

1<sup>ères</sup> Journées de recherche d'Immuno-Oncologie  
*Actualités cliniques en immuno-oncologie*  
*Dermatologie*

*Strasbourg, 13-14/03/2025*

**Charlée NARDIN**

MCU-PH

Service de Dermatologie, CHU de Besançon

Université Marie et Louis Pasteur/ INSERM 1098/ EFS



# Liens d'intérêt

- Consultant, board : laboratoires MSD, BMS, Regeneron, Pierre Fabre, Sanofi
- Participation à des congrès : laboratoires MSD, BMS, Regeneron, Sanofi, Pierre Fabre

# Introduction: Pourquoi la dermatologie?

# Introduction: Pourquoi la dermatologie?

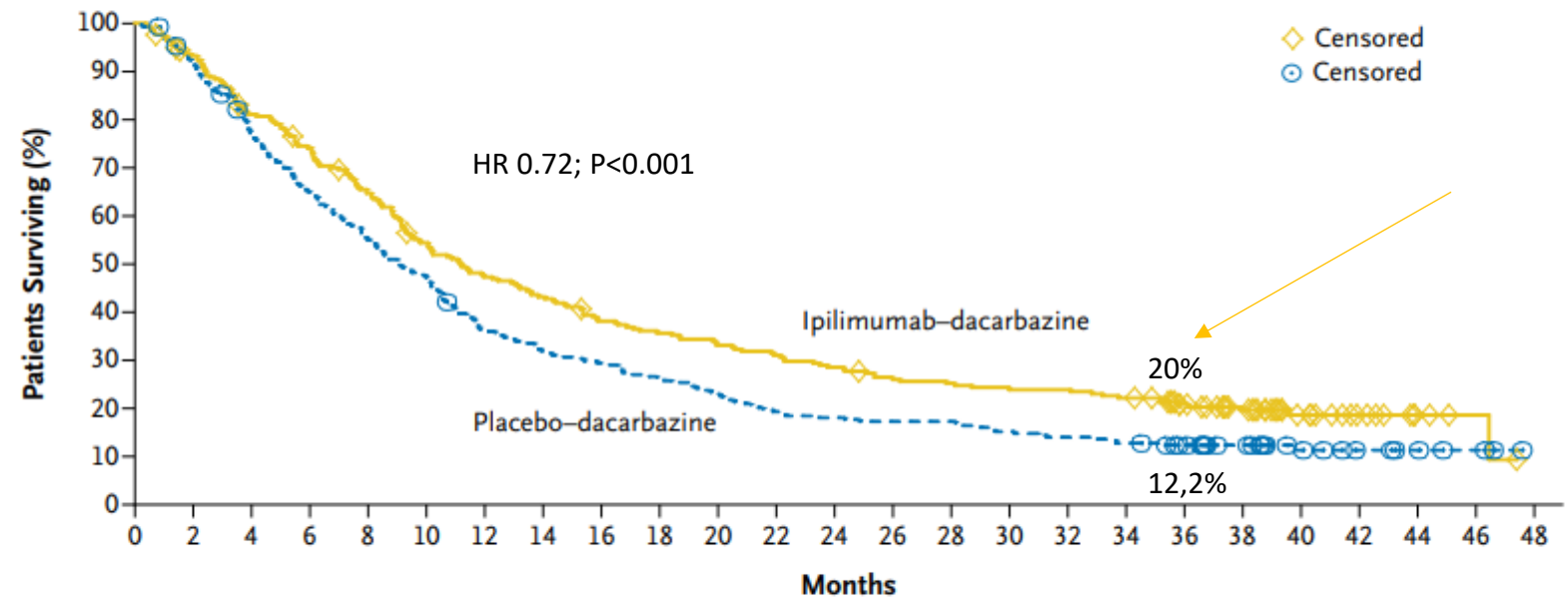
- 1<sup>er</sup> cancer pour lequel l'intérêt de l'immunothérapie (inhibiteurs de point de contrôle ou inhibiteurs de « checkpoint » (ICI)) à été démontré : Mélanome

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.



### No. at Risk

Ipilimumab-dacarbazine  
Placebo-dacarbazine

250	230	199	181	157	131	114	104	91	85	79	74	68	61	59	56	56	52	41	31	17	10	4	2	0
252	229	190	160	136	116	89	78	72	64	56	47	44	42	42	37	34	31	26	19	11	7	5	3	0

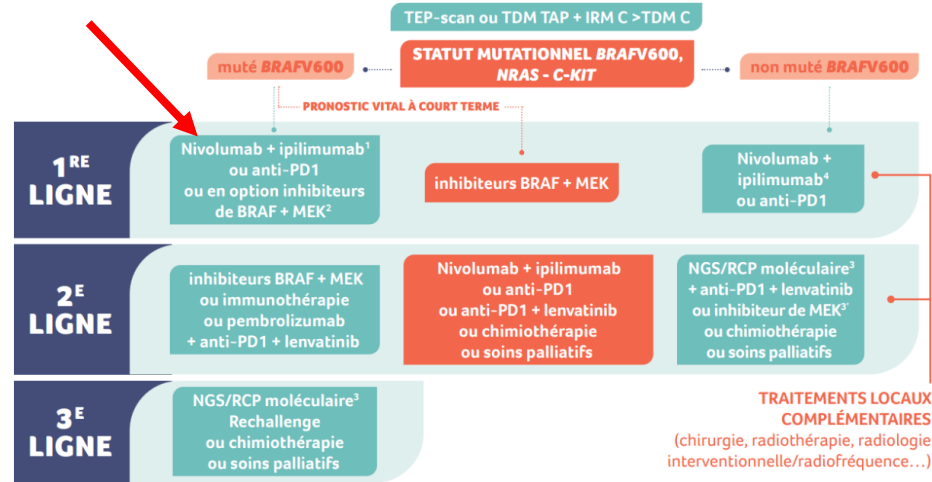
# Introduction: Pourquoi la dermatologie?

- 1<sup>er</sup> cancer pour lequel l'intérêt de l'immunothérapie (inhibiteurs de point de contrôle ou inhibiteurs de « checkpoint » (ICI)) à été démontré : Mélanome
- Indications nombreuses des ICI (anti-PD(L)1, anti-CTLA4, anti-LAG3...) dans les cancers cutanés

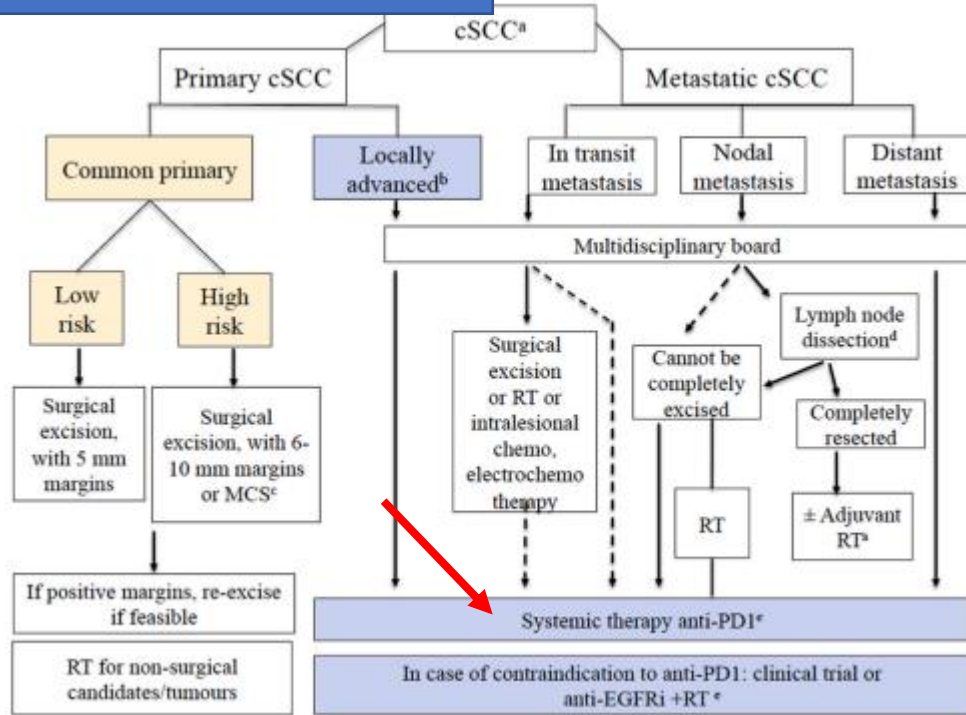
# Mélanome

## STADES III/IV NON OPÉRABLES

(CUTANÉS, MUQUEUX, DE PRIMITIF INCONNU SANS MÉTASTASES CÉRÉBRALES (HORS MÉLANOME UVÉAL))



# Carcinome épidermoïde



# Carcinome de Merkel

## Management of inoperable/metastatic MCC (stage III-IV)

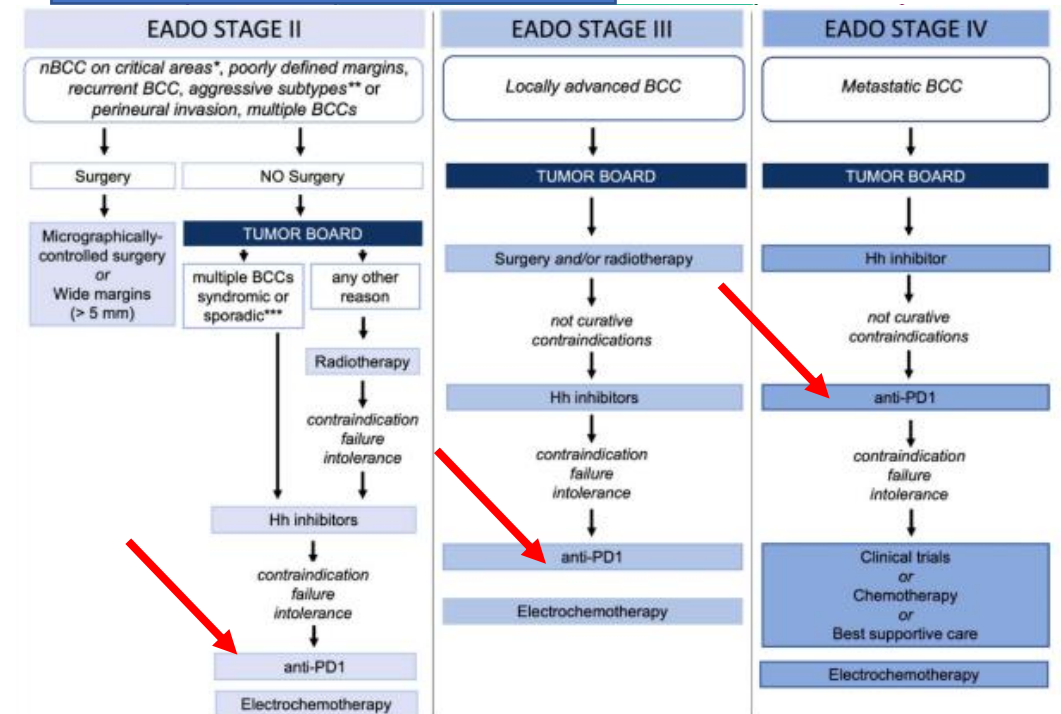
Assessment of PS and comorbidities

First line:

Preferred: clinical trial [III, B]

Alternative: immunotherapy (avelumab<sup>a</sup> [III, A; MCBS 4]<sup>a</sup>, pembrolizumab<sup>a</sup> [III, A; MCBS 3]<sup>a</sup>, retifanlimab<sup>a</sup> [III, A] or nivolumab<sup>a</sup> [III, A]) + BSC

