

Le dossier – Oncodermatologie

Traitement adjuvant du mélanome : immunothérapie ou thérapie ciblée ?

RÉSUMÉ : Les immunothérapies anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) et la thérapie ciblée (dabrafénib + tramétinib) se sont imposées comme des traitements adjuvants efficaces du mélanome, avec des *hazard ratios* de survie sans récurrence proches de 0,5 comparés à un placebo ou de 0,7 comparés à l'ipilimumab, avec des reculs actualisés de 3 à 5 ans.

La durée du traitement est de 1 an. Le nivolumab est seul indiqué au stade IV après résection complète, tandis que le nivolumab ou le pembrolizumab sont indiqués au stade III quels que soient le statut *BRAF* du mélanome et le degré d'atteinte ganglionnaire (macrométastase ou micrométastase du ganglion sentinelle).

Au stade III avec mutation V600 de *BRAF*, le choix est possible entre une immunothérapie anti-PD1 et l'association dabrafénib + tramétinib. Cette option doit être discutée au cas par cas avec le patient et tenir compte de ses antécédents et comorbidités, de ses choix personnels, du mode d'administration et du profil de tolérance des traitements.



F. GRANGE
Service de Dermatologie,
Centre hospitalier de VALENCE.

Trois décennies d'essais thérapeutiques n'ont pas permis à l'interféron de s'imposer comme un traitement adjuvant de choix chez les patients opérés d'un mélanome à haut risque. En 2010, une méta-analyse de 14 études ayant impliqué 8122 patients a montré un *hazard ratio* à 0,82 (IC95 % : 0,77-0,87) pour la survie sans récurrence et à 0,89 (IC95 % : 0,83-0,96) pour la survie globale [1]. La balance bénéfice/effets secondaires a limité les prescriptions. Des analyses récentes ont suggéré que le bénéfice de l'interféron pourrait être restreint aux mélanomes ulcérés [2]. Aujourd'hui, l'émergence des nouveaux traitements adjuvants pourrait limiter les indications de l'interféron aux mélanomes ulcérés, dans des contextes socio-économiques ne permettant pas l'accès à des thérapies malheureusement trop coûteuses.

Les années 2016-2018 ont été marquées par des résultats beaucoup plus prometteurs concernant l'efficacité en situation

adjuvante des traitements de nouvelle génération ayant auparavant révolutionné la prise en charge du mélanome métastatique. Une méta-analyse récente des 5 grandes études évaluant des thérapies ciblées ou des immunothérapies a ainsi montré un *hazard ratio* de survie sans récurrence à 0,57 (IC95 % : 0,45-0,71), soit beaucoup plus favorable que pour l'interféron [3]. L'accès à ces traitements a sensiblement modifié la prise en charge du mélanome à haut risque dans tous les pays où ces médicaments sont accessibles.

Les études de phase III

Cinq grandes études de phase III ont évalué l'efficacité de thérapies ciblées ou d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire en situation adjuvante après résection complète de métastases ganglionnaires régionales (stade III) ou à distance (stade IV) [4-8]. Ces études ont fait l'objet, entre 2016 et 2018, de

publications princeps évaluant la survie sans récurrence avec un recul relativement limité [6-8] et, plus récemment (2019-2020), d'analyses à plus long terme de la survie sans récurrence, parfois complétées par la survie sans métastases à distance ou la survie globale [9-13].

Les principales caractéristiques de ces études et leurs résultats sont synthétisés dans le **tableau I**, de même que les AMM qui en ont découlé. Celles-ci autorisent en France la prescription et font l'objet d'une prise en charge financière :

- l'association dabrafénib + tramétinib est indiquée dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteurs d'une mutation *BRAF V600*, après résection complète ;
- le nivolumab est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou d'une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète ;
- le pembrolizumab est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète.

L'accès à ces traitements a contribué à développer largement l'analyse du ganglion sentinelle pour les mélanomes d'indice de Breslow > 1 mm chez les patients jugés susceptibles de recevoir un traitement adjuvant en cas de ganglion sentinelle positif (stade III).

Il est important de noter que le stade et la charge tumorale minimale pour l'inclusion dans l'un au moins des essais ayant conduit à une AMM était le stade IIIA avec micrométastases du ganglion sentinelle > 1 mm. Les patients ayant une micrométastase < 1 mm sont donc éligibles selon l'AMM sans que ce groupe à très faible charge tumorale ganglionnaire ait été évalué dans les essais. La discussion sur les bénéfices et les risques chez ces patients à faible risque évolutif est donc particulièrement importante.

