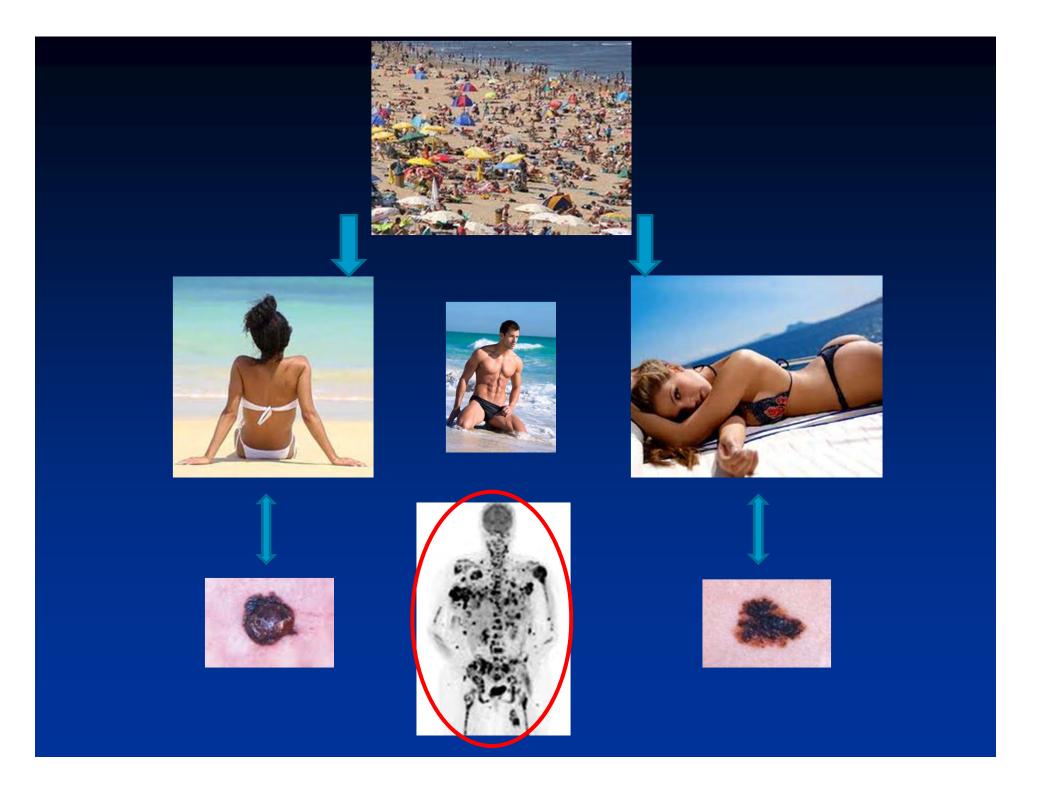
Traitement ciblé vémurafenib Zelboraf®

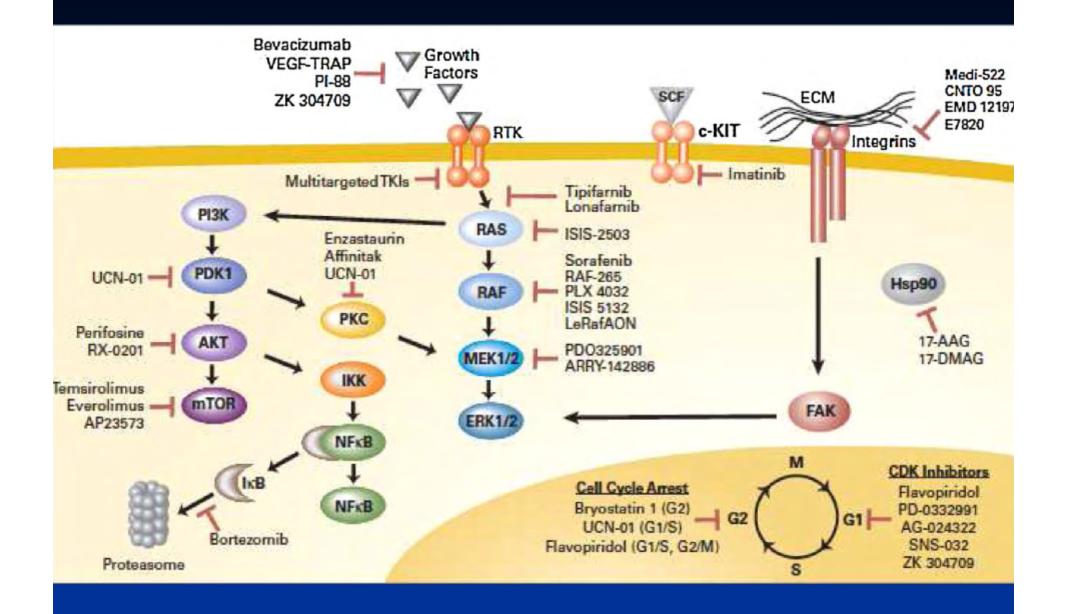
Dr Marc PORNEUF

Onco-hématologie

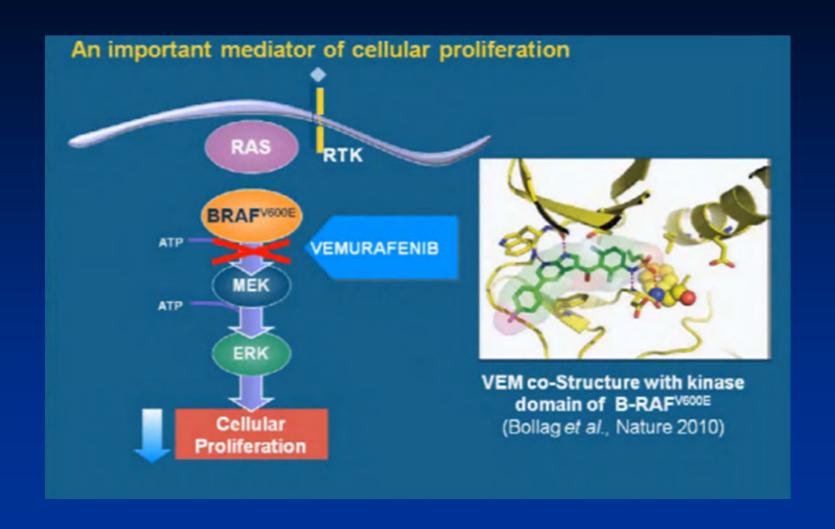




Voies moléculaires dans le mélanome et les thérapies ciblées en cours



The Target: BRAF Kinase



BRAF V600 Mutation

2002 Nature Magazine, Davies et.al.

Oncogenic mutation of BRAF

~6-8% of all solid tumors

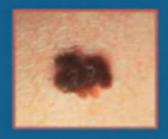
~50% of malignant melanomas

shRNA knock down experiments support its role in neoplastic behavior

BRAF mutation knock-in mice develop melanoma-like malignancies

RG7204 arrests abnormal cell growth in melanoma models

Melanom



BRAF v600

mutations in 50%

Selected Genetic Alterations in Malignant Melanoma

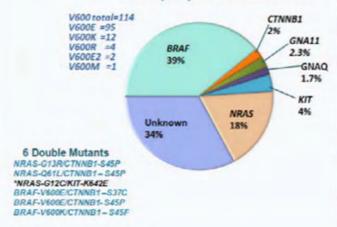
Gene type	Gene	Alteration frequency/type(s) in melanoma (%)
Oncogenes	BRAF NRAS AKTs	40%-60% mutated 15%-30% mutated Overexpressed
	СКІТ	15-20% Mutated Acral/lentiginous, mucosal, CSD
	ERBB4	19% mutated across the gene (no hot spots) Cutaneous melanoma
	GNA11	55% uveal melanoma
	GNAQ	25% mutated -uveal melanoma, 80% blue nevus
	TRRAP	4% mutated- cutaneous
Tumor suppressors	CDKN2A PTEN APAF-1 p53	30%-70% deleted, mutated, or silenced 5%-20% deleted or mutated 40% silenced 10% lost or mutated
Others	Cyclin D1 MITF GRIN2A	6%-44% amplified 10%-16% amplified 33% mutated across the gene (no hot spot)

Melanoma Molecular Profiling Results

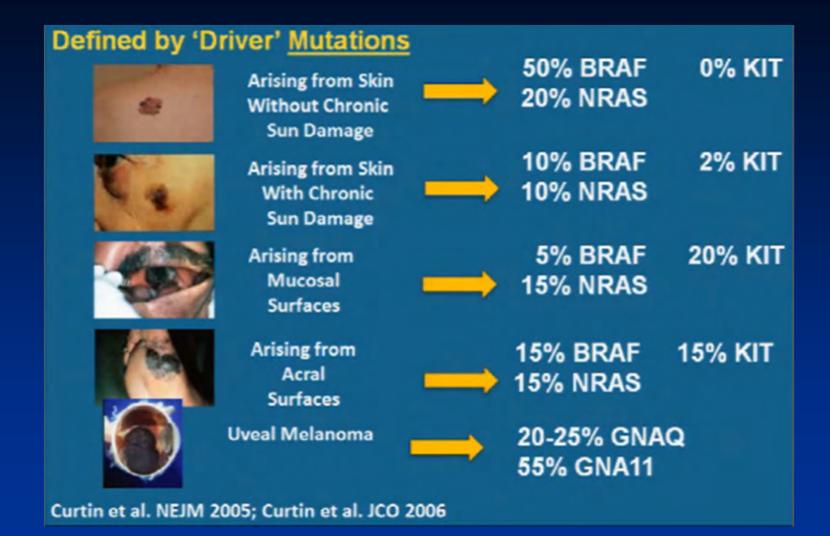
7/1/10-3/31/11

Melanoma Panel: 297 patients

190/297 (64%) Patients with Mutation 102/297 (34%) No Mutation Identified 5/297 (2%) No Results Obtained



- Mutations V600E/K/R/D associated with sensitivity to BRAF inhibitor vemurafenib or GSK2118436 or MEK inhibitor GSK21101212
- Mutations in CKIT K642E, L576P, and V559A associated with imatinib - nilotinib, sunitinib sensitivity
- Mutations in NRAS, GNAQ, GNA11,CTTNB1 all unknown sensitivity



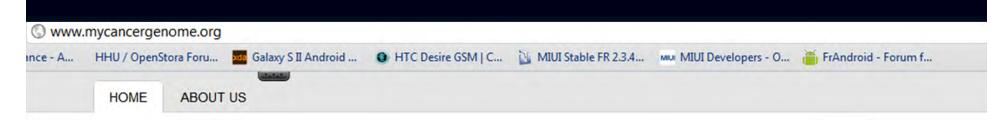


BRAF mutation by age-decade and body mass index in metastatic melanoma. ASCO 2011, Abstract 8507

312 patients consécutifs testés pour BRAF avec un mélanome stade IIIC non résécable et IV

