

Le nivolumab pour le lymphome de Hodgkin classique

Première autorisation d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire pour l'hémato-oncologie

Le nivolumab (Opdivo®) est le tout premier inhibiteur de point de contrôle immunitaire à être autorisé en Suisse pour l'hémato-oncologie. Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ont déjà contribué à un changement de paradigme au niveau du traitement de diverses tumeurs solides. De nouvelles perspectives s'ouvrent désormais aussi en hématologie. L'étude Checkmate 205 a prouvé l'efficacité du nivolumab pour le lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et traitement par brentuximab vedotine.

De nombreuses tumeurs hématologiques ont une sensibilité immunologique (1). Elles sont donc tout naturellement une cible possible pour un blocage thérapeutique des points de contrôle immunitaires. En conditions physiologiques, l'activation de la voie de signalisation de mort programmée (Programmed Death 1, PD1) par ses ligands fait baisser les réactions immunitaires des lymphocytes T, protégeant les tissus sains contre les attaques immunitaires (2). Toutefois, certaines tumeurs peuvent «détourner» cette voie de signalisation de manière à assurer leur propre survie. En cas de lymphome de Hodgkin classique (LHc), des altérations chromosomiques entraînent une surexpression des ligands PD1 à la surface des cellules de Reed-Sternberg (3).

Cela peut permettre à la tumeur d'échapper aux attaques du système immunitaire (4). L'inhibition de la voie de signalisation PD1 représente donc une approche thérapeutique valide pour le LHc et a été étudiée en conséquence (1,4). Une étude de phase I avec l'inhibiteur de PD1 qu'est le nivolumab chez des patients atteints de LHc récidivant ou réfractaire a mis en évidence une réponse thérapeutique élevée (87%) avec un profil de sécurité acceptable (5). Une étude subséquente de phase II a confirmé l'utilité du traitement chez des patients ayant subi auparavant une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotine (6, 7). C'est sur la base de ces données que le premier inhibiteur de point de contrôle pour l'hématologie a pu être autorisé en Suisse (8).

sés du groupe de travail international (International Working Group) 2007.

Les critères secondaires étaient notamment la durée de la réponse objective et la part de patients présentant une rémission complète ou partielle, ainsi que la durée de la rémission. Les critères d'évaluation exploratoires étaient notamment la survie sans progression (SSP) selon l'évaluation de l'IRRC et l'évaluation de la tolérance, de la sécurité et de la qualité de vie.

Deux tiers (66,3%) des patients traités par nivolumab ont présenté une réponse objective vérifiée par l'IRRC lors d'un suivi médian de 8,9 mois. La durée évaluée par l'IRRC de la réponse objective était en médiane de 7,8 mois, la preuve d'une première réponse objective prenant en médiane 2,1 mois à établir. Neuf pour cent des patients ont présenté une rémission complète et 58% d'entre eux une rémission partielle. La durée médiane de la rémission complète évaluée par le médecin-investigateur était de 8,7 mois, celle de la rémission partielle 7,8 mois. Après 6 mois, la SSP évaluée par l'IRRC était de 76,9% et la survie globale de 98,7%.

Des événements indésirables dus au traitement ont été observés chez 89% des patients (grade 1/2: 64%, grade 3: 21%, grade 4: 4%). Les plus fréquents étaient l'épuisement (25%), les réactions à la perfusion (20%) et les éruptions cutanées ($\geq 15\%$ des patients). La neutropénie (16%) et des élévations des taux de lipases (5%) étaient les effets secondaires de grades 3 ou 4 les plus fréquents, une réaction à la perfusion étant l'effet secondaire grave dû au traitement le plus fréquent (3%). Trois patients sont décédés sans lien de causalité avec le traitement.

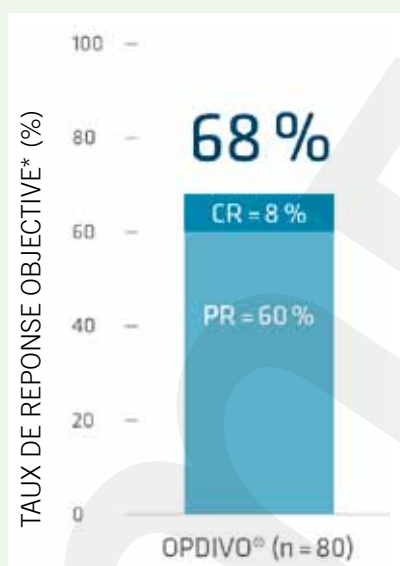


Fig. 1: part de patients présentant une réponse objective, complète ou partielle après un suivi médian de 15,4 mois selon l'IRRC (adapté d'après réf. 7)

Taux de réponse élevé sous nivolumab en cas de LHc

Jusqu'au moment de l'analyse, l'étude de phase II à groupe unique Checkmate 205 a inclus 80 patients adultes atteints de LHc récidivant – après l'échec d'une greffe de cellules souches autologue et une réponse insuffisante au traitement par brentuximab vedotine ou une récurrence subséquente (6). Le traitement consistait en l'administration de nivolumab en perfusion de 60 minutes à une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, jusqu'à la progression de la maladie, au décès, à une toxicité inacceptable ou au retrait de l'étude. Le suivi minimal prédéfini était de 6 mois.

