



Programme de  
**GESTION THÉRAPEUTIQUE**  
des médicaments

# ANALYSE DESCRIPTIVE DE L'UTILISATION D'IPILIMUMAB DANS LE TRAITEMENT DU MÉLANOME AVANCÉ NON RÉSECABLE OU MÉTASTATIQUE DANS LES CHU DU QUÉBEC

## PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

---

*Analyse descriptive*  
*Rapport PGTM*

Le pGTm est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



---

Approuvé par le PGTM le 28 janvier 2016

## **AVIS**

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de la publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois de décembre de l'année 2015. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou de retirer les documents qui apparaissent sur son site à la suite de la publication de nouvelles données

**Table des matières**

<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>7</b>
1.1 Buts et objectifs.....	7
1.2 Méthodologie .....	7
<b>SECTION 2. RÉSULTATS : DESCRIPTION DE LA POPULATION .....</b>	<b>9</b>
<i>Tableau 1. Caractéristiques générales de l'ensemble de la population ayant reçu l'ipilimumab dans un CHU du Québec entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2014.....</i>	<i>9</i>
<i>Tableau 2. Caractéristiques de base de la maladie dans la population au début d'un traitement à l'ipilimumab dans un CHU du Québec entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2014 .....</i>	<i>10</i>
<i>Tableau 3. Traitements antérieurs de 1<sup>re</sup> intention reçus par les patients, y compris les traitements reçus dans le cadre d'un protocole de recherche .....</i>	<i>11</i>
<i>Tableau 4. Traitements antérieurs de 2<sup>e</sup> intention reçus par les patients, y compris les traitements reçus dans le cadre d'un protocole de recherche .....</i>	<i>12</i>
<i>Tableau 5. Prise en charge des métastases cérébrales pour les patients présentant une atteinte du système nerveux central avant la première dose d'ipilimumab.....</i>	<i>12</i>
<i>Tableau 6. Statut des patients à la fin de la période de collecte des données (au 30 juin 2015).....</i>	<i>13</i>
<b>SECTION 3. RÉSULTATS : EFFICACITÉ DE L'IPILIMUMAB .....</b>	<b>14</b>
<i>Figure 1. Survie globale au 30 juin 2015 de l'ensemble de la population ayant reçu l'ipilimumab dans un CHU du Québec .....</i>	<i>14</i>
<i>Figure 2. Survie globale au 30 juin 2015 des patients ayant reçu l'ipilimumab avant et après novembre 2012 dans un CHU du Québec.....</i>	<i>15</i>
<i>Tableau 7: Estimation du taux de réponse au 30 juin 2015 de l'ensemble de la population ayant reçu l'ipilimumab dans un CHU du Québec.....</i>	<i>17</i>
<i>Tableau 8. Traitements subséquents reçus par les patients après le traitement à l'ipilimumab, y compris les traitements reçus dans le cadre d'un protocole de recherche .....</i>	<i>17</i>
<b>SECTION 4. RÉSULTATS : TOXICITÉ DE L'IPILIMUMAB.....</b>	<b>18</b>
4.1 Effets indésirables subis par les patients ayant reçu l'ipilimumab pour le traitement du mélanome.....	18
<i>Tableau 9. Effets indésirables présentés par l'ensemble des patients traités par ipilimumab pour un mélanome avancé non résecable ou métastatique .....</i>	<i>19</i>
<i>Tableau 10. Conséquences en relation avec les effets indésirables présentés par les patients recevant l'ipilimumab pour le traitement d'un mélanome .....</i>	<i>20</i>
<b>SECTION 5. ANALYSE ET DISCUSSION .....</b>	<b>21</b>
5.1 Population .....	21
5.2 Exposition au traitement .....	21
5.3 Efficacité.....	22
5.4 Innocuité .....	23
5.5 Coûts des traitements .....	23
5.6 Limites .....	23
<b>SECTION 6. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>25</b>
<b>SECTION 7. AUTEURS ET RÉVISEURS .....</b>	<b>26</b>
<b>SECTION 8. BIBLIOGRAPHIES ET RÉFÉRENCES .....</b>	<b>27</b>

## RÉSUMÉ

---

Le mélanome, la forme la plus agressive de cancer de la peau, est provoqué par la transformation des mélanocytes. La fréquence du mélanome augmente à l'échelle mondiale. Plus précisément, environ 29 cas pour 100 000 habitants auraient été diagnostiqués en 2014 comparativement à 23 pour 100 000 habitants en 2000 et à 19 pour 100 000 habitants en 1990. Chaque année, environ 1 000 personnes mourront d'un mélanome métastatique (1).

Le pronostic du mélanome dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic. Le taux de survie au mélanome est de plus de 90 % lorsque la tumeur est détectée précocement (2). Toutefois, 10 à 25 % des patients verront le mélanome évoluer vers une forme avancée (tumeur de stade IV). Lorsque la maladie devient inopérable, le pronostic vital est grandement compromis, puisque le mélanome résiste à la chimiothérapie et que la survie médiane sans progression est de 1,7 mois, la survie médiane globale, de 6,2 mois, le taux de survie à un an, de 25,5 % et celui à deux ans, de 10 % (3,4).

Jusqu'à l'approbation au Canada en 2012 de l'ipilimumab et du vémurafenib, un vide thérapeutique existait pour le traitement du mélanome métastatique. Aucun traitement étudié n'avait montré un avantage de survie pour cette maladie depuis plus de 40 ans. La dacarbazine (DTIC), un agent alkylant approuvé au Canada dans les années 1970, était le traitement le plus souvent utilisé en première ligne, mais il n'avait jamais été associé à un bienfait sur le plan de la survie (5-8).

En 2012, l'ipilimumab (Yervoy<sup>md</sup>) a été approuvé au Canada pour le traitement du mélanome métastatique après l'échec de la chimiothérapie, cette approbation a été basée sur l'étude de Hodi et coll. publiée en 2010 (9). L'ipilimumab est un anticorps monoclonal entièrement humain de la sous-classe des IgG1, qui se lie spécifiquement à l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*, CTLA-4), exprimé dans un sous-ensemble de lymphocytes T activés (10,11). Le blocage de CTLA-4 empêche le signal moléculaire responsable de l'inhibition du système immunitaire et accroît par conséquent l'immunité spécifique des lymphocytes T, y compris leurs réponses contre les cellules tumorales (12,13).

Depuis que l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) a approuvé l'ipilimumab en novembre 2012 pour le traitement du mélanome localement avancé et métastatique après l'échec de la chimiothérapie, des patients ont été traités dans les centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec. Certains patients ont même reçu l'ipilimumab au moyen d'un programme compassionnel du fabricant, avant l'approbation du remboursement par l'INESSS. Notre étude s'intéresse donc à revoir le dossier de l'ensemble de ces patients.

Une analyse rétrospective a été réalisée afin de décrire et de comparer l'utilisation d'ipilimumab dans les CHU du Québec pour le traitement du mélanome métastatique. Les patients pris en compte devaient avoir reçu au moins une dose d'ipilimumab entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2014.

La collecte de données rétrospectives a été effectuée au cours de l'été 2015 à partir de l'information retrouvée dans le dossier médical des patients.

Au total, 51 patients (76,5 % d'hommes) âgés en moyenne de 60 ans et atteints en majorité (98 %) d'un mélanome de stade IV, ont reçu au moins une dose d'ipilimumab dans l'un des quatre CHU du Québec au cours de la période à l'étude. Soixante-dix pour cent (70 %) des patients avaient reçu le DTIC en première intention de traitement, avant l'ipilimumab. Ainsi, conformément à l'indication initiale de Santé Canada et selon les critères de remboursement au Québec, aucun patient de la cohorte n'a reçu l'ipilimumab en première intention de traitement de leur maladie métastatique. Notre analyse a permis d'obtenir une survie médiane de 8,9 mois avec l'utilisation de l'ipilimumab pour le traitement du mélanome métastatique en 2<sup>e</sup> intention (86 %) ou en 3<sup>e</sup> intention de traitement (14 %). Au 30 juin 2015, le taux de bénéfice clinique, défini par la somme des réponses complètes, des réponses partielles et des maladies stables, a été établi à 29 %. La maladie a progressé chez la moitié des patients (n = 25).

