

Données de la cohorte italienne du Ipilimumab Expanded Access Program

## Traitement séquentiel du mélanome métastatique par ipilimumab et inhibiteur BRAF

**Les nouvelles avancées dans la compréhension de l'immunologie des tumeurs et de la biologie moléculaire ont conduit à un changement de paradigme dans l'application de l'immunothérapie et d'une thérapie ciblée pour le traitement des mélanomes non résectables ou métastatiques (de stade avancé). Les données de la cohorte italienne du Ipilimumab Expanded Access Program (EAP) de l'étude sur l'efficacité de l'inhibition du BRAF par vemurafenib montrent que quelques patients sujets à une mutation positive du BRAF (BRAF+) peuvent bénéficier des effets de l'ipilimumab lorsque celui-ci est utilisé lors de la première étape du traitement séquentiel (1).**

L'immunothérapie et la thérapie ciblée ont des principes d'action différents, mais potentiellement complémentaires. Le traitement par inhibiteurs BRAF conduit souvent, pour de nombreux patients, à une régression de la tumeur. Ces patients sont cependant susceptibles de développer une tendance à la résistance et à la récurrence, chose qui se produit fréquemment avec les médicaments de cette classe (2-4). En outre, après une rechute, la progression devient très rapide dans 40 à 50 % des cas (5). Chez les patients sans récurrence, le bilan d'une utilisation à long terme reste difficile à tirer, en partie en raison du crossover des patients dans le cadre des études cliniques. Les patients passés de la dacarbazine au vemurafenib semblent avoir une survie glo-

bale médiane aussi longue que les patients traités dès le départ avec du vemurafenib (6).

### Immunothérapie par ipilimumab

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal interagissant avec la CTLA-4 et stimulant ainsi les cellules T afin de maintenir une réponse active du système immunitaire contre la tumeur. En raison de ce principe d'action, la réponse contre la tumeur met du temps à se mettre en place. En outre, des réactions inflammatoires ou une infiltration des cellules T peuvent être confondues avec une progression de la tumeur. Contrairement aux thérapies ciblées, la surveillance de la maladie est ici souvent continue et peut, dans certains cas, durer plusieurs

années. Des analyses groupées lors d'études de phase II et III sur l'ipilimumab montrent un plateau consistant sur la courbe de survie pouvant s'étirer sur une longue période, en l'occurrence 10 ans comme constaté lors du suivi (7). Les données collectées font ressortir que jusqu'à 20 % des patients survivent sur le long terme après traitement par ipilimumab (7-9).

Théoriquement, les patients sujets à une mutation du BRAF peuvent être traités aussi bien par inhibiteur BRAF que par immunothérapie. Les données d'une étude de phase I/II montrent cependant que le fait d'administrer simultanément du vemurafenib et de l'ipilimumab accroît le risque d'hépatotoxicité. Sur la base de ces données, l'administration simultanée de vemurafenib et d'ipilimumab est déconseillée.

La thérapie séquentielle par vemurafenib, ou dabrafenib, et ipilimumab, ou inversement, a ainsi été rétrospectivement exploitée sur la base de données issues du Ipilimumab Expanded Access Program mené par différents centres italiens auprès de 93 patients (1).

Pour les besoins de l'analyse, les patients ont été répartis entre deux groupes d'étude:

1. Progression rapide, lorsqu'il n'a pas été possible d'administrer 3-4 doses en raison de la progression de la maladie.
2. Progression lente, lorsque le traitement par ipilimumab a été mené dans son intégralité.

Les patients se sont vus administrer soit 3 mg/kg par perfusion intraveineuse pendant 90 min. à raison de 4 doses toutes les 3 semaines, soit 960 mg de vemurafenib deux fois par jour ou 150 mg de dabrafenib deux fois par jour. Des patients avec une mutation BRAF V600 et ayant reçu une administration séquentielle d'inhibiteur BRAF (vemurafenib ou dabrafenib) et d'ipilimumab, ou inversement, ont été inclus dans l'exploitation.

