

# 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. Montaudie<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>

## CONTEXTE

OS **mélanome avancé Braf muté** actuellement de l'ordre de 50% à 10 ans grâce

- thérapies ciblées (association l'inhibition de Braf et de Mek) et
- immunothérapie (IT).

Essai **Dreamseq** montre la supériorité de la séquence ipilimumab+nivolumab en première ligne suivi de dabrafenib+trametinib versus inversement

## PROJET ELOQUENCE - OBJECTIF

Quelle est la meilleure stratégie de traitement pour les patients en vie réelle mutés BRAF  
entre une première séquence de traitement par IT suivi de dabrafenib+trametinib ou bien inversement ?  
Nous souhaitons confirmer les résultats de Dreamseq en émulant un essai clinique utilisant la base de données en vie réelle Melbase (NCT02828202).

## MATERIEL ET METHODE

### MelBase

- Base **nationale clinico-biologique**
- Dédiée au **suivi prospectif** de patients avec :
  - ✓ un **mélanome avancé** (primitif inopérable, stade III inopérable/IV)
  - ✓ **naifs de tout traitement systémique** (hormis adjuvant)
- 24 centres actifs couplés à un CRB

### ELOQUENCE

- Patients **MelBase**
- Mutation **Braf**
- **Naifs** de traitement adjuvant
- Traités en **1ère ligne** soit par IT soit **dabrafenib+trametinib**
- De février 2015 à novembre 2022

### CADRE D'EMULATION D'UN ESSAI CIBLE

(s'approchant de l'essai randomisé Dreamseq)

- groupe1 reçoit la séquence IT suivie de dabrafenib+trametinib en cas de progression versus la séquence inverse (groupe2).

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

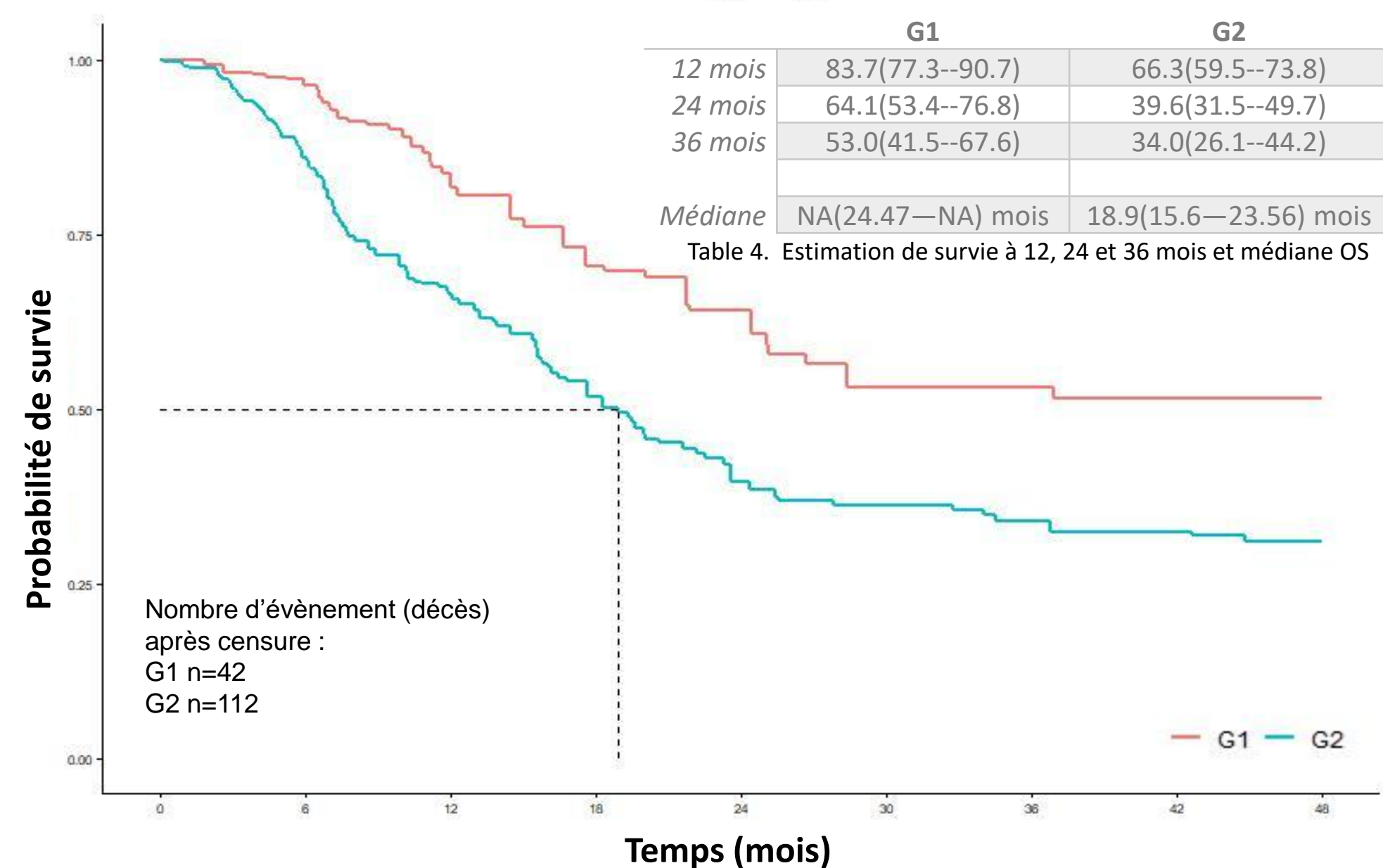
5 Corriger le biais de sélection temps-dépendant induit par cette censure artificielle par pondération par l'inverse de la probabilité de censure