Parmi les 51 patients, 30 ont reçu les quatre doses prévues au protocole (59 %), six patients en ont reçu trois (12 %), neuf patients en ont reçu deux (17 %) et les six autres n'ont reçu qu'une seule dose (12 %). Au total, 21 patients (41 %) ont dû interrompre leur traitement dont huit, en raison d'une toxicité. Le début d'action de l'ipilimumab peut prendre jusqu'à quatre mois. Bien que la majorité des patients présentaient un ECOG à 0-1 au début des traitements, 13 patients de la cohorte, soit 25 %, ont dû interrompre prématurément les traitements en raison de la progression de la maladie ou du décès. Il nous a été impossible de vérifier si les statuts ECOG rapportés avaient été correctement évalués par le médecin traitant ou si l'espérance de vie des patients était estimée à plus de quatre mois, conformément au critère d'inclusion de l'étude de Hodi et les critères de remboursement de l'INESSS.

Vingt-neuf (29) patients (57 %) ont présenté un ou des effets indésirables. Les effets indésirables les plus rapportés, affectant 28 des 29 patients, ont été des effets auto-immuns, entre autres de nature cutanée, l'éruption cutanée maculo-papulaire était la plus fréquente et a affecté 18 des 51 patients. L'atteinte auto-immune gastro-intestinale venait ensuite, avec 11 patients sur 51 (22 %), ces patients éprouvaient des diarrhées et sept patients sur 51 (14 %) ont reçu un diagnostic de colite auto-immune. Les toxicités de grade 3 observées concernaient un cas de diarrhée, deux cas d'entéocolites et un cas d'hypophysite. Aucune toxicité de grade 4 ou de décès associé à un effet indésirable n'a été observée.

La présente étude aura permis de mieux décrire l'efficacité de l'ipilimumab lorsqu'il est utilisé dans le contexte d'une seconde intention de traitement du mélanome avancé ou métastatique, de même que son innocuité parmi la population traitée dans les CHU du Québec. Cette étude démontre que les patients traités dans les CHU au Québec sont semblables à la population étudiée dans l'étude de phase 3. Ils obtiennent un bénéfice clinique superposable et une toxicité similaire qui semble bien prise en charge par l'équipe traitante. Il n'en demeure pas moins qu'il est important de bien cibler les patients à exposer à ce traitement coûteux, afin qu'ils en obtiennent un bénéfice optimal.

### **Recommandations scientifiques du PGTM**

À la lumière des résultats obtenus pour la population traitée par l'ipilimumab pour un mélanome avancé non résecable ou métastatique, le PGTM recommande que :

- Le statut de performance (ECOG) des patients sélectionnés pour suivre un tel traitement soit rigoureusement évalué et documenté, et que seuls les patients avec un ECOG de 0-1 devraient être admissibles au traitement;
- Le traitement ne soit pas entrepris pour des patients dont l'espérance de vie est inférieure à quatre mois.
- La description au dossier des réponses au traitement, des toxicités et des prises en charge soit améliorée.



## SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

---

### *1.1 Buts et objectifs*

Notre étude s'intéresse à revoir le dossier des patients ayant été traités par l'ipilimumab entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2014 dans le but de procéder à une analyse descriptive de l'utilisation de cet anticorps en vue d'atteindre les objectifs suivants :

- Décrire la population ayant reçu l'ipilimumab dans les CHU pour adultes du Québec et décrire les diverses indications d'utilisation clinique;
- Décrire les bénéfices cliniques (maladie stable et réponse), le taux de progression et la survie globale des patients adultes traités dans les CHU du Québec;
- Observer la capacité d'administrer les doses d'induction recommandées et décrire les causes d'interruption de traitement;
- Décrire les effets indésirables liés à l'utilisation de l'ipilimumab, la prise en charge de ceux-ci et les effets sur le traitement;
- Comparer les données analysées ci-dessus à celles de la littérature scientifique disponible sur l'ipilimumab en monothérapie de 2<sup>e</sup> intention et plus pour le mélanome métastatique.

En plus des objectifs mentionnés ci-dessus, notre étude tentera, selon les résultats, de faire des suggestions pour améliorer la qualité du traitement par l'ipilimumab.

### *1.2 Méthodologie*

#### Population

- Patients adultes traités dans l'un des quatre CHU et ayant reçu au moins une dose d'ipilimumab entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2014 inclusivement.
- Tous les patients ont été inclus dans l'étude à l'exception de ceux dont l'administration des doses avait été effectuée à l'extérieur d'un CHU et de ceux ayant reçu l'ipilimumab dans le cadre d'une étude clinique.

#### Échantillonnage

Aucun.

#### Collecte de données

Afin que l'uniformité entre les CHU soit assurée, les données ont été recueillies jusqu'au 30 juin 2015. La collecte de données rétrospective a été effectuée à partir des renseignements trouvés dans le dossier du patient. Outre le dossier médical (papier ou électronique le cas échéant), les notes cliniques parallèles des divers intervenants (pharmaciens, infirmières), les résultats de tests de laboratoire ainsi que tout document pertinent ont pu être consultés pour le recueil de l'information. La colligation des renseignements recueillis dans les

dossiers a eu lieu sur un formulaire papier. Par la suite, la saisie des données a été effectuée localement dans un fichier Excel conçu à cette fin.

### Analyse

L'analyse des données saisies par chacun des CHU et rassemblées dans un fichier Excel a fourni les résultats présentés dans ce rapport. Les courbes Kaplan Meier ont été obtenues grâce au logiciel SPSS, version 22.

### Confidentialité

Les informations de chacun des CHU ont été transmises de façon anonymisée au centre responsable de l'analyse. Le rapport de cette étude rendu public ne contient que les données agglomérées des quatre CHU.



## SECTION 2. RÉSULTATS : DESCRIPTION DE LA POPULATION

Dans cette analyse descriptive à laquelle ont participé quatre CHU du Québec, 51 patients ont reçu au moins une dose d'ipilimumab au cours de la période s'échelonnant du 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 31 décembre 2014. Douze (12) patients ont reçu l'ipilimumab au moyen d'un programme compassionnel du fabricant, avant l'approbation du remboursement par l'INESSS.

Globalement, la proportion de patients traités s'est établie à 76,5 % d'hommes et à 23,5 % de femmes. L'âge médian était de 64 ans (population âgée entre 32 et 79 ans; moyenne de 60 ans) et 49 patients (96 %) présentaient un bon état général (ECOG 0-1) au début du traitement par l'ipilimumab (tableau 1). La majorité des patients traités présentaient un mélanome cutané. Un seul patient présentait une condition auto-immune dans ses antécédents (polyarthrite rhumatoïde), mais aucun patient ne prenait d'immunosuppresseur ou de corticostéroïdes avant l'instauration du traitement à l'ipilimumab. L'ensemble des patients ont reçu l'ipilimumab pour une maladie métastatique (98 %) ou pour un mélanome avancé non résecable (2 %), et la majorité (76 %) présentait un stade de métastase M1c selon la classification TNM pour le mélanome de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Au total, 17 patients (33 %) avaient reçu un traitement adjuvant dans le passé, la plupart (14 d'entre eux) à base d'interféron alpha-2b (durée moyenne de trois mois; médiane de 45 jours), et dix patients avaient subi une métastastectomie. Le degré d'agressivité de la maladie avant le début des traitements a été évalué non seulement par le stade M1c habituellement associé à un pronostic plus défavorable mais aussi par les niveaux de base de lactate déshydrogénase (LDH) de même que par la présence de métastases au système nerveux central (SNC). Neuf patients (18 %) présentaient une atteinte du SNC au début du traitement à l'ipilimumab, tandis que 53 % des patients présentaient des taux élevés de LDH avant tout traitement d'ipilimumab (tableau 2).

