

SEPTEMBRE 2023

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

/ Indication des tests
moléculaires en vue
de la prescription
de traitements de précision

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L.1415-2 du code de la santé publique et a été soumis à la commission des expertises de l'Institut national du cancer en date du 26/06/2022.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2023-34 en date du 11/09/2023 publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut.

COORDINATION INCA

- **Aurélie KROL**, PhD, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation
- **Sophie Le Ricousse**, PhD, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS	4
INTRODUCTION	5
Les thérapies ciblées dépendantes de biomarqueurs dans le mélanome.....	5
Les tests moléculaires pour la mise en évidence de biomarqueurs.....	5
ARBRE DÉCISIONNEL : BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX	7
BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE MÉLANOME	8
Dans le cadre d'un traitement adjuvant.....	8
▶ Stades I et IIA.....	8
▶ Stade IIB et IIC.....	8
▶ Stade III.....	9
Au stade métastatique (stade IV).....	9
▶ Mutations V600 de <i>BRAF</i>	10
▶ Autres tests.....	10
▶ Cas particuliers des mélanomes avec des mutations <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> rares ou complexes ou <i>KIT</i>	12
▶ Mélanomes mutés <i>NRAS</i>	12
▶ Mélanomes avec une mutation rare ou complexe de <i>BRAF</i>	13
▶ Mélanomes mutés <i>KIT</i>	13
ÉLABORATION	15
Méthodologie.....	15
▶ Données considérées pour la définition des indications.....	15
▶ Déroulement du travail.....	15
▶ Relecture nationale.....	16
Les participants.....	17
▶ Groupe des rédacteurs.....	17
▶ Groupe des relecteurs.....	18
ANNEXES	20
▶ Annexe 1. Liste et libellé des AMM européennes, validées par la HAS, des molécules pour lesquelles la prescription est guidée par le statut d'un biomarqueur dans le mélanome (février 2023).....	20
▶ Annexe 2. Liste des mutations <i>BRAF</i> et <i>KIT</i> identifiées dans le mélanome.....	22
▶ Annexe 3. Biomarqueurs figurant dans les recommandations de pratique clinique pour le mélanome (juillet 2022).....	32
▶ Annexe 4. Essais cliniques de phase précoce.....	33
▶ Annexe 5. Recherche bibliographique.....	35
▶ Annexe 6. Liste des titulaires d'AMM et des fabricants de dispositifs médicaux (DM) en relation avec cette expertise.....	37

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

ABRÉVIATIONS

AAC : Autorisation d'accès compassionnel

AAP : Autorisation d'accès précoce

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADNtc : ADN tumoral circulant

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BRAF : B-Raf Proto-Oncogene (sérine/thréonine kinase)

CDK4/6 : Cyclin Dependent Kinase 4/6

CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie

CTLA4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4

ESMO : Société européenne d'oncologie médicale

FDA : Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux

FISH : Hybridation Fluorescente *in situ* (*Fluorescent In Situ Hybridization*)

IHC : Immunohistochimie

KIT : KIT Proto-Oncogene, Receptor Tyrosine Kinase

MEK1 : Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 1

NCCN : Réseau national de cancérologie américain (National Comprehensive Cancer Network)

NGS : Séquençage de nouvelle génération

NRAS : NRAS Proto-Oncogene, GTPase

PD-1 : Programmed Cell Death 1

PD-L1 : Programmed Cell Death 1 ligand

RAF1 : Raf-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RNAseq : NGS sur de l'ARN

RTU : recommandation temporaire d'utilisation

SFD : Société française de dermatologie

TMB : Charge mutationnelle tumorale (*Tumoral Mutational Burden*)

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

INTRODUCTION

La mise en évidence d'altérations moléculaires dans les cellules cancéreuses a permis, en plus de mieux comprendre les mécanismes ayant participé au développement de la maladie, de développer des thérapies les ciblant. La caractérisation moléculaire de la tumeur est devenue ainsi un critère déterminant dans le choix de la stratégie thérapeutique. Elle permet de réserver la prescription d'un certain nombre de traitements aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier et ainsi de réduire le nombre de traitements inutiles, toxiques et coûteux.

Les thérapies ciblées dépendantes de biomarqueurs dans le mélanome

Depuis 2012, le vemurafenib dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600 de *BRAF*. Depuis, deux autres monothérapies (dabrafenib et tramétinib) puis plusieurs associations d'inhibiteurs de *BRAF* et de *MEK* (dabrafenib + tramétinib, cobimétinib + vemurafenib et encorafenib + binimétinib) ont également obtenu une AMM dans ces situations cliniques. En août 2018, l'ANSM a accordé une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) à l'association tramétinib + dabrafenib dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteurs d'une mutation V600 de *BRAF* après résection complète. L'extension d'AMM en adjuvant a été obtenue la même année. Ces traitements ciblés peuvent ainsi désormais être prescrits à un stade plus précoce de la maladie. En 2022, l'association relatlimab (anti LAG3) + nivolumab (anti PD1) a obtenu une AMM européenne restreinte aux patients avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %, mais il n'y a pas encore de remboursement par l'assurance maladie.

Les tests moléculaires pour la mise en évidence de biomarqueurs

Le déploiement du séquençage de nouvelle génération (NGS) a permis l'analyse des altérations moléculaires constituant des cibles thérapeutiques potentielles.

Des techniques complémentaires à celles permettant la recherche de mutations de l'ADN peuvent également être utilisées en pratique clinique, comme l'immunohistochimie (IHC) pour l'étude de l'expression de protéines, l'hybridation *in situ* fluorescente (FISH) ou le séquençage NGS de l'ARN (RNA seq), généralement pour la recherche de transcrits de fusion ou de surexpression.

Par ailleurs, alors que la recherche de ces anomalies moléculaires reste classiquement effectuée sur le tissu tumoral fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE), une source biologique alternative, l'ADN tumoral circulant (ADNtc) isolé à l'aide d'une biopsie liquide est de plus en plus utilisée. Ce terme réfère à l'isolement et à l'analyse de matériel biologique libéré par la tumeur dans les fluides corporels, le plus souvent le sang, mais aussi le liquide céphalo-rachidien en cas de métastases cérébrales ou le liquide pleural en cas de pleurésie métastatique. Elle permet un accès moins invasif et en temps réel à la biologie tumorale et

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

peut être répétée au cours de la prise en soin du patient. Il est cependant à noter que les résultats négatifs doivent être considérés comme non contributifs.

Ainsi, la stratégie de réalisation des tests moléculaires se complexifie avec :

- la nécessité de rechercher des biomarqueurs de nature différente pour un même patient et de recourir à plusieurs techniques en parallèle ;
- la possibilité de recourir à des techniques multiplexées ;
- la possibilité grandissante d'accéder à des protocoles de recherche clinique basés sur la présence d'une cible ;
- la possibilité de recourir à plusieurs types de prélèvements.

Le choix de la stratégie des tests à effectuer doit prendre en compte les enjeux suivants :

- rechercher les biomarqueurs permettant aux patients d'avoir accès aux traitements dont ils pourraient bénéficier, y compris dans le cadre d'essais cliniques ;
- disposer d'une quantité de tissu tumoral suffisante pour pouvoir effectuer l'ensemble des tests moléculaires nécessaires au traitement du patient, en n'impactant ni sur le diagnostic ni sur l'histopronostic ;
- veiller à ce que l'ensemble des tests nécessaires soit effectué dans des délais compatibles avec la prise en soin des patients ;
- veiller à la qualité des tests moléculaires effectués en tenant compte de la performance des techniques utilisées.

Ce document présente les conclusions des experts sur la stratégie de tests à mettre en œuvre chez les patients atteints de mélanome cutané ou muqueux pour une stratégie de soin optimale à tous les stades de la maladie (considérant les données disponibles au jour de la rédaction du document). Il s'adresse à tous les prescripteurs de tests moléculaires pour guider le choix des tests à réaliser pour leurs patients (ex. : oncologue, dermatologue ou autre clinicien) et aux praticiens qui réalisent ces tests (anatomopathologistes et biologistes).

Le but de ce document est de recommander les tests à réaliser et non pas les traitements à administrer. Des traitements sont évoqués pour expliquer l'intérêt des tests, mais la liste des choix thérapeutiques pour les patients n'est pas exhaustive. De plus, les accès aux molécules évoluent et nécessitent un suivi en temps réel par le praticien concerné.

À la date de publication de ce document (septembre 2023), les tests évoqués sont soit inscrits à la nomenclature, soit pris en charge par le RIHN. Ces recommandations ne sauraient préjuger d'éventuelles modifications de prise en charge des tests.

Ce document ne contient pas de recommandations techniques sur la réalisation des tests, mais discute uniquement le choix des tests et techniques à utiliser. Les tests doivent être réalisés selon les bonnes pratiques d'anatomopathologie et de biologie moléculaire.

