

# Thérapies ciblées en cancérologie cutanée: Succès, limites, prescription & suivi

**Lise Boussemart** – 18/11/19

Service de Dermatologie - CHU de Rennes

Equipe GEO de l'Institut de Génétique et Développement de Rennes



- 1- Généralités: qu'est ce qu'une thérapie ciblée anticancéreuse?
- 2- Spécificités du mélanome



- 1- Généralités: qu'est ce qu'une thérapie ciblée anticancéreuse?
- 2- Spécificités du mélanome





**Médicaments cytostatiques:**  
Dirigés contre les cellules en cours de mitose



# Evolution des thérapies anti-cancéreuses



**Médicaments cytostatiques:**  
Dirigés contre les cellules en cours de mitose





## Thérapies **ciblées vs immunothérapie**

Dirigées contre une anomalie moléculaire spécifique de la cellule tumorale ou du lymphocyte: récepteur tyrosine kinase, protéine mutée...



# Nomenclature 1997 controversée descriptive plus que fonctionnelle

- **-ib/-inib**: vemurafenib, dabrafenib, vandetanib, pazopanib, erlotinib, crizotinib, imatinib, nilotinib... (petite molécule inhibitrice de tyrosine kinase)
- **-umab**: ipilimumab, nivolumab, panitumumab (human monoclonal antibody)
- **-zumab**: pembrolizumab, trastuzumab, bevacizumab (humanized antibody)
- **-ximab**: cetuximab, rituximab (chimeric antibody)



# (Immunothérapie ciblée)

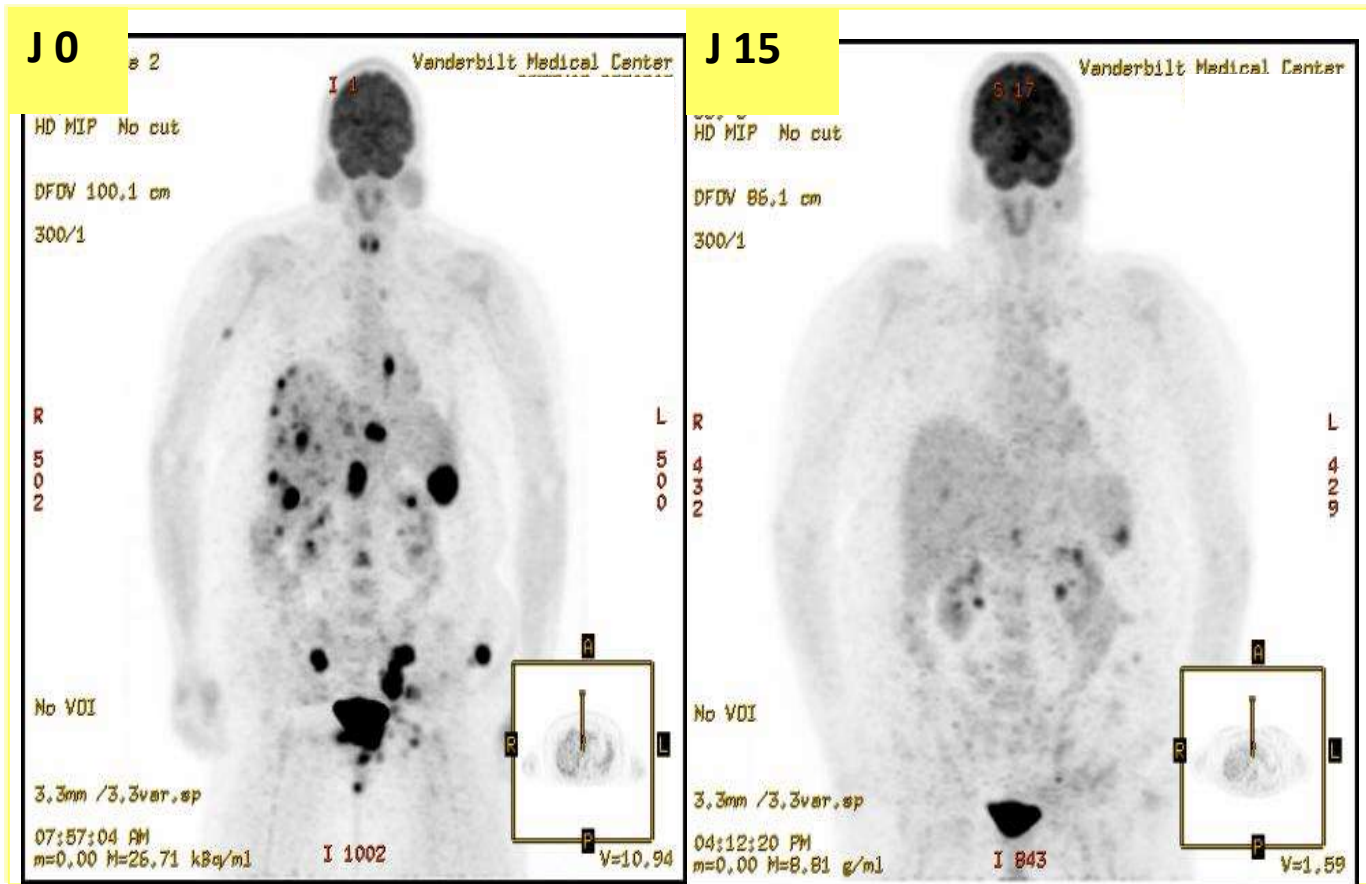
- **-ib/-inib:** vemurafenib, dabrafenib, vandetanib, pazopanib, erlotinib, crizotinib, imatinib, nilotinib... (petite molécule inhibitrice de tyrosine kinase)
- **-umab:** (ipilimumab, nivolumab), panitumumab (human monoclonal antibody)
- **-zumab:** (pembrolizumab), trastuzumab, bevacizumab (humanized antibody)
- **-ximab:** cetuximab, rituximab (chimeric antibody)





# Bonne nouvelle pour les patients

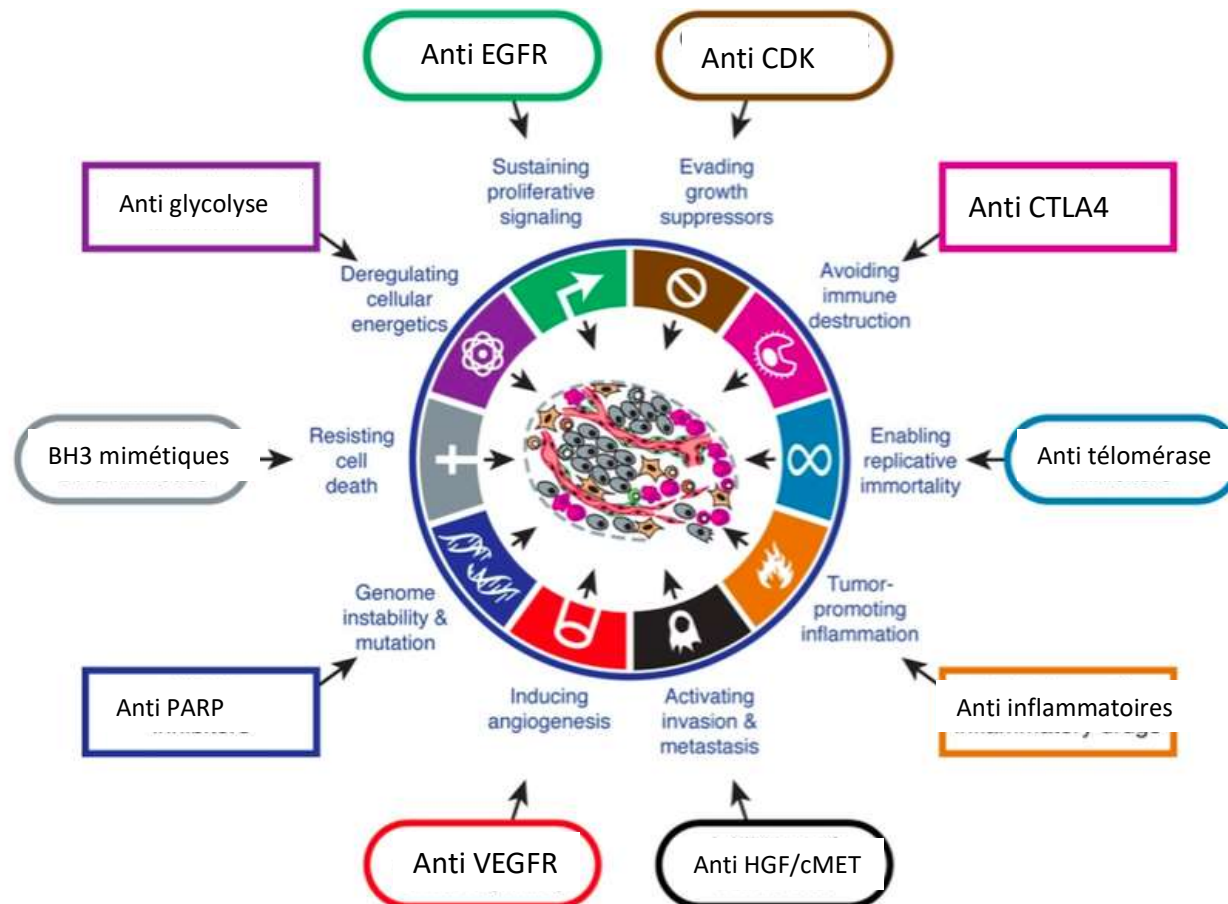
## Avancées thérapeutiques majeures, personnalisées



# Mauvaise nouvelle pour vous

- **Diversité des toxicités ciblées:**

Nouveau chapitre de dermatologie à découvrir et à mettre à jour en permanence++



# PIPELINE

## Phase I

- Antibody-drug conjugate**  
IMMUNO-ONCOLOGY
- Antibody-drug conjugate**  
HEMATOLOGY
- Anti-CD30/CD3 TCR**  
HEMATOLOGY
- Anti-CD20/CD3 TDR**  
HEMATOLOGY
- Anti-CD40 Mab**  
SOLID TUMOR
- Anti-CEA CD3 TCR**  
SOLID TUMOR
- Anti-FAP-IL2v FP**  
SOLID TUMOR
- Anti-DX40 Mab**  
SOLID TUMOR
- Anti-TIGIT**  
HEMATOLOGY
- Atezolizumab (anti-PDL1 Mab)**  
LUNG, BLADDER, GASTROINTESTINAL, Gynec, Ovarian, Breast, Hematologic, Solid Tumor
- BET inhibitor**  
HEMATOLOGY, SOLID TUMOR
- Cerguzumab amanateukin (anti-CEA-IL2v)**  
SOLID TUMOR
- ChK1 inhibitor**  
SOLID TUMOR
- Cobimetinib (MEK inhibitor)**  
GASTROINTESTINAL, Gynec, Ovarian, Hematologic, SOLID TUMOR
- Codrituzumab (anti-glypican-3 Mab)**  
SOLID TUMOR
- Emactuzumab (anti-CSF-1R Mab)**  
SOLID TUMOR
- FAP-DR5 bIMAb**  
SOLID TUMOR
- HRP1 alpha LNA**  
HEMATOLOGY
- Idasanutlin (MDM2 antagonist)**  
HEMATOLOGY
- LSO1 inhibitor**  
HEMATOLOGY
- Navasimod (IDO1 inhibitor)**  
SOLID TUMOR
- Par-RAF inhibitor**  
SOLID TUMOR
- Personalized cancer vaccine**  
SOLID TUMOR
- PI3K inhibitor**  
SOLID TUMOR
- Pelafuzumab vedotin (anti-CD79b ADC)**  
HEMATOLOGY
- Selective estrogen receptor degrader (SERD)**  
BREAST
- Selective estrogen receptor degrader (SERD2)**  
BREAST
- Taselisib (PI3K inhibitor)**  
BREAST, SOLID TUMOR
- Vanucizumab (anti-ANG2-VEGF bIMAb)**  
SOLID TUMOR
- Venetoclax (BCL-2 inhibitor)**  
HEMATOLOGY

## Phase II

- Atezolizumab (anti-PDL1 Mab)**  
LUNG, BLADDER, GASTROINTESTINAL, Gynec, Ovarian, Breast, Hematologic, Solid Tumor
- Cobimetinib (MEK inhibitor)**  
GASTROINTESTINAL, Gynec, Ovarian, Hematologic, SOLID TUMOR
- Codrituzumab (anti-glypican-3 Mab)**  
SOLID TUMOR
- Emactuzumab (anti-CSF-1R Mab)**  
SOLID TUMOR
- Idasanutlin (MDM2 antagonist)**  
HEMATOLOGY
- Ipatasertib (AKT inhibitor)**  
BREAST, GASTROINTESTINAL, HEMATOLOGY
- Polatuzumab vedotin (anti-CD79b ADC)**  
HEMATOLOGY
- Selective estrogen receptor degrader (SERD)**  
BREAST
- Taselisib (PI3K inhibitor)**  
BREAST, SOLID TUMOR
- Venetoclax (BCL-2 inhibitor)**  
HEMATOLOGY (AML, NHL)

## Phase III

- Atezolizumab (anti-PDL1 Mab)**  
LUNG, BLADDER, GASTROINTESTINAL, Gynec, Ovarian, Breast, Hematologic, Solid Tumor
- Cobimetinib (MEK inhibitor)**  
GASTROINTESTINAL
- Idasanutlin (MDM2 antagonist)**  
HEMATOLOGY
- Ipatasertib (AKT inhibitor)**  
HEMATOLOGY
- Pertuzumab (anti-HER2 Mab)**  
GASTROINTESTINAL
- Taselisib (PI3K inhibitor)**  
BREAST
- Venetoclax (BCL-2 inhibitor)**  
HEMATOLOGY (MM)

These compounds and their uses are investigational and have not been approved by the US Food and Drug Administration. Efficacy and safety have not been established. The information presented should not be construed as a recommendation for use. The Oncology Pipeline Information is consistent with the Roche full-year results 2016 presentation (as of February 1, 2017).

