

Inhibiteurs du B-RAF et anticorps spécifiques

# Nouveaux médicaments pour le traitement du mélanome

Des altérations des voies de signalisation sont connues de longue date dans le mélanome. Une des voies les plus fréquemment touchée est celle des mitogène activated protein kinases (MAPK), principalement au niveau du gène B-RAF. De nouveaux traitements ciblant B-RAF sont désormais disponibles. Une autre possibilité est l'immunothérapie. Le mélanome représente une des pathologies à la pointe du développement de l'immunothérapie du cancer.

Änderungen der Signalwege sind seit langer Zeit beim Melanom bekannt. Einer der am häufigsten betroffenen Signalwege ist die Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK), vor allem auf der Ebene des B-RAF-Gens. Die neuen, gegen B-RAF gerichteten Therapien sind nun verfügbar. Eine weitere Option ist die Immuntherapie. Das Melanom ist eine der Krankheiten, deren Behandlung an der Spitze der Entwicklung der Krebs-Immuntherapie steht.

La prise en charge du mélanome métastatique a été profondément bouleversée ces dernières années par l'arrivée en clinique de nouvelles armes thérapeutiques. Les résultats d'essais cliniques présentés lors du congrès mondial de l'ASCO ([www.ASCO.org](http://www.ASCO.org)) en 2010 et 2011 ont montré, pour la première fois, une augmentation de survie significative par deux approches extrêmement différentes, l'une basée sur la thérapie ciblée, l'autre sur l'immunothérapie. Dans ce qui suit, nous allons présenter brièvement les bases moléculaires de leur mode d'action et les principaux résultats cliniques obtenus par les deux agents les plus avancés dans leur développement clinique.

La Figure 1 illustre les principales voies impliquées dans la transformation tumorale des mélanocytes ainsi que les inhibiteurs ciblés en développement. La mutation canonique du B-RAF, présente chez plus de 50% des patients, est le remplacement de la valine en position 600 par un acide glutamique (V600E). L'effet de cette mutation est de bloquer la kinase dans sa conformation active. Si les premiers inhibiteurs du B-RAF, comme le Sorafenib (Nexavar, Bayer), n'ont pas eu l'efficacité espérée en clinique, de nouvelles molécules comme le Vemurafenib (Zelboraf, Plexxikon/Roche), un inhibiteur sélectif de la conformation activée de la kinase B-RAF notamment par la mutation V600E, ont en revanche montré des réponses extrêmement encourageantes dès la phase I, motivant un passage rapide à une phase III randomisée 1.

Cette étude, incluant plus de 600 patients atteints d'un mélanome de stade IV en première ligne, a montré un bénéfice de survie significatif pour le bras Vemurafenib 960 mg 2x/j en continu comparé au traitement standard de chimiothérapie par Dacarbazine 1000 mg/m<sup>2</sup> q3w: le taux de réponse passe de 5% à 48% et la survie à 6 mois de 64% (95% CI de 56 à 73%) à 84% (95% CI de 78 à 89%) avec



Prof. Dr méd Olivier Michielin  
Lausanne

un hazard ratio de 0.37 (95% CI, de 0.26 à 0.55) ( $p=0.001$ ), soit un risque relatif de décès diminué de 63%! Sur la base de cette étude, la FDA a autorisé la mise sur le marché du Vemurafenib sous le nom de Zelboraf en date du 17 août 2011.

Ces résultats impressionnants sont malheureusement à pondérer par un temps de réponse relativement court, puisque la moitié des patients présentent une reprise de leur maladie dans les 5.3 mois qui suivent l'initiation du traitement. Lors de la récurrence, ce sont en général d'autres voies de signalisation qui prennent le relais, raison pour laquelle la stratégie thérapeutique s'oriente vers une combinaison d'un inhibiteur B-RAF avec un autre inhibiteur spécifique. Comme mentionné précédemment, une liste des inhibiteurs en développement est donnée dans la Figure 1 et de nombreuses études de combinaison sont en cours.

## Les progrès en immunothérapie

Depuis de nombreuses années, le mélanome représente une des pathologies dont le traitement est à la pointe du développement de l'immunothérapie du cancer. L'existence d'une réponse immune adaptative spécifique ciblant un antigène tumoral a été mise en évidence depuis fort longtemps chez ces patients. L'immunité tumorale cellulaire implique principalement les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+).

