



# Stratégie thérapeutique du mélanome de stade avancé. Ipilimumab après échec ou progression sous anti-pd-1 : expérience à partir de l'étude de dix-sept cas

Axelle Charlet

## ► To cite this version:

Axelle Charlet. Stratégie thérapeutique du mélanome de stade avancé. Ipilimumab après échec ou progression sous anti-pd-1 : expérience à partir de l'étude de dix-sept cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02129625

**HAL Id: dumas-02129625**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02129625>**

Submitted on 15 May 2019

**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 CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

CHARLET Axelle, Virginie

-----

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 2018

-----

STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU MELANOME DE STADE AVANCE  
IPILIMUMAB APRES ECHEC OU PROGRESSION SOUS ANTI-PD-1 : EXPERIENCE A  
PARTIR DE L'ETUDE DE DIX-SEPT CAS

-----

Président du jury :

*Monsieur Michel D'INCAN, Professeur, **Faculté de médecine Clermont-Ferrand***

-----

Membres du jury :

*Monsieur Olivier TOURNILHAC, Professeur, **Faculté de médecine Clermont-Ferrand***

*Monsieur Xavier DURANDO, Professeur, **Faculté de médecine Clermont-Ferrand***

*Madame Valérie SAUTOU, Professeur, **Faculté de médecine Clermont-Ferrand***

*Madame Sandrine MANSARD, Docteur, **CHU Clermont-Ferrand**, Dermatologie*

## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'Auvergne

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine  
: **BERNARD** Mathias

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTRICE GENERALE DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **GUINALDO** Olivier  
: **HENRARD** Pierre  
: **PEYRARD** Françoise  
: **ESQUIROL** Myriam



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## **LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT**

### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BEGUE René-Jean - BELIN Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - COULET Maurice - DASTUGUE Bernard - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - Mlle RAMPON Simone - MM. RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - TURCHINI Jean-Pascal - VANNEUVILLE Guy - VENRIES DE LA GUILLAUMIE Bernard - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

### **PROFESSEURS EMERITES :**

MM. BACIN Franck - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DEMEOCQ François - DETEIX Patrice - IRTUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - PHILIPPE Pierre - RIBAL Jean-Pierre

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

### ***PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE***

|                      |                                                                            |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| M. ESCHALIER Alain   | Pharmacologie Fondamentale<br>Option Biologique                            |
| M. CHAZAL Jean       | Anatomie - Neurochirurgie                                                  |
| M. VAGO Philippe     | Histologie-Embryologie Cytogénétique                                       |
| M. AUMAITRE Olivier  | Médecine Interne                                                           |
| M. LABBE André       | Pédiatrie                                                                  |
| M. AVAN Paul         | Biophysique et Traitement de l'Image                                       |
| M. DURIF Franck      | Neurologie                                                                 |
| Mme LAFEUILLE Hélène | Bactériologie, Virologie                                                   |
| M. LEMERY Didier     | Gynécologie et Obstétrique                                                 |
| M. BOIRE Jean-Yves   | Biostatistiques, Informatique Médicale<br>et Technologies de Communication |
| M. BOYER Louis       | Radiologie et Imagerie Médicale<br>option Clinique                         |
| M. POULY Jean-Luc    | Gynécologie et Obstétrique                                                 |
| M. CANIS Michel      | Gynécologie-Obstétrique                                                    |

|                               |                                           |
|-------------------------------|-------------------------------------------|
| Mme PENAULT-LLORCA Frédérique | Anatomie et Cytologie Pathologiques       |
| M. BAZIN Jean-Etienne         | Anesthésiologie et Réanimation            |
|                               | Chirurgicale                              |
| M. BIGNON Yves Jean           | Cancérologie option Biologique            |
| M. BOIRIE Yves                | Nutrition Humaine                         |
| M. CLAVELOU Pierre            | Neurologie                                |
| M. DUBRAY Claude              | Pharmacologie Clinique                    |
| M. GILAIN Laurent             | O.R.L.                                    |
| M. LEMAIRE Jean-Jacques       | Neurochirurgie                            |
| M. CAMILLERI Lionel           | Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire |
| M. DAPOIGNY Michel            | Gastro-Entérologie                        |
| M. LLORCA Pierre-Michel       | Psychiatrie d'Adultes                     |
| M. PEZET Denis                | Chirurgie Digestive                       |
| M. SOUWEINE Bertrand          | Réanimation Médicale                      |

**PROFESSEURS DE**  
**1ère CLASSE**

|                           |                                                         |
|---------------------------|---------------------------------------------------------|
| M. DECHELOTTE Pierre      | Anatomie et Cytologie Pathologique                      |
| M. CAILLAUD Denis         | Pneumo-phtisiologie                                     |
| M. VERRELLE Pierre        | Radiothérapie option Clinique                           |
| M. CITRON Bernard         | Cardiologie et Maladies Vasculaires                     |
| M. D'INCAN Michel         | Dermatologie - Vénéréologie                             |
| M. BOISGARD Stéphane      | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie                 |
| Mme DUCLOS Martine        | Physiologie                                             |
| Mme JALENQUES Isabelle    | Psychiatrie d'Adultes                                   |
| Mle BARTHELEMY Isabelle   | Chirurgie Maxillo-Faciale                               |
| M. GARCIER Jean-Marc      | Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale                |
| M. GERBAUD Laurent        | Epidémiologie, Economie de la Santé<br>et Prévention    |
|                           | Thérapeutique                                           |
| M. SCHMIDT Jeannot        | Rhumatologie                                            |
| M. SOUBRIER Martin        | Endocrinologie et Maladies Métaboliques                 |
| M. TAUVERON Igor          | Oto-Rhino-Laryngologie                                  |
| M. MOM Thierry            | Physiologie                                             |
| M. RICHARD Ruddy          | Médecine Interne                                        |
| M. RUIVARD Marc           | Biochimie et Biologie Moléculaire                       |
| M. SAPIN Vincent          | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale             |
| M. CONSTANTIN Jean-Michel | Cancérologie                                            |
| M. BAY Jacques-Olivier    | Hématologie                                             |
| M. BERGER Marc            | Médecine Physique et de Réadaptation                    |
| M. COUDEYRE Emmanuel      | Anatomie et Cytologie Pathologiques                     |
| Mme GODFRAIND Catherine   | Chirurgie Vasculaire                                    |
| M. ROSSET Eugénio         | Hépatologie                                             |
| M. ABERGEL Armando        | Maladies Infectieuses et Tropicales                     |
| M. LAURICHESSE Henri      | Hématologie                                             |
| M. TOURNILHAC Olivier     | Ophtalmologie                                           |
| M. CHIAMBARETTA Frédéric  | Anatomie – Chirurgie Thoracique et<br>Cardio-Vasculaire |
| M. FILAIRE Marc           | Gynécologie-Obstétrique                                 |
|                           | Urologie                                                |
| M. GALLOT Denis           | Hygiène Hospitalière                                    |
| M. GUY Laurent            |                                                         |
| M. TRAORE Ousmane         |                                                         |

**PROFESSEURS DE  
2ème CLASSE**

|                                |                                                             |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Mme CREVEAUX Isabelle          | Biochimie et Biologie Moléculaire                           |
| M. FAICT Thierry               | Médecine Légale et Droit de la Santé                        |
| M. BONNET Richard              | Bactériologie, Virologie                                    |
| Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna | Pédiatrie                                                   |
| M. TCHIRKOV Andréï             | Cytologie et Histologie                                     |
| M. CORNELIS François           | Génétique                                                   |
| M. MOTREFF Pascal              | Cardiologie                                                 |
| M. ANDRE Marc                  | Médecine Interne                                            |
| M. DESCAMPS Stéphane           | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique                   |
| M. POMEL Christophe            | Cancérologie – Chirurgie Générale                           |
| M. CANAVESE Frédéric           | Chirurgie Infantile                                         |
| M. CACHIN Florent              | Biophysique et Médecine Nucléaire                           |
| Mme HENG Anne-Elisabeth        | Néphrologie                                                 |
| M. LESENS Olivier              | Maladies Infectieuses et Tropicales                         |
| M. RABISCHONG Benoît           | Gynécologie Obstétrique                                     |
| M. AUTHIER Nicolas             | Pharmacologie Médicale                                      |
| M. BROUSSE Georges             | Psychiatrie Adultes/Addictologie                            |
| M. BUC Emmanuel                | Chirurgie Digestive                                         |
| M. CHABROT Pascal              | Radiologie et Imagerie Médicale                             |
| M. FUTIER Emmanuel             | Anesthésiologie-Réanimation                                 |
| M. LAUTRETTE Alexandre         | Néphrologie Réanimation Médicale                            |
| M. AZARNOUSH Kasra             | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire                    |
| Mme BRUGNON Florence           | Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction |
| M. COSTES Frédéric             | Physiologie                                                 |
| Mme HENQUELL Cécile            | Bactériologie Virologie                                     |
| Mme PICKERING Gisèle           | Pharmacologie Clinique                                      |
| M. ESCHALIER Romain            | Cardiologie                                                 |
| M. MERLIN Etienne              | Pédiatrie                                                   |
| Mme TOURNADRE Anne             | Rhumatologie                                                |
| M. DURANDO Xavier              | Cancérologie                                                |
| M. DUTHEIL Frédéric            | Médecine et Santé au Travail                                |
| Mme FANTINI Maria Livia        | Neurologie                                                  |
| M. SAKKA Laurent               | Anatomie - Neurochirurgie                                   |

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

|                              |                   |
|------------------------------|-------------------|
| M. CLEMENT Gilles            | Médecine Générale |
| Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne | Nutrition Humaine |
| M. VORILHON Philippe         | Médecine Générale |

## PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne  
M. CAMBON Benoît

Médecine Générale  
Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

### *MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE*

Mme CHAMBON Martine

Bactériologie Virologie

### *MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE*

M. MORVAN Daniel  
Mme BOUTELOUP Corinne  
Mle GOUY Carole  
Mme FOGLI Anne  
Mle GOUAS Laetitia  
M. MARCEAU Geoffroy  
Mme MINET-QUINARD Régine  
M. ROBIN Frédéric  
Mle VERONESE Lauren  
M. DELMAS Julien  
Mle MIRAND Andrey  
M. OUCHCHANE Lemlih

M. LIBERT Frédéric  
Mle COSTE Karen  
M. EVRARD Bertrand  
Mle AUMERAN Claire  
M. POIRIER Philippe

Biophysique et Traitement de l'Image  
Nutrition  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Bactériologie  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Bactériologie  
Bactériologie Virologie  
Biostatistiques, Informatique Médicale  
et Technologies de Communication  
Pharmacologie Médicale  
Pédiatrie  
Immunologie  
Hygiène Hospitalière  
Parasitologie et Mycologie

### *MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE*

Mme PONS Hanaë  
Mme CASSAGNES Lucie  
M. JABAUDON-GANDET Matthieu

Biologie et Médecine du Développement  
et de la Reproduction  
Radiologie et Imagerie Médicale  
Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale

M. LEBRETON Aurélien  
M. BOUVIER Damien  
M. BUISSON Anthony  
M. COLL Guillaume  
Mme SARRET Catherine

Hématologie  
Biochimie et Biologie Moléculaire  
Gastroentérologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

Mme BONHOMME Brigitte  
Mme VAURS-BARRIERE Catherine  
M. BAILLY Jean-Luc  
Mle AUBEL Corinne  
M. BLANCHON Loïc  
Mle GUILLET Christelle  
M. BIDET Yannick  
M. MARCHAND Fabien  
M. DALMASSO Guillaume  
M. SOLER Cédric  
M. GIRAUDET Fabrice  
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène  
Mme LAPORTE Catherine  
M. LOLIGNIER Stéphane

Biophysique et Traitement de l'Image  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Bactériologie Virologie  
Oncologie Moléculaire  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Nutrition Humaine  
Oncogénétique  
Pharmacologie Médicale  
Bactériologie  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Biophysique et Traitement de l'Image  
Médecine Générale  
Médecine Générale  
Neurosciences - Neuropharmacologie

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES**

M. TANGUY Gilles  
M. BERNARD Pierre  
Mme ESCHALIER Bénédicte

Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale



## A NOTRE PRESIDENT DE THESE

**Monsieur le Professeur Michel D'INCAN,**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,  
Chef du service de Dermatologie du CHU de Clermont-Ferrand.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir soutenue dans mes projets durant ces quatre années, et m'avoir fait partager, avec votre grande pédagogie, vos connaissances et anecdotes dermatologiques et culturelles.

## A NOTRE DIRECTRICE DE THESE

**Madame le Docteur Sandrine MANSARD,**

Praticien Hospitalier dans le service de Dermatologie du CHU de Clermont-Ferrand.

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse et de prendre part à ce jury.  
Merci pour ton aide précieuse lors de la rédaction.

J'ai un profond respect pour ton travail et admire ton courage et ton empathie que tu mets au service des patients quotidiennement.

## A NOTRE JURY DE THESE

**Madame le Professeur Valérie SAUTOU,**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des disciplines pharmaceutiques,  
Chef du pôle de pharmacie du CHU de Clermont-Ferrand.

Je vous remercie d’avoir accepté de siéger dans ce jury et vous suis reconnaissante d’apporter vos connaissances à la critique de ce travail.

Veillez croire en l’expression de ma respectueuse considération.

**Monsieur le Professeur Xavier DURANDO,**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Service de cancérologie, centre régional de lutte contre le cancer Jean Perrin, Clermont-Ferrand.

Vous me faites l’honneur d’apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse.

Recevez l’expression de mes sincères remerciements.

**Monsieur le Professeur Olivier TOURNILHAC,**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Service d’hématologie, CHU de Clermont-Ferrand.

