

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologies tumorales cutanées ?



S. MONESTIER

Service de Dermatologie et Onco-dermatologie, Hôpital de la Timone, MARSEILLE.

Après le changement de paradigme que constitue l'immunothérapie, qui ne cible plus la cellule cancéreuse (pour la détruire) mais le système immunitaire (pour le renforcer), nous assistons, dans le mélanome, à l'abandon progressif du diktat chirurgical. Au fil du temps, les marges d'exérèse se sont réduites, le curage post-ganglion sentinelle est abandonné et la chirurgie des stades III va possiblement être "encadrée" par des traitements systémiques (stratégie néoadjuvante).

Il est plus crucial que jamais de préciser le pronostic de chaque mélanome, non seulement au stade III, car ils vont bénéficier de traitements adjuvants réellement protecteurs, mais peut-être aussi pour les mélanomes de stades IIB et IIC, dont le pronostic est inférieur à certains mélanomes de stade IIIA.

Nous avançons dans la connaissance du maniement des immunothérapies dans des populations particulières :

mélanomes muqueux, desmoplastiques, personnes âgées, immunodéprimées, etc. Et nous assistons avec satisfaction à l'extension des anti-PD1 aux autres tumeurs cutanées : Merkel, carcinomes épidermoïdes, voire peut-être basocellulaires ?

Mélanomes

1. BAP1 : c'est grave, docteur ?

La description du syndrome de prédisposition génétique associé à la mutation germinale *BAP1* (*BRCA-associated protein-1*, gène suppresseur de tumeur) remonte à 2011. On y observe une incidence élevée de mésothéliomes, cancers rénaux, mélanomes uvéaux ou cutanés, ainsi que des tumeurs mélanocytaires bénignes avec perte de *BAP1* (parfois appelées BAP-omes). De plus, ces cancers surviendraient à un âge plus jeune qu'habituellement.

En cas de nævus avec perte de *BAP1*, si l'on retrouve un antécédent personnel ou familial de cancer sus-cité, une consultation génétique peut être proposée.

Pour un patient atteint de mélanome uvéal (MU), la recherche de mutation *BAP1* peut être proposée si l'âge de survenue est jeune (< 30 ans), en cas de MU multifocal, en cas de MU multiples familiaux, ou bien en cas d'antécédent familial des autres cancers sus-cités [1]. En cas de mutation *BAP1* prouvée, il n'existe pas de consensus sur le mode de suivi des patients porteurs, mais des recommandations australiennes ont été publiées en 2018 [2]. Le dermatologue de ville peut être confronté à cette entité

lors du diagnostic de nævus avec perte de *BAP1* posé par le pathologiste, et doit savoir informer et orienter le patient de façon appropriée.

2. Le mélanome, pionnier dans le traitement adjuvant ? Malgré des résultats très positifs, des traitements toujours non financés en France

L'oncodermatologie possède encore un peu d'avance sur les autres tumeurs en matière de thérapeutiques innovantes, en particulier en situation adjuvante, où 3 traitements sont maintenant approuvés dans le mélanome : l'association dabrafenib-trametinib, mais également le nivolumab et le pembrolizumab. En France, malgré une RTU (recommandation temporaire d'utilisation) en août et une AMM en septembre 2018, la mise à disposition concrète pour le patient est toujours en attente d'une publication du prix au *Journal Officiel* (en date de la soumission de cet article, 15/2/2019).

En 2018, c'est le pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines pendant 1 an) qui a montré son intérêt *versus* placebo comme traitement adjuvant chez plus de 1 000 patients atteints de mélanomes de stade IIIA (atteinte du ganglion sentinelle > 1 mm) à IIIC (métastases en transit exclues), avec curage préalable obligatoire [3]. La population était assez proche de celle de l'essai COMBI-AD (dabrafenib + trametinib), avec un peu moins de stades IIIA (15 %) mais sensiblement le même pourcentage de stades IIB (46 %) et IIIC (39 %). Avec un suivi médian de 15 mois, on observe en intention de traiter une différence significative de survie sans récurrence à 1 an en faveur du pembrolizumab : 75,4 % contre 61 % pour

I L'Année thérapeutique

le bras placebo, soit une diminution du risque de récurrence de 43 % (HR : 0,57 ; $p < 0,001$).

Le point fort de ce traitement reste sa bonne tolérance : la fréquence des effets indésirables (EI) sévères (grade 3-5) liés au traitement était de 14,7 % pour le pembrolizumab contre 3,4 % pour le placebo. La fréquence d'arrêt du pembrolizumab pour EI était de 13,8 %. À noter que des dysthyroïdies de grade 1-2 étaient observées chez 1 patient sur 5, avec seulement 9 EI endocrinologiques graves (hypophysite, diabète ou insuffisance surrénalienne). Un patient était par contre décédé d'une myosite sous pembrolizumab.

