



**HAL**  
open science

**Utilisation en vie réelle des anti-PD1 au CHU de Rouen : approche des caractéristiques patients et suivi des toxicités dans le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules et le carcinome à cellules rénales : étude de cohorte observationnelle rétrospective**

Domitille Meyer

► **To cite this version:**

Domitille Meyer. Utilisation en vie réelle des anti-PD1 au CHU de Rouen : approche des caractéristiques patients et suivi des toxicités dans le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules et le carcinome à cellules rénales : étude de cohorte observationnelle rétrospective. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01656160

**HAL Id: dumas-01656160**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01656160>**

Submitted on 8 Dec 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2017

N°

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE**  
**option PHARMACIE HOSPITALIÈRE - PRATIQUE ET RECHERCHE**

*Conformément aux dispositions de l'arrêté du 8 avril 2013 tient lieu de*

**THÈSE**

**pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2017

par

**Domitille MEYER**

Née le 2 août 1991 à Rouen

---

**UTILISATION EN VIE REELLE DES ANTI-PD1 AU CHU DE ROUEN :  
APPROCHE DES CARACTERISTIQUES PATIENTS ET SUIVI DES TOXICITES  
DANS LE MELANOME, LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES  
ET LE CARCINOME A CELLULES RENALES  
ÉTUDE DE COHORTE OBSERVATIONNELLE RETROSPECTIVE**

---

Président du Jury et co-directeur :

**Pr Rémi VARIN**, Pharmacien, PU-PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

Directeur de thèse :

**Dr Aude COQUARD**, Pharmacien, PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

Membres du Jury :

**Pr Frédéric DI FIORE**, Médecin, PU-PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

**Dr François LEMARE**, Pharmacien, MCU-PH, Institut Gustave Roussy, Villejuif

**Dr Fanny LE QUELLEC**, Pharmacien assistant, CHU Charles Nicolle, Rouen

**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2017

N°

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE**  
**option PHARMACIE HOSPITALIÈRE - PRATIQUE ET RECHERCHE**

*Conformément aux dispositions de l'arrêté du 8 avril 2013 tient lieu de*

**THÈSE**

**pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2017

par

**Domitille MEYER**

Née le 2 août 1991 à Rouen

---

**UTILISATION EN VIE REELLE DES ANTI-PD1 AU CHU DE ROUEN :  
APPROCHE DES CARACTERISTIQUES PATIENTS ET SUIVI DES TOXICITES  
DANS LE MELANOME, LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES  
ET LE CARCINOME A CELLULES RENALES  
ÉTUDE DE COHORTE OBSERVATIONNELLE RETROSPECTIVE**

---

Président du Jury et co-directeur :

**Pr Rémi VARIN**, Pharmacien, PU-PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

Directeur de thèse :

**Dr Aude COQUARD**, Pharmacien, PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

Membres du Jury :

**Pr Frédéric DI FIORE**, Médecin, PU-PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

**Dr François LEMARE**, Pharmacien, MCU-PH, Institut Gustave Roussy, Villejuif

**Dr Fanny LE QUELLEC**, Pharmacien assistant, CHU Charles Nicolle, Rouen

## **REMERCIEMENTS**

---

**Au Professeur Rémi Varin,**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury,  
Pour vos conseils et votre accompagnement au cours de mon internat,  
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude*

**Au Docteur Aude Coquard,**

*Pour m'avoir accordé votre confiance en acceptant de diriger ce travail,  
Pour votre accueil durant mon semestre en pharmacotechnie,  
Pour votre soutien et votre disponibilité,  
Veuillez trouver ici tout mon respect et mon entière reconnaissance*

**Au Professeur Frédéric Di Fiore**

*Pour l'honneur de vous compter dans mon jury,  
Permettez-moi de vous témoigner ici l'expression de mon respect le plus sincère*

**Au Docteur François Lemare,**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,  
Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance et mon profond respect*

**Au Docteur Fanny Le Quellec,**

*Pour avoir accepté de faire partie de mon jury,  
Pour tes conseils et ton soutien,  
Tu trouveras ici mes plus sincères remerciements*

**Au Docteur Guisier, au Docteur Duval-Modeste,**

*Pour avoir accepté de me recevoir afin de vous présenter mon travail,*

*Pour avoir pris le temps de répondre à mes questions, me permettant ainsi de nourrir ma discussion,*

*Veillez trouver ici mes plus sincères remerciements*

**Aux différentes équipes pharmaceutiques rencontrées au cours de cet internat avec qui j'ai eu la chance de travailler,**

*Aux équipes pharmaceutiques du CHU de Rouen, et notamment celles des DM, de la pharmacotechnie, et de la stérilisation.*

*A l'équipe de la pharmacie du centre Henri Becquerel. Merci aux Docteurs Basuyau, Daouphars et Rouvet, pour votre accueil au cours de ce semestre très enrichissant.*

*A l'équipe de la pharmacie du CH de Dieppe. Merci aux Docteurs Rocatcher et Mechin pour ce semestre très formateur passé en votre compagnie.*

*A l'équipe du CH d'Elbeuf. Merci aux Docteurs Boudeweel et Kalimouttou pour votre gentillesse et pour m'avoir si bien accueillie au cours de mon premier semestre.*

**A Madame Jean, pharmacien,**

*Pour m'avoir donné l'opportunité de travailler au sein de votre officine pendant mes études.*

*Merci de m'avoir offert cette chance et de m'avoir permis de découvrir le monde du travail dans une si bonne ambiance.*

**A tous mes co-internes et collègues,**

*Aux belles rencontres au cours de cet internat : Justine, Emilie, Isabelle, Eulalie, Johanna, Baptiste, Thibault, Marie-Olivia, Anne-Fleur, Anne-So, Xavier, Jennifer, Maxime, Charlotte, Damien, Pierre, Audrey, Elisa, Justine, Mathilde, Marion, Camille, Anaïs, Amna. Merci d'avoir rendu ces années d'internat aussi agréables, autant au travail qu'en dehors.*

### **A mes amis,**

*Les inconditionnels : Hélène, Audrey, Isabelle, Antoine, Florent, Anne, Marine. Merci pour tous ces moments de bonheur partagés depuis quelques années maintenant !*

*A la team Barcelone, Morgane, Mimi, Sarah, et à tous nos futurs voyages !*

*A l'orchestre de Val de Reuil, et notamment Natacha, Claire, Pauline et Roland les amis violonistes, et bien sûr Antoine, chef indétrônable. Pour tous ces samedis de répétition passés dans la bonne humeur.*

*A Anne-Marie, pour tes cours à la demande et ta gentillesse.*

### **A ma famille,**

*A mes parents, médecins. Pour votre écoute, vos conseils, votre patience, votre amour et votre soutien en toutes circonstances et particulièrement pendant ces derniers mois. Merci de croire en moi. Je vous dédie ce travail.*

*A mes frères et sœurs : Laure, Julien, Pierre-Adrien, Vincent et Stéphanie. Merci de votre soutien, de votre amour, de votre présence en ce jour. Laure, merci pour ta précieuse aide dans ce travail, pour tes remarques toujours justes et ton expertise dans le domaine de l'immuno !*

*A mes nièces, Apolline et Soline. Pour vos sourires et pour le bonheur que vous me procurez dès que je vous vois. Ne grandissez pas trop vite!*

*A Grand-mère et Mamy, pour avoir toujours été présentes tout au long de mes études, pour votre soutien et votre gentillesse.*

*A Christelle, Yann, Cyrille et Alain, pour votre soutien et vos encouragements.*

*A Grand-père et Papy, qui auraient été si fiers de moi en ce jour.*

***L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.***

## ANNEE UNIVERSITAIRE 2016-2017

### U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

**Professeur Benoit VEBER**

**Professeur Pascal JOLY**

**Professeur Stéphane MARRET**

I – MEDECINE
--------------

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Médecine interne (gériatrie) - Détachement
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b> ( <i>surnombre</i> )	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire



Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
M. Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GULLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Benoit <b>MISSET</b>	HCN	Réanimation médicale
Mr Jean-François <b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale – Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie maxillo-faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
-------------------------	-----	---------------

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER</b>	Statistiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE-BOUCHER</b>	Pharmacologie

Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Biologie cellulaire
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Sandrine <b>DAHYOT</b>	Bactériologie
----------------------------	---------------

### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Hanane <b>GASMI</b>	Galénique
Mme Benedetta <b>CORNELIO</b>	Chimie organique

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mr Sylvain <b>FRAINEAU</b> (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS** : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen*



## TABLE DES MATIERES

---

LISTE DES TABLEAUX.....	17
LISTE DES FIGURES .....	18
LISTE DES ABREVIATIONS.....	20
INTRODUCTION .....	22
<b>PARTIE I : LES ANTI-PD1, NOUVELLES THERAPIES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS. 23</b>	
1. INTRODUCTION.....	23
2. DE L'IMMUNOTHERAPIE AUX ANTI-PD1 .....	24
2.1 <i>Principes de l'immunosurveillance</i> .....	24
2.2 <i>Principes de l'immunothérapie</i> .....	27
2.3 <i>Les checkpoints inhibiteurs</i> .....	30
2.3.1 Le récepteur CTLA-4.....	31
2.3.2 Le récepteur PD1.....	32
2.4 <i>Perspectives et voies d'avenir</i> .....	34
3. LE NIVOLUMAB ET LE PEMBROLIZUMAB.....	35
3.1 <i>Evolution du statut du médicament et indications</i> .....	35
3.1.1 Le nivolumab .....	35
3.1.2 Le pembrolizumab.....	37
3.1.3 Indications en cours de développement.....	39
3.2 <i>Prix de commercialisation et remboursement</i> .....	39
3.3 <i>Posologie et mode d'administration</i> .....	41
3.3.1 Nivolumab.....	41
3.3.2 Pembrolizumab.....	42
3.4 <i>Interactions médicamenteuses</i> .....	42
3.5 <i>Description et gestion des effets indésirables sous anti-PD1</i> .....	43
3.5.1 Description des effets indésirables .....	43
3.5.2 Prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique .....	46
4. PLACE DES ANTI-PD1 DANS LES STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DES CANCERS .....	50
4.1 <i>Le mélanome</i> .....	50
4.1.1 Epidémiologie .....	50
4.1.2 Evolution des stratégies thérapeutiques .....	51
4.1.3 Place des anti-PD1 dans la prise en charge du mélanome cutané .....	53
4.2 <i>Le cancer bronchique non à petites cellules</i> .....	55
4.2.1 Epidémiologie .....	55
4.2.2 Evolution des stratégies thérapeutiques .....	56
4.2.3 Place des anti-PD1 dans la prise en charge du CBNPC.....	58
4.3 <i>Le carcinome à cellules rénales</i> .....	59
4.3.1 Epidémiologie .....	59
4.3.2 Evolution des stratégies thérapeutiques .....	60
4.3.3 Place des anti-PD1 dans la prise en charge du CCR .....	60
5. CONCLUSION.....	62
<b>PARTIE II : ETUDE DE LA COHORTE DE PATIENTS TRAITES PAR ANTI-PD1 EN DERMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE ET UROLOGIE AU CHU DE ROUEN.....</b>	<b>63</b>
1. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	63
2. PATIENTS ET METHODE.....	64
2.1 <i>Critères d'inclusion et lieu de l'étude</i> .....	64
2.2 <i>Modalités de recueil des données</i> .....	64

3.	RESULTATS EN DERMATOLOGIE .....	66
3.1	<i>Présentation de la population étudiée</i> .....	66
3.1.1	Nivolumab.....	66
3.1.2	Pembrolizumab.....	67
3.2	<i>Etude de la population à l'instauration du traitement</i> .....	68
3.2.1	Caractéristiques de la population à l'initiation.....	68
3.2.2	Instauration sous corticoïdes .....	70
3.2.3	Ligne de traitement antérieure à l'anti-PD1 .....	71
3.2.4	Analyse des doses prescrites.....	74
3.3	<i>Suivi des cures de nivolumab et pembrolizumab</i> .....	75
3.3.1	Analyse des cures.....	75
3.3.2	Analyse des reports de cures.....	76
3.4	<i>Etude de la population à l'arrêt du traitement par anti-PD1</i> .....	78
3.4.1	Caractéristiques de la population à l'arrêt.....	78
3.4.2	Analyse des causes d'arrêt.....	80
3.4.3	Arrêts précoces .....	83
3.4.4	Ligne de traitement postérieure.....	84
3.5	<i>Suivi et analyse des toxicités – Evaluation de la tolérance des anti-PD1</i> .....	85
3.5.1	Analyse des toxicités .....	85
3.5.2	Cinétique d'apparition des toxicités.....	88
3.5.3	Prise en charge et évolution des patients ayant présentés une toxicité grave sous anti-PD1 .....	92
4.	RESULTATS EN ONCOLOGIE THORACIQUE.....	95
4.1	<i>Présentation de la population</i> .....	95
4.2	<i>Etude de la population à l'instauration du traitement</i> .....	96
4.2.1	Caractéristiques de la population à l'initiation.....	96
4.2.2	Instauration sous corticoïdes .....	97
4.2.3	Ligne de traitement antérieure au nivolumab .....	98
4.2.4	Analyse des doses prescrites.....	100
4.3	<i>Suivi des cures de nivolumab</i> .....	101
4.3.1	Analyse des cures.....	101
4.3.2	Analyse des reports de cures.....	101
4.4	<i>Etude de la population à l'arrêt du traitement par nivolumab</i> .....	103
4.4.1	Caractéristiques de la population à l'arrêt.....	103
4.4.2	Analyse des causes d'arrêt.....	105
4.4.3	Arrêts précoces .....	106
4.4.4	Ligne de traitement postérieure.....	108
4.5	<i>Suivi et analyse des toxicités – Evaluation de la tolérance du nivolumab</i> .....	108
4.5.1	Analyse des toxicités .....	108
4.5.2	Cinétique d'apparition des toxicités.....	112
4.5.3	Prise en charge et évolution des patients ayant présenté une toxicité grave sous nivolumab.....	113
5.	RESULTATS EN UROLOGIE.....	116
5.1	<i>Caractéristiques de la population</i> .....	116
5.2	<i>Evènements indésirables et prise en charge</i> .....	117
	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>118</b>
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>129</b>
	<b>ANNEXES</b> .....	<b>130</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>135</b>

## **LISTE DES TABLEAUX**

---

Tableau 1 : indications en cours de développement .....	39
Tableau 2 : SMR et ASMR du nivolumab et pembrolizumab .....	40
Tableau 3 : prise en charge des principales toxicités en fonction de leur sévérité .....	48
Tableau 4 : caractéristiques de la population à l’instauration du nivolumab et du pembrolizumab dans le mélanome .....	68
Tableau 5 : analyse des reports de cures en oncodermatologie .....	76
Tableau 6 : caractéristiques de la population à l’arrêt des traitements par nivolumab et pembrolizumab dans le mélanome.....	78
Tableau 7 : durée médiane de traitement par anti-PD1 selon différents sous-groupes de population dans le mélanome.....	79
Tableau 8 : détail des causes d’arrêt des traitements par nivolumab et pembrolizumab dans le mélanome .....	80
Tableau 9 : analyse de la population dans les arrêts précoces de nivolumab et pembrolizumab dans le mélanome .....	83
Tableau 10 : ensemble des toxicités observées sous nivolumab et pembrolizumab .....	85
Tableau 11 : description des toxicités graves observées sous nivolumab dans le mélanome.....	93
Tableau 12 : description des toxicités graves observées sous pembrolizumab dans le mélanome.....	94
Tableau 13 : caractéristiques de la population à l’instauration du nivolumab dans le CBNPC.....	96
Tableau 14 : analyse des reports de cures en pneumologie .....	101
Tableau 15 : caractéristiques de la population à l’arrêt du nivolumab dans le CBNPC .....	103
Tableau 16 : durée médiane de traitement par nivolumab en oncologie thoracique selon différents sous- groupes de population.....	104
Tableau 17 : détail des causes d’arrêt des traitements par nivolumab dans le CBNPC.....	105
Tableau 18 : analyse de la population dans les arrêts précoces du nivolumab dans le CBNPC.....	107
Tableau 19 : ensemble des toxicités observées sous nivolumab dans le CBNPC .....	109
Tableau 20 : description des toxicités pulmonaires graves observées sous nivolumab dans le CBNPC.....	113
Tableau 21 : description des toxicités digestives graves observées sous nivolumab dans le CBNPC.....	114
Tableau 22 : description des toxicités graves autres, observées sous nivolumab dans le CBNPC ..	115
Tableau 23 : description des patients traités par nivolumab dans le CCR.....	116
Tableau 24 : toxicités décrites sous nivolumab dans le CCR.....	117

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 : statut immunitaire et susceptibilité au développement de tumeurs .....	24
Figure 2 : réponse immunitaire anti-tumorale : la règle des 3E .....	26
Figure 3 : de multiples rétrocontrôles inhibiteurs ou activateurs modulant l'activation du lymphocyte T : autant de cibles thérapeutiques potentielles.....	30
Figure 4 : mécanisme d'action des anti-CTLA-4.....	32
Figure 5 : mécanisme d'action des anti-PD1.....	33
Figure 6 : effets indésirables les plus fréquents du nivolumab .....	45
Figure 7 : effets indésirables les plus fréquents du pembrolizumab .....	46
Figure 8 : statut des patients de la cohorte nivolumab dans le mélanome à la fin de l'étude .....	66
Figure 9 : statut des patients de la cohorte de pembrolizumab dans le mélanome à la fin de l'étude .....	67
Figure 10 : comparaison des doses de corticoïdes à l'instauration des anti-PD1 dans le mélanome .....	70
Figure 11 : ligne de traitement précédent le nivolumab dans le mélanome.....	71
Figure 12 : comparaison de la ligne de traitement du nivolumab sous ATU et sous AMM dans le mélanome .....	72
Figure 13 : ligne de traitement précédent le pembrolizumab dans le mélanome .....	72
Figure 14 : comparaison de la ligne de traitement du pembrolizumab sous ATU et sous AMM.....	73
Figure 15 : répartition des doses de nivolumab à l'initiation.....	74
Figure 16 : répartition des doses de pembrolizumab à l'initiation.....	74
Figure 17 : détail des toxicités ayant entraîné l'arrêt du nivolumab dans le mélanome.....	81
Figure 18 : détail des toxicités ayant entraîné l'arrêt du pembrolizumab dans le mélanome .....	81
Figure 19 : détail des traitements postérieurs à l'arrêt du nivolumab et du pembrolizumab.....	84
Figure 20 : fréquence des toxicités observées sous nivolumab et pembrolizumab dans le mélanome .....	87
Figure 21 : comparaison des effets indésirables les plus fréquents décrits dans les RCP du nivolumab à ceux observés dans notre étude.....	87
Figure 22 : comparaison des effets indésirables les plus fréquents décrits dans les RCP du pembrolizumab à ceux observés dans notre étude.....	88
Figure 23 : cinétique d'apparition des toxicités générales dans le mélanome .....	89
Figure 24 : cinétique d'apparition des toxicités cutanées dans le mélanome .....	89
Figure 25 : cinétique d'apparition des toxicités digestives dans le mélanome .....	90

Figure 26 : cinétique d'apparition des toxicités pulmonaires dans le mélanome .....	90
Figure 27 : cinétique d'apparition des toxicités endocriniennes dans le mélanome.....	91
Figure 28 : cinétique d'apparition des toxicités neurologiques dans le mélanome .....	91
Figure 29 : cinétique d'apparition des toxicités musculo-squelettiques dans le mélanome .....	92
Figure 30 : statut des patients de la cohorte CBNCP à la fin de l'étude.....	95
Figure 31 : comparaison des doses de corticoïdes à l'instauration du nivolumab en fonction de la présence de métastases cérébrales dans le CBNPC.....	98
Figure 32 : ligne de traitement précédant le nivolumab dans le CBNPC.....	99
Figure 33 : comparaison de la ligne de traitement du nivolumab avant et après le 31 janvier 2016.....	99
Figure 34 : répartition des doses de nivolumab à l'initiation dans le CBNPC .....	100
Figure 35 : détail des toxicités ayant entraîné l'arrêt du nivolumab dans le CBNPC.....	106
Figure 36 : détail des traitements postérieurs à l'arrêt du nivolumab dans le CBNPC.....	108
Figure 37 : proportion de patients ayant présenté des toxicités sous nivolumab dans le CBNPC .	110
Figure 38 : comparaison des effets indésirables les plus fréquents du nivolumab observés chez la cohorte de patients atteints de CBNPC à ceux décrits dans les RCP.....	111
Figure 39 : délai d'apparition des principales toxicités observées sous nivolumab dans le CBNPC.....	112

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATC	Anatomique Thérapeutique Chimique
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BRAF	<i>B Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>
CAR	<i>Chimeric Antigen Receptor</i>
CAR T-cell	Cellule T porteuse d'un antigène chimérique
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CCR	Carcinome à Cellules Rénales
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CPA	Cellule Présentatrice d'Antigène
CT	Commission de la Transparence
CTC	Corticothérapie
CTLA-4	<i>Cytotoxic-T Lymphocyte Antigen 4</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IrAE	<i>Immune related Adverse Effect</i> (effet indésirable d'origine immunologique)
ITK	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
LHc	Lymphome Hodgkinien classique
MAP Kinase	<i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MEK	<i>Mitogen-activated Extracellular signal regulated Kinases</i>
MSI	<i>Micro Satellite Instability</i>
OMI	Œdème des membres inférieurs
PD1	<i>Programmed-cell Death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death Ligand 1</i>
PD-L2	<i>Programmed Death Ligand 2</i>

RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SMR	Service Médical Rendu
TCR	Récepteur des Cellules T
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i> (facteur de nécrose tumorale)
TPS	Score de Proportion Tumorale
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

## INTRODUCTION

---

Depuis plusieurs années, nous assistons au retour de l'immunothérapie en cancérologie. Plutôt que d'essayer de stimuler une réponse anti tumorale spécifique souvent de courte durée, les nouvelles stratégies en onco-immunologie cherchent à vaincre l'immunosuppression induite par la tumeur ou son microenvironnement. Ainsi se sont développés des agents qui bloquent l'action des inhibiteurs de l'activation lymphocytaire. Parmi eux, les anti-PD1. Ces derniers ont révolutionné le traitement des mélanomes et de certains cancers pulmonaires en améliorant de manière significative la survie des patients. Leur utilisation en pratique courante est aujourd'hui ancrée dans les stratégies de prise en charge de plusieurs cancers, et ces molécules continuent à obtenir des autorisations de mise sur le marché dans d'autres indications. Cela témoigne d'un besoin médical fort dans le domaine, et d'une innovation sans précédent. Cependant, ils exposent les patients à de nouvelles complications en oncologie : les effets indésirables liés à l'immunité. Ces effets nécessitent une prise en charge spécifique, différente de celle des toxicités observées avec les chimiothérapies ou des thérapeutiques ciblées.

L'objectif de ce travail est d'assurer le suivi de l'ensemble des patients ayant reçu un anti-PD1 au sein de notre établissement afin de vérifier le bon usage de ces traitements innovants particulièrement coûteux, et d'en évaluer la tolérance en pratique courante.

Nous développerons dans un premier temps le principe de l'immunothérapie en insistant sur les deux anti-PD1 actuellement commercialisés, puis nous ferons un rappel de l'épidémiologie et de l'évolution des traitements dans le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules et le carcinome à cellules rénales, pathologies dont l'arrivée des anti-PD1 a révolutionné leurs prises en charge. Enfin, à travers notre étude nous nous intéresserons à la cohorte de patients du CHU de Rouen concernée par ces traitements, et en particulier au suivi des toxicités.



# **PARTIE I : LES ANTI-PD1, NOUVELLES THERAPIES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS**

---

## **1. Introduction**

Les anti-PD1 représentent aujourd'hui une nouvelle façon de traiter le cancer. L'immunologie est une approche thérapeutique innovante en plein essor, qui vise à stimuler les défenses de l'organisme contre les cellules cancéreuses (1).

Le mécanisme d'action des anti-PD1 est différent de celui des thérapies ciblées, en agissant sur les cellules cancéreuses par la réactivation des lymphocytes T cytotoxiques. Le nivolumab et le pembrolizumab sont actuellement les deux anti-PD1 commercialisés en Europe. Ce sont des anticorps monoclonaux humanisés de type immunologique G4 (IgG4). Ces molécules représentent une nouvelle stratégie efficace de prise en charge dans de nombreux cancers, et les enjeux économiques de ces nouveaux médicaments sont réels. Leurs coûts élevés posent la problématique du remboursement par le système de sécurité sociale français et de leurs conditions d'accès.

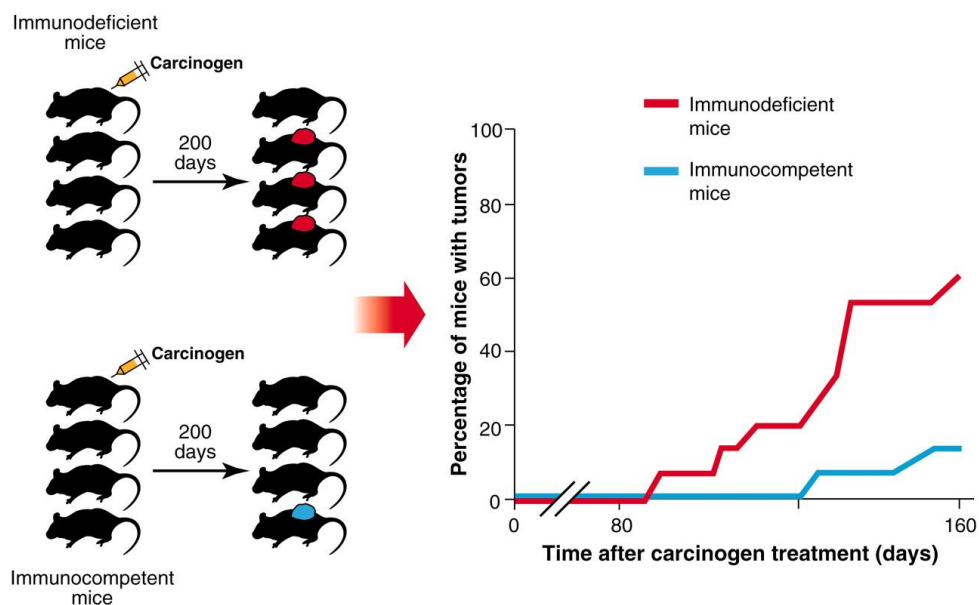
Dans cette première partie, nous aborderons tout d'abord le principe de l'immunothérapie, depuis son apparition jusqu'à la découverte des anti-PD1 et leurs perspectives futures. Ensuite, le profil de tolérance et la prise en charge des effets indésirables des anti-PD1 seront développés. Enfin, la place des anti-PD1 dans le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules et le carcinome à cellules rénales, pathologies prises en charge au sein du CHU de Rouen sera détaillé. Le lymphome Hodgkinien et les cancers épidermoïdes de la tête et du cou, deux indications dont le nivolumab a récemment obtenu l'AMM (le 21 novembre 2016 pour la première, et le 28 avril 2017 pour la seconde) ne seront pas développés ici car ces maladies ne sont pas traitées dans notre établissement.

## 2. De l'immunothérapie aux anti-PD1

### 2.1 Principes de l'immunosurveillance

Le concept d'immunosurveillance est décrit dès les années 1950 par deux médecins : Burnet et Thomas. Son principe correspond à l'action du système immunitaire qui contrôle en permanence les différentes cellules de l'organisme afin de détecter et d'éliminer les cellules anormales en voie de cancérisation. Cette surveillance se fait notamment grâce à la reconnaissance des antigènes tumoraux (2).

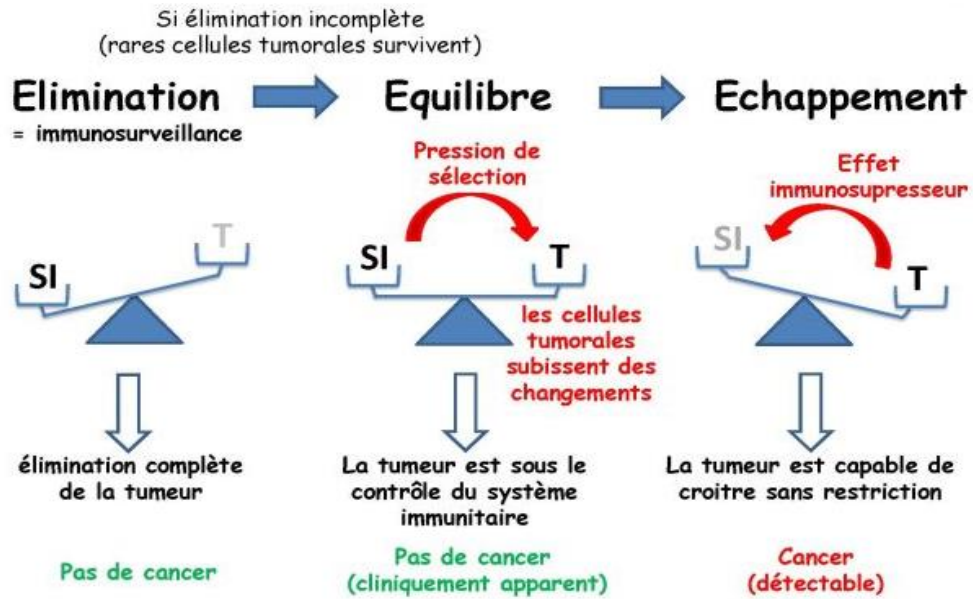
Mais ce sont des expériences sur des souris menées par le professeur Schreiber, immunologiste, dans les années 2000 qui ont permis de comprendre le rôle essentiel du système immunitaire dans le cancer : les souris mutées immunodéficientes développent plus rapidement et plus fréquemment des tumeurs que les souris non mutées immunocompétentes, après injection d'un agent carcinogène (3).



**Figure 1 : statut immunitaire et susceptibilité au développement de tumeurs (4)**

Le lien entre l'immunité et le développement et la prolifération des cellules cancéreuses est établi. Apparaît alors le concept d'*immunoediting* : il s'agit d'une ambivalence du système immunitaire qui va, d'une part protéger notre organisme en éliminant les cellules cancéreuses, et d'autre part façonner l'immunogénicité de la cellule tumorale (3). Il est décrit en 3 étapes, appelées les « trois E »:

- **Elimination** : c'est la première phase, qui consiste en l'élimination des cellules défectueuses par le système immunitaire inné (polynucléaires neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques) et adaptatif (lymphocytes T). Les tumeurs en développement sont donc détruites avant même qu'elles ne soient cliniquement apparentes.
- **Equilibre** : cette étape intervient si la phase d'élimination des cellules cancéreuses est incomplète. Ces cellules entrent alors dans un état de latence, qui peut durer plusieurs années. Le système immunitaire maintient un état d'équilibre en contrôlant la prolifération cellulaire via les lymphocytes T CD8+ et les lymphocytes T CD4+. C'est pendant cette période que l'immunogénicité des cellules se façonne. En parallèle, le système immunitaire exerce une pression de sélection sur les cellules tumorales, qui contribue à l'émergence de clones faiblement immunogéniques qui vont alors détourner le système immunitaire : c'est l'immunosélection (5). Le système immunitaire bloque la croissance tumorale, il n'y a pas encore de symptômes cliniques.
- **Echappement** : il s'agit de la dernière phase, qui intervient lorsque le système immunitaire ne contrôle plus la croissance tumorale. Les cellules cancéreuses continuent à se multiplier, la tumeur est cliniquement apparente. On parle donc d'échappement à la réponse immunitaire. Ce phénomène peut être dû à un déficit du système immunitaire, ou au développement de différents mécanismes d'échappement par les cellules tumorales (5).



**Figure 2 : réponse immunitaire anti-tumorale : la règle des 3E (6)**

La réponse immunitaire anti-tumorale est générée par une succession d'étapes complexes. Lors de la reconnaissance antigénique, l'antigène tumoral est capturé par la cellule présentatrice d'antigène (CPA) et est présenté au lymphocyte T grâce à son récepteur TCR. La reconnaissance spécifique par le TCR de l'antigène tumoral présenté sur le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) présent à la surface de la CPA n'est pas suffisante pour activer le lymphocyte T et produire des interleukines. En effet, cette activation requiert au moins un autre signal : il s'agit d'un signal de co-stimulation, indépendant de l'antigène. Il s'agit par exemple de la liaison entre la protéine CD28, présente sur le lymphocyte T et les molécules CD80 et CD86 exprimées par la CPA. La réponse immunitaire est ainsi régulée et contrôlée en permanence, et permet de limiter le risque d'émergence de maladies auto-immunes. En effet, sans ces signaux de co-stimulation, une hyperactivité du système immunitaire serait à redouter. En contrepartie, cela limite l'efficacité des réponses immunes anti-tumorales (7).

## 2.2 Principes de l'immunothérapie

L'immunothérapie dans la stratégie de lutte contre les cancers est utilisée depuis de nombreuses années. Cependant, grâce aux récentes découvertes lors de la dernière décennie, elle est actuellement en passe de révolutionner la prise en charge des cancers. En effet, les cellules tumorales prolifèrent en toute impunité dans l'organisme et échappent au système immunitaire. C'est en comprenant leur mode d'action que de nouvelles thérapies émergent.

La réponse immunitaire anti-tumorale repose sur les mêmes principes qu'une réponse immunitaire dirigée contre les pathogènes intracellulaires. Elle dépend de l'immunité innée (cellules NK), et de l'immunité adaptative, essentiellement à médiation cellulaire (lymphocytes T CD8 et CD4) (8) (9).

Le but de l'immunothérapie des cancers est soit d'amplifier la réponse immunitaire anti-tumorale (c'est-à-dire de contrebalancer l'immunosuppression induite par la tumeur) ou d'utiliser des outils du système immunitaire comme stratégie de lutte. Dès lors, plusieurs stratégies thérapeutiques différentes apparaissent : l'immunothérapie adoptive, active ou encore passive.

### ➤ **L'immunothérapie adoptive : le transfert adoptif de cellules**

Cette stratégie vise à stimuler le système immunitaire du patient en donnant aux cellules immunitaires l'information dont elles ont besoin pour mieux reconnaître les cellules tumorales comme anormales et ainsi pouvoir les attaquer. Pour cela, des cellules immunitaires sont sélectionnées et modifiées en laboratoire, puis réinjectées dans l'organisme du patient.

Une première approche, le transfert adoptif de lymphocytes T infiltrants, consiste à prélever des lymphocytes T d'un patient à partir d'échantillons de sa tumeur, sélectionner les plus efficaces, les cultiver en laboratoire en grand nombre, puis les lui réinjecter. Les réponses obtenues avec cette approche ont été jugées trop faibles, de ce fait, de nouvelles stratégies ont dû être pensées.

Une approche plus récente consiste non plus seulement à sélectionner des cellules immunitaires mais à les modifier génétiquement. Il s'agit du transfert adoptif de lymphocytes T génétiquement modifiés, appelés aussi CAR-T. Dans ce type de traitement, des cellules immunitaires, les lymphocytes T, sont prélevées dans le sang du patient puis génétiquement modifiées en laboratoire pour exprimer des récepteurs spécifiques à leur surface. On parle de récepteur antigénique chimérique, CAR en anglais. Ces récepteurs permettront aux cellules modifiées (les CAR T-cell) de repérer des antigènes présents sur les cellules tumorales. Ces cellules, une fois modifiées, sont cultivées en laboratoire jusqu'à ce qu'elles prolifèrent par millions puis sont réinjectées dans le corps du patient où elles continuent de se multiplier. Grâce à leurs récepteurs, elles vont alors pouvoir reconnaître et détruire spécifiquement les cellules cancéreuses. Plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont choisi d'axer leur stratégie sur ce mécanisme. Ainsi, le tisagenlecleucel (KYMRIAH®) est la première molécule à avoir obtenu l'autorisation de la FDA en septembre 2017 dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique. Toutefois, du fait de graves effets secondaires potentiels, notamment le choc cytokinique, cette stratégie reste compliquée à mettre en œuvre. Plusieurs essais cliniques ont été suspendus, ce qui ne remet pas forcément en cause l'efficacité du produit mais démontre bien toute la difficulté de cette nouvelle thérapie (9) (10) (11).

