

Nouveautés dans l'immunothérapie du mélanome métastatique



→ C. PAGES, C. LEBBE
Centre d'Oncodermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

L'incidence du mélanome ne cesse de progresser dans la majorité des pays européens. C'est le cancer qui a connu la plus forte augmentation d'incidence en France avec 8 250 nouveaux cas par an en 2010, représentant 2 à 3 % de tous les cancers. Le mélanome métastatique est longtemps resté une maladie au pronostic redoutable du fait de son extrême chimiorésistance. Bien qu'il s'agisse d'un modèle d'étude de l'immunosurveillance des tumeurs, les différentes tentatives d'immunothérapie dans le mélanome métastatique se sont soldées par un échec pendant plus de 20 ans. Les avancées récentes de la génétique moléculaire et de l'immunologie permettent cependant depuis 2011 une évolution significative dans la prise en charge thérapeutique du mélanome à un stade avancé, notamment dans le domaine de l'immunothérapie avec l'utilisation d'un anticorps anti-CTLA4 : l'ipilimumab.

CTLA4, molécule exprimée à la surface des lymphocytes T activés, interagit avec B7 située à la surface des cellules présentatrices de l'antigène afin d'aboutir à un signal d'inactivation vis-à-vis du lymphocyte T. L'ipilimumab est un anticorps monoclonal qui, en bloquant le CTLA4, lève ce frein inhibiteur physiologique et restaure ainsi l'activation des lymphocytes. Initialement, deux anticorps monoclonaux bloquant le CTLA4 étaient en développement : le trémélimumab (IgG2, Pfizer) et l'ipilimumab (IgG1, BMS). Suite aux résultats négatifs de la phase III d'enregistrement pour le trémélimumab, seul l'ipilimumab a été développé avec des résultats porteurs d'espoirs.

Résultats des essais thérapeutiques

Concernant l'ipilimumab, les essais de phase I/II ont utilisé des doses variables pour finalement permettre de retenir comme doses thérapeutiques les doses de 3 et 10 mg/kg. Une étude de phase II comparait trois bras : 0,3 mg/kg, 3 mg/kg et 10 mg/kg [1]. Les réponses observées (BORR : *best overall response rate*) étaient "dose-dépendantes", avec respectivement pour chacun de ces trois bras des taux de : 0 %, 4,2 % et 11,1 %. La toxicité était également "dose-dépendante" et avait un profil différent de celui des toxicités habituellement décrites avec les chimiothérapies dites classiques (cf. paragraphe suivant). En parallèle de cet essai de phase II était mené un premier essai de phase III incluant des patients atteints de mélanome à un stade avancé et préalablement traités et comparant trois bras de traitement (randomi-

sation 3/1/1) : l'association ipilimumab (3 mg/kg) et vaccination peptidique par GP100 *versus* ipilimumab seul (3 mg/kg) *versus* vaccination peptidique seule [2]. Les résultats de cet essai montraient une augmentation de survie de plus de 30 % (augmentation de la médiane de survie de 3,7 mois) conférée par l'ipilimumab administré en quatre perfusions de 3 mg/kg à trois semaines d'intervalle, par rapport à la vaccination peptidique par GP100. Il s'agissait de la première étude démontrant le bénéfice d'un traitement sur la survie globale des patients atteints de mélanome métastatique. Ces résultats ont permis l'autorisation de mise sur le marché de l'ipilimumab aux Etats-Unis (AMM en première et seconde ligne) où il est commercialisé sous le nom de Yervoy. L'AMM européenne a, quant à elle, été obtenue en août 2011 en seconde ligne.

