



**HAL**  
open science

# Tolérance et efficacité en vie réelle des thérapies ciblant la voie des MAPKinases chez les sujets âgés atteints d'un mélanome métastatique

Ondine Becquart

## ► To cite this version:

Ondine Becquart. Tolérance et efficacité en vie réelle des thérapies ciblant la voie des MAPKinases chez les sujets âgés atteints d'un mélanome métastatique. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02952739

**HAL Id: dumas-02952739**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02952739>**

Submitted on 29 Sep 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER- NIMES

**THESE**

Pour obtenir le grade de  
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

**Ondine BECQUART**

Le vendredi 30 Mars 2018

**TITRE**

**ELDERLY PATIENT'S TOLERANCE AND EFFICACY FOR  
MAP-KINASE INHIBITORS IN A REAL-LIFE COHORT OF  
MELANOMA**

Tolérance et efficacité en vie réelle des thérapies ciblant la voie des  
MAPKinases chez les sujets âgés atteints d'un mélanome  
métastatique.

**Directeur de thèse**

**Professeur Bernard Guillot**

**JURY**

**Président**

Professeur Olivier Dereure

**Assesseurs**

Professeur Bernard Guillot

Professeur Eric Assenat

Docteur Candice Lesage

**Membre invité**

Docteur Céline Girard

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER- NIMES

## **THESE**

Pour obtenir le grade de  
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

**Ondine BECQUART**

Née le 20 Janvier 1989 à Basse-Terre (971)

Le vendredi 30 Mars 2018

### **TITRE**

# **ELDERLY PATIENT'S TOLERANCE AND EFFICACY FOR MAP-KINASE INHIBITORS IN A REAL-LIFE COHORT OF MELANOMA**

Tolérance et efficacité en vie réelle des thérapies ciblant la voie des  
MAPKinases chez les sujets âgés atteints d'un mélanome  
métastatique.

### **Directeur de thèse**

**Professeur Bernard Guillot**

### **JURY**

#### **Président**

Professeur Olivier Dereure

#### **Assesseurs**

Professeur Bernard Guillot

Professeur Eric Assenat

Docteur Candice Lesage

#### **Membre invité**

Docteur Céline Girard

## ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### *Professeurs Honoraires*

|                           |                          |                                       |
|---------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| ALLIEU Yves               | DIMEGLIO Alain           | MEYNADIER Jean                        |
| ALRIC Robert              | DU CAILAR Jacques        | MICHEL François-Bernard               |
| ARNAUD Bernard            | DUBOIS Jean Bernard      | MICHEL Henri                          |
| ASTRUC Jacques            | DUMAS Robert             | MION Charles                          |
| AUSSILLOUX Charles        | DUMAZER Romain           | MION Henri                            |
| AVEROUS Michel            | ECHENNE Bernard          | MIRO Luis                             |
| AYRAL Guy                 | FABRE Serge              | NAVARRO Maurice                       |
| BAILLAT Xavier            | FREREBEAU Philippe       | NAVRATIL Henri                        |
| BALDET Pierre             | GALIFER René Benoît      | OTHONIEL Jacques                      |
| BALDY-MOULINIER<br>Michel | GODLEWSKI Guilhem        | PAGES Michel                          |
| BALMES Jean-Louis         | GRASSET Daniel           | PEGURET Claude                        |
| BALMES Pierre             | GROLLEAU-RAOUX<br>Robert | POUGET Régis                          |
| BANSARD Nicole            | GUILHOU Jean-Jacques     | PUECH Paul                            |
| BAYLET René               | HERTAULT Jean            | PUJOL Henri                           |
| BILLIARD Michel           | HUMEAU Claude            | PUJOL Rémy                            |
| BLARD Jean-Marie          | JAFFIOL Claude           | RABISCHONG Pierre                     |
| BLAYAC Jean Pierre        | JANBON Charles           | RAMUZ Michel                          |
| BLOTMAN Francis           | JANBON François          | RIEU Daniel                           |
| BONNEL François           | JARRY Daniel             | RIOUX Jean-Antoine                    |
| BOUDET Charles            | JOYEUX Henri             | ROCHEFORT Henri                       |
| BOURGEOIS Jean-Marie      | LAFFARGUE François       | ROUANET DE VIGNE<br>LAVIT Jean Pierre |
| BRUEL Jean Michel         | LALLEMANT Jean Gabriel   | SAINT AUBERT Bernard                  |
| BUREAU Jean-Paul          | LAMARQUE Jean-Louis      | SANCHO-GARNIER<br>Hélène              |
| BRUNEL Michel             | LAPEYRIE Henri           | SANY Jacques                          |
| CALLIS Albert             | LESBROS Daniel           | SENAC Jean-Paul                       |
| CANAUD Bernard            | LOPEZ François Michel    | SERRE Arlette                         |
| CASTELNAU Didier          | LORIOT Jean              | SIMON Lucien                          |

CHAPTAL Paul-André  
CIURANA Albert-Jean  
CLOT Jacques  
D'ATHIS Françoise  
DEMAILLE Jacques  
DESCOMPS Bernard

LOUBATIERES Marie  
Madeleine  
MAGNAN DE BORNIER  
Bernard  
MARY Henri  
MATHIEU-DAUDE Pierre

SOLASSOL Claude  
THEVENET André  
VIDAL Jacques  
VISIER Jean Pierre

***Professeurs Emérites***

ARTUS Jean-Claude  
BLANC François  
BOULENGER Jean-Philippe  
BOURREL Gérard  
BRINGER Jacques  
CLAUSTRES Mireille  
DAURES Jean-Pierre  
DAUZAT Michel  
DEDET Jean-Pierre  
ELEDJAM Jean-Jacques  
GUERRIER Bernard  
JOURDAN Jacques  
MAURY Michèle  
MILLAT Bertrand  
MARES Pierre  
MONNIER Louis  
PRAT Dominique  
PRATLONG Francine  
PREFAUT Christian  
PUJOL Rémy  
ROSSI Michel  
SULTAN Charles  
TOUCHON Jacques  
VOISIN Michel  
ZANCA Michel

## **Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

### ***PU-PH de classe exceptionnelle***

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé

BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie

BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale

CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation

COMBE Bernard - Rhumatologie

COSTA Pierre - Urologie

COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile

COUBES Philippe - Neurochirurgie

CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie

CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire

DAVY Jean Marc - Cardiologie

DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation

DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales

DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale

DUFFAU Hugues - Neurochirurgie

DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

ELIAOU Jean François - Immunologie

FABRE Jean Michel - Chirurgie générale

GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie

HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation

JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation

JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence  
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie  
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire  
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention  
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation  
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
MAUDELONDE Thierry - Biologie cellulaire  
MERCIER Jacques - Physiologie  
MESSNER Patrick - Cardiologie  
MOURAD Georges-Néphrologie  
PELLISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation  
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale  
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales  
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation  
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie  
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion  
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale  
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie  
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion  
AVIGNON Antoine-Nutrition  
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie  
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie  
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale

BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric-Chirurgie digestive

BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

CAMBONIE Gilles -Pédiatrie

CAMU William-Neurologie

CANOVAS François-Anatomie

CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion

CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique

COLSON Pascal-Anesthésiologie-réanimation

CORBEAU Pierre-Immunologie

COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques

COURTET Philippe-Psychiatrie d'adultes ; addictologie

CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale

DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation

DAUVILLIERS Yves-Physiologie

DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEMOLY Pascal-Pneumologie ; addictologie

DEREURE Olivier-Dermatologie - vénéréologie

DROUPY Stéphane -Urologie

DUCROS Anne-Neurologie -

FRAPIER Jean-Marc-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence

KOENIG Michel-Génétique moléculaire

LABAUGE Pierre- Neurologie

LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation

LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie

LECLERCQ Florence-Cardiologie

LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire

LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire

MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire  
MATECKI Stéfan -Physiologie  
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie  
MONDAIN Michel-Oto-rhino-laryngologie  
MORIN Denis-Pédiatrie  
NAVARRO Francis-Chirurgie générale  
PAGEAUX Georges-Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie  
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire  
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie  
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)  
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
TOUITOU Isabelle-Génétique  
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie  
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

**PU-PH de 2ème classe**

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie  
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire  
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
CAPTIER Guillaume-Anatomie  
CAYLA Guillaume-Cardiologie  
CHANQUES Gérald-Anesthésiologie-réanimation  
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie  
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale  
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation

DAIEN Vincent-Ophtalmologie  
DE VOS John-Cytologie et histologie  
DORANDEU Anne-Médecine légale -  
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation  
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
GARREL Renaud -Oto-rhino-laryngologie  
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie  
GENEVIEVE David-Génétique  
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -  
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie  
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale  
HAYOT Maurice-Physiologie  
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie  
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie  
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence  
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile  
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie  
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie  
LAVIGNE Jean-Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
LE MOING Vincent-Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
LUKAS Cédric-Rhumatologie  
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale  
MORANNE Olivier-Néphrologie  
MOREL Jacques -Rhumatologie  
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
NOCCA David-Chirurgie digestive

PANARO Fabrizio-Chirurgie générale

PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie

PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie

POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PRUDHOMME Michel-Anatomie

RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques

RIVIER François-Pédiatrie

ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques

ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion

ROUBILLE François-Cardiologie

SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation

SEGNARBIEUX François-Neurochirurgie

SIRVENT Nicolas-Pédiatrie

SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire

SULTAN Ariane-Nutrition

THOUVENOT Éric-Neurologie

THURET Rodolphe-Urologie

VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie

VILLAIN Max-Ophtalmologie

VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

VINCENT Thierry-Immunologie

WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

### 2<sup>ème</sup> classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIÉ Laurent - Sociologie, démographie

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

2<sup>ème</sup> classe :

AMOUYAL Michel

## **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

DAVID Michel

RAMBAUD Jacques

## **PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine**

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

## **Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

### **MCU-PH Hors classe**

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RAMOS Jeanne-Anatomie et cytologie pathologiques

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

STOEBNER Pierre -Dermato-vénéréologie

**MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

ALLARDET-SERVENT Annick-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire  
BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire  
BOULLE Nathalie-Biologie cellulaire  
BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie  
BRET Caroline -Hématologie biologique  
COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire  
GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie  
GIANSILY-BLAIZOT Muriel-Hématologie ; transfusion  
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire  
LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion  
LE QUINTREC Moglie-Néphrologie  
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie  
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire  
PANABIÈRES Catherine-Biologie cellulaire  
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction  
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie  
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie  
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie  
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

BERTRAND Martin-Anatomie  
BRUN Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
DU THANH Aurélie-Dermato-vénérologie  
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire  
GOUZI Farès-Physiologie  
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie  
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire  
LESAGE François-Xavier-Médecine et Santé au Travail

MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales

MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie

THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale**

COSTA David

FOLCO-LOGNOS Béatrice

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

GARCIA Marc

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SEGURET Pierre

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

**Maîtres de Conférences hors classe**

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

**Maîtres de Conférences de classe normale**

BECAMEL Carine - Neurosciences

BERNEX Florence - Physiologie

CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé

CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire

DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire

GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques  
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques  
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé  
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé  
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques  
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé  
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques  
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences  
MOUTOT Gilles - Philosophie  
PASSERIEUX Emilie - Physiologie  
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie  
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

### ***PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES***

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie  
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
FAILLIE Jean-Luc-  
Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique  
HERLIN Christian -Chirurgie plastique ; reconstructrice et esthétique ; brûlologie  
HERRERO Astrid-Chirurgie générale  
PANTEL Alix-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
PERS Yves-Marie-Thérapeutique, médecine d'urgence ; addictologie  
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

## Table des matières

|                                                                                          |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I. Remerciements</b> .....                                                            | <b>12</b> |
| <b>II. Résumé/ Abstract</b> .....                                                        | <b>24</b> |
| A. Résumé en français .....                                                              | 24        |
| B. Abstract en anglais .....                                                             | 26        |
| <b>III. Introduction</b> .....                                                           | <b>27</b> |
| 1. La population âgée .....                                                              | 27        |
| 2. Les cancers chez les sujets âgés .....                                                | 28        |
| 3. Le mélanome .....                                                                     | 32        |
| 4. Pathogénèse du mélanome et mutation BRAF .....                                        | 37        |
| 5. Le mécanisme d'action des inhibiteurs de BRAF et de MEK .....                         | 41        |
| 6. Une révolution thérapeutique dans le mélanome métastatique .....                      | 43        |
| 7. Recommandations thérapeutiques actuelles dans le mélanome métastatique .....          | 45        |
| 8. Autres indications des thérapies ciblées anti-BRAF en cancérologie .....              | 46        |
| 9. Toxicités des thérapies ciblées antiBRAF et antiMEK dans le mélanome .....            | 48        |
| 10. Pharmacocinétique.....                                                               | 55        |
| 11. Les thérapies ciblées chez les sujets âgés.....                                      | 60        |
| 12. L'immunothérapie chez le sujet âgé .....                                             | 64        |
| 13. La prise en charge actuelle des effets secondaires liées aux thérapies ciblées ..... | 65        |
| 14. Problématiques et Objectifs de l'étude .....                                         | 71        |
| <b>IV. Bibliographie</b> .....                                                           | <b>72</b> |
| <b>V. Article</b> .....                                                                  | <b>84</b> |
| A. INTRODUCTION.....                                                                     | 84        |
| B. MATERIALS and METHODS.....                                                            | 86        |
| 1. Patients .....                                                                        | 86        |
| 2. Study design.....                                                                     | 86        |
| 3. Treatments .....                                                                      | 87        |
| 4. Data collection methodology .....                                                     | 87        |
| • Toxicity assessment.....                                                               | 87        |
| • Efficacy assessment .....                                                              | 87        |
| 5. Statistical Analyses .....                                                            | 88        |
| 6. Funding sources.....                                                                  | 88        |
| C. RESULTS.....                                                                          | 89        |
| 1. Patients and treatment characteristics.....                                           | 89        |
| 2. Tolerance.....                                                                        | 90        |
| 3. Efficacy .....                                                                        | 98        |
| D. DISCUSSION .....                                                                      | 100       |
| E. CONCLUSION.....                                                                       | 107       |
| F. BIBLIOGRAPHIE .....                                                                   | 108       |

|             |                                |            |
|-------------|--------------------------------|------------|
| <b>G.</b>   | <b>Appendix .....</b>          | <b>114</b> |
| 1.          | Appendix 1 .....               | 114        |
| 2.          | Appendix 2 .....               | 116        |
| <b>VI.</b>  | <b>Serment.....</b>            | <b>117</b> |
| <b>VII.</b> | <b>PERMIS d'imprimer .....</b> | <b>118</b> |

## I. Remerciements

### A Mon Jury

*Monsieur le Professeur Bernard Guillot*

Cela a été un grand honneur d'être encadrée par vous sur tous les plans tout au long de mon internat. Vous avez été un maître de thèse formidable, vous m'avez également accompagnée dans mes travaux de recherche et d'écriture ainsi que pour gérer l'organisation des internes dans la région. Je vous adresse un profond merci pour votre engagement dans ma formation, votre accompagnement et vos encouragements. Vous êtes un puissant moteur et si le devoir vous menait malheureusement à nous quitter dans l'avenir, vous manqueriez sans nul doute beaucoup à tous autant qu'à moi. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de ma plus profonde considération.

*Monsieur le Professeur Olivier Dereure*

Depuis mon stage décisif en Dermatologie lors de mon externat à Montpellier, vous avez été un protagoniste fondamental dans tous les aspects de ma formation et vous me faites aujourd'hui l'honneur de présider mon jury de thèse. La boucle est bouclée ! Merci pour toutes vos connaissances extrêmement enrichissantes autant scientifiques que culturelles, et merci pour vos indispensables remarques sur mes quelques fautes d'orthographe hâtivement laissées sur mes observations ! Votre enseignement a été indéniablement complet comme peu sont capables d'en donner. Veuillez trouver ici la marque d'une profonde estime.

*Monsieur le Professeur Eric Assenat*

Le temps passé à vos côtés en Oncologie a été pour moi fondamental. Votre charisme, votre calme, votre empathie à la juste limite de la sympathie envers les patients et toute votre équipe reste encreée dans ma mémoire. Ma pratique actuelle et future est définitivement marquée par la touche que vous y avez laissée. Veuillez trouver ici la preuve de ma profonde admiration et sincère gratitude.

*Au Docteur Céline Girard,*

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon Jury. Cela comptait pour moi car tu es un des piliers de mon internat en Dermatologie à Montpellier. Tu apportes au service ta touche d'intelligence féminine et d'humour. Tu as toujours été heureuse de répondre à mes questions et c'est toujours un plaisir de discuter avec toi boulot ou pas ! Je ne cesse d'apprendre à tes côtés ! Merci.

*Au Docteur Candice Lesage,*

C'est un réel plaisir de t'avoir parmi les membres de mon jury et un honneur d'être ta première « thésarde ». Merci pour tes éclaircissements, tes coups de pouce, ton aide pour écrire articles et topo, autant qu'au bloc ou en consultation. Tu as su faire ta place au plus près de tes patients comme auprès de chaque interne, infirmière ou membre de l'équipe et l'on ne saurait se passer de toi à présent ! J'ai beaucoup appris de tes points de vue et ta pratique bien à toi. Ta bonne humeur et ton sourire toujours présents sont indéniablement indispensables en RCP ! Merci.

**Aux membres de l'équipe parisienne qui m'ont épaulée pour cette thèse :**

Merci au Professeur Céleste Lebbé, Clara Allayous, et Bastien Oriano, ainsi qu'au reste de l'équipe MELBASE pour votre aide, investissement et accompagnement tout au long de ce projet.

**A mes Maîtres et toutes les personnes avec qui j'ai eu l'honneur et la chance de travailler :**

**A Perpignan d'abord**

Au Docteur *Elodie Chauvet* et au Docteur *Valérie Pallure* qui m'ont guidée dans mes premiers pas en tant qu'interne.

**A Nimes ensuite**

Au Professeur *Laurent Meunier*, au Dr *Pierre Stoebner*, au Dr *Michel Dandurand*, au Dr *Myriam Marque*, au Dr *Caroline Garcia* : Merci de m'avoir accompagnée dans mes premiers apprentissages de la dermatologie et de la médecine. Je regrette ne pas avoir pu profiter d'un stage de plus au sein de votre équipe soudée et réellement enrichissante.

**A Montpellier enfin**

*A Aurélie* : Tu as toujours ton sourire aux lèvres, toujours heureuse de nous en apprendre encore et encore plus chaque jour. Je t'admire beaucoup et j'espère avoir la même énergie que toi à l'avenir. Merci pour tout !

*A Didier* : Tes nombreuses connaissances sont admirables et je suis fière d'apprendre à tes côtés. Merci.

*A Anouck* : Une super rencontre cette année ! J'espère que tu t'épanouiras comme il se doit dans notre belle région. Merci pour ton aide précieuse pour cette thèse que l'on partage !

*A tous les anciens ou actuels internes de Dermatologie* : Mathilde, Valérie, Louisa, Vincent, Anne-Sophie, Aurélie, Justine, Aline, Chloé, Marie, Elsa, Astride, Julie, Les Marions, Annelies, Marie, Emilie, Agathe, Alex, Elise, Lucie, Coline, Sarah... Et Vincent et Alex, Séverin, Léo-Paul et Quentin, c'est un vrai plaisir de bosser avec vous !! Merci de m'accepter telle que je suis tous les jours avec mes hauts et mes bas. Votre soutien est indispensable !

A tout le reste de l'équipe médicale et paramédicale du service de Dermatologie, sans qui on ne ferait pas grand-chose !

**Et puis l'Oncologie,**

Un grand MERCI à toute l'équipe de l'Oncologie de St Eloi : Laure, Delphine, Clothilde, Thibault, Hélène, Mickael...

Egalement un grand MERCI à toute l'équipe de l'ICM : Le Pr David Azria, Christine Kerr, Marie, Elife, Angélique, Olivier Riou, Olivier Lauche.

Vous m'avez tous aidée à me sentir accueillie et épanouie dans cette spécialité qui me colle au corps depuis le début de mon internat. Je me suis sentie en équilibre avec moi-même en découvrant cette discipline pendant mes stages en oncologie médicale ou radiothérapie et c'est en grande partie grâce à vos compétences, votre bonne humeur et votre aide !

A Laurent Gros et Nathalie Bonnefoy ainsi que toute leur fabuleuse équipe scientifique du laboratoire à l'IRCM qui m'ont accompagnée tout au long de mon Master 2 et avec qui j'espère avoir l'occasion de poursuivre la bonne entente et les fructueuses recherches dans le mélanome. Merci.

## A mes Amis

### D'enfance

*Aurélie* : Depuis cette fameuse soirée post-BAC dans le Var, on s'est accompagnées tout au long de cette belle dizaine d'années ! Merci pour ces sorties régulières obligatoire en P1, tous tes conseils quotidiens et ces voyages inoubliables des Alpes au Pérou... Tu es une amie en or.

*Tom* : Depuis le temps de l'enfance sur les toits de Carpentras, on se retrouve à Montpellier pour mon plus grand plaisir ! J'espère avoir plus de temps à t'accorder à présent !

### De Fac :

*Mélanie* : Tu as toujours su trouver les mots pour me reconforter même dans mes pires moments. Ta simplicité, ta fausse naïveté, ton altruisme, ta joie de vivre m'apportent toujours un souffle d'air pur et je suis si heureuse de t'avoir comme amie. Merci pour tes doux sourires, nos gros délires et nos profondes discussions, ceux d'avant mais surtout les innombrables prochains.

*Camille* : J'admire toutes tes innombrables qualités, tu es toujours enthousiaste et à l'écoute. Tu es notre musicienne hors pair, notre voyageuse hors pair et une éternelle amie toujours opé pour une bonne bière autant qu'un bon concert. On n'en trouve pas à tous les coins de rue des « sushis » comme toi ! Merci Camillou !!

*Bar* : Toujours là pour me défendre et m'épauler ! Et oui, je sais qu'avec toi je ne crains plus rien 😊 Tu te battras toujours pour ceux que tu aimes et je t'admire pour ça. Tu es une machine avec tes gardes tous les 2 matins et tous tes projets dans ta tête ! Mille mercis pour tes mille conseils qui tombent toujours à pic. Je rêve que nos petites soirées canap/bière/papotage soient plus fréquentes.

*Victoire* : Ton investissement associatif et professionnel te va comme un gant et te prend presque tout ton temps libre mais tu ne laisses pas tomber le plus important : les amies !!! Au bout du compte tu as toujours été là et tu n'as pas changé d'un poil en ces quelques 10 ans. J'espère pouvoir t'apporter autant que ce que tu m'apportes. Merci

*Sophie* : Ta joie permanente et ton enthousiasme me manquent tellement ! Je t'entends encore rire à l'autre bout de l'amphi... ou (surtout) à l'autre bout du groupe d'inté... Depuis la P1 tu as été un pilier dans tous les domaines. On s'est toujours entraïdées et je ne serais pas là sans toi. Bravo pour la belle jeune gynécologue que tu deviens, et dont je suis fière ! Merci.

*Marion* : Que de souvenirs partagés avec toi... Tu es une amie de celles avec qui aucune gêne n'existe. Tu connais tout de moi ! Les bons comme les mauvais côtés, tu trouves toujours les mots pour me reconforter ou me mettre face à la réalité. Ces soirées déguisées, ces sous-colles de D4, ces fous-rires, ces petites soirées parisiennes « bonne bière/retrouvailles » et ces innombrables moments où tes conseils m'étaient indispensables... Il est clair que je ne serais pas arrivée jusque-là sans toi !! Merci pour tout Moutarde !!

*Delphine* : Il n'est jamais trop tard pour découvrir des amies en OR !! Tu m'as tirée vers le haut depuis le début sans jamais paraître épuisée. Je me souviens toujours de ces soirées sous-colles où tu me montrais comment respirer dans une paille pour réapprendre à dormir... Et tous ces bons week-end retrouvailles/soirées partout en France depuis ! Notre amitié me semble éternellement solide et j'en suis vraiment fière... Merci pour tout Delph !!!

*Juliette* : Tu croques la vie et ton sourire est inépuisable depuis toujours ! C'est bon d'avoir une amie comme toi pour aller danser le Zouk jusqu'au petit matin... J'espère te voir de plus en plus maintenant que tu es de nouveau parmi nous ! Merci Juju !!!

*Zeina* : Tu es une de celle que j'admire énormément : pour ta force, ta stabilité et ta joie de vivre. Tous ces petits moments toujours trop courts qu'on partage restent ancrés dans ma mémoire et j'espère que ton emménagement dans le coin permettra qu'on se voie plus ! Merci.

*Marie* : Comment écrire à quel point tu as été indispensable pendant ces dernières années... Les runnings hebdomadaires, les petits tête-à-tête tout autant réconfortants les uns que les autres. J'admire la belle néphrologue hors pair que tu es devenue et suis si fière d'avoir été le témoin de mariage du couple unique que vous faites avec JB. Depuis ces fameuses pâtes au pesto à Gigaro ... On s'est trouvées toutes les 2 et je ne te lâcherai plus! Je ne te remercierai jamais assez pour tout le soutien que tu m'as apporté et que tu m'apportes encore à présent.

*JB* : Le mot qui te définirais le mieux je pense est : Unique. On n'en fait pas 2 comme toi ! J'apprécie toujours passer du temps et discuter avec toi. Je sais qu'on peut compter sur toi malgré ta tête un peu dans les nuages. Je n'ai jamais eu aucun doute sur ta capacité à aller très loin, jusqu'au bout de toutes tes ambitions et suis vraiment fière de te compter parmi mes amis.

*La team Galien* : Thomas et Lyla, toujours là depuis le début de cette aventure, quand on apprenait ce que c'était que la fac, la prépa et les concours... Merci !

Je n'oublie pas tous les potes de fac, c'est toujours un plaisir de vous revoir !!! *Flocette, Amir, Michou, Jugo, Najib, Ghassan, Guillaume et Anne...*

*Martin* : Merci pour ces années partagées, ces souvenirs restent marqués de bonheur. Tu m'as accompagnée dans mes pires moments autant que l'on a partagé d'extraordinaires instants. Tu es aujourd'hui un médecin admirable et je suis heureuse de ton bonheur. Ce que je suis aujourd'hui est aussi grâce à toi. Merci.

#### De l'internat :

*Leticia* : Tu es une âme sœur... Ce n'est pas simple d'écrire en quelques mots tout ce que l'on a partagé et à quel point tout cela m'a construite, aidée et changée ces dernières années. Je me ressource à chaque moment passé à tes côtés. J'admire la magnifique femme et médecin en or que tu es. Tes patients ont de la chance. Je rêve de notre prochain voyage et de toutes ces aventures qui nous attendent ! Et tout commence par d'innombrables jus de fruits ou tisanes à la maison ☺ Merci pour tout ma léti...

*Et à toute la team du « Ministère de l'Oncologie » : Charlotte, Delphine, Barbara, Iléana. Vive nos petits moments détentes indispensables. On a toutes ce côté « care » de l'onco qui nous rapproche dans une même famille soudée sans avoir besoin de se voir toutes les semaines. C'est beau ! Merci pour tous les anciens et futurs conseils que je suis sûre que vous me donnerez !*

*Dédicace particulière à la DD que j'ai appris à mieux connaître ces derniers mois. Vivement nos futures randos et pourquoi pas aller découvrir les Alpes franco-suissees ensemble ? 😊*

*A ma SKI TEAM d'Enfer ! Aurèle, JES, Camille, Seb, Julie et Romaric. Je serai toujours partante pour vous suivre dans GROS TOUUUGNE !!!! et puis pour ouvrir une bonne bouteille de prosecco, cela va de soi ! Merci pour ces supers souvenirs. Vous êtes tous uniques en votre genre et vous m'avez supportée telle que je suis. Thx all!!!*

*Ariane, Tu es juste impressionnante. Cuisine, science, médecine, sport... Tu n'en finis pas d'en mettre plein les yeux, et surtout en restant modeste, humble et altruiste. Avec tout ça, tu ne peux que me tirer vers le haut. Merci !! Trop contente de t'avoir rencontrée et j'espère que tu ne m'oublieras pas après ton retour à Lyon !*

*Carole, A ma belle Carole qui m'a pris sous son aile pour m'apprendre à mettre du mascara... entre autres ! Que serais-je devenue sans toi ?!! A nos futurs week-ends à Lyon, sur la côte d'Azur ou partout ailleurs ! C'est toujours un plaisir de partager toutes ces choses avec toi.*

*Elodie, ta franchise à tuer un bœuf m'a fait craquer pour toi au premier regard. Vivement nos futurs « bitchy-moments » sur la plage !!*

*Morgane, une retrouvaille de fac inattendue qui m'a fait vraiment chaud au cœur. On se ressemble peu mais on se comprend beaucoup et c'est l'essentiel ! J'ai hâte que tu rentres de nouveau de tes contrées même si ton teint hâlé me fait déjà râler ! Merci pour tout.*

*Dimitri, Tu es le chéri de Mélanie, mais pas que ! Je suis contente de te compter parmi mes amis. On peut compter sur toi pour les bons délires partout où l'on va et ton enthousiasme débordant. L'avenir nous promet beaucoup de moments géniaux à partager !!*

En année recherche :

*Laeticia* : Quel plaisir de te rencontrer dans l'équipe à mon arrivée !! Sans toi, je serais peut-être encore en train de me battre avec le pipetboy... Merci pour ton aide précieuse, ton sourire ambiant quotidien et ton énergie débordante !!!

*Clément* : Tu as ton caractère bien à toi, et j'ai vraiment adoré te rencontrer dans l'équipe. Ne m'oublie pas dans tes nordiques contrées !

*Alex* : Hey le boxeur , on se chambre bien, mais je n'ai pas besoin d'épiloyer... Tu sais à quel point je t'adore !! Ne change pas d'un poil s'il te plait. Et vive nos futures pétanques, rando, apéro et autres folies en tout genre !!

*Mailys* : Une fille comme toi, ça ne court pas les rues... Tu m'accompagnes dans tous mes délires depuis que l'on se connaît ! Et tu m'as beaucoup aidée grâce à ton cerveau qui pèse son pesant d'or... et de modestie. Tu sais ce que tu veux et je t'admire beaucoup. Tu es un coup de cœur et voilà qu'une grande amitié se profile... Tellement de choses déjà partagées ! Sans toi, cette année de master 2 aurait été bien fade...  
Merci !

*Aux amis de Jérémie*, Céline et Jean, Christelle et Jean, Charlotte et Mathias, Charlotte et Jérémie, Morgan, Guillhem, Guillaume... Cela a été une belle surprise de vous rencontrer tous. J'ai toujours beaucoup de plaisir à boire un verre (ou deux !), discuter, kiter ou autre avec vous ! J'ai plein d'idées sur toutes les choses que l'on va pouvoir partager et j'ai hâte d'avoir enfin le temps de profiter plus de vous.

*A Pierry*, que j'ai eu la joie de rencontrer sur cette île incroyable. Chaque moment passé avec toi a été un réel plaisir ! Tu me fais rêver avec ta vie de « baroudeur-globetrotteur » ... Tu es d'une richesse incroyable en termes de culture, et surtout en termes de qualités humaines qui m'ont marquées au premier regard ! Ton enthousiasme pour me faire découvrir les fonds sous-marins ou les merveilles terrestres n'est pas passé inaperçu et je compte bien en profiter à fond !!

## A ma Famille,

### *Maman*

Je me souviens encore fraîchement de tes aller-retours à Montpellier pendant ma première année pour m'aider et me sortir de ma torpeur ! Tu as tenu bon jusqu'au bout. Merci pour tes coups de pouces en anapath, et les heures passées à ranger mon placard de fringues (entre autres) ... Tu es une force de la nature qui me tire vers le haut depuis toujours. Je suis si chanceuse et si fière de t'avoir auprès de moi. Maman, tu es faite de roc et je m'appuie sur toi sans cesse depuis toutes ses années... Sans toi, rien de tout cela n'aurait abouti. Merci maman.

### *Papa*

A toi, à ton humour et à ta patience avec ta fille. Même si la communication n'a pas toujours été au vert entre nous, tu as bien ta part dans mes quelques caractéristiques qui m'ont poussée jusqu'ici ! Je te ressemble plus que je ne pensais, peut-être plus qu'il ne faudrait... Mais tu es ma force pour aller toujours plus loin. Malheureusement, il va maintenant falloir que tu admettes d'avoir un docteur parmi tes 4 filles ! Et non, en plus tu n'y es pas pour rien ! Merci pour tout Papounet.

### *Mamie Paulette*

Pas besoin de réfléchir trop longtemps pour comprendre que tu es celle qui a insufflé à ta petite-fille la passion et le courage pour faire médecine. Encore maintenant, tu es capable de nous prouver quel médecin hors pair tu étais, mais tu es pourtant si humble et modeste ! Je suis particulièrement fière de te ramener dans cette vieille faculté de médecine pour mon diplôme. Saches que tous tes conseils et ces moments partagés au petit matin en Ardèche autour d'un thé m'ont indéniablement aidée à passer chaque étape de ma vie sans encombre. Merci Mamie.

### *Jiny*

Merci Jiny pour tes conseils avisés. Tu es un exemple qui me tire vers le haut depuis toujours. Même si la distance nous empêche de nous voir très souvent, je pense à toi et ton état d'esprit de femme forte, courageuse et ambitieuse vole autour de moi depuis toujours. Merci pour tout.

### *GrandPa*

Voilà une tâche peu aisée que d'écrire une ligne adressée particulièrement à mon extraordinaire grandissime GrandPa ! De ce beau jour, il y a 10 ans, où tu vins à Montpellier, je garde un souvenir frais et marquant. Tu m'accompagnes à ta manière dans tout ce que je fais. Je t'admire énormément et tu sais te mettre à mon niveau pour m'écouter et rendre discussions passionnantes et toujours plus enrichissantes. Merci.

