progression à l'imagerie cérébrale dans les 6 semaines avant l'initiation de l'immunothérapie ; elles incluaient également les métastases symptomatiques, mais dont les symptômes étaient stables ou s'estompaient. Les patients présentant des métastases cérébrales étaient significativement plus jeunes (61,5 ans vs 65,4 ans), avec davantage d'histologies

de type adénocarcinome (78,0 % vs 62,6 %), de patients présentant un PS ≥ 2 (25,8 % vs 16,0 %) et de patients sous corticothérapie (27,4 % vs 9,4 %) ($p < 0,001$). Le statut PD-L1 n'était pas rapporté pour 666 des patients inclus et était positif chez 64,1 % des patients dont le statut était connu. Les immunothérapies administrées étaient majoritairement des anti-PD-1 (96,3 %) et des monothérapies (94,0 %), en 2^e ligne de traitement en médiane (bornes : 1-12). Si les taux de réponse objective rapportés dans l'analyse d'efficacité n'étaient pas significativement différents entre les patients avec et sans métastases cérébrales (20,6 % vs 22,7 % ; $p = 0,484$), le taux de contrôle de la maladie était, quant à lui, significativement plus bas chez les patients présentant des métastases cérébrales (43,9 % vs 52,0 % ; $p = 0,024$). Les médianes de survie sans progression dans les deux groupes étaient respectivement de 1,7 mois (IC₉₅ % : 1,5-2,1) et 2,1 mois (IC₉₅ % : 1,9-2,5). En analyse multivariée, le recours aux corticoïdes à l'initiation de l'immunothérapie était associé à une réduction de la survie sans progression, tandis que les métastases stables étaient associées à une meilleure survie sans progression. Les médianes de survie globale étaient de 8,6 mois (IC₉₅ % : 6,8-12,0) chez les patients avec des métastases cérébrales et de 11,4 mois (IC₉₅ % : 8,6-13,8) chez les patients sans métastases cérébrales ($p = 0,035$). En analyse multivariée réalisée sur l'ensemble de la population de l'étude, la présence des lésions n'était pas associée à la survie globale. Cette étude ne présentait pas d'effectif et de résultats spécifiques pour les patients traités en 1^{re} ligne et le risque de biais associé est à souligner [HENDRICKS2019] (NP4).

- **CHIMIOTHÉRAPIES + ANTI-VEGF**

EOLE est une étude prospective non interventionnelle française et multicentrique, menée sur une cohorte de 415 patients présentant un CBNPC non épidermoïde de stade localement avancé, métastatique ou en récurrence métastatique, et traités en 1^{re} ligne par une association bevacizumab/chimiothérapie à base de sels de platine. L'effectif complet présentait un âge médian de 60 ans et un CBNPC de stade IV dans la majorité des cas (91,6 %). Le statut mutationnel EGFR avait été mesuré sur 53,8 % de l'échantillon et était positif chez 11 patients. Sur les 407 patients inclus dans les analyses d'efficacité, 84 patients (21 %) présentaient des métastases cérébrales à l'initiation du traitement. Dans ce groupe, 16 % des patients présentaient un PS 2 (vs 11 % dans le groupe sans métastases générales). Des biais concernant la nature des métastases cérébrales étudiées sont à souligner, notamment le fait que leur état symptomatologique n'était pas collecté et que les traitements locaux effectués sur les lésions n'étaient pas décrits dans les caractéristiques des patients à l'inclusion. Aucune différence significative concernant le traitement d'induction par bevacizumab ou par chimiothérapie n'a été rapportée entre les deux groupes, à l'exception d'une plus forte proportion de patients avec métastases cérébrales traités par cisplatine par rapport au reste de la cohorte (69 % vs 58 %). Le traitement de maintenance par bevacizumab était, quant à lui, moins fréquemment réalisé chez les patients avec métastases cérébrales (59 vs 64 %). Le suivi médian de la cohorte était de 10,8 mois (bornes : 0,2-34,1). Les médianes de survie sans progression et de survie globale ne présentaient pas de différence significative entre les patients avec et sans métastases cérébrales (pour la SSP : 6,5 mois (IC₉₅ % : 5,7-8,1) vs 6,9 mois (IC₉₅ % : 5,9-7,6), HR = 1,08 (IC₉₅ % : 0,83-1,39), $p = 0,57$; pour la SG : 14,5 mois (IC₉₅ % : 10,0) vs 12,5 mois (IC₉₅ % : 10,1-14,7), HR = 0,85 (IC₉₅ % : 0,62-1,18), $p = 0,33$). Les taux de survie à 12 mois et à 18 mois mesurés dans chacun des groupes étaient respectivement de 56 % et 40 % et de 52 % et 36 %. En analyse multivariée ajustée au score ECOG, au sexe, et aux doublets de chimiothérapie associés au bevacizumab, la présence de métastases cérébrales à l'inclusion ne constituait pas un facteur pronostique indépendant pour la survie globale. Des incidences similaires de toxicités de tous grades et de grades 3-4 ont été observées. Six cas d'hémorragies de grades 3-4 imputables au bevacizumab, dont un cas d'hémorragie cérébrale, ont été rapportés chez les patients sans métastases cérébrales, tandis qu'aucun effet indésirable de cette nature n'a été rapporté chez les patients présentant des métastases cérébrales [BENNOUNA2017] (NP3).

- ◆ **Séquençage thérapeutique du traitement systémique et du traitement local des métastases cérébrales**

Plusieurs études récentes ont étudié le bénéfice apporté par les traitements locaux des métastases cérébrales, et en particulier la radiothérapie, en fonction de leur timing de réalisation par rapport à l'initiation du traitement systémique.

- IMMUNOTHÉRAPIES

Concernant les immunothérapies, les données comparatives disponibles à la date de publication de ce thésaurus restent limitées, non spécifiques à la 1^{re} ligne de traitement et majoritairement issues de données rétrospectives.

Dans la méta-analyse META-L-BRAIN, qui évaluait majoritairement des traitements anti-PD-1 en monothérapie, aucune différence significative entre les patients présentant des métastases cérébrales non prétraitées ou actives (n = 259) et les patients présentant des métastases cérébrales prétraitées avant l'initiation de l'immunothérapie (n = 307) n'a été observée sur le taux de réponse intracrânienne (RR = 1,26 ; IC₉₅ % : 0,57-2,79 ; 4 études ; n = 146 ; I² = 0 %, p = 0,58) et sur le taux de contrôle intracrânien (RR = 0,88 ; IC₉₅ % : 0,55-1,43 ; 5 études ; n = 117 ; I² = 0 %, p = 0,62). Les modalités de traitement local des métastases cérébrales n'étaient pas précisées [DE ALENCAR2021] (NP4).

Dans l'étude rétrospective de Sun *et al.* 2020, qui évaluait le pembrolizumab en monothérapie ou en association à la chimiothérapie, les patients dont les métastases cérébrales étaient non prétraitées (n = 96) présentaient une survie sans progression et une survie globale inférieure numériquement, mais non statistiquement significative, par rapport à ceux dont les lésions étaient prétraitées localement (n = 30) (médianes de SSP : 5,0 mois vs 11,1 mois, p = 0,051 ; médianes de SG : 11,2 mois vs 23,6 mois, p = 0,104). Dans l'effectif qui présentait des métastases cérébrales prétraitées, la survie sans progression et la survie globale étaient similaires entre les patients dont le traitement local avait été effectué dans les 30 jours avant l'initiation du pembrolizumab (n = 45) et ceux dont le traitement local remontait à plus de 30 jours (n = 51) (médianes de SSP : 9,8 mois vs 11,5 mois, p = 0,318 ; médianes de SG : 24,3 mois vs 17,8 mois, p = 0,922). Les modalités de traitement local effectuées chez les patients prétraités reposaient sur la radiochirurgie stéréotaxique (n = 67), la radiothérapie encéphalique en totalité (n = 33) et la résection chirurgicale (n = 32), seules ou associées [SUN2020] (NP4).

Dans l'étude rétrospective d'Hendricks *et al.* 2019, qui évaluait majoritairement des traitements anti-PD-1 en monothérapie, les patients avec des métastases cérébrales actives (n = 100) étaient significativement plus concernés par les cas de progression intracrânienne (avec ou sans progression systémique) que les patients dont les lésions étaient stables (n = 121), avec des taux de progression intracrânienne respectifs de 54,2 % vs 30 % (p < 0,001). Cette étude concernant la 2^e ligne de traitement en médiane, il est à noter qu'un certain pourcentage de patients avec des métastases cérébrales actives avaient reçu un traitement local au cours de leur parcours de soins et présentaient des lésions en croissance à l'imagerie cérébrale et non traitées localement lors de l'initiation de l'immunothérapie. Aussi, cet effectif et l'effectif présentant des métastases cérébrales stables avaient été respectivement prétraités par chirurgie dans 19,0 % et 9,0 % des cas et par radiothérapie dans 43,0 % et 90,9 % des cas [HENDRICKS2019] (NP4).

- CHIMIOTHÉRAPIES ± ANTI-VEGF

METAL2 (GFPC 02-13) est un essai clinique de phase III, multicentrique et randomisé en ouvert, dont l'objectif était de démontrer la supériorité d'un séquençage thérapeutique expérimental par chimiothérapie de 1^{re} ligne suivie d'une radiothérapie réalisée uniquement en cas de progression cérébrale par rapport à un séquençage thérapeutique de référence par radiothérapie initiale suivie de la même chimiothérapie de 1^{re} ligne. L'essai a été stoppé prématurément en raison d'une lenteur de recrutement. Il a inclus 91 patients atteints de CBNPC non épidermoïde non muté EGFR ou ALK et présentant des métastases cérébrales asymptomatiques (au diagnostic ou à l'issue d'un traitement anti-convulsant ou corticoïde). L'effectif avait un âge médian de 60 ans, était décrit en bon état général (PS 0-1) et présentait un nombre médian de 3 métastases cérébrales. Le protocole de chimiothérapie administré dans les deux bras de traitement était un doublet cisplatine (75 mg/m²)/pemetrexed (500 mg/m²) associé au bevacizumab (7,5 mg/kg à J1 toutes les 3 semaines à partir du 2^e cycle) chez les patients éligibles (41,7 % de l'effectif). Le carboplatine (AUC 6) constituait une option de traitement en cas de contre-indication au cisplatine. Un traitement de maintenance par pemetrexed ± bevacizumab était proposé à l'issue de 4 cycles du traitement d'induction en cas d'absence de progression ou de toxicité résiduelle. Les patients ont été randomisés 1:1 entre le bras expérimental (chimiothérapie « ChT », n = 46) et le bras comparateur (brain radiotherapy « BR », n = 45). Les deux bras ont présenté une durée de traitement d'induction comparable (4 cycles). En revanche, la proportion de patients ayant reçu un traitement de maintenance était plus importante

dans le bras ChT par rapport au bras BR (60,1 % vs 42,2 %, p = NS), avec une différence significative lorsque la maintenance comprenait du bevacizumab (36,0 % vs 15,6 %, p < 0,03). Une différence significative de recours à la radiothérapie a été observée entre le bras ChT et le bras BR (20 % vs 87 % ; p < 0,001 ; 6 patients du bras BR n'ayant pas reçu de radiothérapie initiale pour cause de décès ou de progression). À l'issue d'un suivi médian de 28 mois, aucune différence significative entre les deux bras de traitement n'a été observée sur la survie sans progression (4,8 mois (IC₉₅ % : 2,4-6,5) vs 4,7 mois (IC₉₅ % : 3,4 vs 7,5)), sur la survie globale (8,3 mois (IC₉₅ % : 4,5-11,5) vs 8,5 mois (IC₉₅ % : 5,6-11,1)), sur le taux de réponse intracrânienne (13 % vs 27 %, p = 0,064) et sur le taux de réponse extra-crânien (41 % vs 30 %, p = 0,245). Les taux de survenue de toxicités de grades 3-4 étaient respectivement de 62,2 % et 46,7 % dans le bras ChT et dans le bras BR [MONNET2021] (NP2).

3.2.2. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant des métastases hépatiques ?

♦ Points clés et niveaux de preuve des études sélectionnées

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS*	NIVEAUX DE PREUVE
Patients présentant des métastases hépatiques			
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[GADGEEL2020] KEYNOTE-189	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab + sels de platine + pemetrexed vs sels de platine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	115	NP4
[WEST2019] IMPOWER130	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel vs carboplatine + nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	100	NP4
[NISHIO2021] IMPOWER132	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + sels de platine + pemetrexed vs sels de platine + pemetrexed. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	73	NP4
[NOGAMI2022] IMPOWER150	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + sels de platine + paclitaxel vs bevacizumab + sels de platine + paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	109	NP4
[JOTTE2020] IMPOWER131	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel vs carboplatine + nab-paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	139	NP4
[BORGHAEI2023] CHECKMATE 227 Part 2	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel vs sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	168	NP2

ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-VEGF ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[NOGAMI2022] IMPOWER150	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes). • Traitement(s) étudié(s) : atezolizumab + bevacizumab + sels de platine + paclitaxel vs bevacizumab + sels de platine + paclitaxel. • Population : CBNPC non épidermoïde, toutes expressions de PD-L1.	109	NP4
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4			
[HELLMANN2019] CHECKMATE 227	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • Traitement(s) étudié(s) : nivolumab + ipilimumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • Population : PD-L1 ≥ 1 %.	156	NP2
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4 ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[RECK2021 - 2] CHECKMATE 9LA	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • Traitement(s) étudié(s) : nivolumab + ipilimumab + doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (2 cycles) vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (4 cycles). • Population : toutes expressions de PD-L1.	154	NP2
IMMUNOTHÉRAPIES (TOUS SCHÉMAS INCLUS)			
[EL-OSTA2019]	• Type d'étude : méta-analyse (5 essais randomisés : KEYNOTE-189, IMPOWER130, IMPOWER131, IMPOWER132, IMPOWER150). • Traitement(s) étudié(s) : associations contenant des anti-PD-1/anti-PD-L1 vs chimiothérapie à base de sels de platine. • Population : toutes expressions de PD-L1.	Non précisé	NP4
[YIN2022]	• Type d'étude : méta-analyse de réseau (8 essais randomisés : KEYNOTE-189, IMPOWER130, IMPOWER131, IMPOWER132, IMPOWER150, CHECKMATE 227, CHECKMATE 9LA, données poolées de CHECKMATE 017 et CHECKMATE 057). • Traitement(s) étudié(s) : associations contenant des anti-PD-1/anti-PD-L1 vs chimiothérapie à base de sels de platine. • Population : toutes expressions de PD-L1.	1 141	NP4
[XIA2022]	• Type d'étude : méta-analyse (16 essais randomisés). • Traitement(s) étudié(s) : associations contenant des anti-PD-1/anti-PD-L1 vs chimiothérapie à base de sels de platine. • Population : toutes expressions de PD-L1.	1 329	NP3
	• Type d'étude : méta-analyse (14 études observationnelles). • Traitement(s) étudié(s) : associations contenant des anti-PD-1/anti-PD-L1 vs chimiothérapie à base de sels de platine. • Population : toutes expressions de PD-L1.	1 102	NP4

* Effectif de patients présentant des métastases hépatiques au diagnostic dans ces études.

♦ **Patients présentant des métastases hépatiques**

Si les patients présentant des métastases hépatiques n'étaient pas exclus des études pivots d'immunothérapie en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique, seuls quelques essais rapportent des données spécifiques sur cette population, toutes issues d'analyses en sous-groupes et correspondant à des objectifs exploratoires. Il est à noter qu'aucun essai ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie ne présentait de résultats chez les patients présentant des métastases hépatiques à la date de publication de cette synthèse.

- ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE

Six essais ayant évalué des anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association à la chimiothérapie ont rapporté, dans leurs analyses en sous-groupes, des résultats de survie sans progression et/ou de survie globale chez des patients présentant des métastases hépatiques. Leurs résultats sont reportés dans le tableau 55.

Quatre d'entre eux concernaient spécifiquement la 1^{re} ligne de traitement des CBNPC non épidermoïdes au stade métastatique, quelle que soit l'expression de PD-L1. Le premier, KEYNOTE-189, est une étude de phase III, multicentrique, randomisée 2:1 en double-aveugle, qui visait à démontrer la supériorité du pembrolizumab en association avec un doublet sels de platine/pemetrexed par rapport à la même chimiothérapie administrée avec un placebo. Elle a été réalisée sur un effectif de 616 patients sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK, parmi lesquels 115 sujets présentaient des métastases hépatiques. Les résultats actualisés de l'étude publiés en 2020 rapportent des données spécifiques à ce sous-groupe de patients. À l'issue d'un suivi médian de 22,0 mois (19,5-25,2), la survie globale était significativement améliorée par rapport au bras contrôle à la fois chez les patients présentant des métastases hépatiques (HR = 0,62 ; IC₉₅ % : 0,39-0,98) et chez les patients ne présentant pas de métastases hépatiques (HR = 0,58 ; IC₉₅ % : 0,45-0,74). Chez les patients avec des métastases hépatiques, la médiane de survie globale et le taux de survie à 12 mois étaient respectivement de 12,6 mois (IC₉₅ % : 8,1-19,1) et 51 % dans le groupe traité par l'association contenant le pembrolizumab vs 6,6 mois (IC₉₅ % : 4,6-7,6) et 30,6 % dans le groupe traité par l'association avec placebo. Chez les patients sans métastases hépatiques, la médiane de survie globale et le taux de survie à 12 mois étaient respectivement de 23,7 mois (IC₉₅ % : 20,1-25,9) et 73,6 % dans le groupe traité par l'association contenant le pembrolizumab vs 13,2 mois (IC₉₅ % : 10,0-16,4) et 53,5 % dans le groupe traité par l'association avec placebo. Les taux de survenue de toxicités de grade ≥ 3 chez les patients avec et sans métastases hépatiques étaient respectivement de 69,2 % et 72,4 % dans le groupe pembrolizumab et de 72,9 % et 64,9 % dans le groupe placebo [GADGEEL2020] (NP4).

Les trois autres essais menés dans les formes non épidermoïdes étaient des études de phase III multicentriques et randomisées en ouvert ayant évalué l'atezolizumab en association à une chimiothérapie. IMPOWER130 a comparé l'atezolizumab associé à un doublet carboplatine/nab-paclitaxel par rapport à la même chimiothérapie administrée seule chez 723 patients. L'analyse en sous-groupes a été réalisée sur la population en intention de traiter sans altérations EGFR ou ALK (n = 679). La survie globale était amoindrie et la survie sans progression n'était pas améliorée par rapport au bras contrôle chez les 100 patients présentant des métastases hépatiques (pour la SG : HR = 1,04 (IC₉₅ % : 0,63-1,72) ; pour la SSP : HR = 0,93 (IC₉₅ % : 0,59-1,47)). Elles étaient améliorées chez les patients sans métastases hépatiques (pour la SG : 0,73 (IC₉₅ % : 0,57-0,92) ; pour la SSP : 0,59 (IC₉₅ % : 0,49-0,71)) [WEST2019] (NP4). IMPOWER132 a comparé l'atezolizumab en association à un sel de platine et au pemetrexed par rapport au même doublet administré seul sur un effectif de 578 patients (1,2 % présentant une mutation de l'EGFR). Chez les 73 patients avec des métastases hépatiques, la survie globale n'était pas améliorée par rapport au bras contrôle (HR = 0,96 ; IC₉₅ % : 0,58-1,58) et l'amélioration de la survie sans progression n'était pas significative (HR = 0,77 ; IC₉₅ % : 0,47-1,25). La réduction du risque instantané n'était pas non plus significative chez les patients sans métastases hépatiques, à la fois sur la survie globale (HR = 0,86 ; IC₉₅ % : 0,69-1,06) et sur la survie sans progression (HR = 0,77 ; IC₉₅ % : 0,47-1,25). Il est à noter que l'étude IMPOWER132 n'a pas rapporté d'amélioration statistiquement significative de la survie globale dans sa population en ITT [NISHIO2021] (NP4). Enfin, IMPOWER150 présentait un bras de traitement atezolizumab/carboplatine/paclitaxel qui a été comparé à un bras contrôle bevacizumab/carboplatine/paclitaxel dans les analyses exploratoires finales de l'essai publiées en 2022. Ces dernières ont rapporté des résultats d'efficacité et de tolérance chez les 109 patients ayant bénéficié de ces protocoles de traitement et qui présentaient des métastases hépatiques au diagnostic. Ce sous-groupe incluait respectivement 9 et 7 patients avec une mutation de l'EGFR dans chaque bras de traitement. L'association atezolizumab/carboplatine/paclitaxel n'a pas amélioré la survie globale par rapport au bras comparateur (HR = 1,01 ; IC₉₅ % : 0,68-1,51), avec des médianes respectives de 7,7 mois et 9,1 mois. Elle présentait un profil de tolérance plus favorable, avec 37,3 % d'effets indésirables de grades 3-4 vs 54,5 % dans le bras bevacizumab/carboplatine/paclitaxel et un taux d'arrêt de traitement lié à la survenue d'une toxicité de 11,8 % vs 36,4 % [NOGAMI2022] (NP4).

Un essai concernait la 1^{re} ligne de traitement des formes épidermoïdes métastatiques, toujours quelle que soit l'expression de PD-L1. IMPOWER131 est une étude de phase III multicentrique, randomisée en ouvert, réalisée sur 1 021 patients et ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab en association avec un doublet

carboplatine/nab-paclitaxel et de l'atezolizumab en association avec un doublet carboplatine/paclitaxel par rapport au doublet carboplatine/nab-paclitaxel administré seul. Les résultats du groupe atezolizumab/carboplatine/paclitaxel n'ayant pas été présentés, les analyses d'efficacité ont été réalisées sur un effectif de 683 patients, parmi lesquels 139 sujets présentaient des métastases hépatiques. Dans cette population, l'association atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel a montré un effet délétère sur la survie globale (HR = 1,09 ; IC₉₅ % : 0,76-1,58) et n'a pas apporté d'amélioration significative de la survie sans progression (HR = 0,77 ; IC₉₅ % : 0,54-1,10) par rapport au bras contrôle. Chez les patients sans métastases hépatiques, l'association améliorait la survie globale et la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie (pour la SG : HR = 0,80 ; IC₉₅ % : 0,65-0,99 ; pour la SSP : HR = 0,68 ; IC₉₅ % : 0,56-0,82). De manière similaire à l'étude IMPOWER132, il est à noter que l'étude IMPOWER131 n'a pas satisfait à un de ses co-critères principaux (survie globale dans la population en ITT) [JOTTE2020] (NP4). Enfin, le cinquième essai était mené à la fois dans les formes épidermoïdes et non épidermoïdes. CHECKMATE 227 Part 2 est une étude de phase III multicentrique et randomisée en ouvert qui a comparé l'association nivolumab/chimiothérapie à la chimiothérapie standard en 1^{re} ligne de traitement chez 755 patients présentant un CBNPC métastatique non muté EGFR ou ALK. Au total, 168 sujets présentaient des métastases hépatiques. Dans l'analyse en sous-groupes présélectionnés réalisée dans la population en ITT, l'association nivolumab/chimiothérapie améliorait la survie globale par rapport à la chimiothérapie à la fois chez les patients avec des métastases hépatiques (médianes de SG : 15,5 mois vs 11,1 mois ; HR = 0,72 ; IC₉₅ % : 0,50-1,03) et sans métastases hépatiques (médianes de SG : 20,5 mois vs 16,4 mois ; HR = 0,84 ; IC₉₅ % : 0,68-1,03), avec néanmoins une absence de significativité statistique. Pour l'analyse menée sur la part de l'effectif présentant un CBNPC non épidermoïde (n = 543), l'amélioration de la survie globale était également non significative chez les patients avec des métastases hépatiques (médianes de SG : 15,2 mois vs 11,1 mois ; HR = 0,81 ; IC₉₅ % : 0,53-1,26) et sans métastases hépatiques (médianes de SG : 20,7 mois vs 17,7 mois ; HR = 0,87 ; IC₉₅ % : 0,68-1,12) [BORGHAEI2023] (NP2).

Tableau 55. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association avec une chimiothérapie vs chimiothérapie standard, chez des patients présentant des métastases hépatiques

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Population étudiée	Métastases hépatiques	Nb de patients	SG (Hazard ratio)	SSP (Hazard ratio)
KEYNOTE-189 [GADGEEL2020]	Pembrolizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed*	Non épi., toutes expressions de PD-L1	Oui	115	0,62 (IC ₉₅ % : 0,39-0,98)	Non rapportée
			Non	501	0,58 (IC ₉₅ % : 0,45-0,74)	Non rapportée
IMPOWER130 [WEST2019]	Atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel*	Non épi., toutes expressions de PD-L1	Oui	100	1,04 (IC ₉₅ % : 0,63-1,72)	0,93 (IC ₉₅ % : 0,59-1,47)
			Non	579	0,73 (IC ₉₅ % : 0,57-0,92)	0,59 (IC ₉₅ % : 0,49-0,71)
IMPOWER132 [NISHIO2021]	Atezolizumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed	Non épi., toutes expressions de PD-L1	Oui	73	0,96 (IC ₉₅ % : 0,58-1,58)	0,77 (IC ₉₅ % : 0,47-1,25)
			Non	505	0,86 (IC ₉₅ % : 0,69-1,06)	0,56 (IC ₉₅ % : 0,46-0,69)
IMPOWER150 [NOGAMI2022]	Atezolizumab + carboplatine + paclitaxel	Non épi., toutes expressions de PD-L1	Oui	109	1,01 (IC ₉₅ % : 0,68-1,51)	Non rapportée
IMPOWER131 [JOTTE2020]	Atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel	Epidermoïde, toutes expressions de PD-L1	Oui	139	1,09 (IC ₉₅ % : 0,76-1,58)	0,77 (IC ₉₅ % : 0,54-1,10)
			Non	544	0,80 (IC ₉₅ % : 0,65-0,99)	0,68 (IC ₉₅ % : 0,56-0,82)
CHECKMATE 227 Part 2 [BORGHAEI2023]	Nivolumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	Toutes histologies, toutes expressions de PD-L1	Oui	168	0,72 (IC ₉₅ % : 0,50-1,03)	Non rapportée
			Non	587	0,84 (IC ₉₅ % : 0,68-1,03)	Non rapportée
		Non épi., toutes expressions de PD-L1	Oui	116	0,81 (IC ₉₅ % : 0,53-1,26)	Non rapportée
			Non	427	0,87 (IC ₉₅ % : 0,68-1,12)	Non rapportée

* Associations bénéficiant d'une AMM à la date de publication de ce thésaurus.

- *ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-VEGF ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE*

Un essai multicentrique et randomisé de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association avec un anti-VEGF et une chimiothérapie en 1^{re} ligne de traitement a rapporté des résultats de survie globale chez les patients présentant des métastases hépatiques (formes non épidermoïdes). Ses résultats principaux sont reportés dans le tableau 56.

Les analyses exploratoires finales de l'essai IMPOWER150 ont rapporté les résultats d'efficacité et de tolérance de l'association atezolizumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel en comparaison à l'association bevacizumab/carboplatine/paclitaxel chez les 109 patients ayant bénéficié de ces protocoles de traitement et qui présentaient des métastases hépatiques au diagnostic. L'association atezolizumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel a montré une amélioration non significative de la survie globale par rapport au bras comparateur dans cette population (HR = 0,68 ; IC₉₅ % : 0,45-1,02), avec des médianes respectives de 13,2 mois et 9,1 mois. Les taux de survenue d'un effet indésirable de grades 3-4, d'un effet indésirable de grade 5 et d'un arrêt de traitement lié à une toxicité étaient respectivement de 52,1 %, 6,3 % et 33,3 % dans le groupe traité par l'association atezolizumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel et de 54,5 %, 3,6 % et 36,4 % dans le groupe contrôle [NOGAMI2022] (NP4).

- *ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4*

Un essai multicentrique et randomisé de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association avec un anti-CTLA-4 en 1^{re} ligne de traitement a rapporté des résultats de survie globale chez les patients présentant des métastases hépatiques. Ses résultats principaux sont reportés dans le tableau 56.

Dans l'essai CHECKMATE 227, les analyses en sous-groupes préspecifiés étaient menées sur un effectif de 793 patients exprimant PD-L1 ≥ 1 %, sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK, et comparaient la combinaison nivolumab/ipilimumab à la chimiothérapie standard de 1^{re} ligne à base de sels de platine. L'association nivolumab/ipilimumab a montré un effet délétère sur la survie globale chez les 156 patients présentant des métastases hépatiques par rapport au bras contrôle (HR = 1,05 ; IC₉₅ % : 0,74-1,49 ; médianes de SG : 9,5 mois vs 11,9 mois). À l'inverse, une augmentation de la survie globale a été observée chez les patients sans métastases hépatiques (HR = 0,76 ; IC₉₅ % : 0,63-0,92 ; médianes de SG : 19,9 mois vs 16,3 mois) [HELLMANN2019] (NP2).

