

NIVINIHO

Etude du Nivolumab seul ou en association à la Vinblastine chez des patients atteints d'un Lymphome de Hodgkin classique, de 61 ans et plus et présentant des comorbidités (phase II)

Résumé Global

Le lymphome de Hodgkin est une maladie maligne due à la prolifération de cellules issues du système immunitaire : les lymphocytes B. Leur fonction normale est de fabriquer des anticorps. Dans le lymphome de Hodgkin certains lymphocytes B deviennent anormaux ; ils sont dénommés cellules de Reed Sternberg et peuvent être retrouvés dans les ganglions lymphatiques, mais également la rate, la moelle osseuse et d'autres organes.

L'utilisation des traitements standards (polychimiothérapie) adaptés à des sujets jeunes est difficile chez des patients avec des comorbidités comme c'est potentiellement le cas chez des sujets plus âgés. Une amélioration de l'efficacité des traitements peut être attendue par l'utilisation de nouvelles thérapies dont le profil de tolérance est différent.

Les médecins de l'étude ont cherché à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association du Nivolumab (immunothérapie innovante dont le mode d'action est de rendre de nouveau visible au système immunitaire les cellules cancéreuses) et de la Vinblastine chez les patients âgés atteints de lymphome de Hodgkin.

L'étude NIVINIHO a eu lieu d'août 2018 à août 2021, dans 31 centres hospitaliers en France et en Belgique. Au total, 67 patients ont participé à cette étude, et 64 patients ont été traités.

Cette étude a permis de montrer qu'un traitement à base de Nivolumab permettait une régression du lymphome chez une proportion significative de patients, ouvrant la voie à de nouvelles études qui devraient permettre de mieux définir la prise en charge des patients atteints de lymphome de Hodgkin pour lesquels la chimiothérapie classique est trop toxique.

Ce résumé a été rédigé après la fin de l'étude et a été relu par une Association de patients (Comité de relecture de la Ligue contre le Cancer).

1. Informations générales à propos de l'étude

Pourquoi avons-nous mené cette étude ?

Le traitement standard du lymphome de Hodgkin classique après le diagnostic consiste en une chimiothérapie, éventuellement suivie d'une radiothérapie en fonction de l'extension de la maladie. Ce traitement donne de très bons résultats chez la très grande majorité des patients qui peuvent le recevoir. Cependant, des études ont montré que chez les patients âgés de plus de 60 ans, la toxicité (cardio-vasculaire, pulmonaire...) de ces traitements pouvait être plus importante et parfois même contre-indiquer son utilisation.

Il n'existe pas actuellement de traitement de référence pour les patients ne pouvant recevoir, du fait de leurs comorbidités et/ou de leur âge, une polychimiothérapie telle que celles utilisées chez des sujets plus jeunes.

Récemment, de nouveaux médicaments visant à rétablir une réponse du système immunitaire contre les cellules cancéreuses ont été développés. Ils appartiennent à une nouvelle classe thérapeutique, celle des « inhibiteurs des points de contrôles immunitaires ». Le Nivolumab est un anticorps monoclonal ciblant le récepteur PD-1 présent

sur les lymphocytes T. Ces cellules ont des récepteurs à leur surface qui leur permettent de détecter les cellules cancéreuses pour ensuite les détruire. Certaines de ces cellules cancéreuses peuvent détourner cette élimination par la présence de récepteurs spécifiques à leur surface qui désactivent les lymphocytes T. Le Nivolumab empêche les cellules tumorales de bloquer le système immunitaire, lequel peut alors à nouveau les attaquer et les détruire.

Concernant l'association Nivolumab – Vinblastine, le Nivolumab a déjà été étudié en association avec d'autres médicaments dans plusieurs types de cancers. La Vinblastine en monothérapie est recommandée chez des sujets âgés et/ou ayant des comorbidités dans le lymphome de Hodgkin. Cependant, l'association Nivolumab – Vinblastine n'avait pas encore fait l'objet d'un essai clinique chez les patients venant d'être diagnostiqués d'un lymphome de Hodgkin.

De quel type d'étude s'agissait-il ?

Il s'agissait d'une étude de phase II, ce qui signifie qu'un petit nombre de patients est inclus pour déterminer l'efficacité et la tolérance de l'utilisation du Nivolumab seul et de la combinaison du Nivolumab avec la Vinblastine.

Cette étude était « en ouvert », ce qui signifie que toutes les personnes qui participaient à l'étude savaient quel traitement elles recevaient.

A quel moment et à quel endroit cette étude a-t-elle été menée ?