■ Choix d'un traitement adjuvant

Ce choix dépend du stade du mélanome, de son statut *BRAF*, des éventuelles comorbidités du patient et de ses préférences.

1. Stade IV

Après résection complète de métastases à distance, seul le nivolumab a été évalué dans une étude de phase III [7, 11] et est actuellement indiqué à la dose de 240 mg toutes les 2 semaines en administration intraveineuse de 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines en administration intraveineuse de 60 minutes, pendant 1 an.

Une étude de phase II très récente comparant l'association ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg (4 perfusions), puis nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines, au nivolumab en monothérapie et à un double placebo, chez des patients mis en rémission complète d'un mélanome de stade IV par la chirurgie ou la radiothérapie, a montré en comparaison au placebo un *hazard ratio* de survie sans récurrence de 0,23 pour l'association ipilimumab + nivolumab ($p < 0,0001$) et de 0,56 pour le nivolumab en monothérapie ($p = 0,011$) [14]. Cette association, qui semble prometteuse chez ces patients à très haut risque, n'est actuellement pas disponible en traitement adjuvant.

Étude	Bras de traitement	Inclusion/ stade du mélanome	Survie sans récurrence		Hazard ratio (IC) et p	Survie sans métastases à distance		Hazard ratio (IC) et p	Survie globale		Hazard Ratio (IC) et p	AMM (en adjuvant après résection complète)			
			Recul (ans)	%		Recul (ans)	%		Recul (an)	%					
BRIM8 n = 498	Vémurafénib	C 1 : IIC-III B C 2 : IIIC	2	C 1	C 2	NS									
	Placebo			72,3	46,3								56,5	47,5	
COMBI-AD n = 870	Dabrafénib+ tramétinib	III A > 1 mm III B/C	5	52 %		0,51 (0,42-0,61)	5	65		0,55 (0,44-0,70)		Stade III avec mutation <i>BRAF V600</i>			
	Double placebo			36 %				54							
EORTC 18071 n = 951	Ipilimumab 10 mg /kg	IIIA > 1 mm III B/C	7	39,2		0,75 (0,63-0,88) < 0,001	7	44,5		0,76 (0,64-0,90) 0,002	7	60		0,73 (0,60-0,89) 0,002	-
	Placebo			30,9				38,9				51,3			
CheckMate 238 n = 906	Nivolumab 3 mg/ kg	III B/C IV	4	51,7		0,71 (0,60-0,86) 0,0003	4	59		0,79 (0,63-0,99) 0,045	4	77,9		0,87 [0,66-1,14] 0,31	Nivolumab : stade III ganglionnaire ou IV métastatique
	Ipilimumab 10 mg /kg			41,2				53				76,6			
EORTC 1325/ Keynote 054 n = 1019	Pembrolizumab 200 mg	IIIA > 1 mm III B/C	3	63,7		0,56 (0,47-0,68) < 0,001	3,5	65,3		0,60 (0,49-0,73) < 0,0001			Stade III ganglionnaire		
	Placebo			44,1				49,4							

Tableau I : Études de phase III de traitements adjuvants du mélanome de stades III et IV et indications retenues en France. C : cohorte.

I Le dossier – Oncodermatologie

2. Stade III, mélanome BRAF sauvage

Le nivolumab est indiqué selon les mêmes modalités qu'au stade IV.

Le pembrolizumab est également indiqué, à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 400 mg toutes les 6 semaines, administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes pendant 1 an [8, 10].

3. Stade III, mélanome avec mutation V600 de BRAF

Le nivolumab ou le pembrolizumab sont indiqués selon les mêmes modalités que précédemment.

L'association dabrafénib + tramétinib est également indiquée [6]. La dose recommandée est de 150 mg (soit 2 gélules à 75 mg) matin et soir pour le dabrafénib et 2 mg (soit 1 comprimé) 1 fois par jour pour le tramétinib. Le traitement doit être pris à distance des repas. La dose peut être adaptée en fonction de la tolérance. La durée du traitement est de 1 an.

Cette situation de "mélanome de stade III muté *BRAF*" permet donc de discuter avec le patient de deux types de traitement adjuvant, identiques dans leur durée mais très différents dans leur mécanisme d'action, leur mode d'administration et leurs effets secondaires potentiels. En l'absence d'étude comparative directe, il n'existe pas de critère de choix univoque et plusieurs paramètres doivent être pris en compte [15].

