

I Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

Quand et comment prescrire la thérapie ciblée dans le mélanome métastatique ?

RÉSUMÉ : La thérapie ciblée par inhibiteurs de BRAF et MEK est maintenant réservée à la seconde ligne de traitement du mélanome métastatique, sauf cas symptomatiques menaçants ou rares contre-indications à l'immunothérapie. Cependant, des études récentes montrent l'efficacité de schémas concomitants ou séquentiels avec l'immunothérapie ; leur place précise reste à mieux définir. La combinaison lenvatinib + pembrolizumab permet de rattraper 21 % des échecs de l'immunothérapie pour une durée médiane de 8 mois mais cette combinaison n'est pas autorisée. Dans l'avenir, la position de la thérapie ciblée par rapport au relatlimab (qui a obtenu en juillet 2022 un avis favorable de l'EMA) devra être déterminée. La généralisation du séquençage de type NGS en situation métastatique devrait également contribuer au développement de nouvelles approches de thérapie ciblée.



E. MAUBEC
Service d'Oncodermatologie,
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

Entre 2012, année de la première autorisation de thérapie ciblée en France, et aujourd'hui, la nature des thérapies ciblées et leur indication dans le mélanome métastatique ont évolué. Cet article précise quand et comment prescrire la thérapie ciblée et illustre son évolution.

Doublés d'inhibiteurs de BRAF et de MEK

Les inhibiteurs de BRAF en monothérapie ou en combinaison aux inhibiteurs de MEK sont approuvés pour le traitement du mélanome métastatique. Ils agissent sur les kinases de la voie MAP kinase qui conduit à la prolifération cellulaire, à la croissance tumorale et à la survie cellulaire. La voie MAP kinase est suractivée dans la majorité des mélanomes du fait essentiellement de mutations activatrices de BRAF (40 à 50 %) mais également de NRAS (25 %) ou de perte de fonction de NF1 (15 %).

Bien que les premiers essais avec les inhibiteurs de BRAF (BRAFi) aient

montré une amélioration de la survie sans progression (SSP) par rapport à la chimiothérapie, il n'y avait pas de bénéfice de survie globale (SG) par rapport à la chimiothérapie (SG à 4 ans de 17 % avec le vemurafenib et de 16 % avec la chimiothérapie) [1]. Cela a conduit à combiner aux BRAFi les inhibiteurs de MEK (MEKi) qui agissent en aval de BRAF sur la voie MAP kinase (*tableau I*).

La SSP et la SG [3, 6-8] étaient améliorées significativement par les combinaisons BRAFi + MEKi par rapport à la monothérapie de BRAFi. À 5 ans, la SSP était évaluée respectivement à 14 % [6], 19 % [4] et 23 % [5] pour les combinaisons vemurafenib + cobimetinib, dabrafenib + trametinib, et encorafenib + binimetinib. La SSP et la SG étaient plus longues chez les patients ayant des LDH normales et une plus faible masse tumorale [2, 3, 6, 8].

1. Tolérance

Le profil de toxicité diffère en fonction de la combinaison utilisée.

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

Variables	Vemu + cobi coBRIM [2]	Dabra + trame (COMBI-d) [3, 4]	Enco + bini COLUMBUS [5]
Nombre de patients	247	211	192
ORR (%)	70	68	64
CR (%)	21	18	11
SSP médiane (mois)	12,6	11,1*	14,9
SG médiane	22,5	25,9*	33,6
SG à 3 ans (%)	38	43	47
SG à 5 ans (%)	31	32	-
Arrêt du traitement pour toxicité (%)	27	14 (à 3 ans)	16
EI de grade (%)	78	48 (à 3 ans)	68
Suivi médian (mois)	21	22*	>32

ORR : taux de réponse objectif, EI : effet indésirable, vemu : vemurafenib, cobi : cobimetinib, dabra : dabrafenib, trame : trametinib ; enco : encorafenib ; bini : binimetinib ; *analyse poolée de COMBI-d et COMBI-v

Tableau I : Efficacité et tolérance des trois combinaisons BRAFi + MEKi.

