

Efficacité et tolérance du vemurafenib en monothérapie chez des patients issus de la cohorte prospective nationale, multicentrique, non interventionnelle MELBASE

C. Allayous¹, S. Dalle², M-T. Leccia³, C. Dutriaux⁴, P-E. Stoebner⁵, S. Dalac⁶, F. Aubin⁷, P. Saiag⁸, J-P. Lacour⁹, T. Lesimple^{10, 11}, A. Dupuy¹¹, L. Mortier¹², M. Beylot-Barry¹³, E. Maubec¹⁴, V. Descamps¹⁴, J-P. Arnault¹⁵, A. Stephan¹⁶, B. Guillot¹⁷, J. de Quatrebarbes¹⁸, B. Dreno¹⁹, S. Gally²⁰, M. Mouri²⁰, I. Borget²¹, A. Kowal^{22, 23}, R. Porcher²², **C. Lebbe^{1*}**

¹Dermatologie, AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Paris; ²Institut de cancérologie des Hospices Civils de Lyon, Centre de recherche en cancérologie de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon; ³Dermatologie, CHU de Grenoble, Grenoble; ⁴Dermatologie, CHU Bordeaux Saint-André, Bordeaux; ⁵Dermatologie, CHU de Nîmes, Nîmes; ⁶Dermatologie, CHU de Dijon, Dijon; ⁷Dermatologie, CHU de Besançon, Besançon; ⁸Dermatologie, AP-HP, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt; ⁹Dermatologie, CHU de Nice, Nice; ¹⁰Centre d'Oncodermatologie, CLCC, Rennes; ¹¹Dermatologie, CHU de Rennes, Rennes; ¹²Dermatologie, CHRU de Lille, Lille; ¹³Dermatologie, CHU de Bordeaux Haut-Leveque, Bordeaux; ¹⁴Dermatologie, AP-HP, Hôpital Bichat, Paris; ¹⁵Dermatologie, CHU d'Amiens, Amiens; ¹⁶Dermatologie, CHU de Caen, Caen; ¹⁷Dermatologie, CHRU Montpellier, Montpellier; ¹⁸Dermatologie, CHR Ancey Genevois, Ancey; ¹⁹Dermatologie, CHU de Nantes, Nantes; ²⁰Roche S.A.S., Boulogne Billancourt; ²¹Service de Biostatistique et d'Épidémiologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif; ²²Biostatistiques, Université Paris 7 – AP-HP, Paris; ²³Informatique, AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Paris.

Colloque Données de Santé en Vie Réelle – Paris le 02/06/2016

Déclaration de lien d'intérêt

Je déclare avoir les liens d'intérêt suivants :

- BMS (Accomodation)
- Amgen (Accomodation)

