

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 19 octobre 2022  
Par Mme LEROY Marie**

---

**LES ANTI-PD1 DANS LE MELANOME CUTANE METASTATIQUE :  
EFFICACITE, TOLERANCE ET MEDICO-ECONOMIE**

---

**Membres du jury :**

Président :

**Monsieur le Professeur Christophe CARNOY**

*Professeur des Universités - Faculté de pharmacie - Université de Lille*

Directeur de thèse :

**Monsieur le Professeur Nicolas SIMON**

*Professeur des Universités - Faculté de pharmacie - Université de Lille  
Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Assesseurs :

**Madame le Docteur Michèle VASSEUR**

*Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

**Madame le Docteur Marine PINTURAUD**

*Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*



#### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

#### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluri professionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

#### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87

M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86

M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85

M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière



## Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux  
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs  
auteurs.**



## Remerciements

### ***A M. le Professeur Christian CARNOY***

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Soyez assuré de ma reconnaissance.

### ***A M. le Professeur Nicolas SIMON***

Je vous remercie de m'avoir accompagnée lors de l'écriture de cette thèse, merci pour vos conseils. Soyez assuré de l'expression de mon profond respect.

### ***A Mme le Docteur Michèle VASSEUR***

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de juger mon travail. Merci pour vos conseils et la formation que j'ai pu recevoir lors de mon passage à l'UPCC.

### ***A Mme le Docteur Marine PINTURAUD***

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail, merci de m'avoir fait découvrir le domaine des médicaments de thérapie innovante lors de mon passage à l'UPCC.

***Aux pharmaciens, préparateurs et équipes*** rencontrés lors de mes différents stages : CH de Douai, CH de St Quentin, CH de Roubaix et au CHU de Lille, merci pour votre accueil et votre formation.

### ***Pour mes parents***

Merci pour votre présence et votre soutien depuis le début de ces longues études. Vous avez fait une priorité du bien-être de vos enfants. Merci d'avoir fait de nous ce que nous sommes.

### ***Pour mes frères et sœurs***

François, Anne, Edouard et Clara. Merci pour votre soutien.

***Pour ma coloc Camille***, merci de m'avoir fait découvrir la burrata.

### ***Pour tous mes amis de Lyon et de Lille***

Ronan, Manon, Marie, Enora et Emmanuelle merci pour ces années étudiantes à vos côtés. Philippine, Manon, Arthur, Myriam, Thomas, Patricia, que notre belle amitié continue.



## Table des matières

Table des Figures.....	17
Liste des Tableaux .....	19
Liste des Abréviations .....	21
Introduction générale .....	23
1. Introduction .....	25
1.1. Le mélanome .....	25
1.2. Les grandes étapes dans la prise en charge du mélanome.....	27
1.3. La prise en charge thérapeutique actuelle du mélanome cutané .....	31
1.4. L'immunothérapie .....	31
1.5. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.....	36
1.5.1. Le concept .....	36
1.5.2. Effets indésirables .....	37
1.5.3. Positionnement actuel de l'immunothérapie dans la prise en charge du mélanome .....	41
2. Matériel et méthode.....	43
2.1. Définition des équations de recherche .....	43
2.1.1. Données d'efficacité et de tolérance .....	43
2.1.2. Données médico-économiques.....	43
2.2. Critères de sélection des articles.....	44
2.2.1. Données d'efficacité et de tolérance .....	44
2.2.2. Données médico économiques.....	44
2.3. Recueil des données .....	45
2.4. Présentation des résultats.....	45
3. Résultats.....	47

3.1.	Efficacité et tolérance.....	47
3.1.1.	Sélection des articles.....	47
3.1.2.	Présentation des résultats d'efficacité.....	48
3.1.3.	Présentation des résultats de sécurité.....	58
3.2.	Données médico économiques .....	65
3.2.1.	Sélection des articles.....	65
3.2.2.	Présentation des résultats .....	65
4.	Discussion.....	75
	Choix de la dose.....	75
	Toxicité.....	77
	Médico-économie.....	79
5.	Conclusion.....	83
6.	Références .....	85

## Table des Figures

Figure 1. Courbes de survie en fonction des différents stades de mélanome selon les données de l'AJCC .....	26
Figure 2. Courbes de survie sans progression de l'essai NCT01227889. ....	30
Figure 3. Courbes de survie sans progression de l'essai NCT01721772 .....	30
Figure 4. Les dix caractéristiques des cellules cancéreuses selon Hanahan et al. ....	31
Figure 5. Les 3 étapes de la théorie des 3E de R. Schreiber. ....	33
Figure 6. La synapse immunologique .....	34
Figure 7. Mécanisme d'action des points de contrôle immunitaire.....	36
Figure 8. Cinétique d'apparition des effets indésirables immunitaires.....	38
Figure 9. Représentation des différents grades d'effets indésirables sous anti-PD1 ou anti-CTLA-4 dans les essais cliniques.....	38
Figure 10 Principales atteintes immunitaires secondaire à l'utilisation d'ICI.....	40
Figure 11. Sélection des articles sur l'efficacité et la tolérance du nivolumab et du pembrolizumab dans le traitement du mélanome métastatique . ....	47
Figure 12. Sélection des articles des études médico-économiques sur l'utilisation des anti-PD1 dans le mélanome cutané. ....	65
Figure 13. Profil d'apparition des évènements indésirables selon le type d'immunothérapie. ....	78



## Liste des Tableaux

Tableau I : Essais de phase III sur le Nivolumab en dose/poids en association à l'ipilimumab dans le mélanome non résecable. ....	49
Tableau II. Essais de phase III sur le Nivolumab en dose/poids en monothérapie dans le mélanome. ....	50
Tableau III. Essais de phase III sur le nivolumab en dose fixe en monothérapie dans le mélanome. ....	51
Tableau IV. Essais de phase III sur le pembrolizumab dose/poids en monothérapie dans le mélanome. ....	52
Tableau V. Essais de phase III sur le pembrolizumab dose fixe en monothérapie dans le mélanome. ....	52
Tableau VI Etudes en vie réelle sur le nivolumab dose/poids en association à l'ipilimumab dans le mélanome.....	53
Tableau VII. Etudes en vie réelle sur le nivolumab dose/poids en monothérapie dans le mélanome. ....	54
Tableau VIII. Etudes en vie réelle sur le pembrolizumab dose poids en monothérapie dans le mélanome. ....	55
Tableau IX. Étude vie réelle sur l'utilisation des anti-PD1 dans le mélanome cutané .....	56
Tableau X. Méta analyses sur l'utilisation des anti-PD1 dans le mélanome .....	57
Tableau XI. Données de sécurité des essais cliniques de l'association nivolumab ipilimumab .....	58
Tableau XII. Données de sécurité des essais cliniques sur le nivolumab en dose poids en monothérapie. ....	59
Tableau XIII. Données de sécurité des essais cliniques sur le nivolumab en dose fixe en monothérapie. ....	60
Tableau XIV. Données de sécurité des essais cliniques sur le pembrolizumab en dose/poids en monothérapie. ....	60

Tableau XV. Données de sécurité des essais cliniques sur le pembrolizumab en dose fixe en monothérapie. ....	61
Tableau XVI. Données de sécurité en vie réelle du nivolumab dose/poids en association à l'ipilimumab. ....	62
Tableau XVII. Données de sécurité en vie réelle du nivolumab en dose/poids en monothérapie. ....	63
Tableau XVIII. Données de sécurité en vie réelle du pembrolizumab en dose/poids en monothérapie ....	63
Tableau XIX. Études médico-économiques de l'utilisation du nivolumab dose/poids en association à l'ipilimumab dans le mélanome. ....	66
Tableau XX. Étude médico économique de l'utilisation du nivolumab dose/poids en monothérapie dans le mélanome. ....	67
Tableau XXI. Étude médico-économique de l'utilisation du pembrolizumab dose/poids en monothérapie dans le mélanome. ....	70
Tableau XXII. Étude médico économique de l'utilisation du pembrolizumab dose fixe en monothérapie dans le mélanome. ....	72
Tableau XXIII. Étude médico économique des anti-PD1 dans le mélanome réséqué. ....	73

## Liste des Abréviations

\$CAN : Dollars canadiens

AE : Adverse event

AJCC : American joint committee on cancer

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARCC : Alliance canadienne de recherche contre le cancer

ASMR : Amélioration du service médical rendu

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

Carbo : Carboplatine

CD : Cluster de différenciation

CEESP : Commission d'évaluation économique et de santé publique

CEPS : Comité économique des produits de santé

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CTCAE : Common terminology criteria for adverse events

CTLA-4 : Cytotoxic T Lymphocyte-associated antigen 4

Dabra : Dabrafénib

EI : Effet indésirable

EME : Evaluation médico-économique

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

HBV : Virus hépatite B

HCV : Virus hépatite C

HR : Hazard ratio

IC : Intervalle de confiance

ICER : incremental cost-effectiveness ratio

ICI : inhibiteur de point de contrôle immunitaire

IL2 : interleukine 2

imAE : effet indésirable à médiation immunitaire

INF  $\alpha$  : Interféron alpha

Ipi : ipilimumab

LAG3 : Lymphocyte-activation gene 3  
LEEMS : Syndicat des entreprises du médicament  
LT : Lymphocyte T  
mOS : Médiane de survie globale  
mPFS : Médiane de survie sans progression  
mRFS : Médiane de survie sans récurrence  
NICE : National institute for health an care excellence  
Nivo : Nivolumab  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
ORR : Taux de réponse objective  
OS : Survie globale  
Pacli : Paclitaxel  
PD1 : Programmed cell Death protein 1  
PD-L1 : Programmed death-ligand 1  
Pembro : Pembrolizumab  
PFS : Survie sans progression  
PIB : Produit Intérieur Brut  
Q2W : Toutes les 2 semaines  
Q3W : Toutes les 3 semaines  
Q4W : Toutes les 4 semaines  
QALY : Année de vie pondérée par la qualité  
RDCR : Ratio coût-efficacité incrémental  
RFS : Survie sans récurrence  
RR : Risque relatif  
TCR : Récepteur des cellules T  
TNF  $\alpha$  : Tumor necrosis factor  $\alpha$   
trAE : Effet indésirable lié au traitement  
Trame : Tramétinib  
UV : Ultra-Violet  
VS : *Versus*  
WTP : Volonté à payer

## Introduction générale

En France, le cancer est la première cause de mortalité chez les hommes et la deuxième chez les femmes, derrière les maladies cardiovasculaires. L'importance du cancer sur la santé publique en France est reconnue depuis longtemps. Après trois plans « Cancer », le gouvernement Français a lancé en 2021 « la stratégie décennale de lutte contre les cancers ». Un des axes forts de cette stratégie concerne l'amélioration de la prévention, en agissant notamment sur les facteurs de risques évitables (1).

On estime aujourd'hui que 40% des cancers sont évitables (1). Entre 2010 et 2018, le mélanome cutané est le cancer dont le taux d'incidence a le plus augmenté chez l'homme : +3,4% par an (2). Cette augmentation de l'incidence s'explique en partie par une exposition plus importante aux rayonnements ultraviolets (UV).

Cependant, le mélanome cutané fait partie des cancers pour lesquels on observe les meilleurs de taux de survie : 93% de survie nette standardisée à 5 ans entre 2010 et 2015 (2). Ces bons résultats sont valables lorsque le mélanome est pris en charge de façon précoce, avec résection complète de la tumeur par la chirurgie. En revanche, en cas de diagnostic tardif, le mélanome cutané, par son fort potentiel métastatique, fait partie des cancers de mauvais pronostic (2).

L'immunothérapie est l'une des dernières stratégies thérapeutiques anticancéreuses développée sur un plan médical. C'est un changement de paradigme dans le traitement médical des tumeurs. Elle vient renforcer le système immunitaire, là où jusqu'alors les thérapeutiques visaient directement les cellules dysplasiques. La connaissance du potentiel anti-tumoral de l'immunité a démarré avec les travaux de W. Coley dès la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, mais il faudra attendre plus de 100 ans pour voir son utilisation en pratique clinique.

Dans un premier temps, nous allons présenter le mélanome et les immunothérapies en général, puis nous ciblerons sur les inhibiteurs de checkpoint immunitaires de type anti-PD1 (Programmed cell Death protein 1), en se focalisant sur les données d'efficacité, de sécurité et médico-économiques du nivolumab et du pembrolizumab, deux principes actifs utilisés dans la prise en charge du mélanome. Puis, nous terminerons en présentant des pistes de réflexion pour optimiser l'utilisation de ce type d'immunothérapie.



# 1. Introduction

## 1.1. Le mélanome

Le mélanome est une tumeur maligne dermatologique touchant les mélanocytes, les cellules responsables de la pigmentation de la peau. Le mélanome peut se développer sur une peau saine, ou à partir d'un « nævus » bénin. Il s'agit d'un cancer cutané parmi les plus agressifs, bien qu'il ne soit pas le plus fréquent (10% des cancers cutanés), du fait de son potentiel métastatique important, notamment en cas de diagnostic tardif (3).

En France, il représente 2 à 3% des cancers. En 2018, le nombre de nouveaux cas de mélanomes cutanés estimé en France métropolitaine était de 7 886 chez les hommes et de 7 627 chez les femmes. Le nombre de décès était de 1 135 pour l'homme et 840 chez la femme. Le mélanome cutané fait partie des cancers qui ont connu une forte augmentation de l'incidence ces dernières années. Chez l'homme, son incidence a ainsi été multipliée par cinq entre 1990 et 2018 ; il a été multiplié par trois chez la femme sur la même période (4). On estime que 75% des mélanomes cutanés sont diagnostiqués après 49 ans. L'âge moyen au diagnostic est de 60 ans chez la femme et de 66 ans chez l'homme. Pour autant, le mélanome touche toutes les générations : c'est le cancer le plus fréquent de l'adulte jeune (entre 25 et 50 ans). En dehors de sa forme ophtalmique, c'est un cancer rare chez l'enfant (4).

Le mélanome est une tumeur d'origine multifactorielle. On distingue classiquement les facteurs de risque intrinsèques et extrinsèques.

Parmi les caractéristiques individuelles, on peut citer notamment le sexe, le phototype de peau, le nombre de grain de beauté > 50 (5).

Il est aussi question de prédisposition génétique. En effet, 10% des mélanomes semblent avoir une origine génétique (6). La relation entre la survenue d'un mélanome et une mutation du gène CDKN2A est aujourd'hui clairement établie. Ce gène code pour des protéines « suppresseurs » de tumeur. La mutation entraîne une régulation négative de p16 qui favorise le développement de la tumeur. Cette mutation est aussi présente dans d'autres types de cancers : adénocarcinome pulmonaire et pancréatique, glioblastome... (6,7)

Concernant les facteurs de risque extrinsèques, les données épidémiologiques montrent que 65 à 95% des mélanomes cutanés sont causés par une exposition aux ultraviolets (UV). Le risque varie en fonction du type d'exposition : exposition intense sur de courtes périodes

pendant l'enfance, exposition prolongée chez les personnes travaillant au soleil sur plusieurs années par exemple (8,9).

Selon la classification de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC), on distingue quatre stades de mélanomes cutanés (10) :

- Mélanome de classes I et II : Au stade I la tumeur est localisée, il n'y a pas de propagation métastatique. Au stade II, le mélanome est plus épais et peut présenter des ulcérations.
- Mélanome de classe III : il y a une atteinte locorégionale, les ganglions lymphatiques sont atteints, et la transition épithélio-mésenchymateuse peut avoir démarré.
- Mélanome de classe IV : c'est le stade métastatique. On retrouve des micro- et macro-métastases disséminées.

Les dernières données épidémiologiques montrent que le pronostic diminue en fonction du stade de sévérité de la pathologie au diagnostic (10).

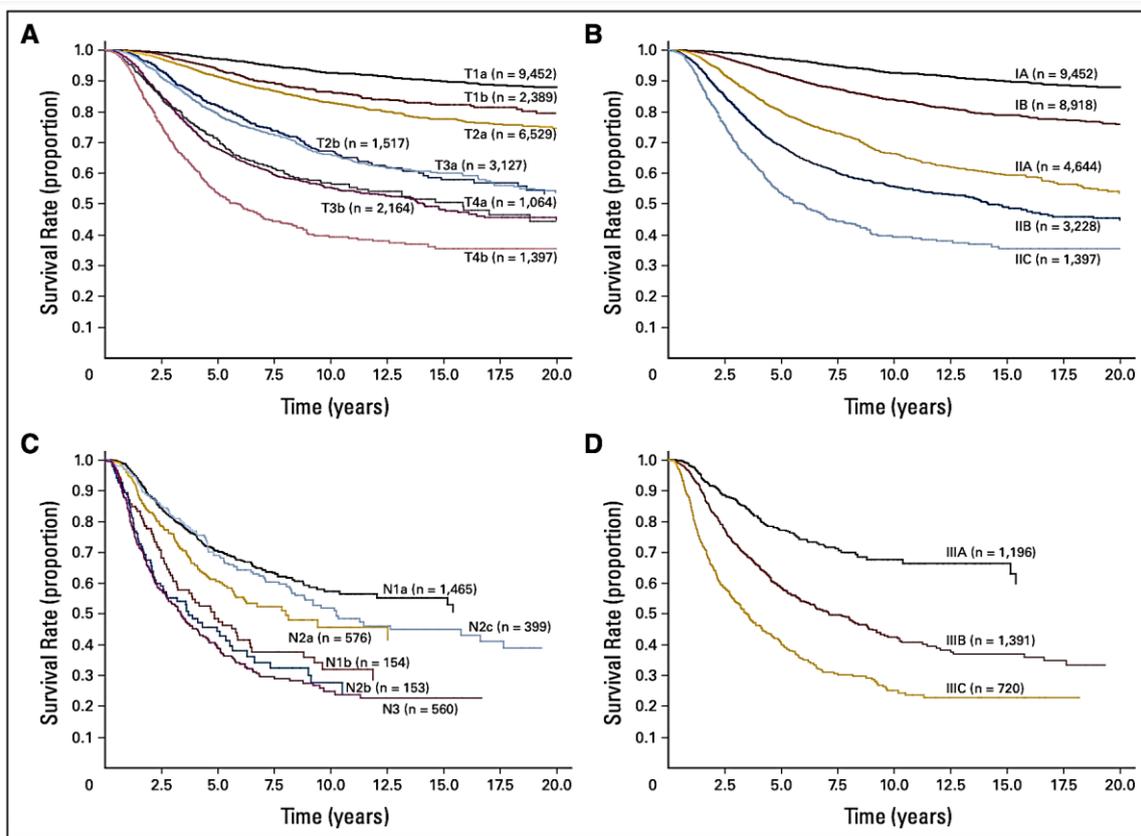


Figure 1. Courbes de survie en fonction des différents stades de mélanome cutané selon les données de l'AJCC (10) la courbe A s'intéresse à la courbe de survie des mélanomes de stade I et II en fonction du stade T. Le graphique B s'intéresse aux courbes de survie en fonction du stade du mélanome de IA à IIC. Les graphiques C et D s'intéressent aux courbes de survie des mélanomes de stade III en fonction des stades N pour le C et du grade pour le graphique D.

Le mélanome de stade localisé est considéré comme étant de bon pronostic depuis plusieurs années, notamment grâce à la chirurgie. L'arrivée de nouvelles stratégies thérapeutiques, dont l'immunothérapie, a révolutionné la prise en charge des mélanomes locorégionaux et métastatiques. Ils étaient jusqu'alors considérés comme étant de mauvais pronostic.

Les possibilités de traitement sont multiples avec des stratégies adjuvantes, néo-adjuvantes ; des bithérapies par chimio-immunothérapies, des associations d'immunothérapies (7) etc...

## 1.2. Les grandes étapes dans la prise en charge du mélanome

La chirurgie est le traitement de référence du mélanome. L'écossais John Hunter est le premier chirurgien à avoir réalisé l'exérèse d'une « masse noire » sur la joue d'un patient de 35 ans en 1787, le terme de mélanome n'était pas encore connu à l'époque. Ce sont les chirurgiens français Laennec et Dupuytren qui utilisent le terme de « mélanose » pour la première fois en 1812. Herbert Snow, chirurgien anglais publie une série de cas dans le Lancet en 1897. Il met en évidence l'importance du système lymphatique pour la propagation des cellules cancéreuses. Par la suite, William Handley est le premier à réaliser une exérèse à la fois du mélanome et du système lymphatique adjacent (11).

