

Le traitement pharmacologique du mélanome cutané métastatique

Marianne Laforest¹, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacienne, CHU de Québec-CHUL, Québec (Québec) Canada

Reçu le 15 novembre 2012; Accepté après révision par les pairs le 9 mars 2013

Résumé

Objectifs : Déterminer les modalités de traitement du mélanome métastatique étant donné l'arrivée en 2012 de deux pharmacothérapies : l'ipilimumab et le vémurafénib.

Sources des données : Une revue de la littérature scientifique a été effectuée à l'aide de la base de données Pubmed pour les années 2005 à 2012, en utilisant les mots clés suivants : adulte, ipilimumab, vémurafénib, mélanome métastatique et traitement. La consultation des références secondaires et tertiaires a également eu lieu.

Analyse des données : Un certain nombre d'études ont été réalisées ces dernières décennies sur divers régimes de chimiothérapie dans le but d'améliorer le sort des patients souffrant de mélanome métastatique. Jusqu'à récemment, l'interleukine-2, un traitement réservé aux patients sans comorbidités était la seule modalité thérapeutique pouvant améliorer la survie des patients. Le traitement standard était la dacarbazine, une chimiothérapie n'ayant jamais démontré d'avantage sur le plan de la survie sans progression ou de la survie globale. L'ipilimumab et le vémurafénib améliorent la survie sans progression ou la survie globale des patients. L'ipilimumab peut entraîner des effets indésirables sérieux d'ordre immunitaire. Le vémurafénib possède un profil d'innocuité plus favorable, mais il présente un potentiel d'interaction pharmacologique non négligeable.

Conclusion : Bien que l'arrivée de l'ipilimumab et du vémurafénib constitue une avancée phénoménale, le mélanome métastatique n'en demeure pas moins une maladie au pronostic très sombre. Ces nouvelles thérapies sont complexes et nécessitent la participation d'un pharmacien.

Mots clés : Chimiothérapie, ipilimumab, mélanome métastatique, vémurafénib

Introduction

Il existe différents types de cancers de la peau qui sont principalement regroupés en deux catégories : les mélanomes et les cancers de la peau autres que le mélanome¹. Parmi les cancers de la peau autres que le mélanome, le carcinome basocellulaire représente environ 75 % des cas. L'autre 25 % est constitué de carcinomes spinocellulaires. Bien que le cancer de la peau autre que le mélanome soit le type de cancer le plus souvent diagnostiqué chez les Canadiens, on l'aborde de façon distincte parce qu'il est responsable de très peu de décès². Ainsi, le mélanome, quoiqu'il soit beaucoup plus rare, est la forme la plus redoutable de tous les cancers de la peau.

Malheureusement, c'est également celui qui, de tous les cancers, voit son incidence grimper à la vitesse la plus alarmante à travers le monde³. Selon les estimations de 2012, le mélanome se retrouve au septième rang des cancers les plus diagnostiqués au Canada². Heureusement, la grande majorité d'entre eux sont détectés précocement, et le taux de guérison est alors d'environ 90 %⁴. Cependant, lorsque la maladie est disséminée, le pronostic est beaucoup plus sombre. Jusqu'à tout récemment, peu d'options thérapeutiques étaient envisageables pour ces patients. L'année 2012 ouvre la voie

à une nouvelle ère avec l'approbation officielle au Canada de deux nouveaux médicaments.

Méthode

Une revue de la littérature scientifique a été effectuée à l'aide de la base de données Pubmed pour les années 2005 à 2012 (mots clés : adulte, mélanome métastatique, traitement). La recherche a ciblé plus spécifiquement l'ipilimumab et le vémurafénib. La consultation des références secondaires et tertiaires a également eu lieu.

Revue du sujet

Présentation clinique

Les patients se présentent généralement chez le médecin pour montrer une lésion qui les inquiète. Le rôle du médecin est alors d'évaluer le risque lié à cette lésion. Le mélanome cutané présente certaines caractéristiques physiques classiques que l'on désigne par « l'ABCDE », soit l'asymétrie, la bordure, la couleur, le diamètre et l'évolution⁴. Ainsi, une lésion est suspecte si ses deux côtés diffèrent, si son contour est irrégulier, si elle présente des variations de couleurs, un diamètre supérieur à 6 mm ou si l'on observe une

modification de sa couleur, de sa taille, de sa forme ou des symptômes qui lui sont associés. Un mélanome cutané peut affecter n'importe quelle partie du corps. Le diagnostic est habituellement confirmé histologiquement par biopsie de la lésion suspecte. La plupart des mélanomes se caractérisent par une atteinte localisée sans preuves cliniques ou radiologiques de maladie métastatique⁵.

Pathophysiologie

Le mélanome est une néoplasie produite par la transformation maligne des mélanocytes. Ces dernières sont les cellules responsables de la production de la mélanine qui donne la pigmentation à la peau, aux cheveux et aux yeux⁵. On retrouve des mélanocytes sur la peau, les méninges, les muqueuses, la partie supérieure de l'œsophage et des yeux. Pour cette raison, il existe plusieurs types de mélanome : les mélanomes cutanés, les mélanomes des muqueuses, les mélanomes oculaires et les mélanomes d'origine primaire inconnue. Le mélanome cutané est de loin le plus fréquent (91,2 %) tandis que les autres types se font beaucoup plus rares (oculaire 5,3 %; origine primaire inconnue 2,2 %; muqueuse 1,3 %)⁶. La présentation et la prise en charge varient en fonction du type de mélanome, d'où l'importance de les distinguer.

Le mélanome cutané se divise à son tour en quatre principaux sous-types : le mélanome à propagation superficielle, le mélanome nodulaire, le lentigo malin et le mélanome acrolentigineux⁵. Le mélanome à propagation superficielle est indéniablement le plus commun et représente environ 58 % de tous les mélanomes cutanés⁶. Associé à l'exposition au soleil, on le retrouve typiquement au niveau du tronc et des extrémités à l'exception des zones palmo-plantaires et sous-unguéales⁵. Le mélanome nodulaire représente quant à lui environ 19 % des mélanomes cutanés⁶. Il s'agit du plus insidieux puisque, contrairement aux autres types de mélanomes qui commencent par s'étendre horizontalement, le mélanome nodulaire s'étend rapidement de façon verticale dans la peau⁵. De plus, il est possible qu'il ne soit accompagné d'aucun changement dans la pigmentation par rapport à la peau saine.

Au moment du diagnostic, l'atteinte est généralement profonde et c'est donc le type de mélanome cutané dont le pronostic commande la plus grande réserve. Le lentigo malin, pour sa part, représente 21 % des mélanomes cutanés⁶. Il atteint davantage les individus plus âgés ayant subi les dommages d'une exposition chronique au soleil⁵. On le retrouve plus fréquemment au visage avec des pigments bruns ou noirs. Finalement, le mélanome acrolentigineux se caractérise par l'atteinte des zones palmoplantaires et sous-unguéales ainsi que des muqueuses (anorectale, nasopharyngée ou génitale). Il est indépendant de l'exposition au rayonnement UV et on le retrouve aussi bien chez les Caucasiens que les Africains, les Asiatiques et les Hispaniques. Il représente 2 % des mélanomes cutanés^{6,7}.

Étiologie et facteurs de risque

Le mélanome est l'un des rares cancers pour lequel il existe des facteurs de risque bien connus et qui, de surcroît, sont modifiables. L'exposition aux rayonnements ultraviolets provenant du soleil ou d'une source artificielle, telle que les lits de bronzage, est le principal facteur de risque connu à

ce jour^{1,5}. Les coups de soleil importants, principalement s'ils surviennent durant l'enfance, prédisposent les individus au mélanome. La présence de grains de beauté inhabituels (*naevus dysplasiques*) ou d'une grande quantité de grains de beauté (plus de 50) entraîne également un risque accru. De plus, les personnes au teint, aux yeux ou aux cheveux clairs, avec une peau qui brûle ou qui rousselle facilement sont plus sujettes au mélanome. Les antécédents familiaux de mélanome ne doivent pas être négligés, bien que l'hérédité jouerait un rôle dans seulement 5 à 10 % des cas⁵. Évidemment, une personne ayant déjà eu un mélanome dans le passé court davantage de risques de développer à nouveau la maladie¹. Il semble aussi y avoir une association entre le risque de développer un mélanome et le statut socioéconomique élevé⁵. Les enfants qui ont été exposés à des doses de radiothérapie supérieure à 15 Gy voient le risque augmenter dans un rapport de cote de 13⁸.

Épidémiologie

On estime qu'en 2012, 81 300 nouveaux cas de cancers de la peau autres que le mélanome seront diagnostiqués². C'est énorme en comparaison des 5 800 Canadiens qui recevront un diagnostic de mélanome. Cependant, seulement 320 patients mourront d'un cancer de la peau autre que le mélanome alors que 970 patients perdront leur combat contre le mélanome. Les hommes présentent un risque légèrement plus élevé que les femmes de développer un mélanome au cours de leur vie. Les Caucasiens sont de loin les plus touchés par le mélanome⁵. Chez les non-Caucasiens, on retrouve une proportion plus élevée de mélanome acral (sous-unguéal, palmaire ou plantaire) et des muqueuses.

