

## Congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2026

### Une association à doses fixes d'inhibiteurs de points de contrôle conserve son avantage pour la SSP et la SG à 5 ans

**Chicago** – Une analyse récente des données à 5 ans d'une étude mondiale sur le mélanome révèle que l'association de doses fixes de nivolumab et de relatlimab conserve son avantage numérique sur le nivolumab utilisé seul pour ce qui est de la survie globale (SG). La survie sans progression (SSP) obtenue avec cette association était déjà significativement plus longue 12 mois après la répartition aléatoire. Or à 5 ans, elle reste considérablement plus élevée, même si les traitements subséquents sont pris en compte. Quant à l'innocuité et à la tolérabilité, les taux d'abandons ou d'effets indésirables de grade 3 ou plus sont à peine plus élevés que ceux observés avec le nivolumab en monothérapie.

Il y a 4 ans, le *New England Journal of Medicine* rapportait les premiers résultats de l'étude RELATIVITY-047 corroborant l'avantage de combiner deux inhibiteurs de points de contrôle. Quelque 714 patients atteints d'un mélanome de stade III ou IV inopérable confirmé par analyses histologiques y ont été répartis aléatoirement (1:1) de façon à recevoir l'association nivolumab-relatlimab ou du nivolumab uniquement.

#### Préservation des principaux gains à 3 et à 5 ans

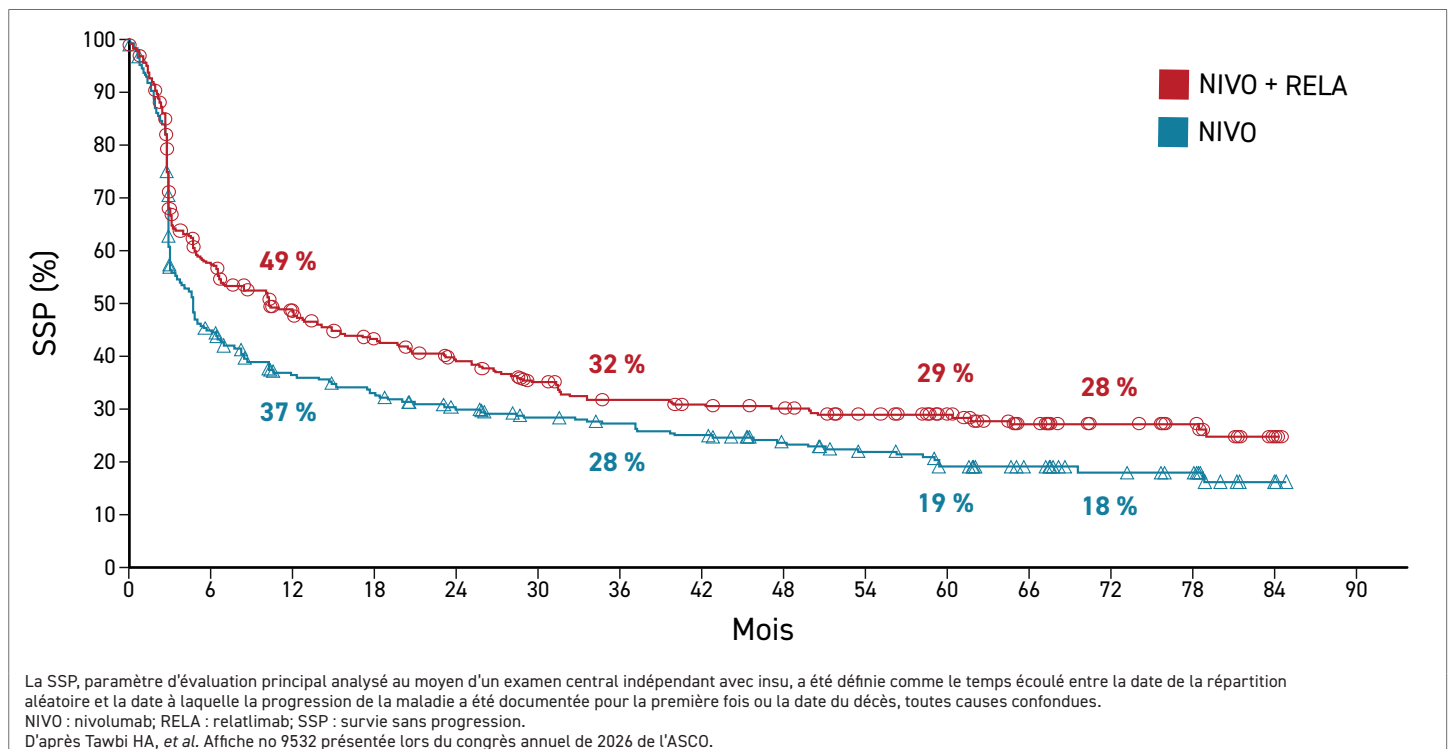
À 12 mois, le rapport des risques instantanés (RRI) obtenu pour la SSP, le paramètre d'évaluation principal, opposant le groupe expérimental au groupe nivolumab en monothérapie était déjà fortement significatif (RRI : 0,75;  $p = 0,006$ ) et il est pratiquement le même à 5 ans (RRI : 0,77; IC à 95 % : 0,65 – 0,92) (Figure 1).

