

Quoi de neuf en dermatologie?

Dr Dutriaux
CHU de Bordeaux



Mélanome avancé

- 1-Checkmate 067: survie à 5 ans
- 2-Etude ABC: métastases cérébrales
- 3- TRIDeNT: triplet BRAFm

Survie à 5 ans de l'essai CheckMate 067: phase 3 évaluant l'intérêt de la combinaison nivolumab/ipilimumab dans le mélanome



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

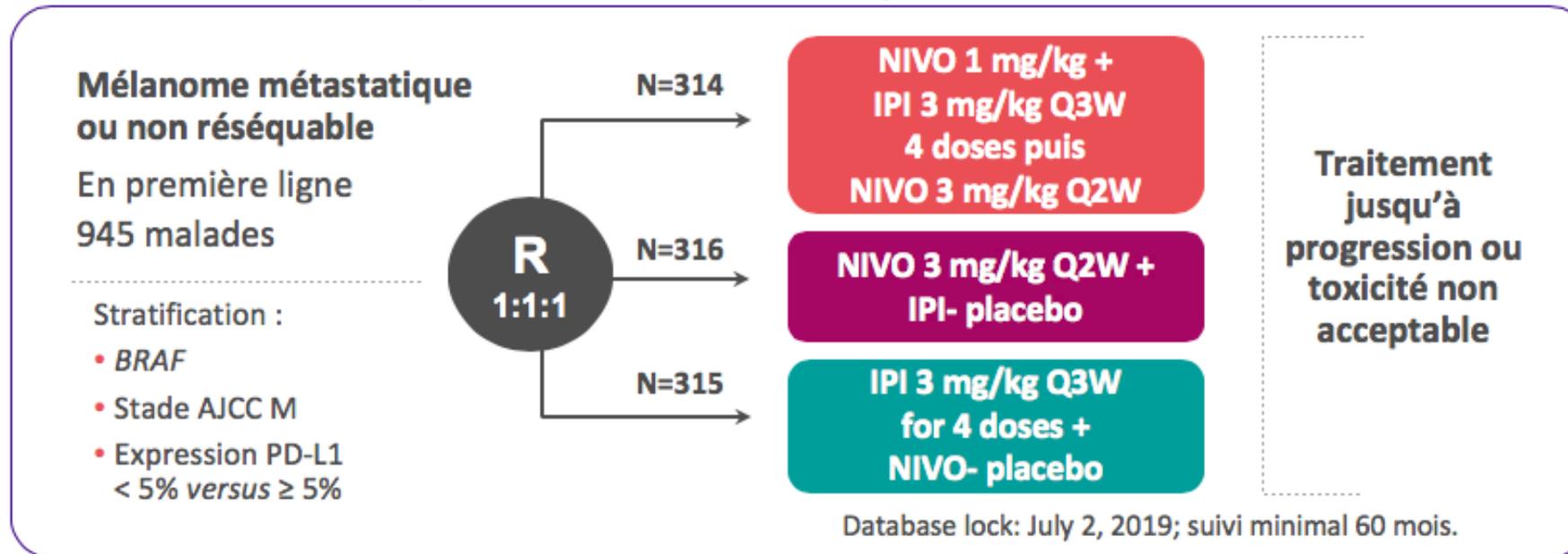
Larkin J. M., *et al.* - ESMO® 2019 – Abs #LBA68

Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced
Melanoma

James Larkin, F.R.C.P., Ph.D., Vanna Chiarion-Sileni, M.D., Rene Gonzalez, M.D., Jean-Jacques Grob, M.D., Piotr Rutkowski, M.D., Ph.D.,
Christopher D. Lao, M.D., C. Lance Cowey, M.D., M.P.H., Dirk Schadendorf, M.D., John Wagstaff, M.D., Reinhard Dummer, M.D., Pier F. Ferrucci,
M.D., Michael Smylie, M.D., *et al.*

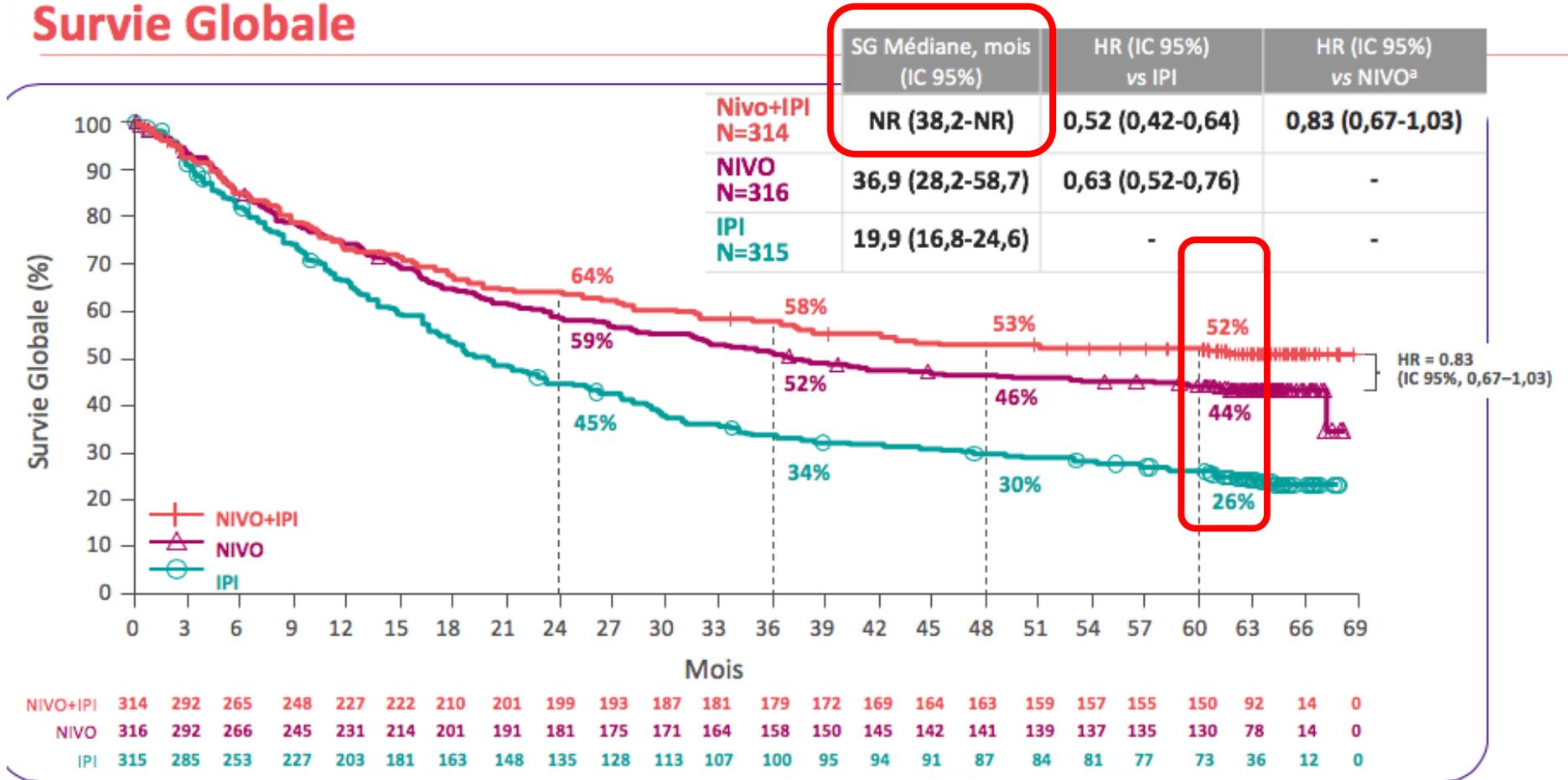
CheckMate 067 Schéma de l'étude

- **Suivi à 5 ans de l'essai randomisé CheckMate 067 comparant Nivolumab/Ipilimumab ou Nivolumab à l'Ipilimumab en monothérapie.**



- **Objectifs Principaux :** SSP et SG des 2 schémas évaluant le Nivolumab versus Ipilimumab en monothérapie.