Une des premières preuves de l'activité clinique de l'immunothérapie a été apportée par le transfert adoptif. Dans cette approche, des lymphocytes T sont prélevés soit dans le sang par une lymphocytophèrese soit dans la tumeur directement, puis sont ré-injectés après une chimiothérapie lymphodéplétante permettant une meilleure ré-expansion du greffon. Des taux de réponse élevés ont pu être obtenus par ces approches 2. A Lausanne, nous proposons aux patients métastatiques de participer à un essai clinique de transfert adoptif combiné à une vaccination peptidique spécifique.

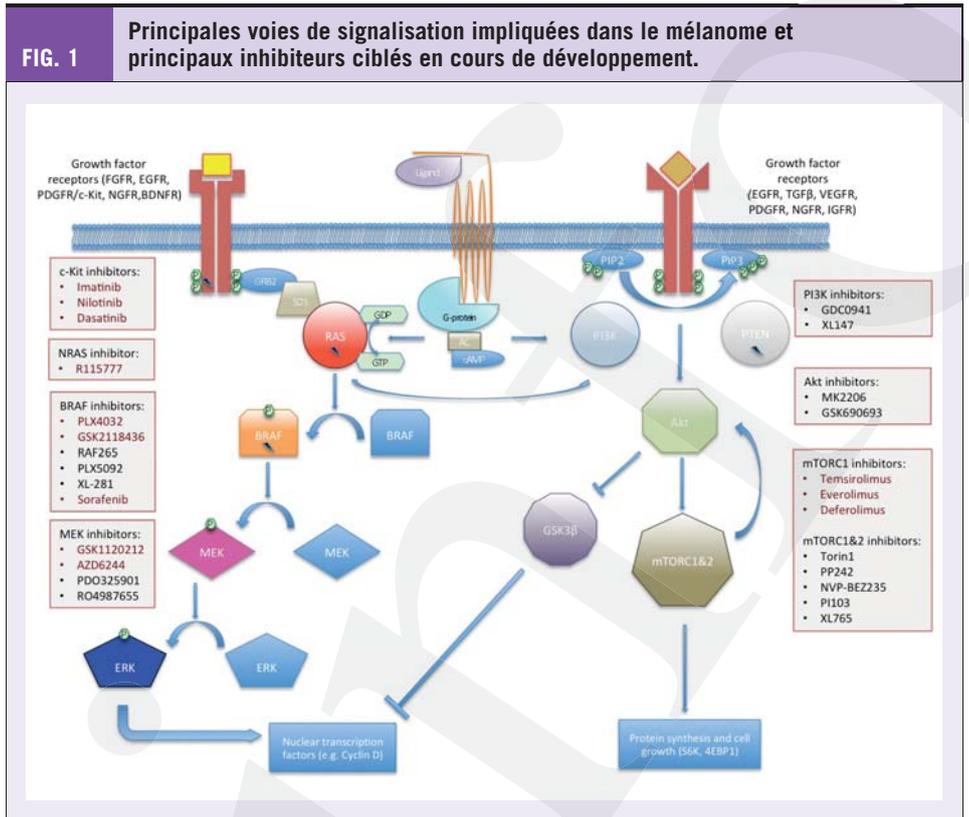
Des approches d'immunothérapie non spécifiques ont également fait l'objet d'études cliniques depuis de nombreuses années avec des molécules comme l'interleukine-2 ou l'interféron- $\alpha$ . Toutefois, le bénéfice discutable de ces molécules ne suffit pas à contre-carrer une toxicité importante, limitant fortement leur intérêt dans la clinique.

Ce n'est que récemment, avec un nouveau type d'immunomodulation, que des progrès majeurs ont été effectués. Grâce à un