Stade de la maladie et pronostic

Le pronostic du patient est influencé par une multitude de facteurs. Lorsque la maladie est localisée, le principal facteur à considérer pour évaluer le risque de progression métastatique et de mortalité est la profondeur de la lésion⁵. Il existe deux systèmes de classification à cet effet : Breslow et Clark. En plus d'être un important facteur pronostique, l'indice de Breslow mesure l'épaisseur tumorale maximale d'un mélanome, c'est-à-dire l'épaisseur entre la partie supérieure de la granuleuse épidermique et la cellule tumorale la plus profonde⁹.

Le système de classification actuel de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC), soit la classification TNM, repose sur l'indice de Breslow pour déterminer le stade de la tumeur (T)¹⁰. De fait, les lésions T1 sont celles mesurant moins de 1 mm d'épaisseur; les lésions T2 mesurent de 1 à 2 mm; les lésions T3 mesurent de 2 à 4 mm et les lésions T4 sont celles excédant 4 mm. Pour sa part, l'indice de Clark se définit en cinq stades suivant la couche de la peau la plus profonde atteinte par la tumeur (stade I correspondant à un mélanome *in situ* et stade V correspondant à une atteinte du tissu adipeux sous-cutané)¹¹. L'indice de Clark a été retiré de la version 2010 de la classification l'AJCC, puisqu'il ajoute peu à la valeur pronostique de l'indice de Breslow¹².

La présence d'ulcération de la lésion constitue un facteur de mauvais pronostic ayant été incorporé à la classification TNM actuelle¹³. Les stades T1a, T2a, T3a et T4a indiquent tous des lésions non ulcérées tandis que les stades T1b, T2b, T3b et T4b indiquent la présence d'ulcération. Le sexe possède

également une certaine valeur pronostique. En effet, le pronostic est meilleur pour les femmes⁵. Par ailleurs, celles-ci sont plus susceptibles d'avoir un mélanome aux extrémités tandis que, pour les hommes, on le retrouve plus souvent sur le tronc, à la tête ou au cou. Or le site de la maladie semble aussi lié au pronostic : les mélanomes atteignant la tête et le cou ont un pronostic plus sombre que les mélanomes du tronc ou des extrémités. Néanmoins, il semble que les femmes bénéficient d'un meilleur pronostic que les hommes indépendamment du site de la tumeur^{13,14}. D'autres facteurs pronostiques peuvent également entrer en considération tels que l'âge, le profil de croissance de la tumeur (radiale *versus* verticale), le taux mitotique ou l'invasion du système lymphatique⁵. Cependant, ceux-ci auront peu d'impact sur le pronostic une fois que la maladie aura atteint le stade métastatique.

Une fois que l'atteinte métastatique est confirmée, les principaux éléments qui influent sur la classification et le pronostic sont le site des métastases et le niveau sérique de lactate déshydrogénase (voir tableau I). D'après une méta-analyse regroupant plus de 2 100 patients atteints d'un mélanome de stade IV, la survie globale médiane est de 6,2 mois, et la survie sans progression médiane est de 1,7 mois¹⁵. Environ 25 % des patients sont toujours en vie après un an, et seulement 10 % après deux ans.

Traitement

Le choix de la thérapie optimale varie en fonction du stade de la maladie. Lorsque la maladie est localisée, le traitement privilégié est la chirurgie^{5,17}. Cependant, même si la résection est complète, certains patients seront considérés comme courant un risque élevé de développer une maladie métastatique et se verront offrir un traitement adjuvant d'interféron alfa-2b^{17,18}. Une fois que la maladie a atteint le stade métastatique, les options sont limitées. La présence de métastases à distance révèle une dissémination hématologique des cellules tumorales. Par conséquent, la pierre angulaire du traitement du mélanome métastatique repose sur une thérapie systémique visant à atteindre tous les sites tumoraux¹⁹. Il existe également certaines modalités de traitements qui visent pour leur part à obtenir un contrôle locorégional de la maladie, telles que la chirurgie et la radiothérapie.

Pour les patients métastatiques, le but visé par ces interventions est principalement de nature palliative. En effet, tant la chirurgie que la radiothérapie peuvent réduire considérablement voire même détruire une lésion localisée et ainsi soulager le patient des symptômes associés à cette tumeur. La pertinence de ces approches complémentaires

culmine en présence de métastases cérébrales, puisque la plupart des thérapies systémiques ne traversent pas la barrière hématoencéphalique. On a alors recours à la radiochirurgie stéréotaxique intracrânienne sans incision. Quoi qu'il en soit, ces approches se veulent complémentaires aux thérapies systémiques.

Jusqu'à récemment, il y avait deux approches pharmacologiques possibles : la chimiothérapie ou l'immunothérapie. L'année 2012 marque un virage important dans la pharmacopée du mélanome métastatique avec l'homologation par Santé Canada de deux nouvelles molécules : l'ipilimumab et le vémurafénib. Ce dernier est non seulement un nouveau médicament, mais également une toute nouvelle modalité de traitement contre le mélanome, soit la thérapie ciblée.

Chimiothérapie

Au fil des dernières décennies, différents régimes de chimiothérapie ont été utilisés. Plusieurs antinéoplasiques ont été étudiés, parfois en monothérapie, parfois en combinaison. Malheureusement, aucune étude clinique de phase 3 n'est parvenue à démontrer une amélioration de la survie globale, et ce, pour aucun régime de chimiothérapie²⁰⁻²³. La dacarbazine et son pro-médicament, le témozolomide, sont sans contredit les plus largement employés. On considère que la dacarbazine est la chimiothérapie la plus efficace contre le mélanome métastatique²⁴. Elle est néanmoins loin de constituer une panacée, puisque le taux de réponse engendré varie de 8 à 20 %, et la durée médiane de cette réponse est de 4 à 6 mois^{25,26}. Et dans la majorité des cas, il s'agit d'une réponse partielle. La plus grosse étude de phase 3 menée sur la dacarbazine dans le traitement du mélanome métastatique a révélé des résultats encore moins reluisants : les patients ayant reçu la dacarbazine à raison de 1000 mg/m² par voie intraveineuse tous les 21 jours ont démontré un taux de réponse objective de 7,5 %²⁷. D'autres études à répartition aléatoire rapportent une survie sans progression de l'ordre de 1,5 à 2 mois^{28,29}. De façon générale, on rapporte que la survie globale des patients traités avec de la dacarbazine varie de 6 à 9 mois⁵. Ces valeurs, superposables à celles observées lors de l'évolution naturelle d'un mélanome métastatique, soulignent une fois de plus le manque d'efficacité de la dacarbazine¹⁵. Pourtant, faute de meilleurs traitements, ces résultats ont suffi à positionner durant des dizaines d'années la dacarbazine comme le traitement standard.

Le témozolomide est un pro-médicament qui subit une transformation en MTIC (5-[3-méthyltriazen-1-yl]imidazole-4-carboxamide), le métabolite actif de la dacarbazine³⁰. Mais contrairement à la dacarbazine, le témozolomide traverse la barrière hématoencéphalique et peut potentiellement

Tableau I. Classification des mélanomes métastatiques selon le système TNM et la survie^{5,12,16}

M	SITE MÉTASTATIQUE	NIVEAU DE LDH SÉRIQUE	SURVIE À 1 AN (%)	SURVIE À 5 ANS (%)	SURVIE À 10 ANS (%)
M1a	Métastases dans les tissus cutanés, les tissus sous-cutanés ou les ganglions lymphatiques éloignés	Normal	62	19	16
M1b	Métastases pulmonaires	Normal	53	7	3
M1c	Toutes les autres métastases viscérales	Normal	33	10	6
M1c	Toute métastase distante	Élevé			

LDH : lactate déshydrogénase; M : métastase; TNM : tumor-lymphnode-metastasis classification system

agir contre les métastases cérébrales. Malgré cela, les deux études cliniques qui l'ont comparé à la dacarbazine ne sont pas parvenues à démontrer une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale^{28,31}.

Des dizaines et des dizaines d'études ont été conduites en vue d'un prolongement de la survie lors de l'emploi de telle chimiothérapie ou de telle combinaison. Il serait fastidieux d'en faire le détail, d'autant plus qu'elles ont toutes abouti au même résultat : parfois un avantage marginal sur le taux de réponse mais qui jamais ne se répercute sur la survie, et ce, sans compter le fardeau de toxicité associé aux chimiothérapies combinées. Dans son consensus d'experts, le *National Comprehensive Cancer Network* a retenu seulement trois régimes outre la dacarbazine et le témozolomide¹⁷.

Ces trois régimes font l'objet d'une recommandation de niveau 2B, c'est-à-dire qu'elle repose sur des données probantes faibles et que le consensus entre les experts n'était pas unanime. Ces traitements sont présentés au tableau II. En somme, la recherche effectuée au cours des dernières décennies indiquent que le mélanome cutané métastatique est une maladie relativement peu sensible à la chimiothérapie⁵. Quoi qu'il en soit, un certain nombre d'études sont toujours en cours : par exemple, le nab-paclitaxel est actuellement comparé à la dacarbazine dans le cadre d'une étude de phase 3 auprès de patients vierges de tout traitement (NCT00864253)³². À moins d'une découverte inattendue, il est clair actuellement que le rôle de la chimiothérapie pour le traitement du mélanome métastatique est en déclin.