- *ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UN ANTI-CTLA-4 ET À UNE CHIMIOTHÉRAPIE*

Un essai multicentrique et randomisé de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association avec un anti-CTLA-4 et à une chimiothérapie en 1^{re} ligne de traitement a rapporté des résultats de survie globale chez les patients présentant des métastases hépatiques. Ses résultats principaux sont reportés dans le tableau 56.

L'essai CHECKMATE 9LA s'est intéressé à l'efficacité de la combinaison nivolumab/ipilimumab en association à 2 cycles de chimiothérapie standard à base de sels de platine par rapport à 4 cycles de la même chimiothérapie administrée seule chez 719 patients, sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK. Au total, 154 patients présentaient des métastases hépatiques lors de leur inclusion dans l'étude. Dans les analyses en sous-groupes préspecifiés actualisées à 2 ans (suivi médian de 30,7 mois), l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie a montré une amélioration non significative de la survie globale chez les patients avec des métastases hépatiques par rapport au bras comparateur (HR = 0,85 ; IC₉₅ % : 0,60-1,20), avec des médianes respectives de 10,2 mois (IC₉₅ % : 7,4-12,4) vs 8,1 mois (IC₉₅ % : 6,6-9,8). La survie globale était améliorée chez les patients sans métastases hépatiques (HR = 0,72 ; IC₉₅ % : 0,59-0,87), avec des médianes respectives de 19,3 mois (IC₉₅ % : 15,5-22,7) vs 12,4 mois (IC₉₅ % : 10,4-14,4) [RECK2021 - 2] (NP2).

Tableau 56. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association avec d'autres agents thérapeutiques (anti-VEGF ou anti-CTLA-4) et/ou une chimiothérapie vs chimiothérapie standard, chez des patients présentant des métastases hépatiques

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Population étudiée	Métastases hépatiques	Nb de patients	SG (Hazard ratio)	SSP (Hazard ratio)
IMPOWER150 [NOGAMI2022]	Atezolizumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel*	Non épi., toutes expressions de PD-L1	Oui	109	0,68 (IC ₉₅ % : 0,45-1,02)	Non rapportée
CHECKMATE 227 [HELLMANN2019]	Nivolumab/ipilimumab	Toutes histologies, PD-L1 ≥ 1 %	Oui	156	1,05 (IC ₉₅ % : 0,74-1,49)	Non rapportée
			Non	637	0,76 (IC ₉₅ % : 0,63-0,92)	Non rapportée
CHECKMATE 9LA [RECK2021 - 2]	Nivolumab/ipilimumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel ^{a*}	Toutes histologies, toutes expressions de PD-L1	Oui	154	0,85 (IC ₉₅ % : 0,60-1,20)	Non rapportée
			Non	565	0,72 (IC ₉₅ % : 0,59-0,87)	Non rapportée

* Associations bénéficiant d'une AMM à la date de publication de ce thésaurus.

^a 2 cycles de chimiothérapie à l'induction du traitement.

• IMMUNOTHÉRAPIES (TOUS SCHÉMAS INCLUS)

Plusieurs méta-analyses, menées sur la base des essais pivots et concernant à la fois les monothérapies ou les combinaisons de traitement, se sont intéressées à l'efficacité des immunothérapies chez les patients présentant des métastases hépatiques.

La méta-analyse publiée en 2019 par El-Osta *et al.* s'est intéressée à l'impact des métastases hépatiques sur les résultats de survie globale et de survie sans progression de 5 études randomisées de phase III ayant comparé des associations immunothérapie/chimiothérapie ($\pm$ anti-VEGF) à la chimiothérapie standard à base de sels de platine en 1^{re} ligne de traitement des CBNPC métastatiques. Les 5 essais concernés avaient évalué les combinaisons à base d'atezolizumab (IMPOWER130, IMPOWER131, IMPOWER132, IMPOWER150), d'atezolizumab + bevacizumab (IMPOWER150) et de pembrolizumab (KEYNOTE-189). Les résultats présentés dans l'analyse en sous-groupes ont montré que le bénéfice de l'immunothérapie associée à la chimiothérapie ($\pm$ anti-VEGF) était retrouvé en survie sans progression et en survie globale à la fois chez les patients présentant des métastases hépatiques et chez les patients sans métastases hépatiques (pour la SSP : HR = 0,68 (IC₉₅ % : 0,53-0,87) vs HR = 0,63 (IC₉₅ % : 0,53-0,75) ; pour la SG : HR = 0,73 (IC₉₅ % : 0,54-0,99) vs HR = 0,74 (IC₉₅ % : 0,63-0,87)). La différence d'efficacité entre les deux sous groupes n'était pas significative en survie sans progression comme en survie globale (p = NS). L'analyse restreinte aux schémas thérapeutiques contenant de l'atezolizumab précise que le gain de survie sans progression et de survie globale n'était significatif que pour l'association atezolizumab/bevacizumab/chimiothérapie par rapport aux associations atezolizumab/chimiothérapie (pour la SSP : HR = 0,41 (IC₉₅ % : 0,26-0,62) vs HR = 0,84 (IC₉₅ % : 0,65-1,08) ; p < 0,001 ; pour la SG : HR = 0,52 (IC₉₅ % : 0,33-0,82) vs HR = 0,94 (IC₉₅ % : 0,68-1,29) ; p = 0,04). L'hétérogénéité des données disponibles pour les groupes de patients avec et sans métastases hépatiques dans l'ensemble des essais inclus est soulignée par les auteurs [EL-OSTA2019] (NP4).

La méta-analyse en réseau de Yin *et al.* 2022 avait pour objectif d'effectuer une comparaison indirecte des schémas d'immunothérapies de 1^{re} ligne chez les patients présentant des métastases hépatiques. Elle a inclus 8 essais de phase III randomisés et contrôlés, regroupant un effectif total de 1 141 patients avec des métastases hépatiques. Sept études avaient évalué les combinaisons à base d'atezolizumab + chimiothérapie (IMPOWER130, IMPOWER131, IMPOWER132, IMPOWER150), d'atezolizumab + bevacizumab + chimiothérapie (IMPOWER150), de pembrolizumab + chimiothérapie (KEYNOTE-189), de nivolumab + ipilimumab (CHECKMATE 227) et de nivolumab + ipilimumab + 2 cycles de chimiothérapie (CHECKMATE 9LA), tandis que la 8^e étude concernait le nivolumab en monothérapie en 2^e ligne de traitement (données poolées de CHECKMATE 017 et CHECKMATE 057). L'analyse de la survie globale a été réalisée sur les 9 essais cliniques, avec la chimiothérapie standard et l'association bevacizumab/chimiothérapie comme groupes contrôles de référence. Le classement

des scores SUCRA (surface sous la courbe de classement cumulatif) pour les traitements de 1^{re} ligne suggère que l'association pembrolizumab/chimiothérapie constitue le schéma thérapeutique le plus efficace sur la survie globale chez les patients présentant des métastases hépatiques (0,794), suivi de l'association atezolizumab/bevacizumab/chimiothérapie (0,765), de l'association nivolumab/ipilimumab (0,421), de la chimiothérapie standard (0,329), de l'association atezolizumab/chimiothérapie (0,276) et de l'association bevacizumab/chimiothérapie (0,169). Seule la comparaison indirecte entre les associations pembrolizumab/chimiothérapie et atezolizumab/chimiothérapie a atteint la significativité statistique (HR = 0,58 ; IC₉₅ % : 0,34-0,99). L'analyse de survie sans progression a été réalisée sur 6 essais cliniques avec les mêmes groupes contrôles de référence. Les scores SUCRA suggèrent ici que l'association atezolizumab/bevacizumab/chimiothérapie était associée au meilleur bénéfice de survie sans progression chez les patients avec des métastases hépatiques (0,875), suivi par l'association pembrolizumab/chimiothérapie (0,767), l'association atezolizumab/chimiothérapie (0,457), l'association bevacizumab/chimiothérapie (0,211) et la chimiothérapie standard (0,189). Seule la comparaison indirecte entre les associations atezolizumab/bevacizumab/chimiothérapie et atezolizumab/chimiothérapie a atteint la significativité statistique (HR = 0,50 ; IC₉₅ % : 0,28-0,91) [YIN2022] **(NP4)**.

Enfin, une revue systématique de la littérature et méta-analyse publiée par Xia *et al.* en 2022 a cherché à évaluer la relation entre la présence de métastases hépatiques et l'efficacité des traitements d'immunothérapie à partir des données de 16 essais randomisés contrôlés et 14 études observationnelles menées dans les cancers bronchopulmonaires. Une première analyse a été réalisée à partir de 12 essais randomisés et contrôlés menés dans le CBNPC ayant inclus un total de 7 695 patients, parmi lesquels 1 329 (17 %) présentaient des métastases hépatiques. La majorité des essais étaient des études de phase III (11/12), menés en 1^{re} ligne de traitement (10/12, tous de phase III) et concernant les schémas thérapeutiques suivants associés ou non à la chimiothérapie : atezolizumab, atezolizumab/bevacizumab, nivolumab/ipilimumab, pembrolizumab, tislelizumab, sintilimab et sugemalimab (les bras comparateurs étaient la chimiothérapie standard dans 10 études, l'association bevacizumab/chimiothérapie dans 1 étude et le placebo dans 1 étude). Les résultats poolés de survie sans progression, disponibles dans les 12 essais, ont montré que les traitements d'immunothérapie étaient associés à une diminution du risque de progression par rapport au bras comparateur chez les patients avec et sans métastases hépatiques (respectivement HR = 0,77 ; IC₉₅ % : 0,61-0,97 et HR = 0,64 ; IC₉₅ % : 0,56-0,74), avec un bénéfice significativement moins important chez les patients avec des métastases hépatiques (HR = 1,19 ; IC₉₅ % : 1,02-1,39 ; p = 0,029). De la même manière, les résultats poolés de survie globale, mesurés à partir des données de 8 essais, ont montré une diminution du risque de décès par rapport au bras comparateur à la fois chez les patients avec et sans métastases hépatiques (respectivement HR = 0,78 ; IC₉₅ % : 0,68-0,90 (n = 1 245) et HR = 0,72 ; IC₉₅ % : 0,67-0,78 (n = 5 614)). La réduction de l'efficacité des traitements sur la survie globale associée à la présence de métastases hépatiques était ici non significative (HR = 1,10 ; IC₉₅ % : 0,94-1,29 ; p = 0,24). Les analyses en sous-groupes réalisées en fonction de la ligne de traitement ne montraient pas non plus de différence significative en survie globale entre les patients avec et sans métastases hépatiques lorsque l'immunothérapie était administrée en 1^{re} ligne (p = 0,28 ; 6 essais ; respectivement HR = 0,79 ; IC₉₅ % : 0,67-0,92 (n = 1 002) et HR = 0,72 ; IC₉₅ % : 0,66-0,79 (n = 4 720) par rapport au bras comparateur) **(NP3)**. La seconde analyse proposée dans l'étude a été menée à partir des analyses multivariées de survie globale réalisées dans 14 études observationnelles non comparatives ayant évalué des traitements d'immunothérapie chez des patients présentant un CBNPC (13 essais) ou un CBPC (1 essai). Les agents thérapeutiques évalués étaient le nivolumab, le pembrolizumab, l'atezolizumab ou des anti-PD-1/anti-PD-L1 non précisés, administrés en 1^{re} ligne dans 4 essais, en monothérapie dans 13 essais et associés à une chimiothérapie dans 3 essais. L'effectif total inclus dans l'analyse était de 6 364 patients, parmi lesquels 1 102 (17 %) présentaient des métastases hépatiques. La présence de métastases hépatiques a été identifiée comme étant un facteur pronostique indépendant de réduction de la survie globale chez les patients traités par immunothérapie (p < 0,0001), avec un HR poolé rapporté de 1,21 (IC₉₅ % : 1,17-1,27) en faveur des patients sans métastases hépatiques [XIA2022] **(NP4)**.

3.2.3. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant des métastases osseuses ?

◆ Points clés et niveaux de preuve des études sélectionnées

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS*	NIVEAUX DE PREUVE
Patients présentant des métastases osseuses			
IMMUNOTHÉRAPIES			
[BORGHAEI2023] CHECKMATE 227 Part 2	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel vs sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel. • <u>Population</u> : CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.	228	NP2
[HELLMANN2019] CHECKMATE 227	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + ipilimumab vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • <u>Population</u> : PD-L1 ≥ 1 %.	208	NP2
[RECK2021 - 2] CHECKMATE 9LA	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes présélectionnés). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : nivolumab + ipilimumab + doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (2 cycles) vs doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (4 cycles). • <u>Population</u> : toutes expressions de PD-L1.	207	NP2
[LIU2023]	• <u>Type d'étude</u> : revue systématique et méta-analyse (13 études). • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 (<i>toutes lignes de traitement</i>). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé, toutes expressions de PD-L1.	Non précisé	NP4
[QIANG2022]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab en monothérapie ou en association à la chimiothérapie (<i>toutes lignes de traitement</i>). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé, toutes expressions de PD-L1.	110 (58 traités en 1 ^{re} ligne)	NP4
[QIN2021]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie (<i>toutes lignes de traitement</i>). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé, toutes expressions de PD-L1.	124 (91 traités en 1 ^{re} ligne)	NP4
[ASANO2023]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie (<i>toutes lignes de traitement</i>). • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé, toutes expressions de PD-L1.	55 (15 traités en 1 ^{re} ligne)	NP4
CHIMIOTHÉRAPIES			
[RINALDI2018]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : chimiothérapie (93 %), anti-EGFR (7 %) • <u>Population</u> : CBNPC de stade avancé.	264	NP4

* Effectif de patients présentant des métastases osseuses au diagnostic dans ces études.

◆ Patients présentant des métastases osseuses

Contrairement aux cas des localisations métastatiques cérébrales et hépatiques, peu de données issues d'essais cliniques randomisés sont aujourd'hui spécifiquement disponibles chez les patients présentant un CBNPC métastatique avec des métastases osseuses et traités en 1^{re} ligne par immunothérapie. Plusieurs études menées

en vie réelle ont récemment permis d’apporter des informations sur le bénéfice des immunothérapies et des chimiothérapies dans cette population de patients.

• IMMUNOTHÉRAPIES

Seuls 3 essais pivot ayant évalué l’immunothérapie en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique apportent des données spécifiques sur les patients présentant des métastases osseuses. Il est à noter qu’ils concernaient tous les trois des associations contenant du nivolumab. Leurs résultats principaux sont reportés dans le tableau 57.

L’essai CHECKMATE 227 Part 2 a comparé l’association nivolumab/chimiothérapie à la chimiothérapie standard en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique. Il a été mené sur un effectif de 755 patients sans mutation de l’EGFR ou translocation ALK, parmi lesquels 228 patients présentaient des métastases osseuses. Dans les analyses en sous-groupes présélectionnés, aucune différence d’efficacité n’a été rapportée en faveur de l’association nivolumab/chimiothérapie sur la survie globale des patients présentant des métastases osseuses dans la population en ITT (médianes de SG : 12,8 mois vs 11,5 ; HR = 0,97 ; IC₉₅ % : 0,72-1,31) comme dans la population présentant un CBNPC épidermoïde (médianes de SG : 12,8 mois vs 11,1 mois ; HR = 0,99 ; IC₉₅ % : 0,69-1,40). Chez les patients sans métastases osseuses, la survie globale était améliorée de manière significative chez les patients de la population en ITT (médianes de SG : 22,9 mois vs 16,4 mois ; HR = 0,76 ; IC₉₅ % : 0,61-0,96) et de manière non significative chez les patients présentant une forme non épidermoïde (médianes de SG : 23,6 mois vs 18,6 mois ; HR = 0,80 ; IC₉₅ % : 0,60-1,05) [BORGHAEI2023] (NP2).

Dans l’essai CHECKMATE 227, les analyses en sous-groupes présélectionnés étaient menées sur un effectif de 793 patients exprimant PD-L1 à plus de 1 %, sans mutation de l’EGFR ou translocation ALK, et comparaient la combinaison nivolumab/ipilimumab à la chimiothérapie standard de 1^{re} ligne à base de sels de platine. Au total, 208 des patients inclus dans cette analyse présentaient des métastases osseuses au diagnostic. L’association nivolumab/ipilimumab a montré une amélioration non significative de la survie globale par rapport à la chimiothérapie chez les patients présentant des métastases osseuses (HR = 0,75 ; IC₉₅ % : 0,55-1,03 ; médianes de SG : 13,4 mois vs 10,0 mois) et significative chez les patients sans métastases osseuses (HR = 0,81 ; IC₉₅ % : 0,67-0,99 ; médianes de SG : 18,8 mois vs 16,7 mois) [HELLMANN2019] (NP2).

L’essai CHECKMATE 9LA évaluait, quant à lui, l’efficacité de la combinaison nivolumab/ipilimumab en association à 2 cycles de chimiothérapie standard à base de sels de platine par rapport à 4 cycles de la même chimiothérapie administrée seule, quelle que soit l’expression de PD-L1. Il a été mené chez 719 patients, sans mutation de l’EGFR ou translocation ALK, parmi lesquels 207 sujets présentaient des métastases osseuses. Les analyses en sous-groupes présélectionnés actualisées à 2 ans (suivi médian de 30,7 mois) ont rapporté une amélioration significative de la survie globale par rapport au bras comparateur, à la fois chez les patients présentant des métastases osseuses (HR = 0,73 ; (IC₉₅ % : 0,54-0,99) ; médianes de SG : 11,9 mois (IC₉₅ % : 8,6-15,0) vs 8,3 mois (IC₉₅ % : 6,7-9,8)) et chez les patients sans métastases osseuses (HR = 0,74 (IC₉₅ % : 0,60-0,91) ; médianes de SG : 19,7 mois (IC₉₅ % : 15,6-23,3) et 12,4 mois (IC₉₅ % : 10,7-15,2) [RECK2021 - 2] (NP2).

Tableau 57. Résultats de survie globale (SG) dans les études pivots de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association avec un anti-CTLA-4 vs chimiothérapie standard en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique, chez des patients présentant des métastases osseuses

Nom de l’étude	Schéma thérapeutique	Population étudiée	Métastases osseuses	Nb de patients	SG (Hazard ratio)
CHECKMATE 227 Part 2 [BORGHAEI2023]	Nivolumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel	Toutes histologies, toutes expressions de PD-L1	Oui	228	0,97 (IC ₉₅ % : 0,72-1,31)
			Non	527	0,76 (IC ₉₅ % : 0,61-0,96)
		Non épi., toutes expressions de PD-L1	Oui	168	0,99 (IC ₉₅ % : 0,69-1,40)
			Non	375	0,80 (IC ₉₅ % : 0,60-1,05)

CHECKMATE 227 [HELLMANN2019]	Nivolumab/ipilimumab	Toutes histologies, PD-L1 ≥ 1 %	Oui	208	0,75 (IC ₉₅ % : 0,55-1,03)
			Non	585	0,81 (IC ₉₅ % : 0,67-0,99)
CHECKMATE 9LA [RECK2021 - 2]	Nivolumab/ipilimumab + carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ou paclitaxel†*	Toutes histologies, toutes expressions de PD-L1	Oui	207	0,73 (IC ₉₅ % : 0,54-0,99)
			Non	512	0,74 (IC ₉₅ % : 0,60-0,91)

* Associations bénéficiant d'une AMM à la date de publication de ce thésaurus.

† 2 cycles de chimiothérapie à l'induction du traitement

Plusieurs études menées en vie réelle ont permis d'apporter des informations supplémentaires sur l'efficacité des immunothérapies chez les patients présentant des métastases osseuses, ainsi que sur le rôle des traitements osseux et autres facteurs prédictifs de réponse. Néanmoins, il est à souligner qu'elles ne sont pas spécifiques à la 1^{re} ligne de traitement.

Une revue systématique et méta-analyse publiée en 2023 a regroupé les résultats de 13 études (10 rétrospectives, 3 prospectives) réalisées sur des populations traitées par immunothérapie dans le cadre d'un CBNPC de stade avancé et qui présentaient des données comparatives en fonction de la présence ou de l'absence de métastases osseuses. L'effectif total inclus était de 4 102 patients, parmi lesquels 26 % à 45,8 % présentaient des métastases osseuses en fonction des études (effectif non précisé). Trois des études incluses étaient spécifiques à la 1^{re} ligne de traitement et cinq ne concernaient que les lignes de traitement ultérieures. Trois études concernaient spécifiquement les immunothérapies administrées en monothérapie, sans informations disponibles sur l'expression de PD-L1, la ligne de traitement et le nombre de patients concernés. La présence de métastases osseuses était associée à une réduction de la survie globale chez les patients traités par immunothérapie (HR = 1,55 ; IC₉₅ % : 1,24-1,94 ; I² = 69 % ; p = 0,001 ; 10 études ; n non précisé). En revanche, la réduction de la survie sans progression n'était pas significative par rapport aux patients sans métastases osseuses (HR = 1,31 ; IC₉₅ % : 0,85-2,01 ; I² = 85 % ; p = 0,22 ; 7 études ; n non précisé). Le caractère hétérogène des études incluses dans ces analyses est à souligner [LIU2023] (NP4).

Une étude rétrospective chinoise a cherché à évaluer l'efficacité du pembrolizumab chez 110 patients atteints de CBNPC et présentant des métastases osseuses. La majorité de l'effectif présentait un PS 0-1 (94,5 %) et un statut mutationnel EGFR négatif (81,8 %). Le statut PD-L1 était inconnu chez près d'un patient sur deux (46,4 %), tandis que respectivement 34,8 % et 19,1 % des patients présentaient une expression de PD-L1 de 0-49 % et ≥ 50 %. Sur les 83 patients ayant bénéficié d'un traitement à visée osseuse, 68,7 % avaient bénéficié d'une thérapie systémique ciblant l'os, 13,3 % d'une radiothérapie palliative et 18,0 % des deux modalités de traitement. Le traitement par pembrolizumab était administré en monothérapie ou en association à la chimiothérapie chez respectivement 34,5 % et 65,5 % des patients. Plus de la moitié de l'effectif avait bénéficié du traitement en 1^{re} ligne (52,7 %, n = 58). Le taux de réponse objective, la médiane de survie sans progression et la médiane de survie globale étaient respectivement de 29,1 %, 7,0 mois et 14,8 mois, avec une efficacité plus importante chez les patients traités en 1^{re} ligne par rapport à ceux traités à partir de la 2^e ligne (pour l'ORR : 41,4 % vs 15,4 %, p = 0,011 ; pour la SSP : 9,0 mois vs 4,0 mois, p = 0,004 ; pour la SG : NA vs 11,5 mois, p < 0,0001). Les patients ayant bénéficié d'un traitement à visée osseuse présentaient une amélioration du taux de réponse objective et de la survie sans progression par rapport aux patients non traités localement (pour l'ORR : 34,9 % vs 11,1 %, p < 0,0001 ; pour la SSP : 8,5 mois vs 2,0 mois, p = 0,002 ; pour la SG : amélioration non significative NA vs 13,0 mois, p = 0,095). Cette amélioration était significative chez les patients ayant reçu une thérapie systémique ciblant l'os seule (p = 0,005 pour l'ORR et p = 0,003 pour la SSP) et non significative chez les patients ayant reçu une radiothérapie palliative (p = 0,231 pour l'ORR et p = 0,435 pour la SSP). Les cas de réponse partielle, de maladie stable et de progression étaient respectivement retrouvés chez : - 71,4 %, 28,6 % et 0 % des patients traités par pembrolizumab en monothérapie + traitement osseux ; - 25,0 %, 25,0 % et 50 % des patients traités par monothérapie seule ; - 43,6 %, 43,6 % et 12,8 % des patients traités par pembrolizumab en association à la chimiothérapie + traitement osseux ; - 12,5 %, 25,0 % et 62,5 % des patients traités par l'association pembrolizumab/chimiothérapie seule. L'analyse visant à identifier des marqueurs biologiques prédictifs de survie a rapporté que les patients avec des niveaux de lactate déshydrogénase (LDH) ≤ 240,5 IU/l et des rapports neutrophiles/lymphocytes (NLR) ≤ 5,55 présentaient une survie significative améliorée par rapport aux patients avec des niveaux sériques de LDH et des NLR plus élevés (pour le LDH : NA vs 10,0 mois, p < 0,000 ;

pour le NLR : NA vs 18,0 mois, $p = 0,039$). Cette étude ne présentait pas de résultats spécifiques aux patients traités en 1^{re} ligne et le risque de biais associé est à souligner [QIANG2022] (NP4).

Une étude rétrospective américaine a cherché à évaluer l'impact pronostique des métastases osseuses et l'efficacité des traitements anti-résorptifs chez des patients présentant un CBNPC métastatique et traités par immunothérapie. La cohorte analysée était composée de 330 patients, parmi lesquels 124 sujets présentaient des métastases osseuses à l'initiation de l'immunothérapie. Seul un quart de l'effectif avait reçu le traitement en 1^{re} ligne (28 %, $n = 91$), sans précision sur les schémas thérapeutiques employés (en monothérapie ou en association à une chimiothérapie). L'immunothérapie la plus administrée était le nivolumab (64 %), suivi du pembrolizumab (17 %) et de l'atezolizumab (6 %). Elle était non précisée pour 13 % des patients. L'expression de PD-L1 était inconnue dans la majorité des cas (70,9 %). Au total, 52 % des patients présentant des métastases osseuses avaient bénéficié d'un traitement anti-résorptif concomitant à l'immunothérapie (37 patients traités par biphosphonates et 28 patients traités par denosumab). La survie globale rapportée chez les patients présentant des métastases osseuses était inférieure à celles des patients sans métastases osseuses, avec des médianes respectives de 5,9 mois ($IC_{95} \% : 4,2-7,8$) vs 13,4 mois ($IC_{95} \% : 10,8-17,0$) ($p < 0,001$). Ce risque augmenté de décès était retrouvé après ajustement au score ECOG, à l'histologie, à la ligne de traitement et au fardeau métastatique osseux total ($HR = 1,57$; $IC_{95} \% : 1,19-2,08$; $p = 0,001$). Le développement de complications osseuses (*skeletal related events* ou SRE), retrouvé chez 13 % des patients inclus dans l'étude, était associé à une réduction de la survie globale (médianes de SG : 7,5 mois ($IC_{95} \% : 4,6-10,1$) vs 10,6 ($IC_{95} \% : 8,4-12,8$) ; $p = 0,041$). L'utilisation des anti-résorptifs n'a pas montré d'impact sur la survie globale ($p = 0,778$) et sur le développement des complications osseuses ($p = 0,84$). Cette étude ne présentait pas de résultats spécifiques aux patients traités en 1^{re} ligne et le risque de biais associé est à souligner [QIN2021] (NP4).

Une étude rétrospective japonaise s'est intéressée aux facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse au traitement chez 55 patients présentant un CBNPC avec des métastases osseuses et ayant reçu un traitement par immunothérapie. L'âge médian de l'effectif était de 66,3 ans, avec 33 patients présentant un PS 0-1 et 22 patients présentant un PS 2-4. La majorité des sujets présentaient un CBNPC de stade IV ($n = 52$, auxquels s'ajoutaient 3 cas au stade IIIB en récurrence métastatique), des métastases osseuses multiples ($n = 43$) et des métastases dans d'autres organes ($n = 46$). La présence d'addictions oncogéniques a été rapportée chez 9 patients (8 EGFR, 1 ALK) et l'expression de PD-L1 était supérieure à 50 % chez 10 patients (non évaluée chez 27 patients). L'immunothérapie la plus administrée était le pembrolizumab ($n = 27$), suivi du nivolumab ($n = 15$), de l'atezolizumab ($n = 10$) et du durvalumab ($n = 3$). La part de l'effectif ayant reçu le traitement en 1^{re} ligne était de 15 patients et incluait les sujets traités par une immunothérapie combinée à une chimiothérapie (nombre de patients non indiqué). Trente-cinq patients avaient bénéficié d'un traitement anti-résorptif concomitant à l'immunothérapie (29 patients traités par denosumab et 6 traités par acide zolédronique). Le score pronostique de Katagiri (spécifique aux patients présentant des métastases osseuses) était compris entre 4 et 6 chez 38 patients et entre 7 et 10 chez 29 patients. Les taux de survie à 1 an et à 2 ans étaient respectivement de 40,6 % et 19,3 %. La médiane de survie globale était de 9,3 mois, avec une amélioration significative chez les patients répondeurs par rapport aux patients non répondeurs (20,1 mois vs 7,7 mois ; $p = 0,03$). Le taux de réponse objective rapporté dans la population de l'étude était de 30,9 %, avec 3 cas de réponse complète et 14 cas de réponse partielle. L'analyse multivariée des variables cliniques des patients a permis d'identifier plusieurs facteurs prédictifs significatifs de la réponse au traitement : une administration de l'immunothérapie en 1^{re} ligne ($p < 0,01$), un NLR $< 2,1$ ($p = 0,03$) et le sexe féminin ($p = 0,03$). Les facteurs pronostiques significatifs étaient, quant à eux, le recours à un traitement anti-résorptif ($p < 0,01$), un score de Katagiri ≤ 6 ($p < 0,01$) et un NLR $< 2,1$ ($p = 0,02$). Cette étude ne présentait pas de résultats spécifiques aux patients traités en 1^{re} ligne et le risque de biais associé est à souligner [ASANO2023] (NP4).