L'étude s'est déroulée d'août 2018 à août 2021, dans 31 centres hospitaliers en France et en Belgique.

2. Quels patients ont été inclus dans cette étude ?

Au total, 67 patients ont participé à cette étude et 64 d'entre eux ont été traités.

Les patients pouvaient participer à l'étude s'ils

- Avaient un lymphome de Hodgkin,
- Étaient âgés de 61 ans ou plus,
- Ne pouvaient pas recevoir une polychimiothérapie du fait de facteurs de comorbidités,
- Avaient eu une évaluation de la maladie par PET-scan
- Et n'avaient jamais été traités pour leur lymphome.

Il y avait plus d'hommes (60,9%) que de femmes (39,1%) dans l'étude, ce qui correspond à la proportion globale des patients atteints par cette pathologie. Les patients étaient âgés de 62 à 91 ans, avec un âge médian de 75 ans et une atteinte de la maladie disséminée.

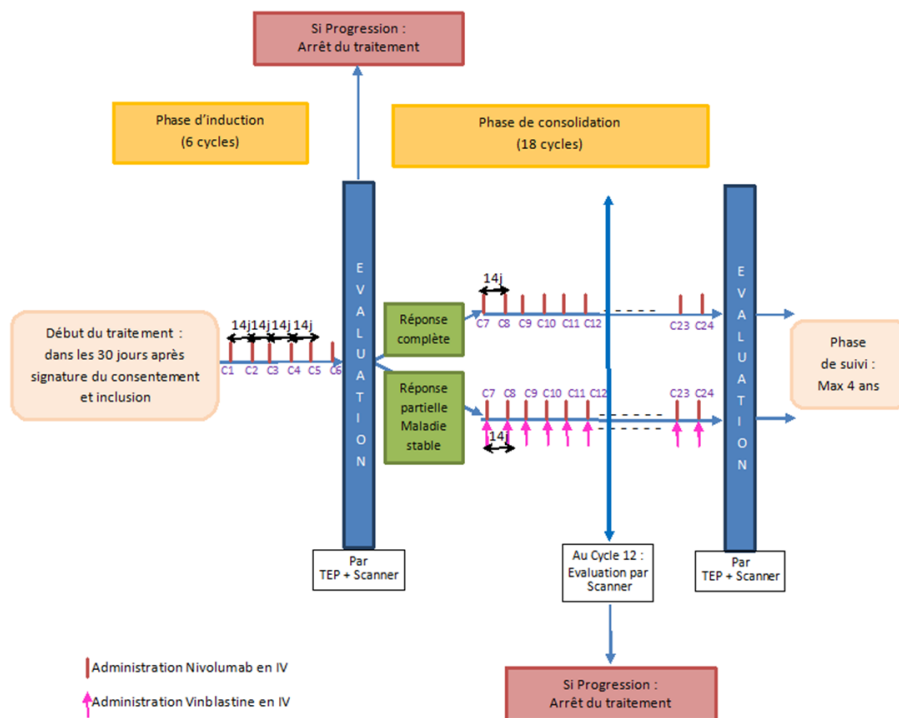
3. Quels étaient les médicaments à l'étude ?

Le **Nivolumab** est un anticorps monoclonal ciblant le récepteur PD-1 présent sur les lymphocytes T. Il s'administre par voie intraveineuse tous les 14 jours.

Ce médicament expérimental, développé par le laboratoire BMS, est actuellement autorisé aux Etats Unis et en Europe pour les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire, en monothérapie après plusieurs lignes de traitement.

Il n'a pas encore été approuvé par les autorités de santé européenne [Agence Européenne du Médicament (EMA)] ou française [Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)] en première ligne de traitement dès le diagnostic. Mais il pourrait avoir un intérêt, lorsqu'une polychimiothérapie comme celles utilisées dans le traitement standard ne paraît pas adaptée.

La **Vinblastine** est un type de chimiothérapie qui va agir en rentrant dans les cellules tumorales pour bloquer leur multiplication. Elle est administrée par voie intraveineuse tous les 14 jours et est habituellement utilisée dans le traitement des lymphomes de Hodgkin.



Le traitement s'étendait sur 24 cycles d'une durée de 14 jours, soit sur environ 12 mois :

- Une phase d'induction de 6 cycles de 14 jours,
- Une phase de consolidation de 18 cycles de 14 jours.

Le traitement de la phase d'induction comprenait 6 injections de Nivolumab et durait 3 mois. Cette phase visait à faire disparaître les signes cliniques et radiologiques de la maladie (rémission).