L'utilisation de médicaments de chimiothérapie se développe à partir des années 70 pour les mélanomes non opérables. Le mélanome est considéré comme un cancer qui ne répond pas bien à la chimiothérapie, mais la dacarbazine a néanmoins permis d'améliorer le pronostic des patients. L'analyse de huit essais cliniques randomisés a montré un taux de réponse globale de 13,4% sur plus de 1000 patients (12). La FDA approuve en 1976 la dacarbazine comme 1<sup>er</sup> médicament systémique dans la prise en charge du mélanome non résecable. Elle est devenue le standard de traitement (13). Depuis, lorsque l'on cherche à faire une étude comparative par rapport à la dacarbazine, l'intervention doit montrer une réponse globale supérieure à 13,4% (12).

Dans les années 70, Alexander Breslow démontre que l'épaisseur tumorale est liée au pronostic de la pathologie (13). L'indice de Breslow définit l'épaisseur de la tumeur. Il est encore aujourd'hui utilisé par les cliniciens dans l'algorithme décisionnel de prise en charge du mélanome.

Les recherches sur le ganglion sentinelle se développent dans les années 80-90, notamment avec l'essai MSLT de 1994 (14). On parle de ganglion sentinelle pour le ou les ganglions qui sont directement connecté(s) à la tumeur. La biopsie du ganglion sentinelle permet de rechercher la présence de cellules tumorales. En cas de ganglion sentinelle dit « positif » (présence de cellules tumorales), on peut réaliser un curetage ganglionnaire lorsque la dissémination est au stade microscopique avant même d'être cliniquement visible. Cependant cette technique fait débat entre les professionnels de santé. L'étude MSLT II publiée en 2017 montre une absence de bénéfice en terme de survie spécifique au mélanome en cas de curetage du ganglion sentinelle positif par rapport à une surveillance simple (15).

Dans les années 80, la découverte des cytokines activatrices des lymphocytes T aboutit à l'utilisation de l'interféron  $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) et de l'interleukine 2 (IL-2) en traitement adjuvant (13). Ces cytokines se basent sur le principe de la réponse immune non spécifique. A forte dose, l'IL-2 entraîne une bonne réponse anti-tumorale (réponse globale de presque 15%). Mais, cette réponse est obtenue au prix d'une toxicité jugée trop importante, ce qui a conduit à son arrêt de commercialisation dans cette indication (16,17).

Au début des années 2000, la prise en charge du mélanome avancé est révolutionnée par l'arrivée de deux grandes classes thérapeutiques : les thérapies ciblées et l'immunothérapie.

La découverte d'altérations génétiques dans certaines cascades enzymatiques des cellules dysplasiques a permis le développement des thérapies ciblées. La voie des MAP kinases participe à la prolifération et la survie cellulaire de façon physiologique. Cette cascade est perturbée dans de nombreux cancers. Dans le mélanome, la mutation de la protéine BRAF, messenger secondaire de la cascade des MAP kinases est découverte en 2002. La mutation la plus fréquente de cette protéine est le remplacement de la valine par un acide glutamique en position V600 : c'est la mutation BRAF V600E. BRAF est l'oncogène le plus fréquemment muté dans le mélanome (18). Elle est présente chez 50% des patients atteints de mélanome avancé (19). Cette mutation participe à la prolifération tumorale, elle permet à la protéine de rester sous sa conformation active, son activité est alors 800 fois supérieure à la forme sauvage (18). C'est une nouvelle cible thérapeutique qui va améliorer la prise en charge du mélanome métastatique.

Jusque dans les années 2010, les traitements systémiques avaient un effet limité en termes de survie globale chez les patients atteints de mélanomes métastatiques.

L'essai de phase III BREAK-3 a permis la comparaison du dabrafénib (inhibiteur BRAF) *versus* dacarbazine chez les patients présentant un mélanome métastatique ou non résecable. Les résultats à cinq ans rapportent une survie sans progression (PFS) de 12% dans le bras dabrafénib. Dans le bras dacarbazine, tous les patients ont progressé, sont décédés ou perdus de vue dès l'analyse à quatre ans (20).

L'essai BRIM-3 rapporte également une amélioration de la survie globale pour le vémurafénib (inhibiteur de BRAF) *versus* dacarbazine (21).

Pour les patients atteints de mélanome de stade avancé et métastatique, l'utilisation de tramétinib (inhibiteur de MEK, messenger secondaire de la voie des MAP kinases) permet un taux de survie global à 6 mois de 80% contre 67% pour une chimiothérapie classique (19).

L'évolution des pratiques a conduit ensuite à associer un inhibiteur de BRAF et de MEK. Les résultats groupés des essais de phase III COMBI-d et COMBI-v associant le dabrafénib et le tramétinib en première ligne rapportent une PFS à cinq ans de 19% et une survie globale (OS) de 34% (22).

Le profil d'efficacité de ces deux traitements est totalement différent : les thérapies ciblées permettent d'obtenir rapidement une forte réduction de la masse tumorale, mais il y a de fortes résistances dans le temps. L'activation de la voie PI3K-mTOR est un mécanisme de résistance mise en place par la cellule tumorale (23).

L'immunothérapie, quant à elle, présente une moins bonne réponse immédiate, avec de nombreux patients non répondeurs, mais elle permet d'obtenir une survie à long terme chez certains des répondeurs. On se pose même la question de guérison chez certains d'entre eux. Cela se traduit par des courbes de survie différentes (figures 2 et 3). Après un décrochage rapide pour les non répondeurs, on atteint un plateau avec l'immunothérapie.

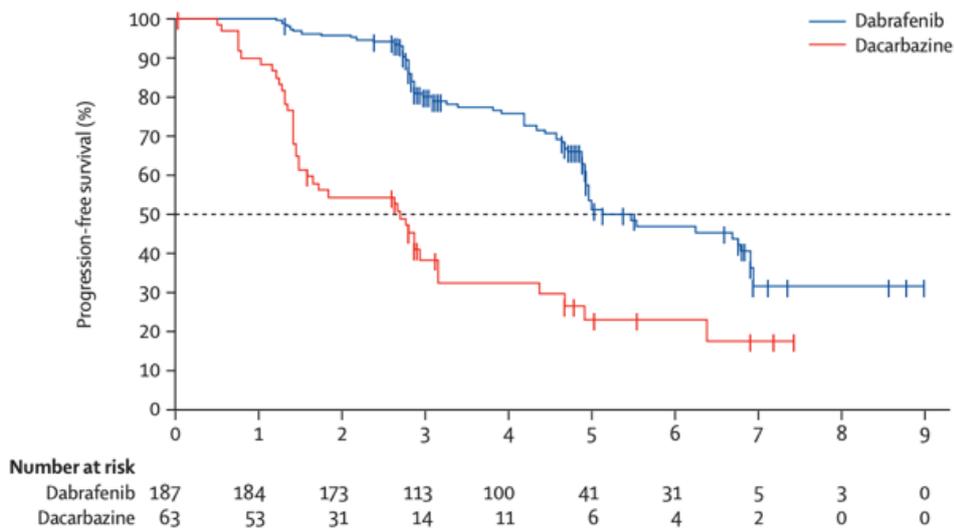


Figure 2. Courbes de survie sans progression de l'essai NCT01227889 qui compare Dacarbazine et dabrafénib dans le mélanome (24).

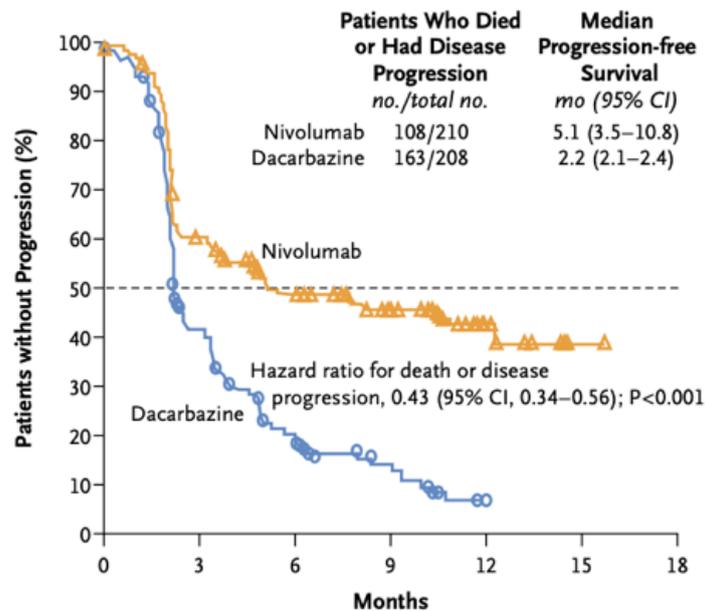


Figure 3. Courbes de survie sans progression de l'essai NCT01721772 qui compare dacarbazine au nivolumab dans le mélanome (25).

L'utilisation concomitante ou séquentielle de ces thérapeutiques est une des pistes de recherche dans les essais cliniques. L'utilisation concomitante semble intéressante du fait d'une potentielle synergie, d'un point de vue de l'efficacité, mais qu'en est-il des effets indésirables ? Les premiers essais ont montré une forte toxicité hépatique et gastrique avec des grades supérieurs à 3.

### 1.3. La prise en charge thérapeutique actuelle du mélanome cutané

La prise en charge thérapeutique du mélanome cutané varie en fonction du stade de la tumeur au moment du diagnostic. On peut distinguer trois temps : le traitement néo-adjuvant, la chirurgie et le traitement adjuvant.

En fonction du stade du mélanome cutané au moment du diagnostic, toutes les étapes ne sont pas réalisées.

Concernant la prise en charge des mélanomes métastatiques cutanés, la prise en charge consiste dans un premier temps à regarder la présence d'une mutation BRAF. En cas de mélanome BRAF muté, on peut proposer en première ligne une thérapie ciblée (anti RAF/anti MEK) ou un anti-PD1; en cas de phénotype sauvage, on s'oriente plutôt vers l'immunothérapie du type anti-D1 ou une combinaison ipilimumab/nivolumab.

### 1.4. L'immunothérapie

La recherche fondamentale est importante pour comprendre la physiopathologie des tumeurs et ainsi développer les stratégies thérapeutiques les plus prometteuses. Cela passe par l'étude de la tumeur, depuis sa formation jusqu'à son stade métastatique.

*Hanahan et al.* ont publié un premier article en 2006 dans la revue *Cell* qui décrivait le fonctionnement tumoral en six caractéristiques. Ils ont ensuite complété leur recherche en 2011, avec un nouvel article dans lequel ils avaient ajouté quatre caractéristiques.(26)

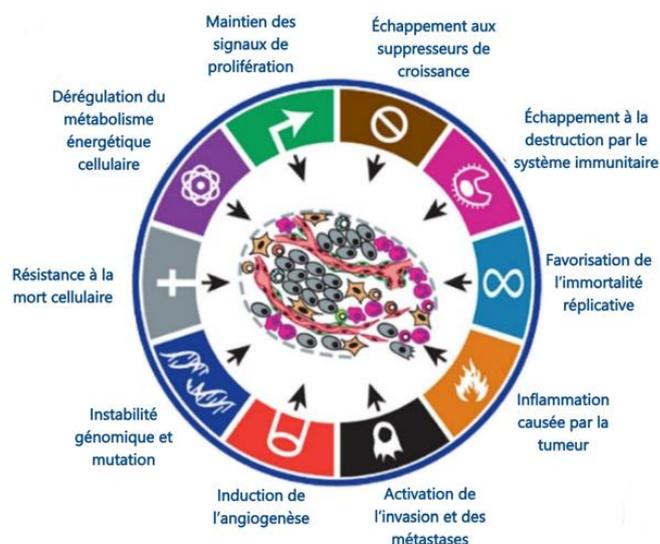


Figure 4. Les dix caractéristiques des cellules cancéreuses selon Hanahan et al. Ce sont des capacités acquises par les cellules dysplasiques. Elles permettent à la tumeur de se développer en échappant notamment au système immunitaire ou en créant un environnement qui lui est favorable (26).

Ces dix caractéristiques sont autant de cibles thérapeutiques potentielles. L'alliance canadienne pour la recherche contre le cancer (ARCC) a classé ces caractéristiques en trois groupes (27) :

- Les caractéristiques intrinsèques aux cellules cancéreuses,
- Les caractéristiques de support qui facilitent la croissance tumorale,
- Et les caractéristiques extrinsèques aux cellules cancéreuses qui agissent sur le microenvironnement tumoral.

Parmi les caractéristiques qui agissent sur le microenvironnement tumoral, il est question « d'échappement à la destruction par le système immunitaire ». C'est un des concepts de la théorie de la surveillance immunitaire.

L'idée que le système immunitaire puisse jouer un rôle dans le développement des cancers a été objectivée dès la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle par le chirurgien William Coley (28).

Dans le cadre de son travail à l'hôpital de New York, il a observé chez un patient la réduction de son sarcome du cou à la suite d'une infection post-opératoire : l'érysipèle. L'érysipèle est une infection cutanée causée par les streptocoques qui entraîne une forte réaction inflammatoire. Il a émis l'hypothèse que la réaction inflammatoire mise en place pour contrôler l'infection a pu dans un second temps aider à contrôler les cellules tumorales (7).

Pour éprouver sa théorie, il s'est inspiré des travaux de deux chercheurs allemands qui administraient des bouillons de culture à des patients cancéreux. W. Coley a mené une étude prospective interventionnelle : il a inoculé un bouillon de culture à des patients atteints de sarcomes. Il a ensuite affiné sa méthode en inoculant directement *Streptococcus pyogenes* pour induire une meilleure réponse immunitaire. Il a combiné ses expériences avec celles des chercheurs de son époque. Les résultats ont été publiés dans la revue *Annals of surgery*. Parmi les 17 patients atteints de sarcomes, le taux de réponse au traitement était de 41%. Suite à ses travaux, il a développé la toxine de Coley : une association de deux bactéries inactivées par la chaleur : *Serratia marcescens* et *Streptococcus pyogenes*.(29,30) C'est la naissance de l'immunothérapie anti-tumorale.

L'idée de stimuler le système immunitaire par l'inflammation est reprise avec les injections intra-vésicales du Bacille de Calmette et Guérin (BCG) dans les cancers superficiels de la vessie dès les années 1950 par Lloyd Old.(30)

Paul Ehrlich s'est également intéressé aux recherches de Coley pour développer son concept d'immuno-surveillance des tumeurs. Les interactions entre la tumeur et le système immunitaire ont ensuite été étudiées par de nombreux chercheurs. Robert Schreiber est l'un d'entre eux, il est à l'origine de la théorie des 3E (31) :

- Au début de la voie de cancérisation, les cellules anormales sont immunogènes. Elles sont capables d'être reconnues et éliminées par le système immunitaire, c'est la phase d'**Élimination**.
- Quand le système immunitaire n'est plus capable d'éliminer toutes ces cellules, mais seulement de les contenir, on parle d'**Équilibre**.
- Finalement quand les mutations des cellules cancéreuses leurs permettent d'échapper complètement au système immunitaire on parle d'**Échappement**, la multiplication cellulaire n'est plus contrôlable.

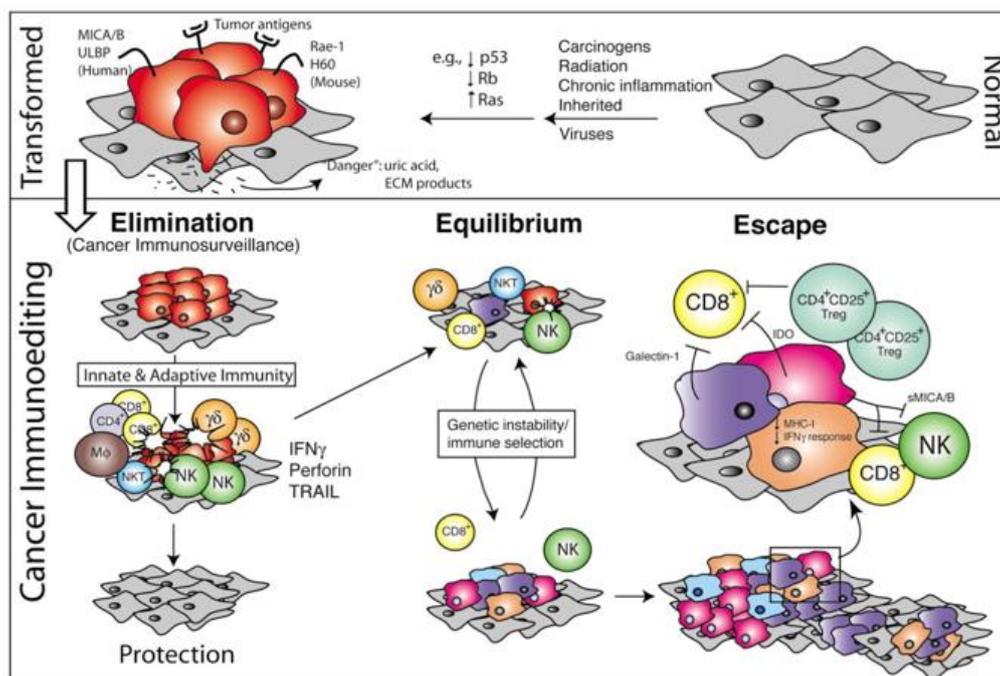


Figure 5. Les 3 étapes de la théorie des 3E de R. Schreiber. Lors du processus de transformation, les cellules saines (en gris) deviennent des cellules dysplasiques (en rouge) sous l'action de stimuli (31).

La tumeur interagit avec les cellules du système immunitaire. Selon les conditions, le système immunitaire peut favoriser le développement de la tumeur ou à l'inverse, chercher à éliminer les cellules dysplasiques.

Le système immunitaire peut favoriser le développement tumoral. En effet, l'inflammation causée par le système immunitaire favorise l'angiogenèse et ainsi participe à la croissance de la tumeur. L'inflammation chronique est corrélée à l'apparition de cancer. En effet, 20% des cancers sont liés à des infections chroniques : *Helicobacter pylori* et cancer gastrique ; HBV/HCV et carcinome hépatocellulaire...(32)

L'inflammation est également mise à profit dans la mise en place de la réponse adaptative anti-tumorale.

Quand le système immunitaire reconnaît une molécule du « non-soi », l'inflammation se met en place. Elle permet l'activation de l'immunité innée. Les médiateurs de l'inflammation activent la cellule présentatrice d'antigène (CPA). La molécule exogène (micro-organismes, cellules dysplasiques...) est reconnue par la CPA. Cette dernière est capable de capturer « le non-soi » et de l'apprêter à sa surface *via* son complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). L'antigène est ensuite présenté aux cellules de l'immunité adaptative. Le lymphocyte T interagit avec la CPA *via* la « synapse immunologique ».

L'interaction entre la CPA et le lymphocyte T *via* le CMH et le récepteur des lymphocytes T (TCR) permet l'expression de signaux de co-stimulation positif (ex : CD80...). Cela permet son passage de l'état naïf à l'état activé. (33) Une fois activé, le lymphocyte T est capable d'aller reconnaître l'élément exogène et de l'éliminer.