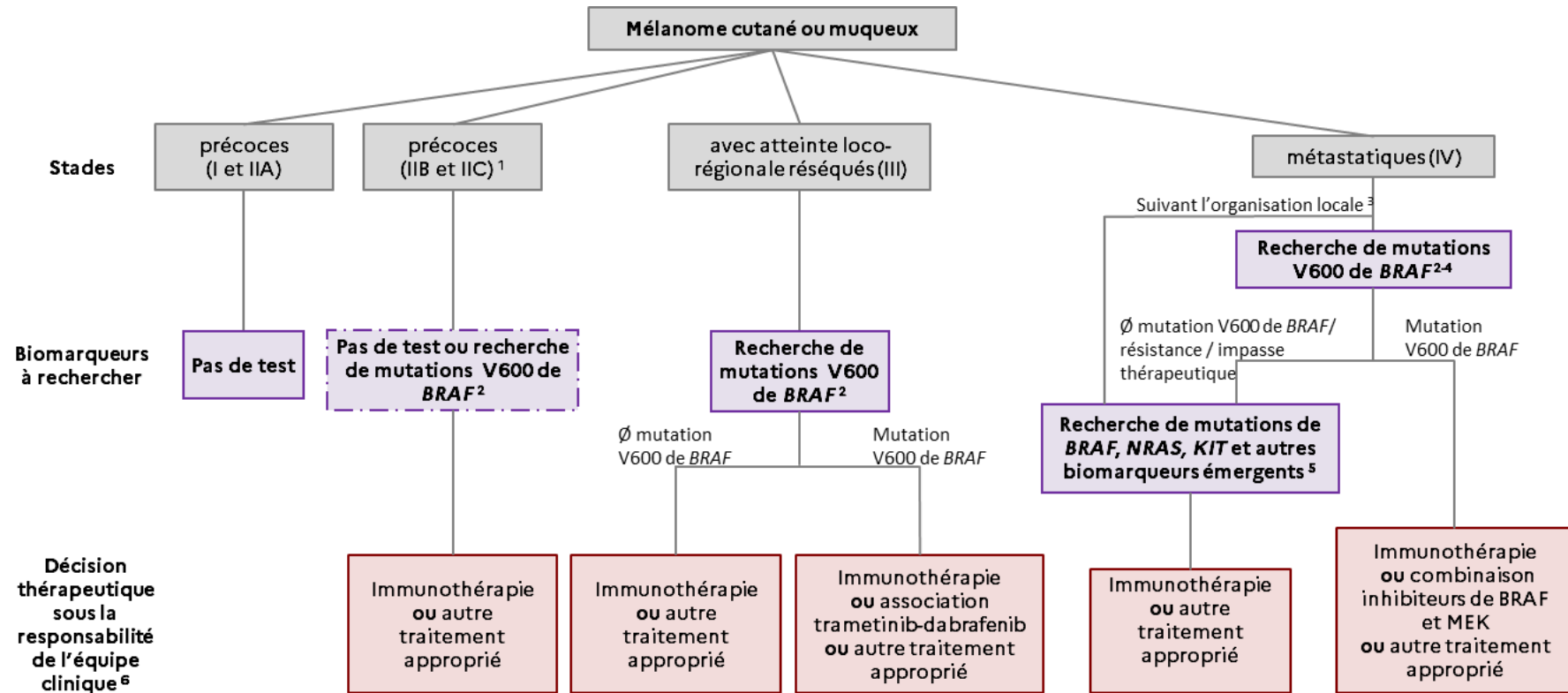
Les mélanomes d'origines uvéale et choroïdienne sont des entités rares pour lesquelles les conduites à tenir pour le choix de traitements ne sont pas consensuelles. Ils ne sont pas traités dans ce document.

Ces recommandations de tests à réaliser sont à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et/ou en staff moléculaire, suivant l'organisation locale, en fonction notamment de l'accès possible à des essais cliniques. La réalisation de tests pour permettre d'inclure les patients dans des essais cliniques est recommandée.

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

ARBRE DÉCISIONNEL : BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX



1 - La possibilité d'immunothérapie au stade IIB/C étant très récente, en juin 2023, il n'y a pas encore de consensus sur la conduite à tenir pour la recherche du statut V600 de BRAF à ce stade.

2 - Recherche par biologie moléculaire uniquement ou par IHC complétée par biologie moléculaire si le résultat de l'IHC est négatif, douteux ou non contributif.

3 - Suivant l'organisation locale, le test BRAF peut précéder (approche séquentielle) ou être directement inclus dans un panel NGS multi-gène (approche synchrone).

4 - Si cela n'a pas été fait préalablement (ex: en cas de maladie métastatique d'emblée) ou si aucune mutation driver n'a été identifiée dans les tests précédents.

5 - Le choix de biomarqueurs à rechercher peut avoir été prévu dans le cadre d'une démarche concertée clinico-biologique et/ou être discuté au cours de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) / staff moléculaire, en tenant compte des essais cliniques ouverts.

6 - Selon les indications des AMM et des accès précoces des différentes molécules et les essais cliniques ouverts.

Ø mutation : pas de mutation

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX
 Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE MÉLANOME

Dans le cadre d'un traitement adjuvant

► Stades I et IIA

Pour les patients atteints de mélanomes aux stades I et IIA, il n'existe actuellement pas de traitement ciblé disposant d'une AMM associée à un biomarqueur. Il n'est donc pas recommandé de rechercher de biomarqueurs moléculaires en routine hormis pour l'inclusion dans un essai clinique.

EN CONCLUSION

Dans le mélanome de stade I et IIA, il n'est pas recommandé de rechercher de biomarqueurs moléculaires en routine.

► Stade IIB et IIC

Jusqu'en 2023, il n'existait pas de traitement adjuvant pour les stades IIB et IIC, dans le cadre d'une AMM (seulement des essais thérapeutiques portant sur les thérapies ciblées BRAF, MEK ou sur les antiPD1).

Depuis février 2023, il est désormais possible de prescrire une immunothérapie, le pembrolizumab, pour les mélanomes de stade IIB, IIC (en sus des stades III réséqués, pour lesquels il existe une AMM depuis 2018) quel que soit leur statut *BRAF* (autorisation d'accès précoce).

Avec cette nouvelle modalité de prescription dans cette indication, la nécessité de l'analyse du ganglion sentinelle et de la recherche de mutations V600 de *BRAF* demeurent à définir à ce jour. En effet, en cas d'envahissement du ganglion sentinelle, le mélanome est alors de stade III. Or pour les mélanomes de stades III mutés *BRAF*, il est possible de prescrire, en situation adjuvante, une bithérapie ciblée par tramétinib + dabrafénib ou une immunothérapie. La recherche du statut *BRAF*, couplée à l'analyse du ganglion sentinelle peut alors être pertinente dès le stade IIB et IIC pour donner le choix, en adjuvant, entre l'immunothérapie et la bithérapie ciblée, si le stade III est diagnostiqué. S'il n'existe pas d'envahissement ganglionnaire, certes le patient pourra se voir proposer le pembrolizumab, mais il pourra aussi participer à certains essais de thérapies ciblées BRAF MEK. Ces tests peuvent également être importants pour les patients à haut risque de récurrence (meilleure évaluation pronostique si statut du ganglion sentinelle connu).

Il n'y a pas encore de consensus dans la communauté médicale quant à la recherche d'une mutation V600 de *BRAF* aux stades IIB et IIC. Les experts souhaitent donc laisser la possibilité aux professionnels de réaliser ces tests ou non.

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

EN CONCLUSION

Dans le mélanome de stade IIB et IIC, il est possible de rechercher les mutations V600 de *BRAF*.

► Stade III

En situation adjuvante, l'association de la bithérapie ciblée trametinib + dabrafenib est autorisée dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation V600 de *BRAF* après résection complète.

La recherche ciblée de mutations V600 de *BRAF* (AMM, test recommandé par la SFD/INCa, le NCCN et l'ESMO) peut être effectuée par un test moléculaire uniquement ou par immunohistochimie (IHC) complétée par un test moléculaire si le résultat de l'IHC est négatif, douteux ou non contributif. En effet, l'immunomarquage V600E (~90 % des mutations de *BRAF*) n'a de valeur que s'il est positif. Il ne permet pas de mettre en évidence les autres mutations du codon V600 (notamment les mutations M, K, R, G ou D) qui pourraient être ciblées par le traitement. Cet immunomarquage est surtout utile, s'il est positif, en cas de matériel tumoral très petit ou d'urgence, car le résultat peut être rendu dans la journée.

En cas de macrométastases ganglionnaires, il est conseillé de privilégier la recherche de mutations sur la métastase. En cas de micrométastases ganglionnaires isolées, notamment < 1 mm, une IHC *BRAF* V600E positive peut suffire, et à défaut (résultat négatif et/ou impossibilité de tester la métastase), un test moléculaire doit être réalisé sur la tumeur primitive¹. S'il s'agit d'un microfragment tumoral et que l'étude moléculaire est négative (par manque de matériel tumoral), une analyse par IHC est recommandée (nécessitant de prévoir une lame blanche en amont de la demande de technique moléculaire). À noter cependant que, concernant les mélanomes de stade IIIA, l'essai COMBI-AD² n'avait inclus que les patients atteints de micrométastases mesurant au minimum 1 mm. L'intérêt, pour le patient, de la bithérapie ciblée adjuvante n'est donc pas démontré à ce jour en cas de micrométastase < 1 mm.

À ce stade, il est également possible de rechercher les éventuelles mutations de *KIT* et *NRAS*, la connaissance de leur existence étant utile en cas de récurrence.

EN CONCLUSION

Avant l'instauration d'un traitement adjuvant, dans le mélanome de stade III, en cas de résection totale de la tumeur, il faut rechercher une mutation V600 de *BRAF* (par biologie moléculaire uniquement ou par IHC puis confirmation en biologie moléculaire si le résultat de l'IHC est négatif, douteux ou non contributif).

La recherche d'altération de *NRAS* et *KIT* peut être proposée.

Au stade métastatique (stade IV)

¹ Boursault L et al., 2013. « Tumor Homogeneity between Primary and Metastatic Sites for BRAF Status in Metastatic Melanoma Determined by Immunohistochemical and Molecular Testing ». Édité par Roger Chammas. *PLoS ONE* 8 (8) : e70826. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070826>

² Essai clinique N° NCT01682083 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01682083>)

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

► Mutations V600 de *BRAF*

Au stade métastatique, plusieurs inhibiteurs de protéines kinases (dabrafenib, vemurafenib, trametinib, cobimetinib, encorafenib, binimetinib) disposent d'une AMM, en monothérapie et/ou en association, en cas de mutation V600 de *BRAF* (voir annexe I).

