



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Association de paclitaxel et bevacizumab chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules non-épidermoïde métastatique préalablement exposés ou pas à l'immunothérapie

Présentée et soutenue publiquement le 13 mai 2022 à 18h
au Pôle Recherche
par **Lucie ULMER**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Clément GAUVAIN

Monsieur le Docteur Frédéric WALLYN

Directeurs de thèse :

Monsieur le Professeur Alexis CORTOT

Monsieur le Docteur Vincent LEROY

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

<i>Liste des abréviations.....</i>	<i>2</i>
PREAMBULE.....	3
I. INTRODUCTION	4
<i>Épidémiologie des cancers bronchiques.....</i>	<i>4</i>
<i>Prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules</i>	<i>4</i>
<i>Utilisation de molécules anti-angiogéniques</i>	<i>6</i>
<i>L'association paclitaxel + bevacizumab</i>	<i>7</i>
<i>Les inhibiteurs de checkpoint immunitaire</i>	<i>8</i>
<i>Séquence thérapeutique</i>	<i>9</i>
II. ARTICLE	11
ABSTRACT	11
INTRODUCTION	12
METHODS	13
<i>Patients and data collected</i>	<i>13</i>
<i>Treatment and evaluation</i>	<i>14</i>
<i>Statistical analysis.....</i>	<i>15</i>
RESULTS	16
<i>Patient's characteristics.....</i>	<i>16</i>
<i>Efficacy.....</i>	<i>19</i>
<i>Toxicity.....</i>	<i>22</i>
DISCUSSION.....	25
III. DISCUSSION	29
IV. CONCLUSION	32
V. BIBLIOGRAPHIE.....	33
VI. SUPPLEMENTARY DATA	40

Liste des abréviations

AE : Adverse event

ALK : Anaplastic lymphoma kinase

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4

CR : Complete response

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

ICI : Inhibiteur de checkpoint immunitaire

KRAS : Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog

NSCLC : Non-Small Cell Lung Cancer

PB : Paclitaxel-Bevacizumab

PD-1 : Programmed cell-Death protein 1

PD-L1 : Programmed cell-Death Ligand 1

PD : Progression disease

PFS : progression-free survival

PR : Partial response

PS : Performance status

SD : Stable disease

SSP : Survie sans progression

VCAM-1 : Vasculature Cell Adhesion Molecule-1

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor

Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fera l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais
- L'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion)
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

I. INTRODUCTION

Épidémiologie des cancers bronchiques

Le cancer bronchique est une pathologie fréquente au pronostic défavorable. En France, 46363 nouveaux cancers bronchiques ont été diagnostiqués en 2018^[1]. Le cancer bronchique représente la première cause de mortalité par cancer avec plus de 30000 décès par an^[2]. Il s'agit donc d'une problématique de santé publique majeure.

Il existe principalement 2 types histologiques : les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) et les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC). Les CBNPC représentent plus de 80% des cancers bronchiques alors que l'incidence des CBPC est en baisse, représentant environ 11% des cancers bronchiques^[2]. Dans les CBNPC on distingue 2 sous-types : les carcinomes non épidermoïdes (adénocarcinomes et carcinomes à grandes cellules), retrouvés dans environ 70% des cas, et les carcinomes épidermoïdes représentant 30% des cas^[2,3].

Le pronostic des CBNPC reste péjoratif, malgré l'avancée des connaissances scientifiques. La survie à 5 ans tous stades confondus est d'environ 20%, mais n'excède pas 6% pour les cancers bronchiques diagnostiqués au stade métastatique^[4].

Le premier facteur de risque de cancer bronchique est le tabac, mais on peut également retrouver des expositions professionnelles et environnementales (amiante, radon, pollution) ^[2,3].

Prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules

Actuellement, le traitement des CBNPC dépend avant tout du stade au diagnostic. En effet, le traitement des CBNPC de stades localisés I et II est à but curatif avec une

exérèse chirurgicale ou de la radiothérapie selon l'opérabilité^[5]. Les CBNPC de stade III, ou localement avancés, bénéficient généralement d'un traitement par radiochimiothérapie concomitante, suivie d'une maintenance par durvalumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1)^[6]. Le traitement des CBNPC de stade IV, métastatiques, repose sur des thérapies systémiques^[5].

Les recommandations concernant les thérapies systémiques en première ligne pour les CBNPC non épidermoïdes de stade 4 ont beaucoup évolué ces dernières années. Pendant longtemps, le traitement a reposé sur un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine. Le développement des thérapies ciblées a bouleversé la prise en charge des CBNPC porteurs d'une addiction oncogénique, notamment les mutations du gène de l'*EGFR* (*Epidermal Growth Factor Receptor*) et les réarrangements du gène *ALK* (*Anaplastic Lymphoma Kinase*)^[7,8]. De même, le choix du traitement de première ligne a beaucoup changé face à l'arrivée de l'immunothérapie anti-tumorale. Notamment l'anticorps monoclonal dirigé contre PD-1 (*Programmed cell Death protein 1*) : le pembrolizumab, autorisé en monothérapie en cas d'expression de PD-L1 $\geq 50\%$ en immunohistochimie^[9,10]. A l'heure actuelle, le traitement recommandé en première ligne, quel que soit le niveau d'expression de PD-L1 et en l'absence de contre-indication ou d'addiction oncogénique ciblable, repose sur l'association pembrolizumab et chimiothérapie à base de sel de platine (cisplatine ou carboplatine + pemetrexed)^[11,12].

Après échec ou échappement à une première ligne de traitement, les patients peuvent bénéficier d'une seconde ligne de traitement, voire une troisième ligne et plus. Le docetaxel a longtemps été utilisé en 2^{ème} ligne^[13]. Mais de nombreuses études ont permis de montrer des bénéfices en termes de survie sans progression lors de l'utilisation d'autres thérapies systémiques et notamment les immunothérapies par

pembrolizumab, atezolizumab (anticorps anti-PD-L1) ou nivolumab (anticorps anti-PD-1) chez les patients n'en n'ayant pas reçu auparavant [14–18].

L'évolution rapide des recommandations des traitements de première ligne bouleverse le choix des traitements de deuxième ligne et plus, notamment par l'utilisation de plus en plus fréquente de l'immunothérapie en première ou en deuxième ligne. Cette évolution rapide rend difficile la conception d'essais cliniques randomisés, car la durée entre la mise en place de tels essais et la soumission d'une publication est telle que les résultats sont parfois presque caducs au moment de leur parution. Les études en vie réelle peuvent alors s'avérer très utiles afin de guider les praticiens dans le choix des traitements à proposer aux patients à la suite d'une progression de la maladie. De plus, les autorités de santé demandent désormais des données de vie réelle afin de permettre l'utilisation de nouveaux traitements.

Utilisation de molécules anti-angiogéniques

L'un des points clés, ou « hallmarks », du développement tumoral est l'angiogénèse^[19]. Au sein des tumeurs, la néoangiogénèse tumorale entraîne la création de nouveaux vaisseaux permettant l'apport de sang et d'oxygène. Ceci incite à considérer l'utilisation de molécules anti-angiogéniques. Par exemple, des essais de phase III ont montré que le ramucirumab ou le nintedanib associés au docetaxel en deuxième ligne de traitement, amélioreraient respectivement la survie globale et la survie sans progression des patients atteints de CBNPC non-épidermoïdes métastatiques, en comparaison au docetaxel en monothérapie^[20,21]. Ces molécules pourraient agir de façon synergique avec des chimiothérapies cytotoxiques, grâce à leur rôle anti-tumoral propre, en améliorant la distribution intratumorale des chimiothérapies et en renforçant leurs propriétés anti-angiogéniques.