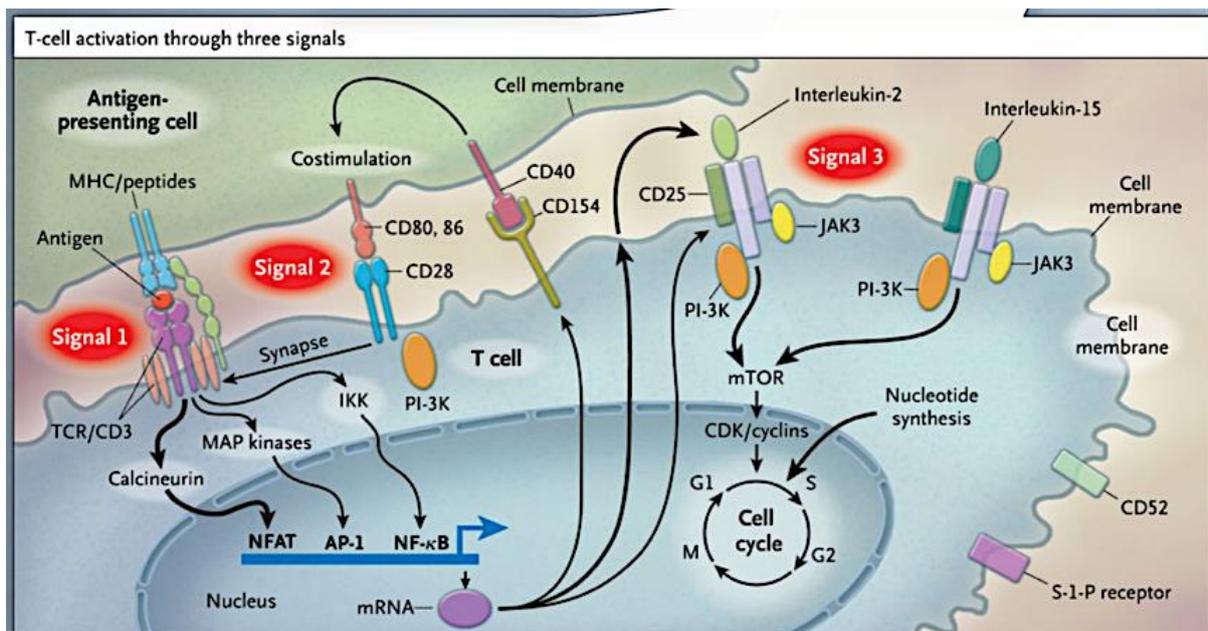


Figure 6. La synapse immunologique et les 3 signaux nécessaires à l'activation de la cellule T (34).

Trois signaux sont nécessaires à l'activation du lymphocyte (34) :

- Interaction CMH de la cellule présentatrice d'antigène et le récepteur de la cellule T,
- Les signaux de co-stimulation. Il existe des signaux activateurs (ex : CD28), et des signaux inhibiteurs (ex : CTLA-4, PD1),
- L'environnement immunologique, notamment les cytokines (interleukine 2 ou 15).

L'élimination des cellules du « non-soi » (notamment les cellules dysplasiques) est permise par une forte collaboration des cellules du système immunitaire inné et/ou adaptatif.

Pour échapper au système immunitaire, la tumeur est capable de modifier son environnement proche. Elle favorise ainsi un microenvironnement dit « immunosuppresseur ». Certaines données montrent que le SI lui-même joue un rôle dans l'instauration de ce microenvironnement(35).

L'immunothérapie repose sur deux concepts : (36)

- Stimuler la réponse immunitaire : la stimulation peut se faire par l'injection de toxines bactériennes (ex : BCG et cancer de la vessie) ; injection de cytokines effectrices (IL-2 dans le mélanome) ou de facteurs de croissance hématopoïétique...,
- Lever les freins : utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires...

Les premiers traitements immunologiques développés dans le mélanome sont l'IFN-  $\alpha$  et l'IL-2 : des cytokines. Ils agissent au niveau du signal 3 (cf figure 6) de l'activation des cellules effectrices, sur le microenvironnement tumoral.

L'IFN- $\alpha$  était utilisé dès 2006, en traitement adjuvant du mélanome de stade II pour les patients qui avaient un fort potentiel de récurrence. Il est finalement supprimé du marché en 2020 devant ses effets indésirables jugés trop importants pour une amélioration du service médical rendu (ASMR) insuffisante (37).

L'interleukine-2 est utilisée aux Etats-Unis dans le traitement du mélanome métastatique. Son nom commercial est Proleukin®. Il n'a pas obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France dans cette indication (38). L'IL-2 a finalement été retirée du marché du fait d'une trop grande toxicité. L'interleukine peut causer des syndromes de fuite capillaire, des myocardites.

## 1.5. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

### 1.5.1. Le concept

Plus récemment, des nouveaux types d'anticorps monoclonaux ont été développés. Ces sont les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI). Ils sont appelés immuno-modulateurs. Le lymphocyte T exprime de façon constitutive des co-récepteurs activateurs et inhibiteurs sur sa membrane. La seule interaction entre le récepteur des cellules T (TCR) et le CMH de la CPA (signal 1 de la figure 6) ne permet pas l'activation de la cellule. C'est l'équilibre entre les signaux activateurs et inhibiteurs qui détermine l'activation ou non de la cellule effectrice. La tumeur est capable de perturber l'activation du système immunitaire en exprimant à sa surface le ligand du PD1 (i.e. le PD-L1).

L'objectif des ICI est de supprimer les signaux inhibiteurs et ainsi de réactiver le rôle des lymphocytes T (figure 7) (33,39).

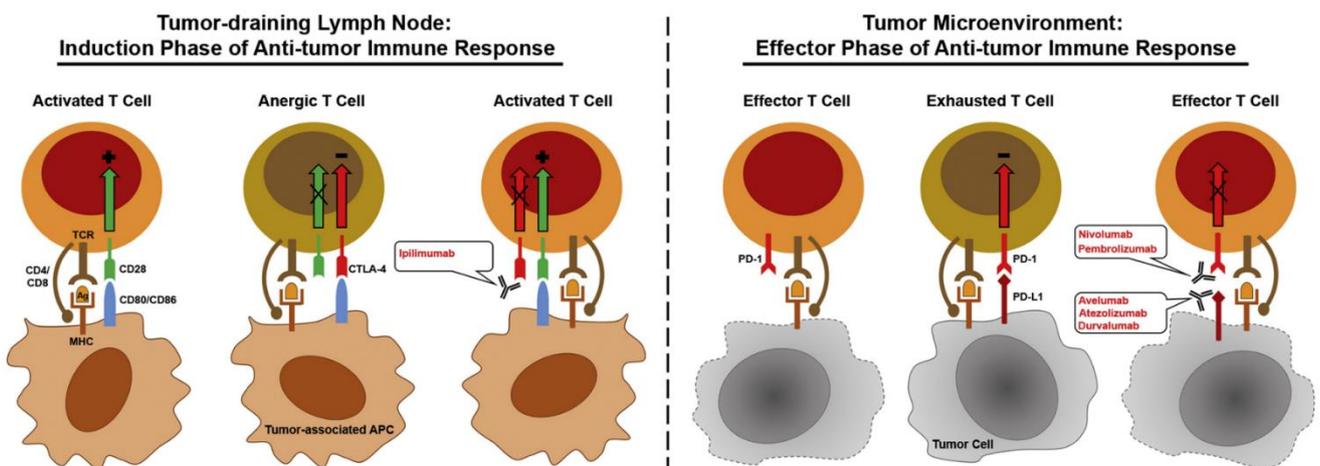


Figure 7. Mécanisme d'action des points de contrôle immunitaire (39).

Les points de contrôle immunitaires sont des protéines de surface. Leur expression sur la membrane de la cellule effectrice permet d'inhiber l'activation du lymphocyte. On distingue différentes familles de points de contrôle immunitaires :

- Le *Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen 4* (CTLA-4). Elle a été identifiée par le français Pierre Goldstein dans les années 80. Les expériences qui ont mené à son utilisation clinique ont été réalisées par James P Alison (16).

- La *Programmed cell Death protein 1* (PD1). Elle a été identifiée par Tasuku Honjo dans les années 90 (16).
- D'autres protéines font l'objet de recherche en tant que cible potentielle ; c'est notamment le cas de la protéine *Lymphocyte-Activation Gene 3* (LAG 3).

Les ICI sont des anticorps monoclonaux. Ils se fixent sur leurs récepteurs et inhibent leurs actions physiologiques. Dans le cas des anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab), la liaison au PD1 empêche le rétrocontrôle inhibiteur, et la cellule T peut s'activer et cibler la tumeur. Les anti-PD1 agissent en bloquant le signal 1 et les anti-CTLA-4 agissent en bloquant le signal 2 (figure 6).

Le CTLA-4 et le PD1 sont exprimés à différents moments du cycle du Lymphocyte T. L'expression du CTLA-4 intervient plus précocement, lors de l'interaction entre la CPA et le LT naïf. (40). Le PD1 est exprimé quelques jours après l'activation du lymphocyte pour freiner la réponse immunitaire. Physiologiquement le CTLA-4 a une plus forte affinité pour le CD 28 que le ligand naturel CD80/86.

L'ipilimumab est le premier ICI approuvé en 2011 aux États-Unis, dans le traitement des mélanomes métastatiques et non résécables. C'est un anti-CTLA-4.

Le point de contrôle inhibiteur PD1 peut être inactivé par différents principes actifs : des anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab), des anti-PD-L1 (durvalumab et atézolizumab). Les inhibiteurs du PD1 et PD-L1 sont arrivés plus récemment sur le marché. Ces derniers montrent une efficacité supérieure et une tolérance meilleure par rapport à l'ipilimumab (41).

### 1.5.2. Effets indésirables

Les ICI ont pour but de réactiver le système immunitaire. Ils ciblent les cellules exprimant le PD1/PD-L1 et le CTLA-4. Ces protéines étant ubiquitaires, les toxicités peuvent toucher tous les organes.

L'élimination des lymphocytes T capables de reconnaître le soi est réalisée en partie par la voie du CTLA-4 et du PD1/PD-L1. La perturbation de ces voies entraîne des maladies auto-immunes. Du fait de leur mécanisme d'action, les ICI entraînent des effets indésirables (EI) semblables aux pathologies auto-immunes. Ils perturbent par nature l'homéostasie immunitaire. On parle d'EI à médiation immunitaire.

Les effets de types immunitaires apparaissent chez 90% des patients traités par l'ipilimumab et 70% pour les anti-PD1 (42). Le délai d'apparition de ces effets indésirables est plus ou moins long en fonction de l'organe touché. Les effets dermatologiques sont souvent les premiers à apparaître (figure 8). Le profil de tolérance varie entre les anti-CTLA-4 et les anti-PD1. Il semblerait y avoir une relation dose-toxicité pour l'ipilimumab ; ce qui ne semble pas se vérifier pour les anti-PD1.

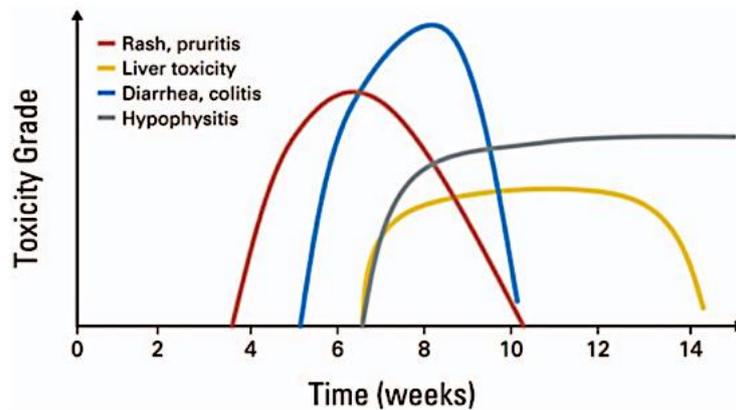


Figure 8. Cinétique d'apparition des effets indésirables immunitaires (43).

Ces effets secondaires immunitaires peuvent toucher tous les organes, préférentiellement le système cutané, gastro-intestinal, hépatique et endocrinien (44).

Les effets de grade 1 et 2 touchent généralement la peau et l'intestin. Les effets plus sévères de type 3 et 4 touchent plus volontiers le système digestif (figure 9).

Les systèmes cardiovasculaire, pulmonaire et hématologique sont quant à eux moins fréquemment touchés (45,46).

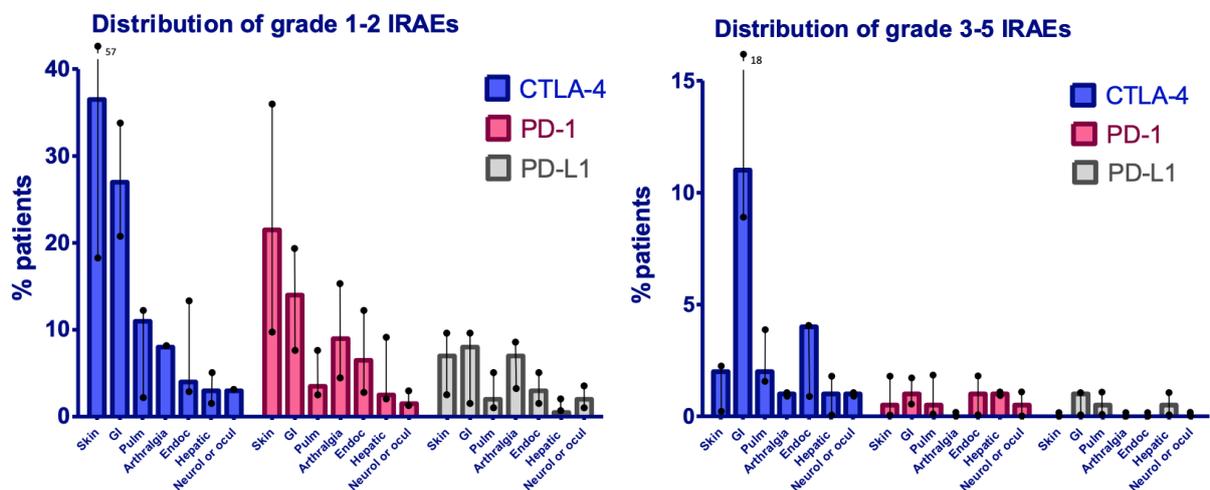


Figure 9. Représentation des différents grades d'effets indésirables sous anti-PD1 ou anti-CTLA-4 dans les essais cliniques (42).

Les EI arrivent dans la majorité des cas précocement (quelques semaines), mais peuvent survenir plus tardivement après quelques mois de traitement. Certaines publications décrivent l'apparition d'effets indésirables plus tardifs : dans son case report, l'équipe de *Nishino* rapporte l'apparition d'une pneumopathie à 24 mois de l'instauration de l'immunothérapie (47).

Les mécanismes d'apparition de ces effets indésirables ne sont pas encore véritablement compris. Une des hypothèses avancées serait une relation entre leur apparition et l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires secondaire à l'activation des lymphocytes. Une autre hypothèse serait la formation d'auto-anticorps qui cibleraient directement certains organes (glande pituitaire...)(46).

L'atteinte cutanée est souvent le premier effet indésirable immunitaire à apparaître. Il se manifeste par des éruptions cutanées et des érythèmes (42,44). Dans certains cas, un vitiligo (dépigmentation de la peau par atteinte des mélanocytes) peut apparaître plusieurs mois après l'instauration du traitement. C'est l'effet indésirable immunologique le plus fréquent pour les patients atteints de mélanome traités par anti-CTLA-4 ou anti-PD1 (42). L'utilisation de dermocorticoïdes et d'antiprurigineux *per os* permet dans la majorité des cas le contrôle des symptômes cutanés de grade I/II (42).

Pour ce qui est de l'atteinte gastro-intestinale, on observe une légère différence entre les anti-CTLA-4 et anti-PD1. Les patients sous ipilimumab sont plus sujets aux diarrhées et colites que ceux sous anti-PD1 (48). En moyenne 30% des patients sous anti-CTLA-4 développent une diarrhée de grade 1 à 2. La colite est un événement moins fréquent qui touche moins de 5% des patients traités (42). Avant de traiter les symptômes par corticostéroïdes par voie orale ou intraveineuse, il est important d'éliminer les autres étiologies et de bien hydrater le patient.

L'atteinte hépatique se manifeste le plus souvent par une perturbation du bilan sanguin, avec une augmentation des transaminases (49). Dans de rares cas, on peut voir une légère hépatomégalie et œdème périportal. Après avoir éliminé les causes virales, il est nécessaire de réaliser une biopsie hépatique pour diagnostiquer une hépatite auto-immune (infiltration lymphocytaire).

Parmi les patients traités par ICI, 5 à 10% vont développer une atteinte endocrinienne tous grades confondus (42). Les principales manifestations sont une hypothyroïdie (principalement

sous anti-PD1) et une hypophysite (se manifeste surtout chez les patients sous anti-CTLA-4 (48)). Elles sont souvent réversibles avec un traitement substitutif associé.

Les pneumopathies auto-immunes sont moins fréquentes chez les patients sous ICI, mais c'est un effet indésirable qui a été fatal pour certains patients au cours des essais cliniques (49).

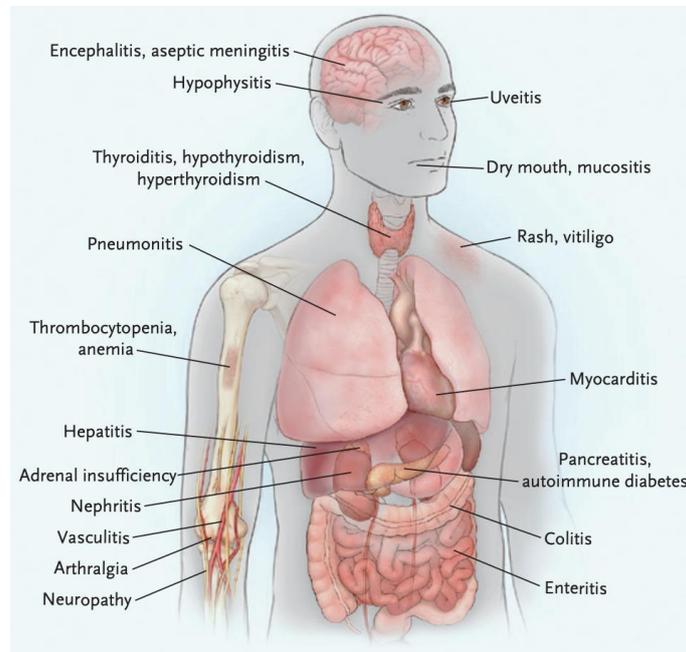


Figure 10 Principales atteintes immunitaires secondaires à l'utilisation d'ICI (46).

Les anti-PD1 ont un meilleur profil de tolérance par rapport à celui des anti-CTLA-4. Les colites et atteintes hypophysaires sont plus souvent observées chez les patients traités par ipilimumab. *De Velasco et al* montrent un risque relatif de développer une colite tous grades confondus de 3,36 sous anti-PD1 contre 11,3 sous anti-CTLA-4 (50). Les patients sous anti-PD1 seraient eux plus sujets à des désordres thyroïdiens (46). *De Velasco et al* rapportent un risque relatif de développer une hypothyroïdie de 8,05 sous anti-PD1 contre 4,64 sous anti-CTLA-4 (50). Certaines études ont montré que la toxicité immunitaire de l'ipilimumab était dose-dépendante, contrairement aux anti-PD1 qui n'auraient pas de toxicité cumulative (42).

La plupart des effets indésirables immunitaires sont pris en charge en décalant ou arrêtant les administrations. Si ces effets ne cessent pas avec la prise en charge classique, on peut dans certains cas et après avis d'un spécialiste ajouter des immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (ex : corticostéroïdes). La résolution de l'effet arrive alors généralement dans les 6 à 12 semaines (dose de corticostéroïdes similaire à celle utilisée dans les maladies

auto-immunes). Si l'évènement indésirable persiste, on peut utiliser des immunosuppresseurs comme les anti-TNF- $\alpha$  (42).

Il a été montré que le fait de traiter les effets secondaires de type immunitaire n'altère pas l'efficacité du traitement (46). Dans le cas de patients sous ipilimumab pour la prise en charge d'un mélanome, *Horvat et al* ne montrent pas de différence sur la survie globale entre les groupes qui ont reçu une corticothérapie systémique et le groupe qui n'en n'a pas reçu (51).

### 1.5.3. Positionnement actuel de l'immunothérapie dans la prise en charge du mélanome

En résumé, l'immunothérapie a montré une certaine efficacité dans le traitement du mélanome.

Actuellement en France, elle est indiquée dans le traitement adjuvant des mélanomes cutanés BRAF muté ou sauvage stade III avec atteinte ganglionnaire résécable. Le Nivolumab a également l'indication dans le traitement adjuvant des mélanomes cutanés stade IV avec métastases résécables.