Approved in collaboration with Seattle Genetics  
Developed in collaboration with AstraZeneca  
Developed in collaboration with Amgen  
Developed in collaboration with Bristol-Myers Squibb  
Sponsor or co-sponsor  
Genentech is a member of the Roche Group

AML=acute myeloid leukemia; NHL=non-Hodgkin's lymphoma; mCRPC=metastatic castration-resistant prostate cancer; MM=multiple myeloma; R=referring to the Roche Group



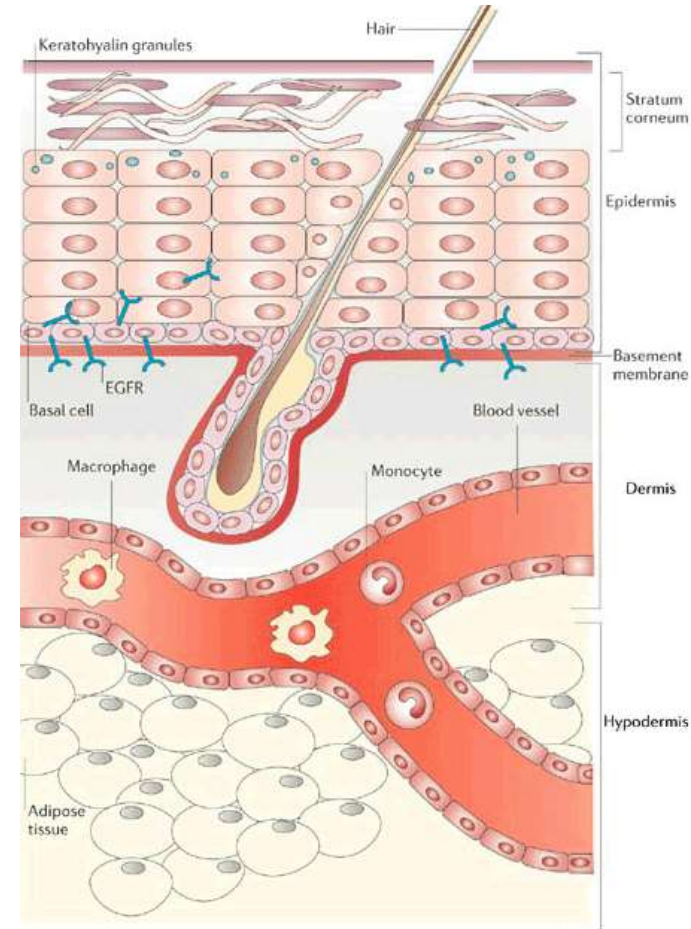
# Et parce que c'eût été trop facile...

- Pour chaque thérapie ciblée, au moins 2 noms



# Bonne nouvelle, *quand même*

- La connaissance du **rôle de chaque protéine dans la peau** peut aider, au moins pour ce qu'on appelle les **effets « classe »**



- 1- Généralités: qu'est ce qu'une thérapie ciblée anticancéreuse?
- 2- Spécificités du mélanome





Jusqu' en 2010 le traitement du mélanome ressemblait à ...



# Mélanome : traitement - stade IV

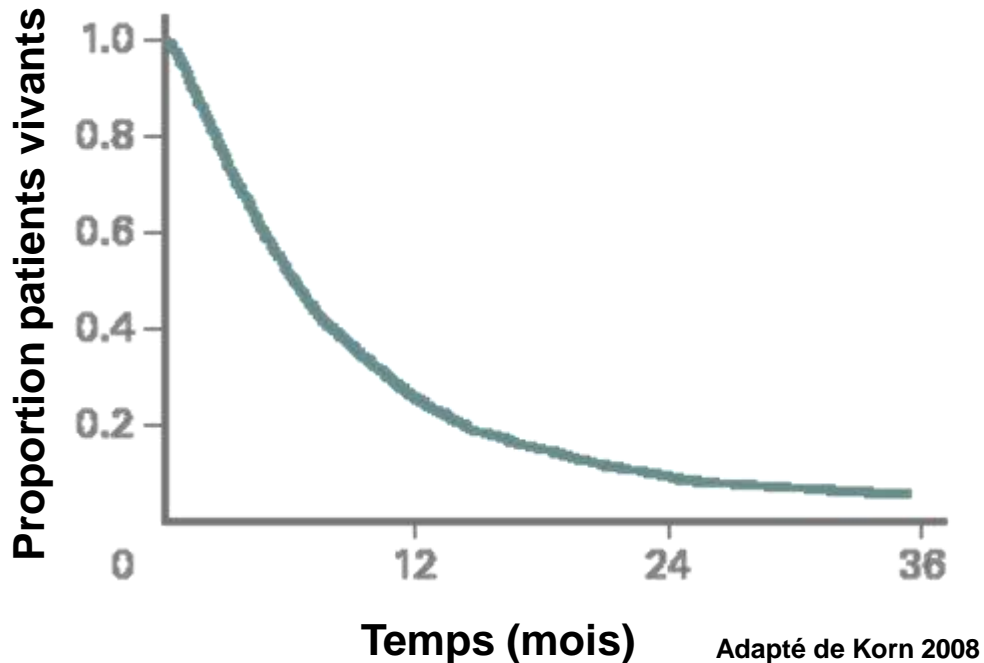
## Quelques chiffres :

- Réponse complète dans ~ 2% des cas
- Médiane de survie sous chimiothérapie : 9 mois
- Survie à 2 ans : 13%





# Survie globale du mélanome métastatique



Données de survie de 42 essais de Phase II concernant 2 100 patients stade IV :

- Survie Globale à 12 mois: 25.5 %
- Survie Médiane Globale: 6.2 mois

“En raison de l’absence de traitement efficace, la meilleure option thérapeutique du mélanome métastatique est l’inclusion en protocole thérapeutique. “<sup>2,3</sup>

1Korn EL et al. J Clin Oncol 2008;26(4):527-34.

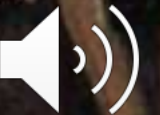
2Dummer R, Hauschild A, Jost L. Cutaneous malignant melanoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2008;19 Suppl 2:ii86-8.

3 Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer;46(2):270-83.





2010-2016  
Thérapies ciblées  
Immunothérapie

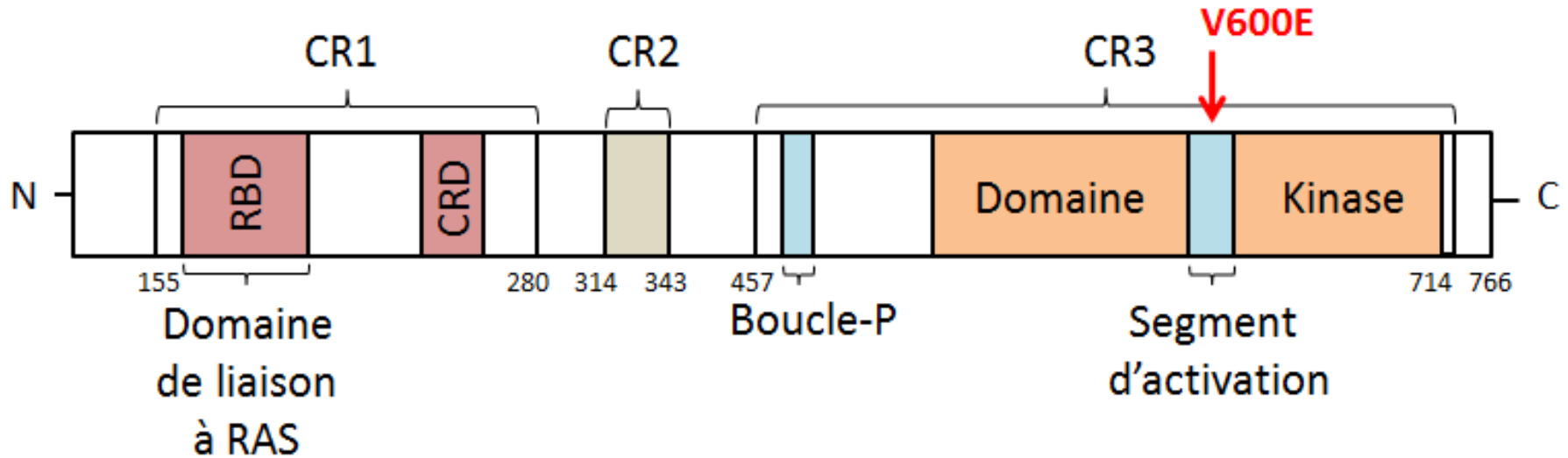


Il y a quelques années de cela...





# En 2002...

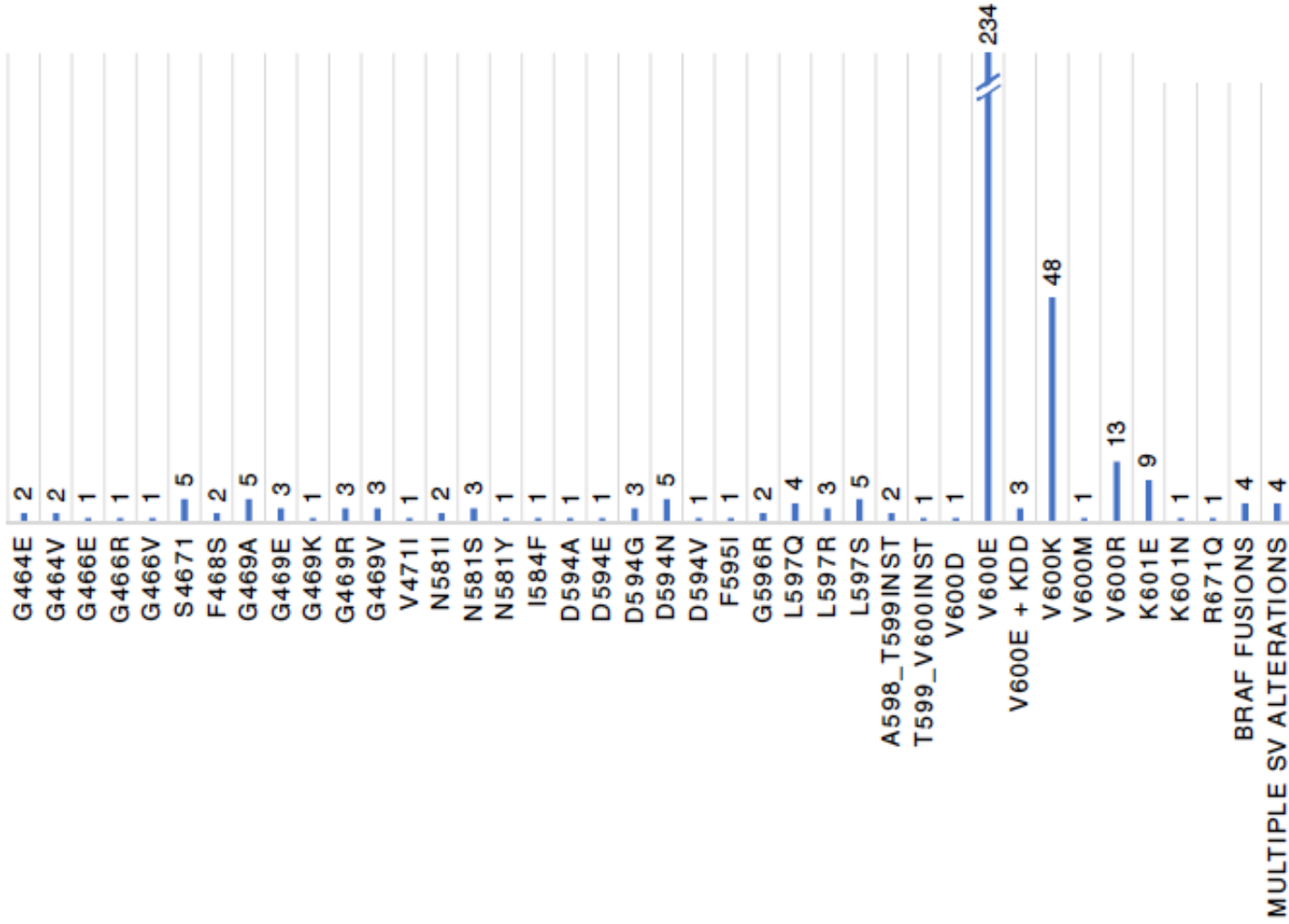


H Davies découvre que la mutation **BRAF V600E** est présente dans un mélanome sur 2!