• CHIMIOTHÉRAPIES

Une étude rétrospective européenne s'est intéressée à l'impact pronostique de l'hyponatrémie chez 647 patients présentant un CBNPC de stade avancé non prétraité, parmi lesquels 264 sujets (41 %) présentaient des métastases osseuses au diagnostic. Les patients avaient un âge médian de 72 ans, étaient majoritairement en bon état général (86 % de PS 0-1) et présentaient une mutation de l'EGFR dans 8 % des cas. Trois quarts d'entre eux présentaient un CBNPC de stade IV (76 %), tandis que le reste de l'effectif présentait un CBNPC de stade III

non opérable (24 %). Le traitement de 1^{re} ligne était une chimiothérapie à base de sels de platine dans 85 % des cas, une chimiothérapie sans sels de platine dans 8 % des cas et une thérapie ciblant l'EGFR dans 7 % des cas. Une hyponatrémie a été rapportée chez 237 patients (37 %) au cours du traitement, dont 92 présentaient des métastases osseuses. La médiane de survie globale était de 15,9 mois (IC₉₅ % : 12,3-16,8) dans la population de l'étude. Les patients avec une hyponatrémie présentaient une médiane de survie globale significativement plus faible que les patients sans hyponatrémie (10,3 mois vs 15,3 mois ; p < 0,003), tout comme les patients présentant des métastases osseuses par rapport aux patients sans métastases osseuses (14,4 mois vs 15,9 mois ; p = 0,001). Les médianes de survie rapportées dans les différents sous-groupes étaient respectivement de 10,1 mois (IC₉₅ % : 4,3-5,9) chez les patients avec métastases osseuses et hyponatrémie, de 11,9 mois (IC₉₅ % : 11,4-12,4) chez les patients sans métastases osseuses et avec hyponatrémie, de 13,1 mois (IC₉₅ % : 12,0-14,2) chez les patients avec métastases osseuses et une natrémie normale et de 17,1 mois (IC₉₅ % : 15,2-19,1) chez les patients sans métastases osseuses et avec une natrémie normale (p = 0,0020). En analyse multivariée, les métastases osseuses et l'hyponatrémie constituaient tous les deux des facteurs de mauvais pronostic significatifs (respectivement p = 0,047 et p = 0,028) [RINALDI2019] (NP4).

3.2.4. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant une maladie oligométastatique ?

♦ Points clés et niveaux de preuve des études sélectionnées

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS*	NIVEAUX DE PREUVE
Traitement de 1 ^{re} ligne chez les patients présentant des oligométastases synchrones			
[BAUML2019]	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique non comparatif de phase II. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab. • <u>Population</u> : CBNPC oligométastatique synchrone ou métachrone prétraité par traitement local radical.	45	NP3
[JONGBLOED2023]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, chimiothérapie (majoritairement doublet à base de sels de platine). • <u>Population</u> : CBNPC oligométastatique synchrone.	68	NP4
[GOMEZ2019] [GOMEZ2016]	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique comparatif de phase II. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : traitement local ± traitement de maintenance (ou observation) vs traitement de maintenance (ou observation). • <u>Population</u> : CBNPC oligométastatique synchrone (94 %).	49	NP3
[IYENGAR2018]	• <u>Type d'étude</u> : essai clinique comparatif de phase II. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : radiothérapie en conditions stéréotaxiques + chimiothérapie de maintenance vs chimiothérapie de maintenance. • <u>Population</u> : CBNPC oligométastatique.	29**	NP4
[CHEN2022]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : pembrolizumab en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie ± traitement local. • <u>Population</u> : CBNPC oligométastatique synchrone.	231	NP4

[UHLIG2019]	• <u>Type d'étude</u> : étude rétrospective. • <u>Traitement(s) étudié(s)</u> : traitement systémique ± traitement local radical. • <u>Population</u> : CBNPC oligométastatique synchrone.	34 887	NP4
Traitement des patients en situation d'oligopersistance à l'issue d'un traitement systémique de 1^{re} ligne			
Pas d'études éligibles	-	-	-

* Effectif de patients présentant des oligométastases au diagnostic dans ces études.

** Effectif inférieur au seuil d'inclusion des études dans la synthèse des données (≥ 50 patients pour cette sous-partie). L'étude correspondante a été incluse à la demande du groupe de travail.

♦ Traitement de 1^{re} ligne chez les patients présentant des oligométastases synchrones

La présente expertise s'appuie sur la définition de la maladie oligométastatique synchrone publiée en 2019 dans le consensus de l'EORTC⁵⁸ :

- Nombre maximal de 5 métastases et de 3 organes atteints.
- L'ensemble des sites tumoraux peuvent relever de traitements radicaux sans surtoxicité, y compris le site primitif.
- Le statut N ne compte pas pour un site métastatique.
- Les atteintes métastatiques des séreuses (épanchement pleuraux et péricardiques, ascite, carcinose péritonéale) et les méningites carcinomateuses sont exclues.
- Le bilan d'extension doit être optimisé avec une TEP-18FDG et une imagerie cérébrale systématique (IRM conseillée).

L'essai de phase II monobras de Bauml *et al.* a évalué l'apport du pembrolizumab administré en monothérapie après la réalisation d'un traitement local radical chez 45 patients présentant un CBNPC oligométastatique. La maladie oligométastatique était ici définie par un nombre de métastases ≤ 4, avec une apparition synchrone chez 14 patients et métachrone⁵⁹ chez 31 patients. Toutes les modalités de traitement local radical étaient acceptées, les plus fréquentes étant la chirurgie (67 %), la radiothérapie en conditions stéréotaxiques (67 %) et la radiochimiothérapie (51 %). Elles pouvaient avoir été réalisées sur la tumeur primitive et/ou sur les métastases. Une chimiothérapie avait été proposée à 53 % des patients. Les patients préalablement traités par immunothérapie et les patients précédemment polymétastatiques dont la maladie avait régressé en situation oligométastatique étaient exclus de l'étude. L'effectif présentait un âge médian de 64 ans et un PS 0-1. Le nombre de métastases était ≤ 2 chez 93 % des patients, avec des localisations majoritairement retrouvées dans le cerveau (36 %) et le poumon (31 %). Le statut PD-L1 était positif (≥ 1) chez 24 % des patients, négatif chez 47 % et inconnu chez 29 %. La durée médiane de traitement par pembrolizumab était de 11 cycles (bornes : 1-16), avec un total de 18 patients ayant complété 16 cycles (40 %). À l'issue d'un suivi médian de 25 mois, la médiane de survie sans progression à partir du traitement local radical (SSP-L) était de 19,1 mois (IC₉₅ % : 9,4-28,7), la médiane de survie sans progression à partir du traitement par pembrolizumab (SSP-P) était de 18,7 mois (IC₉₅ % : 10,1-27,1) et la médiane de survie globale était de 41,6 mois (IC₉₅ % : 27,0-56,2 ; ces estimations peuvent constituer un artefact en raison de la censure et de la survenue d'un évènement tardif). Le taux de survie moyen était de 90,9 % à 12 mois et de 77,5 % à 24 mois. Une progression a été rapportée chez 23 patients : elle était locale (site traité par le traitement local radical) chez 2 patients, systémique (site non traité par le traitement local radical) chez 15 patients, et à la fois locale et systémique chez 6 patients. Une progression locale, isolée ou concomitante à une progression systémique, est survenue chez 4 patients traités par radiothérapie en conditions stéréotaxiques, 2 patients traités par chirurgie, 1 patient traité par radiochimiothérapie et 1 patient traité par radiothérapie au niveau du site en question. Aucune variable clinique

⁵⁸ Dingemans AC *et al.* Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer - A Consensus Report. J Thorac Oncol. 2019;14(2):2109-19.

⁵⁹ La maladie oligorécidivante ou « métachrone » est caractérisée par l'apparition d'un nombre limité de lésions à distance du diagnostic du cancer primitif, le plus souvent dans un intervalle de 3 à 6 mois. Le plus souvent, la lésion primitive a précédemment fait l'objet d'un traitement à visée curative (définition du consensus ASTRO-ESTRO).

n'était significativement associée aux résultats de survie sans progression ou de survie globale. Les données de tolérance n'ont pas rapporté de nouvelles toxicités du pembrolizumab par rapport aux études pivots chez les patients présentant une maladie oligométastatique. Des pneumopathies liées au traitement ont été rapportées chez 11 % des patients (n = 5, dont 2 de grade 2, 2 de grade 3 et 1 de grade 4), tous ayant été préalablement traités par radiothérapie thoracique. Aucun autre effet de grade 4 et aucun effet de grade 5 n'a été rapporté [BAUML2019] (NP3).

Une étude rétrospective néerlandaise a cherché à comparer les résultats obtenus chez 68 patients présentant un CBNPC oligométastatique synchrone (défini selon la définition de l'EORTC), sans addiction oncogénique, en fonction du type de traitement systémique administré en 1^{re} ligne. Sur l'ensemble de l'effectif, 18 patients avaient reçu un traitement par pembrolizumab (9 en monothérapie, 9 en association à une chimiothérapie) et 50 patients un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. Les patients inclus dans chacun des deux groupes de traitement ne présentaient pas de différences statistiquement significatives, à l'exception du stade N et du nombre de métastases (les stades N3 et un nombre de métastases ≥ 3 étaient plus retrouvés chez les patients traités par pembrolizumab $\pm$ chimiothérapie). Les caractéristiques à l'inclusion étaient distinguées en fonction du groupe de traitement (pembrolizumab $\pm$ chimiothérapie et chimiothérapie seule). L'âge médian était respectivement de 66,5 ans et 66,0 ans et le score ECOG était de 0-1 dans 89 % et 90 % des cas. Le nombre médian de métastases était inférieur ou égal à 2 chez respectivement 72 % et 92 % des patients, avec des localisations majoritairement retrouvées dans le cerveau (33 % et 40 %), le poumon (21 % et 14 %) et les os (13 % et 14 %). Le statut PD-L1 était ≥ 50 % chez 56 % et 33 % des patients. Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement local radical à l'issue du traitement systémique était de 50 % (n = 9, dont 6 patients traités par radiothérapie et 3 patients traités par radiothérapie + chirurgie) dans le groupe traité par pembrolizumab $\pm$ chimiothérapie et de 58 % (n = 29, dont 17 patients traités par radiothérapie, 1 patient traité par chirurgie et 11 patients traités par radiothérapie + chirurgie) dans le groupe traité par chimiothérapie. Dans l'ensemble de l'effectif, les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 7,9 mois (IC₉₅ % : 6,4-9,4) et 16,9 mois (IC₉₅ % : 12,4-21,4). Le groupe traité par pembrolizumab $\pm$ chimiothérapie présentait une médiane de survie sans progression significativement plus longue que celle du groupe traité par chimiothérapie (19,0 mois (IC₉₅ % : 2,1-315,9) vs 6,8 mois (IC₉₅ % : 4,8-8,7), p = 0,03 ; HR = 0,5 (IC₉₅ % : 0,2-0,9)), ainsi qu'une médiane de survie globale également plus longue, de manière non significative (19,3 mois (IC₉₅ % : 12,4-26,2) vs 15,7 mois (IC₉₅ % : 11,5-19,9), p = 0,44 ; HR = 0,8 (IC₉₅ % : 0,4-1,5)). Dans la population de patients ayant bénéficié d'un traitement local radical à l'issue du traitement systémique, l'amélioration de la survie sans progression et de la survie globale dans le groupe traité par pembrolizumab $\pm$ chimiothérapie n'était pas statistiquement significative par rapport au groupe traité par chimiothérapie (médianes de SSP : 19,0 mois (IC₉₅ % : 4,5-33,5) vs 8,3 mois (IC₉₅ % : 6,2-10,4), p = 0,05, HR = 0,6 (IC₉₅ % : 0,2-1,5) ; médianes de SG : NA vs 21,7 mois (IC₉₅ % : 11,8-31,5), p = 0,6, HR = 0,7 (IC₉₅ % : 0,3-2,2)). La différence de taille entre les deux groupes de patients est à souligner, ainsi que le suivi médian significativement plus court des patients traités par pembrolizumab $\pm$ chimiothérapie par rapport à celui des patients traités par chimiothérapie (26,7 mois (IC₉₅ % : 25,4-28,0) vs 53,8 mois (IC₉₅ % : 29,6-78,0), p < 0,001), ce qui s'explique par la mise à disposition plus tardive des traitements d'immunothérapie en 1^{re} ligne de traitement [JONGBLOED2023] (NP4).

L'intérêt du traitement local à l'issue du traitement systémique de 1^{re} ligne a été évalué dans deux essais prospectifs randomisés de phase II pour la chimiothérapie (menés sur des petits effectifs) et une étude rétrospective pour l'immunothérapie. Leurs résultats principaux sont reportés dans le tableau 58.

Le premier essai, initialement publié en 2016 par Gomez *et al.*, est une étude randomisée de phase II multicentrique menée chez 49 patients atteints d'un CBNPC oligométastatique et présentant une maladie non progressive avec un maximum de 3 métastases résiduelles à l'issue d'un traitement systémique de 1^{re} ligne. Les patients ont été randomisés entre un bras expérimental consistant en un traitement local de consolidation sur la tumeur primitive et les lésions résiduelles associé à une prise en charge standard (traitement de maintenance ou observation) (n = 25) et un bras contrôle par prise en charge standard (traitement de maintenance ou observation) (n = 24). La maladie oligométastatique était synchrone chez 94 % des patients et métachrone chez 3 sujets. Au total, 65 % des patients présentaient entre 0 et 1 métastase résiduelle et 27 % présentaient une localisation métastatique concernant le système nerveux central. La 1^{re} ligne de traitement était une chimiothérapie à base de sels de platine (≥ 4 cycles) dans la majorité des cas, à l'exception des patients mutés EGFR ou ALK qui avaient été traités par une thérapie ciblée (respectivement 6 et 2 patients). À l'issue du

traitement, 37 % des patients ont présenté une réponse complète ou partielle et 63 % une maladie stable. Dans le bras expérimental, les traitements de consolidation locaux réalisés étaient une radiothérapie hypofractionnée ou une radiothérapie en conditions stéréotaxiques (SABR) chez 12 patients, une chirurgie associée à une radiothérapie chez 6 patients, une chimiothérapie associée à une radiothérapie hypofractionnée chez 3 patients, une radiochimiothérapie seule chez 2 patients et une résection chirurgicale de tous les sites tumoraux chez 1 patient. Au total, 5 patients (20 %) ont reçu un traitement de maintenance à l'issue du traitement local radical (3 par erlotinib, 1 par crizotinib et 1 par pemetrexed). Dans le bras contrôle, 20 patients ont reçu un traitement de maintenance (16 par pemetrexed, 2 par erlotinib, 1 par afatinib et 1 par bevacizumab) et 4 patients ont été placés sous observation. Au total, 48 patients ont été inclus dans l'analyse de la survie sans progression (24 dans chaque bras). Trois patients randomisés dans le bras contrôle ayant présenté une progression au cours de l'étude ont bénéficié d'un cross-over vers un traitement local radical et n'ont pas été inclus dans l'analyse des données. À l'issue d'un suivi médian de 38,8 mois, actualisé en 2019, le bras expérimental présentait une amélioration significative de la survie sans progression par rapport au bras contrôle avec des médianes respectives de 14,2 mois (IC₉₅ % : 7,4-23,1) vs 4,4 mois (IC₉₅ % : 2,2-8,3) ($p = 0,022$). Les temps médians avant l'apparition de nouvelles lésions étaient respectivement de 14,2 mois (IC₉₅ % : 5,7-24,3) vs 6,0 mois (IC₉₅ % : 4,4-8,3) ($p = 0,11$). Un bénéfice significatif était retrouvé chez les patients ayant bénéficié du traitement local radical par rapport aux patients ayant reçu la prise en charge standard en survie globale (médianes : 41,2 mois (IC₉₅ % : 18,9-NA) vs 17,0 mois (IC₉₅ % : 10,1-39,8) ; $p = 0,017$) et en survie globale après progression (médianes : 37,6 mois (IC₉₅ % : 9,0-NA) vs 9,4 mois (IC₉₅ % : 5,9-19,6) ; $p = 0,034$). Les données de tolérance n'ont rapporté aucun effet indésirable de grades 4-5. Cinq patients ayant reçu un traitement local radical ont présenté des effets indésirables de grade ≤ 3 (2 œsophagites radio-induites, 1 anémie liée à une irradiation splénique, 1 pneumothorax, 1 cas de douleurs abdominales). Les trois cas de cross-over du bras contrôle vers le bras expérimental étaient liés à la survenue de toxicités de grade 2 ou 3. Aucune toxicité additionnelle de grade ≥ 3 n'a été rapportée dans les données actualisées en 2019 [GOMEZ2019] [GOMEZ2016] (NP3).

Le second essai, publié en 2018 par Iyengar *et al*, est un essai randomisé de phase II monocentrique ayant évalué l'intérêt de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques suivie par une chimiothérapie de maintenance standard en comparaison à la chimiothérapie de maintenance standard administrée seule chez 29 patients présentant un CBNPC oligométastatique et ayant reçu une chimiothérapie de 1^{re} ligne. Les patients avec une mutation de l'EGFR ou une translocation ALK étaient exclus de l'étude. Les sujets inclus devaient présenter un maximum de 5 métastases ainsi qu'une maladie non progressive à l'issue d'un traitement d'induction par chimiothérapie. Ils ont été randomisés entre un bras expérimental associant la SABR avec une chimiothérapie de maintenance ($n = 14$, 3 métastases en médiane) et un bras contrôle par chimiothérapie de maintenance seule ($n = 15$, 2 métastases en médiane). La chimiothérapie la plus administrée en 1^{re} ligne était l'association carboplatine/pemetrexed. Les traitements de maintenance administrés dans le bras expérimental étaient le pemetrexed ($n = 8$), le bevacizumab ($n = 3$), le docétaxel ($n = 1$), la gemcitabine ($n = 1$) et l'erlotinib ($n = 1$) et les traitements de maintenance administrés dans le bras comparateur étaient le pemetrexed ($n = 11$), la gemcitabine ($n = 2$), le docétaxel ($n = 1$) et le bevacizumab ($n = 1$). La survie sans progression était significativement améliorée chez les patients traités par SABR + maintenance par rapport aux patients ayant reçu le traitement de maintenance seul (médianes de SSP : 9,7 mois vs 3,5 mois ; HR = 0,304 ; IC₉₅ % : 0,113-0,815 ; $p = 0,01$). La médiane de survie globale n'était pas atteinte dans le bras expérimental et était de 17 mois dans le bras comparateur, en prenant en compte le cross-over de 2 patients vers le bras expérimental. La présence ou l'absence de métastases cérébrales avant inclusion et le nombre de métastases (≤ 2 vs > 2) à l'inclusion n'étaient pas significativement corrélés à la survie globale. Les données de tolérance ont rapporté 4 cas de toxicités de grade ≥ 3 dans chaque bras de traitement. La proportion de patients ayant continué à recevoir des cycles de chimiothérapie à l'issue du *cut off* n'était pas précisée. Cette étude, qui a été arrêtée prématurément pour raisons éthiques, présente un faible effectif qu'il faut souligner (< 40 patients, donc non éligible initialement pour la sélection bibliographique du projet). Elle a été ajoutée dans la synthèse des données à la demande du groupe de travail [IYENGAR2018] (NP4).

Tableau 58. Résultats des survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les études de phase II ayant évalué le recours à un traitement local en traitement de maintenance chez des patients en situation d'oligopersistance à l'issue du traitement de 1^{re} ligne par chimiothérapie

Nom de l'étude	Nb de patients	Schéma thérapeutique	SG médiane (mois)	P (SG)	SSP médiane (mois)	P (SSP)
[GOMEZ2019] [GOMEZ2016]	24	Traitement local* + maintenance	41,2 (IC ₉₅ % : 18,9-NA)	0,017	14,2 (IC ₉₅ % : 7,4-23,1)	0,022
	24	Maintenance ou observation**	17,0 (IC ₉₅ % : 10,1-39,8)		4,4 (IC ₉₅ % : 2,2-8,3)	
[IYENGAR2018]	14	SAbR + chimiothérapie	Non atteinte	NR	9,7 (IC non rapportés)	0,01
	15	Chimiothérapie	17,0 (IC non rapportés)		3,5 (IC non rapportés)	

* Radiothérapie hypofractionnée ou SAbR (n = 12), chirurgie associée à une radiothérapie (n = 6), chimiothérapie associée à une radiothérapie hypofractionnée (n = 3), radiochimiothérapie seule (n = 2), résection chirurgicale de tous les sites tumoraux (n = 1).

** Maintenance (n = 20), observation (n = 4).

SAbR : radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

Un essai rétrospectif chinois s'est intéressé plus récemment à l'intérêt du traitement local de consolidation chez des patients sans mutation de l'EGFR ou translocation ALK ayant reçu une immunothérapie de 1^{re} ligne. La cohorte étudiée était composée de 231 patients présentant un CBNPC de stade IV avec des oligométastases synchrones, parmi lesquels 76 sujets avaient reçu un traitement systémique par pembrolizumab ± chimiothérapie, suivi d'un traitement local de consolidation (« LCT ») (intervalle de moins de 3 mois entre les deux traitements) et 155 sujets avaient reçu uniquement l'immunothérapie par pembrolizumab ± chimiothérapie. Les deux groupes présentaient des caractéristiques comparables, à l'exception du stade T (34,2 % de T3-4 et 21,1 % non décrits dans le groupe LCT ; 43,9 % de T3-4 dans et 9,7 % non décrits dans le groupe non-LCT). L'expression de PD-L1 était indisponible chez 36,4 % des patients, comprise entre 1 % et 49 % chez 15,6 % des patients et supérieure ou égale à 50 % chez 27,7 % des patients. La majorité de l'effectif présentait entre 1 et 3 sites métastatiques (94,8 %), avec des localisations concernant 2 organes ou plus pour 51,1 % des patients. Chez les patients présentant une seule métastase, les sites les plus retrouvés étaient le poumon (23,8 %), les os (13,9 %) et le cerveau (9,5 %). Le pembrolizumab avait été administré en monothérapie chez 15,6 % des patients et en association à la chimiothérapie chez 84,4 % des patients. À l'issue d'un suivi médian de 15,24 mois (bornes : 2,10-73,30), les médianes de survie sans progression et de survie globale au sein de la cohorte entière étaient respectivement de 12,00 mois (IC₉₅ % : 10,17-13,83) et 23,43 mois (IC₉₅ % : 20,04-26,82). Les patients du groupe LCT et les patients du groupe non-LCT présentaient respectivement une médiane de survie sans progression de 13,97 mois (IC₉₅ % : 12,04-15,89) vs 10,08 mois (IC₉₅ % : 7,90-12,27) (p = 0,016), une médiane de survie globale de 30,67 mois (IC₉₅ % : 22,20-39,14) vs 21,97 (IC₉₅ % : 18,64-25,30) (p = 0,011) et un taux de réponse objective de 55,3 % et 45,2 %. La survie sans progression et la survie globale étaient significativement améliorées chez les patients du groupe LCT présentant des métastases cérébrales et pulmonaires. La réalisation d'un traitement de consolidation local, la présence d'un nombre de métastases compris entre 1 et 3, une expression de PD-L1 1-49 % et une expression de PD-L1 ≥ 50 % constituaient des facteurs prédictifs indépendants d'amélioration de la survie globale dans l'analyse multivariée (avec respectivement : HR = 0,32 ; IC₉₅ % : 0,53-0,87 (p = 0,013) ; HR = 0,17 ; IC₉₅ % : 0,35-0,74 (p = 0,006) ; HR = 0,18 ; IC₉₅ % : 0,38-0,84 (p = 0,016) et HR = 0,20 ; IC₉₅ % : 0,38-0,71 (p = 0,003)) [CHEN2022] (NP4).

Une étude rétrospective réalisée en 2019 à partir des données du National Cancer Database avait pour objectif d'évaluer l'intérêt du traitement local radical de la tumeur primitive concomitant au traitement systémique par rapport au traitement systémique seul chez des patients présentant un CBNPC oligométastatique (< 5 métastases). Elle a inclus 34 887 patients, d'un âge médian de 68 ans, parmi lesquels 835 (2,4 %) ont été traités par une résection chirurgicale associée au traitement systémique, 9 539 (27,3 %) par une radiothérapie externe (RT) ou une thermoablation (TA) (incluant les cas de cryochirurgie et d'ablation par radiofréquence) associée au traitement systémique et 24 513 (70,3 %) par un traitement systémique seul. La nature des traitements systémiques administrés, les lignes de traitement ainsi que leur répartition dans l'effectif n'étaient pas précisées : il s'agissait de chimiothérapies et d'immunothérapies, en monothérapie ou en combinaison. Plus de la moitié des patients ne présentaient qu'un seul site métastatique (51,4 %). L'étude ne prenait en compte

dans son analyse que les métastases cérébrales, hépatiques, osseuses et pulmonaires, retrouvées respectivement chez 9,4 %, 16,1 %, 32,1 % et 33,6 % des patients. Le suivi médian était de 39,4 mois. L'analyse multivariée des données d'efficacité a montré que les patients ayant bénéficié d'une chirurgie associée au traitement systémique présentaient une survie globale améliorée par rapport aux patients traités par RT-TA + traitement systémique (HR = 0,62 ; IC₉₅ % : 0,57-0,67 ; p < 0,001) et aux patients ayant reçu un traitement systémique seul (HR = 0,59 ; IC₉₅ % : 0,55-0,64 ; p < 0,001). Les résultats rapportent une survie globale légèrement supérieure du traitement par RT-TA + traitement systémique par rapport au traitement systémique seul (HR = 0,95 ; IC₉₅ % : 0,93-0,98 ; p = 0,002). Des analyses en sous-groupes ont également été réalisées afin d'identifier les effets du traitement en fonction des caractéristiques des patients. Elles ont montré que le traitement par RT-TA + traitement systémique présentait un bénéfice de survie significativement plus prononcé dans le sous-groupe de patients présentant un stade T1-T2, N0-N1 et 1 métastase par rapport au traitement systémique seul (HR = 0,68 ; IC₉₅ % : 0,57-0,80 ; p < 0,001 ; taux de SG : 60,4 % vs 45,4 % à 1 an, 32,6 % vs 19,2 % à 2 ans, 20,2 % vs 10,6 % à 3 ans). Dans le sous-groupe de patients avec un adénocarcinome de stade T3-T4, N2-N3 et avec un nombre de métastases ≥ 2, le traitement par RT-TA + traitement systémique était associé à une survie globale inférieure à celle observée après le traitement systémique seul (HR = 1,39 ; IC₉₅ % : 1,22-1,59 ; p < 0,001) [UHLIG2019] (NP4).

♦ Traitement des patients en situation d'oligopersistance à l'issue d'un traitement systémique de 1^{re} ligne

La présente expertise s'appuie sur la définition de la maladie oligopersistante synchrone publiée en 2020 par le consensus ASTRO-ESTRO⁶⁰ :

- Persistance de métastases en nombre limité à l'issue d'un traitement systémique, quelle que soit la qualité de la réponse.

Aucune étude éligible n'a été identifiée dans le cadre de la prise en charge des patients en situation d'oligopersistance à l'issue d'un traitement systémique de 1^{re} ligne.

