

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

Les anticorps monoclonaux dans le mélanome : anti-PD1 seul ou en association avec l'ipilimumab

RÉSUMÉ : L'arsenal thérapeutique pour la prise en charge du mélanome métastatique s'est récemment enrichi de nouvelles molécules, notamment du domaine de l'immunothérapie.

L'ipilimumab, anticorps anti-CTLA-4, est la première molécule d'immunothérapie à avoir démontré son impact sur la survie globale des patients. Beaucoup d'espoirs se portent actuellement sur les anticorps anti-PD1, exerçant leur levée d'inhibition sur le lymphocyte T plus en périphérie que l'ipilimumab au niveau tumoral directement.

Les résultats des essais de phase I avec les anti-PD1, seuls ou en association avec l'ipilimumab, sont très encourageants avec des réponses tumorales parfois majeures et jusque-là jamais objectivées avec cette classe thérapeutique ; ces résultats doivent être confirmés dans des essais de plus grande envergure.



→ C. PAGÈS, C. LEBBÉ
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La prise en charge du mélanome avancé a récemment connu de grands bouleversements avec le développement de nouvelles molécules d'immunothérapie, modifiant de façon franche le pronostic jusque-là sombre de ces patients. La première d'entre elles, l'ipilimumab est un anticorps monoclonal IgG1 anti-CTLA-4. CTLA-4, exprimé à la surface des lymphocytes T activés, interagit avec B7 à la surface des cellules dendritiques pour transduire un signal de rétrocontrôle négatif aux lymphocytes T ; ainsi, l'ipilimumab agit en inhibant ce rétrocontrôle physiologique.

Après des années de résultats décevants dans le domaine de l'immunothérapie pour le mélanome, l'ipilimumab a montré pour la première fois un impact sur la survie globale des patients en comparaison à la vaccination par GP100 et en comparaison à la dacarbazine seule au travers de deux essais de

phase III publiés en 2010 et 2011 [1, 2]. L'ipilimumab a ainsi obtenu l'AMM en France en 2011 sous le nom de Yervoy, en deuxième puis en première ligne de traitement des patients atteints de mélanome métastatique avec, comme schéma retenu d'administration : 4 perfusions à 3 semaines d'intervalle à la posologie de 3 mg/kg.

Ces résultats encourageants ont ouvert la voie au développement d'autres molécules d'immunothérapie, en particulier les anticorps anti-PD1 (*programmed death-1*). La molécule PD1 est aussi une molécule du rétrocontrôle négatif du lymphocyte T mais exprimée par les lymphocytes T en état d'activation chronique.

PD1 intervient principalement dans les tissus périphériques où les cellules T peuvent interagir avec les ligands PD-L1 et PD-L2 qui sont exprimés par les cellules tumorales et/ou les cellules stro-

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

males. L'interaction entre PD1 et PD-L1 aboutit à une inhibition du lymphocyte T ; en bloquant cette interaction, les anticorps anti-PD1 lèvent ainsi ce frein induisant une activité antitumorale comme démontré récemment dans l'essai de phase I/II, publié en 2012, auquel participaient 296 patients atteints de cancer dont 107 patients atteints de mélanome [3].

>>> L'anticorps anti-PD1 utilisé dans cet essai était le **nivolumab**, anticorps monoclonal de type IgG4, ciblant le PD1. Parmi ces 107 patients souffrant de mélanome avancé qui recevaient du nivolumab à 5 posologies (de 0,1 à 10 mg/kg) toutes les 2 semaines pendant 96 semaines, une réponse objective a été observée chez 31 % d'entre eux toutes doses confondues, et 7 % d'entre eux avaient une maladie stable pendant au moins 6 mois [4]. Le taux de réponse objective était de 41 % à la dose de 3 mg/kg, dose retenue pour les essais de phase III. Le délai de réponse était plus court qu'avec les autres formes d'immunothérapie : 45 % des répondeurs l'étaient dès la 8^e semaine ; la durée médiane de réponse toutes doses confondues était de 24 mois.

