



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Actualités dans le traitement du mélanome

Dr C Gaudy-Marqueste
Service de Dermatologie
Hôpital Timone
Marseille

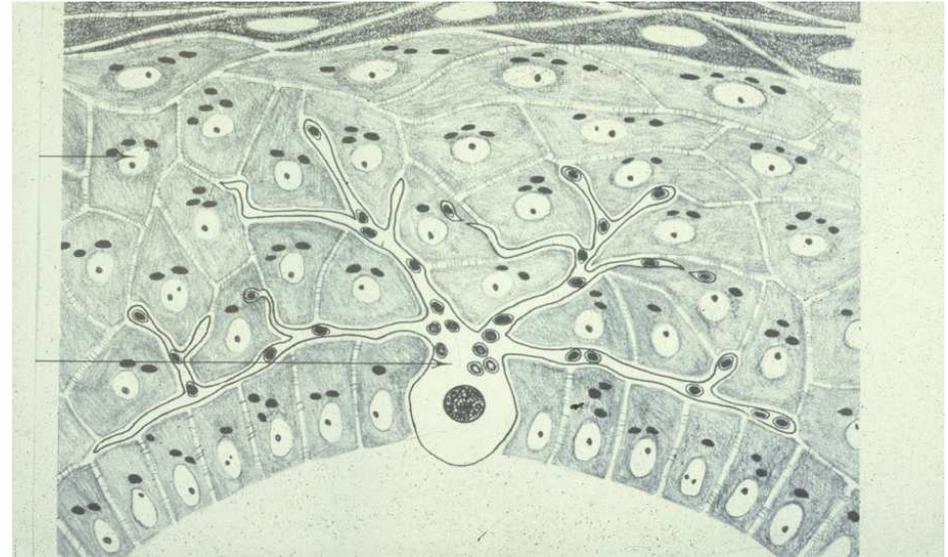
Dr L Gauthier-Villano
Pharmacie - Secteur Oncopharma
Hôpital Timone
Marseille

Symposium SFPO – 13/10/2011



Mélanome

- Tumeur **maligne** développée aux dépens des mélanocytes
- 9^{ème} cancer chez la femme
- 13^{ème} chez l'homme
- Sexe ratio 0,8





Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

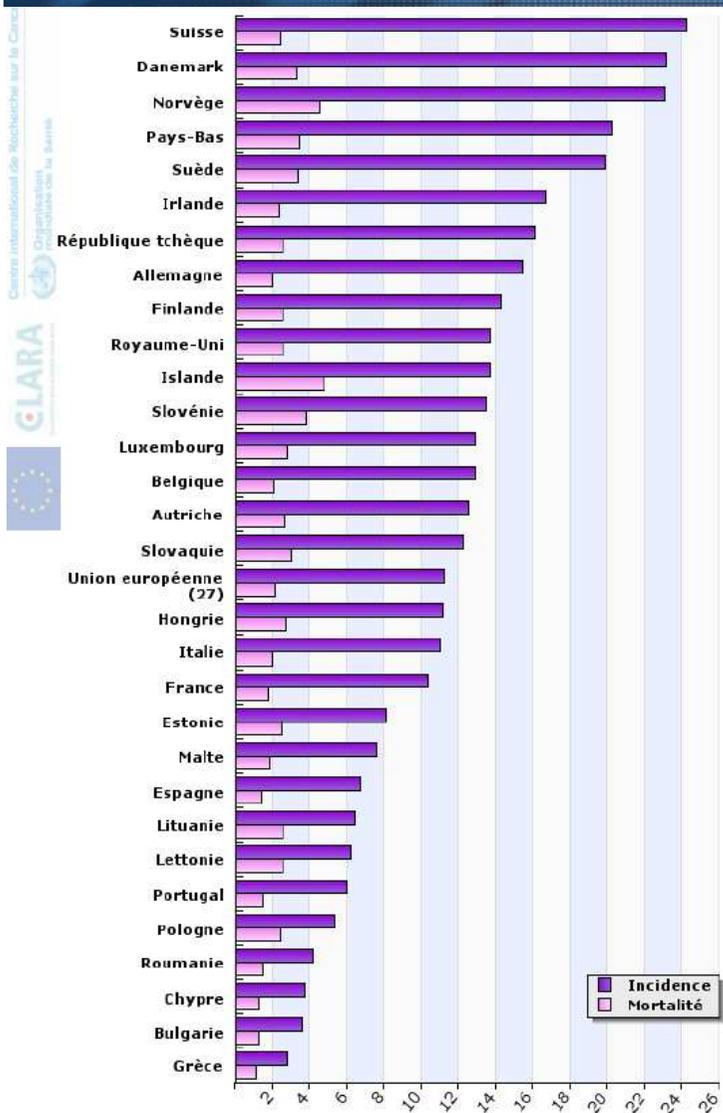
Mélanome



Symposium SFPO – 13/10/2011



Mélanome



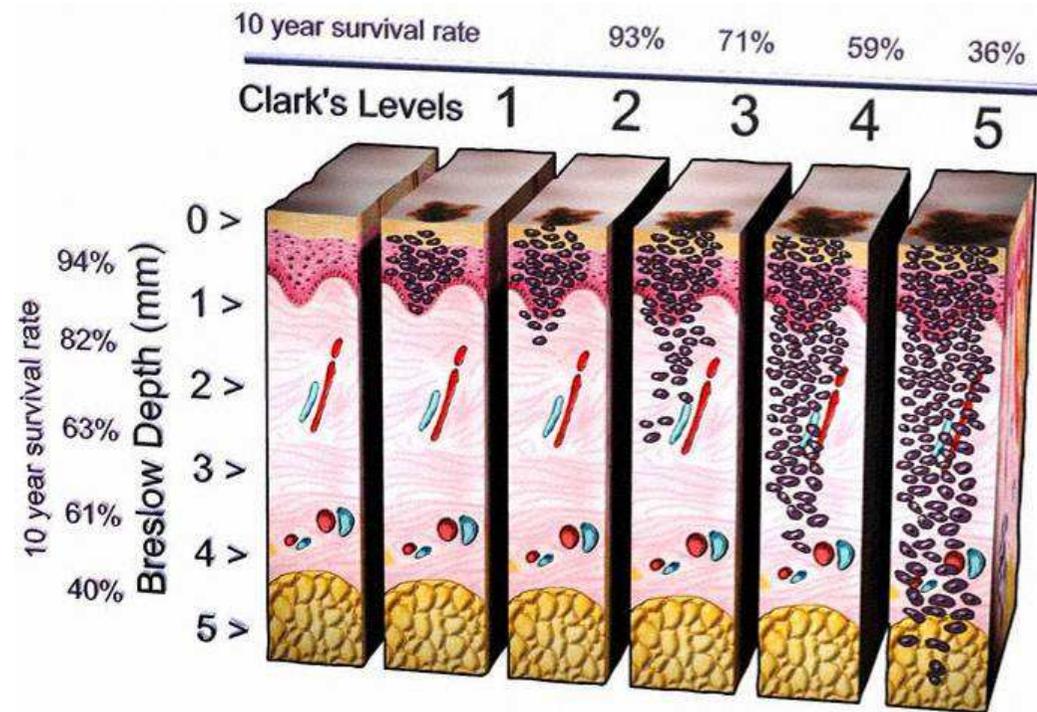
Estimation de l'incidence et de la mortalité pour le cancer : Mélanome de la peau chez les femmes et les hommes en 2008 ; Taux standardisé sur l'âge (Européen) par 100 000

- Incidence 9.5/100 000 (H) et 7.6/100 000 (F)
- En augmentation dans la plupart des pays développés
- X2/10 ans
- Gradient Nord-Sud



Pronostic

- **Epaisseur = indice de Breslow**
- **Profondeur d'invasion = niveaux de Clark**
- **Ulcération**
- **Ganglion sentinelle**
- **Mitoses**
- **Topographie**
- **Age**
- **sexe**



2001 Image by Med-Art - <http://www.med-ars.it>



Pronostic

- **80% de guérison pour l'ensemble des MM**
 - In situ ou intra épidermique : 100% de guérison
 - < 0,76 mm : 96% survie à 5 ans
 - > 1,5 mm : 70% survie à 5 ans
 - > 4 mm : 47% survie à 5 ans



Pronostic

Au stade de métastases viscérales :
100% de décès car aucun traitement efficace et curatif

Balch et al

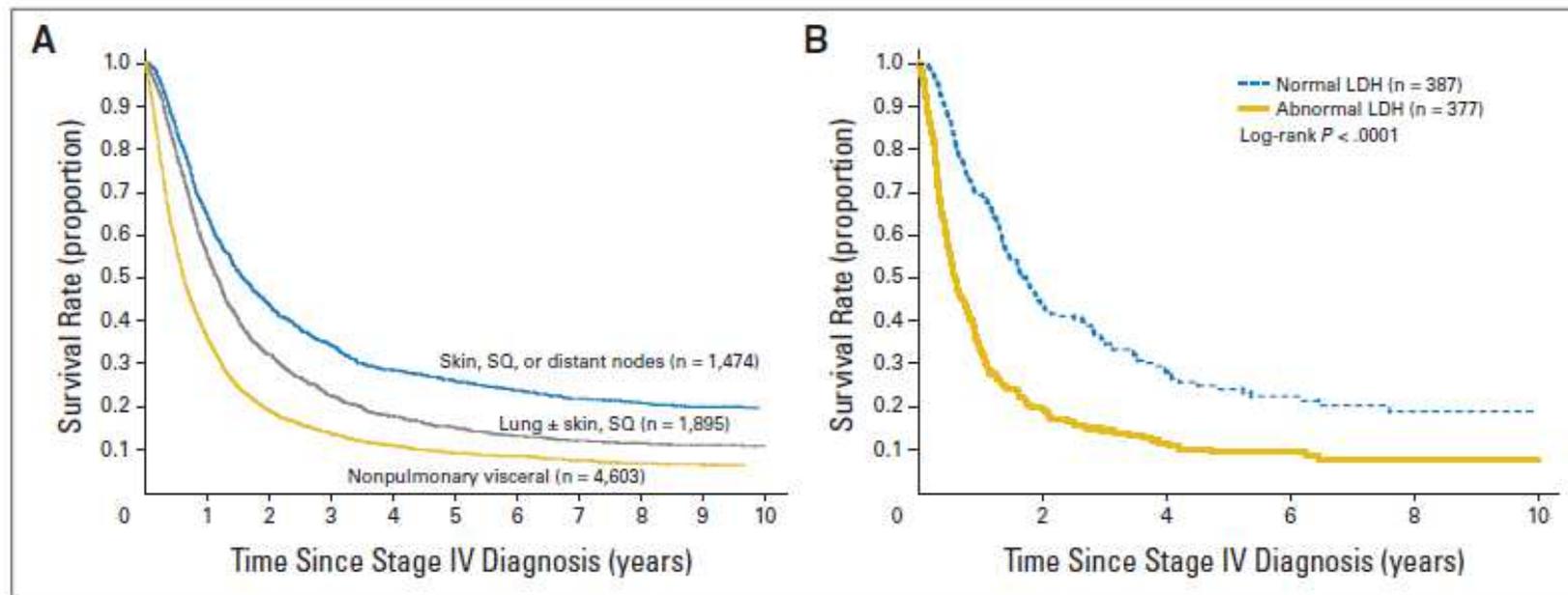


Fig 2. Survival curves of 7,635 patients with metastatic melanomas at distant sites (stage IV) subgrouped by (A) the site of metastatic disease and (B) serum lactate dehydrogenase (LDH) levels. LDH values are not used to stratify patients. Curves in (A) are based only on site of metastasis. The number of patients is shown in parentheses. SQ, subcutaneous.