L'efficacité est bien sûr essentielle. Le **tableau I** détaille les *hazard ratios* de survie sans récurrence des différentes études de phase III. Ceux-ci sont comparables avec les deux types de traitement, sachant que le nivolumab a été comparé à l'ipilimumab, lui-même efficace, et non à un placebo.

L'expérience en situation métastatique suggérait une efficacité potentiellement plus durable des immunothérapies [13]

et, à l'opposé, un risque de récurrence après l'arrêt plus important avec les thérapies ciblées. Toutefois, l'étude COMBI-AD, dont le recul est le plus important, montre que le bénéfice du traitement de 1 an par dabrafénib + tramétinib se prolonge à 5 ans, avec un taux de survie sans récurrence de 52 % dans le bras traitement contre 36 % dans le bras placebo. [12]. Il existe également un bénéfice significatif maintenu à 5 ans concernant le taux de survie sans métastase à distance (65 % *versus* 54 %) [12]. Le pembrolizumab et le nivolumab, comparés respectivement à un placebo (mélanomes de stade III) et à l'ipilimumab (stades III et IV), ont montré une amélioration du taux de survie sans récurrence (63,7 % contre 44,1 % à 3 ans, et 51,7 % contre 41,2 % à 4 ans, respectivement), ainsi qu'une amélioration du taux de survie sans métastases à distance [10, 11, 13]. L'ipilimumab est le seul traitement à ce jour à avoir montré une amélioration significative de la survie globale (**tableau I**) [4, 9]. En raison de la dose utilisée (10 mg/kg), de l'importance de la toxicité avec survenue de 5 décès (1,1 %) consécutifs à des effets secondaires immuno-induits dans le bras ipilimumab, ce médicament n'a pas été approuvé en Europe en traitement adjuvant du mélanome.

Le profil de tolérance des immunothérapies anti-PD1 et de la thérapie ciblée est différent. Dans les grandes études d'enregistrement, les effets secondaires de grade 3 ou 4 étaient plus fréquents avec l'association dabrafénib + tramétinib (41 %) qu'avec le nivolumab (14,4 %) ou le pembrolizumab (14,7 %) [6-8]. L'effet secondaire le plus fréquent avec l'association dabrafénib + tramétinib était la fièvre, présente chez 63 % des patients, mais de grade 3 ou 4 chez seulement 5 % [6]. Il n'y avait pas avec la thérapie ciblée d'effets secondaires irréversibles [6, 15]. En revanche, les immunothérapies étaient susceptibles d'entraîner chez une très faible proportion de patients des effets secondaires irréversibles (tels que diabète de type 1, hypophysite ou insuffisance surrén-

lienne) ou potentiellement graves (tels que des myocardites), chacun de ces effets secondaires étant rapporté avec une fréquence de 0 à 1,5 % (hypophysite) au maximum [7, 8, 15]. Il n'y a pas eu dans ces études de décès lié au traitement dans les bras correspondant aux AMM obtenues, alors que 2 décès (0,4 %) sont survenus dans le bras ipilimumab de l'étude CheckMate 238 [7].

Dans une méta-analyse de 112 essais thérapeutiques évaluant des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire en cancérologie, le plus souvent en situation métastatique, des effets secondaires létaux sont survenus chez 0,34 % des patients traités par anti-PD1 [16]. Les myocardites, quoique exceptionnelles, sont l'effet secondaire mettant le plus souvent en jeu le pronostic vital, suivies par les toxicités hématologiques et neurologiques. La connaissance et le diagnostic précoce de ces complications exceptionnelles semblent essentiels pour en améliorer le pronostic. Cet enjeu paraît particulièrement important en situation adjuvante où les patients sont indemnes de maladie évolutive et où nombre d'entre eux n'auraient pas eu de récurrence en l'absence de traitement.