3. COMBI-AD : données à 4 ans de la bithérapie ciblée en adjuvant

C'est avec l'association dabrafenib (D) + tramétinib (T) que nous disposons du plus long recul, avec des données à 4 ans de l'essai adjuvant COMBI-AD. 870 patients atteints de mélanomes stade III opérés étaient traités pendant 1 an, soit par la bithérapie ciblée D + T, soit par placebo, en double aveugle [4]. On observait une différence significative de survie sans récurrence sous D + T (54 % contre 38 % sous placebo), soit une diminution du risque de récurrence de 51 % (HR = 0,49 ; IC 95 % : 0,40-0,59). Il existait également un bénéfice en termes de survie sans récurrence à distance (HR = 0,53 ; IC 95 % : 0,42-0,67).

Nous ne disposons malheureusement d'aucune donnée sur l'efficacité ultérieure de ces thérapies ciblées en cas de récurrence. En attendant la publication au JO, des patients peuvent être traités dans un essai de phase IV de mise à disposition : l'essai COMBI-A Plus.

4. Stratégies néoadjuvantes : utiliser la masse tumorale pour potentialiser le traitement systémique ?

Qu'elle soit abandonnée (curage post-ganglion sentinelle) ou "retardée" (situation néoadjuvante), la chirurgie n'a

décidément pas le vent en poupe dans le mélanome. Après leurs succès en adjuvants dans le mélanome, les traitements innovants sont désormais testés avant la chirurgie, faisant le pari que la libération d'antigènes tumoraux potentialisera le traitement systémique. Trois essais adjuvants publiés en 2018 ont montré des résultats intéressants établissant une preuve de concept, mais au prix d'une toxicité pour l'instant limitante.

>>> Le 1^{er} essai (Combi-Neo) comparait la prise de dabrafenib (D) + tramétinib (T) pendant 8 semaines, suivie d'une chirurgie *versus* chirurgie d'emblée chez des mélanomes avec mutation *BRAF* stades III palpables et des stades IV oligométastatiques [5]. L'étude a été arrêtée prématurément pour des raisons éthiques, montrant une meilleure survie sans événement dans le bras néoadjuvant (14 patients) par rapport au bras "standard" (7 patients) : 19,7 mois *versus* 2,9 mois (HR = 0,016 ; IC 95 % : 0,00012-0,14). À noter que 36 % des patients en néoadjuvant avaient dû arrêter le traitement pour toxicité.

>>> Le 2^e essai comparait du nivolumab (4 cures) à la combinaison ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg (3 cures) avant chirurgie de mélanomes stade III ou IV oligométastatiques [6]. Chez 23 patients, on observait une réponse plus modeste avec le nivolumab seul (taux de réponse radiologique ORR 25 %, taux de réponse pathologique complète pCR 25 %) qu'avec la combinaison (ORR 73 %, pCR 45 %). Comme attendu, la toxicité sévère était plus élevée avec la combinaison (75 % d'EI de grade 3-4) qu'avec la monothérapie nivolumab (8 %).

>>> Le 3^e essai (OpACIN) comparait la combinaison ipilimumab + nivolumab (dose AMM) en néoadjuvant *versus* ipi + nivo en adjuvant chez 20 mélanomes de stade III palpables (IIIB et IIIC) [7]. Dans le bras néoadjuvant, les patients recevaient 2 cures d'ipi + nivo avant et 2 cures après la chirurgie. Avec un suivi

médian de 25 mois, 2/10 patients dans le bras néoadjuvant ont récidivé (correspondant aux 2 patients non répondeurs en histologie), contre 4/10 dans le bras adjuvant. En néoadjuvant, le taux de réponse anatomopathologique était de 78 % (donc après seulement 2 cycles) et on notait plus d'expansion de clones T circulants, à la fois les clones existants à la *baseline* mais aussi de nouveaux clones T que dans le bras adjuvant. Malheureusement, seulement 1 patient sur 10 dans les 2 bras a pu recevoir la totalité du schéma prévu et 90 % des patients ont subi des EI de grade 3-4 dans les 2 bras, rendant cette stratégie irréaliste à ces doses.

>>> Dans un nouvel essai (OpACIN-neo) présenté à l'ESMO 2018, 3 schémas de combinaison ipi + nivo ont été testés avant chirurgie de mélanomes stade III palpables. Le schéma composé de 2 cycles d'ipi 1 mg/kg + nivo 3 mg/kg était le schéma ayant montré le meilleur profil de tolérance (seulement 20 % d'EI sévères), tout en conservant à la fois une bonne réponse histologique (77 %) et radiologique.

5. Faut-il prescrire une immunothérapie aux personnes âgées ? OUI !

L'incidence des mélanomes chez les plus de 75 ans a plus que quadruplé depuis 1975. La mortalité par mélanome dans cette catégorie de patients reste élevée et en augmentation. La remarquable bonne tolérance des anti-PD1 est un élément très rassurant, mais l'immunothérapie est-elle aussi efficace dans un système immunitaire sénescence ? En 2018, plusieurs études tendent à montrer une bonne efficacité des anti-PD1 chez les personnes âgées. Dans une cohorte de 538 patients traités par pembrolizumab dans 7 pays différents, la probabilité de réponse au pembrolizumab augmentait avec l'âge, indépendamment du traitement antérieur par thérapie ciblée [8].