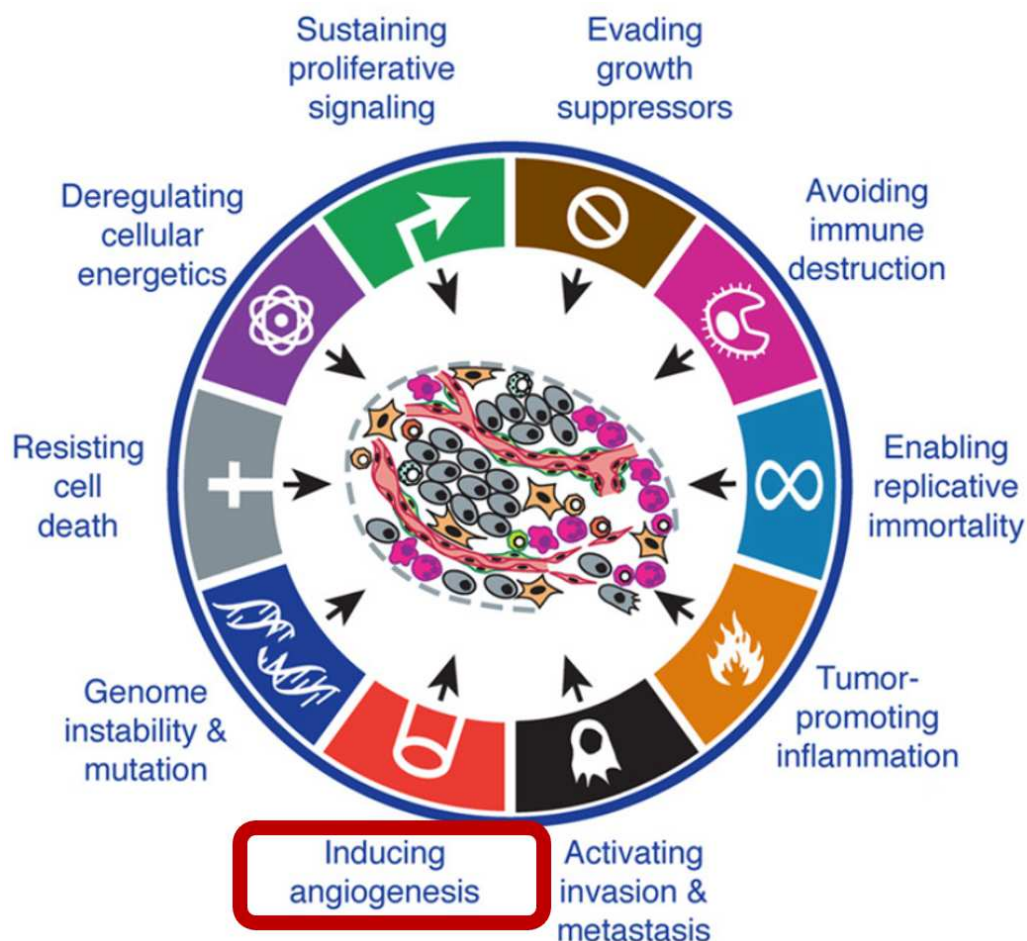


Figure 1 : Schématisation des "hallmarks" du cancer. Hanahan et Weinberg, Cell 2011. L'un des points clé du développement d'une tumeur est l'angiogénèse, qui peut être la cible de molécules anti-angiogéniques.

L'association paclitaxel + bevacizumab

Le paclitaxel, faisant partie des taxanes, est une molécule cytotoxique de la famille des « poisons du fuseau ». En se liant à la β -tubuline, il stabilise les microtubules^[22]. Il empêche ainsi l'instabilité dynamique du cytosquelette, bloque les cellules en métaphase et empêche leur prolifération. Il existe plusieurs schémas d'administration du paclitaxel, en perfusion toutes les 3 semaines ou de façon hebdomadaire. Mais devant un profil de toxicité acceptable avec une efficacité similaire, c'est le schéma d'administration hebdomadaire qui est privilégié^[23].

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Il empêche la liaison du VEGF à son récepteur (VEGFR), et inhibe la néovascularisation tumorale anarchique^[22]. Le bevacizumab a ainsi un effet anti-tumoral direct.

Des études précliniques ont montré que l'association paclitaxel+bevacizumab permettait d'augmenter la concentration intratumorale de paclitaxel, grâce à la diminution de la perméabilité vasculaire permise par le bevacizumab^[22]. L'association paclitaxel+bevacizumab (PB) était déjà approuvée dans le cancer du sein et des études rétrospectives semblaient indiquer une certaine efficacité de cette association dans le cancer bronchique^[24-27]. L'essai randomisé de phase III ULTIMATE, étudiait l'efficacité de l'association paclitaxel+bevacizumab en comparaison au docetaxel, en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement des CBNPC non-épidermoïdes avancés. Il a été montré une amélioration de la survie sans progression (5,4 versus 3,9 mois, HR 0,61 [0,44 ; 0,86], $p=0,005$), critère de jugement principal, et du taux de réponse objective (22,5% versus 5,5%, $p=0.006$)^[28]. Plus récemment, l'étude rétrospective multicentrique AVATAX a évalué l'efficacité de l'association PB chez 314 patients. Cette étude semble confirmer l'efficacité de cette association en 2^{ème} ligne et au-delà chez les patients atteints de CBNPC non-épidermoïdes, notamment après progression sous immunothérapie^[29].

Les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

Les inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI), en particulier les anti-PD-1/PD-L1 et anti-CTLA-4, ont bouleversé la prise en charge des cancers bronchiques, depuis environ 2016. Les antigènes tumoraux présents à la surface des cellules tumorales sont reconnus et présentés aux lymphocytes par les cellules présentatrices d'antigènes. Les lymphocytes alors activés peuvent exercer leur rôle cytotoxique sur

les cellules tumorales^[30]. Les checkpoints immunitaires sont des protéines membranaires présentes à la surface des cellules immunitaires, en particulier des lymphocytes, qui agissent comme des régulateurs négatifs de l'activation immunitaire. Les ICI sont des anticorps dirigés contre les checkpoints immunitaires. Contrairement aux molécules de chimiothérapie, ils n'ont pas d'activité directement cytotoxique. Ils permettent de déjouer les mécanismes d'échappement immunitaire mis en place par les cellules tumorales et d'activer la réponse immunitaire anti-tumorale ^[31].

Il est intéressant de noter qu'il a été décrit des phénomènes de mort cellulaire immunogène lors de traitements par chimiothérapie^[32]. La mort des cellules tumorales permettrait de libérer des antigènes tumoraux, augmentant la réponse immunitaire anti-tumorale. Il est alors envisageable que cela améliore l'efficacité des ICI. Ceci participe d'ailleurs au rationnel de l'association chimiothérapie et immunothérapie en première ligne de traitement^[11]. La demi-vie des ICI est prolongée, de 10 à 22 jours environ^[33,34]. Après progression sous immunothérapie et l'introduction d'une nouvelle ligne de traitement, il est donc possible que la concentration tissulaire d'ICI soit encore importante. Les molécules de chimiothérapie utilisées après progression sous immunothérapie pourraient alors contribuer à restaurer l'efficacité des anticorps encore présents au niveau tissulaire.

Séquence thérapeutique

L'utilisation de l'immunothérapie anti-tumorale prenant de l'ampleur, et ayant considérablement modifié les traitements de première et deuxième lignes des patients présentant un CBNPC métastatique, il est important de redéfinir la stratégie thérapeutique pour les lignes suivantes. Depuis ULTIMATE, la séquence thérapeutique proposée aux patients a changé, car ils sont désormais nombreux à avoir reçu de l'immunothérapie au préalable^[28]. De plus en plus d'éléments semblent

indiquer une meilleure efficacité de la chimiothérapie chez les patients prétraités par ICJ^[21,35,36].

Ainsi, l'objectif de notre étude rétrospective est d'évaluer l'efficacité de l'association paclitaxel+bevacizumab chez les patients atteints de CBNPC non-épidermoïdes métastatiques et d'étudier si un traitement préalable par immunothérapie modifie l'efficacité de l'association paclitaxel+bevacizumab.

II. ARTICLE

Paclitaxel-bevacizumab combination for advanced non-squamous non-small cell lung cancer patients previously exposed or not to immunotherapy

Ulmer L.¹, Gauvain C.¹, Leroy V.², Cortot AB¹

¹ CHU Lille, Department of Pulmonary Diseases and Thoracic Oncology, Univ. Lille, F-59000, Lille, France

² Clinique Teissier, Department of Pulmonary Diseases, Valenciennes, France

Abstract

Introduction : First line treatment of non-squamous non-small cell lung cancer has considerably changed during the last years, due to the emergence of immune checkpoint inhibitors (ICI). This leads to reconsider efficacy of treatments already used in second line and beyond, especially antiangiogenics agents. Paclitaxel and bevacizumab combination (PB) has shown efficacy in this setting but has not been evaluated since immunotherapy has become a standard-of-care.

Methods : We conducted a retrospective multicenter study between 2011 and 2021, including patients with advanced non-squamous NSCLC treated by PB combination in second line or beyond. The primary objective was to assess efficacy of PB in this setting, using PFS as the primary endpoint. Secondary objectives included comparison of PFS between patients who received ICI immediately before PB combination and patients who did not.