### ➤ **L'immunothérapie active ou vaccins thérapeutiques**

Le but de la vaccination thérapeutique est de stimuler et de diriger le système immunitaire d'un patient spécifiquement contre les cellules tumorales. Différents types de vaccins thérapeutiques sont actuellement en développement ou en cours d'essais cliniques. Ces vaccins peuvent être conçus à partir de cellules tumorales entières, de fragments de cellules tumorales, d'antigènes tumoraux (peptides de la tumeur ou protéines) ou encore de cellules immunitaires telles que les cellules dendritiques (CPA) chargées en antigènes tumoraux. Mais concevoir des vaccins thérapeutiques efficaces est difficile. Les vaccins doivent en effet être en mesure de stimuler une réponse immunitaire contre la bonne cible et de manière suffisamment efficace pour surmonter les moyens utilisés par les cellules cancéreuses pour échapper au système immunitaire. En pratique,

les premiers résultats obtenus sont peu satisfaisants : les vaccins sont peu immunogènes et n'induisent pas de réponse immunitaire efficace (9) (10) (11).

### ➤ **L'immunothérapie passive**

Cette stratégie thérapeutique utilisée depuis une vingtaine d'années, consiste à agir directement sur la tumeur, sans induire de mémoire immunologique. Il s'agit d'injecter aux patients des anticorps monoclonaux qui se fixeront sur les cellules tumorales qui seront alors éliminées par des cellules effectrices immunologiques (macrophages, cellules NK).

Les anticorps monoclonaux sont une catégorie particulière d'anticorps qui peuvent être produits en quantité dans les laboratoires. Les prérequis pour qu'un traitement par un anticorps monoclonal soit efficace, sont que :

- l'antigène soit exprimé sur toutes les cellules tumorales mais qu'il ne soit pas exprimé sur des cellules non tumorales critiques
- l'expression de l'antigène, lors de la maladie, est quantitativement importante : il doit être surexprimé
- l'antigène ne soit pas muté et ne soit pas un antigène variant
- l'antigène soit nécessaire à la survie de la cellule tumorale ou à une fonction biologique essentielle de cette cellule
- les antigènes ne soient pas sécrétés et ne soient pas relargués

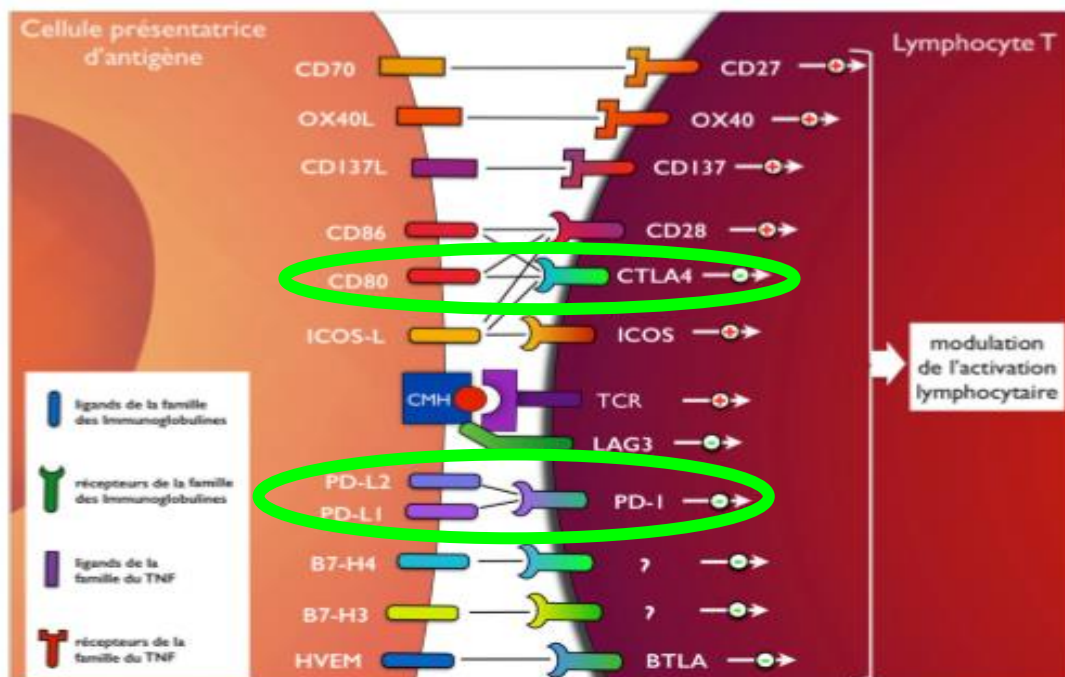
Quelques exemples d'anticorps monoclonaux approuvés et utilisés en thérapeutique en oncologie depuis la fin des années 1990 :

- Anticorps chimérique : **rituximab** (MABTHERA®), dirigé contre le CD20, dans le traitement des lymphomes non-hodgkinien (1997-98).
- Anticorps humanisé : **trastuzumab** (HERCEPTIN®), dirigé contre HER2, dans le traitement du cancer du sein (1998).
- Anticorps humain : **panitumumab** (VECTIBIX®) dirigé contre le récepteur de l'EGFR (HER1) dans le traitement des cancers du côlon métastatiques (2006).

Depuis le début de l'utilisation des anticorps monoclonaux comme thérapie contre le cancer, le développement et la bioproduction de ces anticorps ont énormément évolué. La compréhension des mécanismes permet de synthétiser aujourd'hui des anticorps monoclonaux humanisés performants et spécifiques, de par leur cible et leur conception (9) (10) (11).

### 2.3 Les checkpoints inhibiteurs

Il existe de nombreux points de contrôle (*checkpoints*) qui sont des complexes de récepteurs/ligands, et qui interviennent dans la régulation du système immunitaire, et notamment des points de contrôles inhibiteurs de l'activation lymphocytaire. Ces derniers sont une des cibles des cellules tumorales afin d'échapper au système immunitaire.



**Figure 3 : de multiples rétrocontrôles inhibiteurs ou activateurs modulant l'activation du lymphocyte T : autant de cibles thérapeutiques potentielles (7)**



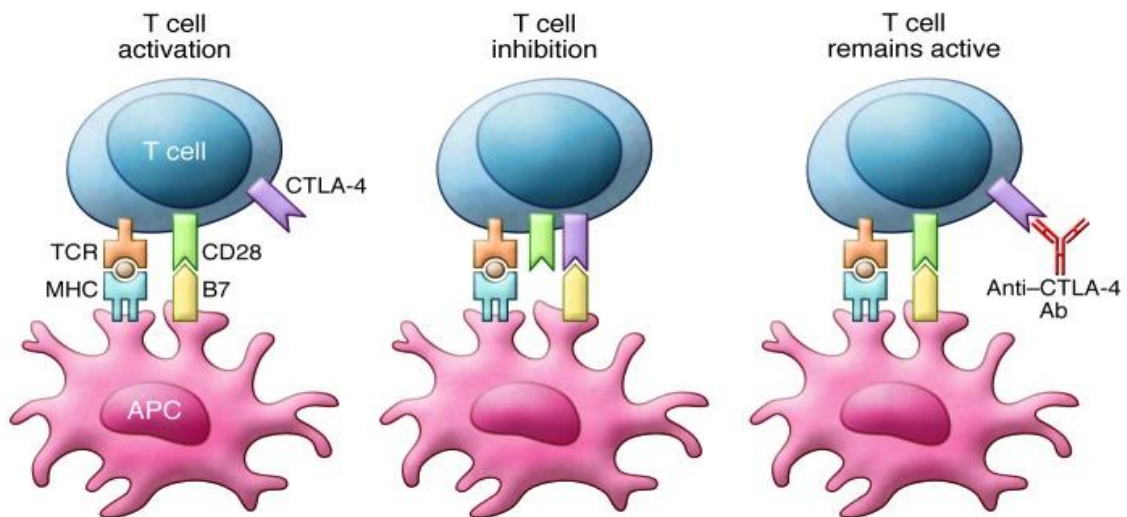
Lorsque la CPA présente au lymphocyte T l'antigène tumoral, le signal activateur envoyé par le récepteur du lymphocyte T (TCR) va être modulé par un ensemble de co-sigaux inhibiteurs ou activateurs de l'activation lymphocytaire. Ces nombreux complexes ligands/récepteurs appartiennent pour la plupart aux molécules de la superfamille des immunoglobulines ou à la superfamille du TNF. Ils constituent autant de cibles thérapeutiques potentielles (7).

Ces dernières années, la recherche en immunothérapie dans le cancer s'est concentrée sur les récepteurs CTLA-4 et PD1 capables de lever les freins qui bloquent les lymphocytes T cytotoxiques et les empêchent de s'attaquer aux tumeurs.

### **2.3.1 Le récepteur CTLA-4**

Il s'agit d'un des premiers points de contrôle inhibiteur étudié. Ce récepteur est présent à la surface du lymphocyte T et possède les mêmes ligands que le récepteur CD28 : les molécules CD80 et CD86 présentes à la surface de la CPA. Le CTLA-4 se lie compétitivement à ces ligands, mais avec une affinité beaucoup plus forte que le CD28, entraînant alors une action inhibitrice de l'activation lymphocytaire (le récepteur CD28 entraîne l'action inverse). Ce récepteur n'est présent que sur les lymphocytes T CD4+ et CD8+ activés, et s'exprime environ 48 heures après la reconnaissance antigénique. C'est un modulateur précoce de l'activation lymphocytaire (12).

L'ipilimumab est le premier anti-CTLA-4 développé et commercialisé (YERVOY®). C'est une immunoglobuline d'origine humaine qui se fixe spécifiquement sur le récepteur CTLA-4, entraînant le blocage de l'action inhibitrice des complexes CD80/CTLA-4 et CD86/CTLA-4. L'activation lymphocytaire est alors augmentée ainsi que l'immunité anti-tumorale.

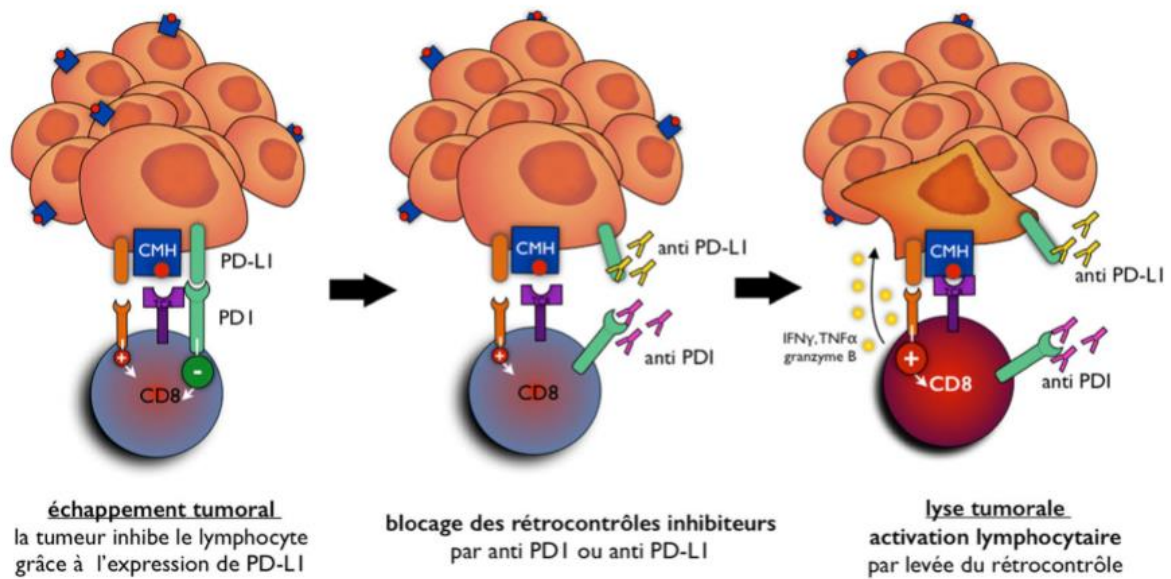


**Figure 4 : mécanisme d'action des anti-CTLA-4 (13)**

### **2.3.2 Le récepteur PD1**

Le succès de l'anti-CTLA-4 a entraîné le développement d'autres agents ciblant les voies de rétrocontrôles inhibitrices du système immunitaire. Les complexes PD-L1/PD1 et PD-L2/PD1 ont été étudiés, avec la découverte d'agents bloquants ces liaisons : les anti-PD1.

Le récepteur PD1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T, qui a montré son implication dans le contrôle des réponses immunitaires des cellules T. Il est exprimé par de nombreuses cellules immunitaires : lymphocytes T CD4+, lymphocytes T CD8+, cellules NK, cellules dendritiques, lymphocytes B et monocytes. Il agit plus tardivement que le CTLA-4 dans l'activation des lymphocytes T (14). Le récepteur PD1 possède deux ligands : le PD-L1 et le PD-L2 qui sont des glycoprotéines transmembranaires présentes à la surface de la CPA. Leur liaison au récepteur PD1 induit un rétrocontrôle négatif de la prolifération des lymphocytes T et de la sécrétion de cytokines. Le récepteur PD1 est plus fortement exprimé à la surface des lymphocytes T infiltrant les tumeurs de nombreux cancers. L'étude de l'expression des ligands de PD1 à la surface des tumeurs montre qu'ils participent à un mécanisme d'échappement de la cellule tumorale au système immunitaire. D'ailleurs, leur surexpression est souvent associée à des maladies plus agressives et de moins bon pronostic (7).



**Figure 5 : mécanisme d'action des anti-PD1 (7)**

L'expression du récepteur PD1 est augmentée au contact régulier et chronique des antigènes tumoraux. Ses ligands sont surexprimés à la surface des cellules tumorales de nombreux cancers, et notamment du cancer bronchique non à petites cellules. L'expression du ligand PD-L1 est majoritaire par rapport à PD-L2 au niveau des tumeurs solides, et sa forte expression sur les cellules tumorales inhibe la réponse des lymphocytes T vis-à-vis de la tumeur. Il a été identifié qu'une expression anormale du ligand PD-L1 était retrouvée dans 19 à 100% des CBNPC. L'expression de PD-L1 est donc un des enjeux majeurs dans la résistance de la tumeur au système immunitaire (15).

Le nivolumab et le pembrolizumab sont donc tous les deux des anticorps monoclonaux humains appartenant à la superfamille des immunoglobulines, qui se lient au récepteur PD1 présent à la surface du lymphocyte T, bloquant ainsi son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2. Ces ligands sont exprimés par la CPA, mais peuvent aussi l'être par les tumeurs ou d'autres cellules du microenvironnement tumoral. Ces deux anti-PD1 potentialisent les réponses des cellules T, ainsi que les réponses anti-tumorales. L'inhibition de la voie PD-L1/PD1 ou PD-L2/PD1 permet de restaurer l'activité du système immunitaire vis-à-vis de la cellule tumorale (16) (17).

Il faut aussi noter l'existence de deux autres anticorps bloquant la liaison PD1/PD-L1 qui sont l'atezolizumab et l'avelumab. Contrairement au nivolumab et au pembrolizumab qui ciblent le récepteur PD1, l'atezolizumab et l'avelumab sont dirigés spécifiquement contre le PD-L1. Ces anticorps ne sont disponibles en France que depuis mai 2016 dans le cadre d'une ATU nominative dans le cancer de la vessie pour l'atezolizumab, et mars 2017 dans le cadre d'une ATU de cohorte pour l'avelumab dans le carcinome à cellules de Merkel.

## 2.4 Perspectives et voies d'avenir

La place de l'immunothérapie dans la stratégie anti-cancéreuse est de plus en plus importante grâce aux nombreuses avancées de la recherche dans la compréhension du rôle et du fonctionnement du système immunitaire dans un contexte tumoral. Aujourd'hui plusieurs stratégies développées concernent les inhibiteurs de checkpoints (9) (11) :

- Pour les inhibiteurs déjà sur le marché il s'agit à la fois de les tester sur de nouvelles indications en monothérapie, mais aussi de les tester en association avec d'autres thérapies qu'elles soient immunologiques ou chimiques.
- Le principal enjeu aujourd'hui pour ces nouvelles immunothérapies est de déterminer quels sont les patients qui seront les meilleurs répondeurs et donc de découvrir des biomarqueurs prédictifs de la réponse thérapeutique. Il s'agit d'un enjeu à la fois clinique (éviter des effets secondaires lourds à des patients qui ne répondraient pas ou peu à la thérapie) mais aussi économique car cela éviterait des traitements non efficaces et donc limiterait les coûts associés.
- Comme abordé précédemment, il existe de nombreux autres checkpoints qui sont des cibles potentielles de nouveaux inhibiteurs. Différents anticorps sont en cours de développement, ayant pour cibles : TIM3 (*T-cell immunoglobulin and mucin domain 3*), LAG3 (*Lymphocyte-activation gene 3*), OX40 (ou CD134 *tumor necrosis factor receptor*).

### **3. Le nivolumab et le pembrolizumab**

#### **3.1 Evolution du statut du médicament et indications**

Du fait du contexte mouvant et de l'évolution très rapide des indications des anti-PD1 à ce jour, les données rapportées dans cette partie sont susceptibles d'être modifiées dans les mois à venir. Les indications et autorisations de mise sur le marché énoncées dans ce travail sont à jour jusqu'au mois d'août 2017.

Le nivolumab et le pembrolizumab ont tous deux fait l'objet d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). L'ATU est un procédé permettant l'utilisation exceptionnelle d'une spécialité pharmaceutique ne bénéficiant pas d'AMM. Elle est délivrée par l'ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, dans certaines conditions. Il en existe deux types : l'ATU de cohorte, qui s'adresse à un groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique, et l'ATU nominative qui est accordée pour un patient nommé désigné ne pouvant participer à une recherche biomédicale (18).

##### **3.1.1 Le nivolumab**

L'historique des différents statuts du nivolumab depuis septembre 2014 à aujourd'hui est le suivant (16) (19) (20) :

- Septembre 2014 : ATU nominative dans le mélanome
- Décembre 2014 : ATU de cohorte dans le mélanome
- Janvier 2015 : ATU nominative dans le CBNPC épidermoïde
- Février 2015 : ATU nominative dans le lymphome Hodgkinien
- Mai 2015 : ATU nominative dans le CBNPC non épidermoïde et ATU de cohorte dans le CBNPC épidermoïde
- Juin 2015 : ATU de cohorte dans le CBNPC non épidermoïde

- **19 juin 2015 : AMM européenne dans le mélanome**
- **20 juillet 2015 : AMM européenne dans le CBNPC épidermoïde**

Suite à l'octroi de la première AMM dans le mélanome, les différentes ATU du nivolumab ont été achevées à la date du 31 août 2015.

- **6 avril 2016 : AMM européenne dans le CBNPC non épidermoïde et dans le CCR**
- **11 avril 2016 : AMM européenne dans le mélanome en association avec l'ipilimumab**
- **22 novembre 2016 : AMM européenne dans le lymphome de Hodgkin classique (LHc)**
- **28 avril 2017 : AMM européenne dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou**
- **2 juin 2017 : AMM européenne dans le carcinome urothélial**

Actuellement, le nivolumab est indiqué dans la prise en charge des cancers suivants (19) :

- **Le mélanome** : en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).
- **Le CBNPC**: traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure.
- **Le CCR** : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CCR avancé après un traitement antérieur.
- **Le LHc** : traitement des patients adultes atteints d'un LHc en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologues (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.
- **Le cancer épidermoïde de la tête et du cou** : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou récurrent ou métastatique après un traitement à base de platine.
- **Le carcinome urothélial** : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résecable

ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

Le nivolumab a ainsi été le premier anti-PD1 commercialisé en Europe, sous le nom OPDIVO® par le laboratoire Bristol-Myers Squibb. Il appartient à la classe pharmacothérapeutique des antinéoplasiques, anticorps monoclonal. Son code ATC est L01XC17 (16). Son utilisation est réservée à l'usage hospitalier, et sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou médecins compétents en cancérologie. Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer. Il est commercialisé sous deux formes : OPDIVO® 10 mg/mL solution injectable en flacon de 10mL et OPDIVO® 10 mg/mL solution injectable en flacon de 4mL.

### **3.1.2 Le pembrolizumab**

L'historique des différents statuts du pembrolizumab depuis août 2014 à aujourd'hui est le suivant (17) (21) (22):

- Août 2014 : ATU de cohorte dans le mélanome
- **17 juillet 2015 : AMM européenne dans le mélanome**
- **29 juillet 2016 : AMM européenne dans le CBNPC en 2<sup>nde</sup> intention**
- **15 décembre 2016 : AMM européenne dans le CBNPC en 1<sup>ère</sup> ligne**
- **23 juin 2017 : AMM européenne dans le LHc**

Les indications du pembrolizumab, comme celles du nivolumab, évoluent rapidement ces derniers mois. Actuellement, le pembrolizumab possède une AMM dans les indications suivantes (21) :

- **Le mélanome** : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) AMM obtenue le 17 juillet 2015.
- **Le CBNPC** : en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients atteints de CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS)  $\geq$  50%, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.
- **Le CBNPC** : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS  $\geq$  1% et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA®.
- **Le LHc** : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.

Le pembrolizumab est commercialisé sous le nom KEYTRUDA® par le laboratoire Merck Sharp Dhome LTD. Il est donc le second anti-PD1 à être autorisé en Europe bien qu'il ait été le premier à se voir octroyé une ATU de cohorte dans le mélanome. Tout comme son homologue le nivolumab, il est soumis à un usage hospitalier et à une prescription réservée aux oncologues ou médecins compétents en oncologie. Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation des traitements anti-cancéreux. Son code ATC est le L01XC18 (17). Le pembrolizumab est actuellement commercialisé sous une seule forme : KEYTRUDA® 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.



### 3.1.3 Indications en cours de développement

Nombreuses sont les indications en cours de développement pour le nivolumab et le pembrolizumab. Certaines sont encore en essai de phase I comme le carcinome hépatocellulaire, ou certains cancers pédiatriques. Dans le tableau 1 sont répertoriées les localisations de cancer pour lesquelles une recherche avancée est en cours.

Tableau 1 : indications en cours de développement

LOCALISATION	ESSAI EN COURS
Mésothéliome	Phase II en cours
Vessie	Autorisation de la FDA : Nivolumab en 2 <sup>nd</sup> e ligne
Ovaire	Phase II en cours
Col de l'utérus	Phase II en cours
Sein	Phase II en cours
Colon MSI+	Autorisation de la FDA : Nivolumab après échec d'un protocole folirinox
Gastrique	Phase II en cours
Tête et cou	Autorisation de la FDA pour le Pembrolizumab
Carcinome urothélial	Autorisation de la FDA pour Pembrolizumab
Carcinome de Merkel	Réponse en phase II
Myélome multiple	Phase II en cours

### 3.2 Prix de commercialisation et remboursement

L'accès au remboursement et la fixation du prix d'un médicament sont étroitement liés à l'avis délivré par la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS). La CT émet deux avis : le SMR et l'ASMR, en vue de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables.

Le SMR, Service Médical Rendu, détermine le degré de prise en charge par l'assurance maladie. Il prend en compte la gravité de l'affection, l'efficacité, les effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique au regard des autres stratégies disponibles, et l'intérêt pour la santé publique. Il est composé de 4 niveaux (important, modéré, faible, insuffisant). Il participe à la fixation du taux de prise en charge du médicament par l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie).

L'ASMR, Amélioration du Service Médical Rendu, correspond à la valeur thérapeutique ajoutée par rapport aux médicaments de la même classe thérapeutique. Il est composé de cinq niveaux (majeur, important, modéré, mineur, absence de progrès). Il sert à la fixation du prix du médicament lors de la négociation entre le laboratoire pharmaceutique et le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé). La décision finale d'inscription sur la liste des médicaments remboursables relève de la compétence du ministre de la santé et est publiée au journal officiel. Un médicament obtient un SMR et ASMR à chaque nouvelle indication (23).

Tableau 2 : SMR et ASMR du nivolumab et pembrolizumab

INDICATION	SMR	ASMR
<b>NIVOLUMAB (OPDIVO®)</b>		
Mélanome	Important	Modéré (niveau III)
CBNPC	Important	Modéré (niveau III)
Lymphome Hodgkinien	Important	Absence (niveau V)
CCR	Important	Modéré (niveau III)
Cancer épidermoïde de la tête et du cou	En cours	En cours
<b>PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)</b>		
Mélanome	Important	Mineur (niveau IV)
CBNPC en seconde intention	Important	Mineur (niveau IV)
CBNPC en première intention	En cours	En cours

De plus, dans le cas du nivolumab et du pembrolizumab, ces molécules doivent être inscrites sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières (24) en raison de leur prix particulièrement élevé.

Les laboratoires commercialisant le nivolumab et le pembrolizumab ont annoncé être parvenus à un accord avec le CEPS sur le prix de leurs molécules :

- Le prix du nivolumab (Opdivo®) a été fixé à 1319,62 euros hors taxe pour le flacon de 100 mg et à 527,852 euros hors taxe pour le flacon à 40 mg (décembre 2016) (25).
- Le prix du pembrolizumab (Keytruda®) a été fixé à 1583,50 euros hors taxe pour le flacon à 50 mg (janvier 2017) (26).

Ces prix seront évolutifs en fonction des AMM obtenues et des cohortes de patients bénéficiaires.

### **3.3 Posologie et mode d'administration**

#### **3.3.1 Nivolumab**

Deux schémas d'administration sont validés dans l'AMM : en monothérapie et en association à l'ipilimumab.

En monothérapie, le nivolumab est administré à la dose de 3 mg/Kg en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les deux semaines.

En association à l'ipilimumab (3 mg/Kg), la dose de nivolumab recommandée est de 1 mg/Kg administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes toutes les 3 semaines pendant les 4 premières injections, puis à une dose de 3 mg/Kg de nivolumab toutes les deux semaines pour les cures suivantes.

Le traitement par nivolumab doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. Les augmentations ou réductions de doses ne sont pas recommandées. Des

administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle (19).

### **3.3.2 Pembrolizumab**

Le pembrolizumab est administré par voie intraveineuse en perfusion de 30 minutes, toutes les 3 semaines. La posologie varie selon l'indication : la dose recommandée dans le traitement du mélanome et du CBNPC précédemment traité par chimiothérapie est de 2 mg/Kg. Dans le CBNPC en première ligne de traitement, la dose est de 200 mg par injection.

Le traitement par pembrolizumab doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Pour les patients atteints de CBNPC, un test mesurant l'expression tumorale de PD-L1 doit être effectué avant de la mise en place du traitement par pembrolizumab (21).

### **3.4 Interactions médicamenteuses**

Le nivolumab et le pembrolizumab sont des anticorps monoclonaux humains. Ils ne sont donc pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 ou autres enzymes de l'organisme. Ils sont éliminés de la circulation par catabolisme, aucune interaction médicamenteuse n'est donc attendue. Il n'y a pas d'étude pharmacocinétique d'interaction à ce jour.

En revanche, il y a un risque d'interactions médicamenteuses avec les corticoïdes systémiques ou les autres immunosuppresseurs. Leur utilisation doit être évitée avant l'instauration du nivolumab ou pembrolizumab. Du fait du mécanisme des anti-PD1, il y a un risque d'interférence potentielle. Les corticoïdes systémiques et autres immunosuppresseurs peuvent cependant être utilisés après l'initiation pour traiter certains des effets indésirables d'origine immunologique. Les résultats préliminaires

montrent qu'une immunosuppression systémique après le début du traitement par nivolumab ne semble pas empêcher la réponse au nivolumab (19) (21).

### **3.5 Description et gestion des effets indésirables sous anti-PD1**

#### ***3.5.1 Description des effets indésirables***

La modulation du système immunitaire par l'action des anti-PD1 entraîne différents effets indésirables liés à l'immunité touchant notamment les glandes endocrines, le poumon, la peau, l'appareil digestif ou encore le foie. Ces toxicités nouvelles et méconnues sont très différentes de celles observées avec les chimiothérapies conventionnelles. Elles doivent être détectées et prises en charge suffisamment tôt, car elles peuvent entraîner une toxicité grave, potentiellement mortelle (27). Ces toxicités sont induites par la perturbation du système immunitaire. Elles sont nommées irAE (Immune Related Adverse Effect) signifiant effets indésirables liés au système immunitaire. L'apparition des effets indésirables est rarement précoce, mais survient plus généralement après plusieurs cures, au cours des 2 ou 3 premiers mois de traitement. Elles peuvent également apparaître plusieurs semaines après l'arrêt du traitement par immunothérapie (3) (28). Leur prise en charge consiste essentiellement dans la mise en place d'une corticothérapie, qui par son effet immunosuppresseur permet de les contrôler.

La fatigue est l'évènement indésirable le plus fréquent, bien que son développement soit mal compris. Son incidence à travers les études est de l'ordre de 16 à 37%. Elle peut être attribuée à une hypothyroïdie seulement chez une minorité de patients (29).

Les toxicités dermatologiques sont les évènements indésirables les plus fréquemment observées avec les anti-PD1. Dans la majorité des cas, ils sont cependant d'intensité limitée et sont rarement à l'origine d'une interruption de traitement. Le développement de ces symptômes dermatologiques semble corrélé à un taux plus élevé de réponse objective antitumorale et à une meilleure survie globale (30). Les principaux symptômes

retrouvés sont l'exanthème maculopapuleux, le prurit, le vitiligo (décrit uniquement chez les patients traités pour un mélanome), des affections dermatologiques plus spécifiques telles que le psoriasis ou la pemphigoïde bulleuse ou encore des atteintes muqueuses, majoritairement buccales (31).

Les effets indésirables endocriniens sont essentiellement thyroïdiens et hypophysaires. Leur prévalence atteint 28,6% dans certaines études. L'atteinte thyroïdienne la plus fréquente est une thyroïdite inflammatoire, avec un passage en hypothyroïdie fréquent (médiane d'apparition entre 2 et 3 mois après le début de l'immunothérapie). L'atteinte hypophysaire est difficile à diagnostiquer en raison de ses symptômes aspécifiques. L'atteinte surrénalienne est plus rare et concerne moins de 2% des patients, et le diabète sucré consécutif à l'immunothérapie reste exceptionnel (32). Une étude récente a démontré que le taux de survie globale de patients atteints de CBNPC et présentant une dysthyroïdie sous pembrolizumab était meilleur que ceux qui n'en développaient pas (33).

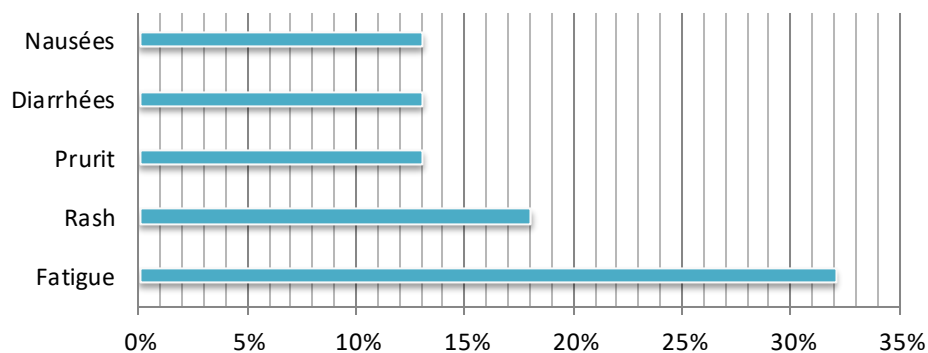
Les toxicités digestives, avec les diarrhées et colites inflammatoires, ont une incidence de l'ordre de 6 à 17%, dont 1 à 2% de grade 3-4. Le délai d'apparition se situe entre 6 et 18 semaines. Leur prise en charge rapide et l'initiation d'une corticothérapie efficace est cruciale dès un grade 2 (31).

La toxicité hépatique s'exprime par une élévation asymptomatique des enzymes hépatiques. Elle survient généralement dans les 2 à 3 mois après le début de l'immunothérapie. Moins de 5% des patients sont concernés par ce type de toxicité, et seul 1 à 2% sont de grade 3 à 4. La toxicité pancréatique est rare, souvent asymptomatique mais diagnostiquée par une élévation de la lipase (31).

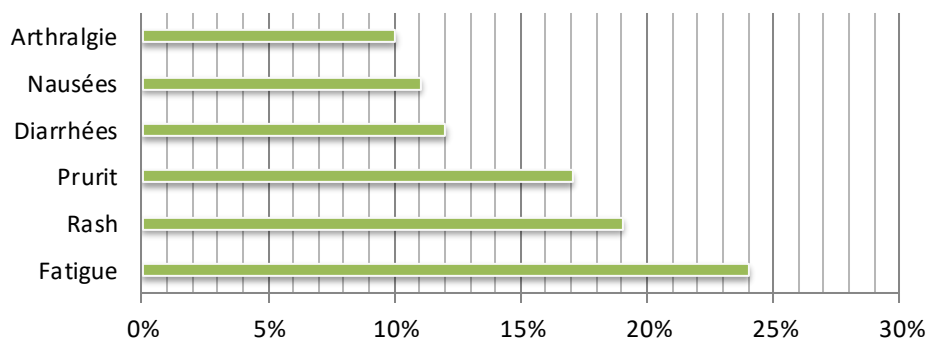
La toxicité pulmonaire est caractérisée essentiellement par des pneumopathies interstitielles diffuses qui surviennent généralement au cours des 2 ou 3 premiers mois de traitement. L'incidence globale tous grades confondus est estimée à 2,7%. Il semble cependant que son incidence soit plus élevée chez les patients atteints de CBNPC (4,1%) et le délai de survenue plus court que chez les patients suivis pour un mélanome. Son diagnostic est difficile car les signes les plus fréquents, toux et dyspnée, sont peu spécifiques (34).

D'autres toxicités, plus rares, sont décrites. La toxicité rénale (néphrite interstitielle, augmentation de la créatinine, insuffisance rénale aiguë) est retrouvée chez 0,7 à 6% des patients selon les études. Les toxicités neurologiques, tous grades confondus, ont une fréquence de 6,1%. Cependant, elles sont en grande majorité de grade 1 ou 2 et se caractérisent par des céphalées, vertiges ou dysgueusie. Des cas de neuropathie et de myasthénie ont été décrits. Quelques rares cas de toxicités cardiaques ont été rapportés, avec un délai d'apparition médian de 17 jours. Enfin, des troubles musculo-squelettiques (arthralgies, polyarthralgies), des toxicités ophtalmologiques (uvéite, conjonctivite, inflammation de l'orbite) et des toxicités hématologiques (cytopénie auto-immune) ont été décrits (31).

Les profils de tolérance du nivolumab et du pembrolizumab ont fait l'objet de nombreuses études. L'ensemble des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques sont détaillés en annexe 1 pour le nivolumab et en annexe 2 pour le pembrolizumab (19) (21). Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) sont présentés dans la figure 6 pour le nivolumab et dans la figure 7 pour le pembrolizumab.



**Figure 6 : effets indésirables les plus fréquents du nivolumab**



**Figure 7 : effets indésirables les plus fréquents du pembrolizumab**

La toxicité de l'association d'immunothérapies (nivolumab + ipilimumab) est nettement plus sévère à celle observée avec une monothérapie. Dans l'étude Checkmate 067, essai de phase 3 randomisé, qui comparait 3 bras de traitement (nivolumab + ipilimumab *versus* nivolumab *versus* ipilimumab), 55% de patients traités par nivolumab en association ont souffert de toxicités de grade 3 à 4 alors que seulement 16% des patients sous nivolumab et 27% sous ipilimumab (35).