Dans une étude rétrospective monocentrique française ayant porté sur

99 patients de plus de 75 ans (âge moyen de 80 ans) traités par nivolumab ou pembrolizumab ou ipilimumab, les chiffres de survie étaient plus que satisfaisants [9]. Les taux d'EI de grade 3-4 liés au traitement étaient de 24 à 37 % pour les anti-PD1 et 62 % pour l'ipilimumab.

6. Transplantés, VIH positifs ou patients atteints d'hépatites virales : peut-on les traiter par anti-PD1 ?

Du fait de leur exclusion systématique des essais thérapeutiques, nous disposons de peu de données sur l'efficacité et l'innocuité des anti-PD1 chez les greffés d'organe, les patients VIH positifs ou atteints d'hépatites B ou C. Un recueil rétrospectif réalisé dans 16 centres de différents pays permet d'obtenir des informations sur 46 patients (dont 72 % de mélanomes) dans ces situations particulières [10].

Sur les 6 patients transplantés (tous sous immunosuppresseurs), 2 ont eu un rejet de greffe, dont un rejet hépatique rapide entraînant la mort. Deux patients sur 6 (33 %) ont eu une réponse partielle, 2 ont progressé et 1 patient est décédé de toxicité.

Sur 12 patients VIH positifs (dont 11 sous antirétroviraux), aucun n'a eu d'augmentation de la charge virale. 42 % ont développé au moins un EI immun, mais seulement un grade 3, une colite sous ipi + nivo. Le taux de réponse était de 33 %.

Sur 14 patients VHB positifs, aucun n'a augmenté sa charge virale. 36 % ont développé un EI de grade 1-2 (aucun EI hépatique). Trois patients (21 %) ont eu une réponse objective.

Sur 14 VHC, aucun n'a augmenté sa charge virale. 36 % ont eu un EI, 21 % un EI de grade 3. Un patient seulement a fait une toxicité hépatique de grade 3. Le taux de réponse était de 21 %.

En résumé, pour les infections virales, on observe des taux de toxicité assez simi-

laire à la population générale, des taux de réponse tumorale non négligeables et pas de signe d'aggravation de la maladie virale, voire même des diminutions de charge virale. Le risque de rejet et le pronostic des patients transplantés sous inhibiteurs de *checkpoints* semblent par contre plus sombres. Les auteurs concluent que, dans les cas où le rejet de greffe ne peut être envisagé (greffes cœur, poumon, foie), d'autres traitements doivent être utilisés en priorité.

7. Un rôle favorable de l'obésité dans le mélanome métastatique ?

Des données suggèrent que l'obésité est associée à une augmentation du risque de mélanome chez les hommes, une épaisseur supérieure et un pronostic plus défavorable (mais dans une population de mélanomes opérés). Aucune donnée n'est disponible sur un éventuel rôle "protecteur" ou "péjoratif" de l'obésité dans le mélanome métastatique à l'heure des thérapies innovantes.

Dans une étude rétrospective de patients atteints de mélanomes métastatiques traités par thérapie ciblée, immunothérapie ou chimiothérapie entre 2006 et 2016, l'association entre la survie et l'indice de masse corporelle (IMC) a été étudiée [11]. Chez plus de 1 900 patients, en grande majorité issus d'essais thérapeutiques, et après exclusion des patients en sous-poids, l'obésité (IMC > 30) était associée à une amélioration à la fois de la survie sans progression et de la survie globale (HR 0,74 ; IC 95 % : 0,58-0,95) *versus* les patients de poids normal, et ce, indépendamment des facteurs pronostiques habituels ou de la tolérance. Cet "avantage" du facteur obésité n'était retrouvé qu'en cas de thérapie ciblée (HR : 0,60) ou d'immunothérapie (HR : 0,64), mais pas pour la chimiothérapie, et seulement pour les hommes (HR : 0,53) mais pas pour les femmes (HR : 0,85).

Bien que déjà décrits dans quelques autres cancers, ces résultats inattendus peuvent sembler paradoxaux : augmen-

tation du risque de mélanome en cas d'obésité, mais association à un meilleur pronostic au stade avancé ? Les mécanismes impliqués ainsi que la différence entre les sexes restent à élucider.

