



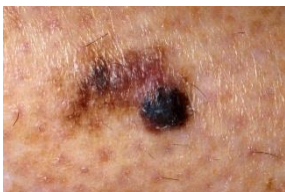
# Prise en charge du mélanome en 2023

19 septembre 2023

**Palais de la Bourse**

**Pr Gaëlle Quéreux, CHU de Nantes**

**26èmes journées des Rencontres régionales d'Onco-Dermatologie**



**Primitif**  
**Stade I et II**

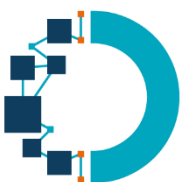


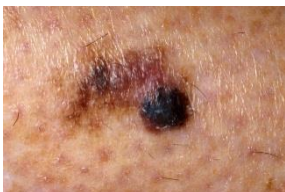
**Récidive ganglionnaire**  
**Stade III**



**Métastases à distance**  
**Stade IV**

- **Recommandations** actuelles
- **Actualités- Avenir**



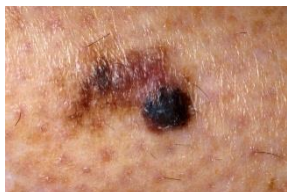


**Primitif**  
**Stade I et II**



**Récidive ganglionnaire**  
**Stade III**

## **Recommandations actuelles** aux stades précoces



## Primitif Stade I et II

# Quelles références ?

2018

Actualisation  
des données  
concernant le  
**mélanome**  
stade III

2016

**ACTUALISATION DES  
RECOMMANDATIONS  
DE PRISE EN CHARGE  
DU MELANOME  
STADE I à III**

ACTUALISATION DES RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DU  
MELANOME STADE I à III

Travail réalisé à l'initiative de la Société Française de Dermatologie

Président du groupe de travail

GUILLOT Bernard (CHU Montpellier)

Groupe de travail :

DALAC Sophie (CHU Dijon)  
DENIS Marc (CHU Nantes)  
DUPUY Alain (CHU Rennes)  
EMILE Jean François (AP-HP, Ambroise Paré Boulogne)  
De La FOUCHARDIERE Arnaud (Centre Léon Bérard Lyon)  
HINDIE Elif (CHU Bordeaux)  
JOUARY Thomas (CH Pau)  
LASSAU Nathalie (Institut Gustave Roussy Villejuif)  
MIRABEL Xavier (Centre Oscar Lambret Lille)  
PIPERNO NEUMANN Sophie (Institut Curie Paris)  
De RAUCOURT Sixtine (Caen)  
VANWICK Romain (Université Catholique de Louvain)

ACTUALISATION DES DONNEES CONCERNANT LE MELANOME STADE III :  
NOUVELLES RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE CANCEROLOGIE CUTANEE

NEW GUIDELINES FOR STAGE III MELANOMA (FRENCH GROUP FOR CUTANEOUS  
ONCOLOGY)

GUILLOT Bernard<sup>1</sup>, DUPUY Alain<sup>2</sup>, PRACHT Marc<sup>3</sup>, JEUDY Géraldine<sup>4</sup>, HINDIE Elif<sup>5</sup>, DESMEDT  
Eve<sup>6</sup>, JOUARY Thomas<sup>7</sup>, LECCIA Marie Thérèse<sup>8</sup>.

<sup>1</sup> Département de dermatologie, CHU de Montpellier, Université Montpellier

<sup>2</sup> Service de Dermatologie, CHU de Rennes

<sup>3</sup> Département d'Oncologie Médicale Centre Eugène Marquis, Rennes

<sup>4</sup> Service de Dermatologie, CHU de Dijon

<sup>5</sup> Service de Médecine Nucléaire, CHU de Bordeaux

<sup>6</sup> Service de Dermatologie, CHU de Lille

<sup>7</sup> Service d'Oncologie, CH de Pau

<sup>8</sup> Service de Dermatologie, CHU de Grenoble

European Journal of Cancer 170 (2022) 236–255



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.ejcancer.com](http://www.ejcancer.com)



Review

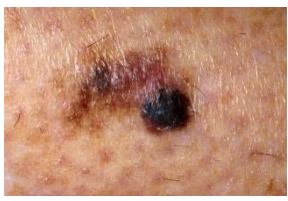
European consensus-based interdisciplinary guideline for  
melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022



2022

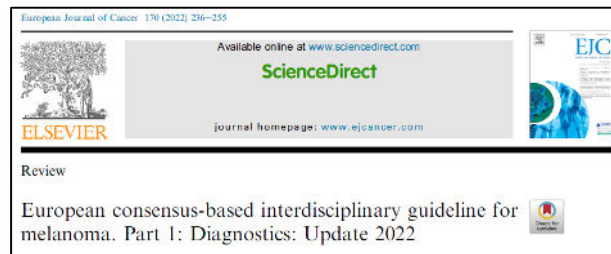
**Recos européennes  
EADO EORTC**

Garbe, Eur J Cancer 2022



# Exérèse puis reprise

Primitif  
Stade I et II



- Si suspicion de mélanome : **exérèse complète** (1-3 mm) pour histologie
- Biopsie possible pour lésions larges de la face, acrales ou génitales
- Techniques destructrices (laser, cryothérapie, tt topiques) déconseillées

GCP, Consensus 100%



# Reprise: Quelles marges d'exérèse ?

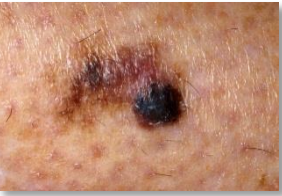
- **Marges:** dépendent de l'épaisseur (Breslow)

	Recos françaises 2016	Recos européennes 2022
Mélanome in situ	5 mm	5 mm
Mélanome ≤ 1 mm	1 cm	1 cm
Mélanome 1.1 – 2 mm	1 à 2 cm	1cm
Mélanome > 2 mm	2 cm	2 cm

**Des marges de plus de 2 cm sont inutiles**



Concernant la profondeur d'exérèse, en l'absence de données robustes, le GT propose de réaliser une exérèse jusqu'au fascia tout en le respectant (Grade de recommandations C)





# Exérèse puis reprise

**Primitif  
Stade I et II**



**Exérèse  
Reprise**


**2016**  
**ACTUALISATION DES RECOMMANDATIONS DE  
PRISE EN CHARGE DU MÉLANOME STADE I À III**

European Journal of Cancer 179 (2022) 236–255  
Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)  
  
journal homepage: [www.ejocancer.com](http://www.ejocancer.com)  
**ELSEVIER**   
 Review  
 European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022

	Recos françaises 2016	Recos européennes 2022
Mélanome <i>in situ</i>	5 mm	5 mm
Mélanome ≤ 1 mm	1 cm	1 cm
Mélanome 1,1 – 2 mm	1 à 2 cm	
Mélanome > 2 mm	2 cm	2 cm

**+ gg sentinelle**

**ACTUALISATION DES DONNEES CONCERNANT LE MELANOME  
STADE III : NOUVELLES RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE  
CANCEROLOGIE CUTANEE**  
**2018**

# Pourquoi recherche ganglion sentinelle (GS) ?

Car si atteinte ganglionnaire détectée, il y a un **traitement médicamenteux** à proposer en plus de la chirurgie!

Avant: GS: valeur claire en terme de **stratification: Marqueur pronostique indépendant fort**  
les sujets ayant un ganglion sentinelle positif (GS+) sont beaucoup plus à risque de récurrence que ceux ayant un ganglion sentinelle négatif (GS-).

Mais jusqu'ici, **pas de bénéfice individuel** pour le patient **en terme de survie**  
(étude MSLT1 – *Morton NEJM 2014*)



# GG sentinelle, pour qui ??

ACTUALISATION DES DONNEES CONCERNANT LE MELANOME  
STADE III : NOUVELLES RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE  
CANCEROLOGIE CUTANEE  
2018

- La réalisation de la procédure du ganglion sentinelle est recommandée lorsqu'un traitement adjuvant est envisagé
- La procédure de recherche du ganglion sentinelle est recommandée pour les mélanomes de plus de 1 mm de Breslow sans ganglion identifié (stade T2-T3-T4 AJCC 8<sup>ème</sup> édition) (Grade A)
- Elle peut être proposée dans les mélanomes de Breslow **0,8 à 1 mm**, quel que soit le statut de l'ulcération et les mélanomes de **moins de 0,8 mm ulcérés** (T1b AJCC 8<sup>ème</sup> édition) (Grade B)

Sentinel lymph node biopsy	Evidence-based recommendation
Level of recommendation A	For a correct stage classification and treatment decision, a sentinel lymph node biopsy shall be offered in patients with tumor thickness $\geq 1.0$ mm or $\geq 0.8$ mm with additional histological risk factors.

Recos  
européennes 2022

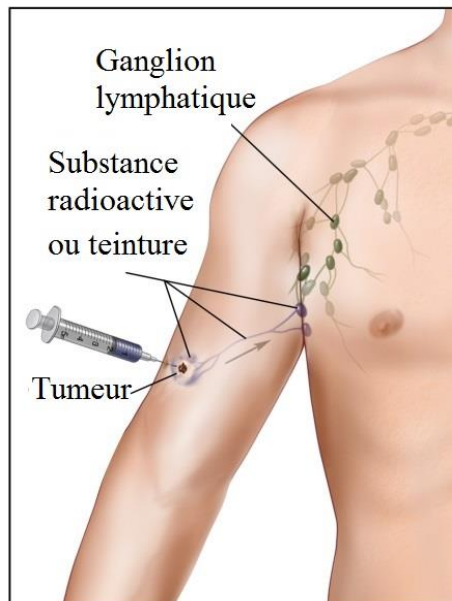
# **Le ganglion sentinelle : comment ça se fait en pratique ?**

# Qu'est-ce qu'une technique du ganglion sentinelle ?

- Repérage, exérèse et analyse du 1<sup>er</sup> ganglion de drainage de la tumeur

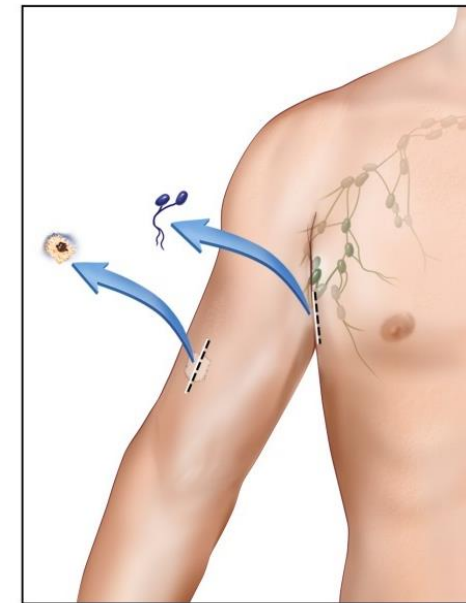
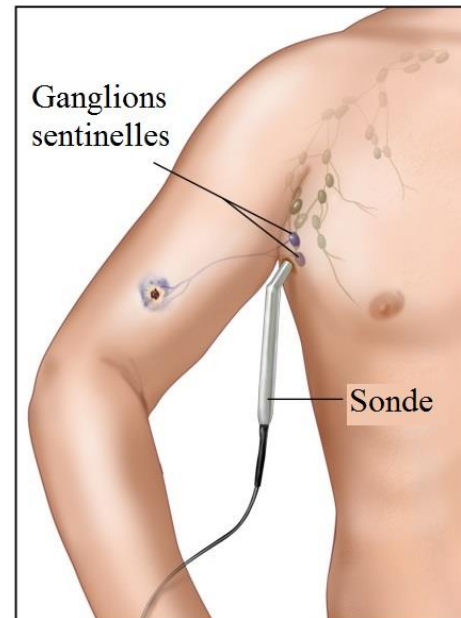
## En médecine Nucléaire

Injection à proximité de la cicatrice tumorale du produit radioactif



## Au bloc opératoire

- Repérage du ganglion sentinelle et exérèse
- Reprise du mélanome



# Faut-il faire un **bilan** avant cette recherche de gg sentinelle ?

Oui !

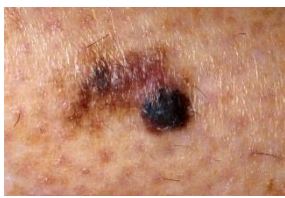
- « *Avant de procéder à la technique du ganglion sentinelle, il est nécessaire **d'éliminer par la clinique et l'imagerie la présence d'une métastase régionale ou à distance, selon le stade anatomo-clinique.** »*

Actualisation des  
données  
concernant le  
**mélanome stade  
III** **2018**

Guillot, Ann Dermatol Venereol 2018

# Quel bilan ?

- **Echographie ganglionnaire de l'aire de drainage**  
→ Meilleure sensibilité de l'écho par rapport à l'examen clinique
- **Scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral (TAPC)**
- **Tomographie par émission de positons au Fluoro-déoxy-glucose couplé au scanner (18 FDG TEP)**



**Primitif**  
**Stade I et II**



**Récidive ganglionnaire**  
**Stade III**



**Quelle chirurgie au  
stade ganglionnaire?**

**2 cas de figure:**

- Atteinte **microscopique** (gg sentinelle)
- Atteinte **macroscopique** (cliniquement ou radiologiquement)

**Exérèse**  
**Reprise**

**+ gg sentinelle**



Atteinte **microscopique**  
(gg sentinelle)

Curage?

# Atteinte microscopique (gg sentinelle)

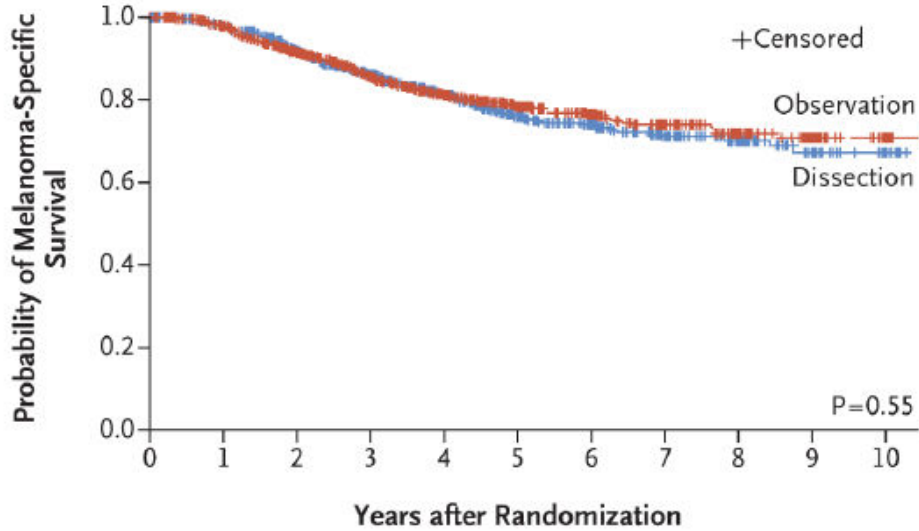
Faries et al NEJM 2017 MSLT II

Leiter et al Lancet Oncol 2016 DeCOG-SLT

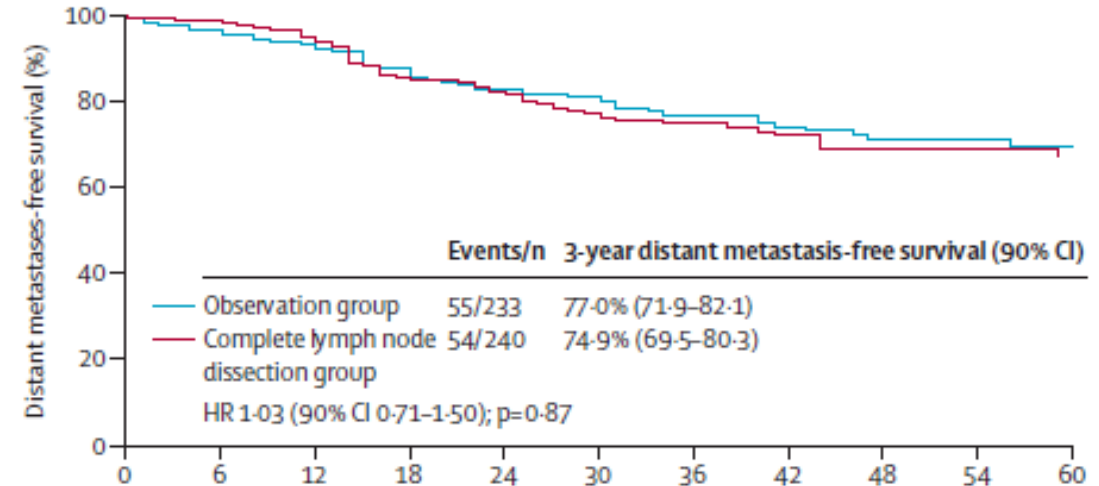
Phase III US: 1939 pts GS +  
Curage vs observation (écho)

Phase III Allemande : 483 pts GS +

A



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dissection	824	759	654	510	389	275	191	128	83	39	13
Observation	931	856	734	564	425	304	217	151	95	55	13



	Events/n	3-year distant metastasis-free survival (90% CI)
Observation group	55/233	77.0% (71.9-82.1)
Complete lymph node dissection group	54/240	74.9% (69.5-80.3)

HR 1.03 (90% CI 0.71-1.50); p=0.87

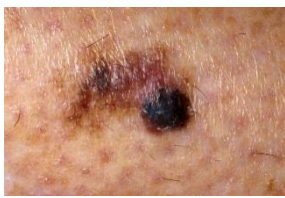
Number at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Observation group	233	203	186	165	144	125	99	75	61	54	45
Complete lymph node dissection group	240	195	181	150	136	110	94	75	56	48	36

En cas d'atteinte microscopique, il n'y a pas d'indication de curage.

Il y a une indication à un traitement adjuvant.