### **3.5.2 Prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique**

Le nivolumab et le pembrolizumab ont rapidement été utilisés en pratique clinique, alors même que le profil de toxicité n'était pas entièrement connu et que la prise en charge de ces dernières n'était pas encore standardisée. Les indications de ces deux molécules étant de plus en plus variées, le nombre de patients susceptibles d'être exposés à une de ces toxicités est de plus en plus important. De ce fait, la gestion et la prise en charge rapide de ces toxicités, pouvant être sévères et parfois fatales, sont primordiales. L'ESMO, société européenne d'oncologie médicale, a publié en mai 2017 un article présentant les directives en pratique clinique pour le diagnostic, le traitement et le suivi des toxicités liées à l'immunothérapie (29). Pour chaque type de toxicité, un algorithme



décisionnel permet une prise en charge optimale en fonction de la sévérité des symptômes.

La prise en charge des effets indésirables de faible grade est avant tout symptomatique. Si nécessaire, un traitement par corticoïdes, avec parfois un recours à des traitements immunosuppresseurs, peuvent être instaurés afin de contrôler ces toxicités auto-immunes. La plupart des irAE apparus au cours d'un traitement par immunothérapie se résolvent à l'arrêt. Dans le cas des toxicités endocriniennes, leur survenue pourrait être un marqueur d'efficacité, ce qui justifie souvent le maintien du traitement malgré les effets indésirables engendrés (32).

Les principaux effets indésirables d'origine immunologique et la conduite à tenir en fonction de leur sévérité sont détaillés dans le tableau 3 (19) (21) (29) (31) (32) (34).

**Tableau 3 : prise en charge des principales toxicités en fonction de leur sévérité**

TOXICITE	SEVERITE	CONDUITE A TENIR
Cutanée	Grade 2	Poursuite de l'immunothérapie Prise en charge symptomatique Biopsie cutanée si lésions atypiques
	Grade 3	Suspension de l'immunothérapie Prise en charge symptomatique Corticothérapie orale Biopsie cutanée
	Grade 4	Arrêt définitif de l'immunothérapie Corticothérapie intraveineuse
Endocrinienne Dythyroïdie	TSH élevée	Poursuivre l'immunothérapie Dosage anticorps anti-TPO et T4L Levothyroxine si TSH > 10mU/l
	TSH basse	Poursuite de l'immunothérapie Dosage anticorps anti-TPO, T4L, anti-récepteurs de la TSH Echographie thyroïdienne
Digestive	Grade 2	Suspension de l'immunothérapie Traitement symptomatique Corticothérapie orale
	Grade 3 et 4	Suspension de l'immunothérapie Corticothérapie intraveineuse Coloscopie, rectosigmoïdoscopie Infliximab (anti-TNF $\alpha$ ) si échec
Hépatique	Grade 2	Suspension de l'immunothérapie Si enzymes hépatiques toujours élevées : corticothérapie orale
	Grade 3	Arrêt de l'immunothérapie Corticothérapie orale ou intraveineuse
	Grade 4	Arrêt définitif de l'immunothérapie Corticothérapie intraveineuse
Pulmonaire	Grade 2	Suspension de l'immunothérapie Corticothérapie orale Reprise de l'immunothérapie après résolution
	Grade 3	Arrêt définitif de l'immunothérapie Corticothérapie orale à haute dose
	Grade 4	Arrêt définitif de l'immunothérapie Corticothérapie orale ou intraveineuse Infliximab (anti-TNF $\alpha$ ) envisageable

Les grades sont déterminés selon les critères communs de terminologie des événements indésirables de l'Institut national du cancer (36). **Grade 1** : léger / **Grade 2** : modéré / **Grade 3** : sévère / **Grade 4** : menaçant le pronostic vital.

Dans le cas des toxicités dermatologiques, les traitements symptomatiques comprennent des anti-histaminiques, des émoullients et des dermocorticoïdes d'activité forte à très forte. La corticothérapie orale est rarement nécessaire pour les grades 1 à 2 (31).

Les recommandations des laboratoires commercialisant le nivolumab et le pembrolizumab sont d'arrêter de façon définitive l'immunothérapie lors de la survenue d'effets indésirables de grade 3 et 4. En pratique, une reprise du traitement peut être envisagée lorsque les symptômes sont résolus ou à un grade  $\leq 1$ , sous couvert d'une corticothérapie  $< 10$  mg/jour. De plus, ils recommandent que ces traitements doivent être définitivement arrêtés en cas d'effet indésirable immunologique grave récurrent ou pouvant menacer le pronostic vital, d'effet indésirable immunologique persistant malgré des modifications de traitement, ou d'impossibilité de réduire la dose de corticoïdes (prednisone) à 10 mg par jour (37) (38).

Une surveillance doit être poursuivie dans les mois qui suivent l'arrêt définitif de l'immunothérapie, en raison du risque de voir apparaître des effets indésirables retardés. La collaboration multidisciplinaire entre différents spécialistes (dermatologue, pneumologue, gastro-entérologue, endocrinologue, interniste, radiologues et oncologues) permet d'assurer un diagnostic précis le plus tôt possible, et une prise en charge optimale de ces effets irAE.

## 4. Place des anti-PD1 dans les stratégies de prise en charge des cancers

### 4.1 Le mélanome

#### 4.1.1 *Epidémiologie*

Le mélanome est une tumeur maligne qui se développe à partir des mélanocytes, cellules de la peau qui fabriquent la mélatonine, pigment responsable de la coloration de la peau et qui protège contre les rayons ultraviolets. C'est une forme rare mais la plus sévère des cancers de la peau. Ce type de tumeur est potentiellement apte à envahir les tissus au-delà de la peau, avec un risque élevé de métastases pulmonaires, hépatiques et cérébrales (39).

Le mélanome représente la 13<sup>ème</sup> cause de cancer chez la femme et la 7<sup>ème</sup> chez l'homme. En France, 11 176 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2012, et le mélanome se situe au 11<sup>ème</sup> rang des cancers les plus fréquents tous sexes confondus. L'âge médian au diagnostic est de 61 ans chez l'homme et 64 ans chez la femme, et il touche un peu plus ces dernières (53%) que les hommes (47%) (40). Son incidence est en forte augmentation dans les pays occidentaux, ce qui pose un problème majeur de santé publique. Elle augmente de 10% par an depuis 50 ans, ce qui représente un des taux de croissance en termes d'incidence parmi les plus élevés des cancers. Cependant, son taux de mortalité reste relativement stable (1,7 pour 100 000 hommes et 1,1 pour 100 000 femmes). L'âge médian de décès est de 67 ans (41). Les campagnes de prévention efficaces et le dépistage précoce expliquent cette évolution. Actuellement, plus de la moitié des mélanomes sont diagnostiqués chez des personnes de plus de 50 ans, mais l'âge moyen au moment du diagnostic est en baisse. En effet, les formes de mélanomes prises en charge précocement ont un meilleur pronostic que celles prises en charge tardivement (42).

#### **4.1.2 Evolution des stratégies thérapeutiques**

Le traitement du mélanome est adapté selon le type histologique, la localisation et le stade de la maladie. Dans les formes localisées, le traitement chirurgical est le traitement de référence. Il repose sur une exérèse large et totale de la lésion, avec une marge chirurgicale de sécurité (1 à 3 cm selon le type de mélanome). Pour les stades I et II, ce traitement est suffisant mais un suivi prolongé et régulier est nécessaire : pluriannuel pendant 5 ans, puis une fois par an. Une exérèse du ganglion sentinelle est effectuée en cas de risque d'envahissement afin de traiter les aires ganglionnaires envahies dans les stades III. Pour les stades plus avancés, une exérèse chirurgicale des métastases est possible en cas de lésions accessibles et peu nombreuses. Un traitement médicamenteux peut être associé à cette chirurgie. Dans certains cas, une radiothérapie externe peut être utilisée (43) (44).

Pendant longtemps, les traitements médicamenteux proposés dans le mélanome métastatique non résecable ou avancé étaient non spécifiques et la chimiothérapie était alors le seul traitement disponible (45).

La première molécule de référence a été la dacarbazine. Elle a obtenu sa première AMM dès 1975. Elle a longtemps été utilisée comme traitement de référence dans le mélanome, et se positionnait fréquemment en première ligne de traitement en monothérapie malgré l'absence d'effet démontré sur la survie (46). C'est un agent alkylant qui a un effet mutagène et cytotoxique direct par blocage de la réplication et de la transcription de l'ADN. Elle peut être associée à la fotémustine.

La fotémustine est également un agent alkylant, organophosphoré de la famille des nitrosourées. Elle a obtenu son AMM en 1989 dans le mélanome malin disséminé et dans le traitement des métastases cérébrales malignes primitives. Elle est utilisée en monochimiothérapie ou polychimiothérapie (47).

Enfin, le témozolomide, agent alkylant appartenant à la famille des triazènes, est utilisé en dehors du cadre de l'AMM en monothérapie dans le mélanome métastatique. Son principal intérêt provient de son administration par voie orale (48). Cependant, il n'a pas été démontré de gain d'efficacité par rapport à la dacarbazine (49).

Les années 90 ont vu émerger l'immunothérapie avec les analogues de cytokines immunostimulantes mimant les signaux déclenchant la prolifération et la différenciation des lymphocytes. Parmi eux, l'interleukine 2 a obtenu l'approbation de la FDA en 1998 dans le traitement du mélanome métastatique à haute dose (50). Elle n'a cependant jamais obtenu d'AMM en France. En revanche, l'interféron  $\alpha$  2b (Introna®) s'est vu octroyé une AMM en 2001 dans le mélanome malin disséminé, en traitement adjuvant chez le patient à risque de rechute systémique (51). Il a montré une amélioration de la survie sans rechute (52), mais son utilisation reste controversée en raison des nombreux effets indésirables et de leur sévérité.

Depuis l'émergence des thérapies ciblées et de l'immunothérapie, la dacarbazine n'est plus le traitement de référence en première ligne du mélanome. Elle garde cependant une place dans la prise en charge du mélanome avancé en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne après échappement de l'immunothérapie en l'absence de mutation BRAF, ou en 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> ligne après échappement de la bithérapie par anti-BRAF et anti-MEK puis de l'immunothérapie, en cas de mutation BRAF (46). De la même façon, la fotémustine est positionnée dans la stratégie thérapeutique du mélanome métastatique dans les situations d'échappement aux autres traitements et en présence de métastases cérébrales (47). L'interféron  $\alpha$  2b a encore aujourd'hui une AMM dans l'indication du mélanome malin disséminé.

Les thérapies ciblées utilisées dans le mélanome sont apparues récemment en France. En 2012 le vémurafénib (Zelboraf®) obtient son AMM, suivi du dabrafénib (Tafinlar®) en 2013. Ce sont tous les deux des inhibiteurs spécifiques de BRAF. En 2014 le tramétinib (Mekinist®), inhibiteur hautement spécifique de MEK est commercialisé en France, puis le cobimétinib (Cotellic) en 2015. Ces molécules sont actuellement les 4 thérapies ciblées approuvées dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF. Elles agissent sur la voie de signalisation intracellulaire RAF/MEK. Le gène BRAF code pour une sérine-thréonine kinase RAF impliquée dans la voie des MAP kinase. Sa mutation est responsable ainsi de la sur-activation de la fonction activatrice de la protéine RAF, entraînant la prolifération cellulaire en l'absence de facteurs de croissance. La mutation oncogénique BRAF est fréquemment retrouvée dans le mélanome (40 à 50%), dont la mutation V600E qui représente 90% des mutations BRAF

observées. Le vémurafénib et le dabrafénib sont de puissants inhibiteurs de la forme activée des protéines kinases BRAF porteuses de la mutation V600E (53) (54) (55). Une autre cible a été identifiée au sein de cette voie de signalisation : il s'agit de la protéine MEK. La voie des MAP kinases est souvent activée par des formes mutées de BRAF qui activent alors MEK. Les inhibiteurs de MEK, le tramétinib et le cobimétinib, sont souvent associés à un inhibiteur de BRAF dans la prise en charge du mélanome (56) (57).

En 2011, l'arrivée de l'ipilimumab (Yervoy®), premier agent immuno-modulateur utilisé dans le traitement du mélanome métastatique non résecable révolutionne sa prise en charge thérapeutique, avec pour la première fois, une amélioration de la survie globale démontrée. Ainsi, en absence de la mutation BRAF V600E, l'immunothérapie se positionne en première ligne de traitement.

#### ***4.1.3 Place des anti-PD1 dans la prise en charge du mélanome cutané***

Depuis l'arrivée des anti-PD1 sur le marché en 2015, la stratégie thérapeutique du mélanome avancé s'est considérablement modifiée, et est susceptible de continuer à évoluer dans les prochaines années. Le nivolumab et le pembrolizumab ont été approuvés en monothérapie dans le traitement des patients atteints de mélanome métastatique non résecable, quel que soit leur statut BRAF. Cela a remis en question la place des thérapies ciblées notamment. A l'heure actuelle, la place des anti-PD1 par rapport aux inhibiteurs de BRAF chez les patients porteurs de cette mutation n'est pas encore définie. De même, leur association aux thérapies ciblées soulève encore des questions (35) (58).

Le nivolumab a connu un développement accéléré. Dès 2010, une étude de phase I a démontré une activité anti-tumorale prometteuse (59). La sensibilité particulière du mélanome à l'immunothérapie a été démontrée à travers plusieurs études de phases III qui ont confirmé le bénéfice du nivolumab à la fois en monothérapie et en association à l'ipilimumab. La première étude de phase III, Checkmate 037 (60), comparait le nivolumab à la chimiothérapie de référence chez des patients atteints de mélanome avancé qui

avaient préalablement reçu de l'ipilimumab. Le taux de réponse tumorale objective était supérieur pour le nivolumab (32% *versus* 11%). Une seconde étude de phase III Checkmate 066 (61), comparait le nivolumab à la dacarbazine. La survie globale et la survie sans progression étaient significativement supérieures dans le groupe nivolumab (73% de patients vivants à 1 an sous nivolumab *versus* 41%). L'étude de phase III Checkmate 067 a comparé l'association nivolumab + ipilimumab *versus* nivolumab seul *versus* ipilimumab seul. La médiane de survie et la réponse tumorale étaient supérieures dans le bras association nivolumab + ipilimumab, au prix d'une toxicité nettement plus sévère (62). En avril 2016, le nivolumab a obtenu une AMM en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé.

Le pembrolizumab a été développé à travers une large étude de phase I, Keynote 001, qui a inclus 655 patients atteints de mélanome avancé. Des réponses tumorales objectives ont été montrées chez 34% des patients, et la médiane de survie sans progression était de 5,4 mois. Une étude de phase II a ensuite été menée, Keynote 002 (63), afin de comparer chez des patients atteints de mélanome avancé et réfractaires à l'ipilimumab le pembrolizumab à un traitement de chimiothérapie. La survie sans progression était significativement supérieure dans le bras pembrolizumab. L'étude de phase III Keynote 006 a confirmé la supériorité du pembrolizumab en première ligne de traitement *versus* l'ipilimumab en termes de survie sans progression, de survie globale à un an et de taux de réponse globale (64). Récemment, il a été présenté en juin 2017 au congrès international de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) les résultats portant sur l'efficacité à long terme du pembrolizumab sur l'ipilimumab. La moitié des patients qui ont bénéficié du pembrolizumab sont encore en vie à 3 ans, contre seulement 39% pour l'ipilimumab. 31 % des premiers n'ont pas vu leur maladie progresser contre 14 % des seconds. Chez 41% des patients traités par le pembrolizumab, les masses tumorales ont régressé totalement ou partiellement, contre 16 % pour l'ipilimumab. Parmi les patients qui ont pu bénéficier des deux années de traitement par le pembrolizumab, 98 % sont encore en vie neuf mois après dont 91 % sans que leur maladie ait progressé (65).



## 4.2 Le cancer bronchique non à petites cellules

### 4.2.1 *Epidémiologie*

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent les formes histologiques les plus fréquentes des cancers bronchiques (environ 80%). Le cancer du poumon occupe le deuxième rang chez l'homme et le troisième rang chez la femme en termes d'incidence des cancers. Environ 45 000 nouveaux cas sont découverts chaque année en France. Chez l'homme, l'incidence reste relativement stable depuis les années 1990 et la mortalité a tendance à diminuer, tandis que chez la femme, l'incidence et la mortalité sont en forte augmentation. Le taux d'incidence en 2015 est de 52,6 pour 100 000 chez l'homme et de 23,4 pour 100 000 chez la femme. L'âge moyen au diagnostic est estimé à 65 ans chez l'homme et 64 ans chez la femme. Avec environ 30 000 décès par an, le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer en France chez l'homme, et la seconde chez la femme après le cancer du sein. Le taux de survie à 5 ans est d'environ 15% et à 10 ans de 10%, tous stades confondus. Dans 2 cas sur 3, la découverte se fait à un stade avancé ou métastatique (stade III ou IV), ne permettant pas la réalisation d'une chirurgie curative. La survie globale à ces stades est de 10 à 12 mois, ce qui en fait un des pronostics des cancers parmi les plus défavorables. Le cancer du poumon est un cancer évitable. Dans 8 cas sur 10, il est dû à une exposition tabagique (41) (66) (67).

Les CBNPC sont composés de différents sous-types de cancer, classés selon des critères anatomo-pathologiques : les cancers épidermoïdes et les non épidermoïdes. Les cancers épidermoïdes se développent dans les grosses bronches situées dans la partie centrale des poumons. Ils représentent 40% des CBNPC et sont très fortement liés au tabac (68).

Les cancers non épidermoïdes regroupent les adénocarcinomes bronchiques (40%) et les carcinomes à grandes cellules et indifférenciés (20%). La fréquence des adénocarcinomes ne cesse d'augmenter. Auparavant, ce type de tumeur était davantage retrouvé chez les femmes et les non-fumeurs, bien que le nombre de fumeurs présentant cette forme de

cancer augmente ces dernières années. Ces tumeurs sont plutôt localisées en périphérie du poumon, et ont un fort potentiel métastatique (68).

Le carcinome à grandes cellules se distingue par son caractère indifférencié. Il est lié dans 90% des cas à la consommation de tabac. Sa localisation est diverse et peut être située dans toutes zones du poumon (68).

#### **4.2.2 Evolution des stratégies thérapeutiques**

La stratégie de prise en charge du CBNPC dépend du stade de la maladie. La chirurgie se pratique essentiellement aux stades I et II de la maladie et en est le traitement de référence. Le but de la chirurgie est de procéder à l'ablation complète de la tumeur. On parle de lobectomie pour une ablation d'un lobe du poumon, ou de pneumonectomie lorsqu'un des deux poumons est retiré dans sa totalité. Souvent, ce geste chirurgical sera accompagné de l'ablation des ganglions avoisinants (69) (70).

La radiothérapie est un traitement locorégional. Elle utilise des rayons de haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses de manière localisée. Elle est souvent employée dans le traitement des métastases cérébrales. Elle peut être proposée en alternative à la chirurgie dans les stades I lorsqu'il y a une contre-indication à la chirurgie. Dans les stades IIIB, c'est le traitement de référence associé à une chimiothérapie (radiochimiothérapie concomitante) (69) (70).

Les traitements systémiques sont proposés aux stades II, III et IV du CBNPC. Les chimiothérapies conventionnelles et les thérapies ciblées constituaient l'essentiel de l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge des CBNPC jusqu'en 2015, date à laquelle le nivolumab s'est vu octroyé une ATU dans cette indication.

En pratique, les protocoles de chimiothérapies recommandés sont à base d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine : agents alkylants), associé à l'une des molécules suivantes : étoposide, docétaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine ou pemetrexed. La durée moyenne de traitement est de 4 à 6 cycles de chimiothérapie. Le choix du protocole de chimiothérapie est fait en fonction du stade de la maladie, de l'histologie de

la tumeur et de l'âge du patient. Dans les CBNPC de stade IV de type épidermoïde, le pemetrexed, anti-métabolite de la famille des anti-foliques, est utilisé en association au cisplatine ou au carboplatine. Un traitement anti-angiogénique par bévacizumab peut aussi être associé. Il est généralement suivi d'un traitement de maintenance par pemetrexed ou bevacizumab seul ou par l'association pemetrexed + bevacizumab (69) (71).

Les thérapies ciblées sont arrivées récemment sur le marché, et ont permis une plus grande spécificité d'action que les chimiothérapies. Cependant, elles ont une activité limitée à des tumeurs avec altérations génétiques spécifiques, qui sont rarement retrouvées dans les carcinomes épidermoïdes, mais plutôt dans les carcinomes non épidermoïdes. Dans le CBNPC, le génotypage de deux gènes, EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) et ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) est déterminant dans le choix du traitement. Lorsque le gène EGFR est muté, cela provoque une augmentation de son activité kinase, activant ainsi des voies de signalisation qui stimulent la prolifération, la survie, l'angiogenèse et le pouvoir invasif des cellules cancéreuses (72). A ce jour, 4 inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITK) inhibiteurs du récepteur de l'EGFR sont commercialisés dans la prise en charge du CBNPC : gefétinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib (Giotrif®) et l'osimertinib (Tagrisso®), dernier apparu sur le marché en 2016. Lorsque la mutation EGFR est présente, ces molécules peuvent alors être utilisées en première intention. La translocation du gène ALK est également responsable d'une augmentation de l'activité tyrosine kinase (73). Deux inhibiteurs du récepteur de la famille ALK se sont vus octroyés une AMM : le crizotinib (Xalkori®) en 2012 et le ceritinib (Zykadia®) en 2015. Les ITK de l'EGFR apportent un bénéfice important chez les patients porteurs de la mutation, en améliorant considérablement la survie sans progression. Cependant, la survenue de résistances secondaires aux ITK après un traitement de plusieurs mois pose encore un problème majeur quant à la stratégie thérapeutique idéale à adopter (74).

C'est dans ce contexte que l'arrivée de l'immunothérapie en 2015, et plus spécifiquement du nivolumab, apporte un renouveau dans la prise en charge des patients atteints de CBNPC. Leur pronostic après échec d'une première ligne de traitement reste mauvais, et les traitements jusqu'à présent disponibles n'apportent pas de bénéfice suffisant.

### **4.2.3 Place des anti-PD1 dans la prise en charge du CBNPC**

Le nivolumab a été le premier anti-PD1 autorisé dans le traitement du CBNPC, d'abord sous forme d'ATU nominative en janvier 2015, puis sous forme d'ATU de cohorte à partir de mai 2015. Une première étude de phase I a été menée chez des patients atteints d'un CBNPC préalablement traités, dont l'histologie était de type épidermoïde ou non. La médiane de survie globale et le taux de survie globale à un an sous nivolumab étaient de 14,9 mois et 56% à la dose de 3 mg/Kg. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux types d'histologie en termes d'efficacité (75).

Deux études ont par la suite participé à l'évaluation du nivolumab dans le traitement du CBNPC de type épidermoïde. L'étude de phase III, Checkmate 017, comparait le nivolumab à la dose de 3 mg/Kg *versus* le docetaxel (chimiothérapie de référence en seconde ligne), après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine. Les résultats ont conclu à une supériorité significative du nivolumab en termes de survie globale à 1 an (42% *versus* 24% pour le docetaxel) et de survie sans progression. Le taux de réponse objective était significativement supérieur dans le groupe nivolumab. Le profil de tolérance était favorable au nivolumab, et l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales n'a pas eu d'effet prédictif sur l'efficacité du traitement (76). L'essai Checkmate 063, étude de phase II chez des patients atteints de CBNPC de type épidermoïde et ayant reçu au moins 2 lignes de traitements antérieurs dont une à base de sels de platine a montré une efficacité similaire à l'étude Checkmate 017 (77). A la suite de ces études, le nivolumab a obtenu un avis favorable de la FDA en mars 2015 dans le CBNPC de type épidermoïde, après un traitement à base de sels de platine. En France, l'AMM dans cette indication a été octroyée le 20 juillet 2015.

L'étude de phase III Checkmate 057 comparait le nivolumab au docetaxel chez les patients atteints d'un CBNPC de type non épidermoïde, après un traitement à base de sels de platine. La survie globale à 1 an, la survie sans progression et le taux de réponse globale étaient significativement supérieurs dans le bras nivolumab. Dans cette étude, les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 ont montré une plus grande probabilité d'amélioration de survie globale dans le bras nivolumab que dans le bras docetaxel. L'augmentation de l'expression de PD-L1 était associée à un taux de réponse

objective plus important (78). Le nivolumab obtient l'AMM européenne le 6 avril 2016 dans le CBNPC non épidermoïde.

Le pembrolizumab a été comparé au docetaxel à travers l'étude de phase III Keynote 010, chez les patients atteints de CBNPC, épidermoïdes ou non épidermoïdes, en deuxième ou troisième ligne après au moins un sel de platine, et une expression de PD-L1  $\geq 1\%$  des cellules tumorales. Une supériorité significative du pembrolizumab a été démontrée, en termes de survie globale et de taux de réponse globale. Un bénéfice de survie sans progression et de survie globale est retrouvé chez les patients exprimant PD-L1 sur  $\geq 50\%$  des cellules tumorales. Le pembrolizumab a été testé à deux doses différentes au sein de cette étude : un bras à 2 mg/Kg et un second bras à 10 mg/Kg (79). Enfin, l'étude Keynote 024 a évalué l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab à la dose fixe de 200 mg toutes les 3 semaines chez des patients atteints de CBNPC naïfs de traitement et dont l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales était  $\geq 50\%$ . Une survie globale et sans progression significativement plus longue et avec moins d'effets indésirables que la chimiothérapie à base de platine a été démontrée (80). Le pembrolizumab a ainsi obtenu une extension d'indication en février 2017 dans la prise en charge des CBNPC en première ou seconde intention.

### **4.3 Le carcinome à cellules rénales**

#### **4.3.1 Epidémiologie**

Le cancer du rein se développe à partir d'une cellule du parenchyme rénal dans la majorité des cas. La tumeur peut s'étendre au-delà du rein et toucher les tissus et organes avoisinants, avec un risque de métastases pulmonaires, osseuses, hépatiques et cérébrales notamment. La forme la plus courante est le carcinome à cellules rénales (CCR) dont l'histologie la plus fréquemment rencontrée est le cancer du rein à cellules claires (85% des cas) (81). Son incidence est estimée à 11 573 cas en France en 2012, avec une

prédominance chez l'homme. Il est le 6<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme et le 9<sup>ème</sup> chez la femme. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans (40) (41). La médiane de survie au stade métastatique est estimée à 40 mois depuis l'apparition des thérapies ciblées (82).

#### **4.3.2 Evolution des stratégies thérapeutiques**

Le choix du type de traitement est fait en fonction du stade de la maladie et de la taille de la tumeur. La chirurgie est le traitement de référence dans les cancers ciblés. Elle consiste en une néphrectomie partielle ou totale. Des traitements par radiofréquence ou cryothérapie sont également possibles. Le traitement médical du cancer du rein avancé a évolué ces dernières années avec l'avènement des thérapies ciblées. Auparavant, jusqu'en 2005, le traitement de référence était l'immunothérapie (interféron alpha et interleukine 2). Depuis, les traitements anti-angiogéniques ont transformé les pratiques thérapeutiques. Actuellement, sept molécules sont disponibles sur le marché dans le traitement du CCR : quatre ITK (sunitinib, sorafenib, pazopanib et axitinib), un anti-VEGF (bevacizumab) et deux inhibiteurs de mTOR (temsirolimus et évérolimus).

Ainsi, en première ligne trois molécules sont recommandées : le sunitinib, le pazotinib ou le bevacizumab associé à l'interféron alpha. Après échec, le traitement recommandé auparavant était une seconde ligne par évérolimus ou axitinib. Depuis, l'arrivée du nivolumab a modifié ces standards et représente une nouvelle stratégie de prise en charge du CCR à cellules claires après échec d'un anti-VEGF (83).

#### **4.3.3 Place des anti-PD1 dans la prise en charge du CCR**

C'est à travers l'étude Checkmate 025 que le nivolumab a été évalué dans le CCR. Cette étude de phase III comparait le nivolumab *versus* l'évérolimus chez des patients ayant reçu un traitement anti-angiogénique antérieur. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale et du taux de survie globale à 1 an sous nivolumab a été

retrouvée (76% *versus* 67% dans le bras évérolimus). Cette étude a inclus des patients indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur (84). Le nivolumab s'est vu accordé une AMM dans le CCR en monothérapie en seconde intention après échec d'un anti-VEGF en avril 2016.

Le pembrolizumab est en cours d'évaluation dans le traitement du CCR au sein de l'étude de phase III Keynote 427. L'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité du pembrolizumab au sein de 2 cohortes de patients : l'une chez des patients atteints de CCR à cellules claires et l'autre chez des patients atteints de cancer rénal à cellules non claires (85).

Dans le contexte actuel très mouvant, les indications, associations et stratégies de prise en charge énoncées dans ce travail sont amenées à évoluer très rapidement, d'autant plus qu'à l'heure actuelle, aucun biomarqueur prédictif fiable de réponse aux anti-PD1 n'est identifié (86). L'expression du ligand PD-L1 n'est pas toujours associée à une réponse, et à l'inverse, l'absence d'expression ne permet pas d'exclure une réponse au traitement. L'identification de biomarqueurs permettra de sélectionner les patients potentiellement répondeurs et ainsi réduire une exposition inefficace et leurs toxicités associées. Compte tenu du coût de ces nouvelles molécules, l'identification de biomarqueurs prédictifs est devenue une priorité dans les prochaines années.

## 5. Conclusion

Le nivolumab et le pembrolizumab ont rapidement supplanté les chimiothérapies conventionnelles dans le traitement du mélanome et du CBNPC. Les résultats des études cliniques ont démontré leur supériorité en termes d'efficacité par rapport aux traitements de référence. L'immunothérapie est devenue incontournable dans la stratégie de prise en charge de ces cancers. La liste des indications dans lesquelles ces molécules sont en essai est importante, et le nombre de patients susceptibles de recevoir un jour une immunothérapie est en forte augmentation. Cependant à l'heure actuelle, aucun biomarqueur prédictif fiable n'a été identifié afin d'anticiper quels patients seraient les plus à même de profiter de ces thérapies, et quels patients devraient les éviter au regard des effets indésirables, si l'efficacité n'est pas au rendez-vous.

De ce fait, il paraît nécessaire de suivre de près les patients qui bénéficient d'une immunothérapie, et notamment d'évaluer la tolérance de ces molécules.



## **PARTIE II : ETUDE DE LA COHORTE DE PATIENTS TRAITES PAR ANTI-PD1 EN DERMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE ET UROLOGIE AU CHU DE ROUEN**

---

### **1. Contexte et objectifs de l'étude**

L'avènement de l'immunothérapie a révolutionné la prise en charge de certains cancers. Cette nouvelle stratégie thérapeutique a rapidement trouvé sa place au sein de l'arsenal des traitements jusqu'à présent disponibles. Cependant, le coût que ces nouvelles molécules représentent pour la société est particulièrement important. De plus, les effets indésirables décrits sont en lien direct avec le mécanisme d'action spécifique qui vise le système immunitaire. Cela entraîne des toxicités différentes de celles retrouvées avec les anticancéreux conventionnels.

Depuis l'obtention de l'AMM, la population susceptible de recevoir un anti-PD1 a considérablement augmenté, et au vu des études en cours (vessie, mésothéliome, cancers gynécologiques, cancer colorectal de phénotype MSI+, etc), leur utilisation va probablement continuer à s'accroître.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés au suivi des patients ayant reçu un anti-PD1 au CHU de Rouen, depuis leur mise à disposition sous forme d'ATU, jusqu'à aujourd'hui. Cette étude a pour objectifs de suivre la prise en charge des patients traités par nivolumab et pembrolizumab, et d'évaluer leur tolérance.

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique de 34 mois, menée du 1<sup>er</sup> août 2014 au 31 mai 2017.

## **2. Patients et méthode**

### **2.1 Critères d'inclusion et lieu de l'étude**

Nous avons inclus dans cette étude l'ensemble des patients ayant reçu du nivolumab ou du pembrolizumab, entre le 1<sup>er</sup> août 2014 (date de la première inclusion) et le 31 mai 2017. La dernière inclusion a eu lieu le 27 avril 2017.

L'étude a été menée au CHU de Rouen, chez les patients atteints d'un mélanome avancé ou d'un CBNPC en rechute ou métastatique, ou d'un CCR avancé. Les services concernés par la prescription de ces molécules sont donc la dermatologie, la pneumologie et l'urologie.

C'est en dermatologie que les premières prescriptions d'anti-PD1 ont eu lieu. Le recueil des patients s'est effectué dans les services d'hospitalisation, en hôpital de jour et de semaine.

Concernant la pneumologie, c'est à partir de février 2015 que les premiers patients ont été inclus. Le service de pneumologie est partagé sur deux sites géographiques. L'ensemble des patients qui ont reçu du nivolumab sur ces deux sites (services d'hospitalisation, hôpitaux de jour et hôpitaux de semaine) ont été inclus et le suivi des cures analysé sans distinction.

Enfin, l'AMM récente du nivolumab dans le carcinome à cellules rénales nous a permis d'inclure les quelques patients suivis en urologie en hôpital de jour.

### **2.2 Modalités de recueil des données**

Le recueil des données a été réalisé à l'aide du logiciel de prescription des chimiothérapies Chimio® et du dossier patient informatisé CDP2®. Les données collectées ont été reportées dans un tableur EXCEL®.

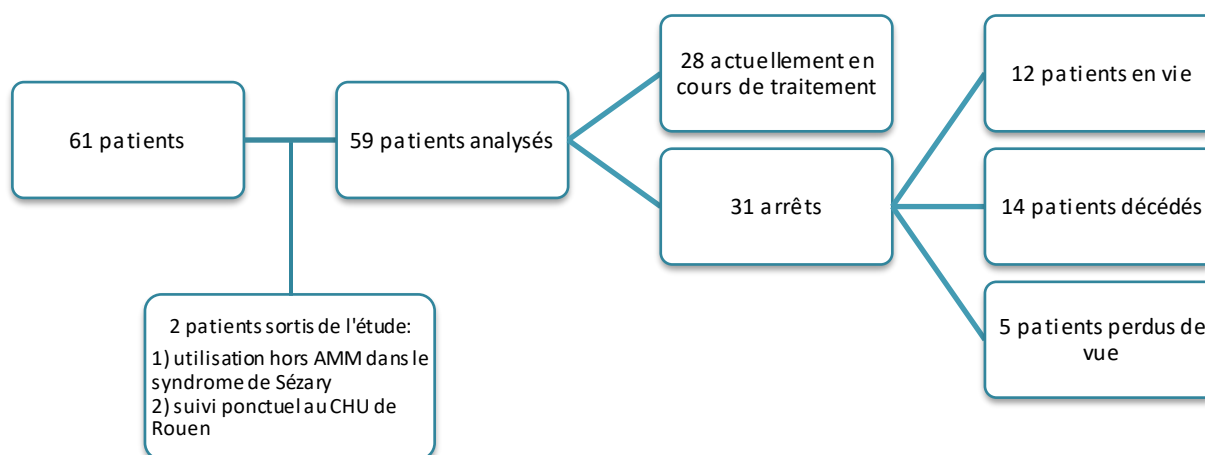
Les données recueillies étaient :

- les caractéristiques générales du patient à l'instauration du traitement par anti-PD1 :
  - données démographiques : sexe, âge, taille, poids, statut vivant décédé ou perdu de vue.
  - données liées à la pathologie : histologie, stade de la maladie, localisation, score OMS, mutations, présence et localisation des métastases, prise de corticoïdes, dose de corticoïdes au moment de l'initiation du traitement par anti-PD1.
  - données relatives au traitement par anti-PD1 : ligne de traitement, traitement antérieur, date de la première cure, instauration sous ATU, dose à la première cure.
  