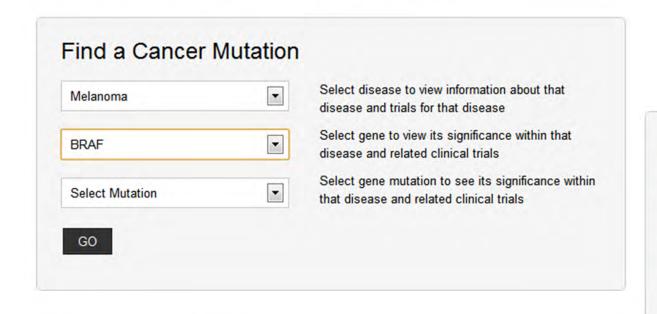
Age	No.	BRAF mutant	V600E	V600K
20-30	14	86%	83%	0%
31-40	30	80%	92%	8%
41-50	42	50%	76%	14%
51-60	58	41%	67%	29%
61-70	103	48%	71%	24%
>70	65	22%	50%	21%





MY CANCER GENOME

Genetically informed cancer medicine - the next standard of care



Learn About

- What mutations make cancers grow
- What therapies are possibly effective against specific mutations
- What clinical trials are available that target specific mutations

Articles of Interest

- Sasaki et al. (2011).
 A novel ALK secondary mutation and EGFR signaling cause resistance to ALK kinase inhibitors.
- Fukuoka et al. (2011)

Feedback



Take our Survey and help us improve our service

Polychimiothérapie versus dacarbazine (Déticène®) en 1^{ère} ligne dans les mélanomes malins métastatiques

Phase III	10/1991 à 12/1997 avec randomisation 1:1			
Critères inclusion	åge ≥ 18 ans			
	Index Karnofsky ≥ 50%			
	mélanome stade III (N2) non résécable ou stade IV		
	aucun traitement antérieur pour maladie avancée			
Critères exclusions	métastases isolées	du système nerveux central		
	Régime de Dartmouth (dacarbazine	dacarbazine 1000 mg/m²/3 sem		
Traitement	220 mg/m2 et cisplatine 25 mg/m2/J1 à			
Hallement	J3, carmustine 150 mg/m2/J1chaque 1			
	cycle/2 et tamoxifène 10mg x2/j)/3 sen			
Durée de traitement	jusqu'à progression	jusqu'à progression		
traitement complet reçu (%)	?	?		
Nombre de patients	119	121		
Homme (%)	65	67		
Age moyen (an)	52	55		
Ecart (âge)	22-77	21-80		
Médiane Index Karnofsky (%)	90	90		
M0 (stade III)	5	7		
stade IV	95	93		
LDH > NIe (%)	?	?		
traitement adjuvant (%)	?	?		
métastases cérébrales (%)	8	7		
toxicité grade 3-4 (%)	?	?		
neutropénie grade 3-4 (%)	39	19		
anémie grade 3-4 (%)	33	6		
thrombocytopénie grade 3-4 (%)	57	7		
nausées grade 3-4 (%)	18	5		
asthénie grade 3-4 (%)	7	0		
dyspnée grade 3-4 (%)	5	1		
décès toxique	1 cas	0 cas		
critère principal	survie globale (OS)			
critères secondaires	taux de réponse - tolérance			
médiane OS (mois)	7.7 (NS)	6.3		
taux de réponse (%)	16.8 (NS)	9.9		
survie à 1 an (%)	22 (NC)	22		
traitement de 2 me ligne (%)	?	?		

