SEPTEMBRE 2017

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/Thésaurus

PATIENTS ATTEINTS DE MÉLANOME DE STADE III INOPÉRABLE OU DE STADE IV

Société Française de Dermatologie et de Pathologie Sexuellement Transmissible

LABEL INSTITUT NATIONAL DU CANCER

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Ce document a été élaboré par la Société française de dermatologie qui en détient les droits.

Il a reçu le label de l'Institut national du cancer par décision de son président N°2017-37 en date du 20/11/2017 publiée au Bulletin officiel Santé protection sociale et solidarité.

Cela signifie que le groupe d'experts a été accompagné par les services de l'Institut et que le document a été réalisé dans le respect et des règles de qualité, de méthode et des règles déontologiques.

Il a bénéficié du soutien financier d'UNICANCER dans le cadre du programme des recommandations.

Ce document doit être cité comme suit : © *Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV* / Société française de dermatologie, septembre 2017.

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr** et **sfdermato.org**

Liste des abréviations

INCa : Institut national du cancer
SFD : Société française de dermatologie
AMM : autorisation de mise sur le marché
ATU : autorisation temporaire d'utilisation
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
Omedit : Observatoire des médicaments et des innovations technologiques
IHC : immunohistochimie
LDH : lactate déshydrogénase
NCI : National cancer Institute
NCCN : National comprehensive cancer network
NICE : National institute for health and care excellence
DPCP : diphencyprone
CTLA4 : cytotoxic T-lymphocyte–associated antigen 4
PD1 : programmed cell death 1
PDL1 : programmed death-ligand 1
MAPK : mitogen activated protein kinase
TC : thérapie(s) ciblée(s)
IT : immunothérapies
CT : commission de transparence
SMR : service médical rendu
ASMR : amélioration du service médical rendu
ECOG : Eastern cooperative oncology group
HR : hazard ratio
IC : intervalle de confiance
SSP : survie sans progression
SG : survie globale
RR : risk ratio
RC : réponse complète
RP : réponse partielle
MDSC : cellules dendritiques myéloïdes suppressives circulantes
IR-DCR : immune-related disease control rate
TROIC : taux de réponse objective intracrânienne
MC : métastase cérébrale

SOMMAIRE

INTRODUCTION 5
OBJECTIFS 5
MÉTHODOLOGIE 5
CONTEXTE SCIENTIFIQUE 7
- DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES 7
- ÉVOLUTIONS RÉCENTES DES TRAITEMENTS DU MÉLANOME CUTANÉ 7
- ÉTAT DES LIEUX SUR LES PRATIQUES ET L'ORGANISATION DES TRAITEMENTS EXISTANTS 8

PÉRIMÈTRE DE L'ACTUALISATION DES RECOMMANDATIONS SUR LES TRAITEMENTS DU MÉLANOME DE STADE III INOPÉRABLE OU DE STADE IV 9

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE TRAITEMENT DU MÉLANOME STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV 10

ÉLÉMENTS ACTUELS SUR LES PRINCIPES GÉNÉRAUX DE TRAITEMENT DU MÉLANOME DE STADE III INOPÉRABLE ET DE STADE IV 11
- LES BONNES PRATIQUES EN CANCÉROLOGIE 11
- L'ONCOGÉRIATRIE 12
- LA RECHERCHE CLINIQUE 12
- PLACE DE LA BIOPSIE ET DU GÉNOTYPAGE DE LA TUMEUR 12
- PLACE DE L'IMMUNOHISTOCHIMIE POUR LA RECHERCHE DES MUTATIONS DE BRAF 13
- FACTEURS PRONOSTIQUES 14

RECOMMANDATIONS PROPOSÉES PAR LE GROUPE DE TRAVAIL 15

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES MÉLANOMES DE STADE III INOPÉRABLE ET DE STADE IV 17

ANALYSE DES RECOMMANDATIONS EXISTANTES 18
- RECOMMANDATIONS DU NCCN (VERSION 3.2016) 18
- RECOMMANDATIONS BRITANNIQUES DU « NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE » (NICE, VERSION DU 29 JUILLET 2015) 19

ANALYSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE SUR LES TRAITEMENTS MÉDICAUX DU MÉLANOME DE STADE III INOPÉRABLE OU DE STADE IV 20
- IMMUNOTHÉRAPIE : CHECKPOINT INHIBITEURS POUR LE TRAITEMENT DES MÉLANOMES MÉTASTATIQUES 20
- THÉRAPIES CIBLÉES 32
- SYNTHÈSE 40

RECOMMANDATIONS 41

PLACE DE LA CHIRURGIE ET DES TECHNIQUES ABLATIVES DANS LE TRAITEMENT DES MÉLANOMES MÉTASTATIQUES (HORS MÉTASTASES CÉRÉBRALES) 44

CHIRURGIE 45
- TRAITEMENTS CHIRURGICAUX DES MÉTASTASES DES TISSUS MOUS 45
- TRAITEMENTS CHIRURGICAUX DES MÉTASTASES VISCÉRALES 45
- CHIRURGIE DES MÉTASTASES HÉPATIQUES 45
- CHIRURGIE D'AUTRES MÉTASTASES VISCÉRALES 46
- AUTRES DONNÉES 46

RADIOTHÉRAPIE 47
- PROTECTION HIPPOCAMPIQUE EN CAS DE RADIOTHÉRAPIE PANENCÉPHALIQUE 49

AUTRES TECHNIQUES ABLATIVES 49
- CRYOCHIRURGIE 49
- LASER 50
- CHIMIOEMBOLISATION TRANSARTÉRIELLE 50
- RADIOEMBOLISATION PAR PARTICULES CHARGÉES EN YTTRIUM-90 50
- RADIOFRÉQUENCE 51
- ÉLECTROCHIMIOTHÉRAPIE 51

RECOMMANDATIONS 52

TRAITEMENTS DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES DU MÉLANOME 53

ANALYSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE 54
TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES 54
TRAITEMENTS LOCAUX DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES 58
ASSOCIATION RADIOTHÉRAPIE ET THÉRAPIES CIBLÉES 58
ASSOCIATION RADIOTHÉRAPIE ET IMMUNOTHÉRAPIES 59
SYNTHÈSE ET RECOMMANDATIONS 60
SYNTHÈSE 60
RECOMMANDATIONS 61

ARBRES DÉCISIONNELS 62

GROUPE DE TRAVAIL DE LA SFD 65
COORDINATION INCA 65
RELECTEURS 66

ANNEXES 67
ANNEXE 1. PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE 67
ANNEXE 2. ÉQUATIONS DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE 69
ANNEXE 3. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 77

INTRODUCTION

Les traitements du mélanome cutané non résécable ou métastatique (stade IIIC, IV) ont fait l'objet de recommandations de bonnes pratiques, élaborées par l'INCa en collaboration avec la SFD et publiées en octobre 2013. Ces recommandations abordaient trois questions :

- Traitement systémique du mélanome métastatique non résécable (stade IIIC, IV) hors métastases cérébrales : quelle(s) molécule(s) de première et deuxième intentions et chez quels patients ?
- Mélanome pauci-métastatique (hors métastase cérébrale) : chez quels patients faut-il proposer un traitement locorégional des sites métastatiques et le cas échéant, quelles techniques recommander ?
- Cas particulier des patients présentant une (des) métastases cérébrales : quel traitement systémique et/ou local proposer ?

Depuis la publication des recommandations INCa/SFD de 2013, plusieurs molécules ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en monothérapie ou en association dans l'indication « mélanome métastatique non résécable » en Europe. Ceci modifie totalement le paysage thérapeutique du mélanome métastatique et les stratégies à proposer aux malades par rapport à 2013, rendant obsolètes les recommandations nationales relatives aux stratégies médicamenteuses qui ont été élaborées précédemment.

OBJECTIFS

Les objectifs de cette actualisation sont de mettre à la disposition des praticiens traitant des patients atteints de mélanome métastatique, des recommandations de bonnes pratiques et des algorithmes de décision qui prennent en compte l'évolution très rapide des connaissances et la mise à disposition des malades de nouvelles molécules qui, utilisées seules ou en association, permettent d'obtenir des rémissions de durée de plus en plus longue. Ce guide thérapeutique doit faciliter l'accès aux stratégies thérapeutiques les plus pertinentes pour tous les malades atteints de mélanome métastatique.
Ces recommandations concernent les patients adultes atteints d'un mélanome cutané non résécable ou métastatique (stade III non résécable et stade IV). Elles sont destinées aux professionnels de santé impliqués dans les traitements des patients atteints de mélanome cutané métastatique : dermatologues, oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, anatomopathologistes, chirurgiens, médecins généralistes, biologistes moléculaires, infirmiers, pharmaciens.

MÉTHODOLOGIE

La méthodologie utilisée pour la réalisation de cette actualisation repose sur la méthode « Recommandations pour la Pratique Clinique (RCP) » mise en œuvre par l'INCa dans le cadre de l'élaboration des recommandations nationales de bonnes pratiques en cancérologie.
Une analyse systématique de la littérature sur le thème nécessitant une actualisation et la consultation des recommandations étrangères publiées a été réalisée. Des équations de recherche bibliographique ont été élaborées en collaboration avec l'INCa. La recherche bibliographique, réalisée par l'INCa, a été systématique, effectuée via les bases de données Medline, Embase, Cochrane Database notamment, sur la période comprise entre le 1er octobre 2013 et le 1er juillet 2015. Par la suite, et jusqu'à présentation des recommandations devant la Commission des expertises de l'INCa, une veille bibliographique a été assurée par l'INCa en relation avec le coordonnateur du groupe de travail. Seuls les articles en anglais ou en français concernant le mélanome cutané ont été retenus.
Il n'a pas été tenu compte des communications orales ou comptes rendus de congrès (ces données ne permettant pas une vérification des résultats).

L'analyse critique des études a été réalisée à partir de grilles standardisées adaptées. L'analyse des données a été faite sur la base de la médecine basée sur les faits (*evidence based-medicine*). Des critères de sélection des études ont été définis *a priori* pour chacune des questions envisagées (les essais contrôlés randomisés et méta-analyses ont été priorisés chaque fois que cela était possible). Les conclusions de l'analyse de la littérature ont été associées à un niveau de preuve en utilisant la grille de cotation présentée dans le tableau 1.

Tableau 1. Niveaux de preuve

niveau A	Il existe un (des) méta-analyse(s) de bonne qualité ou plusieurs essais randomisés de bonne qualité dont les résultats sont cohérents. De nouvelles données ne changeront très probablement pas la confiance en l'effet estimé.
niveau B	Il existe des preuves de qualité correcte (essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2) avec des résultats dans l'ensemble cohérents. De nouvelles données peuvent avoir un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et peuvent changer l'estimation.
niveau C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique et/ou les résultats des essais ne sont pas toujours cohérents entre eux. De nouvelles données auront très probablement un impact important sur la confiance dans l'estimation de l'effet et changeront probablement l'estimation.
niveau D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas. Il existe une forte incertitude sur l'effet estimé.

Le travail d'analyse de la littérature a été partagé entre plusieurs chargés de projet, membres du groupe de travail qui ont rédigé une première analyse. Celle-ci a été validée par l'ensemble du groupe de travail qui a ensuite formulé des recommandations en fonction des données analysées.
Trois réunions du groupe de travail ont été organisées pour produire la première version des recommandations. Les recommandations ont été formulées de façon collégiale par l'ensemble du groupe de travail.
Les recommandations sont libellées sous forme de grade de recommandations. Deux niveaux de gradation pour la formulation des recommandations sont proposés :

- par défaut, la recommandation formulée est l'attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts ;
- si une attitude clinique a été jugée acceptable sur la base des données de la littérature et de l'avis d'experts, mais n'est pas reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence, il est indiqué qu'elle peut être discutée.

À l'issue d'une phase de relecture nationale externe de la première version des recommandations établies, les commentaires ont été compilés et discutés lors d'une réunion regroupant l'ensemble des membres du groupe de travail. Les modifications intégrées après relecture nationale ont été indiquées clairement en annexe du document final.
Le groupe de travail et le groupe de lecture (pour la relecture nationale) ont été constitués par des experts proposés par les sociétés savantes et les réseaux régionaux de cancérologie. Ils étaient multidisciplinaires et représentatifs des spécialités médicales impliquées dans les traitements des mélanomes métastatiques cutanés, des modes de pratique et sur le plan géographique. Pour le groupe de travail, une analyse des liens d'intérêt a été réalisée par l'INCa afin de constituer un groupe indépendant ou pour lequel les liens décrits ne sont pas de nature à modifier la neutralité des opinions émises.

CONTEXTE SCIENTIFIQUE

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

En France, en termes d'incidence, le mélanome se situe au 6e rang des cancers chez la femme et au 8e rang chez l'homme. En 2015, le nombre de cas estimés en France était de 14 325 et le nombre de décès associés au mélanome était estimé à 1 773.
Le taux de survie nette à 5 ans est de 91 %[1]. Si les formes diagnostiquées à un stade peu avancé sont de bon pronostic et guéries généralement par la seule chirurgie, les formes évoluées et notamment les formes métastatiques sont de pronostic redoutable.
Le mélanome pose aujourd'hui un problème de santé publique en raison de son incidence en forte augmentation. Les études épidémiologiques montrent que le mélanome est l'une des tumeurs ayant un taux de croissance, en termes d'incidence, parmi les plus élevés : en France, le nombre de nouveaux cas a plus que doublé en 20 ans. Ainsi, entre 1980 et 2012, l'incidence standardisée du mélanome est passée, chez l'homme, de 2,5 à 10,8 pour 100 000 personnes et, chez la femme, de 4,0 à 11,1 pour 100 000 personnes. La mortalité augmente moins vite et reste presque stable en particulier chez la femme alors qu'elle augmente encore légèrement chez l'homme. Le taux de mortalité est ainsi passé de 0,9 à 1,6 pour 100 000 personnes chez l'homme entre 1980 et 2005 et de 0,8 à 1,1 pour la même période chez la femme. Il existe une certaine stabilité entre 1995 et 2005[2]. L'efficacité des campagnes de prévention et de détection précoce est une des explications possibles de cette faible progression de la mortalité malgré l'augmentation d'incidence. En effet, les formes de mélanome diagnostiquées précocement ont un pronostic nettement meilleur que les formes traitées tardivement. Cela est expliqué en partie par le fait que le principal facteur pronostique indépendant est l'épaisseur tumorale.

ÉVOLUTIONS RÉCENTES DES TRAITEMENTS DU MÉLANOME CUTANÉ

Aujourd'hui, il est possible de définir une stratégie thérapeutique standardisée du mélanome, susceptible d'assurer aux malades les meilleures garanties de qualité des soins au vu des données actuelles de la science. Le circuit de traitement des malades atteints de mélanome métastatique doit inclure un passage des dossiers en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), dans l'objectif d'homogénéiser les attitudes thérapeutiques sur le territoire français.
Le mélanome est un sujet d'intérêt fort pour les professionnels de santé et le grand public. En effet, les avancées thérapeutiques actuelles ont modifié les traitements des malades et l'existence de survies prolongées rend nécessaire une coordination efficace entre professionnels de santé, surtout pour les malades recevant un traitement systémique quotidien par voie orale. Les patients sont très informés des nouvelles molécules disponibles et sont donc demandeurs de recevoir les traitements les plus appropriés à leur situation clinique.
Au moment de l'élaboration des précédentes recommandations de bonnes pratiques publiées en 2013, seule une thérapie ciblée (le vemurafenib) était disponible sur le marché français (le dabrafenib était autorisé mais non remboursé). L'immunothérapie par l'ipilimumab n'était pas uniformément disponible sur le territoire, en l'absence de financement pour une partie de la population visée par son indication (patients dont la tumeur est porteuse d'une mutation de BRAF).

[1] « Les cancers en France édition 2016, estimations 2015 », INCa, juin 2017 : http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2016
[2] www.in*versus*.sante.fr/surveillance/cancers

Actuellement, l'arsenal thérapeutique pour le mélanome non résécable ou métastatique s'est enrichi et comporte :

- Des thérapies ciblées destinées aux malades dont la tumeur porte une mutation activatrice de BRAF en position V600. Il s'agit des molécules anti-BRAF (le vemurafenib et le dabrafenib qui ont l'AMM dans l'indication en question et sont remboursés) et des anti-MEK qui sont disponibles en association aux anti-BRAF. Le cobimetinib et le trametinib ont une AMM et sont remboursés en association respectivement avec le vemurafenib et le dabrafenib. Les anti-BRAF sont associés à des taux de réponse objective de l'ordre de 50 % et des durées médianes de survie globale très significativement supérieures à celles de la chimiothérapie, autour de 13 mois en monothérapie. L'association anti-BRAF et anti-MEK augmente encore le nombre de répondeurs et la durée de survie globale.
- L'immunothérapie repose sur des anticorps monoclonaux anti-CTLA4 et anti-PD1. L'anti-CTLA4 ipilimumab permet d'obtenir des taux de réponse objective limités de l'ordre de 13 % mais des médianes de survie globale supérieures à 15 mois. Les anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab qui ont l'AMM et sont tous deux remboursés) sont associés à des taux de réponse supérieurs à 30 % et à des durées de réponse prolongées. Les associations d'immunothérapie (nivolumab et ipilimumab notamment) viennent d'obtenir l'AMM au vu d'une efficacité démontrée mais au prix d'une toxicité importante.
- La chimiothérapie cytotoxique fait encore partie de l'arsenal thérapeutique : la dacarbazine est la molécule la plus utilisée. Les alternatives sont la fotemustine et le temozolomide, notamment en cas de métastases cérébrales. Cette dernière molécule n'a cependant pas l'AMM dans cette indication. Les polychimiothérapies à base de platine et de taxoïdes sont parfois utilisées comme comparateurs dans certains essais cliniques. Au moment de la publication des recommandations 2013, l'utilisation des polychimiothérapies n'était pas recommandée en raison d'une toxicité accrue sans démonstration convaincante d'une efficacité supérieure aux monochimiothérapies.

Par ailleurs, toutes ces molécules ont des profils de tolérance très différents. Leurs effets indésirables doivent être prévenus et gérés de manière adaptée afin d'optimiser la compliance au traitement et son efficacité. Des recommandations de bonnes pratiques sur la prévention et la gestion des effets secondaires des thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK ont été élaborées récemment par l'INCa[3.]

ÉTAT DES LIEUX SUR LES PRATIQUES ET L'ORGANISATION DES TRAITEMENTS EXISTANTS

Il n'y a pas, à notre connaissance, d'études de pratiquesur les traitements du mélanome avancé en France. Si, dans la plupart des cas, les traitements des mélanomes de stades IIIC-IV sont discutés en RCP, aucune donnée sur les critères de choix thérapeutique n'a été retrouvée et il n'y a pas eu d'étude d'impact sur les pratiques concernant les recommandations publiées en 2013.

[3] Recommandations « Médicaments ciblant BRAF en monothérapie : vémurafénib, dabrafénib - médicaments ciblant BRAF ou MEK en association : vémurafénib + cobimétinib, dabrafénib + tramétinib / Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables », INCa, avril 2016 :http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Anticancereux-par-voie-orale/Molecules-de-A-a-D-d.c.i/Dabrafenib

PÉRIMÈTRE DE L'ACTUALISATION DES RECOMMANDATIONS SUR LES TRAITEMENTS DU MÉLANOME DE STADE III INOPÉRABLE OU DE STADE IV

Cette actualisation concerne les mélanomes cutanés en stade III inopérables ou en stade IV. Les mélanomes extracutanés (muqueux ou oculaires) ne sont pas concernés par ces recommandations. De même, les mélanomes de l'enfant ne font pas l'objet de recommandations. Enfin, aucun aspect médico-économique n'est abordé dans le cadre de ce projet.
Ces recommandations aborderont les questions suivantes :

- Traitement systémique du mélanome métastatique non résécable (stade IIIC, IV) : quelle(s) molécule(s) de première, deuxième et troisième intentions et chez quels patients ?
- Place d'un traitement locorégional des sites métastatiques et le cas échéant, quelles techniques recommander ?
- Cas particulier des patients présentant une ou des métastases cérébrales : quel traitement systémique et/ou local (aux) proposer ?

La gestion des effets secondaires des traitements proposés dans ces recommandations n'est pas abordée. Ils ont fait, pour la plupart, l'objet de recommandations spécifiques disponibles sur le site de l'INCa (www.e-cancer.fr).
Certains aspects traités dans les recommandations publiées en 2013 ne font pas l'objet d'une actualisation dans ce document, en raison de l'absence de nouvelles données. Il convient alors, pour ceux-ci, de se référer aux recommandations de 2013.

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE TRAITEMENT DU MÉLANOME STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV

Les traitements d'un mélanome métastatique obéissent à un certain nombre de règles proposées par les Plans cancer afin d'apporter aux malades les meilleurs soins en fonction des données actuelles de la science.

ÉLÉMENTS ACTUELS SUR LES PRINCIPES GÉNÉRAUX DE TRAITEMENT DU MÉLANOME DE STADE III INOPÉRABLE ET DE STADE IV

LES BONNES PRATIQUES EN CANCÉROLOGIE

Tout cas de mélanome métastatique doit bénéficier d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin de s'assurer de la mise à disposition du patient de toutes les techniques accessibles selon les données de son dossier. La remise d'un plan personnalisé de soins (PPS) est un élément important de l'information du malade et du médecin traitant. De même, le déploiement du dispositif d'annonce doit être systématique. Il permet au malade d'être bien informé sur la maladie, les traitements qu'il peut recevoir, le bénéfice attendu de ces traitements, les effets secondaires possibles et leur gestion ainsi que les soins de supports disponibles et adaptés à son état (traitement de la douleur, nutrition, conservation de gamètes[4] pour les patients en âge de procréer, accompagnement social, soutien psychologique…).

La diffusion de plus en plus large de traitements continus par voie orale a obligé les équipes soignantes à revoir leurs organisations. Les infirmier(e)s de coordination et infirmier(e)s clinicien(ne)s en cancérologie devraient permettre de faciliter le suivi des malades dans et hors des établissements de soins, de mettre en place des outils de liaison entre les centres hospitaliers et les équipes soignantes libérales (médecin traitant, infirmière, pharmacien…) afin d'assurer la continuité des soins et la gestion optimale des effets secondaires qui surviennent maintenant le plus souvent au domicile du patient.

[4]« Conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité », INCa, février 2013 : http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Consequences-des-traitements-des-cancers-et-preservation-de-la-fertilite

L'ONCOGÉRIATRIE

Un nombre important de malades sont âgés de plus de 70 ans, puisque l'âge médian au diagnostic en 2012 était de 64 ans chez les femmes et de 61 ans chez l'homme (*La situation du cancer en France en 2013*, INCa, www.e-cancer.fr). L'évaluation oncogériatrique fait partie des critères qualité lors des décisions thérapeutiques prises pour ces malades. L'utilisation d'échelles d'évaluation validées telles que l'outil d'évaluation gériatrique G8 [BELLERA2012] constitue une aide à la prise de décision. Cette échelle diffusée par l'INCa (www.e-cancer.fr) est disponible sous le nom d'ONCODAGE. Elle permet d'orienter vers une consultation d'oncogériatrie si nécessaire.

LA RECHERCHE CLINIQUE

Malgré les progrès thérapeutiques récents en matière de traitement médical du mélanome, les rémissions de très longue durée restent minoritaires et certains patients sont résistants de manière primaire ou secondaire aux traitements disponibles. De plus, les mécanismes biologiques de résistance aux traitements ou l'évolution de la maladie restent encore très incomplètement élucidés. Ainsi, la recherche de nouveaux traitements, de combinaisons de traitements ou de stratégies thérapeutiques reste particulièrement nécessaire.
Dans une période de mutation thérapeutique rapide, comme cela est actuellement le cas pour le mélanome, les malades peuvent avoir un intérêt personnel direct à participer à un essai thérapeutique[5] leur offrant la possibilité de tester une molécule innovante potentiellement efficace. Une information loyale et complète, générale et spécifique, sur les risques attachés au protocole doit être fournie au malade afin de recueillir son consentement éclairé. Au-delà du bénéfice direct que le patient peut en retirer, la participation à un protocole pertinent de recherche clinique ou translationnelle doit être encouragée afin de faire progresser les connaissances qui pourront bénéficier à d'autres patients dans le futur.

PLACE DE LA BIOPSIE ET DU GÉNOTYPAGE DE LA TUMEUR

La recherche de mutation de gènes impliqués dans le développement des cancers est aujourd'hui un impératif incontournable pour tout traitement médical du mélanome. Dans le mélanome, actuellement, seules les mutations activatrices de BRAF en position V600 sont associées à l'existence de molécules actives dirigées contre les cellules mutées et ayant l'AMM. Des recommandations ont été publiées récemment par la Société française de dermatologie [GUILLOT2016] sur le moment optimal pour demander la recherche de mutations de BRAF.
Chez les patients BRAF sauvages, afin de faciliter l'accès à des essais thérapeutiques, il est recommandé de rechercher d'autres anomalies moléculaires d'intérêt (NRAS, c-Kit, ALK, ROS, MET…).

[5]Registre des essais cliniques de l'INCa : http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques

PLACE DE L'IMMUNOHISTOCHIMIE POUR LA RECHERCHE DES MUTATIONS DE BRAF

La possibilité de détecter des mutations de BRAF par immunohistochimie se pose en termes de facilité d'utilisation, de rapidité du rendu des résultats et d'un coût moindre comparé à celui des techniques de biologie moléculaire.

Six articles ont été retenus pour tenter d'apprécier la sensibilité et la spécificité de l'immunohistochimie dans la recherche des mutations de BRAF.

Une étude publiée en 2016 par Lo et coll. portait sur 219 échantillons provenant de 214 malades atteints de mélanomes avancés. Elle avait pour objectif d'établir de façon prospective la validité diagnostique de l'IHC (Ac VE1, de Spring Bioscience, USA) en comparaison avec le testing génomique par Cobas [LO2016]. Les résultats montrent un taux de concordance entre les deux tests de 95 % et pour l'IHC une sensibilité de 94,4 % et une spécificité de 95,4 %. Les faux négatifs étaient au nombre de 5/89 cas (5,6 %) en raison probablement de l'impossibilité en IHC de détecter les BRAF V600 autres que E (K++) ou autres V600 détectés en Cobas. Les faux positifs étaient au nombre de 6/130 cas (4,6 %). Ces faux positifs peuvent être liés au fait qu'une très faible quantité de matériel est suffisante en IHC alors que le Cobas demande au minimum 5 % d'allèles mutés. Dans cette étude, la valeur prédictive positive était de 93,3 % (84/90 cas) et la valeur prédictive négative de 96,1 % (124/129 cas).

La fiabilité du test peut dépendre du type de tissu utilisé pour réaliser l'IHC. Ainsi, le taux de concordance est excellent entre IHC et Cobas si la recherche est faite sur les métastases (100 % de concordance entre les deux tests et 100 % de sensibilité et de spécificité), suivie des primitifs où les résultats montrent aussi une excellente concordance mutationnelle entre primitifs et métastases. Cette concordance est moins bonne dans les métastases en transit et les ganglions sentinelles, où l'infiltration macrophagique (pour l'IHC) ou la quantité de mélanine importante par rapport au faible nombre de cellules tumorales (limite du Cobas) peuvent négativer faussement les tests.

L'étude de Ponti et coll. porte sur un petit nombre de malades (18) et trouve une concordance à 100 % entre la technique de biologie moléculaire et l'IHC pour la détection des mutations V600E et V600R [PONTI2016]. Par contre les mutations V600K ne sont pas détectées en IHC.

L'article de Long et coll. explore la sensibilité et la spécificité de l'IHC en utilisant un anticorps dirigé contre les formes mutées en V600 de BRAF chez des malades atteints de mélanomes métastatiques [LONG2013]. Cent malades en stade III inopérable ou IV ont été sélectionnés. La technique a été réalisée en aveugle sur coupes déparaffinées, testant en parallèle la technique de biologie moléculaire et l'IHC. L'anticorps a une sensibilité de 97 % (37/38) et une spécificité de 98 % (58/59) dans la détection d'une mutation de BRAF V600E. Parmi les cas mutés BRAF, aucun des patients ayant une mutation autre que V600E n'a été détecté en IHC (0/11).

Dans un article paru en 2013, Routhier et coll. ont comparé deux anticorps : anticorps VE1, [Spring Bioscience, Pleasanton, CA], et un anticorps monoclonal murin anti-BRAF, (New East Biosciences, Malvern, PA) pour détecter les mutations de BRAF dans différentes tumeurs (152 prélèvements dont 31 mélanomes) [ROUTHIER2013]. Les deux anticorps ont donné des résultats positifs dans 9 cas sur 10 des tumeurs mutées BRAF V600E et 1/1 cas muté V600K. Pour l'ensemble des tumeurs, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 98 % (60/61) et 97 % (88/91) pour l'anticorps monoclonal VE1 et de 95 % (58/61) et 83 % (73/88) pour l'anticorps anti-BRAF. Ils ont observé quatre cas discordants entre IHC et biologie moléculaire pour l'anticorps monoclonal VE1 et un nombre nettement plus élevé avec l'anticorps anti-BRAF (18 cas).

Boursault et coll. ont étudié l'homogénéité de l'expression des mutations de BRAF sur la tumeur primaire et sur les métastases en utilisant une méthode d'immunohistochimie et une technique de biologie moléculaire (Sanger) [BOURSAULT2013]. La concordance entre les deux techniques était de 97,3 %. Pour l'immunohistochimie, la sensibilité était de 97,3 % et la spécificité de 100 %.

L'étude de Kakavand et coll. visait à déterminer la sensibilité et la spécificité des anticorps anti- BRAF V600E (VE1), anti-NRAS Q61R (SP174), anti-NRAS Q61L (26193) dans une large série de patients (754 patients) atteints de mélanomes cutanés, en utilisant l'IHC effectuée par la méthode Oncocarta assay [KAKAVAND2016]. La mutation BRAF V600E a été étudiée dans les 754 cas et les mutations NRAS Q61R et Q61L dans un sous-groupe de 302 échantillons.

La sensibilité et la spécificité de l'IHC BRAFV600E sont élevées (respectivement 100 % et 99,3 %) ainsi que celles de l'IHC NRASQ61R (sensibilité et spécificité à 100 %). L'anticorps anti NRAS Q61L est moins sensible (82,6 % de sensibilité ; spécificité de 96,2 %).

Cette étude souligne l'intérêt de la technique pour dépister ces mutations dans les cas où l'instauration rapide d'un traitement est nécessaire, mais aussi pour documenter la nature tumorale en rapport avec un mélanome dans le cas d'une prolifération indifférenciée sans Ag tumoraux spécifiques. Il s'agit d'une étude portant sur un nombre important de patients avec une très bonne concordance en termes de sensibilité et de spécificité par rapport aux résultats d'autres études validant l'intérêt de la technique pour les mutations BRAFV600E (et NRAS Q61R).

FACTEURS PRONOSTIQUES

Il n'y a pas de critères objectifs consensuels permettant d'apprécier la vitesse de croissance tumorale. Le taux élevé de LDH et le nombre de sites métastatiques à l'initiation du traitement de 1ère ligne sont des facteurs de mauvais pronostic et de mauvaise réponse au traitement. Quelle que soit la classe thérapeutique utilisée, leur appréciation fait partie du bilan initial du patient.

RECOMMANDATIONS PROPOSÉES PAR LE GROUPE DE TRAVAIL

Organisation des traitements

La mise en place des traitements d'un mélanome stade III inopérable et stade IV doit pouvoir bénéficier des outils mis en place par les Plans cancer :

- Discussion systématique du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire.
- Remise d'un plan personnalisé de soins au patient.
- Mise à disposition du dispositif d'annonce, des soins de support et d'une coordination ville/hôpital.
- Informer des possibilités de conservation de gamètes[6].
- Encourager la mise en place du personnel dûment formé à la coordination (par exemple : infirmier(e)s de coordination).

Oncogériatrie

Une évaluation gériatrique a minima doit être faite pour tout patient de 75 ans et plus atteint de mélanome. Elle permet d'évaluer la nécessité ou non d'un recours à un gériatre et/ou à une évaluation gériatrique plus complète et de guider au mieux la discussion en RCP du traitement du cancer et des éventuels soins de support associés.

Recherche clinique

Compte tenu des innovations thérapeutiques actuelles et après information du patient, la participation à un essai thérapeutique et à la recherche translationnelle doit être systématiquement envisagée.

Taux de LDH et nombre de métastases

Compte tenu de leur importance pronostique, le taux de LDH et le nombre de sites métastatiques font partie de l'évaluation globale du patient.

Éléments de décision thérapeutique

Réalisation d'un génotypage

La réalisation d'un génotypage à la recherche d'une mutation de BRAF V600 doit être systématique et constitue un préalable au choix thérapeutique. Elle peut être réalisée sur la biopsie d'une métastase accessible ou par défaut, des ganglions du curage ou de la tumeur primitive si ce sont les seuls tissus disponibles.Chez les patients BRAF sauvages, afin de faciliter l'accès à des essais thérapeutiques, il est recommandé de rechercher d'autres anomalies moléculaires d'intérêt (NRAS, c-Kit, ALK, ROS, MET…).

Modalités du génotypage

Le génotypage sera réalisé selon le programme d'assurance qualité des plateformes de génétique moléculaires mis en place par l'Institut national du cancer. Les techniques de biologie moléculaires restent *le gold standard* pour la détermination du statut BRAF d'un mélanome. Cependant, dans les situations où un traitement doit être mis en route rapidement, il est possible d'utiliser l'IHC pour détecter une mutation V600E de BRAF et commencer ainsi sans délai un traitement par thérapie ciblée en cas de positivité de la technique. Par contre, en cas de négativité de l'IHC ou si le résultat est ininterprétable, il est impératif d'avoir recours aux techniques de biologie moléculaires. Seules ces techniques permettent d'identifier des mutations activatrices de BRAF plus rares ou des mutations ouvrant la porte à un essai thérapeutique. Ces informations permettront de dispenser au malade un traitement ciblé. Avis d'experts.

[6] Consequences des traitements des cancers et preservation de la fertilite », INCa, fevrier 2013 : http://www.e-cancer.fr/expertises-et-publications/catalogue-des-publications/consequences-des-traitements-des-cancers-et-preservation-de-la-fertilite

Confirmation histologique de la nature de la métastase avant traitement
La mise en route d'un traitement est précédée de la confirmation histologique de la nature de la métastase si elle est cliniquement indiquée (cancers multiples, délai long entre primitif et métastases) et possible et après discussion en RCP.

Indication des polychimiothérapies
En l'absence de données nouvelles depuis la publication des recommandations de 2013, et compte tenu de l'absence de bénéfice clinique et d'une augmentation de la toxicité, les polychimiothérapies n'ont pas de place actuellement dans le traitement du mélanome métastatique.