Mélanome primitif

- Complément d'exérèse chirurgicale large selon le Breslow
- +/- Analyse du ganglion sentinelle pour estimation pronostique (micrométastases)
- +/- Immunothérapie adjuvante (Interféron)
- Pas de curage ganglionnaire systématique
- Pas de chimiothérapie ni de radiothérapie adjuvante



L'immunothérapie

- **Principe** : stimuler l'immunité anti tumorale
- **Moyens** :
 - **Les interférons** : action anti-tumorale et immunorégulatrice
 - En adjuvant après la chirurgie
 - Faible dose ou Forte dose selon la situation
 - **La vaccination**
 - les cellules tumorales de MM sont très antigéniques (Ag de rejet tumoral) mais l'immunité cellulaire T de type cytotoxique induite est naturellement faible et insuffisante.
 - Objectifs = obtenir une immunisation active et spécifique contre ces Ag, via le recrutement des CPAg et des LT cytotoxiques spécifiques de la tumeur
 - En adjuvant ou au stade métastatique
 - Uniquement dans le cadre d'essais thérapeutiques



Prise en charge

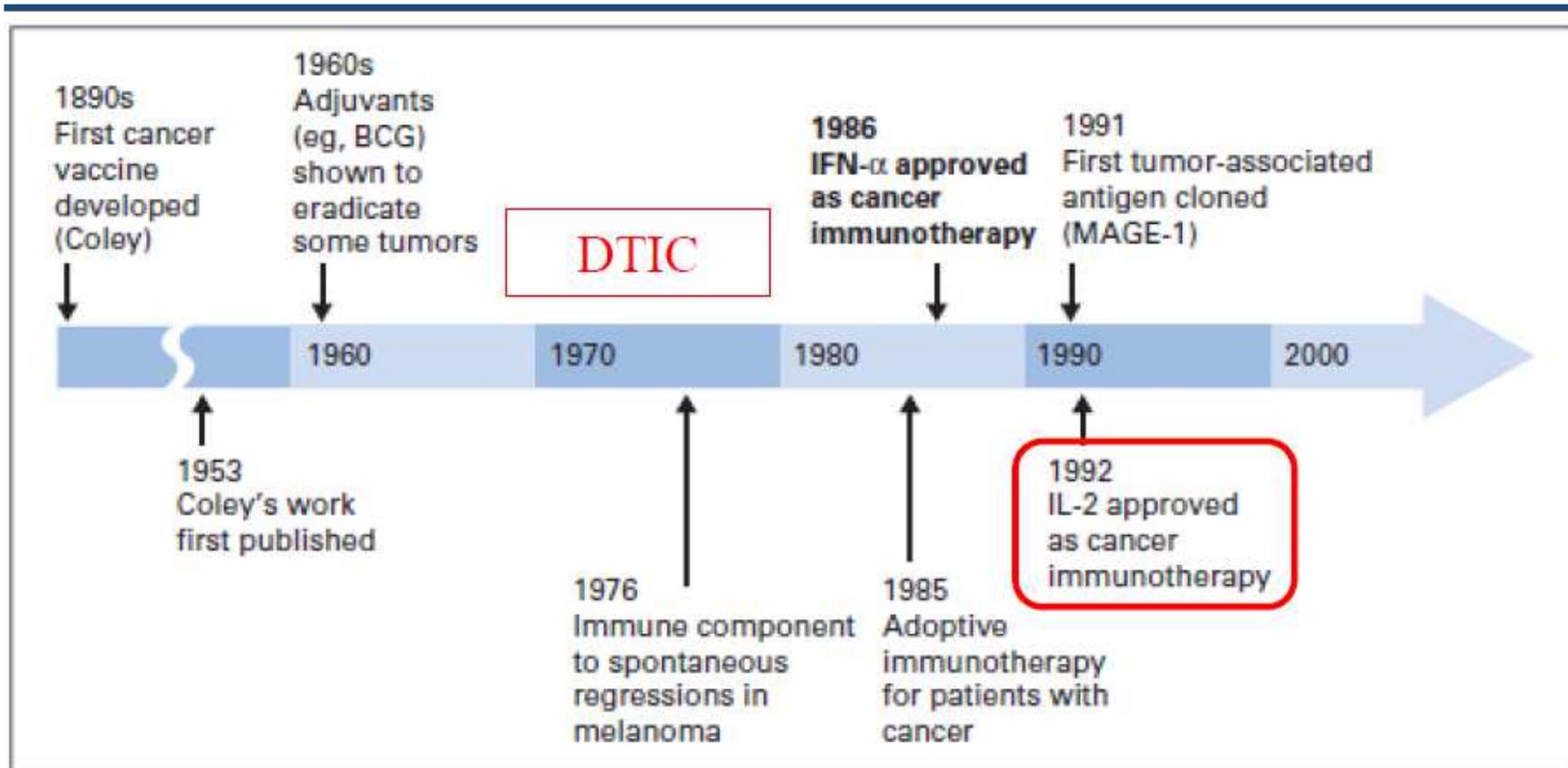
Prise en charge actuelle: au stade métastatique

- Exérèse chirurgicale possible si localisation secondaire unique
- Tumeur peu radiosensible...
- Chimiothérapie mais palliative : Dacarbazine/Fotémustine



Prise en charge

Traitement du mélanome métastatique : DTIC



Taux de réponse: 5-12%
Médiane de survie 9 mois



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille



NOUVEAUTES DANS LE MELANOME

Les nouvelles armes thérapeutiques : Ipilimumab



Nouveautés Mélanome : Mécanisme d'action



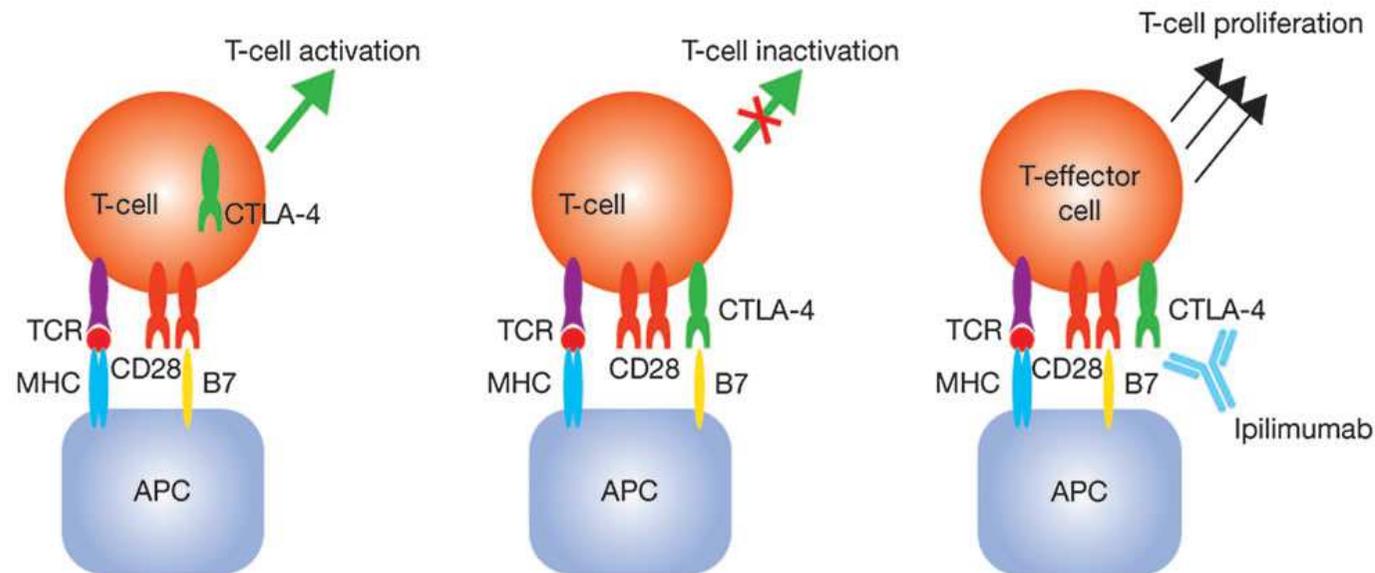
Ipilimumab

Anticorps monoclonal entièrement humain anti-CTLA-4

Activation is initiated by binding of B7 molecules on the APC to CD28 receptors on the T-cell

Inhibition results from CTLA-4 expression on the T-cell surface where it competes with CD28 for binding to B7 on APCs

Potential of T-cell proliferation achieved by CTLA-4 inhibition using ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody



MHC = major histocompatibility complex; APC = antigen presenting cell; TCR = T-cell receptor; CTLA-4 = cytotoxic T lymphocyte-4

CANCER BIOTHERAPY AND RADIOPHARMACEUTICALS, Volume 25, Number 6, 2010, TARHINI ET AL.



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Nouveautés Mélanome : Indication et posologie

Ipilimumab

Indication

Traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patient adultes ayant déjà reçu un traitement en situation métastatique

Conditions de prescription et de délivrance

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Posologie

3 mg/kg en perfusion intraveineuse, toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses

Pas d'adaptation de posologie



Nouveautés Mélanome : Indication et posologie

Ipilimumab

Mode d'administration :

- **Le temps de perfusion recommandé est de 90 minutes.**
- **Administration intraveineuse sans dilution ou après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium 0,9% ou de glucose à 5% à des concentrations de 1 mg/ml à 4 mg/ml dans des flacons en verre ou des poches en PVC ou sans PVC**
- **Utiliser un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm)**

Interactions médicamenteuses

- **Aucune étude d'interaction n'a été menée avec Ipilimumab**
- **Corticostéroïdes**
- **Anticoagulants**



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Nouveautés Mélanome : Ipilimumab

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., Paul Lorigan, M.D., Julia M. Vaubel, M.D., Gerald P. Linette, 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., Joseph I. Clark, M.D., Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D., Jeffrey 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.

