

Immuno-oncologie

# Yervoy® (Ipilimumab) – survie de longue durée avérée en présence de mélanome avancé

**Il n'y a encore que quelques années, le mélanome de stade avancé était considéré comme une forme de tumeur presque incurable avec un pronostic pessimiste. Les possibilités de thérapie étaient extrêmement limitées et n'avaient qu'une faible influence sur l'espérance de survie, et encore. Avec l'arrivée de Yervoy® (ipilimumab), la situation a changé. Chez les patients préalablement traités comme chez les patients non traités avec mélanome avancé, une augmentation de la survie globale a pu être avérée. Nous disposons cependant de nouvelles données relatives à la survie globale sur un suivi de dix années. Ces données permettent de conclure qu'après 3 ans environ, le taux de survie s'est stabilisé et qu'un plateau est atteint. Ipilimumab, considéré comme Proof-of-Concept de l'immuno-oncologie, offre donc à une part substantielle des patients avec mélanome avancé, des perspectives de survie de longue durée.**

D'un point de vue historique, la survie globale moyenne en présence de mélanome avancé (stage IV) était de huit à dix mois et le taux de survie à 5 ans était de l'ordre de 10% (1). Soit les thérapies autorisées en 2011 n'ont montré aucune augmentation de la survie dans des études cliniques de phase III, soit, comme c'est le cas de l'interleukine-2 à haute dose, elles n'ont pas fait l'objet d'étude clinique de phase III (1). Les patients sont peu nombreux à avoir profité d'une thérapie à long terme. Avec le développement et le lancement de Yervoy® (ipilimumab), la situation a changé (2).

Yervoy® (ipilimumab) est autorisé en Suisse pour le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez l'adulte (3). Il est considéré comme Proof-of-Concept de l'immuno-oncologie (4). Celle-ci étudie la confrontation entre la tumeur et le système immunitaire et a pour but de stimuler les capacités naturelles du système immunitaire à combattre les tumeurs (5, 6). Les cellules T jouent un rôle important dans la réaction immunitaire physiologique contre les tumeurs (fig. 1–3) (7). Lorsqu'elles sont intégralement activées via des cellules présentant des antigènes tumoraux, elles peuvent combattre directement les cellules cancéreuses. Toutefois, des adversaires luttent contre l'activation. Ces derniers sont appelés les checkpoints comme par ex. CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigène 4) – qui dans le cas d'une telle stimulation, provoquent une dérégulation de la réaction immunitaire des cellules T (8).

Comme anticorps monoclonal, ipilimumab bloque de manière ciblée le récepteur CTLA-4 des cellules T, ce qui empêche une dérégula-

tion par l'entremise du CTLA-4 et renforce la réponse antitumorale (9).

Dans les études menées jusqu'ici avec ipilimumab sur le mélanome avancé, ce concept actif allait de pair avec un gain de survie et des effets secondaires acceptables (10). Ceci, indépendamment du fait que les patients aient été préalablement traités ou qu'ils n'aient pas été traités.

## Survie globale après 1, 2 et 3 ans avec ou sans prétraitement

La plus grande étude de Phase III menée avec ipilimumab dans un dosage de 3 mg/kg corporel chez les patients prétraités a porté sur 676 patients présentant un mélanome métastatique (4). Des taux de survie de 45.6% et respectivement de 23.5% ont pu être observés après un et deux ans. La survie globale moyenne était de 10.1 mois.

Des études plus récentes chez les patients non traités ou n'ayant pas suivi de chimiothérapie ont fourni des résultats comparables. L'étude d'observation du monde réel de Debra Patt et collègues a porté sur 157 patients non prétraités et avec un mélanome avancé (11). La survie globale moyenne était de 11.5 mois et le taux de survie de 1 an de 46.7%.

Dans deux études d'observation rétrospectives (n=273 et n=157), le taux de survie à 1 an avec ipilimumab chez les patients non traités était de 59.2% et 46.7% (3).