Phase III Multicenter Randomized Trial of the Dartmouth Regimen Versus Dacarbazine in Patients With Metastatic Melanoma

By Paul B. Chapman, Lawrence H. Einhorn, Michael L. Meyers, Scott Saxman, Alicia N. Destro, Katherine S. Panageas, Colin B. Begg, Sanjiv S. Agarwala, Lynn M. Schuchter, Marc S. Ernstoff, Alan N. Houghton, and John M. Kirkwood

Temozolomide (Témodal®) versus dacarbazine (Déticène®) en 1ère ligne dans les mélanomes malins métastatiques

Phase III	07/1995 à 02/1997 avec randomisation 1:1			
Critères inclusion	âge ≥ 18 ans			
	PS 0 à 2			
	mélanome stade IV avec ou sans métastases cérébrales			
	aucun traitement antérieur pour maladie métastatique			
Critères exclusions	Mélanome oculaire			
	Métastases cérébrales			
Traitement d'induction	témozolomide 200 mg/m2 à J1 à J5	dacarbazine 250 mg/m²/5 jours de suite		
Traitement d Induction	toutes les 4 semaines	toutes les 3 semaines pendant 2 cycles		
traitement jusqu'à 12 cycles	réévaluation tous les 2 cycles	réévaluation tous les 2 cycles		
traitement induction complet reçu (%)	?	?		
Nombre de patients	156	149		
Homme (%)	63	54		
Age moyen (an)	58	59		
Ecart (âge)	21-82	24-88		
PS 0 (%)	58	52		
PS 1 (%)	33	38		
PS 2 (%)	8	9		
LDH > NIe (%)	?	?		
traitement adjuvant (%)	?	?		
métastases cérébrales (%)	0	0		
toxicité grade 3-4 (%)	38	36		
neutropénie grade 3-4 (%)	3	2		
anémie grade 3-4 (%)	2	1		
thrombocytopénie grade 3-4 (%)	7	8		
Nausées-vomissements grade 3-4 (%)	9	8		
asthénie grade 3-4 (%)	3	1		
tox. hépatique grade 3-4 (%)	?	?		
décès toxique	3 cas	3 cas		
critère principal	survie globale (OS)			
critères secondaires	taux de réponse (RR) - survie sans progression (PFS) qualité de vie			
médiane OS (mois)	7.7 NS)	6.4		
médiane OS si RC ou RP (mois)	nsatteinte	20		
taux de réponse (%)	13.5 NS) (dont 2.6 RC)	12.1 dc 2.7 RC)		
médiane PFS (mois)	1.9 p=0.012)	(1.5)		
survie à 1 an (%)	?	7		
traitement de 2 ligne (%)	?	?		

Randomized Phase III Study of Temozolomide Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic Malignant Melanoma

By M.R. Middleton, J.J. Grob, N. Aaronson, G. Fierlbeck, W. Tilgen, S. Seiter, M. Gore, S. Aamdal, J. Cebon, A. Coates, B. Dreno, M. Henz, D. Schadendorf, A. Kapp, J. Weiss, U. Fraass, P. Statkevich, M. Muller, and N. Thatcher

Fotémustine (Muphoran®) versus dacarbazine (Déticène®) en 1ère ligne

Phase III	02/1998 à 10/200	0 avec randomisation 1:1		
Critères inclusion	âge ≥ 18 ans et ≤ 75 ans PS 0 ou 1			
	mélanome stade IV avec	ou sans métastases cérébrales		
	aucun traitement antérieur pour maladie métastatique			
Critères exclusions	Mélanome oculaire			
Traitement d'induction	Fotémustine 100 mg/m2 à J1, J8 et J15, puis 5 semaines de repos	dacarbazine 250 mg/m²/5 jours de suite toutes les 4 semaines pendant 2 cycles		
traitement jusqu'à progression	Fotémustine 100 mg/m2/3 semaines	dacarbazine 250 mg/m²/5 jours/4 semaines		
traitement induction complet reçu (%)	96	77		
Nombre de patients	112	117		
Homme (%)	62	64		
Age moyen (an)	56	55		
Ecart (âge)	25-79	18-77		
PS 0 (%)	64	68		
PS 1 (%)	34	28		
PS ≥ 2 (%)	2	3		
LDH > NIe (%)	?	?		
traitement adjuvant (%)	29	20		
métastases cérébrales (%)	20	18		
toxicité grade 3-4 (%)	?	?		
neutropénie grade 3-4 (%)	51	6		
anémie grade 3-4 (%)	4	4		
thrombocytopénie grade 3-4 (%)	43	6		
nausées grade 3-4 (%)	1	3		
asthénie grade 3-4 (%)	0	1		
tox. hépatique grade 3-4 (%)	11	11		
décès toxique	?	?		
critère principal	taux de réponse global (ORR)			
critères secondaires		s progression (PFS) – durée de réponse rébrales – qualité de vie - tolérance		
taux de réponse (%)	(5.5) p=0.613) (dont 2.7 RC)	6.8 dans 9 RC)		
médiane OS (mois)	(7.3 NS)	(5.6)		
médiane PFS (mois)	1.8 NS)	1.9		
médiane durée de réponse (mois)	5.8 (NS)	0.9		
médiane survenue métastases cérébrales (mois)	22.7 (NS)	7.2		
survie à 1 an (%)	?	?		
traitement de 2 ^{ème} ligne (%)	?	?		

