

# Les « Scoops » de de l'ASCO Quoi de neuf en onco-dermatologie?

Dr Emilie GERARD

PH - Service dermatologie - Hôpital Saint André CHU Bordeaux



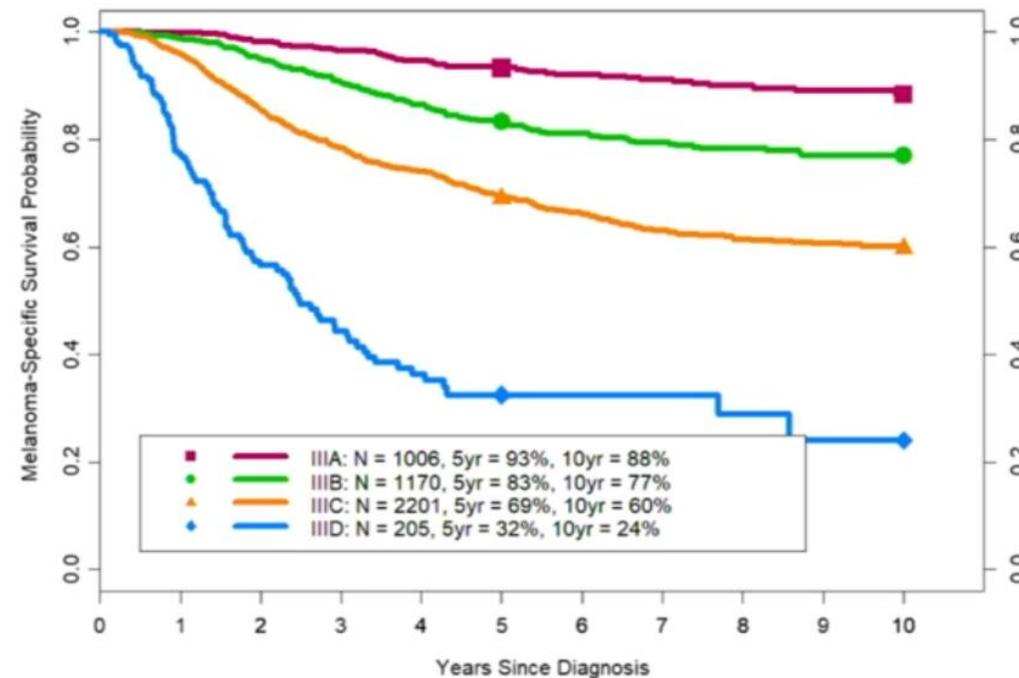
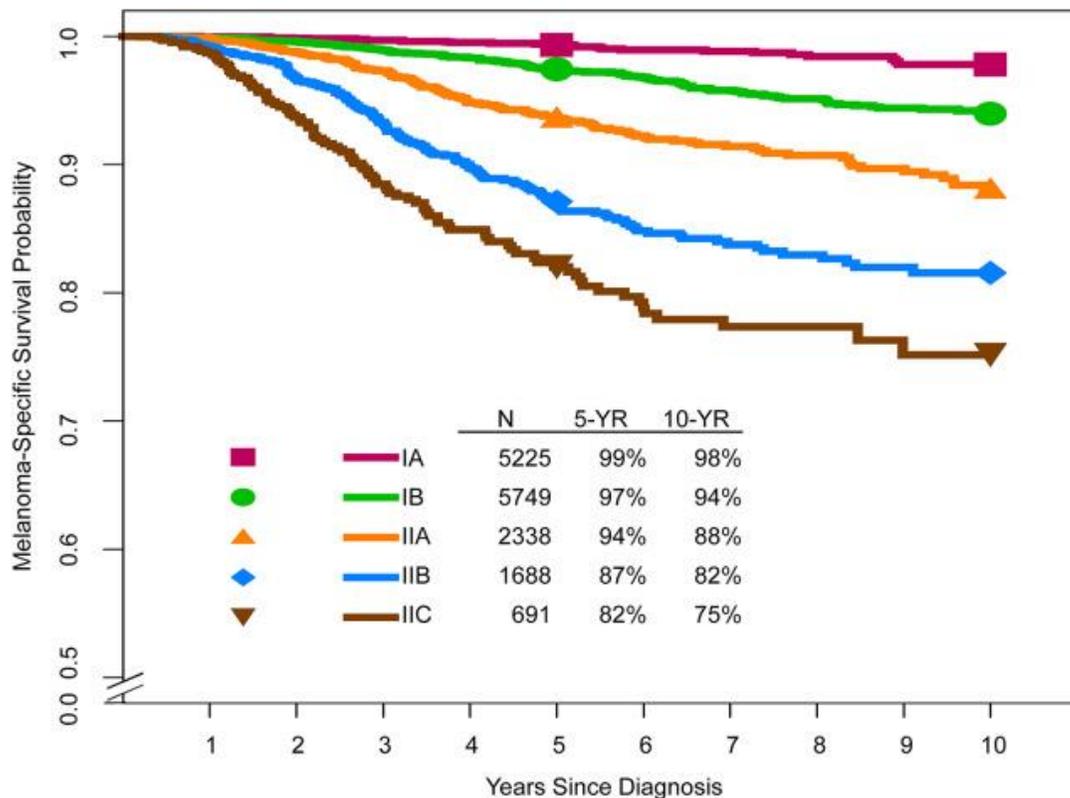
université  
de BORDEAUX

## Liens d'intérêts

- Co-investigateur BMS, MSD, Novartis, Pierre Fabre
- Board d'expert BMS, Novartis, Pierre Fabre

# Adjuvant : Traiter plus tôt pour traiter mieux ?

Survie spécifique mélanome stade II et stade III selon AJCC 8<sup>ème</sup> édition



**Les stades IIB/IIC sont de moins bon pronostic que les stades IIIA**

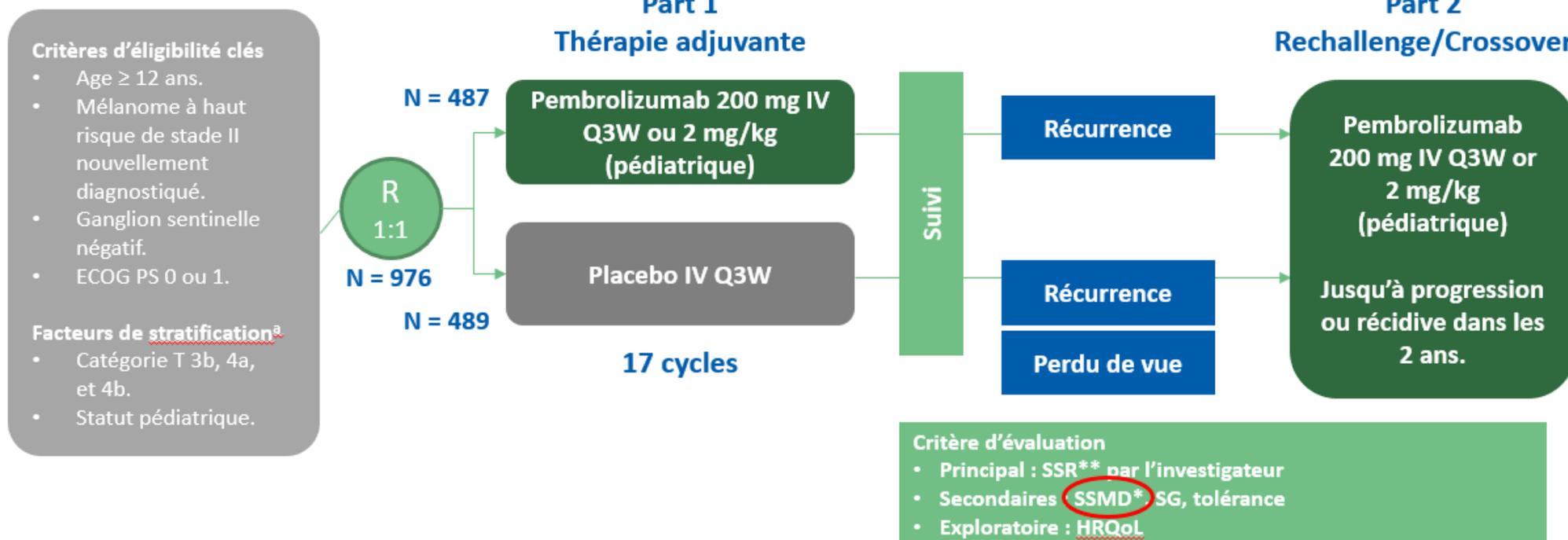
KEYNOTE-716 (PHASE 3)  
SURVIE SANS MÉTASTASE À DISTANCE AVEC LE  
PEMBROLIZUMAB VERSUS PLACEBO EN ADJUVANT DANS LES  
MÉLANOMES STADES IIB IIC OPÉRÉS

- Georgina Long  
*Abstract # LBA 9500*

# KEYNOTE-716

## Schéma de l'étude

### Etude de phase 3



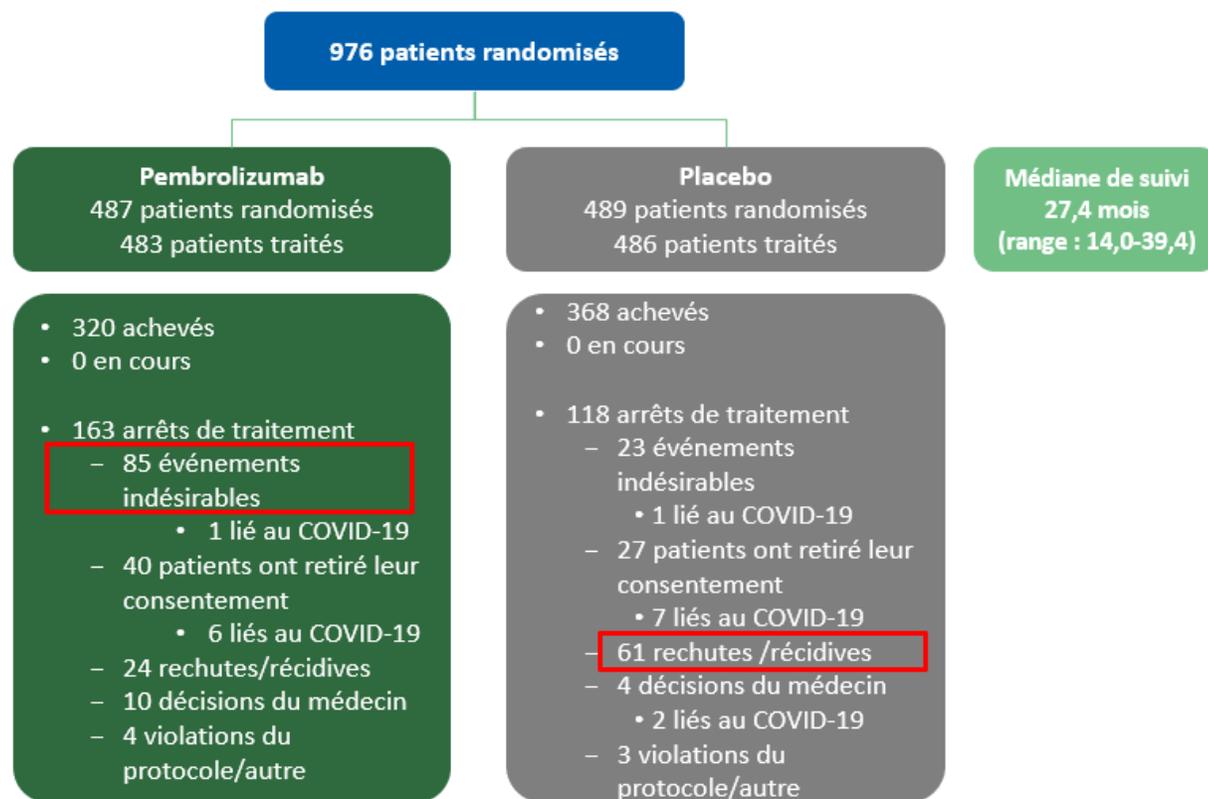
\*Évaluation de la survie sans métastase à distance (SSMD) après avoir atteint le premier objectif de survie sans récurrence et 146 événements (méta à distance).  
\*\* Evaluation de SSR (3<sup>ème</sup> analyse intermédiaire).

