

# Essai émulé comparant deux stratégies thérapeutiques sur l'utilisation de dabrafenib+trametinib ou de l'immunothérapie chez des patients en première ligne dans le mélanome avancé muté Braf, à partir du registre national Melbase : étude Eloquence

W. Lefevre<sup>1</sup>; O. Dereure<sup>2</sup>; L. Mortier<sup>3</sup>; G. Jeudy<sup>4</sup>; S. Dalle<sup>5</sup>; C. Dutriaux<sup>6</sup>; H. Montaudré<sup>7</sup>; E. Maubec<sup>8</sup>; MT. Leccia<sup>9</sup>; D. Legoupil<sup>10</sup>; F. Brunet Possenti<sup>11</sup>; C. Gaudy-Marqueste<sup>12</sup>; G. Chaby<sup>13</sup>; J. De Quatrebarbes<sup>14</sup>; L. Da Meda<sup>15</sup>; L. Benkanoun<sup>16</sup>; C. Lebbé<sup>17</sup>; R. Porcher<sup>18</sup>

<sup>1</sup>Melbase, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris, France; <sup>2</sup>Dermatologie, C.H.U de Montpellier, Montpellier, France; <sup>3</sup>Service de Dermatologie, CHU de Lille, Lille, France; <sup>4</sup>Dermatologie, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France; <sup>5</sup>Department of dermatology, Lyon-Sud hospital, Lyon, France; <sup>6</sup>Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France; <sup>7</sup>Dermatologie, Hôpital l'Archet, Nice, France; <sup>8</sup>Service de Dermatologie, Hôpital Avicenne AP-HP, Bobigny, France; <sup>9</sup>Dermatologie, CHU Grenoble Alpes, La Tronche, France; <sup>10</sup>Dermatologie, CHU de Brest, Brest, France; <sup>11</sup>Service de Dermatologie, Hôpital Bichat - Claude-Bernard, AP-HP, Paris, France; <sup>12</sup>Service de dermatologie et de cancérologie cutanée, Aix-Marseille Université;CHU Timone, Marseille, France; <sup>13</sup>Dermatologie, CHU d'Amiens-Picardie, Amiens, France; <sup>14</sup>Dermatologie, C.H. Annecy Genevois, Epagny Metz-Tessy, France; <sup>15</sup>Dermatologie, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris, France; <sup>16</sup>Novartis Pharma, rue Henri Sainte-Claire Deville, Rueil-Malmaison, France, Paris, France; <sup>17</sup>Service de dermatologie, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris, France; <sup>18</sup>Biostatistique, Hôpital Hôtel-Dieu AP-HP, Paris, France

## Introduction

La survie globale (OS) du mélanome avancé Braf muté est actuellement de l'ordre de 50% à 10 ans grâce aux thérapies ciblées associant l'inhibition de Braf et de Mek, ainsi qu'à l'immunothérapie (IT). Nous souhaitons confirmer les résultats de l'essai Dreamseq montrant la supériorité de la séquence ipilimumab+nivolumab en première ligne suivi de dabrafenib+trametinib versus inversement en émulant un essai clinique utilisant la base de données Melbase (NCT02828202).

## Matériel (ou, patients) et méthode

Nous avons utilisé les données du registre prospectif Melbase. Les patients atteints d'un mélanome avancé muté Braf naïfs de traitement adjuvant, traités en 1ère ligne soit par IT soit dabrafenib+trametinib de février 2015 à novembre 2022 ont été considérés pour l'étude. Nous avons émulé l'essai randomisé Dreamseq selon le cadre d'émulation d'un essai cible. Le groupe1 recevait la séquence IT suivie de dabrafenib+trametinib en cas de progression versus la séquence inverse (groupe2). L'émulation de l'essai cible consistait à 1) appliquer les critères d'éligibilité; 2) allouer les participants à chacune des stratégies en fonction du premier traitement reçu; 3) corriger les facteurs de confusion initiaux par pondération par l'inverse de la probabilité de traitement; 4) censurer artificiellement le suivi des participants en cas de déviation à la stratégie assignée pour l'analyse; 5) corriger le biais de sélection temps-dépendant induit par cette censure artificielle par pondération par l'inverse de la probabilité de censure 6) analyser l'essai émulé. Le critère d'évaluation principal était l'OS (12, 24, 36 mois) et les critères d'évaluation secondaires étaient la survie sans progression (PFS), la meilleure réponse et la tolérance.

