

Traitement du mélanome métastatique en 2021...

Tour d'horizon

Pr Gaëlle Quéreux

Aout 2021



Histoire naturelle du mélanome → Rationnel de traitement

Mélanome cutané

80%



Récidive cutanée ou ganglionnaire

Métastases à distance

- Pulmonaires
- Cérébrales
- Hépatiques
- Osseuses...



Pronostic très sombre

Traitements innovants



Traitement au stade métastatique



Traitement du mélanome métastatique

- Qu'avait-on avant???
- Avant c'était quand???
- **Chimiothérapie**
 - Dacarbazine Déticène®
 - En monothérapie ou associée (carboplatine, fotémustine...)
 - 10-12% de répondeurs



Quelle était l'efficacité des « anciens » traitements dans le mélanome métastatique?

Meta-Analysis of Phase II Cooperative Group Trials in Metastatic Stage IV Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks for Future Phase II Trials

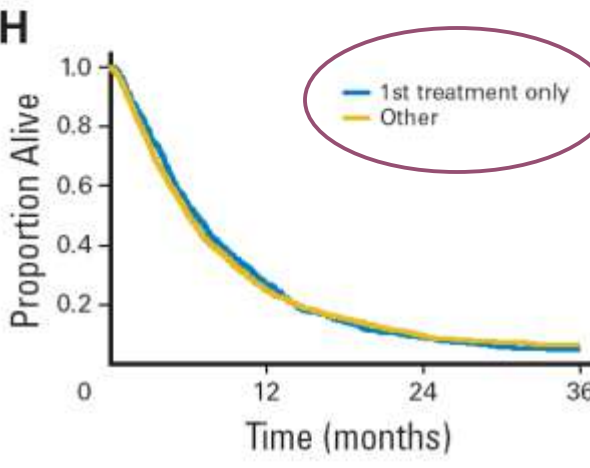
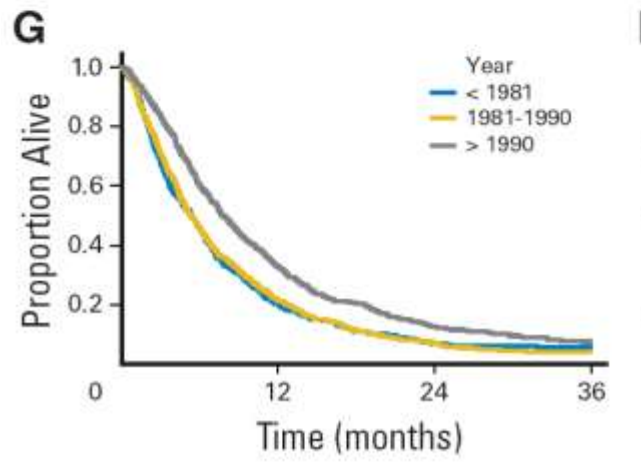
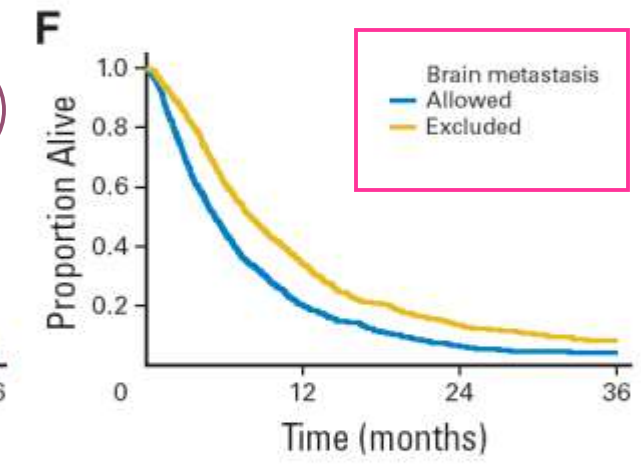
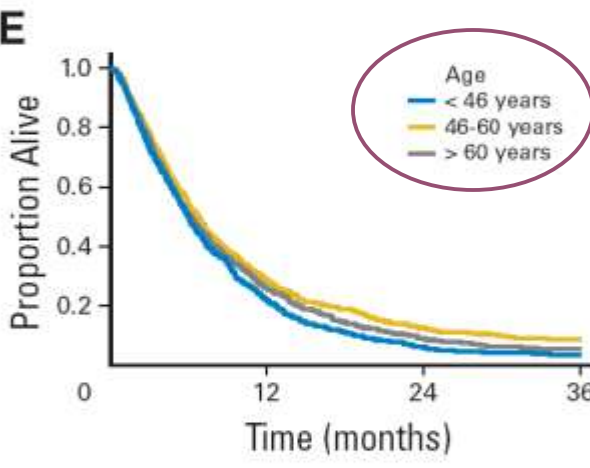
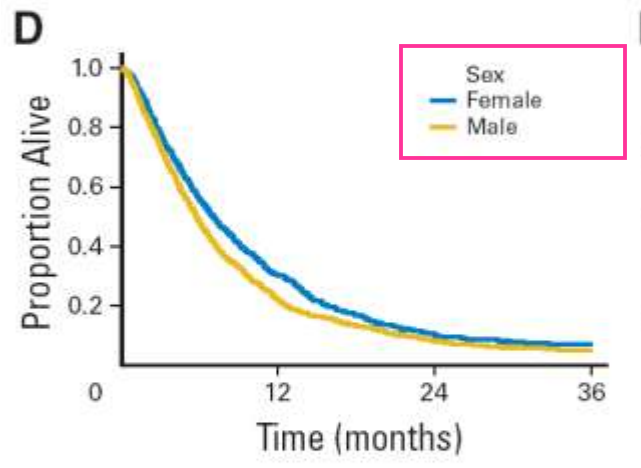
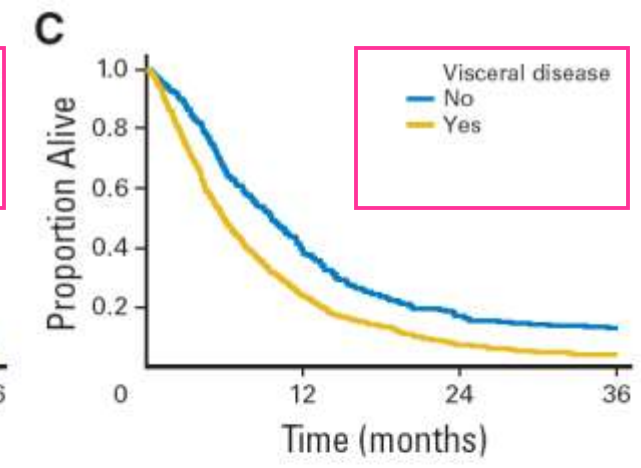
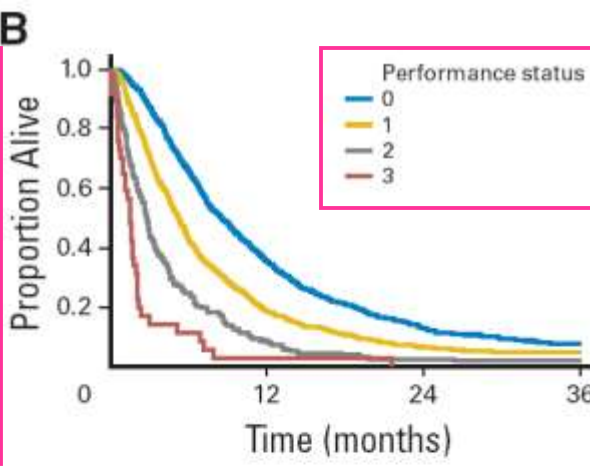
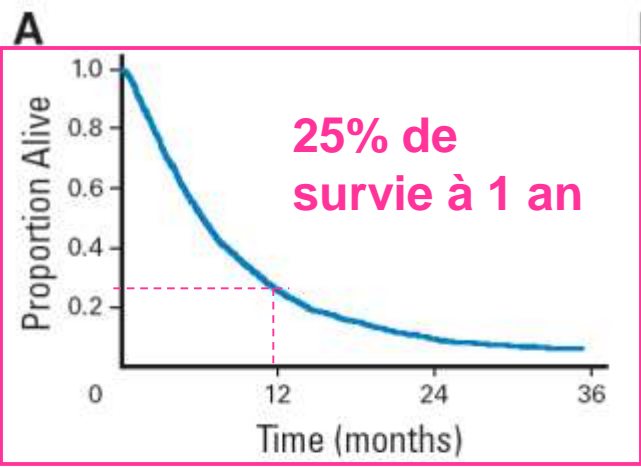
Edward L. Korn, Ping-Yu Liu, Sandra J. Lee, Judith-Anne W. Chapman, Donna Niedzwiecki, Vera J. Suman, James Moon, Vernon K. Sondak, Michael B. Atkins, Elizabeth A. Eisenhauer, Wendy Parulekar, Svetomir N. Markovic, Scott Saxman, and John M. Kirkwood

VOLUME 26 · NUMBER 4 · FEBRUARY 1 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

- Méta-analyse de **42 essais** (2100 patients)
- But: définir une **repère** pour nouvelles thérapeutiques
- **Survie globale** et survie **sans progression** avec les anciens traitements: chimiothérapies





Survie globale

Survie médiane: 6,2 mois



Nouvelles thérapeutiques dans le mélanome

- **Compliqué** car émergence très récente (2010) et extrêmement rapide
→ très évolutif+++!
- **2 axes:**
 - **Thérapies ciblées** sur mutation des voies de signalisation
 - Thérapies qui jouent sur la réponse immune: **immunothérapies**

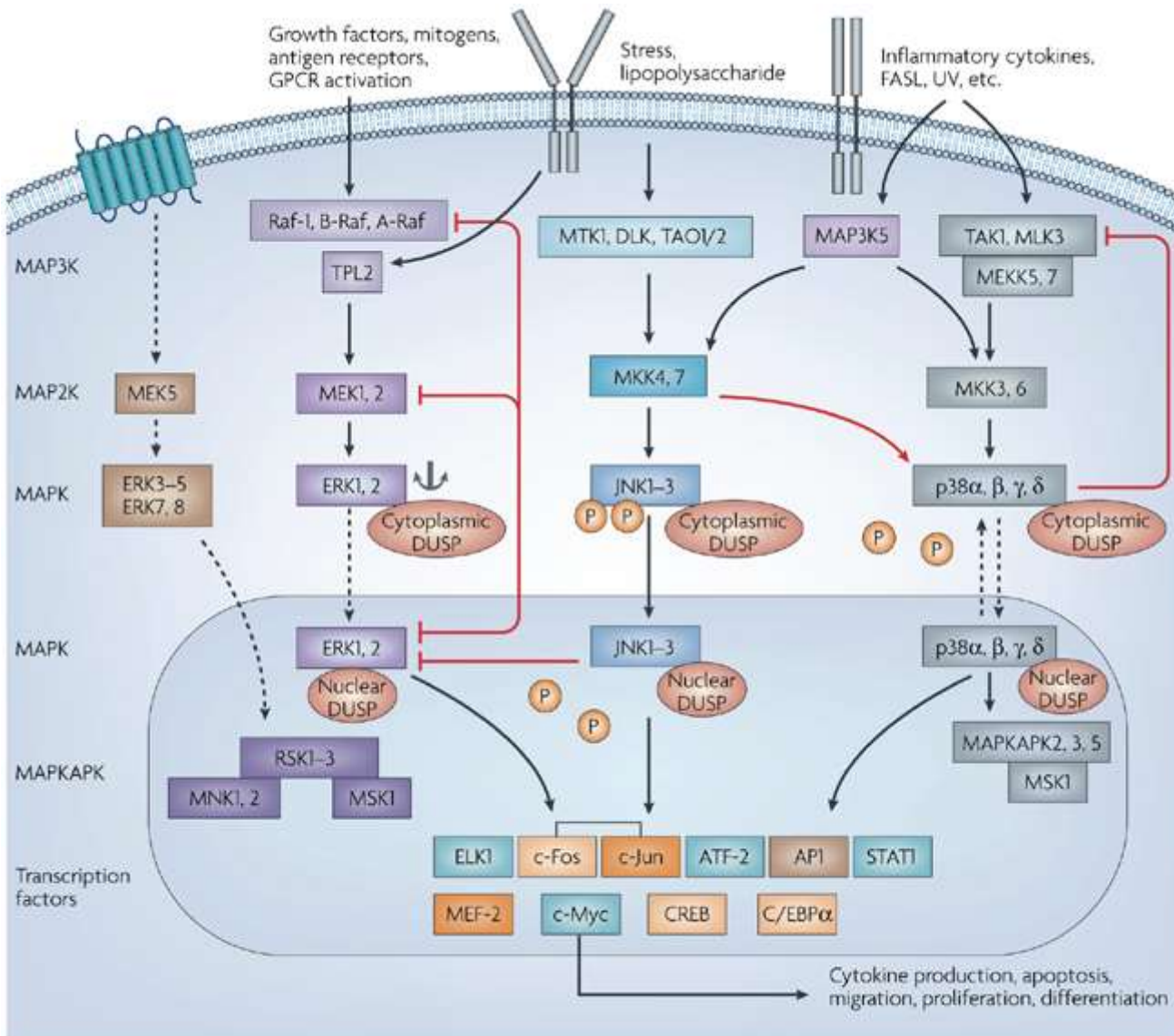


Thérapies ciblées sur mutations des voies de signalisation

Pr G. Quéreux



Thérapies ciblées sur mutation des voies de signalisation



Les voies de signalisation sont **multiples** et **complexes**+++

Dans la cellule cancéreuse: **mutations**

Si mutation: modification d'une protéine sur une voie: **activation** ou **inhibition** d'une voie

