

Nouvelles thérapies en traitement du mélanome métastatique : prise en charge à travers quelques cas cliniques



Elisabeth Labrecque
Pharmacienne
CISSS Bas-St-Laurent, Hôpital
Régional de Rimouski
23 octobre 2015

Plan de la présentation

- Cas clinique de traitement avec dabrafénib-tramétinib
- Cas clinique de traitement avec ipilimumab
- Cas clinique de traitement avec pembrolizimab

Objectifs

- Connaître les effets secondaires, leur présentation ainsi que leur prise en charges pour les traitements du mélanome métastatique
 - Inhibiteur BRAF (dabrafénib- Tafinlar®, vémurafénib – Zelboraf®)
 - Inhibiteur MEK (tramétinib – Mekinist®)
 - Anti-CTLA4 (ipilimumab- Yervoy®)
 - Anti-PD-1 (pembrolizumab – Keytruda®, nivolumab (Opdivo®)

Évolution des traitements en mélanome métastatique

2010

Mes débuts
en onco

Pas
beaucoup
d'options
(DTIC, IL-2)

2012

Ipilimumab
vémurafénib

2013

dabrafénib
tramétinib

2015

Pembrolizumab
Nivolumab

- Nouveaux traitements avec effets secondaires et prise en charge qui diffèrent de la chimiothérapie conventionnelle

Cas clinique 1

- Monsieur MM, un patient de 71 ans
- ATCD : MCAS (infarctus du myocarde en 2001), Diabète de type II, HTA, DLP
- Diagnostic de mélanome métastatique
 - Biopsie indique mutation BRAFV600E
- Reçoit prescription de dabrafénib (Tafinlar®) 150 mg PO BID combiné avec du tramétinib (Mekinist®) 2 mg PO ID

Cas clinique 1

- Au niveau des laboratoires
 - FSC, créatinine, électrolytes, glycémie et bilan hépatique normaux
- D'autres examens nécessaires avec de débiter le traitement?
 1. Aucun
 2. ECG
 3. FEVG
 4. ECG, FEVG et TA

Effets cardiovasculaires

- **Cardiomyopathie 8-9% (grade 3 \approx 2%)**
 - Associé au tramétinib seul ou en combinaison avec dabrafénib
 - Rarement symptomatique
 - Temps médian d'apparition = 2-3 mois
 - Intervalle de 16 à 526 jours

Effets cardiovasculaires

- **Monitoring : FEVG**
 - Avant de débuter traitement ⇨ patients avec FEVG ↓ ont été exclus des études
 - 1 mois après le début du traitement
 - À tous les 2 à 3 mois ensuite

Effets cardiovasculaires

↓ FEVG
Asymptomatique
↓ < 20% par rapport à
valeur de base et sous
la limite de la normale

- Suspendre tx ad 4 semaines
- Recontrôler FEVG ⇔ si retour à la normale reprendre tx à dose diminuée

↓ FEVG
symptomatique ou ↓
FEVG >20% par
rapport à valeur de
base et sous la limite
de la normale

- Cesser définitivement traitement
- Traitement des symptômes

Effets cardiovasculaires



- **Allongement de l'intervall QTc (2-3%)**
 - Associé aux inhibiteurs du BRAF dabrafénib et vémurafénib
 - Avant de débuter traitement
 - ECG \Rightarrow si QTc $>$ 500 ms \Rightarrow inhibiteur BRAF non recommandé
 - Corriger les désordres électrolytiques
 - Réévaluer la médication au dossier susceptible d'augmenter le QTc

$QTc > 500 \text{ ms}$ et $\uparrow > 60 \text{ ms}$ par rapport à valeur de base

- Cesser définitivement le traitement

$QTc > 500 \text{ ms}$ et $\uparrow < 60 \text{ ms}$ par rapport à valeur de base

- Suspendre tx jusqu'à $QTc < 500 \text{ ms}$ \Rightarrow puis reprendre à dose diminuée
- Corriger désordres électrolytiques prn
- Évaluer facteurs de risque $\uparrow QTc$

$QTc < 500 \text{ ms}$ et $\uparrow > 60 \text{ ms}$ par rapport à valeur de base

- Suspendre tx jusqu'à retour $< 60 \text{ ms}$ par rapport à valeur de base \Rightarrow puis reprendre à dose diminuée
- Corriger désordres électrolytiques prn
- Évaluer facteurs de risque $\uparrow QTc$

Effets cardiovasculaires



- **Hypertension**

- dabrafénib seul (ad 14%)
- tramétinib seul (15% ; grade 3 - 12%)
- dabrafénib-tramétinib en combinaison (22%)