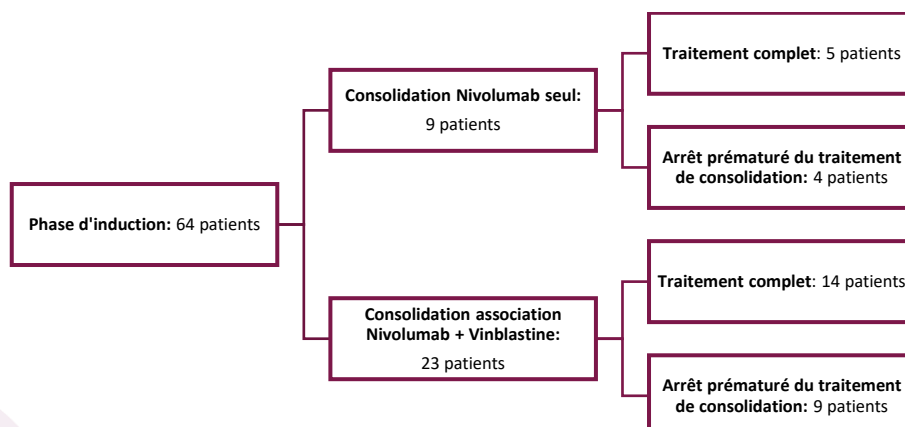
En cas de progression de la maladie après la phase d'induction, le traitement par Nivolumab était arrêté et un autre traitement était proposé.

En l'absence de progression, le traitement de la phase de consolidation d'une durée de 9 mois était administré et avait pour but d'éradiquer les dernières cellules tumorales. En fonction de l'évaluation réalisée à la fin de la phase d'induction :

- En cas de rémission complète, le traitement de consolidation se poursuivait avec du Nivolumab seul ;
- En cas de rémission partielle ou de maladie stable, la Vinblastine était ajoutée au Nivolumab.

Une évaluation était prévue après 6 cycles de traitement de consolidation. Si la maladie était stable ou en progression, le traitement de l'étude était arrêté et un autre traitement pouvait être proposé. Si la maladie était en rémission, le traitement était poursuivi sur 12 cycles supplémentaires.

4. Répartition des patients



5. Quels ont été les évènements secondaires ?

Les évènements secondaires sont des évènements médicaux indésirables qui surviennent pendant une étude, reliés ou non au traitement à l'étude.

Un évènement secondaire est sérieux s'il entraîne le décès, met en jeu le pronostic vital, nécessite l'hospitalisation du patient, prolonge l'hospitalisation du patient, ou entraîne une invalidité. Les effets indésirables reliés aux immunothérapies apparaissent le plus souvent 6 à 12 semaines après l'initiation du traitement mais peuvent aussi apparaître dans les jours qui suivent la 1^{ère} dose, ou après plusieurs mois de traitement ou voire même après l'arrêt du traitement. Le Nivolumab peut être responsable d'effets secondaires immunologiques comme des pneumonies, colites, hépatites, néphrites, endocrinopathies, éruptions cutanées et étaient particulièrement surveillés

Durant l'étude, 49 patients (76,6%) ont eu au moins un évènement secondaire pendant la période de traitement dont 32 ont présenté un évènement secondaire sérieux. Ces taux sont comparables entre la phase d'induction et de consolidation. Ceux-ci étaient fréquemment la neutropénie (8 patients), une septicémie (7 patients) et une infection des voies respiratoires (5 patients). Les effets indésirables étaient liés au Nivolumab pour 36 patients et a conduit à l'arrêt du traitement chez 19 patients (29,7%). Les évènements indésirables d'intérêt spécifique, c'est-à-dire ceux liés à des réactions anormales du système immunitaire reliés au Nivolumab, ont été enregistrés chez 22 patients, dont 3 pneumonies, 1 myocardite, 1 encéphalite et 1 colite.

Le tableau ci-dessous présente les informations relatives aux évènements secondaires que les patients ont eu durant l'étude :

Patients	Phase d'induction N=64		Phase de consolidation N=32	
Avec au moins un évènement secondaire	37	(57,8%)	27	(79,4%)
Avec au moins un évènement d'intérêt spécifiques	18	(28,1%)	7	(20,6%)
Avec au moins un évènement secondaire sérieux	14	(21,9%)	11	(32,4%)
Avec au moins un évènement secondaire fatal	2	(3,1%)	0	(0,0%)
Avec un effet secondaire lié à l'arrêt du Nivolumab	11	(17,2%)	8	(23,5%)
Avec un effet secondaire lié à l'arrêt du Vinblastine	1	(1,6%)	5	(14,7%)

Dix-huit patients sont décédés pendant le traitement (23,4 %) : 9 patients à la suite de la progression du lymphome, 2 patients de toxicité du traitement à l'étude et 2 patients de maladie concomitante. Un patient est décédé de la toxicité d'un autre traitement contre le lymphome administré après progression de la maladie, et 4 patients d'autres causes non reliées au traitement de l'étude (détresse respiratoire, occlusion intestinale, choc septique et hématome intracérébral).

