Quels changements de pratiques en 2022 ?
Onco-dermatologie

Mardi 18 octobre 2022

Dr Emilie GERARD
PH Onco-dermatologie

CHU BORDEAUX

Rétrospective Post Congrès 2022

Contexte

Mélanome: 10 ans de progrès fulgurants

- avant 2010:
  - Pas d'efficacité réelle (chimio)
  - Survie globale médiane env. 8 mois
- 2010: anti CTLA-4 et BRAFV600i
  - Première réponses significatives
  - Survie globale médiane 10-14 mois
- 2015: anti-PD-1 et MEKi
  - Meilleure tolérance, meilleure efficacité
  - Survie globale médiane env. 2 ans
- 2018: premières combinaisons IO/IO
  - Toujours plus
  - Survie globale mediane env. 6ans

Mais depuis….échec des phases 3 situation métastatique
TVEC-pembrolizumab
PIVOT IO 001: bempegaldesleukin (BEMPEG IL2) plus nivolumab
TILS versus ipilimumab

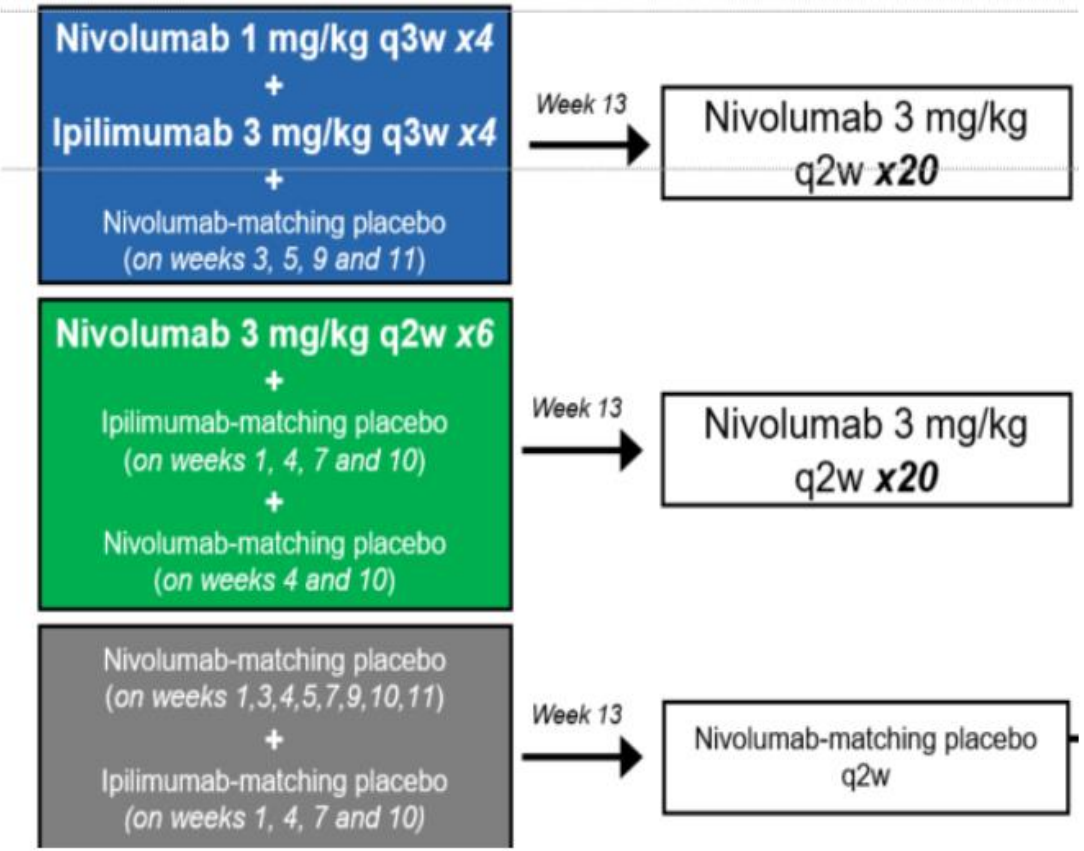
IMMUNED

Etude de phase II randomisée évaluant un traitement adjuvant par nivolumab (nivo) seul ou en combinaison avec l'ipilimumab (ipi) versus placebo (pbo) chez les patients atteints de mélanome de stade IV réséqué: résultats de survie globale