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES MÉLANOMES DE STADE III INOPÉRABLE ET DE STADE IV

ANALYSE DES RECOMMANDATIONS EXISTANTES

La majorité des recommandations étrangères consultées n'abordaient pas le stade métastatique, ou étaient trop peu récentes eu égard aux dates d'apparition des derniers traitements systémiques. Le « Physician Data Query » du « National Cancer Institute » (NCI ; version 26 janvier 2017[7]) fait état de données récentes qui détaillent les résultats des essais cliniques pour les différents traitements systémiques, mais sans aboutir à des recommandations pour la pratique.

Deux recommandations étrangères, analysées selon la grille AGREE, ont fait l'objet d'une lecture commentée, celles du « National Comprehensive Cancer Network » (NCCN) [NCCN2016] et du « National Institute for Health and Care Excellence » [NICE2015].

RECOMMANDATIONS DU NCCN

(VERSION 3.2016)

Les recommandations du NCCN (version 3.2016) se présentent sous la forme d'arbres décisionnels en fonction des situations cliniques, accompagnés d'un argumentaire [NCCN2016].

Les recommandations du NCCN se distinguent par une place importante faite aux traitements systémiques en situation adjuvante après lymphadénectomie (hors champ ici), et par la proposition dans les situations métastatiques, d'options exceptionnellement utilisées en France, telles que l'interleukine 2 à forte dose, ou des protocoles de biochimiothérapie.

Au stade III non résécable ou métastatique, les options incluent un traitement systémique (option préférentielle) ou une injection intra-lésionnelle de T-Vec et/ou une chirurgie ou une radiothérapie palliative ou un traitement palliatif (*best supportive care*En cas de localisation résécable, la résection est proposée, soit d'emblée, soit après une période d'observation sous traitement systémique ou sous simple observation, destinée à confirmer que le statut de maladie résécable persiste.

Les propositions de première ligne de traitement systémique incluent les anti-PD1 (nivolumab ou pembrolizumab) ou une combinaison anti-PD1 (nivolumab / ipilimumab), quel que soit le statut BRAF, et, pour les mélanomes BRAF mutés, une combinaison d'inhibiteur BRAF/MEK. L'immunothérapie est privilégiée dans les situations de progression « lente ». L'ipilimumab n'a pas de place en première ligne. Pour les patients PS 0 à 2, l'ipilimumab a en revanche une place en deuxième ligne, au même titre que les options de première ligne non préalablement utilisées. Pour les patients PS 3-4, une approche palliative (*best supportive care*) est proposée.

Il y a un consensus d'experts sur l'absence de bénéfice, en cas d'échec préalable d'un anti PD1, à utiliser l'autre anti PD1. Il en est de même pour l'utilisation d'une autre combinaison d'inhibiteur BRAF/MEK en cas d'échec d'une première combinaison, ou pour l'introduction d'un anti BRAF en cas d'échec préalable d'une combinaison d'inhibiteurs BRAF et MEK.

Le traitement par anti-PD1 est poursuivi jusqu'à obtention de la « réponse maximale » (définie comme l'absence de gain de réduction tumorale sur 2 imageries séparées de 12 semaines). L'attitude au-delà de cette étape est soumise à discussion.

Les options de deuxième ligne (et au-delà) incluent également, pour les patients PS 0-2, l'interleukine-2 à forte dose, une biochimiothérapie (dacarbazine ou temozolomide et cisplatine ou carboplatine, avec ou sans vinblastine ou nitrosourée, et interleukine 2 et interferon alpha 2B), un agent cytotoxique (dacarbazine, temozolomide, paclitaxel, ou carboplatine + paclitaxel), ou l'imatinib en cas de mutation activatrice de c-Kit.

En cas de métastases cérébrales, une radiochirurgie stéréotaxique est proposée en traitement primaire ou adjuvant, ou une irradiation cérébrale totale en traitement primaire ou adjuvant, selon le nombre et la taille des métastases.

[7] https://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq

Dans les situations de localisations cutanées en transit, les traitements reposent sur trois approches :

- un traitement local : excision chirurgicale, ou injection intra-lésionnelle (T-VEC, interleukine-2, ou, de façon plus accessoire, BCG ou rose bengale – en essai clinique), ou traitement ablatif par laser CO2, ou imiquimod topique, ou diphencyprone (DPCP) – en essai clinique-, ou une irradiation ;
- un traitement régional : membre perfusé isolé ou membre infusé isolé ;
- un traitement systémique. Il est précisé que cette dernière approche tend à supplanter le traitement régional par membre isolé.

Il n'y a pas de place, hors essai clinique, pour un traitement adjuvant systémique – y compris l'interféron – en relais d'un traitement ablatif complet chez un patient au stade IV.

RECOMMANDATIONS BRITANNIQUES DU « NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE »

(NICE, VERSION DU 29 JUILLET 2015)

Elles couvrent l'ensemble des stades du mélanome [NICE2015]. Pour le stade métastatique, elles renvoient aux monographies du NICE, établies par médicament.

Les points distinctifs des recommandations du NICE sont les suivantes :

- le positionnement de la seule dacarbazine, parmi les chimiothérapies cytotoxiques, dans les cas où l'immunothérapie et/ou les thérapies ciblées ne sont plus un recours ;
- la recommandation de ne pas proposer de chimiothérapie cytotoxique autre chez les patients ayant déjà reçu de la dacarbazine, en dehors d'un essai clinique ;
- la recherche systématique d'un déficit en vitamine D, en vue d'une supplémentation éventuelle ;
- l'absence de recommandation sur un traitement systémique adjuvant quel qu'il soit (y compris l'interféron), au stade III ou IV chez les patients sans maladie détectable.

Contrairement à l'approche choisie dans les recommandations françaises, le NICE a émis des positionnements par molécule et non en fonction des situations cliniques. Les traitements par immunothérapie sont utilisables chez des patients dont le mélanome est muté BRAF. En revanche, le positionnement relatif des différentes approches selon les situations cliniques n'est pas explicité.

ANALYSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE SUR LES TRAITEMENTS MÉDICAUX DU MÉLANOME DE STADE III INOPÉRABLE OU DE STADE IV

IMMUNOTHÉRAPIE : CHECKPOINT INHIBITEURS POUR LE TRAITEMENT DES MÉLANOMES MÉTASTATIQUES

CONTEXTE

À l'heure actuelle, trois molécules d'immunothérapie sont disponibles pour le traitement des mélanomes avancés (non résécables ou métastatiques) : un anticorps anti-CTLA4 (ipilimumab YERVOY®) et deux anticorps anti-PD1 (pembrolizumab KEYTRUDA® et nivolumab OPDIVO®).

En juillet 2011, l'ipilimumab (anticorps anti-CTLA4) a obtenu l'AMM pour le traitement de patients atteints de mélanome avancé ayant déjà reçu un traitement. En décembre 2011, la commission de transparence (CT) a considéré son service médical rendu (SMR) important avec amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) pour les patients en échec d'au moins une ligne de traitement et ayant des tumeurs n'exprimant pas de mutation de BRAF. L'ipilimumab est indiqué à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines pour un total de 4 injections.

Puis, en octobre 2013, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a approuvé l'utilisation de l'ipilimumab en première ligne pour le traitement des patients avec un mélanome avancé, quel que soit le statut BRAF. La CT a retenu pour le remboursement par l'assurance maladie d'une indication de l'ipilimumab en 1ère ligne de traitement de patients ayant un mélanome avancé sans mutation de BRAF et avec une évolutivité tumorale lente, un état général conservé et une espérance de vie supérieure à trois mois (SMR modéré, ASMR V) (CT du 19 novembre 2014).

En 2015, deux anticorps anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab) ont été approuvés par l'EMA en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de mélanome métastatique ou non résécable, quel que soit le statut de BRAF. La posologie du nivolumab est de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines (AMM européenne du 19/06/2015) et celle du pembrolizumab de 2 mg/kg toutes les 3 semaines (AMM européenne du 22/05/2015), jusqu'à progression ou toxicité. Les conditions de remboursement de ces molécules en France ont été validées par les CT du 16/01/2016 pour le nivolumab (SMR important, ASMR III) et du 16/03/2016 pour le pembrolizumab (SMR important, ASMR IV). Selon les arrêtés du JO des 22/12/2016 et du 05/01/2017, le traitement par nivolumab ou par pembrolizumab est indiqué et pris en charge par l'assurance maladie en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique), sans restriction d'utilisation selon le statut BRAF.

Enfin, l'EMA a donné un avis favorable à l'association de l'ipilimumab au nivolumab pour les patients atteints de mélanome avancé, avec une mention précisant une augmentation de survie sans progression pour les patients traités par la combinaison par rapport au nivolumab en monothérapie en cas de statut PD-L1 négatif (CHMP du 1er avril 2016). Les conditions de remboursement par l'assurance maladie de cette association n'ont pas encore été validées au moment de la rédaction de ce document.

REVUE DE LA LITTÉRATURE DEPUIS 2013

Anticorps anti-CTLA-4 : ipilimumab

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (CTLA-4) qui est un régulateur négatif de l'activation des cellules T. L'ipilimumab active les cellules T en bloquant le signal inhibiteur du CTLA-4. Les lymphocytes T activés, prolifèrent puis infiltrent la tumeur, aboutissant à la mort des cellules tumorales.

Son efficacité a été montrée dans deux essais randomisés de phase III avec une augmentation significative de la survie globale pour les patients atteints de mélanome métastatique [HODI2010] [McDERMOTT2013] [ROBERT2011] [MAIO2015].

IPILIMUMAB EN 1ÈRE LIGNE

Les données à 5 ans d'une étude de phase III randomisée (CA184-024) ont été publiées en 2015 [MAIO2015]. Elle concernait des patients naïfs de traitement. Deux cent cinquante patients étaient traités par ipilimumab 10 mg/kg (ce qui n'est pas la dose de l'AMM) associé à dacarbazine (850 mg/m2) administrés aux semaines 1, 4, 7 et 10, suivi de dacarbazine seul toutes les 3 semaines et 252 patients traités par dacarbazine seule pendant 22 semaines. Les patients pouvaient recevoir une dose d'entretien d'ipilimumab toutes les 12 semaines à partir de la semaine 24 en cas de réponse objective ou de stabilité. Le taux de survie globale à 1 an des patients traités par ipilimumab et dacarbazine étaient de 47,6 % (IC95 %, 41,2-53,7 %) versus 36,4 % (IC95 % : 30,4-42,4 %), et à 5 ans de 18,2 % (IC95 % : 13,6-23,4 %) versus 8,8 % (IC95 % : 5,7-12,8 %) respectivement (p>0,002). Un plateau dans la courbe de survie était observé à partir de la 3ème année. Les toxicités de grade 3-4 concernaient uniquement la peau (prurit, rash) pour 9,1 % des patients en cas d'entretien par de l'ipilimumab (n=7). Cette analyse à 5 ans d'une étude randomisée de phase III confirme les données de longue survie des patients traités par ipilimumab qui avait été publiées pour les études de phase II.

IPILIMUMAB EN 2E LIGNE

Les données du premier essai de phase III (MDX010-20) publié en 2010 par Hodi et coll. [HODI2010] ont été mises à jour en 2013 [McDERMOTT2013]. 676 patients HLAA2*0201 positifs atteints de mélanome métastatique, en échappement d'une première ligne de traitement, étaient randomisés (randomisation 3:1:1) pour recevoir soit l'ipilimumab à 3 mg/kg toutes les 3 semaines (4 doses), soit le vaccin gp-100, soit l'association ipilimumab et vaccin gp-100. Cette étude a montré une survie globale significativement prolongée pour les patients traités par ipilimumab seul par rapport aux patients traités par le vaccin avec un HR à 0,66 et une survie médiane à 10,1 mois (IC95 %, : 8,0–13,8) contre 6,4 mois (IC95 % : 5,5–11,5) respectivement. Les taux de survie à 1 an pour les patients traités par l'ipilimumab seul étaient de 45,6 % *versus* 16,3 % avec le vaccin. Les survies globales à 1 an étaient semblables pour les groupes traités par ipilimumab seul ou en association avec le vaccin. Avec l'ipilimumab, les taux de survie globale à 2 ans étaient de 20 % et à 3 ans de 16 % (ipilimumab seul : 25 % de survie globale à 2 ans et 3 ans ; groupe association ipilimumab et vaccin : 19 % à 2 ans et 15 % à 3 ans). Les réponses à l'ipilimumab seul ou en combinaison pouvaient continuer à s'améliorer après la semaine 24 (5 patients ayant eu une RP après une stabilité initiale et 4 patients une RC après une RP). Les effets secondaires pour les patients vivants à plus de 2 ans étaient comparables aux autres patients (8 % d'effets secondaires tout grade confondu). Une étude de qualité de vie avec l'échelle EORTC-QLQ-C30 a été réalisée dans cette étude [REVICKI2012]. La qualité de vie des patients était peu altérée sous ipilimumab, sans différence statistiquement significative avec le groupe traité par le gp-100.

En 2012, Dequen et coll. ont publié une méta-analyse de 15 essais randomisés de phase III pour réaliser une comparaison indirecte (méta-analyse en réseau) de la survie globale entre les patients traités pour un mélanome métastatique en 2e lignepar l'ipilimumab et d'autres traitements (chimiothérapie seule (DTIC, paclitaxel), combinaison de chimiothérapies, immunothérapie seule ou en association (IL2, IFN, gp100)) [DEQUEN2012]. L'ipilimumab, à la dose de 3 mg/kg était associé à une survie globale prolongée (moyenne 18,8 mois ; IC95 % : 15,5–23 mois) par rapport aux chimiothérapies seules (12,3 mois ; IC95 % 6,3–28,0 mois), aux combinaisons de chimiothérapies (12,2 mois ; IC95 % 7,1–23,3 mois), aux biochimiothérapies (11,9 mois ; IC95 % : 7–22 mois), aux immunothérapies (11,1 mois ; IC95 % : 8,5–16,2 mois), et aux combinaisons d'immunothérapies (14,1 mois ; IC95 % : 9,0 –23,8 mois).

Même si les taux de réponse objective avec l'ipilimumab ne sont que de 10 à 15 %, les patients répondeurs vont avoir des réponses prolongées. Lebbé et coll. ont pu analyser les données à 5 ans de plusieurs études de phase II [LEBBE2014]. Ainsi, les taux de survie globale à 5 ans pour les 248 patients traités par 0,3 ; 3 ou 10 mg/kg d'ipilimumab en 2e ligne ou plus, étaient de 12,3 % ; 12,3 % à 16,5 % ; et 15,5 % à 28,4 %, respectivement. Pour les patients naïfs de traitement, ces taux de survie à 5 ans étaient de 26,8 % pour la dose de 3 mg/kg d'ipilimumab et de 21,4 % à 49,5 % pour la dose de 10 mg/kg. On notait l'apparition d'un plateau à 3 ans avec 82,3 % des patients vivants à 3 ans encore en vie à 5 ans.

En 2015, Schadendorf et coll. ont publié une analyse poolée de la survie à long terme de 10 études prospectives et rétrospectives de phase II et 2 études de phase III (MDX010-20 ; CA184-024) pour un total de 1 861 patients dont 1 257 patients prétraités et 604 patients naïfs de traitement [SCHADENDORF2015]. Les données de survie globale de 2 985 patients supplémentaires ayant été traités par ipilimumab aux États-Unis via un programme d'accès précoce (EAP, CA184-045) ont été incluses. L'analyse des 1 861 patients a montré que la médiane de survie globale était de 11,4 mois (IC95 % : 10,7-12,1) avec un taux de survie à 3 ans de 22 % (IC95 % : 20-24 %). Pour les 254 patients vivants 3 ans après la première dose d'ipilimumab, ils étaient suivis en moyenne depuis 69 mois (49-78). Concernant l'analyse des données des 4 846 patients, la survie globale médiane était de 9,5 mois avec un plateau de 21 % de survie à partir de 3 ans qui semble se prolonger à près de 10 ans.

Ces analyses poolées comportent des biais : études pas toutes randomisées, populations différentes (stades, LDH, métastases cérébrales), doses variables d'ipilimumab, durées de suivi différentes selon les études. Cependant, il s'agit d'une analyse d'un grand nombre de patients qui permet de confirmer l'apparition d'un plateau de survie globale à 3 ans avec des taux de survie variant de 20 à 26 % avec un recul de 10 ans pour certains patients.

SCHÉMAS D'ADMINISTRATION

Doses

L'EMA a approuvé l'utilisation de l'ipilimumab pour le traitement des mélanomes métastatiques ou localement avancés à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse de 90 minutes toutes les 3 semaines pour un total de 4 injections. Cette dose a été retenue en se basant sur les résultats de l'essai pivot de phase III pour les patients prétraités [HODI2010]. L'ipilimumab a été testé à différentes doses et schémas thérapeutiques selon les essais. Dans l'étude de Wolchok et coll. la dose de 10 mg/kg ne montrait pas de supériorité significative en termes de survie globale par rapport à la dose de 3 mg/kg et entraînait une toxicité plus importante [WOLCHOK2010]. L'étude de phase III (CA184.169) a comparé la dose de 3 mg/kg à la dose de 10 mg/kg en termes de survie globale et de toxicité [ASCIERTO2017]. La survie globale était améliorée à la dose de 10 mg/kg comparée à la dose de 3 mg/kg (15,7 mois *versus* 11,5 mois ; HR : 0,84 ; IC95 % : 0,70-0,99 ; p=0,04). Cependant les toxicités sévères étaient plus fréquemment observées à la dose de 10 mg/kg (37 % *versus* 18 %).

Traitement d'entretien ou de retraitement par ipilimumab

Un traitement d'entretien par ipilimumab n'est pas prévu par l'AMM actuelle.

Dans les études de phase II [LEBBE2014] et dans une étude de phase III [ROBERT2013], certains patients pouvaient recevoir une dose d'entretien d'ipilimumab de 10 mg/kg en cas de progression après une stabilité ou une réponse au traitement. Dans les études de phase II, 23 % des patients ont présenté une réponse objective après retraitement. Dans l'étude de phase III, 3 des 23 retraités (13 %) par la combinaison ipilimumab et vaccin et 3 des 8 patients (37,5 %) retraités par l'ipilimumab seul ont eu une réponse objective. Les toxicités étaient similaires aux toxicités connues (cutanées et gastro-intestinales) après la phase initiale de traitement, sans nouvelle toxicité décrite.

LDH ET IPILIMUMAB

Keldermann et coll. ont rapporté les données rétrospectives de 166 patients traités par ipilimumab aux Pays-Bas dans le cadre d'un programme d'accès et ont évalué le taux de LDH comme marqueur prédictif de la survie globale [KELDERMANN2014]. Le taux de LDH (>2 fois la norme, 2N) est corrélé à une survie globale plus courte : médiane de survie globale : 2,9 mois si LDH > 2N (n=133) contre 10 mois si LDH bas (n=27) (p< 0,001). Ces données ont été confirmées en ajoutant une cohorte de 64 patients traités au

Royaume-Uni par un programme d'accès ou après l'AMM : survie à 1 an de 4,8 % si LDH >2N *versus* 51,2 % si LDH bas et à 2 ans, 0 % *versus* 34,6 % respectivement. Les auteurs suggèrent que les patients avec un taux de LDH élevé ne devraient pas être traités en première intention par ipilimumab.

Anticorps monoclonaux ANTI-PD1

Le pembrolizumab (anciennement lambrolizumab) et le nivolumab sont des anticorps monoclonaux humanisés anti-PD-1 (programmed cell death-1), produits dans des cellules d'ovaires de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. Lorsque PD-1 se lie avec ses ligands PD-L1 et PD-L2 situés sur les cellules présentatrices d'antigènes mais aussi sur les cellules tumorales et certaines cellules du microenvironnement, cela induit une immunosuppression, permettant à la tumeur d'échapper au système immunitaire. Les anticorps anti-PD-1 potentialisent ainsi les réponses immunitaires T anti-tumorales en bloquant l'interaction entre PD-1 et ses ligands.

Le pembrolizumab et le nivolumab ont obtenu l'AMM en 2015 en première ligne pour le traitement des mélanomes métastatiques ou non résécables. Le pembrolizumab s'administre par voie intraveineuse à la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines et le nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à progression ou toxicité.

PEMBROLIZUMAB

En 2013, Hamid et coll. ont rapporté les données d'une étude ouverte de phase I (KEYNOTE 001) testant la toxicité et la réponse anti-tumorale du lambrolizumab (pembrolizumab) chez 135 patients avec un mélanome métastatique, ayant été ou non préalablement traités [HAMID2013]. Trois schémas de doses étaient proposés (10 mg/kg toutes les 3 semaines, 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 2 mg/kg toutes les 3 semaines). Les effets secondaires les plus fréquents étaient la fatigue, les éruptions cutanées, le prurit et la diarrhée (12,6 % de toxicité grade 3-4). La toxicité était plus marquée dans le groupe traité par 10 mg/kg toutes les 2 semaines (23 % grade 3-4). Le taux de réponse globale selon RECIST 1.1 était de 38 % toutes doses confondues (IC95 % : 25-44) avec un meilleur résultat pour la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines (ORR 52 % ; IC95 % : 38-66 ; dont 10 % de réponses complètes). Un traitement antérieur par ipilimumab ne modifiait pas le taux de réponse au lambrolizumab. La réponse était durable avec 81 % de patients répondeurs poursuivant encore le traitement à 1 an.

En 2014, Robert et coll. ont publié les résultats d'une cohorte d'extension de phase I ouverte randomisée multicentrique comparant 2 doses de pembrolizumab chez des patients avec un mélanome avancé réfractaire à l'ipilimumab [ROBERT2014]. L'objectif principal était le taux de réponse globale selon les critères RECIST. 173 patients ont été traités par pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg (n= 89) ou 10 mg/kg (n=84) toutes les 3 semaines. Les résultats étaient les suivants :

- le taux de réponse globale était de 26 % pour les 2 doses, l'analyse en sous-groupe montre un taux de réponse de 28 % en cas de statut BRAF sauvage (n=131 ; IC95 % : 20–36) et de 19 % en cas de statut BRAF muté (n=26) (19 %, 7–39), sans différence significative ;
- il n'y avait pas de différence significative entre les médianes de survie sans progression (22 semaines (IC95 % : 12-36) pour le groupe 2 mg/kg et 14 semaines (12-24) pour le groupe 10 mg/kg (HR 0,84 ; IC95 % : 0,57–1,23) ;
- les taux de survie globale à 1 an étaient comparables dans les 2 groupes : 58 % (IC 95 % : 47-68) pour 2 mg/kg ; 63 % (IC95 % : 51-72) pour 10 mg/kg (HR 1,09 ; IC95 % : 0,68–1,75) ;
- le traitement était bien toléré, la toxicité similaire dans les 2 groupes, aucun décès lié au traitement. Les toxicités le plus souvent retrouvées tout grade confondu étaient la fatigue (33 % à 37 %), prurit (19 à 26 %) et le rash (18 %). Le seul effet secondaire de grade 3 rapporté chez plus d'un patient, du groupe traité par 2 mg/kg, était la fatigue (3 %).

En 2016, Ribas et coll. ont analysé de façon poolée les données des études de phase I pour 655 patients, dont 135 patients inclus dans l'étude non randomisée KEYNOTE 001 [HAMID2013] (n= 48 prétraités par ipilimumab et n=87 naïfs d'ipilimumab), et 520 patients inclus dans des cohortes randomisées (n=226 ipilimumab naïfs ; n=294 ipilimumab prétraités) [RIBAS 2016]. Le pembrolizumab était administré selon 3 schémas (10 mg/kg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 2 mg/kg toutes les 3 semaines). L'objectif principal était le taux de réponse objective selon les critères RECIST. Les objectifs secondaires étaient la toxicité, la durée de réponse, la survie sans progression et la survie globale.

- le taux de réponse objective globale était de 33 % (IC95 % : 30-37 %) avec 8 % de réponses complètes. Au moment du *cut-off* (octobre 2014), 74 % (152/205) des réponses se poursuivaient ; 44 % (90/205) des patients avaient une réponse durable depuis au moins un an et 79 % depuis au moins 6 mois ;
- le taux de survie sans progression à 1 an était de 35 % (IC95 % : 31-39) ;
- la médiane de survie globale était de 23 mois (IC95 % : 20-29) avec un taux de survie à 1 an de 66 % (IC95 % : 62 % - 69 %) et à 2 ans de 49 % (IC95 % : 44 % - 53 %) ;
- les effets secondaires de grade 3-4 ont été observés pour 14 % des patients (92/655) et 27 des 655 patients (4 %) ont arrêté leur traitement en raison d'une toxicité. Aucun décès n'était en rapport avec une toxicité. Un traitement antérieur par ipilimumab n'entraînait pas plus de toxicité.

Pour les patients naïfs de traitement (n=133), le taux de réponse objective était de 45 % (IC95 %, 36 %-54 %) dont 14 % de réponses complètes, le taux de survie sans progression de 52 % (IC95 % : 43 % - 60 %), la médiane de survie globale de 31 mois (IC95 % : 24- non atteinte), le taux de survie à 1 an de 73 % (IC95 % : 65 %-79 %) et à 2 ans de 60 % (IC95 % : 51 % - 68 %).

Il n'y avait pas de différence d'efficacité selon les doses et les schémas thérapeutiques. En analyse en sous-groupe, on ne retrouvait pas de différence de réponse en fonction du statut BRAF de la tumeur.

Dans l'étude de phase II KEYNOTE-002 [RIBAS2015] deux doses de pembrolizumab (2 mg/kg *versus* 10 mg/kg) toutes les 3 semaines ont été comparées à une chimiothérapie (dacarbazine, temozolomide, paclitaxel, paclitaxel+carboplatine ou carboplatine) pour 540 patients atteints d'un mélanome avancé ayant progressé après ipilimumab et en cas de mutation BRAF, après un traitement par BRAF inhibiteur ou MEK inhibiteur. Un *cross-over* était prévu en cas de progression sous chimiothérapie. Les objectifs principaux étaient la survie sans progression et la survie globale. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse globale et la durée de la réponse.

- les survies sans progression des patients traités par pembrolizumab étaient prolongées par rapport à la chimiothérapie (survie sans progression à 6 mois : 34 % pour 2 mg/kg, 38 % pour 10 mg/kg contre 16 % pour la chimiothérapie), (HR à 0,57, IC95 % : 0,45-0,73 ; p<0.0001 pour la dose de 2 mg/kg ; HR à 0,50 ; IC95 % 0,39-0,64 p<0,0001, pour la dose de 10 mg/kg). Il n'y avait pas de différence entre les doses de pembrolizumab ;
- le taux de réponse globale sous pembrolizumab : 21 % et 25 % pour pembrolizumab 2 mg/kg et 10 mg/kg *versus* 4 % pour la chimiothérapie ;
- les données de survie globale n'étaient pas encore informatives au moment de l'analyse de la survie sans progression ;
- l'analyse en sous-groupe n'a pas retrouvé de différence selon le statut AJCC, le statut BRAF ou le taux de LDH ;
- les effets secondaires de grade 3-4 étaient plus importants pour le groupe chimiothérapie 26 % *versus* 11 % pembrolizumab 2 mg/kg (œdèmes généralisés, myalgies) et 14 % pour la dose de 10 mg/kg (hypopituitarisme, colite, diarrhée, anorexie, hyponatrémie, et pneumopathie).

Cette étude montre une amélioration significative de la survie sans progression et du taux de réponse des patients traités par pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie, sans différence selon la dose de pembrolizumab, chez des patients antérieurement traités par ipilimumab.

L'analyse de la qualité de vie a été réalisée dans cette étude avec l'échelle EORTC-QLQ-C30. La qualité de vie des patients sous chimiothérapie était significativement plus altérée que celle des patients traités par pembrolizumab [SCHADENDORF2016].

Enfin, l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab ont été comparées à l'ipilimumab dans un essai randomisé de phase III en 2015 [ROBERT2015A]. Cet essai multicentrique et contrôlé (KEYNOTE-006) concernaient 834 patients n'ayant pas reçu d'ipilimumab en 1ère ligne. Ils étaient randomisés selon 3 groupes (1 :1 :1) avec 2 groupes traités par pembrolizumab à 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines (n=279 et n=277 respectivement) et un groupe par ipilimumab (n=278). Les patients avec mélanome BRAFV600 mutés (35 %) ne devaient pas obligatoirement avoir été traités par thérapie ciblée si leur taux de LDH était bas et la maladie asymptomatique. Les objectifs principaux étaient la survie sans progression et la survie globale, avec analyse en sous-groupe en fonction du statut BRAF et PD-L1. Les critères secondaires étaient le taux de réponse globale, la durée de réponse et la toxicité. Le statut PD-L1 était positif pour 80,5 % des patients (cut-off > de 1 % des cellules tumorales en immunohistochimie par anticorps 22C3).

La survie sans progression (SSP) à 6 mois était significativement améliorée pour les patients sous pembrolizumab par rapport au groupe ipilimumab : 47,3 % et 46,4 % pour les groupes pembrolizumab et 26,5 % pour le groupe ipilimumab. Les médianes de SSP étaient de 5,5 mois (IC95 % : 3,4-6,9), 4,1 mois (2,9-6,9), et 2,8 mois (2,8-2,9). Le bénéfice du traitement était similaire pour les 2 groupes traités par pembrolizumab (HR pour la SSP à 6 mois 0,58 ; p<0.001 pour les 2 bras pembrolizumab) et ce quel que soit le statut PD-L1 ou le statut BRAF.

Les médianes de survie globale et de durée de réponse n'étaient pas encore atteintes lors de l'analyse. À 12 mois, 74,1 % des patients étaient en vie pour le groupe pembrolizumab toutes les 2 semaines (HR comparé à ipilimumab 0,63 ; IC95 %, 0,47- 0,83 ; p<0,0005), 68,4 % pour le groupe toutes les 3 semaines (HR = 0,69; IC95 % 0,52-0,90 ; p=0,0036) contre 58,2 % pour le groupe ipilimumab. La survie globale sous pembrolizumab était supérieure à l'ipilimumab pour tous les sous-groupes (y compris selon le statut BRAF), sauf en cas de statut PD-L1 négatif (HR 0,91 (0,49-1,69) pour pembrolizumab toutes les 2 semaines et HR 1,02 (0,56-1,85) pour pembrolizumab toutes les 3 semaines) mais la différence n'était pas significative et seuls 18 % des patients avait un statut PD-L1 négatif.

Les taux de réponse globale étaient meilleurs pour les patients sous pembrolizumab (33,7 % et 32,9 % (5,0 % et 6,1 % RC) et 11,9 % pour ipilimumab (1,4 % RC).

Les toxicités de grade 3-4 étaient plus souvent rapportées pour le groupe traité par ipilimumab (19,9 % des patients versus 13,3 % et 10,1 % pour pembrolizumab toutes les 2 semaines et toutes les 3 semaines respectivement). Les effets indésirables liés au pembrolizumab les plus fréquents étaient la fatigue, la diarrhée, le rash et le prurit. Parmi les effets indésirables de grades 3-4, la diarrhée prédominait (1,1 % pembrolizumab toutes les 2 semaines et 2,5 % toutes les 3 semaines). La toxicité auto-immune la plus fréquente pour le groupe pembrolizumab était l'hypothyroïdie (8,7 à 10,1 %).

Cette étude montre une amélioration de la survie sans récidive et du taux de réponse globale des patients traités par pembrolizumab comparé à l'ipilimumab, quel que soit le statut BRAF ou le statut PD-L1 de la tumeur et avec une moindre toxicité.

NIVOLUMAB POUR DES PATIENTS PRÉTRAITÉS

Une étude pilote de phase I testait le nivolumab dans une population de 296 malades, incluant 104 mélanomes, 122 cancers du poumon, 34 cancers du rein, 17 cancers de la prostate, 19 cancers colorectaux [TOPALIAN2012]. La molécule était administrée toutes les 2 semaines par cycle de traitement de 8 semaines (maximum 12 cycles). Cinq doses d'anticorps ont été évaluées (de 0,1 à 10 mg/kg). Parmi les patients atteints de mélanome, 74 % avaient reçu 1 à 2 lignes de traitement et 26 % au moins 3 lignes de traitement. Soixante-quatre pour cent des patients avaient reçu une immunothérapie préalable et 8 % un inhibiteur de BRAF. Vingt pour-cent des patients ont présenté une toxicité de grade 3-4 : asthénie, diarrhée, douleur abdominale, augmentation du taux de lipase. Trois décès par toxicité pulmonaire (pneumopathie interstitielle) ont été observés (cancer du poumon et cancer du côlon). Le taux de réponse objective était de 28 % (n=26), variant de 19 à 41 % selon la dose. Le niveau d'expression tumorale de PD-L1 a été analysé pour 42 patients (dont 18 mélanomes) ; 9 des 25 malades avec un statut PD-L1 positif (36 %) ont eu une réponse objective alors qu'aucune réponse n'était observée chez les patients au statut PD-L1 négatif (17 patients).

En 2014, Topalian et coll. réalisaient la mise à jour des données de cette étude de phase I pour les 107 patients traités par nivolumab pour un mélanome métastatique [TOPALIAN 2014]. Le taux de réponse objective était de 31 %. La médiane de survie sans progression était de 3,7 mois (IC95 % : 1,9 -9,1), les taux de survie sans progression étaient de 36 % à un an et de 27 % à deux ans. La médiane de survie globale était de 16,8 mois, les taux de survie globale à un an de 62 % et à 2 ans de 43 %. Les réponses étaient durables (médiane de 2 ans) et se maintenaient à l'arrêt du traitement (17 patients ont arrêté le traitement avec maintien de la réponse pour 71 % d'entre eux, avec un recul minimum de 16 semaines). Le profil de toxicité était similaire à celui de l'analyse précédente (grade 3-4: 22 %). Les effets secondaires auto-immuns les plus fréquents étaient cutanés (26 %), gastro-intestinaux (18 %) et endocrinologiques (13 %).

En 2016, Weber et coll. ont publié les données poolées des études de phase I et II pour 92 patients traités par nivolumab après échec d'ipilimumab pour étudier l'efficacité et les effets secondaires pour des patients ayant eu précédemment une toxicité de grade 3-4 sous ipilimumab [WEBER2016]. Le taux de réponse globale sous nivolumab était de 29 % (3 % RC, 26 % RP), la maladie était stabilisée pour 11 % des patients. La médiane de survie sans progression était de 5,3 mois et de survie globale de 20,6 mois. Le taux de survie à 1 an était de 68,4 % et à 2 ans de 31,2 %. Les 21 patients qui avaient eu une toxicité de grade 3-4 sous ipilimumab traités par corticoïdes ont bien toléré le nivolumab et 62 % (IC95 % : 38-52) des patients ont eu un contrôle de leur maladie à S24. La toxicité du nivolumab était le plus souvent modérée : fatigue, rash, prurit, arthralgies, diarrhée, et différente de la toxicité observée sous ipilimumab pour un même patient. Les auteurs ont étudié le taux de cellules dendritiques myéloïdes suppressives circulantes (MDSC) avant le traitement par nivolumab. Un taux élevé de MDSC sanguines avant le traitement semble être prédictif d'une mauvaise réponse au traitement en termes de contrôle de la maladie, de survie sans progression et de survie globale.