<sup>a</sup>Statut de la mutation BRAF et PD-L1 ne sont pas spécifiés dans les facteurs de stratification à cause de la disponibilité des tissus.

# KEYNOTE-716

## Caractéristiques des patients

### Flowchart



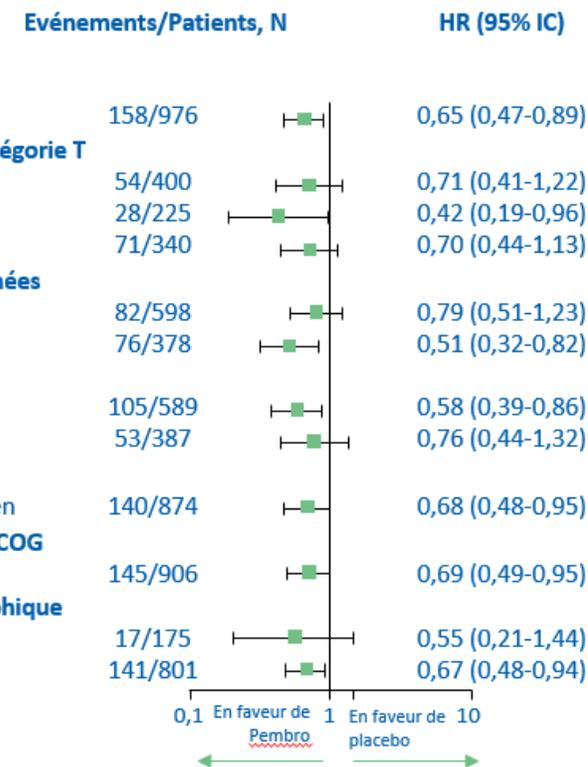
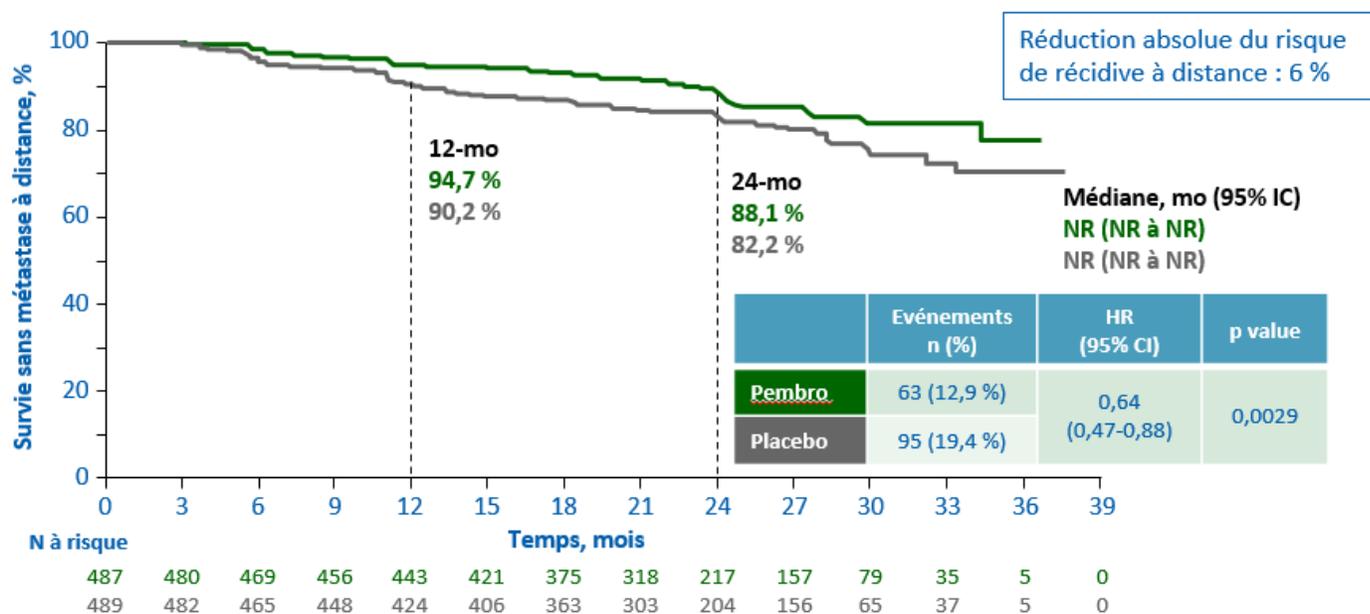
### Caractéristiques à la baseline

Caractéristiques, n (%)	Pembrolizumab (N = 487)	Placebo (N = 489)
<b>Age, médiane (range), années</b>	60 (16-84)	61 (17-87)
≥ 65 ans	184 (38)	194 (40)
<b>Homme</b>	300 (62)	289 (59)
<b>ECOG PS 0</b>	454 (93)	452 (92)
<b>Sous catégorie T</b>		
T3b	200 (41)	201 (41)
T4a	113 (23)	116 (24)
T4b	172 (35)	172 (35)
<b>Stade de la maladie</b>		
IIB	309 (63)	316 (65)
IIC	171 (35)	169 (35)

# KEYNOTE-716

## Survie sans métastase à distance

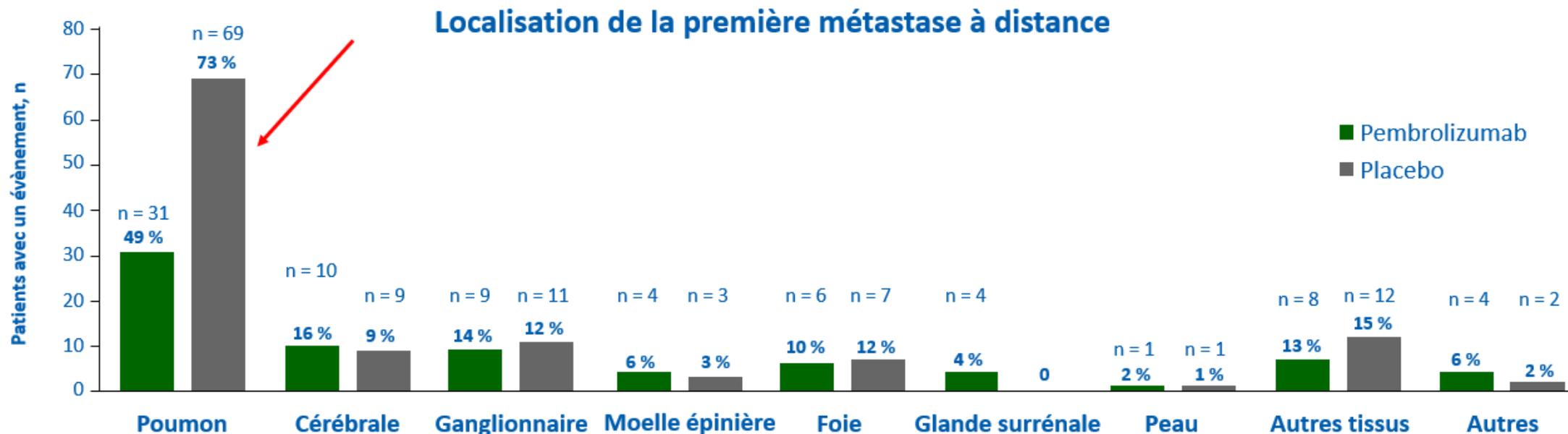
🌟 Suivi médian 27,4 mois (min-max 14,0-39,4)



# KEYNOTE-716

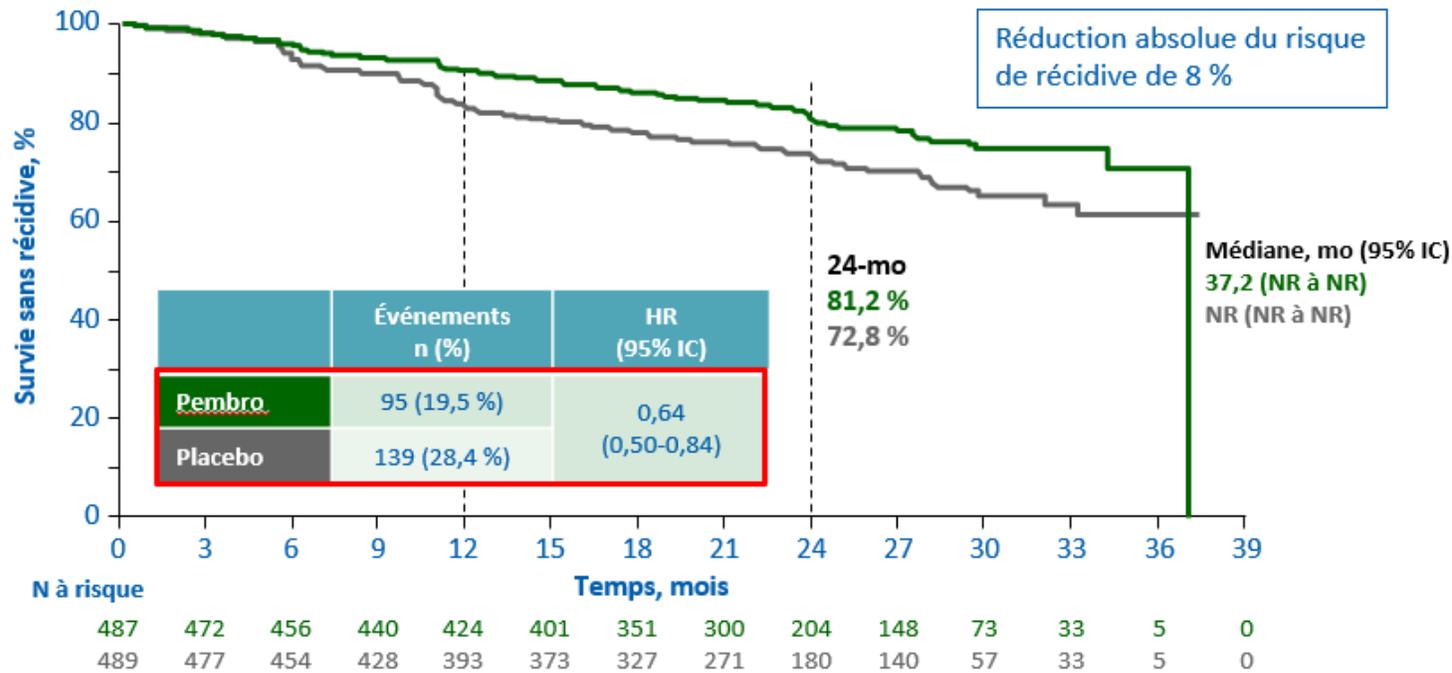
## *Caractéristiques des récurrences à distance*