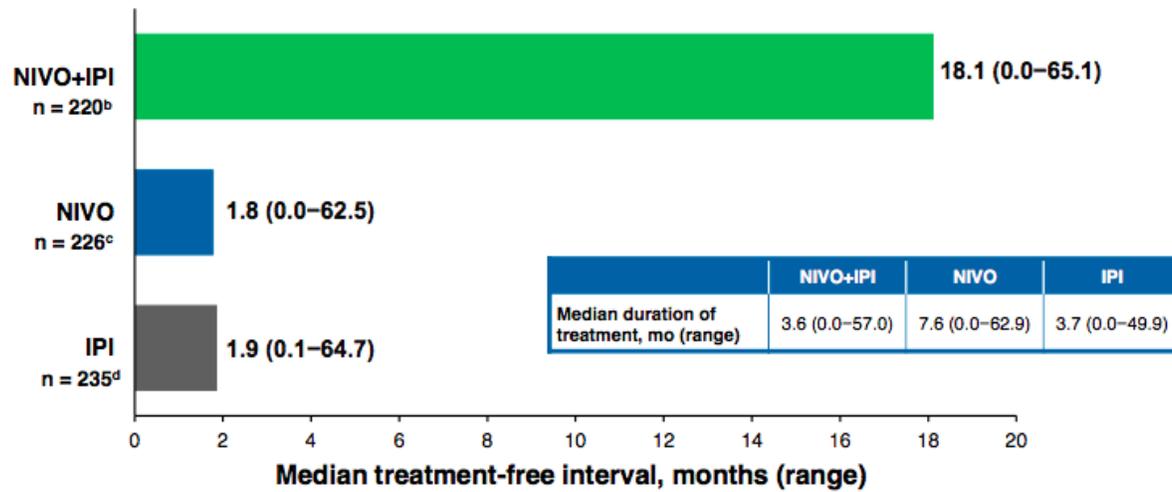
CheckMate 067 Survie Globale



a: Analyse descriptive

Larkin J. M., *et al.* - ESMO® 2019 – Abs #LBA68

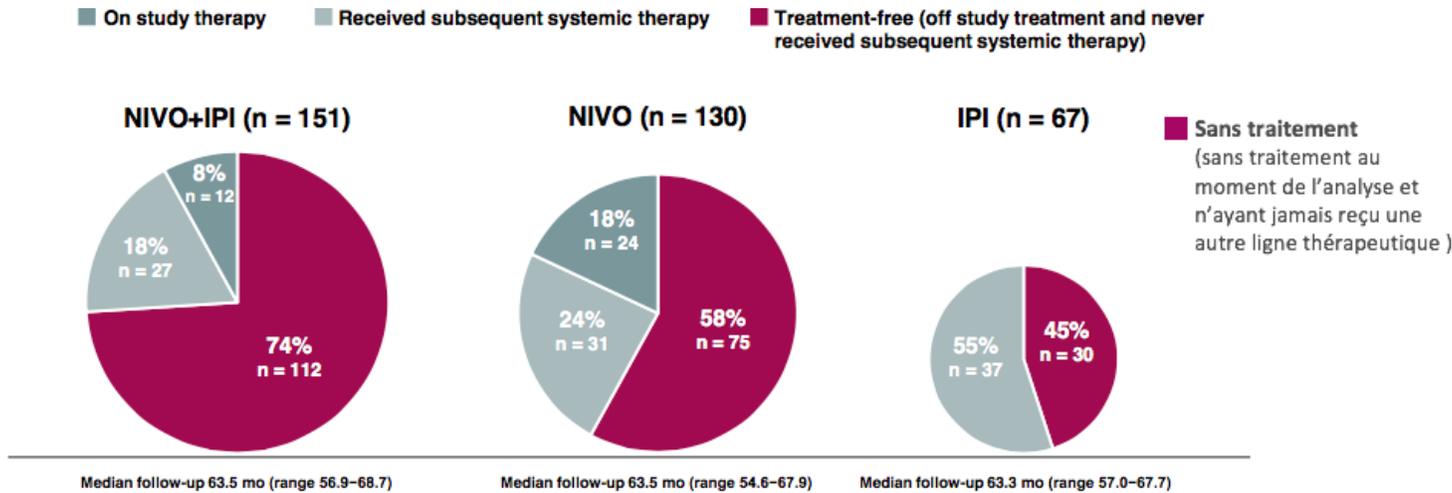
Sous-pop BRAFm: 60% ipi+nivo
LDH>N: 38% ipi+nivo



^aPost-hoc analysis;
^b93 patients excluded: 12 on study treatment, 53 had died without receiving subsequent systemic therapy, and 28 were no longer in follow-up and never received subsequent therapy;
^c87 patients excluded: 24 on study treatment, 45 had died without receiving subsequent systemic therapy, and 18 were no longer in follow-up and never received subsequent therapy;
^d76 patients excluded: 57 had died without receiving subsequent systemic therapy and 19 were no longer in follow-up and never received subsequent therapy.

16

Temps médian sans traitement en fonction du traitement reçu



^aPost-hoc analysis.

17

Répartition des malades en vie à 5 ans en fonction du type de traitement reçu

Checkmate 067

Tolérance

Patients reporting event	NIVO+IPI (n = 313)		NIVO (n = 313)		IPI (n = 311)	
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4
Treatment-related AE, %	96	59	87	23	86	28
Treatment-related AE leading to discontinuation, %	42	31	13	8	15	14
Treatment-related death, n (%)	2 (1)		1 (< 1)		1 (< 1)	

Paramètres de survie non impactés par la suspension de l'immunothérapie en rapport avec la toxicité

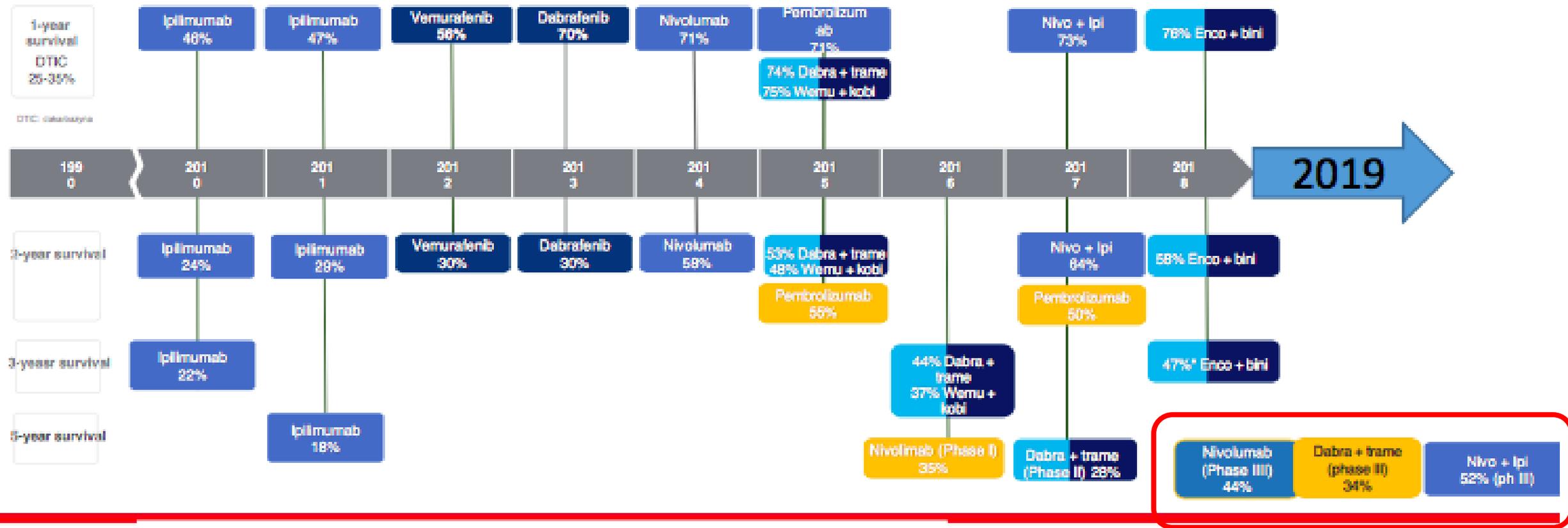
Bras combinaison: SSP 35% et SG 51%, identiques aux patients de l'ensemble de la population traitée par la combinaison

Checkmate 067

Conclusion

- **A 5 ans, la médiane de survie n'est pas atteinte dans le bras combinaison**, avec un taux de survie à 5 ans de 52%
- **IPI+NIVO: seul traitement du mélanome métastatique** avec lequel la médiane de survie globale est **> à 60 mois (en 1L)**
- Apporte un bénéfice clinique durable dans tous les sous-groupes, y compris les **BRAF mutés**, supérieur à celui du NIVO ou de l'IPI en monothérapie
- Améliore le pronostic des patients, leur **chance d'être en vie sans traitement**, en comparaison aux monothérapies

« OS landscape »



