

Onco dermatologie

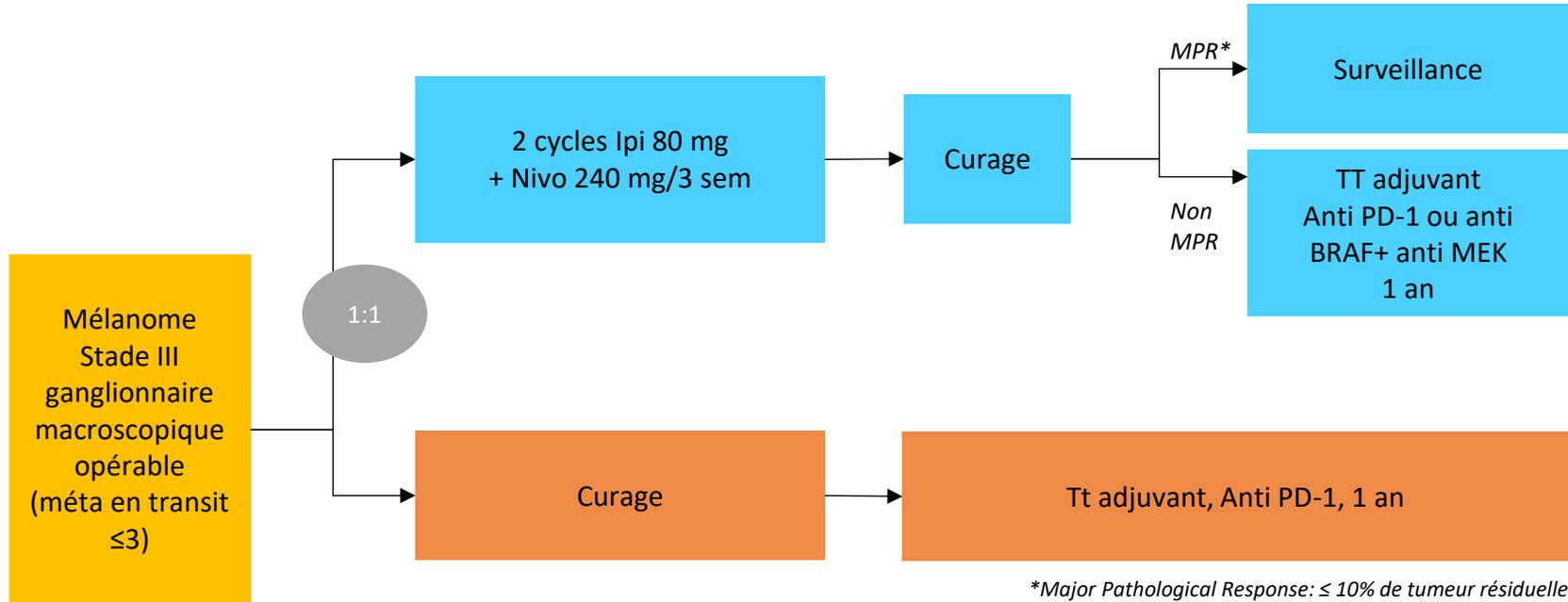
Post ESMO 2024

Dr Charlée Nardin
Sophie Marchi (interne)



Mélanome stade III macroscopique opérable

Actualisation de NADINA (phase III) (→ survie sans métastase à distance)



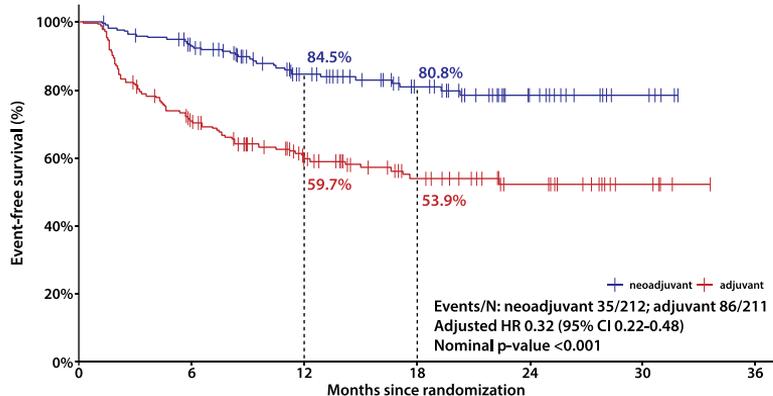
Obj. I : EFS

Obj secondaires: SSR, SSMD, réponse pathologique

Mélanome stade III macroscopique opérable

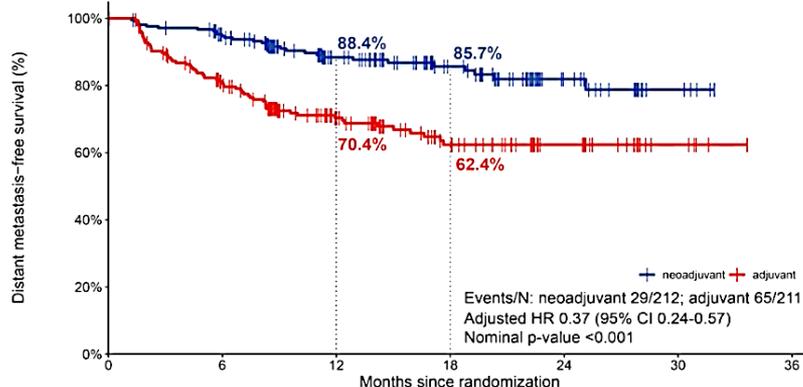
Actualisation de NADINA (phase III)