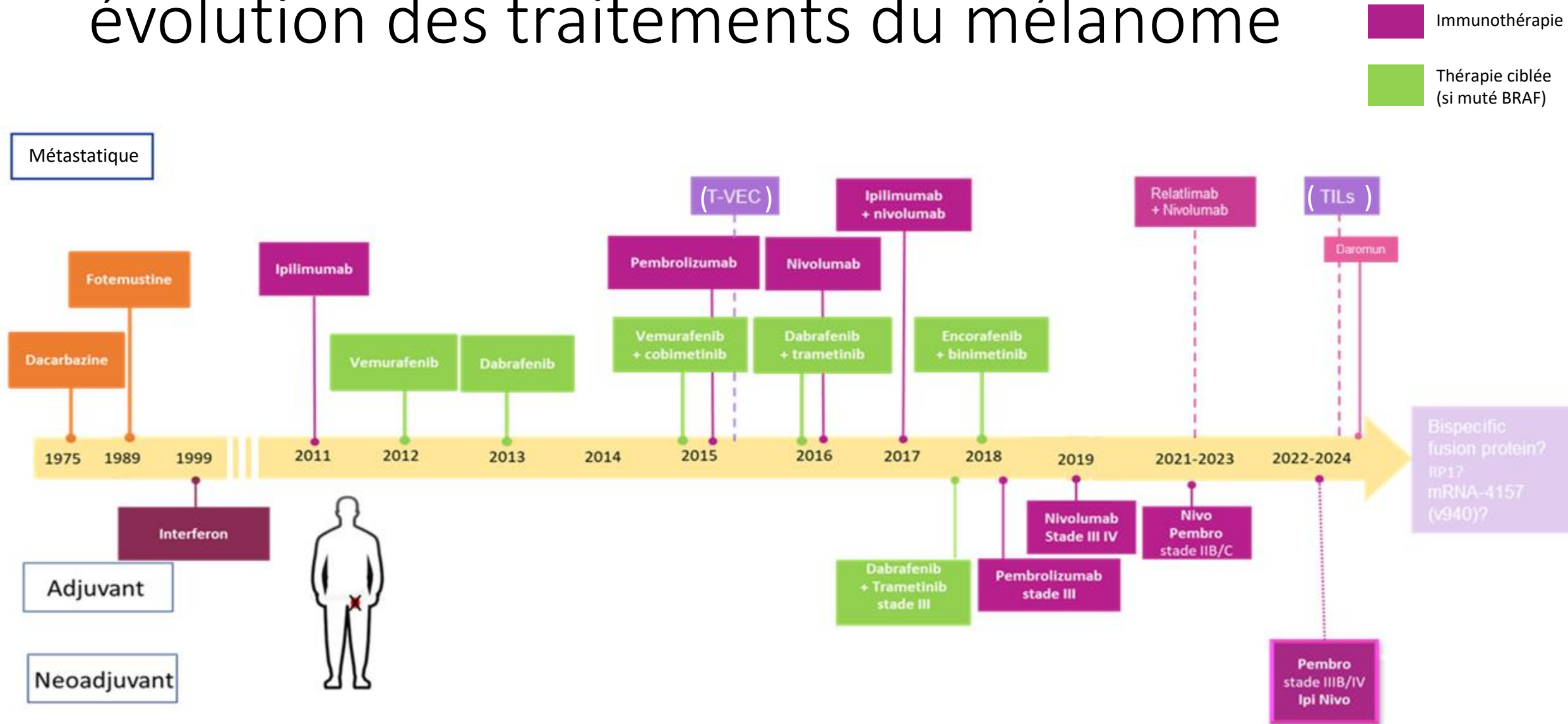
# Carcinome baso-cellulaire



# Introduction: Pourquoi la dermatologie?

- 1<sup>er</sup> cancer pour lequel l'intérêt de l'immunothérapie (inhibiteurs de « checkpoint » (ICI)) à été démontré : Mélanome
- Indications nombreuses des ICI dans les cancers cutanés
- Evolution rapide des stratégies thérapeutiques avec des nouvelles immunothérapies

# Introduction: évolution des traitements du mélanome





# Actualités

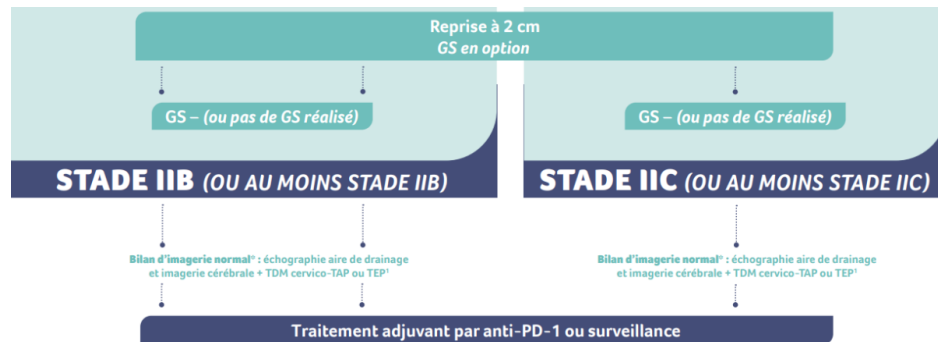
Principalement du mélanome



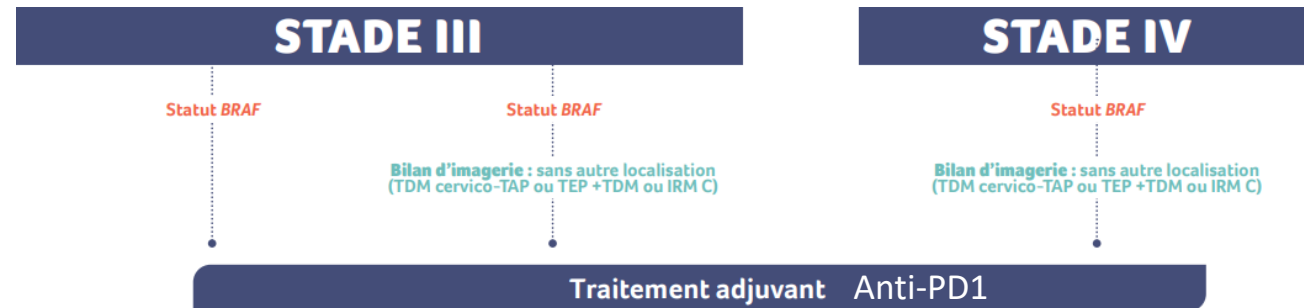
I/ TRAITEMENT ADJUVANT

# RECO mélanome

## Prise en charge mélanomes **STADES IIB–IIC** (Primitif)



## Prise en charge mélanomes **STADES III ET IV RÉSÉQUÉ**



## Anti-PD1 adjuvant du stade IIB/IV réséqué

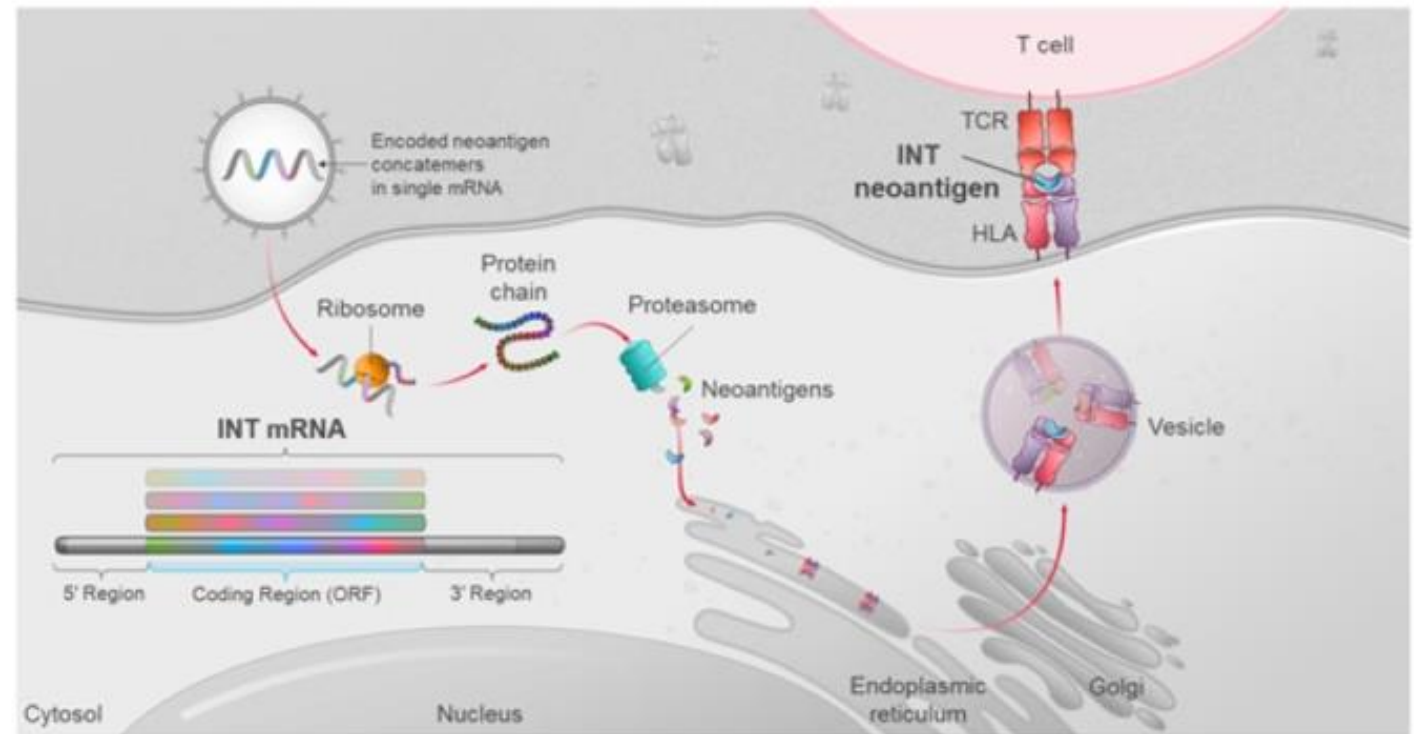
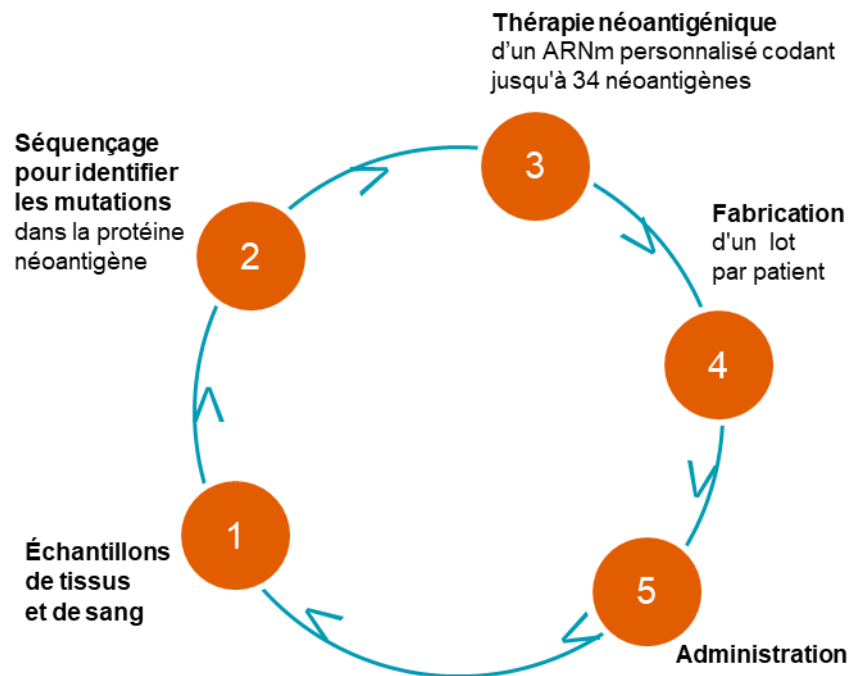
Site internet : Cancer et peau du GGC (référence de prise en charge)