Enfin, une étude de phase III ouverte randomisée, Checkmate 037, a été réalisée pour 405 patients avec un mélanome métastatique ou non résécable avec ou sans mutation BRAF et prétraités par un traitement par anti-CTLA-4 [WEBER2015]. Ils recevaient soit du nivolumab (3 mg/kg), soit une chimiothérapie (dacarbazine ou carboplatine + paclitaxel) selon une randomisation 2:1 stratifiée selon le statut BRAF, PD-L1 et la meilleure réponse au traitement antérieur par ipilimumab. Les critères principaux de jugement étaient le taux de réponse objective et la survie globale. Les critères secondaires étaient la tolérance, la survie sans progression, la qualité de vie et la survie globale selon l'expression de PD-L1.

Au moment de l'analyse intermédiaire, le taux de réponse objective sous nivolumab était de 31,7 % (IC95 % : 23,5- 40,8) (RC pour 4 patients, RP pour 34 patients), *versus* 10,6 % sous chimiothérapie (IC95 % ; 23,5- 40,8) (RP pour 5 patients).

Le bénéfice en termes de réponse objective du nivolumab par rapport à la chimiothérapie était confirmé quel que soit le statut BRAF ou l'efficacité du traitement antérieur par ipilimumab :

- pour le statut BRAF sauvage, le taux de réponse objective était de 34 % pour le groupe nivolumab (IC95 % : 25-45 %) *versus* 11 % pour le groupe chimiothérapie (IC95 % : 3-26) **;**
- pour le statut BRAF muté, 23 % (IC95 % : 9-44) des patients sous nivolumab avaient une réponse objective *versus* 9 % (IC95 % : 0-41) sous chimiothérapie **;**
- pour les patients ayant eu une efficacité antérieure de l'ipilimumab, le taux de réponse globale sous nivolumab était 30 % (IC95 % : 17-47) *versus* 13 % sous chimiothérapie (IC95 % : 2-46). Pour les patients n'ayant pas répondu au traitement aux anti-CTLA4, 33 % (IC95 % : 22-44) ont eu une efficacité avec le nivolumab et 9 % (IC95 % : 2-25) avec la chimiothérapie.

La différence entre les médianes de survie sans progression entre les 2 groupes n'était pas statistiquement significative (4,7 mois (IC95 % : 2,3–6,5) pour le groupe nivolumab et 4,2 mois (2,1–6,3) pour le groupe chimiothérapie ; HR 0,82 (IC99, 99 % : 0,32–2,05).

Au moment de l'analyse de la réponse objective (23 mois de suivi), les données de survie globale n'étaient pas disponibles.

Les effets secondaires de grade 3–4 étaient moins fréquents sous nivolumab (9 % ; fatigue, augmentation de la lipase, des ALAT, anémie) que sous chimiothérapie (27 %). Sous nivolumab, on n'observait pas plus de toxicité auto-immune malgré le traitement antérieur par ipilimumab.

NIVOLUMAB EN 1ÈRE LIGNE

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée, Checkmate 066, en double aveugle. 418 patients atteints de mélanome métastatique ou non résécable, BRAF sauvage, recevaient en 1ère ligne de traitement soit nivolumab à 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n=210) soit dacarbazine (n=208) toutes les 3 semaines [ROBERT2015B]. Le critère principal de jugement était la survie globale et les critères secondaires étaient la survie sans progression, le taux de réponse globale et le taux de survie globale selon le niveau d'expression de PD-L1.

- La médiane de survie globale n'était pas atteinte au moment de l'analyse intermédiaire, elle était de 10,8 mois pour le groupe dacarbazine (IC95 % : 9,3 – 12,1).
- Les taux de survie à 1 an étaient significativement plus élevés pour le groupe nivolumab : 72,9 % sous nivolumab (IC95 % : 65,5-78,9) *versus* 42.1 % sous dacarbazine (IC95 % : 33,0-50,9), (HR 0,42 ; IC99, 79 % : 0,25–0,73; p<0.001). La survie globale était meilleure dans le groupe nivolumab dans tous les sous-groupes étudiés, et ce indépendamment du statut PD-L1.
- La médiane de survie sans progression étaient de 5,1 mois pour les patients traités par nivolumab contre 2,2 mois pour la dacarbazine (HR 0,43 ; IC95 % : 0,34-0,56 ; p<0,001).
- les taux de réponse objective étaient de 40 % sous nivolumab (7,6 % de réponse complète), quel que soit le statut PD-L1, le taux de LDH ou la présence de métastase cérébrale, contre 13,9 % sous chimiothérapie (OR 4,06 ; p<0,001).

Les toxicités de grade 3-4 étaient de 11,7 % des patients traités par nivolumab contre 17,6 % sous chimiothérapie. Les toxicités le plus souvent rapportées sous nivolumab étaient la fatigue, le prurit, les nausées.

EFFICACITÉ DU NIVOLUMAB SELON LE STATUT BRAF

En 2015, Larkin et coll. ont analysé les données poolées de 4 études (3 phases 1 : CA209-003, CA209-038 et CA209-004 et une étude de phase III : CA209-037) pour évaluer l'efficacité et la tolérance du nivolumab pour 440 patients en fonction du statut BRAF de la tumeur [LARKIN2015A] ; 334 patients avaient un statut BRAF sauvage et 106 un statut BRAFV600 muté. L'évaluation tumorale était disponible pour 217 patients avec un mélanome BRAF sauvage et 74 patients BRAF muté.

Les taux de réponse objective, les temps et durées de réponses étaient similaires entre les 2 groupes :

- taux de réponse objective de 34,6 % (IC95 % : 28,3-41,3) pour les BRAF négatifs et 29,7 % (IC95 % : 19,7-41,5) pour BRAF mutés ;
- médianes de temps de réponse : 2,2 mois quel que soit le statut BRAF ;
- médianes de durée de réponse : 14,8 mois (IC95 % : 11,1-24) BRAF+ *versus* 11,2 mois (IC95 % : 7,3-22,9) BRAF-.

Les taux de réponse ne variaient pas si les patients avaient ou non reçu au préalable un inhibiteur de BRAF, de l'ipilimumab ou selon le statut PD-L1. Les toxicités étaient semblables entre les deux groupes : 68,3 % (grade 3-4 : 11,7 %) pour le groupe BRAF sauvage et 58,2 % (grade 3-4 : 2,8 %) pour les BRAF mutés, 11,7 % et 2,8 % de toxicités de grade3-4 respectivement.

Cette étude a des biais en raison du faible effectif par sous-groupe, de l'analyse non randomisée et rétrospective. De plus, les patients ayant reçu un traitement au préalable par inhibiteurs de BRAF puis par nivolumab, ont peut-être un meilleur pronostic que la population classiquement en échappement des thérapies ciblées.

LDH ET ANTI-PD-1

Une étude rétrospective monocentrique a été publiée en 2016 concernant 66 patients atteints de mélanome métastatique traités par anti-PD-1. Le taux de LDH et ses variations avant la première évaluation tumorale étaient étudiés [DIEM2016]. Les patients avec des LDH élevés (n=34) au début du traitement avaient une survie globale significativement plus courte que les patients avec des LDH bas (n=32) : survie globale à 6 mois 60,8 % versus 81,6 % et à 12 mois de 44,2 % versus 71,5 % (log-rank p= 0,0292). Concernant les 34 patients avec des LDH élevés à l'inclusion, la réponse objective était significativement associée à la variation du taux de LDH avant le scanner : une diminution moyenne de 27,3 % des LDH était observée pour les 11 patients en réponse partielle, et les 15 patients en progression avaient une augmentation de 39 % des LDH. Lorsque cette variation du taux de LDH était supérieure à 10 %, la survie globale médiane était significativement abaissée par rapport à des variations de moins de 10 % (4,3 versus 15,7 mois, log-rank p=0,00623). Cette étude comporte des biais en particulier son caractère rétrospectif, unicentrique, son faible effectif et la population variable de patients inclus (lignes de traitement différentes).

Association anti-CTLA-4 et anti-PD-1

NIVOLUMAB ET IPILIMUMAB

Trois études testant l'association nivolumab et ipilimumab ont été retenues : une étude de phase I, une étude de phase II randomisée et enfin une étude de phase III.

En 2013, une étude de phase I incluant 86 malades avec un mélanome avancé recevant soit un traitement concomitant, soit un traitement séquentiel par ipilimumab et nivolumab [WOLCHOCK2013]. Les patients n'ayant jamais reçu d'ipilimumab avant leur inclusion (n=53) ont été inclus dans la cohorte « traitement concomitant » à différents niveaux de doses. Trente-trois malades ayant déjà reçu de l'ipilimumab, ont été traités par nivolumab dans le cadre du schéma séquentiel (deux niveaux de doses). Le taux de réponse objective était de 40 % (IC95 % : 27-55) pour le schéma combiné. Seize patients (31 %) ont eu une réduction du volume tumoral de plus de 80 % dès la 1ère évaluation (S12). Le taux de réponse objective était de 53 % (IC95 % : 28-77) pour la cohorte 2 traitée par nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines. Le taux de contrôle de la maladie était estimé à 65 % (IC95 % : 51-78). Il n'était pas observé de différence de réponse en fonction du statut PD-L1 ou du taux de lymphocytes sanguins. Cinquante-trois pour-cent des patients dans le schéma concomitant ont présenté une toxicité grade 3-4 essentiellement des toxicités biologiques (hépatite cytolytique 11 à 13 %, et pancréatite 8 à 13 %). Les doses de la cohorte 2 (nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab 3 mg/kg) ont été retenues pour les études ultérieures.

Une étude de phase II, Checkmate 069, randomisée en double aveugle en 1ère ligne était réalisée pour 142 patients avec un mélanome avancé [POSTOW2015]. La randomisation 2:1 était réalisée selon le statut BRAF (75 % BRAF sauvage). Les patients recevaient soit l'association ipilimumab 3 mg/kg et nivolumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 doses puis nivolumab 3 mg /kg toutes les 2 semaines (n=95) ; soit l'ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 doses (n=47) jusqu'à progression ou toxicité. Le critère principal de jugement était le taux de réponse globale chez les patients avec un statut BRAF sauvage. Les critères de jugement secondaire étaient la survie sans progression chez les patients BRAF sauvages, la survie globale et la survie sans progression chez les patients BRAF mutés et la toxicité.

Pour les patients au statut BRAF sauvage, le taux de réponse globale était de 61 % (IC95 % : 49-72 %) pour les patients traités par l'association *versus* 11 % (IC95 % : 3-25) pour les patients traités par ipilimumab en monothérapie (OR : 12,96 ; IC95 % : 3,91-54,49 ; p<0,001). Seize patients ont eu une réponse complète (22 %) avec l'association, et aucun patient sous ipilimumab seul.

Pour les patients au statut BRAF muté (n= 23), le taux de réponse globale était de 52 % (IC95 % : 31-73) pour le groupe traité par la combinaison avec 22 % de RC (n=5) *versus* 10 % pour le groupe ipilimumab seul.

La médiane de survie sans progression des patients BRAF sauvages n'était pas atteinte pour le groupe association, elle était de 4,4 mois pour le groupe ipilimumab (HR 0,40 ; IC95 % : 0,23–0,68 ; p<0,001), celle de la population BRAF muté était de 8,5 mois (IC95 %, 2,8- NA) pour la combinaison contre 2,7 mois (IC95 %, 1,0-5,4) pour l'ipilimumab (HR 0,38 ; IC95 % : 0,15- 1).

La majorité des réponses s'observait dès la semaine 12 dans les deux groupes. Les réponses étaient durables avec 82 % des patients répondeurs avec l'association qui étaient toujours en traitement au moment de l'analyse. Des réponses étaient observées dans le groupe combinaison indépendamment du statut PD-L1.

Plus de toxicités de grade 3-4 étaient rapportées dans le groupe association que dans le groupe traité par ipilimumab en monothérapie (54 % *versus* 24 %). Les effets secondaires de grade 3-4 pour le groupe association étaient des diarrhées (21 %), des éruptions (10 %) et des hépatites (15 %).

Au total, l'association nivolumab et ipilimumab montrait un bénéfice en termes de réponse objective et de survie sans progression indépendamment du statut BRAF et PD-L1 chez des patients traités en 1ère ligne de traitement par rapport à l'ipilimumab seul au prix d'une toxicité immune plus importante.

Enfin, Larkin et coll. ont publié les données d'une étude de phase III Checkmate 067, randomisée multicentrique en double aveugle pour 945 patients atteints de mélanome métastatique ou non résécable en première ligne de traitement [LARKIN2015B]. Les patients étaient randomisés (1 :1 :1) selon le statut BRAF, PD-L1 et le stade métastatique AJCC. Ils recevaient soit l'association nivolumab

1 mg/kg et ipilimumab 3 mg/kg (Q3W, 4 injections) puis nivolumab seul 3 mg/kg toutes les 2 semaines ; soit l'ipilimumab seul 3 mg/kg (Q3W, 4 injections) ; soit le nivolumab seul 3 mg/kg toutes les 2 semaines.

Les critères principaux de jugement étaient la survie sans progression et la survie globale. Les critères de jugement secondaires étaient le taux de réponse objective selon RECIST 1.1, le niveau d'expression de PD-L1, la toxicité. Cette étude n'avait pas été conçue pour comparer le bras combinaison au bras nivolumab (données exploratoires). Les résultats étaient les suivants :

- la médiane de survie sans progression avec la combinaison était de 11,5 mois versus 2,9 mois avec l'ipilimumab [HR 0,42 ; IC99, 5 % : 0,31–0,57] et 6,9 mois avec le nivolumab [HR 0,57 ; IC95 % : 0,43–0,76]. L'analyse exploratoire montrait une médiane de survie sans progression plus longue avec l'association qu'avec le nivolumab en monothérapie [HR 0,74 ; IC95 % : 0,60–0,92]. La médiane de survie sans progression pour le bras combinaison n'était pas modifiée selon le statut BRAF ;
- le taux de réponse globale était de 57,6 % pour le traitement combiné, 43,7 % pour nivolumab et 19 % pour l'ipilimumab ;
- pour les tumeurs au statut PD-L1 positif (seuil de positivité ≥ 5 %), les taux de réponse globale pour les patients PD-L1 positif étaient de 72,1 % avec l'association, 57,5 % avec le nivolumab et 21,3 % pour l'ipilimumab. La médiane de survie sans progression était de 14 mois pour les patients traités par la combinaison ou par nivolumab seul contre 3,9 mois pour les patients traités par ipilimumab. Ainsi, les courbes de survie sans progression étaient superposables pour les patients au statut PD-L1 positif qu'ils soient traités par la combinaison ou le nivolumab en monothérapie ;
- pour les tumeurs au statut PD-L1 négatif, le taux de réponse objective pour les patients PD-L1 négatif était de 54,8 % pour la combinaison, 41,3 % pour le nivolumab et 17,8 % pour l'ipilimumab ;
- l'association montrait sa supériorité en termes de survie sans progression par rapport aux monothérapies : 11,2 *versus* 2,8 mois pour le groupe ipilimumab seul et 5,3 mois pour le groupe nivolumab seul ;
- enfin, les toxicités de grade 3-4 surviennent pour 55 % des patients recevant la combinaison (16,3 % groupe nivolumab, 27,3 % groupe ipilimumab) ; 36,4 % des patients vont interrompre le traitement en raison d'une toxicité et 67,5 % d'entre eux continuent à répondre au traitement. Les toxicités auto-immunes atteignaient parfois plusieurs organes et étaient similaires aux organes affectés par la monothérapie (gastro-intestinale, foie, système endocrine, poumon).

Au total, l'association ipilimumab et nivolumab montre une augmentation de la survie sans progression et de taux de réponse globale par rapport à l'ipilimumab, quel que soit le statut BRAF ou le stade métastatique, mais au prix d'une importante toxicité de grade 3-4. Concernant le statut PD-L1, les bénéfices de l'association en termes de survie sans progression en comparaison avec le nivolumab en monothérapie (objectif exploratoire) semblent préférentiellement observés dans la population de patients dont la tumeur n'exprime pas PD-L1. Toutefois ces résultats sont à interpréter avec précaution car peu de patients avaient un statut PD-L1 positif (cut off à 5 %) dans cette étude (21,7 à 25,3 %) et les données de survie globale n'étaient pas encore disponibles au moment de la première analyse.

Au vu de ces données, la FDA a approuvé en 2015 cette combinaison en première ligne pour les patients avec un mélanome métastatique au statut BRAF sauvage.

En Europe, une extension de l'AMM a été obtenue en avril 2016 : le nivolumab peut être associé à l'ipilimumab pour le traitement des mélanomes avancés, avec une mention précisant une augmentation de survie sans progression pour les patients traités par la combinaison par rapport au nivolumab en monothérapie en cas de statut PD-L1 négatif.

Traitement séquentiel ipilimumab et inhibiteurs de BRAF (BRAFi)

Ascierto et coll. ont publié en 2014 les résultats de l'efficacité de traitement séquentiel ipilimumab puis vemurafenib ou dabrafenib (n=45) et vice et versa (n=48), pour des patients ayant été traités par ipilimumab dans la cohorte italienne de Programme d'Accès au traitement [ASCIERTO2014].

Les données de 93 patients ont été analysées rétrospectivement. La survie globale médiane était significativement plus longue pour les patients ayant été traités par ipilimumab puis inhibiteurs de BRAF (BRAFi) par rapport aux patients qui avaient reçu de l'ipilimumab après progression sous BRAFi : 14,5 mois (IC95 % : 11,1–17,9) *versus* 9,9 mois (IC95 % : 5,8–14,0), (p=0,04). Parmi les patients traités en premier par BRAFi, la médiane de survie globale était de 1,2 mois (IC95 % : 0,5–1,9) après l'arrêt des BRAFi pour ceux qui n'avaient pas pu avoir toutes les perfusions d'ipilimumab, comparée à 12,7 mois (0,6–24,8) pour ceux qui avaient pu avoir le cycle entier d'ipilimumab (p<0,001). Ainsi, la séquence thérapeutique utilisant en 1ère ligne l'ipilimumab puis les BRAFi semble bénéfique par rapport à la séquence inverse. Cependant, cette étude comporte des biais : faible effectif, étude rétrospective, non randomisée. De plus, les patients avec LDH élevées et des métastases cérébrales ont été plus souvent traités par BRAFi en premier, et la cause du changement de ligne de traitement n'était pas connue dans l'étude (toxicité ou progression).

Ipilimumab après échec d'anti-PD1, série rétrospective de 40 cas

Il s'agit d'une série rétrospective multicentrique (Australie et Royaume-Uni) de 40 patients atteints de mélanome avancé ayant reçu un traitement par ipilimumab (3 mg/kg toutes les 3 semaines, 4 doses) après progression sous nivolumab (n=14; 3 mg/kg toutes les 2 semaines) ou pembrolizumab (n=26; 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines ou 2 mg/kg toutes les 3 semaines) [BOWYER2016]. La médiane de survie sans progression sous anti-PD1 était de 5 mois. Huit patients (20 %) avaient eu une réponse objective, 15 (38 %) une maladie stabilisée. Trois patients (8 %) ont eu une toxicité de grade 3-4 lié aux anti-PD1.

Quatre (10 %) patients ont eu une réponse objective à l'ipilimumab et trois autres (8 %) une maladie stabilisée. Trente-trois patients (82 %) ont progressé. Deux patients répondeurs ont présenté une toxicité de grade 3-4. Seuls 55 % des patients ont reçu les 4 doses d'ipilimumab. Quatorze patients (35 %) ont présenté une toxicité de grade 3–5 sous ipilimumab dont 10 % après la première cure. Les toxicités de grade 3-4 les plus fréquentes étaient les diarrhées ou colite (23 %), puis les hépatites, les pneumopathies (8 %, trois cas dont un décès) et un cas d'encéphalite ; 2 des 14 patients ayant eu un effet secondaire grade 3-4 avaient déjà eu un effet secondaire sévère sous anti-PD1.

Au total, un traitement par ipilimumab 2e ligne après progression sous anti-PD1 permet d'obtenir un taux de réponse de 10 % qui correspond au taux de réponse obtenu avec ce traitement en 1ère ligne. Les toxicités semblent par contre plus importantes qu'avec l'ipilimumab en 1ère ligne : 35 % des patients ont présenté une toxicité de grade 3-4 (diarrhée, pneumopathie).

Traitements séquentiels ipilimumab et nivolumab

Une étude de phase II randomisée ouverte multicentrique (Checkmate 064), [WEBER2016] a testé l'association de l'ipilimumab et du nivolumab selon deux schémas séquentiels pour 140 patients atteints de mélanome avancé en 1ère ou en 2e ligne avec une randomisation 1:1. Un groupe recevait d'abord du nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines pour 6 injections, suivi 2 semaines après, de 4 doses d'ipilimumab à 3 mg/kg, puis reprise du nivolumab tous les 15 jours. Le 2e groupe recevait d'abord les 4 injections d'ipilimumab (Q3W), puis 3 semaines après le nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à toxicité ou progression. Le critère principal de jugement était la tolérance. Les critères secondaires étaient le taux de réponse à la semaine 25, la survie sans progression, la survie globale. La fréquence des toxicités de grade 3-4 après S25 était similaire dans les 2 groupes : 50 % (IC95 % : 37,6–62,4) pour le bras nivolumab puis ipilimumab et 43 % (IC95 % : 31,1-55,3) pour le bras ipilimumab suivi du nivolumab. Pour gérer ces toxicités, les corticostéroïdes ont été utilisés pour 84 % des patients traités par nivolumab puis ipilimumab et 51 % des patients traités par la séquence reverse. Les toxicités de grade 3-4 les plus fréquentes sont la colite (15 % dans le bras nivolumab puis ipilimumab *versus* 20 %

dans l'autre bras), l'augmentation du taux de lipase (15 % *versus* 17 %), et la diarrhée (12 % *versus* 7 %). On ne notait pas de décès lié au traitement.

Le taux de réponse objective à S25 était supérieur dans le groupe nivolumab suivi d'ipilimumab que dans l'autre groupe (41 % ; IC95 % : 29,4–53,8) *versus* 20 % (IC95 % : 11,4–31,3).

Une progression était rapportée pour 38 % des patients dans le groupe nivolumab puis ipilimumab et 60 % des patients dans le groupe ipilimumab puis nivolumab à la semaine 25.

La médiane de survie globale n'était pas atteinte dans le 1er groupe (écart : 23,7 mois - non atteinte) alors qu'elle était de 14,7 mois (5,6-23,9) pour le groupe ipilimumab puis nivolumab, après un suivi médian de 19,8 mois.

Au total, la séquence de traitement nivolumab suivi de l'ipilimumab en traitement d'attaque puis poursuite du nivolumab seul semble être plus efficace même si les effets secondaires sont un peu plus nombreux.

Autres immunothérapies : talimogène laherparepvec (ou T-VEC)

Le talimogène Laherparepvec (T-VEC ; anciennement appelé OncoVEX GM-CSF) est une immunothérapie oncolytique de type thérapie génique, dérivée du virus herpès HSV-1, administrée par voie intra-tumorale. Ce vecteur se réplique spécifiquement dans les cellules tumorales grâce à la délétion fonctionnelle du gène ICP34.5. Il contient la séquence codante pour le GM-CSF afin de stimuler les réponses lymphocytaires. Le T-VEC a donc une action oncolytique par lyse tumorale et par libération locale d'antigènes tumoraux par l'infection et la réplication du virus dans la tumeur, et entraine une stimulation immunitaire systémique par l'expression du GM-CSF.

L'étude OPTIM est une étude de phase III randomisée en ouvert de 436 patients atteints de mélanomes non résécables stades IIIB, IIIC et IV [ANDTBACKA2015]. Ils recevaient soit le T-VEC intra-lésionnel (n=295) soit le GM-CSF en sous cutané (n=141) (randomisation 2:1). L'objectif principal était le taux de réponse durable (TRD) (RP ou RC pendant au moins 6 mois). On notait une différence statistiquement significative de TRD en faveur des patients traités par T-VEC (16 % ; IC95 % : 12 %-21 %) par rapport à ceux sous GM-CSF (2 % ; IC95 % : 0-4 % ; p< 0,0001). Les taux de réponse objective étaient de 26,4 % *versus* 5,7 %. La SSP médiane était de 8,2 mois (IC95 % : 6,5-9,9) pour le bras T-VEC contre 2,9 mois (IC95 % : 2,8-4) pour le bras GM-CSF. En intention de traiter, la SG était plus longue chez les patients traités par TVEC 23,3 mois *versus* 18,9 mois pour le GM-CSF (HR 0,79 ; IC95 % : 0,62-1,00 ; p <0.051). L'efficacité du T-VEC était plus marquée en 1ère ligne et pour les patients au stade IIIB/C et IVM1a. Les patients traités par T-VEC présentaient parfois initialement une pseudo-progression tumorale. Les effets indésirables le plus souvent observés étaient des frissons (49 % sous T-VEC *versus* 9 % GM-CSF) de la fièvre (43 % *versus* 9 %), des douleurs au point d'injection, des nausées, un syndrome grippal et de la fatigue. Des toxicités de grade 3 étaient notées pour 11 % des patients recevant le T-VEC et 5 % des patients sous GM-CSF. Une cellulite grade 3-4 était rapportée pour 2,1 % des patients sous T-VEC (n=6).

Une étude de phase Ib ouverte a évalué l'association T-VEC + ipilimumab en 1ère ligne pour les patients avec un mélanome de stade IIIB à IVM1C non opérables, avec des lésions cutanées, sous cutanées ou ganglionnaires injectables [PUZANOV2016]. Dix-neuf patients recevaient d'abord des injections de T-VEC (S1, S4 puis toutes les 2 semaines) puis à S6 étaient débutées les injections d'ipilimumab (3 mg/kg toutes les 3 semaines, 4 injections). Les injections de T-VEC étaient poursuivies jusqu'à rémission complète, progression ou toxicité. L'objectif principal était de déterminer l'apparition des premiers effets secondaires limitant la dose. Les objectifs secondaires étaient le taux de réponse objective selon les critères irRC. Pendant les 6 premières semaines, aucun effet secondaire limitant la dose n'a été rapporté. Cinq patients (26,3 %) ont eu des toxicités grade 3-4 dont 3 attribuables au TVEC (15,8 %) et 4 (21,1 %) à l'ipilimumab. L'effet secondaire de grade 4 le plus fréquent était les nausées, et la seule toxicité de grade 4 était une augmentation des amylases, lipases attribuées à l'ipilimumab. Le taux de réponse objective était de 50 % (IC95 % : 26-74), dont 22 % de RC (n=4), 28 % de RP (n=5). Les réponses étaient durables (4 patients toujours en RC à 1 an). Les réponses tumorales étaient observées pour les lésions injectées ou non. Les médianes de SSP et de SG n'étaient pas encore atteintes au moment de l'analyse.

La combinaison T-VEC et ipilimumab montre ainsi des taux de réponse élevés mais cette étude est non randomisée et de faible effectif.

L'association des injections intra-tumorales de T-VEC aux anticorps anti-PD-1 pour les mélanomes métastatiques est en cours d'études.

THÉRAPIES CIBLÉES

CONTEXTE ET RECOMMANDATIONS 2013

Tout patient atteint de mélanome métastatique doit bénéficier de la détermination par technique de biologie moléculaire du statut mutationnel pour BRAF, NRAS et c-Kit, la stratégie thérapeutique étant guidée par la présence ou non de ces mutations.

Le génotypage se fait par technique de biologie moléculaire sur matériel fixé en formol tamponné et inclus en paraffine sur l'une des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers financées par l'INCA et la DGOS.

En France, en 2013, 37,5 % des 5 026 échantillons tumoraux de patients atteints de mélanome testés étaient porteurs d'une mutation de BRAF[8].

En 2016, les molécules disponibles dans le cadre d'AMM dans les traitements des patients dont le mélanome est porteur d'une mutation de BRAF V600 sont deux monothérapies anti-BRAF le vemurafenib (Zelboraf®) et le dabrafenib (Tafinlar®) ainsi que deux associations de molécules anti-BRAF + anti-MEK :

- vemurafenib (Zelboraf®) + cobimetinib (Cotellic®) ;
- dabrafenib (Tafinlar®) + trametinib (Mekinist®).

DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES CONCERNANT LES ASSOCIATIONS ANTI-BRAF + ANTI-MEK

ÉTUDES DE PHASE III - ASSOCIATIONS ANTI-BRAF + ANTI-MEK

L'avancée majeure sur la période 2012-2016 concerne les associations anti-BRAF+ anti-MEK avec publications de trois études de phase III :

L'étude « COBRIM » NCT01689519 [LARKIN2014A] était une étude de phase III, comparative *versus* placebo, randomisée avec un ratio 1/1 en double aveugle comparant vemurafenib + cobimetinib au vemurafenib + placebo.

L'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'association vemurafenib+ cobimetinib par rapport au vemurafenib en monothérapie.

Les patients inclus présentaient un mélanome métastatique (stade IIIC ou IV) avaient un ECOG 0 ou 1 et étaient porteurs d'une mutation V600 de BRAF. Les patients étaient non traités au préalable.

495 patients ont été randomisés dans deux bras :

- un premier bras vemurafenib per os 960 mg 2 fois par jour de J1 à J28 + cobimetinib *per os* 60 mg 1 fois par jour de J1 à J21 (247 patients) ;
- un deuxième bras vemurafenib per os 960 mg 2 fois par jour de J1 à J28 + placebo *per os* 1 fois par jour de J1 à J21 (248 patients).

Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée par les investigateurs. Les critères secondaires étaient le pourcentage de meilleure réponse objective confirmée et la survie globale. L'analyse était réalisée en intention de traiter.

[8]« Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013 », 2014 : http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plateformes-hospitalieres-de-genetique-moleculaire-des-cancers-faits-marquants-et-synthese-d-activite-2013

L'analyse de la survie sans progression a été réalisée après un suivi médian de 7,3 mois. La SSP était 9,9 mois dans le groupe vemurafenib+ cobimetinib *versus* 6.2 mois dans le groupe vemurafenib plus placebo soit un gain de 3,7 mois (HR= 0,51 ; IC95 % : 0,39 - 0,68).

Les taux de réponse objective évaluée par les investigateurs étaient de 67,6 % dans le groupe vemurafenib + cobimetinib et de 44,8 % dans le groupe vemurafenib + placebo soit une différence de 22,8 % en faveur de la combinaison (IC95 % : 14,1-31,6). La survie globale qui était un objectif secondaire n'était pas atteinte. Concernant les profils de tolérance, le même pourcentage d'effets indésirables de grade 3 était observé dans les 2 groupes (49 %) et le pourcentage d'effets indésirables de grade 4 était de 13 % avec l'association vemurafenib + cobimetininib contre 9 % dans le bras contrôle.

Le cobimetinib (Cotellic®) a obtenu l'AMM en Europe et en France dans l'indication suivante :

« Cotellic® est indiqué en association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 ».

L'avis de la Commission Transparence de la HAS a été rendu le 16 mars 2016. Le SMR est évalué important. L'ASMR est de niveau III (modéré) dans la stratégie thérapeutique du mélanome métastatique muté BRAF.

L'étude « COMBI-D » NCT01584648 [LONG2014] était une étude de phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle (ratio 1/1) comparant dabrafenib + trametinib *versus* dabrafenib + placebo.

Les patients inclus présentaient un mélanome métastatique (stade IIIC, IV), muté BRAF V600, en première ligne de traitement systémique et ayant un indice de performance ECOG égal à 0 ou 1.

L'objectif primaire était la survie sans progression. Parmi les objectifs secondaires, on trouvait la survie globale et le taux de réponse objective. L'analyse était réalisée en intention de traiter.

423 patients ont été randomisés dans deux bras de traitement :

- un groupe recevant dabrafenib 150 mg 2 fois par jour + Trametinib 2 mg /j (211 patients) ;
- un bras dabrafenib 150 mg 2 fois par jour + placebo (212 patients).

La randomisation était stratifiée en fonction du taux de LDH et du type de mutation V600 (V600E ou V600K).

La survie sans progression était de 9,3 mois pour l'association (dabrafenib + trametinib) *versus* 8,8 mois pour la monothérapie (dabrafenib + placebo) (HR 0,75 ; IC95 % : 0,57-0,99).

Les taux de réponse objective qui constituaient un objectif secondaire étaient de 67 % (IC95 % : 60-73) dans le groupe association dabrafenib + trametinib *versus* 51 % (IC95 % : 45-58) dans le groupe dabrafenib seul.

Les données actualisées de l'étude COMBI-D ont été publiées en 2015 [LONG2015]. La méthodologie et les objectifs étaient inchangés. L'objectif primaire restait la survie sans progression qui était de 11 mois (IC95 % : 8 – 13,9) dans le groupe dabrafenib + trametinib *versus* 8,8 mois (IC95 % : 5,9–9,3) dans le groupe dabrafenib + placebo HR = 0,67 (IC95 % : 0,53–0,84).

Les données de survie globale médiane étaient les suivantes : 25,1 mois (IC95 % : 19,2–non atteint) pour l'association dabrafenib + trametinib *versus* 18,7 mois (IC95 % : 15,2–23,7) dans le groupe dabrafenib seul, HR =0,71, (IC95 % : 0,55–0,92). La survie globale à un an était de 74 % pour l'association dabrafenib + trametinib *versus* 68 % pour la monothérapie dabrafenib, à deux ans la survie globale était de 51 % dans le groupe traité par l'association dabrafenib + trametinib et de 42 % dans le groupe traité par la monothérapie dabrafenib.

Les données de tolérance montraient la survenue d'effets secondaires tous grades confondus dans des pourcentages similaires dans les deux groupes : 87 % dans le bras combinaison et 90 % dans le bras monothérapie. La fièvre était plus souvent observée dans le groupe association dabrafenib + trametinib (52 % tous grades confondus) que dans le groupe monothérapie (25 %).

Les données actualisées de l'étude COMBI-D ont été présentées à l'ASCO 2016 et publiées en 2017 avec en termes de survie sans progression à 3 ans, 22 % des patients dans le bras association n'ayant pas

rechuté contre 12 % avec la monothérapie dabrafenib. En termes de survie globale, 44 % de patients étaient en vie à 3 ans dans le bras combinaison *versus* 32 % avec la monothérapie [LONG2017].

L'étude « COMBI-V » (NCT01597908) [ROBERT2015C] était un essai de phase III, randomisé, en ouvert, comparant l'association dabrafenib + trametinib au vemurafenib en monothérapie chez des patients ayant un mélanome non résécable ou métastatique en première ligne de traitement systémique.