Merci d’avoir accepté de relire et de critiquer ce travail.

Recevez l’expression de toute ma gratitude.

## DEDICACES PERSONNELLES

A mes chers parents, pour votre amour, votre soutien, votre bienveillance, pour avoir toujours fait en sorte que je ne manque de rien. Avec toute ma reconnaissance et tout mon amour.

A ma sœur Barbara, mes nièces Louise et Margaux, et Grégory, en vue des beaux moments à partager sur l'île de ré.

A Anthime. Malgré la distance, certes plus ou moins grande selon les années, tu es toujours là. Merci pour ton soutien, ton ouverture d'esprit et ta motivation, qui enrichissent mon quotidien et m'encouragent dans des projets que je n'aurais pu réaliser sans toi. Une nouvelle aventure nous attend, plus au nord cette fois-ci...

A mes amis et anciens colocataires,

A Marion et JC, Anaïs et FX, Natasha. Une amitié qui résiste à Montluçon est une amitié pour la vie ! A petit Paul, Luciole, Alice et tous les autres à qui je fournirai la crème « cica » quand ils se seront chamaillés...

A Jéro et Ludo, à Claire, en mémoire des souvenirs aurillacois et à tous ceux qu'il reste à écrire.

A la coloc Colbert, pour avoir supporté mes râleries (et mes miettes) pendant six mois. A Canard n°1 et son papa, Canard n°2 « allo », Ricou et ses petites fesses bien fermes (tu feras attention le jour de ta soutenance, à la fin du serment d'Hippocrate, c'est « je le jure » et non « Amen »). A Margaux, pour ton soutien et nos pauses séries télé ! A bientôt à Paris, Lille, Bruxelles, dans le Gers, chez Fabrice... To do list kept in mind !

A mes co-internes, assistante et chefs de clinique,

Sa Majesté Inès, pour avoir eu l'honneur de préparer tes cup of tea et t'entendre râler, Anne-Sophie, si bienveillante et si gentille, Clémentine, enfin quelqu'un qui mange autant que moi, Jacques, plein de courage pour la suite de ton parcours, Marie, notre modèle invétéré, Pauline, la baroudeuse, Camille et Mélanie, super co-internes, pas chiches d'arrêter de fumer après cette soirée ?!, Clémentine, merci pour ton soutien et hâte de partager plein d'autres bons moments avec Maxichou, Lucie, mon petit Mormon, Cécilia, la Cantalou, Inès et Iris, et les plus jeunes que je n'ai malheureusement pas eu la chance de côtoyer dans le service. Aude, merci pour ton aide dans ce travail.

Au Docteur Marie-Christine Ferrier-le-Bouëdec : vous êtes un exemple en matière de rigueur et de persévérance, ce fut un honneur d'apprendre à vos côtés.

Aux Docteurs Antoniotti, Philippon, Courouge-Dorcier, Eberst-Malcles et aux Docteurs Favre : merci de m'avoir fait découvrir et aimer la dermatologie (et la chirurgie !).

A toute l'équipe du service de dermatologie, praticiens hospitaliers, attachés, infirmières de consultation, de l'hôpital de jour et du service, secrétaires, aides-soignants et ASH : ce fut un plaisir de travailler à vos côtés.

Aux équipes du service de dermatologie de Montluçon, Aurillac et du Puy en Velay. A toute l'équipe du service de rhumatologie - médecine interne de Vichy.

## TABLE DES MATIERES

|                                                                                                                                                                                                                                                               |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| LISTE DES ABREVIATIONS.....                                                                                                                                                                                                                                   | 14     |
| INTRODUCTION.....                                                                                                                                                                                                                                             | 16     |
| <br>PREMIERE PARTIE : STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU MELANOME DE STADE<br>AVANCE EN 2018.....                                                                                                                                                                     | <br>17 |
| I] Revue historique des avancées thérapeutiques du mélanome métastatique depuis 2010.....                                                                                                                                                                     | 17     |
| A] Les thérapies ciblées.....                                                                                                                                                                                                                                 | 17     |
| 1) Les inhibiteurs spécifiques de BRAF.....                                                                                                                                                                                                                   | 18     |
| a) Vemurafenib (zelboraf®).....                                                                                                                                                                                                                               | 18     |
| b) Dabrafenib (tafinlar®).....                                                                                                                                                                                                                                | 18     |
| 2) Association inhibiteurs de BRAF + inhibiteurs de MEK.....                                                                                                                                                                                                  | 19     |
| a) Association dabrafenib (tafinlar®) + trametinib (mekinist®).....                                                                                                                                                                                           | 19     |
| b) Association vemurafenib (zelboraf®) + cobimetinib (cotelllic®).....                                                                                                                                                                                        | 19     |
| c) Association encorafenib + binimetinib.....                                                                                                                                                                                                                 | 20     |
| B] Les immunothérapies.....                                                                                                                                                                                                                                   | 21     |
| 1) Anti-CTLA-4 : ipilimumab (yervoy®).....                                                                                                                                                                                                                    | 21     |
| 2) Les anti-PD-1.....                                                                                                                                                                                                                                         | 22     |
| a) Nivolumab (opdivo®).....                                                                                                                                                                                                                                   | 22     |
| b) Pembrolizumab (keytruda®).....                                                                                                                                                                                                                             | 23     |
| 3) Combinaison ipilimumab (yervoy®) + nivolumab (opdivo®).....                                                                                                                                                                                                | 23     |
| II] Synthèse.....                                                                                                                                                                                                                                             | 25     |
| <br>DEUXIEME PARTIE : IPILIMUMAB APRES PROGRESSION SOUS ANTI-PD-1.<br>EXPERIENCE DU SERVICE DE DERMATOLOGIE DE CLERMONT-FERRAND, DU<br>CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER JEAN PERRIN, DU SERVICE DE<br>DERMATOLOGIE D'AURILLAC ET REVUE DE LA LITTERATURE..... | <br>26 |
| I] Expérience du service de Clermont-Ferrand, du centre Jean Perrin et du service d'Aurillac :<br>ipilimumab chez 17 patients en progression sous anti-PD-1.....                                                                                              | 26     |
| A] Anti-CTLA-4 after progression on anti-PD-1 in metastatic melanoma: a report of<br>17 cases and a review of literature.....                                                                                                                                 | 26     |
| B] Synthèse de l'étude.....                                                                                                                                                                                                                                   | 30     |
| II] L'ipilimumab après progression sous anti-PD-1 : les données de la littérature.....                                                                                                                                                                        | 30     |
| <br>TROISIEME PARTIE : LES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES D'AVENIR.....                                                                                                                                                                                          | 32     |

|                           |    |
|---------------------------|----|
| CONCLUSION.....           | 35 |
| BIBLIOGRAPHIE.....        | 36 |
| ANNEXES.....              | 41 |
| SERMENT D'HIPPOCRATE..... | 48 |
| RESUME.....               | 50 |

## LISTE DES ABREVIATIONS

CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

PD-1 : programmed cell death 1

AMM : autorisation de mise sur le marché

LDH : lactate déshydrogénase

CHU : centre hospitalo-universitaire

MAPK : mitogen-activated protein kinases

ERK : extracellular signal-regulated kinases

IC : intervalle de confiance

HR : hazard ratio

SMR : service medical rendu

ASMR : amélioration du service medical rendu

PFS : progression-free survival

ASCO : american society of clinical oncology

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

PD-L-1: programmed death-ligand 1

ECOG : eastern cooperative oncology group

SFD : société française de dermatologie

INCA : institut national du cancer

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

ORR : objective response rate

OS : overall survival

CR : complete response

PR : partial response

irAEs : immune related adverse events

AJCC : american joint committee on cancer

RECIST : response evaluation criteria in solid tumors

CTCAE : common terminology criteria for adverse events

irRC : immune related response criteria

LAG : lymphocyte-activation gene

TILs : tumor-infiltrating lymphocytes

HDAC : histone déacetylases

TLR : toll like receptors



## INTRODUCTION

Bien qu'il ne représente que 10% des cancers cutanés en France, le mélanome reste la première cause de décès par cancer de la peau et son incidence ne cesse d'augmenter (+ 590,7% sur la période 1980 à 2012) [1]. Depuis une dizaine d'années, la prise en charge du mélanome avancé (métastatique et/ou non résecable) a totalement été modifiée, dans son approche et son pronostic, suite à l'arrivée de nouvelles molécules.

Deux classes de thérapies sont désormais disponibles : les thérapies ciblées (inhibiteurs de BRAF, inhibiteurs de MEK) et les immunothérapies (anti-cytotoxique T-lymphocyte-associated protein 4 ou anti-CTLA-4, anti-programmed cell death 1 ou anti-PD-1), qui ont démontré leur supériorité face aux chimiothérapies cytotoxiques, leur permettant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) en première ligne de traitement, initialement en monothérapie et désormais en combinaison.

En terme de stratégie thérapeutique, le statut mutationnel du gène BRAF au niveau de la tumeur est un facteur décisionnel important. Cependant, en l'absence d'essais thérapeutiques comparant les inhibiteurs de BRAF + MEK à l'immunothérapie anti-PD-1 en première ligne, chez les patients dont la tumeur est BRAF mutée, l'attitude thérapeutique n'est pas consensuelle ; les anti-PD-1 peuvent être utilisés en première intention, quel que soit le statut mutationnel de BRAF. Le choix entre immunothérapie et thérapie ciblée est alors guidé selon l'appréciation de différents facteurs pronostiques, notamment la cinétique d'évolution tumorale, l'extension des lésions, la présence de métastases cérébrales, le taux de LDH (lactate déshydrogénase) ou encore le performance status du patient. Pour les patients dont la tumeur n'est pas BRAF mutée, la première ligne recommandée est une immunothérapie anti-PD-1 ou une combinaison d'immunothérapies anti-CTLA-4 – anti-PD-1 [2] (figure 1).

En cas de progression après anti-PD-1 monothérapie, en deuxième ligne ou en troisième ligne après thérapie ciblée, les recommandations préconisent soit l'inclusion dans un essai thérapeutique, soit, si l'état général du patient le permet, un recours à l'anti-CTLA-4. Or, depuis le 1<sup>er</sup> mars 2018 en France, l'ipilimumab, bien qu'agréé aux collectivités, n'est plus inscrit sur la liste des facturables en sus quelle qu'en soit l'indication, posant le problème du choix de la thérapie adaptée en cas de progression après anti-PD-1.

Dans ce contexte, nous avons souhaité étudier les résultats thérapeutiques observés chez les patients traités par ipilimumab après échec ou progression sous anti-PD-1 dans trois centres (le CHU (Centre Hospitalo-Universitaire) Estaing de Clermont-Ferrand, le centre régional de lutte contre le cancer Jean Perrin de Clermont-Ferrand, et le centre hospitalier Henri Mondor d'Aurillac).

Dans une première partie, nous présenterons les différentes molécules disponibles et rappellerons la stratégie thérapeutique du mélanome de stade avancé en 2018, puis, dans un second temps, nous partagerons l'expérience auvergnate quant à l'utilisation de l'ipilimumab après progression sous anti-PD-1 et comparerons nos données à celles de la littérature. Enfin, nous citerons les perspectives d'avenir pour ces patients en échec de traitements avec l'arrivée de nouvelles molécules actuellement en essai.

## **PREMIERE PARTIE : STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU MELANOME DE STADE AVANCE EN 2018**

### **I] Revue historique des avancées thérapeutiques du mélanome métastatique depuis 2010**

Les récentes avancées dans le traitement du mélanome, et des cancers de façon générale, font écho à une meilleure compréhension des mécanismes d'oncogenèse. Ces derniers reposent sur l'accumulation de mutations de gènes clés dans des voies de signalisation impliquées dans la prolifération, la différenciation et la survie des cellules cancéreuses.

#### **A] Les thérapies ciblées**

Les thérapies ciblées s'intègrent dans une médecine « personnalisée » et s'adressent uniquement aux patients dont la tumeur est porteuse de certaines mutations.

Le gène BRAF, mieux connu depuis 2002 grâce aux travaux de Davies et al [3], code pour une sérine/thréonine kinase qui active la voie de signalisation des MAPK (mitogen-activated protein-kinases) / ERK (extracellular signal-regulated kinases), en aval des protéines RAS et en amont de MEK [4]. Ce gène est retrouvé muté dans près de la moitié des mélanomes au sein d'une population caucasienne, d'autant plus fréquemment que les patients sont jeunes, et dans des cas de mélanomes survenant sur une peau non photo-exposée de manière chronique [5]. Dans 90% des cas, cette mutation activatrice résulte de la substitution d'une valine par une glutamine au niveau du codon 600 (BRAF V600E: nucléotide 1799 T > A; codon GTG > GAG). La 2<sup>ème</sup> mutation la plus fréquente (5-6%), BRAF V600K, correspond à une substitution d'une valine par une lysine (GTG > AAG). Les autres mutations sont rares (BRAF V600R, BRAF V600E2, BRAF V600D...) [6]. Il existe par ailleurs d'autres mutations rares en position non V600 pour lesquelles les inhibiteurs de BRAF / MEK n'ont pas d'AMM.

BRAF V600, via l'activation de la voie d'aval MEK / ERK, est impliqué dans différents mécanismes de progression du mélanome permettant l'échappement des cellules cancéreuses aux phénomènes de sénescence et d'apoptose, l'acquisition d'un potentiel de réplication non contrôlée, d'angiogenèse, d'invasion tissulaire, de capacité à métastaser et d'échappement à la réponse immunitaire régulatrice [7] (figure 2).

