

SOMMAIRE

INTRODUCTION	2
1) MATERIEL ET METHODES	5
a. Population	5
b. Recueil de données	5
c. Analyse statistique.....	6
2) RESULTATS	7
a. Caractéristiques de la population	7
b. Evènements indésirables sévères	10
c. Atteintes multi-systémiques ou inhabituellement sévères	16
d. Conséquences du switch	18
3) DISCUSSION	19
4) CONCLUSION.....	25
BIBLIOGRAPHIE.....	26
ANNEXE	30
a. Questionnaire de recueil des données.....	30

INTRODUCTION

Depuis l'année 2011, deux avancées majeures dans le traitement du mélanome métastatique ont rendu obsolète les chimiothérapies, révolutionnant la prise en charge et le pronostic des patients.

La première révolution, l'immunothérapie (IT), ou inhibiteurs de « check-points », a permis de freiner certains blocages physiologiques de la réponse immunitaire, stimulant ainsi l'immunité anti-tumorale du patient. Initialement, grâce à l'Ipilimumab (anti-CTLA4) avec un taux de réponse de l'ordre de 10-15% (1,2), qui agit indirectement au niveau ganglionnaire entre la cellule présentatrice d'antigène et le lymphocyte T (phase d'initiation). Puis, les anti-PD1 se sont rapidement imposés (Nivolumab et Pembrolizumab notamment), anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine programmed-death protein (PD-1) agissant directement entre le lymphocyte T et la cellule tumorale (phase effectrice) avec un taux de réponse de 30 à 40% (3–5). La supériorité des anti-PD1 par rapport à l'Ipilimumab a clairement été démontrée dans plusieurs études que ce soit pour le Pembrolizumab (6) ou le Nivolumab (7).

L'association d'un anti-CTLA4 et d'un anti-PD1 s'est révélée être encore plus efficace que leur utilisation en monothérapie ; un essai de phase III retrouve un taux de réponse de 61% pour la combinaison contre 52% pour le Nivolumab seul et 16% pour l'Ipilimumab seul chez des patients naïfs de traitement (7).

Depuis Octobre 2016, la « combinaison » Ipilimumab + Nivolumab dispose d'une AMM aux Etats-Unis, et a obtenu en France un avis favorable de la commission de transparence en Juillet 2017, en première ligne chez les patients BRAF non mutés.

En parallèle sont apparues les thérapies ciblées (TC) BRAF/MEK inhibiteurs (inh), capables d'inhiber sélectivement la croissance des cellules de mélanome porteuses d'une mutation oncogénique activatrice du gène BRAF (environ 45-50% des mélanomes, dont 80% de mutation V600E), décrite pour la première fois dans le mélanome en 2002 (8).

Cette mutation entraîne une activation du gène BRAF qui code pour une sérine-thréonine-kinase au sein de la voie des MAP Kinases, entraînant une cascade de signalisation aboutissant

à l'activation des MAPK ERK ½ qui contrôlent les processus de migration, de survie et de prolifération cellulaire.

Initialement prescrits en monothérapie, les BRAF inh ont rapidement été associés à un anti-MEK, protéine située en aval dans la voie des MAPK, pour augmenter l'efficacité et la durabilité de la réponse, permettant d'obtenir un taux de réponse globale entre 64% et 70% (9–12), malheureusement limité dans le temps avec une résistance apparaissant après un délai médian d'environ 12 mois de traitement. Les résultats sont similaires, quelles que soient les molécules disposant d'une AMM : Dabrafenib (anti-BRAF) et Trametinib (anti-MEK) ou Vémurafenib (anti-BRAF) et Cobimetinib (anti-MEK).

En l'absence de comparaison directe, les places respectives des anti-PD1 et des thérapies ciblées dans la stratégie thérapeutique chez les patients présentant une mutation du gène BRAF ne sont pas établies. Le schéma recommandé jusqu'à récemment en France était d'utiliser en première ligne une association de TC puis un anti-PD1 en deuxième ligne en cas de progression (par acquisition de résistances aux BRAF et MEK inhibiteurs).

Aujourd'hui, du fait des changements de pratique dans le mélanome métastatique, plusieurs situations cliniques peuvent aboutir à la prescription séquentielle d'anti-PD1 puis de TC chez les patients BRAF-mutés.

La première situation, que l'on peut appeler « de retraitement », concerne les patients qui après avoir reçu un traitement par TC en première ligne, ont ensuite été traités par immunothérapie en raison d'une progression ou d'une toxicité sévère de la TC) et chez qui l'on décide de tenter à nouveau un traitement par TC (séquence TC → anti-PD1 → TC).

La seconde situation correspond aux patients BRAF-mutés ayant reçu une immunothérapie en 1ère ligne (souvent dans le cadre d'essais thérapeutiques) et qui reçoivent ensuite une TC lors de la progression. Cette situation, encore rare, risque de devenir plus fréquente puisqu'il est maintenant possible de prescrire les anti-PD1 en première ligne également chez les patients BRAF-mutés.

Les profils de tolérance de ces deux grandes classes thérapeutiques sont différents et liés à leur mécanisme d'action anti-tumoral. Les effets secondaires des anti-PD1, en lien avec leur effet de stimulation de l'immunité, sont de type « immuns » : les principaux sont les rashes

cutanés, les dysthyroïdies, les colites, les hépatites et les pneumopathies (13,14). Le taux d'EI immuns grade 3-4 sous anti-PD1 varie entre 5 et 10% (5,7).

Les effets secondaires des thérapies ciblées BRAF et MEK inhibiteurs sont multiples, en lien avec l'inhibition de la voie des MAP Kinases.

Les essais de phase III des associations de BRAF et MEK inh rapportent des taux d'évènements indésirables (EI) tous grades de 98% avec un taux d'EI grade ≥ 3 de 56,9% pour l'association Dabrafenib + Trametinib et de 71,3% pour l'association Vémurafenib + Cobimetinib (9–12, 15-16).

Les toxicités diffèrent entre les deux associations : surtout de la fièvre, des frissons, des diarrhées et des nausées pour l'association Dabrafenib et Trametinib (DT) et surtout des rashes cutanés, des réactions de photosensibilité, des cytolyses hépatiques et des diarrhées pour l'association Vemurafenib + Cobimetinib (VC).

Si la toxicité des TC en première ligne est bien connue, celle après anti-PD1 n'a jamais été étudiée dans les essais.

L'observation de plusieurs cas de toxicité inhabituellement sévère lors de la séquence thérapeutique anti-PD1 → TC au sein de notre centre et de plusieurs autres centres français appartenant au Groupe de Cancérologie Cutanée nous a conduit à interroger une éventuelle sur-toxicité liée à cette séquence spécifique de traitement.

L'objectif principal de cette étude rétrospective multicentrique menée de Juillet 2014 à Mai 2017 dans 11 centres appartenant au Groupe de Cancérologie Cutanée (GCC) était d'étudier l'incidence et le type d'évènements indésirables sévères (grade ≥ 3) chez les patients traités par une association de BRAF et MEK inhibiteurs dans les suites immédiates d'un traitement par anti-PD1.