- le suivi des cures de nivolumab et pembrolizumab et le suivi des toxicités :
  - caractéristiques de chaque cure : numéro de cycle, date, dose, délai avec la cure précédente, raison du report s'il a eu lieu et nombre de jours de décalage.
  - suivi des toxicités : présence ou non de toxicité, nature de la toxicité, grade, conséquence (report de cure, hospitalisation, interruption du traitement), nécessité ou non d'un traitement, évolution.
  
- en cas d'arrêt du traitement :
  - raison de l'arrêt.
  - données liées au traitement par anti-PD1 : durée totale du traitement, nombre de cures.
  - détail du traitement suivant.

### 3. Résultats en dermatologie

#### 3.1 Présentation de la population étudiée

##### 3.1.1 Nivolumab



**Figure 8 : statut des patients de la cohorte nivolumab dans le mélanome à la fin de l'étude**

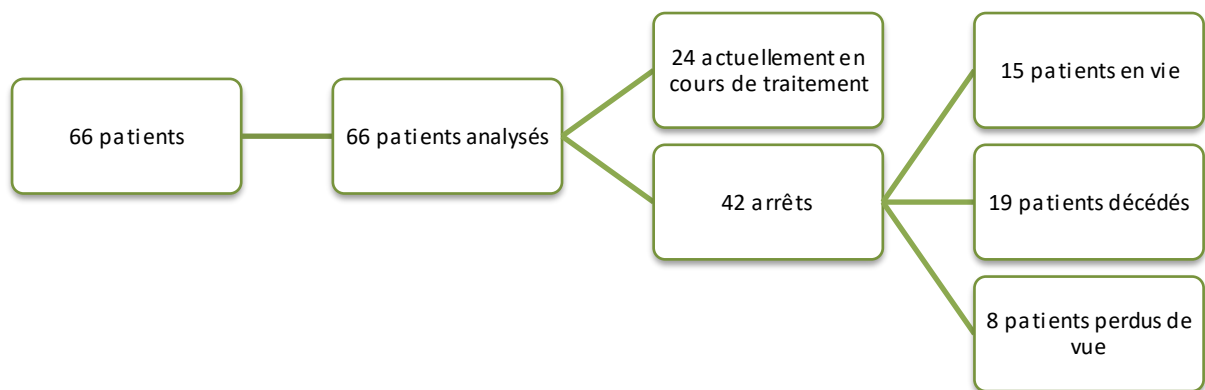
Sur la période étudiée, 61 patients ont reçu du nivolumab. Deux patients ont été exclus de l'étude. Le premier en raison d'une utilisation du nivolumab en dehors du cadre de l'AMM, dans le traitement en 7<sup>ème</sup> ligne d'un syndrome de Sézary. Ce syndrome est une forme agressive de lymphome T cutané caractérisé par la triade erythrodermie, lymphadénopathies et présence de lymphocytes atypiques circulants (87). Il a été rapporté dans la littérature des cas de réponse sous nivolumab (88) (89). Chez ce patient, les trois premières administrations ont été réalisées avec une réduction de dose de 30% (soit environ une dose à 2 mg/Kg) par rapport aux doses validées dans l'AMM, afin de limiter le risque de syndrome de relargage cytokinique.

Le second patient exclu l'a été en raison de cures réalisées ponctuellement au CHU de Rouen. Deux cures ont été administrées, sans toxicité notifiée. Cependant, n'ayant pas accès aux RCP afin de recueillir toutes les informations nécessaires à notre étude, il nous

a semblé pertinent de ne pas inclure ce patient.

Ainsi, l'analyse des cures s'est effectuée sur une base de 59 patients. Parmi les 5 patients perdus de vue, c'est-à-dire dont nous ne connaissons pas le statut (vivant ou décédé), 2 l'ont été au cours du traitement par nivolumab. Les 3 autres ont été perdus de vue à la suite de l'arrêt du traitement.

### 3.1.2 Pembrolizumab



**Figure 9 : statut des patients de la cohorte pembrolizumab dans le mélanome à la fin de l'étude**

L'ensemble de la cohorte des 66 patients ayant reçu au moins une cure de pembrolizumab au cours de la période étudiée a été analysé. A la fin de la période de recueil, 8 patients sont perdus de vue. Parmi eux, 3 l'ont été au cours de leur traitement par pembrolizumab. Pour les 5 autres, c'est à la suite de l'arrêt de l'immunothérapie qu'ils ont été perdus de vue.

## 3.2 Etude de la population à l'instauration du traitement

### 3.2.1 Caractéristiques de la population à l'initiation

Tableau 4 : caractéristiques de la population à l'instauration du nivolumab et du pembrolizumab dans le mélanome

	NIVOLUMAB n=59		PEMBROLIZUMAB n=66	
		%		%
<b>SEXE</b>				
Homme	32	54%	33	50%
Femme	27	46%	33	50%
<b>AGE (années)</b>				
Moyenne	66,6 ± 3,63 ans		63,6 ± 3,8 ans	
Médiane	68 [32 ; 91]		65,7 [27 ; 91]	
Homme (moyenne)	67,4 ± 4,9 ans		64,6 ± 5,5 ans	
Femme (moyenne)	66,9 ± 5,4 ans		62,6 ± 5,5 ans	
<65 ans	23	39%	30	45%
65≤n≤75ans	17	29%	17	26%
>75 ans	19	32%	19	29%
<b>LOCALISATION MELANOME</b>				
Choroïde	3	5%	6	9%
Conjonctive	0	0%	1	2%
Membre inférieur	23	39%	22	33%
Membre supérieur	4	7%	7	11%
Tronc	16	27%	17	25%
Visage	6	10%	4	6%
Cuir chevelu	0	0%	4	6%
Anus	2	3%	0	0%
Vagin	1	2%	0	0%
Sans primitif retrouvé	4	7%	4	6%
Mélanomes multiples	0	0%	1	2%
<b>NIVEAU DE CLARK</b>				
I	1	2%	0	0%
II	2	3%	0	0%
III	10	17%	10	15%
IV	22	37%	27	41%
V	8	14%	11	17%
Non renseigné	16	27%	18	27%
<b>INDICE DE BRESLOW (mm)</b>				
Médiane	3,5 [0,2 ; 20]		3,9 [0,7 ; 30]	
<b>PRESENCE DE METASTASES</b>				
Oui	59	100%	66	100%
Non	0	0%	0	0%
<b>METASTASES CEREBRALES</b>				
Oui	11	19%	9	14%
Non	48	81%	57	86%

<b>LIGNE DE TRAITEMENT</b>				
<b>1</b>	32	54%	20	31%
<b>2</b>	17	29%	22	33%
<b>3</b>	5	8%	12	18%
<b>4</b>	4	7%	10	15%
<b>5</b>	1	2%	2	3%
<b>MUTATION BRAF</b>				
<b>Positive</b>	17	29%	18	27%
<b>Négative</b>	30	51%	45	68%
<b>Inconnue</b>	12	20%	3	5%
<b>PRISE DE CORTICOIDES</b>				
<b>Oui</b>	6	10%	7	11%
<b>Non</b>	53	90%	59	89%

La différence de moyenne d'âge entre les deux cohortes est non significative ( $p=0,278$ ). Le taux de présence de métastases cérébrales entre le nivolumab et le pembrolizumab est non significatif également ( $p=0,604$ ).

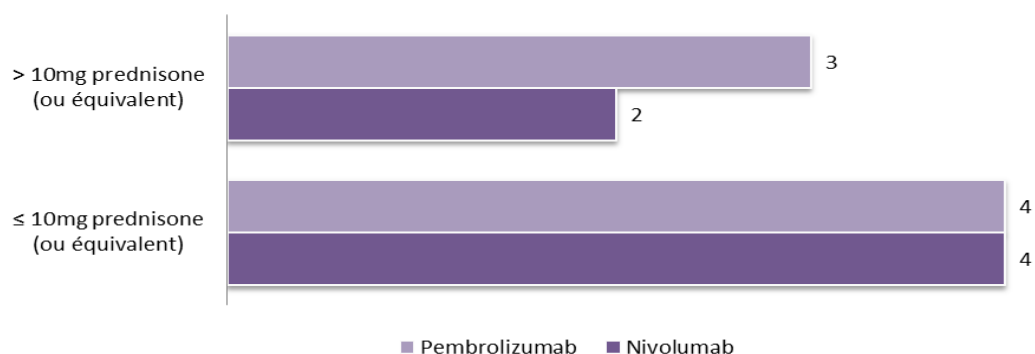
Le score OMS n'a pas été rapporté dans ce tableau car il était trop peu renseigné (17/66 pour le pembrolizumab, et 28/59 pour le nivolumab). En revanche, lorsqu'il était décrit, on retrouve majoritairement des scores de 0 et 1.

L'indice de Breslow et le niveau de Clark sont des scores qui permettent de quantifier la profondeur d'un mélanome et d'en évaluer le pronostic. Parmi les patients inclus dans notre étude, la majorité (37% pour le nivolumab et 41% pour le pembrolizumab) ont un niveau de Clark à IV, ce qui correspond à une invasion du derme réticulaire. La médiane de l'indice de Breslow est respectivement de 3,5mm et 3,9mm pour le nivolumab et le pembrolizumab, ce qui correspond à une classification T3 du mélanome d'après les dernières recommandations de la société française de dermatologie (90).

La mutation du gène BRAF est fréquemment retrouvée dans les mélanomes et présente un intérêt thérapeutique grâce aux traitements ciblés tels que le vémurafénib et le dabrafénib. Parmi les patients qui expriment la mutation BRAF, 3 d'entre eux (1 sous nivolumab et 2 sous pembrolizumab) n'ont pas reçu de traitement ciblé avant de recevoir un anti-PD1 en ligne de traitement avancée (3<sup>ème</sup> ligne de traitement et plus), et 6 d'entre eux ont reçu un anti-PD1 en première ligne malgré le statut mutationnel positif du gène BRAF.

### 3.2.2 Instauration sous corticoïdes

Environ 10% des patients étaient sous corticoïdes au moment de l'initiation du traitement par anti-PD1. Nous avons vu précédemment qu'il était possible de débiter un traitement par immunothérapie sous corticoïdes, à la condition que la dose journalière n'excède pas 10 mg de prednisone ou équivalent. Le détail des doses de corticoïdes à l'initiation est présenté dans la figure suivante :



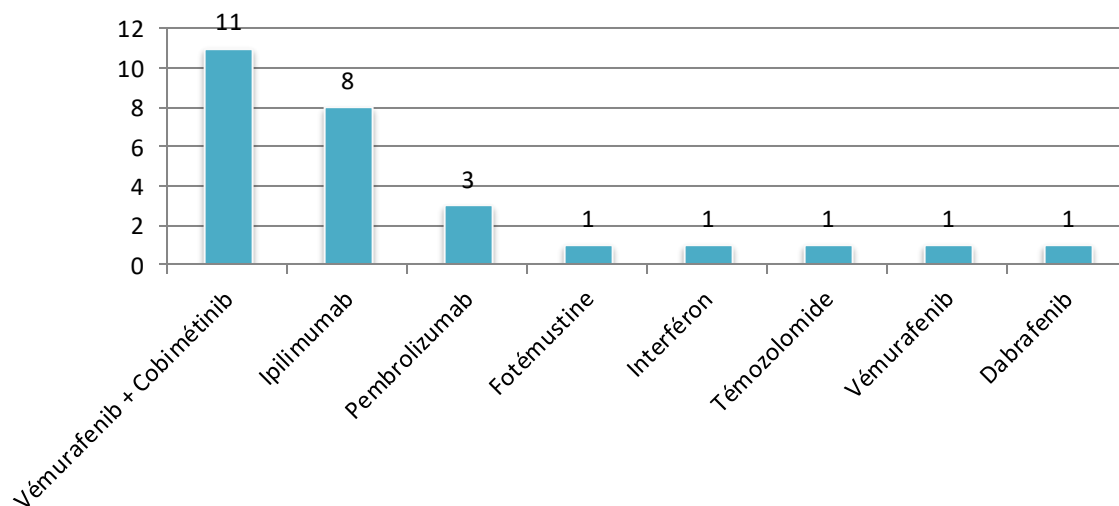
**Figure 10 : comparaison des doses de corticoïdes à l'instauration des anti-PD1 dans le mélanome**

5 patients ne répondent pas aux recommandations énoncées dans les RCP des 2 anti-PD1. En réalité, il n'y a que 4 patients concernés par une dose de corticoïdes supérieure aux recommandations, car l'un d'entre eux est comptabilisé 2 fois en raison d'un passage du pembrolizumab au nivolumab. Parmi ces 4 patients, 2 sont traités par corticoïdes (70 mg de prednisone/jour et 65 mg/jour) suite à une hypophysite auto-immune sous ipilimumab. Un troisième patient est traité à la dose de 1 mg/Kg de prednisone en raison de métastases cérébrales. La décroissance de la corticothérapie est programmée dès l'instauration de l'immunothérapie. Enfin, le quatrième patient a déclenché un syndrome d'hypersensibilité au vémurafénib avec atteinte hépatique cutanée et rénale, traité par 40 mg de prednisone par jour. A l'initiation du nivolumab, la décroissance de la corticothérapie est débutée.



### 3.2.3 Ligne de traitement antérieure à l'anti-PD1

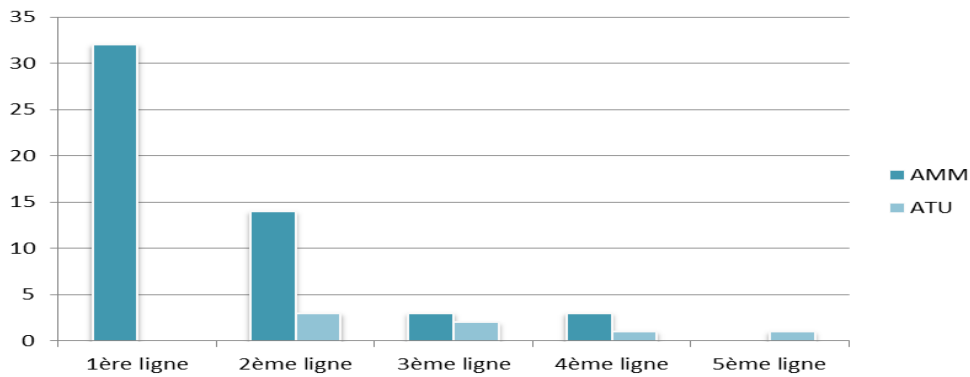
#### Nivolumab



**Figure 11 : ligne de traitement précédent le nivolumab dans le mélanome**

Plus de la moitié des patients (54%) a reçu le nivolumab en première ligne de traitement. Parmi les 27 patients qui ont eu au moins une ligne de traitement avant, 8 ont reçu l'ipilimumab, anti-CTLA-4 qui a obtenu son AMM dans le mélanome avancé dès juillet 2011. 3 patients ont reçu du pembrolizumab avant de switcher vers le nivolumab. Dans ces 3 cas de figure, le pembrolizumab a été arrêté en raison d'une toxicité trop importante (pneumopathie interstitielle auto-immune, prurit invalidant et néphropathie interstitielle immuno-allergique). Cependant, une réponse partielle et/ou complète de la maladie étaient observées chez ces patients sous pembrolizumab. Malgré l'absence de recommandations, mais au regard du bénéfice du traitement par anti-PD1, le nivolumab a donc été instauré chez ces 3 patients. Parmi eux, 2 ont rapidement fait une rechute de leur toxicité qui était à l'origine de l'arrêt du pembrolizumab (14 semaines et 2 semaines de traitements), ce qui a entraîné l'arrêt définitif de l'immunothérapie. Seul le patient qui avait déclenché un prurit invalidant sous pembrolizumab est encore actuellement traité par nivolumab. Sa toxicité n'est pas réapparue depuis.

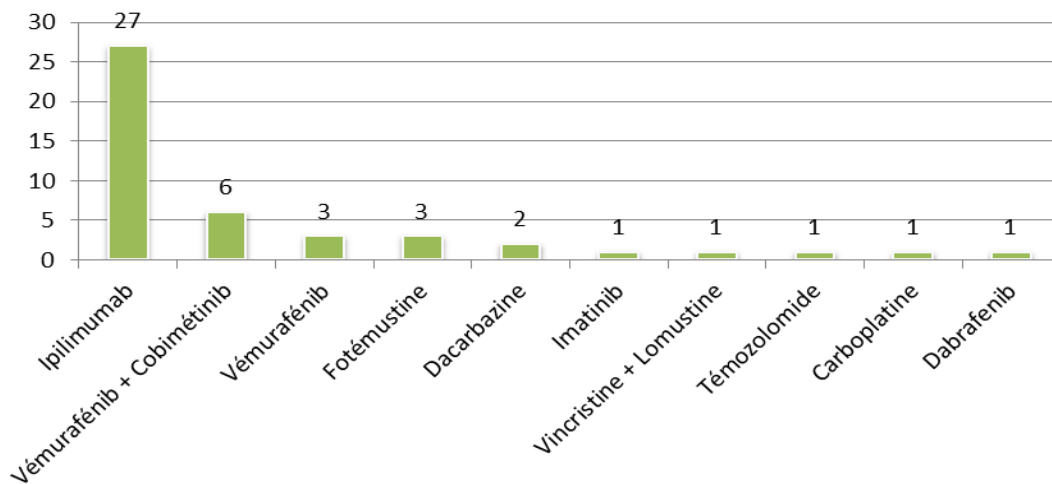
Dans la figure ci-dessous est représentée la ligne de traitement du nivolumab, avant et après l'obtention de l'AMM dans le mélanome avancé :



**Figure 12 : comparaison de la ligne de traitement du nivolumab sous ATU et sous AMM dans le mélanome**

7 patients ont reçu le nivolumab sous le régime de l'ATU, avant l'obtention de son AMM en juin 2015. Le nivolumab était alors prescrit chez des patients ayant reçu au moins une ligne de traitement. Dès lors qu'il a obtenu son AMM, son positionnement en première ligne de traitement du mélanome avancé s'est confirmé.

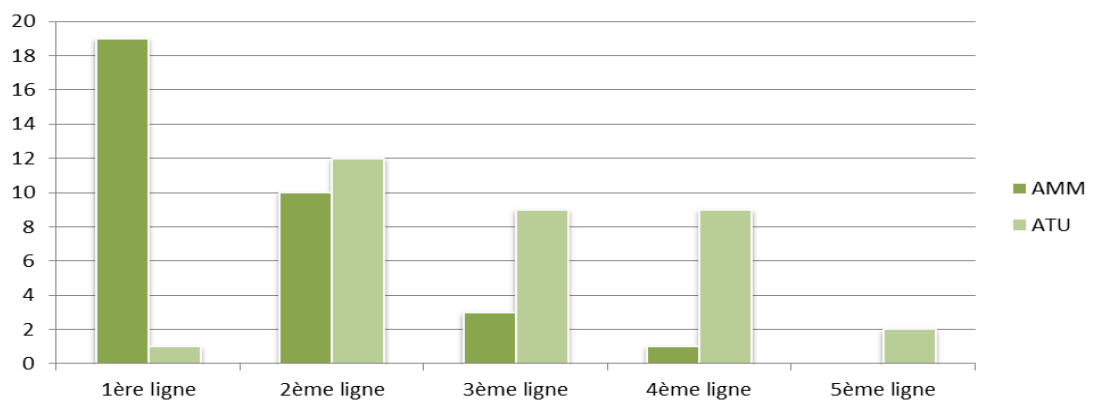
### Pembrolizumab



**Figure 13 : ligne de traitement précédent le pembrolizumab dans le mélanome**

46 patients ont reçu au moins une ligne de traitement avant de recevoir le pembrolizumab. 20 l'ont reçu en première ligne.

Dans près de 60% des cas, les patients ont eu recours à une autre immunothérapie, l'ipilimumab avant la mise en place du traitement par pembrolizumab. Pour 33 des patients, le traitement a été instauré avant l'obtention de l'AMM en juillet 2015. Il est intéressant de regarder en quelle ligne le pembrolizumab se positionne, avant et après l'obtention de son AMM :

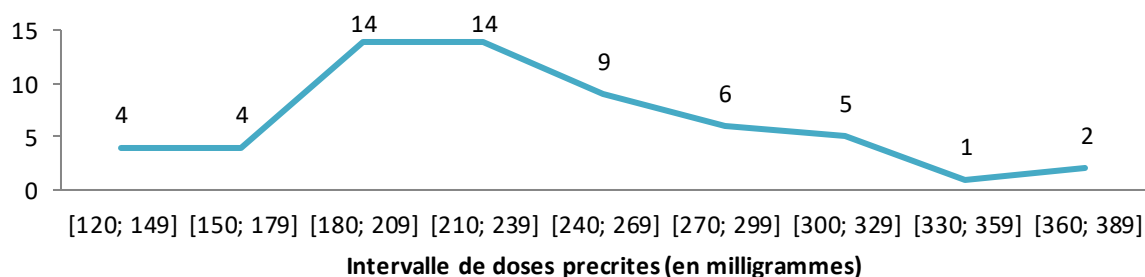


**Figure 14 : comparaison de la ligne de traitement du pembrolizumab sous ATU et sous AMM**

La moitié des patients (n=33) ont bénéficié du pembrolizumab lorsqu'il était sous ATU. Ces patients en étaient alors à leur 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> ligne de traitement. Tout comme le nivolumab, dès lors que l'AMM a été octroyée, le pembrolizumab s'est positionné en premier choix dans le traitement du mélanome avancé.

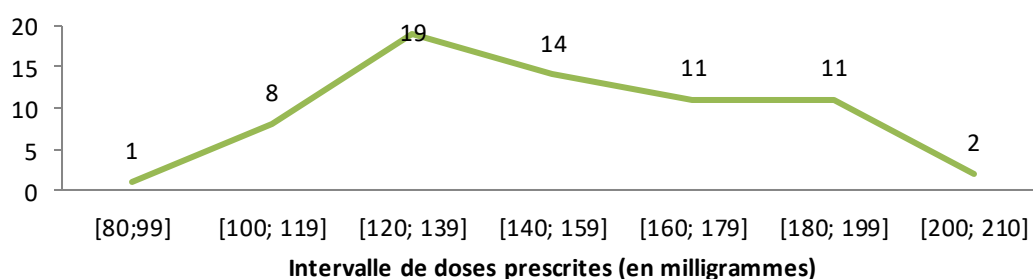
### 3.2.4 Analyse des doses prescrites

Le nivolumab était prescrit à la dose de 3 mg/Kg toutes les 2 semaines. La dose moyenne à l'initiation est de 230 mg, soit un poids moyen de 76Kg. La médiane observée est de 222 mg [120 ; 375].



**Figure 15 : répartition des doses de nivolumab à l'initiation**

Le pembrolizumab était prescrit à la dose de 2 mg/Kg toutes les 3 semaines. La dose moyenne à l'initiation est de 146 mg soit un poids moyen de 73Kg. La médiane observée est de 140 mg [90 ; 210].



**Figure 16 : répartition des doses de pembrolizumab à l'initiation**

Aucune adaptation posologique n'a été relevée dans cette étude. Le patient reçoit toujours 100% de la dose, en fonction de son poids.

### **3.3 Suivi des cures de nivolumab et pembrolizumab**

#### **3.3.1 Analyse des cures**

L'ensemble des cures de nivolumab et pembrolizumab a été analysé sur la période étudiée. Au total, cela représente 1718 cures en oncodermatologie, à raison d'un rythme d'administration variant de 2 semaines pour le nivolumab à 3 semaines pour le pembrolizumab.

#### Nivolumab

749 analyses chez 59 patients ont été effectuées. Parmi les 28 patients qui sont actuellement en cours de traitement, le nombre de cures administrées varie de 2 à 55, avec une médiane à 11,5. Le nombre de semaines de traitement varie de 6 pour le dernier patient inclus, à 110 semaines (soit 27,5 mois) pour une patiente ayant débuté son traitement en avril 2015.

#### Pembrolizumab

969 analyses chez 66 patients ont été effectuées. 24 patients sont actuellement en cours de traitement. Parmi eux, le nombre de cures administrées varie de 2 cures pour la dernière patiente incluse en avril 2017, à 42. La médiane est de 24,5 cures administrées. La durée de traitement varie de 6 à 138 semaines (soit 34,5 mois) pour un patient qui a débuté le pembrolizumab en septembre 2014.

Le suivi des cures a permis de mettre en évidence des cas particuliers de prise en charge : 3 patients sous pembrolizumab ont vu leur rythme d'administration espacé en raison d'une stabilisation de la maladie. Cette décision a été prise en RCP, à raison d'une cure par mois pour 2 patients, et d'une cure toutes les 6 semaines pour le troisième patient. 2 d'entre eux continuent à poursuivre actuellement ce rythme d'administration avec un contrôle de la maladie.

### 3.3.2 Analyse des reports de cures

Le suivi des cures reportées a pour objectif d'établir un premier bilan de la proportion et des raisons de ces reports. Ces résultats permettent de se rendre compte de la fiabilité de la programmation, et de déterminer si une anticipation des cures serait envisageable par la suite.

Le délai entre 2 cures a été calculé afin de mettre en évidence des reports de cures et leurs causes. Seuls les reports de plus de 7 jours ont été relevés. En effet, les décalages de cures inférieurs à 1 semaine résultent le plus souvent des aléas de la programmation des hôpitaux de jour. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 5 : analyse des reports de cures en oncodermatologie

	NIVOLUMAB	PEMBROLIZUMAB
<b>NOMBRE DE REPORTS</b>	21	33
<b>JOURS DE DECALAGE</b>		
<b>Moyenne</b>	13 ± 2,7	13 ± 5,7
<b>Médiane</b>	13 [7 ; 28]	9 [7 ; 59]
<b>CAUSE</b>		
<b>Toxicité</b>	8 (38%)	13 (40%)
<b>Hospitalisation</b>	8 (38%)	7 (21%)
<b>Scanner/RCP</b>	0	3 (9%)
<b>Inconnue</b>	2 (10%)	5 (15%)
<b>Non médicale</b>	3 (14%)	5 (15%)

Les cures décalées concernent 2,8% des cures de nivolumab et 3,4% des cures de pembrolizumab. Les toxicités représentent la première raison de report de cure. Toutes causes confondues, ce report intervient principalement dans les 4 premiers mois de traitement pour le nivolumab (67%), soit pendant les 8 premières cures, et dans les 6 premiers mois pour le pembrolizumab (55%). Les hospitalisations, qui représentent la seconde cause de report, correspondent à des complications liées à la maladie, ou encore à des chirurgies programmées (curage ganglionnaire, exérèse de métastases...). 3 patients

sous pembrolizumab ont vu une de leurs cures reportée en raison de l'attente de la décision de la RCP pour la suite de leur prise en charge.

Les décalages supérieurs à 2 mois n'ont pas été pris en compte dans le tableau 5, car il s'agit en réalité d'interruption du traitement par anti-PD1. Ils sont détaillés ci-dessous :

- un patient sous nivolumab a vu son traitement interrompu en raison d'une progression de la maladie. Il a reçu 10 cures de dacarbazine avant que le nivolumab ne soit réintroduit. Le délai entre la dernière cure de nivolumab administrée et la reprise de celui-ci était de 9 mois. Le traitement a depuis été arrêté après l'administration de 7 cures, suite à la volonté du patient.

- après 15 cures de nivolumab, un patient a présenté une progression de la maladie entraînant l'arrêt du traitement. Il a reçu en ligne suivante du vémurafénib pendant 5 mois. En raison du risque d'échappement à une monothérapie sur le long terme par vémurafénib, il a été validé en RCP la reprise du nivolumab. Le patient est toujours actuellement en cours de traitement.

- une patiente a présenté une toxicité pulmonaire sous pembrolizumab (suspicion de pneumopathie interstitielle). Le traitement a été interrompu pendant 4,5 mois avant une reprise. 7 cures ont été administrées, avant qu'une récurrence de la pneumopathie entraîne l'arrêt définitif du nivolumab.

- un report de 4 mois entre 2 cures de pembrolizumab a eu lieu chez une patiente en raison d'une suspicion de sarcoïdose. Devant l'amélioration des symptômes, le traitement a repris. Depuis, cette patiente a reçu 10 cures et est toujours en cours de traitement.

### 3.4 Etude de la population à l'arrêt du traitement par anti-PD1

#### 3.4.1 Caractéristiques de la population à l'arrêt

Tableau 6 : caractéristiques de la population à l'arrêt des traitements par nivolumab et pembrolizumab dans le mélanome

	NIVOLUMAB		PEMBROLIZUMAB	
	N = 29	%	N = 39	%
<b>SEXE</b>				
Homme	17	59%	17	44%
Femme	12	41%	22	56%
<b>AGE (années)</b>				
Moyenne	69,8 ± 5,1 ans		66,7 ± 4,7 ans	
Médiane	69 [33 ; 93]		69 [29 ; 88]	
Homme (moyenne)	67,2 ± 6,6 ans		70,7 ± 6,7 ans	
Femme (moyenne)	73,6 ± 7,9 ans		63,7 ± 6,3 ans	
<b>DUREE TOTALE DU TRAITEMENT (semaines)</b>				
Moyenne	20 ± 7,2		35 ± 10,3	
Médiane	14 [2 ; 80]		21 [3 ; 130]	
<b>NOMBRE DE CURES</b>				
Moyenne	10 ± 3,5		11 ± 3	
Médiane	7 [1 ; 40]		7 [1 ; 39]	

Respectivement 49% et 59% des patients ayant débuté un traitement par nivolumab et pembrolizumab l'ont arrêté. Le nombre de patient étudié est de n=29 pour le nivolumab, car chez 2 des patients inclus, le motif d'arrêt n'est pas justifié en raison d'une perte de vue depuis plus d'un an. De même pour le pembrolizumab, 3 patients n'ont pas été pris en compte dans l'analyse de la population à l'arrêt du traitement pour la même raison que le nivolumab. Ainsi, n=39 pour la cohorte de pembrolizumab.

Le différentiel des doses à l'instauration et à l'arrêt du traitement par anti-PD1 a été calculé pour chaque patient : pour respectivement 52% (n=15, nivolumab) et 46% (n=18, pembrolizumab), la dose initiale n'a pas été modifiée, le poids du patient est donc resté stable. Il n'y a pas eu d'adaptation posologique réalisée, suite à un évènement indésirable



par exemple. Les variations de doses (augmentation ou diminution) sont donc directement liées aux variations de poids. Pour le nivolumab, 28% des patients (n=8) ont eu une diminution de dose allant de 3 à 27 mg, la médiane étant de 10,5 mg. 20% des patients (n=6) ont eu une augmentation de dose allant de 3 à 70 mg, avec une médiane à 9 mg. Pour le pembrolizumab, 39% des patients (n=15) ont eu une diminution de dose allant de 5 à 35 mg, avec une médiane à 10 mg. 15% des patients (n=6) ont eu une augmentation de dose allant de 5 à 20 mg, la médiane étant de 7,5 mg. Il n'y a pas de différence significative dans la diminution (p=0,50) ou dans l'augmentation (p=0,81) des doses entre le nivolumab et le pembrolizumab.

La durée de traitement (moyenne et médiane) et le nombre de cures ont été calculés pour les patients dont le traitement était arrêté à la fin de l'étude. La durée totale du traitement est en principe le double du nombre de cures administrées pour le nivolumab, et le triple pour le pembrolizumab. La durée médiane de traitement était de 14 semaines pour le nivolumab et de 21 semaines pour le pembrolizumab. L'analyse de la durée médiane de traitement en fonction de différents sous-groupes de population est présentée dans le tableau suivant.

**Tableau 7** : durée médiane de traitement par anti-PD1 selon différents sous-groupes de population dans le mélanome

	<b>NIVOLUMAB</b> Durée médiane (semaines)	<b>PEMBROLIZUMAB</b> Durée médiane (semaines)
<b>SEXE</b>		
Homme	15	26
Femme	13	19,5
<b>AGE</b>		
<65 ans	23	16
65 ≤ n ≤ 75ans	13	21
>75 ans	15	46
<b>LIGNE DE TRAITEMENT</b>		
1 <sup>ère</sup>	16	26,5
2 <sup>ème</sup>	10	24,5
3 <sup>ème</sup>	13	41,5
4 <sup>ème</sup>	4	12
5 <sup>ème</sup>	33	55,5

La durée médiane de traitement est supérieure chez les hommes quel que soit l'anti-PD1 utilisé. Chez les patients de moins de 65 ans, la durée médiane est nettement supérieure pour le nivolumab. En revanche pour le pembrolizumab, ce sont chez les patients âgés de plus de 75 ans qu'elle est largement supérieure. La ligne de traitement semble avoir une influence sur la durée médiane de traitement : des différences importantes sont observées, notamment lorsque le nivolumab et le pembrolizumab interviennent en 5<sup>ème</sup> ligne de traitement.

### 3.4.2 Analyse des causes d'arrêt

Tableau 8 : détail des causes d'arrêt des traitements par nivolumab et pembrolizumab dans le mélanome

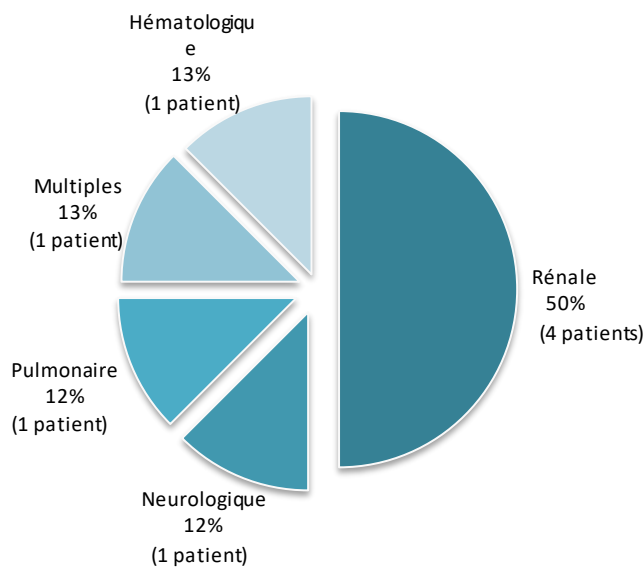
	NIVOLUMAB		PEMBROLIZUMAB	
	n=29	%	n=39	%
<b>Progression</b>	10	35%	20	51%
<b>Toxicité</b>	8	28%	10	26%
<b>Décès</b>	9	31%	4	10%
<b>Prise en charge palliative</b>	0	0%	3	8%
<b>Stabilisation</b>	1	3%	2	5%
<b>Souhait du patient</b>	1	3%	0	0%

La cause d'arrêt la plus fréquente est la progression. Elle est évaluée par imagerie, soit par scanner, soit par PET-scan. Les résultats sont comparés au scanner précédent le début du traitement, puis au dernier scanner réalisé. L'évaluation se réalise en pratique toutes les 8 semaines (toutes les 4 injections) pour le nivolumab et toutes les 12 semaines (toutes les 4 injections) pour le pembrolizumab. Le décès du patient au cours du traitement représente un taux non négligeable d'arrêt (31% sous nivolumab et 10% sous pembrolizumab).