L'analyse tumorale a été menée en conditions basales avant et à l'issue du traitement par ipilimumab, selon les critères de réponse immunologique (immune-related response criteria, irRC) (8).

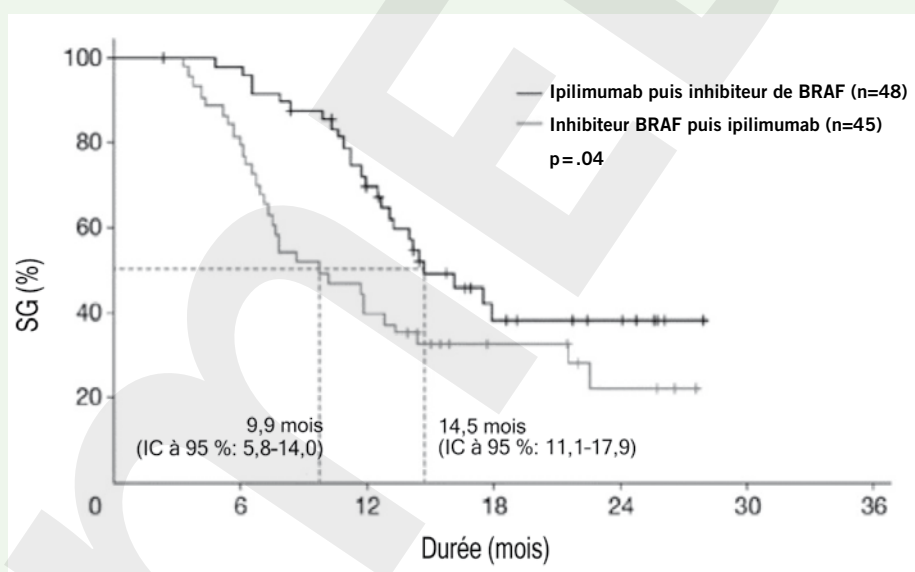


Fig. 1: Survie globale (SG) des patients ayant reçu un inhibiteur BRAF, puis de l'ipilimumab, ou de l'ipilimumab puis un inhibiteur BRAF

## Efficacité

À l'issue d'un suivi moyen de 11 mois (sur une période s'échelonnant entre 1 et 34 mois), on constate que la survie globale (SG) médiane des patients traités en premier lieu avec de l'ipilimumab puis avec un inhibiteur BRAF est bien plus longue que celle des patients n'ayant reçu de l'ipilimumab qu'après la progression de la maladie avec un inhibiteur BRAF (fig. 1).

La SG médiane s'étirait sur 14,5 mois (11,1–17,9) pour l'ipilimumab avant l'inhibiteur BRAF, contre 9,9 mois (5,8–14,0) pour l'inhibiteur BRAF avant l'ipilimumab ( $p=0,04$ ). Si l'on considère les 47 patients ayant d'abord reçu l'ipilimumab et y ayant répondu, 14 d'entre eux (30 %) montrèrent une réponse complète ou partielle, ou une stabilité de la maladie (après irRC). Ceci était le cas chez 27 % des 44 patients ayant reçu l'ipilimumab après l'inhibiteur BRAF.

## Progression de la maladie après inhibiteur BRAF

Sur les 45 patients ayant reçu l'inhibiteur BRAF en premier, 40 % présentaient une progression rapide de la maladie. Chez ces patients, à compter du début de la thérapie avec l'inhibiteur BRAF, la SG médiane était de 1,2 mois (0,5–1,9) (fig. 2). Les 27 patients restants présentaient une progression plus lente de la maladie et furent aptes à terminer la thérapie par induction d'ipilimumab (en tout 4 doses). Chez ces patients, la SG médiane à compter de la fin de la thérapie par inhibiteur BRAF était bien plus longue, en l'occurrence 12,7 mois (0,6–24,8;  $p<0,0001$ ). Puisque l'état de progression de la maladie préalablement au traitement est inconnu, il est vraisemblable que le caractère rapide de la progression est dû à la maladie, et non à la thérapie.

