

I Revues générales

Comment je vois l'avenir des thérapies ciblées dans le mélanome

RÉSUMÉ : Une véritable révolution thérapeutique a eu lieu dans le mélanome métastatique depuis 2011 grâce aux immunothérapies et aux thérapies ciblées. À ce jour, le traitement de 1^{re} intention des mélanomes mutés *BRAF* est l'association d'inhibiteurs de *BRAF* et de MEK, et celui des mélanomes *BRAF* sauvage est l'anti-PD-1.

L'intérêt de traiter précocement les patients mutés par immunothérapie reste à évaluer. L'apparition de résistances secondaires en cours de thérapies ciblées est une vraie problématique et pourrait être limitée grâce à un traitement intermittent ou séquentiel. Après échappement thérapeutique, l'ajout d'une 3^e molécule choisie selon les mécanismes de résistance apparus est en cours d'étude. Les options thérapeutiques pour les patients *BRAF* sauvages restent limitées avec de l'espoir dans les associations de thérapies ciblées et d'immunothérapies. La gestion de la tolérance de traitements utilisés sur des durées prolongées est essentielle.



L. PEUVREL, B. DRÉNO
Service de Dermatologie, CHU de Nantes,
INSERM U1232, CIC Biothérapie, NANTES.

Le mélanome est le 9^e cancer le plus fréquent en France [1]. Son incidence était estimée en 2015 à 14 325 cas, soit 10,9 pour 100 000 habitants par an, avec 1 773 décès. Après une forte augmentation de l'incidence depuis 1980, il semble y avoir un infléchissement de la courbe des formes invasives depuis 2005. La survie à 5 ans des mélanomes cutanés était estimée sur la période de 2005 à 2010 à 91 % d'après le registre des cancers du réseau FRANCIM. Elle varie considérablement selon les stades, allant de 98 % au stade localisé à 63 % au stade locorégional et à 16 % au stade métastatique en 2011.

Une véritable révolution thérapeutique a eu lieu dans le mélanome métastatique, avec 7 obtentions d'AMM en France depuis 2011 (immunothérapies et thérapies ciblées) contre 4 les 30 années précédentes (chimiothérapies) et aucune auparavant. En 2010, un essai thérapeutique montrait pour la première fois un allongement de la survie globale dans le

mélanome métastatique chez des patients traités par ipilimumab – une immunothérapie – permettant l'obtention de son AMM en 2011. Suivait l'AMM pour des thérapies ciblées (le vémurafénib en 2012, le dabrafénib en 2013, le tramétinib en 2014 et le cobimétinib en 2015) et des immunothérapies (le nivolumab et le pembrolizumab en 2015).

Mécanismes d'action des molécules récentes

Deux grandes voies thérapeutiques ont été développées depuis 2010 dans le mélanome métastatique : l'immunothérapie et les thérapies ciblées.

L'immunothérapie vise à rétablir l'activité anti-tumorale de l'immunité en luttant contre les phénomènes de tolérance immunitaire. De façon physiologique, l'activation des cellules immunitaires se fait grâce à la présentation d'antigènes et à un co-signal activateur entre

B7 sur la cellule présentatrice d'antigène et CD28 sur le lymphocyte T (**fig. 1A**). Rapidement après cette activation, les lymphocytes T ubiquitaires expriment à leur surface le CTLA-4, co-signal inhibiteur ayant une affinité plus forte que le CD28 pour B7. Les lymphocytes T deviennent alors inactifs. Au niveau du site tumoral, la reconnaissance de l'antigène tumoral par le récepteur du lymphocyte T entraîne une activation lymphocytaire, mais les cellules tumorales peuvent exprimer un co-signal inhibiteur, le PD-L1, qui vient se fixer à PD-1 sur le lymphocyte T entraînant son inactivation (**fig. 1B**). En thérapeutique, les anticorps monoclonaux anti CTLA-4 (ipilimumab) et anti PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) préviennent ainsi l'inhibition lymphocytaire T (**fig. 1**).