Effets cardiovasculaires

- **Recommandation pour traitement de l'hypertension**
 - Instaurer traitement standard pour l'hypertension
 - Si hypertension persiste malgré traitement ⇒ diminuer dose du tramétinib
 - Si crise hypertensive ⇒ suspendre le dabrafénib et cesser le tramétinib et instaurer traitement standard de l'hypertension

Suite cas clinique 1

- Vous faites l'histoire médicamenteuse de monsieur MM. Il prend comme médication :
 - ASA 80 mg PO ID
 - Metformin 850 mg PO BID
 - Ramipril 10 mg PO ID
 - Metoprolol 25 mg PO BID
 - Amlodipine 5 mg PO ID
 - Rosuvastatine 20 mg PO ID
 - Pantoprazole 40 mg PO ID
- Il ne prend pas de médicament de vente libre, ni de produits de santé naturels et ne consomme pas de pamplemousse ni de jus de pamplemousse.

Suite cas clinique 1

- Y a-t-il des changements à apporter à sa médication usuelle?

Dabrafénib



- Absorption diminuée en présence de nourriture
 - Prise à jeun 1 heure avant ou 2 heures après un repas
- Médicaments diminuant le pH gastrique altèrent la solubilité du dabrafénib
 - Réduction biodisponibilité?
 - Aucune étude n'a évalué l'impact des agents diminuant le pH gastrique sur l'exposition au dabrafénib
 - Réévaluer indication de la médication diminuant le pH gastrique
 - Éviter administration si possible
 - Privilégier médication à courte durée d'action et espacer prise

Dabrafénib



- Métabolisme
 - Substrat majeur CYP2C8 et CYP3A4
 - Éviter combinaison avec inhibiteurs ou inducteurs puissants CYP2C8 et CYP3A4
 - Inducteur modéré à puissant CYP3A4
 - Attention si substrats CYP3A4
 - Évaluer si alternatives
 - Monitorer diminution efficacité

Tramétinib

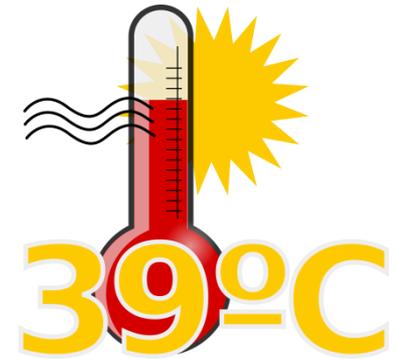


- Absorption
 - Prise à jeun 1 heure avant ou 2 heures après un repas
- Métabolisme
 - Désacétylation via enzymes hydrolytiques
 - Pas d'interaction médicamenteuses au niveau des cytochromes

Suite cas clinique 1

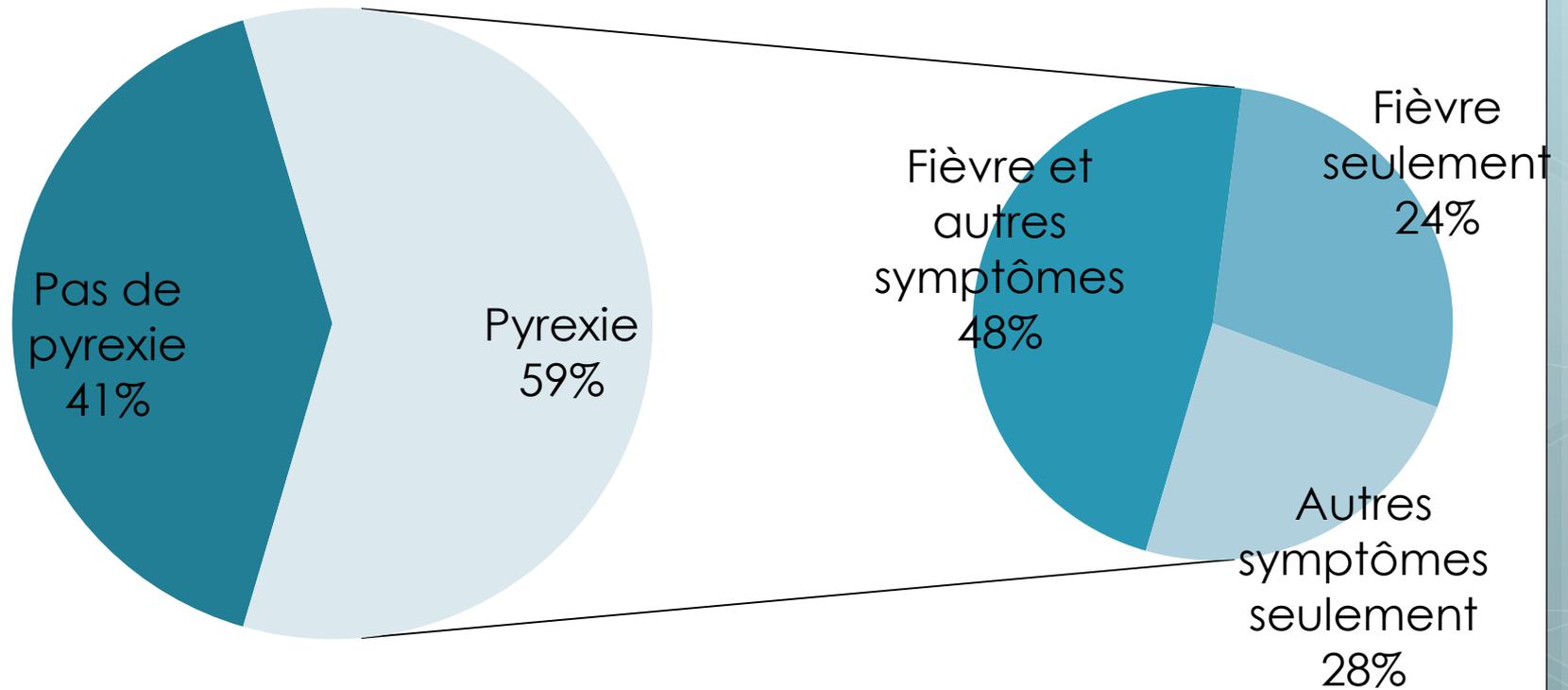
- Monsieur MM a débuté depuis maintenant 10 jours et vous appelle, car il présente depuis hier soir de la température à 39°C et il ne présente par ailleurs aucun autre symptôme.
- Que faites-vous?
 1. Vous lui suggérez de prendre de l'acétaminophène
 2. Vous lui dites de suspendre la prise de son dabrafénib
 3. Vous lui dites de suspendre la prise de son tramétinib
 4. Vous le dirigez à l'urgence