En dehors des données d'efficacité et de tolérance, des facteurs liés au patient – qu'il s'agisse de ses antécédents et comorbidités, de son mode de vie ou de ses préférences – sont importants à prendre en compte pour le choix d'un traitement adjuvant :

- la discussion du rapport bénéfice/risque est particulièrement importante au stade IIIA, en particulier pour des métastases ganglionnaires sentinelles < 1 mm qui relèvent de l'AMM mais qui n'ont pas été évaluées ;
- des antécédents de maladie auto-immune ou de traitements immunosuppresseurs (greffés d'organe) pourront faire préférer la thérapie ciblée ;
- à l'inverse, des antécédents cardiologiques ou ophtalmologiques pourront orienter vers l'immunothérapie ;

Le dossier – Oncodermatologie

– en fonction de leur mode de vie, de leur contexte personnel et familial, de leur travail ou de leurs déplacements professionnels, certains patients préféreront la prise quotidienne d'un traitement oral, tandis que d'autres exprimeront une préférence pour des perfusions toutes les 4 ou 6 semaines;

– l'immunothérapie sera préférée chez les patients peu observants ou ayant des difficultés à gérer des prises médicamenteuses quotidiennes à horaires précis, à jeun.

Dans tous les cas, la décision doit être personnalisée et précédée d'une information claire et adaptée aux interrogations et à la demande du patient.

Des questions et données importantes, encore mal élucidées ou préliminaires, seront susceptibles, dans un avenir proche, d'orienter les choix thérapeutiques en situation adjuvante :

– la capacité éventuelle d'une immunothérapie à limiter la survenue de métastases cérébrales [17];

– l'apport de la chirurgie ou surtout de la radiothérapie en cas de récurrence limitée/locorégionale sous traitement adjuvant;

– l'efficacité des traitements de rattrapage en cas de rechute selon que celle-ci survient sous traitement, peu de temps après son arrêt ou à distance;

– la valeur pronostique possiblement favorable de la survenue d'effets secondaires immuno-induits [18] et/ou de leur sévérité.

L'évaluation en cours des traitements néoadjuvants dans les stades III avancés et des traitements adjuvants à des stades plus précoces (IIB-IIC, voire IIA), ainsi que l'identification de marqueurs prédictifs d'un bénéfice clinique permettant une sélection des patients (essentielle aux stades précoces) modifieront probablement de façon importante la prise en charge du mélanome dans les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE

- MOCELLIN S, PASQUALI S, ROSSI CR *et al.* Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2010;102:493-501.
- EGGERMONT AMM, RUTKOWSKI P, DUTRIEAUX C *et al.* Adjuvant therapy with pegylated interferon-alfa2b vs observation in stage II B/C patients with ulcerated primary: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18081 randomised trial. *Eur J Cancer*, 2020;133:94-103.
- CHRISTOFYLLAKIS K, PFÖHLER C, BEWARDER M *et al.* Adjuvant Therapy of High-Risk (Stages IIC-IV) Malignant Melanoma in the Post Interferon-Alpha Era: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*, 2020;10:637161.
- EGGERMONT AMM, CHIARION-SILENI V, GROB JJ *et al.* Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*, 2016; 375:1845-1855.
- MAIO M, LEWIS K, DEMIDOV L *et al.* Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:510-520.
- 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.
- 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.
- 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.
- EGGERMONT AMM, CHIARION-SILENI V, GROB JJ *et al.* Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer*, 2019;119:1-10.
- EGGERMONT AMM, BLANK CU, MANDALA M *et al.* Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol*, 2020;38:3925-3936.
- ASCIERTO PA, DEL VECCHIO M, MANDALA M *et al.* Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020;21: 1465-1477.
- DUMMER R, HAUSCHILD A, SANTINAMI M *et al.* Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med*, 2020;383: 1139-1148.
- EGGERMONT AMM, BLANK CU, MANDALA M *et al.* Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021;22:643-654.
- ZIMMER L, LIVINGSTONE E, HASSEL JC *et al.* Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 2020;395:1558-1568.
- FUNCK-BRENTANO E, MALISSEN N, ROGER A *et al.* Which adjuvant treatment for patients with BRAFV600-mutant cutaneous melanoma? *Ann Dermatol Venereol*, 2021; S0151-9638(21)00008-9.
- WANG DY, SALEM JE, COHEN JV *et al.* Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2018;4:1721-1728.
- MARCAILLOU M, LINDER C, CHALTIEL L *et al.* PD-1 inhibitors might limit the development of brain metastases in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res*, 2020;30:580-589.
- EGGERMONT AMM, KICINSKI M, BLANK CU *et al.* Association Between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival Among Patients With Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2020;6:519-527.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: membre de boards et investigateur d'essais thérapeutiques pour Roche, BMS, Novartis et MSD.