8. Mélanomes desmoplastiques : oui à l'immunothérapie !

Les mélanomes desmoplastiques sont rares (< 4 %), généralement non porteurs de mutations accessibles à un traitement ciblé et plus souvent associés à des dommages UV induits. Une série rétrospective de 60 mélanomes desmoplastiques traités par anti-PD1/PDL1 entre 2011 et 2016 [12] montre un taux de réponse de 70 % (dont 32 % de réponses complètes), dans une population plutôt sévèrement atteinte : 62 % de stades M1C, 70 % de patients ayant déjà reçu un autre traitement systémique mais seulement 20 % de LDH élevés. La survie globale à 2 ans était de 75 %. Dans l'échantillon de 17 patients où une analyse de type "whole exome" a pu être réalisée, on relevait une forte charge mutationnelle et une fréquence élevée de mutations *NF1*. Dans ces cas rares de mélanome aux caractéristiques particulières, les anti-PD1 ont donc toute leur place.

9. Mélanomes muqueux et anti-PD1 : efficacité moindre, mais faute de mieux...

Les mélanomes muqueux sont eux aussi rarement porteurs de mutation *BRAF* et globalement de moins bon pronostic que les mélanomes cutanés. Une analyse *post hoc* de tous les mélanomes muqueux traités par pembrolizumab dans les essais thérapeutiques KEYNOTE 001, 002 et 006 (soit 84 patients) confirme des taux de réponse moins bons que pour les mélanomes cutanés [13] : ORR de 22 % chez les patients naïfs d'ipilimumab et de 15 % pour les patients ayant reçu de l'ipilimumab. La durée médiane de réponse était de 27 mois et la médiane de survie globale était de 11,3 mois. Même si l'on obtient des taux de réponse inférieurs aux formes cutanées, l'anti-PD1

L'Année thérapeutique

reste un traitement acceptable, faute d'alternative plus efficace.

10. La combinaison ipilimumab + nivolumab est efficace dans les métastases cérébrales, mais toujours non accessible aux patients français depuis mars 2018

L'atteinte cérébrale est un facteur pronostique très péjoratif justifiant l'exclusion des patients dans les essais thérapeutiques. Toutefois, depuis 2012, des essais spécifiques ont permis de mieux comprendre l'apport des thérapies inno-

vantes en cas de métastases cérébrales (**tableau I**). Deux essais présentés en 2017 à l'ASCO ont été publiés en 2018 sur l'efficacité de la combinaison ipilimumab + nivolumab dans les métastases cérébrales (MC) de mélanome.

Le premier (CheckMate 204) est un essai de phase II en ouvert, multicentrique, américain, incluant des patients atteints de MC ayant au moins une lésion comprise entre 0,5 et 3 cm, asymptomatique et non traitée [14]. Ils recevaient la combinaison ipi + nivo à la dose de l'AMM (4 cures d'ipi 3 mg/kg + nivo 1 mg/kg puis

entretien par nivolumab 3 mg/kg jusqu'à 2 ans). L'objectif principal était le bénéfice clinique intracrânien défini par le pourcentage de patients ayant soit une réponse complète (RC), soit une réponse partielle (RP) ou une stabilité d'au moins 6 mois.

Sur les 94 patients traités ayant eu un suivi médian de 14 mois, le bénéfice clinique intracrânien était de 57 % (RC : 26 % ; RP : 30 % ; maladie stable au moins 6 mois : 2 %). Le bénéfice extracrânien était de 56 %. Le taux d'EI sévères (grade 3-4) était attendu : 56 % (dont 7 % d'EI sévères neurologiques).

Référence	Type d'étude	Population étudiée	Traitement	Réponse cérébrale (%)	Survie globale (mois)	Survie sans progression (SSP) (mois)	Suivi médian (mois)
Long et al.	BREAK-MB (phase II)	Cohorte A : pas de traitement local antérieur	Dabrafenib	Cohorte A : 39	Plus de 31 semaines	Plus de 16 semaines	Non disponible
		Cohorte B : traitement local antérieur		Cohorte B : 31			
Davies et al.	COMBI-MB (phase III)	Cohorte A : BRAF V600-E, asymptomatique, pas de traitement local antérieur	Dabrafenib + trametinib	Cohorte A : 58	Cohorte A : 10,8	Cohorte A : 5,6	8,5
		Cohorte B : BRAF V600-E asymptomatique, avec traitement local antérieur		Cohorte B : 56	Cohorte B : 24,3	Cohorte B : 7,2	
		Cohorte C : BRAF V600D/K/R, asymptomatique, avec ou sans traitement local cérébral antérieur		Cohorte C : 44	Cohorte C : 10,1	Cohorte C : 4,2	
		Cohorte D : BRAF V600D/E/K/R symptomatique, avec ou sans traitement local cérébral antérieur		Cohorte D : 59	Cohorte D : 11,5	Cohorte D : 5,5	
Margolin et al.	BMS-734016 (phase II)	Cohorte A : asymptomatique, sans corticostéroïdes	Ipilimumab	Cohorte A : 16	Cohorte A : 7,0	Cohorte A : 2,7	Non disponible
		Cohorte B : symptomatique, avec des doses stables de corticostéroïdes		Cohorte B : 5	Cohorte B : 3,7	Cohorte B : 1,3	
Di Giacomo et al.	NIBIT-M1 (phase II)	Asymptomatique	Ipilimumab + fotemustine	40	12,7	3,0	39,9
Goldberg et al.	Small (phase II)	Asymptomatique, non traitée	Pembrolizumab	22	Non disponible	Non disponible	Non disponible
Long et al.	ABC (phase II)	Cohortes A et B : asymptomatique, pas de traitement local antérieur	Cohorte A : ipilimumab + nivolumab	Cohorte A : 44	Survie à 6 mois		Non disponible
					Cohorte A : 76 %	Cohorte A : 50 %	
		Cohorte C : progression après traitement local, ou symptomatique	Cohorte B : nivolumab	Cohorte B : 20	Cohorte B : 59 %	Cohorte B : 29 %	
			Cohorte C : nivolumab	Cohorte C : 6	Cohorte C : 44 %	Cohorte C : 0	
Tawbi et al.	CheckMate 204 (phase II)	Asymptomatique	Ipilimumab et nivolumab	55	Non disponible	Non atteint	6,3