1) MATERIEL ET METHODES

a. Population

Étaient inclus tous les patients répondant aux critères d'inclusion suivants :

- Mélanome métastatique stade IIIC non résécable ou IV
- Patients BRAF-mutés
- Traitement par BRAF et MEK inh prescrit dans les 2 mois suivant l'arrêt d'un traitement par immunothérapie de type anti-PD1 (Nivolumab ou Pembrolizumab). Le moment du passage entre les deux classes thérapeutiques sera par convention appelé « switch »

b. Recueil de données

Les données cliniques étaient recueillies entre Mars et Juin 2017 à partir des dossiers médicaux informatisés ou papiers des centres participants à l'aide d'un questionnaire standardisé (annexe).

Les effets secondaires liés à la TC étaient gradés en accord avec le CTCAE 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) et tous les grades 3, 4 et 5 (décès) étaient recensés.

La durée sans traitement entre l'IT et la TC était calculée à partir du jour de la dernière cure de l'anti-PD1 et le premier jour de prise de la TC.

Les variables suivantes étaient également recueillies :

- Caractéristiques initiales du mélanome : stade, type de mutation BRAF, sites métastatiques
- Antécédents de maladie auto-immune
- Données en lien avec le traitement par anti-PD1 : molécule administrée, durée du traitement, ECOG et LDH en fin de traitement.

- Causes du passage des TC aux anti-PD1 : progression métastatique ou survenue d'un effet secondaire
- Données en lien avec le traitement par TC : molécules administrées, durée du traitement
- Exposition antérieure à une TC par BRAF/MEK inh et survenue antérieure d'évènement indésirable sévère
- Conséquences de l'EI grade ≥ 3 en distinguant 3 sous-groupes : reprise de la même TC à pleine dose, reprise de la même TC à plus faible dose, arrêt de la TC/changement de classe thérapeutique

c. Analyse statistique

Les analyses statistiques étaient réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics version 20.0 (Inc., IL., USA). Les variables continues sont présentées sous forme de moyennes \pm écart type, ou sous forme de médiane avec l'étendue (minimum, maximum). Les variables qualitatives sont présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages. La comparaison des pourcentages était évaluée à l'aide du test du chi deux de Pearson ou le test exact de Fisher si les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5. La comparaison des moyennes entre deux groupes était évaluée à l'aide du test de Student ou le test de Mann Whitney si la distribution des variables quantitatives n'était pas normale. Pour tous les tests, la signification statistique est fixée à $p < 0,05$.

2) RESULTATS

a. Caractéristiques de la population

Soixante et un patients, dont les caractéristiques détaillées sont présentes dans le tableau 1, répondaient aux critères d'inclusion de notre étude. L'âge médian des patients était de 59 ans. 39,3% étaient des femmes et 60,7% des hommes. 93,9% (46/49 données recueillies) étaient porteurs d'une mutation BRAF V600E. 84% (37/44 données recueillies) des patients présentaient un ECOG entre 0 et 1 et 16% (7/44) un ECOG ≥ 2 .

49,2% (30/61) des patients étaient traités par Pembrolizumab, 45,9% (28/61) par Nivolumab et 4,9% (3/61) par une combinaison associant Nivolumab + Ipilimumab.

La durée médiane sous traitement par anti-PD1 était de 127 jours (minimum 1 jour (1 cure) et maximum 727 jours).

Dix patients étaient inclus dans un essai thérapeutique au moment de l'introduction des TC.

Le motif du switch vers une TC était une progression de la maladie dans 98,4% des cas et une toxicité dans 1,6% des cas (1 patient présentait une colite auto-immune grade III sous combinaison Ipilimumab + Nivolumab).

Dix patients (16,4%) présentaient un EI immuns sous IT : colite auto-immune (n=7), hypothyroïdie (n=2) et thrombopénie auto-immune (n=1).

Le délai médian d'introduction des TC était de 21 jours (minimum 2 jours et maximum 57 jours) après l'arrêt des anti-PD1.

50,8% des patients (31/61) recevaient une association de Dabrafenib + Trametinib (DT) et 49,2% une association de Vémurafénib + Cobimetinib (VC).

Quinze patients (24,6%) étaient naïfs de traitement par TC (séquence anti-PD1 -> TC) tandis que 46 patients (75,4%) avaient déjà reçu des BRAF-MEK inh avant la mise sous IT (séquence TC -> IT) : D (n=4), V (n=13), associations DT (n=20) et VC (n=9) (Figure 1).

Neuf (19,6%) de ces 46 patients déjà traités par TC avaient présenté un EI \geq grade 3 lors de la première introduction des TC.

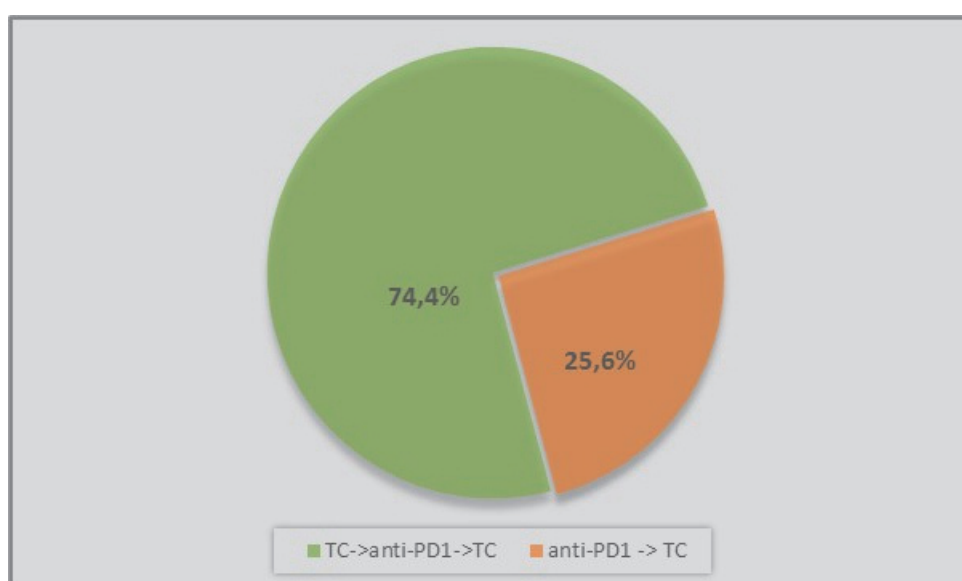


Figure 1. Distribution des séquences thérapeutiques TC → IT → TC et IT → TC.