Results : 135 patients were included. 49 patients received ICI immediately before PB and 86 did not. Real-world PFS in the overall population was 5.9 months (95%CI: [5.4; 6.6]). The objective response rate was 30.4% , 46.9% and 20.9% in all patients, patients who have and those who have not received ICI immediately before PB, respectively. The real-world PFS was significantly improved in patients receiving ICI immediately before PB combination with a median of 8.7 months (95%CI [6.0-10.6]), versus 5.0 months (95%CI [3.7-5.9]) for those who did not receive ICI immediately before PB combination (HR 0.65 [0.44-0.95], $p=0.028$). The safety profile of PB was as already reported and was relatively similar in patients already exposed or not to ICI, although some AEs seem to be slightly more frequent when PB is administered immediately after ICI, such as peripheral neuropathy, asthenia, and hypertension.

Conclusion : PB combination was active in patients with advanced non-squamous NSCLC as second line of treatment or beyond, especially when given immediately after ICI.

Introduction

Lung cancer remains the third cause of cancer and the first cause of mortality by cancer worldwide^[1,3,4]. Treatment of non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) has recently undergone great changes, notably through the emergence of immunotherapy, in particular immune checkpoint inhibitors (ICI) since 2016. Currently ICI are used in first line of treatment or at least in second line for all eligible patients^[9,10,14,16]. Actual standard of care for the first line treatment in NSCLC relies on anti-PD1 agents, either alone (in case of high PD-L1 expression) or in combination with a platinum doublet^[10-12].

Docetaxel has been the standard chemotherapy in second line following failure of platinum-based doublet for a long time^[13]. However, its efficacy remains limited, with an ORR from 5.5% to 14% according to different studies ^[15,16,20,28]. Subsequent studies demonstrated improvement of progression-free survival (PFS) with ICI or chemotherapy combined with an antiangiogenic agent, compared to docetaxel ^[14,16,20,21]. However, as ICI are now used in first-line regimens for non-squamous NSCLC, available alternatives to docetaxel in second line mostly relies on combination of chemotherapy and antiangiogenic agents.

The phase III study ULTIMATE demonstrated an improvement of PFS (HR 0.61 [0.44; 0.86], $p=0.005$) and ORR (22.5% versus 5.5%, $p=0.006$) in paclitaxel + bevacizumab (PB) group versus docetaxel in second- or third- line of non-squamous NSCLC^[28]. However, the ULTIMATE study was designed before the rise of immunotherapy and the applicability of these results in the context of immunotherapy-exposed patients remains uncertain. Moreover, real-life data regarding the use of this particular regimen are still sparse.

We conducted a multicenter retrospective study in order to evaluate the efficacy and safety of PB for non-squamous advanced NSCLC patients and the impact of immunotherapy before the use of PB.

Methods

Patients and data collected

We conducted a multicenter retrospective study. We included all patients with advanced non squamous NSCLC who received at least one dose of PB in second line

or more, between January 2011 and October 2021. Part of these patients have been included in the previously published AVATAX and ULTIMATE studies.

We collected data from electronic medical records with a data cut off at January 13th, 2022. Clinical characteristics collected were age, gender, smoking history, ECOG performance status at the time of PB treatment, date of diagnosis, stage at initial disease using the 8th TNM classification, histological type, PD-L1 (Programmed cell-Death Ligand 1) expression level, known alterations of EGFR, ALK or KRAS and metastatic sites at the time of PB treatment.

The research was conducted in accordance with the standard methodology MR004 of the CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) and was recorded to the GHT LMF I DPO (Data Protection Officer du Groupement Hospitalier de Territoire Lille Métropole Flandres intérieure) registry, as per French law.

Treatment and evaluation

All patients received paclitaxel 80mg/m² at day 1, 8 and 15 and bevacizumab 15mg/kg at day 1 and 15. Cycles of treatment were repeated every 28 days until disease progression, or unacceptable toxicity or decision from the patient or the physician to withdraw the treatment. Radiological assessments were performed every 3 cycles and were based on the chest CT-scan and, if indicated, additional radiological exams including PET-CT or brain MRI. Treatment response was obtained using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1, as assessed by the investigator^[37].

The primary endpoint was real-world PFS in the overall population. Real-world PFS was defined as the time from the first administration of treatment until disease progression or death from any cause, as reported in the patient health electronic

records. Unlike PFS obtained from a clinical trial, real-world PFS is generated from real-world data documented during the course of routine clinical care, via electronic medical records^[38]. Secondary endpoints included comparison of real-world PFS and best overall response between patients who have been previously exposed to immunotherapy or not, comparison of real-world PFS between patients who received ICI before PB or not depending on whether they were treated before or after 2016 (the date from which ICI were authorized), and comparison of real-world PFS and best overall response between patients who have been exposed to immunotherapy immediately before PB or not. The best overall response was defined as the best response recorded from the start of treatment until disease progression or discontinuation of treatment. Objective response rate (ORR) was defined as the rate of complete response (CR) and partial response (PR). Disease control rate (DCR) was defined as the rate of complete response (CR), partial response (PR) and stable disease (SD).

Adverse events were assessed according to Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute (CTCAE) version 5.0. Neutropenia, febrile neutropenia, anemia, and thrombocytopenia have been grouped together as hematological disorders

Statistical analysis

Qualitative data are recorded as numbers and percentages. Estimated proportions are expressed with their 95% confidence intervals (95% Cis). Quantitative data with a normal distribution are described with means and standard deviations; quantitative data with a nonnormal distribution are described with median and interquartile range (IQR). The Kaplan-Meier method was used to estimate PFS.

Independence between two categorical variables is tested using a Chi² test. The 95% confidence intervals of survival are calculated using a normal distribution. We use a Log-Rank test to compare PFS between groups and a proportional Cox model to derive the corresponding hazard ratios and 95% confidence intervals (95%CI).

Statistical tests are bilateral. The *p*-values are considered significant at the 5% threshold. Confidence intervals are calculated at 95%. Data were analyzed using the R software version 4.2.0 for windows.

To limit inflation of the alpha risk, the study of adverse events was restricted to a visual analysis of the number of events instead of statistical tests.

Results

Patient's characteristics

Among 158 patients screened, 23 were excluded, mostly because they had a different histological type than non-squamous NSCLC. 135 patients were eventually included. 65 (48%) patients did not receive ICI before PB combination ("ICI-" group). 70 (52%) patients received ICI before PB combination ("ICI+" group), among them 49 (36%) received PB combination immediately after a line of treatment containing ICI ("ICI-immed" group), and 21 (16%) received PB combination after ICI with at least one line of treatment in between. So, 86 (64%) patients did not receive ICI immediately before PB combination ("No-ICI-immed" group) : either because they did not receive ICI at all before PB, or because they received ICI with at least one line interspersed before PB (Figure 1).