L'analyse de caractéristiques prédictives potentielles pour le traitement séquentiel a montré que le jeune âge ainsi que la présence de métastases au cerveau étaient associés de façon significative avec la rapidité de la progression, c.-à-d. l'inachèvement du traitement d'induction d'ipilimumab ( $p=0,02$ ).

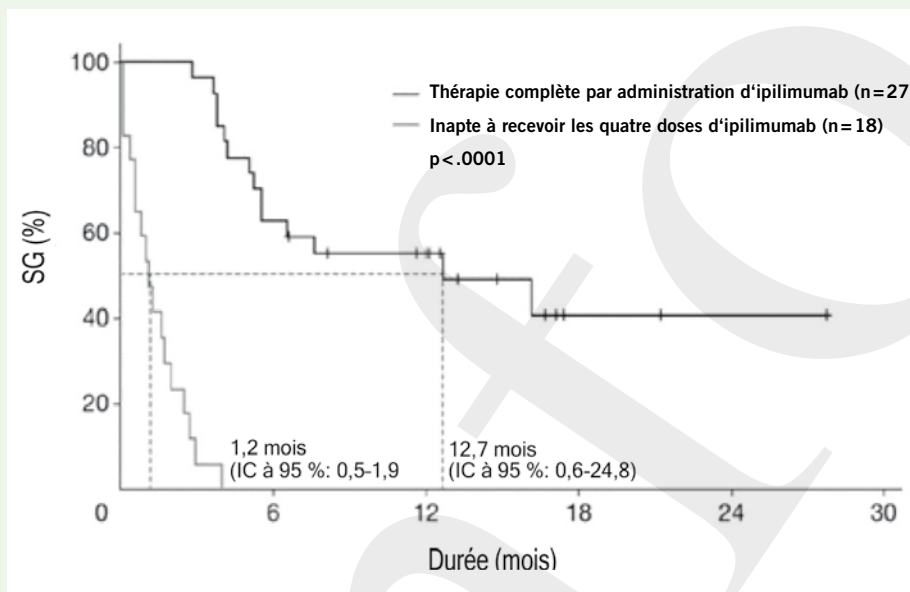


Fig. 2: Survie globale (SG) à partir de la fin de l'inhibition BRAF

## Bilan

- L'autorisation de mise sur le marché des vemurafenib, dabrafenib et ipilimumab a apporté un nouvel espoir pour les patients atteints de mélanomes métastatiques
- La coordination optimale de ces thérapies pour les patients individuels sujets à une mutation du BRAF n'a pas encore été définie
- Les données préliminaires existantes du Expanded Access Program montrent que certains patients sujets à une mutation positive du BRAF avec un mélanome de stade avancé peuvent bénéficier d'une thérapie par administration d'ipilimumab préalablement à celle de l'inhibiteur BRAF
- Le potentiel de l'ipilimumab en cas de progression rapide peut être limité du fait que les patients ne peuvent suivre la thérapie d'induction dans son intégralité
- Ce groupe était caractérisé par son jeune âge et la présence de métastases au cerveau
- Les patients sujets à une progression lente de la maladie pourraient suivre aussi bien une thérapie par ipilimumab que par inhibiteur BRAF

## Littérature :

1. Ascierto PA et al. Sequential treatment with ipilimumab and BRAF inhibitors in patients with metastatic melanoma: data from the Italian cohort of the Ipilimumab Expanded Access Program. *Cancer Invest.* 2014 Apr;32(4):144-9
2. Flaherty KT et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809-819
3. Nazarian R et al. Melanomas acquire resistance to BRAF (V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* 2010;468:973-977
4. Wagle N et al. Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3085-3096
5. Ascierto PA et al. Do BRAF inhibitors select for populations with disease progression kinetics? *J Transl Med* 2013;11:61
6. Jang S et al. Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? *Lancet Oncol* 2013;14:e60-e69
7. Schadendorf D et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma. *Eur J Cancer* 2013; 49 (Suppl 2): abstract 24LBA
8. Wolchok JD et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15:7412-7420
9. Lebbé C et al. Long-term survival in patients with metastatic melanoma who received ipilimumab in four phase II trials *J Clin Oncol* 2013;31 (Suppl): abstract 9053

