



ufr
SMP Sciences médicales & pharmaceutiques
UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ

Tolérance et efficacité des immunothérapies dans le traitement de mélanome

Charles MARCUCCI

UFR Sciences Médicales et Pharmaceutiques de Besançon

6^{ème} semestre – UE « Pharmacie Clinique »

Encadrement : Dr Virginie NERICH – MCU-PH



Table des matières

1. INTRODUCTION.....	6
2. METHODES	7
2.2. POPULATION ETUDIEE.....	8
2.3. DONNEES COLLECTEES	9
2.4. ANALYSE STATISTIQUE.....	9
3. RESULTATS	10
3.1. SELECTION DES PATIENTS.....	10
3.2. CARACTERISTIQUES A L'INCLUSION DES PATIENTS ET DE LEUR TRAITEMENT	11
3.2.1. Cohorte I.....	11
3.2.2. Cohorte P.....	11
3.2.3. Cohorte I/P	12
3.2.4. Cohorte P/I	12
3.4. TOLERANCE	12
3.4.1. Cohorte I.....	13
3.4.2. Cohorte P.....	13
3.4.3. Cohorte I/P	14
3.4.4. Cohorte P/I	15
3.5. EFFICACITE	15
4. DISCUSSION	16
5.BIBLIOGRAPHIE	20
6.FIGURES	22
7.TABLEAUX	24

Liste des figures

TABLEAU I : PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION.....	24
TABLEAU II : CARACTERISTIQUES DU TRAITEMENT PAR IMMUNOTHERAPIE.....	25
TABLEAU III : DESCRIPTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES	26

Liste des tableaux

FIGURE 1 : SELECTION DES PATIENTS	22
FIGURE 2 : SURVIE GLOBALE DES 72 PATIENTS EN FONCTION DE LA SEQUENCE.....	22
FIGURE 3 : EVOLUTION DES EFFETS INDESIRABLES EN FONCTION DE LA COHORTE	23

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire.
Je remercie Mme le Docteur Virginie NERICH pour m'avoir aidé à la réalisation de ce mémoire, pour sa patience et sa pédagogie.

1. INTRODUCTION

Le mélanome cutané est une tumeur maligne du système pigmentaire. L'histoire naturelle et l'augmentation de fréquence du mélanome sont intimement liées aux rayonnements UV solaires, naturels ou artificiels et des prédispositions génétiques [1]. Si les formes diagnostiquées précocement sont de bon pronostic et guérissent après une chirurgie, les formes plus évoluées et notamment non résecables et métastatiques sont de pronostics redoutables [1]. La survie nette à 5 ans des personnes atteintes d'un mélanome cutané, tous stades confondus entre 2005 et 2010 est de 91% avec en France métropolitaine en 2015, 14325 nouveaux cas estimés dont 1773 décès estimés. Historiquement, la survie médiane des patients ayant un mélanome métastatique ne dépassait pas 8 mois [2,3]. Depuis 2007, l'arrivée de nouvelles immunothérapies tels que les inhibiteurs de *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4* (ipilimumab YERVOY®), et plus récemment les *anti-Program cell-Death Protein-1* (pembrolizumab KEYTRUDA® et nivolumab, OPDIVO®) a considérablement modifié le pronostic des patients au stade métastatique avec selon le profil génétique de mutation sur BRAF une survie à trois ans de 70% [4,5]. L'ipilimumab, était disponible depuis 2007 sous forme d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), puis obtient une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en 2011 pour les patients atteint de mélanome avancé prétraités [6]. En Août 2014, l'arsenal thérapeutique se renforce avec l'arrivée du pembrolizumab disponible à l'aide d'une ATU, puis du nivolumab en octobre de la même année. L'essai KEYNOTE 006 a montré une amélioration de la survie sans progression avec les 2 modalités de traitement pembrolizumab comparativement à celle de ipilimumab (5,5 et 4,1 vs 2,8 mois, IC 95%). Il en est de même concernant l'évaluation de la survie globale avec 74,1% et 68,4% pour les 2 groupes traités par pembrolizumab versus 58,2% pour celui traité par ipilimumab et ce avec moins de toxicité de haut grade, survenant respectivement à 13,3%, 10,1% et 19,9%[7]. Ainsi, l'AMM du pembrolizumab, obtenue en juin 2016 permet son

utilisation dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable de stade III ou métastatique (stade IV) ne présentant pas de mutation BRAF dès la première ligne de traitement ou présentant une mutation BRAF ayant échappé à un inhibiteur BRAF ou présentant une contre-indication aux alternatives thérapeutiques [8,9].

Par leur mécanisme à redonner une capacité d'activation aux lymphocytes anti-tumoraux, ces thérapies ciblées ont la particularité de présenter un profil de tolérance différent par rapport aux chimiothérapies standards [10]. En effet, leur toxicité se manifeste essentiellement par des réactions immunologiques liées directement à l'activation du système immunitaire [11]. Selon la littérature, 80% des patients ont présenté au moins un effet indésirable tous grades confondus et entre 10 et 20% des patients présentent un effet indésirable de grade 3-5 essentiellement de type digestif, hépatique ou endocrinien [7,11,12].

Les objectifs de cette étude en vie réelle sont d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'ipilimumab et du pembrolizumab chez des patients porteurs d'un mélanome cutané au stade III non résecable ou IV.

2. METHODES

2.1. CONTEXTE DE PRISE EN CHARGE DU CANCER EN FRANCHE-COMTE

En Franche-Comté (1,2 millions d'habitants), une organisation coordonnée, et multidisciplinaire permet la prise en charge des patients atteints d'un cancer. Elle repose sur l'Institut Régional Fédératif du Cancer de Franche-Comté (IRFC-FC), groupement de coopération sanitaire, constituant un pôle de cancérologie associant le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Besançon, des établissements publics (Nord Franche-Comté, Intercommunal de la Haute-Saône, Lons-le-Saunier, Pontarlier, Dole) et un établissement privé (la Polyclinique de Franche-Comté à Besançon). Il vise à permettre à chaque franc-comtois, quel que soit son lieu de résidence, de bénéficier d'une égalité d'accès à des soins de qualité issus des données les plus récentes du progrès médical. Pour ce faire, il

mutualise les moyens humains et notamment médicaux, les oncologues exerçant dans plusieurs établissements de santé membres.