3.3. Conclusions de la littérature

3.3.1. Traitement de 1^{re} ligne chez des patients présentant des métastases cérébrales

♦ **Patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques stables, prétraitées localement ou non**

- Les données issues des études pivots d'immunothérapie suggèrent que le pembrolizumab (en monothérapie et en association à une chimiothérapie) et la combinaison nivolumab/ipilimumab (+ 2 cycles de chimiothérapie) administrés en 1^{re} ligne permettent une amélioration de la survie par rapport à la chimiothérapie standard chez les patients présentant des métastases cérébrales prétraitées localement et/ou stables (NP4). Néanmoins, le manque de puissance des analyses en sous-groupes ne permet pas de répondre formellement à la question du bénéfice induit par ces traitements en fonction de la présence ou de l'absence de métastases cérébrales.

⁶⁰ Lievens Y *et al.* Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. Radiotherapy and Oncology. 2020 ;148 :157-66.

◆ Patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques actives et/ou non prétraitées localement

- Dans quatre essais cliniques non comparatifs, une méta-analyse et une étude rétrospective, les immunothérapies de 1^{re} ligne (en monothérapie ou en combinaison) ont montré une activité intracérébrale et systémique chez les patients présentant des métastases cérébrales non prétraitées localement et/ou actives, avec un profil de toxicité qualifié d'acceptable (NP3, NP4). L'apport de données supplémentaires et comparatives est aujourd'hui nécessaire dans cette population.
- Dans un essai clinique non comparatif, le bevacizumab administré en association à un doublet carboplatine/paclitaxel, a présenté un bénéfice en survie globale et en survie sans progression, avec un risque minimal d'hémorragies cérébrales, chez les patients présentant un CBNPC non épidermoïde avec des métastases cérébrales non prétraitées localement (NP3).

◆ Patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques ou symptomatiques, prétraitées ou non prétraitées (données groupées)

- Les données comparatives apportées par une méta-analyse et quatre études rétrospectives suggèrent que la présence de métastases cérébrales ne constitue pas un facteur pronostique ou prédictif négatif pour la survie dans le cadre des traitements par immunothérapies (NP4).
- Les données comparatives apportées par une étude prospective de cohorte suggèrent que la présence de métastases cérébrales ne constitue pas un facteur pronostique négatif pour la survie dans le cadre des traitements de 1^{re} ligne associant le bevacizumab à un doublet à base de sels de platine chez les patients présentant un CBNPC non épidermoïde (NP3).

Le groupe de travail souligne que les patients inclus dans les études ayant évalué les traitements d'immunothérapie présentaient des métastases cérébrales de petit volume et/ou sans œdème péri-tumoral. Il n'existe pas de données fiables issues d'essais cliniques sur l'innocuité des immunothérapies (en monothérapie ou en association à la chimiothérapie) en cas de métastases de plus gros volume et/ou avec œdème et effet de masse radiologique, en raison de la non-éligibilité des patients dans les protocoles d'études. Dans cette population, des majorations d'œdème, parfois très symptomatiques avec un déficit neurologique et/ou une hypertension intracrânienne, ont été décrits au cours du traitement par immunothérapie.

◆ Séquençage thérapeutique du traitement systémique et du traitement local des métastases cérébrales

- Chez les patients traités par une immunothérapie de 1^{re} ligne, les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure sur le bénéfice apporté par les traitements locaux en fonction de leur timing de réalisation par rapport à l'initiation du traitement systémique.
- Chez les patients présentant un CBNPC non épidermoïde, les données prospectives apportées par l'essai randomisé METAL2 ont montré que le recours à la radiothérapie cérébrale avant l'induction d'un traitement de 1^{re} ligne par un doublet sels de platine/pemetrexed, avec ou sans bevacizumab, n'apporte pas de gain de survie par rapport au traitement systémique seul, qu'il soit suivi ou non d'une radiothérapie cérébrale en cas de progression des lésions (NP2).

3.3.2. Traitement de 1^{re} ligne chez des patients présentant des métastases hépatiques

- La présence de métastases hépatiques au diagnostic constitue un facteur de mauvais pronostic significatif en analyse univariée comme multivariée dans toutes les études prospectives ou les séries rétrospectives de patients traités par immunothérapie (NP4).

- Le manque de puissance des analyses en sous-groupes des études pivots ne permet pas de répondre formellement à la question du bénéfice individuel induit par les immunothérapies de 1^{re} ligne en fonction de la présence ou de l'absence de métastases hépatiques. L'apport de données supplémentaires et comparatives est aujourd'hui nécessaire.

3.3.3. Traitement de 1^{re} ligne chez des patients présentant des métastases osseuses

- Les données comparatives apportées par une étude rétrospective et une méta-analyse regroupant des données majoritairement rétrospectives suggèrent que la présence de métastases osseuses constitue un facteur pronostique négatif pour la survie dans le cadre des traitements par immunothérapies (NP4).
- Les données disponibles dans les études pivots sont rares (2 études), issues d'analyses en sous-groupes et ne permettent pas de conclure formellement sur le ratio bénéfice-risque des immunothérapies de 1^{re} ligne chez les sujets présentant des métastases osseuses.

3.3.4. Traitement de 1^{re} ligne chez des patients présentant une maladie oligométastatique

◆ Traitement de 1^{re} ligne chez les patients présentant des oligométastases synchrones

- Un essai clinique non comparatif, mené sur un petit effectif de patients présentant un CBNPC oligométastatique synchrone ou métachrone et ayant reçu une 1^{re} ligne de traitement par pembrolizumab en monothérapie après un traitement local radical, a rapporté une médiane de survie globale de 41,6 mois et des médianes de survie sans progression de 19,1 mois (à partir du traitement local) et de 18,7 mois (à partir de l'initiation de l'immunothérapie) (NP3). Une étude rétrospective menée sur un petit effectif de patients présentant un CBNPC oligométastatique synchrone a rapporté une amélioration significative de la survie sans progression et une amélioration non significative de la survie globale chez les patients traités par pembrolizumab (en monothérapie ou en association à une chimiothérapie) par rapport aux patients traités par une chimiothérapie standard à base de sels de platine (NP4).
- Les données issues de deux essais cliniques comparatifs suggèrent que l'adjonction d'un traitement local par chirurgie ou radiothérapie sur les sites tumoraux à l'issue d'une chimiothérapie de 1^{re} ligne apporte un gain de survie par rapport à l'absence de traitement local (chimiothérapie de maintenance seule ou observation) (NP3, NP4). Il est à souligner que ces deux essais ont été menés sur des petits effectifs.
- Selon une étude rétrospective, la réalisation d'un traitement local par chirurgie ou radiothérapie sur les sites tumoraux apporte également un gain de survie par rapport à l'observation chez les patients traités par une immunothérapie de 1^{re} ligne (NP4).

Le groupe de travail rappelle que la persistance de lésions « résiduelles » non évolutives, à l'issue d'une immunothérapie d'une durée d'au moins 1 an est aussi fréquemment observée chez des patients longs survivants plus de 5 ans après l'initiation du traitement. La résection chirurgicale réalisée chez certains de ces patients a montré une absence de tissu tumoral résiduel et la présence d'une fibrose inflammatoire post-thérapeutique.

- Selon une étude rétrospective menée sur un large effectif de patients, le gain de survie induit par la réalisation d'un traitement local radical de la tumeur primitive concomitant au traitement systémique est majoré par rapport au gain de survie induit par le traitement systémique seul chez une population de patients sélectionnés (T1-T2, N0-N1 et 1 métastase) (NP4).

◆ Traitement des patients en situation d'oligopersistance à l'issue d'un traitement systémique de 1^{re} ligne

- L'absence de données disponibles ne permet pas d'émettre de conclusions chez les sujets en situation d'oligopersistance à l'issue d'un traitement systémique de 1^{re} ligne.
- L'apport de données supplémentaires et comparatives est aujourd'hui nécessaire dans cette population.

3.4. Recommandations

LÉGENDES

- Conduites à tenir recommandées
- Conduites à tenir non recommandées ou impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

Patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques, sans traitement anti-œdémateux et sans lésion menaçante (œdème, localisation à risque, lésion de gros volume)

- Le recours au traitement systémique standard de 1^{re} ligne est recommandé, conformément aux conduites à tenir détaillées selon l'expression de PD-L1 et les caractéristiques des patients (Grade C).
- Le recours à un traitement local cérébral n'est pas recommandé en 1^{re} intention (Grade C).

Patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques, sans traitement anti-œdémateux et avec lésion menaçante (œdème, localisation à risque, lésion de gros volume)

- Le recours à un traitement local cérébral doit être considéré en 1^{re} intention (Avis d'experts).
- Le recours au traitement systémique standard de 1^{re} ligne est recommandé le plus tôt possible chez les patients éligibles, conformément aux conduites à tenir détaillées selon l'expression de PD-L1 et les caractéristiques des patients (Avis d'experts).
- Le recours à l'immunothérapie en monothérapie ou en association à la chimiothérapie doit être considéré avec prudence dans cette situation, en raison du risque d'apparition ou d'aggravation des symptômes neurologiques (Avis d'experts).⁶¹

Patients présentant des métastases cérébrales symptomatiques et devenues asymptomatiques suite au traitement cérébral local

- Le recours au traitement systémique standard de 1^{re} ligne est recommandé, conformément aux conduites à tenir détaillées selon l'expression de PD-L1 et les caractéristiques des patients (Grade C).

Patients présentant des métastases cérébrales symptomatiques ou devenues asymptomatiques suite au traitement corticoïde

- Le recours à un traitement local cérébral doit être considéré en 1^{re} intention (Avis d'experts).
- Le recours à la chimiothérapie standard de 1^{re} ligne est recommandé le plus tôt possible chez les patients éligibles (Avis d'experts).

⁶¹ Il n'existe pas de données fiables issues d'essais cliniques sur l'innocuité des immunothérapies (en monothérapie ou en association à la chimiothérapie) en cas de métastases de plus gros volume et/ou avec œdème et effet de masse radiologique, en raison de la non-éligibilité des patients dans les protocoles d'études.

- Ces patients ayant été exclus des essais pivot, les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur le recours à l'immunothérapie en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie.

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT DES MÉTASTASES HÉPATIQUES

- Le recours au traitement systémique standard de 1^{re} ligne est recommandé, conformément aux conduites à tenir détaillées selon l'expression de PD-L1 et les caractéristiques des patients (Grade C).

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT DES MÉTASTASES OSSEUSES

- Le recours au traitement systémique standard de 1^{re} ligne est recommandé, conformément aux conduites à tenir détaillées selon l'expression de PD-L1 et les caractéristiques des patients (Grade C).

Patients présentant des métastases osseuses symptomatiques ou menaçantes sur le plan orthopédique ou neurologique

- Le recours au traitement local osseux est recommandé (Grade C).
- Le groupe de travail rappelle qu'en cas de traitement local chirurgical, l'administration d'une chimiothérapie et/ou du bevacizumab doit être retardée le temps de la cicatrisation⁶².
- Le groupe de travail rappelle qu'en cas de traitement local par radiothérapie, l'administration de la gemcitabine et/ou du bevacizumab doit être retardée le temps de la cicatrisation⁶².
- Le groupe de travail rappelle l'indication des traitements anti-résorptifs osseux pour retarder l'apparition de complications osseuses.

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE MALADIE OLIGOMÉTASTATIQUE

- Le recours au traitement systémique standard de 1^{re} ligne est recommandé, conformément aux conduites à tenir détaillées selon l'expression de PD-L1 et les caractéristiques des patients (Grade C).
- L'adjonction d'un traitement local chirurgical ou stéréotaxique sur l'ensemble des sites tumoraux peut être proposée chez les patients traités par une chimiothérapie de 1^{re} ligne (Grade C).
- Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur l'adjonction d'un traitement local chez les patients traités par une immunothérapie de 1^{re} ligne. Une discussion au cas par cas en RCP est recommandée afin d'évaluer le ratio bénéfice/risque du traitement local chez ces patients. Une information doit être apportée aux patients sur les incertitudes qui demeurent associées à l'indication d'un traitement local après une immunothérapie (Avis d'experts).
- Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur le timing de réalisation du traitement local.

⁶² Notamment conformément aux RCP d'AMM de ces médicaments.

3.5. Références bibliographiques

- [ASANO2023] Asano Y *et al.* Novel predictors of immune checkpoint inhibitor response and prognosis in advanced non-small-cell lung cancer with bone metastasis. *Cancer Medicine* 2023;12:12425-37.
- [BAUML2019] Bauml JM *et al.* Pembrolizumab After Completion of Locally Ablative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(9):1283-90.
- [BENNOUNA2017] Bennouna J *et al.* Bevacizumab in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer with or without Brain Metastases: A French Cohort Study (EOLE). *Oncology.* 2018;94(1):55-64.
- [BESSE2015] Besse B *et al.* Bevacizumab in Patients with Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer and Asymptomatic, Untreated Brain Metastases (BRAIN): A Nonrandomized, Phase II Study. *Clin Cancer Res.* 2015 ;21(8):1896-1904.
- [BORGHAEI2023] Borghaei H *et al.* Nivolumab plus chemotherapy in first-line metastatic non-small-cell lung cancer: results of the phase III CheckMate 227 Part 2 trial. *ESMO Open.* 2023;8(6):102065.
- [DE ALENCAR2021] De Alencar VTL *et al.* Immunotherapy as Single Treatment for Patients With NSCLC With Brain Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis—the META-L-BRAIN Study. *J Thorac Oncol.* 2021;16(8):1379-91.
- [DESCOURT2023] Descourt R *et al.* First-line single-agent pembrolizumab for PD-L1-positive (tumor proportion score $\geq 50\%$) advanced non-small cell lung cancer in the real world: impact in brain metastasis: a national French multicentric cohort (ESCKEYP GFPC study). *Cancer Immunol Immunother.* 2023;72(91):91-9.
- [EL-OSTA2019] El-Osta HE *et al.* Predictors of benefits from frontline chemoimmunotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Oncoimmunology.* 2019;8(12):e1665974.
- [GADGEEL2020] Gadgeel S *et al.* Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505-18.
- [GOLDBERG2020] Goldberg SB *et al.* Pembrolizumab for management of patients with NSCLC and brain metastases: long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):655-63.
- [GOMEZ2019] Gomez DR *et al.* Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(18):1558-65.
- [GOMEZ2016] Gomez DR *et al.* Local Consolidative Therapy versus Maintenance Therapy/Observation for Patients with Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer without Progression after Front-Line Systemic Therapy: Results of a Multi-Institutional Phase II Randomized Study. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1672-82.
- [HELLMANN2019] Hellmann MD *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2020-31.
- [HUANG2023] Huang Z *et al.* Intracranial activity of first-line immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Chin Med J.* 2023;136(12):1422-9.
- [HENDRICKS2019] Hendricks LEL *et al.* Outcome of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Brain Metastases Treated with Checkpoint Inhibitors. *J Thorac Oncol.* 2019;14(7):1244-54.
- [HOU2023] Hou X *et al.* Efficacy, Safety, and Health-Related Quality of Life With Camrelizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin as First-Line Treatment for Advanced Nonsquamous NSCLC With Brain Metastases (CAP-BRAIN): A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study. *J Thorac Oncol.* 2023;18(6):769-79.
- [IYENGAR2018] Iyengar P *et al.* Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. A Phase 2 Randomized Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(1):e173501.
- [JONGBLOED2023] Jongbloed M *et al.* Treatment outcome of patients with synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer in the immunotherapy era: Analysis of a real-life intention-to-treat population. *EJC.* 2023;190:112947.
- [JOTTE2020] Jotte R *et al.* Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thor Oncol.* 2020;15(8):1351-60.
- [LI2021] Li S *et al.* The Effect of Asymptomatic and/or Treated Brain Metastases on Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:702924.
- [LIU2023] Liu L *et al.* Impact of bone metastasis on the prognosis of non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol.* 2023.
- [MANSFIELD2021] Mansfield SA *et al.* Outcomes With Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Programmed Death-Ligand 1–Positive NSCLC With Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-001, 010, 024, and 042. *JTO Clin Res Rep.* 2021 ;8(2):100205.
- [METRO2020] Metro G *et al.* Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With or Without Brain Metastases From Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With a PD-L1 Expression $\geq 50\%$. *J Immunother.* 2020;43(9):299-306.
- [MONNET2021] Monnet I *et al.* Phase III randomized study of carboplatin pemetrexed with or without bevacizumab with initial versus “at progression” cerebral radiotherapy in advanced non squamous non-small cell lung cancer with asymptomatic brain metastasis. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:1-10.
- [NADAL2023] Nadal E *et al.* Phase II Trial of Atezolizumab Combined With Carboplatin and Pemetrexed for Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer With Untreated Brain Metastases (Atezo-Brain, GECP17/05). *J Clin Oncol.* 2023;41(28):4478-85.
- [NISHIO2021] Nishio M *et al.* Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *J Thorac Oncol.* 2021;16(4):653-64.
- [NOGAMI2022] Nogami N *et al.* IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain. *J Thorac Oncol.* 2022;17(2):309-23.
- [POWELL2021] Powell SF *et al.* Outcomes With Pembrolizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy for Patients With NSCLC and Stable Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-021, -189, and -407. *J Thorac Oncol.* 2021;16(11):1883-92.
- [QIANG2022] Qiang H *et al.* Pembrolizumab monotherapy or combination therapy for bone metastases in advanced non-small cell lung cancer: a real-world retrospective study. *Transl Lung Cancer Res.* 2022 ;11(1):87-99.

[QIN2021] Qin A *et al.* Bone Metastases, Skeletal-Related Events, and Survival in Patients With Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(8):915-21.

[READY2023] Ready NE *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab for metastatic non-small cell lung cancer, including patients with ECOG performance status 2 and other special populations: CheckMate 817. *J Immunother Cancer.* 2023;11:e006127.

[RECK2021 - 2] Reck M *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open.*

[RECK2016] Reck M *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.

[RINALDI2019] Rinaldi S *et al.* The prognostic and predictive role of hyponatremia in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with bone metastases. *Support Care Cancer.* 2019 ;27(4):1255-61.

[SUN2020] Sun L *et al.* Outcomes in Patients With Non-small-cell Lung Cancer With Brain Metastases Treated With Pembrolizumab-based Therapy. *Clin Lung Cancer.* 2021 ;22(1):58-66.

[UHLIG2019] Uhlig J *et al.* Comparison of Survival Rates After a Combination of Local Treatment and Systemic Therapy vs Systemic Therapy Alone for Treatment of Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Network Open.* 2019;2(8):e199702.

[WEST2019] West H *et al.* Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):924-37.

[XIA2022] Xia H *et al.* Liver metastases and the efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022;18(12):978069.

[YIN2022] Yin Q *et al.* Clinical Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non–Small Cell Lung Cancer Patients with Liver Metastases: A Network Meta-Analysis of Nine Randomized Controlled Trials. *Cancer Res Treat.* 2022 ;54(3):803-816

4. ARBRES DE DÉCISION DE L'EXPERTISE

Liste des arbres de décision de l'expertise

1. **ARBRE 1.** TRAITEMENTS DE 1^{RE} LIGNE DES CBNPC NON ÉPIDERMOÏDES AU STADE MÉTASTATIQUE, SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE (page 202).
2. **ARBRE 2.** TRAITEMENTS DE 1^{RE} LIGNE DES CBNPC ÉPIDERMOÏDES AU STADE MÉTASTATIQUE, SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE (page 203).

Rappel des recommandations

Ces conduites à tenir issues de l'expertise se rapportent aux traitements en fonction des comorbidités et des comédications des patients et doivent être appliquées aux stratégies thérapeutiques présentées dans les arbres de décision.

LÉGENDES : ■ Conduites à tenir recommandées. ■ Conduites à tenir non recommandées ou impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes.

- Une discussion au cas par cas en RCP est recommandée : - **en cas de maladie auto-immune**, si un traitement par immunothérapie est envisagé, afin d'évaluer le ratio bénéfice-risque du traitement de 1^{re} ligne en tenant compte de la sévérité de la maladie auto-immune et du bénéfice attendu de l'immunothérapie (AE) ; - **en cas d'infection par le VIH**, afin notamment d'identifier les interactions médicamenteuses et le risque de toxicités cumulatives (RCP nationale ou régionale ONCOVIH) (AE) ; - **en cas de pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante**, notamment pour la question du recours à un traitement antifibrosant (RCP nationale RespiFil CAPID) (AE) ; - **en cas d'antécédent de greffe d'organe solide**, en incluant des spécialistes en transplantation d'organes et des spécialistes d'organes, afin d'évaluer le ratio bénéfice-risque du traitement de 1^{re} ligne⁶³ (AE).
- Un avis préalable spécialisé en hépatologie est recommandé **en cas d'hépatite virale chronique active**, afin d'adapter si nécessaire le traitement standard de 1^{re} ligne (AE).
- Un avis préalable spécialisé en néphrologie est recommandé **en cas d'insuffisance rénale** : - si une chimiothérapie à élimination rénale et risque de toxicité rénale est envisagée chez des patients présentant une insuffisance rénale grave avec DFG < 30 ml/min/1,73 m² (AE) ; - si une immunothérapie est envisagée chez des patients présentant une insuffisance rénale d'origine auto-immune (AE).
- L'immunothérapie n'est pas recommandée en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie chez les patients ayant bénéficié d'une **greffe d'organe solide** (AE) et chez les patients présentant une **pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante** (Grade C). Un doublet carboplatine/paclitaxel hebdomadaire peut être proposé chez les patients présentant une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante (Grade C).
- En cas d'indication d'une immunothérapie de 1^{re} ligne, une limitation du recours aux **corticoïdes** (dose ≥ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) et aux **antibiotiques** aux situations indispensables est recommandée (Grade C). La posologie et la durée du traitement par corticoïdes doivent être abaissées à la dose la plus faible efficace (Grade C). L'indication des **IPP** doit être réévaluée⁶².

⁶³ Référentiel Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux « Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire », Institut national du cancer, novembre 2024.

ARBRE 1. TRAITEMENTS DE 1^{re} LIGNE DES CBNPC NON ÉPIDERMOÏDES AU STADE MÉTASTATIQUE, SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE

Légendes

1. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP, Institut national du cancer, mars 2015. Les conduites à tenir cliniques associées ne sont pas assorties d'un grade, car ce document est un référentiel, type d'expertise pour lequel la méthodologie d'élaboration ne prévoit ni niveaux de preuve, ni grade.

Conformément aux RCP d'AMM de ces médicaments : 1) la dose recommandée de pembrolizumab chez les adultes est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée par perfusion intraveineuse (pour une utilisation en association, voir les RCP des traitements concomitants) ; 2) la dose recommandée d'atezolizumab est soit de 840 mg toutes les 2 semaines, soit de 1 200 mg toutes les 3 semaines, soit 1 680 mg toutes les 4 semaines, administrée par perfusion intraveineuse ; 3) la dose recommandée de cemiplimab est de 350 mg toutes les 3 semaines, administrée par perfusion intraveineuse.

* En fonction de l'accès aux traitements en France pour chaque altération moléculaire.

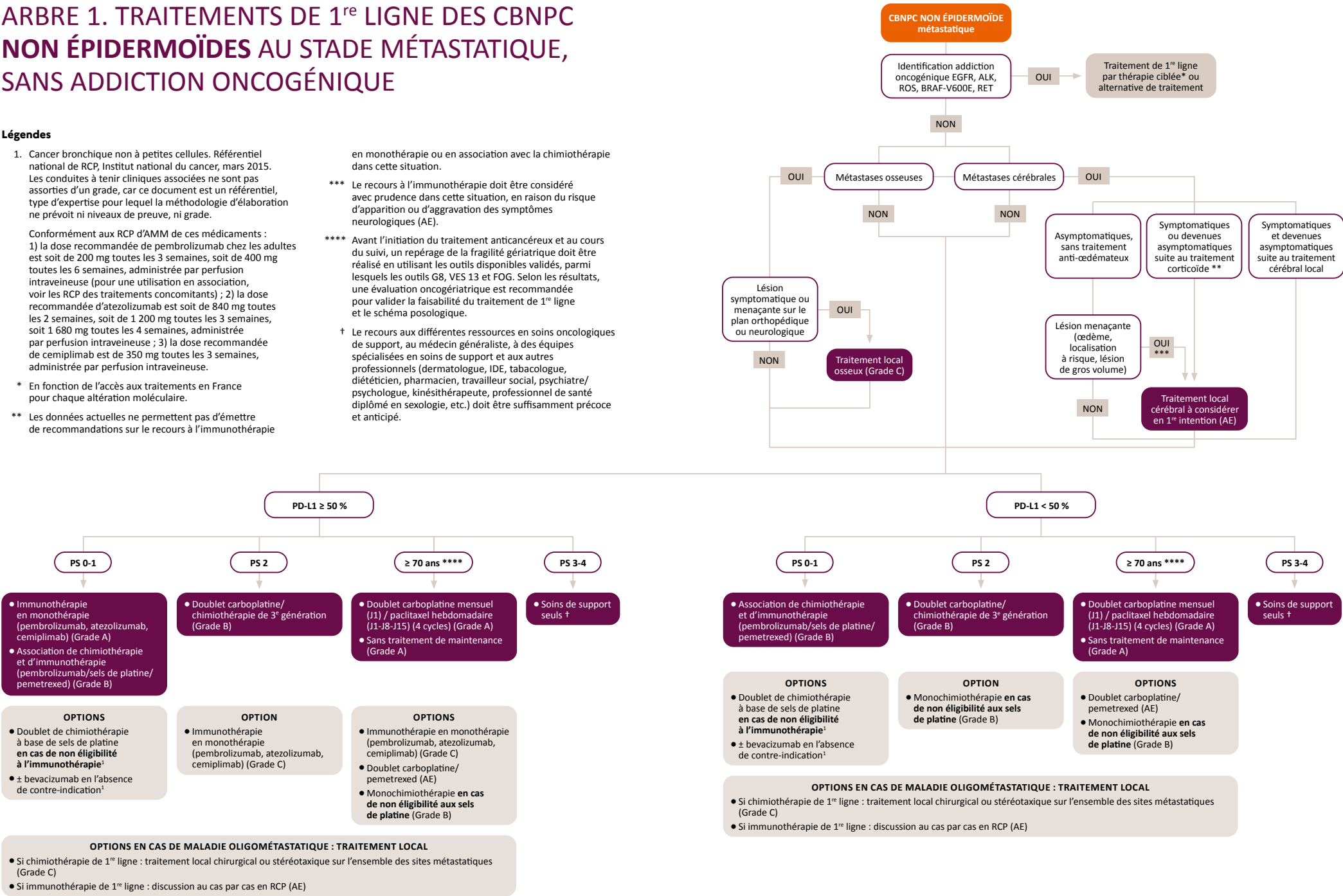
** Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur le recours à l'immunothérapie

en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie dans cette situation.

*** Le recours à l'immunothérapie doit être considéré avec prudence dans cette situation, en raison du risque d'apparition ou d'aggravation des symptômes neurologiques (AE).

**** Avant l'initiation du traitement anticancéreux et au cours du suivi, un repérage de la fragilité gériatrique doit être réalisé en utilisant les outils disponibles validés, parmi lesquels les outils G8, VES 13 et FOG. Selon les résultats, une évaluation oncogériatrique est recommandée pour valider la faisabilité du traitement de 1^{re} ligne et le schéma posologique.

† Le recours aux différentes ressources en soins oncologiques de support, au médecin généraliste, à des équipes spécialisées en soins de support et aux autres professionnels (dermatologue, IDE, tabacologue, diététicien, pharmacien, travailleur social, psychiatre/psychologue, kinésithérapeute, professionnel de santé diplômé en sexologie, etc.) doit être suffisamment précoce et anticipé.