Survie sans métastase à distance	Pembrolizumab (N = 487)	Placebo (N = 489)
Tous événements, n (%)	63 (13)	95 (19)
Premier événement	45 (9)	79 (16)
Après récurrence locorégionale	18 (4)	16 (3)



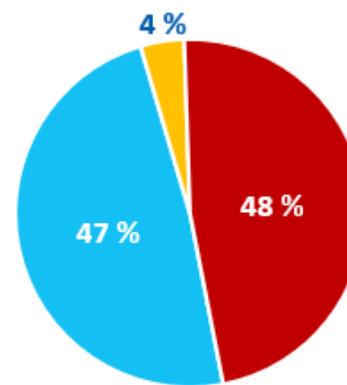
# KEYNOTE-716

## Survie sans récurrence

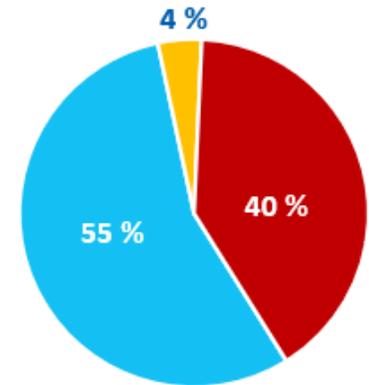


Survie sans récurrence (SSR)	Pembrolizumab (N = 487)	Placebo (N = 489)
Tous événements, n (%)	95 (20)	139 (28)
Local, régional, et locorégional	46 (9)	56 (11)
Distant	45 (9)	77 (16)
Décès	4 (1)	6 (1)

Pembrolizumab récurrence (n = 95)



Placebo récurrence (n = 139)



■ Distant  
■ Local, régional et locorégional  
■ Décès

# KEYNOTE-716

## *Effets indésirables*

Tout événement, n (%)	Pembrolizumab (N = 483)		Placebo (N = 486)	
<b>Tous</b>	462 (96)		445 (92)	
<b>Reliés au traitement</b>	400 (83)		309 (64)	
Grade ≥ 3	83 (17)		24 (5)	
Interruption	77 (16)		12 (2)	
Décès	0		0	
Événements à médiation immunitaire et réactions à la perfusion	182 (38)		45 (9)	
<b>Événements reliés au traitement ≥ 15 %</b>	<b>Tous</b>	<b>Grade ≥ 3</b>	<b>Tous</b>	<b>Grade ≥ 3</b>
Fatigue	103 (21)	1 (< 1)	92 (19) ←	1 (< 1)
Hypothyroïdie	77 (16)	0	13 (3)	0
Arthralgie	81 (17)	2 (< 1)	39 (8)	0
Prurit	119 (25)	3 (1)	52 (11) ←	0
Éruption	78 (16)	7 (1)	34 (7)	1 (< 1)
Diarrhée	90 (19)	5 (1)	56 (12)	1 (< 1)

- **L'efficacité du Pembrolizumab en adjuvant pour les mélanomes stades IIB IIC opérés se confirme lors de la 3<sup>ème</sup> analyse intermédiaire**
  - Avec une **amélioration de la SSMD**
  - **Poursuite du bénéfice sur la SSR**
  - Pas de nouveau signal de toxicité
  - Qualité de vie maintenue
- **Traitement adjuvant : pour quel patient en vie réelle ?**
- Attente du remboursement MAIS l'avantage bénéfique/risque devra être discuté avec le patient :
  - Risque théorique de récurrence jusqu'à 40% pour un mélanome de stade II
  - Réduction absolue du risque de récurrence de 8%
  - Risque de toxicités sévères : 17%
    - *Impact sur la qualité de vie ?*
    - *Impact sur le choix thérapeutique futur potentiel ?*
  - Durée d'un an :
    - *Impact économique ?*
    - *Impact social ?*

## PRADO (PHASE 2): DONNÉES DE SURVIE DANS LES MÉLANOMES STADES IIIB-IIIC OPÉRÉS

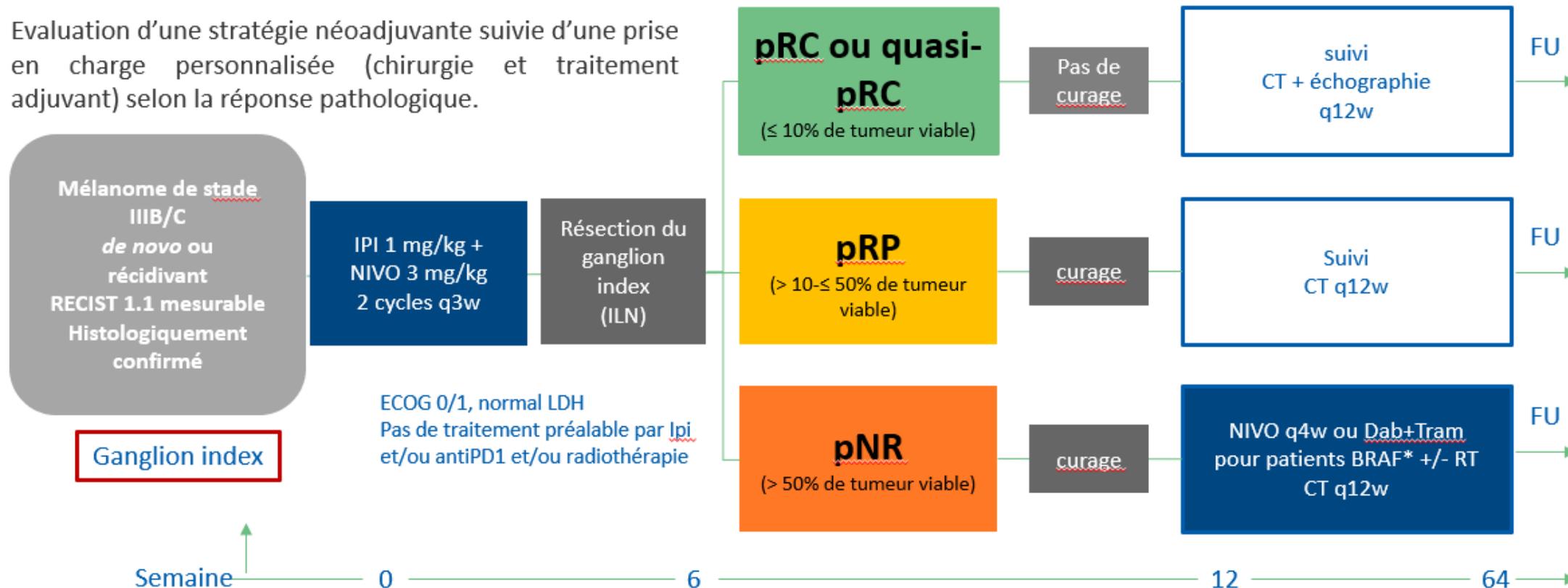
- CU Blank

*Abstract # 9501*

# Étude PRADO

## Schéma de l'étude

- Evaluation d'une stratégie néoadjuvante suivie d'une prise en charge personnalisée (chirurgie et traitement adjuvant) selon la réponse pathologique.



**Objectif principal:** Taux de réponse pathologique.

**Objectifs secondaires :** Suivi sans récurrence (SSR) à 2 ans si réponse pathologique majeure dans le ganglion non suivie d'un curage et SSR à 2 ans si pas de réponse pathologique.

RPM, réponse pathologique majeure ; RCp, réponse complète pathologique, Rpp, réponse partielle pathologique; NRp, absence de réponse pathologique

# Étude PRADO

## *Caractéristiques des patients*

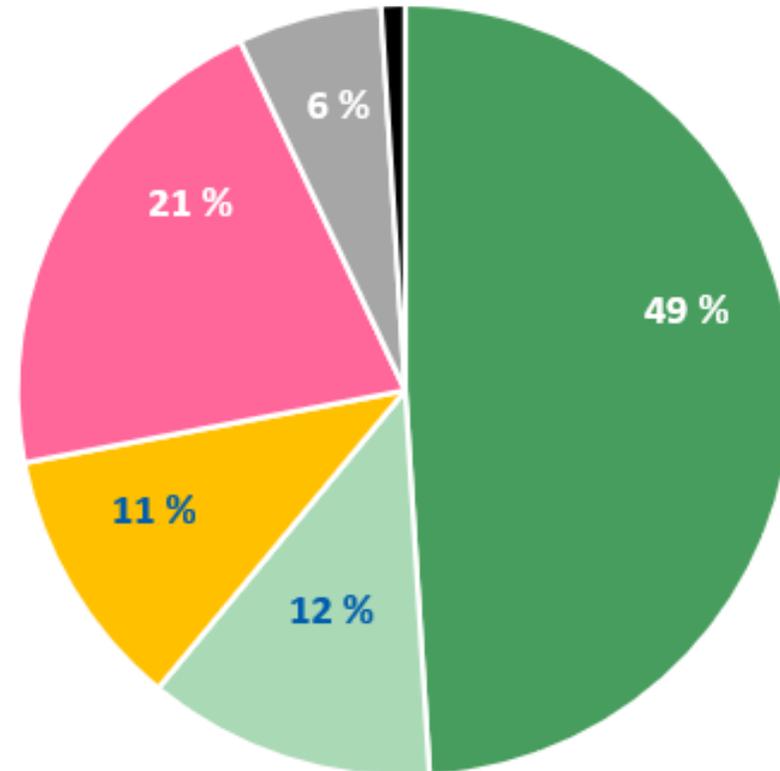
	Total cohorte (n = 99)
<b>Age, médiane (intervalle)</b>	58 (19-85)
<b>Sexe, homme</b>	65 (66)
<b>WHO PS, 0</b>	94 (95)
<b>T-stade au diagnostique</b>	
T1a/b	17 (17)
T2a/b	26 (26)
T3a/b	20 (20)
T4a/b	21 (21)
<u>Tx</u>	2 (2)
Primitif inconnu	13 (13)
<b>Ganglions positifs sur le PET/CT de base</b>	
1	57 (58)
2-3	33 (33)
> 3	9 (9)
<b>Ulcération, oui</b>	20 (20)
<b>BRAF V600E/K mutation, positive</b>	50 (51)