Long et al. *Lancet Oncol*, 2012 ; Davies et al. *Lancet Oncol*, 2017 ; Margolin et al. *Lancet Oncol*, 2012 ; Di Giacomo et al. *Lancet Oncol*, 2012 ; Goldberg et al. *Lancet Oncol*, 2016 ; Long et al. *Lancet Oncol*, 2018 ; Tawbi et al. *NEJM*, 2018.

Tableau I : Revue des principaux essais cliniques de traitements systémiques dans les métastases cérébrales de mélanome (d'après Tawbi et al., 2018 ASCO Educational Book, asco.org)

À noter un décès par myocardite immune. Ces chiffres de réponse intracrânienne sont proches de ceux obtenus dans l'étude COMBI-MB, évaluant l'association dabrafenib + trametinib publiée en 2017. Toutefois, il est encore trop tôt pour mesurer la durabilité de la réponse, qui reste particulièrement cruciale en cas de maladie cérébrale.

Des résultats similaires ont été obtenus dans une autre étude, australienne cette fois, où 79 patients atteints de MC de mélanome étaient répartis en 3 cohortes [15]. Les patients naïfs de traitement cérébral et asymptomatiques étaient randomisés soit en ipi + nivo (cohorte A), soit en nivolumab seul (cohorte B). Les patients symptomatiques ou en échec d'un traitement local cérébral étaient traités par nivolumab (cohorte C). Avec un suivi médian de 17 mois, la survie sans progression à 6 mois était de 53 % dans la cohorte A (ipi + nivo) et de 20 % dans la cohorte B (nivo). Le taux de réponse objective était de 46 % dans la cohorte A contre 20 % dans la cohorte B.

Malgré le progrès incontestable que constituent les traitements innovants dans la prise en charge du mélanome, nous nous heurtons trop souvent à l'absence durable de contrôle de la maladie cérébrale, souvent rapidement fatale. Il s'agit actuellement d'un besoin non couvert qui impacte très directement la mortalité et où toutes les avancées sont les bienvenues.

11. Qu'attendre de la nouvelle bithérapie ciblée encorafenib + binimetinib ?

L'association BRAF inhibiteur + MEK inhibiteur est le traitement de référence des mélanomes métastatiques avec mutation *BRAF*. Deux associations sont actuellement sur le marché, montrant des résultats très similaires mais avec des effets indésirables légèrement différents (notamment photosensibilité pour le vemurafenib et fièvre pour le dabrafenib). Une 3^e association encorafenib (ENCO)

+ binimetinib (BINI) a fait l'objet d'une étude de phase III appelée COLUMBUS. Dans la partie 1 (seule publiée à ce stade), la COMBO450 (ENCO450 mg + BINI45 mg) était comparée au vemurafenib et à ENCO300 mg chez 577 patients métastatiques naïfs ou ayant reçu au maximum une ligne d'immunothérapie [16]. Avec un suivi médian de 36 mois, on observait une supériorité de la COMBO450 sur la monothérapie vemurafenib :

- SSP médiane de 14,9 mois pour COMBO450 vs 7,3 pour vemurafenib ;
- survie médiane de 33,6 mois pour COMBO450 vs 16,9 pour vemurafenib (HR : 0,61 ; IC 95 % ; $p < 0,0001$).

La différence de survie globale entre COMBO450 et ENCO300 (23,5 mois) n'était pas significative. L'efficacité en revue centralisée indépendante montrait une réponse objective de 64 % (dont 11 % de RC) pour COMBO450, 52 % pour ENCO300 et 41 % pour le vemurafenib. À noter que, suivant les bras, entre 42 et 62 % des patients avaient ensuite reçu un autre traitement, le plus souvent un anti-PD1.

Le taux d'arrêt de traitement pour EI n'était pas très différent suivant les bras : 15 % pour COMBO450 et ENCO300 et 17 % pour le vemurafenib. On notait 64 % d'EI de grade 3-4 pour COMBO450. Les types d'EI étaient ceux attendus pour des thérapies ciblées, mais contrairement aux autres BRAFi, on ne notait quasiment pas de photosensibilité et très peu de fièvre (18 % tous grades), mais des nausées fréquentes (42 %).