Le critère d'évaluation primaire était la réponse objective, évaluée par le comité d'examen radiologique indépendant (Independent Radiologic Review Committee, IRRC) conformément aux critères actuali-

Les données récoltées sur la qualité de vie ont mis en évidence une amélioration constante sous le traitement

Réponse persistante après un suivi de 15,4 mois

En décembre 2016, les données de suivi de Checkmate 205 ont été présentées à l'assemblée de la société américaine d'hématologie (American Society of Hematology, ASH) (7). Au moment de l'analyse, le suivi médian était de 15,4 mois. La réponse objective évaluée par l'IRRC et la part de patients présentant une réponse complète ou partielle sont représentées à la figure 1. La durée médiane de réponse dans cette analyse avec un suivi prolongé était déjà de 13,1 mois. La durée médiane de réponse complète n'a pas été atteinte; celle de la réponse partielle était de 13,1 mois. La SSP moyenne évaluée par l'IRRC et la part de patients avec SSP après 12 mois sont représentées à la figure 2. La survie globale après 12 mois était de 94,9%.

Concernant le profil de sécurité, l'analyse de suivi de Checkmate 205 après au moins un an a donné un résultat similaire à celui de la première évaluation après un suivi minimal de 6 mois. Les effets indésirables les plus fréquents dus au traitement étaient l'épuisement (28%), les réactions à la perfusion (20%), l'arthralgie (15%) et les éruptions cutanées (15%). La neutropénie (16%) et des taux élevés de lipases (5%) ou d'aspartate aminotransférase (4%) étaient les effets secondaires de grades 3 ou 4 les plus fréquents.

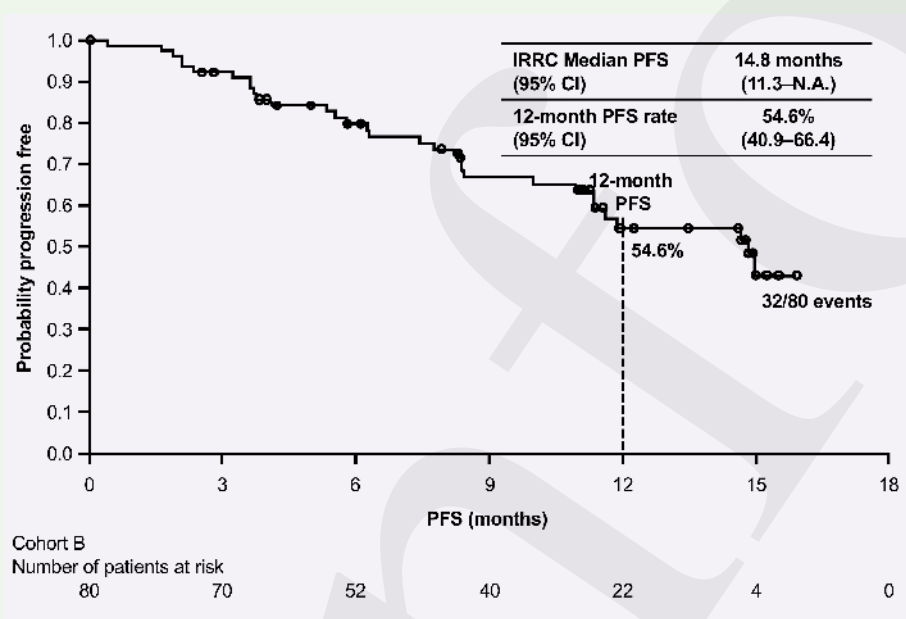


Fig. 2: SSP évaluée par l'IRRC et SSP après 12 mois (adapté d'après réf. 7)

Bilan

- Le nivolumab (Opdivo®) est le premier inhibiteur de point de contrôle immunitaire à être autorisé en Suisse pour l'hématologie.
- Le nivolumab est autorisé pour le traitement de patients adultes atteints de LHC en rechute ou réfractaire après greffe de cellules souches autologue et traitement par brentuximab vedotine (8).
- Pour cette indication, le nivolumab a présenté une réponse objective élevée de 66,3% après un suivi minimal de 6 mois (6).
- Après un suivi médian de 15,4 mois, le taux de réponse restait élevé (68%) chez ces patients ayant déjà subi des traitements intensifs, la durée médiane de la réponse étant de 13,1 mois (7).
- Le profil de tolérance et de sécurité du nivolumab correspondait aux expériences précédentes (7).
- L'autorisation du nivolumab représente un enrichissement des options thérapeutiques pour les patients atteints de LHC.

Références:

1. Armand P. Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies. *Blood* 2015;125(22):3393-400
2. Keir ME et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677-704
3. Roemer MG et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2690-7
4. Yamamoto R et al. PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive micro-environment of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008;111(6):3220-4
5. Ansell SM et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(4):311-9
6. Younes A et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1283-94
7. Timmerman J et al. CheckMate 205 Update with Minimum 12-Month Follow up: A Phase 2 Study of Nivolumab in Patients with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. ASH, 2016; Oral Presentation #1110
8. Opdivo® (nivolumab): informations professionnelles actuelles disponibles sur www.swissmedicinfo.ch

1506CH17PR00135-01_01/17

MENTIONS LÉGALES

Rapport: Dr Thomas Handschin
Rédaction: Dr Heidrun Ding
 Avec le soutien de
Bristol-Myers Squibb SA, Cham
 © Aertzeverlag **medinfo** AG, Erlenbach