# Étude PRADO

## Taux de réponse histologique

Taux de réponse histologique élevé permettant d'éviter le curage dans les sous-groupes de patients RPM

Réponse pathologique (n = 99)



pTR = 72 % (95% CI : 62 % - 80 %) ←

RPM = 61 % (95% CI : 50 % - 70 %)

■ pRC

■ Quasi-pRC

■ pRP

■ pNR

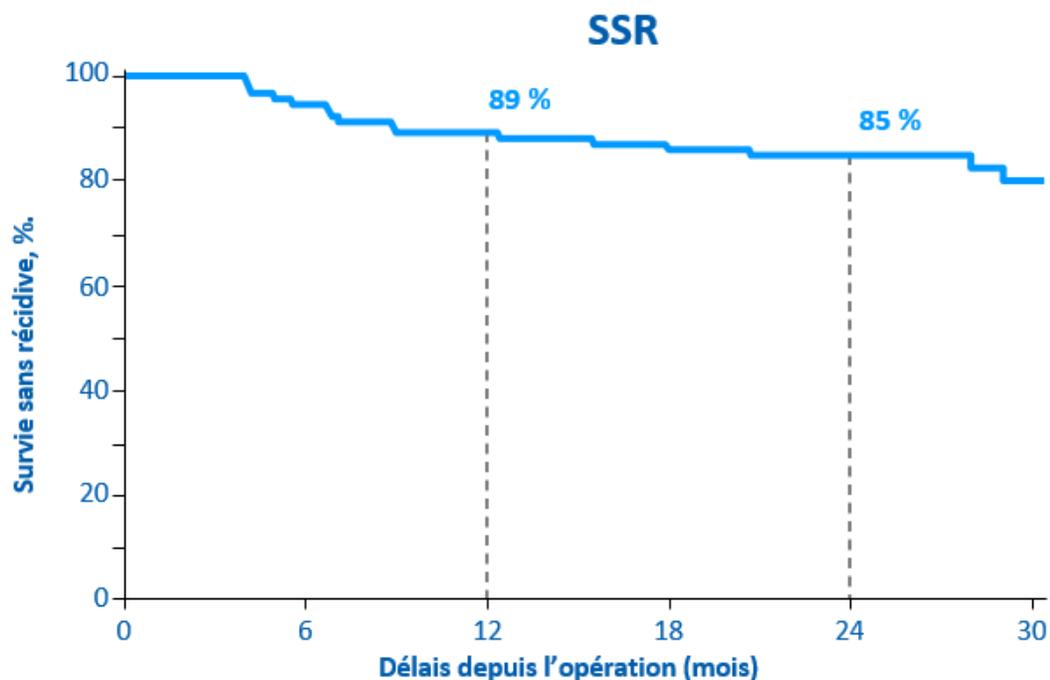
■ Métastases à distance

■ Non évaluable

ILN (index lymph node) : index ganglionnaire; RPM, réponse pathologique majeure  
RC, réponse complète ; NR, absence de réponse pathologique; RP, réponse partielle; pTR, taux de réponse pathologique; TLND (therapeutic lymph node dissection), curage ganglionnaire

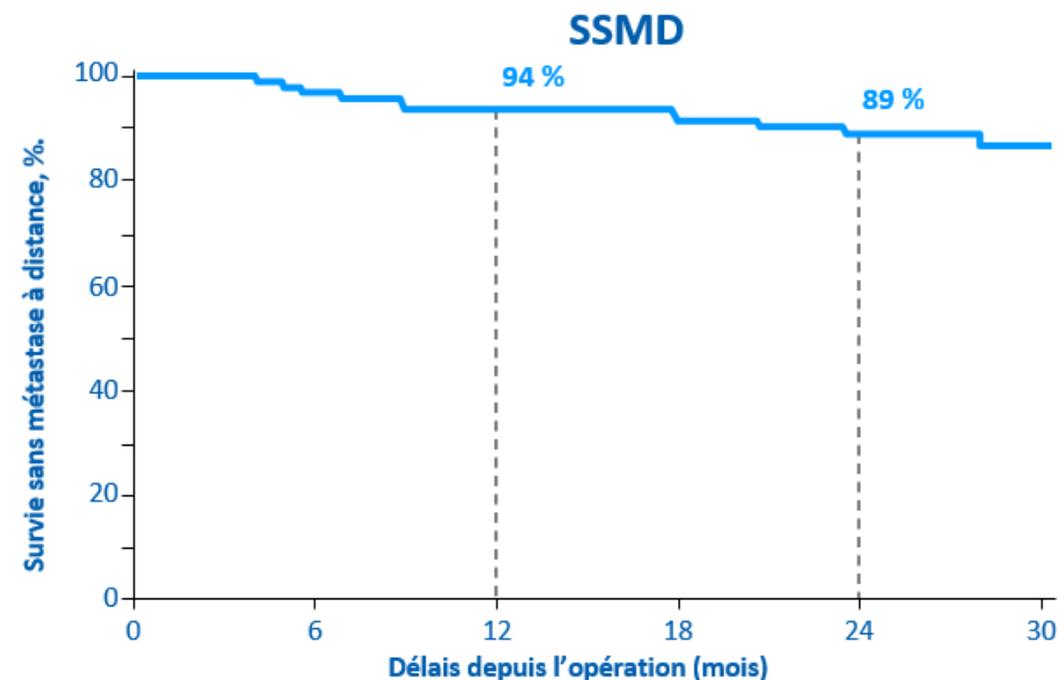
## SSR et survie sans métastase à distance (SSMD) à 2 ans (n=92)

- ✿ 30 % de toxicités sévères (grade 3/4).
- ✿ Diminution de la morbidité chirurgicale ( $p < 0,001$ ) et amélioration de la QV ( $p < 0,05$ ) lorsque le curage est évité.



N à risque

Total	92	87	82	79	43	23
-------	----	----	----	----	----	----

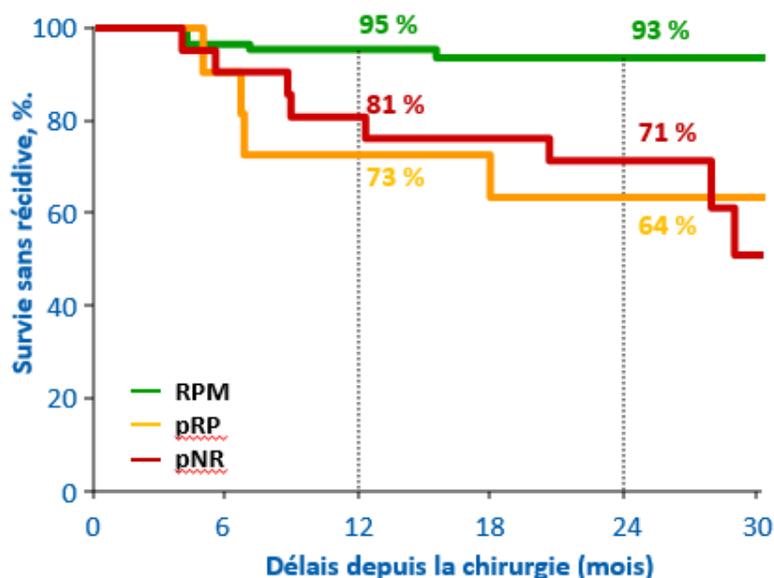


N à risque

Total	92	89	86	84	46	25
-------	----	----	----	----	----	----

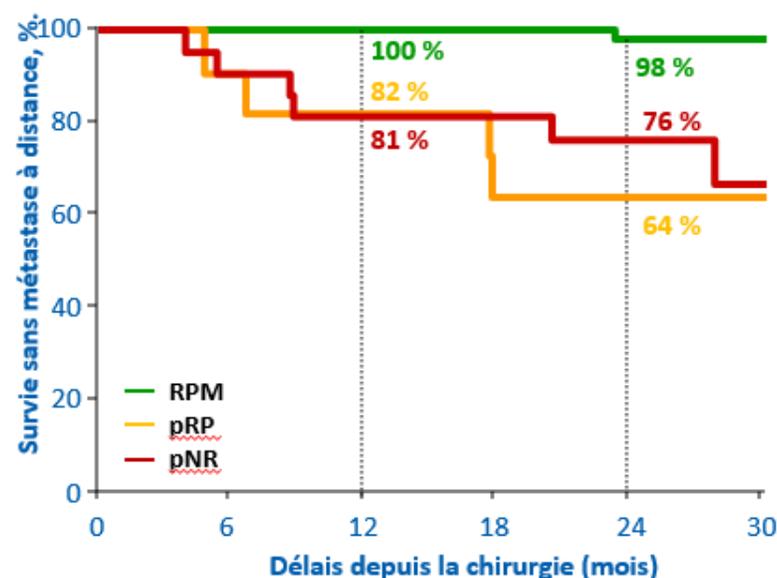
# SSR et SSMD à 2 ans selon la réponse histologique

### Survie sans récurrence



RPM	60	58	57	56	31	19
pRP	11	10	8	7	4	2
pNR	21	19	17	16	8	2

### Survie sans métastase à distance



RPM	60	60	60	60	33	19
pRP	11	10	9	7	4	2
pNR	21	19	17	17	9	4

RPM, réponse pathologique majeure  
RP, réponse partielle  
NR, non réponse

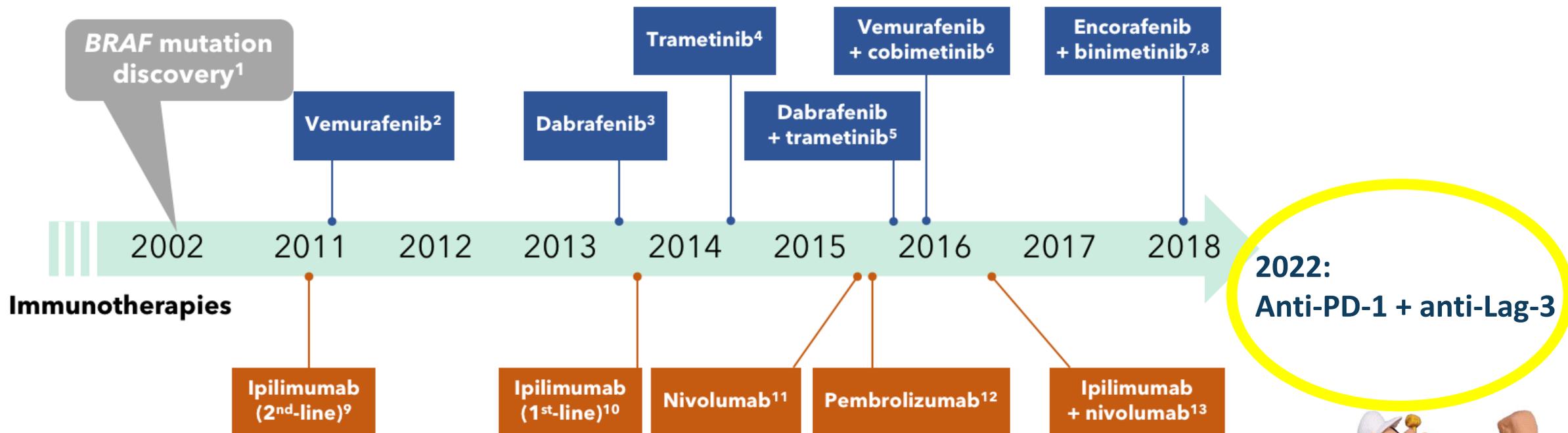
L'étude PRADO confirme **l'efficacité du traitement néo-adjuvant** IPI 1mg/kg + NIVO 3mg/kg avec des taux de réponses pathologiques comparables à l'étude OpACIN-neo

