

# Le mélanome métastatique en 2015

Présenté par  
Dre Marie-Claude Foley  
Hémato-oncologue, Rimouski  
23 octobre 2015

# Plan

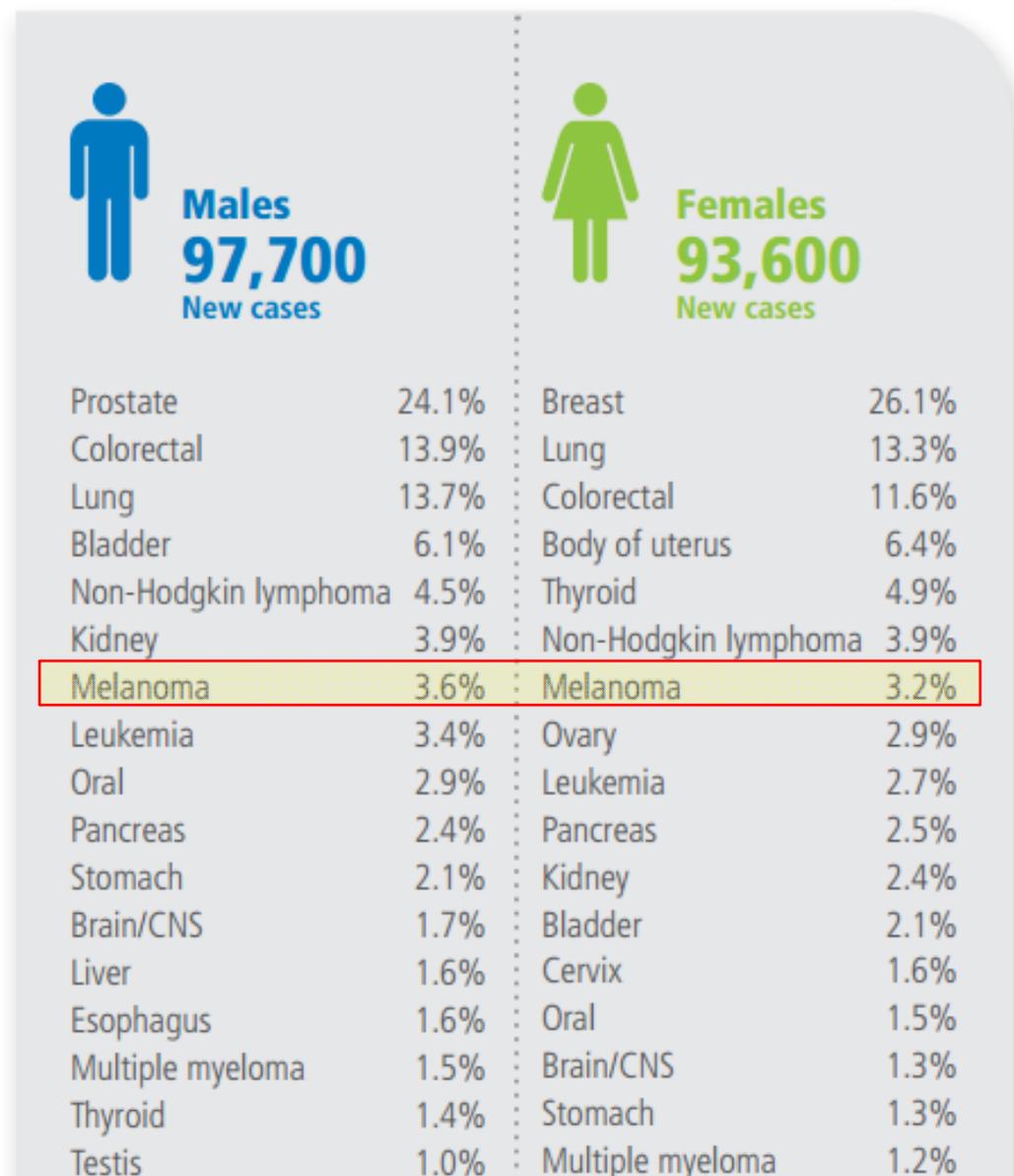
- Épidémiologie
- Facteurs de risque
- Dépistage et présentation clinique
- Stadification et bilan d'extension
- Pronostic
- Biologie moléculaire et mélanome
- Traitements du stade avancé
- Conclusion
- Questions et commentaires

# Épidémiologie



# Nouveaux cas de cancer au Canada en 2014

**FIGURE 1.2** Percent distribution of estimated new cancer cases, by sex, Canada, 2014

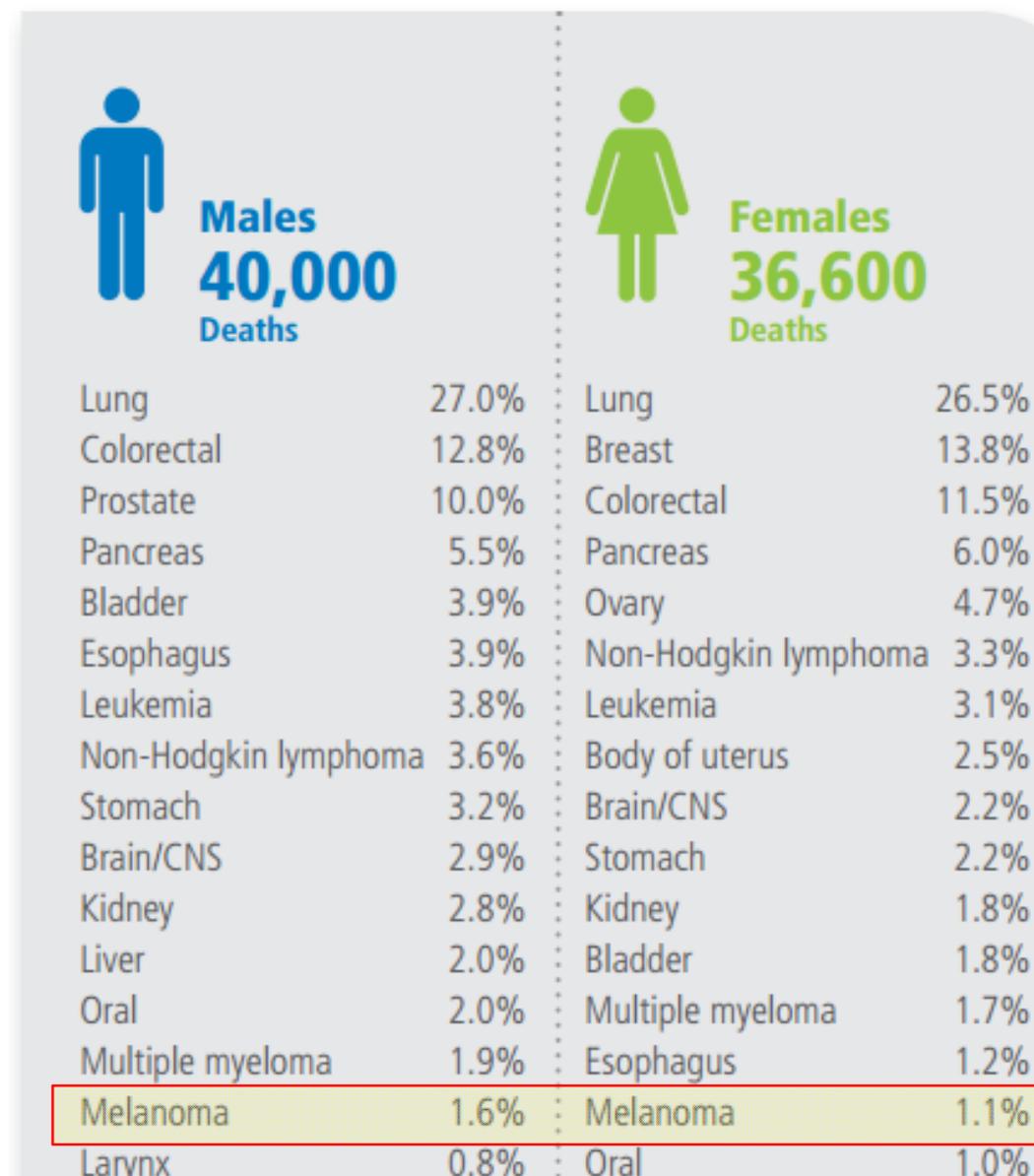


**TABLE 1.2** Estimated new cases and age-standardized incidence rates (ASIR) for cancers by sex, Canada, 2014

	New cases (2014 estimates)			Cases per 100,000		
	Total*	Males	Females	Total	Males	Females
<b>All cancers</b>	<b>191,300</b>	<b>97,700</b>	<b>93,600</b>	<b>396.6</b>	<b>431.4</b>	<b>371.6</b>
Lung	26,100	13,400	12,700	52.3	58.5	47.7
Breast	24,600	210	24,400	51.8	0.9	99.2
Colorectal	24,400	13,500	10,800	48.9	59.4	39.8
Prostate	23,600	23,600	—	—	100.7	—
Bladder†	8,000	6,000	2,000	15.8	26.2	7.3
Non-Hodgkin lymphoma	8,000	4,400	3,600	16.7	19.7	14.1
Melanoma	6,500	3,500	3,000	14.2	15.9	13.0
Kidney	6,000	3,800	2,300	12.5	16.5	8.9
Thyroid	6,000	1,350	4,600	14.5	6.5	22.4
Body of uterus	6,000	—	6,000	—	—	23.3
Leukemia	5,900	3,400	2,600	12.7	15.5	10.3
Pancreas	4,700	2,400	2,300	9.3	10.3	8.3
Oral	4,300	2,900	1,400	8.8	12.4	5.5
Stomach	3,300	2,100	1,200	6.7	9.1	4.5
Brain/CNS	2,900	1,700	1,250	6.9	8.2	5.7
Ovary	2,700	—	2,700	—	—	10.8
Multiple myeloma	2,600	1,450	1,100	5.1	6.3	4.1
Liver	2,100	1,600	530	4.3	6.8	2.0
Esophagus	2,100	1,600	490	4.2	6.9	1.7
Cervix	1,450	—	1,450	—	—	7.5
Larynx	1,050	890	170	2.1	3.8	0.7
Testis	1,000	1,000	—	—	6.3	—

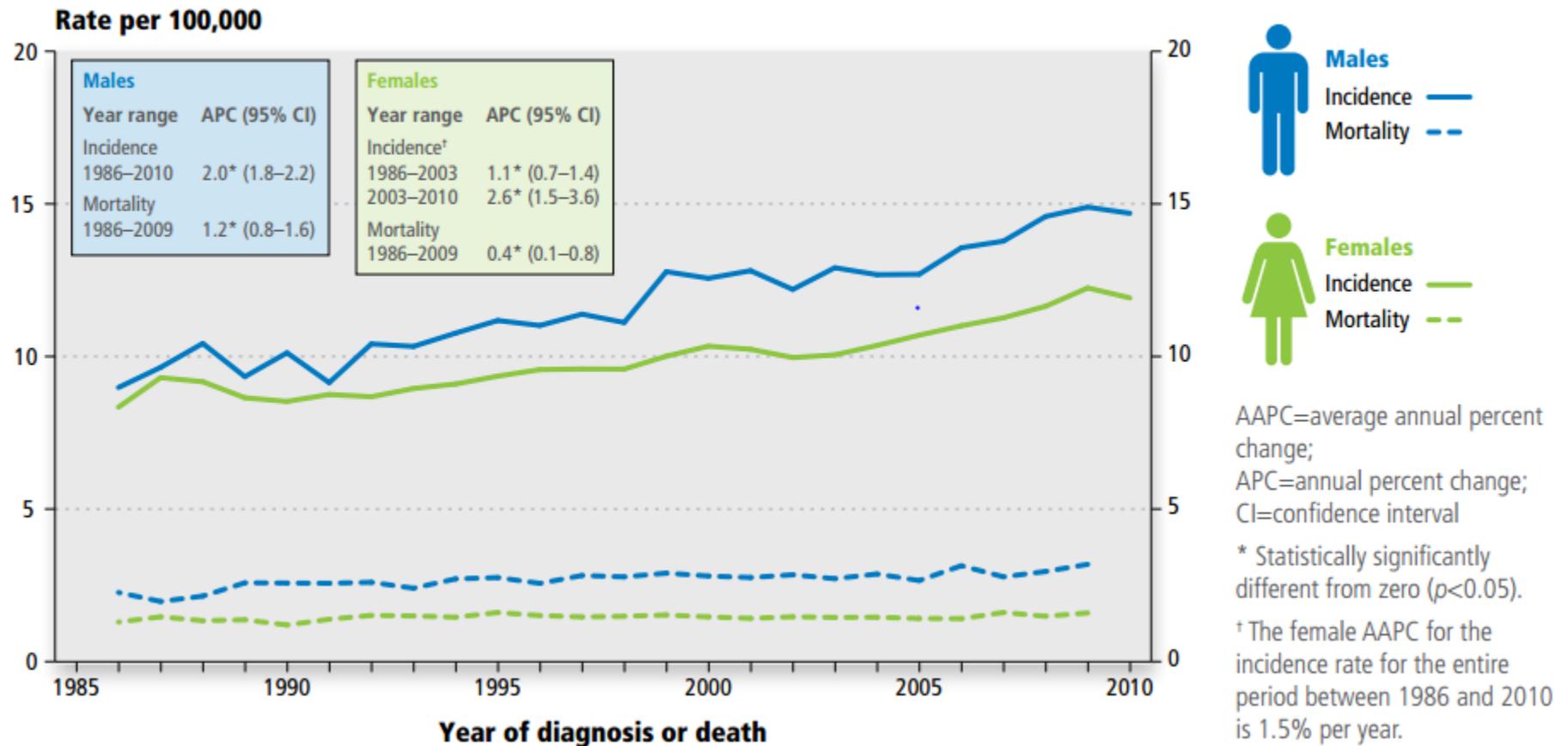
# Décès par cancer au Canada en 2014

**FIGURE 3.2** Percent distribution of estimated cancer deaths, by sex, Canada, 2014



# Incidence et mortalité au fil des décennies

FIGURE 7.2 Age-standardized incidence (1986–2010) and mortality (1986–2009) rates of melanoma of the skin by sex, Canada



# Coûts estimés

- En 2004, les coûts estimés associés aux cancers de la peau étaient de 532 millions \$.
- 83% de ces coûts étaient associés au mélanome.
- Estimation pour 2031: 922 millions / année

# Facteurs de risque



# Facteurs de risque

- Rayons ultraviolets (soleil, salon de bronzage, lampes solaires)
- Nombre de grains de beauté (naevus)
- Naevus dysplasique\*
- Naevus à mélanocytes congénital (tache de vin)
- Phototype de peau
- Immunosuppression
- Facteurs familiaux ou génétiques

# Naevus dysplasique

## Dysplastic nevus

---



---

The dysplastic nevus has irregular borders and multiple colors.