*Tableau 1. Caractéristiques générales de l'ensemble de la population ayant reçu l'ipilimumab dans un CHU du Québec entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2014*

STATUT	NOMBRE DE PATIENTS (N = 51)	
Age médian (intervalle)	64 ans (32-79)	
Sexe (%)	Hommes	39 (76,5 %)
	Femmes	12 (23,5 %)
ECOG <sup>1</sup>	0	30 (58,8 %)
	1	19 (37,4 %)
	2 ou plus	1 (1,9 %)
	Inconnu	1 (1,9 %)

Légende:

<sup>1</sup> Selon le Toxicity and Response Criteria Of the Eastern Cooperative Oncology Group (Am J Clin Oncol 1982).

Tableau 2. Caractéristiques de base de la maladie dans la population au début d'un traitement à l'ipilimumab dans un CHU du Québec entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2014

STATUT	NOMBRE DE PATIENTS (N = 51)	
	Atteinte primaire	Cutanée
Oculaire		6 (12 %)
Muqueuse		4 (8 %)
Primaire inconnu		4 (8 %)
Stade de métastases <sup>1</sup>	M0	1 (2 %)
	M1 <sub>a</sub>	3 (6 %)
	M1 <sub>b</sub>	8 (16 %)
	M1 <sub>c</sub>	39 (76 %)
Stade de la maladie <sup>1</sup>	IIIc	1 (2 %)
	IV	50 (98 %)
Niveau de LDH	Supérieur à la N <sup>2</sup>	27 (53 %)
	Inférieur ou égal à la N <sup>2</sup>	23 (45 %)
	Non disponible	1 (2 %)
Statut de mutation BRAF <sup>3</sup>	Mutation	9 (18 %)
Présence de métastases au SNC	Oui	9 (18 %)
	Non	42 (82 %)

Légende:

<sup>1</sup> Stade clinique selon le score TNM de l'AJCC *Melanoma staging and classification 2011*.

<sup>2</sup> N = valeurs normales de LDH : CHU de Québec : < 200; CHUM : 104 à 205; CUSM : 110 à 210; CHUS : < 250.

<sup>3</sup> Statut de mutation disponible pour 50 patients seulement.

Conformément à l'indication initiale de Santé Canada et selon les critères de remboursement du Québec, aucun patient de la cohorte n'a reçu l'ipilimumab en première intention de traitement de sa maladie métastatique. En effet, 44 des 51 patients (86 %) ont reçu l'ipilimumab en seconde intention alors que les sept autres patients (14 %) en étaient à une troisième intention de traitement. Le DTIC était le premier choix de molécule en 1<sup>re</sup> intention de traitement (36/44 patients). Les autres traitements de 1<sup>re</sup> ligne étaient soit un traitement de chimiothérapie à base de temozolomide (quatre patients) ou une thérapie ciblée avec un anti-BRAF seul (quatre patients) ou en combinaison avec un anti-MEK (deux patients). Un faible nombre de patients avaient reçu un des immunomodulateurs suivants : un anti-PD1/PDL1 (deux patients), l'interleukine-21 (deux patients) ou de l'interleukine-2 intralésionnelle (un patient) (tableau 3). Il faut mentionner la présence d'une mutation BRAF chez seulement 18 % de nos patients (9/50). Un seul patient n'avait pas été testé pour la mutation BRAF.

Pour les patients ayant reçu l'ipilimumab en troisième intention, la chimiothérapie à base de DTIC ou de témozolomide demeurait le traitement le plus utilisé en deuxième intention, quatre des sept patients ayant reçu un de ces deux types de chimiothérapie. Un anti-BRAF avait précédé le traitement par chimiothérapie de deux des trois patients traités par DTIC. Par ailleurs, les autres patients ont reçu soit une thérapie ciblée avec un anti-BRAF (deux patients) ou de l'interleukine-2 à faible dose (tableau 4).

La durée moyenne de traitement sous thérapie ciblée, pour les patients ayant reçu un anti-BRAF seul soit en 1<sup>re</sup> ou en 2<sup>e</sup> intention, était de 8,5 mois (médiane 7,75 mois) avant qu'un changement de thérapie leur procure une autre ligne de traitement en raison de la progression de la maladie.

Par ailleurs, les neuf patients qui présentaient des métastases cérébrales au début du traitement par l'ipilimumab avaient tous reçu un traitement par radiothérapie ou par radiochirurgie. Trois d'entre eux avaient également subi une chirurgie. Au total, six de ces neuf patients ont eu recours à une corticothérapie pour leur symptomatologie intracrânienne, tous à des doses supérieures à 10 mg/jour (équivalent de prednisone). Aucun patient n'était sous corticothérapie au moment de commencer à recevoir l'ipilimumab (tableau 5).

**Tableau 3. Traitements antérieurs de 1<sup>re</sup> intention reçus par les patients, y compris les traitements reçus dans le cadre d'un protocole de recherche**

STATUT	NOMBRE DE PATIENTS (N = 51)	
	<b>Chimiothérapie</b>	Dacarbazine (DTIC <sup>md</sup> )
Témozolomide (Témodal <sup>md</sup> )		4 (8 %)
<b>Immunothérapie</b>	Interleukine-21 (IL-21)	2 (4 %)
	IL-2 intra-lésionnel	1 (2 %)
	Anti-PD1/PDL1 <sup>1</sup>	2 (4 %)
<b>Thérapie ciblée</b>	Anti-BRAF <sup>2</sup>	4 (8 %)
	Anti-BRAF+ anti-MEK <sup>3</sup>	2 (4 %)

Légende:

<sup>1</sup> Pembrolizumab (Keytruda<sup>md</sup>) ou nivolumab (Opdivo<sup>md</sup>).

<sup>2</sup> Vémurafénib (Zelboraf<sup>md</sup>) ou dabrafénib (Tafinlar<sup>md</sup>).

<sup>3</sup> Dabrafénib + Tramétinib (Mekinist<sup>md</sup>).

**Tableau 4. Traitements antérieurs de 2<sup>e</sup> intention reçus par les patients, y compris les traitements reçus dans le cadre d'un protocole de recherche**

STATUT	NOMBRE DE PATIENTS (N = 7)	
<b>Chimiothérapie</b>	Dacarbazine (DTIC <sup>md</sup> )	3
	Témozolomide (Témodal <sup>md</sup> )	1
<b>Immunothérapie</b>	IL-2 faible dose	1
<b>Thérapie ciblée</b>	Anti-BRAF <sup>1</sup>	2

Légende:

<sup>1</sup> Vémurafénib (Zelboraf<sup>md</sup>) ou dabrafénib (Tafinlar<sup>md</sup>).

**Tableau 5. Prise en charge des métastases cérébrales pour les patients présentant une atteinte du système nerveux central avant la première dose d'ipilimumab**

TRAITEMENT	NOMBRE DE PATIENTS (N = 9)	
<b>Radiothérapie ou Radio-chirurgie</b>	WBRT <sup>1</sup>	4 (44 %)
	Cyberknife/Gammaknife <sup>2</sup>	5 (56 %)
<b>Chirurgie</b>		3 (33 %)
<b>Corticothérapie</b>	Dose ≥ 10 mg/jour (équivalent prednisone)	6 (67 %)
	Dose < 10 mg/jour (équivalent prednisone)	0
	Chevauchement corticothérapie-ipilimumab	0

Légende:

<sup>1</sup> WBRT : Radiothérapie pan-crânienne « *whole brain radiotherapy* ».

<sup>2</sup> Cyberknife ou Gammaknife : Radio-chirurgie.

