

Mises au point interactives – Pathologies tumorales

Traitement du mélanome : y a-t-il un espoir de guérison ?



S. MONESTIER

Service de Dermatologie et Oncologie dermatologique, CHU de la Timone, MARSEILLE.

Ce questionnement optimiste s'explique probablement par le chemin parcouru depuis 2011, qui a marqué un tournant fondamental dans la prise en charge du mélanome métastatique avec l'apparition de la première immunothérapie, puis de la première thérapie ciblée. En 7 ans, 11 traitements innovants ont ainsi été approuvés dans cette indication (**fig. 1**) et, pour un cer-

tain nombre de patients, ont changé de façon évidente le cours de leur maladie. Pourtant, même si la guérison semble être un objectif simple qui rassemble médecin et patient, mettre en évidence la guérison peut paraître difficile : parle-t-on de réponse complète ? De l'absence de trace visible de la maladie ? Est-ce avoir une espérance de vie normale ? Est-ce empêcher la récurrence ? C'est, sans aucun doute, vivre sans traitement. Voici en quelques paragraphes un état des lieux des progrès effectués pour tenter de répondre à cette question.

Quels sont les acteurs en présence ? (*fig. 2 et tableau I*)

En 2008, le taux de survie à 5 ans pour les patients atteints d'un mélanome métastatique était inférieur à 10 %. La médiane de survie variait de 6 à 10 mois suivant les études. Aujourd'hui, nous parvenons avec les divers traitements innovants à des médianes de survie dépassant 2 ans. Parmi les différents

tiroirs de notre armoire thérapeutique, on distingue deux compartiments principaux : les thérapies ciblées (TC) et les immunothérapies (IT).

1. Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées utilisées en routine ne s'adressent qu'aux mélanomes porteurs d'une mutation *BRAF*, présente dans 40 à 50 % des mélanomes. Il s'agit de molécules orales associant systématiquement un inhibiteur de *BRAF* (BRAFi) et un inhibiteur de *MEK* (MEKi). Elles peuvent être utilisées en 1^{re} ou en 2^e ligne, après échec de l'immunothérapie. La recherche de la mutation *BRAF* est devenue incontournable dans les stades IV mais désormais aussi dans les stades III, nous le verrons avec les traitements adjuvants.

Les principaux avantages des BRAFi/MEKi sont :

– l'action rapide, y compris sur les symptômes tumoraux (douleurs osseuses, ascite, etc.);

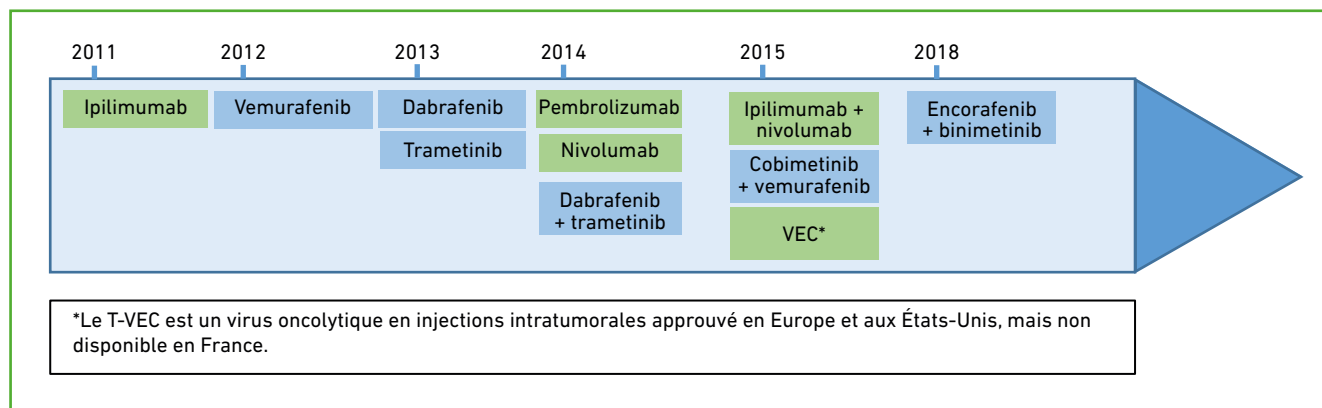


Fig. 1 : Avancées thérapeutiques récentes dans le mélanome métastatique. Les immunothérapies apparaissent en vert, les thérapies ciblées en bleu.