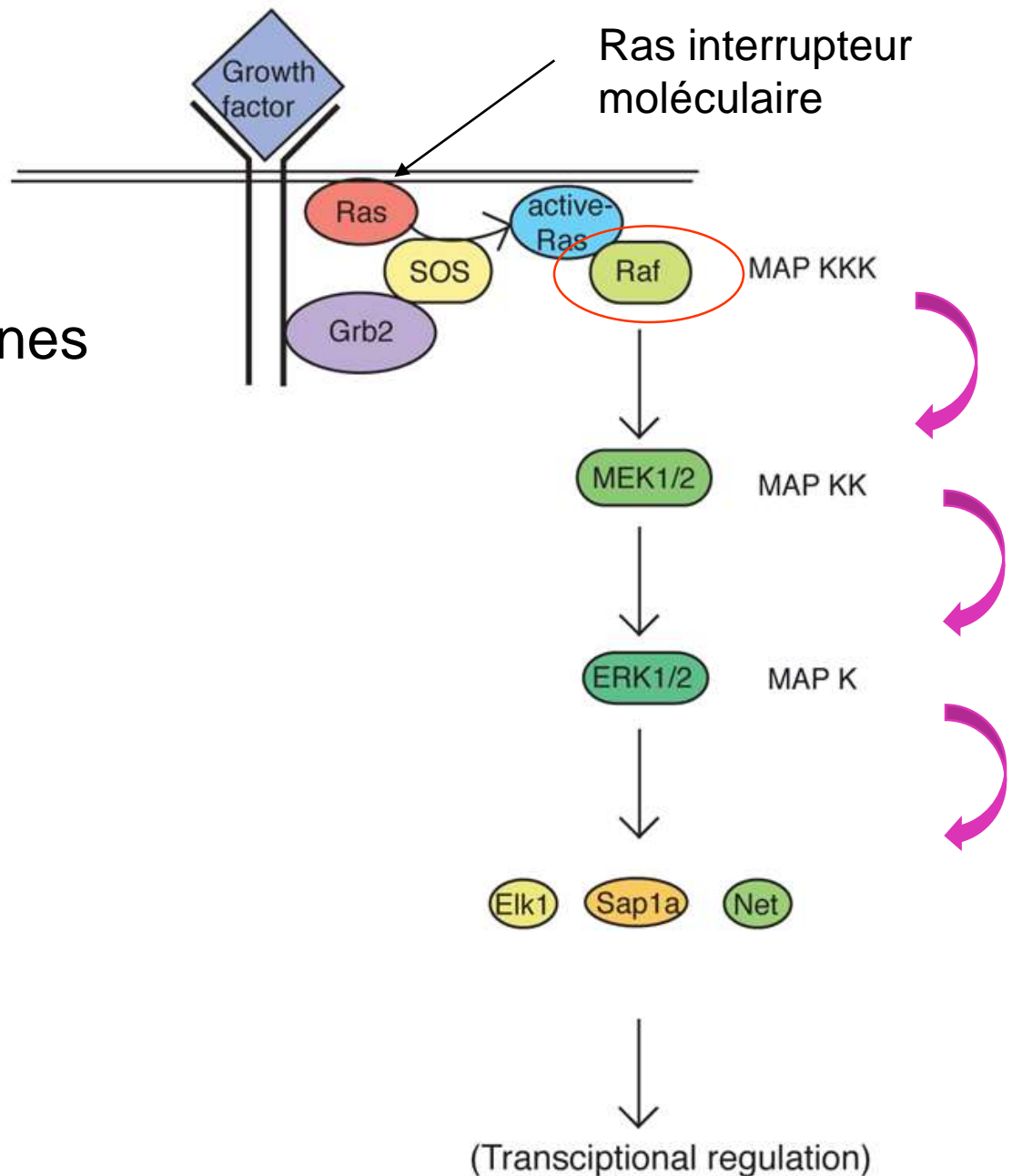


Voie des map kinases

- Activation en chaine de protéines par une **cascade de phosphorylation**.
- En l'absence de stimulation mitogénique: Ras inactif
- Cancérologie: **mutations** → ☹️ **Activation de la voie**.

Mutation de BRAF:

- **40 à 50 % des mélanomes**
- Mutation activatrice



Inhibiteur de BRAF



- **phase II extension de cohorte** avec dose recommandée
 - **32 patients**
 - Mélanome avec **mutation de BRAF V600E**

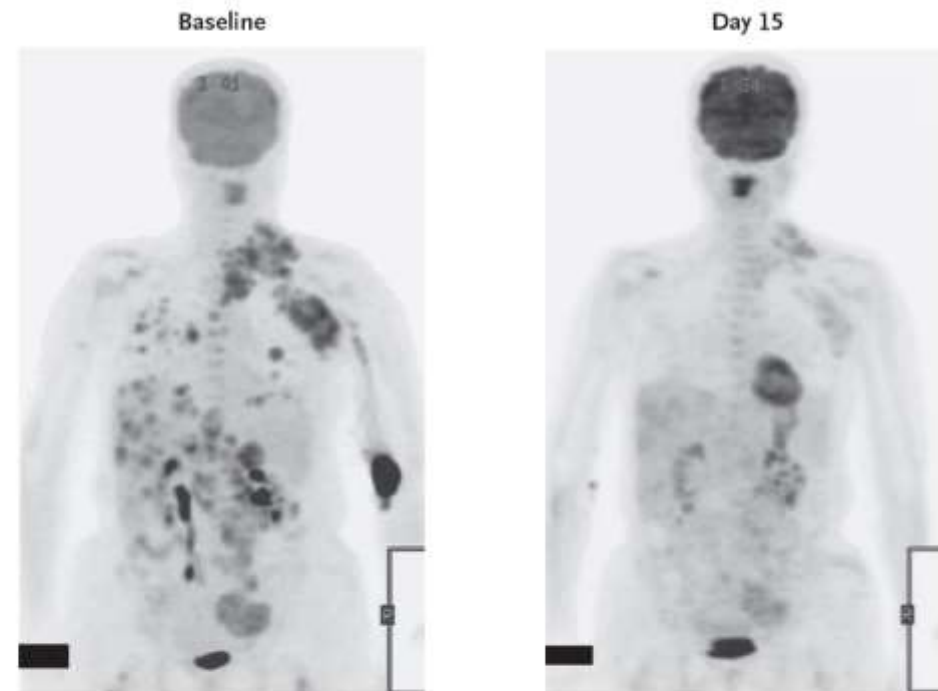


Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma

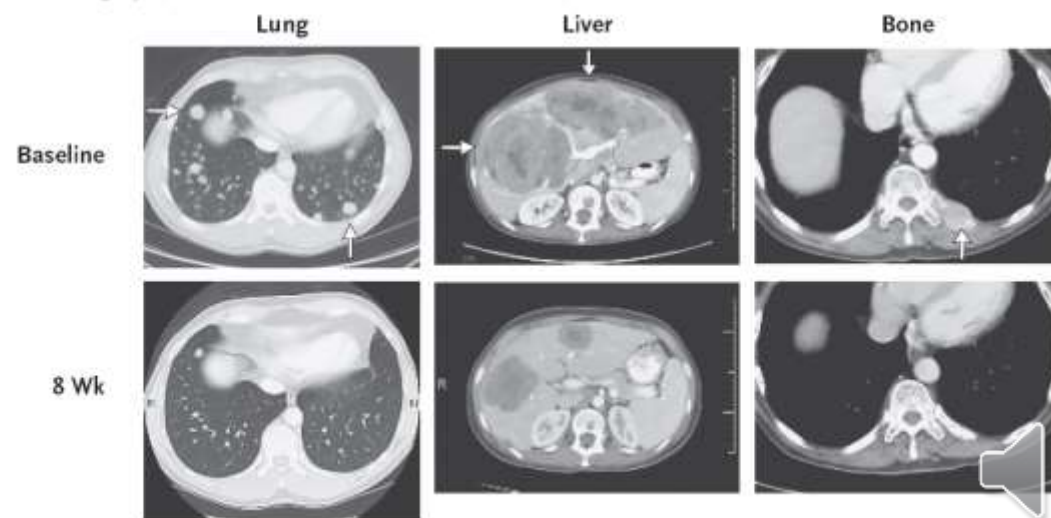
Keith T. Flaherty, M.D., Igor Puzanov, M.D., Kevin B. Kim, M.D., Antoni Ribas, M.D.,
Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., Peter J. O'Dwyer, M.D., Richard J. Lee, M.D., Ph.D.,
Joseph F. Grippo, Ph.D., Keith Nolop, M.D., and Paul B. Chapman, M.D.

Exemple d' une réponse

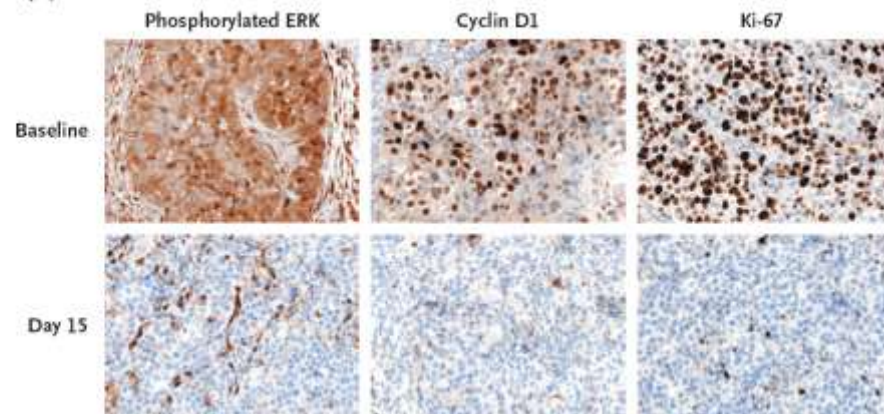
FDG-PET



C Computed Tomography



A Tumor Biopsy



Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

- Etude de phase III versus dacarbazine
(Chapman PB et al. New engl J Med 2011 et Mc Arthur et al . Lancet 2014)
 - **Supériorité du vémurafénib**
 - **48% de réponse vs 5% avec dacarbazine**
 - **Réduction du risque de décès de 64%**
avec le vémurafénib vs dacarbazine