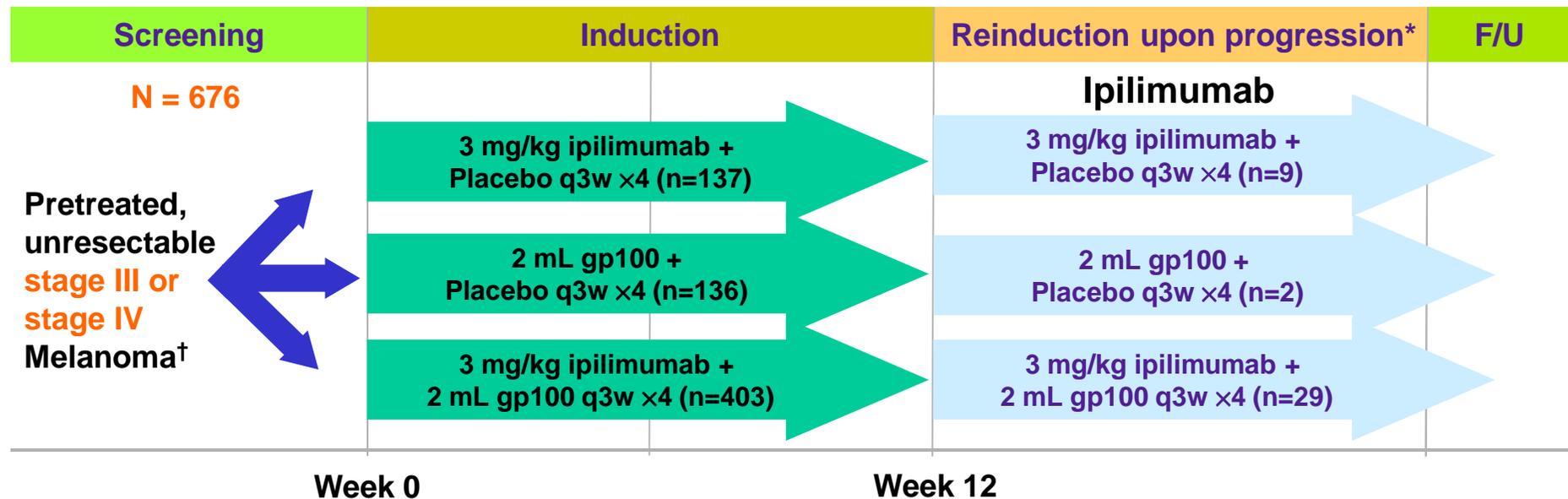


The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

Symposium SFPO – 13/10/2011



Etude de Phase III, Randomisée, double aveugle Comparant ipilimumab et vaccin gp100



[†] Restricted to HLA-A*0201 positive patients

*Reinduction in patients with prior DCR

- **Primary endpoint: overall survival**
- **Secondary objectives: BORR, duration of response, PFS**

BORR: Best objective response rate (CR+PR); PFS: progression-free survival; DCR: disease control rate (CR+PR+SD); QoL: quality of life

Hodi S et al. NEJM 2010;363(8):711-23

Symposium SFPO – 13/10/2011



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Ipilimumab



Screening

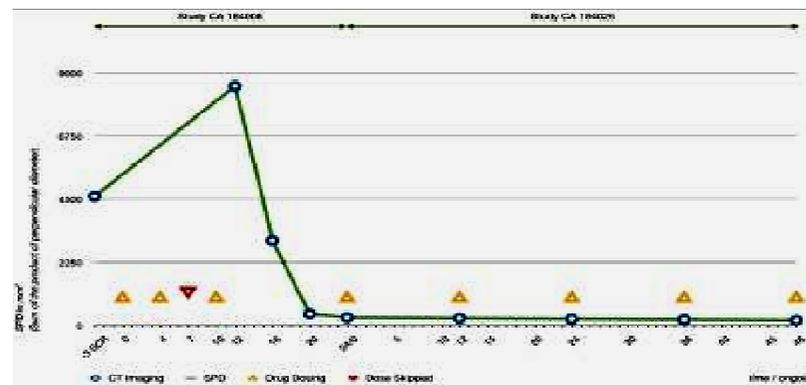


Week 12
Initial increase in
total tumour burden
(mWHO PD)



Week 16
Responding

Week 96
Durable & ongoing response
without signs of IRAEs



Courtesy of K. Harmankaya, Vienna

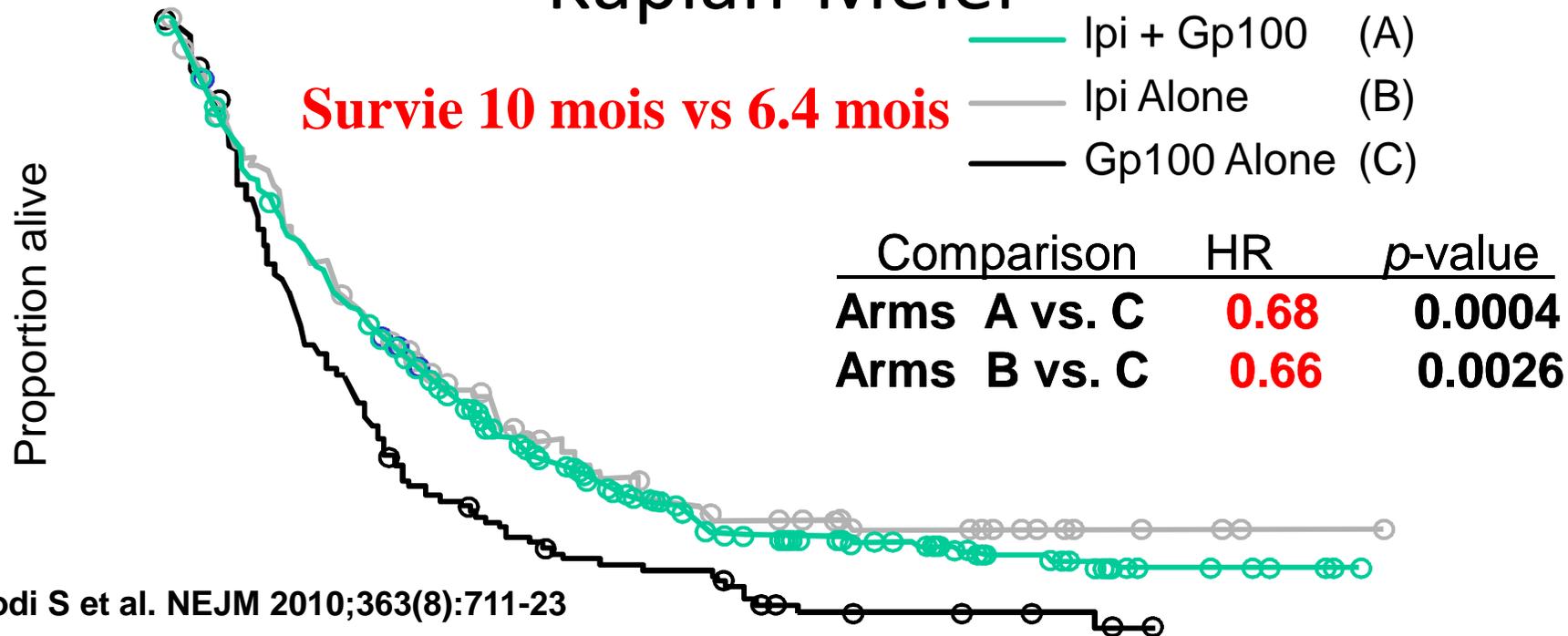
Harmankaya et al. Presented at EADO 2009, Vienna, Austria

Symposium SFPO – 13/10/2011



Ipilimumab

Kaplan-Meier

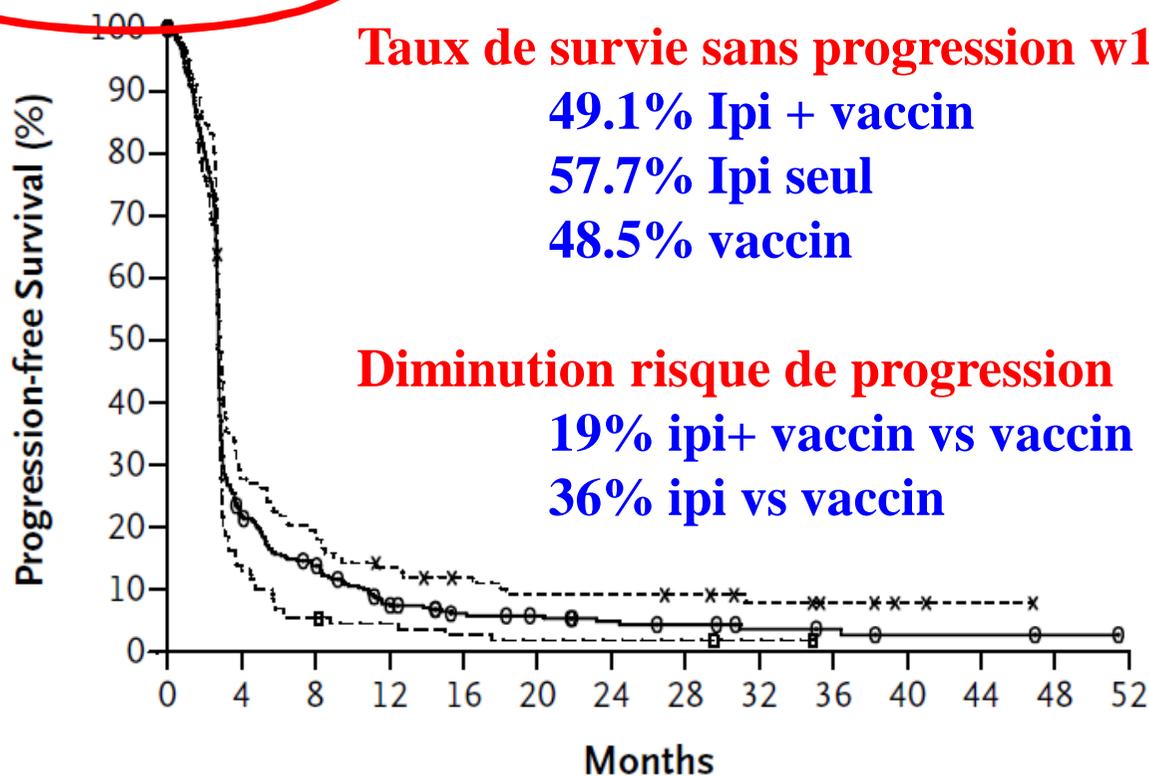


Taux de survie	Ipi + gp100 N=403	Ipi + pbo N=137	gp100 + pbo N=136
1 an	44%	46%	25%
2 ans	22%	24%	14%



Ipilimumab

B Progression-free Survival



No. at Risk

Ipi plus gp100	403	85	52	27	17	14	10	8	5	4	2	2	1	0
Ipi	137	37	26	17	13	10	10	9	6	4	2	1	0	0
gp100	136	18	7	5	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0



Taux de réponse

	Arm A Ipi + gp100 N=403	Arm B Ipi + pbo N=137	Arm C gp100 + pbo N=136
BORR % (CR+PR)	5.7	10.9	1.5
P-value: A vs C	0.0433		
P-value: B vs C	0.0012		
DCR[‡] % (CR+PR+SD)	20.1	28.5	11.0
P-value: A vs C	0.0179		
P-value: B vs C	0.0002		



Ipilimumab

	% of Patients		
	Ipi + gp100 N=380	Ipi + pbo N=131	gp100 + pbo N=132
Any adverse event (AE)	98.4	96.9	97.0
Treatment - related Any AE	88.9	80.2	78.8
Treatment - related Grade 3/4 AE	17.4	22.9	11.4
Treatment - related Deaths	2.1	3.1	1.5



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Ipilimumab

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'Day, M.D., Jeffrey Weber M.D., Ph.D.,
Claus Garbe, M.D., Celeste 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 Lotem, 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.