2.2. POPULATION ETUDIEE

Cette étude observationnelle, rétrospective a porté sur l'ensemble des patients présentant un mélanome, pris en charge en Franche-Comté, traité par une immunothérapie de type ipilimumab ou pembrolizumab entre le 1^{er} Août 2008 et le 31 Décembre 2016, et identifié à partir de l'outil de prescription informatique régional des anticancéreux Bonne Pratique de la Chimiothérapie (BPC®). Au final, seul le CHRU de Besançon était concerné. Ainsi, ont été inclus les patients :

- âgés de 18 ans et plus ;
- présentant un mélanome de stade III non résecable ou IV, quel que soit la date du diagnostic ;
- ayant reçu au moins une cure d'ipilimumab ou de pembrolizumab et ce à compter de leur mise à disposition dans le cadre de leur ATU puis de leur AMM

2.3. DONNEES COLLECTEES

Les données enregistrées prospectivement dans le logiciel BPC[®], relatives aux lignes de chimiothérapie et/ou d'immunothérapie reçues par chaque patient, à la dose administrée de chaque médicament, ont été extraites. Elles ont été complétées par des données collectées rétrospectivement dans le dossier médical de chaque patient inclus afin de décrire les caractéristiques générales des patients à l'inclusion, leur histoire thérapeutique et les données de tolérance et d'efficacité :

- *caractéristiques des patients* : son sexe, sa date de naissance, ses antécédents familiaux et personnels, la date des dernières nouvelles et son statut (vivant ou décédé). ;
- *caractéristiques tumorales* : date de diagnostic initial, métastatique d'emblée ou non, la présence d'une mutation BRAF, son stade, la/les localisation(s) de la/des métastase(s).;
- *caractéristiques thérapeutiques* : le nombre de lignes antérieurs au stade avancé ou métastatique, la date de début et de fin de chaque ligne de traitement, la raison du changement de ligne, la date d'initiation, la posologie, le nombre d'administration, le statut de l'immunothérapie, la raison de l'arrêt et la date de fin de traitement si cela est applicable ;
- *caractéristiques des effets indésirables* : description clinique et localisation, le grade coté par le clinicien, la date de début et de fin, son évolution et sa gravité.

2.4. ANALYSE STATISTIQUE

L'ensemble des données collectées et analysées a été traité anonymement. Le critère de jugement principal était la tolérance de l'immunothérapie alors que la survie globale (SG) était le critère de jugement secondaire. Les variables quantitatives ont été définies par leur médiane [minimum – maximum]. Les variables qualitatives ont été décrites par leur nombre ainsi que

leur fréquence (n (%)). La SG a été définie comme le délai entre la date de début de l'immunothérapie et la date de décès quelle que soit la cause, ou des dernières nouvelles pour les patients vivants à la date de point fixée au 30 Juin 2017. Les courbes de survie ont été construites à partir de la méthode de Kaplan-Meier. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R® version 3.3.1.

L'ensemble des analyses a été réalisé selon les séquences d'immunothérapie administrées aux patients. Ainsi, 4 cohortes ont été définies :

- Cohorte I : patients ayant été traités uniquement par ipilimumab;
- Cohorte P : patients ayant été traités uniquement par pembrolizumab;
- Cohorte I/P : patients ayant été traités par ipilimumab puis par pembrolizumab ;
- Cohorte P/I : patients ayant été traités par pembrolizumab puis par ipilimumab.

3. RESULTATS

3.1. SELECTION DES PATIENTS

Entre le 1^{er} Août 2008 et le 31 Décembre 2016, quatre-vingt-onze patients ont été traités par ipilimumab et/ou pembrolizumab (Figure 1). Dix-neuf patients ne respectaient pas les critères d'inclusion: deux pour lesquels les données disponibles concernant l'immunothérapie ne permettaient de construire un historique clinique exploitable et dix-sept patients pour lesquels la prescription de l'immunothérapie a été réalisée en dehors du cadre de l'ATU et/ou de l'AMM (immunothérapie associée à une chimiothérapie, ou traitement par une autre immunothérapie ou une thérapie ciblée). Parmi les 72 patients inclus dans notre étude, 25 (34,8%) ont été traités par ipilimumab seul, 28 (38,9%) par pembrolizumab seul, 17 (23,6%) par ipilimumab puis pembrolizumab et 2 (2,8%) par pembrolizumab puis ipilimumab.

3.2. CARACTERISTIQUES A L'INCLUSION DES PATIENTS ET DE LEUR TRAITEMENT

3.2.1. Cohorte I

Les patients de la cohorte I dont l'âge médian à l'inclusion était de 67 [48 – 80] ans, est composée à 68,0% (n = 17) d'hommes (Tableau 1 et 2). Les mélanomes étaient à 96,0% au stade IV, sans mutation BRAF pour 64,0% (n = 16) d'entre eux. Dans près d'un cas sur deux (n = 12 (48,0%)), l'ipilimumab était instauré en première ligne de traitement. Dans les autres situations, il était majoritairement (n = 12 (92,3%)) précédé de chimiothérapie.

Plus de la moitié des patients (n = 16 (64,0%)) a reçu l'ipilimumab dans le cadre de l'AMM. La durée médiane de traitement pour l'ensemble de la cohorte a été de 85 [22 – 99] jours. La principale cause d'arrêt est la fin du schéma thérapeutique.

3.2.2. Cohorte P

La population de la cohorte P dont l'âge médian à l'inclusion était de 68 [40 – 87] ans est composée à 53,6% (n = 15) d'hommes (Tableau 1 et 2). A 89,3%, il s'agissait de mélanome de stade IV et quel que soit le stade du mélanome, la mutation BRAF était négative pour 71,0% (n = 20) des patients. Pour 71,4% (n = 20) de la population de la cohorte P, le pembrolizumab était une première ligne de traitement et pour 25,0% (n = 7), pembrolizumab intervenait en seconde ligne. Respectivement 21,4% (n = 6) et 78,6% (n = 22) de la population ont reçu le pembrolizumab dans le cadre de l'ATU ou de l'AMM avec un durée médiane de traitement de 107 [22 - 491] jours. La principale cause d'arrêt à 60,0% (n = 12) était la progression de la maladie.