# Facteurs de risque

- Rayons ultraviolets (soleil, salon de bronzage, lampes solaires)
- Nombre de grains de beauté (naevus)
- Naevus dysplasique
- Naevus à mélanocytes congénital (tache de vin)\*
- Phototype de peau
- Immunosuppression
- Facteurs familiaux ou génétiques

# Naevus congénital



# Facteurs de risque

- Rayons ultraviolets (soleil, salon de bronzage, lampes solaires)
- Nombre de grains de beauté (naevus)
- Naevus dysplasique
- Naevus à mélanocytes congénital (tache de vin)
- Phototype de peau\*
- Immunosuppression
- Facteurs familiaux ou génétiques

### PHOTOTYPE 1

Peau très claire de type roux  
Taches de rousseur se développant rapidement  
Coups de soleil à chaque exposition  
*Pas de fabrication de mélanines brunes*

### PHOTOTYPE 2

Peau très claire  
Apparition de taches de rousseur  
Coups de soleil à chaque exposition  
*Peu de fabrication de mélanines brunes*

### PHOTOTYPE 3

Coups de soleil occasionnels  
Bronzage facile  
*Assez bonne fabrication de mélanines brunes*

### PHOTOTYPE 4

Coups de soleil exceptionnels  
Bronzage extrêmement rapide  
*Présence élevée de mélanines brunes dans l'épiderme, même sans exposition au soleil*

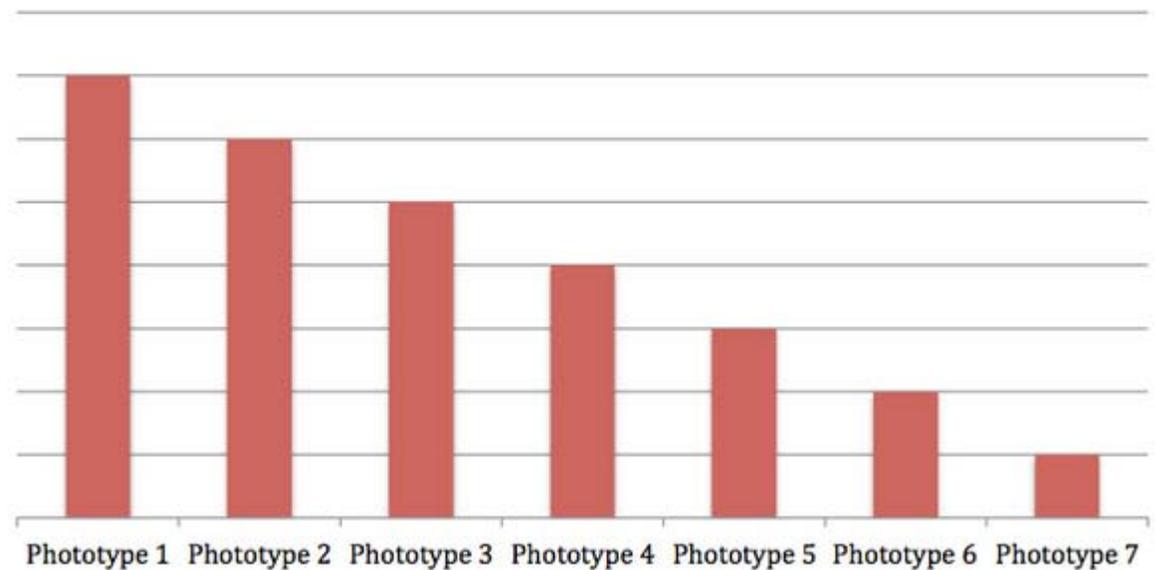
### PHOTOTYPE 5

Peau naturellement pigmentée  
*Présence très élevée de mélanines brunes dans l'épiderme, même sans exposition au soleil*

### PHOTOTYPE 6

Peau noire  
*Présence de mélanines brunes assurant une protection totale aux UV*

## Fragilité de la peau face au soleil



# Facteurs de risque

- Rayons ultraviolets (soleil, salon de bronzage, lampes solaires)
- Nombre de grains de beauté (naevus)
- Naevus dysplasique
- Naevus à mélanocytes congénital (tache de vin)
- Phototype de peau
- Immunosuppression
- Facteurs familiaux ou génétiques\*

# Facteurs de risque génétiques

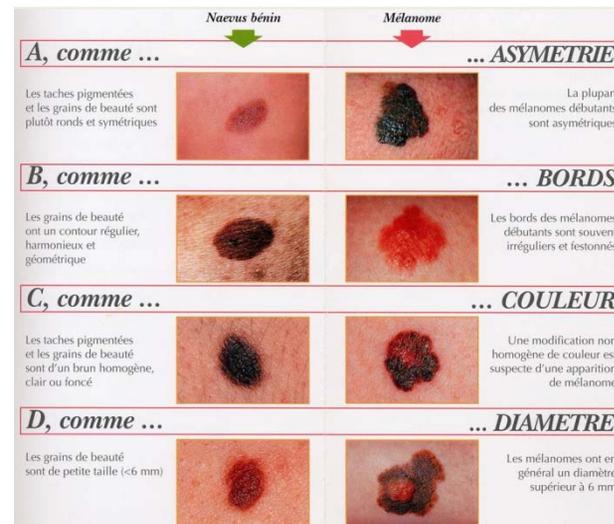
- CDKN2A
    - Familial atypical multiple mole and melanoma syndrome (FAMMM) ou le dysplasic nevus syndrome (DNS)
  - Mutation CDK4 et CDK6
  - Autres: BRCA2?, RB1, melanocortin-1 receptor gene, etc...
- \*\* 5-10% des mélanomes ont une composante génétique sous-jacente.

# Dépistage et présentation clinique



# Dépistage

- Dépistage
  - Examen de la peau régulier
  - Critères ABCDE



*Naevus bénin*

*Mélanome*

**A, comme ...**

**... ASYMETRIE**

Les taches pigmentées et les grains de beauté sont plutôt ronds et symétriques



La plupart des mélanomes débutants sont asymétriques

**B, comme ...**

**... BORDS**

Les grains de beauté ont un contour régulier, harmonieux et géométrique



Les bords des mélanomes débutants sont souvent irréguliers et festonnés

**C, comme ...**

**... COULEUR**

Les taches pigmentées et les grains de beauté sont d'un brun homogène, clair ou foncé



Une modification non homogène de couleur est suspecte d'une apparition de mélanome

**D, comme ...**

**... DIAMETRE**

Les grains de beauté sont de petite taille (<6 mm)



Les mélanomes ont en général un diamètre supérieur à 6 mm

# Présentation clinique

- Changement cutané ou apparition d'une nouvelle lésion cutanée
- Prurit, saignement et changement sensitif
- Symptômes systémiques
  - Perte de poids
  - Perte d'appétit
  - Diaphorèse
  - Fièvre

# Présentation clinique (suite)

- Symptômes suggestifs d'une atteinte métastatique
  - Selon les sites de métastases
    - Ganglion (induration, œdème)
    - Peau et tissus sous-cutanés (nodule)
    - Poumons (dyspnée, toux, hémoptysie)
    - Système nerveux central (sx neurologiques)
    - Foie et tractus G-I (douleur, ictère, ascite, occlusion, etc)
    - Autres sites: os, surrénale (douleur)

# Types de mélanome

- **4 sous-types principaux**
  - Mélanome nodulaire
  - Mélanome acral ou acrolentigineux
  - Mélanome de Dubreuilh ou lentigo malin
  - Mélanome à extension superficielle
  
- **Sous-types plus rares**
  - Mélanome oculaire
  - Mélanome sans primitif
  - Mélanome desmoplastique

## Nodular melanoma

---



---

Nodular melanomas present a discrete nodule, usually with dark pigmentation, although they may be amelanotic, as depicted above.

# Types de mélanome

- **4 sous-types principaux**
  - Mélanome nodulaire
  - Mélanome acral ou acrolentigineux
  - Mélanome de Dubreuilh ou lentigo malin
  - Mélanome à extension superficielle
  
- **Sous-types plus rares**
  - Mélanome oculaire
  - Mélanome sans primitif
  - Mélanome desmoplastique

## **Acral lentiginous melanoma**

---



---

An acral lentiginous melanoma shows the asymmetry and color variegation of typical melanomas. They are distinguished clinically by their location on the palms, soles, or nails.

# Types de mélanome

- **4 sous-types principaux**
  - Mélanome nodulaire
  - Mélanome acral ou acrolentigineux
  - Mélanome de Dubreuilh ou lentigo malin
  - Mélanome à extension superficielle
  
- Sous-types plus rares
  - Mélanome oculaire
  - Mélanome sans primitif
  - Mélanome desmoplastique

## Lentigo maligna melanoma



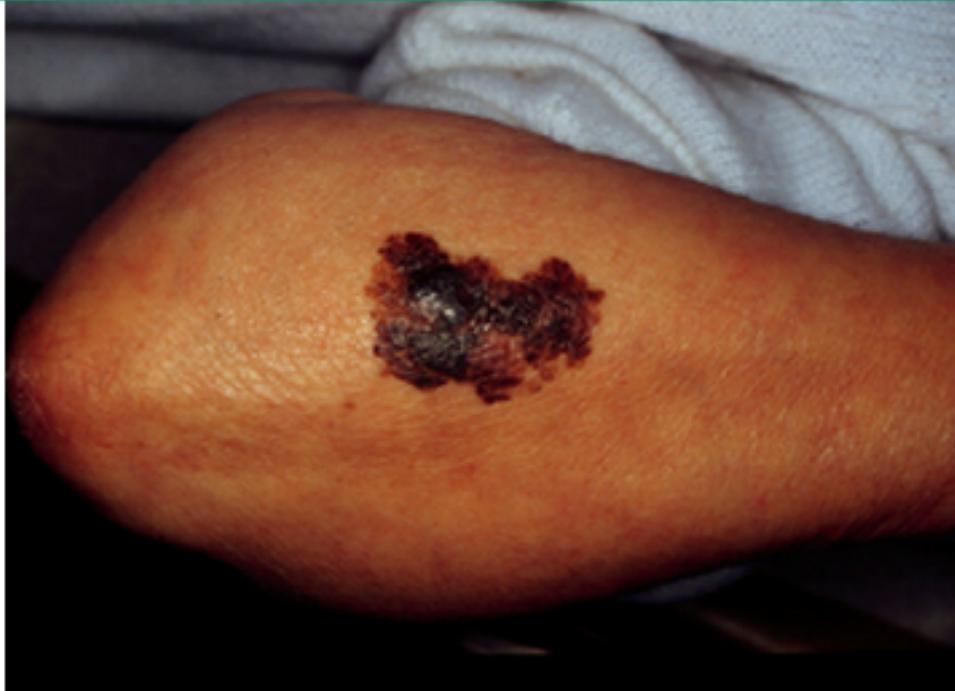
Lentigo maligna melanoma usually arises in areas of sun-damaged skin, particularly on the head and neck. It begins as a freckle-like, tan-brown macule and gradually enlarges and develops darker or lighter asymmetric foci and raised areas, which signify dermal invasion.

# Types de mélanome

- **4 sous-types principaux**
  - Mélanome nodulaire
  - Mélanome acral ou acrolentigineux
  - Mélanome de Dubreuilh ou lentigo malin
  - Mélanome à extension superficielle
  
- **Sous-types plus rares**
  - Mélanome oculaire
  - Mélanome sans primitif
  - Mélanome desmoplastique

## Superficial spreading melanoma

---



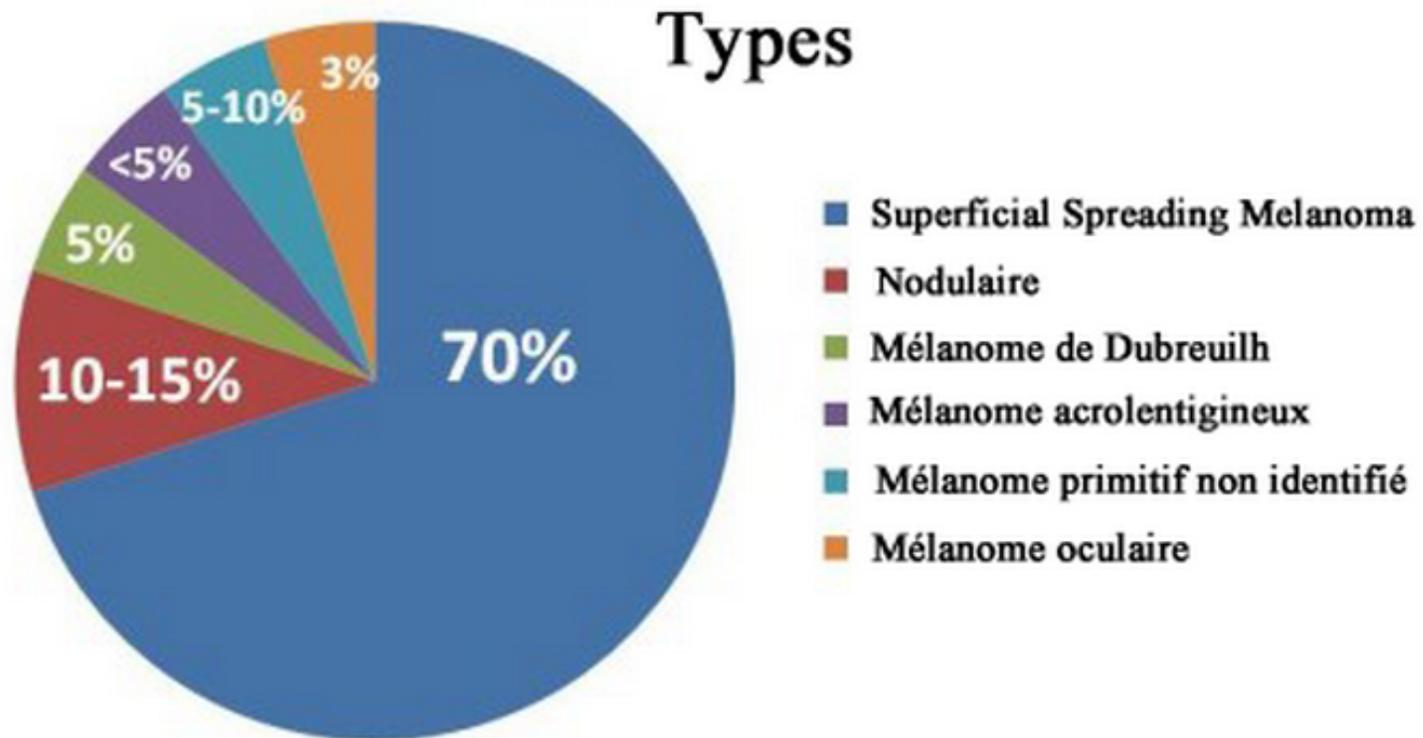
---

Asymmetry and color variegation are characteristic of superficial spreading melanomas.