Interféron alfa-2b

L'interféron alfa-2b est indiqué au Canada comme thérapie adjuvante à la résection complète du mélanome pour les patients présentant un risque élevé de développer une maladie métastatique. Mais une fois que la maladie est métastatique, quel est son rôle? Des études ont tenté de répondre à cette question, et les résultats obtenus furent plutôt décevants. Le taux de réponse globale était de 22 %, mais moins de 4 % constituaient des réponses complètes⁴⁶. De plus, les réponses étaient principalement observées chez les patients présentant une faible atteinte tumorale, confinée aux tissus cutanés et aux tissus mous. Par ailleurs, les toxicités importantes associées à cette thérapie, telles que la fièvre, les frissons, les céphalées, la fatigue, les myalgies, la dépression et bien d'autres, ne sont pas à négliger. Ainsi, compte tenu du faible taux de réponse et du profil d'innocuité, les experts considèrent qu'il serait inapproprié d'utiliser l'interféron alfa-2b en monothérapie pour traiter le mélanome métastatique¹⁷.

Cette conclusion ouvre la porte à une autre modalité de traitement : la biochimiothérapie. Ce terme fait référence à la combinaison d'agents cytotoxiques avec l'interféron alfa-2b et/ou l'interleukine-2. Une méta-analyse regroupant 18 études conduites auprès de 2 621 patients démontre une nette amélioration du taux de réponse globale (rapport de cotes [RC]:0,59; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %]:0,49-0,72, $p < 0,00001$) mais encore une fois, aucun gain de survie globale (RC:0,99;IC95 %:0,91-1,08, $p = 0,9$)⁴⁴. Nul besoin de préciser que ces thérapies comportent de nombreux effets indésirables.

Tableau II. Traitements pharmacologiques recommandés contre le mélanome cutané métastatique¹⁷

MÉDICAMENTS	POSOLOGIE
Traitements à privilégier	
Participer à une étude clinique	Traitement selon le projet de recherche
Vémurafénib ³³	960 mg par voie orale 2 fois par jour
Ipilimumab ³⁴	3 mg/kg IV en 90 minutes toutes les 3 semaines, 4 doses
Interleukine-2 haute dose ³⁵	600 000 UI/kg IV en 15 minutes toutes les 8 heures (maximum 14 doses) suivi d'un repos de 9 jours. Reprendre ensuite une autre série de 14 doses. Pause thérapeutique de 7 semaines durant laquelle la réponse est évaluée En cas de réponse, possibilité de répéter le traitement
Autres solutions	
Dacarbazine ³⁶	200 mg/m ² IV X 4-5 jours toutes les 3 à 4 semaines <i>Ou</i> 800-1000 mg/m ² IV toutes les 3 à 4 semaines
Témozolomide ²⁸	200 mg/m ² par voie orale 1 fois par jour X 5 jours. Répéter toutes les 4 semaines.
Paclitaxel ³⁷	Plusieurs doses étudiées. Un des régimes suggérés : Paclitaxel 80 mg/m ² IV les jours 1, 8 et 15 (cycle de 28 jours)
Paclitaxel/carboplatine ³⁸⁻⁴⁰	Paclitaxel 100 mg/m ² IV + Carboplatine AUC = 2 IV les jours 1, 8 et 15 (cycle de 28 jours) <i>Ou</i> Paclitaxel 225 mg/m ² IV + Carboplatine AUC = 6 IV le jour 1 (cycle de 21 jours)
Combinaison : dacarbazine ou témozolomide + cisplatine + vinblastine ± interleukine-2 ou interféron alfa ⁴¹⁻⁴⁵	Note : plusieurs combinaisons ont été étudiées. Cependant, l'administration de ce type de traitement est extrêmement complexe et associé à un lourd fardeau d'effets indésirables.

AUC : aire sous la courbe; IV : intraveineux; m² : mètres carrés; mg : milligramme; kg : kilogramme; UI : unité internationale; X : pendant

Interleukine-2

L'administration de l'interleukine-2 a permis de démontrer pour la toute première fois qu'une manœuvre purement immunologique peut entraîner la régression d'un cancer métastatique^{47,48}. Au Canada, l'aldesleukine, un analogue de l'interleukine-2 humaine, est indiquée officiellement pour le traitement du mélanome malin métastatique de l'adulte³⁵. Bien que le taux de réponse objective (15 à 20 %) soit relativement faible, l'interleukine-2 figure dans le palmarès des traitements à privilégier^{17,49,50}. En effet, pour une minorité de patients judicieusement sélectionnés, l'interleukine-2 peut entraîner des réponses complètes (4 à 6 %) qui auront pour principale caractéristique d'être durables.

Une analyse rétrospective menée par le National Cancer Institute auprès de 270 patients traités à l'interleukine-2 à haute dose et suivis à long terme corrobore ces données^{48,51}. Les chercheurs ont observé un taux de réponse objective de 16 % avec une durée médiane de réponse de 9 mois (écart de 4 à 106 mois). Après six années de suivi, 44 % des personnes étaient toujours en vie. Fait important à souligner, parmi les quelques patients ayant eu une réponse complète, 59 % étaient toujours en vie et sans progression de la maladie après sept ans. Lors de la fin du suivi, 31 des 270 patients (11 %) étaient toujours vivants. Le concept de « guérison » du mélanome métastatique est apparu pour la première fois avec cette thérapie. Les médecins traitants obtiennent finalement de quoi se mettre sous la dent. Ils font cependant face à un nouvel enjeu : sélectionner minutieusement les patients qu'ils exposeront à de hautes doses d'interleukine-2.

De fait, l'utilisation de l'interleukine-2 est limitée par ses importants effets indésirables et doit être réservée aux cliniciens expérimentés ayant accès à des soins intensifs. Les patients doivent avoir un bon statut de performance ainsi que des fonctions cardiaque, hépatique, rénale (définie par une créatinine inférieure à 132 µmol/L), nerveuse et pulmonaire normales avant d'entamer le traitement³⁵. Parmi les effets secondaires notables, il est important de mentionner les hypotensions, les arythmies cardiaques, l'œdème pulmonaire, la fièvre et le syndrome de fuite capillaire. Les infections disséminées acquises durant le traitement contribuent largement à la morbidité liée au traitement. Dans l'analyse rétrospective comptant 270 patients, citée plus haut, six patients en sont décédés prématurément⁴⁸. Le recours à une antibioprofylaxie est donc recommandé ainsi que la prise en charge agressive des infections soupçonnées. En somme, bien que cette modalité thérapeutique comporte son lot de risques, l'interleukine-2 peut aujourd'hui encore être une option attrayante pour certains patients.

Nouvelle immunothérapie : ipilimumab

L'ipilimumab est indiqué officiellement au Canada pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique des patients n'ayant pas répondu ou qui présentent une intolérance à d'autres traitements systémiques ayant été administrés au stade avancé de la maladie³⁴. Il s'administre à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse de 90 minutes, toutes les trois semaines, pour un total de quatre doses.

Mécanisme d'action

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal recombinant, entièrement humain, dirigé contre l'antigène 4 du

lymphocyte T cytotoxique (CTLA-4)³⁴. Pour bien comprendre son mécanisme d'action, il faut d'abord saisir le rôle de chaque médiateur dans la cascade de la réaction immunitaire normale. L'organisme est doté de certains mécanismes lui permettant de lutter contre les cellules cancéreuses, notamment la réponse immunitaire à médiation cellulaire. Celle-ci se caractérise par la prolifération des lymphocytes T CD8+, appelés à devenir des lymphocytes T cytotoxiques capables d'attaquer directement l'antigène⁵². On compare souvent cette cascade au démarrage d'une voiture. Quand on met la bonne clé (cellule présentatrice d'antigène couplée à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I) dans le contact (récepteur d'antigènes du lymphocyte T cytotoxique) et qu'on la tourne, la voiture démarre (reconnaissance de l'antigène spécifique). Cependant, la voiture n'avance que si on embraye (costimulation).

Dans l'immunité anticancéreuse, c'est la liaison entre le ligand B7 de la cellule présentatrice d'antigène et la molécule CD28 du lymphocyte T cytotoxique qui enclenche le signal de costimulation. Ainsi, le lymphocyte T cytotoxique qui a reçu les deux signaux (reconnaissance de l'antigène et costimulation) est considéré comme activé. Il peut alors proliférer et se différencier. Il en résulte une population de cellules identiques qui reconnaîtront le même antigène spécifique, ce qui aboutit à son élimination. Or l'organisme est parfois incapable d'éliminer à lui seul cet indésirable, la cellule tumorale, et l'un des coupables identifiés est justement le CTLA-4. Situé à la surface du lymphocyte T cytotoxique, cet antigène entre en compétition avec la molécule CD28, empêchant ainsi le signal de costimulation⁵³. En fait, son rôle est de réprimer l'activation des lymphocytes T. En d'autres termes, il s'agit d'un système de freinage naturel de la prolifération et de la différenciation des lymphocytes T cytotoxiques. C'est précisément ici que l'ipilimumab entre en jeu, puisqu'il inhibe le CTLA-4 et permet donc de maintenir le signal de costimulation. Par conséquent, la prolifération et la différenciation des lymphocytes T cytotoxiques se poursuit, entraînant une importante infiltration lymphocytaire dans les tissus tumoraux et ultimement, la lyse tumorale.