Grade of Recommendation: A, Level of Evidence: 1a, Consensus 100%





**Primitif  
Stade I et II**



**Récidive ganglionnaire  
Stade III**



**Atteinte ganglionnaire:**

- Si atteinte **microscopique** (gg sentinelle)
- Si atteinte **macroscopique** (cliniquement ou radiologiquement)

**Reprise**

**+ gg sentinelle**

Management of micro-metastasis

Evidence-based recommendation

Level of recommendation A

In patients with sentinel lymph node micro-metastasis, complete lymphadenectomy shall no longer be performed. There is an indication for adjuvant systemic therapy.

Level of evidence: 1a

De novo literature research [37,42,43]

Consensus rate: 100%

**Pas de curage**

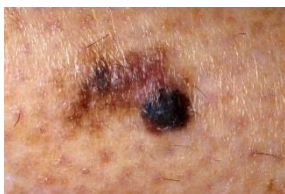
**Curage**

Lymphadenectomy in regional lymph node metastases

GCP

If regional lymph node macro-metastases have been detected clinically or by imaging, complete lymphadenectomy shall be offered, in the absence of in-transit and distant metastasis.

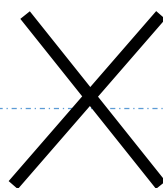
Consensus rate: 100%



Primitif  
Stade I et II

Récidive ganglionnaire  
Stade III

Métastases à distance  
Stade IV



+ Traitement en adjuvant?

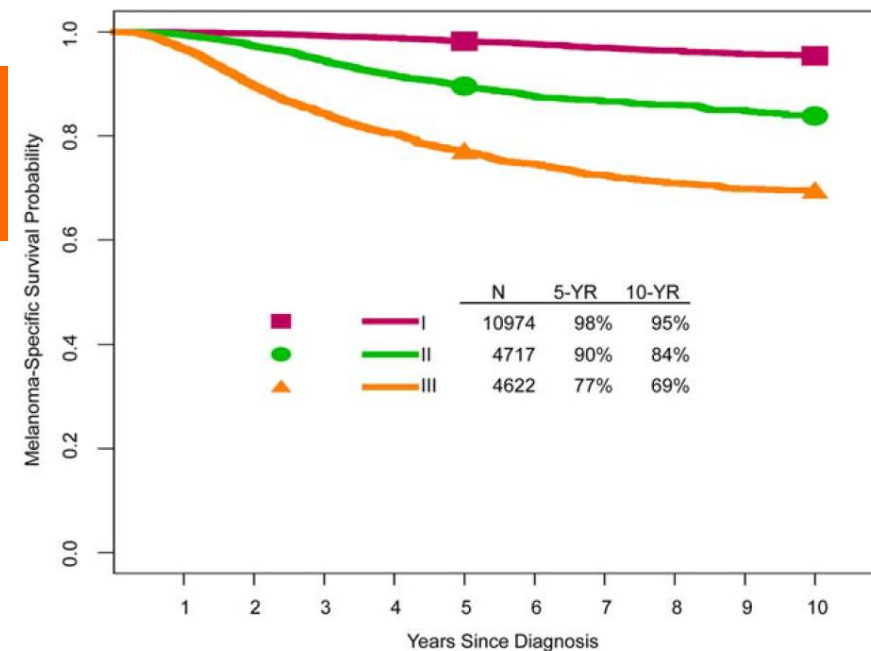
Pourquoi traiter en adjuvant au stade ganglionnaire?

Exérèse  
Reprise

+ gg sentinelle

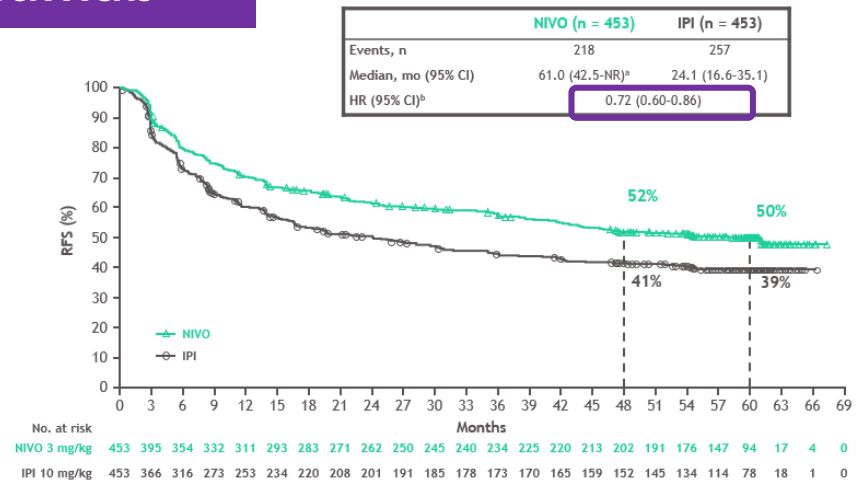
Car le **risque de récurrence est très élevé** et la **survie diminuée** au stade ganglionnaire.

But du traitement adjuvant: **réduire le risque de récurrences**



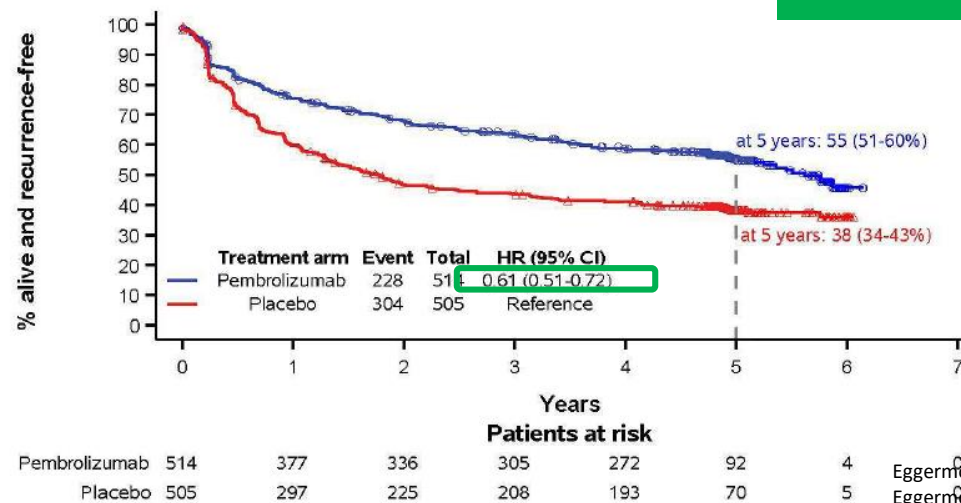
# Nivolumab

## Checkmate 238, 5 ans



JS. Weber et al. Abstract number 10760. ESMO 2020 JS Weber et al. SMR 2021

# Pembrolizumab



## Keynote 054 5 ans

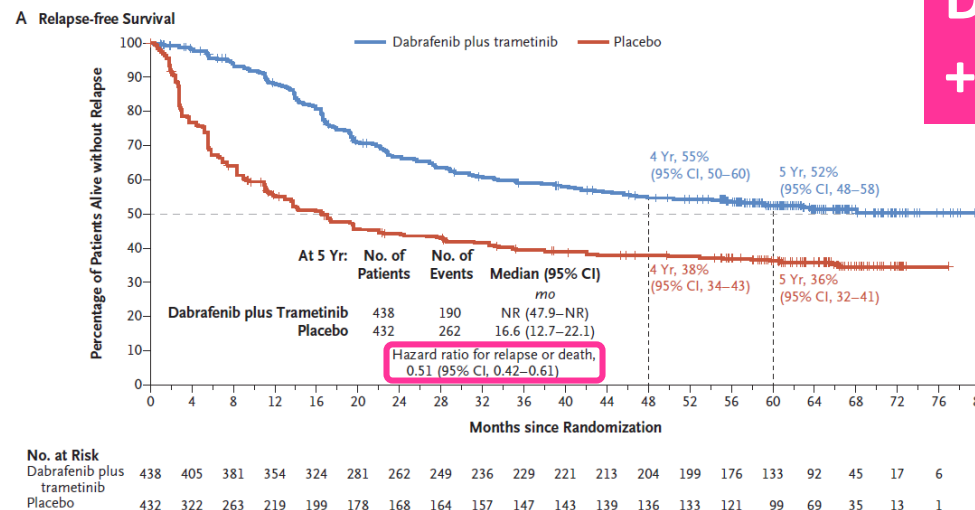
	514	377	336	305	272	92	4	0
Pembrolizumab	514	377	336	305	272	92	4	0
Placebo	505	297	225	208	193	70	5	0

Patients at risk

Eggermont et al, JCO 2020  
Eggermont et al, ESMO 2022

## ➔ Survie sans récidence

## 3 traitements en adjuvant au stade III



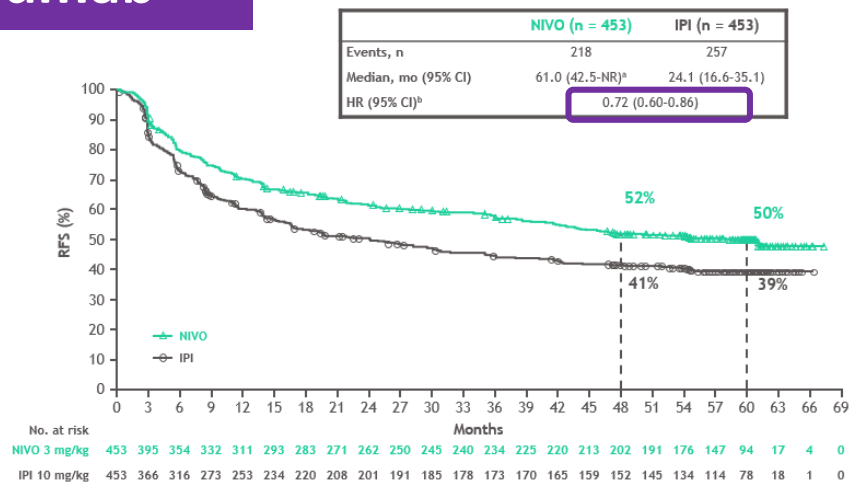
# Dabrafenib + Trametinib

## COMBI AD 5 ans

Dummer et al. NEJM 2020

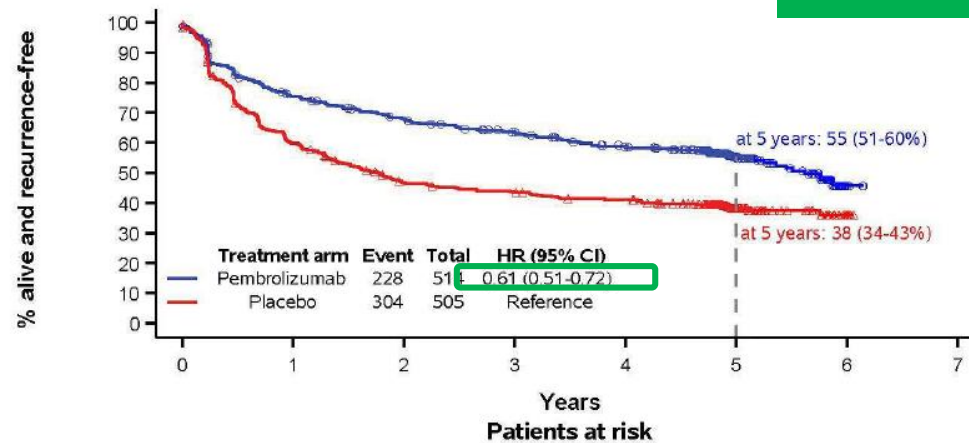
# Nivolumab

## Checkmate 238, 5 ans



Jeffrey S. Weber et al. Abstract number 10760. ESMO 2020 Ascierto et al, Lancet Oncol 2020

# Pembrolizumab



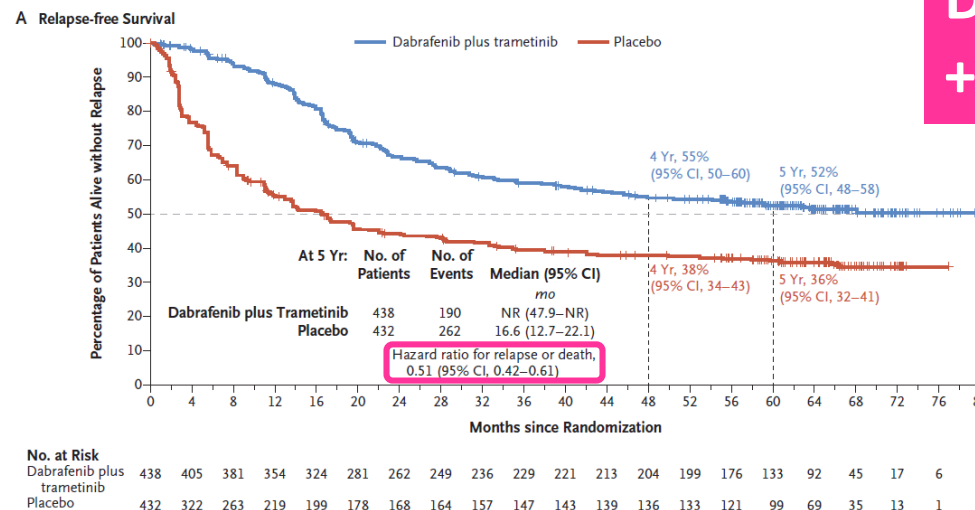
	0	1	2	3	4	5	6	7
Pembrolizumab	514	377	336	305	272	92	4	0
Placebo	505	297	225	208	193	70	5	0

Keynote 054  
5 ans

Eggermont et al, JCO 2020  
Eggermont et al, ESMO 2022

## Si B-RAF positif: 3 possibilités

3 traitements en adjuvant au stade III



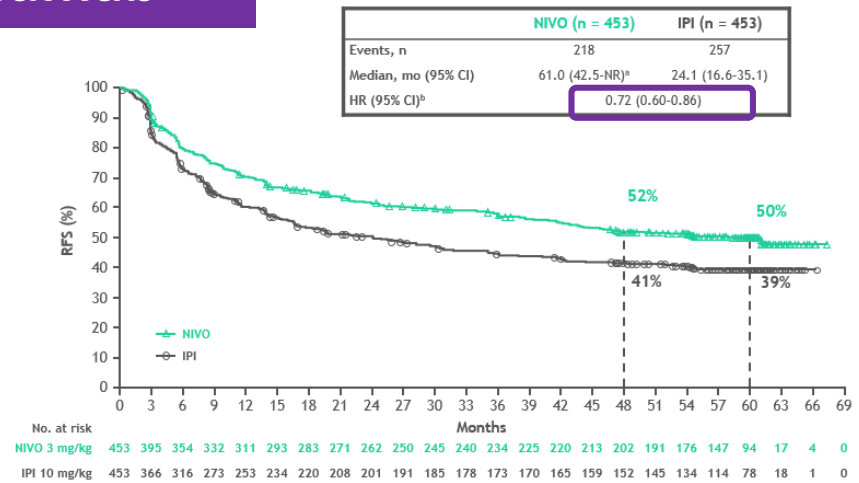
# Dabrafenib + Trametinib

COMBI AD  
5 ans

Dummer et al. NEJM 2020

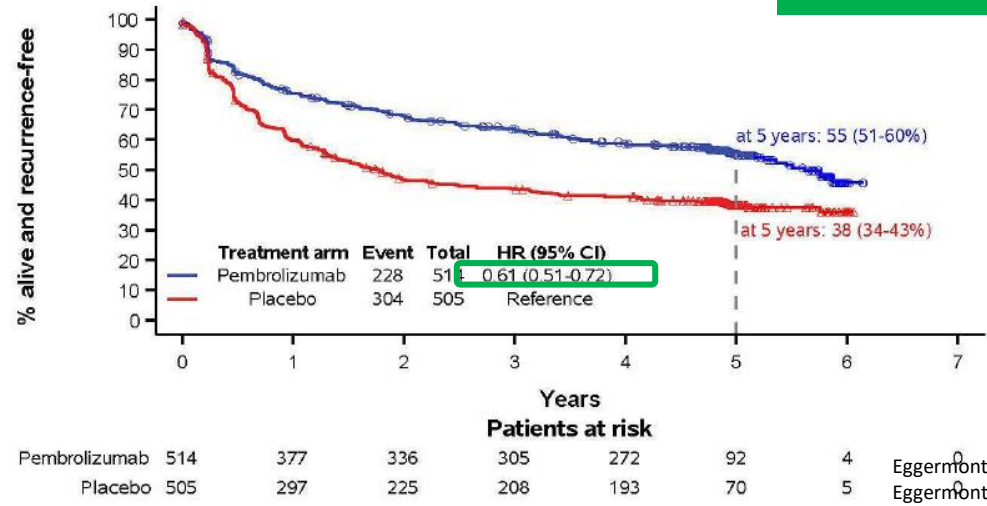
# Nivolumab

## Checkmate 238, 5 ans



Jeffrey S. Weber et al. Abstract number 10760. ESMO 2020 Ascierto et al, Lancet Oncol 2020