>>> Avec vemurafenib + cobimetinib, les toxicités les plus fréquentes sont : éruptions (73 %), diarrhée (61 %), nausées (43 %), arthralgies (38 %), fatigue (37 %), élévation CPK (35 %), photosensibilité (34 %) ; les toxicités sévères les plus fréquentes sont : éruptions (17 %), cholestase (15 %), élévation CPK (12 %), cytolysse (11 %) [6].

>>> Avec dabrafenib et trametinib, les toxicités les plus fréquentes sont : fièvre (52 %), frissons (28 %), fatigue (27 %), éruption (24 %), nausées (20 %), céphalées (19 %), diarrhée (18 %), arthralgies (16 %) ; les toxicités sévères les plus

fréquentes sont : fièvre (7 %), cytolysse (3 %), carcinomes épidermoïdes cutanés (3 %), fatigue (2 %) [9]. C'est la fièvre qui conduit, pour cette combinaison le plus souvent, à interrompre le traitement.

Traitement	Posologie
Vemurafenib + cobimetinib	Vemurafenib 960 mg/j (4cp à 240 mg, 2 x/j) + cobimetinib 60 mg (3 cp à 20 mg, 1x/j) J1-J21
Dabrafenib + trametinib	Dabrafenib 300 mg/j (2 gél. à 75 mg, 2 x/j) + trametinib* 2 mg x 1/j *en dehors des repas (au moins 1 h avant ou au moins 2 h après le repas) à heure fixe
Encorafenib + binimetinib	Encorafenib 450 mg/j (5 gél. à 75 mg, x1/j) + binimetinib 90 mg/j (3 gél. à 15 mg x2/j)

Tableau II : Posologies des inhibiteurs de BRAF et de MEK.

>>> Avec encorafenib + binimetinib, les toxicités les plus fréquentes sont : nausées (44 %), diarrhée (39 %), vomissements (32 %), fatigue (30 %), arthralgies (29 %), élévation des CPK (26 %), céphalées (26 %) ; les toxicités sévères les plus fréquentes sont : élévation des CPK (8 %), fièvre (4 %), diarrhée (3 %) [10].

Ainsi la combinaison BRAFi + MEKi doit être prescrite d'emblée. Il n'y a pas lieu de prescrire une monothérapie de BRAFi, sauf rare contre-indication cardiaque. Il n'y a pas eu d'étude comparative évaluant les différentes combinaisons de thérapies ciblées.

Trois doublets de BRAFi combinés à un MEKi sont aujourd'hui autorisés pour la prise en charge du mélanome métastatique (**tableau II et fig. 1**). En France, ce sont essentiellement les combinaisons dabrafenib + trametinib et encorafenib + binimetinib qui sont prescrites aujourd'hui.

