

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

**THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Efficacité et tolérance de l'avelumab comparé à la chimiothérapie en première ligne thérapeutique dans le carcinome de Merkel stade III non opérable et stade IV :
Une étude rétrospective et multicentrique en vraie vie.

Présentée et soutenue publiquement le 20 mai 2020 à 18h00
au Pôle Recherche
par **Margaux SARRAZIN**

JURY

Président et directeur de thèse :
Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Assesseurs :
Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL
Madame la Professeure Delphine STAUMONT-SALLE
Madame le Docteur Sophie DARRAS
Madame le Docteur Eve DESMEDT

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CARADERM	Cancers Rares DERMatologiques
CBPC	Cancer Bronchique à Petites Cellules
CK7	Cytokeratine 7
CK20	Cytokeratine 20
CM	Carcinome de Merkel
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
EMA	Antigène Membranaire Épithéial
FDA	Food and Drug Administration
FDG	2-[18]-Fluoro-2-désoxy-D-glucose
GS	Ganglion Sentinelle
IC	Intervalle de confiance
IHC	Immunohistochimie
IRM	Imagerie par Résonnance Magnétique
LT	Lymphocytes T
LT antigen	Antigène large T
MCV	Polyomavirus de Merkel
MCC	Merkel cell carcinoma
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NF	Neurofilaments
NSE	Non Specific Enolase
ORR	Objective response rate
PAS	Periodic Acid Schiff
PCR	Polymerase Chain Reaction
PD-1	Programmed cell death-1
PD-L-1	Programmed death-ligand 1
RASSF1A	Ras Association Domain Family 1
SITC	the Society for Immunotherapy of Cancer
TCR	T cell receptor
TEP	Tomographie par Émission de Positions
TTF1	Thyroid transcription factor 1
UV	Ultraviolets
VIH	Virus d'Immunodéficience Humaine

Table des matières

Résumé.....	13
Abstract.....	15
Première partie : Cadre du sujet.....	17
I. Généralités	17
II. Épidémiologie	17
1. Incidence.....	17
2. Age et sexe	18
III. Facteurs de risque	18
IV. Clinique.....	19
V. Bilan initial et classification	21
1. Bilan initial.....	21
2. Classification	21
VI. Anatomopathologie.....	21
1. Histologie	21
2. Immunohistochimie (IHC).....	23
VII. Polyomavirus de Merkel.....	24
VIII. Évolution	24
IX. Traitement	25
1. Maladie locale	25
2. Maladie régionale ganglionnaire	26
3. Maladie métastatique	26
X. Conclusion.....	31
Seconde partie : Article original.....	33
I. Introduction.....	34

II. Methods.....	36
1. Study design	36
2. Procedure and assessment	36
3. Outcomes.....	37
4. Statistical analysis.....	37
III. Results.....	39
1. Baseline characteristics	40
2. Anti-tumoral activity.....	41
3. Safety (Table 3)	45
IV. Discussion	45
V. Conclusion.....	48
Références.....	49

Résumé

Introduction

Le carcinome à cellules de Merkel (CM) est une tumeur cutanée rare et agressive. L'avelumab est un anticorps monoclonal ciblant le PD-L1. Il a démontré une efficacité en seconde ligne thérapeutique dans le CM métastatique avec une médiane de survie de 11.3 mois et un taux de réponse globale de 31.8%.

CARADERM (Cancers Rares DERMatologiques) est une base de données numérique française, qui collecte des informations sur les cancers cutanés rares. Nous avons réalisé une étude rétrospective en vraie vie comparant l'efficacité et la tolérance de l'avelumab à la chimiothérapie en première ligne thérapeutique dans le CM métastatique.

Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective, multicentrique, observationnelle, sur des patients atteints d'un CM stade III non opérable et stade IV, traités par avelumab ou chimiothérapie en première ligne thérapeutique.

Le critère de jugement principal était la médiane de survie globale. Les critères de jugement secondaires étaient les taux de survie à 6, 12 et 18 mois, la survie sans progression, le taux réponse globale et la tolérance.

Résultats

59 patients atteints d'un CM stade III non opérable et stade IV ont été inclus, 35 dans le bras avelumab et 24 dans le bras chimiothérapie. L'avelumab a démontré une meilleure efficacité comparée à la chimiothérapie en première ligne dans le CM métastatique. La médiane de survie globale (IC 95%) n'a pas été atteinte dans le groupe avelumab alors qu'elle était de 12.9 mois (5.9 ; 20.4) dans le groupe

chimiothérapie. Le taux de survie à 6 mois chez les patients traités par avelumab était de 83% (67 ; 98), ce taux se stabilisait ensuite à 78% (61 ; 95) à 12 et 18 mois. Dans le groupe chimiothérapie, les taux de survie à 6, 12 et 18 mois étaient respectivement à 65% (46 ; 85), 56% (35 ; 76) et 46% (25 ; 67).

Conclusion

L'avelumab apparaît comme un traitement efficace et bien toléré dans le CM stade III non opérable et stade IV ; son efficacité semble comparable voire meilleure que la chimiothérapie en première ligne thérapeutique. Les résultats de cette étude permettent d'enrichir l'argumentaire afin d'obtenir l'approbation de l'avelumab en première ligne dans le traitement du CM stade III non opérable et stade IV en Europe.

Abstract

Purpose

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare but highly aggressive cutaneous neoplasia. Treatment with avelumab, an anti-PD-L1 antibody, has demonstrated a median overall survival of 11.3 months with an objective response rate of 31.8% in patients with chemotherapy-refractory metastatic MCC.

CARADERM (CAncers RAres DERMatologiques) is a French national network which collects clinical and histological information about rare dermatological tumors. Real-world outcomes were compared for patients with metastatic MCC receiving first-line treatment with avelumab or chemotherapy.

Methods:

This retrospective, observational, multicenter study included patients with unresectable stage III and stage IV MCC, treated with avelumab or chemotherapy as first-line treatment.

The primary endpoint was the median overall survival time. Secondary endpoints were the survival rate at 6, 12 and 18 months, progression-free survival, best overall response and safety.

Results:

59 patients with unresectable stage III and stage IV MCC were registered in the database, 35 patients were included in the avelumab group and 24 in the

chemotherapy group. Avelumab demonstrated higher efficacy, the median overall survival time (95% confidence interval) was not reached, whereas it was 12.9 months (5.9, 20.4) in the chemotherapy group. The survival rate in the avelumab group was 83% (67; 98) at 6 months then stabilized at 78% (61; 95) at 12 and 18 months. In the chemotherapy group, it was 65% (46; 85), 56% (35; 76) then 46% (25; 67) at 6, 12 and 18 months respectively.

Conclusion:

Avelumab is an effective and well-tolerated treatment for unresectable and metastasis MCC, and seems to have comparable or greater efficacy compared to chemotherapy in first-line treatment. This study may be relevant for approval of immunotherapy as first-line treatment for metastatic MCC patients in Europe.

Première partie : Cadre du sujet

I. Généralités

Le CM est une tumeur neuroendocrine cutanée primitive qui appartient aux tumeurs cutanées malignes rares. Il a été décrit pour la première fois en 1972 par Cyril Toker comme un « cancer trabéculaire de la peau » (1). Par la suite, le nom de Merkel lui a été attribué car les cellules tumorales ressemblaient aux cellules de Merkel. Ces dernières sont présentes naturellement dans les couches basales de l'épiderme, en particulier autour des follicules pileux (2). Elles sont également des mécanorécepteurs pour la sensibilité tactile fine ; elles ont des fonctions neuroendocrines en exprimant des marqueurs tels que la chromogranine-A, la synaptophysine (CK20) (3).

Le CM est une tumeur agressive et lymphophile, qui présente un risque important de dissémination locale, régionale et à distance. Avant l'avènement de l'immunothérapie, aucune thérapeutique n'était réellement efficace en termes de survie globale dans le CM non opérable ou métastatique. La prise en charge de cette pathologie agressive doit être pluridisciplinaire, avec la participation des dermatologues, anatomopathologistes, chirurgiens et radiothérapeutes.

II. Épidémiologie

1. Incidence

L'incidence du CM aux États-Unis a été estimée en 2013 à 0,7/100 000 habitants. Dans cette étude, l'incidence du CM augmentait de 95% entre 2010 et 2013 (4). En effet, cette augmentation de l'incidence du CM a été décrite dans la littérature ces 20 dernières années. Une étude américaine retrouvait une augmentation de l'incidence du CM de 0,15 à 0,44/100 000 entre 1986 et 2001 (5). Une étude suédoise menée entre 1993 et 2012 montrait une augmentation de l'incidence de 73%, soit de 0,11 à

0,19/100 000 (6).

Cette augmentation de l'incidence peut refléter une hausse en soi de l'incidence du cancer mais également une amélioration de l'enregistrement des nouveaux cas diagnostiqués ainsi que leur meilleure détection clinique et paraclinique (en particulier, l'utilisation en routine du marqueur immunohistochimique CK20 dans les laboratoires d'anatomopathologie).

2. Age et sexe

Cette tumeur touche les sujets âgés, avec un âge médian au diagnostic autour de 75 – 80 ans (2). Une étude américaine publiée en 2016 étudiait plus de 9000 patients dans le cadre de la 8^{ème} édition de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), l'âge médian au diagnostic était de 76 ans et seulement 12% des patients avaient moins de 60 ans au diagnostic (7). Paulson *et al.* démontraient que l'incidence du CM métastatique augmentait de manière exponentielle avec l'âge, de 0,1 à 1,0 et 9,8/100 000 pour les groupes d'âge de 40-44, 60-64 et ≥ 85 ans, respectivement (4).

Le CM semble prédominer chez les sujets de sexe masculin, avec un sexe ratio de l'ordre de 1,2 à 1,4 dans les différentes études (8).

III. Facteurs de risque

L'exposition aux UV est un facteur de risque du CM bien documenté, avec une augmentation de l'incidence de la tumeur dans les pays ayant des indices UV élevés. Angelli *et al.* ont étudié 1375 CM entre 1973 et 1999. Parmi la population caucasienne, ils ont montré une corrélation significative entre l'incidence du CM ajustée à l'âge et l'indice UVB des pays étudiés (9). D'autre part, la tumeur atteint préférentiellement les sujets ayant la peau claire sur des zones du corps exposées de manière chronique aux UV, tels que le visage et les membres (10).