À 3 ans, puis à 5 ans, l'association avait nettement tendance à l'emporter sur le nivolumab employé seul pour la SG (RRI : 0,80; IC à 95 % : 0,66 – 0,99; RRI : 0,78; IC à 95 % : 0,64 – 0,95, respectivement).

D'après le Dr Hussein A. Tawbi, chercheur principal de l'étude RELATIVITY-047 et professeur au département d'oncologie médicale spécialisée dans le traitement du mélanome au Centre de cancérologie MD Anderson, Université du Texas, Houston, les résultats à long terme présentés au congrès annuel de 2026 de l'ASCO « confirment la durabilité

*Les résultats à long terme confirment la durabilité et l'importance clinique du gain enregistré avec l'association de ces inhibiteurs.*

**FIGURE 1 | Étude RELATIVITY-047 : gain soutenu confirmé pour la SSP à 5 ans**



et l'importance clinique du gain enregistré » avec l'association de ces inhibiteurs dans les cas de mélanome métastatique ou inopérable jamais traité auparavant.

Avec le temps, l'augmentation de la survie au mélanome (SM) a corroboré tout autant l'effet antitumoral supérieur de l'association à doses fixes. À 12 mois, on notait un écart absolu de 4 % à l'avantage de l'association, celui-ci frôlant les 10 % à 3 ans (RRI : 0,75; IC à 95 % : 0,64 – 0,94). À 5 ans, la SM médiane n'était toujours pas atteinte dans le groupe nivolumab-relatlimab, alors qu'elle s'élevait à 46,9 mois dans le groupe nivolumab en monothérapie (RRI : 0,71; IC à 95 % : 0,57 – 0,88) (Figure 2).

**Nous rapportons ici les plus grands écarts jamais été enregistrés à 5 ans entre des traitements opposés au mélanome métastatique ou inopérable pour des paramètres d'évaluation déterminants, soit la SSP, la SG et la SM.**

« Nous rapportons ici les plus grands écarts jamais été enregistrés à 5 ans entre des traitements opposés au mélanome métastatique ou inopérable pour des paramètres d'évaluation

déterminants, soit la SSP, la SG et la SM », a affirmé le Dr Tawbi.

### La synergie entre les deux inhibiteurs de points de contrôle se confirme

Le nivolumab est un inhibiteur de points de contrôle anti-PD-1 (*programmed death 1*) dont l'usage s'est répandu à partir de 2015. Le relatlimab est le premier d'une classe d'inhibiteurs du point de contrôle LAG-3 (*lymphocyte activation gene 3*) qui, à l'instar du PD-1, empêche les lymphocytes T infiltrant les tumeurs (TIL) de cibler les cellules malignes. Le Dr Tawbi a expliqué que ces deux points de contrôle sont souvent

exprimés en concomitance, même s'ils inhibent les TIL de façon indépendante. C'est leur effet synergique dans des modèles expérimentaux qui a mené à des études cliniques ayant abouti en 2023 à l'homologation de l'association nivolumab-relatlimab pour le traitement du mélanome avancé au Canada.