Une analyse en pool d'études randomisées de phase II et phase III chez des patients non traités et n'ayant pas suivi de chimiothérapie

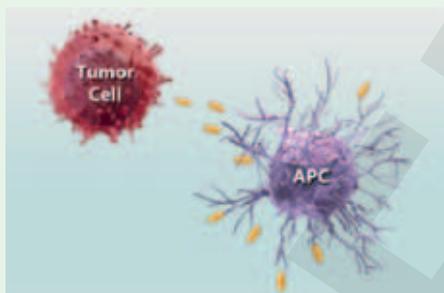


Fig. 1: Des APC reconnaissent des antigènes associés à une tumeur et les „recueillent“

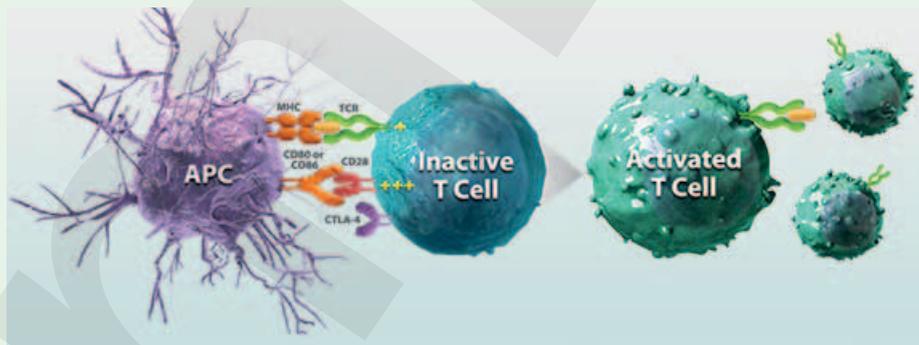


Fig. 2: Activation d'une cellule T par l'interaction spécifique avec une cellule APC

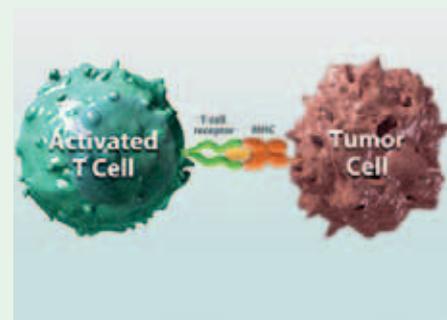


Fig. 3: Des cellules T activées peuvent attaquer la tumeur

(n=78) avec mélanome avancé a permis de constater un taux de survie après un, deux et trois ans de 54.1%, 31.6% et 23.7% (3).

**Survie de longue durée avec un follow-up allant jusqu'à dix ans**

Voyant que dans certaines études avec ipilimumab une survie de longue durée d'au moins cinq ans avait été constatée et que le taux de survie commençait à se stabiliser après deux ou trois ans, Schadendorf et ses collègues ont voulu obtenir une image plus précise des bénéfiques à long terme de la thérapie (10). Par conséquent, ils ont étudié la survie de longue durée sous ipilimumab chez des patients présentant un mélanome non résectable ou métastasé au moyen d'une analyse en pool d'études de phase II et phase III.

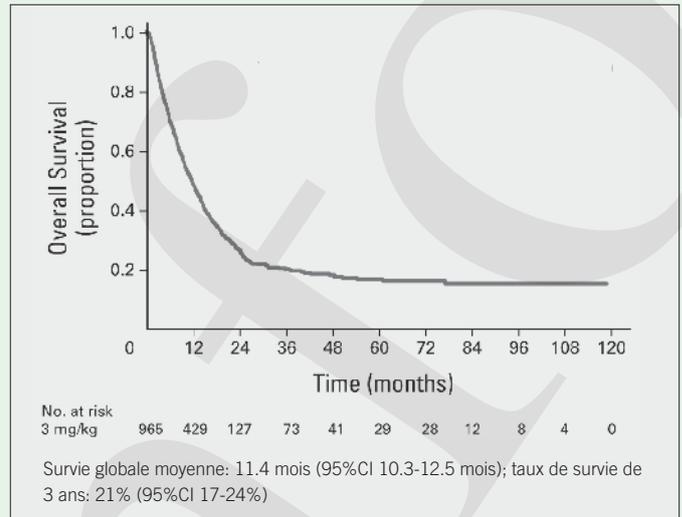
Dans l'analyse primaire, dix études prospectives et deux études rétrospectives avec ipilimumab ont été menées sur un total de 1861 patients (n=1 257 prétraités, n=604 non traités). Les critères d'intégration des études portaient sur la disponibilité des indications sur la survie globale (point final primaire, secondaire ou exploratoire), les données de survie actualisées au-delà de l'année 2008.