# Pembrolizumab

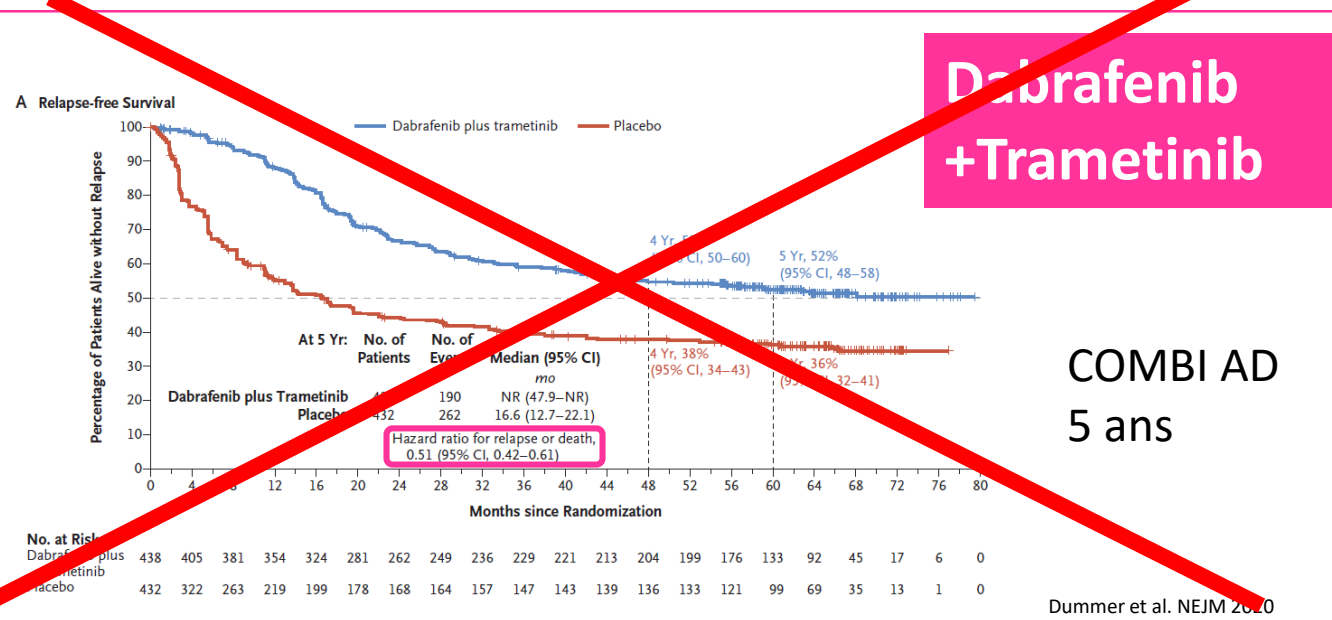


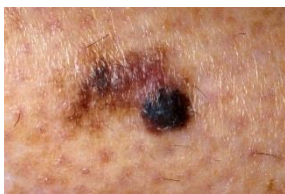
## Keynote 054 5 ans

Eggermont et al, JCO 2020  
Eggermont et al, ESMO 2022

## Si B-RAF négatif: immuno

3 traitements en adjuvant au stade III



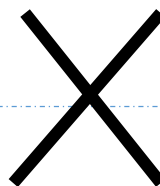


Recommandations  
actuelles

**Primitif**  
**Stade I et II**

**Récidive ganglionnaire**  
**Stade III**

**Métastases à distance**  
**Stades IV**



3 Traitements en  
adjuvant:

- Nivolumab
- Pembrolizumab
- Dabrafenib+ trametinib

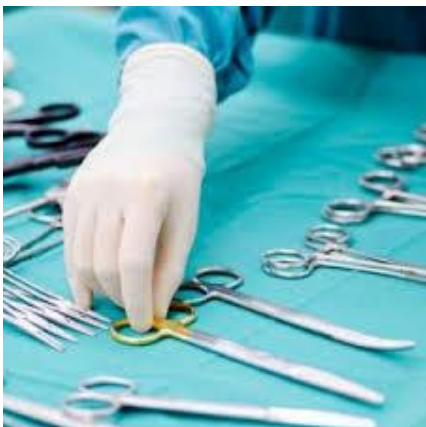
Traitement préventif d'une  
**durée d'un an**

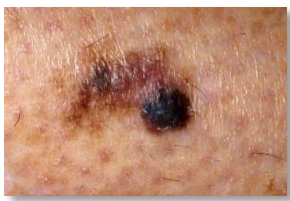
- Si atteinte **microscopique**:  
→ tt adjt
- Si atteinte **macroscopique**:  
→ curage+ tt adjuvant

**But:** réduire risque de  
récidive ultérieur

**Exérèse puis**  
**reprise**

**+ gg sentinelle**





Primitif  
Stade I et II

Récidive ganglionnaire  
Stade III

Actualités  
2022 et 2023

Adjuvant

Néoadjuvant

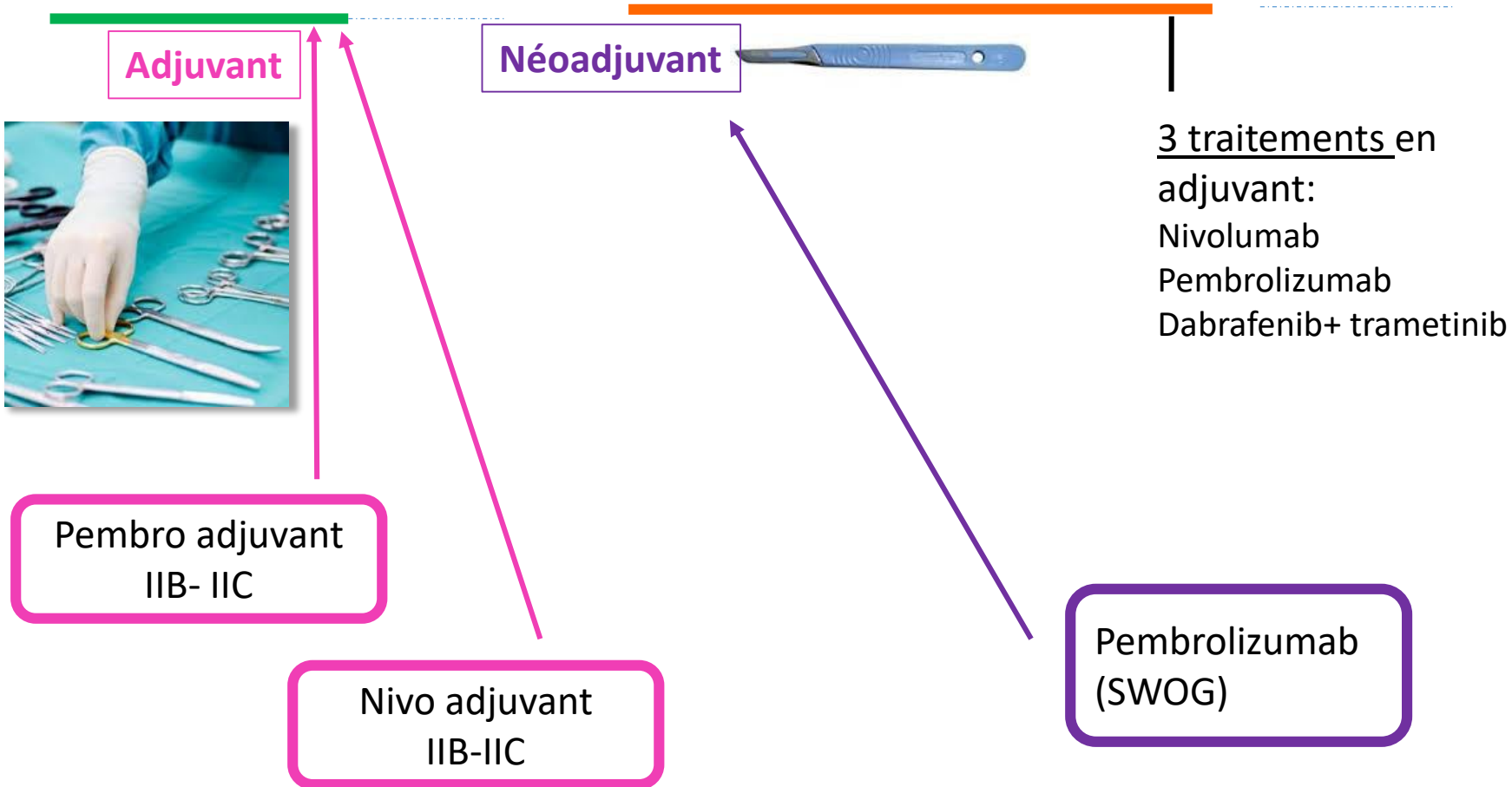
3 traitements en  
adjuvant:  
Nivolumab  
Pembrolizumab  
Dabrafenib+ trametinib



Pembro adjuvant  
IIB- IIC

Nivo adjuvant  
IIB-IIC

Pembrolizumab  
(SWOG)

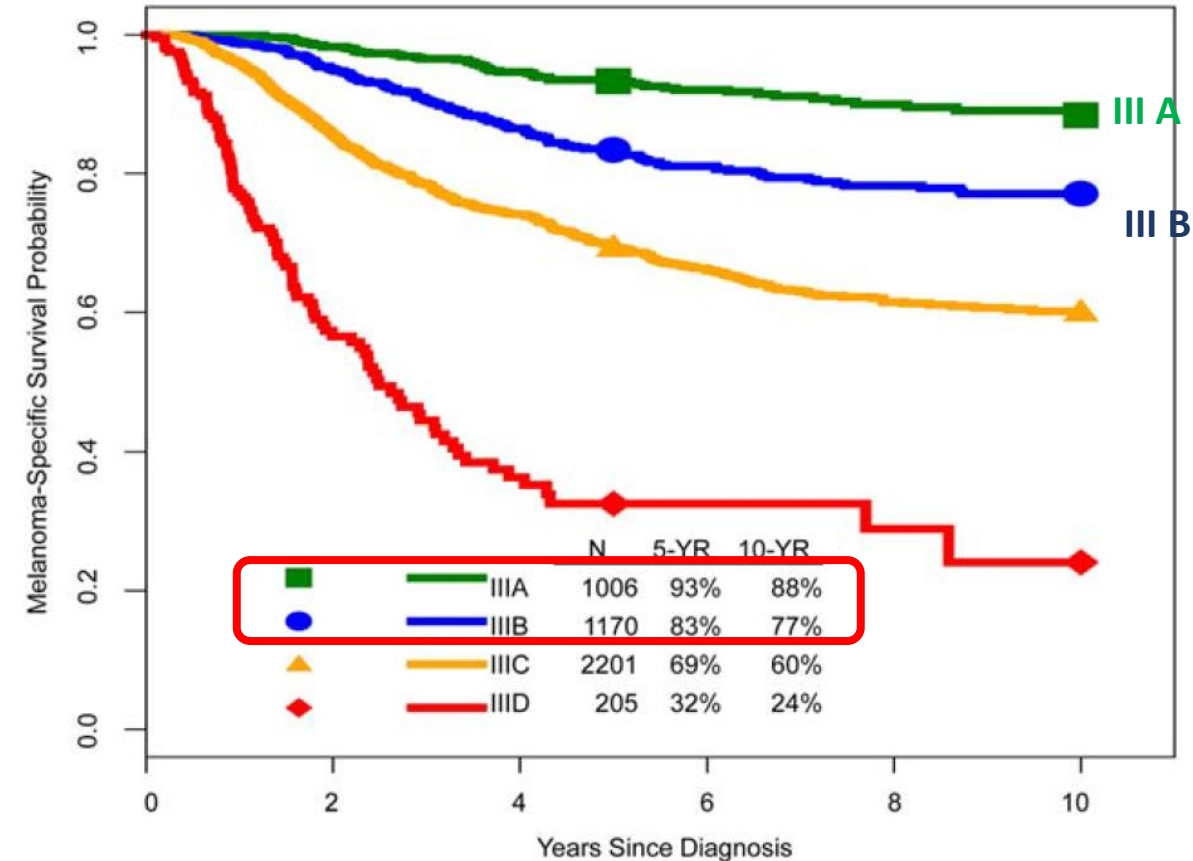
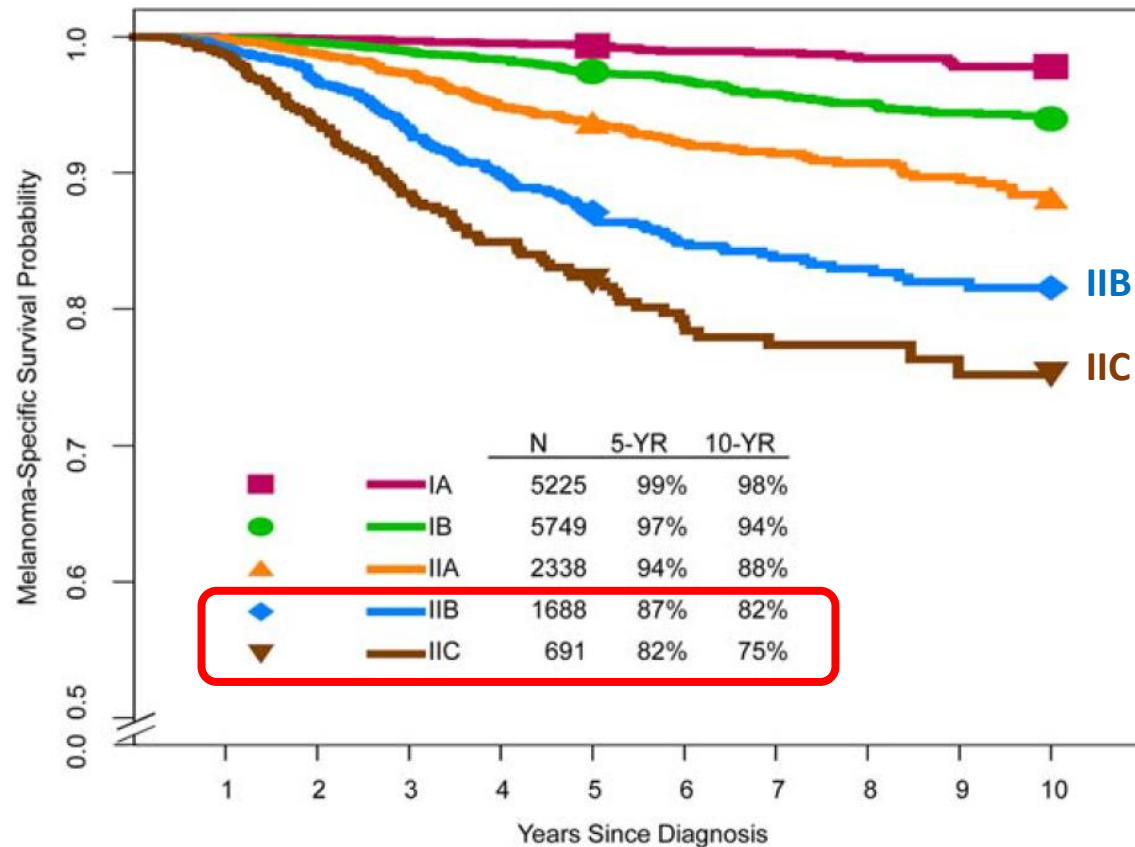


# Pourquoi traiter les stades II ?

IIB-IIC =

- Breslow >2-4 mm ulcéré
- Breslow >4 mm

- Pronostic des stades IIB/IIC sombre
- Pronostic pire que celui des IIIA et des IIIB ? qui sont éligibles au traitement adjuvant





# Nivolumab en adjuvant dans les IIB IIC- CheckMate 76k



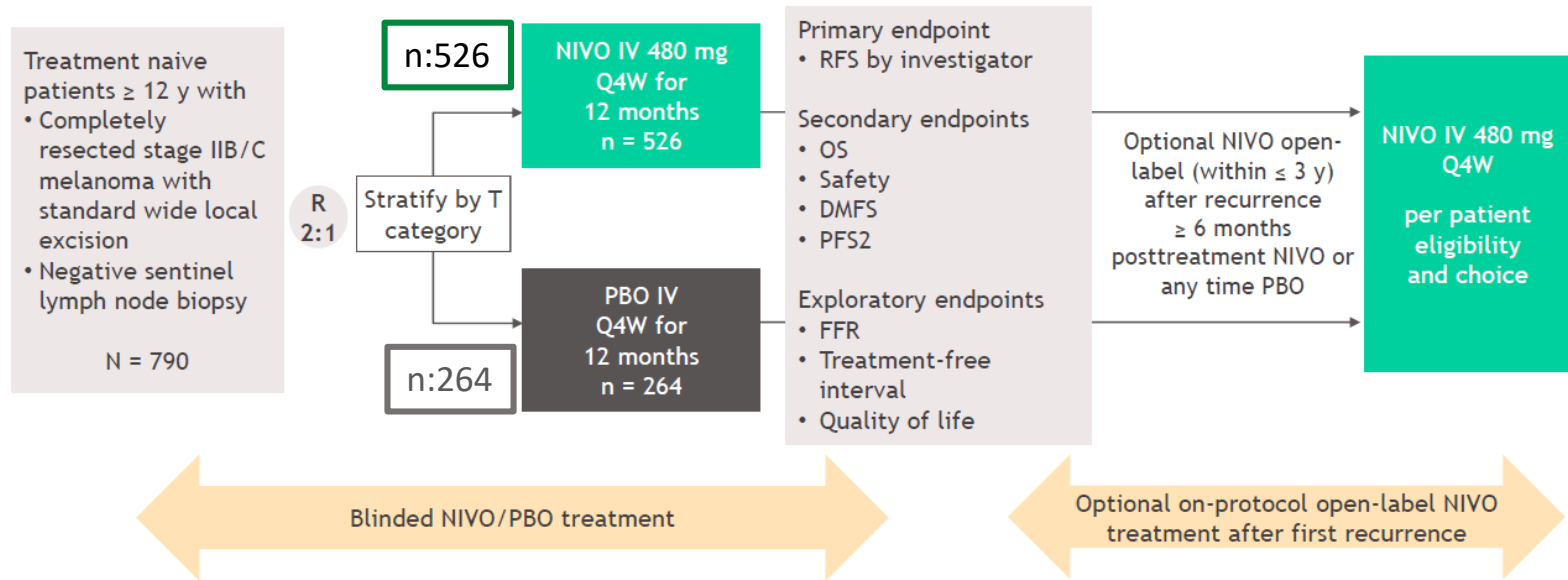
## Adjuvant therapy with nivolumab versus placebo in patients with resected stage IIB/C melanoma (CheckMate 76K)