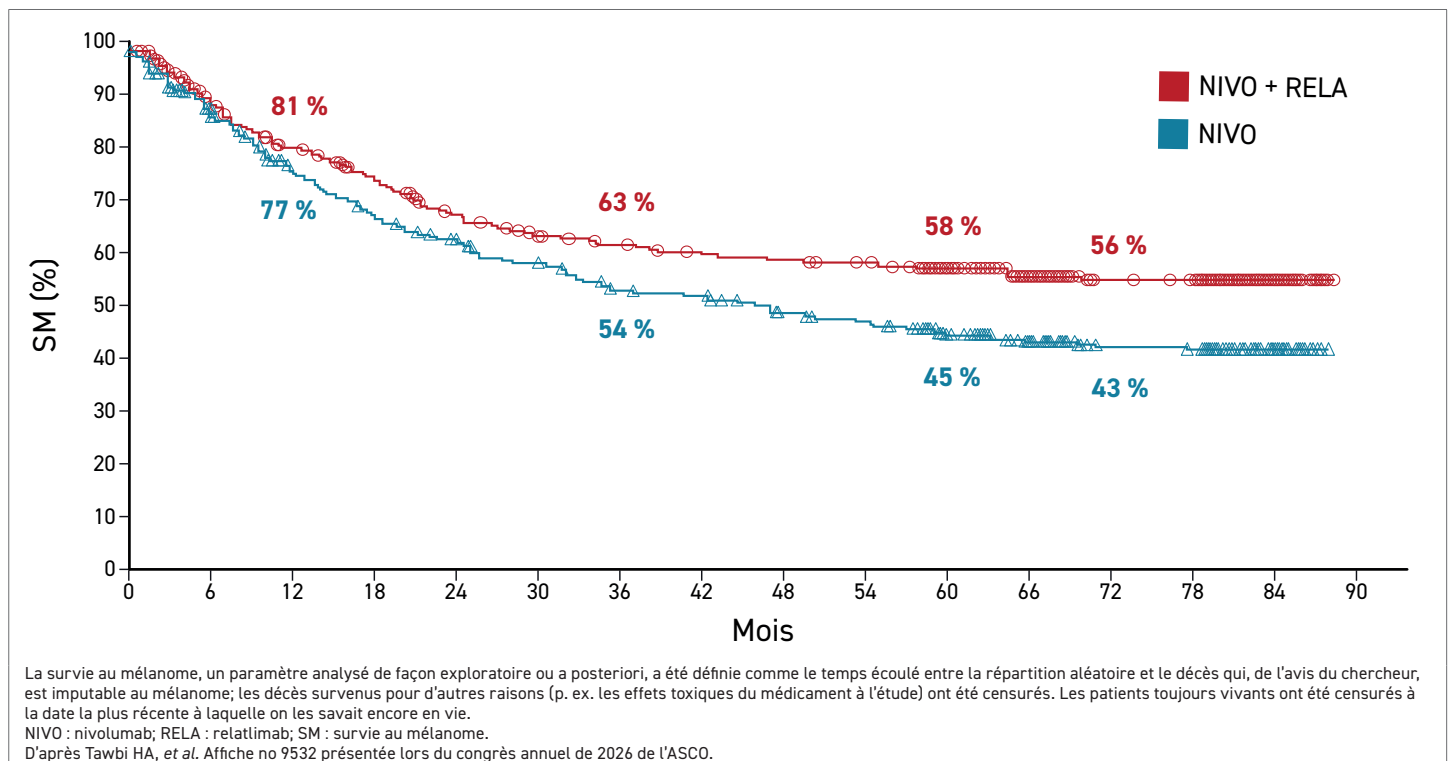
Plusieurs lignes directrices, dont celles du National Comprehensive Cancer Network, ont ensuite préconisé l'association nivolumab-relatlimab comme traitement de première ligne contre le mélanome métastatique ou inopérable.