### *Amélie*

Pas de doute, je te ressemble beaucoup. Cela n'a pas toujours été évident, mais j'en suis tellement fière ! Tous tes conseils me sortent de mon univers et me font du bien. Je t'ai souvent appelée en urgence pour mes doutes et mes angoisses et tu trouves toujours les mots pour me remettre dans le droit chemin. Tu es une grande sœur dont on rêve ! Merci. J'ai hâte d'être à Paris plus près de toi quelques temps. Et bravo pour Anatole dont je suis la première fan !

### *Pierre*

Tu es le frère que je n'aurai jamais ! Adopté au premier regard avec ta perruque Affro, je sais que je peux compter sur toi. Merci pour tout !

### *Léna et Agathe,*

Mes SISTERS d'AMOUR !!! Que du bonheur de vous avoir. Ces longues études qui nous ont séparé depuis 10 ans sont ENFIN finies !!! C'est partie pour les week-ends et vacances entre sœurs ! 😊 Je vous adore et suis si fière de vous depuis toujours. Vos indispensables câlins m'ont accompagnée tout au long de mon parcours. Merci pour tout !!

*A tous mes cousins* : Florient, Dimitri et Annelise, Cyril et Géraldine, Solène et Jerémy, Théophile et les cousines, Benjamin, Justine, Alice et Laurent, Adrien et Joéva, Thomas et Lucie,

*Et à tous mes oncles et tantes* : Valérie et Ben, Marina, Jean-Luc et Annie, Jean-Charles et Murielle, Christine et Nicolas, Géric et Martine.

Quelle famille ! Je suis profondément fière et heureuse de réaliser à quel point je suis entourée par les meilleurs en termes de neurones autant qu'en termes de cœur. J'ai toujours le regret de ne pas avoir assez de temps à passer avec vous... Vous m'apportez chacun votre touche d'humour, d'intelligence, de sérénité, d'ambition, d'ouverture d'esprit... Alors, aujourd'hui, je vous dis à tous et à chacun : Merci.

*Marie Alex* : Pour toujours tu es une maman de cœur. Tout ce que je suis est teintée d'un peu de toi et des tropiques de mon enfance. Tu me manques tous les jours. Merci.

*Bénédictte* : Tu m'as accompagnée pendant un bon bout de vie et je reste imprégnée de tes conseils et ce que tu m'as transmis. Les tensions familiales n'effacent pas les bons souvenirs et ne doute pas de ma gratitude. Tu as réussi les plus extraordinaires filles du monde et elles ne peuvent devenir que de très belles personnes grâce à toi. Merci.

Et ma « nouvelle » famille

*Monique et Eric*

Vous m'avez accueillie à bras grand ouverts. Je me sens même parfois mieux chez vous que chez moi ! Votre simplicité, vos conseils avisés, vos sourires et votre générosité m'ont accompagnée tout au long de ces derniers mois. Je suis sûre que l'avenir nous apportera pleins de beaux moments à partager ensemble en famille. Merci pour tout !

*Guillaume et Cathy et leurs enfants*

Ça a été un réel plaisir d'apprendre à vous connaître et ce n'est qu'un début. J'espère que l'on trouvera bientôt plus de temps pour se voir !

*A Jérémie*

Voici le moment de te remercier... Comment trouver les mots ? Tu as été là à chaque instant pendant cette préparation de ma thèse. Tu n'étais pas seulement présent, à m'aider ou à me faire mes figures, mais tu es allé jusqu'à anticiper le moindre besoin que je puisse avoir, malgré mon exigence légendaire... C'est dire à quel point tu es quelqu'un d'altruiste, intelligent et généreux ! Voilà presque un an de bonheur avec toi au cours duquel tu m'as fait redécouvrir la vie. Une rencontre inattendue et pourtant une évidence... Tu as appris à connaître le monde des internes en médecine sans difficulté aucune et ce n'est pas donné à tous ! En bref, tu es quelqu'un d'exceptionnel qui ne le sait pas encore, et j'ai une chance incroyable. Sache qu'aucune personne au monde ne saurait te remplacer et que 491km ne me font pas peur. On a encore infiniment de choses à créer, rêver, réaliser, dépasser, surmonter, grimper, partager...

Profondément, merci.

*Et à tous ceux que je n'ai pas cité, mais qui ont leur place dans mes pensées ainsi que toute ma gratitude...*

## II. Résumé/ Abstract

### A. Résumé en français

**Introduction** : L'incidence du mélanome est continuellement croissante et les sujets âgés pourraient en être d'autant plus touchés étant donné que plus de 50% des mélanomes surviennent chez les plus de 65 ans. Depuis qu'elles ont bouleversé son pronostic, les thérapies ciblant la voie des MAPK (anti BRAF et anti MEK en combinaison) sont à présent le traitement de référence pour le mélanome métastatique BRAF V600 muté. Cependant, en dehors des sous-groupes des études pivots, peu de données de tolérance ou d'efficacité de ces traitements sont disponibles pour la population âgée.

**Méthodes** : MELBASE est une banque de donnée multicentrique française dédiée au suivi prospectif des patients atteints de mélanome stade III non résecable ou stade IV. Les résultats de tolérance et d'efficacité ont été explorés rétrospectivement dans cette cohorte de vraie vie pour des patients traités par antiBRAF (dabrafenib ou vemurafenib) et/ou anti MEK (cobimetinib, trametinib) combinés ou non. Les patients inclus de 2013 à 2017 ont été divisés en 3 groupes : groupe 1 (<65 ans), groupe 2 (entre 65 et 75 ans) et groupe 3 (plus de 75 ans).

**Résultats** : 353 patients ont été inclus : 231 (65%) dans le groupe 1, 72 (20%) dans le groupe 2 et 50 (14%) dans le groupe 3. Le temps de suivi médian était de 12 mois, le temps médian de traitement était de 6.9 mois. 80% ont eu au moins un effet secondaire (ES). Dans tous les groupes, les ES les plus fréquents étaient cutanés (photosensibilité, rash), généraux (fièvre, asthénie, maux de tête), et digestifs (diarrhée, nausées et vomissements). 31% des ES étaient de grade sévère (3 ou 4 selon la terminologie CTCAE) : 28% dans les groupes 1 et 3, 46% dans le groupe 2 ( $p=0.05$ ). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes pour les taux d'ES de tous grade, les modifications de dose, les interruptions et arrêt définitifs de traitement. Pour chaque groupe, la survie globale (SG) médiane était de 20.1 mois (IC 95% : 15.5-27.9), 16.4 mois (11.3-30.2) et 16.3 mois (13.6-NR) respectivement ( $p=0.8$ ). La survie sans progression (SSP) médiane était de 7.8mois (6.4-9.95), 6.5 mois (5.4-10.94), et 11.5 mois (6.1-15.11) respectivement ( $p=0.4$ ). Les taux de réponse étaient de 59%, 51%, et 48% respectivement ( $p=0.6$ ). Dans les analyses multivariées, le stade M1a/b et un taux élevé de LDH étaient significativement prédictifs d'une mauvaise tolérance des

thérapies ciblées pour tous les groupes ( $p=0.05$ ). Pour le groupe 3, l'état général altéré évalué par un ECOG $>1$  était significativement prédictif d'un plus haut taux d'ES ( $p=0.05$ ).

**Conclusion** : Cette étude portant sur une large cohorte multicentrique est la première à montrer que les thérapies ciblées sont aussi bien tolérées chez les sujets âgés que chez les sujets de moins de 65 ans atteints d'un mélanome métastatique BRAF muté. L'efficacité est également similaire entre les groupes avec des résultats atteignant ceux des études pivots. Il n'y a donc aucun argument pour contre indiquer l'utilisation de ces traitements chez les sujets âgés, bien qu'un avis onco-gériatrique reste bienvenu pour les plus fragiles.

## B. Abstract en anglais

**Background:** Melanoma's incidence is increasing, and elderly people could be significantly impacted since more than 50% of melanoma arise in >65 years old. Combined BRAF and MEK targeted therapies (TT) are current standard regimen for BRAF V600 mutated metastatic melanoma (MM) since they overturned its prognostic. Except for subgroups of pivotal trials, little data are available for TT in this population.

**Methods:** Outcomes were explored in real life patients from MelBase, a French multicentric biobank dedicated to the prospective follow-up of unresectable stage III or IV melanoma. Patients treated by BRAF TT (dabrafenib, vemurafenib) and/or MEK TT (cobimetinib, trametinib), combined or not, were included from 2013 to 2017 in 3 groups: group 1 <65-year-old (yo), group 2 between 65 and 75, and group 3 >75, analyzed for tolerance and efficacy.

**Results:** 353 patients were included: 231 (65%) in group 1, 72 (20%) in group 2 and 50 (14%) in group 3. Median follow-up was 12 months (M). Median time of treatment was 6.9M. 80% had at least one Adverse Effects (AE). In all groups, most frequent AE (all grades) were mainly skin and subcutaneous, general and gastrointestinal disorders. 31% of AE were grade 3-4: 28% in group 1 and 3 but 46% in group 2 ( $p=0.05$ ). In all groups, no differences were observed in all AE grades proportion, dose modifications, interruptions and discontinuations. For each group, median overall survival was 20.1M (CI 95%: 15.5-27.9), 16.4M (11.3-30.2) and 16.3M (13.6-NR) respectively ( $p=0.8$ ). Median progression free survival was 7.8M (6.4-9.95), 6.5M (5.4-10.94), 11.5M (6.1-15.11) respectively ( $p=0.4$ ). Response rate was 59%, 51%, and 48% respectively ( $p=0.6$ ). In multivariate analysis, stage M1a/b and high LDH level at TT initiation were significantly predictive of poorer tolerance in whole population as well as ECOG>0 in group 3 ( $p=0.05$ ).

**Conclusion:** This study on a large multicentric cohort is the first to assess that TT is well tolerated in elderly BRAF-mutated patients such as in patients < 65yo. Efficacy was similar between groups with outcomes reaching those from pivotal studies. There is thus no argument against using TT in elderly people, but onco-geriatric opinion is steel needed for patients over 75yo.

### III. Introduction

#### 1. La population âgée

Avant toute chose, pour travailler sur la population particulière des sujets âgés, il est important d'en préciser la définition. Pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou le dictionnaire des termes médicaux (Medical Subject Headings : MeSH), les « sujets âgés » sont définis par un âge de plus de 65 ans. Cette limite est celle retrouvée dans la plupart des études pour définir ce sous-groupe. La définition sociale utilise l'âge légal de cessation d'activité professionnelle qui est au minimum de 62 ans alors que l'âge moyen dans les institutions gériatriques est de 85 ans. La perception de la vieillesse est donc très variable et individuelle ce qui rend difficile la mise en place d'une valeur seuil généralisée (1).

Notre société est en train de vivre un bouleversement profond dans sa structure démographique. La métaphore utilisée par la Société Américaine de Gériatrie pour le désigner est le «silver tsunami approaching for which we are unprepared »(2). Selon l'Insee, la proportion des sujets de plus de 65 ans représentait en 2016, 18,8 % de la population, soit une progression de 3,7 points en vingt ans. La hausse est de 2,8 points sur la même période pour les habitants âgés de 75 ans ou plus, qui représentaient près d'un français sur dix au 1<sup>er</sup> janvier 2016. En revanche, la part des jeunes âgés de moins de 20 ans a reculé de 1,7 point dans le même temps pour s'établir à 24,6 % au 1<sup>er</sup> janvier 2016. En 2060, la part des sujets âgés de plus de 75 ans sera de 16,2% contre 22,1% des moins de 20ans. Au niveau européen, Eurostat projette une proportion de 30% de personnes de plus de 65 ans et 12% de plus de 80 ans en 2060 contre 15% des personnes âgées de moins de 15ans (3). Cela serait lié à l'avancée en âge de la population du baby-boom ainsi qu'aux progrès de la médecine et à l'allongement de la durée de vie. En effet, l'espérance de vie s'allonge régulièrement et est maintenant à 85 ans pour les femmes et 80 ans pour les hommes à la naissance (4).

Ces années supplémentaires ouvrent de nouvelles possibilités et sont l'occasion d'appréhender la vie différemment. Néanmoins, l'ampleur de ces possibilités est largement tributaire d'un facteur fondamental : la santé. On ne peut pas affirmer que les personnes âgées d'aujourd'hui vivent leurs dernières années en meilleure santé que leurs parents. A présent, le vieillissement en bonne santé est considéré comme un problème de santé

publique prioritaire et des travaux de recherche sur cette part de la population sont particulièrement attendus.

## **2. Les cancers chez les sujets âgés**

On compte 233 943 nouveaux cas de cancer chez les personnes âgées de 65 ans et plus en 2015 en France métropolitaine, soit 60,9 % de tous les cancers diagnostiqués et cette proportion est en cours de croissance. Les personnes de 85ans et plus représentent 10,9% des cas de cancers diagnostiqués. La médiane d'âge au diagnostic de la plupart des tumeurs tourne autour de 60 ans. L'incidence des cancers est 11 fois plus élevée chez les sujets de plus de 65ans que chez les plus jeunes (5). En terme de mortalité, les décès par cancer chez les personnes âgées de 65 ans et plus représentent 75,3 % du total des décès par cancer (6). Par ailleurs, du fait des progrès socio-économiques et médicaux, la mortalité liée à d'autres causes est en décroissance et l'impact relatif du cancer sur la mortalité devrait croître d'autant plus (7).

Ces chiffres parlent d'eux même pour démontrer la prépondérance et l'impact de cette pathologie chez le sujet âgé. Malgré ces statistiques, cette part de la population est souvent sous représentée dans les études cliniques en cancérologie. Une publication de 2015 étudiant la qualité de vie chez les sujets âgés atteints de cancer regroupait 25 études cliniques de phase 3, soit plus de 6000 patients atteints de cancer dont seulement 9% avaient plus de 70 ans (8). Cette indéniable lacune scientifique est pourtant paradoxale car ce sont ces patients qui recevront le plus les traitements étudiés. Leur exclusion des études étaient liées antérieurement à des limites d'âge pour l'inclusion et plus récemment à une exclusion du fait de comorbidités. La plupart des essais thérapeutiques n'incluent donc que marginalement les patients les plus concernés par la pathologie. De plus, leur âge avancé ou leurs comorbidités peuvent modifier l'efficacité ou entraîner un profil de tolérance différent et plus dangereux (9). Cependant, ce déficit est à présent reconnu et des efforts sont en cours pour le combler (7).

L'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC) a synthétisé les différentes caractéristiques nécessaires afin que les études cliniques prennent en compte correctement l'impact des traitements chez les sujets âgés (10). La survie globale

habituellement utilisée comme critère de jugement n'est pas pertinente dans ce contexte. En revanche, la qualité de vie, le maintien de l'autonomie et l'absence d'effets secondaires majeurs liés au traitement sont les critères recherchés pour valider la positivité d'une étude clinique. Ils doivent dès à présent être pris en compte pour l'élaboration d'études chez le sujet âgé.

### **L'évaluation gériatrique en cancérologie**

Chaque individu possède une configuration unique depuis sa naissance. Tout au long de sa vie, il va accentuer son individualité selon son propre environnement, son entourage et ses choix de vie. Ainsi, la personne âgée est d'autant plus singulière qu'un jeune adulte ou bébé. Cela induit une hétérogénéité importante de la population âgée. L'âge chronologique est loin de suffire pour évaluer l'état de santé global d'une personne. Le gap entre l'âge chronologique et l'âge biologique peut être significatif car le premier ne prend pas en compte les potentielles insuffisances d'organes.

Afin de rendre plus simple cette hétérogénéité et identifier plus clairement les fragilités, Balducci a proposé une classification en 3 catégories: les patients aptes (« fit »), fragiles (« frail »), ou vulnérables (vulnerable) (11). Les patients « fit » n'ont pas de comorbidités significatives, sont autonomes, et peuvent bénéficier des mêmes thérapeutiques que les patients plus jeunes, sans que leur âge ne les expose à un surcroît inacceptable de toxicité. Les patients fragiles sont des patients âgés qui présentent, en plus du cancer, plusieurs fragilités : de multiples comorbidités, des syndromes gériatriques (troubles de la marche, atteinte cognitive majeure, troubles thymiques, dénutrition, fragilité sociale) qui limitent la prise en charge de la maladie cancéreuse. Les patients vulnérables présentent généralement des comorbidités significatives (hypertension, diabète, neuropathie, dépression ou troubles cognitifs) qui peuvent compliquer la réalisation du traitement, ou décompenser sous l'effet des thérapeutiques anticancéreuses. Approximativement, 10 à 20% des patients âgés de plus de 65 ans sont considérés comme fragiles, et cette incidence double après 85 ans (12).

Une échelle de dépistage des fragilités est promue par l'INCa (questionnaire G8 – Etude ONCODAGE) afin de dépister plus aisément les fragilités des sujets âgés (Tableau 1). Elle peut être complétée, en cas de score  $\leq 14$ , par une évaluation gériatrique spécialisée (Comprehensive Geriatric Assessment = CGA), recommandée par la SIOG (International Society of Geriatric Oncology Figure 1). La CGA apporte des informations indispensables sur l'état global d'un

patient. C'est un outil multidimensionnel dans lequel les différents aspects de la population âgée sont explorés : comorbidités, statut fonctionnel, performance physique, aptitudes cognitives, statut nutritionnel, statut psychologique, polymédication, support social, environnement...(13) Il s'agit d'un processus multidisciplinaire poussé et la collaboration avec les gériatres devient indispensable pour évaluer les ressources et les limitations de chaque personne afin de lui prodiguer une thérapie adéquate (14). La CGA a été prouvée comme étant plus précise que le jugement du clinicien (15).

| QUESTIONS                       | SCORE |
|---------------------------------|-------|
| Anorexie sévère                 | 0     |
| Anorexie modérée                | 1     |
| Pas d'anorexie                  | 2     |
|                                 |       |
| Perte de poids > 3KG            | 0     |
| Ne sait pas                     | 1     |
| Perte de poids entre 1 et 3KG   | 2     |
| Pas de perte de poids           | 3     |
|                                 |       |
| Du lit au fauteuil              | 0     |
| Autonome à l'intérieur          | 1     |
| Sort du domicile                | 2     |
|                                 |       |
| Démence ou dépression sévère    | 0     |
| Démence ou dépression modérée   | 1     |
| Pas de problèmes psychologiques | 2     |
|                                 |       |
| IMC > 19                        | 0     |
| 19 ≤ IMC ≤ 21                   | 1     |
| 21 ≤ IMC ≤ 23                   | 2     |
| IMC ≥ 23                        | 3     |
|                                 |       |
| OUI                             | 0     |
| NON                             | 1     |
|                                 |       |
| Moins bonne                     | 0     |
| Ne sait pas                     | 0,5   |
| Aussi bonne                     | 1     |
| Meilleure                       | 2     |
|                                 |       |
| > 85 ans                        | 0     |
| 80-85 ans                       | 1     |
| < 80 ans                        | 2     |

Tableau 1 : Score Oncodage, Score d'évaluation gériatrique rapide

De nombreux autres outils ont été proposés pour évaluer les capacités d'un sujet âgé, les risques et le pronostic. Des biomarqueurs biologiques d'âge ont été évalués pour permettre de classer cette population de façon plus précise et orienter la prise en charge. Il peut s'agir par exemple de la longueur des télomères, de modèles d'expression des cytokines inflammatoires, de la mesure de la sarcopénie, etc (16). Mais il n'existe pas encore de test biologique ou d'imagerie permettant d'évaluer l'âge biologique.

L'analyse en composante principale est une nouvelle approche prometteuse pour mieux appréhender la complexité de l'âge. Elle permettrait de simplifier la détermination de l'âge fonctionnel en identifiant les variables qui reflètent au mieux les risques de dépendance ou de mortalité (17).

Pour conclure, les recommandations actuelles dans la prise en charge d'un sujet âgé à risque, atteint de cancer sont basées sur la réalisation du questionnaire G8 lors d'une consultation avec un sujet âgé potentiellement fragile, suivie plus ou moins d'une CGA (cf Figure 1). Cette évaluation peut également être proposée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire et certains logiciels spécialisés la proposent systématiquement pour les patients de plus de 75 ans.

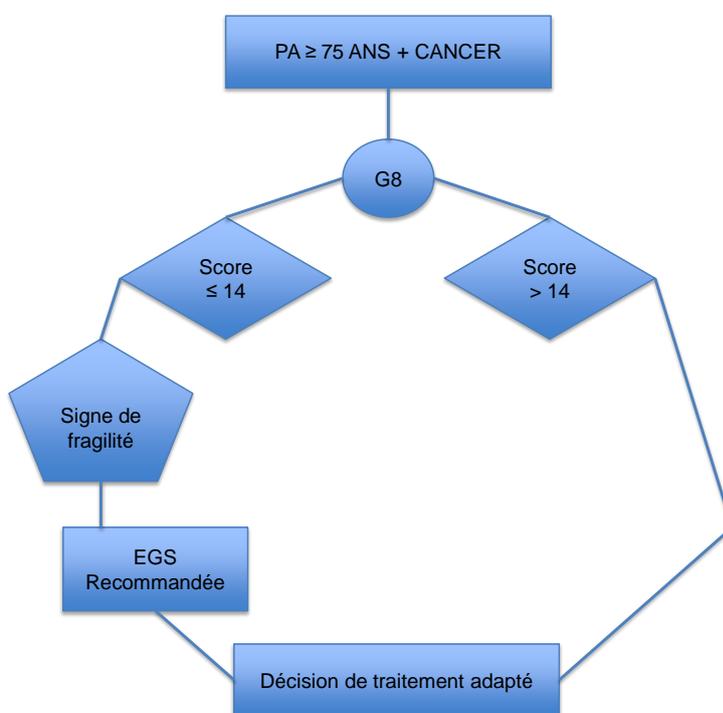


Figure 1 Algorithme de l'évaluation gériatrique en oncologie (EGS : Evaluation Gériatrique Spécialisée, G8 : score oncodage, PA : Patients Agés)

### 3. Le mélanome

#### Epidémiologie

Le mélanome représente 4% des cancers incidents de la peau mais est responsable de 80% de la mortalité par cancer cutané. Il existe 351880 nouveaux cas par an dans le monde. En 2017, la France en compterait 15404 cas (8061 pour les hommes et 7343 pour les femmes)(18). Son incidence dans le monde représente 1,6 % de l'ensemble des cancers dont près de 43 % survenant en Europe. Il est le 9<sup>ème</sup> cancer chez l'homme et le 6<sup>ème</sup> cancer chez la femme (19,20). Son incidence n'a fait qu'augmenter entre 1980 et 2012 avec un léger ralentissement depuis 2005. C'est le cancer ayant la plus forte augmentation d'incidence. En France, le taux d'incidence standardisé a augmenté entre 1980 et 2012 de 3.2% chez la femme et de 4.7 % chez l'homme. L'accroissement de cette incidence dans le monde est de 3 à 7% par an et devrait continuer à s'accroître(21–23).

Ceci serait dû en partie à l'amélioration du dépistage avec la dermoscopie, mais pas seulement car le nombre de cas de mélanome tous stades confondus augmente, alors même que la mortalité reste stable ces dernières années, bien qu'elle ait été en augmentation constante depuis 1980 (24).

Cette augmentation est majeure chez les hommes âgés de plus de 65 ans (25) comme le confirme la Figure 2.

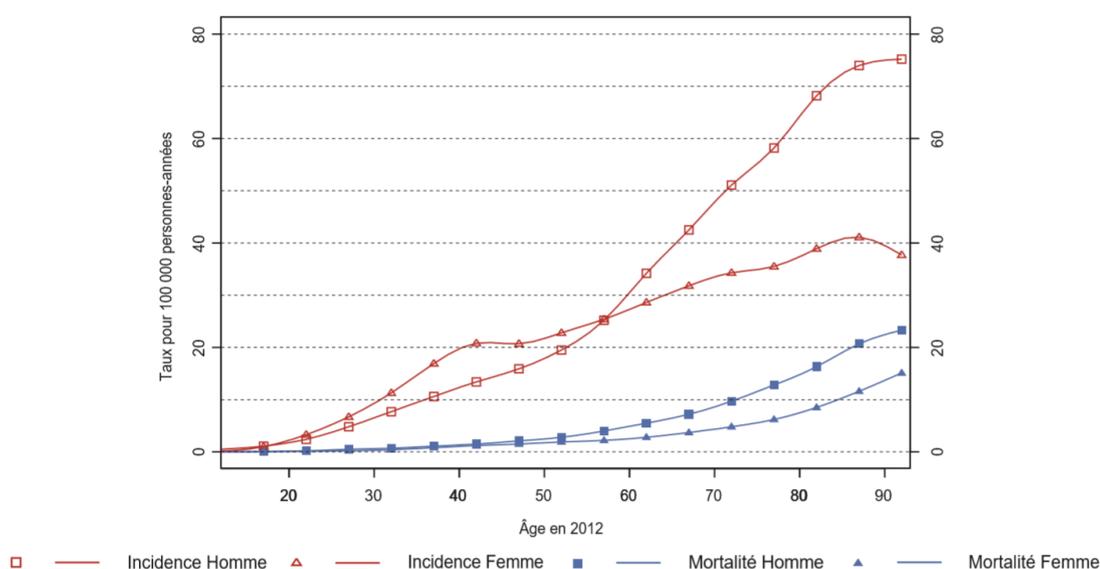


Figure 2 Incidence et mortalité par âge pour le mélanome en 2012(26)

La prévalence, c'est à dire le nombre de personnes âgées de 15 ans et plus, en vie, ayant eu un mélanome au cours de la vie, était en 2008 de 105 583 (40 976 hommes et 64 607 femmes), soit une proportion pour 100 000 personnes de 167,5 chez l'homme et 244,4 chez la femme. Le mélanome aux stades avancés (III et IV) représente environ 25% des cas prévalents.

### **Pronostic**

La mortalité du mélanome représente 0,4 % de la mortalité par cancer dans le monde. En France, en 2015, le mélanome représentait 1,2% de la mortalité par cancer. L'âge médian au décès estimé en 2012 est de 69 ans pour l'homme et 74 ans pour la femme.

C'est une tumeur dont le pronostic varie considérablement selon le stade de la maladie. Un mélanome de stade initial (IA-IB) peut avoir un taux de survie de 86 à 95% à 10 ans alors qu'à un stade plus avancé (IIIA-IIIC), il est de 24 à 68% à 10 ans (27).

Les facteurs pronostiques cliniques sont : l'âge, le sexe masculin, certaines topographies (acral, tête et cou), l'atteinte ganglionnaire des aires de drainage. Les facteurs histopronostiques sont : l'épaisseur tumorale (Breslow) qui reste le facteur pronostique principal, la présence d'une ulcération ou de signe de régression, l'index mitotique, l'invasion périnerveuse et la présence d'embols vasculaires. Au stade métastatique, le taux de LDH et la présence de métastases cérébrales sont des facteurs pronostiques à prendre en compte.

| T   | Epaisseur (mm)                                          | Ulcération                                               |       |
|-----|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------|
| T0  |                                                         | Primitif inconnu                                         |       |
| Tis |                                                         | In situ                                                  |       |
| T1A | <0.8                                                    | Sans                                                     |       |
| T1B | <0.8                                                    | Avec                                                     |       |
| T1B | 0.8-1.0                                                 | Avec ou sans                                             |       |
| T2A | >1.0-2.0                                                | Sans                                                     |       |
| T2B | >1.0-2.0                                                | Avec                                                     |       |
| T3A | >2.0-4                                                  | Sans                                                     |       |
| T3B | >2.0-4                                                  | Avec                                                     |       |
| T4A | >4.0                                                    | Sans                                                     |       |
| T4B | >4.0                                                    | Avec                                                     |       |
| N   | Nb de ganglions métastatiques régionaux                 | Présence de méta en transit, satellites ou microsatalite |       |
| N0  | 0                                                       | NON                                                      |       |
| N1A | 1 ganglion infraclinique (sentinel)                     | NON                                                      |       |
| N1B | 1 ganglion clinique                                     | NON                                                      |       |
| N1C | 0                                                       | OUI                                                      |       |
| N2A | 2 ou 3 ganglions infracliniques                         | NON                                                      |       |
| N2B | 2 ou 3 dont au moins 1 clinique                         | NON                                                      |       |
| N2C | 1 clinique ou infraclinique                             | OUI                                                      |       |
| N3A | ≥4 ganglions infracliniques                             | NON                                                      |       |
| N3B | ≥4 ganglions dont au moins 1 clinique ou conglomérat    | NON                                                      |       |
| N3C | ≥2 ganglions infracliniques ou cliniques ou conglomérat | OUI                                                      |       |
| M   | Site métastatique                                       | Taux de LDH sérique                                      |       |
| M0  | Pas de métastase à distance                             | Normal                                                   | Elevé |
| M1A | Tissus mous dont le muscle ou ganglionnaire à distance  | M1A0                                                     | M1A1  |
| M1B | Pulmonaire avec ou sans M1A                             | M1B0                                                     | M1B1  |
| M1C | Viscéral hors SNC avec ou sans M1A et M1B               | M1C0                                                     | M1C1  |
| M1D | SNC avec ou sans M1A, M1B ou M1C                        | M1D0                                                     | M1D1  |

| T         | N            | M  | STADE |
|-----------|--------------|----|-------|
| Tis       | N0           | M0 | 0     |
| T1A       | N0           | M0 | IA    |
| T1B       | N0           | M0 | IB    |
| T2A       | N0           | M0 | IB    |
| T2B       | N0           | M0 | IIA   |
| T3A       | N0           | M0 | IIA   |
| T3B       | N0           | M0 | IIB   |
| T4A       | N0           | M0 | IIB   |
| T4B       | N0           | M0 | IIC   |
| T1A-B/T2A | N1A-N1B      | M0 | IIIA  |
| T1A-B/T2A | N1B/C, N2B   | M0 | IIIB  |
| T0        | N1B, N1C     | M0 | IIIB  |
| T2B-T3A   | N1A, N2B     | M0 | IIIB  |
| T0        | N2B/C, N3B/C | M0 | IIIC  |
| T1A-T3A   | N2C, N3A/B/C | M0 | IIIC  |
| T3B-T4A   | TOUT N≥N1    | M0 | IIIC  |
| T4B       | N1A, N2C     | M0 | IIIC  |
| T4B       | N3A/B/C      | M0 | IIID  |
| TOUT T    | TOUT N       | M1 | IV    |

Tableau 2 : Classification selon l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition, 2017.

## **Chez le sujet âgé**

De nombreuses études ont prouvé que l'âge est un facteur pronostique indépendant dans le mélanome, autant au stade localisé qu'au stade avancé (28). Le taux de survie décroît avec l'âge au diagnostic. Après 75 ans, tous stades confondus, il est de 79% à 5ans et de 66% à 10 ans contre 95% et 89% respectivement pour les plus jeunes (15-45 ans). La médiane d'âge au diagnostic est de 64 ans pour les hommes et 61 ans pour les femmes. La prévalence du mélanome est maximale chez les hommes de 85 ans et plus (534/100 000) et chez les femmes de 65 ans et plus (plus de 450/100 000).

Au total, l'âge avancé a un indéniable impact sur l'incidence du mélanome et il est également reconnu comme un facteur indépendant de mauvais pronostic.

## **Facteurs de risque**

Les facteurs de risque du mélanome sont à présent bien connus (29). Ils peuvent être intrinsèques (génétiques et phénotypiques) ou extrinsèques (environnementaux). Ils sont résumés dans le tableau 3.

L'exposition solaire est un des facteurs de risque les plus important, notamment l'exposition solaire intermittente dans l'enfance (30). Cependant, l'exposition cumulée tout au long de la vie joue probablement son propre rôle dans le développement du mélanome. Il a été prouvé récemment qu'un antécédent de carcinome cutané (épidermoïde et/ou basocellulaire) entraîne un surrisque de mélanome important (31). De plus, le rôle de l'exposition professionnelle aux UV dans la mortalité du mélanome mis en avant dans une étude britannique n'est pas négligeable (32).

Le rôle des UV s'ajoute à une sensibilité individuelle représentée par les phototypes. Les phototypes les plus clairs (cheveux roux ou blonds et yeux bleus) et les plus sensibles au soleil (faible capacité de bronzage) sont les plus à risque (33).

L'exposition artificielle aux UV est loin d'être anodine. La dose d'UV distribuée par les cabines de bronzage est significativement plus élevée en comparaison à l'exposition solaire naturelle et favorise largement l'apparition de mélanome (34,35).

Parmi les facteurs « exogènes » du mélanome, des nouveautés ont récemment été discutées. Une méta-analyse sur les inhibiteurs de phosphodiesterase type 5 (PDE5), médicaments largement utilisés pour traiter la dysfonction érectile, montrait une discrète augmentation du risque de mélanome (OR = 1,12 ; IC 95 % : 1,03-1,21)(36). Les patients

atteints de psoriasis auraient un risque plus élevé de mélanome (37), notamment sous méthotrexate (38,39).

Des facteurs génétiques sont aussi impliqués dans la survenue du mélanome. Huit à 14% des mélanomes apparaissent dans le cadre d'une histoire familiale de mélanome (29).