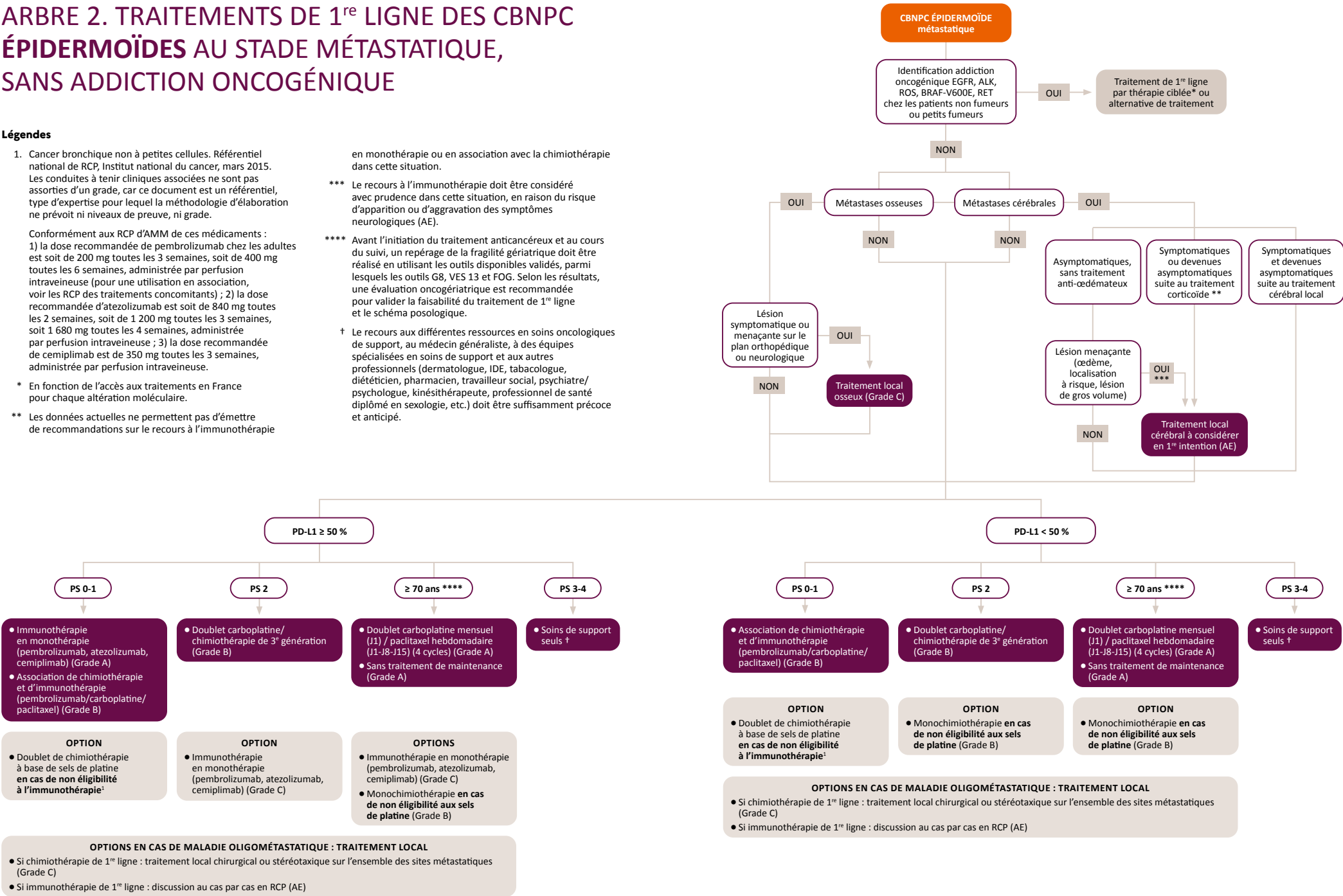


ARBRE 2. TRAITEMENTS DE 1^{re} LIGNE DES CBNPC ÉPIDERMOÏDES AU STADE MÉTASTATIQUE, SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE

Légendes

1. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP, Institut national du cancer, mars 2015. Les conduites à tenir cliniques associées ne sont pas assorties d'un grade, car ce document est un référentiel, type d'expertise pour lequel la méthodologie d'élaboration ne prévoit ni niveaux de preuve, ni grade.
- Conformément aux RCP d'AMM de ces médicaments : 1) la dose recommandée de pembrolizumab chez les adultes est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée par perfusion intraveineuse (pour une utilisation en association, voir les RCP des traitements concomitants) ; 2) la dose recommandée d'atezolizumab est soit de 840 mg toutes les 2 semaines, soit de 1 200 mg toutes les 3 semaines, soit 1 680 mg toutes les 4 semaines, administrée par perfusion intraveineuse ; 3) la dose recommandée de cemiplimab est de 350 mg toutes les 3 semaines, administrée par perfusion intraveineuse.
- * En fonction de l'accès aux traitements en France pour chaque altération moléculaire.
- ** Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur le recours à l'immunothérapie

- en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie dans cette situation.
- *** Le recours à l'immunothérapie doit être considéré avec prudence dans cette situation, en raison du risque d'apparition ou d'aggravation des symptômes neurologiques (AE).
- **** Avant l'initiation du traitement anticancéreux et au cours du suivi, un repérage de la fragilité gériatrique doit être réalisé en utilisant les outils disponibles validés, parmi lesquels les outils G8, VES 13 et FOG. Selon les résultats, une évaluation oncogériatrique est recommandée pour valider la faisabilité du traitement de 1^{re} ligne et le schéma posologique.
- † Le recours aux différentes ressources en soins oncologiques de support, au médecin généraliste, à des équipes spécialisées en soins de support et aux autres professionnels (dermatologue, IDE, tabacologue, diététicien, pharmacien, travailleur social, psychiatre/psychologue, kinésithérapeute, professionnel de santé diplômé en sexologie, etc.) doit être suffisamment précoce et anticipé.



REMERCIEMENTS

L'Institut national du cancer remercie le coordinateur scientifique, les membres du groupe de travail, les relecteurs et les représentants de patients et proches pour leur participation à l'élaboration de ces recommandations.

GROUPE DE TRAVAIL, COORDINATION ET RELECTEURS

Composition du groupe de travail

Pr GREILLIER Laurent, pneumologue, AP-HM Hôpital Nord, Marseille (coordinateur scientifique SPLF-GOLF)

Pr ALIFANO Marco, chirurgien thoracique, AP-HP Hôpital Cochin, Paris

Pr AULIAC Jean-Bernard, pneumologue, Centre Hospitalier Intercommunal (CHI) de Créteil

Dr BASSE Clémence, oncologue médicale, Institut Curie, Paris

Pr BERGHMANS Thierry, oncologue médical, Institut Jules Bordet, Bruxelles

Pr CADRANEL Jacques, pneumologue, AP-HP Hôpital Tenon, Paris

Pr CORTOT Alexis, pneumologue, Institut Cœur-Poumon, CHU de Lille

Pr COUDERC Anne-Laure, gériatre, AP-HM Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille

Dr DORY Anne, pharmacienne hospitalière, Hôpital Civil, CHU de Strasbourg

Pr GIRARD Nicolas, pneumologue, Institut Curie, Paris

Pr GIRAUD Philippe, oncologue radiothérapeute, AP-HP Hôpital européen Georges Pompidou, Paris

Dr LORTAL-CANGUILHEM Barbara, pharmacienne hospitalière, Institut Bergonié, Bordeaux

Pr MASCAUX Céline, oncologue médicale, Hôpital civil, CHU de Strasbourg

Dr PIBAROT Michèle, médecin directeur, DSRC ONCO-PACA-CORSE, Marseille

Pr VENISSAC Nicolas, chirurgien thoracique, Institut Cœur-Poumon, CHU de Lille

Pr WISLEZ Marie, pneumologue, AP-HP Hôpital Cochin, Paris

Pr ZALCMAN Gérard, pneumologue, président du DSRC d'Île-de-France ONCORIF, Paris

Coordination du projet par l'Institut national du cancer

MATHIE Morgane, cheffe de projets, département Bonnes pratiques

DUPERRAY Marianne, directrice, direction des Recommandations et du Médicament

VERMEL Christine, responsable de la Mission qualité et conformité de l'expertise

Relecture nationale

Sur 81 relecteurs, 3 ont souhaité ne pas être cités.

Dr ABBAR Baptiste, oncologue médical, AP-HP - Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris
Dr ANCEL Julien, pneumologue, CHU de Reims - Hôpital Maison Blanche, Reims
Dr ASSIÉ Jean-Baptiste, pneumologue, CHI de Créteil, Créteil
Dr AUCLIN Edouard, oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux
Dr AYATI Siavoshe, oncologue médical, CH d'Albi, Albi
Dr BANKOLE Victoria, pneumologue, CHU de Poitiers, Poitiers
Pr BENNOUNA Jaafar, oncologue médical, Hôpital Foch, Suresnes
Dr BERNARDI Marie, pneumologue, CH du Pays d'Aix, Aix-en-Provence
Mme BOILEAU-BENAVENTE Émilie, IPA en oncologie, groupe Hospitalier Bretagne Sud, Lorient
Dr BONHOMME Benjamin, anatomocytopathologiste, Institut Bergonié, Bordeaux
Dr BOURINET Valerian, pneumologue, CH de Perpignan, Perpignan
Dr BOUTERFAS Asmaa, pneumologue, Clinique Pasteur, Toulouse
Dr BOUTROS Jacques, pneumologue, CHU de Nice - Hôpital Pasteur, Nice
Pr BYLICKI Olivier, pneumologue, Hôpital National d'Instruction des Armées Sainte-Anne, Toulon
Dr CANELLAS Anthony, pneumologue, AP-HP - Hôpital Tenon, Paris
Dr CARMIER Delphine, pneumologue, CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, Tours
Dr CORRE Romain, pneumologue, CH de Cornouaille, Quimper
Dr CUDENNEC Tristan, gériatre, AP-HP - Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt
Dr DEBIEUVRE Didier, pneumologue, GHR Mulhouse et Sud-Alsace - Hôpital Emile Muller, Mulhouse
Dr DELMAS Bernard, pharmacien hospitalier, CHI des vallées de l'Ariège, Saint-Jean-de-Verges
Dr DEWOLF Maxime, pneumologue, CHU de Reims - Hôpital Maison Blanche, Reims
M. DIMPRES Mehdi, IDE de coordination, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Mme DISPANS GUITTON Nicole, patient(e) ou proche, Tarn-et-Garonne
Dr DIXMIER Adrien, pneumologue, CHU d'Orléans - Hôpital de la Source, Orléans
Dr DOUCET Ludovic, oncologue médical, Institut de cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain
Mme DUMONT Angélique, IPA en oncologie, CHU de Rouen, Rouen
Dr FABRE Elizabeth, oncologue médical, AP-HP - Hôpital européen Georges Pompidou, Paris
Dr FAIVRE Jean-Christophe, oncologue radiothérapeute, Institut de cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy
Dr FERRARI Victoria, oncologue médical, Centre Antoine Lacassagne, Nice
Dr FERREIRA Marion, pneumologue, CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, Tours
Dr FOUCHER Pascal, oncologue médical, CHU de Dijon - Hôpital François Mitterrand, Dijon
Dr FOURNIER Clotilde, pneumologue, CHI de Toulon-La-Seyne-Sur-Mer - Hôpital Sainte-Musse, Toulon
Pr GIROUX LEPRIEUR Etienne, pneumologue, AP-HP - Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt
Dr GODBERT Benoît, pneumologue, UNEOS - Hôpital Robert Schuman, Metz
Dr GRIMOPONT Frédéric, oncologue médical, CHU de Lille - Hôpital Salengro, Lille
Dr HAUSS Pierre-Alexandre, pneumologue, CHI Elboeuf-Louviers-Val de Reuil, Saint-Aubin-lès-Elbeuf
Dr HIRET Sandrine, oncologue médical, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain
Dr HURET Benjamin, pneumologue, Hôpital Privé La Louvière, Lille
Mme KARSENTY Emma, IPA en oncologie, CHI de Créteil, Créteil
Dr LAGRANGE Aurélie, oncologue médical, Centre Georges-François Leclerc, Dijon
Dr LANGÉ Martin, oncologue radiothérapeute, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain
Mme LANTA Marie, patient(e) ou proche, Flins-sur-Seine
Dr LAVAUD Pernelle, oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Dr LE GUEN Yannick, pneumologue, CHU de Rennes - Hôpital Pontchaillou, Rennes
Dr LEBAS Louisiane, pneumologue, CHI des vallées de l'Ariège, Saint-Jean-de-Verges
Dr LEFEBVRE Gautier, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr LEITE FERRERA Dimitri, pneumologue, CHU Caen Normandie - Hôpital Côte de Nacre, Caen

Dr LÉNA Hervé, pneumologue, CHU de Rennes - Hôpital Pontchaillou, Rennes

Dr LERICHE Pauline, pneumologue, CHU Amiens-Picardie, Amiens

Pr LEROY Karen, biologiste médical, AP-HP - Hôpital européen Georges Pompidou, Paris

Dr MADELAINE Jeannick, pneumologue, CHU Caen Normandie - Hôpital Côte de Nacre, Caen

Dr MERLE Patrick, pneumologue, CHU de Clermont-Ferrand - Site Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand

Dr MILHADE Nicolas, oncologue radiothérapeute, Institut Bergonié, Bordeaux

Dr MOGENET Alice, pneumologue, AP-HM - Hôpital Nord, Marseille

Dr MOREL Hugues, pneumologue, CHRU d'Orléans - Hôpital de la Source, Orléans

Dr NAKAD Assad, pneumologue, CH de Bar-le-Duc Fains-Véel, Bar-le-Duc

Dr PAULUS JACQUEMET Valérie, pneumologue, CH Annecy-Genevois, Epagny Metz-Tessy

Dr PEYRON Florence, pharmacien hospitalier, AP-HM - Hôpital Nord, Marseille

Dr PIERRET Thomas, pneumologue, HCL - Hôpital Louis Pradel, Bron

Dr PONS-TOSTIVINT Elvire, oncologue médical, CHU de Nantes, Saint-Herblain

Pr QUOIX Elisabeth, pneumologue, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg

Dr RAIMBOURG Judith, oncologue médical, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain

Dr RANCHON Florence, pharmacien hospitalier, HCL - Hôpital Lyon Sud, Pierre-Bénite

Dr RAYMOND Stéphane, pneumologue, UNEOS - Hôpital Robert Shuman, Metz

Pr RICHARD DE LATOUR Bertrand, chirurgien thoracique et cardio-vasculaire, CHU de Rennes - Hôpital Pontchaillou, Rennes

Dr RICORDEL Charles, pneumologue, CHU de Rennes - Hôpital Pontchaillou, Rennes

Dr RIVIN DEL CAMPO Eleonor, oncologue radiothérapeute, AP-HP - Hôpital Tenon, Paris

Dr SALIGNON Karine, oncologue médical, CH d'Auch, Auch

Dr SCHNEIDER Sophie, pneumologue, CH de la Côte Basque, Bayonne

Dr SOUQUET Pierre-Jean, pneumologue, HCL - Hôpital Lyon Sud (retraité), Pierre-Bénite

Mme TERREROS Cathy, IPA en oncologie, CHI Elbeuf-Louviers-Val de Reuil, Saint-Aubin-lès-Elbeuf

Dr TERRISSE Safae, oncologue médical, AP-HP - Hôpital Saint-Louis, Paris

Pr THIBERVILLE Luc, pneumologue, CHU de Rouen (retraité), Rouen

Dr THOMAS Quentin, oncologue médical, Institut régional du cancer de Montpellier, Montpellier

Pr TOFFART Anne-Claire, pneumologue, CHU Grenoble Alpes - Site Nord (La Tronche), Grenoble

Dr TREFFEL Gautier, pneumologue, CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy

Dr VERNEJOUX Jean-Marc, pneumologue, Clinique La Croix du Sud, Quint-Fonsegrives

Dr XIAO Dingyu, oncologue médical, CH Mémorial France États-Unis, Saint-Lô

PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE

Sur 169 professionnels de santé et représentants de patients ou proches sollicités, 81 ont répondu – soit un taux de réponse de 48 %.

La répartition par spécialité des professionnels de santé ayant répondu au questionnaire (77 relecteurs au total) est présentée dans le tableau ci-dessous.

	Effectif	% Obs
Pneumologue	42	54,5 %
Oncologue médical	19	24,7 %
IDE	5	6,5 %
Oncologue radiothérapeute	4	5,2 %
Pharmacien hospitalier	3	3,9 %
Anatomocytopathologiste	1	1,3%
Biologiste médical	1	1,3 %
Chirurgien thoracique et cardio-vasculaire	1	1,3 %
Gériatre	1	1,3 %
TOTAL	77	100,0 %

À la question « **Le document apporte-t-il des informations utiles aux professionnels de santé ?** », il y a eu 100 % d'accord fort des relecteurs (réponses avec une cotation comprise entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) – réponse moyenne de 8,80 sur une échelle de 1 à 9 (sur 76 réponses).

À la question « **La présentation et la rédaction de ce document sont-elles claires et sans ambiguïté ?** », il y a eu 97,4 % d'accord fort des relecteurs – réponse moyenne de 8,41 sur une échelle de 1 à 9 (sur 76 réponses).

Le questionnaire a adopté le plan du thésaurus, transmis aux relecteurs pour évaluation.

Les questions posées pour l'évaluation des **conclusions** pour chaque sous-sujet ont été les suivantes :

- Vous sentez-vous concerné(e) dans votre pratique par cette question ? (O/N)
- L'argumentaire et ses conclusions vous paraissent-ils clairs, complets et pertinents ? (O/N)
- + Commentaires et justifications argumentées (zone de texte libre)

Les questions posées pour l'évaluation des **recommandations** pour chaque sous-sujet ont été les suivantes :

- Êtes-vous d'accord avec les recommandations proposées ? (Cotation de 1 (pas du tout d'accord) à 9 (tout à fait d'accord) + Ne sait pas)
- Êtes-vous en mesure d'appliquer ces recommandations dans votre pratique ? (O/N)
- + Commentaires et justifications argumentées (zone de texte libre)

La question posée pour l'évaluation des **arbres de décision de l'expertise** a été la suivante :

- L'arbre de décision proposé vous paraît-il clair ? (Cotation de 1 à 9 + Ne sait pas)
- + Commentaires et justifications argumentées (zone de texte libre)

Les réponses des relecteurs sur l'accord avec les conclusions de la littérature, les recommandations et leur applicabilité pour chaque sous-sujet sont synthétisées dans les tableaux ci-dessous.

PARTIE 1. TRAITEMENT SELON L'EXPRESSION DE PD-L1

	Accord sur argumentaire et conclusions (% Oui)	Accord avec les recommandations (moyenne) (% des notes > 6)	Applicabilité des recommandations (% Oui)
Patients présentant une expression de PD-L1 $\geq$ 50 %	95,1 %	8,51 (93,8 %)	90,1 %
Patients présentant une expression de PD-L1 < 50 %	94,9 %	8,82 (93,6 %)	91,0 %
Patients non éligibles à l'immunothérapie	/ ⁶⁴	8,59 (91,0 %)	88,5 %

PARTIE 2. TRAITEMENT SELON LES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

	Accord sur argumentaire et conclusions (% Oui)	Accord avec les recommandations (moyenne) (% des notes > 6)	Applicabilité des recommandations (% Oui)
En fonction de l'état général des patients (PS)	97,4 %	8,45 (93,6 %)	91,0 %
En fonction de l'âge des patients	96,2 %	7,93 (75,6 %)	84,6 %
En fonction des comorbidités des patients	96,2 %	8,53 (88,5 %)	91,0 %
En fonction des comédications des patients	93,6 %	8,30 (90,8 %)	94,7 %

PARTIE 3. TRAITEMENT SELON L'EXTENSION DE LA MALADIE ET LA LOCALISATION MÉTASTATIQUE

	Accord sur argumentaire et conclusions (% Oui)	Accord avec les recommandations (moyenne) (% des notes > 6)	Applicabilité des recommandations (% Oui)
Patients présentant des métastases cérébrales	96,1 %	8,34 (85,5 %)	88,2 %

⁶⁴ Le cas des patients non éligibles à l'immunothérapie faisait l'objet d'un rappel de conduites à tenir cliniques dans cette expertise (source : Institut national du cancer. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP. Mars 2015). Aucune conclusion de la littérature n'était présentée sur ce sujet et seules les recommandations ont de ce fait été évaluées lors de la relecture nationale.

Patients présentant des métastases hépatiques	97,4 %	8,85 (93,4 %)	92,1 %
Patients présentant des métastases osseuses	94,7 %	8,76 (93,4 %)	92,1 %
Patients présentant une maladie oligométastatique	96,1 %	8,75 (89,5 %)	89,5 %

ARBRES DE DÉCISION DE L'EXPERTISE

	Accord sur arbre de décision (moyenne) (% des notes > 6)
Traitements de 1 ^{re} ligne des CBNPC <u>non épidermoïdes</u> au stade métastatique, sans addiction oncogénique	8,10 (86,8 %)
Traitements de 1 ^{re} ligne des CBNPC <u>épidermoïdes</u> au stade métastatique, sans addiction oncogénique	8,16 (82,9 %)

ANNEXES

Annexe 1. Classification TNM, 8^e édition⁶⁵

Classification TNM, 8^e édition (2015)

T-TUMEUR PRIMITIVE		
TX	Tumeur primitive ne pouvant être évaluée ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou les lavages broncho-alvéolaires, mais non visible aux examens radiologies ou endoscopiques.	
T0	Pas d'évidence de tumeur primitive.	
Tis	Carcinome <i>in situ</i> .	
T1	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence d'envahissement plus proximal que les bronches lobaires à la bronchoscopie (<i>ie</i> : pas dans la bronche souche).	
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement invasif.
	T1a	Tumeur ≤ 1 cm dans ses plus grandes dimensions.
	T1b	Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans ses plus grandes dimensions.
	T1c	Tumeur > 2 cm et ≤ 3 cm dans ses plus grandes dimensions.
T2	Tumeur > 3 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension OU tumeur présentant au moins une des caractéristiques suivantes : envahissement d'une bronche souche, mais sans atteinte de la carène, envahissement de la plèvre viscérale, existence d'une atélectasie ou d'une pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare et touchant une partie ou l'entièreté du poumon.	
	T2a	Tumeur > 1 cm et ≤ 4 cm dans ses plus grandes dimensions.
	T2b	Tumeur > 4 cm et ≤ 5 cm dans ses plus grandes dimensions.
T3	Tumeur > 5 cm et ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension OU tumeur associée à un ou plusieurs nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe OU tumeur envahissant directement au moins un des sites suivants : paroi thoracique (incluant la plèvre pariétale et les tumeurs du sommet) ; péricarde pariétal, nerf phrénique.	
T4	Tumeur > 7 cm dans sa plus grande dimension OU tumeur associée à un ou plusieurs nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans un autre lobe du poumon OU tumeur envahissant directement au moins un des sites suivants : diaphragme, médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, vertèbres, carène.	

N-ADÉNOPATHIES	
NX	Ganglions lymphatiques régionaux ne pouvant être évalués.
N0	Pas de métastases ganglionnaires lymphatiques régionales.
N1	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péri-bronchiques et/ou hilaires homolatéraux, y compris par envahissement direct.
N2	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous carénaires.
N3	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus-claviculaires homo- ou controlatéraux.

⁶⁵ Goldstraw P *et al.* The IASLC Lung Cancer Project : Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eight) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015;11 :39-51.

M-MÉTASTASES A DISTANCE		
M0	Absence de métastases à distance.	
M1	M1a	Nodule(s) tumoral(aux) distincts dans un lobe controlatéral OU tumeur avec nodule(s) pleural(aux) ou péricardique(s) OU épanchement pleural ou péricardique malin.
	M1b	Métastase extra-thoracique unique.
	M1c	Métastases extra-thoraciques multiples dans un ou plusieurs organes.

Classification par stades (2015)

Carcinome occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
<u>Stade IA-1</u>	<u>T1a(mi)</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
	<u>T1a</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
<u>Stade IA-2</u>	<u>T1b</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
<u>Stade IA-3</u>	<u>T1c</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T2b	N0	M0
Stade IIB	<u>T1a-c</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	<u>T2a</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	<u>T1a-c</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stade IIIB	<u>T1a-c</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
	T2a-b	N3	M0
	<u>T3</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>
	T4	N2	M0
<u>Stade IIIC</u>	<u>T3</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
	<u>T4</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
<u>Stade IVA</u>	<u>N'importe quel T</u>	<u>N'importe quel N</u>	<u>M1a</u>
	<u>N'importe quel T</u>	<u>N'importe quel N</u>	<u>M1b</u>
<u>Stade IVB</u>	<u>N'importe quel T</u>	<u>N'importe quel N</u>	<u>M1c</u>

Les changements effectués par rapport à la 7^e édition sont indiquées en gras et surligné.

Annexe 2. Échelle d'indice de performance ECOG⁶⁶

0	Patient pleinement actif, capable d'effectuer sans restriction l'ensemble de ses activités précédant la maladie.
1	Patient restreint dans les activités physiques soutenues, mais ambulateur et capable d'effectuer des activités modérées ou sédentaires (par ex : travaux ménagers ou tâches administratives).
2	Patient incapable d'effectuer des activités d'ordre professionnel, mais ambulateur et capable de réaliser ses soins personnels. Debout plus de 50 % de la journée.
3	Patient capable de réaliser ses soins personnels de manière limitée. Alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée.
4	Patient complètement handicapé, ne pouvant assurer ses soins personnels. Complètement alité ou confiné au fauteuil.
5	Patient décédé.

Annexe 3. Principaux résultats des études pivots ayant évalué les immunothérapies administrées en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique

Les données présentées dans ce tableau correspondent aux résultats d'efficacité et de tolérance les plus récents disponibles pour chaque essai à la date de publication de cette expertise.

Sauf précision apportée, les résultats présentés se rapportent aux populations en intention de traiter.

Les taux de survie globale et de survie sans progression sont rapportés dans ce tableau à 1 an, à 3 ans et/ou à la dernière durée de suivi publiée, en fonction de la disponibilité des données dans chaque étude.

⁶⁶ Oken MM *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-655.