Survie sans évènement



Suivi médian
15,4 mois

Survie sans métastase à distance



Number at risk

	0	6	12	18	24	30	36
neoadjuvant	212	185	116	70	30	5	0
adjuvant	211	138	81	48	24	6	0

Number at risk

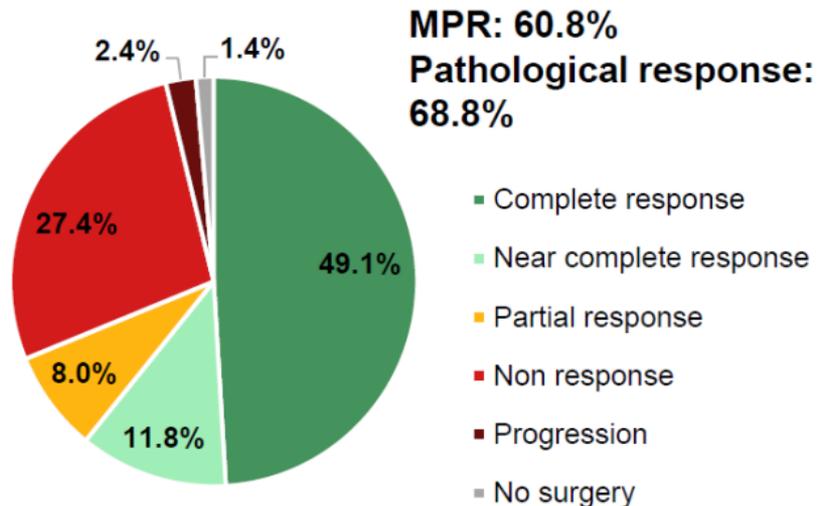
	0	6	12	18	24	30	36
neoadjuvant	212	189	122	73	31	5	0
adjuvant	211	155	90	52	24	6	0

Bénéfice de survie sans évènement (HR 0,32) maintenu dans le bras Neoadj vs Adj

Bénéfice de survie sans métastase à distance (HR 0,37) dans le bras Neoadj vs Adj

Mélanome stade III macroscopique opérable

Actualisation de NADINA (phase III)

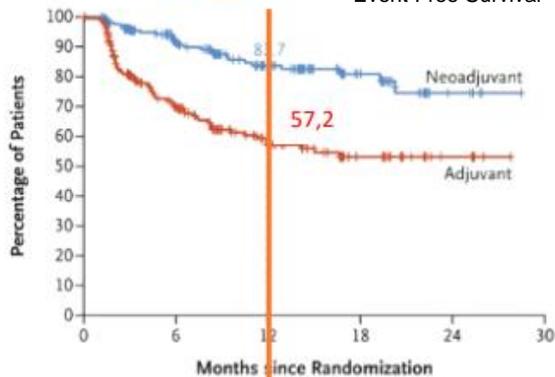


- Taux élevé de Réponse pathologique majeure (MPR)
- Sous évaluation de la réponse pathologique à l'imagerie
- Désescalade thérapeutique: pas d'adjuvant chez 60%!

Mélanome stade III macroscopique opérable

NADINA

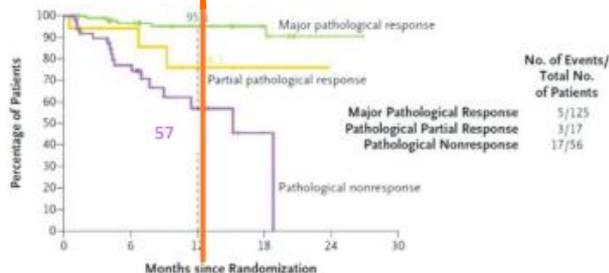
Event Free Survival



No. at Risk (no. censored)

Neoadjuvant	212 (0)	126 (71)	77 (111)	34 (152)	5 (179)
Adjuvant	211 (0)	100 (57)	53 (59)	23 (116)	6 (133)

Recurrence Free Survival



No. of Events/
Total No.
of Patients

Major Pathological Response	5/125
Pathological Partial Response	3/17
Pathological Nonresponse	17/56

No. at Risk (no. censored)

Major pathological response	125 (0)	76 (46)	55 (66)	22 (99)	2 (118)
Pathological partial response	17 (0)	11 (5)	5 (9)	2 (12)	
Pathological nonresponse	56 (0)	29 (17)	11 (30)	1 (39)	

- En cas de non réponse histologique: courbe similaire à l'adjuvant
- Traitement néoadjuvant remplace l'adjuvant
- Traitement néoadjuvant:
 - anti-PD1 monothérapie + adjuvant
 - anti-PD1 + anti-CTLA4 +/- adjuvant