Au moment d'évaluer la réponse du patient à l'ipilimumab, il importe de prendre en considération le mécanisme de cette thérapie, puisqu'il diffère grandement de ceux de la chimiothérapie traditionnelle ou des thérapies ciblées. En effet, les patients peuvent initialement présenter une détérioration transitoire de la maladie^{34,54}. Cela peut se manifester aussi bien par l'apparition de nouvelles lésions que par l'augmentation des lésions cibles. Malgré tout, il n'est pas impossible que ce même patient connaisse par la suite une stabilisation de la maladie, voire même une régression. Il faut donc être extrêmement vigilant avant d'interrompre un traitement en raison d'une progression précoce. Cependant, il est rare d'observer des réponses retardées chez des patients dont la maladie est rapidement progressive et très symptomatique. De façon générale, il faut retenir que les réponses à l'ipilimumab prennent habituellement plus de temps à observer que les réponses aux agents cytotoxiques conventionnels. De plus, une régression de la maladie peut être observée bien après que les quatre doses du régime d'induction sont dispensées.

Pharmacocinétique

Comme la plupart des autres anticorps monoclonaux, l'ipilimumab est une grosse molécule dotée d'un poids

moléculaire élevé. Il n'est donc pas étonnant de constater que son volume de distribution est faible et que l'ipilimumab reste confiné dans le liquide extracellulaire³⁴. Même si l'ipilimumab ne traverse pas la barrière hématoencéphalique, il a tout de même démontré une certaine activité contre les métastases cérébrales, principalement lorsque ces dernières sont petites et asymptomatiques⁵⁵.

Ceci s'explique par son mécanisme d'action indirect : en effet, les lymphocytes T cytotoxiques activés peuvent traverser la barrière hématoencéphalique. La demi-vie terminale moyenne de l'ipilimumab est de 15,6 jours³⁴. Cet élément doit être pris en considération dans la détection et la prise en charge des effets indésirables.

Données cliniques

L'approbation par Santé Canada repose principalement sur les données d'une étude clinique de phase 3, MDX-010-20, réalisée auprès de 676 patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique (stade III ou IV) et préalablement traité⁵⁶. Les patients étaient répartis aléatoirement dans un ratio 3:1:1 dans l'un des groupes suivants : l'ipilimumab combiné à un vaccin gp100, l'ipilimumab seul ou le vaccin gp100 seul. L'ipilimumab était administré en quatre doses de 3 mg/kg espacées de trois semaines. L'objectif primaire était la survie globale, et l'étude a permis de démontrer que l'ipilimumab améliorait la survie globale des patients préalablement traités, sans contribution du vaccin gp100. De fait, la survie globale médiane était de 10 mois (IC 95 %:8,5-11,5) pour le groupe recevant les deux traitements combinés, comparativement à 6,4 mois (IC 95 %:5,5-8,7 mois) pour le groupe recevant uniquement le vaccin gp100 (*hazard ratio* ou rapport de risques (RR) : 0,68, $p < 0,001$). La survie globale médiane dans le groupe ipilimumab seul était de 10,1 mois (IC 95 %:8,0-13,8 mois, en comparaison avec gp100 seul, RR:0,66, $p = 0,003$). De plus, les taux de survie globale dans le groupe combiné, le groupe ipilimumab seul et le groupe gp100 seul étaient respectivement de 43,6 %, 45,6 % et 25,3 % à 12 mois et de 21,6 %, 23,5 % et 13,7 % à 24 mois. Fait intéressant à noter, aucune différence significative n'a été observée quant aux avantages liés à l'âge, au sexe, au stade de la maladie (M0, M1a, M1b vs M1c), au niveau sérique de LDH ou encore à l'exposition antérieure à l'interleukine-2. De plus, les patients qui, trois mois après la fin du traitement d'induction, démontraient toujours une réponse complète ou partielle, ou même une stabilisation, recevaient un traitement de réinduction lors de la progression de la maladie, c'est-à-dire quatre doses additionnelles d'ipilimumab. Sur les 31 patients qui ont reçu une réinduction, 19 % d'entre eux ont obtenu une réponse objective et 48 % ont bénéficié d'une stabilisation.

Cependant, ces données sont insuffisantes pour officialiser cette pratique au Canada. De plus, l'usage de ce vaccin à titre de comparaison peut être remis en question dans le cadre d'une étude pivot, puisqu'il ne s'agit pas d'un traitement standard. Le raisonnement justifiant l'usage de ce vaccin repose principalement sur deux prémisses. D'une part, le gp100 en monothérapie avait démontré qu'il pouvait induire une réponse immunitaire dans une population de patients HLA-A*0201 positif bien que son activité antitumorale soit limitée⁵⁷. Il avait également démontré une amélioration significative de la survie sans progression et du taux de réponse lorsqu'il était associé à l'interleukine-2 dans une

étude à répartition aléatoire de phase 358. D'autre part, des études préliminaires ont démontré une activité lorsque l'ipilimumab était combiné à des vaccins^{59,60}. En choisissant d'utiliser le gp100, les investigateurs ont dû restreindre l'étude aux patients ayant le phénotype HLA-A*0201 positif.

Encore une fois, cela génère un questionnement. Les résultats de l'étude de Hodi et de ses collaborateurs peuvent-ils être extrapolés à tous les patients indépendamment de leur phénotype HLA-A*201? Une analyse rétrospective regroupant 453 patients traités à l'ipilimumab lors de quatre études de phase 2 tente de répondre à cette question⁶¹. L'étude compare les patients HLA-A*0201 positif et négatif. Les résultats se veulent rassurants, puisque l'activité s'est avérée comparable entre les deux groupes. Finalement, la similarité des résultats obtenus pour la survie globale entre le groupe ayant reçu le traitement combiné et le groupe ayant reçu l'ipilimumab seul démontre que le gp100 ne produit pas de différence statistiquement significative (RR : 1,04, $p = 0,76$)⁶⁶.

Une seconde étude d'envergure a été publiée peu de temps après. Il s'agit d'une étude de phase 3 réalisée auprès de 502 patients atteints d'un mélanome métastatique et naïfs au traitement⁶². Ils étaient répartis aléatoirement en deux groupes, dans un ratio de 1:1. Les patients du premier groupe ont reçu quatre doses de dacarbazine dosée à 850 mg/m² avec de l'ipilimumab à 10 mg/kg toutes les trois semaines. Ceux du second groupe ont reçu quatre doses de dacarbazine dosée à 850 mg/m² avec du placebo toutes les trois semaines. Par la suite, tous recevaient quatre doses additionnelles de dacarbazine seule. À partir de la 24^e semaine, les patients dont la maladie était stable ou qui présentaient une réponse objective recevaient de l'ipilimumab ou un placebo toutes les 12 semaines. L'objectif primaire qui consistait à évaluer la survie globale démontre encore une fois la supériorité de l'ipilimumab (11,2 mois [IC 95 % : 9,4-13,6] vs 9,1 mois [IC 95 % : 7,8-10,5]; RR : 0,72, $p < 0,001$). Les taux de survie à 1 an (47,3 % vs 36,3 %), 2 ans (28,5 % vs 17,9 %) et 3 ans (20,8 % vs 12,2 %) le démontrent également. Toutefois, les données sont moins convaincantes lorsqu'on observe les objectifs secondaires. Aucune différence significative n'a été détectée entre les groupes pour le taux de maîtrise de la maladie (y compris les maladies stables et les réponses objectives) ni le taux de meilleure réponse. De plus, la survenue d'effets indésirables de grade 3 ou 4 était de 56,3 % lorsque la dacarbazine était associée à l'ipilimumab comparativement à 27,5 % lorsque la dacarbazine était employée seule ($p < 0,001$). En particulier, il est intéressant de noter que le taux de perturbations hépatiques était nettement plus élevé que dans les autres études, ce qui laisse penser à un potentiel synergique pour l'hépatotoxicité liée à cette combinaison. En conclusion, les données d'efficacité et de sécurité recueillies grâce à cette étude sont insuffisantes pour recommander l'usage concomitant de l'ipilimumab et de la dacarbazine ou encore la posologie de 10 mg/kg d'ipilimumab. Il ne faut cependant rejeter trop rapidement la dose de 10 mg/kg, puisque celle-ci avait démontré des résultats supérieurs à la dose de 3 mg/kg en termes d'efficacité lors d'une étude de phase 2⁶³. À l'heure actuelle, des études sont toujours en cours pour valider cette information. Une chose est certaine, l'innocuité de cette dose devra être scrutée à la loupe.

L'un des principaux attraits de l'ipilimumab réside non pas dans son taux de réponse, mais plutôt dans la durée de cette réponse. En effet, en groupant les données de 177 patients traités dans trois essais cliniques entre 2002 et 2005, le National Cancer Institute a observé un taux de réponse complète de 9 % seulement⁶⁴. Or, pour tous ces patients, à l'exception d'un seul, la durée de la réponse a varié entre 54 et 99 mois.