# Vaccin personnalisé ARNm codant pour des néoantigènes

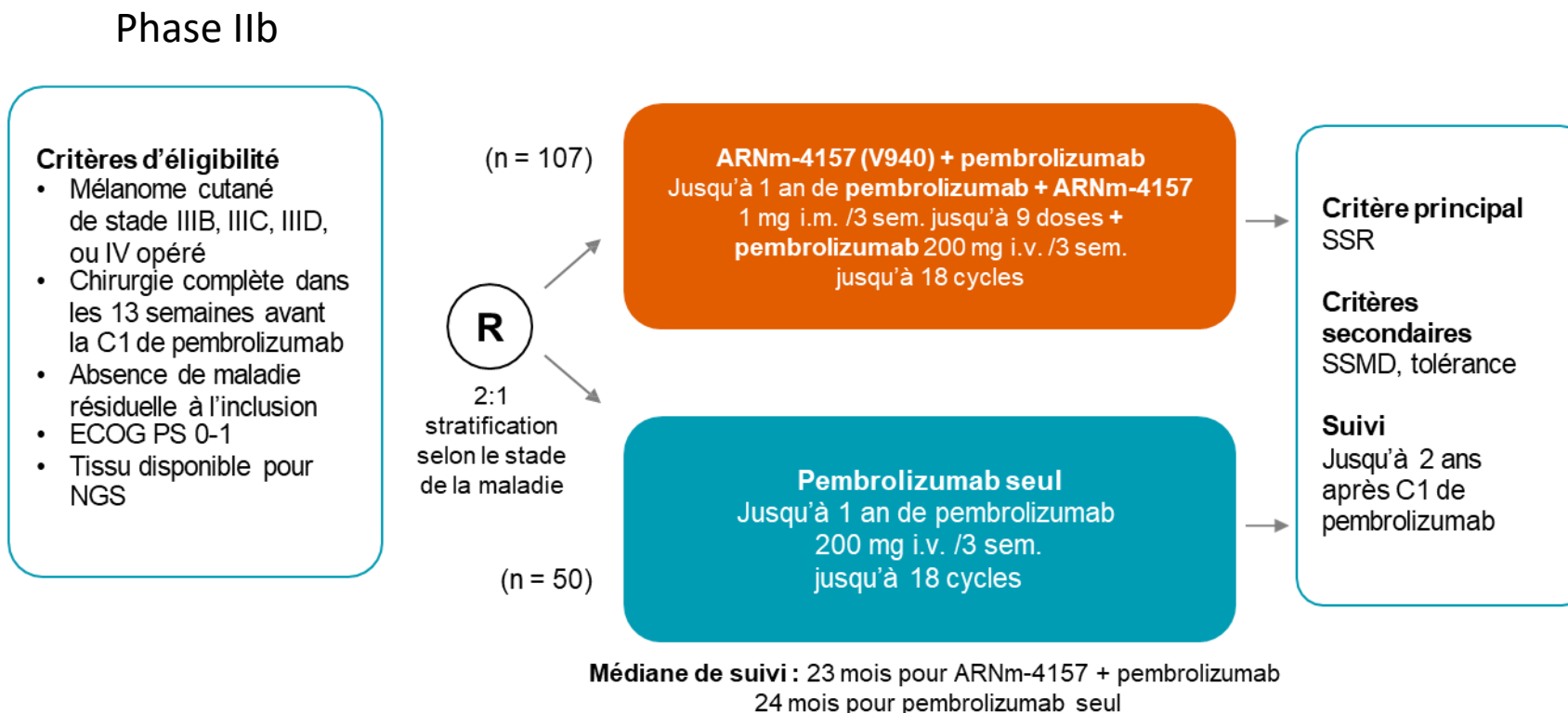
Weber V940 (mRNA-4157) KN942/P201 ESMO 2023

## mRNA-4157 (V940): An individualized neoantigen therapy (INT) mechanism of action

- mRNA-4157 (V940) is a **customizable**, individualized neoantigen therapy encoding up to 34 neoantigens<sup>1,2</sup>
- Therapies targeting neoantigens can increase endogenous **neoantigen T-cell responses** and **induce epitope spreading** to novel antigens with the ability to **drive antitumor responses** and **maintain memory** with cytolytic properties, potentially **producing long-term disease control** for patients<sup>3-7</sup>



# Actualisation Keynote 942 : Adjuvant du mélanome méta opéré mRNA-4157 (V940) - une thérapie personnalisée à base de néoantigènes



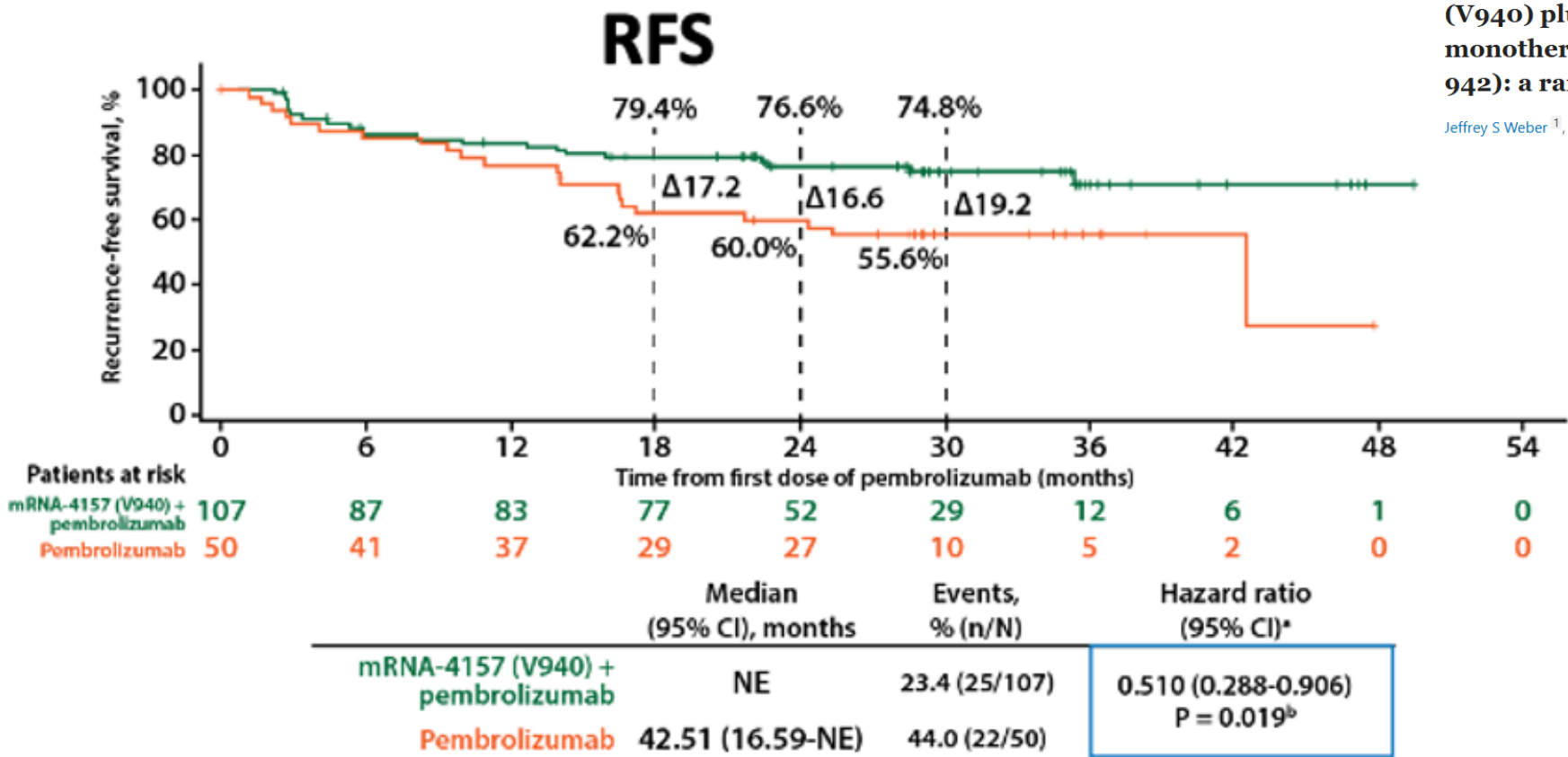
# Actualisation Keynote 942 : Adjuvant du mélanome méta opérable

## mRNA-4157 (V940) - une thérapie personnalisée à base de néoantigènes

Clinical Trial > Lancet. 2024 Feb 17;403(10427):632-644. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02268-7. Epub 2024 Jan 18.

Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study

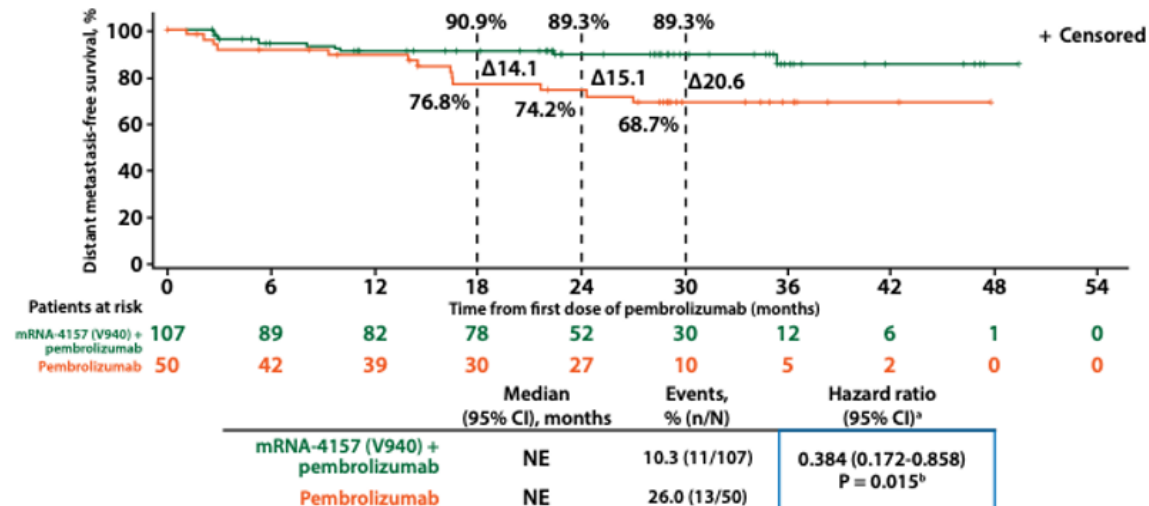
Jeffrey S Weber<sup>1</sup>, Matteo S Carlino<sup>2</sup>, Adnan Khattak<sup>3</sup>, Tarek Meniawy<sup>4</sup>, George Anstas<sup>5</sup>,



→ Étude positive Anti-PD1 ARNm >Anti-PD1 adjuvant

# Actualisation Keynote 942 : Adjuvant du mélanome méta opérable mRNA-4157 (V940) - une thérapie personnalisée à base de néoantigènes