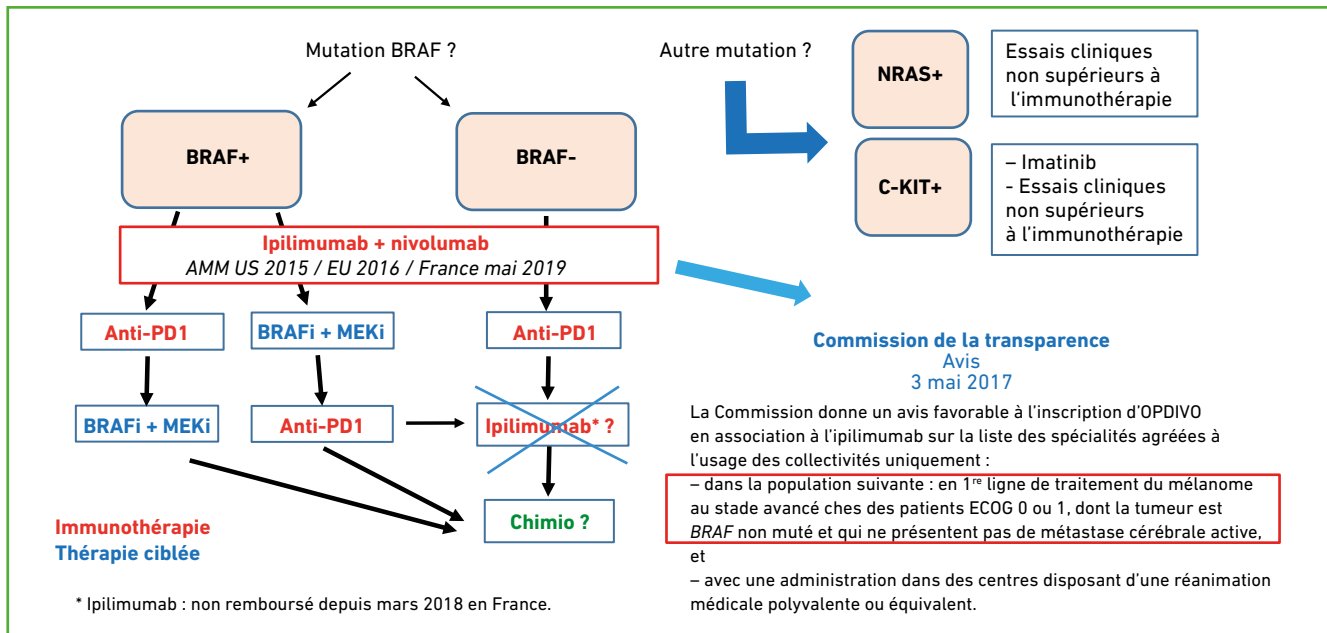


Fig. 2 : Prise en charge actuelle du mélanome métastatique. Arbre décisionnel suivant les AMM en France.

	Thérapies ciblées			Immunothérapies		
	Dabrafenib + trametinib (Combi-D/V) ¹	Vemurafenib + cobimetinib (Cobrim) ²	Encorafenib + binimetinib (Columbus) ³	Pembrolizumab (Keynote-006) ⁴	Nivolumab (Checkmate067) ⁵	Ipilimumab + nivolumab (CM 067) ⁵
RO = RP + RC	68 %	70 %	64 % cr	36-37 %	44 %	58 %
RC	18 %	16 %	13 % cr	12-13 %	19 %	22 %
Survie médiane (mois)	25,9	22,5	33,6	32,7	36,9	NR
SG 3 ans	44 %	38,5 %	47 %	48,1 %	52 %	58 %
SG 4 ans	37 %	34,7 %	39 %	42,3 %	46 %	53 %
SG 5 ans	34 %	-	-	38,7 %	44 %	52 %

¹ Long, *Ann Oncol*, 2017; Robert, *NEJM*, 2019. ² Ascierto, *Lancet Oncol*, 2016, Dreno, *ASCO18*. ³ Dummer, *Lancet Oncol*, 2018; Liskay. ⁴ Schachter, *Lancet*, 2017; Robert, *AACR19*. *ASCO19*. ⁵ Woldchoc, *NEJM*, 2017; Hodi, *Lancet Oncol*, 2018; Larkin, *ESMO* 2019.