D'après Best Of ESMO, P Rutkowski

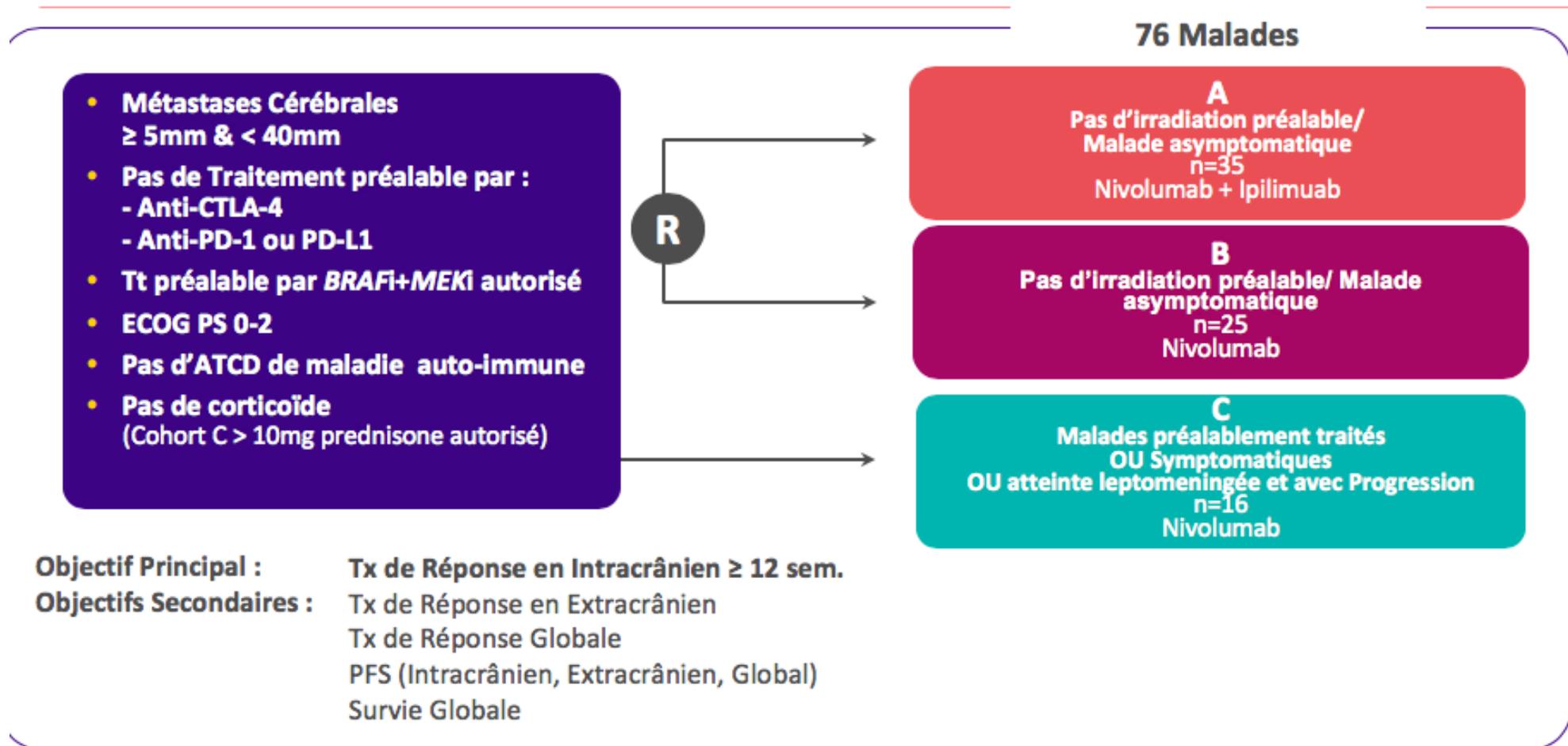
Évaluation à long terme des résultats de l'étude ABC évaluant l'intérêt du Nivolumab ou de la combinaison Ipilimumab-Nivolumab dans la prise en charge des métastases cérébrales de mélanome

Long G. V., *et al.* - ESMO® 2019 – Abs #1311-O

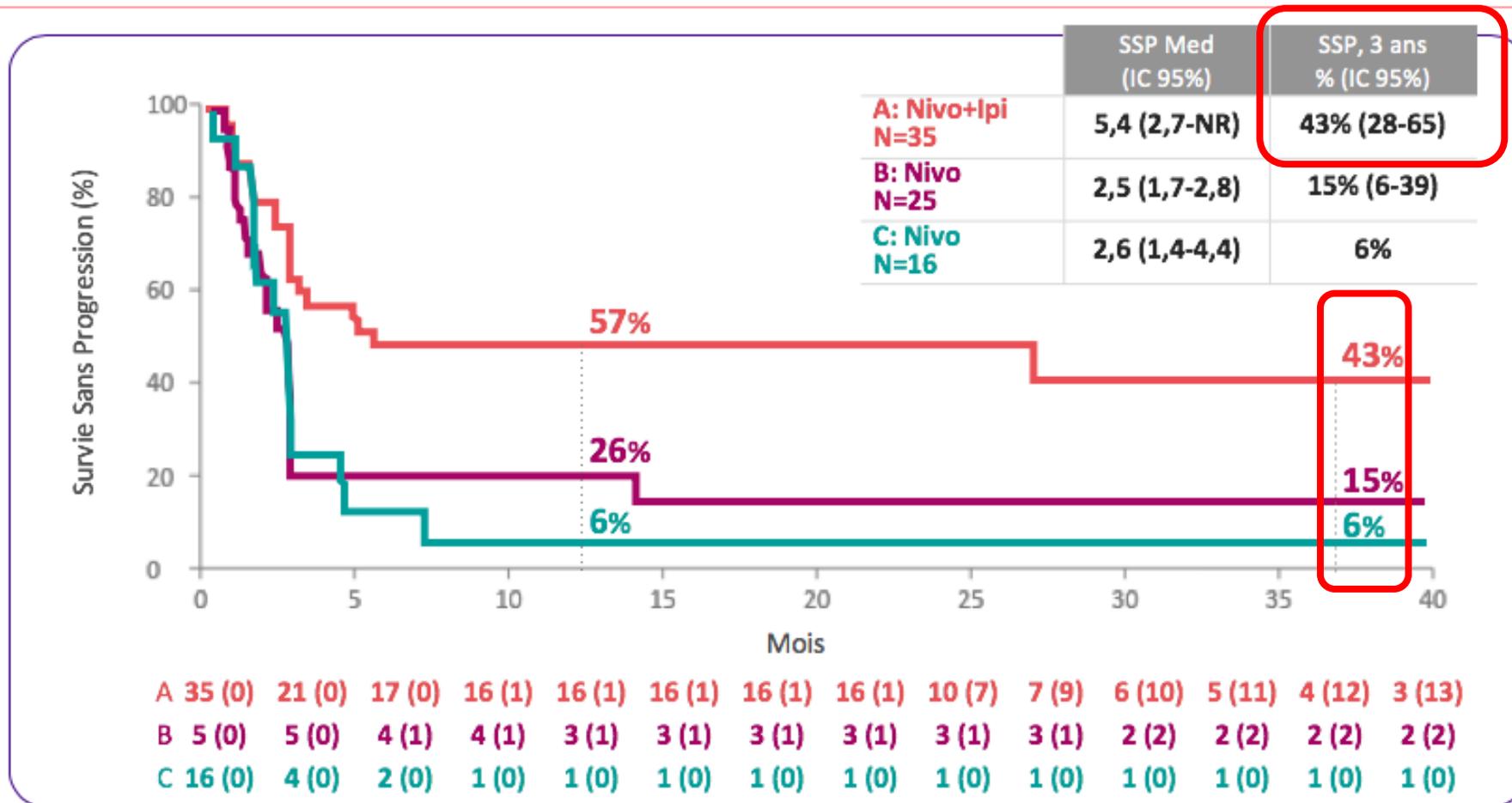
Métas cérébrales fréquentes (20-25% à l'entrée en stade 4), « unmet need »
Peu d'études spécifiques dédiées, molécules actives mais durabilité?

Métas cérébrales fréquentes (20-25% à l'entrée en stade 4), « unmet need »
 Peu d'études spécifiques dédiées, molécules actives mais durabilité?