5 juin 2011

Symposium SFPO – 13/10/2011



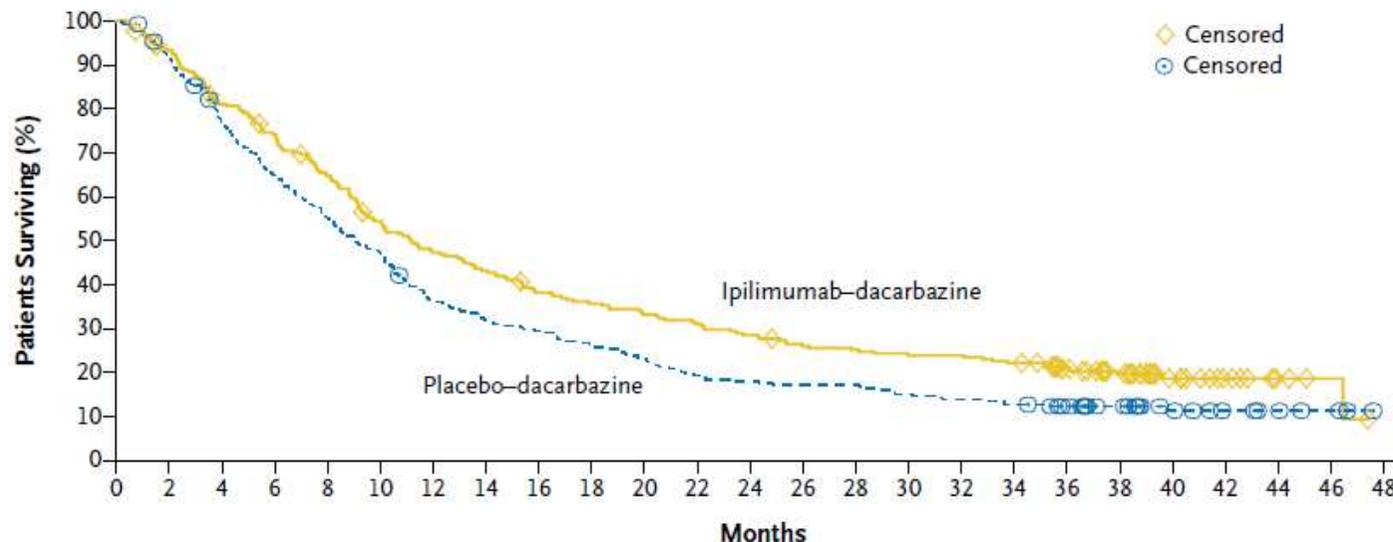
Ipilimumab

- **Phase III 502 patients**
- **Double aveugle**
- **Randomisée**
- **DTIC 850mg/m²+ IPI 10 mg/kilo (n=250)**
- **vs DTIC +Pbo (n=252)**
- **Induction : IPI S1,S4,S7,S10 puis DTIC /3 semaines jusqu'à S22**
- **Maintenance : à partir de S24 si maladie stable ou réponse et pas d'effet secondaires : IPI ou Pbo/ 3 mois**



Ipilimumab

A



Survie médiane 11.2 mois versus 9.1 mois

Diminution du risque de décès 28%

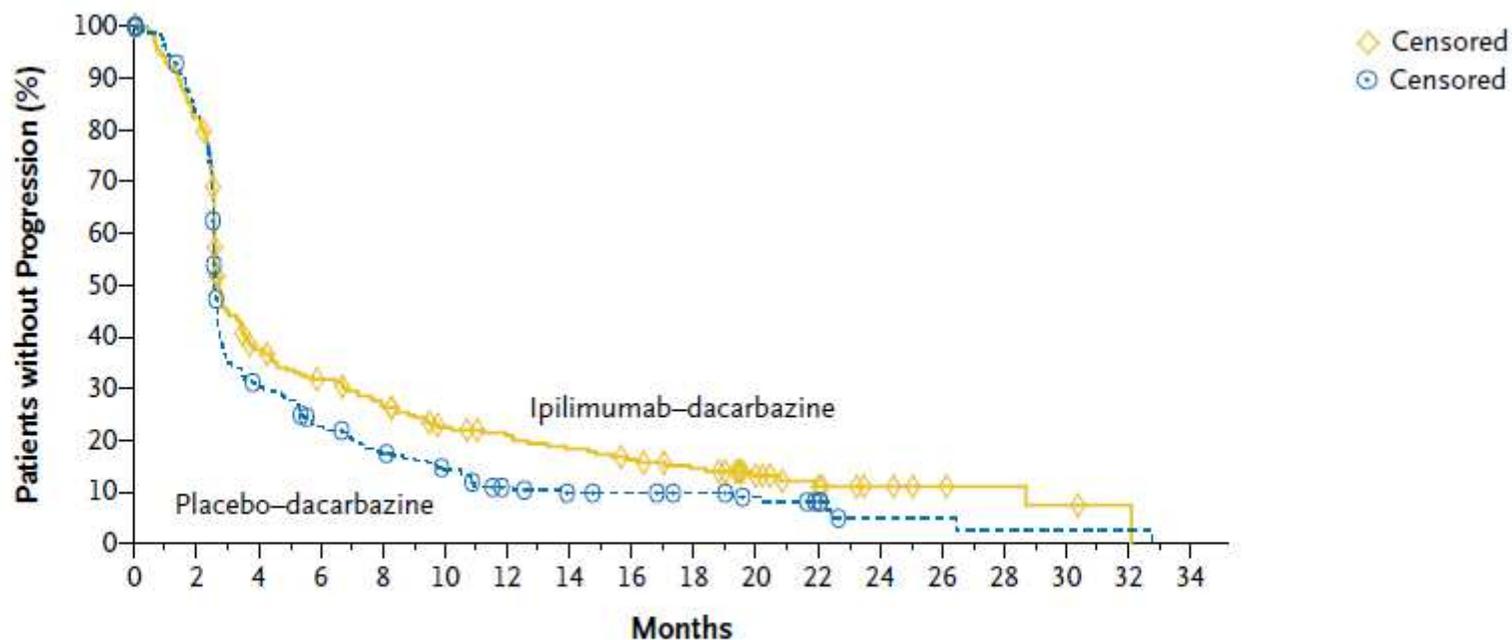
Survie à 2 et 3 ans de 10% supérieure

Taux de survie	<i>IPI + DTIC</i>	<i>DTIC + Pbo</i>
1 an	47.3%	36.3%
2 ans	28.5%	17.9%
3 ans	20.8%	12.2%



Ipilimumab

B



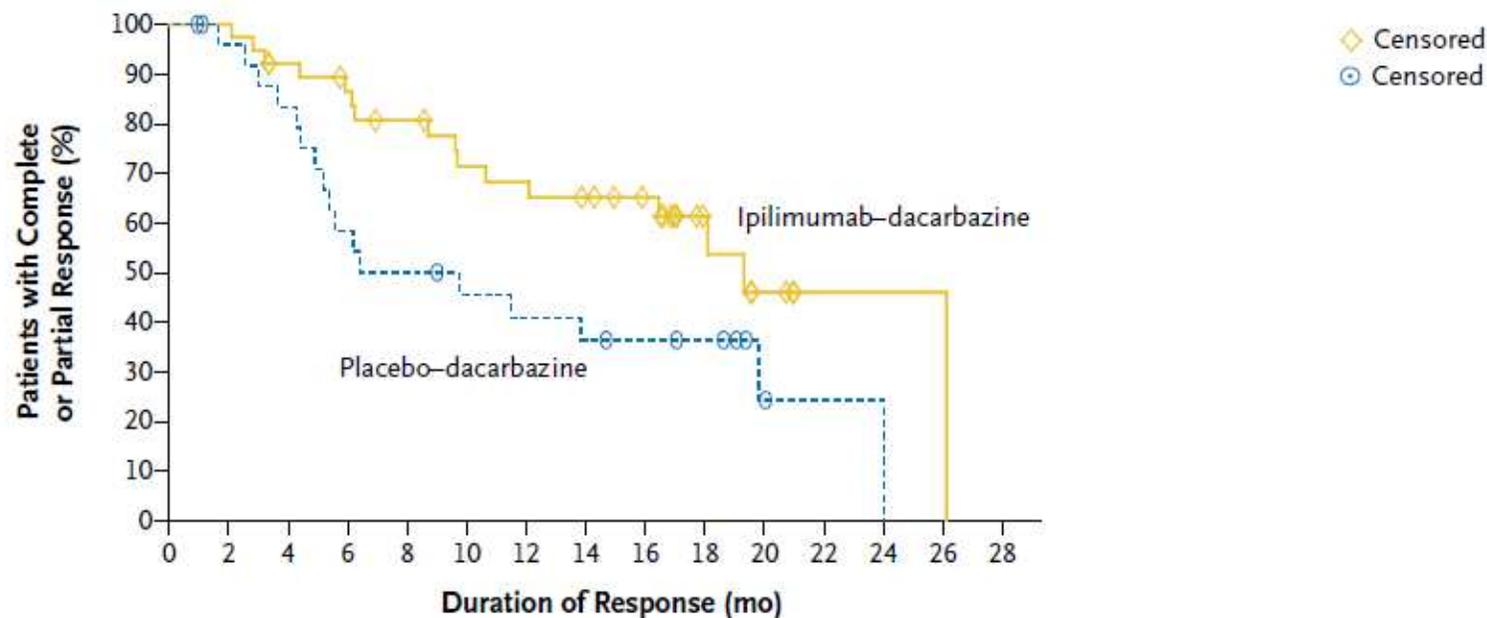
No. at Risk

Ipilimumab-dacarbazine	250	199	85	70	57	45	40	35	30	25	16	10	6	4	3	2	1	0
Placebo-dacarbazine	252	205	72	52	39	30	20	16	15	13	10	7	2	2	1	1	1	0

Diminution du risque de progression 24%



Ipilimumab



No. at Risk

Ipilimumab-dacarbazine	38	38	33	30	27	23	22	20	17	8	4	1	1	1	0
Placebo-dacarbazine	26	23	20	14	12	10	9	8	7	6	2	1	1	0	0

Taux Réponse (SD,RP,RC) : 33.2% (ipi) vs 30.2% (p = 0.41)

BOOR (RP ou RC) 15.2% (ipi) vs 10.3% (p= 0.09)

Durée médiane de réponse 19.3 mois ipi vs 8.1 mois (p=0.03)



AE grade 3 ou 4 : 56.3% (ipi) vs 27.5 (DTIC)

Diarrhées de grade 3 : 4% vs 11% dans les études précédentes

Rash cutané : 1%

Cytolyses : 20% vs 7% (hépatotoxicité du DTIC)

1 DC dans le bras DTIC



Effets secondaires

- Effets secondaires auto-immuns liés au mécanisme d'action
- Corrélés à la réponse clinique ?
- Habituellement réversibles
- Traitement standardisé : corticoïdes en première intention
- Peuvent conduire à des interruptions de traitement



Effets secondaires

- **Les plus fréquents >10%**
 - Diarrhée
 - Rash cutané
 - Prurit
 - Asthénie
 - Anorexie
 - Nausées
 - Vomissements
 - Douleurs abdominales
- **Intensité habituellement modérée**