Les thérapies ciblées viennent bloquer de façon plus ou moins sélective des voies de signalisation impliquées dans le développement tumoral. De très nom-

breuses mutations impactant ces voies ont été décrites dans le mélanome [2]. Elles sont acquises dans 90 % des cas et peuvent être associées à des caractéristiques physiopathologiques, cliniques et pronostiques particulières. La voie de signalisation intracellulaire des *Mitogen-activated protein kinases* (MAPK) est celle qui est le plus souvent activée dans le mélanome (**fig. 2**). La mutation la plus fréquente est celle de *BRAF* retrouvée dans 40 à 50 % des mélanomes, et même dans 70 % de ceux en zone non photo-exposée, contre moins de 10 % dans les autres cancers [2, 3]. Il s'agit d'une mutation V600E dans plus de 90 % des cas. Les mutations de *NRAS* sont associées à un âge plus élevé du patient et à une plus grande agressivité du mélanome [3, 4]. Des mutations inactivatrices de *NF1* sont trouvées dans 46 à 70 % des mélanomes mutés ni *BRAF* ni *NRAS* [3, 5].

D'autres voies peuvent être mutées : 15 à 30 % des mélanomes muqueux

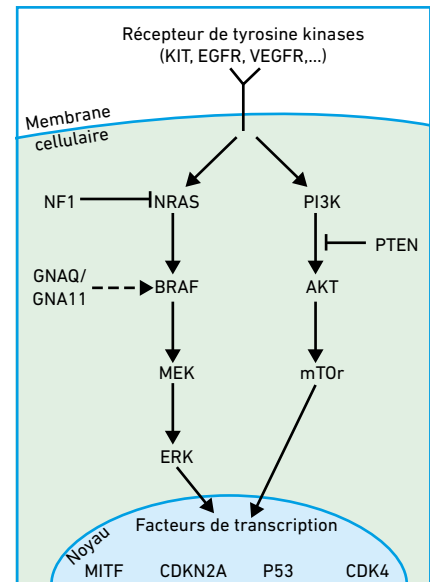


Fig. 2 : Principales voies de signalisation intracellulaires impliquées dans le mélanome.

ou acraux présentent des mutations de *c-KIT*, plus de 80 % des mélanomes uvéaux sont mutés *GNAQ* ou *GNA11*... [3]. De multiples autres mutations plus rares ont été décrites. La fréquence de la mutation *BRAF* en fait une cible thérapeutique de choix : deux molécules orales inhibent la forme mutée V600 de *BRAF*, le vémurafénib et le dabrafénib, parfois associées à des inhibiteurs de MEK, le cobimétinib et le tramétinib.

État des lieux des traitements du mélanome actuellement disponibles en France

Des taux de survie de référence, avant l'avènement des nouvelles thérapies, ont été estimés dans le mélanome métastatique en 2008 : la survie globale médiane sous chimiothérapie était de 6,2 mois avec un taux de survie à 1 an de 25,5 % et la survie sans progression médiane de 1,7 mois avec un taux de survie sans progression à 6 mois de 14,5 % [6]. Les taux de réponse étaient de 5 à 15 % [3]. Nous avons résumé dans le **tableau I** les principales données d'efficacité des immunothérapies et des thérapies ciblées actuellement disponibles. Nous

