

À PROPOS DE L'AUTEUR



John Kuruvilla, MD, FRCPC

Le Dr John Kuruvilla est professeur de médecine à l'Université de Toronto et hématologue au Département d'oncologie médicale et d'hématologie au Princess Margaret Cancer Center de Toronto. Il est membre des programmes de lymphome, de greffe autologue et de thérapie de cellules effectrices immunitaires. Les champs d'intérêt en recherche du Dr Kuruvilla sont : le développement de nouveaux agents thérapeutiques dans les lymphopathies malignes et l'intégration de la recherche translationnelle dans les essais cliniques. Il est coprésident du volet lymphome au sein du Canadian Cancer Trials Group (CCTG), de même que président du comité consultatif scientifique de Lymphome Canada.

L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE LYMPHOME DE HODGKIN : RÔLE ACTUEL ET ÉVOLUTION

Introduction

Le lymphome de Hodgkin classique (LHc) est une forme de cancer très guérissable, chez la majorité des patients qui reçoivent le traitement standard de première intention¹. Plusieurs patients auront une seconde chance de guérison lors de la première progression, avec l'utilisation d'approches qui intègrent la chimiothérapie à haute dose et l'autogreffe de cellules souches (AGCS). Dans le contexte non curatif, un groupe de patients (y compris les patients avec un âge avancé et des comorbidités qui empêchent les approches thérapeutiques standards, et ceux dont le lymphome persiste malgré les traitements) sera traité avec une visée palliative. Bien que ces patients disposaient d'options limitées dans le passé^{2,3}, de nouvelles thérapies sont rapidement devenues un traitement standard dans ce contexte. Les anticorps qui ciblent le CD30 (le conjugué anticorps-médicament brentuximab védotine [BV]) et les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire du PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) sont désormais des traitements standards approuvés pour les patients, au-delà de la deuxième ligne de traitement. La biologie du PD-1 s'avère particulièrement pertinente dans le LHc et fournit une solide justification clinique pour évaluer ces agents dans cette néoplasie⁴. Les cliniciens au Canada disposent maintenant de plusieurs choix lorsqu'ils prennent des

décisions de traitement chez les patients atteints d'un LHc récidivant ou réfractaire (LHc-RR). Des essais prospectifs déterminent actuellement le rôle des anticorps ciblant le PD-1 dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Rôle actuel de l'immunothérapie dans le LHc : maladie récidivante et réfractaire

Le nivolumab et le pembrolizumab sont actuellement tous deux approuvés par Santé Canada pour le traitement du LHc-RR et leur remboursement pour cette indication est largement disponible dans tout le pays. Les deux agents ont d'abord été évalués dans des essais de phase I, qui ont démontré une excellente efficacité et un profil d'innocuité favorable^{5,6}. Ces résultats initiaux ont été suivis par des essais de phase II qui incluaient plusieurs cohortes différentes de patients.

L'étude CHECKMATE-205 a évalué le nivolumab dans trois cohortes de patients qui ont progressé suite à une AGCS, représentant un total de 243 patients⁷⁻¹⁰. Les cohortes comprenaient des patients atteints de LH qui n'avaient pas reçu de BV, des patients post-AGCS et traités ultérieurement avec BV, et des patients ayant progressé suite au BV à tout moment au cours de leur maladie. Le traitement dicté selon le protocole était le nivolumab à