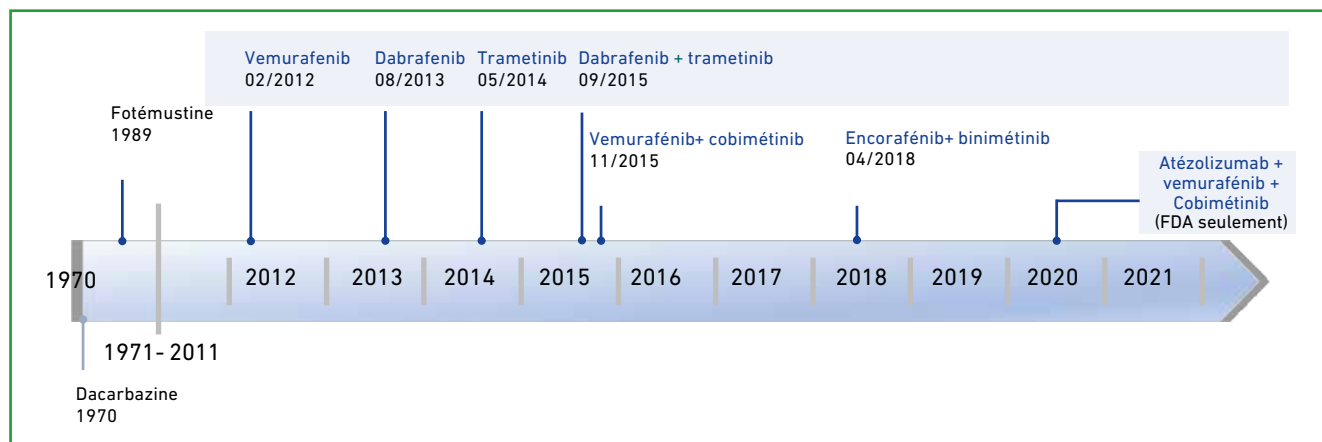


Fig. 1 : Anti BRAF et anti MEK dans le mélanome métastatique.

2. Que surveiller ?

Le **tableau III** présente les différents points à surveiller cliniquement et sur le plan biologique.

Il est important de prendre en charge les toxicités le plus rapidement possible. Il faut grader les toxicités selon la classification CTCAE pour adapter les posologies en fonction de leur sévérité et des recommandations de décroissance de doses. En effet, des toxicités sévères surviennent chez plus de la moitié des patients et conduisent à interrompre le traitement chez environ 15 % des patients. Cette surveillance constitue un enjeu chez ces patients dont le traitement oral est pris au domicile. Une surveillance régulière est donc indispensable.

En cas de toxicité sévère, la permutation d'une combinaison pour une autre peut, dans certains cas, permettre la poursuite de la thérapie ciblée.

Bien que le taux de réponse à la combinaison BRAFi + MEKi soit élevé, de l'ordre de 70 %, avec un taux de réponse complète de 10 % à 18 % suivant les études, seule une fraction des patients bénéficie du traitement de façon prolongée. De plus, il est impossible d'interrompre le traitement du fait du risque de rechute élevé.

En pratique, puisque les études montrent que la survie est meilleure avec une première ligne d'immunothérapie (essai randomisé DREAMseq), aujourd'hui, la combinaison BRAFi + MEKi au stade métastatique est à réserver à la 2^{de} ligne de traitement, sauf situation menaçante liée à une maladie symptomatique ou rare contre-indication à l'immunothérapie. La thérapie ciblée agit très rapidement, permettant d'améliorer les symptômes en quelques jours du fait d'une réduction rapide de la masse tumorale.

3. Spectre des mutations de BRAF et réponse au traitement

Parmi les patients ayant un mélanome muté BRAF, environ 70-80 % présentent une mutation V600E, et 10 à 20 % une mutation V600K. Cependant 3 à 14 % des patients ayant un mélanome muté BRAF présentent d'autres mutations plus rares.

On distingue deux types de mutations rares :

- les autres mutations de V600 : mutations de classe I ;
- les mutations non V600 de BRAF : mutations de classe II (dimères activateurs) et plus rarement de classe III (hétérodimères inactivateurs de kinase).

Dans une série de 96 cas de mélanomes évolués avec 58 mutations rares de BRAF

V600 et 38 mutations non V600, le taux de réponse était de 45 % chez les patients mutés V600 et de 18 % chez les patients ayant une mutation non V600. La SSP était meilleure sous combinaison de BRAFi + MEKi que sous BRAFi.

Des réponses peuvent être observées mais l'efficacité des BRAFi + MEKi semble moindre en cas de mutation BRAF non V600E/K [11, 12], en particulier chez les sujets ayant des mutations de classe II ou III.

4. Métastases cérébrales

En cas de métastases cérébrales asymptomatiques, dans l'essai de phase II COMBI-MB chez 76 patients recevant l'association dabrafenib + trametinib, le taux de réponse intracérébral était de 58 % mais la durée de réponse médiane intracérébrale n'était que de 6,5 mois [13]. Les résultats préliminaires d'un essai de phase II GEM1802 ou EBRAIN-MEL présentés à l'ESMO en 2021 par I. Marquez-Rodas *et al.* évaluant la combinaison encorafenib + binimetinib suivie de radiothérapie chez 48 patients asymptomatiques, montrait un taux de réponse intracérébral avant radiothérapie de 64 %.