3.2.3. Cohorte I/P

La population de la cohorte I/P dont l'âge médian à l'inclusion était de 63 [29 – 78] ans, est composée à 52,9% (n = 9) d'hommes (Tableau 1 et 2). A 88,2% (n = 25), ils présentaient un mélanome de grade IV. La majorité des patients (n = 16 (94,1%)) ne présentait pas de mutation BRAF. 76,5% (n = 13) de la population a bénéficié du traitement I/P en tant que première ligne de traitement alors que 23,5% (n = 4) des patients ont reçu la séquence I/P en 2^{sd} ou 3^{ème} ligne, toujours précédée d'une chimiothérapie. Pour ce groupe I/P, l'ipilimumab était prescrit dans le cadre de l'AMM pour 94,1% (n = 16) des patients alors que pembrolizumab était prescrit dans le cadre de l'ATU à 94,1% (n = 16).

Respectivement, les durées médianes de traitement étaient de 85 [67 - 151] jours et de 111 [22 - 323] jours. Les causes d'arrêt de traitement de l'ipilimumab dans la cohorte I/P sont à 94,1% (n = 16) dus au respect de la fin du schéma thérapeutique. Les arrêts de traitement au pembrolizumab sont dus soit à la progression de la maladie (n = 3, 60,0%), soit le décès (n = 1, 20,0%) et soit les évènements indésirables (n = 1, 20,0%).

3.2.4. Cohorte P/I

Les 2 patients concernés par cette séquence de traitement étaient un homme de 69 ans et une femme de 46 ans (Tableau 1 et 2). Ils présentaient tous les deux un mélanome de stade IV, BRAF négatif. Le patient a reçu l'immunothérapie en 2^{sd} ligne après un traitement par chimiothérapie, alors que la patiente a reçu le traitement en première ligne. Les immunothérapies ont été toutes les deux prescrites dans le cadre de l'AMM et les durées de traitement au total étaient de 191 et 189 jours.

3.4. TOLERANCE

L'ensemble des patients à présenter en moyenne 1 effet indésirable [0 – 5] (Tableau 3).

3.4.1. Cohorte I

Les évènements indésirables les plus fréquents étaient d'origine gastro-intestinale (n = 10 (55,6%)) et cutanée (n = 5 (20,0%)), avec un délai d'apparition respectivement de 17 [1 – 123] et 2 [1 – 22] jours après la première injection et une durée médiane de 24 [1 – 154] et 44 [8 – 63] jours. Pour le système gastro-intestinal, la diarrhée était l'évènement le plus fréquemment rapporté dans les dossiers (n = 7 (70,0%)), soit de grade 1 soit de grade 2 dans 74% (n = 5) des cas. Ces diarrhées sont apparues dans les 20 [4 – 64] jours après la première injection et ont évolué sur 23 [22 – 100] jours. Des vomissements (n = 1), des douleurs abdominales (n = 1) et une colite MICI-like ont également été rapportés.

Pour les affections du système cutané, le rash était le plus fréquemment décrit dans les dossiers médicaux (n = 4 (80,0%)), tous côtés en grade 1-2. Ces rashes sont apparus dans un délai de 5 [2 – 22] jours après le début de la thérapie, et ont évolué sur 42 [8 – 63] jours.

La grande majorité (n = 15 (83,3%)) des évènements indésirables de la cohorte I était guérie sans séquelle, et parmi ceux-ci, 60,0% (n = 9) d'entre eux ont nécessité un traitement correcteur (Figure 2). Un seul décès sur les quatre de la cohorte I a été considéré comme secondaire aux effets indésirables et donc lié au traitement.

3.4.2. Cohorte P

Les évènements indésirables d'origine gastro-intestinale, cutanée et généraux, respectivement de 32,1% (n = 9), 32,1% (n = 9) et 21,4% (n = 6) ont été les plus fréquents et sont survenus respectivement 35 [2 – 123], 68 [2 – 720] et 14 [2 – 124] jours suivant la première injection. Leurs durées médianes d'évolution ne dépassaient pas les 17 jours (6 [1– 131], 17 [1 – 263] et 3 [1 – 25] jours).

Pour le système gastro-intestinal, les évènements indésirables ont été majoritairement des nausées (n = 2 (22,2%)) et des diarrhées (n = 2 (22,2%)) et cotés en grade 1 ou 2. Les nausées et les diarrhées sont survenues, respectivement, 15 [2 – 28] et 41 jours après la première injection. Concernant les évènements indésirables affectant la peau, tous cotés de grade 1-2, il s'agissait de rashes à 77,8% (n = 7) avec un délai de survenue de 65 [2 – 295] jours, et qui ont évolué sur 16 [1 – 263] jours. Un vitiligo a été décrit 379 jours après le début du traitement. Les troubles généraux ont été essentiellement de 2 types : une fatigue à 66,7% (n = 4) et des symptômes grippaux à 33,3% (n = 2) et aucune des deux atteintes ne sont cotées au-delà du grade 2. Ils sont apparus respectivement 13 [2 – 86] et 63 [2 – 124] jours après le début du traitement et ont évolué respectivement sur 2 [1 – 8] et 14 [3 – 25] jours.

Pour 74,3% (n = 26) des cas, il a été observé une guérison sans séquelles avec seulement 38,5% (n = 10) des cas ayant nécessité un traitement correcteur

3.4.3. Cohorte I/P

Pour cette troisième cohorte, les évènements indésirables sont localisés au niveau de la sphère gastro-intestinale, (ipilimumab 35,3% (n = 6) et pembrolizumab 35,3% (n = 6)), cutanée, (23,5% (n = 4) et 35,3% (n = 6)), et endocrinienne (35,3% (n = 6) et 17,6% (n = 3)).

Pour les atteintes du système gastro-intestinal, la diarrhée a été l'évènement indésirable le plus fréquemment retrouvé quel que soit la molécule (66,7% (n = 4) pour l'ipilimumab et 50,0% (n = 3) pour le pembrolizumab). Aucune diarrhée observée n'a dépassé la cotation de grade 2. Elles se sont manifestées 22 [4 – 45] et 43 [20 – 169] jours après le début des injections d'ipilimumab et de pembrolizumab et ont évolué respectivement sur 95 [1 – 370] et 22 [1 – 85] jours.

