



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Relais d'une thérapie ciblée combinée anti-BRAF + anti-MEK par une immunothérapie anti-PD1 après obtention d'une réponse complète dans le mélanome métastatique : étude rétrospective à propos de 8 observations.

Présentée et soutenue publiquement le 08 Juin 2017 à 14h
Au Pôle Formation
Par Céline DESVIGNES

JURY

Président :

Monsieur le Professeur DELAPORTE Emmanuel

Assesseurs :

Monsieur le Professeur SCHERPEREEL Arnaud

Monsieur le Professeur MORTIER Laurent

Monsieur le Docteur BUCHE Sébastien

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur MORTIER Laurent

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

| | |
|---------------|---|
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| Anti-PD1 | Anti-Programmed cell Death protein 1 |
| ALAT | Alanine aminotransférase |
| ASAT | Aspartate aminotransférase |
| BRAF | v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 |
| CHRU | Centre Hospitalier Régional Universitaire |
| CPK | Créatine phosphokinase |
| CTLA4 | Cytotoxic T Lymphocytes Associated protein 4 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EGFR | Epidermal Growth Factor-1 Receptor |
| ERK | Extracellular signal Related Kinase |
| GGT | γ -glutamyltransférase |
| HGF | Hepatocyte Growth Factor |
| HR | Hazard Ratio |
| IC | Intervalle de confiance |
| IGF1-R | Insulinlike Growth Factor-1 Receptor |
| LDH | Lactate déshydrogénase |
| MAP Kinases | Mitogen Activated Protein Kinases |
| MEK | Mitogen-activated Extracellular signal regulated Kinase |
| PDGFR β | Platelet-Derived Growth Factor Receptor bêta |
| RECIST | Response Evaluation Criteria In Solid Tumors |
| RR | Risque Relatif |
| STAT | Signal Transducer and Activator of Transcription |
| UV | Ultraviolet |

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Résumé | 1 |
| Introduction | 2 |
| I. LE MELANOME | 2 |
| A. Epidémiologie..... | 2 |
| B. Clinique | 2 |
| C. Classification anatomo-clinique | 4 |
| D. Facteurs de risque..... | 7 |
| E. Facteurs pronostiques..... | 8 |
| II. PRISE EN CHARGE DU MELANOME NON METASTATIQUE | 9 |
| A. Exérèse chirurgicale..... | 9 |
| B. Ganglion sentinelle..... | 10 |
| C. Radiothérapie..... | 10 |
| D. Traitements adjuvants | 11 |
| III. PRISE EN CHARGE DU MELANOME METASTATIQUE NON RESECABLE..... | 11 |
| IV. LA VOIE DES MAP KINASES | 13 |
| A. Voie de signalisation..... | 13 |
| B. Inhibiteurs de BRAF | 14 |
| C. Inhibiteurs de MEK | 15 |
| V. COMBINAISON ANTI-BRAF + ANTI-MEK..... | 16 |
| A. Indications et posologies | 16 |
| B. Efficacité..... | 19 |
| C. Effets indésirables | 21 |
| D. Résistances..... | 23 |
| VI. L'IMMUNOTHERAPIE ANTI-PD1 | 25 |
| A. Concept d'immunothérapie | 25 |
| B. Caractéristiques des anti-PD1..... | 26 |
| C. Mécanisme d'action des anti-PD1 | 27 |
| D. Efficacité et tolérance des anti-PD1 | 28 |
| VII. RATIONNEL ET OBJECTIF DE NOTRE ETUDE..... | 29 |
| Matériels et méthodes..... | 32 |
| I. CONCEPTION DE L'ETUDE | 32 |
| II. POPULATION DE L'ETUDE | 32 |
| III. RECUEIL DES DONNEES | 33 |
| IV. CRITERES DE JUGEMENT | 33 |
| Résultats | 34 |
| I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS | 34 |
| II. TOLERANCE AUX INHIBITEURS DE BRAF+/-MEK..... | 36 |
| III. REPONSE AUX INHIBITEURS DE BRAF+/-MEK..... | 37 |
| IV. RELAIS PAR UNE IMMUNOTHERAPIE ANTI-PD1 | 39 |
| A. Réponse aux anti-PD1 | 39 |

| | | |
|------------------------------------|---|-----------|
| B. | Réponse lors de la réintroduction des anti-BRAF+MEK..... | 42 |
| C. | Tolérance aux anti-PD1 | 43 |
| Discussion | | 44 |
| I. | APPORTS DE CETTE ETUDE..... | 44 |
| A. | Synthèse des résultats | 44 |
| B. | Autres séries de cas | 45 |
| C. | Eviter l'apparition de résistances ?..... | 48 |
| D. | Augmenter l'efficacité des anti-PD1 ? | 49 |
| II. | PERSPECTIVES | 50 |
| Conclusion | | 52 |
| Références bibliographiques | | 53 |
| Annexes | | 59 |
| I. | Annexe 1 : Phototypes..... | 59 |
| II. | Annexe 2 : Article publié dans Melanoma Research..... | 60 |
| | | 60 |
| III. | Annexe 3 : Article en cours de préparation. | 73 |
| IV. | Annexe 4 : Score ECOG..... | 89 |
| V. | Annexe 5 : Classification AJCC 7ème édition des mélanomes cutanés. | 90 |
| VI. | Annexe 6 : Critères RECIST version 1.1 | 92 |

RESUME

Contexte : Les inhibiteurs de BRAF et de MEK sont des thérapies ciblées utilisées dans le traitement du mélanome métastatique porteur d'une mutation de BRAF (50% des mélanomes). Il est actuellement recommandé de poursuivre les thérapies ciblées jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Chez les patients présentant une réponse complète, le maintien de ce traitement pourrait favoriser l'apparition d'une résistance. Le but de cette étude est d'évaluer le devenir des patients ayant obtenu une réponse complète grâce à une thérapie ciblée et chez qui ce traitement est interrompu et relayé par une immunothérapie anti-PD1.

Méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive et rétrospective menée dans le service de Dermatologie du CHRU de Lille. Etaient inclus, tous les patients porteurs d'un mélanome métastatique muté BRAF, traités par une thérapie ciblée anti-BRAF +/- anti-MEK, et chez qui la thérapie ciblée était interrompue après avoir obtenu une réponse complète, avec un relais par une immunothérapie anti-PD1.

Résultats : De mars 2015 à mars 2017, huit patients étaient inclus. La durée médiane de suivi des patients était de 482,5 jours. Le délai médian entre la première introduction des inhibiteurs de BRAF +/- MEK et l'obtention d'une première réponse complète était de 104,5 jours. Les patients étaient traités par inhibiteurs de BRAF +/- MEK durant une durée médiane de 225 jours avant le premier arrêt de la thérapie ciblée. Cinq patients (62,5%) maintenaient une réponse complète prolongée pendant une durée médiane de 234 jours après le relais de la thérapie ciblée par des anti-PD1. Trois patients (37,5%) présentaient une récurrence du mélanome métastatique après un délai médian de 65 jours. Ces trois derniers patients bénéficiaient de nouveau d'une thérapie ciblée combinée anti-BRAF + anti-MEK lors de la récurrence : deux patients présentaient une réponse objective et un patient présentait une progression de sa maladie. Pour ces trois patients, la durée d'utilisation totale de la thérapie ciblée a été prolongée avec une médiane d'utilisation de 247 jours (avec une médiane de 187 jours pour la première introduction et une médiane de 111 jours lors de la réintroduction).

Conclusion : Cette stratégie séquentielle pourrait permettre de limiter l'apparition des résistances en diminuant la pression de sélection et en évitant l'émergence des clones résistants aux anti-BRAF + anti-MEK. L'utilisation de la thérapie ciblée combinée pourrait créer un microenvironnement tumoral favorable augmentant l'efficacité de l'immunothérapie anti-PD1 en relais. Elle pourrait permettre de réaliser une épargne thérapeutique en conservant une ligne de traitement efficace. Il serait alors possible de réintroduire un anti-BRAF + anti-MEK en cas de progression de la maladie.

INTRODUCTION

I. LE MELANOME

A. Epidémiologie

Le mélanome est une tumeur maligne développée aux dépens de mélanocytes. Véritable problème de santé publique, il se situe au 9^{ème} rang des cancers tous sexes confondus. On estime à 11 176 le nombre de nouveaux cas de mélanomes en 2012, en France métropolitaine. L'âge médian au diagnostic est estimé à 64 ans chez l'homme et à 61 ans chez la femme. Il fait partie des cancers solides ayant eu la plus forte augmentation d'incidence ces 20 dernières années. En France, l'incidence est passée chez l'homme de 2,5/100 000 par an en 1980 à 10,8/100 000 par an en 2012 et de 4,0/100 000 par an en 1980 à 11,0/100 000 par an en 2012 chez la femme (1).

On estime à 1 672 le nombre de décès liés au mélanome en 2012 en France métropolitaine. Les taux de mortalité en 2012 sont estimés à 1,7 pour 100 000 chez l'homme et à 1,0 pour 100 000 chez la femme (1).

Les formes prises en charge précocement peuvent être de bon pronostic. Cependant au stade métastatique le pronostic reste sombre malgré les récents progrès des thérapies ciblées et des immunothérapies.

B. Clinique

Le diagnostic de mélanome doit être réalisé le plus précocement possible puisque l'exérèse chirurgicale à un stade précoce améliore le pronostic. S'il est facile de diagnostiquer un mélanome à un stade avancé, la détection précoce est plus difficile.

Des outils d'aide au diagnostic ont été développés :

- La règle ABCDE pour Asymétrie, Bords irréguliers, Couleurs multiples, Diamètre supérieur ou égal à 6mm, Evolutivité, proposée par l'American Cancer Society (2).
- 7-Point Checklist utilisée au Royaume-Uni (3), distinguant des signes majeurs (changement de taille, de couleur ou de forme) et des signes mineurs (inflammation, croûte ou saignement, changement de sensation et diamètre de plus de 7 mm).

Ces critères n'ont toutefois pas un bon pouvoir discriminatif et sont complétés par une approche plus globale du dermatologue qui prend en compte le profil général des nævus du sujet à la recherche de la lésion différente des autres (« vilain petit canard »). Le dermatologue s'aide également d'outils comme la dermoscopie (*Figure 1*), la vidéo-dermoscopie ou la microscopie confocale.

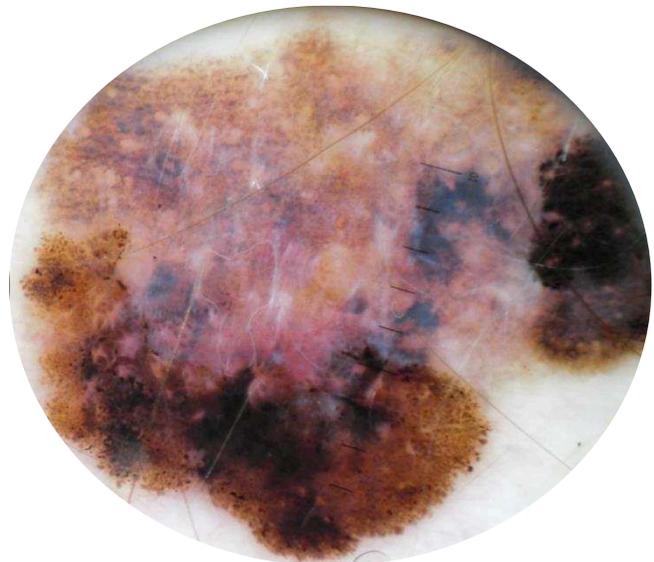


Figure 1 : Clinique et Dermoscopie d'un mélanome (asymétrie, polychromie, réseau atypique, voile gris-bleu, stries, globules).

C. Classification anatomo-clinique

En cas de suspicion de mélanome, une exérèse d'emblée doit être réalisée et seule l'analyse histologique peut confirmer le diagnostic. On distingue cinq principaux sous-types de mélanome :

- Le mélanome superficiel extensif ou SSM (*Superficial Spreading Melanoma*), le plus fréquent, 60 à 70% des mélanomes (*Figure 2*).
- Le mélanome nodulaire, 10 à 20% des cas (*Figure 3*).
- Le mélanome de Dubreuilh, 5 à 10% des cas (*Figure 4*).
- Le mélanome acrolentigineux, 2 à 10% des cas (*Figure 5*).
- Le mélanome des muqueuses, plus rare, 1% des cas (*Figure 6*).



Figure 2 : Mélanomes SSM.



Figure 3 : Mélanomes nodulaires.



Figure 4 : Mélanomes de Dubreuilh.



Figure 5 : Mélanomes acrolentigineux.