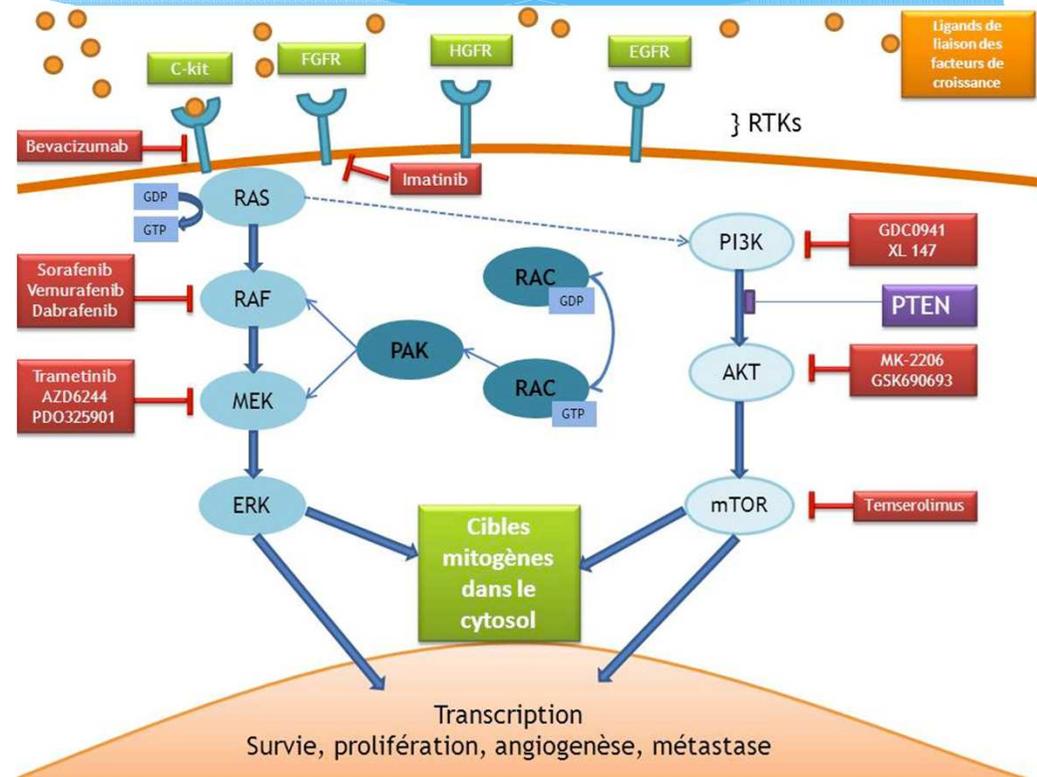
Introduction

Vemurafenib (Zelboraf®) :

➤ Inhibiteur sélectif de la voie des MAPK

➤ 1er inhibiteur de BRAF approuvé, disponible en France

➤ Survie globale augmentée (vs dacarbazine, essai BRIM3)¹



D'après Manousaridis I. *et al* (2013)²

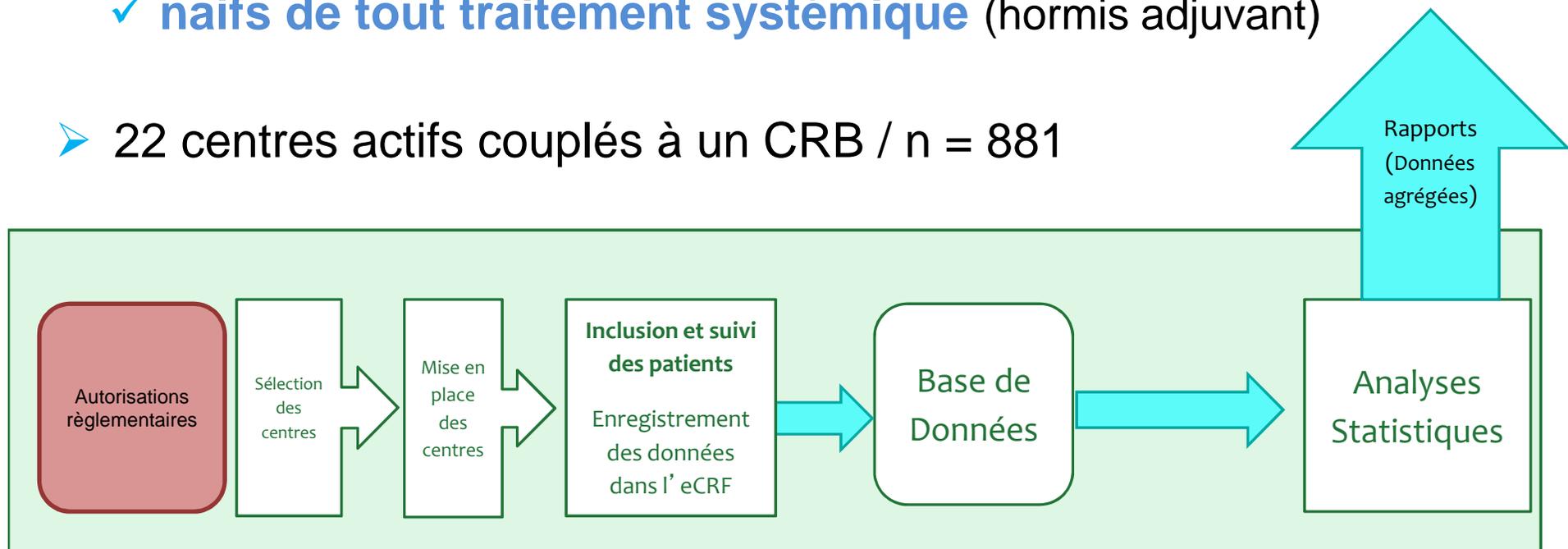
- 1) Sosman J.A. *et al.* (2012), Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med.*:707-142)
- 2) Manousaridis I, *et al.* Cutaneous side effects of inhibitors of the RAS/RAF/MEK/ERK signalling pathway and their management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Jan. 27(1): 11-8