Huit des douze études avec environ 1000 patients avaient un follow-up minimal de plus de cinq ans. Le follow-up moyen dans l'analyse primaire était d'environ onze mois, sachant que 10% des patients ont été observés pendant au moins 50 mois ultérieurement. Dans certains cas exceptionnels, le temps d'observation ultérieure maximal était de 119 mois. Les analyses incluant également des études avec des dosages interdits en Suisse, seuls les résultats conformes au dosage d'ipilimumab de 3 mg/kg corporel toutes les 3 semaines sont illustrés ci-après. Sur les 1861 patients, près de la moitié (n=956) ont reçu ce dosage. Indépendamment du fait que les patients aient été prétraités ou non traités,

l'analyse en pool pour ce sous-groupe a révélé une survie globale moyenne de 11.1 mois (95%CI 10.3-12.5 mois). Le taux de survie de 3 ans était de 21% (95%CI 17-24%). La courbe de survie de Kaplan Meier montre un aplanissement après environ 3 ans (fig. 4).

**Conclusion**

L'analyse de Schadendorf et al. représente à ce jour l'étude la plus vaste sur la survie globale chez les patients avec mélanome avancé et ayant reçu de l'ipilimumab dans le cadre d'études cliniques ou d'observation (10). Comme dans l'observation d'études précises, la courbe de survie de Kaplan Meier s'aplatit après environ trois ans dans l'étude en pool actuelle. Cela indique que les patients ayant survécu jusqu'à cette date ne présentent plus qu'un faible risque de mortalité pour la plupart (10). La survie de longue durée observée chez les patients atteints de tumeur sous immunothérapie a débouché sur l'introduction par les chercheurs du concept de potentiel curatif de cette nouvelle stratégie du traitement du cancer (12). La vaste analyse en pool apporte d'autres preuves qu'une certaine part des patients avec mélanome avancé survivent longtemps grâce au traitement à l'ipilimumab. Au regard du taux de survie historique à 5 ans de 10% pour une survie moyenne de huit à dix mois, les résultats donnés donnent espoir aux patients atteints de cette maladie agressive (1, 10).



**Fig. 4: Analyse de sous-groupe non randomisé sur la survie de longue durée sous ipilimumab 3 mg/kg (n=965) chez les patients avec mélanome avancé**

**Références:**

1. Garbe C et al. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist* 2011;16(1):5-24
2. Wolchok JD et al. Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1291:1-13
3. Yervoy® (Ipilimumab): aktuelle Schweizer Fachinformation unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)
4. Hodi FS 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;363(13):1290
5. Eggermont A et al. Harnessing the immune system to provide long-term survival in patients with melanoma and other solid tumors. *Oncoimmunology* 2014;3(1):e27560
6. Mellman I et al. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011;480(7378):480-9
7. Tarhini A et al. Releasing the brake on the immune system: ipilimumab in melanoma and other tumors. *Cancer Biother Radiopharm* 2010;25(6):601-13
8. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252-64
9. Lens M et al. Ipilimumab Targeting CD28-Ctla-4 Axis: New Hope in the Treatment of Melanoma. *Curr Top Med Chem* 2012;12(1):61-6
10. Schadendorf D et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data from Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015 Feb 9. pii: JCO.2014.56.2736
11. Patt DA et al. A real-world observational study of patients with advanced melanoma receiving first-line ipilimumab in a community practice setting. *J Cancer Ther* 2014;5(12):1049-58
12. Rosenberg SA. Raising the bar: the curative potential of human cancer immunotherapy. *Sci Transl Med* 2012;4(127):127ps8

**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 hypophysitis), 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, Steinhausen. **Date of revision of the text:** September 2014. [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)

**MENTIONS LÉGALES**

**Rapport:** Dr Thomas Handschin

**Rédaction:** Dr Heidrun Ding

**soutenu par** Bristol-Myers Squibb SA, Cham  
© Aertzeverlag **medinfo** AG, Erlenbach

731CH15PR02939-01