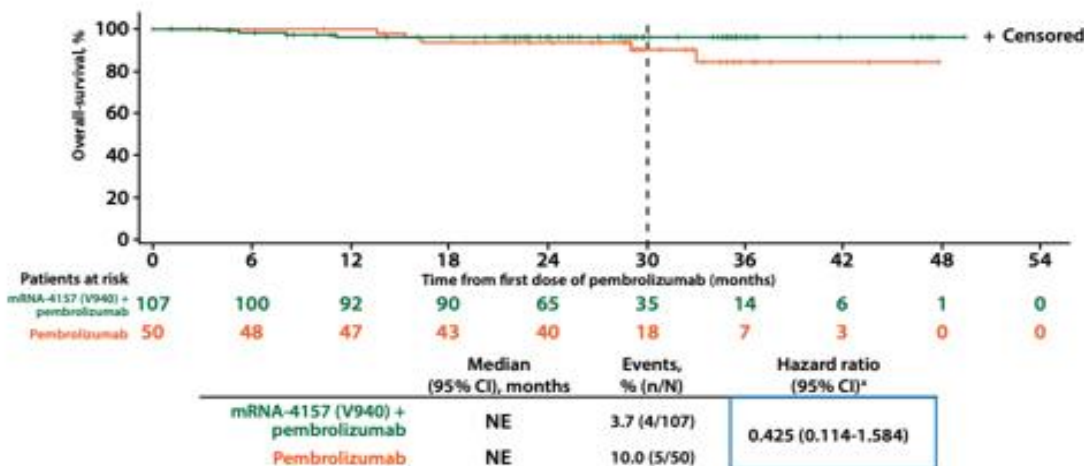
## DMFS



- Intérêt de l'ARNm personnalisé en association avec l'anti-PD1 en adjuvant dans le mélanome méta opérable

- Réduction du risque de récurrence ou de décès de 49%
- Réduction du risque de métastase à distance ou de décès de 62%
- Tendance encourageante pour la survie à évaluer à 5 ans

## OS



→ Attente des résultats de la phase III IIB au stade IV réséqué (ASCO 2025??)

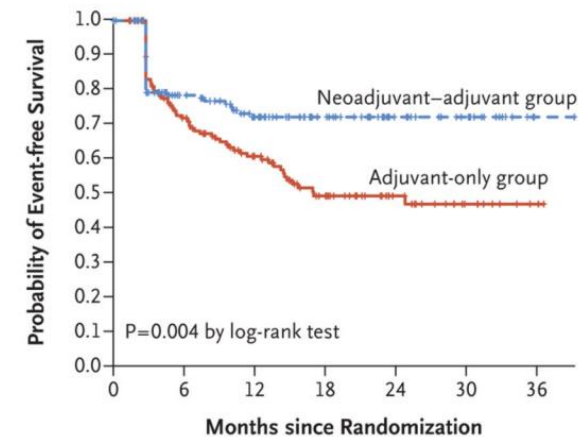
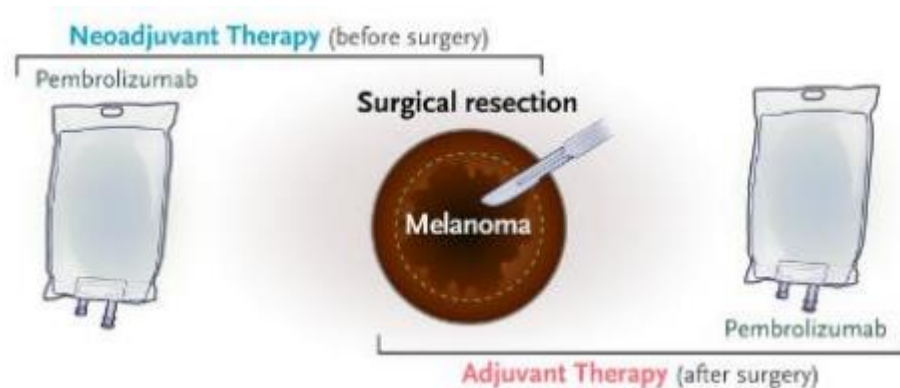
## II/ TRAITEMENT NEOADJUVANT



# Tt Néoadjuvant du mélanome méta opérable

- Traitement néoadjuvant > adjuvant (SWOG 1801 phase II randomisée)

➤ Tt néoadj (x 3 pembro) puis adj > tt Adj

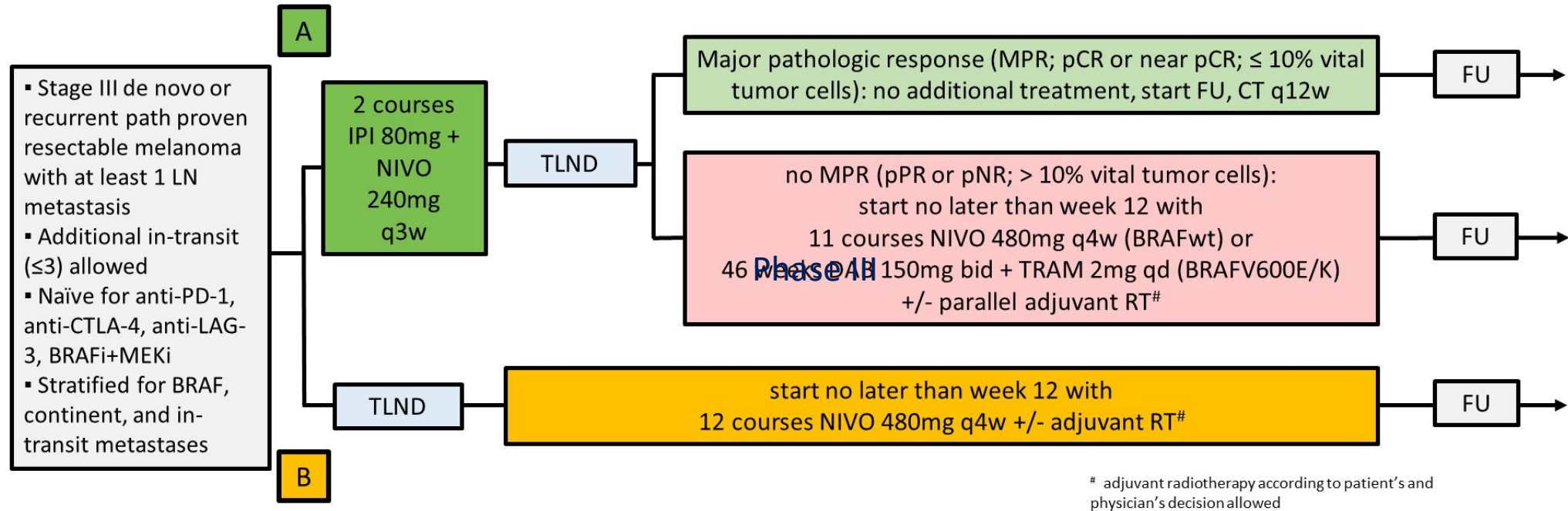


No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36
Neoadjuvant-adjuvant group	154	96	69	46	25	17	1
Adjuvant-only group	159	98	67	40	22	10	2

- Intérêt potentiel de l'IPI NIVO low-dose et d'un schéma personnalisé

# NADINA (Phase III)

## Tt IPI NIVO néoadj et adj personnalisé dans le MM méta opérable



### Primary endpoint

- Event-free survival:** time from randomization until an event, being defined as progression, recurrence, or death due to melanoma/treatment.

### Key secondary endpoint

- Overall survival

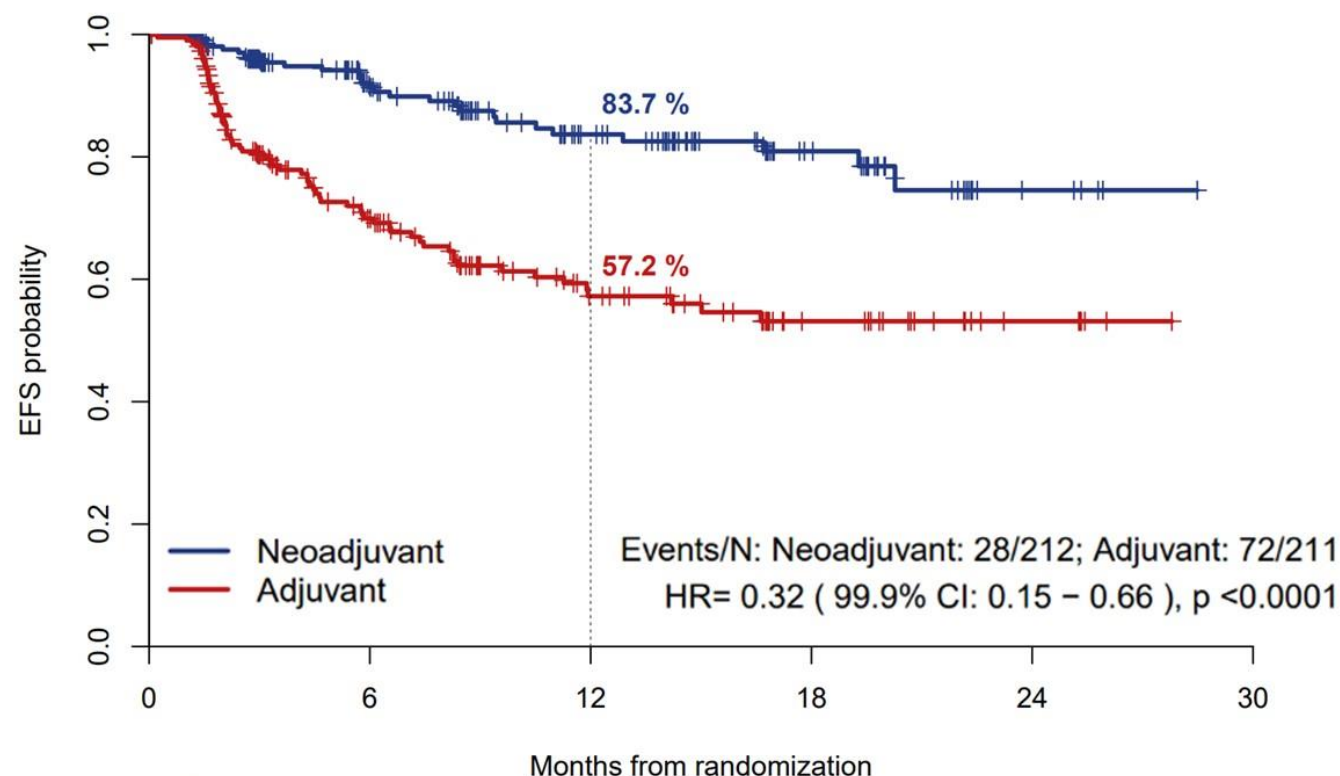
### Secondary endpoints

- Pathological response rate:** MPR (pCR + near pCR), pPR, pNR
- Recurrence-free survival
- Distant metastasis-free survival
- Treatment related, and unrelated adverse events**
- Surgical complications
- Health-related quality of life (ASCO 2024, LBA9584, poster #368)