Schéma de l'étude

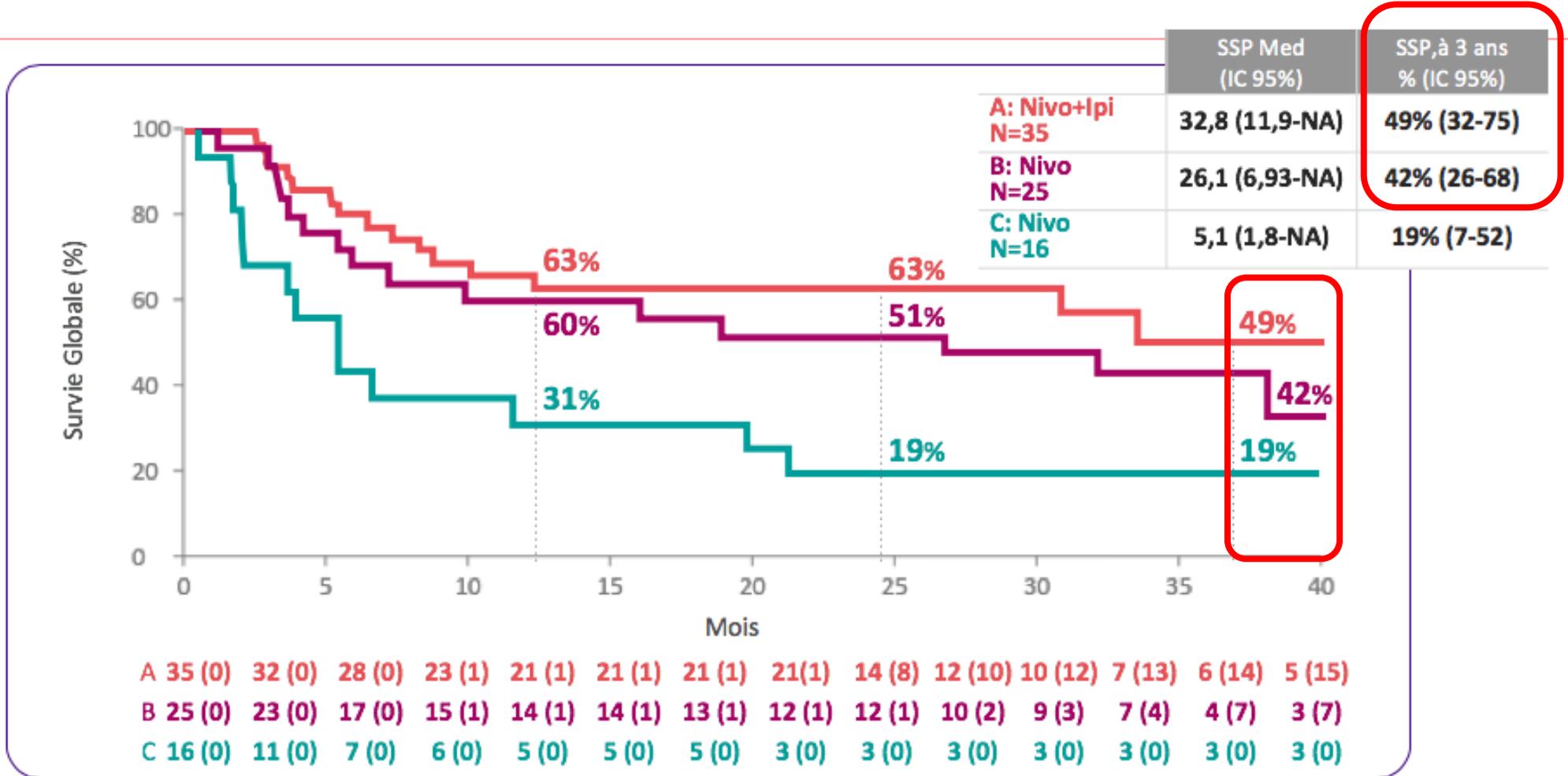


Survie Sans Progression en Intracrânien



Long G. V, *et al.*, ESMO® 2019, Abs #1311-O

Survie Globale



Long G. V, *et al.*, ESMO® 2019, Abs #1311-O

**IPI+NIVO: 1 patients sur 2
survivant à 3 ans
NIVO: 42%**

Etude ABC

Conclusion

- Activité prouvée de la combinaison IPI+NIVO mais aussi du NIVO seul sur les métastases intra-crâniennes asymptomatiques de mélanome
- **Devenir plus favorable des patients traités up-front (sans BRAF-MEKi antérieurement)**
- Patients multi-traités antérieurement, symptomatiques et/ou présentant une maladie lepto-méningée gardent un pronostic médiocre
- **Considérer la combinaison en 1L chez les patients avec métastases cérébrales asymptomatiques++ (y compris chez les BRAFm...)**

NIVO + DABRA + TRAME et mélanome métastatique muté *BRAF* : un nouveau triplet (TRIDeNT) en phase 2

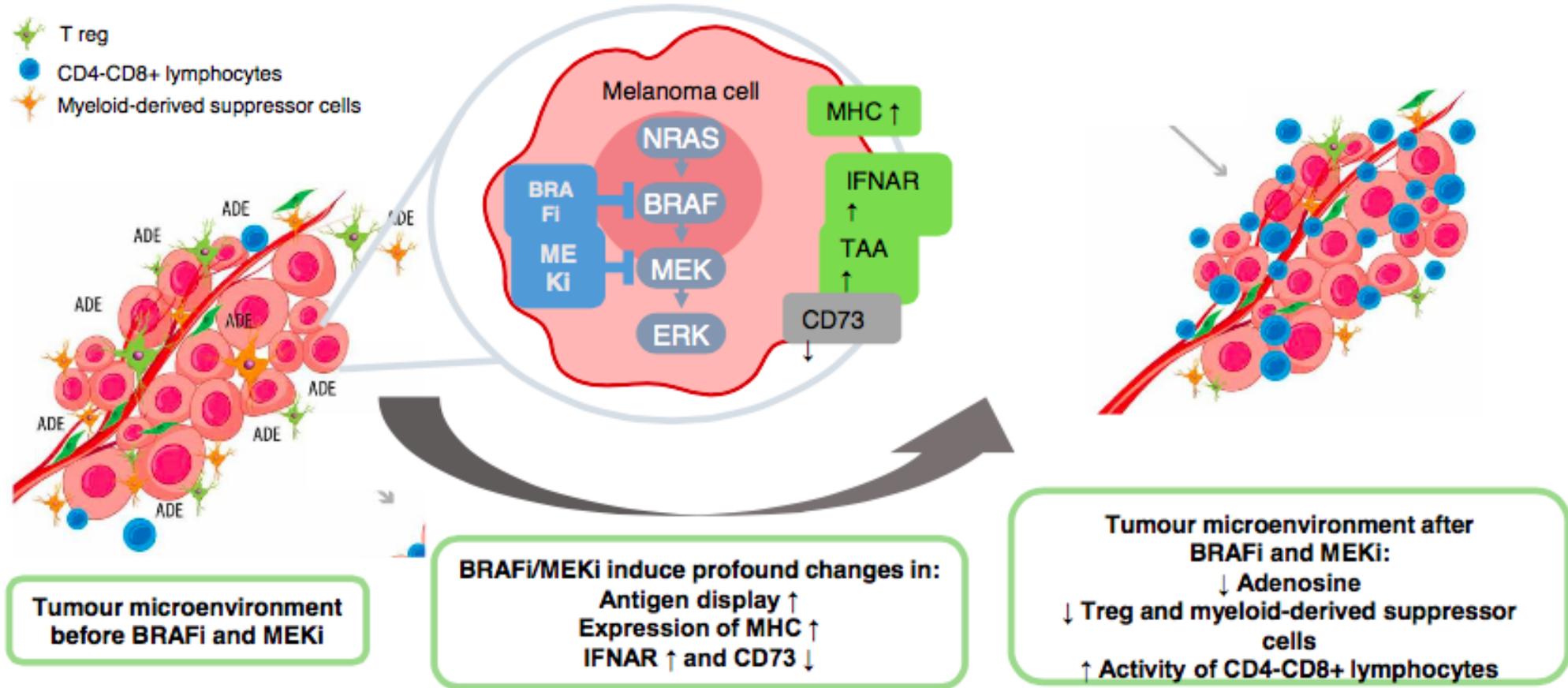
Blank C.U., *et al.* - ESMO® 2019 – Abs #1312PD



Knocking Out Melanoma: Does This Triple Combo Have What It Takes?

Posted on March 31, 2015 by [Dr. Francis Collins](#)

BRAF/MEK inhibitors as immunomodulating agents

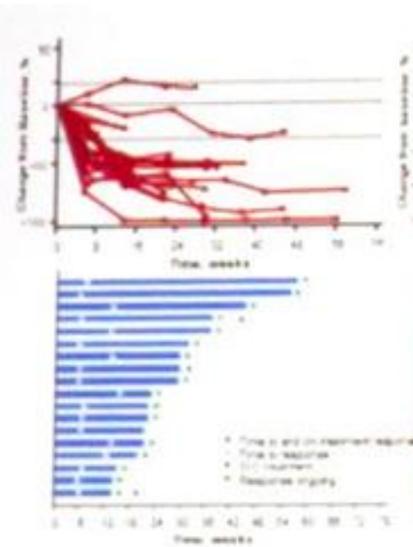


ADE, adenosine; IFNAR, interferon- α/β receptor; MHC, major histocompatibility complex; TAA, tumour-associated antigen; Treg, regulatory T cell

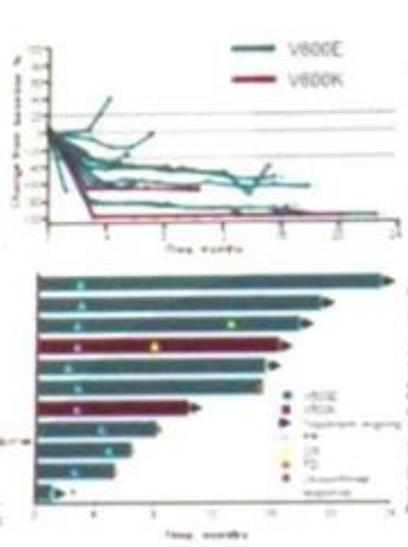
Image modified from Ascierto & Dummer, Oncoimmunology 2018