Pour les affections de la peau, ce sont les rashes qui ont été les plus fréquemment observés : 75,0% (n = 3) pour l'ipilimumab et 50,0% (n = 3) pour le pembrolizumab. Aucun rash de grade

3 ou 4 n'a été décrit. Ils sont survenus respectivement 23 [2 – 65] et 42 [1 – 256] jours après le début du traitement et ont évolués sur 1 [1 – 22] et 4 [3 – 33] jours.

Dans ce groupe I/P, les atteintes du système endocrinien ont été les suivantes : pour les patients traités par ipilimumab 3 hypophysites (50,0%), 2 hypothyroïdies (33,3%) et 1 hyperthyroïdie (16,7%) ont été décrites et pour les patients traités par pembrolizumab 1 hypophysite, 1 hypo- et 1 hyperthyroïdie ont été observées. Les patients traités par ipilimumab ont présenté l'hypophysite dans les 75 [67 – 83] jours qui ont suivi le début de la thérapeutique, et dans les 73 [64 – 83] jours pour l'hypothyroïdie.

Concernant leurs évolutions, quel que soit la molécule utilisée, la majorité des affections a présenté une guérison sans séquelles (65,0% (n = 13) et 60,9% (n = 14)).

3.4.4. Cohorte P/I

Dans cette cohorte, les évènements indésirables ont concerné seulement 4 systèmes organes. Pour la partie de traitement par pembrolizumab, les évènements indésirables ont été localisés au niveau de la sphère endocrine et cutanée alors que pour la partie de traitement par ipilimumab, les localisations ont été au niveau gastro-intestinal et oculaire. L'évolution des effets indésirables survenus dans le traitement par pembrolizumab est favorable à 66,6% et celle dans le traitement par ipilimumab est favorable pour la totalité des patients (Figure 3).

3.5. EFFICACITE

La survie globale médiane chez les patients ayant été traités uniquement par de l'ipilimumab ou du pembrolizumab était respectivement de 5 [4,0 – 10,5] mois et 14 [7,7 – /] mois (Figure 2).

Dans la cohorte I/P, la survie globale a été au minimum de 29 mois avec 5,8% des patients décédés alors que pour la cohorte P/I, elle était de 11.8 mois avec 100% des patients décédés.

4. DISCUSSION

Les inhibiteurs de checkpoint sont des anticorps immunomodulateurs, utilisés depuis 2007 qui ont révolutionné la prise en charge du mélanome métastatique. Agissant par activation de la réponse immunitaire anti-tumorale, une nouvelle gamme d'effets indésirables qualifiés « d'immunologiques » est observée [11]. Elle nécessite une reconnaissance précoce et une prise en charge adaptée devant leur potentiel de gravité. La description de ces effets indésirables en vie réelle est indispensable à la bonne prise en charge des patients [13,14]. Notre étude menée à partir d'un centre fédératif de prise en charge des cancers permet l'accès à des données homogènes dues une prise en charge standardisée sur une même région.

Nous avons pu dégager trois profils de prise en charge thérapeutique de patients, le 4^{ème} groupe ne comportant que 2 patients. Globalement, les patients de nos 3 cohortes et traités à l'IRFC ont présenté des caractéristiques similaires en termes d'âge à l'inclusion, de stade de mélanome, du nombre et le type de traitements antérieurs. L'information recueillie concernant le statut BRAF dans notre population étudiée n'était pas conforme à celle décrite dans la littérature. Par contre, la stratégie thérapeutique observée a été en accord avec les recommandations [15]. Les durées médianes de traitement étaient quant à elles différentes entre les 3 groupes corrélant ainsi avec la survie globale de chacun des groupes. Respectivement, nous avons observé une durée médiane de traitement dans la cohorte I de 85 [22 – 99] mois avec une survie globale associée de 5 [1 – 10] mois, pour la cohorte P de 107 [22 – 491] mois avec une survie globale de 14 [8 – /] mois et pour la cohorte I/P de 98 [22 – 323] jours avec une survie globale de 29 mois. Il est attendu que le pembrolizumab seul améliore la survie par rapport à l'ipilimumab seul mais les données de l'étude KEYNOTE02 ne montre pas de différence sur la survie globale chez les patients recevant du pembrolizumab et prétraités par ipilimumab [7,16,17]. Au-delà de la survie globale, la tolérance a été évaluée selon la séquence de traitement administrée.

Pour la cohorte I, les toxicités présentées concernaient essentiellement le système gastro-intestinal à 56% et le système cutané à 20%. Or dans les essais de phase II et III utilisant ipilimumab à la dose de 3 mg/kg, ce sont les toxicités cutanées qui sont majoritaires à plus de 45%, puis ensuite les toxicités sur la sphère gastro-intestinale de l'ordre de 30% [18,19]. Les évènements indésirables quant à eux correspondaient bien aux données de la littérature avec essentiellement des diarrhées de faible gravité et une colite et des rashes de faible gravité [14]. Tous ces évènements survenant dans les premières semaines de traitement, voire les quelques jours après le début du traitement, étaient conformes à ce qui est décrit dans des études antérieures [20].

Pour la cohorte P, les évènements les plus fréquents ont été les rashes, la fatigue et les diarrhées, respectivement de 78%, 67% et 22% et tous côtés de grade 1/2, ce qui correspond aux données issues des essais KEYNOTE 001 et 002 [14,21]. Notamment ici, l'asthénie qui est observée exclusivement avec pembrolizumab, décrite dans les études plus fréquente avec les anti-PD1 peut être le signe avant-gardiste d'une atteinte auto-immune [14]. Un cas de vitiligo a été recueilli soit 2% de la population exposée au pembrolizumab alors qu'il est habituellement décrit de l'ordre de 8% [13,22].

Pour la cohorte I/P, en plus des toxicités décrites et discutées ci-dessus, nous avons vu apparaître des atteintes du système endocrinien de type hypo- ou hyperthyroïdie et hypophysite avec des fréquences bien supérieure à celle habituellement décrites dans la littérature, supérieur à 41% avec ipilimumab et 24% avec pembrolizumab contre respectivement 5% et 10% [11,13,20,22]. Toutes toxicités confondues, les patients de cette cohorte ne présentaient pas plus d'évènement indésirable de grade 3/4 que les molécules utilisées seules, alors qu'il est communément acquis que le fait d'avoir développé des toxicités sous ipilimumab, le patient est plus à risque de développer des toxicités sous anti-PD1 et vice versa [22]. Toutefois cet élément est à pondérer car les patients de la cohorte I/P ont présenté moins d'antécédents médicaux que

ceux des cohortes I et P et notamment moins de pathologie auto-immune associée, sous tendant un moindre risque de survenue ou d'aggravation d'évènement indésirable immunologique [22]. Finalement, seul 1 décès fut attribuable à une toxicité de l'immunothérapie.