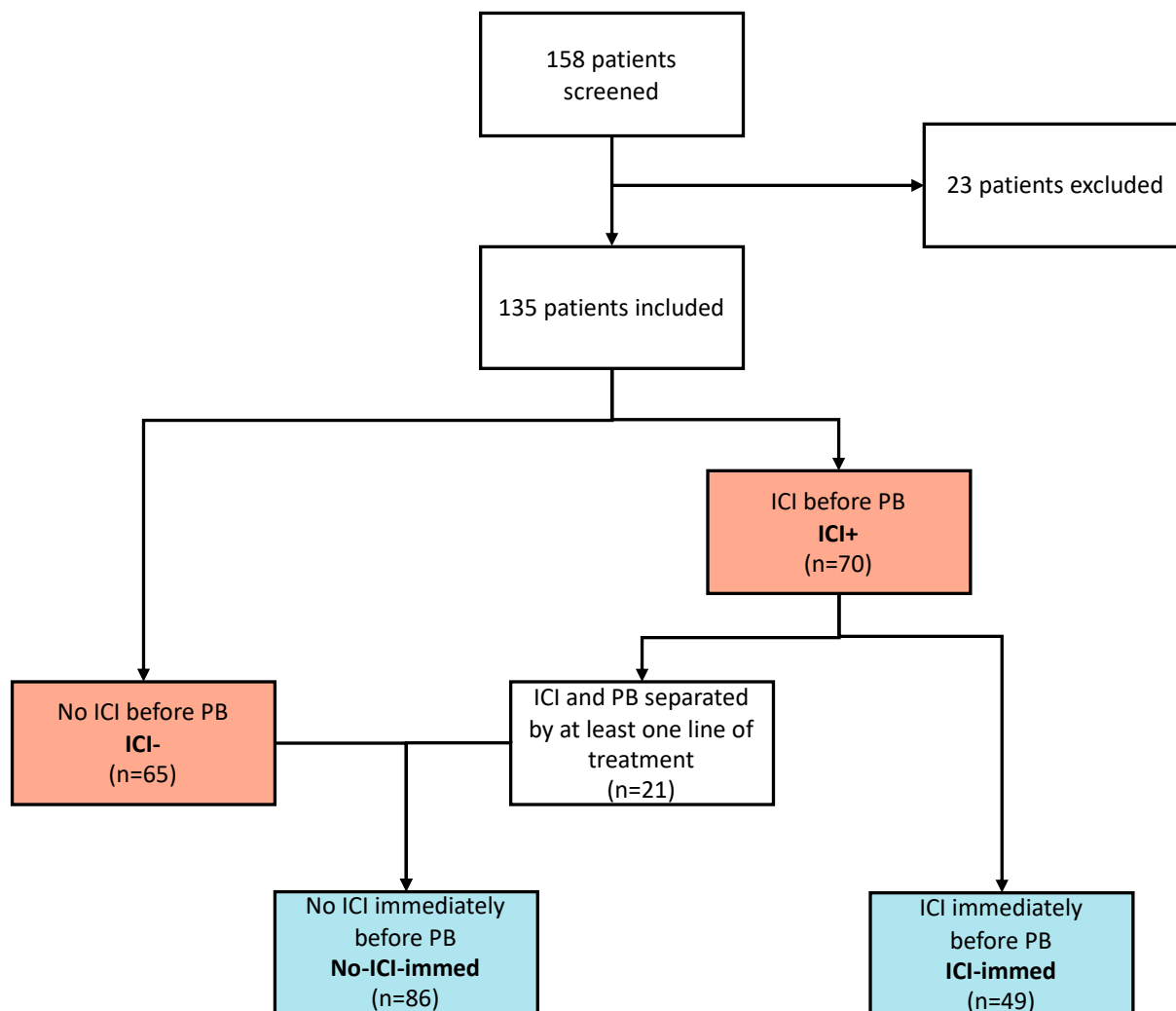


Figure 1 : Flow chart of study patients

The characteristics of patients are shown in Table 1. Patients who received ICI before PB appeared slightly older than patients who did not receive ICI before PB (59 versus 55 years). They also appeared to be more likely to have PD-L1 expression $\geq 50\%$ (subject to missing data). Patients of ICI- group seems to have more frequently brain metastasis, but the number of patients with symptomatic brain metastases seems equivalent between the 2 groups. 44 (32.6%) of patients benefited from PB combination before 2016, and 91 (67.4%) after 2016 . Characteristics of patients who received ICI immediately before PB versus the others are shown in supplementary data.

Table 1 : Patient characteristics at PB initiation in overall population and in patients who received (ICI+) or not (ICI-) ICI before PB.

	Overall population (n=135)	ICI- (n=65)	ICI+ (n=70)
Age (mean ± SD)	59 ± 9.2	55 ± 9	59 ± 8
Male Sex	82 (60.7)	38 (58.5)	44 (62.9)
Smoking status			
Active smoker	62 (46)	30 (46.1)	32 (45.7)
Former Smoker	50 (37)	20 (30.8)	30 (42.9)
Non-smokers	23 (17)	15 (23.1)	8 (11.4)
ECOG PS at PB initiation			
0	52 (38.5)	29 (44.6)	23 (32.9)
1	73 (54)	30 (46.2)	43 (61.4)
≥2	10 (7.5)	6 (9.2)	4 (5.7)
Histology			
Adenocarcinoma	125 (92.6)	63 (97)	62 (88.5)
Undifferentiated	6 (4.4)	0	6 (8.6)
Neuroendocrine	3 (2.2)	1 (1.5)	2 (2.9)
Others	1 (0.8)	1 (1.5)	0
PD-L1 expression			
<1%	29 (43.9)	7 (46.7)	22 (43.1)
1-49%	17 (25.8)	6 (40)	11 (21.7)
≥50%	20 (30.3)	2 (13.3)	18 (35.2)
Unknown	69	50	19
EGFR mutation			
Mutated	17 (14)	12 (20.7)	5 (7.9)
Non mutated	104 (86)	46 (79.3)	58 (92.1)
Unknown	14	7	7
ALK fusion			
Rearranged	4 (3.9)	4 (10)	0
Non rearranged	99 (96.1)	36 (90)	63 (100)
Unknown	32	25	7
KRAS mutation			
Mutated	47 (42)	19 (38.8)	28 (44.4)
Non mutated	65 (58)	30 (61.2)	35 (55.6)
Unknown	23	16	7
Line of treatment of PB combination			
Second line	31 (23)	12 (18.5)	19 (27.1)
Third line	40 (29.6)	17 (26.2)	23 (32.9)
Fourth line	34 (25.2)	19 (29.2)	15 (21.4)
≥ 5fifth line	30 (22.2)	17 (26.2)	13 (18.6)
Metastatic sites at PB initiation			
Brain metastasis	63 (46.6)	40 (61.5)	23 (32.9)
Symptomatic brain metastasis	13 (9.6)	7 (10.8)	6 (8.6)
Bone metastasis	64 (47.4)	30 (46.2)	34 (48.6)
Liver metastasis	27 (20)	15 (23.1)	12 (17.1)
Adrenal glands metastasis	33 (24.4)	15 (23.1)	18 (25.7)

Note: Values are given in n (%) unless indicated otherwise.

ALK, Anaplastic Lymphoma Kinase; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor; PB, Paclitaxel+Bevacizumab combination; PD-L1, Programmed Death-Ligand 1; SD, Standard Deviation

Efficacy

Real-world PFS in the overall population was 5.9 months (95%CI: [5.4; 6.6]). Best response was PR, SD, and PD in 41 (30.4%), 46 (34%) and 45 (33.3%) patients, respectively. Thus, best objective response rate was 30.4% and disease control rate was 64.4%. 3 patients were not evaluable. Overall survival rates were 72% [64.5%; 79.8%] at 3 months, 46.1% [38.2; 55.5] at 6 months, and 17.8% [12; 26] at 12 months after the initiation of PB combination.

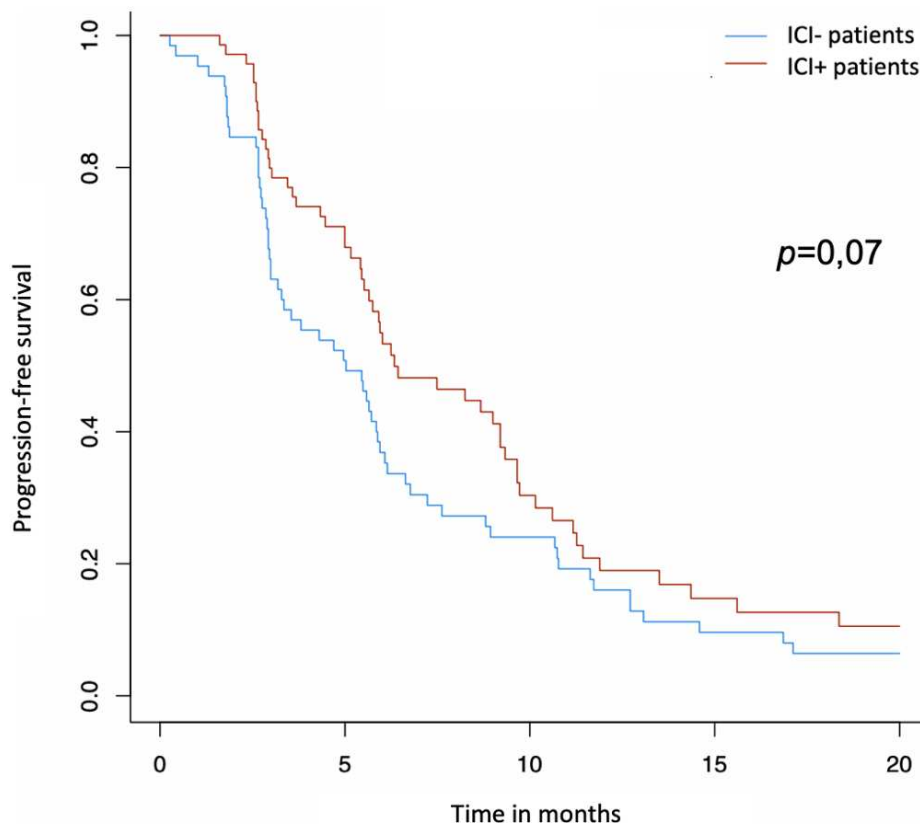
In the 65 patients who did not receive ICI before PB, best response was PR, SD, or PD in 15 (23%), 21 (33%) and 28 (43%) patients, respectively. In the 70 patients who received ICI before PB, best response was PR, SD, or PD in 26 (37%), 25 (35,7%) and 17 (24,3%), respectively. The difference in best overall response was not statistically significant ($p=0,054$) (Table 2).