## **1) Les inhibiteurs spécifiques de BRAF**

### **a) Vemurafenib (zelboraf®)**

Le vemurafenib est un inhibiteur de BRAF. Son efficacité a été démontrée chez des patients atteints d'un mélanome avancé porteur d'une mutation V600 de BRAF.

Dans l'essai clinique de phase II (BRIM-2) mené par Ribas et al. chez 132 patients, le critère d'évaluation principal était le taux de meilleure réponse globale confirmée (réponse complète + réponse partielle) [8]. Il a été mis en évidence :

- Un taux de réponse objective de 53% (IC (Intervalle de Confiance) 95% 44-62), et 29% de maladie stable,
- Une durée médiane de réponse de 6,7 mois,
- Le taux de survie à 6 mois était de 77% (IC 95 % 70-85) et à 12 mois de 58% (IC 95 % 49-67).

L'étude de phase III (BRIM-3) de Chapman et al., compare le vemurafenib à la dacarbazine chez 675 patients en prenant comme co-critères de jugement principaux la survie globale et la survie sans progression [9]. Au vu des résultats positifs, l'étude a ensuite été modifiée permettant à 84 patients sur les 338 traités par dacarbazine de recevoir le vemurafenib (cross-over) et des analyses de survie additionnelles ont été menées par Chapman et al. [10]. En tenant compte des cross-over, il a été retrouvé :

- Un taux de survie globale à 1, 2, 3 et 4 ans : 55,7%, 30,2%, 20,8% et 17% respectivement dans le groupe vemurafenib,
- Un taux de survie globale à 1, 2, 3 et 4 ans : 46%, 24,5%, 18,9% et 15,6% dans le groupe dacarbazine,
- Une durée médiane de survie globale de 13,6 mois dans le groupe vemurafenib (IC 95% 12-15,4), de 10,3 mois dans le groupe dacarbazine (IC 95% 9,1-12,8),  
HR (Hazard Ratio) 0,81 (IC 95% 0,68-0,96) p=0,01.

Le vemurafenib obtient l'AMM en première ligne en monothérapie dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 en France en octobre 2012, avec un SMR (Service Médical Rendu) important et une ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) de niveau III (modérée).

### **b) Dabrafenib (tafinlar®)**

Le dabrafenib est un inhibiteur de BRAF. Son efficacité a été évaluée chez 187 patients lors d'un essai clinique de phase III mené par Hauschild et al., comparativement à la dacarbazine [11]. Le critère principal de jugement était la survie sans progression. Les critères secondaires comprenaient également la survie globale et le taux de réponse objective. Il a été noté :

- Une durée médiane de survie sans progression de 5,1 mois dans le groupe dabrafenib, contre 2,7 mois dans le groupe dacarbazine,
- HR de progression = 0,30 (IC 95% 0,18-0,51) p<0,0001,
- HR pour la survie globale = 0,61 (IC 95% 0,25-1,48) en faveur du dabrafenib,

- Un taux de réponse objective de 50% dans le groupe dabrafenib (93/187, 6 réponses complètes, 87 réponses partielles) (IC 95% 42,4-57,1), contre 7% dans le groupe dacarbazine (4/63, 1 réponse complète, 3 réponses partielles) (IC 95% 1,8-15,5).

Le dabrafenib obtient l'AMM en première ligne en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation tumorale BRAF V600 en France en mai 2014, avec un SMR important et une ASMR de niveau V (absente) compte-tenu de l'absence de comparaison avec le vemurafenib.

## **2) Association inhibiteurs de BRAF + inhibiteurs de MEK**

Malgré des taux de réponse impressionnants en première ligne dans le mélanome de stade IV BRAF muté, la majorité des patients progressent après quelques mois de traitements. Cette situation a conduit à l'étude des mécanismes de résistance primaire ou secondaire impliqués dans l'échappement thérapeutique ou la non réponse.

Une part de ces résistances ou échappements thérapeutiques est liée à une réactivation des MAPK par l'apparition secondaire de mutations en amont et en aval de BRAF, soit en NRAS et MEK (NRASQ61, MEK1Q56P, MEK1E203K) [12,13]. D'autres mécanismes de résistance secondaire aux inhibiteurs de BRAF résultent de l'activation d'un signal redondant de MAPK via une sur-expression du récepteur des tyrosine kinases, résultant en l'activation d'AKT et la mise en route de la voie de signalisation RAS-CRAF-MEK [14].

La kinase MEK occupe une position stratégique dans la voie de signalisation de RAS-ERK du fait de son nombre limité d'activateurs (les kinases RAF, BRAF étant le plus puissant activateur de MEK) et de ses 2 cibles identifiées (ERK 1 et ERK 2) qu'elle active par phosphorylation, ce qui en fait une bonne candidate pour les thérapies ciblées [15].

Les études d'associations d'anti-BRAF et d'anti-MEK ont démontré leur supériorité face aux monothérapies.

### **a) Association dabrafenib (tafinlar®) + trametinib (mekinist®)**

Le trametinib est un inhibiteur de MEK. Dans une étude de phase III conduite par Long et al., l'association dabrafenib + trametinib a montré une amélioration en terme de survie sans progression comparativement au dabrafenib + placebo chez des patients adultes avec un mélanome non résecable ou métastatique, BRAF V600E/K muté [16]. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression. Les critères secondaires comprenaient la survie globale, le taux de réponse objective, la durée de réponse et la tolérance du traitement. Dans cette étude, ont été observés :

- Une durée médiane de survie sans progression de 9,3 mois dans le groupe dabrafenib + trametinib, et de 8,8 mois dans le groupe dabrafenib + placebo, HR PFS (Progression Free Survival) 0,75 (IC 95% 0,57-0,99),  $p=0,035$ ,
- Un taux de réponse objective de 67% (10% de réponses complètes) dans le groupe dabrafenib + trametinib, et de 51% (9% de réponses complètes) dans le groupe dabrafenib + placebo,  $p=0,0015$ ,

- HR survie globale 0.63 (IC 95% 0.42-0.94; p=0.023), en faveur de l'association dabrafenib + trametinib (40 versus 55 décès).

En janvier 2016, le trametinib obtient, en France, l'AMM en association au dabrafenib, pour le traitement des adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 en première ligne, avec un SMR important et une ASMR de niveau III (modérée).

#### **b) Association vemurafenib (zelboraf®) + cobimetinib (cotellic®)**

Le cobimetinib est un inhibiteur de MEK. Dans une étude de phase III conduite par Larkin et al., l'association vemurafenib + cobimetinib a montré une amélioration en terme de survie sans progression comparativement au vemurafenib + placebo chez des patients adultes avec un mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600 muté [17]. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression. Les critères secondaires comprenaient la survie globale, le taux de réponse objective, la durée de réponse et la tolérance du traitement. Il a été trouvé :

- Une durée médiane de survie sans progression de 9,9 mois dans le groupe vemurafenib + cobimetinib (IC 95% 9-non atteint), et de 6,2 mois dans le groupe vemurafenib + placebo (IC 95% 5,6-7,4),
- HR progression de la maladie ou décès de 0,51 (IC 95% 0,39-0,68), p<0,001 en faveur de l'association vemurafenib + cobimetinib,
- Un taux de réponse objective de 68% (10% de réponses complètes) dans le groupe vemurafenib + cobimetinib, et de 45% (4% de réponses complètes) dans le groupe vemurafenib + placebo, p<0,001,
- Un taux de survie globale à 9 mois de 81% dans le groupe vemurafenib + cobimetinib (IC 95% 75-87), et de 73% dans le groupe contrôle (IC 95% 65-80).

En mars 2016, le cobimetinib obtient, en France, l'AMM en association au vemurafenib, pour le traitement des adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600, en première ligne, avec un SMR important et une ASMR de niveau III (modérée).

#### **c) Association encorafenib + binimetinib**

En mai 2018 sont publiées les données d'un nouvel essai de phase III mené par Dummer et al., qui compare l'association d'un autre inhibiteur de BRAF, l'encorafenib (450 mg) associé à un inhibiteur de MEK le binimetinib, au vemurafenib ou à l'encorafenib seul (300 mg) [18]. L'étude comporte 577 patients avec une randomisation 1 :1 :1, en première ou deuxième ligne après une immunothérapie. Une actualisation des données a été présentée à l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2018 [19].

Vingt-cinq pourcents des patients de l'étude ont reçu de l'ipilimumab ou un traitement par interféron ou interleukine au stade adjuvant. Seuls 3 à 6 % des patients, selon les bras, ont reçu

une immunothérapie en première ligne au stade métastatique dont 1 % des patients ont reçu un anti-PD-1. Le critère de jugement principal de la première partie de l'étude était la survie sans progression dans le groupe encorafenib + binimetinib versus vemurafenib. Les résultats ont montré une durée médiane de survie sans progression de 14,9 mois avec l'association (IC 95% 11-18,5) contre 7,3 mois (IC 95% 5,6-8,2) dans le groupe vemurafenib (HR 0,54, IC 95% 0,41-0,71;  $p < 0,0001$ ).

La combinaison encorafenib + binimetinib confirme donc sa supériorité par rapport au vemurafenib en monothérapie. L'encorafenib en monothérapie donne une durée de réponse médiane plus longue (9,6 mois (7,4-14,8)) que le vemurafenib monothérapie (7,3 mois (5,6-8,2)) (HR 0,68, IC 95% 0,52-0,88;  $p < 0,004$ ).

Un grand nombre de patients ont reçu une immunothérapie à la progression, ce qui rend complexe l'interprétation des données de survie. Cependant, la survie médiane dans le bras encorafenib + binimetinib est de 33,6 mois contre 16,9 mois dans le bras vemurafenib (HR 0,61;  $p < 0,0001$ ).

Les résultats de la deuxième partie d'étude seront publiés ultérieurement et une demande d'AMM est actuellement en cours.

## **B] Les immunothérapies**

Trois immunothérapies appartenant à deux classes thérapeutiques ont été approuvées pour le traitement du mélanome : Ipilimumab, Nivolumab et Pembrolizumab. Leur mode d'action anti-tumoral indirect, via la stimulation du système immunitaire du patient, peut induire des réponses durables, parfois d'apparition retardée.

### **1) Anti-CTLA-4 : ipilimumab (yervoy®)**

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal IgG1 dirigé contre le récepteur CTLA-4. Le CTLA-4 est un frein physiologique de notre réponse immunitaire puisqu'il régule négativement l'activation des cellules T. Pour que la réponse immunitaire cellulaire se mette en place, il est nécessaire d'avoir deux signaux d'activation entre la cellule T (récepteur TCR et CD28) et la cellule présentatrice d'antigène (CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) et complexe B7 (CD80/CD86), respectivement). Il existe un mécanisme d'inhibition dans lequel le récepteur CTLA-4 se lie au complexe B7 à la place du récepteur CD28. L'ipilimumab bloque le récepteur CTLA-4 permettant le maintien de la liaison CD28/B7, et ainsi, lève le frein de la réponse immunitaire [20] (figure 3).

L'ipilimumab est le premier traitement à avoir fait la preuve d'une efficacité en terme d'augmentation de la survie globale dans la prise en charge du mélanome, avec un taux de réponse globale de 10,9% et un taux de contrôle de la maladie de 28,5% retrouvés dans l'essai de phase III de Hodi et al. [21]. Afin de fournir une estimation de la survie à long terme observée avec l'ipilimumab, Schadendorf et al. présentent les résultats d'une analyse poolée de la survie

globale chez 1861 patients préalablement traités (chimiothérapie) ou naïfs de traitement, recevant ipilimumab à 3mg/kg ou 10mg/kg [22]. Il apparaît :

- Une survie globale médiane de 11,4 mois (IC 95% 10,7-12,1),
- Un taux de survie à trois ans : 22% tous patients confondus, 26% chez les patients naïfs de traitement et 20% pour les patients préalablement traités.

Une seconde analyse comprenant 2985 patients supplémentaires a été conduite, rapportant une médiane de survie globale de 9,5 mois (IC 95% 9-10 mois). Les courbes de survie atteignaient un plateau autour de la troisième année de suivi qui pouvait se prolonger jusqu'à plus de 10 ans chez certains patients.

Malgré un taux faible de réponses, l'ipilimumab apporte pour certains patients un bénéfice à long terme. Il obtient en France en novembre 2014, à la dose de 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 perfusions, l'AMM en 1<sup>ère</sup> ligne pour le traitement du mélanome avancé chez les patients adultes avec un SMR modéré et une ASMR de niveau V (inexistante).

## **2) Les anti-PD-1**

Le récepteur PD-1 est exprimé à la surface des cellules T activées. C'est un récepteur inhibiteur de la réponse immunitaire, de par son interaction avec deux ligands exprimés par la cellule tumorale : PD-L-1 et PD-L-2 (Programmed-Death Ligand 1 et 2). Le blocage de PD-1 permet donc de booster l'activation des cellules T [23] (figure 4).

### **a) Nivolumab (opdivo®)**

Le nivolumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG4 anti-récepteur PD-1. L'essai de phase III mené par Robert et al. a comparé le nivolumab (3mg/kg/2 semaines) à la dacarbazine (1000mg/m<sup>2</sup>/3 semaines) chez 418 patients atteints d'un mélanome métastatique BRAF non muté [24]. Le critère d'évaluation principal était la survie globale. Les critères secondaires étaient la survie sans progression et le taux de réponse objective. Il a été montré :

- Un taux de survie globale à 1 an dans le groupe nivolumab de 72,9% (IC 95% 65,5-78,9), et de 42,1% dans le groupe dacarbazine (IC 95% 33-50,9),  $p<0,001$ ,
- Une médiane de survie sans progression dans le groupe nivolumab de 5,1 mois, et de 2,2 mois dans le groupe dacarbazine,  $p<0,001$ ,
- Un taux de réponse objective de 40% dans le groupe nivolumab (IC 95% 33,3-47), contre 13,9% dans le groupe dacarbazine (IC 95% 9,5-19,4),  $p<0,001$ .