L'immunosuppression est un autre facteur de risque du CM. Environ 10% des patients atteint d'un CM sont immunodéprimés selon une étude prospective menée sur 195 patients aux États-Unis (11). Les causes d'immunodépression sont multiples et incluent les hémopathies (leucémie, lymphome, leucémie lymphoïde chronique), l'infection par le VIH, les transplantations d'organe, les maladies inflammatoires chroniques, etc (2).

IV. Clinique

Le CM se présente comme une tumeur solitaire bourgeonnante, nodulaire, rouge-violacée et de croissance rapide entre quelques semaines et quelques mois. Elle apparaît bien limitée, avec un épiderme en surface érythémateux et parfois ulcéré (2).

Le diagnostic clinique du CM n'est pas chose aisée, et c'est bien souvent l'analyse histologique qui permet de faire le diagnostic. Selon une étude de cohorte prospective étudiant 195 patients, 56% des lésions étaient considérées comme bénignes à la biopsie. Dans cette étude, Health *et al.* observaient que la lésion primaire siégeait en zone photo-exposée pour 81% des patients, avec par ordre décroissant l'extrémité céphalique dans environ 30% des cas, les membres inférieurs (24%), les membres supérieurs (21%), le tronc (8%) et d'autres localisations plus rares telles que les muqueuses (0,5%). Dans 15% des cas, la lésion primitive était inconnue et le CM était révélé par une métastase ganglionnaire (11).

Les auteurs de cette même étude ont tenté de définir des critères cliniques spécifiques permettant de mieux reconnaître les CM. Ils ont établi l'acronyme AEIOU qui regroupe les caractéristiques cliniques suivantes : asymptomatic (asymptomatique) (A), expanding rapidly (croissance rapide) (E), immune suppressed (immunosuppression) (I), older than 50-year-old (âge supérieur à 50 ans) (O), UV exposed (exposition aux UV) (U) (11).

Les diagnostics différentiels à évoquer sont : un carcinome épidermoïde, une métastase cutanée d'un autre cancer solide, un carcinome basocellulaire nodulaire, un lymphome cutané, une localisation cutanée d'une hémopathie maligne, un

mélanome achromique nodulaire, un carcinome annexiel, un kyste sébacé inflammatoire, etc...



Figure 1 : Images cliniques des lésions cutanées du CM

Source : toutes les images sont issues de la base de données de photographie de la Clinique de Dermatologie du CHRU de Lille (Pr Mortier).

1a. CM de l'avant-bras gauche chez un homme de 68 ans évoluant depuis 3 mois.

Aspect de tumeur solitaire et nodulaire bien limitée, érythémateuse et lisse en surface.

1b. CM de la cuisse droite chez une femme 80 ans évoluant depuis 6 mois. Aspect de tumeur nodulaire bourgeonnante, indolore, rouge-violacée.

1c. CM du menton et carcinome baso-cellulaire du front chez une femme 89 ans.

Cette image corrobore l'importance de l'exposition UV dans la physiopathologie de la maladie.

1d. Femme de 66 ans opérée d'un CM de l'épaule droite. L'évolution était marquée par l'apparition de métastases cutanées en transit, nodulaires, ulcérées à proximité du site opératoire initial.

V. Bilan initial et classification

1. Bilan initial

De nouvelles directives guidant les pratiques ont été publiées en 2018 (12). Une confirmation histologique avec une biopsie cutanée semble indispensable. Sur le plan clinique, il convient de rechercher minutieusement une atteinte ganglionnaire en palpant les aires ganglionnaires de drainage.

Une fois le diagnostic de CM posé, la recherche d'une maladie métastatique doit être proposée au patient. L'IRM cérébrale injectée et le scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien injecté ou le TEP-scanner au FDG sont nécessaires.

2. Classification

La nouvelle classification AJCC adoptée en 2018 présente 4 stades décrits selon les caractéristiques cliniques au diagnostic (7):

- Stade 0 : *in situ* ;
- Stade I : maladie localisée, lésion primaire $\leq 2\text{cm}$;
- Stade II : maladie localisée, lésion primaire $> 2\text{cm}$;
- Stade III : stade ganglionnaire ;
- Stade IV : maladie métastatique.

VI. Anatomopathologie

1. Histologie

Le CM dériverait d'une cellule souche pluripotente qui se différencierait selon le phénotype neuroendocrine (13). En étude macroscopique, la tumeur est bien limitée, ferme, homogène et non encapsulée. En étude microscopique, le CM intéresse principalement le derme réticulaire et épargne classiquement le derme papillaire (formant une « grenz zone ») ainsi que les annexes. Des extensions vers l'épiderme sus-jacent ou les structures sous-jacentes sont parfois observées. La prolifération

tumorale comporte des plages cellulaires monotones homogènes, dans lesquelles de petites cellules rondes au cytoplasme peu abondant s'organisent selon une architecture trabéculaire ou alvéolaire (14,15).

La coloration HES (Hématoxyline-Eosine-Safran) standard permet généralement une bonne approche diagnostique. Eventuellement, des colorations spécifiques sont utilisées. Le PAS (Periodic Acid Schiff) et le bleu alcian mettent en évidence l'absence de mucusécrétion et éliminent les adénocarcinomes, la coloration de Fontana montre l'absence de pigment mélanique et écarte le mélanome.

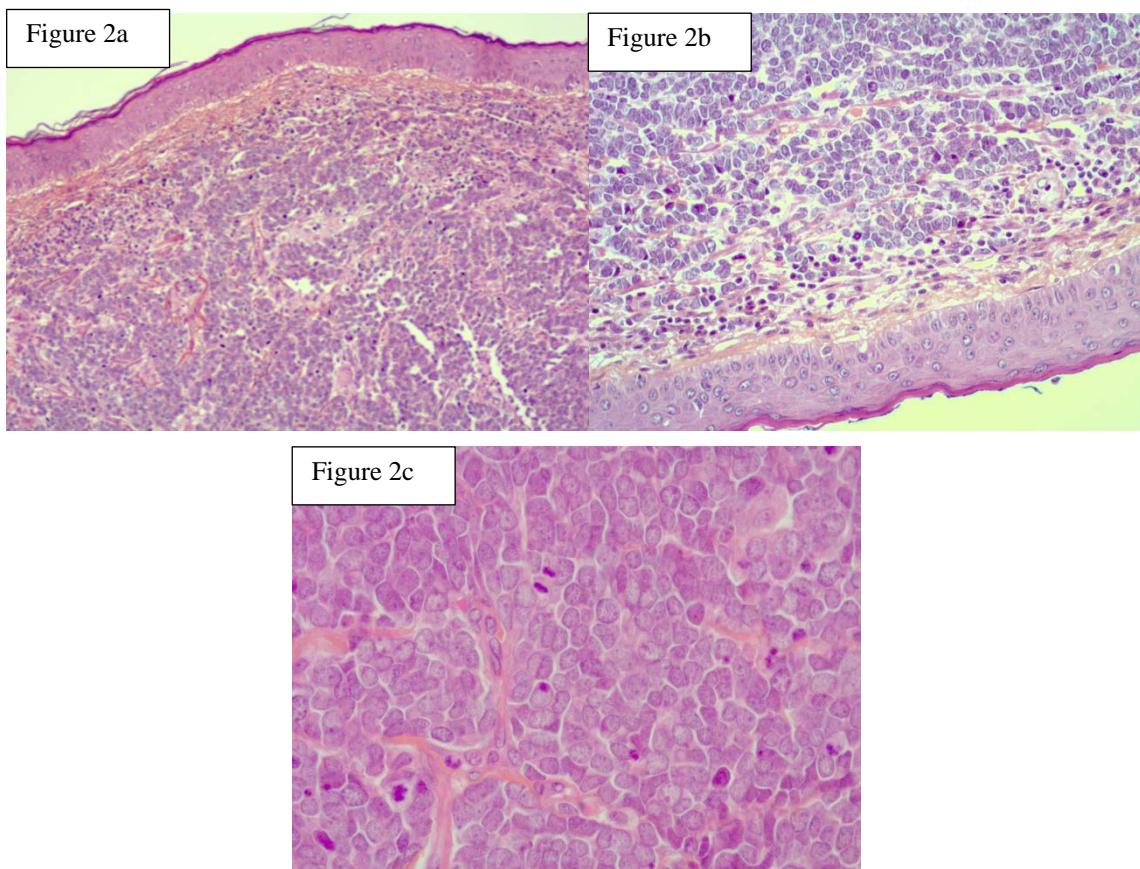


Figure 2 : Images histologiques du CM

Source : toutes les images sont issues de la base de données des lames de CM du service d'anatomopathologie du CH de Lens (Dr Petit)

2a. Coloration HES, grossissement x100. Lésion dermique constituée d'amas et plages de cellules arrondies, de taille moyenne, à chromatine finement réticulée et peu de cytoplasme.

2b. Coloration HES, grossissement x200. A plus fort grossissement, on observe une

prolifération dermique de cellules de taille moyenne, à chromatine finement réticulée et avec peu de cytoplasme reconnaissable. L'épiderme est sans particularité.

2c. Coloration HES, grossissement x400. Nombreuses mitoses au très fort grossissement.

2. Immunohistochimie (IHC)

Les cellules du CM expriment des pancytokératines, et de manière spécifique la cytokératine 20 (CK20) avec un marquage dit « polaire » ou en « motte péri-nucléaire » dans 90% des cas. Les autres marquages retrouvés sont ceux pour la protéine des neurofilaments (NF), l'Antigène Membranaire Épithéial (EMA) ainsi que les marqueurs neuroendocrines : chromogranine A et B, Non Specific Enolase (NSE), synaptophysine. L'analyse des différents marquages permet de renforcer le diagnostic histologique positif et d'éarter les diagnostics différentiels nombreux qui exprimeront un profil immunohistochimique différent (8,15).

