

Traitement adjuvant par nivolumab après résection complète de mélanomes de stade III/IV

S. Monestier

(Service de dermatologie, hôpital de la Timone, Marseille)

Contexte

Depuis 7 ans, nous avons pu observer des progrès considérables dans le traitement du mélanome métastatique. Le seul traitement adjuvant commercialisé actuellement en Europe, l'interféron, a depuis toujours été controversé (qu'il s'agisse des faibles ou des fortes doses) pour son très mauvais rapport bénéfice/risque (1, 2). L'ipilimumab (10 mg/kg) avait montré une amélioration de la SG (HR = 0,72) par rapport au placebo, au prix d'un traitement long (3 ans) et toxique (plus de 50 % d'EI de grade sévère), justifiant une approbation par la Food and Drug Administration (FDA) en 2015, mais pas en Europe (3). Très naturellement, c'est au tour des anti-PD-1 d'être évalués dans ces situations à haut risque : risque de récurrence à 5 ans de 68 % au stade IIIB et de 89 % au stade IIIC.

Méthode

Cet essai multicentrique randomisé de phase III a comparé en double aveugle l'ipilimumab 10 mg/kg (4 cures d'attaque toutes les

3 semaines, puis entretien trimestriel) au nivolumab (3 mg/kg tous les 15 jours) sur une durée totale de 1 an dans chaque bras pour des mélanomes de stade IIIB/C ou IV opérés.

Résultats

Au total, 906 patients ont été inclus, dont 19 % ayant un mélanome de stade IV ; 60 % des patients ayant atteint ganglionnaire présentaient une atteinte macroscopique. Trois cent quatre-vingt-dix-sept patients ont pu compléter l'année de traitement (61 % dans le bras nivolumab et 27 % dans le bras ipilimumab). Avec un suivi minimal de 18 mois, l'objectif principal était atteint : une diminution du risque de récurrence ou de décès de 35 % était observée dans le bras nivolumab par rapport au bras ipilimumab (HR = 0,65 ; $p < 0,0001$). Le bénéfice était observé quel que soit le statut de PD-L1 (seuil $\geq 5\%$) ou de BRAF. Il faut noter que pour les patients atteints d'un mélanome de stade IV ($n = 169$), la différence n'était pas significative (HR = 0,70 ; IC₉₅ : 0,45-1,10). La SSP à distance était également améliorée sous nivolumab (HR = 0,73 ; $p = 0,0204$). De façon non surprenante, la tolérance était meilleure sous nivolumab et superposable aux données métastatiques connues : 14 % d'EI de grade 3 ou 4 liés au traitement, contre 46 % sous ipilimumab. Le taux d'arrêts de traitement pour un EI (quel que soit le grade) était de 10 % sous nivolumab et de 43 % sous ipilimumab. Deux décès liés au traitement étaient observés sous ipilimumab (colite et aplasie médullaire), contre aucun sous nivolumab.

Commentaire

Pour des mélanomes à haut risque de récurrence, le nivolumab est le premier anti-PD-1 à démontrer clairement sa supériorité en termes de SSR sur l'ipilimumab 10 mg/kg, qui avait déjà montré une augmentation de la SG par rapport au placebo. Le profil de tolérance du nivolumab est également bien meilleur, ce qui est un atout majeur en situation adjuvante, de même que l'absence de sélection

biomoléculaire. Ces résultats, publiés dans le *New England Journal of Medicine* (4), vont modifier significativement la prise en charge des mélanomes opérés à haut risque, où l'interféron et l'ipilimumab n'auront plus leur place. Un essai adjuvant comparant le nivolumab à une association ipilimumab + nivolumab est également en cours de recrutement.

Abstract commenté

Weber J et al. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: a randomized, double-blind, phase 3 trial (CheckMate 238). ESMO 2017, abstr. LBA8_PR.

Pour en savoir plus...

1. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD008955.

2. Ives NJ, Suci S, Eggermont AM et al.; International Melanoma Meta-Analysis Collaborative Group (IMMCG). Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;82:171-83.

3. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1845-55.

4. 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(19):1824-35.