Dans l'étude de phase III de Larkin et al., le nivolumab est comparé à l'ipilimumab chez des patients naïfs de traitement [25]. Le critère de jugement principal était la survie sans progression. Un des critères secondaires était le taux de réponse objective enregistré par l'investigateur. Les résultats sont :

- Une médiane de survie sans progression de 6,9 mois avec le nivolumab (IC 95% 4,3-9,5), et de 2,9 mois avec l'ipilimumab (IC 95% 2,8-3,4), HR 0,57 (IC 95% 4,3-9,5) ( $p<0,001$ ),
- Un taux de réponse de 43,7% dans le groupe nivolumab (IC 95% 38,1-49,3), et de 19% dans le groupe ipilimumab (IC 95% 14,9-23,8).

Le nivolumab obtient l'AMM en France en juin 2015 en monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'un mélanome avancé avec un SMR important et une ASMR de niveau III (modérée). En l'absence de mutation BRAF, il est recommandé en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, à la place de l'ipilimumab relégué en deuxième ligne [2]. En cas de mutation BRAF, sa place en première ligne en alternative aux thérapies ciblées est actuellement débattue, notamment selon le profil des patients. Des essais de stratégie thérapeutique sont actuellement en cours ainsi que des études de trithérapie associant thérapies ciblées et immunothérapies ciblant PD-1 ou PD-L1.

### **b) Pembrolizumab (keytruda®)**

Le pembrolizumab est un anticorps humanisé monoclonal IgG4 anti-PD-1. Il a été étudié par l'équipe de Schachter lors d'une étude de phase III le comparant à l'ipilimumab dans le mélanome avancé [26]. Le critère principal était la survie globale en première ligne. Huit cent onze patients ont reçu du pembrolizumab toutes les deux semaines ou pembrolizumab toutes les trois semaines ou ipilimumab pour un maximum de 4 cures toutes les trois semaines. La durée médiane de suivi était de 22,9 mois. Cette étude montre :

- Une survie globale médiane supérieure au suivi médian dans les deux groupes pembrolizumab,
- Une médiane de survie globale de 16 mois dans le groupe ipilimumab,  $p < 0,001$ ,
- Un taux de survie globale à 24 mois de 55% dans le groupe pembrolizumab/2 semaines, 55% dans le groupe pembrolizumab/3 semaines et de 43% dans le groupe ipilimumab.

Le pembrolizumab obtient, en France, l'AMM en mars 2016, en monothérapie dans le traitement des adultes atteints d'un mélanome avancé avec un SMR important et une ASMR de niveau IV (mineure). En l'absence de mutation BRAF, il est recommandé en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement au côté du nivolumab [2]. En cas de mutation BRAF, comme le nivolumab, il peut être prescrit dès la première ligne selon le profil des patients.

### **3) Combinaison ipilimumab (yervoy) + nivolumab (opdivo)**

En raison de leur mécanisme d'action différent, les deux cibles thérapeutiques (CTLA-4 et PD-1) peuvent être inhibées en même temps pour tenter d'obtenir un effet synergique.

Un essai de phase II mené par Postow et al., compare l'association ipilimumab + nivolumab à l'ipilimumab seul chez 142 patients [27]. Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective. Ont été démontrés :

- Un taux de réponse objective de 61% (dont 22% de réponses complètes) dans le groupe de traitements combinés, et de 11% (aucune réponse complète) dans le groupe ipilimumab seul,  $p < 0,001$ ,
- La toxicité de la combinaison était plus importante que la monothérapie (54% de toxicité de grade 3 ou 4 avec la combinaison versus 24% avec l'ipilimumab seul).

L'étude de phase III de Larkin et al., comportait trois bras, deux bras de monothérapie (ipilimumab ou nivolumab) et un bras de combinaison ipilimumab + nivolumab [25]. Les



résultats de la combinaison étaient comparés à l'ipilimumab. Malheureusement, sur un plan statistique, l'essai n'était pas conçu pour permettre la comparaison de la combinaison ipilimumab + nivolumab au nivolumab. Cette étude retrouve :

- Une médiane de survie sans progression de 11,5 mois (IC 95% 8,9-16,7) avec la combinaison ipilimumab + nivolumab, contre 6,9 mois avec nivolumab (IC 95% 4,3-9,5), et contre 2,9 mois avec ipilimumab (IC 95% 2,8-3,4),
- Un taux de réponse objective de 57,6% (IC 95% 52,0-63,2) avec ipilimumab + nivolumab, de 43,7% (IC 95% 38,1-49,3) dans le groupe nivolumab et de 19% (IC 95% 14,9-23,8) dans le groupe ipilimumab.
- En terme de toxicité, le taux d'effets indésirables tous grades confondus était plus élevé dans le groupe de traitements combinés : 95,5% dans le groupe combiné, 86,2% dans le groupe ipilimumab seul, 82,1% dans le groupe nivolumab.
- Le taux d'incidence d'effets indésirables de grade 3/4 était également plus élevé avec la combinaison : 55%, contre 27,3% avec ipilimumab monothérapie et 16,3% avec nivolumab monothérapie.

La combinaison ipilimumab + nivolumab a également été étudiée par l'équipe de Weber et al., en séquentiel selon la modalité de switch programmé : 140 patients, répartis dans deux groupes, ont reçu nivolumab suivi par ipilimumab ou ipilimumab suivi par nivolumab [28]. Le critère de jugement principal était le taux d'effets indésirables de grade 3-5 jusqu'à la fin d'une période d'induction de 25 semaines. Les critères secondaires comprenaient la proportion de patients ayant obtenu une réponse à la semaine 25 et la survie. Ils ont montré :

- Une proportion identique dans les 2 groupes de patients affectés par des effets indésirables de grade 3-5 à la semaine 25 :
  - o 34 patients sur 68 dans le groupe nivolumab puis ipilimumab (50%; IC 95% 37,6-62,4),
  - o 30 patients sur 70 dans le groupe ipilimumab puis nivolumab (43%; IC 95% 31,1-55,3),
- Une proportion de patients ayant obtenu une réponse à la semaine 13 plus élevée dans le groupe nivolumab suivi par ipilimumab : 24/68 patients (35%) contre 7/70 patients (10%) dans le groupe ipilimumab puis nivolumab,
- Une proportion de réponses confirmées au-delà de la semaine 25 plus élevée dans le groupe nivolumab suivi par ipilimumab : 28/68 patients (41%) (IC 95% 29,4-53,8) contre 14/70 (20%) (IC 95% 11,4-31,3) patients dans le groupe ipilimumab puis nivolumab,
- Un taux plus élevé de survie globale à 12 mois dans le groupe nivolumab suivi par ipilimumab que dans la séquence inverse : 76% (IC 95% 64-85) versus 54% (IC 95% 42-65%).

En mai 2017, l'indication du nivolumab est étendue en association avec l'ipilimumab en première ligne chez les patients ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 ou 1, dont la tumeur est BRAF non mutée, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent ; avec un SMR important et une ASMR de niveau V (absente).

Cependant, depuis le premier mars 2018, l'ipilimumab, bien qu'agréé aux collectivités, n'est plus inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus dans l'indication mélanome avancé, avec les motifs de SMR insuffisant, d'absence d'ASMR et de comparateurs pertinents non-inscrits sur la liste des facturables en sus quelle qu'en soit l'indication ; il n'est plus actuellement possible d'utiliser cette combinaison hors cas particuliers en France.

## II] Synthèse

Au vu des résultats précédemment cités, le traitement du mélanome avancé en 2018 tient compte essentiellement de la présence de la mutation BRAF, du performance status / ECOG du patient, du nombre de la localisation et de la cinétique évolutive des métastases et, au vu du coût des molécules, des possibilités de remboursement des traitements par l'assurance maladie.

Cependant, en l'absence d'essais cliniques comparant les immunothérapies et les thérapies ciblées en première ligne chez les patients BRAF mutés, il n'y a pas de prise en charge consensuelle clairement établie. En cas de progression après un premier traitement systémique anti-PD-1, si la stratégie de deuxième ligne semble assez claire chez les patients BRAF muté, il n'en est pas de même pour les cas BRAF sauvage.

Les recommandations de traitement publiées en septembre 2017 sous l'égide de la SFD (Société Française de Dermatologie) et de l'INCA (Institut National du Cancer), recommandent l'ipilimumab en deuxième ligne [2] (figure 1). Or, depuis le premier mars 2018, cette molécule très onéreuse, bien qu'agréée aux collectivités, a été radiée de la liste des facturables en sus, laissant les patients atteints de mélanome avancé dans une impasse thérapeutique.

Dans ce contexte, nous avons souhaité étudier rétrospectivement les données de patients traités par ipilimumab en deuxième ou troisième ligne après progression sous anti-PD-1 dans 3 centres auvergnats. Pour ces patients, l'indication d'ipilimumab avait été très majoritairement posée par la même RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) en suivant les recommandations de la SFD.

## **DEUXIEME PARTIE : IPILIMUMAB APRES PROGRESSION SOUS ANTI-PD-1**

### **EXPERIENCE DU SERVICE DE DERMATOLOGIE DE CLERMONT-FERRAND, DU CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER JEAN PERRIN, DU SERVICE DE DERMATOLOGIE D'AURILLAC ET REVUE DE LA LITTERATURE**

**I] Expérience du service de Clermont-Ferrand, du centre Jean Perrin et du service d'Aurillac : ipilimumab chez 17 patients en progression sous anti-PD-1**

**A] Anti-CTLA-4 after progression on anti-PD-1 in metastatic melanoma : a report of 17 cases and a review of literature**

#### **Abstract**

Few is known about ipilimumab efficacy or safety profile after prior anti-PD-1 therapy and there are no prospective data published. Moreover, among publications, results in terms of objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) are very heterogenous.

The purpose of our study was to evaluate the efficacy and the toxicity of ipilimumab after anti-PD-1 progression in patients with metastatic melanoma treated in 3 medical centers of Auvergne area. Seventeen patients were included in a retrospective multicenter epidemiological study. They were treated with pembrolizumab or nivolumab and received on progression ipilimumab at a dose of 3 mg/kg for a maximum of four doses.

Six percent of patients achieved an objective response to ipilimumab : 0 complete response (CR), 1 partial response (PR). One had stable disease for 6 months. Thirty five percent experienced grade 3 immune related adverse events (irAEs). No grade 4 or 5 irAEs were noticed. Compared with previous reports on ipilimumab after anti-PD-1, ipilimumab efficacy tended to be lower in our small retrospective cohort, whereas toxicity was similar.

#### **Introduction**

Immune therapies are recommended as first line in unresectable stage III or metastatic stage IV melanoma treatment. Anti-CTLA-4 antibody ipilimumab was the first immune checkpoint inhibitor available in France which has improved the OS compared with cytotoxic chemotherapies in patients with metastatic melanoma and was approved as first line therapy for BRAF wild-type advanced melanoma in 2014 [22,29]. Since 2015, several prospective phase III studies have demonstrated the superiority of anti-PD-1 antibodies (nivolumab, pembrolizumab) alone or combined with ipilimumab over single agent ipilimumab in terms of

ORR, PFS and OS [24,25,30]. Currently, these agents replace ipilimumab alone in melanoma first line treatment guidelines.

Anti-PD-1 agents alone or combined with ipilimumab have long-term response profile. However, only around 40% of patients will have an objective response with anti-PD-1, and some of them will have disease progression at a median follow-up of 21 months [31], due to acquired resistance [32,33]. At present, no data are available to clearly establish which molecule should be chosen after anti-PD-1 failure.

Retrospective studies concerning ipilimumab after anti-PD1 progression gave contrasted results in terms of response rates and survival, from 0% to 50% of objective responses [34-42].

In this retrospective study, we collected data from 17 advanced melanoma, treated with pembrolizumab or nivolumab and, after progression, with ipilimumab at a dose of 3 mg/kg for a maximum of four doses. We report the clinical characteristics, efficacy and irAEs in this cohort of patients.

## **Patients and Methods**

We performed a descriptive retrospective epidemiological study in the University Hospital Center of Clermont-Ferrand. We retrospectively identified patients with advanced melanoma, previously treated with anti-PD-1 antibodies (nivolumab or pembrolizumab), regardless BRAF mutational status and prior targeted therapies, from the Onco-Dermatology Department of the University Hospital Center of Clermont-Ferrand, Jean-Perrin Oncology Center and the Dermatology Department of the Hospital Center of Aurillac. Two patients were followed in a prospective way.

The data collected included: baseline demographics (age, gender, ECOG performance status), details of the melanoma (primary site, BRAF mutational status, prognostic variables Breslow index, American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage of disease [43], brain metastases), details of the prior treatments (prior targeted therapies, details of the prior anti-PD-1 inhibitor treatment including type, number of cycles received, toxicity and clinical and imaging response) and details of the ipilimumab treatment (delay between the end of the anti-PD-1 immunotherapy and the beginning of the anti-CTLA-4 immunotherapy, LDH level, number of cycles received, toxicity, clinical and imaging response). OS was defined as the time between ipilimumab introduction and the last patient's visit or death. The response assessments were assessed according to response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) 1.1 [44]. Severity of adverse events was graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0.

