

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

Traitements combinés par thérapie ciblée anti-BRAF et anti-MEK dans le mélanome avancé

RÉSUMÉ : Les progrès thérapeutiques récents, basés sur l'analyse des freins immunitaires et sur la présence de mutations activatrices particulières pouvant faire l'objet de traitements inhibiteurs spécifiques (traitements "ciblés"), ont révolutionné le paysage thérapeutique du mélanome avancé en permettant des réponses – inconnues jusqu'alors – en termes de taux et de durée de réponse.

Les traitements ciblés ont toutefois leurs limites avec une reprise évolutive quasi constante au bout de quelques mois, et leurs effets adverses en particulier cutanés sont souvent importants. Le développement de combinaisons thérapeutiques, utilisant notamment des agents inhibant la voie des MAP kinases à deux étages successifs (BRAF et MEK), permet d'améliorer encore les scores d'efficacité et, assez paradoxalement, de réduire l'incidence de certains effets indésirables, cutanés en particulier.

Ces associations vont très probablement devenir, à brève échéance, le traitement de référence des mélanomes avancés porteurs des mutations cibles de BRAF en attendant la définition d'autres associations qui permettront peut-être l'obtention de résultats encore plus spectaculaires.



→ O. DEREURE
Hôpital Saint-Éloi,
CHU de MONTPELLIER.

À la suite d'un développement épidémiologique majeur au cours des 30 dernières années, le mélanome est devenu le cinquième cancer par rang de fréquence chez l'homme et le sixième chez la femme. Il s'agit désormais d'un problème très significatif en termes de santé publique. Des progrès très importants ont été réalisés ces dernières années dans la compréhension tant des mécanismes physiopathologiques de cette tumeur, avec mise en évidence de certaines mutations somatiques importantes, que de l'importance majeure des relations entre l'immunité de l'hôte et la tumeur avec la découverte de l'existence de mécanismes freinateurs de la réponse immune antitumorale [1, 2].

Ces progrès "fondamentaux" n'ont pas tardé à se traduire en avancées thé-

rapeutiques très importantes qui ont enfin permis d'améliorer le pronostic des formes avancées de la maladie, peu influencées jusqu'à présent par les traitements proposés en raison de sa forte chimio- et radiorésistance [3]. Pour impressionnants qu'ils soient, les résultats obtenus par ces nouveaux traitements – soit "ciblés" agissant sur les voies de signalétique intracellulaires, soit libérant la réponse immune – se sont assez vite heurtés à des limitations liées à une résistance primaire, à une durée de réponse limitée en raison de l'apparition secondaire de résistance, ou encore à l'apparition d'une toxicité importante contraignant à réduire les doses ou à interrompre le traitement [2-4].

La tendance actuelle est donc à mieux comprendre les mécanismes de résistance pour les surmonter et à enrichir

l'arsenal thérapeutique de nouveaux traitements et de nouvelles stratégies, utilisant notamment des traitements combinés permettant d'augmenter tant le taux de réponse initial que la durée de réponse et ainsi la survie globale mais aussi, assez paradoxalement, de réduire la toxicité parfois limitante de certains traitements quand ils sont reçus isolément.

Cette stratégie de traitement combinés, soit simultanés soit séquentiels, est donc l'objet d'un nombre croissant d'essais cliniques utilisant soit des molécules déjà connues, soit associant des molécules connues et des traitements novateurs. Ces associations ne sont bien sûr pas élaborées au hasard mais reposent sur un rationnel physiopathologique précis, notamment en ce qui concerne les traitements ciblés combinés par anti-BRAF et anti-MEK qui font l'objet de la présente revue [5, 6].

La voie des MAP kinases

Cette voie joue un rôle majeur dans la signalétique intracellulaire, notamment dans la transmission des signaux extérieurs au noyau, permettant de réguler

la prolifération et la survie de la cellule. Cette voie est activée par le contact entre un signal extérieur (par exemple un facteur de croissance) et un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase, puis passe par une série d'intermédiaires bien connus qui ont également tous une activité de type kinase, c'est-à-dire qu'ils phosphorylent les molécules situées en aval dans la voie de signalétique (**fig. 1**) [1].