Pyrexie



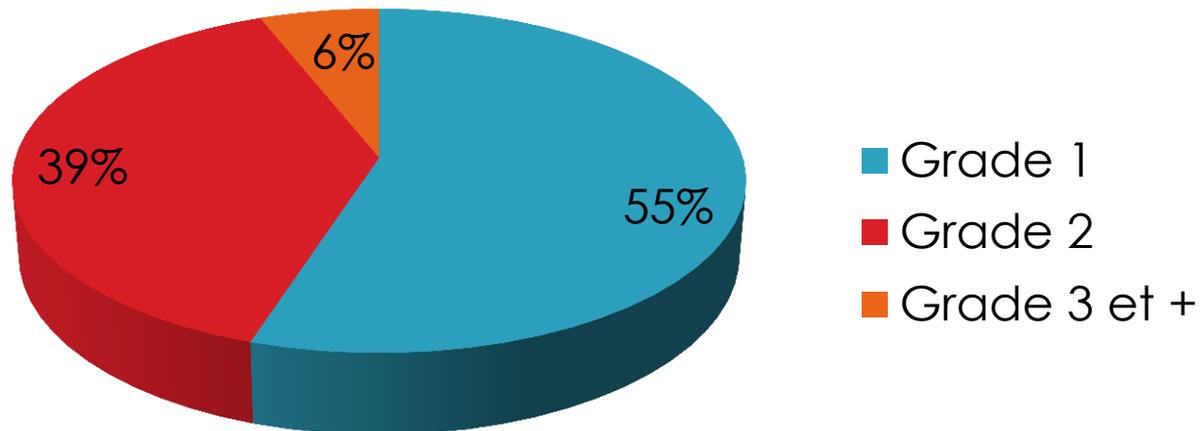
- Associée au dabrafénib
 - 26-28% lorsqu'administré seul vs 57-71% en combinaison avec le tramétinib
 - Plus rare avec vémurafénib seul ou en association avec cobimetinib (17-19%)

Pyrexie



Pyrexie

- Délai d'apparition = 19 jours (1-82 jours)
- Durée médiane = 9 jours



Pyrexie

- Récurrence
 - 3 épisode ou plus chez 53% des patients ayant présentés de la pyrexie.
 - Temps d'apparition = 24 à 31 jours
 - Durée = 4 à 5 jours
- Myelosuppression extrêmement rare
 - Un cas de neutropénie fébrile durant l'étude



Éliminer cause
Infectieuse

- Traitement de support
 - Acétaminophène
 - Anti-inflammatoire non stéroïdien
 - Corticostéroïde pour les cas réfractaires

Fièvre entre 38,5 et 40°C

- Suspendre traitement ad résolution de la fièvre
- Reprendre à la même dose ou à une dose diminuée

Fièvre supérieure à 40°C
ou fièvre accompagnée
de frissons,
d'hypotension, de
déshydratation ou
d'insuffisance rénale

- Suspendre traitement ad résolution à grade 0-1
- Reprendre à une dose diminuée

Cas clinique 1 (suite)

- Monsieur MM est maintenant sous la combinaison dabrafénib-tramétinib depuis 3 semaines. Il vous consulte puisqu'il présente des boutons comme s'il était retourné à l'adolescence au niveau du visage, du cou et du torse.