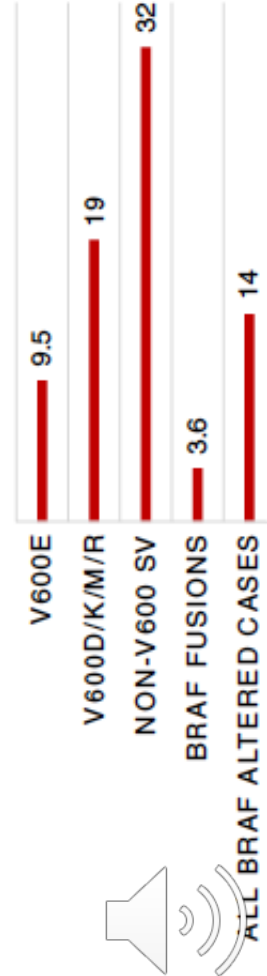


# Une mutation majoritaire, d'autres bien plus rares

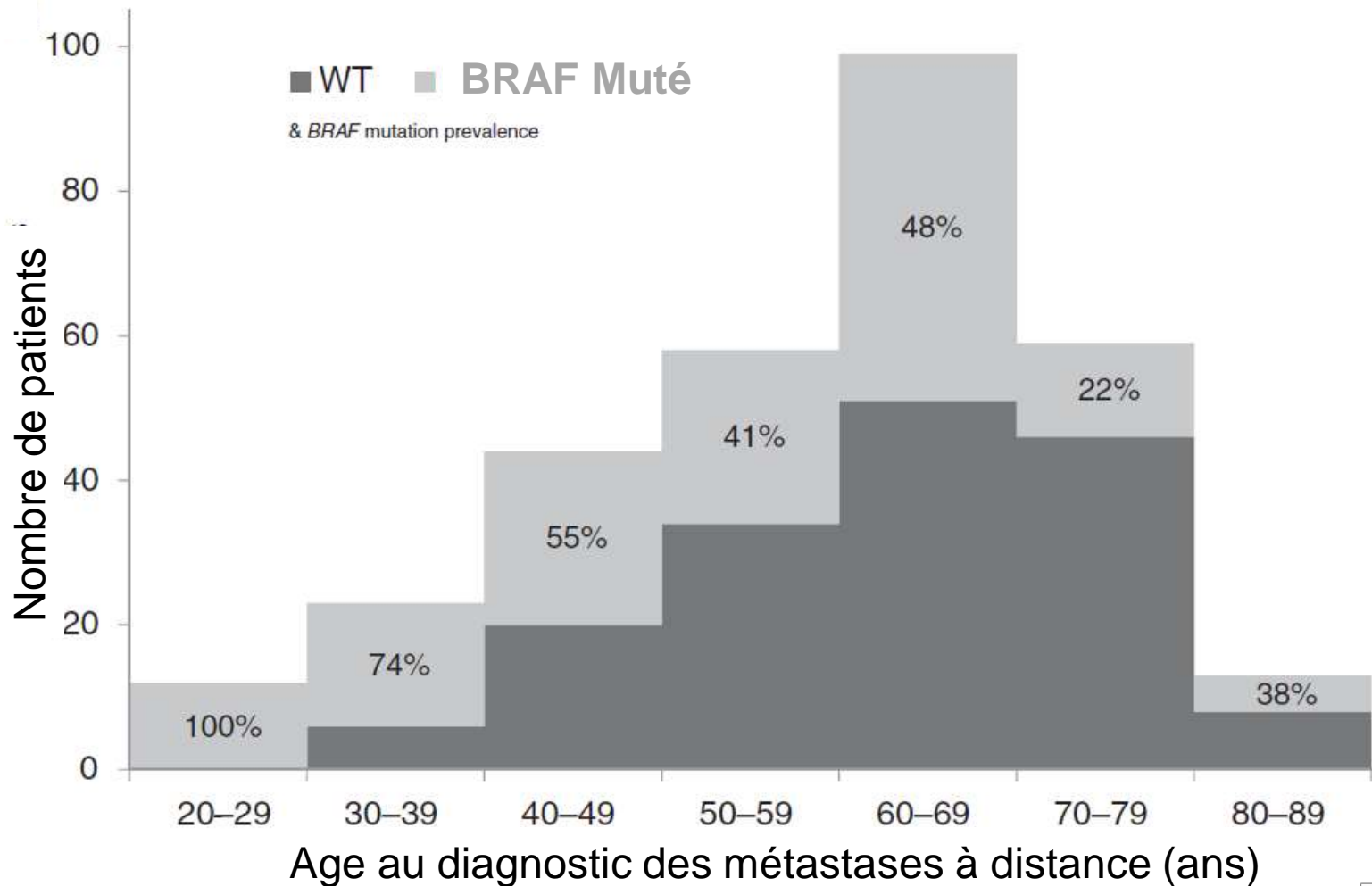
NUMBER OF MELANOMA CASES



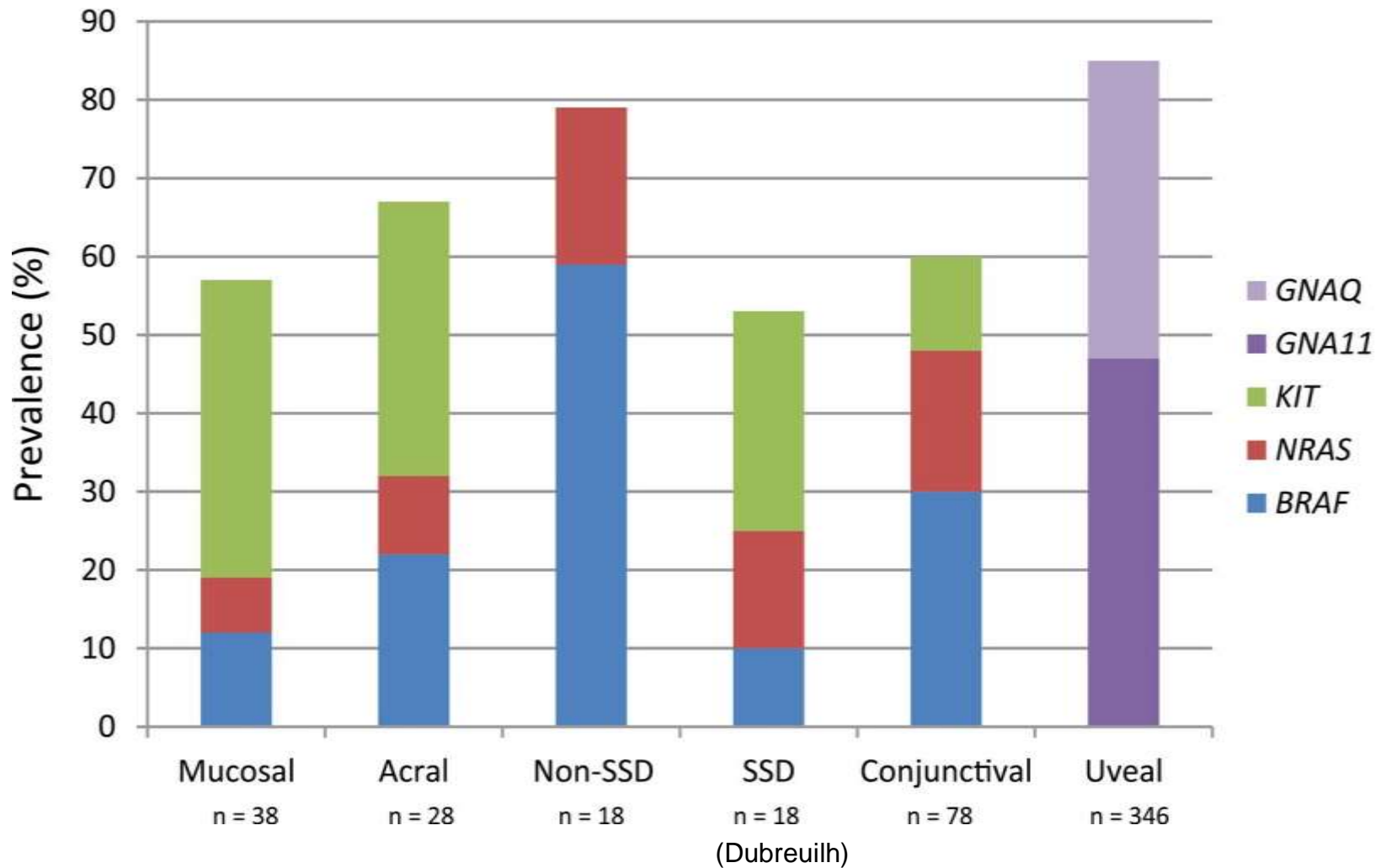
MEDIAN TMB



# Forte prévalence de mutation BRAF V600E chez les patients jeunes

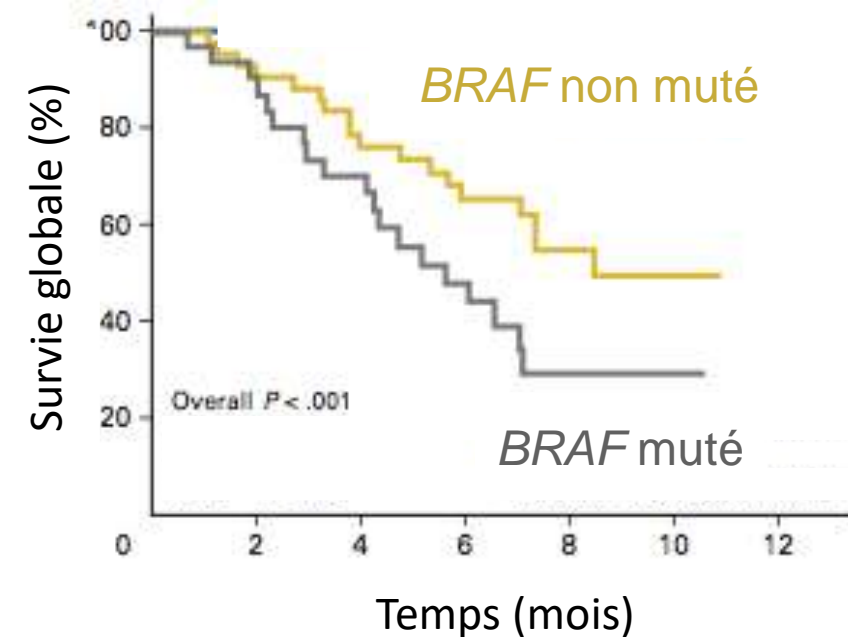


# Forte prévalence de mutation **BRAF V600E** dans les mélanomes hors type acral, muqueux, Dubreuilh et surtout uvéal





# Les mélanomes mutés *BRAF* sont plus agressifs que les autres



- 197 patients
- 48% *BRAF* mutés

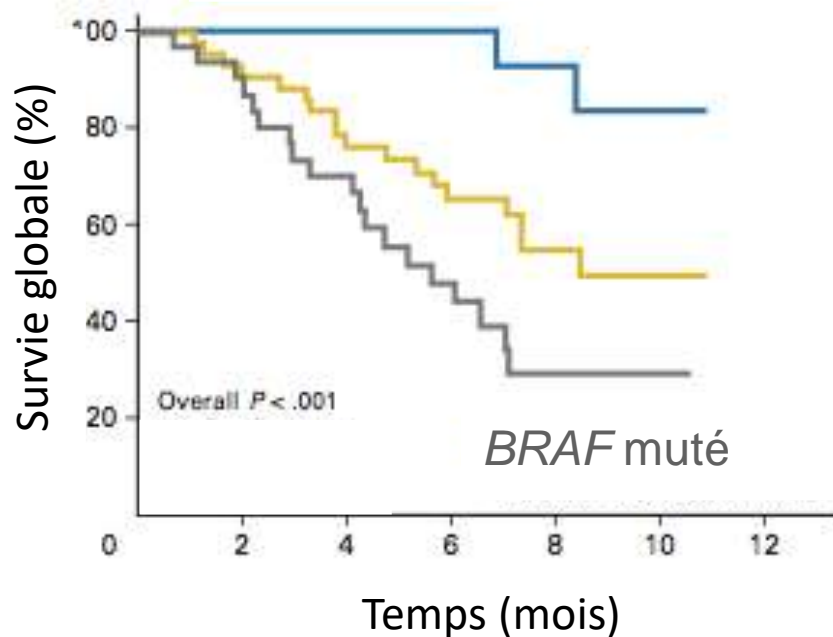
-Pas de différence significative en risque d'évolution métastatique

-Survie **moins bonne** en cas de métastases mutées *BRAF* (avant 2010)



# Les mélanomes mutés *BRAF* sont plus agressifs que les autres

*BRAF* muté avec anti *BRAF*



- 197 patients
- 48% *BRAF* mutés

-Pas de différence significative en risque d'évolution métastatique

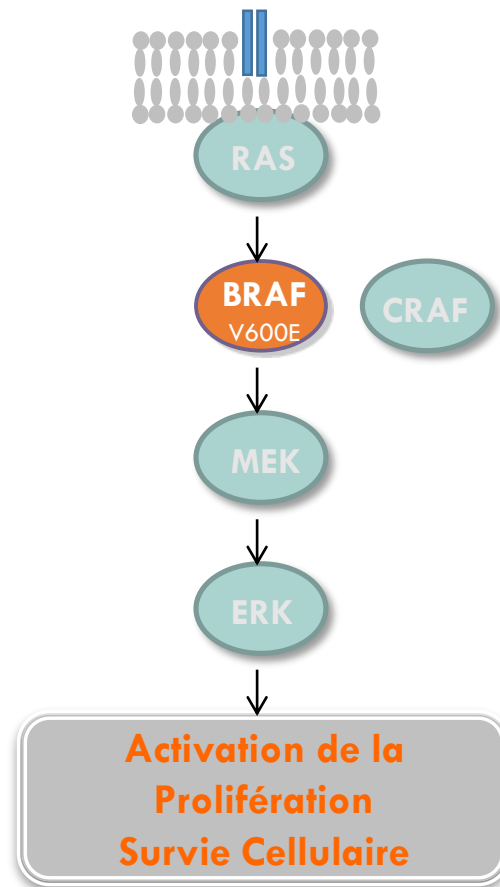
-Survie **moins bonne** en cas de métastases mutées *BRAF* (avant 2010)