L'activation de la voie après cette liaison initiale signal/récepteur membranaire implique donc une série de phosphorylations en cascade de tous ses acteurs, c'est-à-dire successivement les molécules Ras (en particulier NRAS), Raf (dont il existe plusieurs isoformes notamment CRAF et BRAF), MEK (deux isoformes 1 et 2) et enfin ERK, d'où le nom générique de *mitogen-activated protein kinases* donné à l'ensemble de la voie (**fig. 1**). Une voie parallèle de signalétique aux effets similaires mais utilisant les molécules AKT, PI3K et mTOR, régulée négativement par PTEN, existe également mais joue un rôle mineur à l'état physiologique.

Tout l'intérêt de la connaissance de cette voie très importante en physiologie cellu-

laire provient de l'existence de mutations somatiques activatrices de certains de ses acteurs dans une proportion importante de tumeurs malignes, en particulier de BRAF ou de NRAS dans le mélanome cutané [1]. Ces mutations le plus souvent hétérozygotes entraînent une activité dite constitutive de la protéine, c'est-à-dire qu'elle n'a plus besoin d'un signal d'amont extérieur pour exercer son activité kinase et activer les molécules d'aval, ce qui aboutit à une stimulation permanente de l'activité mitotique du noyau, aboutissant à une prolifération cellulaire incontrôlée et permanente.

Les mutations présentes dans le mélanome cutané concernent les gènes c-kit (récepteur au *stem cell factor*), NRAS et surtout BRAF ainsi que de façon très minoritaire MEK. Les mutations de BRAF sont donc de loin les plus importantes et concernent environ 40 à 45 % des mélanomes cutanés, essentiellement de type superficiel extensif et sur des régions siège d'une photoexposition intermittente mais forte. Ces mutations touchent avant tout le codon (et donc l'acide aminé de la protéine codée) 600 sous la forme d'une substitution V > E, d'où le nom de mutation V600E.

Les autres mutations sont plus rares : V600K, V600D, voire mutations des codons environnants 599 à 596 ou 601. Ces mutations sont directement responsables de l'activité constitutive et dérégulée de la molécule BRAF. Toutes ces mutations peuvent être assez facilement identifiées par des techniques de biologie moléculaire utilisées en routine par des plates-formes agréées, sur tissu fixé, tant sur la tumeur primitive que sur les métastases. La mutation V600E peut également être recherchée par immunomarquage, utilisant un anticorps spécifique de la mutation et la concordance de l'immunomarquage avec les résultats de biologie moléculaire est très forte.