Que faites-vous?

1. Vous débutez le traitement standard pour les réactions cutanées liés aux inhibiteurs de l'EGFR
2. Vous suspendez le dabrafénib et débutez un traitement de prednisone PO
3. Vous débutez un agent émollient topique (p. ex. Uremol®)
4. Vous lui suggérez de passer à la pharmacie s'acheter un traitement pour l'acné en vente libre

Effets dermatologiques

Classe	Agents	Rash tous grades	Rash grade 3-4
Inhibiteurs BRAF	vémurafénib dabrafénib	36-37%	0-8%
Inhibiteurs MEK	tramétinib	85-85%	4-8%
Combinaison inhibiteurs BRAF et MEK	Dabrafénib + Tramétinib	20-27%	0%

Effets dermatologiques

- **Inhibiteurs BRAF**
 - **Rash maculopapulaire (60%)**
 - Rapidement après le début du traitement et progression rapide
 - Traitement : corticostéroïdes topiques
 - Si plus sévère ou pas de réponse : interrompre tx, diphenhydramine, corticostéroïde PO
 - **Carcinome cutané épidermoïde**
 - Dabrafénib monothérapie 9%
 - Vémurafénib monothérapie 18%
 - Combinaison dabrafénib-tramétinib (1-3%)
 - Temps médian d'apparition ≈ 2 mois
 - **Suivi en dermatologie**

Carcinome cutané épidermoïde



Tiré de : Macdonald et al. J Am Acad Dermatol 2015;72:221-36.

Effets dermatologiques

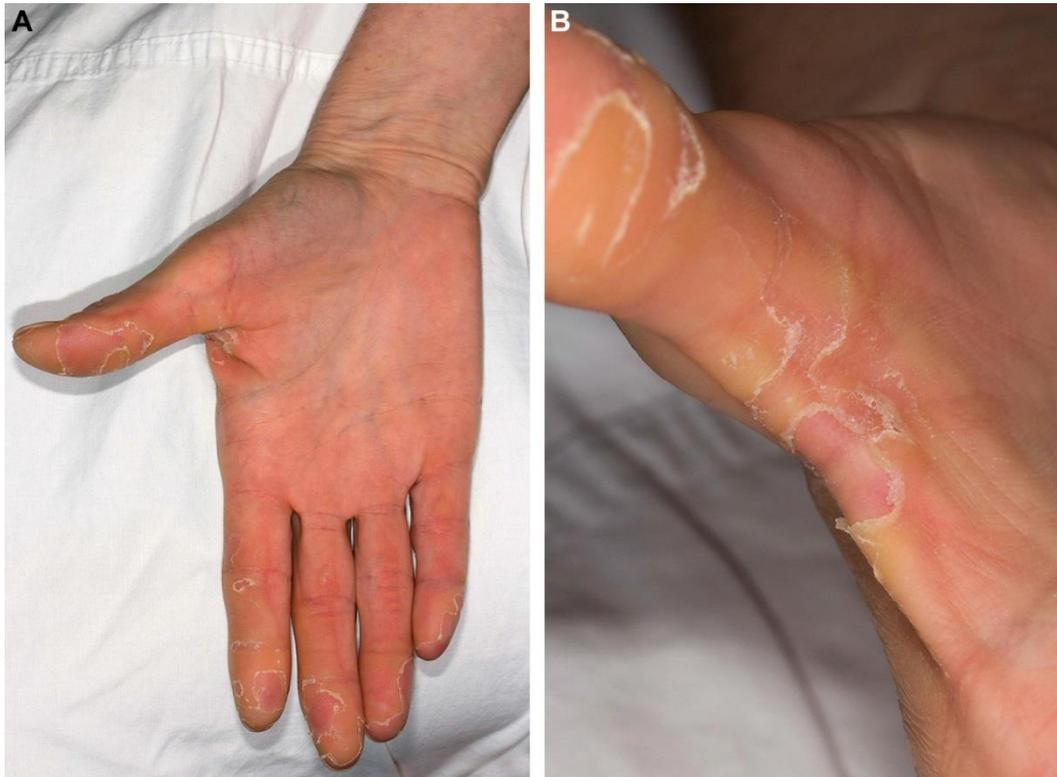
◦ Photosensibilité

- Rare avec dabrafénib
- Surtout associée au vémurafénib (33-49%)
 - Éviter toute exposition au soleil
 - Vêtements protecteurs
 - Écran solaire et baume à lèvres avec FPS