Dirk Schadendorf

Patients avec mélanome de stade IV mis en rémission complète par chirurgie ou radiothérapie

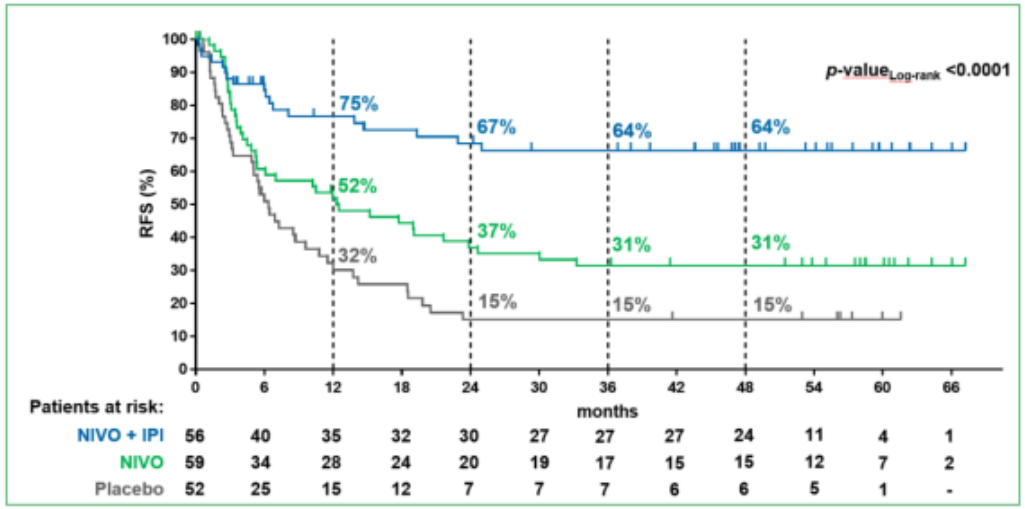
Présentation des résultats finaux de survie sans récidive et de survie globale après un suivi médian de 49.2 mois

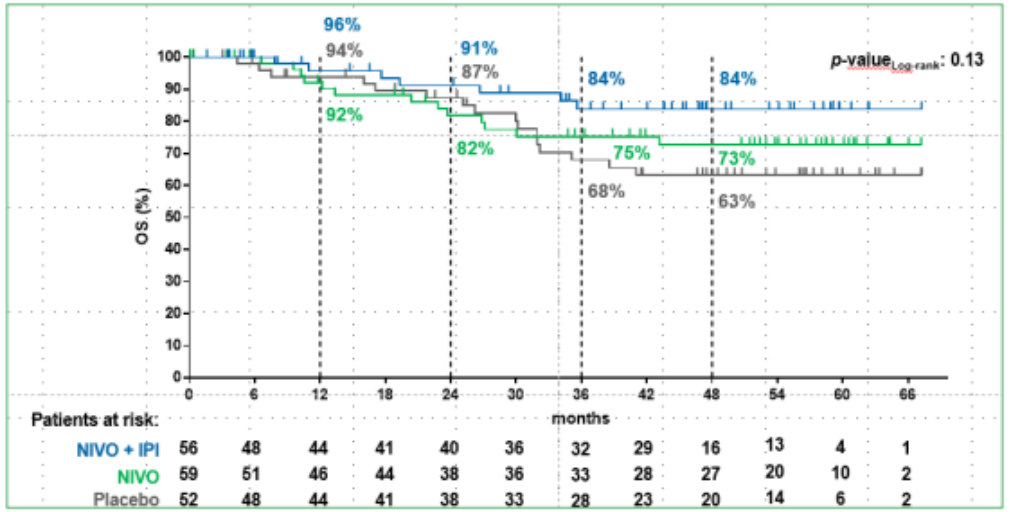


IMMUNED

Nivo+Ipi diminue le risque de récidive de 75% par rapport au Pbo et de 59% par rapport au Nivo