Nombreux triplets BRAF-MEKi + PD1/PDL1i

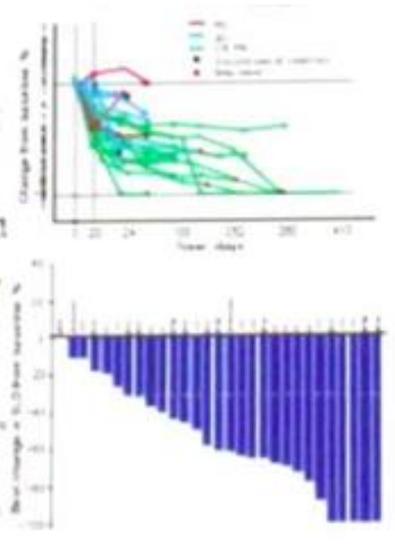
Dabrafenib + trametinib + durvalumab



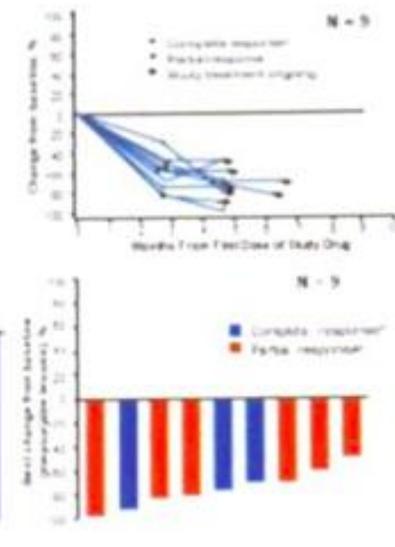
Dabrafenib + trametinib + pembrolizumab



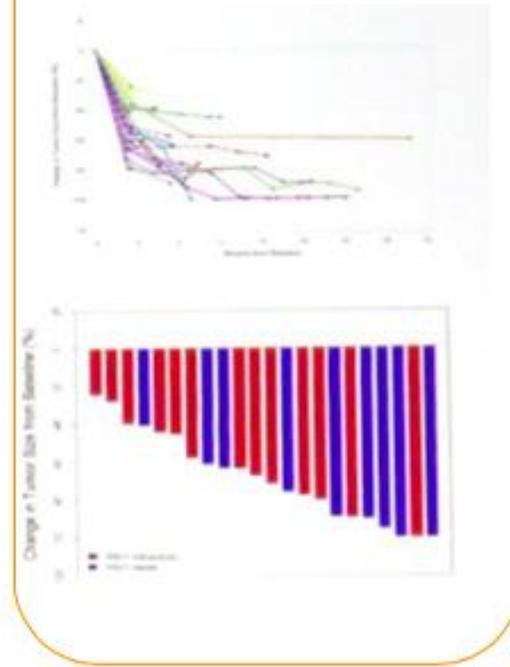
Vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab



Dabrafenib + trametinib + spartalizumab

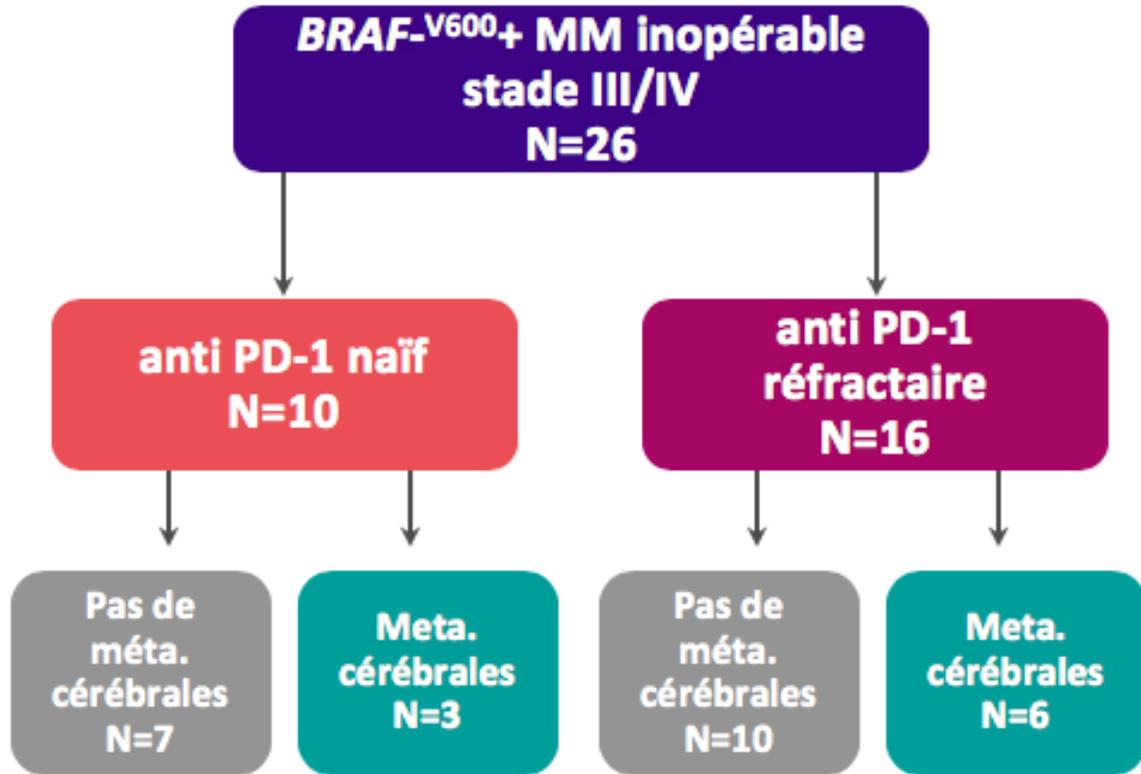


Dabrafenib + trametinib + nivolumab



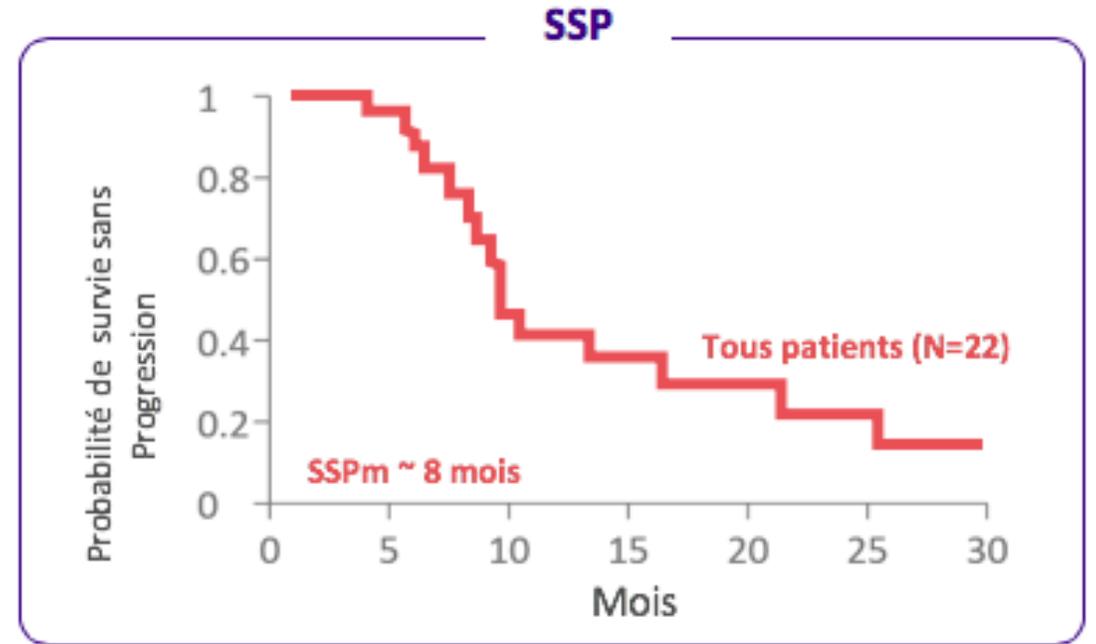
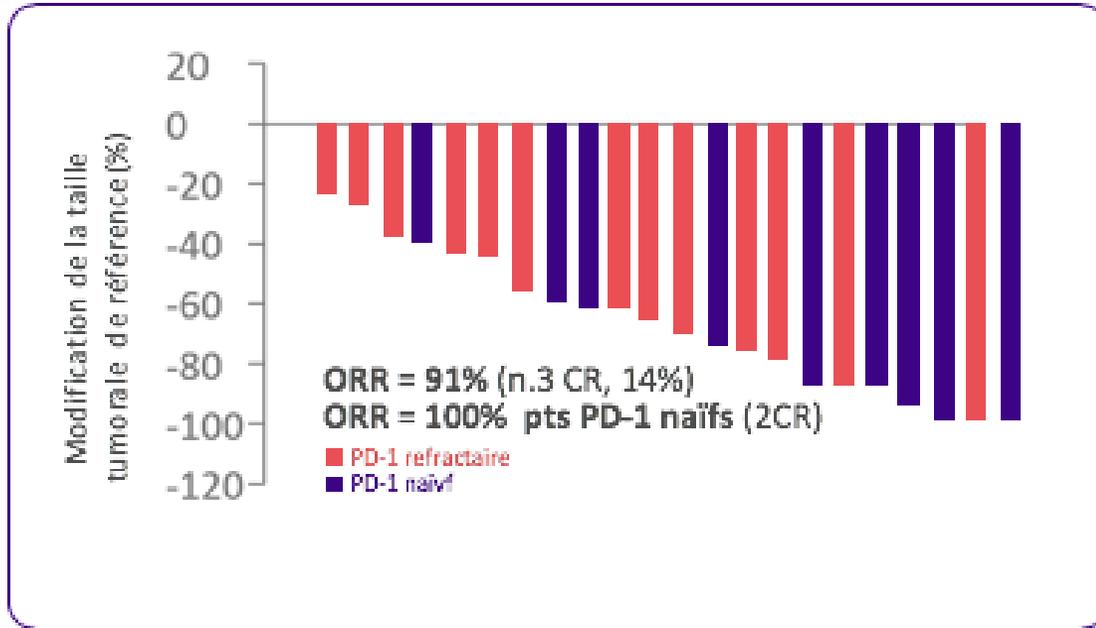
KEYNOTE 022
Résultats non significatifs sur la SSR