Effets dermatologiques

- **Syndrome main-pied** (10-20%)
- **Hyperkératose** (37%)
 - < 10% pour dabrafénib en combinaison avec tramétinib
- Traitement comme syndrome main-pied usuel
 - Grade 1 : agents émoullients, kératolytiques
 - Grade 2 : ajouter corticostéroïdes topiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens

Hyperkératose



Tiré de : Macdonald et al. J Am Acad Dermatol 2015;72:221-36.

Effets dermatologiques

○ **Inhibiteurs MEK**

- Éruption mobiliforme (46-74%)
 - Dose dépendante
- Éruption papulopustulaire (19%)
 - Réaction acnéiforme
 - Semblable aux réactions avec les inhibiteurs de l'EGFR
 - Visage, cou et torse

Rash acnéiforme



Tiré de : Sanlorenzo M et al. J Am Acad Dermatol 2014; 71(6): 1102-1109.

Autres effets secondaires inhibiteurs MEK et BRAF

○ Arthralgies

- Inhibiteurs BRAF
- Plus fréquentes avec vémurafénib que dabrafénib (56% vs 35%)
 - Présentation dans les premiers mois du traitement
 - Douleurs constantes ou intermittentes sur une ou plusieurs articulations
 - Traitement avec analgésique (p. ex. acétaminophène) et anti-inflammatoires

Autres effets secondaires inhibiteurs MEK et BRAF

- **Diarrhées**

- 25% vémurafénib vs 14% dabrafénib vs 24% combinaison dabrafénib-tramétinib
- Habituellement légère à modérée
- Traitement symptomatique

- **Effets ophtalmologiques**

- Uvéite avec inhibiteurs BRAF
- Divers avec inhibiteurs MEK
 - Occlusion veine rétinienne, rétinopathie, décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine
- Effets rare, mais aviser patients de consulter si :
 - Vision trouble, ↓ vision, éclairs lumineux, tâches noires ou de couleurs

Autres effets secondaires inhibiteurs MEK et BRAF

- **Fatigue**

- Rapporté chez près d'un patient sur deux
- Impact sur qualité de vie des patients
- Éliminer autres causes

- **Hyperglycémies**

- Avec dabrafénib (près de 50%)
- Rarement sévère
- Surveillances étroites des glycémies chez patients diabétiques

- **Élévation enzymes hépatiques**

- Plus fréquente avec combinaison
- Surveillance requise durant tx

Cas clinique 2

- Madame BP, une jeune femme de 35 ans vous a été référée suite à un diagnostic d'un mélanome métastatique (métastases hépatiques), le statut BRAF V600 est non muté. Elle ne présente aucun antécédent médical particulier et est en très bonne forme avec un ECOG à 0.
- Un traitement d'ipilimumab (Yervoy®) à raison de 3 mg/kg IV q3sem pour 4 doses est débuté.

Cas clinique 2

- Madame BP vient pour recevoir sa 2^e dose d'ipilimumab. Elle dit présenter de la diarrhée depuis une semaine à raison de 5 selles liquides par jour. Elle a pris du loperamide (Imodium®) tel que recommandé depuis ce temps sans amélioration. Elle ne présente pas de douleurs abdominales et nie la présence de sang ou de mucus dans les selles. Elle dit bien s'hydrater.

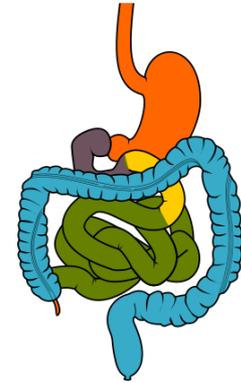
Cas clinique 2

- Quelle est votre conduite?
 1. Vous débutez tel que prévu le 2^e cycle d'ipilimumab et augmenter la dose de lopéramide
 2. Vous débutez tel que prévu le 2^e cycle d'ipilimumab en prescrivant du budesonide (Entocort®)
 3. Vous suspendez l'ipilimumab et vous débutez de la prednisonne à 0,5 mg/kg/jr
 4. Vous cesser définitivement l'ipilimumab et vous débutez de la méthylprednisonne IV à 1 mg/kg/jr