## **Results**

In our centers, 17 patients received ipilimumab after anti-PD-1 failure. All the patients' characteristics and prognostic factors are summarized in Table 1. There were 11 females and 6 males. The patients' age at ipilimumab introduction was between 34 and 78 years (mean 61,47 and median 62). The ECOG performance status was 0 for 8 patients, 1 for 7, 2 for 1 and 3 for 1 patient. The primary site concerned the skin in 12 cases (3 acral lentiginous melanoma), mucosa in 5 cases. The V600 BRAF mutation research was positive in 4 cases, negative in 12, unknown in 1. AJCC 2009 melanoma staging was IV for all patients (M1a: 5, M1b: 1, M1c: 11). The median Breslow index was 3,8 mm, mean 3,2 mm, range (0,75 - 13). Eight patients

had brain metastases when ipilimumab was introduced. LDH biological parameter was elevated in 9 cases, unknown in 8 at ipilimumab introduction.

Four patients had prior targeted therapy, which was stopped because of melanoma progression in 3 cases and cardiologic toxicity in 1. Among the 17 patients, 8 received nivolumab (3mg/kg/2weeks), 9 received pembrolizumab (2mg/kg/3weeks). Concerning the nivolumab group, the number of cycles received was between 6 and 29, median 12,25, mean 7,5. In the pembrolizumab group, the number of cycles received was between 3 and 14, median 8, mean 8,6. One (6%) patient achieved an objective response to anti-PD-1 therapy (0 CR, 1 PR), 5 (29%) had stable disease, and 11 (65%) had progressive disease as their best response (Table 2). All patients discontinued anti-PD-1 inhibitor owing to progression and were treated with ipilimumab as the next line of systemic therapy. The median interval between the last dose of anti-PD-1 and the first dose of ipilimumab was 21 days, mean 29,5, range (12-150). The number of ipilimumab cycles received was between 1 and 4 (mean 3,5). Twelve patients received all 4 doses of ipilimumab. Three treatment discontinuations were due to toxicity, one to clinical deterioration. One (6%) patient achieved an objective response to anti-CTLA-4 therapy (0 complete response, 1 partial response), 1 (6%) had stable disease, and 14 (82%) had progressive disease as their best response (Table 2). One efficacy assessment is still in progress. The median PFS on ipilimumab was 87 days, mean 103,5 days, range (35-256). The median OS on ipilimumab was 221 days, mean 240,6 days, range (72 – 664).

One patient (6%) developed grade 3 irAEs thought attributable to the anti-PD-1 inhibitor (Gamma-glutamyl-transpeptidases GGT elevation); 6 patients (35%) developed grade 3 irAEs thought attributable to the anti-CTLA-4 inhibitor (immune colitis, diarrhea, immune gastritis, immune hepatitis, thrombopenia) (Table 2). The median interval between therapies was 18 days among patients who experienced toxicity (mean 22 days, range (12-43)). Among the 7 patients who developed irAEs with ipilimumab, one had already developed prior irAEs with anti-PD-1. No ipilimumab rechallenge was experienced.

After ipilimumab progression, 4 patients were treated with cytotoxic chemotherapy temozolomide (3) or fotemustine (1), 3 were rechallenged with targeted therapy, 1 with nivolumab combined with radiotherapy, 1 was enrolled in a clinical trial, 1 had radiotherapy, 6 were in palliative care.

## Discussion

Due to their superiority in terms of efficacy and tolerance, anti-PD-1 antibodies are prescribed as first line of advanced melanoma treatment, pushing ipilimumab into second line or combination strategies.

Recently, 9 studies provided data concerning ipilimumab efficacy and toxicity profile after progression with anti-PD-1, with heterogeneous results (range (0-50)) (Table 3). We report a small cohort of 17 patients treated with ipilimumab after prior anti-PD-1 therapy. In our patients, only one (6%) achieved an objective response with ipilimumab, which is globally lower than ORRs from literature, and lower than results in first line [22, 30]. Concerning toxicity, 6 patients had grade  $\geq 3$  irAEs, which is similar to the toxicity rates reported in the 9 other studies, with a median delay between anti-PD-1 and anti-CTLA-4 which was shorter. Unlike literature data, there was no link between toxicity and increased response rate in our cohort [45]. Indeed, among the 6 patients who developed severe irAEs, 0 patient had clinical

benefit to ipilimumab. Inversely, among the 2 patients who get clinical benefit with ipilimumab, none developed severe irAEs. This toxicity rate is lower than the one reported in the planned switch study (50%) [28].

Among responders to ipilimumab, no patient received radiotherapy during the immune treatment period which could have increased the ORR [46].

Our little response rate may be explained by the fact that 29% of melanoma were mucosal, 47% of patients had brain metastases and 53% had an elevated LDH level, which are poor prognostic factors [47, 48]. We used RECIST assessment criteria to evaluate disease response instead of irRC (immune related response criteria) excluding mixed response. Moreover, ipilimumab was not always prescribed as a second line.

Few data concerning treatment strategy after anti-PD-1 failure are available in literature. Therapeutic alternatives may include: combined immunotherapies (ipilimumab + nivolumab), targeted therapies, anti-PD-1 continuation after progression, new therapies associations, radiotherapy, cytotoxic chemotherapies... Except combined ipilimumab + nivolumab option, none of the other treatment possibilities have been supported with phase 2 efficacy data after anti-PD-1 relapse from literature yet.

Concerning combination of ipilimumab plus nivolumab or plus pembrolizumab after prior anti-PD-1 and/or anti-CTLA-4, 3 short series of patients are available in literature and usually concerned younger patients than the one treated with ipilimumab alone [39, 49, 50]. The ORRs varied from 0 to 32%. Stable diseases were noticed in 22% of cases. Only one study reported severe irAEs rate (36%) (Table 5). Ugurel S et al. also reported two cases of PRs in patients previously treated with nivolumab, and Spain L et al. reported one case of 7 months disease control [51, 52].

Concerning targeted therapies after anti-PD-1, they concern only BRAF mutated patients and studies are in progress. Concerning the other strategies, there is clearly a lack of knowledge. Many phase I and/or II trials are in progress but few concern second therapeutic line or more.

## **Conclusion**

Ipilimumab may induce responses in patients who experienced disease progression with anti-PD-1 but results are overall disappointing, as supported by our experience. There are less severe irAEs with sequential strategy than in combined therapy. Combination of ipilimumab plus nivolumab does not seem to be a very effective alternative.

A better understanding of response predictive factors, resistance mechanisms, and prospective data concerning efficacy and toxicity of new therapeutic strategies after progression on anti-PD-1 are required to propose an optimal strategy in advanced melanoma.

## **B] Synthèse de l'étude**

Nous avons répertorié 17 cas de mélanomes de stade IV, dont 5 mélanomes muqueux, ayant progressé sous anti-PD-1 (nivolumab : 8 cas, pembrolizumab : 9 cas) au sein des centres onco-dermatologiques de Clermont-Ferrand, d'Aurillac et du centre Jean Perrin. Quinze patients étaient suivis rétrospectivement, 2 prospectivement. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

Il s'agissait de 11 femmes (65%) et de 6 hommes (35%), la moyenne d'âge à l'introduction de l'ipilimumab était de 61,5 ans (34-78). Le délai moyen entre la fin de l'anti-PD-1 et le début de l'anti-CTLA-4 était de 29,5 jours (12-150).

Le taux de réponse objective était de 6% (0 réponse complète, 1 réponse partielle de 6 mois). Un cas de stabilité de la maladie de 6 mois a été observé. La durée médiane de survie globale était de 221 jours, moyenne de survie de 240,5 jours (72-664) ; la survie globale étant définie comme le temps en nombre de jours entre la C1 d'ipilimumab et la date des dernières nouvelles ou la date de décès. La survie médiane sans progression était de 87 jours, moyenne de 103,5 jours, (35-256) ; la survie sans progression étant définie comme le temps en nombre de jours entre la C1 d'ipilimumab et la date où la progression a été constatée. Le taux d'effets indésirables de grade 3/4 était de 35 % (tableau 2).

## **II] L'ipilimumab après progression sous anti-PD-1 : les données de la littérature**

Notre expérience au sein de la région Auvergne n'apporte pas d'arguments suffisants pour recommander l'ipilimumab après un traitement par anti-PD-1.

Neuf publications fournissent des données dans la littérature [34-42]. Celles-ci sont relativement hétérogènes, notamment en terme de taux de réponse objective, variant de 0 à 50 % (tableau 3).

L'étude conduite par Jacobsoone-Ulrich et al. est celle qui retrouve le meilleur taux de réponse objective (50%) dont 75% de réponses complètes et 25% de réponses partielles [36]. Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, à faible échantillonnage (8 patients).

Nous avons cherché à expliquer de telles différences entre nos résultats. Ainsi, les caractéristiques de leurs patients et des nôtres sont présentées dans le tableau 4.

Nos patients étaient plus âgés de 2 ans en moyenne et la population féminine était plus largement représentée. Récemment, l'équipe de Garje et al. a étudié différents facteurs prédictifs de réponse aux immunothérapies (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) chez 215 patients, dont 181 atteints d'un mélanome cutané et 9 d'un mélanome oculaire (23 cancers rénaux, 1 autre) [53]. Dans leur étude, ni l'âge, ni le sexe du patient n'impactaient la survie.

Vingt-trois pourcents de nos patients étaient porteurs de la mutation BRAF V600 alors qu'aucun ne l'était dans leur étude. Il n'y a cependant pas de données disponibles à ce jour quant à l'efficacité de l'ipilimumab en fonction du statut mutationnel de BRAF.

Concernant les facteurs de mauvais pronostic, 53% de nos patients avaient un LDH élevé contre 37,5% dans leur série. De plus, nous avons 5 mélanomes muqueux, ce qui n'est pas précisé

dans leur étude. Cependant, il n'y a pas non plus de données comparant l'efficacité de l'ipilimumab dans le mélanome cutané à celle dans le mélanome muqueux.

Enfin, le délai d'introduction entre les deux immunothérapies, mesuré entre la première cure d'anti-PD-1 et la première d'ipilimumab, était plus court de 66 jours en moyenne dans leur étude.

En terme de toxicité, nous avons eu 35% d'effets indésirables sévères, ce qui est similaire aux taux retrouvés dans la littérature (13-70%), et inférieur aux résultats retrouvés dans l'étude de switch programmé ipilimumab - nivolumab de Weber JS et al. (50%) [28]. Hormis l'étude de Jacobsoone-Ulrich, au sein des autres publications le délai entre l'anti-PD-1 et l'ipilimumab était plus long que le nôtre, ce qui ne semble pas jouer sur la survenue d'effets indésirables.

La tendance qui ressort de la littérature, associée au prix onéreux et au contexte de radiation de la liste des thérapeutiques facturables en sus de l'ipilimumab, ne sont pas en faveur de son utilisation en deuxième ou troisième ligne après progression sous anti-PD-1.

Nous aborderons dans une troisième partie, les offres thérapeutiques pour ces patients en échec ou échappement de traitements, actuellement disponibles ou à venir.



## **TROISIEME PARTIE : LES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES D'AVENIR**

Malgré l'immense progrès que représentent les traitements par anti-PD-1, la majorité des patients développe soit une résistance primaire, responsable de la pente initiale rapidement descendante des courbes de survie des patients traités, soit une résistance acquise, responsable de la décroissance plus lente des courbes de survie au fil du temps. De nouvelles stratégies thérapeutiques sont donc nécessaires pour ces patients en échec ou échappement sous anti-PD-1.

Peu de données ont été publiées dans la littérature. Il s'agit de quelques cas cliniques ou de courtes séries rétrospectives. La plupart des études prospectives ont été uniquement présentées sous forme de poster ou en communication orale lors de congrès, en particulier lors des congrès de l'ASCO 2017 et 2018.

De petites séries de patients traités par la combinaison ipilimumab (1 ou 3mg/kg) plus nivolumab (1 ou 3 mg/kg) pour 4 injections puis poursuite du nivolumab seul [39,49], ou par la combinaison ipilimumab (1 mg/kg, faible dose) plus pembrolizumab (2 mg/kg) pour 4 injections puis poursuite pembrolizumab seul [50], ont été rapportées. Les résultats sont présentés dans le tableau 5. Ces patients étaient en général plus jeunes que les patients traités par ipilimumab seul. Le taux de réponse objective variait de 0 à 32%, le taux de contrôle de la maladie de 30 à 33% (maladies stables : 11 à 33% et un résultat non connu). Une seule série décrivait un taux de 36% d'effets indésirables sévères.

Ugurel et al. ont également rapporté deux cas de réponse partielle sous traitements combinés ipilimumab + nivolumab après un premier traitement par nivolumab, et Spain et al. ont rapporté un cas de maladie stable de 7 mois sous cette même combinaison [51, 52].

Un essai de phase II est actuellement en cours et compare, chez des patients qui ont progressé sous anti-PD-1, l'ipilimumab seul à la combinaison ipilimumab plus nivolumab (NCT02731729).

Les résultats préliminaires d'une étude prospective associant pembrolizumab 200 mg + 1 mg/kg d'ipilimumab pour 4 cures puis pembrolizumab en monothérapie dans les suites immédiate d'une progression sous anti-PD-1 ont été présentés à l'ASCO 2018 [54]. L'étude comportait 86 % de patients en stade IV, 45 % de stade M1c, 41 % de taux de LDH élevés. Dix-huit pourcents des patients avaient reçu au préalable 2 lignes de chimiothérapie. Vingt-deux patients ont été inclus et 10 réponses ont été observées avec une durée médiane de réponse de 7,9 mois. Seuls 16 % des patients ont présenté une toxicité de grade 3. Les inclusions sont toujours en cours.