Dans ce cadre, plusieurs gènes ont été identifiés. Des délétions du gène Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A (CDKN2A) sont mises en évidence dans 15 à 20 % des cas de mélanomes familiaux. Ce gène est associé à une fréquence plus élevée de mélanome et de cancer pancréatique (40). D'autres syndromes génétiques familiaux à risque ont été découverts et sont causés par différentes anomalies génétiques : les délétions de l'oncogène Cyclin-Dependent Kinase 4 (CDK4) et les mutations du gène du récepteur 1 à la mélanocortine, MC1R. Plus récemment le syndrome lié au gène de prédisposition nommé BRCA1 Associated Protein-1 (BAP1) a été décrit. Il est caractérisé par l'apparition de lésions mélanocytaires cliniquement bénignes mais présentant une histologie agressive chez les sujets jeunes, ainsi qu'un risque accru de mélanome uvéal, mélanome cutané, mésothéliome et d'autres types de cancers. Les mutations de TERT (gène des télomérases) font également partie de ces anomalies associées à un sursurrisque de mélanome familial ou sporadique (41).

| <b>Facteurs de risque de mélanome</b>                          |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>Environnementaux</b>                                        |
| Exposition aux UV naturels ou artificiels                      |
| Antécédents de coups de soleil dans l'enfance                  |
| <b>Phénotypiques</b>                                           |
| Age                                                            |
| Phototype clair                                                |
| Nombreux naevi                                                 |
| Syndrome des naevi atypiques                                   |
| Immunosuppression                                              |
| <b>Génétiques</b>                                              |
| Antécédents personnels de mélanome ou de carcinome cutané      |
| Antécédents familiaux de mélanome                              |
| Prédisposition génétique à risque élevé : CDKN2A, CDK4 et BAP1 |
| Prédisposition génétique à risque intermédiaire : MITF et MC1R |
| Affections héréditaires : XP, Werner, rétinoblastome           |

Tableau 3 Facteurs de risque du mélanome

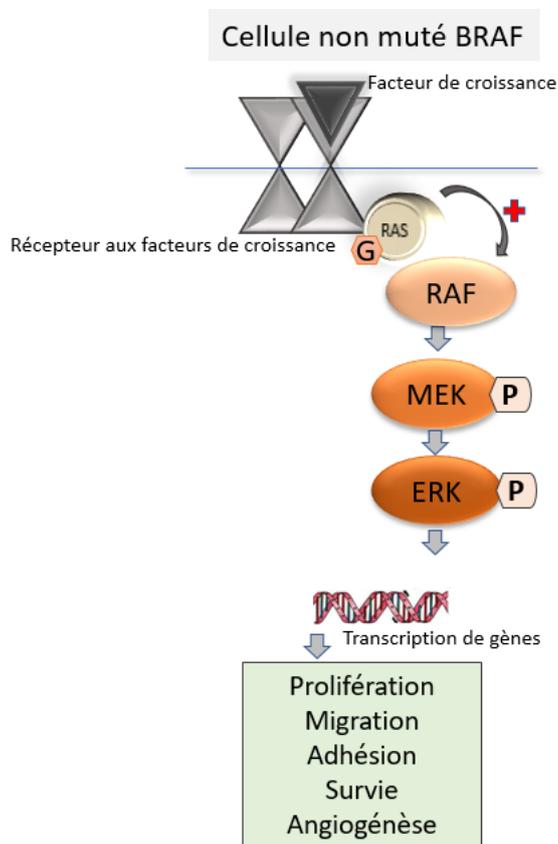
#### **4. Pathogénèse du mélanome et mutation BRAF**

Le mélanome est une tumeur maligne développée à partir des mélanocytes, qui sont les cellules produisant la mélanine, originaires de la crête neurale. De ce fait, le mélanome atteint majoritairement la peau, mais peut toucher les muqueuses ou d'autres sites plus exceptionnels. Il apparaît de novo ou plus rarement à partir d'un naevus préexistant (environ 10% des cas). Il résulte de l'action des facteurs environnementaux (UV principalement), génétique (activation des proto-oncogènes, suppression des gènes suppresseurs de tumeur, défauts dans les mécanismes de réparation de l'ADN) et immunitaires (inhibition du système immunitaire antitumoral). La plupart des mélanomes sont sporadiques mais les découvertes génétiques ont été fondamentales dans la compréhension de sa pathogénèse puis dans la mise au point des thérapies ciblées. William Norris, en 1857, avait pressenti un caractère héréditaire du mélanome puis a été appuyé par Henry Lancaster en 1956 qui décrivait l'importance des caractéristiques de la peau (cheveux et peaux clairs) (42). Des gènes prédisposant à un surrisque de mélanome ont été mis en évidence tel que CDKN2A, CDK4, MC1R puis BAP1 et MITF. Ceux-ci sont la cause d'une grande majorité des mélanomes familiaux mais sont également parfois retrouvés mutés dans des mélanomes sporadiques (43). La découverte de la famille des oncogènes RAS (Rapidly Accelerated Sarcoma), de leurs effets dans les voies de signalisation cellulaire et notamment l'implication de la mutation de NRAS dans les mélanomes en 1984 (44) ont été les premier pas vers l'identification des mutations « drivers » dans le mélanome. Les voies des Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) et Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT) ont ensuite entraîné des progrès majeurs dans la compréhension de la pathogénèse du mélanome sporadique.

##### **La voie des MAPK :**

La voie RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK constitue une des voies de transmission du signal les mieux connues aboutissant, après une cascade de phosphorylations successives, à la mise en jeu de facteurs de transcription capables d'activer la transcription de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, mais aussi dans l'invasion et la migration cellulaire, l'angiogenèse et la survie cellulaire. RAS est une GTPase cytosolique activée par phosphorylation par les récepteurs aux facteurs de croissance membranaires tyrosine-

kinase. L'interaction entre RAS et RAF (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma) provoque son activation qui, à son tour, conduit à la phosphorylation activatrice des protéines MEK. MEK active à son tour les ERK MAPK par phosphorylation (Figure 3).



*Figure 3: Fonctionnement normal de la voie des MAPK : Après fixation du ligand, le récepteur à tyrosine kinase active RAS qui entraîne la cascade de phosphorylation d'aval aboutissant à l'activation des fonctions essentielles à la vie cellulaire.*

Dans une cellule normale, les protéines MEK et ERK ont la capacité d'inhiber par feedback l'activité enzymatique de RAF, permettant une régulation de ces fonctions. Les protéines RAF sont donc cruciales pour réguler la cascade des MAPK, relayant les signaux provenant de l'environnement extracellulaire à travers la cellule. Lorsque RAF est muté, il est activé de façon constitutive et s'autonomise en conférant à la cellule ses caractéristiques oncogéniques (Figure 4).

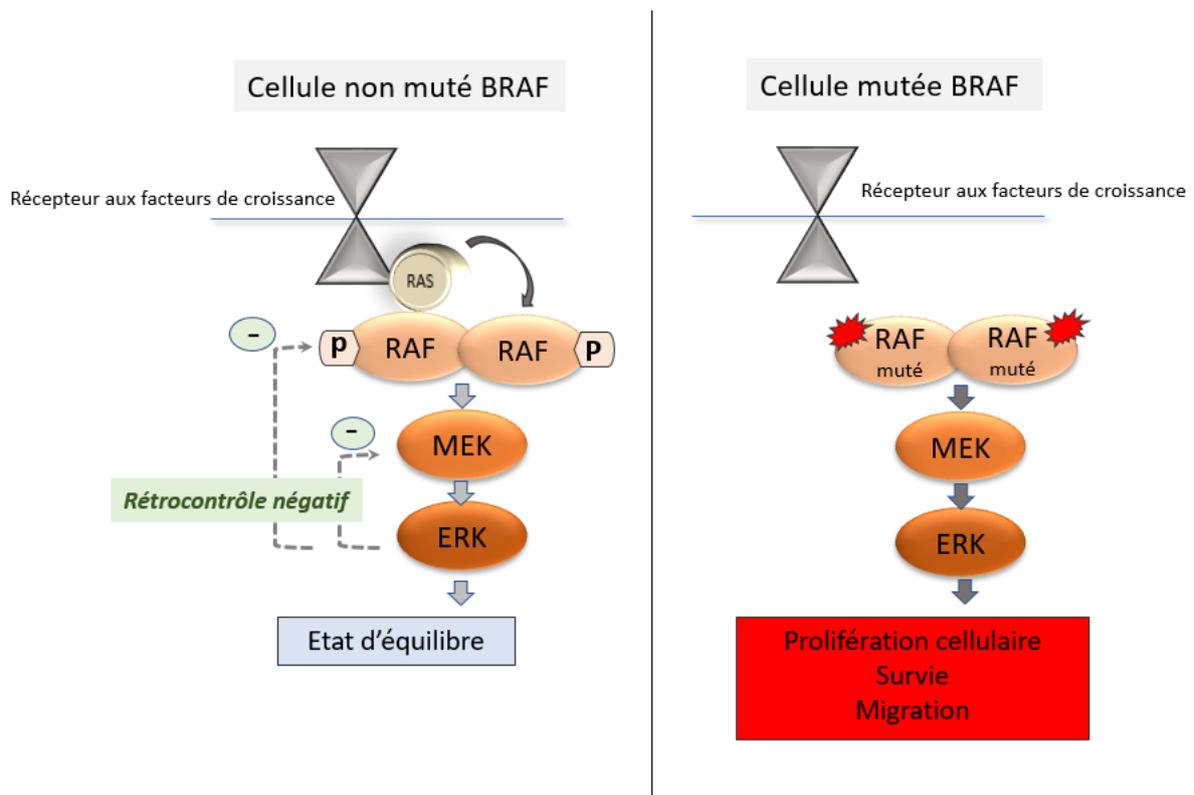


Figure 4: Voie des MAPK : A gauche : Dans les cellules BRAF non mutées, RAF est inhibé via son autophosphorylation par un rétrocontrôle négatif exercé par les molécules d'aval (MEK et ERK), cela permet un état d'homéostasie. A droite : Dans les molécules mutées BRAF, RAF prend une conformation activée en permanence et il n'y a plus de contrôle de la prolifération, survie et migration cellulaire.

### La mutation BRAF :

En 2002, un séquençage des gènes de la voie RAS-RAF-MEK-ERK-MAPK dans différents types de cancers a montré 66% de mutations du gène BRAF dans les mélanomes (45). Cela suggérait une certaine dépendance du mélanome à cet oncogène (c'est-à-dire que l'activation perpétuelle de la voie des MAPK est devenue indispensable à la survie de la cellule tumorale). BRAF est un gène codant pour une sérine/thréonine kinase intracytoplasmique du même nom. Ces mutations de BRAF génèrent une suractivation de la voie de signalisation sans nécessité d'activer RAS via le Récepteur à Tyrosine Kinase (RTK) (Figure 4) et entraîne une transformation cellulaire maligne. La mutation BRAF a été rapidement étudiée à grande échelle. Elle est mise en évidence dans 40 à 50% des mélanomes cutanés tandis que la mutation NRAS est moins prépondérante (10 à 30%) (46–48). Approximativement 90% des mutations BRAF résultent d'un échange entre un acide glutamique et une valine sur le codon 600 (BRAF V600E), mais d'autres types de mutations sont connues (par exemple : BRAF V600K et BRAF V600R). Cette mutation est « driver »,

c'est à dire qu'elle est fondamentale dans le mélanome puisqu'elle confère à la cellule tumorale une dépendance vis-à-vis de cette activation constitutive de la voie des MAPK. De plus, elle induit une agressivité tumorale particulière. En effet, il a été prouvé que cette mutation dans la tumeur primitive était indépendamment associée à un pronostic plus sévère du mélanome (49–51). De ce fait, ces découvertes ont entraîné la naissance des thérapies ciblées, véritable révolution thérapeutique en Onco-Dermatologie.

### **Détermination du statut mutationnel BRAF (52)**

La recherche de mutation peut s'effectuer sur tout type de prélèvement contenant des cellules tumorales. Il n'existe pas de recommandation précise sur le meilleur moment du prélèvement. Il peut être fait au moment du diagnostic sur la tumeur primitive ainsi que sur une métastase ou une adénopathie. Cependant, l'hétérogénéité du statut mutationnel entre les métastases dans le mélanome chez un même individu est possible, ainsi que le changement de statut de la tumeur dans le temps. Une méta-analyse récente montrait un taux d'écart entre le statut mutationnel BRAF de la lésion primaire et des métastases de 13.4%, ainsi qu'un taux d'écart de statut entre les métastases chez un même patient de 7.3% (53). Cela pousse à réaliser des prélèvements multiples et à différentes périodes avant de recuser un patient pour la thérapie ciblée.

Dans les principaux essais cliniques de phase II et III, les patients éligibles étaient identifiés par la recherche de mutation centralisée sur le prélèvement le plus récent. Le test centralisé était une réaction en chaîne polymérase (PCR) sur l'ADN extrait du tissu tumoral fixé au formaldéhyde et inclus en paraffine. Chaque laboratoire avait son test compagnon validé par la FDA pour la détermination du statut BRAF : THxIDTM-BRAF de Biomérieux pour dabrafenib et trametinib, et test Cobas 4800 de Roche pour vemurafenib et cobimetinib. Ces tests ont été validés en comparaison à un séquençage Sanger (technique de référence) et sont fiables avec une sensibilité élevée pour les mutations V600E et V600K.

L'immunohistochimie serait également un bon test diagnostique mais elle ne permet pas de confirmer formellement une absence de mutation. Dans ce dernier cas, la biologie moléculaire reste la référence (54).

Actuellement, en routine, il existe différentes manières de rechercher la mutation BRAF en biologie moléculaire et elle diffère selon le laboratoire : séquençage Sanger, pyroséquençage, PCR en temps réel, SNaPshot, *mass array* et pour finir, la plus sensible :

le séquençage à haut débit. Des kits aux normes sont disponibles sur le marché à un coût relativement élevé. Une validation des méthodes est nécessaire (55).

La principale cause d'échec (5 à 15%) de détection est le manque de tissu tumoral. De plus, un trop faible pourcentage de cellules tumorales dans le prélèvement peut être limitant (tumeurs stromales type histiocytose), et la mélanine en trop grande quantité qui peut interagir en inhibant les Taq polymérases.

## **5. Le mécanisme d'action des inhibiteurs de BRAF et de MEK**

Parallèlement aux découvertes sur la mutation de BRAF, les thérapies ciblées connaissent leurs premiers succès avec le développement de l'imatinib (inhibiteur de kit, Glivec®), capable de bloquer efficacement l'activité enzymatique de la protéine de fusion BCR/ABL dans les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et du récepteur KIT activé par mutation ponctuelle dans les GIST. Les chimiothérapies, n'ayant aucune efficacité réellement démontrée et des toxicités sévères, pouvaient enfin être surpassées. Dans le mélanome, les espoirs de thérapie ciblée se sont initialement portés sur le sorafenib, ayant montré une efficacité dans le cancer du rein et un potentiel effet anti-RAF, mais les essais de phase III n'ont pas démontré de supériorité de l'association du sorafenib-polychimiothérapie par rapport à la polychimiothérapie seule (56).

Par la suite, les inhibiteurs de BRAF (BRAFi) d'abord, avec les essais de phase I datant de 2009, puis les inhibiteurs de MEK (MEKi) ont été développés.

Le vemurafenib est un puissant inhibiteur de BRAF, spécifique de BRAF muté V600E. (57).

Le dabrafenib est un inhibiteur ATP-compétitif réversible qui inhibe les RAF kinases avec une haute sélectivité pour BRAF muté V600E/K ayant montré des résultats prometteurs dès les phases précliniques (58) et la phase I avec un taux de réponse de 50% (59). Ces 2 molécules permettent d'inhiber la phosphorylation de MEK et de bloquer une étape de la voie des MAPK (Figure 5).

Les MEKi (trametinib et cobimetinib) bloquent quant à eux la phosphorylation de ERK quel que soit le génotype cellulaire (cellules BRAF mutées ou non).

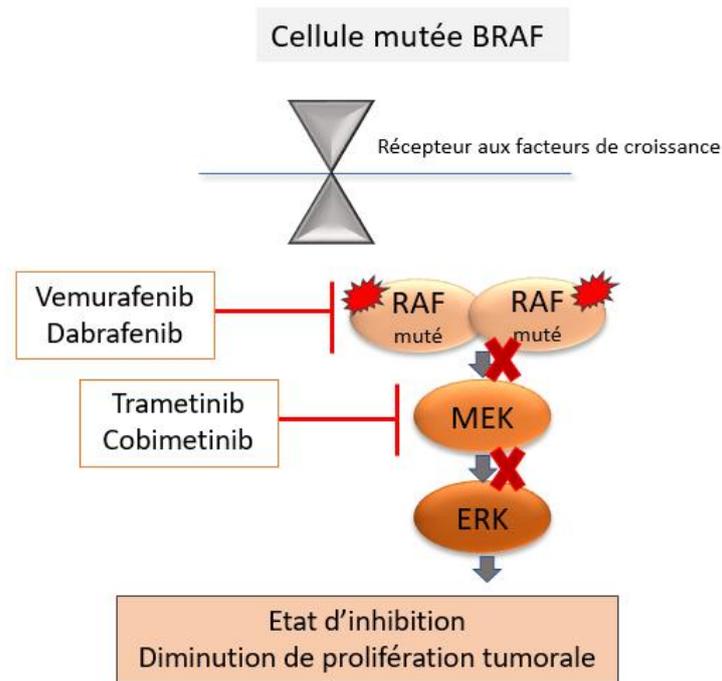


Figure 5 : Mécanisme d'action des BRAFi (vemurafenib et dabrafenib) et MEKi (trametinib et cobimetinib)

### **Effet paradoxal des BRAFi :**

Lors des premiers essais de grande ampleur des BRAFi, un taux non négligeable d'effets secondaires a été mis en évidence comme l'apparition de tumeurs cutanées kératinocytaires bénignes (papillomes), intermédiaires (kératoacanthome) ou malignes (carcinome épidermoïde voire mélanome de novo). Le mécanisme d'apparition de cette hyperprolifération cellulaire a fait l'objet de multiples études et vient d'une activation paradoxale de la voie des MAPK lors de l'utilisation des BRAFi en monothérapie sur des cellules non mutées BRAF, ou mutées en amont, par exemple mutées NRAS (60–62)(Figure 6). Ceci serait lié à la grande spécificité de ces inhibiteurs pour la protéine BRAF mutée.

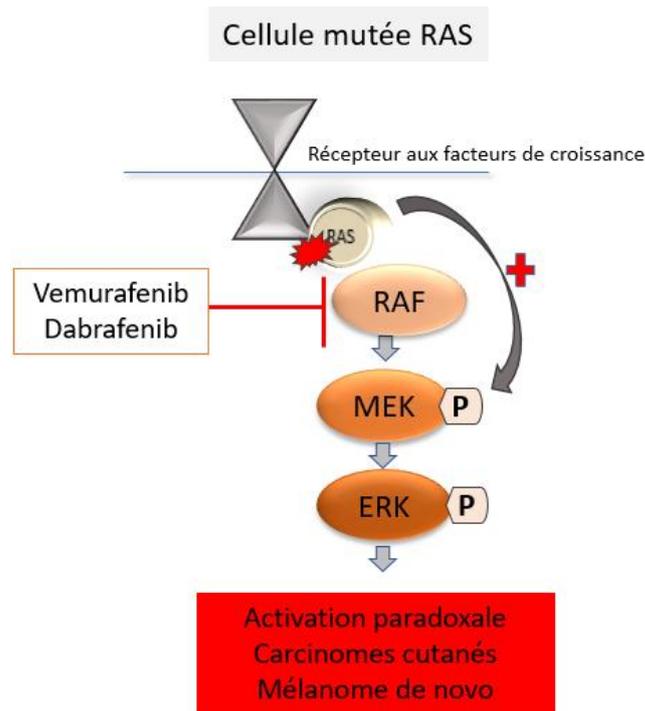


Figure 6 : Mécanisme de l'activation paradoxale de la voie des MAPK lors de l'utilisation de vemurafenib dans une cellule RAS mutée.

## 6. Une révolution thérapeutique dans le mélanome métastatique

Avant ces découvertes majeures, le pronostic du mélanome métastatique était considéré comme effroyable du fait de sa chimiorésistance. En effet, les seuls traitements disponibles étaient des antinéoplasiques classiques comme la dacarbazine et la fotémustine. Sa survie globale (SG) médiane était de 6 à 9 mois, son taux de survie à 1 an de 25%, à 3 ans de 15% (63). Depuis 2011, ces chiffres ont été enfin améliorés par l'utilisation de thérapies ciblées anti BRAF et anti MEK chez les patients mutés BRAF et par l'arrivée des immunothérapies. En effet, 7 agents ont obtenu l'AMM depuis 2011 : 2 BRAFi (le vemurafenib et le dabrafenib), 2 MEKi (le cobimetinib en association au vemurafenib et le trametinib) et 3 inhibiteurs de check-points immunitaires : l'ipilimumab, anticorps monoclonal anti-CTLA4 puis les anti-PD-1 (le nivolumab et le pembrolizumab) en monothérapie. Ceux-ci sont déjà surpassés par la combinaison anti-CTLA4 et anti-PD-1 (64). Ainsi, la chimiothérapie a été reléguée en dernière ligne dans le champ thérapeutique du mélanome métastatique.

En 2011, l'ipilimumab, a montré un bénéfice flagrant dans le traitement des mélanomes métastatiques en comparaison à la chimiothérapie. Son taux de réponse est de 11% et il

permet une Survie Globale (SG) très prolongée (18% à 5 ans contre 8% avec la dacarbazine)(65,66). Par la suite, les deux anti-PD-1 ont été approuvés et sont maintenant utilisés en routine en première ligne chez les patients non mutés BRAF. En effet, ils ont montré leur supériorité par rapport à l'ipilimumab, avec des taux de réponses allant jusque 40% et une toxicité moindre (67,68). L'association d'un anti PD-1, le nivolumab et de l'ipilimumab a été récemment approuvée par la Food Drug Administration (FDA) et l'Agence Européenne du Médicament après avoir montré une amélioration majeure de la survie sans progression en comparaison à la monothérapie par ipilimumab (11,5 mois VS 2.9 mois) et également du taux de réponse (57% VS 19%). (69)

Du côté des thérapies ciblées, d'abord en 2012, l'inhibiteur de BRAF le vemurafenib a été la première thérapie ciblée à obtenir une AMM européenne dans le mélanome métastatique, suivi par le dabrafenib en 2013. Ces thérapies ciblées seules, comparées à une chimiothérapie de référence, augmentent la SG et la survie sans progression (SSP) des patients atteints de mélanome métastatique présentant une mutation de BRAF selon des études de phases III : BREAK-3 (dabrafenib vs dacarbazine) (70) et BRIM-3 (vemurafenib vs dacarbazine)(71). Cependant, une résistance secondaire par réactivation de la voie des MAPK se développe dans la majorité des cas, aboutissant à une médiane de SSP de l'ordre de 6 à 7 mois (72,73). Le trametinib (un MEKi) a par ailleurs prouvé son efficacité en monothérapie par rapport à la chimiothérapie par dacarbazine (74). La SSP médiane était de 4.8 versus 1.5 mois (HR 0.45,  $P < 0.001$ ). Dans l'étude de phase II dans laquelle le trametinib était donné après échappement au traitement par antiBRAF, cette efficacité était retrouvée mais de façon moindre. La SSP médiane était seulement de 1.8 mois (95% [IC], 1.8–2.0 mois), et la SG de 5.8 mois (95% CI, 4.1–9.0 mois)(75). Cependant, la protéine MEK étant en aval de BRAF dans la voie des MAPK, son activation secondaire était l'une des voies majeures de résistance acquise au BRAFi. Ainsi, l'association des MEKi aux BRAFi potentialise leurs effets. A partir de 2014, des études de phase II et III sur la combinaison ont prouvé qu'elle permettait de prolonger les SG et SSP et donc de retarder l'apparition de résistances sans augmenter la toxicité. Ainsi, à 6 mois, le taux de réponse globale était de 67 % avec l'association dabrafenib-trametinib versus 51 % pour le dabrafenib seul ( $p = 0.002$ )(76). La médiane de SG était de 25.1 mois pour l'association versus 18.7 mois pour le dabrafenib seul ( $p = 0.011$ ) (77). De la même façon, la combinaison du cobimetinib et du vemurafenib a confirmé ces résultats en montrant qu'elle repousse de plus de 3 mois la SSP

par rapport à la monothérapie par vemurafenib (6.2 VS 9.9 mois) et augmente de 23% le taux de réponse par rapport à la monothérapie (68% VS 45%)(78–80).

## **7. Recommandations thérapeutiques actuelles dans le mélanome métastatique**

Les recommandations françaises ont été mises à jour récemment concernant la prise en charge du mélanome de stade III inopérable ou stade IV (81).

Les grands principes généraux sont :

- Discussion systématique du dossier en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.
- Remise d'un Plan Personnalisé de Soins au patient.
- Mise à disposition du dispositif d'annonce, des soins de support et d'une coordination ville/hôpital.
- Informer des possibilités de conservation de gamètes
- Pour l'oncogériatrie, une évaluation gériatrique est recommandée pour tout patient de 75 ans et plus.

Génotypage BRAF : la recherche de la mutation BRAF V600 est systématique pour tous les stades avancés et est recommandée pour les stades précoces à haut risque de récurrence (à partir du stade IIC). Elle doit être réalisée au mieux sur la biopsie d'une métastase accessible ou par défaut, des ganglions du curage ou de la tumeur primitive si ce sont les seuls tissus disponibles. Le standard validé pour la détermination du statut BRAF reste les techniques de biologie moléculaires. Cependant, dans les situations où un traitement doit être mis en route rapidement, il est possible d'utiliser l'IHC pour détecter une mutation V600E de BRAF.

En présence d'une mutation BRAF V600, il est recommandé l'introduction d'une combinaison d'un antiBRAF et d'un antiMEK en première ligne (dabrafenib et trametinib ou vemurafenib et cobimetinib). Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour privilégier une association plutôt qu'une autre. Une monothérapie par antiBRAF seul peut être envisagée uniquement en cas de contre-indication formelle (ophtalmologique ou cardiaque) à l'introduction de l'antiMEK. Une première ligne par immunothérapie par anti PD1 peut être discutée en cas d'évolution lente de la maladie. Les recommandations sont résumées dans la figure 7.

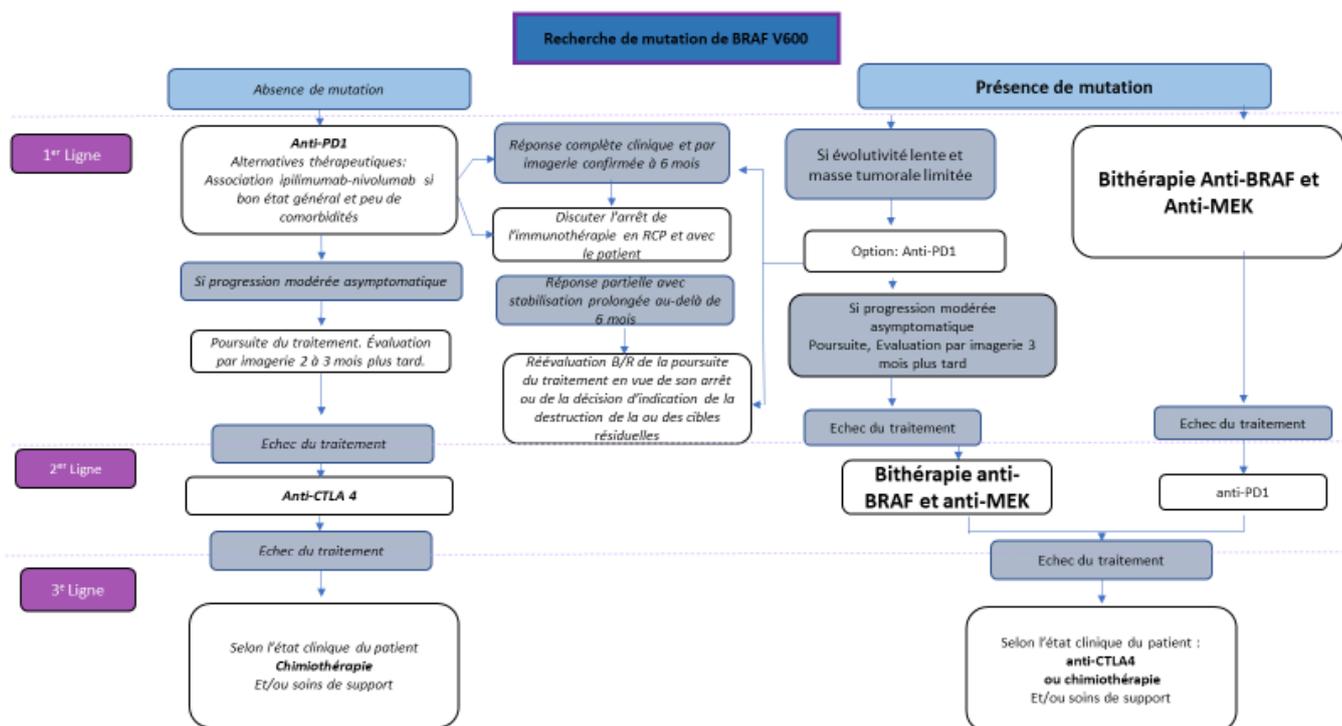


Figure 7 Traitements des patients atteints de mélanome stade III inopérable ou stade IV, d'après les recommandations françaises, Société Française de Dermatologie

## 8. Autres indications des thérapies ciblées anti-BRAF en cancérologie

Le gène BRAF est communément muté dans les mélanomes (40%), mais également dans d'autres types tumoraux tels que les cancers papillaires de la thyroïde (45%)(82), les adénocarcinomes coliques (8%), les cancers pulmonaires non à petites cellules (2%), la leucémie à tricholeucocytes (100%), et dans 40 à 50% des histiocytoses langerhansiennes (55). Une efficacité théorique des BRAFi serait attendue dans ces sous types tumoraux BRAF mutés. Cependant les résultats sont variables selon le type tumoral.

Dans le cancer papillaire différencié de la thyroïde, les inhibiteurs de BRAF en monothérapie ont montré des résultats prometteurs (83,84), mais le problème des résistances acquises persiste (85).

Pour l'adénocarcinome colorectal, des mutations du gène KRAS sont présentes dans 40% des cas et sont prédictives de la réponse aux anticorps monoclonaux anti-EGFR chez les patients atteints de cancer colo-rectal (CCR) métastatique. Les mutations de BRAF dans le CCR sont présentes dans 6.5 à 8.7% des cas (86–88) en sachant que les mutations KRAS

et BRAF sont mutuellement exclusives. La présence d'une mutation de BRAF est de mauvais pronostic. Le vemurafenib en monothérapie n'a pas montré d'efficacité dans le CCR BRAF muté(89). Des études en combinaison sont en cours :

- Vemurafenib avec l'association irinotecan et cetuximab : résultats non encore publiés, mais à priori positifs pour l'association avec le vemurafenib sur la SSP : NCT02164916.
- Vemurafenib avec le panitumumab : résultats non accessibles NCT01791309.
- Dabrafenib avec ou sans trametinib en combinaison avec le panitumumab : NCT01750918.

Le cancer pulmonaire non à petites cellules présente des mutations du gène BRAF dans environ 2% des cas (90,91). Cette mutation est prédictive d'une agressivité particulière de la tumeur et d'une résistance aux thérapies actuelles (92). La monothérapie par dabrafenib a montré un bénéfice qui reste modeste (93), mais la combinaison avec un MEKi (trametinib) a permis d'améliorer les résultats cliniques et cette combinaison est depuis devenue une option thérapeutique validée (94,95).

La leucémie à tricholeucocytes est un trouble clonal rare de cellules B caractérisé par une splénomégalie, une pancytopenie, et l'absence d'adénomégalies périphériques. Cette hémopathie est toujours associée à une mutation de l'allèle BRAF V600E. Les résultats d'une étude de phase II étudiant un traitement de 16 à 18 semaines de vemurafenib dans les rechutes ou les leucémies réfractaires ont été largement satisfaisants (96).

L'histiocytose langerhansienne est une maladie systémique rare et polymorphe consistant en la prolifération et l'accumulation de cellules de Langerhans dans les tissus. Des cas cliniques ont montré des réponses intéressantes des inhibiteurs de BRAF (97,98). Pediatric MATCH est une étude en cours de recrutement analysant le vemurafenib dans les tumeurs solides, lymphomes ou désordres histiocytaires résistants ou réfractaires muté BRAF V600 : NCT03220035.

La majorité des mutations BRAF mises en évidence dans ces types tumoraux sont V600E sauf dans le cancer bronchique où seulement 50% des mutations BRAF sont V600E (99).

## **9. Toxicités des thérapies ciblées antiBRAF et antiMEK dans le mélanome**

Dans les essais thérapeutiques, environ 95% des patients présentaient au moins un effet secondaire (ES), mais la grande majorité des ES rapportés étaient de grade 1-2 et le plus haut taux d'ES apparaissait au début du traitement puis diminuait avec le temps (100).

### ➤ **Monothérapies BRAFi**

#### ❖ Pour le vemurafenib :

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient par ordre décroissant de fréquence : rash cutané, arthralgies, asthénie, photosensibilité, alopecie, et nausée. Dans l'étude ouverte de Larkin et al. présentant la plus large cohorte, parmi les 3222 patients, 93% avaient des ES de grade 1 ou 2, 46% de grade 3-4. Ces derniers étaient des Carcinomes Epidermoïdes Cutanés (CEC) (12%), des rashes (5%), une élévation des enzymes hépatiques (5%), des arthralgies (3%) ou une asthénie (3%). Cinquante-huit pour cent des patients ont eu une réduction de dose du fait des toxicités, et 6% ont dû arrêter le traitement. Le temps médian de première incidence des ES était de 1,7 mois (2,6 mois pour les CEC) (101). L'étude de phase III, BRIM-3 a confirmé ces données sur 337 patients traités par vemurafénib en première ligne : les ES les plus fréquents étaient similaires avec 18% de CEC ou kératoacanthomes (KA) et ont entraîné 38% de réduction de dose (71). L'étude de phase II de Sosman avait retrouvé les mêmes ES communs dont 26% de KA/CEC et 45% de réduction de dose (102). Le suivi à long terme rapporté par McArthur permettait de valider ces données de tolérance. Il retrouvait 8% d'ES de grade  $\geq 4$  (augmentation des enzymes hépatiques et neutropénie) et 2% de grade 5 (72). De plus, la tolérance ne différait pas selon le statut mutationnel (BRAF V600E ou V600K) en dehors d'un plus haut taux de kératoacanthomes chez les patients mutés V600K (21% vs 10%). Il faut noter que plusieurs cas de mélanome de novo ( $\leq 2\%$  des cohortes) de faible épaisseur ont été décrits sous vemurafenib (103).

#### ❖ Pour le dabrafenib,

Les effets secondaires sont similaires à ceux du vemurafenib. L'étude princeps de phase 3 de Hauschild et al. en 2012 montrait comme ES les plus fréquents: les ES cutanés, fièvre, asthénie, maux de tête, arthralgies. Le taux de réduction de dose était de 28% (70). La phase

2 d'Ascierto et al. notait 93% d'ES : arthralgies, hyperkaliémie, fièvre, asthénie, céphalées, nausées ; 27% d'ES sévères (grades 3-4) : carcinomes basocellulaires (CBC), CEC, anémie, fièvre, douleur thoracique, vomissement. Les réductions de dose étaient similaires (22%) (104). Ces données étaient comparables à long terme (105).