Patients & Méthodes : Cohorte MelBase

- Base **nationale clinico-biologique multicentrique**
- Sponsorisée par l'INCa et divers partenaires industriels
- Gérée par le DRCD – AP-HP

- Dédiée depuis Mars 2013 au **suivi prospectif** de patients avec :
 - ✓ un **mélanome avancé** (primitif inopérable, stade III inopérable / stade IV)
 - ✓ **naifs de tout traitement systémique** (hormis adjuvant)

- 22 centres actifs couplés à un CRB / n = 881



Contexte

ROCHE : engagement auprès des autorités de santé :

- Analyser en « vie réelle » la survie, la tolérance et la qualité de vie des patients traités par vemurafenib pendant les trois premières années de sa commercialisation

MELBASE : identifiée comme source principale de l'étude :

- De par sa population, ses objectifs de recrutement et les informations collectées
- Devait permettre à Roche de répondre aux attentes des autorités de santé dans les délais requis

Méthodologie

Communication
aux autorités

Analyse Vemurafenib

Protocole d'extraction et d'analyse

Détermination d'objectifs scientifiques robustes de la population cible, des données à extraire, du format et des conditions de partage

Base de données Roche « Base de distribution de Vemurafenib en officine »

Interprétation des résultats

Approbation de l'AP-HP

Plan d'Analyse Statistique

Approbation de l'AP-HP

Rapports
(Données agrégées)

Autorisations réglementaires

Sélection des centres

Mise en place des centres

Inclusion et suivi des patients

Enregistrement des données dans l'eCRF

Base de Données

Analyses Statistiques

Cohorte MELBASE



Flux de données



Responsabilité Equipe Roche



Responsabilité Equipe Melbase

Objectifs

Evaluer efficacité / tolérance de patients atteints de mélanomes avancés, traités par vemurafenib en “vie réelle”, suivis au-travers de la cohorte MelBase

Patients & Méthodes : Traitement

Traitement :

- Vemurafenib en monothérapie
- 101 patients analysés

- Patients exclus :
 - ✓ J1 dans le cadre d'un essai clinique
 - ✓ J1 en association avec une autre molécule

- 1ère prise entre le 01/09/2011 et le 19/08/2015
- Extraction des données : 08/09/2015

Critères de jugement

Objectif principal : Survie globale sous traitement

Objectifs secondaires dont :

- Caractéristiques des patients
 - PFS
 - Facteurs pronostiques
 - Tolérance
-
- ✓ Efficacité : critères RECIST 1.1
 - ✓ Tolérance : CTCAE

Robustesse des résultats et Extrapolation

2ème étape :

- Evaluation de la robustesse des résultats et possible extrapolation à l'ensemble de la population exposée
- Comparaison entre les données de MelBase et de Roche « Base de distribution de Vemurafenib en officine » (ensemble des prescriptions du produit en France depuis février 2013)