CU. Blank, N Engl J Med 2024; CU. Blank, ESMO 2024

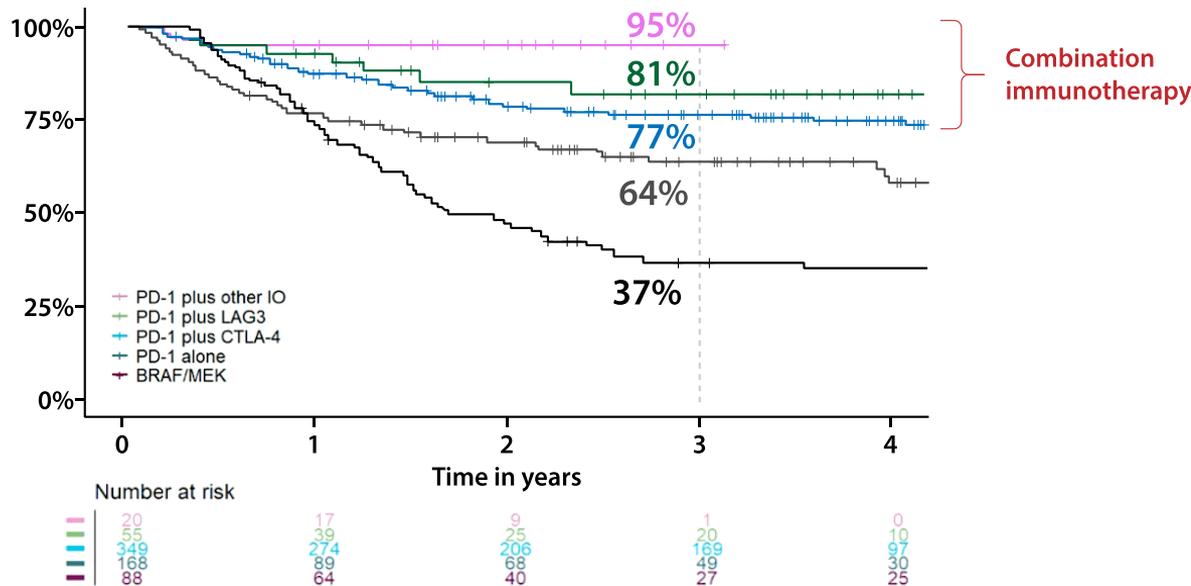
Mélanome stade III macroscopique opérable

Survie à long terme du traitement néoadjuvant du mélanome métastatique opérable : INMC

Analyse poolée du Consortium International sur le Mélanome Néoadjuvant (INMC) (n=572)



Survie sans évènement à 3 ans

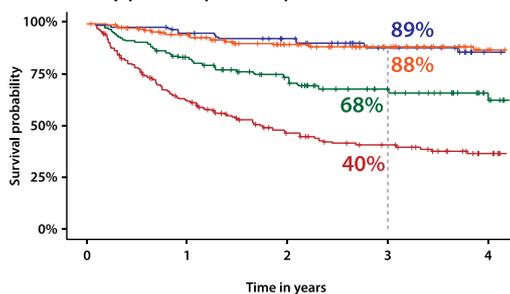


Mélanome stade III macroscopique opérable

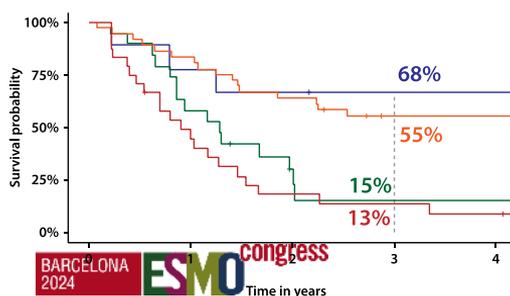
Survie à long terme du traitement néoadjuvant du mélanome métastatique opérable : INMC

Survie sans rechute en fonction de la réponse pathologique

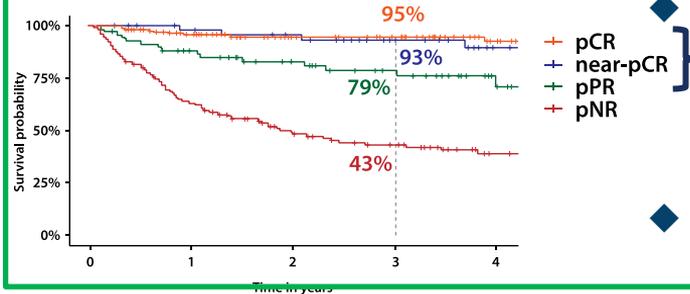
Full cohort
RFS by path, response in patients who underwent surgery



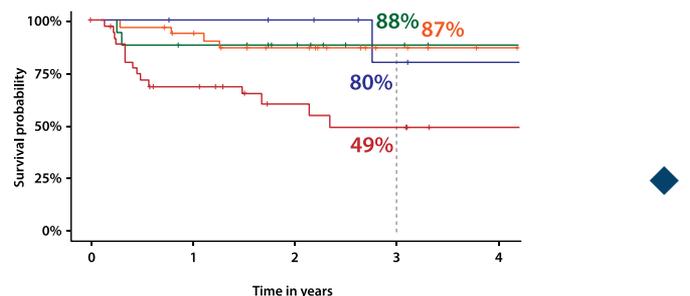
BRAF/MEK



ICI



ICI plus TT



◆ La réponse pathologique majeure (RPM = pCR et near-pCR) est un marqueur de survie à long terme

◆ L'immunothérapie est la référence en néoadjuvant.

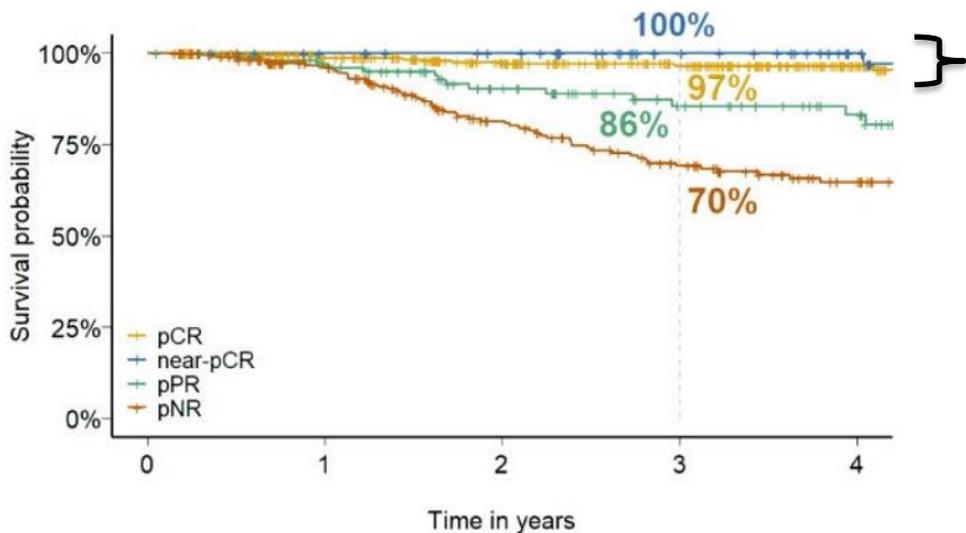
◆ La combinaison d'immunothérapie (anti-PD1 + autre) permet d'obtenir les meilleurs résultats