En l'absence de mutations pathogènes principales identifiées aux stades précédents de la maladie ou en cas de maladie métastatique d'emblée, il faut faire une recherche de mutations V600 de *BRAF* sur un prélèvement métastatique (AMM, recommandé par SFC/Inca, NCCN et ESMO).

Remarques

- En l'absence de tissu métastatique disponible et suivant la difficulté, le délai et le risque de réaliser une biopsie, une recherche de l'ADN tumoral circulant peut être effectuée, mais n'a de valeur que si elle est positive. À défaut, une analyse du tissu de la tumeur primitive est possible.
- L'association relatlimab + nivolumab a obtenu une AMM européenne dépendante du statut PD-L1 en 2022. Pour l'instant, il n'y a pas de remboursement par l'assurance maladie en France et la recherche de ce biomarqueur n'est pas encore nécessaire, mais cela pourrait changer à l'avenir. Dans ce cas-là, le test serait à réaliser en même temps que la recherche des mutations V600 de *BRAF*³.

Suivant l'organisation locale, la recherche de mutations V600 de *BRAF* peut précéder (approche séquentielle) ou être directement incluse dans un panel NGS multigènes (approche synchrone).

► Autres tests

En cas de test V600 de *BRAF* négatif, de résistance à un traitement ou d'impasse thérapeutique, une recherche plus large de mutations incluant au minimum les mutations de *BRAF* non V600, *NRAS* et *KIT* doit être réalisée.

Le choix d'autres éventuelles anomalies à rechercher peut avoir été prévu dans le cadre d'une démarche concertée clinicobiologique locale ou être discuté au cours de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) / staff moléculaire, en tenant compte des essais cliniques ouverts.

Suivant le nombre de biomarqueurs à rechercher, des tests unitaires ou des panels peuvent être réalisés (panels NGS, recherche de fusions, charge mutationnelle tumorale...).

Les biomarqueurs suivants sont des biomarqueurs émergents à analyser en priorité en fonction de la situation du patient et des essais cliniques ouverts aux inclusions susceptibles d'être proposés au patient, mais les données disponibles à date ne permettent pas de recommander leur recherche de façon indispensable. De plus, cette liste n'est pas exhaustive et est susceptible d'évoluer avec les essais ouverts et les données de la littérature.

Liste non exhaustive de biomarqueurs théranostiques dont la recherche peut être envisagée :

³ Darmon-Novello M, et al. Harmonization of programmed death-ligand 1 immunohistochemistry and mRNA expression scoring in metastatic melanoma: a multicentre analysis Histopathology. 2022 Jun ; 80(7):1091-1101.

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

- mutations de **EGFR, FGFRs, PDGFRs, PIK3CA, AKT, PTEN, MET, CDK4, CDK6, MAP2K1/2, ARAF, CRAF, RASA1/2, TERT, NTRK, CCND1, JNK, DUSP** ;
- mutations de **BRCA1, BRCA2, NF1, CDKN2A** (attention : ces gènes peuvent être mutés de façon constitutionnelle. L'identification d'une telle mutation dans une tumeur doit entraîner l'orientation du patient vers une consultation d'oncogénétique) ;
- translocations de **BRAF, ROS1, ALK** ;
- expression de **LAG3** ;
- fusions impliquant **NTRK** : une fusion d'un des gènes **NTRK1/2/3** permet la prescription du larotrectinib. Cependant, bien qu'ayant une AMM pour les tumeurs réfractaires aux traitements standards ou en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée, ce traitement n'est pas remboursé pour le mélanome en France ;
- charge mutationnelle : de nombreux travaux ont montré le lien entre charge mutationnelle tumorale élevée et réponse à une monothérapie par anti PD-1, et ce, quel que soit le type histologique du cancer. Le pembrolizumab a obtenu une AMM agnostique aux États-Unis (FDA) pour le traitement des tumeurs avec une charge mutationnelle élevée (> 10 mutations par mégabase),⁴ mais il n'existe actuellement pas d'AMM équivalente en Europe. Les taux élevés de réponses aux anti PD-1 observés dans un contexte de forte charge mutationnelle sont attribués à une forte immunogénicité générée par les néo-épitopes induits par les nombreuses mutations⁵ Les chances de réponse à l'immunothérapie augmentent de 40 à 60 % en associant un anti PD-1 à un anti CTLA-4, mais au prix de toxicités élevées et potentiellement durables. Il est à souligner que la faible charge mutationnelle des mélanomes acrolentigineux peut contribuer à l'échec du traitement par immunothérapie⁶. En adjuvant et en curatif, si la charge mutationnelle tumorale est disponible, la balance bénéfice/risque en faveur d'un traitement par un anti-PD-1 en monothérapie est à discuter en RCP.

L'accès au séquençage du génome/exome/RNAseq tumoral par le Plan France Médecine Génomique 2025⁷ (Laboratoires SeqOIA⁸ et AURAGEN⁹) est disponible pour différentes

⁴ Marabelle A et al, Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab : prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020 Oct ; 21(10):1353-1365.

⁵ Rozeman EA, et al. Survival and biomarker analyses from the OpACIN-neo and OpACIN neoadjuvant immunotherapy trials in stage III melanoma. *Nat Med.* 2021 Feb ; 27(2):256-263. doi : 10.1038/s41591-020-01211-7. Snyder A, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *The New England journal of medicine.* 2014 ; 371(23):2189-99.

Yarchoan M, et al. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med.* 2017 Dec 21 ; 377(25):2500-2501.

Hugo W, et al. Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. *Cell.* 2016 Mar 24 ; 165(1):35-44.

Wu Y, Xu J, Du C, et al. The Predictive Value of Tumor Mutation Burden on Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancers : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2019 ; 9.

Lee M, Samstein RM, Valero C, Chan TA, Morris LGT. Tumor mutational burden as a predictive biomarker for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2020 ; 16(1):112-5.

McGranahan N, Furness AJS, Rosenthal R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science (80-).* 2016;351(6280):1463-1469.

Eroglu Z, Zaretsky JM, Hu-Lieskovan S, et al. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature.* 2018 ; 553(7688):347-350.

Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015 ; 348(6230):124-8.

⁶ Nakamura Y, et al. Anti-PD1 checkpoint inhibitor therapy in acral melanoma : a multicenter study of 193 Japanese patients. *Ann Oncol.* 2020 Sep ; 31(9):1198-1206.

Mao L, Qi Z, Zhang L, Guo J Si L. Immunotherapy in Acral and Mucosal Melanoma : Current Status and Future Directions. *Front Immunol* 4 June 2020.

⁷ <https://pfgm2025.aviesan.fr/>

⁸ <https://laboratoire-seqoia.fr/>

⁹ <https://www.auragen.fr/>

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

préindications dont celle correspondant aux patients avec un cancer avancé en échec thérapeutique de première ligne¹⁰ et dont l'ensemble des critères suivants s'appliquent :

- un patient avec un cancer avancé et avec matériel congelé disponible selon les exigences actuelles du PFMG ;
- une espérance de vie d'au moins 6 mois (2 mois de délai entre la réunion de concertation pluridisciplinaire d'amont PFMG2025 et la réunion de concertation pluridisciplinaire PFMG2025 d'aval) ;
- un patient en échec thérapeutique du traitement de première ligne ou des lignes de traitements suivantes ;
- et avec un résultat de panel NGS recommandé dans le type tumoral n'ayant montré aucune altération ciblable ou l'absence de recommandation pour un panel NGS.

► **Cas particuliers des mélanomes avec des mutations *NRAS*, *BRAF* rares ou complexes ou *KIT***

En l'absence d'AMM en juin 2023 pour les mélanomes avec des mutations *NRAS*, *BRAF* rares ou complexes ou *KIT*, il n'est pas possible de recommander des stratégies thérapeutiques. Les paragraphes suivants décrivent un certain nombre d'essais cliniques dont les résultats peuvent être pris en compte dans la réflexion pour définir le traitement le plus approprié pour ces patients.

► **Mélanomes mutés *NRAS***

Les mélanomes mutés *NRAS*, qui représentent près de 20 % des mélanomes, sont classiquement dépourvu de mutations *BRAF* (mutuelle exclusion) et ont un mauvais pronostic¹¹. La majorité des altérations activatrices de *NRAS* affectent les codons Q61, G12 et G13. Contrairement aux mélanomes mutés *BRAF*, aucune thérapie ciblée n'a obtenu d'AMM dans ce génotype, mais il existe des données cliniques prometteuses. Les inhibiteurs de MEK ont montré une efficacité partielle contre les mélanomes métastatiques avec une mutation activatrice de *NRAS*.

Dans un essai de phase III, les patients traités par binimetinib, un inhibiteur de MEK1/2, ont présenté une amélioration de la survie sans progression par rapport aux patients traités par dacarbazine, sans amélioration de la survie globale¹².

Une étude rétrospective sur une cohorte de 33 patients atteints d'un mélanome métastatique avec mutation activatrice de *NRAS* a évalué l'efficacité des traitements par inhibiteur de MEK (trametinib, cobimetinib, pimasertib et binimetinib) en seconde ou troisième ligne¹³. La survie était meilleure pour les patients traités par une association d'inhibiteur de MEK et d'inhibiteur de PD1 que pour ceux traités par un inhibiteur de MEK seul.

¹⁰ <https://pfm2025.aviesan.fr/professionnels/pre-indications-et-mise-en-place/cancers-avances-en-echec-therapeutique/>

¹¹ Jakob JA et al. *NRAS* mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer*. 2012 Aug 15; 118(16):4014-23. doi: 10.1002/cncr.26724. Epub 2011 Dec 16.