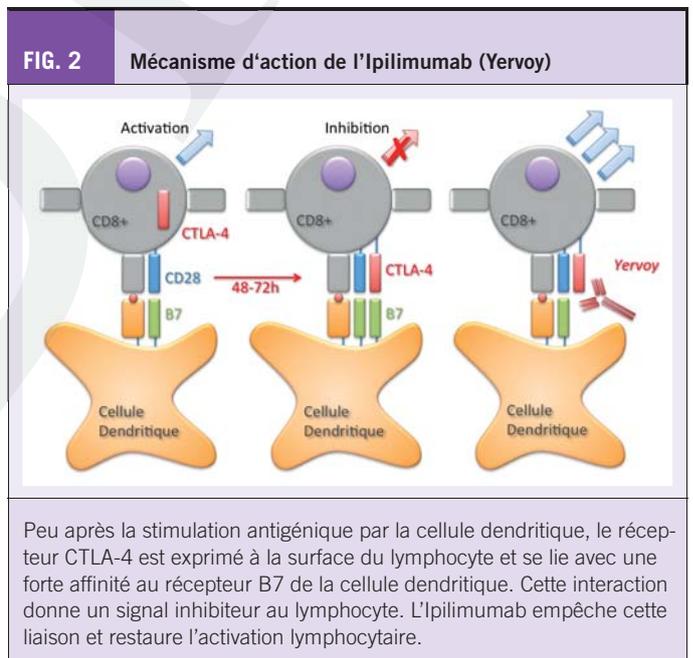
anticorps dirigé contre le récepteur CTLA-4 des lymphocytes il a été possible, pour la première fois, de montrer un bénéfice de survie avec une immunothérapie chez les patients atteints d'un mélanome métastatique. On sait maintenant qu'un lymphocyte a besoin de deux signaux pour être activé de manière optimale (Fig. 2): un provenant du T cell receptor (TCR) et le deuxième du co-récepteur CD28 qui se lie au B7 (CD80) de la cellule présentatrice d'antigène. Une fois activé, le lymphocyte exprime le CTLA-4, qui se lie au B7 avec une plus haute affinité que le CD28 et qui lui donne un signal inhibiteur. En levant ce «frein», on augmente la réponse immunitaire de manière aspécifique. Dans un contexte oncologique, des réponses cellulaires sont stimulées contre de nombreux antigènes tumoraux en parallèle. Deux anticorps anti-CTLA-4 ont été développés, le Tremelimumab (CP-675,2069) et l'Ipilimumab (MDX-010). C'est avec ce dernier que l'on dispose des données les plus importantes. Il s'agit d'un anticorps humanisé de type IgG1 a haute affinité pour le récepteur CTLA-4 qui empêche sa liaison avec B7. Plusieurs études de phases II ont montré des résultats intéressants en monothérapie en terme de survie et de contrôle de la maladie. La phase III a été publiée en juin 2010 dans le NEJM3. 676 patients avec un mélanome de stade IIIC ou IV non résectuable ont reçu, avec une randomisation 3 : 1 : 1, soit de l'Ipilimumab seul, soit un vaccin peptidique gp100 (glycoprotéine 100) seul, soit la combinaison des deux. Il s'agissait d'une deuxième ligne de traitement pour des patients ayant progressé après une chimiothérapie ou une immunothérapie de type IL-2. Quatre doses de 3 mg/kg d'Ipilimumab chacune ont été administrées, à raison d'une toutes les trois semaines. La survie moyenne a été de 10 mois dans les deux groupes comprenant l'Ipilimumab contre 6.4 mois dans le groupe vaccin seul (p<0,01). De manière intéressante, la survie à deux ans était de 22 et 24% dans les groupes Ipilimumab contre 14% dans le groupe vaccin seul.

Plus récemment (4), une étude en première ligne comparant DTIC 850 mg/m<sup>2</sup> associé ou non à Ipilimumab 10 mg/kg a également montré un bénéfice pour le bras contenant l'Ipilimumab, avec une survie médiane qui passe de 9.1 à 11.2 mois et une fraction de patients en vie à 1 et 2 ans qui passe de 36.3% à 47.3% et de 17.9% à 28.5%, respectivement. Le hazard ratio est à 0.72 (p<0.001), soit une diminution du risque de mortalité de 28%. Dans cette étude la toxicité hépatique a toutefois soulevé des problèmes, puisqu'environ 30% des patients ont présenté une élévation des enzymes hépatiques dans le bras combiné contre moins de 5% dans le bras Ipilimumab seul.

De part son mode d'action, l'Ipilimumab présente un profil de toxicité particulier, caractérisé par le développement d'une auto-immunité. Les principaux organes atteints sont la peau (rash cutané



Dr K. Homicsko, CHUV, Lausanne



et prurit), le tractus digestif (colites inflammatoires se manifestant par des diarrhées et des douleurs abdominales), une atteinte hépatique (augmentation des transaminases) et du système endocrinien (thyroïdites, adrénalites et hypophysites). La détection précoce de ces symptômes est essentielle car, sans un traitement approprié, des décès secondaires à la toxicité ont été décrits. Les toxicités de grades 1 à 2 sont en général traitées symptomatiquement et la thérapie peut être poursuivie si l'évolution est favorable. Par contre, en cas de toxicité de grade 3-4, on doit généralement avoir recours à des stéroïdes

par voie systémique, voire même à un traitement immuno-suppresseur en l'absence d'amélioration. La poursuite de l'immunothérapie est alors contre-indiquée. Il est à noter que l'apparition d'une forte toxicité va de pair avec une meilleure réponse, ce qui n'est pas le cas avec les chimiothérapies conventionnelles.

