

L'immunothérapie par nivolumab seul ou associé à l'ipilimumab, une avancée thérapeutique prometteuse pour les patients atteints de mésothéliome pleural malin non opérable : Résultats actualisés de l'essai IFCT-1501 MAPS-2

Communiqué,

DIMANCHE 10 SEPTEMBRE 2017, Paris,

Le Pr. Gérard Zalcman, Chef du service d'oncologie thoracique de l'hôpital Bichat – Claude-Bernard AP-HP, présente aujourd'hui lors d'une session orale au congrès annuel de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) (Abstract LBA58_PR) les résultats actualisés de l'étude de l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT), IFCT-1501 MAPS-2.

Cette étude clinique de phase 2 randomisée à laquelle a participé le service d'oncologie thoracique de l'hôpital Bichat – Claude-Bernard AP-HP, visait à évaluer l'efficacité et la tolérance de deux protocoles d'immunothérapie : une monothérapie (nivolumab seul) ou une bithérapie associant deux molécules (nivolumab plus ipilimumab), en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement d'un mésothéliome pleural malin non opérable. L'étude, déjà présentée lors du dernier congrès de l'ASCO, a été promue et conduite par l'IFCT, un groupe coopérateur académique indépendant. Bristol-Myers Squibb a accepté de fournir les molécules testées, sans aucune interférence avec la conception, la conduite de l'essai et l'interprétation de ses résultats.

L'étude IFCT-1501 MAPS-2 a atteint son critère principal d'évaluation en démontrant un taux de contrôle de la maladie à 12 semaines de 44.4% [95% CI: 31.2-57.7%] pour les patients traités par nivolumab, et de 50% [36.7-63.3%] pour le groupe traité par nivolumab plus ipilimumab, d'après les évaluations d'un comité indépendant de radiologues thoraciques experts. Le taux de réponse objective était de 18.5% [8.2%-28.9%] pour le groupe traité par monothérapie et de 27.8% [15.8%-39.7%] pour les patients en traitement combiné. Avec une durée médiane de suivi de 15 mois (au 31 juillet 2017), la survie médiane sans progression (durée pendant laquelle la maladie ne s'aggrave pas) était de 4.0 mois dans le groupe traité par nivolumab en monothérapie et de 5.6 mois dans le groupe de traitement combiné. La médiane de survie globale était de 13.6 mois dans le groupe traité par nivolumab tandis que la durée médiane n'a pas encore été atteinte dans le groupe de traitement combiné (plus de 50% des patients étant en vie au moment de l'analyse), et pourrait donc excéder 15 mois. Concernant le profil de tolérance de ces deux protocoles d'immunothérapie, la fréquence d'effets indésirables de grade 3/4 était légèrement plus élevée dans le groupe de traitement combiné (22.9%/3.3%) que dans le groupe traité par nivolumab (12.7%/0%) avec 3 décès liés aux traitements dans le groupe de traitement combiné.

L'évaluation de l'expression de PD-L1 en immunohistochimie a été réalisée sur 99 tissus disponibles obtenus à partir de biopsies diagnostiques: seuls 41% des tissus exprimaient la protéine PD-L1 et seulement 3 patients avaient des tumeurs avec plus de 50% de cellules tumorales exprimant la protéine PD-L1. L'analyse des résultats a par ailleurs montré que l'expression tumorale de PD-L1 n'était pas prédictive d'un allongement de la survie sans progression ni de la survie globale, que ce soit pour l'ensemble de la population ou dans chaque groupe de traitement.

Gérard Zalcman, Co-investigateur principal de cette étude, Chef du service d'oncologie thoracique de l'hôpital Bichat - Claude-Bernard AP-HP a commenté : « L'immunothérapie par nivolumab seul, ou associé à l'ipilimumab, a permis d'observer des survies sans progression et des survies globales très prometteuses en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin. Ces données actualisées représentent une avancée thérapeutique certaine pour les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin non opérable, pour lesquels il n'existe actuellement pas de traitement standard après une 1^{ère} ligne de traitement par pemetrexed».

A propos de l'étude IFCT-1501 MAPS-2

L'étude IFCT-1501 MAPS-2 est un essai clinique de phase 2 randomisée, non comparative, multicentrique, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie ou du nivolumab en association avec l'ipilimumab en 2ème ou 3ème ligne de traitement d'un mésothéliome pleural malin non résecable. De mars à août 2016, 125 patients, ayant reçu une chimiothérapie en 1ère ligne ou 2ème ligne de traitement, ont pu bénéficier d'une immunothérapie dans 21 centres en France. La randomisation consistait en deux schémas : « nivolumab » ou «nivolumab plus ipilimumab» avec comme critère principal le taux de contrôle de la maladie et, parmi les critères secondaires, la toxicité, la survie sans progression, la survie globale, la qualité de vie, l'évaluation de la valeur prédictive du score PD-L1 et de la valeur pronostique des biomarqueurs.