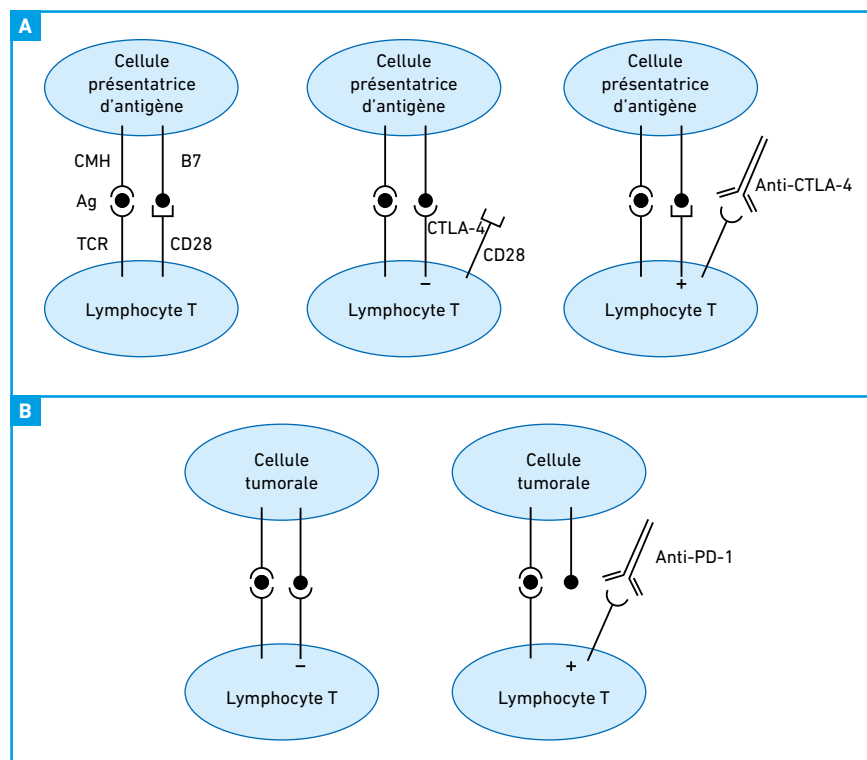


Fig. 1 : Mode d'action des immunothérapies. **A :** anti-CTLA-4. **B :** anti PD-1. CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité ; Ag : antigène ; TCR : récepteur du lymphocyte T.

Revue générale

	Survie globale médiane (mois)	Survie sans progression médiane (mois)	Taux de réponse	% de survie globale à 2 ans	% de survie globale à 3 ans	Prix pour 6 mois pour 60/80 kg
Vémurafénib	13-17	6-7	50-57 %	30-39 %	31 %	43 111,64 €
Dabrafénib	13-20	5-9	50-55 %	30-42 %	32 %	34 472,34 €
Vémurafénib + cobimétinib	22	10-12	70 %	49 %	37 %	76 971,38 €
Dabrafénib + tramétinib	25-27	9-11	64-69 %	51-53 %	44-45 %	68 332,08 €
Ipilimumab 3 mg/kg	10-12	3	10-15 %	31 %	22-23 %	34 440/57 400 €
Nivolumab	17-38	5-7	40-44 %	43-59 %		30 879,34/41 172,46 €
Pembrolizumab	23	3-6	34 %	49-60 %	45 %	41 171/54 894,67 €
Ipilimumab + nivolumab	NA > 36	12	58-61 %	60-64 %		?

Tableau 1 : Données d'efficacité et de coût des thérapies ciblées et immunothérapies disponibles en France. NA : non atteint.

avons inclus l'association nivolumab et ipilimumab suite à son acceptation au niveau européen, même si sa disponibilité reste difficile en France.

On peut souligner parmi ces résultats les excellents taux de réponse des associations de thérapies ciblées comme d'immunothérapies. Si les taux de réponse des anti-PD-1 sont un peu plus bas, ils ont un impact sur la survie globale médiane du même ordre que l'association de thérapies ciblées, soulignant l'efficacité prolongée de l'immunothérapie. On peut noter également que, si les monothérapies anti-*BRAF* étaient associées à des échappements thérapeutiques précoces fréquents, leur association aux inhibiteurs de MEK a permis une nette prolongation de la durée des réponses. Un plateau semble exister dans les courbes de survie après 2 ans pour les immunothérapies et 2 à 3 ans pour les associations de thérapies ciblées.

Concernant la tolérance, l'association d'immunothérapies est très toxique, avec plus de 50 % de toxicité grade 3-4, alors que les anti-PD-1 seuls sont très bien tolérés. L'ajout d'inhibiteurs de MEK aux inhibiteurs de *BRAF* améliore leur tolérance. Les arrêts de traitement pour toxicité sous thérapies ciblées concernent moins de 10 % des patients. Une comparaison indirecte des deux

associations d'inhibiteurs de *BRAF* et de MEK actuellement disponibles (vémurafénib-cobimétinib et dabrafénib-tramétinib) retrouve une efficacité similaire mais un taux d'effets indésirables, tous grades confondus et sévères, supérieur avec la 1^{re} association [7].