La découverte de l'importance cruciale de ces mutations dans la prolifération et

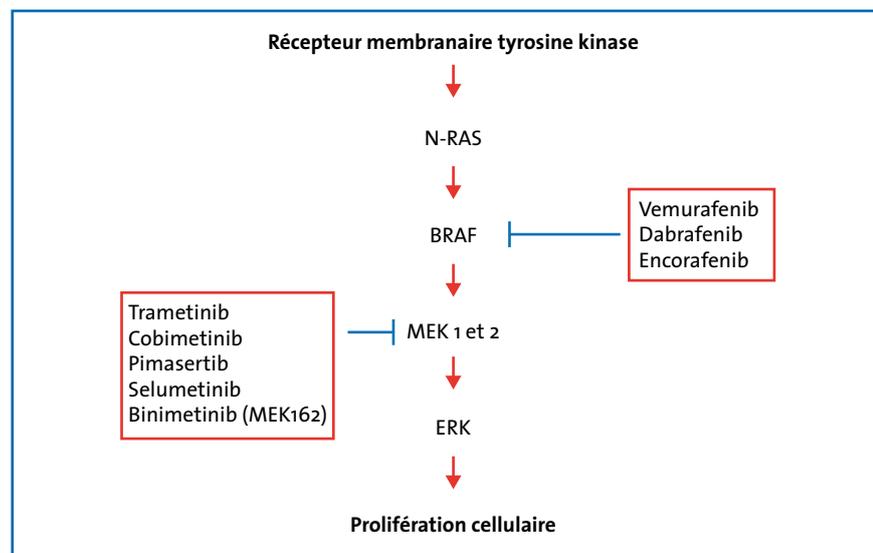


Fig. 1: Voies des MAP kinases et traitements ciblés anti-BRAF et anti-MEK du mélanome avancé.

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

la survie des cellules tumorales a bien sûr conduit à l'élaboration de molécules pouvant bloquer directement l'activité des formes mutées de BRAF, et trois molécules sont actuellement disponibles dont deux commercialisées : vemurafenib (Zelboraf), dabrafenib (Tafinlar) et le LGX-818.

Assez rapidement toutefois, il est apparu qu'un blocage de la molécule d'aval MEK, même quand elle n'est pas mutée, était également intéressant, soit à titre isolé, soit associé au blocage de BRAF afin, d'une part, d'éviter l'apparition de résistance par réactivation secondaire de MEK malgré le blocage de BRAF (par mutation somatique secondaire de MEK ou en raison d'une activation par des voies signalétiques contournant BRAF) et, d'autre part, de limiter la toxicité des agents anti-BRAF (cf. infra) [5-7]. Plusieurs anti-MEK ont donc été synthétisés et utilisés dans des études cliniques, notamment trametinib, cobimetinib, selumetinib, pimasertib et binimetinib (MEK162). Enfin, il n'est pas impossible dans le futur qu'un blocage du dernier maillon, ERK, soit également intéressant pour les mêmes raisons, et quelques molécules sont déjà en essai préclinique.

Traitements combinés anti-BRAF et anti-MEK

L'efficacité des traitements anti-BRAF seuls par rapport aux traitements antérieurs (chimiothérapie) dans les mélanomes avancés de stade III non résecables ou de stade IV et porteurs des mutations cibles de ces molécules (V600E et V600K essentiellement même si les patients présentant d'autres mutations peuvent également répondre) a été démontrée dans de nombreuses études cliniques, et se traduit par une amélioration de tous les outils habituels de mesure de réponse : taux de réponse, survie sans progression et survie globale. Les études pivotales de phase III

ont ainsi montré pour le vemurafenib une survie sans progression médiane de 5,3 mois vs 1,6 mois pour la dacarbazine une survie globale médiane de 13,2 mois vs 9,6 mois (16 mois pour les patients d'une étude de phase II précédente) et pour le dabrafenib une survie sans progression médiane de 6,9 mois vs 2,7 mois pour la dacarbazine et une survie globale médiane de 18,2 mois vs 15,6 mois (non significatif, probablement en raison du passage au dabrafenib chez les patients progressant sous dacarbazine).

Pour intéressants qu'ils soient, les résultats sur la survie sans progression sont cohérents entre les deux molécules (environ 6 mois globalement), mais montrent un échappement en fait assez rapide de la maladie, ce qui laisse une marge d'amélioration potentielle importante. Cet échappement thérapeutique est lié au développement secondaire de mécanismes de résistance multiples, mettant notamment en jeu la molécule MEK en aval de BRAF mais aussi des voies de signalétique différentes de celle des MAP kinases (voie AKT/PI3K/PTEN/mTOR).

L'utilisation d'un traitement combiné anti-BRAF/anti-MEK était donc très

logique, surtout pour surmonter les résistances liées à la réactivation de MEK afin d'améliorer les résultats cliniques, suivant en cela les concepts biochimiques mentionnés ci-dessus. Un certain nombre d'études effectuées avec de telles associations ont déjà livré leurs résultats.