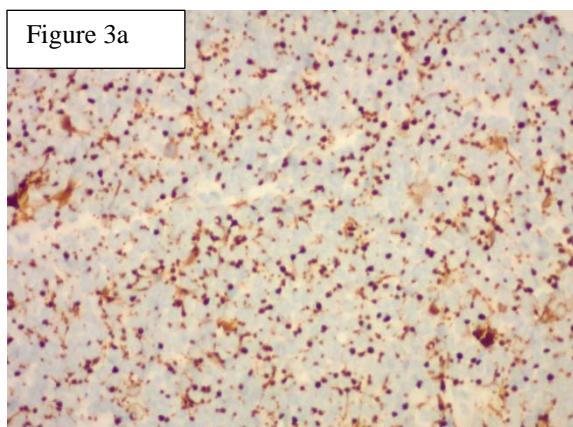


Figure 3b

Figure 3c

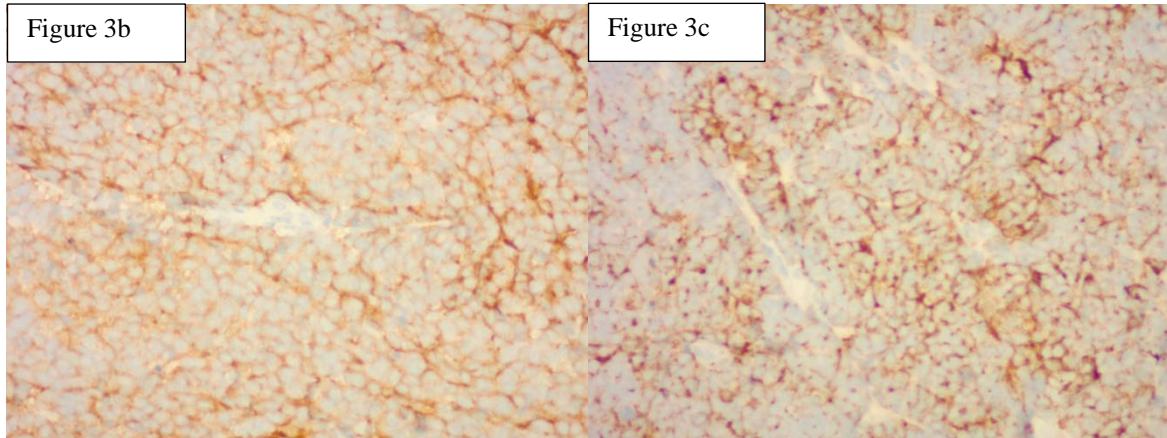


Figure 3 : Images immunohistochimiques du CM

Source : toutes les images sont issues de la base de données des lames de CM du service

d'anatomocytopathologie du CH de Lens (Dr Petit)

- 3a.** Immunohistochimie, grossissement x100. Marquage positif de la CK20, sous la forme de spots intra-cytoplasmiques.
- 3b.** Immunohistochimie, grossissement x200. Marquage positif de la synaptophysine.
- 3c.** Immunohistochimie, grossissement x200. Marquage positif membranaire de la chromogranine.

VII. Polyomavirus de Merkel

En 2008, Chang *et al.* ont identifié le polyomavirus de Merkel (MCV) (16). Ce virus semble être détecté dans près de 70 à 80% des CM (17–19). Il ne faut cependant pas méconnaître la présence du MCV en population saine, estimée entre 40 et 88% des adultes sains et entre 20 et 43% des enfants sains (8).

Le MCV code pour différentes protéines virales dont l'antigène large T (LT antigen), principal régulateur du cycle de multiplication viral et du cycle de la cellule hôte. L'ADN du MCV s'intègre au génome tumoral avant l'expansion tumorale. Il a été démontré que les CM infectés par le MCV avaient un nombre plus important de lymphocytes T (LT) infiltrants (20). Ces données suggèrent que l'immunité à un rôle à jouer dans la pathogénèse du carcinome de Merkel et justifient les recherches actuelles dans le domaine de l'immunothérapie.

Deux méthodes sont utilisées pour la détection du MCV : la PCR quantitative pour la charge virale tumorale et sanguine ou l'IHC pour détection du LT antigen. Sa détection n'est actuellement pas réalisée en routine pour le diagnostic des CM.

VIII. Évolution

Le CM est considéré comme une tumeur agressive avec un risque élevé de récidive et de décès. Les données sont variables compte tenu de la rareté de la tumeur et des études rétrospectives aux données souvent incomplètes. Selon une étude prospective analysant 5823 CM, la survie globale à 5 ans était de 64% en stade localisé, 39% en

stade ganglionnaire et 18% en stade métastatique (21). Le stade d'entrée dans la maladie semble être le facteur prédictif le plus significatif pour la survie à 5 ans.

Au diagnostic, la majorité des patients se présentent au stade localisé (de 55 à 70%), 13 à 31% sont au stade ganglionnaire et 5 à 7% au stade métastatique (8). Les taux de récidive sont très variables selon les études, Tarantola *et al.* décrivaient 40% de récidive ganglionnaire et 35% de récidive locale sur une étude rétrospective de 240 patients. La durée médiane avant récidive était de 6,3 mois (22). La majorité des récidives semble se produire lors des trois premières années après le diagnostic (23).

Le CM peut régresser spontanément. En effet, des cas de régression spontanée de CM, même métastatique, ont été décrits (24). Par ailleurs, les patients avec atteinte ganglionnaire (stade III) sans primitif retrouvé semblent avoir un meilleur pronostic que les patients avec une lésion primitive identifiée (25).

IX. Traitement

La prise en charge d'un patient présentant un carcinome de Merkel convient d'être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

1. Maladie locale

L'exérèse complète de la tumeur est indispensable, avec analyse histologique confirmant des marges saines. Il n'existe à ce jour pas de recommandation précise sur les marges chirurgicales. En pratique, elles sont comprises entre 2 et 3 cm en périphérie et l'exérèse doit atteindre en profondeur le fascia ou le périoste (12,26). La technique du ganglion sentinelle (GS) doit être proposée pour chaque patient dès lors que la palpation ganglionnaire et le bilan d'extension radiologique ne retrouvent pas d'adénomégalie.

La radiothérapie adjuvante du site opératoire est devenue systématique. En effet, le carcinome de Merkel est très radiosensible. Plusieurs études ont montré que la

radiothérapie diminuait le taux de récidive locale et augmentait les taux de survie sans récidive et de survie globale (27–30). Si le GS est négatif, la radiothérapie prophylactique de l'aire de drainage est proposée en présence de facteurs de risque de récidive : topographie tête et cou (risque de faux négatif du GS car présence de plusieurs aires de drainage), absence de réalisation ou échec de la technique du GS, profonde immunosuppression (12). En cas de geste opératoire avec conséquence fonctionnelle majeure ou de contre-indication opératoire, la radiothérapie seule du site tumoral est une alternative à discuter (31,32).

2. Maladie régionale ganglionnaire

En présence d'adénopathie clinique ou radiologique et en l'absence d'autre localisation viscérale, un curage ganglionnaire est indiqué dans le même temps opératoire que la reprise chirurgicale de la tumeur. Si le GS est positif, on proposera un curage ganglionnaire complémentaire. La radiothérapie complémentaire sur le site de drainage est recommandée après curage. Dans le cas où l'analyse du ganglion sentinelle est négative, il n'y a pas d'indication à effectuer une radiothérapie complémentaire de l'aire de drainage (12).

3. Maladie métastatique

a) La chimiothérapie

Le CM métastatique est une tumeur chimiosensible mais la durée de réponse médiane est transitoire, estimée entre 3 et 6 mois selon les séries. Les taux de réponses complètes sont estimés entre 20 et 35% et les taux de réponses partielles entre 23 et 50% (13,33). La chimiothérapie semble plus efficace en première qu'en seconde ligne (34).

Les deux protocoles de chimiothérapie, inspirés du traitement des cancers bronchiques à petites cellules (CBPC), sont le plus souvent prescrits en première ligne : soit l'association carboplatine et étoposide, soit l'association cyclophosphamide, doxorubicine et vincristine (8). Étant donné que le CM métastatique prédomine au sein d'une population âgée, les toxicités cardiaques

(doxorubicine), rénales et neurologiques (platine) des chimiothérapies utilisées doivent être prises en compte. Les soins de confort doivent toujours être proposés au vu du pronostic très péjoratif de cette tumeur au stade métastatique.

b) L'immunothérapie

(1) Principes de l'immunothérapie (35)

Le concept de point de contrôle immunitaire est apparu dans les années 1990, avec la découverte par James Allison du rôle inhibiteur de la réponse T anti-tumorale CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte-Associated antigen 4) (molécule découverte P. Golstein) (36), puis de la voie PD-1 (Programmed cell Death protein 1) /PD-L1 (Programmed death-ligand 1) par Tasuku Honjo (figure 4 et 5). Ces deux scientifiques ont reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 2018 (37). Les immunothérapies anticancéreuses sont des anticorps monoclonaux dirigés contre ces points de contrôle du système immunitaire, appelés checkpoints. Ces check-points sont, pour la plupart, des récepteurs présents à la surface des cellules immunitaires ; et interviennent pour moduler en intensité et en durée la réaction immunitaire. A la surface d'une même cellule sont présents des récepteurs activateurs et des récepteurs inhibiteurs, et c'est l'équilibre entre ces différents signaux qui va permettre à la cellule immunitaire de s'activer. Les cellules cancéreuses peuvent détourner le système des checkpoints à leur avantage : elles sont capables d'exprimer à leur surface les ligands des récepteurs inhibiteurs.

Les immunothérapies dirigées contre les checkpoints permettent de renverser l'immunodépression induite par les cellules cancéreuses. A ce jour, elles ciblent les récepteurs inhibiteurs CTLA-4, PD-1 et son ligand PD-L1.