Cette 3^e association BRAFi + MEKi montre donc des résultats d'efficacité similaires aux 2 combinaisons existantes : SSP médiane de 14,9 mois contre 11 mois pour COMBI-D (dabra + trame) et 12,3 mois pour coBRIM (vemu + cob); ORR de 64 % contre 69 % pour COMBI-D et 70 % pour coBRIM. À noter toutefois que le taux de LDH élevé était un peu plus bas dans COLUMBUS (29 %) que dans COMBI-D (37 %) et coBRIM (46 %).

À la demande de la FDA, une 2^e partie a été ajoutée à cette étude, comparant la COMBO300 (ENCO300 + BINI45) à la monothérapie ENCO300 (présentation à l'ESMO 2017). Sur la base de tous ces résultats, la combinaison 450 (BRAFTOVI + MEKTOVI) a été approuvée aux États-Unis et en Europe en 2018. Elle a fait l'objet d'une ATU nominative en France jusqu'au 17 décembre 2018 et nous attendons actuellement un prix de remboursement pour qu'elle puisse être à nouveau disponible en France. Contrairement au dabra + trame, le traitement peut être ingéré au moment des repas. Le nombre total de gélules/comprimés par jour est de 12 pour enco + bini, 11 pour vemu + cob et 5 pour dabra + trame.

12. Et l'argent dans tout ça ?

L'enthousiasme des progrès thérapeutiques réalisés dans le mélanome métastatique depuis 2011 ne doit pas masquer une réalité inquiétante : comment la collectivité pourra-t-elle supporter le coût direct et indirect de ces thérapies innovantes qui sont souvent prolongées ? Des informations intéressantes sur le coût de ces traitements en France nous sont fournies par l'intermédiaire de la cohorte MelBase [17].

MelBase est une cohorte prospective de patients atteints de mélanomes métastatiques traités dans 26 hôpitaux français, responsables au total de la prise en charge de 65 % des mélanomes métastatiques. Sur la base des tarifs de l'Assurance Maladie française, cette analyse a porté sur plus de 900 patients traités entre 2013 et 2017 et disposant d'un recul minimum. Le coût total moyen par patient métastatique pour 5 ans s'élevait à 269 682 €, dont 80 % sont liés au coût des médicaments seuls (soit 215 150 €/patient) et 16 % seulement pour les coûts d'hospitalisation (44 165 €). La prolongation de la survie (23,6 mois en moyenne) et l'accès à des thérapies innovantes de 2^e ligne et plus (pour plus de 58 % des patients) contribuent à

I L'Année thérapeutique

expliquer l'augmentation de ces coûts. À noter qu'il existe un risque de sous-estimation des coûts indirects, notamment des toxicités gérées en ambulatoire.

■ Carcinomes

1. Que sait-on des carcinomes épidermoïdes cutanés avancés ?

L'incidence du carcinome épidermoïde cutané (CEC) est difficile à évaluer avec précision, il s'agit cependant du 2^e cancer cutané non mélanique le plus fréquent. Bien que sa mortalité soit très inférieure à celle du mélanome, le nombre de décès liés au CEC est proche du nombre de décès par mélanome aux États-Unis. Le carcinome épidermoïde avancé (CECa) est généralement défini en concertation multidisciplinaire comme ne pouvant relever d'un traitement chirurgical ou d'une radiothérapie.

À l'heure où la première immunothérapie vient d'être approuvée dans le CECa, une étude rétrospective "en vraie vie" nous apporte de précieux renseignements épidémiologiques [18]. Il s'agissait d'une population non exposée à l'immunothérapie de 190 patients avec CECa diagnostiqués entre 2010 et 2011 dans 24 centres hospitaliers ou cabinets allemands et autrichiens, répartis en 40 % de CEC localement avancés (CEC-la) et 60 % de CEC métastatiques (CEC-m, ganglionnaires ou à distance).

Parmi les 114 CEC-m, 91 % n'avaient pas de métastases à distance. La moyenne d'âge au diagnostic était de 78 ans. 13 % étaient immunodéprimés. L'état général lors du diagnostic était généralement bon (83 % d'ECOG PS 0/1). Seulement 41 % des CEC-la se voyaient proposer un traitement, contre 92 % des CEC-m. Moins de 17 % des patients avaient reçu un traitement systémique, le plus souvent un anti-EGFR. La moitié des patients n'avait pu recevoir la totalité du traitement systémique prévu pour cause de progression ou de toxicité.

Dans un contexte de vieillissement de la population, et comme cela avait été le cas avec les inhibiteurs de Hedgehog pour les basocellulaires, parions que l'arrivée de l'immunothérapie va se solder par une recrudescence des CECa dans nos consultations.