>>> Une étude de phase I/II menée par Flaherty *et al.* a ainsi inclus 247 mélanomes avancés avec mutation V600E ou V600K traités par dabrafenib seul 300 mg/j ou dabrafenib 300 mg/j + trametinib 1 ou 2 mg/j (3 bras) [8]. Les patients naïfs de traitements inhibiteurs de la voie des MAPK et inclus dans le bras dabrafenib + trametinib 2 mg/j ont montré des résultats significativement meilleurs que les patients traités par dabrafenib seuls avec un taux de réponse de 76 % vs 54 %, une survie sans progression de 9,4 vs 5,8 mois et une survie globale médiane impressionnante de 23,8 mois vs 20,2 mois (non significatif mais probablement lié au passage des patients progressant sous dabrafenib seul au traitement combiné) (fig. 2). À 12 mois, 41 % des patients traités par la combinaison à pleine dose étaient vivants et sans progression de leur maladie vs 9 % seulement dans le

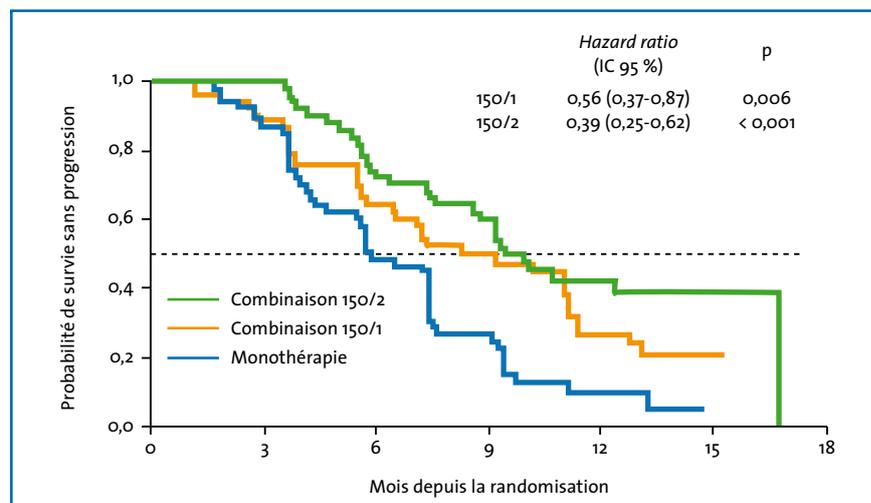


FIG. 2 : Étude de phase II dabrafenib ou dabrafenib + trametinib 1 ou 2 mg/j : survie actuarielle sans progression (d'après Flaherty *et al.* NEJM 2012) montrant l'amélioration de la réponse avec le traitement combiné.

bras dabrafenib seul. Les patients progressant sous dabrafenib seuls et ayant reçu secondairement le traitement combiné obtiennent des résultats nettement moins satisfaisants avec des taux de réponse d'environ 9 %, ce qui tend à démontrer qu'un traitement d'emblée et non secondairement combiné est nettement plus efficace. Devant ces résultats très intéressants et même s'il ne s'agissait que d'une étude de phase I/II, la FDA a approuvé ce traitement combiné dans les mélanomes avancés avec mutation V600E ou V600K.

>>> Une étude de phase III a ensuite été menée sur 423 patients atteints de mélanome avancé avec mutation V600E ou V600K et comparant dabrafenib 300 mg/j + placebo et dabrafenib 300 mg/j + tramétinib 2 mg/j, et ses résultats ont été présentés à l'ASCO et l'ESMO de 2014 puis publiés [9], confortant les résultats précédents lors de l'analyse intermédiaire même s'ils paraissent moins impressionnants par rapport au dabrafenib seul, quoique toujours statistiquement significatifs pour la survie sans progression qui était le critère principal de jugement (9,3 vs 8,8 mois et un HR de 0,75 [IC = 0,57-0,99]). Taux de réponse global (67 % vs 51 %) et survie globale (93 % vs 85 % à 6 mois et HR 0,63 [IC = 0,42-0,94]) sont également significativement meilleurs que dans le bras dabrafenib seul.