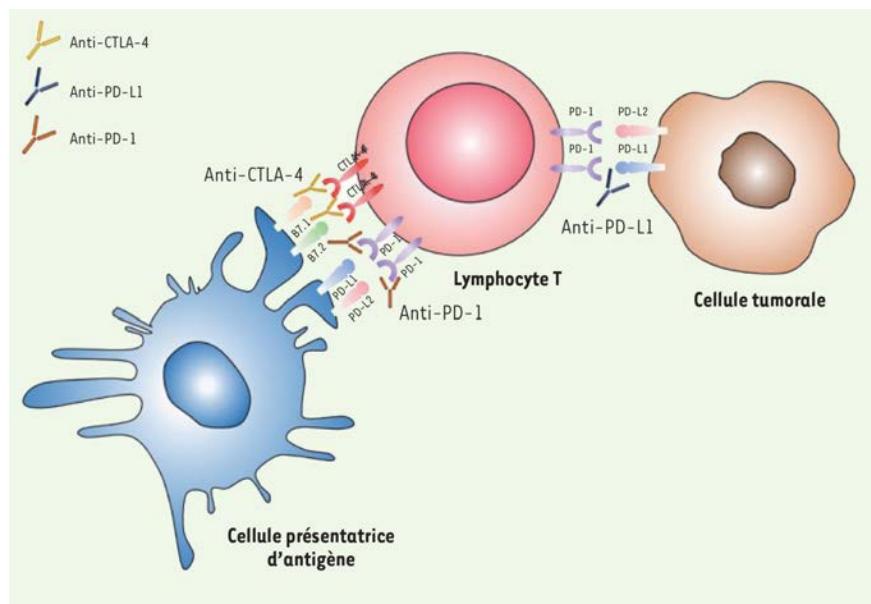


Figure 4 : Expression de CTLA-4 et de PD-1 sur les LT activés et fonctions.

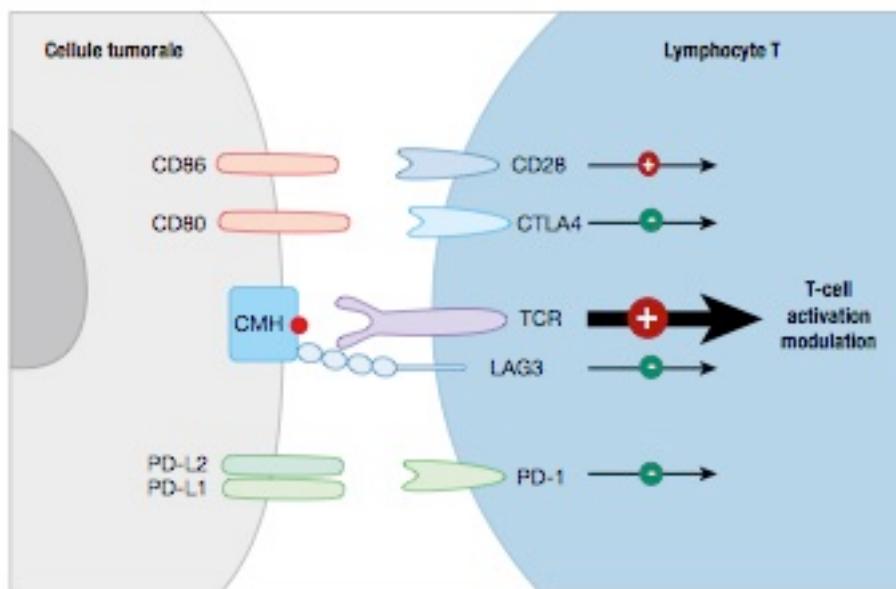


Figure 5 : Représentation schématique des principaux checkpoints inhibiteurs.

Reconnaissance antigénique du LT par son récepteur spécifique le T cell receptor (TCR). Les checkpoints tels que PD-1 et ses ligands PD-L1 et PD-L2 ou CTLA-4 modulent l'activation du LT.

(2) L'immunothérapie en oncodermatologie

Depuis une dizaine d'années, l'immunothérapie a permis une avancée thérapeutique considérable dans la prise en charge des mélanomes, puis des carcinomes

épidermoïdes non opérables ou métastatiques. Les anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) ont démontré une efficacité majeure et durable ainsi qu'un excellent profil de tolérance. Ils ont l'AMM dans le mélanome métastatique en première ligne depuis 2015, et plus récemment en 2018 en adjuvant dans le mélanome stade III ou IV et opéré. Dans le carcinome épidermoïde cutané stade III non opérable ou stade IV, le cemiplimab (un anti-PD-1) a l'AMM depuis 2019 en deuxième ligne.

(3) L'avelumab, un anticorps anti-PD-L1

L'avelumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG 1 qui cible le PD-L1. Son administration se fait par voie intraveineuse à la posologie de 10mg/kg de masse corporelle sur 60 minutes, toutes les 2 semaines. Cette molécule est commercialisée par le laboratoire Merck sous le nom de BAVENCIO ®. En pratique, l'avelumab se lie au PD-L1 et bloque l'interaction entre le PD-L1 et ses récepteurs PD-1 et B7.1. Cela conduit à la suppression des effets inhibiteurs du PD-L1 sur les LT CD8+ cytotoxiques, rétablissant ainsi les réponses anti-tumorales des LT. Il semblerait qu'avelumab puisse induire, via la cytotoxicité à médiation cellulaire (cellules Natural Killer), une lyse directe des cellules tumorales.

Un essai international multicentrique de phase 2 (JAVELIN Merkel 200) a confirmé une efficacité à long terme de l'avelumab en deuxième ligne de traitement. Dans une première analyse de 88 patients traités, la survie globale était de 11.3 mois et le taux de réponse objective était de 31.8% (38). La seconde partie de cette étude évaluait l'avelumab en première ligne dans le CM métastatique. Une étude intermédiaire chez 39 mettait en évidence un taux de réponse complète de 13.8%, un taux de réponse partielle de 48.3% pour un taux de réponse objective (Intervalle de confiance (IC) 95%) de 62.1% (42.3 ; 79.3). Le temps de suivi médian sous traitement était de 5.1 mois (0.3 ; 11.3 mois) (39). Une nouvelle mise à jour des résultats a été présentée en novembre 2019 au congrès the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC). 116 patients étaient inclus avec un temps de suivi médian de 21.2 mois (14.9 ; 36.6 mois). Les résultats mettaient en évidence un taux de réponse complète de 16.4%, un taux de réponse partielle de 23.3% et un taux de réponse objective (IC 95%) de 39.7% (30.7 ; 49.2) (40).

Aux États-Unis, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a émis des recommandations sur le recours au pembrolizumab, nivolumab ou avelumab chez les patients présentant un carcinome de Merkel métastatique en première ou deuxième ligne (12).

Jusqu'à ce jour, seul l'avelumab (anti-PD-L-1) a obtenu une autorisation par la Food and Drug Administration (FDA) en mars 2017 pour le traitement du CM métastatique, suite aux résultats prometteurs de l'étude JAVELIN Merkel 200 (38). L'avelumab a fait l'objet de demande d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative pour le traitement de patients adultes atteints d'un CM métastatique en le mois d'août 2016 et le 11 décembre 2017. Ensuite, il a fait l'objet d'une ATU de cohorte pour le traitement de patients adultes atteints d'un CM métastatique, dont la maladie a progressé après avoir reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure entre le 21 février et le 11 décembre 2017. L'avelumab a reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) le 18 septembre 2017, en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de CM métastatiques. L'AMM concerne donc toutes les lignes de traitement. Depuis le 1er mars 2019, l'avelumab est officiellement pris en charge au titre de la liste en sus en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de CM métastatique précédemment traités par chimiothérapie. A ce jour, le remboursement de l'avelumab n'est possible qu'à partir de la deuxième ligne thérapeutique.

(4) L'avenir

Plusieurs études portent sur le développement de traitements adjuvants dans le CM. Un essai randomisé de phase 2 étudie l'efficacité du nivolumab en adjuvant dans les CM opérables (protocole NCT02196961). 25 patients ont reçu du nivolumab en intraveineux à la posologie de 240mg, au 1^{er} et au 15^{ème} jour de l'étude. La chirurgie était programmée au 29^{ème} jour. Parmi les 20 patients évaluables par scanner en pré- et post-nivolumab, 16 (80%) avaient une régression tumorale dont 9 (45%) avaient une régression de plus de 30%. 17 patients ont eu une analyse de la pièce opératoire : 11 (65%) avaient une réponse tumorale majeure (< 10% de cellules tumorales résiduelles viables) dont 8 (47%) étaient en réponse complète.

Par ailleurs, un essai clinique randomisé de phase 3 étudie l'avelumab en adjuvant

dans le CM compliqué de métastases ganglionnaires réséquées (protocole NCT03271372). Les résultats sont attendus pour 2024. De la même façon que dans le mélanome métastatique, des essais cliniques associent l'immunothérapie et la radiothérapie dans le but d'obtenir l'effet abscopal (protocole NCT03798639). En marge de l'immunothérapie en plein essor, d'autres approches thérapeutiques sont émergentes. On peut citer les recherches en thérapies cellulaires (41) ou l'étude des thérapies ciblées comme il existe depuis longtemps dans le mélanome métastatique (42).

X. ***Conclusion***

Le CM est une tumeur agressive dont le pronostic est sombre au stade métastatique. Les patients doivent être encouragés à participer au protocole d'essais cliniques qui permettront d'élargir les options thérapeutiques dans un avenir proche.

Seconde partie : Article original

Efficacy and safety of avelumab versus chemotherapy as first-line treatment in patients with unresectable Merkel cell carcinoma: a multicenter retrospective study

Authors:

Margaux Sarrazin^{1*}, Ségolène Benchoukroun^{1*}, Mahtab Samimi² MD PhD, Jean-Jacques Grob³ MD PhD, Eve Maubec⁴ MD PhD, Camille Joachim⁵ MD, Nicolas Meyer⁶ MD PhD, Cédric Lenormand⁷ MD PhD, Fanny André¹ PhD, Sarah Guegan-Bart⁸ MD PhD, Astrid Blom⁹ MD PhD, Véronique Dziwniel¹⁰ PhD, Henri Montaudie¹¹ MD, Céleste Lebbe¹² MD PhD, Marie Beylot-Barry¹³ MD PhD, Laurent Mortier¹ MD PhD

1 Dermatology department, Hôpital Huriez, CHU de Lille, Lille, France

2 Dermatology department, CHU de Tours, Tours, France

3 Dermatology department, Université de Aix-Marseille, Marseille, France

4 AP-HP, Hôpital Avicenne, Bobigny ; Université Paris 13, France

5 Dermatology department, CHU d'Amiens-Picardie, Amiens, France

6 Dermatology department, CHU Toulouse, France

7 Dermatology department, CHU de Strasbourg, Faculty of Medicine, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

8 Dermatology department, Hôpital Cochin, Paris, France

9 Department of General and Oncologic Dermatology, Hôpital Ambroise-Paré, APHP, & EA 4340 “Biomarkers in cancerology and hemato-oncology”, UVSQ,

Université Paris-Saclay, Boulogne Billancourt, France

10 Modern Languages department, Centrale Lille Institut, Villeneuve d'Ascq, France

11 Dermatology department, Hôpital Archet 2, CHU de Nice, Nice, France

12 Dermatology department, Hôpital Saint-Louis, Université Paris Diderot, Paris, France

13 Dermatology department, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux, France

14 Université de Lille, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U1189, CARADERM, Lille, France

* Margaux Sarrazin and Ségolène Benchoukroun should be considered joint first author

Key words:

Avelumab; Carcinoma, Merkel Cell; Immunotherapy; Skin Neoplasms; Drug Therapy
Introduction

I. Introduction

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare, highly aggressive cutaneous neoplasia, previously considered infrequent, but which has shown a rising incidence over the past 20 years (2,43,44). Primary risk factors are older age and UV radiation exposure (44). The immune system has an important contribution in controlling malignant growth in MCC (45), and tumors are more likely to occur in patients with immune suppression (44,46,47). Merkel cell polyomavirus (MCPyV) contributes to the etiology of approximatively 80% of MCC cases, related to its clonal integration within the tumor genome and subsequent expression of T-antigens (44,48).