-Survie meilleure depuis les *BRAF* inhibiteurs

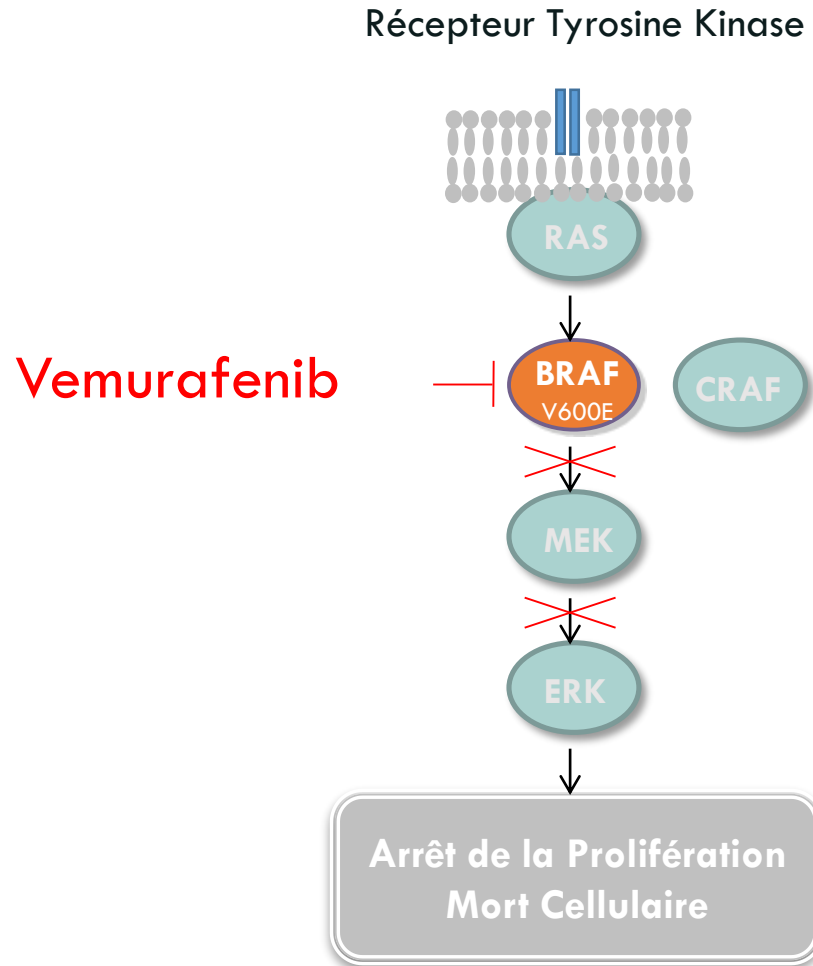


# BRAF dans la voie des MAPK

Récepteur Tyrosine Kinase



# Première thérapie ciblée anti BRAF



1<sup>e</sup> thérapie  
ciblée  
spécifique  
de  
BRAF  
V600E  
muté



# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

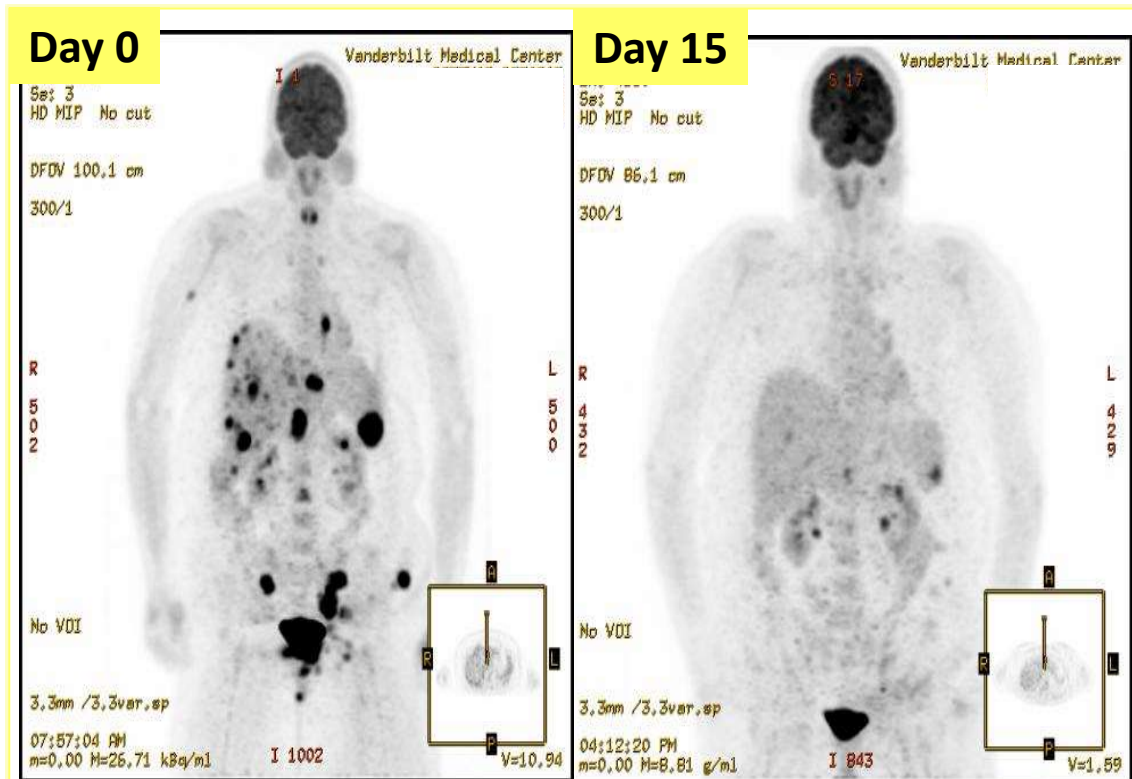
ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 26, 2010

VOL. 363 NO. 9

## Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma

Keith T. Flaherty, M.D., Igor Puzanov, M.D., Kevin B. Kim, M.D., Antoni Ribas, M.D., Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., Peter J. O'Dwyer, M.D., Richard J. Lee, M.D., Ph.D., Joseph F. Grippo, Ph.D., Keith Nolop, M.D., and Paul B. Chapman, M.D.



### ■ PHASE I

- Dose thérapeutique 920mg x 2 par jour
- 37 réponses tumorales sur 48 pts MM > 70%
- Médiane survie sans progression 7 mois





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

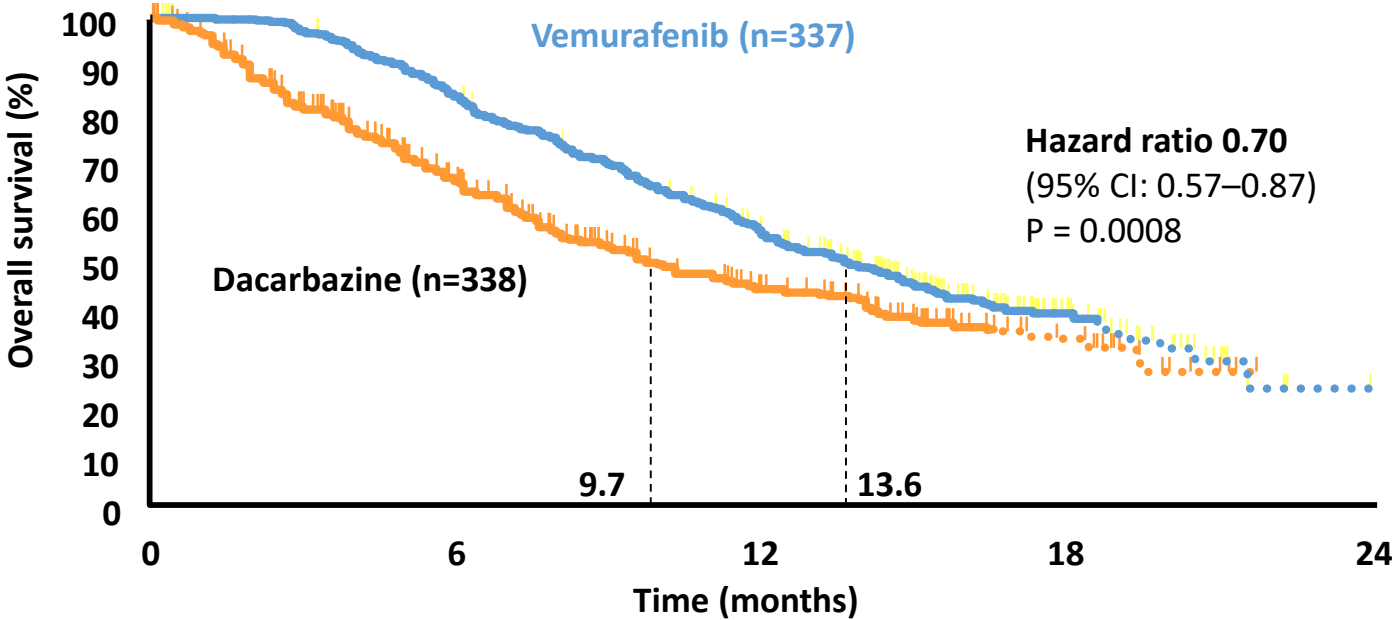
ORIGINAL ARTICLE

## Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

Paul B. Chapman, M.D., Axel Hauschild, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D.,  
John B. Haanen, M.D., Paolo Ascierto, M.D., James Larkin, M.D.,  
Reinhard Dummer, M.D., Claus Garbe, M.D., Alessandro Testori, M.D.,  
Michele Maio, M.D., David Hogg, M.D., Paul Lorigan, M.D.,  
Celeste Lebbe, M.D., Thomas Jouary, M.D., Dirk Schadendorf, M.D.,  
Antoni Ribas, M.D., Steven J. O'Day, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D.,  
John M. Kirkwood, M.D., Alexander M.M. Eggermont, M.D., Ph.D.,  
Brigitte Dreno, M.D., Ph.D., Keith Nolop, M.D., Jiang Li, Ph.D., Betty Nelson, M.A.,  
Jeannie Hou, M.D., Richard J. Lee, M.D., Keith T. Flaherty, M.D.,  
and Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., for the BRIM-3 Study Group\*



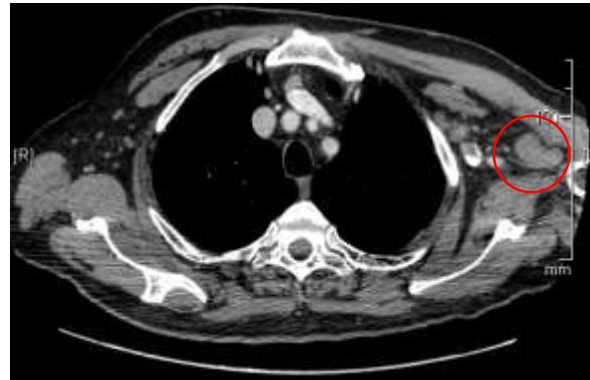
### SURVIE GLOBALE



No. at risk	0	6	12	18	24				
Dacarbazine	338	244	173	111	79	50	24	4	0
Vemurafenib	337	326	280	231	178	109	44	7	1



# Réponses spectaculaires...



J0 **vemurafenib** → 6 mois:  
Réponse





# ... mais de courte durée



J0 **vemurafenib**



9 mois:  
Progression



# Recherche de mutations responsables d'une résistance au vemurafenib

Patient	J0	Progression (J21-389)
1	<i>BRAF V600E</i>	<i>BRAF V600E</i>
2	<i>BRAF V600E</i>	<i>BRAF V600E</i>
3	<i>BRAF V600E</i>	<i>BRAF V600E</i>
4	<i>BRAF V600E</i>	<i>BRAF V600E</i>
5	<i>BRAF V600E</i>	<i>BRAF V600E</i>



# Recherche de mutations responsables d'une résistance au vemurafenib

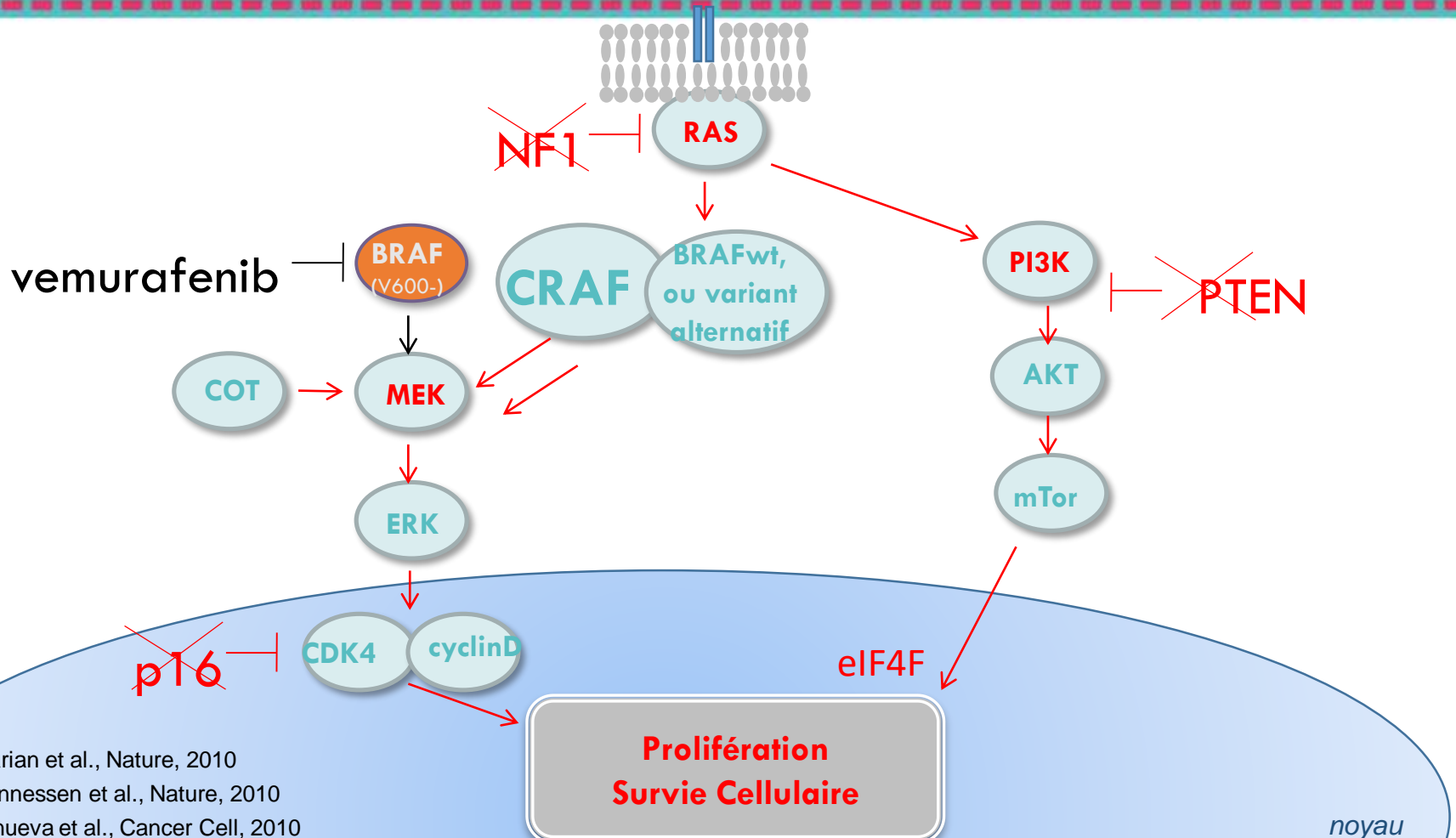
Patient	J0	Progression (J21-389)
1	<i>BRAF</i> V600E	<i>BRAF</i> V600E + <i>MAP2K1</i> P124S
2	<i>BRAF</i> V600E	<i>BRAF</i> V600E + <i>CDKN2A</i> M54A fs*91
3	<i>BRAF</i> V600E	<i>BRAF</i> V600E + <i>PIK3CA</i> Q546R
4	<i>BRAF</i> V600E	<i>BRAF</i> V600E + <i>PTEN</i> P38S et V290S fs*8
5	<i>BRAF</i> V600E	<i>BRAF</i> V600E + <i>ABL1</i> I261V (domaine Tyr Kinase)