NOM DE L'ÉTUDE	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	POPULATION ÉTUDIÉE	RÉSULTATS PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	RÉSULTATS PRINCIPAUX DE TOLÉRANCE	TEST PD-L1 UTILISÉ
PEMBROLIZUMAB ADMINISTRÉ SEUL OU EN ASSOCIATION					
KEYNOTE-024 [RECK2021 - 1]	Pembrolizumab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine.	● Effectif total : 305. ● Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde. ● Stade : Métastatique. ● Expression PD-L1 : ≥ 50 %. ● Durée de suivi médiane : 59,9 mois (bornes : 55,1-68,4).	SURVIE SANS PROGRESSION (CRITÈRE PRINCIPAL) : ● Médiane : 7,7 mois (IC₉₅ % : 6,1-10,2) vs 5,5 mois (IC₉₅ % : 4,2-6,2). ● Hazard ratio : 0,50 (IC₉₅ % : 0,39-0,65). ● Taux à 3 ans : 22,8 % (IC₉₅ % : 16,3-29,9) vs 4,1 % (IC₉₅ % : 1,3-9,4). ● Taux à 5 ans : 12,8 % (IC₉₅ % : 7,4-19,8) vs NA (non évaluable). SURVIE GLOBALE (CRITÈRE SECONDAIRE) : ● Médiane : 26,3 mois (IC₉₅ % : 18,3-40,4) vs 13,4 mois (IC₉₅ % : 9,4-18,3). ● Hazard ratio : 0,62 (IC₉₅ % : 0,48-0,81). ● Taux à 3 ans : 43,7 % vs 24,7 % (IC non rapportés). ● Taux à 5 ans : 31,9 % (IC₉₅ % : 24,5-39,5) vs 16,3 % (IC₉₅ % : 10,6-23,0). RÉPONSE TUMORALE (CRITÈRES SECONDAIRES) : ● Taux (ORR) : 46,1 % (IC₉₅ % : 38,1-54,3) vs 31,1 % (IC₉₅ % : 23,8-39,2). ● Durée médiane : 29,1 mois (bornes : 2,2-60,8+) vs 6,3 mois (3,1-52,4).	TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : ● Tous grades : 76,6 % vs 90,0 %. ● Grades 3-5 : 31,2 % vs 53,3 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 1,3 % vs 2,0 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT : 13,6 % vs 10,7 %. EI LIÉS AUX TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 10 %) : ● Pembrolizumab : diarrhées (16,2 %), fatigue (14,3 %), prurit (13,0 %), pyrexie (11,7 %), rash (11 %). ● Chimiothérapie standard : anémie (44,0 %), nausées (43,3 %), fatigue (28,7 %), réduction de l'appétit (26,0 %), neutropénie (22,0 %), vomissements (20,0 %), réduction du nombre de neutrophiles (14,0 %), diarrhées (14,0 %), stomatite (12,0 %), réduction de la numération plaquettaire (12,0 %), réduction du nombre de leucocytes (11,3 %), constipation (11,3 %), augmentation du taux de créatinine (10,7 %), thrombocytopénie (10,7 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 304 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</i>	IHC 22C3 pharmDx
KEYNOTE-042 [DE CASTRO2023 - 1]	Pembrolizumab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine.	● Effectif total : 1 274. ● Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde. ● Stade : Localement avancé ou métastatique (n = 1 114). ● Expression PD-L1 : ≥ 1 %. ● Durée de suivi médiane : 12,8 mois (EI : 6,0-20,0).	SURVIE GLOBALE (CRITÈRE PRINCIPAL) : <u>Dans la population en ITT (PD-L1 ≥ 1 %) (n = 1 274) :</u> ● Médiane : 16,4 mois (IC₉₅ % : 14,0-19,6) vs 12,1 mois (IC₉₅ % : 11,3-13,3). ● Hazard ratio : 0,79 (IC₉₅ % : 0,70-0,89). ● Taux à 5 ans : 16,6 % (IC₉₅ % : 13,7-19,6) vs 8,5 % (IC₉₅ % : 6,4-11,0). <u>Dans la population avec PD-L1 ≥ 20 % (n = 818) :</u> ● Médiane : 18,0 mois (IC₉₅ % : 15,5-21,5) vs 13,0 mois (IC₉₅ % : 11,6-15,3). ● Hazard ratio : 0,75 (IC₉₅ % : 0,64-0,87). ● Taux à 5 ans : 19,4 % (IC₉₅ % : 15,6-23,4) vs 10,1 % (IC₉₅ % : 7,2-13,5). <u>Dans la population avec PD-L1 ≥ 50 % (n = 599) :</u> ● Médiane : 20,0 mois (IC₉₅ % : 15,9-24,2) vs 12,2 mois (IC₉₅ % : 10,4-14,6). ● Hazard ratio : 0,68 (IC₉₅ % : 0,57-0,81). ● Taux à 5 ans : 21,9 % (IC₉₅ % : 17,3-26,9) vs 9,8 % (IC₉₅ % : 6,6-13,7).	TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : ● Tous grades : 63,8 % vs 90,2 %. ● Grades 3-5 : 18,9 % vs 41,8 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 2,0 % vs 2,3 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT : 9,1 % vs 9,6 %. EI LIÉS AUX TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 10 %) : ● Pembrolizumab : hypothyroïdie (10,8 %). ● Chimiothérapie standard : anémie (38,0 %), nausées (30,1 %), alopecie (22,1 %), réduction de l'appétit (17,6 %), fatigue (16,7 %), vomissements (15,8 %), neutropénie (14,5 %), réduction du nombre de neutrophiles (14,5 %), réduction du nombre de leucocytes (12,2 %), constipation (11,2 %), réduction de la numération plaquettaire (10,7 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 1 251 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</i>	IHC 22C3 pharmDx

NOM DE L'ÉTUDE	SCHEMAS THERAPEUTIQUES	POPULATION ÉTUDIÉE	RÉSULTATS PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	RÉSULTATS PRINCIPAUX DE TOLÉRANCE	TEST PD-L1 UTILISÉ
KEYNOTE-042 [DE CASTRO2023 - 1] (Suite)	Pembrolizumab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine.	● Effectif total : 1 274. ● Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde. ● Stade : Localement avancé ou métastatique (n = 1 114). ● Expression PD-L1 : ≥ 1 %. ● Durée de suivi médiane : 12,8 mois (Ei : 6,0- 20,0).	SURVIE SANS PROGRESSION (CRITÈRE SECONDAIRE) : <u>Dans la population en ITT (PD-L1 ≥ 1 %) (n = 1 274) :</u> ● Médiane : 5,6 mois (IC₉₅ % : 4,3-6,2) vs 6,8 mois (IC₉₅ % : 6,4-7,9). ● Hazard ratio : 1,03 (IC₉₅ % : 0,91-1,16). ● Taux à 5 ans : 6,9 % (IC₉₅ % : 4,9-9,4) vs 1,2 % (IC₉₅ % : 0,5-2,7). <u>Dans la population avec PD-L1 ≥ 20 % (n = 818) :</u> ● Médiane : 6,2 mois (IC₉₅ % : 5,4-7,8) vs 6,9 mois (IC₉₅ % : 6,3-8,2). ● Hazard ratio : 0,94 (IC₉₅ % : 0,81-1,09). ● Taux à 5 ans : 7,8 % (IC₉₅ % : 5,2-11,1) vs 1,6 % (IC₉₅ % : 0,5-3,9). <u>Dans la population avec PD-L1 ≥ 50 % (n = 599) :</u> ● Médiane : 6,5 mois (IC₉₅ % : 5,9-8,6) vs 6,5 mois (IC₉₅ % : 6,2-7,6). ● Hazard ratio : 0,86 (IC₉₅ % : 0,72-1,02). ● Taux à 5 ans : 9,2 % (IC₉₅ % : 5,9-13,4) vs 2,1 % (IC₉₅ % : 0,7-5,0). RÉPONSE Tumorale (CRITÈRES SECONDAIRES) : <u>Dans la population en ITT (PD-L1 ≥ 1 %) (n = 1 274) :</u> ● Taux (ORR) : 27,3 % (IC₉₅ % : 23,9-31,0) vs 26,7 % (IC₉₅ % : 23,3-30,3). ● Durée médiane : 26,5 mois (bornes : 2,1+-70,0+) vs 8,4 mois (1,8+-63,5+). <u>Dans la population avec PD-L1 ≥ 20 % (n = 818) :</u> ● Taux (ORR) : 33,2 % (IC₉₅ % : 28,6-37,9) vs 29,1 % (IC₉₅ % : 24,8-33,8). ● Durée médiane : 27,7 mois (bornes : 2,1+-70,0+) vs 10,8 mois (1,8+-63,5+). <u>Dans la population avec PD-L1 ≥ 50 % (n = 599) :</u> ● Taux (ORR) : 39,1 % (IC₉₅ % : 33,6-44,9) vs 32,3 % (IC₉₅ % : 27,1-37,9). ● Durée médiane : 28,1 mois (bornes : 2,1+-70,0+) vs 10,8 mois (1,8+-63,5+).	Voir page précédente.	IHC 22C3 pharmDx
KEYNOTE-189 [GARASSINO2023]	Pembrolizumab + sels de platine + pemetrexed vs placebo + sels de platine + pemetrexed	● Effectif total : 616. ● Histologie : Non épidermoïde. ● Stade : Métastatique.	SURVIE GLOBALE (CO-CRITÈRE PRINCIPAL) : ● Médiane : 22,0 mois (IC₉₅ % : 19,5-24,5) vs 10,6 mois (IC₉₅ % : 8,7-13,6). ● Hazard ratio : 0,60 (IC₉₅ % : 0,50-0,72). ● Taux à 1 an : 69,8 % vs 48,0 % (IC non rapportés). ● Taux à 3 ans : 31,3 % vs 17,4 % (IC non rapportés). ● Taux à 5 ans : 19,4 % (IC₉₅ % : 15,7-23,4) vs 11,3 % (IC₉₅ % : 7,4-16,1).	TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : ● Tous grades : 93,1 % vs 90,6 %. ● Grades 3-5 : 52,3 % vs 42,1 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 2,0 % vs 1,0 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT : 27,4 % vs 9,9 %.	IHC 22C3 pharmDx

NOM DE L'ÉTUDE	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	POPULATION ÉTUDIÉE	RÉSULTATS PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	RÉSULTATS PRINCIPAUX DE TOLÉRANCE	TEST PD-L1 UTILISÉ
KEYNOTE-189 [GARASSINO2023] (Suite)	Pembrolizumab + sels de platine + pemetrexed vs placebo + sels de platine + pemetrexed	● Expression PD-L1 : Toutes expressions. ● Durée de suivi médiane : 64,6 mois (bornes : 60,1-72,4).	SURVIE SANS PROGRESSION (CO-CRITÈRE PRINCIPAL) : ● Médiane : 9,0 mois (IC₉₅ % : 8,1-10,4) vs 4,9 mois (IC₉₅ % : 4,7-5,5). ● Hazard ratio : 0,50 (IC₉₅ % : 0,42-0,60). ● Taux à 1 an : 39,8 % vs 17,7 % (IC non rapportés). ● Taux à 3 ans : 13,1 % vs 1,9 % (IC non rapportés). ● Taux à 5 ans : 7,5 % (IC₉₅ % : 5,1-10,5) vs 0,6 % (IC₉₅ % : 0,1-3,1). RÉPONSE TUMORALE (CRITÈRES SECONDAIRES) : ● Taux (ORR) : 48,31 % (IC₉₅ % : 43,4-53,2) vs 19,9 % (IC₉₅ % : 14,7-26,0). ● Durée médiane : 12,7 mois (bornes : 1,1+ -68,3+) vs 7,1 mois (2,4-31,5).	EI RAPPORTÉS AU COURS DES TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 15 %) * : ● Pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed : nausées (58 %), anémie (48,4 %), fatigue (43,0 %), constipation (35,6 %), diarrhées (32,3 %), réduction de l'appétit (30,1 %), neutropénie (28,1 %), vomissements (26,9 %), toux (25,7 %), dyspnée (25,4 %), œdème périphérique (25,4 %), asthénie (22,2 %), pyrexie (22,0 %), rash (22,0 %), thrombocytopénie (19,0 %), larmolement accru (18,5 %), arthralgie (17,5 %), douleurs de dos (17,5 %), vertiges (15,3 %). ● Placebo/sels de platine/pemetrexed : nausées (53,5 %), anémie (48,5 %), fatigue (39,6 %), constipation (33,2 %), réduction de l'appétit (31,7 %), toux (30,7 %), dyspnée (26,7 %), neutropénie (24,8 %), asthénie (23,3 %), vomissements (23,8 %), diarrhées (21,8 %), œdème périphérique (17,3 %), pyrexie (16,8 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 606 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</i> <i>* Ces résultats incluent mais ne distinguent pas la proportion d'EI liés aux traitements.</i>	IHC 22C3 pharmDx
KEYNOTE-407 [NOVELLO2023]	Pembrolizumab + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel vs placebo + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel	● Effectif total : 559. ● Histologie : Épidermoïde. ● Stade : Métastatique. ● Expression PD-L1 : Toutes expressions. ● Durée de suivi médiane : 56,9 mois (bornes : 49,9-66,2).	SURVIE GLOBALE (CO-CRITÈRE PRINCIPAL) : ● Médiane : 17,2 mois (IC₉₅ % : 14,4-19,7) vs 11,6 mois (IC₉₅ % : 10,1-13,7). ● Hazard ratio : 0,71 (IC₉₅ % : 0,59-0,85). ● Taux à 1 an : 64,7 % vs 49,6 % (IC non rapportés). ● Taux à 3 ans : 29,9 % vs 18,6 % (IC non rapportés). ● Taux à 5 ans : 18,4 % (IC₉₅ % : 13,8-23,4) vs 9,7 % (IC₉₅ % : 6,5-13,7). SURVIE SANS PROGRESSION (CO-CRITÈRE PRINCIPAL) : ● Médiane : 8,0 mois (IC₉₅ % : 6,3-8,5) vs 5,1 mois (IC₉₅ % : 4,3-6,0). ● Hazard ratio : 0,62 (IC₉₅ % : 0,52-0,74). ● Taux à 1 an : 36,3 % vs 19,2 % (IC non rapportés). ● Taux à 3 ans : 16,1 % vs 7,5 % (IC non rapportés). ● Taux à 5 ans : 10,8 % (IC₉₅ % : 6,9-15,6) vs 3,5 % (IC₉₅ % : 1,4-7,1).	TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : ● Tous grades : 95,7 % vs 90,0 %. ● Grades 3-5 : 57,2 % vs 55,7 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 4,3 % vs 1,8 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT : 20,9 % vs 7,5 %. EI RAPPORTÉS AU COURS DES TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 15 %) * : ● Pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel ou nab-paclitaxel : anémie (54,7 %), alopecie (46,0 %), neutropénie (37,8 %), nausées (36,3 %), diarrhées (33,5 %), thrombocytopénie (30,9 %), réduction de l'appétit (27,7 %), arthralgie (25,5 %), constipation (25,2 %), fatigue (24,5 %), asthénie (22,7 %), neuropathie périphérique (21,9 %), rash (18,7 %), prurit (18,3 %), vomissements (18,3 %), toux (17,6 %), pyrexie (15,1 %).	IHC 22C3 pharmDx

NOM DE L'ÉTUDE	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	POPULATION ÉTUDIÉE	RÉSULTATS PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	RÉSULTATS PRINCIPAUX DE TOLÉRANCE	TEST PD-L1 UTILISÉ
KEYNOTE-407 [NOVELLO2023] (Suite)	Pembrolizumab + carboplatine + paclitaxel ou nab- paclitaxel vs placebo + carboplatine + paclitaxel ou nab- paclitaxel	● Effectif total : 559. ● Histologie : Épidermoïde. ● Stade : Métastatique. ● Expression PD-L1 : Toutes expressions. ● Durée de suivi médiane : 56,9 mois (bornes : 49,9-66,2).	RÉPONSE TUMORALE (CRITÈRES SECONDAIRES) : ● Taux (ORR) : 62,2 % (IC₉₅ % : 56,2-68,0) vs 38,8 % (IC₉₅ % : 33,1-44,8). ● Durée médiane : 9,0 mois (bornes : 1,3+-61,5+) vs 4,9 mois (1,3+-58,6+).	● Placebo/carboplatine/paclitaxel ou nab-paclitaxel : anémie (51,8 %), alopecie (37,5 %), neutropénie (32,5 %), nausées (32,5 %), réduction de l'appétit (29,3 %), fatigue (26,4 %), diarrhées (25,4 %), thrombocytopénie (23,2 %), asthénie (22,5 %), constipation (22,1 %), toux (20 %), arthralgie (17,1 %), neuropathie périphérique (17,1 %), dyspnée (16,8 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 558 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</i> <i>* Ces résultats incluent mais ne distinguent pas la proportion d'EI liés aux traitements.</i>	IHC 22C3 pharmDx
KEYNOTE-598 [BOYER2021]	Pembrolizumab + ipilimumab vs pembrolizumab + placebo	● Effectif total : 568. ● Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde. ● Stade : Métastatique. ● Expression PD-L1 : ≥ 50 %. ● Durée de suivi médiane : 20,6 mois (bornes : 12,4-31,7).	SURVIE GLOBALE (CO-CRITÈRE PRINCIPAL) : ● Médiane : 21,4 mois (IC₉₅ % : 16,6-NA) vs 21,9 mois (IC₉₅ % : 18,0-NA). ● Hazard ratio : 1,08 (IC₉₅ % : 0,85-1,37), p = 0,74. ● Taux à 1 an : 63,6 % vs 67,9 % (IC non rapportés). SURVIE SANS PROGRESSION (CO-CRITÈRE PRINCIPAL) : ● Médiane : 8,2 mois (IC₉₅ % : 6,0-10,5) vs 8,4 mois (IC₉₅ % : 6,3-10,5). ● Hazard ratio : 1,06 (IC₉₅ % : 0,86-1,30), p = 0,72. ● Taux à 1 an : 41,3 % vs 42,1 % (IC non rapportés). RÉPONSE TUMORALE (CRITÈRES SECONDAIRES) : ● Taux (ORR) : 45,4 % (IC₉₅ % : 39,5-51,4) vs 45,4 % (IC₉₅ % : 39,5-51,4). ● Durée médiane : 16,1 mois (bornes : 1,3+-26,0) vs 17,3 mois (2,0+-29,4+).	TAUX D'EI RAPPORTÉS AU COURS DES TRAITEMENTS * : ● Tous grades : 96,5 % vs 93,6 %. ● Grades 3-5 : 62,4 % vs 50,2 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 13,1 % vs 7,5 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT : 30,9 % vs 17,1 %. TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 2,5 % vs 0 %. EI RAPPORTÉS AU COURS DES TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 10 %) * : ● Pembrolizumab/ipilimumab : prurit (20,6 %), rash (17,4 %), hypothyroïdie (14,2 %), diarrhées (11,0 %), fatigue (10,3 %). ● Pembrolizumab/placebo : prurit (14,9 %), hypothyroïdie (11,4 %), rash (10,7 %), fatigue (10,0 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 563 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</i> <i>* Ces résultats incluent mais ne distinguent pas la proportion d'EI liés aux traitements. La publication de Boyer et al ne rapporte pas les proportions d'effets indésirables liés au traitement à l'exception de ceux de grade 5.</i>	IHC 22C3 pharmDx

NOM DE L'ÉTUDE	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	POPULATION ÉTUDIÉE	RÉSULTATS PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	RÉSULTATS PRINCIPAUX DE TOLÉRANCE	TEST PD-L1 UTILISÉ
CEMPLIMAB ADMINISTRÉ SEUL OU EN ASSOCIATION					
EMPOWER-LUNG 1 [ÖZGÜROGLU2023]	Cemiplimab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine.	• Effectif total : 712. • Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde. • Stade : Localement avancé ou métastatique (n = 533). • Expression PD-L1 : ≥ 50 %. • Durée de suivi médiane : 37,1 mois (Ei : 32,6-44,3) dans le bras cemiplimab et 37,1 mois (Ei : 32,7-44,2) dans le bras chimiothérapie.	SURVIE GLOBALE (CO-CRITÈRE PRINCIPAL) : <u>Dans la population en ITT (PD-L1 ≥ 50 % non vérifié) (n = 712) :</u> • Médiane : 23,4 mois (IC₉₅ % : 19,4-27,4) vs 13,7 mois (IC₉₅ % : 11,2-16,2). • Hazard ratio : 0,63 (IC₉₅ % : 0,52-0,77), p < 0,0001. <u>Dans la population avec PD-L1 ≥ 50 % vérifié (n = 563) :</u> • Médiane : 26,1 mois (IC₉₅ % : 22,1-31,8) vs 13,3 mois (IC₉₅ % : 10,5-16,2). • Hazard ratio : 0,57 (IC₉₅ % : 0,46-0,71), p < 0,0001. SURVIE SANS PROGRESSION (CO-CRITÈRE PRINCIPAL) : <u>Dans la population en ITT (PD-L1 ≥ 50 % non vérifié) (n = 712) :</u> • Médiane : 6,3 mois (IC₉₅ % : 4,6-8,3) vs 5,3 mois (IC₉₅ % : 4,3-6,0). • Hazard ratio : 0,56 (IC₉₅ % : 0,47-0,67), p < 0,0001. <u>Dans la population avec PD-L1 ≥ 50 % vérifié (n = 563) :</u> • Médiane : 8,1 mois (IC₉₅ % : 6,2-8,8) vs 5,3 mois (IC₉₅ % : 4,3-6,1). • Hazard ratio : 0,51 (IC₉₅ % : 0,0,42-0,62), p < 0,0001. RÉPONSE TUMORALE (CRITÈRES SECONDAIRES) : <u>Dans la population en ITT (PD-L1 ≥ 50 % non vérifié) (n = 712) :</u> • Taux (ORR) : 42 % (IC₉₅ % : 37,1-47,6) vs 21 % (IC₉₅ % : 17,3-26,0). • Odds ratio : 2,691 (IC₉₅ % : 1,936-3,790), p < 0,0001. • Durée médiane : 23,6 mois (IC₉₅ % : 18,6-33,0) vs 5,9 mois (IC₉₅ % : 4,3-6,3). <u>Dans la population avec PD-L1 ≥ 50 % vérifié (n = 563) :</u> • Taux (ORR) : 46 % (IC₉₅ % : 41-53) vs 21 % (IC₉₅ % : 16-26). • Odds ratio : 3,264 (IC₉₅ % : 2,255-4,724), p < 0,0001. • Durée médiane : 23,6 mois (IC₉₅ % : 16,8-33,0) vs 5,9 mois (IC₉₅ % : 4,3-6,5).	TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : • Tous grades : 63 % vs 90 %. • Grades 3-5 : 18 % vs 40 %. • Ayant conduit à un décès (grade 5) : 3 % vs 2 %. • Ayant conduit à un arrêt du TT : 7 % vs 4 %. EI RAPPORTÉS AU COURS DES TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 10 %) * : • Cemiplimab : Ei de grades 1-2 → anémie (15 %), réduction de l'appétit (14 %), fatigue (12 %), douleurs dorsales (12 %), arthralgie (12 %), toux (10 %), prurit (10 %). • Chimiothérapie standard : Ei de grades 1-2 → anémie (35 %), nausées (30 %), alopecie (25 %), réduction de l'appétit (19 %), fatigue (17 %), constipation (16 %), vomissements (13 %), neuropathie périphérique (11 %), arthralgie (10 %) ; Ei de grade 3 → anémie (17 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 699 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</i> <i>* Ces résultats incluent mais ne distinguent pas la proportion d'Ei liés aux traitements.</i>	IHC 22C3 pharmDx
EMPOWER-LUNG 3 Part 2 [MAKHARADZE2023]	Cemiplimab + sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel	• Effectif total : 466. • Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde.	SURVIE GLOBALE (CRITÈRE PRINCIPAL) : • Médiane : 21,1 mois (IC₉₅ % : 15,9-23,5) vs 12,9 mois (IC₉₅ % : 10,6-15,7). • Hazard ratio : 0,65 (IC₉₅ % : 0,51-0,82), p = 0,0003. • Taux à 2 ans : 42,7 % vs 27,2 % (IC non rapportés).	TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : • Tous grades : 88,5 % vs 85,6 %. • Grades 3-5 : 30,1 % vs 18,3 %. • Ayant conduit à un décès (grade 5) : 1,3 % vs 0,7 %. • Ayant conduit à un arrêt du TT : 4,2 % vs 1,3 %.	VENTANA PD-L1 SP263

NOM DE L'ÉTUDE	SCHEMAS THERAPEUTIQUES	POPULATION ÉTUDIÉE	RÉSULTATS PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	RÉSULTATS PRINCIPAUX DE TOLÉRANCE	TEST PD-L1 UTILISÉ
EMPOWER-LUNG 3 Part 2 [MAKHARADZE2023] (Suite)	vs placebo + sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel	● Stade : Localement avancé ou métastatique (n = 397). ● Expression PD-L1 : Toutes expressions. ● Durée de suivi médiane : 28,4 mois (Ei : 26,0-31,0).	SURVIE SANS PROGRESSION (CRITÈRE SECONDAIRE) : ● Médiane : 8,2 mois (IC₉₅ % : 6,4-9,0) vs 5,5 mois (IC₉₅ % : 4,3-6,2). ● Hazard ratio : 0,55 (IC₉₅ % : 0,44-0,68). ● Taux à 1 an : 38,7 % (IC₉₅ % : 33,1-44,3) vs 16,1 % (IC₉₅ % : 10,5-22,8). RÉPONSE TUMORALE (CRITÈRES SECONDAIRES) : ● Taux (ORR) : 43,6 % (IC₉₅ % : 38,0-49,3) vs 22,1 % (IC₉₅ % : 15,8-29,5). ● Durée médiane : 16,4 mois (IC₉₅ % : 13,1-18,9) vs 7,3 mois (IC₉₅ % : 4,2-11,3).	EI LIÉS AUX TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 10 %) : ● Cemiplimab/chimiothérapie : anémie (42 %), alopecie (36,9 %), nausées (23,1 %), augmentation du taux d'ALAT (15,7 %), neutropénie (15,1 %), augmentation du taux d'ASAT (13,8 %), réduction de l'appétit (13,8 %), thrombocytopénie (12,5 %), vomissements (10,9 %), augmentation de la créatininémie (10,6 %), hyperglycémie (10,6 %). ● Placebo/chimiothérapie : alopecie (43,1 %), anémie (34,0 %), nausées (16,3 %), augmentation du taux d'ALAT (13,1 %), neutropénie (12,4 %), thrombocytopénie (12,4 %), réduction de l'appétit (11,1 %), augmentation du taux d'ASAT (10,5 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 465 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</i>	VENTANA PD-L1 SP263
ATEZOLIZUMAB ADMINISTRÉ SEUL OU EN ASSOCIATION					
IMPOWER110 [HERBST2020]	Atezolizumab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine.	● Effectif total : 572, dont 554 sans mutations EGFR et ALK (en ITT). ● Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde. ● Stade : Métastatique. ● Expression PD-L1 : ≥ 1 %. ● Durée de suivi médiane : 13,4 mois (bornes : 0-35).	SURVIE GLOBALE (CRITÈRE PRINCIPAL) : <u>Dans la population en ITT (PD-L1 ≥ 1 % sur les cellules tumorales ou les cellules immunitaires infiltrant la tumeur) (n = 554) :</u> ● Médiane : 17,5 mois (IC₉₅ % : 12,8-23,1) vs 14,1 mois (IC₉₅ % : 11,0-16,6). ● Hazard ratio : 0,83 (IC₉₅ % : 0,65-1,07). ● Taux à 1 an : 57,6 % (IC₉₅ % : 51,2-64,0) vs 54,3 % (IC₉₅ % : 47,7-60,8). <u>Dans la population avec PD-L1 ≥ 5 % sur les cellules tumorales ou les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (n = 328) :</u> ● Médiane : 18,2 mois (IC₉₅ % : 13,3-NA) vs 14,9 mois (IC₉₅ % : 10,8-16,6). ● Hazard ratio : 0,72 (IC₉₅ % : 0,52-0,99), p = 0,04. ● Taux à 1 an : 60,7 % (IC₉₅ % : 52,6-68,7) vs 56,0 % (IC₉₅ % : 47,7-64,3). <u>Dans la population avec PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (n = 205) :</u> ● Médiane : 20,2 mois (IC₉₅ % : 16,5-NA) vs 13,1 mois (IC₉₅ % : 7,4-16,5). ● Hazard ratio : 0,59 (IC₉₅ % : 0,40-0,89), p = 0,01. ● Taux à 1 an : 64,9 % (IC₉₅ % : 55,5-74,4) vs 50,6 % (IC₉₅ % : 40,0-61,3).	TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : ● Tous grades : 60,5 % vs 85,2 %. ● Grades 3-4 : 12,9 % vs 44,1 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 0 % vs 0,4 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT : 6,3 % vs 16,3 %. EI RAPPORTÉS AU COURS DES TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 10 %) * : ● Atezolizumab : anémie (15,4 %), réduction de l'appétit (15,4 %), nausées (13,6 %), asthénie (12,9 %), fatigue (12,9 %), constipation (12,2 %). ● Chimiothérapie standard : anémie (47,5 %), nausées (33,8 %), neutropénie (28,1 %), constipation (21,7 %), réduction de l'appétit (19 %), asthénie (17,5 %), fatigue (17,5 %), thrombocytopénie (16,7 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 549 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</i> * Ces résultats incluent mais ne distinguent pas la proportion d'Ei liés aux traitements.	VENTANA PD-L1 SP142

NOM DE L'ÉTUDE	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	POPULATION ÉTUDIÉE	RÉSULTATS PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	RÉSULTATS PRINCIPAUX DE TOLÉRANCE	TEST PD-L1 UTILISÉ
IMPOWER110 [HERBST2020] (Suite)	Atezolizumab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine.	● Effectif total : 572, dont 554 sans mutations EGFR et ALK (en ITT). ● Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde. ● Stade : Métastatique. ● Expression PD-L1 : ≥ 1 %. ● Durée de suivi médiane : 13,4 mois (bornes : 0-35).	SURVIE SANS PROGRESSION (CRITÈRE SECONDAIRE) : <u>Dans la population en ITT (PD-L1 ≥ 1 % sur les cellules tumorales ou les cellules immunitaires infiltrant la tumeur) (n = 554) :</u> ● Non rapportée. <u>Dans la population avec PD-L1 ≥ 5 % sur les cellules tumorales ou les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (n = 328) :</u> ● Médiane : 7,2 mois vs 5,5 mois (IC non rapportés). ● Hazard ratio : 0,67 (IC₉₅ % : 0,52-0,88). <u>Dans la population avec PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (n = 205) :</u> ● Médiane : 8,1 mois vs 5,0 mois (IC non rapportés). ● Hazard ratio : 0,63 (IC₉₅ % : 0,45-0,88). RÉPONSE TUMORALE (CRITÈRES SECONDAIRES) : <u>Dans la population en ITT (PD-L1 ≥ 1 % sur les cellules tumorales ou les cellules immunitaires infiltrant la tumeur) (n = 554) :</u> ● Taux (ORR) : 29,2 % vs 31,8 % (IC non rapportés). <u>Dans la population avec PD-L1 ≥ 5 % sur les cellules tumorales ou les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (n = 328) :</u> ● Taux (ORR) : 30,7 % vs 32,1 % (IC non rapportés). <u>Dans la population avec PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (n = 205) :</u> ● Taux (ORR) : 38,3 % vs 28,6 % (IC non rapportés).	Voir page précédente.	VENTANA PD-L1 SP142
IMPOWER130 [WEST2019]	Atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel vs carboplatine + nab-paclitaxel	● Effectif total : 724, dont 723 en ITT (1 décès avant la randomisation) et 679 en ITT sans mutations EGFR/ALK. ● Histologie : Non épidermoïde. ● Stade : Métastatique. ● Expression PD-L1 : Toutes expressions.	SURVIE GLOBALE (CO-CRITÈRE PRINCIPAL) : <u>Dans la population en ITT sans mutations EGFR/ALK (n = 679) :</u> ● Médiane : 18,6 mois (IC₉₅ % : 16,0-21,2) vs 13,9 mois (IC₉₅ % : 12,0-18,7). ● Hazard ratio : 0,79 (IC₉₅ % : 0,64-0,98), p = 0,033. ● Taux à 1 an : 63,1 % (IC₉₅ % : 58,6-67,7) vs 55,5 % (IC₉₅ % : 48,9-62,2). ● Taux à 2 ans : 39,6 % (IC₉₅ % : 33,6-45,7) vs 30,0 % (IC₉₅ % : 21,7-38,2).	TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : ● Tous grades : 96,2 % vs 92,7 %. ● Grades 3-4 : 73,2 % vs 60,3 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 1,7 % vs 0,4 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT * : 26,4 % vs 22,0 %.	VENTANA PD-L1 SP142