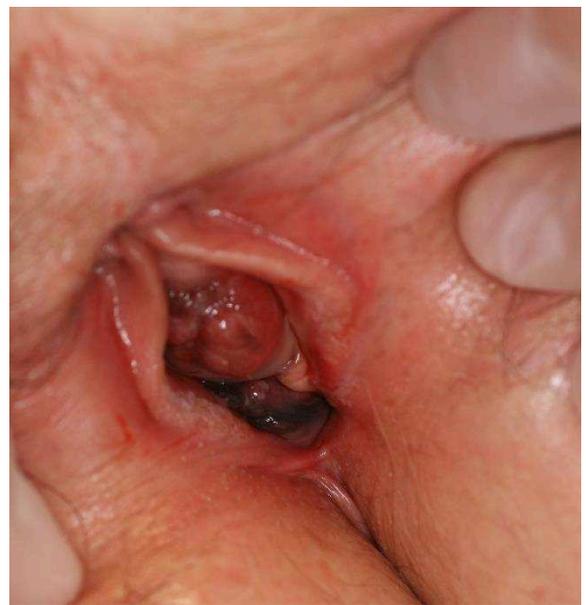


Figure 6 : Mélanomes des muqueuses.

D. Facteurs de risque

Des facteurs environnementaux, phénotypiques et génétiques sont incriminés.

L'exposition solaire intermittente (RR = 1,61 ; IC 95% [1,31-1,99]) et les antécédents de coups de soleil (RR = 2,03 ; IC 95% [1,73-2,37]) sont des facteurs de risque environnementaux identifiés de survenue d'un mélanome (4). L'utilisation de sources artificielles d'UV, telles que les cabines de bronzage, est également un risque (RR = 1,25 ; IC 95% [1,09-1,43]) (4). Elles sont désormais classées comme agent cancérigène certain. L'augmentation du risque lié à l'utilisation des sources artificielles d'UV est plus importante en cas de première utilisation avant l'âge de 35 ans (RR = 1,87 ; IC 95 % [1,41-2,48]) (5). Ce risque augmente de 1,8 % pour chaque nouvelle session d'exposition annuelle et atteint les 42 % en cas d'utilisation intensive (5).

D'un point de vue phénotypique, les phototypes les plus clairs I et II sont plus à risque de mélanome (*Annexe 1*). Le risque relatif de développer un mélanome est estimé à 2,09 ; IC 95 % [1,67-2,58] pour les individus de phototypes I en comparaison aux individus de phototype IV (6). Le phénotype naevique (nombre, taille et aspect des nævus) est également important. L'existence de nævus cliniquement atypiques est corrélée à une augmentation du risque de mélanome (7). Risque d'autant plus élevé qu'il est associé à un contexte familial de nævus atypiques ou à des antécédents personnels ou familiaux de mélanome (7).

On estime à environ 10 % la fréquence des formes familiales de mélanome (8). Les sujets ayant une histoire personnelle ou familiale de mélanome (au moins un apparenté du premier degré atteint) ont un risque relatif deux à trois fois plus élevé de développer un mélanome que la population générale (9). Plusieurs gènes de prédisposition ont été identifiés ces dernières années. Il s'agit de gènes conférant un

risque élevé (*CDKN2A*, *CDK4* et *BAP1*) ou un risque intermédiaire (*MITF* et *MC1R*).

A cela s'ajoute l'immunodépression acquise ou constitutionnelle et certaines génodermatoses comme le Xeroderma Pigmentosum.

E. Facteurs pronostiques

L'indice de Breslow (*Figure 7*), épaisseur maximale comprise entre les cellules superficielles de la couche granuleuse épidermique et la cellule maligne la plus profonde, constitue le marqueur pronostique indépendant le plus puissant avec une corrélation quasi linéaire entre épaisseur et mortalité (10).

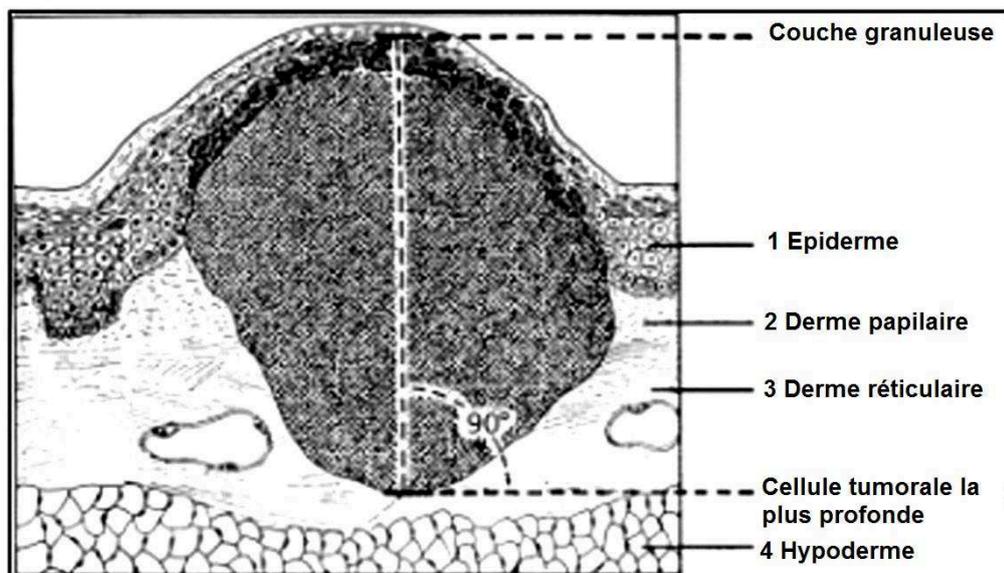


Figure 7 : Mesure de l'indice de Breslow (image issue du Collège National des Enseignants de Dermatologie)

A cela s'ajoute d'autres facteurs pronostiques :

- L'ulcération et l'index mitotique (nombre de mitose(s)/mm²), surtout.

Mais aussi :

- Le niveau d'invasion de Clark
- La présence d'une invasion vasculaire ou lymphatique ou d'embolies
- La présence de phénomènes de régression

Si la technique du ganglion sentinelle est réalisée, l'invasion du ganglion est à prendre en compte dans les facteurs pronostiques péjoratifs.

Au stade métastatique, le nombre de métastases et leurs localisations ainsi que le taux de LDH plasmatique sont des facteurs pronostiques.

II. PRISE EN CHARGE DU MELANOME NON METASTATIQUE

A. Exérèse chirurgicale

La prise en charge du mélanome repose avant tout sur l'exérèse chirurgicale. Devant une lésion suspecte de mélanome, une exérèse d'identification sans marge doit être réalisée suivie d'une suture directe sans allonger la cicatrice ou d'une cicatrisation dirigée. Une fois l'exérèse initiale réalisée et le diagnostic confirmé, une exérèse élargie doit être réalisée. Les marges d'exérèse latérales pour un mélanome cutané primitif doivent être adaptées à la profondeur d'infiltration du mélanome (11) :

- Mélanome in situ : marge de 0.5 cm
- Indice de Breslow entre 0.1 et 1 mm : marge de 1 cm
- Indice de Breslow entre 1.1 et 2 mm : marge de 1 à 2 cm
- Indice de Breslow > 2 mm : marge de 2 cm.

Concernant la profondeur d'exérèse, il est recommandé de réaliser une exérèse jusqu'au fascia tout en le respectant.

Dans le mélanome de Dubreuilh, une marge de 1 centimètre est recommandée. Lorsque cette marge ne peut pas être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 0,5 est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges (11).

B. Ganglion sentinelle

Pour les mélanomes de plus de 1 mm d'indice de Breslow, il est recommandé de réaliser une analyse du ganglion sentinelle. La technique du ganglion sentinelle permet d'identifier le premier relais ganglionnaire drainant le territoire de la lésion primitive. Pour cela un colorant ou un traceur radioactif est injecté dans la zone périlésionnelle. Le ganglion sentinelle est ensuite prélevé et analysé à la recherche de micrométastases. Si le ganglion sentinelle est atteint, un curage ganglionnaire est réalisé (11).

C. Radiothérapie

Si le curage ganglionnaire met en évidence la présence de métastase, la radiothérapie adjuvante est une option qui doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, chez les patients à haut risque de récurrence locale (présence d'une rupture capsulaire, ou nombre de ganglions positifs supérieur à 3 ou ganglion de plus de 3 cm de diamètre) (11).

D. Traitements adjuvants

Les traitements adjuvants visent à améliorer le pronostic des patients à haut risque de récurrence. La surveillance sans traitement adjuvant est une option. Le seul traitement systémique adjuvant qui a l'AMM en France est l'interféron non pegylé à faible dose. Au vu du progrès important pour le contrôle de la maladie que représenterait un traitement adjuvant efficace, il est légitime d'encourager les patients à participer à des essais thérapeutiques adjuvants de qualité (11).

III. PRISE EN CHARGE DU MELANOME METASTATIQUE NON RESECABLE

En dix ans, la prise en charge du mélanome métastatique non résecable a connu une révolution. Les chimiothérapies telles que la dacarbazine étaient peu efficaces (12). L'immunothérapie a fait des progrès considérables avec en 2010 l'émergence de l'anti-CTLA4, molécule qui pour la première fois, montrait un bénéfice en survie globale chez les patients porteurs d'un mélanome métastatique (13). Le taux de réponse avec l'anti-CTLA4 est d'environ 20% mais avec un bénéfice prolongé chez les patients répondeurs (13). En 2014 les anti-PD1 montraient leur supériorité par rapport aux anti-CTLA4 (14). En parallèle, des thérapies ciblées, telles que les anti-BRAF puis les anti-MEK, ont vu le jour (15,16).

La prise en charge du mélanome métastatique doit systématiquement être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. L'inclusion dans un essai thérapeutique de qualité doit être privilégiée. Actuellement, la stratégie thérapeutique (en dehors des essais thérapeutiques) dépend de la présence ou non d'une mutation BRAF recherchée sur le site tumoral primitif ou sur les lésions métastatiques. Cette

mutation est présente dans environ 50 % des cas (17). Si la tumeur présente une mutation de BRAF, la combinaison anti-BRAF + anti-MEK ou un anti-PD1 peuvent être prescrits en première intention (*Figure 8*). Si la tumeur ne présente pas de mutation de BRAF, l'anti-PD1 est prescrit en première intention. La prise en charge du mélanome est en constant progrès, des stratégies séquentielles ou combinées sont actuellement à l'étude.

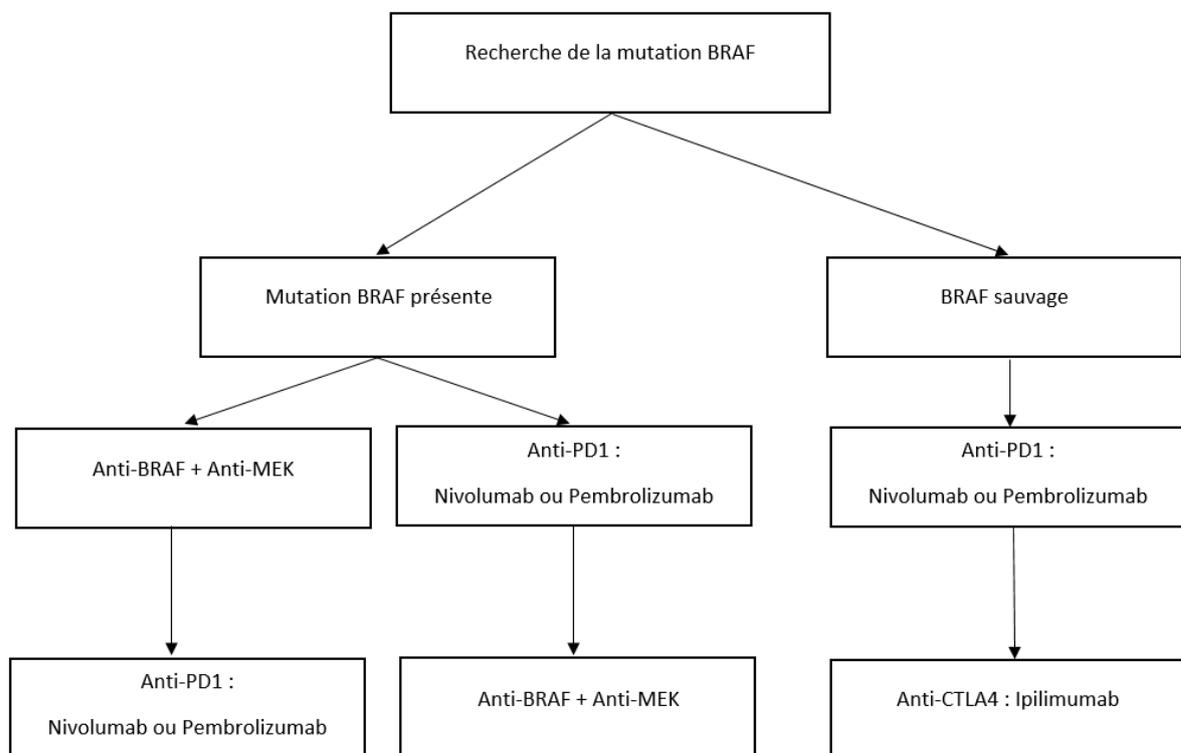


Figure 8 : Prise en charge thérapeutique d'un mélanome métastatique non résecable (hors essais thérapeutiques).