En cas de métastases cérébrales symptomatiques, chez 17 patients inclus dans l'essai COMBI-MB, le taux de réponse intracérébral était de 59 % avec une durée médiane de réponse de 4,5 mois [13]. Dans l'essai GEM1802, chez 14 patients symptomatiques, le taux de réponse intracérébral était de 64 %.

Ainsi, en cas de métastases cérébrales, bien que le taux de réponse soit proche de 60 %, les BRAFi et MEKi conduisent à une SSR limitée ne dépassant pas 7 mois, au contraire de l'immunothérapie, ce qui conduit à privilégier l'association ipilimumab + nivolumab en première ligne. La combinaison des thérapies ciblées à l'immunothérapie constitue une perspective.

Surveillance cardiaque	À la baseline, M1, M3, M6, puis adapter ECG, tension artérielle, écho cardiaque (FEVG)
Surveillance ophtalmologique	Examen de référence à répéter en cas de symptômes Diminution de l'acuité visuelle, douleur oculaire
Surveillance dermatologique	À la baseline, M1, M2 puis adapter Éruption, xérose cutanée, photosensibilité, kératoses plantaires, naevus, alopecie, modification des cheveux, cils... Folliculite, fissures, ongles incarnés
Surveillance biologique	À la baseline, J15, J30 puis une fois/mois NFS, fonction rénale, hépatique, CPK, bilan pancréatique, beta HCG
Surveillance des autres traitements	Si possible dans le cadre de consultations pharmaceutiques (baseline, M1, et au-delà si nécessaire) Risque élevé d'interactions médicamenteuses

Tableau III : Surveillance d'un traitement par BRAFi et MEKi.

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

Combinaison Inhibiteurs de BRAF et de MEK et immunothérapie

Les inhibiteurs de BRAF enrichissent le microenvironnement en cellules pro-inflammatoires incluant des lymphocytes T CD8+ et CD4+ et des cellules NK infiltrant le mélanome; ils régulent négativement les cytokines immunosuppressives et restaurent l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité sur les cellules tumorales, ce qui tend à restaurer l'immunité antitumorale, suggérant un intérêt à combiner la thérapie ciblée à l'immunothérapie.

Plusieurs essais ont évalué la combinaison de MEKi + BRAFi + inhibiteur de checkpoint. C'est la combinaison d'un anti PD-L1 avec un MEKi plus un BRAFi qui semble être l'approche la plus prometteuse et qui a conduit à une autorisation, aux États-Unis uniquement. Néanmoins, une même tendance à l'amélioration de la SSP a été observée avec des anti PD-1. Globalement, les toxicités sévères sont plus fréquentes avec ce type de combinaison. Ces différentes études sont présentées dans le **tableau IV**.

1. Combinaison atezolizumab + vemurafenib + cobimetinib

Il a été récemment montré, avec l'essai randomisé IMspire150 qui incluait 514 patients, que la combinaison atezolizumab (840 mg IV/2 semaines) + vemurafenib (720 mg x2/jour) + cobimetinib (60 mg/jour 21 jours/28 j) administrée après une période de traitement par thérapie ciblée seule augmentait la survie sans progression (15,1 mois vs 10,6 mois; HR 0,78; IC95 % : 0,63, 0,97; p = 0,0249) par rapport à vemurafenib (960 mg x2/jour) + cobimetinib (60 mg/jour 21 jours/28 jours) [14]. Les toxicités les plus fréquentes étaient éruption, myalgies, nausées, fatigue, toxicité hépatique, fièvre, œdème, stomatite, hypothyroïdie, photosensibilité). **Cette combinaison a été autorisée aux États-Unis en juillet 2020 mais pas en Europe.**

2. Association pembrolizumab + lenvatinib

Le lenvatinib est un inhibiteur tyrosine kinase ciblant VEGFR, FGFR et les récepteurs RET, autorisé dans différents cancers comme celui de la thyroïde, qui pourrait restaurer une immunité antitumorale en combinaison avec les anti-PD-1. L'association pembrolizumab 200 mg/3 sem + lenvatinib 20 mg/j *per os* évaluée dans le cadre de l'étude ouverte de phase II LEAP-004 (NCT03776136) a montré, chez 103 patients atteints de mélanome stade III ou IV en échec d'un traitement par anti PD- (L) 1, avec ou sans anti-CTLA4, un taux de réponse de 21,4 % (trois réponses complètes et 19 réponses

partielles) avec une durée médiane de réponse de 8,3 mois selon les données présentées par A Arance à l'ASCO 2021. Il n'y a pas d'autorisation pour ce produit dans l'indication du mélanome en Europe ni aux États-Unis.