A propos du Mésothéliome Pleural malin (MPM)

Le Mésothéliome Pleural Malin est la plus fréquente des tumeurs primitives de la plèvre se caractérisant par une multiplication des cellules cancéreuses dans le tissu constituant la plèvre (membrane qui enveloppe les poumons). Plus de 80 % des cas de mésothéliome sont dus à une exposition professionnelle à l'amiante ayant pu survenir plusieurs dizaines d'années avant le développement de la maladie¹. Dans la majorité des cas, le diagnostic de mésothéliome pleural malin n'est posé que tardivement, car les manifestations cliniques sont peu spécifiques et ne surviennent qu'à un stade avancé. Le pronostic du mésothéliome pleural est parmi les plus sombres de tous les cancers, le taux de survie relative à 5 ans des patients diagnostiqués entre 1989 et 1997 est de 7 %². Aujourd'hui, le nombre de décès consécutifs à un mésothéliome est de l'ordre d'un millier de cas par an. Il faut s'attendre à 18 à 25 milliers de décès par mésothéliome d'ici 2050 en France³.

Le traitement standard de première intention du mésothéliome pleural malin repose sur une chimiothérapie associant du pemetrexed à du cisplatine ou du carboplatine. Rappelons que les résultats de l'étude IFCT-GFPC-0701⁴, présentés à l'ASCO en 2015, avaient montré une amélioration significative de la survie globale chez les patients traités par le triplet « pemetrexed/cisplatine plus bevacizumab » par rapport au groupe traité avec le doublet uniquement (Zalcman et coll. Lancet 2016). En cas d'échec ou d'échappement à ce traitement, il n'existe toutefois aucune recommandation pour les traitements ultérieurs de ce cancer. L'efficacité des traitements après progression de la maladie, en 2ème ou 3ème ligne, restait ainsi jusque-là peu satisfaisante.

A propos de l'immunothérapie combinée (anti-CTLA4+anti-PD1)

L'ipilimumab (Yervoy[®]) et le nivolumab (Opdivo[®]) sont des protéines (anticorps ciblant des marqueurs appelés CTLA-4 et PD-1 respectivement) qui aident le système immunitaire, affaibli par le cancer, à attaquer et à détruire les cellules cancéreuses. Les premières études cliniques menées avec l'ipilimumab et le nivolumab ont mis en évidence une activité dans de nombreux types de cancers dont le mélanome malin et le cancer du poumon pour lequel le nivolumab a reçu une autorisation de mise sur le marché. Ces deux traitements ont un mode d'action différent. Cependant, des études précliniques ont montré que leur association améliorerait leur efficacité contre le cancer. Ainsi, l'utilisation combinée de l'ipilimumab et du nivolumab a été validée par les autorités de santé européennes dans le traitement des malades souffrant d'un mélanome malin.

A propos de l'IFCT

Créé en 1999, l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) réunit 500 médecins de plusieurs disciplines, avec pour objectif l'amélioration de la survie et de la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon. L'IFCT est promoteur d'études cliniques et s'appuie sur un réseau national de plus de 300 centres (centres hospitaliers universitaires, centres de lutte contre le cancer, hôpitaux généraux et centres privés), coordonnés par une Unité de Recherche Clinique labellisée par l'Institut National du Cancer (INCa) et la Ligue

¹ Chérié-Challine L, Imbernon E. Déclaration obligatoire des mésothéliomes. Résultats de la phase pilote et recommandations pour le déploiement. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2012. 85 p.

² Amiante et mésothéliome pleural malin : État des connaissances en date du 19 janvier 2012. Collection Fiches Repères, INCa

³ Goldberg S, Rey G. Modélisation de l'évolution de la mortalité par mésothéliome de la plèvre en France. Projections à l'horizon 2050. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2012. 27 p.

⁴ Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. G. Zalcman et al., Lancet. 2016 Apr 2;387(10026):1405-1414.

Nationale Contre le Cancer. Financé par diverses sources de crédits publics et industriels, l'IFCT est fortement attaché à la conduite d'études menées en toute transparence et indépendance. www.ifct.fr

À propos de l'AP-HP

L'AP-HP est un centre hospitalier universitaire, acteur majeur de la recherche clinique en France et en Europe mondialement reconnu. Ses 39 hôpitaux accueillent chaque année 8 millions de personnes malades : en consultation, en urgence, lors d'hospitalisations programmées ou en hospitalisation à domicile. Elle assure un service public de santé pour tous, 24h/24, et c'est pour elle à la fois un devoir et une fierté. L'AP-HP est le premier employeur d'Île-de-France : 95 000 personnes – médecins, chercheurs, paramédicaux, personnels administratifs et ouvriers – y travaillent. <http://www.aphp.fr>

Contact chercheur :

Pr Gérard ZALCMAN, MD PhD

Service d'Oncologie Thoracique de l'hôpital Bichat –
Claude-Bernard-AP-HP
Centre d'Investigation Clinique (CIC)
1425-CLP2 Paris-Nord
46, rue Henri Huchard
75877 PARIS cedex 18
U830 INSERM « génétique et biologie des cancers »
Institut Curie
mail : gerard.zalcman@aphp.fr

Contact IFCT :

**Intergroupe Francophone en Cancérologie
Thoracique**

10 rue de la Grange Batelière,
75009 Paris
Tél : 01.56.81.10.45
Mail : claire.dubois@ifct.fr

Contact presse AP-HP:

Juliette Hardy & Marine Leroy - 01 40 27 37 22 - service.presse@aphp.fr