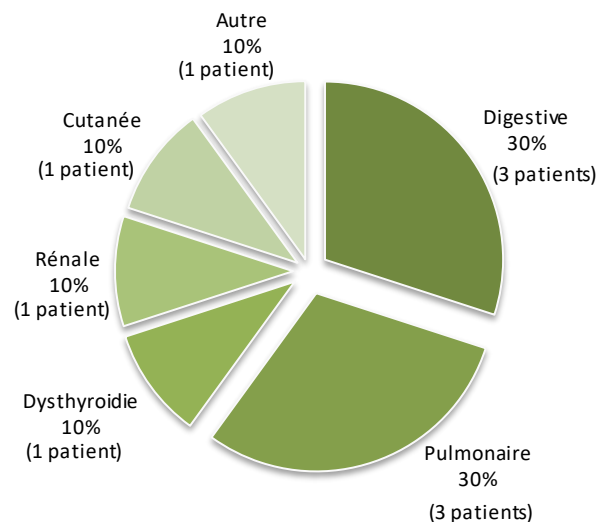
Pour 3 patients, l'arrêt du traitement par anti-PD1 a été décidé en RCP en raison de la stabilité de la maladie. Le premier patient traité par nivolumab, après 40 cures, une

réponse complète au scanner et 2 bilans consécutifs normaux, a vu son traitement interrompu, avec un suivi à 2 mois. Actuellement, à 4 mois de l'arrêt, ce patient est toujours en vie et avec une réponse complète de la maladie. Le second patient, sous pembrolizumab, a d'abord eu un espacement de ses cures devant la bonne réponse observée, à raison d'une cure par mois (au lieu d'une cure toutes les 3 semaines) pendant 10 mois, avant qu'il soit décidé d'arrêter le pembrolizumab suite à 3 scanners consécutifs non évolutifs. A 6 mois de l'arrêt, le patient est toujours en vie, avec une réponse complète de la maladie. Le troisième patient a vu son traitement arrêté suite à une stabilisation et un bilan d'extension normal, après avoir reçu 28 cures de pembrolizumab. 3 mois après l'arrêt, il a été découvert des lésions cérébrales sur un lymphome B à grandes cellules, actuellement en cours de prise en charge.

Les toxicités dues aux anti-PD1 sont une raison majeure d'arrêt de traitement (28%). Elles sont détaillées ci-dessous (figures 17 et 18) :



**Figure 17 : détail des toxicités ayant entraîné l'arrêt du nivolumab dans le mélanome**



**Figure 18 : détail des toxicités ayant entraîné l'arrêt du pembrolizumab dans le mélanome**

4 patients ont été atteints d'une néphropathie interstitielle sous nivolumab *versus* 1 seul sous pembrolizumab. 4 patients au total ont déclenché une pneumopathie interstitielle (1 sous nivolumab et 3 sous pembrolizumab) qui a entraîné l'arrêt du traitement. Une atteinte digestive (colite auto-immune, diarrhées) a été la cause d'arrêt chez 2 patients sous pembrolizumab, tandis que l'atteinte cutanée (prurit ayant entraîné une détérioration majeure de la qualité de vie) a entraîné l'arrêt du pembrolizumab chez 1 patient.

La toxicité neurologique retrouvée chez 1 patient sous nivolumab était caractérisée par une neuropathie des 4 membres. Un patient a déclenché de multiples toxicités dès sa deuxième cure de nivolumab : troubles neurologiques avec diplopie, céphalées, troubles sphinctériens ; qui ont conduits à son décès. Une toxicité hématologique a été la cause d'arrêt du nivolumab chez une patiente chez qui est apparue dès la première cure une thrombopénie, qui a été aggravée après la seconde cure. La déclaration de pharmacovigilance a conclu à une possible thrombopénie auto-immune sous nivolumab, avec 1 cas déjà rapporté dans la base nationale. L'évolution a été favorable à l'arrêt du nivolumab. Enfin, 1 patient sous pembrolizumab a interrompu son traitement en raison d'une aggravation de sa sarcoïdose sous-jacente décompensée sous immunothérapie.

### 3.4.3 Arrêts précoces

Les arrêts précoces de traitement par anti-PD1, c'est-à-dire des durées de traitement inférieures à 8 semaines pour le nivolumab et 12 semaines pour le pembrolizumab (soit 4 cures en moyenne) ont été analysés dans le tableau suivant.

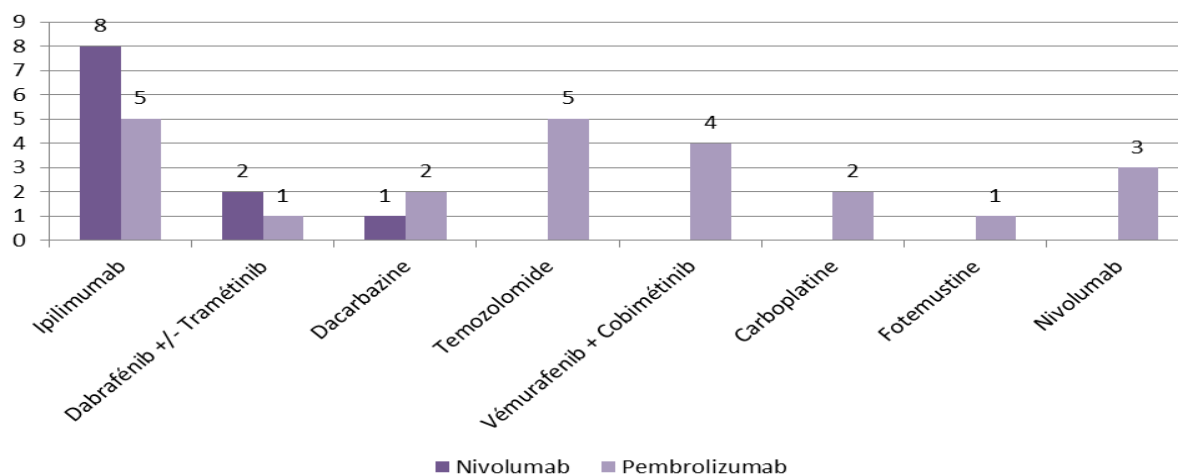
Tableau 9 : analyse de la population dans les arrêts précoces de nivolumab et pembrolizumab dans le mélanome

	NIVOLUMAB	PEMBROLIZUMAB
<b>PATIENTS CONCERNES</b>	10 (34,5%)	12 (30,8%)
<b>SEXE</b>		
<b>Homme</b>	6 (60%)	6 (50%)
<b>Femme</b>	4 (40%)	6 (50%)
<b>AGE (année)</b>		
<b>Moyenne</b>	74 ± 8,4 ans	64 ± 7,8 ans
<b>Médiane</b>	71 [62 ; 84]	71,5 [29 ; 83]
<b>MOTIF DE L'ARRET</b>		
<b>Toxicité</b>	4 (40%)	2 (17%)
<b>Progression</b>	1 (10%)	6 (50%)
<b>Décès</b>	5 (50%)	1 (8%)
<b>Prise en charge palliative</b>	0	3 (25%)
<b>LIGNE DE TRAITEMENT</b>		
<b>1<sup>ère</sup></b>	4 (40%)	2 (17%)
<b>2<sup>ème</sup></b>	3 (30%)	4 (33%)
<b>3<sup>ème</sup></b>	1 (10%)	2 (17%)
<b>4<sup>ème</sup></b>	2 (20%)	4 (33%)

Les différences observées entre nivolumab et pembrolizumab sont non significatives ( $p > 0,05$ ). Cependant, le motif de l'arrêt diffère selon la molécule utilisée. Il est intéressant de noter que les 6 patients sous pembrolizumab pour lesquels le motif d'arrêt est la progression de la maladie ont vu leur traitement initié lorsque la molécule était sous ATU.

### 3.4.4 Ligne de traitement postérieure

38% des patients (n=11/29) sous nivolumab et 59% des patients (n=23/39) sous pembrolizumab ont reçu une ligne de traitement supplémentaire après l'échec de l'anti-PD1. Le détail de la ligne suivante est présenté dans la figure suivante :



**Figure 19 : détail des traitements postérieurs à l'arrêt du nivolumab et du pembrolizumab**

Parmi les patients ayant poursuivi leur prise en charge sous ipilimumab, il s'agissait majoritairement de leur seconde ligne de traitement. Seul 1 patient traité par pembrolizumab en 3<sup>ème</sup> ligne, et déjà traité en seconde ligne par l'ipilimumab, a repris ce traitement qui avait été interrompu en raison d'une progression des métastases. 3 patients sont passés sous nivolumab après avoir déclenché une toxicité entraînant l'arrêt du pembrolizumab. Parmi eux, 2 ont rapidement arrêté le traitement (après 1 et 7 cures) après avoir eu une rechute de la toxicité déjà à l'origine de l'arrêt du pembrolizumab (une néphropathie interstitielle et une pneumopathie interstitielle). Le troisième patient est toujours actuellement traité par nivolumab. Après 13 cures, le prurit invalidant pour lequel le pembrolizumab avait été suspendu n'est pas réapparu sous nivolumab.

### 3.5 Suivi et analyse des toxicités – Evaluation de la tolérance des anti-PD1

#### 3.5.1 Analyse des toxicités

Sous nivolumab, 48 patients, soit 81%, ont déclaré au moins une toxicité. Le nombre médian de toxicités par patient est de 3. Sous pembrolizumab, ils sont 55 patients, soit 83%. La médiane du nombre de toxicités observées par patient est également de 3. Un total de 321 évènements indésirables a été relevé chez les patients suivis en oncodermatologie pour un mélanome avancé. L'ensemble des effets indésirables observés, tous grades confondus, et leurs fréquences, sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 10 : ensemble des toxicités observées sous nivolumab et pembrolizumab

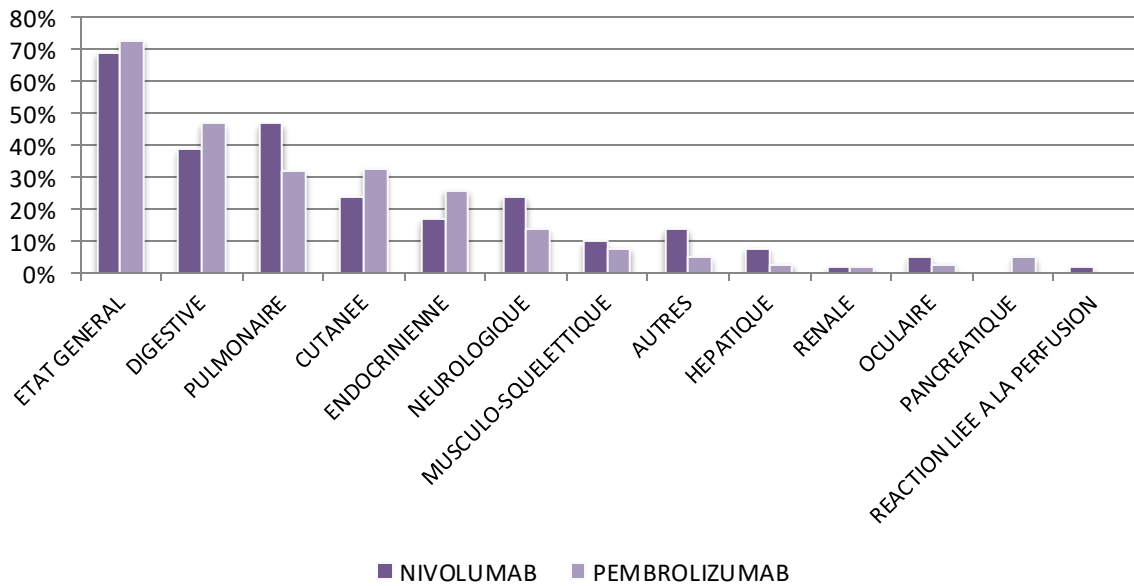
TOXICITE	NIVOLUMAB		PEMBROLIZUMAB	
	Nombre de cas observés (n)	Fréquence (%)	Nombre de cas observés (n)	Fréquence(%)
<b><u>CUTANEE</u></b>	<b><u>14</u></b>	<b><u>8,9%</u></b>	<b><u>22</u></b>	<b><u>13,4%</u></b>
Prurit	5	3.3%	3	1.8%
Psoriasis	1	0.6%	0	0%
Vitiligo	2	1.3%	3	1.8%
Rash/Eczéma	3	1.9%	15	9.2%
Pemphigoïde bulleuse	1	0.6%	1	0.6%
Alopécie	1	0.6%	0	0%
Poussée herpétique	1	0.6%	0	0%
<b><u>DIGESTIVE</u></b>	<b><u>23</u></b>	<b><u>14,7%</u></b>	<b><u>31</u></b>	<b><u>18,9%</u></b>
Nausées/vomissements	4	2.6%	8	4.9%
Diarrhées	13	8.3%	18	11%
Douleurs abdominales	3	1.9%	1	0.6%
Douleurs épigastriques	3	1.9%	1	0.6%
Colite auto-immune	0	0%	3	1.8%
<b><u>HEPATIQUE</u></b>	<b><u>5</u></b>	<b><u>3,2%</u></b>	<b><u>2</u></b>	<b><u>1,2%</u></b>
Cytolyse	4	2.6%	2	1.2%
Cholestase	1	0.6%	0	0%
<b><u>PULMONAIRE</u></b>	<b><u>28</u></b>	<b><u>17,8%</u></b>	<b><u>21</u></b>	<b><u>12,9%</u></b>
Toux	13	8.3%	11	6.8%
Dyspnée	6	3.8%	2	1.2%
Symptômes rhinopharyngite	6	3.8%	1	0.6%
Bronchite	2	1.3%	2	1.2%
Pneumopathie	1	0.6%	5	3.1%

<b><u>ENDOCRINIENNE</u></b>	<b><u>10</u></b>	<b><u>6,4%</u></b>	<b><u>17</u></b>	<b><u>10,4%</u></b>
Hypothyroïdie auto-immune	4	2.6%	8	4.9%
Hyperthyroïdie auto-immune	4	2.6%	3	1.8%
Hypophysite auto-immune	1	0.6%	5	3.1%
Déséquilibre diabète	1	0.6%	1	0.6%
<b><u>GENERALE</u></b>	<b><u>41</u></b>	<b><u>26,3%</u></b>	<b><u>48</u></b>	<b><u>29,4%</u></b>
Asthénie	34	21.8%	37	22.7%
Anorexie	4	2.6%	8	4.9%
Fièvre	2	1.3%	0	0%
Douleurs thoraciques	1	0.6%	3	1.8%
<b><u>MUSCULO-SQUELETTIQUE</u></b>	<b><u>6</u></b>	<b><u>3,8%</u></b>	<b><u>5</u></b>	<b><u>3%</u></b>
Arthralgies	3	1.9%	3	1.8%
Myalgies	2	1.3%	1	0.6%
Crampes	1	0.6%	1	0.6%
<b><u>NEUROLOGIQUE</u></b>	<b><u>14</u></b>	<b><u>8,8%</u></b>	<b><u>9</u></b>	<b><u>5,4%</u></b>
Vertiges	6	3.8%	4	2.4%
Neuropathies	1	0.6%	0	0%
Céphalées/Migraines	3	1.9%	3	1.8%
Syndrome confusionnel	0	0%	1	0.6%
Paralysie faciale	1	0.6%	0	0%
Diplopie	2	1.3%	0	0%
Crise comitiale	1	0.6%	1	0.6%
<b><u>RENALE</u></b>				
Néphropathie interstitielle	4	2.6%	1	0.6%
<b><u>OPHTALMOLOGIQUE</u></b>	<b><u>3</u></b>	<b><u>1,9%</u></b>	<b><u>2</u></b>	<b><u>1,2%</u></b>
Conjonctivite	2	1.3%	0	0%
Irritation	1	0.6%	1	0.6%
Uvéite auto-immune	0	0%	1	0.6%
<b><u>PANCREATIQUE</u></b>				
Pancréatite auto-immune	0	0%	3	1.8%
<b><u>AUTRES</u></b>	<b><u>8</u></b>	<b><u>5%</u></b>	<b><u>3</u></b>	<b><u>1,8%</u></b>
Thrombopénie auto-immune	1	0.6%	0	0%
Gynécomastie	1	0.6%	0	0%
OMI	6	3.8%	0	0%
Méningite aseptique	0	0%	1	0.6%
Flush facial	0	0%	1	0.6%
Thrombose veineuse superficielle	0	0%	1	0.6%
<b><u>REACTION A LA PERFUSION</u></b>	<b><u>1</u></b>	<b><u>0,6%</u></b>	<b><u>0</u></b>	<b><u>0%</u></b>
	<b>157</b>		<b>164</b>	

L'évènement indésirable « réaction à la perfusion » rapporté a eu lieu lors de la 5<sup>ème</sup> cure de nivolumab. Il est décrit comme étant des douleurs thoraciques apparues au cours de la perfusion. Il n'y a pas eu de conséquences suite à cet épisode en dehors de l'interruption de la perfusion. La patiente n'a alors reçu que la moitié de sa dose. Cet évènement ne s'est pas reproduit lors des cures suivantes et le débit de la perfusion a été réduit.

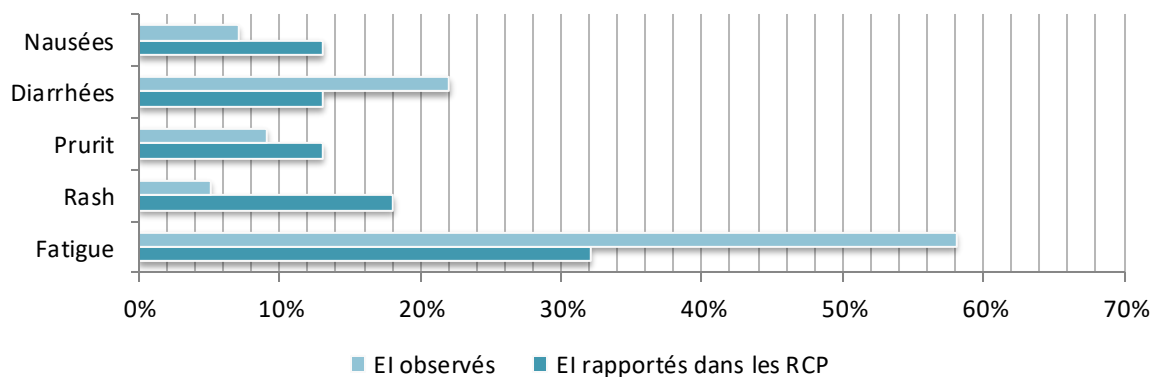


La proportion de patients ayant présenté ces différents types de toxicités, toutes cohortes confondues, est représentée dans la figure 20 :

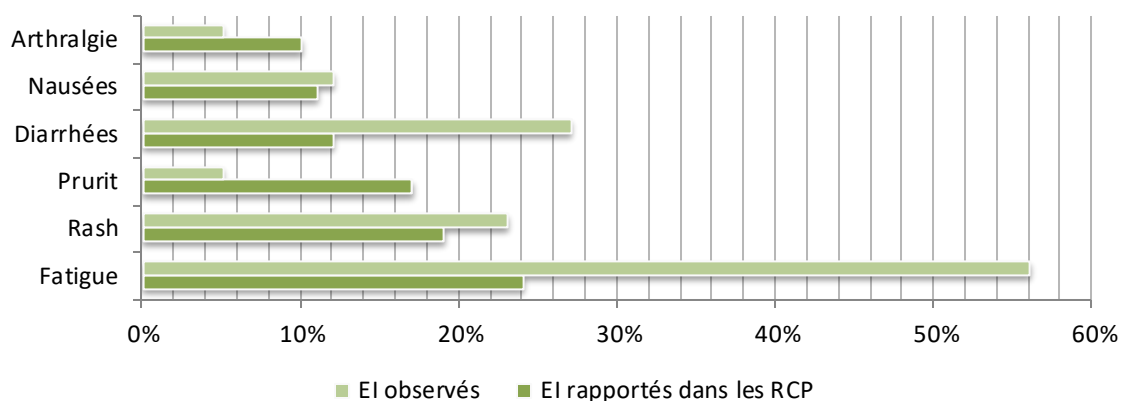


**Figure 20 : fréquence des toxicités observées sous nivolumab et pembrolizumab dans le mélanome**

La proportion des effets indésirables observés dans cette étude a été comparée aux effets indésirables les plus fréquents (c'est-à-dire décrits chez plus de 10% des patients) rapportés dans les RCP des 2 anti-PD1. Les résultats sont présentés dans les figures suivantes.



**Figure 21 : comparaison des effets indésirables les plus fréquents décrits dans les RCP du nivolumab à ceux observés dans notre étude**



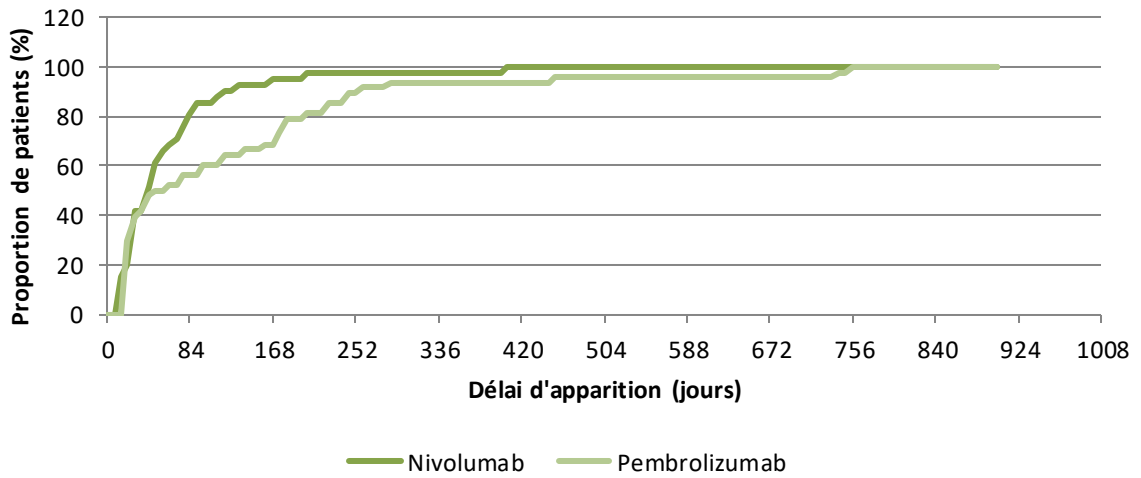
**Figure 22 : comparaison des effets indésirables les plus fréquents décrits dans les RCP du pembrolizumab à ceux observés dans notre étude**

Parmi les nombreux effets indésirables rapportés dans cette étude, la majorité sont de faible grade. Cependant, ils nécessitent une prise en charge avec parfois l’instauration d’un traitement au long cours (dermocorticoïdes dans le traitement du prurit, hormones thyroïdiennes dans le traitement des déséquilibres endocriniens, traitement symptomatique dans les diarrhées) ou d’exams supplémentaires (coloscopie, radiographie).

### **3.5.2 Cinétique d’apparition des toxicités**

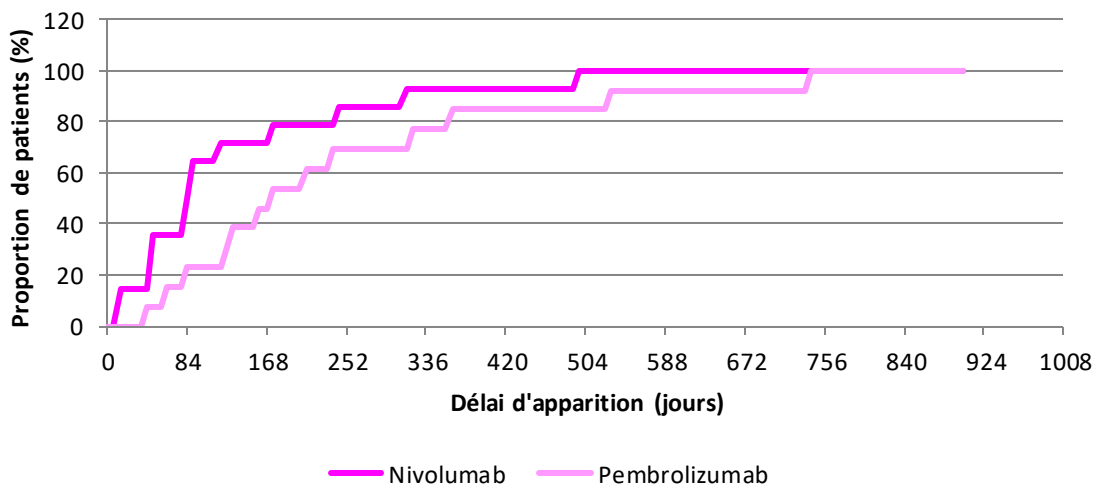
Le délai d’apparition des principales toxicités retrouvées est représenté à travers les figures suivantes (23, 24, 25, 26, 27, 28 et 29). Elles comparent pour un même type de toxicité la cinétique d’apparition entre le nivolumab et le pembrolizumab.

## Toxicités générales



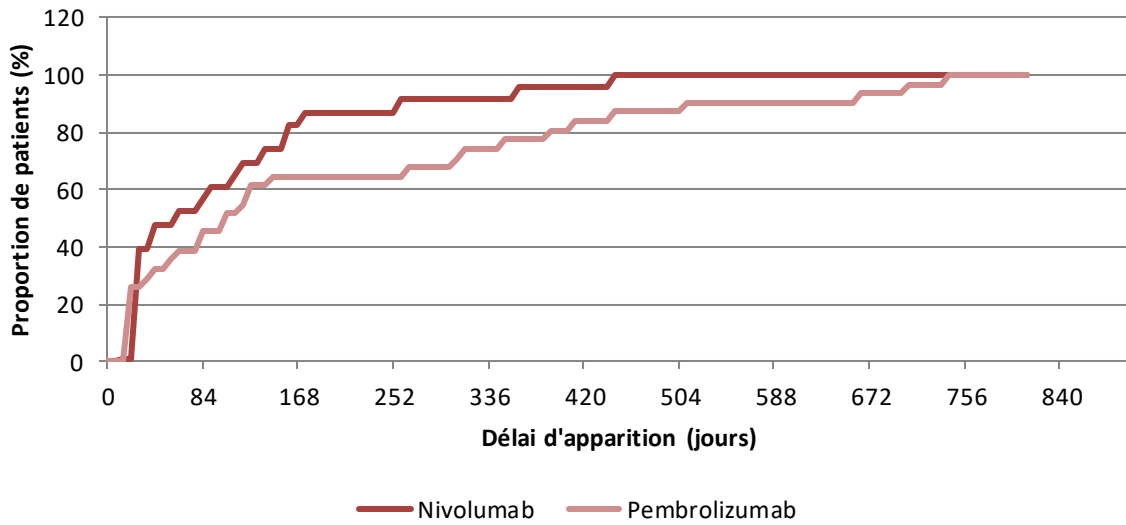
**Figure 23 : cinétique d'apparition des toxicités générales dans le mélanome**

## Toxicités cutanées



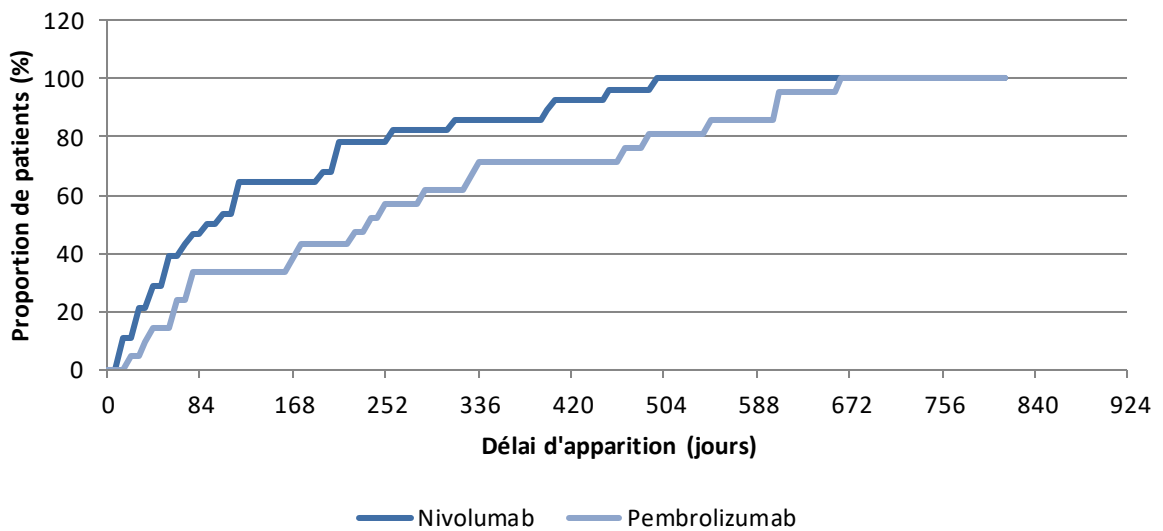
**Figure 24 : cinétique d'apparition des toxicités cutanées dans le mélanome**

## Toxicités digestives



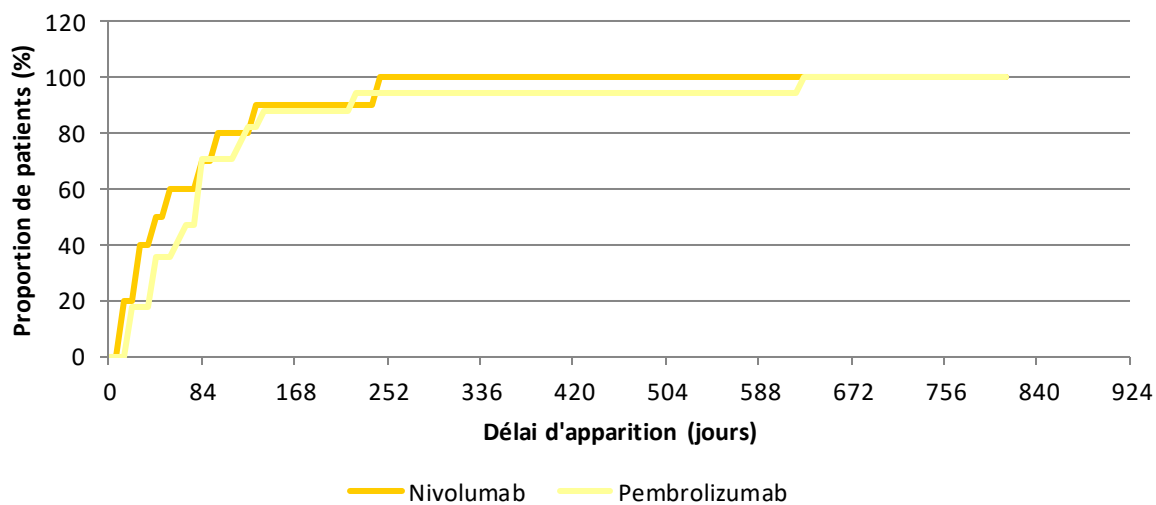
**Figure 25 : cinétique d'apparition des toxicités digestives dans le mélanome**

## Toxicités pulmonaires



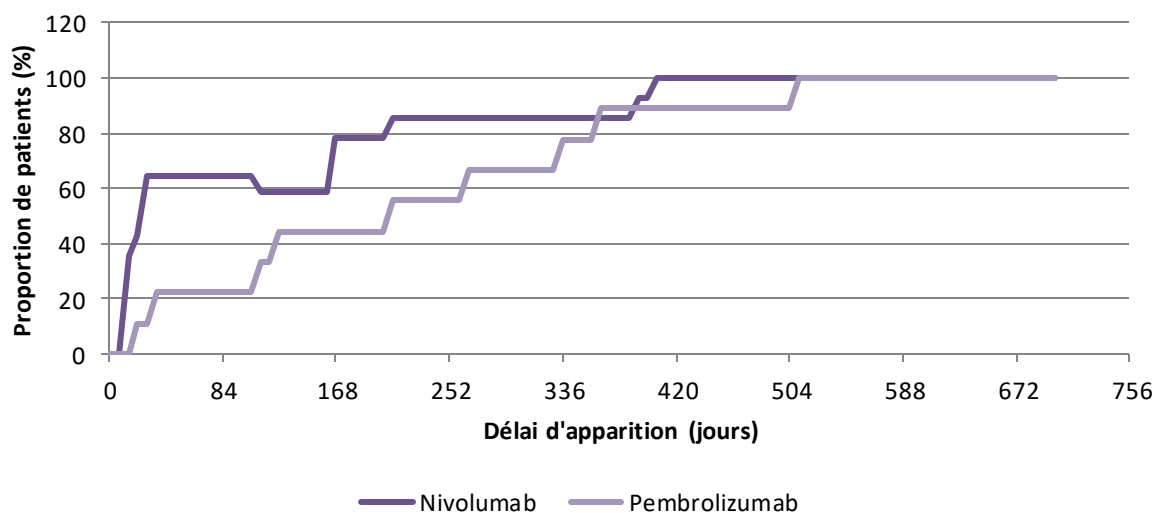
**Figure 26 : cinétique d'apparition des toxicités pulmonaires dans le mélanome**

## Toxicités endocriniennes



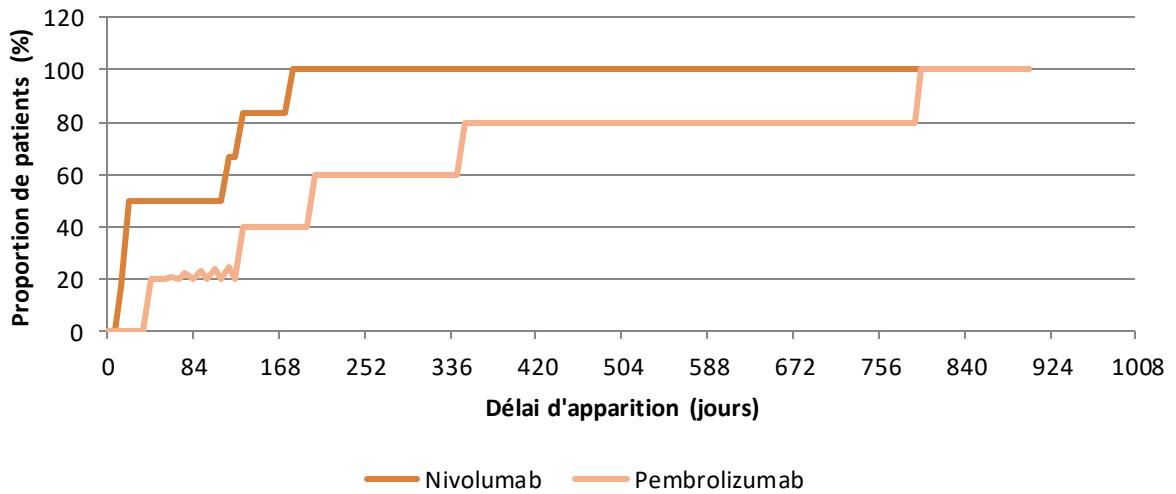
**Figure 27 : cinétique d'apparition des toxicités endocriniennes dans le mélanome**

## Toxicités neurologiques



**Figure 28 : cinétique d'apparition des toxicités neurologiques dans le mélanome**

## Toxicités musculo-squelettiques



**Figure 29 : cinétique d'apparition des toxicités musculo-squelettiques dans le mélanome**

On observe que les toxicités chez les patients sous pembrolizumab apparaissent plus tardivement que chez les patients traités par nivolumab. Cela se vérifie notamment pour les toxicités cutanées et pulmonaires où 50% des patients ayant déclenché une toxicité sous nivolumab l'ont fait dans les 3 premiers mois, tandis qu'il faut en moyenne 6 mois (toxicité cutanée) et 8,5 mois (toxicité pulmonaire) pour les patients sous pembrolizumab.

### **3.5.3 Prise en charge et évolution des patients ayant présentés une toxicité grave sous anti-PD1**

Les toxicités graves ont été définies comme ayant nécessité une hospitalisation, un arrêt temporaire ou définitif du traitement par anti-PD1. En effet, les grades de toxicités étant trop peu souvent renseignés dans le dossier médical informatisé, ils n'auraient pas permis une exploitation correcte de l'ensemble des données.