Georgina V. Long,<sup>1</sup> Michele Del Vecchio,<sup>2</sup> Jeffrey Weber,<sup>3</sup> Christoph Hoeller,<sup>4</sup> Jean-Jacques Grob,<sup>5</sup> Peter Mohr,<sup>6</sup> Stephan Grabbe,<sup>7</sup> Caroline Dutriaux,<sup>8</sup> Vanna Chiarion-Sileni,<sup>9</sup> Jacek Mackiewicz,<sup>10</sup> Piotr Rutkowski,<sup>11</sup> Petr Arenberger,<sup>12</sup> Gaëlle Quéréux,<sup>13</sup> Tarek Meniawy,<sup>14</sup> Paolo A. Ascierto,<sup>15</sup> Piyush Durani,<sup>16</sup> Maurice Lobo,<sup>16</sup> Federico Campigotto,<sup>16</sup> Brian R. Gastman,<sup>17</sup> John M. Kirkwood<sup>18</sup>

<sup>1</sup>Melanoma Institute Australia, The University of Sydney, and Royal North Shore and Mater Hospitals, Sydney, New South Wales, Australia; <sup>2</sup>IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy; <sup>3</sup>NYU Langone Medical Center, New York, NY, USA; <sup>4</sup>Medizinische Universität Wien, Vienna, Austria; <sup>5</sup>Hôpital de la Timone, Marseille, France; <sup>6</sup>The Klinikum Buxtehude, Buxtehude, Germany; <sup>7</sup>University of Mainz Medical Center, Mainz, Germany; <sup>8</sup>Hôpital Saint André, Bordeaux, France; <sup>9</sup>Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS, Padova, Italy; <sup>10</sup>Institute of Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland; <sup>11</sup>Marja Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; <sup>12</sup>Charles University Third Faculty of Medicine and University Hospital of Královské Vinohrady, Prague, Czech Republic; <sup>13</sup>Nantes University Hospital, Nantes, France; <sup>14</sup>St Charles Gairdner Hospital, Perth, Australia; <sup>15</sup>Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Naples, Italy; <sup>16</sup>Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; <sup>17</sup>The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, USA; <sup>18</sup>RUPAC Hillman Cancer Center, Pittsburgh, PA, USA

\*Contributed equally

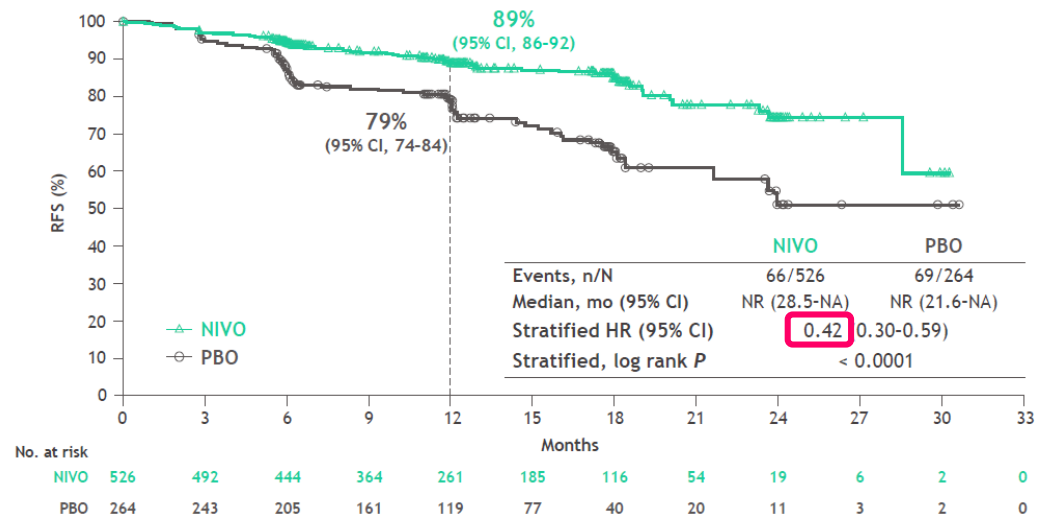
## Study design



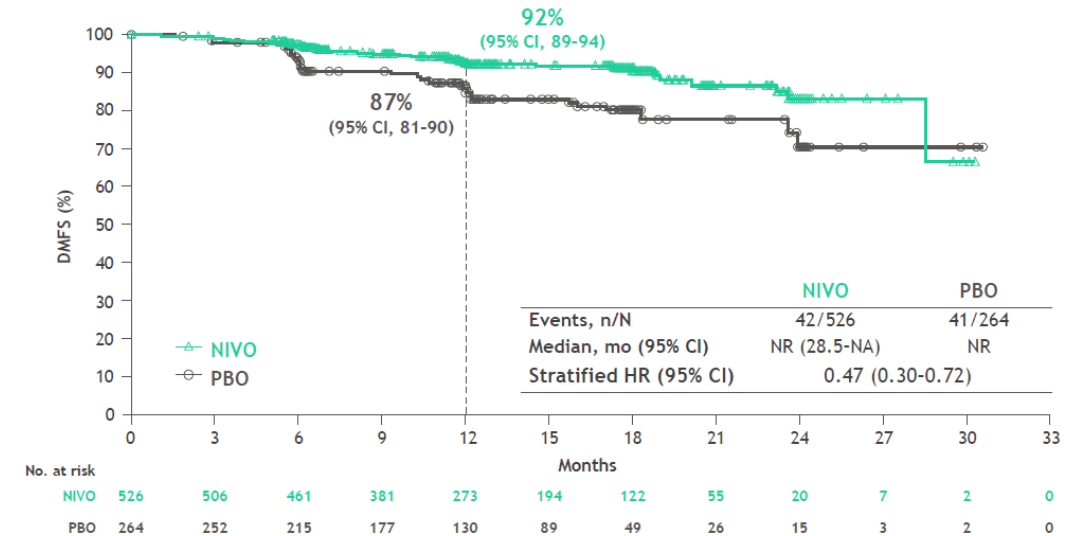
- Primary endpoint: investigator-assessed RFS<sup>a</sup>
  - Recurrence event includes:
    - Local, regional, or distant recurrence
    - New primary melanoma and melanoma in situ
    - Death (due to any cause)
  - Imaging assessments occurred every 26 weeks during years 1-3 and every 52 weeks in years 4 and 5
- Key secondary endpoints: DMFS<sup>b</sup> and safety

# Nivolumab en adjuvant dans les IIB IIC- CheckMate 76k

## Primary endpoint: RFS



## Secondary endpoint: DMFS



Médiane de suivi 15.8 mois

**Bénéfice en survie sans récurrence et survie sans méta à distance pour le bras Nivo (≈-50 %)**

# Pembrolizumab en adjuvant dans les IIB IIC- Keynote 716

2022 ASCO<sup>®</sup>  
ANNUAL MEETING

## Distant Metastasis-free Survival With Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Stage IIB or IIC Melanoma: The Phase 3 KEYNOTE-716 Study

Georgina V. Long,<sup>1,2</sup> Jason Luke,<sup>3</sup> Muhammad A. Khattak,<sup>4,5</sup> Luis de la Cruz Merino,<sup>6</sup> Michele Del Vecchio,<sup>7</sup> Piotr Rutkowski,<sup>8</sup> Francesco Spagnolo,<sup>9</sup> Jacek Mackiewicz,<sup>10,11</sup> Vanna Chiarion-Sileni,<sup>12</sup> John M. Kirkwood,<sup>3</sup> Caroline Robert,<sup>13</sup> Jean-Jacques Grob,<sup>14</sup> Federica de Galitiis,<sup>15</sup> Dirk Schadendorf,<sup>16</sup> Matteo S. Carlino,<sup>1,17</sup> Xi Lawrence Wu,<sup>18</sup> Mizuho Fukunaga-Kalabis,<sup>18</sup> Clemens Krepler,<sup>18</sup> Alexander M. M. Eggermont,<sup>19</sup> Paolo A. Ascierto<sup>20</sup>

<sup>1</sup>Melanoma Institute Australia, The University of Sydney, Sydney, Australia; <sup>2</sup>Royal North Shore & Mater Hospitals, Sydney, Australia; <sup>3</sup>UPMC Hillman Cancer Center, Pittsburgh, PA, USA; <sup>4</sup>Fiona Stanley Hospital, Perth, Australia; <sup>5</sup>Edith Cowan University, Perth, Australia; <sup>6</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain; <sup>7</sup>Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy; <sup>8</sup>Maria Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; <sup>9</sup>IRCCS San Martino Polyclinic Hospital, Genoa, Italy; <sup>10</sup>Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland; <sup>11</sup>Greater Poland Cancer Center, Poznan, Poland; <sup>12</sup>Istituto Oncologico Veneto, IOV-IRCCS, Padova, Italy; <sup>13</sup>Institut Gustave Roussy, Villejuif, France and Paris-Saclay University, Villejuif, France; <sup>14</sup>AP-HM Hospital, Aix-Marseille University, Marseille, France; <sup>15</sup>Dermopathologic Institute of the Immaculate IDI-IRCCS, Rome, Italy; <sup>16</sup>University Hospital Essen & German Cancer Consortium Partner Site, Essen, Germany; <sup>17</sup>Westmead and Blacktown Hospitals, Sydney, Australia; <sup>18</sup>Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA; <sup>19</sup>UMC Utrecht & Princess Máxima Center, Utrecht, NL; CCC Munich, Munich, Germany; <sup>20</sup>Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Naples, Italy

2022 ASCO<sup>®</sup>  
ANNUAL MEETING

#ASCO22

PRESENTED BY:  
Georgina V. Long, MD, PhD

Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO. Permission required for reuse.

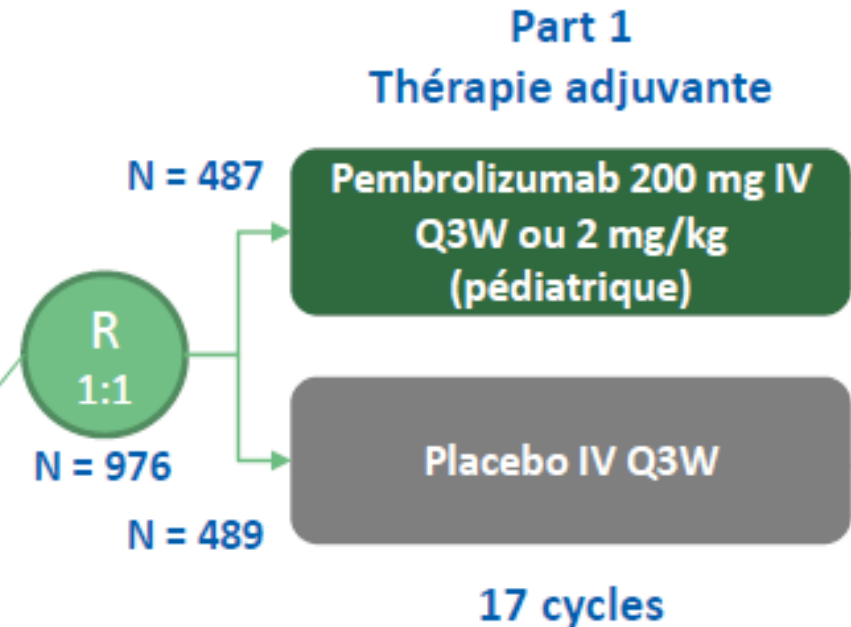
ASCO<sup>®</sup> AMERICAN SOCIETY OF  
CLINICAL ONCOLOGY  
KNOWLEDGE CONQUERS CANCER

### Critères d'éligibilité clés

- Age ≥ 12 ans.
- Mélanome à haut risque de stade II nouvellement diagnostiqué.
- Ganglion sentinelle négatif.
- ECOG PS 0 ou 1.

### Facteurs de stratification<sup>a</sup>

- Catégorie T 3b, 4a, et 4b.
- Statut pédiatrique.

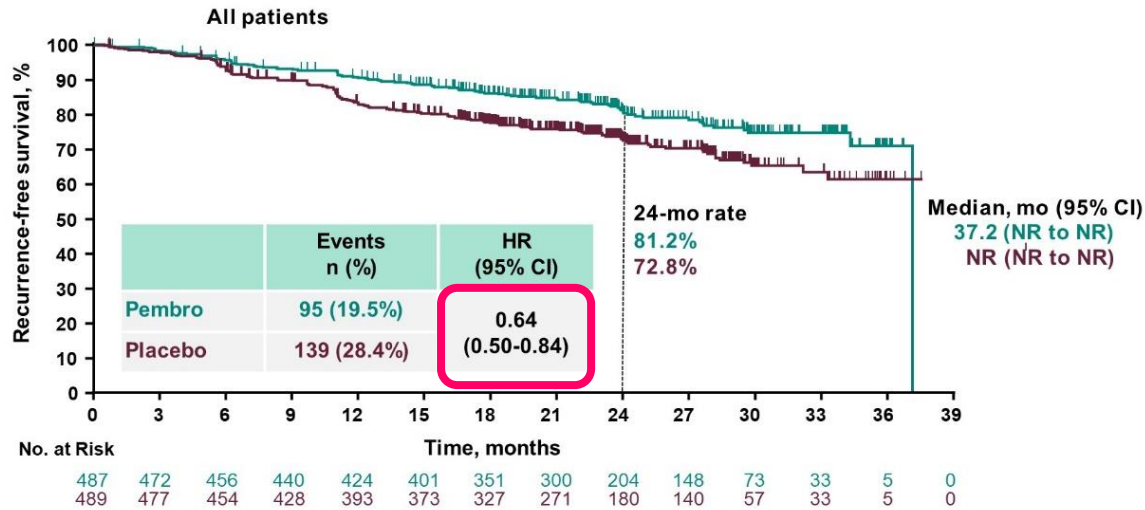


### Endpoints

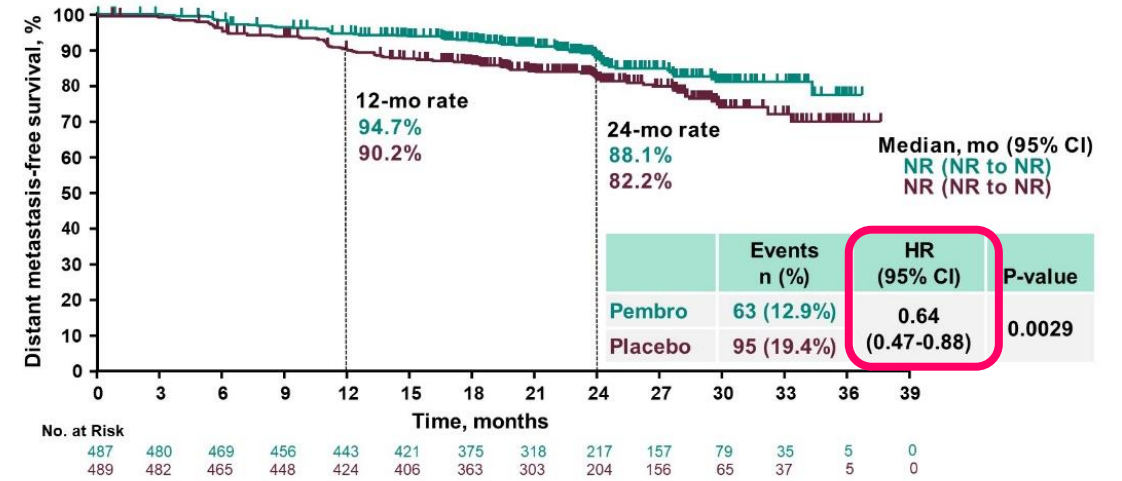
- Primary: RFS per investigator assessment
- Secondary: DMFS, OS, safety
- Exploratory: HRQoL

# Pembrolizumab en adjuvant dans IIB-IIC- Keynote 716- Résultats

## RFS With Longer Follow-up at IA3



## DMFS: Secondary Endpoint



HR for RFS with pembrolizumab versus placebo was 0.65 at IA1 and 0.61 at IA2; Median follow-up of 27.4 months (range, 14.0-39.4) at IA3; Data cut-off January 4, 2022.

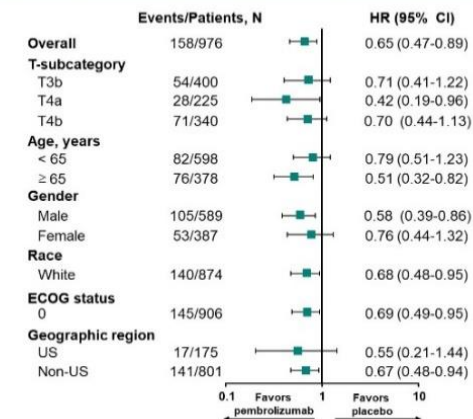
PRESENTED BY: Georgina V. Long, MD, PhD

Median follow-up of 27.4 months (range, 14.0-39.4) at IA3; Data cut-off January 4, 2022.

MD, PhD

- **Bénéfice en survie sans récurrence et survie sans métastase à distance pour le pembro**
- **Dans tous les sous-groupes**
- **Toxicité « attendue » (17% d'AE de grade ≥3)**

## DMFS in Key Subgroups



Data cut-off January 4, 2022.

PRESENTED BY: Georgina V. Long, MD, PhD

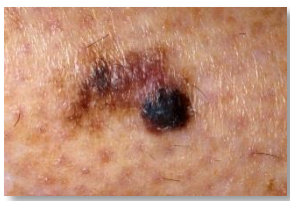
# Pembrolizumab en adjuvant dans IIB-IIC -Keynote 716

- Démonstration de **l'efficacité du pembrolizumab en adjuvant dans les IIB-IIC** avec cette 3<sup>ème</sup> analyse intermédiaire: **Bénéfice en survie sans récurrence et survie sans métastase à distance pour le pembrolizumab**
- Pas de nouveau signal de toxicité et qualité de vie correcte  
*Khattak et al ASCO 2022*
- AMM US Décembre 2021 et **AMM Européenne 24 juin 2022**

- Depuis 23/02/2023: **autorisation d'accès précoce**
- Depuis Juillet 2023: **inscription liste en sus**



Décision n°2023.0077/DC/SEM du 23 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KEYTRUDA



Primitif  
Stade I et II

Récidive ganglionnaire  
Stade III

Métastases à distance  
Stades IV

Adjuvant



3 traitements en adjuvant:  
Nivolumab  
Pembrolizumab  
Dabrafenib+ trametinib

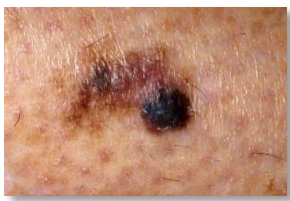
Actualités  
2022 et 2023

Le futur  
proche ?

