

La combinaison du Relatlimab et du Nivolumab est-elle plus efficace que le Nivolumab seul en traitement du mélanome avancé ?



Nicolas Caudrelier, R1

Louis Deschênes, R1

Amélie Gilbert-Falardeau, R1

Discipline médicale et milieu de formation :

Dermatologie

Révisé par :

D^{re} Hélène Veillette

D^r Michel Cauchon

Contribution à la prise de décision clinique

Cet essai clinique randomisé financé par l'industrie, de bonne qualité méthodologique démontre la supériorité de la combinaison Relatlimab-Nivolumab comparativement au Nivolumab seul chez les patients avec mélanome métastatique non traité ou non résecable. La comparaison entre la combinaison Relatlimab-Nivolumab et la combinaison Ipilimumab-Nivolumab demeure toutefois nécessaire pour réellement changer la pratique.

Référence de l'article

Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, et coll. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. Janvier 2022 ; 386(1) : 24-34.

Adresse de l'article via Pubmed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34986285/>

Résumé structuré

Objectifs

Évaluer l'efficacité et l'innocuité de la combinaison Relatlimab et Nivolumab par rapport à l'efficacité du Nivolumab seul dans le traitement du mélanome métastatique ou non résecable, en traitement de première intention.

Conception

Essai clinique randomisé à double insu.

Contexte de soins

111 sites en Amérique du Nord, Amérique centrale, Amérique du Sud, Europe, Australie et Nouvelle-Zélande.

Participants

Les critères d'éligibilité étaient : être âgé de 12 ans et plus, avoir un mélanome non traité non résecable de stade III ou IV, avoir une maladie mesurable par la méthode RECIST 1.1, avoir une évaluation de l'expression de LAG-3 et PD-L1 dans les tissus tumoraux, et avoir un ECOG ≤ 1 . Les patients ayant déjà reçu un traitement adjuvant ou néo-adjuvant contenant un inhibiteur PD-1, CTLA-4, BRAF ou MEK étaient éligibles si le traitement avait été terminé au moins six mois avant la date de la progression. Les patients ayant déjà reçu un traitement avec de l'Interféron étaient éligibles si leur dernière dose avait été reçue au moins six semaines avant la randomisation.

Les principaux critères d'exclusion étaient : avoir un mélanome uvéal, et avoir des métastases cérébrales ou leptoméningées actives et non traitées.

Interventions

Les 714 patients étaient assignés de façon aléatoire selon un ratio 1:1 pour recevoir une combinaison de Relatlimab et Nivolumab ou le Nivolumab seul. Les 355 patients du groupe Relatlimab-Nivolumab recevaient 160 mg de Relatlimab et 480 mg de

Nivolumab IV en 1 heure toutes les 4 semaines. Les 359 patients du groupe Nivolumab seuls recevaient 480 mg de Nivolumab IV en 1 heure toutes les 4 semaines.

Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie, des effets secondaires inacceptables ou le retrait du consentement à participer à l'étude.

Le suivi médian a été de 13,2 mois.

Critères de jugement primaires et secondaires

Le critère de jugement primaire était la survie sans progression.

Les critères secondaires étaient : la survie globale et la réponse objective, mesurée à partir de la méthode RECIST 1.1 et les effets secondaires.

Deux critères de jugement exploratoires ont également été évalués. Le premier était la survie sans progression dans des sous-groupes pré-spécifiés. Le deuxième était la mesure de la qualité de vie chez les participants, en se basant sur deux questionnaires : Le "Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma" (FACT-M) et le "EuroQol Group 5-dimension, 3-level" (EQ-5D-3L).

Résultats

En ce qui a trait au critère de jugement primaire, le groupe Relatlimab-Nivolumab a eu une survie médiane sans progression de 10,1 mois (Intervalle de confiance (IC) 95% : 6,4 - 15,7) comparativement à 4,6 mois dans le groupe Nivolumab seul (IC 95% : 3,4 - 5,6).

47,7% du groupe Relatlimab-Nivolumab (IC 95% : 41,8 - 53,2) a survécu sans progression à 12 mois comparativement à 36,0% pour le groupe Nivolumab seul (IC 95% : 30,5 - 41,6).

Pour ce qui est des critères de jugement exploratoires, les résultats de survie médiane sans progression ont été comptabilisés pour les patients selon l'expression de LAG-3. Pour ceux exprimant LAG-3 à au moins 1%, la survie dans le groupe Relatlimab-Nivolumab a été de 12,58 mois (IC 95% : 6,67 - 23,10) alors que celle du groupe Nivolumab seul a été de 4,76 mois (IC 95% : 4,47 - 8,61). Pour ceux exprimant LAG-3 à moins de 1%, la survie dans le groupe Relatlimab-Nivolumab a été de 4,83 mois (IC 95% : 2,86 - 10,05) et celle du groupe Nivolumab seul a été de 2,79 mois (IC 95% : 2,79 - 4,63). Le RR pour la progression ou le décès a été de 0,78 (IC 95% : 0,54 - 1,15).