#### ❖ Pour les anti-MEK

En monothérapie, l'étude de phase 2 montrait que 92 % des patients avaient des ES (tous grades) dont les plus importants étaient les rashes acnéiformes, la diarrhée, les nausées, les œdèmes périphériques, le prurit, l'asthénie, la sécheresse cutanée, les nausées. Les effets secondaires de grade 3 touchaient 26% des patients et étaient les rashes cutanés et la diarrhée principalement. Un seul ES de grade 4 était noté à type d'embolie pulmonaire (75). Par la suite, l'étude qui a engendré l'obtention de l'AMM du trametinib seul montrait comme ES fréquents : les rashes, la diarrhée, les œdèmes périphériques et l'asthénie. Une baisse de la Fraction d'éjection Ventriculaire Gauche (FeVG) était retrouvée chez 7% des patients, tandis que les ES oculaires apparaissaient chez 9% de la population traitée par trametinib dont moins de 1% de grade >2. Le taux d'arrêts du traitement pour intolérance était de 35% et 27% de réductions de dose (74).

#### ➤ Pour la combinaison antiMEK/antiBRAF

Les ES rapportés par la phase 1b de Ribas et al, qui étudiait le vemurafenib associé au cobimetinib, différaient légèrement de la monothérapie. Diarrhée, rash non acnéiforme, élévation des enzymes hépatiques, asthénie, nausée et photosensibilité étaient les ES les plus fréquents. La plupart étaient de sévérité légère à modérée. Les ES les plus graves étaient : CEC (9%), augmentation des PAL et anémie (106). Les études de phase 3 des combinaisons ont ensuite précisé ces données, mettant en évidence une similarité des ES de la bithérapie comparée à ceux en monothérapie mais une différence en fréquence et notamment pour les ES oncogéniques liés à la réactivation de la voie des MAP-Kinases (carcinomes épidermoïdes et kératoacanthomes). La première étude comparant le dabrafenib seul au dabrafenib associé au trametinib montrait que 95% des patients sous combinaison (n=211) présentaient un ES, dont 34% de grade 3. Les réductions de doses concernaient 25% des patients (contre 13% en monothérapie), et 9% d'arrêt (vs 5% en monothérapie), principalement à cause de la fièvre. Les ES les plus fréquents étaient : la fièvre, la fatigue, la nausée, les maux de tête, les frissons, la diarrhée, les arthralgies, les

rashs et l'hypertension (76). Dans l'étude COMBI-D de Long et al. le taux d'ES de tout grade était de 87% pour l'association dont les plus fréquents étaient la fièvre, les frissons, l'asthénie, les rashs cutanés et les nausées. Les taux d'ES de grade 3-4 ne différaient pas entre la combinaison et la monothérapie (30%) dont le plus important était la fièvre (77). Les mêmes résultats sont retrouvés dans l'étude comparant dabrafenib et trametinib au vemurafenib seul (78). Les réductions de dose étaient de 33% pour l'association, les taux de grade 3-4 étaient plus rares que la monothérapie (52% VS 63%).

Dans toutes les études les ES cutanés étaient moins fréquents pour la combinaison que pour la monothérapie : par exemple, Robert et al retrouvaient pour la combinaison 22% de rash vs 43% pour la monothérapie, 4% de photosensibilité contre 22%, 4% de syndrome mains pieds contre 25%, 2% de papillomes contre 22%, 1% de CE et KA contre 18%, 4% d'hyperkératose contre 25%.

Dans l'étude de l'association vemurafenib et cobimetinib, les ES les plus communs rapportés pour la combinaison étaient les troubles digestifs (diarrhée, nausées et vomissements), les rashs cutanés, les arthralgies, la photosensibilité, l'asthénie, et la fièvre. Quelques effets secondaires étaient plus fréquents qu'avec la monothérapie : les rétinopathies séreuses, les troubles gastro-intestinaux, l'élévation des transaminases et l'accroissement de la créatinine. Ceux qui étaient retrouvés à une fréquence moindre étaient les kératoacanthomes, les carcinomes épidermoïdes, l'alopécie et les arthralgies. Les grades 3 étaient aussi fréquents et les grades 4 légèrement moins (80).

Le tableau 4 résume les effets secondaires les plus fréquents sous monothérapie, bithérapie et la comparaison entre les deux.

| Most frequent common adverse events |                                     |                                     | Comparison of adverse effect    |                                        |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|
| BRAF <sub>i</sub> (any grade)       | MEK <sub>i</sub> (any grade)        | BRAF <sub>i</sub> +MEK <sub>i</sub> | Less frequent with combi p<0.05 | More frequent with combi p<0.05        |
| <b>Cutaneous AE</b>                 | <b>Cutaneous AE</b>                 | Pyrexia                             | <b>Cutaneous AE</b>             | <b>Cutaneous AE</b>                    |
| Rash                                | Rash                                | Chills                              | Hyperkeratosis                  | Acneiform dermatitis                   |
| Photosensitivity                    | Pruritus                            | Fatigue                             | Hand-foot syndrome              | Folliculitis                           |
| Alopecia                            | Acneiform dermatitis                | Headache                            | Alopecia                        |                                        |
| Pruritus                            | <b>Non cutaneous AE</b>             | Serous retinopathy                  | Skin papilloma                  | <b>Non cutaneous AE</b>                |
| Cutaneous SCC / Keratoacanthoma     | Diarrhea                            | Nausea                              | Cutaneous SCC / Keratoacanthoma | Pyrexia                                |
| Skin verrucous papilloma            | Nausea                              | Diarrhea                            | Pruritus                        | Chills                                 |
| Hand-foot syndrome                  | Peripheral oedema                   | Arthralgia                          | Photosensitivity                | Vomiting                               |
| Hyperkeratosis                      | Fatigue                             | Rash                                | Grover disease                  | Chorioretinopathy / serous retinopathy |
| Grover disease                      | Hypertension                        | Hypertension                        | <b>Non cutaneous AE</b>         | Retinal detachment                     |
| Follicular changes                  | Decreased cardiac ejection fraction | Cough                               | Arthralgia                      | Hypertension                           |
| <b>Non cutaneous AE</b>             | Chorioretinopathy                   |                                     |                                 | Night sweats                           |
| Arthralgia                          | Blurred vision                      |                                     |                                 | Increased liver function test          |
| Fatigue                             | Pneumonitis                         |                                     |                                 | Increased creatine kinase              |
| Chills                              |                                     |                                     |                                 | Peripheral oedema                      |
| Pyrexia                             |                                     |                                     |                                 | Diarrhea                               |
| Headache                            |                                     |                                     |                                 |                                        |
| Nausea                              |                                     |                                     |                                 |                                        |
| Diarrhea                            |                                     |                                     |                                 |                                        |
| Increased liver function test       |                                     |                                     |                                 |                                        |

Tableau 4 Résumé des effets secondaires les plus fréquents sous BRAF<sub>i</sub> et MEK<sub>i</sub> et comparaison de fréquence des ES entre mono et bithérapie (107–111).

### Temps d'apparition/ disparition des ES :

La majorité des effets secondaires apparaissent dans les 3 premiers cycles de traitement, surtout dans le premier mois. Dréno et al nous rapportent de façon précise le profil de tolérance de l'étude coBRIM comparant le vemurafénib au vemurafénib associé au cobimetinib (112). Le taux de récurrence des ES variaient entre 24% et 58%. La période médiane de survenue du premier ES de grade 3 était de 0.8 mois. Tous les ES se résolvait pour la plupart en 1 mois, voire 2. Les effets secondaires de grade 3 avaient disparu avant la fin de l'étude sauf pour la fièvre et la rétinite. Les rashes cutanés de grade 3 ou plus disparaissaient pour la plupart en 3 mois, la diarrhée de grade  $\geq 3$  en 1 mois. L'autre combinaison n'a pas été étudiée de manière aussi rapprochée mais les données accessibles semblent confirmer cette cinétique.

### Qualité de vie

Des études ont étudié l'impact des thérapies ciblées sur la qualité de vie du patient. Notamment Grob et al. montrait un bénéfice clair de la qualité de vie des patients traités par dabrafénib en comparaison à ceux traités par DTIC (113). Nous n'avons pas de notion de la proportion de sujets âgés dans cette étude. Le trametinib comparé à la chimiothérapie, dans

l'essai de phase III METRIC qui comprenait 211 patients dont 34% de plus de 65 ans, apportait également un bénéfice fonctionnel et une amélioration des symptômes pour les patients (114). Schadendorf et al. ont analysé la qualité de vie des patients évaluée par un questionnaire lors de l'étude de phase III Combi-D comparant en double aveugle la combinaison dabrafenib et trametinib avec le dabrafenib seul (115). Cette étude comprenait 423 patients dont 211 sous bithérapie et dont 28% étaient âgés de plus de 65ans. La qualité de vie globale et fonctionnelle était retrouvée globalement meilleure pour la combinaison ; la douleur était significativement moins fréquente pour la combinaison également alors que les troubles digestifs étaient plutôt améliorés par la monothérapie. Grob et al. ont par ailleurs analysé la qualité de vie des patients inclus dans l'étude Combi-V comparant dabrafenib-trametinib versus vemurafenib (116), et comprenant 24% de patients de plus de 65 ans sur 704 patients inclus au total. De la perspective du patient, la combinaison était plus acceptable et permettait un meilleur confort de vie. Cependant, les patients inclus dans des essais cliniques sont peut-être plus en faveur du nouveau traitement proposé (biais de subjectivité), bien qu'une étude ait été réalisée en aveugle (115). Des données de vie réelle sont manquantes. Egalement, aucune analyse en sous-groupe pour les sujets âgés n'a été réalisée dans ces essais.

## **Relation tolérance et efficacité**

### **Corrélation entre posologie et résultats d'efficacité ou de tolérance**

A notre connaissance, aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'impact des modifications de dose sur l'efficacité. Deux études ont montré qu'une dose circulante faible du vemurafenib était associée à un risque significatif de progression tumorale (117,118). On ne peut évidemment pas conclure à une corrélation étant donné l'importante variabilité inter- et intra-individuelle des concentrations du traitement. Pour le dabrafenib, une étude de pharmacocinétique a démontré qu'une concentration élevée de dabrafenib était associée à des effets secondaires sévères entraînant une modification de dose, mais aucun lien avec une potentielle baisse d'efficacité n'a été fait (119). Cependant, aucune différence de concentration n'était observée entre les patients qui prenaient le traitement à pleine dose ou à demi-dose. D'autres études plus larges sont nécessaires, et étant donné que le dosage sanguin des traitements est faisable, l'hypothèse d'un suivi thérapeutique de la concentration circulante pourrait être une option intéressante chez certains individus et notamment les plus

âgés afin d'éviter d'induire une intolérance majeure sans diminuer l'efficacité. La fenêtre thérapeutique optimale reste en revanche à déterminer et est extrêmement variable d'un individu à l'autre (120).

### Corrélation entre toxicité et efficacité des thérapies ciblées

Les thérapies ciblées fonctionnent, comme leur nom l'indique, en inhibant une cible spécifique, en amont d'un signal de transduction, exprimée par la cellule tumorale. Cette efficacité est liée au fait que la croissance tumorale dépend spécifiquement ou en grande majorité de cette voie de signalisation, hyperactivée dans la cellule cancéreuse en question. Cependant, ces cibles sont également présentes dans le tissu normal mais ne sont pas surexprimées ou hyperactivées. En conséquence, certains effets secondaires des thérapies ciblées sont liés à l'inhibition de ces cibles dans le tissu normal. Ces « toxicités liées au mécanisme » (Mechanism-Based Toxicity : MBT) pourraient être des biomarqueurs d'efficacité.

Par exemple, l'apparition d'un rash cutané avec les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) est connue comme étant corrélée à des résultats supérieurs (121,122). Plus l'atteinte cutanée est sévère, plus la survie semble améliorée (123–125). Récemment, l'atteinte cutanée a été validée comme un facteur prédictif de réponse et facteur pronostique sur la survie pour le traitement par erlotinib dans le cancer du poumon (126). L'EGFR est une tyrosine kinase largement surexprimée dans les cancers épithéliaux et sa stimulation est impliquée dans la prolifération et la survie cellulaire. Les anti-EGFR ont été approuvés pour le traitement de multiples cancers et ont notamment montré un bénéfice thérapeutique majeur pour le cancer pulmonaire non à petites cellules avec le gefitinib et l'erlotinib, les cancers de la tête et du cou pour l'association chimiothérapie-cetuximab, le cancer du côlon pour le cetuximab et le panitumumab. L'incidence de l'apparition d'un rash cutané acnéiforme varie entre 50 et 100%, généralement dans les 3 premières semaines de traitement (122). La corrélation entre le rash cutané et la réponse au traitement a donc été démontrée dans de larges études de phase II ou III pour le panitumumab (127) et le cetuximab (128) dans le cancer du côlon métastatique, le cetuximab (129) l'erlotinib et gefitinib (130) dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, pour l'erlotinib et le gefitinib dans le cancer du poumon non à petites cellules(131,132) et enfin également pour l'erlotinib dans le cancer du pancréas (133).

L'hypertension (HTA) secondaire aux anti-angiogéniques dont les TKIs (sunitinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib, axitinib, cediranib, etc) et les Mabs (bevacizumab) anti – Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) pourrait également être le reflet d'une meilleure efficacité dans le cancer du sein, CCR et le cancer du rein. L'incidence de l'HTA est évaluée entre 15 et 35% en monothérapie et peut aller jusqu'à 90% des cas en combinaison. La corrélation entre apparition de l'HTA et efficacité a été étudiée par des études rétrospectives. Celles-ci montrent des résultats disparates selon les types de cancers et les molécules. Ce lien est donc encore loin d'être clair (122).

Le degré d'hypothyroïdie secondaire aux TKIs du facteur de croissance endothélial vasculaire (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor : VEGF-TKI) comprenant le sorafenib, le sunitinib, le pazopanib, et l'axitinib, serait également corrélé positivement à de meilleurs résultats en terme de survie dans le cancer du rein (134).

Pour les inhibiteurs de MEK, le rash acnéiforme est également une MBT secondaire au traitement. Il a été montré que la réaction cutanée sous inhibiteurs de MEK est similaire à celle observée sous inhibiteurs de l'EGFR (135). Cependant, l'incidence d'apparition de cette éruption est moins fréquente sous MEKi et il n'a pas été décrit de corrélation avec l'efficacité de ces derniers (136).

Pour les thérapies ciblées anti BRAF, une des MBTs connue est l'apparition de carcinome épidermoïdes cutanés et kératoacanthomes via la réaction paradoxale expliquée ci-dessus. L'hypothèse d'une potentielle corrélation entre ces effets secondaires et l'efficacité ne peut être testée du fait de la faible incidence de cette toxicité spécifique. De plus, le fait que l'association des BRAFi avec les MEKi diminue la fréquence des effets secondaires cutanés n'est pas en faveur de cette hypothèse. En revanche, une étude rétrospective a montré une corrélation significative entre la sévérité des effets secondaires cutanés et une meilleur survie, bien que les patients aient diminué ou arrêté le traitement (137). Les effets secondaires de grade 3-4 dans cette étude comprenaient 17 cas de rash maculo-papuleux, 8 cas de photosensibilité, 5 cas de carcinomes épidermoïdes cutanés, 1 cas de DRESS, 1 cas de Stevens-Johnson, 1 cas de radiosensibilité et 1 cas de syndrome main pied (sur un total de 131 patients inclus dans l'étude). Par ailleurs, une étude prospective portant sur 42 patients traités par vemurafenib ne démontrait pas de lien entre la sévérité des symptômes et les résultats d'efficacité (138). Une étude de pharmacocinétique portant sur 59 patients traités par vemurafenib ne mettait pas non plus en évidence de lien entre les ES et la survie

(117). Dans les études pivots du vemurafenib, aucun lien entre la sévérité du rash cutané et le taux de réponse n'a été retrouvé (139). Des études prospectives plus larges sont attendues pour conclure sur cette question. Une hypothèse physiopathologique pour expliquer ce potentiel lien pourrait être que la réaction cutanée serait le reflet d'une activation du système immunitaire importante avec un relargage de cytokines entraînant un effet antitumoral synergique avec l'effet de l'anti BRAF (137).

## **10. Pharmacocinétique**

L'âge peut être associé à des changements physiologiques dans les fonctions métaboliques ou viscérales. Cela pourrait altérer la pharmacocinétique des drogues anticancéreuses et avoir un impact sur la tolérance autant que sur l'efficacité (140). Il est donc indispensable d'avoir une idée de la pharmacocinétique des thérapies ciblées avant de les utilisées chez des patients âgés et comorbides.

Les propriétés pharmacocinétiques ont été étudiées lors d'études de phase I et II, ainsi que d'une analyse de pharmacocinétique de population portant sur les données regroupées provenant de 458 patients pour le vemurafenib. Ces données sont disponibles dans le résumé des caractéristiques du produit sur le site de l'Agence européenne du Médicament (EMA)(120,141–143).

### Absorption :

Le dabrafenib est absorbé par voie orale, avec un temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale de 2 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue moyenne du dabrafenib oral est de 95 % .

Le vemurafenib est absorbé avec un temps médian d'environ 4 heures. Le vemurafenib présente une variabilité interindividuelle de distribution élevée (64.8%).

Le trametinib est absorbé par voie orale, avec un temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale de 1,5 heure après l'administration.

Le cobimetinib a un temps médian d'absorption de 2,4 heures.

## Élimination

La demi-vie (soit la durée en deçà de laquelle il reste plus de 50 % du produit, et au-delà de laquelle il en reste moins de 50 %) du dabrafenib après administration d'une dose unique orale est de 8 heures. La principale voie d'élimination du dabrafenib est le métabolisme médié par le CYP3A4 et le CYP2C8. Les substances liées au dabrafenib sont principalement excrétées dans les selles (71 %) et dans les urines (23%), sous forme de métabolites uniquement.

Le vemurafenib est lui principalement excrété via les selles (94%) et <1% via les urines. La valeur de sa demi-vie d'élimination est estimée à 56,9 heures.

La demi-vie du trametinib après administration d'une dose unique est de 127 heures. L'excrétion fécale est la voie majoritaire d'élimination alors que l'excrétion urinaire représentait moins de 19%.

La demi-vie d'élimination du cobimetinib est de 43.6 heures, et son excrétion est surtout fécale (76,5 %) puis urinaire (17,8 %).

## **Populations particulières :**

### Sujets âgés :

L'âge n'exerce pas un effet statistiquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du vemurafenib, ni du dabrafenib, cobimetinib ou trametinib. Pour le dabrafenib, un âge supérieur à 75 ans était un facteur prédictif significatif de concentrations plasmatiques de carboxy- et déméthyl-dabrafenib, augmentées de 40 % chez les sujets âgés d'au moins 75 ans par rapport à ceux de moins de 75 ans. Une étude de pharmacocinétique a montré une concentration de dabrafenib plus élevée significativement chez les plus de 60 ans (119).

### Insuffisants hépatiques

Les analyses pharmacocinétiques indiquent que des taux de bilirubine et/ou d'ASAT légèrement élevés n'ont pas d'effet significatif sur la clairance orale du dabrafenib, du vemurafenib et du trametinib. L'insuffisance hépatique légère, n'a pas d'effet significatif sur les concentrations plasmatiques des métabolites du dabrafenib. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Le métabolisme hépatique et la sécrétion biliaire étant les principales voies d'élimination du dabrafenib, du vemurafenib et du trametinib, leur administration doit être envisagée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

Pour le cobimetinib, des analyses ont été conduites chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (n=6), modérée (n=6) et sévère (n=6). Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère peuvent avoir des concentrations plasmatiques en cobimetinib libre augmentées par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Une demi-vie plus longue a aussi été notée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave. Aucune adaptation particulière n'est recommandée mais la prudence est de mise.

#### Insuffisants rénaux :

Les analyses pharmacocinétiques suggèrent qu'une insuffisance rénale légère n'a pas d'effet sur la clairance orale du dabrafenib, du vemurafenib ou du trametinib. Bien que les données dans l'insuffisance rénale modérée soient limitées, elles ne semblent indiquer aucun effet cliniquement significatif. Aucune donnée n'est disponible chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère. Un cas de patient hémodialysé traité par dabrafenib et trametinib a été publié (144).

L'élimination rénale du cobimetinib est minime. Une analyse sur 150 patients atteints d'insuffisance rénale légère, et 48 d'insuffisance rénale modérée n'a pas montré d'effet de cette insuffisance rénale sur l'exposition au cobimetinib. Les données sur l'insuffisance rénale terminale sont insuffisantes.

#### Interactions médicamenteuses :

##### ○ **Vemurafenib**

Le vemurafenib peut augmenter l'exposition plasmatique aux substances principalement métabolisées par le CYP1A2 et peut diminuer l'exposition plasmatique aux médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4. L'efficacité des pilules contraceptives peut être diminuée. Une augmentation de l'exposition à la warfarine (de 18 % en moyenne) a été observée (CYP2C9). Le vemurafenib ayant une longue demi-vie, l'effet inhibiteur complet du vemurafenib sur un médicament administré de manière concomitante pourrait n'être observé qu'après 8 jours de traitement par le vemurafenib. Après l'arrêt du traitement par le vemurafenib, une période de wash out de 8 jours est nécessaire.

Le vemurafenib doit être utilisé avec prudence en association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, de la glucuronidation et/ou des protéines de transport (par exemple, rifampicine, ritonavir, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole,) car il existe un risque de sous exposition importante au vemurafenib.

La prudence est de rigueur lors de l'administration de vemurafenib en association avec des substrats de la protéine de transport P-gp (ex : digoxine, aliskiren, ambrisentan, colchicine, évérolimus, lapatinib, sirolimus...) car il existe un risque de surexposition au médicament associé (surveillance étroite des dosages de médicaments recommandée).

#### ○ **Dabrafenib**

Le dabrafenib est un substrat des cytochromes CYP2C8 et CYP3A4. Les médicaments qui sont de puissants inhibiteurs ou inducteurs des cytochromes CYP2C8 et CYP3A4 sont par conséquent susceptibles de respectivement augmenter ou diminuer les concentrations du dabrafenib. Une attention particulière est requise lorsque des inhibiteurs puissants y sont associés (par exemple : le kétoconazole, la clarithromycine, le ritonavir, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole...) ou des inducteurs puissants des cytochromes CYP2C8 ou CYP3A4 (tel que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*)).

Le dabrafenib est un inducteur enzymatique qui augmente la synthèse des enzymes métabolisant les médicaments, dont les cytochromes CYP3A4, CYP2Cs et CYP2B6, et peut augmenter la synthèse des transporteurs ; en conséquence, les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par ces enzymes sont diminuées. Voici une liste non exhaustive des médicaments pouvant être concernés :

- Analgésiques (fentanyl, méthadone)
- Antibiotiques (clarithromycine, doxycycline)
- Agents anti-cancéreux ( cabazitaxel)
- Anticoagulants (acénocoumarol, warfarine)
- Antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, acide valproïque)
- Antipsychotiques (halopéridol)
- Inhibiteurs des canaux calciques (diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine, vérapamil)
- Glycosides cardiotoniques (digoxine )
- Corticoïdes (dexaméthasone, méthylprednisolone)

- Médicaments antiretroviraux (amprénavir, atazanavir, darunavir, délavirdine, éfavirenz, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)
- Contraceptifs hormonaux
- Hypnotiques (diazépam, midazolam, zolpidem)
- Immunosuppresseurs ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)
- Statines métabolisées par le cytochrome CYP3A4 (atorvastatine, simvastatine)

L'induction est susceptible de survenir après 3 jours d'administration du dabrafenib.

#### ○ **Cobimetinib**

Le cobimetinib est métabolisé par le CYP3A. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A pendant le traitement par cobimetinib doit être évitée (augmentation de l'exposition au cobimetinib).

L'administration concomitante du cobimetinib avec des inducteurs puissants du CYP3A n'a pas été évaluée, cependant, une réduction de l'exposition au cobimetinib est probable. En conséquence, l'utilisation concomitante d'inducteurs modérés et puissants du CYP3A doit être évitée.

Le cobimetinib est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp). L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp comme la ciclosporine et le vérapamil peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques de cobimetinib.

#### ○ **Trametinib**

Le trametinib étant principalement métabolisé par une désacétylation induite par des enzymes hydrolytiques, ses caractéristiques pharmacocinétiques sont peu susceptibles d'être modifiées par d'autres agents via des interactions métaboliques. Le trametinib est un substrat du transporteur P-gp, une attention particulière est recommandée lorsque le trametinib est administré en association à de puissants inhibiteur de la P-gp. Sur la base des données in vitro et in vivo, le trametinib est peu susceptible de modifier significativement les caractéristiques pharmacocinétiques d'autres médicaments via les enzymes ou les transporteurs du CYP.

## 11. Les thérapies ciblées chez les sujets âgés

Durant les dernières décennies, le mélanome n'est pas la seule pathologie pour laquelle la recherche a fait un bond en avant. Les traitements anticancéreux ont été radicalement bouleversés avec l'introduction de multiples thérapies ciblées (TC) pour différents types de cancers (cancer du rein, colo-rectal, GIST, cancer du poumon...). Elles ont permis d'énormes progrès en termes d'efficacité et ont un profil de tolérance majoritairement plus supportable que les chimiothérapies classiques. Elles sont également plus acceptables par le patient car ce sont des traitements oraux et n'entraînent pas d'hospitalisations de jour itératives pour un traitement intraveineux, moins compatible avec une vie quotidienne normale.

Néanmoins, elles requièrent une observance stricte de la part du patient. Il existe peu d'études analysant l'observance dans ce contexte et il est difficile d'en évaluer l'impact. Elle serait estimée entre 16 et 100% selon les études (145–147) et serait une problématique majeure à prendre en compte. De plus, l'adhérence au traitement chez les sujets âgés pourrait être d'autant plus impactée par la polymédication, les potentiels troubles cognitifs, le fait de vivre seul, l'altération des sens (visuels et auditifs), ou les comorbidités (148).

Le paysage d'effets secondaires en Oncologie a été bouleversé par ces TC. La plupart, utilisées en pratique courante, ont des effets secondaires à présent bien connus pour la population générale. Cependant, pour la population âgée, il est complexe d'avoir des connaissances précises sur la tolérance des TC anticancéreuses en général. En effet, en dehors des données issues d'analyses en sous-groupe d'essais cliniques de phase II et III, dans lesquels la définition de la population âgée est d'ailleurs inhomogène, les données de tolérances dans cette population sont pauvres dans la littérature. Les essais cliniques spécifiques sur cette tranche d'âge sont rares. Néanmoins chacune de ces drogues peut avoir des effets secondaires spécifiques ou des interactions potentielles (souvent liée aux cytochromes). Dans cette population de patients plus fragiles, un effet secondaire peut entraîner la décompensation d'une pathologie sous-jacente ou entraîner une autre complication. Par exemple, un simple syndrome main-pied de grade peu sévère peut générer un manque de mobilité, une potentielle déshydratation et dénutrition, entraînant par la suite une insuffisance rénale puis une cascade de complications aboutissant à la mise en jeu du pronostic vital. Les taux et grades d'effets secondaires sont donc à considérer de manière différente chez les sujets âgés par rapport aux plus jeunes.

Il est d'ailleurs indispensable d'inclure dans le parcours de soin les personnes au premier rang face au patient comme les infirmières de coordination en oncologie, les pharmaciens et les médecins traitants en renforçant un lien ville-hôpital. Ce dispositif est récemment de plus en plus mis en avant par les autorités. Il permettrait en effet de sécuriser les patients, d'améliorer l'observance des traitements et gérer plus tôt et mieux les effets secondaires.

Les connaissances sur la tolérance des TC en population âgée sont souvent tirées des études cliniques larges incluant aussi les patients plus jeunes, ainsi la généralisation à la vie réelle est difficile. Une revue bien menée par Daste et al. reprenait les résultats chez les sujets âgés pour chaque TC ayant une indication pour les différents cancers (149). Les résultats sont variables. La grande majorité des TC présentent une efficacité similaire mais des ES plus fréquents ou plus graves. Les réductions de doses sont également globalement plus fréquentes dans les sous-groupes plus âgés. Certaines thérapies ciblées n'ont encore que trop peu ou pas du tout de données de sécurité pour les tranches d'âge avancées : le pazopanib et le cabozantinib dans le cancer du rein, le crizotinib pour le cancer du poumon muté ALK et le regorafenib dans le cancer du côlon. Le bevacizumab a la particularité d'être connu comme majorant de façon inquiétante les ES chez les sujets âgés et son utilisation doit être accompagnée d'une surveillance accrue, notamment pour les ES cardiovasculaires. Il est à noter qu'il n'a pas prouvé son efficacité lorsqu'il est associé à la chimiothérapie chez les sujets âgés atteints de cancer du poumon. En revanche, ceci n'est pas retrouvé pour le cancer du côlon. Ces éléments sont intéressants mais à prendre en compte avec précaution car les différences entre les données des essais cliniques et celles en vie réelles sont majeures et ces dernières sont rarement publiées.

A propos des thérapies ciblées antiBRAF et MEK dans le mélanome, les données de la littérature sont pauvres et se limitent également aux larges études princeps. Celles-ci sont résumées dans le tableau 5. La seule de ces études nous informant de façon plus précise sur la tolérance des thérapies ciblées chez les sujets âgés est celle de Larkin et al. en 2014. Cette étude comprenait une très large cohorte (3222 patients sous vemurafenib) et étudiait la tolérance du vemurafenib. Elle comprenait un sous-groupe de 8% de patients de plus de 75 ans (n=257). On retrouvait une augmentation des ES de grade 3-4 chez les sujets de plus de 75 ans : 59% de grade 3 vs 43% et 4% de grade 4 vs 3%, ainsi qu'une augmentation des arrêts de traitement (101). Les effets secondaires majorés chez les sujets âgés étaient les carcinomes épidermoïdes (18% vs 6%), les kératoacanthomes (10% vs 6%) et l'allongement du QT à l'ECG (3% vs 1%). Par ailleurs, pour toutes les études, la moyenne

d'âge se situe aux alentours de 55 ans, avec en moyenne 26% (19 à 34%) de sujets de plus de 65 ans pour les études dans lesquelles cette donnée est disponible (11 études sur 17).

Cependant, il n'existe aucune publication concernant spécifiquement l'étude des sujets âgés et leur tolérance des inhibiteurs de BRAF.

Pour ce qui est de l'efficacité, plusieurs études ont réalisé des études en sous-groupe. Elles sont également résumées dans le tableau 5. La première étant l'étude de phase III comparant le vemurafenib avec la dacarbazine de Chapman et al., parmi les 337 patients, 160 (23%) dont 94 (28%) sous thérapie ciblée avaient plus de 65 ans, 50 seulement avaient plus de 75 ans (7%) (71). Les résultats d'efficacité ont été analysés pour les différents sous-groupes d'âge (cf tableau 5). Le Hazard Ratio (HR) pour la SG pour les plus de 65 ans était comparable à celui de la population générale (0.33 VS 0.37 respectivement) en faveur de l'antiBRAF. Ceci était retrouvé de manière identique pour la PFS (0.26 pour les 2). Les résultats de SG et de PFS pour le sous-groupe de 65-75 ans présentait un HR plus faible (0.12 et 0.14) ce qui montre une tendance à une meilleure efficacité pour ce sous-groupe. Pour les plus de 75 ans, les résultats perdaient leur significativité. Lors des études concernant le dabrafenib, aucune analyse en sous-groupe d'âge n'a été reportée. Pour l'antiMEK, le trametinib, Flaherty et al. retrouvait un HR pour la PFS non significatif statistiquement pour les sujets de plus de 65ans (34% de la cohorte)(74).

En ce qui concerne les combinaisons du dabrafenib et trametinib, les études montraient pour des sous-groupes de 24 à 28% de sujets de plus de 65ans, un chiffre d'HR en faveur de la bithérapie mais non significatif statistiquement (76–78).

Pour ce qui est de la combinaison vemurafenib et cobimetinib, les résultats des études en sous-groupe pour les plus de 65 ans (n= 133/495, 27%) étaient en revanche en faveur de la bithérapie et la significativité statistique persistait. Ascierto et al. ont notamment rapporté les résultats à long terme avec une PFS à 11.2mois (IC 95% 8.6-16.5) et son HR de 0.52 (0.34-0.80), et une survie globale de 24.1 mois dont l'HR était à 0.56 (0.35-0.91) en faveur de l'association (80,150).