Des recommandations françaises sur le mélanome métastatique ont été publiées en septembre 2017 [8]. L'association d'inhibiteurs de *BRAF* et de MEK est recommandée en 1^{re} ligne chez les patients *BRAF* mutés, sauf contre-indication aux anti-MEK justifiant une monothérapie anti-*BRAF*. En cas d'évolution lente et de masse tumorale limitée, l'utilisation d'anti-PD-1 peut également être proposée. Les anti-PD-1 sont indiqués en 1^{re} ligne chez les patients *BRAF* sauvages. Vu l'importance de sa toxicité, l'association ipilimumab-nivolumab est discutée en 1^{re} ligne seulement chez les patients *BRAF* sauvages en bon état général et porteurs de peu de comorbidités. Des réponses prolongées après arrêt du traitement sont surtout rapportées sous immunothérapies [9]. L'Institut National du Cancer (INCa) recommande donc une poursuite des thérapies ciblées jusqu'à intolérance ou progression alors que les immunothérapies semblent pouvoir être arrêtées en cas de rémission complète de plus de 6 mois, voire de stabilisation de plus de 6 mois après rémission partielle [8].

Concernant l'utilisation de ces nouvelles thérapies en adjuvant, les 1^{res} données commencent tout juste à être publiées. Actuellement en France, seul l'interféron alpha a l'AMM dans cette indication. L'ipilimumab à forte dose (10 mg/kg) est autorisé au stade III depuis 2015 aux États-Unis et dans certains pays d'Europe en raison d'une amélioration de la survie globale et sans récurrence à 5 ans mais au prix d'une toxicité fréquente et sévère.

En septembre 2017, une étude a montré la supériorité du nivolumab sur l'ipilimumab en adjuvant aux stades III et IV avec une amélioration de la survie sans récurrence à 1 an (70,5 % *versus* 60,8 %) et une tolérance bien meilleure (10 % *versus* 43 % d'arrêt pour toxicité).

Une seconde étude a montré la supériorité de l'association dabrafénib et tramétinib par rapport au placebo au stade III pour les mélanomes mutés *BRAF*^{V600E} ou *BRAF*^{V600K} avec une augmentation de la survie sans récurrence (58 % *versus* 39 %) et globale (86 % *versus* 77 %) à 3 ans, sans modification du profil de tolérance connu. La place des thérapies ciblées et des immunothérapies en adjuvant reste à définir. Seront également à préciser la durée optimale de traitement ainsi que le risque de résistance au stade métastatique chez les patients traités en adjuvant.

POINTS FORTS

- Au fur et à mesure de l'apparition des nouveaux traitements et de leurs associations, il faut définir leur séquence et le profil des patients en tirant le plus de profit.
- Les principaux enjeux des mélanomes mutés *BRAF* sont le repérage des patients non répondeurs d'emblée avec le développement d'alternatives thérapeutiques et la détection précoce des échappements thérapeutiques avec optimisation des traitements de 2nde ligne.
- Seules quelques rares thérapies ciblées ont montré à ce jour un intérêt thérapeutique, qui plus est modéré, pour les mélanomes non mutés *BRAF*.
- Le traitement adjuvant du mélanome semble également en voie d'être révolutionné dans les années à venir grâce à l'utilisation de thérapies ciblées et d'immunothérapies.

Perspectives thérapeutiques chez les patients mutés *BRAF*

>>> Le 1^{er} grand enjeu des patients mutés *BRAF* est de définir la meilleure séquence entre immunothérapie et thérapies ciblées. L'efficacité rapide des thérapies ciblées est particulièrement intéressante chez les patients très symptomatiques, ayant une progression tumorale rapide et une espérance de vie limitée à court terme du fait du mélanome [10]. Le traitement de 1^{re} ligne optimal pour les patients sans menace à court terme est plus discutable au vu des réponses semblant plus prolongées sous immunothérapies, y compris après leur arrêt, avec les taux de survie à 2 et 3 ans les plus élevés. Deux études sont en cours pour essayer de définir la meilleure séquence entre une combinaison d'immunothérapie (ipilimumab-nivolumab) et une combinaison de thérapies ciblées (encorafénib-binimétinib ou dabrafénib-tramétinib).