VOLUME 22 - NUMBER 6 - MARCH 15 2004

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Fotemustine Compared With Dacarbazine in Patients With Disseminated Malignant Melanoma:

A Phase III Study

M.F. Avril, S. Aamdal, J.J. Grob, A. Hauschild, P. Mohr, J.J. Bonerandi, M. Weichenthal, K. Neuber,
T. Biehe, K. Gilde, V. Guillem Porta, J. Fran, J. Bonneterre, P. Saltag, D. Kamanabrou, H. Pehamberger,
J. Suffarsyk, J. Gonzalec Larnhon, A. Scherer, and Y. Menu

Ipilimumab (Yervoy®) à partir de la 2^{ème} ligne dans les mélanomes malins localement avancés ou métastatiques

Phase III	09/200	04 à 08/2008 avec randomisation	3:1:1		
Critères inclusion	âge ≥ 18 ans				
	PS 0 à 1				
		ome stade III non résécable ou st			
		par un ou plusieurs traitements su			
	témozolomid	e, fotémustine, carboplatine ou ir	nterleukine-2		
		statut HLA-A*0201 positif			
Critères exclusions	autre cancer dans le	es 5 ans (exc. peau, vessie sup., co	ol in situ, sein, rein)		
		mélanome oculaire			
	traitement antérieur par vaccin anti-cancer ou anti-CTLA-4				
		maladie auto-immune			
		es non traitées du système nerveu			
	•	anticancéreux, immunosuppresse			
Traitement		Ipilimumab 3 mg/kg/3 sem	gp100 1 mg/3 sem		
	+ gp100 1 mg/3 sem	+ placebo	+ placebo		
Durée de traitement	12 semaines	12 semaines	12 semaines		
traitement complet reçu (%)	60	64	57		
Nombre de patients	403	137	136		
Homme (%)	61	59	54		
Age moyen (an)	56	57	57		
Ecart (âge)	?	?	?		
PSO	58	53	52		
PS 1	41	47	45		
M0 (stade III)	1	1	3		
M1a (stade IV)	9	10	8		
M1b (stade IV)	19	16	17		
M1c (stade IV)	71	73	72		
LDH > Nie (%)	37	39	38		
traitement adjuvant (%)	?	?	?		
métastases cérébrales (%)	11	11	15		
toxicité grade 3-4 (%)	46	46	47		
troubles digestifs 3-4 (%)	10	14	12		
tox. immune grade 3-4 (%)	10	15	3		
tox. cutanée grade 3-4 (%)	2	2	0		
colite-diarrhée grade 3-4 (%)	6	8	1		
tox. endocrine grade 3-4 (%)	1	4	0		
tox. hépatique grade 3-4 (%)	1	0	2		
décès toxique (%)	2% (8 cas)	3% (4 cas)	1% (2 cas)		
perforation digestive (nb)	3 cas	1 cas	0		
critère principal initial	taux de réponse (RC+RP)				
critère principal révisé 2009	survie globale (OS)				
critères secondaires	durée de	e réponse - survie sans progression	on (PFS)		
médiane OS (mois)	10.0	10.1	6.4		
taux de réponse (%)	5.7 [3.7-8.4]	10.9 [6.3-17.4]	1.5 [0.2-5.2]		
Durée de réponse > 2 ans	17% (30 1 1 mois)	60% (27 4 mois)	0%		
médiane PFS (mois)	2.76	2.86	2.76		
survie à 1 an (%)		40	25		
survie à 2 ans (%)	22	24	14		
traitement de ré-induction	29 cas	9 cas	2 cas		

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 19, 2010

VOL. 363 NO. 8

Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma

F. Stephen Hodi, M.D., Steven J. O'Day, M.D., David F. McDermott, M.D., Robert W. Weber, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., John B. Haanen, M.D., Rene Gonzalez, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D., Dirk Schadendorf, M.D., Jessica C. Hassel, M.D., Wallace Akerley, M.D., Alfons, J.M. van den Eertwegh, M.D., Ph.D., Jose Lutzky, M.D., Ph.D., David Hogg, M.D., Jose Lutzky, M.D., Ph.D., David Hogg, M.D., Christian H. Ottensmeier, M.D., Ph.D., Celeste Lebbé, M.D., Christian Peschel, M.D., Ian Quirt, M.D., Joseo H. L. (Lark, M.D., Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D., Jeffer y. S. Weber, M.D., Ph.D., Jason Tian, Ph.D., Michael J. Yellin, M.D., Geoffrey M. Nichol, M.B., Ch.B., Axel Hoos, M.D., Ph.D., and Walter J. Urba, M.D., Ph.D.

N ENGLJ MED 363;8 NEJM.ORG AUGUST 19, 2010

Ipilimumab (Yervoy®) + dacarbazine (Déticène®) en 1ère ligne

Phase III 08/2006 à 01/2008 avec randomisation 1:1 Critères inclusion âge ≥ 18 ans PS 0 à 1 mélanome stade III non résécable ou stade IV aucun traitement antérieur pour maladie avancée Espérance de vie ≥ 3 mois Critères exclusions mélanome oculaire métastases du système nerveux central maladie auto-immune Traitement concomitant par immunosuppresseurs ou corticoïdes au long cours Traitement Ipilimumab 10 mg/kg/3 sem x 4 dacarbazine 850 mg/m²/3 sem + dacarbazine 850 mg/m²/3 sem + placebo 22 semaines Durée de traitement induction 22 semaines Ipilimumab 10 mg/kg/12 sem placebo traitement de maintenance traitement induction complet reçu (%) 37 65 Nombre de patients 250 252 Homme (%) 61 59 57 56 Age moyen (an) 7 Ecart (áge) PS 0 71 71 29 PS 1 29 M0 (stade III) 2 3 M1a (stade IV) 15 17 26 M1b (stade IV) 25 57 55 M1c (stade IV) LDH > NIe (%) 37 44 26 27 traitement adjuvant (%) 0 métastases cérébrales (%) 0 toxicité grade 3-4 (%) 27 3 rash - prurit grade 3-4 (%) 0 colite-diarrhée grade 3-4 (%) 0 0 tox, endocrine grade 3-4 (%) 0 22 tox, hépatique grade 3-4 (%) 0% (0 cas) <1% (1 cas) décès toxique (%) perforation digestive (nb) 0 cas 0 cas critère principal survie globale (OS) taux de réponse - délai de réponse - durée de réponse - survie sans progression (PFS) critères secondaires taux de contrôle de la maladie médiane OS (mois) taux de réponse (%) 15.2 [17.0-20.3] .5 [12.1-26.1] Médiane de durée de réponse (mois) délai de réponse (mois) taux de contrôle de la maladie (%) 33.2 (NS) médiane PFS (mois) 47 survie à 1 an (%) 28 survie à 2 ans (%) 18 21 12 survie à 3 ans (%) 17 traitement de maintenance (%) 21 (placebo) traitement de 2 im ligne (%) 55 59

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma

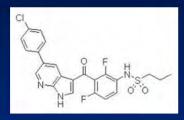
Caroline Robert, M.D., Ph.D., Luc Thomas, M.D., Ph.D., Igor Bondarenko, M.D., Ph.D., Steven O'Doay, M.D., Jeffrey Weber M.D., Ph.D., Claus Garbe, M.D., Celaste Lebbe, M.D., Ph.D., Jean-François Baurain, M.D., Ph.D., Alessandro Testori, M.D., Jean-Jacques Grob, M.D., Neville Davidson, M.D., Jon Richards, M.D., Ph.D., Michele Maio, M.D., Ph.D., Axel Hauschild, M.D., Wilson H. Miller, Jr, M.D., Ph.D., Pere Gascon, M.D., Ph.D., Michal Lottem, M.D., Kaan Harmankaya, M.D., Ramy Ibrahim, M.D., Stephen Francis, M.Sc., Tai-Tsang Chen, Ph.D., Rachel Humphrey, M.D., Axel Hoos, M.D., Ph.D., and Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D.