La dose de 10 mg/kg a été utilisée pour un second essai de phase III dont les résultats ont été présentés en séance plénière à l'ASCO 2011 [3]. Cet essai s'adressait à des patients atteints de mélanome métastatique n'ayant jamais reçu de traitement et comprenait deux bras : un bras d'association ipilimumab (10 mg/kg) et dacarbazine (à la posologie de 850 mg/m²) *versus* dacarbazine seule. Les résultats montraient que la survie globale était augmentée d'un peu plus de deux mois dans le bras d'association avec l'ipilimumab (11,2 mois pour le bras ipilimumab + dacarbazine contre 9,1 mois pour le bras dacarbazine seule; HR = 0,72; p = 0,0009). Le taux de réponse était de 15,2 % dans le bras ipilimumab + dacarbazine *versus* 10,3 % pour le bras dacarbazine seule. Même si ce taux de réponse peut paraître déce-

TABLE RONDE

vant, il faut souligner que les durées de réponse sont en revanche très différentes de celles habituellement rapportées avec les traitements dits classiques et en faveur du bras ipilimumab : 19,3 mois pour l'association *versus* 8,1 mois pour la dacarbazine seule.

Les courbes de survie de ces deux essais de phase III sont similaires sur différents aspects : allongement de la survie globale statistiquement significatif par rapport au bras contrôle, séparation relativement tardive des courbes le plus souvent après le troisième mois traduisant des réponses cliniques observées dans des délais plus longs que ceux décrits avec des traitements classiques ; enfin, un effet plateau traduisant la notion de durabilité de la réponse dans le temps.

Par ailleurs, quelques résultats obtenus sur de petits effectifs de patients (quelques patients inclus dans le premier essai de phase III et cas cliniques isolés) suggèrent une efficacité possible de l'ipilimumab sur les patients atteints de mélanome avec métastases cérébrales [2, 4].

Toxicités de l'ipilimumab

Du mécanisme d'action de l'ipilimumab découle un nouveau profil d'effets secondaires d'ordre immunologique (*immune related Adverse Events*, irAE), différents de ceux rencontrés avec les chimiothérapies classiques. Leur physiopathogénie n'est pas clairement élucidée et les principales cibles sont la peau, le tube digestif, le foie et l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les manifestations cutanées sont le plus souvent de grade modéré, ne mettent pas en jeu le pronostic vital et ne nécessitent pas l'interruption du traitement. Il s'agit majoritairement de prurit décrit chez 20 à 30 % des patients, une éruption maculopapuleuse diffuse (20 à 50 % des cas) apparaissant au cours des premières semaines du traitement et d'évolution favorable sous traitement antihistaminique *per os* et der-

mocorticoïdes. C'est l'atteinte digestive par colite auto-immune qui, de grade 3-4, a pu être responsable de décès dans le premier essai pivot, alors que les algorithmes de prise en charge de ces toxicités étaient moins bien définis qu'actuellement [2]. On observait en effet dans cet essai 7 à 10 % de colite de grade 3-4 dans les bras ipilimumab et sept décès immuno-médiés dont cinq par colite et/ou perforation digestive [2]. Ces effets secondaires sont gérables par une équipe entraînée à l'aide d'une surveillance attentive des patients. L'information et la sensibilisation des patients à ce risque est un élément important de la prise en charge ; de même, les praticiens pourront s'aider d'algorithmes de gestion de cette toxicité, gestion faisant rapidement appel à l'utilisation d'une corticothérapie orale ou intraveineuse à fortes doses, voire, mais de façon exceptionnelle, à l'utilisation d'anti-TNF pour une durée limitée.

Le profil de toxicité a été modifié dans le second essai de phase III associant l'ipilimumab à la dacarbazine : la principale cible des effets secondaires immuno-médiés sévères (grade 3-4) n'était plus le tube digestif mais le foie avec 32 % d'hépatites auto-immunes de grade 3-4 dans le bras association ; aucun décès immuno-médié n'était rapporté [3]. C'est cette forte toxicité hépatique qui a conduit à interrompre le traitement chez plus de 40 % des patients recevant la combinaison. Pour la gestion de cette hépatotoxicité, des algorithmes sont également disponibles faisant appel à la corticothérapie par voie générale, voire à l'utilisation de mycophénolate mofétil.