6 Analyser l'essai émulé

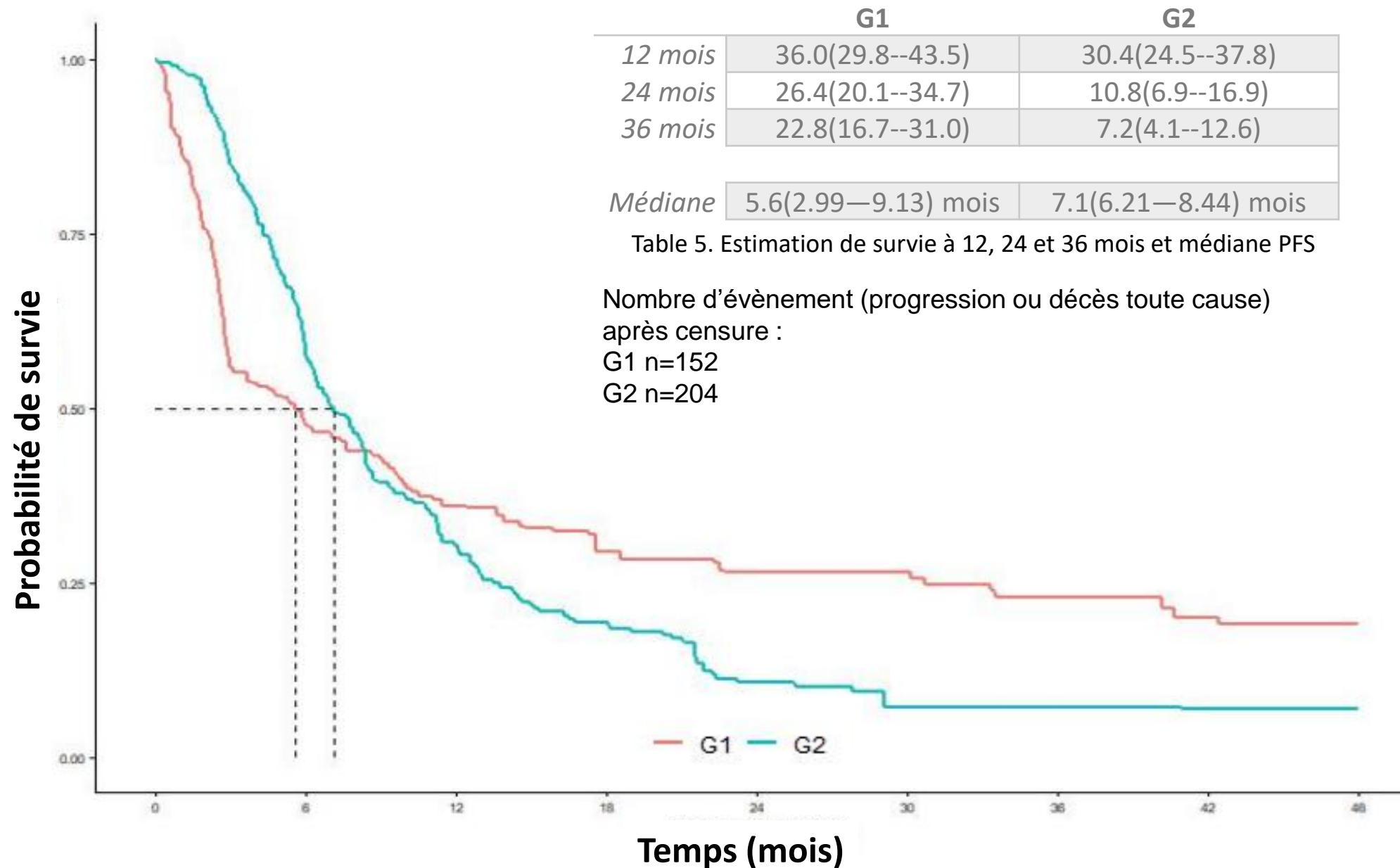
- Critère d'évaluation principal : OS (12, 24, 36 mois)
- Critères d'évaluation secondaires : PFS, meilleure réponse et tolérance.

