

Yervoy® (Ipilimumab)

Traitement de première ligne du mélanome avancé

Dès maintenant, Yervoy® (ipilimumab) est autorisé et accepté par les caisses-maladie en Suisse pour le traitement de première ligne des patients atteints d'un mélanome avancé. L'ipilimumab est jusqu'à présent le seul traitement pharmacologique proposé permettant une nette amélioration de la survie dans le cadre d'études portant sur cette forme de cancer difficile à traiter. Le statut de traitement de première ligne repose sur de nouvelles données issues d'études observationnelles et d'une méta-analyse d'études de phase II et III menées parmi des patients naïfs de traitement et de chimiothérapie. En l'occurrence, les résultats de la survie globale médiane et du taux de survie à 1 an concordent parfaitement avec ceux des études de phase III réalisées initialement auprès de patients prétraités.

Le concept d'immuno-oncologie

Le système immunitaire est tout à fait en mesure d'agir contre les cellules cancéreuses (1). Cependant, les tumeurs trouvent de nombreux moyens d'échapper à ces attaques. L'immuno-oncologie porte sur cette confrontation entre tumeur et système immunitaire, et tente d'orienter le combat en faveur des défenses de l'organisme (2).

L'ipilimumab vient valider cette stratégie innovante en matière d'oncologie (3). Les cellules T activées jouent un rôle important dans la réaction immunitaire contre les tumeurs (fig. 1-2) (4). En revanche, il existe des opposants à l'activation, appelés points de contrôle, tels que les antigènes 4 des lymphocytes T cytotoxiques (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4, CTLA-4), qui entraînent une diminution

de la réaction de défense des cellules T en cas de stimulation correspondante (fig. 2) (5). L'ipilimumab, anticorps monoclonal, bloque de manière ciblée le récepteur du CTLA-4 des cellules T (6). La réponse antitumorale des cellules T s'en trouve alors renforcée (fig. 3).

Efficacité clinique chez les patients prétraités

Des études cliniques portant sur cette approche thérapeutique ont permis de démontrer une amélioration de la survie chez les patients atteints de mélanome métastatique, forme de cancer autrefois pratiquement résistante au traitement (3, 6). Dans l'étude de phase III de grande ampleur de Hodi et al. ont été constatés des taux de survie à 1 et 2 ans de 45,6 % et 23,5 % sous ipilimumab. La survie globale médiane était de 10,1 mois. Comme les études pivots incluaient uniquement des patients prétraités, l'autorisation s'est appliquée uniquement à cette population de patients.

Dans l'intervalle, différentes analyses sur l'efficacité de l'ipilimumab ont été menées auprès de patients naïfs de traitement et de chimiothérapie, c'est-à-dire en première ligne en cas de mélanome avancé.

Données établies en conditions réelles dans le cadre d'un traitement de première ligne

L'étude observationnelle en conditions réelles publiée par Debra Patt et ses collaborateurs en octobre 2014 a été lancée suite à l'autorisation de l'ipilimumab chez les patients prétraités (7). Elle visait à établir les caractéristiques des patients et de la maladie, le schéma de traitement, la survie et les événements indésirables chez des patients recevant de l'ipilimumab en centres oncologiques comme traitement de première ligne.

- 157 patients atteints d'un mélanome avancé et non prétraités y ont été inclus pour recevoir au moins une dose d'ipilimumab (3 mg/kg).
- Les données cliniques des patients inclus ont été rassemblées rétrospectivement à partir des dossiers médicaux existants.
- L'âge moyen était de 66 ans, 68,2 % des patients étaient des hommes.
- L'indice de performance de l'ECOG au début du traitement était ≤ 1 , les stades existants de la maladie étaient M1a (21,7 %), M1b (22,3 %) et M1c (54,1 %).
- Chez 3 patients, on ne disposait pas d'informations suffisantes sur le stade ou aucune information (1,9 %).
- Au total, 34,4 % des patients présentaient des métastases cérébrales au début de l'étude, 24,8 % étaient associés à des valeurs élevées de lactate déshydrogénase et 13,5 % étaient positifs à BRAF.
- Plus de la moitié de l'ensemble des patients ont validé les 4 cycles de traitement par ipilimumab (55,8 %).
- Les causes les plus fréquentes d'arrêt du traitement étaient la toxicité (17,7 %), la progression de la maladie ou l'arrêt de ré-

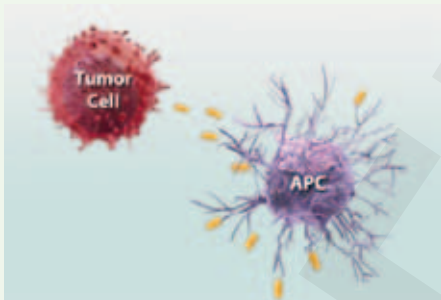


Fig. 1: Des APC reconnaissent des antigènes associés à une tumeur et les "ramassent"



Fig. 2: Activation d'une cellule T par l'interaction spécifique avec une cellule APC.