Même si l'intérêt de cette association à doses fixes est bien établi, les résultats obtenus à 5 ans confirment que ses effets positifs s'étendent à de nombreux paramètres d'évaluation secondaires et exploratoires, notamment le taux de réponse dans divers sous-groupes, comme ceux stratifiés initialement d'après l'expression du ligand du récepteur du point de contrôle immunitaire ainsi que la réponse observée et la survie consécutive aux traitements de deuxième ligne. Or les données sur l'innocuité recueillies à 5 ans étayaient également son utilité en pratique courante.

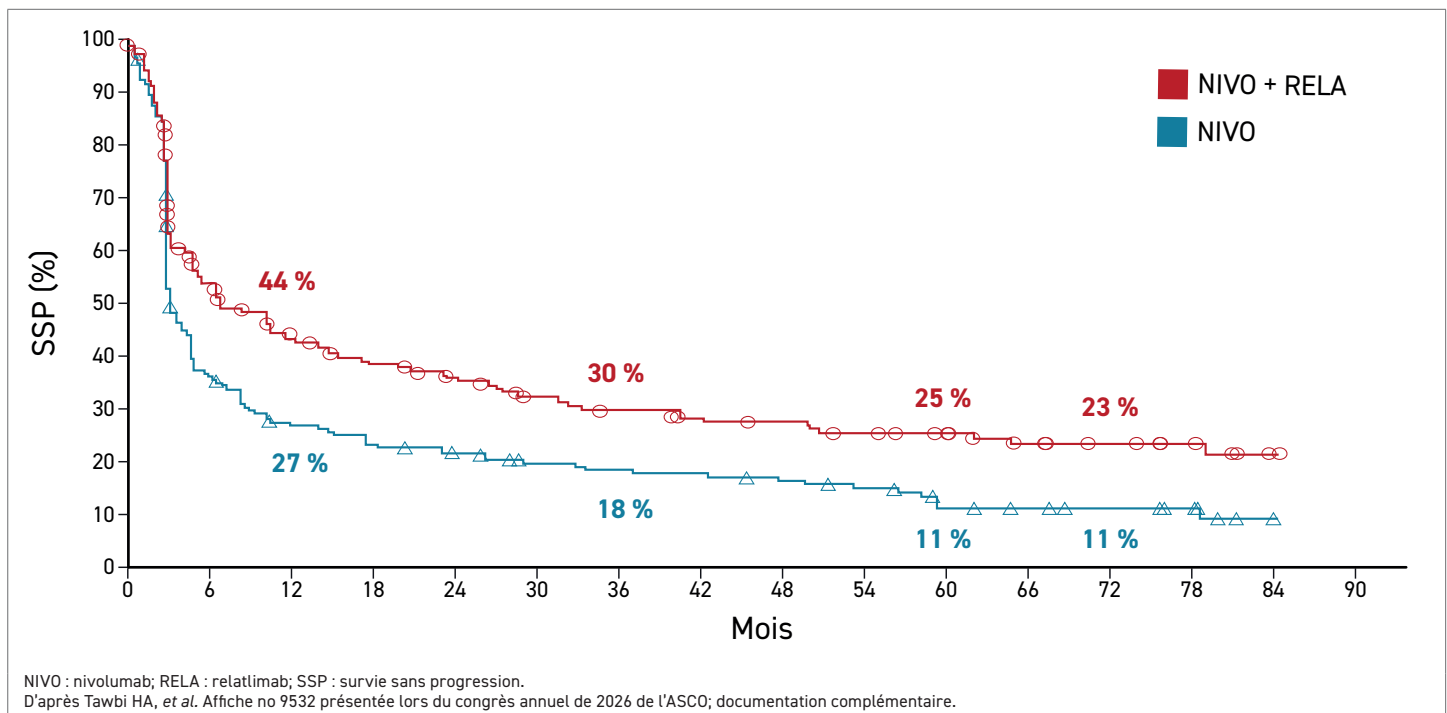
### Obtention d'effets positifs indépendamment de l'expression de PD-L1 (*programmed death-ligand 1*)