Caractéristiques des patients et résultats clés Résultats et données d'innocuité	Nivolumab	Pembrolizumab
Nom de l'essai/code	CheckMate-205	KEYNOTE-087
Emplacement	Europe, Amérique du Nord	Europe, Amérique du Nord, Israël, Australie, Japon
Posologie	3 mg/kg toutes les 2 semaines	200 mg toutes les 3 semaines
Durée du traitement	Jusqu'à PM ou toxicité inacceptable§	Jusqu'à PM ou toxicité inacceptable ou décision du chercheur ou un max. de 24 mois ¶
Traitement au-delà de la progression	Accepté selon le protocole initial amendement (voir texte)	Permis si patients cliniquement stable avec l'accord du chercheur et du commanditaire
Critères d'inclusion	3 scénarios cliniques différents (bras A, B, C), toujours suite à AGCS et après BV dans les bras B, et en partie, C	3 scénarios cliniques différents (cohortes 1, 2, 3) suite à AGCS (cohortes 1, 3) et après BV (cohortes 1, 2, et en partie, 3)
Paramètre principal	TRG par CEI	TRG par CEI et innocuité
Patients (n)	243	210
Âge (médian [plage])	34 (26 à 46) †	35 (18 à 76)
Âge ≥ 65 ans (%)	6 §§	8,6
ECOG SP 0 à 1 (%)	100	100
Lignes antérieures de Tx (médiane [plage])	4 (3 à 5) †	4 (1 à 12)
≥ 3 lignes antérieures de Tx (%)	85	87
Non admissible à AGCS (%)	0	39
AGCS antérieure (%)	100	61
BV antérieur (%)	74	83
Suivi médian (mois)	33,0	27,6
TRG par CEI (%)	71	72
Taux de RC par CEI (%)	21	28
Survie sans progression (SSP)	15 m. (médiane)	13.7 m. (médiane)
Durée de la réponse	18 m. (médiane) ††	16,5 m. (médiane) ††
Survie globale	~ 87 à 88 % à 2 ans	90,9 % à 2 ans
Arrêt du traitement (nombre de patient [%])	26 (11 %)‡	14 (6,7 %)‡
Toxicités		
EILT chez ≥ 10% des patients	Éruption cutanée, fatigue, diarrhée, nausée, RLP	Éruption cutanée, fatigue, hypothyroïdie, pyrexie
EILT grades 3/4 chez ≥ 2% des patients	lipase elevations, neutropenia, ALT elevations	neutropénie
EILT d'intérêt particulier	hypothyroïdie/thyroïdite (12 %), pneumonite (4 %), hyperthyroïdie (2 %) aucun grades 3/4, éruption cutanée 9 %, hépatite 5 % (4 % grades 3/4)	hypothyroïdie (16 %), pneumonite (5 %), hyperthyroïdie (4 %), aucun grades 3/4

Tableau 1. Comparaison des caractéristiques des patients et des résultats globaux pour nivolumab et pembrolizumab dans les essais de phase II en LHC-RR; adapté de Vassilakopoulos et coll., 2019

CEI = comité d'examen indépendant; EILT = effets indésirables liés au traitement; m. = mois; PM: progression de la maladie; RLP = réactions liées à la perfusion; s.o. = sans objet; Tx = traitement

REMARQUE : Les comparaisons entre nivo/pembro ne sont pas significatives parce que les critères d'inclusion et la durée des suivis sont très différents. Même les toxicités sont difficiles à comparer en raison de la durée du suivi qui est très différente.

§ Dans le bras C seulement, les patients devaient cesser le nivolumab après un an en présence d'une RC persistante et le traitement pouvait être repris en cas de rechute jusqu'à deux ans après la dernière dose; ¶ Les patients avec une RC pouvaient cesser le traitement après au moins six mois et 2 doses suivant la RC; † Les nombres entre parenthèses sont des écarts interquantiles (EIQ); †† La durée médiane de la réponse pour les RC c. RP : 32 mois pour le nivolumab c. 13 mois pour le pembrolizumab; ‡ Causes les plus fréquentes; Nivolumab : EI à médiation immunitaire comprenaient la pneumonite (2 %) et l'hépatite auto-immune (1 %); Pembrolizumab : Pneumonite (3 %), RLP (1 %), cas uniques de EI à médiation cellulaire variés.