La survie médiane sans progression a aussi été mesurée selon l'expression de PD-L1. Pour ceux exprimant PD-L1 à au moins 1%, la survie dans le groupe Relatlimab-Nivolumab a été de 15,7 mois (IC 95% : 10,1 - 25,8) et celle du groupe Nivolumab seul a été de 14,7 mois (IC 95% : 5,1 - pas atteint). Le RR pour la progression ou le décès a été de 0,95 (IC 95% : 0,68 - 1,33). Pour ceux exprimant PD-L1 à moins de 1%, la survie

dans le groupe Relatlimab-Nivolumab a été de 6,4 mois (IC 95% : 4,6 - 11,8) et celle du groupe Nivolumab seul a été de 2,9 mois (IC 95% : 2,8 - 4,5).

La survie médiane sans progression a finalement été mesurée selon le statut de mutation BRAF. Pour ceux exprimant BRAF muté, la survie dans le groupe Relatlimab-Nivolumab a été de 10,1 mois (IC 95% : 4,6 - 23,1) et celle du groupe Nivolumab seul a été de 4,6 mois (IC 95% : 3,0 - 6,5). Pour ceux exprimant BRAF non muté, la survie dans le groupe Relatlimab-Nivolumab a été de 10,1 mois (IC 95% : 5,9 - 17,0) et celle du groupe Nivolumab seul a été de 4,6 mois (IC 95% : 2,9 - 6,6).

En ce qui a trait à l'exposition et à la sécurité, la durée médiane de traitement a été de 5,6 mois avec le Relatlimab-Nivolumab et de 4,9 mois avec le Nivolumab seul. La durée médiane du traitement avant sa discontinuation a été de 8,3 mois (IC 95% : 6,5 - 11,0) pour le groupe combiné et de 6,5 mois (IC 95% : 5,5 - 9,2) pour le Nivolumab seul. Les effets secondaires de grade 3 ou 4 sont survenus dans 18,9 % pour la combinaison de traitements et dans 9,7% pour le traitement seul. Les effets secondaires qui ont mené à la discontinuation sont survenus chez 14,6 % des patients avec Relatlimab-Nivolumab et chez 6,7 % des patients avec le Nivolumab seul.

Finalement, pour ce qui est de la qualité de vie des patients, celle-ci est restée stable dans le temps, et ce, peu importe le groupe de traitement.

Conclusion des auteurs de l'étude

Les résultats de l'étude permettent de supporter l'utilisation d'une double immunothérapie et d'établir la combinaison de traitements Relatlimab-Nivolumab comme une option pour traiter les mélanomes non résecables de stade III ou IV.

Commentaires

Pertinence de l'étude

L'incidence du mélanome a augmenté mondialement dans les quatre dernières décennies et il se classe maintenant au 7^e rang des nouveaux cancers diagnostiqués chez les deux sexes. Il s'agit d'un cancer de plus en plus prévalent autant dans la population plus âgée que chez les jeunes adultes (15-29 ans), où il se classe au 4^e rang des nouveaux cancers diagnostiqués (1,2). Dans la dernière décennie, plusieurs nouvelles thérapies ont été approuvées pour le mélanome, dont les inhibiteurs du point de contrôle. On compte dans cette catégorie les anticorps anti-CTLA-4 (ex : Ipilimumab) ainsi que les anticorps anti-PD-1 (ex : Nivolumab, Pembrolizumab). La combinaison Nivolumab-Ipilimumab a démontré sa supériorité par rapport au Nivolumab seul pour le traitement des mélanomes avancés, mais l'ajout d'un autre inhibiteur du point de contrôle en combinaison serait pertinent dans l'arsenal thérapeutique actuel (3).

Critique de la méthodologie

Il s'agit d'un essai clinique randomisé à double aveugle. La randomisation a été effectuée avec un ratio 1:1.

Cet essai clinique comprenait une étude d'intérim après la phase 2 pour déterminer si le risque relatif de la survie sans progression avait atteint le seuil de 0,8 ou moins. Ce seuil a été atteint (sans que les investigateurs et les investisseurs en soient informés) et l'étude a continué en phase 3. Il a été estimé que pour l'analyse finale, au moins 365 évènements de progression ou de décès seraient suffisants pour une puissance de 85% à détecter un risque relatif de 0,73, avec une erreur de type I de 5%.

Les participants des deux groupes étaient globalement comparables sur les caractéristiques étudiées. Dans le groupe Relatlimab-Nivolumab, moins de patients avaient une maladie de stade M1a ou M1b, davantage avaient une maladie de stage M1c, et une proportion plus importante avait au moins 3 sites avec au moins 1 lésion. Étant donné que les patients du groupe du traitement combiné avaient des maladies un peu plus avancées, les résultats pourraient sous-estimer l'effet de la combinaison Relatlimab-Nivolumab contre le Nivolumab.