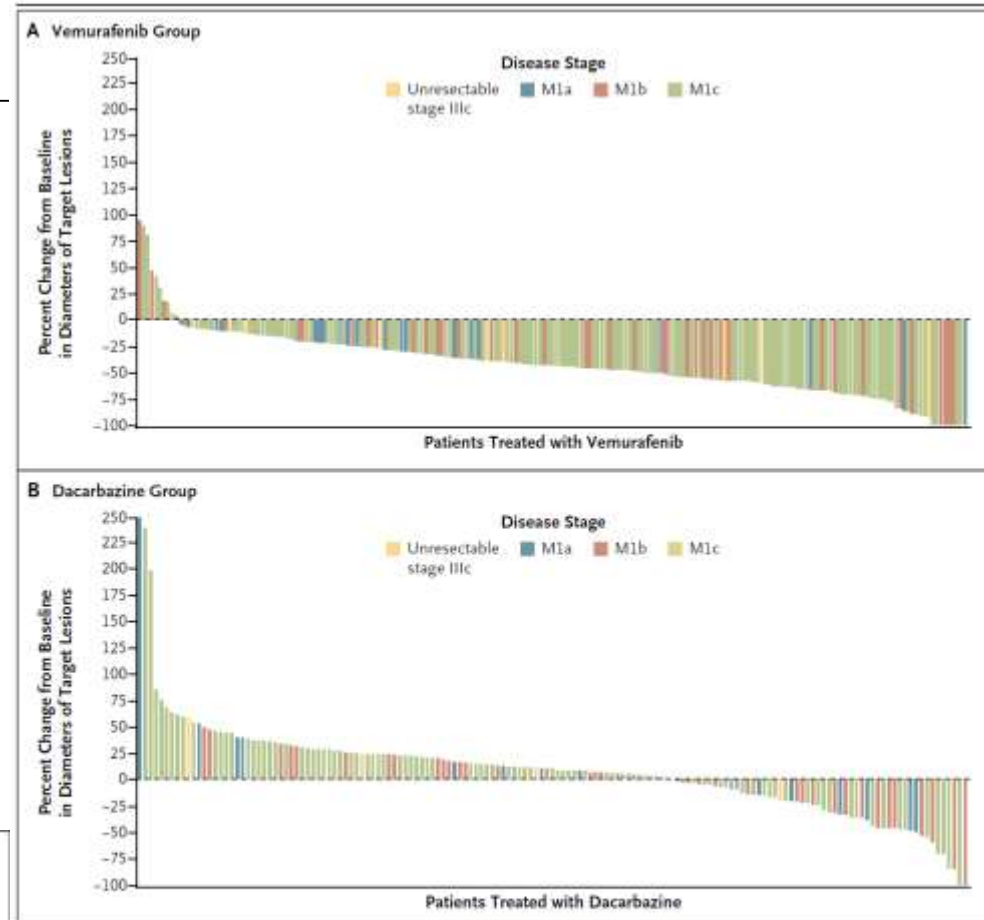
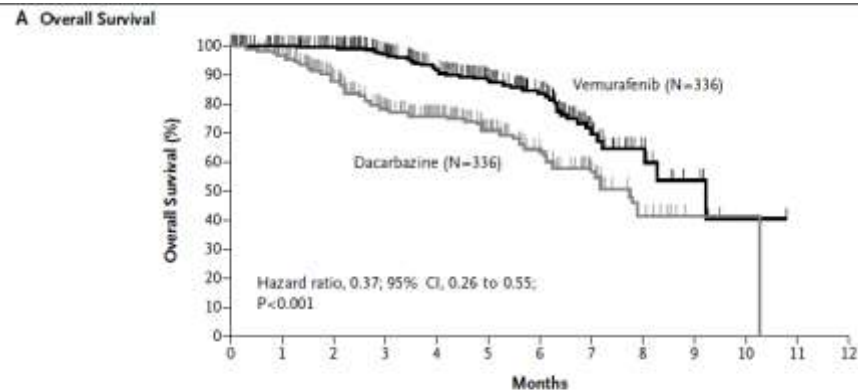


Figure 3. Best Tumor Response for Each Patient.

Data regarding the best tumor response are shown for 209 patients in the vemurafenib group (Panel A) and 158 patients in the dacarbazine group (Panel B) who were registered at least 14 weeks before the clinical cutoff date on December 30, 2009, and who had undergone at least one tumor assessment after treatment. Each bar represents data for an individual patient. Colors indicate the tumor substage for each patient. The percent change from baseline in the sum of the diameters of the target lesions is shown on the y axis. Negative values indicate tumor shrinkage.



- Etude de phase III versus dacarbazine (*Chapman PB et al. New engl J Med 2011 et Mc Arthur et al . Lancet 2014*)
 - Supériorité du vémurafénib et augmentation de survie
- → **Obtention de l'AMM**
- Autre anti B-RAF ayant obtenu l'AMM: dabrafénib

(Hauschild A. Lancet 2012)(Flaherty KT. New engl J Med 2012)



Résistance aux inhibiteurs de B-RAF

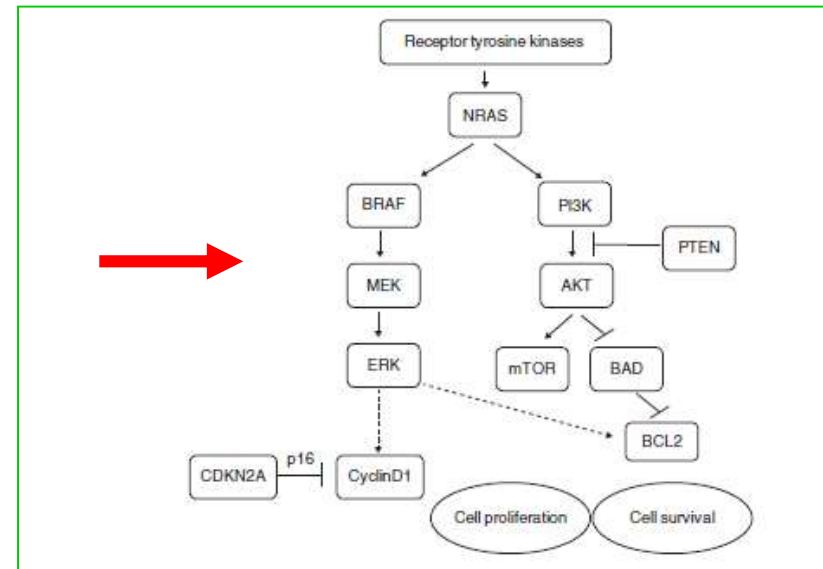
- Après une réponse initiale,

Echappement tumoral après **6 à 8 mois** de traitement:

- Très nombreux travaux

➔ Mécanismes multiples+++

- activation voie des MAP kinases (NRAS, MEK, ERK...), PI3AKT...
- Microenvironnement...



Combinaison d'inhibiteur de B-RAF et de MEK

• **Référence** dans le traitement du mélanome métastatique BRAF muté

• **Diminution des effets secondaires cutanés P/R BRAFi seul**

• **Taux de réponse élevé** (65 à 68%)

• **Amélioration** significative de la **survie sans progression**

• **Données à 4 et 5 ans:**

• PFS médiane 14,9 mois et 25% de patients sans progression à 4 ans sous **Encorafenib+ Binimetinib**⁵

• PFS médiane 11 mois et 21 et 19% de patients sans progression à 4 et 5 ans sous **Dabrafenib + trametinib**³

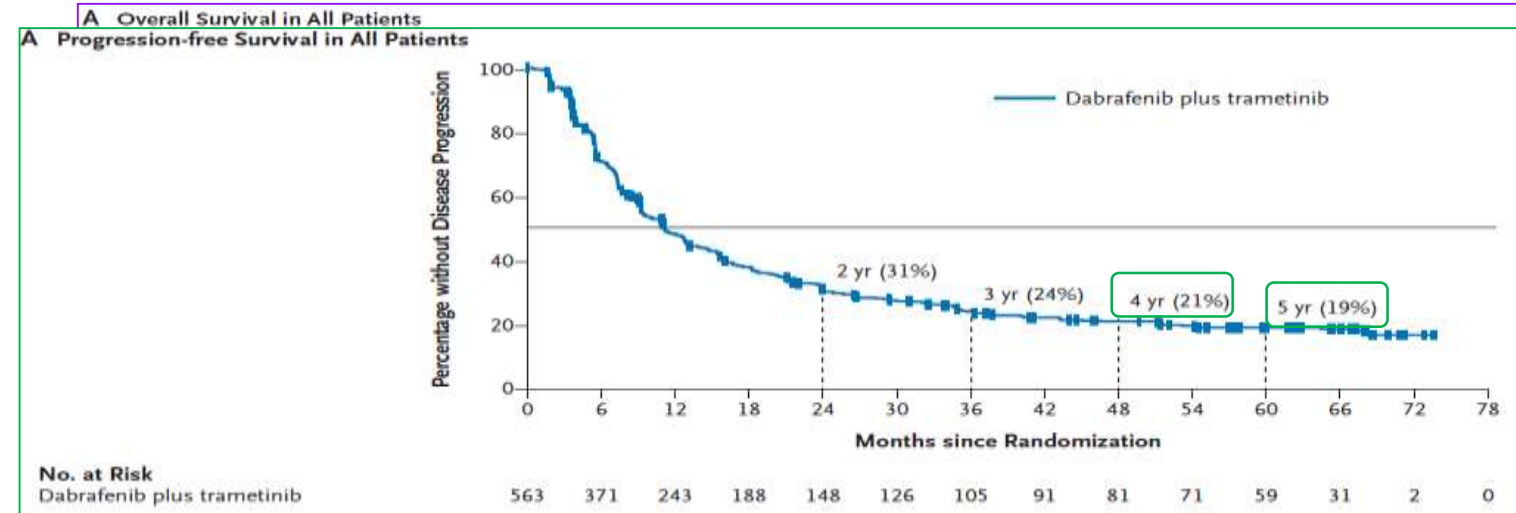
ACTU 2019

• **Survie globale** médiane avec

Dabrafenib + trametinib: 25,9 mois

• **3 combinaisons**

- Vémurafenib + Cobimetinib¹
- Dabrafenib + trametinib^{2,3}
- Encorafenib+ Binimetinib^{4,5}



D'après Robert C. N Engl J Med 2019

• **Résultats comparables des 3 combinaisons** mais profils de tolérances un peu différents

1. Larkin. N Engl J Med. Sept 2014. 2. Long GV. N Engl J Med. 2014 3 Robert C. N Engl J Med 2019
4. Dummer R. Lancet Oncol 2018 5. G. Liszkay, et al., ASCO® 2019



Les thérapies ciblées en pratique

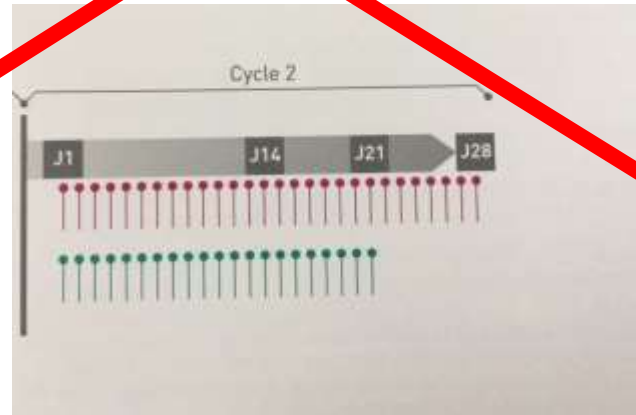
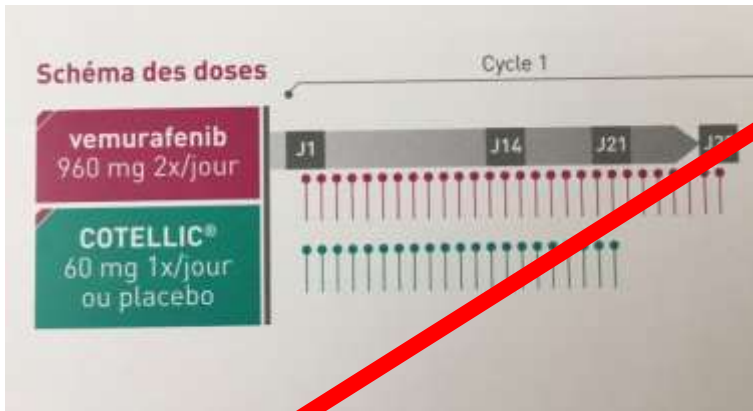
=



Vémurafenib + cobimetinib

Zelboraf® (Vémurafenib) : 4cp de 240mg (960mg) matin et soir

Cotellic® (Cobimetinib) : 3cp de 20mg:60mg par jour de J1 à J21



Toxicité

- Photosensibilité+++
- DRESS¹

1. Brégeon B et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome induced by combination of vemurafenib and cobimetinib in melanoma: A series of 11 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Feb;80(2):558-562



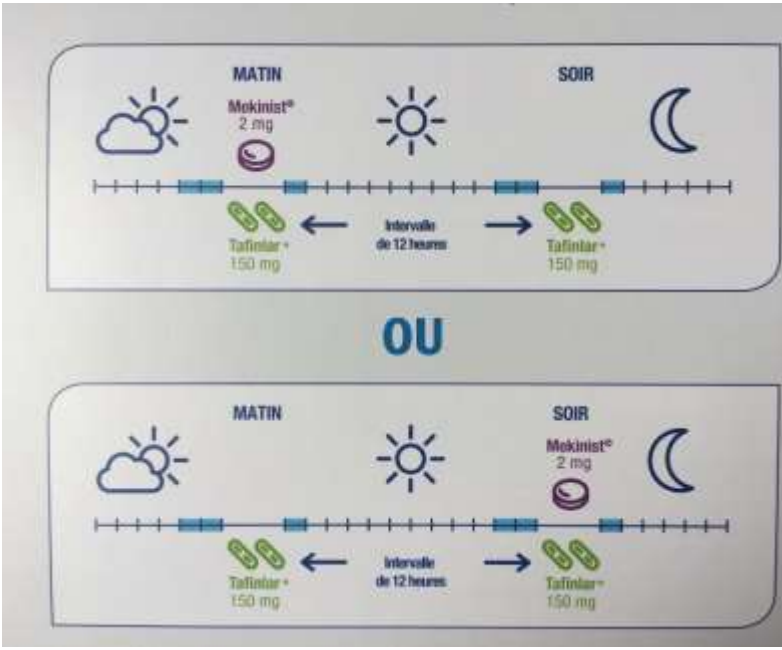
Dabrafenib + trametinib

Tafinlar®
150 mg
2 fois par jour

Mekinist®
2 mg
1 fois par jour

Tafinlar® (Dabrafenib) : 75mgX2 matin et soir
1 heure avant ou 2h après les repas