Effets secondaires à médiation immunitaire

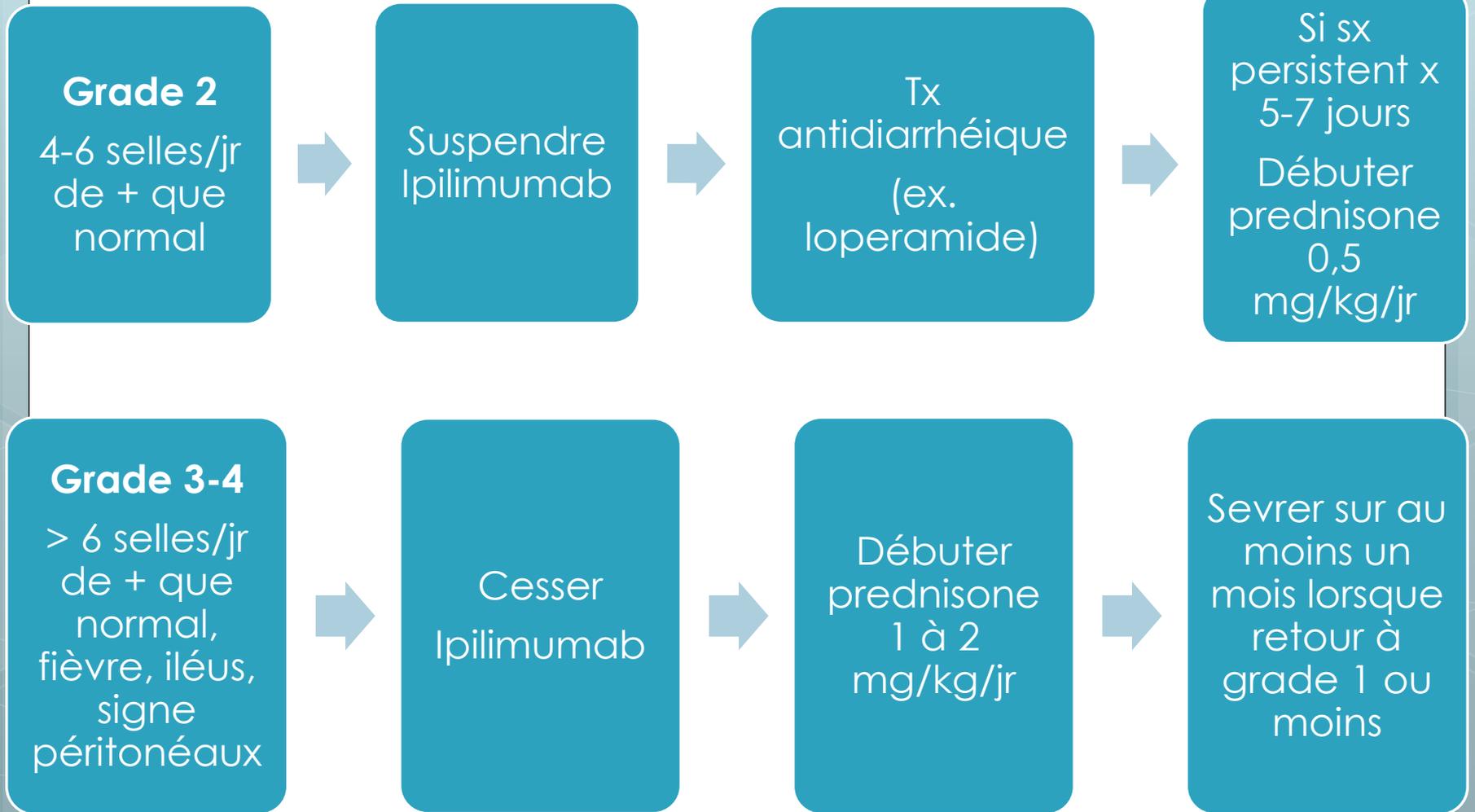
- 2/3 des patients sur ipilimumab présenteraient au moins 1 effet secondaire à médiation immunitaire
 - Moins commun avec les anti-PD1
- Peut affecter tous les systèmes
- Plus fréquents
 - Effets dermatologiques
 - Rash, prurit, vitiligo
 - Effets gastrointestinaux
 - Diarrhée/colite
 - Effets hépatiques
 - Élévation transaminases, élévation bilirubine
 - Effets endocriniens
 - Thyroïdite, hypophysite

Effets gastro-intestinaux



- Diarrhée (27-31%)- colite (4,5-8%)
 - Effet secondaire le plus fréquemment associé à la cessation du traitement
 - Apparition durant les 1ers mois de traitement
 - Typiquement 6-7 semaines après début tx
 - Grade 3-4 chez < 10%
 - Rare cas de perforation intestinale
 - Prévention avec budesonide s'est révélée inefficace