Les données préliminaires d'efficacité d'une nouvelle combinaison d'immunothérapies ont été présentées à l'ASCO 2017 [55]. Il s'agit d'un essai de phase I/IIa chez des patients en progression après anti-PD-1 traités par BMS-986016 (IgG4 mAb anti-LAG-3 (Lymphocyte-Activation Gene) + nivolumab. LAG-3 est un récepteur surexprimé par les cellules tumorales et impliqué dans l'immuno-modulation lymphocytaire T. L'étude comportait 43 patients

lourdement pré-traités (un traitement préalable par anti-CTLA-4 ou thérapie ciblée était possible, 47 % des patients étaient traités au moins en quatrième ligne). Le taux de réponse dans cette population était de 13 % et celui de maladie stable était de 42%. L'étude est actuellement poursuivie et la combinaison nivolumab + anti-LAG-3 sera prochainement testée en première ligne.

Une autre approche concerne l'utilisation des TILs (Tumor-infiltrating lymphocytes) après progression sous anti-PD-1. Une étude non encore publiée a été présentée à l'ASCO 2018 par S. Le Goff chez 40 patients, avec des taux de réponse objective de 20 à 25 %. L'étude est toujours en cours d'analyse et sera publiée prochainement. Il semble que les TILs isolés après échec d'immunothérapie soient différents de ceux isolés avant traitement, avec un taux de CD 8 diminué, posant le problème de la période optimale de recueil.

Concernant les chimiothérapies cytotoxiques en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne, Kirchberger et al. ont évalué chez 17 patients ayant progressé sous anti-CTLA-4 et anti-PD-1 ou thérapie ciblée, l'efficacité des chimiothérapies en terme de survie globale et de réponse [56]. Ces résultats ont été présentés à l'ASCO 2017. Ils ont obtenu un contrôle de la maladie (réponses complètes + réponses partielles + réponses dissociées + maladies stables) dans 53% des cas, ce qui est supérieur aux résultats de première ligne. La survie globale moyenne était de 13,1 mois. Le choix de la chimiothérapie ne semblait pas influencer la survie globale ou le taux de maladies contrôlées.

Une approche de chimio-immunothérapie a été présentée à l'ASCO 2018 [57]. Chez des patients en progression sous anti-PD-1, une étude rétrospective compare les résultats de l'association chimiothérapie plus immunothérapie (24 patients) à celle de l'un ou l'autre traitement administré seul (24 patients également). Les chimiothérapies utilisées sont carboplatine/paclitaxel, temozolomide, nab-paclitaxel. Dans le bras chimiothérapie / immunothérapie sont observées 22% de réponse complète et 39 % de réponse partielle. Avec un suivi médian de 3,9 ans, la durée médiane de survie dans le groupe chimiothérapie / immunothérapie est de 5 ans (IC 95% 2-NR) contre 1.8 ans (IC : 0,9-2) dans le bras chimiothérapie (15 patients) ou immunothérapie seule (9 patients). La différence est significative (p=0,002). Le profil de tolérance était considéré comme acceptable. L'association chimiothérapie et immunothérapie est en cours d'évaluation chez des patients atteints de cancers du poumon avec des résultats semblant encourageants [58].

Une association anti-PD-1 + entinostat est en cours d'évaluation chez des patients ayant progressé sous anti-PD-1. Les premiers résultats de l'association ont été présentés à l'ASCO 2018 [59]. L'entinostat est un inhibiteur de HDAC (Histone déacetylases). Le mécanisme d'action de cette molécule correspond à une réactivation de l'inflammation dans le micro-environnement tumoral. Il est évalué en combinaison au pembrolizumab. Trente-quatre patients ont été inclus dans la cohorte mélanome avec une réponse observée chez 18 % d'entre eux ainsi que 44 % de maladie stable. La durée médiane de réponse est de 9 mois.

Une autre voie d'approche consiste à associer un agoniste des TLR-9 (Toll Like Receptors) (IMO-2125 Tilsotolimod) à l'ipilimumab chez des patients réfractaires aux anti-PD-

1. Les données de la phase I/II ont été présentées à l'ASCO 2018 [60]. La stimulation des récepteurs TLR-9 améliore la présentation antigénique par les cellules dendritiques et les macrophages, permettant la prolifération de cellules T CD8+. Le tilisotolimod est administré par voie intra-tumorale. Le taux de réponse observé chez 26 patients était de 38,1% avec une tolérance acceptable.

Bien que les anti-PD-1 puissent être utilisés dès la première ligne chez des patients dont le mélanome est BRAF muté, peu de données sont disponibles concernant l'efficacité de l'association inhibiteur de BRAF + inhibiteur de MEK en deuxième ligne.

Un poster présenté à l'ASCO 2018 fournit sur le sujet une étude rétrospective chez 79 patients pré-traités par une ou plusieurs lignes d'immunothérapies, puis traités par l'association inhibiteur de BRAF + MEK [61]. Quarante-quatre pourcents des patients avaient reçu un traitement comportant un anti-PD-1. La deuxième ligne de thérapie ciblée permettait 63% de réponses partielles, 3% de réponses complètes et 6% de maladies stables chez les patients pré-traités par anti-PD-1. La durée médiane de réponse dans cette série est de 4,4 mois. Les taux de réponse paraissent donc relativement comparables à l'efficacité des thérapies ciblées en première ligne mais avec une durée de réponse paraissant nettement plus courte.

Une deuxième étude rétrospective de 78 patients a été présentée à l'ASCO 2018 [62]. La cohorte comportait 71 % de patients naïfs de traitement par thérapie ciblée, 80 % de patients au stade minimal M1c, 21 % de patients avec un performance status 2 ou 3, et 54 % de patients avec un taux élevé de LDH. Le taux d'effets indésirables était élevé dans cette cohorte, avec 31% des patients nécessitant une hospitalisation pour effet indésirable. Quinze pourcents des patients ont nécessité l'arrêt de la thérapie ciblée pour toxicité. Pour les patients naïfs de thérapie ciblée la durée médiane de traitement était de 6 mois.

De nombreuses études de phase I testant d'autres stratégies thérapeutiques sont en cours mais, à notre connaissance, sans données publiées à ce jour. L'inclusion des patients dans ces études cliniques, en particulier pour les patients non BRAF mutés, paraît à privilégier au vu de la faible efficacité de l'ipilimumab en deuxième ligne. Pour les patients BRAF mutés, l'utilisation d'une thérapie ciblée paraît une alternative avec peut-être un risque de toxicité plus marqué et une durée d'efficacité moindre.

## CONCLUSION

Nous présentons une étude rétrospective de 17 patients atteints de mélanome à un stade avancé et traités par ipilimumab entre septembre 2015 et mai 2018, après progression sous traitement anti-PD-1. Ces patients ont été pris en charge dans 3 centres de la région Auvergne selon les recommandations publiées par la Société Française de Dermatologie sous l'égide de l'Institut National du Cancer.

Dans notre série, le taux de réponses objectives est de 6%, avec une seule réponse partielle de 6 mois. La durée médiane de survie globale est de 221 jours. Un taux de toxicité non négligeable a été observé dans notre étude avec 35% d'effets indésirables de grade 3-4, conforme aux données de la littérature.

Aucun essai clinique randomisé n'a étudié l'ipilimumab en deuxième ligne après échec d'une première ligne d'immunothérapie. La littérature rapporte de courtes séries rétrospectives pour lesquelles les données d'efficacité sont discordantes. La série la plus importante comporte 97 patients et retrouve 14% de réponses objectives.

L'ipilimumab en monothérapie ne semble donc pas un bon choix thérapeutique après progression sous anti-PD-1.

Au vu du faible taux de réponses en deuxième ligne chez des patients non sélectionnés et le coût élevé de la molécule, des marqueurs prédictifs de réponse sont vivement souhaitables.

Pour ces patients en impasse thérapeutique, il existe un manque cruel de données pour pouvoir recommander un traitement de deuxième ligne ou plus. L'inclusion dans des essais thérapeutiques est donc à privilégier.

A Clermont-Ferrand, le 21.6.2018

Pr Pierre CLAVELOU

Le Doyen



A Clermont-Ferrand, le 01/06/2018

Pr Michel D'INCAN

Le Président du Jury

A large, stylized handwritten signature in blue ink, likely belonging to Michel D'INCAN, the President of the Jury.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] ©Les cancers en France, Les Données, INCa, édition 2015.
- [2] © Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV / Société française de dermatologie, septembre 2017.
- [3] Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949-54.
- [4] Robert C, Mateus C. Traitement du mélanome par les inhibiteurs de BRAF. *Correspondances en Onco-Théranostic* 2012;1(1):24-28.
- [5] Fedorenko IV, Paraiso KHT, Smalley KSM. Acquired and intrinsic BRAF inhibitor resistance in BRAF V600E mutant melanoma. *Biochem. Pharmacol.* 2011, 82:201–209.
- [6] Flaherty KT, McArthur G. BRAF, a target in melanoma. *Cancer* 2010;116:4902–4913.
- [7] Maurer G, Tarkowski B, Baccarini M. Raf kinases in cancer-roles and therapeutic opportunities. *Oncogene* 2011;30:3477-3488.
- [8] Ribas A, Kim KB, Schuchter LM, et al. BRIM-2: an open-label, multicenter phase II study of vemurafenib in previously treated patients with BRAFV600E mutation-positive melanoma. *J Clin Oncol* 2011;29:8509-8509.
- [9] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-2516.
- [10] Chapman PB, Robert C, Larkin J, et al. Vemurafenib in patients with BRAF<sup>V600</sup>mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Annals of Oncology* 2017;28:2581-2587.
- [11] Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in *BRAF*-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358–65.
- [12] Trunzer K, Pavlick AC, Schuchter L, et al. Pharmacodynamic effects and mechanisms of resistance to vemurafenib in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:1767–1774.

- [13] Wilmott JS, Tembe V, Howle JR, et al. Intratumoral molecular heterogeneity in a BRAF-mutant, BRAF inhibitor-resistant melanoma: a case illustrating the challenges for personalized medicine. *Mol Cancer Ther* 2012;11:2704–2708.
- [14] Lo RS. Receptor tyrosine kinases in cancer escape from BRAF inhibitors. *Cell Res* 2012;22:945–947.
- [15] McCubrey JA, Steelman LS, Abrams SL et al. Emerging MEK inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs* 2010;15(2):203-23.
- [16] Long GV, Stroyakovsky DL, Gogas H, et al. COMBI-d: A randomized, double-blinded, Phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and trametinib placebo as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF<sup>V600E/K</sup> mutation-positive cutaneous melanoma. Conference: Annual Meeting of the American-Society-of-Clinical-Oncology (ASCO), 2015.
- [17] Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1867-1876.
- [18] Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2018;19:603-615.
- [19] Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) vs vemurafenib (VEM) or enco in *BRAF*-mutant melanoma. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9504).
- [20] Moura B, Homicsko K, Berthod G, et al. Nouvelles immunothérapies du mélanome: mécanismes d'action, efficacité et prise en charge des toxicités. *Rev Med Suisse* 2015;11:1108-14.
- [21] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23.
- [22] Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33:1889-1894.
- [23] Maverakis E, Cornelius LA, Bowen GM, et al. Metastatic Melanoma – A Review of Current and Future Treatment Options. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 516–524.
- [24] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-330.
- [25] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:23-34.
- [26] Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017;390(10105):1853-1862.

- [27] Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006-2017.
- [28] Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 ; 17(7):943–955.
- [29] Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist* 2011; 16: 5–24.
- [30] Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015 ; 372(26) : 2521-2532.
- [31] Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA.* 2016; 315:1600–9.
- [32] Shin DS, Zaretsky JM, Escuin-Ordinas H, et al. Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations. *Cancer Discov.* 2017;7(2):188–201.
- [33] Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2016;375(9):819-29.
- [34] Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or naïve melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:4311-4318.
- [35] Prithviraj P, McArthur G, Atkinson V, et al. Updated efficacy and toxicity of treatment with anti-CTLA-4 antibody ipilimumab in metastatic melanoma patients previously treated with anti-PD-1 therapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2015; 3(2):126.
- [36] Jacobsoone-Ulrich A, Jamme P, Alkeraye S, et al. Ipilimumab in anti-PD1 refractory metastatic melanoma: a report of eight cases. *Melanoma Res* 2016; 26:153-6.
- [37] Bowyer S, Prithviraj P, Lorigan P, et al. Efficacy and toxicity of treatment with the anti-CTLA-4 antibody ipilimumab in patients with metastatic melanoma after prior anti-PD-1 therapy. *Br J Cancer* 2016;114(10):1084-9.
- [38] Aya F, Gaba L, Victoria I, et al. Ipilimumab after progression on anti-PD-1 treatment in advanced melanoma. *Future Oncol* 2016; 12(23):2683-8.
- [39] Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017;75:47-55.
- [40] Long GV, Robert C, Arance A, et al. Antitumor activity of ipilimumab after pembrolizumab in patients with advanced melanoma in KEYNOTE-006. *Eur J Cancer* 2017;72(1):128-9.