Mekinist®(Trametinib): 1cp de 2 mg par jour

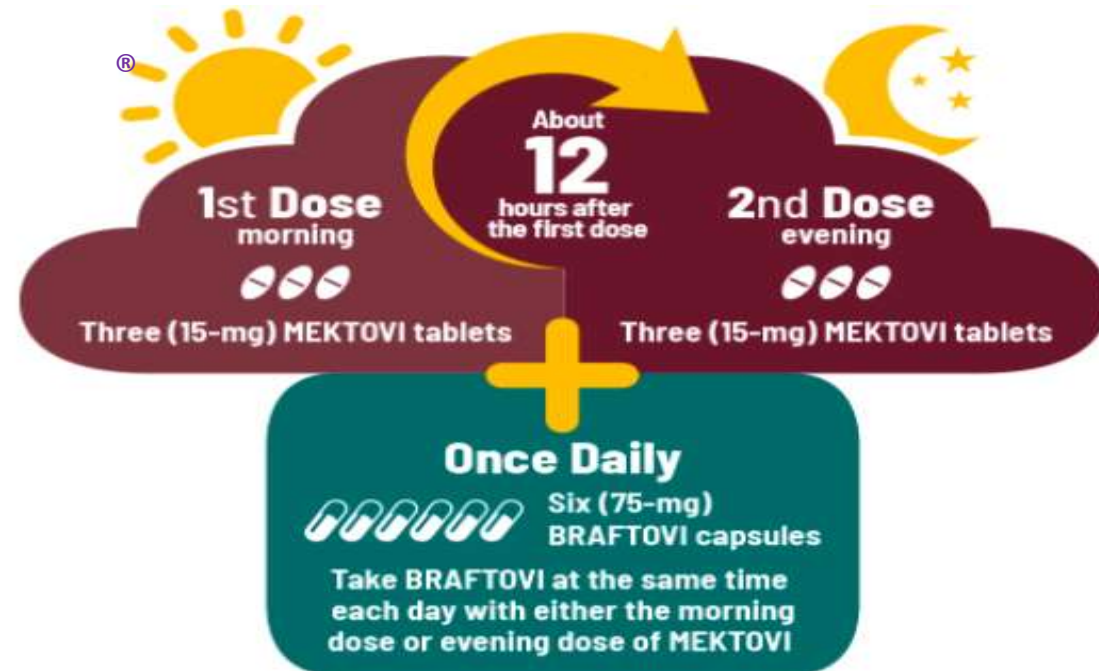


Encorafenib+ Binimetinib



Braftovi® (encorafenib) 450mg/j en 1 prise = 6 cps

Mektovi® (binimetinib) 90mg/j en 2 prises = 6 cps



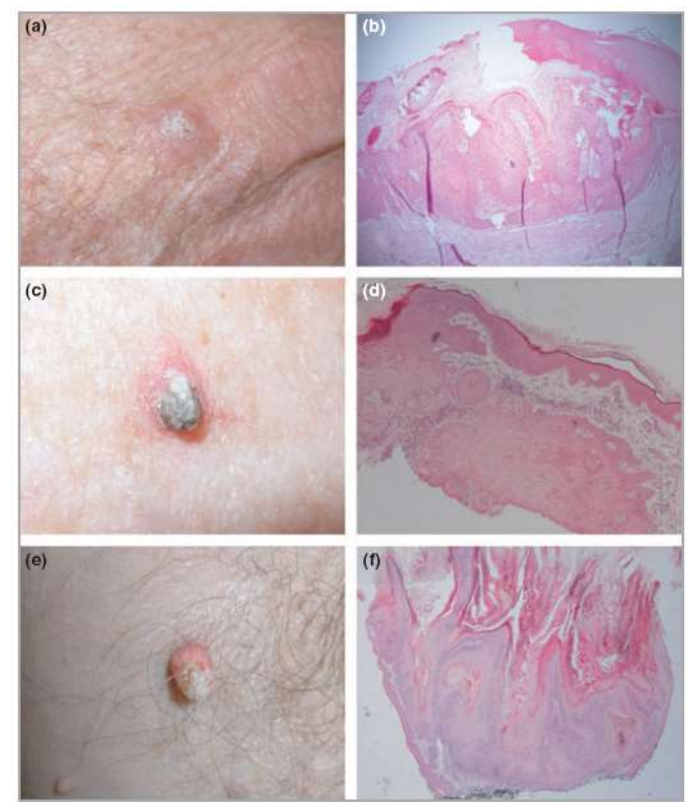
Effets secondaires des BRAFi et MEKi (1)

- **Cutanés** (anti BRAF)

- Photosensibilité
- Papillomes, verrues, kératoacantomes, carcinomes épidermoïdes et mélanomes
- Kératose pilaire
- Hyperkératose aux points d'appui
- Hypodermite

Anforth RM et al. Cutaneous manifestations of Dabrafenib: a selective inhibitor of mutant BRAF in patients with metastatic melanoma. *BJD* 2012;167:1153-60

M. Piroth, C. Frénard, J. Eugène-Lamer, B. Dreno, G. Quéreux. Hypodermite sous inhibiteur de BRAF et/ou inhibiteur de MEK : Revue de la littérature à partir d'une nouvelle observation. *Ann Derm Venereol* 2020.



Sinha R et al. *BJD* 2012;167:987-94.



Effets secondaires des BRAFi et MEKi (2)

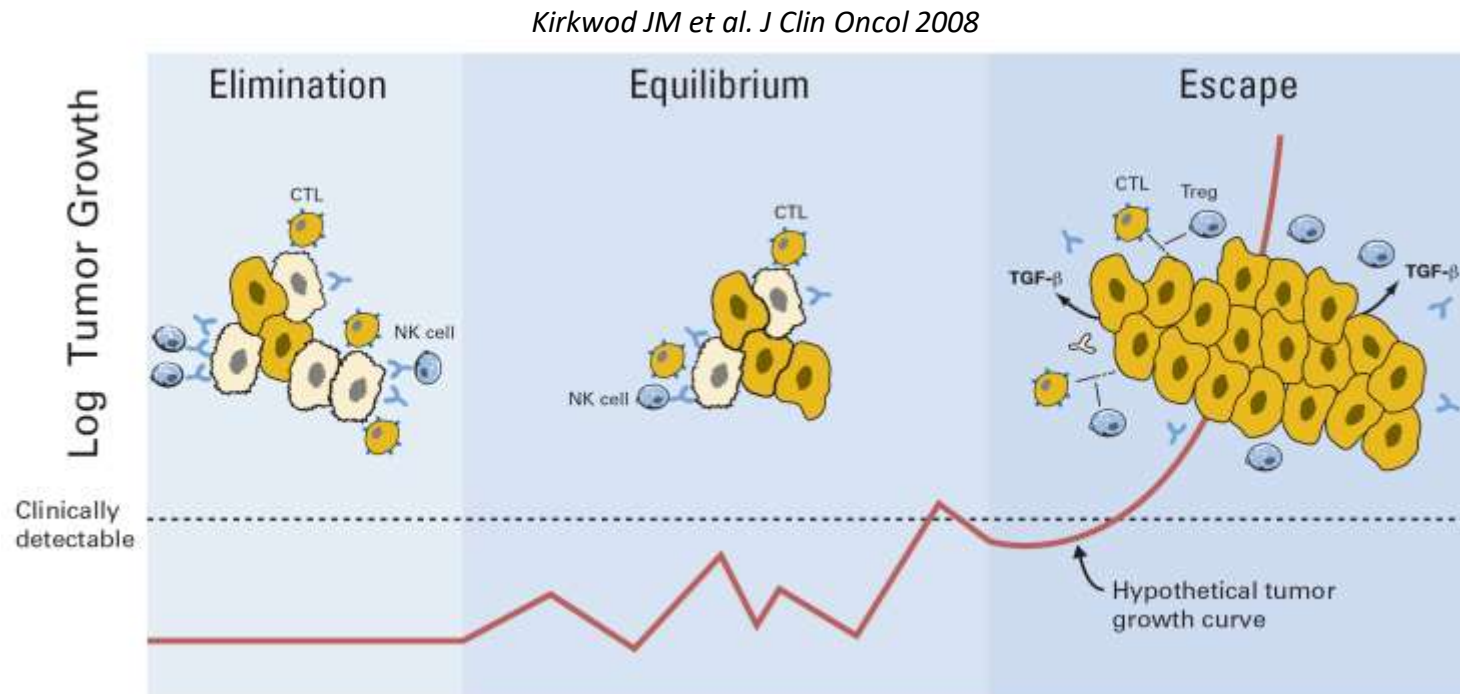
- Pyrexie (anti BRAF)
- Cardiaques/vasculaires
 - Diminution de la FEVG/dysfonction VG (anti MEK)
 - HTA
- Ophtalmologiques
 - Décollement rétinien (anti MEK)
 - Occlusion de la veine rétinienne (anti MEK)
 - Uvéite (anti BRAF)
- Autres:
 - Insuffisance rénale, élévation des CPK, arthralgies...



Immunothérapie et mélanome



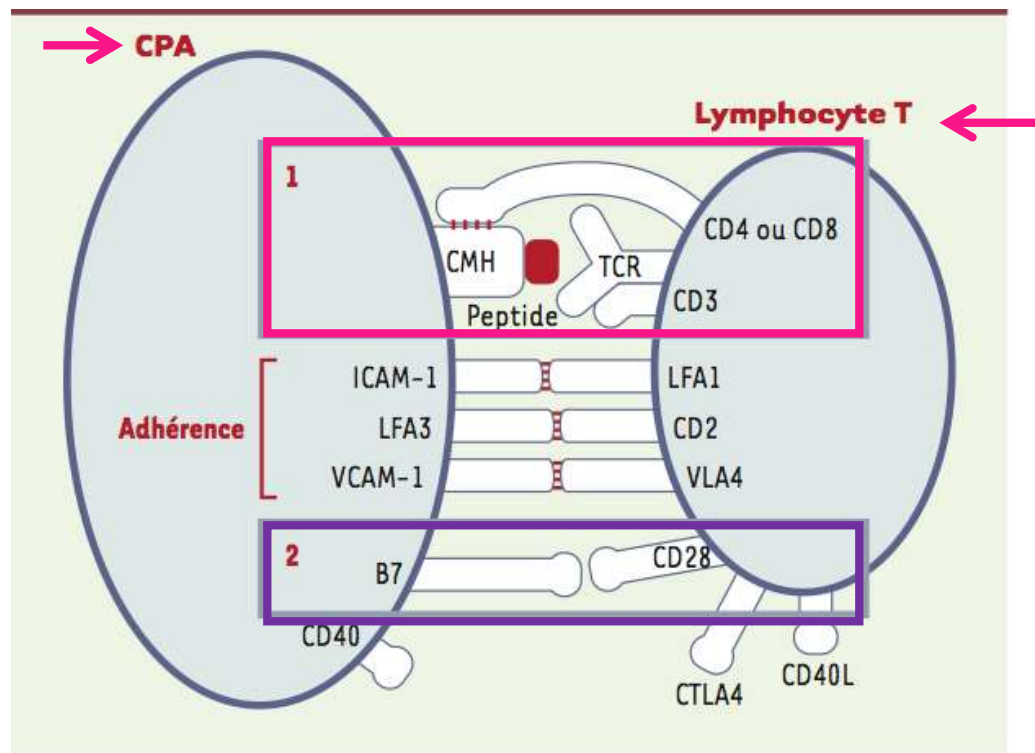
- Cancer : résultat d'un **déséquilibre** entre prolifération de cellules tumorales et réponse immunitaire de l'hôte
- Pour comprendre immunothérapie: **immunité anti tumorale**



Immunité antitumorale

- Une succession de **4 pré-requis**:
 - Expression d'un **peptide immunogénique**
 - Présentation par **cellules présentatrices de l'antigène au lymphocyte T**
 - **Activation** et expansion **lymphocytaire**
 - **Lyse tumorale**