Notre étude présente quelques limites, puisqu'il s'agissait d'une étude rétrospective sur des données cliniques déjà enregistrées et les cliniciens n'ont pas recherché toutes les toxicités comme ils peuvent le faire dans le cadre d'un essai clinique randomisé. De même, notre étude s'est étendue sur plus de 8 ans, impliquant une évolution des prises en charges cliniques et thérapeutiques, rendant difficiles l'évaluation des cotations et les descriptions des évènements cliniques survenant au cours du temps. Par contre, le taux de toxicité de grade 3/4 est resté faible certainement par un traitement symptomatique systématique dès le début des signes cliniques, ce qui a permis une poursuite de l'immunothérapie avec au final, des survies globales satisfaisantes. Globalement, les données de tolérance issues de cette étude en vie réelle et d'efficacité s'inscrivent dans les données de la littérature déjà décrites, avec cependant quelques nuances concernant les diarrhées qui semblent être très présentes et ce dès les premiers quinze jours après le début de l'immunothérapie et que le traitement symptomatique quasi systématique à éviter une évolution plus dramatique. De même, notre population a présenté des troubles du système endocrinien de façon plus fréquentes, certainement par une meilleure identification des symptômes précurseurs de ces troubles par les médecins avertis de la difficulté du diagnostic [11,20].

Actuellement, ce sont les associations d'immunothérapie qui sont évaluées sur le plan efficacité et tolérance. Les premières études menées sur ces associations telles que nivolumab associée à ipilimumab démontrent un effet positif de cette double inhibition avec un taux de réponse global de 40% et jusqu'à 53% pour les patients ayant reçus les doses maximales tolérées [13,23]. Cependant les effets indésirables dits immunologiques de grade 3/4 sont présents chez 53% ce

qui est bien supérieur à ce qui est observé actuellement avec chacune des thérapies utilisées seules ou successivement [23,24]. Ainsi, Les évaluations en vie réelle devront être réalisées afin de s'assurer que la tolérance de ces combinaisons permet une balance bénéfice-risque positive.

5.BIBLIOGRAPHIE

- [1] Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo* 2014;28:1005–1011.
- [2] Les cancers en France, édition 2016 2017. http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=3 (accessed August 30, 2017).
- [3] Finn L, Markovic SN, Joseph RW. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future. *BMC Med* 2012;10:23.
- [4] Cameron F, Whiteside G, Perry C. Ipilimumab: First Global Approval. *Drugs* 2011;71:1093–104. doi:10.2165/11594010-000000000-00000.
- [5] HAS (Haute Autorite de Sante). Prise en charge du mélanome par les nouvelles immunothérapies Anti-PD1 OPDIVO et KEYTRUDA 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/la_recommandation_prise_en_charge_du_melanome_par_les_nouvelles_immunotherapies_anti-pd1_opdivo_et_keytruda.pdf (accessed October 1, 2017).
- [6] HAS (Haute Autorite de Sante). Avis de la Commission de la transparence YERVOY (ipilimumab), anticorps monoclonal 2014. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1779495/fr/yervoy-ipilimumab-anticorps-monoclonal (accessed October 1, 2017).
- [7] Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521–32. doi:10.1056/NEJMoa1503093.
- [8] Collège de la Haute Autorité de Santé (HAS) - Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades / Institut National du Cancer (INCa) - Département des recommandations pour les professionnels de santé. Guide Affection de Longue Durée (ALD) : “ Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Mélanome cutané ” 2012.
- [9] Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in *BRAF* -Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1867–76. doi:10.1056/NEJMoa1408868.
- [10] Maio M, Grob J-J, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-Year Survival Rates for Treatment-Naïve Patients With Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1191–6. doi:10.1200/JCO.2014.56.6018.
- [11] Lomax AJ, McNeil C. Acute management of autoimmune toxicity in cancer patients on immunotherapy: Common toxicities and the approach for the emergency physician: IMMUNOTHERAPY TOXICITY AND THE EMERGENCY PHYSICIAN. *Emerg Med Australas* 2017;29:245–51. doi:10.1111/1742-6723.12718.
- [12] Hodi FS, O’day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;2010:711–723.
- [13] Barbee MS, Ogunniyi A, Horvat TZ, Dang T-O. Current status and future directions of the immune checkpoint inhibitors ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab in oncology. *Ann Pharmacother* 2015;49:907–937.
- [14] Jacquin-Porretaz C, Nardin C, Puzenat E, Roche-Kubler B, Aubin F, Schillo F, et al. Effets secondaires des inhibiteurs de checkpoint utilisés dans le traitement des mélanomes et d’autres cancers. *Presse Médicale* 2017;46:808–17. doi:10.1016/j.lpm.2017.05.032.
- [15] Busser B, Leccia MT, Gras-Combe G, Bricault I, Templier I, Claeys A, et al. Identification of a Novel Complex *BRAF* Mutation Associated With Major Clinical Response to

- Vemurafenib in a Patient With Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol* 2013;149:1403. doi:10.1001/jamadermatol.2013.8198.
- [16] Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:908–918.
- [17] Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010;11:155–164.
- [18] Costa R, Costa RB, Talamantes SM, Helenoswki I, Carneiro BA, Kwang Chae Y, et al. Analyses of selected safety endpoints in phase 1 and late-phase clinical trials of anti-PD-1 and PD-L1 inhibitors: prediction of immune-related toxicities. *Oncotarget* 2017. doi:10.18632/oncotarget.18847.
- [19] Joshi M., Whitelaw BC, Palomar MTP, Wu Y, Carroll PV. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85:331–9. doi:10.1111/cen.13063.
- [20] Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, Ugurel S, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:190–209. doi:10.1016/j.ejca.2016.02.025.
- [21] Deeks ED. Pembrolizumab: A Review in Advanced Melanoma. *Drugs* 2016;76:375–86. doi:10.1007/s40265-016-0543-x.
- [22] Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2017;28:iv119-iv142. doi:10.1093/annonc/mdx225.
- [23] Scott LJ. Nivolumab: A Review in Advanced Melanoma. *Drugs* 2015;75:1413–24. doi:10.1007/s40265-015-0442-6.
- [24] Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann KF, McDermott DF, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1558–68. doi:10.1016/S1470-2045(16)30366-7.