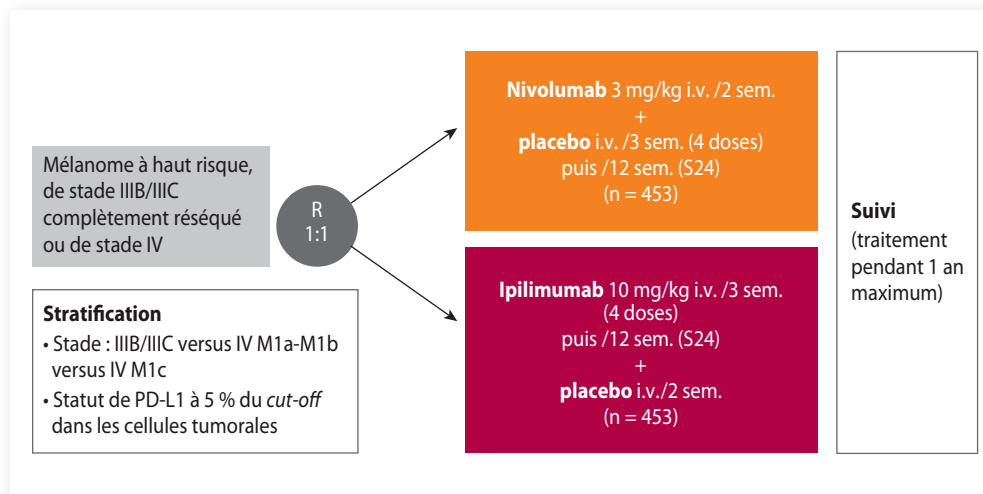


Figure 1.
Étude CheckMate 238.

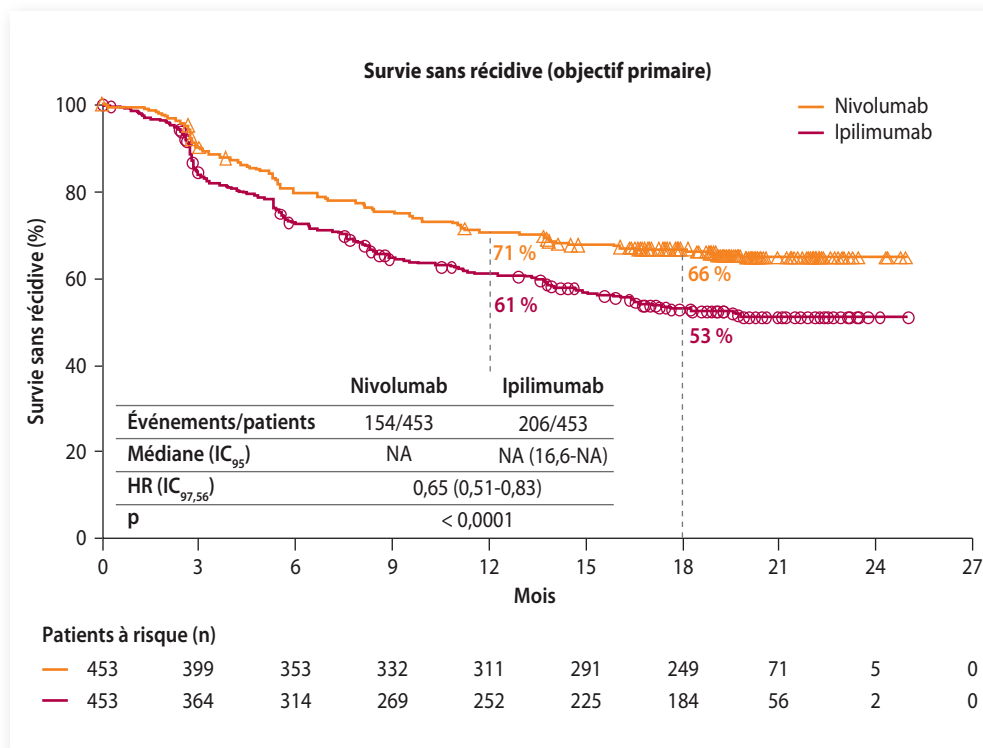


Figure 2.
Étude CheckMate 238 :
objectif primaire.

S. Monestier déclare avoir des liens d'intérêts avec :

- consultant : BMS, Roche;
- support for travel and congress : BMS, Roche, GSK, MSD;
- clinical trials : BMS, Roche Genentech, GSK, Amgen, Novartis, MSD, Merck-Serono, AstraZeneca.