# NADINA – Primary Endpoint: Event-Free Survival

## Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma

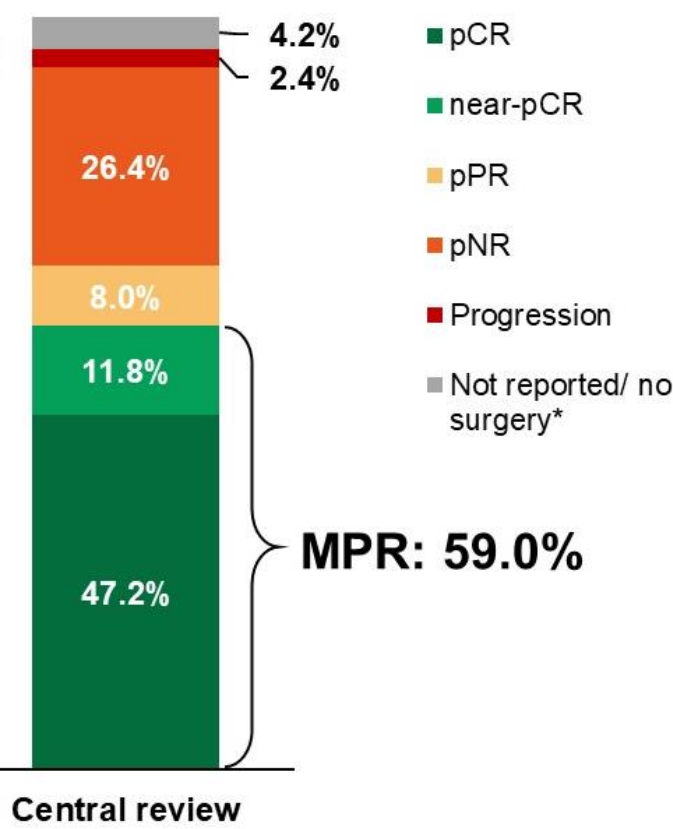
C.U. Blank, M.W. Lucas, R.A. Scolyer, B.A. van de Wiel, A.M. Menzies, M. Lopez-Yurda, L.L. Hoelijmakers, R.P.M. Saw, J.M. Lijnsvelt, N.G. Maher, S.M. Pulleman, M. Gonzalez, A. Torres Acosta, W.J. van Houdt, S.N. Lo, A.M.J. Kuijpers, A. Spillane, W.M.C. Klop, T.E. Pennington, C.L. Zuur, K.F. Shannon, B.A. Seinstra, R.V. Rawson, J.B.A.G. Haanen, S. Ch'ng, K.A.T. Naipal, J. Stretch, J.V. van Thienen, M.A. Rtschladze, S. Wilgenhof, R. Kapoor, A. Meerveld-Eggink, L.G. Griepink-Ongering, A.C.J. van Akkooi, I.L.M. Reijers, D.E. Gyorki, D.J. Grünhagen, F.M. Speetjens, S.B. Vliek, J. Placzke, L. Spain, R.C. Stassen, M. Amini-Adle, C. Lebbé, M.B. Faries, C. Robert, P.A. Ascierto, R. van Rijn, F.W.P.J. van den Berkmoortel, D. Piersma, A. van der Westhuizen, G. Vreugdenhil, M.J.B. Aarts, M.A.M. Stevense-den Boer, V. Atkinson, M. Khattak, M.C. Andrews, A.J.M. van den Eertwegh, M.J. Boers-Sonderen, G.A.P. Hospers, M.S. Carlino, J.-W.B. de Groot, E. Kapiteijn, K.P.M. Suijkerbuijk, P. Rutkowski, S. Sandhu, A.A.M. van der Veldt, and G.V. Long



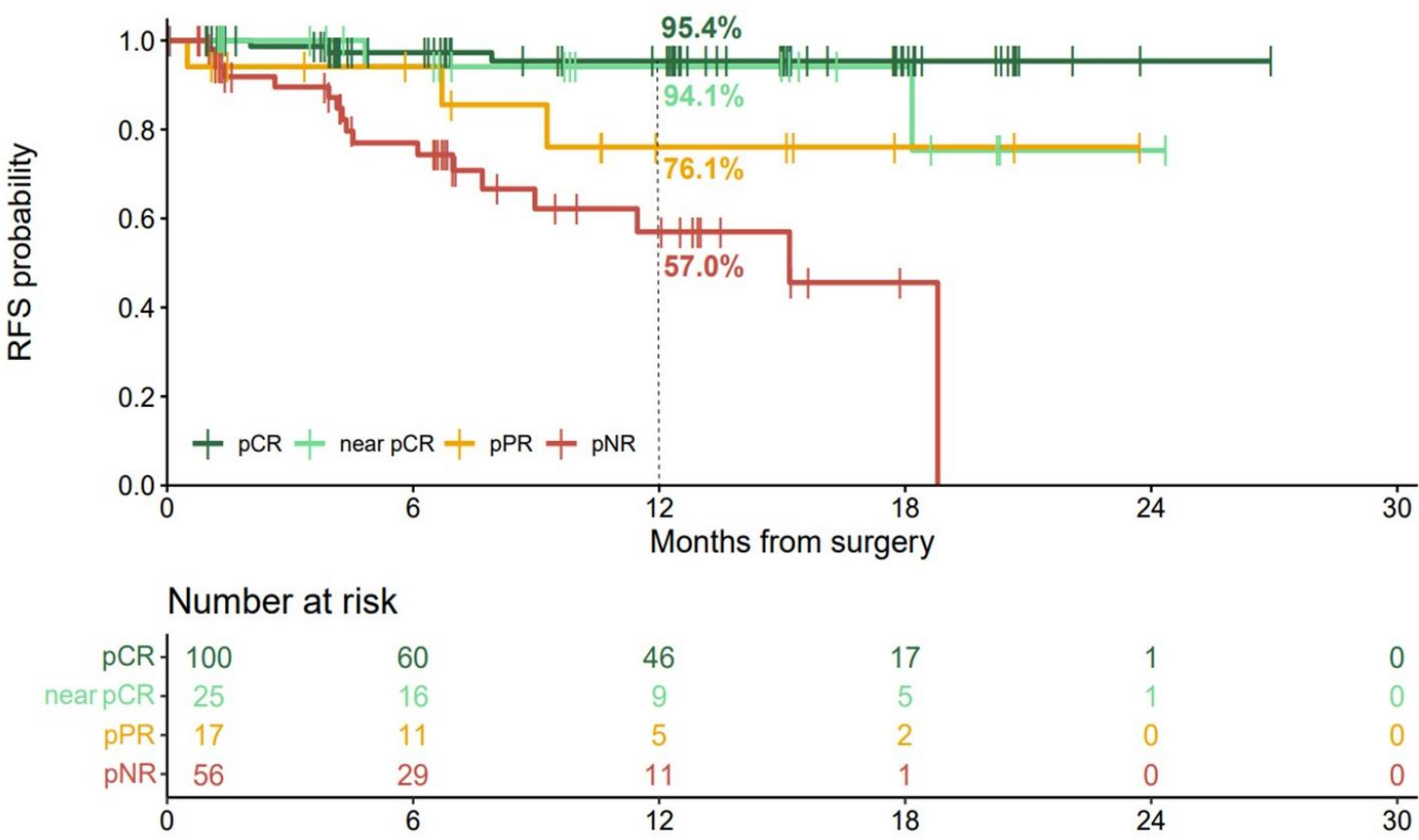
# at risk (censored)						
Neoadjuvant	212 (0)	126 (71)	77 (111)	34 (152)	5 (179)	
Adjuvant	211 (0)	100 (57)	53 (89)	23 (116)	6 (133)	

# NADINA

## Réponse pathologique



## Survie sans récurrence selon la réponse pathologique



# NADINA – No Novel Safety Observations

	Neoadjuvant n=212	Adjuvant n=208
Any adverse event	204 (96.2%)	194 (93.3%)
Any grade $\geq 3$ AE	100 (47.2%)	71 (34.1%)
Surgery related AE <sup>1</sup>	120 (60.6%)	151 (72.6%)
Surgery related grade $\geq 3$ AE <sup>1</sup>	28 (14.1%)	30 (14.4%)
Systemic treatment related AE <sup>2</sup>	181 (85.4%)	123 (72.4%)
Systemic treatment related grade $\geq 3$ AE <sup>2</sup>	63 (29.7%)	25 (14.7%)
Death due to treatment related AE	0	1 (0.5%)

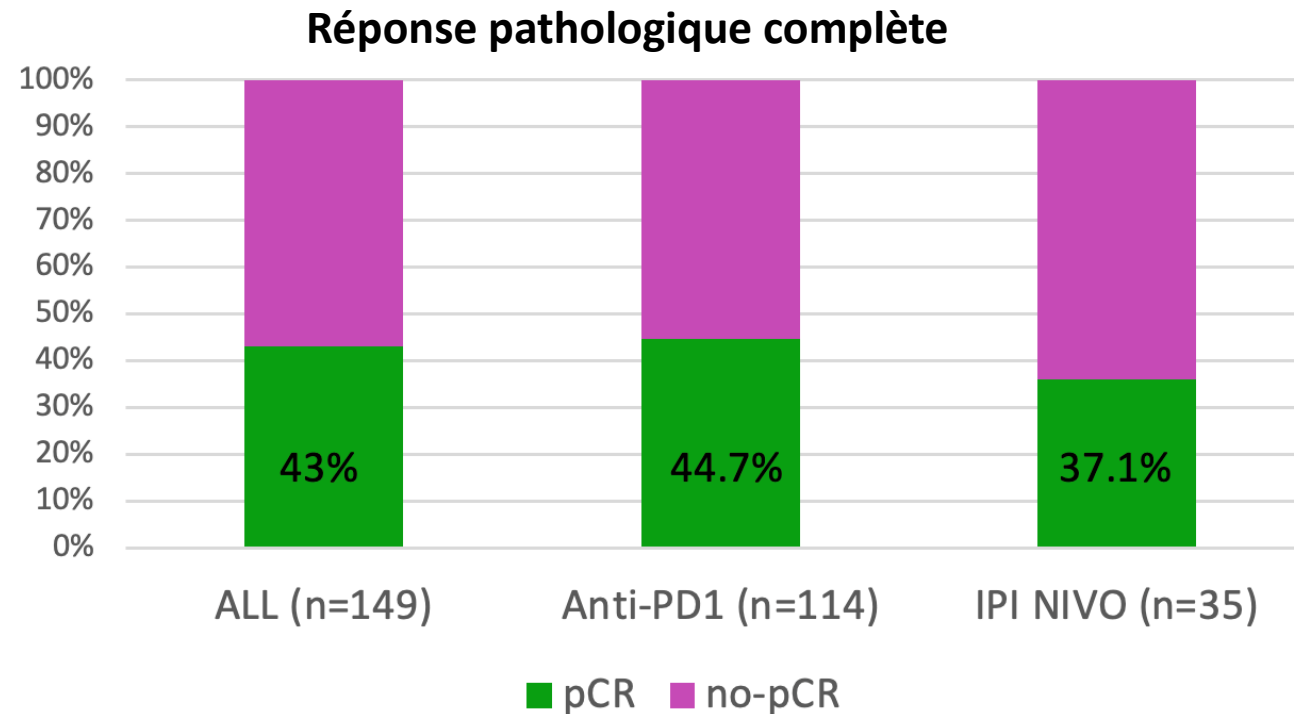
***Tt néoadjuvant (IPI NIVO) efficace dans le MM méta opérable  
Désescalade thérapeutique***

- ***Presques 60% des patients sont traités uniquement 6 semaines***
- ***Arrêt du curage si réponse complète au PET??? GG index?***