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Patients n=61
Age médian (années)	59
Genre, n (%)	
Masculin	37 (60,7)
Féminin	24 (39,3)
Antécédents de maladie immune, n (%)	
Sarcoidose	2 (3,3)
Syndrome de Goujerot-Sjögren	1 (1,6)
Stade du mélanome lors du switch, n (%)	
Stade IIIC non résecable	2 (3,3)
Stade IV	59 (96,7)
Nombre de sites métastatiques, n (%)	
< 3	26 (44,4)
≥ 3	30 (53,6)
Mutation BRAF, n (%)	
V600E	46 (93,9)
V600K	1 (2)
Autres	2 (4,1)
Traitement adjuvant, n (%)	
Interferon	5 (8,2)
anti-PD1	4 (6,7)
Immunothérapie (IT) précédant la thérapie ciblée, n (%)	
PEMBROLIZUMAB	30 (49,2)
NIVOLUMAB	28 (45,9)
NIVOLUMAB + IPILIMUMAB	3 (4,9)
Patient dans un essai thérapeutique lors de l'IT, n (%)	12 (19,7)
Durée médiane de l'immunothérapie, (jours)	127
Taux de LDH à la fin de l'IT, n (%)	
Normaux	19 (52,8)
> limite supérieure de la normale mais < 2 fois la normale	11 (30,5)
> 2 fois la limite supérieure de la normale	6 (16,7)
ECOG à la fin de l'IT, n (%)	
≤ 1	37 (84)
≥ 2	7 (16)
Antécédent d'effets indésirable auto-immun, n (%)	10 (16,4)
Hypothyroïdie	2 (3,3)
Colite auto-immune	7 (11,5)
Thrombopénie	1 (1,6)
Motif de switch de l'IT vers la thérapie ciblée (TC), n (%)	60 (98,4)
Progression	1 (1,6)
Toxicité	
Exposition antérieure à une thérapie ciblée par BRAF et/ou MEK inhibiteurs, n (%)	46 (74,4)
Dabrafénib	4 (6,5)
Vémurafénib	13 (21,3)
Dabrafénib + Tramétinib	20 (32,7)
Vémurafénib + Cobimétinib	9 (14,7)
Antécédents d'effet indésirable (EI) ≥3 sous BRAF/MEK inh, n (%)	9 (14,7)
Thérapie ciblée après le switch, n (%)	
Dabrafénib + Tramétinib	31 (50,8)
Vémurafénib + Cobimétinib	30 (49,2)
Patient dans un essai thérapeutique lors de la TC, n (%)	10 (16,4)
Délai moyen du switch entre IT et TC, jours	21

b. Evènements indésirables sévères

Des effets indésirables (EI) de grade ≥ 3 (sévère) étaient observés chez 33 patients (54%).

Vingt-sept patients (44,2%) présentaient un EI grade 3 ; 4 (6,6%) un EI grade 4 et deux un EI grade 5 (3,3%) (décès).

Le délai médian d'apparition de l'EI grade ≥ 3 après l'introduction était de 12 jours (minimum 5 jours et maximum 120 jours).

La proportion d'EI de grade ≥ 3 était similaire, quel que soit le délai séparant l'arrêt des anti-PD1 de l'introduction des TC, sans aucune tendance en faveur d'une augmentation de la toxicité sévère en cas de switch plus rapide, sous réserve du petit nombre d'évènements : délai moyen de 23 jours pour les patients avec EI grade ≥ 3 et de 25 jours pour les patients n'ayant pas eu d'EI sévère ($p=0,457$) (Tableau 2 et 3, Figure 4).

La proportion d'EI grade 4 était également similaire quelle que soit la durée sans traitement entre l'anti-PD1 et la TC (délai moyen de 23 jours).

Tableau 2. Répartition des EI sévères en fonction du délai entre l'arrêt des anti-PD1 et le début de la TC

Délai séparant l'arrêt de l'anti-PD1 et le début de la TC (semaines)	EI ≥ 3 n=33	Sans EI ≥ 3 n=28	p
1 semaine, n (%)	2 (33)	1 (67)	0,717
2 semaines, n (%)	8 (50)	8 (50)	
3 semaines, n (%)	5 (58)	7 (42)	
4 semaines, n (%)	8 (27)	3 (73)	
5 semaines, n (%)	6 (33)	3 (67)	
6 semaines, n (%)	3 (50)	3 (50)	
7 semaines, n (%)	1 (67)	2 (33)	
8 semaines, n (%)	0 (0)	1 (100)	

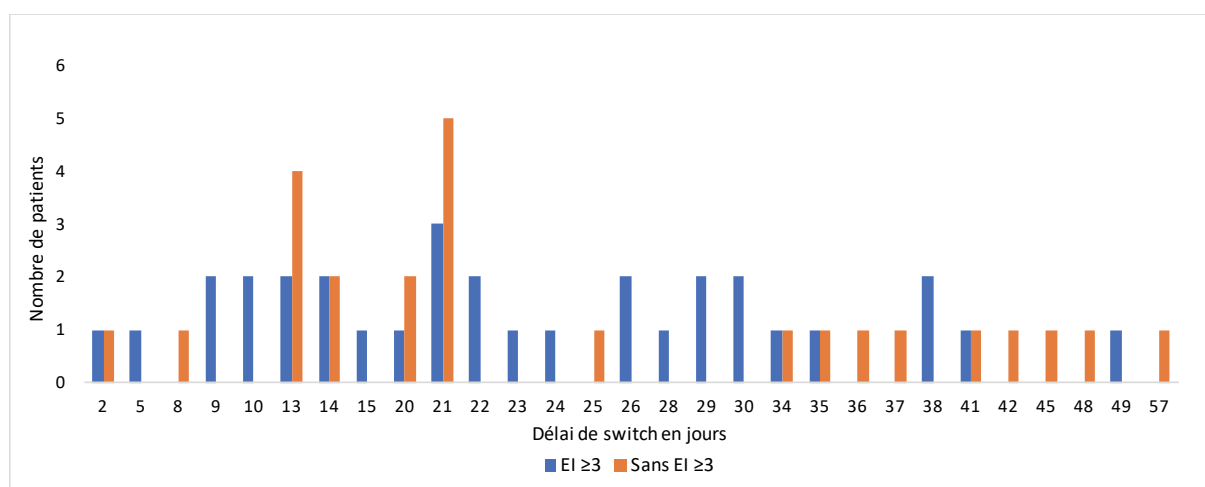


Figure 2. Répartition des EI sévères en fonction du délai entre l'arrêt des anti-PD1 et le début de la TC

Tableau 3. Délais moyens entre l'arrêt des anti-PD1 et le début de la TC

	EI ≥ 3	Sans EI ≥ 3	p
Délai moyen séparant l'arrêt de l'anti-PD1 et le début de la TC (jours)	23	25	0,457

Des EI grade ≥ 3 étaient observés chez 23 (50%) des 46 patients déjà traités par BRAF inh.

Cinq patients avaient déjà présenté un EI grade ≥ 3 lors de la première introduction : 4 récidivaient selon le même type de toxicité (2 hépatites aiguës, 1 hyperlipasémie et 1 toxidermie). Parmi ces 4, trois patients (75%) avaient reçu la même association, avant et après les anti-PD1 (VC pour les 3).

Les EI sévères les plus fréquents étaient : les rashes cutanés (tout confondus) (29,5%), l'hyperthermie (18%), les syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM) (9,8%), l'insuffisance rénale aiguë et les cholestases (8,2%), les hépatites aiguës (6,6%). Suivaient les rhabdomyolyses, myalgies et arthralgies pour 4,9 % des patients (Tableau 4).

Tableau 4. Types et grades des événements indésirables sévères recensés (SHM=syndrome d'hypersensibilité médicamenteux)

	EI ≥3 n=33	Grade 3 n=27	Grade 4 n=4	Grade 5 n=2
Tout type d'EI, n (%)	33 (54)	27 (44,2)	4 (6,6)	2 (3,3)
Rash cutané dont SHM, n (%)	18 (29,5)	15 (24,6)	1 (1,7)	2 (0)
Hyperthermie, n (%)	11 (18)	11 (18)	0 (0)	0 (0)
SHM, n (%)	6 (9,8)	2 (3,3)	1 (1,7)	2 (3,3)
Insuffisance rénale aiguë, n (%)	5 (8,2)	3 (4,9)	2 (3,3)	0 (0)
Cholestase, n (%)	5 (8,2)	5 (8,2)	0 (0)	0 (0)
Hépatite aiguë, n (%)	4 (6,6)	4 (6,6)	0 (0)	0 (0)
Myalgies, n (%)	3 (4,9)	3 (4,9)	0 (0)	0 (0)
Rabdomyolyse, n (%)	3 (4,9)	1 (1,7)	2 (3,3)	0 (0)
Arthralgies, n (%)	3 (4,9)	3 (4,9)	0 (0)	0 (0)
Hyperlipasémie, n (%)	3 (4,9)	0 (0)	3 (4,9)	0 (0)
Neutropénie, n (%)	2 (3,3)	2 (3,3)	0 (0)	0 (0)
Uvéite, n (%)	1 (1,6)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)
Pancréatite aiguë, n (%)	1 (1,6)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)
Diarrhées, n (%)	1 (1,6)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)
Altération de la fonction VG, n (%)	1 (1,6)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)

Les caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe), l'état général, la sévérité de la maladie (stade AJCC, taux de LDH, nombre de sites métastatiques) et le type de mutation BRAF n'étaient pas statistiquement associés au risque d'EI sévère.