La médiane de survie globale était bien plus longue que la médiane de survie sans progression (16,8 mois *versus* 3,7 mois respectivement) en rapport avec une cinétique de réponse particulière, mais déjà décrite sous ipilimumab : réponse tumorale ou stabilisation après phase précoce initiale de progression de la maladie. Les taux de survie à 1 et 2 ans étaient respectivement de 62 et 43 % [4]. Une des particularités à retenir de la réponse sous nivolumab au travers de ces données est non seulement la durabilité de cette réponse mais aussi la poursuite de cette dernière, alors même que le traitement était interrompu. En effet, sur 17 patients ayant arrêté le traitement pour des raisons autres qu'une progression de la maladie, 12 (71 %) d'entre eux maintenaient une réponse, et ce pendant au moins

16 semaines (extrêmes : 16 à plus de 56 semaines).

Une toxicité était notée chez 58 % des patients avec comme principales cibles de ces effets secondaires immuns médiés (analogues à ceux déjà décrits sous ipilimumab) : la peau dans 36 % des cas, le tube digestif dans 18 % et les endocrinopathies dans 13 % des cas ; les toxicités sévères de grade ≥ 3 n'étaient notées que dans 5 % des cas. Il n'y avait pas de décès lié au traitement parmi la population de patients traités pour mélanome. En revanche, 3 décès liés au traitement étaient rapportés dans la population globale de l'essai de phase I (2 patients traités pour des cancers du poumon non à petites cellules et 1 patient traité pour cancer du côlon) en rapport avec une toxicité pulmonaire de cette molécule [3].

Le profil de toxicité du nivolumab est plus favorable que celui de l'ipilimumab : dans le premier essai de phase III avec l'ipilimumab, les effets secondaires immuns médiés (irAE) de grade 3 et 4 étaient rapportés dans 10 à 15 % des cas ; 14 décès étaient rapportés comme liés au traitement de l'étude dont 7 en rapport avec des irAE de type colite immuno-médiée [1]. Dans l'essai de combinaison ipilimumab et dacarbazine, les irAE étaient observés chez 38,1 % des patients dans le bras d'association avec une toxicité essentiellement hépatique ; aucun décès n'était par ailleurs rapporté [2]. Pour le nivolumab, Topalian *et al.* rapportent 5 % de toxicités sévères immuno-médiées de grade ≥ 3 et l'asthénie comme effet secondaire le plus fréquent tous grades confondus (32 %) [3].

>>> Un autre essai de phase 1 incluant 90 patients ipilimumab naïfs ou ipilimumab réfractaires traités par nivolumab à différentes posologies (1,3 ou 10 mg/kg), seul ou en association à une vaccination peptidique, a été conduit par Weber *et al.* [5]. Le taux de

réponse observé de 25 % était le même selon que les patients soient ipilimumab naïfs ou ipilimumab réfractaires ; la médiane de durée de réponse n'était pas atteinte avec une médiane de 8,1 mois de suivi. En termes de stratégie de traitement séquentiel, il est intéressant de noter que certains patients de cette étude ayant échappé au nivolumab ont reçu de l'ipilimumab en seconde ligne (12 patients) et que, parmi ces patients, deux réponses partielles étaient observées.

>>> En parallèle, un autre anticorps monoclonal humanisé IgG4 ciblant PD1 a été développé sous différents noms : MK-3475, **lambrolizumab** puis finalement **pembrolizumab**. Cet anti-PD1 a fait l'objet d'une publication majeure en 2013, essai de phase I portant sur 135 patients atteints de mélanome avec différents schémas d'administration : 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 10 mg/kg toutes les 3 semaines ou 2 mg/kg toutes les 3 semaines [6]. Le taux de réponse confirmée était de 38 % toutes doses confondues, et le taux de réponse le plus élevé était observé à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines. La durée médiane de réponse n'était pas atteinte au moment de l'analyse avec un suivi médian de 11 mois. La réponse ne semblait pas différer selon que les patients soient ipilimumab naïfs ou ipilimumab réfractaires.