¹² Dummer R, et al. 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. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30180-8. Epub 2017 Mar 9.

¹³ Salzmann M et al. MEK inhibitors for pre-treated, *NRAS*-mutated metastatic melanoma: A multi-centre, retrospective study, *Eur J Cancer*. 2022 May; 166: 24-32. doi: 10.1016/j.ejca.2022.02.008. Epub 2022 Mar 7.

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Dans un essai de phase 1b/2 chez des patients atteints de mélanome muté *NRAS* l'inhibition combinée de MEK (binimetinib) et de CDK4/6 (ribociclib) a montré un taux de contrôle de la maladie pour 11 patients sur 16 (69 %) ¹⁴.

► Mélanomes avec une mutation rare ou complexe de *BRAF*

Certaines mutations rares ou complexes de *BRAF* sont susceptibles d'être sensibles aux inhibiteurs de *BRAF* ou à l'association des inhibiteurs *BRAF* + MEK (notamment les variants *BRAF* V600 (autre que V600E), K601, L597, G596, N581, D594, S467, G466...) ¹⁵. À noter que l'efficacité de la bithérapie ciblée observée dans les cas de mutation G469 de *BRAF* est sans doute liée plus aux inhibiteurs de MEK qu'à l'inhibiteur de *BRAF* qui cible essentiellement les mutations de l'exon 15 (avoisinant le codon 600). Les fusions activatrices de *BRAF*, quant à elles, sont susceptibles de répondre aux inhibiteurs de MEK ou au sorafenib ¹⁶.

Une liste des principales mutations de *BRAF* dans le mélanome est présentée en annexe II.

► Mélanomes mutés *KIT*

Le récepteur à tyrosine kinase *KIT* est muté de manière récurrente dans environ 2 % des mélanomes, et plus spécifiquement dans les sous-types muqueux et acraux (environ 15 %). Ce gène constitue une cible d'intérêt majeur, étant donné que les altérations de *KIT* peuvent entraîner une activation des voies des MAPK et de PIK3/AKT en aval. Plusieurs essais cliniques ont évalué des inhibiteurs de tyrosine kinase, dans le traitement de mélanomes métastatiques présentant une altération de *KIT*. Dans une étude de phase II menée chez 24 patients atteints de mélanome muqueux ou acrolentigineux, une efficacité clinique de l'imatinib a été mise en évidence avec un taux de réponse de 29 % ¹⁷. Deux études de phase II se sont également intéressées au nilotinib, et des taux de réponse d'environ 25 % ont été observés chez les patients porteurs de mutations sur les exons 11 ou 13 ¹⁸.

Une liste des principales mutations de *KIT* dans le mélanome, et leur sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase est présentée en annexe 2.

CONCLUSION

¹⁴ Schuler M et al. Phase 1b/II Trial of Ribociclib in Combination with Binimetinib in Patients with *NRAS*-mutant Melanoma Clin Cancer Res. 2022 Jul 15; 28(14):3002-3010. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3872.

¹⁵ Busser B, et al. Identification of a novel complex *BRAF* mutation associated with major clinical response to vemurafenib in a patient with metastatic melanoma JAMA Dermatol 2013 Dec; 149(12):1403-6. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8198.

Trudel S, et al., The clinical response to vemurafenib in a patient with a rare *BRAF*V600DK601del mutation-positive melanoma BMC Cancer 2014 Sep 29; 14: 727. doi: 10.1186/1471-2407-14-727.

Menzer C, et al. Targeted Therapy in Advanced Melanoma With Rare *BRAF* Mutations. J Clin Oncol. 2019 Nov 20; 37(33):3142-3151. doi: 10.1200/JCO.19.00489. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31580757.

¹⁶ Boussemaert L, et al. Oncologist. 2019 May; 24(5):657-663. Hybrid Capture-Based Genomic Profiling Identifies *BRAF* V600 and Non-V600 Alterations in Melanoma Samples Negative by Prior Testing. PMID: 30683711

Menzies AM, Yeh I, Botton T et al. Clinical activity of the MEK inhibitor trametinib in metastatic melanoma containing *BRAF* kinase fusion. Pigment Cell Melanoma Res 2015; 28: 607-610.

¹⁷ Hodi et al. 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

¹⁸ Guo et al. 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 Jun 1; 28(6):1380-7;

Delyon et al. *STAT3* Mediates Nilotinib Response in *KIT*-Altered Melanoma: A Phase II Multicenter Trial of the French Skin Cancer Network. J Invest Dermatol. 2018 Jan; 138(1):58-67

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Au stade métastatique, il faut rechercher les mutations V600 de *BRAF* de préférence sur un prélèvement métastatique si cette mutation n'a pas été identifiée auparavant.

En cas d'absence de mutation V600 de *BRAF*, de résistance au traitement ou d'impasse thérapeutique, une recherche plus large de mutations incluant notamment les mutations *BRAF* non V600, *NRAS* et *KIT* peut être utile.

Suivant l'organisation locale, le test *BRAF* peut précéder (approche séquentielle) ou être directement inclus dans un panel NGS multigènes (approche synchrone).

Le choix d'éventuelles autres anomalies à rechercher peut avoir été prévu dans le cadre d'une démarche concertée clinicobiologique ou être discuté au cours de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) / staff moléculaire, en tenant compte des essais cliniques ouverts.

ÉLABORATION

Méthodologie

Données considérées pour la définition des indications

Ces travaux sont un avis d'experts basé sur les recommandations internationales existantes, l'octroi des AMM, des Autorisations d'accès compassionnel (AAC), et des Autorisations d'accès précoce (AAP), ainsi que sur les essais cliniques ouverts en France.

Ils se sont appuyés sur :

- les recommandations de pratique clinique publiées récemment par les grands émetteurs nationaux et internationaux (analyse en annexe 3) :
 - Melanoma : assessment and management NICE guideline [NG14] Published date : July 2015
 - Cutaneous Melanoma : ESMO Clinical Practice Guidelines : eUpdate 19 September 2016 : New recommendation for nivolumab in first line treatment of metastatic melanoma
 - Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV / Société française de dermatologie, septembre 2017
 - Cutaneous Melanoma : ESMO Clinical Practice Guidelines Published in 2019 – Annals of Oncology 30 : 1884–1901, 2019 Authors : O. Michielin et al.
 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Cutaneous Melanoma Version 1.2023 — December 22, 2022
 - European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2 : Treatment – Update 2022. Garbe C et al., On behalf of the European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ;
- l'octroi d'AMM, AAP, AAC (liste des autorisations guidées par un biomarqueur et libellé des AMM en annexe 1) ;
- l'analyse des essais cliniques ouverts en France évaluant des traitements de précision contre de nouvelles cibles thérapeutiques, et notamment les essais précoces ouverts dans les centres labellisés de phase précoce pour lesquels le statut d'un biomarqueur constitue un critère d'inclusion (disponible au travers de l'enquête trimestrielle menée par l'INCa¹⁹) (cf. annexe 4) ;
- l'analyse critique des données scientifiques publiées postérieurement aux recommandations de pratique clinique disponibles (cf. annexe 5) ;
- l'avis argumenté du groupe de rédacteurs.

Déroulement du travail

Le groupe de rédacteurs s'est réuni quatre fois en décembre 2019, septembre et novembre 2020, et février 2023 pour établir la liste des biomarqueurs indispensables ou

¹⁹ https://dataviz.e-cancer.fr/app/06-DATAVIZ_SCREEN/

émergents dans le cadre du traitement des mélanomes, puis a défini une stratégie de réalisation des tests moléculaires permettant un traitement optimal des patients.

Le document produit a été soumis à une relecture nationale (cf paragraphe suivant).

Le groupe de rédacteurs a par la suite discuté des avis des relecteurs lors d'une réunion en avril 2023 et a proposé une nouvelle version du document.

► **Relecture nationale**

Le document élaboré par le groupe de rédacteurs a été soumis à une relecture nationale. La relecture a eu lieu du 1^{er} au 26 mars 2023.

Les relecteurs ont effectué une cotation et ont commenté chaque conclusion (questionnaire en ligne SPHINX, préparé par l'INCa).

Les questions suivantes étaient posées :

- êtes-vous d'accord avec la recommandation ? Réponse sur une échelle de 1 à 9 (1 étant « pas du tout d'accord » et 9 « tout à fait d'accord ») ;
- le questionnaire se terminait par des questions sur l'utilité et la clarté de l'arbre décisionnel et du document. Réponse sur une échelle de 1 à 9 (1 étant « pas du tout d'accord » et 9 « tout à fait d'accord »).

Les relecteurs ont tous répondu à toutes les questions.

Les cotations des relecteurs sont résumées dans le tableau ci-après.

	Accord avec la recommandation	
	Moyenne	% de réponse ≥ 7
Stade précoces (I et II)	Molécules	libellé
pas de recherche de biomarqueur en routine	7,53	77,8
Stades avec atteinte locorégionale avancée (III)		
recherche de <i>BRAF V600</i> et possibilité de <i>NRAS</i> et <i>KIT</i>	8,42	88,9
Stade métastatique (IV)		
recherche de <i>BRAF V600</i>	8,64	93,3
absence de <i>BRAF V600</i> , résistance ou impasse thérapeutique : panel élargit avec au minimum <i>BRAF</i> non <i>V600</i> , <i>NRAS</i> et <i>KIT</i> (approche séquentielle ou synchrone)	8,36	91,1
Qualité du document		
arbre décisionnel clair	8,16	91,1
arbre décisionnel complet	7,36	75,6
document utile	8,53	95,6
document clair	8,20	95,6

Les participants

► Groupe des rédacteurs

Les membres du groupe sont des professionnels concernés dans leur pratique par la problématique et souhaitant contribuer à cette expertise. Les responsables des plateformes de génétique moléculaire des cancers, la Société française de dermatologie, la Fédération française des oncologues médicaux et la Société française d'oncologie médicale ont été sollicités pour proposer des experts.