IV. LA VOIE DES MAP KINASES

A. Voie de signalisation

La voie des MAP Kinases est une voie de signalisation impliquée dans la croissance, la prolifération et la survie mais aussi dans la migration cellulaire et l'angiogenèse.

Dans le mélanocyte normal, un facteur de croissance se lie à la partie extracellulaire d'un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase (*Figure 9*). Le récepteur active la protéine intracellulaire RAS qui va lui-même interagir avec les molécules de la famille RAF. Les protéines RAF ainsi activées vont à leur tour phosphoryler en cascade les protéines MEK, puis ERK, qui appartiennent à la famille des MAP Kinases (18).

Les mutations de BRAF sont présentes dans 50% des mélanomes (17), mais aussi dans 60% des cancers de la thyroïde, 10% des cancers colorectaux et 6% des cancers du poumon (19). Elles ont pour conséquence l'activation permanente et non régulée de la voie des MAP Kinases, capable d'entraîner la prolifération cellulaire en l'absence de facteur de croissance. La compréhension des voies de signalisation a permis la mise au point des thérapies ciblées.

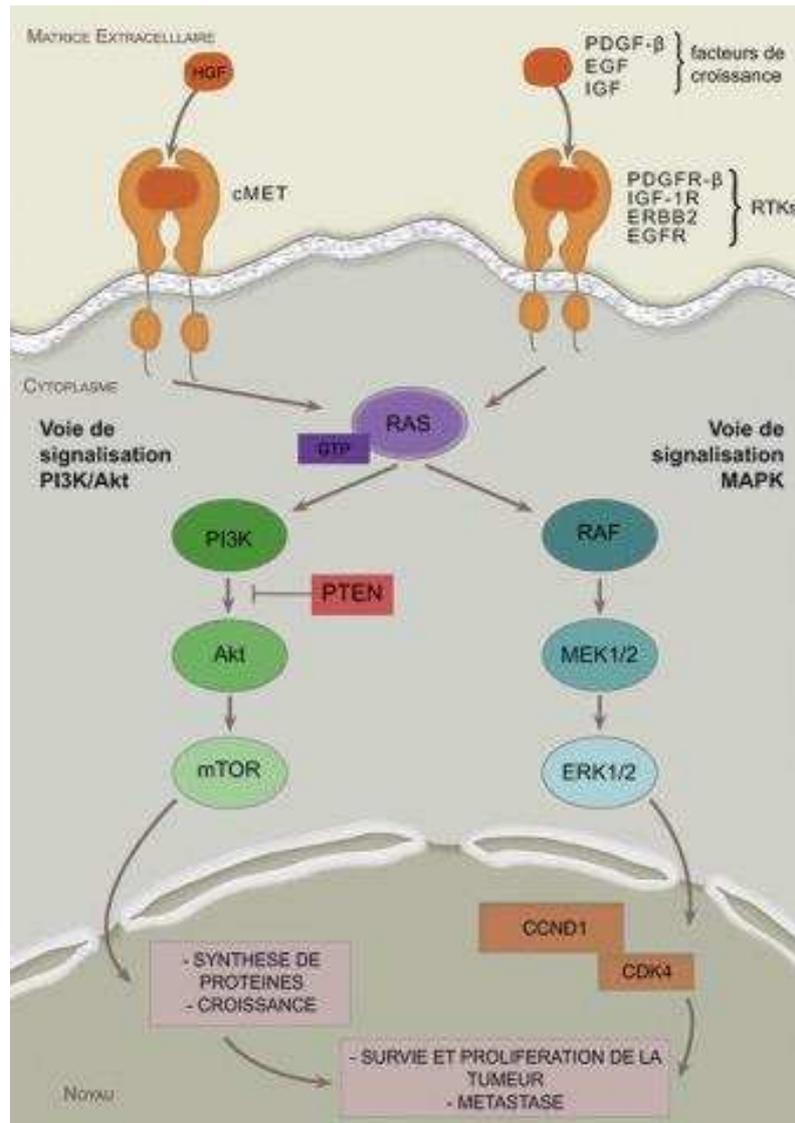


Figure 9 : Voie de signalisation des MAP Kinases (18).

B. Inhibiteurs de BRAF

Le vemurafenib et le dabrafenib sont des inhibiteurs des protéines kinases BRAF. Ils inhibent la forme activée des protéines BRAF porteuses de mutations au niveau du codon 600 (20). Ils étaient initialement utilisés en monothérapie chez les patients porteurs d'une mutation BRAF (50% des mélanomes) (17). Les taux de réponse étaient de l'ordre de 50% avec un délai d'action rapide. Le taux de survie global à 6

mois était de l'ordre de 80%. La médiane de survie sans progression était de l'ordre de 5 mois. La médiane de survie globale était de l'ordre de 9 mois. Un échappement thérapeutique et une récurrence survenaient presque toujours dans un délai de 6 à 8 mois (21,22). Les phénomènes de résistance passent notamment par l'acquisition de mutation activatrice de MEK (23). Cette constatation a abouti au développement d'inhibiteurs de MEK, actuellement utilisés en combinaison aux anti-BRAF en première ligne.

C. Inhibiteurs de MEK

Le cobimetinib et le trametinib sont des inhibiteurs allostériques réversibles de l'activation des protéines MEK (*Figure 10*). Ils ont été initialement développés en monothérapie. Dans les études, le trametinib en monothérapie permettait une survie globale à 6 mois de 81 %. La médiane de survie sans progression était de 4,8 mois et le taux de réponse de 22% (24). L'association inhibiteurs de BRAF + inhibiteurs de MEK a montré sa supériorité aux inhibiteurs de BRAF en monothérapie (15,16). Elle permet en effet de limiter les phénomènes d'échappement et de réduire certains effets secondaires comme l'induction de carcinomes épidermoïdes. La thérapie ciblée combinée est désormais prescrite en première ligne chez les patients porteurs d'une mutation BRAF.

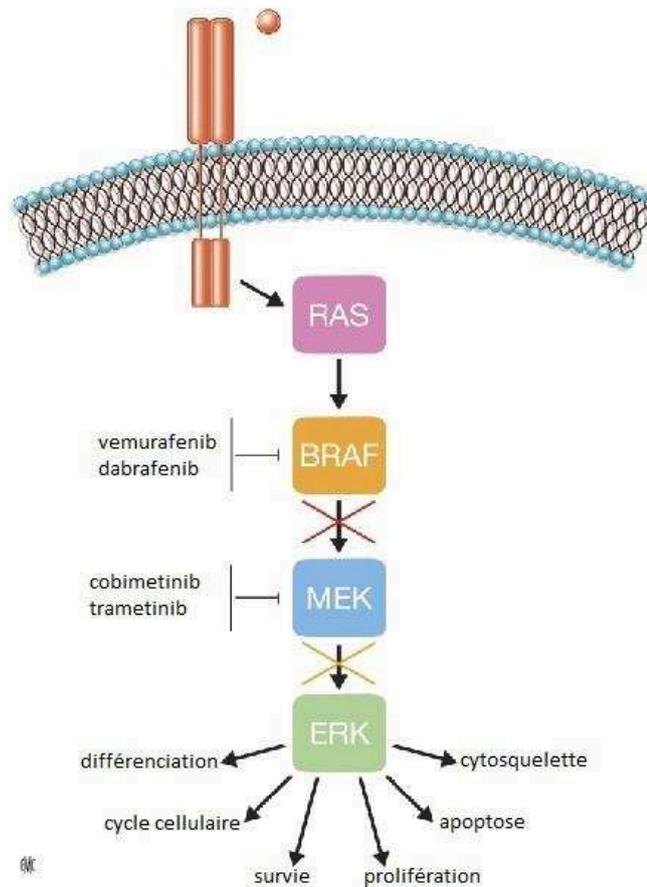


Figure 10 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de BRAF et de MEK (20).

V. COMBINAISON ANTI-BRAF + ANTI-MEK

A. Indications et posologies

Deux inhibiteurs associés de BRAF et de MEK ont l'AMM en première ligne dans le mélanome métastatique BRAF muté : le dabrafenib + trametinib et le vemurafenib + cobimetinib.

Concernant la durée de traitement, il est recommandé de poursuivre le traitement tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

a) Combinaison vemurafenib + cobimetinib

Le vemurafenib (ZELBORAF[®]) est un inhibiteur de BRAF. Il possède l'AMM européenne depuis 2012. Il est soumis à une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie pour le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. La posologie recommandée de vemurafenib est de 960 mg (soit 4 comprimés à 240 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 1920 mg). Chaque dose doit être prise de la même manière matin et soir, de préférence au cours d'un repas. Il se conserve à l'abri de l'humidité.

Le cobimetinib (COTELLIC[®]) est un inhibiteur de MEK. Il possède l'AMM européenne depuis 2015. Il est indiqué en association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. La dose recommandée de cobimetinib est de 60 mg (soit 3 comprimés à 20 mg) une fois par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une période sans traitement de 7 jours. Il peut être pris au cours ou en dehors des repas. Il ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.

Le vemurafenib (ZELBORAF[®]) et le cobimetinib (COTELLIC[®]) sont commercialisés par le laboratoire ROCHE. Le vemurafenib est délivré sous la forme de boîte de 56 comprimés pelliculés dosés à 240mg dont le prix de vente au public est de 1 658,14 €. Le cobimetinib est délivré sous la forme de boîte de 63 comprimés pelliculés dosés à 20mg dont le prix de vente au public est de 5 643,29€. Soit un coût mensuel pour la combinaison de 12 749,60€.

b) Combinaison dabrafenib + trametinib

Le dabrafenib (TAFINLAR[®]) possède l'AMM européenne depuis 2013. Il est soumis à une prescription hospitalière réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie médicale. La dose recommandée de dabrafenib est de 150 mg (soit deux gélules de 75 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg). Le dabrafenib doit être pris au moins 1 heure avant, ou au moins 2 heures après un repas, avec un intervalle d'environ 12 heures entre les doses. Il ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Le trametinib (MEKINIST[®]) est indiqué en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. La dose recommandée est de 2 mg par jour (soit un comprimé). Il doit être avalé avec un grand verre d'eau au moins 1h avant ou 2h après un repas. Il se conserve au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C).

Le dabrafenib (TAFINLAR[®]) et le trametinib (MEKINIST[®]) sont commercialisés par le laboratoire NOVARTIS. Le dabrafenib est délivré sous la forme boîte de 120 gélules dont le prix de vente au public est de 3873,55€ pour le dosage à 50mg et de 5745,39€ pour le dosage à 75mg. Le trametinib est délivré sous la forme flacon de 30 comprimés pelliculés dont le prix de vente au public est de 1498,83€ pour le dosage à 0,5 mg et de 5643,29€ pour le dosage à 2mg. Soit un coût mensuel pour la combinaison de 11 388,68€.

B. Efficacité

a) Combinaison dabrafenib + trametinib

L'efficacité de l'association dabrafenib + trametinib a été évaluée au cours de l'étude internationale COMBI-d (MEK155306) qui a conduit à son AMM (16) (*Tableau 1*). L'étude de phase III, randomisée, en double aveugle avait pour objectif de démontrer la supériorité en première ligne de l'association dabrafenib + trametinib versus dabrafenib en monothérapie chez des patients adultes ayant un mélanome non résecable ou métastatique et porteurs d'une mutation de BRAF. Un total de 423 patients a été randomisé (211 dans le groupe dabrafenib + trametinib et 212 dans le groupe dabrafenib).

Le pourcentage de réponse objective était de 69% dans le groupe dabrafenib + trametinib et de 53% dans le groupe dabrafenib.

La médiane de survie sans progression était estimée à 11,0 mois dans le groupe dabrafenib + trametinib versus 8,8 mois dans le groupe dabrafenib : HR = 0,67 ; IC 95% [0,53–0,84] ; p= 0,0004.

La médiane de survie globale était estimée à 25,1 mois dans le groupe dabrafenib + trametinib versus 18,7 mois dans le groupe dabrafenib : HR = 0,71 ; IC 95% [0,55–0,92] ; p= 0,0107.

La durée médiane de réponse était de 12,9 mois dans le groupe dabrafenib + trametinib versus 10,6 mois dans le groupe dabrafenib.