Les effets secondaires étaient observés dans 79 % des cas tous grades confondus, mais ils étaient majoritairement peu sévères (de grade ≥ 3 dans 13 % des cas) ; les plus fréquents correspondaient à : asthénie, fièvre, frissons, myalgies et céphalées. Ces toxicités étaient plus souvent observées à 10 mg/kg toutes les 2 semaines qu'à la même posologie toutes les 3 semaines, ou qu'à 2 mg/kg toutes les 3 semaines. Une pneumopathie immuno-médiée était rapportée dans 4 % des cas mais de grade ≤ 3 ; des diarrhées étaient observées dans 20 % des cas avec seulement 1 cas de grade 3

lié au traitement. Les patients ayant antérieurement reçu de l'ipilimumab ne développaient pas plus de toxicité que les patients naïfs de traitement par ipilimumab.

Ribas *et al.* ont rapporté cette année à l'ASCO les données d'efficacité et de tolérance sur l'ensemble des patients traités par pembrolizumab dans le cadre de la phase I et expansion de cohorte (411 patients : 190 ipilimumab naïfs et 221 ipilimumab réfractaires) comprenant les 135 patients de l'extension de cohorte de phase I ainsi que 276 autres patients répartis en deux cohortes dans lesquels la dose de pembrolizumab était randomisée :

- cohorte 1 : patients ipilimumab naïfs recevant du pembrolizumab à 10 *versus* 2 mg/kg toutes les 3 semaines ;
- cohorte 2 : patients ipilimumab réfractaires recevant du pembrolizumab à 10 *versus* 2 mg/kg toutes les 3 semaines.

Le taux de réponse global dans l'ensemble des 411 patients était de 34 %. Le taux de réponse était moins favorable dans certains sous-groupes de patients : les patients ipilimumab réfractaires (taux de réponse 28 % *versus* 40 % chez les patients ipilimumab naïfs), les patients mutés BRAF en échec d'un traitement par BRAF inhibiteur et chez les patients avec LDH élevées.

La médiane de survie sans progression était de 5,5 mois avec une médiane de survie globale non atteinte. Les taux de survie à 12 et 18 mois étaient respectivement de 69 et 62 %. Dans les cohortes randomisées à 10 mg/kg *versus* 2 mg/kg toutes les 3 semaines, l'efficacité et le profil de tolérance ne semblaient pas différents [7]. La survenue et le type d'effets secondaires s'accordaient aux données de tolérance déjà connues des anti-PD1 avec peu d'effets secondaires graves liés au traitement (taux global d'effets secondaires de grade 3-4 : 12 %).

>>> Les données concernant un autre anti-PD1, le **pidilizumab** (IgG1k), ont également été présentées à l'ASCO cette année au travers des résultats d'un essai ouvert randomisé de phase II (93 patients) chez des patients atteints de mélanome avancé. Deux doses étaient étudiées (1,5 mg/kg *versus* 6 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 48 semaines) avec comme critère de jugement principal le taux de réponse global. Le taux de réponse global observé de 6 % était nettement inférieur à celui rapporté avec les autres anticorps PD1 ; en revanche, le taux de survie à 1 an de 64,5 % était comparable aux chiffres observés sous nivolumab (62 %) et pembrolizumab (81 %). Le profil de toxicité était tout à fait favorable et comparable à celui décrit avec les autres anti-PD1.