# Mécanismes de résistance connus

HGF

Récepteur Tyrosine Kinase

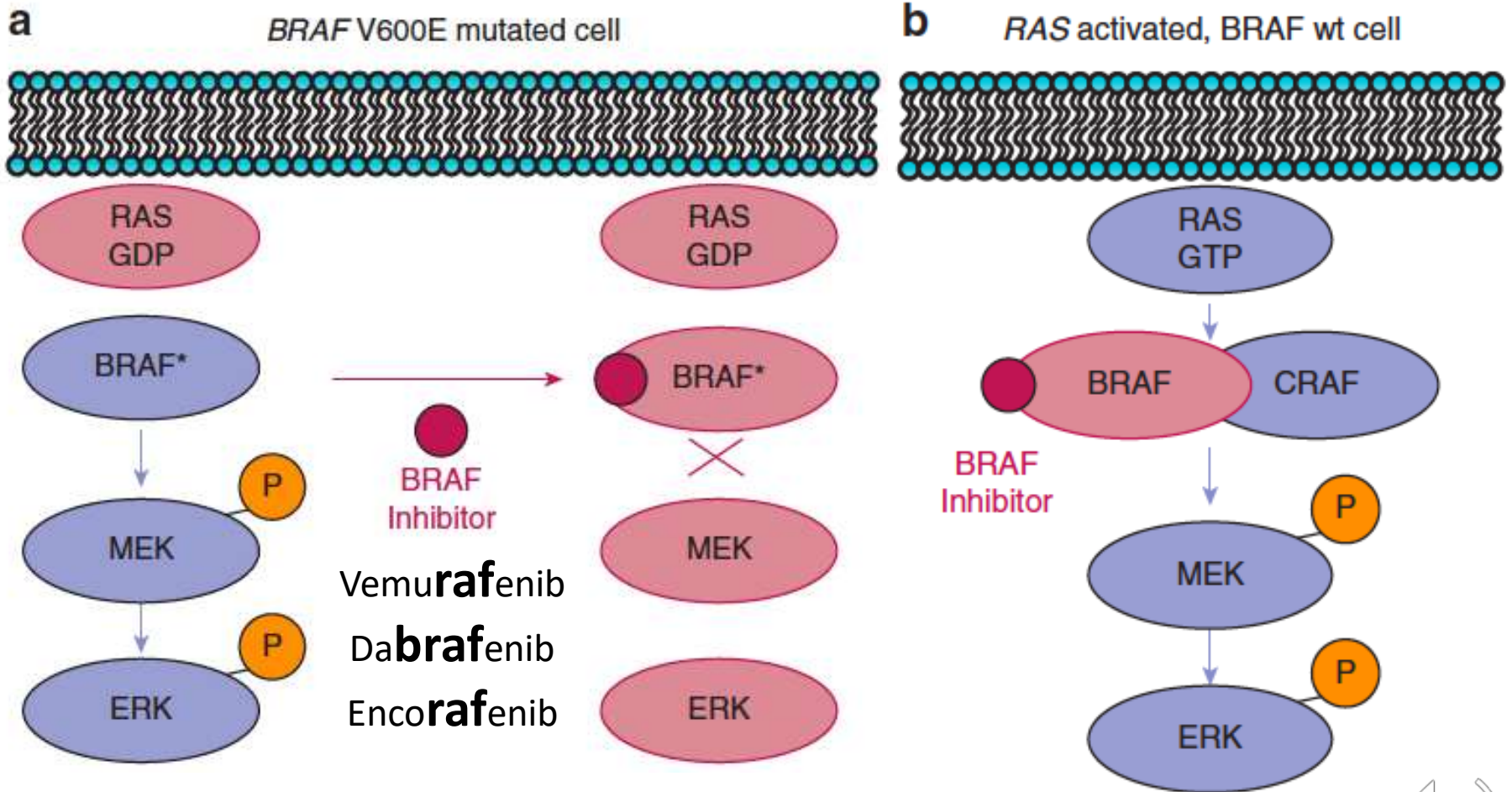


- 1 Nazarian et al., Nature, 2010
- 2 Johannessen et al., Nature, 2010
- 3 Villanueva et al., Cancer Cell, 2010
- 4 Prahallad et al., Nature, 2012
- 5 Wang et al., Cancer Res, 2011
- 6 Poulidakos et al., Nature, 2011
- 7 Straussman et al., Nature, 2012
- 8 Shi et al., Cancer Discov, 2014
- 9 Van Allen et al., Cancer Discov, 2014
- 10 Boussemart et al., Nature, 2014

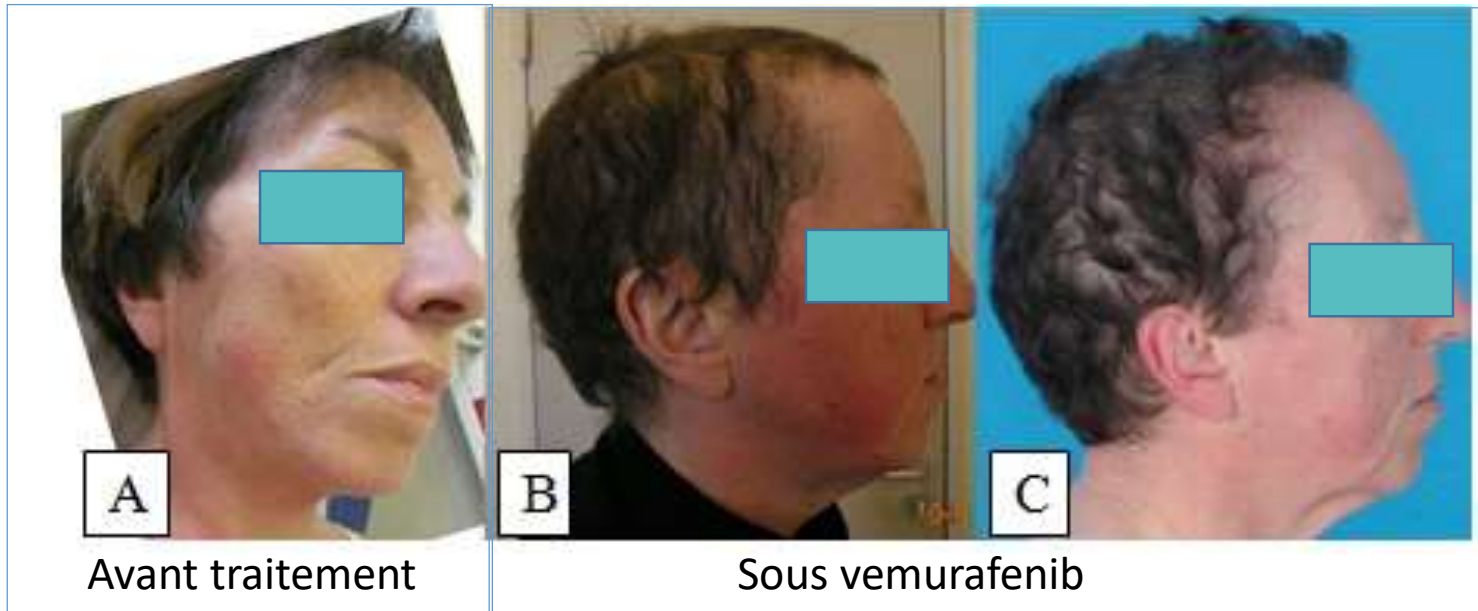
noyau



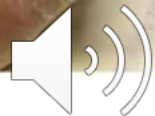
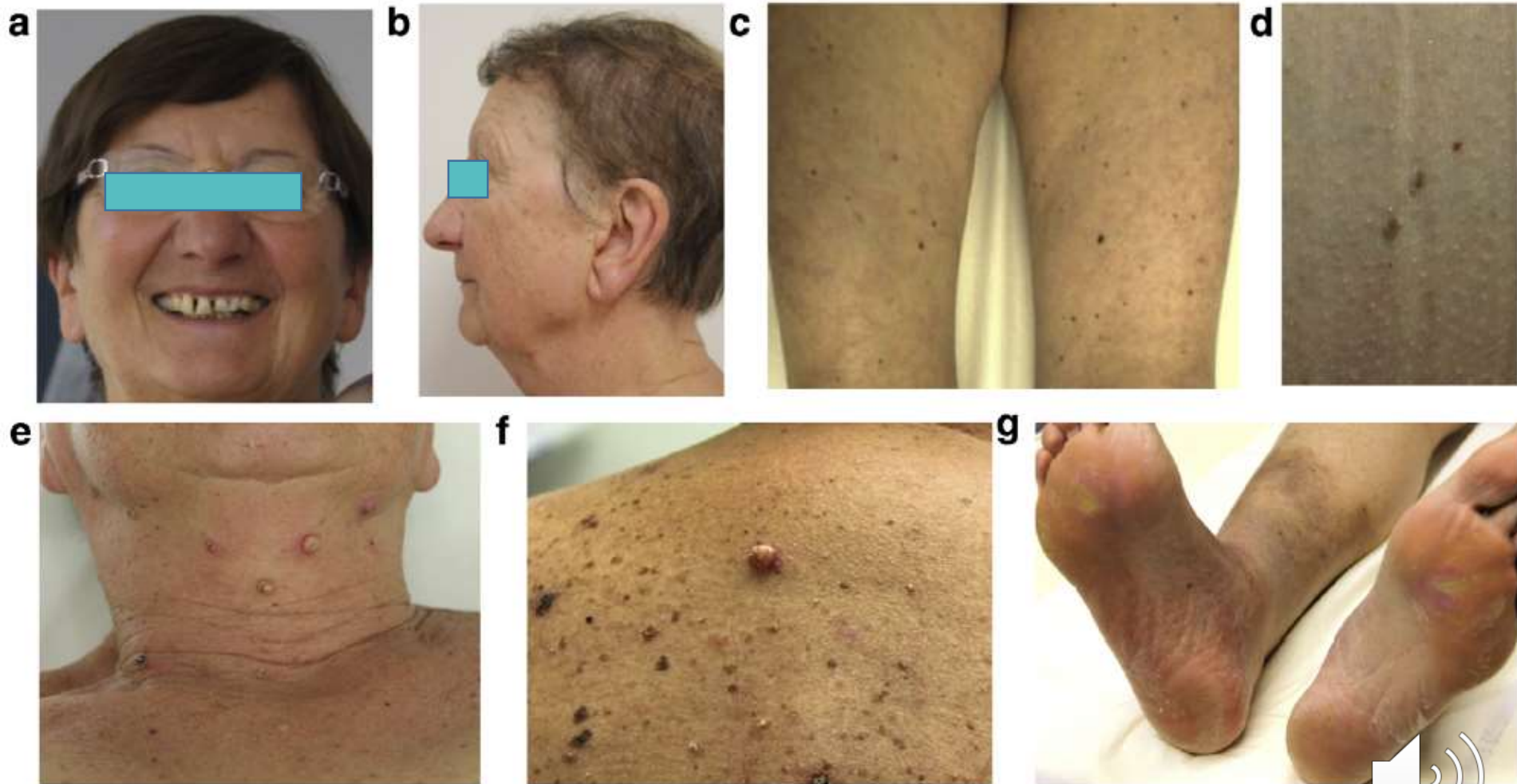
# Effet « paradoxal » des anti BRAF



# Patients transformés sous anti BRAF



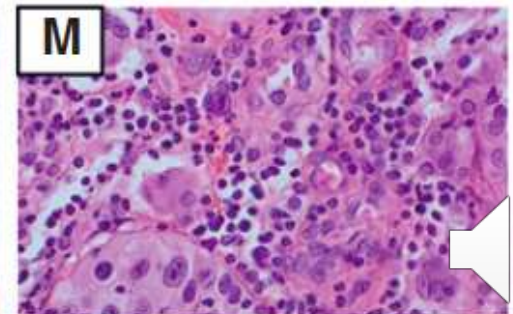
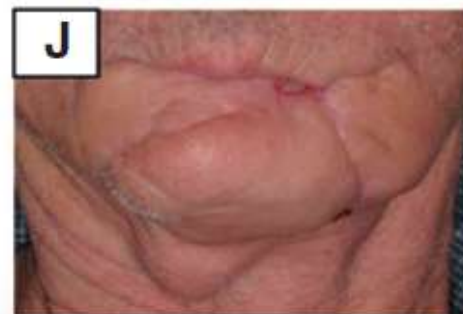
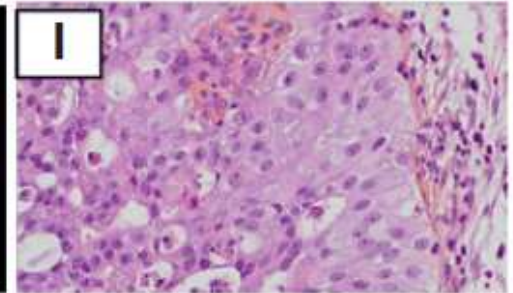
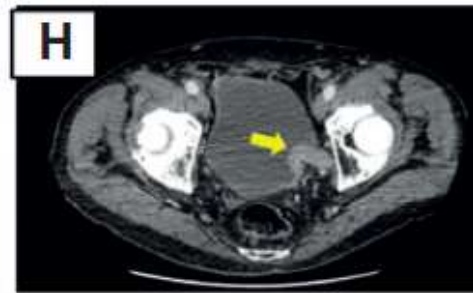
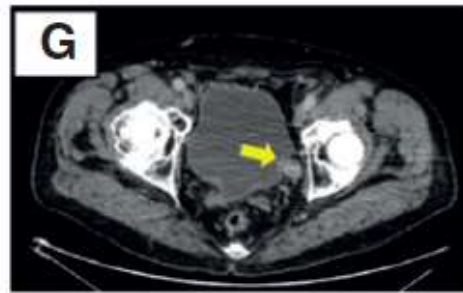
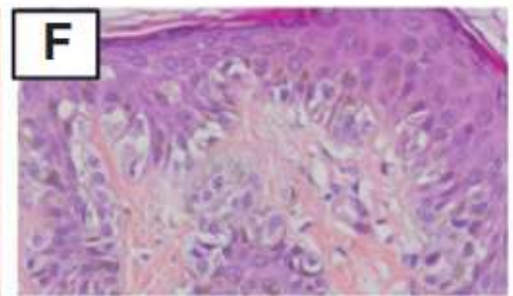
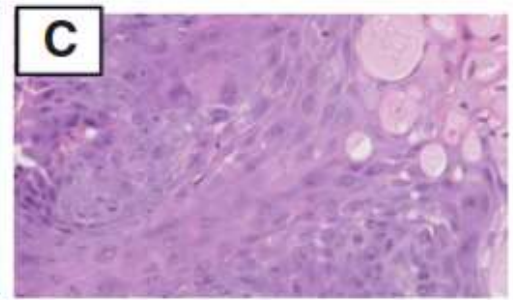
# Patients transformés sous anti BRAF



No BRAF inhibitor

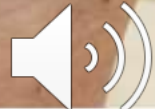
BRAF inhibitor treatment

Pathology (H&E)





?