Il n'existait pas non plus de lien en rapport avec un risque d'EI sévère selon le type et la durée de traitement par immunothérapie, ou la durée de switch entre IT et TC (Tableau 5).

L'exposition antérieure aux TC n'était pas associée à un sur-risque d'EI sévère : 23 (50%) des 46 patients déjà exposés ont présenté une toxicité ≥ grade 3 lors de la réintroduction versus 10 (66,7%) des 15 patients naïfs de traitement par TC ($p=0,37$) et il n'y avait pas plus d'EI sévère chez les 9 patients ayant présenté un EI sévère lors de la première introduction : 55,5% (5/9) versus 46% (17/37) respectivement ($p=0,13$).

Tableau 5. Analyse du taux d'EI grade ≥ 3 en fonction des caractéristiques des patients

	El ≥ 3 n=33	Sans El ≥ 3 n=28	P
Age médian (ans)			
< 65	21 (50)	21 (50)	0,34
≥ 65	12 (63,2)	7 (36,8)	
Genre, n (%)			
Masculin	20 (54,1)	17 (45,9)	0,99
Féminin	13 (54,2)	11 (45,8)	
Stade du mélanome lors du switch, n (%)			
Stade IIIC non résectuable	1 (50)	1 (50)	1
Stade IV	32 (54,2)	27 (45,8)	
Nombre de sites métastatiques, n (%)			
< 3	17 (58,6)	12 (41,4)	0,49
≥ 3	16 (50)	16 (50)	
Mutation BRAF, n (%)			
V600E	22 (50)	22 (50)	1
V600K	0	1 (100)	
Autres	1 (50)	1 (50)	
Immunothérapie (IT) précédant la thérapie ciblée, n (%)			
Pembrolizumab	17 (56,7)	13 (43,3)	0,91
Nivolumab	14 (50)	14 (50)	
Nivolumab + Ipilimumab	2 (66,7)	1 (33,3)	
Taux de LDH à la fin de l'IT, n (%)			
Normaux	7	11	0,58
> limite supérieure de la normale mais < 2 fois la normale	6	4	
> 2 fois la limite supérieure de la normale	2	4	
ECOG à la fin de l'IT, n (%)			
0-1	17	18	0,41
≥ 2	5	2	
Durée médiane de l'IT (jours)	140	114	
Exposition antérieure à une thérapie ciblée par BRAF et/ou MEK inhibiteurs, n (%)			
Oui	23 (50)	23 (50)	0,37
Non	10 (66,7)	5 (33,3)	
Antécédents d'effet indésirable (EI) \geq grade 3 aux TC, n (%)			
Thérapie ciblée après le switch, n (%)			
Dabrafénib + Tramétinib	11 (35,5)	20 (64,5)	0,003
Vémurafénib + Cobimétinib	22 (73,3)	8 (26,6)	
Délai du switch entre IT et TC (jours)			
<21 jours	15	16	0,36
≥ 21 jours	18	12	

Les EI grade ≥ 3 étaient par contre significativement plus fréquents chez les patients traités par l'association VC (73,3% des patients sous VC) que chez ceux traités par l'association DT (35,5% des patients sous DT) ($p=0,003$) avec significativement plus de rashes cutanés et de syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse (respectivement 53,3% (16/30) versus 6,45% (2/31) pour les rashes tous confondus ($p \leq 0,001$) et 20% (6/30) versus 0% (0/31) pour les SHM ($p=0,01$)). On ne retrouvait pas de différence significative entre les deux associations pour les autres types d'EI (Tableau 6).

Tableau 6. Répartition des EI sévères en fonction de l'association de BRAF/MEK inh reçue

	D + T n=31	V + C n=30	p
Tous types d'EI ≥3, n (%)	11 (35,5)	22 (73,3)	0,003
Rashs (dont SHM), n (%)	2 (6,45)	16 (53,3)	≤ 0,001
Hyperthermie, n (%)	4 (12,9)	7 (23,3)	0,33
SHM, n (%)	0 (0)	6 (20)	0,011
Insuffisance rénale aigue, n (%)	1 (3,2)	4 (13,3)	0,19
Hépatite aigue, n (%)	2 (6,45)	2 (6,7)	1
Arthralgies, n (%)	2 (6,45)	1 (3,3)	1
Myalgies, n (%)	2 (6,45)	1 (3,3)	1
Rabdomyolyse, n (%)	2 (6,45)	1 (3,3)	1
Cholestase, n (%)	1 (3,2)	4 (13,3)	0,19
Hyperlipasémie, n (%)	1 (3,2)	1 (3,3)	1
Neutropénie, n (%),	2 (6,45)	0 (0)	0,49
Uvéïte, n (%)	1 (3,2)	0 (0)	1
Pancréatite aigue, n (%)	0 (0)	1 (3,3)	0,49
Diarrées, n (%)	0 (0)	1 (3,3)	0,49
Altération de la FEVG, n (%)	0 (0)	1 (3,3)	0,49
Décès, n (%)	0 (0)	2 (6,7)	0,24

c. Atteintes multi-systémiques ou inhabituellement sévères

Neuf patients (14,75% de la cohorte) présentaient une atteinte multi-systémique ou inhabituellement sévère définie comme l'association d'au moins deux EI grade ≥ 3 avec atteinte d'un ou plusieurs organes nobles (atteinte hépatique, rénale, cardiaque ou cérébrale) (Tableau 7). Il s'agissait d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse chez 6 de ces patients (9,8% de la cohorte, 66,7% des atteintes multi-systémiques).

La majorité (8/30) des patients avec atteinte multi-systémique ou inhabituellement sévère étaient traités par VC, avec 26,7% (8/30) des patients sous VC ayant présenté une atteinte multi-systémique. Seulement 3,3% (1/31) des patients sous DT avaient présenté une telle atteinte ($p=0,013$).

Les atteintes multi-systémiques apparaissaient après un délai médian de 10 jours (minimum 7 jours et maximum 14 jours) après le début du traitement

Une hospitalisation était nécessaire chez les 9 patients, dont trois en services de réanimation. L'évolution était fatale chez 2 patients, décédés respectivement à J16 et J11 de l'introduction de VC avec des délais respectifs entre l'arrêt de l'anti-PD1 et le début de la TC de 9 et 10 jours. Aucune tendance en faveur d'un sur-risque d'atteinte multi systémique en cas de switch plus rapide n'était retrouvée, sous réserve du petit nombre d'évènements : délai moyen de switch de 21 jours pour les patients avec une atteinte multi systémique et de 23 jours pour les patients ayant fait un EI grade ≥ 3 ($p=0,647$).