Un des défis dans le développement de ces stratégies d'immunothérapies est la mise en évidence de biomarqueurs prédictifs de réponse au traitement pour permettre d'identifier au préalable les patients susceptibles de bénéficier de ce type de thérapie. Une partie de l'essai de phase I publié par Topalian *et al.* avait pour objectif d'évaluer le rôle de l'expression du ligand PD-L1 en immunohistochimie dans la tumeur par rapport à la réponse au traitement [3]. Cette étude de biomarqueur portait sur 42 patients ; aucune réponse objective

n'était rapportée parmi les 17 patients PD-L1 négatifs, alors que 36 % des patients (9 sur 25) PD-L1 positifs avaient une réponse objective ($p = 0,006$). Cela suggérerait que la réponse à l'anticorps anti-PD1 serait corrélée à l'expression au sein des tumeurs du ligand PD-L1 pour PD1 ; à l'inverse, dans l'essai de phase I de Weber *et al.*, des réponses au nivolumab étaient observées chez des patients PD-L1 négatifs ne permettant donc pas de considérer pour l'instant l'expression de PD-L1 par la tumeur comme un outil de *screening* (mauvaise valeur prédictive négative) pour décider ou non de la mise en place d'un traitement par anti-PD1 [5].

Les anti-PD1 constituent donc une révolution dans la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique avec des taux de réponse élevés, une réponse durable dans le temps et un profil de toxicité acceptable (**tableau I**) ; le pembrolizumab est aujourd'hui disponible en France en autorisation temporaire d'utilisation, en monothérapie, à la posologie de 2 mg/kg toutes les 3 semaines et après échec d'un traitement premier par ipilimumab. Beaucoup de questions restent encore à résoudre comme la durée optimale de traitement (1an ? 2 ans ? Jusqu'à progression ?) et les stratégies thérapeutiques (schéma séquentiel ou concomitant)

	Nivolumab	Pembrolizumab
Nombre de patients (Ipi-N vs Ipi-R)	107 (107/-)	411 (190/221)
Taux de réponse	32 %	34 % (40 % Ipi-N ; 28 % Ipi-R)
Médiane SSP	3,7 mois (9,7 mois à 3 mg/kg)	5,5 mois
Médiane SG	17,3 mois (20,3 mois à 3 mg/kg)	Non atteinte
SG à 1, 2 et 3 ans	63 %, 48 %, 41 %	69 % et ? (62 % à 18 mois)
Grade 3-4 en lien avec la molécule	5 %	12 %

TABEAU I : Tableau récapitulatif des données actuellement disponibles avec deux anticorps anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab) pour les patients atteints de mélanome avancé.

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

Cohortes	N =	Nivolumab (dose, mg/kg)	Ipilimumab (dose, mg/kg)	Phase d'induction	Phase de maintenance
1	14	0,3	3	Nivolumab toutes les 3 sem. × 8 + ipilimumab toutes les 3 sem. × 4	Nivolumab + ipilimumab toutes les 12 sem. × 8
2	17	1	3	idem	idem
2a	16	3	1	idem	idem
3	6	3	3	idem	idem
8	41	1	3	idem	Nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 sem.

TABLEAU II : Cohortes de l'essai de phase I d'association ipilimumab + nivolumab.

par rapport notamment à l'ipilimumab, mais aussi chez les patients BRAF mutés par rapport aux thérapies ciblées.

Différentes stratégies d'association ou d'administration séquentielle des différentes molécules d'immunothérapie se sont également développées avec notamment l'association d'anti-CTLA-4 et d'anti-PD1, permettant d'agir à deux niveaux différents de *checkpoints* immunitaires : en amont, au niveau ganglionnaire avec l'anti-CTLA-4 ; en aval, au niveau tissulaire avec l'anti-PD1.

L'association nivolumab-ipilimumab a fait l'objet d'une publication majeure en 2013 au travers d'un essai de phase I portant sur 53 patients [8]. Les deux molécules étaient administrées dans une première phase ensembles toutes les 3 semaines pour 4 perfusions, suivie d'une seconde phase de traitement par nivolumab seul toutes les 3 semaines pour 4 doses, avec enfin une troisième phase de reprise de traitement combiné toutes les 12 semaines jusqu'à 18 doses au maximum. Il s'agissait d'une étude d'escalade de doses dans cinq cohortes avec des doses croissantes de nivolumab (de 0,3 à 10 mg/kg) et d'ipilimumab (de 1 à 10 mg/kg).