Pembro adjuvant  
IIB- IIC

Nivo adjuvant  
IIB-IIC





Primitif  
Stade I et II



Récidive ganglionnaire  
Stade III

Métastases à distance  
Stades IV

Adjuvant



Pembrolizumab  
1 an en adjuvant  
IIB- IIC

~~Le futur  
proche ?~~

IIB-IIC =

- Breslow >2-4 mm ulcéré
- Breslow >4 mm

3 traitements en  
adjuvant:  
Nivolumab  
Pembrolizumab  
Dabrafenib+ trametinib

Actualités  
2022 et 2023

Le traitement  
actuel des IIB-IIC

→ Avenir du sentinelle???

# Avenir du sentinelle???

- Pour les IIb-IIc (Breslow >2-4 mm ulcéré ou Breslow >4 mm) ???

## Inconvénients

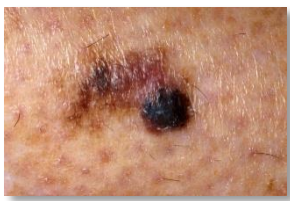
- Technique lourde
- Morbidité (anesthésie générale, lymphocèle...)

## Avantages

- Stadification plus précise
- Pour sujets avec une contre-indication à l'immunothérapie
- Si pas de GS dans les IIb-IIc: pas de découverte de micro métastase GG et donc pas de thérapie ciblée possible

- Poursuite pour mélanomes avec Breslow de 1 à 2mm et 2 à 4 mm non ulcéré





Primitif  
Stade I et II

Récidive ganglionnaire  
Stade III

Métastases à distance  
Stades IV

Adjuvant

Néoadjuvant

3 traitements en  
adjuvant:  
Nivolumab  
Pembrolizumab  
Dabrafenib+ trametinib

Actualités  
2022 et 2023

Pourquoi?

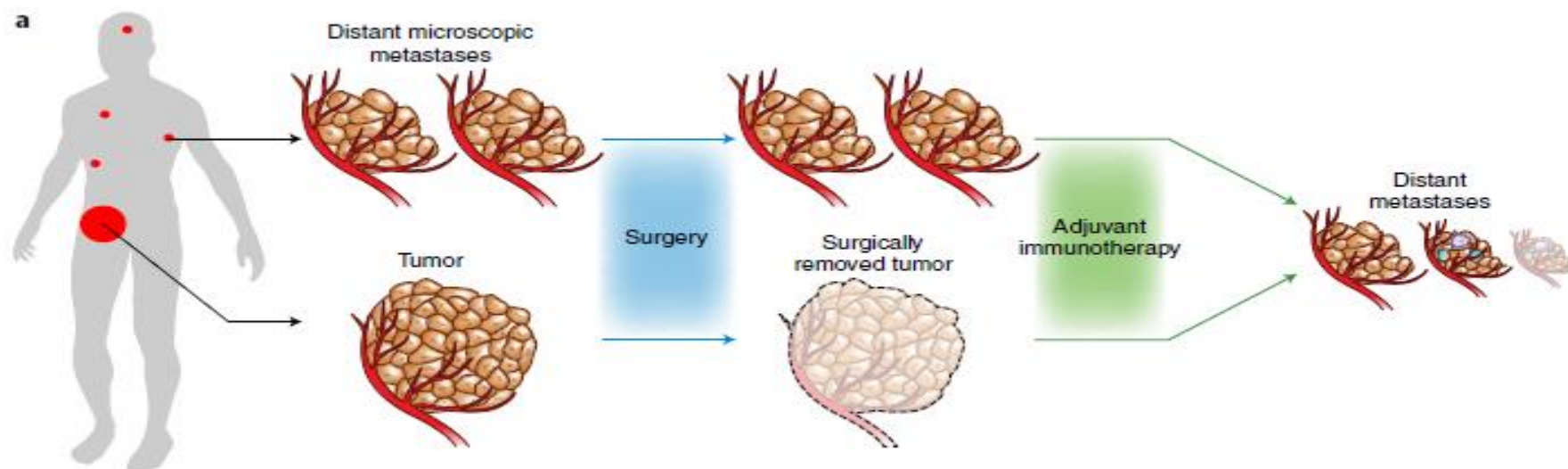
Pembro adjuvant  
IIB- IIC

Nivo adjuvant  
IIB-IIC



# Intérêt des checkpoint inhibiteurs en néoadjuvant ???

- **Rationnel** : Ag tumoraux de la tumeur avant la chirurgie pourraient induire une réponse antitumorale + profonde et + prolongée
  - ➔ Moins de métastases

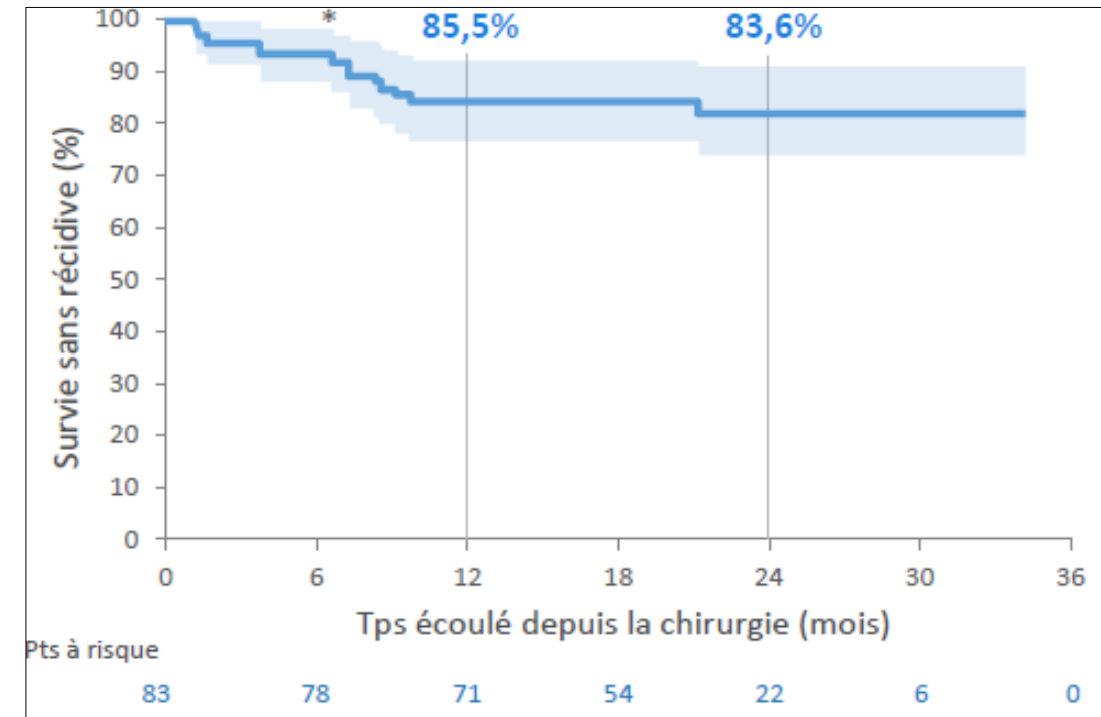


**Fig. 1 | Rationale for using neoadjuvant versus adjuvant immunotherapy in metastatic melanoma. a**, Surgery followed by adjuvant immunotherapy might be less efficient in inducing numerous tumor-specific T cells and a long-term protective immune response, which might lead to the appearance of distant metastatic relapses. **b**, Neoadjuvant immunotherapy can induce tumor-specific T cells that infiltrate tumors and circulate in the blood. These can eventually kill microscopic metastases, resulting in long-term remission.

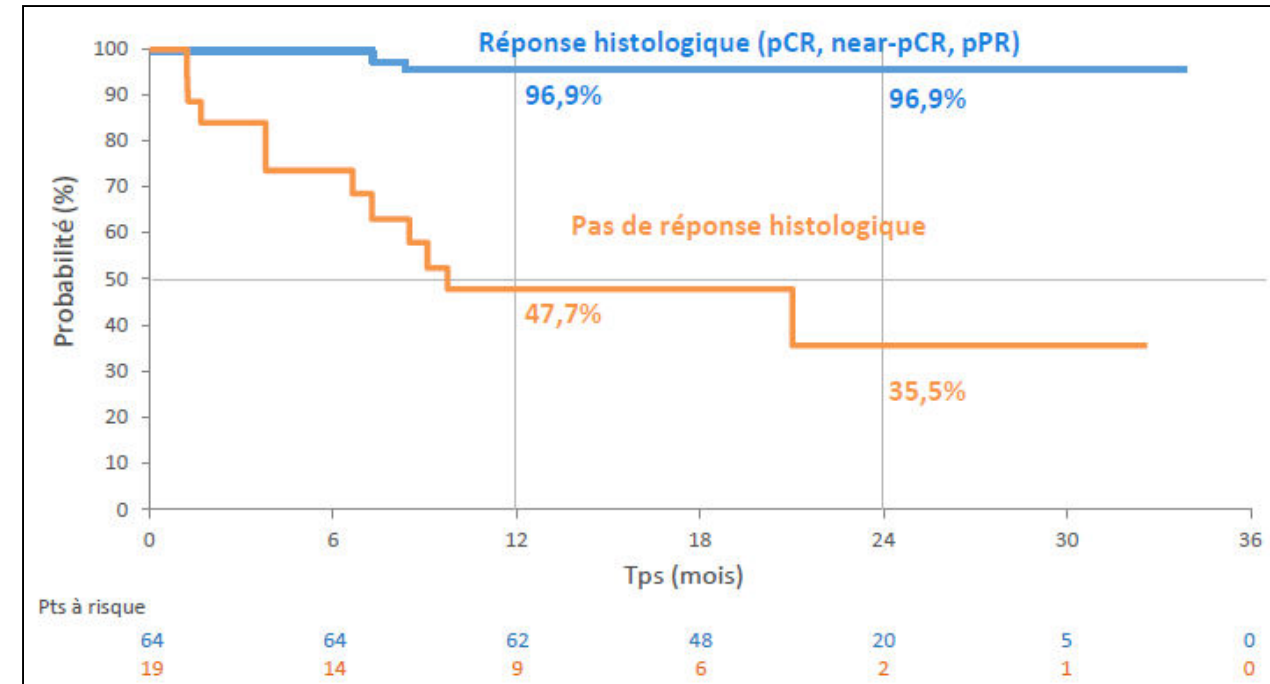
# OpACIN-neo : identifier le schéma optimal d' ipi et nivo en néo-adjuvant au stade III

- 86 patients, mélanome de stade III, randomisés dans l'un des 3 schémas d'IPI-NIVO.

Elisa A. Rozeman *et al.*, ASCO®2020, Abs.#10015



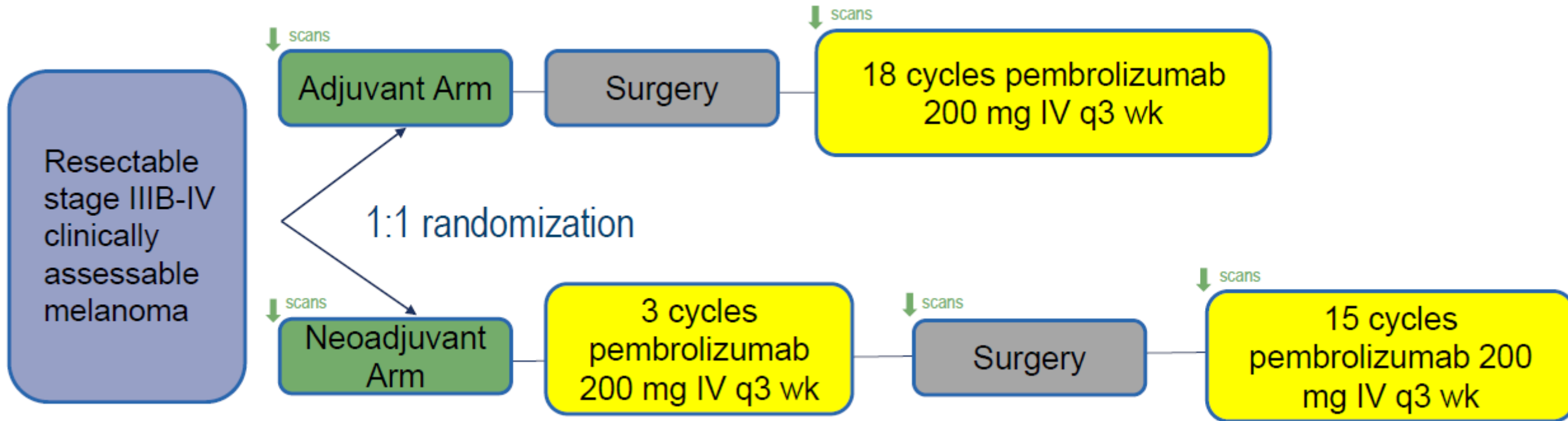
Taux de survie sans récidence à 2 ans de l'ensemble de la population : **84%**, sans différence significative entre les 3 bras.



Taux de survie sans récidence à 2 ans : **significativement supérieur chez les patients ayant eu une réponse histologique** (97%) par rapport à ceux n'ayant pas eu de réponse histologique (36%).

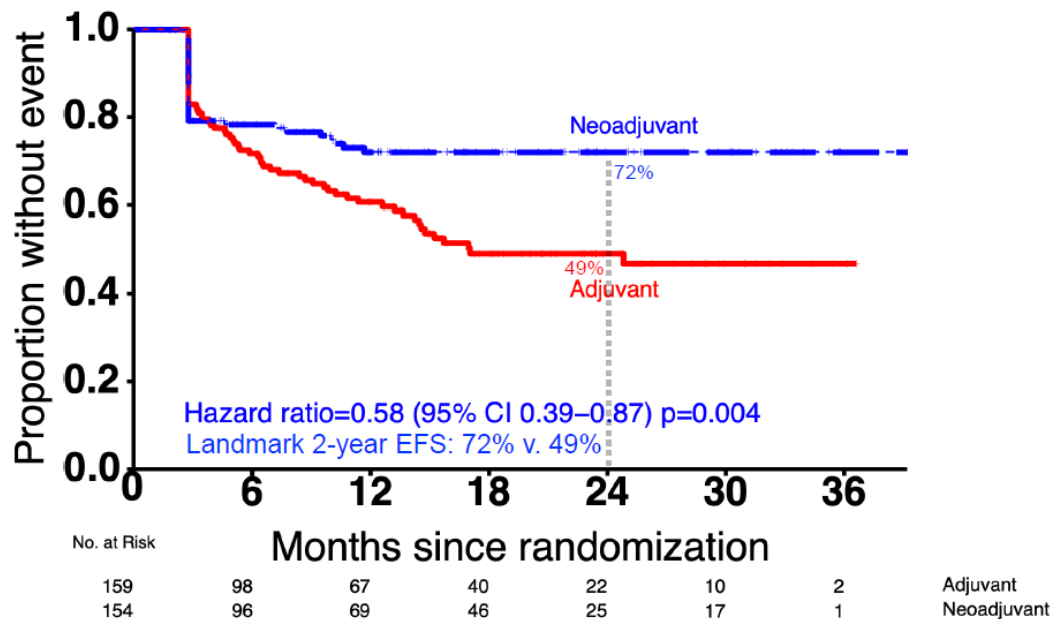
→Poursuite avec PRADO et Nivo+relatlimab...