# NEOMEL

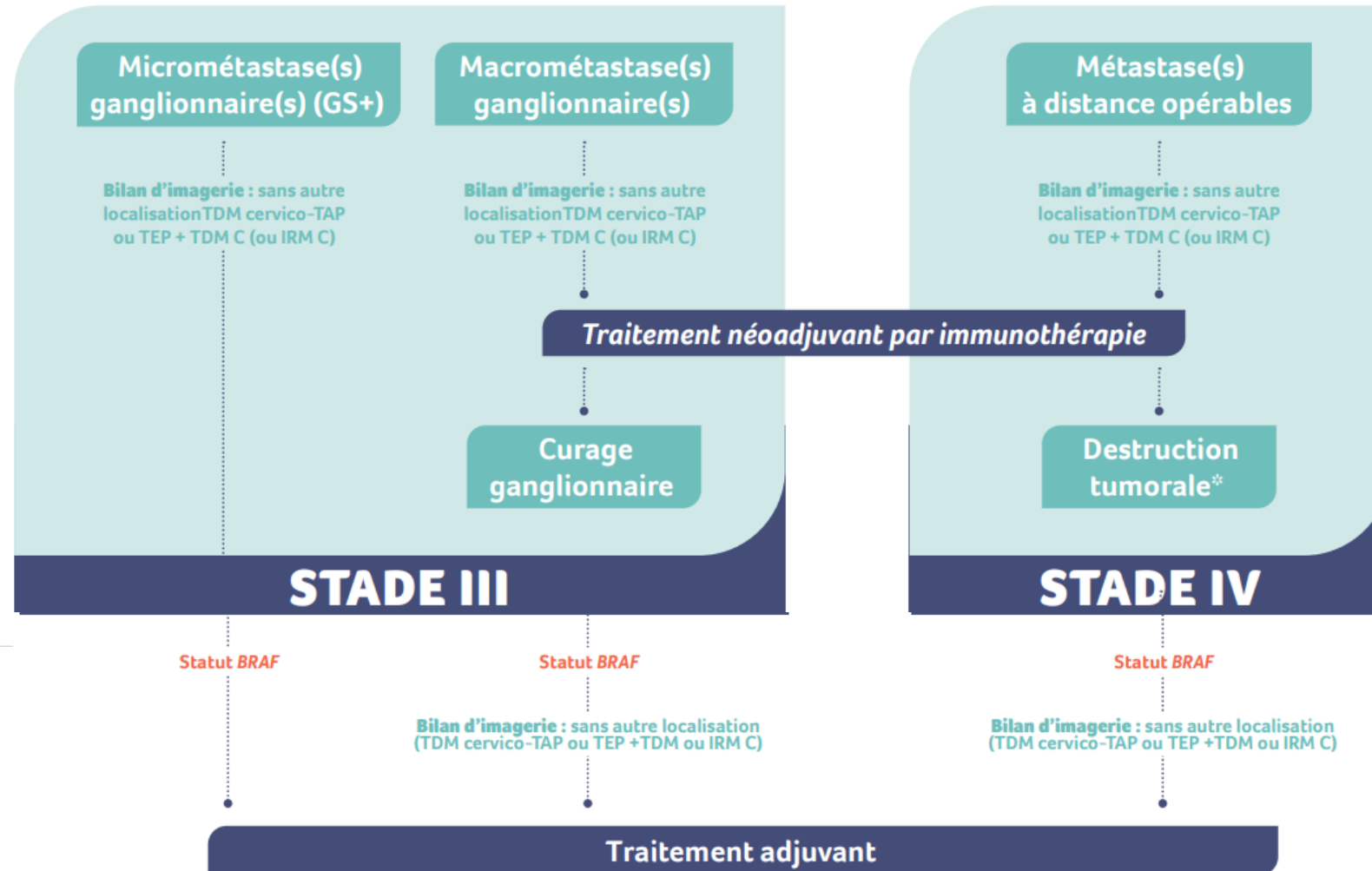
cohorte française rétrospective : néoadjuvant du MM méta  
(n=174)



***Tt néadjuvant du mélanome méta opérable RECOMMANDE : Pembro ou IPI NIVO?  
Qui a besoin d'IPI NIVO (plus toxique)?***

# RECO mélanome

## Prise en charge mélanomes STADES III ET IV RÉSÉQUÉ



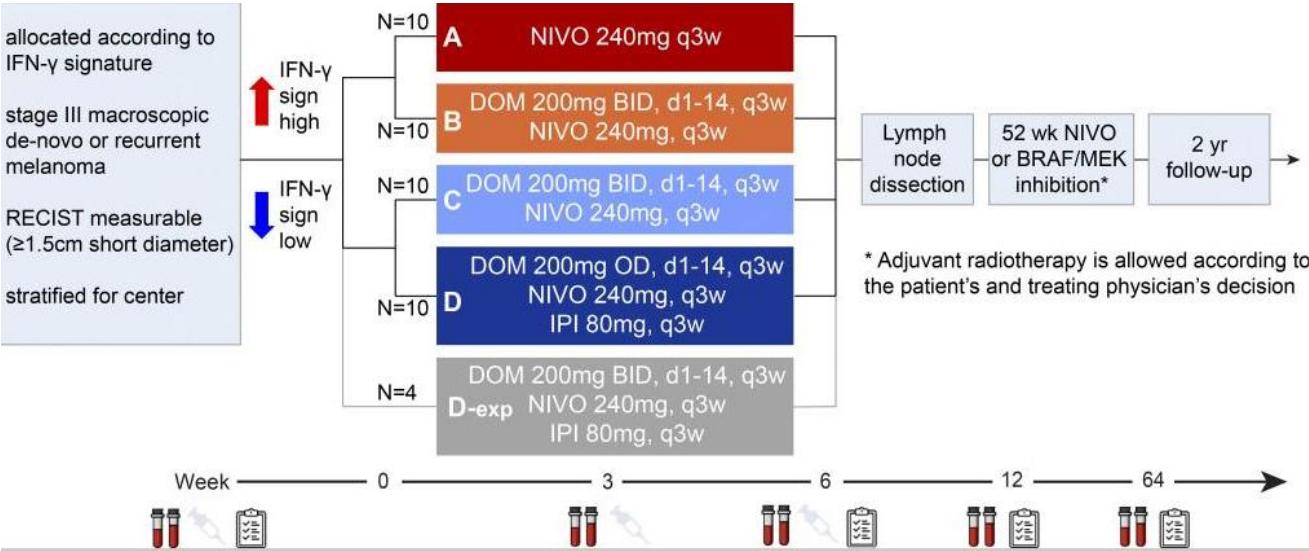
Site internet : Cancer et peau du GGC (référence de prise en charge)

IFN-γ signature enables selection of neoadjuvant treatment in patients with stage III melanoma

(étude DONIMI)

Irene L M Reijers # 1, Disha Rao # 2, Judith M Versluis 1, Alexander M Menzies 3 4 5, Petros Dimitriadis 2, Michel W Wouters 6 7, Andrew J Spillane 3 4 8, Willem M C Klop 9, Annegien Broeks 10, Linda J W Bosch 11, Marta Lopez-Yurda 12, Winan J van Houdt 6, Robert V Rawson 3 4 13, Lindsay G Grijpink-Ongering 12, Maria Gonzalez 3, Sten Cornelissen 10, Jasper Bouwman 11, Joyce Sanders 10, Elsemieke Plasmeijer 14 15, Yannick S Elshot 14 16, Richard A Scolyer 3 4 13 17, Bart A van de Wiel 18, Daniel S Peeper 2, Alexander C J van Akkooi 3 4 19, Georgina V Long 3 4 5 17, Christian U Blank 1 2 20

Pathological response according to the INMC criteria

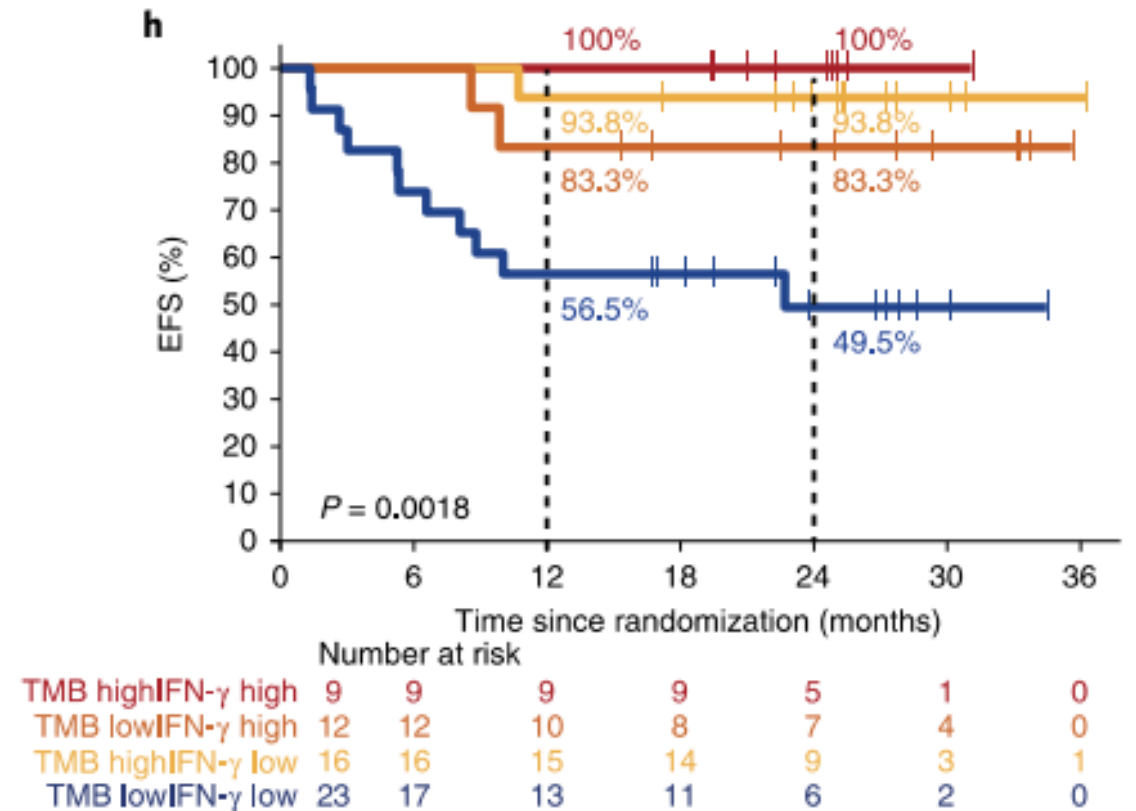
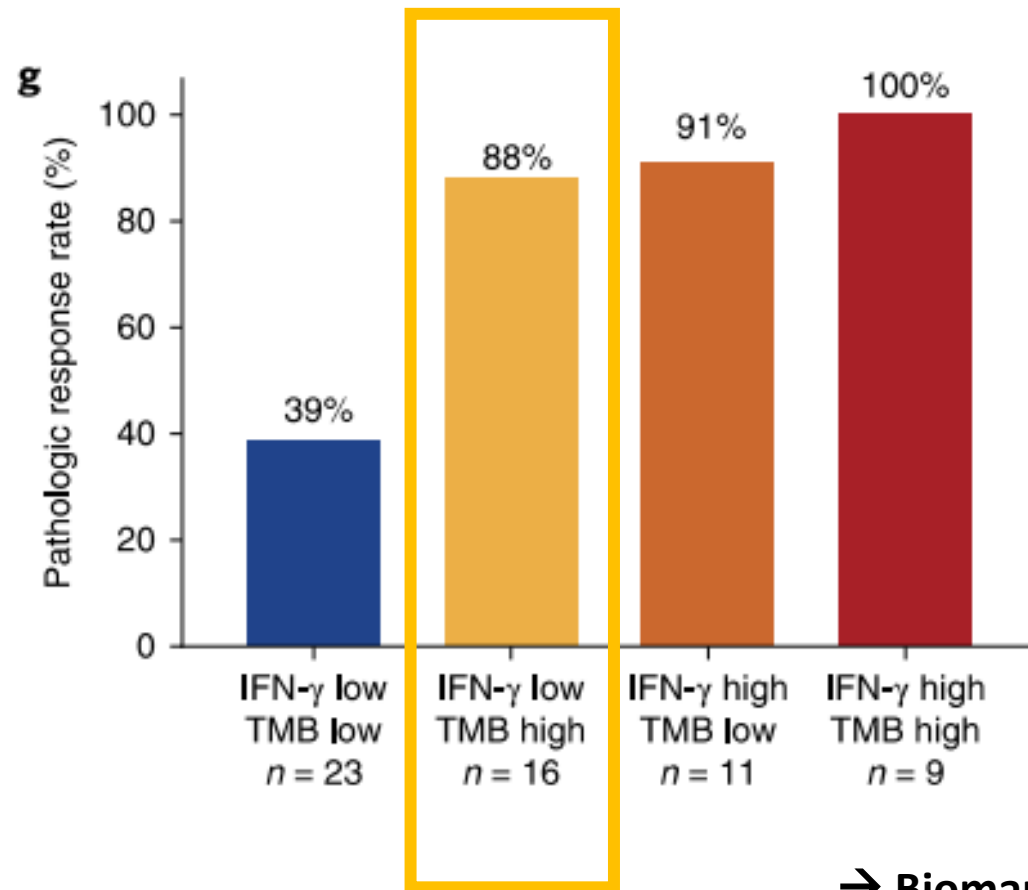