Tableau 7. Description des atteintes multisystémiques (SHM = syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ; RMP= rash maculo-papuleux ; IRA =insuffisance rénale aigue ; PEC = prise en charge ; BRAF ant = exposition antérieure à une TC)

Cas	Age Sexe	Immunothérapie précédant la TC	Ei sous IT	Délai séparant l'arrêt de l'anti-PD1 et le début de la TC	Thérapie ciblée	Atteinte multi-systémique	Délai apparition EI (jours)	Type ; durée de l'hospitalisation Récupération Suite de la PEC
1	44 M	Pembrolizumab	Non	10	VC BRAF ant	SHM dont RMP grade 3 Hépatite grade 3	12	Hospitalisation - Récupération totale Changement de classe thérapeutique (immunothérapie) bonne tolérance
2	64 M	Pembrolizumab	Non	30	VC BRAF naïf	SHM dont RMP grade 4 IRA grade 4 Rabdomyolyse grade 4 Hyperthermie grade 3	9	Réanimation 2 jours Décès
3	67 M	Pembrolizumab	Non	13	VC BRAF naïf	SHM dont RMP grade 4 IRA grade 4 SAM Décès	10	Réanimation 6 jours Décès
4	50 M	Ipilimumab + Nivolumab	Non	10	VC BRAF naïf	SHM dont RMP grade 4 Cholestase grade 4 Hyperlipasémie grade 4 Hyperthermie grade 3 Œdème cervico-facial grade 3	10	Réanimation 46 jours Récupération totale Changement de classe thérapeutique (immunothérapie) bonne tolérance
5	75 F	Nivolumab	Non	13	VC BRAF ant	SHM dont RMP grade 3 IRA grade 3	14	Hospitalisation - Récupération totale Changement de TC
6	49 M	Nivolumab	Non	41	VC BRAF naïf	SHM dont RMP grade 3 IRA grade 3 Hyperthermie grade 2 Hépatite aigue grade 1	11	Hospitalisation 18 jours Récupération totale
7	35 M	Nivolumab	Non	26	VC BRAF ant	RMP grade 3 Cholestase grade 3 Œdème cervico-facial grade 2 Asthénie grade 3 Arthralgies grade 3 Myalgies grade 3 Hyperthermie grade 3	7	Hospitalisation 6 jours Récupération totale Changement de classe thérapeutique (immunothérapie) bonne tolérance
8	70 F	Pembrolizumab	Non	38	VC BRAF ant	Cholestase grade 4 Diarrées grade 3 Hyperthermie grade 3	9	Hospitalisation 21 jours Arrêt des traitements systémiques, Radiothérapie
9	73 F	Nivolumab	Non	9	DT BRAF ant	Rabdomyolyse grade 4 Cholestase grade 3 Hépatite grade 3 Asthénie grade 3	13	Hospitalisation 20 jours Récupération totale Arrêt des traitements, surveillance

d. Conséquences du switch

Tous les patients ayant présenté un EI grade ≥ 3 ont dû effectuer un arrêt temporaire du traitement.

9 patients (27,3% des patient ayant eu un EI sévère, 15% de la cohorte) nécessitaient une diminution de doses, 13 (39,4% des patients ayant eu un EI sévère, 21% de la cohorte) un changement de BRAF/MEK inh et 9 (27,3% des patients ayant eu un EI sévère, 15% de la cohorte) un changement de classe thérapeutique.

La récupération était complète après un EI sévère pour 31 (94%) patients. 2 patients décédaient des suites d'un EI sévère et un autre dans les suites immédiates de l'EI, sans que ce décès ne puisse être directement rapporté à l'EI.

Parmi les 9 patients (14,75% de la cohorte) ayant présenté une atteinte multi-systémique, 2 bénéficiaient d'un changement de TC (switch VC \rightarrow DT), deux arrêtaient temporairement les traitements systémiques (traitement par radiothérapie pour l'un et surveillance pour l'autre) et 3 patients nécessitaient un changement de classe thérapeutique avec retour à l'IT (Ipilimumab + Nivolumab (n=1), Pembrolizumab +/- Epacadostat (n=1) et Pembrolizumab (n=1), sans problème de tolérance).

3) DISCUSSION

Nous avons étudié les événements indésirables de grade ≥ 3 dans une population de 61 patients ayant reçu une bithérapie ciblée BRAF/MEK inhibiteurs dans les 2 mois suivant un traitement par anti-PD1 pour un mélanome métastatique.

Cette étude, réalisée dans 11 centres français, a été motivée par l'impression de toxicités jugées particulièrement sévères ou inattendues en lien avec les thérapies ciblées après une immunothérapie par anti-PD1, chez des patients pris en charge au sein de services pourtant entraînés à la gestion de ces thérapies. Les résultats ne confirment pas cette impression.

La réglementation française interdisait initialement la prescription d'anti-PD1 en première ligne chez les patients BRAF-mutés qui devaient se voir proposer des TC en première ligne selon une séquence TC \rightarrow anti-PD1, sans qu'il n'y ait de bonnes raisons scientifiques de le faire (le reste de l'Europe n'était pas dans cette situation). Le nombre de patients exposés deux fois aux TC sur le mode TC \rightarrow IT \rightarrow TC a probablement été artificiellement plus élevé que ce qui se serait passé si cette priorité réglementaire aux thérapies ciblées n'avait pas été imposée.

Puis, avec l'apparition de nouveaux essais thérapeutiques d'immunothérapie en première ligne et l'assouplissement des conditions de prescription chez les patients BRAF-mutés, la séquence IT \rightarrow TC a sans doute repris le dessus, avec une seule exposition aux TC.

L'équipe de Harding a été la première à émettre l'hypothèse d'un risque de sur-toxicité au TC après immunothérapie après avoir constaté dans une petite série de 13 patients traités par Ipilimumab (anti-CTLA4) avant l'introduction de Vémurafénib, un taux de toxidermie sévère sous Vémurafénib particulièrement élevé de 30,76%, bien supérieur à celui des études de phases III (8%) (17).

Une sur-toxicité a également été observée au cours d'une phase II évaluant la séquence inverse ; Vémurafénib puis Ipilimumab chez 46 patients. Le taux d'EI grade 3-4 était de 62% et le taux d'EI cutanés de grade 3-4 de 32,6% (20% de rashes), là encore très supérieur aux données des essais précédents (18).

Il s'agissait cependant d'un anti-CTLA4 dont le mode d'action est assez différent des anti-PD1.

Plusieurs études ont montré les effets immuno-modulateurs des BRAF/MEK inh, qui pourraient s'associer aux effets immuns de l'immunothérapie. In-vivo, ils entraînent un renforcement des fonctionnalités effectrices des cellules immunitaires T anti-tumorales (notamment des TILs ; *tumor-infiltrating lymphocytes*), une surexpression des antigènes tumoraux et de leur reconnaissance par les lymphocytes T, une surexpression de la protéine de surface PD-L1 et moduleraient le stroma tumoral (microenvironnement tumoral), indispensable à la réponse anti-tumorale immune (19-21).

Compte tenu du mode d'action des immunothérapies et de la durabilité de leurs effets, une succession rapide IT → TC pourrait en fait s'apparenter à une association dont la toxicité a été démontrée.

Les premiers essais d'association de TC et d'anti-CTLA4 (Ipilimumab + Vémurafénib) ont en effet été interrompus rapidement en raison d'une sur-toxicité hépatique (21).