# Design de l'étude SWOG S 1801



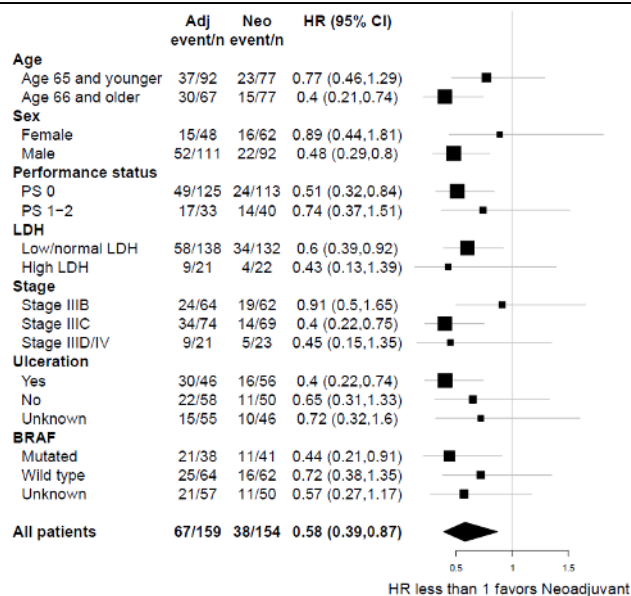
- Objectif principal : survie sans évènement (EFS)

# S1801 primary endpoint: Event-free survival



- EFS significativement plus longue avec néoadjuvant P/R adjuvant (HR : 0,58)
- Taux de sujets sans évènement à 2 ans 72 % (néoadjt) vs 49 % (adjt)

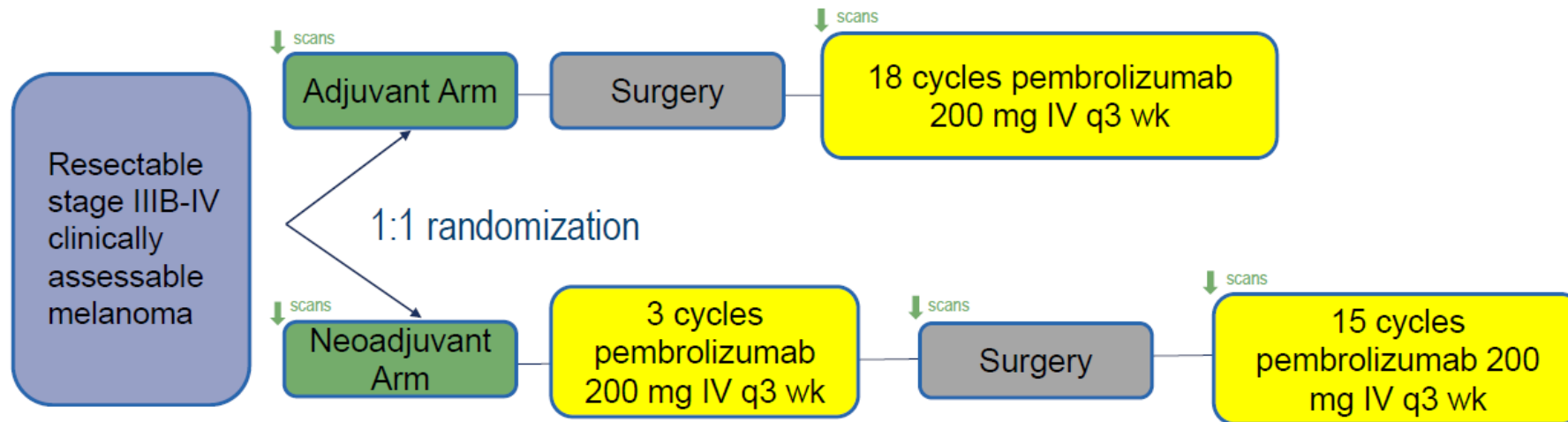
## EFS – key subgroups

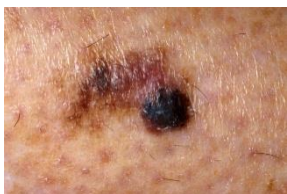


- Supériorité quelque soit le sous groupe
- Données immatures pour survie globale

# Au total-SWOG S1801

- **Même « traitement »** (18 perfusions de pembrolizumab) mais schéma différent
- **Bénéfice à la stratégie néoadjuvante**





Recommandations  
et actualités

Primitif  
Stade I et II

Récidive ganglionnaire  
Stade III

Métastases à distance  
Stades IV



Exérèse puis reprise

- Breslow 1-2mm
- Breslow > 2-4 mm non ulcéré

- Breslow >2-4 mm ulcéré
- Breslow >4 mm

?

GS

Pembro adjuvant

Pembrolizumab  
(SWOG)

Le futur  
proche?

Néoadjuvant



But: réduire risque de  
récidive ultérieure

3 Traitements en  
adjuvant:

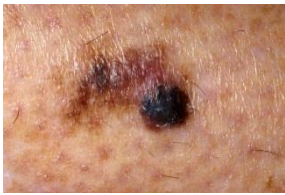
- Nivolumab
- Pembrolizumab
- Dabrafenib+ trametinib

Traitement préventif d'une  
durée d'un an

Au total- Tt du  
mélanome  
de stades I à III

- Tt de plus en  
plus **précoce**





**Primitif  
Stade I et II**



**Récidive ganglionnaire  
Stade III**



**Métastases à distance  
Stade IV**

- Recommandations actuelles
- Actualités- Avenir

# Mélanome métastatique: stade IV

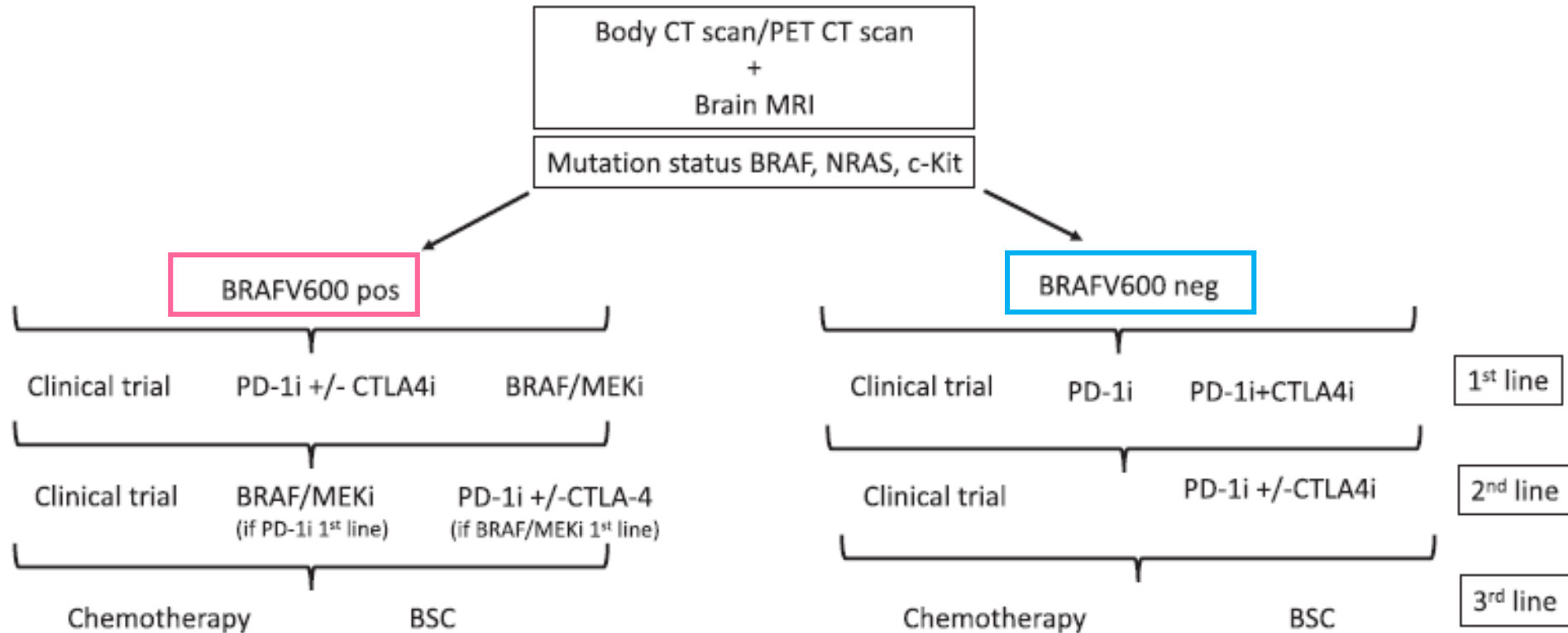


Fig. 1. Proposed algorithm for the treatment of stage IV melanoma; in the first-line setting, the treatment priority should be read from left to right.

# Immunothérapie en 1ère ligne, quel que soit le statut BRAF

- Options:
  - Monothérapie par **anti PD1**
  - **combinaison anti PD1 anti CTLA4**

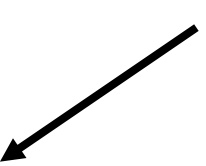
Immunotherapy in stage IV	Evidence-based recommendation
Level of recommendation A	In stage IV patients, immunotherapy with checkpoint inhibitors shall be offered as first-line, irrespective of BRAF status. The options include anti-PD-1 monotherapy and combination of anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 (in different doses and schedules). PD-L1 expression determination should not be mandatory and should not be considered for therapeutic decisions in stage IV melanoma.
Level of evidence: 1a	De novo literature research [124,130–133,135,137–139] Consensus rate: 100%



Essai thérapeutique



**B-RAF négatif**



2

~~Inhibiteur de BRAF + inhibiteur de MEK~~

**Anti PD-1**

?

**Nivolumab + Ipilimumab**



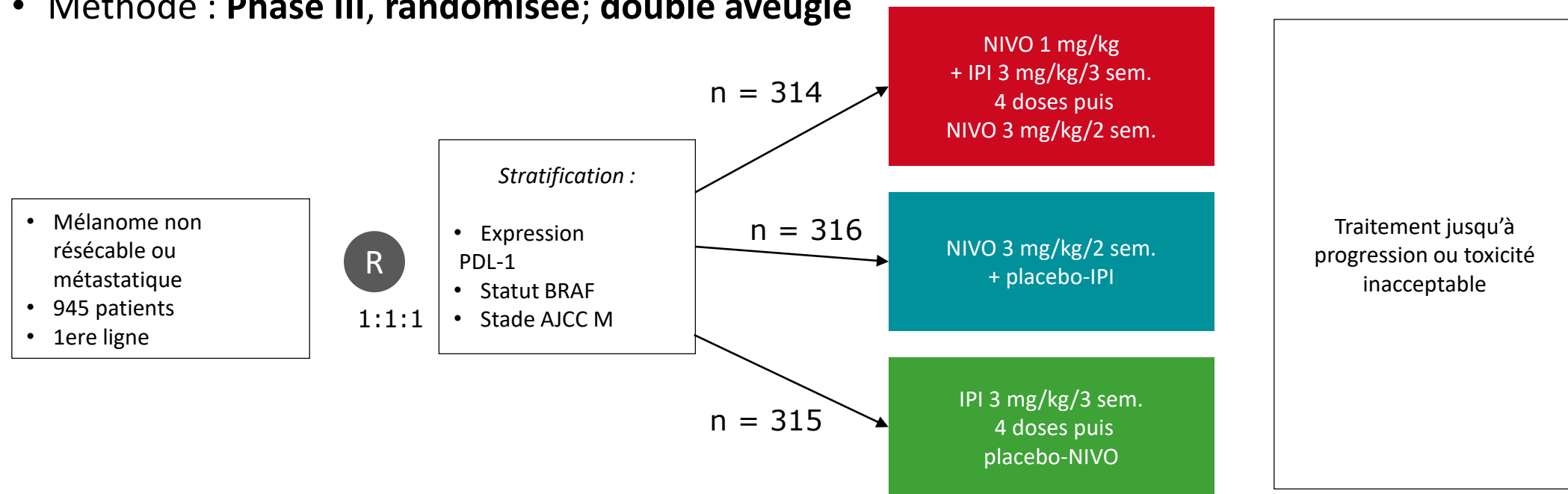
- Option à discuter en RCP, population sélectionnée
- 1ère ligne thérapeutique
  - ECOG 0 ou 1
  - Absence de métastase cérébrale active
  - Environnement médical adapté (réanimation médicale)

# NIVO+IPI ou NIVO versus ipilimumab, phase III CheckMate 067

- **Objectif : comparer:**

- Efficacité et tolérance de **NIVO** (seul ou en association à l'ipilimumab) à **IPI**

- Méthode : **Phase III, randomisée; double aveugle**



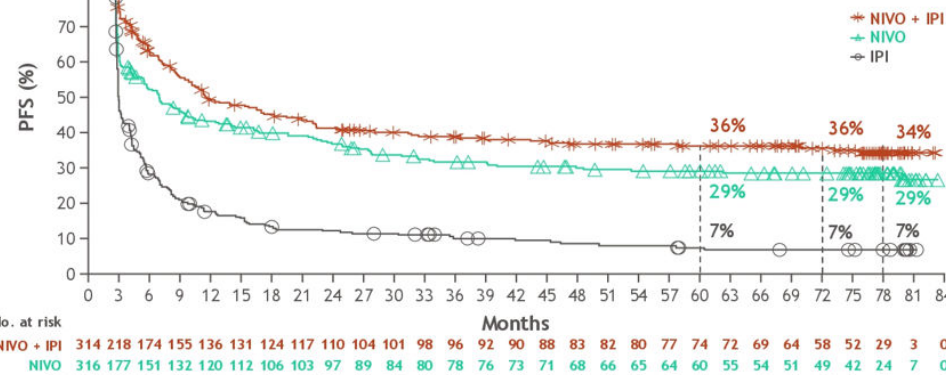


Suivi à 6,5 ans

# NIVO+IPI ou NIVO versus ipilimumab, CheckMate 067

## Progression-free survival

	NIVO + IPI (n = 314)	NIVO (n = 316)	IPI (n = 315)
Median (95% CI), mo	11.5 (8.7-19.3)	6.9 (5.1-10.2)	2.9 (2.8-3.2)
HR (95% CI) vs IPI	0.42 (0.35-0.51)	0.53 (0.44-0.64)	-
HR (95% CI) vs NIVO <sup>a</sup>	0.79 (0.65-0.97)	-	-



## Supériorité maintenue de l'association NIVO + IPI vs IPI

- En termes de PFS et OS
- **OS médiane: 72 mois** avec la combinaison!
- Quelque soit le statut *BRAF* ou l'expression de PDL1

**ORR: IPI + NIVO : 58%**

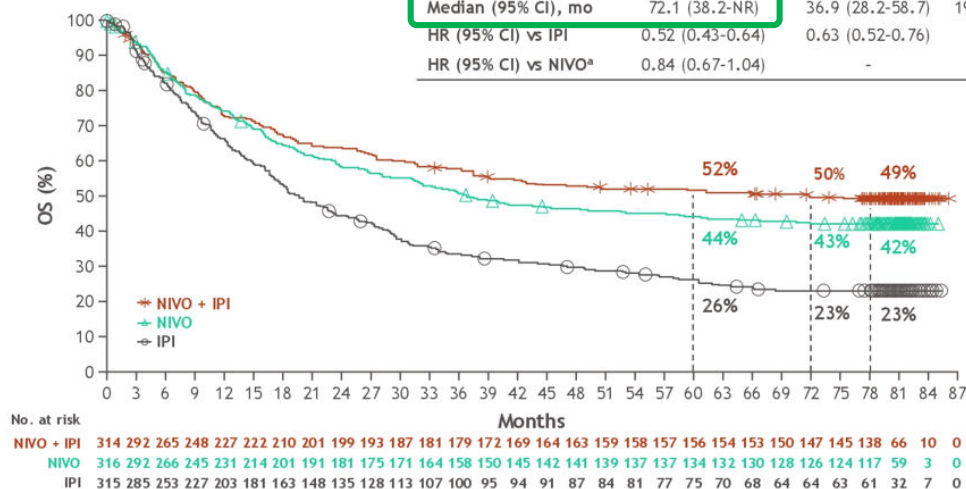
(nivo: 45% et ipi 19%)

**Et augmentation du taux de RC dans le temps**

(I+N:23%, nivo:19%, ipi 6%)

## Overall survival

	NIVO + IPI (n = 314)	NIVO (n = 316)	IPI (n = 315)
Median (95% CI), mo	72.1 (38.2-NR)	36.9 (28.2-58.7)	19.9 (16.8-24.6)
HR (95% CI) vs IPI	0.52 (0.43-0.64)	0.63 (0.52-0.76)	-
HR (95% CI) vs NIVO <sup>a</sup>	0.84 (0.67-1.04)	-	-





alamy stock photo

Effets rapportés, %	NIVO + IPI (n = 313)	NIVO (n = 313)	IPI (n = 311)
	Grade 3-4	Grade 3-4	Grade 3-4
Effets indésirables liés au traitement (EI)	59	23	28
Mort liée au traitement*	2 (Cardiomyopathie, nécrose hépatique)	1 (neutropénie)	1 (perforation colique)

*D'après Larkin J.  
N Engl J Med 2019*

- Près de 60% de grades 3-4 avec la combinaison
- EI ayant nécessité un arrêt du tt : **N+I:42%**, N:14%, I:15%

• Avec 6,5 ans de recul: **pas de nouveau signal** en terme de toxicité

➔ **Rapport bénéfice risque** à évaluer++



# Mélanome stade IV

## BRAF négatif

1<sup>ère</sup> ligne

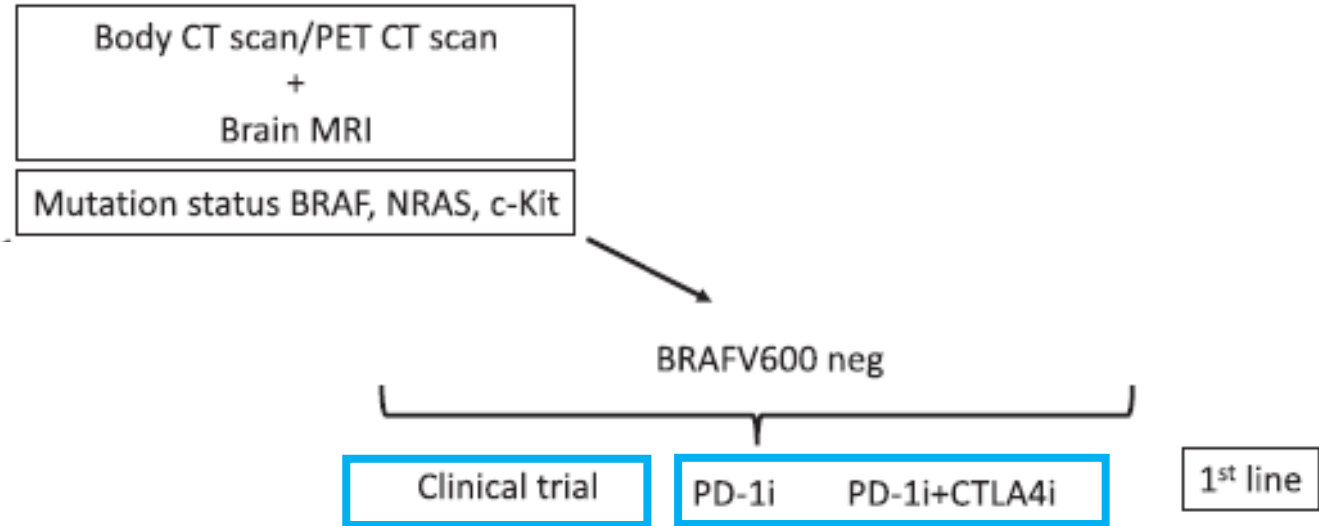


Fig. 1. Proposed algorithm for the treatment of stage IV melanoma; in the first-line setting, the treatment priority should be read from left to right.