>>> Le 2^e grand enjeu des patients mutés *BRAF* est la résistance primaire, correspondant à un échec thérapeutique d'emblée. Cette difficulté pourrait être limitée grâce à un accès plus large au séquen-

çage génomique pré-thérapeutique, afin de mieux identifier les patients ayant une activation d'une voie connue pour entraîner une résistance [9]. Par ailleurs, des essais thérapeutiques cherchent à augmenter le taux de réponses aux inhibiteurs de *BRAF* et/ou de MEK. L'association aux anti-PD-1 semble efficace mais assez toxique d'après les résultats préliminaires d'une étude toujours en cours avec le dabrafénib, le tramétinib et le pembrolizumab (87 % de taux de réponse, 67 % de toxicité grade 3-4 et 33 % d'arrêt pour toxicité).

Une autre étude est en cours avec le dabrafénib, le tramétinib et un autre anti-PD-1, le PDR001. L'association aux anti-PD-L1 semble également efficace mais moins toxique. Des études de phase I ont été publiées avec l'atézolizumab associé au vémurafénib ± au cobimétinib retrouvant des taux de réponse autour de 80 %. La durée médiane de réponse était prolongée (21 mois) et peu de patients ont dû arrêter leur traitement pour toxicité (0 à 7 %). Un autre anti-PD-L1, le durvalumab, a montré également une bonne efficacité associée au dabrafénib et au tramétinib avec des taux de réponses de 69 %, prolongées, et une bonne tolé-

rance. D'autres molécules en sont à des phases de développement plus précoces.

>>> Le 3^e grand enjeu des patients mutés *BRAF* est la résistance secondaire, c'est-à-dire un échappement thérapeutique après une réponse initiale. Elle est liée majoritairement à une réactivation isolée de la voie MAPK (mutations de *NRAS*, *MEK*, *CDKN2A*, épissages ou amplification de *BRAF*...), et plus rarement à une activation de la voie PI3K (mutations d'*AKT* et de *PTEN*), ou d'autres voies (mutations de *NF1*, *MITF*, *RAC1*, *HOXD8*, *HGFR*, *MET*...) [11-13]. Un dépistage précoce de la progression tumorale, avant toute modification radiologique ou clinique, est utile. Une piste intéressante est la recherche, en cours de traitement, de l'apparition d'une mutation connue pour être associée à cette résistance, comme *NRAS*, dans l'ADN circulant du patient [14].

Par ailleurs, des études sont en cours pour évaluer l'intérêt préventif d'un traitement intermittent ou séquentiel par dabrafénib et tramétinib [9]. La combinaison des thérapies ciblées avec une immunothérapie, ou leur utilisation séquentielle, constitue une autre piste intéressante. Enfin, une autre voie très prometteuse passe par l'ajout rationnel d'une 3^e molécule ciblant les mutations identifiées sur une biopsie après échappement. Une étude proposera ainsi prochainement d'associer après progression sous inhibiteurs de *BRAF* et MEK, l'encorafénib et le binimétinib, un inhibiteur de PI3K (buparlisib), un inhibiteur pan-FGR (BGJ398), un inhibiteur de cMET (capmatinib) ou un inhibiteur de CDK4 (ribociclib).

Perspectives thérapeutiques chez les patients non mutés *BRAF*

Les 50 à 60 % de patients *BRAF* sauvages n'ont à ce jour pas de véritable alternative thérapeutique à l'immunothérapie,

Revue générale

en dehors de la chimiothérapie [3]. La définition de nouvelles cibles thérapeutiques pour ces patients constitue donc un réel enjeu.

Pour les patients mutés *NRAS*, une seule étude a montré une prolongation de la survie sans progression avec un inhibiteur de MEK, le binimetinib [15]. L'efficacité restait limitée avec une médiane de survie sans progression de 2,8 mois, de survie globale de 11 mois et 15 % de réponse. La tolérance était moyenne avec 68 % d'effets indésirables de grade 3-4 et 20 % d'arrêt pour toxicité. D'autres combinaisons semblent prometteuses dans des études de phase précoce en association aux inhibiteurs de MEK : avec un anti-PD-L1 (atézolizumab), des inhibiteurs de CDK4/6 ou divers inhibiteurs de la voie PI3K/AKT [3, 5].