	ICI- (n=65)	ICI+ (n=70)	<i>p-value</i>
Best overall response			0.054
Partial response	15 (23.1)	26 (37)	
Stable disease	21 (32.3)	25 (35.7)	
Progression disease	28 (43.1)	17 (24.3)	
Non evaluable	1 (1.5)	2 (3)	

Table 2 : Best overall responses of PB combination in patients who did not receive ICI before PB (ICI-) and those who received ICI before PB (ICI+).

The real-world PFS was similar in patients receiving ICI before PB combination (median 6.3 months (95%CI [5.7; 9.7]) and in those who did not (median 5.0 months (95%CI [3.3-6.1])); HR 0,72 [0.50-1.031], $p=0,07$). Survival rates were 63% [52.4; 76] at 3 months, 36,9% [26.8; 50.7] at 6 months and 16% [9.1; 28.2] at 12 months in patients who did not receive ICI before PB, and 79.9% [71; 89.9], 54.9% [44.1; 68.5] and 18.9% [11.04; 32.6] at 3, 6 and 12 months, respectively in patients who received ICI before PB (Figure 2). Similar results were found even when the analysis was performed in patients treated before, or after, 2016 (data not shown).

Figure 2 : Real-world PFS of patients who received ICI before PB (ICI+) and those who did not received ICI before PB (ICI-).



In the 49 patients who received ICI immediately before PB, best response was PR, SD, or PD for 23 (46%), 13 (26%) and 11 (22%) patients respectively, whereas in the 86 patients who did not received ICI immediately before PB, best response was PR, SD, or PD for 18 (21%), 33 (38%) and 34 (40%) patients, respectively ($p=0,004$) (Table 3).

	ICI-immed (n=49)	No-ICI-immed (n=86)	<i>p-value</i>
Best overall response			0.004
Partial response	23 (46.9)	18 (20.9)	
Stable disease	13 (26.5)	33 (38.4)	
Progression disease	11 (22.5)	34 (39.5)	
Non evaluable	2 (4.1)	1 (1.2)	

Table 3 : Best overall responses of PB in patients who received ICI immediately before PB (ICI-immed) and those who did not received ICI immediately before PB (No-ICI-immed).

The real-world PFS was significantly improved in patients receiving ICI immediately before PB with a median of 8.7 months (95%CI [6.0-10.6]), versus 5.0 months (95%CI [3.7-5.9]) for those who did not receive ICI immediately before PB (HR 0.65 [0.44-0.95], $p=0.028$).

Survival rates were 79.6% [69; 91,7] à 3 months, 63.9% [51.5; 79.3] at 6 months and 22.2% [12.3; 40.1] at 12 months in patient who received ICI immediately before PB, and 67.3% [59; 78], 36,1% [27.2; 48] and 14,9% [8.9; 25,1], respectively in patients who did not receive ICI immediately before PB (Figure 3).

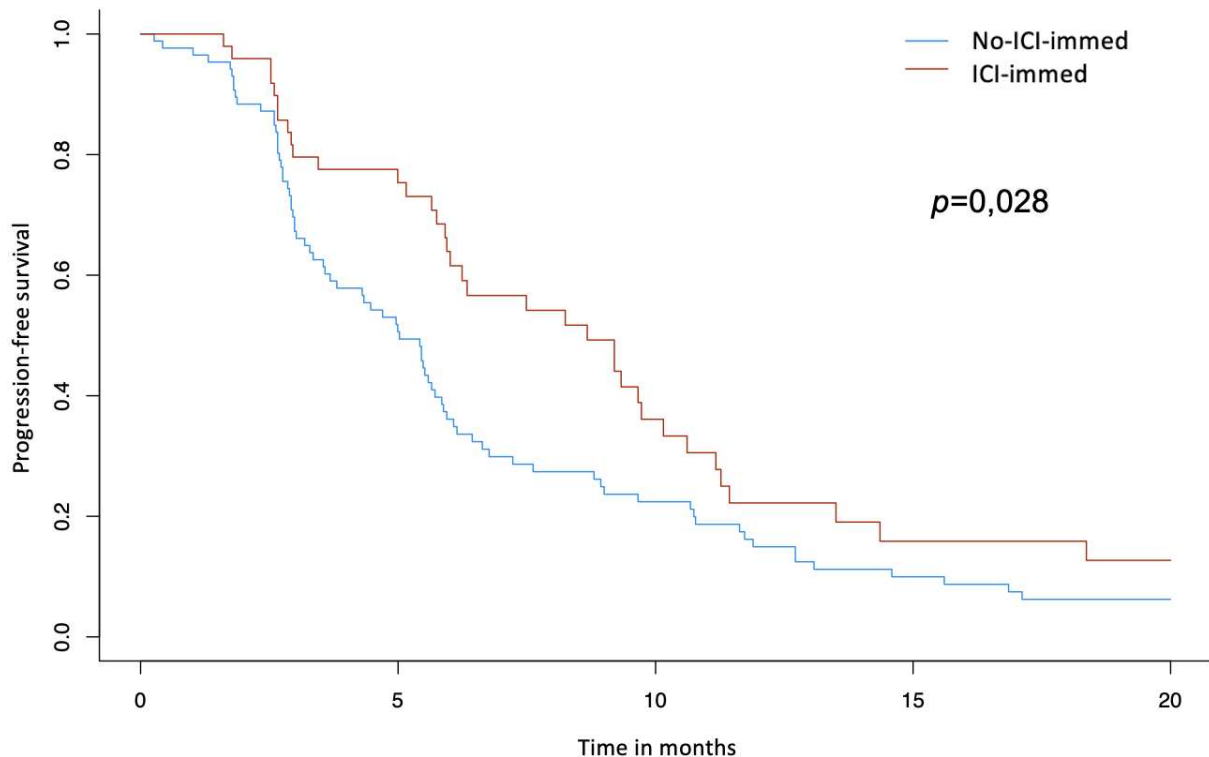


Figure 3 : Real-world PFS of patients who received ICI immediately before PB (ICI-immed) and those who did not received ICI immediately before PB (No-ICI-immed).

Toxicity

Among the overall population, 125 patients experienced an adverse event (AE) during PB treatment, whatever the grade. The most frequent AEs were peripheral neuropathy (45.9%), asthenia (45.2%) and hematologic toxicity as anemia or neutropenia (44.5%). Most of them were grade 1 to 2 and manageable (Table 4). 47 (35%) patients required a dose reduction. 12 (9%) and 23 (17%) patients required discontinuation of PB or discontinuation of one of the two molecules, respectively. 2 patients died from a digestive hemorrhage. In the subgroup of patients who received ICI immediately before PB, 25 (51%) required a dose reduction, 7 (14%) patients required a discontinuation of PB and 9 (18%) a discontinuation of one of the two molecules. Although no statistical analysis has been performed, some AEs seem slightly more frequent in patients who

received ICI immediately before PB, such as hypertension, peripheral neuropathy, and asthenia (Table 5).

Table 4 : Toxicity of PB combination in overall population (n=135)

	All grades	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Asthenia	61 (45.2%)	38 (28.1%)	21 (15.6%)	2 (1.5%)	0	0
Neurological disorders	62 (45.9%)	40 (29.6%)	16 (11.9%)	6 (4.4%)	0	0
Hypertension	18 (13.3%)	15 (11.1%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
Hematological disorders	60 (44.5%)	19 (14.1%)	18 (13.3%)	14 (10.4%)	9 (6.7%)	0
Bleeding	39 (28.9%)	29 (21.5%)	3 (2.2%)	2 (1.5%)	3 (2.2%)	2 (1.5%)
Proteinuria	39 (28.9%)	28 (20.7%)	9 (6.7%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	36 (26.6%)	20(14.8%)	13 (9.6%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0
Onychopathy	21 (15.6%)	16 (11.9%)	5 (3,7%)	0	0	0
Others	10 (7.3%)	1 (0.7%)	5 (3.7%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0

Note: Values are given in n (%).