Une expression de PD-L1  $\geq 1\%$  à 5 ans n'a pas permis de prédire si l'association serait plus efficace ou non que le nivolumab utilisé seul. La prolongation de la SSP médiane (18,0 vs 14,7 mois) produite par l'association des deux inhibiteurs de points de contrôle n'a pas atteint la signification statistique sur le long terme chez les patients affichant ces taux de PD-L1, mais l'écart était extrêmement significatif chez ceux dont l'expression de PD-L1 était plus faible ( $< 1\%$ ). Chez ces derniers, la SSP médiane (6,7 vs 3,0 mois; RRI : 0,66, IC à 95 % : 0,53 – 0,83) était plus que doublée (Figure 3).

**FIGURE 2 | Étude RELATIVITY-047 : à 5 ans, la SM médiane n'était toujours pas atteinte**



**FIGURE 3 | Étude RELATIVITY-047 : SSP gagnée chez les patients affichant une expression de PD-L1 < 1 %**



Chez les sujets dont l'expression de PD-L1 était < 1 %, le risque de décès reflété par la SG médiane (38,3 vs 25,4 mois) a baissé considérablement (RRI : 0,76; IC à 95 % : 0,60 – 0,98), tout comme celui imputable au mélanome calculé d'après la SM (non atteint vs 35,4 mois; RRI : 0,69; IC à 95 % : 0,52 – 0,91). Chez les sujets dont l'expression de PD-L1 était ≥ 1 %, les courbes tracées pour ces deux paramètres se sont séparées vers le 36<sup>e</sup> mois et le sont restées depuis. Le risque que la SG (RRI : 0,81; IC à 95 % : 0,46 – 1,15) et la SM (RRI : 0,75; IC à 95 % : 0,59 – 1,11) baissent chez ces mêmes patients n'a pas atteint la signification statistique, mais concordait avec les résultats globaux.

Les plus grands écarts entre les courbes de SG tracées pour les sujets dont l'expression de PD-L1 était ≥ 1 %, objectivés par l'analyse des sous-ensembles de lymphocytes T CD8, concernaient ceux affichant un taux de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> PD-1<sup>+</sup> faible ou un taux de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> LAG-3<sup>+</sup> élevé. La différence était plus légère lorsque ces caractéristiques étaient inversées (PD-L1 ≥ 1 %, mais taux de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> PD-1<sup>+</sup> élevé ou taux de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> LAG-3<sup>+</sup> faible). L'association nivolumab-relatlimab avait toutefois l'avantage numériquement parlant sur le nivolumab en monothérapie dans tous les groupes.

### Amélioration de la survie globale indépendante du traitement de deuxième ligne employé après la progression

À 48 mois, qu'on analyse la SSP ou la SG, les résultats obtenus à partir du début du traitement de deuxième ligne étaient nettement meilleurs dans le groupe traité par l'association nivolumab-relatlimab en première ligne. La SSP enregistrée avec l'association nivolumab-ipilimumab administrée en deuxième ligne était plus que doublée chez les sujets traités par les deux inhibiteurs de points de contrôle en premier (8,4 vs 3,1 mois). La SG mesurée à compter du

début du traitement de deuxième ligne était plus longue dans le groupe affecté d'emblée à l'association à doses fixes (non atteinte vs 21,6 mois).