L'immunothérapie a aussi sa place dans le traitement des mélanomes cutanés grade III et IV avec atteinte cutanée non résécable BRAF muté ou sauvage. Dans le cas de ces mélanomes BRAF sauvage, les anti-PD1 peuvent être utilisés en monothérapie ou en association aux anti-CTLA-4(52).

Si la tumeur d'un patient atteint d'un mélanome métastatique cutané est mutée BRAF, la première intention est de le traiter par thérapie ciblée anti RAF/MEK. Pour ces patients l'immunothérapie arrive dans un second temps en cas d'échec de la thérapie ciblée.

Toutefois, ces dernières années, les pratiques ont montré des évolutions concernant les doses prescrites des différents médicaments, calculées en fonction du poids corporel des patients ou fixes. L'objectif de ce travail est de faire la synthèse des études cliniques concernant l'efficacité, la tolérance et la médico économie du nivolumab et pembrolizumab dans le mélanome cutané stade III ou IV.



## 2. Matériel et méthode

### 2.1. Définition des équations de recherche

Une revue narrative non systématique de la littérature a été réalisée pour rassembler les données d'efficacité, de tolérance et de médico-économie sur le mélanome cutané.

#### 2.1.1. Données d'efficacité et de tolérance

La question de recherche a été définie selon trois axes :

- Les données d'efficacité et de tolérance : les termes utilisés étaient *overall survival*, *progression-free survival* et *safety*,
- La maladie étudiée : utilisation du terme *melanoma*,
- Et les thérapeutiques : utilisation des termes pembrolizumab ou nivolumab.

L'équation de recherche était : “(*overall survival* AND *progression-free survival* AND *safety*) AND *melanoma* AND (pembrolizumab OR nivolumab)”. Les bases de données utilisées pour cette revue narrative de la littérature étaient Pubmed® et Science direct®. Les études ont été recherchées sans critère de date.

#### 2.1.2. Données médico-économiques

L'équation de recherche était la suivante : “*cost effectiveness* AND *melanoma* AND (pembrolizumab OR nivolumab)”. Les bases de données utilisées pour cette recherche étaient Pubmed® et Science direct®. Les études ont été recherchées sans critère de date.

## 2.2. Critères de sélection des articles

### 2.2.1. Données d'efficacité et de tolérance

Pour être inclus dans l'analyse, les articles devaient répondre aux critères suivants :

**Critères d'inclusion** : patients adultes atteints d'un mélanome cutané de stade III ou IV traité par nivolumab ou pembrolizumab ; étude dont l'objectif portait sur l'évaluation de l'efficacité ou la sécurité.

**Critères d'exclusion** : Patients atteints de maladies auto-immunes ; mélanomes muqueux, oculaires et mélanomes des extrémités. En effet, leurs caractéristiques cliniques et biologiques diffèrent de celles du mélanome cutané et ces formes de la maladie sont généralement dans les critères d'exclusion des essais cliniques sur le mélanome cutané ; Mélanomes avec des métastases cérébrales : utilisation de corticostéroïdes hautes doses qui pourraient interagir avec les immunothérapies.

Les articles sélectionnés à partir de l'équation de recherche traitaient d'essais cliniques, d'études en vie réelle, de revues de la littérature et de méta-analyses. D'autres articles issus de la bibliographie des articles précédents ou catégorisés comme articles similaires sur Pubmed® ont été intégrés dans l'analyse.

Dans le cas des essais cliniques qui ont fait l'objet de plusieurs publications (à 1 an, 2 ans, 3 ans...), la publication la plus récente a été retenue dans l'analyse.

### 2.2.2. Données médico économiques

Pour être inclus dans l'analyse, les articles devaient répondre aux critères suivants :

**Les critères d'inclusion étaient** : utilisation du modèle de Markov ou du modèle de survie partitionnée.

**Les critères de non-inclusion étaient** : analyse médico économique sur une pathologie autre que le mélanome métastatique ou non résecable ; utilisation d'un modèle autre que Markov ou la survie partitionnée.

### 2.3. Recueil des données

Les données ont été collectées dans deux tableaux Excel® (Microsoft, Redmond, WA, USA) indépendants. Concernant les études évaluant l'efficacité et la tolérance, les informations recueillies étaient : titre de l'article, année de publication, stade de la maladie, intervention, comparateur, posologie, survie globale, survie sans progression, taux de réponse objective, effets indésirables.

Dans le cas des analyses médico-économiques, les informations recherchées étaient : titre de l'article, année de publication, stade de la maladie, intervention, comparateur, posologie, type d'étude, localisation géographique de l'étude, perspective retenue, modèle d'approche, horizon temporel, coût total, années de vie gagnées pondérées par la qualité (QALY), ratio incrémental coût-résultat (ICER) et volonté à payer.

### 2.4. Présentation des résultats

Dans le cadre de la restitution des résultats de cette revue narrative, les données d'efficacité et de tolérance sont dissociées des données médico-économiques. De même, les études sont différenciées en fonction du principe actif concerné, de l'utilisation d'une dose calculée en fonction du poids du patient ou d'une dose fixe et l'utilisation de l'immunothérapie en monothérapie ou en association.



### 3. Résultats

#### 3.1. Efficacité et tolérance

##### 3.1.1. Sélection des articles

La recherche des données de la littérature s'est tenue entre le 20 décembre 2021 et le 10 avril 2022. Au total, 124 articles sont sortis de la base de données Pubmed® et 37 de la base de données Science direct®. Il y avait 27 doublons. Parmi les articles sélectionnés, 72 ont été exclus après lecture du titre, 20 après lecture du résumé et 17 après lecture des articles (figure 11). De plus, quatre articles ont été ajoutés à ceux sélectionnés. Ces ajouts concernent des articles qui ne sont pas sortis par l'équation de recherche, mais qui apportaient des éléments de réponse supplémentaires. Finalement, l'analyse a porté sur 29 articles dont 13 essais cliniques de phase III, quatre méta-analyses, neuf études observationnelles en vie réelle et trois études de sécurité. Tous les articles étudiés ont été publiés entre 2016 et 2022.

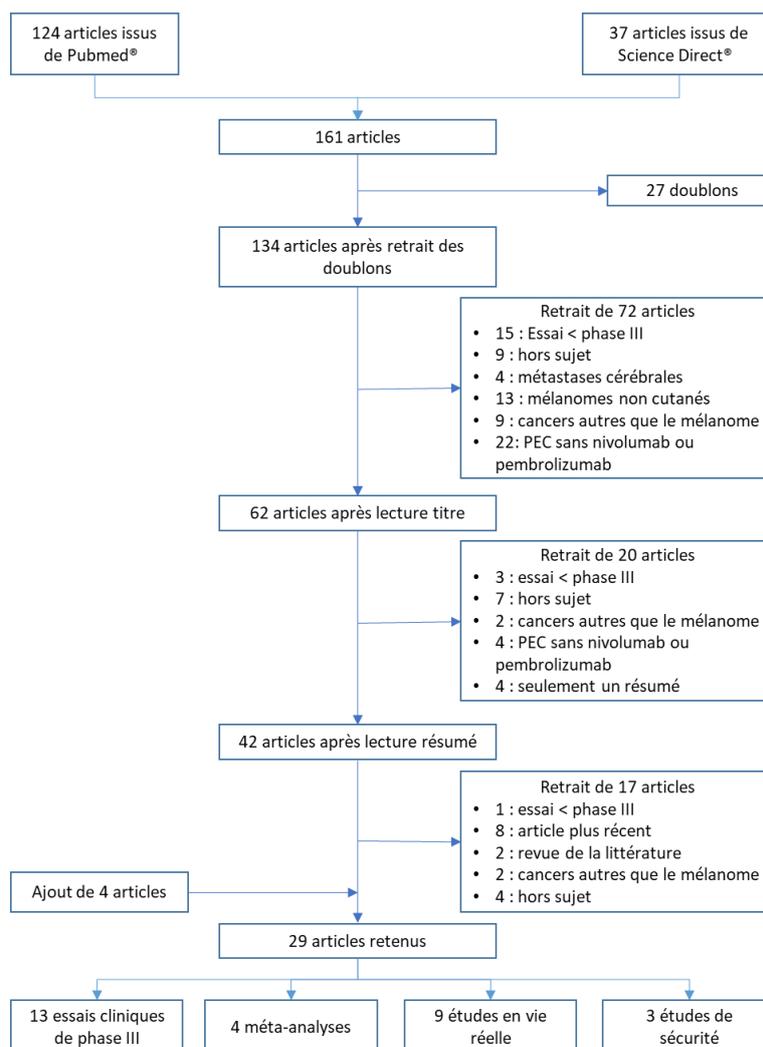


Figure 11. Sélection des articles sur l'efficacité et la tolérance du nivolumab et du pembrolizumab dans le traitement du mélanome métastatique – PEC : prise en charge.

### 3.1.2. Présentation des résultats d'efficacité

Parmi les essais cliniques, trois portent sur le pembrolizumab en monothérapie, dont un en dose/poids et les deux autres en dose fixe. Concernant les six essais de phase III sur le nivolumab, quatre s'intéressent au nivolumab en monothérapie dont trois en dose/poids et un en dose fixe. Une étude compare le nivolumab monothérapie à l'ipilimumab monothérapie à l'association nivolumab/ipilimumab. La dernière étude s'intéresse au nivolumab en association à l'ipilimumab.

Quatre méta-analyses sont présentées dans ce travail, basées sur des essais de phase III ou de phase II.

Neuf études en vie réelles ont été réalisées sur différentes populations : Européenne, États-Unienne, Japonaise et Australienne.

Essai clinique

Nivolumab ipilimumab

Tableau I : Essais de phase III sur le Nivolumab en dose/poids en association à l'ipilimumab dans le mélanome non résecable.

ÉTUDE	ANNÉE	MALADIE	LIGNE DE TRAITEMENT	BRAS ANTI-PD1	BRAS CONTROLE	PATIENTS	RÉSULTATS ANTI-PD1 % (N)
<b>CHECKMATE 067(53)</b>	2022	Mélanome non résecable stade III ou IV	1 <sup>ère</sup> ligne	nivolumab 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg Q3W 4 cures maintenance nivolumab 3 mg/kg Q2W	ipilimumab 3 mg/kg Q3W 4 cures	945	ORR 58% (183) mOS 72,1 mois mPFS 11,5 mois
<b>CHECKMATE 511(54)</b>	2019	Mélanome non résecable stade III ou IV	1 <sup>ère</sup> ligne	nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg Q3W puis maintenance nivolumab 480 mg Q4W	nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg Q3W puis maintenance nivolumab	358	ORR 50,6% (82) mOS non atteinte mPFS 8,9 mois

Ipi : ipilimumab ; mPFS : médiane de survie sans progression ; mOS : médiane de survie globale ; ORR : taux de réponse objective ; Q2W : toutes les 2 semaines ; Q3W : toutes les 3 semaines ; Q4W : toutes les 4 semaines.

Les études CheckMate 067 et 511 s'intéressent toutes les deux à l'utilisation du nivolumab en association à l'ipilimumab en première ligne dans le mélanome non résecable de stade III ou IV. La méthode diverge notamment par le choix de la dose de nivolumab pour la dose de maintenance. Dans l'étude CheckMate 067, la dose choisie était une dose/poids toutes les deux semaines, tandis que l'étude CheckMate 511 a opté pour une dose fixe mensuelle. L'étude CheckMate 067 avait inclus un troisième bras de patients recevant du nivolumab en monothérapie (tableau II), la durée minimale de suivi était de 6,5 ans pour l'étude CheckMate 067 et de 12 mois pour la CheckMate 511.

### Nivolumab dose poids monothérapie

Tableau II. Essais de phase III sur le Nivolumab en dose/poids en monothérapie dans le mélanome.

ÉTUDE	ANNÉE	MALADIE	LIGNE DE TRAITEMENT	BRAS ANTI-PD1	BRAS CONTROLE	PATIENTS	RÉSULTATS BRAS ANTI-PD1 % (N)
<b>CHECKMATE 067(53)</b>	2022	Mélanome non résecable stade III ou IV	1 <sup>ère</sup> ligne	nivolumab 3 mg/kg Q2W	ipilimumab 3 mg/kg Q3W	945	ORR 45% (142) mOS 36,9 mois mPFS 6,9 mois
<b>CHECKMATE 066(55)</b>	2020	Mélanome sans mutation BRAF stade III ou IV	1 <sup>ère</sup> ligne	nivolumab 3 mg/kg Q2W	dacarbazine 1000 mg/m <sup>2</sup> Q3W	418	ORR 42% mOS 37,3 mois mPFS 5,1 mois
<b>CHECKMATE 238(56)</b>	2020	Mélanome avancé résecué stade III ou IV	2 <sup>ème</sup> ligne ou plus	nivolumab 3 mg/kg Q2W	ipilimumab 10 mg/kg Q3W 4 cures puis Q12W	906	ORR non renseigné mOS non atteinte mRFS 52,4 mois
<b>CHECKMATE 037(57)</b>	2018	Mélanome stade III non résecable ou stade IV réfractaire à l'Ipilimumab	2 <sup>ème</sup> ligne ou plus	nivolumab 3 mg/kg Q2W	chimiothérapie au choix de l'investigateur	405	ORR 27% (74) mOS 15,7 mois mPFS 3,1 mois

*mPFS : médiane de survie sans progression ; mOS : médiane de survie globale ; mRFS : médiane de survie sans récurrence ; ORR : taux de réponse objective ; Q2W : toutes les 2 semaines ; Q3W : toutes les 3 semaines.*

Les études CheckMate 066 et 067 s'intéressent à l'utilisation du nivolumab en monothérapie en première ligne dans le traitement du mélanome non résecable de stade III ou IV, en dehors du choix du bras contrôle, la différence vient notamment de la sélection des patients sur l'absence de mutation BRAF ou non. L'étude CheckMate 066 avait une durée minimale de suivi de cinq ans. Les études CheckMate 238 et 037 s'intéressent à l'utilisation du nivolumab dans le traitement du mélanome à des lignes de traitements plus tardives : 2<sup>ème</sup> ligne ou plus, contre un traitement en 1<sup>ère</sup> ligne pour les études CheckMate 066 et 067. La durée minimale de suivi de CheckMate 238 était de 51,1 mois, contre deux ans pour la CheckMate 037. Les investigateurs de CheckMate 238 sont les seuls à avoir choisi la survie sans récurrence comme critère de jugement, tous les autres ont préféré utiliser la survie sans progression. Le bras comparateur de l'étude CheckMate 037 était la dacarbazine ou le paclitaxel.

*Nivolumab dose fixe monothérapie*

Tableau III. Essais de phase III sur le nivolumab en dose fixe en monothérapie dans le mélanome.

ÉTUDE	ANNÉE	MALADIE	LIGNE DE TRAITEMENT	BRAS ANTI-PD1	BRAS CONTROLE	PATIENTS	RÉSULTATS ANTI-PD1 % (N)	BRAS non
<b>RELATIVITY 047(58)</b>	2022	Mélanome non résécable de stade III ou IV	Patients naïfs ou traités par thérapie ciblée ou immunothérapie	nivolumab 480mg Q4W	nivolumab 480 mg+ relatlimab 160 mg Q4W	714	mPFS 4,6 mois ORR et OS non analysés	

*mPFS : médiane de survie sans progression ; OS : survie globale ; ORR : taux de réponse objective ; Q4W : toutes les 4 semaines*

L'étude Relativity 047 est la seule identifiée comme utilisant du nivolumab en dose fixe mensuelle dans la prise en charge du mélanome non résécable de stade III ou IV. L'âge minimal des patients inclus de l'étude est de 12 ans. Les patients ayant eu une chimiothérapie antérieure ont été exclus. Les patients qui ont eu un traitement adjuvant ou néo-adjuvant par immunothérapie ou thérapie ciblée, devaient l'avoir arrêté au moins six mois avant la récurrence. Ainsi, les patients de cette étude pouvaient être naïfs de traitement ou avoir eu une première ligne par thérapie ciblée ou immunothérapie. A la fin de l'analyse, la médiane de suivi était de 13,6 mois.

### *Pembrolizumab dose poids monothérapie*

Les autorités de santé ont initialement autorisé la commercialisation du pembrolizumab dans le mélanome à une dose de 2 mg/kg toutes les trois semaines. L'étude Keynote 006 s'intéresse à des posologies de pembrolizumab hors autorisation de mise sur le marché (AMM) à 10 mg/kg. Elle regroupe des données d'efficacité quelle que soit la ligne de traitement.

*Tableau IV. Essais de phase III sur le pembrolizumab dose/poids en monothérapie dans le mélanome.*

ÉTUDE	ANNEE	MALADIE	LIGNE DE TRAITEMENT	BRAS ANTI-PD1	BRAS CONTROLE	PATIENTS	RESULTATS	BRAS ANTI-PD1
<b>KEYNOTE 006(59)</b>	2019	Mélanome stade III non résecable ou stade IV	Indifférent	pembrolizumab 10 mg/kg Q2W ou Q3W	ipilimumab 3mg/kg Q3W	834	ORR 42% 235 patients mOS 32,7 mois mPFS 8,4 mois	

*mPFS : médiane de survie sans progression ; mOS : médiane de survie globale ; ORR : taux de réponse objective ; Q2W : toutes les 2 semaines ; Q3W : toutes les 3 semaines.*

### *Pembrolizumab dose fixe monothérapie*

*Tableau V. Essais de phase III sur le pembrolizumab dose fixe en monothérapie dans le mélanome.*

ÉTUDE	ANNEE	MALADIE	LIGNE DE TRAITEMENT	BRAS ANTI-PD1	BRAS CONTROLE	PATIENTS	RESULTATS	BRAS ANTI-PD1
<b>KEYNOTE 054(60) EORTC 1325</b>	2018	Mélanome stade III après résection chirurgicale complète	2 <sup>ème</sup> ligne ou plus - adjuvant	pembrolizumab 200 mg Q3W	Placebo	1019	RFS à 18 mois 71,4%	
<b>KEYNOTE 252 (61) ECHO 301</b>	2019	Mélanome stade III non résecable ou stade IV sans traitement antérieur par anti-PD1	2 <sup>ème</sup> ligne ou plus	pembrolizumab 200 mg Q3W	epacadostat 100mg 2 fois/j et 200mg de pembrolizumab Q3W	706	ORR 32% 111 patients mOS non atteint mPFS 4,9 mois	

*mPFS : médiane de survie sans progression ; mOS : médiane de survie globale ; ORR : taux de réponse objective ; Q3W : toutes les 3 semaines ; RFS : survie sans récurrence.*

Comparativement aux études précédentes, la Keynote 054 s'intéresse uniquement à l'utilisation du pembrolizumab dans la prise en charge du mélanome de stade III. Le critère de jugement utilisé est la survie sans récurrence. L'étude Keynote 252 a exclu les patients qui avaient déjà reçu une ligne d'immunothérapie.

### Études en vie réelle

#### Nivolumab ipilimumab

Tableau VI Etudes en vie réelle sur le nivolumab dose/poids en association à l'ipilimumab dans le mélanome

AUTEUR	ANNEE	PAYS	MALADIE	IMMUNOTHERAPIE ANTERIEURE	INTERVENTION	PATIENT	RESULTATS
<b>MASON (62)</b>	2020	Australie	Mélanome non résecable stade IIIC ou IV	Quelques patients par un anti-PD1, ou par Ipi	nivolumab 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg Q3W 4 cycles puis nivolumab 3 mg/kg Q2W	152	ORR 41% mOS 13,8 mois mPFS 4 mois
<b>TAKAHASHI (63)</b>	2020	Japon	Mélanome avancé stade III ou IV	40% par un anti-PD1 et 3% par anti-CTLA-4	nivolumab 80 mg + Ipi 3 mg/kg Q3W 4 cycles puis nivolumab 240 mg Q2W	57	ORR 26,3% (15) mOS 14 mois mPFS 3,3 mois
<b>PARAKH(64)</b>	2019	Australie	Mélanome métastatique	29% par pembrolizumab 9% par nivolumab 9% par ipilimumab	nivolumab 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg Q3W 4 cycles puis nivolumab 3 mg/kg Q2W	42	ORR 29% (12) mOS 17,4 mois mPFS 5,8 mois

*Ipi : ipilimumab ; mPFS : médiane de survie sans progression ; mOS : médiane de survie globale ; ORR : taux de réponse objective*

Les deux études qui s'intéressent à l'utilisation du nivolumab en Australie rapportent une maintenance de nivolumab en dose/poids, tandis que l'étude japonaise rapporte une dose de maintenance de nivolumab en dose fixe bimensuelle. Le taux de réponse objective varie de 29% à 41%. Les études en vie réelle ont des populations moins homogènes que celles des essais cliniques. En effet, les patients présentant des mélanomes muqueux, oculaires ont pu être intégrés dans l'analyse. L'étude de *Mason* s'est intéressée à l'utilisation des immunothérapies chez des patients naïfs ou en échec de traitement par thérapie ciblée. Une des analyses en sous-groupe de l'étude de *Mason* rapporte des données d'efficacité

pour les patients naïfs de traitement similaires aux données des essais cliniques, mais l'efficacité est moins évidente pour les patients qui prennent l'immunothérapie après un échec de traitement par la thérapie ciblée.