La réponse histologique au traitement néoadjuvant permet de définir **la désescalade thérapeutique** :

- En cas de RPM (pRC et pRC quasi-complète), l'abstention de traitement (curage ganglionnaire et traitement adjuvant) est associée à une meilleure qualité de vie et des SSR et SSMD élevées à 2 ans

# Stade IV : des progrès considérables...

## Targeted Therapies

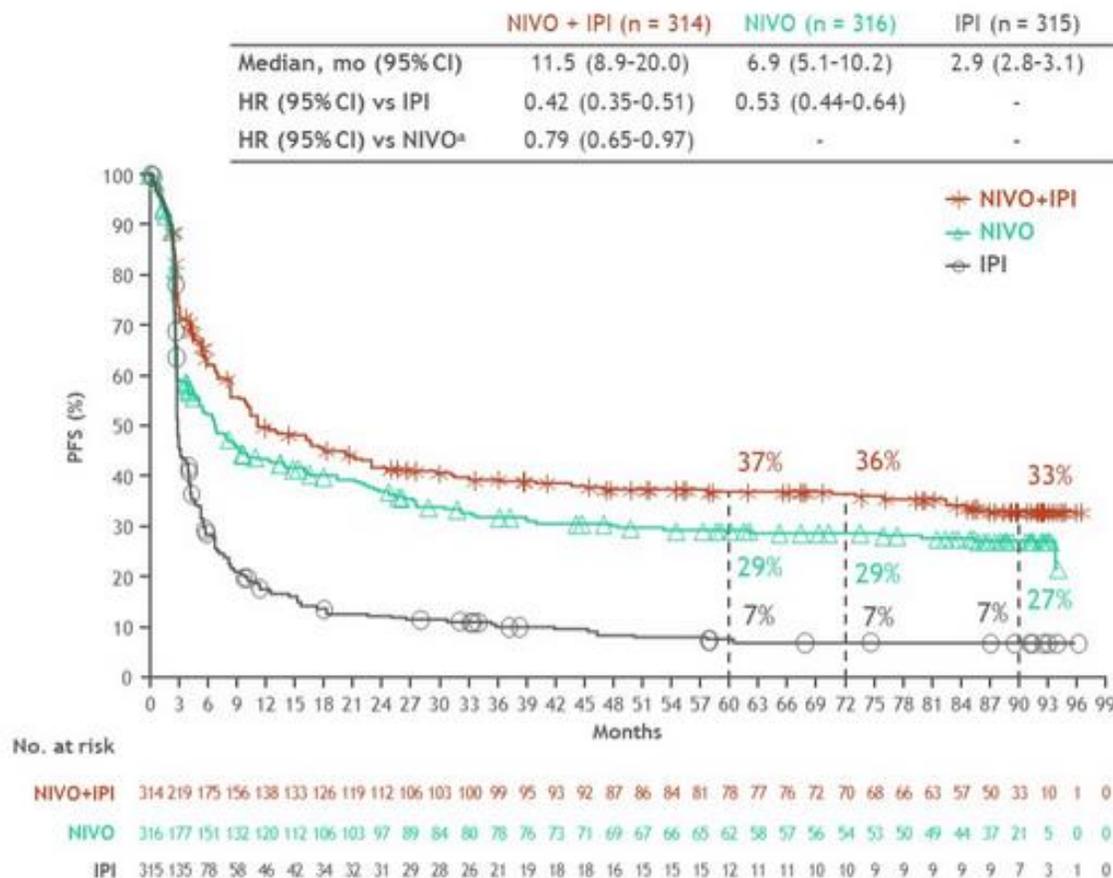
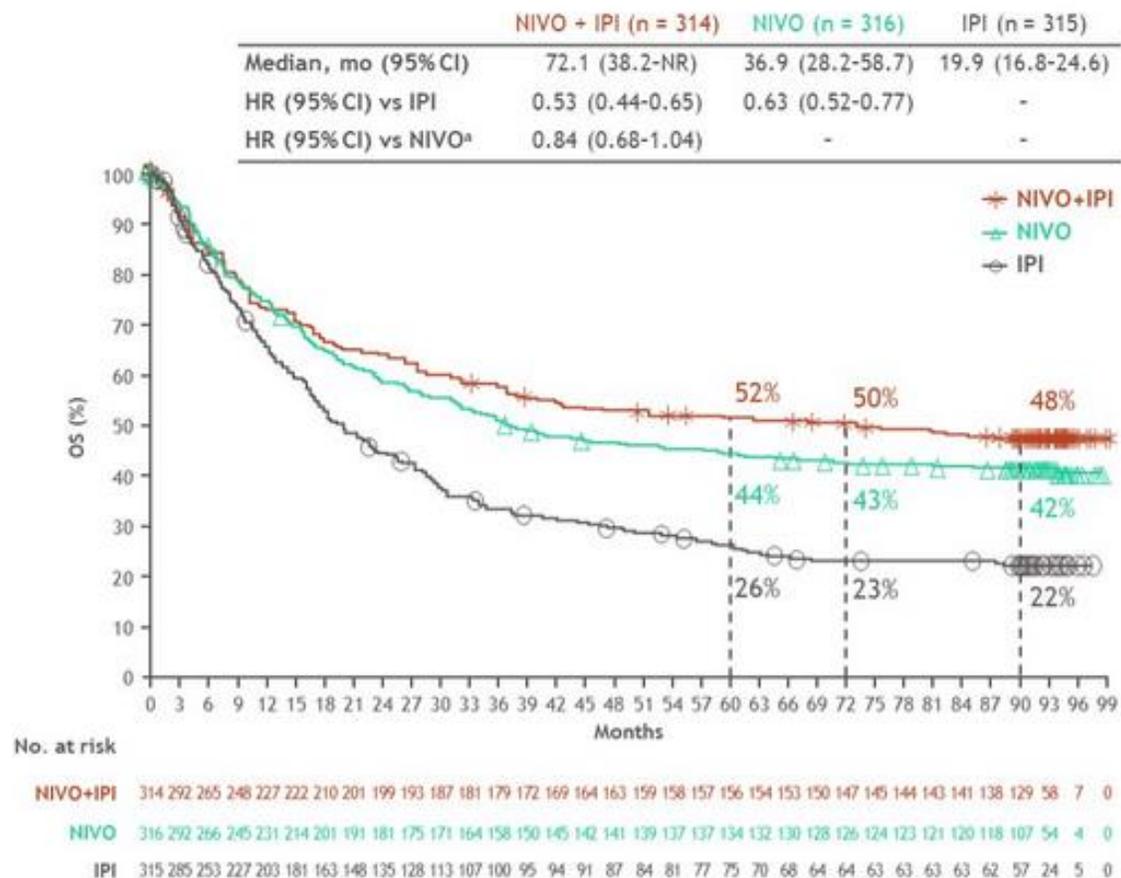