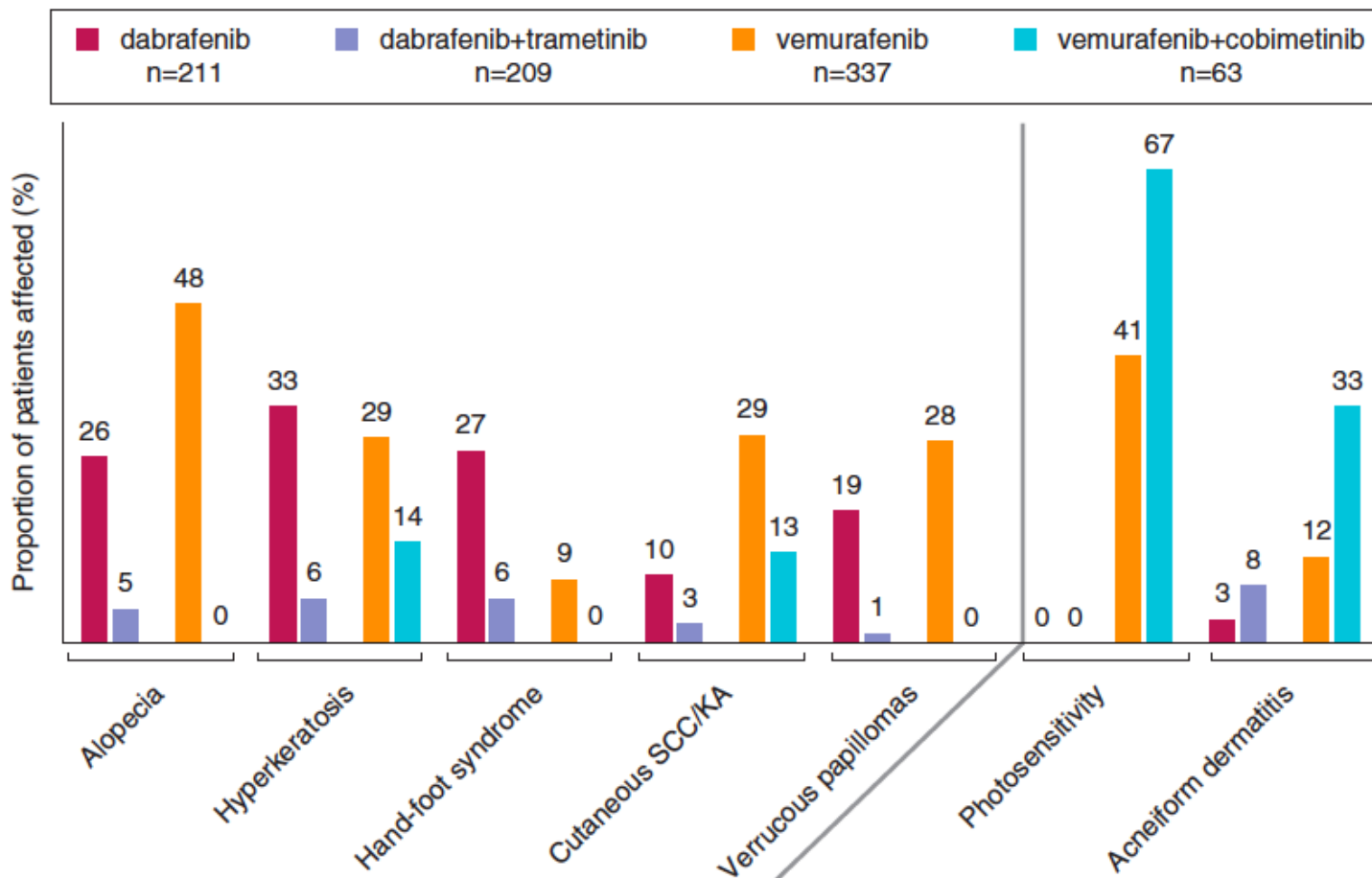


# Effets secondaires rappelant le phénotype des RASopathies



# Moins d'effets secondaires cutanés sous anti-BRAF + anti-MEK

Proportion of patients affected by cutaneous side effects under BRAF inhibitors in large clinical trials (%)



Symptoms shared with RASopathies, reduced by cotreatment with MEK inhibitors

Symptoms non specific for RASopathies, not reduced by cotreatment with MEK inhibitors



# Intérêt des thérapies ciblées anti MEK dans les RASopathies?



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1–Related Plexiform Neurofibromas

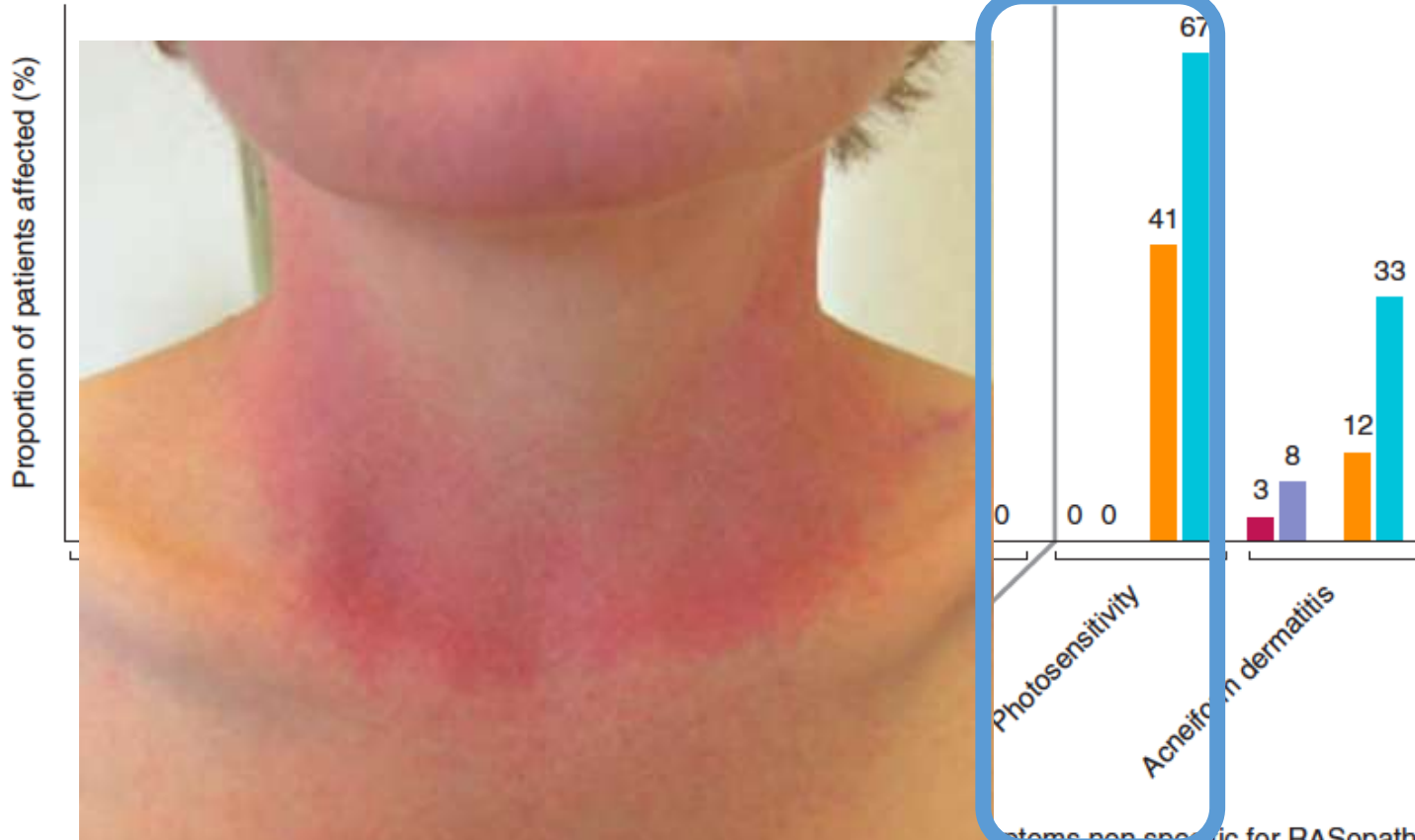
Eva Dombi, M.D., Andrea Baldwin, C.P.N.P., Leigh J. Marcus, M.D., Michael J. Fisher, M.D., Brian Weiss, M.D., AeRang Kim, M.D., Ph.D., Patricia Whitcomb, R.N., Staci Martin, Ph.D., Lindsey E. Aschbacher-Smith, M.S., Tilat A. Rizvi, Ph.D., Jianqiang Wu, M.D., Rachel Ershler, M.D., Pamela Wolters, Ph.D., Janet Therrien, B.S., John Glod, M.D., Ph.D., Jean B. Belasco, M.D., Elizabeth Schorry, M.D., Alessandra Brofferio, M.D., Amy J. Starosta, Ph.D., Andrea Gillespie, R.N., Austin L. Doyle, M.D., Nancy Ratner, Ph.D., and Brigitte C. Widemann, M.D.

N Engl J Med 2016; 375:2550-2560 | December 29, 2016 | DOI: 10.1056/NEJMoa1605943



# Photosensibilité au vemurafenib (UVA)

Proportion of patients affected by cutaneous side effects under BRAF inhibitors in large clinical trials (%)

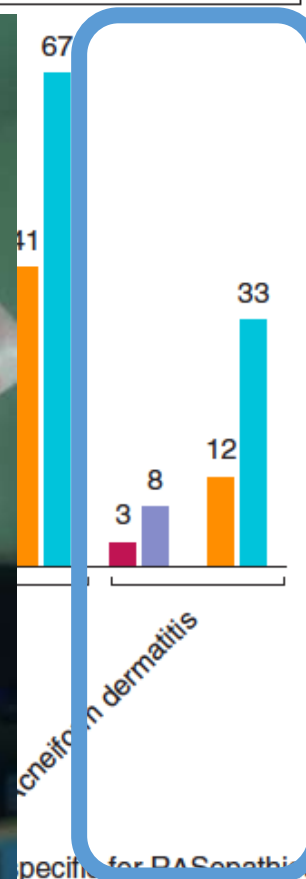


...systems non-specific for RASopathies, reduced by cotreatment with MEK inhibitors