6.FIGURES

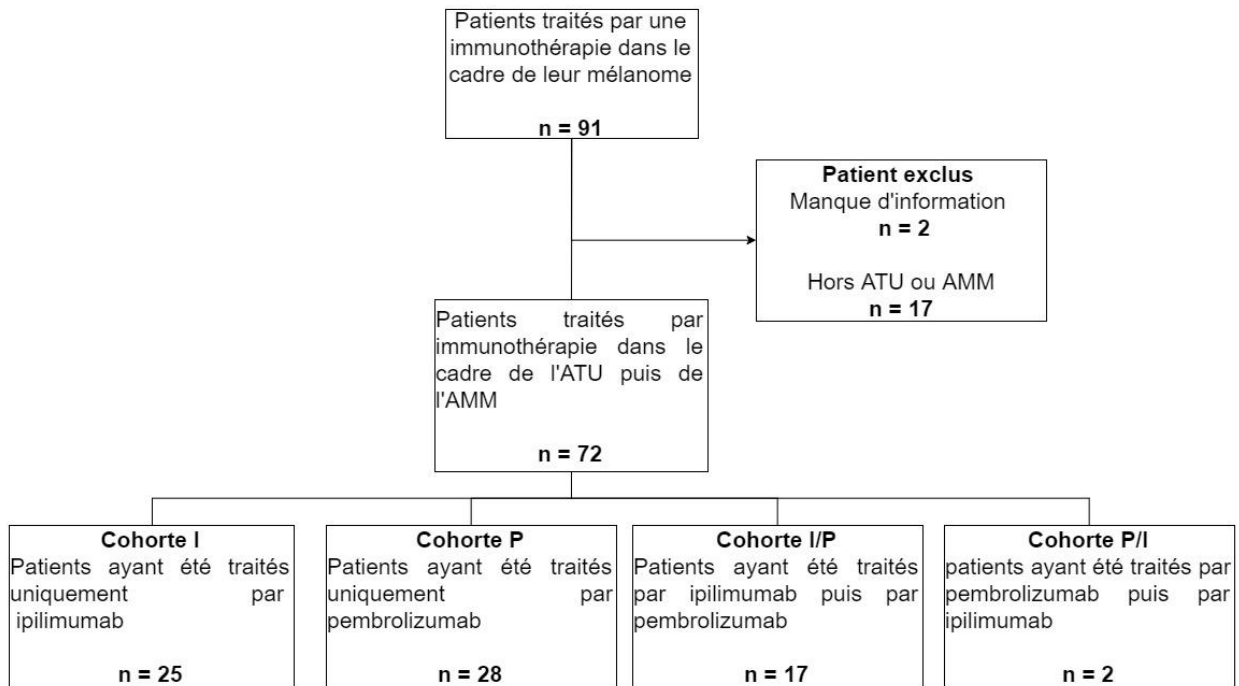


Figure 1 : Sélection des patients

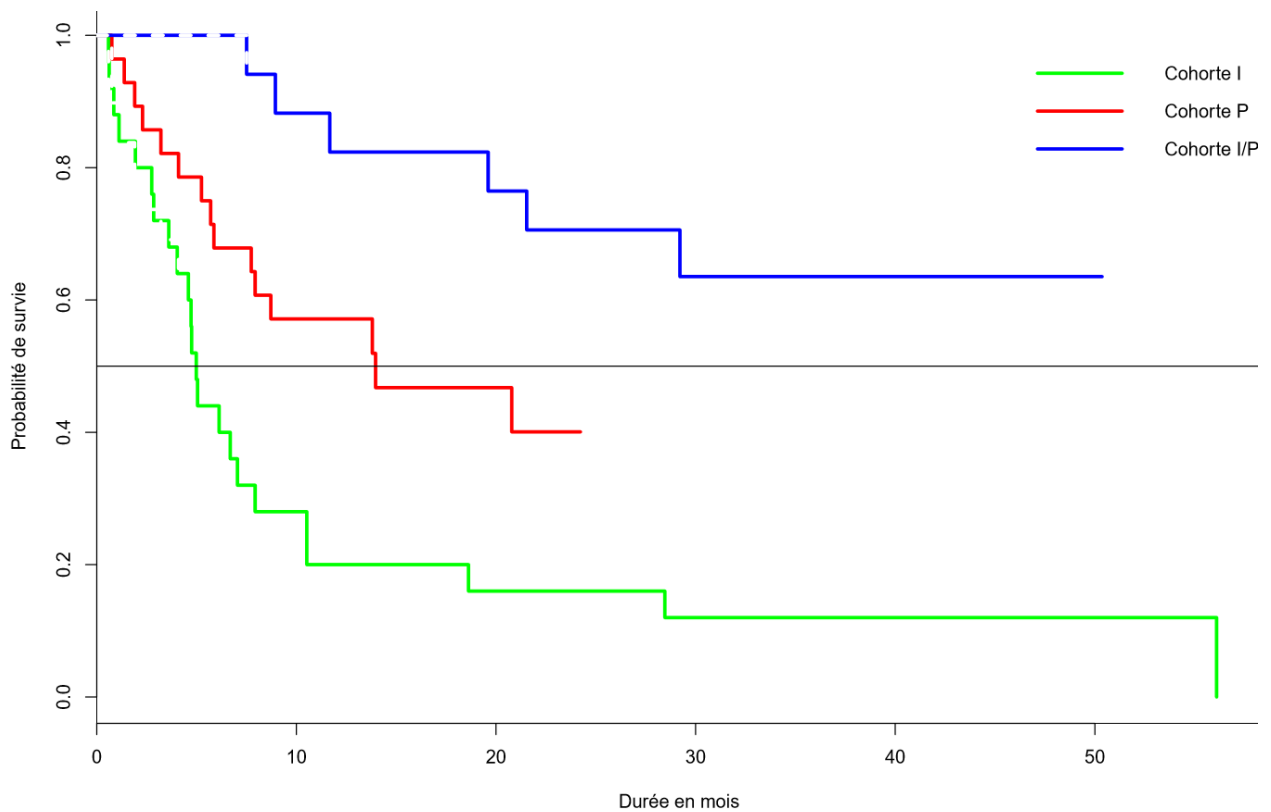


Figure 2 : Survie globale des 72 patients en fonction de la séquence

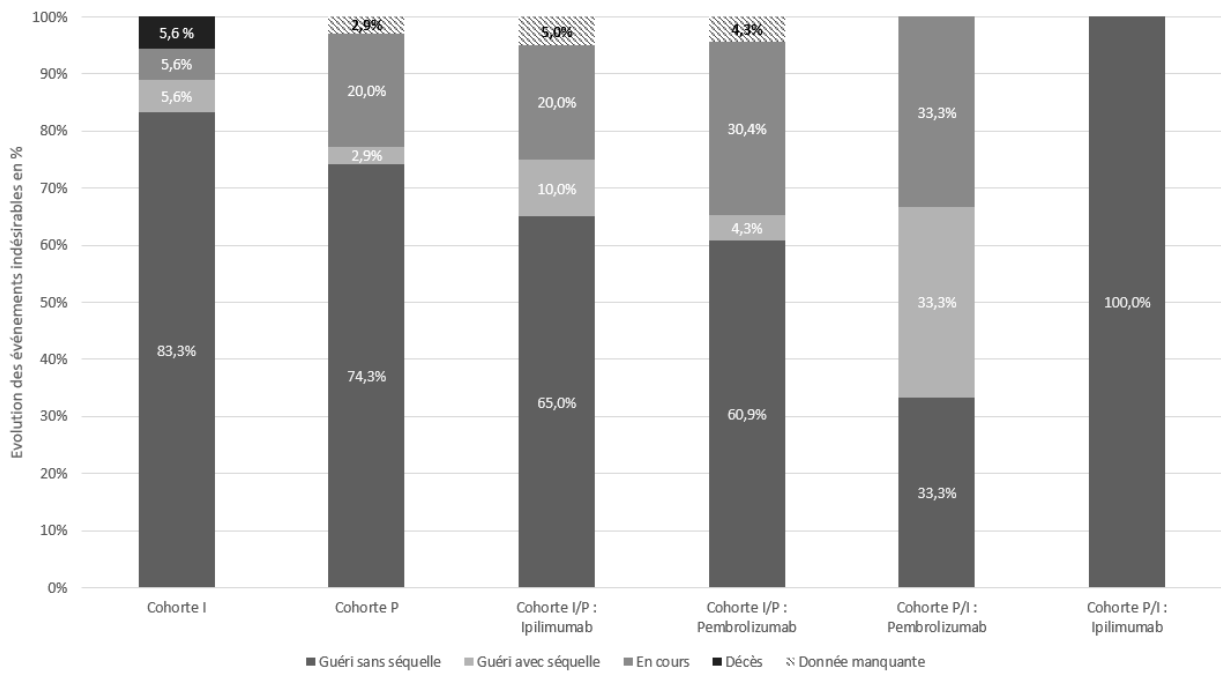


Figure 3 : Evolution des effets indésirables en fonction de la cohorte

7. TABLEAUX

Tableau I : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

	Cohorte			
	I n = 25 (34,8)	P n = 28 (39,8)	I/P n = 17 (23,6)	P/I n = 2 (2,8)
	Ipilimumab	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Ipilimumab
Sexe, n (%)				
Masculin	17 (68,0)	15 (53,6)	9 (52,9)	1 (50,0)
Féminin	8 (32,0)	13 (46,4)	8 (47,1)	1 (50,0)
Age à l'inclusion, médiane [min – max], ans	67 [48 – 80]	68 [40 – 87]	63 [29 – 78]	/ [46 – 69]
Mutation BRAF, n (%)				
Oui	1 (4,0)	7 (25,0)	-	-
Non	16 (64,0)	20 (71,4)	16 (94,1)	2 (100,0)
Non recherché	8 (32,0)	1 (3,6)	1 (5,9)	-
Antécédents personnels, n (%)				
Cancer autre que mélanome	5 (20,0)	6 (21,4)	1 (5,9)	1 (50,0)
Mélanome	-	1 (3,6)	1 (5,9)	-
Pathologie auto-immune	1 (4,0)	3 (10,7)	1 (5,9)	-
Antécédents familiaux, n (%)				
Cancer autre que mélanome	6 (27,0)	5 (17,9)	3 (17,6)	-
Mélanome	-	-	2 (11,8)	-