La population japonaise est plus sujette à développer des mélanomes acraux et muqueux par rapport aux populations caucasiennes, ce sont des mélanomes de moins bon pronostic que les mélanomes cutanés.

### *Nivolumab dose poids monothérapie*

*Tableau VII. Etudes en vie réelle sur le nivolumab dose/poids en monothérapie dans le mélanome.*

<b>AUTEUR</b>	<b>ANNEE</b>	<b>PAYS</b>	<b>MALADIE</b>	<b>IMMUNOTHERAPIE ANTERIEURE</b>	<b>INTERVENTION</b>	<b>PATIENT</b>	<b>RESULTATS</b>
<b>BOCQUET-TREMOUREUX (65)</b>	2019	France	Mélanome non résecable stade IIIc ou IV	Quelques patients par Ipi	nivolumab 3 mg/kg Q2W	87	ORR 33,3% (29) mOS non atteinte mPFS 13 mois
<b>MONESTIER (66)</b>	2021	France	Mélanome métastatique	33% ont eu une immunothérapie antérieure	nivolumab 3 mg/kg Q2W	400	ORR 31,6% (126) mOS 14,1 mois mPFS 3,3 mois

*Ipi : ipilimumab ; mPFS : médiane de survie sans progression ; mOS : médiane de survie globale ; ORR : taux de réponse objective*

Les deux études sont réalisées sur une population française. Le taux de réponse objective est similaire entre les deux études. En revanche, la médiane de survie sans progression varie de 3,3 mois à 13 mois entre les deux populations. La population étudiée est différente, l'étude de *Monestier* ne porte que sur des patients atteints de mélanomes métastatiques, avec un score ECOG initial plus important que la population de l'étude de *Bocquet-Tremoureux*.

*Pembrolizumab dose poids monothérapie*

Tableau VIII. Etudes en vie réelle sur le pembrolizumab dose poids en monothérapie dans le mélanome.

AUTEUR	ANNEE	PAYS	MALADIE	IMMUNOTHERAPIE ANTERIEURE	INTERVENTION	PATIENT	RESULTATS
<b>COWEY(67)</b>	2018	USA	Mélanome résecable métastatique	non ou	Plus de 50% des patients ont eu de l'ipi	pembrolizumab en moyenne 1,9 mg/kg Q3W	168 mOS 19,4 mois mPFS 4,2 mois
<b>BORGES(68)</b>	2021	Portugal	Mélanome résecable métastatique	non ou	Non renseigné	pembrolizumab 2mg/kg ou 200 mg Q3W	125 ORR 20,4 % (38) mOS 16,9 mois mPFS 4,8 mois
<b>CIMMINIELLO (69)</b>	2019	Italie	Mélanome métastatique		29% par Ipilimumab	pembrolizumab 2 mg/kg Q3W	42 ORR 16% (7) mOS 5,5 mois mPFS 2,4 mois

*Ipi : ipilimumab ; mPFS : médiane de survie sans progression ; mOS : médiane de survie globale ; ORR : taux de réponse objective*

Les données de survie sans progression de l'étude de Cowey sont semblables aux résultats des essais Keynote 001 et Keynote 006. L'étude de Borges s'est intéressée à l'utilisation du pembrolizumab à la fois en dose/poids et en dose fixe. Les deux autres études ne rapportent que des données de dose/poids. L'étude italienne a sélectionné des patients au stade métastatique uniquement, et rapporte une médiane de survie globale inférieure aux deux autres études qui avaient également sélectionné des patients atteints d'un mélanome de stade moins avancé.

## Inhibiteur de PD1

Tableau IX. Étude vie réelle sur l'utilisation des anti-PD1 dans le mélanome cutané

AUTEUR	ANNEE	PAYS	MALADIE	IMMUNOTHERAPIE ANTERIEURE	INTERVENTION	PATIENT	RESULTATS
TAQUIN(70)	2018	France	Mélanome résecable métastatique	non ou Non renseigné	pembrolizumab 2 mg/kg Q3W ou nivolumab 3 mg/kg Q2W	52	ORR 26,9% (14) mOS 10,2 mois mPFS 3,9 mois

*Ipi : ipilimumab ; mPFS : médiane de survie sans progression ; mOS : médiane de survie globale ; ORR : taux de réponse objective*

Les patients de cette étude sont plus hétérogènes que dans les études cliniques, 42% des patients du groupe nivolumab et 14% dans le groupe pembrolizumab présentaient une atteinte cérébrale. Le taux de réponse objective est inférieur à celui obtenu dans les études cliniques.

## Méta-analyse

Ces quatre méta analyses montrent toutes que les anti-PD1 améliorent la survie globale et la survie sans progression dans le mélanome malin en comparaison à la chimiothérapie ou l'ipilimumab. Elles confirment les bons résultats obtenus par ces immunothérapies du point de vue de l'efficacité.

Tableau X. Méta analyses sur l'utilisation des anti-PD1 dans le mélanome

AUTEUR	ANNEE	ÉTUDES IMPLIQUEES	COMPARAISON	ORR	OS	PFS
<b>MENSHAWY (71)</b>	2018	CheckMate 067, 066, 037 et 069	nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab	RR : 3,58 95% CI 2,08–6,14	Absence de données	HR : 0,67 95% CI : 0,60–0,74
<b>MENSHAWY (71)</b>	2018	CheckMate 067, 066, 037 et 069	nivolumab versus chimiothérapie	RR : 2,49 95% CI 2,02–3,07	Absence de données	HR : 0,2 95% CI : 0,66–0,79
<b>LI(48)</b>	2018	CheckMate 067, 066, 069, 037, 238, Keynote 054, 006, 002	Anti-PD1 vs. bras des comparateur différentes études	RR : 2,87 95% CI : 2,53–3,25	HR : 0,60 95% CI : 0,53–0,69	HR : 0,53 95% CI : 0,48–0,59
<b>JIN(72)</b>	2016	CheckMate 037, 066, 067, 069	nivolumab versus bras comparateur	RR : 2,98 95% CI : 2,38–3,73	Absence de données	HR 0,53 95% CI : 0,43–0,66
<b>HAO(73)</b>	2017	CheckMate 037, 066, 067 et 069 ; Keynote 002 et 006	Anti-PD1 vs. chimiothérapie	RR : 3,43 95% CI : 2,57–4,58	Absence de données	HR : 0,42 95% CI : 0,36–0,49
			Anti-PD1 vs. ipilimumab	RR : 2,51 95% CI : 2,03–3,09	Absence de données	HR 0,58 95% CI : 0,50–0,66
			nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab	RR : 3,28 95% CI : 2,58–4,17	RR à 1 an : 1,54 95% CI : 0,90–2,63	HR : 0,41 95% CI : 0,30–0,52

95% IC : intervalle de confiance à 95% ; HR : hazard ratio ; OS : survie globale ; ORR : taux de réponse objective ; PFS : survie sans progression ; RR : risque relatif

Dans la méta-analyse de *Menshawy*, en cas d'hétérogénéité significative entre les études, un modèle à effet aléatoire a été utilisé, dans le cas contraire, les auteurs ont utilisé un modèle à effet fixe, l'équipe de Jin, a aussi varié ses modèles selon l'hétérogénéité de ses études.

### 3.1.3. Présentation des résultats de sécurité

#### Essais cliniques - Nivolumab ipilimumab

Tableau XI. Données de sécurité des essais cliniques de l'association nivolumab ipilimumab

ÉTUDE	ANNÉE	MALADIE	COMBINAISON	PATIENTS	RESULTATS	EXEMPLE
<b>CHECKMATE 067(74)</b>	2018	Mélanome non résecable stade III ou IV	nivolumab 1 mg/kg + ipi3 mg/kg Q3W maintenance nivolumab 3 mg/kg Q2W	313	trAE tout grade : 96% (300) trAE grade 3/4 : 59% (185) Décès pour toxicité : 2	trAE de grade 3 le plus fréquent : la diarrhée
<b>CHECKMATE 511(54)</b>	2019	Mélanome non résecable stade III ou IV	nivolumab 1 mg/kg + ipi 3 mg/kg Q3W maintenance nivolumab 480 mg Q4W	178	trAE grade ≥ 3 : 33.1% (59)	Trouble hépatique, gastro intestinal et endocrinien

Les études cliniques des combinaisons d'immunothérapie rapportent un profil de tolérance médiocre. Dans l'étude CheckMate 067, plus de 90% des patients ont présentés au moins un EI tout grade confondu. Deux patients sont décédés suite à la prise de leur traitement, l'un par myocardite et le second par nécrose hépatique. 40% des patients ont arrêté leur traitement suite aux évènements indésirables. Dans l'étude CheckMate 511, 33.1% des patients du groupe nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg ont arrêté leur traitement pour des raisons de toxicité.

Essais cliniques - Nivolumab dose poids en monothérapie

Tableau XII. Données de sécurité des essais cliniques sur le nivolumab en dose poids en monothérapie.

ÉTUDE	ANNÉE	MALADIE	NIVOLUMAB	PATIENTS	RESULTATS	EXEMPLE
<b>CHECKMATE 067(74)</b>	2018	Mélanome non résecable stade III ou IV	3 mg/kg Q2W	313	trAE tout grade : 86% (270) trAE grade 3/4 : 22% (70) Décès pour toxicité : 1	trAE de grade 3 le plus fréquent : la diarrhée
<b>CHECKMATE 066(75)</b>	2019	Mélanome sans mutation BRAF stade III ou IV	3 mg/kg Q2W	206	trAE tout grade : 77,7% (160) trAE grade 3/4 : 15% (31) Pas de décès pour toxicité	Les plus fréquents sont le prurit, la diarrhée, le rash et le vitiligo tout grade confondu
<b>CHECKMATE 238(76)</b>	2017	Mélanome avancé réséqué stade III ou IV	3 mg/kg Q2W	453	AE tout grade : 96,9% (438) AE grade 3/4 : 25,4% (115) Pas de décès trAE tout grade : 85,2% (385) trAE grade 3/4 : 14,4% (65)	Les AE les plus fréquents : fatigue, diarrhées, prurit, rash et nausées
<b>CHECKMATE 037(57)</b>	2018	Mélanome stade III non résecable ou stade IV réfractaire à l'ipilimumab	3 mg/kg Q2W	268	trAE tout grade : 77% trAE grade 3/4 : 14%	Les AE les plus fréquents : fatigue, prurit, diarrhées

AE : effets indésirables ; Q2W : toutes les 2 semaines ; Q3W : toutes les 3 semaines ; trAE : effets indésirables liés au traitement

Le décès rapporté dans l'étude CheckMate 067 est lié à une toxicité du type neutropénie. Pour l'ensemble de ces quatre essais, les toxicités rapportées le plus fréquemment sont l'atteinte de l'appareil digestif (diarrhées), la toxicité cutanée (rash) et la fatigue. L'étude CheckMate 066 rapporte que 8,5% des patients ont arrêté leur traitement à cause des toxicités, c'est 7,7% pour l'étude CheckMate 238.

Essais cliniques - Nivolumab dose fixe en monothérapie

Tableau XIII. Données de sécurité des essais cliniques sur le nivolumab en dose fixe en monothérapie.

ÉTUDE	ANNÉE	MALADIE	NIVOLUMAB	PATIENTS	RESULTATS	EXEMPLE
<b>RELATIVITY 047(58)</b>	2022	Mélanome non résecable de stade III ou IV	480 mg Q4W	359	trAE tout grade : 69,9% (261) trAE grade 3/4 : 9,7% (35) Décès pour toxicité : 2 Arrêt pour toxicité : 6,7%	Les AE les plus fréquents : fatigue, prurit, diarrhées imAE le plus fréquent : désordre thyroïdien

AE : effets indésirables ; imAE : effets indésirables à médiation immunitaire ; Q4W : toutes les 4 semaines ; trAE : effets indésirables liés au traitement

En plus des effets indésirables liés au traitement, l'étude Relativity a renseigné les effets indésirables à médiation immunitaire, les effets indésirables de ce type les plus fréquents sont les désordres thyroïdiens.

Essais cliniques - Pembrolizumab dose/poids en monothérapie

Tableau XIV. Données de sécurité des essais cliniques sur le pembrolizumab en dose/poids en monothérapie.

ÉTUDE	ANNEE	MALADIE	DOSAGE PEMBRO	PATIENTS	RESULTATS	EXEMPLE
<b>KEYNOTE 006(77)</b>	2017	Mélanome stade III non résecable ou stade IV	10 mg/kg Q2W	278	trAE tout grade : 82% (229) trAE grade ≥ 3 : 17% (47) Décès causé par toxicité : 1	Grades 1 et 2 sont les plus fréquents (fatigue, prurit, rash, diarrhée)
			10 mg/kg Q3W	277	trAE tout grade : 77% (213) trAE grade ≥ 3 : 17% (46) Décès causé par toxicité : 0	ImAE souvent des colites ou désordres thyroïdiens

imAE : effets indésirables à médiation immunitaire ; Q2W : toutes les 2 semaines ; Q3W : toutes les 3 semaines ; trAE : effets indésirables liés au traitement

Dans le groupe nivolumab toutes les deux semaines, 7% des patients ont arrêté leur traitement à cause de la toxicité, contre 11% dans le groupe toutes les trois semaines. Dans le groupe « administration toutes les 2 semaines », le patient est décédé d'un sepsis.

*Essais clinique - Pembrolizumab dose fixe en monothérapie*

Tableau XV. Données de sécurité des essais cliniques sur le pembrolizumab en dose fixe en monothérapie.

ÉTUDE	ANNEE	MALADIE	DOSAGE PEMBRO	PATIENTS	RESULTATS	EXEMPLE
<b>KEYNOTE 054 (60) EORTC 1325</b>	2018	Mélanome stade III après résection chirurgicale complète	200 mg Q3W	514	trAE tout grade : 77,8% (396) trAE grade ≥ 3 : 14,7% Décès causé par toxicité : 1	imAE grade 1 et 2 : souvent troubles endocriniens imAE grade ≥ 3 : colite, hypophysite, diabète
<b>KEYNOTE 252 (61) ECHO 301</b>	2019	Mélanome stade III non résecable ou stade IV sans traitement antérieur par anti-PD1	200 mg Q3W	352	AE tout grade : 98% (345) AE grave : 24% (84) trAE tout grade : 81% (285) tr AE grade ≥ 3 : 17% (60) décès causé par toxicité : 3	trAE grade ≥ 3 colite, hypophysite, pneumopathie

*AE : effets indésirables ; imAE : effets indésirables à médiation immunitaire ; Q3W : toutes les 3 semaines ; trAE : effets indésirables liés au traitement*

Les deux études présentent quelques différences sur les critères d'inclusion. L'étude Keynote 252 a inclus des patients de plus mauvais pronostic, avec à la fois des mélanomes de stade III et IV. Les effets indésirables rapportés touchent principalement les mêmes organes (digestif, endocriniens), ce sont des événements attendus sous anti-PD1. Dans l'étude Keynote 252, les décès étaient dus à des sepsis et chocs septiques. Dans l'étude Keynote 054 le patient est décédé d'une myosite.

Étude en vie réelle – nivolumab ipilimumab

Tableau XVI. Données de sécurité en vie réelle du nivolumab dose/poids en association à l'ipilimumab.

ÉTUDE	ANNEE	MALADIE	DOSAGE NIVO	PATIENTS	RESULTATS	EXEMPLE
<b>MASON(62)</b>	2020	Mélanome non résecable stade IIIC ou IV	Nivolumab 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg Q3W 4 cycles puis Nivolumab 3 mg/kg Q2W	152	trAE tout grade : 67 % (107) trAE grade ≥ 3 : 38%	AE les plus fréquents tous grades : colite; hépatite; pneumonie
<b>TAKAHASHI (63)(63)</b>	2020	Mélanome avancé stade III ou IV	Nivolumab 80 mg + Ipi 3 mg/kg Q3W 4 cycles puis Nivolumab 240 mg Q2W	57	AE tout grade : 86% (57) AE grade ≥ 3 : 56,1 (32)	AE les plus fréquents tous grades : élévation transaminases, rash, colites, fatigue, diarrhées, hypophysite
<b>PARAKH(64)</b>	2019	Mélanome métastatique	Nivolumab 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg Q3W 4 cycles puis Nivolumab 3 mg/kg Q2W	42	trAE tout grade : 88% trAE grade ≥ 3 : 54%	AE tous grades : fatigue AE grades élevés : diarrhées /colites, pneumonie, toxicité cutanée

Le taux d'évènements indésirables de grades ≥ 3 rapporté par l'étude de *Mason* est similaire au taux rapporté dans les essais cliniques. L'étude japonaise rapporte un taux d'évènement indésirable plus important que lors des deux études réalisées sur une population caucasienne.

Dans une des analyses en sous-groupe de l'étude de *Mason*, le taux de toxicité rapporté est statistiquement plus important pour les patients qui sont en première ligne de traitement comparativement au patient qui ont déjà eu un traitement systémique antérieur (78% versus 60% ; p = 0,02). La proportion de pneumonie rapportée dans les études en vie réelle est plus importante que lors des essais cliniques.

Études en vie réelle – nivolumab dose/poids en monothérapie

Tableau XVII. Données de sécurité en vie réelle du nivolumab en dose/poids en monothérapie.

ÉTUDE	ANNEE	MALADIE	DOSAGE NIVO	PATIENTS	RESULTATS	EXEMPLE
<b>BOCQUET-TREMOUREUX (65)</b>	2019	Mélanome non résecable stade IIIc ou IV	Nivolumab 3 mg/kg Q2W	87	trAE grade 3/4 : 10,3% (9)	Rash, colite
<b>MONESTIER (66)</b>	2021	Mélanome métastatique	Nivolumab 3 mg/kg Q2W	400	AE ≥ 3 : 13,8 % (55) Décès causé par toxicité : 1	Troubles gastro-intestinaux, pulmonaire et hépatique

AE : effets indésirables ; Q2W : toutes les 2 semaines ; trAE : effets indésirables liés au traitement

La proportion d'évènement indésirable de grade supérieure à 3 est cohérente avec les données de sécurité des essais cliniques. Dans l'étude de *Monestier*, la proportion d'évènement indésirable pulmonaire est plus importante que lors des essais cliniques.

Études en vie réelle – pembrolizumab dose/poids en monothérapie

Tableau XVIII. Données de sécurité en vie réelle du pembrolizumab en dose/poids en monothérapie

ÉTUDE	ANNEE	MALADIE	DOSAGE NIVO	PATIENTS	RESULTATS	EXEMPLE
<b>BORGES(68)</b>	2021	Mélanome non résecable ou métastatique	Pembrolizumab 2 mg/kg ou 200 mg Q3W	125	AE tous grades : 82,4% (103) AE grade ≥ 3 : 27,2% (34)	Tous grades : asthénie, hyperglycémie, troubles musculo squelettiques Grade ≥ 3 : hépatotoxicité
<b>CIMMINIELLO (69)</b>	2019	Mélanome métastatique	Pembrolizumab 2 mg/kg Q3W	42	imAE tous grades : 33% (14) imAE grade ≥ 3 : 5% (2)	Fatigue, arthralgie, rash cutané

AE : effets indésirables ; imAE : effets indésirables à médiation immunitaire ; Q2W : toutes les 2 semaines ; trAE : effets indésirables liés au traitement

Ces deux études en vie réelle rapportent des données de tolérance différentes de celles des essais, notamment sur la proportion de troubles musculo-squelettiques. Des arthralgies sont rapportées dans l'étude de *Cimminiello et al*, mais aussi dans la méta-analyse de *Menshawy et al*.