**YERVOY® (ipilimumab). Indications / Possibilités d'emploi:** Traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez l'adulte ayant déjà reçu un traitement.  
**Posologie / Mode d'emploi:** Traitement d'induction recommandé pour le YERVOY®: 3 mg/kg en perfusion intraveineuse (IV), administrés sur une période de 90 minutes, toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses. Un nouveau traitement par YERVOY® (réduction de 4 doses) peut être envisagé chez certains patients présentant une réponse complète (Complete Response, CR), une réponse partielle (Partial Response, PR) ou une stabilisation de la maladie (Stable Disease, SD) pendant plus de 3 mois à compter de la première évaluation tumorale jusqu'à progression de la maladie (progressive disease, PD). Une réduction des doses n'est pas recommandée. Les doses non administrées suite à l'émergence d'effets indésirables ne doivent pas être rattrapées. Pour des informations complémentaires concernant la posologie, se référer à l'information professionnelle. **Contre-indications:** hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients selon la composition. **Mises en garde & précautions:** YERVOY® est associé à des effets indésirables inflammatoires résultant d'une réponse immunitaire accrue voire excessive (effets indésirables d'origine immunologique), vraisemblablement liés au mécanisme d'action de la préparation. Les effets indésirables d'origine immunologique pouvant être sévères ou menacer le pronostic vital peuvent toucher l'appareil digestif, le foie, la peau, le système nerveux, le système endocrinien ou d'autres systèmes organiques. Bien que la plupart des effets indésirables d'origine immunologique soient apparus pendant la phase d'induction, l'apparition de ces effets a été aussi rapportée plusieurs mois après l'induction du YERVOY®. Une corticothérapie systémique à hautes doses, avec ou sans traitement immunosuppresseur additionnel, peut être nécessaire pour la prise en charge des effets indésirables sévères d'origine immunologique. Les directives spécifiques quant au YERVOY® pour le traitement des effets indésirables d'origine immunologique sont détaillées dans l'information professionnelle. Pour d'autres mises en garde, voir l'information professionnelle. **Effets indésirables:** douleurs au niveau de la tumeur, anémie, lymphopénie, insuffisance hypophysaire (incluant l'hypophysite), hypothyroïdie, diminution de l'appétit, déshydratation, hypokaliémie, état de confusion, neuropathie périphérique sensitive, vertiges, céphalées, léthargie, vision trouble, douleurs oculaires, hypotension, bouffées vasomotrices au visage, bouffées de chaleur, dyspnée, toux, diarrhée, vomissements, nausées, hémorragie gastro-intestinale, colite, constipation, reflux gastro-œsophagien, maux de ventre, perforation gastro-intestinale, perforation du gros intestin, perforation intestinale, péritonite, troubles de la fonction hépatique, rash cutané, prurit, dermatite, érythème, vitiligo, urticaire, alopecie, sueurs nocturnes, peau sèche, arthralgie, myalgie, douleurs musculaires-squelettiques, crampes musculaires, fatigue, réactions au point d'injection, pyrexie, frissons, asthénie, œdème, douleurs, taux élevé d'alanine-aminotransférase, taux élevé d'aspartate-aminotransférase, taux élevé de bilirubine, perte de poids. **Forme galénique et quantité de principe actif par unité:** 5 mg/ml concentré pour la préparation d'une solution pour perfusion, flacon-ampoules à 50 mg/10 ml et 200 mg/40 ml. (Z): se reporter à l'information professionnelle. **Titulaire de l'autorisation:** Bristol-Myers Squibb SA, CH-6340 Baar. **Mise à jour de l'information:** Octobre 2013. [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch)

## MENTIONS LÉGALES

### Présentation des observations:

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

### Rédaction: Christian Heid

Avec l'aide de Bristol-Myers Squibb SA, Baar

© Aertzteverlag medinfo AG, Erlenbach