Délais entre le diagnostic initial et le début du traitement par immunothérapie, médiane [min – max], mois	23 [2 – 231]	27 [1 – 154]	31 [2 – 172]	/ [11 – 29]
Stade, n (%)				
III non résecable	1 (4,0)	3 (10,7)	2 (11,8)	-
IV	24 (96,0)	25 (89,3)	15 (88,2)	2 (100,0)
Localisation des métastases, n (%)				
Pulmonaire	14 (56,0)	15 (53,6)	6 (35,3)	1 (50,0)
Ganglionnaire	11 (44,0)	9 (32,1)	12 (70,6)	-
Hépatique	11 (44,0)	8 (29,6)	1 (5,9)	2 (100,0)
Cérébrale	9 (36,0)	6 (21,4)	3 (17,6)	-
Osseuse	4 (16,0)	3 (10,7)	3 (17,6)	1 (50,0)
Cutanée et sous-cutanée	1 (4,0)	4 (14,3)	4 (23,5)	-
Surrénalienne	2 (8,0)	1 (3,6)	1 (5,9)	-
Autre (cardiaque, ovarienne, colorectal)	7 (28,0)	1 (3,6)	-	-
Nombre de traitement antérieur à l'immunothérapie, n (%)				
0	12 (48,0)	20 (71,4)	13 (76,5)	1 (50,0)
1	4 (16,0)	7 (25,0)	3 (17,6)	1 (50,0)
2	7 (28,0)	1 (3,6)	1 (5,9)	-
3	2 (8,0)	-	-	-
Si applicable patients ayant reçu au moins				
Chimiothérapie	12 (92,3)	2 (25,0)	4 (100,0)	1 (50,0)
Immunothérapie	1 (7,7)	-	-	-
Thérapie ciblée	1 (7,7)	6 (75,0)	-	-

Abréviations : I = Ipilimumab I/P = Ipilimumab suivi de pembrolizumab ; max = maximum, min = minimum, n = effectif, P = Pembrolizumab , P/I = pembrolizumab suivi d'ipilimumab.