3. Autres combinaisons

Les autres essais évaluant des combinaisons de thérapie ciblée et d'immunothérapie ont des résultats variables. L'association pembrolizumab (200 mg/3 sem.) + dabrafenib (150 mg x2/j) + trametinib (2 mg/j) dans l'étude Keynote-022, comparativement à l'association dabrafenib + trametinib, améliore la SSP à 3 ans (17 mois vs 11 mois; HR 0,53; IC95 % : 0,34 – 0,83). La fréquence des toxicités sévères est plus élevée dans le bras triplet (58 %) que dans le bras doublet (25 %) [15]. L'essai COMBI-i (NCT02967692), évaluant le spartalizumab (400 mg/4 sem) avec du dabrafenib (150 mg x2/j) + trametinib (2 mg/j) par rapport à la combinaison de thérapies ciblées, était négatif [16]. De même, un essai de phase I évaluant le durvalumab (3 à 10 mg/kg/2 semaines) associé au dabrafenib (150 mg x2/j) + trametinib (2 mg/j) était marqué par une fréquence de toxicité élevée et une activité qui paraissait similaire à celle de la thérapie ciblée [17].

L'essai TRIDENT (NCT02910700), dont les résultats ont été présentés par Burton *et al.* en poster à l'ASCO 2021, évaluait le triplet nivolumab (3 mg/kg/2 sem) + dabrafenib (150 mg x2/j) + trametinib (2 mg/j) montrant des taux de réponses particulièrement élevés (92 %) avec en analyse de sous-groupes un taux de 88 % chez les patients en échec d'anti PD-1 et de 57 % en cas de métastases cérébrales. Le taux de toxicité sévère lié au traitement atteignait 78 % dans cette étude et 22 % des patients interrompaient le traitement.

D'autres essais de combinaisons sont en cours comme l'essai STARBOARD (NCT04657991) comparant pembrolizumab + dabrafenib + trametinib à pembrolizumab + dabrafenib.

	IMspire150 Atezo + VC	KN 22 Ph2 DT+P	COMBI-i (part 3) Sp +DT	Ph1 Durva +DT	TRIDENT Ph2 Nivo+ DT
Patients	256	60	183	26	27
RR	66,3 %	63 %	69 %	69 %	92 %
Médiane DOR	21	25,1	NR	-	6,1
Médiane SSP	15,1	16,9	16,2	11,2	8,5
Freq. Toxicités gr 3-4	79 %	58 %	55 %	61,5 %	78 %
Ph: phase; KN22: Keynote 22; DT: dabrafenib + trametinib; P: pembrolizumab; sp: spartalizumab; durva: durvalumab; Atezo: atezolizumab; VC: vemurafenib + cobimetinib; nivo: nivolumab					

Tableau IV : Efficacité et tolérance des triplets immunothérapie et thérapie ciblée.

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

zumab + encorafenib + binimetinib à encorafenib + binimetinib et l'essai QUAD01 (NCT04655157) qui étudie la combinaison ipilimumab + nivolumab + encorafenib + binimetinib. Les autres perspectives sont les études de combinaison des BRAFi et MEKi aux anti-LAG-3.