Table 5 : Toxicity of PB combination in patients receiving ICI immediately before PB combination (ICI-immed, n=49) and those who did not (No-ICI-immed, n=86).

	No-ICI-immed (n = 86)						ICI-immed (n = 49)					
	All grades	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	All grades	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Asthenia	34 (39.6%)	22 (25.6%)	11 (12.8%)	1 (1.2%)	0	0	27 (55.1%)	16 (32.7%)	10 (20.4%)	1 (2%)	0	0
Neurological disorders	35 (40.7%)	25 (29.1%)	7 (8.1%)	3 (3.5%)	0	0	27 (55.1%)	15 (30.6%)	9 (18.4%)	3 (6.1%)	0	0
Hypertension	8 (9.3%)	7 (8.1%)	1 (1.2%)	0	0	0	10 (20.3%)	8 (16.3%)	0	1 (2%)	1 (2%)	0
Hematological disorders	45 (52.3%)	15 (17.4%)	13 (15.1%)	9 (10.5%)	8 (9.3%)	0	15 (30.6%)	4 (8.2%)	5 (10.2%)	5 (10.2%)	1 (2%)	0
Bleeding	26 (30.2%)	19 (22.1%)	3 (3.5%)	1 (1.2%)	2 (2.3%)	1 (1.2%)	13 (26.5%)	10 (20.5%)	0	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)
Proteinuria	23 (26.8%)	17 (19.8%)	6 (7%)	0	0	0	14 (28.6%)	11 (22.5%)	3 (6.1%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	20 (23.3%)	12 (14%)	8 (9.3%)	0	0	0	16 (32.7%)	8 (16.3%)	5 (10.2%)	2 (4.1%)	1 (2%)	0
Onychopathy	13 (15.1%)	9 (10.4%)	4 (4.7%)	0	0	0	8 (16.3%)	7 (14.3%)	1 (2%)	0	0	0
Others	4 (4.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.3%)	0	0	6 (12.2%)	0	4 (8.2%)	1 (2%)	1 (2%)	0

Note: Values are given in n (%).

Discussion

In this retrospective multicenter study, we included 135 patients with advanced non-squamous NSCLC treated by PB combination in second line of treatment or beyond. Among these patients, 70 received ICI before PB combination, including 49 patients who received ICI immediately before PB-combination. This population is a good representation of the current practice in the real-world population, where patients are treated with PB combination following previous treatment lines including ICI.

In the overall population, the ORR and the DCR were 30.4% and 64.4%, respectively. The real-world median PFS was 5.9 months. These results are consistent with literature data. Indeed, the median PFS was 5.4 months in the prospective ULTIMATE trial. In another retrospective multicenter study, AVATAX, real-world median PFS was 5.7 months [28,29]. Thus, this study suggests that effectiveness of PB remains true in the era of immunotherapy.

Since the use of ICI in second and then first line of treatment, it appears important to evaluate the best treatment sequence strategy [9–11,14–16]. AVATAX reported efficacy of PB combination especially in patients treated immediately after ICI[29]. In our study, we first evaluated the impact of a line of treatment containing ICI before PB combination, but not necessarily immediately before. We did not observe any statistically significant difference between patients receiving ICI before PB combination and those who did not received ICI before. This result could be explained in part by a lack of statistical power. Another possibility is that even though ICI has a prolonged tissue half-life, if PB combination is not administered immediately after ICI, tissue concentration of antibodies is weak, so the possible synergistic effect of PB combination and ICI cannot

happen^[33,34,39]. Accordingly, we showed a significant improved real-world PFS in patients treated by PB combination immediately after ICI, (median 8.7 months versus 5.0 months). The ORR and DCR were 46% and 72%, respectively, in patients treated with PB combination immediately after ICI, and 21% and 59% in patients not treated with PB combination immediately after ICI. These results support that ICI administered immediately before PB combination are still present in tissues during PB combination administration^[33,34,39]. In this case, the PB combination may enhance the effect of ICI, notably by allowing an immunogenic cell death, decreasing number of suppressor myeloid cells and regulatory T cells, and promoting anti-tumor CD4+ T-cell phenotype^[32,35]. It is also likely that ICI has a chemosensitizer effect, notably through the activation of cytotoxic T lymphocytes that penetrate the tumor, that could accelerate the cytotoxic effect of chemotherapy^[40]. Moreover, the use of antiangiogenic drugs after ICI seems very interesting, since tumor blood vessels are part of the tumoral microenvironment that plays a key role in anti-tumoral immune response^[41]. For example, neo-vasculature could lack some adhesion molecules, as Vasculature Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1), that decreased T cells extravasation. Furthermore, hypoxia resulting of neo-vasculature upregulates some pro-tumoral chemokines (interleukin-6 and interleukin-10). Thus, anti-angiogenic drugs, by counteracting tumor vascularization and all these phenomena, could act in a synergistic way with ICI^[42].

The use of ICI in patients presenting metastatic non-squamous NSCLC has started in 2016 in France, in particular with the use of nivolumab in second line and beyond^[14,15]. In this study, included patients received PB combination from 2011 and 2021. The treatment sequence strategy was therefore not the same for all patients. Before 2016,

patients did not received ICI before PB combination because ICI were not available. But after 2016, patients who did not receive ICI before PB combination were often patients with a contraindication of the use of ICI, especially symptomatic cerebral metastasis requiring corticosteroids, which are known to be predictive of a poor response to ICI^[43]. We therefore evaluated if the results in real-world PFS of patients receiving PB combination after ICI or not could vary over time. However, there was not statistical difference in real-world PFS in patients treated or not with ICI before PB combination, whether PB combination administration occurred before or from 2016.

As toxicity data should be considered with caution in a retrospective study, we did not perform statistical analysis, in order not to increase the alpha risk. AEs on this study were consistent with data from the literature and AEs described for paclitaxel (notably peripheral neuropathy, hematological disorders such as neutropenia and anemia, nausea and onychopathy) and for bevacizumab (hypertension et proteinuria)^[25,28]. 2 patients died from hemorrhage, probably due to toxicity of bevacizumab. A patient with a history of appendectomy and cesarian section, died of digestive hemorrhage. She had secondary peritoneal lesions of a lung adenocarcinoma. 1 patient died from hemoptysis; he had a large mediastino-hilar mass partially invading the right upper lobar bronchus without any invasion of large vessels. These two patients received 2 cycles of PB.

These data seem to show that some AEs were more frequent in patients who received PB combination immediately after ICI, in particular asthenia, hypertension, and peripheral neuropathy. These AEs could be dose-dependent, and if duration of treatment of patients receiving PB combination immediately after ICI were longer, it could explain these results^[44–46]. But we did not evaluate this data, and these results

deserve to be validated by other studies. We did not observe any immuno-induced adverse effects.

Our study has several limitations. The retrospective design makes it difficult to perform any comparison between subgroups since they may have different baseline characteristics. Moreover, no central review of CT-scans was performed. However, we used real-world PFS as the primary endpoint, which is a validated endpoint for retrospective real-world studies^[38]. Although the number of patients is substantial, there may be a lack of statistical power. Thus, other studies with larger recruitment are needed. We could not realize evaluation of the overall survival, because not all patients received PB combination at the same line of treatment. If we had only included patients who had received PB in second line, we would have had very few patients and a significant lack of power.

To conclude, PB combination seems effective in patients with metastatic non-squamous NSCLC in second line of treatment and above, with an acceptable tolerance profile. The use of PB combination immediately after ICI seems to be an interesting therapeutic strategy. The actual standard of care in first line of treatment for these patients is now based on a combination of chemotherapy and immunotherapy. Thus our data suggest that PB combination should be used immediately afterwards, in second line, unless there is a contraindication^[11]. It could be interesting to confirm these results with a randomized trial and further studies are needed to validate these results.

III. DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective multicentrique, nous avons montré un taux de réponse objective de 30,4% et un taux de contrôle de la maladie de 64,4%, chez des patients atteints de CBNPC non-épidermoïdes de stade avancé, traités par PB à partir de la 2^{ème} ligne de traitement. La médiane de SSP en vie réelle était de 5,9 mois. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature. En effet, la SSP médiane était de 5,4 mois dans l'étude prospective ULTIMATE^[28]. Dans une autre étude rétrospective multicentrique, AVATAX, la médiane de SSP en vie réelle était de 5,7 mois^[29].