3 mg/kg par voie intraveineuse, toutes les 2 semaines, jusqu'à la progression de la maladie ou toxicités. Les patients d'une cohorte (BV avant et/ou après l'AGCS) pouvaient interrompre le traitement après 1 an, en présence de réponse complète (RC) persistante et pouvaient reprendre le traitement s'ils rechutaient dans les 2 ans suivant la dernière dose. Le taux de réponse global (TRG) était de 69 % (IC à 95 % : 63 à 75) et se situait entre 65 à 73 % dans chaque cohorte, tandis que le taux de RC était de 16 %. La survie sans progression (SSP) médiane pour tous les patients était de 14,7 mois (IC à 95 % : 11,3 à 18,5 mois). Les effets indésirables (EI) graves liés au traitement les plus fréquents comprenaient : les réactions liées à la perfusion (2 %), la pneumonite (1 %), la pneumonie (1 %), l'épanchement pleural (1 %) et la fièvre (1 %). Les EI à médiation immunitaire les plus fréquents comprenaient : l'hypothyroïdie/thyroïdite (12 %; tous de grade 1 ou 2) et l'éruption cutanée (9 %, dont 4 cas de grade 3), alors que la pneumonite n'était que de 4 % (aucun événement de grade 3 ou 4).

L'étude de phase II à un bras KEYNOTE-087, a examiné l'efficacité du pembrolizumab dans une cohorte multiple comprenant des patients en rechute après une AGCS (avec ou sans exposition au BV) ou présentant une maladie réfractaire à la chimiothérapie¹¹. Pembrolizumab a été administré avec une dose fixe de 200 mg i.v. toutes les 3 semaines et pour une durée fixe allant jusqu'à 2 ans. Le TRG était de 71,9 % (IC à 95 % : 65,3 à 77,9 %) et le taux de RC était de 26,7 %. La SSP médiane était de 13,7 mois (IC à 95 % : 11,1 à 17,0)¹². Les EI liés au traitement de grade 3 les plus fréquents étaient la neutropénie et la diarrhée. Les EI à médiation immunitaire les plus fréquents étaient l'hypothyroïdie (15,7 %), la pneumonite (4,8 %; aucun de grade 3 ou plus) et l'hyperthyroïdie (3,8 %). Des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez 5,2 % des patients. La qualité de vie et les résultats rapportés par les patients ont également été étudiés. Les patients ont signalé une amélioration des scores sur les échelles fonctionnelles et symptomatiques du questionnaire QLQ-C30, à 12 et 24 semaines de traitement, et ce, dans toutes les cohortes¹³.

Les études CHECKMATE et KEYNOTE en LHc-RR démontrent un bénéfice constant avec une efficacité et une innocuité favorables, mais il est important de mettre en lumière quelques différences clés entre les études (Tableau 1). KEYNOTE-087 a recruté une cohorte de patients qui avaient subi une AGCS, alors que CHECKMATE n'a inclus que des patients ayant échoué à l'AGCS. Les études CHECKMATE ont généralement poursuivi le traitement jusqu'à la progression (dans une cohorte, on a permis d'arrêter le traitement si le patient maintenait une RC pour au moins un an), alors que les études KEYNOTE ont limité le traitement à deux ans. L'administration du traitement se faisait toutes les deux semaines avec nivolumab dans

l'étude CHECKMATE et à toutes les trois semaines avec pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE. Des études supplémentaires dans d'autres tumeurs malignes ont démontré que la posologie peut être étendue à une fois toutes les 4 semaines avec nivolumab (400 mg par dose) et toutes les 6 semaines avec pembrolizumab (400 mg par dose). Les cliniciens doivent prendre en considération ces différences d'intervalles dans la posologie lorsqu'ils choisissent un anticorps spécifique pour un patient donné.

Des essais de confirmation de phase III ont été réalisés pour les deux anticorps. Malheureusement, CHECKMATE-812 (NCT03138499), qui évaluait nivolumab en association avec brentuximab védotine contre un bras contrôle BV en monothérapie, a été interrompu prématurément en raison d'un recrutement insuffisant. En revanche, KEYNOTE-204 a évalué pembrolizumab chez des patients atteints d'un LHc-RR qui avaient rechuté suite à une AGCS ou qui étaient non admissibles à une AGCS. Les patients recevaient soit pembrolizumab (200 mg i.v.) ou BV (1,8 mg/kg) toutes les 3 semaines pour 35 cycles ou jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les résultats d'efficacité ont été rapportés et indiquent que le pembrolizumab a démontré une amélioration de la SSP par rapport au BV (RRI : 0,65, IC : 0,48 à 0,88 $p = 0,0027$, SSP médiane : 13,2 contre 8,3 mois). L'analyse de la survie globale est basée sur les événements et les résultats sont à venir. Le taux de réponse global (TRG) pour pembrolizumab était de 65,6 % (RC de 25 %) et de 54,2 % (RC de 24 %) pour le BV, mais n'a pas atteint le seuil statistique prédéfini de supériorité. La qualité de vie a également été évaluée de façon prospective et rapportée¹⁴. Les échelles EORTC QLQ-C30 et EuroQoL EQ5D ont été utilisées et ont démontré une amélioration des scores de qualité de vie avec le pembrolizumab par rapport à une détérioration des scores avec le BV.