Traitements séquentiels d'inhibiteurs de BRAF et de MEK et d'immunothérapie

Des données récentes suggèrent **qu'il est préférable, chez les patients ayant un mélanome muté BRAF, de débiter par une immunothérapie.**

En effet, l'essai randomisé de phase III DREAMseq (NCT02224781) évaluant dabrafenib + tramétinib suivi à la progression de nivolumab + ipilimumab vs nivolumab + ipilimumab, suivi à la progression de dabrafenib + tramétinib, a montré une supériorité de survie globale à 2 ans pour le groupe débutant par l'immunothérapie (72 %) par rapport à celui débutant par la thérapie ciblée (52 %) (log-rank $P = 0.0095$). Ce bénéfice de survie n'est présent qu'à partir du 10^e mois de traitement. La PFS suivait une tendance similaire sans que la différence ne soit significative. La durée médiane de réponse n'était pas atteinte dans le bras débutant par l'immunothérapie et était de 13 mois pour le bras débutant par la thérapie ciblée. La fréquence des toxicités sévères était un peu plus élevée dans le bras initial nivolumab + ipilimumab (60 %) que dans le bras initial dabrafenib + tramétinib (52 %). **Au total, cette étude montre la supériorité en termes de survie globale de la séquence immunothérapie puis thérapie ciblée à la séquence thérapie ciblée puis immunothérapie.**

>>> L'essai IMPemBra (NCT02625337) avait pour objectif d'évaluer la durée optimale de traitement par thérapie ciblée (dabrafenib + tramétinib) chez les patients recevant du pembrolizumab pour un mélanome. Il comparait

chez 32 patients le pembrolizumab (200 mg/3 sem) en monothérapie vs le pembrolizumab avec du dabrafenib + tramétinib intermittent (deux schémas) ou continu sur une période de 6 semaines à partir de la 6^e semaine de traitement par pembrolizumab. **L'actualisation, à 3 ans, présentée à l'ASCO en 2022, montre que le schéma le plus intermittent** (administration de BRAFi et MEK 2 x une semaine) est le mieux toléré (12 % vs 63 % en cas de traitement continu) et le plus efficace (taux de réponse à S18 de 75 % vs 50 % en schéma continu et 62 % avec le pembrolizumab en monothérapie; SSP non atteinte vs 11 mois dans le bras pembrolizumab en monothérapie).

>>> L'essai SECOMBIT (NCT02631447) évaluait trois bras :

- **bras A :** encorafenib + binimetinib suivi à la progression par ipilimumab + nivolumab ;
- **bras B :** ipilimumab + nivolumab suivi à la progression de encorafenib + binimetinib ;
- **bras C :** encorafenib + binimetinib avec un *switch* après S8 pour ipilimumab + nivolumab, suivi, en cas de progression, de encorafenib + binimetinib. L'objectif principal était la survie globale.

Les résultats présentés par P Ascierto avec un suivi de 3 ans à l'ASCO 2022, tant en termes de survie globale que de SSP, sont en faveur des bras B et C.

Autres thérapies ciblées

>>> Thérapies ciblant les mutations de KIT : les mutations de KIT (onco-gène codant pour un récepteur tyrosine kinase) sont plus souvent localisées sur l'exon 11 et activent la voie MAP kinase et PI3K. Ces mutations sont observées essentiellement dans les mélanomes muqueux, acro-lentigineux, et les mélanomes de Dubreuilh avec une fréquence respective de 39 %, 36 % et 28 % [18]. **Les inhibiteurs de tyrosine kinase comme l'imatinib ou**

le nilotinib ont une activité (surtout en cas de mutation de l'exon 11 de c-KIT) mais des échappements surviennent chez la plupart des patients avec une SSP de 4 mois. En cas d'amplification de KIT, il n'y a en général pas de réponse [19, 20]. Une récente analyse poolée de 19 études, incluant 601 patients recevant un inhibiteur de c-KIT pour un mélanome muqueux, montre un taux de réponse de l'ordre de 15 %. L'analyse de sous-groupes montre un taux de réponse de 14 % en cas de mélanome muqueux et de 22 % en cas de mélanome acro-lentigineux et les meilleures réponses étaient observées avec le nilotinib (20 %) [21].

>>> En cas de mutation NRAS : les mutations sur le gène NRAS confèrent une faible sensibilité aux MEKi.