6

OS -- la survie globale est définie comme le temps écoulé entre l'initiation de la première ligne et le décès toute cause.



PFS -- la survie sans progression est définie comme le temps écoulé entre l'initiation de la première ligne et de la première progression ou le décès toute cause observée.



Les effets indésirables associés tout grade confondu  
→ plus fréquents dans le groupe (88,8% et 74,9% groupe2).

G1 N(%)	G2 N(%)
Réponse objective	
CR+PR	
132 (56.9)	165 (62.7)
Contrôle de la maladie	
CR+PR+SD	
166 (71.6)	211 (80.2)

Table 6. Description de la réponse objective et contrôle de la maladie

Détails	evt	D-T N(%)	L1 N(%)	D-T N(%)	L2 N(%)	immuno L1 N(%)	immuno L2 N(%)
GRADE 3							
Blood and lymphatic system disorders	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Vascular disorders	1	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
GRADE 4							
Investigations	16	3 (1)	2 (1)	6 (3)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	4	0 (0)	0 (0)	2 (1)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	3	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	2	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infections and infestations	2	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	1	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Eye disorders	1	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GRADE 5							
Investigations	97	25 (16)	5 (2)	18 (8)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	44	9 (3)	2 (1)	14 (6)	7 (3)	0 (0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	28	7 (3)	6 (2)	6 (3)	4 (2)	0 (0)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	11	4 (2)	1 (0)	2 (1)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	11	3 (1)	1 (0)	6 (3)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Reproductive disorders	10	2 (1)	1 (0)	6 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Endocrine disorders	8	1 (0)	0 (0)	7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cardiac disorders	7	3 (1)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Immune system disorders	7	1 (0)	1 (0)	5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7	1 (0)	0 (0)	5 (2)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7	2 (1)	0 (0)	3 (1)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6	0 (0)	2 (1)	3 (1)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Renal and urinary disorders	5	2 (1)	0 (0)	2 (1)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Infections and infestations	4	2 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nervous system disorders	3	1 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vascular disorders	3	1 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ear and labyrinth disorders	1	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Eye disorders	1	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Table 7. Description des effets indésirables imputables selon le traitement, l'ordre dans la séquence et le SOC (System Organ Class)

## DISCUSSION

- Dreamseq : Taux d'OS à 2 ans = 71,8% (équivalent du groupe1) et 51,5% (équivalent du groupe2) soit une **différence absolue de 20%** entre les deux bras.
- ELOQUENCE : Données de survie moins bonnes en vie réelle mais **l'écart 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

Confirmation → Les patients qui ont commencé leur séquence de traitement par IT ont une meilleure survie observée dans l'essai clinique simulé ELOQUENCE.

Contact : wendy.lefevre@aphp.fr

Déclaration des liens d'intérêts : <sup>17</sup>C.Lebbé : Investigateur et/ou consultante et/ou orateur et/ou financement de la recherche : Pierre Fabre, Regeneron, BMS, MSD, Novartis

Affiliation : <sup>1</sup>Melbase, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris, France; <sup>2</sup>Dermatologie, C.H.U de Montpellier, France; <sup>3</sup>Service de Dermatologie, CHU de Lille, France; <sup>4</sup>Dermatologie, CHU Dijon Bourgogne, France; <sup>5</sup>Department of dermatology, Lyon-Sud hospital, France; <sup>6</sup>Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux, France; <sup>7</sup>Dermatologie, Hôpital l'Archet, Nice, France; <sup>8</sup>Service de Dermatologie, Hôpital Avicenne APHP, Bobigny, France; <sup>9</sup>Dermatologie, CHU Grenoble Alpes, La Tronche, France; <sup>10</sup>Dermatologie, CHU de 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, France;

<sup>14</sup>Dermatologie, C.H. Annecy Genevois, Epagny Metz Tassy, France; <sup>15</sup>Dermatologie, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris, France;

<sup>16</sup>Novartis Pharma, Rueil-Malmaison, Paris, France; <sup>17</sup>Service de dermatologie, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris, France;

<sup>18</sup>Biostatistique, Hôpital Hôtel-Dieu APHP, Paris, France