# Mélanome stade IV

## BRAF négatif

2<sup>ème</sup> ligne

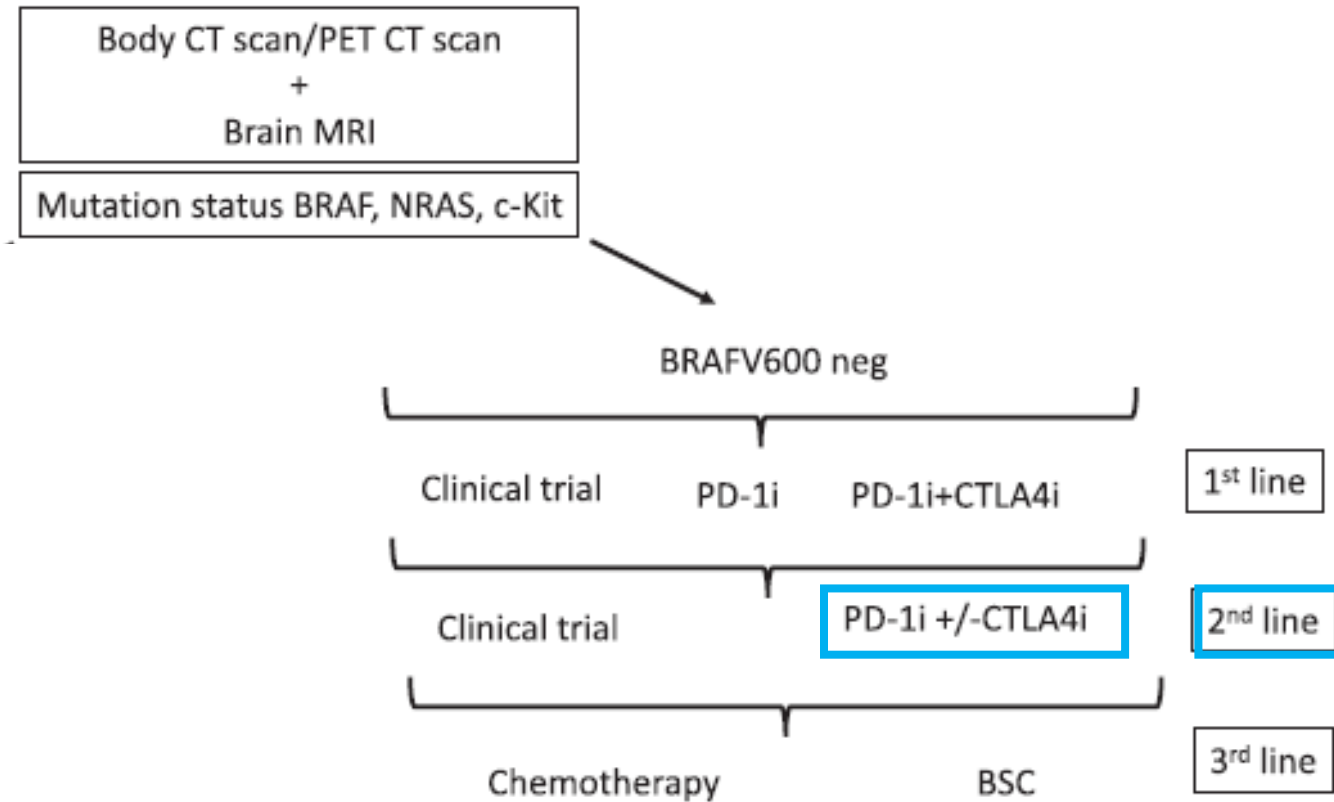


Fig. 1. Proposed algorithm for the treatment of stage IV melanoma; in the first-line setting, the treatment priority should be read from left to right.

# Mélanome stade IV

## BRAF négatif

3<sup>ème</sup> ligne

Chimiothérapie ou soins palliatifs

Body CT scan/PET CT scan  
+  
Brain MRI  
Mutation status BRAF, NRAS, c-Kit

Chemotherapy in stage IV	Consensus-based recommendation
GCP	Chemotherapy can be considered in patients with good PS only when there is resistance to immunotherapy and targeted therapies. The alternative is palliative best supportive care. Consensus rate: 100%

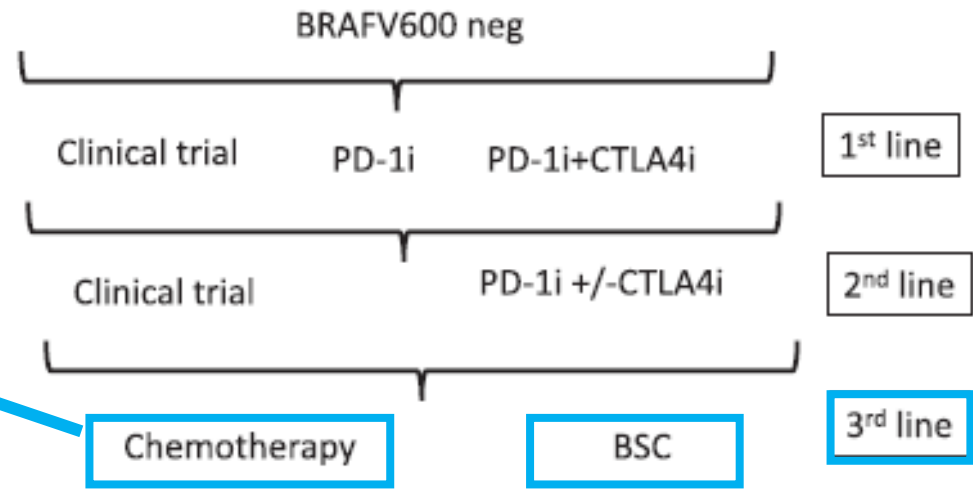
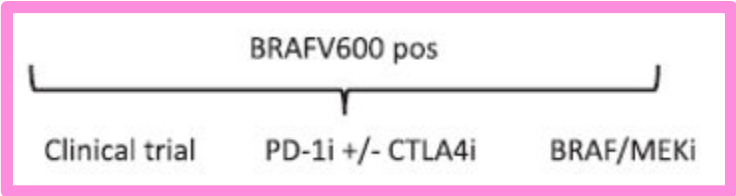


Fig. 1. Proposed algorithm for the treatment of stage IV melanoma; in the first-line setting, the treatment priority should be read from left to right.

1<sup>ère</sup> ligne



**B-RAF-muté**

Essai thérapeutique

1

3

**Inhibiteur de BRAF  
+ inhibiteur de MEK**

2

**anti PD-1**

**Nivolumab  
+ Ipilimumab**

**3 combinaisons**

- Vémurafenib + Cobimetinib
- Dabrafenib + trametinib
- Encorafenib + Binimetinib

Targeted therapy in stage IV	Evidence-based recommendation
Level of recommendation B	In particular scenarios* for patients with stage IV melanoma and a BRAF-V600 E/K mutation, first-line therapy with BRAF/MEK inhibitors should be offered as an alternative to immunotherapy.
Level of evidence: 1 b	De novo literature research [140,142-146,187] Consensus rate: 100%

\*Poor performance status, high LDH, high tumor burden, aggressive course of the disease, symptomatic brain metastases, and patient's preference.



# Mélanome stade IV

## BRAF muté

1<sup>ère</sup> ligne

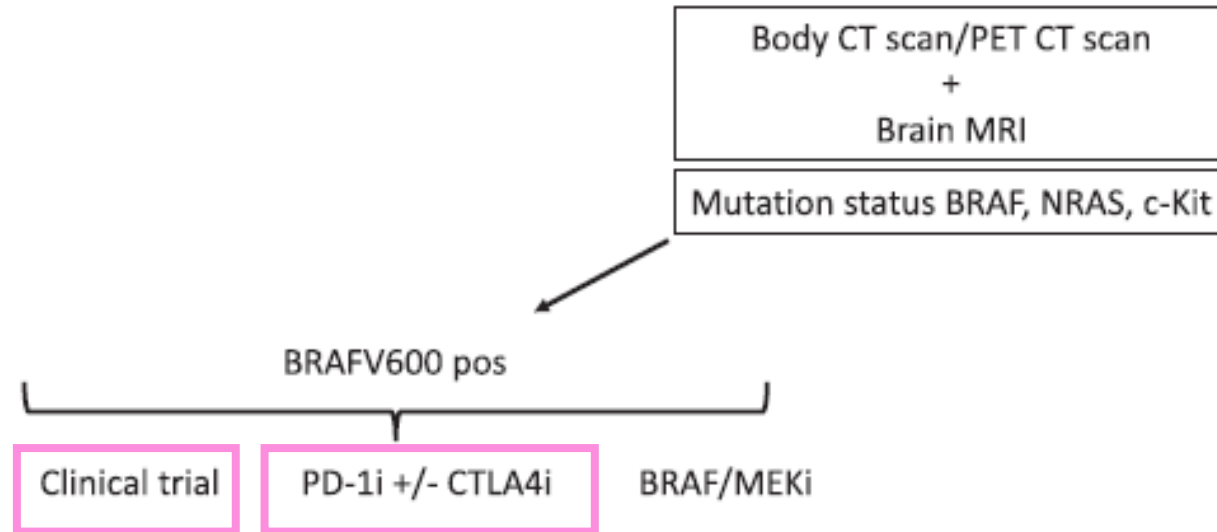


Fig. 1. Proposed algorithm for the treatment of stage IV melanoma; in the first-line setting, the treatment priority should be read from left to right.

# Mélanome stade IV

BRAF muté

2<sup>ème</sup> ligne

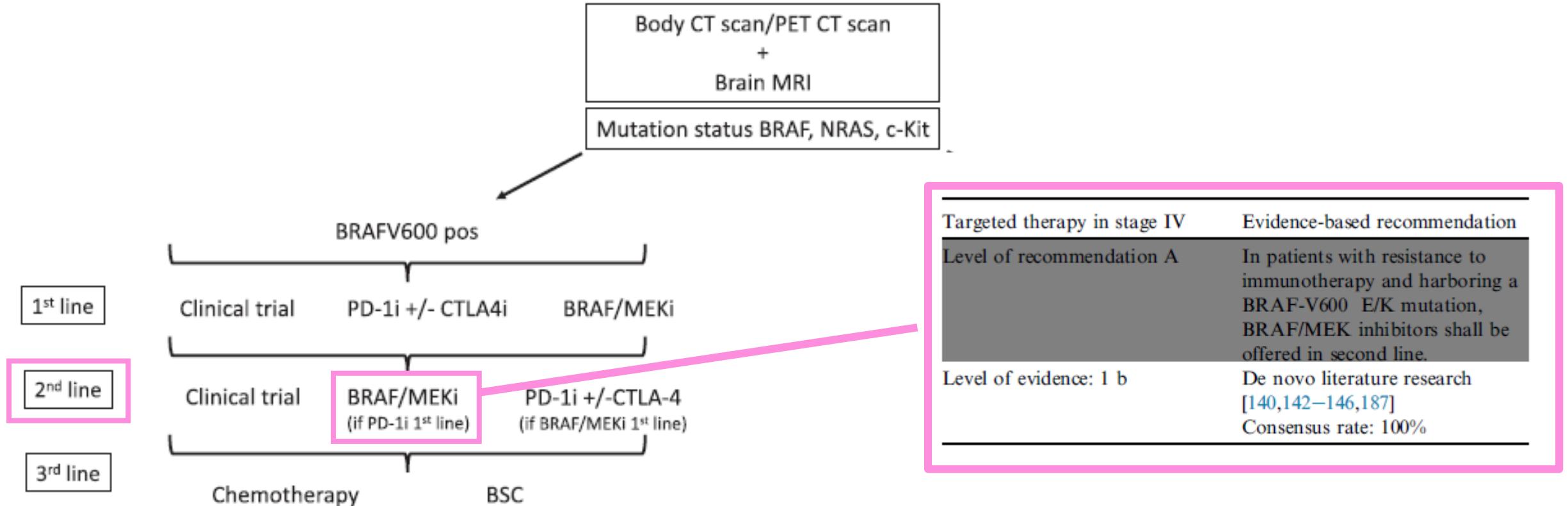
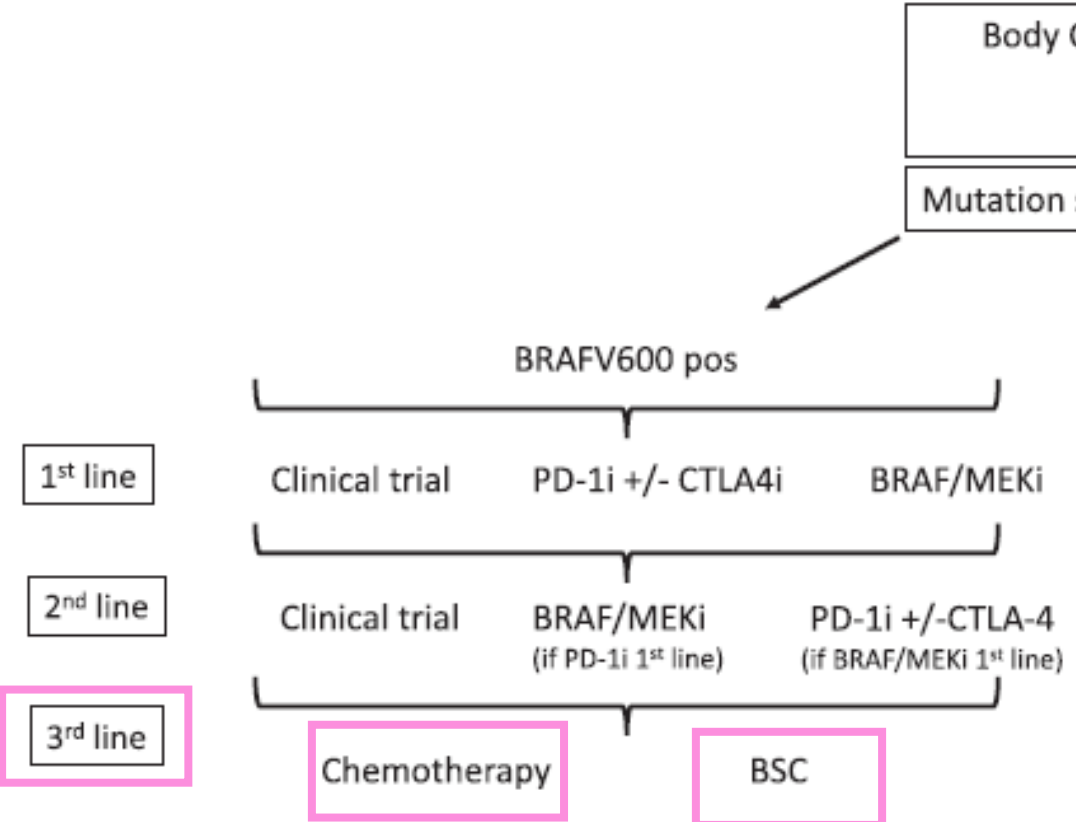


Fig. 1. Proposed algorithm for the treatment of stage IV melanoma; in the first-line setting, the treatment priority should be read from left to right.

# Mélanome stade IV

BRAF muté

3<sup>ème</sup> ligne



Chimiothérapie ou soins palliatifs

Fig. 1. Proposed algorithm for the treatment of stage IV melanoma; in the first-line setting, the treatment priority should be read from left to right.

# Mélanome métastatique: stade IV

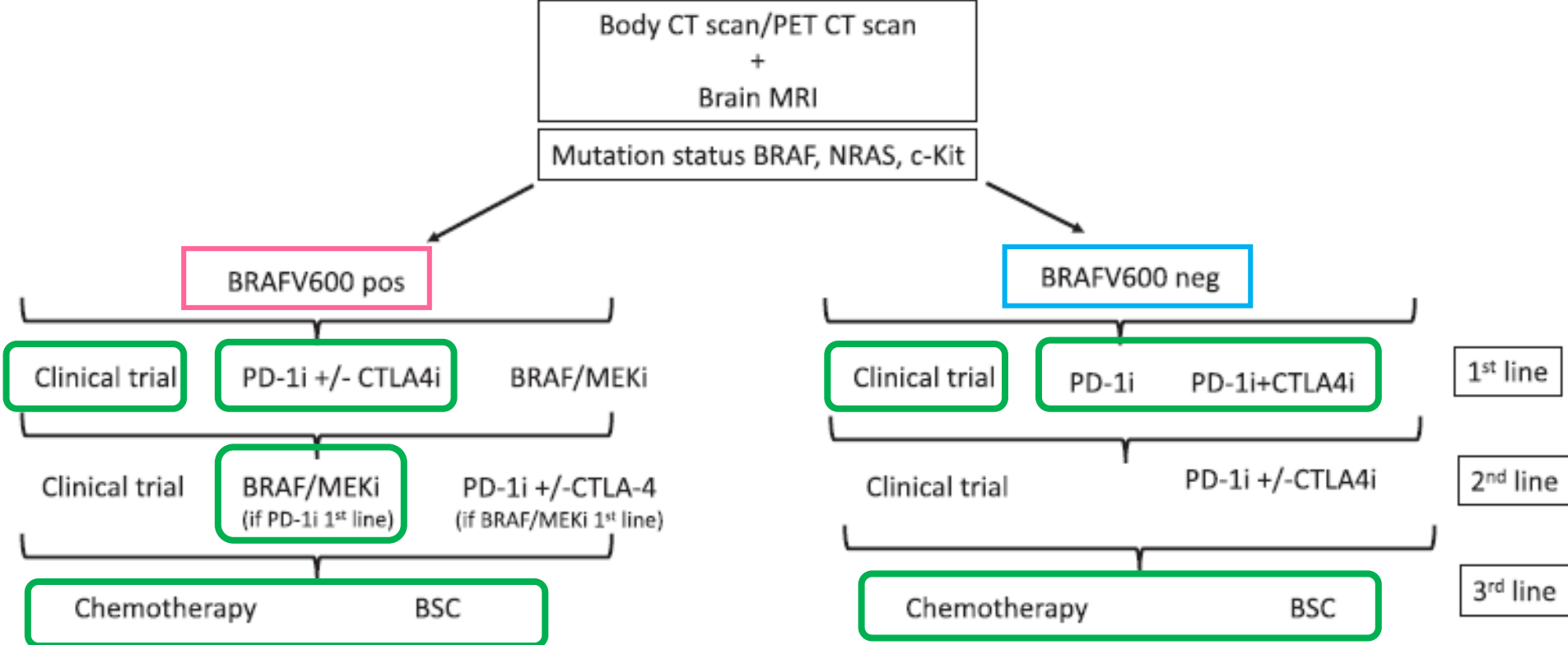


Fig. 1. Proposed algorithm for the treatment of stage IV melanoma; in the first-line setting, the treatment priority should be read from left to right.

