

Mélanome avancé

# Avantage de survie avec le nivolumab associé à l'ipilimumab: données actuelles sur 2 ans

Dans l'étude de phase III CheckMate 067, l'association du nivolumab et de l'ipilimumab a mis en évidence chez les patients avec un mélanome avancé une survie sans progression plus longue que sous monothérapie par ipilimumab (1). Conformément à une autre analyse intermédiaire récente, l'association immuno-oncologique du traitement standard par ipilimumab utilisé jusqu'à présent est plus efficace pour ce qui est de la survie globale également (2).\*

Une meilleure compréhension de la physiopathologie des tumeurs et l'importance du système immunitaire pour le contrôle des tumeurs ont conduit au développement et à l'autorisation de différentes immunothérapies, révolutionnant ainsi le traitement du mélanome métastatique non résecable à pronostic défavorable (3). L'ipilimumab (IPI), un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4, CTLA-4) et l'anticorps monoclonal nivolumab (NIVO) font partie des traitements immuno-oncologiques disponibles dirigés contre la protéine de mort cellulaire programmée (Programmed Cell Death Protein 1, PD-1). Un allongement de la survie globale (SG) a été mise en évidence chez les patients atteints d'un mélanome avancé pour les deux substances. Les données de cette association thérapeutique NIVO+IPI sont encore plus promet-

teuses pour cette indication. Dès l'étude de phase II, l'association présentait une meilleure survie globale par rapport à la monothérapie sous IPI (4), ce qui a également été confirmé dans l'analyse intermédiaire récemment présentée de l'étude CheckMate 067 de phase III randomisée réalisée en double aveugle (2).

Dans l'étude CheckMate 067, 945 patients naïfs de traitement et atteints d'un mélanome avancé ou non résecable ont été randomisés selon un rapport 1 : 1 : 1 pour un traitement avec une association NIVO + IPI, NIVO en monothérapie ou une formulation standard (IPI en monothérapie) (2). Les critères d'évaluation primaires étaient la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) dans la population en intention de traiter. Les critères d'évaluation secondaires analysés comprenaient entre autres le taux de réponse objectif conformément aux critères RECIST (5) et le profil

de sécurité. L'étude a été réalisée uniquement aux fins de comparaison statistique de NIVO + IPI et d'IPI, les différences entre NIVO + IPI et NIVO sont donc représentées de manière uniquement descriptive dans ce qui suit.

### Après deux ans : survie globale de 64%

Après un suivi d'au moins 28 mois, la SSP sous NIVO + IPI était nettement plus longue par rapport au traitement standard utilisé jusqu'à présent (NIVO+IPI: 11,7 mois; NIVO: 6,9 mois; IPI: 2,9 mois, HR [IC à 95%] pour NIVO+IPI vs. IPI: 0,42 [0,34-0,51]). La différence significative au niveau de la SSP se reflétait dans la SG médiane (Figure 1) qui se situait à 20 mois sous IPI et qui n'a été atteinte ni sous NIVO+IPI ni sous NIVO. Le taux de SG après deux ans était le plus élevé dans le groupe NIVO+IPI avec 64% (NIVO: 59%, IPI: 45%).

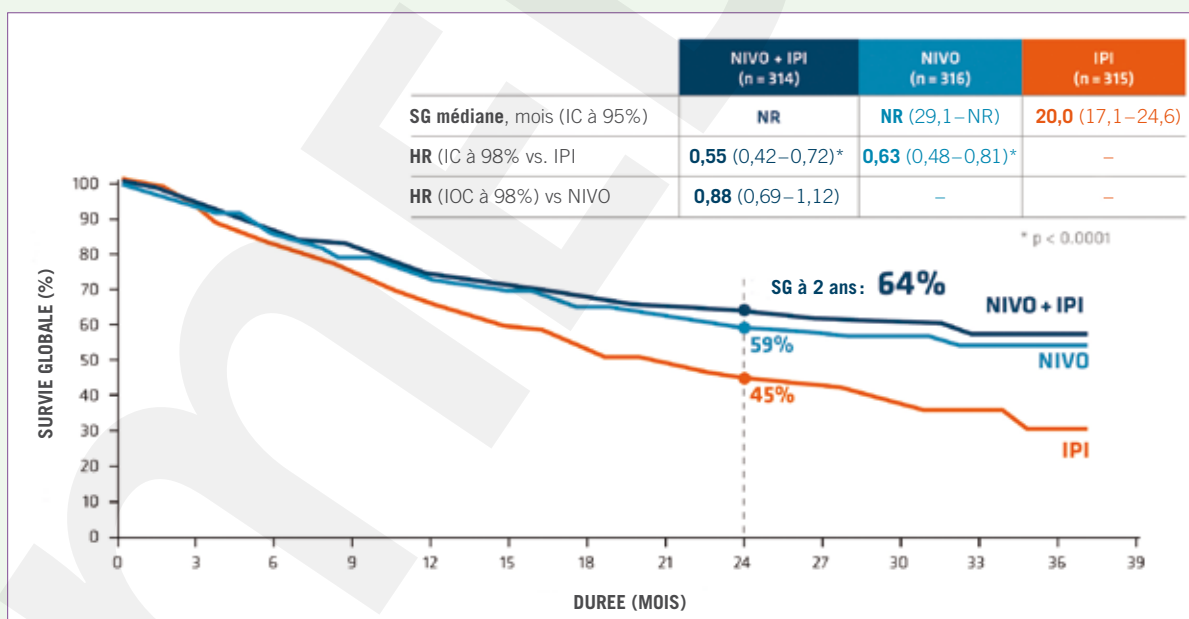


Fig. 1: Survie globale chez les patients naïfs de traitement avec mélanome avancé sous l'association thérapeutique nivolumab + ipilimumab ou nivolumab ou ipilimumab en monothérapie (adapté selon la réf. 2)

Selon le protocole, 644 décès étaient projetés jusqu'au mois 28 (Power à 99% pour mettre à jour un HR de 0,65 pour les deux bras de traitement avec NIVO par rapport à IPI). Le nombre réel de décès au moment de l'analyse était en revanche plus faible que prévu, de 28% (Power à 95% pour mettre à jour un HR de 0,65 pour les deux bras de traitement avec NIVO par rapport à IPI).