Réactions cutanées **Samer H. Jaber, Arch Dermatol. 2006;142:166-172.**

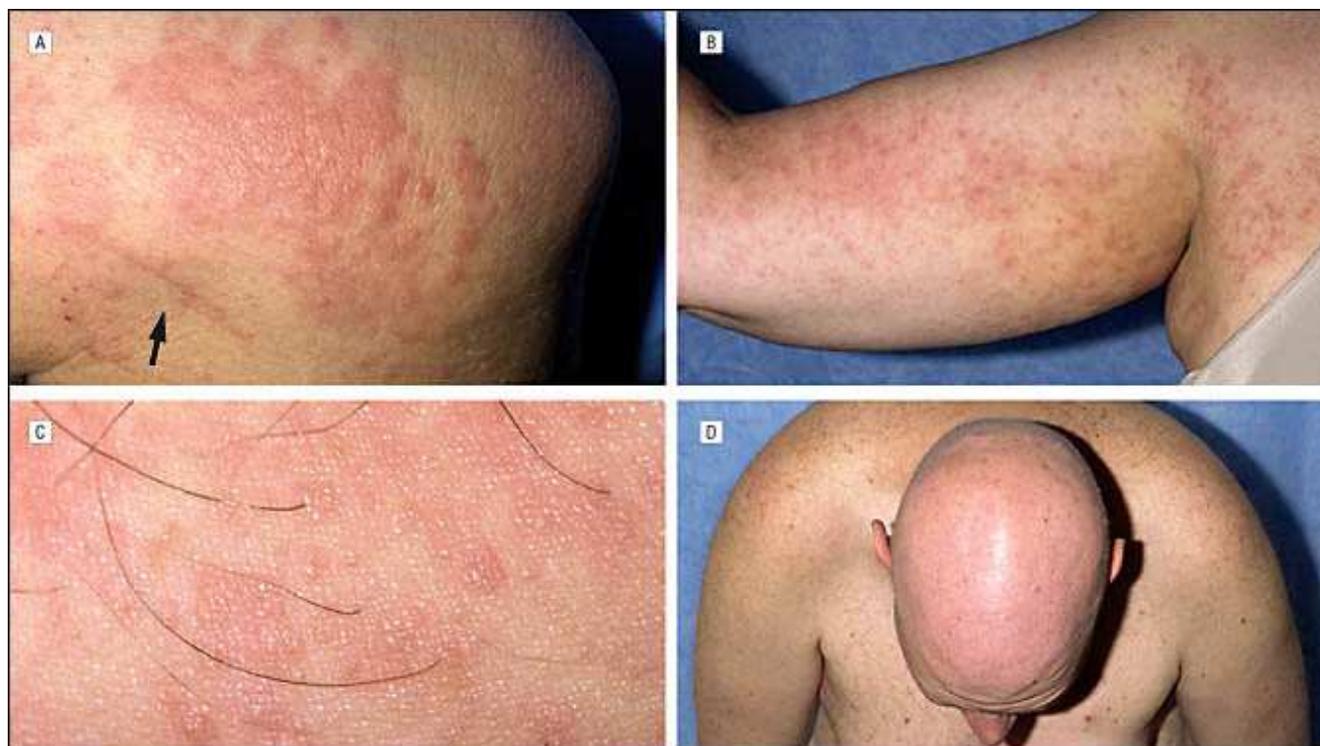
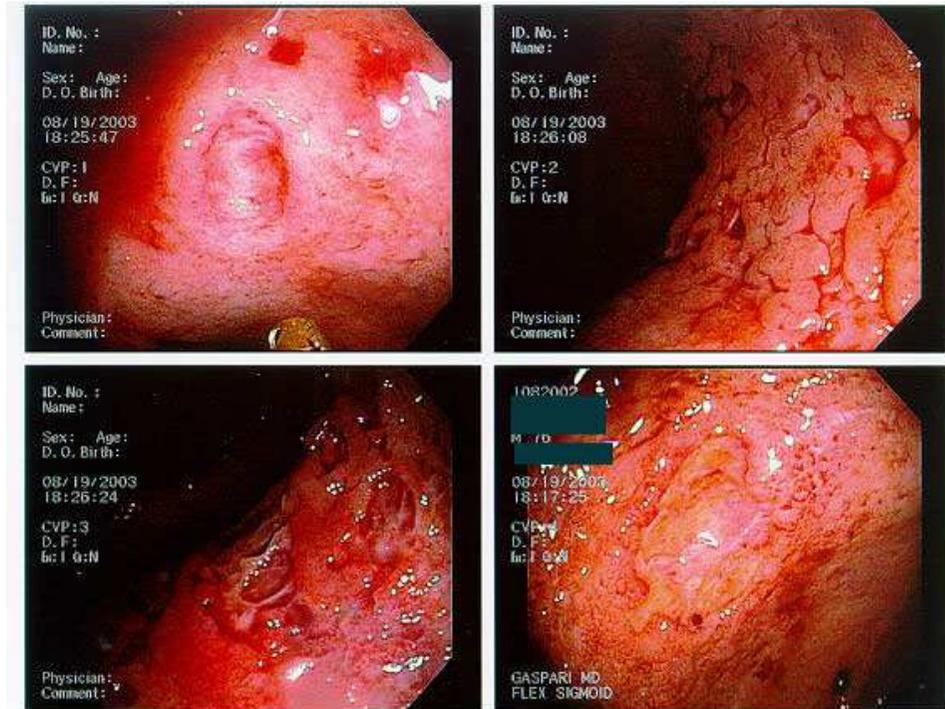


Figure 1. Clinical photographs of skin lesions associated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 therapy. A, Pink-red papules coalescing into thin plaques on posterior elbow and arm of patient 2, **with evidence of Koebner phenomenon** (arrow) . B, Bright red papules coalesce to form thin plaques with fine scale on the upper arm of patient 3. C, Close-up view of red papules on the back of patient 6. D, **Generalized alopecia** affecting the scalp (shown), chest, back, pubic area, and facial hair of patient 1.



Effets secondaires digestifs

- **Colites : Diarrhée**
- **Intensité variable**
- **Parfois très sévère**
- **Risque de perforation**
- **Trt symptomatique : tiorfan/smecta**
- **Mise au repos du tube digestif**
- **Corticoïdes si > 4 selles per os ou bolus**
- **Anti-TNF à discuter**





Effets secondaires

Cytolyses hépatiques

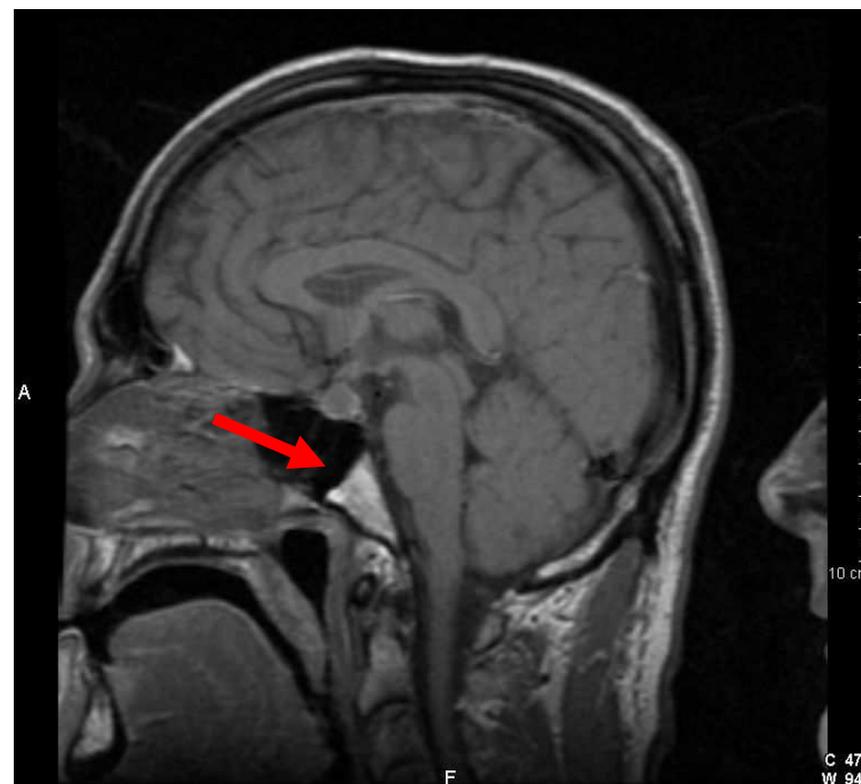
- habituellement résolutive sous corticoïdes
- Possibles hépatites auto-immunes

Nécessité de vérifier le bilan hépatique avant chaque cure ++



Endocrinopathies

- **Hypophysites**
 - Souvent peu symptomatiques
 - A évoquer si asthénie ou céphalées
- Insuff surrénalienne
- dysthyroïdie





Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille



NOUVEAUTES DANS LE MELANOME

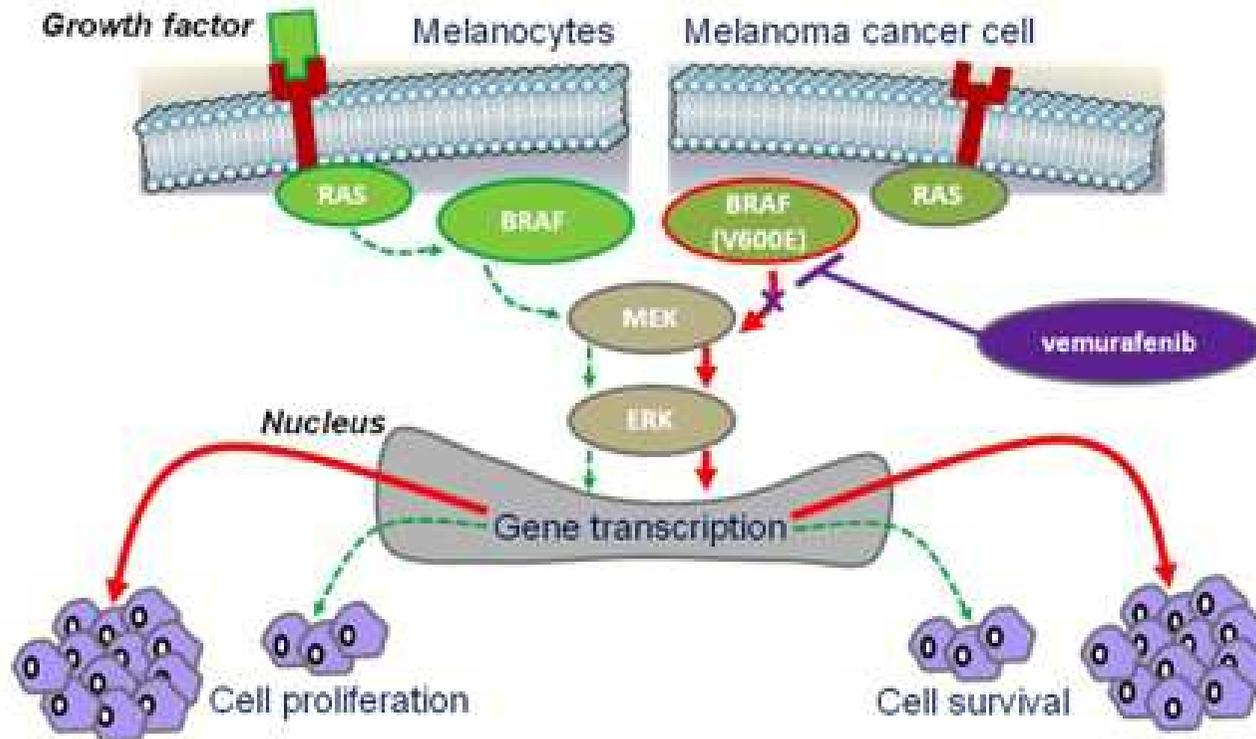
Les nouvelles armes thérapeutiques : Vemurafenib



Nouveautés Mélanome : Mécanisme d'action

Vemurafenib (R05185426)

Inhibiteur de la forme activée de l'enzyme sérine-thréonine kinase BRAF,
sélectif de la protéine mutée BRAF V600E





Nouveautés Mélanome : Indication et posologie

Mutations de B-RAF

- **40-60% des mélanomes et des naevus**
- **mélanomes survenant sur peau non chroniquement photo-exposée**
- **Codon 600, toujours activatrice**
- **Mutation V600E >75%**
- **V600K5%, V600R<1%, V600D<1%**



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Nouveautés Mélanome : Indication et posologie

Vemurafenib

Indication

Traitement des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique, porteurs d'une mutation BRAF V600E et ne pouvant être inclus dans un essai clinique de thérapie ciblée

Conditions de prescription et de délivrance

**Prescription hospitalière et réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en oncologie.
Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser**



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Nouveautés Mélanome : Indication et posologie

Vemurafenib

Posologie

960 mg deux fois par jour soit 4 comprimés le matin et 4 comprimés le soir
Adaptation par paliers de 240 mg , 2/j

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau en dehors des repas, soit 1 heure avant ou 2 heures après chaque repas (matin et soir) en respectant un intervalle d'environ 12 heures entre les prises.