La différence finalement assez limitée en termes absolus en ce qui concerne la survie sans progression entre dabrafenib seul et le traitement combiné est surtout liée à l'amélioration importante et finalement un peu surprenante de ce paramètre dans le bras dabrafenib seul : 8,8 mois vs 5,8 mois dans les études de phase préalable. Cette discordance peut être liée à des raisons de méthodologie, un certain nombre de patients ayant été exclus très vite de l'étude pour progression clinique non confirmée par l'imagerie, ce qui a peut-être favorisé le bras dabrafenib seul. L'analyse de la survie

sans progression sera probablement modifiée dans les prochains mois pour tenir compte de ces difficultés. La fréquence des effets adverses était la même dans les deux groupes, mais la dose était plus souvent revue à la baisse dans le groupe combiné en raison de la toxicité. Le taux de carcinomes épidermoïdes cutanés était nettement moins important dans le groupe combiné (2 % vs 9 %), alors que la fièvre était plus fréquente (51 % vs 28 %) et plus souvent sévère (grade 3, 6 % vs 2 %) dans le groupe ayant reçu le traitement combiné.

>>> Les résultats cliniques d'une autre association utilisant vemurafenib et cobimétinib dans une étude de phase Ib ont très récemment rapportés chez 129 patients atteints de mélanomes avancés avec mutation V600E ou V600K, naïfs de traitements inhibiteurs de la voie des MAPK, ou progressant sous vemurafenib seul et inclus dans 10 bras différents selon le dosage de l'anti-BRAF et de l'anti-MEK. La dose maximale tolérée était vemurafenib 960 mg/j (soit la dose habituelle) + cobimétinib 60 mg/j 21 jours/28.

Les résultats cliniques sont, là encore, nettement meilleurs chez les patients naïfs d'inhibiteurs des MAPK que progressant sous anti-BRAF (vemurafenib

dans ce cas) avec taux de réponse de 87 % (dont 10 % avec une réponse complète) vs 15 %, une survie sans progression médiane de 2,8 mois vs 13,7 mois et une survie à un an de 32 % vs 83 % (survie globale médiane de 8,3 mois chez les patients ayant progressé sous vemurafenib seul, non atteinte chez les patients naïfs d'inhibiteurs des MAPK) [10].

>>> Compte tenu de ces résultats, une étude de phase III a été mise sur pied utilisant le schéma vemurafenib 960 mg/j + cobimétinib 60 mg/j 21 jours/28 comparé à vemurafenib seul, chez 495 patients atteints de mélanomes avancés avec mutation V600E ou V600K, naïfs de traitements inhibiteurs de la voie des MAPK [11]. Les résultats sont assez comparables à ceux obtenus avec l'association dabrafenib + tramétinib : une survie sans progression de 9,9 mois avec l'association vs 6,2 mois avec le vemurafenib seul, un taux de réponse complète ou partielle de 58 % vs 45 % et un taux de réponse complète de 10 % vs 4 %. La médiane de survie n'est pas encore atteinte, mais l'analyse intermédiaire montre un taux de survie à 9 mois de 81 % vs 73 % (fig. 3).

>>> Une troisième combinaison a été utilisée sous forme, là encore, d'une étude de phase Ib/II, utilisant l'anti-