Une réponse complète a été obtenue pour 16% des patients du groupe dabrafenib + trametinib versus 13% pour le groupe dabrafenib.

b) Combinaison vemurafenib + cobimetinib

L'efficacité de l'association vemurafenib + cobimetinib a été évaluée au cours de l'étude internationale coBRIM qui a conduit à son AMM (15) (*Tableau 1*). L'étude de phase III comparative, randomisée en double aveugle avait pour objectif de démontrer la supériorité de l'association vemurafenib + cobimetinib par rapport au vemurafenib seul chez des patients atteints d'un mélanome localement avancé non résecable ou métastatique porteurs de la mutation BRAFV600 non traités au préalable. Un total de 495 patients a été randomisé (247 dans le groupe vemurafenib + cobimetinib et 248 dans le groupe vemurafenib).

Le pourcentage de réponse objective a été de 67,6% dans le groupe vemurafenib + cobimetinib et de 44,8% que dans le groupe vemurafenib.

La médiane de survie sans progression était estimée à 12,3 mois dans le groupe vemurafenib + cobimetinib versus 7,2 mois dans le groupe vemurafenib : HR = 0,58 ; IC 95% [0,46–0,72] ; $p < 0,0001$.

La médiane de survie globale était estimée à 22,3 mois dans le groupe vemurafenib + cobimetinib versus 17,4 mois dans le groupe vemurafenib : HR = 0,70 ; IC 95% [0,55–0,90] ; $p = 0,005$.

La durée médiane de réponse était de 13,0 mois dans le groupe vemurafenib + cobimetinib versus 9,2 mois dans le groupe vemurafenib.

Une réponse complète a été obtenue pour 16% des patients du groupe vemurafenib + cobimetinib versus 10% dans le groupe vemurafenib. La durée médiane de réponse chez les patients en réponse complète était de 18,1 mois dans le groupe vemurafenib + cobimetinib versus 16,9 mois dans le groupe vemurafenib.

Tableau 1 : Résultats des essais de phase III d'association anti-BRAF + anti-MEK.

| Bras de traitement | CoBRIM vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib | | Combi-D dabrafenib+trametinib vs dabrafenib | |
|---|---|-----------|---|-------------|
| | vemu | vemu+cobi | dabra | dabra+trame |
| Médiane de survie globale (mois) | 17,4 | 22,3 | 18,7 | 25,1 |
| Médiane de survie sans progression (mois) | 7,2 | 12,3 | 8,8 | 11 |
| Survie à 1 an | 64 % | 75 % | 68 % | 74 % |
| Survie à 2 ans | 38 % | 48 % | 42 % | 51 % |

C. Effets indésirables

Les effets indésirables sont fréquents avec les inhibiteurs de BRAF + MEK (*Tableau 2*). En fonction du grade, la gestion des effets indésirables peut faire recourir à la diminution de dose ou à l'arrêt du traitement.

Avec la combinaison dabrafenib + trametinib, 87% des patients ont présenté un effet indésirable (16). Le pourcentage d'événements indésirables de grade 3 a été de 32%. Le pourcentage de patients ayant eu une réduction de dose suite à la survenue d'un événement indésirable a été de 28%. Le dabrafenib + trametinib a dû être arrêté en raison d'effets secondaires pour 11% des patients.

Avec la combinaison vemurafenib + cobimetinib, 98% des patients ont présenté un effet indésirable. Les effets indésirables de grade 3 ou plus ont concerné 60% des patients. Une réduction de dose a été nécessaire chez 35% des patients. Le vemurafenib + cobimetinib a été arrêté chez 14% des patients en raison d'effets

indésirables (15).

Tableau 2 : Effets indésirables des anti-BRAF + anti-MEK (15,16).

| Effets indésirables tous grades | Dabrafenib + trametinib | Vemurafenib + cobimetinib |
|--|--------------------------------|----------------------------------|
| Fièvre | 52% | 29% |
| Frissons | 28% | - |
| Asthénie | 27% | 37% |
| Eruption cutanée | 24% | 73% |
| Nausées | 20% | 43% |
| Céphalées | 19% | - |
| Diarrhées | 18% | 61% |
| Arthralgies | 16% | 38% |
| Vomissements | 14% | 26% |
| Elévation ASAT | 11% | 24% |
| Œdèmes | 11% | - |
| Elévation ALAT | 10% | 26% |
| Xérose | 9% | - |
| Dermatose acnéiforme | 8% | - |
| Prurit | 7% | - |
| Hyperkératoses | 6% | 10% |
| Syndrome mains pieds | 6% | - |
| Hémorragies | 6% | - |
| Alopécie | 5% | 17% |
| Baisse de la fraction éjection ventriculaire | 4% | 12% |
| Carcinome épidermoïde cutané | 3% | 4% |
| Baisse acuité visuelle | 2% | - |
| Papillomes cutanés | 1% | - |
| Cancer non cutané | 1% | - |
| Choriorétinopathie | <1% | - |
| Mélanome | <1% | - |
| Elévation des CPK | - | 35% |
| Réaction photosensibilité | - | 34% |
| Rétinopathie | - | 27% |
| Elévation des GGT | - | 22% |
| Anorexie | - | 20% |
| Allongement du QT | - | 5% |
| Kératoacanthome | - | 2% |

D. Résistances

Si les thérapies ciblant les kinases BRAF et MEK sont efficaces, l'un des principaux freins à leur utilisation au long cours est l'apparition inéluctable de résistances. Les cellules tumorales exposées aux inhibiteurs de BRAF + MEK acquièrent rapidement une résistance au traitement, limitant l'efficacité thérapeutique dans le temps à environ 12 mois (15,16). En effet, les cellules tumorales peuvent devenir résistantes sous la pression sélective d'une thérapie ciblée, à partir de clones résistants préexistants ou, secondairement, par un processus évolutif au cours du traitement. La grande majorité des patients-répondeurs développent une résistance acquise, impliquant une réactivation de la voie des MAP Kinases, une activation de récepteurs à tyrosine kinase et de la voie PI3K/AKT de la survie cellulaire ou une activation du microenvironnement tumoral (*Figure 11*) (25).

La réactivation de la voie RAS-RAF-MEK-ERK est une voie de résistance possible (*Figure 11*). La réactivation de cette voie peut s'effectuer à différents niveaux : émergence de clones portant des mutations activatrices de NRAS, activation paradoxale de la signalisation de la voie ERK, amplification du gène BRAF ou d'une surexpression de la kinase CRAF, mutations des gènes MAP2K1 et MAP2K2 (codant respectivement pour MEK1 et MEK2), surexpression de la MAP Kinase COT (capable d'activer les protéines MEK), expression de variants tronqués de BRAF, mutations inactivatrices du gène suppresseur de tumeur NF1 (régulateur négatif de RAS) (25).

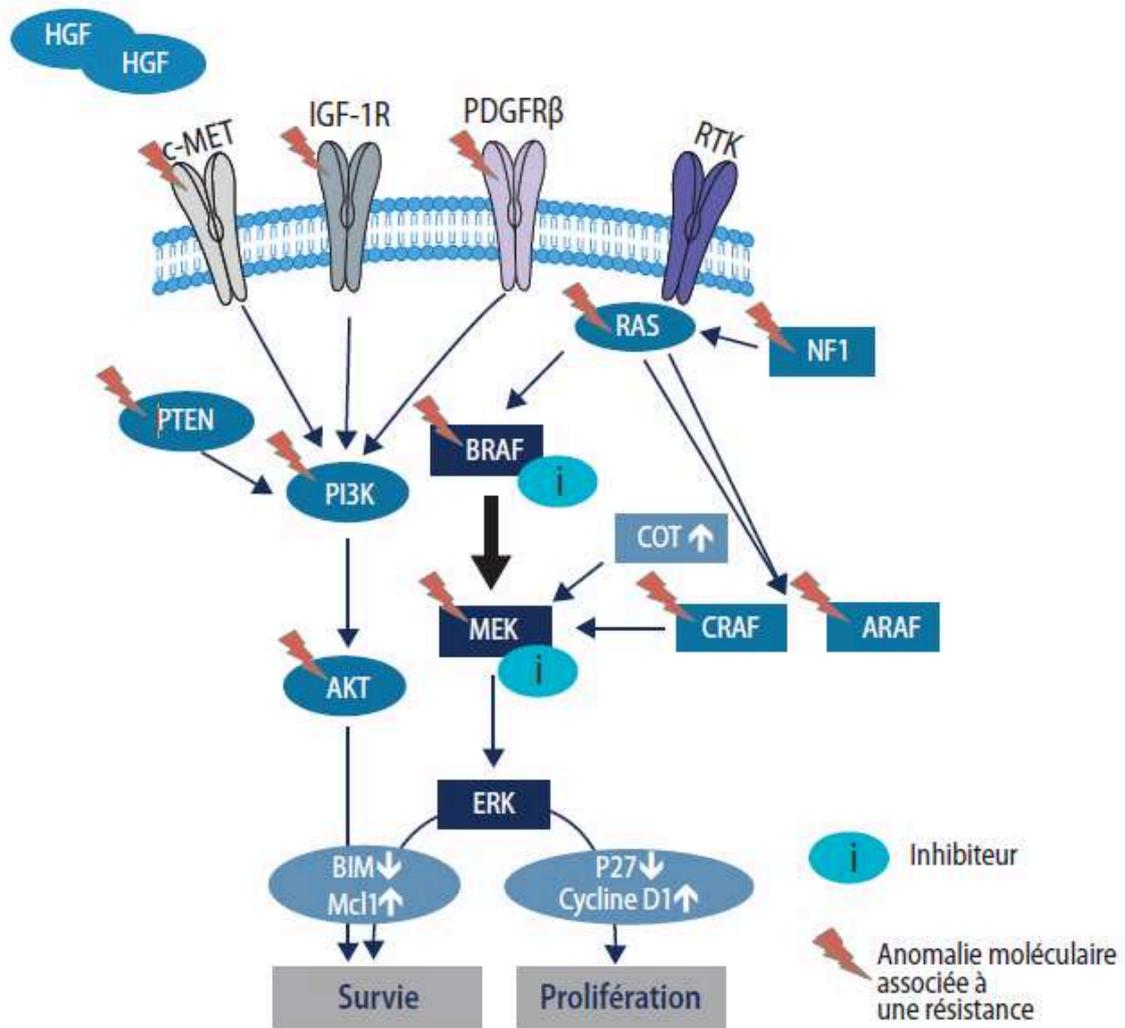


Figure 11 : Principaux mécanismes moléculaires de résistance aux inhibiteurs de BRAF et de MEK (25).

La résistance acquise aux inhibiteurs de BRAF et de MEK peut également passer par une activation de la voie de la RTK/PI3K/AKT, et ce malgré une inhibition efficace de la voie des MAP Kinases (Figure 11). Ce type de mécanisme de résistance résulte de la perte de dépendance des cellules tumorales vis-à-vis de la signalisation MEK/ERK : altérations du gène suppresseur de tumeur PTEN (levant ainsi l'inhibition sur la voie de la survie cellulaire, PI3K/AKT), surexpression et l'activation des RTK IGF1-R, PDGFRβ ou EGFR (25).

Une autre voie de résistance aux inhibiteurs de BRAF et de MEK est celle de la modification du microenvironnement tumoral. Les cellules stromales sécrètent un grand nombre de facteurs capables de moduler le microenvironnement et d'activer la cellule tumorale. Certaines cellules stromales peuvent induire une résistance suivant un mécanisme impliquant une activation du récepteur MET par son ligand, le HGF, activant ainsi la voie PI3K (25).

La compréhension des mécanismes de résistance aux thérapies ciblées est importante et ouvre la voie au développement de nouvelles molécules ciblant les facteurs clés impliqués dans ces mécanismes de résistance. Ainsi le développement d'inhibiteurs de MEK associés aux inhibiteurs de BRAF a permis de repousser l'échappement qui apparaissait à 6-8 mois de traitement avec les anti-BRAF en monothérapie à environ 12 mois avec la combinaison anti-BRAF + anti-MEK. Cependant, l'émergence d'une résistance à ces traitements reste inévitable.

VI. L'IMMUNOTHERAPIE ANTI-PD1

A. Concept d'immunothérapie

Plusieurs observations cliniques ont permis de mettre en évidence l'existence d'une réponse immunitaire anti-tumorale dans le mélanome, telles que le phénomène de régression spontanée des lésions ou l'apparition de vitiligo. Cette réponse immunitaire physiologique est néanmoins insuffisante dans la plupart des cas pour permettre une guérison totale du mélanome. Ces observations ont permis d'appuyer les recherches qui ont conduit à la conception des immunothérapies.