Si oubli prise autorisée jusqu'à 4 h avant la dose suivante

Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni écrasés.

Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable



Nouveautés Mélanome : Surveillance

Vemurafenib

Surveillance

Bilan biologique sanguin mensuel : NFS, ionogramme, bilan hépatique

Electrocardiogramme avec mesure du QTc à s4, s8, s12 puis ttes 12 semaines

Examen dermatologique (dépistage de carcinome épidermoïde)

Examen de la tête et du cou (dépistage des carcinomes épidermoïdes non cutanés)

Scanner thoracique à la recherche de carcinomes épidermoïdes non cutanés

Test sérique de grossesse le cas échéant avant instauration + contraception

Interactions médicamenteuses : attention ++

- Inducteur CYP3A4
- Inhibiteur CYP1A2
- Inhibiteur CYP2A9



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Vemurafenib

PLX4032=RO5185426=RG7204

Inhibiteur sélectif des kinases BRAF V600E

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. Grippio, Ph.D., Keith Nolop, M.D., and Paul B. Chapman, M.D.

Symposium SFPO – 13/10/2011

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients, According to Study Cohort.*

Characteristic	Dose-Escalation Cohort (N=55)	Extension Cohort (N=32)
Age — yr		
Median	63	52
Range	23–89	23–83
Sex — no. (%)		
Male	34 (62)	19 (59)
Female	21 (38)	13 (41)
Tumor type — no. (%)		
Melanoma	49 (89)	32 (100)
Thyroid	3 (5)	0
Other	3 (5)	0
Extent of metastatic melanoma — no. (%) [†]		
Stage M1a	7 (14)	6 (19)
Stage M1b	6 (12)	2 (6)
Stage M1c	36 (73)	24 (75)
LDH >ULN — no. (%)		13 (41)
ECOG performance status score — no. (%)		
0	28 (51)	15 (47)
1	27 (49)	17 (53)
No. of previous chemotherapy regimens — no. (%) [‡]		
0	5 (10)	7 (22)
1	16 (33)	9 (28)
2	5 (10)	4 (12)
≥3	23 (47)	12 (38)

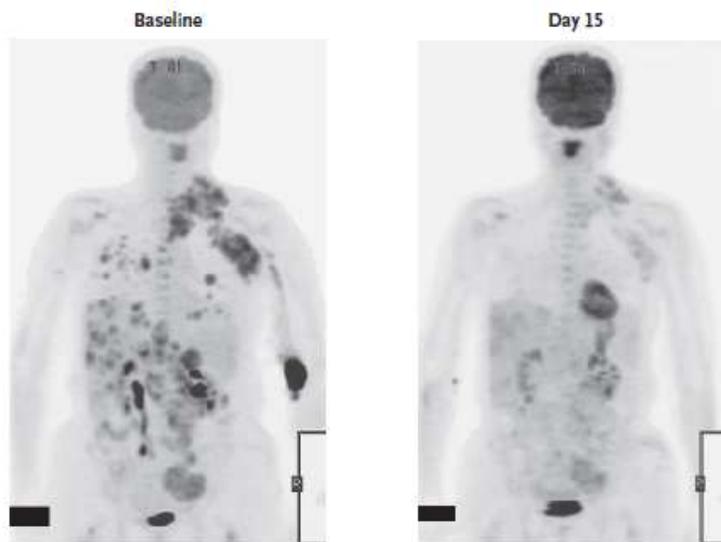
- **Phase I : escalade de dose**
 - 55 patients dont 49 MM
 - 16 patients sous 240mgx2
 - 11 réponses (69%)
 - 10 RP/1RC
 - Durée de réponse 2-18 mois

- **Extension en phase II : dose max tolérée**
 - 32 patients
 - 960 mgX2/j
 - 26 réponses (81%)
 - 24 RP/1RC

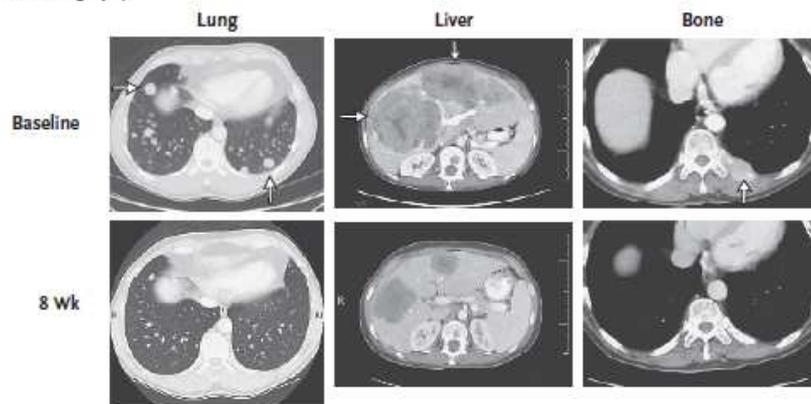


Vemurafenib

B FDG-PET



C Computed Tomography



Flaherty et al NEJM 2010

Symposium SFPO – 13/10/2011



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Vemurafenib

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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*

10.1056/NEJMoa1103782 NEJM.ORG

The New England Journal of Medicine

Downloaded from nejm.org by M RICHARD on June 5, 2011. For personal use only. No other uses without permission.

Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Symposium SFPO – 13/10/2011



ETUDE BRIM-3

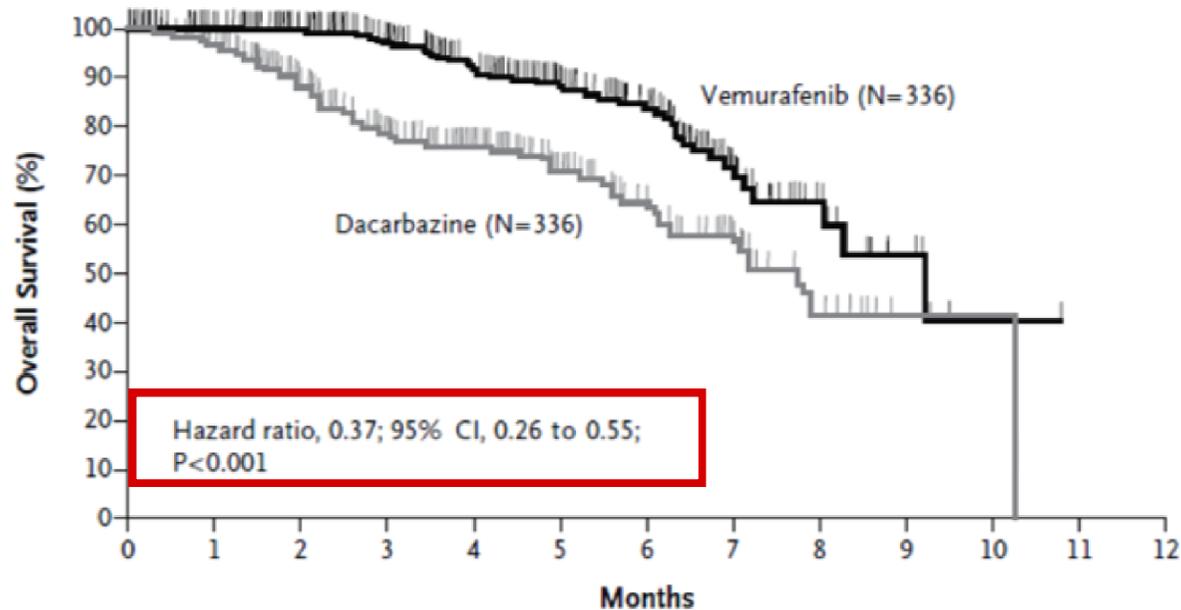
- Phase III randomisée
 - Janvier-décembre 2010
 - 1^{ère} ligne
 - 675 patients
 - Stade III ou IV
 - Vemurafenib 960 mgX2 : 337 patients dont 19 V600K et 1 V600D
 - DTIC 1000mg/m²/21j : 338 patients
 - Evaluations S6, S12, puis toutes les 9 semaines



Vemurafenib

VEMURAFENIB IN MELANOMA WITH BRAF V600E MUTATION

A Overall Survival



No. at Risk

Dacarbazine	336	283	192	137	98	64	39	20	9	1	1	0	0
Vemurafenib	336	320	266	210	162	111	80	35	14	6	1	0	0

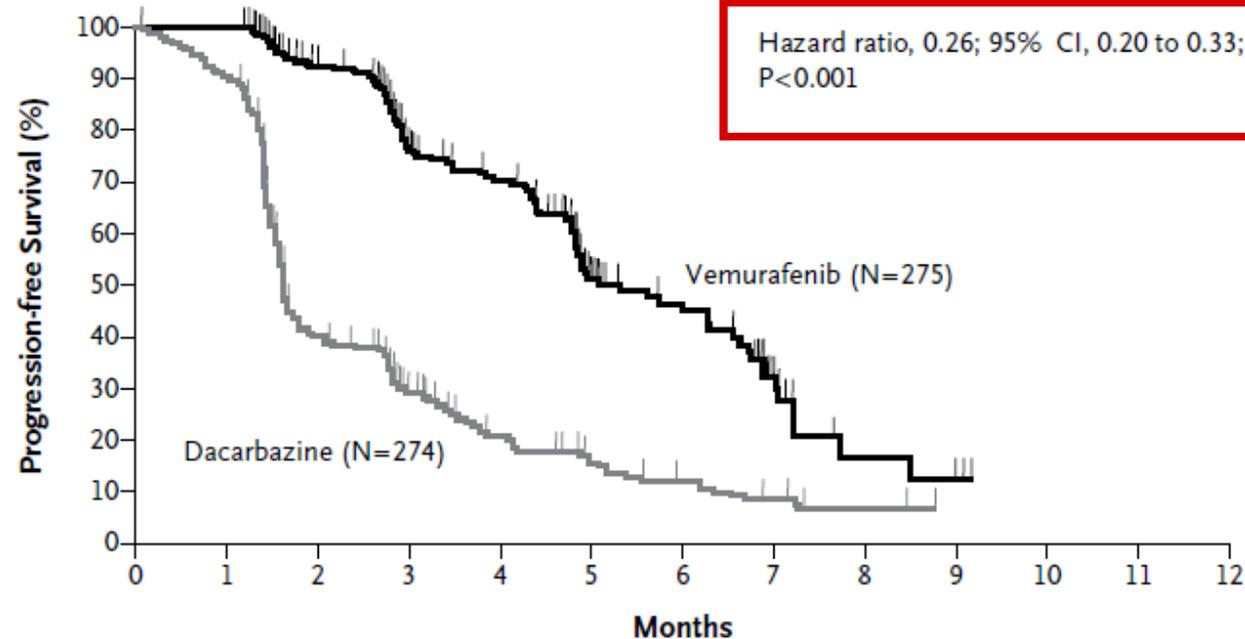
Survie à 6 mois : 84% versus 64%
Dim du risque de décès 63%