Des atteintes endocriniennes, notamment des hypophysites, ont été rapportées chez moins de 10 % des patients, expliquant la réalisation avant le début du traitement, puis la surveillance à chaque perfusion d'un bilan hormonal comprenant : T3, T4, TSH, cortisolémie, ACTH, prolactine, testostérone et FSH [1-3]. Le seul point d'appel clinique de

ce type d'atteinte peut être une asthénie intense rapportée par le patient, il faudra donc savoir y penser, vérifier les dosages hormonaux au moindre doute et réaliser une IRM hypophysaire confirmant le diagnostic d'hypophysite. Le traitement repose sur l'hormonothérapie substitutive prolongée.

L'ipilimumab n'est donc pas un produit dénué de toxicités et la survenue d'un effet secondaire de grade 3 ou 4 fera interrompre le traitement. L'information des patients et des médecins de ville, de même que la prise en charge des patients par des équipes spécialisées, font que ce profil de toxicité ne doit pas être un obstacle à l'utilisation de cette molécule.

Profils de réponse

L'ipilimumab a permis la description de nouveaux profils de réponse. Les réponses sont observées, on l'a vu, chez environ 10 à 20 % des patients, mais elles sont prolongées dans le temps et surviennent le plus souvent après le troisième mois de traitement. Avant la confirmation d'une réponse tumorale, deux événements jusque-là non décrits avec l'utilisation des chimiothérapies classiques peuvent être observés : progression initiale de la taille des localisations secondaires et/ou apparition de nouvelles métastases [5]. Ces progressions initiales de taille de lésions cibles pourraient être liées à une infiltration lymphocytaire péri- et intratumorale aboutissant à une "fausse impression" de progression de la maladie. Ainsi, de nouveaux critères d'évaluation de la réponse à l'ipilimumab ont été développés et sont appelés *immune related response criteria*. Ces critères ne sont pas complètement validés et ne sont donc pas encore utilisés en pratique courante. Cette cinétique de réponse explique que le premier bilan d'évaluation après la mise en route du traitement ait lieu à la douzième semaine (S12), suivi d'un second bilan à la seizième semaine (S16).

Conclusion

L'ipilimumab constitue une vraie révolution dans la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique: premier traitement montrant un allongement de la survie globale de ces patients, nouvelles toxicités dérivant directement du mécanisme d'action de la molécule et nouveaux profils de réponse. Il s'agit d'une molécule qui ne bénéficie clairement pas à tous les patients mais, en cas de réponse, celle-ci sera vraisemblablement prolongée. Dans l'avenir proche, l'optimisation de son utilisation reposera sur l'identification de facteurs prédictifs de réponse et de

toxicité afin de pouvoir sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de l'ipilimumab et afin de mieux gérer les toxicités. Les stratégies d'association les plus efficaces restent à déterminer avec notamment les résultats d'association ipilimumab et thérapies ciblées.

Bibliographie

1. WOLCHOK JD, NEYNS B, LINETTE G *et al.* Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double blind, multicentre, phase 2, dose ranging study. *Lancet Oncol*, 2010; 11: 155-164.
2. HODI FS, O'DAY SJ, McDERMOTT DF *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010; 363: 711-723.
3. ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I *et al.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2517-2526.
4. SCHARTZ NEC, FARGES C, MADELAINE I *et al.* Complete regression of a previously untreated melanoma brain metastatic with ipilimumab. *Melanoma Res*, 2010; 20: 247-250.
5. PENNOCK GK, WATERFIELD W, WOLCHOK JD. Patient responses to ipilimumab, a novel immunopotentiator for metastatic melanoma: how different are these from conventional treatment responses? *Am J Clin Oncol*, 2011 Feb 17.

L'auteur a déclaré être investigateur sur des essais conduits par BMS.