

## Critères d'inclusion

- ◆ Age > 18 ans
- ◆ Mélanome stade IV ou III inopérable
- ◆ Mutation BRAF V600E/K avec perte de CDKN2A (*faible expression d'ARNm CDKN2A ou mutation ou perte du gène CDKN2A*) et expression de Rb (*sur échantillon métastatique < 6 mois*)
- ◆ Traitement antérieur aux inhibiteurs BRAF seul ou associé aux anti-MEK autorisé
- ◆ Pas d'antécédent de thérapie avec un inhibiteur de MEK seul
- ◆ Pas d'antécédent de thérapie avec un inhibiteur de la voie de signalisation AKT/PI3K
- ◆ Tumeur permettant des biopsies répétées pour l'évaluation pharmacodynamique
- ◆ Espérance de vie > 3mois
- ◆ ECOG < 2
- ◆ Affiliation au régime de sécurité sociale
- ◆ Aucun patient sous tutelle ou curatelle
- ◆ Consentement signé

## Critères de non inclusion

- ◆ Bilirubine sérique > 25µmol/l, transaminases > à 3 fois la LNS ou 5LNS en cas de métastase hépatique
- ◆ Créatinine sérique > 2 mg/dl et/ou clairance de la créatinine < 60 ml/min
- ◆ Neutrophiles < 1500/mm<sup>3</sup>, plaquettes < 150000/mm<sup>3</sup> et hémoglobine < 8 g/dl
- ◆ Infarctus du myocarde ou angor instable dans les 6 derniers mois
- ◆ Prise concomitante de médicaments inducteurs ou inhibiteurs forts de CYP314
- ◆ Chimiothérapie, immunothérapie dans les 4 semaines avant l'inclusion
- ◆ Médicaments interférant avec le métabolisme du PD-0332991 et du vemurafenib
- ◆ Syndrome de malabsorption ou toute autre pathologies gênant l'absorption entérale
- ◆ Syndrome QT long congénital ou découverte au screening d'un QTc > 470 msec

## Traitements concomitants

### Traitements non autorisés

- ◆ Prise d'un autre traitement expérimental pendant l'étude
- ◆ Thérapie anticancéreuse (chimio- radio thérapie, la radiothérapie couvrant > 25% de la réserve de la moelle osseuse ) hors protocole.
- ◆ Les médicaments antiacides : ne pas utiliser d'inhibiteurs de la pompe à proton, pour les autres anti-acides :  
- antagonistes des récepteurs H2 : à prendre au moins 2 heures avant la prise de PD-0332991 (PALBOCICLIB)  
- antiacides locaux : à prendre au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de PD-0332991 (PALBOCICLIB)

### Traitements autorisés sous surveillance et prudence

- ◆ La prise de traitements chroniques (si TRT autorisé dans le protocole) devrait être maintenue aux dates et doses prescrites si médicalement possible
- ◆ Les traitements chroniques intermittents doivent être décalés les jours de prélèvement PK si médicalement possible

- ◆ Besoin d'une thérapie corticostéroïdes chronique par prédnisone ≥ 10 mg/j ou par une dose équivalente d'autres corticostéroïdes anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs
- ◆ Test HIV (et hépatite B et C) positif avant l'inclusion
- ◆ Femmes susceptibles d'avoir des enfants, qui ne souhaitent ou ne peuvent pas utiliser une méthode de contraception efficace (contraception hormonale non autorisée) pendant l'étude et 6 mois suivant la fin de l'étude
- ◆ Femmes enceintes ou qui allaitent
- ◆ Femmes dont le test de grossesse (BHCG) est positif lors de l'inclusion ou avant l'administration du traitement à l'étude
- ◆ Hommes fertiles et sexuellement actifs dont les partenaires sont des femmes, susceptibles d'avoir des enfants, qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace

## Dose du PALBOCICLIB

paliers	posologie / jour PALBOCICLIB (PD-0332991)	Vemurafenib	schéma de prise du PD-0332991
1	25 mg	720 mg × 2/ J (pendant 2 premiers cycles puis passage à 960 mg x 2 /jr si pas de toxicité)	14 jours par cycles de 21 jours, 17 cycles de traitement sont prévus
2	25 mg	960 mg × 2/ J	14 jours par cycles de 21 jours, 17 cycles de traitement sont prévus
3	50 mg		
4	75 mg		
5	100 mg		
6	125 mg		
7	150 mg		
8	175 mg		
9	200 mg		