# Types de mélanome

- **4 sous-types principaux**
  - Mélanome nodulaire
  - Mélanome acral ou acrolentigineux
  - Mélanome de Dubreuilh ou lentigo malin
  - Mélanome à extension superficielle
  
- **Sous-types plus rares**
  - Mélanome oculaire
  - Mélanome sans primitif
  - Mélanome desmoplastique

## Types de Mélanomes

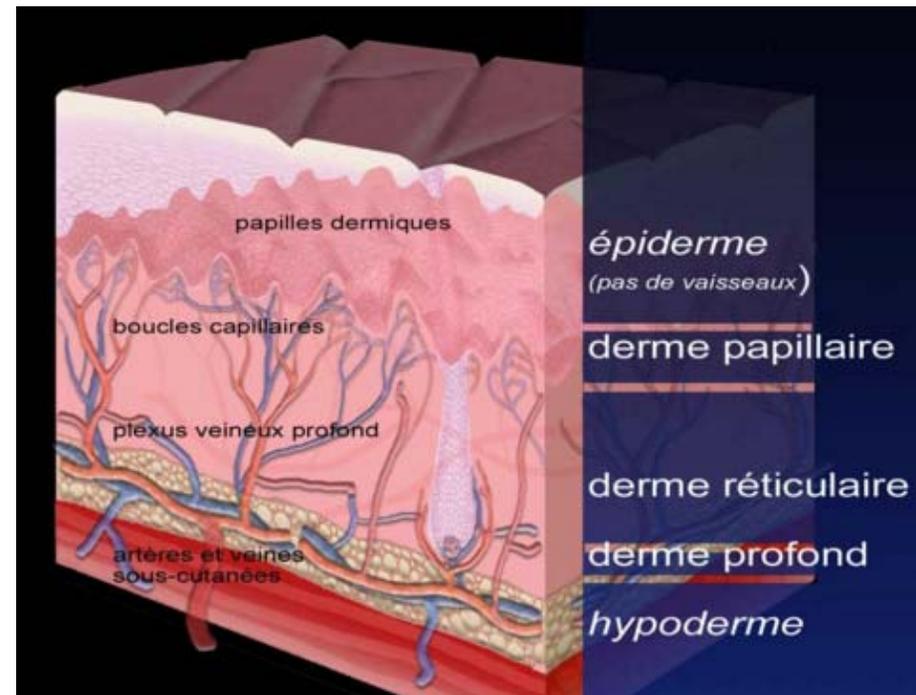


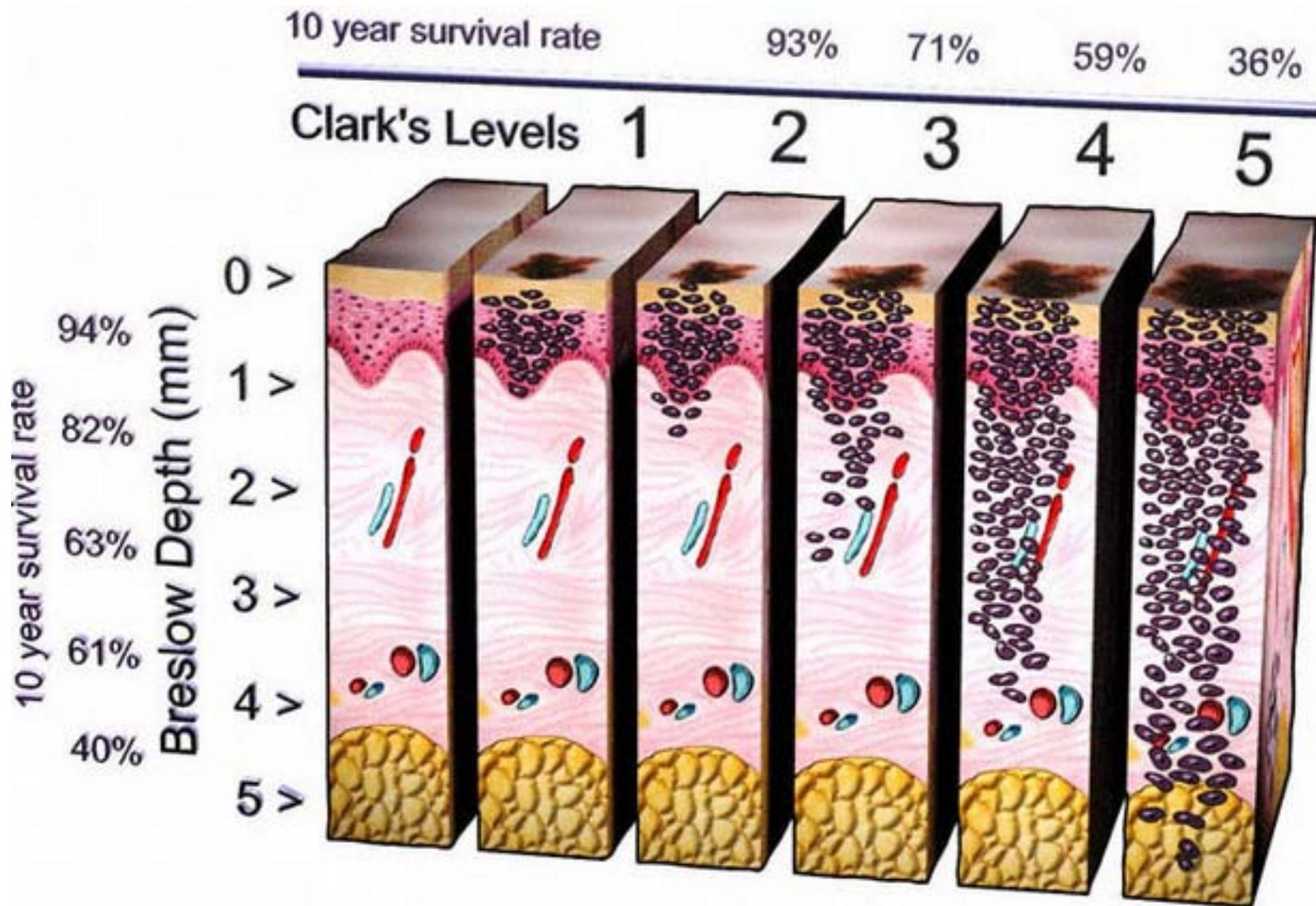
# Stadification et bilan d'extension



# Stadification du mélanome

- Classification de Clark
- Indice de Breslow
- TNM





# Melanoma of the Skin Staging

7th EDITION

## Definitions

### Primary Tumor (T)

- TX** Primary tumor cannot be assessed (for example, curettaged or severely regressed melanoma)
- T0** No evidence of primary tumor
- Tis** Melanoma in situ
- T1** Melanomas 1.0 mm or less in thickness
- T2** Melanomas 1.01–2.0 mm
- T3** Melanomas 2.01–4.0 mm
- T4** Melanomas more than 4.0 mm

**NOTE:** a and b subcategories of T are assigned based on ulceration and number of mitoses per mm<sup>2</sup>, as shown below:

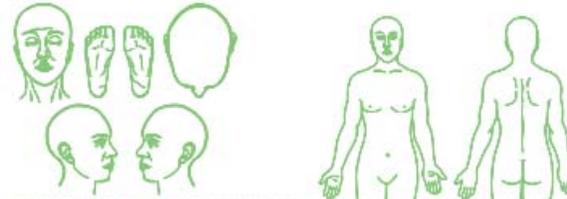
T CLASSIFICATION	THICKNESS (mm)	ULCERATION STATUS/MITOSSES
<b>T1</b>	≤1.0	a: w/o ulceration and mitosis <1/mm <sup>2</sup> b: with ulceration or mitoses ≥1/mm <sup>2</sup>
<b>T2</b>	1.01–2.0	a: w/o ulceration b: with ulceration
<b>T3</b>	2.01–4.0	a: w/o ulceration b: with ulceration
<b>T4</b>	>4.0	a: w/o ulceration b: with ulceration

### Regional Lymph Nodes (N)

- NX** Patients in whom the regional nodes cannot be assessed (for example, previously removed for another reason)
- N0** No regional metastases detected
- N1-3** Regional metastases based upon the number of metastatic nodes and presence or absence of intralymphatic metastases (in transit or satellite metastases)

**NOTE:** N1–3 and a–c subcategories assigned as shown below:

N CLASSIFICATION	NO. OF METASTATIC NODES	NODAL METASTATIC MASS
<b>N1</b>	1 node	a: micrometastasis <sup>1</sup> b: macrometastasis <sup>2</sup>
<b>N2</b>	2–3 nodes	a: micrometastasis <sup>1</sup> b: macrometastasis <sup>2</sup> c: in transit met(s)/satellite(s) without metastatic nodes
<b>N3</b>	4 or more metastatic nodes, or matted nodes, or in transit met(s)/satellite(s) with metastatic node(s)	



### Distant Metastasis (M)

- M0** No detectable evidence of distant metastases
- M1a** Metastases to skin, subcutaneous, or distant lymph nodes
- M1b** Metastases to lung
- M1c** Metastases to all other visceral sites or distant metastases to any site combined with an elevated serum LDH

**NOTE:** Serum LDH is incorporated into the M category as shown below:

M CLASSIFICATION	SITE	SERUM LDH
<b>M1a</b>	Distant skin, subcutaneous, or nodal mets	Normal
<b>M1b</b>	Lung metastases	Normal
<b>M1c</b>	All other visceral metastases Any distant metastasis	Normal Elevated

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS							
Clinical Staging <sup>1</sup>				Pathologic Staging <sup>2</sup>			
Stage 0	Tis	NO	MO	0	Tis	NO	MO
Stage IA	T1a	NO	MO	IA	T1a	NO	MO
Stage IB	T1b	NO	MO	IB	T1b	NO	MO
	T2a	NO	MO		T2a	NO	MO
Stage IIA	T2b	NO	MO	IIA	T2b	NO	MO
	T3a	NO	MO		T3a	NO	MO
Stage IIB	T3b	NO	MO	IIB	T3b	NO	MO
	T4a	NO	MO		T4a	NO	MO
Stage IIC	T4b	NO	MO	IIC	T4b	NO	MO
Stage III	Any T	≥ N1	MO	IIIA	T1–4a	N1a	MO
					T1–4a	N2a	MO
	IIB	T1–4b	N1a	MO			
		T1–4b	N2a	MO			
		T1–4a	N1b	MO			
		T1–4a	N2b	MO			
		T1–4a	N2c	MO			
		T1–4b	N2c	MO			
	IIC	T1–4b	N1b	MO			
		T1–4b	N2b	MO			
T1–4b		N2c	MO				
Stage IV	Any T	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1



## Notes

# Bilan d'extension

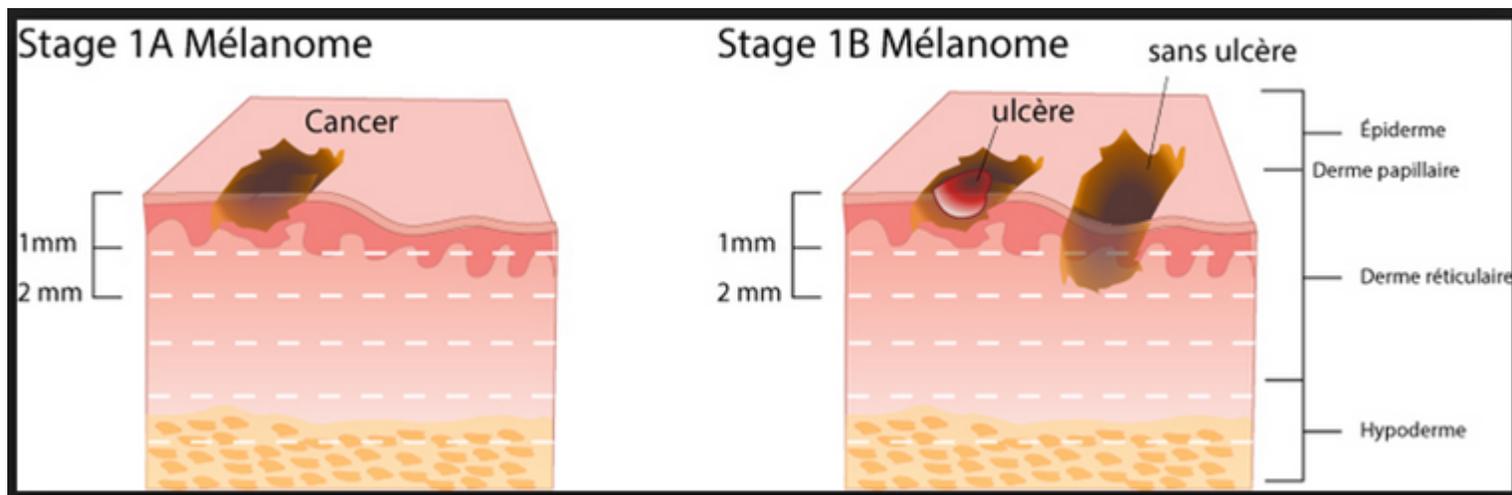
- Stade **IA** : Aucun
- Stade **IA à haut risque**
- Stade **IB** (T1b, T2a)
- Stade **II** (T2b à T4b, N0)

## Critères de haut risque

- Mitose  $\geq 1/\text{mm}^2$
- ILV
- Marges profondes positives

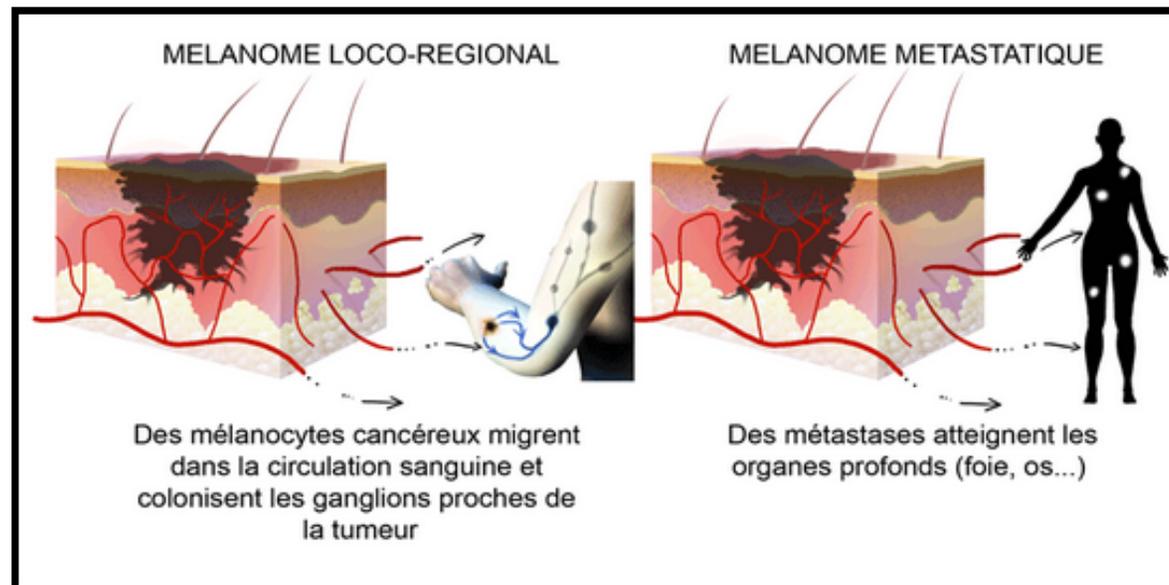
Ganglion Sentinel

Imagerie si  
symptômes



# Bilan d'extension (suite)

- **Stade III (N+) et IV (M1)**
  - Biopsie
  - IRM ou TDM cérébral
  - TDM thoraco-abdomino-pelvien
  - TEP
  - LDH