Effets gastro-intestinaux



Effets dermatologiques

- Prurit, rash, vitiligo (43,5%)
 - Effet secondaire le plus fréquent
 - Rash
 - 1^{er} effet à se manifester
 - Apparition après 1^{ère} ou 2^e dose d'ipilimumab
 - Rash maculopapulaire, érythémateux, réticulaire et oedémateux accompagné ou non de prurit
 - Affecte typiquement le tronc et les extrémités
 - Rarement sévère (< 3%)
 - Pour réaction légère ⇨ traitement topique avec corticostéroïdes (p. ex. betaméthasone 0,1%)
 - Antihistaminiques oraux pour prurit
 - Pour réaction plus sévère prednisone 1-2 mg/kg

Effets endocriniens

- Hypophysite (< 5%)
 - Potentiellement irréversible
 - Apparition 7-12 semaines après le début du traitement
 - Symptômes souvent non spécifiques
 - céphalées, changements visuels, fatigue, faiblesse, anorexie, labilité émotionnelle, intolérance thermique, hyponatrémie

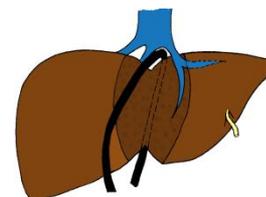
Effets endocriniens

- Hypophysite (suite)
 - Causé par dommages à la glande pituitaire
 - Diminution production 1 ou plusieurs hormones
 - ACTH, TSH, FSH, LH, hormone de croissance, prolactine
 - Hormone de remplacement souvent nécessaire à long terme
 - Hypothyroïdie secondaire : levothyroxine
 - Insuffisance surrénalienne secondaire : hydrocortisone
 - Utilité des corticostéroïdes à haute dose ⇨ controversé

Effets endocriniens

- Hypothyroïdie (6%)
 - Aussi hyperthyroïdie rapportée
 - Incidence augmente lorsque combinaison ipilimumab et nivolumab (22%)
 - Hypothyroïdie primaire
 - TSH ↑ et T4↓
 - À distinguer d'hypothyroïdie secondaire à hypophysite
 - TSH↓, T4↓

Effets hépatiques



- Relativement rare (3-9%)
- Augmentation des transaminases et de la bilirubine souvent asymptomatique
- Apparition 8-12 semaines après le début du traitement
 - Début rapide ou tardif possible
- Résolution généralement en 2 semaines avec la prise en charge recommandée
 - Suspendre traitement pour grade 2
 - Cesser traitement pour grade 3-4 et débuter prednisone ou équivalent à 1-2 mg/kg/jr

Effets secondaires à médiation immunitaire

- Dans une étude ⇨ taux de réponse objectif de 36% chez patients avec effets de grade 3-4 vs 5% chez les autres patients
- Sécurité à long terme
 - Évaluation parmi les survivants 2 et 3 ans après le traitement ⇨ Sécurité comparable à long terme
 - Résolution des après l'arrêt des traitements
 - Apparition rare après l'arrêt du traitement
 - pas aussi sévère que les effets à court terme
 - recommandé de poursuivre monitoring q6-12 semaines ad 6 mois après arrêt tx

Cas clinique 2 (suite)

- Madame BP revient 6 mois après avoir reçu le traitement d'ipilimumab. La maladie est maintenant en progression.
- On décide de débiter un traitement de pembrolizumab (Keytruda®) 2 mg/kg IV q3sem

Cas clinique 2 (suite)

- Quels sont les effets secondaires les plus fréquents avec ce traitement?
 1. Diarrhée, colite et hypothyroïdie
 2. Fatigue, hyperglycémie et prurit
 3. Nausées, vomissements et neutropénie
 4. Pneumonite, colite et hypophysite

Pembrolizumab

Effets indésirables fréquents	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)
Fatigue	32,6	5,6
Prurit	25,8	0
Éruption cutanée	19,1	0
Arthralgies	13,5	0
Diarrhée	11,2	0
Diminution appétit	10,1	0
Toux	10,1	0

Pembrolizumab

- Rarement sévères

Anomalies valeurs de laboratoire	Fréquence
Anémie	55%
Hyperglycémies	40%
Hyponatrémie	35%
Hypoalbuminémie	34%
Hypertriglycéridémie	25%

Pembrolizumab

Effets à médiation immunitaire	Tous grade (%)	Grade 3-4 (%)
Colite	1,2	1,2
Hépatite	1,2	0,6
Hypophysite	1,2	0,6
Hypothyroïdie	9,3	0
Pneumonite	1,2	0,6

Plus rares qu'avec ipilimumab, mais prise en charge très similaire

Pneumonite

- Délai d'apparition très étendu
 - 7,4 à 24,3 mois après début du traitement
- Plus fréquent en traitement du cancer du poumon
- Investigation si patient présente
 - Toux, dyspnée, fièvre ou douleur thoracique

Conclusion

- Nouvelles thérapies en traitement du mélanome métastatique
 - Avenues intéressantes pour nos patients
 - Effets secondaires différents de la chimiothérapie conventionnelle
 - Prise en charge rapide et adéquate des effets secondaires est primordiale
- À venir ...
 - Utilisation de ces nouvelles thérapies pour d'autres indications
 - Combinaison avec d'autres agents

Merci de votre attention!