# Pseudo-folliculite, œdème facial de l'association vemurafenib + cobimetinib

Proportion of patients affected by cutaneous side effects under BRAF inhibitors in large clinical trials (%)



reduced by cotreatment with MEK inhibitors

not reduced by cotreatment with MEK inhibitors



# DRESS (S3 vemurafenib)



# Suivi dermatologique indispensable même sous bithérapie...



Exérèse au moindre doute: risque de CE  
Examen des muqueuses++





# Prise en charge sous anti BRAF

Prévenir

Rassurer

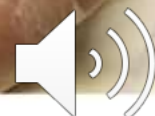
Surveiller

Baumes,  
Kératolytiques



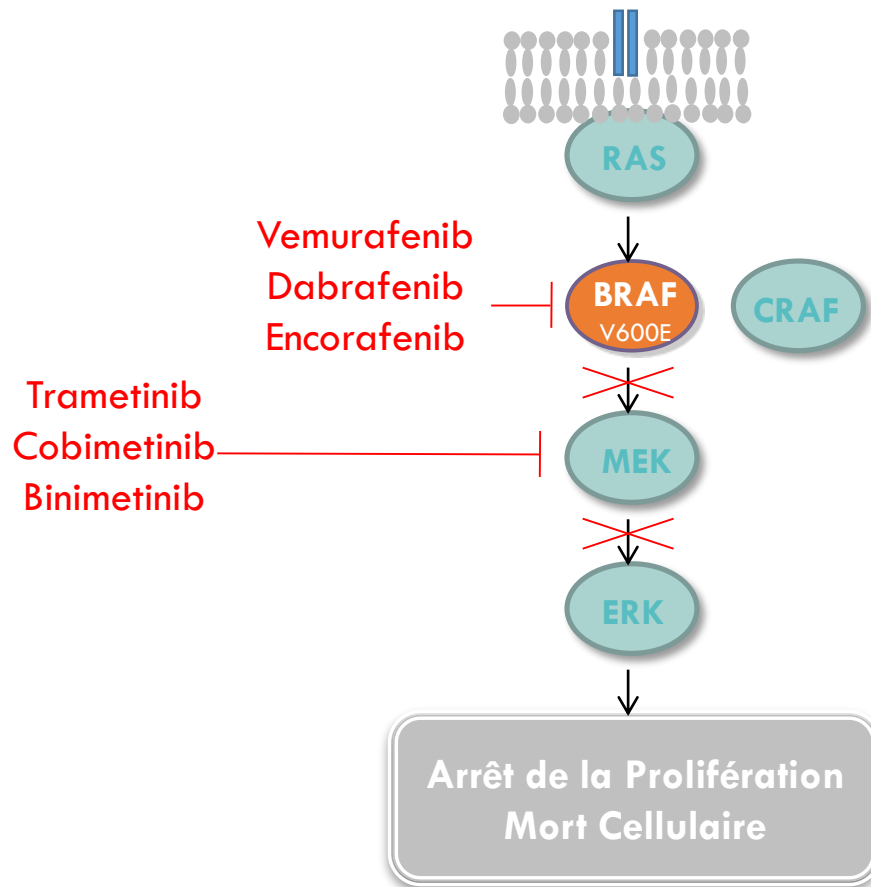
Exérèse des lésions suspectes

Soins podologie



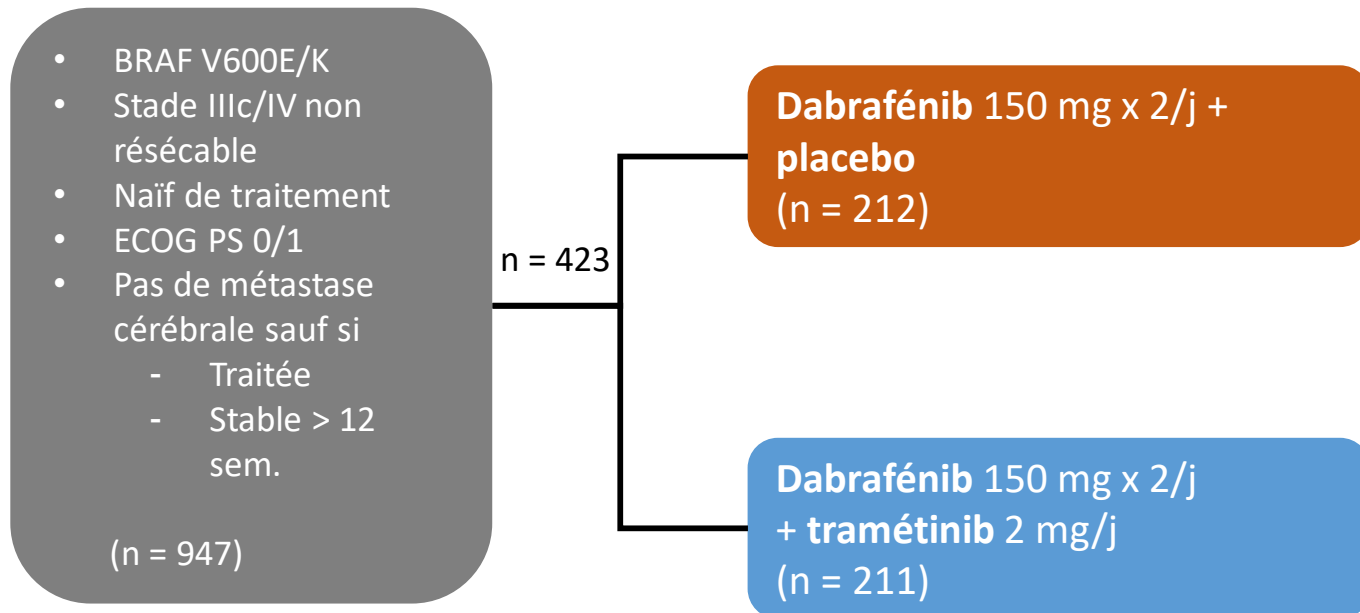
# Association de thérapies ciblées

## Récepteur Tyrosine Kinase



# Essai de phase III COMBI-d (anti BRAF+anti MEK)

## Schéma de l'étude



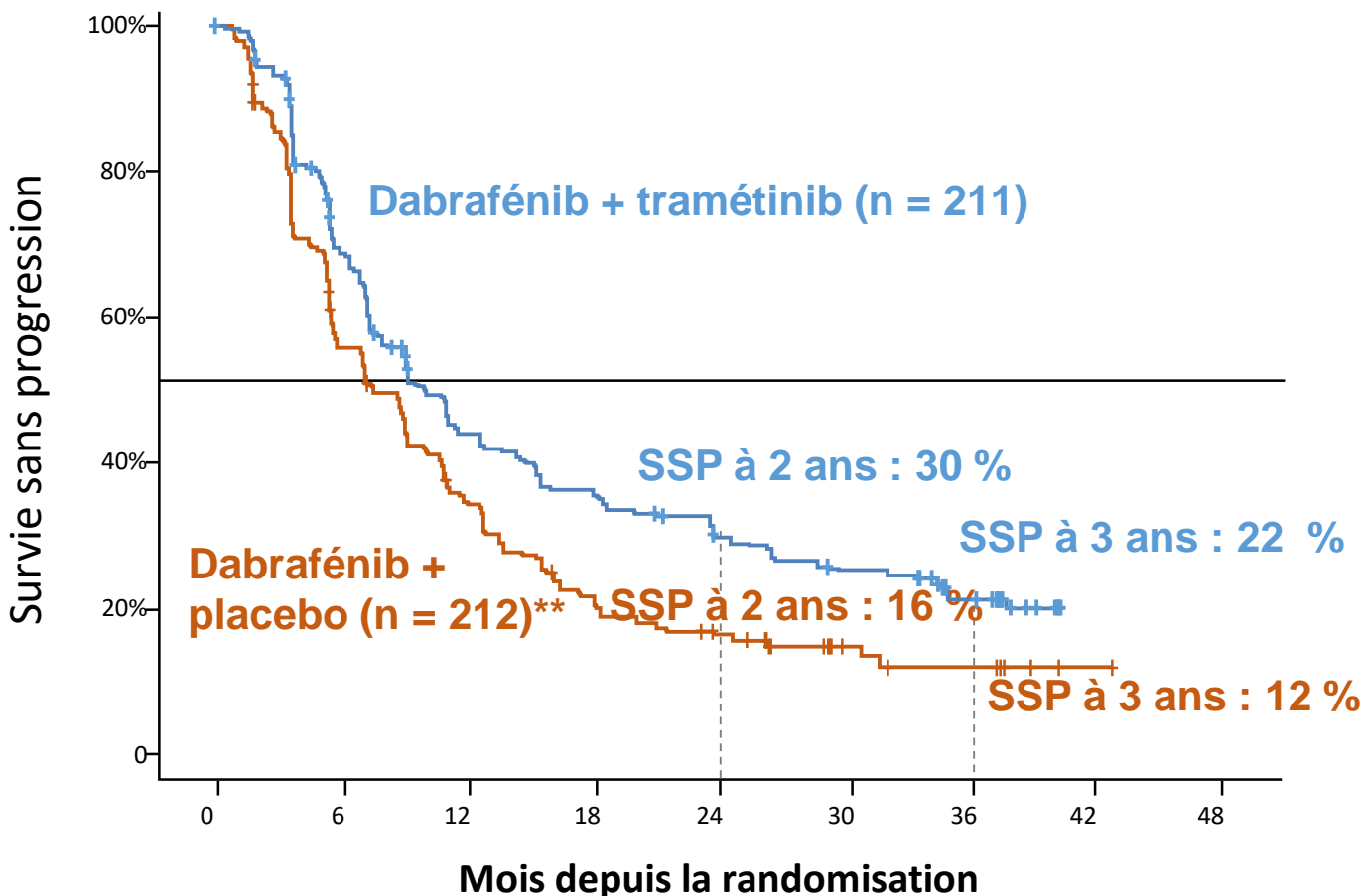
### ● Stratification

- BRAF V600E muté versus BRAF V600K muté
- Taux de LDH élevé ou normal
- Objectif principal : survie sans progression (investigateur)

- Objectifs secondaires : survie globale, taux de RO, durée de la réponse, tolérance



# Mise à jour des courbes de survie sans progression COMBI-D

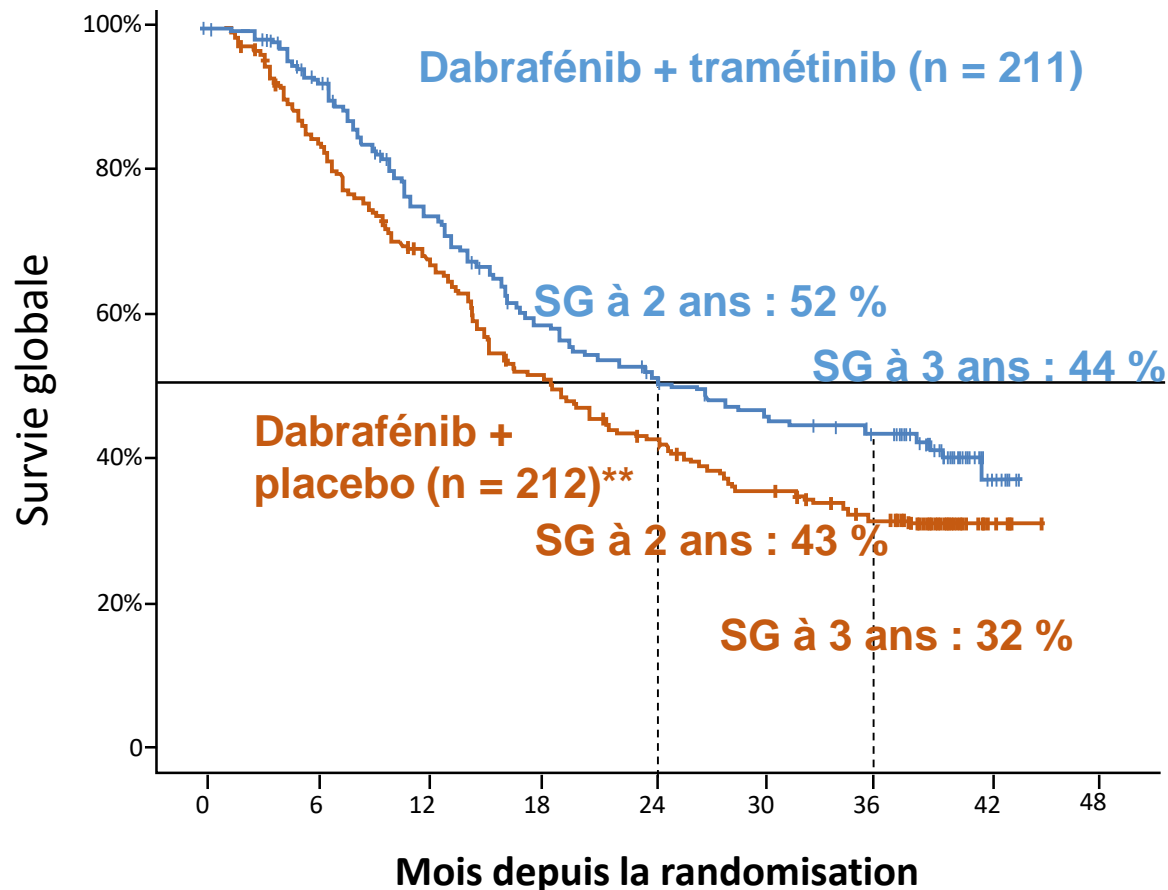


Effectifs

<b>D + T</b>	211	137	84	69	54	45	31	0	
<b>D + PCB</b>	212	110	67	41	29	11	7	1	0



# Mise à jour des courbes de survie globale COMBI-D

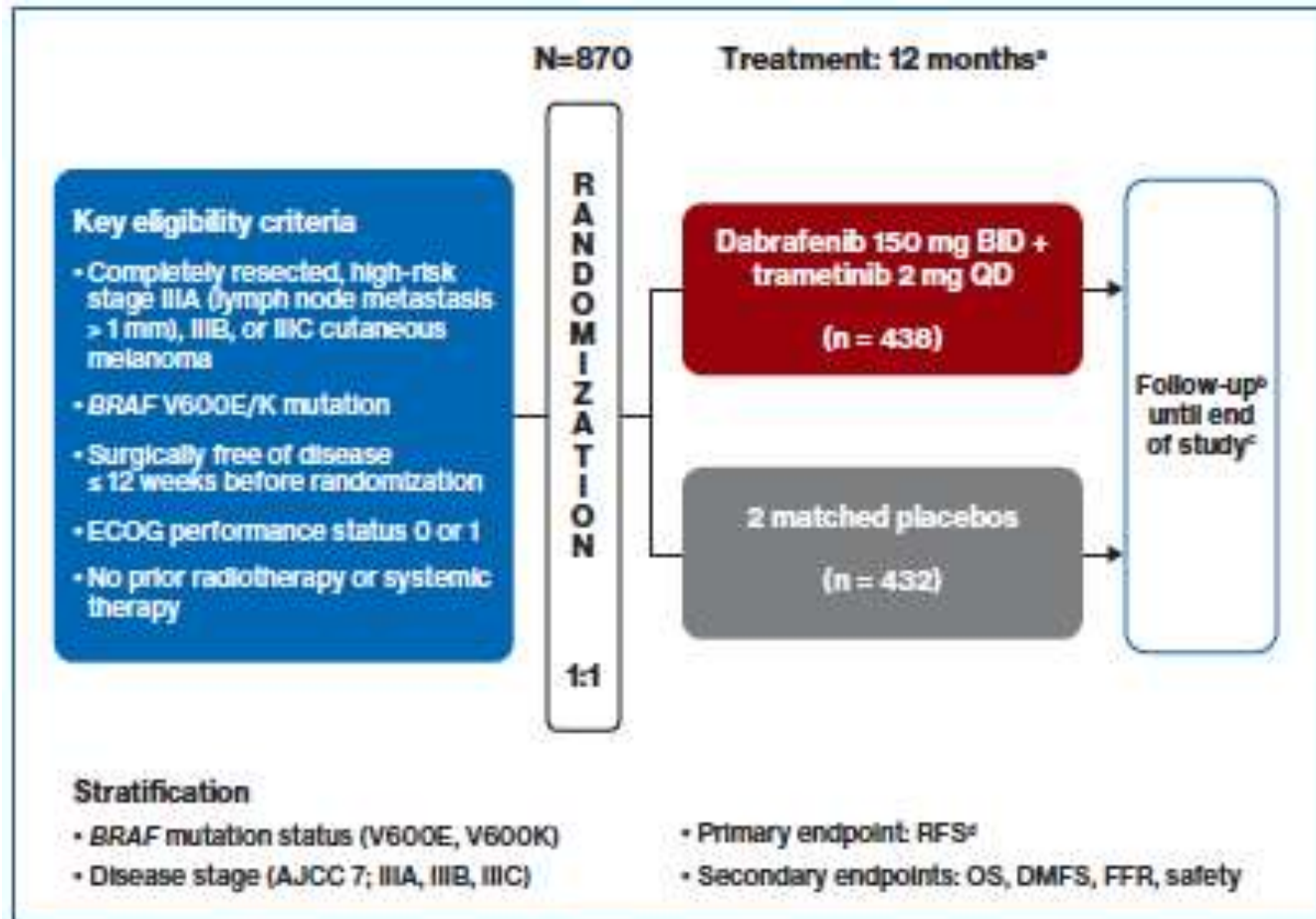


Effectifs

<b>D + T</b>	211	187	143	111	96	86	76	13	0
<b>D + PCB</b>	212	175	138	104	84	69	57	7	0