Caractéristiques des patients TRIDeNT



Variable	Patients (N=26)
Âge, n (%)	
< 65 ans	19 (73)
≥ 65 ans	7 (27)
Sexe, n (%)	
Homme	15 (58)
Femme	11 (42)
ECOG status, n (%)	
0	17 (65)
1	9 (35)
LDH, n (%)	
≤ 1 x ULN	15 (58)
> 1 - ≤ 2 x ULN	6 (23)
> 2 x ULN	5 (19)
Sites de la maladie, n (%)	
≤ 3	9 (35)
> 3	17 (65)
Suivi en mois (tous les patients)	13,1 (0,3-30,6)
Mediane (écart)	

Réponses et évolution TRIDeNT



Tolérance

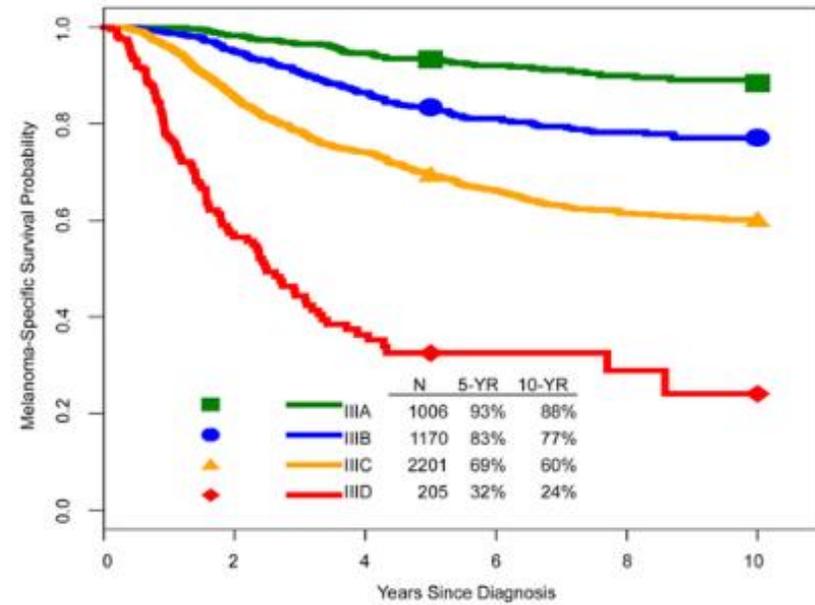
Comparaison avec KEYNOTE 022

Blank C.U., et al. - ESMO®
 2019 – Abs #1312PD

	Pembro + D + T n (%) N=60	TRIDeNT (N=26)
El liés au traitement	57 (95)	25(96)
Grade 3-4	34 (57)	17 (65)
A conduit au décès	1 (2)	0
A conduit à l'interruption ≥ 1 traitement	24 (40)	3(12)

Conclusion TRIDeNT et autres triplets

- Cette **association semble très active** (taux de réponse assez spectaculaires) mais **il manque pour l'instant des données matures de survie** et les **effectifs sont faibles**
- Les effets secondaires semblent gérables mais il existe tout de même **> 60% d'EI de grade 3-4**
- **La place des triplets d'emblée dans les mélanomes avec mutation de BRAF reste encore à définir**
 - Résultats COMBI-I, TRILOGY en attente
 - En comparaison aussi avec des stratégies séquentielles (EORTC 1612)



Gershenwald JE et al. CA Cancer J Clin 2017;67:472-492

Mélanome adjuvant

Etat des lieux

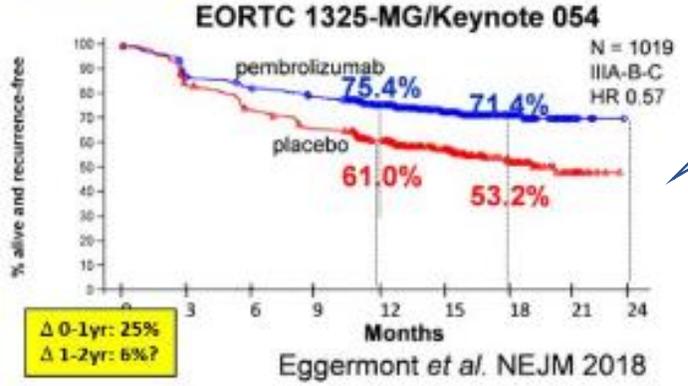
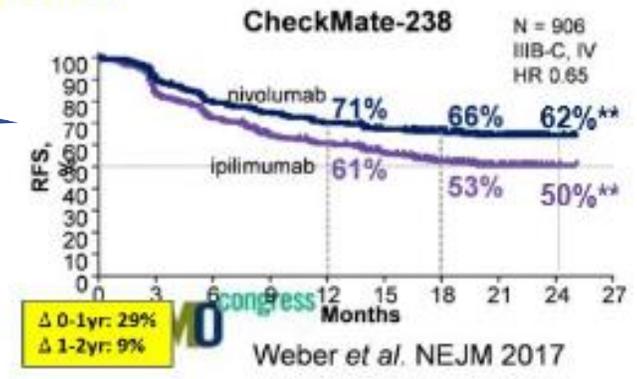
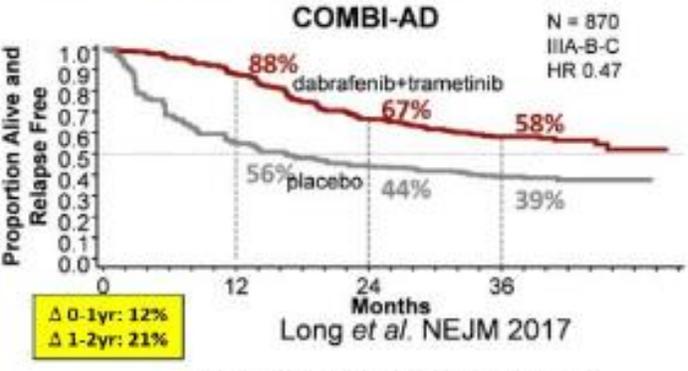
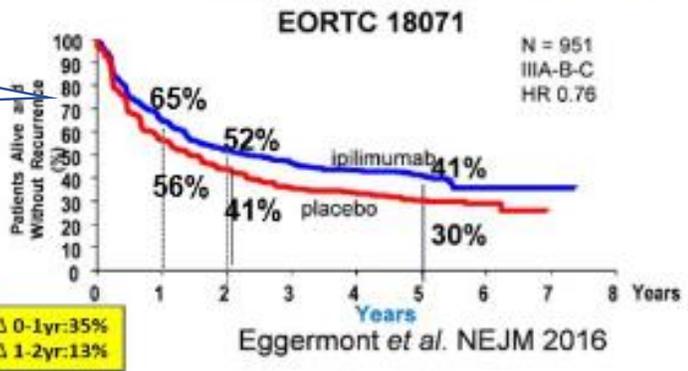
ipilimumab

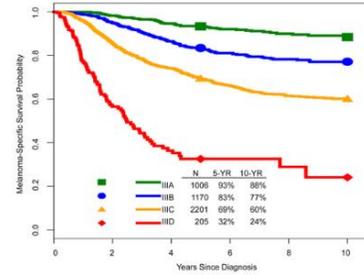
nivolumab

dabrafenib + trametinib

pembrolizumab

Improvement in RFS in high risk melanoma





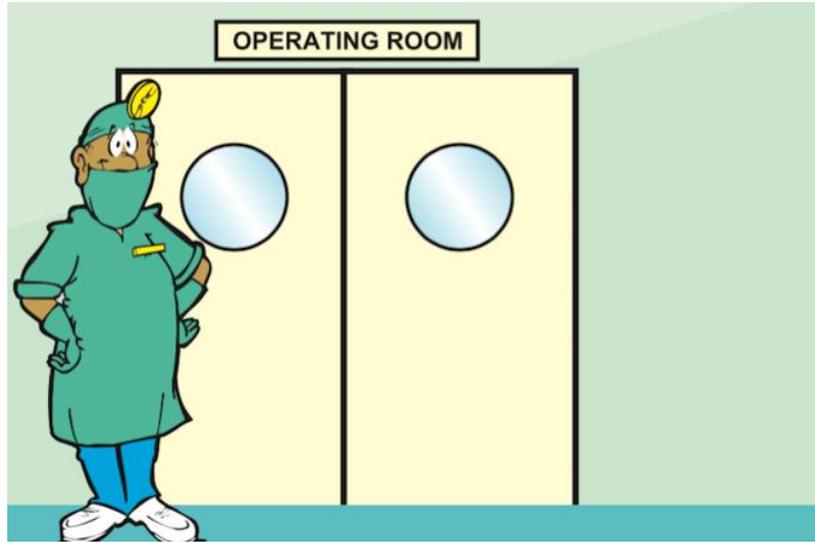
Gershenwald JE et al. CA Cancer J Clin 2017;67:472-492

Mélanome adjuvant

Confirmation du bénéfice de l'immunothérapie:

1- Essai Checkmate 238: NIVO stades IIIB, IIIC et IV réséqués (SSR à 3 ans 60% stades III, 54% stades IV)

2- Essai IMMUNED: NIVO +/- IPI stade IV (SSR >70% à 24 mois)