En revanche, les associations entre les anti-PD1 et les TC, qui sont plus proches de la question posée dans ce travail, font actuellement l'objet d'essais de phase III (notamment combi-I et TRILOGY), avec une tolérance acceptable en phase I et II (23-25).

Si on évalue la sur-toxicité par une comparaison historique avec les taux d'essais rapportés avec les TC en première ligne, les taux d'EI que nous observons ne suggèrent pas une sur-toxicité globale évidente. Notre taux d'EI grade ≥ 3 de 54% (35,5% pour l'association DT et 73,3% pour l'association VC), est en effet proche des chiffres retrouvés dans la littérature, que ce soit pour l'association Dabrafénib + Tramétinib (entre 50% et 57%) ou l'association Vémurafénib + Tramétinib (environ 70%). On peut penser néanmoins que le taux d'EI est probablement en partie sous-estimé dans notre étude, puisque nous avons travaillé sur les données de dossiers en « vie réelle ». Certains EI de grade ≥ 3 « non vitaux », comme les carcinomes épidermoïdes cutanés ou l'alopécie n'ont pas été pris en compte dans notre analyse car plus rarement relevés par les équipes dans les dossiers médicaux, mais cette sous-estimation affecte probablement moins les EI graves, a fortiori avec hospitalisation, qui sont ceux qui ont fait l'objet de notre analyse.

Environ 15% des patients de notre cohorte ont présenté des tableaux de poly-toxicité particulièrement sévères sous TC, la plupart du temps de type SHM, qui ont entraîné le décès

de deux patients, ce qui paraît très élevé. Néanmoins, le recueil de toxicité des essais cliniques n'étant pas conçu pour identifier clairement des combinaisons d'EI sévères, il ne nous est pas possible de comparer la fréquence des atteintes multi-systémiques à celles des études de phase II et III des TC en première ligne.

Six cas d'atteinte multi-systémique inhabituellement sévère sous BRAF +/- MEK inh après anti-PD1 ont été publiés à ce jour dans la littérature. Tous ces cas sont survenus sous V +/- C et comprenaient une atteinte cutanée dont trois SHM (Tableau 8). Le délai séparant l'arrêt de l'IT et le début de la TC n'était renseigné que pour 2 patients (26-28).

Tableau 8. Cas d'atteintes multisystémiques après séquence IT->TC répertoriés dans la littérature (SHM = syndrome d'hypersensibilité systémique ; RMP = rash maculo-papuleux ; NC = non communiqué)

Cas	Auteurs	Age Sexe	Immunothérapie précédant la TC	EI sous IT	Durée de wash-out (jours)	Thérapie ciblée	Atteinte multi-systémique	Délai apparition EI (jours)
1	Bregeon	NC	Ipilimumab ou Nivolumab	NC	NC	V+C	SHM	8
2	Bregeon	NC	Ipilimumab ou Nivolumab	NC	NC	V+C	SHM	8
3	Bregeon	NC	Ipilimumab ou Nivolumab	NC	NC	V+(C?)	SHM	8
4	Lamiaux	43 F	Pembrolizumab	NC	NC	V+(C?)	RMP grade 3 Atteinte cardiaque Atteinte hépatique Atteinte pulmonaire Atteinte rénale Syndrome d'activation macrophagique	8
5	Johnson	62 F	Nivolumab	Hypothyroïdie Prurit	22	V	RMP grade 3 Hépatite grade 2 IRA grade 3 Thrombopénie grade 3 Anémie grade 2 Polyradiculonévrite inflammatoire	7
6	Johnson	41 F	Pembrolizumab	Non	39	V	RMP grade 3 Hyperthermie grade 3 IRA grade 3	9

La plus grande fréquence d'EI sévères après anti-PD1 sous combinaison VC par rapport à la combinaisons DT retrouvée dans notre étude est assez concordante avec les données de la littérature sur l'usage de ces mêmes combinaisons en première ligne et ne nous surprend pas (16).

Si l'on essaie de mettre en évidence une sur-toxicité en faisant l'hypothèse que plus le délai IT-TC est court, plus la toxicité attendue devrait être sévère, nous ne retrouvons pas de délai plus court pour les atteintes multi-systémique par rapport aux EI grade ≥ 3 isolés (délai moyen de switch de 21 jours pour les patients avec une atteinte multi systémique et de 23 jours pour les patients ayant fait un EI grade ≥ 3 isolé ($p=0,647$)).

Lorsque l'on s'intéresse à la spécificité des EI sous TC après IT, en les comparant aux taux observés dans les essais de phase III des TC en première ligne, on se doit d'être très prudent, car le recueil des données des qualificatifs utilisés biaise cette comparaison. Néanmoins le taux de complications cutanées sévères apparaît particulièrement élevé dans notre cohorte de TC après anti-PD1 (6,45% sous DT et 53,3% sous VC), à comparer à un taux d'effets indésirables cutanés sévères de 2% (DT) et 17% (VC) au cours des essais thérapeutiques de 1^{ère} ligne. (9-12, 16).

Parmi les 18 cas d'EI cutanés sévères, on comptait 11 rashes maculo-papuleux (RMP) de grade 3 sans atteinte multi systémique, un RMP de grade 3 avec atteinte multi-systémique et 6 SHM (soit 9,8% de l'ensemble des patients inclus et 20% des patients sous VC). La particularité de ces SHM réside notamment sur la rapidité d'apparition des symptômes, entre 8 et 14 jours contre 2 à 3 semaines dans les SHM classiques ce qui peut faire évoquer une hyperréactivité anormale chez un organisme préalablement « stimulé » par l'immunothérapie

D'autres cas de toxidermies sévères sous TC après anti-PD1 ont été rapportés dans la littérature (un RMP grade 3 et un syndrome de Stevens-Johnson) (27-29). Tous sont survenus sous Vemurafenib et après un délai d'introduction relativement court.

Bien que des SHM et nécrolyses épidermiques toxiques (NET) aient également été décrits dans la littérature lors de l'administration de V +/- C en première ligne, ces toxidermies sévères restent rares en pratique clinique.

Cette sur représentation des manifestations cutanées sévères par rapport aux études en première ligne doit être interprétée avec précaution. Le fait que cette étude a été conduite « en vie réelle » en France par le biais du GCC de la SFD (Société Française de Dermatologie), composé majoritairement de services d'onco-dermatologie gérés par des onco-dermatologues, alors que la part des services d'oncologie est plus importante dans le cas des essais de phase III, contribue probablement à une meilleure identification et qualification des effets dermatologiques dans notre cohorte. On peut également imaginer que les patients

moins « sélectionnés » de la « vie réelle » soient plus exposés au risque de polymédication pouvant interférer avec le risque de rash.

Si on évalue la sur-toxicité des TC après immunothérapie en étudiant, chez les 46 patients ayant eu la séquence TC → IT → TC, en comparant la toxicité des TC lors de la 1^{ère} administration versus la 2^{ème} administration, on note que la 2^{ème} introduction semble avoir été plus inductrice d'EI grade ≥ 3 (14,7% pour la 1^{ère} et 50% pour la 2^{ème}). Sur les 5 patients préalablement exposés à une TC et qui ont fait une toxicité sévère lors de la réintroduction après anti-PD1, 4 ont fait une toxicité de même nature (dont 3 avec les mêmes molécules, VC).