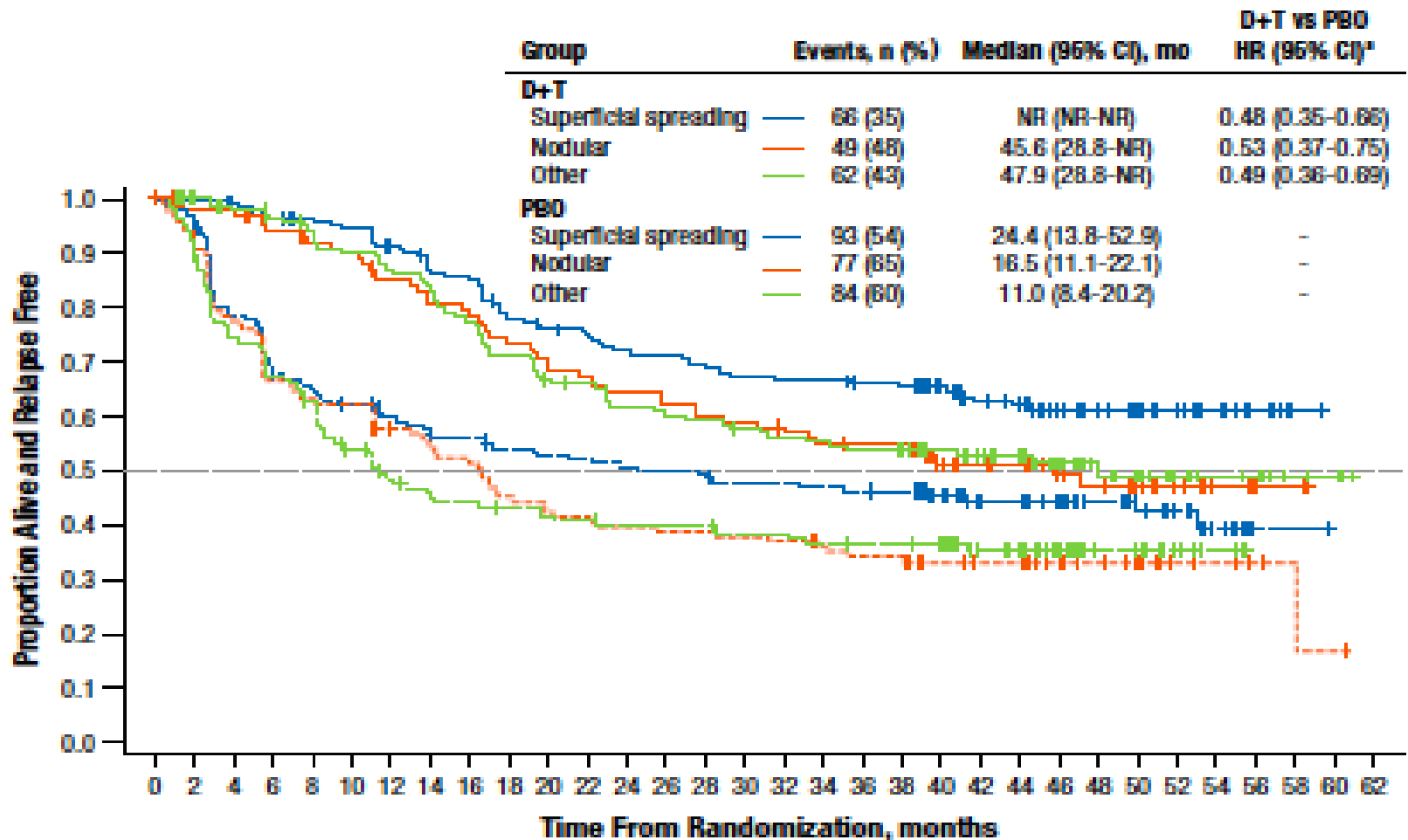
# Intérêt en adjuvant (Essai COMBI-AD)



BID, twice daily; DMFS, distant metastasis-free survival; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FFR, freedom from relapse; QD, once daily.



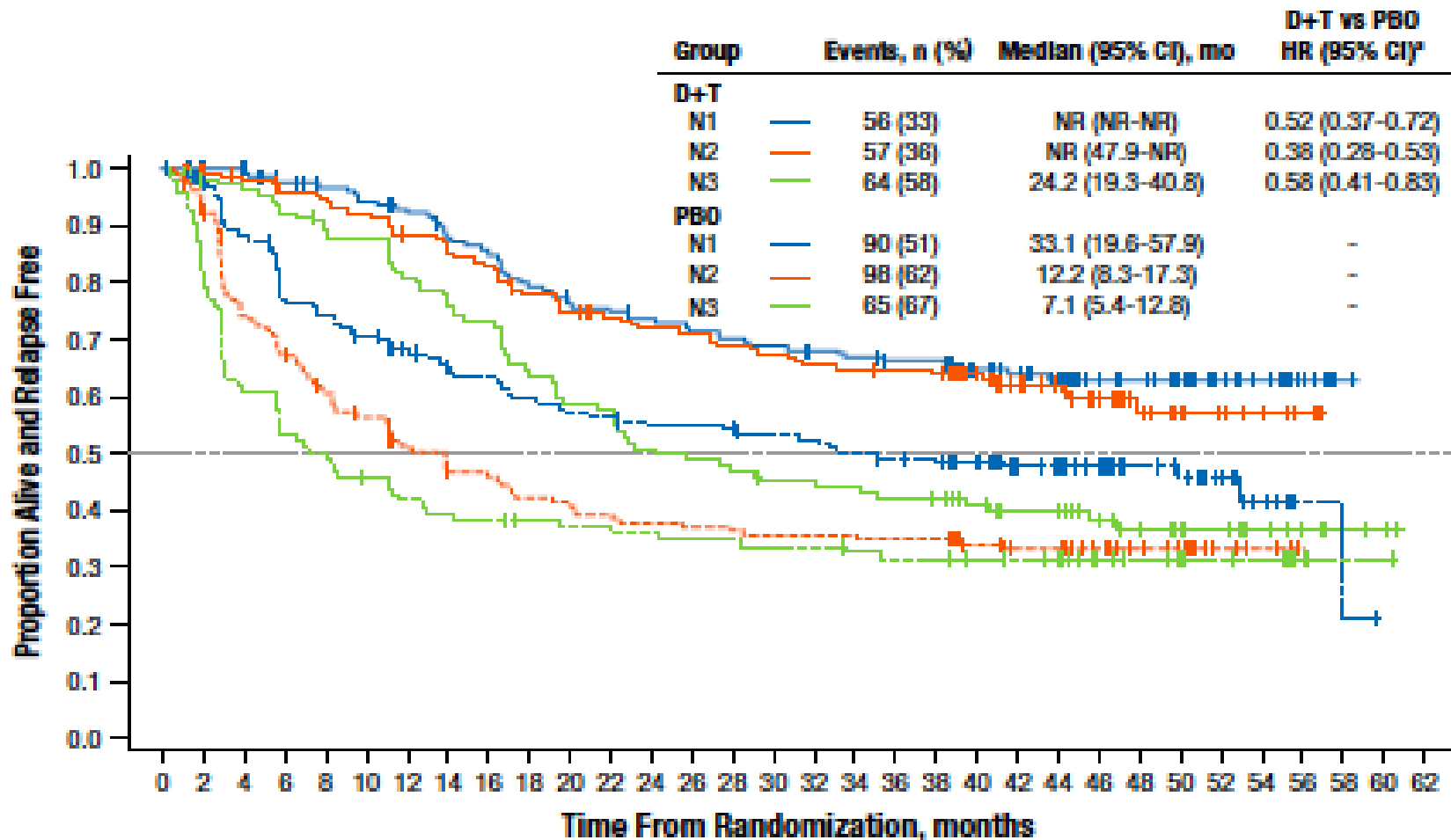
# Intérêt en adjuvant (Essai COMBI-AD)



No. at risk

D+T superficial spreading	191	181	179	173	170	168	161	151	149	136	131	128	124	122	118	115	114	114	111	110	92	77	73	57	49	34	25	19	6	1	0	
D+T nodular	102	99	97	93	90	88	82	78	76	71	66	65	62	60	58	57	55	52	51	51	38	33	32	25	22	16	11	6	1	1	0	
D+T other	145	134	129	125	121	116	111	106	99	91	84	82	76	74	73	70	68	67	65	64	55	51	43	32	21	15	11	9	6	3	2	0
PBO superficial spreading	173	160	132	113	108	102	95	87	87	83	81	80	78	77	75	73	73	71	70	69	58	50	49	39	31	21	15	10	1	1	0	0
PBO nodular	119	105	90	76	72	71	64	60	57	50	47	46	43	42	42	41	40	38	36	35	31	29	28	21	19	13	6	5	3	1	0	0
PBO other	139	121	99	90	82	69	59	55	53	51	49	48	46	46	46	43	43	41	40	40	38	33	30	20	13	10	6	3	0	0	0	0

# Intérêt en adjuvant (Essai COMBI-AD)



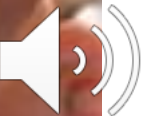
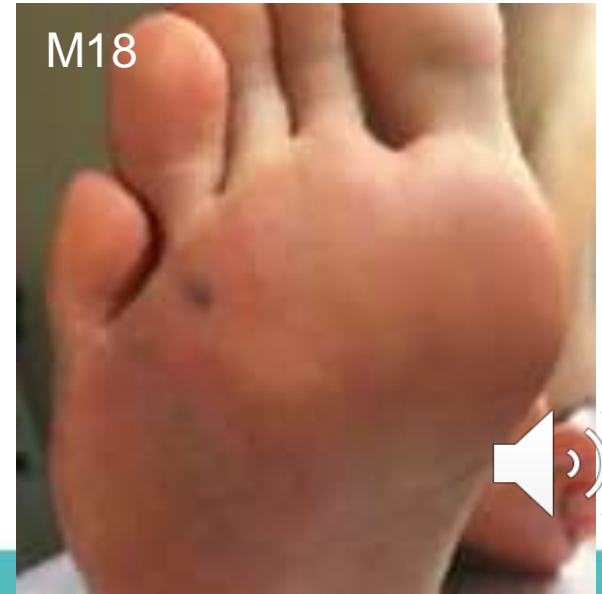
No. at risk

D+T N1	169	163	161	155	151	147	143	134	129	121	115	113	110	107	105	103	101	99	96	96	78	71	66	52	48	34	22	18	7	2	0	
D+T N2	159	148	144	140	138	135	128	123	120	112	106	103	100	99	96	94	91	90	89	88	70	60	53	37	24	16	13	7	2	0		
D+T N3	110	102	100	96	92	90	83	78	75	65	60	58	52	50	48	45	45	44	42	41	35	30	29	25	20	15	12	9	4	3	2	1
PBO N1	176	169	161	130	127	119	111	104	101	95	91	90	86	86	85	81	80	76	74	72	64	53	50	41	30	21	14	8	2	1		
PBO N2	158	139	112	100	89	82	70	63	62	57	55	53	51	50	49	48	48	47	47	40	36	36	25	21	16	7	5	0				
PBO N3	97	78	58	50	47	42	38	36	35	33	32	32	31	30	30	29	29	27	26	26	24	23	21	14	12	7	6	5	2	1	1	0



# Indications anti BRAF et anti MEK

- Mélanome muté BRAF V600E inopérable
  - Dabrafenib+Trametinib ou Encorafenib+Binimetinib *per os* (en ALD)
  - Taux de réponse élevé 70%, avec réponses rapides (48h)
  - Augmentation de la survie globale, meilleure tolérance
  - Médiane de survie sans progression 9-12 mois pour dabra+trame, 14 mois pour enco+bini
- Mélanome stade III opéré en adjuvant (dabra+trame 1 an)



# Suivi de traitement

- Surveillance **clinico-biologique** mensuelle pendant 6 mois puis tous les 2 mois: NFS, plaquettes, iono, urée, créat, bilan hépatique complet +/- LDH
- Surveillance dermatologique (risque de mélanomes de novo) et gynécologique (frottis FCV)
- Erythème noueux/réaction sarcoïdose-like possible sous anti BRAF, possibilité de poursuivre le traitement
- **Echo cœur (ETT)** tous les 6 mois (risque de baisse de la FEVG sous anti MEK)
- Consultation **ophtalmo** au moindre symptôme visuel
- Soins **podologie** en cas d'hyperkératose plantaire (kératolytiques, port de semelles...)