Pour les patients mutés *c-KIT*, les inhibiteurs de *c-KIT*, imatinib, nilotinib et masatinib, donnent des taux de réponse également bas, de moins de 30 %, avec un taux de survie globale à 1 an de 51 % [5]. De multiples mécanismes de résistance secondaire ont été décrits. L'association d'une inhibition de MEK à celle de *c-KIT* semble prometteuse.

Le traitement des mélanomes uvéaux reste très difficile [3]. Des résultats encourageants ont été observés avec le sélumétinib, un inhibiteur de MEK, avec 14 % de réponses et 16 semaines de survie sans progression médiane. La tolérance était bonne avec 6 % d'arrêt pour toxicité.

Des études précliniques suggèrent que les mutations de NF1 confèrent une sensibilité à l'inhibition de MEK mais les premières expériences cliniques étaient décevantes [3]. Le taux de mutation élevé de ces patients en ferait plutôt de bons candidats à l'immunothérapie.

Conclusion

Des avancées thérapeutiques majeures ont eu lieu ces dernières années dans le mélanome métastatique. L'avenir des thérapies ciblées devrait passer par de nouvelles associations pour augmenter encore le nombre de patients répondeurs et la durée de réponse, mais également la population pouvant en bénéficier, hors mutations *BRAF*. Cependant, des marqueurs pronostiques et prédictifs de réponse sont nécessaires pour définir les patients relevant de ces associations, au vu de leur coût et de leur toxicité. Un travail important reste à faire pour optimiser la gestion des effets indésirables au long cours pour ces traitements devenus de plus en plus chroniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. INCa. Les cancers en France. www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Publication-de-l-edition-2015-des-Cancers-en-France
2. BASTIAN BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol*, 2014;9:239-271.
3. JOHNPULE RA, JOHNSON DB, SOSMAN JA. Molecular Targeted Therapy Approaches for BRAF Wild-Type Melanoma. *Curr Oncol Rep*, 2016;18:6.
4. FEDORENKO IV, GIBNEY GT, SMALLEY KS. NRAS mutant melanoma: biological behavior and future strategies for therapeutic management. *Oncogene*, 2013;32:3009-3018.
5. TURNER MC, ROSSFELD K, SALAMA AK *et al*. Can binimetinib, encorafenib and masitinib be more efficacious than currently available mutation-based targeted therapies for melanoma treatment? *Expert Opin Pharmacother*, 2017;18:487-495.
6. KORN EL, LIU PY, LEE SJ *et al*. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol*, 2008;26:527-534.
7. DAUD A, GILL J, KAMRA S *et al*. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *J Hematol Oncol*, 2017;10:3.
8. INCa. Recommandations. Traitements des patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. <http://www.sfdermato.org/recommandations-scores-et-echelles/recommandations.html>. 2017. (accessed).
9. SPAIN L, JULVE M, LARKIN J. Combination dabrafenib and trametinib in the management of advanced melanoma with BRAFV600 mutations. *Expert Opin Pharmacother*, 2016;17:1031-1038.
10. DEVJI T, LEVINE O, NEUPANE B *et al*. Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced BRAF-Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*, 2017;3:366-373.
11. VAN ALLEN EM, WAGLE N, SUCKER A *et al*. The genetic landscape of clinical resistance to RAF inhibition in metastatic melanoma. *Cancer Discov*, 2014;4:94-109.
12. JOHNSON DB, MENZIES AM, ZIMMER L *et al*. Acquired BRAF inhibitor resistance: A multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms. *Eur J Cancer*, 2015;51:2792-2799.
13. SHI H, HUGO W, KONG X *et al*. Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy. *Cancer Discov*, 2014;4:80-93.
14. GRAY ES, RIZOS H, REID AL *et al*. Circulating tumor DNA to monitor treatment response and detect acquired resistance in patients with metastatic melanoma. *Oncotarget*, 2015;6:42008-42018.
15. DUMMER R, SCHADENDORF D, ASCIERTO PA *et al*. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017;18:435-445.

Les auteurs ont déclaré être investigatrices et co-investigatrices pour BMS, Roche, Novartis, Amgen, GSK, Merck, Provectus biopharmaceuticals et MSD.