La SSP rapportée à 48 mois était plus élevée pour l'association, peu importe le traitement employé en deuxième ligne. À preuve : 42 % vs 10 % pour l'association nivolumab-ipilimumab, 11 % vs 0 % pour l'ipilimumab et 34 % vs 12 % pour des inhibiteurs de BRAF/MEK. Quant à la SG, l'association à doses fixes administrée en première ligne a profité d'un avantage similaire lorsqu'elle était comparée à l'association nivolumab-ipilimumab (71 % vs 27 %), à de l'ipilimumab utilisé seul (22 % vs 12 %) et à des inhibiteurs de BRAF/MEK (32 % vs 18 %).

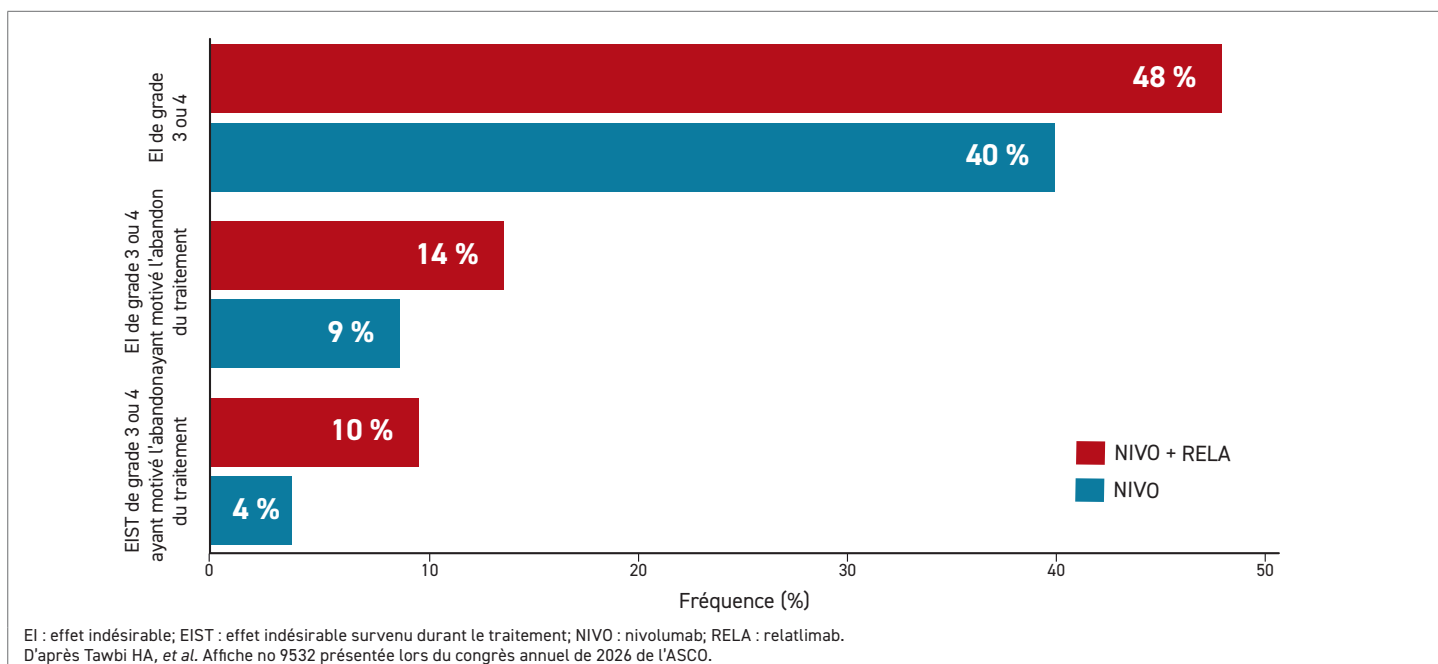
En outre, comparativement à celui enregistré dans le groupe nivolumab en monothérapie, le temps médian écoulé entre le début d'un traitement de deuxième ligne et le traitement suivant était plus long dans le groupe initialement affecté à l'association à doses fixes, qu'il s'agisse de l'association nivolumab-ipilimumab (5,4 vs 8,4 mois) ou de l'association d'inhibiteurs de BRAF/MEK (10,8 vs 12,4 mois). Une telle tendance ne s'est toutefois pas dessinée pour l'ipilimumab en monothérapie (5,3 vs 4,2 mois).