Il est difficile de conclure à quelque chose de consensuel à la vue de ces résultats, mais il semblerait que la combinaison, notamment avec le vemurafenib et cobimetinib, ait la même efficacité, quel que soit l'âge. Cela reste à confirmer sur une étude spécifique.

| Treatment                 | Reference                          | Phase         | Intervention                                                                                           | Nb of patients | MEDIAN Age (min max) | ≥65yo                       | ≥75yo    | Outcomes for elderly population                                                            |                                                                        | <65yo                                             |
|---------------------------|------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------|-----------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                           |                                    |               |                                                                                                        |                |                      |                             |          | Tolerance                                                                                  | Efficacy                                                               |                                                   |
| Vemurafenib               | Chapman et al. NEJM 2011           | III           | Vemurafenib VS DTIC                                                                                    | 675 (337 TC)   | 56 (21-86)           | 160 (23%),<br>(94 (28%) TC) | 50 (7%)  | NK                                                                                         | OS for ≥65yo : HR 0.33 (0.16-0.67)<br>PFS for ≥65yo : 0.26 (0.15-0.45) | OS for <65yo : 0.40 (0.25-0.62)                   |
|                           | Sosman et al. NEJM 2012            | II            | Vemurafenib                                                                                            | 132            | 51.5                 | 25 (19%)                    | NK       | NK                                                                                         | NK                                                                     | NK                                                |
|                           | Larkin et al. Lancet Oncol. 2014   | safety        | Vemurafenib                                                                                            | 3222           | 55-0 (13-95)         | NK                          | 257 (8%) | Increased grade 3-4<br>59% grade 3 VS 43%<br>4% grade 4 VS 3%<br>increased discontinuation | NK                                                                     | NK                                                |
|                           | McArthur et al. Lancet Oncol. 2014 | extended III  | Vemurafenib VS DTIC (12M follow up)                                                                    | 675 (337 TC)   | 56 (47-65)           | 160 (23%)                   | 50 (7%)  | NK                                                                                         | NK                                                                     | NK                                                |
|                           | McArthur et al. Ann. Oncol. 2016   | II            | Vemurafenib in patients with brain metastases without (cohort 1) or with (cohort 2) previous treatment | 146            | 53 (26-83)           | NK                          | NK       | NK                                                                                         | NK                                                                     | NK                                                |
| Dabrafenib                | Ascierto et al. JCO 2013           | II            | Dabrafenib                                                                                             | 92             | 55 (22-83)           | NK                          | NK       | NK                                                                                         | NK                                                                     | NK                                                |
|                           | Haushild et al. Lancet             | III           | Dabrafenib VS DTIC                                                                                     | 250 (187 TC)   | 53 (22-93)           | NK                          | NK       | NK                                                                                         | NK                                                                     | NK                                                |
|                           | Haushild et al. Ann. Oncol         | long term III | Dabrafenib VS DTIC (16.9 M follow-up)                                                                  | 251 (187 TC)   | 54 (22-93)           | NK                          | NK       | NK                                                                                         | NK                                                                     | NK                                                |
| Trametinib                | Kim et al. JCO 2013                | II            | Trametinib previously treated with BRAFI or CT                                                         | 97             | 55 (23-79)           | NK                          | NK       | NK                                                                                         | NK                                                                     | NK                                                |
|                           | Flaherty et al. NEJM 2012          | III           | Trametinib                                                                                             | 211            | 55 (23-85)           | 71 (34%)                    | NK       | NK                                                                                         | PFS 0.58 (0.29-1.18)                                                   | PFS 0.44 (0.31-0.65)                              |
| Dabrafenib + Trametinib   | Long et al. NEJM 2014              | III           | Dabrafenib+ placebo VS Dabrafenib + Trametinib                                                         | 423 (211 biT)  | 56 (22-89)           | 118 (28%)                   | NK       | NK                                                                                         | PFS HR 1.09 (0.63-1.7)                                                 | PFS 0,71 (NK)                                     |
|                           | Long et al. Lancet 2015            | III           | Dabrafenib+ placebo VS Dabrafenib+Trametinib                                                           | 423 (211 biT)  | 56 (22-89)           | 118 (28%)                   | NK       | NK                                                                                         | OS HR around 0,3 (CI include 1)<br>PFS HR around 0,3 (CI include 1)    | OS 0,25 (CI include 1)<br>PFS 0,4 (CI exclude 1)  |
|                           | Robert et al. NEJM 2015            | III           | Dabrafenib-Trametinib VS Vemurafenib                                                                   | 704 (352 biT)  | 55 (18-91)           | 166 (24%)                   | NK       | NK                                                                                         | OS 0.61 (CI include 1)<br>SSP 0.50 (IC exclude 1)                      | OS 0,74 (CI include 1)<br>SSP 0.50 (CI exclude 1) |
|                           | Long et al. Ann. Oncol. 2017       | Long-term III | Dabrafenib+ placebo VS Dabrafenib + Trametinib (23y follow up)                                         | 423 (211 biT)  | 56 (22-89)           | 118 (28%)                   | NK       | NK                                                                                         | NK                                                                     | NK                                                |
| Cobimetinib + Vemurafenib | Larkin et al. NEJM 2014            | III           | Vemurafenib+Cobimetinib VS Vemurafenib + placebo                                                       | 495 (247 biT)  | 56 (23-88)           | 133 (27%)                   | NK       | NK                                                                                         | PFS HR 0.45 (0.25-0.79)                                                | PFS : HR 0,54 (0,39-0,75)                         |
|                           | Dréno et al. Ann. Oncol 2017       | Tox           | Cobimetinib + Vemurafenib, follow up 18,5M                                                             | 495 (247 biT)  | 56 (23-88)           | 133 (27%)                   | NK       | NK                                                                                         | NK                                                                     | NK                                                |
|                           | Ascierto et al. Lancet Oncol. 2016 | updated III   | Vemurafenib+Cobimetinib VS Vemurafenib + placebo follow up 14.2M                                       | 495 (247 biT)  | 56 (23-88)           | 133 (27%)                   | NK       | NK                                                                                         | PFS 11.2 (8.6-16.5)<br>HR 0.52 (0.34-0.80)                             | PFS 12.6 (9.3-14.7)<br>HR 0.61 (0.47-0.79)        |
|                           |                                    |               |                                                                                                        |                |                      |                             |          | OS 24.1 (17.6-NE)<br>HR 0.56 (0.35-0.91)                                                   | OS 22.1 (19.4-NE)<br>HR 0.75 (0.56-1.01)                               |                                                   |

Tableau 5 : Données chez les sujets âgés dans les études pivots légende : NK : Not known, OS : Overall Survival, PFS : Progression Free Survival, TC : thérapie ciblée, biT : bithérapie

## 12. L'immunothérapie chez le sujet âgé

En parallèle des thérapies ciblées, les immunothérapies ont également permis une amélioration franche du pronostic du mélanome ces dernières années. Ce travail évoque principalement les thérapies ciblant la voie des MAPK. Il est cependant important d'étudier également les immunothérapies chez le sujet âgé. En effet, le sujet âgé possède un risque plus fréquent de défaillance du système immunitaire. Le concept d'*immunosénescence* représente les modifications des cellules immunitaires avec le temps. En font partie l'accumulation de dommages à l'ADN, les altérations métaboliques et mitochondriales etc. Cela aboutit à la réduction des fonctions immunitaires chez le sujet âgé. Par conséquent, l'utilisation de ces traitements dans la population âgée a déjà très justement engendré des considérations particulières. Il existe donc une littérature légèrement plus riche pour ce qui est des immunothérapies chez les sujets âgés par rapport aux thérapies ciblées. Une étude préclinique intéressante montrait que les immunothérapies anticancéreuses pourraient être inefficaces chez les souris âgées (151). Une revue de Daste et al. a récemment fait état des données dans différents types de cancers(152). L'efficacité de l'ipilimumab (anti CTLA4), du nivolumab ou pembrolizumab (anti PD1), sur les données des essais cliniques du mélanome, ne montre pour la majorité aucune différence entre les sujets âgés et les plus jeunes. D'autres études confirment que les immunothérapies apporteraient le même bénéfice aux sujets âgés qu'au plus jeunes sans augmenter la toxicité, mais les résultats nécessiteraient une étude prospective plus large et spécifiquement réalisée sur la population âgée(153–157). Une étude chez les plus de 85 ans décrit une baisse de l'autonomie après 2 cures d'antiPD1, mais le petit effectif de l'étude ne permet pas de conclure (158). De même, des résumés ont été présentés à l'ASCO sur ce sujet (159–162) mais ce n'est pas le cas pour les thérapies ciblées.

### **13. La prise en charge actuelle des effets secondaires liées aux thérapies ciblées**

Les posologies recommandées des thérapies ciblées sont :

- Dabrafenib 150mg 2 fois par jour (12h d'intervalle),
- Vemurafenib 960mg 2 fois par jour
- Cobimetinib 60mg (21 jours sur 28)
- Trametinib 2mg par jour en continu

Dans les études de phase III, la majorité des ES étaient gérés avec des réductions de doses ou des interruptions.

Les recommandations de prise en charge des ES selon les grades CTC-AE sont résumées dans la figure 8. Elles sont détaillées dans le résumé des caractéristiques produits de chaque molécule (120,141–143).

Les grades d'effets secondaires CTC-AE sont classés en 5 catégories (163) :

- Grade 1 : léger ou asymptomatique. Diagnostic clinique. Pas d'intervention indiquée.
- Grade 2 : modéré, intervention locale et non invasive indiquée
- Grade 3 : sévère ou médicalement significatif, invalidant, mais n'engageant pas immédiatement le pronostic vital ; entraînant la prolongation d'une hospitalisation.
- Grade 4 : engagement du pronostic vital, urgence.
- Grade 5 : décès relié à l'effet secondaire.

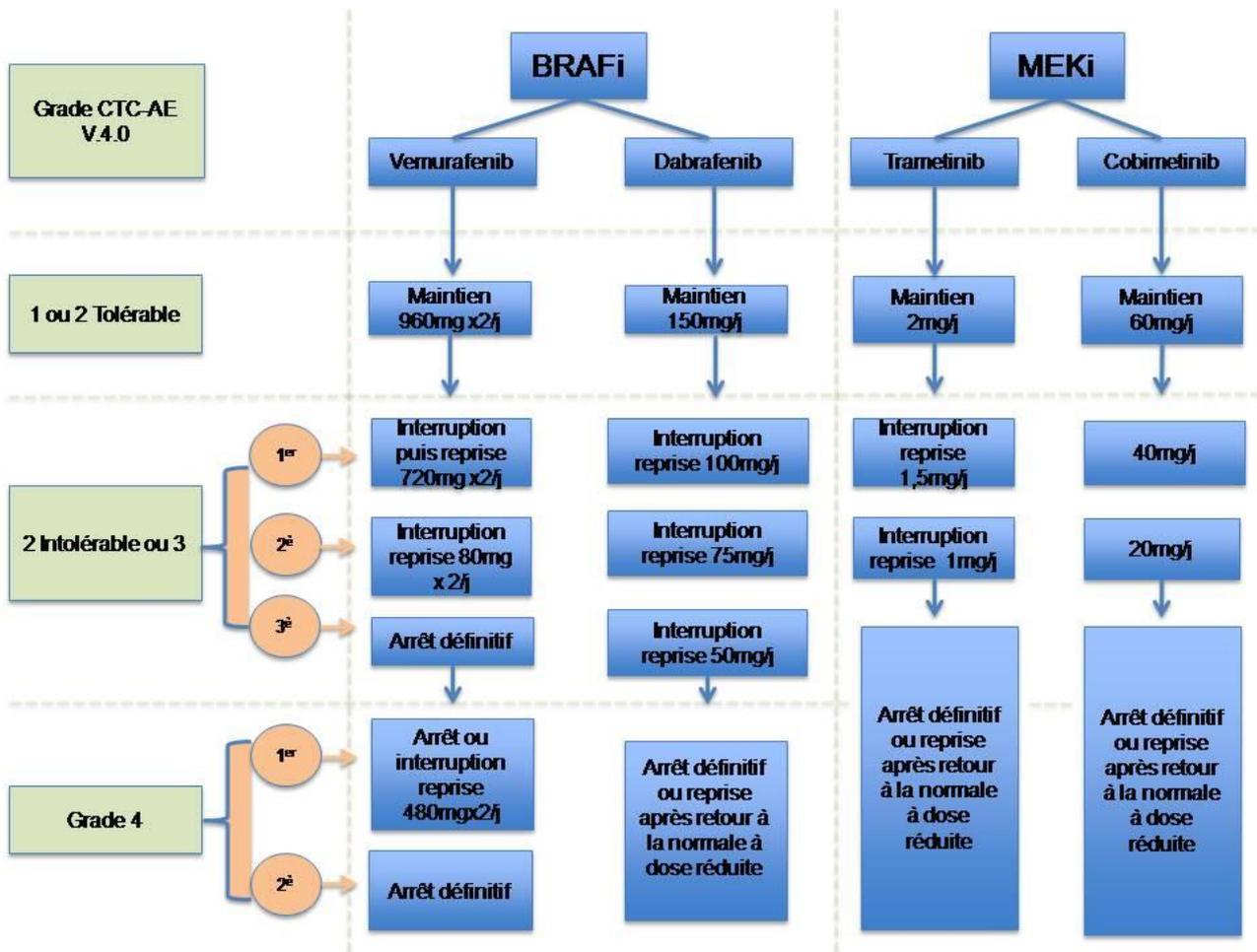


Figure 8 Schéma de prise en charge générale des effets secondaires sous thérapie ciblée

### Prise en charge des effets secondaires particuliers

#### Fièvre :

Le mécanisme de la fièvre liée aux thérapies ciblées n'est pas connu. Il y aurait une tendance à la corrélation entre l'exposition au dabrafenib et la fièvre. Ce symptôme est retrouvé chez plus de 70% des patients avec l'association BRAFi et MEKi et peut être parfois sévère pour le patient et inquiétant pour le médecin, notamment avec le dabrafenib-trametinib (100,164–166). Elle apparaît souvent dans le premier mois de traitement et peut devenir récurrente par la suite sur des périodes de 4-5 jours. Le traitement de la fièvre consiste en l'adaptation des doses et l'utilisation de corticoïdes à faible doses ou AINS. La réduction des posologies est parfois insuffisante et Daud et al. ainsi que les recommandations d'utilisation des produits recommandent plutôt une interruption du traitement. Dès la résolution de la pyrexie, le traitement, associé à un antipyrétique prophylactique, doit être réintroduit soit à la même

posologie, soit à une posologie réduite d'un palier si la pyrexie est récurrente et/ou était associée à d'autres symptômes graves. Si la température ne revient pas à la normale dans les 3 jours après l'arrêt, l'introduction de corticoïdes à faible dose (10mg/j) est recommandée. Pour les cas réfractaires, un changement de thérapeutique vers la combinaison vemurafenib-cobimetinib peut être favorable pour ceux traités par dabrafenib-trametinib (100).

#### Atteinte ophtalmique :

Les effets secondaires oculaires sont surtout décrits comme un effet de classe des MEKi avec ou sans BRAFi. Leur étiologie doit encore être expliquée (100). Ils apparaissent en majorité dans le premier mois de traitement, sont principalement asymptomatiques, et résolutifs sans modification de dose (167). Le taux d'apparition des effets ophtalmiques varient entre 1 et 9% dans les études pivots (74,76,78). Une recherche de symptômes de troubles visuels ou d'aggravation de troubles visuels existants doit être effectuée à chaque visite. En cas d'apparition de troubles visuels ou d'aggravation de troubles visuels pré-existants, un examen ophtalmologique est recommandé. En cas de diagnostic de rétinopathie séreuse, le traitement par cobimetinib doit être interrompu jusqu'à l'amélioration des symptômes visuels à un grade  $\leq 1$ .

#### Atteinte cardiaque

La cardiomyopathie est liée aux MEKi seuls ou en association aux BRAFi. Sa physiopathologie est mal comprise. La voie des MAPK aurait un rôle dans la régulation des réponses hypertrophiques et dans la survie cellulaire des cardiomyocytes (168). La baisse de la FeVG était retrouvée dans 1 à 11% des essais cliniques des thérapies ciblées (74,76,78,80,150,169). Elle n'est pas toujours complètement réversible à l'arrêt, le délai médian d'apparition est de 4 mois (141,142). La FeVG doit être contrôlée avant le début du traitement puis tous les 3 mois. Selon la gravité de la baisse de FeVG, la posologie doit être réduite ou le traitement interrompu.

L'allongement du QT est observé de façon rare sous BRAFi. Un ECG doit être pratiqué avant toute introduction de traitement. Les patients présentant un QT>500ms, des anomalies électrolytiques ou prenant des traitements concomitants allongeant l'espace QT ne doivent pas recevoir de thérapie ciblée anti BRAF. Un ECG doit être réalisé par la suite tous les 3 mois au minimum (100).

## **Prise en charge spécifique des toxicités cutanées**

Le taux d'apparition d'effets secondaires cutanés sous BRAFi va jusqu'à 95% dans les études sur le vemurafenib (71,72,170), le pourcentage est plus variable pour les patients sous dabrafenib (70,104). Ils sont rarement sévères avec un taux de 15 à 40% de grade 3 et moins de 1% de grade 4 (137). Ils apparaissent habituellement dans les premiers jours de traitement. De nombreuses études ont été publiées sur les complications cutanées des thérapies ciblées antiBRAF (100,107,109,137,170–173). Des recommandations ont été proposées pour leur prise en charge (174). Voici un résumé de la prise en charge de ces évènements cutanés les plus fréquents.

### **Rash cutané**

Il concerne 75% des patients sous vemurafenib (72) et 27 à 30% sous dabrafenib (104). Le rash cutané apparaît en général sur la face, le cou, le tronc. Il apparaît en moyenne après 1 semaine de traitement. De nombreux sous-types de rash sont décrits mais le plus souvent non spécifiés dans les études (171) : rash maculo-papuleux, acnéiforme ; des toxidermies sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson ou le DRESS ont été décrites sous vemurafenib (137). Selon la gravité des modifications de doses voire l'arrêt du traitement sont nécessaires. Le switch du vemurafenib au dabrafenib semble intéressant pour une majorité de patients (137). Pour le cas du rash acnéiforme, il est plutôt relié au MEKi et peut être traité de la même façon qu'avec les antiEGFR (cyclines, corticoïdes locaux).

### **Hyperprolifération kératinocytaire et lésions cutanées malignes.**

Sont décrits la kératose pileaire, les lésions verruqueuses, les kératoses actiniques, les kératoacanthomes et les carcinomes épidermoïdes. Les papillomes verruqueux sont fréquents, jusqu'à 79% des cas dans une cohorte prospective sous vemurafenib (138). Ils étaient rapportés chez 18% des patients dans l'étude à long terme d'Anforth et al. (175) et chez 15% des patients de la large cohorte de Larkin et al. (101).

Le taux d'incidence des carcinomes épidermoïdes et kératoacanthomes varie entre 12 à 26 % des patients sous vemurafenib(71,72,102) et entre 6% et 20% des patients sous dabrafenib (70,104,176). Les patients ayant d'autres facteurs de risque de carcinomes épidermoïdes sont d'autant plus à risque d'en être atteints sous antiBRAF. Comme décrit précédemment, ce type d'effet secondaire cutané est lié à une activation paradoxale de la voie des MAPK par les BRAFi sur les cellules non mutées. L'incidence de cet évènement

décroit avec l'association des BRAFi et MEKi (107,109,173). Il est recommandé de pratiquer un examen dermatologique avant l'introduction du traitement, puis tous les mois après et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Aucune modification de dose n'est recommandée après le traitement chirurgical d'un carcinome cutané.

### Photosensibilité

La photosensibilité, initialement décrite sous vemurafenib est plus fréquente avec ce dernier qu'avec le dabrafenib. C'est une toxicité strictement UVA dépendante(177). L'incidence de la photosensibilité dans les essais cliniques varie entre 12 et 52% et est pour la plupart peu sévère (grade  $\leq 2$ ) (71,72,101,102). Elle peut être particulièrement invalidante. La prévention solaire chimique et physique permet de diminuer son impact sur la qualité de vie. Une éducation thérapeutique du patient avant l'introduction du traitement est indispensable pour les informer notamment que les UVA sont constants tout au long de la journée quelles que soit les horaires et traversent les vitres (100). Une phototoxicité sévère résistante malgré les mesures de prévention doit entraîner une modification de dose voire un arrêt selon les grades CTC AE ( cf figure 7 ci-dessus).

Les autres effets secondaires cutanés retrouvés de façon moins fréquente sont : le syndrome main-pied ou érythro-dysesthésie palmoplantaire, la modification de la texture des cheveux, la maladie de Grover (175), l'alopecie, la xérose cutanée, le prurit, le changement ou l'apparition de naevi, voire l'apparition secondaire d'un second mélanome (178).

Lacouture et al. proposent un arbre de prise en charge des réactions cutanées d'après l'expérience des auteurs qui semble intéressant (figure 9)

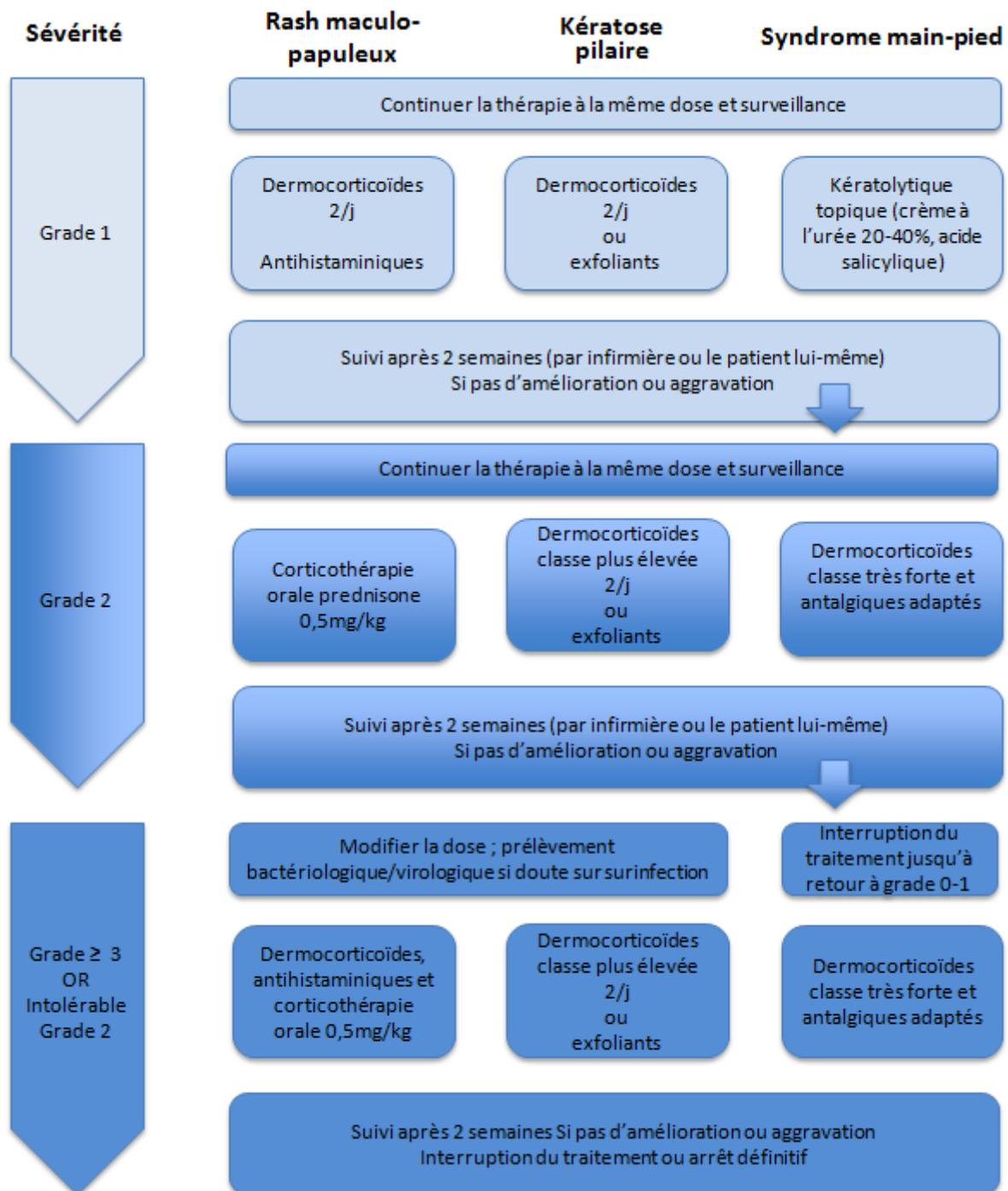


Figure 9 Proposition d'algorithme pour la prise en charge des effets secondaires cutanés fréquents liés aux BRAF inhibiteurs, d'après Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma., Lacouture, The Oncologist, 2013 (139)

## 14. Problématiques et Objectifs de l'étude

Pour conclure sur cette large introduction, il apparaît différentes problématiques fondamentales et persistantes dans ce domaine de la prise en charge du sujet âgé en Onco-Dermatologie et notamment pour le traitement par thérapie ciblée. Ces problématiques rendent cette étude indispensable pour approfondir nos connaissances et améliorer la prise en charge de cette population croissante et fragile.

-Le vieillissement de la population est un problème de santé publique et le corps médical sera confronté à une patientèle âgée de plus en plus prédominante.

-Cette part de la population présente des caractéristiques qui la rendent particulièrement difficile à inclure dans les essais cliniques ainsi qu'à prendre en charge du fait d'une hétérogénéité et d'une potentielle fragilité.

-La population âgée est particulièrement concernée par le mélanome avec une incidence plus élevée et un pronostic décroissant avec l'âge.

-Les thérapies ciblées dans le mélanome ont des effets secondaires non négligeables en population générale et ces traitements sont pris de façon prolongée du fait d'une bonne efficacité sans que les effets à long termes ou chez les sujets plus âgés soient bien connus.

-Les thérapies BRAFi et MEKi dans le mélanome chez les sujets âgés ont été peu étudiées et les lacunes dans la littérature sur ce sujet sont considérables. Les seules données disponibles sont extraites des essais cliniques et ne permettent pas de généraliser les résultats en vie réelle.

Notre étude a donc pour but d'étudier la tolérance et l'efficacité des thérapies ciblant les protéines BRAF (dabrafenib et vemurafenib) et MEK (trametinib et cobimetinib) chez les sujets âgés de plus 65 ou 75 ans, en condition de vie réelle. Ceci permettra d'affiner notre prescription au cas par cas, d'améliorer au mieux la qualité de vie de nos patients fragiles tout en limitant toute perte d'efficacité pour les moins vulnérables, et également d'approfondir notre information et prévention auprès des patients à risque.

## IV. Bibliographie

1. Collège national des enseignants de gériatrie (CNEG) avec collaboration du COFER - 2014 - Gériatrie.pdf.
2. Fried LP, Hall WJ. Editorial: Leading on behalf of an aging society. *J Am Geriatr Soc.* oct 2008;56(10):1791-5.
3. Population par âge–Tableaux de l'Économie Française | Insee [Internet]. [cité 9 août 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1906664?sommaire=1906743>
4. Insee - Population - Espérance de vie, taux de mortalité et taux de mortalité infantile dans le monde en moyenne de 2015 à 2020 [Internet]. [cité 16 juill 2016]. Disponible sur: [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=98&ref\\_id=CMPTEF02216](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=98&ref_id=CMPTEF02216)
5. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer.* 1 oct 1997;80(7):1273-83.
6. Épidémiologie des cancers chez les patients de 65 ans et plus - Oncogériatrie | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 9 août 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogeriatrie/Epidemiologie>
7. Marosi C, Köller M. Challenge of cancer in the elderly. *ESMO Open.* 2016;1(3):e000020.
8. Quinten C, Coens C, Ghislain I, Zikos E, Sprangers MAG, Ringash J, et al. The effects of age on health-related quality of life in cancer populations: A pooled analysis of randomized controlled trials using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 involving 6024 cancer patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. déc 2015;51(18):2808-19.
9. Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, Steer C, Budman D, Morrison VA, et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients--an analysis of the medical literature. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 mai 2007;25(14):1832-43.
10. Pallis AG, Ring A, Fortpied C, Penninckx B, Van Nes MC, Wedding U, et al. EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* août 2011;22(8):1922-6.
11. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The Oncologist.* 2000;5(3):224-37.
12. Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, Maithel SK, Ogan K, Master VA. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J Clin.* sept 2017;67(5):362-77.
13. Li D, Soto-Perez-de-Celis E, Hurria A. Geriatric Assessment and Tools for Predicting Treatment Toxicity in Older Adults With Cancer. *Cancer J Sudbury Mass.* août 2017;23(4):206-10.
14. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One.* 2014;9(12):e115060.
15. Wedding U, Ködding D, Pientka L, Steinmetz HT, Schmitz S. Physicians' judgement and comprehensive geriatric assessment (CGA) select different patients as fit for chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* oct 2007;64(1):1-9.
16. Pallis AG, Hatse S, Brouwers B, Pawelec G, Falandry C, Wedding U, et al. Evaluating the physiological reserves of older patients with cancer: the value of potential biomarkers of aging? *J Geriatr Oncol.* avr 2014;5(2):204-18.

17. Cohen AA, Milot E, Li Q, Bergeron P, Poirier R, Dusseault-Bélanger F, et al. Detection of a novel, integrative aging process suggests complex physiological integration. *PloS One*. 2015;10(3):e0116489.
18. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 / 2018 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2018/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017>
19. Les-cancers-en-France-edition-2015.pdf [Internet]. [cité 9 août 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/content/download/148692/1867381/file/Les-cancers-en-France-edition-2015.pdf>
20. Epidémiologie des cancers cutanés - Détection précoce des cancers de la peau | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 9 août 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie#toc-l-essentiel-sur-les-m-lanomes>
21. Erdei E, Torres SM. A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. nov 2010;10(11):1811.
22. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, Coebergh JWW, Nijsten T, Pukkala E, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. sept 2014;28(9):1170-8.
23. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *J Invest Dermatol*. juin 2016;136(6):1161-71.
24. Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, Lazaridou E, Ioannides D. Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract Concept*. avr 2017;7(2):1-6.
25. Swetter SM, Geller AC, Kirkwood JM. Melanoma in the older person. *Oncol Williston Park N*. août 2004;18(9):1187-1196; discussion 1196-1197.
26. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 / 2013 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 11 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
27. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 déc 2009;27(36):6199-206.
28. Balch CM. Decreased Survival Rates of Older-Aged Patients with Melanoma: Biological Differences or Undertreatment? *Ann Surg Oncol*. juill 2015;22(7):2101-3.
29. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2005;41(14):2040-59.
30. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2005;41(1):45-60.
31. Wu S, Cho E, Li W-Q, Qureshi AA. History of Keratinocyte Carcinoma and Risk of Melanoma: A Prospective Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 01 2017;109(4).

32. Rushton L, Hutchings S. The burden of occupationally-related cutaneous malignant melanoma in Britain due to solar radiation. *Br J Cancer*. 14 févr 2017;116(4):536-9.
33. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Nieto A, Miranda A, Mercier M, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-control study. *Br J Cancer*. 13 mars 2006;94(5):743-51.
34. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer*. 1 mars 2007;120(5):1116-22.
35. Grange F, Mortier L, Crine A, Robert C, Sassolas B, Lebbe C, et al. Prevalence of sunbed use, and characteristics and knowledge of sunbed users: results from the French population-based Edifice Melanoma survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. févr 2015;29 Suppl 2:23-30.
36. Tang H, Wu W, Fu S, Zhai S, Song Y, Han J. Phosphodiesterase type 5 inhibitors and risk of melanoma: A meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. sept 2017;77(3):480-488.e9.
37. Reddy SP, Martires K, Wu JJ. The risk of melanoma and hematologic cancers in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. avr 2017;76(4):639-647.e2.
38. Polesie S, Gillstedt M, Sönnnergren HH, Osmancevic A, Paoli J. Methotrexate treatment and risk for cutaneous malignant melanoma: a retrospective comparative registry-based cohort study. *Br J Dermatol*. juin 2017;176(6):1492-9.
39. Lebbé C. Quoi de neuf en oncodermatologie ? *Ann Dermatol Vénéréologie*. déc 2017;144, Supplement 4:IVS40-IVS46.
40. Holland EA, Schmid H, Kefford RF, Mann GJ. CDKN2A (P16(INK4a)) and CDK4 mutation analysis in 131 Australian melanoma probands: effect of family history and multiple primary melanomas. *Genes Chromosomes Cancer*. août 1999;25(4):339-48.
41. Soura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management: Emerging melanoma cancer complexes and genetic counseling. *J Am Acad Dermatol*. mars 2016;74(3):411-420; quiz 421-422.
42. Gorantla VC, Kirkwood JM. State of Melanoma: An Historic Overview of a Field in Transition. *Hematol Oncol Clin North Am*. juin 2014;28(3):415.
43. Avril M-F, Bahadoran P, Cabaret O, Caron O, de la Fouchardière A, Demenais F, et al. [Recommendations for genetic testing and management of individuals genetically at-risk of cutaneous melanoma]. *Ann Dermatol Venereol*. janv 2015;142(1):26-36.
44. Padua RA, Barrass N, Currie GA. A novel transforming gene in a human malignant melanoma cell line. *Nature*. 18 oct 1984;311(5987):671-3.
45. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 27 juin 2002;417(6892):949-54.
46. Brose MS, Volpe P, Feldman M, Kumar M, Rishi I, Gerrero R, et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer Res*. 1 déc 2002;62(23):6997-7000.
47. Lim SY, Menzies AM, Rizos H. Mechanisms and strategies to overcome resistance to molecularly targeted therapy for melanoma. *Cancer*. 1 juin 2017;123(S11):2118-29.
48. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 17 nov 2005;353(20):2135-47.
49. Kim SY, Kim SN, Hahn HJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Metaanalysis of BRAF mutations and

- clinicopathologic characteristics in primary melanoma. *J Am Acad Dermatol*. juin 2015;72(6):1036-1046.e2.
50. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2011;29(10):1239-46.
  51. Nagore E, Requena C, Traves V, Guillen C, Hayward NK, Whiteman DC, et al. Prognostic value of BRAF mutations in localized cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. mai 2014;70(5):858-862.e1-2.
  52. Bonnes pratiques pour la recherche à visée théranostique de mutations somatiques dans les tumeurs solides - Ref : OUTTHERANOS10 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 17 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Bonnes-pratiques-pour-la-recherche-a-visee-theranostique-de-mutations-somatiques-dans-les-tumeurs-solides>
  53. Valachis A, Ullenhag GJ. Discrepancy in BRAF status among patients with metastatic malignant melanoma: A meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. août 2017;81:106-15.
  54. Long GV, Wilmott JS, Capper D, Preusser M, Zhang YE, Thompson JF, et al. Immunohistochemistry is highly sensitive and specific for the detection of V600E BRAF mutation in melanoma. *Am J Surg Pathol*. janv 2013;37(1):61-5.
  55. Detection of BRAF mutations in human tumours: methods, indications and future. *Corresp En Onco-Théranostic*. 2012;l(1).
  56. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2009;27(17):2823-30.
  57. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 26 août 2010;363(9):809-19.
  58. King AJ, Arnone MR, Bleam MR, Moss KG, Yang J, Fedorowicz KE, et al. Dabrafenib; preclinical characterization, increased efficacy when combined with trametinib, while BRAF/MEK tool combination reduced skin lesions. *PLoS One*. 2013;8(7):e67583.
  59. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Lond Engl*. 19 mai 2012;379(9829):1893-901.
  60. Holderfield M, Deuker MM, McCormick F, McMahon M. Targeting RAF kinases for cancer therapy: BRAF mutated melanoma and beyond. *Nat Rev Cancer*. juill 2014;14(7):455.
  61. Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature*. 18 mars 2010;464(7287):431-5.
  62. Frouin E, Guillot B, Larrieux M, Tempier A, Boule N, Foulongne V, et al. Cutaneous Epithelial Tumors Induced by Vemurafenib Involve the MAPK and Pi3KCA Pathways but Not HPV nor HPyV Viral Infection. *PLoS ONE* [Internet]. 31 oct 2014 [cité 9 août 2016];9(10). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215900/>
  63. Korn EL, Liu P-Y, Lee SJ, Chapman J-AW, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2008;26(4):527-34.

64. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. juillet 2015;373(1):23-34.
65. 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*. 30 juin 2011;364(26):2517-26.
66. 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*. 19 août 2010;363(8):711-23.
67. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 25 juin 2015;372(26):2521-32.
68. 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*. avr 2015;16(4):375-84.
69. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2 juill 2015;373(1):23-34.
70. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 28 juill 2012;380(9839):358-65.
71. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med*. juin 2011;364(26):2507-16.
72. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. mars 2014;15(3):323-32.
73. Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, et al. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF(V600E)-mutated melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2012;30(18\_suppl):LBA8500.
74. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 12 juill 2012;367(2):107-14.
75. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, Infante JR, Ribas A, Sosman JA, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2013;31(4):482-9.
76. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med*. 13 nov 2014;371(20):1877-88.
77. 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. *The Lancet*. août 2015;386(9992):444-51.
78. 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*. 1 janv 2015;372(1):30-9.
79. Queirolo P, Picasso V, Spagnolo F. Combined BRAF and MEK inhibition for the treatment of

- BRAF-mutated metastatic melanoma. *Cancer Treat Rev.* juin 2015;41(6):519-26.
80. 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.* 13 nov 2014;371(20):1867-76.
  81. Recommandations de bonnes pratique, synthèse, prise en charge du mélanome stade III inopérable ou stade IV. SFD. 2017;
  82. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 1 avr 2003;63(7):1454-7.
  83. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EEW, Wirth LJ, Riehl T, Yue H, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* sept 2016;17(9):1272-82.
  84. Falchook GS, Millward M, Hong D, Naing A, Piha-Paul S, Waguespack SG, et al. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* janv 2015;25(1):71-7.
  85. Danysh BP, Rieger EY, Sinha DK, Evers CV, Cote GJ, Cabanillas ME, et al. Long-term vemurafenib treatment drives inhibitor resistance through a spontaneous KRAS G12D mutation in a BRAF V600E papillary thyroid carcinoma model. *Oncotarget.* 24 mai 2016;7(21):30907-23.
  86. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 janv 2010;28(3):466-74.
  87. Lamy A, Blanchard F, Le Pessot F, Sesboüé R, Di Fiore F, Bossut J, et al. Metastatic colorectal cancer KRAS genotyping in routine practice: results and pitfalls. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* août 2011;24(8):1090-100.
  88. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJA. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2 juill 2009;361(1):98-9.
  89. Kopetz S, Desai J, Chan E, Hecht JR, O'Dwyer PJ, Maru D, et al. Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 déc 2015;33(34):4032-8.
  90. Brustugun OT, Khattak AM, Trømborg AK, Beigi M, Beiske K, Lund-Iversen M, et al. BRAF-mutations in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* avr 2014;84(1):36-8.
  91. Villaruz LC, Socinski MA, Abberbock S, Berry LD, Johnson BE, Kwiatkowski DJ, et al. Clinicopathologic features and outcomes of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations in the Lung Cancer Mutation Consortium. *Cancer.* 1 févr 2015;121(3):448-56.
  92. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, Grazia Sciarrotta M, Guetti L, Chella A, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 sept 2011;29(26):3574-9.
  93. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* mai 2016;17(5):642-50.
  94. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* oct 2017;18(10):1307-16.

95. Pervere LM, Rakshit S, Schrock AB, Miller VA, Ali SM, Velcheti V. Durable Response to Combination of Dabrafenib and Trametinib in BRAF V600E-Mutated Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. mai 2017;18(3):e211-3.
96. Tiacci E, Park JH, De Carolis L, Chung SS, Broccoli A, Scott S, et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med*. 29 oct 2015;373(18):1733-47.
97. Gandolfi L, Adamo S, Pileri A, Broccoli A, Argnani L, Zinzani PL. Multisystemic and Multiresistant Langerhans Cell Histiocytosis: A Case Treated With BRAF Inhibitor. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. juin 2015;13(6):715-8.
98. Váradi Z, Bánusz R, Csomor J, Kállay K, Varga E, Kertész G, et al. Effective BRAF inhibitor vemurafenib therapy in a 2-year-old patient with sequentially diagnosed Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease. *OncoTargets Ther*. 2017;10:521-6.
99. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2011;29(15):2046-51.
100. Daud A, Tsai K. Management of Treatment-Related Adverse Events with Agents Targeting the MAPK Pathway in Patients with Metastatic Melanoma. *The Oncologist*. juill 2017;22(7):823-33.
101. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, Krajsova I, Schachter J, Neyns B, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol*. avr 2014;15(4):436-44.
102. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. *N Engl J Med*. février 2012;366(8):707-14.
103. Dalle S, Poulalhon N, Debarbieux S, Thomas L. Second primary melanomas on treatment with vemurafenib. *Br J Dermatol*. avr 2013;168(4):887-8.
104. Ascierto PA, Minor D, Ribas A, Lebbe C, O'Hagan A, Arya N, et al. Phase II Trial (BREAK-2) of the BRAF Inhibitor Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 10 sept 2013;31(26):3205-11.
105. Hauschild A, Grobb J, Demidov L, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. 1092PDAN UPDATE ON OVERALL SURVIVAL (OS) AND FOLLOW-ON THERAPIES IN BREAK-3, A PHASE III, RANDOMIZED TRIAL: DABRAFENIB (D) VS. DACARBAZINE (DTIC) IN PATIENTS (PTS) WITH BRAF V600E MUTATION-POSITIVE METASTATIC MELANOMA (MM). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 sept 2014;25(suppl\_4):iv378.
106. Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, Hamid O, Gajewski TF, Daud A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAFV600-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol*. août 2014;15(9):954-65.
107. Russo I, Zorzetto L, Frigo AC, Chiarion Sileni V, Alaibac M. A comparative study of the cutaneous side effects between BRAF monotherapy and BRAF/MEK inhibitor combination therapy in patients with advanced melanoma: a single-centre experience. *Eur J Dermatol EJD*. 1 oct 2017;27(5):482-6.
108. Sanlorenzo M, Choudhry A, Vujic I, Posch C, Chong K, Johnston K, et al. Comparative profile of cutaneous adverse events: BRAF/MEK inhibitor combination therapy versus BRAF monotherapy in melanoma. *J Am Acad Dermatol*. déc 2014;71(6):1102-1109.e1.
109. Carlos G, Anforth R, Clements A, Menzies AM, Carlino MS, Chou S, et al. Cutaneous Toxic Effects of BRAF Inhibitors Alone and in Combination With MEK Inhibitors for

- Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol.* oct 2015;151(10):1103-9.
110. Liu M, Yang X, Liu J, Zhao B, Cai W, Li Y, et al. Efficacy and safety of BRAF inhibition alone versus combined BRAF and MEK inhibition in melanoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget.* 9 mai 2017;8(19):32258.
  111. Cebollero A, Puértolas T, Pajares I, Calera L, Antón A. Comparative safety of BRAF and MEK inhibitors (vemurafenib, dabrafenib and trametinib) in first-line therapy for BRAF-mutated metastatic melanoma. *Mol Clin Oncol.* oct 2016;5(4):458.
  112. 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.* 01 2017;28(5):1137-44.
  113. Grob J-J, Amonkar MM, Martin-Algarra S, Demidov LV, Goodman V, Grotzinger K, et al. Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* juill 2014;25(7):1428-36.
  114. Schadendorf D, Amonkar MM, Milhem M, Grotzinger K, Demidov LV, Rutkowski P, et al. Functional and symptom impact of trametinib versus chemotherapy in BRAF V600E advanced or metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the METRIC study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 2014;25(3):700-6.
  115. Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, Levchenko E, Gogas H, de Braud F, et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *Eur J Cancer.* mai 2015;51(7):833-40.
  116. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* oct 2015;16(13):1389-98.
  117. Kramkimel N, Thomas-Schoemann A, Sakji L, Golmard J, Noe G, Regnier-Rosencher E, et al. Vemurafenib pharmacokinetics and its correlation with efficacy and safety in outpatients with advanced BRAF-mutated melanoma. *Target Oncol.* févr 2016;11(1):59-69.
  118. Funck-Brentano E, Alvarez JC, Longvert C, Abe E, Beauchet A, Funck-Brentano C, et al. Plasma vemurafenib concentrations in advanced BRAFV600mut melanoma patients: impact on tumour response and tolerance. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* juill 2015;26(7):1470-5.
  119. Rousset M, Dutriaux C, Bosco-Lévy P, Prey S, Pham-Ledard A, Dousset L, et al. Trough dabrafenib plasma concentrations can predict occurrence of adverse events requiring dose reduction in metastatic melanoma. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* sept 2017;472:26-9.
  120. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT : DABRAFENIB. Eur Med Agency.
  121. Jaka A, Gutiérrez-Rivera A, López-Pestaña A, del Alcázar E, Zubizarreta J, Vildosola S, et al. Predictors of Tumor Response to Cetuximab and Panitumumab in 116 Patients and a Review of Approaches to Managing Skin Toxicity. *Actas Dermosifiliogr.* août 2015;106(6):483-92.
  122. Dienstmann R, Braña I, Rodon J, Tabernero J. Toxicity as a biomarker of efficacy of molecular targeted therapies: focus on EGFR and VEGF inhibiting anticancer drugs. *The Oncologist.* 2011;16(12):1729-40.

123. Peeters M, Siena S, Van Cutsem E, Sobrero A, Hendlitz A, Cascinu S, et al. Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy. *Cancer*. 1 avr 2009;115(7):1544-54.
124. Thaler J, Karthaus M, Mineur L, Greil R, Letocha H, Hofheinz R, et al. Skin toxicity and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer during first-line panitumumab plus FOLFIRI treatment in a single-arm phase II study. *BMC Cancer*. 29 sept 2012;12:438.
125. Brahmer JR, Lee JW, Traynor AM, Hidalgo MM, Kolesar JM, Siegfried JM, et al. Dosing to rash: a phase II trial of the first-line erlotinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3503). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2014;50(2):302-8.
126. Kainis I, Syrigos N, Kopitopoulou A, Gkiozos I, Filiou E, Nikolaou V, et al. Erlotinib-Associated Rash in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; Relation to Clinicopathological Characteristics, Treatment Response, and Survival. *Oncol Res*. 5 avr 2017;
127. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlitz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2007;25(13):1658-64.
128. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2 avr 2009;360(14):1408-17.
129. Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA, Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 déc 2005;23(34):8646-54.
130. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, Hidalgo M, Agarwala SS, Siu LL. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2004;22(1):77-85.
131. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, Rowinsky EK, Huberman M, Karp D, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non--small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 août 2004;22(16):3238-47.
132. Perez-Soler R. Rash as a surrogate marker for efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer. *Clin Lung Cancer*. déc 2006;8 Suppl 1:S7-14.
133. Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, Witt K, Clark G, Cagnoni PJ. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 juill 2007;13(13):3913-21.
134. Bailey EB, Tantravahi SK, Poole A, Agarwal AM, Straubhar AM, Batten JA, et al. Correlation of degree of hypothyroidism with survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Clin Genitourin Cancer*. juin 2015;13(3):e131-137.
135. Curry JL, Torres-Cabala CA, Kim KB, Tetzlaff MT, Duvic M, Tsai KY, et al. Dermatologic toxicities to targeted cancer therapy: shared clinical and histologic adverse skin reactions. *Int J Dermatol*. mars 2014;53(3):376-84.
136. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Ahmed H. Risk of selected dermatological toxicities in cancer patients treated with MEK inhibitors: a

- comparative systematic review and meta-analysis. *Future Oncol Lond Engl*. 2015;11(24):3307-19.
137. Peuvrel L, Quéreux G, Saint-Jean M, Brocard A, Nguyen JM, Khammari A, et al. Profile of vemurafenib-induced severe skin toxicities. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. févr 2016;30(2):250-7.
138. Boussebart L, Routier E, Mateus C, Opletalova K, Sebille G, Kamsu-Kom N, et al. Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. juin 2013;24(6):1691-7.
139. Lacouture ME, Duvic M, Hauschild A, Prieto VG, Robert C, Schadendorf D, et al. Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *The Oncologist*. 2013;18(3):314-22.
140. Wildiers H, Highley MS, de Bruijn EA, van Oosterom AT. Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(14):1213-42.
141. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT : COBIMETINIB. Eur Med Agency.
142. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT : TRAMETINIB. Eur Med Agency.
143. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT : VEMURAFENIB. Eur Med Agency.
144. Park JJ, Boddy AV, Liu X, Harris D, Lee V, Kefford RF, et al. Pharmacokinetics of dabrafenib in a patient with metastatic melanoma undergoing haemodialysis. *Pigment Cell Melanoma Res*. janv 2017;30(1):68-71.
145. Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. *Risk Manag Healthc Policy*. 2014;7:35-44.
146. Foulon V, Schöffski P, Wolter P. Patient adherence to oral anticancer drugs: an emerging issue in modern oncology. *Acta Clin Belg*. avr 2011;66(2):85-96.
147. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 4 août 2005;353(5):487-97.
148. Campbell NL, Boustani MA, Skopelja EN, Gao S, Unverzagt FW, Murray MD. Medication adherence in older adults with cognitive impairment: a systematic evidence-based review. *Am J Geriatr Pharmacother*. juin 2012;10(3):165-77.
149. Daste A, Chakiba C, Domblides C, Grossgoupil M, Quivy A, Ravaud A, et al. Targeted therapy and elderly people: A review. *Eur J Cancer*. décembre 2016;69:199-215.
150. 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*. sept 2016;17(9):1248-60.
151. Tomihara K, Curiel TJ, Zhang B. Optimization of immunotherapy in elderly cancer patients. *Crit Rev Oncog*. 2013;18(6):573-83.
152. Daste A, Domblides C, Gross-Goupil M, Chakiba C, Quivy A, Cochin V, et al. Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2017;82:155-66.
153. Hegde UP, Grant-Kels JM. Metastatic melanoma in the older patient: special considerations. *Clin Dermatol*. juin 2013;31(3):311-6.
154. Rogiers A, van den Oord JJ, Garmyn M, Stas M, Kenis C, Wildiers H, et al. Novel Therapies for Metastatic Melanoma: An Update on Their Use in Older Patients. *Drugs Aging*. oct 2015;32(10):821-34.
155. Leroy-Colavolpe V, Dutriaux C, Prey S, Gey A, Gérard E, Mertens C, et al. Tolérance et efficacité de l'ipilimumab chez les patients

- âgés. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2016;143(12):S198.
156. Elias R, Morales J, Rehman Y, Khurshid H. Immune Checkpoint Inhibitors in Older Adults. *Curr Oncol Rep*. août 2016;18(8):47.
157. Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations. *Cancer*. 1 juin 2017;123(11):1904-11.
158. Chanal J, Kramkimel N, Avril M-F, Goldwasser F, Dupin N, Aractingi S. Tolérance des patients de plus de 85 ans traités par anti-PD1 dans le mélanome. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2016;143(12):S369.
159. Meeting Library | FDA subset analysis of the safety of nivolumab in elderly patients with advanced cancers. [Internet]. [cité 4 janv 2018]. Disponible sur: <https://meetinglibrary.asco.org/record/123271/abstract>
160. Meeting Library | Immune-related adverse events and survival in elderly patients with melanoma treated with ipilimumab. [Internet]. [cité 4 janv 2018]. Disponible sur: <https://meetinglibrary.asco.org/record/125862/abstract>
161. Meeting Library | Immuno-oncology and the elderly: A comparative analysis of participation and toxicities of senior adults aged 65 years and above vs mid age and adolescent/young adult patients on immunotherapy-based phase I clinical trials. [Internet]. [cité 4 janv 2018]. Disponible sur: <https://meetinglibrary.asco.org/record/150317/abstract>
162. Meeting Library | Toxicity profile of immune checkpoint inhibitor treatment of older metastatic melanoma patients from a single institution cohort. [Internet]. [cité 4 janv 2018]. Disponible sur: <https://meetinglibrary.asco.org/record/127142/abstract>
163. Common Terminology Criteria for Adverse Events - National Institutes of Health Search Results [Internet]. [cité 4 janv 2018]. Disponible sur:
164. Menzies AM, Ashworth MT, Swann S, Kefford RF, Flaherty K, Weber J, et al. Characteristics of pyrexia in BRAFV600E/K metastatic melanoma patients treated with combined dabrafenib and trametinib in a phase I/II clinical trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. févr 2015;26(2):415-21.
165. Lindsay JN, Barras M. Facing the challenges of new melanoma-targeted therapies: Treatment of severe fevers associated with dabrafenib/trametinib combination therapy. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. août 2015;21(4):293-5.
166. Lee CI, Menzies AM, Haydu LE, Azer M, Clements A, Kefford RF, et al. Features and management of pyrexia with combined dabrafenib and trametinib in metastatic melanoma. *Melanoma Res*. oct 2014;24(5):468-74.
167. De la Cruz-Merino L, Di Guardo L, Grob J-J, Venosa A, Larkin J, McArthur GA, et al. Clinical features of serous retinopathy observed with cobimetinib in patients with BRAF-mutated melanoma treated in the randomized coBRIM study. *J Transl Med*. 24 juin 2017;15(1):146.
168. Cheng H, Force T. Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics. *Circ Res*. 8 janv 2010;106(1):21-34.
169. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 01 2012;367(18):1694-703.
170. Anforth R, Fernandez-Peñas P, Long GV. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. *Lancet Oncol*. janv 2013;14(1):e11-18.
171. Gençler B, Gönül M. Cutaneous Side Effects of BRAF Inhibitors in Advanced Melanoma: Review of the Literature.

- Dermatol Res Pract [Internet]. 2016 [cité 20 mai 2016];2016.
172. Vanneste L, Wolter P, Van den Oord J j., Stas M, Garmyn M. Cutaneous adverse effects of BRAF inhibitors in metastatic malignant melanoma, a prospective study in 20 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1 janv 2015;29(1):61-8.
  173. Sanlorenzo M, Choudhry A, Vujic I, Posch C, Chong K, Johnston K, et al. Comparative profile of cutaneous adverse events: BRAF/MEK inhibitor combination therapy versus BRAF monotherapy in melanoma. *J Am Acad Dermatol.* déc 2014;71(6):1102-1109.e1.
  174. Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop JA, Gore ME, Larkin J, Fearfield L. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities. *Br J Dermatol.* nov 2012;167(5):987-94.
  175. Anforth R, Carlos G, Clements A, Kefford R, Fernandez-Peñas P. Cutaneous adverse events in patients treated with BRAF inhibitor-based therapies for metastatic melanoma for longer than 52 weeks. *Br J Dermatol.* janv 2015;172(1):239-43.
  176. Anforth RM, Blumetti TCMP, Kefford RF, Sharma R, Scolyer RA, Kossard S, et al. Cutaneous manifestations of dabrafenib (GSK2118436): a selective inhibitor of mutant BRAF in patients with metastatic melanoma. *Br J Dermatol.* nov 2012;167(5):1153-60.
  177. Gabeff R, Dutartre H, Khammari A, Boisrobert A, Nguyen J-M, Quereux G, et al. Phototoxicity of B-RAF inhibitors: Exclusively due to UVA radiation and rapidly regressive. *Eur J Dermatol EJD.* oct 2015;25(5):452-6.
  178. Cohen PR, Bedikian AY, Kim KB. Appearance of New Vemurafenib-associated Melanocytic Nevi on Normal-appearing Skin: Case Series and a Review of Changing or New Pigmented Lesions in Patients with Metastatic Malignant Melanoma After Initiating Treatment with Vemurafenib. *J Clin Aesthetic Dermatol.* mai 2013;6(5):27-37.

## V. Article

### A. INTRODUCTION

Melanoma is the most lethally skin tumor. Its global incidence in 2015 in the world was 351 880 cases with a rate of five cases per 100 000 persons (1). These numbers were considerably increasing more than in any other types of cancers since the 80's with an incidence rate increasing by 4.7% per year between 1980 and 2012 (2). Current melanoma rates in Europe and US are still increasing at more than 3% annually and will very likely continue to grow in the future (3). These observations are even more worrying for elderly since metastatic melanoma (MM) occurs more frequently in older people (4). Median age of diagnostic in France is 64-year-old (yo) for women and 61yo for men. More than a quarter of all melanomas are diagnosed after 75yo (5–7). Elderly people have also a very bad prognosis since age is known to be a strong independent poor prognostic factor for melanoma (8–12). Additionally, life expectancy is extending (85 yo for women and 80 yo for men), and a dramatic change in demography is currently going to put elderly at first place of the public health care issues (13–15). We can then expect that dermatologist will face more and more with this dreadful affliction in aged people. Age-related features such as comorbidities, polypharmacy, social issues, poor observance, poor functional status, undernutrition, risk of dehydration or decompensation of an underlying disease, make unwieldy the management of cancer in this population (16,17). Conducting trials is also a real challenge in this population and they are often excluded because of age, poor performance status, social issues or comorbidities (16,18).

BRAF is a gene coding for a serine–threonine protein kinase which is a component of the RAS–RAF–MEK–ERK–Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) pathway that mediates cellular responses to growth signals. This driver gene has been discovered to be mutated in approximately 40% of cutaneous melanomas (19–21). This mutation leads to a constitutive activation of downstream signaling through the MAPK pathway. Consequently, during the past ten years, Targeted Therapies (TT) against BRAF have been approved and led to a revolution in MM treatment.

Vemurafenib and dabrafenib are the two BRAF inhibitors (BRAFi) that showed a major improvement of outcomes in monotherapy compared to chemotherapy (22–24). However, monotherapy was insufficient to prevent acquired resistance because most patients

underwent disease progression within 6-7 months. Besides, several adverse events (AE) were a serious issue, especially skin toxicities, and could impair quality of life or even reduce the prognosis (25). Since MEK, as a downstream protein kinase in the MAPK pathway was one major factor of acquired resistance to BRAFi (26,27), and since MEK inhibitors (MEKi) monotherapy (trametinib) also improved outcomes compared to chemotherapy in MM (28), the combination of BRAFi and MEKi dramatically increased Overall Survival (OS) and Progression Free Survival (PFS) (29,30). Vemurafenib combined to cobimetinib or dabrafenib combined to trametinib are the current first line regimen for BRAF mutated MM. Furthermore, an interesting result was that some cutaneous adverse events were downregulated by the combination (31–33). Nevertheless other AE were induced or increased and significant impact on patient's life quality should not be understated (34,35).

The few published data on TT in elderly people have been reviewed (36), and except for subgroup's analysis of pivotal studies, there is no specific work about their efficacy or safety in these patients. Besides, most elderly included in these trials were considered to be fit and were not representative of the real-life.

Thus, a real-life retrospective multicenter study has been conducted to compare the tolerance of targeted molecular therapies for V600 BRAF mutated MM's patients aged over 65yo or 75yo with younger patients. Moreover, we looked for efficacy for those 3 groups of patients in real-life settings.

## B. MATERIALS and METHODS

### 1. Patients

MELBASE is a French multicentric biobank dedicated to the prospective follow-up for all clinical characteristics and outcomes of unresectable stage III and IV melanomas in France since 2013. All patients included in MELBASE since at least 3 months and treated with TT were analyzed.

Inclusion criteria were patients with V600 BRAF mutated MM treated with current authorized TT for MM: dabrafenib monotherapy, vemurafenib monotherapy, combination of vemurafenib and cobimetinib, or dabrafenib and trametinib. Patients followed in Clinical Trials (CT) were excluded except those from the *MEKINIST* trial (which is close to real life conditions: CT identifier NCT02416232). Analyzed population was divided into 3 groups: group 1 : <65yo, group 2 : 65 to 75yo and group 3 : >75yo.

The study was approved by the local ethic committee (Comité de Protection des Personnes) and MELBASE had been approved by the National Commission for Data Protection and Liberties (CNIL-France). All participating institutions had approved the project before.

### 2. Study design

This is a retrospective observational multicenter study based on a French national database to evaluate tolerance and secondary to investigate efficacy of the TT in MM for 3 age groups (Figure 1).

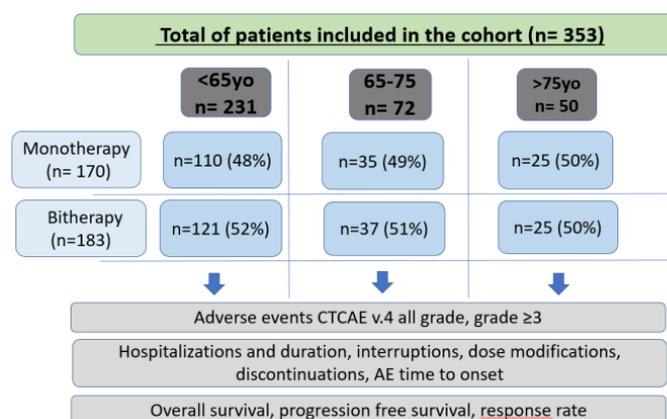


Figure 1 Flow chart

### **3. Treatments**

Patients received TT according to the approved prescribing information: vemurafenib at 960 mg twice a day, dabrafenib at 150mg twice daily, trametinib at 2mg once daily or cobimetinib at 60 mg once daily for 21 days followed by a 7-day rest period in each 28-day cycle. Monotherapy or combination of TT (cobimetinib-vemurafenib or trametinib-dabrafenib) was selected by the investigator, according to the available molecules at the time of inclusion.

### **4. Data collection methodology**

- Toxicity assessment

Evaluations were conducted at least every 3 months. Toxicities were registered and graded according to the most recent Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) from the US National Cancer Institute of 2009. Types of AE were then classified according to the organ-class system used in European medicines agency summaries of treatments characteristics (see details in appendix 1). The other collected data were: TT interruptions, dose modifications, and permanent discontinuations, AE time to onset and the number of hospitalizations due to toxicity and their duration. Types and grade of AE that led to TT interruption, dose modification, permanent discontinuation or hospitalization were also collected. In the univariate and multivariate analysis, influencing factors included were: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, Lactate Dehydrogenase (LDH) level, treatment line, stage of disease (M1a, M1b and M1c according to the 7<sup>th</sup> edition of American Joint Committee on Cancer Staging), presence of brain metastases and concurrent radiotherapy.

- Efficacy assessment

Tumor assessment was performed according to investigator's choice, with computed tomography or PET scanner at baseline, and at least every 3 months until tumor progression, death, or intolerable toxicities. Data were collected until the 1<sup>st</sup> September 2017. The Response Rate (RR), PFS and OS were collected and compared between the 3 groups. OS was defined as the time interval from the date of the first treatment assumption until death or last date of follow-up, in case of censored observations. PFS was defined as the time interval from the first treatment assumption to the detection of progression or to death from any cause,

whichever occurred first. Last visit date was used in case of censored observations. RR was defined as the proportion of patients who presented a complete response or a partial response.

CT identifier of this study is NCT03155217.

## **5. Statistical Analyses**

In order to determine if the characteristics of patients differed between groups, the statistic tests used were Chi-2 test for qualitative variables and Kruskal-Wallis test for quantitative variables. The estimated survivals at 6, 12, 18 and 24 months were calculated with the Kaplan-Meier method. The Cox multivariate proportional risk model was used to determine the factors associated with adverse effects onset (at any grade). The hypothesis of proportionality of risks over time has been verified for each explanatory variable. For the multivariate model, we applied a step-by-step method. All variables of the univariate model which was associated with an event (25% threshold set via Wald test) were integrated and at each step the least significant variable was eliminated. In the end, only variables associated with a threshold of 5% or less are retained.

## **6. Funding sources**

No funding sources were used to conduct this study. MELBASE is a database financed by the National Cancer Institute and a share from the pharmaceutical industry: Roche, BMS, Novartis, MSD.

## C. RESULTS

### 1. Patients and treatment characteristics

Of the 353 patients included for analysis, 231 were younger than 65yo (group 1, 65%), 72 were aged between 65 and 75 (group 2, 20%) and 50 were over 75 (group 3, 14%). Median follow up was 12 months. Median time under treatment was 6.9 months. In the cohort, 183 patients had combination therapy, in which 88 had vemurafenib and cobimetinib, 95 had dabrafenib and trametinib. Among the 170 patients with monotherapy, 108 had vemurafenib, 55 had dabrafenib, 5 had cobimetinib and 2 trametinib. Proportions of monotherapy in the 3 groups were similar: 48% in group 1, 49% in group 2 and 50% in group 3.

Patients and disease characteristics are detailed in Table 1. There was no difference between the 3 age-groups.

| Characteristics          | Demography |            |            | p   |
|--------------------------|------------|------------|------------|-----|
|                          | Group 1    | Group 2    | Group 3    |     |
| Age Class : N (%)        | 231 (65)   | 72 (20)    | 50 (14)    |     |
| Moyenne (Ecart-type) ans | 50 (9,7)   | 70 (2,9)   | 81 (4,1)   |     |
| Median (Q1;Q2) ans       | 51 (43-57) | 70 (68-72) | 80 (78-84) |     |
| Sexe, N (%)              |            |            |            | 0,3 |
| Female                   | 96 (42)    | 28 (39)    | 22 (44)    |     |
| Male                     | 135 (58)   | 44 (61)    | 28 (56)    |     |
| Clinical characteristics |            |            |            |     |
| <b>ECOG, N (%)</b>       |            |            |            | 0,8 |
| <2                       | 202 (87)   | 63 (88)    | 45 (90)    |     |
| ≥2                       | 29 (13)    | 9 (13)     | 5 (10)     |     |
| <b>Stage T</b>           |            |            |            | 0,7 |
| 1                        | 32 (14)    | 6 (8)      | 3 (6)      |     |
| 2                        | 45 (19)    | 10 (14)    | 8 (16)     |     |
| 3                        | 46 (20)    | 24 (23)    | 13 (26)    |     |
| 4                        | 62 (27)    | 18 (25)    | 19 (38)    |     |
| Unknown primary          | 37 (16)    | 12 (17)    | 3 (6)      |     |
| Unknown Breslow          | 9 (4)      | 2 (3)      | 4 (8)      |     |
| <b>Stage N</b>           |            |            |            | 0,6 |
| 0                        | 67 (29)    | 24 (33)    | 12 (24)    |     |
| 1                        | 38 (16)    | 9 (13)     | 4 (8)      |     |
| 2                        | 29 (13)    | 11 (15)    | 8 (16)     |     |
| 3                        | 97 (42)    | 28 (39)    | 26 (52)    |     |
| <b>Stage M</b>           |            |            |            | 0,8 |
| 0                        | 21 (9)     | 5 (7)      | 5 (10)     |     |

|                                  |          |         |         |     |
|----------------------------------|----------|---------|---------|-----|
| 1a                               | 22 (10)  | 6 (8)   | 5 (10)  |     |
| 1b                               | 23 (10)  | 11 (15) | 5 (10)  |     |
| 1c                               | 165 (71) | 50 (69) | 35 (70) |     |
| <b>Stage AJCC</b>                |          |         |         | 0,9 |
| III                              | 20 ( 9)  | 5 (7)   | 5 (10)  |     |
| IV                               | 211 (91) | 67 (93) | 45 (90) |     |
| <b>Nb of affected organs</b>     |          |         |         | 0,4 |
| <3                               | 121 (52) | 31 (43) | 27 (54) |     |
| >3                               | 110 (48) | 41 (57) | 23 (46) |     |
| <b>Nb of brain metastases</b>    | 61 (26)  | 21 (29) | 9(18)   | 0.5 |
| <b>LDH</b>                       |          |         |         | 0,2 |
| N missing                        | 28 (12)  | 8 (11)  | 5 (10)  |     |
| N (%) > x ULN                    | 79 (34)  | 34 (47) | 20 (40) |     |
| N (%) ≤ x ULN                    | 124 (54) | 30 (42) | 25 (50) |     |
| <b>Treatment characteristics</b> |          |         |         |     |
| <b>Treatment line</b>            |          |         |         | 0,8 |
| first line                       | 185 (80) | 58 (81) | 44 (88) |     |
| second line                      | 33 (14)  | 8 (11)  | 4 (8)   |     |
| third line                       | 13 (6)   | 6 (8)   | 2 (4)   |     |
| <b>Discontinuations, causes</b>  |          |         |         |     |
| Progression                      | 96 (42)  | 19 (26) | 16 (32) |     |
| Toxicity                         | 41 (18)  | 23 (32) | 11 (22) |     |
| Medical choice                   | 16 (7)   | 7 (10)  | 7 (14)  |     |
| Patient's choice                 | 7 (3)    | 1 (1)   | 1 (2)   |     |
| Death                            | 7 (3)    | 4 (6)   | 3 (6)   |     |
| Unknown                          | 16 (7)   | 5 (7)   | 1 (2)   |     |

Table 1 Demography, clinical and treatment characteristics of the cohort

## 2. Tolerance

### Adverse effects:

Eighty percent of whole population (281 patients / 353) had at least one side effect, in which 184 for group 1 (81%), 59 for group 2 (82%) and 38 for group 3 (76%). There was no difference between groups for all grade AE or grade 1-2 AE ( $p=0.8$  and  $0.5$  respectively). 112 patients (33%) had at least one AE of grade  $\geq 3$ , in which 65 for group 1 (28%), 33 for group 2 (46%) and 14 for group 3 (28%). There was a significant difference between the 3 groups ( $p=0.05$ ) but no difference was found between group 1 and 3 ( $p=0.8$ ). The table 2 show the number of events and the concerned patients for the studied outcomes.

|                                                                            | Whole population (n=353) | Group 1 (n=231) | Group 2 (n=72) | Group 3 (n=50) | p     |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------|----------------|----------------|-------|
| AE (all grade) (n event (% of concerned patients))                         | 1230 (80)                | 793(80)         | 254(82)        | 183(76)        | 0,8   |
| AE grade <3 (n event (% of concerned patients))                            | 1041(72)                 | 695(75)         | 193(69)        | 153(66)        | 0,5   |
| AE grade ≥3 (n event (% of concerned patients))                            | 189(31)                  | 98(28)          | 61(46)         | 30(28)         | <0,05 |
| Dose modification (n event (% of concerned patients))                      | 136(22)                  | 78(20)          | 33(25)         | 25(24)         | 0,6   |
| Treatment interruption (n event (% of concerned patients))                 | 189(27)                  | 114(25)         | 40(35)         | 35(26)         | 0,4   |
| Treatment discontinuation (n event (% of concerned patients))              | 98(20)                   | 56(18)          | 27(26)         | 15(24)         | 0,6   |
| Number of hospitalization for toxicity (n event (% of concerned patients)) | 99(18)                   | 69(19)          | 14(18)         | 9(18)          | 0,8   |
| AE time to onset (months)                                                  | 3.9                      | 4               | 3,7            | 3,5            | 0,7   |

Table 2 Number of events and proportions of patients concerned for all grades adverse effects, grade <3, grade ≥3, dose modification, interruption, discontinuation, hospitalization for BRAF and MEK inhibitors among the 3 age groups and whole population.

