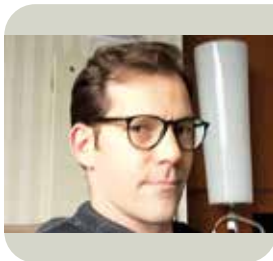


# Cancers cutanés : entre mauvais souvenirs et nouveaux espoirs

*Skin cancers: between bad memories and new hopes*

N. Meyer<sup>1</sup>



En oncodermatologie, les 10 dernières années ont été marquées par des avancées fulgurantes et une série impressionnante de résultats d'études positifs. Les données communiquées cette année sont moins évidentes à interpréter et oscillent entre confirmations d'efficacité, nouvelles pistes prometteuses et, malheureusement, le rappel que le développement des thérapies est loin d'être un long fleuve tranquille...

## Étude KEYNOTE-252 : pembrolizumab + épacadostat versus pembrolizumab + placebo

Menée par G.V. Long et al. (*abstr. 108*), cette étude pivotale de phase III, randomisée et en double aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association pembrolizumab (200 mg/3 sem. i.v., en dose unique) + épacadostat (un inhibiteur d'IDO-1, 100 mg × 2/j, dose unique), comparativement au pembrolizumab en monothérapie. Les patients étaient inclus indépendamment du statut mutationnel BRAF V600 et pouvaient avoir reçu en première ligne un inhibiteur de BRAF V600. Au total, 706 patients avaient été randomisés, selon un ratio 1:1.

L'évaluation des critères principaux de jugement était négative au moment de la première analyse intermédiaire préséparée ; la survie sans progression (SSP) médiane (4,7 mois [IC<sub>95</sub> : 2,9-6,8] versus 4,9 mois [IC<sub>95</sub> : 2,9-6,8] ; HR = 1) et la survie globale (SG) [29,9 versus 27,8 % ; HR = 1,13] étaient similaires dans les 2 bras de l'étude.

De plus, les résultats communiqués ne montraient aucun signal d'activité pharmacologique de la molécule puisque, en plus de l'absence d'effet thérapeutique, il n'y avait pas de différence significative de profil de tolérance entre les 2 bras.

Plusieurs questions devront être abordées concernant cet essai : l'échec de l'étude résulte-t-il d'un concept non validé ? d'un développement trop hâtif ? d'un échec spécifique de la molécule ?

## Étude CheckMate 238 : nivolumab versus ipilimumab en adjuvant en cas de mélanomes à haut risque de récurrence

Les résultats initiaux de cette étude avaient été communiqués à l'ESMO 2017, et une mise à jour des données a été présentée au congrès américain en oncologie clinique 2018 (*Weber JS et al., abstr. 9502*). Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, contrôlée et en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance du nivolumab (à la dose de 3 mg/kg/2 sem. pendant 1 an) par comparaison avec l'ipilimumab (10 mg/kg/3 sem. × 4 puis 3 mg/kg/12 sem. pendant 1 an) pour la prévention du risque de récurrence des mélanomes de stades IIIB-IV en résection complète, en l'absence totale de traitement systémique antérieur. L'objectif principal était la survie sans récurrence (SSR) ; la SG était un objectif secondaire.

Sans surprise, les résultats préliminaires étaient confortés par cette nouvelle analyse, avec un net bénéfice en termes de SSR médiane en faveur du nivolumab : 30,8 mois (IC<sub>95</sub> : 30,8-NA) versus 24,1 mois (IC<sub>95</sub> : 16,6-NA) [HR = 0,66 ; IC<sub>95</sub> : 0,54-0,81 ; p = 0,0001]. Les analyses multivariées en sous-groupes ne montraient pas de différence notable d'activité selon le stade, le statut mutationnel BRAF V600 ou l'âge ; notons néanmoins une tendance favorable non significative dans le sous-groupe le plus sévère, les patients de stade IV M1C, pour lequel tant la variabilité que les faibles effectifs

<sup>1</sup> Service d'oncodermatologie, IUC et CHU de Toulouse.

