



Épacadostat + pembrolizumab chez des patients atteints d'un mélanome avancé

S. Monestier

(Service de dermatologie, hôpital de la Timone, Marseille)

Contexte

Depuis 3 ans, les anti-PD-1 sont devenus le traitement de référence des mélanomes sans mutation de BRAF pour leur très bon profil de tolérance et leur efficacité, avec des taux de réponse objective variant, suivant les études, de 30 à 40 %. Le taux de réponse passe à 58 % avec l'association ipilimumab + nivolumab, mais au prix d'une toxicité élevée. Parmi les stratégies d'optimisation des anti-PD-1, l'association à un anti-IDO est une des plus prometteuses. IDO1 (indoléamine 2,3-dioxygénase) est une enzyme qui, entre autres, dégrade le tryptophane, entraînant une anergie des lymphocytes T. L'expression d'IDO est habituellement associée à un pronostic péjoratif dans différents cancers. Le blocage d'IDO1 interviendrait donc dans la lutte contre l'évasion immunitaire de la tumeur, notamment au niveau du stroma péritumoral.

Méthode

L'association pembrolizumab (2 mg/kg ou dose fixe de 200 mg toutes les 3 semaines) + épacadostat (inhibiteur d'IDO1) a été évaluée en ouvert dans des études de phase I (escalade de dose) et II (cohorte d'expansion à 100 mg/j) multitumeurs. La cohorte mélanome comprenait 65 patients naïfs d'immunothérapie et de statut ECOG 0-1.

Résultats

Avec des caractéristiques de population métastatique classique (55 % de stades M1c, 40 % de métastases hépatiques, 37 % de LDH élevées), mais seulement 17 % des patients ayant reçu un traitement systémique antérieur et seulement 12 % de tumeurs n'exprimant pas PD-L1, le taux de réponse objective était de 56 % en RECIST 1.1 (sur 63 patients analysables en per protocole). Les résultats semblaient similaires chez les patients naïfs ou non, BRAF muté ou non (sous réserve de petits effectifs), avec des réponses durables dans le temps. La survie sans progression (SSP) médiane était de 12,5 mois pour la population globale (n = 65) et de 22,8 mois pour les patients naïfs (n = 54). Pour la cohorte la plus favorable de patients naïfs traités par la dose optimale de 100 mg d'épacadostat (n = 39), la SSP à 12 et 18 mois était de 55 %. La toxicité semblait légèrement supérieure à celle de la monothérapie anti-PD-1, mais bien inférieure à celle de l'association ipilimumab + nivolumab : 20 % d'événements indésirables (EI) de grade 3-4 (rashes, hépatites, hyperlipasémie, arthralgies), mais seulement 6 % d'arrêts pour une toxicité liée au traitement.

Commentaire

Les travaux fondamentaux réalisés ces dernières années dans le domaine du microenvironnement tumoral portent leurs fruits. Avec l'épacadostat, le premier anti-IDO1 aussi avancé dans le mélanome, nous sommes peut-être en passe de trouver cette fameuse optimisation des anti-PD-1, moins

toxique et aussi efficace que l'association anti-CTLA + anti-PD-1, sous réserve de confirmation à une plus grande échelle (résultats attendus en 2018 de l'étude de phase III KEYNOTE-252 comparant pembrolizumab + épacadostat versus pembrolizumab + placebo sur plus de 700 patients).

Abstract commenté

Hamid O et al. Epacadostat plus pembrolizumab in patients with advanced melanoma: Phase 1 and 2 efficacy and safety results from ECHO-202/KEYNOTE-037. ESMO 2017, abstr. 12140.

Pour en savoir plus...

Brochez L, Chevolet I, Kruse V. The rationale of indoleamine 2,3-dioxygenase inhibition for cancer therapy. Eur J Cancer 2017; 76:167-82.

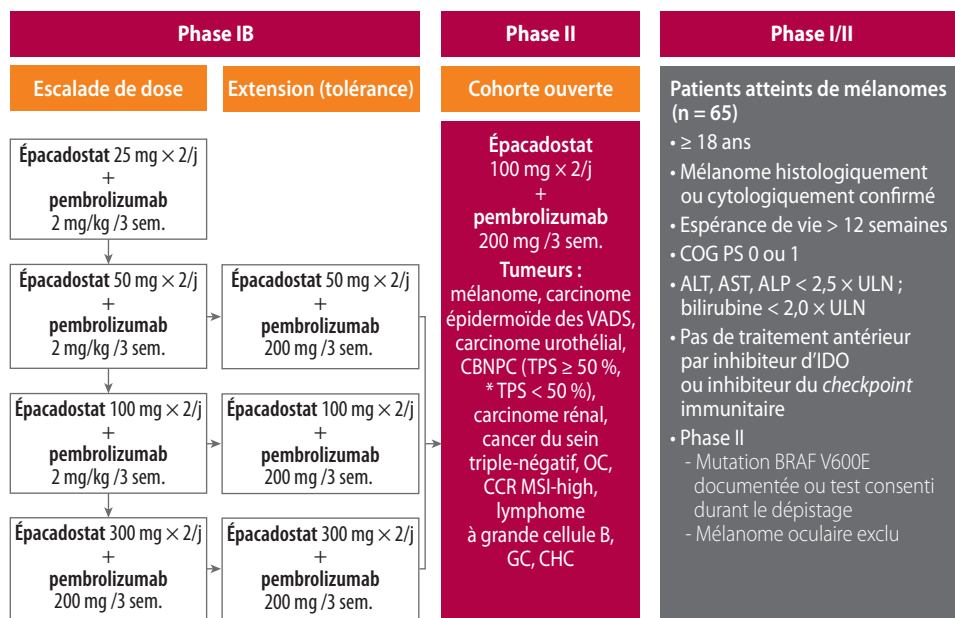


Figure 1. Étude de phase I/II KEYNOTE-037 : pembrolizumab + épacadostat (anti-IDO-1) dans le mélanome.

Tous les patients (n = 63)
Taux de RO : 56 % (14 % de RC)
Taux de contrôle de la maladie : 71 %
SSP médiane : 12,4 mois

Progression : 29 %

Patients naïfs de traitement pour une maladie avancée, épacadostat 100 mg (n = 38)

Taux de RO : 58 % (8 % de RC)
Taux de contrôle de la maladie : 74 %
SSP médiane : non atteinte

Progression : 26 %

Patients naïfs de traitement pour une maladie avancée, toutes doses d'épacadostat (n = 53)

Taux de RO : 55 % (13 % de RC)
Taux de contrôle de la maladie : 72 %
SSP médiane : 22,8 mois

Progression : 28 %

	Tous les grades (n = 65)	Grade 3-4 (n = 65)
Total, n (%)	52 (80)	13 (20)
Rash, n (%)	30 (46)	3 (5)
Fatigue, n (%)	28 (43)	1 (2)
Prurit, n (%)	19 (29)	0
Arthralgie, n (%)	11 (17)	1 (2)
Diarrhée, n (%)	10 (15)	0
Augmentation des AST, n (%)	8 (12)	2 (3)
Nausée, n (%)	8 (12)	0
Augmentation des ALT, n (%)	7 (11)	2 (3)
Augmentation des lipases, n (%)	7 (11)	4 (6)

Figure 2. Étude de phase I/II KEYNOTE-037 : effets indésirables.