Depuis l'utilisation des ICI en seconde puis en première ligne de traitement, il semble important d'évaluer la meilleure stratégie de séquence thérapeutique^[9-11,14-16]. L'étude AVATAX a rapporté l'efficacité de l'association PB en particulier chez les patients traités immédiatement après un ICI^[29]. Dans notre étude, nous avons d'abord évalué l'impact d'une ligne de traitement contenant des ICI avant l'association PB, mais pas nécessairement immédiatement avant. Contrairement à l'hypothèse initiale d'une plus grande efficacité de l'association PB après un traitement par ICI, nous n'avons pas observé d'amélioration statistiquement significative de la SSP des patients ayant reçu ou non un ICI avant l'association PB. En revanche, nous avons mis en évidence une amélioration significative de la SSP en vie réelle chez les patients traités par ICI immédiatement avant l'association PB, en comparaison aux autres patients (médiane de 8,7 mois contre 5,0 mois). Ce résultat est en faveur d'un effet synergique des ICI et de l'association PB, qui pourrait être facilité par la demi-vie prolongée des ICI^[33,34,39]. Si une telle synergie existe, elle pose la question du choix

de la première ligne chez les patients avec une expression de PD-L1 \geq 50%. En effet, ces patients peuvent être traités soit par pembrolizumab seul suivi d'une chimiothérapie à base de sels de platine, soit par une association de chimio-immunothérapie. La démonstration d'une synergie de la séquence ICI suivi d'un anti-angiogénique plaiderait donc en faveur de l'utilisation d'une chimio-immunothérapie dès la première ligne, afin de pouvoir proposer l'association PB à progression. Afin de préciser la meilleure séquence thérapeutique, il faudrait concevoir une étude incluant des patients atteints de CBNPC non-épidermoïde de stade avancé, présentant une expression de PD-L1 \geq 50%, avec une randomisation entre deux séquences thérapeutiques différentes. La première qui débiterait par le pembrolizumab seul, suivi d'une chimiothérapie à base de sel de patine, puis l'association PB. La deuxième séquence consisterait en une association de chimio-immunothérapie, suivie de l'association PB. Une telle étude permettrait d'évaluer ces différentes stratégies de séquence thérapeutique, avec pour critère de jugement principal la survie globale à partir de la randomisation.

D'autre part, bien que nos résultats laissent penser à un effet synergique des ICI avec des molécules anti-angiogéniques, il n'y a notre connaissance aucune étude randomisée évaluant l'efficacité du docetaxel en comparaison au PB, immédiatement après un ICI, et nous ne pouvons pas être assurés que l'amélioration de la SSP que nous observons chez les patients prétraités par ICI soit liée à l'action synergique des ICI avec un agent anti-angiogénique tel le bevacizumab. En effet, dans notre étude, nous n'avons pas étudié la différence d'efficacité du docetaxel entre patients exposés préalablement ou pas aux ICI. Pour répondre à cette question, il serait alors nécessaire de concevoir un essai randomisé incluant des patients atteints de CBNCP non-

épidermoïde de stade avancé, prétraités par une association de chimiothérapie et immunothérapie. Nous pourrions alors comparer la survie des patients ayant reçu du docetaxel et de ceux ayant reçu l'association PB, en 2^{ème} ligne de traitement, et analyser l'amplitude du bénéfice (hazard ratio) par rapport à celui observé avant utilisation des ICI, dans l'étude ULTIMATE.

Par ailleurs, d'autres stratégies sont étudiées comme l'association d'un ICI avec le PB. L'essai randomisé IMpower150 a comparé l'association atezolizumab-carboplatine-paclitaxel-bevacizumab à l'association carboplatine-paclitaxel-bevacizumab, en 1^{ère} ligne de traitement, quel que soit le niveau d'expression de PD-L1^[47]. Cette essai a montré une amélioration de la survie sans progression (8,3 mois versus 6,8 mois) et de la survie globale (19,5 mois versus 14,7 mois), lorsqu'on ajoute de l'atezolizumab à l'association carboplatine-paclitaxel-bevacizumab. Concernant les traitements de 2^{ème} ligne et plus, l'intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique a conçu l'essai randomisé de phase II Adaptable, qui sera bientôt mis en place, évaluant l'association atezolizumab-paclitaxel-bevacizumab, après soit une ligne de chimio-immunothérapie, soit une ligne de chimiothérapie à base de sel de platine et une ligne d'immunothérapie en monothérapie, quel que soit l'ordre.

IV. CONCLUSION

En conclusion, l'association PB semble efficace chez les patients atteints de CBNPC non épidermoïdes métastatiques, en deuxième ligne de traitement et plus, avec un profil de tolérance acceptable. L'utilisation de cette association immédiatement après un ICI semble être une stratégie thérapeutique intéressante. Le traitement standard actuellement proposé en première ligne de traitement pour ces patients repose désormais sur une combinaison de chimiothérapie et d'immunothérapie. Nos données suggèrent que l'association PB devrait être utilisée immédiatement après, en deuxième ligne, sauf en cas de contre-indication. Il pourrait être intéressant de confirmer ces résultats par un essai randomisé et d'autres études sont nécessaires pour valider ces résultats.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Pujol JL, Thomas PA, Giraud P, Denis MG, Tretarre B, Roch B, et al. Lung Cancer in France. *J Thorac Oncol* 2021;16(1):21–9.
2. Defossez G, Guyader-Peyrou SL, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, E. Dantony. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France 2019;372.
3. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med* [Internet] 2011 [cited 2019 Jul 15];32(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3864624/>
4. De Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Translational Lung Cancer Research* 2018;7(3):220-233–233.
5. Couraud PS. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 2021;75.
6. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379(24):2342–50.
7. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(2):113–25.
8. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(21):2018–29.
9. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al.

Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372(21):2018–28.

10. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Tuma HZ, 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. *The Lancet* 2019;393(10183):1819–30.

11. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078–92.

12. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018;379(21):2040–51.

13. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2095–103.

14. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol* 2017;35(35):3924–33.

15. J.R. Brahmer HB. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2015;373(17):1627–39.

16. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al.

Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2016;387(10027):1540–50.

17. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2017;389(10066):255–65.

18. Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, Hida T, Gandara DR, Cortinovis DL, et al. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. *J Thorac Oncol* 2021;16(1):140–50.

19. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74.

20. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet* 2014;384(9944):665–73.

21. Corral J, Majem M, Rodríguez-Abreu D, Carcereny E, Cortes AA, Llorente M, et al. Efficacy of nintedanib and docetaxel in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with first-line chemotherapy and second-line immunotherapy in the nintedanib NPU program. *Clin Transl Oncol* 2019;

22. Yanagisawa M, Yorozu K, Kurasawa M, Nakano K, Furugaki K, Yamashita Y, et al. Bevacizumab improves the delivery and efficacy of paclitaxel. *Anticancer Drugs* 2010;21(7):inhib.

23. Huang TC, Campbell TC. Comparison of weekly versus every 3 weeks paclitaxel in the treatment of advanced solid tumors: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012;38(6):613–7.
24. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, Miller K, Comis RL. Independent Review of E2100: A Phase III Trial of Bevacizumab Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer. *JCO* 2009;27(30):4966–72.
25. Habib S, Delourme J, Dhalluin X, Petyt G, Tacelli N, Scherpereel A, et al. Bevacizumab and weekly paclitaxel for non-squamous non small cell lung cancer patients: A retrospective study. *Lung Cancer* 2013;80(2):197–202.
26. Le Moulec S, Hadoux J, Gontier E, Chargari C, Helissey C, Lamand V, et al. Combination of paclitaxel and bevacizumab in heavily pre-treated non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients: a case series study on 15 patients. *Bull Cancer* 2013;100(12):30–7.
27. Zarza V, Couraud S, Bosc C, Toffart AC, Moro-Sibilot D, Souquet PJ. L'association paclitaxel–bevacizumab est une alternative intéressante dans le traitement des cancers bronchopulmonaires non épidermoïdes avancés en troisième ligne et plus. *Revue des Maladies Respiratoires* 2014;31(7):601–7.
28. Cortot AB, Audigier-Valette C, Molinier O, Le Moulec S, Barlesi F, Zalcman G, et al. Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second- or third-line treatment in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: Results of the IFCT-1103 ULTIMATE study. *Eur J Cancer* 2020;131:27–36.
29. Bilger G, Toffart AC, Darasson M, Duruisseaux M, Ulmer L, Wang P, et al. Efficacy of weekly paclitaxel-bevacizumab combination in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): AVATAX, a retrospective multicentric study. *JCO* 2021;39(15_suppl):e21086–e21086.