## Analyses groupées de tolérance d'essais cliniques

L'étude de *Weber et al. (78)* de 2017 s'est intéressée aux données de sécurité de CheckMate 037 et 066 avec deux autres études de phase 1, la cohorte obtenue était de 576 patients. Ces études traitent de l'utilisation du nivolumab en dose/poids. Le taux d'effets indésirables était similaire entre les différentes études : 71% d'effets indésirables liés au traitement (tous grades) et 10% d'effets de grades 3 et 4. Les troubles cutanés étaient d'acquisition plus précoce avec une médiane de cinq semaines, les troubles rénaux apparaissaient généralement plus de 10 semaines après. Les effets indésirables les plus communs étaient les troubles cutanés, gastro-intestinaux et endocriniens.

L'étude de *Robert et al (79)* publiée en 2021 regroupe les données de sécurité du pembrolizumab des essais Keynote 001, 002 et 006. Elle s'intéressait particulièrement aux effets indésirables à médiation immunitaire (imAE) du pembrolizumab en monothérapie. 23% des patients (n=361) ont présenté des imAE, tous grades confondus, les toxicités les plus souvent rapportées étaient : hypothyroïdie (9,1%), pneumonie (3,3%), hyperthyroïdie (3%) et colite (2,7%). Parmi les patients sujets à ces imAE, 43,2% ont eu recours à une corticothérapie systémique. Seulement 6,9% (n=108) des patients ont présenté des imAE de grades 3/4. Concernant les trAE, 17,7 % des patients ont présenté une toxicité de grades 3/4 (colite, diarrhée, fatigue).

L'étude de *Sznol et al. (80)* publiée en 2017 s'intéresse à l'utilisation du nivolumab en association à l'ipilimumab. Les essais étudiés dans cette étude sont un essai de phase Ib (CA 204-009), un essai de phase II (CheckMate 069) et un essai de phase III (CheckMate 067), pour un total de 448 patients. Au total 94,9% des patients de l'étude ont présenté des effets indésirables liés au traitement tous grades confondus, et 55,4% des patients ont présenté des effets indésirables de grades 3/4. La médiane de survenue des effets indésirables était de trois semaines pour les manifestations cutanées, sept semaines pour les manifestations digestives. Les effets indésirables étaient généralement réversibles, à l'exception des pathologies endocriniennes qui nécessitaient une prise en charge au long terme. Les traitements utilisés étaient des immunosuppresseurs, majoritairement les corticoïdes.

## 3.2. Données médico économiques

### 3.2.1. Sélection des articles

La recherche des données de la littérature s'est terminée le 18 mai 2022. La recherche n'était pas limitée dans le temps, elle s'est limitée à la base de données Pubmed®.

### 3.2.2. Présentation des résultats

Au total, 4 études se sont intéressées à la question médico-économique de la double immunothérapie nivolumab/ipilimumab dans le mélanome ; six présentent une modélisation sur le nivolumab en dose/poids et sept sur le pembrolizumab en dose/poids. Quatre articles parlent du pembrolizumab et/ou du nivolumab en dose fixe.

Le choix du modèle utilisé est variable : 11 études ont opté pour la survie partitionnée et sept pour le modèle de Markov.

Les études s'intéressent à différents modèles de santé en Europe (France, Allemagne, Angleterre...) sur le continent Américain (États-Unis, Canada, Argentine, Colombie), en Australie, ou sur le continent Asiatique (Hong Kong, Japon, Chine).

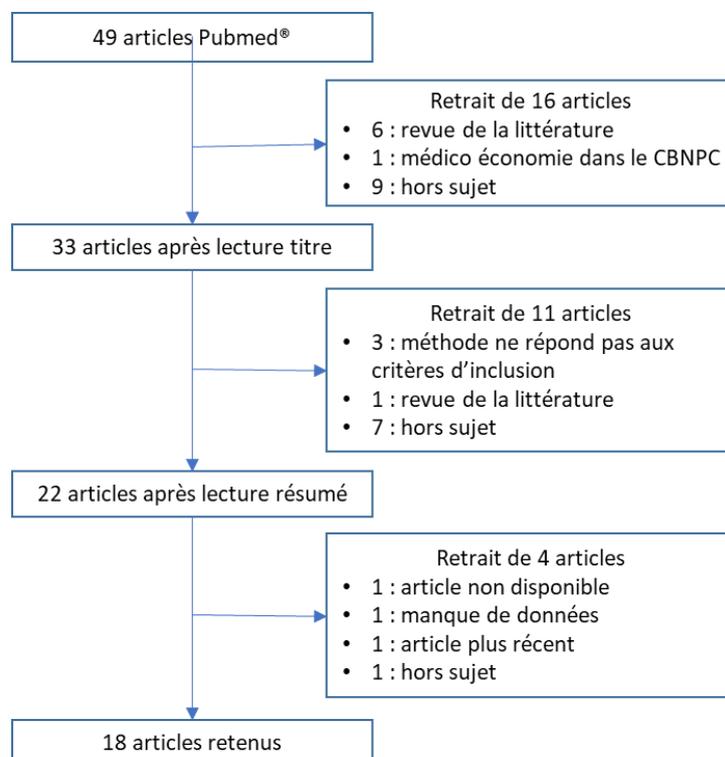


Figure 12. Sélection des articles des études médico-économiques sur l'utilisation des anti-PD1 dans le mélanome cutané.

### Nivolumab ipilimumab

Quatre études médico-économiques se sont intéressées à l'utilisation de la double immunothérapie dans le mélanome cutané. Les études japonaise, états-unienne et canadienne ont pris le nivolumab en monothérapie en comparateur, seul l'étude anglaise a pris comme comparateur l'ipilimumab.

Tableau XIX. Études médico-économiques de l'utilisation du nivolumab dose/poids en association à l'ipilimumab dans le mélanome.

AUTEUR	ANNEE	PAYS	METHODOLOGIE	COMPARAISON	COUTS	QALY	ICER	WTP
<b>PALY(81)</b>	2020	Japon	<i>Mélanome avancé</i> <u>Modèle</u> : survie partitionnée <u>Perspective</u> : payeur <u>Horizon temporel</u> : 30 ans	nivo 3 mg/kg Ipi 1 mg/kg Q3W Vs. Nivo 3mg/Kg Q2W	nivo ipi : ¥19 664 847 nivo : ¥18 501 011	nivo ipi : 7,7 nivo : 6,2	¥778 000/ QALY	¥7 500 000/ QALY
<b>OH(82)</b>	2017	États-Unis	<i>Mélanome stade III ou IV</i> <u>Modèle</u> : Markov <u>Perspective</u> : société états-uniennes <u>Horizon temporel</u> : 14,5 ans	nivo 3 mg/Kg Ipi 1 mg/kg Q3W puis maintenance nivo Vs Nivo 3mg/Kg Q2W	nivo ipi : 228 352\$ nivo : 169 320\$	nivo ipi : 4,37 nivo : 4,24	454 092\$/ QALY	100 000\$/ QALY
<b>GIBSON(83)</b>	2020	Angleterre	<i>Mélanome avancé</i> <u>Modèle</u> : survie partitionnée <u>Perspective</u> : Système de santé public et privé <u>Horizon temporel</u> : 40 ans	nivo 3 mg/kg Ipi 1 mg/kg Q3W Vs Ipi 3mg/Kg Q3W	nivo ipi : 114 402\$ ipi : 88 724\$	nivo Ipi : 5,72 ipi : 2,76	25 678 \$ / QALY	20 000\$ / QALY
<b>QUON(84)</b>	2019	Canada	<i>Mélanome stade III ou IV non résecable</i> <u>Modèle</u> : survie partitionnée <u>Perspective</u> : système de santé public <u>Horizon temporel</u> : 20 ans	nivo 1 mg/kg Ipi 3mg/kg Q3W puis maintenance nivo Vs Nivo 3mg/kg Q2W	nivo ipi : 289 085\$CAN nivo : 262 271\$CAN	nivo ipi : 4,05 nivo : 3,48	47 119 \$CAN /QALY	100 000 \$CAN / QALY

\$CAN : dollars canadiens ; Ipi : ipilimumab ; Nivo : nivolumab ; Q2W : toutes les 2 semaines ; Q3W : toutes les 3 semaines ; trAE : effets indésirables liés au traitement ; WTP : volonté à payer

L'étude Clinique CheckMate 067 a servi de base pour la modélisation de ces études. L'équipe de *Quon* a utilisé les données à 28 mois, et les études de *Paly* et *Gibson* ont utilisé les données à 48 mois. A 28 mois la médiane de survie globale n'était pas atteinte, cela augmente l'incertitude initiale autour du modèle de *Quon et al* (validation du modèle *in fine* par test paramétrique supplémentaire externe). L'étude anglaise est la seule à utiliser l'ipilimumab comme comparateur. Les autres études ont utilisé le nivolumab.

Toutes les études ont modélisé l'évolution de la maladie en 3 stades. *Gibson et al* se sont intéressés en plus à un modèle décrivant la maladie en 5 stades. La finalité est la même quel que soit le nombre d'étape dans le modèle. Finalement, les études de *Paly* et de *Quon* montrent une combinaison coût-efficace et les deux autres études rapportent une combinaison non coût-efficace.

#### *Nivolumab en dose/poids*

Six études se sont intéressées à l'utilisation du nivolumab en monothérapie. Le choix du comparateur varie en fonction des études, on retrouve l'interféron, l'ipilimumab, la dacarbazine, la thérapie ciblée dabrafénib tramétinib et la simple observation.

Tableau XX. Étude médico économique de l'utilisation du nivolumab dose/poids en monothérapie dans le mélanome.

AUTEUR	ANNEE	PAYS	METHODOLOGIE	COMPARAISON	COUTS	QALY	ICER	WTP
<b>BREGMAN (85)</b>	2020	France	<i>Mélanome métastatique ou avec atteinte ganglionnaire après résection</i> <u>Modèle</u> : Survie partitionnée société française <u>Perspective</u> : <u>Horizon temporel</u> : 20 ans	nivolumab 3 mg/kg Q2W Vs faible dose d'interféron	nivo : 139 841€ INF : 91 672€	nivo : 7,68 INF : 6,41	37 886€ / QALY	52 000€ / QALY
<b>BOHENSKI (86)</b>	2016	Australie	<i>Mélanome avancé</i> <u>Modèle</u> : Markov <u>Perspective</u> : Système de santé public <u>Horizon temporel</u> : 10 ans	nivolumab 3 mg/kg Q2W Vs ipilimumab 3mg/kg Q3W	nivo : 178 612\$ ipi : 138 987\$	nivo : 2,5 ipi : 1,2	30 475\$/ QALY	35 000\$/ QALY

Suite du tableau XX

AUTEUR	ANNEE	PAYS	METHODOLOGIE	COMPARAISON	COUTS	QALY	ICER	WTP
<b>MENG (87)</b>	2018	Angleterre	<i>Mélanome avancé BRAF sauvage</i> <u>Modèle</u> : Markov <u>Perspective</u> : Système de santé anglais <u>Horizon temporel</u> : à vie (40 ans)	nivolumab 3 mg/kg Q2W Vs dacarbazine 1000mg/m <sup>2</sup> Q3W	nivo : 97 898€ dacar : 25 228€	nivo : 4,31 dacar : 1,23	24 483€/QALY	50000€/QALY
<b>MENG (87)</b>	2018	Angleterre	<i>Mélanome avancé BRAF muté</i> <u>Modèle</u> : Markov <u>Perspective</u> : Système de santé anglais <u>Horizon temporel</u> : à vie (40 ans)	nivolumab 3 mg/kg Q2W Vs ipilimumab 3mg/kg Q3W	nivo : 88 228€ ipi : 56 621€	nivo : 4,27 ipi : 2,44	17 362€/QALY	50000€/QALY
<b>GIL ROJAS (88)</b>	2021	Colombie	<i>Mélanome non résecable ou métastatique</i> <u>Modèle</u> : Survie paritionnée <u>Perspective</u> : tiers payant <u>Horizon temporel</u> : à vie (22 ans)	dabra 75mg/12h trame 2mg Vs nivolumab 3 mg/kg Q2W	Dabra/trame : 747 213 071 Pesos Col nivo : 151 956 156 Pesos Col	Dabra/trame : 2,43 Nivo : 2,17	2289685274 Pesos/QALY	3GDP (\$56 484 300) Col\$/ QALY
<b>PIKE (89)</b>	2017	Norvège	<i>Mélanome métastatique ou non résecable</i> <u>Modèle</u> : Markov <u>Perspective</u> : payeur <u>Horizon temporel</u> : 10 ans	nivolumab 3 mg/kg Q2W Vs dacarbazine 200 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5 jours Q3W	nivo : 118 792€ dacar : 17 995€	nivo : 1,7 dacar : 0,88	122 924€/QALY	55 850€/QALY

Fin du tableau XX

AUTEUR	ANNEE	PAYS	METHODOLOGIE	COMPARAISON	COUTS	QALY	ICER	WTP	
WAHLER (90)	2022	Allemagne	Mélanome réséqué de stade III						
			<u>Modèle :</u>	survie	nivolumab	nivo : 118 100€	nivo : 9,8	29 970€	NR
			partitionnée		3 mg/kg Q2W	Observ : 69 000€	Observ : 8,1	/QALY	
			<u>Perspective :</u>	assurance	Vs observation				
maladie allemande									
			<u>Horizon temporel :</u> à vie						

*Dabra trame : dabrafénib tramétinib ; Ipi : ipilimumab ; Nivo : nivolumab ; Q2W : toutes les 2 semaines ; Q3W : toutes les 3 semaines ; trAE : effets indésirables liés au traitement ; WTP : volonté à payer*

L'étude française s'est basée sur les données de l'étude CheckMate 238. De la même façon que l'équipe de Quon dans le tableau XVII, les données de l'étude CheckMate n'avaient pas suffisamment de recul pour permettre une modélisation directe. Il a fallu réaliser une validation externe du modèle. Le nivolumab s'est avéré rentable dans 59% des cas dans la modélisation australienne, et dans plus de 90% des cas pour les études anglaises. L'étude anglaise s'est basée sur les données de CheckMate 066 et les données à six ans de CheckMate 003 pour sa modélisation. La valeur de 50 000€ est le seuil communément admis pour les traitements de fin de vie selon le NICE. L'étude colombienne s'est aussi intéressée à la comparaison de l'association dabrafénib/tramétinib à l'association nivolumab/ipilimumab.

L'étude norvégienne s'est intéressée à la comparaison de plusieurs médicaments (thérapie ciblée et immunothérapie) par rapport à la dacarbazine. La meilleure efficacité de ces traitements n'est plus à démontrer. En revanche d'un point de vue de l'efficacité, il faudrait une réduction des coûts de 63% à 84% selon le médicament pour atteindre un niveau « coût/efficace » par rapport à la dacarbazine selon le modèle norvégien (seuil de volonté à payer de 55 850€). Les études anglaises, australienne et française rapportent une évaluation coût-efficace. Concernant l'étude colombienne, la comparaison médico-économique est en défaveur de la combinaison de thérapies ciblées. L'étude allemande ne donne pas de seuil de référence, on ne peut pas statuer sur l'efficacité du nivolumab en monothérapie.

*Pembrolizumab en dose/poids*

Sept études médico-économiques s'intéressent à l'utilisation du pembrolizumab dans le mélanome cutané. Le bras comparateur varie selon les études, il y a la dacarbazine, l'ipilimumab, une association de chimiothérapie paclitaxel/carboplatine, une association de thérapie ciblée dabrafénib tramétinib et une bi-immunothérapie : ipilimumab/nivolumab.

Tableau XXI. Étude médico-économique de l'utilisation du pembrolizumab dose/poids en monothérapie dans le mélanome.

AUTEUR	ANNEE	PAYS	METHODOLOGIE	COMPARAISON	COUTS	QALY	ICER	WTP
<b>LOONG (91)</b>	2020	Hong Kong	<i>Mélanome avancé naïf de l'ipilimumab</i> <u>Modèle</u> : survie partitionnée <u>Perspective</u> : payeur <u>Horizon temporel</u> : 30 ans	pembrolizumab 2 mg/kg Q3W Vs Dacarbazine 1000 mg/m <sup>2</sup> Q3W	pembro : 140 612\$ dacar : 47 124\$	pembro : 4,28 dacar : 1,64	35 993\$/ QALY	100 000\$/ QALY
<b>WANG (92)</b>	2017	États-Unis	<i>Mélanome non résécable ou métastatique</i> <u>Modèle</u> : survie partitionnée <u>Perspective</u> : US health system perspective <u>Horizon temporel</u> : 20 ans	pembrolizumab 2 mg/kg Q3W Vs ipilimumab 3 mg/kg Q3W	pembro : 303 505\$ ipi : 239 826\$	pembro : 3,45 ipi : 2,67	81 091 \$/QALY	100 000\$/ QALY
<b>MIGUEL (93)</b>	2017	Portugal	<i>Mélanome non résécable ou métastatique</i> <u>Modèle</u> : survie partitionnée <u>Perspective</u> : service de santé public portugais <u>Horizon temporel</u> : à vie (40 ans)	pembrolizumab 10 mg/kg Q2W ou Q3W Vs Ipilimumab 3 mg/kg Q3W	pembro : 156 268€ ipi : 110 034€	pembro : 3,31 ipi : 2,33	47 221 €/ QALY	50 000€ / QALY
<b>TANG (94)</b>	2022	Chine	<i>Mélanome non résécable ou métastatique</i> <u>Modèle</u> : survie partitionnée <u>Perspective</u> : système de santé public <u>Horizon temporel</u> : 20 ans	pembrolizumab 10 mg/kg Q3W Vs carbo pacli	pembro ¥458 641 pacli carbo ¥86 325	pembro : 3,41 pacli carbo : 1,16	165 865¥/ QALY	193 932¥/ QALY

Suite du tableau XXI

AUTEUR	ANNEE	PAYS	METHODOLOGIE	COMPARAISON	COUTS	QALY	ICER	WTP
<b>GIL ROJAS (88)</b>	2021	Colombie	Mélanome non résecable ou métastatique <u>Modèle</u> : Survie partitionnée <u>Perspective</u> : tiers payant <u>Horizon temporel</u> : à vie (22 ans)	dabra 75mg/12h trame 2mg Vs pembrolizumab 10 mg/kg Q3W	dabra Trame : 747 213 071 Pesos Col pembro : 140 604 100 Pesos Col	dabra trame : 2,43 pembro : 2,16	2 260 989 060 Pesos/QALY	3GDP (\$56 484 300) Col\$/ QALY
<b>PIKE (89)</b>	2017	Norvège	Mélanome métastatique ou non résecable <u>Modèle</u> : markov <u>Perspective</u> : payeur <u>Horizon temporel</u> : 10 ans	Pembrolizumab 2 mg/kg Q3W Vs Dacarbazine 200 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5 jours Q3W	pembro : 121 325€ dacar : 17 995€	pembro : 1,68 dacar : 0,88	129 162€ /QALY	55 850€ /QALY
<b>QUON (84)</b>	2019	Canada	Mélanome stade III ou IV non résecable <u>Modèle</u> : survie partitionnée <u>Perspective</u> : système de santé public <u>Horizon temporel</u> : 20 ans	nivo 1 mg/kg ipi 3 mg/kg Q3W puis maintenance nivo Vs pembro 2mg/kg Q3W	nivo Ipi : 289 085 \$CAN pembro : 154 317 \$CAN	nivo ipi : 4,05 pembro : 2,47	65 899 \$CAN /QALY	100 000 \$CAN / QALY

Carbo : carboplatine ; Pacli : paclitaxel ; Pembro : pembrolizumab ; Q3W : toutes les 3 semaines ; trAE : effets indésirables liés au traitement ; WTP : volonté à payer

Dans l'étude de Loong, du fait de la perspective retenue (payeur), seuls les coûts médicaux directs sont intégrés dans l'analyse, les coûts tels que la perte de productivité pour la société de Hong-Kong, le déplacement en ambulance ne sont pas intégrés à l'analyse. Ces études se sont principalement basées sur les données des analyses intermédiaires de l'étude Keynote 006 avec plus ou moins de recul. Pour rappel, c'est une étude qui s'intéressait à une posologie hors AMM du pembrolizumab à 10 mg/kg (risque de majoration de l'ICER). Selon l'étude chinoise, le pembrolizumab est coût-efficace dans 90% des simulations par rapport à la chimiothérapie par paclitaxel-carboplatine.