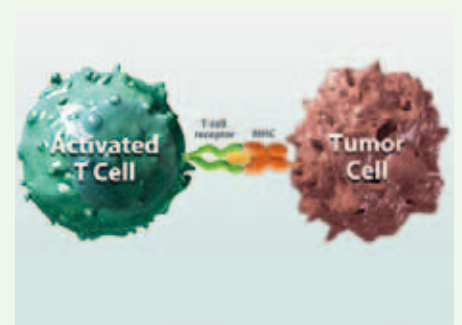


Fig. 3: Des cellules T activées peuvent attaquer la tumeur

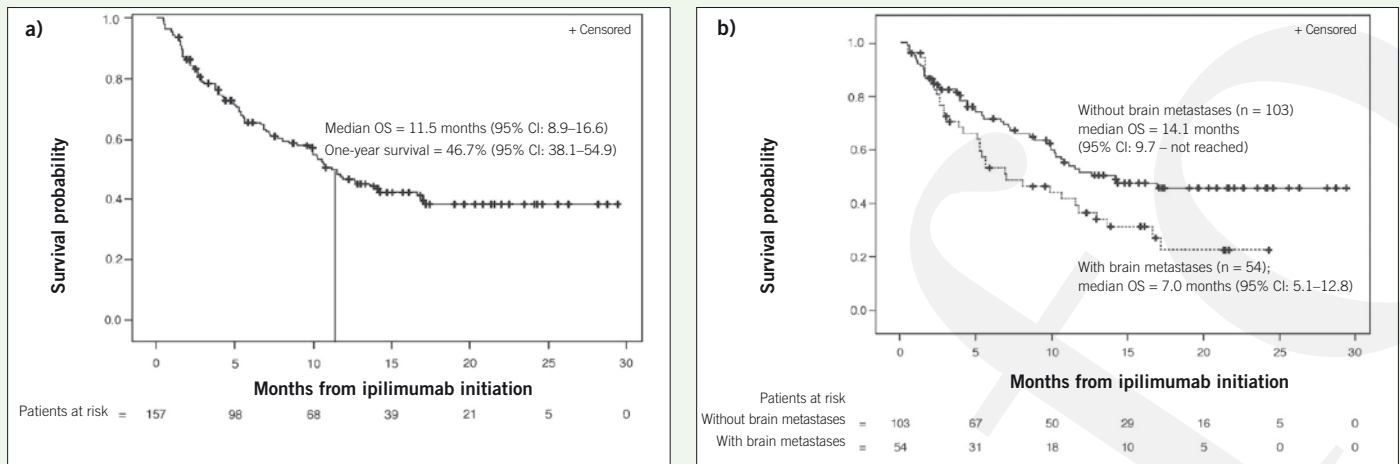


Fig. 4: a) Kaplan-Meier plot for overall survival from ipilimumab initiation (N = 157). b) Ad hoc, exploratory Kaplan-Meier plot for overall survival from ipilimumab initiation for subgroups of patients without (n = 103) and with brain metastases (n = 54). Abbreviations: OS, overall survival; CI, confidence interval (7).

ponse (16,3 %), le décès (4,1 %) et le choix des patients (1,4 %).

Après une période médiane de suivi de 8,5 mois (plage de 2,9 à 15,0), la survie globale médiane atteignait 11,5 mois (IC à 95 %: 8,9 à 16,6) et le taux de survie à 1 an se situait à 46,7 % (IC à 95 %: 38,1 à 54,9, fig. 4a). Chez les patients sans métastases cérébrales (N=103), la survie globale (SG) médiane était de 14,1 mois (IC à 95 %: 9,7 à une valeur non atteinte), une SG médiane deux fois plus longue que celle des patients avec métastases cérébrales (N=54) au début du traitement (SG médiane de 7,0 mois; IC à 95 %: 5,1 à 12,8) (fig. 4b).

Sous traitement de première ligne par ipilimumab, 63,7 % des patients au total ont subi au moins un événement indésirable. Les plus fréquents étaient les événements gastro-intestinaux avec 41,4 % (dont le plus souvent les diarrhées avec 19,1 %), puis les réactions cutanées (20,8 %, dont le plus souvent l'éruption cutanée avec 17,8 %). Des événements neurologiques, endocriniens et hépatiques ont été signalés respectivement chez 8,9 %, 3,8 % et 1,9 % des patients. Les résultats de cette étude observationnelle ont corroboré l'efficacité et l'innocuité d'un traitement de première ligne par ipilimumab chez des patients atteints d'un mélanome avancé.

Le pronostic pour les patients avec métastases cérébrales existantes concordait avec les connaissances acquises, et il était même

légèrement moins favorable, comme prévu, dans le cadre de cette étude observationnelle.

Dans le cadre de la seconde étude observationnelle n'ayant pas encore fait l'objet d'une publication, 12,1 % des patients présentaient des métastases cérébrales au moment du diagnostic. La survie estimée à 1 an atteignait 59,2 % (IC à 95 %: 53,0 à 64,8) (8). Les patients de cette étude observationnelle ont été traités dans de grands centres universitaires contrairement aux patients issus de cabinets privés inclus dans l'étude qui vient d'être décrite.