NOM DE L'ÉTUDE	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	POPULATION ÉTUDIÉE	RÉSULTATS PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	RÉSULTATS PRINCIPAUX DE TOLÉRANCE	TEST PD-L1 UTILISÉ
IMPOWER130 [WEST2019] (Suite)	Atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel vs carboplatine + nab-paclitaxel	● Durée de suivi médiane : 18,5 mois (Ei : 15,2-23,6) dans le bras atezolizumab/chimiothérapie et 19,2 mois (Ei : 15,4-23,0) dans le bras chimiothérapie pour la population en ITT sans mutations EGFR/ALK.	SURVIE SANS PROGRESSION (CO-CRITÈRE PRINCIPAL) : <u>Dans la population en ITT sans mutations EGFR/ALK (n = 679) :</u> ● Médiane : 7,0 mois (IC₉₅ % : 6,2-7,3) vs 5,5 mois (IC₉₅ % : 4,4-5,9). ● Hazard ratio : 0,64 (IC₉₅ % : 0,54-0,77), p < 0,0001. ● Taux à 1 an : 29,1 % (IC₉₅ % : 24,8-33,4) vs 14,1 % (IC₉₅ % : 9,4-18,8). RÉPONSE TUMORALE (CRITÈRES SECONDAIRES) : <u>Dans la population en ITT sans mutations EGFR/ALK (n = 679) :</u> ● Taux (ORR) : 49,2 % (IC₉₅ % : 44,5-54,0) vs 31,9 % (IC₉₅ % : 25,8-38,4). ● Odds ratio : 2,07 (IC₉₅ % : 1,48-2,89). ● Durée médiane : 8,4 mois (IC₉₅ % : 6,9-11,8) vs 6,1 mois (IC₉₅ % : 5,5-7,9).	EI LIÉS AUX TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 10 %) : ● Atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel : EI de grades 1-2 → nausées (41 %), fatigue (33 %), alopecie (31 %), diarrhées (27 %), anémie (23 %), réduction de l'appétit (21 %), vomissements (19 %), thrombocytopénie (17 %), constipation (15 %), neutropénie (14 %), réduction de la numération plaquettaire (14 %), hypomagnésémie (12 %), asthénie (11 %), dysgueusie (11 %) ; EI de grade 3 → anémie (29 %), neutropénie (19 %) ; EI de grade 4 → neutropénie (13 %). ● Carboplatine/nab-paclitaxel : EI de grades 1-2 → nausées (40 %), fatigue (33 %), anémie (27 %), alopecie (26 %), diarrhées (19 %), thrombocytopénie (19 %), réduction de l'appétit (18 %), neutropénie (17 %), constipation (14 %), vomissements (13 %), asthénie (12 %), réduction de la numération plaquettaire (10 %) ; EI de grade 3 → anémie (20 %), neutropénie (20 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 705 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</i>	VENTANA PD-L1 SP142
IMPOWER132 [NISHIO2021]	Atezolizumab + sels de platine + pemetrexed vs sels de platine + pemetrexed	● Effectif total : 578. ● Histologie : Non épidermoïde. ● Stade : Métastatique. ● Expression PD-L1 : Toutes expressions. ● Durée de suivi médiane : 28,4 mois.	SURVIE GLOBALE (CO-CRITÈRE PRINCIPAL) * : ● Médiane : 17,5 mois (IC₉₅ % : 13,2-19,6) vs 13,6 mois (IC₉₅ % : 11,0-15,7). ● Hazard ratio stratifié : 0,86 (IC₉₅ % : 0,71-1,06), p = 0,1546. ● Taux à 1 an : 59,7 % vs 55,0 % (IC non rapportés). ● Taux à 2 ans : 39,1 % vs 34,0 % (IC non rapportés). SURVIE SANS PROGRESSION (CO-CRITÈRE PRINCIPAL) * : ● Médiane : 7,7 mois (IC₉₅ % : 6,7-8,5) vs 5,2 mois (IC₉₅ % : 4,3-5,6). ● Hazard ratio : 0,56 (IC₉₅ % : 0,47-0,67), p < 0,0001. ● Taux à 1 an : 34,4 % vs 17,3 % (IC non rapportés). ● Taux à 2 ans : 19,2 % vs 4,4 % (IC non rapportés). RÉPONSE TUMORALE (CRITÈRES SECONDAIRES) ** : ● Taux (ORR) : 47 % (IC₉₅ % : 41,1-52,8) vs 32 % (IC₉₅ % : 26,8-37,9). ● Durée médiane : 10,1 mois (IC₉₅ % : 7,2-13,3) vs 7,2 mois (IC₉₅ % : 5,7-9,0). <i>* Ces résultats proviennent de l'analyse finale (cut off : 07/2019).</i> <i>** Ces résultats proviennent de l'analyse intermédiaire (cut off : 05/2018).</i>	TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : ● Tous grades : 91,4 % vs 87,6 %. ● Grades 3-4 : 54,6 % vs 40,1 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 3,8 % vs 2,9 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT * : 28,5 % vs 18,2 %. EI D'INTÉRÊT PARTICULIER LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 10 %) ** : ● Atezolizumab/sels de platine/pemetrexed : rash (25,8 %). ● Sels de platine/pemetrexed : rash (21,5 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 565 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</i> <i>* Ces résultats incluent mais ne distinguent pas la proportion d'Ei liés aux traitements.</i> <i>** La publication de Nishio et al ne rapporte pas les effets indésirables liés au traitement ou survenus au cours du traitement.</i>	VENTANA PD-L1 SP142

NOM DE L'ÉTUDE	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	POPULATION ÉTUDIÉE	RÉSULTATS PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	RÉSULTATS PRINCIPAUX DE TOLÉRANCE	TEST PD-L1 UTILISÉ
IMPOWER131 [JOTTE2020]	Atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel vs carboplatine + nab-paclitaxel Atezolizumab + carboplatine + paclitaxel * vs carboplatine + nab-paclitaxel	• Effectif total : 1 021. • Histologie : Épidermoïde. • Stade : Métastatique. • Expression PD-L1 : Toutes expressions. • Durée de suivi médiane : 26,8 mois dans le bras atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel et 24,8 mois dans le bras chimiothérapie pour la SG ; 18,1 mois dans le bras atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel et 16,1 mois dans le bras chimiothérapie pour la SSP.	SURVIE GLOBALE (CO-CRITÈRE PRINCIPAL) : <u>Atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel vs carboplatine/nab-paclitaxel (n = 683) :</u> • Médiane : 14,2 mois (IC₉₅ % : 12,3-16,8) vs 13,5 mois (IC₉₅ % : 12,2-15,1). • Hazard ratio stratifié : 0,88 (IC₉₅ % : 0,73-1,05), p = 0,1581. • Taux à 2 ans : 32,5 % vs 26,6 % (IC non rapportés). SURVIE SANS PROGRESSION (CO-CRITÈRE PRINCIPAL) : <u>Atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel vs carboplatine/nab-paclitaxel (n = 683) :</u> • Médiane : 6,3 mois (IC₉₅ % : 5,7-7,1) vs 5,6 mois (IC₉₅ % : 5,5-5,7). • Hazard ratio : 0,71 (IC₉₅ % : 0,60-0,85), p < 0,0001. • Taux à 1 an : 24,7 % vs 12,0 % (IC non rapportés). RÉPONSE TUMORALE (CRITÈRES SECONDAIRES) : <u>Atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel vs carboplatine/nab-paclitaxel (n = 683) :</u> • Taux (ORR) : 49,7 % vs 41,0 % (IC non rapportés). • Durée médiane : 7,3 mois (IC₉₅ % : 6,8-9,5) vs 5,2 mois (IC₉₅ % : 4,4-5,6). <i>Les résultats d'efficacité n'ont pas été présentés pour le bras de traitement atezolizumab/carboplatine/paclitaxel.</i>	TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : <u>Atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel vs carboplatine/nab-paclitaxel (n = 668) :</u> • Tous grades : 94,6 % vs 90,7 %. • Grades 3-4 : 68,0 % vs 57,5 %. • Ayant conduit à un décès (grade 5) : 1,2 % vs 0,9 %. • Ayant conduit à un arrêt du TT * : 30,5 % vs 17,4 %. <u>Atezolizumab/carboplatine/paclitaxel vs carboplatine/nab-paclitaxel (n = 666) :</u> • Tous grades : 92,2 % vs 90,7 %. • Grades 3-4 : 44,0 % vs 57,5 %. • Ayant conduit à un décès (grade 5) : 2,7 % vs 0,9 %. • Ayant conduit à un arrêt du TT * : 26,5 % vs 17,4 %. EI LIÉS AUX TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 10 %) : • Atezolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel : EI de grades 1-2 → alopecie (33,2 %), nausées (31,7 %), anémie (28,4 %), fatigue (18 %), thrombocytopénie (16,5 %), diarrhées (15,9 %), réduction de l'appétit (15,6 %), constipation (15,3 %), neutropénie (13,5 %), neuropathie périphérique sensitive (12,3 %), vomissements (12,3 %), réduction de la numération plaquettaire (12,0 %), asthénie (11,4 %) ; EI de grades 3-4 → anémie (22,2 %), neutropénie (21,3 %), réduction du nombre de neutrophiles (10,8 %). • Atezolizumab/carboplatine/paclitaxel : EI de grades 1-2 → alopecie (38,6 %), anémie (26,2 %), fatigue (21,7 %), nausées (21,4 %), réduction de l'appétit (21,1 %), diarrhées (17,5 %), neuropathie périphérique (17,5 %), neuropathie périphérique sensitive (15,7 %), asthénie (14,5 %), constipation (13,3 %), arthralgie (13,3 %), myalgie (10,5 %), vomissements (10,2 %). • Carboplatine/nab-paclitaxel : anémie (32,9 %), alopecie (29,9 %), nausées (26,4 %), fatigue (19,8 %), réduction de l'appétit (18,6 %), thrombocytopénie (18,3 %), diarrhées (16,8 %), neutropénie (13,5 %), asthénie (13,2 %), réduction de la numération plaquettaire (11,4 %), vomissements (11,7 %), constipation (11,4 %) ; EI de grades 3-4 → neutropénie (22,5 %), anémie (20,7 %), réduction du nombre de neutrophiles (13,8 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 1 000 patients ayant reçu au moins une dose de traitement. * Ces résultats incluent mais ne distinguent pas la proportion d'Ei liés aux traitements.</i>	VENTANA PD-L1 SP142

NOM DE L'ÉTUDE	SCHEMAS THERAPEUTIQUES	POPULATION ÉTUDIÉE	RÉSULTATS PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	RÉSULTATS PRINCIPAUX DE TOLÉRANCE	TEST PD-L1 UTILISÉ
IMPOWER150 [SOCINSKI2018]	Atezolizumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel vs bevacizumab + carboplatine + paclitaxel Atezolizumab + carboplatine + paclitaxel vs bevacizumab + carboplatine + paclitaxel	● Effectif total : 1 202 (en ITT), dont 1040 sans mutations EGFR/ALK (en ITT-sans mutations). ● Histologie : Non épidermoïde. ● Stade : Métastatique. ● Expression PD-L1 : Toutes expressions. ● Durée de suivi médiane : 15,4 mois dans le bras atezolizumab/bevacizumab /carboplatine/paclitaxel et 15,5 mois dans le bras bevacizumab/carboplatine/paclitaxel	SURVIE GLOBALE (CO-CRITÈRE PRINCIPAL) : <u>Atezolizumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel vs bevacizumab/carboplatine/paclitaxel (population en ITT sans mutations EGFR/ALK) (n = 692) :</u> ● Médiane : 19,2 mois (IC₉₅ % : 17,0-23,8) vs 14,7 mois (IC₉₅ % : 13,3-16,9). ● Hazard ratio stratifié : 0,78 (IC₉₅ % : 0,64-0,96), p = 0,02. ● Taux à 1 an : 67,3 % (IC₉₅ % : 62,4-72,2) vs 60,6 % (IC₉₅ % : 55,3-65,9). ● Taux à 2 ans : 43,4 % (IC₉₅ % : 36,9-49,9) vs 33,7 % (IC₉₅ % : 27,4-40,0). SURVIE SANS PROGRESSION (CO-CRITÈRE PRINCIPAL) : <u>Atezolizumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel vs bevacizumab/carboplatine/paclitaxel (population en ITT sans mutations EGFR/ALK) (n = 692) :</u> ● Médiane : 8,3 mois (IC₉₅ % : 7,7-9,8) vs 6,8 mois (IC₉₅ % : 6,0-7,1). ● Hazard ratio : 0,62 (IC₉₅ % : 0,52-0,74), p < 0,001. ● Taux à 1 an : 36,5 % (IC₉₅ % : 31,2-41,9) vs 18,0 % (IC₉₅ % : 13,4-22,6). RÉPONSE TUMORALE (CRITÈRES SECONDAIRES) : <u>Atezolizumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel vs bevacizumab/carboplatine/paclitaxel (population en ITT sans mutations EGFR/ALK) (n = 692) :</u> ● Taux (ORR) : 63,5 % (IC₉₅ % : 58,2-68,5) vs 48,0 % (IC₉₅ % : 42,5-53,6). ● Durée médiane : 9,0 mois (bornes : 0,4-24,9+) vs 5,7 (0,0+-22,1). <i>Les résultats d'efficacité n'ont pas été présentés pour le bras de traitement atezolizumab/carboplatine/paclitaxel.</i>	TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : <u>Atezolizumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel vs bevacizumab/carboplatine/paclitaxel :</u> ● Tous grades : 94,4 % vs 95,4 %. ● Grades 3-4 : 55,7 % vs 47,7 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 2,8 % vs 2,3 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT : non rapportés. EI LIÉS AUX TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 10 %) : ● Atezolizumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel : EI de grades 1-2 → alopecie (46,6 %), neuropathie périphérique (35,9 %), nausées (30,3 %), fatigue (22,4 %), réduction de l'appétit (19,6 %), anémie (17,8 %), diarrhées (17,8 %), constipation (16,5 %), arthralgie (16,0 %), asthénie (13,2 %), myalgie (13,0 %), hypertension (12,7 %), épistaxis (12,7 %), vomissements (12,7 %), rash (12,0 %), stomatite (10,9 %), paresthésie (10,7 %), protéinurie (10,4 %) ; EI de grades 3-4 → neutropénie (13,7 %). ● Bevacizumab/carboplatine/paclitaxel : EI de grades 1-2 → alopecie (43,9 %), neuropathie périphérique (28,7 %), nausées (25,6 %), fatigue (20,1 %), anémie (18,0 %), épistaxis (17,3 %), diarrhées (14,7 %), réduction de l'appétit (14,2 %), arthralgie (14,0 %), asthénie (13,4 %), vomissements (12,9 %), myalgie (11,7 %), constipation (11,4 %), hypertension (10,7 %) ; EI de grades 3-4 → neutropénie (11,2 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 787 patients ayant reçu au moins une dose de traitement par atezolizumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel ou par bevacizumab/carboplatine/paclitaxel.</i> <i>Les résultats de tolérance n'ont pas été présentés pour le bras de traitement atezolizumab/carboplatine/paclitaxel.</i>	VENTANA PD-L1 SP142

NOM DE L'ÉTUDE	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	POPULATION ÉTUDIÉE	RÉSULTATS PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	RÉSULTATS PRINCIPAUX DE TOLÉRANCE	TEST PD-L1 UTILISÉ
DURVALUMAB ADMINISTRÉ SEUL OU EN ASSOCIATION					
MYSTIC [RIZVI2020]	Durvalumab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine. Durvalumab + tremelimumab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine	● Effectif total : 1 118. ● Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde. ● Stade : Métastatique. ● Expression PD-L1 : Toutes expressions. ● Durée de suivi médiane : 30,2 mois (bornes : 0,3-37,2) pour la SG ; 10,6 mois (bornes : 0-18) pour la SSP.	SURVIE GLOBALE (CO-CRITÈRE PRINCIPAL) : <u>Durvalumab vs chimiothérapie standard dans la population avec PD-L1 ≥ 25 % (n = 488) :</u> ● Médiane : 16,3 mois (IC₉₅ % : 12,2-20,8) vs 12,9 mois (IC₉₅ % : 10,5-15,0). ● Hazard ratio : 0,76 (IC_{97,54} % : 0,56-1,02), p = 0,04. ● Taux à 2 ans : 38,3 % (IC₉₅ % : 30,7-45,7) vs 22,7 % (IC₉₅ % : 16,5-29,5). <u>Durvalumab/tremelimumab vs chimiothérapie standard dans la population avec PD-L1 ≥ 25 % (n = 488) :</u> ● Médiane : 11,9 mois (IC₉₅ % : 9,0-17,7) vs 12,9 mois (IC₉₅ % : 10,5-15,0). ● Hazard ratio : 0,85 (IC_{98,77} % : 0,61-1,17), p = 0,20. ● Taux à 2 ans : 35,4 % (IC₉₅ % : 28,1-42,8) vs 22,7 (IC₉₅ % : 16,5-29,5). SURVIE SANS PROGRESSION : <u>Durvalumab vs chimiothérapie standard dans la population avec PD-L1 ≥ 25 % (n = 488) (Critère secondaire) :</u> ● Médiane : 4,7 mois (IC₉₅ % : 3,1-6,3) vs 5,4 mois (IC₉₅ % : 4,6-5,8) ; HR = 0,87 (IC_{99,5} % : 0,59-1,29). ● Taux à 1 an : 32,3 % (IC₉₅ % : 24,8-39,9) vs 14,3 % (IC₉₅ % : 8,4-21,7). <u>Durvalumab/tremelimumab vs chimiothérapie standard dans la population avec PD-L1 ≥ 25 % (n = 488) (Co-critère principal) :</u> ● Médiane : 3,9 mois (IC₉₅ % : 2,8-5,0) vs 5,4 mois (IC₉₅ % : 4,6-5,8) ; HR = 1,05 (IC_{99,5} % : 0,72-1,53), p = 0,71. ● Taux à 1 an : 25,8 % (IC₉₅ % : 18,9-33,1) vs 14,3 % (IC₉₅ % : 8,4-21,7). RÉPONSE TUMORALE (CRITÈRES SECONDAIRES) : <u>Durvalumab vs chimiothérapie standard dans la population avec PD-L1 ≥ 25 % (n = 488) :</u> ● Taux (ORR) : 35,6 % vs 37,7 % (IC non rapportés). ● Odds ratio : 0,91 (IC₉₅ % : 0,58-1,44). ● Durée médiane : NA (IC₉₅ % : 9,7-NA) vs 4,4 mois (IC₉₅ % : 3,5-5,5).	TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : <u>Durvalumab vs chimiothérapie standard (n = 721) :</u> ● Tous grades : 54,2 % vs 83,0 %. ● Grades 3-5 : 14,9 % vs 33,8 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 0,5 % vs 0,9 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT : 5,4 % vs 9,4 %. <u>Durvalumab/tremelimumab vs chimiothérapie standard (n = 723) :</u> ● Tous grades : 60,1 % vs 83,0 %. ● Grades 3-5 : 22,9 % vs 33,8 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 1,6 % vs 0,9 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT : 13,2 % vs 9,4 %. EI LIÉS AUX TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 10 %) : ● Durvalumab : - ● Durvalumab/tremelimumab : fatigue (12,7 %), diarrhées (12,7 %), prurit (12,7 %), rash (10,5 %). ● Chimiothérapie standard : nausées (35,8 %), anémie (31,3 %), fatigue (18,2 %), neutropénie (18,2 %), vomissements (16,8 %), réduction de l'appétit (16,5 %), thrombocytopénie (12,2 %), alopecie (11,1 %), asthénie (10,5 %), constipation (10,2 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 1 092 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</i>	VENTANA PD-L1 SP263

NOM DE L'ÉTUDE	SCHEMAS THERAPEUTIQUES	POPULATION ÉTUDIÉE	RÉSULTATS PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	RÉSULTATS PRINCIPAUX DE TOLÉRANCE	TEST PD-L1 UTILISÉ
MYSTIC [RIZVI2020] (Suite)	Durvalumab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine. Durvalumab + tremelimumab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine	● Effectif total : 1 118. ● Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde. ● Stade : Métastatique. ● Expression PD-L1 : Toutes expressions. ● Durée de suivi médiane : 30,2 mois (bornes : 0,3-37,2) pour la SG ; 10,6 mois (bornes : 0-18) pour la SSP.	RÉPONSE Tumorale (critères secondaires) (suite) : <u>Durvalumab/tremelimumab vs chimiothérapie standard dans la population avec PD-L1 ≥ 25 % (n = 488) :</u> ● Taux (ORR) : 34,4 % vs 37,7 % (IC non rapportés). ● Odds ratio : 0,87 (IC₉₅ % : 0,55-1,36). ● Durée médiane : NA (IC₉₅ % : 6,7-NA) vs 4,4 mois (IC₉₅ % : 3,5-5,5).	Voir page précédente.	VENTANA PD-L1 SP263
NEPTUNE [DE CASTRO2023 - 2]	Durvalumab + tremelimumab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine	● Effectif total : 823. ● Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde. ● Stade : Localement avancé et métastatique (76,1 %), métastatique (23,8 %). ● Expression PD-L1 : Toutes expressions. ● Durée de suivi médiane : 32,9 mois (bornes : 0-42,5).	SURVIE GLOBALE : <u>Durvalumab/tremelimumab vs chimiothérapie standard dans la population avec bTMB ≥ 20 mutations/mégabase (n = 129) (Critère principal) :</u> ● Médiane : 11,7 mois (IC₉₅ % : 8,6-15,2) vs 9,1 mois (IC₉₅ % : 7,8-12,6). ● Hazard ratio : 0,71 (IC₉₅ % : 0,49-1,05), p = 0,081. ● Taux à 2 ans : 26,1 % (IC₉₅ % : 16,4-36,8) vs 13,6 % (IC₉₅ % : 6,4-23,6). <u>Durvalumab/tremelimumab vs chimiothérapie standard dans la population en ITT (n = 823) (Critère secondaire) :</u> ● Médiane : 10,9 mois (IC₉₅ % : 9,3-12,6) vs 12,1 mois (IC₉₅ % : 10,3-13,5). ● Hazard ratio : 1,02 (IC₉₅ % : 0,87-1,19). ● Taux à 2 ans : 25,7 % (IC₉₅ % : 21,6-30,1) vs 23,4 % (IC₉₅ % : 19,4-27,7). SURVIE SANS PROGRESSION (CRITÈRE SECONDAIRE) : <u>Durvalumab/tremelimumab vs chimiothérapie standard dans la population avec bTMB ≥ 20 mutations/mégabase (n = 129) :</u> ● Médiane : 4,2 mois (IC₉₅ % : 2,7-5,6) vs 5,1 mois (IC₉₅ % : 4,2-5,6). ● Hazard ratio : 0,77 (IC₉₅ % : 0,51-1,15). ● Taux à 1 an : 25,6 % (IC₉₅ % : 15,7-36,6) vs 7,0 % (IC₉₅ % : 1,9-16,8).	TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : ● Tous grades : 68,3 % vs 20,7 %. ● Grades 3-4 : 20,7 % vs 33,6 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 2,4 % vs 1,5 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT : 14,6 % vs 11,3 %. EI LIÉS AUX TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 10 %) : ● Durvalumab/tremelimumab : diarrhées (12,4 %), rash (12,4 %), hypothyroïdie (11,2 %), prurit (10,2 %). ● Chimiothérapie standard : anémie (31,8 %), nausées (28,8 %), neutropénie (17,5 %), fatigue (14,0 %), réduction de l'appétit (13,0 %), vomissements (12,0 %), alopecie (11,5 %), thrombocytopénie (11,3 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 809 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</i>	VENTANA PD-L1 SP263

NOM DE L'ÉTUDE	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	POPULATION ÉTUDIÉE	RÉSULTATS PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	RÉSULTATS PRINCIPAUX DE TOLÉRANCE	TEST PD-L1 UTILISÉ
NEPTUNE [DE CASTRO2023 - 2] (Suite)	Durvalumab + tremelimumab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine	● Effectif total : 823. ● Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde. ● Stade : Localement avancé et métastatique (76,1 %), métastatique (23,8 %). ● Expression PD-L1 : Toutes expressions. ● Durée de suivi médiane : 32,9 mois (bornes : 0-42,5).	SURVIE SANS PROGRESSION (CRITÈRE SECONDAIRE) (suite) : <u>Durvalumab/tremelimumab vs chimiothérapie standard dans la population en ITT (n = 823) :</u> ● Médiane : 4,0 mois (IC₉₅ % : 2,9-4,2) vs 5,6 mois (IC₉₅ % : 4,3-5,7). ● Hazard ratio : 1,08 (IC₉₅ % : 0,92-1,25). ● Taux à 1 an : 20,2 % (IC₉₅ % : 16,4-24,3) vs 14,9 % (IC₉₅ % : 11,4-18,9). RÉPONSE TUMORALE (CRITÈRES SECONDAIRES) : <u>Durvalumab/tremelimumab vs chimiothérapie standard dans la population avec bTMB ≥ 20 mutations/mégabase (n = 129) :</u> ● Taux (ORR) : 27,5 % (IC₉₅ % : 17,46-39,62) vs 43,3 % (IC₉₅ % : 30,59-56,76). ● Odds ratio : 0,50 (IC₉₅ % : 0,24-1,03). ● Durée médiane : 11,6 mois (IC₉₅ % : 6,7-21,5) vs 4,2 mois (IC₉₅ % : 3,0-6,9). <u>Durvalumab/tremelimumab vs chimiothérapie standard dans la population en ITT (n = 823) :</u> ● Non rapportée.	Voir page précédente.	VENTANA PD-L1 SP263
POSEIDON [JOHNSON2022]	Durvalumab + sels de platine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab-paclitaxel vs sels de platine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab-paclitaxel Durvalumab + tremelimumab + sels de platine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab-paclitaxel vs sels de platine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab-paclitaxel	● Effectif total : 1 013. ● Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde. ● Stade : Métastatique. ● Expression PD-L1 : Toutes expressions. ● Durée de suivi médiane : 34,9 mois (bornes : 0,0-44,5) pour la SG ; 10,3 mois (bornes : 0,0-23,1) pour la SSP.	SURVIE GLOBALE : <u>Durvalumab/chimiothérapie vs chimiothérapie standard (n = 675) (Co-critère principal) :</u> ● Médiane : 13,3 mois (IC₉₅ % : 11,4-14,7) vs 11,7 mois (IC₉₅ % : 10,5-13,1). ● Hazard ratio : 0,86 (IC₉₅ % : 0,72-1,02), p = 0,0758. ● Taux à 2 ans : 29,6 % (IC₉₅ % : 24,8-34,6) vs 22,1 % (IC₉₅ % : 17,8-26,8). <u>Durvalumab/tremelimumab/chimiothérapie vs chimiothérapie standard (n = 675) (Critère secondaire) :</u> ● Médiane : 14,0 mois (IC₉₅ % : 11,7-16,1) vs 11,7 mois (IC₉₅ % : 10,5-13,1). ● Hazard ratio : 0,77 (IC₉₅ % : 0,65-0,92), p = 0,0030. ● Taux à 2 ans : 32,9 % (IC₉₅ % : 27,9-37,9) vs 22,1 % (IC₉₅ % : 17,8-26,88). SURVIE SANS PROGRESSION : <u>Durvalumab/chimiothérapie vs chimiothérapie standard (n = 675) (Co-critère principal) :</u> ● Médiane : 5,5 mois (IC₉₅ % : 4,7-6,5) vs 4,8 mois (IC₉₅ % : 4,6-5,8). ● Hazard ratio : 0,74 (IC₉₅ % : 0,62-0,89), p = 0,0009. ● Taux à 1 an : 24,4 % (IC₉₅ % : 19,7-29,5) vs 13,1 % (IC₉₅ % : 9,3-17,6).	TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : <u>Durvalumab/chimiothérapie vs chimiothérapie standard (n = 663) :</u> ● Tous grades : 88,6 % vs 89,5 %. ● Grades 3-4 : 44,6 % vs 44,4 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 2,1 % vs 2,4 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT : 14,1 % vs 9,9 %. <u>Durvalumab/tremelimumab/chimiothérapie vs chimiothérapie standard (n = 667) :</u> ● Tous grades : 92,7 % vs 89,5 %. ● Grades 3-4 : 51,8 % vs 44,4 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 3,3 % vs 2,4 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT : 15,5 % vs 9,9 %.	VENTANA PD-L1 SP263