MCC is often misdiagnosed because of its non-specific appearance and rapid growth. MCC has an early metastatic potential that occurs within approximatively 3 years of initial diagnosis (2,11). The 5-year survival rate is 0 to 18% for MCC with distant metastases (43). Cytotoxic chemotherapy regimens, such as carboplatin and etoposide, yield a short duration of response with a high level of toxicity, despite initial chemosensitivity (43–45,49). There is an urgent need for alternative approaches.

Avelumab is an immune checkpoint inhibitor targeted the programmed cell death ligand-1 (46), it was approved by the US FDA and by the EMA in 2017 for metastatic MCC. The international, multicenter, Phase II JAVELIN Merkel 200 study confirmed long term efficacy of second-line treatment with avelumab. In a first analysis of 88 treated patients, avelumab treatment gave a median overall survival (OS) of 11.3 months and an objective response rate (ORR) of 31.8% (38). The second part of this study evaluated first-line avelumab treatment. The initial report included 39 first-line patients, among whom 13.8% presented with complete response and 48.3% partial response, with an ORR (95% CI) of 62.1% (42.3; 79.3). The median follow-up period was 5.1 months (0.3; 11.3) (39). An update of the results was presented at the The Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) congress 2019, after >15 months follow-up in 116 patients, avelumab demonstrated an ORR of 39.7 (30.7; 49.2) with 19 complete responses (16.4%) and 27 partial responses (23.3%).

The rationale of the current study is based on efficacy of PD-1 inhibitors in metastatic MCC in previous studies. There has been no direct comparison with cytotoxic chemotherapies previously.

The objectives of this real-world study were to report efficacy and toxicity in unresectable stage III and stage IV MCC patients treated with avelumab or chemotherapy as first-line treatment. Results may be relevant for approval of immunotherapy as first-line treatment for metastatic MCC in patients in Europe.

II. Methods

1. Study design

A multicenter, national, retrospective and observational real-world cohort study is being carried out in 38 hospitals in France (50). CAncers RAres DERMatologiques (CARADERM) is a national database which collects information on rare dermatological tumors in order to optimize their diagnosis and treatment.

CARADERM inclusion criteria are: i) adults with histologically confirmed rare dermatologic skin cancer (MCC, adnexal carcinoma, inoperable or metastatic basal cell carcinoma), ii) willingness to participate in the study, iii) minimum age of 18 years-old, iv) acceptance that their data may be used for scientific purposes. Exclusion criteria are; refusal by the patient, being a person under guardianship, or being aged under 18-years-old.

In this study, patients in CARADERM with histologically confirmed unresectable stage III and stage IV MCC, treated in first-line with avelumab or cytotoxic chemotherapy, registered in the database between January 2014 and July 2018 were included. The exclusion criterion was patients with missing start dates that would have skewed statistical analyses. The study was declared to the Commission Nationale de l'Information et des Libertés.

2. Procedure and assessment

Patients received either avelumab at 10 mg/kg by intravenous perfusion every 2 weeks or cytotoxic chemotherapy. Avelumab was administrated either under Temporary Use of Authorization (TUA) or due to ineligibility for chemotherapy or participation in clinical trials. Contrary to clinical trials, patients with brain metastasis, poor general state or immunosuppression were eligible. Chemotherapies were most commonly a combination of carboplatin, cisplatin, and etoposide. Other chemotherapies included

doxorubicin, 5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide, paclitaxel, temozolomide and gemcitabine.

Radiological tumor assessment by computerized tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) was performed every 3 months according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).

3. Outcomes

The primary endpoint was OS, defined as the length of time from first treatment administration until death.

Secondary endpoints were survival rates at 6, 12 and 18 months (defined as the percentage of patients still alive at 6, 12 and 18 months), progression-free survival (PFS [defined as time from the first administration of treatment until documented disease progression or death]), ORR (the sum of complete response, partial response and stable disease) and disease control rate (DCR [the sum of complete response, partial response and stable disease]), and safety.

4. Statistical analysis

Descriptive statistical methods included number and percentages for categorical variables and mean, standard deviation, median, interquartile range (Q1, Q3) and extremes (min, max) for continuous variables. OS and PFS rates were estimated using Kaplan-Meier methods. Brookmeyer and Crowley methods were used to calculate the 95% confidence intervals (CIs) for median overall survival time. The Greenwood formula and the Clopper and Pearson methods were used to calculate the 95% CIs of survival rate and best overall response, respectively. No statistical estimates were calculated for the differences between the two groups because the sample size was small, and no randomization was applied to assign treatments. No replacement of

missing data was performed, but the proportion of missing values for the various variables was determined.

III. Results

At the cut-off date of 31 July 2018, a total of 550 patients with MCC had been registered in the CARADERM database. The first MCC patient was included in February 2016. Among them, 138 patients had unresectable stage III and stage IV disease (Figure 6).

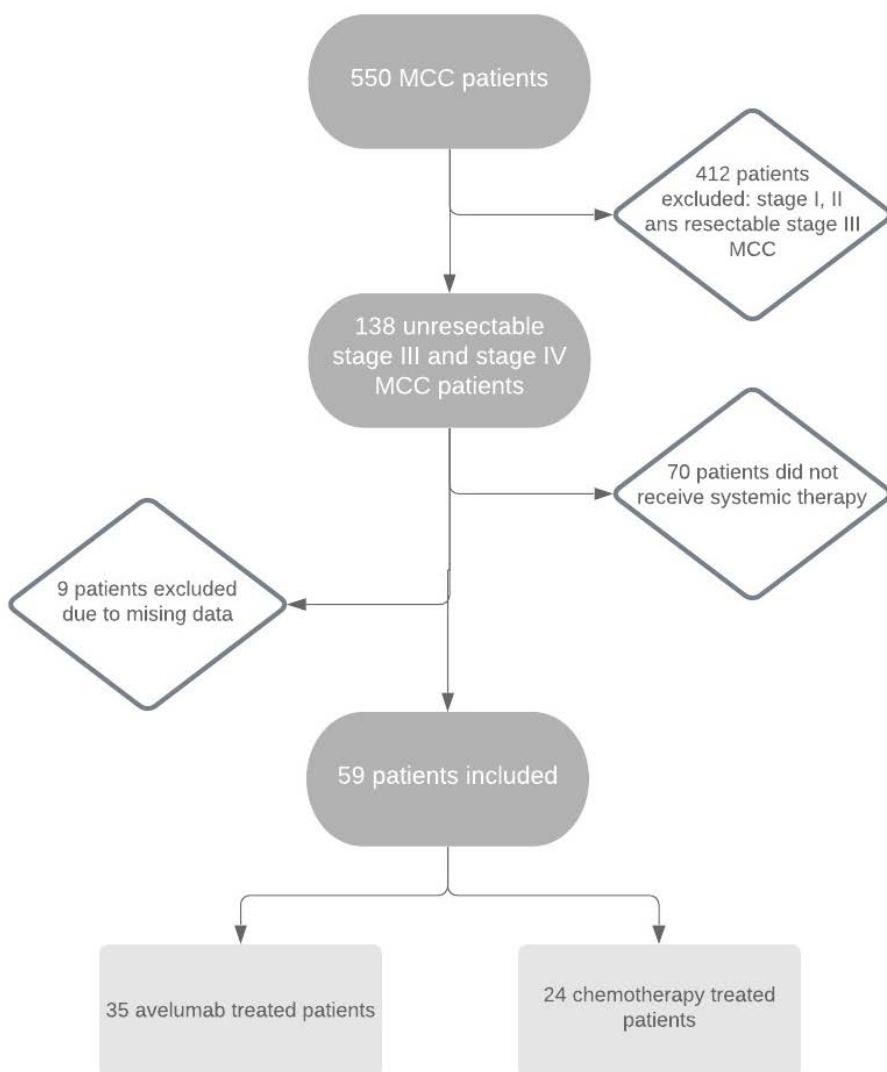


Figure 6: flow chart

1. Baseline characteristics

In total, 59 patients with distant MCC receiving first-line treatment with avelumab or chemotherapy were included (Table 1). Of these patients, 35 received avelumab and 24 received chemotherapy. The median age at diagnosis was comparable in both groups. The majority of patients were in good general condition, as measured by their ECOG performance status; 77.1% of patients in the avelumab group and 66.7% in the chemotherapy group were PS0-1. The mean duration of treatment was 19.2 weeks, with a range of 0.1 to 113.4 weeks.

The median duration of chemotherapy treatment was longer than the median duration of avelumab treatment at 19.6 weeks (range: 0.1 to 113.3) and 8.1 weeks (range: 0.1 to 35.9) respectively.