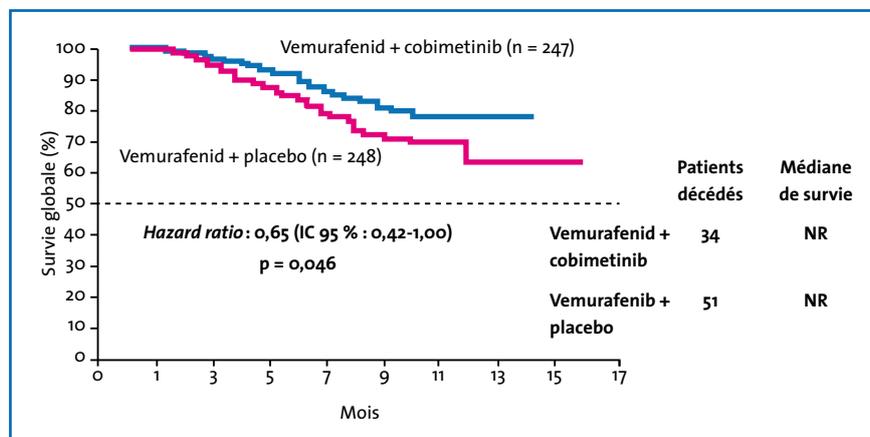


FIG. 3 : Étude de phase III vemurafenib + cobimétinib versus vemurafenib + placebo : survie globale (d'après Larkin *et al. NEJM* 2014) montrant l'amélioration de la survie avec le traitement combiné.

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

BRAF LGX818 (encorafenib) et l'anti-MEK1/2 binimetinib (MEK162) et incluant, là encore, des patients atteints de mélanomes avancés avec mutation V600E ou V600K et naïfs d'anti-MAPK ou prétraités et en progression. Les résultats intermédiaires ont montré une réponse complète ou partielle chez respectivement 14 % et 71 % des patients naïfs vs 0 % et 22 % chez les patients prétraités.

Enfin, une stratégie originale a été utilisée par le groupe allemand d'onco-dermatologie sous forme d'un traitement initial par anti-MEK seul suivi, en cas de progression, par une monothérapie par anti-BRAF. Une étude ouverte rétrospective sur 23 patients a conclu à la faisabilité de ce schéma dont l'efficacité semble proche de celle d'un traitement combiné d'emblée (survie sans progression globale de 8,9 mois), ce qui n'est pas le cas de la stratégie inverse (monothérapie par anti-BRAF suivie d'un anti-MEK en cas de progression) avec une tolérance satisfaisante [12].

Effets indésirables et leur gestion

La combinaison anti-BRAF/anti-MEK devrait cumuler les effets indésirables des deux traitements. En réalité, et ce n'est pas le moindre intérêt de l'association, ce n'est pas vraiment le cas – surtout pour les effets indésirables cutanés – et ce même si globalement les effets indésirables de grade 3 ou 4 peuvent être un peu plus fréquents chez les patients traités par la combinaison, même si la différence n'atteint pas forcément le seuil de significativité [11].

Les effets adverses cutanés, souvent limitants, sont en grande partie liés à une activation paradoxale de la molécule BRAF "sauvage" dans les cellules qui ne portent aucune mutation de ce gène, en particulier dans les kératinocytes où la voie des MAP kinases peut être déjà activée

en amont par des mutations activatrices préalables de Ras, par exemple par les UV, ce qui entraîne une prolifération épithéliale bénigne (papillomes, hyperkératoses diverses), de malignité locale (kératoacanthomes) ou authentiquement maligne (carcinomes épidermoïdes cutanés). Les mélanocytes peuvent également être intéressés avec modification des nævus, voire apparition de nouveaux mélanomes primaires. Le blocage en aval de MEK permet en principe de réduire l'activation finale de la voie des MAP kinases dans les cellules non mutées et de limiter ces effets collatéraux.

Ce concept est bien validé par les études cliniques, notamment l'étude de Flaherty, avec une réduction significative des proliférations cutanées bénignes ou non, avec par exemple un taux de lésions hyperkératosiques de 30 % vs 9 %, de papillome de 15 % vs 4 %, de kératoacanthomes et de carcinomes épidermoïdes cutanés de 19 % vs 7 % dans le bras dabrafenib vs dabrafenib + trametinib 2 mg/j [10]. Les données ne sont pas disponibles pour les lésions mélanocytaires.