La stimulation de la défense immunitaire anti-tumorale a débuté avec des traitements tels que l'interféron, l'interleukine, les vaccinations, peu efficaces. Ce n'est

qu'en 2010, avec l'émergence de l'ipilimumab, un anti-CTLA4, que pour la première fois, une molécule montrait enfin un bénéfice en survie globale, chez des patients atteints de mélanome métastatique (13). L'ipilimumab permettait une réponse prolongée mais un taux de réponse faible. En 2014, les anti-PD1 ont fait leur apparition.

B. Caractéristiques des anti-PD1

Deux inhibiteurs de PD1 ont l'AMM en première ligne dans le mélanome avancé (non résecable ou métastatique) porteur ou non d'une mutation BRAF: le pembrolizumab et le nivolumab. Les anti-PD1 ont également l'AMM dans le cancer bronchique non à petites cellules, dans le carcinome à cellules rénales et dans le lymphome de Hodgkin. Ils sont soumis à une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Le nivolumab est commercialisé par le laboratoire Bristol-Myers Squibb sous le nom d'OPDIVO® au prix de vente hors taxe aux établissements de santé de 1319,63€ le flacon de 10ml (soit 100mg). La posologie est de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse de 60 minutes toutes les 2 semaines. Soit un coût mensuel de 5938,34€ pour un sujet de 75kg.

Le pembrolizumab est commercialisé par le laboratoire MSD sous le nom de KEYTRUDA® au prix de vente hors taxe aux établissements de santé de 1583,50€ le flacon de 50mg. La posologie est de 2mg/kg en perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Soit un coût mensuel de 4750,50€ pour un sujet de 75kg.

C. Mécanisme d'action des anti-PD1

Le système immunitaire est doté d'un système régulateur qui lui permet d'inhiber la réponse immunitaire une fois qu'elle est activée afin de ne pas provoquer de réponses excessives. Ce rétrocontrôle négatif est exercé par les «points de contrôle» tels que CTLA4 et PD1.

Le CTLA4 intervient à la phase initiale, au moment de la première rencontre du lymphocyte naïf avec la cellule présentatrice d'antigène et au niveau de la zone T dépendante du ganglion.

La voie PD1 est plus périphérique et régule les réponses inflammatoires dans les tissus liées aux cellules T effectrices qui ont reconnu leur antigène. PD1 est exprimé par les lymphocytes T mais également par les lymphocytes B et certaines cellules myéloïdes directement au sein de la tumeur (26). L'interaction entre PD1 et PDL1 aboutit à une inhibition du lymphocyte T. En bloquant cette interaction, les anti-PD1 lèvent ainsi ce frein induisant une activité anti-tumorale.

La cellule tumorale peut avoir une résistance constitutive au système immunitaire : l'activation de voies de signalisations oncogéniques entraîne la surexpression de PDL1 à la surface de la cellule tumorale et empêche l'activation lymphocytaire (*Figure 12 A*). En cas de résistance acquise au système immunitaire, l'expression de PDL1 est induite à la surface de la cellule tumorale par des signaux inflammatoires (tels que l'interferon gamma) produits par la réponse immunitaire anti-tumorale qui active les facteurs de transcriptions STAT et empêchent l'activation lymphocytaire (*Figure 12 B*). En bloquant le récepteur PD1 ou son ligand PDL1, les anticorps vont empêcher l'inhibition de la voie PD1/PDL1 et permettre l'activation du lymphocyte T (*Figure 12 C*) (27).

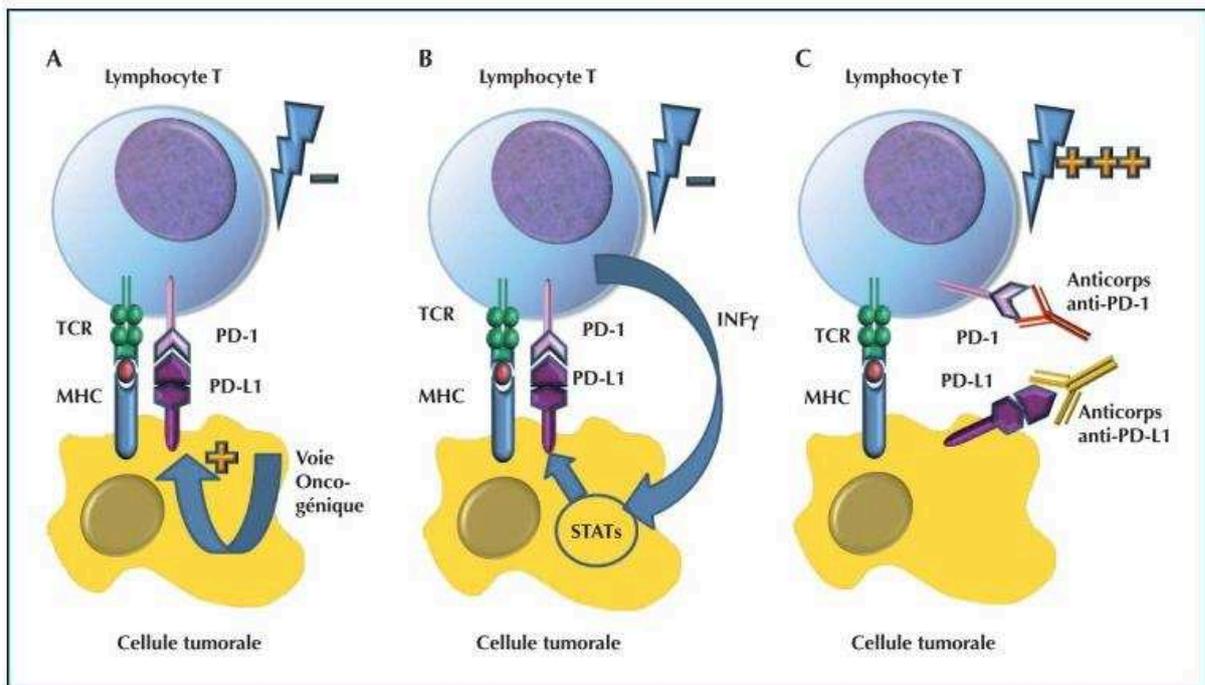


Figure 12 : Mécanisme d'action des anti-PD1 (27).

D. Efficacité et tolérance des anti-PD1

Le nivolumab a montré un taux de survie à 1 an de 73 % et un taux de survie à 2 ans de 58% (28). Le taux de réponse tumorale objective sous nivolumab était de 40 %. La médiane de survie sans progression sous nivolumab était de 5,1 mois. Des événements indésirables graves (grades ≥ 3) liés au traitement ont été rapportés chez 34 à 44% des patients selon les études. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont d'origine immunologique : dysthyroïdies, diarrhées, augmentation des ASAT/ALAT/gamma-GT, insuffisance rénale, augmentation de la créatininémie, prurit, rash, vitiligo, érythèmes.

Le pembrolizumab a montré un taux de survie à 1 an de 69% et un taux de survie

à 2 ans de 50% (14). Le taux de réponse tumorale objective sous pembrolizumab était de 40% chez les patients en première ligne de traitement (34% chez les patients prétraités). La médiane de survie sans progression sous pembrolizumab était de 5,5 mois. Des événements indésirables graves (grade ≥ 3) ont été rapportés chez 37 à 47% des patients selon les études, les plus fréquemment observés sont d'origine immunologique : dysthyroïdies, diarrhées, colites, pneumopathies, prurit, rashes.

VII. RATIONNEL ET OBJECTIF DE NOTRE ETUDE

Nous avons montré au cours d'une précédente étude publiée dans *Melanoma Research* (29) l'intérêt de l'arrêt des inhibiteurs de BRAF en monothérapie chez les patients en réponse complète (*Annexe 2*).

Il s'agissait de 11 patients porteurs d'un mélanome métastatique ayant obtenu une réponse complète grâce à un inhibiteur de BRAF en monothérapie, en première ligne et chez qui tous les traitements étaient arrêtés. La durée médiane de suivi des patients était de 769 [435–1765] jours. La durée médiane de la première exposition aux inhibiteurs de BRAF en monothérapie était de 176 [112-904] jours. Le délai médian pour obtenir la meilleure réponse était de 105 [29–341] jours. Après l'arrêt de tout traitement, une récurrence était observée chez 100% des patients après un délai médian de 82 [27–322] jours. Il n'y a pas eu de cas de progression fulminante. Huit patients ont bénéficié d'une réintroduction d'un inhibiteur de BRAF après la récurrence. Chez ces huit patients, la médiane de survie sans progression après la réintroduction était de 222.5 [15–425] jours. La durée totale de traitement par inhibiteurs de BRAF était prolongée chez ces huit patients avec une durée totale médiane de 429 jours (une

médiane de 176 jours lors de la première introduction et une médiane de 222,5 jours lors de la réintroduction).

Ces résultats illustraient la possibilité d'arrêter des inhibiteurs de BRAF en monothérapie chez les patients porteurs d'un mélanome métastatique après obtention d'une réponse complète. Ils illustraient également la possibilité de réintroduire les inhibiteurs de BRAF en cas de récurrence.

Au vu des résultats de cette précédente étude menée au sein d'une population de patients traités par inhibiteurs de BRAF en monothérapie, nous avons décidé de nous intéresser à une population différente : les patients traités par une thérapie ciblée combinée anti-BRAF + anti-MEK.

En effet, aujourd'hui les inhibiteurs de BRAF ne sont plus utilisés en monothérapie. Les thérapies ciblées combinées associant inhibiteurs de BRAF + inhibiteurs de MEK sont utilisées en première ligne de traitement chez les patients présentant un mélanome métastatique muté BRAF. Cependant si leur efficacité est prouvée, leur utilisation est limitée dans le temps par le développement inéluctable de résistance.

Des stratégies de thérapies combinatoires tentent de retarder ou de prévenir l'émergence de clones résistants. Une question importante consiste à savoir comment hiérarchiser, séquencer, combiner les immunothérapies et les thérapies ciblées.

Chez les patients ayant obtenu une réponse complète grâce à un inhibiteur de BRAF+/-MEK nous avons émis l'hypothèse que l'arrêt de cette thérapie ciblée pourrait permettre une épargne thérapeutique en limitant la pression de sélection et l'émergence de clone résistant tout en maintenant la possibilité de reprendre cette ligne de traitement en cas de récurrence. De plus, une immunothérapie anti-PD1

introduite pendant l'interruption de ce traitement pourrait augmenter les chances de réponse durable.

Nous avons mené une étude observationnelle et rétrospective évaluant la réponse de patients porteurs d'un mélanome métastatique et traités par anti-PD1 après avoir obtenu une réponse complète grâce à une thérapie ciblée combinée anti-BRAF+/-MEK (*Annexe 3*).

MATERIELS ET METHODES

I. CONCEPTION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, rétrospective et monocentrique menée dans le service de Dermatologie du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille.

II. POPULATION DE L'ETUDE

Etaient inclus, tous les patients :

- Agés de plus de 18 ans
- Porteurs d'un mélanome métastatique muté BRAFV600
- Traités par une thérapie ciblée anti-BRAF+/-MEK (dabrafenib + trametinib ou vemurafenib + cobimetinib)
- Et chez qui la thérapie ciblée était interrompue après avoir obtenu une réponse complète
- Avec un relais par une immunothérapie anti-PD1.

Les patients ont été inclus de mars 2015 à mars 2017.

III. RECUEIL DES DONNEES

Les données suivantes étaient recueillies au 01 avril 2017 dans les dossiers médicaux de chaque patient et par le biais du système informatique du CHRU de Lille : l'âge lors du début de la thérapie ciblée, le sexe, le score de performance ECOG (*Annexe 4*) à l'initiation de la thérapie ciblée et en cas de récurrence, le taux de LDH à l'initiation de la thérapie ciblée et en cas de récurrence, le stade AJCC (7^{ème} édition, *Annexe 5*), le nombre et la localisation des sites métastatiques, le type d'effets indésirables liés aux inhibiteurs de BRAF+/-MEK, le type de thérapie ciblée utilisée, la durée nécessaire pour obtenir une réponse complète grâce à la thérapie ciblée, la durée entre l'obtention de la réponse complète et l'arrêt de la thérapie ciblée, le type d'anti-PD1 utilisé en relais, le type d'effets indésirables liés aux anti-PD1, la durée de suivi.

Les autres données recueillies étaient : la présence d'une récurrence ou non du mélanome métastatique, le délai entre l'arrêt de la thérapie ciblée et la récurrence, le site métastatique de la récurrence, le type de traitement entrepris lors de la récurrence.

IV. CRITERES DE JUGEMENT

Nous avons exploré la progression de la maladie depuis l'arrêt des inhibiteurs de BRAF+/-MEK relayés par une immunothérapie anti-PD1 en utilisant les critères RECIST 1.1 (*Annexe 6*).