Globalement, ces données ont contribué de manière décisive à renforcer l'utilisation de l'ipilimumab en première ligne chez les patients atteints d'un mélanome avancé.

Utilisation en première ligne corroborée par la méta-analyse des études de phase II/III

Une méta-analyse d'études de phase II et III vient renforcer l'utilisation de l'ipilimumab en première ligne (n=78) chez les patients naïfs de traitement et de chimiothérapie présentant un mélanome avancé (8). Le taux estimé de survie atteignait respectivement à 1, 2 et 3 ans 54,1 % (IC à 95 %: 42,5 à 65,6), 31,6 % (IC à 95 %: 20,7 à 42,9) et 23,7 % (IC à 95 %: 14,3 à 34,4). Ainsi, il s'est avéré que la survie globale avec une monothérapie par ipilimumab à la posologie standard de 3 mg/kg par i.v. toutes les 3 semaines (4 doses en tout)

correspondait en général aux résultats de phase III établis parmi les patients prétraités (8).

Autorisation de l'ipilimumab pour le traitement de première ligne

Sur la base des données scientifiques établies et de la grande concordance avec les résultats des patients prétraités atteints d'un mélanome avancé, l'ipilimumab est également autorisé à partir de maintenant, pour le traitement en première ligne pour cette forme de cancer jusqu'à difficile à traiter (8). De ce fait, les autorités reconnaissent le bénéfice de ce traitement décisif en matière d'immuno-oncologie, laquelle représente une discipline émergente très prometteuse dans le combat contre le cancer.

Références:

1. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011 Dec 21;480(7378):480-9.
2. Eggermont A, Robert C, Soria JC, Zitvogel L. Harnessing the immune system to provide long-term survival in patients with melanoma and other solid tumors. *Oncoimmunology*. 2014 Jan 1;3(1):e27560.
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711-23. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Sep 23;363(13):1290.
4. Tarhini A, Lo E, Minor DR. Releasing the brake on the immune system: ipilimumab in melanoma and other tumors. *Cancer Biother Radiopharm*. 2010 Dec;25(6):601-13.
5. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
6. Lens M, Testori A, Ferucci PF. Ipilimumab Targeting CD28-Ctla-4 Axis: New Hope in the Treatment of Melanoma. *Curr Top Med Chem*. 2012 Jan;12(1):61-6.
7. Patt DA, Rembert D, Bhor M et al. A real-world observational study of patients with advanced melanoma receiving first-line ipilimumab in a community practice setting. *Journal of Cancer Therapy*. 2014;5(12):1049-58.
8. Yervoy® Information professionnelle, www.swissmedic-info.ch

YERVOY® (Ipilimumab). I: Treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults P: The recommended induction regimen of YERVOY® is 3 mg/kg administered intravenously (IV) over a 90 minute period every 3 weeks for a total of 4 doses. Dose reduction is not recommended. For more details see the product information. CI: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **W&P:** YERVOY® is associated with inflammatory adverse reactions resulting from increased or excessive immune activity (immune-related adverse reactions), likely to be related to its mechanism of action. Immune-related adverse reactions, which can be severe or life-threatening, may involve the gastrointestinal, liver, skin, nervous, endocrine, or other organ systems. While most immune-related adverse reactions occurred during the induction period, onset months after the last dose of YERVOY® has also been reported. Systemic high-dose corticosteroid with or without additional immunosuppressive therapy may be required for management of severe immune-related adverse reactions. YERVOY®-specific management guidelines for immune-related adverse reactions are described in the product information. For additional warnings, see the product information. **UAE:** tumour pain, anaemia, lymphopenia, hypopituitarism (including hypophosphatemia), hypothyroidism, decreased appetite, dehydration, hypokalemia, confusional state, peripheral sensory neuropathy, dizziness, headache, lethargy, blurred vision, eye pain, hypotension, flushing, hot flush, dyspnea, cough, diarrhoea, vomiting, nausea, gastrointestinal haemorrhage, colitis, constipation, gastroesophageal reflux disease, abdominal pain, gastrointestinal perforation, large intestine perforation, intestinal perforation, peritonitis, abnormal hepatic function, rash, pruritus, dermatitis, erythema, vitiligo, urticaria, alopecia, night sweats, dry skin, arthralgia, myalgia, musculoskeletal pain, muscle spasms, fatigue, injection site reaction, pyrexia, chills, asthenia, oedema, pain, influenza-like illness (symptoms), increased ALT, increased AST, increased blood bilirubin, increased blood alkaline phosphatase, weight decreased. **PF:** 5 mg/ml concentrate for solution for infusion, vial of 50 mg/10 ml and 200 mg/40 ml. **Prep:** see product information. **AH:** Bristol-Myers Squibb SA, CH-Steinhausen **Date of revision of the text:** September 2014. www.swissmedicinfo.ch

MENTIONS LÉGALES

Rapport: Dr Thomas Handschin

Rédaction: Dr Heidrun Ding

soutenue par Bristol-Myers Squibb SA, Cham

© Aertzteverlag medinfo AG, Erlenbach