D'autres effets indésirables cutanés sont également moins fréquents tels l'alopecie et les éruptions cutanées (34 % vs 5 % et 36 % vs 27 % respectivement dans le bras dabrafenib vs dabrafenib + trametinib 2 mg/j) par exemple. D'autres effets cutanés sont en revanche plus fréquents avec le traitement combiné, notamment les éruptions folliculaires inflammatoires très similaires à celles liées aux agents inhibiteurs de l'EGFR et dues à l'anti-MEK (16 % vs 4 %). Nausées, diarrhées, œdèmes périphériques, frissons, fièvre, hypertension, effets indésirables oculaires (choriorétinopathies), fatigue, diminution de la fraction d'éjection et anomalies hématologiques ou biologiques hépatiques sont plus fréquents avec le traitement combiné, et ce d'autant plus qu'ils sont observés tant avec les agents anti-BRAF qu'avec les anti-MEK tels la fièvre.

L'effet indésirable de grade 3 ou 4 le plus fréquent dans le bras dabrafenib + trametinib 2 mg/j était la neutropénie (11 % dont 1 cas de neutropénie fébrile), mais c'est surtout la fièvre, essentiellement attribuée au dabrafenib, qui a entraîné des réductions de doses dans le schéma combiné. L'étude de phase III avec le dabrafenib montre des résultats similaires.

Le profil d'effets indésirables est assez similaire avec l'association vemurafenib + cobimetinib avec diarrhées, fatigue, fièvre, éruption folliculaire, nausées, photosensibilité (28 % plus fréquents que dans le bras vemurafenib seul, 15 %) et, là aussi, une réduction des lésions hyperkératosiques (10 % vs 29 %), des kératoacanthomes (1 % vs 8 %) et des carcinomes épidermoïdes cutanés (2 % vs 11 %) dans le groupe ayant reçu le traitement combiné comparé au groupe vemurafenib seul [11].

Les accès fébriles dont la physiopathologie est d'ailleurs assez mystérieuse, posent un problème particulier. Une autre étude plus spécifique a montré une fréquence de 44 % avec dabrafenib/trametinib dont 79 % d'accès récurrents [13]. Aucun facteur de risque particulier n'a été identifié, et il ne semble pas y avoir de lien *a priori* avec la masse ou la réponse tumorale. La réduction de dose, les AINS et le paracétamol sont peu opérants, et la mesure la plus efficace est une prophylaxie secondaire par corticothérapie générale qui a permis de revenir aux doses initiales.

Perspectives : des associations variées à définir

Un certain nombre d'autres études cliniques basées sur des traitements combinés anti-BRAF/anti-MEK sont actuellement en cours, et leurs résultats seront prochainement dévoilés, notamment une étude comparant un traitement combiné par dabrafenib + trametinib

d'emblée à un schéma utilisant d'abord 8 semaines de monothérapie par dabrafenib ou trametinib suivie par le traitement combiné. Par ailleurs, l'activité spécifique du traitement combiné dabrafenib + trametinib dans les métastases cérébrales, antérieurement traitées ou non par radiothérapie et/ou chirurgie, est actuellement l'objet d'essais cliniques.

D'autres associations sont actuellement envisagées, voire déjà l'objet d'essais cliniques dont les résultats ne sont pas encore connus : association vemurafenib/inhibiteur de PI3K (BKM120), association anti-BRAF/anti-ERK [14], association traitement ciblé/immunothérapie [15-17] et en particulier association dabrafenib seul ou dabrafenib + trametinib et ipilimumab à la dose habituelle de 3 mg/kg, association dont la tolérance notamment hépatique semble nettement meilleure qu'avec le vemurafenib où l'élévation des ALAT s'était révélée très limitante, ou encore anticorps anti-PD-1 (MEDI 4736) associé à trametinib seul ou à la combinaison dabrafenib/trametinib.

Les schémas combinés ou séquentiels de ces différentes combinaisons dépendront de l'association et probablement du profil du patient et de sa maladie, sous la forme de véritables traitements "à la carte" de complexité croissante et qui ne seront peut-être manipulés à terme que par des hyperspécialistes.