RESULTATS

I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

De mars 2015 à mars 2017, huit patients présentaient les critères d'inclusion (*Tableau 3*). Il s'agissait de six hommes et de deux femmes. L'âge médian au moment de l'introduction des inhibiteurs de BRAF+/-MEK était de 59 ans (28 à 83 ans).

Trois patients étaient traités par la combinaison dabrafenib + trametinib, quatre patients par la combinaison vemurafenib + cobimetinib et un patient par vemurafenib en monothérapie. Il s'agissait d'une première ligne de traitement pour sept patients et d'une troisième ligne pour un patient.

Les patients avaient tous un mélanome métastatique avancé de stade IV selon l'AJCC, deux patients étaient classés M1a, un patient M1b et cinq patients M1c. Le score de performance ECOG était de 0 pour cinq patients et de 1 pour trois patients. Le taux de LDH était normal pour les huit patients.

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et statut clinique des patients à l'initiation de la thérapie ciblée.

| N° du patient | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--------------------------------------|--|-----------|----------------------------|---------------|---|-------------------------|------------------------------|------------|
| Sexe | M | M | M | F | M | F | M | M |
| Age (années) | 28 | 62 | 69 | 76 | 42 | 56 | 49 | 83 |
| ECOG | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| LDH | N | N | N | N | N | N | N | N |
| Stade AJCC | IVM1c | IVM1c | IVM1c | IVM1a | IVM1c | IVM1c | IVM1a | IVM1b |
| Nombre de site métastatique | 3 | 1 | 2 | 1 | 4 | 2 | 2 | 1 |
| Localisation des sites métastatiques | Ganglionnaire, sous-cutané et cérébral | Gastrique | Ganglionnaire et gastrique | Ganglionnaire | Carcinose péritonéale, musculaire, sous-cutané et ganglionnaire | Cérébral et surrénalien | Sous-cutané et ganglionnaire | Pulmonaire |
| Type de thérapie ciblée | D + T | V + C | D + T | V | V + C | V + C | V + C | D + T |

D : dabrafenib, T : trametinib, V : vemurafenib, C : cobimetinib.

II. TOLERANCE AUX INHIBITEURS DE BRAF+/-MEK

Sept patients (88%) présentaient au moins un effet indésirable tous grade confondus lié à la thérapie ciblée anti-BRAF+/-MEK (*Tableau 4*). Une diminution de la dose d'anti-BRAF+/-MEK en raison de la survenue d'effets indésirables a été nécessaire pour 50% des patients. Tous grades confondus, les effets indésirables les plus fréquents étaient une éruption cutanée (63%), une atteinte ophtalmologique (50%), des diarrhées (38%), une kératose pilaire inflammatoire (38%), une hyperthermie (38%).

Tableau 4 : Effets indésirables observés sous anti-BRAF+/-MEK.

| N° du patient | Type de thérapie ciblée | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 ou + | Réduction de dose |
|---------------|-------------------------|--|---|------------------|--------------------------|
| 1 | D + T | Aucun | Aucun | Aucun | Aucune |
| 2 | V + C | Kératose pilaire, sécheresse oculaire | Aucun | Aucun | Aucune |
| 3 | D + T | Hypersudation, éruption cutanée, diarrhées, dyspnée, flou visuel | Hyperthermie, arthralgies | Aucun | Aucune |
| 4 | V | Kératose pilaire, hyperkératose palmo-plantaire, papillomes cutanés, alopecie, nausées | Xérose | Eruption cutanée | 75% |
| 5 | V + C | Photosensibilité, hyperthermie | Diarrhées, élévation des CPK, uvéite antérieure | Eruption cutanée | 50% |
| 6 | V + C | Kératose pilaire, photosensibilité, éruption cutanée, cholestase anictérique | Elévation des transaminases, chorioretinopathie séreuse | Aucun | Aucune |
| 7 | V + C | Diarrhées, hyperthermie, photosensibilité | Asthénie, myalgie, insuffisance rénale, épisclérite | Eruption cutanée | 50% |
| 8 | D + T | Aucun | Insuffisance cardiaque | Aucun | Suspension du tramétinib |

III. REPONSE AUX INHIBITEURS DE BRAF+/-MEK

L'ensemble des patients inclus présentaient une réponse complète grâce au traitement par inhibiteurs de BRAF+/-MEK (*Tableau 5*). La durée médiane de suivi des patients était de 482,5 jours (moyenne : 508,5 jours, [337 à 757 jours]) (depuis la première initiation des inhibiteurs de BRAF+/-MEK jusqu'à la fin date de recueil des données). Le délai médian entre la première introduction des inhibiteurs de BRAF+/-MEK et l'obtention d'une première réponse complète était de 104,5 jours (moyenne : 125,6 jours, [80 à 244 jours]). Après l'obtention d'une première réponse complète, les inhibiteurs de BRAF+/-MEK étaient poursuivis pendant une durée médiane de 67,5 jours (moyenne : 95,5 jours, [0 à 244 jours]). Les patients étaient donc traités par inhibiteurs de BRAF+/-MEK durant une durée médiane de 225 jours avant le premier arrêt (moyenne : 221,1 [89 à 338 jours]).

Tableau 5 : Caractéristiques de la réponse aux inhibiteurs de BRAF+/-MEK.

| N° du patient | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Stade AJCC | IVM1c | IVM1c | IVM1c | IVM1a | IVM1c | IVM1c | IVM1a | IVM1b |
| Type de thérapie ciblée | D + T | V + C | D + T | V | V + C | V + C | V + C | D + T |
| Délai d'obtention de la réponse complète (jours) | 94 | 94 | 115 | 149 | 93 | 244 | 136 | 80 |
| Durée du traitement par thérapie ciblée au-delà de la réponse complète (jours) | 244 | 97 | 165 | 38 | 196 | 15 | 0 | 9 |
| Durée du traitement par thérapie ciblée (jours) | 338 | 191 | 280 | 187 | 289 | 259 | 136 | 89 |

D : dabrafenib, T : trametinib, V : vemurafenib, C : cobimetinib.

IV. RELAIS PAR UNE IMMUNOTHERAPIE ANTI-PD1

A. Réponse aux anti-PD1

L'ensemble des patients inclus bénéficiaient d'une immunothérapie anti-PD1 en relais de la thérapie ciblée après obtention d'une réponse complète (*Tableau 6, Figure 13*). Sept patients bénéficiaient de pembrolizumab et un patient de nivolumab. La durée médiane de suivi depuis l'introduction des anti-PD1 était de 257,5 jours (moyenne : 278,4 jours, [162 à 570 jours]).

Cinq patients (62,5%) maintenaient une réponse prolongée après le relais de la thérapie ciblée par des anti-PD1 pendant une durée médiane de 234 jours (moyenne : 239 jours, [162 à 304 jours]).

Trois patients (37,5%) présentaient une récurrence du mélanome métastatique. Cette récurrence survenait après un délai médian de 65 jours (moyenne : 114,7 jours, [32 à 247 jours]) suivant le relais thérapie ciblée – immunothérapie (*Tableau 7*).

Le score de performance ECOG était de 1 pour les trois patients au moment de la récurrence. Le taux de LDH était normal pour les trois patients au moment de la récurrence.

Lors de la récurrence, deux patients présentaient une réévolutive de leur mélanome et un patient développait des nouveaux sites métastatiques.

Nous n'avons pas mis en évidence de facteur prédictif de récurrence significatif.

Tableau 6: Caractéristiques du relais de la thérapie ciblée par une immunothérapie anti-PD1

| N° du patient | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|------------|------------|-------------------|------------|-------------------|
| Type d'anti-PD1 | Pembro | Pembro | Pembro | Pembro | Pembro | Pembro | Pembro | Nivo |
| Récidive du mélanome | Non | Non | Non | Oui | Oui | Non | Oui | Non |
| Délai entre le relais par anti-PD1 et la récurrence (jours) | Pas de récurrence | Pas de récurrence | Pas de récurrence | 247 | 32 | Pas de récurrence | 65 | Pas de récurrence |
| Durée médiane de suivi sans récurrence (jours) | 206 | 304 | 289 | Récurrence | Récurrence | 162 | Récurrence | 234 |

Pembro : pembrolizumab ; nivo : nivolumab.

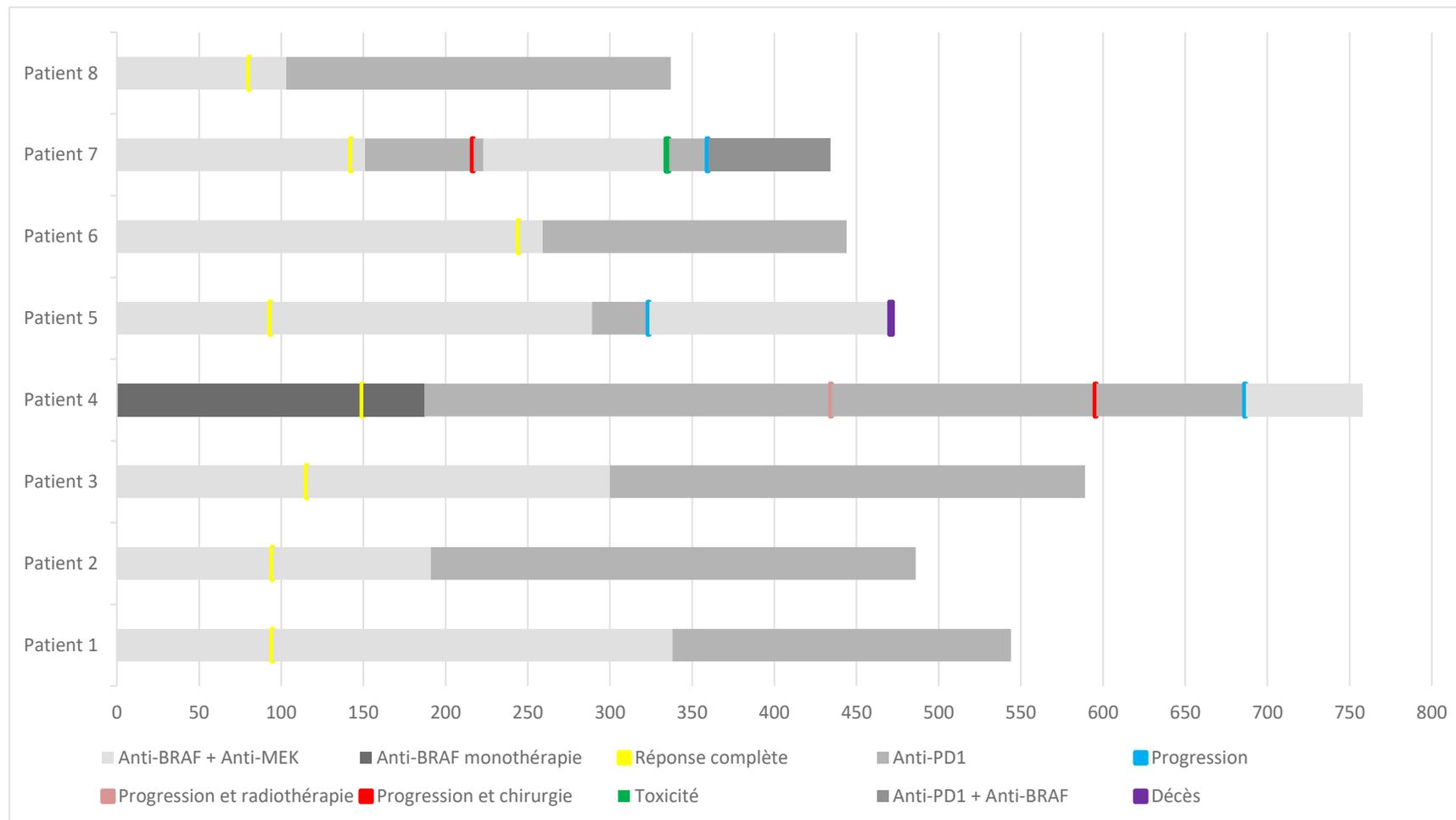


Figure 13 : Représentation des différentes lignes de traitement par patient en fonction du temps (jours).

Tableau 7 : Caractéristiques de la récurrence du mélanome métastatique et des traitements ultérieurs.

| N° du patient | 4 | 5 | 7 |
|---|---|---|----------------------------------|
| Type d'anti-PD1 | Pembro | Pembro | Pembro |
| Délai entre le relais par anti-PD1 et la récurrence (jours) | 247 | 32 | 65 |
| Localisation de la récurrence | <u>Réévolutive</u> Sous-cutanée, ganglionnaire | <u>Réévolutive</u> Carcinose péritonéale | <u>Nouveau site</u> Cérébrale |
| ECOG | 1 | 1 | 1 |
| LDH | N | N | N |
| Traitement entrepris | D + T | D + T | V + C |
| Réponse | Réponse partielle | Progression | Réponse partielle |

Pembro : pembrolizumab ; D : dabrafenib ; T : tramétinib ; V : vemurafenib ; C : cobimétinib.