2. Cemiplimab, le premier anti-PD1 en ATU dans le carcinome épidermoïde cutané

En peu de temps, nous assistons à l'extension de l'immunothérapie anti-PD1/PDL1 aux autres tumeurs que le mélanome, avec désormais 6 molécules approuvées dans diverses indications (poumon, tête et cou, vessie, etc.). Il n'est pas étonnant que les anti-PD1 aient été évalués dans les CEC qui ont une charge mutationnelle très élevée (accumulation de mutations UV induites) et où l'immunosuppression est un facteur pronostique crucial. La molécule la plus avancée dans cette indication, le cemiplimab (LIBTAYO), a été approuvée en septembre 2018 par la FDA dans le CEC avancé, sur la base des résultats de 2 essais en ouvert incluant d'une part 26 patients CEC-la et CEC-m (cohorte d'expansion de phase I) et 59 patients CEC-m (régional ou à distance, phase II) [19]. L'évaluation radiologique indépendante était réalisée toutes les 8 semaines.

Dans la cohorte de 26 patients avec CEC-la et CEC-m inclus en phase I, l'âge moyen était de 73 ans, 58 % avaient reçu antérieurement un traitement systémique et 77 % une radiothérapie. Avec un suivi médian de 11 mois, le taux de réponse était de 50 %. Le taux de contrôle durable de la maladie était de 65 %. Dans la cohorte de 59 patients CEC-m de la phase II, l'âge moyen était de 71 ans, 56 % avaient reçu un traitement systémique antérieur et 85 % une radiothérapie. Le taux de réponse était de 47 %. Le taux de contrôle durable de la maladie était de 61 %. L'analyse de sous-groupes ne montrait pas de différence d'efficacité entre CEC-la (43 %) et CEC-m (49 %). La fréquence des EI de grade ≥ 3 était de 43 %, mais 29 % pour les EI jugés sévères et le taux d'arrêt de traitement pour EI était de 7-8 % seulement. Les EI les plus fréquents étaient : fatigue, troubles digestifs (diarrhée, nausées, constipation, perte d'appétit, rash cutané).

Le cemiplimab est disponible dans le cadre d'une ATU nominative en France depuis juin 2018, avec un avis favorable pour une ATU de cohorte en octobre 2018. Les critères d'octroi sont résumés dans la **figure 1** et disponibles sur le site de l'ANSM (<https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU>).

- Carcinome épidermoïde cutané (CEC) localement avancé ou métastatique, considéré en impasse thérapeutique, non éligible à la chirurgie et non éligible à une radiothérapie
 - à partir de la 2^e ligne de traitement
 - ou inéligible au platine
- Patient adulte
- ECOG 0 ou 1
- Patients ne présentant pas les contre-indications suivantes :
 - hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
 - traitement antérieur par idélalisib (ZYDELIG)
 - allergie connue à la tétracycline ou à la doxycycline

Posologie : 3 mg/kg en monothérapie, en perfusion intraveineuse, toutes les 2 semaines jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

Fig. 1 : Critères d'octroi de l'ATU du cemiplimab.

3. Immunothérapie anti-PD1 : quelques données dans le carcinome basocellulaire avancé (CBC-la)

En cas de résistances primaires ou secondaires aux inhibiteurs de Hedgehog (vismodegib, sonidegib) dans les CBC-la, nous sommes très démunis. En effet, ces patients sont souvent âgés et ont, pour la plupart, déjà été irradiés. Compte tenu de l'expérience dans les autres cancers cutanés, l'immunothérapie pourrait être une alternative, comme le suggèrent quelques cas cliniques favorables.

Une petite série de 16 patients atteints de CBC-la (non randomisés) traités par pembrolizumab (dont 7 en association à du vismodegib) rapporte un taux de réponse RECIST de 38 % à la semaine 18 [20].

Le taux de réponse sous pembrolizumab seul était de 44 % et de 29 % pour les patients sous pembrolizumab et vismodegib. La durée moyenne de réponse pour les 6 répondeurs était de 16 mois. Le taux de tumeurs exprimant PDL1 était de 29 %. Les auteurs n'ont pas relevé de toxicité majeure ou inattendue.

4. "AcSé Nivolumab" : un accès aux anti-PD1 pour les cancers cutanés rares en France

Bien que nous disposions encore de peu de données sur le profil mutationnel de ces CBC "particuliers", rappelons qu'un programme d'accès sécurisé au nivolumab pour des cancers rares promu par Unifrance permet l'inclusion de cancers cutanés rares, comme les CBC

résistants aux inhibiteurs de Hedgehog et les carcinomes annexiels, à condition qu'ils respectent les critères d'inclusion/exclusion (**tableau II**) et soient discutés en RCP nationale CARADERM. Cette RCP bimestrielle est accessible en conférence téléphonique après enregistrement préalable du cas (voir modalités précises et calendrier des RCP sur <http://www.caraderm.org/caraderm-rfp.php>).