Tableau I : Résultats des principaux essais pivots de phase III dans le mélanome métastatique (patients naïfs). Il ne s'agit pas de comparaisons "face-face". Les caractéristiques des populations de chaque essai peuvent être différentes et impacter les résultats. RO : réponse objective ; RP : réponse partielle ; RC : réponse complète ; cr : revue centralisée ; SG : survie globale.

- le fort taux de réponse (aux alentours de 65-70 % dans les essais en 1^{re} ligne) ;
- l'allongement de la survie globale (taux de SG à 5 ans de l'ordre de 34 % en 1^{re} ligne) ;
- la quasi-équivalence d'efficacité entre les 3 concurrents pharmaceutiques, hormis des profils de tolérance différents permettant de mieux "naviguer" entre les effets indésirables.

Les principaux inconvénients des BRAFi/MEKi sont :

- le caractère restreint de la population cible (seulement 40-50 % des mélanomes) ;
- la très nette différence d'efficacité à long terme dans les situations défavorables (LDH élevées, masse tumorale importante, etc.) ;
- la crainte d'un échappement ;

- la crainte d'un rebond à l'arrêt du traitement après réponse durable ;
- les interactions médicamenteuses multiples ;
- les contraintes de prise orale biquotidienne (nombre de comprimés, horaires par rapport aux repas pour certains).

Il existe d'autres mutations plus rares que la mutation BRAF : NRAS (pour

■ Mises au point interactives – Pathologies tumorales

laquelle nous ne disposons pas de TC plus efficaces que les immunothérapies), *C-KIT* (très rare dans le mélanome cutané, mais plus fréquente dans les mélanomes muqueux ou acraux, avec possibilité de réponse sous inhibiteur de *C-KIT* comme l'imatinib).

2. Immunothérapies

Les patients qui n'ont pas de mutation *BRAF* (dits encore "sauvages") recevront, eux, une immunothérapie. Les IT sont des anticorps monoclonaux administrés par voie intraveineuse qui agissent en levant un frein naturel sur notre immunité cytotoxique T, renforçant ainsi l'immunité antitumorale. On change de paradigme : avec les IT, ce n'est plus la cellule cancéreuse qui est la cible du traitement (comme c'était le cas avec la chimiothérapie) mais le système immunitaire, pour le restaurer, le "doper".

Il existe deux catégories d'IT : les anti-CTLA4 (ipilimumab) et les anti-PD1 (pembrolizumab et nivolumab). Les anti-PD1 ont clairement démontré leur supériorité sur l'ipilimumab seul, en termes d'efficacité et de tolérance.

Les principaux avantages des anti-PD1 sont :

- leur efficacité quel que soit le statut *BRAF* (absence de restriction moléculaire) ;
- des taux de réponses de l'ordre de 30 à 40 % suivant les études ;
- une amélioration de la SG (SG à 5 ans de l'ordre de 38 %) ;
- la très bonne tolérance : seulement 10-15 % d'effets indésirables (EI) graves.

Les inconvénients des anti-PD1 sont :

- l'existence de résistances primaires et secondaires ;
- l'absence de biomarqueurs prédictifs de réponse ;
- la possibilité d'EI graves imprévisibles, parfois mortels (même s'ils sont très rares), et d'EI non sévères mais durables (en particulier EI endocriniens).

L'association ipilimumab + nivolumab donne de très bons résultats, que ce soit le taux de réponse (58 % en 1^{re} ligne), y compris dans des situations défavorables comme les métastases cérébrales (taux de réponse intracrânienne de plus de 50 %) ou les mélanomes muqueux, mais également en termes de survie (SG de 52 % à 5 ans en 1^{re} ligne). Les points "noirs" sont sa toxicité bien supérieure (55 % d'EI sévères, y compris des toxicités cardiaques et neurologiques rares mais pouvant engager le pronostic vital), ainsi que le coût financier de cette association.