Dans le plan initial de traitement, les patients devaient recevoir quatre doses (induction) d'ipilimumab à raison de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse de 90 minutes aux semaines 1, 4, 7 et 10. Parmi les 51 patients, 30 ont reçu les quatre doses prévues (59 %), six patients en ont reçu trois (12 %), neuf patients en ont reçu deux (17 %) et les six autres n'ont reçu qu'une seule dose (12 %). Vingt et un (21) patients (41 %) ont dû interrompre leur traitement. On trouve au tableau 6 les raisons ayant mené à une interruption du traitement. Parmi les principales raisons, on signale une progression de la maladie chez 11 patients, un arrêt des traitements en raison d'une toxicité pour huit patients et le décès lié à la maladie de deux patients. À la fin de la collecte de données au 30 juin 2015, 35 patients étaient décédés, dont 32 à cause de la progression de la maladie. Aucun décès n'était lié à une toxicité du traitement.

Tableau 6. Statut des patients à la fin de la période de collecte des données (au 30 juin 2015)

STATUT	NOMBRE DE PATIENTS (N = 51)
Traitement en cours	0
Traitement terminé	30 (59 %)
Traitement interrompu	21 (41 %)
RAISON DE L'INTERRUPTION DÉFINITIVE DU TRAITEMENT	NOMBRE DE PATIENTS (N = 21) <sup>1</sup>
Progression de la maladie, détérioration / traitement non efficace	11 (52 %)
Arrêt pour toxicité	8 (38 %)
Décès	2 (10 %)
Rémission	1 (5 %)
Raison inconnue	1 (5%)
Autre <sup>2</sup>	1 (5 %)

Légende:

<sup>1</sup> Certains patients ont interrompu le traitement pour plus d'une raison.

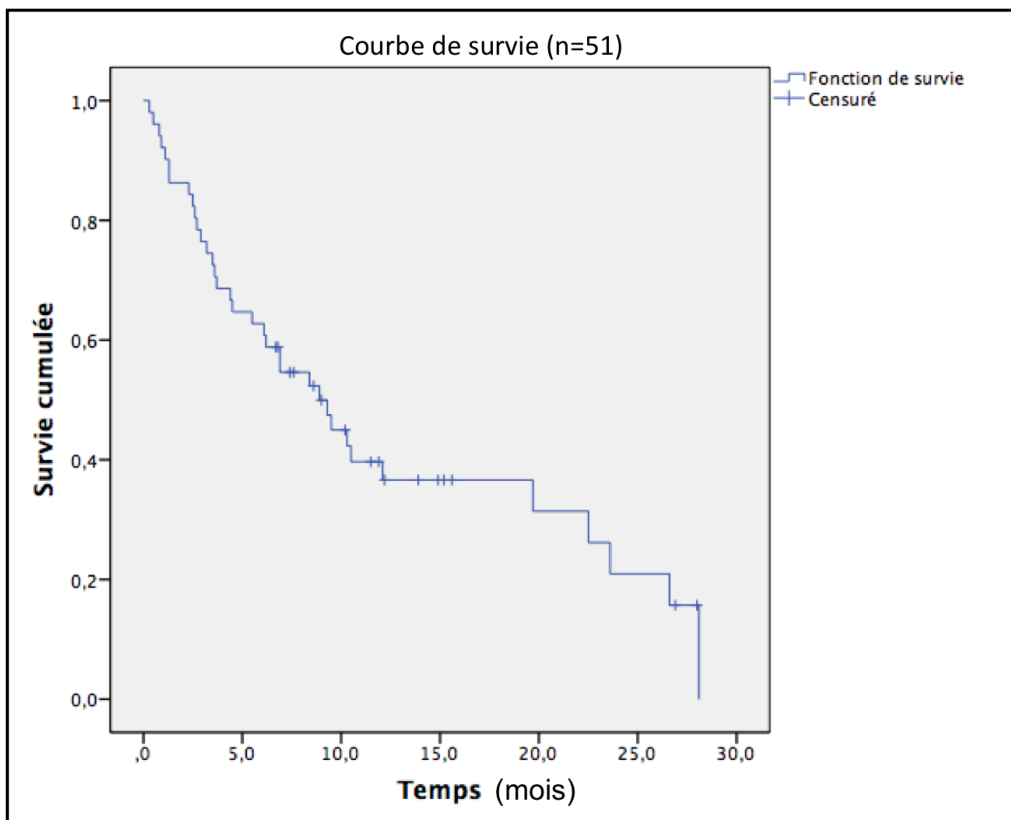
<sup>2</sup> Autre raison d'interruption du traitement : Suspicion de pancréatite auto-immune qui s'est avérée être une progression sur atteinte métastatique des voies biliaires-pancréatiques.

### SECTION 3. RÉSULTATS : EFFICACITÉ DE L'IPILIMUMAB

La figure 1 présente la survie globale en termes de mois de l'ensemble de la population traitée par l'ipilimumab pour un mélanome avancé non résecable ou métastatique entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2014 dans un CHU du Québec.

Les patients de notre cohorte ont été suivis pendant une période médiane de 7,4 mois avant leur décès ou la perte au suivi. Seulement quatre d'entre eux ont été suivis pendant plus de 24 mois. Au 30 juin 2015, 16 patients (31 %) étaient toujours en vie. En terme de survie globale, la médiane s'est établie à 8,9 mois (IC 95 % = 5,564 à 12,236 mois) et la moyenne à 12,5 mois (IC 95 % = 9,44 à 15,564 mois).

*Figure 1. Survie globale au 30 juin 2015 de l'ensemble de la population ayant reçu l'ipilimumab dans un CHU du Québec*



Survie globale médiane à partir de la date de début du traitement jusqu'au décès ou à la perte au suivi (en mois).

51	47	44	39	35	33	31	28	22	19	16	6	5	4	3	1
0	1	2	4	5	6	8	9	10	12	19	22	23	26	28	

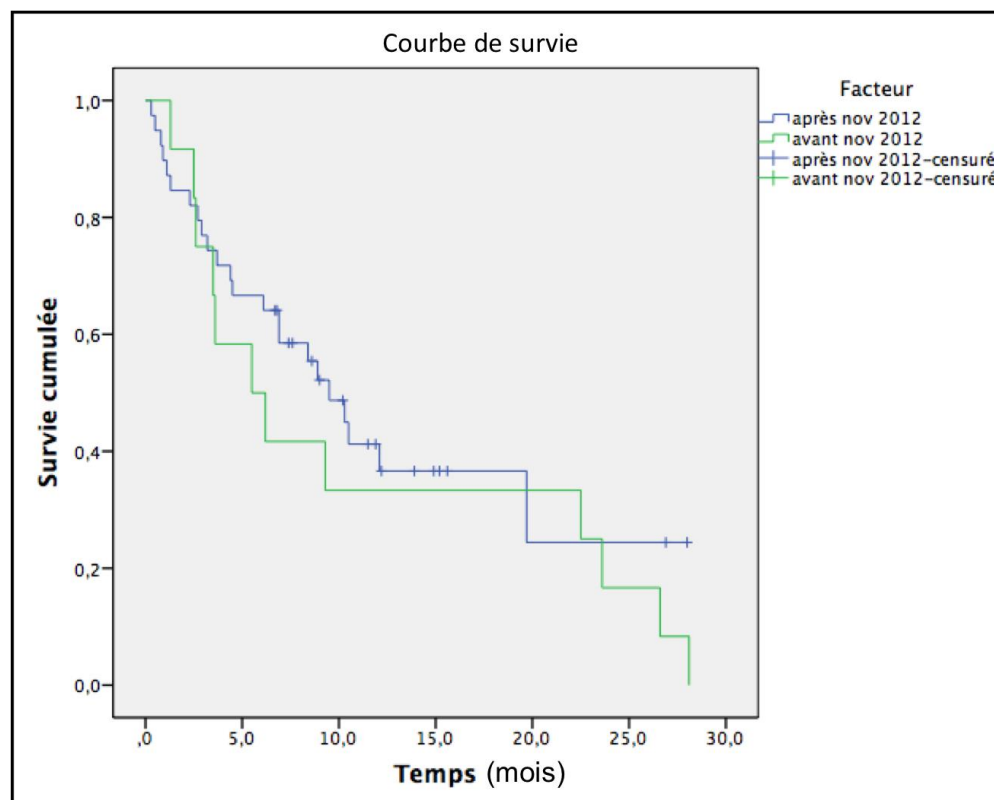
Moyennes et médianes pour la durée de survie

Moyenne <sup>a</sup>				Médiane			
Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
		Borne inférieure	Borne supérieure			Borne inférieure	Borne supérieure
12,502	1,562	9,440	15,564	8,900	1,702	5,564	12,236

a. L'estimation est limitée à la plus longue durée de survie si elle est censurée.