L'objectif primaire était la survie globale. Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression, le taux de réponse global, la durée de réponse et la tolérance.

704 patients ont été randomisés (ratio 1 :1). La randomisation était stratifiée en fonction du taux de LDH et du type de mutation V600 (V600E ou V600K).

L'analyse était réalisée en intention de traiter avec deux bras de traitement :

- 352 patients dans le bras dabrafenib (150 mg deux fois par jourj) + trametinib (2 mg/j) ;
- 352 patients dans le bras vemurafenib (960 mg deux fois par jourj).

Les inclusions ont débuté en avril 2012 et l'analyse intermédiaire de la survie globale a été faite en avril 2014. 100 patients étaient décédés dans le groupe dabrafenib + trametinib (soit 28 %) et 122 patients dans le groupe vemurafenib (soit 35 %) avec un HR=0,69 ; IC95 % (0,53-0.89).

La survie globale à 12 mois était de 72 %, IC95 %= (67 -77) dans le groupe combinaison dabrafenib + trametinib *versus* 65 %, IC95 %= (59 - 70) dans le groupe monothérapie vemurafenib (p=0,005).

La médiane de survie globale était de 17,2 mois dans le groupe vemurafenib et était non atteinte dans le groupe dabrafenib + trametinib.

Concernant les objectifs secondaires, la survie sans progression médiane était de 11,4 mois avec la combinaison *versus* 7,3 mois avec le vemurafenib (HR=0,56 ; IC95 % : 0,46-0,69).

Les taux de réponse étaient de 64 % (IC95 % : 59-69) avec la combinaison *versus* 51 % (IC95 % : 46-57) avec le vemurafenib (p<0,001).

Concernant le profil de tolérance, on relevait des effets indésirables tous grades confondus chez 99 % des patients dans les deux bras de traitements. Les effets secondaires cutanés étaient plus fréquents dans le groupe vemurafenib. La fièvre survenait plus fréquemment dans le groupe traité par association dabrafenib + trametinib (53 %) que dans le groupe vemurafenib (21 %).

MEKINIST® : La commission de transparence du 20/01/2016 a qualifié le SMR d'important. L'ASMR a été jugé de niveau III (modéré).

MEKINIST® en association au dabrafenib est un traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique du mélanome non résécable ou métastatique porteur de la mutation BRAF V600.

POPULATION ATTEINTE DE MÉTASTASES CÉRÉBRALES AVEC MUTATION BRAF V600

Cette population est classiquement exclue des essais cliniques à l'exception des patients atteints de métastases cérébrales dites stabilisées ou contrôlées. Il n'y a donc pas de données concernant cette population traitée par combinaison anti-BRAF + anti-MEK.

En effet, les critères d'inclusion dans les essais cliniques associant anti-BRAF+ anti-MEK étaient les suivants :

- étude COBRIM : les patients traités préalablement pour des métastases cérébrales sont éligibles si la maladie est stable depuis au moins 3 semaines ;
- étude COMBI-D : les patients traités de manière « définitive » et stable depuis au moins 12 semaines sont éligibles ;
- étude COMBI V : les patients qui ont été traités pour métastases cérébrales sans augmentation de taille depuis au moins 12 semaines sont éligibles.

Pour l'étude COBRIM, on trouvait deux patients dans le bras monothérapie, un patient dans le bras combinaison, il n'y avait pas d'analyse spécifique pour cette population.

Pour les études COMBI-V et COMBI-D il n'y a pas de données démographiques ni de données d'efficacité pour les patients atteints de métastases cérébrales.

MONOTHÉRAPIES ANTI-BRAF

À l'heure actuelle, il reste peu de place et d'intérêt pour les monothérapies anti-BRAF (dabrafenib ou vemurafenib). Des données actualisées pour l'étude de phase III BRIM 3 (vemurafenib *versus* dacarbazine) ont été publiées [MACARTHUR2014]. Il s'agissait d'une étude de phase III, multicentrique, ouverte, en première ligne de traitement, ayant inclus 675 patients. 337 patients étaient randomisés dans le groupe vemurafenib et 338 dans le groupe dacarbazine.

La survie globale médiane était de 13,6 mois (IC95 % : 12-15,2) pour le groupe vemurafenib *versus* 9,7 mois dans le groupe dacarbazine (IC95 % : 7,9-12,8). La survie sans progression était de 6,9 mois (IC95 % : 6,1-7) avec le vemurafenib *versus* 1,6 mois (IC95 % : 1,6-2,1) avec la dacarbazine.

Concernant le dabrafenib en monothérapie, l'étude de phase III multicentrique comparant en ouvert la dabrafenib à la dacarbazine en première ligne BREAK 3 a été publiée en 2012 [HAUSCHILD2012]. Cette étude avait pour objectif principal la survie sans progression évaluée par les investigateurs.

250 patients dont la tumeur présentait une mutation V600E de BRAF ont été randomisés avec un ratio 3/1 : 187 patients dans le bras dabrafenib 150 mg deux fois par jour et 63 patients dans le bras dacarbazine. À la date de l'analyse principale, la survie sans progression médiane était de 5,1 mois pour les patients sous dabrafenib *versus* 2,7 mois dans le bras dacarbazine (IC95 % : 0.18-0.51) ; HR= 0.3 ; p<0,0001). Le dabrafenib a obtenu une AMM européenne centralisée le 26/08/2013.

Le dabrafenib est indiqué, comme le vemurafenib, en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

THÉRAPIES CIBLÉES POUR LES MUTATIONS NON BRAF V600

Patients avec mélanome présentant une mutation ou une amplification de c-Kit

Des mutations ou des amplifications de c-Kit sont rares au cours du mélanome. Elles concernent surtout les mélanomes muqueux, les mélanomes acraux et les mélanomes siégeant en peau exposée de manière chronique au soleil. La recherche de mutations de c-Kit ne fait pas partie des standards de traitements au cours du mélanome, aucun médicament n'ayant actuellement l'AMM dans cette indication. Cependant, un certain nombre d'essais thérapeutiques ont été réalisés avec des thérapies ciblées dirigées contre les cellules porteuses de mutation ou d'amplification de c-Kit.

Sept articles ont été retenus. Il s'agit d'études de phase II, portant sur des patients sélectionnés par la présence d'une anomalie moléculaire portant sur c-Kit. Trois essais concernent l'imatinib et quatre essais le nilotinib.

Imatinib

L'essai publié par Carvajal et coll. est un essai de phase II ouvert prospectif portant sur 28 malades (10 mélanomes acraux, 13 mélanomes muqueux et 5 mélanomes survenant en peau chroniquement exposée au soleil) ayant une mutation ou une amplification de c-Kit [CARVAJAL2011] ; 7 malades étaient en première ligne thérapeutique et 21 avaient reçu au moins une ligne de traitement. Les malades recevaient 400 mg deux fois par jour d'imatinib. Le critère principal de jugement était le taux de réponse mesuré selon RECIST. Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression, la survie globale et la corrélation entre anomalies moléculaires et réponse clinique.

Pour l'objectif principal, l'étude fait apparaître 2 réponses complètes, 2 réponses partielles et 5 maladies stables. Il n'y a pas de différence selon le type de mélanome. Par contre le taux de réponse est plus important chez les malades mutés que chez les malades amplifiés pour c-Kit. La médiane de survie sans

progression est de 12 semaines (IQR : 6-18) et la survie globale médiane de 46,3 (IQR : 28-non atteinte) semaines. La tolérance du produit à l'étude n'est pas abordée.

Il s'agit d'une étude à risque de biais modéré mais qui porte sur un petit nombre de malades

Dans un autre essai de phase II prospectif, ouvert et multicentrique, Hodi et coll. ont traité 24 malades porteurs de mélanomes en stade IV porteurs de mutations de c-Kit pour 8 malades, d'une amplification pour 11 et de 2 anomalies pour 5 [HODI2013] ; 11 malades étaient en première ligne et 13 avaient reçu au moins un traitement préalable. Les malades recevaient une dose d'imatinib de 400 mg/j voire 800 mg/j en cas d'échec. Des adaptations de doses étaient possibles en fonction de la tolérance. Les deux objectifs principaux de l'étude étaient le taux de réponse et la survie sans progression. Les objectifs secondaires étaient la survie globale et la tolérance. Le critère de jugement de l'objectif principal était l'évaluation des lésions selon RECIST 1.0. Les résultats montraient un taux de réponse globale de 50 % sur l'ensemble de la population dont 7 réponses partielles et 5 maladies stables. L'analyse en sous-groupe permettait d'observer que les réponses étaient obtenues seulement chez les malades porteurs de mutations de c-Kit. Aucun malade porteur seulement d'une amplification n'a eu de réponse objective. Par ailleurs, toutes les réponses étaient observées chez les malades porteurs de mélanomes muqueux. La survie sans progression était de 3,7 mois (IC95 % : 2,6 à 5,6 mois). La survie globale était de 12,5 mois (IC95 % : 28,8 à 18,0 mois). La tolérance était marquée par des effets secondaires chez tous les malades. Des effets indésirables grade 4 étaient observés chez 3 malades.

Les auteurs concluent qu'une thérapie ciblée dirigée contre c-Kit peut être efficace chez les malades porteurs d'une mutation de c-Kit. Cet essai est à faible risque de biais en dehors de son caractère ouvert et du nombre limité de malades.

Un troisième essai de phase II a été réalisé par Guo et coll. Dans cet essai de phase II multicentrique en ouvert, portant sur 43 mélanomes (dont 21 mélanomes acraux et 11 muqueux) ayant une mutation ou une amplification de c-Kit en stade IV et sans lésion cérébrale évolutive [GUO2011]. Trois malades étaient porteurs d'une amplification isolée de c-Kit, 35 avaient une mutation de c-Kit et 5 étaient porteurs de mutations et d'amplification. Seulement 5 malades étaient en première ligne thérapeutique. Les malades recevaient 400 mg par jour d'imatinib. Cette dose pouvait être augmentée à 600 ou 800 mg par jour en cas de progression. L'objectif principal était la survie sans progression appréciée selon les critères RECIST. Les objectifs secondaires étaient la survie globale et le taux de réponse.

Les résultats sur le critère principal montrent une survie sans progression médiane à 3,5 mois et la survie sans progression à 6 mois était de 36,6 %. La survie globale était de 14 mois (écart : 10,8 – 17,2) et le taux de survie à 1 an de 51,0 % (IC95 % : 34,5 à 67,5 %). Les réponses montraient 10 malades en réponse partielle et 13 en maladie stable, soit 53,3 % de réponse. Les réponses étaient plus souvent observées chez les malades mutés que chez les malades avec amplification de c-Kit mais la différence n'était pas significative. La tolérance a été jugée bonne et des effets secondaires de grade 3-4 n'ont été observés que pour la dose de 800 mg par jour.

Cette étude est à risque de biais intermédiaire en raison de son caractère ouvert, de l'absence d'étude complète de la tolérance et de l'absence de discussion des limites méthodologiques.

Nilotinib

Quatre essais portent sur le nilotinib. L'un chez des malades naïfs de traitement par thérapie dirigée contre des anomalies de c-Kit, un autre chez des malades en échec sous imatinib, le troisième chez des patients en première ou deuxième ligne thérapeutique. Le dernier essai est une étude de phase II comparant le nilotinib au deticene.

Cho et coll. rapportent une étude de phase II ouverte prospective monocentrique portant chez 11 malades atteints de mélanomes stades IV mutés ou amplifiés pour c-Kit [CHO2012]. Il s'agit de mélanomes acraux (9 cas) ou muqueux (2 cas). L'objectif principal est le taux de réponse apprécié selon les critères RECIST 1.0. Les objectifs secondaires sont la tolérance et la survie sans progression. Les malades recevaient 400 mg deux fois par jour de nilotinib. Cette étude à fort risque de biais de par le petit nombre de malade, le caractère ouvert et monocentrique de l'évaluation montre 2 réponses partielles et 5 maladies stables. La tolérance est bonne. La survie sans progression médiane est à 2,5 mois (IC95 % : 0,4-10,4) et la survie globale médiane à 7,7 mois (IC95 % : 0,4-12,1).

L'étude de Carvajal et coll. rapporte le résultat obtenu avec le nilotinib proposé à des malades porteurs de mélanomes stade IV avec mutation ou amplification de c-Kit et en échec d'un traitement par imatinib (cohorte A) ou avec métastases cérébrales (cohorte B) [CARVAJAL2015]. Les malades recevaient 400 mg deux fois par jour de nilotinib. L'objectif principal était le taux de contrôle à 4 mois. Les objectifs secondaires étaient le temps jusqu'à progression et la survie globale. Dans la cohorte A, 11 malades ont été inclus et 3 avaient une maladie contrôlée à 4 mois. Un seul malade obtenait ce résultat dans la cohorte B.

Cette étude à fort risque de biais est de type exploratoire et les résultats ne peuvent être interprétés dans la stratégie thérapeutique.

La dernière étude de Lee et coll. [LEE2015] est un essai de phase II conduit chez des malades en première ou deuxième ligne de traitement et exprimant une anomalie de c-Kit. L'objectif principal de l'étude était le taux de réponse. Quarante-deux malades présentant une anomalie de c-Kit (25 mutations, 15 amplifications et 2 malades ayant à la fois mutation et amplification) ont été inclus dans l'essai et ont reçu 400 mg de nilotinib deux fois par jour par voie orale. Les résultats font apparaître une réponse complète, 6 réponses partielles et 17 maladies stables, correspondant à un taux de réponses objectives de 16,7 % et à un contrôle de la maladie de 57,1 %. Sur les 7 répondeurs, 6 avaient une mutation de c-Kit et un seul avait une amplification. Des effets secondaires de grade 3 étaient observés dans 10 cas, essentiellement à type de cytopénie ou d'élévation des transaminases. Deux patients sont sortis d'essai pour toxicité.

L'étude de Guo et coll. [GUO2017] compare le nilotinib 400 mg 2 fois par jour au deticene chez 42 malades atteints de mélanome non résécable et porteurs de mutations de c-Kit en première ou deuxième ligne de traitement. Les malades porteurs d'amplification n'étaient pas éligibles. Un amendement a finalement supprimé le bras déticene compte tenu de la faible fréquence de mutation de c-Kit. Cet essai est donc devenu non comparatif. L'objectif principal était le taux de réponses objectives. La survie sans progression faisait partie des objectifs secondaires. Parmi les malades sous nilotinib, le taux de réponses objectives était de 26,2 % et la durée moyenne de réponse était de 7,1 mois. Les rémissions partielles étaient observées chez 10 des 26 malades ayant une mutation dans l'exon 11 et chez seulement 1 des 13 malades ayant une mutation dans l'exon 13. Aucune rémission n'a été observée chez les malades porteurs de mutations dans les exons 9 ou 17. La survie sans progression était de 4,2 mois (IC95 % : 2,1-5,8).

Au total, l'analyse de la littérature concernant les malades porteurs d'anomalies de c-Kit (mutations ou amplifications) montre uniquement des essais de phase II, non comparatives. Pour l'imatinib, les résultats montrent des taux de réponse qui varient entre 21 et 53 %. Les réponses sont le plus souvent observées chez les malades porteurs de mutations de c-Kit par rapport aux malades ayant une amplification. La tolérance apparaît comme acceptable avec un taux d'effets secondaires de grade 3 ou 4 limité et dose dépendants.

Pour le nilotinib, les études retenues portent sur un nombre de malades limité, en raison de la faible fréquence des mutations. Les taux de réponses sont toujours inférieurs à 30 % et il n'y a pas de données de survie globale. Les réponses sont observées essentiellement lorsque les malades ont une mutation de c-Kit et non une amplification.

Patients porteurs d'une mutation NRAS

Les mélanomes métastatiques sont porteurs de mutations de NRAS dans environ 25 % des cas9. Les mutations de BRAF et NRAS sont, dans la grande majorité des cas, mutuellement exclusives [COLOMBINO2012]. Il existe différentes mutations de NRAS : les mutations G12S, G12R, G12C, G12A, G12D, G12V, G13C, G13R, G13D et G13V de l'exon 2 et les mutations A59T, A59D, Q61R, Q61K, Q61L et Q61H de l'exon 3 du gène NRAS sont recherchées par les plateformes de biologie moléculaire. Les mutations en position Q61 sont des mutations activatrices et potentiellement accessibles à une thérapie ciblée.

[9] Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013. Rapport INCA, e-cancer.fr

Ainsi un essai de phase II ayant pour objectif d'évaluer l'effet d'un anti-MEK, le MEK 162 (binimetinib) dans une population de patients atteints de mélanomes métastatiques BRAF et NRAS mutés, a été retrouvé [ASCIERTO2013]. Parmi les 71 patients de l'étude, 30 patients étaient porteurs d'une mutation de NRAS. Il s'agissait d'une étude en ouvert avec 3 bras de traitement : MEK162 45 mg deux fois par jour pour les patients NRAS mutés et MEK162 45 mg deux fois par jour ou MEK 162 60 mg deux fois par jour pour les BRAF mutés. Les patients pouvaient avoir reçu un traitement systémique préalablement à l'exception d'un anti-MEK.

L'objectif primaire était le taux de réponse objective au traitement. La durée médiane de suivi était de 3,3 mois. Parmi les patients NRAS mutés, le taux de réponse objective global était de 11 %, le taux de contrôle de la maladie était de 68 % avec 46 % de patients ayant une maladie stabilisée. L'étude de la tolérance révélait 42 % d'effets indésirables de grade 3-4 avec principalement une élévation des CPK et des manifestations cutanées.

Cette étude de phase II sur un effectif limité montre l'activité potentielle d'un anti-MEK en contexte de mélanome NRAS muté.

L'étude de phase III comparant le binimetinib à la dacarbazine a été publiée par Dummer et coll. en mars 2017 [DUMMER2017]. Il s'agit d'une étude contrôlée multicentrique, randomisée et comparant le binimetinib à la dacarbazine en première ligne ou en progression après une ligne d'immunothérapie chez des malades atteints de mélanomes en stade IIIC ou IV et porteurs d'une mutation de NRAS (Gln61Arg, Gln 61Lys ou Gln61Leu). L'objectif principal était la survie sans progression et les objectifs secondaires la survie globale, le taux de réponse, le taux de contrôle de la maladie et la durée de réponse. Le critère de jugement était l'évaluation des cibles selon RECIST1.1, analysée par un comité indépendant. Entre juillet 2013 et mars 2015, 1 520 malades ont été screenés et finalement 402 ont pu être randomisés selon les critères d'inclusion. 269 malades recevaient le binimetinib et 133 la dacarbazine.

Les résultats montrent pour l'objectif principal, une survie sans progression médiane de 2,8 mois (IC95 % : 2,8-4,1) dans le groupe binimetinib et de 1,5 mois (IC95 % : 1,5-1,7) dans le groupe dacarbazine (HR 0,62 ; IC95 % : 0,47-0,80 ; p<0,001). La survie globale (objectif secondaire) a été analysée après 228 décès (161 dans le groupe binimetinib et 67 dans le groupe dacarbazine). La médiane était de 11,0 mois (IC95 % : 8,9-13,6) dans le groupe binimetinib et de 10,1 mois (IC95 % : 7,0-16,5) dans le groupe contrôle (HR 1.00 ; 95 % IC 0,75-1,33). Il n'y avait donc pas de bénéfice en survie globale. Le taux de réponse était significativement plus élevé dans le groupe binimetinib que dans le groupe dacarbazine (41 dont 4 réponses complètes *versus* 9 et 0 réponse complète). L'analyse en sous-groupes montre que les résultats restent en faveur du binimetinib quel que soit le taux de LDH et l'existence d'un traitement préalable par immunothérapie ou non. Sur le plan de la tolérance, les effets secondaires de grade 3 ou 4 avec le binimétinib étaient surtout une élévation des CPK (19 %), une hypertension artérielle (7 %). Cette étude de phase III montre donc un bénéfice en survie sans progression sous binimetinib mais sans bénéfice démontré en survie globale.

CONDITIONS D'ARRÊT DES TRAITEMENTS MÉDICAUX (HORS TOXICITÉ LIMITANTE)

Les essais de phase III étaient conçus pour arrêter le traitement pour décès, progression ou intolérance. Ainsi, il n'existe pas de données sur les conditions d'arrêt d'un traitement par thérapie ciblée ou par immunothérapie chez les malades en rémission complète. De même, la pertinence de l'utilisation des critères RECIST dans l'évaluation d'un traitement non chimiothérapeutique peut être mise en doute. En ce qui concerne l'immunothérapie, Wolchok et coll. [WOLCHOK2009] ont proposé une méthode alternative pour évaluer la réponse thérapeutique. Les critères IrRC qu'ils ont définis ne sont cependant pas utilisés de manière fréquente dans les études. Cette méthode tient compte des réponses atypiques sous immunothérapie et notamment des pseudo-progressions précoces ou tardives qui peuvent être observées sous ces traitements.

Une étude récente [HODI2016] a analysé les réponses observées chez les malades traités par pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-001. La réponse thérapeutique des 655 malades a été évaluée selon la méthode RECIST 1.1 et selon la méthode IrRC à partir des imageries réalisées toutes les 12 semaines. Une pseudo-progression précoce était définie par une augmentation des cibles > 25 % par rapport à la *baseline* lors de la première évaluation par les critères RECIST mais non confirmée par les critères IrRC ni lors de l'évaluation suivante. Une pseudo-progression différée était définie par une augmentation des cibles > 25 % sur une évaluation selon les critères RECIST postérieure à 12 semaines non confirmée par une évaluation IrRC ni lors de l'évolution ultérieure. Parmi les 327 patients inclus et suivis plus de 28 semaines, 24 malades avaient une réponse atypique soit 7,3 % (15 pseudo-progressions précoces et 9 différées).

Seymour et coll. ont publié récemment des recommandations pour l'utilisation de nouveaux critères d'évaluation à utiliser dans les essais thérapeutiques utilisant l'immunothérapie [SEYMOUR2017]. Ces critères appelés iRECIST introduisent la notion de progression non confirmée (iUPD) pour tenir compte des pseudo-progressions observées chez les malades traités par immunothérapie. Cette notion de progression non confirmée concerne l'augmentation de taille d'une lésion cible ou l'apparition d'une nouvelle cible. Cette notion a pour but d'éviter l'arrêt trop précoce d'un traitement qui peut s'avérer efficace à terme. Les évaluations ultérieures permettront de définir le nouveau statut du patient et si la progression est confirmée ou non (iCPD : confirmed progressive disease). La proposition du rythme d'évaluation initiale est identique à celle des critères RECIST, c'est-à-dire toutes les 6 à 12 semaines ; en cas de progression non confirmée, les auteurs proposent de rapprocher les évaluations suivantes toutes les 4 à 8 semaines.

Dans la littérature, peu de données sont disponibles sur le devenir des malades chez qui le traitement médical a été arrêté après rémission complète.

Avec les thérapies ciblées, Tolk et coll. rapportent une étude rétrospective portant sur 12 malades en rémission complète après traitement par inhibiteurs de BRAF [TOLK2015]. La réponse complète a été obtenue après 13 mois de traitement en médiane. Les raisons d'arrêt du traitement étaient la tolérance pour 7 d'entre eux et à la demande des malades pour les autres. Six malades étaient toujours en rémission complète après 17 mois de suivi sans traitement en médiane. Six autres malades ont rechuté après un temps médian de 3 mois. Ces malades ont à nouveau reçu un traitement par anti BRAF permettant d'obtenir 3 réponses complètes, une maladie stable et une maladie progressive. Un patient était non évaluable. Les auteurs soulignent que pour arrêter un traitement par anti-BRAF, le rapport bénéfice risque de cet arrêt doit être mis en balance du risque de non-réponse à une reprise de l'inhibiteur de BRAF.

Carlino et coll. rapportent une série de 12 malades ayant arrêté un traitement médical par bithérapie ciblée [CARLINO2016]. La moitié des malades a rechuté après un délai médian de 6,6 mois après l'arrêt du traitement.

Par ailleurs, Vanhaecke et coll. rapportent une série de 16 malades en rémission complète chez qui les inhibiteurs de BRAFV600 ont été arrêtés [VANHAECKE2017]. Dans cette série traitée par monothérapie anti BRAF le traitement a été interrompu dans 10 cas pour effets secondaires et dans 6 cas à la demande du malade. Le temps médian entre la confirmation d'une rémission complète et l'arrêt du traitement a été en moyenne de 7,8 mois (0-32). Un malade a été ensuite perdu de vue. Chez les 15 malades analysés, 8 ont récidivé dont trois avec métastases cérébrales. Le temps médian entre l'arrêt du traitement et la rechute était de 2,5 mois. Sept malades en rechute ont eu à nouveau des anti-BRAF, associé 5 fois sur 7 à un anti-MEK, permettant d'obtenir une rémission complète chez deux malades. Parmi les 7 malades sans rechute, le suivi médian était de 12 mois. Un malade est décédé d'une cause non liée au mélanome.

Avec les anti-PD1, Ladwa et coll. rapportent leur expérience dans une étude rétrospective portant sur 29 malades ayant reçu un traitement par anti PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) et mis en rémission complète chez qui le traitement a été interrompu. Le critère de jugement principal était la survenue d'une récidive [LADWA2017]. Dans cette série, le temps médian pour obtenir la réponse complète était de 10,5 mois pour les malades sous pembrolizumab dans le cadre d'un accès précoce, 7,5 mois dans le cadre de l'accès au pembrolizumab remboursé et 17 mois chez les malades ayant reçu du nivolumab. La durée médiane sans traitement était de 10 mois chez les malades en accès précoce au pembrolizumab, 4,5 mois sous pembrolizumab dans le cadre du remboursement et 10 mois sous nivolumab. Trois malades ont été en rechute après un suivi médian de huit mois.

SYNTHÈSE

EN L'ABSENCE DE MUTATION BRAF V600

En première ligne, les anticorps anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) ont montré un gain en termes d'efficacité (taux de réponse globale, survie sans progression et survie globale) et de tolérance par rapport à l'ipilimumab ou la chimiothérapie ([ROBERT2014B] [ROBERT2014C] [ROBERT2015A] [ROBERT2015B] [LARKIN2015] [RIBAS2015] [WEBER2015]). Niveau de preuve A.

Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour privilégier une molécule plutôt qu'une autre.

L'association nivolumab et ipilimumab, a montré un meilleur taux de réponse et une amélioration de la survie globale (bien que les résultats soient encore immatures pour la survie globale) par rapport à l'ipilimumab en monothérapie. Cependant, au vu de la toxicité importante de cette association, il est nécessaire de définir des sous-groupes de patients pour mieux sélectionner ceux qui pourraient bénéficier du traitement combiné. Dans l'étude pivot, il s'agissait de patients caractérisés notamment par :

- un « performance status » ECOG 0 ou 1 ;
- l'absence de métastases leptoméningées et cérébrales (sauf si contrôlées depuis 2 mois après traitement spécifique) ;
- l'absence de co-morbidités notables.

Au vu des résultats actuels, et malgré l'absence de résultats en survie globale, le bénéfice de l'association semble plus important chez les patients au statut PD-L1 négatif (c'est-à-dire < 5 %). Niveau de preuve B1. Les données concernant cette association ne sont pas encore consolidées et sont susceptibles d'évoluer.

En deuxième ligne, un traitement par ipilimumab a montré une amélioration de la survie globale par rapport à un traitement par vaccination par gp100. Niveau de preuve B2.

EN PRÉSENCE D'UNE MUTATION BRAF V600

Les résultats des études contrôlées randomisées COBRIM, COMBI V et COMBI D montrent toutes et de manière cohérente une amélioration de la survie sans récidive et des taux de réponses importants par rapport à la monothérapie. Niveau de preuve A. Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour privilégier une association plutôt qu'une autre. Une monothérapie par anti-BRAF seul a montré un bénéfice en survie globale et en survie sans récidive par rapport à la chimiothérapie. Cependant, la

monothérapie donne des résultats inférieurs à ceux obtenus avec l'association anti-BRAF et anti MEK. Niveau de preuve A.

Les analyses en sous-groupes *a posteriori* des essais de phase III des anti-PD1 montrent que les patients mutés BRAF ne semblent pas répondre de manière différente de celle des patients BRAF sauvages mais l'analyse en sous-groupes expose au risque de manque de puissance et ne permet pas de conclusions solides. Niveau de preuve C.

EN PRÉSENCE D'UN AUTRE TYPE DE MUTATION

Les mutations de c-Kit sont très rares (fréquence de 5,2 % ; rapport INCa « Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013 », novembre 2014) et les essais thérapeutiques avec les anti-c-Kit portent sur des études de phase II montrant des taux de réponses de 20 à 53 % avec l'imatinib et inférieurs à 30 % avec le nilotinib. Niveau de preuve C.

Les mutations de NRAS sont de l'ordre de 25 % (rapport INCa : « Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013 », novembre 2014).

Les données actuelles de la littérature sur les anti-MEK chez les malades NRAS mutés ne montrent pas de bénéfice en survie globale mais des taux de réponses élevés et un bénéfice en survie sans progression. Niveau de preuve B1.

Pour les mutations de c-Kit et de NRAS : aucun médicament ciblant ces mutations n'a actuellement l'AMM dans le mélanome.

CONDITIONS D'ARRÊT DES TRAITEMENTS MÉDICAUX (HORS TOXICITÉ LIMITANTE)

Les critères d'évaluation classiquement utilisés pour la chimiothérapie (RECIST) ne semblent pas parfaitement adaptés aux nouvelles modalités thérapeutiques utilisées dans le mélanome. Cependant aucun critère de substitution actuellement proposé (IrRC, iRECIST) n'est aujourd'hui utilisé en pratique courante hors protocole de recherche clinique. Niveau de preuve C.

Thérapies ciblées : aujourd'hui, la littérature ne permet pas de répondre à la question de l'arrêt du traitement, hors contexte de tolérance jugée inacceptable ou progression documentée par imagerie. Niveau de preuve C.

Immunothérapies : aujourd'hui, la littérature ne permet pas de répondre à la question de l'arrêt du traitement, hors contexte de tolérance jugée inacceptable. Chez un petit nombre de malades un bénéfice a pu être observé au moins 16 semaines après arrêt du pembrolizumab. Niveau de preuve C.

RECOMMANDATIONS

Traitement médical chez les malades BRAF sauvages

En première ligne

- L'utilisation d'un anti-PD1 selon les modalités de l'AMM est recommandée.
- L'association nivolumab et ipilimumab peut être proposée chez des patients en bon état général, porteurs de peu de comorbidités. Il est important de disposer d'un environnement médical permettant le traitement des complications. Compte tenu de la fréquence des effets secondaires de grade 3 ou 4, cette association ne doit être utilisée que par des équipes entraînées à l'utilisation de l'immunothérapie anticancéreuse et dans des centres disposant des ressources médicales indispensables à la gestion de ces effets indésirables (réanimation polyvalente, compétences multidisciplinaires…). Avis d'experts.
- Il n'y a pas d'indication pour l'ipilimumab seul.

En deuxième ligne
L'utilisation de l'ipilimumab est recommandée selon les modalités et posologies de l'AMM.

En troisième ligne
La chimiothérapie ou des soins de support peuvent être proposés selon l'état clinique du malade, son taux de LDH, son indice de performance et le nombre de sites métastatiques. Avis d'experts.

Place du T-VEC
Le T-VEC qui a une AMM européenne n'est pas disponible actuellement en France et la recherche clinique se poursuit pour mieux déterminer la place de ce traitement.

Traitement médical chez les malades porteurs d'une mutation BRAF

En première ligne

- Une association anti BRAF et anti MEK est recommandée. Il n'y a pas d'argument pour privilégier une association plutôt qu'une autre.
- L'utilisation d'un anti BRAF seul n'est pas recommandée sauf en cas de contre-indication formelle, notamment cardiaque ou ophtalmologique, ou d'intolérance aux anti MEK. Avis d'experts.
- Chez les maladies à évolution lente et avec une masse tumorale limitée, l'utilisation d'un anti-PD1 peut être proposée. Avis d'experts.
- En raison de la toxicité potentielle sévère, l'association ipilimumab-nivolumab n'est pas recommandée en première ligne chez les patients BRAF mutés. Avis d'experts.

En deuxième ligne

- L'utilisation d'un anti-PD1 aux posologies de l'AMM est recommandée.
- Si le traitement de première ligne était un anti-PD1, une combinaison anti-BRAF et anti-MEK sera proposée.

En troisième ligne
L'ipilimumab, une chimiothérapie et/ou des soins de support sont à discuter en fonction de l'état clinique du malade, son taux de LDH, son indice de performance et le nombre de sites métastatiques. Avis d'experts.

Traitement médical chez les malades porteurs de mutations NRAS ou c-Kit

- En l'absence de mutation BRAF, la recherche de mutation NRAS ou c-Kit reste du domaine de la recherche clinique.
- Les malades porteurs d'une anomalie de c-Kit ou de NRAS doivent bénéficier d'un traitement de première ligne par anti-PD1. En cas d'échec, le dossier de ces malades nécessite une discussion en RCP. Avis d'experts.

Conditions d'arrêt des traitements médicaux (hors toxicité limitante)

Pour l'immunothérapie

- En cas de progression modérée lors d'un bilan d'évaluation, il est conseillé de ne pas arrêter le traitement avant d'avoir documenté cette progression par une seconde imagerie, 2 à 3 mois plus tard. Avis d'experts.
- En cas de réponse complète clinique et par imagerie confirmée à 6 mois, il est envisageable de discuter de l'arrêt de l'immunothérapie en RCP et avec le patient. Avis d'experts.
- En cas de réponse partielle suivie d'une stabilisation prolongée au-delà de 6 mois, le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement doit être réévalué en vue de l'arrêt du traitement ou de la décision de proposer la destruction de la ou des cibles résiduelles. Avis d'experts.

Pour les thérapies ciblées

- Dans l'état actuel des connaissances, hors progression documentée, compte tenu du mode d'action des thérapies ciblées, il n'est pas recommandé d'arrêter le traitement.

Pour tous les traitements médicaux

- En cas d'arrêt de tout traitement spécifique, une première évaluation par imagerie est recommandée à 3 mois maximum après l'arrêt. Par la suite, le rythme du suivi sera adapté à la situation clinique. Avis d'experts.

PLACE DE LA CHIRURGIE ET DES TECHNIQUES ABLATIVES DANS LE TRAITEMENT DES MÉLANOMES MÉTASTATIQUES (HORS MÉTASTASES CÉRÉBRALES)

Dans les techniques ablatives, les avantages de la chirurgie sont la confirmation histologique de la nature de la tumeur et le contrôle histologique des berges et le fait de pouvoir refaire une analyse moléculaire si nécessaire ; l'inconvénient étant le caractère invasif et la morbidité. Pour les autres techniques : l'avantage est une morbidité moindre que la chirurgie mais les inconvénients sont généralement l'absence de contrôle histologique des marges et l'absence de matériel pour une analyse moléculaire.