Pathological response	A: IFN-γ high NIVO (n = 10)		B: IFN-γ high NIVO + DOM BID (n = 10)		C: IFN-γ low NIVO + DOM BID (n = 10)		D: IFN-γ low IPI + NIVO + DOM QD (n = 10)		D-exp: IFN-γ low IPI + NIVO + DOM BID (n = 4)	
pRR	9	(90%)	8	(80%)	3	(30%)	4	(40%)	2	(50%)
95% confidence interval (0–50% viable tumor)		(55–99.7%)		(44–97%)		(7–65%)		(12–74%)		(7–93%)
pCR (0% viable tumor)	8	(80%)	4	(40%)	1	(10%)	3	(30%)	–	–
near-pCR (>0–10% viable tumor)	–	–	2	(20%)	–	–	1	(10%)	1	(25%)
pPR (>10–50% viable tumor)	1	(10%)	2	(20%)	2	(20%)	–	–	1	(25%)
pNR (>50% viable tumor)	1	(10%)	2	(20%)	7	(70%)	6	(60%)	2	(50%)

DOM, domatinostat; IPI, ipilimumab; NIVO, nivolumab; pCR, pathological complete response; pNR, pathological non-response; pPR, pathological partial response; pRR, pathological response rate.



# SIGNATURE INTERFERON et TMB (étude OpACIN-néo) pour IPI NIVO



→ Biomarqueurs préthérapeutiques (IFN, TMB) et de suivi (ctDNA) à valider ...

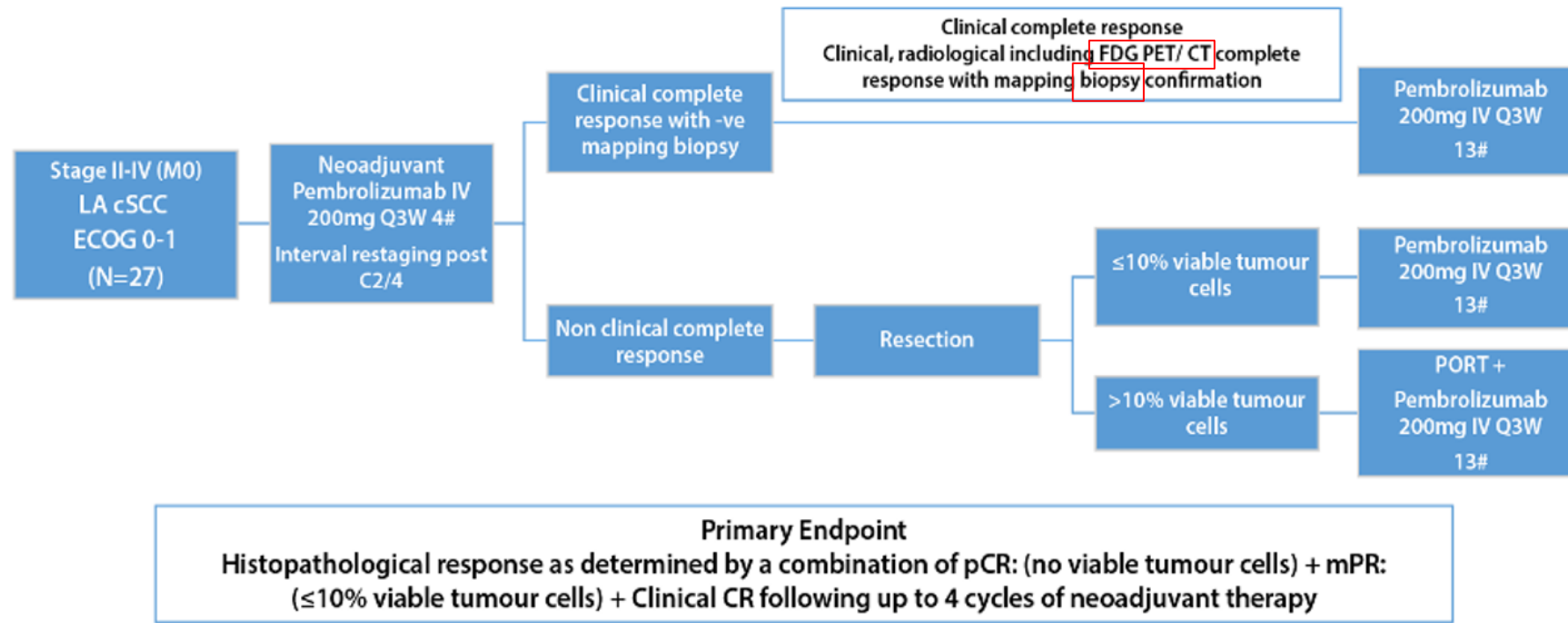
*Et pour les autres cancers cutanés??*

*Efficacité des anti-PD1 dans le CE*  
*Intérêt du Tt néoadjuvant??*



# Tt personnalisé néoadj du CE avancé/méta opérable

## Désescalade dans le CEC résécable avec du pembrolizumab en néoadjuvant Essai de phase 2 De-Squamate



# Désescalade dans le CEC résécable avec du pembrolizumab en néoadjuvant

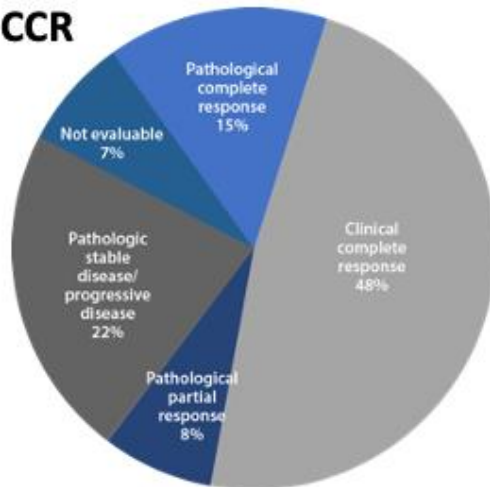
## Essai de phase 2 De-Squamate

N=27

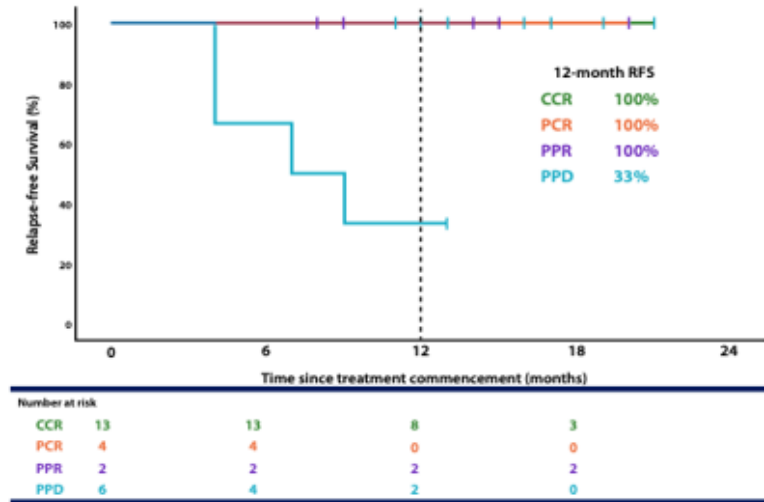
pCR + CCR= 63%

- Désescalade de la chirurgie + radiothérapie : 48%
- Désescalade de la radiothérapie: 15%

**Taux combiné de pCR, MPR et CCR**



**RFS**



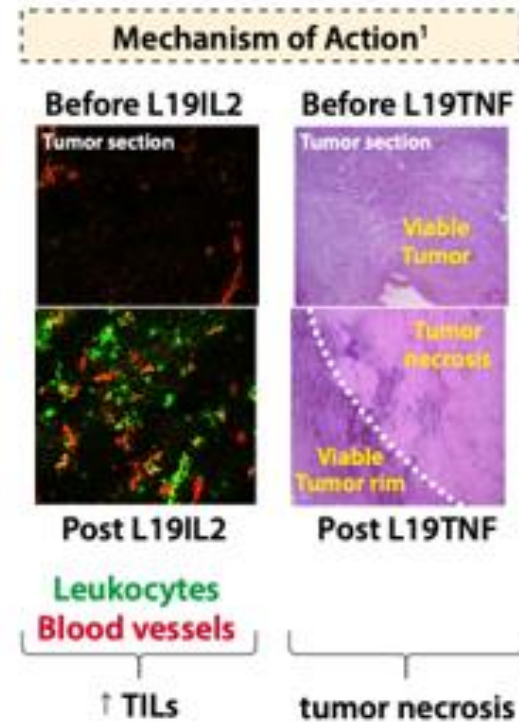
- Taux élevé de pCR et de CCR (63%).
- Sélection efficace des patients pour la désescalade (chirurgie + radiothérapie)
- Absence de récurrence chez les patients en CCR et en pCR (suivi min de 6 mois)

→ Arrivée du Tt néoadjuvant par immuno dans les autres cancers cutanés...