La figure 2 montre les courbes de survie des patients ayant été traités avant novembre 2012 (c'est-à-dire avec le Programme de compassion du fabricant, permettant l'utilisation de l'ipilimumab selon des critères moins précis) et ceux traités après novembre 2012 (soit après l'inscription de la molécule à la *Liste de médicaments - Établissements* de la RAMQ). La survie médiane des patients traités avant novembre 2012 était de 5,5 mois, et la survie médiane des patients traités selon les critères d'indication était de 9,5 mois.

Figure 2. Survie globale au 30 juin 2015 des patients ayant reçu l'ipilimumab avant et après novembre 2012 dans un CHU du Québec



**Moyennes et médianes pour la durée de survie**

Facteur	Moyenne <sup>a</sup>				Médiane			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure			Borne inférieure	Borne supérieure
après nov 2012	12,731	1,906	8,996	16,467	9,500	1,525	6,511	12,489
avant nov 2012	11,275	3,053	5,292	17,258	5,500	2,252	1,087	9,913
Global	12,502	1,562	9,440	15,564	8,900	1,702	5,564	12,236

a. L'estimation est limitée à la plus longue durée de survie si elle est censurée.

L'évaluation de la réponse a été réalisée de façon rétrospective en fonction de quatre critères consignés au dossier médical, soit l'état général du patient (ECOG), la réponse clinique (régression ou augmentation des lésions cliniquement palpables à la suite de l'examen physique), la réponse radiologique (évaluée par imagerie de contrôle) ainsi que les valeurs de LDH. Un cinquième critère permettant l'évaluation de la réponse globale consistait en l'évaluation de la réponse au traitement du médecin traitant, lorsque celle-ci était clairement inscrite dans la visite de suivi. Bien qu'il s'agisse d'une évaluation subjective, aucune discordance n'a été rapportée entre la note médicale et les quatre critères d'évaluation décrits précédemment, lorsqu'ils sont pris globalement. L'évaluation de la réponse était réalisée à différents intervalles, soit immédiatement avant le début du traitement à l'ipilimumab (avec, dans tous les cas, une constatation d'échec de la ligne de traitement précédente), puis trois et six mois après la première dose. Les évaluations subséquentes étaient réalisées tous les six mois (soit à la date correspondant à la visite médicale la plus rapprochée).

On a pu qualifier la réponse au traitement chez 40 des 51 patients de notre cohorte. Les patients non évalués sont ceux qui n'ont pas pu subir une évaluation trois mois après la première dose d'ipilimumab. Parmi ces onze patients, la majorité était décédée prématurément, et un patient avait été perdu au suivi. Au 30 juin 2015, le taux de bénéfice clinique, défini par la somme des réponses complètes, des réponses partielles et des maladies stables, a été établi à 29 %. La maladie avait progressé chez la moitié des patients (n = 25) (tableau 7).

Au moment de la progression, 23 patients ont entrepris un nouveau traitement systémique. Six d'entre eux ont reçu de la chimiothérapie, 15 ont commencé un autre traitement d'immunothérapie et deux patients se sont vus offrir une thérapie ciblée. Dix-sept (17) de ces traitements avaient été offerts dans le cadre d'un protocole de recherche ou obtenus au moyen d'un programme compassionnel du fabricant. Un seul patient a reçu un traitement de réinduction par l'ipilimumab après en avoir bénéficié cliniquement lors d'un traitement initial (tableau 8). Ce traitement de réinduction n'a pas été inclus dans nos analyses statistiques. Le parcours de ce patient s'est achevé sans interruption ni toxicité, sans toutefois montrer un bénéfice clinique. Le patient est éventuellement décédé à la suite d'une progression de sa maladie.



Tableau 7. Estimation du taux de réponse au 30 juin 2015 de l'ensemble de la population ayant reçu l'ipilimumab dans un CHU du Québec

	NOMBRE DE PATIENTS (N = 51)
Réponse complète	1 (2 %)
Réponse partielle	8 (15 %)
Maladie stable	6 (12 %)
Progression de la maladie	25 (50 %)
Réponse non évaluée <sup>1</sup>	11 (21 %)

Légende:

<sup>1</sup> Réponse non évaluable à trois mois ou perte au suivi ou décès.

Tableau 8. Traitements subséquents reçus par les patients après le traitement à l'ipilimumab, y compris les traitements reçus dans le cadre d'un protocole de recherche

Traitement	NOMBRE DE PATIENTS (N = 32) <sup>1</sup>	
Protocole de recherche	Anti PD1 <sup>2</sup>	7
	Paclitaxel + Carboplatine	1
	DTIC	1
	Autre traitement	2
Immunothérapie	Anti PD1 <sup>2</sup>	4
	Interleukine-2	1
	Réinduction ipilimumab	1
Thérapie ciblée	Anti-BRAF <sup>3</sup> seul	1
	Anti-BRAF + anti MEK <sup>4</sup>	1
Chimiothérapie	Paclitaxel + Carboplatine	2
	Temozolomide	1
	DTIC	1
Radiothérapie		17

Légende:

<sup>1</sup> Certains patients ont reçu plus d'un traitement.

<sup>2</sup> Nivolumab (Opdivo<sup>md</sup>) ou Pembrolizumab (Keytruda<sup>md</sup>).

<sup>3</sup> Vémurafénib (Zelboraf<sup>md</sup>) ou Dabrafénib (Tafinlar<sup>md</sup>).

<sup>4</sup> Trametinib (Mekinist<sup>md</sup>).

## SECTION 4. RÉSULTATS : TOXICITÉ DE L'IPILIMUMAB

---

### 4.1 Effets indésirables subis par les patients ayant reçu l'ipilimumab pour le traitement du mélanome

Le tableau 9 énumère l'ensemble des effets indésirables que les médecins, les pharmaciens, les infirmières et d'autres professionnels ont mentionnés au dossier des patients traités pour un mélanome. Au cours de la période à l'étude, 29 patients (57 %) ont présenté un ou des effets indésirables. Les effets indésirables les plus rapportés, affectant 28 des 29 patients, ont été des effets auto-immuns. Ces effets étaient principalement de nature cutanée, l'éruption cutanée maculo-papulaire étant la plus fréquente, et elle a affecté 18 des 51 patients. L'atteinte auto-immune gastro-intestinale venait ensuite avec 11 patients sur 51 (22 %), qui ont éprouvé des diarrhées et sept patients sur 51 (14 %), qui ont reçu un diagnostic de colite auto-immune. Les toxicités de grade 3 observées ont été un cas de diarrhée, deux cas d'entérocolites et une hypophysite. Trois cas d'hypothyroïdie ont été diagnostiqués pendant la période de suivi, tous trois ayant nécessité un traitement à la levothyroxine. Aucune toxicité de grade 4 ou de décès associé à un effet indésirable n'a été observée.

Sept patients (14 %) ont interrompu définitivement leur traitement en raison de la toxicité, dont six à cause d'une colite auto-immune de grade 2 ou 3. Le septième patient a dû interrompre son traitement à cause d'une toxicité hépatique de grade 2. Quatre autres patients ont interrompu temporairement leur traitement afin de traiter une réaction auto-immune à l'ipilimumab, avec un cas de diarrhée, un de colite et deux d'éruptions cutanées. Le taux d'hospitalisation pour cause d'effet indésirable a été de 10 % avec, dans tous les cas, des patients présentant une atteinte auto-immune gastro-intestinale. Onze (11) patients (22 %) ont subi un effet indésirable nécessitant l'administration d'un traitement à base de stéroïdes *per os* ou intraveineux (tableau 10).