Effets indésirables

Malheureusement, la réaction immunitaire induite par l'ipilimumab n'étant pas spécifique, tous les systèmes peuvent être affectés par ces infiltrats lymphocytaires, et des réactions indésirables à médiation immunitaire potentiellement sérieuses peuvent en découler. Typiquement, ces réactions affectent principalement les systèmes digestif, hépatique, dermatologique et endocrinien. Certaines d'entre elles peuvent être graves et potentiellement mortelles. C'est le cas notamment de l'entérocolite, la perforation intestinale, l'hépatite, la dermatite, les neuropathies et les endocrinopathies³⁴. D'autres réactions moins importantes mais plus fréquentes sont également à surveiller, telles que la diarrhée, le rash, le prurit, la fatigue, les nausées, les vomissements, l'anorexie et la douleur abdominale.

L'incidence globale des réactions indésirables d'ordre immunitaire était de 60 % dans l'étude MDX-010-20 et de 10 à 15 % pour les effets indésirables de grade 3 ou 4⁵⁶. D'après les données de l'étude de phase 2, l'incidence des toxicités tend à augmenter lorsque la dose augmente⁶³. L'entérocolite est sans doute l'effet secondaire le plus à craindre en raison de son incidence élevée et des complications qui lui sont associées. En effet, dans l'étude MDX-010-20, 31 % des patients ont rapporté de la diarrhée et/ou une colite tous grades confondus, et 6 % ont rapporté des grades 3 ou 4⁵⁶. Quatre patients ont dû recevoir de l'infliximab, et cinq patients sont décédés de complications gastro-intestinales d'origine immunitaire, telles que des perforations intestinales et des sepsis. Seuls 3 % des patients ont présenté des désordres hépatiques tous grades confondus et moins de 1 % de grades 3 à 4. Un patient est décédé en raison d'une insuffisance hépatique.

Les essais cliniques réalisés ont démontré que l'élément clé dans la gestion des effets indésirables réside dans la rapidité de la prise en charge et l'administration précoce de corticostéroïdes^{56,63,65,66}. De plus, compte tenu que des cas de réactions à médiation immunitaire ont été répertoriés jusqu'à plusieurs mois après la dernière dose d'ipilimumab, l'hypothèse de toxicité, même après l'arrêt des traitements, ne doit pas être écartée³⁴. Le tableau III présente la prise en charge des principales toxicités associées à l'ipilimumab.

Thérapie ciblée : vémurafénib

Le vémurafénib est indiqué officiellement en monothérapie dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique à mutation BRAF V600³³. Il s'administre par voie orale en prise biquotidienne de 960 mg de façon continue jusqu'aux premiers signes d'intolérance ou à la progression de la maladie.

Mécanisme d'action

C'est par une compréhension approfondie de l'hétérogénéité génétique du mélanome ainsi que par la détection

d'aberrations oncogéniques et la capacité de les cibler que de nouvelles options thérapeutiques ont pu voir le jour. Le cancer survient lorsqu'une accumulation de mutations affecte les gènes critiques, ce qui altère la programmation normale des cellules, c'est-à-dire leur prolifération, leur différenciation et leur mort. En 2002, au Centre Sanger en Europe, des chercheurs à la recherche de mutations pouvant éventuellement devenir la cible de nouvelles thérapies ont étudié des tissus de mélanomes⁶⁹. Ils ont choisi d'explorer le génome humain en priorisant l'analyse d'une voie de signalisation pour laquelle la mutation d'au moins un gène est connu et associé au cancer : la voie de signalisation RAS-RAF-MEK-ERK, aussi appelée la voie de signalisation, *mitogen-activated protein kinase*, ou voie de signalisation des protéines kinases activées par le mitogène (MAPK). En effet, pour environ 15 % des cancers chez l'humain, la protéine RAS de cette voie est mutée en une forme oncogénique.

Les travaux de ces chercheurs ont porté des fruits : ils ont démontré la présence de mutations dans le gène encodant la protéine kinase sérine-thréonine B-RAF (BRAF) dans plus de 60 % des mélanomes testés. De ces mutations, 80 à 90 % consistent en une substitution de l'acide glutamique par la valine pour l'acide aminé en position 600 (BRAF V600E). Les mutations du gène BRAF font en sorte que la kinase BRAF est active même en l'absence des facteurs de croissance typiques habituellement requis pour l'activation et la prolifération des cellules³³. La kinase BRAF activée déclenche une cascade qui entraîne la phosphorylation et, par le fait même, l'activation de chaque composante de la voie de signalisation MAPK. Le dernier maillon de cette chaîne est la protéine ERK qui, une fois phosphorylée (pERK), intègre le noyau par translocation, puis active les facteurs de transcription responsables de stimuler la prolifération cellulaire et de prolonger la survie cellulaire. Par conséquent, la mutation BRAF est associée à une prolifération et à une survie cellulaire accrue. Par la suite, d'autres études ont permis de clarifier la présence de la mutation BRAF dans différents types de cancers. La mutation a pu être décelée notamment dans 63 % des carcinomes ovariens de bas grade ainsi que dans quatre à 14 % des carcinomes colorectaux⁷⁰. Fait intéressant, il a été démontré que la présence de la mutation BRAF serait associée à une évolution souvent plus agressive du mélanome avancé⁷¹.

Le vémurafénib est un inhibiteur de la forme activée de l'enzyme BRAF sérine-thréonine kinase³³. Les études précliniques *in vitro* ont permis de démontrer que le vémurafénib inhibe la phosphorylation et l'activation de la MEK et de l'ERK, ce qui réprime la prolifération des cellules tumorales exprimant les protéines de la mutation BRAF V600. Dans les études de phase 2 et de phase 3, les mutations BRAF V600 avaient été détectées par le test cobas^{MD} 4800 pour la mutation BRAF V600, un test approuvé par Santé Canada. Les données cliniques appuyant l'efficacité du vémurafénib en présence de mutations BRAF autres que V600E sont limitées.

Pharmacocinétique

Le vémurafénib possède une pharmacocinétique linéaire³³. Son absorption orale est très affectée par la variabilité interindividuelle. De plus, les données sont limitées pour mesurer le rôle que joue la nourriture sur son absorption de sorte qu'on ne peut en tirer aucune conclusion. Il est donc recommandé de le prendre avec ou sans nourriture, mais

Tableau III. Prise en charge des effets indésirables d'ordre immunitaire secondaire à l'ipilimumab^{34,56,67,68}

GRADE	RÉACTION INDÉSIRABLE ET SYMPTÔMES ASSOCIÉS	DÉLAI MÉDIAN D'APPARITION	CONDUITE À TENIR
2	Entérocolite : <ul style="list-style-type: none"> • diarrhées (4 à 6 selles/jour de plus que d'habitude) • douleurs abdominales • mucus ou sang dans les selles 	6,3 semaines	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender l'ipilimumab jusqu'à résolution à un grade 0-1 • Administrer un traitement anti-diarrhéique • En l'absence de résolution après 7 jours : prednisone 0,5 mg/kg/jour* • Lorsque la toxicité est de grade 0-1 et que la dose de prednisone est < 7,5 mg/jour*, reprendre l'ipilimumab à 3 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à ce que les 4 doses prévues aient été administrées ou qu'une période de 16 semaines se soit écoulée depuis l'administration de la première dose
3 ou 4	Entérocolite : <ul style="list-style-type: none"> • diarrhées (> 7 selles/jour de plus que d'habitude) • fièvre • iléus • signes péritonéaux 	7,4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> • Retrait définitif de l'ipilimumab • Prednisone 1-2 mg/kg/jour* • Lorsque résolution à un grade 1, sevrage du corticostéroïde pendant au moins 1 mois • En l'absence d'amélioration après 7 jours, envisager l'infliximab.
2	Dermatite : <ul style="list-style-type: none"> • rash couvrant 10 à 30 % de la surface corporelle • prurit 	3,1 semaines	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender l'ipilimumab jusqu'à résolution à un grade 0-1 • Administrer un traitement symptomatique (ex. : antihistaminiques) • En l'absence de résolution après 7 jours : corticostéroïdes topiques ou prednisone 0,5 mg/kg/jour* • Une fois que la toxicité est de grade 0-1 et que la dose de prednisone est < 7,5 mg/jour*, reprendre l'ipilimumab à 3 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à ce que les 4 doses prévues soient administrées ou que 16 semaines se soient écoulées depuis l'administration de la première dose
3-4	Dermatite : <ul style="list-style-type: none"> • rash couvrant plus de 30 % de la surface corporelle • syndrome de Stevens-Johnson • nécrolyse épidermique toxique • rash compliqué par une ulcération sur toute l'épaisseur du derme • manifestations nécrotiques, bulleuses ou hémorragiques 		<ul style="list-style-type: none"> • Retrait définitif de l'ipilimumab • Prednisone 1-2 mg/kg/jour* • Une fois la dermatite maîtrisée, sevrage du corticostéroïde pendant au moins 1 mois
2	Hépatite : <ul style="list-style-type: none"> • AST/ALT > 2,5 x mais ≤ 5 x LSN • Bilirubine totale > 1,5 x mais ≤ 3 x LSN 	Nombre médian de doses : 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender l'ipilimumab jusqu'à résolution à un grade 0-1 • Une fois AST/ALT < 2,5 x LSN et que bilirubine < 1,5 x LSN, reprendre l'ipilimumab à 3 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à ce que les 4 doses prévues soient administrées ou que 16 semaines se soient écoulées depuis l'administration de la première dose
3-4	Hépatite : <ul style="list-style-type: none"> • AST/ALT > 5 x LSN • Bilirubine totale > 3 x LSN 	Nombre médian de doses : 3	<ul style="list-style-type: none"> • Retrait définitif de l'ipilimumab • Prednisone 1-2 mg/kg/jour* • En cas d'amélioration soutenue ou de retour aux valeurs de base, sevrage du corticostéroïde pendant au moins 1 mois • En l'absence d'amélioration après 7 jours, envisager le mycophénolate.
Tous	Endocrinopathie : <ul style="list-style-type: none"> • hypophysite • hypothyroïdie • hyperthyroïdie • insuffisance surrénalienne • hypopituitarisme 	11 semaines	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer la thérapie de remplacement hormonale appropriée • Prednisone 1-2 mg/kg/jour* • Une fois résolution à un grade 0-1, sevrage du corticostéroïde pendant un mois • Lorsque la dose de prednisone est < 7,5 mg/jour*, reprendre l'ipilimumab à 3 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à ce que les 4 doses prévues soient administrées ou que 16 semaines se soient écoulées depuis l'administration de la première dose