**Tableau 11** : description des toxicités graves observées sous nivolumab dans le mélanome

	<b>NATURE DE LA TOXICITE</b>	<b>NOMBRE DE CURES RECUES</b>	<b>NECESSITE D'UN TRAITEMENT</b>	<b>CONSEQUENCE</b>	<b>EVOLUTION</b>
<b>Patient 1</b>	Douleurs thoraciques et dyspnée	6	Symptomatique	Hospitalisation	Décès
<b>Patient 2</b>	Douleurs épigastriques et abdominales	9	Antibiothérapie	Hospitalisation Arrêt définitif du nivolumab	Inconnue (perdu de vue)
<b>Patient 3</b>	Rechute d'une pneumopathie interstitielle sous pembrolizumab	7	Corticothérapie	Arrêt définitif du nivolumab	Amélioration rapide à l'arrêt Poursuite de la corticothérapie
<b>Patient 4</b>	Neuropathies périphériques Arthralgies Myalgies	2	Non	Arrêt définitif du nivolumab	Suivi neurologique : pas d'amélioration des neuropathies malgré l'arrêt du nivolumab
<b>Patient 5</b>	Néphropathie interstitielle	21	Corticothérapie	Arrêt définitif du nivolumab	Inconnue (soins de confort)
<b>Patient 6</b>	Néphropathie interstitielle	14	Corticothérapie	Arrêt définitif	Récupération partielle de la fonction rénale à 2 mois de l'arrêt. Poursuite de la CTC
<b>Patient 7</b>	Néphropathie interstitielle	2	Corticothérapie	Arrêt définitif	Récupération totale de la fonction rénale Poursuite de la CTC
<b>Patient 8</b>	Néphropathie interstitielle	8	Corticothérapie	Arrêt définitif	Décès
<b>Patient 9</b>	OMI	2	Non	Hospitalisation	Décès
<b>Patient 10</b>	Trombopénie auto-immune	2	Transfusions plaquettaires	Arrêt définitif	Décès

Tableau 12 : description des toxicités graves observées sous pembrolizumab dans le mélanome

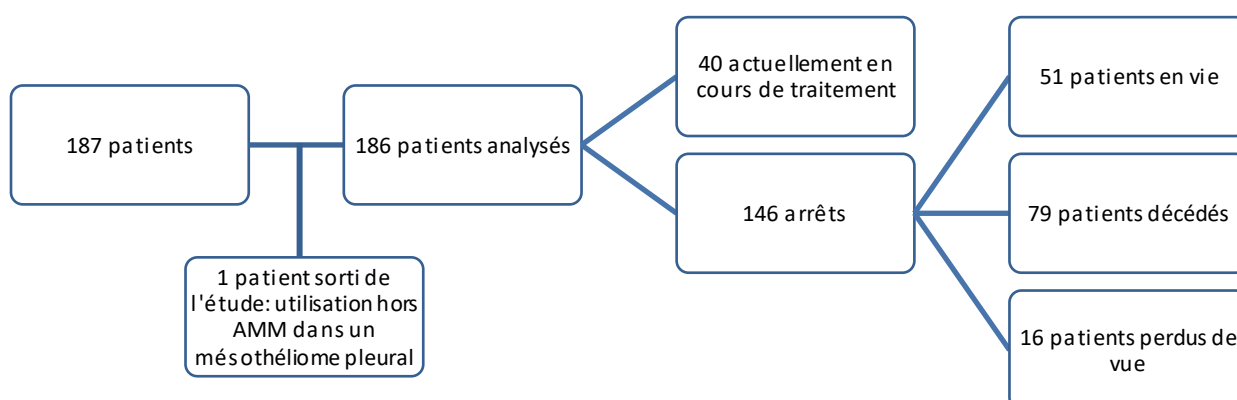
	NATURE DE LA TOXICITE	NOMBRE DE CURES RECUES	NECESSITE D'UN TRAITEMENT	CONSEQUENCE	EVOLUTION
<b>Patient 1</b>	Dyspnée	8	Symptomatique	Arrêt temporaire (2 mois)	Favorable
	Prurit	13	Corticothérapie	Arrêt définitif du pembrolizumab	Switch vers nivolumab
<b>Patient 2</b>	Colite et pancréatite auto-immunes	2	Corticothérapie	Arrêt définitif	Amélioration Poursuite de la CTC à 3 mois
<b>Patient 3</b>	Colite auto-immune	1	Corticothérapie	Arrêt définitif du pembrolizumab	Amélioration Poursuite de la CTC à 3 mois
<b>Patient 4</b>	Diarrhées	14	Symptomatique	Arrêt définitif du pembrolizumab	Discrète amélioration à l'arrêt du pembrolizumab
<b>Patient 5</b>	Pneumopathie interstitielle	28	Corticothérapie	Arrêt définitif du pembrolizumab	Amélioration et passage sous nivolumab sous couvert de la poursuite de la corticothérapie
<b>Patient 6</b>	Pneumopathie interstitielle	15	Non	Arrêt définitif du pembrolizumab	Inconnue (perdu de vue)
<b>Patient 7</b>	Décompensation cardiaque sur pneumopathie	22	Antibiothérapie	Hospitalisation	Reprise du pembrolizumab Dyspnée de stade III sous O <sub>2</sub>
<b>Patient 8</b>	Pneumopathie interstitielle	13	Non	Arrêt définitif du pembrolizumab	Aggravation, épanchement pleural conduisant au décès
<b>Patient 9</b>	Pneumopathie interstitielle	13	Non	Arrêt temporaire (4,5 mois)	Amélioration spontanée des symptômes Reprise du pembrolizumab
<b>Patient 10</b>	Déséquilibre insuffisance surrénalienne	2	Corticothérapie	Hospitalisation	Stabilisé Poursuite du pembrolizumab
<b>Patient 11</b>	Hyperthyroïdie auto-immune	1	Hormones thyroïdiennes	Arrêt définitif du pembrolizumab	Stabilisé
<b>Patient 12</b>	Syndrome confusionnel	7	Non	Hospitalisation	Majoration des troubles
<b>Patient 13</b>	Crise comitiale	6	Antiépileptiques Corticothérapie	Hospitalisation	Favorable puis Décès
<b>Patient 14</b>	Néphropathie interstitielle	18	Non	Hospitalisation puis arrêt définitif du pembrolizumab	Récupération de la fonction rénale Switch par nivolumab
<b>Patient 15</b>	Suspicion de sarcoïdose auto-immune	9	Corticothérapie pendant 15 jours	Arrêt temporaire (4 mois)	Imputabilité du pembrolizumab non démontrée Reprise du pembrolizumab



## 4. Résultats en oncologie thoracique

Lors de notre période de recueil, seul le nivolumab était autorisé dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules, le pembrolizumab ayant récemment obtenu son AMM dans cette indication. Aucun patient traité pour un CBNPC au CHU de Rouen n'a donc pu bénéficier d'un traitement par pembrolizumab au cours de la période de recueil. Ainsi, l'analyse de la cohorte de patients atteints de CBNPC et traités par anti-PD1 ne concerne que le nivolumab.

### 4.1 Présentation de la population



**Figure 30 : statut des patients de la cohorte CBNPC à la fin de l'étude**

Au cours de la période étudiée, 187 patients ont reçu du nivolumab. Cependant, l'un d'entre eux a été exclu de l'étude en raison de l'utilisation en hors AMM du nivolumab. Il s'agit d'une patiente atteinte d'un mésothéliome pleural. Suite à une progression après une première ligne de chimiothérapie par sel de platines, pemetrexed et bevacizumab, et une maintenance par pemetrexed + bevacizumab, il a été validé en RCP en décembre

2016 la poursuite du traitement par nivolumab en hors AMM, compte tenu des résultats préliminaires encourageants de l'essai MAPS 2. Depuis, les résultats de cet essai ont été présentés et confirment notamment l'efficacité de l'immunothérapie par nivolumab dans le traitement du mésothéliome (91).

## 4.2 Etude de la population à l'instauration du traitement

### 4.2.1 Caractéristiques de la population à l'initiation

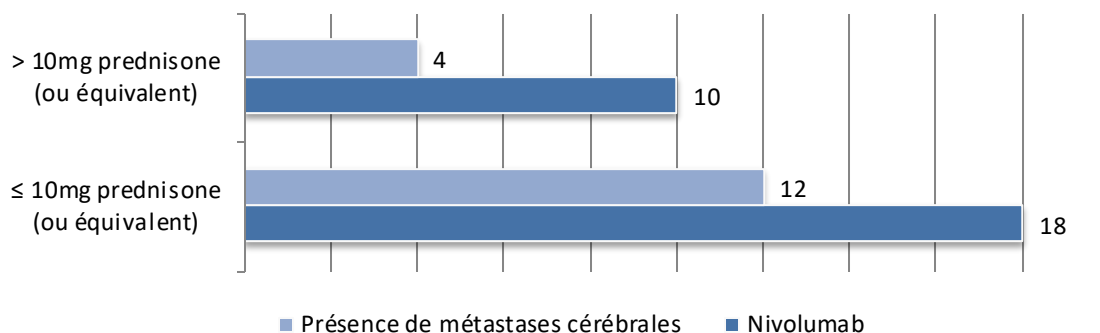
Tableau 13 : caractéristiques de la population à l'instauration du nivolumab dans le CBNPC

	NIVOLUMAB	
	N=186	%
<b>SEXE</b>		
Homme	128	69%
Femme	58	31%
<b>AGE</b>		
Moyenne	61,7 ± 1,4 ans	
Médiane	63 ans [36 ; 85]	
Homme (moyenne)	62,8 ± 1,7 ans	
Femme (moyenne)	59.3 ± 2,6 ans	
<65 ans	106	57%
65 ≤ n ≤ 75 ans	66	36%
>75ans	14	7%
<b>STADE OMS</b>		
0	29	16%
1	98	52%
2	16	9%
3	7	4%
4	1	1%
Non renseigné	35	18%
<b>HISTOLOGIE</b>		
Adénocarcinome	112	60%
Carcinome épidermoïde	55	30%
Carcinome indifférencié	19	10%

<b>STADE</b>		
IIB	1	0.5%
III	17	9%
IIIa	3	1.5%
IIIb	14	7%
IV	151	81%
<b>METASTASES CEREBRALES</b>		
Oui	55	30%
Non	131	70%
<b>LIGNE DE TRAITEMENT</b>		
1 <sup>ère</sup>	1	0.5%
2 <sup>ème</sup>	95	51%
3 <sup>ème</sup>	57	31%
4 <sup>ème</sup>	19	10%
5 <sup>ème</sup>	11	6%
6 <sup>ème</sup>	1	0.5%
7 <sup>ème</sup>	2	1%
<b>STATUT TABAGIQUE</b>		
Actif	66	35%
Sevré	98	53%
Non tabagique	9	5%
Inconnu	13	7%
<b>PRISE DE CORTICOIDES</b>		
Oui	28	15%
Non	158	85%

#### **4.2.2 Instauration sous corticoïdes**

15% des patients étaient sous corticoïdes à l'initiation du nivolumab. La dose journalière de prednisone ou équivalent ne devant pas excéder 10 mg, nous avons présenté dans la figure 31 la répartition des doses de corticoïdes à l'initiation, et en fonction de la présence de métastases cérébrales, ces dernières pouvant être un facteur important pour la prise ou non de corticoïdes.



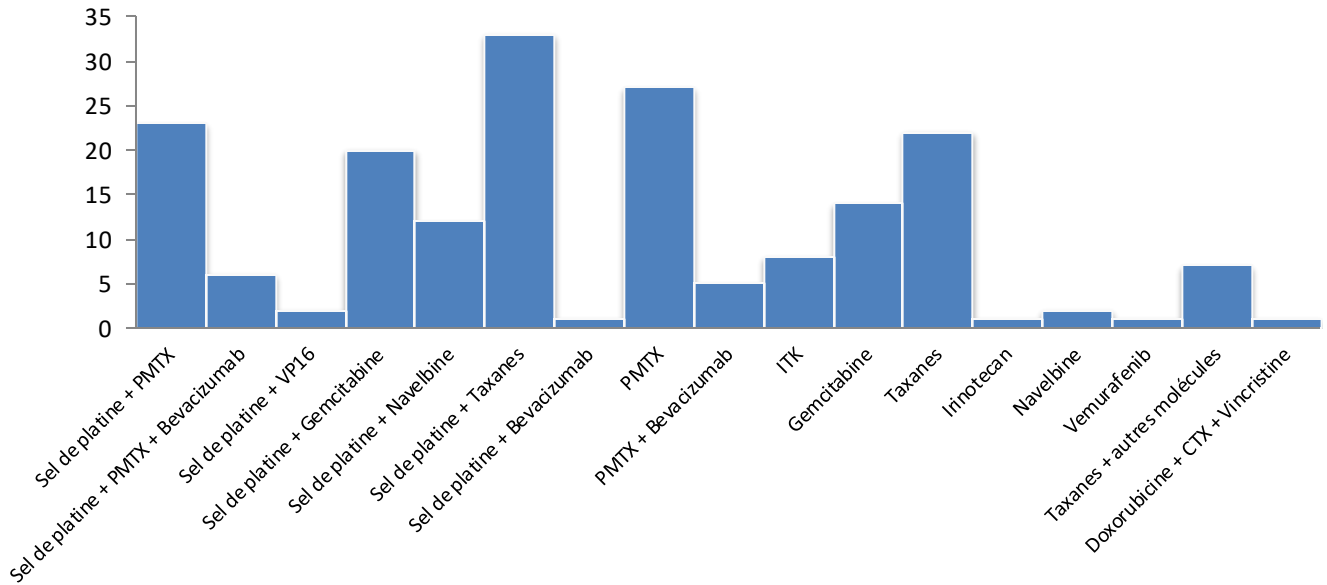
**Figure 31 : comparaison des doses de corticoïdes à l’instauration du nivolumab en fonction de la présence de métastases cérébrales dans le CBNPC**

10 patients ont une dose supérieure à 10 mg de prednisone à l’instauration du nivolumab (6 patients à 40 mg/j, 3 patients à 20 mg/j et 1 patient à 40 mg la veille de la cure). Parmi eux, 4 présentent des métastases cérébrales qui justifient la prise de corticoïdes à haute dose et pour lesquels une décroissance n’a pas été possible. En revanche pour les 6 autres patients, la raison de cette corticothérapie n’a pas été retrouvée. Il n’y a pas eu de décroissance des corticoïdes envisagée avant le début du traitement par nivolumab. Enfin, parmi les patients ayant une dose journalière inférieure à 10 mg, 67% sont concernés par la présence de métastases cérébrales.

#### **4.2.3 Ligne de traitement antérieure au nivolumab**

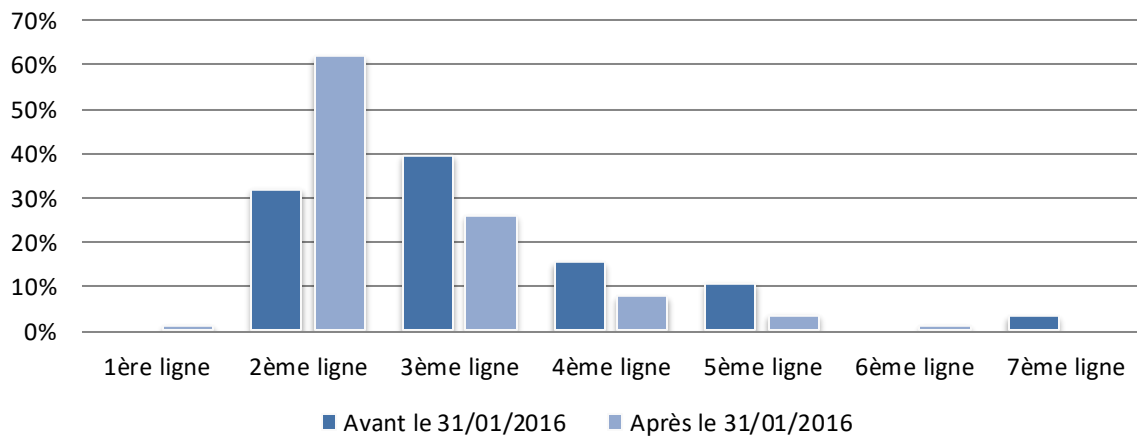
L’ensemble des patients de notre étude avaient déjà reçu au moins une ligne antérieure à base de sels de platine, en dehors d’un patient. Ce dernier a reçu le nivolumab en première ligne, compte tenu de l’histologie et du tableau infectieux orthopédique persistant. En effet, la masse pulmonaire a été découverte au cours de la prise en charge d’une infection de prothèse de genou à *Staphylocoque aureus*, nécessitant une amputation. C’est dans ce contexte de sepsis non contrôlé qu’une immunothérapie par nivolumab a été décidée.

Sur les 97 patients qui ont reçu un sel de platine associé à une autre molécule avant leur ligne de nivolumab, 72% étaient à leur première ligne de traitement.



**Figure 32 : ligne de traitement précédant le nivolumab dans le CBNPC**

Dans la figure ci-dessous est représentée la ligne de traitement du nivolumab avant et après le 31 janvier 2016. Cela correspond à 6 mois après l'obtention de l'AMM dans le CBNPC épidermoïde.



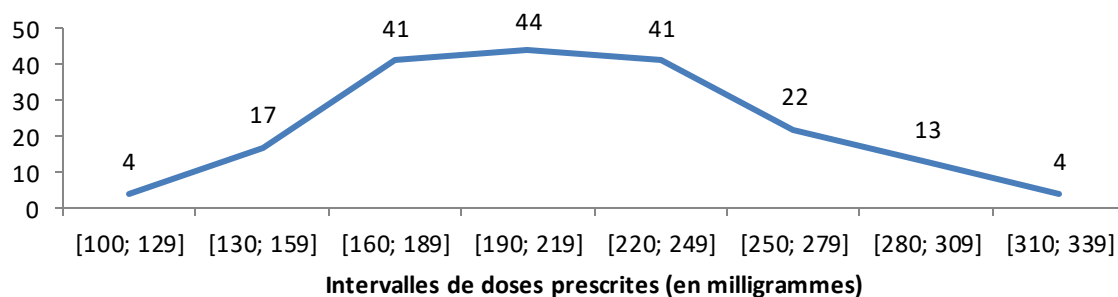
**Figure 33 : comparaison de la ligne de traitement du nivolumab avant et après le 31 janvier 2016**

66 patients ont bénéficié du nivolumab avant le 31 janvier 2016. A partir de cette période et jusqu'à mai 2017, date de fin de notre recueil, plus de 60% des instaurations sous nivolumab l'ont été chez des patients en seconde ligne de traitement.

#### 4.2.4 Analyse des doses prescrites

Le nivolumab est prescrit à la dose de 3 mg/Kg toutes les 2 semaines. La dose moyenne à l'initiation est de 213 mg, ce qui correspond à un poids moyen de 7Kg. La médiane observée est de 210 mg [105 ; 315].

Aucune adaptation posologique n'a été relevée. Le patient reçoit toujours 100% de la dose, les variations de doses étant liées à son poids.



**Figure 34 : répartition des doses de nivolumab à l'initiation dans le CBNPC**

### 4.3 Suivi des cures de nivolumab

#### 4.3.1 Analyse des cures

1522 cures ont été analysées chez 186 patients, à raison d'une administration toutes les 2 semaines en moyenne par patient. Actuellement, 40 patients sont en cours de traitement. Parmi eux, le nombre de cures administrées varie de 1 à 43 avec une médiane à 12. La durée de traitement varie alors de 4 semaines pour le dernier patient inclus en avril 2017, à 22 mois pour un patient qui a débuté l'immunothérapie par nivolumab en juillet 2015.

#### 4.3.2 Analyse des reports de cures

Seuls les reports de cures de plus de 7 jours ont été relevés dans cette analyse. Les décalages inférieurs à 1 semaine sont généralement dus aux variations de la programmation des hôpitaux de jour. Les résultats figurent dans le tableau 14.

Tableau 14 : analyse des reports de cures en pneumologie

<b>NIVOLUMAB</b>	
<b>NOMBRE DE REPORTS</b>	138
<b>JOURS DE DECALAGE</b>	
Moyenne	13 ± 4
Médiane	8 [7 ; 56]
<b>CAUSE</b>	
Toxicité/Èvènement indésirable	44 (32%)
Hospitalisation	19 (14%)
Scanner/RCP	26 (19%)
Espacement des cures	3 (2%)
Inconnue	42 (30%)
Non médicale	4 (3%)

Les reports de cure de 7 jours ou plus représentent 9% des cures. La première cause est l'apparition d'un évènement indésirable, mais pour de nombreux reports, la raison n'a pas été retrouvée dans l'analyse des dossiers médicaux. 45% des reports interviennent pendant les 4 premiers mois de traitement. Les hospitalisations correspondent à des complications liées à la maladie ou à des chirurgies, séances de radiothérapies programmées. 19% des reports résultent de l'attente des résultats d'un scanner d'évaluation ou de la validation de la prise en charge en RCP. Enfin, 3 patients ont vu leurs cures espacées de façon volontaire, à raison d'une injection par mois.

Six patients ont présenté un décalage supérieur à 2 mois entre 2 cures. Ces derniers n'ont pas été comptabilisés dans le tableau 14 et sont détaillés ci-dessous :

- deux patients en raison d'une toxicité au nivolumab ont vu leur traitement interrompu pendant respectivement 3 et 4 mois. Le premier en raison d'une pneumopathie interstitielle, et le second pour une néphropathie interstitielle. Ces 2 patients ont été traités par corticothérapie, et suite à une amélioration des symptômes, le nivolumab a été réintroduit. Actuellement ils ne sont plus en cours de traitement.
- un patient a interrompu son traitement pendant 3 mois en raison d'une chirurgie thoracique compliquée d'un séjour en réanimation pour détresse respiratoire. Actuellement ce patient est en pause thérapeutique pour réponse complète.
- un patient a reçu pendant 2 mois des séances de radiothérapie cérébrales qui ont entraîné l'interruption temporaire des cures de nivolumab.
- deux patients ont vu leur traitement par nivolumab arrêté suite à une progression de la maladie. Ils ont chacun reçu de la gemcitabine en ligne suivante, avant que le nivolumab ne soit réintroduit en raison d'une progression sous gemcitabine. Au total, l'immunothérapie a été interrompue pendant 8,5 et 3,5 mois. Aujourd'hui, 1 des 2 patients est toujours en cours de traitement, le second ne l'est plus en raison d'une toxicité trop importante.



## 4.4 Etude de la population à l'arrêt du traitement par nivolumab

### 4.4.1 Caractéristiques de la population à l'arrêt

Tableau 15 : caractéristiques de la population à l'arrêt du nivolumab dans le CBNPC

	NIVOLUMAB	
	n= 140	%
<b>SEXE</b>		
Homme	99	71%
Femme	41	29%
<b>AGE (années)</b>		
Moyenne	63,3 ± 1,6 ans	
Médiane	65 [40 ; 84]	
Homme (moyenne)	64,0 ± 1,9 ans	
Femme (moyenne)	61,4 ± 3 ans	
<b>DUREE TOTALE DU TRAITEMENT (semaines)</b>		
Moyenne	16 ± 2,9	
Médiane	9 [2 ; 91]	
<b>NOMBRE DE CURES</b>		
Moyenne	7 ± 1,3	
Médiane	4 [1 ; 45]	
<b>STATUT TABAGIQUE</b>		
Actif	47	34%
Sevré	76	54%
Non tabagique	6	4%
Inconnu	11	8%
<b>METASTASES CEREBRALES</b>		
Oui	40	29%
Non	100	71%

75% des patients ne sont plus actuellement en cours de traitement par nivolumab. 6 patients ont été exclus de l'analyse de la population à l'arrêt car ils ont été perdus de vue au cours de leur traitement.

Le différentiel des doses à l'instauration et à l'arrêt du traitement donne les résultats suivants : 34% des patients n'ont pas vu leur dose initiale modifiée, leur poids est donc resté stable au cours du traitement. 40% ont eu une diminution de dose allant de 3 à 75 mg (médiane à 6 mg) et 26% une augmentation de dose allant de 3 à 33 mg (médiane à

9mg). Il n’y a pas eu d’adaptation posologique réalisée, les variations de doses sont donc directement liées aux variations de poids.

La durée totale de traitement (en semaines) est en principe le nombre de cures multiplié par deux (rythme d’administration). La durée médiane de traitement retrouvée dans la cohorte de patient atteint de CBNPC est de 9 semaines. Cette médiane a été comparée à différents sous-groupes de population dans le tableau 16. En gras, les durées supérieures à la médiane de traitement.

Tableau 16 : durée médiane de traitement par nivolumab en oncologie thoracique selon différents sous- groupes de population

<b>NIVOLUMAB</b>	
<b>Durée médiane (semaines)</b>	
<b>SEXE</b>	
Homme	9
Femme	8
<b>AGE</b>	
<65 ans	8
65 ≤ n ≤ 75 ans	<b>10</b>
>75 ans	<b>22</b>
<b>LIGNE DE TRAITEMENT</b>	
1 <sup>ère</sup>	8
2 <sup>ème</sup>	9
3 <sup>ème</sup>	8
4 <sup>ème</sup>	<b>10</b>
5 <sup>ème</sup>	<b>10,5</b>
7 <sup>ème</sup>	<b>46</b>
<b>STATUT TABAGIQUE</b>	
Actif	8
Sevré	9
Non tabagique	<b>12,5</b>
<b>METASTASES CEREBRALES</b>	
Oui	<b>11</b>
Non	8

#### 4.4.2 Analyse des causes d'arrêt

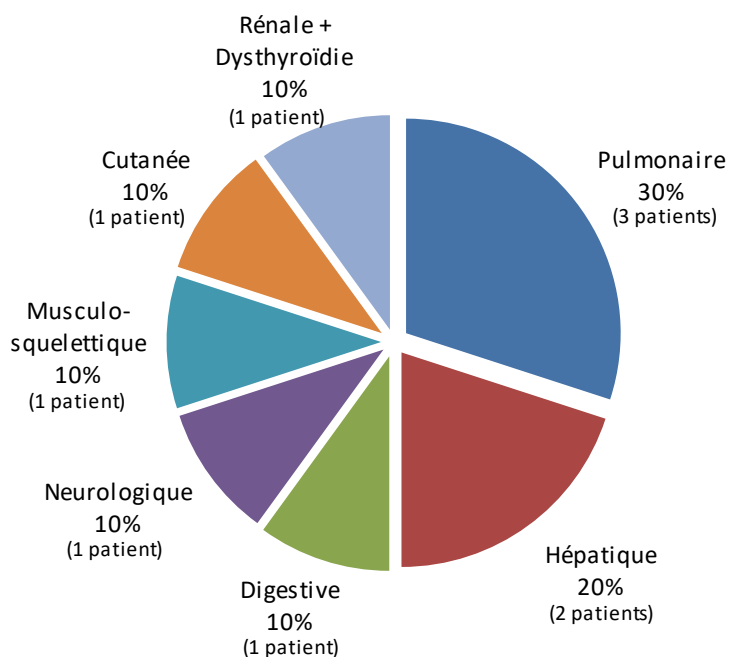
Tableau 17 : détail des causes d'arrêt des traitements par nivolumab dans le CBNPC

	NIVOLUMAB	
	n=140	%
<b>Toxicité</b>	10	7%
<b>Progression</b>	80	57%
<b>Stabilisation</b>	3	2%
<b>PEC palliative</b>	14	10%
<b>Pause thérapeutique</b>	3	2%
<b>Décès</b>	29	21%
<b>Autre</b>	1	1%

Trois patients ont vu leur traitement interrompu en raison d'une stabilité de la maladie après plusieurs scanners d'évaluation sans progression, associé à une toxicité invalidante pour 2 d'entre eux (diarrhées et hyponatrémie) motivant d'autant plus l'arrêt de l'immunothérapie. Ils sont actuellement tous en vie, avec un contrôle de la maladie et une amélioration de la toxicité pour 2 des patients (à 1 mois et 6 mois de l'arrêt). Le troisième patient, à 8 mois de l'arrêt présente toujours une stabilité des lésions pulmonaires mais une évolution neurologique dégénérative progressive sur métastases cérébrales, dont la prise en charge palliative a été validée en RCP.

La cause d'arrêt « autre » correspond à un patient qui n'a reçu qu'une seule cure de nivolumab avant qu'il ne soit arrêté en raison d'une forte positivité des anticorps anti-ALK et d'un marquage du ligand PDL1 négatif. Le nivolumab avait été débuté avant que les résultats de l'immuno-marquage ne soient obtenus. Le traitement a alors été modifié en faveur du crizotinib, inhibiteur de tyrosine kinase anti-ALK.

La nature des toxicités ayant entraîné un arrêt sont présentées dans la figure 35 :



**Figure 35 : détail des toxicités ayant entraîné l'arrêt du nivolumab dans le CBNPC**

#### **4.4.3 Arrêts précoces**

Les arrêts précoces sont définis par des durées de traitement inférieures à 8 semaines (soit 4 cures en moyennes) de nivolumab. Ils représentent 48% des arrêts. Le détail de la population est décrit dans le tableau suivant.

Tableau 18 : analyse de la population dans les arrêts précoces du nivolumab dans le CBNPC

<b>NIVOLUMAB</b>	
<b>PATIENTS CONCERNES</b>	67 (48%)
<b>SEXE</b>	
Homme	45 (67%)
Femme	22 (33%)
<b>AGE (années)</b>	
Moyenne	60,1 ± 2,3 ans
Médiane	61 [40 ; 79]
<b>MOTIF DE L'ARRET</b>	
Progression	28 (42%)
Toxicité	3 (5%)
PEC palliative	9 (13%)
Décès	26 (39%)
Autre	1 (1%)
<b>LIGNE DE TRAITEMENT</b>	
1 <sup>ère</sup>	1 (1%)
2 <sup>ème</sup>	30 (45%)
3 <sup>ème</sup>	25 (37%)
4 <sup>ème</sup>	7 (11%)
au-delà de la 4 <sup>ème</sup> ligne	4 (6%)
<b>STATUT TABAGIQUE</b>	
Actif	27 (40%)
Sevré	33 (49%)
Non tabagique	2 (3%)
Inconnu	5 (8%)
<b>METASTASES CEREBRALES</b>	
Oui	16 (24%)
Non	51 (76%)

Lorsque le décès est la raison de l'interruption du traitement, dans 90% des cas il survient lors des 2 premiers mois du traitement. Le sexe, le statut tabagique et la présence ou non de métastases cérébrales ne semblent pas avoir d'influence sur un arrêt précoce ( $p > 0,01$ ).

#### 4.4.4 Ligne de traitement postérieure

Parmi les 140 patients ayant interrompu le nivolumab, seulement 72, soit 51%, ont reçu une ligne de traitement supplémentaire.

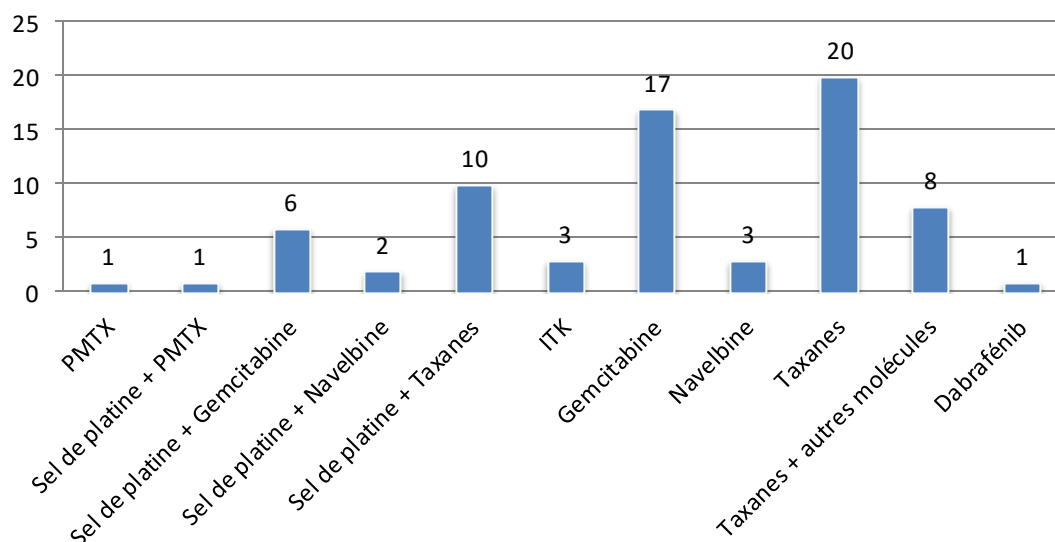


Figure 36 : détail des traitements postérieurs à l'arrêt du nivolumab dans le CBNPC

#### 4.5 Suivi et analyse des toxicités – Evaluation de la tolérance du nivolumab

##### 4.5.1 Analyse des toxicités

397 toxicités ont été relevées auprès de 148 patients, soit 80% des patients qui ont déclaré au moins un évènement indésirable suite à leur traitement par nivolumab. La médiane du nombre de toxicités observées par patient est de 2. L'ensemble des effets indésirables observés, tous grades confondus, et leurs fréquences, sont présentés dans le tableau 19.

Tableau 19 : ensemble des toxicités observées sous nivolumab dans le CBNPC

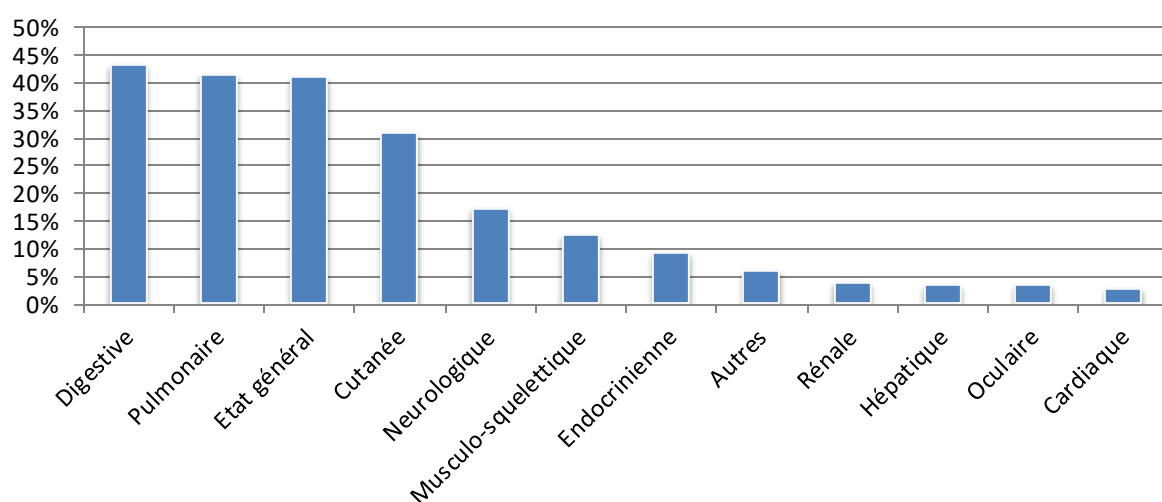
<b>NIVOLUMAB</b>		
	Nombre de cas observés (n)	Fréquence (%)
<b><u>CUTANEE</u></b>	<b><u>57</u></b>	<b><u>14,4%</u></b>
Prurit	27	6.8%
Psoriasis	4	1%
Rash/Eczéma	16	4%
Urticaire	1	0.3%
Alopécie	1	0.3%
Mucite	7	1.7%
Hyperpigmentation	1	0.3%
<b><u>DIGESTIVE</u></b>	<b><u>80</u></b>	<b><u>20%</u></b>
Nausées/Vomissements	22	5.5%
Diarrhées	40	10%
Constipation	10	2.5%
Douleurs abdominales	4	1%
Colite auto-immune	3	0.7%
Rectocolite hémorragique	1	0.3%
<b><u>PULMONAIRE</u></b>	<b><u>77</u></b>	<b><u>19,4%</u></b>
Toux	27	6.8%
Dyspnée	30	7.6%
Syndromes rhinopharyngite	4	1%
Bronchite	1	0.3%
Pneumopathie	10	2.5%
Pleurésie	5	1.2%
<b><u>ENDOCRINIENNE</u></b>	<b><u>17</u></b>	<b><u>4,3%</u></b>
Hypothyroïdie auto-immune	6	1.5%
Hyperthyroïdie auto-immune	2	0.5%
Hypophysite auto-immune	8	2%
Déséquilibre diabète	1	0.3%
<b><u>GENERALE</u></b>	<b><u>76</u></b>	<b><u>19,1%</u></b>
Asthénie	59	14.8%
Anorexie	9	2.3%
Fièvre	1	0.3%
Douleurs thoraciques	7	1.7%
<b><u>HEPATIQUE</u></b>	<b><u>6</u></b>	<b><u>1,5%</u></b>
Cytolyse	4	1%
Cholestase	2	0.5%
<b><u>MUSCULO-SQUELETTIQUE</u></b>	<b><u>23</u></b>	<b><u>5,7%</u></b>
Arthralgies	12	3%
Myalgies	5	1.2%
Crampes	6	1.5%
<b><u>NEUROLOGIQUE</u></b>	<b><u>32</u></b>	<b><u>8,1%</u></b>
Neuropathies	21	5.3%
Vertiges	6	1.5%
Céphalées	2	0.5%
Syndrome confusionnel	1	0.3%
Crise comitiale	2	0.5%
<b><u>RENALE</u></b>		
Néphropathie interstitielle	7	1.7%

<b><u>OPHTALMOLOGIQUE</u></b>	<b><u>6</u></b>	<b><u>1,6%</u></b>
Conjonctivite	4	1%
Diplopie	1	0.3%
Ptosis	1	0.3%
<b><u>CARDIAQUE</u></b>	<b><u>5</u></b>	<b><u>1,3%</u></b>
Péricardite	1	0.3%
Tachycardie	2	0.5%
Poussée tensionnelle	2	0.5%
<b><u>AUTRES</u></b>	<b><u>11</u></b>	<b><u>2,9%</u></b>
Anémie	1	0.3%
Neutropénie	1	0.3%
OMI	4	1%
Xérostomie	4	1%
Agueusie/Anosmie	1	0.3%

**397**

Les neuropathies périphériques relevées sont majoritairement des paresthésies, et l'imputabilité du nivolumab est dans certains cas discutable en raison des chimiothérapies anticancéreuses qui ont pu être précédemment administrées et qui pourraient également être à l'origine de cette toxicité, notamment les taxanes.