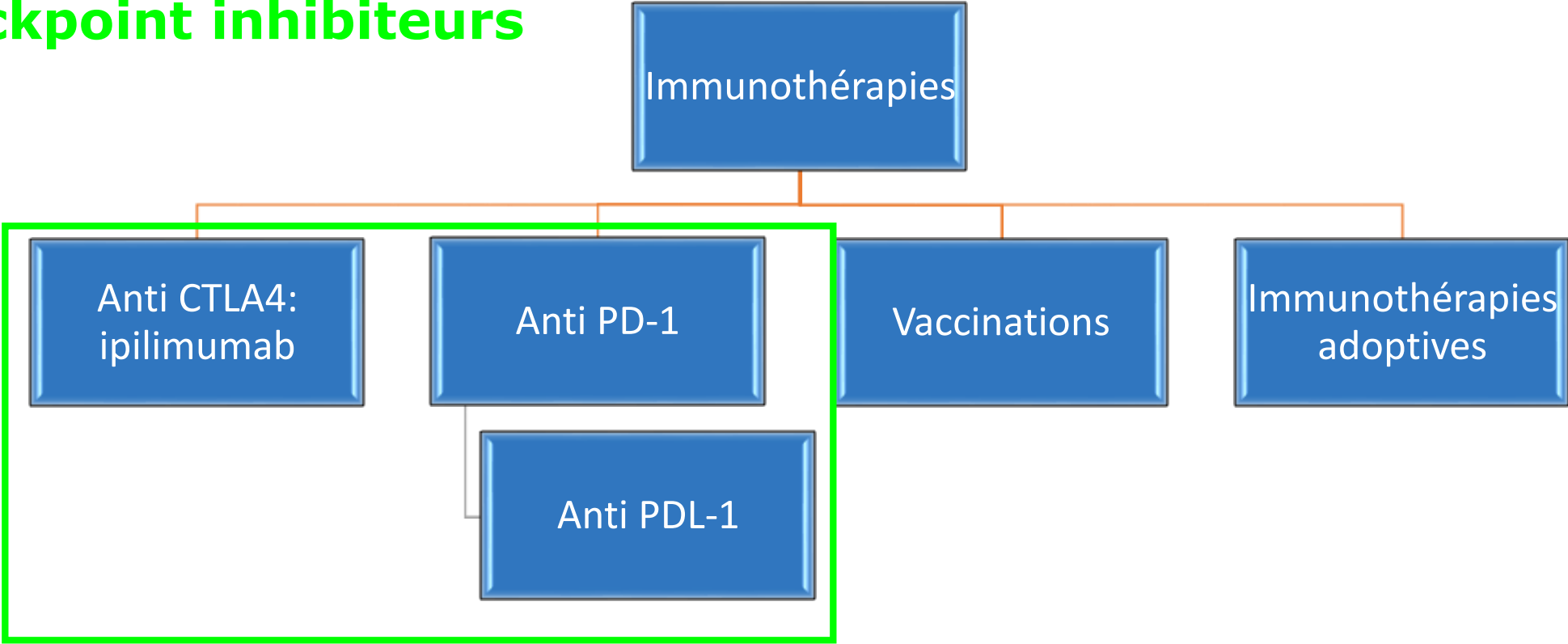


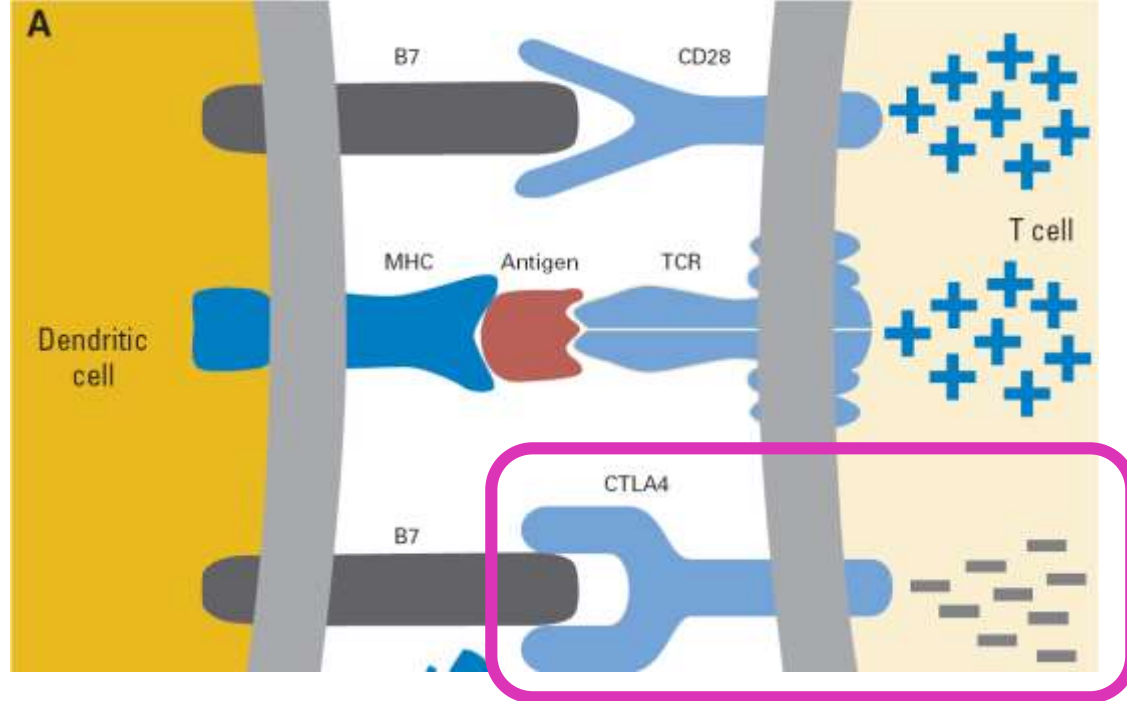
Immunothérapie

- Éradiquer les cellules néoplasiques **sans affecter les cellules normales**
- **Amplifier** sur le plan quantitatif et qualitatif, in vitro et in vivo, **les effecteurs de la réponse immunitaire antitumorale.**



Checkpoint inhibiteurs

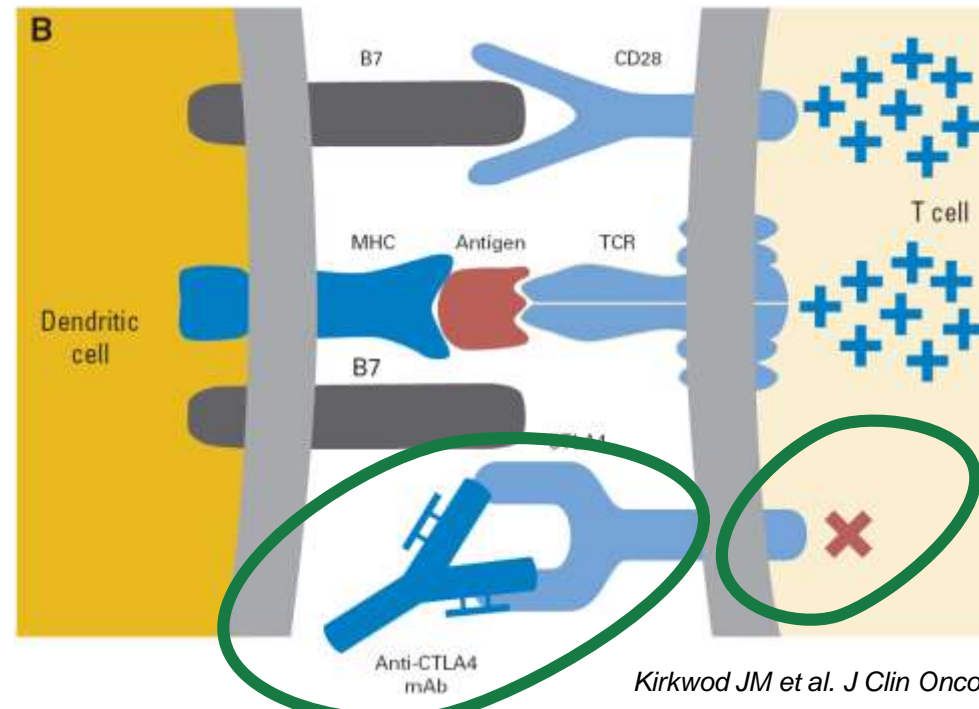




Anti CTLA4

L'antigène **CTLA4** (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4): **régulateur négatif** de l'activation des lymphocytes T

Anti CTLA4



Anti CTLA4 - Ipilimumab

- **Augmentation de survie: une révolution!!!**
- **Réponse tardive (plusieurs mois)**
- **Toxicité importante**

- Seulement **10% de répondeurs**,

- ... mais certains avec des **survies longues+++**



Anti CTLA4 – Ipilimumab- **Survie long terme**

- **Survie long terme** des patients inclus dans les 10 études prospectives et 2 rétrospectives.

Schadendorf et al. *J Clin Oncol* 2015

1861 patients

- Plateau à 3 ans
- Taux de survie à 3 ans: **22%**

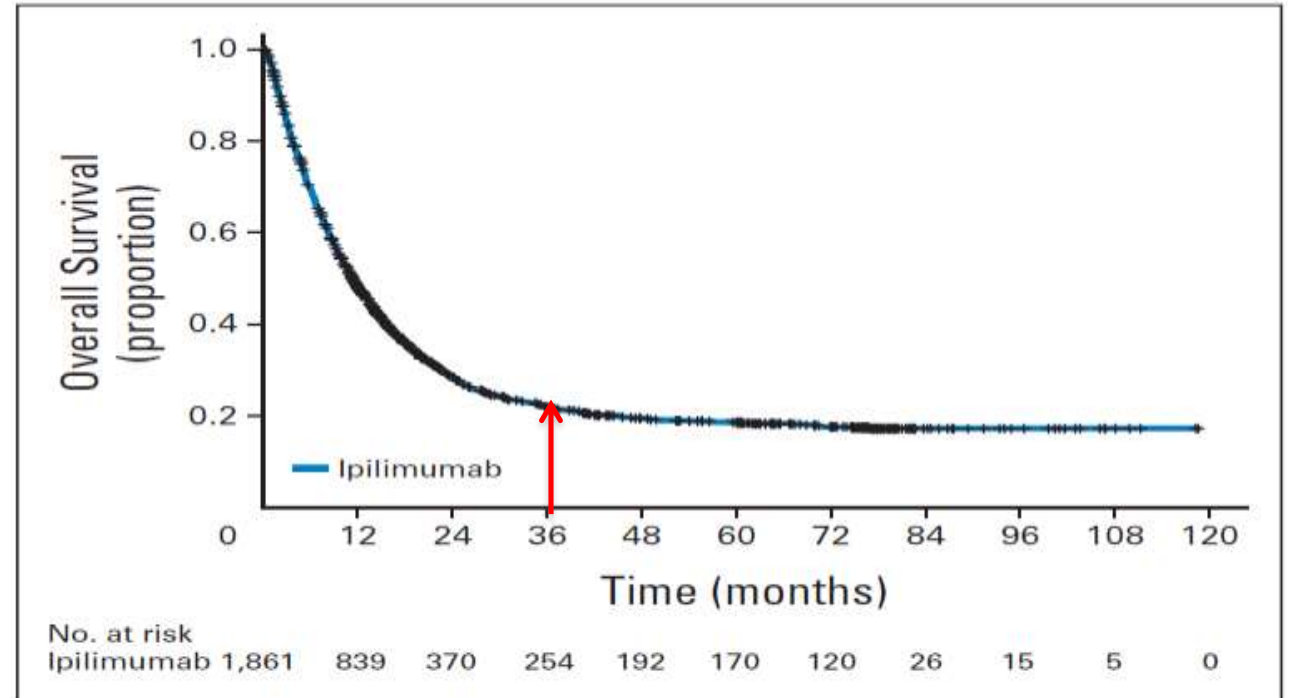
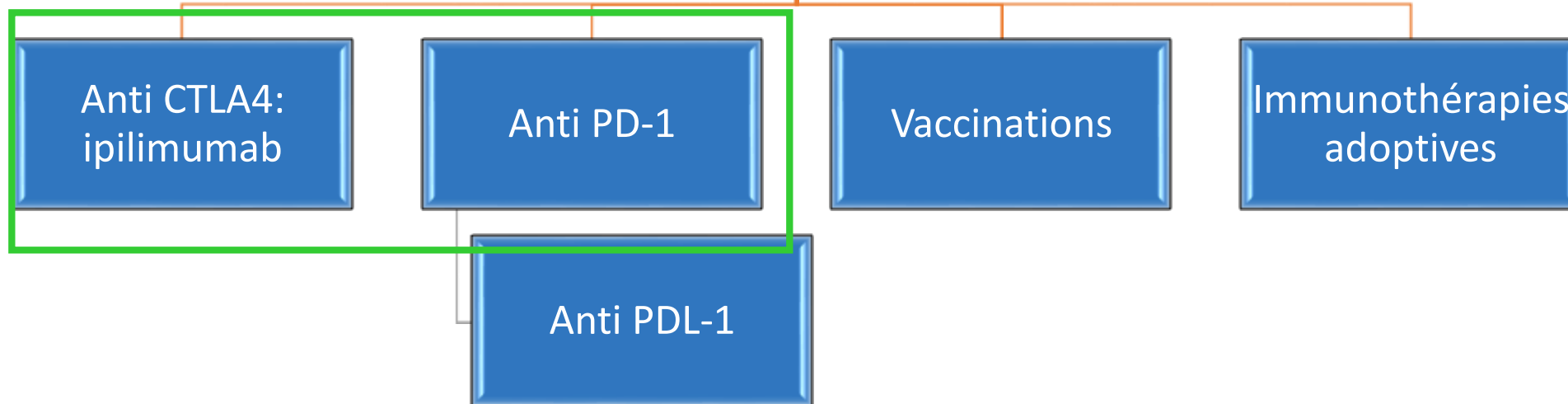


Fig 1. Primary analysis of pooled overall survival (OS) data. Individual patient data were pooled from 10 prospective trials and two retrospective, observational studies of ipilimumab in metastatic melanoma (n = 1,861). Median OS was 11.4 months (95% CI, 10.7 to 12.1 months) with a 3-year survival rate of 22% (95% CI, 20% to 24%). Crosses indicate censored patients.