Le groupe est composé d'anatomopathologistes, de biologistes moléculaires, de dermatologues et d'oncologues spécialistes des mélanomes.

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Biologistes moléculaires et pathologistes

Pr Ivan BIECHE	Institut Curie, Paris
Dr Anne CAYRE	Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Dr Julie DREMAUX	CHU d'Amiens
Pr Jean-François EMILE	AP-HP Ambroise Paré, Paris
Pr Samia MOURAH	AP-HP Saint-Louis, Paris
Pr Éric PASMANT	AP-HP Cochin, Paris
Pr Florence PEDEUTOUR	Hôpital Pasteur, Nice
Pr Olivier SCHISCHMANOFF	AP-HP Avicenne, Bobigny
Pr Jérôme SOLASSOL	CHU de Montpellier
Pr Béatrice VERGIER	CHU de Bordeaux (jusqu'en nov 2020)

Cliniciens

Pr Lise BOUSSEMART	CHU de Nantes
Pr Julie CHARLES	CHU de Grenoble
Dr Caroline DUTRIAX	CHU de Bordeaux

Chaque expert a participé *intuitu personae*.

L'Institut a analysé la déclaration publique d'intérêts (DPI) de chaque expert préalablement à sa participation et tout au long des travaux d'expertises au regard des points traités dans le cadre de l'expertise (cf. annexe 6). Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec les 8 industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC²⁰. L'Institut n'a pas identifié de risque de conflit d'intérêts. Chaque DPI est publiée sur le site unique DPI-SANTE²¹.

► Groupe des relecteurs

Les relecteurs sont des professionnels concernés dans leur pratique par la problématique et souhaitant contribuer à cette expertise. Les responsables des plateformes de génétique moléculaire des cancers, la Société française de pathologie, le Groupement francophone de cytogénomique oncologique, la Société française de dermatologie, la Société française de médecine prédictive et personnalisée, la Société française du cancer et la Société française d'oncologie médicale ont été sollicités pour proposer des experts.

Le groupe des relecteurs est composé d'anatomopathologistes, de biologistes moléculaires, de dermatologues et d'oncologues spécialistes des mélanomes :

Dr BALME Brigitte, Dermato-pathologie, Hospices civils de Lyon – Centre hospitalier Lyon Sud
Pr BARNHILL Raymond, Pathologie anatomique, Institut Curie, Paris
Pr BATTISTELLA Maxime, Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital Saint-Louis, APHP, Paris
Pr BEYLOT-BARRY Marie, Dermatologie – oncologie, CHU de Bordeaux
Dr CAUMONT Charline, Génétique somatique-biologie moléculaire, CHU de Bordeaux
Pr DALLE Stéphane, Dermato-oncologie, Hospices civils de Lyon – Centre hospitalier Lyon Sud
Dr DALSTEIN Véronique, Biologie moléculaire, CHU de Reims
Dr DE LA FOUCHARDIERE Arnaud, Anatomie Pathologie, Centre Léon Bérard, Lyon
Dr DELYON Julie, Onco-dermatologue, Hôpital Saint-Louis, Paris

²⁰ <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Filiere-Intelligence-Artificielle-et-Cancers>

²¹ <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Pr DENIS Marc, Biologie Moléculaire, CHU de Nantes
Dr DESCARPENTRIES Clotilde, Biologie Moléculaire, CHU de Lille
Dr DESCOTES Françoise, Oncologie, Hospices Civils de Lyon
Dr DONZEL Marie, Anatomocytopathologie, Hospices civils de Lyon – Centre hospitalier Lyon Sud
Pr DURANDO Xavier, Oncologie, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Dr DURLACH Anne, Pathologiste, CHU de Reims
Pr FUNCK-BRENTANO Elisa, Dermatologie, CHU Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt
Pr GALIBERT Marie-Dominique, Génétique Moléculaire des Cancers, CHU de Rennes
Pr GAUDY MARQUESTE Caroline, Dermatologue, CHU TIMONE, Marseille
Dr HABOUTGIT Cyril, Anatomie pathologique, CHU de Saint-Étienne
Dr HAROU Olivier, Anatomie et cytologie pathologiques, Hospices civils de Lyon – Centre hospitalier Lyon Sud
Pr LAMANT Laurence, Pathologiste, Institut Universitaire du cancer Toulouse Oncopole
Dr LESAGE Candice, Onco-Dermatologie, Institut contre le cancer de Montpellier
Dr LONG-MIRA Elodie, Pathologiste, CHU de Nice, Hôpital Pasteur, Nice
Pr LOPEZ Jonathan, Biochimie-Biologie moléculaire, CHU de Lyon
Dr MAGNIN Sandrine, Oncobiologie, CHU de Besançon
Dr MALISSEN Nausicaa, Dermato-oncologue, CHU la Timone, APHM, Marseille
Dr MANSARD Sandrine, Dermatologue, CHRU Estaing
Pr MAUBEC Eve, Onco-dermatologie, APHP Hôpital Avicenne et Université Sorbonne Paris Nord ; INSERM UMR-S 1124, Université Paris Cité
Pr MERLIN Jean-Louis, Génétique moléculaire tumorale, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre les Nancy
Pr MERLIO Jean-Philippe, Pathologiste Moléculaire, CHU de Bordeaux
Pr MONTAUDIE Henri, Dermatologue-oncodermatologue, CHU de Nice
Dr NARDIN Charlée, Dermatologie, CHU de Besançon
Dr OVERS Alexis, Biologie médicale – Oncobiologie, CHU de Besançon
Pr PENAULT-LLORCA Frédérique, Pathologiste, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Dr PEUVREL Lucie, Dermatologue avec DESC de cancérologie, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain
Pr PRETET Jean-Luc, Biologie cellulaire, Université de Franche-Comté – CHU de Besançon
Dr PUJALS Anaïs, Génétique somatique des tumeurs solides, CHU Henri Mondor, Créteil
Dr QUERO Laurent, Oncologue-Radiothérapeute, Hôpital Saint-Louis, Paris
Dr QUESADA Stanislas, Oncologie médicale, Institut régional du cancer (ICM), Montpellier
Dr RODRIGUES Manuel, Oncologue médical, Institut Curie, Paris
Pr SABOURIN Jean-Christophe, Anatomo-cytopathologiste, CHU de Rouen
Dr SELMANI Zohair, Biologiste, CHU de Besançon
Dr STAROZ Frédéric, Anatomocytopathologiste, Ouestpathologie, Quimper
Dr TANTOT Juliet, Anatomie et cytologie pathologique, Hospices civils de Lyon – Centre hospitalier Lyon Sud
Pr VERGIER Béatrice, Anatomopathologiste, CHU de Bordeaux

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

ANNEXES

- Annexe 1. Liste et libellé des AMM européennes, validées par la HAS, des molécules pour lesquelles la prescription est guidée par le statut d'un biomarqueur dans le mélanome (février 2023)

Type d'autorisation	Biomarqueurs	Molécules	Libellé
AMM	Mutation <i>BRAF</i> V600	dabrafenib	<p>Mélanome : Le dabrafenib est indiqué en monothérapie ou en association au tramétinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation <i>BRAF</i> V600.</p> <p>Traitement adjuvant du mélanome : Le dabrafenib en association avec le tramétinib est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation <i>BRAF</i> V600, après résection complète.</p>
		vemurafenib	Le vemurafenib est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation <i>BRAF</i> V600.
		tramétinib	<p>Mélanome : le tramétinib est indiqué en monothérapie ou en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation <i>BRAF</i> V600. Le tramétinib en monothérapie n'a pas démontré d'activité clinique chez les patients dont la maladie a progressé au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de <i>BRAF</i>.</p> <p>Traitement adjuvant du mélanome : le tramétinib en association avec le dabrafenib est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation <i>BRAF</i> V600, après résection complète.</p>
		cobimétinib	Cobimétinib est indiqué en association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation <i>BRAF</i> V600.
		encorafenib	L'encorafenib est indiqué en association au binimétinib dans le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation <i>BRAF</i> V600.
		binimétinib	Le binimétinib en association à l'encorafenib est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation <i>BRAF</i> V600.
	Réarrangement <i>NTRK</i>	larotrectinib*	Le larotrectinib est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une fusion du gène <i>NTRK</i> (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Type d'autorisation	Biomarqueurs	Molécules	Libellé
	PD-L1	nivolumab et relatlimab*	Opdualag est indiqué en première ligne de traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1%.

*Ce traitement n'est pas pris en charge dans le mélanome par la solidarité nationale au France en mai 2023.

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

► **Annexe 2. Liste des mutations *BRAF* et *KIT* identifiées dans le mélanome**

Tableau 1. Liste des mutations *BRAF* dans le mélanome (orienté théranostique)

Ce tableau est la synthèse de recherches bibliographiques obtenues sur Pubmed avec notamment les mots clés suivants : mélanome, *BRAF*, mutations, classe, fusions de *BRAF*, sensibilité, traitement, inhibiteurs de MAPK. L'article princeps sur les différentes classes de mutation *BRAF* étant : Yao Z, et al. Tumours with class 3 *BRAF* mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. Nature. 2017 ; 548 : 234–8.

Les auteurs remercient le Dr Baptiste LOUVEAU, AP-HP Paris, pour la réalisation de ce tableau.