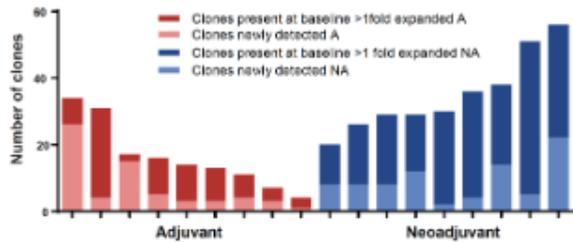
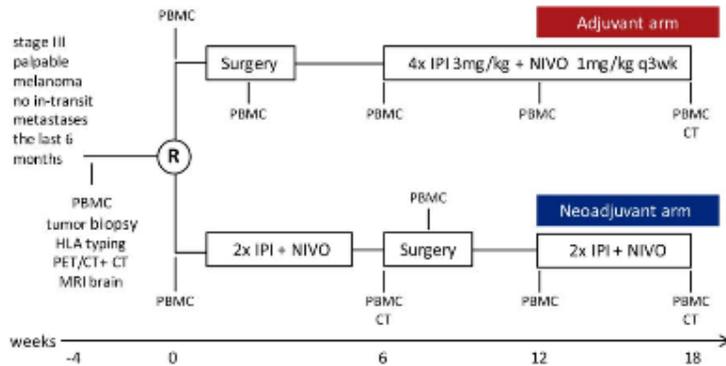


Mélanome néo-adjuvant

OpACIN-neo

La preuve de concept

OpACIN TRIAL



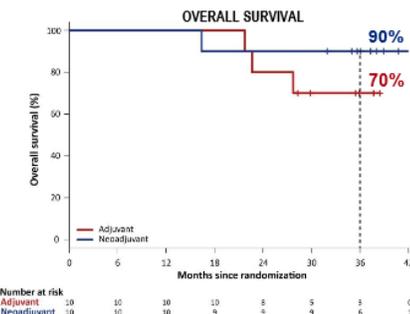
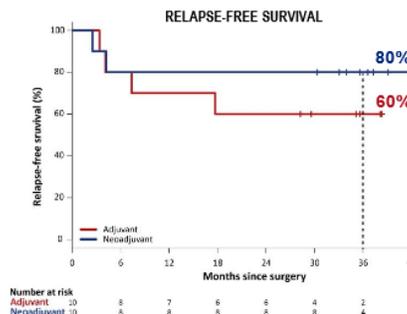
- Randomized phase 1b feasibility trial testing adjuvant (N=10) vs neoadjuvant (N=10) IPI + NIVO at standard dose in macroscopic stage III melanoma.
- **Neoadjuvant IPI + NIVO** induced a high pathological response rate (**pRR, 78%**).
- Toxicity was high with **90% grade 3/4 toxicities**, making the standard dose unfeasible for broader testing.
- Neoadjuvant IPI plus NIVO induces a **higher number of expanded and newly detectable tumor resident TCR clones** in the peripheral blood after 6 weeks of treatment as compared to adjuvant therapy.
- **None of the patients** that achieved a **pathologic response** had relapsed.