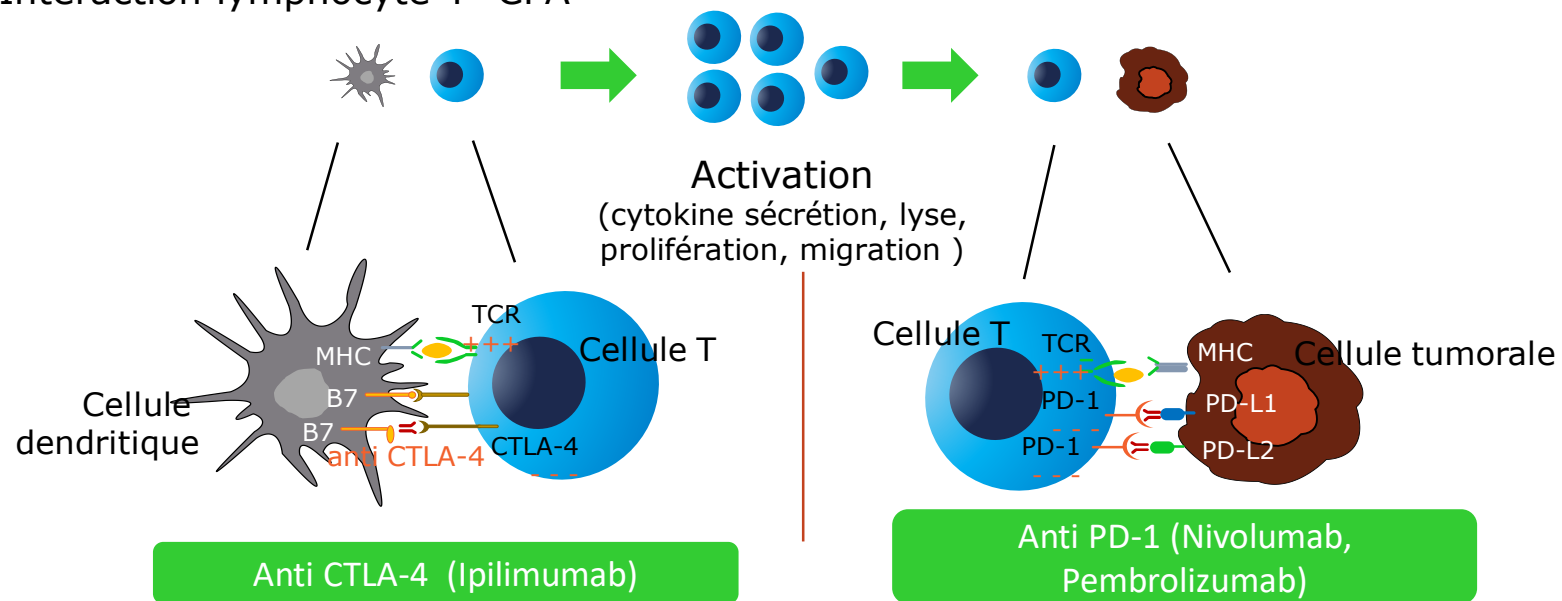
Checkpoint inhibiteurs

Immunothérapies



Interaction lymphocyte T- CPA

Microenvironnement tumoral



Anti PD-1



- Taux de réponse + élevé (35-40%)
- Réponse précoce
- Réponse durable
- + efficace et moins toxique que l'ipilimumab

Topalian S. JCO 2014 Hamid O. N Engl J Med 2013

- Perfusions intraveineuses:
 - **Nivolumab Opdivo**® 240mg toutes les 2 semaines (ou 480mg toutes les 4 semaines)
 - **Pembrolizumab Keytruda**® 200mg toutes les 3 semaines (ou 400 mg toutes les 6 semaines)

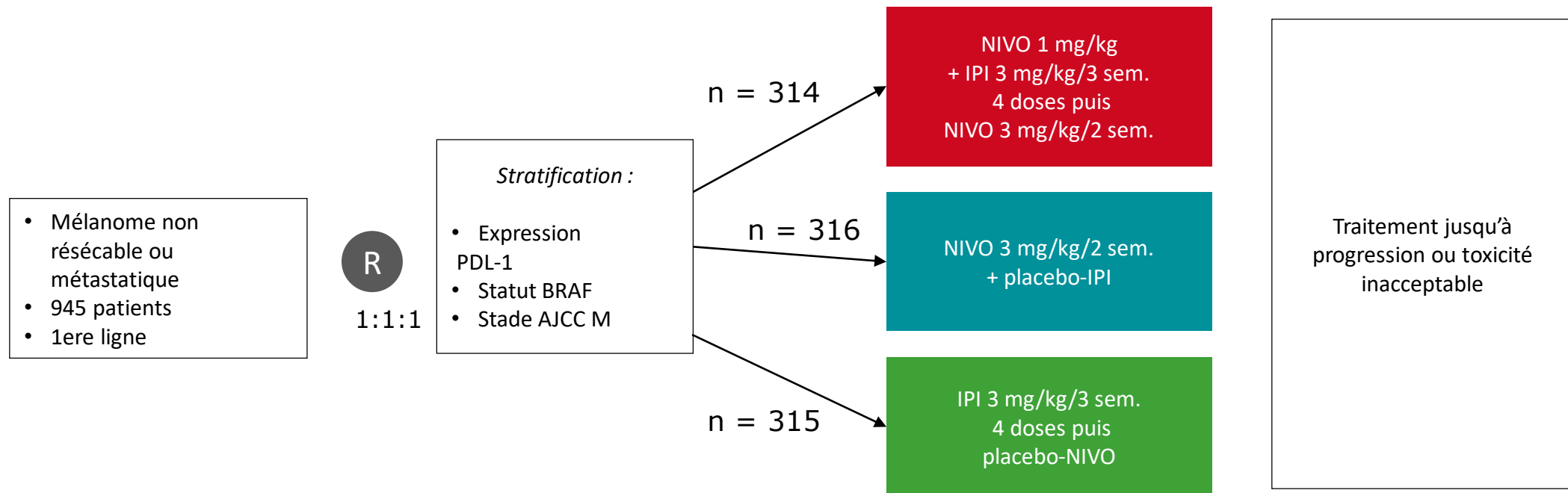


- Et si on combinait anti CTLA 4 et anti PD1???



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

Supériorité maintenue de l'association NIVO + IPI vs IPI

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

ORR: IPI + NIVO : 58%

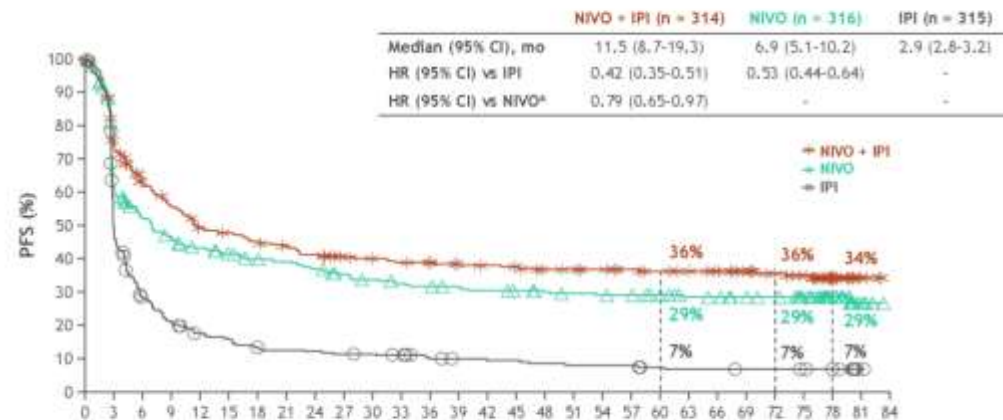
(nivo: 45% et ipi 19%)

Et augmentation du taux de RC dans le temps (I+N:23%, nivo:19%, ipi 6%)

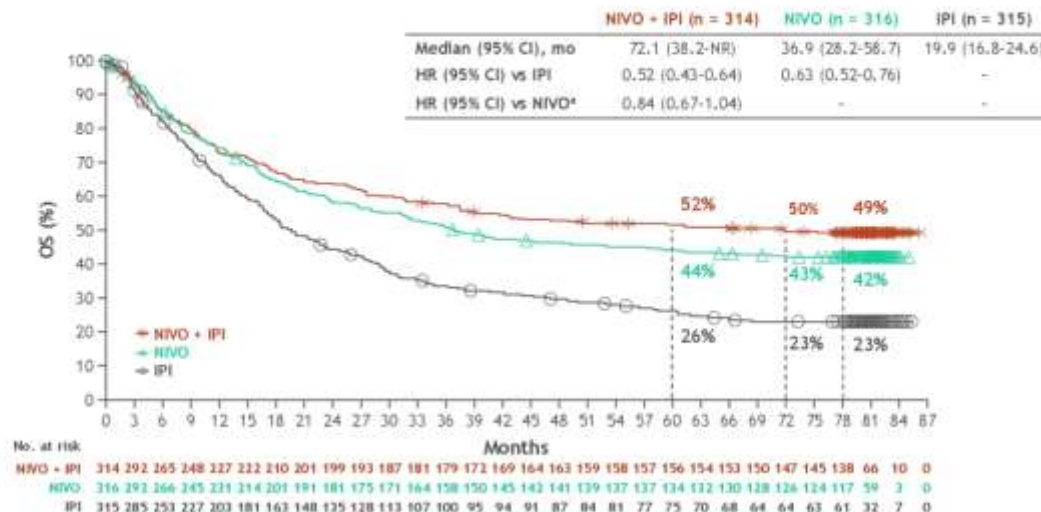
Pas de détérioration de la qualité de vie

ACTU 2021

Progression-free survival



Overall survival



D'après Wolchok ASCO® 2021 Abs 9506

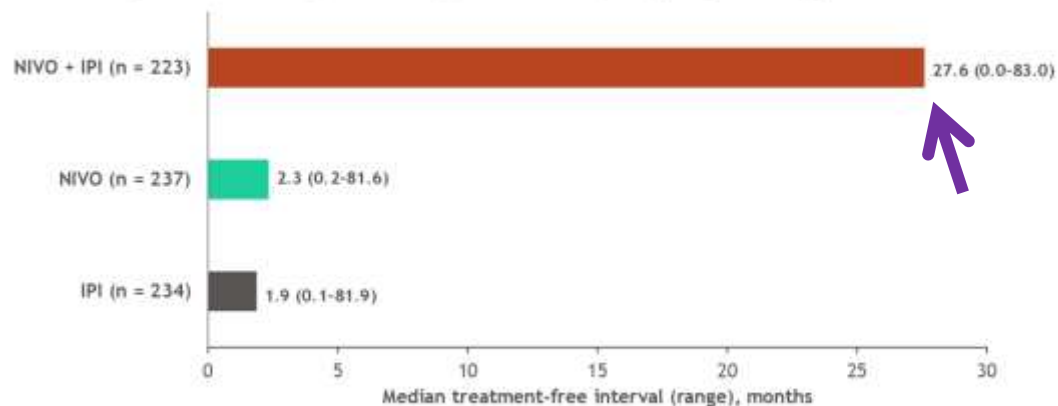


NIVO+IPI ou NIVO versus ipilimumab, CheckMate 067

Suivi à 6,5 ans

Treatment-free interval following study therapy discontinuation

• Patients analyzed were those who (1) were alive or (2) who died following subsequent systemic therapy