ALT : alanine amino transférase; AST : aspartate amino transférase; kg : kilogramme; LSN : limite supérieure normale; mg : milligramme
 * ou l'équivalent

de garder une constance dans la façon choisie. Les données *in vitro* indiquent qu'il se lie aux protéines plasmatiques à plus de 99 %. Son volume de distribution est estimé à 91 L. Bien que des données non cliniques semblent montrer que le vémurafénib ne pénètre pas le système nerveux central, il est présentement en investigation pour préciser son rôle chez les patients atteints de métastases cérébrales.

Pour l'instant, seuls quelques rapports de cas isolés appuient l'efficacité du vémurafénib sur les métastases cérébrales⁷². Une étude de phase 2 est présentement en cours⁷³. Les données préliminaires sont encourageantes et tendent à appuyer l'utilisation du vémurafénib pour cette population. Les études de phase 1, 2 et 3 incluaient les patients ayant des métastases cérébrales à condition qu'elles soient stables depuis au moins trois mois, et les résultats n'ont pas été stratifiés de manière à déterminer si les avantages du vémurafénib étaient conservés par les patients de ces sous-groupes⁷⁴⁻⁷⁶. En ce qui a trait à son élimination, le vémurafénib est métabolisé par le foie, principalement par le cytochrome P450 3A4, et on le retrouve à 94 % dans les fèces. Sa demi-vie d'élimination est estimée à 56,9 heures³³.

Bien que cela n'ait pas fait l'objet d'études cliniques, il est logique de croire que la concentration plasmatique du vémurafénib peut être altérée par les inhibiteurs et les inducteurs puissants du cytochrome P450 3A4. De plus, des études ont démontré que le vémurafénib inhibe les cytochromes P450 1A2 et 2D6 et induit le cytochrome P450 3A4. Par ailleurs, il est également à la fois substrat et inhibiteur de la glycoprotéine P. La prudence est donc de mise. Le pharmacien jouera donc un rôle crucial dans la gestion des interactions avec cette molécule, d'autant plus qu'elle allonge l'intervalle QTc. L'emploi du vémurafénib est contre-indiqué pour les patients dont le QTc de base est supérieur à 500 msec. Il est recommandé de faire un contrôle des électrolytes et de l'électrocardiogramme avant de d'entreprendre le traitement, au jour 15, puis tous les mois pendant les trois premiers mois et ensuite tous les trois mois. Il faudra également le faire chaque fois que la dose est modifiée. En cours de traitement, le vémurafénib devra être suspendu si l'intervalle QTC dépasse 500 msec ou augmente de 60 msec par rapport à la valeur de référence.

Données cliniques

L'approbation du vémurafénib par Santé Canada repose sur les données de l'étude BRIM-3 réalisée auprès de patients métastatiques traités en première intention. Il s'agit d'une étude multicentrique de phase 3 dans laquelle 675 patients étaient répartis aléatoirement dans un ratio de 1:1 à recevoir soit du vémurafénib dosé à 960 mg par voie orale deux fois par jour ou de la dacarbazine à 1000 mg/m² par voie intraveineuse toutes les trois semaines⁷⁶. Déjà au moment de l'analyse intermédiaire, les deux objectifs primaires, soit la survie globale (RR : 0,37; IC 95 % : 0,26-0,55, $p < 0,001$) et la survie sans progression (5,3 mois *vs* 1,6 mois; RR : 0,26; IC 95 % : 0,20-0,33, $p < 0,001$), parlaient en faveur du vémurafénib. Le suivi médian était alors seulement de 3,8 mois pour le groupe vémurafénib et 2,3 mois pour le groupe dacarbazine. Le protocole a donc été amendé très tôt pour permettre aux patients du groupe dacarbazine de recevoir le vémurafénib. Les données les plus récentes portant sur la survie globale ont été présentées au congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* en juin 2012. Après

un suivi médian de 12,5 mois du groupe vémurafénib et de 9,5 mois du groupe dacarbazine, la survie globale médiane était respectivement de 13,6 mois et de 9,7 mois (RR : 0,70; IC 95 % : 0,57-0,87, $p < 0,001$; données censurées)⁷⁷. La survie sans progression était significativement meilleure dans le groupe vémurafénib (6,9 mois *vs* 1,6 mois; RR : 0,38; IC 95 % : 0,32-0,46, $p < 0,001$). De plus, le taux de réponse objective était de 57,0 % contre 8,6 % en faveur du vémurafénib. Ces résultats coïncident avec les résultats de l'étude BRIM-2, qui mentionne un taux de réponse de 53 %, une survie sans progression de 6,8 mois et une survie globale médiane de 15,9 mois⁷⁵.

Effets indésirables

Le vémurafénib est généralement bien toléré. Ses effets indésirables les plus fréquents sont les arthralgies, les éruptions cutanées, l'alopecie, la photosensibilité, la fatigue, les nausées, les diarrhées et le prurit³³. Il est recommandé de surveiller régulièrement les enzymes hépatiques, puisqu'une élévation est possible. En cas de fièvre, les patients doivent être évalués pour exclure toute infection, mais il n'est pas rare que les inhibiteurs BRAF en soient la cause. En cas d'effets indésirables, un traitement symptomatique peut être instauré et l'ajustement posologique du vémurafénib se fera selon le tableau IV.

L'un des effets indésirables d'intérêt particulier est le carcinome épidermoïde cutané. Environ 24 % des patients ont développé ce type de lésion lors des études cliniques. Un nombre important de ces carcinomes sont des kératoacanthomes, un sous-type de carcinome épidermoïde cutané bien différencié, sans potentiel métastatique et résécable par excision chirurgicale⁷⁴. Les carcinomes épidermoïdes cutanés apparaissent dans un délai médian de 7 à 8 semaines et ne requièrent pas le retrait du vémurafénib³³. Ainsi, un suivi en dermatologie est recommandé avant le début du traitement, puis régulièrement pendant le traitement et jusqu'à six mois après son arrêt. Les lésions suspectes devront être excisées puis soumises à une évaluation dermatopathologique. Par ailleurs, la prévention des toxicités cutanées doit être au cœur des conseils du pharmacien. Compte tenu de la photosensibilité importante liée à ce médicament, les patients doivent être avisés d'éviter les expositions au soleil et de porter des vêtements protecteurs ainsi qu'un écran solaire et un baume à lèvres avec un FPS d'au moins 30. De plus, certains recommandent d'instaurer d'emblée une prophylaxie contre les éruptions cutanées, telle que la doxycycline ou la minocycline orale⁷⁸. Cependant, l'efficacité d'une telle méthode n'a pas été vérifiée lors des études cliniques, et la compagnie n'émet aucune recommandation claire à cet effet. La décision revient donc au clinicien.