	Total N=59 (100%)	Avelumab N=35 (100%)	Chemotherapy N=24 (100%)
Gender, n (%)			
Female	17 (28.8)	8 (22.9)	9 (37.5)
Male	42 (71.2)	27 (77.1)	15 (62.5)
Age			
N (%)	59 (100)	35 (100)	24 (100)
Mean ± SD	72.5 ± 10.6	73.1 ± 9.9	71.5 ± 11.6
Median	75.0	75.0	75.0
Min, Max	36, 9	45, 9	36, 8
WHO performance status, n (%)			
0	28 (47.5)	16 (45.7)	12 (50.0)
1	15 (25.4)	11 (31.4)	4 (16.7)
2	4 (6.8)	3 (8.6)	1 (4.2)
Not known	12 (20.3)	5 (14.3)	7 (29.2)
Location of target lesion, n (%)			
Body	7 (11.9)	3 (8.6)	4 (16.7)
External genital organs and buttocks	8 (13.6)	4 (11.4)	4 (16.7)
Face	9 (15.3)	7 (20.0)	2 (8.3)
Lower left limb including hip	6 (10.2)	4 (11.4)	2 (8.3)
Lower right limb including hip	6 (10.2)	3 (8.6)	3 (12.5)
Upper left limb including shoulder	4 (6.8)	3 (8.6)	1 (4.2)

Upper right limb including shoulder	4 (6.8)	2 (5.7)	2 (8.3)
Scalp	3 (5.1)	0	3 (12.5)
Unknown	12 (20.3)	9 (25.7)	3 (12.5)
Location of distant metastasis at baseline, n (%)			
Total patients with at least 1 distant metastasis (%)	17 (28.8)	13 (37.1)	4 (16.7)
Skin	2 (3.4)	1 (2.9)	1 (4.2)
Lymph node	11 (18.6)	9 (25.7)	2 (8.3)
Lung	1 (1.7)	1 (2.9)	0
Bone	2 (3.4)	2 (5.7)	0
Brain	1 (1.7)	0	1 (4.2)
Pleura	1 (1.7)	0	1 (4.2)
Other	3 (5.1)	1 (2.9)	2 (8.3)
Unknown	4 (6.8)	3 (8.6)	1 (4.2)
Immunosuppression, n (%)			
Yes	1 (1.7)	1 (2.9)	0
No	58 (98.3)	34 (97.1)	24 (100)
Type of immunosuppressive treatment, n (%)			
Chemotherapy for CLL	1 (100)	1 (100)	0
Duration of treatment line (weeks), n (%)			
N (%)	35 (59.3)	11 (31.4)	24 (100)
Missing (%)	24 (40.7)	24 (68.6)	0
Mean \pm SD	19.2 \pm 21490	10.6 \pm 10447	23.1 \pm 24175
Median	11.3	8.1	19.6
Min, Max	0.1, 113.4	0.3, 35.9	0.1, 113.4

Table 1: Baseline Characteristics

2. Anti-tumoral activity

a) Median overall survival

Patients treated with avelumab had a better OS than patients treated with chemotherapy (Figure 7). Median OS time (95% CI) from start of study treatment was not reached in the avelumab group, whereas it was 12.9 months (5.9; 20.4) for the chemotherapy group.

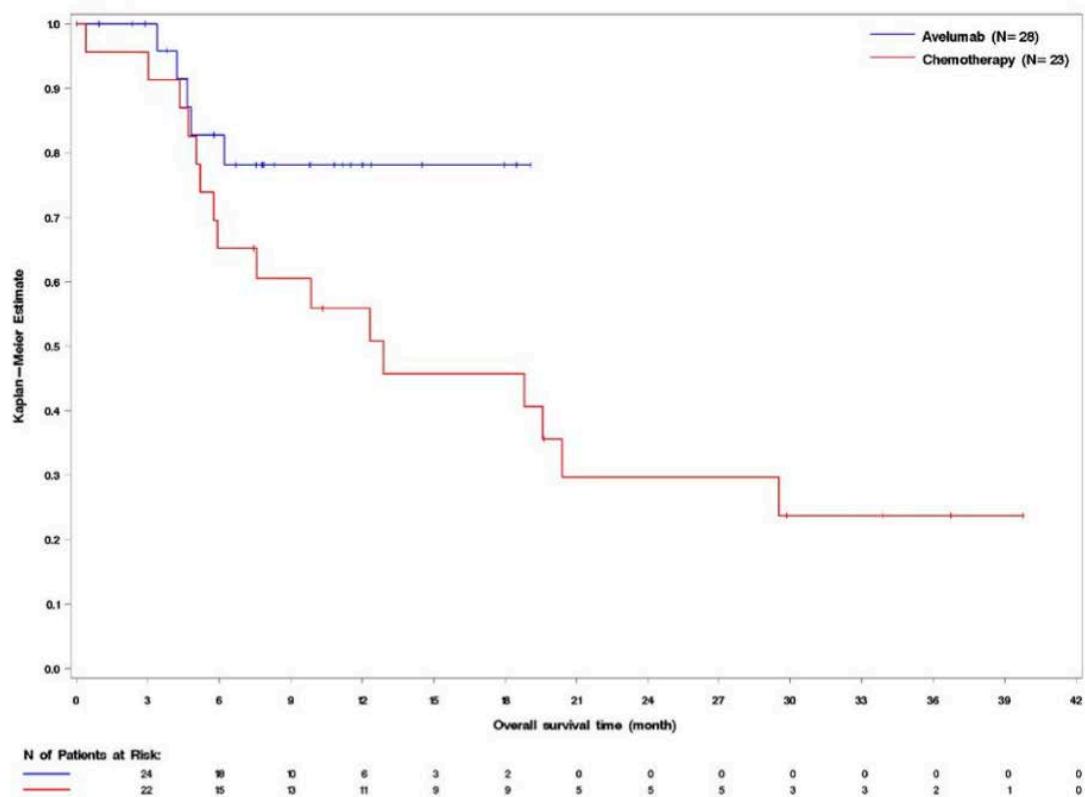


Figure 7: Overall Survival Curves in First-Line treatment

Of the 35 patients in the avelumab group, 7 were not used in the Kaplan-Meier estimates as they were censored at baseline. Of the 24 patients in the chemotherapy group, 17 died (1 of whom was not used in the Kaplan-Meier estimates due to unknown date of death).

b) Survival rates at 6, 12 and 18 months

The survival rates for patients treated with avelumab were higher at 6, 12 and 18 months than patients treated with chemotherapy. In the avelumab group, the survival rate (95% CI) at 6 months was 83% (67; 98) compared to 65% (46; 85) in the chemotherapy group. It was 78% (61; 95) at 12 and 18 months in the avelumab group versus 56% (35; 76) and 46% (25; 67) respectively in the chemotherapy group.

c) Progression-free survival (PFS) since start of study treatment

Patients treated with avelumab had a longer PFS time than those treated with chemotherapy (Figure 8). The median PFS time (95% CI) was 6.1 months (1.9; unknown) in the avelumab group versus 3.0 months (2.6; 7.7) in the chemotherapy group. In the avelumab group, the PFS rate (95% CI) at 6 months was 55% (35; 75) and 44% (24; 65) at 12 months and at 18 months. In the chemotherapy group, the PFS rate (95% CI) was 28% (5; 51) at 6 months, 7% (0; 20) at 12 months and 0% (0; 0) at 18 months.

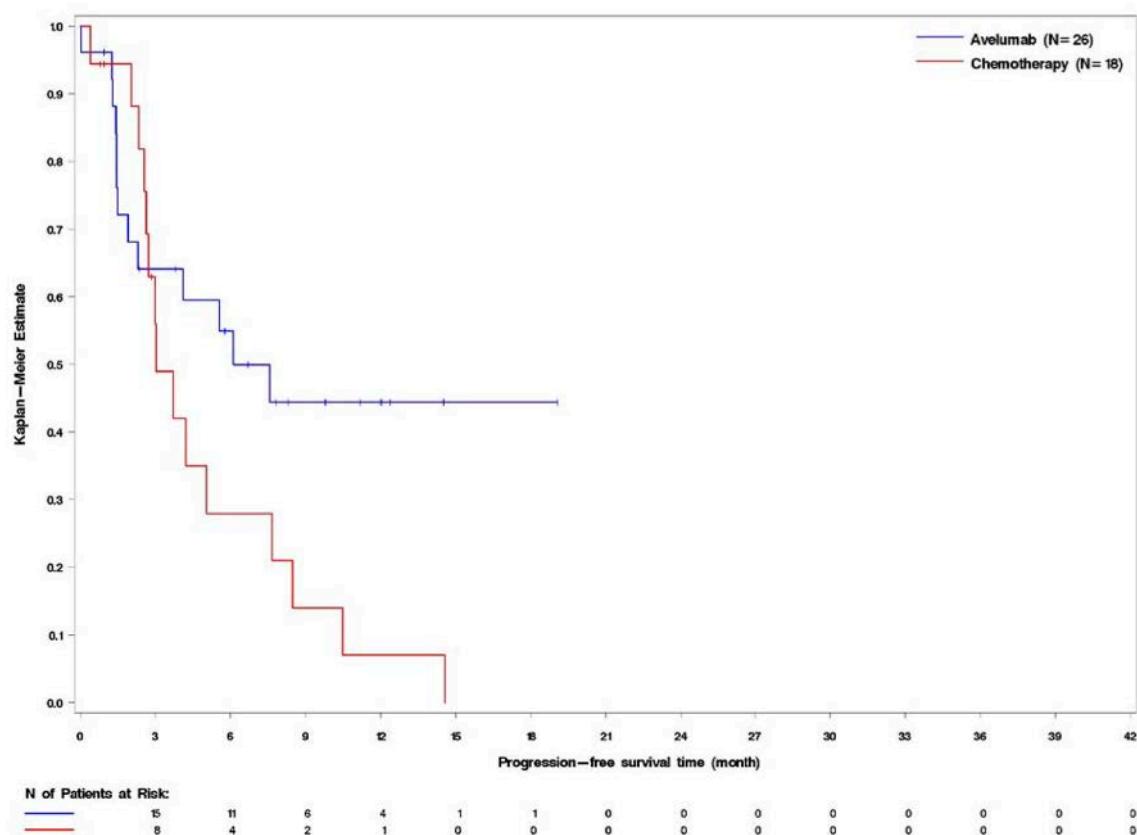


Figure 8: Progression Free Survival Curves in First-Line Treatment

Of the 35 patients in the avelumab group, 9 patients who were not used in the Kaplan-Meier estimates, because in 4 the time to death was unknown and in 5 the time to censoring was unknown. Of the 24 patients in the chemotherapy group, 16 died (1 of whom was not used in the Kaplan-Meier estimates due to unknown date of death) and 5 others were missing data required to calculate the time to censoring.

d) Tumor objective response rate (Table 2)

In the avelumab group 14.3% of patients achieved complete response compared to 16.7% in the chemotherapy group. In the avelumab group 48.8% of patients presented partial response versus 16.7% in the chemotherapy group. In the avelumab group no patient had stabilized disease versus 8.3% in the chemotherapy group.