À 48 mois, on a systématiquement observé le même avantage pour la SG chez les patients initialement affectés à l'association nivolumab-relatlimab après qu'ils aient reçu en deuxième ligne l'association nivolumab-ipilimumab (71 % vs 27 %), de l'ipilimumab en monothérapie (22 % vs 12 %) ou des inhibiteurs de BRAF/MEK (32 % vs 18 %).

### L'apparition de nouvelles lésions cérébrales est retardée

L'association nivolumab-relatlimab traverse la barrière hématoencéphalique. C'est probablement pourquoi les

**FIGURE 4 |** Données actualisées sur l'innocuité de l'association formée d'inhibiteurs de points de contrôle



patients sans métastases au système nerveux central au départ qui ont reçu cette association présentaient moins de lésions de ce genre que ceux traités par le nivolumab en monothérapie (4,6 % vs 7,5 %). Les nouvelles lésions ont également pris plus de temps à apparaître (10,9 vs 7,6 mois) chez les premiers que chez les seconds.

### Une innocuité constante au fil du temps

Aucun effet indésirable inédit susceptible d'être attribué au traitement initial n'a été signalé lors du plus récent suivi, mais comme il en a été question précédemment, les effets indésirables ont été plus répandus durant les premières années de traitement chez les sujets affectés à l'association d'inhibiteurs de points de contrôle à doses fixes. Les effets indésirables de ce traitement ont été plus fréquents (85 % vs 74 %), quoique la différence observée pour ceux de grade 3 ou plus ait été moins marquée (23 % vs 12 %). La proportion d'effets indésirables ayant motivé l'abandon se chiffrait à 18 % vs 10 %. Quant aux effets indésirables de grade 3 ou plus imputés au traitement, elle s'établissait à 10 % et à 4 %, respectivement (Figure 4).

Six sujets sont décédés au début de l'étude RELATIVITY-047. Une lymphohistiocytose hémophagocytaire, un œdème pulmonaire aigu, une pneumonite et une défaillance multiviscérale ont été incriminés dans les 4 décès du groupe nivolumab-relatlimab. Deux sujets du groupe nivolumab en monothérapie sont décédés; un a succombé à une septicémie et à une myocardite, et l'autre, à une pneumonie.

L'idée d'utiliser deux inhibiteurs de points de contrôle plutôt qu'un seul pour amplifier l'effet antitumoral a d'abord réuni le nivolumab et l'ipilimumab, un inhibiteur de l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4). Aucune étude d'envergure à répartition aléatoire n'a servi à comparer ces deux associations d'inhibiteurs de points de contrôle dans le traitement du mélanome, mais le Dr Tawbi a affirmé qu'aucun bénéfice à long terme comparable, par rapport à une monothérapie par inhibiteur de point de contrôle immunitaire, n'a été démontré avec l'association nivolumab + ipilimumab.

*L'innocuité concordait avec celle rapportée précédemment.*

### Conclusion

Grâce aux inhibiteurs de points de contrôle, il est désormais possible de prolonger la survie des patients atteints d'un mélanome métastatique ou inopérable. Or les résultats à 5 ans confirment qu'en alliant des inhibiteurs ciblant des points de contrôle différents, on peut améliorer considérablement la réponse au traitement, la SSP, la SG et la SM sur le long terme. La survie plus longue obtenue avec l'association nivolumab-relatlimab par rapport à celle enregistrée avec le nivolumab en monothérapie a été préservée, peu importe le traitement utilisé en deuxième ligne, et les résultats ont généralement été supérieurs dans les divers sous-groupes, dont ceux formés d'après l'expression de PD-L1. Ces résultats devraient consolider la position actuelle de l'association nivolumab-relatlimab comme traitement à privilégier en première ligne contre le mélanome avancé. ●

**NE PAS DISTRIBUER**