Il faut souligner que tous les travaux comparatifs rétrospectifs sont soumis au biais d'indication (la chirurgie n'est pratiquée que si le pronostic n'est pas trop péjoratif). Ce biais de sélection majeur doit faire interpréter avec beaucoup de réserves les résultats favorables aux options chirurgicales.

CHIRURGIE

TRAITEMENTS CHIRURGICAUX DES MÉTASTASES DES TISSUS MOUS

Aucune étude publiée sur la période 2012-2016 et évaluant de façon spécifique la chirurgie des métastases des tissus mous chez les patients atteints de mélanome n'a été identifiée.

TRAITEMENTS CHIRURGICAUX DES MÉTASTASES VISCÉRALES

Une revue systématique et 6 études prospectives ont été identifiées et retenues.

CHIRURGIE DES MÉTASTASES HÉPATIQUES

La revue systématique d'Aubin et coll. a inclus 22 études portant sur les données de 579 patients atteints de mélanome métastatique, avec au moins pour chaque étude 10 patients ayant été traités par résection chirurgicale de métastases hépatiques [AUBIN2013]. La qualité des études a été considérée comme faible à modérée. Le suivi médian des patients allait de 9 à 59 mois. La survie sans progression médiane allait de 8 à 23 mois et la survie globale médiane de 14 à 41 mois. Le taux de survie globale à 1 an variait entre 56 et 100 %, à 3 ans entre 34 et 53 %, et à 5 ans entre 11 et 36 %. La survie globale médiane sans traitement chirurgical variait de 4 à 12 mois. La comparaison de la survie globale entre les patients ayant eu une résection et ceux ayant eu un traitement non chirurgical était en faveur de la résection (HR : 0,32, IC95 % : 0,22 à 0,46).

Une étude rétrospective monocentrique a inclus les données de 1 078 patients atteints de mélanome et ayant des métastases hépatiques traitées, dont 58 (5,4 %) avaient été traités par chirurgie (résection chirurgicale avec ou sans traitement ablatif médical) [FARIES2014]. Les critères évalués étaient la survie globale et la survie spécifique, en fonction des facteurs pronostiques. Les résultats ont mis en évidence un impact positif de la chirurgie sur la survie globale, avec, pour les 58 patients ayant eu une chirurgie, une survie globale médiane de 24,8 mois et un taux de survie globale à 5 ans de 30 %, et pour les 1 016 patients n'ayant pas eu de chirurgie, une survie globale médiane de 8 mois et un taux de survie globale à 5 ans de 6,6 % (p<0,001). La survie globale médiane des patients ayant eu un traitement ablatif avec ou sans résection chirurgicale était similaire à ceux ayant eu une chirurgie seule. En analyse multivariée des données relatives aux patients traités par chirurgie, la complétude de la résection chirurgicale (HR : 3,4 ; IC95 % : 1,4 à 8,1 ; p=0,007) et la stabilisation du mélanome traité avant la chirurgie (HR : 0,38 ; IC95 % : 0,19 à 0,78 ; p=0,008) étaient prédictifs de la survie globale. Les traitements ablatifs non chirurgicaux réalisés ne sont pas décrits.

Une étude rétrospective multicentrique a porté sur les données de 33 patients atteints de mélanome cutané et oculaire et ayant eu une résection chirurgicale des métastases hépatiques [RYU2013]. Les taux de survie globale à 2 ans et à 5 ans ont été de 59 % et 42 % respectivement (mélanomes cutanés et oculaires confondus). La survie globale médiane a été de 29 mois (écart 1-139). Le taux de survie à 5 ans pour le mélanome cutané a été de 44 %. La survie post-résection des métastases hépatiques était meilleure chez les patients qui avaient des marges de résection saines (survie de 44 mois si R0, *versus* survie de 12 mois si R1 ou R2 ; p=0,04). Les résections hépatiques majeures étaient réalisées presque exclusivement chez des patients ayant une métastase hépatique unique. Les auteurs de l'étude concluent que la résection des métastases hépatiques est associée à une meilleure survie globale chez certains patients et que le traitement chirurgical des métastases hépatiques doit être envisagé lorsque leur résection complète est faisable.

Une étude rétrospective a été menée à partir des données d'un registre hollandais de patients atteints de mélanome métastatique, évaluant l'efficacité et la sécurité de la résection chirurgicale des métastases hépatiques [DERRIDER2013]. Dans cette étude, 32 patients ont été identifiés pour 15 centres. Le suivi médian a été de 21 mois. La survie sans maladie médiane a été de 11 mois (écart : 0-57). La survie globale médiane a été de 29 mois (écart de 4-66). En analyse univariée, les facteurs

pronostiques identifiés étaient la localisation des métastases et leur nombre, ainsi que le type de résection hépatique (majeure ou mineure).

Une autre étude rétrospective a inclus 48 patients atteints de mélanome métastatique avec métastases hépatiques, traitées par résection chirurgicale (32 patients) ou par ablation percutanée (16 patients) [DOUSSOT2015]. La survie globale médiane a été de 25,9 mois pour l'ensemble des patients. Il n'y avait pas de différence significative de la survie globale entre les patients ayant eu une résection chirurgicale des métastases hépatiques et les patients ayant eu une ablation percutanée (médiane de 26 mois pour la résection chirurgicale *versus* 18 mois pour l'ablation percutanée ; p > 0,2). Les patients traités par ablation percutanée ont présenté plus souvent des métastases extrahépatiques et ont reçu plus souvent un traitement systémique avant l'ablation (p=0,005). Pour les malades n'ayant pas de métastases extrahépatiques (quel que soit le traitement des métastases hépatiques), il a été observé une tendance non significative à une meilleure survie globale (26,5 mois *versus* 12 mois ; p=0,076) et à une meilleure survie sans progression (13 mois *versus* 5 mois ; p=0,11). Dans le groupe de patients traités par résection chirurgicale, la présence de lésions métastatiques extrahépatiques était associée à une survie globale moindre (p=0,034).

CHIRURGIE D'AUTRES MÉTASTASES VISCÉRALES

Deux études rétrospectives ont été identifiées.

Une étude rétrospective monocentrique a été effectuée sur les données de 14 patients atteints de mélanome métastatique ayant eu une chirurgie pour abdomen aigu [MANTAS2014]. Le diagnostic au moment de la chirurgie était une occlusion intestinale dans 9 cas et une hémorragie intestinale dans 5 cas. Le type de chirurgie réalisée a été une entérectomie dans 8 cas sur 14 suivie d'une anastomose entéro-entérale. Le suivi médian a été de 14 mois. La survie globale médiane a été de 14 mois et la survie sans maladie médiane de 7,5 mois. Le taux de survie globale à 1 an a été de 64,2 %. Le taux de survie globale à 2 ans a été de 14,2 %. Ces données soulignent l'intérêt de la chirurgie en urgence.

Une autre étude rétrospective monocentrique a porté sur les données de 91 patients atteints de mélanome polymétastatique traités par résection chirurgicale de métastases surrénaliennes [FLAHERTY2015]. Après un suivi médian de 11,6 mois, 13 patients étaient en vie. La survie globale médiane pour l'ensemble des patients après le diagnostic de métastase surrénalienne a été de 11,9 mois. 24 patients sur 91 (soit 26,4 %) ont eu une surrénalectomie. La survie globale médiane (depuis le diagnostic de métastases surrénaliennes) a été de 29,2 mois chez les patients ayant eu une surrénalectomie et de 9,2 mois chez les patients n'ayant pas eu de chirurgie (p<0,001).

AUTRES DONNÉES

La revue systématique de Baker et coll. a inclus les données de 6 études évaluant les traitements chirurgicaux des métastases de 7 patients atteints de mélanome métastatique, ainsi que les données de 3 autres patients identifiés par le centre ayant élaboré la revue [BAKER2014]. Les patients avaient eu une chirurgie pour colite dans deux cas, pour perforation colique dans 3 cas, pour hémorragie secondaire à une colite dans un cas et pour gangrène de Fournier dans un autre cas. Aucune complication chirurgicale n'a été documentée. Il n'y a pas eu de complication post-chirurgicale pouvant être attribuée directement à l'ipilimumab. Les données de sécurité de la chirurgie durant un traitement par ipilimumab sont limitées. Ces résultats préliminaires suggèrent qu'il n'est pas justifié, en l'état actuel des connaissances, de suspendre ou de reporter la chirurgie chez les patients recevant un traitement par ipilimumab.

Une étude rétrospective monocentrique incluant 70 patients atteints de mélanome au stade IV, a évalué l'impact de l'extension et de la résécabilité des métastases dans le recours ou non à la résection chirurgicale complète [WEVERS2013]. Les localisations métastatiques étaient diverses avec surtout des métastases abdominales et pulmonaires (les autres localisationsmétastatiques observées étant cérébrales, osseuses, sous-cutanées). Environ la moitié des 70 patients avaient 7 métastases ou plus, alors que 13 patients avaient 1 seule métastase. 55 patients, soit 78,6 % étaient inéligibles à une résection chirurgicale complète. 6 patients ont été traités par une résection chirurgicale complète des métastases en traitement de 1ère intention. 9 patients ont été traités par résection chirurgicale incomplète. L'extension à distance de la maladie et la présence de métastases non résécables étaient les

principaux motifs de non recours à la résection chirurgicale complète. Les auteurs concluent que seule une faible proportion de patients atteints de mélanome au stade IV est éligible à une résection chirurgicale complète à visée curative.

RADIOTHÉRAPIE

Les études sur la radiothérapie concernent essentiellement le traitement des métastases cérébrales. La revue de la littérature a permis de retenir quatre études rétrospectives intéressantes par le site métastatique des patients inclus [FARNIA2014], la détermination de facteurs pronostiques [IYER2014], [SEHMISCH2014] ou l'association à une immunothérapie [SILK2013], une cohorte prospective monocentrique [WOLF2016] et une revue systématique de la littérature [GOYAL2015].

Parmi les études rétrospectives, celle de Farnia [FARNIA2014] s'intéresse plus particulièrement aux métastases intra-ventriculaires. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique analysant les données de 1 962 patients présentant des métastases cérébrales (5 800 métastases cérébrales pour l'ensemble des patients inclus), dont 25 patients présentaient des métastases intraventriculaires (30 métastases pour ces 25 patients), traitées par radiochirurgie stéréotaxique entre 2009 et 2013. Les localisations cancéreuses des patients inclus : cancer du rein (n=13), mélanome (n=7) et cancer du sein (n=5). 12 patients ont eu une radiothérapie panencéphalique (dont 10 avant la radiothérapie stéréotaxique).

Les critères de jugement étaient le taux de contrôle local primitif et locorégional, la survie sans rechute à distance, la survie globale et la survie sans progression.

Les résultats tous cancers confondus, après un suivi médian de 11,4 mois montraient :

- un taux de contrôle local primitif de 93,3 %, à 6 mois de 85,2 %, et à 1 an de 56,2 % ;
- une survie globale médiane après radiothérapie stéréotaxique : 11,6 mois ; un taux de survie à 6 mois de 87,1 % et à 1 an de 46,7 % ;
- une extension de la maladie était observée chez 7 patients (lésions secondaires intraventriculaires et leptoméningées) ;
- des modifications radiologiques étaient observées chez 5 patients (20 %) avec nécrose chez 2 patients (8 %), et hémorragie chez 3 patients (12 %).

Cette étude confirme l'intérêt du traitement radiochirurgical stéréotaxique sur le contrôle local y compris pour les métastases intra ventriculaires mais n'apporte pas de conclusions sur la survie globale. Par ailleurs, il s'agit d'une étude non spécifique au mélanome et ne présentant pas de résultats pour le sous-groupe de faible effectif de patients atteints de mélanome.
Deux autres études rétrospectives tentent de dégager des facteurs pronostiques de réponse au traitement par radiothérapie. Celle de Lyer et coll. est une étude monocentrique incluant 233 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (n=96), de cancer du sein (n=98) ou de mélanome (n=39), présentant des métastases cérébrales et ayant eu un traitement par radiothérapie stéréotaxique de type Gammaknife® [IYER2014]. L'évaluation de la réponse tumorale a été réalisée par IRM tous les 3 mois et la réponse était classée selon 3 types :

- type A : diminution prolongée du volume tumoral ;
- type B : diminution provisoire puis augmentation du volume tumoral ;
- type C : augmentation durable du volume tumoral.

Les patients atteints de mélanome étaient plus susceptibles de présenter une réponse de type C (augmentation durable du volume tumoral).
Parmi les patients atteints de mélanome, la survie globale médiane était de :

- 5,2 mois pour ceux ayant une réponse de type A (26 patients) ;
- 6,7 mois pour ceux ayant une réponse de type C.

Aucun patient atteint de mélanome ne présentait une réponse de type B. Paradoxalement les malades ayant une réponse de type C (mauvais répondeurs) avaient une survie globale augmentée mais les auteurs n'en tirent aucune conclusion. Le type de réponse n'était pas corrélé à la survie globale pour les mélanomes contrairement aux cancers du sein.

L'étude de Sehmisch [SEHMISCH2014], est une étude rétrospective incluant 69 patients atteints de mélanome avec métastases cérébrales (1 à 3/patient) traités par radiochirurgie stéréotaxique. L'objectif était d'identifier les facteurs pronostiques associés à la survie et d'établir un outil pronostique. Les facteurs pronostiques associés à la survie étaient :

- le taux de LDH avant la radiochirurgie stéréotaxique ;
- l'indice de Karnofsky ;
- le diamètre maximal des lésions cérébrales irradiées ;
- la présence de métastases extracérébrales.

Le taux de survie globale à 12 mois était calculé pour chacun des 4 facteurs pronostiques permettant de distinguer 3 groupes pronostiques. Selon le groupe pronostique, le taux de survie à 12 mois était respectivement de 10 +/-6 %, 51 +/- 9 % et 90 +/-9 %.

La dernière étude rétrospective retenue [SILK2013] concerne 70 patients atteints de mélanome et ayant des métastases cérébrales et traités par l'association radiothérapie panencéphalique ou stéréotaxique (entre 2005 et 2012) et ayant reçu ou non de l'ipilimumab (33 ayant été traités par ipilimumab et 37 n'ayant pas reçu ce traitement). Les critères de jugements étaient la survie globale et le taux de contrôle local (cérébral) de la maladie.

Les résultats montraient les survies globales médianes suivantes :

- pour les patients traités par ipilimumab : 18,3 mois (IC95 % : 8,1-25,5) ;
- pour les patients non traités par ipilimumab : 5,3 mois (IC95 % : 4,0-7,6).
- Les traitements par ipilimumab et par radiothérapie stéréotaxique étaient chacun associés à une meilleure survie globale (hazard ratio de 0,43 et de 0,45 respectivement).

Quatre patients sur dix patients évaluables traités par ipilimumab avant la radiothérapie, soit 40 %, ont présenté une réponse partielle à la radiothérapie, *versus* 2 patients sur 22 évaluables (soit 9,1 %) qui n'avaient pas reçu de traitement par ipilimumab.

Les auteurs concluent que l'utilisation de l'ipilimumab est associée à un risque de décès plus faible chez les patients ayant des métastases cérébrales et ayant été traités par radiothérapie.

La cohorte prospective [WOLF2016] est une étude non comparative incluant 80 patients atteints de mélanome avec métastases cérébrales, dont 35 mutés BRAF et 45 non mutés. L'objectif était d'évaluer l'impact des anti-BRAF (dabrafenib, vemurafenib ou assocation dabrafenib/trametinib) sur la survie sans progression chez les patients ayant eu un traitement par radiochirurgie stéréotaxique (avant ou après le traitement par anti-BRAF). 410 métastases cérébrales ont été traitées sur 127 séances. Le suivi était clinique et par IRM injectée tous les 2-3 mois ou plus souvent si besoin. Le critère principal était la survie sans progression et le critère secondaire la survie globale.

Pour les malades traités par radiothérapie stéréotaxique, les résultats montraient une survie globale médiane de 6,7 mois pour les malades non traités par anti-BRAF et de 11,2 mois pour les patients traités par anti-BRAF. Pour les malades traités par radiothérapie pan encéphalique et anti-BRAF, la survie globale était de 4,5 mois. Le délai médian jusqu'à progression intracrânienne était de 3,9 mois si les malades recevaient un traitement par anti-BRAF *versus* 1,7 mois en l'absence de traitement anti BRAF. Les éléments limitant de cette étude sont le caractère monocentrique et l'utilisation de techniques variables de radiothérapie stéréotaxique.

La revue systématique de Goyal et coll. portait sur 73 publications et évaluait les données disponibles sur les traitements des métastases cérébrales du mélanome [GOYAL2015]. Les essais analysés concernaient :

- la radiothérapie stéréotaxique seule ;
- ou la radiothérapie panencéphalique ;
- ou l'association radiothérapie stéréotaxique + radiothérapie panencéphalique.

L'ajout de la radiothérapie panencéphalique à la stéréotaxie diminuait le taux de rechute locale intracérébrale mais n'avait pas d'impact sur la survie globale et avait également un impact négatif sur les fonctions neurocognitives.
L'utilisation de cytotoxiques ne modifiait pas les résultats. Par contre, les immunothérapies et les thérapies ciblées permettaient d'obtenir des taux de réponse élevés. Les auteurs concluaient sur la

nécessité d'avoir des essais de plus grande envergure sur l'association de ces médicaments avec la radiothérapie.

PROTECTION HIPPOCAMPIQUE EN CAS DE RADIOTHÉRAPIE PANENCÉPHALIQUE

Peu d'études originales sont rapportées dans la littérature. Les résultats de l'étude de phase II du RTOG0933 comparant l'épargne hippocampique ou pas lors de radiothérapie panencéphalique pour métastases cérébrales sont attendus. L'étude est close aux inclusions depuis décembre 2016 et a inclus 113 patients.

Gondi et coll. rapportent pour l'une des premières fois dans la littérature l'intérêt de protéger les hippocampes lors d'une radiothérapie encéphalique [GONDI2011]. Il s'agissait certes d'une étude s'intéressant aux tumeurs cérébrales bénignes de faibles grades et non pas aux métastases cérébrales, sur une faible cohorte de patients (n=29) et traités selon un mode hypofractionné stéréotaxique (schémas divers). Au-delà d'une certaine dose reçue au niveau hippocampique, il existerait une détérioration des fonctions neuro cognitives à plus ou moyen/ long terme.

Redmond et coll. rapportent les résultats d'une étude prospective portant sur 19 cas d'oncopédiatrie avec des doses de radiothérapie variant de 12 à 59.4 Gy et une évaluation neuro-cognitive au temps avant traitement et puis à 6, 15 et 27 mois après la radiothérapie [REDMOND2013]. Les doses de radiothérapie au niveau hippocampique et au niveau des lobes temporaux seraient corrélées à l'impact de déficit neuro-cognitif.

Truc et coll. et Kazda et coll. ont rapporté dans deux revues de la littérature l'intérêt potentiel de l'épargne hippocampique et en particulier les contraintes de dose à respecter [TRUC2013] [KAZDA2014]. La dose délivrée dans 40 % du volume des deux hippocampes ne doit pas dépasser 7,3 Gy lors de fractionnement de dose conventionnel (30 Gy en 10 fractions). Naturellement, les hippocampes ne doivent pas faire le siège de métastases sans quoi il n'y aurait pas d'indication à les protéger.

AUTRES TECHNIQUES ABLATIVES

Différentes techniques sont proposées dans la littérature pour détruire des métastases viscérales de mélanome. Cependant, il s'agit souvent de *case reports* ou de séries courtes et les essais prospectifs comparatifs sont exceptionnels.

Les techniques analysées sont les suivantes :

- cryochirurgie ;
- laser ;
- chimioembolisation transartérielle ;
- radio embolisation par produits radio actifs ;
- radiofréquence ;
- électrochimiothérapie.

CRYOCHIRURGIE

La cryochirurgie est utilisée essentiellement dans deux indications : le traitement des métastases cutanées et le traitement des métastases hépatiques.

Pour les métastases cutanées, une revue générale de John et coll. a été retenue en l'absence d'études prospectives ou contrôlées [JOHN2014]. Cette technique permet d'obtenir la disparition de nodules de petite taille pendant plusieurs mois et d'améliorer la qualité de vie des malades. Il s'agit néanmoins d'un traitement palliatif qui a une place limitée dans la stratégie thérapeutique.

Pour les métastases hépatiques, une revue Cochrane a été retenue [BALA2013]. Cette revue systématique porte sur le traitement par cryothérapie des métastases hépatiques quelle que soit l'origine du primitif. Cependant, les auteurs rapportent les résultats observés dans une étude

randomisée regroupant 123 malades et comparant la cryothérapie (62 malades) à la chirurgie conventionnelle (60 malades). Parmi les 123 malades, 4,9 % avaient un mélanome (soit 6 patients).

Les malades ont été suivis plus de 10 ans avec un suivi minimal de 5 mois. La mortalité notée aux dernières nouvelles des patients était de 81 % dans le groupe cryothérapie *versus* 92 % dans le groupe chirurgie conventionnelle (RR 0,88 ; IC95 % : 0,77-1 ,02). Les rechutes hépatiques ont été observées chez 86 % des malades traités par cryothérapie *versus* 95 % des patients traités par chirurgie conventionnelle (RR 0,9 ; IC95 % : 0,80-1,09). Les effets secondaires étaient comparables dans les deux groupes mais avec des douleurs post procédure plus importantes dans le groupe cryothérapie, sans qu'aucune analyse statistique n'ait été faite sur ce sujet. Les auteurs de cette revue Cochrane concluent que l'utilisation de la cryothérapie dans le traitement des métastases hépatiques doit rester du domaine de la recherche clinique dans le cadre d'essais randomisés.

LASER

La recherche bibliographique ne fait pas apparaître d'essais prospectifs randomisés dans ce domaine.

Une revue de la littérature regroupe 6 études réunissant 173 malades au total, traités pour des métastases cutanées multiples en général [JOHN2014]. Dans cette revue, une seule étude est prospective. Le laser utilisé est un laser CO2. L'analyse des résultats est difficile du fait de la grande hétérogénéité des cas présentés. Comme pour la cryothérapie des métastases cutanées, il s'agit d'un traitement palliatif qui a une place limitée dans la stratégie thérapeutique.

CHIMIOEMBOLISATION TRANSARTÉRIELLE

La plupart des articles concernent les métastases hépatiques de mélanomes oculaires. La plus grosse série consacrée aux métastases hépatiques de mélanome cutané est une série rétrospective de 42 malades traités par chimioembolisation transartérielle avec du cisplatine [AHRAR2011]. Le taux de réponse radiologique était de 38,9 % et la stabilisation de la maladie était obtenue dans 47,2 % des cas. Les facteurs prédictifs de réponse étaient l'âge des malades, un taux de LDH normal, le type de traitement, le nombre de sites métastatiques extra-hépatiques. Quelques courtes séries rapportent une efficacité de la technique, le plus souvent à court terme, utilisant soit le cisplatine [DEVAUX2013], soit la doxorubicine [BROWN2011].

Dans l'état actuel des connaissances, la place de cette technique dans la stratégie thérapeutique ne peut être déterminée avec précision. Si elle est utilisée, elle est à réserver à des patients bien sélectionnés : patients jeunes, avec un taux de LDH normal et sans métastases extra-hépatiques.

RADIOEMBOLISATION PAR PARTICULES CHARGÉES EN YTTRIUM-90

En l'absence d'essais contrôlés prospectifs, deux études récentes ont été retenues. La technique a été utilisée assez spécifiquement dans les métastases hépatiques. La première étude rapporte une série rétrospective comparant la radioembolisation à l'yttrium-90 à des soins de support [XING2017]. Vingt-huit malades recevaient la radioembolisation et 30 étaient sous soins de support seuls. Les malades recevant la radioembolisation avaient une survie globale plus longue que sous soins de support (19,9 mois *versus* 4,8 mois). La durée de survie était d'autant meilleure que le score de Child-Pugh était bon. La survie globale était également meilleure chez les malades avec moins de 10 métastases hépatiques et chez ceux qui n'avaient pas de localisation extrahépatique.

La seconde étude est une étude rétrospective non comparative sur une série de 16 malades atteints de mélanomes dont 4 cutanés [MEMON2014]. Le taux de réponse global (réponse ou stabilisation) était de 81 %. Les effets secondaires de cette technique sont des douleurs abdominales, de la fatigue et l'élévation possible des taux de bilirubine.

Ces études de très faible niveau de preuve ne permettent pas de déterminer la place de cette technique dans la stratégie thérapeutique.

RADIOFRÉQUENCE

Depuis 2013, la revue de la littérature sur l'intérêt de l'utilisation des techniques de radiofréquence dans le traitement des métastases de mélanome a permis de retrouver :

- une série de 20 patients traités pour métastases hépatiques [BALE2016]. Les taux de succès de la technique étaient de 89,3 %. La survie globale des malades après traitement était de 19,3 mois ;
- une revue générale qui précise les modalités techniques et les indications de la méthode [SHASHANK2014]. Les indications privilégiées restent les métastases hépatiques, pulmonaires ou surrénaliennes.

ÉLECTROCHIMIOTHÉRAPIE

Les résultats de l'électrochimiothérapie ont fait l'objet de nombreuses études rétrospectives ou prospectives laissant apparaître des taux de réponse immédiats élevés de l'ordre de 80 à 90 % de réponses. Depuis 2013, cette technique a fait l'objet d'une évaluation en association à l'immunothérapie par ipilimumab [MOZILLO2015] ou anti-PD1 [HEPPT2016]. Ces études rétrospectives ne permettent pas d'apprécier la place de cette combinaison dans les traitements des malades.

SYNTHÈSE

Les données disponibles sur les traitements locaux des sites métastatiques d'un mélanome sont limitées. Il existe une grande hétérogénéité des populations incluses dans les études ayant évalué les différentes techniques en termes de type de cancer pris en compte. Il est à noter également un manque de recul concernant certains traitements encore en cours d'évaluation.

La résection chirurgicale complète, lorsqu'elle s'avère réalisable avec maintien de la qualité de vie, reste recommandée quelle que soit la localisation des métastases. C'est en effet le seul traitement qui permet un contrôle histologique de la nature de la lésion et du caractère complet ou non de la résection. Les gestes invasifs peuvent avoir une indication, même en l'absence de bénéfice en survie au regard de l'amélioration attendue sur la qualité de vie.

Dans le mélanome, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques a notamment pour intérêt particulier de contourner une relative résistance à la radiothérapie conventionnelle. Elle permet ainsi d'obtenir des résultats thérapeutiques prolongés. Par contre, la place de la radiothérapie panencéphalique est amenée à se réduire. En effet, les résultats thérapeutiques sont limités et les risques sur le parenchyme sain ne sont pas négligeables avec de possibles détériorations des fonctions cognitives chez des malades qui ont actuellement des médianes de survie prolongée en raison des résultats des traitements médicaux associés.

Les données concernant les autres techniques ablatives alternatives sont encore actuellement limitées et leur utilisation doit être discutée notamment lorsqu'une chirurgie radicale n'est pas envisageable et en fonction des moyens techniques dont disposent les centres et de l'expérience des praticiens dans ces techniques.

Le traitement locorégional des métastases est dépendant de la cinétique tumorale qui est appréciée *via* une évaluation clinico-radiologique en l'absence de marqueurs biologiques d'agressivité tumorale de référence validés. Il est rappelé l'intérêt de confirmer le caractère oligométastatique du mélanome par un bilan adapté (notamment examen TEP au FDG, TDM thoraco-abdomino-pelvienne, IRM cérébrale) avant le recours à un traitement local, quelle que soit la localisation des métastases. Avant d'envisager un traitement locorégional, il est proposé de réaliser un second bilan de contrôle après un délai de 2-3 mois afin d'évaluer l'évolutivité globale de la maladie en l'absence de métastase cérébrale identifiée lors du bilan initial. Dans l'intervalle, un traitement systémique néoadjuvant peut être discuté en RCP, au cas par cas, afin de mieux appréhender le profil évolutif et de faciliter le(s) traitement(s) locorégional (aux) à venir. Le choix de la molécule est à discuter, le cas échéant, en fonction du statut mutationnel du patient. Il n'existe pas de données à ce jour pour préciser la place d'un traitement adjuvant après mise en rémission complète par un (des) traitement(s) locorégional (aux). Le choix thérapeutique doit tenir compte de l'espérance de vie, de l'indice de performance OMS et du nombre de métastases. Le recours aux seuls soins de support doit être discuté dans certaines situations.

RECOMMANDATIONS

Les recommandations de 2013 restent d'actualité.

- La résection chirurgicale complète d'une métastase unique, lorsqu'elle s'avère réalisable avec maintien de la qualité de vie, reste recommandée, quelle que soit sa localisation. Les gestes invasifs peuvent avoir une indication, même en l'absence de bénéfice en survie au regard de l'amélioration attendue sur la qualité de vie.
- La destruction d'une métastase ou de métastases peu nombreuses, en particulier par chirurgie doit être précédée d'une imagerie préopératoire « corps entier » par scanner ou PET-scan et par IRM cérébrale.
- L'utilisation d'un traitement systémique premier peut être proposée afin d'apprécier la cinétique d'évolution du mélanome et/ou de réduire la masse tumorale, facilitant ainsi la réalisation d'un geste curatif. Avis d'experts.
- En cas de réponse dissociée ou en cas de persistance d'une cible résiduelle après traitement systémique, il est recommandé de proposer un traitement ablatif. Ce traitement pourra être chirurgical, par radiothérapie ou le cas échéant par d'autres techniques ablatives après discussion en RCP. Avis d'experts.
- Il n'y a pas de traitement adjuvant reconnu actuellement après exérèse ou destruction carcinologique jugée complète.

TRAITEMENTS DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES DU MÉLANOME

ANALYSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

CONTEXTE

Vingt pour cent des patients présentent des métastases cérébrales (MC) au diagnostic et 50 à 75 % d'entre eux vont en développer au cours de l'évolution de leur maladie. Cette dissémination neurologique est plus fréquemment observée en cas de mélanome BRAF muté.

La survie globale (SG) médiane en cas de MC rapportée dans les séries publiées avant l'ère des thérapies ciblées (TC) et des immunothérapies (IT) est de 2 à 6 mois. Les taux de réponse en cas de MC sont de 15 et 10 % respectivement pour la fotémustine et le témozolomide.

Le pronostic en cas de MC est étroitement lié au Performance Status (PS selon Karnofsky), au nombre de métastases cérébrales, à l'âge et à la présence éventuelle de métastases extracérébrales selon le Melanoma Graded Assessment Score [SPERDUTO2012] : de 3,0 mois (si PS < 70 % et > 3 MC et maladie extra-cérébrale et > 60 ans) à près de 15 mois (si PS = 90-100 % et MC unique et < 50 ans).

Les thérapies ciblées et les immunothérapies ont permis un gain significatif de survie globale pour les patients porteurs de mélanomes métastatiques hors MC : de 8 mois pour les chimiothérapies à plus de 25 pour les combinaisons de thérapies ciblées ou d'immunothérapies. Les patients porteurs de MC sont exclus (ou alors très largement sous-représentés) dans les études de phase III récentes d'IT et de TC : 3 et 4 % respectivement des effectifs de METRIC [FLAHERTY2012] et COBRIM [LARKIN2014A].

Une vingtaine d'études prospectives (études de phase 1, 2 et 4 - vie réelle mais pas de phase III) ont évalué l'intérêt de ces deux nouvelles classes thérapeutiques en situations de MC mais la population concernée est hétérogène (patients prétraités ou non par traitement systémique, prétraités ou non localement pour MC, symptomatiques ou non de leurs MC, MC contrôlées ou non par corticothérapie).

DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES CONCERNANT LE TRAITEMENT SYSTÉMIQUE PAR THÉRAPIE CIBLÉE OU IMMUNOTHÉRAPIE DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES DU MÉLANOME

Depuis 2013, plusieurs publications ont été retenues et des stratégies thérapeutiques ont été proposées par la communauté onco-dermatologique et neuro-oncologique française et publiées en 2015 par Le Rhun et coll. [LERHUN2015] pour les patients présentant des métastases cérébrales et porteurs de mutation BRAF V600 :

« Les patients doivent être inclus dans des essais thérapeutiques en priorité quand cela est possible. Un arbre décisionnel est proposé pour la prise en charge des patients atteints de mélanome avec métastase(s) cérébrale(s) lorsqu'un traitement radiochirurgical ou chirurgical a été discuté et écarté. Au vu des résultats des premiers essais, les anti-BRAF peuvent être proposés en première intention en cas de présence de la mutation de BRAF V600 et doivent être intégrés dans la discussion thérapeutique dès le diagnostic de métastases cérébrales en cas de tumeur avec mutation de BRAF. »

Revue systématique

La revue systématique de Spagnolo et coll. rapporte les résultats de 22 études correspondant aux données de 2153 patients atteints de mélanome traités par thérapies ciblées [SPAGNOLO2016]. Il s'agit de 8 études prospectives de phase I ou II dont 3 avec une thérapie ciblée anti-BRAF et de 14 études rétro- ou prospectives de phase IV ou de « vie réelle » dont 5 avec une thérapie ciblée anti-BRAF. Il ne s'agit que d'études de monothérapie anti-BRAF (vemurafenib ou dabrafenib) d'une part ou anti-CTLA4 d'autre part (1 étude avec pembrolizumab sur des données rapportées en congrès et non publiées à ce jour).

La médiane de SG quel que soit le type de monothérapie (TC et IT) était de 7,9 (3,7 – 14,0) et 7,7 (IC95 % : 3,3 – 9,3) mois respectivement pour les études de phase 1-2 et pour celles de phase 4 de « vie réelle ». Elle était respectivement de 7,0 et 4,3 mois respectivement pour l'IT (ipilimumab) et de 7,9 et 7,7 mois respectivement pour les TC (vemurafenib ou dabrafenib).

Les taux de réponse objective intracérébrale (TROIC) des anti-BRAF (21 à 50 %) sont supérieurs à ceux rapportés pour l'ipilimumab (5 à 16 %). Le contrôle intracérébral apparaît meilleur avec les anti-BRAF en cas de métastases cérébrales symptomatiques. L'IT (ipilimumab) aurait un taux de contrôle intracérébral prolongé jusqu'à 4 ans plus élevé que les TC, jusqu'à 25 % (3 patients sur 12 avec des métastases cérébrales dans une analyse rétrospective d'une étude de phase II) [WEBER2011] mais cette donnée de suivi à long terme est très rarement disponible.

La tolérance apparaît superposable à celle rapportée dans les études de phase III hors MC.

Aucune donnée publiée concernant les combinaisons de thérapies ciblées (anti-BRAF + anti-MEK) ou d'immunothérapies (anti-CTLA4 + anti-PD1) n'est disponible pour les métastases cérébrales dans cette revue. Des études de combinaison dédiées aux métastases cérébrales et associées ou non à des traitements locaux des MC, sont en cours (phase II). Les études de phase III hors métastases cérébrales montrent des taux de réponse et de survie sans progression en faveur de ces combinaisons.