# Pronostic

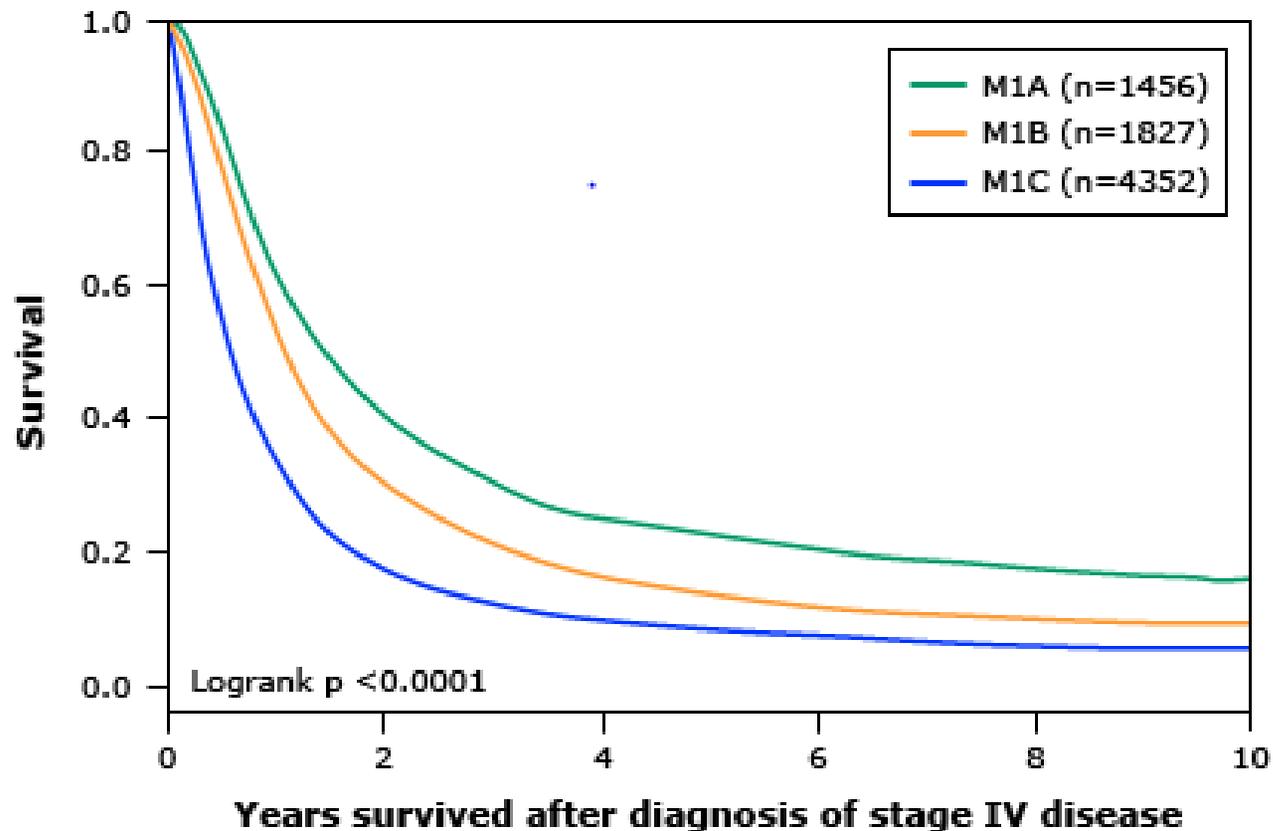


# Pronostic du mélanome métastatique

- **Facteurs de mauvais pronostic**
  - Élévation des LDH
  - Atteinte viscérale autre que pulmonaire
- **Survie à 1 et 2 ans**
  - LDH normaux: 65% et 40% respectivement
  - LDH élevés: 32% et 18% respectivement

## Melanoma - Impact of distant metastases on prognosis

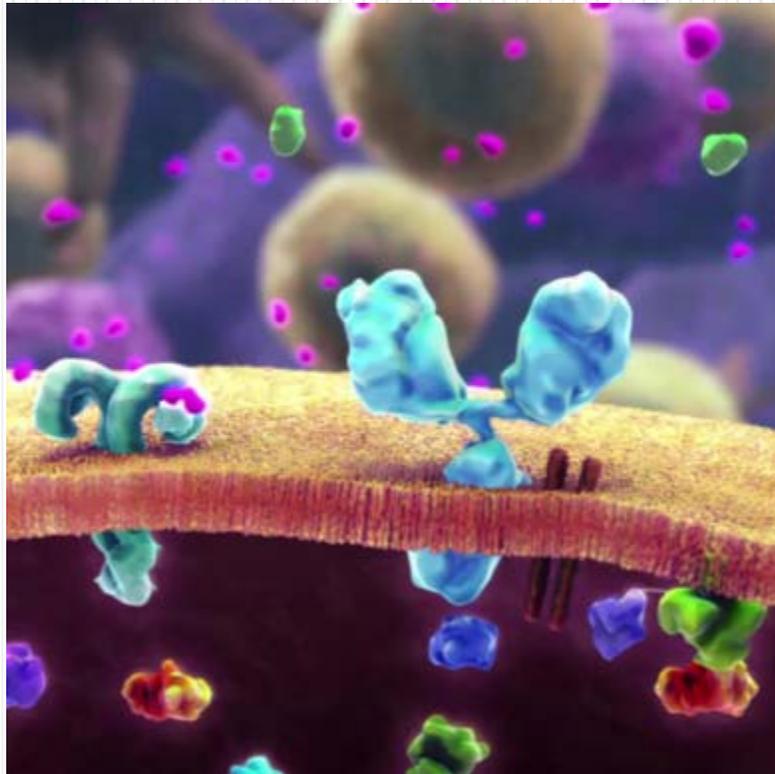
---



---

Survival curves of 7635 patients with metastatic melanomas at distant sites (stage IV) subgrouped by M category site of disease (LDH levels not included in stratification). The number of patients is shown in parentheses.

# Biologie moléculaire



# Biologie moléculaire

- La recherche de la mutation BRAF V600 est devenue un élément essentiel du diagnostic.
- Mutation BRAF: **40-50%** des cas de mélanomes
  - BRAF V600E (80-90%)
  - BRAF V600K (5-10%)
  - BRAF V600R ou V600D (rare)
- Mutation NRAS: 10-15% des cas de mélanomes
- Mutation KIT: 15-40% des mélanomes acrolentigineux

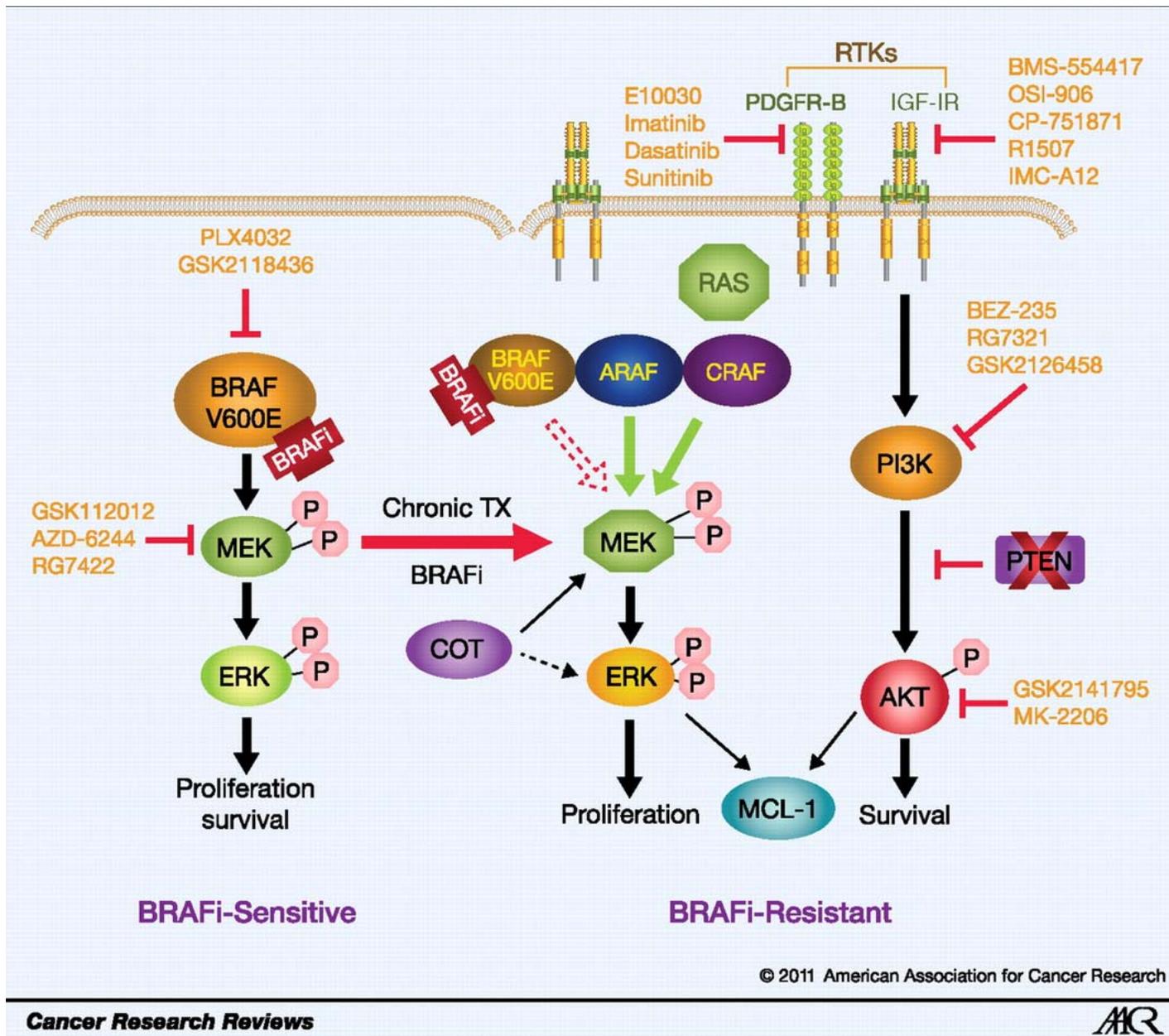
# Biologie moléculaire

- Les mutations du BRAF, NRAS et KIT confèrent habituellement un moins bon pronostic.
- La mutation BRAF est plus fréquemment retrouvée dans les **mélanomes qui ne sont pas reliés à des dommages chroniques suite à des expositions répétées au soleil.**

# Mécanismes de résistance

- Amplification du BRAF
- Altération de la protéine BRAF ou changement d'isoforme
- Activation de la voie de signalisation du PI3K
- Perte du PTEN, ce qui entraîne une activation de la voie du PI3K
- Mutation du NRAS ou du MEK

\*\* Résistance primaire dans 10% des cas.



# Traitements



# Traitement du mélanome métastatique

- **Immunothérapie**
  - Anti-CTLA4 (Ipilimumab)
  - Anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab)
  - Interleukin-2 (IL-2)
- **Thérapie ciblée**
  - Anti-BRAF (Dabrafenib, vemurafenib)
  - Anti-MEK (Trametinib)
- **Chimiothérapie**
- **Radiothérapie, chirurgie**

# Ipilimumab (Anti-CTLA4)

*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Luc Thomas, M.D., Ph.D.,  
Igor Bondarenko, M.D., Ph.D., Steven O'Day, M.D., Jeffrey Weber M.D., Ph.D.,  
Claus Garbe, M.D., Celeste Lebbe, M.D., Ph.D., Jean-François Baurain, M.D., Ph.D.,  
Alessandro Testori, M.D., Jean-Jacques Grob, M.D., Neville Davidson, M.D.,  
Jon Richards, M.D., Ph.D., Michele Maio, M.D., Ph.D., Axel Hauschild, M.D.,  
Wilson H. Miller, Jr., M.D., Ph.D., Pere Gascon, M.D., Ph.D., Michal Lotem, M.D.,  
Kaan Harmankaya, M.D., Ramy Ibrahim, M.D., Stephen Francis, M.Sc.,  
Tai-Tsang Chen, Ph.D., Rachel Humphrey, M.D., Axel Hoos, M.D., Ph.D.,  
and Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D.

**Table 2. Efficacy Results.**

End Point	Ipilimumab plus Dacarbazine (N = 250)	Placebo plus Dacarbazine (N = 252)	Hazard Ratio with Ipilimumab plus Dacarbazine (95% CI)	P Value
<b>Primary end point: overall survival</b>				
No. of deaths	196	218	0.72 (0.59–0.87)	<0.001
Survival — % (95% CI)				
1 yr	47.3 (41.0–53.6)	36.3 (30.4–42.4)		
2 yr	28.5 (22.9–34.2)	17.9 (13.3–22.8)		
3 yr	20.8 (15.7–26.1)	12.2 (8.2–16.5)		
<b>Secondary end points</b>				
Disease progression — no. of events	203	223	0.76 (0.63–0.93)	0.006
Best overall response — no. (%)*				
Complete response	4 (1.6)	2 (0.8)		
Partial response	34 (13.6)	24 (9.5)		
Stable disease — no. (%)*	45 (18.0)	50 (19.8)		
Progressive disease — no. (%)	111 (44.4)	131 (52.0)		
Response not evaluated — no. (%)†	56 (22.4)	45 (17.9)		

\* The rate of disease control (defined as a complete response, a partial response, or stable disease) was 33.2% in the ipilimumab–dacarbazine group and 30.2% in the dacarbazine group (P=0.41).

† To be evaluated for a response, patients had to undergo baseline and follow-up scanning. Owing to early progression, no follow-up scans were available for some patients.

# Traitement du mélanome métastatique

## Immunothérapie

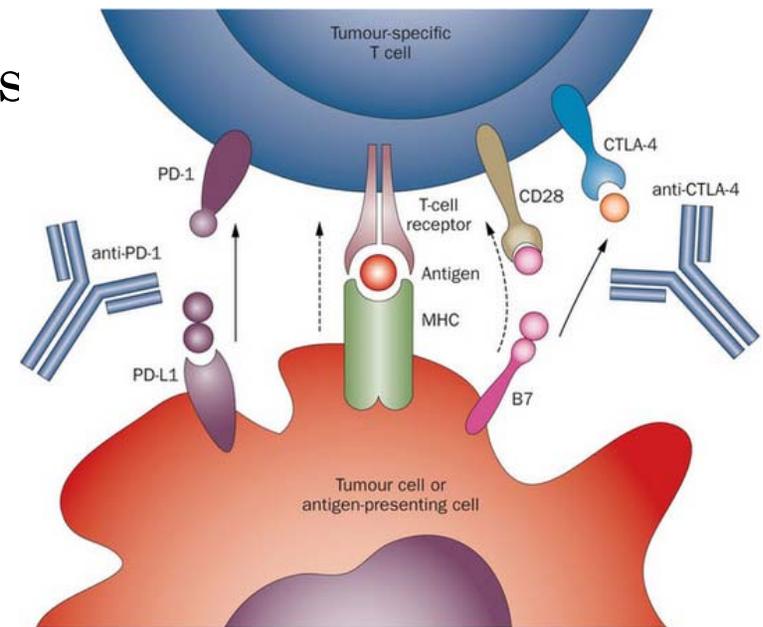
- Ipilimumab (Yervoy)
  - Taux de réponse: 33%
  - Augmentation de la survie ( 47% de survie à 1 an)
  - 20% de survie à 5 ans versus 10% de survie avec une chimio standard
  
- Coûts: 5800\$/ fiole de 50 mg

# Traitement du mélanome métastatique

## Immunothérapie

- Ipilimumab (3mg/kg q 3sem x 4 doses)
  - Accepté en 2 ligne (post-chimio)
  - ECOG 0-1
  - Espérance de vie > 4 mois

\*\* Si métastases cérébrales, celles-ci doivent être traitées et stables pour avoir accès à ipilimumab.