Les résultats de l'étude KEYNOTE-204 laissent présager un nouveau standard de soins pour les patients atteints de LHc-RR qui ont rechuté suite à une AGCS ou qui sont non admissibles à la greffe. Le pembrolizumab a montré une efficacité et une qualité de vie favorables par rapport au BV dans cette population de patients, ce qui vient renforcer l'utilisation de la thérapie à base d'anticorps anti-PD-1 comme l'option préférée. Le potentiel de l'association de BV et d'anticorps anti-PD-1 présente un intérêt clinique important, mais qui demeure à ce jour sans réponse en raison des difficultés de recrutement associées à CHECKMATE-812. Si l'on accepte que les patients au Canada recevront sans doute plus fréquemment le BV tôt dans le cours de leur maladie (soit en traitement de première intention basé sur les résultats de l'étude ECHELON-1 ou en traitement d'entretien après l'AGCS selon les résultats de l'étude AETHERA)^{15,16}, l'utilisation des anticorps de point de contrôle dans le LHc-RR est un traitement standard bien établi. Les cliniciens disposent

maintenant d'un essai contrôlé randomisé positif et de deux larges essais de phase II pour guider leur pratique au Canada.

Évolution du rôle de l'immunothérapie dans le LHc : maladie curable

Les essais cliniques qui permettront de faire la lumière sur le rôle curatif du nivolumab et du pembrolizumab, sont en cours. Des essais de phase I et II ont évalué les deux anticorps en association comme traitement à visée curative de première et de deuxième intention. Les études publiées qui utilisaient ces agents thérapeutiques se sont largement concentrées sur des patients plus jeunes ou sur des patients qui recevaient un traitement de sauvetage en vue d'une AGCS.

Des études sur le traitement de sauvetage avec le nivolumab ont été publiées pour évaluer son association avec les chimiothérapies BV ou ICE (ifosfamide, carboplatine et l'étoposide donné séquentiellement après le nivolumab en monothérapie et en association avec le nivolumab)^{17,18}. Ces essais mettent en évidence des TRG (85 à 95 %) et des taux RC (65 à 90 %) favorables et qui semblent se comparer avantageusement aux taux de TRG et de RC de la chimiothérapie traditionnelle¹⁹. Les cliniciens doivent se rappeler les résultats historiques obtenus avec les schémas thérapeutiques tels que le GDP (gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine) dans l'essai de phase II expérimenté avec Canada, où des mesures de résultats plus anciennes et d'imagerie par tomographie (et non le TEP-TDM) ont été utilisées²⁰. Des études semblables sont en cours avec le pembrolizumab, dont la publication d'un essai à un bras décrivant son association avec le GVD (gemcitabine, vinorelbine et la doxorubicine liposomale). Un impressionnant taux de RC de 92 % a été observé chez les patients qui ont répondu après 2 cycles de traitement.²¹ L'interprétation de ces études est difficile étant donné l'absence d'un bras contrôle randomisé. Le Canadian Cancer Trials Group (CCTG) recrute actuellement pour un essai de phase II randomisé, évaluant le pembrolizumab et le brentuximab vedotine comparativement au GDP, suivi d'une chimiothérapie à haute dose et d'une AGCS, auprès de LHc-RR.