30. Suresh K, Naidoo J, Lin CT, Danoff S. Immune Checkpoint Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Benefits and Pulmonary Toxicities. *Chest* 2018;154(6):1416–23.
31. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2455–65.
32. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ* 2014;21(1):15–25.
33. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I Study of Single-Agent Anti-Programmed Death-1 (MDX-1106) in Refractory Solid Tumors: Safety, Clinical Activity, Pharmacodynamics, and Immunologic Correlates. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3167–75.
34. Patnaik A, Kang SP, Rasco D, Papadopoulos KP, Elassaiss-Schaap J, Beeram M, et al. Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2015;21(19):4286–93.
35. Schvartsman G, Peng SA, Bis G, Lee JJ, Benveniste MFK, Zhang J, et al. Response rates to single-agent chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017;112:90–5.
36. Park SE, Lee SH, Ahn JS, Ahn MJ, Park K, Sun JM. Increased Response Rates to Salvage Chemotherapy Administered after PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13(1):106–11.
37. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47.

38. Mhatre SK, Machado RJM, Ton TGN, Trinh H, Mazieres J, Rittmeyer A, et al. Real-World Progression-Free Survival as an Endpoint in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Replicating Atezolizumab and Docetaxel Arms of the OAK Trial Using Data Derived From Electronic Health Records [Internet]. *Epidemiology*; 2022 [cited 2022 May 5]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.05.02.22274571>
39. Costantini A, Corny J, Fallet V, Renet S, Friard S, Chouaid C, et al. Efficacy of next treatment received after nivolumab progression in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *ERJ Open Res* 2018;4(2):00120–2017.
40. Radfar S, Wang Y, Khong HT. Activated CD4+ T cells dramatically enhance chemotherapeutic tumor responses in vitro and in vivo. *J Immunol* 2009;183(10):6800–7.
41. Hilberg F, Reschke M, Hofmann M, Kraut N. P2.01-045 Nintedanib Improves Anti-Tumor Efficacy in Combination with Anti PD-1 in Syngeneic Tumor Models Sensitive and Refractory to IO Inhibition. *Journal of Thoracic Oncology* 2017;12(1):S813.
42. Yi M, Jiao D, Qin S, Chu Q, Wu K, Li A. Synergistic effect of immune checkpoint blockade and anti-angiogenesis in cancer treatment. *Mol Cancer* 2019;18(1):60.
43. Pan EY, Merl MY, Lin K. The impact of corticosteroid use during anti-PD1 treatment. *J Oncol Pharm Pract* 2020;26(4):814–22.
44. Marupudi NI, Han JE, Li KW, Renard VM, Tyler BM, Brem H. Paclitaxel: a review of adverse toxicities and novel delivery strategies. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6(5):609–21.
45. Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, Wolf SL, Burger KN, Kamal A, et al. Further data supporting that paclitaxel-associated acute pain syndrome is associated with

development of peripheral neuropathy: North Central Cancer Treatment Group trial N08C1. *Cancer* 2012;118(20):5171–8.

46. Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding. *Pharmacol Ther* 2018;182:152–60.

47. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16(11):1909–24.

VI. Supplementary data

Patient characteristics at PB initiation in overall population, in patients who received ICI immediately before PB (ICI-immed) or not (No-ICI-immed)..

	No-ICI-immed (n=86)	ICI-immed (n=49)
Age (mean ± SD)	56 ± 9	59 ± 9
Male Sex	52 (60.5)	44 (62.1)
Smoking status		
Active smoker	39 (45.4)	23 (46.9)
Former Smoker	26 (30.2)	24 (49)
Non-smokers	21 (24.4)	2 (4.1)
ECOG PS at PB initiation		
0	36 (41.9)	16 (32.7)
1	42 (48.8)	31 (63.3)
≥2	8 (9.3)	2 (4)
Histology		
Adenocarcinoma	82 (95.3)	43 (87.8)
Undifferentiated	2 (2.3)	4 (8.2)
Neuroendocrine	1 (1.2)	2 (4)
Others	1 (1.2)	0
PD-L1 expression		
<1%	13 (44.8)	16 (43.2)
1-49%	7 (24.2)	10 (27)
≥50%	9 (31)	11 (29.7)
Unknown	57	12
EGFR mutation		
Mutated	16 (20.8)	1 (2.3)
Non mutated	61 (79.2)	43 (97.7)
Unknown	9	5
ALK fusion		
Rearranged	4 (6.8)	0
Non rearranged	55 (93.2)	44 (100)
Unknown	27	5
KRAS mutation		
Mutated	25 (36.8)	22 (50)
Non mutated	43 (63.2)	22 (50)
Unknown	18	5
Line of treatment of PB combination		
Second line	12 (14)	19 (38.8)
Third line	21 (24.4)	19 (38.8)
Fourth line	25 (29.1)	9 (18.4)
≥ 5fith line	28 (32.5)	2 (4)
Metastatic sites at PB initiation		
Brain metastasis	47 (54.7)	16 (32.7)
Symptomatic brain metastasis	10 (11.6)	3 (6.1)
Bone metastasis	39 (45.4)	25 (51)
Liver metastasis	20 (23.2)	7 (14.3)
Adrenal glands metastasis	23 (26.7)	10 (20.4)

Note: Values are given in n (%) unless indicated otherwise.

ALK, Anaplastic Lymphoma Kinase; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor; PB, Paclitaxel+Bevacizumab combination; PD-L1, Programmed Death-Ligand 1; SD, Standard Deviation

AUTEUR : Nom : Ulmer

Prénom : Lucie

Date de soutenance : 13 mai 2022

Titre de la thèse : Association de paclitaxel et bevacizumab chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules non-épidermoïde métastatique préalablement exposés ou pas à l'immunothérapie

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Doctorat de médecine

DES + spécialité : DES Pneumologie

Mots-clés : cancer bronchique, chimiothérapie, immunothérapie, survie

Introduction : Le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules non-épidermoïde a considérablement changé au cours des dernières années, en raison de l'émergence des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI). Ceci conduit à reconsidérer l'efficacité des traitements déjà utilisés en deuxième ligne et au-delà, notamment les anti-angiogéniques. L'association paclitaxel et bevacizumab (PB) a montré son efficacité dans ce contexte mais n'a pas été évaluée depuis que l'immunothérapie est utilisée en 1^{ère} ligne.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique entre 2011 et 2021, incluant des patients atteints de CBNPC non-épidermoïde de stade avancé, traités par l'association PB en deuxième ligne ou au-delà. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'association PB dans ce contexte, en utilisant la SSP comme critère d'évaluation principal. Les objectifs secondaires comprenaient la comparaison de la SSP entre les patients ayant reçu un ICI immédiatement avant l'association PB et les patients n'en ayant pas reçu.

Résultats : 135 patients ont été inclus. 49 patients ont reçu un ICI immédiatement avant l'association PB et 86 n'en ont pas reçu. La SSP en vie réelle dans la population globale était de 5,0 mois (95%CI : [5,4 ; 6,6]). Le taux de réponse objective était de 30,4%, 46,9% et 20,9% chez tous les patients, les patients ayant reçu et ceux n'ayant pas reçu un ICI immédiatement avant l'association PB, respectivement. La SSP en vie réelle était significativement améliorée chez les patients recevant un ICI immédiatement avant l'association PB, avec une médiane de 8,7 mois (95%CI [6,0-10,6]), contre 5,0 mois (95%CI [3,7-5,9]) pour ceux qui n'ont pas reçu d'ICI immédiatement avant l'association PB (HR 0,65 [0,44-0,95], p=0,028). Le profil de sécurité de l'association PB était tel que déjà rapporté et était relativement similaire chez les patients déjà exposés ou non aux ICI, bien que certains EI semblent légèrement plus fréquents lorsque le PB est administré immédiatement après un ICI, comme les neuropathies périphériques, l'asthénie et l'hypertension artérielle.

Conclusion : La combinaison PB semble efficace chez les patients atteints de CBNPC non-épidermoïde de stade avancé en deuxième ligne de traitement et au-delà, surtout lorsqu'elle est administrée immédiatement après un ICI.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Asseseurs : Monsieur le Docteur Clément GAUVAIN,

Monsieur le Docteur Frédérique WALLYN

Directeurs de thèse : Monsieur le Professeur Alexis CORTOT

Monsieur le Docteur Vincent LEROY