Études prospectives et rétrospectives avec thérapies ciblées anti-BRAF et / ou anti-MEK ayant inclus plus de 20 patients porteurs de métastases cérébrales

L'étude « BREAK-MB », de Long et coll., est une étude de phase II ouverte multicentrique internationale ayant inclus 172 patients porteurs de mélanome BRAF muté V600 E (n=139) ou K (n=33), présentant au moins une métastase cérébrale de 5 à 40 mm, un PS ECOG de 0 ou 1, sans atteinte méningée et une corticothérapie stable sur les dernières semaines ou en décroissance [LONG2012].

Deux cohortes étaient prédéfinies : cohorte A pour les patients non prétraités et B pour les prétraités pour métastases cérébrales (chirurgie, radiothérapie ou radiochirurgie).

Le dabrafenib y était administré à la dose de 150 mg 2 fois par jour et l'objectif principal était le taux de réponse objective intracérébrale jugé par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 en IRM.

Plus de 80 % des patients présentaient moins de 5 métastases cérébrales. Les TROIC des cohortes A et B selon le type de mutation du gène BRAF V600E ou V600K étaient respectivement de 39 % et 31 % et de 6,7 % et 22 %. Les médianes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) étaient respectivement de 4,0 et 8,3 mois pour la cohorte A et de 4,2 et 7,9 mois pour la cohorte B.

La tolérance était conforme à celle attendue (10 hémorragies intracérébrales jugées non liées au dabrafenib).

Le travail de Dummer et coll. est une étude au design de phase 1, multicentrique, ouverte ayant inclus 24 patients porteurs de mélanome BRAF muté avec métastases cérébrales prétraitées [DUMMER2014]. Le traitement était le vemurafenib à la dose de 960 mg deux fois par jour et l'objectif principal, la tolérance.

Des taux de 92 % de toxicité de tout grade dont 17 % de grade 3-4 ont été observés sans toxicité cérébrale spécifique significative. La survie sans progression médiane était de 3,9 mois, la survie globale médiane de 5,3 mois et le TROIC de 37 %.

Le travail de Larkin et coll. concerne une étude prospective, multicentrique, internationale, ouverte et ayant inclus 3226 patients atteints de mélanome métastatique avec mutation BRAF prétraités ou non dont 750 patients porteurs de MC [LARKIN2014B]. Ces patients étaient traités par vemurafenib à la dose de 960 mg 2 fois par jour. L'objectif principal concernait la tolérance.

Un taux de 46 % de toxicité de grade 3-4 a été observé, plus fréquente chez les patients de plus de 75 ans sans toxicité inhabituelle. Les survies sans progression et les survies globales médianes étaient respectivement de 3,8 et 7,7 mois avec des taux de réponse objective de 24 % selon les critères RECIST 1.1 et de 82 % en critères immuno-RECIST.

L'étude rétrospective multicentrique de Gibney et coll. a évalué l'efficacité du vemurafenib à la dose de 960 mg 2 fois par jour chez des patients porteurs de métastases cérébrales de mélanomes BRAF mutés V600E [GIBNEY2015]. Parmi les 283 patients évalués, 92 % étaient naïfs de traitement antérieur, 30 % présentaient un ECOG PS ≥ 2, 43,1 % étaient sous corticothérapie et 34 % montraient un taux de LDH > N. La taille médiane des métastases cérébrales était de 10 mm (5 – 18 mm) et le nombre médian de métastases cérébrales de 2 (1 – 3). La moitié des patients avait au moins 2 autres sites extra-cérébraux atteints et 38 % avaient reçu préalablement un traitement local pour métastases cérébrales. Les objectifs principaux étaient le TROIC et la survie globale.

Le TROIC était mesuré à 48,1 %, la SG à 1 an atteignait 59 %. Des facteurs pronostiques défavorables (associés à un TROIC faible et/ou à un risque de progression ou de décès plus élevé) en analyse multivariée ont été identifiés :

- plus grand diamètre des métastases cérébrales > 5 mm ;
- nombre de métastases cérébrales ≥ 5 ;
- maladie extra-cérébrale progressive à l'initiation ;
- ≥ 2 sites extra-cérébraux.

Absence de traitement local antérieur des métastases cérébrales

Harding et coll. ont mené une étude rétrospective monocentrique évaluant l'efficacité du vemurafenib à la dose de 960 mg deux fois par jour chez patients porteurs de métastases cérébrales de mélanomes BRAF muté V600E [HARDING2015]. Les critères de mesure principaux étaient le TROIC, la survie sans progression et la survie globale. Vingt-sept patients ont été recensés dont 85 % présentaient la mutation V600E et 15 % la V600K. Ces patients montraient un ECOG PS ≥2 pour 19 % d'entre eux et plus de 5 et > 10 métastases cérébrales pour 40 et 22 % respectivement. Le diamètre médian des métastases cérébrales était de 19,5 mm (4 – 67 mm). Plus de la moitié de ces métastases cérébrales (56 %) avait été traitées préalablement. Le TROIC était mesuré à 50,0 % et les médianes de survie sans progression et de survie globale respectivement à 4,1 et 7,5 mois. La survie globale à 1 an était de 30,4 %. La durée médiane de survie globale était significativement influencée par le PS : ≥ 8,8 mois si l'ECOG PS était de 0-1 contre 2.0 mois si ECOG PS était ≥2. Une toxicité de grade 3 ou 4 était observée dans 51 % des cas.

L'étude rétrospective monocentrique de Fennira et coll. a évalué l'efficacité du vemurafenib à la dose de 960 mg 2 fois par jour chez des patients porteurs de mélanome métastatique BRAF muté V600E chez 50 patients dont 20 avec métastases cérébrales [FENNIRA2014]. Les critères de mesure étaient le TROIC, la SSP et la SG. Le TROIC était de 50 % et les médianes de survie sans progression et de survie globale respectivement de 3,1 et 4,3 mois. Un taux de 22 % de toxicité de grade 3 et 4 est rapporté.

Azer et coll. ont mené une étude rétrospective monocentrique évaluant l'efficacité du dabrafenib à la dose de 150mg 2 fois par jour chez des patients porteurs de métastases cérébrales de mélanomes BRAF muté V600E chez 23 patients [AZER2014]. Le TROIC était de 78 % et la médiane de SSP de 3,9 mois.

La publication de Dzienis et coll. concerne un travail rétrospectif colligeant les données de 24 patients porteurs de mélanome BRAF muté avec métastases cérébrales asymptomatiques prétraitées localement ou non, traités par vémurafenib [DZIENIS2014]. Le TROIC était de 50 % avec des médianes de survie globale de 46 semaines (11 mois) pour les répondeurs et 21 semaines (5 mois) pour les non-répondeurs. 22 des 24 patients ont montré une progression cérébrale avant ou lors de la progression systémique.

Combinaison anti-BRAF et anti-MEK

Les premières données publiées sur l'intérêt d'une combinaison anti-BRAF et anti-MEK émanent de la phase II COMBI-MB récemment rapportées par Davies et coll. [DAVIES2017]. Ce travail prospectif multicentrique, ouvert explorait le TROIC à l'association dabrafenib 150 mg deux fois par jour et trametinib 2 mg une fois par jour dans 4 cohortes de patients porteurs de mélanomes mutés BRAF : cohorte A de patients asymptomatiques, non prétraités sur leurs métastases cérébrales, mutation V600E et ECOG 0 ou 1 ; cohorte B de patients asymptomatiques avec métastases cérébrales prétraitées, mutation V600E et ECOG 0 ou 1 ; cohorte C de patients asymptomatiques, prétraités ou non, V600D/K/R et ECOG 0 ou 1 ; cohorte D de patients symptomatiques, prétraités ou non, V600D/E/K/R et ECOG 0 ou 1 ou 2. 125 patients ont été inclus (A : 76 ; B : 16 ; C : 16 ; D : 17). Les patients étaient porteurs de deux métastases cérébrales maximum dans 80 % des cas. Les TROIC étaient respectivement de 58, 56, 44 et 59 % dans les cohortes A, B, C et D. Le profil de toxicité était celui attendu. Les survies sans progression et globale (objectifs secondaires) étaient respectivement de 5,6/10,8 ; 7,2/24,3 ; 4,2/10,1 ; 5,5/11,5 mois. Ces taux de réponses et ces médianes de survies se comparent donc favorablement à la monothérapie anti BRAF.

Études pro- ou rétrospectives avec immunotherapiés anti-CTLA4 ou anti-PD1 ayant inclus plus de 20 patients porteurs de MC

La plupart des études concernent l'immunothérapie par anti-CTLA-4. Une seule étude utilisant un anti PD-1 a été identifiée.

Di Giacomo et coll. ont réalisé une étude prospective de phase II, ouverte, multicentrique ayant inclus 86 patients dont 20 porteurs de métastases cérébrales asymptomatiques, prétraitées localement pour 35 % d'entre-elles [DIGIACOMO2012] [DIGIACOMO2015]. La majorité de ces patients présentaient moins de 3 métastases cérébrales (85 %) et tous présentaient un PS de 0 ou 1. Ces patients ont été traités en 1ère ou 2e ligne par l'association d'ipilimumab à la dose de 10 mg/kg J1=J21 X 4 et de fotémustine 100 mg/m2 hebdomadaire 3 semaines puis toutes les 3 semaines des semaines 9 à 24 puis en entretien chez les répondeurs par ipilimumab tous les 3 mois et fotémustine toutes les 3 semaines. Le critère de mesure principal était *l'immune-related disease control rate* (IR-DCR) avec un objectif principal d'efficacité. L'IR-DCR était de 50 %, la médiane de survie sans progression de 3,0 mois, la médiane de survie globale de 12,7 mois et les SG à 2 et 3 ans de 38,9 % et 27,8 %. Des toxicités de grade 3 et 4 étaient rapportées dans 55 % des cas.

L'étude prospective de phase II, ouverte, multicentrique, de Margolin et coll. a inclus 72 patients porteurs de mélanome avec métastases cérébrales dans 2 cohortes : cohorte A de 51 patients asymptomatique sans corticoïdes et cohorte B de 21 patients symptomatiques et sous dose fixe de corticoïdes [MARGOLIN2012]. Ces patients recevaient en 2ème ligne ou plus L2 et + pour 75 % d'entre eux (25 % en 1ère ligne) un traitement par ipilimumab 10 mg/kg J1 = J21 X 4 (posologie hors AMM) puis tous les 3 mois si stabilité ou réponse objective. Le critère de mesure principal était le taux de contrôle tumoral à 12 semaines selon les critères WHO. Les médianes de survie sans progression et de survie globale pour les cohortes A et B étaient respectivement de 3,7 et 7,0 et de 1,3 et 2,7 mois. Le TROIC était de 5 et 10 % et la survie globale à 2 ans de 10 et 26 % respectivement pour les cohortes B et A. La tolérance était conforme à celle connue pour l'ipilimumab.

Le travail rétrospectif de Queirolo et coll. collige les données d'un Expanded Access Program de l'ipilimumab (3mg/kg) en Italie [QUEIROLO2014]. Il regroupe 146 patients porteurs de métastases cérébrales asymptomatiques, présentant un PS à 0 ou 1 et traités en 2e ligne ou plus. Le taux de contrôle de la maladie y est de 27 %, le TROIC de 11 % et le délai médian de réponse de 30 mois. La médiane de survie sans progression est de 2,8 mois, la médiane de SG est de 4,3 mois et la survie globale à 1 an de 20 %. La toxicité de grade 3-4 atteint 10 % dont 3,4 % en rapport avec une toxicité neurologique centrale (céphalées, hémorragies, épilepsie). Les facteurs pronostiques péjoratifs mis en évidence sont l'âge, le PS et le recours aux corticoïdes.

Le travail rétrospectif de Berrocal et coll. collige les données d'un *Expanded Access Program* de l'ipilimumab (3 mg/kg) en Espagne [BERROCAL2014]. Les données concernant 28 patients sont rapportées. La corticothérapie constituait un critère d'exclusion. Le nombre médian de métastases

cérébrales était de 3,7 (2-7). Les patients étaient traités en 1ère ligne et plus. Le TROIC était de 10,8 % et la médiane de SG de 4,0 mois.

Chasset et coll. ont mené une expérience monocentrique basée sur les données de patients ayant bénéficié de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) française de l'ipilimumab à 3 mg/kg [CHASSET2015]. Vingt-trois patients étaient concernés. La corticothérapie était autorisée à l'introduction de l'ipilimumab. Le TROIC est de 13 % et la médiane de survie globale de 7,0 mois. Les facteurs pronostiques péjoratifs identifiés sont une corticothérapie à l'initiation de l'ipiliumumab et un taux de LDH élevé.

L'étude rétrospective multicentrique de Konstantinou et coll. a compilé les données de l'ATU française de l'ipilimumab à 3 mg/kg [KONSTANTINOU2014]. Les données de 38 patients sont rapportées. Le nombre médian de métastases cérébrales était de 2 (1 – 3). Ces dernières étaient symptomatiques ou non. La corticothérapie était autorisée à l'initiation de l'ipilimumab. Le TROIC était de 8,1 %, la médiane de survie globale de 3 mois et le taux de survie globale (SG) à 1 an de 10,5 %.

Une étude concerne l'association anti PD-1 et radiothérapie stéréotaxique [AHMED2016]. Dans cette étude rétrospective, dont les données sont issues de deux essais prospectifs avec le nivolumab, les malades étaient inclus si les métastases cérébrales étaient traitées par radiothérapie stéréotaxique dans les six mois suivant, durant ou précédant un traitement par nivolumab. L'objectif principal était la neurotoxicité et les objectifs secondaires étaient le contrôle de la maladie et la survie. Vingt-six malades totalisant 73 métastases ont été analysés. La radiothérapie stéréotaxique était délivrée avant, pendant ou après le nivolumab pour respectivement 33 lésions, 5 lésions et 35 lésions. Concernant l'objectif principal, un seul patient a eu une toxicité de grade 2. Le taux de contrôle de la maladie à 6 et 12 mois était respectivement de 91 et 85 %. La survie globale médiane était de l'ordre de 12 mois.

Une étude rétrospective australienne [PARAKH2017] donne davantage d'informations sur l'impact des anti-PD1 en monothérapie chez les patients porteurs de métastases cérébrales. Ce travail collige les données de 66 patients traités par nivolumab ou pembrolizumab. Parmi eux, 64 % avaient eu un traitement pour leurs métastases cérébrales et 21 % étaient traités en 1ère ligne par anti-PD1. Le TROIC était de 21 % et les médianes de survies sans progression et globale de respectivement 5.3 et 9.9 mois. Les patients porteurs de métastases symptomatiques ou nécessitants une corticothérapie montraient des médianes de survies (SSP et SG) significativement abaissées par rapport aux patients asymptomatiques et sans corticothérapie. La survie à long terme n'est pas encore connue le suivi médian étant seulement de 7 mois. Le TROIC apparaît toutefois supérieur à celui des anti-CTLA4 rapporté entre 5 et 16 %.

TRAITEMENTS LOCAUX DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

Cf. supra « 8. Place de la chirurgie et des techniques ablatives dans le traitement des mélanomes métastatiques ».

ASSOCIATION RADIOTHÉRAPIE ET THÉRAPIES CIBLÉES

L'association anti-BRAF et radiothérapie stéréotaxique a fait l'objet de 10 études qui concernent toutes le traitement de métastases cérébrales. Il s'agit d'une étude prospective, de 6 études rétrospectives portant sur un petit nombre de malades et de 3 cas cliniques. Au total 20 toxicités sévères ont été observées chez 75 patients, à type d'hémorragies intra cérébrales, de céphalées et d'œdème cérébral. Une toxicité grade 3-4 a été observée chez 15 % des malades. Deux décès ont été mentionnés sans qu'il soit possible de connaitre le schéma thérapeutique utilisé avec précision. Deux études ont comparé la radiothérapie stéréotaxique seule à l'association radiothérapie stéréotaxique et anti-BRAF. Dans l'une des études, l'association thérapeutique faisait état de 61 % d'augmentation du risque hémorragique sous bithérapie *versus* 23 % en cas de monothérapie. Au contraire, la seconde étude ne montre pas d'augmentation significative du risque (16 % *versus* 8 %). Les études rétrospectives donnent également des résultats divergents sur le risque accru d'hémorragies cérébrales. Pour les auteurs, ces résultats

doivent inciter à la prudence lors de l'utilisation simultanée de radiothérapie stéréotaxique et de traitement par anti-BRAF. Concernant l'utilisation d'anti-MEK, il y a trop peu de données dans la littérature pour conclure.

Le groupe coopératif ECOG a publié récemment des recommandations sur l'utilisation concomitante d'anti-BRAF et de radiothérapie [ANKER2016]. Ce travail repose sur 27 publications et concernent l'utilisation simultanée ou rapprochée de vemurafenib ou de dabrafenib avec la radiothérapie ou la radiochirurgie stéréotaxique. Les articles retenus concernent aussi bien la toxicité cutanée que pulmonaire, hépatique, œsophagienne, colique ou cérébrale.

Sur le plan cutané, le traitement concomitant augmente le risque de toxicité cutanée de grade 2 ou de grade 3. Cette augmentation du risque est dépendante de la dose de radiothérapie. Le risque de toxicité accrue pulmonaire ou hépatique semble rare mais grave et doit rendre particulièrement vigilant sur les doses de radiation utilisées. Pour la toxicité cérébrale, les auteurs estiment qu'il n'y a pas de preuve évidente d'un lien entre neurotoxicité et traitements combinés, que ce soit avec la radiothérapie conventionnelle ou la stéréotaxie.

Au total, le groupe coopératif ECOG propose d'interrompre le traitement par anti-BRAF ou anti-MEK au moins 3 jours avant et après un traitement par radiothérapie conventionnelle et au moins un jour avant et après une radiothérapie stéréotaxique. Dans la mesure où aucune réaction fatale n'a été observée avec des doses inférieures à 4 Gy par fraction, les auteurs estiment que le temps d'arrêt du traitement médical peut être réduit lors de l'utilisation de doses inférieures à 4 Gy.

ASSOCIATION RADIOTHÉRAPIE ET IMMUNOTHÉRAPIES

L'attention a été attirée par plusieurs cas cliniques sur les risques de toxicité cumulée lors de l'association des traitements par immunothérapie et thérapies ciblées avec la radiothérapie conventionnelle ou stéréotaxique.

Deux articles ont été retenus.

Dans une revue systématique, Kroeze et coll. analysent les toxicités observées lors de traitements concomitants par thérapies ciblées ou immunothérapies et radiothérapie stéréotaxique [KROEZE2016]. La recherche bibliographique a fait apparaître 1 038 références. Après élimination des doublons, 843 articles ont été analysés et 102 ont été jugés pertinents par deux lecteurs indépendants. Cependant, 53 articles ne remplissaient pas les critères d'inclusions définis. Au total, 49 articles ont été entièrement analysés. Il s'agissait de 13 études prospectives, 27 études rétrospectives et 9 cas cliniques. Les publications comprenaient entre 1 et 106 malades (médiane = 15 malades par article). La majorité des publications avait trait à la radiothérapie stéréotaxique pour métastases cérébrales (34/49). En ce qui concerne le mélanome, les articles concernaient essentiellement les métastases cérébrales.

L'association ipilimumab et radiothérapie stéréotaxique a fait l'objet de 6 études rétrospectives et de 2 cas cliniques. Les effets secondaires observés étaient ceux de chacune des thérapies. Une tendance à une augmentation du risque hémorragique et de nécrose a été signalé dans certaines des études alors que d'autres ne signalent pas d'aggravation du risque. Les données avec les anti-PD1 ne concernent qu'un cas clinique associant nivolumab et radiothérapie stéréotaxique ne permettant donc pas de conclure.

SYNTHÈSE ET RECOMMANDATIONS

SYNTHÈSE

Bien qu'il n'y ait pas d'étude comparant de manière contrôlée des groupes de malades avec et sans métastases cérébrales, les données de la littérature font apparaître une efficacité moindre des anti-BRAF sur les sites cérébraux par rapport aux sites viscéraux. Cependant, avec des taux de réponses objectives intra cérébrales de 20 à 50 % , des médianes de survies sans récidive de 3 à 4 mois et de survies globales de 4 à 12 mois, les anti-BRAF sont supérieurs à la chimiothérapie dans cette indication. Les facteurs pronostiques péjoratifs sont un score ECOG supérieur à 2, un nombre de métastases supérieur à 5, une taille de métastase supérieure à 10 mm et une maladie extra cérébrale évolutive et comportant plus de 2 sites métastatiques. Niveau de Preuve C.

La seule étude disponible sur la combinaison anti-BRAF et anti-MEK, l'étude COMBI-MB, étude de phase II ouverte [DAVIES2017] concerne l'association dabrafenib et trametinib. Elle montre un TROIC et des médianes de survie sans progression et globale supérieures à la monothérapie anti-BRAF et doit donc être privilégiée. Niveau de preuve B2.

TRAITEMENT MÉDICAL DES MÉTASTASES PAR IMMUNOTHÉRAPIE

Les données concernent essentiellement l'ipilimumab, puisqu'une seule étude avec un anti PD-1 en monothérapie a été identifiée. Aucune étude avec l'association anti-PD1 et anti CTLA-4 n'a été identifiée.

Bien qu'il n'y ait pas d'études comparant de manière contrôlée des groupes de malades avec et sans métastases cérébrales, les données de la littérature font apparaître une efficacité moindre de l'ipilimumab sur les sites cérébraux par rapport aux sites viscéraux. En effet, le taux de réponses objectives est de 8 à 13 % et la médiane de survie globale de 3,3 à 12,7 mois ; 10 à 20 % des malades sont de longs répondeurs. Un bénéfice est observé pour les patients ayant des facteurs pronostiques favorables : asymptomatiques, sans corticothérapie, avec un score ECOG de 0 ou 1 et porteurs de seulement 1 à 3 métastases cérébrales. Niveau de Preuve C.

La toxicité est équivalente à celle connue pour les anti-CTLA4 utilisés en dehors de la présence de métastases cérébrales.

La seule étude publiée à ce jour sur le recours aux anti-PD-1 est rétrospective et montre un TROIC supérieur à celui de la monothérapie anti CTLA-4 [PARAKH2017]. Elle incite, comme les données chez les patients métastatiques indemnes de métastases cérébrales, à privilégier les anti-PD-1 aux anti- CTLA-4 dans cette indication. Niveau de preuve D.

ASSOCIATION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE À LA RADIOTHÉRAPIE

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure formellement sur la toxicité liée à cette association. L'utilisation concomitante de la radiothérapie avec une immunothérapie peut donc être réalisée. Niveau de preuve C.

ASSOCIATION DE THÉRAPIES CIBLÉES À LA RADIOTHÉRAPIE

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure formellement sur l'augmentation du risque de toxicité lié à l'association de thérapies anti-BRAF et anti-MEK et de radiothérapie. Cependant, une tendance se dégage pour une augmentation du risque cérébral, cutané, pulmonaire et hépatique. Les

recommandations proposées par l'ECOG semblent adaptées aux situations cliniques pour le groupe de travail. Niveau de preuve C.

L'utilisation des techniques ablatives montre des taux importants de réponse tumorale après chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique. Plusieurs études montrent une optimisation des résultats lorsque les malades reçoivent également un traitement systémique par immunothérapie ou thérapies ciblées. Niveau de preuve C.

RECOMMANDATIONS

Devant un patient porteur de métastases cérébrales, deux situations sont à distinguer :

- En cas de métastase cérébrale unique (ou peu de métastases : 1 à 5 maximum) : le traitement de 1ère intention à privilégier est le traitement local « destructeur » (chirurgie ou stéréotaxie à discuter en RCP de neuro-oncologie selon les critères de décision : localisation, taille et nombre des métastases). Si le traitement local risque d'être incomplet, il est recommandé d'ajouter un traitement systémique choisi en fonction du statut mutationnel de la tumeur. Chez les patients BRAF mutés, un traitement par bithérapie ciblée est à privilégier par rapport à un anti-PD1.
- En cas de métastases cérébrales multiples, et surtout s'il existe aussi des métastases extra cérébrales, le traitement repose sur un traitement systémique choisi selon le statut mutationnel de la tumeur. L'association à un traitement local est à discuter en fonction de la localisation, du rapport bénéfice/risque et de la symptomatologie clinique. Chez les patients BRAF mutés, un traitement par bithérapie ciblée est à privilégier, par rapport à un anti-PD1.

Situations palliatives et/ou symptomatiques : prise en charge globale, soins palliatifs, radiothérapie pan-encéphalique à discuter.

Dans le cas du choix d'une radiothérapie externe panencéphalique faisant suite à une radiothérapie externe stéréotaxique, une protection hippocampique pourrait être utile afin de protéger le patient d'éventuelles complications neuro-cognitives à moyen et long terme. Avis d'experts.

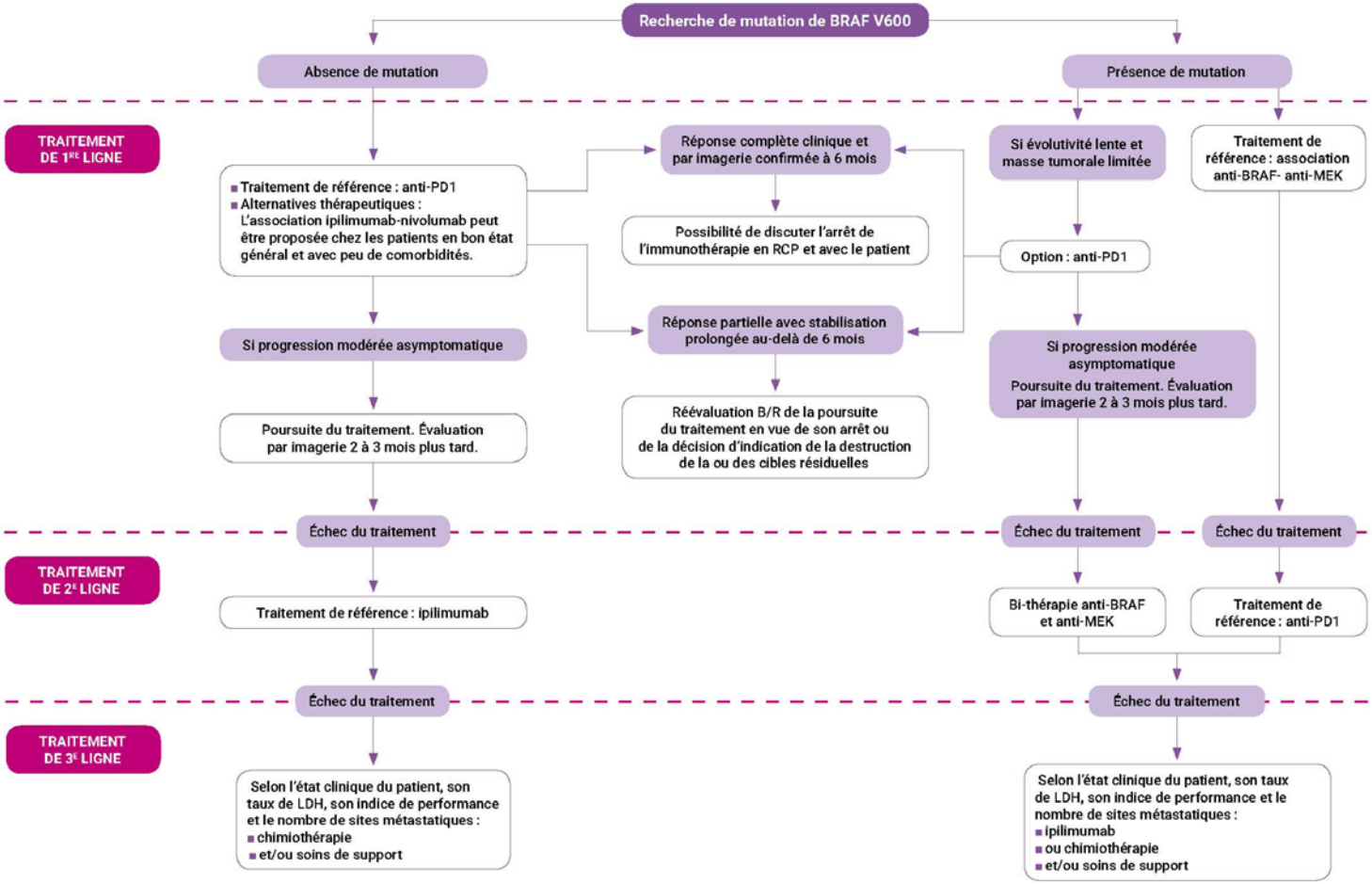
En cas de traitement systémique et local associant inhibiteurs de la voie des MAP Kinases et radiothérapie conventionnelle, il est recommandé d'interrompre le traitement médical au moins 3 jours avant et jusqu'à 3 jours après l'irradiation. Avis d'expert

En cas de traitement associant inhibiteurs de la voie des MAP Kinases et radiothérapie stéréotaxique, il est recommandé d'interrompre le traitement médical au moins 1 jour avant et 1 jour après l'irradiation. Avis d'expert

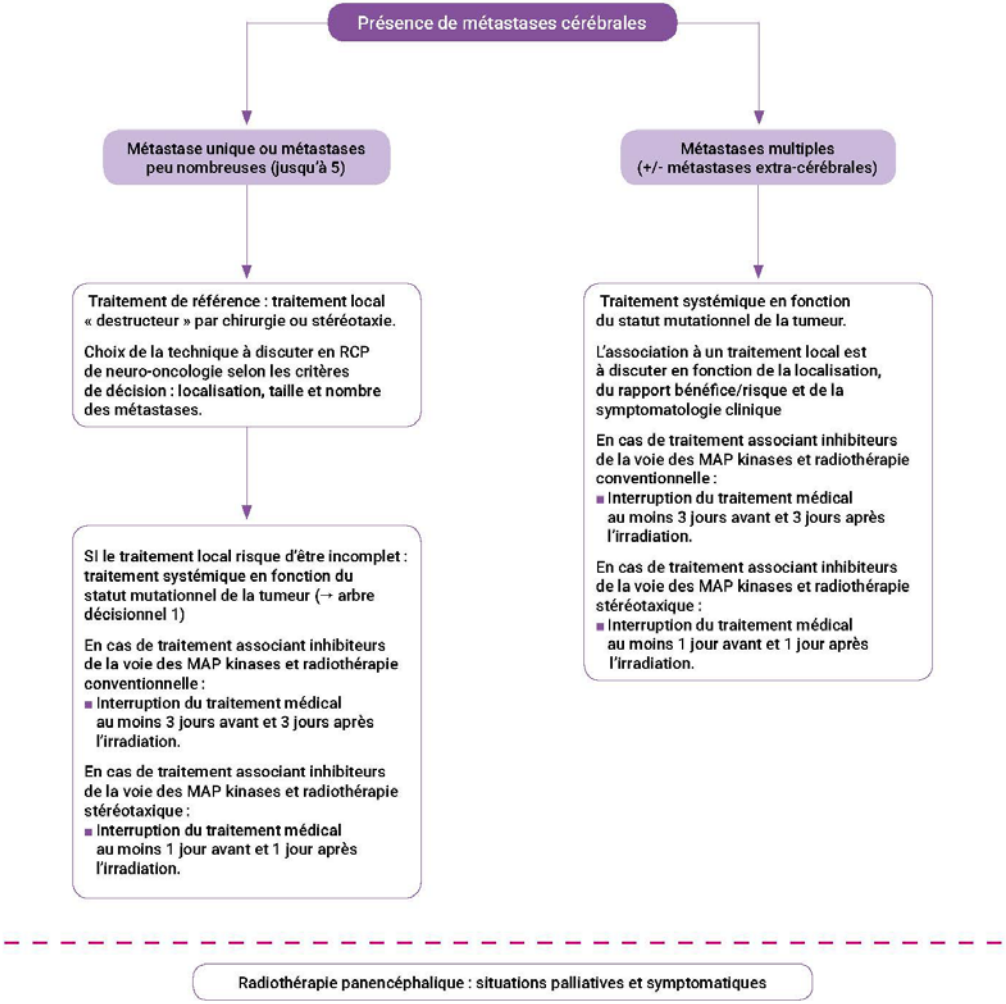
En cas de traitement associant immunothérapie et radiothérapie, il n'y a pas d'indication à interrompre l'immunothérapie. Avis d'experts.