N ENGL J MED 364;26 NEJM.ORG JUNE 30, 2011

vémurafenib 7.11b.242f®







C₂₃H₁₈ClF₂N₃O₃S

propane-1-sulfonic acid {3-[5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide





Vemurafenib dans les mélanomes malins métastatiques : essai BRIM1

Phase II	12/2008	3 09/2010		
Critères inclusion	12/2008 à 09/2010 âge ≥ 18 ans et ≤ 80 mélanome stade IV			
	PS 0 à 1 Espérance de vie ≥ 3 mois			
	Réfractaire au traitement standard ou sans possibilité curative			
	Métastases cérébrales non traitées ou progressives			
	Fonctions hématologiques, rér	nales et hépatiques satisfaisantes		
Critères exclusions		?		
Nombre de patients	escalade de dose	cohorte: dose régulière		
Traitement	vému	urafenib		
Nombre de patients	55	32		
Homme (%)	62	59		
Age moyen (an)	63	52		
Ecart (âge)	23-89	23-83		
PSO	51	47		
PS 1	49	53		
Mélanome (%)	89	100		
Tumeur Thyroïde (%)	5	0		
Autre tumeur (%)	5	0		
M1a	14	19		
M1b	12	6		
M1c	73	75		
LDH > NIe (%)	?	41		
traitement adjuvant (%)	?	?		
Nombre de lignes de traitement ■ 0	10	22		
Nombre de lignes de traitement ■ 1	33	28		
Nombre de lignes de traitement ■ 2	10	12		
Nombre de lignes de traitement ≥ 3	47	38		
métastases cérébrales (%)	?			
toxicité grade 3-4 (%)		37		
rash-prurit grade 3-4 (%)		4		
arthralgies grade 3-4 (%)		2		
nausées grade 3-4 (%)		1		
alopécie grade 3-4 (%)		7		
photosensibilité grade 3-4 (%)		7		
fatigue 3-4 (%)		5		
Kératoacanthome/SCC (%)		21		
décès toxique (%)	103	(? cas)		
Nombre de patients V600E BRAF muté	16	32		
Traitement	vemurafenib 240 à 1120 mg po/j			
critère principal		éponse (RR)		
critères secondaires	survie globale (OS) - du			
taux de réponse (%)	69% (dont 1 RC)	81% (dont 2 RC)		
médiane PFS (mois)	de 2 mois à > 18 mois	> 7 hois		
médiane OS (mois)	?	non atteinte		
survie à 1 ans (%)	?			

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 26, 2010

VOL. 363 NO. 9

Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma

Keith T. Flaherty, M.D., Igor Puzanov, M.D., Kevin B. Kim, M.D., Antoni Ribas, M.D.,
Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., Peter J. O'Dwyer, M.D., Richard J. Lee, M.D., Ph.D.,
Joseph F. Grippo, Ph.D., Keith Nolop, M.D., and Paul B. Chapman, M.D.



Pattern and outcome of disease progression in phase I study of vemurafenib in patients with metastatic melanoma.

ASCO 2011, Abstract 8519

- Essai de phase I objectivant un taux de réponse important alors que > 50% des patients ont déjà reçu au moins 2 lignes thérapeutiques antérieurement
- 40% des 32 patients de la cohorte ont nécessités des réductions de doses temporaires ou au long cours de vemurafenib à 720 mg x2/j, 600 mg x2/j ou 480 mg x2/j pour une toxicité le plus souvent de grade 2
- Chez 31% des 32 patients de la cohorte ont été observés des kératoacanthome/SCC
- Intérêt de poursuivre le vémurafenib en cas de progression limitée pouvant bénéficier d'un traitement local
- Résultats très intéressants confirmés par résultats de phase II et III

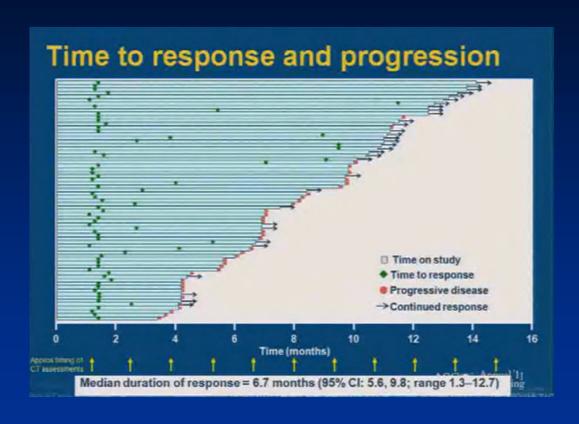
Vemurafenib en 2ème ligne dans les mélanomes malins métastatiques : essai BRIM2

Phase II	10/2009 à 03/2010		
Critères inclusion	åge ≥ 18 ans		
	mélanome stade IIIC non résécable ou stade IV		
	au moins 1 ligne de traitement antérieur pour maladie avancée		
	V600E BRAF muté		
Critères exclusions	Métastases cérébrales non traitées		
	?		
	?		
	?		
Traitement	vemurafenib 960 mg po x2/j		
Durée de traitement	Jusqu'à progression tumorale		
traitement reçu (%)	?		
Nombre de patients	132		
Homme (%)	?		
Age moyen (an)	51.5		
Ecart (âge)	?		
PS 0	?		
PS 1	54		
M0 (stade III)	?		
M1a (stade IV)	?		
M1b (stade IV)	?		
M1c (stade IV)	61		
LDH > NIe (%)	49		
traitement adjuvant (%)	?		
Nombre de lignes de traitement > 1	49		
métastases cérébrales (%)	?		
toxicité grade 3-4 (%)	?		
rash grade 3-4 (%)	?		
diarrhée grade 3-4 (%)	?		
alopécie grade 3-4 (%)	?		
photosensibilité grade 3-4 (%)	?		
fatigue 3-4 (%)	?		
arthralgies grade 3-4 (%)	?		
Kératoacanthome/SCC (%)	24		
décès toxique (%)	?% (? cas)		
critère principal	Taux de réponse (RR)		
	survie sans progression (PFS)		
critères secondaires	survie globale (OS) - durée de réponse - tolérance		
taux de réponse (%)	52.3		
médiane OS (mois)	2		
médiane PFS (mois)	(6.2)		
Médiane de durée de réponse (mois)			
survie à 1 an (%)	7		
survie à 2 ans (%)	?		
survie à 3 ans (%)	?		
Cross-over (%)	?		
traitement de 2 ligne	?		