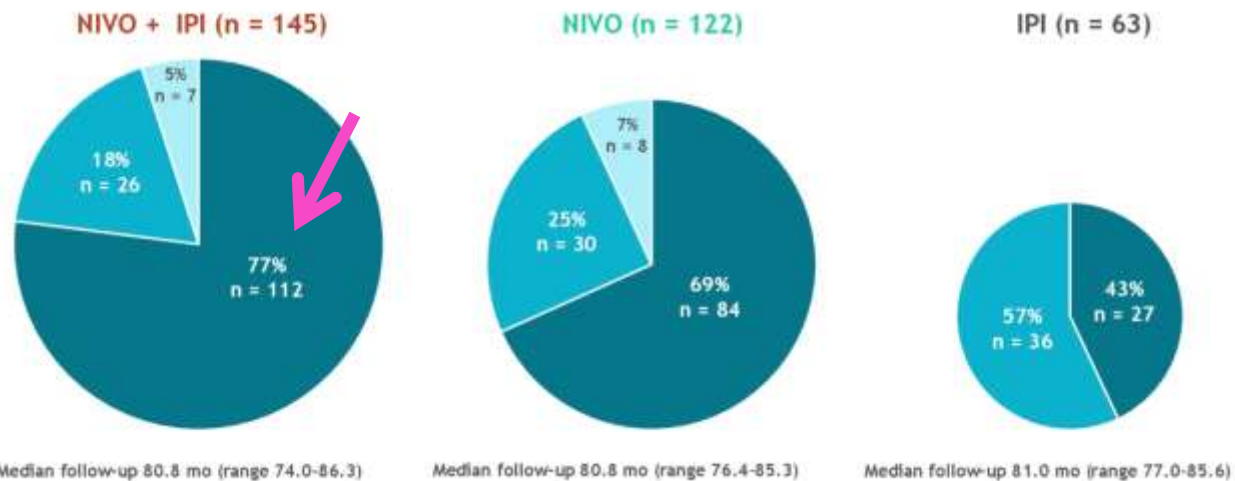


• Median duration of treatment was 3.6 mo (range, 0-80.1) with NIVO + IPI, 8.6 mo (0-79.8) with NIVO, and 3.7 mo (0-49.9) with IPI

14

Patients alive and treatment-free at 6.5 years

On study therapy Received subsequent systemic therapy Treatment-free (off study treatment and never received subsequent systemic therapy)

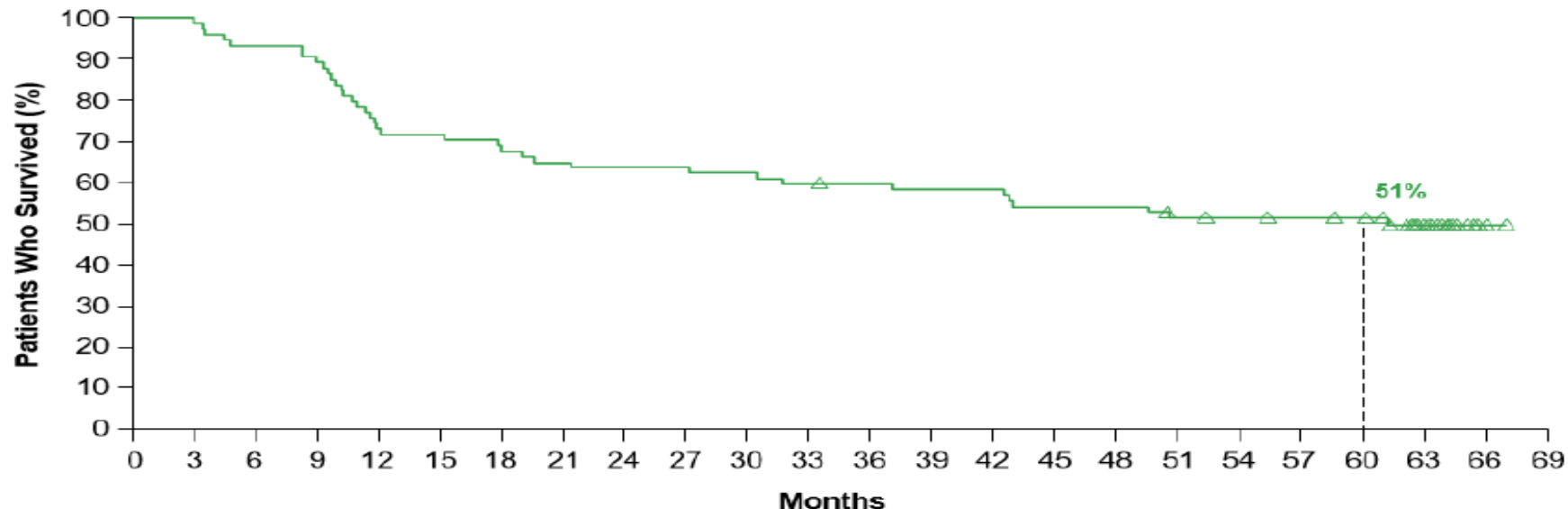


ACTU 2021

D'après Wolchok ASCO® 2021 Abs 9506



Toxicité



No. at risk

Discontinued treatment because of a treatment-related AE during the induction phase	74	73	69	66	54	53	51	48	47	47	46	44	43	42	42	39	39	36	35	34	33	21	2	0
---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---



stock photo

*D'après Larkin J.
N Engl J Med 2019*

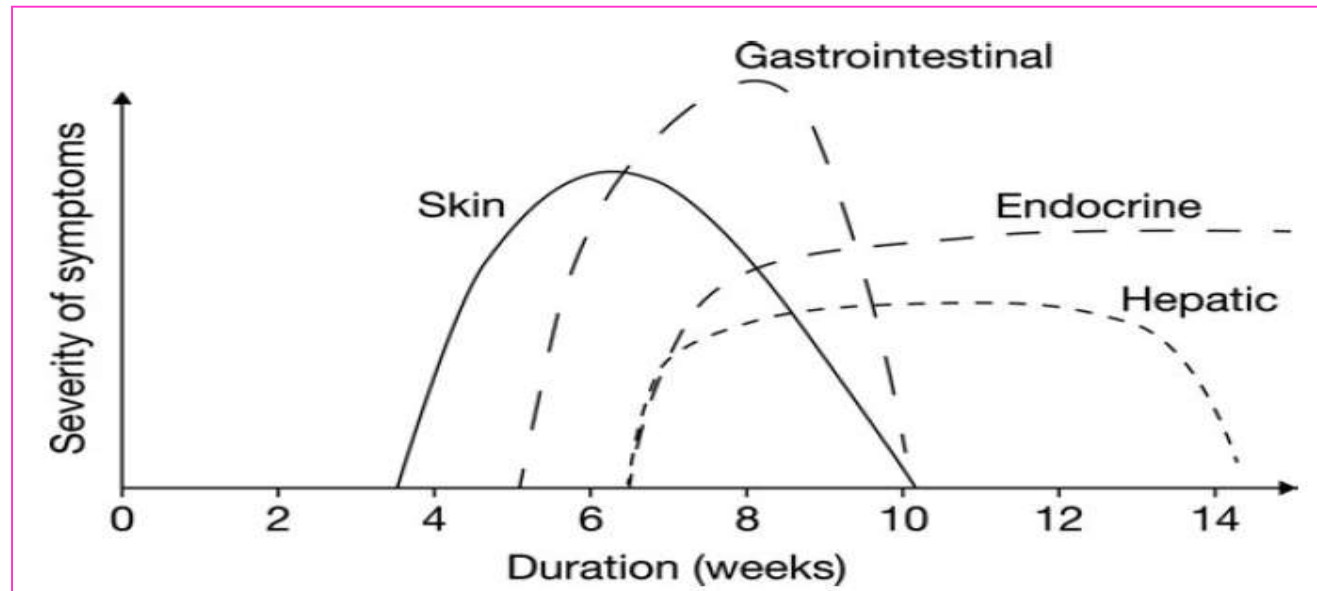
- Près de 60% de grades 3-4 avec la combinaison
- Et ayant nécessité un arrêt du tt : N+I:42%, N:14%, I:15%
- Avec 6,5 ans de recul: **pas de nouveau signal** en terme de toxicité
- Dans le groupe N+I: pas de différence de survie entre ceux qui ont arrêté le tt en induction pour EI et population générale

→ **Rapport bénéfice risque** à évaluer++

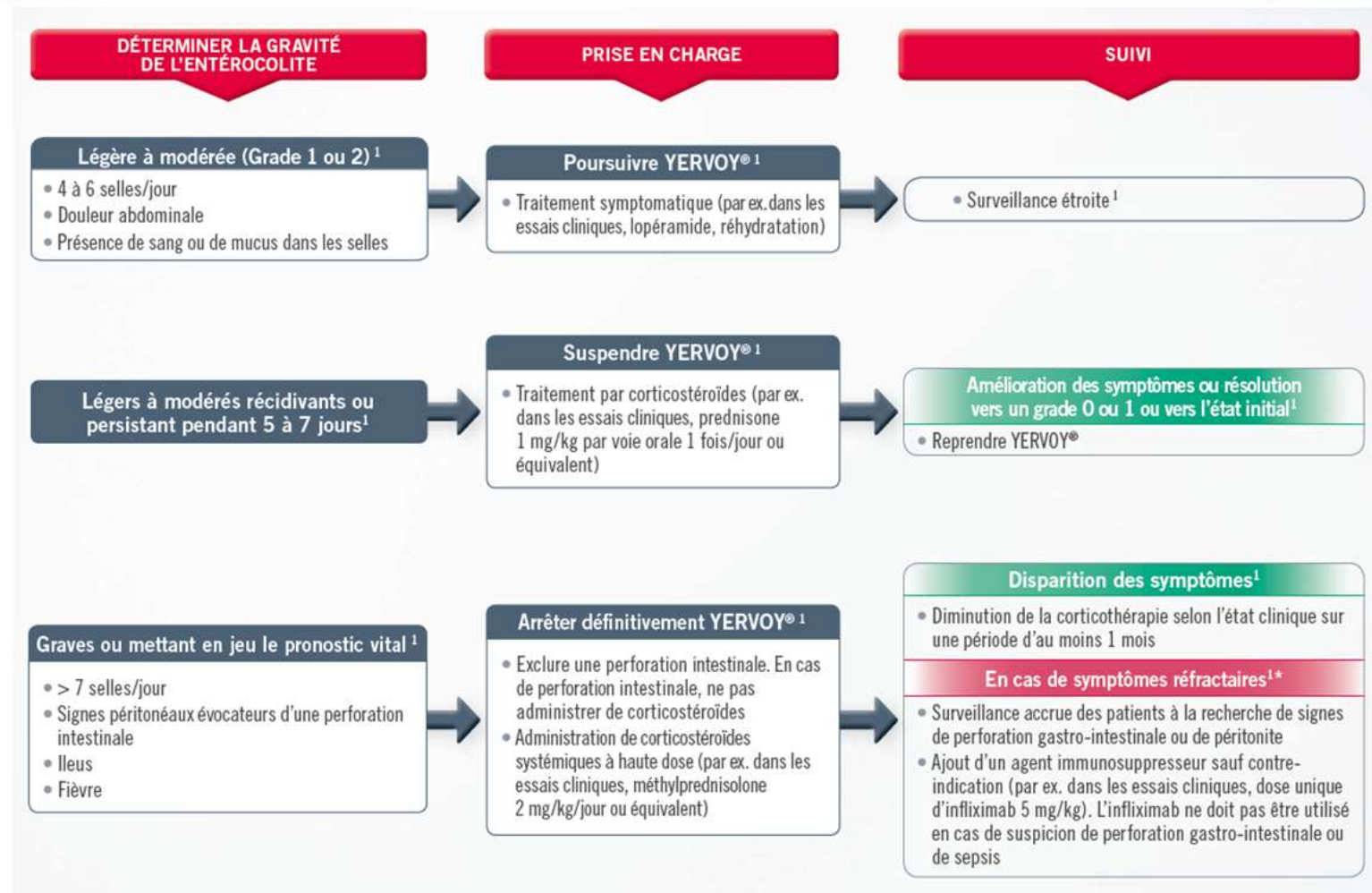


Effets secondaires des checkpoint inhibiteurs

- Essentiellement **d'origine immune**
- **Plus fréquents et plus sévères avec ipi (ou ipi +nivo) que anti PD1**
- **Organes touchés: peau > tube digestif > endoc > foie**
- **Survenue décalée dans le temps**



Une prise en charge appropriée est essentielle pour minimiser les complications liées au traitement.¹