Malgré une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2015 aux États-Unis et en 2016 en Europe, l'association ipilimumab + nivolumab n'est remboursée en France que depuis mai 2019, et encore, avec une restriction de prescription émanant de la Commission de transparence (avis du 3 mai 2017) : ne seront remboursés aux établissements que les patients avec ECOG PS de 0/1, *BRAF* sauvages, en 1^{re} ligne et sans métastase cérébrale symptomatique.

Pourtant, les données récentes de l'ESMO (European Society of Medical Oncology) 2019 montrent des taux de survie à 5 ans de 52 % avec cette combinaison d'IT, ce qui reste à l'heure actuelle le meilleur taux de survie disponible dans un essai de phase III de patients naïfs, avec un bénéfice encore supérieur chez les patients avec mutation *BRAF* chez qui le taux de survie à 5 ans atteint même 60 % [1]. Ces résultats paraissent en contradiction avec les restrictions de la Commission de transparence, du moins si l'on examine des critères purement médicaux. Pour revenir à la notion de guérison qui serait "vivre sans traitement", il est intéressant de noter que 75 % des patients traités par ipilimumab + nivolumab en 1^{re} ligne et vivants à 5 ans sont sans traitement.

Les résultats des principaux essais pivots de phase III sont compilés dans le **tableau I**, qui n'a pas vocation à com-

parer des études non comparables en "face-face" car issues de populations non comparables, mais de résumer les niveaux d'efficacité obtenus des molécules disponibles dans le mélanome avancé.

■ Guérison ou maladie chronique ?

Enfin, peut-on considérer le mélanome métastatique comme une maladie "chronique" ? Il est clair que, pour une partie de ces patients, la prise en charge actuelle permet une survie prolongée, comme en témoigne la file active de patients qui s'allonge avec le temps, et c'est une excellente nouvelle. Toutefois, la majorité d'entre eux n'est pas en rémission complète radiologique de leur maladie. Pourtant, ils sont asymptomatiques et ont le plus souvent une vie quasi normale. Ce qui amène à rediscuter l'objectif thérapeutique commun : si la rémission complète ne se voit finalement que chez maximum 20 % des patients, l'objectif ne serait-il pas de parvenir à une régression partielle de la maladie, mais non évolutive, non symptomatique, et ce, de façon durable ?

Ainsi, après des mois voire des années de traitement (une, deux ?), se pose naturellement la question de l'arrêt de traitement. Nous manquons encore de recul ainsi que de biomarqueurs prédictifs, mais les résultats disponibles sont pour l'instant rassurants. Ainsi, dans l'essai pivot KEYNOTE-006 comparant pembrolizumab *versus* ipilimumab, à 34 mois de l'arrêt du pembrolizumab pris pendant 2 ans (soit 18 % des patients sous pembrolizumab au départ), 78 % des patients n'ont pas progressé et ce chiffre passe à 85 % pour les patients qui avaient été mis en rémission complète sous pembrolizumab [2]. Quant à l'efficacité d'un retraitement par anti-PD1 après rechute, c'est encore trop tôt pour communiquer des résultats fiables.

Malheureusement, plusieurs bémols viennent ternir un tableau sur bien des points enthousiasmant (surtout pour

Mises au point interactives – Pathologies tumorales

les générations de médecins qui n'ont connu que l'interféron et la dacarbazine). L'expérience nous a appris que le mélanome est non seulement malin mais surtout multiple. C'est-à-dire que le pronostic et la réponse aux traitements varient de façon importante en fonction de paramètres, pour certains bien connus, d'autres encore obscurs. Il est clair que certains facteurs sont associés à un pronostic défavorable comme le caractère muqueux ou oculaire du mélanome, le nombre d'organes atteints, la présence de métastases cérébrales ou le taux de LDH élevées, qui semble refléter un comportement biologique agressif de la tumeur [3].