# Résumé

Au cours des 10 dernières années, l'oncologie a connu des innovations majeures. Les résultats présentés cette année au congrès américain en oncologie clinique étaient moins impressionnants, mais aident à mieux définir les stratégies thérapeutiques pour l'avenir. L'étude KEYNOTE-252, évaluant l'association pembrolizumab + épacadostat versus pembrolizumab, n'a pas montré de signal d'efficacité. Les mises à jour des données de l'étude KEYNOTE-006 ont confirmé les données d'efficacité et de tolérance du pembrolizumab pour le traitement du mélanome et suggèrent qu'une sous-population pourrait interrompre le traitement sans récurrence précoce. Les mises à jour des essais évaluant les anti-PD-1/anti-PD-L1 pour le carcinome à cellules de Merkel confirment également l'efficacité, et la comparaison des résultats avec les données des évaluations antérieures des chimiothérapies dans cette indication suggère fortement une meilleure pertinence de l'immunothérapie en première ligne, plutôt qu'après échec d'une chimiothérapie.

ne permettaient pas de montrer avec certitude l'efficacité. Les données de l'étude étaient encore trop immatures pour permettre de communiquer sur les résultats en termes de SG. Cependant, la différence très nettement significative en faveur du nivolumab par rapport à l'ipilimumab permet d'attendre les mises à jour avec optimisme, l'ipilimumab ayant déjà montré son efficacité sur la SG.

## Étude KEYNOTE-006 : pembrolizumab selon 2 schémas de dose versus ipilimumab pour le traitement du mélanome avancé, devenir des patients ayant interrompu le traitement après les 2 années présélectionnées au protocole

Toujours au chapitre des mises à jour des données d'études, les résultats de l'étude de phase III KEYNOTE-006 évaluant le pembrolizumab selon 2 dosages (10 mg/kg/2 sem. pendant 2 ans ou 10 mg/kg/3 sem. pendant 2 ans) versus ipilimumab (3 mg/kg/3 sem. x 4 injections) étaient

communiqués cette année (Long GV et al., *abstr. 9503*). Une attention particulière a été portée au devenir des patients ayant interrompu le traitement après avoir complété les 2 années présélectionnées au protocole.

La mise à jour des données d'efficacité mesurées par les critères principaux de l'étude, à savoir la SSP et la SG, a confirmé, d'une part, la supériorité du pembrolizumab (SSP : 31,3 % à 38 mois ; SG : 41,7 % à 38 mois) sur l'ipilimumab (SSP : 13,3 % à 38 mois ; SG : 34,1 %), et, d'autre part, l'absence de nouveau signal de toxicité retardée.

Concernant les malades qui avaient été traités pendant les 2 années présélectionnées au protocole, le cas de 103 patients sur les 556 ayant reçu le pembrolizumab a été analysé avec un recul médian de 20,3 mois (extrêmes : 0,03-24,8). Vingt-huit (27,2 %) ont présenté une réponse complète (RC), 65 (63,1 %) une réponse partielle (RP) et 10 (9,7 %) une stabilisation de la maladie. Le taux global de récurrence dans cette sous-population très sélectionnée était proche de 10 %, avec cependant des disparités selon le type de réponse observé, le maintien de l'efficacité thérapeutique semblant meilleur dans le groupe RC que dans le groupe RP, lui-même meilleur que dans le groupe stabilisation de la maladie. Les courbes de SSR après

# Mots-clés

BRAF V600

Anti-PD-1/anti-PD-L1

Carcinome à cellules de Merkel

IDO-1

## Summary

Over the past 10 years, oncology was the topic of major innovation. This year, the results of studies presented at ASCO® congress were impressive, but help to decipher future therapeutic strategies. KEYNOTE-252 evaluated the combination of pembrolizumab + épacadostat for the treatment of metastatic melanoma, as compared to pembrolizumab. No efficacy signal was observed. Update on the results of KEYNOTE-006 confirmed the efficacy and tolerance of pembrolizumab for the treatment of metastatic melanoma and suggest that a sub-population of patients may interrupt the treatment without early relapse of the disease. Update on clinical trials evaluating anti PD-1/PD-L1 antibodies for the treatment of Merkel cell carcinoma also confirm the efficacy of these molecules. The comparison of the results of these studies with those of previous studies on chemotherapy for Merkel cell carcinoma also suggest that immunotherapy may be more efficient when given as a first line treatment, rather than after failure of a first line therapy with chemotherapy.