Résistance

De façon générale, le vémurafénib possède un taux de réponse initiale impressionnant d'environ 60 à 80 %. Malheureusement, la progression de la maladie survient généralement après sept mois, résultat d'une résistance acquise^{75,79}. Dans l'étude de phase 2 BRIM-2, des échantillons de tissus ont été recueillis et analysés pour comprendre les mécanismes de cette résistance⁸⁰. Presque tous les échantillons analysés ont démontré une réactivation de la voie de signalisation MAPK associée à une augmentation du

Tableau IV. Ajustement posologique du vémurafénib lors de toxicité^{33,68}

GRADE CTCAE	MODIFICATIONS POSOLOGIQUES RECOMMANDÉES
Grade 1 ou grade 2 (tolérable)	Poursuivre à 960 mg 2 fois par jour
Grade 2 (intolérable) ou grade 3	
Première apparition	Interrompre le traitement jusqu'à l'atteinte du grade 0-1. Reprendre le traitement à 720 mg 2 fois par jour
Deuxième apparition	Interrompre le traitement jusqu'à l'atteinte du grade 0-1. Reprendre le traitement à 480 mg 2 fois par jour
Troisième apparition	Arrêter définitivement le traitement
Grade 4	
Première apparition	Arrêter le traitement définitivement ou Interrompre le traitement jusqu'à l'atteinte du grade 0-1. Reprendre le traitement à 480 mg 2 fois par jour
Deuxième apparition	Arrêter définitivement le traitement

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events; mg : milligramme

pERK au moment de la résistance. Chez certains patients, la progression était associée avec une mutation NRAS⁹⁶¹ additionnelle. De multiples mutations MEK1 ont été trouvées pour la première fois dans les tissus de patients résistants au vémurafénib. Récemment, Su et ses collaborateurs ont observé qu'en exposant des cellules résistantes à une combinaison de vémurafénib associé à inhibiteur du MEK, il est possible de restaurer la sensibilité au vémurafénib⁸¹. La clé pour obtenir une réponse prolongée résiderait-elle dans la thérapie combinée?

Discussion

Choix de la thérapie

L'interleukine-2, l'ipilimumab et le vémurafénib sont donc les trois principales options à considérer pour la maladie métastatique, puisqu'ils sont les seuls à avoir démontré des gains de survie. À ce jour, il n'existe aucune étude à répartition aléatoire comparant ces traitements entre eux. Le choix de la thérapie doit donc être individualisé de manière à tenir compte de différents facteurs, tels que le statut de mutation BRAF, l'âge, les comorbidités et l'étendue de la maladie. Compte tenu du délai de réponse à l'ipilimumab, un patient avec une maladie très étendue pourrait bénéficier davantage du vémurafénib en première intention, à condition bien sûr qu'il présente la mutation BRAF V600. Pour les patients sans mutation BRAF, l'immunothérapie devient alors la solution la plus intéressante d'un point de vue clinique si le statut de performance et les comorbidités le permettent.

Dans ce cas, la présence ou non de métastases cérébrales influencera le choix de la thérapie, puisque l'ipilimumab, contrairement à l'interleukine-2, semble comporter une certaine efficacité à ce niveau. De plus, un patient âgé ou frêle n'étant pas candidat à l'interleukine-2 pourrait l'être à l'ipilimumab, à condition bien sûr qu'il ne présente pas de maladie auto-immune. Il faut également tenir compte des contraintes réglementaires. En effet, la monographie canadienne ne permet pas actuellement l'usage de l'ipilimumab en première intention. Contrairement au vémurafénib, qui peut être utilisé à n'importe quel moment au cours de la maladie métastatique, l'ipilimumab doit être réservé aux patients ayant déjà reçu un traitement, que ce soit au vémurafénib, à l'interleukine-2 ou à la chimiothérapie. Ainsi, il peut être encore approprié en 2013 d'offrir à un

patient, même en première ligne, une chimiothérapie, telle que la dacarbazine ou le témozolomide. Par exemple quand il s'agit d'un patient âgé, qui n'est pas susceptible de recevoir l'interleukine-2 et ne présente pas la mutation BRAF.

Nouvelles avenues pharmacologiques

La recherche dans le domaine du mélanome métastatique est en effervescence. Tandis que certains continuent de démystifier les mécanismes physiopathologiques à la base de la tumorigénèse, d'autres travaillent d'arrache-pied à développer de nouvelles molécules ou encore à définir les paramètres de l'emploi optimal des nouveaux venus. L'ipilimumab est présentement à l'étude pour déterminer son rôle dans la thérapie adjuvante. Par ailleurs, une étude de phase 3 est en cours pour comparer l'ipilimumab à 3 mg/kg à la dose de 10 mg/kg³². Des essais cliniques sont également requis pour situer l'ipilimumab par rapport aux thérapies ciblées. Laquelle des deux prises en charge thérapeutiques est supérieure? Quel est le meilleur usage possible de ces deux moyens thérapeutiques? Faut-il y avoir recours en concomitance ou plutôt de manière séquentielle?

Le dabrafénib est un autre inhibiteur du BRAF en développement par GlaxoSmithKline. Une étude à répartition aléatoire de phase 3 menée auprès de 250 patients a démontré une amélioration significative de la survie sans progression comparativement à la dacarbazine (5,1 mois *vs* 2,7 mois; RR : 0,30; IC 95 % : 0,18-0,51, $p < 0,0001$)⁸². Ces résultats avoisinant ceux du vémurafénib et leur mécanisme d'action similaire portent à croire que l'émergence de résistance est la même pour les deux molécules. À la lumière des mécanismes de résistance connus à ce jour et dans le but de contrer ce problème, plusieurs inhibiteurs du MEK sont en cours de développement.

Le tramétinib a notamment fait l'objet d'une étude à répartition aléatoire de phase 3 menée auprès de 322 patients atteints d'un mélanome métastatique avec présence de la mutation BRAF V600E ou V600K. Les patients recevaient soit du tramétinib dosé à 2 mg une fois par jour par voie orale ou de la chimiothérapie, soit la dacarbazine dosée à 1000 mg/m² par voie intraveineuse ou le paclitaxel à 175 mg/m² par voie intraveineuse toutes les trois semaines⁸³. L'objectif primaire, qui consistait à comparer la survie sans progression, s'est avéré favorable au tramétinib (4,8 mois *vs* 1,5 mois; RR : 0,45; IC 95 % : 0,33-0,63, $p < 0,001$). Bien que

ce gain de survie sans progression soit significatif lorsqu'on le compare à la chimiothérapie, il n'est pour le moment pas aussi important que celui obtenu avec les inhibiteurs du BRAF. Ainsi, le rôle des inhibiteurs du MEK dans l'arsenal thérapeutique reste à définir. Cependant, une hypothèse veut que l'association d'un inhibiteur du MEK et d'un inhibiteur du BRAF permettrait de contrer cette résistance, du moins pour un moment, de manière à prolonger la survie des patients⁸⁴. Des études sont en cours pour vérifier cette hypothèse³².

Conclusion

Bien que l'arsenal thérapeutique du mélanome métastatique soit en pleine expansion, le pronostic de ce cancer demeure très sombre. Le mélanome étant l'un des rares cancers pour lequel le principal coupable est connu, la prévention doit être

au cœur des interventions. Malheureusement, la maladie métastatique ne permet que de minces espoirs. Encourager la participation des patients pour ainsi faire avancer la recherche clinique constitue encore la meilleure arme à ce jour.

Financement

Aucun financement n'a été déclaré par l'auteur.

Conflit d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiel. L'auteur a donné des conférences pour Hoffmann-La Roche et a participé à un comité conseil pour Bristol Myers Squibb.

Références

- Société canadienne du cancer. Qu'est-ce que le mélanome? [en ligne] <http://www.cancer.ca>. (site visité le 15 août 2012).
- Société canadienne du cancer, Agence de la santé publique du Canada et Santé Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2012. [en ligne] <http://www.cancer.ca> (site visité le 22 septembre 2012).
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- Association canadienne de dermatologie. Le mélanome malin. [en ligne] <http://www.dermatology.ca/fr/peau-cheveux-ongles/la-peau/cancer-de-la-peau/le-melanome/malin/>. (site visité le 15 août 2012).
- Slingluff CL, Flaherty K, Rosenberg SA, Read PW. Cutaneous melanoma. Dans: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, rédacteurs. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology, 9^e éd. Philadelphie: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p.1643-91.
- Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The national cancer data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998;83:1664-78.
- NIH consensus conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA* 1992;268:1314-9.
- Guerin S, Dupuy A, Anderson H, Shamsaldin A, Svahn-Tapper G, Moller T et coll. Radiation dose as a risk factor for malignant melanoma following childhood cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:2379-86.
- Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-8.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG et coll. Final version of the American joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3635-48.
- Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behaviour of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969;29:705-27.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et coll. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-206.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N et coll. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: validation of the American joint committee on cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-34.
- Slingluff CL, Vollmer RT, Reintgen DS, Seigler HF. Lethal "thin" malignant melanoma. Identifying patients at risk. *Ann Surg* 1988;208:150-61.
- Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ et coll. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008;26:527-34.
- Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG et coll. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004;54:131-49.
- National comprehensive cancer network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): Melanoma – version 1.2013. [en ligne] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf. (site visité le 23 septembre 2012).
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14:7-17.
- Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of metastatic melanoma: an overview. *Oncology* 2009;23:488-96.
- Agarwala SS. Current systemic therapy for metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:587-95.
- Eggermont AM, Kirkwood JM. Reevaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer* 2004;40:1825-36.
- Petrella T, Quirit I, Verma S, Haynes AE, Charette M, Bak K et coll. Single-agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2007;33:484-96.
- Trinh VA. Current management of metastatic melanoma. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65 (suppl. 9):S3-8.
- Lee SM, Betticher DC, Thatcher N. Melanoma: chemotherapy. *Br Med Bull* 1995;51:609-30.
- Atkins MB. The role of cytotoxic chemotherapeutic agents either alone or in combination with biological response modifiers. Dans: Kirkwood JM, rédacteur. *Molecular diagnosis and treatment of melanoma*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1998. p. 219-52.
- Houghton AN, Legha S, Bajorin DF. Chemotherapy for metastatic melanoma. Dans: Balch CM, Houghton AN, Milton SG, Sober AJ, Soong S, rédacteurs. *Cutaneous melanoma*. 2^e éd. Philadelphie: JB Lippincott Company; 1992. p. 498-508.
- Bedikian AY, Millward M, Pehamberger, Conry R, Gore M, Trefzer U et coll. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4738-45.
- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S et coll. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-66.
- Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, Coates AS, Atkins MB, Blum RH. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:1743-51.
- Stevens MF, Hickman JA, Langdon SP, Chubb D, Vickers L, Stone R et coll. Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Res* 1987;47:5846-52.
- Patel PM, Suci S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D et coll. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomized phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer* 2011;47:1476-83.
- U.S. National Institute of Health. Clinical Trials.gov. [en ligne] <http://clinicaltrials.gov>. (site visité le 30 septembre 2012).
- Hoffmann-La Roche Limitée. Monographie du vémarafénib (Zelboraf[®]). Mississauga (Ontario), Canada. 14 février 2012.
- Bristol-Myers Squibb Canada. Monographie de l'ipilimumab (Yervoy[®]MD). Montréal (Québec), Canada. 1^{er} février 2012.
- Novartis Pharma Canada inc. Monographie de l'aldesleukine (Proleukin[®]MD). Dorval (Québec), Canada. 11 juin 2012.
- Crosby T, Fish R, Coles B, Mason MD. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001215.
- Walker L, Schach H, King DM, Dietrich L, Eastman M, Kwak M et coll. Phase II trial of weekly