*Pembrolizumab en dose fixe*

Trois études s'intéressent à la médico-économie du pembrolizumab en dose fixe dans le mélanome cutané, elles ont toutes les trois pris l'observation en comparateur.

Tableau XXII. Étude médico économique de l'utilisation du pembrolizumab dose fixe en monothérapie dans le mélanome.

AUTEUR	ANNEE	PAYS	METHODOLOGIE	COMPARAISON	COUTS	QALY	ICER	WTP
<b>BENSIMON (95)</b>	2020	États Unis	<i>Mélanome de stade III après résection</i> <u>Modèle</u> : Markov <u>Perspective</u> : Système de santé états-unien <u>Horizon temporel</u> : à vie	Pembro 200mg Q3W Vs Observ	Pembro : 511 290\$ Observ : 461 422\$	Pembro : 9,24 Observ : 5,95	15 155\$/QALY	100 000\$/QALY
<b>WURCEL (96)</b>	2021	Argentine	<i>Mélanome réséqué avec atteinte ganglionnaire</i> <u>Modèle</u> : Markov <u>Perspective</u> : système de santé public <u>Horizon temporel</u> : à vie (46 ans)	Pembro 200mg Q3W Vs Observ	Pembro : 176 174\$ Observ : 166 034\$	Pembro : 8,78 Observ : 5,83	3 428\$/QALY	29 935\$/QALY
<b>MULDER (97)</b>	2021	Europe	<i>Mélanome de stade III réséqué</i> <u>Modèle</u> : Markov <u>Perspective</u> : société <u>Horizon temporelle</u> : 15 ans	Pembro 200mg Q3W Vs Observ	Pembro : 168 826€ Observ : 126 096€	Pembro : 7,43 Observ : 5,41	21 153€ /QALY	50 000€/QALY aux pays bas

*Pembro : pembrolizumab ; Q3W : toutes les 3 semaines ; trAE : effets indésirables liés au traitement ; WTP : volonté à payer*

Les trois études se sont basées sur les données de l'essai Keynote 054. L'étude de *Bensimon et al* avait également fait des comparaisons entre le pembrolizumab et d'autres thérapeutiques (ipilimumab, dabrafénib/tramétinib). Elle rapporte une valeur coût-efficacité toujours en faveur du

pembrolizumab. Dans l'étude argentine, le pembrolizumab s'est avéré « coût/efficace » dans 83,5% des scénarios, elle s'est intéressée uniquement aux coûts médicaux directs.

Les 3 études présentées rapportent une balance coût efficacité en faveur du pembrolizumab dose fixe par rapport à l'observation.

### *Les anti-PD1*

L'étude de *Koelblinger* est la seule à s'intéresser à l'utilisation du nivolumab et du pembrolizumab en dose fixe. Les données mélangent les informations du nivolumab et du pembrolizumab, mais en global, les traitements à base d'anti-PD1 semblent plus coût-efficaces par rapport à une simple observation.

*Tableau XXIII. Étude médico économique des anti-PD1 dans le mélanome réséqué*

AUTEUR	ANNEE	PAYS	METHODOLOGIE	COMPARAISON	COUTS	QALY	ICER	WTP
<b>KOELBLINGER (98)</b>	2021	Autriche	<i>Mélanome réséqué</i>	Anti-PD1				
			<u>Modèle</u> : Survie partitionnée	Vs	Anti-PD1 : 142 413€	Anti-PD1 : 10,42	13 330€	14 000€
			<u>Perspective</u> : système de santé	<i>observation</i>	Observ : 127 676€	Observ : 9,31	/QALY	/QALY
			<u>Horizon temporel</u> : 39 ans					

*Anti-PD1 : pembrolizumab 200 mg Q3W et nivolumab 480 mg Q4W ; Observ : Observation*



## 4. Discussion

### Choix de la dose

Cette revue narrative de la littérature rapporte des données d'utilisation du nivolumab et du pembrolizumab dans la prise en charge du mélanome cutané métastatique.

Les études qui s'intéressent à l'utilisation de la combinaison nivolumab/ipilimumab rapportent une médiane de survie globale plus importante que les études en monothérapie. Les études en vie réelle rapportent le plus souvent des données d'efficacité plus faibles que dans les essais cliniques. Cela peut s'expliquer en partie par le choix de la population de l'étude. Les patients participant aux essais cliniques sont soigneusement sélectionnés par les critères d'inclusion et d'exclusion, les patients instables sont rarement intégrés dans les analyses. En vie réelle, l'accès au traitement est moins sélectif ; ainsi, des patients avec métastases cérébrales, ou des scores ECOG plus importants peuvent être intégrés à l'analyse. Ils pourraient avoir tendance à tirer les résultats vers le bas.

Concernant l'utilisation de l'immunothérapie en dose/poids, seul un essai clinique sur le pembrolizumab est sorti dans notre analyse. Sa médiane de survie globale n'est pas encore atteinte, il faut attendre la suite des résultats. Le poids des patients de l'étude Relativity n'est pas renseigné dans l'article.

L'AMM initiale de ces médicaments (nivolumab, pembrolizumab) est en dose/poids, l'utilisation de la dose fixe est arrivée plus tardivement. Ce changement de posologie fait suite aux travaux de l'équipe de Zhao. Ils ont montré l'équivalence pharmacocinétique entre une dose poids de 3 mg/kg de nivolumab toutes les deux semaines et 240 mg toutes les deux semaines (99), puis avec une dose mensuelle de 480 mg (100).

Le questionnement autour du choix de la dose des immunothérapies est à l'origine de notre travail. Cette interrogation fait suite à certaines études sur le nivolumab réalisées après sa commercialisation. D'autres questions peuvent se poser depuis le commencement de la recherche clinique.

Classiquement le développement des médicaments anticancéreux chez l'Homme se déroule en trois phases :

- Choix de la dose déterminée lors de la phase I par la méthode d'escalade des doses chez un petit nombre de sujets malades, c'est la première administration chez l'Homme,
- Confirmation de la dose retenue chez une petite cohorte de patients en phase II,
- Comparaison au « *gold standard* » à grande échelle lors de la phase III.

Ce processus de développement des médicaments répond aux exigences du développement de principes actifs standards qui répondraient à l'hypothèse d'une relation linéaire et proportionnelle entre la dose, l'efficacité et la toxicité.

L'immunothérapie ne semble pas montrer de relation dose/efficacité et provoque des toxicités retardées qui compliquent le choix des doses lors des différentes phases des essais cliniques (101,102).

L'étude de *Zhao et al* s'est intéressée à une cohorte de patient fictive de poids moyen de 80kg. La question des poids extrêmes se pose, notamment avec l'incidence de l'obésité ou la présence de sarcopénie chez des patients atteints de pathologie à un stade avancé. Ne risque-t-on pas de voir un excès de toxicité chez les patients de petit poids et à l'inverse une perte d'efficacité pour les patients en surpoids ?

Une fois encore, l'absence de relation dose/efficacité et dose/toxicité complexifie l'analyse.

Ainsi, le changement de paradigme de la dose/poids à la dose fixe s'est réalisé uniquement sur des considérations pharmacocinétiques. Il y a encore peu de données d'essais cliniques ou de vie réelle sur l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires en dose fixe. En effet, sur la période de la recherche bibliographique, aucune étude comparant directement l'utilisation de l'immunothérapie en dose/poids *versus* la dose fixe n'a été retrouvée.

Si la question de la dose fixe unique fait encore débat, peut-on imaginer réaliser du « *dose banding* » en immunothérapie comme cela se fait déjà pour certains médicaments de chimiothérapie ? Au Canada, certains chercheurs proposent l'utilisation d'une dose/poids de nivolumab 6 mg/kg tous les mois pour les patients de moins de 80kg et une dose fixe de 480mg pour les patients de plus 80kg ou plus (103). Des études complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir décider d'une conduite à appliquer en pratique courante.

## Toxicité

Si l'arrivée de l'immunothérapie sur le marché a amélioré la prise en charge de nombreux cancers, on a vu apparaître dans un même temps des effets indésirables d'un genre nouveau : les effets indésirables liés au système immunitaire (imAE). De par leur mécanisme d'apparition, ces imAE sont typiques des immunothérapies ; pour autant le profil de toxicité varie entre les différentes familles d'immunothérapie, notamment entre les anti-CTLA-4 et les anti-PD1.

Les patients soignés par anti-CTLA-4 sont plus sujets aux colites tandis que ceux soignés par anti-PD1 aux dysthyroïdies et hépatites. Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont les toxicités cutanées, hépatiques, gastro-intestinales, endocriniennes, la fatigue. La plupart du temps se sont des événements indésirables de faibles grades selon la classification CTC-AE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Ces informations sont en rapport avec les résultats des essais cliniques et des études en vie réelle présentés dans ce travail.

Certaines toxicités sont moins fréquentes, mais peuvent être mortelles. C'est le cas des toxicités cardiaques. En effet on estime que près de 40% des myocardites sont mortelles(104) . Cette toxicité a d'ailleurs entraîné le décès d'un patient de l'étude CheckMate 067. Les toxicités musculaires sont également moins fréquentes sous immunothérapie, mais elles peuvent également être fatales, un patient de l'étude Keynote 054 est décédé d'une myosite. Concernant les effets indésirables, les pneumonies semblent plus souvent rapportées dans les études en vie réelle comparativement aux essais cliniques.

L'ipilimumab entraîne plus d'effets indésirables que le nivolumab ou le pembrolizumab en monothérapie. La double combinaison d'immunothérapie est plus sujette aux effets indésirables que la monothérapie. L'étude CheckMate 067 est le parfait exemple de cette hiérarchisation de risque de survenue d'AE selon le type d'immunothérapie. Pour reprendre l'exemple des événements cutanés, 60% des patients sous nivolumab et ipilimumab ont fait une réaction cutanée, contre 40% pour les monothérapies par nivolumab ou pembrolizumab. C'était dans la majorité des cas, des grades  $\leq 2$ . Les grades 3/4 représentaient moins de 10% des événements (105).

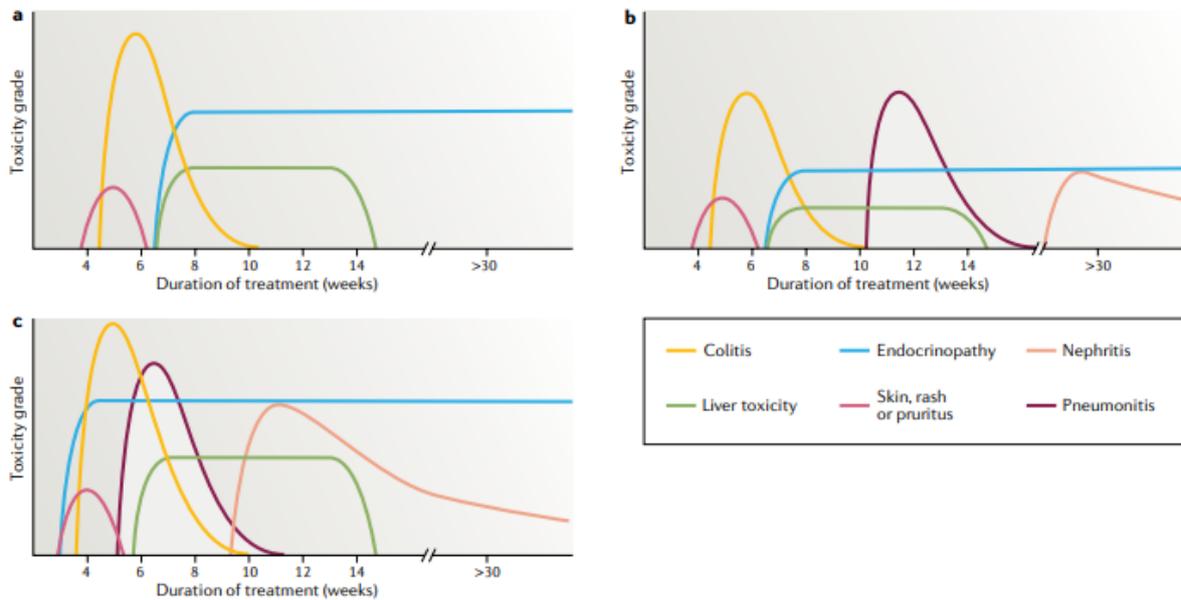


Figure 13. Profil d'apparition des évènements indésirables selon le type d'immunothérapie : patients sous ipilimumab (figure a), patients sous anti-PD1 (figure b) et patients sous combinaison ipilimumab + anti-PD1 (figure c) (106).

Qu'en est-il de la relation toxicité-efficacité des immunothérapies ? Les données sont variables selon la nature de l'effet indésirable et le cancer impliqué. Dans le cas du mélanome, la présence de vitiligo serait en faveur d'une meilleure réponse au traitement. Selon l'étude de *Hua et al*, le taux de réponse objective est significativement plus important chez les patients présentant un vitiligo que chez les patients sans vitiligo (71% vs. 28% ;  $p = 0,002$ )(107). Concernant les dermatoses bulleuses, les quelques données disponibles rapportent que cet imAE n'est pas corrélé à une bonne réponse. Des études de plus grande robustesse sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse(108).

La survenue d'événements indésirables chez des patients sous immunothérapie semblent en lien avec une meilleure réponse en termes de survie globale et de survie sans progression (109).

Dans le cas du mélanome cutané, un dermatologue serait plus à même de déclarer les toxicités cutanées par rapport à une autre spécialisation médicale, cela peut donc entraîner un biais de déclaration selon le médecin déclarant.

## Médico-économie

En plus des questions centrales d'efficacité et de tolérance, il est important d'avoir une notion du coût économique de ces nouveaux traitements.

En France, le prix des médicaments est fixé à la suite de négociations entre le CEPS (comité économique des produits de santé) et les industriels. Ces négociations sont encadrées par « l'accord cadre » défini par le CEPS et le LEEM (syndicat des entreprises du médicament) (110). Historiquement le prix du médicament était basé principalement sur la valeur clinique ajoutée, le prix du comparateur et le volume des ventes (fonction de la population cible). Le développement de médicaments innovants de plus en plus onéreux menace le budget du système de santé français. L'innovation thérapeutique demande un investissement financier important pour les industriels, qui répercutent ce coût sur le prix final du médicament. Les industriels revendiquent des prix d'autant plus élevés que leur recherche a été coûteuse.

En 2012, la loi de financement de la sécurité sociale ajoute l'évaluation médico-économique (EME) dans les négociations pour la fixation du prix des médicaments ayant un impact significatif sur le budget des dépenses de l'assurance maladie (111). L'EME est un outil d'aide à la décision pour déterminer la stratégie la plus efficiente d'un point de vue sociétal dans l'allocation des ressources disponibles et limitées du système de santé français.

La commission d'évaluation économique et de la santé publique (CEESP) est une commission de la Haute Autorité de Santé (HAS) chargée d'évaluer la qualité des EME fournies par les industriels. C'est cette commission qui émet les avis d'efficacité sur lesquels se base le CEPS (110).

L'EME permet la comparaison de deux stratégies de santé tant d'un point de vue efficacité que coût. Elle exprime le résultat en ratio différentiel coût/résultat (RDCR). Ce ratio exprime le coût d'une année de vie gagnée en bonne santé grâce au médicament innovant par rapport au comparateur. Cette valeur doit pouvoir être analysée en regard d'une valeur seuil. Mais comment définir le coût d'une année de vie en bonne santé ? Seuls l'Angleterre et le Pays de Galles ont clairement une valeur seuil de volonté à payer : le NICE définit le RDCR par un intervalle compris entre £20 000 et £30 000 par QALY (111).

Certaines études proposent des valeurs seuils de volonté à payer en fonction du produit intérieur brut (PIB) du pays. Généralement, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande entre 1 et 3 fois le produit intérieur brut du pays (PIB) (112).

Finalement dans les études médico-économiques que nous avons présentées, trois études rapportent une immunothérapie non efficiente. Parmi les limites de notre analyse, on retrouve la multiplicité des points de vue et des comparateurs utilisés.

Par définition les EME qui utilisent des modèles de Markov ou de survie partitionnée ne sont pas comparables entre elles (distribution des valeurs qui ne suit pas une loi normale). De plus notre recherche ne s'est pas limitée à un territoire géographique donné, il y a donc des systèmes de santé très différents. Les études ne sont pas comparables entre elles. L'EME est fortement influencée par le choix de ses paramètres. Par exemple,

- Les études qui se basent du point de vue de l'assurance maladie ne tiennent pas compte des systèmes de santé privés dans l'intégration des coûts,
- Le choix de l'horizon temporel est déterminant, il conditionne le RDCR final.

Quel que soit le type d'étude, le choix du comparateur est déterminant. Il doit être cohérent avec les pratiques cliniques. Ainsi, on peut s'interroger sur le choix du comparateur de l'étude française. Aujourd'hui, quelle est la place de l'interféron dans la prise en charge du mélanome réséqué de stade III ou IV ?

Une autre des difficultés de l'analyse médico-économique est de définir le temps d'utilisation de l'immunothérapie : 1 an ? 2 ans ? Jusqu'à progression ? Le coût de la thérapie est largement influencé par cette donnée. Si dans la plupart des études, les auteurs choisissent une durée maximale de traitement de un an (e.g. *Bensimon et al (95)*, *Oh et al (82)*) ou 2 deux ans (*Quon et al (84)* ou *Loong et al (91)*), en vie réelle, il est courant de voir l'immunothérapie se poursuivre, au-delà de cette période. Ce qui peut remettre en cause l'efficacité de la thérapeutique.

Devant le coût des traitements vaut-il mieux sélectionner les patients éligibles à l'immunothérapie ? Mais sur quel critère ? La littérature est riche à ce sujet, plusieurs

biomarqueurs sont étudiés, notamment la charge mutationnelle (113). Aujourd'hui aucun ne semble faire l'unanimité.

Le taux de mutation (TMB) et l'expression du PD1 reviennent régulièrement en tant que biomarqueur potentiel. Une tumeur avec un taux de mutation élevée répondrait mieux à l'immunothérapie qu'une tumeur faiblement mutée (114).

L'expression du PD1 est un biomarqueur dynamique, il évolue en même temps que la tumeur, ainsi la tumeur initiale et les métastases peuvent avoir un profil PD-L1 différent. Aujourd'hui la détermination du statut PD1 PD-L1 se fait sur biopsie. C'est un autre biais de ce biomarqueur, en effet le statut PD-L1 n'est pas homogène. Il faut rester prudent sur ce biomarqueur, car sa valeur varie si son expression est intrinsèque à la tumeur ou selon la réponse à une infiltration lymphocytaire de la tumeur.



## 5. Conclusion

L'immunothérapie est considérée aujourd'hui comme un des piliers de la prise en charge anticancéreuse, au même titre que la chimiothérapie ou l'hormonothérapie. Son mécanisme d'action innovant, en renforçant le système immunitaire des patients, a permis de changer le pronostic de certains cancers, notamment le mélanome cutané métastatique ou le cancer bronchique non à petites cellules métastatique.

Aujourd'hui, les études cherchent à optimiser son efficacité par le biais de combinaison chimiothérapie/immunothérapie, ou par la recherche de la dose la plus adaptée. Comme nous l'avons montré, il n'existe pas ou peu de données ayant comparé les stratégies de prescription en fonction du poids corporel des patients ou une dose standardisée pour le traitement du mélanome métastatique.

Dans l'idée de la recherche de la meilleure dose, il serait intéressant de réaliser des études cliniques comparant ces stratégies de traitement.