Most frequent all grades AE were in decreasing frequency: skin and subcutaneous disorders, general disorders and gastrointestinal disorders (cf table 3).

| All grade adverse effects                            | Adverse effects profile                     |                                             |                                             |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                      | Group 1 (n event (% of concerned patients)) | Group 2 (n event (% of concerned patients)) | Group 3 (n event (% of concerned patients)) |
| Skin and sub cutaneous disorders                     | 265 (50)                                    | 68 (54)                                     | 73 (60)                                     |
| General Disorders and Administration Site Conditions | 166 (40)                                    | 55 (39)                                     | 32 (24)                                     |
| Gastrointestinal disorders                           | 102 (27)                                    | 33 (28)                                     | 31 (16)                                     |
| Musculoskeletal and systemic disorders               | 67 (20)                                     | 10 (12)                                     | 11 (18)                                     |
| Renal and urinary disorders                          | 17 (6)                                      | 18 (14)                                     | 7 (12)                                      |
| Vascular disorders                                   | 17 (6)                                      | 5(6)                                        | 9 (14)                                      |

Table 3: All grade adverse effects due to BRAF and MEK inhibitors

In a more precise description according to the CTC-AE terminology, skin and subcutaneous disorders were mainly photosensitivity, palmoplantar dysesthesia, maculo-papular rash and acneiform rash. General disorders were mainly fatigue, fever and headache. Arthralgia was a major AE in the musculoskeletal disorders group.

The most frequent Severe Adverse Effects (SAE) of grade ≥3 were also skin and subcutaneous disorders, but second and third types of SAE slightly differed in the 3 groups

with more severe renal and urinary disorders in group 2 and malignant and benign tumors in group 2 and 3 (cf table4).

|                                                      | Adverse effects profile                                 |                                                         |                                                         |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                      | Group 1<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) | Group 2<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) | Group 3<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) |
| <b>Severe adverse effects (grade ≥3)</b>             |                                                         |                                                         |                                                         |
| Skin and sub cutaneous disorders                     | 23 (10)                                                 | 13 (17)                                                 | 8 (10)                                                  |
| General Disorders and Administration Site Conditions | 19 (6)                                                  | 8 (11)                                                  | 1 (2)                                                   |
| Gastrointestinal disorders                           | 14 (5)                                                  | 3 (3)                                                   | 7 (10)                                                  |
| Non precised, malignant and benign tumors            | 5 (2)                                                   | 13 (8)                                                  | 7 (6)                                                   |
| Renal and urinary disorders                          | 2 (1)                                                   | 11 (8)                                                  | 2 (4)                                                   |
| Vascular disorders                                   | 2 (1)                                                   | 1 (1)                                                   | 3 (4)                                                   |

Table 4: Severe adverse effects due to BRAF and MEK inhibitors in the 3 age groups

The causes of “Non precised, malignant and benign tumors” were essentially treatment related secondary malignancy according to the CTCAE terminology.

#### **Dose modifications:**

To manage toxicities, dose modifications were necessary for 76 patients (22%) of whole population, in which 46 (20%), 33(25%) and 12 (24%) for groups 1, 2 and 3 respectively (p=0.6).

Number of events and proportions of concerned patients are detailed in table 2.

The most frequent AE leading to dose modification were similar to the most frequent all grades AE: skin and subcutaneous disorders, general disorders and gastrointestinal disorders (cf table 5). In CTC-AE terms, the most frequent skin AE were photosensitivity and rash. General disorders were essentially fever and fatigue, gastrointestinal disorders were diarrhea and vomiting.

| All grade adverse effects                            | Dose modifications                                      |                                                         |                                                         |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                      | Group 1<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) | Group 2<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) | Group 3<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) |
| Skin and sub cutaneous disorders                     | 27 (10)                                                 | 6 (8)                                                   | 6 (10)                                                  |
| Gastrointestinal disorders                           | 10 (4)                                                  | 6 (7)                                                   | 6 (8)                                                   |
| General disorders and administration site conditions | 10 (4)                                                  | 8 (8)                                                   | 8 (10)                                                  |
| Renal and urinary disorders                          | 3 (1)                                                   | 3 (3)                                                   | -                                                       |
| Investigations                                       | 2 (1)                                                   | -                                                       | -                                                       |
| Ocular disorders                                     | 4 (2)                                                   | 2 (3)                                                   | -                                                       |
| Vascular disorders                                   | 1 (0)                                                   | 3 (4)                                                   | 1 (2)                                                   |

*Table 5 All grade AE leading to dose modifications*

For SAE, the same distribution was seen with more frequent severe renal and urinary disorders for group 2 (table 2 in Appendix 2).

#### **Treatment interruptions and discontinuations:**

Interruptions or discontinuations for toxicities concerned 158 patients (42%) in which 89 (39%), 36 (50%), 23 (46%) for group 1, 2 and 3 respectively.

Grade ≥ 3 AE led to discontinuing or interrupting TT in 77 patients (22%) in which 47 (20%), 20 (28%) and 10 (20%) for group 1, 2 and 3 respectively.

#### **Interruptions:**

Twenty seven percent of patients interrupted their treatment, 25% in group 1, 35% in group 2 and 26% in group 3 (p=0.4). Number of events and proportions of concerned patients are detailed in table 2.

First cause of interruption was the skin and subcutaneous disorders in group 1 and 2 and gastrointestinal disorders in group 3 (cf table 6).

| All grade adverse effects                            | Interruptions                                           |                                                         |                                                         |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                      | Group 1<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) | Group 2<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) | Group 3<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) |
| Skin and sub cutaneous disorders                     | 28 (10)                                                 | 10 (12)                                                 | 4 (8)                                                   |
| Gastrointestinal disorders                           | 19 (7)                                                  | 2 (3)                                                   | 10 (8)                                                  |
| General disorders and administration site conditions | 19 (6)                                                  | 2 (3)                                                   | 10 (4)                                                  |
| Renal and urinary disorders                          | 2 (1)                                                   | 7 (8)                                                   | 2 (4)                                                   |
| Investigations                                       | 8 (2)                                                   | 7 (6)                                                   | -                                                       |
| Ocular disorders                                     | 5 (2)                                                   | 5 (7)                                                   | 2 (4)                                                   |
| Vascular disorders                                   | 9 (3)                                                   | 1 (1)                                                   | 5 (6)                                                   |

Table 6 All grades AE leading to interruptions

Considering SAE, patients aged between 65 and 75 interrupted TT because of renal and urinary disorders and biological investigations abnormalities. For over 75, gastrointestinal disorders were the main cause of SAE leading to interruption of TT (table 3 in Appendix 2).

#### Discontinuations:

Discontinuations were needed in 20% of all patients and in 18%, 26% et 24% respectively in group 1, 2 and 3 (p=0.6). Number of events and proportions of concerned patients are detailed in table 2.

First cause of discontinuation was skin and subcutaneous disorders also for the 3 groups, considering all grades AE (cf table 7).

| All grade adverse effects                            | Discontinuations                                        |                                                         |                                                         |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                      | Group 1<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) | Group 2<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) | Group 3<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) |
| Skin and sub cutaneous disorders                     | 17 (7)                                                  | 10 (14)                                                 | 6 (10)                                                  |
| Gastrointestinal disorders                           | 5 (2)                                                   | 5 (4)                                                   | 3 (6)                                                   |
| General disorders and administration site conditions | 16 (6)                                                  | 5 (7)                                                   | -                                                       |
| Renal and urinary disorders                          | 1 (0)                                                   | 3 (4)                                                   | 3 (6)                                                   |
| Investigations                                       | 2 (1)                                                   | 1 (1)                                                   | -                                                       |
| Ocular disorders                                     | 1 (0)                                                   | 1 (1)                                                   | -                                                       |
| Vascular disorders                                   | 2 (1)                                                   | 1 (1)                                                   | 1 (2)                                                   |

Table 7 : All grades AE leading to discontinuations

Causes of severe AE leading to discontinuations were mostly skin reactions, general disorders and renal and urinary disorders (table 4 in Appendix 2).

### **Hospitalizations for toxicity**

Sixty-five patients (18%) were hospitalized to manage side effects of TT, in which 43 in group 1 (19%), 13 in group 2 (18%) and 9 in group 3 (18%). It was needed for SAE in 38 patients (11%) in which 23 (10%), 10 (14%) and 5 (10%) in group 1, 2 and 3 respectively (p=0.8). Length of hospitalization was in average 10 days for whole population, 9 days in group 1, 15 days in group 2 and 8 days in group 3 (p=0.3). Number of events and proportions of concerned patients are detailed in table 2.

First cause of AE that led to hospitalization was skin and subcutaneous disorders in group 1 and 2 and gastro intestinal disorder in group 3 (cf table 8). Vascular disorders were found at second place in terms of frequency in group 3.

| All grade adverse events                            | Hospitalizations                                        |                                                         |                                                         |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                     | Group 1<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) | Group 2<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) | Group 3<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) |
| Skin and sub cutaneous disorders                    | 17 (6)                                                  | 6 (7)                                                   | 1 (2)                                                   |
| Gastro intestinal disorders                         | 6 (2)                                                   | 1 (1)                                                   | 5 (6)                                                   |
| General disorders and administration sit conditions | 24 (8)                                                  | 4 (6)                                                   | 2 (4)                                                   |
| Renal and urinary disorders                         | 1 (0)                                                   | 1 (1)                                                   | 1 (2)                                                   |
| Investigations                                      | 1 (0)                                                   | -                                                       | -                                                       |
| Ocular disorders                                    | 1 (0)                                                   | -                                                       | -                                                       |
| Vascular disorders                                  | 2 (1)                                                   | 1 (1)                                                   | 4 (6)                                                   |

*Tableau 86 All grade AE leading to hospitalizations*

### **Adverse effect time to onset**

In average, time to onset for the toxicities was 3.9 months for whole population, 4 months for group 1, 3.7 months for group 2, and 3.5 months for group 3 (p=0.7). Figure 2 shows the Kaplan Meyer curve for appearance of the first AE in the 3 groups of patients. First AE mostly appeared in the first 3 months. No difference was found between age groups (p=0.8).

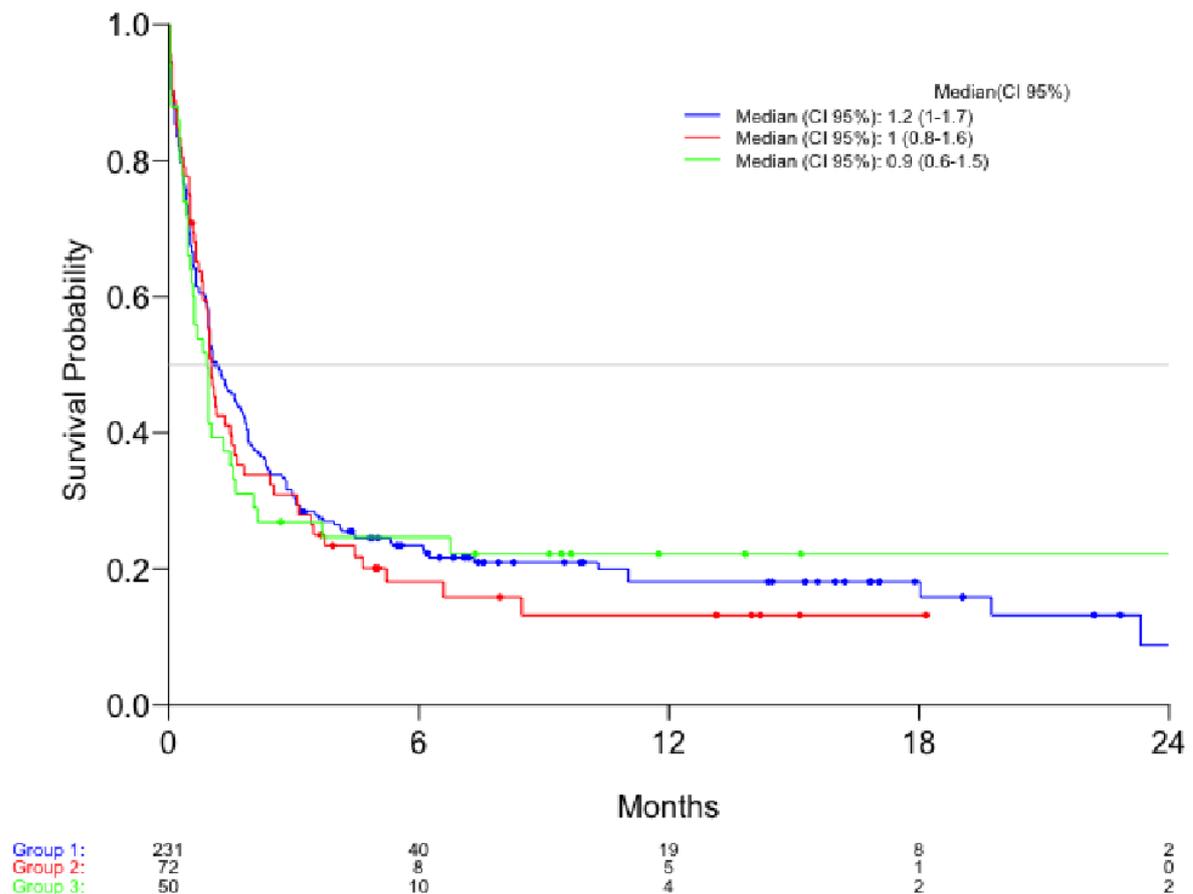


Figure 2 Kaplan Meyer curve for first adverse effect onset

## **Univariate analyses**

In univariate analyses, no association was found between tolerance and treatment line, presence of brain metastases and concomitant radiotherapy ( $p=0.4$ ,  $0.3$  and  $0.1$  respectively) in the whole population. Same results were found in group 1 but presence of brain metastases was significantly correlated with a higher risk of AE in group 2 and 3 ( $p=0.03$  and  $0.05$  respectively). ECOG performance status  $>0$  was linked to a higher risk of poor tolerance of TT in group 1 (HR=1.4 CI (1.1-1.9)  $p=0.01$ ), and in group 3 HR =1.3 CI ( 1.1-2.1)  $p=0.03$ .

Advance stage of disease (M1c vs M1a/b) was inversely related to poor tolerance of TT in the 3 groups and in general population : HR = 0.7 (CI : 0.5-0.9)  $p=0.04$ ) for group 1, HR=0.5 (CI 0.3-0.9)  $p=0.03$  in group 2, HR=0.9 (CI 0.7-1.0)  $p=0.05$  in group 3, and HR =0.7 (CI 0.4-0.9)  $p=0.04$  in whole population.

High LDH level was associated with poor tolerance in every groups except in group 3: HR =1.7 (CI 1.2-2.3)  $p < 0.01$  in group 1, HR =2.1 (CI 1-4.6)  $p = 0.05$  in group 2, HR= 0.6 (CI 0.1-2.7)  $p = 0.3$  in group 3. For general population, LDH presented a significant correlation with AE HR = 1.8 (CI 1.3-2.8)  $p = 0.03$ .

### **Multivariate analyses**

In the whole cohort, moderate advanced disease (stage M1a and M1b) was associated with a poorer tolerance of TT: HR for stage M1c =0.7 (CI 0.4-0.9)  $p = 0.05$ . This result was found significant in the 3 age groups: group 1: HR for stage M1c =0.6 (CI 0.4-0.9)  $p = 0.04$ , group 2: HR =0.9 (CI 0.8-1.0)  $p = 0.05$ , and group 3: HR =0.9 (CI 0.8-1.0)  $p = 0.05$ . A high LDH level was also associated with a higher risk of poor tolerance in whole population: HR =2.2 (CI 1.1-3.8)  $p = 0.05$ . And this was confirmed in group 1, and 2: HR= 2.4 (CI 1.1-4.6)  $p = 0.04$  and HR= 1.2 (CI 1.0-2.2)  $p = 0.05$  respectively. In group 3, ECOG >0 was found to be associated with poorer tolerance: HR= 1.2 (CI 1.0-2.2)  $p = 0.05$ , but not in groups 1 or 2.

### 3. Efficacy

#### Overall Survival (OS):

For each group, median OS was 20.1M (CI 95%: 15.5-27.9), 16.4M (CI: 11.3-30.2) and 16.3M (CI: 13.6-NR) respectively ( $p=0.8$ ) (figure 3).

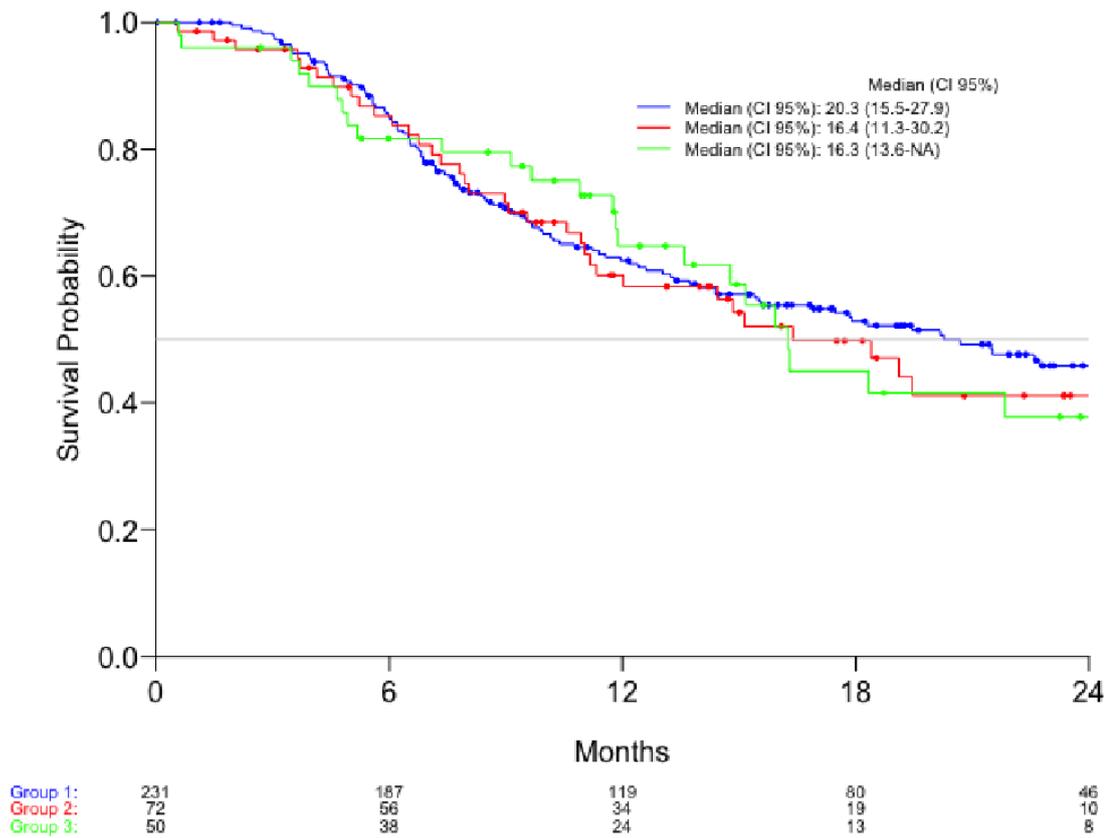


Figure 3 Overall Survival

### **Progression free survival (PFS)**

Median PFS were 7.8M (CI: 6.4-9.95), 6.5M (CI: 5.4-10.94), 11.5M (CI: 6.1-15.11) respectively in the 3 groups (p=0.4) (figure 4).

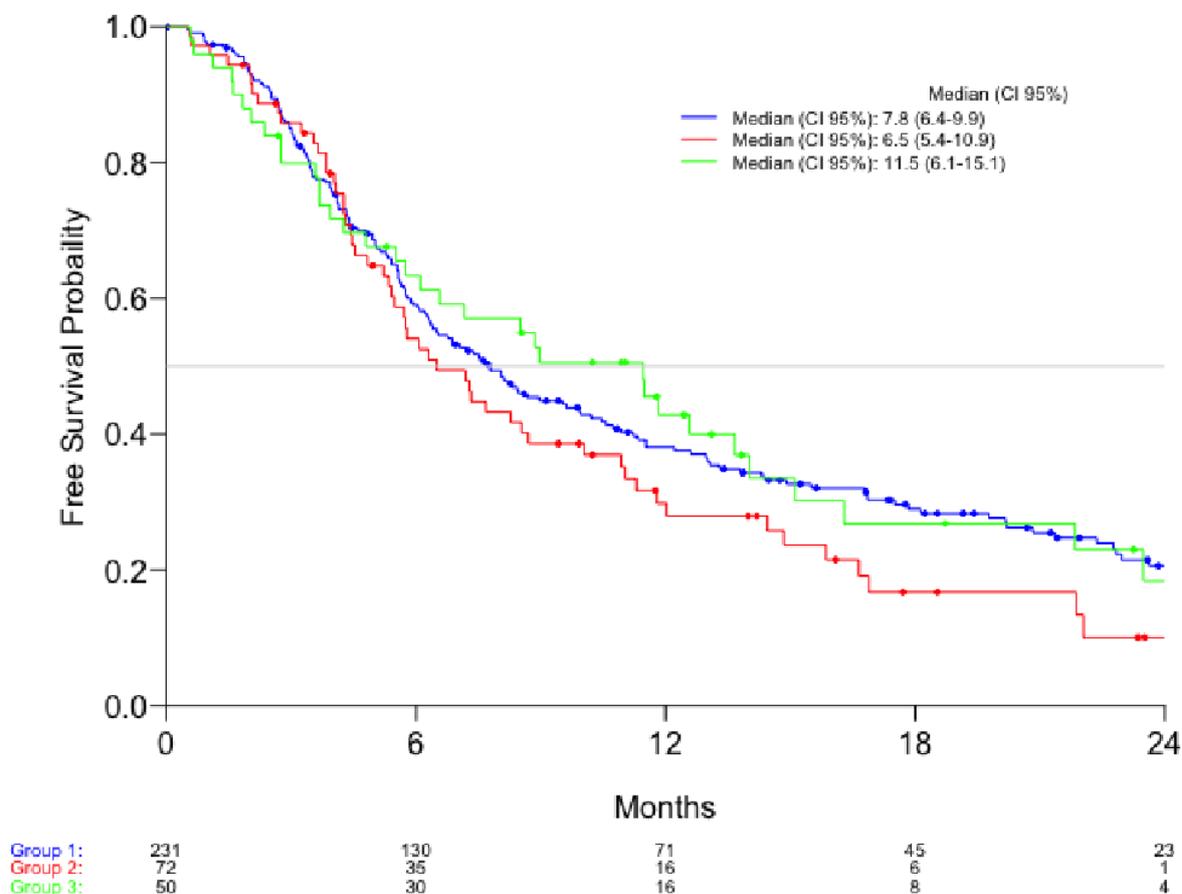


Figure 4 Progression free survival

### **Response Rates**

Objective RR were 59%, 51%, and 48% respectively (p=0.6) (table 9).

|                                   | Group 1 n=231 | Group 2 n=72 | Group 3 n=50 | p   |
|-----------------------------------|---------------|--------------|--------------|-----|
| Best response N (%)               |               |              |              |     |
| Complete Response (CR)            | 45(19)        | 13(18)       | 7 (14)       | 0.8 |
| Partial Response (PR)             | 91 (39)       | 24 (32)      | 17 (34)      | 0.7 |
| Stable Disease (SD)               | 55 (24)       | 20 (28)      | 13 (26)      | 0.8 |
| Progressive Disease (PD)          | 40 (17)       | 15 (21)      | 13 (26)      | 0.4 |
| Objective response ( CR+ PR) N(%) | 136 (59)      | 37 (51)      | 24 (48)      | 0.6 |
| Disease control (R+PR+SD) N (%)   | 191 (83)      | 57 (79)      | 37 (74)      | 0.7 |

Table 9 : Best response rates

## **Estimations**

Six months, 12 months, 18 months and 24 months estimated PFS and OS are detailed in table 10.

| <b>Progression Free Survival Estimations</b> |                     |                | <b>Overall survival Estimations</b> |                     |                |
|----------------------------------------------|---------------------|----------------|-------------------------------------|---------------------|----------------|
| <b>Months</b>                                | <b>Estimation %</b> | <b>CI 95 %</b> | <b>Months</b>                       | <b>Estimation %</b> | <b>CI 95 %</b> |
| <b>Group 1(%)</b>                            |                     |                | <b>Group 1(%)</b>                   |                     |                |
| 6                                            | 59.1                | 53.0-65.9      | 6                                   | 85.2                | 80.7-90.0      |
| 12                                           | 38.1                | 32.0-45.2      | 12                                  | 62.4                | 56.2-69.4      |
| 18                                           | 29.0                | 23.3-36.1      | 18                                  | 52.9                | 46.3-60.3      |
| 24                                           | 20.6                | 15.3-27.8      | 24                                  | 45.9                | 39.0-53.9      |
| <b>Group 2(%)</b>                            |                     |                | <b>Group 2(%)</b>                   |                     |                |
| 6                                            | 54.0                | 43.3-67.4      | 6                                   | 85.3                | 77.2-94.1      |
| 12                                           | 29.8                | 20.3-43.6      | 12                                  | 60.1                | 49.3-73.4      |
| 18                                           | 16.7                | 9.1-30.7       | 18                                  | 49.8                | 38.4-64.6      |
| 24                                           | 10.0                | 3.9-25.7       | 24                                  | 41.2                | 29.4-57.7      |
| <b>Group 3(%)</b>                            |                     |                | <b>Group 3(%)</b>                   |                     |                |
| 6                                            | 63.4                | 51.2-78.4      | 6                                   | 81.7                | 71.6-93.3      |
| 12                                           | 42.8                | 30.5-60.0      | 12                                  | 64.7                | 52.0-80.6      |
| 18                                           | 26.8                | 15.7-45.9      | 18                                  | 45.0                | 31.2-65.0      |
| 24                                           | 18.4                | 8.6-39.2       | 24                                  | 37.8                | 24.3-58.7      |
| <b>Total (%)</b>                             |                     |                | <b>Total (%)</b>                    |                     |                |
| 6                                            | 58.7                | 53.7-64.2      | 6                                   | 84.7                | 81.0-88.6      |
| 12                                           | 37.2                | 32.3-42.9      | 12                                  | 62.3                | 57.2-67.9      |
| 18                                           | 26.6                | 21.9-32.2      | 18                                  | 51.5                | 46.1-57.6      |
| 24                                           | 18.5                | 14.1-24.2      | 24                                  | 44.2                | 38.5-50.7      |

*Table 10: Estimated PFS and OS*

## **D. DISCUSSION**

Among the 353 patients included in our cohort, 34% were aged over 65, and 14% were over 75. As expected, those proportions are higher than in pivotal CT in which the average proportion of patients over 65yo was 27% and the few studies with an over 75yo subgroup showed a proportion of around 7%. This low proportion of elderly people in CT was confirmed in a pooled analysis of 25 EORTC trials, involving more than 6000 patients. This review included only 9% of patients aged over 70 (39). It reflects the paradox of the situation : anti-cancer treatments are actually not tested in the population in which the incidence is the highest (16). This support the value of specifically studying elderly people (38).

## **Tolerance**

In the analysis, the number of adverse effects rather than the number of concerned patients were considered. Indeed, looking only at patients could underestimate the importance of toxicity. However, the proportions of concerned patients weren't different in the 3 groups and it is likely that analyses of these outcomes instead would give similar results.

Over the 12 months median follow-up of this cohort, 80% developed at least one AE. All grades AE in pivotal studies were found at rates between 87 and 98% which were slightly more than here. Adverse effects might have been under-collected in this real-life study compared to clinical trials perhaps due to a less systematic AE record in real-life circumstances.

Grade 3 or 4 AE were found in 31% of the cohort. In reported studies, SAE (defined similarly as grade 3 or 4 AE) were reported at varying degrees. For vemurafenib and cobimetinib combination, rates of SAE were 58% for Larkin et al. (29), 75% in the safety study of Dréno et al (40), 60% for Ascierto et al. (41). For the combination of dabrafenib and trametinib, Long et al. reported a 35% rate of SAE (42), Robert et al. 52% (43). It is difficult to correctly compare those rates without a specific study. However, the rate of collected SAE in our study seemed to be reduced but it didn't have any impact on statistical analyses since it affected the 3 groups the same way.

Those toxicities led to treatment modification in 22% of cases, dose interruption in 27%, discontinuation in 20% of cases, and hospitalization in 18% of cases. Those rates were consistent with the literature for treatment modifications but not for dose interruptions and discontinuations. Indeed, for patients enrolled in phase III CT, dose reductions occurred in 20 to 35% of cases which was slightly similar to what was found here. But dose interruptions occurred in 50 to 60%, and permanent discontinuations were rare (3 to 14%) (22,23,29,30,42,44–48). So, in real-life settings, dose interruptions were less frequent and discontinuations were decided more frequently. Age had no impact on that result. It may be due to the wish of patients and / or investigators to pursue the treatment as long as possible because there were enrolled in a clinical trial or there were no other treatment possibilities at that time. Hospitalization for toxicities are not usually reported in the literature but it can lead to severe complications in elderly people and is crucial to evaluate (49).

Comparison of proportions of all grades AE between age-groups didn't highlight any significant difference. The same result was found for dose modification, interruption or

discontinuation of TT, number of hospitalization for toxicity and their duration. The group 2 aged 65 to 75 showed a slight increase of grade  $\geq 3$  AE which were mainly skin reactions, treatment secondary malignancies and renal and urinary disorders. This difference doesn't have any clear clinical explanation and interpretation of this data is difficult because of the small proportion of SAE in the cohort. Adverse effects grading is also assessor dependent and it is tricky to use it retrospectively. Besides one of the main cause of SAE in group 2 and 3 were treatment related secondary malignancy and in the CTCAE terminology, there isn't any grade 1 or 2 for this term but only grade 3 ("secondary malignant without impairment of vital prognosis"), and 4 ("secondary malignant with immediate life-threatening"), 5 being death. We didn't have the details of the malignant diagnosis, but it is likely that the main cause of secondary malignancies were cutaneous squamous cell carcinomas (cSCC) as described before. Considering that and since age is also a risk factor for this malignancy, it may exist a bias that overestimate SAE in elderly patients. This doesn't explain the difference for group 2 SAE but since we didn't collect the confounding factors for cSCC (notably UV irradiation, phototypes, immunosuppression), there were maybe a bias if our group 2 population was not comparable to other groups for these characteristics. Nevertheless, there were no significant difference between group 1 and group 3 for grade  $\geq 3$  AE.

Larkin et al., in their large cohort with 257 patients aged over 75yo (7% of the entire cohort), showed an increased in grade 3 and 4 AE when compared with people younger (59% of grade 3 VS 43% and 4% of grade 4 VS 3% respectively) and a higher number of AE leading to discontinuation in vemurafenib treated patients (47). Nevertheless, these outcomes were found exclusively with vemurafenib alone and concerned mostly cutaneous adverse effects that are significantly reduced with BRAF and MEK combination which is now recommended. In this real-life cohort, no difference between age-groups for proportions of all grades AE were found. Obviously, these 2 studies cannot be compared to each other due of the difference in studied interventions. To our knowledge, elderly-specific safety has not been reported for dabrafenib or combined BRAF and MEK TT. The results presented here provide recent and real-life data on a cohort including all the TT currently in use, confirming that no difference can be made for tolerance of TT between patients over 75 and younger.

In a qualitative outlook, the profile of tolerance of TT was similar for the 3 age-groups with the skin and subcutaneous reactions (such as photosensitivity, palmoplantar dysesthesia, maculo-papular and acneiform rash) at first place. General disorders (such as pyrexia, fatigue, chills and headaches) then gastrointestinal disorders (such as nausea and diarrhea)

and arthralgia, were following. In the literature, the most frequent AE for combined TT were: pyrexia, chills, fatigue, headaches, serous retinopathy, nausea, diarrhea, arthralgia, and rash ((30,42,50). The same AE were initially found with monotherapy but with a higher incidence of arthralgia, and cutaneous disorders such as photosensitivity, alopecia, pruritus, hyperkeratosis, skin verrucous papilloma, keratoacanthoma and squamous cell carcinoma)(32,33,51,52). The higher proportion of skin AE in this study could be due to the percentage of patients treated with monotherapy (50%).

The difference for SAE highlighted by Larkin et al. was mainly due to increased cutaneous squamous cell carcinoma (18% VS 6%), keratoacanthomas (10% VS 6%), and QT prolongation (3% VS 1%). In this cohort, vascular disorders (such as QT prolongation or decreased ventricular ejection) were found in 14% of patients over 75 and 12% of patients younger than 75. Secondary malignancies were found in 6% of group 3 against 10% for group 1 and 2 combined, but this is due to a higher proportion of tumors in group 2 (discussed above). Long-term sun exposition and cardiac sensibility are associated with advanced age and could be confounding factors explaining those differences. More details are needed to correctly compare those results.

The most common reason for permanent discontinuation for the combination therapy in CT was pyrexia, then squamous cell carcinoma and decreased of ventricular ejection (29,53). In this cohort, the main causes of discontinuation were skin disorders and general disorders in decreasing frequency. The proportion of monotherapies explains the majority of skin reactions. The profile of AE leading to discontinuation is in file with literature's data according to the size of the cohort and the studied treatments.