Nivo diminue le risque de récidive de 40% par rapport au placebo





	NIVO+IPI (n=56)	NIVO (n=59)	Placebo (n=52)
Median RFS, mo (95 % CI)	NR[1] (25.0, NR)	12.3 (5.3, 23.9)	6.3 (3.3, 9.6)
HR (97,5 % CI) vs placebo	0.25 (0.13, 0.48)	0.60 (0.36, 1.00)	-
HR (97,5 % CI) vs NIVO	0.41 (0.22, 0.78)	-	-

	NIVO+IPI (n=56)	NIVO (n=59)	Placebo (n=52)
Median OS, mo (95% CI)	NR[1]	NR[1]	NR[1] (38.59,NR)
HR (95% CI) vs placebo	0.41 (0.17, 0.99)	0.75 (0.36, 1.56)*	-
HR (95% CI) vs NIVO	0.55 (0.22, 1.38)	-	-

Nivo+Ipi et Nivo sont significativement supérieurs au Pbo en terms de survie sans récidive (SSR)
Nivo+ Ipi est supérieur au Nivo en termes de SSR mais même si les résultats statistiques semblent significatifs, l'étude n'a pas assez de puissance pour l'affirmer.
En survie globale, pas de différence significative, mais l'effet des traitements ultérieurs rend l'analyse difficile

IMMUNED : ce qu'on peut retenir

- Dans cette population sélectionnée de patients oligométastatiques (90 % avaient 3 sites métastatiques au maximum) et pouvant être mis en rémission avec la chirurgie ou la radiothérapie, la combinaison ipi + nivo semble plus efficace que le nivolumumab en monothérapie

- Il faut toutefois rappeler la forte toxicité de l'association : dans l'essai 47 % d'effets secondaires sévères liés à ipi/nivo versus 16 % avec nivo seul

- L'effet sur la survie globale reste incertain

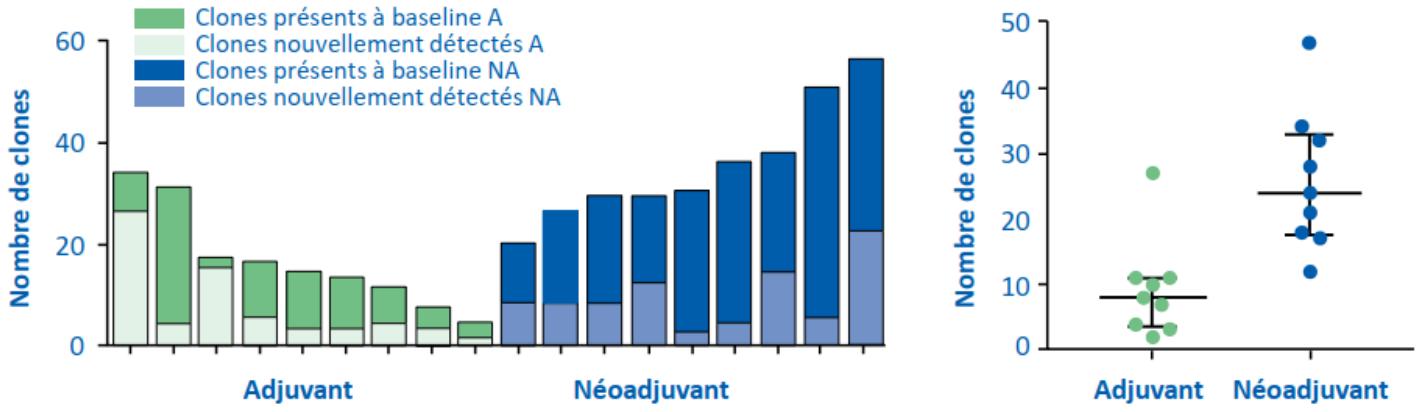
SWOG S1801

Pembrolizumab néoadjuvant vs adjuvant en traitement de mélanomes stade iii/iv opérables (swog s1801)