Altération p.	Classe	Description	Sensibilité	Références
p.R354*	Inconnu			
p.G464I/R	2	Activité kinase forte ou intermédiaire, dimère indépendant de RAS	MEKi (+ ou – BRAFi*)	Dankner M et al. Oncogene. 2018.
p.G466A/E/V/R	3	Activité kinase faible, dimère augmentant liaison RAS et activation RAF1 Co-altérations de RAS ou NF1 avec incidence plus importante	MEKi (+ RTKi si pas d'activation de RAS)	Dankner M et al. Oncogene. 2018 Lokhandwala PM et al. BMC Cancer. 2019
p.S467L	3	Activité kinase faible, dimère augmentant liaison RAS et activation RAF1 Co-altérations de RAS ou NF1 avec incidence plus importante	MEKi (+ RTKi si pas d'activation de RAS)	Dankner M et al. Oncogene. 2018. Lokhandwala PM et al. BMC Cancer. 2019
p.F468C	Inconnu			
p.G469A/R/V	2	Activité kinase forte ou intermédiaire, dimère indépendant de RAS	MEKi (+ ou – BRAFi*)	Dankner M et al. Oncogene. 2018.
p.G469E	2	Activité kinase forte ou intermédiaire, dimère indépendant de RAS	MEKi (+ ou – BRAFi*)	Dankner M et al. Oncogene. 2018.
p.N581I	3	Activité kinase faible, dimère augmentant liaison RAS et activation RAF1	MEKi (+ RTKi si pas d'activation de RAS)	Dankner M et al. Oncogene. 2018.
p.N581T	3	Activité kinase faible, dimère augmentant liaison RAS et activation RAF1	MEKi (+ RTKi si pas d'activation de RAS)	Dankner M et al. Oncogene. 2018.
p.D594E/G/N	3	Activité kinase faible, dimère augmentant liaison RAS et activation RAF1 Co-altérations de RAS avec incidence plus importante	MEKi (+ RTKi si pas d'activation de RAS)	Dankner M et al. Oncogene. 2018. Lokhandwala PM et al. BMC Cancer. 2019
p.G596C	3	Activité kinase faible, dimère augmentant liaison RAS et activation RAF1	MEKi (+ RTKi si pas d'activation de RAS)	Dankner M et al. Oncogene. 2018.

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Altération p.	Classe	Description	Sensibilité	Références
p.L597Q/R/S	2	Activité kinase forte ou intermédiaire, dimère indépendant de RAS.	MEKi (+ ou – BRAFi*) Efficacité de l'association MEKi + BRAFi chez 2 patients L597S	Dankner M et al. Oncogene. 2018. Dankner M et al. Clin Cancer Res. 2018. Johnson DB et al. Clin Cancer Res. 2018.
p.T599I	2	Activité kinase forte ou intermédiaire, dimère indépendant de RAS		
p.V600E/R/K	1		BRAFi + MEKi	Dankner M et al. Oncogene. 2018.
p.K601E/N/R	2	Activité kinase forte ou intermédiaire, dimère indépendant de RAS	MEKi (+ ou – BRAFi*)	Dankner M et al. Oncogene. 2018.
p.R603*	Inconnu			
p.S605I	Inconnu			
p.S607F	Inconnu			
p.S614C	Inconnu			
Fusions **: ZKSCAN1-BRAF PPFIBP2-BRAF ZNF767-BRAF TRIM24-BRAF PAPSS1-BRAF ARMC10-BRAF AGK-BRAF...	2		MEKi	Ross et al. Int J Cancer 2016 (1 patient en RP) 1 PR Menzies et al. PCMR 2015 (1 patient en pr) 1 PR Kim et al. Oncogene 2017 (1 patient en PR) Hutchinson et al. Clin Can Res 2013 Turner et al. Oncogene 2019

* BRAFi inhibant les dimères ; ** Fusions de BRAF existent dans 4-8 % des mélanomes « pan-négatifs », liste non exhaustive ; i : inhibiteur ; PR : réponse partielle

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Tableau 2. Liste des mutations *KIT* dans le mélanome

Ce tableau est la synthèse de recherches bibliographiques obtenues sur Pubmed avec notamment les mots clés suivants : mélanome, *KIT*, mutations, inhibiteur de tyrosine kinase, traitement.

Les auteurs remercient le Dr Nicolas DUMAZ, INSERM UMR-S976, Paris pour la réalisation de ce tableau.

Altération p.	Exon	Description	Références (Description dans le mélanome)	Traitement évalué	Réponse clinique observée / Type d'étude (Référence)
p.C443S	8		Rapisuwon et al. Melanoma res 2014	Imatinib	1 PR Case Report (Rapisuwon et al. Melanoma res 2014)
p.N463S	9		Carvajal et al. JAMA 2011		PD Phase II (Carvajal et al. JAMA 2011)
p.S476C	9		Guo et al. AnnofOncol 2017	Nilotinib	1 SD Phase II (Guo et al. AnnofOncol 2017)
p.P483L	9		Lee et al. Oncologist 2015	Nilotinib	PD Phase II (Lee et al. Oncologist 2015)
p.D496N	9		Guo et al. AnnofOncol 2017	Nilotinib	PD Phase II (Guo et al. AnnofOncol 2017)
p.N505I	9	Domaine Ig-like C2-type	Allegra et al. JID 2014	Sorafenib, Imatinib	Sensibilité Préclinique (Allegra et al. JID 2014)
p.K550N	11	Domaine juxtamembranaire	Woodman et al. Biochem Pharmacol 2010 Schaefer et al. Medecine 2017	Imatinib	PD cohorte retrospective (Schaefer et al. Medecine 2017)
p.M552I	11		Lee et al. Oncologist 2015	Nilotinib	PD (Lee et al. Oncologist 2015)
p.Y553N	11	Domaine juxtamembranaire	Kalinsky et al. Cancer 2017	Dasatinib Imatinib	1 PR Phase II (Kalinsky et al. Cancer 2017) 1 PR Case report carcinome (Buti et al. JCO 2011)
p.W557C	11	Domaine juxtamembranaire Mutation activatrice, gain de fonction	Guo et al. AnnofOncol 2017	Nilotinib	1SD 1PD Phase II (Guo et al. AnnofOncol 2017)
p.W557G	11	Domaine juxtamembranaire	Minor et al. CCR 2012	Sunitinib	1 PR Cohorte (Minor et al. CCR 2012)

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Altération p.	Exon	Description	Références (Description dans le mélanome)	Traitement évalué	Réponse clinique observée / Type d'étude (Référence)
		Mutation activatrice, gain de fonction			
p.W557R	11	Domaine juxtamembranaire Mutation activatrice, gain de fonction	Minor et al. CCR 2012 Hodi et al. JCO 2013 Guo et al. AnnofOncol 2017	Nilotinib Imatinib	1 PR 1 SD Phase II (Guo et al. AnnofOncol 2017) PD Phase II (Hodi et al. JCO 2013)
p.K558E	11	Domaine juxtamembranaire	Guo et al. AnnofOncol 2017	Nilotinib	1 SD Phase II (Guo et al. AnnofOncol 2017)
p.K558R	11	Domaine juxtamembranaire	Cho et al. Invest New Drugs 2011	Dasatinib	1 SD Phase II (Cho et al. Invest New Drugs 2011)
p.V559A	11	Domaine juxtamembranaire Mutation activatrice	Handolias et al. BJC 2010 Lee et al. Oncologist 2015 Guo et al. AnnofOncol 2017 Cho et al. Invest New Drugs 2011	Nilotinib Sunitinib	PR/SD/PD Phase II (Cho et al. Invest New Drugs 2011, Lee et al. Oncologist 2015, Guo et al. AnnofOncol 2017) PR (Zhu et al. JCOabstract 2009)
p.V559C	11	Domaine juxtamembranaire Mutation activatrice	Carvajal et al. JAMA 2011	Imatinib	1 SD Phase II (Carvajal et al. JAMA 2011)
p.V559D	11	Domaine juxtamembranaire Mutation activatrice	Buchbinder et al Cancer 2015 Minor et al. CCR 2012 Carvajal et al. JAMA 2011 Handolias et al. BJC 2010 Hodi et al. JCO 2013 Lee et al. Oncologist 2015 Guo et al. AnnofOncol 2017	Nilotinib Sunitinib	1 PR Phase II (Guo et al. AnnofOncol 2017) 1 PR Phase II (Buchbinder et al Cancer 2015)
p.V559G	11	Domaine juxtamembranaire Mutation activatrice	Minor et al. CCR 2012	Imatinib	PR (Komatsu-Fujil et al. J. Dermatol 2019) ??