>>> En cas de statut BRAF et NRAS WT et en cas d'échec de l'immunothérapie : la mise en évidence d'anomalies moléculaires rares par séquençage de type NGS peut permettre, dans certains cas, d'administrer d'autres thérapies ciblées hors AMM, après discussion en RCP avec les biologistes moléculaires.

Conclusion

Bien que les thérapies ciblées améliorent la survie du mélanome métastatique, elles sont aujourd'hui, du fait d'une meilleure survie avec l'immunothérapie, réservées à la seconde ligne de traitement, sauf dans les cas symptomatiques menaçants. Cependant, des études récentes suggèrent l'intérêt de schémas concomitants ou séquentiels avec l'immunothérapie dont les indications exactes sont encore à préciser. Dans les perspectives, la position de la thérapie ciblée par rapport au relatlimab, qui a obtenu en juillet 2022 un avis favorable de l'EMA, devra être déterminée. La généralisation du séquençage de type NGS en situation métastatique devrait également contribuer à l'expansion des thérapies ciblées.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHAPMAN PB, ROBERT C, LARKIN J *et al.* Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol*, 2017;28:2581-2587.
2. ASCIERTO PA, DRÉNO B, LARKIN J *et al.* 5-year outcomes with cobimetinib plus vemurafenib in BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma: extended follow-up of the coBRIM study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*, 2021;27:5225-5235.
3. LONG GV, FLAHERTY KT, STROYAKOVSKIY D *et al.* Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, 2017;28:1631-1639.
4. ROBERT C, GROB JJ, STROYAKOVSKIY D *et al.* Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2019;381:626-636.
5. DUMMER R, FLAHERTY KT, ROBERT C *et al.* COLUMBUS 5-year update: a randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2022;JCO2102659.
6. ASCIERTO PA, MCARTHUR GA, DRENO B *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;17:1248-1260.
7. LONG GV, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H *et al.* Combined BRAF and MEK inhibition vs BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*, 2014;371:1877-1888.
8. DUMMER R, ASCIERTO PA, GOGAS HJ *et al.* Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:603-615.
9. LONG GV, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H *et al.* Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*, 2015;386:444-451.
10. ASCIERTO PA, DUMMER R, GOGAS HJ *et al.* Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl*, 2020;126:33-44.
11. MENZER C, HASSEL JC. Targeted therapy for melanomas without BRAF V600 mutations. *Curr Treat Options Oncol*, 2022;23:831-842.
12. MENZER C, MENZIES AM, CARLINO MS *et al.* Targeted therapy in advanced melanoma with rare BRAF mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2019;37:3142-3151.
13. DAVIES MA, SAIAG P, ROBERT C *et al.* Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017;18:863-873.
14. GUTZMER R, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H *et al.* Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*, 2020;395:1835-1844.
15. FERRUCCI PF, DI GIACOMO AM, DEL VECCHIO M *et al.* KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. *J Immunother Cancer*, 2020;8:e001806.
16. DUMMER R, LONG GV, ROBERT C *et al.* Randomized phase III trial evaluating spartalizumab plus dabrafenib and trametinib for BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2022;40:1428-1438.
17. RIBAS A, ALGAZI A, ASCIERTO PA *et al.* PD-L1 blockade in combination with inhibition of MAPK oncogenic signaling in patients with advanced melanoma. *Nat Commun*, 2020;11:6262.
18. REDDY BY, MILLER DM, TSAO H. Somatic driver mutations in melanoma. *Cancer*, 2017;123:2104-2117.
19. HODI FS, CORLESS CL, GIOBBIE-HURDER A *et al.* Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2013;31:3182-3190.
20. GUO J, CARVAJAL RD, DUMMER R *et al.* Efficacy and safety of nilotinib in patients with KIT-mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II TEAM trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, 2017;28:1380-1387.
21. STEEB T, WESSELY A, PETZOLD A *et al.* c-Kit inhibitors for unresectable or metastatic mucosal, acral or chronically sun-damaged melanoma: a systematic review and one-arm meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl*, 2021;157:348-357.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: Boards: Sanofi, Novartis; soutien financier pour la recherche médicale MSD, Novartis; Frais de congrès: Pierre Fabre, Sanofi, MSD.