◆ Absence d'intérêt à combiner IT et TC en néoadjuvant

Mélanome stade III macroscopique opérable

Survie à long terme du traitement néoadjuvant du mélanome métastatique opérable : INMC

Survie globale selon la réponse pathologique

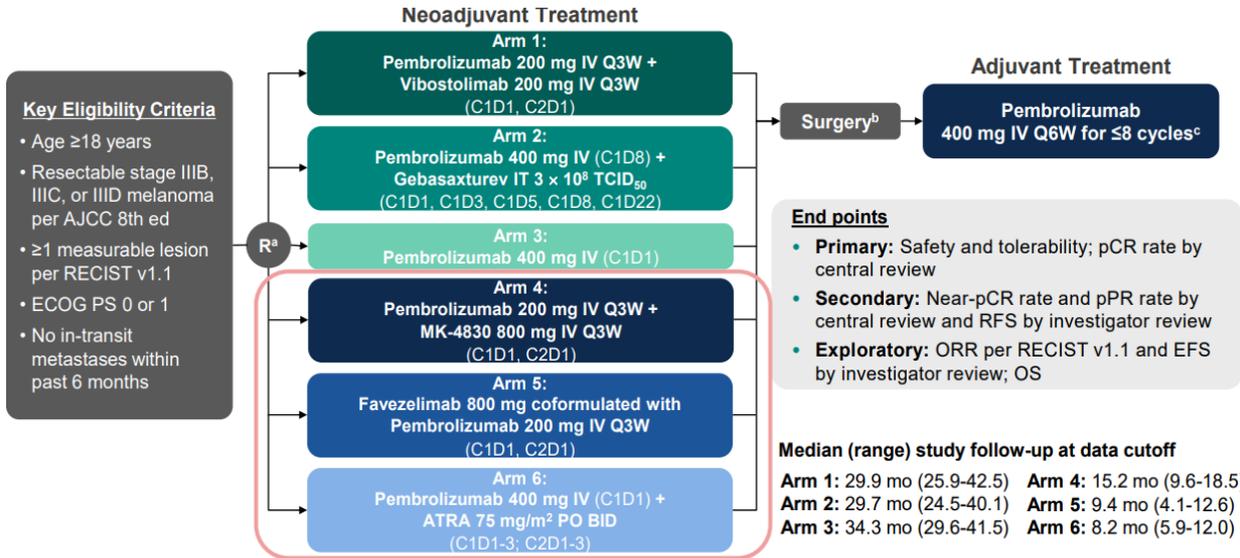


- ◆ La réponse pathologique majeure (RPM = pCR et near-pCR) associée à une survie globale prolongée

Mélanome stade III macroscopique opérable

Actualisation KEYMAKER-U02

Pembro néoadj. + autres molécules suivis de pembro adj. au stade stade IIIB-D résecable



Vibostolimab: anti-TIGIT (récepteur co-exprimé sur les lymphocytes Treg et NK)