BRIM2: an open-label, multicenter phase II study of vemurafenib in previously treated patients with V600E BRAFmutation-positive metastatic melanoma.

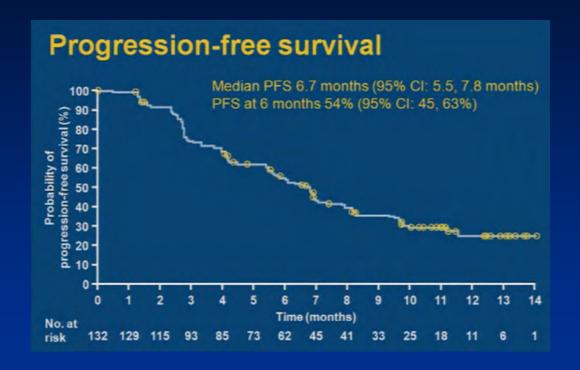
ASCO 2011, Abstract 8509





BRIM2: an open-label, multicenter phase II study of vemurafenib in previously treated patients with V600E BRAFmutation-positive metastatic melanoma.

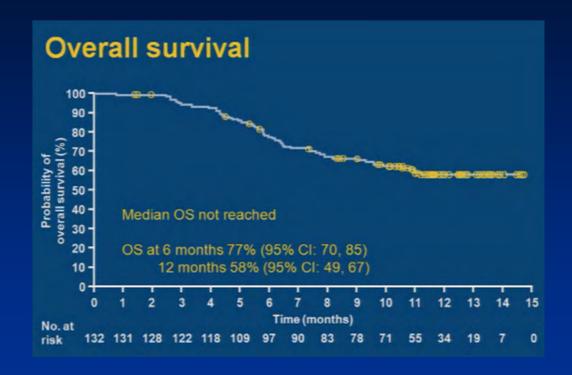
ASCO 2011, Abstract 8509





BRIM2: an open-label, multicenter phase II study of vemurafenib in previously treated patients with V600E BRAFmutation-positive metastatic melanoma.

ASCO 2011, Abstract 8509





BRIM2: an open-label, multicenter phase II study of vemurafenib in previously treated patients with V600E BRAFmutation-positive metastatic melanoma.

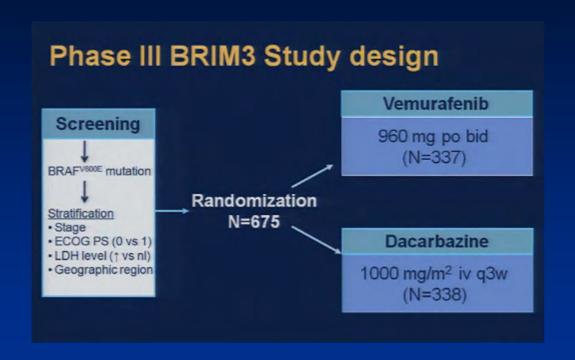
ASCO 2011, Abstract 8509

 Essai de phase II objectivant un taux de réponse important de l'ordre de 50% dans le bras vemurafenib pour les mélanomes métastatiques prétraités V600E BRAF mutés

essai BRIM3

Phase III	01/2010 à 12/2010	avec randomisation 1:1		
Critères inclusion	âge ≥ 18 ans			
		0 ou 1		
		on résécable ou stade IV		
	aucun traitement antérieur pour maladie avancée			
		BRAF muté		
	Espérance de vie ≥ 3 mois			
Cristian and river		hépatiques et rénales normales		
Critères exclusions		ans (exc. peau,, col in situ)		
		nerveux central non traitées sans corticoïdes nécessaires		
		sans corticoides necessaires		
Traitement	autre traitement ar	ti-cancer concomitant		
	vemurafenib 960 mg po x2/j	dacarbazine 1000 mg/m²/3 sem		
Durée de traitement	semaine 6, 12 puis chaque 9 sem	semaine 6, 12 puis chaque 9 sem		
traitement reçu (%) Nombre de patients	semaine 6, 12 puis chaque 9 sem	semaine 6, 12 puis chaque 9 sem		
Homme (%)	59	54		
Age moven (an)	56	52		
Ecart (âge)	21-86	17-86		
PS O	68	68		
PS 1	32	32		
stade IIIC non résécable	6	4		
M1a (stade IV)	10	12		
M1b (stade IV)	18	19		
M1c (stade IV)	66	65		
LDH > NIe (%)	58	58		
traitement adjuvant (%)	?	?		
métastases cérébrales (%)	?	?		
toxicité grade 3-4 (%)	35	14		
rash grade 3-4 (%)	8	0		
neutropénie grade 3-4 (%)	<1	8		
diarrhée grade 3-4 (%)	<1	<1		
alopécie grade 3-4 (%)	0	0		
photosensibilité grade 3-4 (%)	0	0		
fatigue 3-4 (%)	2	2		
arthralgies grade 3-4 (%)	3	<1		
Kératoacanthome/SCC (%)	18	<1		
décès toxique (%)	?	?		
co-critères principaux taux de survie globale (OS)		_		
		rogression (PFS)		
critères secondaires		nse – délai de réponse		
médiane OS (mois)	(Cavec p<0.0001)			
médiane PFS (mois)	5.3 () avec p<0.0001)	1.6		
taux de réponse (%)	48 (dont 2 RC) (S avec p<0.001)	5		
durée de réponse (mois)	?	?		
délai de réponse (mois)	1.45 84	2.7		
survie à 6 mois (%)	84	64		
survie à 1 an (%)		?		
survie à 2 ans (%)	?	?		
survie à 3 ans (%)	?	?		
Cross-over (%) traitement de 2 ^{km*} ligne	7	?		
traitement de 2 ligne	•	f		