# Pembrolizumab (Anti-PD1)

## Long-term Efficacy of Pembrolizumab in a Pooled Analysis of 655 Patients With Advanced Melanoma Enrolled in KEYNOTE-001

Adil Daud,<sup>1</sup> Antoni Ribas,<sup>2</sup> Caroline Robert,<sup>3</sup> F. Stephen Hodi,<sup>4</sup>  
Jedd Wolchok,<sup>5</sup> Anthony M. Joshua,<sup>6</sup> Wen-Jen Hwu,<sup>7</sup> Jeffrey S. Weber,<sup>8</sup>  
Tara C. Gangadhar,<sup>9</sup> Richard Joseph,<sup>10</sup> Roxana Dronca,<sup>11</sup> Amita Patnaik,<sup>12</sup>  
Hassane Zarour,<sup>13</sup> Richard Kefford,<sup>14,15</sup> Jill A. Lindia,<sup>16</sup> Xiaoyun Nicole Li,<sup>16</sup>  
Scot Ebbinghaus,<sup>16</sup> S. Peter Kang,<sup>16</sup> Omid Hamid<sup>17</sup>

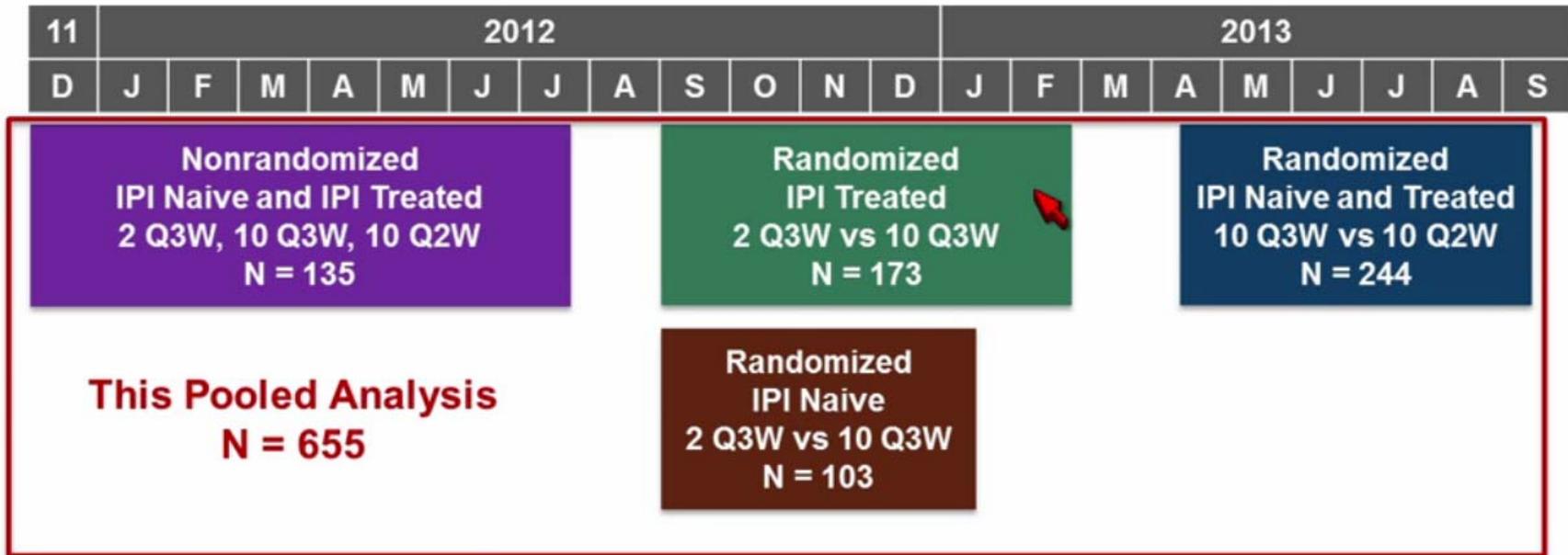
<sup>1</sup>University of California, San Francisco, CA; <sup>2</sup>University of California, Los Angeles, CA; <sup>3</sup>Gustave-Roussy and Paris-Sud University, Villejuif, France; <sup>4</sup>Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; <sup>5</sup>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; <sup>6</sup>Princess Margaret Hospital, Toronto, Ontario; <sup>7</sup>MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; <sup>8</sup>H. Lee Moffitt Cancer Center, Tampa, FL; <sup>9</sup>Abramson Cancer Center at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; <sup>10</sup>Mayo Clinic, Jacksonville, FL; <sup>11</sup>Mayo Clinic, Rochester, MN; <sup>12</sup>South Texas Accelerated Research Therapeutics, San Antonio, TX; <sup>13</sup>University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA; <sup>14</sup>Crown Princess Mary Cancer Centre, Westmead Hospital and Melanoma Institute Australia, Sydney, Australia; <sup>15</sup>Macquarie University, Sydney, Australia; <sup>16</sup>Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ; <sup>17</sup>The Angeles Clinic and Research Institute, Los Angeles, CA

# Traitement du mélanome métastatique

## Immunothérapie

- Pembrolizumab (2mg/kg q 3 semaines)
  - ORR 45% dont 14% de réponse complète
  - Taux de réponse similaire chez les BRAF mutés et non mutés
  - 60% de survie à 2 ans

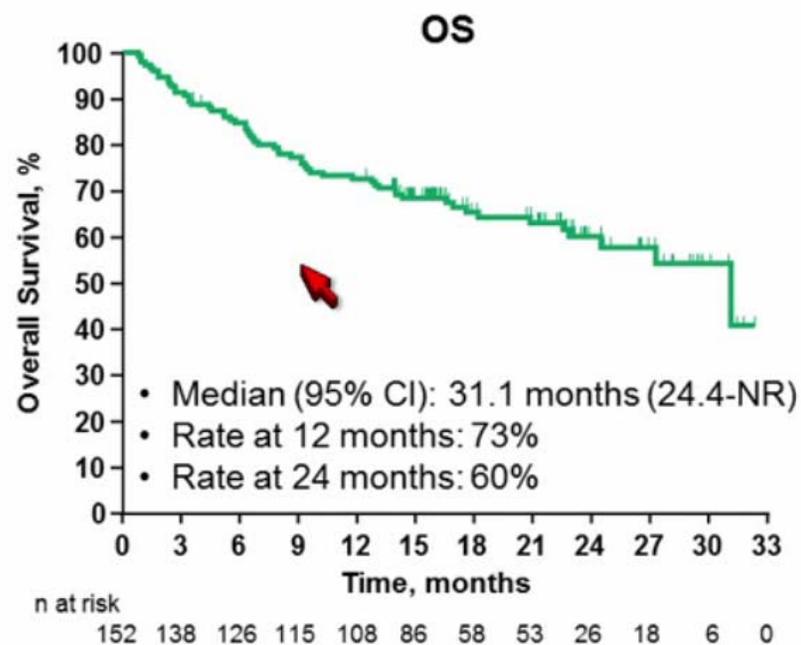
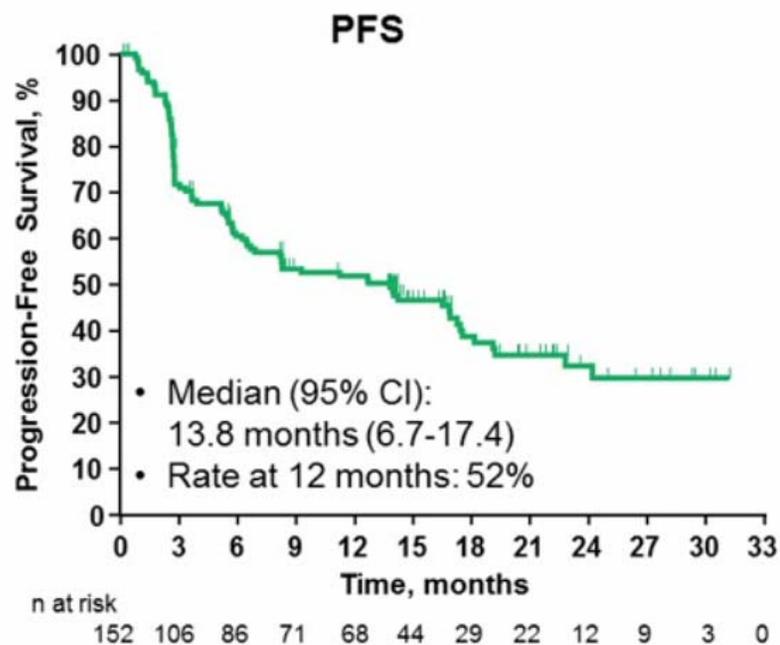
# KEYNOTE-001: Melanoma Cohorts



- IPI-T defined as **unequivocal PD** within 6 mo of first IPI dose
- BRAF inhibitor **not required** for BRAF-mutant melanoma

- IPI-T defined as **confirmed PD** within 24 wk of last IPI dose; **≥2 IPI doses required**
- BRAF inhibitor **required** for IPI-T, but not IPI-N, BRAF-mutant melanoma

# Kaplan-Meier Estimates of PFS and OS in Treatment-Naive Patients (n = 152<sup>a</sup>)



<sup>a</sup>Excludes patients with ocular melanoma.  
Analysis cut-off date: October 18, 2014.

# Pembro versus Ipilimumab?

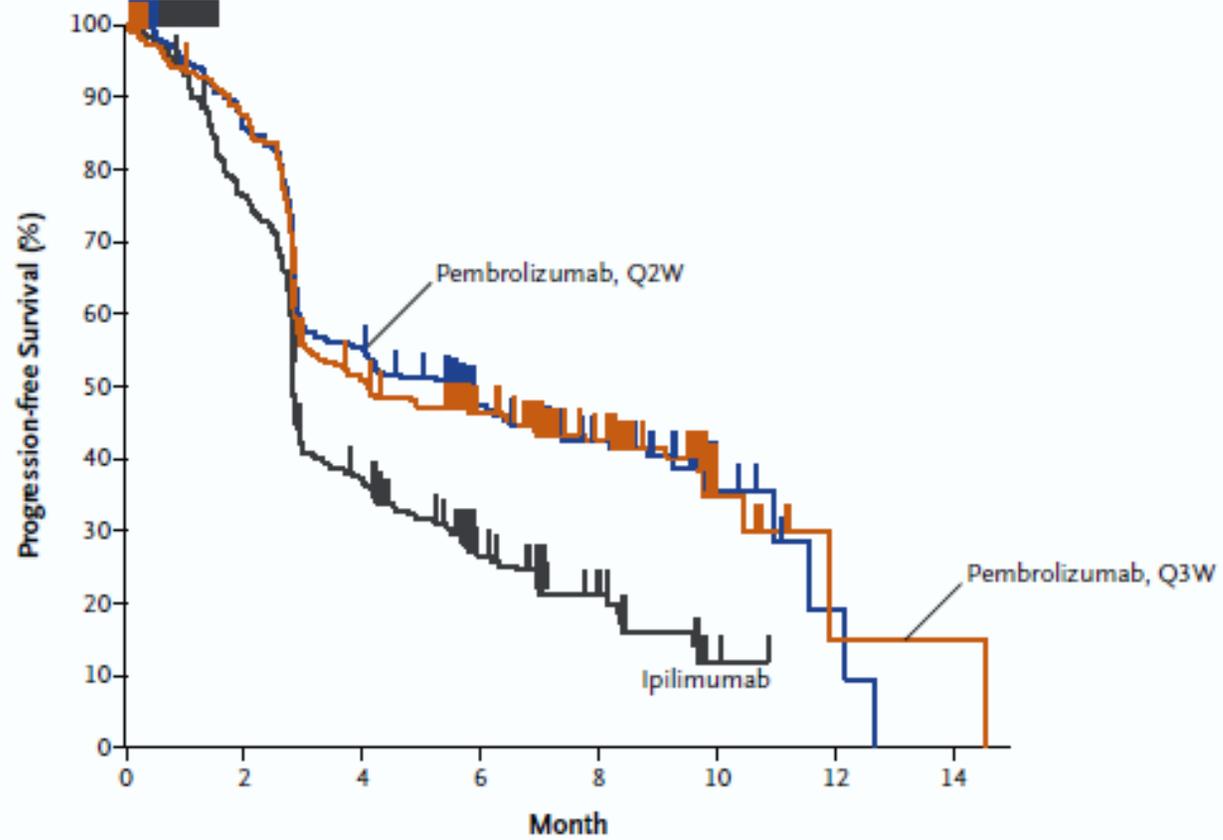
*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Jacob Schachter, M.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Ana Arance, M.D., Ph.D., Jean Jacques Grob, M.D., Ph.D., Laurent Mortier, M.D., Ph.D., Adil Daud, M.D., Matteo S. Carlino, M.B., B.S., Catriona McNeil, M.D., Ph.D., Michal Lotem, M.D., James Larkin, M.D., Ph.D., Paul Lorigan, M.D., Bart Neyns, M.D., Ph.D., Christian U. Blank, M.D., Ph.D., Omid Hamid, M.D., Christine Mateus, M.D., Ronnie Shapira-Frommer, M.D., Michele Kosh, R.N., B.S.N., Honghong Zhou, Ph.D., Nageatte Ibrahim, M.D., Scot Ebbinghaus, M.D., and Antoni Ribas, M.D., Ph.D., for the KEYNOTE-006 investigators\*