Gebasaxturev: entérovirus oncolytique

MK 4830: anti ILT4

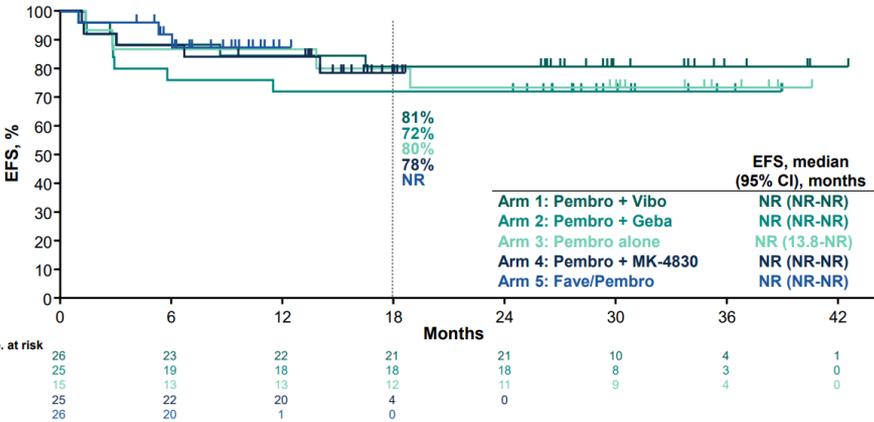
Favezelimab: anti LAG3

Mélanome stade III macroscopique opérable

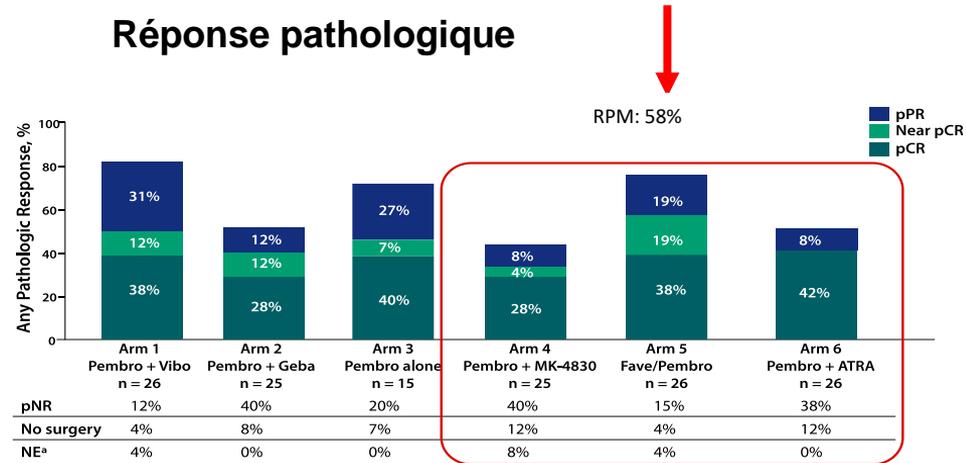
Actualisation KEYMAKER-U02

Pembro néoadj. + autres molécules suivis de pembro adj. au stade stade IIIB-D résecable

Survie sans évènement



Réponse pathologique



Réponse pathologique majeure (RPM) de 47% avec l'anti-PD1, et 58% avec l'anti PD1 + anti-LAG3 (Favezelimab)

Mélanome stade III macroscopique opérable

Actualisation KEYMAKER-U02

Pembro néoadj. + autres molécules suivis de pembro adj. au stade stade IIIB-D résécable

	Arm 1 Pembro + Vibo n = 26	Arm 2 Pembro + Geba n = 25	Arm 3 Pembro alone n = 15	Arm 4 Pembro + MK-4830 n = 25	Arm 5 Fave/Pembro n = 26	Arm 6 Pembro + ATRA n = 26
Treatment-related AEs						
Any grade	24 (92)	21 (84)	12 (80)	19 (76)	23 (88)	25 (96)
Grade 3 or 4 ^a	2 (8)	7 (28)	1 (7)	4 (16)	4 (15)	2 (8)
Led to discontinuation ^b	3 (12)	6 (24)	0	2 (8)	2 (8)	3 (12)
Immune-mediated AEs and infusion reactions						
Any grade	8 (31)	10 (40)	4 (27)	11 (44)	10 (38)	6 (23)
Grade 3 or 4 ^a	2 (8)	4 (16)	0	2 (8)	5 (19)	0
Led to discontinuation ^b	1 (4)	3 (12)	0	1 (4)	2 (8)	2 (8)

Toxicités plus fréquentes avec l'anti-PD1 + anti-LAG3

Mélanome stade III macroscopique opérable



The screenshot shows the top section of the Melanoma Research Victoria website. The header includes the logo on the left, a navigation menu with links for 'Home', 'About Us', 'About Melanoma', 'For Patients', 'For Researchers', and 'Contact Us', and a prominent orange 'COLLABORATE NOW' button with a search icon on the right. Below the navigation is a large grey banner with the headline 'New Standard in Melanoma May Save \$1 Billion While Improving Lives'. At the bottom left of the banner area, the source is cited as 'Source: Oncology News Central, July 2024'.

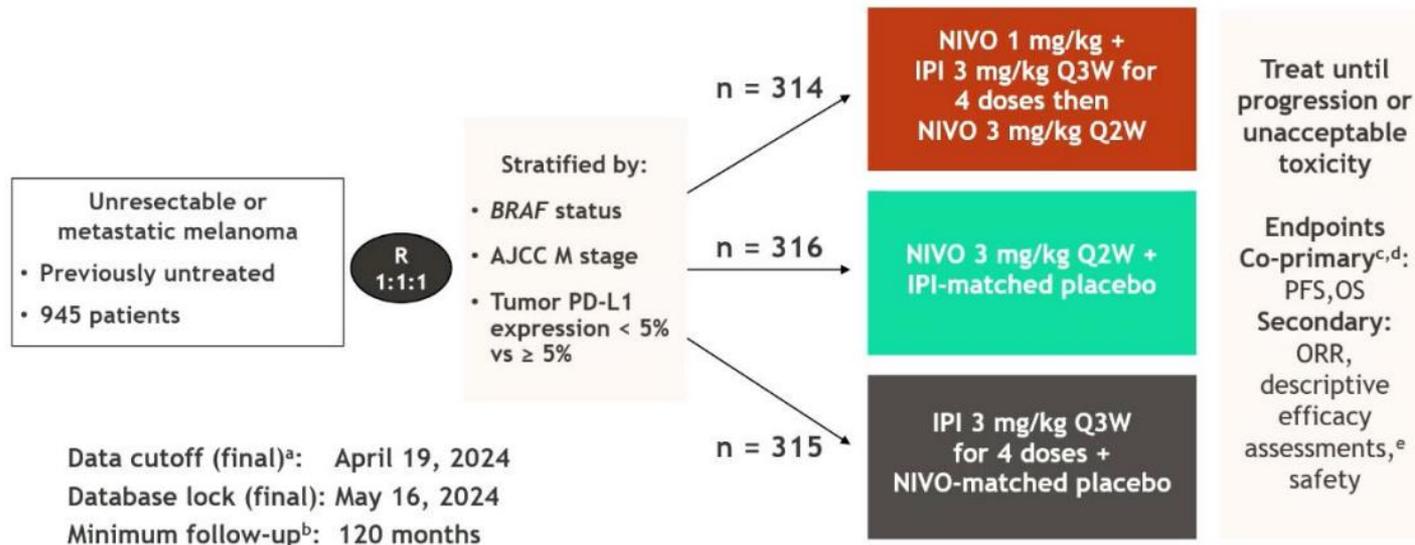
- Traitement néoadjuvant à la place de l'adjuvant
- Qui doit recevoir un anti-PD1 seul vs IPI NIVO néoadjuvant? Signature IFN?
- Autre combo: anti-PD1 anti-LAG3
- Poursuite de la désescalade thérapeutique