- [41] Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, et al. Retrospective study of advanced melanoma patients treated with ipilimumab after nivolumab : analysis of 60 japanese patients. *J Dermatol Sci* 2017;89(1):60–66.
- [42] Sato M, Uhara H, Koga H, Okuyama R. Efficacy and toxicity of ipilimumab used after nivolumab in patients with melanoma. *J Dermatol* 2018.
- [43] Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27:6199-6206.
- [44] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
- [45] Downey SG, Klapper JA, Smith FO, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res* 2007;13(1):6681-6688.
- [46] Aboudaram A, Modesto A, Chaltiel L, et al. Concurrent radiotherapy for patients with metastatic melanoma and receiving anti-programmed-death 1 therapy: a safe and effective combination. *Melanoma Research* 2017 ; 27:485–491.
- [47] Davies MA, Liu P, McIntyre S, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011; 117: 1687–96.
- [48] Kelderman S, Heemskerk B, Van Tinteren H, et al. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2014;63:449-458.
- [49] Tétu P, Mangana J, Dummer R, et al. Benefit of the nivolumab and ipilimumab combination in pretreated advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2018;1-3.
- [50] Kirchberger MC, Hauschild A, Schuler G, Heinzerling L. Combined low-dose ipilimumab and pembrolizumab after sequential ipilimumab and pembrolizumab failure in advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2016;65,182-184.
- [51] Ugurel S, Kiecker F, Fröhling S, et al. Fulminant response to combined checkpoint inhibition with ipilimumab plus nivolumab after failure of nivolumab monotherapy in metastatic melanoma. *Eur J Cancer* 2017;83:142-5.
- [52] Spain L, Schmid T, Gore M, Larkin J. Efficacy of the combination of ipilimumab and nivolumab following progression on pembrolizumab in advanced melanoma with poor risk features. *Eur J Cancer* 2017;75:243-4.
- [53] Garje R, Chennamadhavuni A, Bell S, et al. Clinical parameters predicting response and outcomes to immunotherapy in metastatic cancers. *J Clin Oncol* 36 2018 (suppl; abstr e 15084)].



[54] Olson D, Luke JJ, Hallmeyer S, et al. Phase II trial of pembrolizumab (pembro) plus 1 mg/kg ipilimumab (ipi) immediately following progression on anti-PD-1 Ab in melanoma (mel). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9514).

[55] Ascierto PA, Melero I, Bhatia S, et al. Initial efficacy of anti-lymphocyte activation gene-3 (anti-LAG-3; BMS-986016) in combination with nivolumab (nivo) in pts with melanoma (MEL) previously treated with anti-PD-1/PD-L1 therapy. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 9520).

[56] Kirchberger MC, Schilling B, Haferkamp S, Bosserhoff A, Schuler G, Heinzerling L. Can checkpoint inhibitor therapy improve response to chemotherapy? J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr e21024).

[57] Aguilera JV, Paludo J, Bangalore A, et al. Chemoimmunotherapy combination after PD-1 inhibitor failure to improve clinical outcomes in metastatic melanoma patients. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9558).

[58] Leger PD, Rothschild S, Castellanos E, Pillai RN, York SJ, Horn L. Response to salvage chemotherapy following exposure to immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 9084).

[59] Agarwala SS, Moschos SJ, Johnson ML, et al. Efficacy and safety of entinostat (ENT) and pembrolizumab (PEMBRO) in patients with melanoma progressing on or after a PD-1/L1 blocking antibody. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl: 9530).

[60] Diab A, Rahimian S, Haymaker CL, et al. A phase 2 study to evaluate the safety and efficacy of Intratumoral (IT) injection of the TLR9 agonist IMO-2125 (IMO) in combination with ipilimumab (ipi) in PD-1 inhibitor refractory melanoma. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9515).

[61] Xia CY, Wang DY, Mason R, et al. Activity of targeted therapy after failure of first-line immunotherapy in BRAF-mutant metastatic melanoma. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9532).

[62] Saab K, Mooradian M, Wang DY, et al. Tolerance and efficacy of BRAF plus MEK inhibition in patients with melanoma who have received PD-1 based therapy. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9540).

## ANNEXES

Figure 1 Arbre décisionnel de prise en charge du mélanome cutané métastatique non résecable selon les recommandation de la SFD, 2017

© Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV / Société française de dermatologie, septembre 2017.

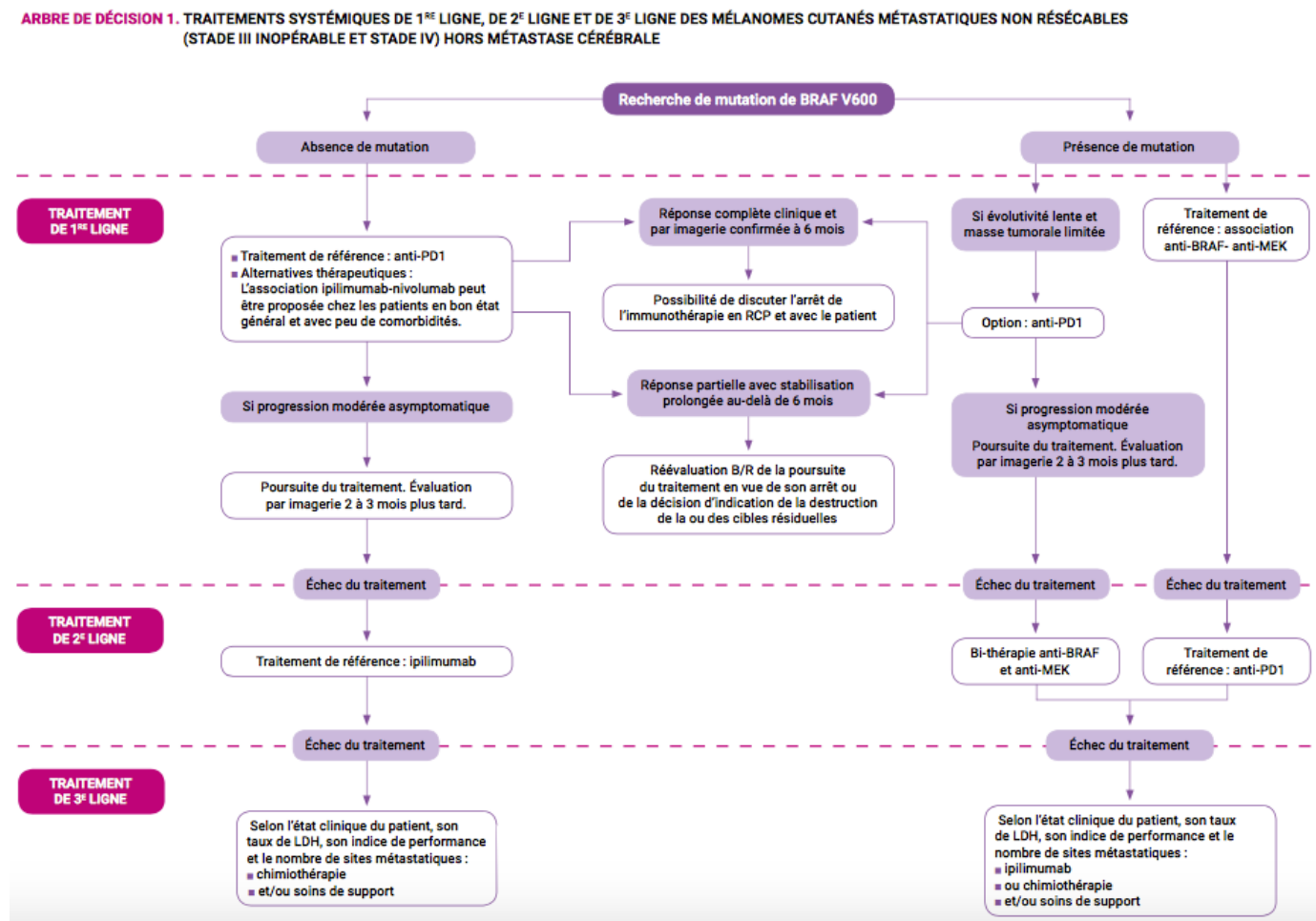


Figure 2 BRAF V600 et la voie de signalisation MEK/ERK

Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. Journal of Translational Medicine 2012;10:85.

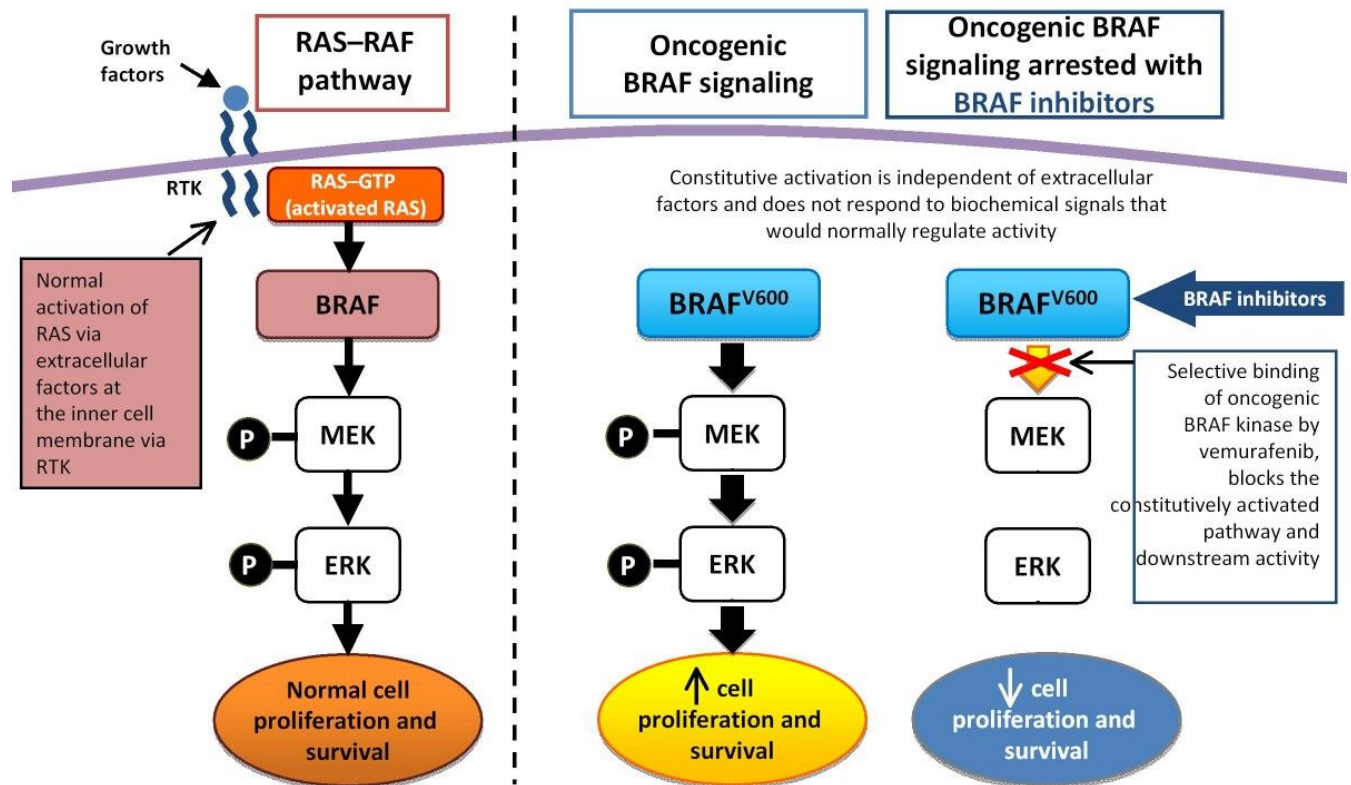


Figure 3 Inhibition du CTLA-4, mécanisme d'action de l'ipilimumab

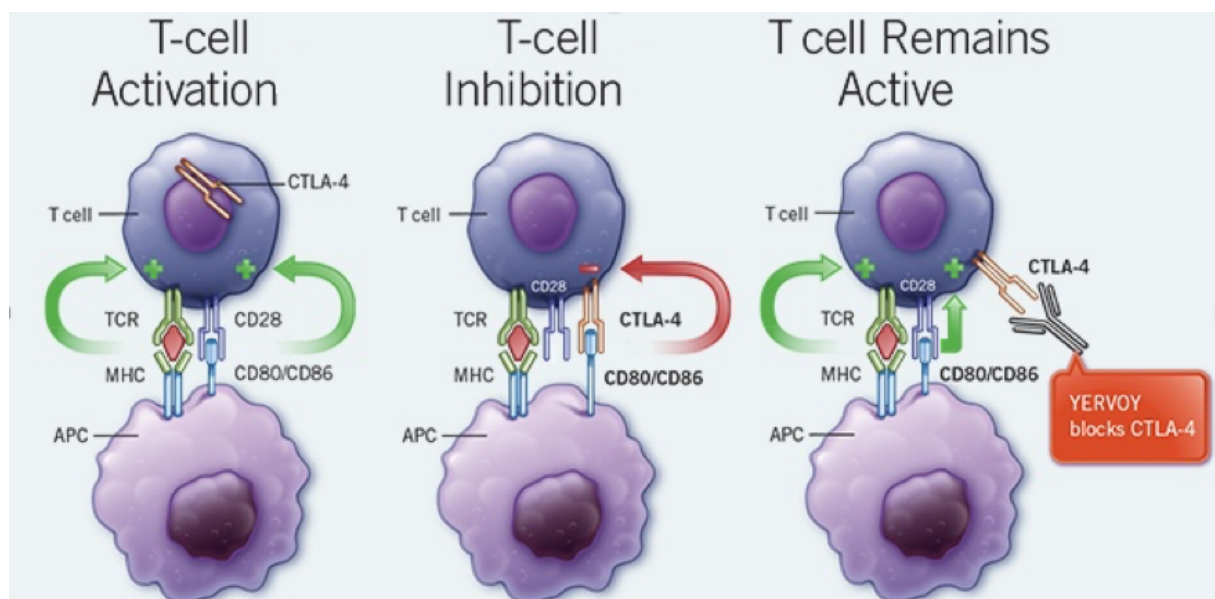


Figure 4 Inhibition de PD-1/PD-L1, mécanisme d'action des anti-PD-1

Maverakis E, Cornelius LA, Bowen GM, et al. Metastatic Melanoma – A Review of Current and Future Treatment Options. Acta Derm Venereol 2015; 95: 516–524.