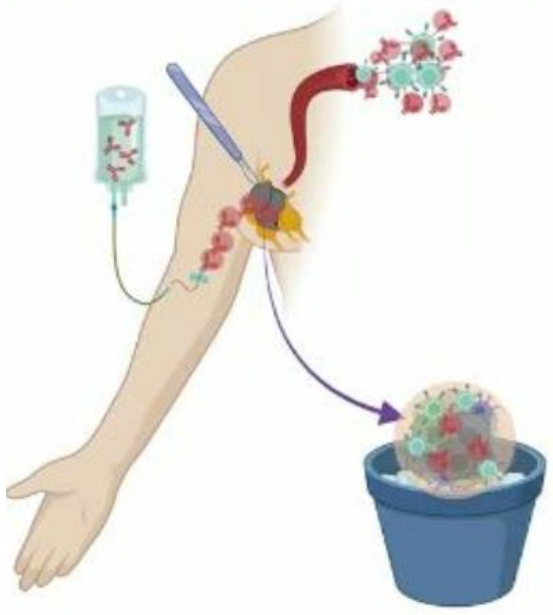
Sapna Patel

session présidentielle

Rationnel de l'immunothérapie néoadjuvante



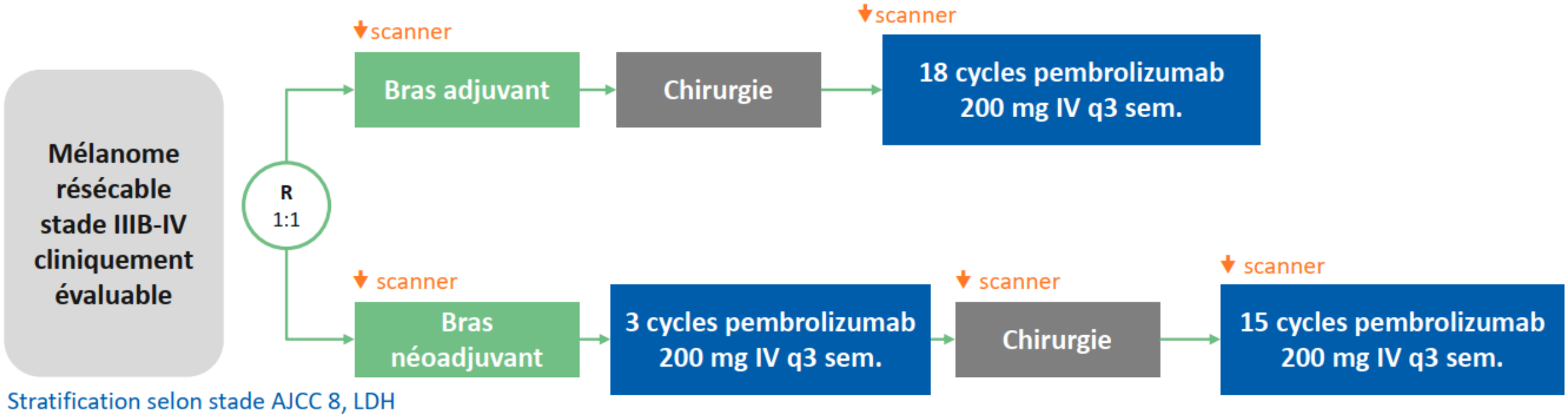
Blank et al. Nat Med 2018



Le traitement par anti PD1 avant la chirurgie induit une réponse immunitaire d'une plus large population de Lc T présents dans la masse tumorale

Après chirurgie, on observe un taux plus élevé de lymphocytes T anti-tumoraux

Schéma de l'étude de phase II SWOG S1801



Le type et l'étendue de la chirurgie devait être déterminé au départ et réalisée quelque soit la réponse radiologique au traitement
Critère principal : Survie sans événement :
– Progression ou toxicité rendant impossible la chirurgie
– Impossibilité de débuter le traitement adjuvant dans les 84 jours suivant la chirurgie
– Récidive du mélanome après la chirurgie
– Décès