En effet, huit patients ont nécessité un traitement de prednisone orale tandis que trois ont eu besoin de corticostéroïdes intraveineux. Parmi les trois patients traités avec des stéroïdes intraveineux, on notait une diarrhée de grade 2, une colite auto-immune de grade 2 et une colite auto-immune de grade 3. Un seul patient a reçu une dose d'infliximab (Remicade<sup>md</sup>) dans le contexte d'une colite auto-immune de grade 3 réfractaire aux corticostéroïdes IV. La durée moyenne de traitement avec des corticostéroïdes était de 50 jours (médiane de 39 jours). La durée de traitement avec des stéroïdes était beaucoup plus courte lorsqu'ils étaient prescrits pour une éruption cutanée auto-immune (10 jours). Le plus long traitement, pour une hypophysite, a duré 116 jours.

Les autres traitements des effets indésirables consistaient en du levothyroxine, du lopéramide, des crèmes de corticostéroïdes topiques et parfois une hydratation intraveineuse. Le seul patient ayant une atteinte auto-immune avant le début du traitement (polyarthrite rhumatoïde) a subi quatre effets indésirables, dont une colite auto-immune de grade 2, et a dû cesser son traitement à cause de la toxicité. Aucune séquelle de ces toxicités n'a été observée à long terme, sauf pour la levothyroxine, qui était toujours nécessaire pour les trois patients présentant une hypothyroïdie. Aucun décès n'est survenu en raison des effets indésirables de l'ipilimumab.

Tableau 9. Effets indésirables présentés par l'ensemble des patients traités par ipilimumab pour un mélanome avancé non résecable ou métastatique

EFFETS INDÉSIRABLES GÉNÉRAUX	NOMBRE DE PATIENTS AVEC MENTION D'EFFETS INDÉSIRABLES (N = 51)	
<b>Gastro-intestinaux</b>	Nausée/Vomissement	4 (8 %)
<b>Neurologiques</b>	Asthénie	6 (12 %)
	Céphalée	1 (2 %)
<b>Autres</b>	Angioedème	1 (2 %)
EFFETS INDÉSIRABLES AUTO-IMMUNS	NOMBRE DE PATIENTS AVEC MENTION D'EFFETS INDÉSIRABLES (N = 51)	
<b>Cutanés</b>	Prurit	9 (18 %)
	Rash	18 (35 %)
	Vitiligo	1 (2 %)
	Érythème	1 (2 %)
	Eczéma	1 (2 %)
<b>Gastro-intestinaux</b>	Diarrhée	11 (22 %) dont 1 de grade 3 <sup>1</sup>
	Entérocolite	7 (14 %) dont 2 de grade 3 <sup>1</sup>
<b>Endocriniens</b>	Hypothyroïdie	3 (6 %)
	Hypophysite	1 (2 %) de grade 3 <sup>1</sup>
<b>Hépatiques</b>	Augmentation des enzymes hépatiques <sup>2</sup>	1 (2 %)
<b>Aucun effet indésirable</b>	22 (43 %)	

Légende:

<sup>1</sup> Selon le grade du Common terminology criteria for adverse events CTCAE v4.0. Lorsqu'aucune mention du grade ne figurait au dossier, un effet léger a été considéré comme de grade 1; modéré, comme de grade 2; sévère, comme de grade 3-4.

<sup>2</sup> Une élévation de l'ALT/AST jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) était considérée comme de grade 1; de 3 à 5 fois la LSN, de grade 2; de 5 à 20 fois la LSN, de grade 3 et plus de 20 fois la LSN, de grade 4.

Tableau 10. Conséquences en relation avec les effets indésirables présentés par les patients recevant l'ipilimumab pour le traitement d'un mélanome

CONSÉQUENCES	NOMBRE DE PATIENTS (N = 51)
Hospitalisation	5 (10 %)
Arrêt définitif du traitement	7 (14 %)
Report du traitement	4 (8 %)
Effets indésirables ayant nécessité un traitement de corticostéroïdes (IV ou PO) <sup>1</sup>	11 (22 %)

Légende:

<sup>1</sup> Prednisone *per os* ou méthylprednisolone intraveineuse.

## SECTION 5. ANALYSE ET DISCUSSION

---

### 5.1 Population

L'ipilimumab est le premier traitement à prolonger la survie globale des patients présentant un mélanome métastatique qui a progressé après un traitement systémique. L'étude de phase 3, MDX010-20, utilisait la dose de 3 mg/kg administrée par voie intraveineuse en 90 minutes chaque trois semaines, et le traitement complet comptait quatre doses. Les résultats de cette étude, menée auprès de 676 patients souffrant de mélanome non résecable ou métastatique, qui avaient subi un traitement précédent, ont démontré une augmentation statistiquement significative de la survie ainsi que des bénéfices cliniques parmi les patients traités à l'ipilimumab à raison de 3 mg/kg. L'étude comprenait trois bras et comparait l'ipilimumab avec ou sans vaccin peptidique (gp100) au vaccin seul, et elle a démontré un rapport de risques instantanés (RRI) pour la comparaison entre l'ipilimumab + gp 100 par rapport au gp100 de 0,68 (95 % IC = 0,55 à 0,85;  $p = 0,0004$ ), ce qui indique une augmentation de 32 % de la survie globale. Le RRI pour la comparaison entre ipilimumab et le gp 100 était de 0,66 (95 % IC = 0,51 à 0,87;  $p = 0,0026$ ), ce qui indique une augmentation de 34 % de la survie globale. L'étude démontrait aussi une augmentation de la survie à long terme avec des survies à un et deux ans, qui étaient plus élevées dans les deux groupes recevant de l'ipilimumab, comparativement au bras gp100. La survie médiane des patients de cette étude était de 10 mois.

Les caractéristiques de base de notre population étaient comparables à celles des patients inclus dans l'étude de phase 3 de Hodi et coll. mentionnée ci-dessus. La population dans l'étude de Hodi et coll. était en moyenne âgée de 56,2 ans et était constituée majoritairement d'hommes (59 %) présentant un bon état de santé global (98 % avec un ECOG de 0-1) malgré une maladie très avancée (71 % à un stade M1c). Plusieurs patients avaient un taux de LDH élevé (38 %) et 12 % étaient atteints de métastases cérébrales au début du traitement.

En comparaison, les 51 patients de notre cohorte étaient constitués de 76,5 % d'hommes et de 23,5 % de femmes. La moyenne d'âge était de 60 ans, et 96 % des patients bénéficiaient d'un bon état général (ECOG 0-1) au début du traitement. La majorité des patients (76 %) présentaient un stade de métastase M1c et un taux élevé de LDH (53 %). Dix-huit pour cent (18 %) des patients étaient atteints de métastases cérébrales lors de la première dose d'ipilimumab. On peut affirmer que, généralement, les patients traités dans notre cohorte étaient semblables aux patients traités dans l'étude de phase 3 en ce qui a trait aux caractéristiques de base avant le début des traitements. Ce point est important lorsque des traitements étudiés dans des études de phase 3 sont ensuite dispensés à la population oncologique générale. Une population similaire n'est pas une garantie de reproduire les mêmes résultats, mais elle marque une étape importante vers une reproduction des résultats dans une population traitée en dehors du protocole.

### 5.2 Exposition au traitement

Tout comme dans l'étude de Hodi, près de 60 % de nos patients ont reçu les quatre doses d'ipilimumab à raison de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines, tel que le recommande la monographie canadienne. Le traitement de 21 de nos patients a dû être interrompu, en raison soit d'une toxicité auto-immune secondaire au traitement (38 %) soit d'une progression de la maladie (52 %). La progression de la maladie a également été la raison la plus fréquente d'interruption de traitement dans l'étude de Hodi, malgré le fait que la monographie canadienne recommande l'administration des quatre doses d'ipilimumab sans tenir compte de l'apparition de nouvelles lésions ou de la croissance des lésions existantes, à moins d'une intolérance au traitement ou d'une détérioration de l'état général. Le début d'action de l'ipilimumab peut prendre jusqu'à quatre mois. Bien que la majorité des patients présentaient

un ECOG à 0-1 au début des traitements, 11/51 patients (22 %) ont dû interrompre prématurément les traitements à cause de la progression de la maladie ou d'une détérioration de l'état du patient. Il nous a été impossible de vérifier si les statuts ECOG rapportés avaient été correctement évalués par le médecin traitant ou si l'espérance de vie des patients était estimée à plus de quatre mois, conformément au critère d'inclusion de l'étude de Hodi et aux critères de remboursement de l'INESSS. Une attention particulière lors de la sélection des patients est donc nécessaire avant d'instaurer le traitement, ceci dans le but d'écarter les patients qui ne profiteront pas d'un traitement à l'ipilimumab. Il demeure que l'ECOG est un des critères les plus importants pour la sélection des patients, et il devrait être mesuré le plus objectivement possible.