B. Réponse lors de la réintroduction des anti-BRAF+MEK

Les trois patients qui présentaient une récurrence, bénéficiaient de nouveau d'une thérapie ciblée combinée anti-BRAF + anti-MEK (*Tableau 7, Figure 13*). Deux patients présentaient une réponse objective (réponse partielle). Un patient présentait une progression de sa maladie et décédait de son mélanome 147 jours après la réintroduction de la thérapie ciblée. Il s'agissait du patient présentant une carcinose péritonéale lors de l'initiation de sa première ligne de traitement.

Pour ces trois patients, la durée d'utilisation totale de la thérapie ciblée (en

additionnant première introduction et réintroduction lors de la récurrence) a été prolongée avec une médiane d'utilisation de 247 jours (moyenne : 314,3 jours ; [260 à 436 jours]) (avec une médiane de 187 jours pour la première introduction et une médiane de 111 jours lors de la réintroduction).

C. Tolérance aux anti-PD1

La tolérance aux anti-PD1 était bonne (*Tableau 8*). L'ensemble des patients présentaient des effets indésirables de grade 1. Seul un patient présentait un effet indésirable de grade 2. Dans tous les cas, il s'agissait d'effets indésirables de type immunologique. Il ne semblait pas avoir de lien entre la toxicité liée à la thérapie ciblée et celle liée à l'immunothérapie.

Tableau 8 : Effets indésirables sous anti-PD1.

| N° du patient | Type d'anti-PD1 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 |
|---------------|-----------------|---------------------------|------------|---------|
| 1 | Pembrolizumab | Prurit, folliculite | Aucun | Aucun |
| 2 | Pembrolizumab | Dysthyroïdie | Aucun | Aucun |
| 3 | Pembrolizumab | Vitiligo, prurit | Aucun | Aucun |
| 4 | Pembrolizumab | Cytolyse, dysthyroïdie | Aucun | Aucun |
| 5 | Pembrolizumab | Cytolyse | Aucun | Aucun |
| 6 | Pembrolizumab | Cytolyse, cholestase | Aucun | Aucun |
| 7 | Pembrolizumab | Asthénie | Cholestase | Aucun |
| 8 | Nivolumab | Insuffisance corticotrope | Aucun | Aucun |

DISCUSSION

I. APPORTS DE CETTE ETUDE

A. Synthèse des résultats

Huit patients porteurs d'un mélanome métastatique muté BRAF avec une réponse complète obtenue grâce à une thérapie ciblée anti-BRAF+/-MEK (après un délai médian de 104,5 jours) ont bénéficié d'un relais par anti-PD1. La durée médiane de première utilisation des anti-BRAF+/-MEK chez ces huit patients était de 225 jours. Après le relais par anti-PD1, cinq (62,5%) ont maintenu une réponse prolongée pendant une durée médiane de 234 jours jusqu'à la date de recueil des données.

Trois patients ont présenté une récurrence de leur maladie après un délai médian de 65 jours. Ces trois patients bénéficiaient de la réintroduction d'un inhibiteur de BRAF+MEK, deux présentaient une réponse objective et un progressait. Pour ces trois patients, la durée d'utilisation totale (première introduction + réintroduction lors de la récurrence) de la thérapie ciblée a été prolongée avec une médiane d'utilisation de 247 jours (avec une médiane de 187 jours pour la première introduction et une médiane de 111 jours lors de la réintroduction). Il n'y a pas eu de cas de progression fulminante. La récurrence semblait survenir précocement, ce qui suggère l'intérêt d'une surveillance rapprochée notamment lors des trois premiers mois du relais.

B. Autres séries de cas

Cinq autres publications rapportent le devenir de patients atteints de mélanome métastatique après l'arrêt de la thérapie ciblée en cas de réponse complète (*Tableau 9*).

Wyluda et al. (30) ont été les premiers à décrire 3 patients présentant une réponse complète durable après l'arrêt d'un anti-BRAF en monothérapie. Il s'agissait de 3 patients qui présentaient une progression de leur maladie malgré un traitement par immunothérapie séquentielle (interleukine 2 à haute dose suivie par de l'ipilimumab avec ou sans radiothérapie concomitante). Après une progression de la maladie constatée pendant ou après ce traitement par immunothérapie, ces trois patients ont bénéficié d'un traitement par inhibiteur de BRAF en monothérapie et ont présenté rapidement une réponse complète. En raison de la survenue d'effets indésirables (arthralgies notamment), le traitement par inhibiteur de BRAF a été interrompu (sans aucun traitement en relais). Les 3 patients ont maintenu une réponse complète en l'absence de tout traitement durant les 9 à 15 mois de suivi. Les patients ont présenté des taux élevés de lymphocytes CD4 persistants à l'arrêt du traitement. Les auteurs suggèrent un effet synergique d'un traitement séquentiel immunothérapie - thérapie ciblée.

Tolk et al. (31) ont décrit par la suite une série de 12 patients ayant obtenu une réponse complète avec un traitement par anti-BRAF en monothérapie après un délai médian de 8 mois [2 ; 21 mois]. Chez ces 12 patients la thérapie ciblée a été interrompue (sans aucun traitement en relais). La moitié des patients a présenté une

récidive à l'arrêt du traitement après un délai médian de 3 mois [2 ; 17 mois]. Les 6 autres patients ont maintenu une réponse complète en l'absence de tout traitement durant un suivi médian de 15,5 mois [2 ; 19 mois]. Chez les 6 patients présentant une récurrence, un inhibiteur de BRAF a été réinstauré : 1 patient a présenté une stabilisation de sa maladie, 3 patients ont présenté une nouvelle réponse complète, 1 patient a présenté une progression de sa maladie et le dernier patient n'a pas pu être évalué.

En 2016, Carlino et al. (32) ont décrit une série de 12 patients traités par inhibiteur de BRAF +/- MEK qui ont obtenu une réponse complète après un délai médian de 6,5 mois [1,6 ; 18,6 mois]. Chez ces 12 patients, la thérapie ciblée a été interrompue (sans aucun traitement en relais) et 50% des patients ont présenté une récurrence après un délai médian de 6.6 mois [1.6 ; 21 mois]. Chez les 6 patients présentant une récurrence, 3 patients ont bénéficié de nouveau d'un anti-BRAF + anti-MEK : 2 patients ont présenté une réponse partielle et le dernier patient n'a pas pu être évalué. Les 6 autres patients ont maintenu une réponse complète en l'absence de tout traitement durant un suivi médian de 16 mois [2.9 ; 59.5 mois].

En 2017, Vanhaecke et al. (33) ont décrit une série de 16 patients traités par inhibiteur de BRAF en monothérapie obtenant une réponse complète après un délai médian de 6 mois [2 ; 23 mois]. Le traitement a été interrompu chez l'ensemble des patients (sans aucun traitement en relais) et une récurrence a été constatée pour 53% d'entre eux après un délai médian de 2.5 mois [1 ; 9 mois]. Après la récurrence, sept patients ont bénéficié d'une combinaison anti-BRAF + anti-MEK et un patient de vemurafenib en monothérapie : 2 patients ont obtenu une réponse complète, 3 une réponse partielle, 1 une stabilisation de la maladie, et 2 n'ont pas pu être évalués. Les

7 autres patients ont maintenu une réponse complète en l'absence de tout traitement durant un suivi médian de 12 mois [6 ; 25 mois].

Récemment nous avons décrit une série de 11 patients traités par inhibiteur de BRAF en monothérapie obtenant une réponse complète après un délai médian de 105 jours [29 ; 341 jours] (29). Le traitement a été interrompu chez l'ensemble des patients (sans aucun traitement en relais) et une récurrence a été constatée pour 100% des patients après un délai médian de 82 jours [27 ; 322 jours]. Huit patients ont été de nouveau traités par thérapie ciblée anti-BRAF+/-MEK, deux patients ont présenté une réponse objective, 1 patient une stabilisation et cinq patients ont progressé. Le délai médian entre la réintroduction des anti-BRAF et la progression a été prolongé de 222,5 jours [15 ; 425 jours].

Dans ces cinq séries, la thérapie ciblée a été interrompue sans aucun autre traitement en relais. Le taux de récurrence dans ces études a été plus élevé (50 à 100%) que dans notre étude (37,5%) où un anti-PD1 a été utilisé en relais. Malgré une réponse clinique et radiologique complète, la persistance de micrométastases indétectables est à l'origine des phénomènes de récurrence. Lors de la récurrence, les inhibiteurs de BRAF ont pu être réintroduits avec efficacité dans ces séries. Il semble qu'il en soit de même avec les thérapies ciblées combinées anti-BRAF + anti-MEK.

Tableau 9 : Devenir des patients après l'arrêt des anti-BRAF+/-MEK dans la littérature.

| | Wyluda et al | Tolk et al | Carlino et al | Vanhaecke et al | Desvignes et al |
|--|--|---|---|---|--|
| Nb de patients | 3 (traités par IL2 puis ipilimumab au préalable) | 12 | 12 | 16 | 11 |
| Délai médian d'obtention de la réponse complète | | 8 mois | 6,5 mois | 6 mois | 105 jours (~ 3,5 mois) |
| Durée médiane de suivi | 9 à 15 mois | 15,5 mois | 16 mois | 12 mois | 769 jours (~ 25,3 mois) |
| Taux de récurrence | 0 | 50% (délai médian 3 mois) | 50% (délai médian 6,6 mois) | 53% (délai médian 2,5 mois) | 100% (délai médian 82 jours) (~ 2,7 mois) |
| Traitement lors de la récurrence | | 5 anti-BRAF | 3 anti-BRAF/MEK | -7 anti-BRAF/MEK -1 anti-BRAF | 7 anti-BRAF 1 anti-BRAF/MEK |
| Devenir | | -3 réponses complètes -1 stabilisation -1 progression | -2 réponses partielles -1 non évalué | -2 réponses complètes -3 réponses partielles -1 stabilisation -2 non évalués | -2 réponses complètes -1 stabilisation -5 progressions |

C. Eviter l'apparition de résistances ?

Les thérapies ciblées combinées anti-BRAF + anti-MEK permettent une efficacité clinique sans précédent chez les patients atteints d'un mélanome BRAF muté. Cependant, leurs effets thérapeutiques sont limités par le développement inéluctable de résistances après une médiane d'environ 12 mois.

De plus, plusieurs études suggèrent que l'acquisition d'une résistance aux

inhibiteurs de la voie des MAP Kinases pourrait s'accompagner d'une résistance croisée aux inhibiteurs de PD-1 (augmentation de l'expression de PDL1, perte de fonction des lymphocytes T) (34–36) .

Chez les patients ayant obtenu une réponse complète, l'arrêt de la thérapie ciblée combinée pourrait permettre de limiter l'apparition des résistances en diminuant la pression de sélection et en évitant l'émergence des clones résistants aux anti-BRAF + anti-MEK.

De plus, interrompre la thérapie ciblée combinée anti-BRAF + anti-MEK pourrait permettre une épargne thérapeutique en conservant une ligne de traitement efficace. En effet, comme le suggèrent des modèles animaux (37) et plusieurs séries de cas (38–41), il est possible de réintroduire avec efficacité une thérapie ciblée après une fenêtre thérapeutique. En cas de récurrence pendant le relais par anti-PD1, il est alors possible de réintroduire avec efficacité la thérapie ciblée, ce qui ne serait pas le cas, par définition, en cas de progression sous thérapie ciblée.

D. Augmenter l'efficacité des anti-PD1 ?

Interrompre la thérapie ciblée combinée anti-BRAF + anti-MEK en cas de réponse complète est donc une question légitime. Durant la fenêtre thérapeutique, plutôt que d'être dans une phase attentiste, comme dans les séries décrites précédemment, un traitement par une immunothérapie intermédiaire pourrait être une nouvelle option thérapeutique. La thérapie ciblée combinée anti-BRAF + anti-MEK préalable pourrait augmenter l'efficacité d'une immunothérapie.

En effet, les thérapies ciblées pourraient avoir des effets immunologiques favorables à une stimulation de l'immunité anti-tumorale (42). Les inhibiteurs de BRAF

modifieraient le microenvironnement de la tumeur, augmentant le nombre de cellules CD8 et CD4, la présentation d'antigène tumoral, la libération de cytokines et la surexpression de PDL1 (43,44). De même les inhibiteurs de MEK pourraient augmenter l'efficacité des immunothérapies augmentant les marqueurs d'apoptose, en régulant à la hausse des molécules HLA et en réduisant des facteurs immunosuppresseurs des tumeurs (45). En outre, l'inhibition de la voie MAP Kinases pourrait améliorer la fonction des cellules dendritiques (46). Les inhibiteurs de BRAF/MEK conduiraient à un microenvironnement tumoral plus favorable. D'où l'hypothèse d'une synergie potentielle à un relais par immunothérapie (47,48).