Caractéristiques des patients

Caractéristiques		Adjuvant (n = 159)	Néoadjuvant (n = 154)	p-value
Age médian (ans)		62 (22, 88)	64,5 (19, 90)	0,20
Sexe (homme)		111 (70)	92 (60)	0,08
Zubrod*PS	0 1 2	125 (79) 33 (21) 0	113 (74) 39 (25) 1 (<1)	0,31
LDH	Bas / Normal Élevé	138 (87) 21 (13)	132 (86) 22 (14)	0,87
AJCC 8e ed.	Stade IIIB Stade IIIC Stade IIID/IV	64 (40) 74 (47) 21 (13)	62 (40) 69 (45) 23 (15)	0,90
Ulcération*	Oui Non Inconnu	46 (29) 58 (36) 55 (35)	56 (37) 50 (33) 46 (30)	0,33
Statut BRAF	Positif Négatif Inconnu	38 (24) 64 (40) 57 (36)	41 (27) 62 (40) 51 (33)	0,80

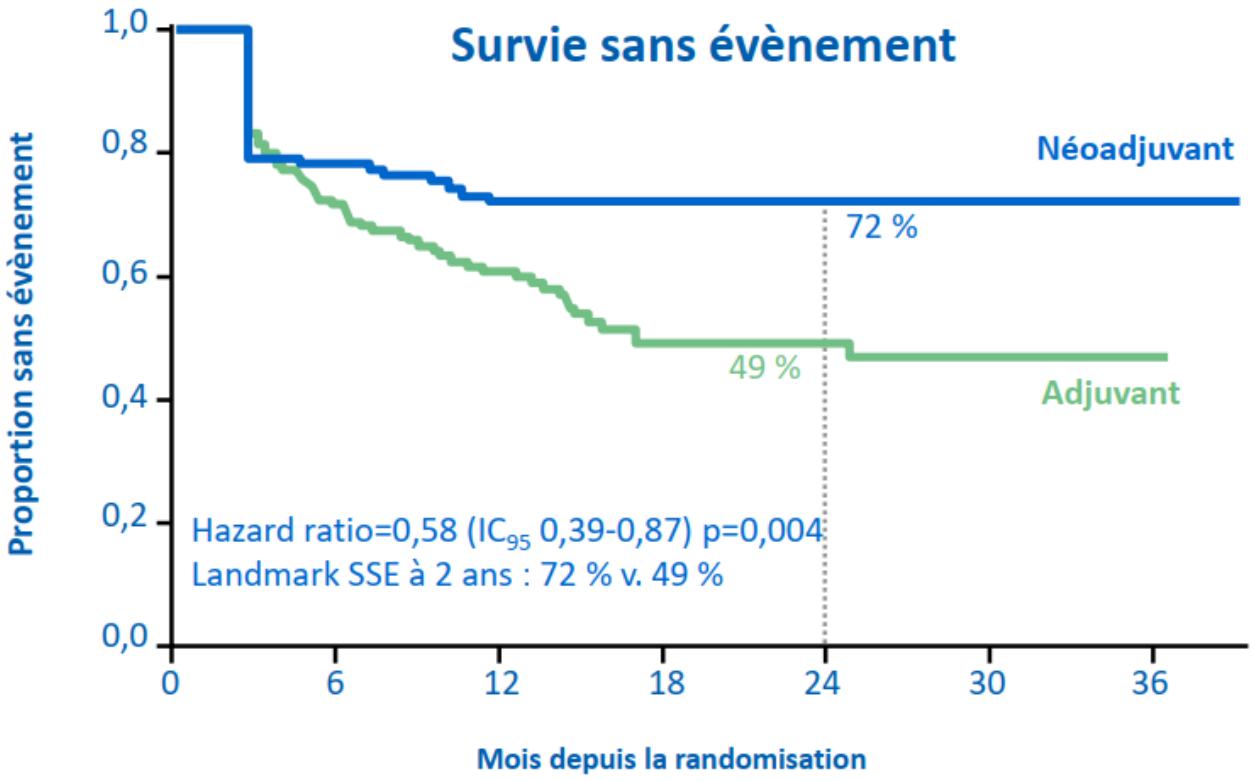
*< 1% missing data

Résultats : Critère principal d'évaluation : Survie sans évènement

Suivi médian = 14,7 mois

Survie sans évènement à 2 ans : 72% bras néoadjuvant contre 49% bras adjuvant

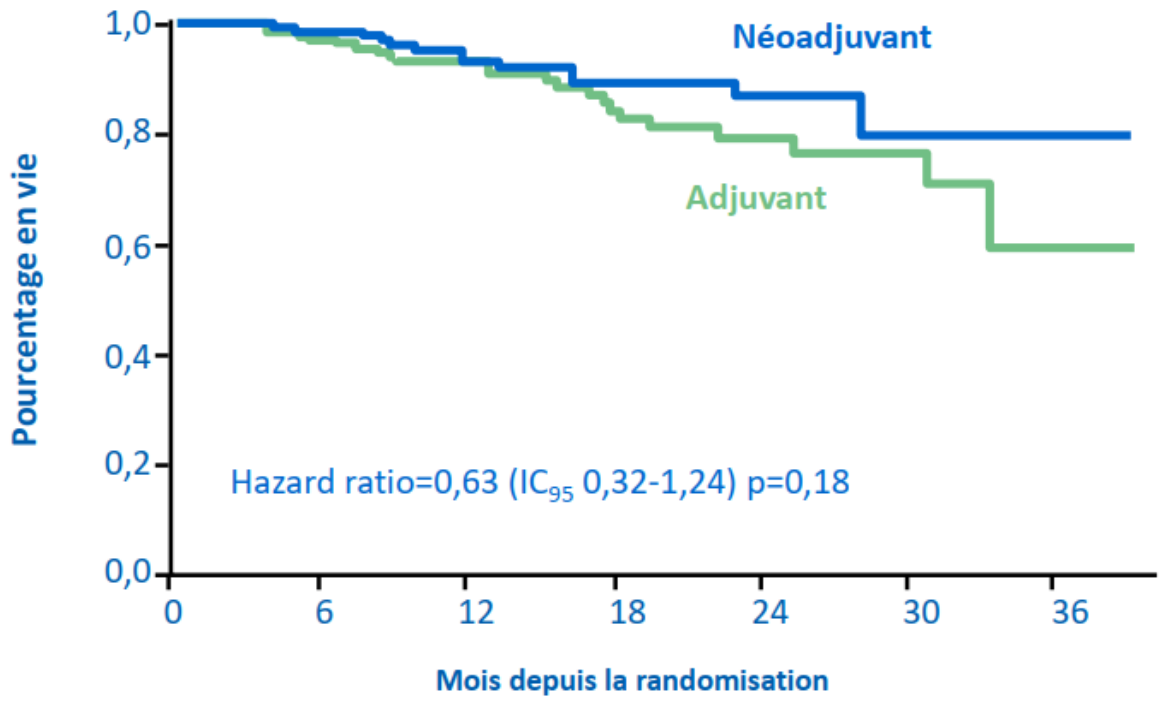