En première ligne de traitement, les associations d'anticorps anti-PD-1 ont été évaluées en combinaison avec l'AVD (doxorubicine, vinblastine et dacarbazine). Le nivolumab a été évalué dans la maladie précoce, localisée et défavorable par le German Hodgkin Study Group (GHSg), et en maladie avancée dans une étude commanditée par l'industrie^{22,23}. Les deux études ont démontré la faisabilité de l'association nivolumab-AVD dans ces contextes. Actuellement, une étude du North American Intergroup évalue le nivolumab-AVD en comparaison au BV-AVD, dans un large essai de phase III (NCT03907488). Le pembrolizumab a également

été examiné dans un essai de faisabilité de phase II à un seul bras, avec 3 cycles de pembrolizumab suivi séquentiellement de l'AVD chez des LHc de stade précoce défavorable ou de stade avancé²⁴. L'association de pembrolizumab et d'AVD chez les LHc jamais traité est actuellement à l'étude, dans un essai de phase II à un seul bras, de plus grande envergure (NCT03331341). Il est important de noter la mise en garde de l'expérience du nivolumab en association avec le BV pour le traitement de première intention de patients non admissibles à la chimiothérapie traditionnelle puisque cette étude n'a pas atteint le paramètre d'efficacité principal²⁵.

Conclusions

L'immunothérapie avec le nivolumab et le pembrolizumab a constitué une avancée majeure dans le traitement du LHc-RR, sur la base d'essais cliniques bien menés. Les études actuelles évaluent ces agents en association avec le traitement standard, en première et deuxième intention de traitement, et ce, dans une visée curative. Les essais en première ligne de traitement nécessiteront des suivis à long terme et il faudra considérer l'efficacité ainsi que les effets tardifs, afin de mieux intégrer ces agents dans ce contexte.

Références

1. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016;374:2419-29.
2. Arai S, Fanale M, Devos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leukemia & Lymphoma* 2013;54:2531-3.
3. Fermé C, Mounier N, Diviné M, et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20:467-75.
4. Green MR, Rodig S, Juszczynski P, et al. Constitutive AP-1 Activity and EBV Infection Induce PD-L1 in Hodgkin Lymphomas and Posttransplant Lymphoproliferative Disorders: Implications for Targeted Therapy. *Clinical Cancer Research* 2012;18:1611-8.
5. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:311-9.
6. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:3733.
7. Timmerman JM, Engert A, Younes A, 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. *Blood* 2016;128:1110-.
8. Younes A, Santoro A, Shipp M, 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;17:1283-94.
9. Zinzani PL, Engert A, Younes A, et al. Checkmate 205 Cohort C: Nivolumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after prior brentuximab vedotin and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2016;101:43-4.

10. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1428-39.
11. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:2125.
12. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood* 2019;134:1144-53.
13. von Tresckow B, Fanale M, Ardeshtna KM, et al. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-087, a phase 2 study of pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma. *Leukemia & lymphoma* 2019.
14. Zinzani PL, Ramchandren R, Santoro A, et al. Effect of Pembrolizumab Monotherapy Versus Brentuximab Vedotin (BV) on Symptoms Associated with Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Relapsed/Refractory (R/R) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) in the Randomized, Phase 3, Keynote-204 Study. *Blood* 2020;136:19-20.
15. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378:331-44.
16. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;385:1853-62.
17. Advani RH, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. *Blood* 2021;138:427-38.
18. Mei MG, Lee HJ, Palmer J, et al. Response-adapted anti-PD1 based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab +/- ICE (NICE). *Blood* 2022.
19. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;117:4208-17.
20. Baetz T, Belch A, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 2003;14:1762-7.
21. Moskowitz AJ, Shah G, Schöder H, et al. Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2021;JCO. 21.01056.
22. Brockelmann PJ, Goergen H, Keller U, et al. Efficacy of Nivolumab and AVD in Early-Stage Unfavorable Classic Hodgkin Lymphoma: The Randomized Phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAH Trial. *JAMA Oncol* 2020.
23. Ramchandren R, Domingo-Domenech E, Rueda A, et al. Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Safety and Efficacy in the Phase II CheckMate 205 Study. *J Clin Oncol* 2019;37:1997-2007.
24. Allen PB, Savas H, Evens AM, et al. Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2020.
25. Cheson BD, Bartlett NL, LaPlant B, et al. Brentuximab vedotin plus nivolumab as first-line therapy in older or chemotherapy-ineligible patients with Hodgkin lymphoma (ACCRU): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2020;7:e808-e15.