Ce type de comparaison 1^{ère} versus 2^{ème} administration est difficile, car le faible taux mentionné d'EI de grade ≥ 3 lors du traitement antérieur soit 14,7%, est bien inférieur aux taux des données de toxicités des divers essais cliniques (9-12, 30, 31). Cependant, les patients éligibles à un « retraitement », sont le plus souvent des patients ayant bien toléré les TC lors de la première exposition, pouvant influencer ce faible taux d'EI sévères.

Dans la petite série de 25 patients avec re-traitement par TC (D+T) de Schreuer et al (32), tous avaient reçu une IT (28% un anti-CTLA4, 56% un anti-PD1, 16% une autre IT) dans l'intervalle entre les 2 traitements par TC. La fréquence des EI sévères liés à la TC n'était que de 8% (2 grades 3 sur 25 patients) et il s'agissait des mêmes EI que lors du 1^{er} traitement par TC. La publication ne précise ni le délai entre l'IT et le re-traitement par TC, ni la fréquence des EI sévères lors de la 1^{ère} exposition aux TC.

Si on essaie d'évaluer la sur-toxicité en évaluant le taux de réduction des doses et d'interruption de traitement, on note que tous les patients ayant eu une toxicité de grade ≥ 3 ont eu une interruption temporaire de traitement (soit 54% de la cohorte). Un quart a eu une réduction de la dose de la TC (soit 15% de la cohorte), plus d'un tiers (soit 21% de la cohorte) a eu un changement de TC et un quart a dû changer de catégorie de traitement. Ceci est difficile à comparer aux essais de phase III de TC en première ligne ou la conduite est dictée par le protocole (47% d'interruption temporaire et/ou de modification de doses sous VC en 1^{ère} ligne (11) ; 25% de réduction de dose et 9% d'interruption permanente sous DT en 1^{ère} ligne (10)).

Limites du travail

Au-delà de son caractère rétrospectif, une des limites de notre travail réside dans la sélection des patients inclus, puisque les centres participants n'étaient pas dotés de système informatique permettant le recensement exhaustif des patients ayant eu un traitement par anti-PD1 avant la TC. L'identification de patients répondant aux critères d'étude a été effectuée de manière variable : transmission de la liste de tous les patients ayant reçu des anti-PD1 dans le centre référent puis consultation des dossiers ; recherche de tous les patients ayant été traités par TC puis consultation des dossiers ; consultation de bases nationales (Melbase) et consultation de tous les dossiers des patients. Certains centres nous ont transmis directement la liste de leur patients incluables avec les questionnaires remplis.

Notre étude n'a concerné que les EI grade ≥ 3 , identifiés comme tel par les équipes. Le recueil s'étant fait de façon rétrospective, avec consultations des comptes rendus d'hospitalisation, l'exhaustivité du recueil des EI et la standardisation de la gradation de la sévérité des EI ne peuvent être assurés. Toutefois, les équipes participantes sont des centres rôdés aux principes des essais thérapeutiques et des cohortes nationales.

4) CONCLUSION

Cette étude rétrospective multicentrique française ne peut conclure à une sur-toxicité de l'association BRAF/MEK inh prescrite rapidement après un anti-PD1. Il n'y a pas d'argument pour imposer un « wash-out » long après anti-PD1. Nous attirons l'attention néanmoins sur les cas de toxicités « multi systémiques », dont la fréquence est mal rapportée dans la littérature, mais qui correspondent à une réalité de prise en charge. Le profil de toxicité est globalement plutôt en défaveur de l'association V+C par rapport à D+T, ce qui est concordant avec la littérature en situation de traitement de première ligne.

Les essais thérapeutiques randomisés de traitements séquentiels, nous permettront de mieux répondre à la question posée dans cette analyse. Il conviendra de rester très vigilants chez nos patients qui seront de plus en plus confrontés à ces séquences thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. June 30, 2011;364(26):2517-26.
2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. August 19, 2010;363(8):711-23.
3. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med*. January 22, 2015;372(4):320-30.
4. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. April 2015;16(4):375-84.
5. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. August 1, 2015;16(8):908-18.
6. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet Lond Engl*. August 16, 2017;
7. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma. [ClinicalTrials.gov.NCT01844505](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01844505)

8. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. June 27, 2002;417(6892):949-54.
9. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. August 1, 2015;386(9992):444-51.
10. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med*. January 1, 2015;372(1):30-9.
11. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. September 2016;17(9):1248-60.
12. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. November 13, 2014;371(20):1867-76.
13. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. June 28, 2012;366(26):2455-65.
14. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. December 2015;26(12):2375-91.
15. Dréno B, Ribas A, Larkin J, Ascierto PA, Hauschild A, Thomas L, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. January 2017;28(5):1137-44.

16. Daud A, Gill J, Kamra S, Chen L, Ahuja A. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *J Hematol Oncol* [Internet]. January 4, 2017 [September 8, 2017];10.
17. Harding JJ, Pulitzer M, Chapman PB. Vemurafenib sensitivity skin reaction after ipilimumab. *N Engl J Med*. March 1, 2012;366(9):866-8.
18. Amin.A, Lawson.D, Salama.A, et al. A single-arm, open-label, phase II study to evaluate the safety of vemurafenib (VEM) followed by ipilimumab (IPI) in BRAF V600-mutated metastatic melanoma (MM).
19. Liu C et al. BRAF inhibition increases tumor infiltration by T cells and enhances the antitumor activity of adoptive immunotherapy in mice. *Clin Cancer Res*. January 15, 2013;19(2):393-403.
20. Frederick DT et al. BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. March 1, 2013;19(5):1225-31.
21. Hu-Lieskovan S, Robert L, Homet Moreno B et al. Combining Targeted Therapy With Immunotherapy in BRAF-mutant melanoma: Promises and Challenges. *Journal of Clinical Oncology*. July 20, 2014.
22. Ribas A, Hodi FS, Callahan M, Konto C, Wolchok J. Hepatotoxicity with Combination of Vemurafenib and Ipilimumab. *N Engl J Med*. April 4, 2013;368(14):1365-6.
23. Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib in Patients With BRAF or NRAS-Mutated Metastatic Melanoma. *ClinicalTrials.gov*. NCT02910700

24. A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3475 in Combination with Trametinib and Dabrafenib in Subjects With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. NCT02130466.
25. Ribas A, Butler M, Lutzky J et al. Phase I study combining anti-PD-L1 (MEDI4736) with BRAF (dabrafenib) and/or MEK (trametinib) inhibitors in advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 33, no. 15_suppl (May 2015) 3003-3003.
26. Bregeon B, Bernier C, Le Moigne M et al, DRESS sous thérapie ciblée pour un mélanome : une série de 5 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, Volume 143, Issue 12.
27. Johnson Douglas B, Wallender E, Cohen D et al. Severe Cutaneous and Neurologic Toxicity in Melanoma Patients during Vemurafenib Administration Following Anti-PD-1 Therapy. 10.1158/2326-6066.CIR-13-0092 Published December 2013.
28. Lamiaux M, Lapesant P, Levasseur M et al. Toxidermies sévères sous vémurafénib et cobimétinib. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. December 1, 2016.
29. Imakufu K, yoshino K, Ishiwata K et al. Severe rash associated with vemurafenib administration following nivolumab therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. October 1, 2016.
30. Chapman P, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364:2507-2516.
31. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. July 28, 2012;380(9839):358-65.
32. Schreuer M, Jansen Y, Planken S et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2017 Apr;18(4):464-472.