– 20% (n=31) de progression dans le bras néoadjuvant vs 40% (n=61) dans le bras adjuvant



Nombre à risque

159	98	67	40	22	10	2
154	96	69	46	25	17	1

Résultats : Survie globale



Nombre à risque

159	124	93	60	33	15	3
154	124	90	59	30	19	1

36 décès

- Néodjuvant : 14
- Adjuvant : 22

Résultats : Description des évènements

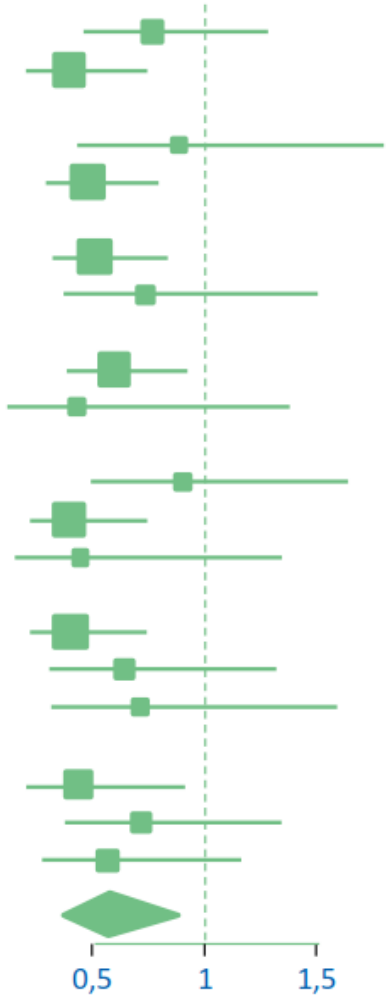
Évènements	Adjuvant (n = 67)	Néoadjuvant (n = 38)
Impossibilité de faire la chirurgie		
Toxicité	0	1
Progression de la maladie	0	12
Autre (comorbidités, problème de planning)	1	1
Impossible de débuter le traitement adjuvant		
Toxicité	0	3
Impossibilité de réséquer toutes les lésions	1	1
Récidive (locale, régionale, à distance)	16	9
Retrait du consentement	2	1
Radiothérapie adjuvante prolongée au-delà de la fenêtre de 84 jours	1	0
Récidive du mélanome après le début du traitement adjuvant	44	9
Décès comme premier événement	2	1