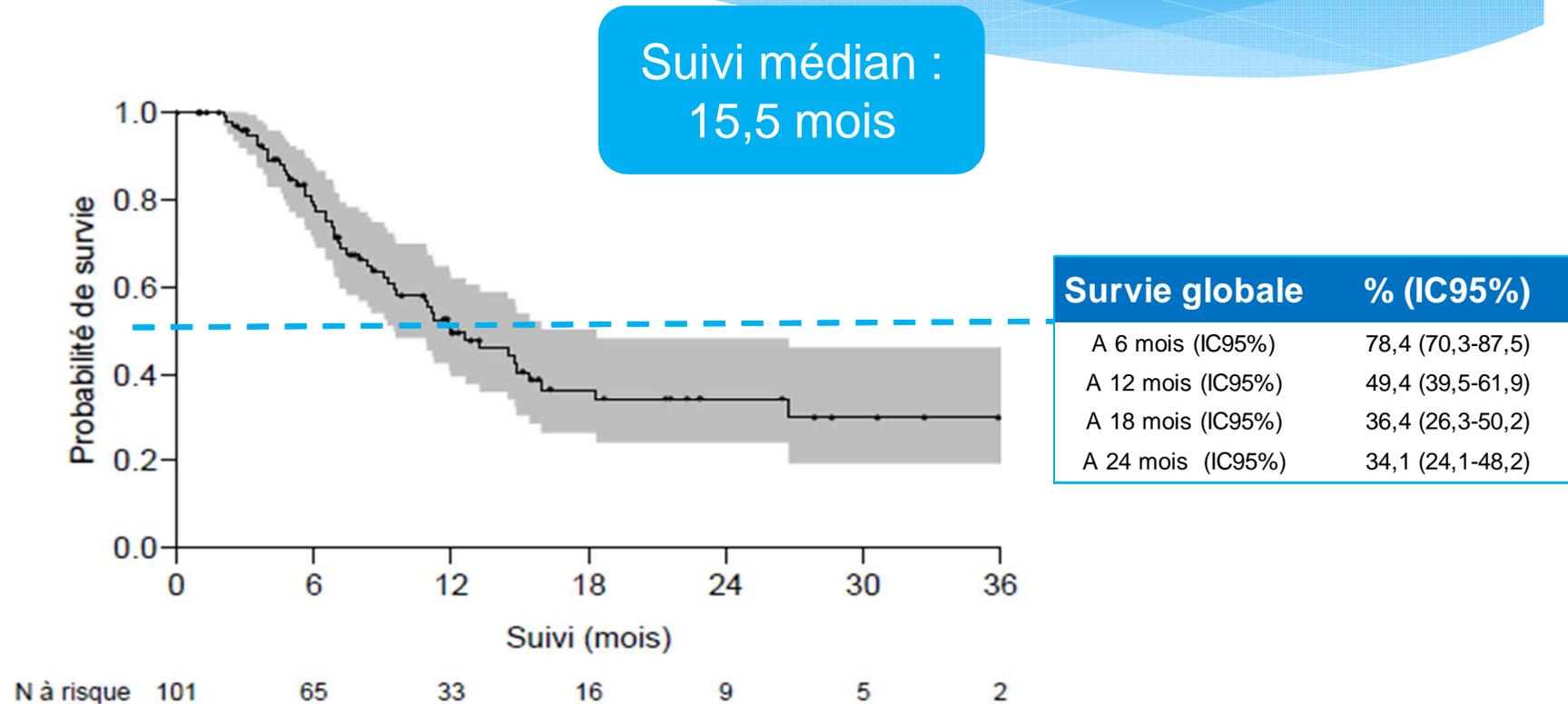
➔ **Durée de traitement similaire**

➔ Les données issues de la cohorte MelBase apparaissent suffisamment robustes pour permettre leur extrapolation à l'ensemble de la population exposée à Zelboraf® en vie réelle