Comme avec la SG, la durée médiane de réponse sous NIVO+IPI n'a pas encore été atteinte au moment de l'analyse. Sous NIVO, elle était de 31,1 mois et sous IPI, de 18,2 mois. La valeur limite supérieure de l'intervalle de confiance n'a pas été atteinte dans les deux groupes au Cut-Off.

Le taux de réponse objective (TRO) était le plus élevé sous NIVO+IPI avec 58,9%, conformément aux attentes (NIVO 44,6%, IPI 19,0%, Tableau 1). Le modèle de réponse (Best Overall Response) dans les 3 groupes de traitement est représenté dans le Tableau 1.

### Tous les sous-groupes cliniquement pertinents en profitent

Les résultats ont été également évalués pour les sous-groupes cliniquement pertinents. Différentes valeurs LDH en faisaient entre autres partie ( $\leq$ ULN,  $>$ ULN ou  $>2x$  ULN), âge ( $<65$  ou  $\geq 65$  ans), statut BRAF (mutation ou type sauvage) et niveau d'expression PD-L1 ( $<5\%$  ou  $\geq 5\%$ ). Dans ces sous-populations également, les patients ont profité de l'association thérapeutique NIVO et IPI, et ce tant au plan de la SSP qu'au plan de la SG.

Il faut souligner l'efficacité de l'association indépendamment du statut BRAF. Les patients avec mutations BRAF sous NIVO+IPI ont affiché une SG de 71% après 24 mois contre 61% dans le groupe au statut BRAF type sauvage.

### Aucun nouveau signal de sécurité

Avec un suivi supplémentaire de 19 mois, le profil de sécurité de l'association thérapeu-

	NIVO+IPI (n=314)	NIVO (n=316)	IPI (n=315)
TRO*, % (IC à 95%)	58,9 (53,3–64,4)	44,6 (39,1–50,3)	19,0 (14,9–23,8)
Meilleure réponse globale (Best Overall Response), %			
Réponse complète	17,2	14,9	4,4
Réponse partielle	41,7	29,7	14,6
Maladie stable (Stable Disease, SD)	11,5	9,8	21,3
Maladie progressive	23,6	38,6	51,1
Inconnu	6,1	7,0	8,6
Durée médiane de la réponse en mois (IC à 95%)	n.a. (n.a.–n.a.)	31,1 (31,1–n.a.)	18,2 (8,3–n.a.)

\* Selon RECIST v1.1; n.a. =non atteint

**Tab. 1: Modèle de réponse sous l'association nivolumab + ipilimumab ou nivolumab ou ipilimumab en monothérapie chez les patients naïfs de traitement atteints d'un mélanome avancé (adapté selon la réf. 2)**

tique NIVO+IPI correspondait aux attentes et aux résultats qui avaient été publiés auparavant dans l'étude CheckMate 067 (1). La plupart des effets indésirables étaient maîtrisables et réglés dans les 3–4 semaines (2). La réponse favorable des patients ayant interrompu le traitement NIVO+IPI en raison d'effets indésirables était remarquable. Le TRO était de 70,7%, la SG médiane n'a pas non plus été atteinte dans cette cohorte.

### Après deux ans : majorité des patients sans traitement ultérieur

La majorité des patients (65,8%) ne suivait pas de traitement ultérieur après deux ans si l'association thérapeutique NIVO+IPI avait été administrée en première intention. En revanche, les chiffres étaient de 53,8% chez les patients du groupe NIVO et de seulement 24,7% chez ceux du groupe IPI. La durée médiane jusqu'au démarrage d'un traitement ultérieur systémique n'a pas été atteinte sous NIVO+IPI avant le Cut-off; elle était de 26,8 mois sous NIVO et de 8,5 mois sous IPI.

## CONCLUSION

- CheckMate 067 est la première étude de phase III où la survie globale sous l'association thérapeutique nivolumab+ipilimumab a été comparée au traitement standard sous ipilimumab chez les patients naïfs de traitement atteints de mélanome avancé.
- L'association nivolumab+ipilimumab s'est avérée plus efficace que le traitement standard sous ipilimumab pour ce qui est de la SG et du SSP après 2 ans.
- Les bénéfices de l'association thérapeutique étaient également évidents dans les sous-groupes cliniquement importants.
- Le profil de sécurité de l'association correspondait aux attentes, aucun signal de sécurité n'a été observé par rapport aux analyses précédentes.

### Références:

1. Larkin J et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.
2. Larkin J et al. Overall Survival Results From a Phase III Trial of Nivolumab Combined With Ipilimumab in Treatment-naïve Patients With Advanced Melanoma (CheckMate 067). Oral Presentation, AACR 2017, Washington, DC.
3. Franklin C et al. Immunotherapy in melanoma: Recent advances and future directions. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(3):604-11.
4. Hodi FS et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1558-68.
5. Eisenhauer EA et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.

## MENTIONS LEGALES

**Rapport:** Dr Thomas Handschin

**Rédaction:** Dr Heidrun Ding

Avec le soutien de **Bristol-Myers Squibb SA**, Cham  
© Aertzeverlag **medinfo AG**, Erlenbach