Indique les événements liés à la tumeur définis par le protocole

Résultats : Analyse en sous groupes

Bénéfice du traitement néoadjuvant dans tous les sous-groupes

Sous-groupes	Adj Évèmt/n	Néoadj Évèmt /n	HR (IC95)
Âge			
≤ 65 ans	37/92	23/77	0,77 (0,46-1,29)
> 65 ans	30/67	15/77	0,4 (0,21-0,74)
Sexe			
Femme	15/48	16/62	0,89 (0,44-1,81)
Homme	52/111	22/92	0,48 (0,29-0,8)
Statut de performance			
PS 0	49/125	24/113	0,51 (0,32-0,84)
PS 1-2	17/33	14/40	0,74 (0,37-1,51)
LDH			
LDH bas / normal	58/138	34/132	0,6 (0,39-0,92)
LDH élevé	9/21	4/22	0,43 (0,13-1,39)
Stade			
Stade IIIB	24/64	19/62	0,91 (0,5-1,65)
Stade IIIC	34/74	14/69	0,4 (0,22-0,75)
Stade IIID/IV	9/21	5/23	0,45 (0,15-1,35)
Ulcération			
Oui	30/46	16/56	0,4 (0,22-0,74)
Non	22/58	11/50	0,65 (0,31-1,33)
Inconnu	15/55	10/46	0,72 (0,32-1,6)
BRAF			
Muté	21/38	11/41	0,44 (0,21-0,91)
Wild type	25/64	16/62	0,72 (0,38-1,35)
Inconnu	21/57	11/50	0,57 (0,27-1,17)
Tous les patients	**67/159**	**38/154**	**0,58 (0,39-0,87)**