La proportion de patients ayant présenté ces différents types de toxicités est décrite dans le graphique 37.

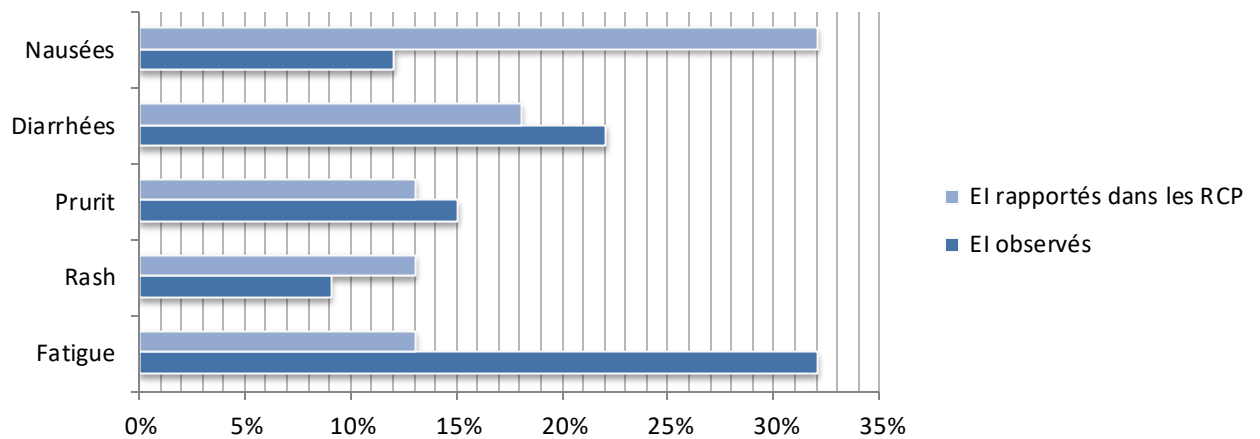


**Figure 37 : proportion de patients ayant présenté des toxicités sous nivolumab dans le CBNPC**



Environ 40% des patients traités par nivolumab dans le CBNPC ont ainsi eu un évènement indésirable d'origine digestive, pulmonaire ou ayant un retentissement sur l'état général.

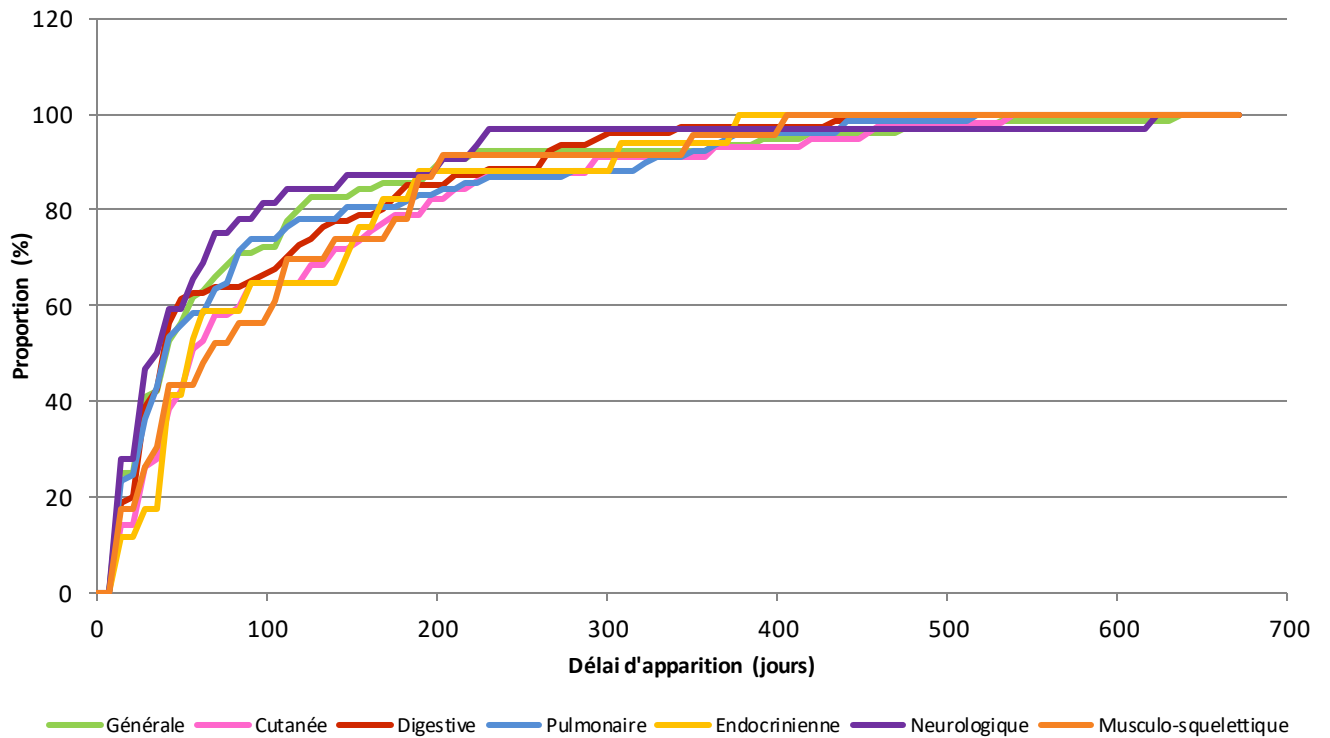
La proportion des effets indésirables observés dans cette étude a été comparée aux effets indésirables les plus fréquents (c'est-à-dire décrits chez plus de 10% des patients) rapportés dans les RCP du nivolumab.



**Figure 38 : comparaison des effets indésirables les plus fréquents du nivolumab observés chez la cohorte de patients atteints de CBNPC à ceux décrits dans les RCP**

#### 4.5.2 Cinétique d'apparition des toxicités

Le délai d'apparition des principales toxicités retrouvées dans cette étude est représenté à travers la figure suivante.



**Figure 39 : délai d'apparition des principales toxicités observées sous nivolumab dans le CBNPC**

50% des toxicités, tous types confondus, surviennent dans les 3 premiers mois de traitement. La cinétique de survenue semble superposable entre les différents types de toxicités.

### 4.5.3 *Prise en charge et évolution des patients ayant présenté une toxicité grave sous nivolumab*

Sont définis comme toxicités graves les évènements indésirables de grade 3 ou 4, ainsi que ceux ayant fait l'objet d'une hospitalisation ou d'un arrêt, temporaire ou définitif, du traitement par nivolumab.

Les descriptions des toxicités graves sont présentées dans les tableaux suivants (20, 21 et 22) selon leurs localisations (toxicité pulmonaire, toxicité digestive, et autres toxicités).

Tableau 20 : description des toxicités pulmonaires graves observées sous nivolumab dans le CBNPC

	NATURE DE LA TOXICITE	NOMBRE DE CURES RECUES	NECESSITE D'UN TRAITEMENT	CONSEQUENCE	EVOLUTION
<b>Patient 1</b>	Dyspnée Grade 3	13	Corticothérapie	Non	Evolution favorable Arrêt des corticoïdes
<b>Patient 2</b>	Dyspnée et pleurésie	7	Corticothérapie	Arrêt définitif du nivolumab	Diminution de la dyspnée Evolution favorable
<b>Patient 3</b>	Dyspnée	1	Non	Hospitalisation	Décès
<b>Patient 4</b>	Dyspnée	2	Non	Hospitalisation	Décès
<b>Patient 5</b>	Dyspnée majorée 48 heures après la cure	1	Non	Hospitalisation	Décès
<b>Patient 6</b>	Dyspnée	1	Non	Hospitalisation	Décès
<b>Patient 7</b>	Dyspnée et poussée tensionnelle	2	Symptomatique Corticothérapie	Hospitalisation	Amélioration franche
<b>Patient 8</b>	Pneumopathie interstitielle	3	Corticothérapie	Arrêt définitif du nivolumab	Amélioration à 1 mois Décroissance et arrêt de la CTC
<b>Patient 9</b>	Pneumopathie interstitielle	1	Corticothérapie	Hospitalisation et arrêt définitif	Inconnue (perdu de vue)
<b>Patient 10</b>	Pneumopathie interstitielle	5	Corticothérapie	Arrêt temporaire (3 mois)	Favorable Maintien de la CTC
<b>Patient 11</b>	Pneumopathie interstitielle	4	Corticothérapie	Arrêt temporaire (1,5 mois)	Evolution favorable Maintien de la CTC
<b>Patient 12</b>	Pneumopathie interstitielle	1	Corticothérapie	Hospitalisation Arrêt définitif du nivolumab	Amélioration Maintien de la CTC
<b>Patient 13</b>	Pneumopathie interstitielle	15	Corticothérapie	Arrêt temporaire (2 mois)	Favorable Arrêt de la CTC à 3 mois

4 patients sont décédés subitement après 1 à 2 cures de nivolumab, dans un contexte de dyspnée d'évolution rapide avec une altération de l'état général (anorexie, perte de poids) conduisant au décès. L'évolution rapide de la maladie a été jugée responsable du décès, mais l'imputabilité du nivolumab ne peut être écartée.

Tableau 21 : description des toxicités digestives graves observées sous nivolumab dans le CBNPC

	NATURE DE LA TOXICITE	NOMBRE DE CURES RECUES	NECESSITE D'UN TRAITEMENT	CONSEQUENCE	EVOLUTION
<b>Patient 1</b>	Diarrhées Grade 3	3	Corticothérapie	Hospitalisation Report de cure	Amélioration Arrêt de la CTC à 5 mois
<b>Patient 2</b>	Diarrhées Grade 3	7	Corticothérapie	Non	Amélioration sans disparition complète Persistantes à 3 mois de l'arrêt du nivolumab Maintien de la CTC
<b>Patient 3</b>	Diarrhées	4	Corticothérapie	Hospitalisation	Amélioration Poursuite de la CTC
<b>Patient 4</b>	Diarrhées	3	Symptomatique	Hospitalisation	Amélioration spontanée
<b>Patient 5</b>	Colite auto-immune	14	Corticothérapie	Arrêt définitif du nivolumab	Amélioration à l'arrêt Maintien de la CTC
<b>Patient 6</b>	Colite auto-immune	9	Corticothérapie	Hospitalisation	Amélioration sans guérison complète Maintien de la CTC

Tableau 22 : description des toxicités graves autres, observées sous nivolumab dans le CBNPC

	NATURE DE LA TOXICITE	NOMBRE DE CURES RECUES	NECESSITE D'UN TRAITEMENT	CONSEQUENCE	EVOLUTION
<b>Patient 1</b>	Psoriasis Grade 3	7	Dermocorticoïdes	Non	Contrôle sous corticoïdes locaux
<b>Patient 2</b>	Douleurs thoraciques	3	Symptomatique	Hospitalisation	Persistance
<b>Patient 3</b>	Xérostomie	4	Symptomatique	Arrêt définitif du nivolumab	Persistance et Amélioration à 8 mois de l'arrêt
<b>Patient 4</b>	Neuropathie périphérique	8	Non	Arrêt définitif du nivolumab	Amélioration à 3 mois Récupération totale à 8 mois
<b>Patient 5</b>	Cholestase hépatique	16	Symptomatique	Hospitalisation	Evolution favorable
<b>Patient 6</b>	Cytolyse hépatique	7	Non	Arrêt définitif du nivolumab	Absence d'amélioration à 1 mois
<b>Patient 7</b>	Cytolyse hépatique	2	Corticothérapie	Arrêt temporaire (2 mois)	Amélioration Arrêt de la CTC à 5 mois
<b>Patient 8</b>	Céphalées Hypophysite auto-immune	2	Symptomatique	Arrêt définitif du nivolumab	Amélioration à 1 mois de l'arrêt
<b>Patient 9</b>	Hypothyroïdie auto-immune  Néphropathie	9	Hormones thyroïdiennes  Corticothérapie	Arrêt définitif	Dysthyroïdie contrôlée  Récupération totale de la fonction rénale à 1 mois de l'arrêt Poursuite de la CTC
<b>Patient 10</b>	Hypothyroïdie auto-immune  Néphropathie interstitielle	22  29	Hormones thyroïdiennes  Corticothérapie	Arrêt temporaire (2 mois)  Arrêt temporaire (4 mois)	Equilibration difficile  Récupération totale de la fonction rénale Arrêt de la CTC
<b>Patient 11</b>	Néphropathie interstitielle	7	Non	Arrêt temporaire (2 mois)	Récupération totale de la fonction rénale

## 5. Résultats en urologie

### 5.1 Caractéristiques de la population

En raison de l'autorisation récente de l'utilisation du nivolumab dans la prise en charge des carcinomes à cellules rénales, seuls 3 patients au CHU de Rouen ont reçu ce traitement pendant la période de recueil. Les initiations ont débuté en février 2016 pour 2 patients et en mars 2016 pour un patient. Parmi eux, deux sont actuellement en cours de traitement, le troisième est perdu de vue suite à une prise en charge dans un autre centre.

Tableau 23 : description des patients traités par nivolumab dans le CCR

	PATIENT 1	PATIENT 2	PATIENT 3
<b>SEXE</b>	Homme	Femme	Homme
<b>AGE (années)</b>	68	68	71
<b>STADE OMS</b>	1	1	0
<b>LIGNE DU NIVOLUMAB</b>	2	5	2
<b>TRAITEMENT PRECEDENT</b>	Sunitinib	Sorafenib	Sunitinib
<b>PRISE DE CORTICOIDES DOSE (prednisone)</b>	Non	Non	Oui 20 mg

Le patient 3 était sous corticoïdes à l'instauration du nivolumab en raison de métastases cérébrales. Une décroissance a débuté à la sixième cure. 21 cures au total ont été analysées. Il n'y a pas eu de décalage dans le rythme d'administration (toutes les 2 semaines).

## 5.2 Evènements indésirables et prise en charge

7 toxicités ont été retrouvées, avec en moyenne 2 toxicités par patient. Le délai médian de survenue est de 8 semaines, soit 4 cures de nivolumab. Ces toxicités n'ont pas entraîné d'arrêt ou de report de cure.

Tableau 24 : toxicités décrites sous nivolumab dans le CCR

TOXICITE	PRISE EN CHARGE	EVOLUTION
<b>CUTANEE</b> Xérose	Aucune	Persistante
<b>NEUROLOGIQUE</b> Vertiges	Aucune	Spontanément résolutif
<b>ENDOCRINIENNE</b> Déséquilibre hypothyroïdie	Diminution des hormones thyroïdiennes	Amélioration des symptômes
<b>GENERALE</b> Asthénie Epistaxis	Aucune Aucune	Persistante Ponctuels
<b>PULMONAIRE</b> Toux et hémoptysie sur métastases pulmonaires	Thermocoagulation	Toux persistante
<b>OCULAIRE</b> Vision trouble	Aucune	Spontanément résolutif

## DISCUSSION

---

Notre travail a pour objectif de faire un état des lieux de l'ensemble des patients traités par nivolumab et pembrolizumab, les deux anti-PD1 actuellement commercialisés, et d'évaluer la tolérance de ces traitements en vie réelle. La principale limite de ce travail réside dans le fait que le recueil a été effectué à partir du dossier patient informatisé, ne permettant pas toujours d'obtenir une exhaustivité des données recueillies. Néanmoins, cette étude concerne le suivi des patients traités en pratique courante. Les résultats de ce travail sont ici discutés et comparés à ceux obtenus dans les essais cliniques.

Tout d'abord, concernant les caractéristiques à l'inclusion des patients de notre étude, nous observons que celles-ci sont globalement superposables à celles des études cliniques.

En dermatologie, l'âge médian de nos deux cohortes de patients est respectivement de 68 ans pour le nivolumab et 65,7 ans pour le pembrolizumab. Dans les études Checkmate 036 et 066 qui concernent le nivolumab, l'âge médian était de 60 et 65 ans, soit légèrement inférieur par rapport à notre étude. Dans l'essai Keynote 006 concernant le pembrolizumab, l'âge médian observé était de 62 ans et 44% des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, contre 55% dans notre étude. Concernant le sexe, une prédominance masculine est retrouvée dans les études (64% et 59% dans les études Checkmate 037 et 066, et 60% dans Keynote 006) tandis que la proportion homme/femme dans nos cohortes est équivalente. Cependant, le nombre de patients est beaucoup plus faible, ce qui peut expliquer cet écart.

Le stade OMS n'a pas d'influence dans le choix de débiter une immunothérapie en dermatologie, principalement en raison du profil de tolérance plutôt favorable. A propos de la présence de métastases cérébrales, les données sont similaires entre notre étude et les essais. Ces dernières sont systématiquement traitées avant l'initiation de l'immunothérapie, par radiothérapie essentiellement.



La présence de la mutation BRAF est comparable entre les deux cohortes de patients (environ 30%). Le statut mutationnel de la tumeur est d'emblée recherché.

L'ensemble des patients traités par nivolumab ou pembrolizumab en dermatologie présentait un mélanome de stade avancé métastatique, conforme à l'AMM. De plus, dans le cadre de l'ATU, l'indication était plus restrictive que celle de l'AMM, et les patients présentant une mutation BRAF devaient avoir reçu auparavant au moins un inhibiteur BRAF. Tous les patients de notre étude dont le traitement par anti-PD1 a été instauré sous le statut d'ATU répondaient à ce critère. Cependant, à l'heure actuelle la place des thérapies ciblées par rapport à l'immunothérapie n'est pas encore définie. Six patients de notre étude avec une mutation BRAF+ ont reçu en première ligne un anti-PD1 plutôt qu'un anti-BRAF. Dans ce contexte mouvant, le choix de la première ligne de traitement est notamment fait selon le nombre de localisation de la tumeur ou encore le risque de progression. Des algorithmes décisionnels validés par la société française de dermatologie permettent, en fonction de la présence ou non de métastases cérébrales, de mutation du gène BRAF, de choisir le traitement le mieux adapté au patient. Une nouvelle version devrait paraître prochainement, avec la place des anti-PD1 au sein des différentes prises en charge.

En pneumologie, l'âge médian observé est de 63 ans avec 43% de patients âgés de 65 ans ou plus, tandis que dans les études Checkmate 017 et 057, l'âge médian était respectivement de 63 et 62 ans, dont 44% avec un âge supérieur ou égal à 65 ans. De même, les données concernant le sexe, le statut tabagique et l'histologie sont comparables entre notre étude et ces deux études pivots.

Concernant le score de performance OMS, dans les études seuls les patients avec des scores de 0 et 1 étaient inclus. Nos patients présentaient majoritairement ces scores à 68%, mais 13% des patients avaient un score OMS supérieur à 1. En pratique, des patients avec des scores plus élevés peuvent avoir recours à une immunothérapie. La société européenne d'oncologie médicale, l'ESMO, recommande de débiter un traitement par immunothérapie jusqu'à un OMS 2 (92). Dans notre étude, 5% des patients avaient un OMS 3 ou 4 à l'initiation. Malgré ces recommandations, il est toutefois possible d'instaurer une immunothérapie chez ces patients en moins bon état général. L'AMM ne restreint d'ailleurs pas l'utilisation à des scores OMS de 0 ou 1.

A propos des métastases cérébrales, 30% de nos patients en étaient porteurs. Dans les études, seuls les patients avec un état neurologique stable et des métastases en cours de traitement étaient inclus. En vie réelle, elles ne sont pas systématiquement traitées, car cela va dépendre de leur taille et de la présence ou non de symptômes. Dans le cas de métastases cérébrales volumineuses, elles seront traitées avant d'envisager une instauration d'anti-PD1, d'autant plus que l'immunothérapie peut induire une réaction inflammatoire de ces dernières.

Les indications de l'AMM et de l'ATU sont similaires depuis l'extension d'indication à l'ensemble des CBNPC. Un seul patient au sein de notre cohorte a reçu le nivolumab en première ligne en raison de comorbidités contre-indiquant une première ligne par chimiothérapie. En dehors de cette situation, l'AMM a donc été respectée pour l'ensemble des patients, qui avaient tous notamment reçu au moins une ligne antérieure à base de sels de platine.

La cohorte de patients traités pour un CCR ne compte que 3 patients, en raison de l'autorisation récente du nivolumab dans cette indication par rapport à la période de notre recueil. Ainsi, il est difficile de comparer les résultats à ceux des essais et notamment de Checkmate 025. Néanmoins, l'AMM est respectée pour l'ensemble des patients. Les toxicités observées sont globalement comparables à celles retrouvées dans les autres cohortes de notre étude, et leur délai de survenue est conforme à ce qui est retrouvé dans les essais.

Autant dans le mélanome que dans le CBNPC, le nivolumab et le pembrolizumab se sont rapidement positionnés comme des traitements incontournables de prise en charge de ces cancers. La place des anti-PD1 en première ligne de traitement dans le mélanome, et en seconde ligne dans le CBNPC conformément à l'AMM actuelle, se confirme dès l'obtention de l'AMM. Avec l'arrivée du pembrolizumab en première ligne de traitement dans le CBNPC, la question de la position de l'immunothérapie dans la prise en charge de ces cancers se pose : ne faudrait-il pas envisager d'utiliser systématiquement ces traitements dès la première ligne si le patient y est éligible ? Et quelle place donner aux thérapies ciblées face à l'immunothérapie ?

A propos de la présence de corticoïdes, il est recommandé de ne pas initier un traitement par anti-PD1 si la dose de prednisone ou équivalent est supérieure à 10 mg. Cette restriction est retrouvée sous la forme d'une précaution d'emploi dans les RCP du nivolumab mais pas dans celles du pembrolizumab. Plusieurs patients de notre étude, en dermatologie et en pneumologie, avaient des doses de prednisone supérieures à 10 mg. La recommandation est bien connue des médecins, et systématiquement une décroissance de la corticothérapie était envisagée. Cependant, leur présence n'est pas un frein à l'instauration de l'immunothérapie. Les corticoïdes sont utilisés pour gérer les inflammations et les douleurs cancéreuses, et notamment dans le cas des métastases cérébrales où l'immunothérapie peut induire une réaction inflammatoire. Dans ces cas particuliers, la décroissance des corticoïdes est plus progressive et plus lente. L'influence de la dose de corticoïdes sur l'efficacité du traitement par immunothérapie n'est cependant pas démontrée.

La dose à l'initiation correspond à un poids médian de 70Kg pour les patients atteints de CBNPC, de 74Kg pour la cohorte nivolumab et 70Kg pour la cohorte pembrolizumab en dermatologie. L'adaptation posologique en fonction du poids est faite systématiquement à chaque cure, et il n'y a pas eu de réduction de dose, conformément aux AMM des deux molécules. En outre, la question de la mise en place de dose-banding, ou standardisation des doses, est intéressante à développer. Ces fourchettes de doses avec des intervalles définis permettraient de diminuer le temps d'attente de mise à disposition des préparations, et seraient un gain économique avec l'utilisation complète des flacons. Cependant, l'arrivée très prochaine du pembrolizumab en dose fixe à 200 mg dans le CBNPC remet en question l'intérêt de la centralisation de ces molécules en unité de reconstitution des cytotoxiques. L'avantage principal d'une dose fixe est de faciliter la préparation. En revanche, la dose de 200 mg par cure est bien supérieure aux doses actuellement utilisées. Cela correspond à un poids moyen de 100Kg si l'on se réfère à la posologie actuellement validée. S'il n'y a pas d'inquiétude sur un risque accru de toxicité (plusieurs études Keynote ont testé le pembrolizumab à la dose de 10 mg/Kg), la problématique du surcoût engendré est à discuter. De son côté, le nivolumab devrait bientôt obtenir l'autorisation d'une dose fixe de 480 mg pour l'ensemble de ses indications, à raison d'une administration par mois (93).

Il est intéressant de noter la similarité des deux populations de patients en dermatologie traitées par nivolumab et pembrolizumab. Ceci est notamment la conséquence de l'absence de critères de choix définis entre les deux molécules. L'efficacité et la tolérance étant jugées comparables, la principale différence réside dans l'intervalle entre les cures. D'un point de vue économique, l'intérêt de référencer les deux produits se pose. Une étude de coûts serait intéressante à mener au sein de notre établissement afin de démontrer si une différence significative existe, en prenant compte du prix des flacons et le coût de la préparation ainsi que le tarif d'une journée en hôpital de jour.

Le suivi des cures a permis de mettre en évidence des décalages de cures et leurs causes associées. Ces décalages sont un peu plus nombreux en pneumologie qu'en dermatologie, même s'ils restent rares. Cependant, la majorité est due à la présence d'un évènement indésirable, souvent détecté le jour même de l'hospitalisation en hôpital de jour, ce qui rendrait difficile l'anticipation de la préparation des cures si cette organisation était mise en place.

En pneumologie, l'évaluation du traitement a bien lieu toutes les quatre cures, et lorsque le traitement est poursuivi au-delà de 6 mois, l'évaluation par scanner est décalée à toutes les 6 injections. Cependant, il peut arriver que pour des patients fragiles ou qui présentent des symptômes cliniques évolutifs graves, l'évaluation soit faite avant l'administration des 4 premières cures, ce qui explique pourquoi certains patients voient leur traitement par nivolumab interrompu pour progression dès la première ou seconde cure.

En dermatologie, l'évaluation par scanner a lieu toutes les 12 semaines, quels que soit l'anti-PD1.

Egalement, plusieurs patients ont eu une interruption de traitement de plus de deux mois, avec parfois une ligne de chimiothérapie entre deux. L'intérêt d'une reprise de l'immunothérapie après un échec de la chimiothérapie tient en la capacité des cellules à recréer un environnement tumoral favorable à l'expression de PD1, et ainsi relancer l'efficacité des anti-PD1.

Sur l'ensemble de la population de notre étude, 6 patients au total ont vu leurs cures espacées de façon volontaire. Souvent, cette demande provient du patient lui-même, et la demi-vie des molécules le permet aisément. En revanche, il y a très peu de données sur

cette pratique qui reste marginale. De même, plusieurs patients en dermatologie comme en pneumologie, ont vu leur traitement par immunothérapie interrompu suite à une absence de progression de leur maladie après plusieurs mois sous anti-PD1. Dans les RCP, il est indiqué que le traitement « doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement ». Pour autant, ces patients chez qui l'immunothérapie a été interrompue sont en réponse complète de leur maladie. Leur suivi au long cours serait une étude intéressante à mener afin d'observer la période de rémission sans traitement. Cette pratique, non encadrée à l'heure actuelle, pose la problématique de la durée optimale des traitements par immunothérapie. Au congrès de l'ASCO au mois de mai 2017, le docteur Caroline Robert, dermatologue à l'Institut Gustave Roussy, a présenté les résultats d'une étude démontrant l'efficacité à long terme, même après l'arrêt du traitement par pembrolizumab dans le mélanome métastatique (94). Cette question sur la durée des traitements fait partie des enjeux futurs majeurs auxquels des référentiels validés devront répondre au vu du nombre croissant de patients éligibles à ces thérapies. Aujourd'hui, les groupes de discussions s'orientent vers un arrêt de l'immunothérapie après 2 ans de traitement en cas de réponse complète.

Dans la population traitée pour un mélanome, le nombre médian de cures à l'arrêt du traitement par nivolumab ou pembrolizumab est identique (7 cures). En revanche, en pneumologie la durée de traitement est beaucoup plus faible. Cette différence peut s'expliquer notamment par le fait qu'une progression pulmonaire est difficilement tolérable, ce qui incite à changer de ligne dès la survenue d'une évolution clinique, malgré un nombre de cures administrées faible. Tandis qu'en dermatologie, la tendance est plutôt de continuer l'immunothérapie même en cas de progression initiale de la maladie, et de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée, conformément aux RCP. Cette recommandation permet d'anticiper les situations de pseudo-progression, caractéristiques de ces traitements d'immunothérapie, qui sont plus rares dans les cancers du poumon que dans le mélanome. Il est intéressant de noter que les 6 patients traités par pembrolizumab et qui ont vu leur traitement arrêté de manière précoce pour progression avaient été initiés lorsque la molécule était sous ATU. Les

critères restreints d'évaluation de l'efficacité dans le cadre de l'ATU peuvent expliquer ces arrêts.

Les arrêts précoces, qui correspondent à une interruption de traitement survenant avant 8 semaines pour le nivolumab ou 12 semaines pour le pembrolizumab, sont plus fréquents en pneumologie qu'en dermatologie. Il aurait été intéressant de faire une analyse approfondie de cette population, notamment en analysant des critères biologiques tels que la LDH (lactate deshydrogénase) qui est un marqueur tumoral, afin d'éventuellement mettre en évidence une catégorie de patients susceptibles d'interrompre précocement leur traitement.

A propos de la durée de traitement en pneumologie, elle est plus importante chez les sujets âgés de 75 ans et plus ainsi que chez les patients en quatrième ligne de traitement ou plus. Ceci s'explique par le fait qu'il n'existe pas d'autres options thérapeutiques pour ces patients, donc une progression est tolérée là où chez un sujet plus jeune notamment, on interromprait le traitement. En dermatologie, la durée de traitement est plus longue chez les hommes que chez les femmes. De plus, il est intéressant de noter que les patients ayant reçu un anti-PD1 en première ligne semblent avoir une durée de traitement plus importante qu'en seconde ligne.

La place des différentes immunothérapies actuellement disponibles (anti-CTLA-4 et anti-PD1) dans la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique est un sujet pour lequel de nombreuses interrogations subsistent. En effet, l'association nivolumab et ipilimumab qui a récemment obtenue son AMM, montre des taux de réponses supérieurs à ceux de la monothérapie, mais au prix d'une toxicité majeure. Dans le cadre de notre étude, aucun patient n'a reçu cette association car celle-ci ne bénéficie pas aujourd'hui de prise en charge financière. En revanche, nombreux sont les patients qui ont reçu de l'ipilimumab avant un anti-PD1. Il aurait été intéressant d'observer cette sous-population, tant au niveau des effets indésirables que du suivi des cures et de l'efficacité.

Trois patients ont vu leur traitement par pembrolizumab interrompu en raison d'une toxicité d'ordre immunologique, et modifié au profit du nivolumab. Le passage d'une immunothérapie à l'autre n'est pas fondé sur des études, même si cette pratique est à l'essai. Il y a peu de recul sur ces switches, mais ils peuvent présenter un intérêt dans le cas de toxicités immuno-induites qui ne récidivent pas forcément. Aujourd'hui, les anti-PD1

se positionnent comme traitement de choix en première ligne, l'ipilimumab garde quant à lui sa place en seconde ligne ou bientôt dans l'association au nivolumab, et à l'avenir dans le traitement des mélanomes adjuvants.

Notre étude corrobore les données de toxicités retrouvées dans les essais. Contrairement aux toxicités classiquement retrouvées avec les chimiothérapies conventionnelles, les immunothérapies induisent des toxicités liées à l'immunité qui nécessitent un suivi attentif. La plupart de ces toxicités sont peu sévères et réversibles, mais une reconnaissance et une prise en charge précoce est nécessaire pour limiter les toxicités les plus graves.

L'incidence des effets indésirables relevés est d'environ 80%, ce qui est comparable aux essais cliniques. Les toxicités les plus fréquemment retrouvées, toutes cohortes confondues, sont tout d'abord d'ordre général avec une asthénie retrouvée chez près de 60% des patients en dermatologie et 32% en pneumologie. Ces chiffres sont supérieurs à ceux décrits dans les études, mais l'asthénie est difficilement quantifiable et une part de subjectivité subsiste. Les effets indésirables le plus souvent rencontrés sont ensuite d'ordre immunologique, avec principalement des toxicités digestives, pulmonaires, cutanées, endocriniennes et neurologiques. Les effets indésirables pulmonaires touchent beaucoup plus les patients atteints de CBNPC que la population atteinte de mélanome (40% *versus* 20% environ). Cet écart peut notamment être dû à la difficulté d'imputer ce type de toxicité soit à l'immunothérapie, soit à une progression de la maladie. De même, les toxicités neurologiques et notamment les neuropathies, sont beaucoup plus fréquemment observées dans la cohorte de pneumologie. On ne peut exclure que l'imputabilité de cette toxicité soit due aux chimiothérapies précédemment administrées. Une des principales limites de cette étude réside dans le manque de graduation des évènements indésirables. En effet, le grade des toxicités identifiées était rarement indiqué dans les comptes rendus d'hospitalisation. Ainsi, pour quantifier les évènements graves, de grade 3 à 4, nous nous sommes référés à la définition d'un évènement indésirable grave décrit par la pharmacovigilance : effet indésirable entraînant le décès ou mettant en jeu le pronostic vital, ou entraînant une invalidité ou une incapacité significative ou entraînant une hospitalisation. Les toxicités relevées étaient

essentiellement de grade 1 ou 2. En dermatologie, 9% des patients ont eu un évènement indésirable grave, contre 16% en pneumologie. Un taux plus faible, de l'ordre de 9%, est retrouvé dans les études pour les toxicités de grade 3 ou 4. Cet écart provient peut-être du manque de pertinence de la sévérité des effets indésirables que nous avons coté comme étant de grade sévère.

Le profil de tolérance entre le nivolumab et le pembrolizumab est comparable, conformément aux études. En revanche, en observant les cinétiques de survenue des toxicités, il est important de noter que quelle que soit la toxicité, le délai d'apparition est plus précoce avec le nivolumab que le pembrolizumab. Cette différence est d'autant plus notable lorsqu'il s'agit des toxicités cutanées et pulmonaires : dans le cas du nivolumab, 50% des toxicités surviennent dans les 3 premiers mois du traitement, quand il faut 6 mois et plus pour le pembrolizumab. L'intervalle entre deux cures, de trois semaines pour le pembrolizumab et de deux pour le nivolumab pourrait probablement expliquer cette différence entre les deux molécules, car il s'agit de toxicités cumulées. L'autorisation prochaine du nivolumab au rythme d'administration d'une fois par mois devrait corriger cette discordance.

Les toxicités représentent 26 à 28% des causes d'arrêt de l'immunothérapie pour les patients atteints de mélanome, et seulement 7% en pneumologie. Cet écart trouve comme explication principale l'arrêt précoce du traitement chez les patients atteints de CBNPC par rapport à la population de dermatologie, en raison d'une progression de la maladie. En effet, les effets indésirables survenant en grande partie dans les 3 premiers mois de traitement, les arrêts précoces, qui concernent 48% des patients, ne permettent pas toujours aux toxicités d'apparaître.

