

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. Lefevre¹; O. Dereure²; L. Mortier³; G. Jeudy⁴; S. Dalle⁵; C. Dutriaux⁶; H. Montaudié⁷; E. Maubec⁸; M.T. Leccia⁹; D. Legoupi¹⁰; F. Brunet Possenti¹¹; C. Gaudy-Marqueste¹²; G. Chaby¹³; J. De Quatrebarbes¹⁴; L. Da Meda¹⁵; L. Benkanoun¹⁶; C. Lebbé¹⁷; R. Porcher¹⁸

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)
 - ✓ naïfs de tout traitement systémique (hormis adjuvant)
- 24 centres actifs couplés à un CRB

ELOQUENCE

- Patients MelBase
- Mutation Braf
- Naïfs 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).

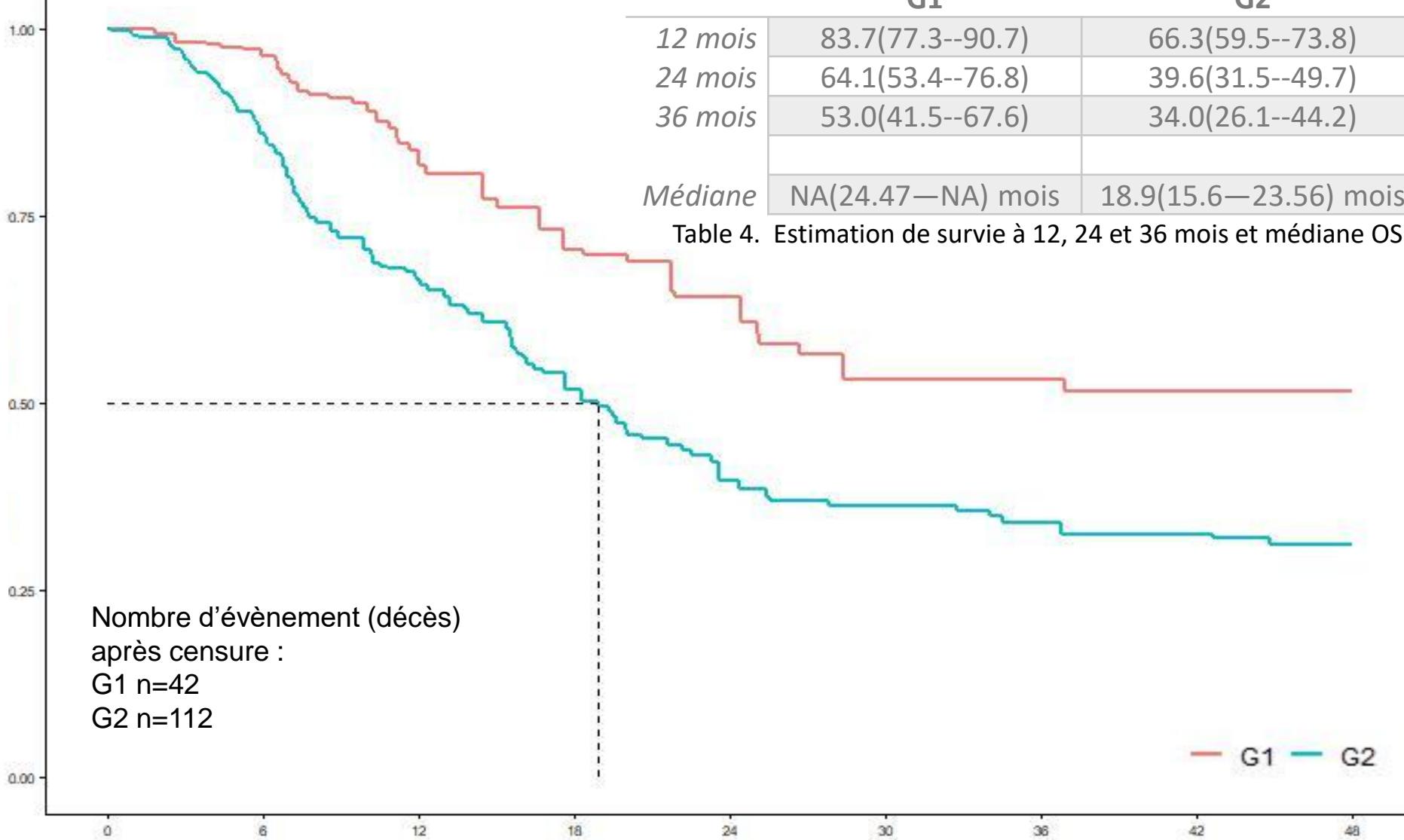
1 Appliquer les critères d'éligibilité

- 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

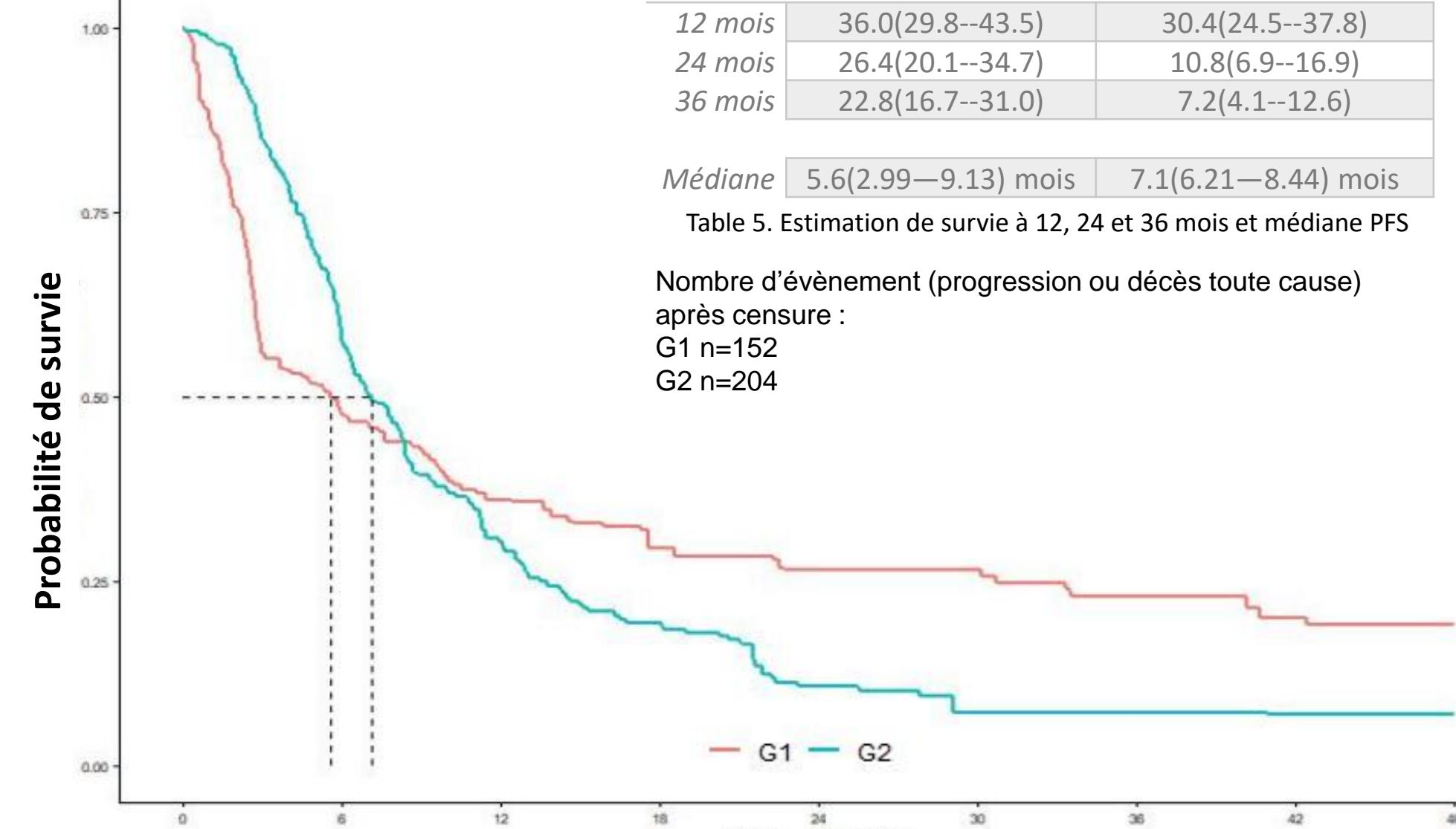
- Critère d'évaluation principal : OS (12, 24, 36 mois)
- Critères d'évaluation secondaires : PFS, meilleure réponse et tolérance.

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.



- 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.