Mélanome métastatique, L1

Mélanome métastatique, L1

Données à 10 ans Checkmate 067

Ipilimumab + Nivolumab dans le mélanome avancé (stade III/IV)



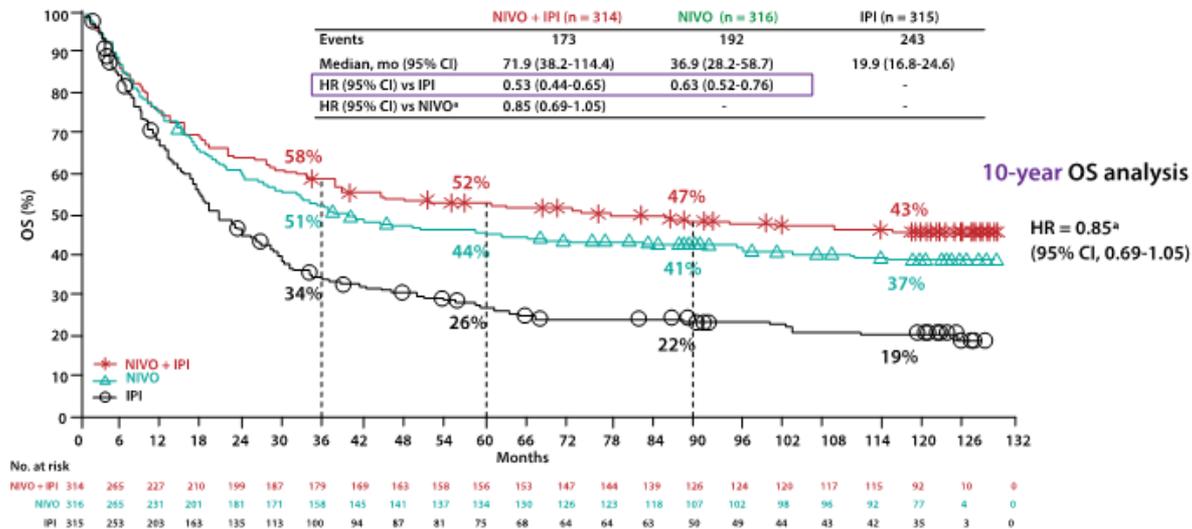
Objectifs principaux: PFS, OS
 Objectifs secondaires : ORR, tolérance

Mélanome métastatique, L1

Données à 10 ans Checkmate 067

Ipilimumab + Nivolumab dans le mélanome avancé (stade III/IV)

Survie globale (OS)

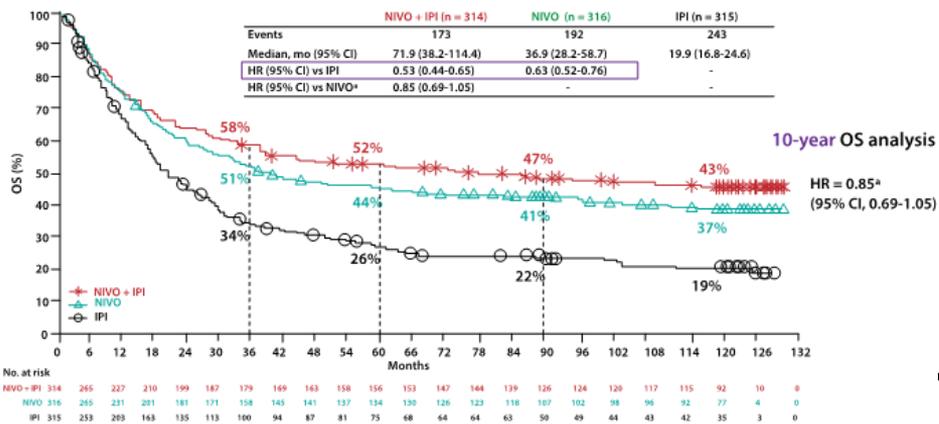


Mélanome métastatique, L1

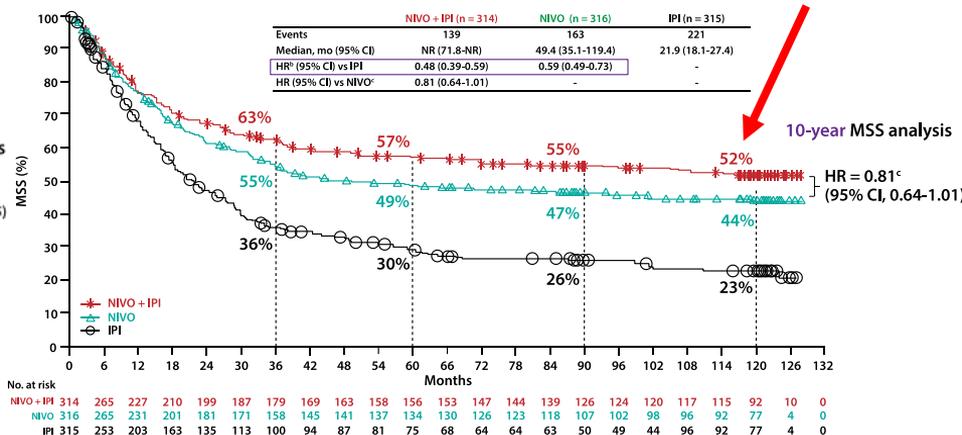
Données à 10 ans Checkmate 067

Ipilimumab + Nivolumab dans le mélanome avancé (stade III/IV)

Survie globale (OS)



Survie spécifique du mélanome (MSS)