Tableau II : Caractéristiques du traitement par immunothérapie

	Cohorte					
	I n = 25 (34,8)	P n = 28 (39,8)	I/P n = 17 (23,6)		P/I n = 2 (2,8)	
			Ipilimumab	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Ipilimumab
Statut de l'immunothérapie, n (%)						
ATU	9 (36,0)	6 (21,4)	1 (5,9)	16 (94,1)	-	-
AMM	16 (64,0)	22 (78,6)	16 (94,1)	1 (5,9)	2 (100,0)	2 (100,0)
Nombre de cures, médiane [min – max]	4 [1 – 4]	7 [1 – 36]	4 [3 – 4]	34 [1 – 52]	/ [5 – 6]	/ [3 – 4]
Posologie, n (%)						
2 mg/kg	-	28 (100,0)	-	17 (100,0)	2 (100,0)	-
3 mg/kg	25 (100,0)	-	17 (100,0)	-	-	2 (100,0)
Durée du traitement*, médiane [min – max], jours	85 [22 – 99]	107 [22 – 491]	85 [67 – 151]	111 [22 – 323]	/ [104 – 127]	/ [64 – 85]
Arrêt de l'immunothérapie, n (%)	25 (100,0)	20 (71,4)	17 (100,0)	5 (29,4)	2 (100,0)	1 (50,0)
Schéma thérapeutique	15 (60,0)	-	16 (94,1)	-	-	-
Progression de la pathologie	4 (16,0)	12 (60,0)	1 (5,9)	3 (60,0)	2 (100,0)	-
Décès	4 (16,0)	3 (15,0)	-	1 (20,0)	-	-
Effets indésirables	1 (4,0)	3 (15,0)	-	1 (20,0)	-	-
Choix du patient	1 (4,0)	1 (5,0)	-	-	-	1 (100,0)

Abréviations : AMM = Autorisation de Mise sur le Marché, ATU = Autorisation Temporaire d'Utilisation, I = Ipilimumab, I/P = Ipilimumab suivi de pembrolizumab, max = maximum, min = minimum, n = effectif, P = Pembrolizumab, P/I = Pembrolizumab suivi d'ipilimumab.

* données manquantes

Tableau III : Description des événements indésirables

		Cohorte									
		I n = 25 (34,8)		P n = 28 (39,8)		I/P n = 17 (23,6)				P/I n = 2 (2,8)	
						Ipilimumab		Pembrolizumab		Ipilimumab	
		Tout grade	Grade 3-4	Tout grade	Grade 3-4	Tout grade	Grade 3-4	Tout grade	Grade 3-4	Tout grade	Grade 3-4
Nombre	médian d'évènement indésirable par patient, [min – max]	1 [0 – 3]		1 [0 – 5]		1 [0 – 4]		1 [0 – 5]		1 [0 – 2]	
Répartition par System organ class, n (%)											
Affections gastro-intestinales		10 (55,6)	4 (16,0)	9 (32,1)	1 (3,6)	6 (35,3)	1 (5,9)	6 (35,3)	1 (5,9)	-	1 (50,0)
Affections de la peau et du tissu sous cutané		5 (20,0)	-	9 (32,1)	-	4 (23,5)	-	6 (35,3)	-	1 (50,0)	-
Affections endocriniennes		1 (4,0)	-	2 (7,1)	-	6 (35,3)	1 (5,9)	3 (17,6)	1 (5,9)	2 (100,0)	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		1 (4,0)	-	6 (21,4)	-	4 (23,5)	1 (5,9)	2 (11,8)	-	-	-
Affections hépatobiliaires		1 (4,0)	-	2 (7,1)	1 (3,6)	-	-	1 (5,9)	1 (5,9)	-	-
Affections du système nerveux		-	-	4 (14,3)	-	-	-	-	-	-	-
Affections hématologiques et du système lymphatique		-	-	1 (3,6)	-	1 (5,9)	-	1 (5,9)	-	-	-
Affections oculaires		-	-	-	-	-	-	1 (5,9)	1 (5,9)	-	1 (50,0)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		-	-	-	-	-	-	2 (11,8)	-	-	-
Affections du rein et des voies urinaires		-	-	1 (3,6)	-	-	-	-	-	-	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		-	-	1 (3,6)	-	-	-	-	-	-	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition		-	-	-	-	-	-	1 (5,9)	-	-	-
Délais de survenue, médiane [min-max], jours											
Affections gastro-intestinales*		17 [1 – 123]		35 [2 – 123]		31 [4 – 80]		54 [20 – 169]		-	-
Affections de la peau et du tissu sous cutané*		2 [1 – 22]		68 [2 – 720]		23 [2 – 56]		192 [1 – 759]		-	-
Affections endocriniennes*		-		75 [43 – 106]		67 [43 – 83]		43 [22 – 76]		/ [43 – 83]	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		-		14 [2 – 124]		11 [1 – 43]		3 [2 – 3]		-	-
Affections hépatobiliaires		-		256 [84 – 428]		-		-		-	-
Durée, médiane [min-max], jours											
Affections gastro-intestinales*		24 [1 – 154]		6 [1 – 131]		49 [1 – 370]		54 [20 – 169]		-	-
Affections de la peau et du tissu sous cutané*		44 [8 – 63]		17 [1 – 263]		1 [1 – 22]		19 [3 – 680]		-	-
Affections endocriniennes*		-		-		170 [111 – 228]		-		-	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		-		3 [1 – 25]		36 [3 – 115]		-		-	-
Affections hépatobiliaires*		-		-		-		-		-	-
Affections du système nerveux		-		1 [1 – 85]		-		-		-	-

Abréviations : I = Ipilimumab, I/P = Ipilimumab suivi de pembrolizumab, max = maximum, min = minimum, n = effectif, P = Pembrolizumab, P/I = Pembrolizumab suivi d'ipilimumab.

* données manquantes