ARBRES DÉCISIONNELS

ARBRE DE DÉCISION 1. TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE 1RE LIGNE, DE 2E LIGNE ET DE 3E LIGNE DES MÉLANOMES CUTANÉS MÉTASTATIQUES NON RÉSÉCABLES (STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV) HORS MÉTASTASE CÉRÉBRALE



ARBRE DE DÉCISION 2. TRAITEMENTS DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES DES MÉLANOMES CUTANÉS MÉTASTATIQUES NON RÉSÉCABLES (STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV)



GROUPE DE TRAVAIL DE LA SFD

Pr Bernard GUILLOT, onco-dermatologue, CHU de Montpellier, coordonnateur du groupe de travail
Dr Julie CHARLES, onco-dermatologue, CHU de Grenoble
Dr Didier CUPISSOL, oncologue, Institut du Cancer de Montpellier
Pr Alain DUPUY, dermatologue, CHU de Rennes
Dr Caroline DUTRIAUX, onco-dermatologue, CHU de Bordeaux
Dr Dimitri GANGLOFF, chirurgie, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse
Dr Géraldine JEUDY, onco-dermatologue, CHU de Dijon
Pr Nicolas MAGNE, radiothérapeute, Institut de Cancérologie de la Loire, Saint-Priest-en-Jarez
Dr Xavier MIRABEL, radiothérapeute, Centre Oscar Lambret, Lille
Mme Amel M'SADEK, infirmière, Centre Eugène Marquis, Rennes
Dr Marc PRACHT, oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes
Dr Claude SICHEL, médecin généraliste, Carnoux en Provence

COORDINATION INCA

Dr Gisèle Do Outeiro, chef de projet, département Bonnes pratiques
Marianne Duperray, responsable du département Bonnes pratiques
Sophie Negellen, responsable du département Médicaments
Camille De Peretti, documentaliste, département Bonnes pratiques
Dr Muriel Dahan, directrice des Recommandations et du médicament

RELECTEURS

Dr Elodie ARCHIER, onco-dermatologue, Hôpital Saint-Joseph, Marseille
Dr Jean-Philippe ARNAULT, dermato-vénéréologue, CHU Amiens-Picardie, Amiens
Dr David ATTIVI, pharmacien hospitalier, Centre Hospitalier Ouest Vosgien, Neufchâteau
Pr Marie-Françoise AVRIL, onco-dermatologue, Hôpital Cochin, Paris
Dr Guido BENS, onco-dermatologue, Centre hospitalier régional d'Orléans
Pr Hélène BLONS, pharmacien biologiste, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
Dr Bertille BONNIAUD, onco-dermatologue, CHU de Dijon
Dr Mathieu BOSSET, oncologue radiothérapeute, Centre Marie Curie, Valence
Pr Dominique BREILH, pharmacien hospitalier, Groupe Hospitalier Sud – Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac
Dr Philippe CELERIER, onco-dermatologue, GH La Rochelle Ré Aunis, La Rochelle
Dr Marie CHARISSOUX, onco-radiothérapeute, Institut du Cancer de Montpellier
Dr Clément CHARRA, médecin généraliste, libéral, Ladoix-Serrigny
Dr Bérengère CHIGNON-SICARD, chirurgie plastique, Hôpital Pasteur, CHU de Nice
Pr Pierre CLAVERE, oncologue radiothérapeute, Hôpital Dupuytren, CHU de Limoges
Dr Patrick COMBEMALE, onco-dermatologue, Centre Léon Bérard, Lyon
Dr Sophie DALAC RAT, onco-dermatologue, CHU de Dijon
Dr Arnaud DE LA FOUCHARDIERE, anatomopathologiste, Centre Léon Bérard, Lyon
Dr Julie DE QUATREBARBES, onco-dermatologue, Centre Hospitalier Annecy Genevois
Dr Sixtine DE RAUCOURT, dermatologue, libéral, Caen
Pr Marc DENIS, biologiste, CHU de Nantes
Dr Monica DINULESCU, dermatologue, CHU de Rennes
Dr Jean-Christophe FAIVRE, radiothérapeute, Institut de Cancérologie de Lorraine Alexis Vautrin, Vandoeuvre-lès-Nancy
Dr Lionnel GEOFFROIS, oncologue médical, Institut de Cancérologie de Lorraine Alexis Vautrin, Vandoeuvre-lès-Nancy
Dr Carlos GOMEZ-ROCA, oncologue médical, IUCT Oncopole, Toulouse
Pr Florent GRANGE, onco-dermatologue, Hôpital Robert Debré, CHU de Reims
Pr Jean-Jacques GROB, dermatologue, Hôpital de la Timone, CHU de Marseille
Dr Alice HERVIEU, onco-dermatologue, Centre Georges François Leclerc, Dijon
Dr Caroline JACOBZONE-LEVEQUE, dermatologue, Centre Hospitalier de Bretagne Sud, Lorient
Dr Anne KOLBE, dermatologue,libéral, Saint-Pierre La Réunion
Dr Nora KRAMKIMEL, onco-dermatologue, Hôpital Cochin, Paris
Dr Gaëlle LARHANTEC, pharmacien hospitalier, CHRU de Brest, Hôpital Morvan
Dr Yannick LE CORRE, onco-dermatologue, CHU Angers
Pr Céleste LEBBE, dermatologue, Hôpital Saint Louis, Paris
Dr Delphine LEGOUPIL, onco-dermatologue, CHU de Brest
Dr Candice LESAGE, onco-dermatologue, Hôpital Saint-Eloi, CHU de Montpellier
Dr Christine LONGVERT, onco-dermatologue, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt
Pr Raphaël LOPEZ, chirurgie maxillo-faciale, Hôpital Pierre Paul Riquet (Hôpital Purpan), CHU de Toulouse
Pr Frédéric MARCHAL, chirurgie oncologique, Institut de Cancérologie de Lorraine Alexis Vautrin, Vandoeuvre-lès-Nancy
Dr Christine MATEUS, onco-dermatologue, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Dr Zoher MERAD-BOUDIA, oncologue médical, Centre Hospitalier de Vienne
Dr Cécile MERTENS, oncogériatre, CHU de Bordeaux
Dr Catherine MICHEL, dermatologue vénérologue, Groupe Hospitalier Mulhouse Sud Alsace, Mulhouse
Dr Henri MONTAUDIE, dermatologue, CHU de Nice
Dr Laurent MORTIER, dermatologue, vénéréologue, Hôpital Huriez, CHRU de Lille
Dr Anne MOURREGOT, chirurgie oncologique, Institut du Cancer de Montpellier
Pr Philippe MUSETTE, dermatologue, CHU de Rouen
Dr Laurence OLLIVAUD, dermatologue, Hôpital Privé Paul d'Egine, Champigny
Dr Sophie OSDOIT- MEDART, dermatologue, CHU Félix Guyon Saint-Denis La Réunion
Dr Nicolas PENEL, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille
Dr Anne PHAM-LEDARD, dermatologue, CHU de Bordeaux
Dr Patrice PLANTIN, onco-dermatologue, CH Cornouaille, Quimper
Dr Sorilla PREY, onco-dermatologue, CHU de Bordeaux
Pr Gaëlle QUEREUX, onco-dermatologue, CHU de Nantes
Dr Florence RANCHON, pharmacien hospitalier, Hospices Civils de Lyon
Dr Jean-Luc RATOANINA, oncologue radiothérapeute, Clinique Sainte-Clotilde, Sainte-Clotilde La Réunion
Dr Marcel RUETSCH, médecin généraliste, libéral, Dessenheim
Pr Philippe SAIAG, onco-dermatologue, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt
Dr Bruno SASSOLAS, onco-dermatologue, Hôpital Morvan, CHRU de Brest
Dr François SKOWRON, dermatologue, Centre Hospitalier de Valence
Dr Pierre-Emmanuel STOEBNER, dermatologue, CHU Caremeau, Nîmes
Dr IsabelleTHIBAUT, anatomopathologiste, Centre de Pathologie des Côteaux, Toulouse
Dr Ouidad ZEHOU, onco-dermatologue, Hôpital Henri Mondor, Créteil

ANNEXES

ANNEXE 1. PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE

À la question, « Le document apportera-t-il des informations utiles aux professionnels impliqués dans le traitement des patients atteints de mélanome de stade III inopérable et de stade IV ? », il y a eu :

- 88,7 % d'accord fort (réponses entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) ;
- 9,7 % d'accord moyen ou faible (réponses entre 1 et 7 sur une échelle de 1 à 9) ;
- et 1,6 % de professionnels n'ayant pas répondu.

À la question, « La présentation et rédaction de ce document est-elle claire et sans ambiguïté ? » : il y a eu :

- 80,6 % d'accord fort (réponses entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) ;
- 16,1 % d'accord moyen ou faible (réponses entre 1 et 7 sur une échelle de 1 à 9) ;
- et 3,2 % de professionnels n'ayant pas répondu.

Pour chaque recommandation formulée dans les différents chapitres, les relecteurs devaient répondre aux questions suivantes :

- Vous sentez-vous concerné(e) dans votre pratique par cette question ? oui /non
- L'argumentaire vous paraît-il clair, complet et pertinent ? oui /non
- Êtes-vous d'accord avec la recommandation proposée ? Échelle de Likert en 9 points (1 : pas du tout d'accord et 9 : tout à fait d'accord)
- Êtes-vous en mesure d'appliquer cette recommandation dans votre pratique ?

Les principales réponses des relecteurs pour les recommandations relatives à chaque chapitre sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Chapitre	Accord avec la recommandation (accord avec les conclusions pour le chapitre « données épidémiologiques » (moyenne pour une cotation de 1 à 9 et pourcentage d'accord fort entre 7 et 9)	Applicabilité de la recommandation (% oui)
Principes généraux de traitement du mélanome de stade III inopérable ou de stade IV		
Organisation des traitements	8,21 ; 85,5 %	84,7 %
Évaluation oncogériatrique	7,41 ; 72,6 %	86 %
Recherche clinique	8,37 ; 91,9 %	87,9 %
Taux de LDH et nombre de sites métastatiques	7,73 ; 77,4 %	96,5 %
Réalisation d'un génotypage	8,52 ; 93,5 %	96,6 %
Modalités du génotypage	7,98 ; 77,4 %	89,5 %
Confirmation histologique de la nature de la métastase avant traitement	8,15 ; 85,5 %	100 %
Indication des polychimiothérapies	8,27 ; 87,1 %	94,7 %
Traitements systémiques des mélanomes de stade III inopérable ou de stade IV		
Patients BRAF sauvages – 1ère ligne Utilisation d'un anti-PD1 recommandée	8,07 ; 83,9 %	92,7 %
Patients BRAF sauvages – 1ère ligne Association nivolumab-ipilimumab (cf. document)	7,24 ; 72,6 %	73,2 %
Patients BRAF sauvages – 1ère ligne Ipilimumab (cf. document)	8,09 ; 75,8 %	94,5 %
Patients BRAF sauvages – 2e ligne Ipilimumab (cf. document)	7,77 ; 74,2 %	94,5 %
Patients BRAF sauvages – 3e ligne Chimiothérapie ou soins de support (cf. document)	7,91 ; 74,2 %	92,6 %
Patients BRAF sauvages – 3e ligne Place du T-VEC (cf. document)	7,41 ; 74,2 %	83,6 %
Patients BRAF mutés – 1ère ligne Association anti-BRAF-anti-MEK (cf. document)	7,70 ; 79 %	90,9 %
Patients BRAF mutés – 1ère ligne	7,53 ; 75,8 %	88,9 %

Utilisation d'un anti-PD1 (cf. document)		
Patients BRAF mutés – 2e ligne Utilisation d'un anti-PD1 (ou combinaison anti-BRAF-anti-MEK si anti-PD1 administré en 1ère ligne) (cf. document)	8,03 ; 85,5 %	94,5 %
Patients BRAF mutés – 3e ligne Ipilimumab, chimiothérapie ou soins de support (cf. document)	7,52 ; 75,8 %	92,7 %
Malades porteurs de mutations c-Kit ou NRAS	7,38 ; 79 %	92,6 %
Conditions d'arrêt des traitements médicaux – pour l'immunothérapie - en cas de progression modérée des cibles connues (cf. document)	8,14 ; 85,5 %	94,4 %
Conditions d'arrêt des traitements médicaux – pour l'immunothérapie - en cas de réponse complète (cf. document)	7,14 ; 66,1 %	87 %
Conditions d'arrêt des traitements médicaux – pour l'immunothérapie - en cas de réponse partielle (cf. document)	7,50 ; 75,8 %	86,8 %
Conditions d'arrêt des traitements médicaux – Pour tous les traitements médicaux (cf. document)	7,90 ; 79 %	96,4 %
Traitements ablatifs des métastases du mélanome (hors métastases cérébrales)		
Traitements ablatifs des métastases du mélanome (hors métastases cérébrales) – Résection chirurgicale d'une métastase (cf. document)	8,05 ; 82,3 %	98,2 %
Traitements ablatifs des métastases du mélanome (hors métastases cérébrales) – Imagerie préopératoire « corps entier » avant destruction complète d'une métastase ou de métastases peu nombreuses (cf. document)	7,89 ; 75,8 %	96,2 %
Traitements ablatifs des métastases du mélanome (hors métastases cérébrales) – Utilisation d'un traitement systémique préopératoire (cf. document)	7,12 ; 66,1 %	92,2 %
Traitements ablatifs des métastases du mélanome (hors métastases cérébrales) – Traitement ablatif en cas de réponse dissociée ou d'une cible résiduelle après traitement systémique (cf. document)	8,07 ; 83,9 %	94,2 %
Traitements ablatifs des métastases du mélanome (hors métastases cérébrales) – Traitement adjuvant après exérèse ou destruction carcinologique jugée complète (cf. document)	7,80 ; 77,4 %	94,4 %
Traitements des métastases cérébrales du mélanome		
Traitements des métastases cérébrales – En cas de métastase unique ou peu de métastases (cf. document)	7,68 ; 74,2 %	94,4 %
Traitements des métastases cérébrales – En cas de métastases multiples (cf. document)	7,69 ; 79 %	90,9 %
Traitements des métastases cérébrales – Radiothérapie panencéphalique (cf. document)	7,31 ; 71 %	90,7 %
Traitements des métastases cérébrales – protection hippocampique en cas de radiothérapie externe panencéphalique faisant suite à une radiothérapie externe stéréotaxique (cf. document)	5,87 ; 46,8 %	74 %
Traitements des métastases cérébrales – Interruption du traitement médical en cas de traitement systémique et local association inhibiteurs de la voie des MAP kinases et radiothérapie conventionnelle (cf. document)	6,89 ; 61,3 %	90,6 %
Traitements des métastases cérébrales – Interruption du traitement médical en cas de traitement systémique et local association inhibiteurs de la voie des MAP kinases et radiothérapie stéréotaxique (cf. document)	6,80 ; 64,5 %	88,7 %
Traitements des métastases cérébrales – Pas d'indication à une interruption de l'immunothérapie en cas de traitement association immunothérapie et radiothérapie (cf. document)	7,72 ; 74,2 %	90,4 %
Traitements des métastases cérébrales – Traitement antiépileptique prophylactique (cf. document) *(N.B : après l'analyse des commentaires des relecteurs par le groupe de travail, ce dernier a décidé de ne pas faire figurer cette recommandation dans le document final)*	7,40 ; 74,2 %	92,6 %

ANNEXE 2. ÉQUATIONS DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

medline_label-melanome_bevacizumab
08/12/15

Équation de recherche *Medline*® (Ovid)	Description de la recherche
1. Melanoma/ 2. Skin Neoplasms/ 3. ((cutaneous or skin) adj melanoma$).ti. 4. 1 and 2 5. 3 or 4	**Mélanome cutané**
6. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti. 7. exp palliative care/ 8. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti. 9. 6 or 7 10. 9 not 8 11. 5 and 10	**Filtre « métastatique »**
12. bevacizumab.nm. 13. (bevacizumab or avastin).ti. 14. 12 or 13 15. 11 and 14	**Bevacizumab**
16. editorial.pt. 17. letter.pt. 18. news.pt. 19. case reports.pt. 20. exp "in vitro techniques"/ 21. animal/ 22. or/16-21 23. 15 not 22 24. limit 23 to (human and (english or french) and ed=20121001-20151208)	**Limites** (langues, date) et filtre d'exclusions

medline_label-melanome_cobimetinib
08/12/15

Équation de recherche *Medline*® (Ovid)	Description de la recherche
1. Melanoma/ 2. Skin Neoplasms/ 3. ((cutaneous or skin) adj melanoma$).ti. 4. 1 and 2 5. 3 or 4	**Mélanome cutané**
6. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti. 7. exp palliative care/ 8. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti. 9. 6 or 7 10. 9 not 8 11. 5 and 10	**Filtre « métastatique »**
12. GDC-0973.nm. 13. (GDC-0973 or cobimetinib or Cotellic).ti. 14. 12 or 13 15. 11 and 14	**Cobimetinib**
16. editorial.pt. 17. letter.pt. 18. news.pt. 19. case reports.pt. 20. exp "in vitro techniques"/ 21. animal/ 22. or/16-21 23. 15 not 22 24. limit 23 to (human and (english or french) and ed=20121001-20151208)	**Limites** (langues, date) et filtre d'exclusions

medline_label-melanome_dabrafenib
08/12/15

Équation de recherche *Medline*® (Ovid)	Description de la recherche
1. Melanoma/ 2. Skin Neoplasms/ 3. ((cutaneous or skin) adj melanoma$).ti. 4. 1 and 2 5. 3 or 4	**Mélanome cutané**
6. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti. 7. exp palliative care/ 8. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti. 9. 6 or 7 10. 9 not 8 11. 5 and 10	**Filtre « métastatique »**
12. dabrafenib.nm. 13. (dabrafenib or GSK 2118436 or Tafinlar).ti. 14. 12 or 13 15. 11 and 14	**Dabrafenib**
16. editorial.pt. 17. letter.pt. 18. news.pt. 19. case reports.pt. 20. exp "in vitro techniques"/ 21. animal/ 22. or/16-21 23. 15 not 22 24. limit 23 to (human and (english or french) and ed=20121001-20151208)	**Limites** (langues, date) et filtre d'exclusions

medline_label-melanome_encorafenib-binimetinib
08/12/15

Équation de recherche *Medline*® (Ovid)	Description de la recherche
1. Melanoma/ 2. Skin Neoplasms/ 3. ((cutaneous or skin) adj melanoma$).ti. 4. 1 and 2 5. 3 or 4	**Mélanome cutané**
6. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti. 7. exp palliative care/ 8. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti. 9. 6 or 7 10. 9 not 8 11. 5 and 10	**Filtre « métastatique »**
12. encorafenib.nm. 13. MEK162.nm. 14. encorafenib.ti. 15. (binimetanib or mek162).ti. 16. (12 and 13) or (14 and 15) 17. 11 and 16	**Encorafenib / Binimetinib**
18. editorial.pt. 19. letter.pt. 20. news.pt. 21. case reports.pt. 22. exp "in vitro techniques"/ 23. animal/ 24. or/18-23 25. 17 not 24 26. limit 25 to (human and (english or french) and ed=20121001-20151208)	**Limites** (langues, date) et filtre d'exclusions

medline_label-melanome_imatinib
08/12/15

Équation de recherche *Medline*® (Ovid)	Description de la recherche
1. Melanoma/ 2. Skin Neoplasms/ 3. ((cutaneous or skin) adj melanoma$).ti.	**Mélanome cutané**

4. 1 and 2 5. 3 or 4	
6. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti. 7. exp palliative care/ 8. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti. 9. 6 or 7 10. 9 not 8 11. 5 and 10	**Filtre « métastatique »**
12. imatinib.nm. 13. (imatinib or glivec or gleevec).ti. 14. 12 or 13 15. 11 and 14	**Imatinib**
16. editorial.pt. 17. letter.pt. 18. news.pt. 19. case reports.pt. 20. exp "in vitro techniques"/ 21. animal/ 22. or/16-21 23. 15 not 22 24. limit 23 to (human and (english or french) and ed=20121001-20151208)	**Limites** (langues, date) et filtre d'exclusions

medline_label-melanome_ipilimumab
08/12/15

Équation de recherche *Medline*® (Ovid)	Description de la recherche
1. Melanoma/ 2. Skin Neoplasms/ 3. ((cutaneous or skin) adj melanoma$).ti. 4. 1 and 2 5. 3 or 4	**Mélanome cutané**
6. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti. 7. exp palliative care/ 8. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti. 9. 6 or 7 10. 9 not 8 11. 5 and 10	**Filtre « métastatique »**
12. ipilimumab.nm. 13. (ipilimumab or Yervoy or MDX010).ti. 14. 12 or 13 15. 11 and 14	**Ipilimumab**
16. editorial.pt. 17. letter.pt. 18. news.pt. 19. case reports.pt. 20. exp "in vitro techniques"/ 21. animal/ 22. or/16-21 23. 15 not 22 24. limit 23 to (human and (english or french) and ed=20121001-20151208)	**Limites** (langues, date) et filtre d'exclusions

medline_label-melanome_masitinib
08/12/15

Équation de recherche *Medline*® (Ovid)	Description de la recherche
1. Melanoma/ 2. Skin Neoplasms/ 3. ((cutaneous or skin) adj melanoma$).ti. 4. 1 and 2 5. 3 or 4	**Mélanome cutané**
6. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti. 7. exp palliative care/ 8. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti. 9. 6 or 7 10. 9 not 8 11. 5 and 10	**Filtre « métastatique »**

12. masitinib.nm. 13. (masitinib or AB1010 or masivet).ti. 14. 12 or 13 15. 11 and 14	**Masitinib**
16. editorial.pt. 17. letter.pt. 18. news.pt. 19. case reports.pt. 20. exp "in vitro techniques"/ 21. animal/ 22. or/16-21 23. 15 not 22 24. limit 23 to (human and (english or french) and ed=20121001-20151208)	**Limites** (langues, date) et filtre d'exclusions

medline_label-melanome_vemurafenib
08/12/15

Équation de recherche *Medline*® (Ovid)	Description de la recherche
1. Melanoma/ 2. Skin Neoplasms/ 3. ((cutaneous or skin) adj melanoma$).ti. 4. 1 and 2 5. 3 or 4	**Mélanome cutané**
6. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti. 7. exp palliative care/ 8. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti. 9. 6 or 7 10. 9 not 8 11. 5 and 10	**Filtre « métastatique »**
12. PLX4032.nm. 13. (vemurafenib or Zelboraf or PLX 4032).ti. 14. 12 or 13 15. 11 and 14	**Vemurafenib**
16. editorial.pt. 17. letter.pt. 18. news.pt. 19. case reports.pt. 20. exp "in vitro techniques"/ 21. animal/ 22. or/16-21 23. 15 not 22 24. limit 23 to (human and (english or french) and ed=20121001-20151208)	**Limites** (langues, date) et filtre d'exclusions

medline_label-melanome_trametinib
08/12/15

Équation de recherche *Medline*® (Ovid)	Description de la recherche
1. Melanoma/ 2. Skin Neoplasms/ 3. ((cutaneous or skin) adj melanoma$).ti. 4. 1 and 2 5. 3 or 4	**Mélanome cutané**
6. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti. 7. exp palliative care/ 8. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti. 9. 6 or 7 10. 9 not 8 11. 5 and 10	**Filtre « métastatique »**
12. trametinib.nm. 13. (JTP74057 or trametinib or GSK1120212).ti. 14. 12 or 13 15. 11 and 14	**Trametinib**

16. editorial.pt. 17. letter.pt. 18. news.pt. 19. case reports.pt. 20. exp "in vitro techniques"/ 21. animal/ 22. or/16-21 23. 15 not 22 24. limit 23 to (human and (english or french) and ed=20121001-20151208)	**Limites** (langues, date) et filtre d'exclusions

medline_label-melanome_pembrolizumab
08/12/15

Équation de recherche *Medline*® (Ovid)	Description de la recherche
1. Melanoma/ 2. Skin Neoplasms/ 3. ((cutaneous or skin) adj melanoma$).ti. 4. 1 and 2 5. 3 or 4	**Mélanome cutané**
6. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti. 7. exp palliative care/ 8. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti. 9. 6 or 7 10. 9 not 8 11. 5 and 10	**Filtre « métastatique »**
12. pembrolizumab.nm. 13. (pembrolizumab or Keytruda or MK-3475).ti. 14. 12 or 13 15. 11 and 14	**Pembrolizumab**
16. editorial.pt. 17. letter.pt. 18. news.pt. 19. case reports.pt. 20. exp "in vitro techniques"/ 21. animal/ 22. or/16-21 23. 15 not 22 24. limit 23 to (human and (english or french) and ed=20121001-20151208)	**Limites** (langues, date) et filtre d'exclusions

medline_label-melanome_nivolumab
08/12/15

Équation de recherche *Medline*® (Ovid)	Description de la recherche
1. Melanoma/ 2. Skin Neoplasms/ 3. ((cutaneous or skin) adj melanoma$).ti. 4. 1 and 2 5. 3 or 4	**Mélanome cutané**
6. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti. 7. exp palliative care/ 8. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti. 9. 6 or 7 10. 9 not 8 11. 5 and 10	**Filtre « métastatique »**
12. nivolumab.nm. 13. (nivolumab or opdivo).ti. 14. 12 or 13 15. 11 and 14	**Nivolumab**
16. editorial.pt. 17. letter.pt. 18. news.pt. 19. case reports.pt. 20. exp "in vitro techniques"/ 21. animal/ 22. or/16-21 23. 15 not 22 24. limit 23 to (human and (english or french) and ed=20121001-20151208)	**Limites** (langues, date) et filtre d'exclusions

medline_label-melanome_nilotinib
08/12/15

Équation de recherche *Medline*® (Ovid)	Description de la recherche
1. Melanoma/ 2. Skin Neoplasms/ 3. ((cutaneous or skin) adj melanoma$).ti. 4. 1 and 2 5. 3 or 4	**Mélanome cutané**
6. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti. 7. exp palliative care/ 8. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti. 9. 6 or 7 10. 9 not 8 11. 5 and 10	**Filtre « métastatique »**
12. "4-methyl-N-(3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino)benzamide".nm. 13. (nilotinib or tasigna or AMN107).ti. 14. 12 or 13 15. 11 and 14	**Nilotinib**
16. editorial.pt. 17. letter.pt. 18. news.pt. 19. case reports.pt. 20. exp "in vitro techniques"/ 21. animal/ 22. or/16-21 23. 15 not 22 24. limit 23 to (human and (english or french) and ed=20121001-20151208)	**Limites** (langues, date) et filtre d'exclusions

medline_label-melanome_mutations
08/12/15

Équation de recherche *Medline*® (Ovid)	Description de la recherche
1. Melanoma/	**Mélanome**
2. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti. 3. exp palliative care/ 4. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti. 5. 2 or 3 6. 5 not 4 7. 1 and 6	**Filtre « métastatique »**
8. Proto-Oncogene Proteins B-raf/ 9. Proto-Oncogene Proteins c-Kit/ 10. exp ras Proteins/ 11. (B RAF or BRAF or N RAS or NRAS or C-KIT or C KIT or MEK inhibitor$ or PD1 or PD L1).ti. 12. or/8-11 13. 7 and 12	**Mutations « B-RAF, c-KIT, NRAS »**
14. editorial.pt. 15. letter.pt. 16. news.pt. 17. case reports.pt. 18. exp "in vitro techniques"/ 19. animal/ 20. or/14-19 21. 13 not 20 22. limit 21 to (human and (english or french) and ed=20121001-20151208)	**Limites** (langues, date) et filtre d'exclusions

medline_label-melanome_TTsystemiquesV2
05/02/16

Équation de recherche *Medline*® (Ovid)	Description de la recherche
1. Melanoma/	**Mélanome**

2. (ipilimumab or vemurafenib or bevacizumab or Talimogene Laherparepvec or T-Vec or cobimetinib or dabrafenib or trametinib or imatinib or nilotinib or masitinib or pembrolizumab or nivolumab).ti,ab. 3. 1 and 2	**Traitements systémiques**
4. editorial.pt. 5. letter.pt. 6. news.pt. 7. case reports.pt. 8. exp "in vitro techniques"/ 9. animal/ 10. or/4-9 11. 3 not 10 12. limit 11 to (human and (english or french) and ed=20121001-20160205)	**Limites** (langues, date) et filtre d'exclusions
13. randomized controlled trial.pt. 14. random allocation.de. 15. random$.ti. 16. double-blind method.de. 17. 13 or 14 or 15 or 16	**Essais randomisés**
18. meta-analysis.pt. 19. meta-analy$.ti. 20. metaanaly$.ti. 21. (systematic adj3 overview$).tw. 22. (systematic adj3 review$).tw. 23. (quantitative adj3 overview$).tw. 24. (quantitative adj3 review$).tw. 25. or/18-24 26. 12 and 17 27. 12 and 25	**Synthèses méthodiques**

medline_label-melanome_meta-cerebraleV2
05/02/16

Équation de recherche *Medline*® (Ovid)	**Description de la recherche**
1. Melanoma/	**Mélanome**
2. exp Brain neoplasms/sc or (brain adj metasta$).ti.	**Métastases cérébrales**
3. radiosurgery/ 4. (((gamma or cyber) adj1 knife) or radiosurger$ or gammaknife or cyberknife or (stereotactic adj3 (radiotherap$ or radiation))).ti. 5. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ 6. drug therapy/ or drug therapy, combination/ 7. exp Combined Modality Therapy/ 8. exp immunotherapy/ 9. radiation tolerance/de or radiosensitiz$.ti. 10. (ipilimumab or vemurafenib or bevacizumab or Talimogene Laherparepvec or T-Vec or cobimetinib or dabrafenib or trametinib or imatinib or nilotinib or masitinib or pembrolizumab or nivolumab).ti,ab. 11. or/3-10 12. 1 and 2 and 11	**Traitements**
13. editorial.pt. 14. letter.pt. 15. news.pt. 16. case reports.pt. 17. exp "in vitro techniques"/ 18. animal/ 19. or/13-18 20. 12 not 19 21. limit 20 to (human and (english or french) and ed=20121001-20160205)	**Limites** (langues, date) et filtre d'exclusions
22. randomized controlled trial.pt. 23. random allocation.de. 24. random$.ti. 25. double-blind method.de. 26. 22 or 23 or 24 or 25	**Essais randomisés**

27. meta-analysis.pt. 28. meta-analy$.ti. 29. metaanaly$.ti. 30. (systematic adj3 overview$).tw. 31. (systematic adj3 review$).tw. 32. (quantitative adj3 overview$).tw. 33. (quantitative adj3 review$).tw. 34. or/27-33 35. 21 and 26 36. 21 and 34	**Synthèses méthodiques**
37. retrospective studies/ 38. 21 and 37	**Etudes rétrospectives**
39. exp "cohort studies"/ 40. prospective stud$.ti. 41. prospective studies/ 42. 39 or 40 or 41 43. 21 and 42	**Etudes prospectives**

medline_label-melanome_TT-metastase
20/07/16

Équation de recherche *Medline*® (Ovid)	**Description de la recherche**
1. Melanoma/ 2. Skin Neoplasms/ 3. ((cutaneous or skin) adj melanoma$).ti. 4. 1 and 2 5. 3 or 4	**Mélanome cutané**
6. exp Neoplasms/sc or (melanoma adj3 metastas$).ti. 7. 5 and 6	**Métastases**
8. radiosurgery/ 9. (((gamma or cyber) adj1 knife) or radiosurger$ or gammaknife or cyberknife or (stereotactic adj3 (radiotherap$ or radiation))).ti. 10. Catheter Ablation/ 11. radiofrequency.ti. 12. *Melanoma/rt 13. *Melanoma/su 14. or/8-13 15. 7 and 14	**Traitements**
16. editorial.pt. 17. letter.pt. 18. news.pt. 19. case reports.pt. 20. exp "in vitro techniques"/ 21. animal/ 22. or/16-21 23. 15 not 22 24. limit 23 to (human and (english or french) and yr=2013-2016)	**Limites** (langues, date) et filtre d'exclusions

ANNEXE 3. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques sélectionnées et analysées par le groupe de travail de la SFD et mentionnées dans le document.

[BELLERA2012] Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, Soubeyran PL. Screening older cancer patients : first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann Oncol. 2012 Aug ;23(8):2166-72.

[GUILLOT2016] Guillot B, Dalac S, Denis MG, Dupuy A, Emile JF, De La Fouchardière A, Hindie E, Jouary T, Lassau N, Mirabel X, Piperno Neumann S, De Raucourt S, Vanwijck R. [Update to the recommendations for management of melanoma stages I to III]. [Article in French]. Ann Dermatol Venereol. 2016 Oct ;143(10):629-652.

[LO2016] Lo MC, Paterson A, Maraka J, Clark R, Goodwill J, Nobes J, Garioch J, Moncrieff M, Rytina E, Igali L.

À UK feasibility and validation study of the VE1 monoclonal antibody immunohistochemistry stain for BRAF-V600E mutations in metastatic melanoma. Br J Cancer. 2016 Jul 12 ;115(2):223-7.

[PONTI2016] Ponti G, Tomasi A, Maiorana A, Ruini C, Maccaferri M, Cesinaro AM, Depenni R, Manni P, Gelsomino F, Giusti F, Garagnani L, Pellacani G. BRAFp.V600E, p.V600K, and p.V600R Mutations in Malignant Melanoma : Do They Also Differ in Immunohistochemical Assessment and Clinical Features. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2016 Jan ;24(1):30-4.

[LONG2013] Long GV, Wilmott JS, Capper D, Preusser M, Zhang YE, Thompson JF, Kefford RF, von Deimling A, Scolyer RA.

Immunohistochemistry is highly sensitive and specific for the detection of V600E BRAF mutation in melanoma. Am J Surg Pathol. 2013 Jan ;37(1):61-5.

[ROUTHIER2013] Routhier CA, Mochel MC, Lynch K, Dias-Santagata D, Louis DN, Hoang MP. Comparison of 2 monoclonal antibodies for immunohistochemical detection of BRAF V600E mutation in malignant melanoma, pulmonary carcinoma, gastrointestinal carcinoma, thyroid carcinoma, and gliomas. Hum Pathol. 2013 Nov ;44(11):2563-70.

[BOURSAULT2013] Boursault L, Haddad V, Vergier B, Cappellen D, Verdon S, Bellocq JP, Jouary T, Merlio JP. Tumor homogeneity between primary and metastatic sites for BRAF status in metastatic melanoma determined by immunohistochemical and molecular testing. PLoS One. 2013 Aug 20 ;8(8):e70826.

[KAKAVAND2016] Kakavand H, Walker E, Lum T, Wilmott JS, Selinger CI, Smith E, Saw RP, Yu B, Cooper WA, Long GV, O'Toole SA, Scolyer RA. BRAF(V600E) and NRAS(Q61L/Q61R) mutation analysis in metastatic melanoma using immunohistochemistry : a study of 754 cases highlighting potential pitfalls and guidelines for interpretation and reporting. Histopathology. 2016 Oct ;69(4):680-6.

[NCCN2016] Coit DG, Thompson JA, Algazi A, Andtbacka R, Bichakjian CK, Carson WE 3rd, Daniels GA, DiMaio D, Fields RC, Fleming MD, Gastman B, Gonzalez R, Guild V, Johnson D, Joseph RW, Lange JR, Martini MC, Materin MA, Olszanski AJ, Ott P, Gupta AP, Ross MI, Salama AK, Skitzki J, Swetter SM, Tanabe KK, Torres-Roca JF, Trisal V, Urist MM, McMillian N, Engh A. NCCN Guidelines Insights: Melanoma, Version 3.2016. J Natl Compr Canc Netw. 2016 Aug ;14(8):945-58.

[NICE2015] National Collaborating Centre for Cancer (UK). Melanoma : Assessment and Management. London : National Institute for Health and Care Excellence (UK) ; 2015 Jul.

[HODI2010] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJM, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbe´ C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010 ; 363 : 711–723.

[WOLCHOCK2010] Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, Waterfield W, Schadendorf D, Smylie M, Guthrie TJ, Grob JJ, Cheysne J, Chin K, Chen K, Hoos A, O'Day SJ, Lebbé C. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma : a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet oncol 2010 ;11:155-64

[ROBERT2011] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller Jr WH, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011 ; 364 : 2517–2526.

[DEQUEN2012] Systematic review and network meta-analysis of overall survival comparing 3 mg/kg ipilimumab with alternative therapies in the management of pretreated patients with unresectable stage III or IV melanoma. Dequen P, Lorigan P, Jansen JP, van Baardewijk M, Ouwens MJ, Kotapati S. Oncologist 2012 ; 17 :1376-85

[REVICKY2012] Revicki DA, van den Eertwegh AJ, Lorigan P, Lebbe C, Linette G, Ottensmeier CH, Safikhani S, Messina M, Hoos A, Wagner S, Kotapati S. Health related quality of life outcomes for unresectable stage III or IV melanoma patients receiving ipilimumab treatment. Health Qual Life Outcomes. 2012 ; 13 :10 :66.