# Avenir au stade métastatique?

Combinaison

→ Plus efficace

→ Moins toxique



# Nivolumab+ anti LAG3: relatlimab

**RELATIVITY-047** HA Tawbi, ASCO® 2022

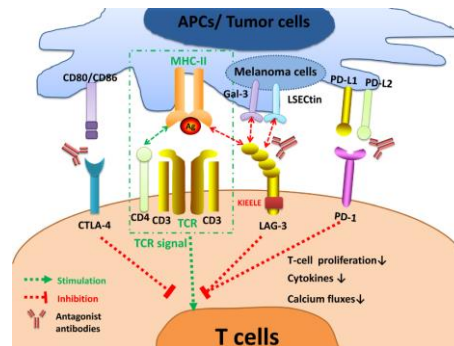
## Résultats très prometteurs+++

- **Survie sans progression et taux de réponses meilleurs** quelque soit le sous groupe

- **Tolérance acceptable** (meilleure qu'avec IPI+NIVO)
  - 21 % de Grades 3-4 dans le groupe RELA + NIVO vs 10% dans le groupe NIVO

→ NIVO+ Rela: le nouveau NIVO???

D'après Long L et al. Genes and Cancer 2018



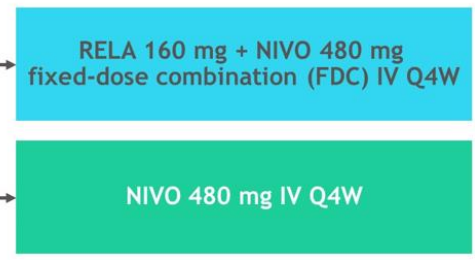
**Key eligibility criteria**

- Previously untreated unresectable or metastatic melanoma<sup>a</sup>
- ECOG PS 0-1

**Stratification factors**

- LAG-3<sup>b</sup>
- PD-L1<sup>c</sup>
- BRAF
- AJCC v8 M stage

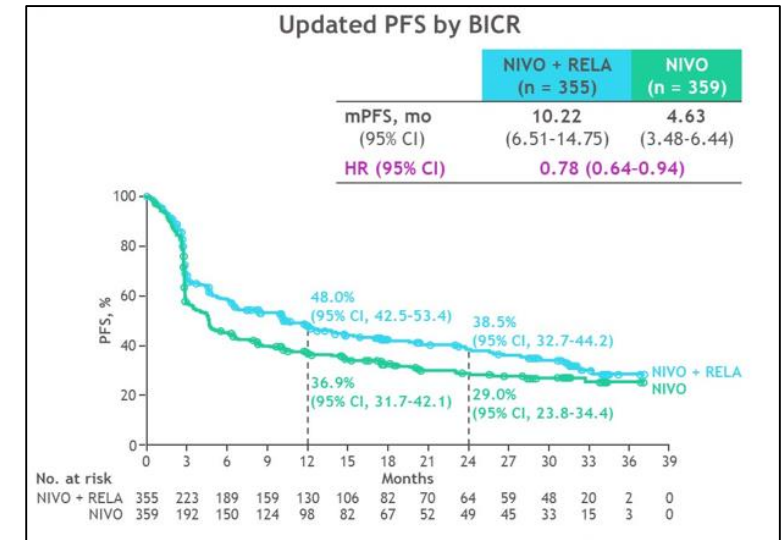
R 1:1



**Taux de réponse: 43%**

Confirmed ORR by BICR	NIVO + RELA (n = 355)	NIVO (n = 359)
ORR % (95% CI)	<b>43.1</b> (37.9-48.4)	32.6 (27.8-37.7)

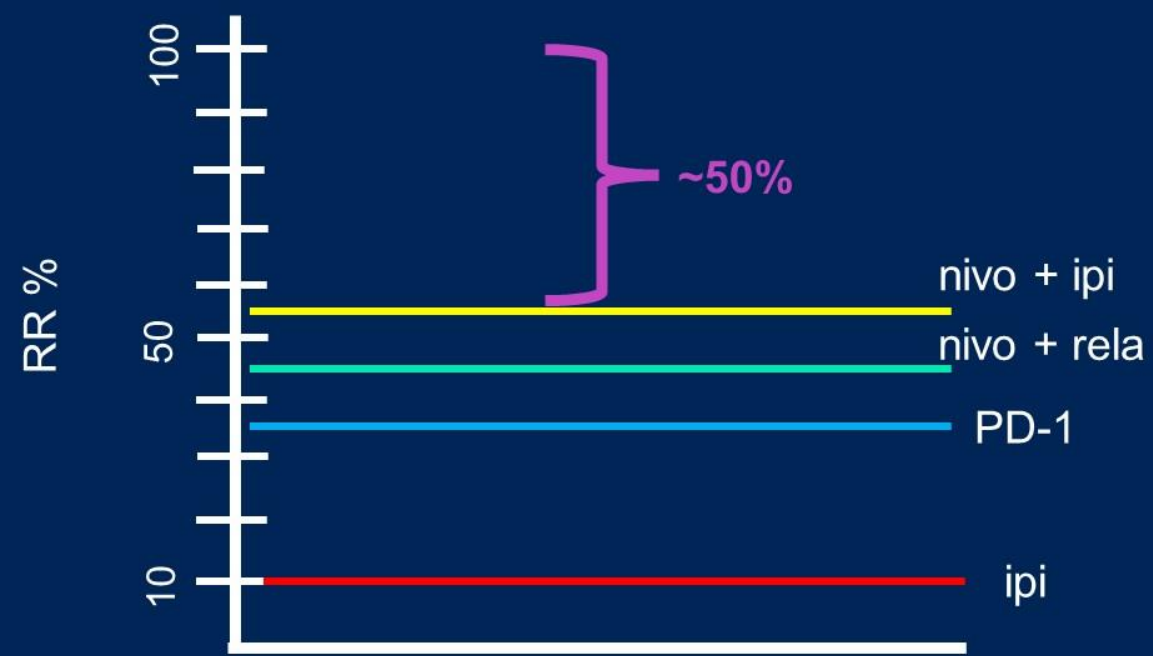
DBL date: October 28, 2021. Median follow-up: 19.3 mo



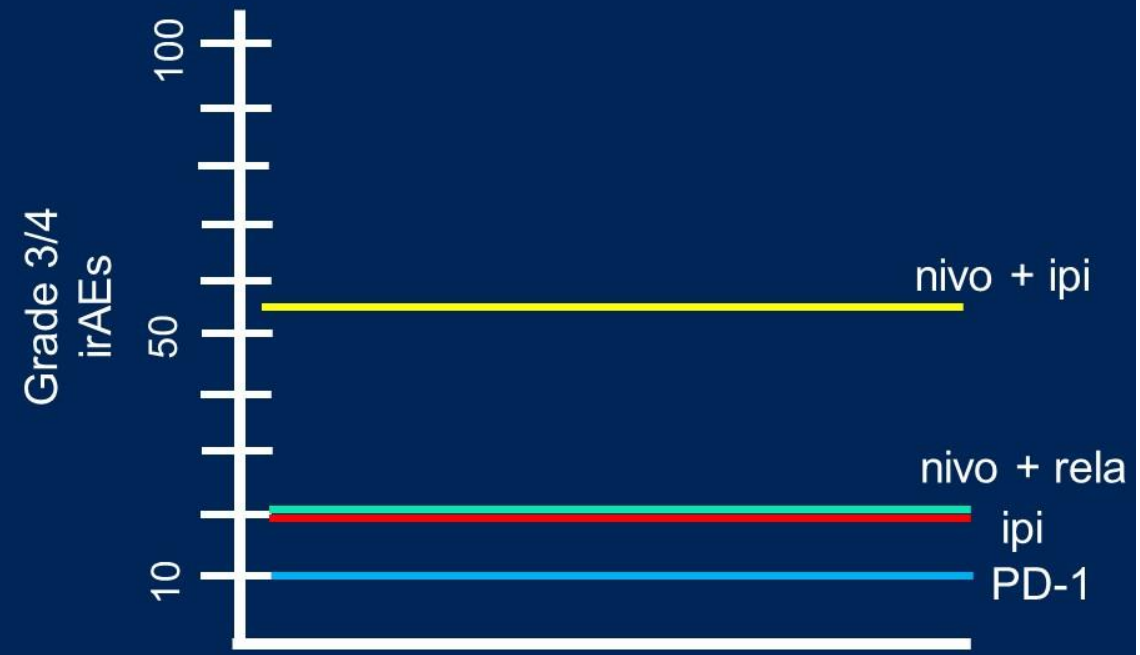
**Survie sans progression augmentée avec l'association RELA+NIVO vs NIVO**

# Where is the bar for immunotherapy in 2022?

## Response



## Toxicity



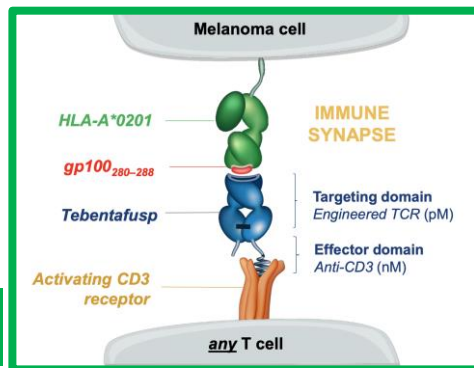
# Avenir au stade métastatique?... Nombreuses pistes!

- **Lenvatinib (multikinase inhibiteur) en association avec pembrolizumab** *Arance A. JCO 2022*

103 patients ayant progressé sous anti PD1

- **21% de réponse** chez sujets

- Durée médiane de réponse de **8 mois**

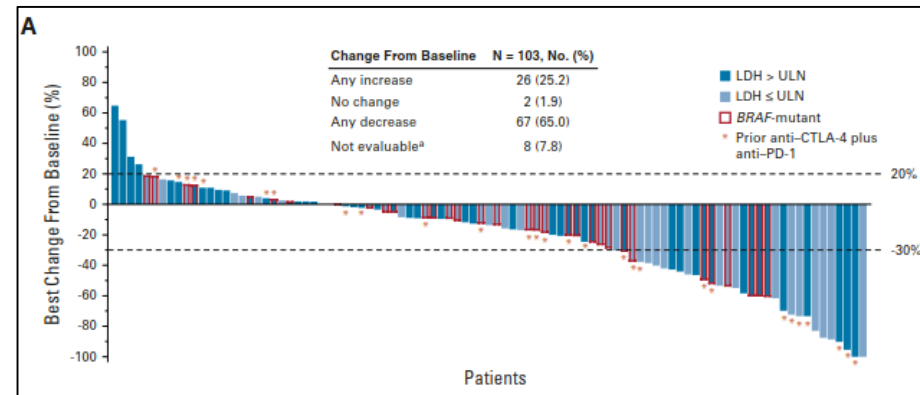


Ac bispécifique

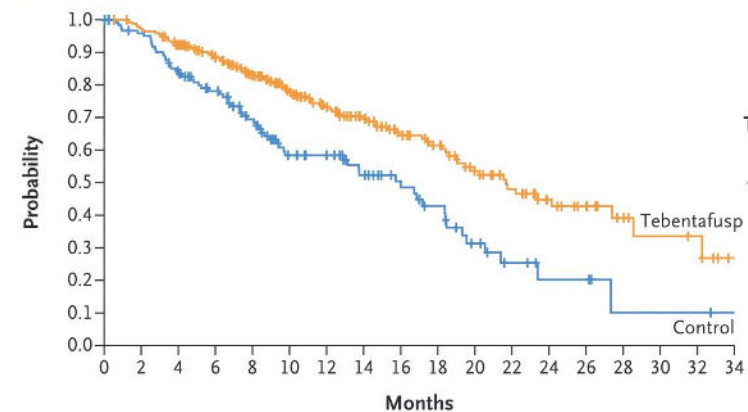
- **Tebentafusp** dans les mélanomes choréïdiens

Etude comparant le **tebentafusp** au **standard de traitement** du mélanome uvéal non résecable ou métastatique (au choix de l'investigateur parmi dacarbazine, pembrolizumab ou ipilimumab).

**Survie globale prolongée de 5,7 mois** avec le tebentafusp, passant de 16 mois à 21,7 mois, HR 0,5 (95% CI : 0,37-0,71)

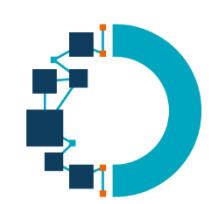


A Overall Survival



No. at Risk

Tebentafusp	252	242	221	197	167	132	109	90	71	59	44	33	22	17	9	6	5	0
Control	126	116	100	86	69	48	43	34	27	20	12	7	4	4	1	1	1	0



# Prise en charge du mélanome en 2023

De + en + **précoce**

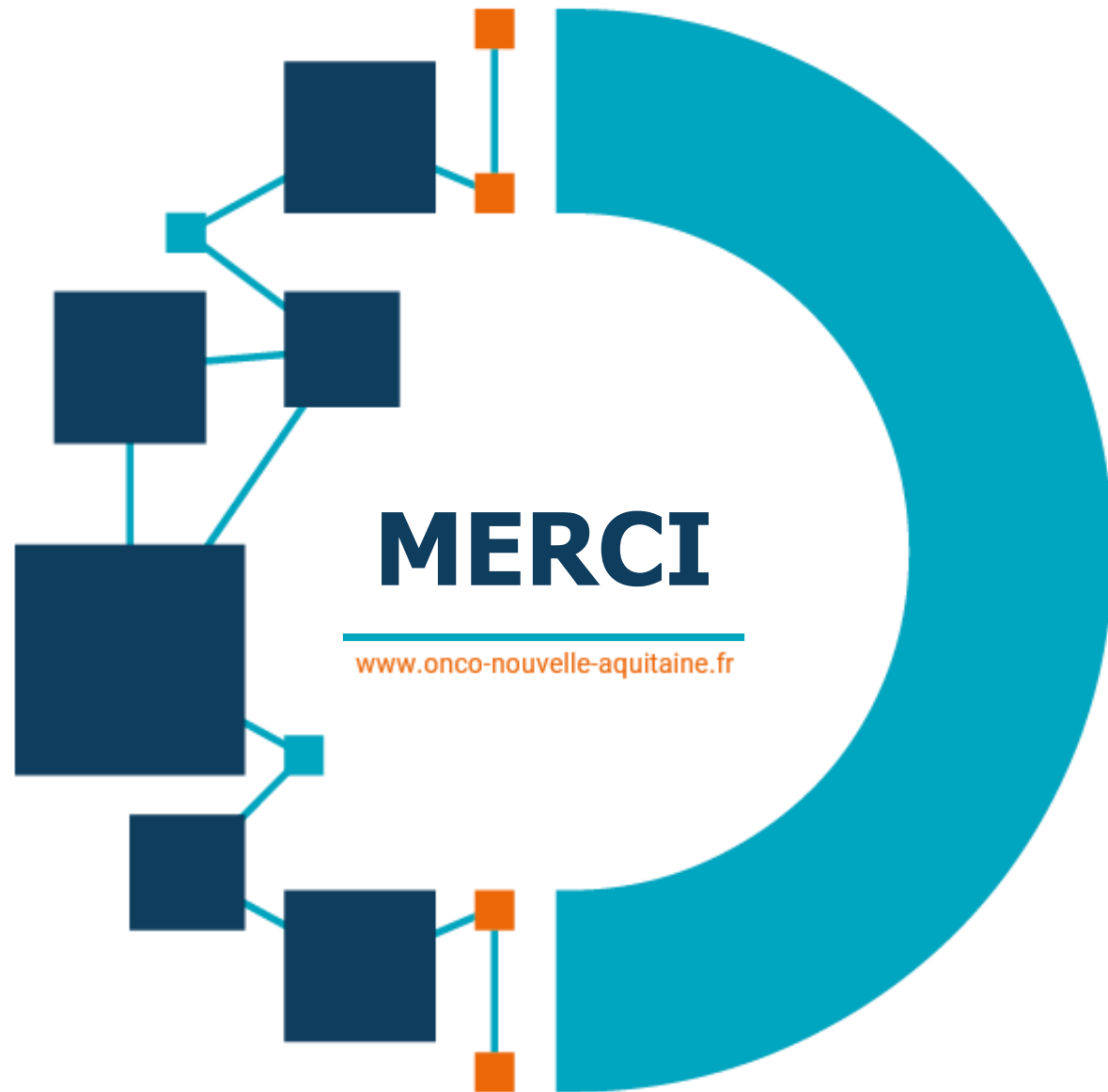


Essais cliniques+++

Immunothérapie en  
1ère ligne (méta)

Place du  
**sentinelle?**

Combinaisons+++



**MERCI**

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)