Molécules efficaces en stade avancé: 11 AMM en 8 ans



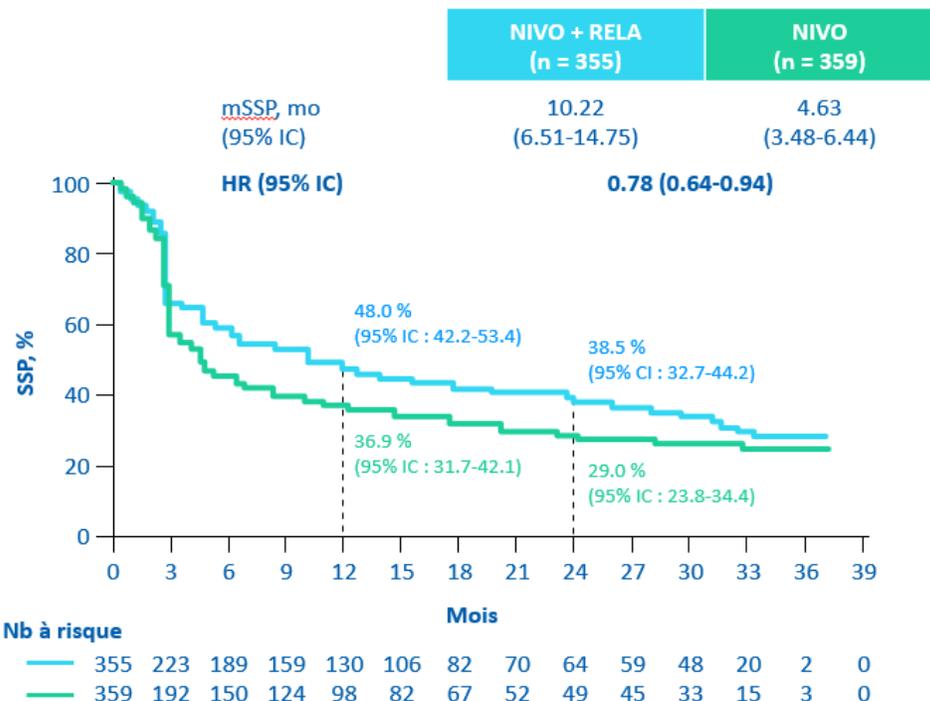


Un patient sur 2 encore en vie à 7,5 ans avec ipilimumab + nivolumab

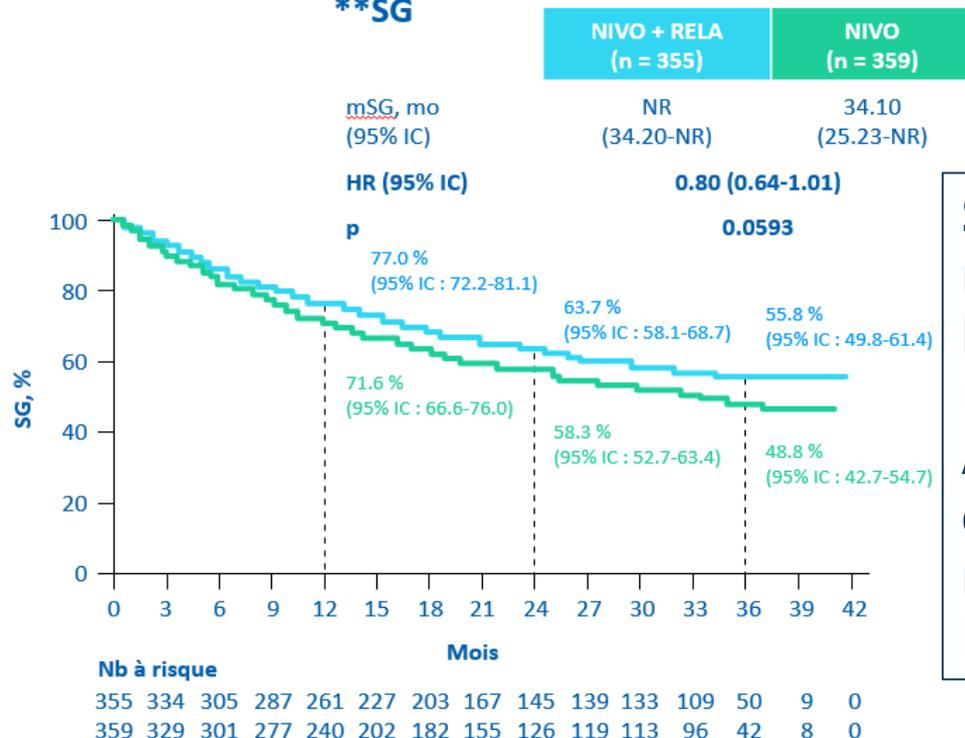




**\*SSP mis à jour par \*\*\*BICR**



**\*\*SG**

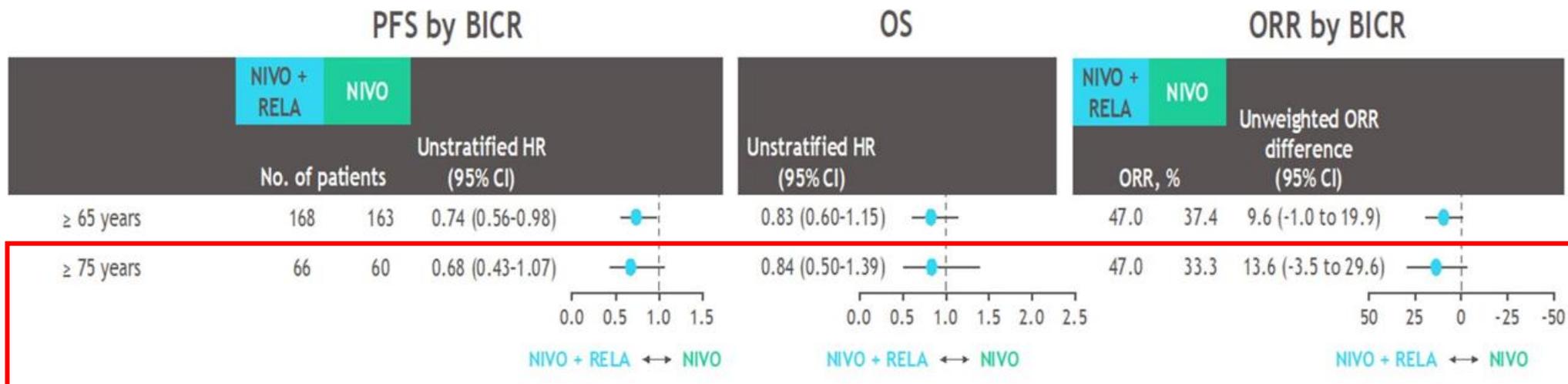


Survie globale médiane non atteinte dans le bras Nivolumab + anti LAG 3  
Analyse intermédiaire: diminution de 20% du risque de décès avec l'association

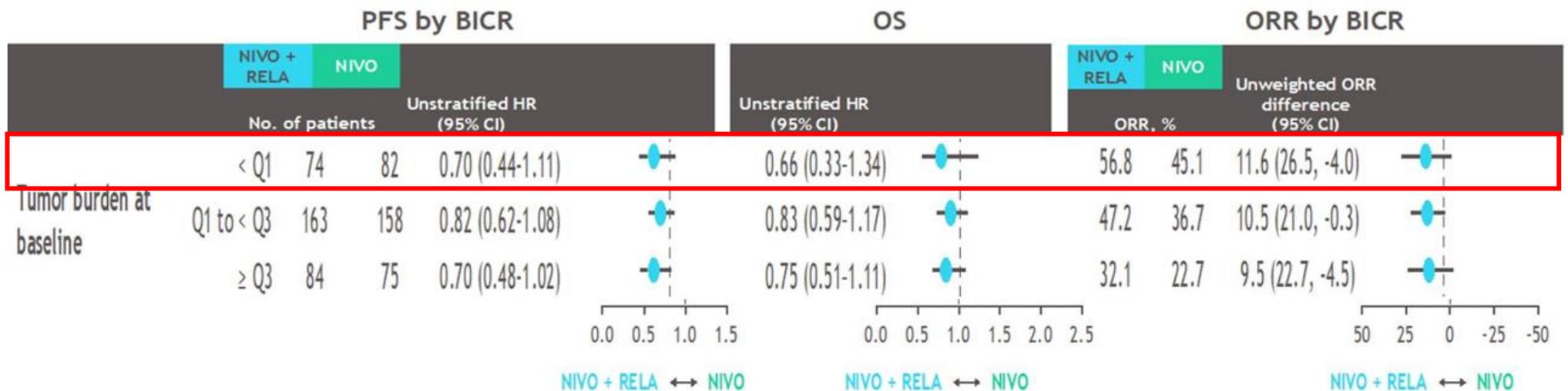
AE, n (%)	NIVO + RELA (n = 355)		NIVO (n = 359)	
	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
Any AE	352 (99.2)	154 (43.4)	344 (95.8)	126 (35.1)
TRAE	<b>Nivo + Ipi vs Nivo<sup>1</sup></b>			
	<b>96%</b> 297 (83.7)	<b>57%</b> 75 (21.1)	<b>84%</b> 260 (72.4)	<b>20%</b> 40 (11.1)
Leading to discontinuation	<b>39%</b> 54 (15.2)	<b>31%</b> 32 (9.0)	<b>11%</b> 26 (7.2)	<b>7%</b> 13 (3.6)

# Anti PD-1 + anti-LAG3 : pour quels patients ?

Age > 75 ans

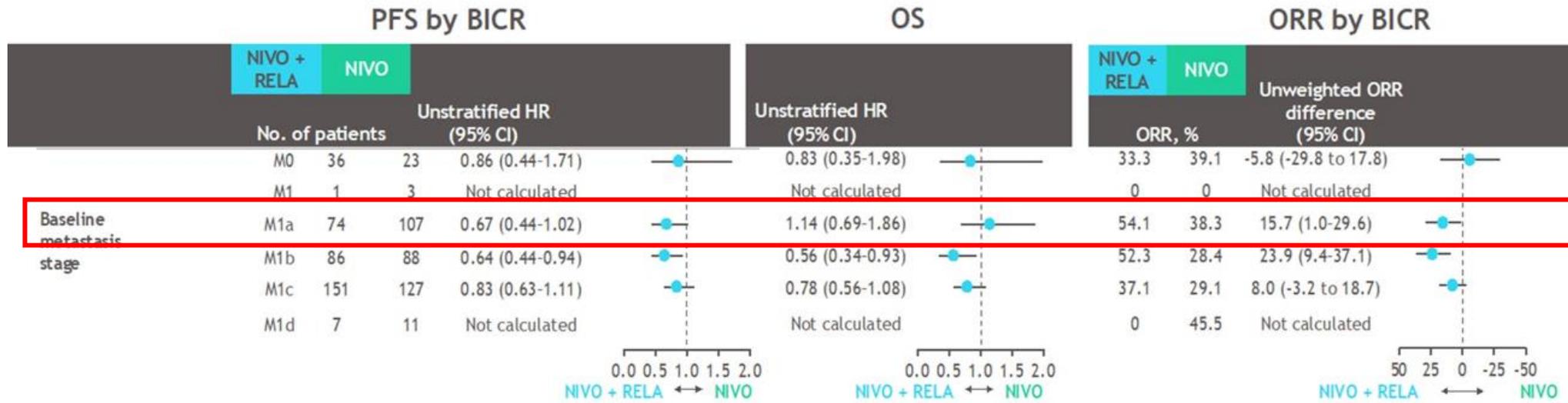


Faible charge mutationnelle



# Anti PD-1 + anti-LAG3 : pour quels patients?

Stade M1a, M1b



PDL1 négatif



# Quelle séquence avec la thérapie ciblées?

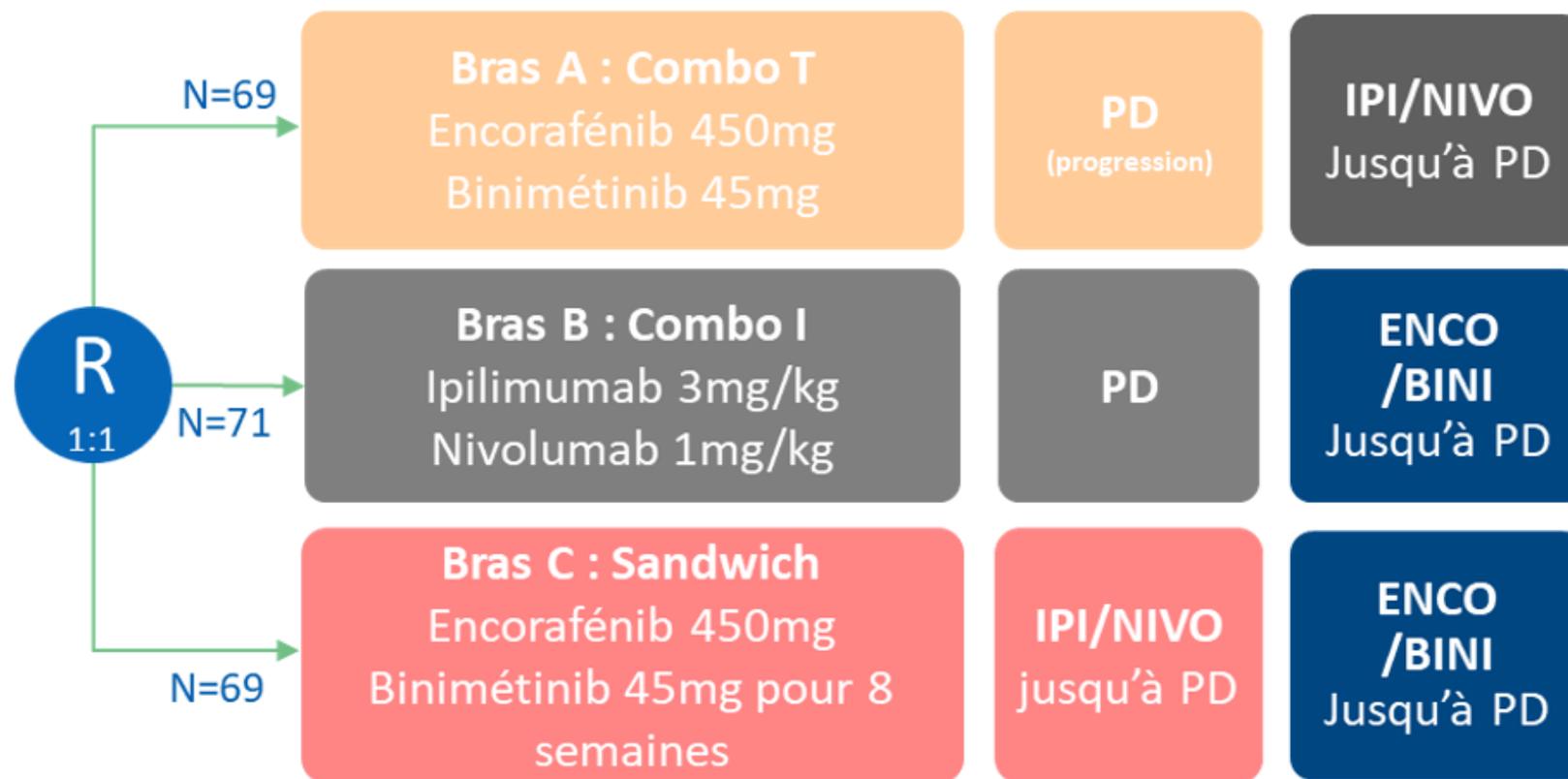
MISE À JOUR DES DONNÉES AVEC ANALYSES  
EN SOUS-GROUPES DE L'ÉTUDE SECOMBIT  
(COMBO OU SÉQUENCE D'IMMUNO AVEC  
THÉRAPIES CIBLÉES)