Résultats (1) : Caractéristiques

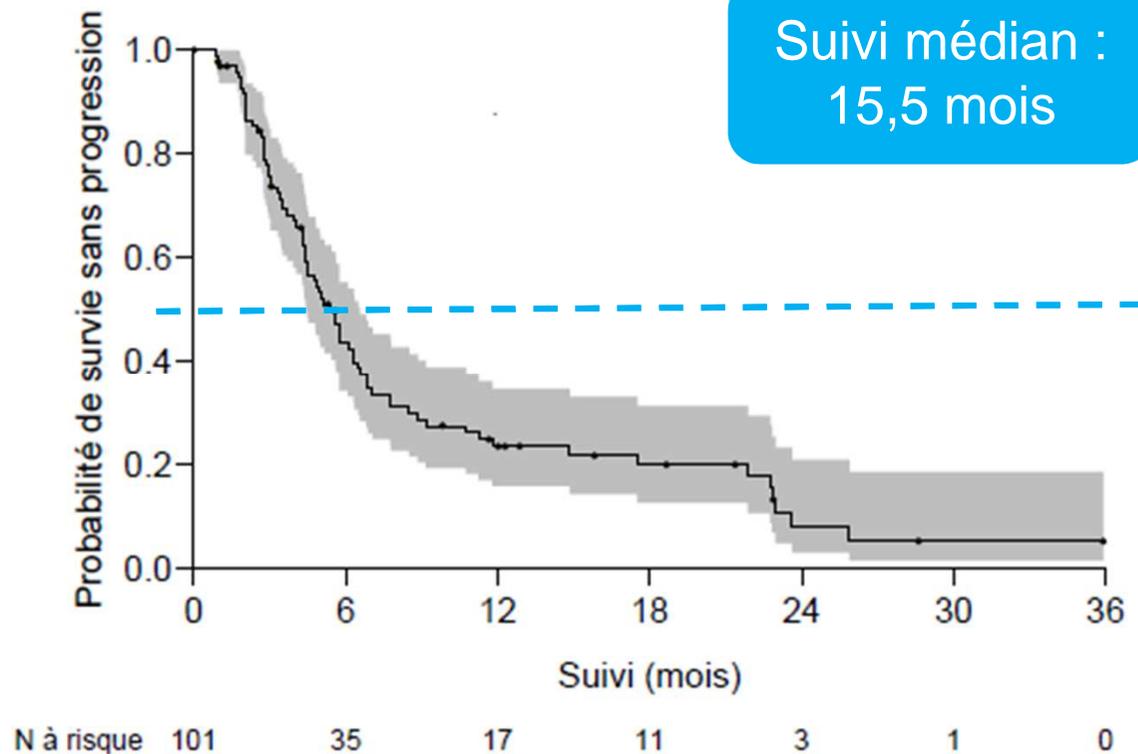
Caractéristiques	n = 101 patients (%)
Age médian (quartile Q1; Q3) ans	59 ans (50-71)
Femmes	40 (40)
Hommes	61 (60)
Primitif connu	91 (90)
ECOG	
0-1	75 (74)
2-3	21 (21)
N manquants	5 (5)
LDH supérieur à la normale	20 (32)
Stade AJCC (2009) IV	94 (93)
Stade métastatique M+	94 (93)
Dont M1a	11 (12)
Dont M1b	16 (17)
Dont M1c	67 (71)
Dont métastases cérébrales	30 (32)
dont symptomatiques	10 (33)
Traités en 1ère ligne	89 (88)

Résultats (2) : Survie globale (OS)