Ainsi, le taux de survie globale à 5 ans des patients traités en 1^{re} ligne par une bithérapie ciblée est de 34 %. Mais il varie considérablement suivant si les LDH sont normaux et le nombre d'organes atteints est inférieur à 3 (SG 55 %) ou si les LDH sont élevées : il passe alors à 16 % [4]. La recherche doit se concentrer sur ces situations qui représentent un "besoin non couvert" (*unmet need* des Anglo-Saxons), tout autant qu'identifier les patients à qui on pourrait éviter l'exposition inutile à un traitement très puissant, toxique et coûteux.

Il ne faut pas oublier que ces données d'efficacité très contrôlées, très *evidence-based*, sont issues d'essais cliniques répondant à des critères d'inclusion et d'exclusion stricts qui, finalement, ne représentent qu'une partie de nos patients : on exclut généralement les patients très asthéniques (ECOG 2 ou plus), présentant une insuffisance rénale ou une atteinte hépatique trop sévère, des métastases cérébrales symptomatiques, etc. Il n'est pas anodin de dire que seulement 55 % des mélanomes métastatiques de la "vraie vie" auraient été éligibles à un essai thérapeutique sur la

base des critères habituels en recherche clinique [5].

La voie de la "guérison" passera-t-elle par l'éradication de la maladie résiduelle par les traitements adjuvants ? Forts des succès thérapeutiques aux stades avancés, les chercheurs ont évalué les mêmes molécules mais à un stade moins avancé, c'est-à-dire en adjuvant après un stade III opéré. Ainsi, 3 molécules (2 anti-PD1 et 1 bithérapie ciblée) ont obtenu une AMM européenne fin 2018 [6-8]. L'essai pour lequel nous avons le plus de recul (recul de 4 ans pour l'essai dabrafenib + trametinib) montre une réduction de 51 % du risque de récidive pour un traitement d'une durée d'un an, ce qui est très encourageant. Toutefois, au moment de la rédaction de cet article, seuls le nivolumab et le pembrolizumab bénéficient d'un remboursement en adjuvant en France.

Conclusion

Même si les avancées ont été rapides et significatives depuis 8 ans dans le mélanome, il reste encore trop de situations incontrôlées et de patients qui décèdent toujours de leur mélanome pour que l'on déclare la partie gagnée. Néanmoins, et pour reprendre le texte d'une brochure d'information aux patients atteints de mélanome qui résume bien la situation [9] : "Il est désormais possible de vivre avec un mélanome métastatique pour une partie des patients. En effet, les traitements les plus récents du mélanome (immunothérapie et thérapie ciblée) permettent dans certains cas de faire totalement régresser les métastases de manière durable, ou de les contenir et de rendre la maladie 'chronique'."

Merci aux patients qui nous accordent leur confiance et aux confrères qui nous les adressent.

BIBLIOGRAPHIE

1. LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R *et al.* Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2019;381:1535-1546.
2. ROBERT C, RIBAS A, SCHACHTER J *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2019;20:1239-1251.
3. SCHADENDORF D, LONG GV, STROIKOVSKI D *et al.* Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer*, 2017;82:45-55.
4. ROBERT C, GROB JJ, STROYAKOVSKIY D *et al.* Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2019;381:626-636.
5. DONIA M, KIMPER-KARL ML, HØYER KL *et al.* The majority of patients with metastatic melanoma are not represented in pivotal phase III immunotherapy trials. *Eur J Cancer*, 2017;74:89-95.
6. LONG GV, HAUSCHILD A, SANTINAMI M *et al.* Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 2017;377:1813-1823.
7. WEBER J, MANDALA M, DEL VECCHIO M *et al.* Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*, 2017;377:1824-1835.
8. EGGERMONT AMM, BLANK CU, MANDALA M *et al.* Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*, 2018;378:1789-1801.
9. *J'ai la réponse ! Mes questions sur le mélanome.* Pierre Fabre Oncologie.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : BMS, ROCHE (*consultant*); BMS, ROCHE, GSK/Novartis, MSD, Pierre Fabre (*support for travel/congress*); BMS, ROCHE-Genentech, Amgen, GSK/Novartis, MSD, Merck-Serono, AstraZeneca (*clinical trials*).