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Altération p.	Exon	Description	Références (Description dans le mélanome)	Traitement évalué	Réponse clinique observée / Type d'étude (Référence)
p.V560D(/E)	11	Domaine juxtamembranaire	Kalinsky et al. Cancer 2017 Hodi et al. JCO 2013 Delyon et al. JID 2018 Guo et al. AnnofOncol 2017	Imatinib Nilotinib Sorafenib	1 PR Phase II (Hodi et al. JCO 2013) 1 PR 2 SD Phase II (Guo et al. AnnofOncol 2017) PD Phase II (Delyon et al. JID 2018) 1 CR Case report (Quintas-Cardama et al. Nat Clin Pract Oncol 2008)
p.V560D + p.V654A	11	Domaine juxtamembranaire	Lee et al. Oncologist 2015	Nilotinib	1 SD Phase II (Lee et al. Oncologist 2015)
p.G565V(/E)	11	Domaine juxtamembranaire	Minor et al. CCR 2012 Delyon et al. JID 2018	Nilotinib Sunitinib	1 SD Phase II (Delyon et al. JID 2018) PD Cohorte (Minor et al. CCR 2012)
p.N566D/K	11	Domaine juxtamembranaire	Woodman et al. Biochem Pharmacol 2010		
p.A567S	11	Domaine juxtamembranaire	Lee et al. Oncologist 2015	Nilotinib	PD Phase II (Lee et al. Oncologist 2015)
p.Y568D + p.N655T	11	Domaine juxtamembranaire	Kalinsky et al. Cancer 2017	Dasatinib	1 PR Phase II (Kalinsky et al. Cancer 2017)
p.V569I(/G)	11	Domaine juxtamembranaire	Guo et al. AnnofOncol 2017	Nilotinib	1 SD Phase II (Guo et al. AnnofOncol 2017)
p.Y570H	11	Domaine juxtamembranaire	Carvajal et al. JAMA 2011	Imatinib	1 SD Phase II (Carvajal et al. JAMA 2011)
p.D572G(/E)	11	Domaine juxtamembranaire	Kalinsky et al. Cancer 2017 Guo et al. AnnofOncol 2017	Nilotinib	1 SD Phase II (Guo et al. AnnofOncol 2017)
p.P573L	11	Domaine juxtamembranaire	Lee et al. Oncologist 2015	Nilotinib	PD Phase II (Lee et al. Oncologist 2015)

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Altération p.	Exon	Description	Références (Description dans le mélanome)	Traitement évalué	Réponse clinique observée / Type d'étude (Référence)
p.L576P/(R)	11	Domaine juxtamembranaire Mutation activatrice	Minor et al. CCR 2012 Carvajal et al. JAMA 2011 Handolias et al. BJC 2010 Hodi et al. JCO 2013 Lee et al. Oncologist 2015 Delyon et al. JID 2018	Imatinib Sunitinib Nilotinib Dasatinib	CR/PR/SD/PD Phase II (Carvajal et al. JAMA 2011, Hodi et al. JCO 2013) Case report (Handolias et al. BJC 2010) 1 CR 1 PR Cohorte (Minor et al. CCR 2012) CR/PR/SD/PD Phase II (Guo J et al. Ann Oncol 2017., Lee et al. Oncologist 2015, Cho et al. Invest New Drugs 2011, Delyon et al. JID 2018) 7 No response Phase II (Kalinsky et al. Cancer 2017)
p.L576P + p.W557R	11	Domaine juxtamembranaire	Guo et al. AnnofOncol 2017	Nilotinib	1 PR Phase II (Guo et al. AnnofOncol 2017)
p.P577S	11	Domaine juxtamembranaire	Minor et al. CCR 2012		
p.D579V	11	Domaine juxtamembranaire	Delyon et al. JID 2018	Nilotinib	PD Phase II (Delyon et al. JID 2018)
p.L631F	13	Domaine Kinase I	Delyon et al. JID 2018	Nilotinib	1 PR Phase II (Delyon et al. JID 2018)
p.T632I	13	Domaine Kinase I	Orlova et al. Case Reports in Oncology 2019	Imatinib	1 PR Case report (Orlova et al. Case Reports in Oncology 2019)
p.R634W/L	13	Domaine Kinase I	Guo et al. AnnofOncol 2017 Delyon et al. JID 2018	Nilotinib	PD Phase II (Guo et al. AnnofOncol 2017, Delyon et al. JID 2018)
p.E635G	13	Domaine Kinase I	Minor et al. CCR 2012		
p.K642E	13	Domaine Kinase I Mutation activatrice	Kluger et al. Cancer 2011 Kalinsky et al. Cancer 2017 Carvajal et al. JAMA 2011	Imatinib	CR/PR/SD/PD Phase II (Lutzky et al. PCMR 2008, Carvajal et al. JAMA 2011; Hodi et al. JCO 2013) 1 PR Case report (Handolias et al. BJC 2010)

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Altération p.	Exon	Description	Références (Description dans le mélanome)	Traitement évalué	Réponse clinique observée / Type d'étude (Référence)
			Handolias et al. BJC 2010 Hodi et al. JCO 2013 Lee et al. Oncologist 2015 Delyon et al. JID 2018	Nilotinib Dasatinib	CR/PR/SD/PD Phase II (Guo J et al. Ann Oncol 2017., Lee et al. Oncologist 2015, Delyon et al. JID 2018) 1 PR (Kluger et al. Cancer 2011)
p.K642Q	13	Domaine Kinase I Mutation activatrice	Guo J et al. AnnofOncol 2017	Nilotinib	PD Phase II (Guo J et al. AnnofOncol 2017)
p.I653T	13	Domaine Kinase I Mutation activatrice	Carvajal et al. JAMA 2011	Imatinib	SD Phase II (Carvajal et al. JAMA 2011)
p.V654A	13	Domaine Kinase I	Carvajal et al. JAMA 2011 Lee et al. Oncologist 2015 Guo et al. AnnofOncol 2017	Nilotinib Imatinib	1 SD Phase II (Guo J et al. AnnofOncol 2017) PD Phase II (Carvajal et al. JAMA 2011)
p.N655K(/T)	13	Domaine Kinase I	Kalinsky et al. Cancer 2017 Delyon et al. JID 2018	Dasatinib Nilotinib	1 PR Phase II (Kalinsky et al. Cancer 2017) 1 SD Phase II (Delyon et al. JID 2018)
p.T670I	17	Domaine Kinase II	Todd et al. Pigment cell mel research 2013 Carlino et al. Oncoscience 2014	Résistance Imatinib, Nilotinib, Dasatinib Sunitinib	Résistance GIST (Heinrich et al. JCO 2006., Antonescu et al. CCR 2005.) Résistance Préclinique (Todd et al. Pigment cell mel research 2013) Résistance Préclinique (Carlino et al. Oncoscience 2014) Sensibilité Préclinique (Todd et al. Pigment cell mel research 2013) Sensibilité Préclinique (Carlino et al. Oncoscience 2014)
p.D816V(/Y/H)	17	Domaine Kinase II	Handolias et al. BJC 2010 Kalinsky et al. Cancer 2017 Delyon et al. JID 2018	Nilotinib	1 SD Phase II (Delyon et al. JID 2018)

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Altération p.	Exon	Description	Références (Description dans le mélanome)	Traitement évalué	Réponse clinique observée / Type d'étude (Référence)
P.I817L	17	Domaine Kinase II	Lee et al. Oncologist 2015	Nilotinib	1 PR Phase II (Lee et al. Oncologist 2015)
p.D820Y(/E)	17	Domaine Kinase II Gain de fonction, entraîne une phosphorylation constitutive de KIT	Carvajal et al. JAMA 2011 Handolias et al. BJC 2010 Kalinsky et al. Cancer 2017 Hodi et al. JCO 2013	Imatinib Imatinib Sorafenib Dasatinib	Résistance GIST (Heinrich et al. JCO 2006., Antonescu et al. CCR 2005.) Résistance Préclinique (Zhan et al. JCI 2017, Ashida et al. Int J Cancer 2009) 1 PR Phase II (Hodi et al. JCO 2013) 1 PD Phase II (Carvajal et al. JAMA 2011) 1 SD Case report (Handolias et al. BJC 2010) Réponse In vitro (Zhan et al. JCI 2017)
p.N822K(/I)	17	Domaine Kinase II Gain de fonction, entraîne une phosphorylation constitutive de KIT	Carvajal et al. JAMA 2011 Kalinsky et al. Cancer 2017 Delyon et al. JID 2018	Imatinib Imatinib Nilotinib Avapritinib	1 SD Phase II (Carvajal et al. JAMA 2011) Résistance secondaire GIST (Heinrich et al. JCO 2006., Antonescu et al. CCR 2005) 1 SD 1 PD Phase II (Delyon et al. JID 2018) 1 PR case report (Cocorocchio et al Ther Adv Med Oncol 2020)
p.Y823D	17	Domaine Kinase II	Guo et al. AnnofOncol 2017	Imatinib Nilotinib	Résistance GIST (Heinrich et al. JCO 2006., Antonescu et al. CCR 2005.) 1 SD Phase II (Guo et al. AnnofOncol 2017)
p.A829P	18	Domaine Kinase II Gain de fonction, entraîne une	Todd et al. Pigment Cell Melanoma Res 2013 Carlino et al. Oncoscience 2014	Imatinib, Sunitinib	Résistance GIST (Heinrich et al. JCO 2006., Antonescu et al. CCR 2005.)

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Altération p.	Exon	Description	Références (Description dans le mélanome)	Traitement évalué	Réponse clinique observée / Type d'étude (Référence)
		phosphorylation constitutive de KIT	Carvajal et al. JAMA 2011	Nilotinib, Dasatinib Imatinib	Résistance Préclinique (Todd et al. Pigment cell mel research 2013) Résistance Préclinique (Carlino et al. Oncoscience 2014) Sensibilité Préclinique (Todd et al. Pigment cell mel research 2013) Sensibilité Préclinique (Carlino et al. Oncoscience 2014) 1 SD Phase II (Carvajal et al. JAMA 2011)
p.M836T	18	Domaine Kinase II	Lee et al. The Oncologist 2015		1 SD Phase II (Lee et al. The Oncologist 2015)
p.P838L	18	Domaine Kinase II	Carvajal et al. JAMA 2011	Imatinib	1 SD Phase II (Carvajal et al. JAMA 2011)
p.V852I	18	Domaine Kinase II	Carvajal et al. JAMA 2011	Imatinib	1 PD Phase II (Carvajal et al. JAMA 2011)
P577-D579 délétion	11	Domaine juxtamembranaire	Kalinsky et al. Cancer 2017	Dasatinib	1 PR Phase II (Kalinsky et al. Cancer 2017)
K581-P585 duplication	11	Domaine juxtamembranaire	Guo et al. AnnofOncol 2017	Nilotinib	1 PR Phase II (Guo et al. AnnofOncol 2017)
W557 het délétion	11	Domaine juxtamembranaire	Guo et al. AnnofOncol 2017	Nilotinib	1 PR Phase II (Guo et al. AnnofOncol 2017)
Exon 11 délétion	11	Domaine juxtamembranaire	Lee et al. Oncologist 2015	Nilotinib	1 PR 2 PD Phase II (Lee et al. Oncologist 2015)
PYD 577-582 insertion	11	Domaine juxtamembranaire	Hodi et al. JCO 2013	Imatinib	1 PR Phase II (Hodi et al. JCO 2013)
W557-E560 délétion	11	Domaine juxtamembranaire	Hodi et al. JCO 2013	Imatinib	1 SD Phase II (Hodi et al. JCO 2013)