**P Ascierto**

*Abstract # 9535*

# SECOMBIT

## Schéma de l'étude



### 🌀 Objectif primaire :

- SG

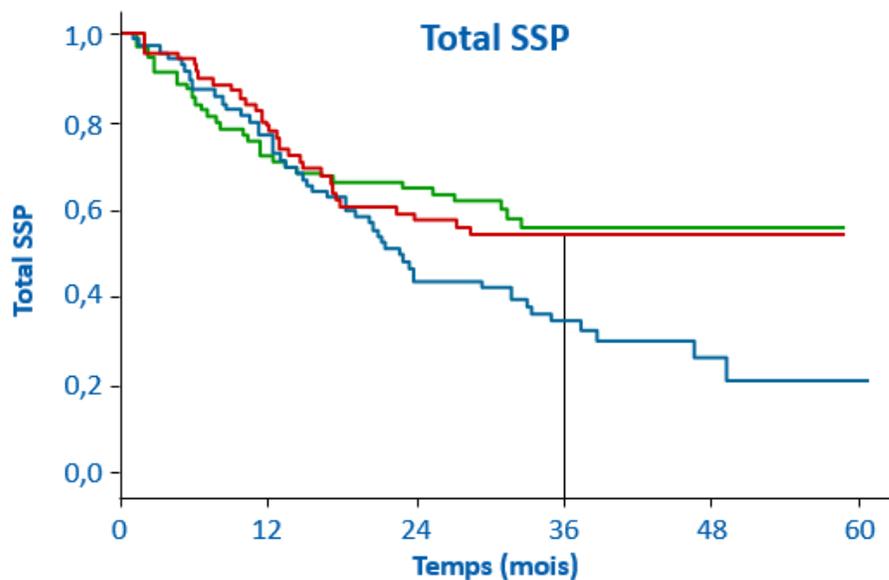
### 🌀 Objectifs secondaires :

- SSP, SSP totale
- Temps jusqu'à la 2ème progression
- % patients vivants à 2-3 ans
- Meilleur taux de réponse globale, durée de réponse

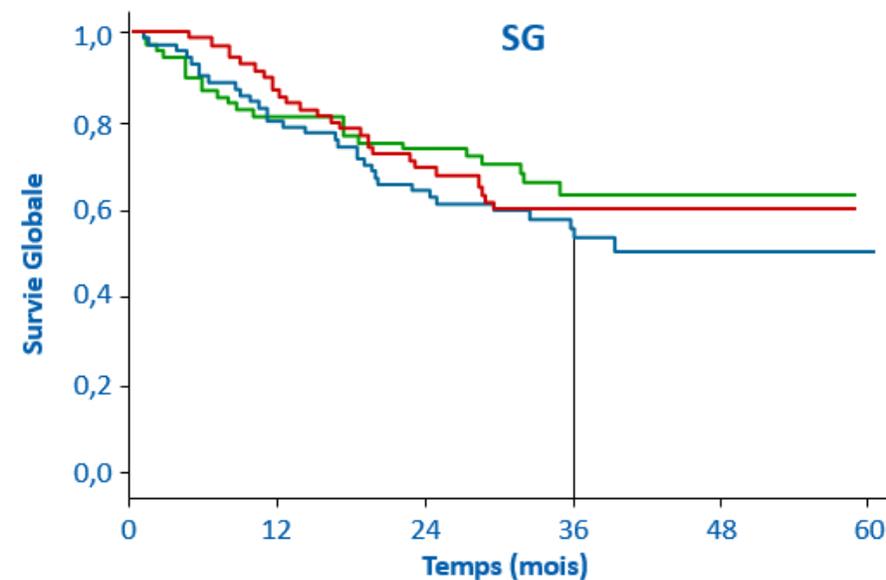
# SECOMBIT

## Résultats de SSP et SG

Suivi médian de 37,1 mois



<b>Bras A</b>	69	53	30	19	6	1
<b>Bras B</b>	69	49	42	19	6	0
<b>Bras C</b>	68	53	38	19	8	0



<b>Bras A</b>	69	55	42	25	9	1
<b>Bras B</b>	69	54	46	20	6	0
<b>Bras C</b>	68	59	46	22	8	0

Essai de phase II

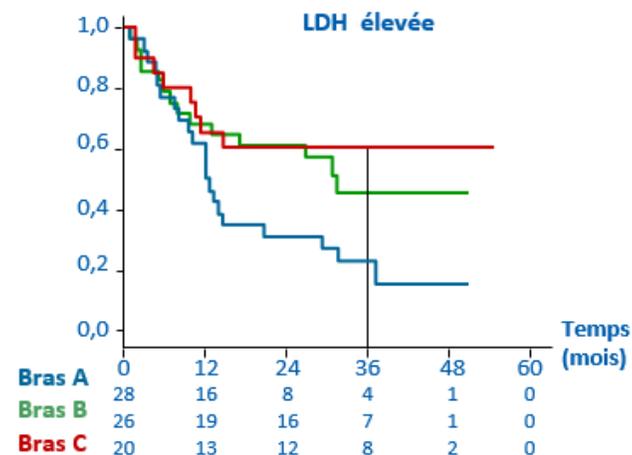
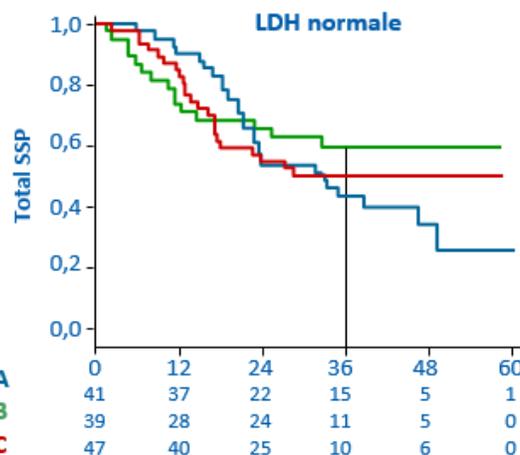
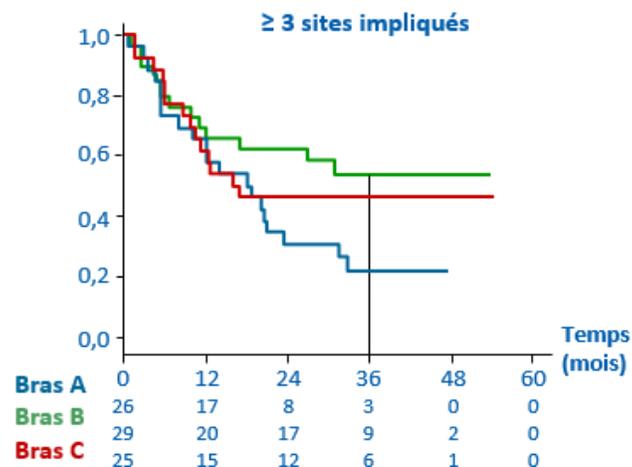
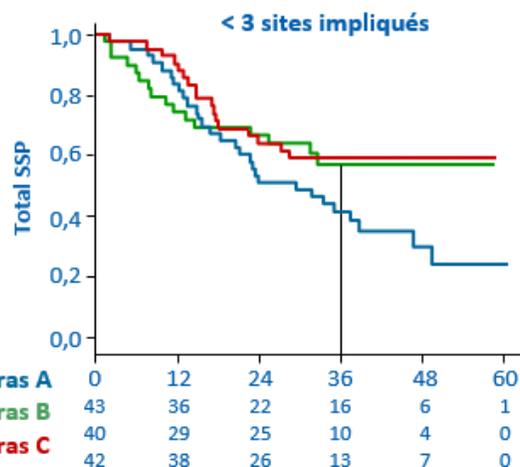
**Bras A (E + B jusqu'à PM, puis I + N)**

**Bras B (I + N jusqu'à PM, puis E + B)**

**Bras C (E + B pour 4 semaines, puis I + N jusqu'à PM puis E + B)**

# SECOMBIT

## SSP en sous – groupes



**Bras A** (E + B jusqu'à PM, puis I + N)  
**Bras B** (I + N jusqu'à PM, puis E + B)  
**Bras C** (E + B pour 4 semaines, puis I + N jusqu'à PM puis E + B)

Etude TRICOTEL (phase 2) :  
Atezolizumab + cobimetinib + vemurafenib  
dans les métastases cérébrales

Reinhard Dummer

*Abstract #9515*

# Tricotel

## Design de l'étude

- Age  $\geq$  18 ans.
- Mélanome de Stade IV.
- Métastases du SNC  $\geq$  5 mm in  $\geq$  1 dimension confirmées par IRM.
- Aucun traitement systémique antérieur pour maladie métastatique.