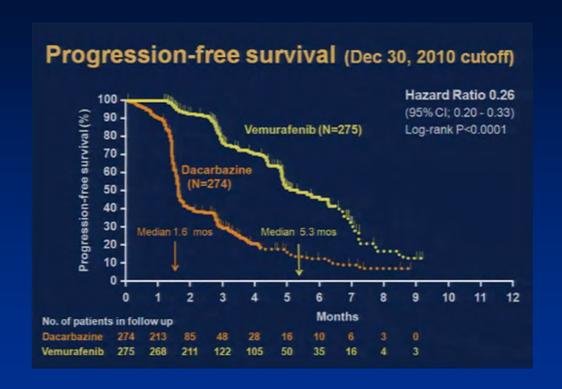




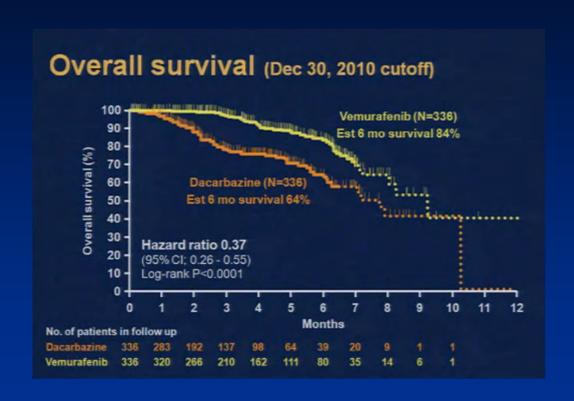
Phase III BRIM 3 trial: Key inclusion/exclusion criteria

- · Unresectable stage IIIC or IV melanoma
- Previously untreated
- BRAFV600E mutation by investigational real-time PCR assay (cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test) – by 5 central labs
 - 47% of screened patients mutation positive
- ECOG PS: 0 or 1
- No active CNS metastases

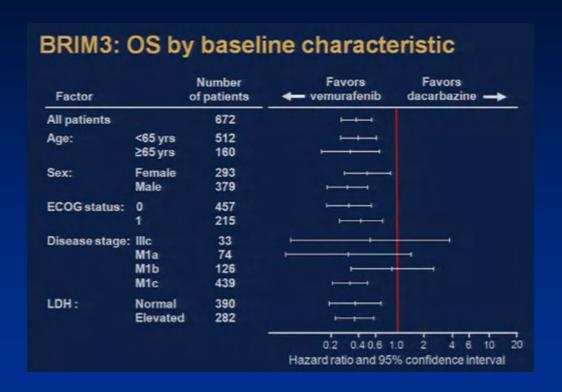














Objective	respon	se rates	(RECIST 1.1)
	CR	PR	Overall response rate
Vemurafenib	0.9%	47.5%	48.4%
Dacarbazine	0	5.5%	5.5%



Conclusions

- Vemurafenib associated with 63% decrease in hazard of death (p<.0001)
- 74% decrease in hazard of tumor progression (p<.0001)
- Benefit seen in all subgroups, including M1c and ↑ LDH
- Manageable safety profile with few drug related discontinuations
- First single drug for melanoma to improve response rate, PFS, and OS compared to standard chemotherapy
- Vemurafenib is a promising new therapy for patients with metastatic BRAF^{V600E}-mutated melanoma and a foundation upon which to build combination therapies

ORIGINAL ARTICLE

Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

Paul B. Chapman, M.D., Axel Hauschild, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D., John B. Haanen, M.D., Paolo Ascierto, M.D., James Larkin, M.D., Reinhard Dummer, M.D., Claus Garbe, M.D., Alessandro Testori, M.D., Michele Maio, M.D., David Hogg, M.D., Paul Lorigan, M.D., Celeste Lebbe, M.D., Thomas Jouary, M.D., Dirk Schadendorf, M.D., Antoni Ribas, M.D., Steven J. O'Day, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., John M. Kirkwood, M.D., Alexander M.M. Eggermont, M.D., Ph.D.,
Brigitte Dreno, M.D., Ph.D., Keith Nolop, M.D., Jiang Li, Ph.D., Betty Nelson, M.A., Jeannie Hou, M.D., Richard J. Lee, M.D., Keith T. Flaherty, M.D., and Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., for the BRIM-3 Study Group*

N ENGL J MED 364;26 NEJM.ORG JUNE 30, 2011

- Phase III + sur les 2 critères principaux (PFS et OS à 6 mois) mais suivi court
- Taux de réponse proche de 50% bras vemurafenib pour une 1ère ligne métastatique
- 4/10 patients V600F BRAF mutés ont eu une réponse partielle sous vemurafenib
- Délai de réponse rapide de l'ordre de 6 semaines
- 14% des patients du bras dacarbazine n'ont pas reçu de traitement (refus)
- 38% des patients du bras vemurafenib ont eu des modifications de doses (effets 2^{aires})
- Attention risque de 2^{ème} cancer induit, notamment de carcinome cutané
- Désormais disponible en ATU de cohorte en France depuis juillet 2011 en 1ère ligne







The European Multidisciplinary Cancer Congress ESTRO*

Integrating basic & translational science, surgery, radiotherapy, medical oncology, advocacy & care STOCKHOLM, 23-27 SEPTEMBER 2011



essai BRIM3

- Donnée actualisée avec 3 mois de plus de l'essai BRIM3
- Avec un suivi médian de 6.2 mois
- Médiane de survie de 7.2 mois avec la chimiothérapie
- Médiane de survie non atteinte du bras vémurafenib
- Survie à 6 mois estimée à 83% dans le bras vémurafenib versus 63% bras chimiothérapie
- Le taux de réponse est confirmé à environ 50%
- Traitement par ipilimumab donné après progression:
 - ✓ à 17% du bras dacarbazine
 - ✓ à 6% du bras vémurafenib

essai BRIM2

 Avec un suivi médian de 10 mois la médiane de survie est toujours non atteinte dans le bras vémurafenib

essai BRIM1

 Dans l'extension de la phase 1 (32 patients) la médiane de survie était de 13.8 mois avec le vémurafenib



- Dose recommandée: 960 mg per os en 2 prises par jour
- Administrer ZELBORAF approximativement toutes les 12 heures avec ou sans un repas
- ZELBORAF doit être avalé avec un verre d'eau
- ZELBORAF ne doit pas être écrasé ni maché
- En cas d'effets secondaires il peut être nécessaire d'effectuer des réductions de dose, des interruption de traitement ou un arrêt du ZELBORAF
- Une réduction de dose journalière <480 mg n'est pas recommandée
- Traitement recommandé jusqu'à progression ou toxicité inacceptable
- Si une dose est oubliée celle-ci peut-être prise jusqu'à 4 heure avant la dose suivante; ne jamais prendre le traitement journalier en 1 seule prise



PRECAUTIONS:

- Evaluation dermatologique initiale avant traitement puis tous les 2 mois tant que sous traitement car risque de carcinome spinocellulaire ou de kératoacantome évalué à 24%. A traiter par chirurgie et continuer le traitement sans ajustement de dose.
- Réactions d'hypersensibilité incluant choc anaphylactique ont été décrite pendant et durant la ré-initiation du traitement (=> stop)
- Réactions dermatologiques sévères reportées (syndrome de Stevens-Johnson et Lyell => stop)
- Allongement du QT: Surveillance ECG et iono avant traitement et après modification des doses; ECGs au 15ème jour, puis mensuellement pendant les 3 premiers mois de traitement puis tous les 3 mois ensuite: si le QTc > 500 ms, arrêt temporaire du ZELBORAF, correction des anomalies électrolytiques et corriger les facteurs de risque cardiaque du QT long