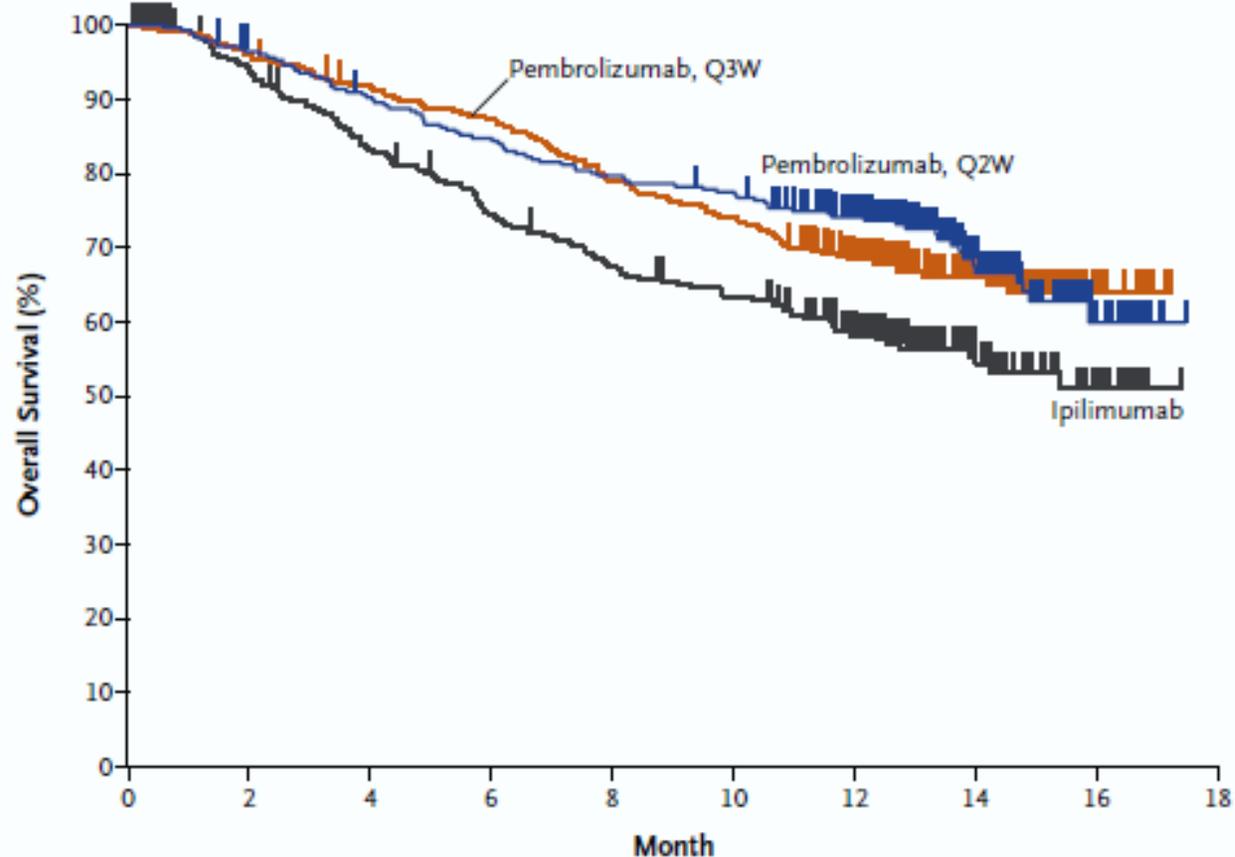
**A Progression-free Survival**



**No. at Risk**

Pembrolizumab, Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0
Pembrolizumab, Q3W	277	235	133	95	53	7	1	1
Ipilimumab	278	186	88	42	18	2	0	0

## B Overall Survival



### No. at Risk

Pembrolizumab, Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
Pembrolizumab, Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
Ipilimumab	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

### Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Progression-free and Overall Survival.

Shown are rates of progression-free survival as of September 3, 2014 (Panel A), and overall survival as of March 3, 2015 (Panel B), in the intention-to-treat population among patients receiving pembrolizumab every 2 weeks (Q2W) or every 3 weeks (Q3W) or ipilimumab.

# Traitement du mélanome métastatique

## Immunothérapie

- Ipilimumab versus Pembrolizumab?
  - Survie à 1 an: 68% (pembro) vs 58% (ipi)
  - PFS à 6 mois: 46% (pembro) vs 26% (ipi)
  - ORR: 33% (pembro) vs 12 % (ipi)
  - Toxicité sévère: 10% (pembro) vs 20% (ipi)

\*\* Donc, globalement le **pembrolizumab apparaît plus efficace et moins toxique** que l'ipilimumab.

# Et si on combinait un anti-CTLA4 et un anti-PD1?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

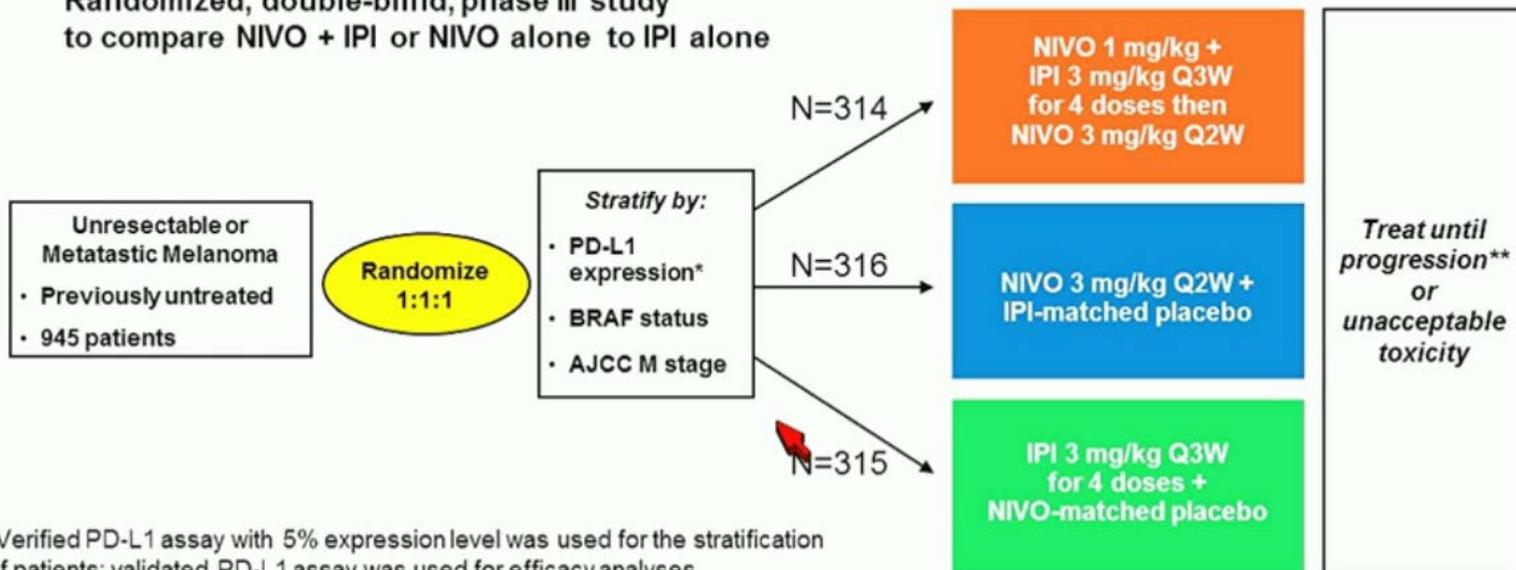
ORIGINAL ARTICLE

## Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma

J. Larkin, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, J.J. Grob, C.L. Cowey, C.D. Lao, D. Schadendorf, R. Dummer, M. Smylie, P. Rutkowski, P.F. Ferrucci, A. Hill, J. Wagstaff, M.S. Carlino, J.B. Haanen, M. Maio, I. Marquez-Rodas, G.A. McArthur, P.A. Ascierto, G.V. Long, M.K. Callahan, M.A. Postow, K. Grossmann, M. Sznol, B. Dreno, L. Bastholt, A. Yang, L.M. Rollin, C. Horak, F.S. Hodi, and J.D. Wolchok

# CA209-067: Study Design

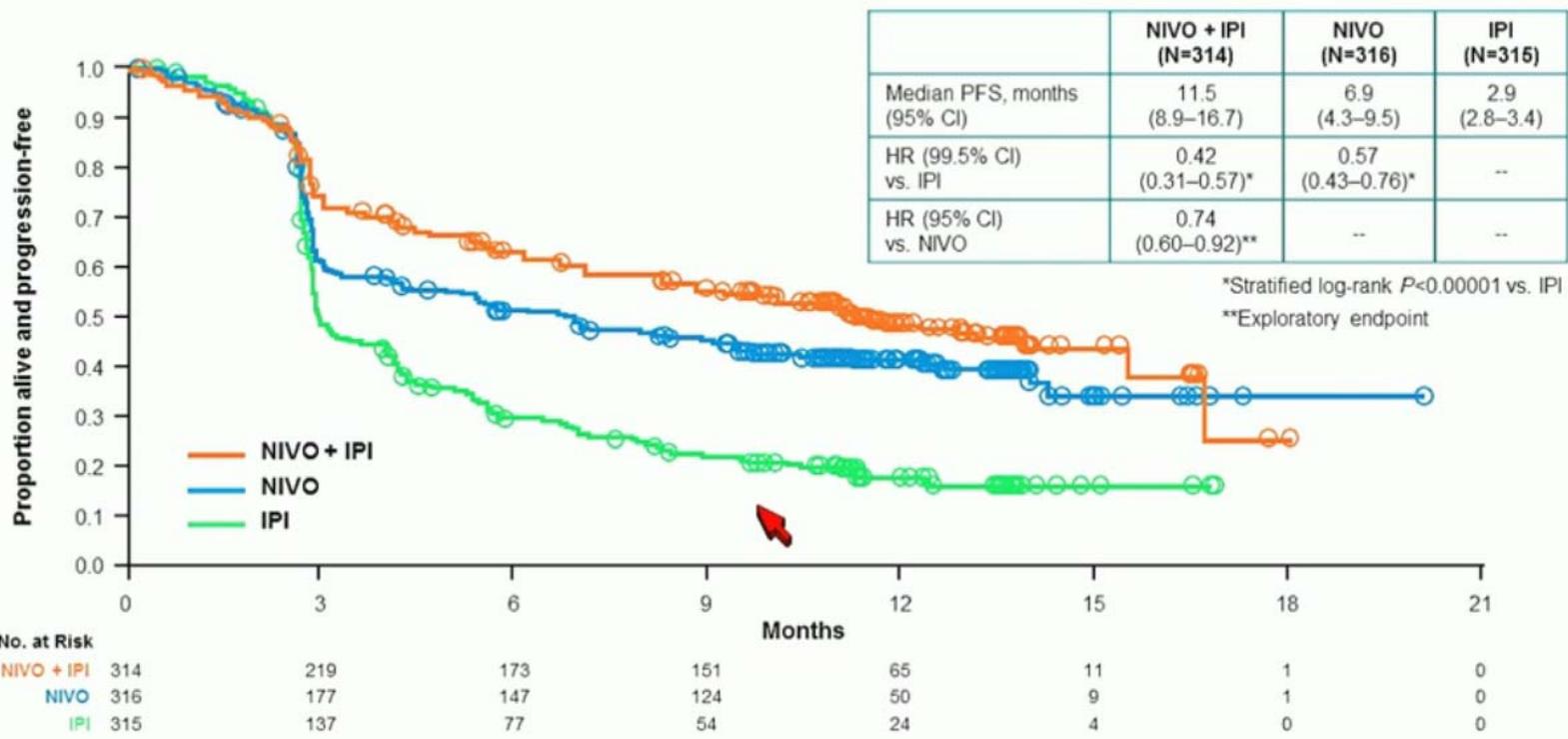
Randomized, double-blind, phase III study  
to compare NIVO + IPI or NIVO alone to IPI alone



\*Verified PD-L1 assay with 5% expression level was used for the stratification of patients; validated PD-L1 assay was used for efficacy analyses.

\*\*Patients could have been treated beyond progression under protocol-defined circumstances.

# PFS (Intent-to-Treat)



SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

# Et si on combinait un anti-CTLA4 et un anti-PD1?

## Résultats

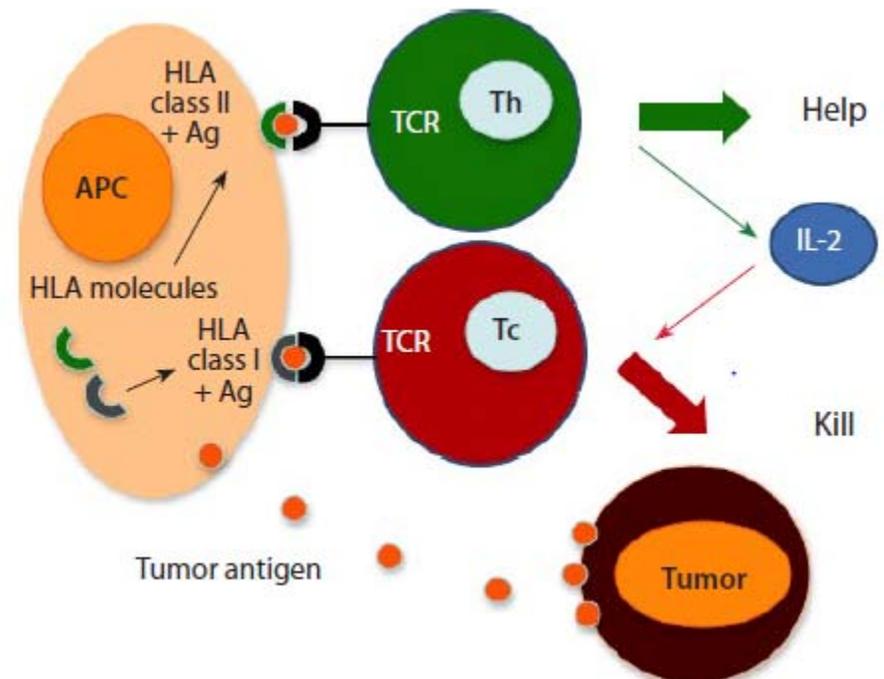
- **PFS: 11.5 mois** (combo) vs **2.9 mois** (ipi) vs **6.9 mois** (nivo)
- **PFS similaire chez les PDL-1 mutés** dans les groupes nivo et nivo+ipi.
- Les PDL-1 non-mutés seraient donc ceux qui bénéficieraient du combo ipi+nivo (PFS: 11.2 mois avec combo vs 5.3 mois avec nivo seul).
- **Toxicité de grades 3-4: 16%** (nivo), **27%** (ipi) et **55%** (nivo+ipi)

# Traitement du mélanome métastatique

- **Immunothérapie**

- IL-2

- ORR: 16% (RC: 6%)
- Parmi les répondeurs, 44% étaient toujours en vie après 6 ans.
- Toxicité importante



# Traitement du mélanome métastatique

- **Immunothérapie**

- Anti-CTLA4 (Ipilimumab)
- Anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab)
- Interleukin-2 (IL-2)

- **Thérapie ciblée**

- Anti-BRAF (Dabrafenib, vemurafenib)
- Anti-MEK (Trametinib)