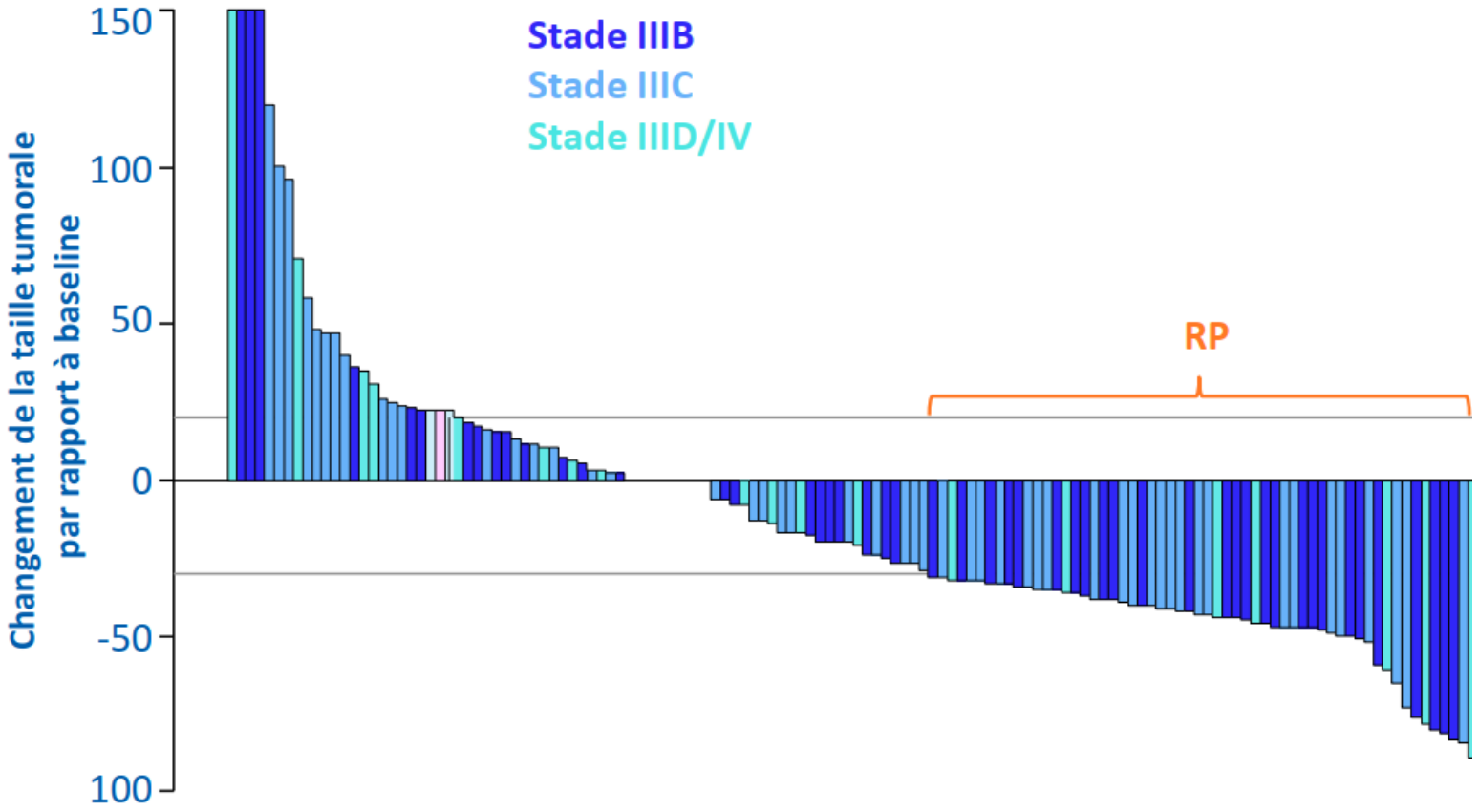


ıs adjuvant pembrolizumab for resected Stage III-IV melanoma (SWOG S1801) »

HR< 1 en faveur du Néoadjuvant

Résultats : Réponse radiologique au traitement néoadjuvant

- **Evaluation de la réponse au traitement néoadjuvant par scanner réalisé avant la chirurgie :**
  - 9 Réponses complètes (RC)
  - 59 Réponses Partielles (RP)
  - 42 Progressions des lésions cibles dont 30 restent opérables
- **21% Réponse pathologique complète**



SWOG: ce qu'on peut retenir

- La survie sans évènement était significativement meilleure dans le bras néoadjuvant (HR = 0,58; 0,39-0,87 p=0,004)

- Données de survie globale immatures

- Toxicité attendue

– Taux d'effets indésirables reliés au traitement identiques dans les 2 bras
– Pembrolizumab néoadjuvant n'augmente pas la toxicité dans la phase péri-opératoire

Remarques :
– Résultats du bras comparateur par rapport aux autres études d'immunothérapie adjuvante :
➢ KEYNOTE 054: Pembrolizumab vs Placebo : taux de SSR à 2 ans : Pembro 68,3% vs Placebo 47,1%
➢ CHECKMATE 238 : Nivolumab vs Ipilimumab : taux de SSR à 4 ans Nivo 51,7%
Eggermont A J Clin Oncol 2020; Ascierto P Lancet Oncol 2020

Conclusion onco-dermatologie en 2022

ASCO et ESMO 2022: Avancées majeures dans les stades précoces

Situation adjuvante:
Stade III ganglionnaire
Stade IV réséqué: IMMUNED
Et maintenant: dés les stades IIB (breslow 2mm) AMM pembrolizumab EMA Juin 2022

Situation néoadjuvante:
Etude Swog: aire de désescalade de la chirurgie
Traitement à la carte en fonction de la réponse pathologique

MERCI

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr

Emilie.gerard@chu-bordeaux.fr