Chapman et al. NEJM 2011;364(26):2507-16.
Symposium SFPO – 13/10/2011



Vemurafenib

A Progression-free Survival



No. at Risk

Dacarbazine	274	213	85	48	28	16	10	6	3	0	0	0	0
Vemurafenib	275	268	211	122	105	50	35	16	4	3	0	0	0

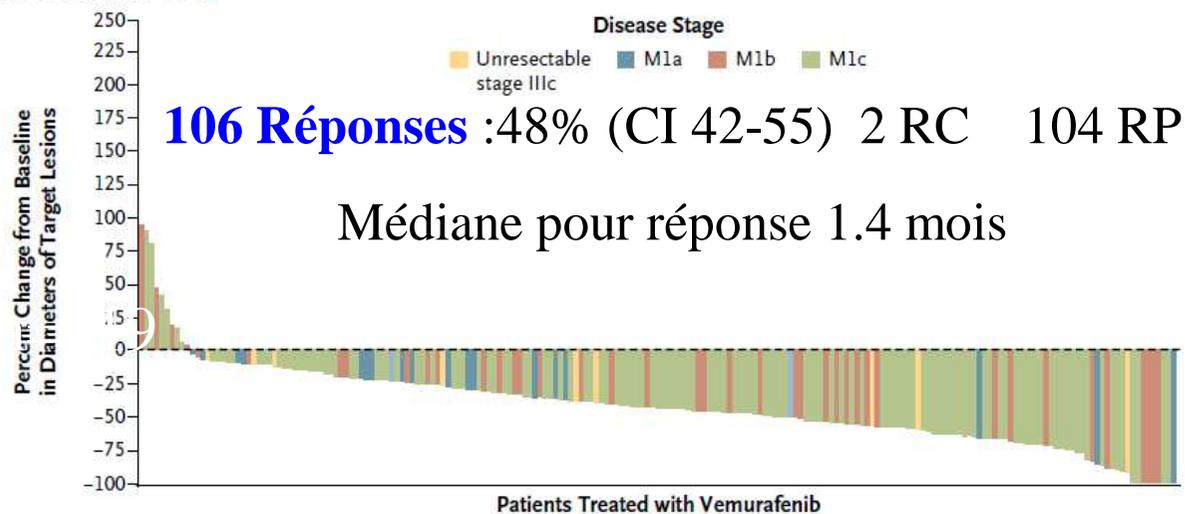
Médiane survie sans progression : 5.3 mois versus 1.6 mois

Diminution du risque de progression : 74%

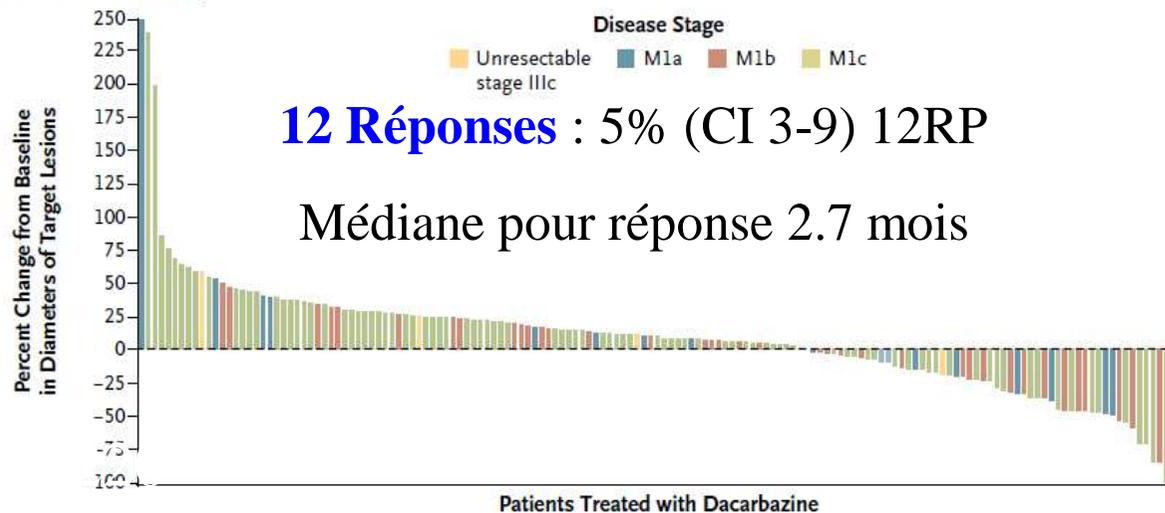


Vemurafenib

A Vemurafenib Group



B Dacarbazine Group





Effets secondaires

- **12% grades 2 et 3**
- **38% adaptations de dose**
- **18% carcinomes spino cellulaires**



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Vemurafenib

Un exemple de réponse

S0



S8



Symposium SFPO – 13/10/2011

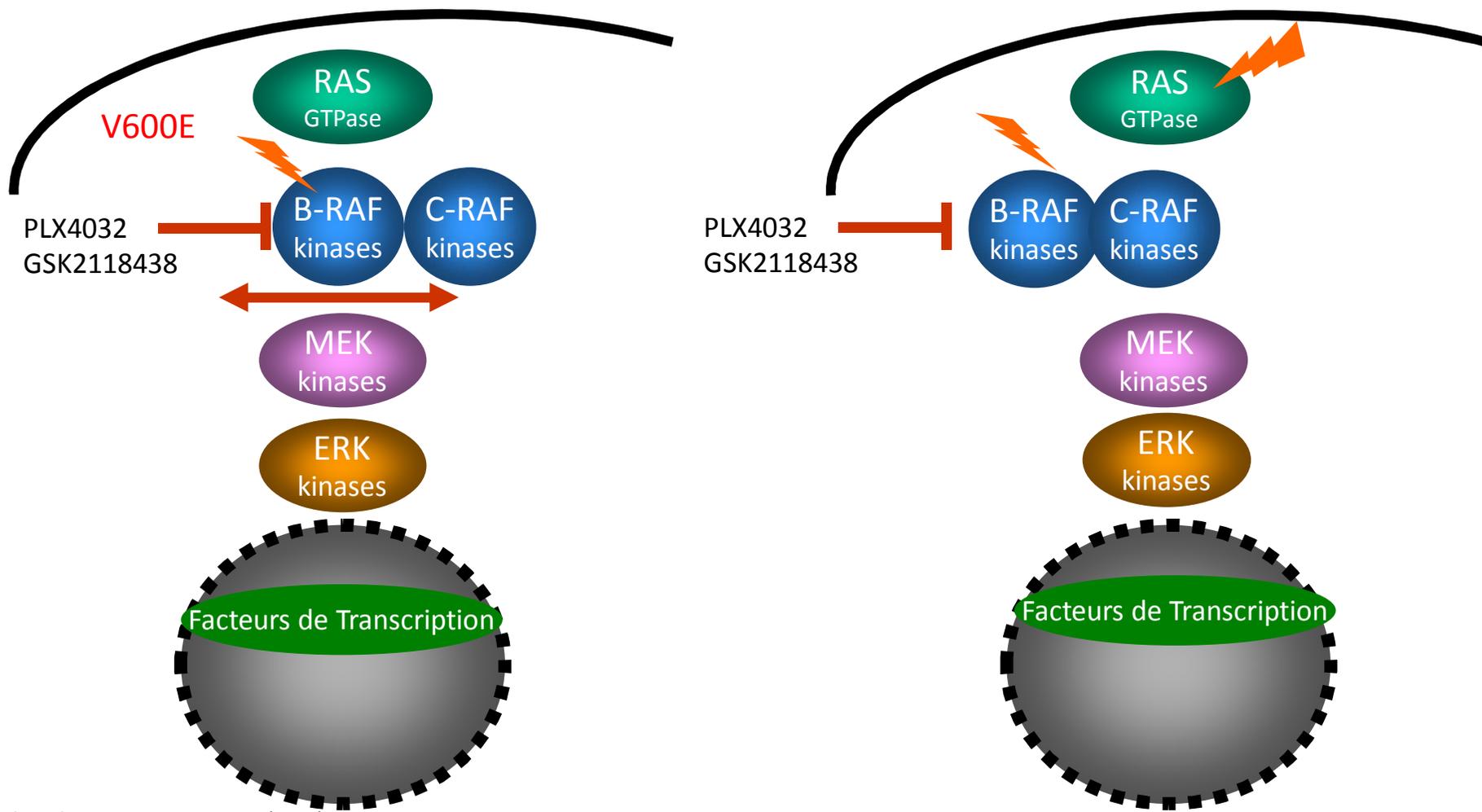


Effets secondaires

- **Arthralgies (58%)**
- **Eruption cutanée (51.5%)/ hyperkératoses**
- **Photosensibilité (49.2%)** : écran pendant et 5 j après arrêt
- **Asthénie (38.6%)/Alopécie (33.3%)/Prurit (27.3%)**
- **Papillomes (27.3%)**
- **Carcinomes épidermoïdes cutanés 25%**
- **CE non cutanés**
- **Allongement QT**
- **Neuropathies périphériques**
- **Cytolyses/cholestases**



MAIS....



Cichowski. Nature 464, 358-359 (2010)
Poulikakos. Nature 464, 427-430 (2010).
Hatzivassiliou. Nature 464, 431-435 (2010).
Heidorn, Cell 140, 209-221 (2010).