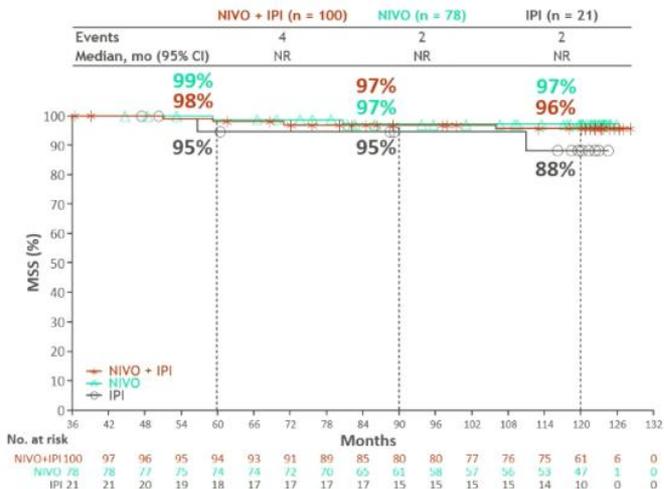
Mélanome métastatique, L1

Données à 10 ans Checkmate 067

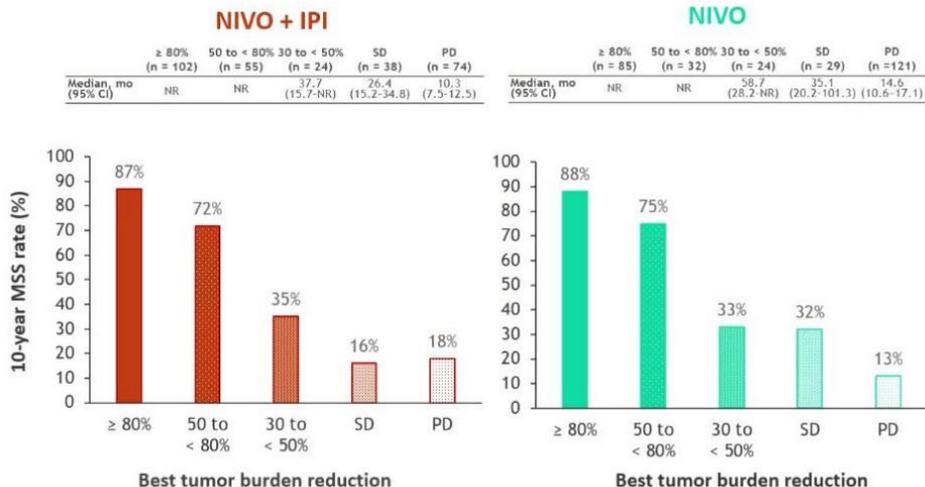
Ipilimumab + Nivolumab dans le mélanome avancé (stade III/IV)

Marqueurs potentiels de survie à long terme

MSS
si pas de progression à 3 ans



MSS
selon la profondeur de la réponse

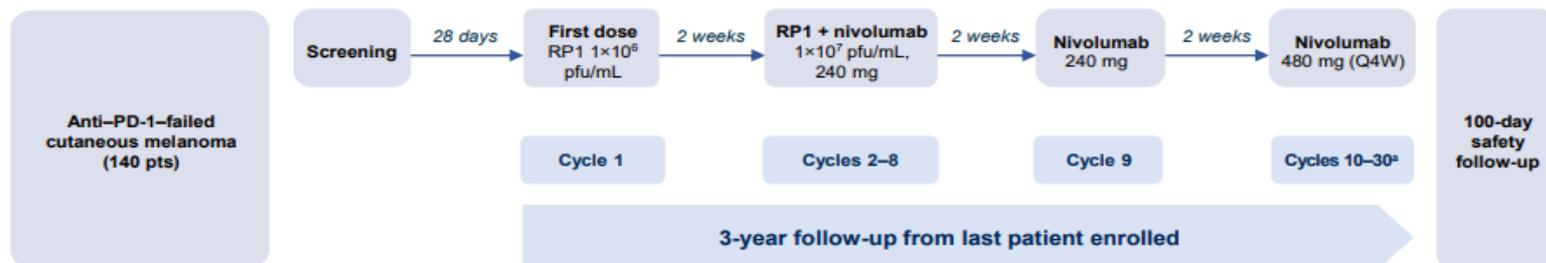


Mélanome métastatique, L2+

Mélanome métastatique, L2+

Actualisation d'IGNYTE (phase I/II) RP1 et nivolumab pour le mélanome avancé réfractaire aux anti-PD1

RP1: virus oncolytique, HSV-1 modifié exprimant le GM-CSF et la protéine fusogène GALV-GP-R-



Tumor response assessment: Radiographic imaging at baseline and every 8 weeks from first dose and every 12 weeks after confirmation of response

Objectif principal

- Tolérance et efficacité selon mRECIST* v1.1, évaluées par un comité central indépendant (analyse de sensibilité selon RECIST v1.1)

Objectifs secondaires

- Taux de réponse objective (ORR) selon l'évaluation de l'investigateur (mRECIST* v1.1)
- Durée de la réponse (DOR), taux de réponse complète (CR), durée de contrôle de la maladie (DOCB), taux de contrôle de la maladie (DCR), et survie sans progression (PFS) évaluées par le comité central et l'investigateur, survie globale (OS) à 1 an et 2 ans.

Critères d'éligibilité

Mélanome en échec après traitement anti-PD-1 ; maladie mesurable ; fonction organique adéquate ; aucun traitement avec virus oncolytique antérieur ; ECOG 0-1

Critères d'échec au traitement anti-PD-1

Progression confirmée pendant un traitement d'au moins 8 semaines avec un anti-PD1, seule ou en combinaison ;
l'anti-PD-1 doit être le dernier traitement reçu.
Les patients ayant reçu un traitement adjuvant doivent avoir une progression confirmée pendant le traitement adjuvant (biopsie).