- **Chimiothérapie**

- **Radiothérapie, chirurgie**

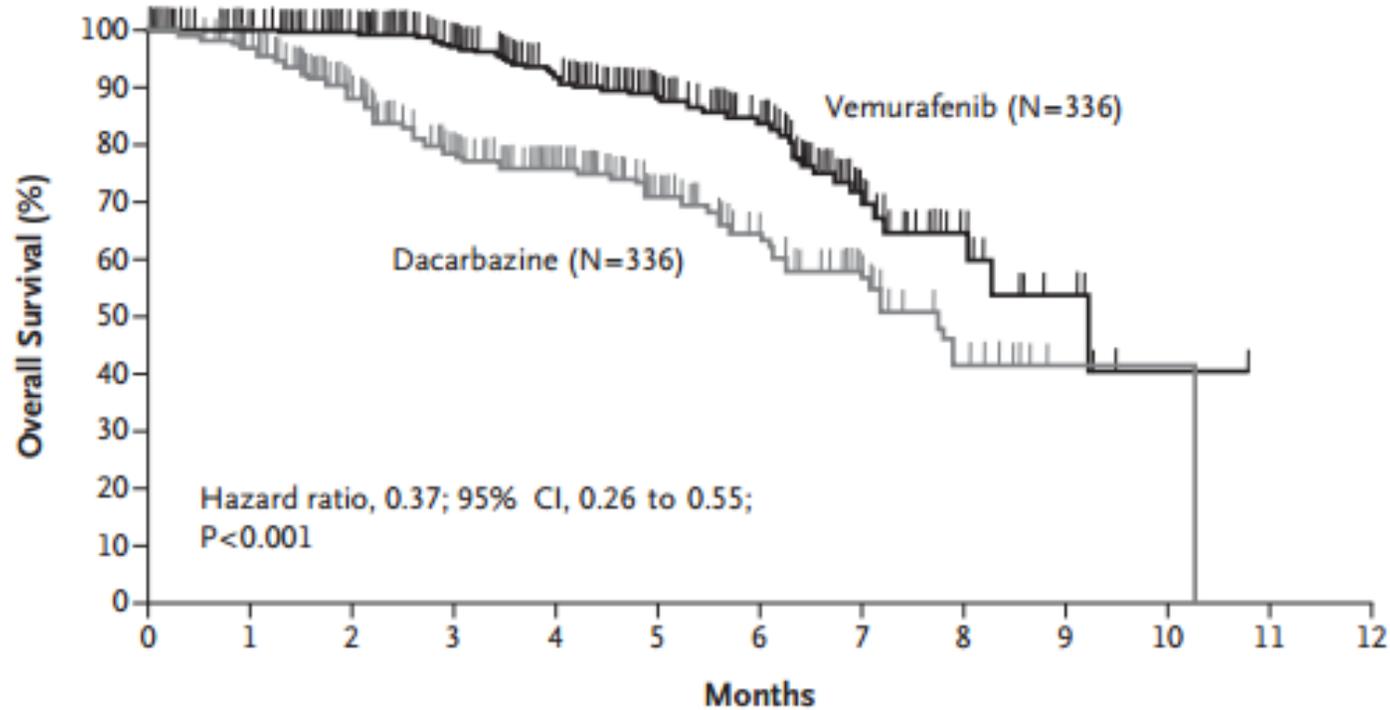
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

Paul B. Chapman, M.D., Axel Hauschild, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D.,  
John B. Haanen, M.D., Paolo Ascierto, M.D., James Larkin, M.D.,  
Reinhard Dummer, M.D., Claus Garbe, M.D., Alessandro Testori, M.D.,  
Michele Maio, M.D., David Hogg, M.D., Paul Lorigan, M.D.,  
Celeste Lebbe, M.D., Thomas Jouary, M.D., Dirk Schadendorf, M.D.,  
Antoni Ribas, M.D., Steven J. O'Day, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D.,  
John M. Kirkwood, M.D., Alexander M.M. Eggermont, M.D., Ph.D.,  
Brigitte Dreno, M.D., Ph.D., Keith Nolop, M.D., Jiang Li, Ph.D., Betty Nelson, M.A.,  
Jeannie Hou, M.D., Richard J. Lee, M.D., Keith T. Flaherty, M.D.,  
and Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., for the BRIM-3 Study Group\*

**A Overall Survival**



**No. at Risk**

Dacarbazine	336	283	192	137	98	64	39	20	9	1	1	0	0
Vemurafenib	336	320	266	210	162	111	80	35	14	6	1	0	0

# Traitement du mélanome métastatique

- **Résultats Anti-BRAF**

- Vémurafénib

- Augmentation de la survie de 4 mois (vs dacarbazine)
- Augmentation de la PFS de 6 mois (vs dacarbazine)

- Dabrafenib

- ORR 50% (vs 6% avec la dacarbazine)
- Augmentation de la survie de 3-4 mois (vs dacarbazine)
- Augmentation de la PFS de 5-6 mois (vs dacarbazine)

# Traitement du mélanome métastatique

- **Thérapie ciblée: Anti-MEK**
  - Trametinib (Mekinist)
  - Cobimetinib



# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

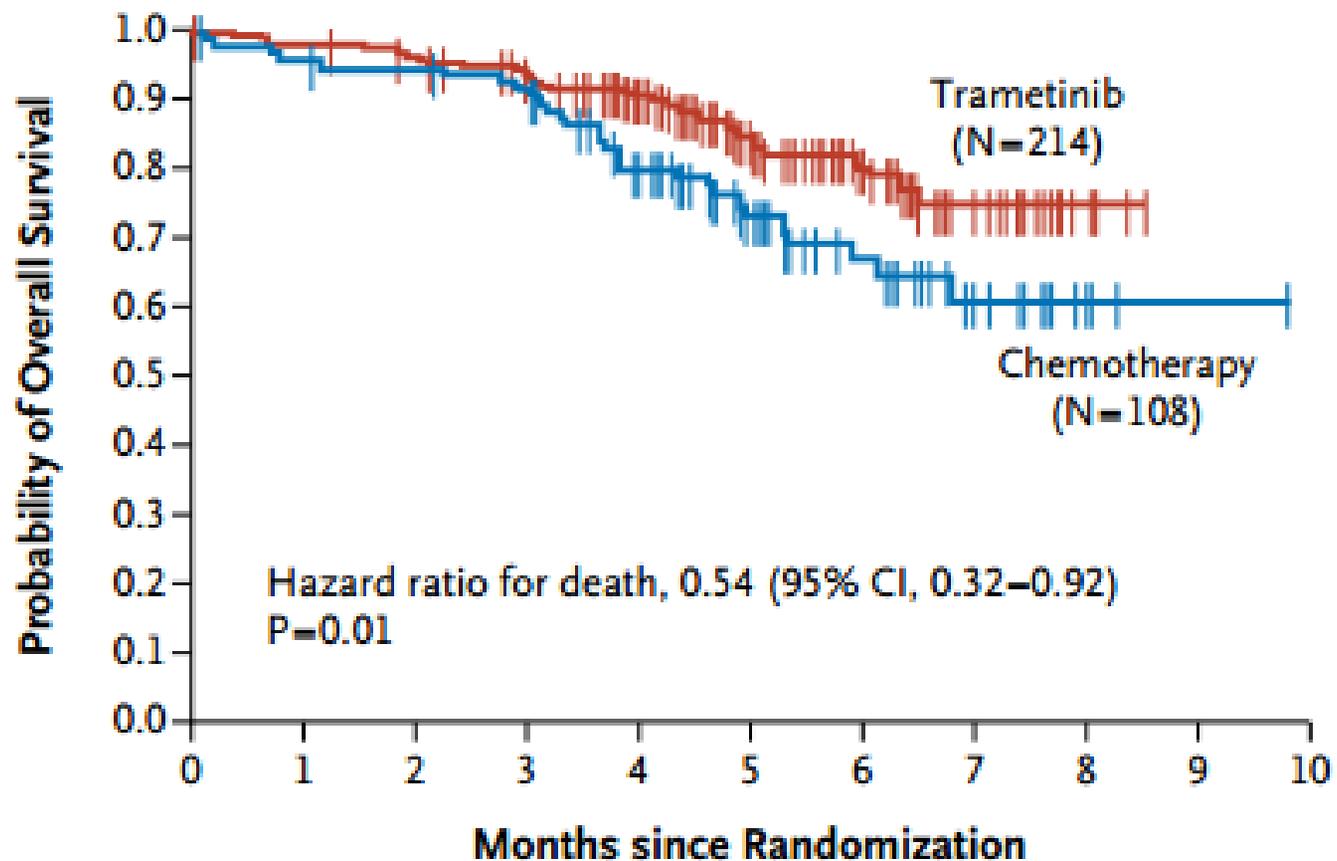
ESTABLISHED IN 1812

JULY 12, 2012

VOL. 367 NO. 2

## Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma

Keith T. Flaherty, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D., Peter Hersey, M.D., Ph.D., Paul Nathan, M.D., Ph.D.,  
Claus Garbe, M.D., Mohammed Milhem, M.B., Lev V. Demidov, M.D., Jessica C. Hassel, M.D.,  
Piotr Rutkowski, M.D., Ph.D., Peter Mohr, M.D., Reinhard Dummer, M.D., Uwe Trefzer, M.D.,  
James M.G. Larkin, M.D., Jochen Utikal, M.D., Brigitte Dreno, M.D., Marta Nyakas, M.D.,  
Mark R. Middleton, Ph.D., Jürgen C. Becker, M.D., Ph.D., Michelle Casey, Ph.D., Laurie J. Sherman, R.N.,  
Frank S. Wu, M.D., Ph.D., Daniele Ouellet, Ph.D., Anne-Marie Martin, Ph.D., Kiran Patel, M.D.,  
and Dirk Schadendorf, M.D., for the METRIC Study Group\*



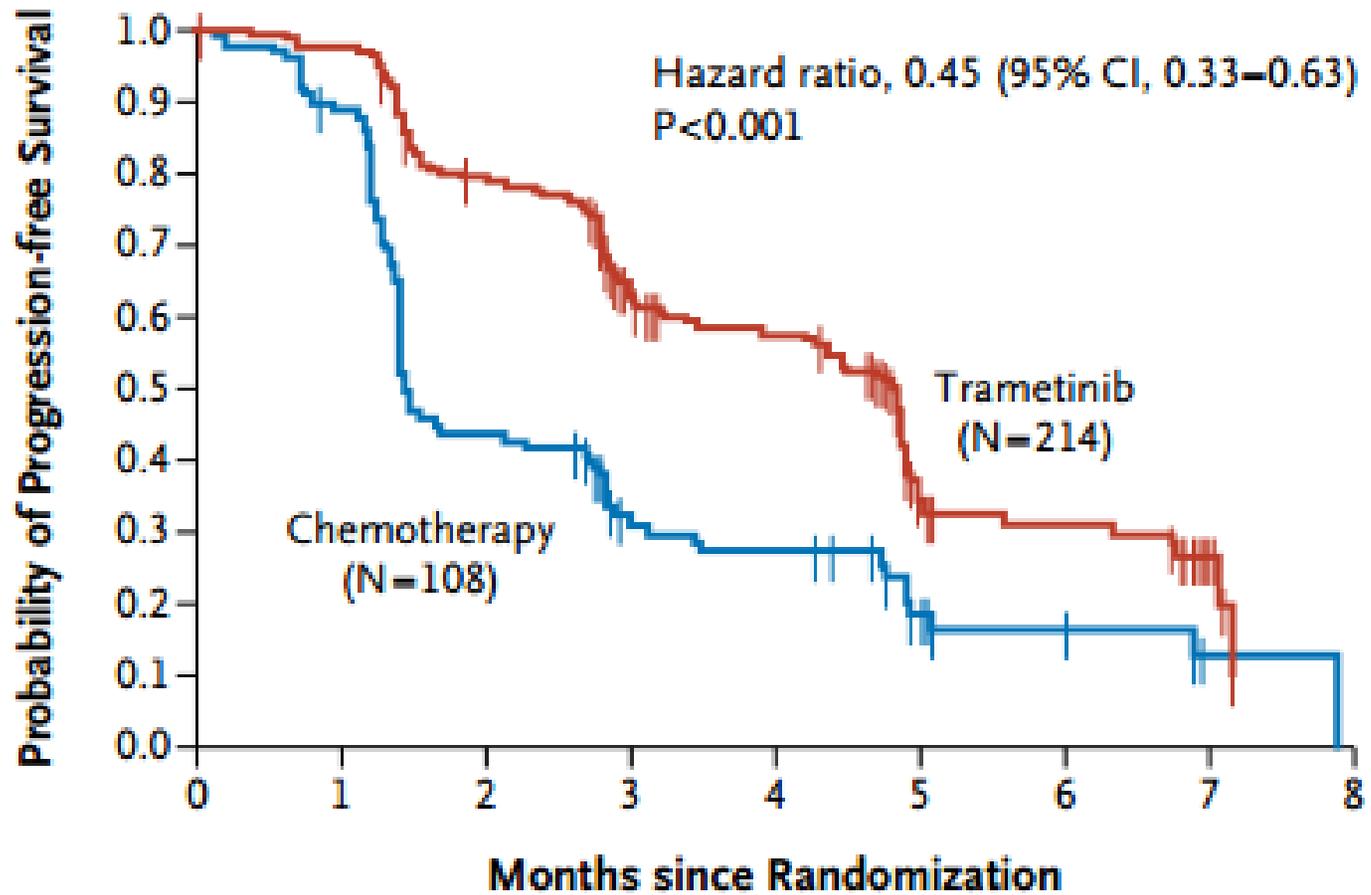
**No. at Risk**

Chemotherapy	108	96	94	90	72	47	28	15	4	1	0
Trametinib	214	208	203	192	170	105	53	24	5	0	0

**Figure 2. Kaplan–Meier Curves for Overall Survival.**

Data are for the intention-to-treat population. The vertical lines indicate censoring of data.

### A Progression-free Survival



#### No. at Risk

Chemotherapy	108	87	43	24	21	10	6	1	0	0
Trametinib	214	205	163	100	88	28	22	5	0	0

# Traitement du mélanome métastatique

## Résultats: Trametinib vs chimio

- PFS: **4.8 mois** (MEK) vs **1.5 mois** (chimio)
- Survie à 6 mois: **81%** (MEK) vs **67%** (chimio)

**\*\*** Parmi les patients qui avaient reçu un anti-BRAF avant le trametinib, aucun d'entre eux n'a eu de réponse significative.