Par ailleurs, étant donné que l'ipilimumab n'est pas remboursé en première intention de traitement, on peut se questionner à savoir si les retards encourus par le traitement au DTIC préalable à l'ipilimumab, retards d'au moins six semaines dans la plupart des cas, auraient pu nuire à l'état du patient et amener une progression de la maladie dans l'intervalle, ce qui nuirait à l'effet de l'ipilimumab et causerait des interruptions précoces de traitements.

### **5.3 Efficacité**

Le taux de bénéfice clinique fait référence au nombre de patients ayant atteint une réponse complète ou une réponse partielle, ainsi qu'à ceux ayant obtenu une stabilisation de la maladie grâce aux traitements. Le taux de bénéfice clinique obtenu dans notre population (29%) s'est avéré comparable à celui obtenu dans l'étude de Hodi (28,5% dans le bras ipilimumab seul et 20,1 % dans le bras ipilimumab plus gp100). Les taux de réponse complète, de réponse partielle et de maladie stable sont aussi semblables aux données rapportées dans l'étude de phase 3. La maladie de 50 % de nos patients a progressé, ce qui est superposable aux données rapportées dans cette même publication (51,1 % dans le bras ipilimumab seul et 59,1 % dans le bras ipilimumab plus gp100). Seize de nos patients (31 %) sont décédés moins de quatre mois après avoir entrepris leur traitement à l'ipilimumab (et cinq de ceux-là avaient été traités avant novembre 2012). Soulignons qu'en raison des décès prématurés, 11 patients (21 %) de notre cohorte n'ont pas pu subir une première évaluation de la réponse au traitement trois mois après la première dose d'ipilimumab; quatre de ces patients sont décédés avant même avoir reçu les quatre doses prévues. Le nombre de patients non évalués à trois mois était identique dans l'étude de Hodi, soit 20,4 %. Nous avons recensé un seul cas de réinduction à l'ipilimumab parmi nos patients. Dans l'étude de Hodi, les patients pouvaient recevoir un traitement de réinduction lors de la récurrence s'ils avaient obtenu une réponse au traitement initial.

Les patients de notre cohorte ont été suivis en moyenne 6,8 mois avant leur décès ou la perte au suivi. Seulement quatre d'entre eux ont été suivis pendant plus de 24 mois. Au 30 juin 2015, 16 patients (31 %) étaient toujours en vie. En terme de survie globale, la médiane s'est établie à 8,9 mois (IC 95 % = 5,56 à 12,24 mois). Cette donnée est comparable à celle obtenue par le groupe de patients ayant reçu l'ipilimumab en monothérapie dans la population étudiée par Hodi et coll., dont la médiane de survie globale a été établie à 10,1 mois (IC 95 % = 8 à 13,8 mois). Si on regarde seulement les patients traités après 2012, le chiffre passe à 9,5 mois de survie médiane. On se rappelle que dans le bras comparateur ne contenant pas d'ipilimumab dans cette étude de phase 3, la survie médiane globale était de 6,4 mois comparativement à 10 mois dans les deux bras contenant de l'ipilimumab, soit seul ou en combinaison avec le vaccin gp100.

À ce jour, il est impossible de prédire qui répondra au traitement à l'ipilimumab. Aucun biomarqueur n'est actuellement disponible pour aider à prédire la réponse au traitement. Bien qu'environ 20 % des patients traités auront une réponse durable avec ce traitement, il n'est actuellement pas possible de déterminer qui seront les patients qui en tireront profit.

## 5.4 Innocuité

L'ipilimumab entraîne un nombre élevé d'effets indésirables, dont plusieurs sont liés à l'immunité. L'effet indésirable le plus craint est la colite inflammatoire auto-immune. Des mesures préventives sont de mise, telle la formation des cliniciens aux signes et symptômes précurseurs, ainsi que l'information et la sensibilisation des patients. Parmi les patients traités avec l'ipilimumab dans le cadre de l'étude de Hodi, les effets indésirables les plus fréquents ont été les diarrhées (27 à 30 %), les nausées (33 à 35 %), les éruptions cutanées (40 à 43 %) ainsi que la fatigue (36 à 42 %). Leur étude mentionnait un taux de 2 % de décès associés à l'ipilimumab, dont 1 % était secondaire à une auto-immunité (trois de ces patients sont décédés d'une perforation intestinale).

Au cours de notre étude, 29 patients (57 %) ont présenté à un moment ou à un autre un ou des effets indésirables. La plupart de ces effets indésirables étaient sans conséquence pour le déroulement des traitements. Le pourcentage de toxicité de grade 3 observé était de 8 % (4/51). Ces chiffres s'apparentent à ceux de l'étude de Hodi, où 60 % des patients ont subi un effet indésirable auto-immun, mais seulement 10-15 % ont présenté une toxicité de grades 3 ou 4. Dans notre cohorte, sept patients (14 %) ont présenté un effet indésirable auto-immun menant à un arrêt du traitement, cinq patients (10 %) ont été hospitalisés et 11 (22 %) ont nécessité l'administration d'une corticothérapie pour traiter une entérocolite, alors qu'un cas plus grave a reçu l'infliximab après un échec aux stéroïdes. Les principaux effets auto-immuns observés dans notre cohorte étaient les atteintes cutanées et digestives, ce qui est similaire aux effets indésirables auto-immuns rapportés par Hodi et coll. Aucune perforation intestinale ni aucun décès n'ont été rapportés. La mention des nausées ou vomissements (8 %) de même que de la fatigue (12 %) figurait beaucoup moins fréquemment dans les dossiers médicaux de nos patients que dans la population de l'étude de Hodi, probablement en raison de la méthodologie rétrospective de notre étude.

Lors des toxicités de grade 2, on recommande d'interrompre le traitement à l'ipilimumab, de traiter l'effet indésirable et de reprendre le traitement si l'effet s'est résorbé. Parmi nos patients, cinq d'entre eux ayant subi une toxicité de grade 2 ont vu leur traitement être interrompu définitivement. En raison de la méthodologie de notre étude et des données manquantes, nous n'avons pas pu vérifier si une prise en charge optimale aurait permis la reprise des traitements.

## 5.5 Coûts des traitements

Le coût du traitement à l'ipilimumab par patient de même que le rapport entre son coût et son efficacité demeurent très élevés.

Lors de la période à l'étude, les 51 patients traités dans l'ensemble des CHU du Québec ont reçu un total de 162 doses d'ipilimumab, dont 39 qui ont été fournies gratuitement par le Programme compassionnel du fabricant. Les centres hospitaliers ont acheté l'ipilimumab à partir de novembre 2012, moment où le remboursement a été autorisé par l'INESSS. La dépense totale en ipilimumab pour l'ensemble des quatre CHU de novembre 2012 à décembre 2014 s'élevait à un minimum de 3,339 millions de dollars (sans compter les pertes), pour un prix moyen d'environ 27 150 \$ la dose (poids moyen d'un patient dans notre étude = 78 kg) selon le prix en vigueur au 31 mars 2015, soit 23 200 \$ par fiole de 200 mg (5800 \$/50 mg).