➤ Médiane de survie : **12,0 mois (IC95% : 9,5-18,3)**

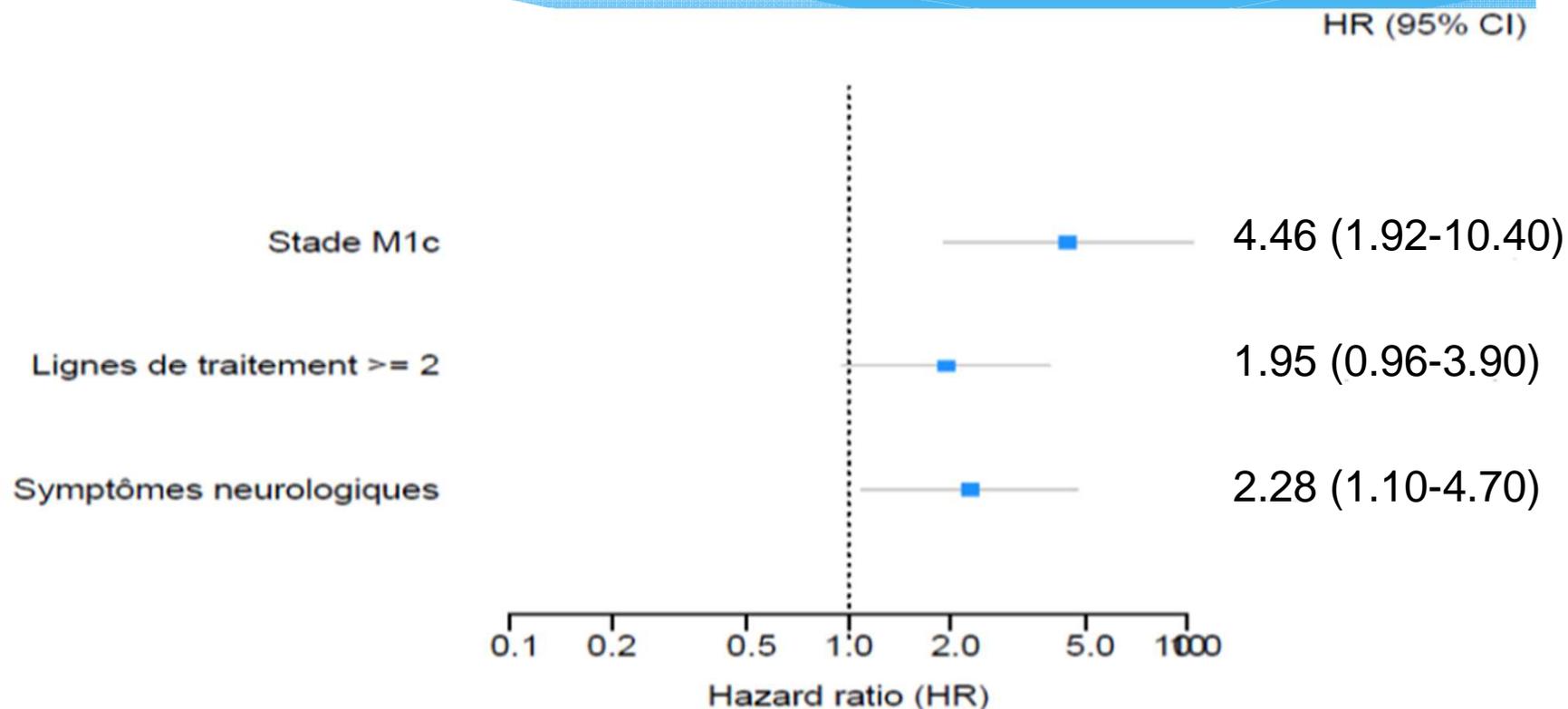
Résultats (3) : Survie sans progression (PFS)



PFS	% (IC95%)
A 6 mois (IC95%)	43,5 (34,2-55,2)
A 12 mois (IC95%)	23,4 (15,8-34,6)
A 18 mois (IC95%)	19,9 (12,7-31,2)
A 24 mois (IC95%)	8,0 (3,0-20,9)