The tumor ORR (95% CI), defined as cumulated complete and partial response, was 62.9% (44.9; 78.5) in the avelumab group versus 41.7% (22.1; 63.3) in the chemotherapy group.

The disease control rate (95% CI), defined as cumulated complete response, partial response and stable disease, was 62.9% (44.9; 78.5) in the avelumab group versus 41.7% (22.1; 63.3) in the chemotherapy group.

	Avelumab N=35 (100%)	Chemotherapy N=24 (100%)
Best response, n (%)		
Complete Response	5 (14.3)	4 (16.7)
Partial response	17 (48.6)	4 (16.7)
Stable Disease	-	2 (8.3)
Progression Disease	13 (37.1)	11 (45.8)
Unknown	-	1 (4.2)
Not Assigned	-	2 (8.3)
Objective tumor response^a, n (%)		
Objective tumor response rate (ORR), n (%)	22 (62.9)	8 (33.3)
95% confidence interval (c)	(44.9; 78.5)	(15.6, 55.3)
Disease control^b, n (%)		
Disease control rate (DCR), n (%)	22 (62.9)	10 (41.7)
95% confidence interval ^c	(44.9; 78.5)	(22.1, 63.4)

Table 2: Summary of Best Overall Response in First-Line Treatment

^a Best overall response assessment of complete response or partial response. ^b Best overall response assessment of complete response, partial response or stable disease

^c 95% CI computed using the Clopper and Pearson method

3. Safety (Table 3)

Avelumab showed a good safety profile, with only manageable side effects. In the avelumab group, 31% of patients had at least one adverse event compared to 79% in the chemotherapy group. For both drugs, hematologic effects were the most frequent side effects (36% overall; 23% in the avelumab group and 54% in the chemotherapy group), followed by gastro-intestinal effects (27% overall; 14% in the avelumab group and 46% in the chemotherapy group).

	Avelumab N=35 (100%)	Chemotherapy N=24 (100%)
Total patients with at least one adverse event SOC	11 (31.4%)	19 (79.2%)
Hematology	8 (22.9%)	13 (54.2%)
Cardiovascular	1 (2.9%)	0
Gastro-intestinal	5 (14.3%)	11 (45.8%)
General disorders	6 (17.1%)	5 (20.8%)
Renal	1 (2.9%)	1 (4.2%)
Skin	2 (5.7%)	1 (4.2%)
Other	3 (8.6%)	2 (8.3%)

Table 3: Number and percentage of patients with adverse drug reactions by SOC (system organ class)

IV. Discussion

This French multicenter observational retrospective study of 59 patients was conducted to compare the efficacy and tolerance of avelumab versus chemotherapy in patients with metastatic MCC. The annual standardized incidence of MCC is around 0.2 to 0.4 cases per 100,000 people in Europe, meaning approximatively between 130 and 260 cases per year in France. CARADERM registered 616 MCC diagnosed between 2014 and 2018, which corresponds to 154 cases per year. Consequently, this study is based on an adequately representative French cohort (44).

The study demonstrated efficacy of avelumab in first-line treatment in patients with stage IV MCC. A median OS from the start of the study treatment was not reached for the avelumab group, and survival rates were around 78% at 12 and 18 months. Notably, the mean duration of first-line treatment was 10.6 weeks for the avelumab group and the median OS may have been reached if follow-up was longer. Patients treated with chemotherapy had a longer follow-up period since this treatment has been used for many years. In contrast, avelumab is a novel therapeutic agent which has been used in metastatic MCC for only a few years, and more recently as first-line treatment. There was also a lower number of deaths in the avelumab group during the follow-up period, only 14.3% (n=5) compared with 70.8% (n=17) in the chemotherapy group. These results are encouraging, as they show better and long-lasting efficacy of avelumab with high survival rates at 12 and 18 months. Moreover, the study's primary endpoint was OS, which reflected the patients' entire life course, and some were treated with second-line treatment. Among the 24 patients treated with chemotherapy in first-line, 17 had second-line treatment, including 13 with avelumab. In contrast, only 4 patients had second-line treatment in the avelumab group and all were treated with chemotherapy.

The safety profile of avelumab is confirmed in this real-world setting. In our study, avelumab induced less than half as many side effects compared with chemotherapy (31.4% versus 79.2% respectively), mostly general disorders or hematologic effects. Notably, the database is not detailed enough to describe each adverse event precisely and the criteria are not sufficient to grade the adverse events. Regardless, a better global tolerance of avelumab was demonstrated. Previously, in the JAVELIN Merkel 200 trial, treatment-related adverse events occurred in 70% of patients treated with avelumab. Most of them were fatigue and infusion-related reactions, 5% had grade 3 treatment-related adverse events and no treatment-related grade 4 adverse events or deaths were reported (38).

The study has several limitations. Foremost, it is a retrospective study with a small sample size. Gathering large cohorts of patients is difficult given that MCC is a rare tumor that mostly occurs in elderly and fragile patients for whom curative options are not systematically proposed. It will be necessary to implement a longer follow-up period

in order to attain median OS, to have more precise PFS, and to observe late side-effects. The database is not exhaustive and there is a selection bias because each center does not include every metastatic MCC patient. Moreover, missing data are numerous, leading to exclusion of some patients. Notably, ECOG status was slightly higher in the chemotherapy group than in the avelumab group (66.7% versus 77.1% were PS 0-1 respectively).

Chemotherapy only provides a brief duration of response with significant adverse drug reactions that reduce quality of life and limit its use in some patients. In a recent retrospective study assessing the efficacy of first-line chemotherapy in metastatic MCC, the OS was 10.5 months, the ORR was 29.4% and the median PFS was 4.6 months (49), which closely corresponds to observation in our study. In the JAVELIN Merkel 200 trial, patients could participate in optional qualitative interviews documenting previous chemotherapy experience, and current experience with avelumab. Chemotherapy was associated with an unpleasant experience, and the study suggested that metastatic MCC patients report a better experience with avelumab (no patient reported negative effects) (43).

Nghiem et al. reported two-year efficacy and safety of avelumab in second-line treatment in an updated analysis of the JAVELIN Merkel 200 trial. The confirmed ORR of 33.0% remained unchanged compared to previous analyses at one year and 18 months. Durable responses led to stable rates of PFS (29 % at 12 and 18 months, 26% at two years) (51).

Avelumab monotherapy appears to provide an alternative approach to chemotherapy. In the current study, avelumab monotherapy as first-line treatment yielded better results, with a median OS not reached and an ORR (95% CI) estimated at 62.9% (44.9; 78.5). The cohorts cannot be directly compared, but avelumab seems to have greater efficiency when used early in the disease evolution.

These results suggest that avelumab may be prescribed in first-line treatment before chemotherapy. This would decrease disease-specific mortality and morbidity due to

reduced side-effects, and could reduce the cost of associated health-care (a medico-economic study would be of interest). However, less favorable results were observed in the recent interim analysis of the ongoing JAVELIN Merkel 200 study (SITC congress 2019) which has demonstrated an ORR (95% CI) of 39.7% (30.7; 49.2) among the 116 patients treated.

Other immunotherapies are being developed, such as the anti-PD-1 antibody pembrolizumab. In a recent clinical study, 26 patients received at least 1 dose of pembrolizumab as first-line treatment for metastatic MCC. The ORR was 56% with a median follow-up of 33 weeks (52). In another recent study, the anti-PD-1 antibody nivolumab was used as neoadjuvant therapy, with encouraging results (53). Avelumab is currently being tested as adjuvant therapy in MCC that has spread to the lymph nodes and undergone surgery, with or without radiation therapy (NCT 03271372). Adjuvant and neoadjuvant therapies, before metastasis occurs, should be considered in this population of patients. This supports the hypothesis that immunotherapy may be more efficient when used earlier in disease progression.

V. Conclusion

MCC is an aggressive cancer of the skin which has a poor prognosis when it metastasizes. Chemotherapy presents a short duration of response and high levels of toxicity. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, has been approved as a second-line treatment for chemotherapy-refractory patients. This retrospective multicenter study was conducted to assess the efficacy and tolerance of first-line avelumab compared to chemotherapy in metastatic MCC.

Avelumab is an effective treatment for unresectable and metastatic MCC, and seems to have comparable or greater efficacy compared to chemotherapy in first-line treatment. The safety profile is promising, with few adverse events in the avelumab group. These results need to be confirmed with larger samples in a prospective cohort study.

Références

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 1972 Jan;105(1):107–10.
2. Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, Cerroni L, Lebbé C, Veness M, et al. Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primer.* 2017 Oct 26;3:17077.
3. Maricich SM, Wellnitz SA, Nelson AM, Lesniak DR, Gerling GJ, Lumpkin EA, et al. Merkel cells are essential for light-touch responses. *Science.* 2009 Jun 19;324(5934):1580–2.
4. Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, Lachance K, Thomas H, Chapuis AG, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):457-463.e2.
5. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol.* 2005 Jan 1;89(1):1–4.
6. Zaar O, Gillstedt M, Lindelöf B, Wennberg-Larkö A-M, Paoli J. Merkel cell carcinoma incidence is increasing in Sweden. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2016 Oct;30(10):1708–13.
7. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(11):3564–71.
8. Jouary T. Carcinome neuroendocrine cutané primitif [Internet]. EM-Consulte. [cited 2019 Dec 3]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/1195513/carcinome-neuroendocrine-cutane-primitif>
9. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Nov;49(5):832–41.
10. Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 1999 Feb;8(2):153–8.
11. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Mar;58(3):375–81.

12. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Blitzblau R, et al. Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2018;16(6):742–74.
13. Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, Bradford CR, Johnson TM, et al. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer*. 2007 Jul 1;110(1):1–12.
14. Cribier B. Dermatologie - de la clinique à la microscopie.
15. Wechsler J. Pathologie cutanée tumorale. Unithèque.
16. Shuda M, Feng H, Kwun HJ, Rosen ST, Gjoerup O, Moore PS, et al. T antigen mutations are a human tumor-specific signature for Merkel cell polyomavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Oct 21;105(42):16272–7.
17. Velásquez C, Amako Y, Harold A, Toptan T, Chang Y, Shuda M. Characterization of a Merkel Cell Polyomavirus-Positive Merkel Cell Carcinoma Cell Line CVG-1. *Front Microbiol*. 2018;9:713.
18. Miller NJ, Church CD, Fling SP, Kulikauskas R, Ramchurren N, Shinohara MM, et al. Merkel cell polyomavirus-specific immune responses in patients with Merkel cell carcinoma receiving anti-PD-1 therapy. *J Immunother Cancer*. 2018 27;6(1):131.
19. Kervarrec T, Samimi M, Gaboriaud P, Gheit T, Beby-Defaux A, Houben R, et al. Detection of the Merkel cell polyomavirus in the neuroendocrine component of combined Merkel cell carcinoma. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2018 May;472(5):825–37.
20. Moens U, Rasheed K, Abdulsalam I, Sveinbjörnsson B. The role of Merkel cell polyomavirus and other human polyomaviruses in emerging hallmarks of cancer. *Viruses*. 2015 Apr 10;7(4):1871–901.
21. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC, et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Nov;63(5):751–61.
22. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, Weenig RH, Warschaw KE, Grotz TE, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: analysis of 240 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Mar;68(3):425–32.
23. Senchenkov A, Barnes SA, Moran SL. Predictors of survival and recurrence in the surgical treatment of merkel cell carcinoma of the extremities. *J Surg Oncol*. 2007

- Mar 1;95(3):229–34.
24. Walsh NM. Complete spontaneous regression of Merkel cell carcinoma (1986–2016): a 30 year perspective. *J Cutan Pathol.* 2016 Dec;43(12):1150–4.
25. Chen KT, Papavasiliou P, Edwards K, Zhu F, Perlis C, Wu H, et al. A better prognosis for Merkel cell carcinoma of unknown primary origin. *Am J Surg.* 2013 Nov;206(5):752–7.
26. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM. Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1993 Aug;29(2 Pt 1):143–56.
27. Boccara O, Girard C, Mortier L, Bens G, Saiag P, Guillot B, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma - Cutaneous Oncology Group of the French Society of Dermatology. *Eur J Dermatol EJD.* 2012 Jun;22(3):375–9.
28. Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian CK, Bowen G, et al. Merkel cell carcinoma. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2009 Mar;7(3):322–32.
29. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2006 Jun;142(6):693–700.
30. Mojica P, Smith D, Ellenhorn JDI. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007 Mar 20;25(9):1043–7.
31. Finnigan R, Hruby G, Wratten C, Keller J, Tripcony L, Dickie G, et al. The impact of preradiation residual disease volume on time to locoregional failure in cutaneous Merkel cell carcinoma—a TROG substudy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 May 1;86(1):91–5.
32. Pape E, Rezvoy N, Penel N, Salleron J, Martinot V, Guerreschi P, et al. Radiotherapy alone for Merkel cell carcinoma: a comparative and retrospective study of 25 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Nov;65(5):983–90.
33. Pectasides D, Pectasides M, Economopoulos T. Merkel cell cancer of the skin. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2006 Oct;17(10):1489–95.
34. Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabadkar ES, Anderson A, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med.* 2016;5(9):2294–301.
35. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012 Mar 22;12(4):252–64.
36. Fridman WH, Teillaud J-L. De la traversée du désert au prix Nobel de

- Physiologie ou Médecine décerné à James Allison et Tasuku Honjo : la longue marche de l'immunothérapie des cancers: Entretien avec Wolf Hervé Fridman. médecine/sciences. 2019 Apr;35(4):367–73.
37. Dubois M, Ardin C, André F, Scherpereel A, Mortier L. L'immunothérapie, une révolution en oncologie: Revue de l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. médecine/sciences. 2019 Dec;35(12):937–45.
38. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Oct;17(10):1374–85.
39. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob J-J, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018 01;4(9):e180077.
40. D'Angelo SP, Lebbe C, Mortier L, Brohl AS. First-line avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: primary analysis after more than 15 months of follow-up from JAVELIN Merkel 200 registrational phase 2 trial. the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) congress; 2019 Nov; National Harbor, Maryland, USA.
41. Chapuis AG, Afanasiev OK, Iyer JG, Paulson KG, Parvathaneni U, Hwang JH, et al. Regression of metastatic Merkel cell carcinoma following transfer of polyomavirus-specific T cells and therapies capable of re-inducing HLA class-I. Cancer Immunol Res. 2014 Jan;2(1):27–36.
42. Cohen PR, Tomson BN, Elkin SK, Marchlik E, Carter JL, Kurzrock R. Genomic portfolio of Merkel cell carcinoma as determined by comprehensive genomic profiling: implications for targeted therapeutics. Oncotarget. 2016 Apr 26;7(17):23454–67.
43. Bharmal M, Marrel A, Hennessy M, Fofana F, Lambert J, Arnould B. Comparative effectiveness of avelumab versus chemotherapy in Merkel cell carcinoma: innovative use of patient insights. J Comp Eff Res. 2018 Sep;7(9):881–90.
44. Lebbe C, Becker JC, Grob J-J, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2015 Nov;51(16):2396–403.
45. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, Eigentler TK, Kiecker F, Pföhler C, et al.

Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget.* 2017 Oct 3;8(45):79731–41.

46. Bommareddy PK, Kaufman HL. Avelumab and other recent advances in Merkel cell carcinoma. *Future Oncol Lond Engl.* 2017 Dec;13(30):2771–83.
47. Lanoy E, Costagliola D, Engels EA. Skin cancers associated with HIV infection and solid-organ transplantation among elderly adults. *Int J Cancer.* 2010 Apr 1;126(7):1724–31.
48. Rodig SJ, Cheng J, Wardzala J, DoRosario A, Scanlon JJ, Laga AC, et al. Improved detection suggests all Merkel cell carcinomas harbor Merkel polyomavirus. *J Clin Invest.* 2012 Dec;122(12):4645–53.
49. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol Lond Engl.* 2017 Aug;13(19):1699–710.
50. Chaplain L, Blom A, Samimi M, Guillot B, Jouary T, Grob J-J, et al. Carcinome de Merkel : état des lieux du réseau CARADERM. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 2018 Dec 1;145(12, Supplement):S125–6.
51. Nghiem P, Bhatia S, Brohl AS, Hamid O, Mehnert JM, Terheyden P, et al. Two-year efficacy and safety update from JAVELIN Merkel 200 part A: A registrational study of avelumab in metastatic Merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2018 May 20;36(15_suppl):9507–9507.
52. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2016 Jun 30;374(26):2542–52.
53. Topalian SL, Bhatia S, Kudchadkar RR, Amin A, Sharfman WH, Lebbe C, et al. Nivolumab (Nivo) as neoadjuvant therapy in patients with resectable Merkel cell carcinoma (MCC) in CheckMate 358. *J Clin Oncol.* 2018 May 20;36(15_suppl):9505–9505.

AUTEUR : Nom : SARRAZIN

Prénom : Margaux

Date de soutenance : 20 mai 2020

Titre de la thèse : Efficacité et tolérance de l'avelumab comparé à la chimiothérapie en première ligne thérapeutique dans le carcinome de Merkel stade III non opérable et stade IV : Une étude rétrospective et multicentrique en vraie vie.

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Dermatologie et Vénérologie

DES + spécialité : Dermatologie et Vénérologie

Mots-clés : Carcinome de Merkel, immunothérapie, avelumab

Résumé

Introduction : Le carcinome à cellules de Merkel (CM) est une tumeur cutanée rare et agressive. L'avelumab est un anticorps monoclonal ciblant le PD-L1. Il a démontré une efficacité en seconde ligne thérapeutique dans le CM métastatique avec une médiane de survie de 11.3 mois et un taux de réponse globale de 31.8%. CARADERM (Cancers Rares DERMatologiques) est une base de données numérique française, qui collecte des informations sur les cancers cutanés rares. Nous avons réalisé une étude rétrospective en vraie vie comparant l'efficacité et la tolérance de l'avelumab à la chimiothérapie en première ligne thérapeutique dans le CM métastatique.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective, multicentrique, observationnelle, sur des patients atteints d'un CM stade III non opérable et stade IV, traités par avelumab ou chimiothérapie en première ligne thérapeutique. Le critère de jugement principal était la médiane de survie globale. Les critères de jugement secondaires étaient les taux de survie à 6, 12 et 18 mois, la survie sans progression, le taux réponse globale et la tolérance.

Résultats : 59 patients atteints d'un CM stade III non opérable et stade IV ont été inclus, 35 dans le bras avelumab et 24 dans le bras chimiothérapie. L'avelumab a démontré une meilleure efficacité comparée à la chimiothérapie en première ligne dans le CM métastatique. La médiane de survie globale (IC 95%) n'a pas été atteinte dans le groupe avelumab alors qu'elle était de 12.9 mois (5.9 ; 20.4) dans le groupe chimiothérapie. Le taux de survie à 6 mois chez les patients traités par avelumab était de 83% (67 ; 98), ce taux se stabilisait ensuite à 78% (61 ; 95) à 12 et 18 mois. Dans le groupe chimiothérapie, les taux de survie à 6, 12 et 18 mois étaient respectivement à 65% (46 ; 85), 56% (35 ; 76) et 46% (25 ; 67).

Conclusion : L'avelumab apparaît comme un traitement efficace et bien toléré dans le CM stade III non opérable et stade IV ; son efficacité semble comparable voire meilleure que la chimiothérapie en première ligne thérapeutique. Les résultats de cette étude permettent d'enrichir l'argumentaire afin d'obtenir l'approbation de l'avelumab en première ligne dans le traitement du CM stade III non opérable et stade IV en Europe.

Composition du Jury :

Président : Professeur Laurent MORTIER

Assesseurs : Professeur Arnaud SCHERPEREEL, Professeur Delphine STAUMONT-SALLE, Docteur Sophie DARRAS, Docteur Eve DESMEDT

Directeur de thèse : Professeur Laurent MORTIER