# Et si on combinait un anti-BRAF et un anti-MEK?

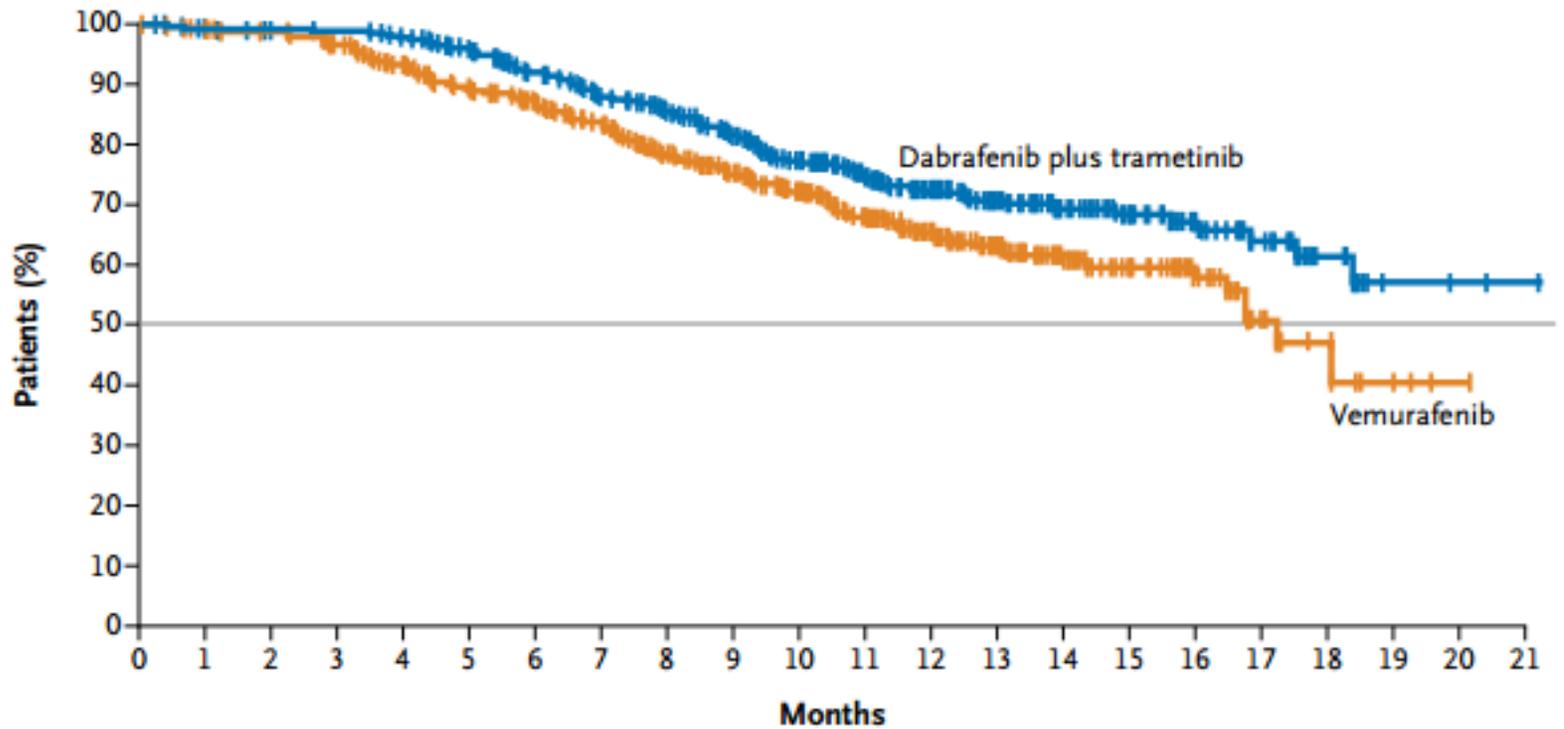
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Boguslawa Karaszewska, M.D., Jacob Schachter, M.D., Piotr Rutkowski, M.D., Ph.D., Andrzej Mackiewicz, M.D., Ph.D., Daniil Stroiakovski, M.D., Michael Lichinitser, M.D., Reinhard Dummer, M.D., Florent Grange, M.D., Ph.D., Laurent Mortier, M.D., Vanna Chiarion-Sileni, M.D., Kamil Drucis, M.D., Ph.D., Ivana Krajsova, M.D., Axel Hauschild, M.D., Ph.D., Paul Lorigan, M.D., Pascal Wolter, M.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Keith Flaherty, M.D., Paul Nathan, M.D., Ph.D., Antoni Ribas, M.D., Ph.D., Anne-Marie Martin, Ph.D., Peng Sun, Ph.D., Wendy Crist, B.A., Jeff Legos, Ph.D., Stephen D. Rubin, M.D., Shonda M. Little, M.P.H., and Dirk Schadendorf, M.D.

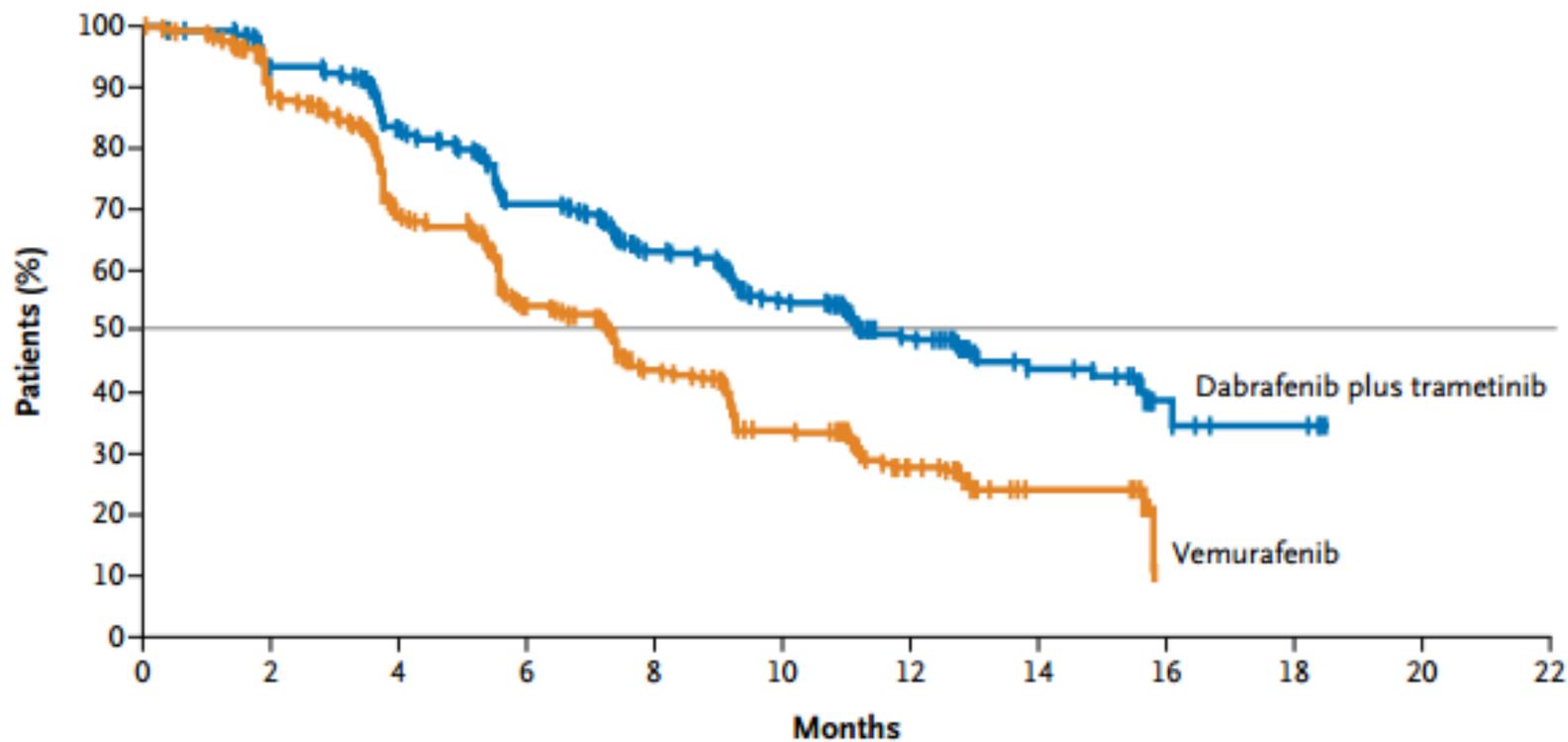
### A Overall Survival



#### No. at Risk

Dabrafenib plus trametinib	352	346	342	341	336	325	310	295	283	263	232	203	157	125	85	64	46	32	15	3	2	1
Vemurafenib	352	345	341	331	315	299	285	271	247	232	204	171	122	90	63	46	31	16	7	3	1	0

**A Progression-free Survival**



**No. at Risk**

Dabrafenib plus trametinib	352	310	270	228	194	142	83	39	10	7	0	0
Vemurafenib	352	279	214	161	121	83	45	11	0	0	0	0

# Et si on combinait un anti-BRAF et un anti-MEK?

## Résultats

- PFS: **11 mois** (combo) vs **8.8 mois** (dabra)
- Survie: **25.1 mois** (combo) vs **18.7 mois** (dabra)
- Taux de réponse: **69%** (combo) vs **53%** (dabra)
  
- Moins de toxicité cutanée avec le combo
- Plus de diarrhées, fièvre et frissons avec le combo

# Traitement du mélanome métastatique

- **Immunothérapie**

- Anti-CTLA4 (Ipilimumab)
- Anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab)
- Interleukin-2 (IL-2)

- **Thérapie ciblée**

- Anti-BRAF (Dabrafenib, vemurafenib)
- Anti-MEK (Trametinib)

- **Chimiothérapie**

- **Radiothérapie, chirurgie**

# Traitement du mélanome métastatique

- **Chimiothérapie**

- Dacarbazine et témodal

- 8-20% de réponse
- Pas d'augmentation de la survie
- Durée de réponse moyenne de 4-6 mois

- Platines

- Taxanes

**\*\*** Aucune augmentation de la survie n'a été démontrée avec la chimiothérapie traditionnelle.

# Traitement du mélanome métastatique: Résumé

- **1ere ligne**

- Si BRAF muté → Dabrafenib (anti-BRAF) +/- Tremetinib (Anti-MEK)

\*\*Combo en attente d'approbation à l'INESSS

- Si BRAF non muté → chimio (DTIC) ou immunothérapie

\*\* Le Nivo et l'Ipi sont approuvés par Santé Canada en 1ere ligne mais pas par l'INESSS.

# Traitement du mélanome métastatique

- **2<sup>e</sup> ligne**

- Ipilimumab

- \*\*Approuvé par l'INESSS post chimio mais pas pour les patients ayant eu un échec à un anti-BRAF.

- Pembrolizumab

- \*\*Approuvé par Santé Canada post-ipilimumab ou post anti-BRAF. (Pas approuvé par l'INESSS)

- **3<sup>e</sup> ligne:** chimio, protocole de recherche

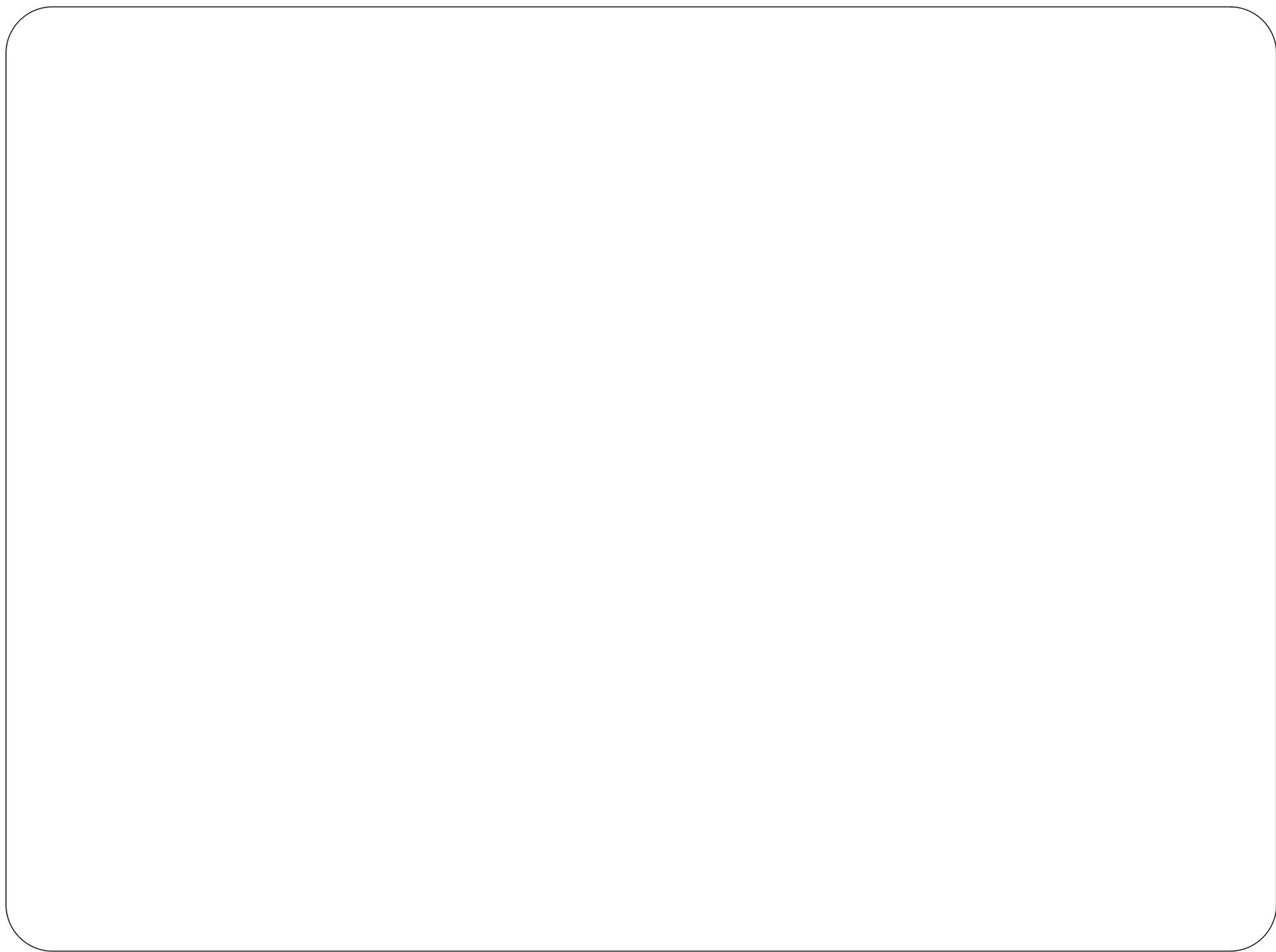
# Conclusion



# Conclusion

- L'incidence du mélanome est actuellement en croissance.
- La réduction des facteurs de risque modifiables ainsi que le dépistage sont des éléments clés afin de diminuer l'incidence du mélanome.
- La biologie moléculaire fait maintenant partie intégrante du diagnostic et de la décision thérapeutique.
- Plusieurs études sont en cours dans le mélanome et donc, d'autres avenues thérapeutiques sont à venir...





**Table 1**

Clinical classification of melanoma

<b>Subtype</b>	<b>Frequency</b>	<b>Common site</b>	<b>Key distinguishing features</b>
Superficial spreading melanoma	70%	Trunk of men Legs of women	RGP, 1–5 years
Nodular melanoma	10–25%	Trunk of men Legs of women	RGP, 6–18 months
Acral lentiginous melanoma	5%	Palms, soles, nails	Not related to sun damage All races affected Accounts for 30–70% of melanoma in dark-skinned individuals
Lentigo maligna melanoma	<1%	Head and neck of elderly	Associated with chronic sun exposure RGP, 3–15 years
Noncutaneous melanoma	5%	Ocular, mucosal	Not associated with sun exposure Prognostic features and treatment differ from that of cutaneous subtypes

## Dabrafenib in *BRAF*-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial

Prof Axel Hauschild, MD  , Prof Jean-Jacques Grob, MD, Prof Lev V Demidov, MD, Thomas Jouary, MD, Ralf Gutzmer, MD, Michael Millward, MD, Piotr Rutkowski, PhD, Christian U Blank, PhD, Wilson H Miller Jr, PhD, Eckhart Kaempgen, PhD, Salvador Martín-Algarra, PhD, Bogusława Karaszewska, MD, Prof Cornelia Mauch, PhD, Vanna Chiarion-Sileni, MD, Anne-Marie Martin, PhD, Suzanne Swann, PhD, Patricia Haney, BSN, Beloo Mirakhur, PhD, Mary E Guckert, MSN, Vicki Goodman, MD, Paul B Chapman, MD

Published Online: 25 June 2012