Bibliographie

- MEHNERT JM, KLUGER HM. Driver mutations in melanoma: lessons learned from bench-to bedside studies. *Curr Oncol Rep*, 2012;14:449-457.
- EGGERMONT AM, SPATZ A, ROBERT C. Cutaneous melanoma. *Lancet*, 2014;383: 816-827.
- SULLIVAN RJ, FLAHERTY K. MAP kinase signaling and inhibition in melanoma. *Oncogene*, 2013;32:2373-2379.
- HOLDERFIELD M, DEUKER MM, McCORMICK F *et al*. Targeting RAF kinases for cancer therapy: BRAF-mutated melanoma and beyond. *Nat Rev Cancer*, 2014;14: 455-456.
- KWONG LN, DAVIES MA. Targeted therapy for melanoma: rational combinatorial approaches. *Oncogene*, 2014;33:1-9.
- GRAZIA G, PENNA I, PEROTTI V *et al*. Towards combinatorial targeted therapy in melanoma: from pre-clinical evidence to clinical application. *Int J Oncol*, 2014; 45:929-949.
- MENZIES AM, LONG GV. Dabrafenib and trametinib, alone and in combination for BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*, 2014;20:2035-2043.
- FLAHERTY KT, INFANTE JR, DAUD A *et al*. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*, 2012;367:1694-1703.
- LONG GV, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H *et al*. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med*, 2014; 371:1877-1888.
- RIBAS A, GONZALEZ R, PAVLICK A *et al*. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol*, 2014;15:954-965.
- LARKIN J, ASCIERTO PA, DRÉNO B *et al*. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*, 2014;371:1867-1876.
- GOLDINGER SM, ZIMMER L, SCHULZ C *et al*. Dermatology Cooperative Oncology Group (DeCOG). Upstream mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway inhibition: MEK inhibitor followed by a BRAF inhibitor in advanced melanoma patients. *Eur J Cancer*, 2014;50:406-410.
- LEE CI, MENZIES AM, HAYDU LE *et al*. Features and management of pyrexia with combined dabrafenib and trametinib in metastatic melanoma. *Melanoma Res*, 2014;24:468-474.
- WONG DJ, ROBERT L, ATEFI MS *et al*. Antitumor activity of the ERK inhibitor SCH722984 against BRAF mutant, NRAS mutant and wild-type melanoma. *Mol Cancer*, 2014;13: 194.
- HU-LIESKOVAN S, ROBERT L, HOMET MORENO B *et al*. Combining targeted therapy with immunotherapy in BRAF-mutant melanoma: promise and challenges. *J Clin Oncol*, 2014;32:2248-2254.
- Cooper ZA, Juneja VR, Sage PT *et al*. Response to BRAF inhibition in melanoma is enhanced when combined with immune checkpoint blockade. *Cancer Immunol Res*, 2014;2:643-654.
- ASCIERTO PA, SIMEONE E, SILENI VC *et al*. Sequential treatment with ipilimumab and BRAF inhibitors in patients with metastatic melanoma: data from the Italian cohort of the ipilimumab expanded access program. *Cancer Invest*, 2014;32:144-149.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Prix Galien de la recherche pharmaceutique pour Hemangioli

Le Prix Galien récompense, chaque année, des innovations thérapeutiques récentes, mises à la disposition du public. Il est attribué à l'issue d'une évaluation par un comité indépendant d'experts et d'éminents spécialistes.

Pierre Fabre Dermatologie, filiale de Pierre Fabre Dermo-Cosmétique, a été récompensée le 4 décembre 2014 par le Prix Galien (France) pour Hemangioli, solution orale pédiatrique de propranolol spécifiquement développée pour certains hémangiomes graves du nourrisson. Hemangioli a été successivement approuvé par les agences américaine (FDA) et européenne du médicament (EMA) en mars 2014 et avril 2014.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Pierre Fabre Dermatologie