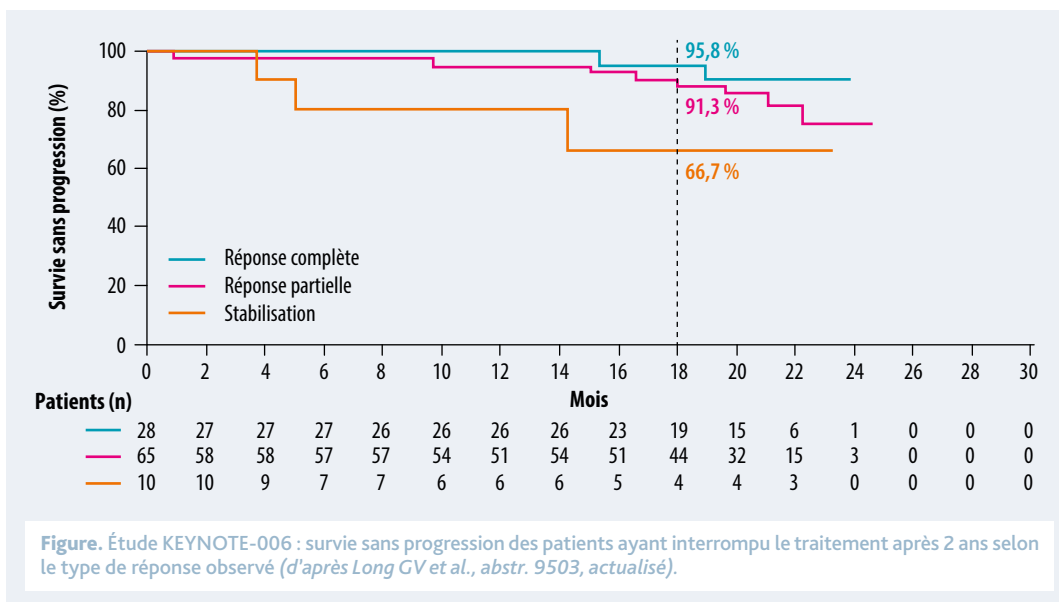
## Keywords

BRAF V600

Anti-PD-1/anti-PD-L1

Merkel cell carcinoma

IDO-1



interruption suggéraient une dichotomie entre les réponses objectives (95,8 % et 91,3 % de réponses maintenues à 18 mois, respectivement) et les stabilisations de la maladie (66,7 % ; NS), incitant à la prudence dans ce sous-groupe (*figure, p. 481*). Les données de retraitement des patients dont la maladie a progressé à nouveau étaient encore trop immatures pour être analysées.

### Étude Columbus : encorafénib + binimétinib versus encorafénib versus vémurafénib en cas de mélanomes avancés BRAF V600 muté

Il s'agissait de la mise à jour, avec un recul médian de 32,1 mois, d'une étude pivotale de phase III, randomisée, contrôlée et en double aveugle évaluant un inhibiteur de BRAF V600 de nouvelle génération, l'encorafénib, seul ou associé à un inhibiteur de MEK, le binimétinib, en comparaison avec l'inhibiteur de BRAF V600 de première génération : le vémurafénib (*Dummer R et al., abstr. 9504*). Les patients atteints d'un mélanome avancé présentant la mutation BRAF V600 pouvaient être inclus, à l'exception de ceux ayant des métastases cérébrales actives ; ils étaient randomisés entre 3 bras selon un schéma 1:1:1, encorafénib (450 mg/j p.o.) + binimétinib (45 mg/j p.o.), encorafénib (300 mg/j p.o.) et vémurafénib (960 mg × 2/j p.o.).

Les résultats en termes de SG (objectif secondaire) étaient très favorables à l'association encorafénib + binimétinib par comparaison avec le vémurafénib (SG médiane : 33,6 mois [IC<sub>95</sub> : 24,4-39,2] versus 16,9 mois [IC<sub>95</sub> : 14,0-24,5] ; HR = 0,61 ; p = 0,0001), mais également en faveur de l'encorafénib en monothérapie comparé au vémurafénib en monothérapie (SG médiane : 23,5 mois [IC<sub>95</sub> : 19,6-33,6] versus 16,9 mois [IC<sub>95</sub> : 14,0-24,5] ; HR = 0,76 ; p = 0,033). Cette supériorité de l'encorafénib en monothérapie semblait s'expliquer par une pharmacocinétique améliorée avec une très forte affinité avec la cible et une constante de dissociation favorable à une rémanence thérapeutique longue. Les données de tolérance concernant cette association montraient également une réduction de l'incidence des toxicités spécifiques au vémurafénib (photosensibilité), sans relever une forte incidence des toxicités spécifiques au dabrafénib (un autre inhibiteur de BRAF V600). Cela laisse présager d'une capacité de cette nouvelle association inhibiteur

de BRAF V600 + inhibiteur de MEK à trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique du mélanome BRAF V600 muté.