[MCDERMOTT2013] McDermott D, Haanen J, Chen T-T, Lorigan P, O'Day S for the MDX010-20 investigators. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). Ann Oncol. 2013 ;24:2694-8

[ROBERT2013] Robert C, Schadendorf D, Messina M, Hodi FS, O'Day S ; MDX010-20 investigators. Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. Clin Cancer Res. 2013 ;19:2232-9

[WOLCHOK2013] Wolchok, J. D., J. S. Weber, M. Maio, B. Neyns, K. Harmankaya, K. Chin, et coll. 2013. Four-year survival rates for patients with metastatic melanoma who received ipilimumab in phase II clinical trials. Ann Oncol 2013 ; 24 :2174–2180

[KELDERMANN 2014] Kelderman S, Heemskerk B, van Tinteren H, van den Brom RRH, Hospers GAP, van den Eertwegh AJM, Kapiteijn EW, de Groot JWB, Soetekouw P, Jansen RL, Fiets E, Furness AJS, Renn A, Krzystanek M, Szallasi Z, Lorigan P, Gore ME, Schumacher TNM, Haanen JBAG, Larkin JMG, Blank CU.Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. Cancer Immunol Immunother 2014 ; 63 : 449–458.

[LEBBE2014] Lebbé C., J. S. Weber, M. Maio, B. Neyns, K. Harmankaya, O. Hamid, et coll. 2014. Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. Ann Oncol 2014 ; 25 :2277–2284.

[MAIO2015] Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, Garbe C, Chiarion-Sileni V, Testori A, Chen TT, Tschaika M, Wolchok JD. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. J Clin Oncol. 2015 Apr 1 ;33(10):1191-6.

[SCHADENDORF 2015] Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen T-T, Berman DM, Wolchok JD. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. J Clin Oncol 2015 ; 33 : 1889–1894.

[ASCIERTO2017] Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-Sileni V, Arance A, Lebbé C, Bastholt L, Hamid O, Rutkowski P, McNeil C, Garbe C, Loquai C, Dreno B, Thomas L, Grob JJ, Liszkay G, Nyakas M, Gutzmer R, Pikiel J, Grange F, Hoeller C, Ferraresi V, Smylie M, Schadendorf D, Mortier L, Svane IM, Hennicken D, Qureshi A, Maio M. Ipilimumab 10 mg/kg *versus* ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma : a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Mar 27. pii : S1470-2045(17)30231-0. doi : 10.1016/S1470-2045(17)30231-0. [Epub ahead of print]

[HAMID2013] Hamid, O., C. Robert, A. Daud, F. S. Hodi, W. J. Hwu, R. Kefford, et coll. 2013. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N. Engl. J. Med 2013 ; 369 :134–144.

[ROBERT2014] Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, Weber JS, Joshua AM, Hwu WJ, Gangadhar TC, Patnaik A, Dronca R, Zarour H, Joseph RW, Boasberg P, Chmielowski B, Mateus C, Postow MA, Gergich K, Elassaiss-Schaap J, Li XN, Iannone R, Ebbinghaus SW, Kang SP, Daud A. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma : a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. Lancet. 2014 Sep 20 ;384(9948):1109-17.

[RIBAS2015] Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, Hodi FS, Schachter J, Pavlick AC, Lewis KD, Cranmer LD, Blank CU, O'Day SJ, Ascierto PA, Salama AKS, Margolin KA, Loquai C, Eigentler TK, Gangadhar TC, Carlino MS, Agarwala SS, Moschos SJ, Sosman JA, Goldinger SM, Shapira-Frommer R, Gonzalez R, Kirkwood JM, Wolchok JD, Eggermont A, Li XN, Zhou W, Zernhelt AM, Lis J, Ebbinghaus S, Kang SP, Daud A. Pembrolizumab *versus* investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002) : a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015 ;16: 908–918.

[ROBERT2015A] Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A. Pembrolizumab *versus* ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015 ; 372 : 2521–2532.

[RIBAS2016] Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, Joshua AM, Patnaik A, Hwu WJ, Weber JS, Gangadhar TC, Hersey P, Dronca R, Joseph RW, Zarour H, Chmielowski B, Lawrence DP, Algazi A, Rizvi NA, Hoffner B, Mateus C, Gergich K, Lindia JA, Giannotti M, Li XN, Ebbinghaus S, Kang SP, Robert C.

Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. JAMA. 2016 ;315:1600-9.

[SCHADENDORF2016] Schadendorf D, Dummer R, Hauschild A, Robert C, Hamid O, Daud A, van den Eertwegh A, Cranmer L, O'Day S, Puzanov I, Schachter J, Blank C, Salama A, Loquai C, Mehnert JM, Hille D, Ebbinghaus S, Kang SP, Zhou W, Ribas A. Health-related quality of life in the randomised KEYNOTE-002 study of pembrolizumab *versus* chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. Eur J Cancer. 2016 ;67:46-54.

[TOPALIAN2012] Topalian, S. L., F. S. Hodi, J. R. Brahmer, S. N. Gettinger, D. C. Smith, D. F. McDermott, et coll. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N. Engl. J. Med 2012. 366 :2443–2454.

[TOPALIAN2014] Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et coll. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. J Clin Oncol. 2014 ;32:1020-1030.

[WEBER2016] Weber J, Gibney G, Kudchadkar R, Yu B, Cheng P, Martinez AJ, Kroeger J, Richards A, McCormick L, Moberg V, Cronin H, Zhao X, Schell M, Chen YA. Phase I/II Study of Metastatic Melanoma Patients Treated with Nivolumab Who Had Progressed after Ipilimumab. Cancer Immunol Res. 2016 ; 4 :345-53

[LARKIN2015A] Larkin J, Lao CD, Urba WJ, McDermott DF, Horak C, Jiang J, Wolchok JD. Efficacy and safety of nivolumab in patients with BRAF V600mMutant and BRAF Wild-type advanced melanoma, A pooled analysis of 4 clinical trials. JAMA Oncol. 2015 ;1:433-440

[ROBERT2015B] Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalcioiu C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015 ;372:320-30

[WEBER 2015] Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob J-J, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A, Yang AS, Larkin J. Nivolumab *versus* chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037) : a randomised, controlled, open-label, phase 3tricoll. Lancet Oncol 2015 ; 16 : 375–384.

[DIEM2016] Diem S, Kasenda B, Spain L, Martin-Liberal J, Marconcini R, Gore M, Larkin J. Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. Br J Cancer 2016 ;114:256-61

[WOLCHOK2013] Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, Segal NH, Ariyan CE, Gordon R-A, Reed K, Burke MM, Caldwell A, Kronenberg SA, Agunwamba BU, Zhang X, Lowy I, Inzunza HD, Feely W, Horak CE, Hong Q, Korman AJ, Wigginton JM, Gupta A, Sznol M. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2013 ; 369 : 122–133.

[POSTOW2015] Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, Linette GP, Meyer N, Giguere JK, Agarwala SS, Shaheen M, Ernstoff MS, Minor D, Salama AK, Taylor M, Ott PA, Rollin LM, Horak C, Gagnier P, Wolchok JD, Hodi FS.Nivolumab and ipilimumab *versus* ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med 2015 ; 372 : 2006–2017.

[LARKIN 2015B] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD (2015) Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015 ; 373 :23–34.

[ASCIERTO2014] Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, Del Vecchio M, Marchetti P, Cappellini GC, Ridolfi R, de Rosa F, Cognetti F, Ferraresi V, Testori A, Queirolo P, Bernengo MG, Guida M, Galli L, Mandalà M, Cimminiello C, Rinaldi G, Carnevale-Schianca F, Maio M.

Sequential treatment with ipilimumab and BRAF inhibitors in patients with metastatic melanoma : data from the Italian cohort of the ipilimumab Expanded Access Program. Cancer Investigation, 2014 ;32: 144-149

[WEBER2016] Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, Sosman JA, Slingluff CL Jr, Lawrence DP, Logan TF, Schuchter LM, Nair S, Fecher L, Buchbinder EI, Berghorn E, Ruisi M, Kong G, Jiang J, Horak C, Hodi FS. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 ;17:943-55

[BOWYER2016] Bowyer S, Prithviraj P, Lorigan P, Larkin J, McArthur G, Atkinson V, Millward M, Khou M, Diem S, Ramanujam S, Kong B, Liniker E, Guminski A, Parente P, Andrews MC, Parakh S, Cebon J, Long GV, Carlino MS, Klein O. Efficacy and toxicity of treatment with the anti-CTLA-4 antibody ipilimumab in patients with metastatic melanoma after prior anti-PD-1 therapy. Br J Cancer. 2016 ;114 :1084-9

[ANDTBACKA2015] Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, et coll. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma J Clin Oncol 2015 ;33:2780-8

[PUZANOV2016] Puzanov I, Milhem MM, Minor D, Hamid O, Li A, Chen L, Chastain M, Gorski KS, Anderson A, Chou J, Kaufman HL, Andtbacka R. Talimogene Laherparepvec in Combination With Ipilimumab in Previously Untreated, Unresectable Stage IIIB-IV Melanoma. J Clin Oncol. 2016 Aug 1 ;34(22):2619-26.

[LARKIN 2014] Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liszkay G, Maio M, Mandala M, Demidov L, Stroyako*versus*kiy D, Thomas L, Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Sovak MA, Chang I, Choong N, Hack SP, McArthur GA, Ribas A. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma [http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1408868]. New England Journal of Medicine 2014 ;371(20):1867-76

[LONG 2014] Long GV, Stroyako*versus*kiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, Chiarion-Sileni V, Lebbe C, Mandala M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JB, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Kovalenko N, Mohr P, Probachai V, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, DeMarini DJ, Irani JG, Swann S, Legos JJ, Jin F, Mookerjee B, Flaherty K. Dabrafenib and trametinib *versus* dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma : a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2015 ;386(9992):444-51.

[LONG2015] Long GV, Stroyako*versus*kiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, Chiarion-Sileni V, Lebbe C, Mandala M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JB, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Kovalenko N, Mohr P, Probachai V, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, DeMarini DJ, Irani JG, Swann S, Legos JJ, Jin F, Mookerjee B, Flaherty K. Dabrafenib and trametinib *versus* dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma : a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60898-4]. Lancet 2015 ;386(9992):444-51.

[LONG2017] Long GV1, Flaherty KT2, Stroyako*versus*kiy D3, Gogas H4, Levchenko E5, de Braud F6, Larkin J7, Garbe C8, Jouary T9, Hauschild A10, Chiarion-Sileni V11, Lebbe C12, Mandalà M13, Millward M14, Arance A15, Bondarenko I16, Haanen JBAG17, Hansson J18, Utikal J19, Ferraresi V20, Mohr P21, Probachai V22, Schadendorf D23, Nathan P24, Robert C25, Ribas A26, Davies MA27, Lane SR28, Legos JJ28, Mookerjee B28, Grob JJ29. Dabrafenib plus trametinib *versus* dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma : long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. Ann Oncol. 2017 May 5. doi : 10.1093/annonc/mdx176. [Epub ahead of print]

[ROBERT2015C] Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiako*versus*ki D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova I, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. New England Journal of Medicine 2015 ;372(1):30-9.

[MACARTHUR2014] McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, Ribas A, Hogg D, Hamid O, Ascierto PA, Garbe C, Testori A, Maio M, Lorigan P, Lebbé C, Jouary T, Schadendorf D, O'Day SJ, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dréno B, Sosman JA, Flaherty KT, Yin M, Caro I, Cheng S, Trunzer K, Hauschild A. Safety and efficacyof of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma(BRIM-3) : extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol. 2014 Mar ;15(3):323-32.

[HAUSCHILD2012] Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman, V, Chapman PB. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma : a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012 Jul 28 ;380(9839):358-65.

[CARVAJAL2011] Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, Panageas KS, Busam KJ, Chmielowski B, Lutzky J, Pavlick AC, Fusco A, Cane L, Takebe N, Vemula S, Bouvier N, Bastian BC, Schwartz GK. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. JAMA. 2011 Jun 8 ;305(22):2327-34.

[HODI2013] Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, Fletcher JA, Zhu M, Marino-Enriquez A, Friedlander P, Gonzalez R, Weber JS, Gajewski TF, O'Day SJ, Kim KB, Lawrence D, Flaherty KT, Luke JJ, Collichio FA, Ernstoff MS, Heinrich MC, Beadling C, Zukotynski KA, Yap JT, Van den Abbeele AD, Demetri GD, Fisher DE. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. J Clin Oncol. 2013 Sep 10 ;31(26):3182-90.

[GUO2011] Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, Corless CL, Li L, Li H, Sheng X, Cui C, Chi Z, Li S, Han M, Mao L, Lin X, Du N, Zhang X, Li J, Wang B, Qin S. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. J Clin Oncol. 2011 Jul 20 ;29(21):2904-9.

[CHO2012] Cho JH, Kim KM, Kwon M, Kim JH, Lee J. Nilotinib in patients with metastatic melanoma harboring KIT gene aberration. Invest New Drugs. 2012 Oct ;30(5):2008-14.

[CARVAJAL2015] Carvajal RD, Lawrence DP, Weber JS, Gajewski TF, Gonzalez R, Lutzky J6, O'Day SJ, Hamid O, Wolchok JD, Chapman PB, Sullivan RJ, Teitcher JB, Ramaiya N, Giobbie-Hurder A, Antonescu CR, Heinrich MC, Bastian BC, Corless CL, Fletcher JA, Hodi FS. Phase II Study of Nilotinib in Melanoma Harboring KIT Alterations Following Progression to Prior KIT Inhibition. Clin Cancer Res. 2015 May 15 ;21(10):2289-96.

[LEE2015] Lee SJ, Kim TM, Kim YJ, Jang KT, Lee HJ, Lee SN, Ahn MS, Hwang IG, Lee S, Lee MH, Lee J. Phase II Trial of Nilotinib in Patients With Metastatic Malignant Melanoma Harboring KIT Gene Aberration: A Multicenter Trial of Korean Cancer Study Group (UN10-06). Oncologist. 2015 Nov ;20(11):1312-9.

[GUO2017] Guo J, Carvajal RD, Dummer R, Hauschild A, Daud A, Bastian BC, Markovic SN, Queirolo P, Arance A, Berking C, Camargo V, Herchenhorn D, Petrella TM, Schadendorf D, Sharfman W, Testori A, Novick S, Hertle S, Nourry C, Chen Q, Hodi FS. Efficacy and Safety of Nilotinib in Patients With KIT-Mutated Metastatic or Inoperable Melanoma : Final Results From the Global, Single-Arm, Phase II TEAM Trial. Ann Oncol. 2017 Mar 6. doi : 10.1093/annonc/mdx079. [Epub ahead of print]

[COLOMBINO2012] Colombino M, Capone M, Lissia A, et coll. BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 2522–29.

[ASCIERTO2013] Ascierto PA, Schadendorf D, Berking et coll. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations : a non-randomised, open-label phase 2 study. Lancet Oncol. 2013 Mar ;14(3):249-56.

[DUMMER2017] Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, Arance A, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Rutkowski P, Del Vecchio M, Gutzmer R, Mandala M, Thomas L, Demidov L, Garbe C, Hogg D, Liszkay G, Queirolo P, Wasserman E, Ford J, Weill M, Sirulnik LA, Jehl V, Bozón V, Long GV, Flaherty K. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Apr ;18(4):435-445.

[WOLCHOK2009] Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors : immune-related response criteria. Clin Cancer Res. 2009 Dec 1 ;15(23):7412-20.

[HODI2016] Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, Patnaik A, Ribas A, Robert C, Gangadhar TC, Joshua AM, Hersey P, Dronca R, Joseph R, Hille D, Xue D, Li XN, Kang SP, Ebbinghaus S, Perrone A, Wolchok JD. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. J Clin Oncol. 2016 May 1 ;34(13):1510-7.

[SEYMOUR2017] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, Lin NU, Litière S, Dancey J, Chen A, Hodi FS, Therasse P, Hoekstra OS, Shankar LK, Wolchok JD, Ballinger M, Caramella C, de Vries EG ; RECIST working group. iRECIST : guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol. 2017 Mar ;18(3):e143-e152. doi : 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Epub 2017 Mar 2.

[TOLK2015] Tolk H, Satzger I, Mohr P, Zimmer L, Weide B, Schäd S, Gutzmer R. Complete remission of metastatic melanoma upon BRAF inhibitor treatment - what happens after discontinuation? Melanoma Res. 2015 Aug ;25(4):362-6.

[CARLINO2016] Carlino MS, Vanella V, Girgis C, Giannarelli D, Guminski A, Festino L, Kefford RF, Menzies AM, Long GV, Ascierto PA. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma : a case series. Br J Cancer. 2016 Nov 22 ;115(11):1280-1284. doi : 10.1038/bjc.2016.321. Epub 2016 Oct 6.

[VANHAECKE2017] Vanhaecke C, Deilhes F, Chanal J, Regnier-Rosencher E, Boitier F, Boulinguez S, Avril MF, Guégan S, Dupin N, Aractingi S, Meyer N, Kramkimel N. BRAFV600 inhibitor discontinuation after complete response in advanced melanoma. À retrospective analysis of 16 patients. Br J Dermatol. 2017 Jan 27. doi : 10.1111/bjd.15345. [Epub ahead of print]

[LADWA2017] Ladwa R1, Atkinson V. The cessation of anti-PD-1 antibodies of complete responders in metastatic melanoma. Melanoma Res. 2017 Apr ;27(2):168-170.

[AUBIN2013] Aubin JM, Rekman J, Vandenbroucke-Menu F, Lapointe R, Fairfull-Smith RJ, Mimeault R, Balaa FK, Martel G. Systematic review and meta-analysis of liver resection for metastatic melanoma. British Journal of Surgery 2013 ;100(9):1138-47.

[FARIES2014] Faries MB, Leung A, Morton DL, Hari D, Lee JH, Sim MS, Bilchik AJ. À 20-year experience of hepatic resection for melanoma : is there an expanding role? Journal of the American College of Surgeons 2014 ;219(1):62-8.

[RYU2013] Ryu SW, Saw R, Scolyer RA, Crawford M, Thompson JF, Sandroussi C. Liver resection for metastatic melanoma : equivalent survival for cutaneous and ocular

primaries. Journal of Surgical Oncology 2013 ;108(2):129-35.

[DERRIDER2013] de Ridder J, van Walsum M, Verhoef C, Nagtegaal I, de Wilt J, Dutch Liver Working Group. Hepatic resection for metastatic melanoma in The Netherlands : survival and prognostic factors. Melanoma Research 2013 ;23(1):27-32.

[DOUSSOT2015] Doussot A, Nardin C, Takaki H, Litchman TD, D'Angelica MI, Jarnagin WR, Postow MA, Erinjeri JP, Kingham TP. Liver resection and ablation for metastatic melanoma : A single center experience. Journal of Surgical Oncology 2015 ;111(8):962-8.

[MANTAS2014] Mantas D, Tsaparas P, Charalampoudis P, Gogas H, Kouraklis G. Emergency surgery for metastatic melanoma. International Journal of Surgical Oncology 2014 ;2014:987170.

[FLAHERTY2015] Flaherty DC, Deutsch GB, Kirchoff DD, Lee J, Huynh KT, Lee DY, Foshag LJ, Bilchik AJ, Faries MB. Adrenalectomy for Metastatic Melanoma : Current Role in the Age of Nonsurgical Treatments. American Surgeon 2015 ;81(10):1005-9.

[BAKER2014] Baker JJ, Stitzenberg KB, Collichio FA, Meyers MO, Ollila DW. Systematic review : surgery for patients with metastatic melanoma during active treatment with ipilimumab. American Surgeon 2014 ;80(8):805-10.

[WEVERS2013] Wevers KP, Hoekstra HJ. Stage IV melanoma : completely resectable patients are scarce. Annals of Surgical Oncology 2013 ;20(7):2352-6.

[FARNIA2014] Farnia B, Voong KR, Brown PD, Allen PK, Guha-Thakurta N, Prabhu SS, Rao G, Wang Q, Zhao Z, Mahajan A. Stereotactic radiosurgery for intraventricular brain metastases. Journal of Neurosurgery 2014 ;121:Suppl :26-34.

[IYER2014] Iyer A, Harrison G, Kano H, Weiner GM, Luther N, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D. Volumetric response to radiosurgery for brain metastasis varies by cell of origin. Journal of Neurosurgery 2014 ;121(3):564-9.

[SEHMISCH2014] Sehmisch L, Huttenlocher S, Schild SE, Rades D. Estimating survival of patients receiving radiosurgery alone for cerebral metastasis from melanoma. Journal of Dermatology 2014 ;41(10):918-21.

[SILK2013] Silk AW, Bassetti MF, West BT, Tsien CI, Lao CD. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. Cancer Medicine 2013 ;2(6):899-906.

[WOLF2016] Wolf A, Zia S, Verma R, Pavlick A, Wilson M, Golfinos JG, Silverman JS, Kondziolka D. Impact on overall survival of the combination of BRAF inhibitors and stereotactic radiosurgery in patients with melanoma brain metastases. J Neurooncol. 2016 May ;127(3):607-15.

[GOYAL2015] Goyal S, Silk AW, Tian S, Mehnert J, Danish S, Ranjan S, Kaufman HL. Clinical Management of Multiple Melanoma Brain Metastases : A Systematic Review. JAMA Oncology 2015 ;1(5):668-76.

[GONDI2011] Gondi V1, Hermann BP, Mehta MP, Tomé WA. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Feb 1 ;85(2):348-54. doi : 10.1016/j.ijrobp.2012.11.031.

[REDMOND2013] Redmond KJ, Mahone EM, Terezakis S, Ishaq O, Ford E, McNutt T, Kleinberg L, Cohen KJ, Wharam M, Horska A. Association between radiation dose to neuronal progenitor cell niches and temporal lobes and performance on neuropsychological testing in children : a prospective study. Neuro Oncol. 2013 Mar ;15(3):360-9.

[TRUC2013] Truc G, Martia E, Mirjolea C, Chamois J, Petitfils A, Créhange G. Quelle place pour l'irradiation panencéphalique avec épargne des hippocampes ? What place for the whole brain radiotherapy with hippocampal-sparing? Cancer/Radiothérapie 17 (2013) 419–423.

[KAZDA2014] Kazda et al. Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy : the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy, Radiation Oncology 2014, 9 :139

[JOHN2014] John HE, Mahaffey PJ. Laser ablation and cryotherapy of melanoma metastases. J Surg Oncol 2014 ; 109 : 296-300

[BALA2013] Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, Kleijnen J Cryotherapy for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev. 2013 ; 6.

[JOHN2014] John HE, Mahaffey PJ. Laser ablation and cryotherapy of melanoma metastases. J Surg Oncol 2014 ; 109 : 296-300.

[AHRAR2011] Ahrar J, Gupta S, Ensor J, Ahrar K, Madoff DC, Wallace MJ, Murthy R, Tam A, Hwu P, Bedikian AY. Response, survival and prognosis factors after hepatic trasarterial chemoembolisation in patients with liver metastases from cutaneous melanoma. Cancer Invest 2011 ; 29 : 49-55

[DEVAUX2013] Devaux S, Du Thanh A, Gallix B, Girard C, Dereure O, Guillot B. Hepatic transarterial chemoembolization (HACE) with cisplatin in liver metastases from cutaneous melanoma : a prospective study of three patients. J Eur Acad Dermato l Venereol 2013 ; 27 : 261-2)

[BROWN2011] Brown RE, Gibler KM, Metzger T, Trofimov I, Krebs H, Romero FD, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC2nd. Imaged guided transarterial chemoembolization with drug eluting beads loaded with doxorubicin (DEBDOX) for hepatic metastases from melanoma : early outcomes from a multi-institutional registry. Am Surg 2011 ; 77 : 93-8.

[XING2017] Xing M, Prajapati HJ, Dhanasekaran R, Lawson DH, Kokabi N, Eaton BR, Kim HS. Selective Internal Yttrium-90 Radioembolization Therapy (90Y-SIRT) *Versus* Best Supportive Care in Patients With Unresectable Metastatic Melanoma to the Liver Refractory to Systemic Therapy : Safety and Efficacy Cohort Study. Am J Clin Oncol. 2017 Feb ;40(1):27-34.

[MEMON2014] Memon K, Kuzel TM, Vouche M, Atassi R, Lewandowski RJ, Salem R. Hepatic yttrium-90 radioembolization for metastatic melanoma : a single-center experience. Melanoma Research 2014 ;24(3):244-51.

[BALE2016] Bale R, Schullian P, Schmuth M, Widmann G, Jaschke W, Weinlich G. Stereotactic Radiofrequency Ablation for Metastatic Melanoma to the Liver. Cardiovasc Intervent Radiol. 2016 Aug ;39(8):1128-35.

[SHASHANK2014] Shashank A1, Shehata M, Morris DL, Thompson JF. Radiofrequency ablation in metastatic melanoma. J Surg Oncol. 2014 Mar ;109(4):366-9.

[MOZILLO2015] Mozzillo N, Pasquali S, Santinami M, Testori A, Di Marzo M, Crispo A, Patuzzo R, Verrecchia F, Botti G, Montella M, Rossi CR, Caraco C. Factors predictive of pelvic lymph node involvement and outcomes in melanoma patients with metastatic sentinel lymph node of the groin :

A multicentre study. European Journal of Surgical Oncology 2015 ;41(7):823-9.

[HEPPT2016] Heppt MV, Eigentler TK, Kähler KC, Herbst RA, Göppner D, Gambichler T, Ulrich J, Dippel E, Loquai C, Schell B, Schilling B, Schäd SG, Schultz ES, Matheis F, Tietze JK, Berking C. Immune checkpoint blockade with concurrent electrochemotherapy in advanced melanoma : a retrospective multicenter analysis. Cancer Immunol Immunother. 2016 Aug ;65(8):951-9.

[SPERDUTO2012] Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JP, Sperduto CM, Lin N, Mehta M. Summary report on the graded prognostic assessment : an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol. 2012 Feb 1 ;30(4):419-25.

[FLAHERTY2012] Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, Demidov LV, Hassel JC, Rutkowski P, Mohr P, Dummer R, Trefzer U, Larkin JM, Utikal J, Dreno B, Nyakas M, Middleton MR, Becker JC, Casey M, Sherman LJ, Wu FS, Ouellet D, Martin AM, Patel K, Schadendorf D ; METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2012 Jul 12 ;367(2):107-14.

[LARKIN2014A] Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liszkay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stroyako*versus*kiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Sovak MA, Chang I, Choong N, Hack SP, McArthur GA, Ribas A. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2014 Nov 13 ;371(20):1867-76.

[LERHUN2015] Le Rhun É, Mateus C, Mortier L, Dhermain F, Guillot B, Grob JJ, Lebbe C, Thomas M, Jouary T, Leccia MT, Robert C. Systemic treatment of melanoma brain metastases. Cancer Radiother. 2015 Feb ;19(1):48-54.

[SPAGNOLO2016] Spagnolo F, Picasso V, Lambertini M, Ottaviano V, Dozin B, Queirolo P. Survival of patients with metastatic melanoma and brain metastases in the era of MAP-kinase inhibitors and immunologic checkpoint blockade antibodies : A systematic review. Cancer Treat Rev. 2016 Apr ;45:38-45.

[WEBER2011] Weber JS, Amin A, Minor D, Siegel J, Berman D, O'Day SJ. Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases : retrospective analysis of data from a phase 2 trial. Melanoma Res. 2011 Dec ;21(6):530-4.

[LONG2012] Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, Puzanov I, Hauschild A, Robert C, Algazi A, Mortier L, Tawbi H, Wilhelm T, Zimmer L, Switzky J, Swann S, Martin AM, Guckert M, Goodman V, Streit M, Kirkwood JM, Schadendorf D. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB) : a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncology 2012 ;13(11):1087-95.

[DUMMER2014] Dummer R, Goldinger SM, Turtschi CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L, Veronese L, Hilfiker PR, Felderer L, Rinderknecht JD. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases : final results of an open-label pilot study. Eur J Cancer. 2014 Feb ;50(3):611-21.

[LARKIN2014B] Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, Krajsova I, Schachter J, Neyns B, Espinosa E, Garbe C, Sileni VC, Gogas H, Miller WH Jr, Mandalà M, Hospers GA, Arance A, Queirolo P, Hauschild A, Brown MP, Mitchell L, Veronese L, Blank CU. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma : an open-label, multicentre, safety study. Lancet Oncol. 2014 Apr ;15(4):436-44.

[GIBNEY2015] Gibney GT, Gauthier G, Ayas C, Galebach P, Wu EQ, Abhyankar S, Reyes C, Guérin A, Yim YM.Treatment patterns and outcomes in BRAF V600E-mutant melanoma patients with brain metastases receiving vemurafenib in the real-world setting. Cancer Med. 2015 Aug ;4(8):1205-13.

[HARDING2015] Harding JJ, Catalanotti F, Munhoz RR, Cheng DT, Yaqubie A, Kelly N, McDermott GC, Kersellius R, Merghoub T, Lacouture ME, Carvajal RD, Panageas KS, Berger MF, Rosen N, Solit DB, Chapman PB. À Retrospective Evaluation of Vemurafenib as Treatment for BRAF-Mutant Melanoma Brain Metastases. Oncologist. 2015 Jul ;20(7):789-97.

[FENNIRA2014] Fennira F, Pagès C, Schneider P, Sidina I, Viguier M, Basset-Seguin N, Madjlessi-Ezra N, Madelaine I, Bagot M, Battistella M, Porcher R, Mourah S, Lebbé C Vemurafenib in the French temporary authorization for use metastatic melanoma cohort : a single-centre trial. Melanoma Res. 2014 Feb ;24(1):75-82.

[AZER2014] Azer MW, Menzies AM, Haydu LE, Kefford RF, Long GV. Patterns of response and progression in patients with BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain who were treated with dabrafenib. Cancer. 2014 Feb 15 ;120(4):530-6.

[DAVIES2017] Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, Chiarion-Sileni V, Thomas L, Lesimple T, Mortier L, Moschos SJ, Hogg D, Márquez-Rodas I, Del Vecchio M, Lebbé C, Meyer N, Zhang Y, Huang Y, Mookerjee B, Long GV. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF^{V600}-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB) : a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Jun 2. pii : S1470-2045(17)30429-1. doi : 10.1016/S1470-2045(17)30429-1. [Epub ahead of print]

[DZIENIS2014] Dzienis MR, Atkinson VG. Response rate to vemurafenib in patients with B-RAF-positive melanoma brain metastases : a retrospective review. Melanoma Research 2014 ;24(4):349-53.

[DIGIACOMO2012] Di Giacomo AM, Ascierto PA, Pilla L, Santinami M, Ferrucci PF, Giannarelli D, Marasco A, Rivoltini L, Simeone E, Nicoletti SV, Fonsatti E, Annesi D, Queirolo P, Testori A, Ridolfi R, Parmiani G, Maio M. Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1) : an open-label, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncology 2012 ;13(9):879-86.

[DIGIACOMO2015] Di Giacomo AM, Ascierto PA, Queirolo P, Pilla L, Ridolfi R, Santinami M, Testori A, Simeone E, Guidoboni M, Maurichi A, Orgiano L, Spadola G, Del Vecchio M, Danielli R, Calabrò L, Annesi D, Giannarelli D, Maccalli C, Fonsatti E, Parmiani G, Maio M. Three-year follow-up of advanced melanoma patients who received ipilimumab plus fotemustine in the Italian Network for Tumor Biotherapy (NIBIT)-M1 phase II study. Ann Oncol. 2015 Apr ;26(4):798-803.

[MARGOLIN2012] Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, Wolchok JD, Clark JI, Sznol M, Logan TF, Richards J, Michener T, Balogh A, Heller KN, Hodi FS. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases : an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 May ;13(5):459-65.

[QUEIROLO2014] Queirolo P, Spagnolo F, Ascierto PA, Simeone E, Marchetti P, Scoppola A, Del VM, Di GL, Maio M, Di Giacomo AM, Antonuzzo A, Cognetti F, Ferraresi V, Ridolfi L, Guidoboni M, Guida M, Pigozzo J, Chiarion S, V. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma and brain metastases. Journal of Neuro-Oncology 2014 ;118(1):109-16.

[BERROCAL2014] Berrocal A, Arance A, Lopez Martin JA, Soriano V, Muñoz E, Alonso L, Espinosa E, Lopez Criado P, Valdivia J, Martin Algarra S ; Spanish Melanoma Group. Ipilimumab for advanced melanoma : experience from the Spanish Expanded Access Program. Melanoma Res. 2014 Dec ;24(6):577-83.

[CHASSET2015] Chasset F, Pages C, Biard L, Roux J, Sidina I, Madelaine I, Basset-Seguin N, Viguier M, Madjlessi-EzrA N, Schneider P, Bagot M, Resche-Rigon M, Lebbe C. Single-center study under a French Temporary Authorization for Use (TAU) protocol for ipilimumab in metastatic melanoma : negative impact of baseline corticosteroids. Eur J Dermatol. 2015 Jan-Feb ;25(1):36-44.

[KONSTANTINOU2014] Konstantinou MP, Dutriaux C, Gaudy-Marqueste C, Mortier L, Bedane C, Girard C, Thellier S, Jouary T, Grob JJ, Richard MA, Templier C, Sakji L, Guillot B, Paul C, Meyer N. Ipilimumab in melanoma patients with brain metastasis : a retro-spective multicentre evaluation of thirty-eight patients. Acta Dermato-Venereologica 2014 ;94(1):45-9.

[AHMED2016] Ahmed KA, Abuodeh YA, Echevarria MI, Arrington JA, Stallworth DG, Hogue C, Naghavi AO, Kim S, Kim Y, Patel BG, Sarangkasiri S, Johnstone PA, Sahebjam S, Khushalani NI, Forsyth PA, Harrison LB, Yu M, Etame AB, Caudell JJ. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery and anti-PD-1 therapy, anti-CTLA-4 therapy, BRAF/MEK inhibitors, BRAF inhibitor, or conventional chemotherapy. Ann Oncol. 2016 Dec ;27(12):2288-2294.

[PARAKH2017] Parakh S, Park JJ, Mendis S, Rai R, Xu W, Lo S, Drummond M, Rowe C, Wong A, McArthur G, Haydon A, Andrews MC, Cebon J, Guminski A, Kefford RF, Long GV5, Menzies AM, Klein O, Carlino MS. Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases. Br J Cancer. 2017 Jun 6 ;116(12):1558-1563. doi : 10.1038/bjc.2017.142. Epub 2017 May 18.

[ANKER2016] Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, Suneja G, Tarhini AA, Kirkwood JM. Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment : Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Jun 1;95(2):632-46.

ISBN : 978-2-37219-334-4
ISBN net : 978-2-37219-335-1

Pour plus d'informations
e-cancer.fr
sfdermato.org

RECOMELATHES17

Société Française de Dermatologie et de Pathologie Sexuellement Transmissible

LABEL INSTITUT NATIONAL DU CANCER