## 5.6 Limites

La nature rétrospective de la collecte de données effectuée dans la présente étude constitue la principale limite aux conclusions que l'on peut en tirer. Plusieurs informations demeurent difficiles à retrouver *a posteriori* ou sont absentes du dossier. Ces données manquantes, comme l'évaluation de l'état physique dans les notes d'évolution, nuisent à l'interprétation des résultats de l'étude, puisque les données qui

n'apparaissent pas dans plusieurs dossiers amènent une part d'imprécision dans les résultats. Dans le même ordre d'idées, peu de détails ont pu être collectés sur la gravité et les symptômes de toxicité, la prise en charge du traitement, de ces complications, mais surtout l'efficacité des mesures thérapeutiques. Ainsi, peu de suggestions peuvent être émises sur le traitement optimal, entre autres, des toxicités de grade 2 ou 3. Nous sommes quand même rassurés du fait qu'aucun décès lié à la toxicité n'a eu lieu dans les CHU.



## SECTION 6. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Le mélanome non résecable ou métastatique est la forme la plus agressive de cancer de la peau. L'espérance de vie des personnes atteintes est courte, avec une survie médiane de six mois. Avant les traitements d'immunothérapie et de thérapie ciblée introduits depuis 2012 au Canada, le taux de survie à un an était de 25,5 %, et celui à deux ans, de 10 % (3,4).

Actuellement, le choix du traitement de première intention dépend de la présence ou non de la mutation du gène BRAF dans les mélanomes. Au Québec, aucun traitement d'immunothérapie n'est remboursé en première intention de traitement du mélanome avancé ou métastatique. En effet, l'INESSS a refusé pour des raisons pharmacoéconomiques, le remboursement de l'ipilimumab en traitement de première intention ainsi que pour les patients ayant été préalablement traités par les anti-BRAF Tafinlar<sup>md</sup> ou Zelboraf<sup>md</sup>. Les patients doivent donc avoir déjà été exposés à une chimiothérapie avant de recevoir Yervoy<sup>md</sup>, ce qui retarde le traitement d'immunothérapie sans toutefois apporter un bénéfice clinique significatif.

Les traitements sont toutefois en évolution. Deux nouvelles molécules ont été approuvées par Santé Canada et seront probablement intégrées à l'arsenal thérapeutique. Le nivolumab a été approuvé en première intention de traitement pour les patients BRAF non mutés; il déloge le DTIC et même l'ipilimumab en première intention de traitement. Le pembrolizumab, quant à lui, a reçu son approbation pour une utilisation après l'échec de l'ipilimumab et pour les patients BRAF mutés, après échec d'un anti-BRAF. Ces traitements ne sont toutefois pas encore remboursés pour ces indications au Québec. Le 16 novembre 2015, l'INESSS transmettait au ministre sa recommandation (en attente de publication en vertu de la négociation d'une entente d'inscription) concernant l'usage du pembrolizumab alors que le programme d'examen pancanadien des médicaments oncologiques (pCODR) en recommandait le remboursement par les autres provinces canadiennes. Par ailleurs, le nivolumab demeure à l'étude par les deux instances.

La présente étude aura permis de mieux décrire l'efficacité de l'ipilimumab lorsqu'il est utilisé dans le contexte d'une seconde intention de traitement du mélanome avancé ou métastatique, ainsi que son innocuité parmi la population traitée dans les CHU du Québec. Cette étude démontre que les patients traités dans les CHU au Québec sont semblables à la population étudiée dans l'étude de phase 3, qu'ils présentent un bénéfice clinique superposable et une toxicité similaire qui semble bien prise en charge par l'équipe traitante. Il n'en demeure pas moins qu'il est important de bien cibler les patients à exposer à ce traitement coûteux, afin qu'ils en obtiennent un bénéfice optimal.

### Recommandations scientifiques du PGTM

À la lumière des résultats obtenus pour la population traitée par l'ipilimumab pour un mélanome avancé non résecable ou métastatique, le PGTM recommande que :

- Le statut de performance (ECOG) des patients sélectionnés pour suivre un tel traitement soit rigoureusement évalué et documenté, et que seuls les patients avec un ECOG de 0-1 soient admissibles au traitement;
- Le traitement ne soit pas entrepris pour des patients dont l'espérance de vie est inférieure à quatre mois;
- La description au dossier des réponses au traitement, des toxicités et des prises en charge soit améliorée.

## SECTION 7. AUTEURS ET RÉVISEURS

---

### **Rédaction du document PGTM**

Nathalie Marcotte, pharmacienne, CHU de Québec

D<sup>re</sup> Catherine Jolivet, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Nathalie Letarte, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

### **Révision du document PGTM (membre du PGTM)**

Ghislain Bérard, pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie - CHUS)

Chantal Guévremont, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

### **Révision expert**

D<sup>re</sup> Rahima Jamal, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

### **Conseiller expert**

Dr Karl Bélanger, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

### **Réviseurs (membres du comité scientifique du PGTM)**

Ghislain Bérard, pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie - CHUS)

D<sup>re</sup> Louise Deschênes, CHU de Québec – Université Laval

Dr Paul Farand, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie - CHUS)

D<sup>r</sup> Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Chantal Guévremont, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Marie-Claude Michel, pharmacienne, CHU de Québec – Université Laval

Élaine Pelletier, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

D<sup>r</sup> Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

France Varin, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

### **Base de données et compilation des résultats :**

Conception : Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Extraction des données : D<sup>re</sup> Catherine Jolivet, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

**Titre du document :** *Analyse descriptive de l'utilisation d'ipilimumab dans le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique dans les CHU adultes du Québec.*

**Révisé et approuvé par le Comité scientifique du PGTM le 28 janvier 2016.**

**La D<sup>re</sup> Rahima Jamal a participé comme consultante à des comités-conseils dans le passé, a déjà reçu des honoraires pour des présentations et participe à des essais cliniques subventionnés par l'industrie pharmaceutique.**

**Protocole approuvé par le Comité d'éthique et de la recherche du CHUM le 14 mai 2015 et par le Comité Scientifique du PGTM le 14 mai 2015.**

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le 28 janvier 2016.**

**Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM le 25 mai 2016.**

**Disponible sur le site web du PGTM : [www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)**

## SECTION 8. BIBLIOGRAPHIES ET RÉFÉRENCES

---

1. Société canadienne du cancer. *Statistiques canadiennes sur le cancer –édition 2014*. Mai 2014. Publication annuelle électronique : <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2014--FR.pdf>
2. Cockburn M PD, Key C,. Melanoma. In: Ries LAG, Young JL, Kell GE, Eisner MP, Lin Yo, Horner M-J (éd.) SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: US SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, numéro de publication du NIH : 07-6215, Bethesda, MD, 2007.
3. Atallah E, Flaherty L. Treatment of metastatic malignant melanoma. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6(3):185-193.
4. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, Moon J, Sondak VK, Atkins MB, Eisenhauer EA, Parulekar W, Markovic SN, Saxman S, Kirkwood JM. 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(4):527-534.
5. Agarwala SS. Current systemic therapy for metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(5):587-595.
6. Smylie M, Claveau J, Alanen K, Taillefer R, George R, Wong R, Mason WP. Management of malignant melanoma: best practices. *J Cutan Med Surg* 2009;13(2):55-73.
7. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC, Jr., Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6199-6206.
8. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, Conry R, Gore M, Trefzer U, Pavlick AC, DeConti R, Hersh EM, Hersey P, Kirkwood JM, Haluska FG. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(29):4738-4745.
9. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-723.
10. Lindsten T, Lee KP, Harris ES, Petryniak B, Craighead N, Reynolds PJ, Lombard DB, Freeman GJ, Nadler LM, Gray GS, et al. Characterization of CTLA-4 structure and expression on human T cells. *J Immunol* 1993;151(7):3489-3499.
11. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, Linsley PS, Freeman GJ, Green JM, Thompson CB, Bluestone JA. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1994;1(5):405-413.
12. Robert C, Ghiringhelli F. What is the role of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma? *Oncologist* 2009;14(8):848-861.
13. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996;271(5256):1734-1736.