NOM DE L'ÉTUDE	SCHEMAS THERAPEUTIQUES	POPULATION ÉTUDIÉE	RÉSULTATS PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	RÉSULTATS PRINCIPAUX DE TOLÉRANCE	TEST PD-L1 UTILISÉ
POSEIDON [JOHNSON2022] (Suite)	Durvalumab + sels de platine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab- paclitaxel vs sels de platine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab- paclitaxel Durvalumab + tremelimumab + sels de platine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab- paclitaxel vs sels de platine + gemcitabine ou pemetrexed ou nab- paclitaxel	● Effectif total : 1 013. ● Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde. ● Stade : Métastatique. ● Expression PD-L1 : Toutes expressions. ● Durée de suivi médiane : 34,9 mois (bornes : 0,0-44,5) pour la SG ; 10,3 mois (bornes : 0,0-23,1) pour la SSP.	SURVIE SANS PROGRESSION (suite) : <u>Durvalumab/tremelimumab/chimiothérapie vs chimiothérapie standard (n = 675) (Critère secondaire) :</u> ● Médiane : 6,2 mois (IC₉₅ % : 5,0-6,5) vs 4,8 mois (IC₉₅ % : 4,6-5,8). ● Hazard ratio : 0,72 (IC₉₅ % : 0,60-0,86), p = 0,0003. ● Taux à 1 an : 26,6 % (IC₉₅ % : 21,7-31,7) vs 13,1 % (IC₉₅ % : 9,3-17,6). RÉPONSE Tumorale (CRITÈRES SECONDAIRES) : <u>Durvalumab/chimiothérapie vs chimiothérapie standard (n = 675) :</u> ● Taux (ORR) confirmé en post-hoc : 41,5 % vs 24,4 % (IC non rapportés). ● Odds ratio : 2,26 (IC₉₅ % : 1,61-3,19). ● Durée médiane : 7,0 mois (IC₉₅ % : 5,7-9,9) vs 5,1 mois (IC₉₅ % : 4,4-6,0). <u>Durvalumab/tremelimumab/chimiothérapie vs chimiothérapie standard (n = 675) :</u> ● Taux (ORR) confirmé en post-hoc : 38,8 % vs 24,4 % (IC non rapportés). ● Odds ratio : 2,00 (IC₉₅ % : 1,43-2,81). ● Durée médiane : 9,5 mois (IC₉₅ % : 7,2-NA) vs 5,1 mois (IC₉₅ % : 4,4-6,0).	EI LIÉS AUX TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 10 %) : ● Durvalumab/chimiothérapie : anémie (36,5 %), nausées (31,1 %), neutropénie (22,2 %), fatigue (20,1 %), réduction de l'appétit (16,8 %), réduction du nombre de neutrophiles (12,6 %), augmentation du taux d'ALAT (12,0 %), thrombocytopénie (11,7 %), vomissements (11,7 %), rash (11,7 %), alopecie (10,5 %), diarrhées (10,2 %), augmentation du taux d'ASAT (10,2 %). ● Durvalumab/tremelimumab/chimiothérapie : anémie (43,6 %), nausées (37,6 %), neutropénie (29,1 %), réduction de l'appétit (20,9 %), fatigue (19,7 %), thrombocytopénie (16,1 %), rash (15,8 %), vomissements (14,2 %), diarrhées (13,9 %), leucopénie (12,7 %), asthénie (12,4 %), réduction du nombre de neutrophiles (10,6 %), hypothyroïdie (10,6 %), augmentation du taux d'ALAT (10,3 %). ● Chimiothérapie standard : anémie (43,5 %), nausées (34,5 %), neutropénie (22,5 %), réduction de l'appétit (21,0 %), fatigue (18,6 %), réduction du nombre de neutrophiles (17,1 %), thrombocytopénie (15,9 %), constipation (14,7 %), augmentation du taux d'ALAT (12,3 %), vomissements (12,0 %), leucopénie (10,8 %), diarrhées (10,5 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 997 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</i>	VENTANA PD-L1 SP263
NIVOLUMAB ADMINISTRÉ SEUL OU EN ASSOCIATION					
CHECKMATE 026 [CARBONE2017]	Nivolumab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine.	● Effectif total : 541. ● Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde. ● Stade : Métastatique (n = 499) ou en récurrence métastatique. ● Expression PD-L1 : ≥ 1 %. ● Durée de suivi médiane : 13,7 mois.	SURVIE SANS PROGRESSION (CRITÈRE PRINCIPAL) : <u>Dans la population avec PD-L1 ≥ 5 % (n = 423) :</u> ● Médiane : 4,2 mois (IC₉₅ % : 3,0-5,6) vs 5,9 mois (IC₉₅ % : 5,4-6,9). ● Hazard ratio : 1,15 (IC₉₅ % : 0,91-1,45), p = 0,25. ● Taux à 1 ans : 24 % vs 23 % (IC non rapportés). SURVIE GLOBALE (CRITÈRE SECONDAIRE) : <u>Dans la population avec PD-L1 ≥ 5 % (n = 423) :</u> ● Médiane : 14,4 mois (IC₉₅ % : 11,7-17,4) vs 13,2 mois (IC₉₅ % : 10,7-17,1). ● Hazard ratio : 1,02 (IC₉₅ % : 0,80-1,30). ● Taux à 1 ans : 56 % vs 54 % (IC non rapportés).	TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : ● Tous grades : 71 % vs 92 %. ● Grades 3-4 : 18 % vs 51 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : n = 2 vs n = 3. ● Ayant conduit à un arrêt du TT : 10 % vs 13 %. EI LIÉS AUX TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 10 %) : ● Nivolumab : fatigue (21 %), diarrhées (14 %), réduction de l'appétit (12 %), nausées (12 %), rash (10 %).	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx

NOM DE L'ÉTUDE	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	POPULATION ÉTUDIÉE	RÉSULTATS PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	RÉSULTATS PRINCIPAUX DE TOLÉRANCE	TEST PD-L1 UTILISÉ
CHECKMATE 026 [CARBONE2017] (Suite)	Nivolumab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine.	● Effectif total : 541. ● Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde. ● Stade : Métastatique (n = 499) ou en récurrence métastatique. ● Expression PD-L1 : ≥ 1 %. ● Durée de suivi médiane : 13,7 mois.	RÉPONSE Tumorale (critères secondaires) : <u>Dans la population avec PD-L1 ≥ 5 % (n = 423) :</u> ● Taux (ORR) : 36 % (IC₉₅ % : 20-33) vs 33 % (IC₉₅ % : 27-40). ● Odds ratio : 0,70 (IC₉₅ % : 0,46-1,06). ● Durée médiane : 12,1 mois (bornes : 1,7-19,4+) vs 5,7 mois (1,4-21,0+).	EI LIÉS AUX TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 10 %) (suite) : ● Chimiothérapie standard : anémie (43 %), nausées (48 %), fatigue (35 %), réduction de l'appétit (28 %), vomissements (23 %), neutropénie (18 %), thrombocytopénie (14 %), réduction du nombre de neutrophiles (14 %), réduction de la numération plaquettaire (13 %), diarrhées (13 %), constipation (11 %), asthénie (11 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 530 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</i>	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx
CHECKMATE 227 « Part 1 » [BRAHMER2023]	<u>Chez les patients avec PD-L1 ≥ 1 % :</u> Nivolumab + ipilimumab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine. Nivolumab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine. <u>Chez les patients avec PD-L1 < 1 % :</u> Nivolumab + ipilimumab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine. Nivolumab + chimiothérapie standard à base de sels de platine. vs chimiothérapie standard à base de sels de platine.	● Effectif total : 1 739. ● Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde. ● Stade : Métastatique (n non rapporté) ou en récurrence métastatique. ● Expression PD-L1 : Toutes expressions. ● Durée de suivi médiane : 66,7 mois.	SURVIE GLOBALE : <u>Nivolumab/ipilimumab vs chimiothérapie standard chez les patients avec PD-L1 ≥ 1 % (n = 793) (Critère principal) :</u> ● Médiane : 17,1 mois (IC₉₅ % : 15,0-20,2) vs 14,9 mois (IC₉₅ % : 12,7-16,7). ● Hazard ratio : 0,77 (IC₉₅ % : 0,66-0,91). ● Taux à 5 ans : 24 % vs 14 % (IC non rapportés). <u>Nivolumab/ipilimumab vs chimiothérapie standard chez les patients avec PD-L1 < 1 % (n = 373) (Critère secondaire) :</u> ● Médiane : 17,4 mois (IC₉₅ % : 13,2-22,0) vs 12,2 mois (IC₉₅ % : 9,2-14,3). ● Hazard ratio : 0,65 (IC₉₅ % : 0,52-0,81). ● Taux à 5 ans : 19 % vs 7 % (IC non rapportés). <u>Nivolumab vs chimiothérapie standard chez les patients avec PD-L1 ≥ 1 % (n = 793) (Critère secondaire) :</u> ● Médiane : 15,7 mois (IC₉₅ % : 13,3-18,1) vs 14,9 mois (IC₉₅ % : 12,7-16,7). ● Hazard ratio : 0,92 (IC₉₅ % : 0,79-1,07). ● Taux à 5 ans : 17 % vs 14 % (IC non rapportés). <u>Nivolumab/chimiothérapie vs chimiothérapie standard chez les patients avec PD-L1 < 1 % (n = 363) (Critère secondaire) :</u> ● Médiane : 15,2 mois (IC₉₅ % : 12,3-19,8) vs 12,2 mois (IC₉₅ % : 9,2-14,3). ● Hazard ratio : 0,80 (IC₉₅ % : 0,64-1,00). ● Taux à 5 ans : 10 % vs 7 % (IC non rapportés).	TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : <u>Nivolumab/ipilimumab* vs chimiothérapie standard* (n = 1 146) :</u> ● Tous grades : 77 % vs 82 %. ● Grades 3-4 : 33 % vs 36 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 1 % vs 1 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT : 18 % vs 9 %. <u>Nivolumab** vs chimiothérapie standard* (n = 961) :</u> ● Tous grades : 66 % vs 82 %. ● Grades 3-4 : 20 % vs 36 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : < 1 % vs 1 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT : 12 % vs 9 %. <u>Nivolumab/chimiothérapie*** vs chimiothérapie standard* (n = 742) :</u> ● Tous grades : 92 % vs 82 %. ● Grades 3-4 : 56 % vs 36 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 2 % vs 1 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT : 14 % vs 9 %. EI LIÉS AUX TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 15 %) : ● Nivolumab/ipilimumab : diarrhées (17 %), rash (17 %). ● Nivolumab : -	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx

NOM DE L'ÉTUDE	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	POPULATION ÉTUDIÉE	RÉSULTATS PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	RÉSULTATS PRINCIPAUX DE TOLÉRANCE	TEST PD-L1 UTILISÉ
CHECKMATE 227 « Part 1 » [BRAHMER2023] (Suite)	<u>Chez les patients avec PD-L1 ≥ 1 % :</u> Nivolumab + ipilimumab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine. Nivolumab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine. <u>Chez les patients avec PD-L1 < 1 % :</u> Nivolumab + ipilimumab vs chimiothérapie standard à base de sels de platine. Nivolumab + chimiothérapie standard à base de sels de platine. vs chimiothérapie standard à base de sels de platine.	● Effectif total : 1 739. ● Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde. ● Stade : Métastatique (n non rapporté) ou en récurrence métastatique. ● Expression PD-L1 : Toutes expressions. ● Durée de suivi médiane : 66,7 mois.	SURVIE SANS PROGRESSION (CRITÈRE SECONDAIRE) : <u>Nivolumab/ipilimumab vs chimiothérapie standard chez les patients avec PD-L1 ≥ 1 % (n = 793) :</u> ● Médiane : 5,1 mois (IC₉₅ % : 4,1-6,3) vs 5,6 mois (IC₉₅ % : 4,6-5,8). ● Hazard ratio : 0,79 (IC₉₅ % : 0,67-0,94). ● Taux à 5 ans : 12 % vs 2 % (IC non rapportés). <u>Nivolumab/ipilimumab vs chimiothérapie standard chez les patients avec PD-L1 < 1 % (n = 373) :</u> ● Médiane : 5,1 mois (IC₉₅ % : 3,5-6,4) vs 4,7 mois (IC₉₅ % : 4,2-5,6). ● Hazard ratio : 0,75 (IC₉₅ % : 0,59-0,95). ● Taux à 5 ans : 10 % vs 2 % (IC non rapportés). RÉPONSE TUMORALE (CRITÈRES SECONDAIRES) : <u>Nivolumab/ipilimumab vs chimiothérapie standard chez les patients avec PD-L1 ≥ 1 % (n = 793) :</u> ● Taux (ORR) : 36 % (IC₉₅ % : 32-41) vs 30 % (IC₉₅ % : 25-34). ● Durée médiane : 24,5 mois (IC₉₅ % : 15,5-33,9) vs 6,7 mois (IC₉₅ % : 5,6-7,6). <u>Nivolumab/ipilimumab vs chimiothérapie standard chez les patients avec PD-L1 < 1 % (n = 373) :</u> ● Taux (ORR) : 27 % (IC₉₅ % : 21-34) vs 23 % (IC₉₅ % : 17-30). ● Durée médiane : 19,4 mois (IC₉₅ % : 12,4-33,2) vs 4,8 mois (IC₉₅ % : 3,7-5,8).	EI LIÉS AUX TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 15 %) (suite) : ● Nivolumab/chimiothérapie : anémie (41 %), nausées (39 %), fatigue (25 %), neutropénie (24 %), réduction de l'appétit (23 %), constipation (22 %), réduction du nombre de neutrophiles (16 %), rash (15 %), vomissements (15 %). ● Chimiothérapie standard : nausées (36 %), anémie (34 %), réduction de l'appétit (20 %), fatigue (19 %), neutropénie (17 %), constipation (15 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 1 709 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</i> <i>* Population avec toutes expressions de PD-L1.</i> <i>** Population avec expression de PD-L1 ≥ 1 %.</i> <i>*** Population avec expression de PD-L1 < 1 %.</i>	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx
CHECKMATE 227 Part 2 [BORGHAEI2023]	Nivolumab + sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel vs sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel	● Effectif total : 755. ● Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde. ● Stade : Métastatique. ● Expression PD-L1 : Toutes expressions.	SURVIE GLOBALE : <u>Chez les patients présentant un CBNPC non épidermoïde (n = 543) (Critère principal) :</u> ● Médiane : 18,8 mois (IC₉₅ % : 15,7-23,2) vs 15,6 mois (IC₉₅ % : 13,0-18,4). ● Hazard ratio : 0,86 (IC_{95,62} % : 0,69-1,08), p = 0,1859. ● Taux à 1 an : 67 % (IC₉₅ % : 61-72) vs 59 % (IC₉₅ % : 53-65). ● Taux à 18 mois : 51 % (IC₉₅ % : 45-57) vs 45 % (IC₉₅ % : 39-51).	TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : ● Tous grades : 85 % vs 78 %. ● Grades 3-4 : 45 % vs 35 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 2 % vs 0 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT : 20 % vs 8 %.	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx

NOM DE L'ÉTUDE	SCHEMAS THERAPEUTIQUES	POPULATION ÉTUDIÉE	RÉSULTATS PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	RÉSULTATS PRINCIPAUX DE TOLÉRANCE	TEST PD-L1 UTILISÉ
CHECKMATE 227 Part 2 [BORGHAEI2023] (Suite)	Nivolumab + sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel vs sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel	● Durée de suivi médiane : Non rapportée (suivi minimum de 19,5 mois pour la SG et 18,4 mois pour les autres analyses).	SURVIE GLOBALE (suite) : <u>Dans la population en ITT (n = 755) (Critère secondaire) :</u> ● Médiane : 18,3 mois (IC₉₅ % : 15,8-21,4) vs 14,7 mois (IC₉₅ % : 12,4-16,8). ● Hazard ratio : 0,81 (IC_{95,62} % : 0,67-0,97). ● Taux à 1 an : 67 % (IC₉₅ % : 62-72) vs 56 % (IC₉₅ % : 51-61). ● Taux à 18 mois : 51 % (IC₉₅ % : 46-56) vs 42 % (IC₉₅ % : 37-47). SURVIE SANS PROGRESSION (CRITÈRE SECONDAIRE) : <u>Chez les patients présentant un CBNPC non épidermoïde (n = 543) :</u> ● Médiane : 8,7 mois (IC₉₅ % : 7,2-10,0) vs 5,8 mois (IC₉₅ % : 5,2-6,9). ● Hazard ratio : 0,67 (IC_{95,62} % : 0,55-0,82). ● Taux à 1 an : 40 % (IC₉₅ % : 33-46) vs 26 % (IC₉₅ % : 20-32). ● Taux à 18 mois : 26 % (IC₉₅ % : 21-32) vs 13 % (IC₉₅ % : 9-18). <u>Dans la population en ITT (n = 755) :</u> ● Médiane : 8,4 mois (IC₉₅ % : 7,1-9,7) vs 5,5 mois (IC₉₅ % : 4,5-6,0). ● Hazard ratio : 0,62 (IC_{95,62} % : 0,52-0,73). ● Taux à 1 an : 37 % (IC₉₅ % : 32-42) vs 21 % (IC₉₅ % : 17-26). ● Taux à 18 mois : 25 % (IC₉₅ % : 20-30) vs 11 % (IC₉₅ % : 8-16). RÉPONSE Tumorale (CRITÈRES SECONDAIRES) : <u>Chez les patients présentant un CBNPC non épidermoïde (n = 543) :</u> ● Taux (ORR) : 48 % (IC₉₅ % : 42-54) vs 29 % (IC₉₅ % : 24-35). ● Durée médiane : 11,1 mois (IC₉₅ % : 9,6-15,3) vs 8,6 mois (IC₉₅ % : 5,6-10,8). <u>Dans la population en ITT (n = 755) :</u> ● Taux (ORR) : 52 % (IC₉₅ % : 46-57) vs 30 % (IC₉₅ % : 26-35). ● Durée médiane : 10,6 mois (IC₉₅ % : 8,3-13,1) vs 6,9 mois (IC₉₅ % : 5,1-9,3).	EI LIÉS AUX TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 10 %) : ● Nivolumab/chimiothérapie : anémie (32 %), nausées (22 %), réduction de l'appétit (16 %), fatigue (16 %), neutropénie (15 %), rash (13 %), réduction du nombre de neutrophiles (13 %), thrombocytopénie (11 %), réduction du nombre de leucocytes (11 %), diarrhées (11 %), asthénie (11 %). ● Chimiothérapie standard : anémie (32 %), nausées (29 %), fatigue (15 %), réduction de l'appétit (14 %), neutropénie (14 %), réduction du nombre de neutrophiles (14 %), constipation (10 %), alopecie (10 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 746 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</i>	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx
CHECKMATE 9LA [RECK2021 - 2]	Nivolumab + ipilimumab + sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel (2 cycles) vs sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel (4 cycles).	● Effectif total : 719. ● Histologie : Épidermoïde et non épidermoïde.	SURVIE GLOBALE (CRITÈRE PRINCIPAL) : ● Médiane : 15,8 mois (IC₉₅ % : 13,9-19,7) vs 11,0 mois (IC₉₅ % : 9,5-12,7). ● Hazard ratio : 0,72 (IC₉₅ % : 0,61-0,86). ● Taux à 1 an : 63 % vs 47 % (IC non rapportés). ● Taux à 2 ans : 38 % vs 26 % (IC non rapportés).	TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : ● Tous grades : 92 % vs 88 %. ● Grades 3-4 : 48 % vs 38 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 2 % vs 2 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT : 17 % vs 6 %.	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx

NOM DE L'ÉTUDE	SCHEMAS THERAPEUTIQUES	POPULATION ÉTUDIÉE	RÉSULTATS PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	RÉSULTATS PRINCIPAUX DE TOLÉRANCE	TEST PD-L1 UTILISÉ
CHECKMATE 9LA [RECK2021 - 2] (Suite)	Nivolumab + ipilimumab + sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel (2 cycles) vs sels de platine + pemetrexed ou paclitaxel (4 cycles).	● Stade : Métastatique (pourcentage non rapporté) ou en récurrence métastatique. ● Expression PD-L1 : Toutes expressions. ● Durée de suivi médiane : 30,7 mois.	SURVIE SANS PROGRESSION (CRITÈRE SECONDAIRE) : ● Médiane : 6,7 mois (IC₉₅ % : 5,6-7,8) vs 5,3 mois (IC₉₅ % : 4,4-5,6). ● Hazard ratio : 0,67 (IC₉₅ % : 0,56-0,79). ● Taux à 1 an : 33 % vs 19 % (IC non rapportés). ● Taux à 2 ans : 20 % vs 8 % (IC non rapportés). RÉPONSE Tumorale (CRITÈRES SECONDAIRES) : ● Taux (ORR) : 38,0 % (IC₉₅ % : 32,9-43,2) vs 25,4 % (IC₉₅ % : 21,0-30,3). ● Durée médiane : 13,0 mois (IC₉₅ % : 8,7-20,2) vs 5,6 mois (IC₉₅ % : 4,4-7,2).	EI LIÉS AUX TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 10 %) : ● Nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie : nausées (27 %), anémie (24 %), prurit (22 %), diarrhées (21 %), asthénie (21 %), rash (20 %), fatigue (27 %), réduction de l'appétit (16 %), hypothyroïdie (16 %), vomissements (13 %), neutropénie (10 %). ● Chimiothérapie standard : anémie (38 %), nausées (36 %), asthénie (18 %), neutropénie (17 %), réduction de l'appétit (16 %), vomissements (15 %), diarrhées (12 %), constipation (12 %), fatigue (11 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 707 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</i>	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx
TASUKI-52 [SUGAWARA2021]	Nivolumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel vs placebo + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel	● Effectif total : 550. ● Histologie : Non épidermoïde. ● Stade : Métastatique. ● Expression PD-L1 : Toutes expressions. ● Durée de suivi médiane : 13,7 mois.	SURVIE SANS PROGRESSION (CRITÈRE PRINCIPAL) : ● Médiane : 12,1 mois (IC_{96,37} % : 9,8-14,0) vs 8,1 mois (IC_{96,37} % : 7,0-8,5). ● Hazard ratio stratifié : 0,56 (IC_{96,37} % : 0,43-0,71), p < 0,0001. ● Taux à 1 an : 50,1 % (IC₉₅ % : 43,0-56,7) vs 30,2 % (IC₉₅ % : 23,8-36,9). ● Taux à 18 mois : 35,5 % (IC₉₅ % : 28,0-43,1) vs 13,6 % (IC₉₅ % : 8,1-20,5). SURVIE GLOBALE (CRITÈRE SECONDAIRE) : ● Médiane : 25,4 mois (IC₉₅ % : 21,8-NA) vs 24,7 mois (IC₉₅ % : 20,2-NR). ● Hazard ratio stratifié : 0,85 (IC₉₅ % : 0,63-1,14). ● Taux à 1 an : 80,9 % (IC₉₅ % : 75,3-85,4) vs 75,9 % (IC₉₅ % : 70,1-80,8). ● Taux à 18 mois : 67,8 % (IC₉₅ % : 60,6-74,0) vs 62,7 % (IC₉₅ % : 55,4-69,1). RÉPONSE Tumorale (CRITÈRES SECONDAIRES) : ● Taux (ORR) : 61,5 % (IC₉₅ % : 55,4-67,2) vs 50,5 % (IC₉₅ % : 44,5-56,6). ● Odds ratio : 1,55 (IC₉₅ % : 1,11-2,17). ● Durée médiane : 11,0 mois (IC₉₅ % : 8,3-14,0) vs 7,0 mois (IC₉₅ % : 5,5-8,2).	TAUX D'EI LIÉS AUX TRAITEMENTS : ● Tous grades : 98,5 % vs 99,6 %. ● Grades 3-4 : 73,6 % vs 72,0 %. ● Ayant conduit à un décès (grade 5) : 1,8 % vs 1,5 %. ● Ayant conduit à un arrêt du TT : 16,5 % vs 4,4 %. EI LIÉS AUX TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 10 %) : ● Nivolumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel : alopecie (52,4 %), neuropathie périphérique sensitive (44,0 %), réduction du nombre de neutrophiles (42,5 %), réduction du nombre de leucocytes (34,1 %), constipation (31,1 %), réduction de l'appétit (29,7 %), rash (29,7 %), anémie (28,6 %), arthralgie (25,3 %), nausées (24,9 %), malaise (24,9 %), myalgie (24,2 %), hypertension (23,8 %), protéinurie (23,8 %), neuropathie périphérique (21,6 %), réduction de la numération plaquettaire (21,6 %), neutropénie (19,4 %), stomatite (18,3 %), diarrhées (18,3 %), prurit (17,6 %), épistaxis (15,8 %), neutropénie fébrile (15,8 %), pyrexie (14,7 %), hoquet (12,5 %), dysgueusie (11,7 %), rash maculopapuleux (11,0 %).	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx

NOM DE L'ÉTUDE	SCHEMAS THERAPEUTIQUES	POPULATION ÉTUDIÉE	RÉSULTATS PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	RÉSULTATS PRINCIPAUX DE TOLÉRANCE	TEST PD-L1 UTILISÉ
TASUKI-52 [SUGAWARA2021] (Suite)	Nivolumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel vs placebo + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel	● Effectif total : 550. ● Histologie : Non épidermoïde. ● Stade : Métastatique. ● Expression PD-L1 : Toutes expressions. ● Durée de suivi médiane : 13,7 mois.	Voir page précédente.	EI LIÉS AUX TRAITEMENTS LES PLUS FRÉQUENTS (≥ 10 %) (suite) : ● Placebo/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel : alopécie (54,5 %), réduction du nombre de neutrophiles (50,5 %), neuropathie périphérique sensitive (42,9 %), réduction du nombre de leucocytes (35,6 %), réduction de l'appétit (34,9 %), anémie (33,5 %), arthralgie (27,3 %), nausées (30,2 %), constipation (29,5 %), hypertension (28,7 %), myalgie (28,4 %), malaise (25,8 %), protéinurie (25,1 %), neuropathie périphérique (22,5 %), réduction de la numération plaquettaire (22,2 %), stomatite (18,5 %), rash (14,5 %), prurit (14,2 %), épistaxis (13,8 %), neutropénie (13,5 %), diarrhées (12,0 %), hoquet (10,5 %), fatigue (10,2 %). <i>Résultats de tolérance mesurés chez 548 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</i>	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx

ALAT : alanine aminotransférase • ASAT : aspartate aminotransférase • bTMB : charge mutationnelle tumorale sanguine (blood tumor mutational burden) • Ei : écart interquartile • Ei : effets indésirables • ITT : intention de traiter • NA : non atteint • ORR : taux de réponse objective • SG : survie globale • SSP : survie sans progression • TT : traitement • + : donnée censurée.

TRAITEMENTS DE 1^{RE} LIGNE DU CBNPC MÉTASTATIQUE
SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
ISBN: 978-2-38559-110-6
ISBN net: 978-2-38559-111-3

DÉPÔT LÉGAL JANVIER 2025

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

**Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France**

**Tél.: +33 (1) 4110 5000
diffusion@institutcancer.fr**