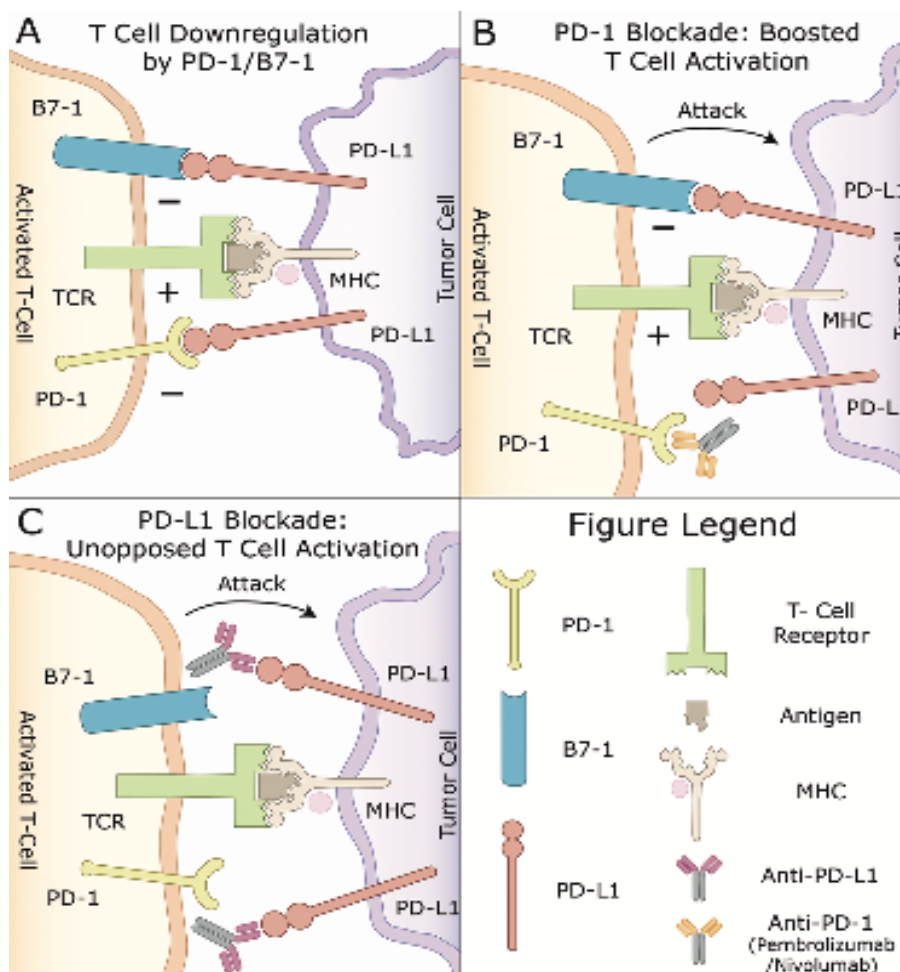


Tableau 1 Caractéristiques des 17 patients traités par anti-CTLA-4 après échec ou progression sous anti-PD-1 dans notre étude

|                                                                     |                        | %  |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------|----|
| <b>Number of patients</b>                                           | 17                     | /  |
| <b>Age in years, mean, median (range)</b>                           | 61,5 62<br>(34 - 78)   | /  |
| <b>Sex</b>                                                          |                        |    |
| Female                                                              | 11                     | 65 |
| Male                                                                | 6                      | 35 |
| <b>ECOG performance status</b>                                      |                        |    |
| 0                                                                   | 8                      | 47 |
| 1                                                                   | 6                      | 35 |
| 2                                                                   | 1                      | 6  |
| 3                                                                   | 1                      | 6  |
| <b>Primary site</b>                                                 |                        |    |
| Skin                                                                | 12                     | 71 |
| Mucosal                                                             | 5                      | 29 |
| <b>Mutation status (BRAF)</b>                                       |                        |    |
| Wild-type                                                           | 12                     | 71 |
| V600E                                                               | 4                      | 24 |
| Unknown                                                             | 1                      | 6  |
| <b>AJCC stage</b>                                                   |                        |    |
| Stage IV, M1a                                                       | 5                      | 29 |
| Stage IV, M1b                                                       | 1                      | 6  |
| Stage IV, M1c                                                       | 11                     | 65 |
| <b>Breslow index in millimeters, mean, median (range)</b>           | 3,8 3,2<br>(0,75 - 13) |    |
| Unknown                                                             | 3                      | 18 |
| <b>Brain metastases</b>                                             |                        |    |
| Yes                                                                 | 8                      | 47 |
| No                                                                  | 9                      | 53 |
| <b>LDH</b>                                                          |                        |    |
| Elevated                                                            | 9                      | 53 |
| < 2 x ULN                                                           | 4                      | 24 |
| ≥ 2 x ULN                                                           | 5                      | 29 |
| Unknown                                                             | 8                      | 47 |
| <b>Prior systemic therapy</b>                                       |                        |    |
| BRAF + MEK inhibitors                                               | 4                      | 24 |
| Ipilimumab 3mg/kg/3 weeks                                           | 0                      | 0  |
| Nivolumab 3mg/kg/2 weeks                                            | 8                      | 47 |
| Pembrolizumab 2mg/kg/3 weeks                                        | 9                      | 53 |
| <b>Number of cycles of anti-PD-1 received, mean, median (range)</b> |                        |    |

|                                                                                                           |                       |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---|
| Nivolumab                                                                                                 | 12,3 7,5<br>(6 - 29)  | / |
| Pembrolizumab                                                                                             | 8,6 8 (3 -<br>14)     | / |
| <b>Time in days between the end of anti-PD-1 and the introduction of Ipilimumab, mean, median (range)</b> | 29,5 21<br>(12 - 150) | / |
| <b>Number of cycles of ipilimumab received, mean (range)</b>                                              | 3,5 (1 - 4)           | / |

Tableau 2 Taux de réponses et d'effets indésirables sévères sous anti-PD-1 et anti-CTLA-4 obtenus dans notre étude

|                                                       |    |      |
|-------------------------------------------------------|----|------|
| <b>Best overall response anti-PD-1</b>                |    | %    |
| Complete response                                     | 0  | 0    |
| Partial response                                      | 1  | 6    |
| Stable disease                                        | 5  | 29   |
| Progressive disease                                   | 11 | 65   |
| <b>Best overall response ipilimumab</b>               |    |      |
| Complete response                                     | 0  | 0    |
| Partial response                                      | 1  | 6    |
| Stable disease                                        | 1  | 6    |
| Progressive disease                                   | 14 | 82   |
| In progress                                           | 1  | 6    |
| <b>Severe immune-related adverse events grade 3/4</b> |    |      |
| Nivolumab                                             | 1  | 12,5 |
| Pembrolizumab                                         | 0  | 0    |
| Ipilimumab                                            | 6  | 35   |

Tableau 3 Taux de réponses objectives, de maladies stables et d'effets indésirables sévères parmi les neuf publications disponibles sous ipilimumab après anti-PD-1

| <b>Literature data</b>            | <b>Objective response</b> | <b>Stable disease</b> | <b>Severe (grade 3-5) irAEs</b> | <b>Number of patients</b> |
|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------------|---------------------------|
| <b>Weber JS et al.</b>            | 4 (33%) (2 PRs, 2 MRs)    | 0                     | 2 (17%)                         | 12                        |
| <b>Prithviraj P et al.</b>        | 2 (17%)                   | 1 (8%)                | 4 (33%)                         | 12                        |
| <b>Jacobsoone-Ulrich A et al.</b> | 4 (50%) (3 CRs, 1 PR)     | 0                     | 1 (13%)                         | 8                         |
| <b>Bowyer S et al.</b>            | 4 (10%) (4 PRs)           | 3 (8%)                | 14 (35%)                        | 40                        |
| <b>Aya F et al.</b>               | 2 (22%) (2 PRs)           | 0                     | 5 (56%)                         | 9                         |
| <b>Zimmer L et al.</b>            | 7 (15%) (7 PRs)           | 11 (23%)              | Unknown                         | 47                        |
| <b>Long GV et al.</b>             | 14% (3% CRs, 11% PRs)     | 33%                   | Unknown                         | 97                        |
| <b>Fujisawa Y et al.</b>          | 2 (4%) (2 PRs)            | 7 (13%)               | 33 (70%)                        | 60                        |
| <b>Sato M et al.</b>              | 0                         | 1 (11%)               | 2 (22%)                         | 9                         |
| Range                             | (0-50)                    | (0 - 33)              | (13-70)                         | (8-97)                    |

Tableau 4 Caractéristiques des patients de l'étude de Jacobsoone-Ulrich et al. et de la notre

|                                                                  | <b>Jacobsoone-Ulrich et al.</b>   | <b>Notre étude</b>                                       |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Sexe</b>                                                      | H: 4, F: 4                        | H: 6, F: 11                                              |
| <b>Age: moyenne</b>                                              | 59,625                            | 61,471                                                   |
| <b>Age: médiane</b>                                              | 58                                | 62                                                       |
| <b>ECOG</b>                                                      | 0: 2, 1: 5, 2: 1                  | 0: 8, 1: 7, 2: 1, 3: 1                                   |
| <b>Mutation BRAF V600</b>                                        | WT: 8                             | M: 4, WT: 12, inconnu : 1                                |
| <b>LDH</b>                                                       | 3 augmentés, 1 normal, 4 inconnus | 9 augmentés, 8 inconnus                                  |
| <b>Réponses aux anti-PD-1</b>                                    | 2 réponses, 6 progressions        | 1 réponse, 5 maladies stables, 11 progressions           |
| <b>Réponses aux anti-CTLA-4</b>                                  | 4 réponses, 4 progressions        | 1 réponse, 1 maladie stable, 14 progressions, 1 en cours |
| <b>Délai en jours entre les C1 des deux traitements: moyenne</b> | 134,375                           | 200,235                                                  |
| <b>Délai en jours entre les C1 des deux traitements: médiane</b> | 127,5                             | 169                                                      |
| <b>Survie globale en jours: moyenne</b>                          | 278,75                            | 240,5                                                    |
| <b>Survie globale en jours : médiane</b>                         | 310                               | 221                                                      |

Tableau 5 Taux de réponses objectives, de maladies stables et d'effets indésirables sévères dans les trois études disponibles à ce jour s'intéressant à l'association ipilimumab + anti-PD-1 après anti-PD-1

| <b>Ipilimumab + anti-PD-1</b>               | <b>Réponses objectives</b> | <b>Maladies stables</b> | <b>Effets indésirables sévères (grades 3-5)</b> |
|---------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Kirchberger MC et al. * (9 patients)</b> | 0                          | 3 (33%)                 | 0                                               |
| <b>Zimmer L et al. (37 patients)</b>        | 7 (19%) (1 CR, 6 PRs)      | 4 (11%)                 | Inconnu                                         |
| <b>Tétu P et al. * (28 patients)</b>        | 9 (32%) (1 CR, 8 PRs)      | Inconnu                 | 10 (36%)                                        |
| <b>Rang</b>                                 | (0-32) %                   | (11-33) %               | /                                               |

\* après échec anti-CTLA-4 et / ou anti-PD-1



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

**NOM, Prénoms :** CHARLET Axelle, Virginie

**STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU MELANOME DE STADE AVANCE.  
IPILIMUMAB APRES ECHEC OU PROGRESSION SOUS ANTI-PD-1 :  
EXPERIENCE A PARTIR DE L'ETUDE DE DIX-SEPT CAS.**

TH Médecine

Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand

Année 2018

**RESUME :**

La prise en charge du mélanome au stade métastatique a été révolutionnée depuis ces quinze dernières années. La stratégie thérapeutique tient compte du statut mutationnel du gène BRAF, de la cinétique d'évolution tumorale et de l'état général du patient. Des recommandations ont été publiées en 2017 par un groupe de travail de la société Française de dermatologie sous l'égide de l'institut national du cancer, proposant, en première ligne, soit un anti-BRAF et un anti-MEK, soit un anti-PD-1. L'ipilimumab est recommandé en deuxième ligne après échec d'un anti-PD-1 ou en troisième ligne chez les patients BRAF mutés après échec d'une thérapie ciblée et d'un anti-PD1.

Parmi les 17 patients de notre étude traités par ipilimumab pour un mélanome métastatique après progression sous anti-PD-1, dans 3 centres Auvergnats, seule une réponse partielle a été objectivée ainsi qu'une maladie stable, soit un taux de contrôle de la maladie de 12%. Depuis mars 2018, l'ipilimumab n'apparaît plus sur la liste des thérapeutiques facturables en sus.

Pour ces patients en échec thérapeutique, il existe un manque cruel de données pour pouvoir recommander un traitement de deuxième ligne ou plus. L'inclusion dans des essais thérapeutiques est donc à privilégier. La connaissance de marqueurs prédictifs de réponse pour mieux sélectionner les patients susceptibles de répondre à l'ipilimumab serait également souhaitable.

**MOTS-CLES :**

Ipilimumab, mélanome avancé, immunothérapie, anti-PD-1, nivolumab, pembrolizumab

**JURY :**

**Président :**

Monsieur Michel D'INCAN, Professeur, Faculté de médecine Clermont-Ferrand

**Membres :**

Monsieur Olivier TOURNILHAC, Professeur, Faculté de médecine Clermont-Ferrand

Monsieur Xavier DURANDO, Professeur, Faculté de médecine Clermont-Ferrand

Madame Valérie SAUTOU, Professeur, Faculté de médecine Clermont-Ferrand

Madame Sandrine MANSARD, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Dermatologie

**DATE DE LA SOUTENANCE :** jeudi 28 juin 2018

**ADRESSE DE L'AUTEUR :**