ANNEXE

a. Questionnaire de recueil des données

Caractéristique du patient

Initiales : NOM : / PRENOM : /

Sexe : ☐ M ☐ F

Date de Naissance : / /

Contexte de la maladie

1) Caractéristiques de la maladie :

- Stade du mélanome :

☐ IIICcNR ☐ IV

- Date diagnostic mélanome primitif :

- Date stade métastatique IIICcNR ou IV :

- Métastases viscérales :

☐ Cerveau ☐ Foie ☐ Os ☐ Poumon
☐ Rate ☐ Rein ☐ Surrénales ☐ Tube digestif
☐ Carcinose péritonéale ☐ Ganglions à distance
☐ Métastases (sous-)cutanées ☐ Autre (préciser) :

- ECOG-PS lors de l'arrêt de l'IT :

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

- LDH au moment de l'arrêt de l'IT :

☐ Normales ☐ > LSN mais < 2 X LSN ☐ > 2 X LSN

Mutation BRAF :

☐ V600E ☐ V600K ☐ Autre :

ATCD de maladie auto immune :

☐ oui ☐ non

Laquelle ?

Autre ATCD notable pouvant être considéré comme facteur aggravant l'EI :

2) Traitement

Ligne(s) antérieure(s) au stade métastatique :

☐ Oui ☐ Non

Lesquelles :
-
-

Immunothérapie précédant l'EI :

☐ Anti-PD1 Nom : ☐ Combo Ipilimumab +Nivolumab

Date début IT :/...../.....

Date arrêt IT:/...../.....

Patient dans un essai thérapeutique (sous IT) : oui ☐ non ☐

ATCD d'EI auto-immun ?

☐ Oui ☐ Non

	Lequel	Date JJ/MM/AA	Sous quelle immunothérapie ?	Grade	Nécessité corticoïdes /IMSU ? oui/non	Entraîne modification doses ? Oui/non	Arrêt du traitement Oui/non
1							

Motif switch IT→TC

☐ Progression

☐ Toxicité

-Laquelle?.....

- Corticoïdes ? ☐ oui ☐ non

- Autre traitement ? :

Exposition antérieure à BRAFi /MEKi ?

☐ Oui ☐ Non

Dates (début et fin) :

-Quel BRAFi ?

☐ Zelboraf ☐ Tafinlar ☐ Autre:.....

-Quel MEKi ?

☐ Cotellic ☐ Mekinist ☐ Autre :

ATCD d'EI sous BRAFi/MEKi?

☐ oui ☐ non

	Lequel	Date JJ/MM/AA	Sous quelle TC ?	Grade	Nécessité de corticoïdes	Entraîne modification doses ? Oui/non	Arrêt du traitement Oui/non
1							

Thérapie ciblée au moment de l'EI :

- ☐ Zelboraf (Vemurafénib) ☐ Cotellic (Cobimetinib) ☐ autre...
☐ Tafenlar (Dabrafénib) ☐ Mekinist (Trametinib) ☐ autre...

- Date début de la TC :/...../.....
 - Date arrêt de la TC :/...../.....
 - Patient dans un essai thérapeutique (sous BRAFi +/- MEKi)
☐ Oui ☐ Non
 Lequel ?

Effet indésirable sévère après le switch IT/TC

	Nature	1- Classique pour la TC	Date debut EI JJ/MM/AA	Grade	Traitement de l'EI	Date fin EI JJ/MM/AA	Attitude	Evolution 1- Récupération totale 2- Récupération partielle 3- Persistance
		2- Inattendu pour cette TC					1-suspension TC, puis reprise de la même TC a) même dose b) demi-dose 2- suspension de la TC, puis changement de TC 3- arrêt de toute TC	

Commentaires libres :

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Introduction

Du fait des changements de pratique dans le mélanome métastatique (MM), les anti-PD1 sont parfois donnés en première ligne chez les patients (pts) BRAF-mutés et les thérapies ciblées (TC) BRAF-MEK inhibiteurs (inh) prescrites après ces derniers. Par ailleurs, certains pts ayant initialement progressé sous BRAF/MEK inh et traités ensuite par anti-PD1 sont de nouveau traités par BRAF/MEK inh devant un échec des anti-PD1. De ce fait, de plus en plus de pts reçoivent des BRAF/MEK inh après échec des anti-PD1, certains avec un bénéfice clair. Plusieurs observations nous ont fait suspecter une surtoxicité de l'association BRAF/MEK inh lorsqu'ils sont prescrits rapidement après l'arrêt d'un traitement par anti-PD1. Nous avons souhaité étudier la toxicité de l'association BRAF et MEK inh instaurée rapidement après un traitement par immunothérapie de type anti-PD1 dans le mélanome métastatique.

Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique, colligeant dans différents centres tous les cas de MM ayant reçu des BRAF/MEK inh dans les 2 mois suivant l'arrêt d'un traitement par anti-PD1, et recensant tous les cas d'effets indésirables de grades 3-4-5.

Résultats

Nous avons recueilli les données de 61 pts, dont 46 avaient déjà reçu des BRAF-MEK inh avant les anti-PD1. Les délais d'introduction des BRAF-MEK inh allaient de moins de 7 jours à 60 jours après l'arrêt des anti-PD1. Des effets indésirables (EI) de grade ≥ 3 ont été observés chez 33 pts (54%), comprenant 27 grades 3, 4 grades 4 et 2 grades 5. Le taux de toxicité de grade ≥ 3 sous BRAF/MEK inh dans cette étude semble proche de ceux publiés chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-PD1.

La proportion d'EI grade ≥ 3 était similaire quelle que soit le délai entre la dernière cure d'anti-PD1 et le début de la TC, sans aucune tendance en faveur d'une surtoxicité en cas de switch plus rapide. Chez les 46 pts ayant précédemment reçu des BRAF-MEK inh, il n'y avait pas de différence pour les toxicités ≥ 3 lors du passage anti-PD1 vers BRAF/MEK inh entre les 9 patients qui avaient déjà fait une toxicité ≥ 3 lors de la première prise de BRAF-MEK inh, et les 37 autres qui n'en avait pas fait.

Environ 15% des patients présentaient une atteinte multi-systémique définie comme l'association d'au moins deux événements indésirables sévères avec atteinte d'au moins un organe noble. Un délai de switch court n'était pas associé au risque de présenter une atteinte multi-systémique.

Conclusion

Cette étude rétrospective multicentrique française ne peut conclure à une sur-toxicité de l'association BRAF/MEK inh prescrite rapidement après un anti-PD1. Il n'y a pas d'argument pour imposer un « wash-out » long après anti-PD1. Nous attirons l'attention néanmoins sur les cas de toxicités « multi-systémiques », dont la fréquence est mal rapportée dans la littérature, mais qui correspondent à une réalité de prise en charge. Le profil de toxicité est globalement plutôt en défaveur de l'association Vemurafenib + Cobimetinib par rapport à l'association Dabrafenib + Trametinib, ce qui est concordant avec la littérature en situation de traitement de première ligne.

Les essais thérapeutiques randomisés de traitements séquentiels, nous permettront de mieux répondre à la question posée dans cette analyse. Il conviendra de rester très vigilants chez nos patients qui seront de plus en plus confrontés à ces séquences thérapeutiques.

Mots-clés : Immunothérapie, Anti-PD1, BRAF/MEK inhibiteurs, toxicité sévère, séquence anti-PD1-> thérapie ciblée