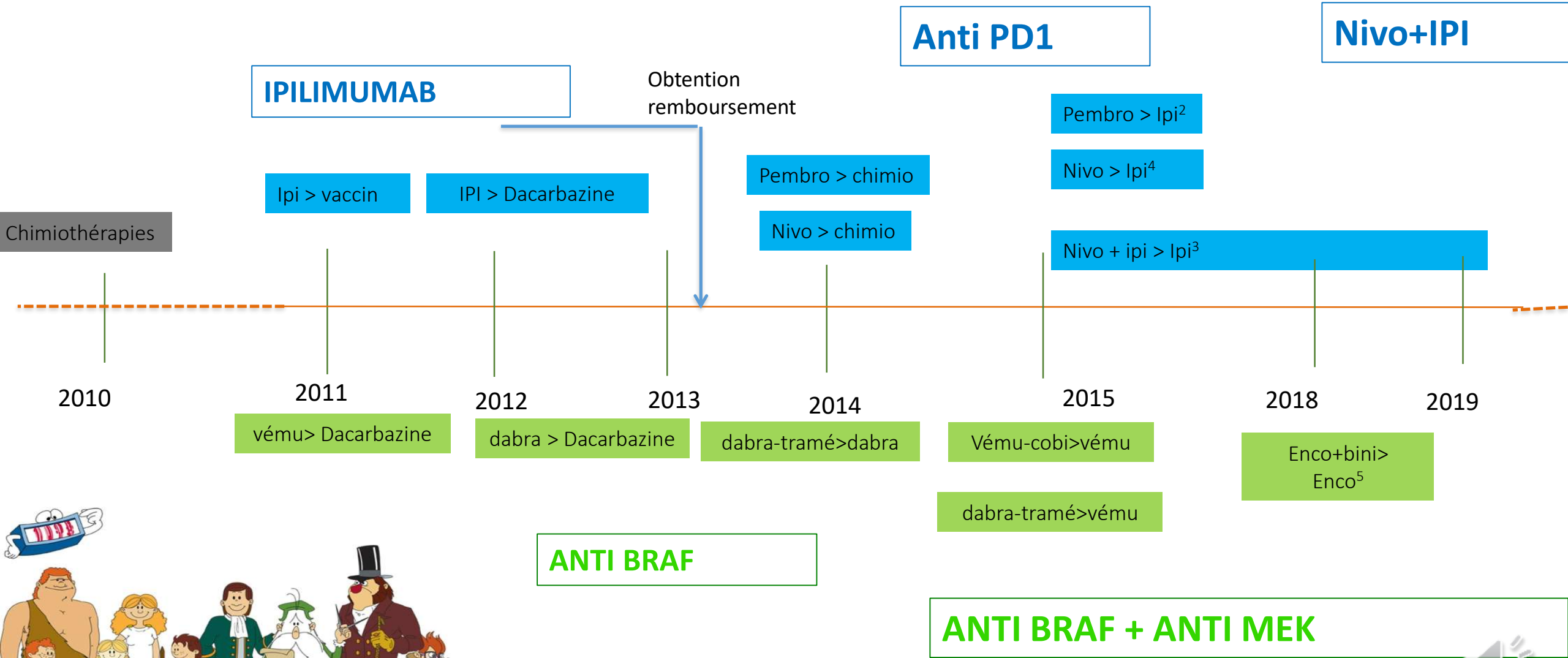




LA RÉVOLUTION DES NOUVEAUX TRAITEMENTS DANS LE MÉLANOME



Avancées dans le traitement du mélanome métastatique

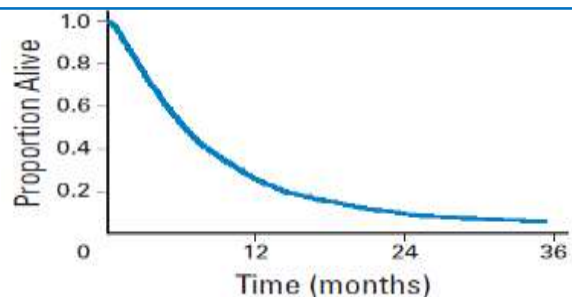


Robert C et al. Lancet 2014 2 Robert C et al. N Engl J Med 2015 3 Postow MA et al. N Engl J Med 2015 4 Larkin J et al. N Engl J Med 2015 5 Dummer R. Lancet Oncol 2018



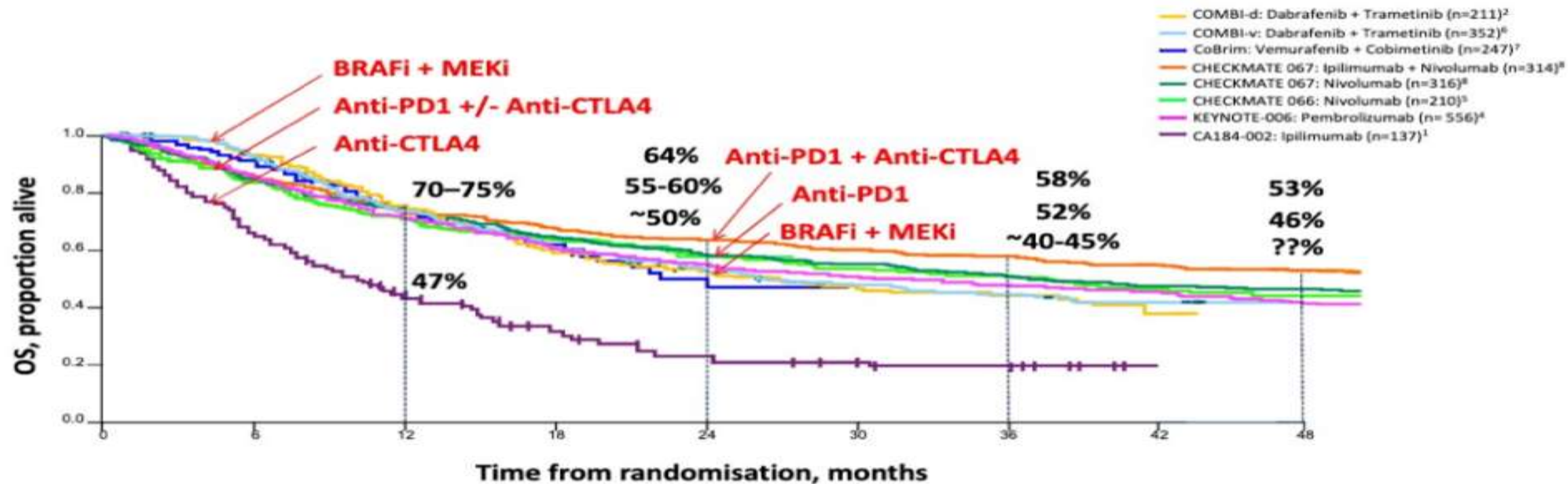
D'après Korn EL. JCO 2008

Survie médiane 6 mois!



10 ans

Background: Overall Survival in Melanoma



Slide courtesy: Georgina V Long, Melanoma Institute Australia



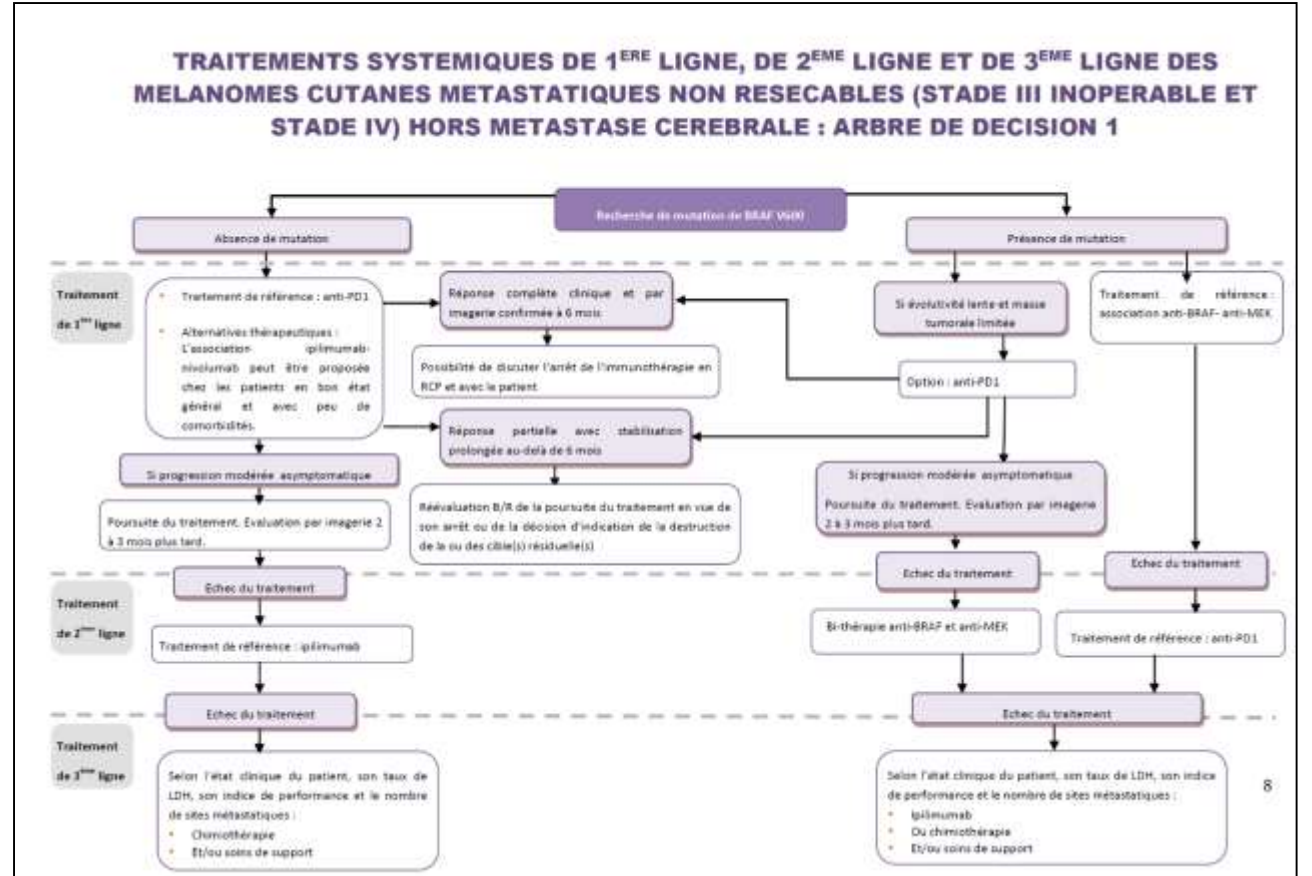
Recommandations

Traitements des patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV

Société Française de Dermatologie

SYNTHÈSE

11.09.17



Stratégies thérapeutiques chez un patient atteint d'un mélanome métastatique

1^{ère} question: Protocole de recherche clinique+++

B-RAF-muté



Inhibiteur de BRAF
+ inhibiteur de MEK

Option (progresseurs lents ou faible masse tumorale): **anti PD-1**

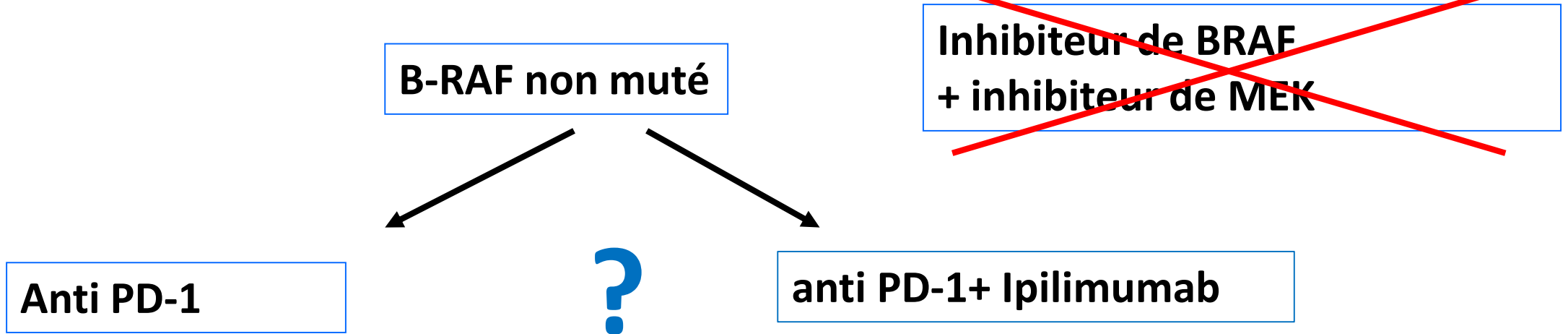
2^{ème} question:
B-RAF V600 muté ?



- Faut-il commencer par l'un ou l'autre?
- Qu'est-ce qu'un progressateur lent?



Stratégies thérapeutiques chez un patient atteint d'un mélanome métastatique



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

L'avenir?

Probablement les combinaisons



Nouveaux traitements dans le mélanome

Nous vivons un **moment**
compliqué...

mais **fabuleux** dans l'histoire du
mélanome!



Pour en savoir plus

Thérapies ciblées:

- **Vémurafenib**
 - Chapman PB et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507-16.
 - Mc Arthur GA et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014 ;15(3):323-32
- **Dabrafénib**
 - Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358-65.
- **Anti Braf + anti MEK**
 - Larkin J et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1867-76.
 - Long GV et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1877-88.
 - Robert C . *N Engl J Med* 2019.
 - Dummer R. *Lancet Oncol* 2018

Immunothérapies

Ipilimumab:

- Robert C, al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517-26.
- Schadendorf D et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015

Anti PD-1:

Nivolumab

- Topalian SL et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1020-30.

Pembrolizumab

- Hamid O et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 134-44.
- Robert C et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014; 384: 1109-17.

Anti PD-1+ anti CTLA:

- Larkin J. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New Eng J Med* 2015 Jul 2;373(1):23-34.
- Hodi FS. *Lancet Oncol* 2018.