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Qu'est ce qui a changé dans notre stratégie thérapeutique

Avant : Essai thérapeutique ou chimiothérapie palliative

Maintenant :

• En première ligne :

- Essai thérapeutique ou Vemurafenib si mutation B-RAF

- Pas d'AMM de l'ipilimumab à ce jour

• A partir de la deuxième ligne : ipilimumab ou chimiothérapie

À décider selon le profil évolutif et l'état général du patient



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille



NOUVEAUTES DANS LE MELANOME

Rôles et place de la Pharmacie

Symposium SFPO – 13/10/2011



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Nouveautés Mélanome : Statut

Ipilimumab

ATU nominative depuis octobre 2007

ATU de cohorte depuis juillet 2011

AMM européenne le 13 juillet 2011

Commercialisation le 01 octobre 2011

Vemurafenib

ATU de cohorte depuis avril 2011

ATU de cohorte modifiée en août 2011



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Nouveautés Mélanome : Commande

Vemurafenib

Initiation Traitement
(ATU de Cohorte)

**ANNEXE D1 : FICHE DE DEMANDE
D'ACCES AU TRAITEMENT**
(à faxer au laboratoire)

**Attribution d'un numéro patient par le
laboratoire**

COMMANDE

Fiche de suivi mensuelle

Ipilimumab

**Initiation Traitement avant le
01/10/2011**
(ATU de Cohorte)

**COMMANDE avec numéro attribué
par le laboratoire**
2 cycles

**Initiation Traitement après le
01/10/2011 (AMM)**

COMMANDE classique



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Présentation ONCOPHARMA



Ouverture de l'unité le 03/12/07



5 isolateurs,
9 postes de travail
ZAC de classe C

Activité : 180 préparations/jour

Plage horaire :

8H-17H du lundi au vendredi

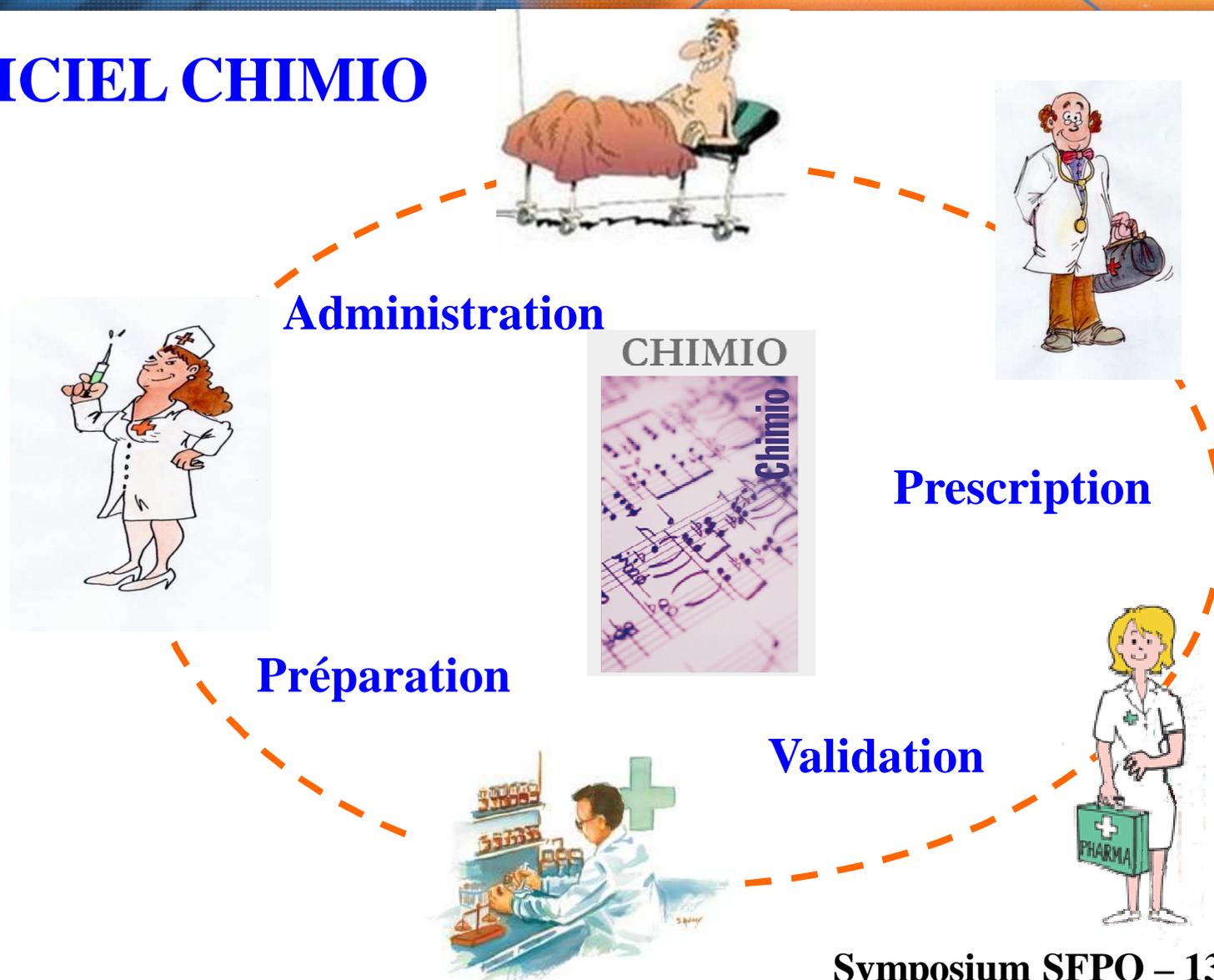
Astreintes WE et jours fériés

- 1 PH « production »
- 1 PH RAQ et « contrôle qualité »
- 2 assistants spécialistes
- 1 cadre de santé
- 10 postes préparateurs
- coursiers

Symposium SFPO – 13/10/2011



LOGICIEL CHIMIO





Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Nouveautés Mélanome : Préparation de l'ipilimumab





Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Conditionnement



Libération pharmaceutique du lot

Suremballage stérile

**En fonction des conditions de
conservation**



Symposium SFPO – 13/10/2011



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

LIVRAISON



Coursiers de l'unité

**Fonction des conditions de
conservation**

**Sacs isothermes +/- plaques
eutectiques**



Symposium SFPO – 13/10/2011



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Bilan d'une année d'utilisation sur la Timone

Ipilimumab : de juillet 2010 à août 2011

56 patients dont 6 en ATU de cohorte

9 patients avec réinduction

190 préparations

507 flacons de 50 mg

153 flacons de 200 mg



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Nouveautés Mélanome : Coût par patient

Flacon de 50mg : 4250€ H.T

Flacon de 200mg : 17000€ H.T

Posologie : 3mg/kg/cycle, 4 cycles espacés de 3 semaines

Pour des patients de poids inférieur à 66 kg, un seul flacon de 200mg sera suffisant.

Pour un patient de 80kg : 240mg/Cycle soit un flacon de 200mg et 1 flacon de 50mg par cycle.

Le coût total du traitement selon ces deux exemples serait de 68.000€ ou 85.000€



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Nouveautés Mélanome : Discussion

Négociation prix ?

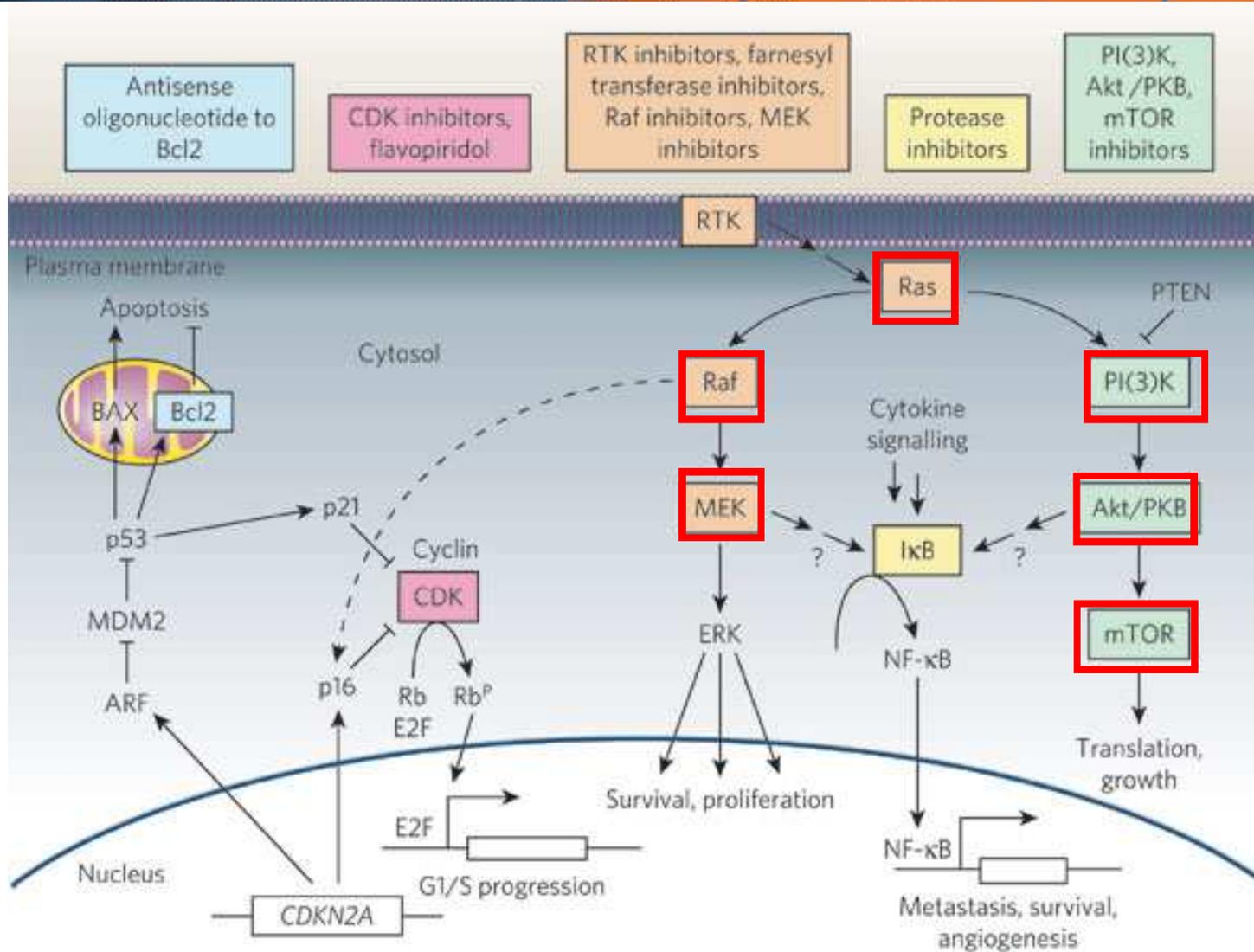
Situer la place du produit dans la stratégie thérapeutique

Gestion des reliquats :

Quantité ipilimumab consommée : 55 950 mg

Quantité ipilimumab administrée : 42 565 mg

Economie possible : 10% des quantités consommées



Vanessa Gray-Schopfer, Claudia Wellbrock and Richard Marais
Nature 2007

Symposium SFPO – 13/10/2011



Traitement du mélanome : essais en cours et à venir

- **321 études « ouvertes » enregistrées dans Clinical Trial.....**
- **En adjuvant**
 - Ipilimumab
 - Vaccinations
 - IL2
 - IFN
- **En phase métastatique :**
 - **Thérapies ciblées :**
 - Anti-BRAF
 - Anti-MEK
 - **Autres anticorps immuno-régulateurs (anti-PD-1/anti-CD137)**
 - **Chimiothérapies**
 - **Combinaisons**
 - Anti-MEK + anti-BRAF
 - Ipilimumab + IL2
 - Ipilimumab + Vemurafenib
 - Ipilimumab + Bevacizumab (anti-VEGF)



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

- **MERCI DE VOTRE
ATTENTION**



Symposium SFPO – 13/10/2011