Références

- BC Cancer Agency. *A comprehensive cancer control program for BC*, [En ligne] <http://www.bccancer.bc.ca> (page consultée le 2 octobre 2015).
- Bristol-Myers Squibb Canada. Monographie Yervoy. Montréal Canada: 23 septembre 2015. 54 p.
- Buchbinder EI et McDermott DF. Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 Blockade in Melanoma. *Clin Ther* 2015; 37: 755-763.
- Cancer Care Ontario. [En ligne] <http://www.cancercare.on.ca> (page consultée le 2 octobre 2015)
- Cheng R, Cooper A, Kench J et al. Ipilimumab-induced toxicities and the gastroenterologist. *2015 ; 30: 657-666.*
- Dy Gk et Adjei AA. Understanding, Reconizing, and Managing toxicities of Targeted Anticancer Therapies. *Ca Cancer J Clin* 2013;63:249-279.
- Facts&Comparisons eAnswers [En ligne] (page consultée le 2 octobre 2015), <http://online.factsandcomparisons.com>
- Groupe d'étude en oncologie. [En ligne] <http://www.geoq.com/section-professionnelle/babillard> (Page consultée le 2 octobre 2015)
- Howell M, Lee R., Bowyer S et al. Optimal management of immune-related toxicities associated with check-point inhibitors in lung cancer. *Lung Cancer* 2015; 88 :117-123.
- Lacouture ME. Management of Dermatologic Toxicities. *JNCCN* 2015;13:686-689.
- Lacouture ME. Managing BRAF Inhibitor Associated Skin Toxicity. <http://www.onclive.com> (page consultée le 2 octobre 2015)

Références

- Lindsay JN, Barras M. Facing the challenges of new melanoma-targeted therapies : Treatment of severe fevers associated with dabrafénib/tramétinib combination therapy. J Oncol Pharm Pract 2015;21(4):293-5.
- Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies. Part II : Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. J Am Acad Dermatol 2015;72: 221-36.
- Menzies AM, Ashworth MT, Swann S et al. Characteristics of pyrexia in BRAF^{V600E/K} metastatic melanoma patients treated with combined dabrafénib and tramétinib in a phase I/II clinical trial. Ann Oncol 2015; 26(2):415-421.
- Merck Canada Inc. Monographie de produit Keytruda™. Kirkland Canada: 19 mai 2015. 33 p.
- Naidoo J, Page DB, Li BT et al. Toxicities of the anti-PD1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. Ann Oncol 2015 (article en presse)
- National Comprehensive Cancer Network. Melanoma (Version 3.2015). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf Page consultée le 22 septembre 2015.
- Novartis Pharma Canada inc. Monographie de produit Mekinist^{MD}. Dorval, Quebec: 31 juillet 2015. 41 p.
- Novartis Pharma Canada inc. Monographie de produit Tafinlar^{MD}.Dorval, Quebec: 31 juillet 2015. 57 p.
- Poole RM. Pembrolizumab : First Global Approval. Drug 2014;74: 1973-1981.

Références

- Postow MA. Managing Immune Checkpoint-blocking Antibody Side Effects. 2015 ASCO Educational Book.
- Postow MA, Callahan MK et Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. J Clin Oncol 2015; 33(17): 1974-1982.
- Quirk SK, Shure AK et Agrawal DK. Immune-mediated adverse events of anticytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody therapy in metastatic melanoma. Translational Research 2015: (article en presse).
- Sanlorenzo M, Choudhry A, Vujic I et al. Comparative profile of cutaneous adverse events : BRAF/MEK inhibitor combination therapy versus BRAF monotherapy in melanoma. J Am Acad Dermatol 2014; 71(6): 1102-1109.
- Thota R, Johnson DB, Sosman JA et al. tramétinib in the treatment of melanoma. Expert Opin Biol Ther 2015; 15(5):735-747.
- Weber JS, Yang JC, Atkins MB et Disis ML. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. J Clin Oncol 2015 ; 33 (18) : 2092-2099.
- Welsh J, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. Ther Adv Med Oncol 2015;7(2): 122-136.