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Altération p.	Exon	Description	Références (Description dans le mélanome)	Traitement évalué	Réponse clinique observée / Type d'étude (Référence)
21 bp duplication	11	Domaine juxtamembranaire	Handolias et al. BJC 2010	Imatinib	1 PR Case report (Handolias et al. BJC 2010)
Del 579	11	Domaine juxtamembranaire	Yamashita et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019	Imatinib	1 PR Case report (Yamashita et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019)
566-572 del	11	Domaine juxtamembranaire	Woodman et al. Biochem Pharmacol 2010		
554-559 del	11	Domaine juxtamembranaire	Woodman et al. Biochem Pharmacol 2010		
Amplification			Hodi et al. JCO 2013	Imatinib	Réponse (Si présence de mutation) Phase II (Hodi et al. JCO 2013)
Ratio allélique MUT : WT > 1			Carvajal et al. JAMA 2011	Imatinib	Réponse (Si présence de mutation) Phase II (Carvajal et al. JAMA 2011)

CR : réponse complète, PR : réponse partielle, SD : maladie stable, PD : progression

NB : Les mutations au niveau des exons 11 et 13 sont pour la plupart en faveur d'une sensibilité aux inhibiteurs de KIT (Delyon et al. Current opinion oncology 2019)

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

► **Annexe 3. Biomarqueurs figurant dans les recommandations de pratique clinique pour le mélanome (juillet 2022)**

Indication	Biomarqueurs indispensables	Recommandations
Mélanome – stade IIC	Mutations V600 de <i>BRAF</i>	ESMO 2019
Mélanome – stade III	Mutations V600 de <i>BRAF</i>	Recommandations SFD/INCa 2018
		NCCN 2022
		ESMO 2019
Mélanome – stade III non résecable et stade IV	Mutations V600 de <i>BRAF</i>	Recommandations SFD/INCa 2017
		NCCN 2022
		ESMO 2019
	Mutations <i>KIT</i> (ESMO, si <i>BRAF</i> WT)	NCCN 2022
		ESMO 2019
	Mutations <i>NRAS</i> (si <i>BRAF</i> WT)	ESMO 2019
Panel NGS si possible (avec au moins <i>KIT</i> , <i>BRAF</i> non V600), surtout si test <i>BRAF</i> V600 négatif	NCCN 2022	

Indication	Biomarqueurs émergents	Recommandations
Mélanome – stade IV (métastatique)	Mutation <i>BRAF</i> hors V600	NCCN 2022
	Réarrangement <i>BRAF</i>	NCCN 2022
	Mutation <i>KIT</i>	Recommandations SFD/INCa 2017
	Mutation <i>NRAS</i>	Recommandations SFD/INCa 2017
		NCCN 2022
	Réarrangement <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> et <i>NTRK</i>	NCCN 2022
	Statut PD-L1	ESMO 2019
	Charge mutationnelle	ESMO 2019

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Annexe 4. Essais cliniques de phase précoce

Nombres d'essais cliniques de phase précoce en cours en France dans les cancers de la peau nécessitant la recherche d'un biomarqueur pour l'inclusion des patients, par biomarqueur :

type de biomarqueur utilisé comme critère d'admission	Nombre d'essais
BRAF	11
IL-8	1
KIR3DL2	1
LAG3	1
MEK	1
NRAS	2
PD-L1	12
RAS	1
RE	1
TP53	1

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Nombre d'essais cliniques de phases précoces en cours en France multilocalisation et tumeurs solides (donc incluant les mélanomes) nécessitant la recherche d'un biomarqueur pour l'inclusion des patients, par biomarqueur :

type de biomarqueur utilisé comme critère d'admission	Nombre d'essais	type de biomarqueur utilisé comme critère d'admission	Nombre d'essais
ALK	7	Multiple	6
ATM	1	MYC	3
BRAF	5	NaPi2b	4
BRCA	3	NECTIN-4	4
CDKN2A	1	NETRINE	4
Codel 1p/19q	1	Neurotensine	4
EBV	2	NRG1	4
EGFR	4	NTRK	7
ER	1	PD-L1	11
FGFR	3	PIK3CA	1
HER2	9	POLE	2
HER3	1	PTEN	2
HLA-A2	1	RAD51	1
HPV	4	RAS	1
HRR/HRD	4	RET	4
IDH	2	RH	2
KRAS	3	ROS1	6
MDM2	1	SIRP	2
Mesotheline	1	TMB	4
MET	2	Triple Négatif	2
MMR	11	WNT	1
MTAP	2		

Activité de CLIP² (https://dataviz.e-cancer.fr/app/06-DATAVIZ_SCREEN/ le 18-01-2023)

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Annexe 5. Recherche bibliographique

- Au stade précoce

Mélanome de stade I et II

Recherche complémentaire après la publication des recommandations internationales.

Recherche : melanoma AND ((stage I) OR (stage II)) AND Biomarker NOT metastatic

Filtres : Clinical Trial, Humans, English, French, from 2022 – 2022

5 articles obtenus : aucun n'a été sélectionné, car le stade investigué n'était pas I ou II ou l'étude n'était pas sur le mélanome ou n'était pas basée sur un biomarqueur.

Mélanome de stade III

Recherche complémentaire après la publication des recommandations internationales.

Recherche 1 : melanoma AND (stage III) AND BRAF

Filtres : Clinical Trial, Humans, English, French, from 2022 – 2022

7 articles obtenus : aucun n'a été sélectionné, car le stade investigué n'était pas III ou l'étude n'était pas sur le mélanome ou n'était pas basée sur un biomarqueur.

Recherche 2 : melanoma AND (stage III) AND Biomarker

Filtres : Clinical Trial, Humans, English, French, from 2022 – 2022

9 articles obtenus : aucun n'a été sélectionné, car le stade investigué n'était pas III ou l'étude n'était pas sur le mélanome ou n'était pas basée sur un biomarqueur.

Mélanome de stade IV

Recherche complémentaire après la publication des recommandations internationales.

Recherche 1 BRAF : melanoma AND (stage III) AND BRAF

Filtres : Clinical Trial, Humans, English, French, from 2022 – 2022

5 articles obtenus : aucun n'a été sélectionné, car le stade investigué n'était pas IV ou l'étude n'était pas sur le mélanome ou n'était pas basée sur un biomarqueur.

Recherche 2 NRAS : melanoma AND (stage III) AND NRAS

Filtres : Clinical Trial, Humans, English, French, from 2022 – 2022

1 article obtenu : les résultats ne sont pas de nature à faire évoluer les recommandations.

1: Zhou L, Yang Y, Si L, Chi Z, Sheng X, Lian B, Wang X, Tang B, Mao L, Yan X, Li S, Bai X, Guo J, Cui C. Phase II study of apatinib combined with temozolomide in patients with advanced melanoma after failure of immunotherapy. *Melanoma Res.* 2022 Jun 1; 32(3):142-149. doi: 10.1097/CMR.0000000000000809. Epub 2022 Feb 20. PMID : 35190519.

Recherche 3 KIT : melanoma AND (stage III) AND (KIT OR CKIT)

Filtres : Clinical Trial, Humans, English, French, from 2022 – 2022

1 article obtenu : les résultats ne sont pas de nature à faire évoluer les recommandations.

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX

Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

1: Zhou L, Yang Y, Si L, Chi Z, Sheng X, Lian B, Wang X, Tang B, Mao L, Yan X, Li S, Bai X, Guo J, Cui C. Phase II study of apatinib combined with temozolomide in patients with advanced melanoma after failure of immunotherapy. *Melanoma Res.* 2022 Jun 1; 32(3):142-149. doi: 10.1097/CMR.0000000000000809. Epub 2022 Feb 20. PMID: 35190519.

Recherche 4 TMB : melanoma AND (stage IV) AND (TMB or (tumor mutational burden))

Filtres : Clinical Trial, Humans, English, French, from 2022 – 2022

0 article obtenu

► **Annexe 6. Liste des titulaires d'AMM et des fabricants de dispositifs médicaux (DM) en relation avec cette expertise**

Titulaires d'AMM

Bayer : larotrectinib

Novartis : dabrafenib, trametinib

Pierre Fabre : encorafenib, binimétinib

Roche : vemurafenib, cobimetinib

BMS : relatlimab /nivolumab

Principaux fabricants de DM

Mutations, fusions, NGS: Agilent, Amoy Diagnostics, Amplitech, Biocartis, Biorad, Bioron, BlackBio Biotech, Blue DNA Companion, Cliniscience, Entrogen, Fluidigm3B, Generi Biotech, Id solutions, Illumina, Invitae, Launch Diagnostics, Qiagen, Roche Diagnostics, Sigma Aldrich, Stilla Technologies, Thermofisher, Pentabase, Precigenome, Sophia Genetic, Twist Bioscience...

PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME CUTANÉ OU MUQUEUX
/ Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél.: +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception: INCa
Réalisation: INCa
ISBN : 978-2-38559-030-7
ISBN net : 978-2-38559-031-4

DEPÔT LÉGAL SEPTEMBRE 2023

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : +33 (1) 4110 5000
diffusion@institutcancer.fr