En ce qui concerne la mesure des résultats, l'évaluation de la survie sans progression et de la réponse tumorale a été évaluée selon la méthode RECIST 1.1, qui consiste en un moyen standardisé de mesurer la réponse d'une tumeur à un traitement. (4) L'examen était indépendant et effectué à l'aveugle. Il était fait dans les deux groupes étudiés à 12 semaines, puis toutes les 8 semaines jusqu'à 52 semaines, et ensuite toutes les 12 semaines jusqu'à la progression ou la fin du traitement. L'évaluation de la qualité de vie était réalisée par deux questionnaires standardisés (FACT-M, EQ-5D-3L). Les effets secondaires étaient évalués en continu pendant l'essai clinique et au moins 100 jours après la fin du traitement, et étaient notés selon la National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0.

Les résultats de l'issue primaire sont cliniquement et statistiquement significatifs. En effet, la survie sans progression dans le groupe Relatlimab-Nivolumab est de 10,1 mois comparativement à 4,6 mois dans le groupe Nivolumab seul, avec un risque relatif de 0,75 (P=0,006). La survie sans progression s'est aussi avérée supérieure avec le Relatlimab-Nivolumab dans plusieurs sous-groupes, notamment peu importe l'expression de LAG-3, peu importe le statut de la mutation BRAF, et chez les patients avec une expression de PD-L1 de moins de 1% (mais similaire au Nivolumab seul quand le PD-L1 est de 1% ou plus).

Par contre, les effets secondaires de grade 3 ou 4 sont presque deux fois plus fréquents dans le groupe Relatlimab-Nivolumab que le groupe Nivolumab (18,9 % contre 9,7%). Les arrêts du traitement dus aux effets secondaires sont aussi plus fréquents dans le groupe du traitement combiné à 14,6% que dans le groupe Nivolumab seul. Bien que les deux groupes avaient une évaluation de la qualité de vie comparable, cette proportion plus importante d'effets indésirables sévères est à prendre au sérieux et seraient à mentionner aux patients afin qu'ils prennent une décision éclairée.

En ce qui concerne la validité externe des résultats, les participants étaient en moyenne âgés de 63 ans (les âges allant de 20 à 94 ans) et 41,7% étaient des femmes, ce qui est attendu sachant que ce cancer touche davantage les hommes et qu'il peut atteindre les patients de tout âge. Les participants étaient recrutés dans 111 sites aux Amériques, Europe et Océanie, mais nous ne savons pas si certains sites ont pu recruter une proportion plus importante de patients que d'autres. Nous notons également qu'aucun patient n'avait été recruté en Asie ou en Afrique, mais cela concorde avec une prévalence plus faible de mélanome dans ces régions.

Financement de l'étude

L'étude a été financée par Bristol-Myers Squibb (BMS). L'étude a été conçue par Bristol-Myers Squibb et le comité directeur de l'étude. Les données de l'étude ont également été colligées par BMS et analysées en collaboration avec les auteurs. Finalement, BMS a financé les services d'assistance éditoriale et de rédaction médicale professionnelle pour une version antérieure du manuscrit. Il y a donc des conflits d'intérêt potentiels, étant donné le fait que BMS produit à la fois le Nivolumab et le Relatlimab.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

La supériorité de l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie pour le mélanome métastatique est déjà ancré dans la culture médicale actuelle (8). Par rapport à l'immunothérapie, une méta-analyse de 2017 a démontré la supériorité de la combinaison Nivolumab-Ipilimumab et du Nivolumab en monothérapie en lien avec la survie sans progression pour le mélanome avancé (4,5).

L'essai clinique randomisé CheckMate 067 a démontré un bénéfice supplémentaire de la thérapie combinée Nivolumab-Ipilimumab par rapport à une monothérapie sur la survie sans progression à 4 ans (6).

Références

1. Association canadienne de dermatologie. *Maladies de la peau: le mélanome*. [en ligne]. <https://dermatology.ca/fr/patients-et-grand-public/peau/le-melanome/> [page consulté le 12 juin 2022].
2. Up-To-Date. *Overview of the management of advanced cutaneous melanoma*. [en ligne]. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-advanced-cutaneous-melanoma?search=m%C3%A9lanome&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3 [page consultée le 12 juin 2022].
3. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., & Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 45(2), 228–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
4. Pyo JS, Kang G. Immunotherapy in advanced melanoma: a network meta-analysis. *Immunotherapy*. 2017 May;9(6):471-479. doi: 10.2217/imt-2016-0143. PMID: 28472905.

5. Hao C, Tian J, Liu H, Li F, Niu H, Zhu B. Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 combined with anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(26):e7325. doi: 10.1097/MD.00000000000007325. PMID: 28658143; PMCID: PMC5500065.
6. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hill A, Hogg D, Marquez-Rodas I, Jiang J, Rizzo J, Larkin J, Wolchok JD. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):1480-1492. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9. Epub 2018 Oct 22. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):e668. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):e581. PMID: 30361170.

Disclaimer:

All content is provided for information and education and not as a substitute for the advice of a physician. CMA Impact Inc. assumes no responsibility or liability arising from any error or omission or from the use of any information contained herein.