- Des anomalies du bilan hépatique peuvent survenir: surveillance des enzymes hépatiques et de la bilirubine avant l'initiation et tous les mois pendant le traitement
- Attention au risque de photosensibilisation: prévenir les patients qu'ils doivent éviter les exposition au soleil tant qu'ils sont sous ZELBORAF
- Des réactions ophtalmologiques sévères, incluant uvéite, iritis et des occlusions veineuses rétiniennes ont été reportées. Attention donc à ce type de réaction
- Des cas de nouveau mélanome primitif sont survenus à traiter par chirurgie sans modification de dose
- Grossesse: peut être toxique pour le foetus; avertir les femmes du risque potentiel pour le foetus



Réactions les plus fréquentes (≥ 30%):

- Arthralgies
- Rash
- Alopecie
- Fatigue
- Photosensibilité
- Nausées
- Prurit
- Papillome cutané

Cutaneous adverse reactions from vemurafenib



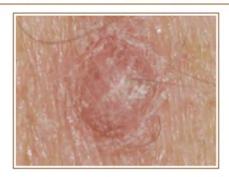
Papilloma



Alopecia



Nonspecific rash



Close-up of papilloma



Photosensitivity



Keratoderma



Papilloma



Folliculitis



Dry skin

KERATOACANTHOME







KERATOACANTHOME

























CARCINOME SPINOCELLULAIRE

















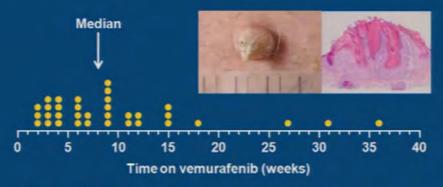








Time to incidence of first cuSCC/KA



- · Median time 8 weeks (2-36)
- Median number of cuSCC/KAs per patient 1 (range 1 to 7)
- · Each dot represents weeks to development of first cuSCC/KA lesion



- Probablement le meilleur traitement actuel du mélanome malin stade IV à proposer à nos 50% de patients BRAF mutés en bon état général, hors essai thérapeutique, et ce dès la 1ère ligne thérapeutique
- Mais quand rechercher le statut BRAF pour optimiser le traitement ?
- Quid en association ? et avec quoi ?
- En adjuvant dans les mélanomes à haut risque de rechute ?
- Connaitre et savoir gérer les effets secondaires de ces nouveaux traitements

Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification

Charles M. Balch, Jeffrey E. Gershenwald, Seng-jaw Soong, John F. Thompson, Michael B. Atkins, David R. Byrd, Antonio C. Buzaid, Alistair J. Cochran, Daniel G. Coit, Shouluan Ding, Alexander M. Eggermont, Keith T. Flaherty, Phyllis A. Gimotty, John M. Kirkwood, Kelly M. McMasters, Martin C. Mihm Jr, Donald L. Morton, Merrick I. Ross, Arthur J. Sober, and Vernon K. Sondak

From Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD; The University

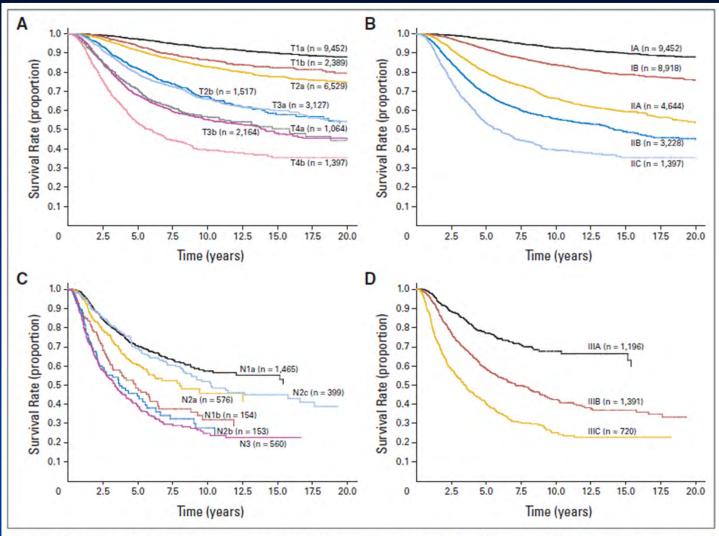


Fig 1. Survival curves from the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging Database comparing (A) the different T categories and (B) the stage groupings for stages I and II melanoma. For patients with stage III disease, survival curves are shown comparing (C) the different N categories and (D) the stage groupings.

cancer.new.fr

Accueil Digestif Mélanome Sarcome et GIST Urologie Essais Thérapeutiques Nous contacter



Bienvenue!

index

Résultats d'essais de phase III en Cancérologie

Retrouvez sur ce site toutes nos synthèses d'articles



The Clinical Significance of Statistical Significance.pdf

Dernière mise à jour le 1er septembre 2011

cancer.new.fr

Accueil Digestif Mélanome Sarcome et GIST Urologie Essais Thérapeutiques Nous contacter



Mélanome





Réf: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:711-723.(19 août 2010)

Ipilimumab (Yervoy®) à partir de la 2ème ligne dans les mélanomes malins localement avancés ou métastatiques.pdf

Mélanome malin métastatique - thérapeutique ciblée - statut BRAF muté

Réf: Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2010;363:809-819. (26 août 2010)

Réf: Pattern and outcome of disease progression in phase I study of vemurafenib in patients with metastatic melanoma. ASCO 2011, Abstract 8519.

Vémurafenib dans les mélanomes malins métastatiques : essai de phase I BRIM1.pdf



Réf: BRIM2: an open-label, multicenter phase II study of vemurafenib in previously treated patients with V600EBRAF mutation-positive metastatic melanoma. ASCO 2011, Abstract 8509.

Vemurafenib en 2ème ligne dans les mélanomes malins localement avancés ou métastatiques: essai de phase II BRIM2.pdf





Réf : Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med 2011; 364: 2507-2516. (30 juin 2011)

Vemurafenib versus dacarbazine (Déticène®) en 1ère ligne dans les mélanomes malins métastatiques: essai de phase III BRIM3.pdf

Mélanome malin acral ou muqueux métastatique - thérapeutique ciblée - statut cKit muté

Réf : Phase II, Open-Label, Single Arm Trial of Imatinib Mesylate in Patients With Metastatic Melanoma Harboring c-Kit Mutation or Amplification. Clin Oncol 2011;29:2904-2909. (21 juillet 2011)

Imatinib mesylate (Glivec®) dans les mélanomes malins métastatiques avec amplification ou mutation de cKit.pdf 🔻

E

Le mélanome et nous...