### Étude CheckMate 358 : nivolumab en néo-adjuvant pour les carcinomes à cellules de Merkel

Il s'agit de l'une des rares études présentées cette année dont les résultats n'avaient pas encore fait l'objet de communications antérieures lors d'autres congrès. Cette étude de phase I a évalué la tolérabilité et la sécurité de l'administration néo-adjuvante de nivolumab (240 mg/2 sem. × 2) avant prise en charge chirurgicale avec ou sans radiothérapie d'un carcinome à cellules de Merkel de stades AJCC IIA-IV et résécable (*Topalian SL et al., abstr. 9505*).

Vingt-neuf patients avaient été inclus et avaient reçu le traitement. Aucun effet indésirable nouveau n'était à rapporter à l'utilisation des inhibiteurs de PD-1 dans cette étude, pourtant conduite sur la population fragile des patients atteints d'un carcinome à cellules de Merkel. L'incidence des effets indésirables était au global de 41,4 %, dont 6,9 % de grades 3 et 4.

Le signal d'efficacité était convaincant, puisque respectivement 47 % et 18 % des patients avaient présenté une réponse histopathologique complète ou majeure (avec cependant l'absence de définition communiquée sur ce que les relecteurs centralisés considéraient être une réponse histopathologique majeure). Dans cette étude, la SSP était de 75 % à 12 mois et la SG, de 100 % à 18 mois. Les auteurs s'autorisaient une comparaison historique avec les traitements par chimiothérapie (ce qui dans le contexte de rareté du carcinome à cellules de Merkel est acceptable du fait de l'impossibilité matérielle à développer une étude contrôlée), et rapportaient une SG à 18 mois de 73 % avec les chimiothérapies usuelles.

Ce résultat encore préliminaire ouvre des perspectives d'utilisation néo-adjuvante des inhibiteurs de PD-1 de manière plus vaste pour ce cancer dont les formes métastatiques restent un défi thérapeutique. L'étude CheckMate 358 venait en complément des mises à jour des données d'efficacité du pembrolizumab, d'une part, et de l'avélumab, d'autre part, pour le traitement du carcinome à cellules de Merkel métastatique et non résécable (*Nghiem P et al.,*

*abstr. 9506 et 9507*). L'étude CITN-09 a évalué le pembrolizumab (2 mg/kg/3 sem.) en première ligne dans cette indication chez 50 patients, et l'étude JAVELIN a évalué l'avélumab (10 mg/kg/2 sem.; n = 204) en deuxième ligne après échec ou intolérance à une première ligne de chimiothérapie dans la même indication. Les 2 études étaient, eu égard à la rareté de ce cancer, des essais de phase II ouverts évaluant l'efficacité et la tolérance des molécules. La mise à jour des données d'efficacité montrait un taux de réponse de 56 % pour le pembrolizumab assorti d'une SSP médiane de 16,8 mois et d'une SG de 69 % à 24 mois (contre 20,0 à 24,5 % en comparaison non directe avec les résultats observés dans les précédentes études évaluant les chimiothérapies dans cette indication). En ce qui concerne l'avélumab en deuxième ligne, le taux de réponse objective était de 33 %, avec un taux de SSP de 29 %

à 12 mois (en comparaison historique de 0 % avec les chimiothérapies usuelles) et un taux de SG de 50 % à 1 an (versus 0 % observé dans les études ayant antérieurement évalué les chimiothérapies dans cette indication).

Cette comparaison hâtive de 2 résultats sortis de leurs contextes respectifs ne préjuge pas d'une efficacité potentiellement différente des 2 molécules, dont l'une est un inhibiteur de PD-1 (le pembrolizumab) et l'autre, un inhibiteur de PD-L1 (l'avélumab), mais suggère plutôt, au vu des résultats de l'étude CheckMate 358 exposée ci-avant, que retarder l'introduction d'une immunothérapie dans la prise en charge d'un carcinome à cellules de Merkel agressif pourrait réduire les possibilités d'efficacité durable, peut-être du fait d'un effet délétère de la chimiothérapie sur les acteurs du système immunitaire. ■

*N. Meyer déclare avoir des liens d'intérêts avec BMS, Roche, MSD, Novartis, Amgen, Pierre Fabre, Incyte et Debio.*

Toute l'équipe Edimark  
vous souhaite un excellent été d'évasion  
et de belles lectures !

*Claudie Damour-Terrasson, directrice des publications*