- paclitaxel in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res* 2005;15:453-9.
38. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, Croghan GA, Kottschade LA, Creagan ET et coll. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006;106:375-82.
 39. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P et coll. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27:2823-30.
 40. Flaherty KT, Lee SJ, Schuchter LM, Flaherty LE, Wright JJ, Leming PD et coll. Final results of E2603: A double-blind, randomized phase III trial comparing carboplatin (C)/paclitaxel(P) with or without sorafenib (S) in metastatic melanoma (ASCO meeting abstract). *J Clin Oncol* 2010;28(suppl.15):8511.
 41. Legha SS, Ring S, Eton O, Bedikian A, Buzaid AC, Plager C et coll. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1752-9.
 42. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C et coll. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:2045-52.
 43. O'Day SJ, Boasberg PD, Piro L, Kristedja TS, Wang HJ, Martin M et coll. Maintenance biotherapy for metastatic melanoma with interleukin-2 and granulocyte macrophage-colony stimulating factor improves survival for patients responding to induction concurrent biochemotherapy. *Clin Cancer Res* 2002;8:2775-81.
 44. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:5426-34.
 45. Atkins MB, Hsu J, Lee S, Cohen GI, Flaherty LE, Sosman JA et coll. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:5748-54.
 46. Creagan ET, Ahmann DL, Frytak S, Long HJ, Chang MN, Itri LM. Phase II trials of recombinant leukocyte A interferon in disseminated malignant melanoma: results in 96 patients. *Cancer Treat Rep* 1986;70:619-24.
 47. Lotze MT, Chang AE, Seipp CA, Simpson C, Vetto JT, Rosenberg SA. High dose recombinant interleukin-2 in the treatment of patients with disseminated cancer: Responses, treatment related morbidity and histologic findings. *JAMA* 1986;256:3117-24.
 48. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K et coll. High-dose recombinant interleukin-2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17:2105-16.
 49. Dutcher JP, Creekmore S, Weiss GR, Margolin K, Markowitz AB, Roper M et coll. A phase II study of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1989;7:477-85.
 50. Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Weber JS, Parkinson DR et coll. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA* 1994;271:907-13.
 51. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 2000;6 (suppl. 1):S11.
 52. Tortora GJ, Grabowski SR. *Principes d'anatomie et de physiologie*. 9^e éd. Québec: Éditions du nouveau pédagogique inc.;2001. 1121 p.
 53. Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med* 1995;182:459-65.
 54. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C et coll. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15:7412-20.
 55. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I et coll. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:459-65.
 56. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen et coll. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
 57. Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004;10:909-15.
 58. Schwartzentruber DJ, Lawson D, Richards J, Conry RM, Miller D, Triesman J et coll. A phase III multi-institutional randomized study of immunisation with the gp100:209-217(210M) peptide followed by high-dose IL-2 compared with high-dose IL-2 alone in patients with metastatic melanoma (ASCO meeting abstract). *J Clin Oncol* 2009;27(suppl.):CRA90011.
 59. Attia P, Phan GQ, Maker AV, Robinson MR, Quezada MM, Yang JC et coll. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol* 2005;23:6043-53.
 60. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Sherry RM, Royal RE et coll. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res* 2007;13:6681-8.
 61. Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Schadendorf D et coll. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immunol* 2010;10:9.
 62. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M D JW, Garbe C et coll. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.
 63. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L et coll. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010;11:155-64.
 64. Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, Hughes MS, Kammula US, White DE et coll. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:2039-47.
 65. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, Pehamberger H, Bondarenko IN et coll. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol* 2010;21:1712-7.
 66. Weber J, Thompson JA, Hamid O, Minor D, Amin A, Ron I et coll. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:5591-8.
 67. Bristol-Myers Squibb Canada. *Voici Yervoy (ipilimumab) : Guide d'information destiné aux professionnels de la santé*. 2012. 18 p.
 68. National Institutes of Health. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0*. [en ligne] http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf. (site visité le 20 septembre 2012).
 69. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S et coll. Mutations of the BRAF genes in human cancer. *Nature* 2002;417:949-54.
 70. Beeram M, Patnaik A, Rowinsky EK. Raf: a strategic target for therapeutic development against cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6771-90.
 71. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ et coll. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1239-46.
 72. Rochet NM, Kottschade LA, Markovic SN. Vemurafenib for melanoma metastases to the brain. *N Engl J Med* 2011;365:2439-41.
 73. Dummer R, Rinderknecht J, Goldinger SM, Wagner I, Mitchell L, Veronese ML. An open-label pilot study of vemurafenib in previously treated metastatic melanoma patients with brain metastases (ASCO meeting abstract). *J Clin Oncol* 2011;29(suppl.15):8548.
 74. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA et coll. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809-19.
 75. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS et coll. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707-14.
 76. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS et coll. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.
 77. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A et coll. Updated overall survival results for BRIM-3, a Phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing the BRAF inhibitor, vemurafenib with dacarbazine in previously untreated patients with BRAF V600E-mutated metastatic melanoma. Conférence annuelle de l'ASCO, ASCO, Chicago, IL, USA, lundi 4 juin 2012, oral abstract session.
 78. Lemech C, Arkenau HT. Novel treatments for metastatic cutaneous melanoma and the management of emergent toxicities. *Clin Med Insights Oncol* 2012;6:53-66.
 79. Flaherty KT, Yasothan U, Kirkpatrick P. Vemurafenib. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:811-2.
 80. Sosman JA, Pavlick AC, Schuchter LM, Lewis KD, McArthur GA, Cowey CL et coll. Analysis of molecular mechanisms of response and resistance to vemurafenib in BRAFV600E melanoma (ASCO meeting abstract). *J Clin Oncol* 2012;15(suppl.)8503.
 81. Su F, Bradley WD, Wang Q, Yang H, Xu L, Higgins B et coll. Resistance to selective BRAF inhibitor can be mediated by modest upstream pathway activation. *Cancer Res* 2012;72:969-78.
 82. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M et coll. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-65.
 83. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M et coll. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107-14.
 84. Nissan MH, Solit DB. The "SWOT" of BRAF inhibition in melanoma: BRAF inhibitors, MEK inhibitors or both? *Curr Oncol Rep* 2011;13:479-87.

Abstract

Drug Therapy for Cutaneous Metastatic Melanoma

Objective: To review the role of ipilimumab and vemurafenib in the treatment of metastatic melanoma.

Data sources: A review of the scientific literature for the period 2005-2012 was done from Pubmed database using the search terms: adult, metastatic melanoma, treatment, ipilimumab and vemurafenib. Secondary and tertiary references were also consulted.

Data analysis: Over the last few decades, several studies have focused on different chemotherapy regimens available to help patients suffering from metastatic melanoma. Until recently, interleukin-2, a treatment restricted to patients without co-morbidities, was the only therapeutic option capable of improving patient survival. The standard treatment was dacarbazine, which has never demonstrated any advantage with respect to progression-free survival or overall survival. Ipilimumab and vemurafenib improve the progression-free survival and overall survival. Serious immune-related adverse effects have been reported with ipilimumab. Vemurafenib has a more favorable side effect profile, although it has the potential for significant drug interactions.

Conclusion: Metastatic melanoma still remains a disease with a poor prognosis. Treatments with ipilimumab and vemurafenib are complex and pharmacists have a role to play in the monitoring of these new treatments.

Key words: Chemotherapy, ipilimumab, metastatic melanoma, vemurafenib