Analyse réalisée lorsque tous les patients avaient un suivi ≥ 12 mois

Mélanome métastatique, L2+

Actualisation d'IGNYTE (phase I/II) RP1 et nivolumab pour le mélanome avancé réfractaire aux anti-PD1

Patients, n (%)	N = 140
Age, median (range), y	62 (21–91)
Sex	
Female	45 (32.1)
Male	95 (67.9)
Stage	
IIIb/IIIc/IVM1a	72 (51.4)
IVM1b/c/d	68 (48.6)
BRAF status	
Wild-type	87 (62.1)
Mutant	53 (37.9)
LDH level	
LDH ≤ULN	92 (65.7)
LDH >ULN	47 (33.6)
Unknown	1 (0.7)
Baseline PD-L1 tumor expression	
Positive (≥1%)	44 (31.4)
Negative (<1%)	79 (56.4)
Undetermined or missing	17 (12.1)

Patients, n (%)	N = 140
Prior therapy	
Anti-PD-1	
Anti-PD-1 only as adjuvant therapy	36 (25.7)
Anti-PD-1 other than as adjuvant therapy	104 (74.3)
Anti-CTLA-4	
Anti-PD-1 combined with anti-CTLA-4	61 (43.6)
Anti-PD-1 treated with anti-CTLA-4 sequentially	4 (2.9)
Received BRAF/MEK therapy	17 (12.1)
Anti-PD-1 resistance category	
Primary resistance ^a	92 (65.7)
Secondary resistance ^{b,c}	48 (34.3)

Mélanome métastatique, L2+

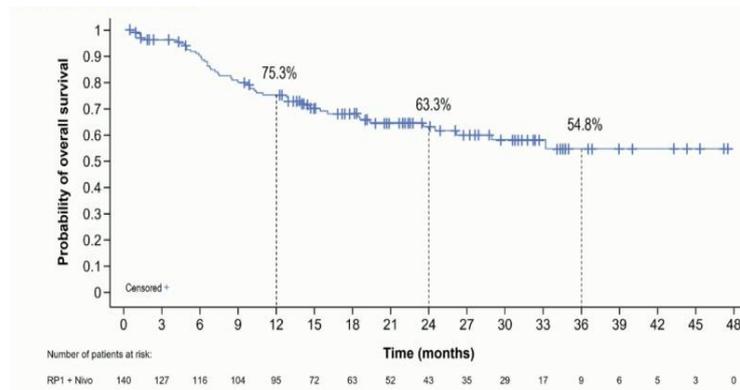
Actualisation d'IGNYTE (phase I/II) RP1 et nivolumab pour le mélanome avancé réfractaire aux anti-PD1

Taux de réponse (ORR)

	Primary endpoint mRECIST v1.1 (N = 140)	Sensitivity analysis RECIST v1.1 (N = 140)
Confirmed best response, n (%)		
CR	21 (15.0)	21 (15.0)
PR	26 (18.6)	25 (17.9)
SD	41 (29.3)	31 (22.1)
PD	43 (30.7)	54 (38.6)
ORR (confirmed CR+PR), n (%)	47 (33.6)	46 (32.9)
95% CI	(25.8, 42.0)	(25.2, 41.3)

BOR n (%)	All patients (N = 140)	Single-agent anti-PD-1 (n = 75)	Anti-PD-1/CTLA-4 (n = 65)	Stage IIIb-IVa (n = 72)	Stage IVb-IVd (n = 68)	Primary resistance (n = 92)	Secondary resistance (n = 48 ^a)	Anti-PD-1 adjuvant (n = 36)	Anti-PD-1 not adjuvant (n = 104)
CR	21 (15.0)	16 (21.3)	5 (7.7)	17 (23.6)	4 (5.9)	16 (17.4)	5 (10.4)	11 (30.6)	10 (9.6)
PR	26 (18.6)	13 (17.3)	13 (20.0)	12 (16.7)	14 (20.6)	17 (18.5)	9 (18.8)	5 (13.9)	21 (20.2)
SD	41 (29.3)	20 (26.7)	21 (32.3)	24 (33.3)	17 (25.0)	22 (23.9)	19 (39.6)	10 (27.8)	31 (29.8)
PD	43 (30.7)	24 (32.0)	19 (29.2)	18 (25.0)	25 (36.8)	31 (33.7)	12 (25.0)	9 (25.0)	34 (32.7)
ORR	47 (33.6)	29 (38.7)	18 (27.7)	29 (40.3)	18 (26.5)	33 (35.9)	14 (29.2)	16 (44.4)	31 (29.8)

Survie globale (OS)



- ORR: 33,6%
- ORR: 35,9% en cas de résistance primaire
- Durée médiane de réponse 21,6 mois (IC95% 1,2-43,5)
- Médiane d'OS non atteinte
- Toxicités sévères (G3/4) attribuées au traitement: 12,8%
- Toxicités G1/2 principalement

Efficacité de l'association RP1 plus nivolumab dans le mélanome réfractaire aux anti-PD1 y compris en cas de résistance primaire.

Mélanome métastatique, L2+

- Un espoir thérapeutique en L2 + → attente de la phase 3 RP1 et nivolumab
- Autre associations avec un anti-PD1 en évaluation (LOAd703 : adénovirus génétiquement modifié, codant pour CD40L et 4-1BBL, etc...)
- TILs toujours inaccessibles en France malgré les résultats de la phase III en L2+

Merci pour votre attention