La gestion des effets indésirables d'origine immunologique doit s'organiser différemment par rapport aux toxicités bien connues et encadrées des chimiothérapies cytotoxiques. Une prise en charge transversale et multidisciplinaire semble nécessaire pour appréhender et traiter ces toxicités qui peuvent toucher tous les organes et qui sont difficiles à anticiper. Le recul de ces dernières années permet aux dermatologues et aux pneumologues d'appréhender seuls les toxicités les plus fréquentes de grade 1 à 2. L'avis d'un spécialiste (endocrinologue, neurologue, dermatologue, gastro-entérologue,



pneumologue) est sollicité, notamment pour les colites et les pneumopathies où une vigilance accrue est nécessaire.

Néanmoins, il semble que leur prise en charge paraisse plus simple à gérer pour les équipes médicales, comparativement aux toxicités induites par les chimiothérapies cytotoxiques. En effet, les traitements de support ne nécessitent ni de transfusions, ni de prise de facteurs de croissance car ils sont principalement composés de traitements médicamenteux pris à domicile, tels que les corticoïdes. La gestion des toxicités se fait en parallèle du traitement qui est poursuivi dans l'essentiel des cas.

La coordination entre différents spécialistes est primordiale pour assurer un suivi optimal et anticiper les effets indésirables sévères. L'exemple de l'institut Gustave Roussy qui a mis en place une organisation spécifique de prise en charge des complications des immunothérapies avec un réseau d'experts et des réunions de concertation pluridisciplinaires dédiée est intéressante. Dans notre établissement, un projet similaire a été évoqué pour les cas plus complexes. L'intérêt résiderait surtout pour les spécialistes ayant moins l'habitude de l'immunothérapie, à l'heure où le nombre d'indications ne cesse de progresser.

Nombreuses sont les interrogations sur la place de l'immunothérapie dans les cancers. Son efficacité n'est plus à démontrer, néanmoins il n'existe pas à ce jour de biomarqueur fiable permettant de prédire la réponse à un traitement par anti-PD1. L'expression de PD-L1 par les cellules tumorales est à l'étude, mais les premiers résultats ne sont pas forcément concluants : dans le CBNPC non épidermoïde, l'expression de PD-L1 est associée à une probabilité de réponse plus élevée, mais elle n'est pas retrouvée dans les CBNPC épidermoïdes. Le dosage de ce marqueur n'est pas réalisé de manière systématique en pneumologie au CHU de Rouen. Il permet essentiellement dans le cas des adénocarcinomes, de décider de l'instauration immédiate du nivolumab ou de la retarder, en fonction de l'expression du ligand par la tumeur. Cependant, avec l'arrivée du pembrolizumab dans la prise en charge en première ligne des CBNPC, ce dosage devra être réalisé avant toute instauration, afin de répondre aux critères de l'AMM qui

recommande une expression de PD-L1 par les cellules tumorales, supérieure ou égale à 50%.

Certaines études récentes suggèrent un lien entre efficacité et toxicité du traitement par anti-PD1. Si ces résultats étaient amenés à être confirmés, l'apparition d'une toxicité, à l'heure actuelle redoutée, serait à reconsidérer autrement. Cela pourrait être un marqueur prédictif d'efficacité du traitement. La difficulté serait alors de trouver le bon équilibre entre le bénéfice et le risque, afin de continuer à traiter les patients malgré l'effet indésirable.

Enfin, une étude sur l'impact de ces nouveaux traitements sur la qualité de vie des patients serait intéressante à réaliser. Comparativement aux traitements cytotoxiques tels que la dacarbazine ou le docétaxel, auparavant traitements de référence respectivement dans le mélanome et le CBNPC, des études (95) (96) ont démontré une qualité de vie améliorée et prolongée avec les anti-PD1. La mise en place d'une étude sur la qualité de vie en pratique courante permettrait de compléter ce travail, et de mesurer l'impact des toxicités, certes moindres qu'avec les chimiothérapies conventionnelles, mais pas inexistantes pour autant. De même, une étude médico-économique de ces nouveaux traitements serait intéressante à mener, à l'heure où les contraintes budgétaires sont importantes, d'autant plus que l'on se dirige vers une prescription combinée de ces molécules, avec l'exemple récent de l'ipilimumab associé au nivolumab, ou encore l'association d'une immunothérapie avec une thérapie ciblée.

## CONCLUSION

---

L'analyse rétrospective des patients de notre établissement traités par anti-PD1 a permis de montrer que les résultats observés dans les essais cliniques sont transposables à une utilisation en vie réelle. L'aspect économique de ces nouvelles thérapies aux coûts très élevés pose la question de la prise en charge par notre système de protection sociale ; cette étude nous a assuré du bon usage de ces molécules dans notre établissement. Bien que ces nouvelles thérapies soient moins toxiques comparées aux chimiothérapies cytotoxiques, le suivi des évènements indésirables confirme que leur maîtrise et leur prise en charge restent primordiales. Les toxicités sévères, lorsqu'elles sont rapidement reconnues et gérées, sont généralement associées à une évolution favorable.

L'arrivée du nivolumab et du pembrolizumab a révolutionné la prise en charge de certains cancers. Ces immunothérapies ont prouvé leur efficacité en induisant des réponses anti-tumorales prolongées et en augmentant de manière significative la survie des patients. Même si l'on ne peut encore parler de guérison à l'heure actuelle, il ne faut pas oublier qu'avant l'apparition des inhibiteurs de checkpoints, l'espérance de vie dans le mélanome et le CBNPC était très faible. Le progrès est très important pour les patients répondeurs chez qui la maladie est contrôlée et où parfois le traitement peut être suspendu. Dès aujourd'hui, et pour les prochaines années, les enjeux qui vont rythmer l'évolution des anti-PD1 sont nombreux : la découverte d'un biomarqueur prédictif qui permettrait de réduire les expositions à un traitement inefficace, et ainsi diminuer les coûts et les toxicités inutiles, est très attendue. Le développement se poursuit également avec les associations thérapeutiques (combinaison de différents inhibiteurs de checkpoints, association aux thérapies ciblées). La place de chaque thérapie est en discussion, afin de définir la séquence de traitement qui sera le plus bénéfique aux patients en fonction de leur statut mutationnel. Enfin, le nivolumab et le pembrolizumab sont en cours d'évaluation dans d'autres types de cancers. Nombreuses sont les AMM à venir, en particulier dans les cancers gynécologiques, les cancers de la vessie et les cancers colorectaux.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Liste des effets indésirables du nivolumab dans les études cliniques (19)

	Nivolumab en monothérapie	Nivolumab en association à l'ipilimumab
<b>Infections et infestations</b>		
Fréquent	infection des voies aériennes supérieures	pneumonie <sup>a</sup> , infection des voies aériennes supérieures
Peu Fréquent	pneumonie <sup>a</sup> , bronchite	bronchite
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</b>		
Rare	lymphadénite histocytaire nécrosante (lymphadénite de Kikuchi)	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Très fréquent	neutropénie <sup>a,b</sup>	
Fréquent		éosinophilie
Peu fréquent	éosinophilie	
<b>Affections du système immunitaire</b>		
Fréquent	réaction liée à la perfusion <sup>c</sup> , hypersensibilité <sup>c</sup>	réaction liée à la perfusion <sup>c</sup> , hypersensibilité
Peu fréquent	réaction anaphylactique <sup>c</sup>	sarcoïdose
<b>Affections endocriniennes</b>		
Très fréquent		hypothyroïdie
Fréquent	hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hyperglycémie <sup>c</sup>	insuffisance surrénale, hypopituitarisme, hypophysite, hyperthyroïdie, thyroïdite, hyperglycémie <sup>c</sup>
Peu fréquent	insuffisance surrénale, hypopituitarisme, hypophysite, thyroïdite, acidocétose diabétique	acidocétose diabétique, diabète
Rare	diabète	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Très fréquent		diminution de l'appétit
Fréquent	diminution de l'appétit	déshydratation
Peu fréquent	déshydratation, acidose métabolique	
<b>Affections hépatobiliaires</b>		
Fréquent		Hépatite <sup>c</sup>
Peu fréquent	Hépatite <sup>c</sup> , cholestase	
<b>Affections du système nerveux</b>		
Très fréquent		céphalée
Fréquent	neuropathie périphérique, céphalée, sensation vertigineuse	neuropathie périphérique, sensation vertigineuse
Peu fréquent	Polyneuropathie, neuropathie auto-immune (incluant parésie des nerfs faciaux et abducens)	syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie, névrite, paralysie du nerf péronier, neuropathie auto-immune (incluant parésie des nerfs faciaux et abducens)
Rare	syndrome de Guillain-Barré, démyélinisation, syndrome myasthénique	
<b>Affections oculaires</b>		
Fréquent	sécheresse oculaire	uvéïte, vision trouble
Peu fréquent	uvéïte, vision trouble	
<b>Affections cardiaques</b>		
Fréquent		tachycardie
Peu fréquent	tachycardie	arythmie (incluant arythmie)

		ventriculaire) <sup>d</sup> , fibrillation auriculaire, myocardite <sup>a,f</sup>
Rare	arythmie (incluant arythmie ventriculaire) <sup>d</sup> , fibrillation auriculaire, myocardite <sup>a,f</sup>	
<b>Affections vasculaires</b>		
Fréquent	hypertension	hypertension
Peu fréquent	vascularite	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Fréquent	pneumopathie inflammatoire <sup>a,c</sup> , dyspnée <sup>a</sup> , toux	pneumopathie inflammatoire <sup>a,c</sup> , embolie pulmonaire <sup>a</sup> , dyspnée, toux
Peu fréquent	épanchement pleural	épanchement pleural
Rare	infiltration pulmonaire	
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Très fréquent	diarrhée, nausée	colite, diarrhée, vomissement, nausée, douleur abdominale
Fréquent	colite, stomatite, vomissement, douleur abdominale, constipation, sécheresse buccale	stomatite, gastrite, constipation, sécheresse buccale
Peu fréquent	pancréatite, gastrite	pancréatite, perforation intestinale, duodénite
Rare	ulcère duodéal	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Très fréquent	Rash <sup>e</sup> , prurit	Rash <sup>e</sup> , prurit
Fréquent	vitiligo, peau sèche, érythème, alopecie	vitiligo, peau sèche, érythème, alopecie, urticaire
Peu fréquent	érythème polymorphe, psoriasis, rosacée, urticaire	psoriasis
Rare	nécrolyse épidermique toxique <sup>a,f</sup> , syndrome de Stevens-Johnson <sup>a,f</sup>	nécrolyse épidermique toxique <sup>a,f</sup> , syndrome de Stevens-Johnson <sup>f</sup>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		
Très fréquent		arthralgie
Fréquent	douleur musculo-squelettique <sup>g</sup> , arthralgie, arthrite	douleur musculo-squelettique <sup>g</sup>
Peu fréquent	pseudopolyarthrite rhizomélique	spondyloarthropathie, syndrome de Sjögren, arthrite, myopathie, myosite <sup>a,f</sup> , rhabdomyolyse <sup>a,f</sup>
Rare	myopathie, myosite <sup>a,f</sup> , rhabdomyolyse <sup>a,f</sup>	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
Fréquent		insuffisance rénale <sup>a,c</sup>
Peu fréquent	néphrite tubulo-interstitielle, insuffisance rénale <sup>a,c</sup>	néphrite tubulo-interstitielle
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Très fréquent	fatigue	fatigue, fièvre
Fréquent	fièvre, œdème (incluant œdème périphérique)	œdème (incluant œdème périphérique), douleur
Peu fréquent	douleur, douleur thoracique	douleur thoracique
<b>Investigations<sup>b</sup></b>		
Très fréquent	augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentation de la lipase, augmentation de l'amylase, hypocalcémie, augmentation du taux de	augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux de bilirubine totale, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentation de la lipase, augmentation de l'amylase,

	créatinine, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie, hypercalcémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie	augmentation du taux de créatinine, lymphopénie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie, hypocalcémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie
Fréquent	augmentation du taux de bilirubine totale, hypermagnésémie, hypematrémie, perte de poids	hypercalcémie, hypermagnésémie, hypernatrémie, perte de poids

- <sup>a</sup> Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours
- <sup>b</sup> Les fréquences représentent la proportion de patients ayant présenté une aggravation des valeurs biologiques par rapport aux valeurs à l'inclusion. Voir ci-dessous: « Description des effets indésirables sélectionnés ; anomalies des valeurs biologiques ».
- <sup>c</sup> Des cas pouvant menacer le pronostic vital ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours
- <sup>d</sup> Dans la population avec un mélanome métastatique prétraitée par CTLA4/BRAF inhibiteur, la fréquence des événements indésirables dans le système classe-organe des affections cardiaques, indépendamment de la causalité, était plus élevée dans le groupe nivolumab que dans le groupe chimiothérapie. Les taux d'incidence pour 100 patients-années d'exposition étaient de 9,3 vs 0; des événements cardiaques graves ont été rapportés chez 4,9% des patients dans le groupe nivolumab vs 0 dans le groupe de traitement selon le choix de l'investigateur. Dans la population avec un mélanome métastatique non prétraitée, la fréquence des événements indésirables cardiaques était plus basse dans le groupe nivolumab que dans le groupe dacarbazine. Tous ces effets indésirables ont été considérés par les investigateurs comme non liés au traitement par nivolumab, à l'exception des arythmies (fibrillation auriculaire, tachycardie et arythmie ventriculaire).
- <sup>e</sup> Rash est un terme composite incluant rash macropapulaire, rash érythémateux, rash prurigineux, rash folliculaire, rash maculaire, rash morbiliforme, rash papulaire, rash pustuleux, rash papulosquameux, rash vésiculaire, rash généralisé, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite atopique, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite psoriasiforme, et toxidermie.
- <sup>f</sup> Rapporté dans des études en dehors des données poolées. La fréquence est basée sur l'exposition dans l'ensemble du programme.
- <sup>g</sup> Douleur musculosquelettique est un terme composite qui inclut douleur dorsale, douleur osseuse, douleur de type musculosquelettique dans la poitrine, inconfort musculosquelettique, myalgie, douleur du cou, douleur des extrémités et douleur spinale.

**Annexe 2 : Liste des effets indésirables du pembrolizumab retrouvés dans les essais cliniques (21)**

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Fréquent	anémie
Peu fréquent	neutropénie, leucopénie, thrombopénie, lymphopénie, éosinophilie
Rare	purpura thrombopénique immunologique, anémie hémolytique
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Fréquent	réaction liée à la perfusion <sup>a</sup>
<b>Affections endocriniennes</b>	
Fréquent	hyperthyroïdie, hypothyroïdie <sup>b</sup>
Peu fréquent	hypophysite <sup>c</sup> , insuffisance surrénalienne, thyroïdite
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquent	diminution de l'appétit
Peu fréquent	diabète de type I <sup>d</sup> , hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie
<b>Affections psychiatriques</b>	
Peu fréquent	insomnie
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	céphalée, étourdissements, dysgueusie
Peu fréquent	épilepsie, léthargie, neuropathie périphérique
Rare	syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique
<b>Affections oculaires</b>	
Fréquent	sécheresse oculaire
Peu fréquent	uvéïte <sup>e</sup>
<b>Affections vasculaires</b>	
Peu fréquent	hypertension
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Fréquent	pneumopathie inflammatoire <sup>f</sup> , dyspnée, toux
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	diarrhée, nausées
Fréquent	colite <sup>g</sup> , vomissements, douleurs abdominales <sup>h</sup> , constipation, sécheresse buccale
Peu fréquent	pancréatite <sup>i</sup>
Rare	perforation de l'intestin grêle
<b>Troubles hépatobiliaires</b>	
Peu fréquent	hépatite <sup>j</sup>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent	rash <sup>k</sup> , prurit <sup>l</sup>
Fréquent	réactions cutanées sévères <sup>m</sup> , vitiligo <sup>n</sup> , sécheresse cutanée, érythème, eczéma
Peu fréquent	kératose lichénoïde <sup>o</sup> , psoriasis, alopecie, dermatite, dermatite acnéiforme, modification de la couleur des cheveux, papule
Rare	érythème noueux
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Très fréquent	arthralgie
Fréquent	myosite <sup>p</sup> , douleur musculo-squelettique <sup>q</sup> , douleur aux extrémités, arthrite <sup>r</sup>
Peu fréquent	ténosynovite <sup>s</sup>
<b>Troubles du rein et des voies urinaires</b>	
Peu fréquent	néphrite <sup>t</sup>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent	fatigue
Fréquent	asthénie, œdème <sup>u</sup> , pyrexie, syndrome pseudo-grippal, frissons
<b>Investigations</b>	
Fréquent	augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la créatininémie
Peu fréquent	augmentation de l'amylase, augmentation de la bilirubinémie, hypercalcémie

Les termes suivants représentent un groupe d'événements liés qui décrivent un état pathologique plutôt qu'un événement isolé.

- a. réactions liées à la perfusion (hypersensibilité médicamenteuse, réaction anaphylactique, hypersensibilité et syndrome de relargage des cytokines)
- b. hypothyroïdie (myxœdème)
- c. hypophysite (hypopituitarisme)
- d. diabète de type 1 (acidocétose diabétique)
- e. uvéite (iritis et iridocyclite)
- f. pneumopathie inflammatoire (pneumopathie interstitielle diffuse)
- g. colite (colite microscopique et entérocolite)
- h. douleur abdominale (gêne abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse)
- i. pancréatite (pancréatite auto-immune et pancréatite aiguë)
- j. hépatite (hépatite auto-immune et atteinte hépatique d'origine médicamenteuse)
- k. rash (éruption cutanée érythémateuse, éruption folliculaire, éruption cutanée généralisée, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, éruption pruritigineuse, éruption vésiculaire et rash génital)
- l. prurit (urticaire, urticaire papuleuse, prurit généralisé et prurit génital)
- m. réactions cutanées sévères (dermatite exfoliative, érythème polymorphe, rash exfoliatif, pemphigoïde, syndrome de Stevens-Johnson, et événements suivants de Grade  $\geq 3$  : prurit, rash, éruption cutanée généralisée et éruption maculo-papuleuse)
- n. vitiligo (dépigmentation cutanée, hypopigmentation cutanée et hypopigmentation de la paupière)
- o. kératose lichénoïde (lichen plan et lichen scléreux)
- p. myosite (myalgie, myopathie, pseudo-polyarthrite rhizomélique et rhabdomyolyse)
- q. douleur musculo-squelettique (gêne musculo-squelettique, douleur dorsale, raideur musculo-squelettique, douleur thoracique musculo-squelettique et torticolis)
- r. arthrite (gonflement des articulations, polyarthrite et épanchement articulaire)
- s. ténosynovite (tendinite, synovite et douleur aux tendons)
- t. néphrite (néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle et insuffisance rénale ou insuffisance rénale aiguë avec néphrite avérée)
- u. œdème (œdème périphérique, œdème généralisé, surcharge liquidienne, rétention liquidienne, œdème palpébral et œdème labial, œdème du visage, œdème localisé et œdème périorbitaire)



## BIBLIOGRAPHIE

---

1. INCA. Dictionnaire. <http://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/l/immunotherapie>, consulté le 3 avril 2017.
2. Kim R., Emi M., Tanabe K. (2007) Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology*; 121(1), 1–14.
3. Ileana E., Champiat S., Soria JC. (2013) Immune-Checkpoints : les nouvelles immunothérapies anticancéreuses. *Bull Cancer*; 100(6), 601-610.
4. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. (2011) Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science*; 331(6024), 1565-1570.
5. Sengupta N., MacFie TS., MacDonald TT., Pennington D., Silver AR. (2010) Cancer immunoediting and “spontaneous” tumor regression. *Pathology Research and Practice*; 206, 1-8.
6. Mahtouk K. Immunité et Vaccination – Immunologie appliquée. Présentation de l'ENS de Lyon, CNRS, Université Lyon 1, mars 2013. [http://html5.enslyon.fr/Acces/FormaVie/20130314/Karene\\_Mahtouk/video.html#diapo14](http://html5.enslyon.fr/Acces/FormaVie/20130314/Karene_Mahtouk/video.html#diapo14), consulté le 5 avril 2017.
7. Champiat S., Marabelle A. (2015) Checkpoint immunologique comme cible thérapeutique. *Oncologie*; 17, 354-371.
8. Institut Curie. L'immunothérapie. <https://curie.fr/dossier-pedagogique/immunotherapie-la-revolution-attendue-contre-le-cancer>, consulté le 30 août 2017.
9. Innate Pharma, la société de l'immunité innée. <https://innate-pharma.com/fr/science/innate-pharma-societe-limmunité-innee>, consulté le 30 août 2017.
10. Mini Review - Bio Rad laboratories. Understanding Immuno-oncology – The Interplay between the Immune System and Cancer. (2017).
11. Datamonitor Healthcare. Immuno-Oncology Overview. (2015)
12. Wolchok JD., Saenger Y. (2008) The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation. *The Oncologist*; 13 (4), 2-9.

13. Buchbinder E., Stephen Hodi F. (2015) Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and immune checkpoint blockade. *The Journal of Clinical Investigation*; 125 (9), 3377 – 83.
14. Pardoll DM. (2012) The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* ; 12(4), 252-264.
15. Guilleminault L., Carmier D., Heuzé-Vourc'h N., Diot P., Pichon E. (2015) Immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules : inhibition de la voie PD1/PDL1. *Rev Pneumol Clin* ; 71(1), 44-56.
16. Thériaque. Banque de données du médicament. Monographie de l'OPDIVO®, consulté le 3 avril 2017
17. Thériaque. Banque de données du médicament. Monographie du KEYTRUDA®, consulté le 3 avril 2017
18. ANSM – Activités : ATU [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0), consulté le 15 août 2017.
19. EMA. Annexe 1 - Résumé des caractéristiques du produit OPDIVO®. Dernière mise à jour le 20 juillet 2017.
20. HAS – Commission de la transparence. Avis du 19 avril 2017 OPDIVO.
21. EMA. Annexe 1 – Résumé des caractéristiques du produit KEYTRUDA®. Dernière mise à jour le 22 mai 2017.
22. HAS - Commission de la transparence. Avis du 3 mai 2017 KEYTRUDA.
23. HAS – La commission de la transparence : évaluation des médicaments en vue de leur remboursement. Novembre 2015.
24. Code de la sécurité sociale – Article L162-22-7.
25. JORF n°0300 du 27 décembre 2016 texte n° 151. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale.
26. JORF n°0008 du 10 janvier 2017 texte n° 67. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale.
27. Michot JM., Bigenwald C., Champiat S., Collins M., Carbonnel F., Postel-Vinay S. *et al.* (2016) Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* ; 54, 139-48.

28. La Beck NM., Jean GW., Huynh C., Alzghari SK., Lowe DB. (2015) Immune Checkpoint Inhibitors: New Insights and Current Place in Cancer Therapy. *Pharmacotherapy*; 35(10), 963-976.
29. Haanen JBAG., Carbonnel F., Robert C., Kerr LM., Peters S., Larkin J. *et al.* (2017) Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol*; 28(4); 119-142.
30. Sanlorenzo M., Vujic I., Daud A., Algazi A., Gubens M., Luna SA. *et al.* (2015) Pembrolizumab cutaneous adverse events and their association with disease progression. *JAMA Dermatol* ; 151 (11) ; 1206-12.
31. Sarradin V., Sibaud V., Alric L., Ribes D., Belliere J., Lairez O., *et al.* (2017) Inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité : toxicités dermatologiques, digestives, rénales, cardiologiques, neurologiques et toxicités rares. *La lettre du oncologue* ; 26 ; 227-33.
32. Campredon P., Mouly C., Caron P. (2017) Immunothérapie et effets indésirables endocriniens ; *La lettre du oncologue* ; 26 ; 214-8.
33. Osorio JC., Ni A., Chaft JE., Pollina R., Kasler MK., Stephens D. *et al.* (2017). Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* ; 28(3); 583-589.
34. Delaunay M., Prévot G., Collot S., Mazières J. (2017) Toxicité pulmonaire induite par les inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité. *La lettre du oncologue* ; 26 ; 221-5.
35. Mateus C., Libenciuc C., Robert C. (2016) Place des anti-PD1 dans la prise en charge des mélanomes cutanés. *Bull Cancer* ; 103(6S1), 4-11.
36. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. (2009) Bethesda M.D.
37. BMS. Le guide pratique en questions/réponse – OPDIVO® (2015)
38. MSD. Guide de surveillance des patients pendant le traitement – KEYTRUDA® (2015)
39. Dermato Info Société française de dermatologie - Les mélanomes Cancers de la peau. [http://dermato-info.fr/article/Cancers\\_de\\_la\\_peau\\_les\\_melanomes](http://dermato-info.fr/article/Cancers_de_la_peau_les_melanomes), consulté le 15 août 2017
40. INCA – La situation du cancer en France en 2013. <http://www.e-cancer.fr>, consulté le 15 août 2017.

41. INVS – Surveillance épidémiologique des cancers.  
[www.invs.sante.fr/surveillance/cancers](http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers), consulté le 15 août 2017
42. Société française de dermatologie – Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III (2016).
43. INCA – Guides patients – Les traitements du mélanome de la peau (2016).
44. HAS – Guide Affection de longue durée – Mélanome cutané (2012).
45. Sullivan RJ., LoRusso PM., and Flaherty KT. (2013) The intersection of immune-directed and molecularly targeted therapy in advanced melanoma: Where we have been, are, and will be. *Clin Cancer* ; 19(19) 5283–91.
46. HAS - Commission de la transparence - Avis Dacarbazine (2017).
47. HAS – Commission de la transparence – Avis Muphoran (2014).
48. INCA – Recommandations professionnelles Mélanome cutané métastatique Rapport intégral (2013).
49. Patel PM., Suci S., Mortier L., Kruit WH., Robert C., Schadendorf D., *et al.* (2011) Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Journal of cancer* ; 47(10), 1476-83.
50. Maverakis E., Cornelius LA., Bowen GM., Phan T., Patel FB., Fitzmaurice S. *et al.* (2015) Metastatic melanoma - a review of current and future treatment options. *Acta Derm Venereol* ; 95(5), 516-24.
51. Thériaque. Banque de données du médicament. Monographie de l'INTRONA®, consulté le 15 août 2017.
52. Mocellin S., Lens MB., Pasquali S., Pilati P., Chiarion Sileni V. (2013) Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Syst Rev*; 18(6).
53. Thériaque. Banque de données du médicament. Monographie du ZELBORAF®, consulté le 15 août 2017.
54. Thériaque. Banque de données du médicament. Monographie du TAFINLAR®, consulté le 15 août 2017.
55. Emile JF. (2012) Détection des mutations de *BRAF* dans les tumeurs humaines : méthodes, indications et perspectives. *Correspondances en Onco-Théranostic* ; 1(1).

56. Thériaque. Banque de données du médicament. Monographie du MEKINIST®, consulté le 15 août 2017.
57. Thériaque. Banque de données du médicament. Monographie du COTELLIC®, consulté le 15 août 2017.
58. HAS – Recommandation du collège – Prise en charge du mélanome par les nouvelles immunothérapies Anti-PD1 OPDIVO et KEYTRUDA (2016).
59. Brahmer JR., Drake CG., Wollner I., Powderly JD., Picus J, Sharfman WH., *et al.* (2010) Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* ; 28(19), 3167-75.
60. Weber JS., D'Angelo SP., Minor D., Hodi FS., Gutzmer R., Neyns B., *et al.* (2015) Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* ; 16(4), 375-84.
61. Robert C., Long GV., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L., *et al.* (2015) Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*; 372(4), 320-30.
62. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob JJ., Cowey CL., Lao CD., *et al.* (2015) Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*; 373(1), 23-34.
63. Ribas A., Puzanov I., Dummer R., Schadendorf D., Hamid O., Robert C., *et al.* (2015) Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* ; 16(8), 908-18.
64. Robert C., Schachter J., Long GV., Arance A., Grob JJ., Mortier L., *et al.* (2015) Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*; 372(26), 2521-32.
65. Robert C., Long GV., Schachter J., Arance A., Grob JJ., Mortier L., *et al.* (2017) Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab (pembro) treatment. *Journal of Clin Oncol*; 35(15), 9504-04.

66. INCA – Les cancers en France – Edition 2016. [http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers\\_en\\_france](http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france), consulté le 15 août 2017.
67. HAS – Guide du parcours de soins – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hémato-poïétique. Cancers broncho-pulmonaires. (2013).
68. INCA – Cancers non à petites cellules. <http://www.e-cancer.fr>, consulté le 15 août 2017.
69. INCA - Cancer info : Les traitements des cancers du poumon (2010).
70. ESMO – Fonds anticancer. Cancer du poumon non à petites cellules : un guide pour les patients (2016).
71. INCA – Cancer bronchique non à petites cellules/Référentiel national de RCP (2015).
72. Sharma SV., Bell DW., Settleman J., Haber DA. (2007) Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*; 7(3), 169-81.
73. Lantuejoul S., Mescam-Mancini L., McLeer-Florin A. (2012) Réarrangements du gène ALK dans les cancers du poumon non à petites cellules. *Correspondances en onco-théragnostique* ; 1(3), 107-110.
74. Mazière J. (2012) Résistance aux Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (TKI) dans le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC). *Le nouveau cancérologue* ; 5(4), 6-8.
75. Gettinger SN., Horn L., Gandhi L., Spigel DR., Antonia SJ., Rizvi NA. *et al.* (2015) Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Onco* ; 33(18), 2004-12.
76. Brahmer J., Reckamp KL., Baas P., Crinò L., Eberhardt WE., Poddubskaya E., *et al.* (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* ; 373(2),123-35.
77. Rizvi NA., Mazières J., Planchard D., Stinchcombe TE., Dy GK., Antonia SJ. *et al.* (2015) Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*; 16(3), 257-65.
78. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel DR., Steins M., Ready NE. *et al.* (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; 373(17), 1627-39.

79. Herbst RS., Baas P., Kim DW., Felip E., Pérez-Gracia JL., Han JY *et al.* (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* ; 387(10027), 1540-50.
80. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson AG., Hui R., Csőszi T., Fülöp A. *et al.* (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* ; 375(19), 1823-1833.
81. INCA – CancerInfo : Les traitements du cancer du rein (2013). *Collection Guides Patients.*
82. Thuret R., Maurinc C., Suna M. *et al.* (2011) Traitement du carcinome rénal métastatique. *Progrès en Urologie* ; 21, 233-44.
83. Bensalaha K., Albigesa L., Bernharda JC., Bigota P., Bodina T., Boissiera R., *et al.* (2016) Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer du rein. *Progrès en Urologie* ; 27(1), S27-S52.
84. Motzer RJ., Escudier B., McDermott DF., George S., Hammers HJ., Srinivas S., *et al.* (2015) Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*; 373, 1803-1813.
85. Keynote Oncology Clinical Trials - Keynote 427. <https://keynoteclinicaltrials.com/trials/protocol/427>, consulté le 15 août 2017.
86. Tibaldi C., Lunghi A., Baldini E. (2017) Use of programmed cell death protein ligand 1 assay to predict the outcomes of non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *World J Clin Oncol* ; 8(4), 320-328.
87. Orphanet. Syndrome de Sézary. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=3162](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=3162), consulté le 6 juillet 2017.
88. Shen K., Liu Y., Cao X., Zhou D., Li J., (2017) Successful treatment of refractory Sezary syndrome by anti-PD-1 antibody (nivolumab). *Ann Hematol*; 96(4), 687-688.
89. Lesokhin A.M., Ansell S.M., Armand P., Scott E.C., Halwani A., Gutierrez M., *et al.*, (2016) Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *J Clin Oncol* ; 10, 34(23), 2698-704.
90. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III. Société française de dermatologie. (2016)

91. A. Scherpereel, J. Mazieres, L. Greillier, P. Dô, O. Bylicki, I. Monnet et al. Second- or third-line nivolumab (Nivo) *versus* nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase II trial. ASCO Annual Meeting, juin 2017, Chicago.
92. Novello S., Barlesi F., Califano R., Cufer T., Ekman S., Giaj Levra M., *et al.* (2016) Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* ; 27(5), 1-27.
93. Communiqué de presse de BMS du 24 juillet 2017. <https://news.bms.com/press-release/corporatefinancial-news/us-food-and-drug-administration-accepts-bristol-myers-squibbs->, consulté le 30 août 2017.
94. Communiqué de presse Institut Gustave Roussy. Gustave Roussy à l'ASCO 2017 – Présentation orale du Dr Caroline Robert. <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/cp-asco-2017-melanome-metastatique-fr.pdf>, consulté le 15 août 2017.
95. Long GC., Atkinson V., Ascierto PA., Robert C., Hassel JC., Rutkowski P. *et al.* (2016) Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate066 study. *Annals of Oncology* ; 27, 1940–1946.
96. Schadendorf D., Dummer R., Hauschild A., Robert C., Hamid O., Daud A., *et al.* (2016) Health-related quality of life in the randomised KEYNOTE 002 of pembrolizumab *versus* chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *European Journal of Cancer*; 67, 46-54.



## SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



## **MEYER Domitille**

**Utilisation en vie réelle des anti-PD1 au CHU de Rouen : approche des caractéristiques patients et suivi des toxicités dans le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules et le carcinome à cellules rénales. Etude de cohorte observationnelle rétrospective.**

Th. D. Pharm., Rouen, 2017, 145p.

---

### **RESUME**

L'immunothérapie en cancérologie est en plein essor. Après l'ipilimumab, anti-CTLA-4, les anti-PD1, le nivolumab et le pembrolizumab, sont apparus depuis peu. Ils ont révolutionné le traitement des mélanomes et de certains cancers pulmonaires en améliorant de manière significative la survie des patients. Il s'agit là d'une innovation sans précédent qui témoigne d'un besoin médical fort dans le domaine. Bien que la tolérance de ces nouvelles thérapies soit meilleure, elles exposent les patients à des complications inhabituelles en oncologie : les toxicités liées au système immunitaire.

L'objectif de ce travail a été d'assurer le suivi de l'ensemble des patients ayant reçu un anti-PD1 au sein de notre établissement, afin de vérifier le bon usage de ces traitements innovants particulièrement coûteux et d'en évaluer la tolérance en pratique courante. Les patients ont été inclus depuis l'obtention des ATU du pembrolizumab et du nivolumab, jusqu'en avril 2017. Les caractéristiques à l'inclusion, l'analyse des cures et le suivi des événements indésirables de 314 patients en dermatologie, pneumologie et urologie ont été analysés. Cette étude rétrospective a permis de montrer que les résultats observés dans les essais cliniques sont transposables à une utilisation en vie réelle. Les AMM de ces molécules ont été respectées. En moyenne, 80% des patients ont déclaré un effet indésirable. La plupart de ces toxicités sont peu sévères et réversibles. Cependant, des événements indésirables graves ont été décrits chez 9% des patients en dermatologie et 16% en pneumologie.

Nombreux sont les enjeux qui vont rythmer ces prochaines années. L'immunothérapie est devenue incontournable en cancérologie, la liste des indications et le nombre de patients susceptibles de recevoir un jour ces molécules sont en forte augmentation, faisant du profil de toxicité une préoccupation majeure.

---

**MOTS CLES :** Anti-PD1 – Immunothérapie – Nivolumab – Pembrolizumab – Suivi des toxicités

---

### **JURY**

Président : Mr Rémi VARIN, Pharmacien, PU-PH

Membres : Mme Aude COQUARD, Pharmacien, PH (Directeur de thèse)

Mr Frédéric DI FIORE, Médecin, PU-PH

Mr François LEMARE, Pharmacien, MCU-PH

Mme Fanny LE QUELLEC, Pharmacien assistant

---

**DATE DE SOUTENANCE :** 9 octobre 2017