BIBLIOGRAPHIE

1. MASOOMIAN B, SHIELDS JA, SHIELDS CL. Overview of BAP1 cancer predisposition syndrome and the relationship to uveal melanoma. *J Curr Ophthalmol*, 2018;30:102-109.
2. STAR P, GOODWIN A, KAPOOR R *et al*. Germline BAP1 -positive patients: the dilemmas of cancer surveillance and a proposed interdisciplinary consensus monitoring strategy. *Eur J Cancer*, 2018;92:48-53.
3. 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.
4. HAUSCHILD A, DUMMER R, SCHADENDORF D *et al*. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol*, 2018;36:3441-3449.
5. AMARIA RN, PRIETO PA, TETZLAFF MT *et al*. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:181-193.
6. AMARIA RN, REDDY SM, TAWBI HA *et al*. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med*, 2018;24:1649-1654.
7. BLANK CU, ROZEMAN EA, FANCHI LF *et al*. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med*, 2018;24:1655-1661.
8. KUGEL CH, DOUGLASS SM, WEBSTER MR *et al*. Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations. *Clin Cancer Res*, 2018;24:5347-5356.

Critères d'inclusion

- Cancer rare de la peau : carcinome annexiel, carcinome basocellulaire résistant au vismodegib/sonidegib
- Maladie métastatique ou localement avancée, non résécable, résistante ou réfractaire au traitement standard, ou pour laquelle il n'existe pas de traitement standard adapté
- Âge ≥ 18 ans
- Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1
- Biopsie FFPE d'un site métastatique ou de la tumeur primitive disponible
- Toutes les toxicités liées à un précédent traitement anticancéreux systémique et/ou à de la radiothérapie doivent être résolues, c'est-à-dire de grade ≤ 1
- Fonctions hématologique, rénale, hépatique adéquates; 11. Créatinine > 1,5 x LSN ou débit de filtration glomérulaire < 50 mL/min
- ECOG PS ≤ 1
- Espérance de vie estimée ≥ 90 jours
- Utilisation d'une méthode de contraception médicalement reconnue

Critères de non-inclusion

- Traitement antérieur avec un anticorps anti-PD1 ou anti-PDL1
- Éligible et disposé à participer à un essai clinique ouvert à l'inclusion en France
- Traitement stéroïdien concomitant à une dose > 10 mg/jour de prednisone
- Maladie auto-immune active nécessitant un traitement systémique dans les 2 dernières années, hors thérapies substitutives
- Antécédent de pneumonie (non infectieuse) nécessitant des stéroïdes
- Radiothérapie (sauf du cerveau et des extrémités) dans les 21 jours avant la première administration du produit d'investigation
- Traitement avec un autre médicament expérimental dans les 21 jours avant la première administration du produit d'investigation
- Métastases symptomatiques du système central nerveux
- Antécédent de méningite carcinomateuse ou de maladie leptoméningée
- Autre maladie maligne dans les 5 dernières années sauf cancer basocellulaire de la peau ou carcinome du col utérin *in situ*
- Infection grave active surtout si elle nécessite un traitement antibiotique ou antimicrobien systémique
- Hépatite B ou hépatite C active ou chronique et/ou infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (anticorps VIH 1/2), ou antécédent de *Tuberculosis bacillus* actif

Tableau II : Critères AcSé Nivolumab pour les cancers cutanés rares (PROTOCOLE N° UC-0105/1611).

L'Année thérapeutique

9. IBRAHIM T, MATEUS C, BAZ M *et al.* Older melanoma patients aged 75 and above retain responsiveness to anti-PD1 therapy: results of a retrospective single-institution cohort study. *Cancer Immunol Immunother*, 2018;67:1571-1578.
10. TIO M, RAI R, EZEKE OM *et al.* Anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in patients with solid organ transplant, HIV or hepatitis B/C infection. *Eur J Cancer*, 2018;104:137-144.
11. MCQUADE JL, DANIEL CR, HESS KR *et al.* Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis. *Lancet Oncol*, 2018;19:310-322.
12. EROGLU Z, ZARETSKY JM, HU-LIESKOVAN S *et al.* High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature*, 2018;553:347-350.
13. HAMID O, ROBERT C, RIBAS A *et al.* Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. *Br J Cancer*, 2018;119:670-674.
14. TAWBI HA, FORSYTH PA, ALGAZI A *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*, 2018;379:722-730.
15. LONG GV, ATKINSON V, LO S *et al.* Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2018;19:672-681.
16. DUMMER R, ASCIERTO PA, GOGAS HJ *et al.* Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:1315-1327.
17. KANDEL M, ALLAYOUS C, DALLE S *et al.* Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort. *Eur J Cancer*, 2018;105:33-40.
18. HILLEN U, LEITER U, HAASE S *et al.* Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns—Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer*, 2018;96:34-43.
19. MIGDEN MR, RISCHIN D, SCHMULTS CD *et al.* PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2018;379:341-351.
20. CHANG ALS, TRAN DC, CANNON JGD *et al.* Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: An investigator-initiated, proof-of-concept study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:564-566.

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*).