## Résultats

Sur les 495 patients analysés, 480 (n=229 groupe1 et n=251 groupe2) ont été inclus dans l'analyse de pondération. Après pondération, le taux de l'OS à 12, 24 et 36 mois était de 83,7%, 64,1%, 53% pour le groupe1 et de 66,3%, 39,6%, 34,0% pour le groupe2 ; le taux de PFS était de 36,0%, 26,4%, 22,8% (groupe1) et de 30,4%, 10,8%, 7,2% (groupe2). La réponse objective de 1ère ligne était de 56,9% (groupe1) et 62,7% (groupe2) de patients. Les effets indésirables associés tout grade confondu étaient plus fréquents dans le groupe1 (88,8% et 74,9% groupe2). 2 patients sont décédés en cas de suites d'une toxicité dans le groupe1 de 1ère ligne.

## Discussion

Le taux d'OS à 2 ans pour Dreamseq est de 71,8% (équivalent du groupe1) et 51,5% (équivalent du groupe2) soit une différence absolue de 20% entre les deux bras. Les données de survie sont moins bonnes en vie réelle mais l'écart dans Melbase est au moins aussi important à 2 ans avec 24%. La population en vie réelle n'est pas la même dans les études cliniques. Même si les facteurs de confusion initiaux entre les groupes sont corrigés, la comparaison entre l'essai Dreamseq et Eloquence peut être discutable.

## Conclusion

Les résultats confirment que les patients qui ont commencé leur séquence de traitement par IT ont eu une meilleure survie.

## Image(s) :

Numéro : **JDP-RES-251290**

Orateur : **W. Lefevre**

Format de la soumission : **Série, étude thérapeutique ou épidémiologique, travail scientifique, méta-analyse**

Thème : **Mélanomes**

Liste des mots-clés (3 obligatoires) :

- Immunothérapie
- Mélanome
- dabrafenib+trametinib

Format de présentation souhaité :

**Indifférent (communication orale ou poster)**

Industrie : **Oui**

Nom du laboratoire : **Novartis Pharma**

Internes : **Non**

Liens d'intérêts : **Oui**

Déclaration des liens d'intérêts :

- C.Lebbé : Investigateur et/ou consultante et/ou orateur et/ou financement de la recherche : Pierre Fabre, Regeneron, BMS, MSD, Novartis

☒Engagement

☒Diffusion et publication

☒Charte éthique de la SFD

☒Règles rédactionnelles

☒Respect de l'anonymat

☒Respect des affiliations

☒Respect de la structure

☒Respect de la qualité des images

☒Données personnelles

Mis à jour le : **vendredi 20 juin 2025 09:05**

Au J1	Groupe1 N (%) N=232	Groupe2 N (%) N=263
<b>Sexe</b>		
Femme	104 (44.8)	117 (44.5)
Homme	128 (55.2)	146 (55.5)
<b>Age (ans)</b>		
Médiane (Q1-Q3)	63.2 (49.9 to 73.2)	60.7 (50.8 to 70.1)
<b>ECOG</b>		
	N=219	N=223
0	172 (78.5)	141 (63.2)
1-2-3-4	47 (21.5)	82 (36.8)
<b>LDH</b>		
NA	13	40
	N=194	N=193
Normal	132 (68.0)	109 (56.5)
2x normal	6 (3.1)	31 (16.1)
NA	38	70
<b>AJCC</b>		
autre	106 (45.7)	64 (24.3)
IV M1c	126 (54.3)	199 (75.7)
<b>Nombre de cibles métastatiques</b>		
< 3	157 (67.7)	109 (41.4)
≥ 3	75 (32.3)	154 (58.6)
<b>Localisation des cibles métastatiques</b>		
Ganglion	146 (62.9)	172 (65.4)
Poumon	95 (40.9)	139 (52.9)
Peau	89 (38.4)	116 (44.1)
Cérébrale	51 (22.0)	91 (34.6)
Os	50 (21.6)	92 (35.0)
Foie	45 (19.4)	90 (34.2)
Digestif	18 (7.8)	53 (20.2)
Muscle	16 (6.9)	30 (11.4)
Surrénale	14 (6.0)	39 (14.8)
Rate	9 (3.9)	15 (5.7)
Rein	5 (2.2)	9 (3.4)
Pancréas	4 (1.7)	10 (3.8)
Organe génital	2 (0.9)	3 (1.1)
Voie aérienne supérieure	1 (0.4)	1 (0.4)
Cœur	0 (0)	3 (1.1)

Table 1. Caractéristique des patients au J1 selon les groupes de traitement

Table 1. Caractéristiques des patients au J1 selon les groupes de traitement