➤ PFS médiane : **5,4 mois (IC95% : 4,4-6,6)**

Résultats (4) : Facteurs pronostiques



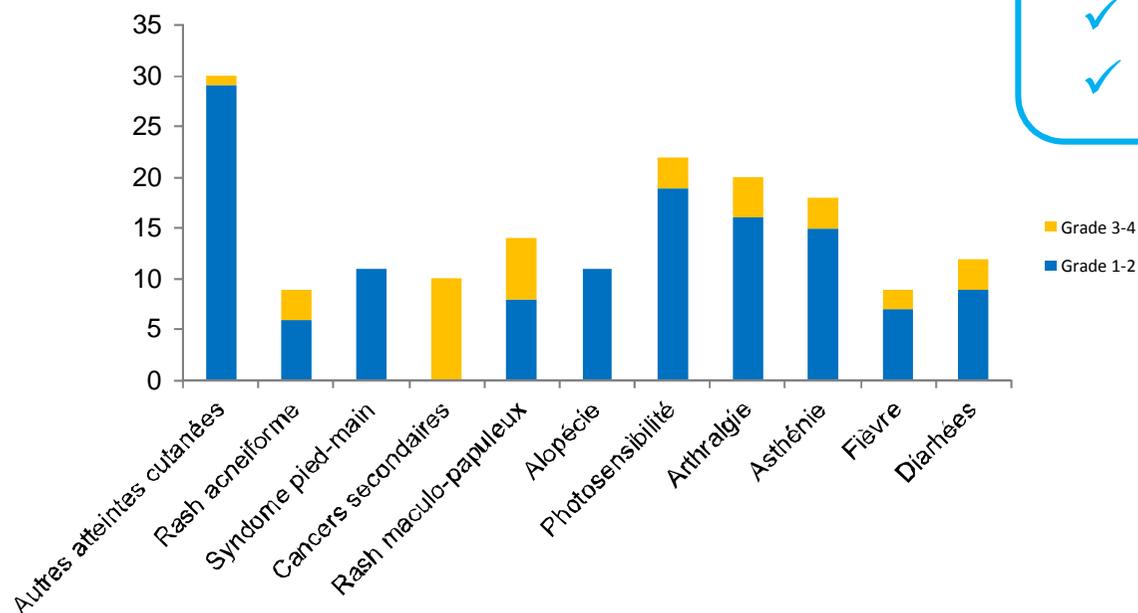
3 facteurs pronostiques liés à la survie globale :

- Stade M1c
- Métastases cérébrales symptomatiques
- Instauration du vemurafenib en 2ème ligne de traitement ou plus

Résultats (5) : Tolérance

Evènements indésirables (EI) :

- ✓ 88 patients (87%)
- ✓ EI grade ≥ 3 reliés : 43 (43%)



Cancres secondaires reliés

Carcinome épidermoïde cutané	n=21
Carcinome baso-cellulaire	n=3
Mélanome	n=2

Els d'intérêt et/ou rapportés chez plus de 10% des patients

- ✓ 0 décès imputable
- ✓ 1 cas de toxidermie grade 4 : syndrome de Lyell
- Aucun nouveau signal de pharmacovigilance concernant vemurafenib

Discussion :

Caractéristiques de la population :

	EAP Larkin et al. (2)	MelBase
ECOG 2-3 (%)	10	21
LDH élevé (%)	50	32

➤ Etat de santé plus sévère

Survie : Population globale

	OS (mois)
BRIM 3 (1)	13,6 mois (IC95% : 12,0-15,2)
MelBase	12,0 mois (IC95% : 9,5-18,3)

➤ Données comparables

➤ OS et PFS sous-groupes comparables aux études publiées (2,3,4)

Références bibliographiques

- 1) Mc Arthur G. et al (Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study), *Lancet Oncol* 2014; 15: 323–32,
- 3) Kefford R. et al (2013), Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastasis: an open-label, single-arm, phase 2, multicenter study, SMR 2013)),
- 4) Hauschild A. et al. (2015), Open-Label, Multicenter Safety Study of Vemurafenib in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Melanoma: Updated Efficacy Results in Select Subgroups, SMR 2015.

Conclusion :

- ⇒ Succès de l'analyse en « vie réelle » à partir de MelBase et de soumission de ces résultats aux autorités
- ⇒ Confirmait en « vie réelle » les données de survie issues des essais cliniques.

Contacts : celeste.lebbe@aphp.fr / clara.allayous@aphp.fr

Remerciements :

Tous les IPs et leurs équipes, TECs/ARCs, l'INCa, tous les partenaires, DRCD et GCC, les patients & leurs familles

Soutien MelBase : Roche, BMS, GSK-Novartis, MSD

