

Evaluation du Tislélizumab, anticorps anti-PD-1, chez des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute/réfractaire : étude prospective multicentrique de phase 2 TIRHOL BGB-A317-210 du LYSA

Hervé Ghesquière,¹ Krime Bouabdallah,² Marc André,³ Philippe Quittet,⁴ Cécile Borel,⁵ Aspasia Stamatoullas Bastard,⁶ Michael Gilbertson,⁷ Fabien Le Bras,⁸ Catherine Thieblemont,⁹ Baptiste Delapierre,¹⁰ Mohamed Touati,¹¹ Pierre Feugier,¹² Julien Lazarovici,¹³ Nadine Morineau,¹⁴ Thomas Gastinne,¹⁵ Isabelle Chaillol,¹⁶ Rod Ramchandren,¹⁷ Harsh Shah,¹⁸ Dipenkumar Modi,¹⁹ Heather Allewelt,²⁰ Pierre Fustier,²¹ Jianfeng Xu,²⁰ Amit Agarwal,²⁰ Franck Morschhauser,²² Cédric Rossi²³

¹Lyon Sud Hospital, Pierre Bénite, France; ²CHU Bordeaux Pessac, Bordeaux, France; ³CHU UCL Namur, Yvoir, Belgium; ⁴CHU Montpellier, Montpellier, France; ⁵IUCT Oncopole, Toulouse, France; ⁶Centre Henri Becquerel, Rouen, France; ⁷Monash Health, Melbourne, Australia; ⁸CHU Mondor, Creteil, France; ⁹Hopital Saint-Louis, Paris, France; ¹⁰Caen University Hospital, Caen, France; ¹¹CHU Limoges, Limoges, France; ¹²CHU Nancy, Nancy, France; ¹³Gustave Roussy Institute, Villejuif, France; ¹⁴CHD de Vendee, La Roche-sur-Yon, France; ¹⁵CHU de Nantes, Nantes, France; ¹⁶Lymphoma Academic Research Organisation, Lyon, France; ¹⁷University of Tennessee Medical Center, Knoxville, TN, USA; ¹⁸University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; ¹⁹Karmanos Cancer Institute, Detroit, MI, USA; ²⁰BeiGene, San Mateo, CA, USA; ²¹BeiGene, Basel, Switzerland; ²²CHU de Lille, Lille, France; ²³CHU Dijon, Dijon, France

Introduction : Le tislélizumab, anticorps anti-PD-1, a été initialement évalué dans une première étude de phase 2 conduite en Chine chez des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHC) en rechute/réfractaire. Le taux de réponse globale (TRG) et de réponse complète (RC) étaient de 87 % et 63% respectivement, avec une survie sans progression (SSP) à 3 ans de 40 %. Ces résultats remarquables ont justifié une nouvelle évaluation parmi une population de patients préalablement traitée par autogreffe et Brentuximab-Vedotin (BV).

Patients et méthodes : TIRHOL (NCT04318080) est une étude de phase 2 menée chez des patients atteints d'un LHC en France, en Belgique, aux États-Unis et en Australie (Cohorte 1 [C1] : préalablement traité par autogreffe de cellules souches [ASCT] ; Cohorte 2 [C2] : inéligible à une ASCT). Le traitement antérieur par BV était un critère d'inclusion initial, modifié par amendement du protocole en octobre 2021. Le tislélizumab 200 mg a été administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie, survenue d'une toxicité inacceptable ou retrait de l'étude. Des évaluations de la maladie ont été effectuées toutes les 12 semaines. Le critère d'évaluation principal était le TRG évalué par l'investigateur (meilleure réponse globale de réponse complète [RC] ou de réponse partielle [RP]). Les critères d'évaluation secondaires étaient le taux de RC, le délai de réponse (DDR), la durée de réponse (DR) et la tolérance. Les principaux critères d'évaluation exploratoires étaient la SSP et la survie globale (SG).

Résultats : Entre août 2020 et septembre 2022, 45 patients (C1 : n = 14 ; C2 : n = 31) ayant reçu ≥ 1 dose de tislélizumab ont été inclus dans l'analyse. L'âge médian était de 64 ans, 67 % étaient des hommes et tous avaient un indice de performance ECOG entre 0 et 1. La plupart étaient atteints d'une maladie de stade avancé (III, 38 % ; IV, 42 %), 11 % avaient une forte masse tumorale, 18 % des symptômes B et 29 % étaient atteints d'un LHC réfractaire au dernier traitement. Le nombre médian de lignes de traitement antérieur était de 2 (1-4), 33 patients ont reçu un traitement préalable par BV. Lors du dernier suivi, la durée médiane du traitement était de 24 semaines. Le TRG était de 64,4 % ; 14 patients ont obtenu une RC ; 15 ont obtenu une RP. Les autres patients ont présenté une maladie stable (n = 2), une progression (n = 13) et un patient n'a pas été évalué. Les deux cohortes présentaient des TRG proches (C1, n=9/14, 64.3% ; C2, 20/31, 64.5%). La médiane de DR était de 12,3 mois ; 3 patients répondeurs ont eu une ASCT (n = 1) ou une allogreffe (n = 2). Avec un suivi médian de 11,4 mois, la SSP médiane était de 5,6 mois (C1, 8 mois ; C2, 5 mois). Lors du dernier suivi, 19 patients poursuivaient le Tislélizumab. La SG à 1 an est de 93,5 % (4 décès) sans décès lié au traitement. 15 patients ont présenté des EI d'intérêt (immunologiques) dont 3 de grade ≥ 3.

Conclusion : L'étude TIRHOL a atteint son critère d'évaluation principal avec un TRG à 64% et une RC à 31% sans toxicité inattendue. Cette étude confirme l'intérêt du Tislelizumab dans la stratégie thérapeutique du LH.