Des études suggèrent que plus la masse tumorale est faible, plus l'immunothérapie serait efficace. Ce qui serait un argument supplémentaire pour introduire l'immunothérapie anti-PD1 au moment de la réponse complète plutôt qu'au moment de la récurrence et de la progression du mélanome.

II. PERSPECTIVES

Le traitement du mélanome métastatique a fait des progrès considérables avec le développement des thérapies ciblées combinées anti-BRAF + anti-MEK et des immunothérapies anti-PD1. Une question d'actualité consiste à savoir comment hiérarchiser, séquencer, combiner les immunothérapies et les thérapies ciblées. Des essais tentent de répondre à cette question et d'établir la meilleure séquence.

L'essai SECOMBIT (NCT02631447), actuellement en cours, évalue 3 bras :

- Bras A : traitement par inhibiteurs de BRAF+MEK jusqu'à progression puis

association ipilimumab + nivolumab

- Bras B : association ipilimumab + nivolumab jusqu'à progression puis inhibiteurs de BRAF+MEK
- Bras C : inhibiteurs de BRAF+MEK pendant 8 semaines puis association ipilimumab + nivolumab jusqu'à progression puis de nouveau inhibiteurs de BRAF+MEK.

L'essai de phase II ImmunoCobiVem (NCT02902029), actuellement en cours, propose de traiter les patients par vemurafenib + cobimetinib pendant 3 mois puis

- Soit de poursuivre le vemurafenib + cobimetinib jusqu'à progression suivie d'un traitement par anti-PDL1.
- Soit de d'effectuer d'emblée un relais par anti-PDL1 jusqu'à progression suivie de nouveau d'un traitement par vemurafenib + cobimetinib.

CONCLUSION

Cette étude rapporte l'évolution clinique de huit patients atteints d'un mélanome métastatique après l'arrêt d'une thérapie ciblée lors d'une réponse complète avec un relais par anti-PD1. 62.5% des patients ont maintenu une réponse prolongée.

L'arrêt d'une thérapie ciblée en cas de réponse complète avec un relais par anti-PD1 ne peut pas être proposé systématiquement car l'évolution du mélanome est imprévisible. Cependant en cas d'effets indésirables importants ou en cas d'altération de la qualité de vie il s'agit d'une option réalisable, sous réserve d'une surveillance rapprochée.

Cette stratégie pourrait permettre de limiter l'apparition des résistances en diminuant la pression de sélection et en évitant l'émergence des clones résistants aux anti-BRAF/MEK.

Cela pourrait permettre de réaliser une épargne thérapeutique en conservant une ligne de traitement efficace, et de garder la possibilité de réintroduire un anti-BRAF/MEK en cas de progression de la maladie.

Enfin, la stratégie séquentielle pourrait permettre d'augmenter l'efficacité des immunothérapies anti-PD1 en créant un microenvironnement tumoral favorable.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014; 62(2):95–108.
2. McCarthy JT. ABCDs of Melanoma. *Cutis*. 1995; 56(6):313.
3. MacKie RM. Clinical recognition of early invasive malignant melanoma. *BMJ*. 1990; 301(6759):1005–6.
4. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2005; 41(1):45–60.
5. Boniol M, Autier P, Boyle P, et al. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012; 345:e4757.
6. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2005; 41(14):2040–59.
7. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2005; 41(1):28–44.
8. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Familial melanoma: a meta-analysis and estimates of attributable fraction. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2010; 19(1):65–73.

9. Ford D, Bliss JM, Swerdlow AJ, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer*. 1995; 62(4):377–81.
10. Belaïch S. Histological risk factors of isolated primary melanoma. *Ann Dermatol Venereol*. 1995; 122(5):276–8.
11. Guillot B, Dalac S, Denis M, et al. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III. *Bull Cancer (Paris)*. 2016; 103(9):743–52.
12. Eggermont AMM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2004; 40(12):1825–36.
13. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363(8):711–23.
14. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 372(26):2521–32.
15. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(9):1248–60.
16. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015; 386(9992):444–51.
17. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002; 417(6892):949–54.
18. Charles J, Martel C, de Fraipont F, et al. Mechanisms of resistance to anti-BRAF treatments. *Ann Dermatol Venereol*. 2014; 141(11):671–81.

19. Holderfield M, Deuker MM, McCormick F, et al. Targeting RAF kinases for cancer therapy: BRAF-mutated melanoma and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14(7):455–67.
20. Gaudy-Marqueste C, Monestier S, Grob J-J. Mélanome. *EMC-Dermatologie* 2015; 10(1):1-19.
21. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2012; 380(9839):358–65.
22. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011; 364(26):2507–16.
23. Amaral T, Sinnberg T, Meier F, et al. MAPK pathway in melanoma part II—secondary and adaptive resistance mechanisms to BRAF inhibition. *Eur J Cancer*. 2017; 73:93–101.
24. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012; 367(2):107–14.
25. Mourah S, Lebbé C. Mise au point: Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF et MEK. *Correspondances en Onco-Théranostic*. 2017; Vol.VI-n°1.
26. Mateus C, Libenciuc C, Robert C. Place des anti-PD1 dans la prise en charge des mélanomes cutanés. *Bull Cancer (Paris)*. 2016; 103(6):S4–11.
27. Ileana E, Champiat S, Soria J-C. Immune-Checkpoints: the new anti-cancer immunotherapies. *Bull Cancer (Paris)*. 2013; (6):601–610.
28. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372(4):320–30.
29. Desvignes C, Abi Rached H, Templier C, et al. BRAF inhibitor discontinuation and rechallenge in advanced melanoma patients with a complete initial treatment response. *Melanoma Res*. 2017; 27(3):281–7.

30. Wyluda EJ, Cheng J, Schell TD, et al. Durable complete responses off all treatment in patients with metastatic malignant melanoma after sequential immunotherapy followed by a finite course of BRAF inhibitor therapy. *Cancer Biol Ther.* 2015; 16(5):662–70.
31. Tolik H, Satzger I, Mohr P, et al. Complete remission of metastatic melanoma upon BRAF inhibitor treatment - what happens after discontinuation? *Melanoma Res.* 2015; 25(4):362–6.
32. Carlino MS, Vanella V, Girgis C, et al. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series. *Br J Cancer.* 2016; 115(11):1280–4.
33. Vanhaecke C, Deilhaes F, Chanal J, et al. BRAFV600 inhibitor discontinuation after complete response in advanced melanoma. A retrospective analysis of 16 patients. *Br J Dermatol.* 2017; [Epub ahead of print].
34. Atefi M, Avramis E, Lassen A, et al. Effects of MAPK and PI3K pathways on PD-L1 expression in melanoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2014; 20(13):3446–57.
35. Hugo W, Shi H, Sun L, et al. Non-genomic and Immune Evolution of Melanoma Acquiring MAPKi Resistance. *Cell.* 2015; 162(6):1271–85.
36. Hugo W, Zaretsky JM, Sun L, et al. Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. *Cell.* 2017; 168(3):542.
37. Das Thakur M, Salangsang F, Landman AS, et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature.* 2013; 494(7436):251–5.
38. Sullivan RJ, Flaherty KT. Resistance to BRAF-targeted therapy in melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2013; 49(6):1297–304.

39. Dooley AJ, Gupta A, Bhattacharyya M, et al. Intermittent dosing with vemurafenib in BRAF V600E-mutant melanoma: review of a case series. *Ther Adv Med Oncol.* 2014; 6(6):262–6.
40. Dooley AJ, Gupta A, Middleton MR. Ongoing Response in BRAF V600E-Mutant Melanoma After Cessation of Intermittent Vemurafenib Therapy: A Case Report. *Target Oncol.* 2016; 11(4):557-63.
41. Koop A, Satzger I, Alter M, et al. Intermittent BRAF-inhibitor therapy is a feasible option: report of a patient with metastatic melanoma. *Br J Dermatol.* 2014; 170(1):220–2.
42. Callahan MK, Masters G, Pratilas CA, et al. Paradoxical activation of T cells via augmented ERK signaling mediated by a RAF inhibitor. *Cancer Immunol Res.* 2014; 2(1):70–9.
43. Wilmott JS, Long GV, Howle JR, et al. Selective BRAF inhibitors induce marked T-cell infiltration into human metastatic melanoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2012; 18(5):1386–94.
44. Frederick DT, Piris A, Cogdill AP, et al. BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2013; 19(5):1225–31.
45. Liu L, Mayes PA, Eastman S, et al. The BRAF and MEK Inhibitors Dabrafenib and Trametinib: Effects on Immune Function and in Combination with Immunomodulatory Antibodies Targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2015; 21(7):1639–51.
46. Ott PA, Bhardwaj N. Impact of MAPK Pathway Activation in BRAF(V600) Melanoma on T Cell and Dendritic Cell Function. *Front Immunol.* 2013; 4:346.
47. Ascierto PA, Simeone E, Giannarelli D, et al. N. Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use. *J Transl Med.* 2012; 10:107.

48. Roux J, Pages C, Malouf D, et al. BRAF inhibitor rechallenge in patients with advanced BRAF V600-mutant melanoma. *Melanoma Res.* 2015; 25(6):559–63.
49. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988; 124(6):869–71.
50. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5(6):649–55.
51. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2009; 45(2):228–47.

AUTEUR : Nom : DESVIGNES

Prénom : Céline

Date de Soutenance : Jeudi 08 Juin 2017 à 14h, pôle Formation.

Titre de la Thèse : Relais d'une thérapie ciblée combinée anti-BRAF + anti-MEK par une immunothérapie anti-PD1 après obtention d'une réponse complète dans le mélanome métastatique : étude rétrospective à propos de 8 observations.

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : DES de Dermatologie et Vénérologie

Mots-clés : mélanome, immunothérapie, thérapie ciblée.

Contexte : Les inhibiteurs de BRAF et de MEK sont des thérapies ciblées utilisées dans le traitement du mélanome métastatique porteur d'une mutation de BRAF (50% des mélanomes). Il est actuellement recommandé de poursuivre les thérapies ciblées jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Chez les patients présentant une réponse complète, le maintien de ce traitement pourrait favoriser l'apparition d'une résistance. Le but de cette étude est d'évaluer le devenir des patients ayant obtenu une réponse complète grâce à une thérapie ciblée et chez qui ce traitement est interrompu et relayé par une immunothérapie anti-PD1.

Méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive et rétrospective menée dans le service de Dermatologie du CHRU de Lille. Etaient inclus, tous les patients porteurs d'un mélanome métastatique muté BRAF, traités par une thérapie ciblée anti-BRAF +/- anti-MEK, et chez qui la thérapie ciblée était interrompue après avoir obtenu une réponse complète, avec un relais par une immunothérapie anti-PD1.

Résultats : De mars 2015 à mars 2017, huit patients étaient inclus. La durée médiane de suivi des patients était de 482,5 jours. Le délai médian entre la première introduction des inhibiteurs de BRAF +/- MEK et l'obtention d'une première réponse complète était de 104,5 jours. Les patients étaient traités par inhibiteurs de BRAF +/- MEK durant une durée médiane de 225 jours avant le premier arrêt de la thérapie ciblée. Cinq patients (62,5%) maintenaient une réponse complète prolongée pendant une durée médiane de 234 jours après le relais de la thérapie ciblée par des anti-PD1. Trois patients (37,5%) présentaient une récurrence du mélanome métastatique après un délai médian de 65 jours. Ces trois derniers patients bénéficiaient de nouveau d'une thérapie ciblée combinée anti-BRAF + anti-MEK lors de la récurrence : deux patients présentaient une réponse objective et un patient présentait une progression de sa maladie. Pour ces trois patients, la durée d'utilisation totale de la thérapie ciblée a été prolongée avec une médiane d'utilisation de 247 jours (avec une médiane de 187 jours pour la première introduction et une médiane de 111 jours lors de la réintroduction).

Conclusion : Cette stratégie séquentielle pourrait permettre de limiter l'apparition des résistances en diminuant la pression de sélection et en évitant l'émergence des clones résistants aux anti-BRAF + anti-MEK. L'utilisation de la thérapie ciblée combinée pourrait créer un microenvironnement tumoral favorable augmentant l'efficacité de l'immunothérapie anti-PD1 en relais. Elle pourrait permettre de réaliser une épargne thérapeutique en conservant une ligne de traitement efficace. Il serait alors possible de réintroduire un anti-BRAF + anti-MEK en cas de progression de la maladie.

Composition du Jury :

Président : Professeur DELAPORTE Emmanuel

Asseseurs : Professeur SCHERPEREEL Arnaud, Professeur MORTIER Laurent, Docteur BUCHE Sébastien.