In reviewing time to onset data from pivotal studies, Larkin et al. reported AE time to onset with vemurafenib alone (47). The median time to onset of grade 3-4 AE was 1.7 months. Squamous cell carcinoma appeared in a median time of 2.6months. Median time for new melanoma was 3.7months and 1.9 moths for QTC lengthening. Long et al. precised that pyrexia appeared in a median time of 4.3 weeks in the combination of dabrafenib and trametinib (53). Sosman et al. specified that with vemurafenib monotherapy, squamous cell carcinoma appeared in a median time of 8 weeks (48). In this study, median time to onset for all grades AE for the whole population was 2.0 months (3.9 months in average), Age had no impact on that result. To date, there are no known predictive factors of occurrence of AE for TT (54). Therefore, in this study, multivariate analyses were conducted in order to highlight

predictive factors for poor tolerance. It was found that a higher level of LDH was significantly associated with a higher risk of AE for patients younger than 75. This enzyme has a central function in cellular metabolism and is known to be a poor prognostic factor for MM (47,55). To our knowledge its predictive value for TT tolerance has not been highlighted yet (47).

Another interesting result in multivariate analyses was the impact of ECOG performance status over 0 for elderly, considering the definition of ECOG 0 as: “fully active and able to carry on all performance without restriction”. No difference was found between age groups for proportion of ECOG  $\geq 2$ : 13% in group 1 and 2 and 10% in group 3. However, multivariate analysis showed a significant impact of ECOG  $> 0$  on tolerance of patients over 75. Larkin et al. also found that ECOG  $> 1$  could be associated with an increased rate of AE with vemurafenib alone (47). Poor ECOG status was likely to be correlated with poor tolerance, thus we confirmed this assumption in our study for combined or not TT in elderly.

The presence of brain metastases has been shown to be a poor prognosis factor (56). Except for one real life case reporting a good tolerance and long response to combined TT for a 40yo patient with brain metastases and ECOG 3 (57), there is no data supporting a predictive value for tolerance of the presence of brain metastases in the literature. In the few pivotal trials including brain metastases, outcomes were similar from extra cranial metastases populations (58,59). Here we didn't find any significant predictive value for brain metastases.

Surprisingly, advanced metastatic stage of the disease was inversely associated with AE occurrence for the 3 age groups. M1a (distant skin, subcutaneous, or nodal metastases) or M1b (lung metastases) seemed to confer a sensibility to AE in the 3 groups comparing to M1c (all other visceral metastases or any distant metastasis and elevated LDH). No data are available in the literature to discuss this point and conclusions are difficult to make. It seemed that early metastatic stage is related to a higher rate of AE regardless of age, but this data needs to be confirmed.

### **Efficacy**

Median OS in this study was between 16.3 months for the oldest group and 20.3 months for the youngest. In CT, median OS, when reached, was 22.3 months for vemurafenib and cobimetinib (41) and 25.1 months for dabrafenib and cobimetinib (50). Median PFS in this real-life population was found between 6.5 months for group 2 and 11.47 months for group 3. In trials-conditions, PFS is reported at 12.3 months for vemurafenib and cobimetinib (41) and 11 months for dabrafenib and trametinib (50). Thus, in terms of efficacy, BRAF and MEK TT

in real life conditions seemed to show outcomes reaching those in CT but the retrospective aspect limits efficacy's interpretation knowing that almost 50% of our patients received a second line with immunotherapy.

The 3 age-related curves for PFS or OS were comparable ( $p=0.4$  and  $p=0.8$  respectively). In the literature, several pivotal studies reported age's sub-groups analyses for efficacy and the majority presented no difference or a lack of significance. For monotherapy with vemurafenib compared to dacarbazine, Chapman et al. presented a subgroup of patients over 65 ( $n=160/337$ , 23%) that had a HR for OS and PFS similar to the study population, in favor to the BRAF inhibitor. For the group over 65yo: OS HR was 0.33 (0.16–0.67), PFS HR 0.26 (0.15–0.45) and for whole population, OS HR was 0.37 (0.26–0.55) and PFS HR 0.26 (0.20–0.33)(23). In the same study, for patients aged over 75, the HR lost their statistically significance: OS HR: 0.60 (0.23–1.55) and PFS HR: 0.54 (0.24–1.21). For the group corresponding to our group 2 (aged between 65 and 75), the OS and PFS HR were even better than the entire cohort in favor to the vemurafenib: OS HR : 0.12 (0.03–0.47), PFS HR: 0.14 (0.06–0.31)(23). For dabrafenib, no study reported age subgroups analysis for efficacy. For trametinib, the HR for PFS was not significant for the subgroup of over 65yo ( $n=71/211$ , 34%): 0.58 (0.29–1.18)(28), but this molecule is now rarely used alone. Regarding combination of TT, subgroups analyses for vemurafenib and cobimetinib in pivotal trials showed a maintenance of the superiority of combined treatment compared to monotherapy in ages over 65 ( $n=133/495$ , 27%)(29, 41). Ascierto et al. confirmed this results in elderly (>65) after a longer follow up with a PFS of 11.2months, HR: 0.52 (0.34–0.80) and an OS of 24.1months, HR 0.56 (0.35–0.91)(41). Concerning dabrafenib and cobimetinib combination, the HR were in favor to the bitherapy, but not significant despite 24 and 28% of patients aged over 65 (30,50,53).

Clear conclusions are difficult to make since no specific prospective study on elderly population has been done but efficacy didn't seem to be impacted by age for TT in elderly. Data for other anti-cancer targeted therapies according to the type of cancer (anti-angiogenic treatment, anti EGFR, M-TOR inhibitors, BRAF and MEK inhibitors, C-KIT inhibitors, HER2 targeted therapies, tyrosine kinase inhibitors, or ALK inhibitors) have been reviewed (36). Daste et al. concluded that tolerance and efficacy seemed similar to that for younger patients with some specific AE found more frequently in elderly (36). But there is a clear lack of data concerning this population for most targeted therapies.

## **Limitations**

Definition of age groups is an interesting point to discuss in this study. For the Medical Subject Headings dictionary, World Health Organization, and European Medicines Agency, 65 years is considered as a cut off for “old “ patient definition (60). In the pivotal studies of combined TT in melanoma, the threshold for age subgroups was essentially 65 years (29,42,43). Only 2 trials studying vemurafenib alone looked for patients over 75 (23,47). Since mean age in geriatric institutions is 85yo, 65 years seemed very far from the reality threshold of old-age. Nevertheless, we wanted to be able to compare our results to existing subgroup’s results. The choice to divide the population into 3 groups could limit the statistical strength of our results due to the decreased number of patients in each group. Consequently, the absence of difference between age groups needs to be confirmed with larger studies.

Subgroups sizes were unfortunately too small to analyze the predictive value of toxicities for efficacy. This interesting question needs to be investigate since there is a proved link between severe cutaneous toxicities and efficacy with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) inhibitors (61–64). Hypothesis of a predictive role of AE could be also made for BRAF TT. One retrospective study showed a possible significant link between cutaneous AE and best OS with vemurafenib (65) but it was not found in a prospective pivotal study (66). Two other prospective studies disproved this correlation (67,68).

One-year median time to follow up was enough to investigate tolerance but a little short to evaluate efficacy. This population needs to be enlarged with an expanded follow up in order to reinforce the results.

The most frequent AE found in our study and in the literature such as cutaneous reactions, general and gastrointestinal AE are known to importantly alter quality of life’s patient, even in low grades. The collection of health-related quality of life is truly lacking in our study in order to evaluate the real consequences of AE.

The observance of the treatments could also have been collected since poor adherence could significantly impair efficacy and reduce tolerance outcomes (69). Besides, the oral use of TT is likely to lead to a higher risk of non-adherence. One study in 2015 assessing hormone based therapy in breast cancer and TT in chronic myeloid leukemia demonstrated that adherence rates could vary from 14 to 100% (70). A prospective study of 102 patients treated with anticancer TT showed an adherence rate of 72.5% (71). Moreover, elderly patients could

be at higher risk of non-adherence due to polymedication, comorbidities such as cognitive or senses impairments (72).

Another limit of this multicentric retrospective study is also the heterogeneity of treatment studied, with significant proportion of monotherapy (half of the patients) that are not standard regimen any more. Research should ideally be made with current standard regimen in order to adapt our daily practice, but it would have significantly reduced the number of patients included and it actually reflects the evolution of practice over time. Besides, it was also interesting to assess tolerance of monotherapy, but we didn't include enough patients to compare outcomes between mono and bitherapy despite the multicentric aspect of the study.

In Oncology, there is a critical need to know what the real world setting outcomes are for our non-selected patients and this is even more important for elderly population. To date, few real life data have been reported and were in line with the pivotal studies outcomes (57,73–76), but no one studied elderly. Our study contributes anyway to report real-life data for BRAF and MEK TT in general population and in aged people

### **To go further**

A potential future predictive marker for tolerance or efficacy could be the systemic dosage of targeted therapy to determine which patients can benefit or not from the treatment and which is more likely to suffer from a poor tolerance. Two studies showed that a low circulating concentration of vemurafenib was associated with a higher risk of melanoma progression (54,68) and one study demonstrated that a high circulating doses of dabrafenib was linked to side effects leading to dose modifications (77), however the high variability of concentrations limits conclusions and thorough studies are needed.

## **E. CONCLUSION**

This is the first study evaluating real life outcomes of MAPKinase targeted therapies in elderly. Although conclusions are limited by the retrospective methodology, analyses of this large national cohort allow us to consider the absence of difference in tolerance or efficacy of BRAF and MEK targeted therapies in elderly patients compared to patients younger than 65yo. Face to the very limited data available in the literature, these results are essential in order to decide eligibility for targeted therapies in our frail patients. Prospective and larger cohorts including quality of life and adherence are required to confirm this work.

## F. BIBLIOGRAPHIE

1. Karimkhani C, Green AC, Nijsten T, Weinstock MA, Dellavalle RP, Naghavi M, et al. The global burden of melanoma: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *Br J Dermatol*. 2017 Jul;177(1):134–40.
2. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014 Apr;62(2):95–108.
3. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *J Invest Dermatol*. 2016 Jun;136(6):1161–71.
4. Swetter SM, Geller AC, Kirkwood JM. Melanoma in the older person. *Oncol Williston Park N*. 2004 Aug;18(9):1187-1196; discussion 1196-1197.
5. *Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France | Institut National Du Cancer [Internet]*. [cited 2018 Jan 5]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
6. Kendal WS. Dying with cancer: the influence of age, comorbidity, and cancer site. *Cancer*. 2008 Mar 15;112(6):1354–62.
7. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 / 2013 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cited 2018 Feb 11]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
8. Austin PF, Cruse CW, Lyman G, Schroer K, Glass F, Reintgen DS. Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population. *Ann Surg Oncol*. 1994 Nov;1(6):487–94.
9. Tas F, Erturk K. Patient age and cutaneous malignant melanoma: Elderly patients are likely to have more aggressive histological features and poorer survival. *Mol Clin Oncol*. 2017 Dec;7(6):1083–8.
10. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Aug 15;19(16):3622–34.
11. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6199–206.
12. Balch CM. Decreased Survival Rates of Older-Aged Patients with Melanoma: Biological Differences or Undertreatment? *Ann Surg Oncol*. 2015 Jul;22(7):2101–3.
13. Lutz W, Sanderson W, Scherbov S. The coming acceleration of global population ageing. *Nature*. 2008 Feb 7;451(7179):716–9.
14. Sanderson WC, Scherbov S. Faster Increases in Human Life Expectancy Could Lead to Slower Population Aging. *PLoS ONE [Internet]*. 2015 [cited 2018 Jan 5];10(4).
15. Hegde UP, Grant-Kels JM. Metastatic melanoma in the older patient: special considerations. *Clin Dermatol*. 2013 Jun;31(3):311–6.
16. Marosi C, Köller M. Challenge of cancer in the elderly. *ESMO Open*. 2016;1(3):e000020.

17. Pallis AG, Ring A, Fortpied C, Penninckx B, Van Nes MC, Wedding U, et al. EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2011 Aug;22(8):1922–6.
18. Trimble EL, Carter CL, Cain D, Freidlin B, Ungerleider RS, Friedman MA. Representation of older patients in cancer treatment trials. *Cancer*. 1994 Oct 1;74(7 Suppl):2208–14.
19. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005 Nov 17;353(20):2135–47.
20. Jakob JA, Bassett RL, Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer*. 2012 Aug 15;118(16):4014–23.
21. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002 Jun 27;417(6892):949–54.
22. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2012 Jul 28;380(9839):358–65.
23. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2507–16.
24. Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, et al. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF(V600E)-mutated melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Jun 20;30(18\_suppl):LBA8500.
25. Grob J-J, Amonkar MM, Martin-Algarra S, Demidov LV, Goodman V, Grotzinger K, et al. Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014 Jul;25(7):1428–36.
26. Emery CM, Vijayendran KG, Zipser MC, Sawyer AM, Niu L, Kim JJ, et al. MEK1 mutations confer resistance to MEK and BRAF inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Dec 1;106(48):20411–6.
27. Sullivan RJ, Flaherty KT. Resistance to BRAF-targeted therapy in melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2013 Apr;49(6):1297–304.
28. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012 Jul 12;367(2):107–14.
29. 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*. 2014 Nov 13;371(20):1867–76.
30. 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*. 2015 Jan 1;372(1):30–9.
31. Liu M, Yang X, Liu J, Zhao B, Cai W, Li Y, et al. Efficacy and safety of BRAF inhibition alone versus combined BRAF and MEK inhibition in melanoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017 May 9;8(19):32258.
32. Russo I, Zorzetto L, Frigo AC, Chiarion Sileni V, Alaibac M. A comparative study of the cutaneous side effects between BRAF monotherapy and BRAF/MEK inhibitor combination therapy in patients with advanced melanoma: a single-centre experience. *Eur J Dermatol*. 2017 Oct 1;27(5):482–6.

33. Sanlorenzo M, Choudhry A, Vujic I, Posch C, Chong K, Johnston K, et al. Comparative profile of cutaneous adverse events: BRAF/MEK inhibitor combination therapy versus BRAF monotherapy in melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Dec;71(6):1102–1109.e1.
34. Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, Levchenko E, Gogas H, de Braud F, et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2015 May;51(7):833–40.
35. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1389–98.
36. Daste A, Chakiba C, Domblides C, Gross-goupil M, Quivy A, Ravaud A, et al. Targeted therapy and elderly people: A review. *Eur J Cancer*. 2016 Dec;69:199–215.
37. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The Oncologist*. 2000;5(3):224–37.
38. Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, Van Nes MC, Penninckx B, Ring A, et al. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2010 Jun;46(9):1502–13.
39. Quinten C, Coens C, Ghislain I, Zikos E, Sprangers MAG, Ringash J, et al. The effects of age on health-related quality of life in cancer populations: A pooled analysis of randomized controlled trials using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 involving 6024 cancer patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2015 Dec;51(18):2808–19.
40. 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*. 2017 01;28(5):1137–44.
41. 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*. 2016 Sep;17(9):1248–60.
42. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1877–88.
43. 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*. 2015 Jan 1;372(1):30–9.
44. Grob J-J, Amonkar MM, Martin-Algarra S, Demidov LV, Goodman V, Grotzinger K, et al. Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014 Jul;25(7):1428–36.
45. Hauschild A, Grob J, Demidov L, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. 1092PDAN UPDATE ON OVERALL SURVIVAL (OS) AND FOLLOW-ON THERAPIES IN BREAK-3, A PHASE III, RANDOMIZED TRIAL: DABRAFENIB (D) VS. DACARBAZINE (DTIC) IN PATIENTS (PTS) WITH BRAF V600E MUTATION-POSITIVE METASTATIC MELANOMA (MM). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014 Sep 1;25(suppl\_4):iv378.
46. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and

- efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014 Mar;15(3):323–32.
47. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, Krajsova I, Schachter J, Neyns B, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):436–44.
  48. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600–Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012 Feb 23;366(8):707–14.
  49. Covinsky KE, Palmer RM, Fortinsky RH, Counsell SR, Stewart AL, Kresevic D, et al. Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: increased vulnerability with age. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Apr;51(4):451–8.
  50. 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. *The Lancet*. 2015 Aug 7;386(9992):444–51.
  51. Liu M, Yang X, Liu J, Zhao B, Cai W, Li Y, et al. Efficacy and safety of BRAF inhibition alone versus combined BRAF and MEK inhibition in melanoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017 May 9;8(19):32258.
  52. Carlos G, Anforth R, Clements A, Menzies AM, Carlino MS, Chou S, et al. Cutaneous Toxic Effects of BRAF Inhibitors Alone and in Combination With MEK Inhibitors for Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2015 Oct;151(10):1103–9.
  53. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1877–88.
  54. Funck-Brentano E, Alvarez JC, Longvert C, Abe E, Beauchet A, Funck-Brentano C, et al. Plasma vemurafenib concentrations in advanced BRAFV600mut melanoma patients: impact on tumour response and tolerance. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Jul;26(7):1470–5.
  55. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Nov 15;18(22):3782–93.
  56. Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Nov;13(11):1087–95.
  57. Márquez-Rodas I, Avilés-Izquierdo J-A, Parra V, Álvarez-González A, Borrego P, Fernández-García P, et al. Exclusion criteria vs reality: dual BRAF/MEK inhibition and radiotherapy in a patient with melanoma metastatic to the brain and ECOG 3. *Tumori*. 2016 Nov 11;102(Suppl. 2).
  58. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob J-J, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jun 2;
  59. Dummer R, Goldinger SM, Turttschi CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2014 Feb;50(3):611–21.
  60. European Medicines Agency - Research and development - Medicines for older people [Internet]. [cited 2018 Feb 6]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?c url=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000249.jsp&mid=WC0b01ac058004cbb9](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?c url=pages/special_topics/general/general_content_000249.jsp&mid=WC0b01ac058004cbb9)

61. Jaka A, Gutiérrez-Rivera A, López-Pestaña A, del Alcázar E, Zubizarreta J, Vildosola S, et al. Predictors of Tumor Response to Cetuximab and Panitumumab in 116 Patients and a Review of Approaches to Managing Skin Toxicity. *Actas Dermosifiliogr*. 2015 Aug;106(6):483–92.
62. Dienstmann R, Braña I, Rodon J, Tabernero J. Toxicity as a biomarker of efficacy of molecular targeted therapies: focus on EGFR and VEGF inhibiting anticancer drugs. *The Oncologist*. 2011;16(12):1729–40.
63. Brahmer JR, Lee JW, Traynor AM, Hidalgo MM, Kolesar JM, Siegfried JM, et al. Dosing to rash: a phase II trial of the first-line erlotinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3503). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2014 Jan;50(2):302–8.
64. Liu H, Wu Y, Lv T, Yao Y, Xiao Y, Yuan D, et al. Skin rash could predict the response to EGFR tyrosine kinase inhibitor and the prognosis for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(1):e55128.
65. Peuvrel L, Quéreux G, Saint-Jean M, Brocard A, Nguyen JM, Khammari A, et al. Profile of vemurafenib-induced severe skin toxicities. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Feb;30(2):250–7.
66. Lacouture ME, Duvic M, Hauschild A, Prieto VG, Robert C, Schadendorf D, et al. Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *The Oncologist*. 2013;18(3):314–22.
67. Boussemart L, Routier E, Mateus C, Opletalova K, Sebille G, Kamsu-Kom N, et al. Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Jun;24(6):1691–7.
68. Kramkimel N, Thomas-Schoemann A, Sakji L, Golmard J, Noe G, Regnier-Rosencher E, et al. Vemurafenib pharmacokinetics and its correlation with efficacy and safety in outpatients with advanced BRAF-mutated melanoma. *Target Oncol*. 2016 Feb;11(1):59–69.
69. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009 Feb;59(1):56–66.
70. Barillet M, Prevost V, Joly F, Clarisse B. Oral antineoplastic agents: how do we care about adherence? *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Dec;80(6):1289–302.
71. Barthélémy P, Asmane-De la Porte I, Meyer N, Duclos B, Serra S, Dourthe L-M, et al. Adherence and patients' attitudes to oral anticancer drugs: a prospective series of 201 patients focusing on targeted therapies. *Oncology*. 2015;88(1):1–8.
72. Campbell NL, Boustani MA, Skopelja EN, Gao S, Unverzagt FW, Murray MD. Medication adherence in older adults with cognitive impairment: a systematic evidence-based review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012 Jun;10(3):165–77.
73. Cavalieri S, Di Guardo L, Cimminiello C, Bono A, Tolomio E, Colombetti A, et al. Combined therapy with dabrafenib and trametinib in BRAF-mutated metastatic melanoma in a real-life setting: the INT Milan experience. *Tumori*. 2016 Oct 13;102(5):501–7.
74. Porneczy E, Czirbesz K, Toth E, Liszky G, Boncz I. Retrospective Comparison Of Real-Life Survival Data From Single Centre Trials - The Clinical Outcome Of Vemurafenib Therapy In Metastatic Melanoma Patients. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2015 Nov;18(7):A441.
75. Czirbesz K, Gorka E, Balatoni T, Pánczél G, Melegh K, Kovács P, et al. Efficacy of Vemurafenib Treatment in 43 Metastatic Melanoma Patients with BRAF Mutation. Single-Institute Retrospective Analysis, Early Real-Life Survival Data. *Pathol Oncol Res POR*. 2017 Sep 29;

76. Cocorocchio E, Gandini S, Alfieri S, Battaglia A, Pennacchioli E, Tosti G, et al. Dabrafenib in metastatic melanoma: a monocentric “real life” experience. *Ecancermedicalsecience*. 2016;10:624.
77. Rousset M, Dutriaux C, Bosco-Lévy P, Prey S, Pham-Ledard A, Dousset L, et al. Trough dabrafenib plasma concentrations can predict occurrence of adverse events requiring dose reduction in metastatic melanoma. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2017 Sep;472:26–9.

## G. Appendix

### 1. Appendix 1

| <b>Skin and sub cutaneous disorders :</b>                   | <b>Investigations</b>                             |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Photosensitivity                                            | GGT increased                                     |
| Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome                  | Alanine aminotransferase increased                |
| Rash maculo-papular                                         | Aspartate aminotransferase increased              |
| Rash acneiform                                              | Alkaline phosphatase increased                    |
| Erythema multiforme                                         | CPK increased                                     |
| Alopecia                                                    | Lipase increased                                  |
| Dry skin                                                    | Renal and urinary disorders                       |
| Pruritus                                                    | Renal and urinary disorders - Other               |
| Dysgeusia                                                   | Creatinine increased                              |
| Papulopustular rash                                         | Chronic kidney disease                            |
| Erythroderma                                                | Acute kidney injury                               |
| Skin hypopigmentation                                       | Proteinuria                                       |
| Keratitis                                                   | Renal calculi                                     |
| Edema                                                       | <b>Nervous system disorders</b>                   |
| Dry mouth                                                   | Paresthesia                                       |
| Urticaria                                                   | Peripheral motor neuropathy                       |
| Pain in extremity                                           | Facial nerve disorder                             |
| Burn                                                        | Encephalopathy                                    |
| Skin Others                                                 | Peripheral sensory neuropathy                     |
| Localized edema                                             | Eyelid function disorder                          |
| Skin ulceration                                             | Nervous system disorders - Other                  |
| Purpura                                                     | Dysesthesia                                       |
| Rash pustular                                               | <b>Vascular disorder</b>                          |
| Toxic epidermal necrolysis                                  | Ejection fraction decreased                       |
| Skin hyperpigmentation                                      | Left ventricular systolic dysfunction             |
| Allergic reaction                                           | Cardiac disorders - Other                         |
| Hypertrichosis                                              | Hypotension                                       |
| Mucositis oral                                              | Sinus tachycardia                                 |
| <b>Musculoskeletal and systemic disorders</b>               | Hypertension                                      |
| Arthralgia                                                  | Conduction disorder                               |
| Myalgia                                                     | Chest pain – cardiac                              |
| Back pain                                                   | Atrioventricular block complete                   |
| Musculoskeletal Other                                       | Electrocardiogram QT corrected interval prolonged |
| Arthritis                                                   | Atrial fibrillation                               |
| Bone pain                                                   | Palpitations                                      |
| Lordosis                                                    | <b>Gastrointestinal disorders</b>                 |
| Muscle weakness left-sided                                  | Diarrhea                                          |
| Joint range of motion decreased                             | Abdominal pain                                    |
| <b>General Disorders and Administration Site Conditions</b> | Constipation                                      |

|                                                              |                                                        |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Fatigue                                                      | Bloating                                               |
| Fever                                                        | Abdominal distension                                   |
| Headache                                                     | Gastrointestinal disorders – Other                     |
| Pain                                                         | Colitis Gastric hemorrhage                             |
| Chills                                                       | <b>Non precised, malignant and benign tumors</b>       |
| Anorexia                                                     | Treatment related secondary malignancy                 |
| Weight loss                                                  | Neoplasms benign, malignant and unspecified            |
| Generalized muscle weakness                                  | <b>Hepatobiliary disorders</b>                         |
| General disorders and administration site conditions - Other | Vomiting                                               |
| Anxiety                                                      | Bile duct stenosis                                     |
| Depression                                                   | Stomach pain                                           |
| Insomnia                                                     | Pancreatitis                                           |
| Malaise                                                      | <b>Ocular manifestations</b>                           |
| Autoimmune disorder                                          | Eye disorders                                          |
| Hypothermia                                                  | Retinal detachment                                     |
| Weight gain                                                  | Blurred vision                                         |
| Hearing impaired                                             | Uveitis                                                |
| Concentration impairment                                     | Dry eye                                                |
| Ear and labyrinth disorders                                  | Eye pain                                               |
| <b>Infection and infestations</b>                            | Papilledema                                            |
| Sepsis                                                       | Retinal tear                                           |
| Skin infection                                               | <b>Mediastinal, respiratory and thoracic disorders</b> |
| Infusion site extravasation                                  | Dyspnea                                                |
| Joint infection                                              | Thorax cough                                           |
| Pneumonitis                                                  | <b>Metabolism and nutrition disorders</b>              |
| Urinary tract infection                                      | Hyperglycemia                                          |
| Lip infection                                                | Adrenal insufficiency                                  |
| <b>Hematologic and lymphatic disorders</b>                   | Metabolism and nutrition disorders, others             |
| Anemia                                                       |                                                        |
| Neutrophil count decreased                                   |                                                        |
| Lymphocyte count decreased                                   |                                                        |
| Platelet count decreased                                     |                                                        |
| Febrile neutropenia                                          |                                                        |
| Hyponatremia                                                 |                                                        |
| Blood and lymphatic system disorders - Other                 |                                                        |
| White blood cell decreased                                   |                                                        |
| Lymphedema                                                   |                                                        |

*Table 1 Details of the CTCAE adverse effects classified with the Organ Class System*

2. Appendix 2

| Severe adverse effects (grade 3-4)                   | Dose modifications                                      |                                                         |                                                         |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                      | Group 1<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) | Group 2<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) | Group 3<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) |
| Skin and sub cutaneous disorders                     | 2 (1)                                                   | 2 (3)                                                   | 4 (6)                                                   |
| Gastrointestinal disorders                           | 4 (2)                                                   | 2 (3)                                                   | 1 (2)                                                   |
| General disorders and administration site conditions | 4 (2)                                                   | 2 (3)                                                   | 1 (2)                                                   |
| Renal and urinary disorders                          | -                                                       | 3 (3)                                                   | -                                                       |
| Investigations                                       | -                                                       | -                                                       | -                                                       |
| Vascular disorders                                   | -                                                       | -                                                       | -                                                       |

Table 2 Severe adverse effects leading to dose modifications in the 3 age-groups

| Severe adverse effects (grade 3-4)                   | Interruptions                                           |                                                         |                                                         |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                      | Group 1<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) | Group 2<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) | Group 3<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) |
| Skin and sub cutaneous disorders                     | 20 (8)                                                  | 4 (6)                                                   | -                                                       |
| Gastrointestinal disorders                           | 11 (4)                                                  | -                                                       | 4 (6)                                                   |
| General disorders and administration site conditions | 8 (3)                                                   | -                                                       | -                                                       |
| Renal and urinary disorders                          | 1 (0)                                                   | 4 (4)                                                   | 1 (2)                                                   |
| Investigations                                       | 6 (2)                                                   | 4 (3)                                                   | -                                                       |
| Vascular disorders                                   | 2 (1)                                                   | 1 (1)                                                   | 3 (4)                                                   |

Table 3 Severe adverse effects leading to dose interruptions in the 3 age-groups

| Severe adverse effects (grade 3-4)                   | Discontinuations                                        |                                                         |                                                         |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                      | Group 1<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) | Group 2<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) | Group 3<br>(n event<br>(% of<br>concerned<br>patients)) |
| Skin and sub cutaneous disorders                     | 7 (3)                                                   | 6 (8)                                                   | 4 (6)                                                   |
| Gastrointestinal disorders                           | 2 (0)                                                   | -                                                       | 2 (4)                                                   |
| General disorders and administration site conditions | 6 (2)                                                   | 3 (4)                                                   | -                                                       |
| Renal and urinary disorders                          | 1 (0)                                                   | 2 (3)                                                   | 1 (2)                                                   |
| Investigations                                       | 2 (1)                                                   | -                                                       | -                                                       |
| Vascular disorders                                   | -                                                       | -                                                       | -                                                       |

Table 4 Severe adverse effects leading to treatment discontinuation in the 3 age-groups

## VI. Serment

# SERMENT

- EN PRÉSENCE DES MAÎTRES DE CETTE ÉCOLE, DE MES CHERS CONDISEIPLES ET DEVANT L'EFFIGIE D'HIPPOCRATE, JE PROMETS ET JE JURE, AU NOM DE L'ÊTRE SUPRÊME, D'ÊTRE FIDÈLE AUX LOIS DE L'HONNEUR ET DE LA PROBITÉ DANS L'EXERCICE DE LA MÉDECINE.
  - JE DONNERAI MES SOINS GRATUITS À L'INDIGENT ET N'EXIGERAI JAMAIS UN SALAIRE AU-DESSUS DE MON TRAVAIL.
  - ADMIS (E) DANS L'INTÉRIEUR DES MAISONS, MES YEUX NE VERRONT PAS CE QUI S'Y PASSE, MA LANGUE TAIRA LES SECRETS QUI ME SERONT CONFIÉS, ET MON ÉTAT NE SERVIRA PAS À CORROMPRE LES MŒURS, NI À FAVORISER LE CRIME.
  - RESPECTUEUSE ET RECONNAISSANTE ENVERS MES MAÎTRES, JE RENDRAI À LEURS ENFANTS L'INSTRUCTION QUE J'AI REÇUE DE LEURS PÈRES.
  - QUE LES HOMMES M'ACCORDENT LEUR ESTIME SI JE SUIS FIDÈLE À MES PROMESSES. QUE JE SOIS COUVERT (E) D'OPPROBRE ET MÉPRISÉ (E) DE MES CONFRÈRES SI J'Y MANQUE.

## Résumé

**Introduction** : L'incidence du mélanome est continuellement croissante et les sujets âgés pourraient en être d'autant plus touchés étant donné que plus de 50% des mélanomes surviennent chez les plus de 65 ans. Depuis qu'elles ont bouleversé son pronostic, les thérapies ciblant la voie des MAPK (anti BRAF et anti MEK en combinaison) sont à présent le traitement de référence pour le mélanome métastatique BRAF V600 muté. Cependant, en dehors des sous-groupes des études pivots, peu de données de tolérance ou d'efficacité de ces traitements sont disponibles pour la population âgée.

**Méthodes** : MELBASE est une banque de donnée multicentrique française dédiée au suivi prospectif des patients atteints de mélanome stade III non résecable ou stade IV. Les résultats de tolérance et d'efficacité ont été explorés rétrospectivement dans cette cohorte de vraie vie pour des patients traités par antiBRAF (dabrafenib ou vemurafenib) et/ou anti MEK (cobimetinib, trametinib) combinés ou non. Les patients inclus de 2013 à 2017 ont été divisés en 3 groupes : groupe 1 (<65 ans), groupe 2 (entre 65 et 75 ans) et groupe 3 (plus de 75 ans). **Résultats** : 353 patients ont été inclus : 231 (65%) dans le groupe 1, 72 (20%) dans le groupe 2 et 50 (14%) dans le groupe 3. Le temps de suivi médian était de 12 mois, le temps médian de traitement était de 6.9 mois. 80% ont eu au moins un effet secondaire (ES). Dans tous les groupes, les ES les plus fréquents étaient cutanés (photosensibilité, rash), généraux (fièvre, asthénie, maux de tête), et digestifs (diarrhée, nausées et vomissements). 31% des ES étaient de grade sévère (3 ou 4 selon la terminologie CTCAE) : 28% dans les groupes 1 et 3, 46% dans le groupe 2 ( $p=0.05$ ). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes pour les taux d'ES de tous grade, les modifications de dose, les interruptions et arrêt définitifs de traitement. Pour chaque groupe, la survie globale (SG) médiane était de 20.1 mois (IC 95% : 15.5-27.9), 16.4 mois (11.3-30.2) et 16.3 mois (13.6-NR) respectivement ( $p=0.8$ ). La survie sans progression (SSP) médiane était de 7.8mois (6.4-9.95), 6.5 mois (5.4-10.94), et 11.5 mois (6.1-15.11) respectivement ( $p=0.4$ ). Les taux de réponse étaient de 59%, 51%, et 48% respectivement ( $p=0.6$ ). Dans les analyses multivariées, le stade M1a/b et un taux élevé de LDH étaient significativement prédictifs d'une mauvaise tolérance des thérapies ciblées pour tous les groupes ( $p=0.05$ ). Pour le groupe 3, l'état général altéré évalué par un ECOG>1 était significativement prédictif d'un plus haut taux d'ES ( $p=0.05$ ). **Conclusion** : Cette étude portant sur une large cohorte multicentrique est la première à montrer que les thérapies ciblées sont aussi bien tolérées chez les sujets âgés que chez les sujets de moins de 65 ans atteints d'un mélanome métastatique BRAF muté. L'efficacité est également similaire entre les groupes avec des résultats atteignant ceux des études pivots. Il n'y a donc aucun argument pour contre indiquer l'utilisation de ces traitements chez les sujets âgés, bien qu'un avis onco-gériatrique reste bienvenu pour les plus fragiles.

**Mots clés**: Mélanome métastatique, thérapie ciblée, inhibiteur de BRAF, inhibiteur de MEK, sujet âgé, tolérance.