Le taux de réponse objective rapporté était de 43 % avec parmi les 17 sujets ayant reçu la dose maximale acceptable

(nivolumab à 1 mg/kg et ipilimumab à 3 mg/kg), 53 % de taux de réponse objective avec une réduction majeure de plus de 80 % de la masse tumorale. Le taux de survie à 1 an était de 82 %, la médiane de survie globale n'est pas atteinte.

Les effets secondaires étaient fréquents (93 % ; rash, prurit, fatigue et diarrhée) et souvent sévères puisque dans 62 % des cas de grade ≥ 3 (élévation de la lipase et transaminite essentiellement). Une actualisation de ces données a été faite cette année à l'ASCO par Sznol *et al.* avec l'ajout de données d'efficacité au sein d'une nouvelle cohorte de 41 patients traités selon un schéma différent, puisque la phase de maintenance ne comprenait qu'un traitement par nivolumab seul à 3 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à progression (**tableau II**).

Le suivi de cette nouvelle cohorte était insuffisant au moment du recueil des données pour rapporter les objectifs de survie, mais le taux de réponse global dans ce nouveau groupe de patient était de 43 % dont 28 % de réponse tumorale majeure avec une réduction de plus de 80 % de la masse tumorale initiale.

Dans la cohorte 2 de 17 patients à dose maximale acceptable (nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab 3 mg/kg) : les taux de survie à 1 et 2 ans étaient

respectivement de 94 % et 88 %, la médiane de survie sans progression était de 36 semaines et la médiane de survie globale non atteinte.

Les impacts potentiels du statut mutationnel BRAF et de l'expression de PD-L1 par rapport à la réponse au traitement étaient également étudiés dans ces différentes cohortes de patient, et ni l'un ni l'autre ne semblait influencer la réponse au traitement.

Avec 22 mois de suivi, le profil de tolérance demeurait le même que celui précédemment décrit avec 62 % d'effets secondaires de grade ≥ 3 ; un décès était rapporté dans la cohorte 8 par colite immuno-médiée.

Ainsi, cette stratégie d'association ipilimumab + nivolumab permet d'observer des résultats d'efficacité spectaculaires (79 % de survie à 2 ans toutes cohortes confondues) avec cependant un profil de toxicité lourd avec beaucoup d'effets secondaires de grade 3-4. Des essais de phase III sur de plus larges populations de patients sont en cours, et permettront peut-être de répondre aux nombreuses interrogations de l'avenir : quelle stratégie de traitement ? Association ? Séquentiel ? Anti-PD1 seul ? Le bénéfice attendu de l'association anti-CTLA-4 + anti-PD1 vaut-il la peine de prendre le risque d'une toxicité majorée ?

Bibliographie

1. 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.
2. ROBERT C, THOMAS L *et al.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2011; 364:2517-2526.
3. TOPALIAN SL, HODI FS, BRAHMER JR *et al.* Safety, activity and immune correlates of anti PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*, 2012;366:2443-2454.
4. TOPALIAN SL, SZNOL M, McDERMOTT DF *et al.* Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*, 2014;32:1020-1030.
5. WEBER JS, KUDCHADKAR RR, YU B *et al.* Safety, efficacy and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naïve melanoma. *J Clin Oncol*, 2013;31:4311-4318.
6. HAMID O, ROBERT C, DAUD A *et al.* Safety and tumor responses with lambrolizumab in melanoma. *N Engl J Med*, 2013;369:134-144.
7. ROBERT C, RIBAS A, WOLCHOK JD *et al.* Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*, 2014 July 14 [Epub ahead of print].
8. WOLCHOK JD, KLUGER H, CALLAHAN MK *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2013;369:122-133.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.