NEOAJD > ADJ

Avec suivi de 36 mois: aucune rechute dans le bras néo-adj

Mais toxicité limitante de NIVO+IPI

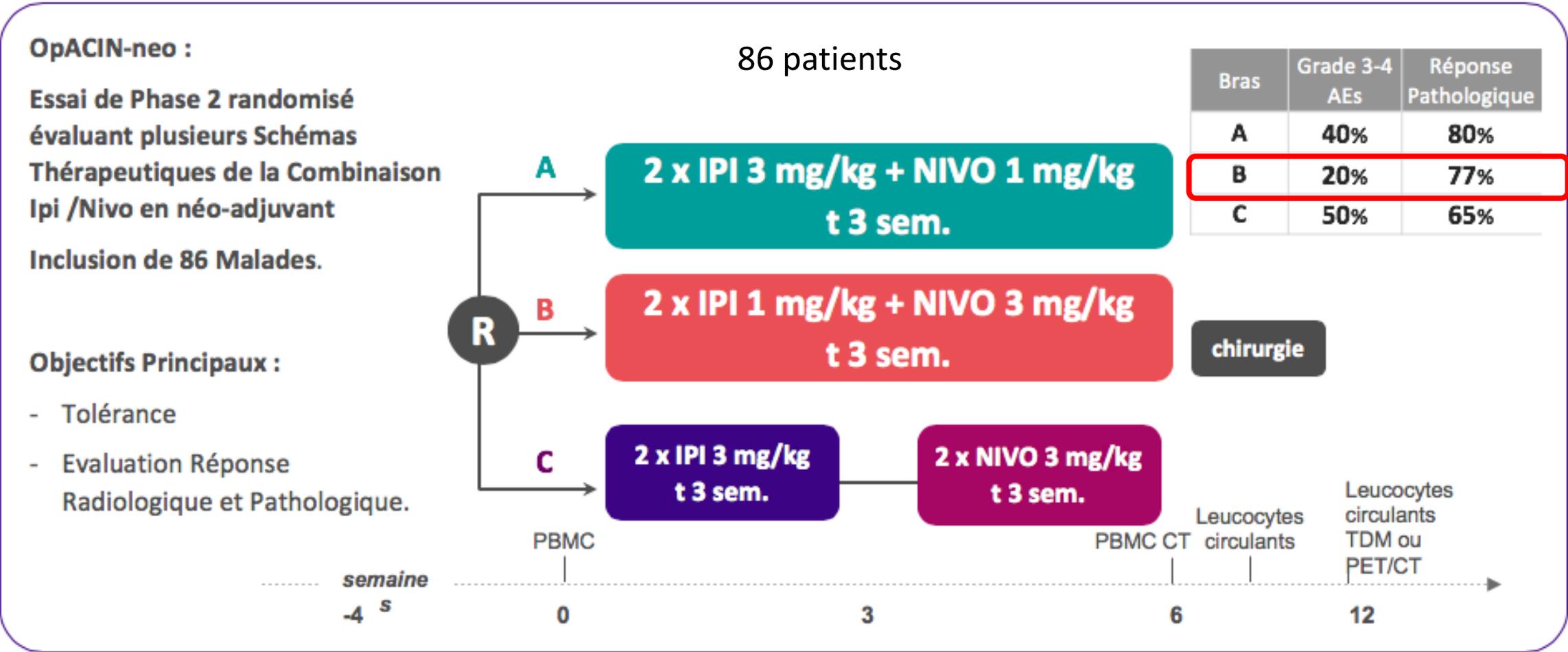
3-YEAR SURVIVAL UPDATE



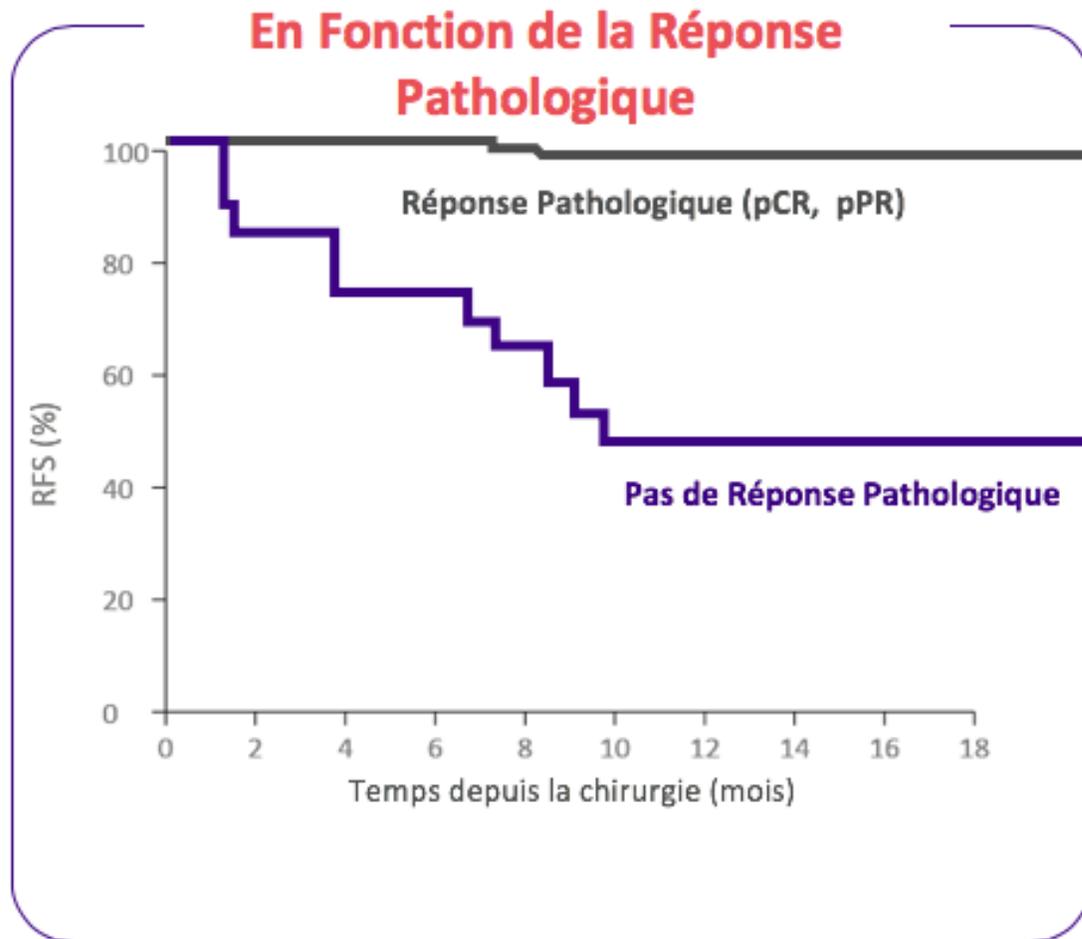
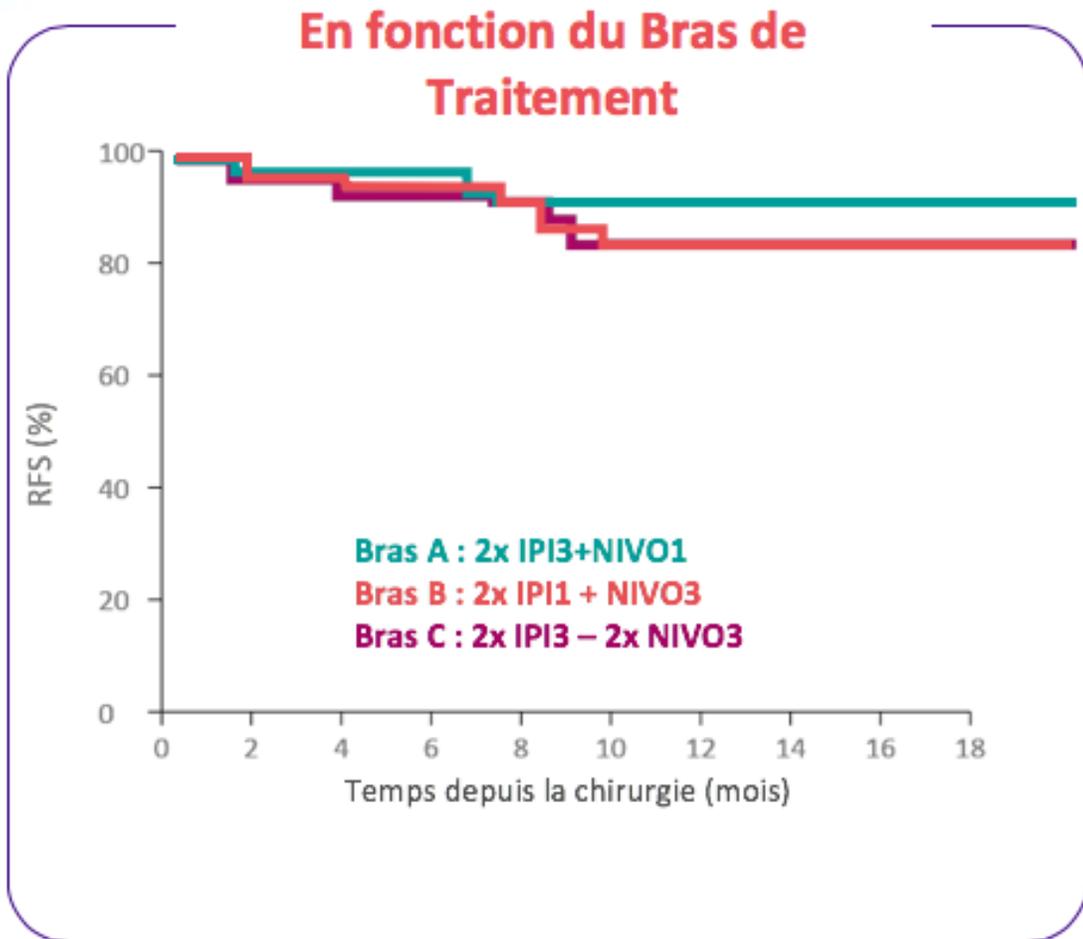
OpACIN-neo : évaluation à 18 mois de la survie sans rechute et analyse des biomarqueurs

Rozeman EA., *et al.* - ESMO® 2019 – Abs #LBA75

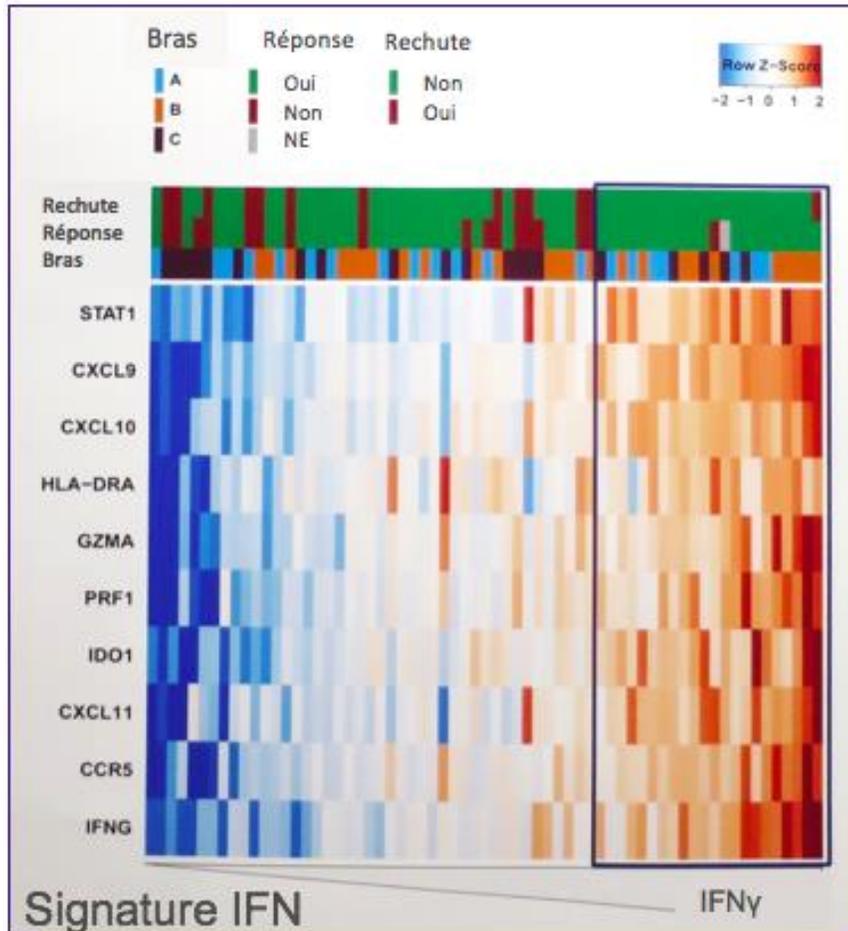
Schéma de l'étude



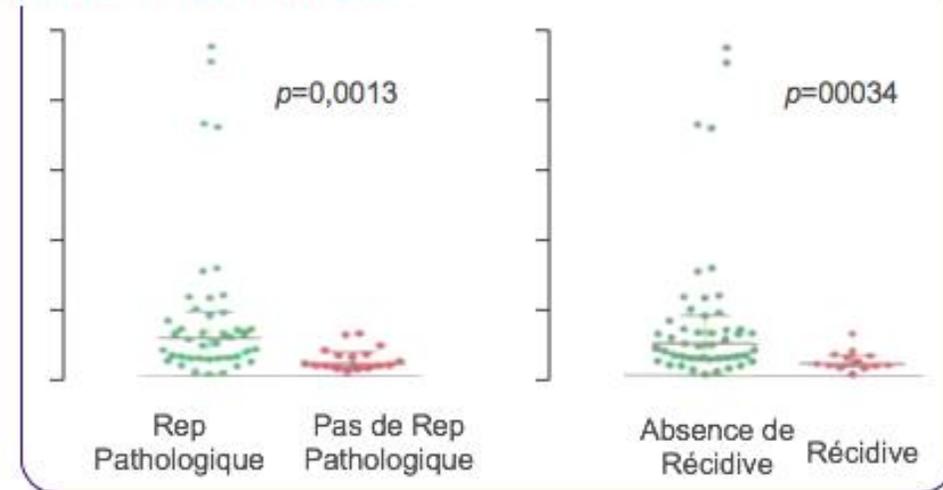
Survie sans récurrence à 18 mois



OpACIN-neo : Association de la Signature IFN-G et de la Charge Mutationnelle (TMB) avec le Taux de Réponse.



Charge Mutationnelle



Tx de Réponse Pathologique(%)



Conclusion

Néo-adjuvant

- **Réponse pathologique: « surrogate marker »** solide pour prédire la SSR et la SG des patients en stade III traités en néo-adjuvant
- En fonction de la qualité de la pR: chirurgie obligatoire? Traitement adjuvant nécessaire?
- **Résultats des essais néo-adj semblent supérieurs en termes de SSR ou de SG mais des essais comparatifs randomisés de phase 3 néo-adj vs adj sont nécessaires +++**
- **Apport de biomarqueurs pour la sélection des patients**
- TTT court: 2 cycles IPI+NIVO vs TTT long: 12 mois
- Attention à la **toxicité** de la combinaison

Le mélanome:

10 molécules approuvées en 8 ans!
Métastatique puis adjuvant... bientôt
néo-adjuvant