## 6. Références

1. La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 - Stratégie de lutte contre les cancers en France [En ligne]. [cité 27 févr 2022]. Disponible < <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/La-strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030> >
2. Panorama des cancers en France - Edition 2022 [En ligne]. [cité 27 févr 2022]. Disponible < <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2022> >
3. Epidémiologie des cancers cutanés [En ligne]. [cité 6 févr 2022]. Disponible < <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie> >
4. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Mélanome de la peau [En ligne]. [cité 6 févr 2022]. Disponible < <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-melanome-de-la-peau> >
5. Facteurs de risque - Mélanome de la peau [En ligne]. [cité 3 mars 2022]. Disponible < <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Facteurs-de-risque> >
6. Soura E, Eliades P, Shannon K, Stratigos A, Tsao H. Hereditary Melanoma: Update on Syndromes and Management - Genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *J Am Acad Dermatol*. mars 2016;74(3):395-407.
7. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther*. 1 août 2019;20(11):1366-79.
8. Mélanome cutané | Cancer et environnement [En ligne]. [cité 6 févr 2022]. Disponible < <https://www.cancer-environnement.fr/340-Melanome-cutane.ce.aspx> >
9. Facteurs de risque du mélanome [En ligne]. Société canadienne du cancer. [cité 7 févr 2022]. Disponible < <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/skin-melanoma/risks> >
10. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S jaw, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol*. 20 déc 2009;27(36):6199-206.
11. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KSM. A Brief History of Melanoma: From Mummies to Mutations. *Melanoma Res*. avr 2012;22(2):114-22.

12. Yang AS, Chapman PB. The History and Future of Chemotherapy for Melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* juin 2009;23(3):583-x.
13. Lee C, Collichio F, Ollila D, Moschos S. Historical review of melanoma treatment and outcomes. *Clin Dermatol.* 1 mars 2013;31(2):141-7.
14. Guillot B, Dalac S, Denis MG, Dupuy A, Emile JF, De La Fouchardière A, et al. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stades I à III. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 1 oct 2016;143(10):629-52.
15. Orion C, Dinulescu M, Dalac-Rat S, Giacchero D, Jouary T, Lebbé C, et al. Prise en charge du mélanome au stade ganglionnaire : enquête nationale française sur les pratiques actuelles et envisagées. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 1 déc 2018;145(12, Supplement):S320.
16. Fridman WH. Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ? *Bull Cancer (Paris).* 1 nov 2016;103:S122-6.
17. Smith FO, Downey SG, Klapper JA, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, et al. Treatment of Metastatic Melanoma Using Interleukin-2 Alone or in Conjunction with Vaccines. *Clin Cancer Res.* 2 sept 2008;14(17):5610-8.
18. Flaherty KT. BRAF inhibitors and melanoma. *Cancer J Sudbury Mass.* déc 2011;17(6):505-11.
19. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 12 juill 2012;367(2):107-14.
20. Hauschild A, Ascierto PA, Schadendorf D, Grob JJ, Ribas A, Kiecker F, et al. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib monotherapy: Analysis from phase 2 and 3 clinical trials. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* janv 2020;125:114-20.
21. Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A, Hogg D, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 oct 2017;28(10):2581-7.
22. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 15 août 2019;381(7):626-36.
23. Kozar I, Margue C; Rothengatter S; Haan C; Kreis S; Many ways to resistance\_ How melanoma cells evade targeted therapies ; *Reviews on Cancer.* 15 février 2019; 1871 : 313 - 322

24. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 28 juill 2012;380(9839):358-65.
25. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. *N Engl J Med*. 22 janv 2015;372(4):320-30.
26. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. mars 2011;144(5):646-74.
27. Badovinac K. Comprendre le cancer : caractéristiques distinctives du cancer. :5.
28. Hoption Cann SA, van Netten JP, van Netten C. Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future. *Postgrad Med J*. déc 2003;79(938):672-80.
29. Coley W. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas : with a report of ten original cases ; *The American Journal of the medical sciences*; 5 mai 1893; 105 : 487 - 511.
30. Teillaud JL; Coley WB. William B. Coley, le chirurgien immunothérapeute des tumeurs. [en ligne] [Cité 6 avril 2022] disponible < <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/23618.pdf> > .
31. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting. *Immunity*. 1 août 2004;21(2):137-48.
32. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 19 mars 2010;140(6):883-99.
33. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Front Oncol*. 28 mars 2018;8:86.
34. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 23 déc 2004;351(26):2715-29.
35. Spranger S, Spaapen RM, Zha Y, Williams J, Meng Y, Ha TT, et al. Up-Regulation of PD-L1, IDO, and Tregs in the Melanoma Tumor Microenvironment Is Driven by CD8+ T Cells. *Sci Transl Med*. 28 août 2013;5(200):200ra116.
36. Immunothérapie anti-cancéreuse [En ligne]. [cité 13 févr 2022]. Disponible < <https://www.chu-lyon.fr/immunotherapie-anti-cancereuse> >
37. Fiche info - ROFERON-A 3 millions d'unités internationales (UI), solution injectable en seringue préremplie - ministère de la santé - [En ligne]. [cité 13 févr 2022]. Disponible < <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62264811> >
38. PROLEUKIN (aldesleukine) [En ligne]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 févr 2022].

Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1777273/fr/proleukin-aldeleukine](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1777273/fr/proleukin-aldeleukine)

39. Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol*. 1 sept 2018;62:29-39.
40. Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. *MISE AU POINT*. 2018;6.
41. Routier É, Robert C, Mateus C. L'immunothérapie dans le mélanome. *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2014;101(2, Supplement):S13-24.
42. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 1 févr 2016;54:139-48.
43. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2012;30(21):2691-7.
44. Postow MA. Managing Immune Checkpoint-Blocking Antibody Side Effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. mai 2015;(35):76-83.
45. Carlino MS, Larkin J, Long GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Lancet Lond Engl*. 11 sept 2021;398(10304):1002-14.
46. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 11 janv 2018;378(2):158-68.
47. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS. Anti-PD-1-Related Pneumonitis during Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med*. 16 juill 2015;373(3):288-90.
48. Li J, Gu J. Efficacy and safety of PD-1 inhibitors for treating advanced melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Immunotherapy*. nov 2018;10(15):1293-302.
49. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*. déc 2015;26(12):2375-91.
50. De Velasco G, Je Y, Bossé D, Awad MM, Ott PA, Moreira RB, et al. Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients. *Cancer Immunol Res*. avr 2017;5(4):312-8.
51. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct

2015;33(28):3193-8.

52. Mélanome cutané - Prise en charge - eVIDAL [En ligne]. [cité 5 juin 2022]. Disponible < [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/4043/melanome\\_cutane/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/4043/melanome_cutane/prise_en_charge) >
53. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 janv 2022;40(2):127-37.
54. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 avr 2019;37(11):867-75.
55. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 nov 2020;38(33):3937-46.
56. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. nov 2020;21(11):1465-77.
57. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WH, et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2018;36(4):383-90.
58. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 6 janv 2022;386(1):24-34.
59. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. sept 2019;20(9):1239-51.
60. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 10 mai 2018;378(19):1789-801.
61. Long GV, Dummer R, Hamid O, Gajewski TF, Caglevic C, Dalle S, et al. Epacadostat

plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol.* août 2019;20(8):1083-97.

62. Mason R, Dearden HC, Nguyen B, Soon JA, Smith JL, Randhawa M, et al. Combined ipilimumab and nivolumab first-line and after BRAF-targeted therapy in advanced melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* mars 2020;33(2):358-65.

63. Takahashi A, Namikawa K, Ogata D, Nakano E, Jinnai S, Nakama K, et al. Real-world efficacy and safety data of nivolumab and ipilimumab combination therapy in Japanese patients with advanced melanoma. *J Dermatol.* nov 2020;47(11):1267-75.

64. Parakh S, Randhawa M, Nguyen B, Warburton L, Hussain MA, Cebon J, et al. Real-world efficacy and toxicity of combined nivolumab and ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *Asia Pac J Clin Oncol.* févr 2019;15(1):26-30.

65. Bocquet-Tremoureux S, Scharbarg E, Nguyen JM, Varey E, Quereux G, Saint-Jean M, et al. Efficacy and safety of nivolumab in metastatic melanoma: real-world practice. *Eur J Dermatol EJD.* 1 juin 2019;29(3):315-21.

66. Monestier S, Dalle S, Mortier L, Dutriaux C, Dalac-Rat S, Meyer N, et al. Effectiveness and safety of nivolumab in patients with advanced melanoma: A multicenter, observational study. *Int J Cancer.* 1 juin 2021;148(11):2789-98.

67. Cowey CL, Liu FX, Black-Shinn J, Stevinson K, Boyd M, Frytak JR, et al. Pembrolizumab Utilization and Outcomes for Advanced Melanoma in US Community Oncology Practices. *J Immunother Hagerstown Md 1997.* mars 2018;41(2):86-95.

68. Borges FC, Ramos C, Ramos A, Mendes GP, Murteira R, Soares P, et al. Monitoring real-life utilization of pembrolizumab in advanced melanoma using the Portuguese National Cancer Registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* mars 2021;30(3):342-9.

69. Cimminiello C, Indini A, Di Guardo L, Prisciandaro M, Randon G, Tolomio E, et al. Pembrolizumab in the treatment of advanced/metastatic melanoma: a single-center institution experience. *Melanoma Res.* juin 2019;29(3):289-94.

70. Taquin H, Fontas E, Massol O, Chevallier P, Balloti R, Beranger G, et al. Efficacy and safety data for checkpoint inhibitors in advanced melanoma under real-life conditions: A monocentric study conducted in Nice from 2010 to 2016. *Ann Dermatol Venereol.* nov 2018;145(11):649-58.

71. Menshawy A, Eltonob AA, Barkat SA, Ghanem A, Mniesy MM, Mohamed I, et al. Nivolumab monotherapy or in combination with ipilimumab for metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Melanoma Res.* oct

2018;28(5):371-9.

72. Jin C, Zhang X, Zhao K, Xu J, Zhao M, Xu X. The efficacy and safety of nivolumab in the treatment of advanced melanoma: a meta-analysis of clinical trials. *OncoTargets Ther.* 2016;9:1571-8.
73. Hao C, Tian J, Liu H, Li F, Niu H, Zhu B. Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-1 combined with anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* juin 2017;96(26):e7325.
74. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* nov 2018;19(11):1480-92.
75. Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncol.* 1 févr 2019;5(2):187-94.
76. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 9 nov 2017;377(19):1824-35.
77. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet Lond Engl.* 21 oct 2017;390(10105):1853-62.
78. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mars 2017;35(7):785-92.
79. Robert C, Hwu WJ, Hamid O, Ribas A, Weber JS, Daud AI, et al. Long-term safety of pembrolizumab monotherapy and relationship with clinical outcome: A landmark analysis in patients with advanced melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. févr 2021;144:182-91.
80. Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, Atkins MB, Wolter P, Guidoboni M, et al. Pooled Analysis Safety Profile of Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 déc 2017;35(34):3815-22.
81. Paly VF, Hikichi Y, Baker T, Itakura E, Chandran N, Harrison J. Economic evaluation of nivolumab combined with ipilimumab in the first-line treatment of advanced melanoma in

Japan. *J Med Econ.* déc 2020;23(12):1542-52.

82. Oh A, Tran DM, McDowell LC, Keyvani D, Barcelon JA, Merino O, et al. Cost-Effectiveness of Nivolumab-Ipilimumab Combination Therapy Compared with Monotherapy for First-Line Treatment of Metastatic Melanoma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* juin 2017;23(6):653-64.

83. Gibson EJ, Begum N, Koblbauer I, Dranitsaris G, Liew D, McEwan P, et al. Economic Evaluation of Single versus Combination Immuno-Oncology Therapies: Application of a Novel Modelling Approach in Metastatic Melanoma. *Clin Outcomes Res CEOR.* 2020;12:241-52.

84. Quon PL, Xiao Y, Sorensen S, Monfared AAT. Economic Evaluation of Nivolumab Plus Ipilimumab Combination as First-Line Treatment for Patients with Advanced Melanoma in Canada. *Pharmacoeconomics - Open.* sept 2019;3(3):321-31.

85. Bregman B, Teitsson S, Orsini I, Cotté FE, Amadi A, Moshyk A, et al. Cost-Utility Analysis of Nivolumab in Adjuvant Treatment of Melanoma in France. *Dermatol Ther.* déc 2020;10(6):1331-43.

86. Bohensky MA, Pasupathi K, Gorelik A, Kim H, Harrison JP, Liew D. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab Compared with Ipilimumab for the Treatment of BRAF Wild-Type Advanced Melanoma in Australia. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* déc 2016;19(8):1009-15.

87. Meng Y, Hertel N, Ellis J, Morais E, Johnson H, Philips Z, et al. The cost-effectiveness of nivolumab monotherapy for the treatment of advanced melanoma patients in England. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care.* nov 2018;19(8):1163-72.

88. Gil-Rojas Y, Lasalvia P, Hernández F, Castañeda-Cardona C, Castrillón-Correa J, Herrera D, et al. Cost-Effectiveness of the Dabrafenib Schedule in Combination With Trametinib Compared With Other Targeted Therapies, Immunotherapy, and Dacarbazine for the Treatment of Unresectable or Metastatic Melanoma With BRAFV600 Mutation in Colombia. *Value Health Reg Issues.* déc 2021;26:182-90.

89. Pike E, Hamidi V, Saeterdal I, Odgaard-Jensen J, Klemp M. Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting. *BMJ Open.* 21 août 2017;7(8):e014880.

90. Wahler S, Müller A, Fuchs S, von der Schulenburg JM. Adjuvant treatment of high-risk melanoma - cost-effectiveness analysis of treatment options for BRAF 600 mutated tumors. *Health Econ Rev.* 20 janv 2022;12(1):8.

91. Loong HH, Wong CKH, Leung LKS, Tan SC, Jen J, Lee MYK, et al. Cost-effectiveness

analysis of pembrolizumab compared to standard of care as first line treatment for patients with advanced melanoma in Hong Kong. *Cost Eff Resour Alloc CE.* 2020;18:2.

92. Wang J, Chmielowski B, Pellissier J, Xu R, Stevinson K, Liu FX. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Ipilimumab-Naïve Patients with Advanced Melanoma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* févr 2017;23(2):184-94.

93. Miguel LS, Lopes FV, Pinheiro B, Wang J, Xu R, Pellissier J, et al. Cost Effectiveness of Pembrolizumab for Advanced Melanoma Treatment in Portugal. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* sept 2017;20(8):1065-73.

94. Tang WX, Shao RJ, Wang J, Scherrer E, Ma AX, Aguiar-Ibáñez R. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Versus Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma After First-Line Treatment in China. *Value Health Reg Issues.* févr 2022;27:99-107.

95. Bensimon AG, Zhou ZY, Jenkins M, Song Y, Gao W, Signorovitch J, et al. An Economic Evaluation of Pembrolizumab Versus Other Adjuvant Treatment Strategies for Resected High-Risk Stage III Melanoma in the USA. *Clin Drug Investig.* juill 2020;40(7):629-43.

96. Wurcel V, Scherrer E, Aguiar-Ibanez R, Altuna JI, Carabajal F, Jain S, et al. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab for the Adjuvant Treatment of Melanoma Patients with Lymph Node Involvement Who Have Undergone Complete Resection in Argentina. *Oncol Ther.* juin 2021;9(1):167-85.

97. Mulder EE a. P, Smit L, Grünhagen DJ, Verhoef C, Sleijfer S, van der Veldt A a. M, et al. Cost-effectiveness of adjuvant systemic therapies for patients with high-risk melanoma in Europe: a model-based economic evaluation. *ESMO Open.* déc 2021;6(6):100303.

98. Koelblinger P, Hoellwerth M, Dernoscheg MT, Koch L, Richtig E, Wanner M, et al. Adjuvant anti-PD-1 antibody treatment in stage III/IV melanoma: real-world experience and health economic considerations. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* août 2021;19(8):1186-98.

99. Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, Feng Y, Wang X, Shen J, et al. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 août 2017;28(8):2002-8.

100. Long GV, Tykodi SS, Schneider JG, Garbe C, Gravis G, Rashford M, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol.* nov 2018;29(11):2208-13.

101. Postel Vinay A; Aspeslagh S; Lanoy E; Robert C; Soria JC; Marabelle A . Challenges

of phase 1 clinical trials evaluating immune checkpoint-targeted antibodies. *Ann Oncol* ; 27 fevrier 2016; 27(2) : 214 - 224.

102. de Miguel M, Calvo E. Clinical Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer Cell*. 14 sept 2020;38(3):326-33.

103. Maritaz C, Broutin S, Chaput N, Marabelle A, Paci A. Immune checkpoint-targeted antibodies: a room for dose and schedule optimization? *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 15 janv 2022;15(1):6.

104. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1 déc 2018;4(12):1721-8.

105. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *JAMA Oncol*. 1 oct 2016;2(10):1346-53.

106. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. sept 2019;16(9):563-80.

107. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. janv 2016;152(1):45-51.

108. Hwang SJE, Carlos G, Chou S, Wakade D, Carlino MS, Fernandez-Penas P. Bullous pemphigoid, an autoantibody-mediated disease, is a novel immune-related adverse event in patients treated with anti-programmed cell death 1 antibodies. *Melanoma Res*. août 2016;26(4):413-6.

109. Zhou X, Yao Z, Yang H, Liang N, Zhang X, Zhang F. Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 20 avr 2020;18:87.

110. Dervaux B, Baseilhac E, Fagon JY, Ameye V, Angot P, Audry A, et al. L'évaluation médico-économique des produits de santé dans le contexte de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2012. *Therapies*. 1 juill 2013;68(4):253-7.

111. Dervaux B, Baseilhac E, Fagon JY, Biot C, Blachier C, Braun E, et al. Évaluation médico-économique des produits de santé. Méthodologie pour la définition d'un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie et choix des référentiels pour l'interprétation des résultats. *Therapies*. 1 juill 2014;69(4):323-30.

112. Iino H, Hashiguchi M, Hori S. Estimating the range of incremental cost-effectiveness

thresholds for healthcare based on willingness to pay and GDP per capita: A systematic review. *PloS One*. 2022;17(4):e0266934.

113. Fumet JD, Truntzer C, Yarchoan M, Ghiringhelli F. Tumour mutational burden as a biomarker for immunotherapy: Current data and emerging concepts. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mai 2020;131:40-50.

114. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, Hellmann MD, Shen R, Janjigian YY, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet*. févr 2019;51(2):202-6.





Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2021/2022

**Nom** : LEROY  
**Prénom** : Marie

**Titre de la thèse** : Les anti-PD1 dans le mélanome cutané métastatique : efficacité, tolérance et médico économie

**Mots-clés** : immunothérapie, mélanome, efficacité, tolérance et médico économie

---

**Résumé :**

**Introduction** : Le mélanome cutané métastatique fait partie des cancers de mauvais pronostic. L'arrivée de l'immunothérapie participe à l'amélioration de la prise en charge de ce type de cancer.

**Matériel et méthode** : Une revue narrative de la littérature a été réalisée sur l'utilisation du nivolumab et du pembrolizumab dans le mélanome métastatique, d'un point de vue de l'efficacité, de la tolérance et de la médico économie.

**Résultat** : Suite à la revue narrative, 47 articles ont été analysés : 29 sur l'efficacité et la tolérance et 18 sur les aspects médico-économiques. Les études confirment l'amélioration de la survie globale et de la survie sans progression chez les patients. Les données de sécurité rapportent la survenue d'effets indésirables à médiation immunitaires, notamment des effets cutanés et des effets hépatiques. Les études médico-économiques ne sont pas unanimes sur l'efficience des anti-PD1, cela varie en fonction de la méthode et des paramètres de référence choisis.

**Discussion / conclusion** : Les anti-PD1 améliorent la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique. Le changement des pratiques avec le passage de la dose poids à la dose fixe est consécutif à la publication d'une étude pharmacocinétique. Les données de la littérature convergent en ce qui concerne l'efficacité des anti-PD1 en dose/poids ou dose fixe. Il serait intéressant de réaliser des études cliniques comparant directement ces stratégies de traitement.

---

**Membres du jury** :

**Président** : M. le Professeur Christophe CARNOY

**Assesseur(s)** : M. le Professeur Nicolas SIMON

Mme le Docteur Michèle VASSEUR

Mme le Docteur Marine PINTURAUD