**Prof. Dr méd Olivier Michielin**

Centre du Cancer Lausanne  
Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne CHUV  
Olivier.Michielin@chuv.ch

**References:**

1. Chapman, P. B., Hauschild, A., Robert, C., Haanen, J. B., Ascierto, P., Larkin, J., Dummer, R., Garbe, C., Testori, A., Maio, M., Hogg, D., Lorigan, P., Lebbe, C., Jouary, T., Schadendorf, D., Ribas, A., O'Day, S. J., Sosman, J. A., Kirkwood, J. M., Eggermont, A. M., Dreno, B., Nolop, K., Li, J., Nelson, B., Hou, J., Lee, R. J., Flaherty, K. T. & McArthur, G. A. (2011). Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 364, 2507–2516.

2. Dudley, M. E., Yang, J. C., Sherry, R., Hughes, M. S., Royal, R., Kammula, U., Robbins, P. F., Huang, J., Citrin, D. E., Leitman, S. F., Wunderlich, J., Restifo, N. P., Thomasian, A., Downey, S. G., Smith, F. O., Klapper, J., Morton, K., Laurencot, C., White, D. E. & Rosenberg, S. A. (2008). Adoptive Cell Therapy for Patients With Metastatic Melanoma: Evaluation of Intensive Myeloablative Chemoradiation Preparative Regimens. *J Clin Oncol*

3. Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, D. F., Weber, R. W., Sosman, J. A., Haanen, J. B., Gonzalez, R., Robert, C., Schadendorf, D., Hassel, J. C., Akerley, W., van den Eertwegh, A. J., Lutzky, J., Lorigan, P., Vaubel, J. M., Linette, G. P., Hogg, D., Ottensmeier, C. H., Lebbe, C., Peschel, C., Quirt, I., Clark, J. I., Wolchok, J. D., Weber, J. S., Tian, J., Yellin, M. J., Nichol, G. M., Hoos, A. & Urba, W. J. (2010). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363, 711–723.

4. Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., O'Day, S., M, D. J. W., Garbe, C., Lebbe, C., Baurain, J. F., Testori, A., Grob, J. J., Davidson, N., Richards, J., Maio, M., Hauschild, A., Miller, W. H. J., Gascon, P., Lotem, M., Harmankaya, K., Ibrahim, R., Francis, S., Chen, T. T., Humphrey, R., Hoos, A. & Wolchok, J. D. (2011). Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 364, 2517–2526.

**Messages clé**

- ◆ L'arsenal thérapeutique contre le mélanome métastatique s'est étoffé de deux nouvelles armes importantes, les inhibiteurs B-RAF sélectifs et les anticorps anti-CTLA-4.
- ◆ Tous deux ont fait la preuve de leur efficacité clinique avec une augmentation de la survie significative dans le cadre de phases III randomisées.
- ◆ A ce jour, ces traitements doivent donc faire partie de la prise en charge clinique d'un mélanome métastatique.
- ◆ Malgré ces progrès majeurs, de nombreuses questions restent en suspens. Comment combiner les inhibiteurs B-RAF aux anticorps CTLA-4? Quelle est la dose optimale de l'Ipilimumab? Une maintenance est-elle utile? Seuls les essais cliniques permettront de répondre à ces questions, raison pour laquelle l'inclusion de ces patients reste une priorité absolue.

**Take-Home Message**

- ◆ Das therapeutische Arsenal gegen das metastasierende Melanom ist durch zwei neue wichtige Waffen, die selektiven B-RAF-Hemmer und der anti-CTLA-4-Antikörper erweitert worden.
- ◆ Beide haben eine klinische Wirksamkeit mit einer signifikanten Erhöhung der Überlebensrate im Rahmen von randomisierten Phase-III gezeigt.
- ◆ Heute müssen diese Behandlungen Teil der klinischen Behandlung des metastasierenden Melanoms werden.
- ◆ Trotz dieser grossen Fortschritte, bleiben viele Fragen offen. Wie die B-RAF-Inhibitoren mit den CTLA-4 Antikörper kombinieren? Was ist die optimale Dosis von Ipilimumab? Ist eine Aufrechterhaltung sinnvoll? Nur klinische Studien werden diese Fragen beantworten können. Der Einschluss dieser Patienten hat deshalb weiterhin höchste Priorität.