6. Quels ont été les résultats globaux de l'étude ?



NIVINIHO est l'une des premières études conçues pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du Nivolumab en première ligne chez des patients âgés et fragiles atteints d'un lymphome de Hodgkin classique.

L'objectif de l'étude était d'atteindre (à l'issue des 24 cycles de traitement) un taux de réponse complète de 70%, ce qui signifie que 70% des patients ne devaient plus avoir de lésions atteintes par le lymphome, visibles sur les examens d'imagerie. Le taux atteint fut de 28,6%. L'étude n'a donc pas pu montrer une efficacité particulière de cette association chez les patients âgés.

Néanmoins, les résultats sont très intéressants **pour les patients qui ont eu un traitement à base de nivolumab uniquement, avec un taux de réponse global** (la tumeur a diminué au minimum de la moitié de sa taille ou a totalement disparu) **pour 51,8% des patients à la fin de l'induction**, soit 27 patients, et 5 patients restent en rémission complète à la fin de l'étude.

De plus, **l'étude NIVINIHO a montré une excellente survie globale avec l'association nivolumab et vinblastine dans une population de patients âgés et fragiles atteints de LH, avec un taux de survie à 2 ans de 74.1%**. Les toxicités sont relativement importantes mais comparables aux données publiées chez les patients âgés traités par anti-PD1 pour d'autres cancers.

7. Comment cette étude a-t-elle aidé à la recherche ?

Ces résultats ont aidé les chercheurs à mieux comprendre l'efficacité et la tolérance de l'association du Nivolumab et de la Vinblastine chez les patients âgés atteints d'un lymphome de Hodgkin. De plus, le taux de réponse globale obtenu à la fin de l'induction dans cet essai suggère qu'une phase d'induction basée sur Nivolumab pourrait être intéressante, mais la place du nivolumab et son association à d'autre traitement en induction, ou, en consolidation, restent à être mieux défini pour obtenir une meilleure efficacité.

Des études biologiques (des prélèvements de sang et tumoral ont été effectués avec votre accord au cours du traitement) et seront réalisées pour mieux identifier les patients susceptibles de bénéficier du traitement par Nivolumab.

Ce résumé ne présente que les résultats de cette étude, qui peuvent être différents des résultats d'autres études. Vous pouvez consulter votre médecin, et/ou les médecins de l'étude, si vous avez d'autres questions.

8. Où puis-je trouver davantage d'informations à propos de cette étude ?

Nom du protocole : NIVINIHO

Titre de l'étude : A prospective phase II study of nivolumab alone, or in combination with vinblastin in patients aged 61 years and older, with classical Hodgkin Lymphoma and coexisting medical conditions.

Registre américain des essais cliniques : <https://www.clinicaltrials.gov> - Numéro : NCT03580408

Registre européen des essais cliniques : <https://www.clinicaltrialsregister.eu> – Numéro : 2017-001939-38

Promoteur de l'étude : LYSARC

Avec qui puis-je communiquer si j'ai des questions au sujet de cette étude ?

Si vous avez participé à cette étude et avez des questions sur les résultats, discutez avec le médecin responsable de l'étude ou le personnel de l'étude de l'hôpital ou de la clinique de l'étude.

Qui a organisé et financé cette étude ?

Cette étude a été organisée par le LYSARC, dont le siège social est à Pierre-Bénite en France. Le LYSA/LYSARC est un Groupe Coopérateur en oncologie, labellisé par l'Institut National du Cancer français. Il réunit les professionnels spécialistes du lymphome et promeut la recherche clinique sur ce type de cancer dans le but d'améliorer la prise en charge des patients et diffuser les connaissances le plus largement possible : <https://experts-recherche-lymphome.org/>.

Le laboratoire BMS (Bristol Myers Squibb), propriétaire du Nivolumab, a gracieusement mis à disposition les traitements de l'étude et financé la recherche.



MERCI!

Le LYSARC souhaite remercier tous les participants qui ont permis de rendre cette étude possible.