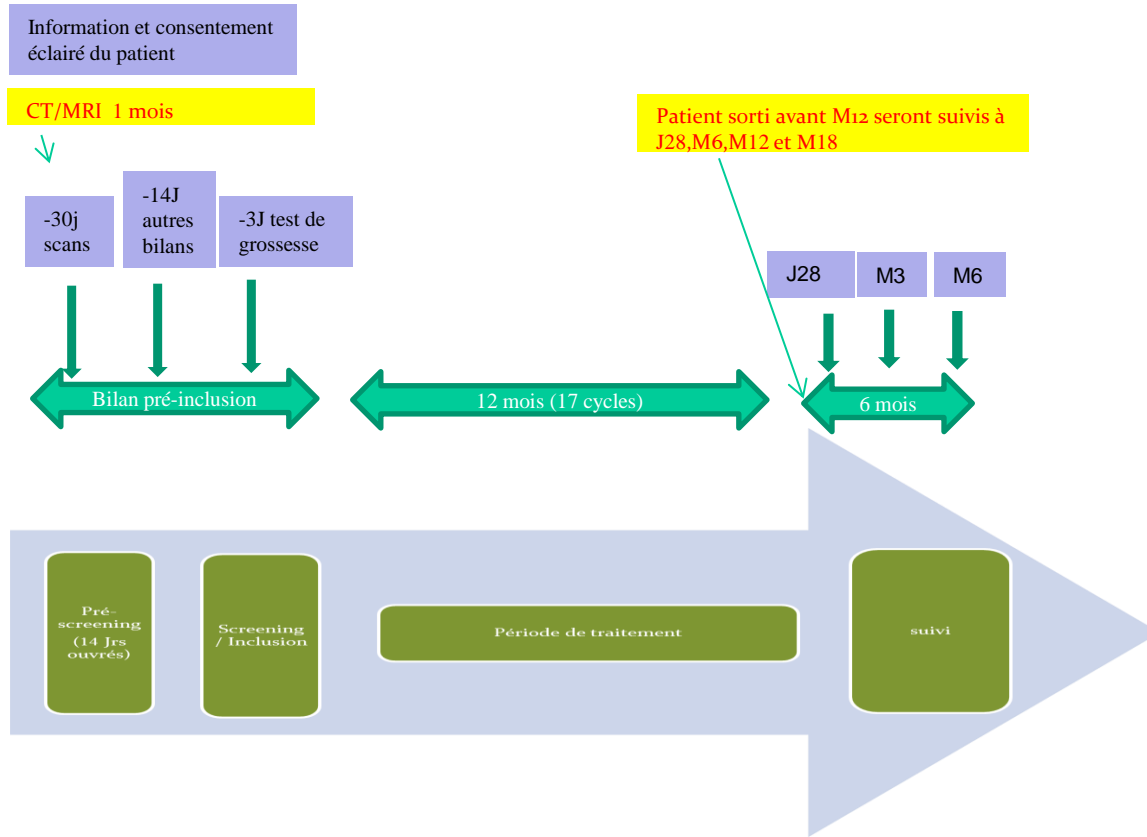
## Effets 2ndaires du PALBOCICLIB

≥30%	- <b>Neutropénie</b> = baisse des globules blancs. Un taux trop bas de globules blancs peut augmenter le risque d'infection et un taux trop bas de plaquettes peut favoriser les hémorragies. Si vous avez de la fièvre alors que vos globules blancs sont bas, vous pouvez être hospitalisé pour recevoir un traitement. Votre numération sanguine sera contrôlée régulièrement et votre traitement adapté si les chiffres sont bas. Normalement votre numération se corrigera à la diminution ou l'arrêt du traitement mais en l'absence de correction, les conséquences peuvent être fatales. - <b>Thrombopénie</b> = baisse des plaquettes <b>Fatigue</b>
10-30%	- <b>Anémie</b> - <b>Troubles du transit</b> = diarrhée, constipation <b>Nausées</b>
5-10%	- <b>Douleurs</b> = douleurs abdominales et ballonnement, céphalées, crampes musculaires, douleurs articulaires - <b>Spasmes musculaires</b> - <b>Eruption Cutanée</b> - <b>Perte de Cheveux</b> - <b>Gonflement des extrémités</b> (mains et pieds) - <b>Maux de tête</b> - <b>Saignements de nez</b> - <b>Inflammation des muqueuses</b> - <b>Bouche sèche</b> <b>Fièvre</b>
<b>Plus rarement</b>	- <b>Anomalies du bilan hépatique</b> réversibles à l'arrêt du traitement <b>Neuropathies périphériques</b> (atteinte des nerfs, troubles ioniques)

### Traitements de soutien/précaution

- ◆ L'utilisation de G-CSF et érythropoïétine
- ◆ Corticostéroïdes et Anti-inflammatoires topiques et oraux
- ◆ Antihistaminiques oraux
- ◆ Médicament diurétiques (cas d'œdème)
- ◆ Pamplemousse ou jus de pamplemousse 7 jours avant la première dose et durant tout l'essai (jus d'orange autorisé)
- ◆ Augmentation de la sensibilité à la lumière du soleil (Vemurafenib) éviter l'exposition au soleil pendant le traitement ainsi qu'utiliser un écran solaire

## Plan expérimental



## Protocole OPTIMUM



« ETUDE DE PHASE I-II MULTICENTRIQUE AVEC ÉVALUATION MOLÉCULAIRE PHARMACODYNAMIQUE (MPD) ET PHARMACOCINÉTIQUE DU PD-0332991 CHEZ DES PATIENTS SOUFFRANT DE MÉLANOME MÉTASTATIQUE AVEC MUTATION BRAFV600E/K ET PERTE DE CDKN2A ET EXPRESSION DE Rb ET TRAITÉ PAR VEMURAFENIB »

**PRODUIT à l'étude:** PALBOCICLIB

**PHASE :** I-II

**INDICATION :** Patients atteints de mélanome métastatique avec mutation BRAFV600E/K, perte de CDKN2A, expression de Rb et traité par Vemurafenib

	Cycle 1					Cycle 2				Cycle 3			Cycle 4 à 17
	D1	D2	D8	D15	D21	D1	D7	D8	D15	D1	D8	D15	D1
	Palbociclib	Vemura				Palbociclib				Palbociclib			Palbociclib
						Vémura				Vémura			Vémura
Pharmacocinétique	×	×			×		×	×		×			× jusqu'à C10
Pharmacodynamique	×					×				×			×



Tumeur permettant des biopsies répétées pour l'évaluation pharmacodynamique