*BRAF*<sup>V600</sup>  
Type-sauvage

**Cohorte 1**  
Atezolizumab (840 mg, jours 1+15 de chaque cycle de 28 jours) + Cobimetinib (60 mg OD, 21J ON / 7J OFF)

*BRAF*<sup>V600</sup>  
mutant

**Cohorte 2**  
Vemurafenib (720 mg BID) + Cobimetinib (60 mg OD, 21J ON / 7J OFF) + Atezolizumab (840 mg, jours 1+15 de chaque cycle de 28 jours à partir du cycle 2)

- Traitement jusqu'à progression, décès, toxicité inacceptable ou retrait du consentement.
- Traitement jusqu'à progression selon RECIST.

Critère d'évaluation principal : Taux de réponse (TGR) intracrânien

# Caractéristiques des patients

Caractéristiques	Cohorte 2 (N=65)
Âge médian, année (intervalle)	55 (23-80)
Homme, n (%)	41 (63)
ECOG PS, n (%)	
0	48 (74)
1	15 (23)
2	2 (3)
LDH, n (%)	
> LSN	32 (49)
> 2 x LSN	11 (17)
Traitement adjuvant antérieur, n (%)	7 (11)
Nombre de lésions cibles intra crâniennes, n (%)	
1-3	56 (86)
> 3	9 (14)
TSA Médian des lésions cibles intracrâniennes, mm (intervalle)	20,0 (5,0-91,0)

Caractéristiques	Cohorte 2 (N=65)
Lésions extra-crâniennes, n (%)	52 (80)
Nombre de lésions cibles extra crâniennes, n (%)	
1-3	31 (48)
> 3	21 (32)
Sous-type de mutation BRAF, n (%)	
V600E	54 (83)
V600K	7 (11)
Inconnu	2 (3)
Autre	2 (3)
Recevant des médicaments antiépileptiques, n (%)	10 (15)
Recevant des corticostéroïdes, n (%)	11 (17)
Recevant des corticostéroïdes et / ou symptomatiques, n (%)	24 (37)

## Résultats : taux de réponse intracrânien

Le TGR intracrânien était de 42 % en revue centralisée et de 51 % selon l'investigateur

Chez les patients sous corticostéroïdes et/ou symptomatiques au début de l'étude :

- TGR de 46 %
- DDR de 9,9 mois

Chez les patients asymptomatiques:

- TGR de 39 %
- DDR de 7,4 mois

TGR Taux de réponse; DDR Durée de réponse

Résultats	Cohorte 2 (N = 65)			
	Intra crânial (CEI)	Intra crânial (INV)	Extra crânial (INV)	Globale (INV)
<b>TGR, % (95% IC)</b>	42 (29-54)	51 (38-63)	58 (46-71)	54 (41-66)
<b>Réponse Objective, n (%)</b>	27 (42)	33 (51)	38 (58)	35 (54)
RC	4 (6)	3 (5)	4 (6)	0
RP	23 (35)	30 (46)	34 (52)	35 (54)
MS	18 (28)	21 (32)	15 (23)	21 (32)
Non-RC/non-MP	3 (5)	-	2 (3)	-
MP	13 (20)	6 (9)	1 (2)	6 (9)
Non évaluable	1 (2)	3 (5)	5 (8)	1 (2)
Manquant	3 (5)	2 (3)	4 (6)	2 (3)
<b>DDR Médian, mois (95% CI)</b>	7,4 (5,7-11,0)	7,4 (5,6-10,2)	11,9 (7,9-18,1)	7,4 (5,5-9,9)

✳ Parmi les patients présentant uniquement des lésions intracrâniennes (n=9), le TGR intracrânien était de 44 %

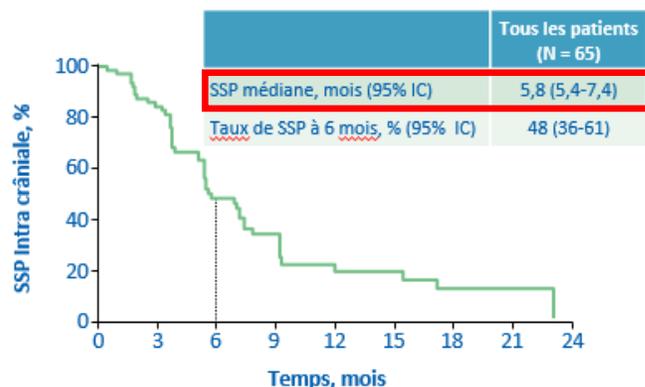
### Cohorte 2 : Réponse des patients symptomatiques

Résultats	Symptomatiques pts (N = 24)		Asymptomatiques pts (N = 41)	
	Intra crânial (CEI)	Intra crânial (INV)	Intra crânial (CEI)	Intra crânial (INV)
<b>TGR, % (95% IC)</b>	46 (26-67)	58 (37-78)	39 (24-56)	46 (31-63)
<b>DDR Médian, mois (95% CI)</b>	9,9 (4,8-12,7)	10,2 (5,6-NE)	7,4 (3,9-11,0)	5,7 (5,5-7,6)

PD,  
de

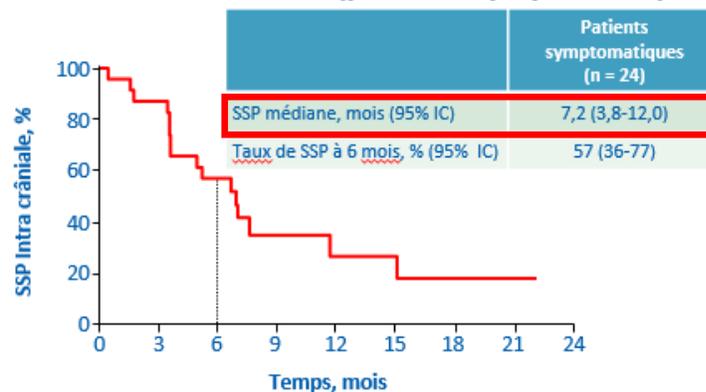
# Résultats SSP et SG

### SSP intra crânienne (tous les patients)



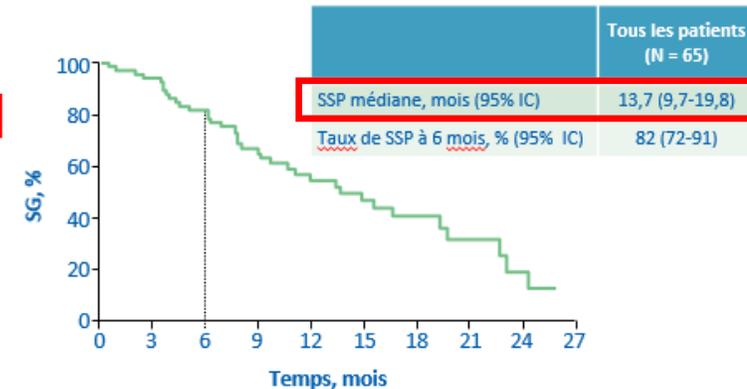
N à risque  
Tous les patients 65 53 27 16 7 6 3 2 NE

### SSP intra crânienne (patients symptomatiques)



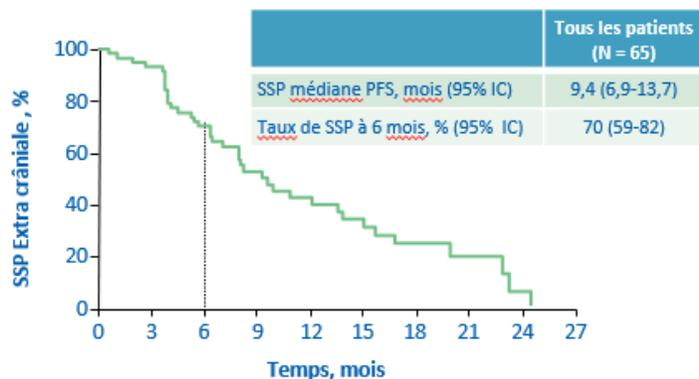
N à risque  
Patients symptomatiques 24 20 12 5 3 3 1 1 NE

### SG (tous les patients)



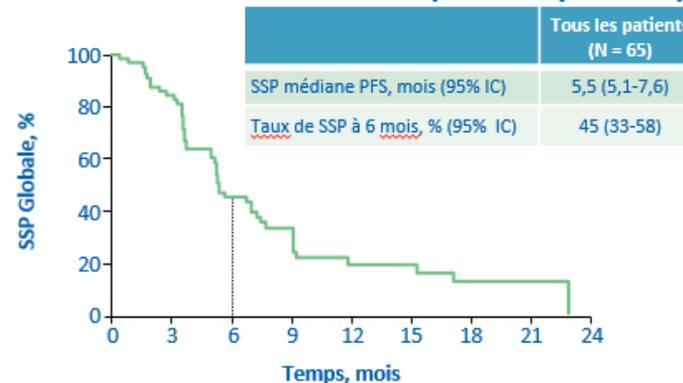
N à risque  
Tous les patients 65 61 52 37 22 16 11 6 3 NE

### SSP extra crânienne (tous les patients)



N à risque  
Tous les patients 65 54 37 22 15 10 6 4 1 NE

### SSP Globale (tous les patients)



N à risque  
Tous les patients 65 53 25 16 7 6 3 2 NE

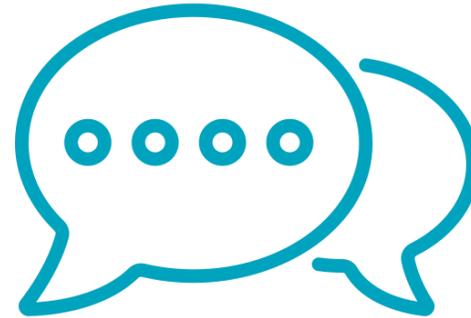
SSP: suivi sans progression  
SG: survie globale

# Toxicité

Effets Indésirables (EIs), n (%)	<u>Atezolizumab + Vemurafenib + Cobimetinib</u> (n = 60)
EI de n'importe quel grade	60 (100)
<u>EIs de Grade 3/4</u>	42 (70)
<u>EIs de grade 5 liés au traitement</u>	1 (2)
<u>EIs menant à l'arrêt</u>	
D'un traitement	16 (27)
Tous les traitements	5 (8)
Atezolizumab	12 (20)
<u>Cobimetinib</u>	9 (15)
<u>Vemurafenib</u>	8 (13)
<u>EIs menant à une modification ou interruption de dose</u>	
D'un <u>traitement</u>	52 (87)
Atezolizumab	38 (63)
<u>Cobimetinib</u>	43 (72)
Vemurafenib	45 (75)

## Conclusions ASCO 2022 en onco-dermatologie

- Le futur est dans le traitement des stades précoces: stade II à haut risque de récurrence et en néoadjuvant dans les stades III
- L'association antiPD1-antiCTLA4 reste le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne le plus efficace mais toxicité sévère > 50%
- En attente d'une AMM pour l'association antiPD1 + antiLAG3 qui va remplacer l'antiPD1 en monothérapie
- Une place limitée pour les triplets: métastases cérébrales symptomatiques



**Merci de votre attention**

**Place aux questions !**