# Immunocytokine (ou protéine de fusion anticorps-cytokine)

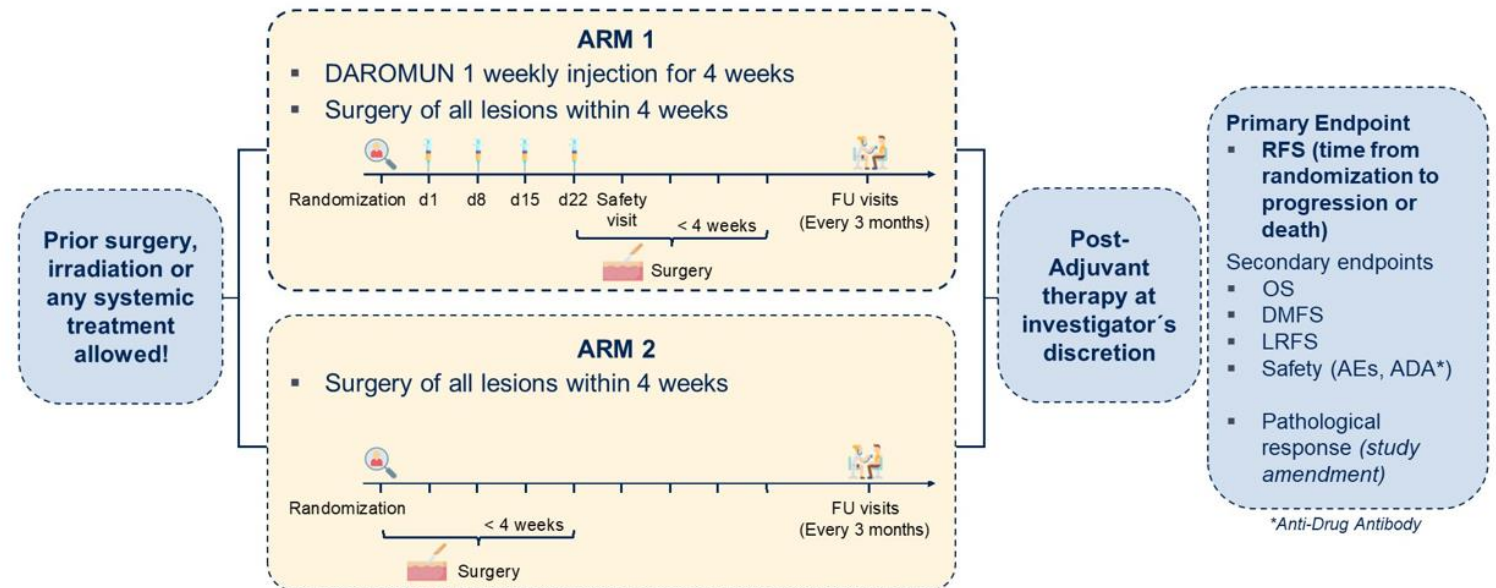
- DAROMUN

TT intratumoral néoadjuvant  
du mélanome méta opérable



Réchauffer une tumeur froide

## PIVOTAL - Trial design (1:1 Randomization) Phase III





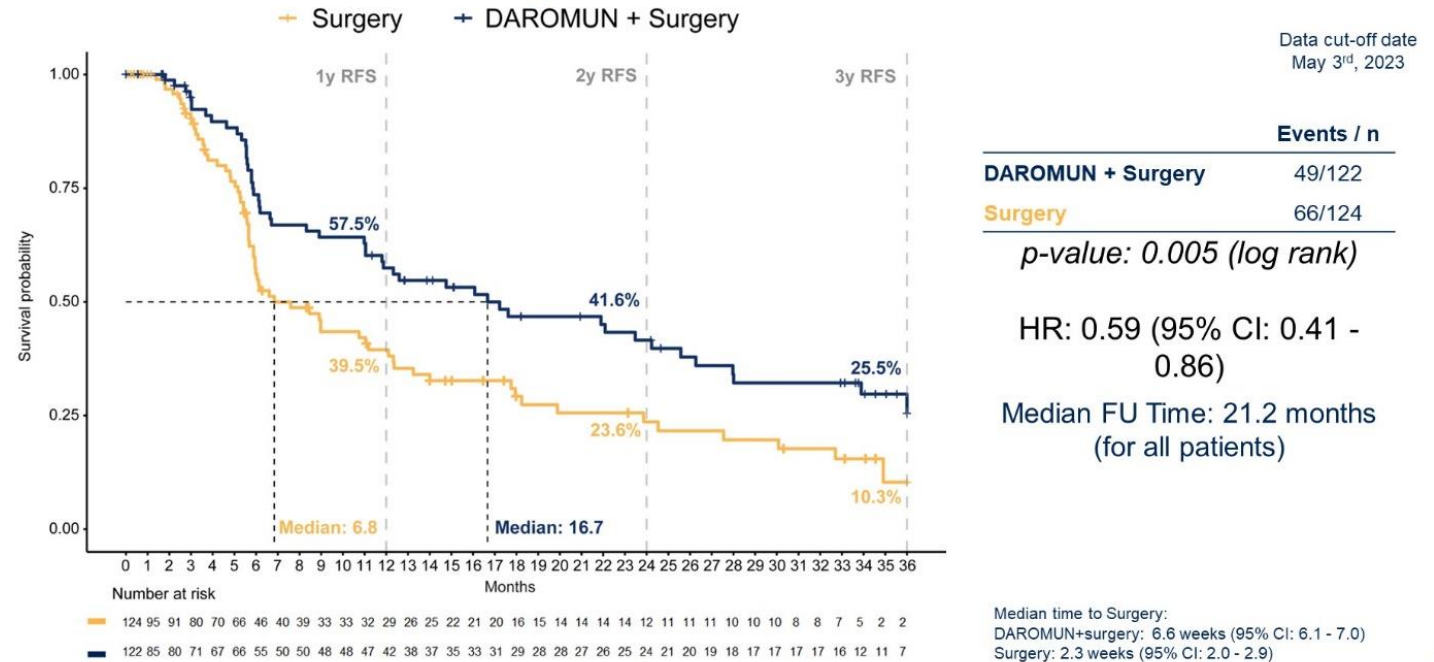
# PIVOTAL : Phase III DAROMUN NEOADJUVANT dans le MM méta opérable

- Mélanome stade IIIB IIIC opérable
- 256 pts randomisés 1:1

- DMFS : HR 0,60
- pCR : 21%
- Pas de toxicité générale (réaction perfusion)
- Que des toxicités locales (13% gr 3) (nécrose)

**Essai positif**  
Une demande  
d'autorisation/EMA

## RFS - Blinded Independent Central Review



2024 ASCO  
ANNUAL MEETING

#ASCO24

PRESENTED BY: Axel Hauschild, MD

Presentation is property of the author and ASCO. Permission required for reuse; contact permissions@asco.org.

ASCO  
AMERICAN SOCIETY OF  
CLINICAL ONCOLOGY  
KNOWLEDGE CONQUERS CANCER

12

→ *Place à définir: après échec premier traitement néo/adjuvant?*

A. Hauschild, Abs#LBA9501, ASCO 2024

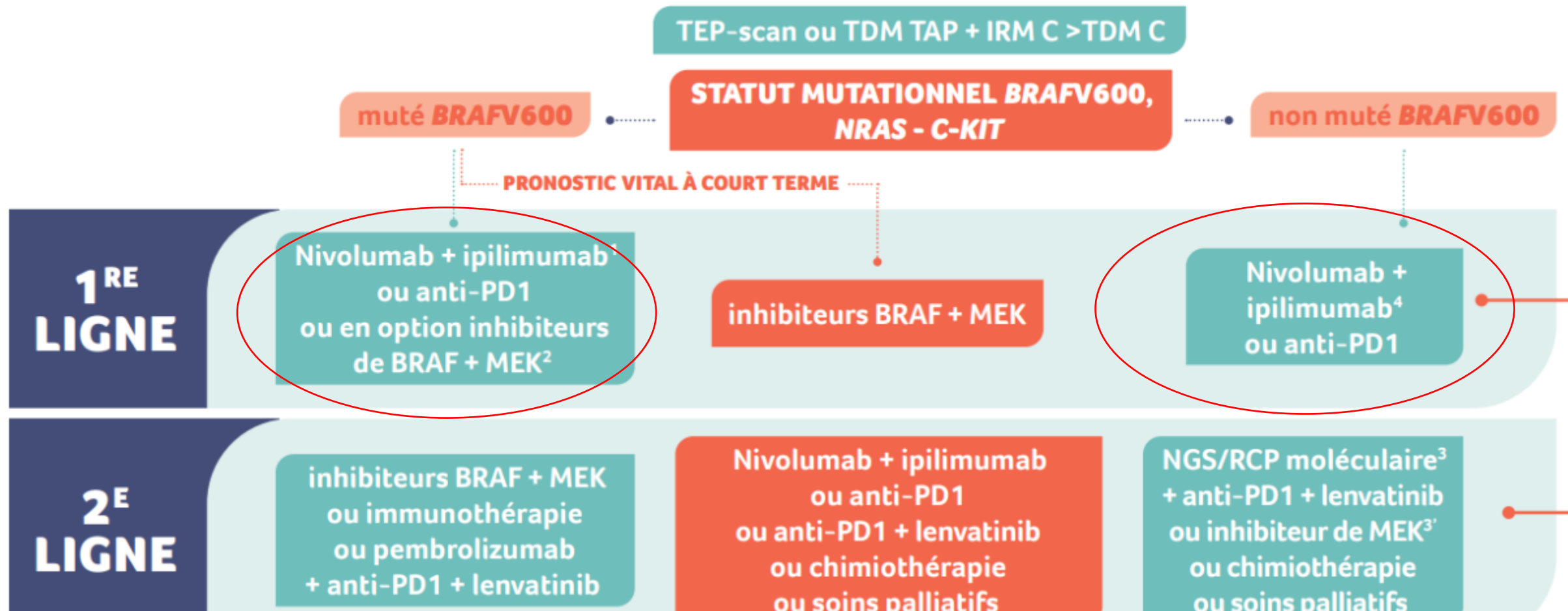
### III/ AU STADE METASTATIQUE

mélanome méta inopérable III ou IV  
L1 ou L2+

# RECO mélanome

## STADES III/IV NON OPERABLES

(CUTANÉS, MUQUEUX, DE PRIMITIF INCONNU **SANS** MÉTASTASES CÉRÉBRALES (HORS MÉLANOME UVÉAL))

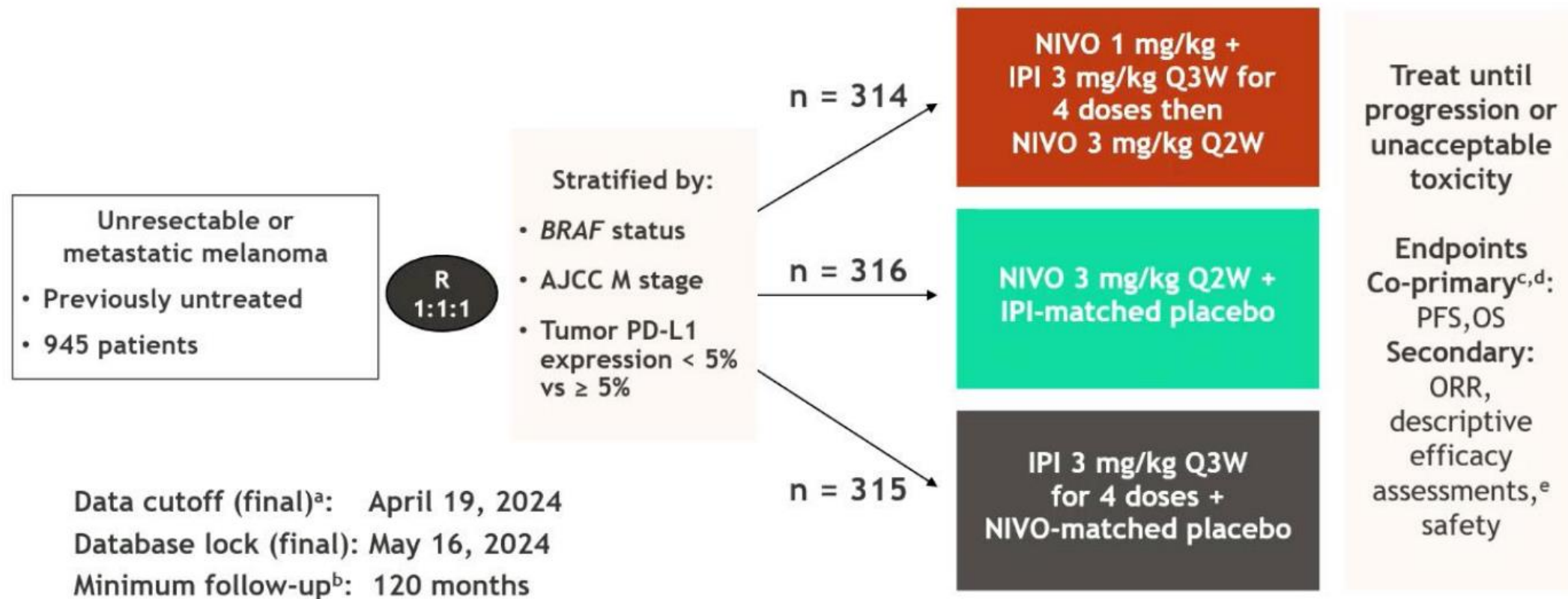


Site internet : Cancer et peau du GGC (référence de prise en charge)

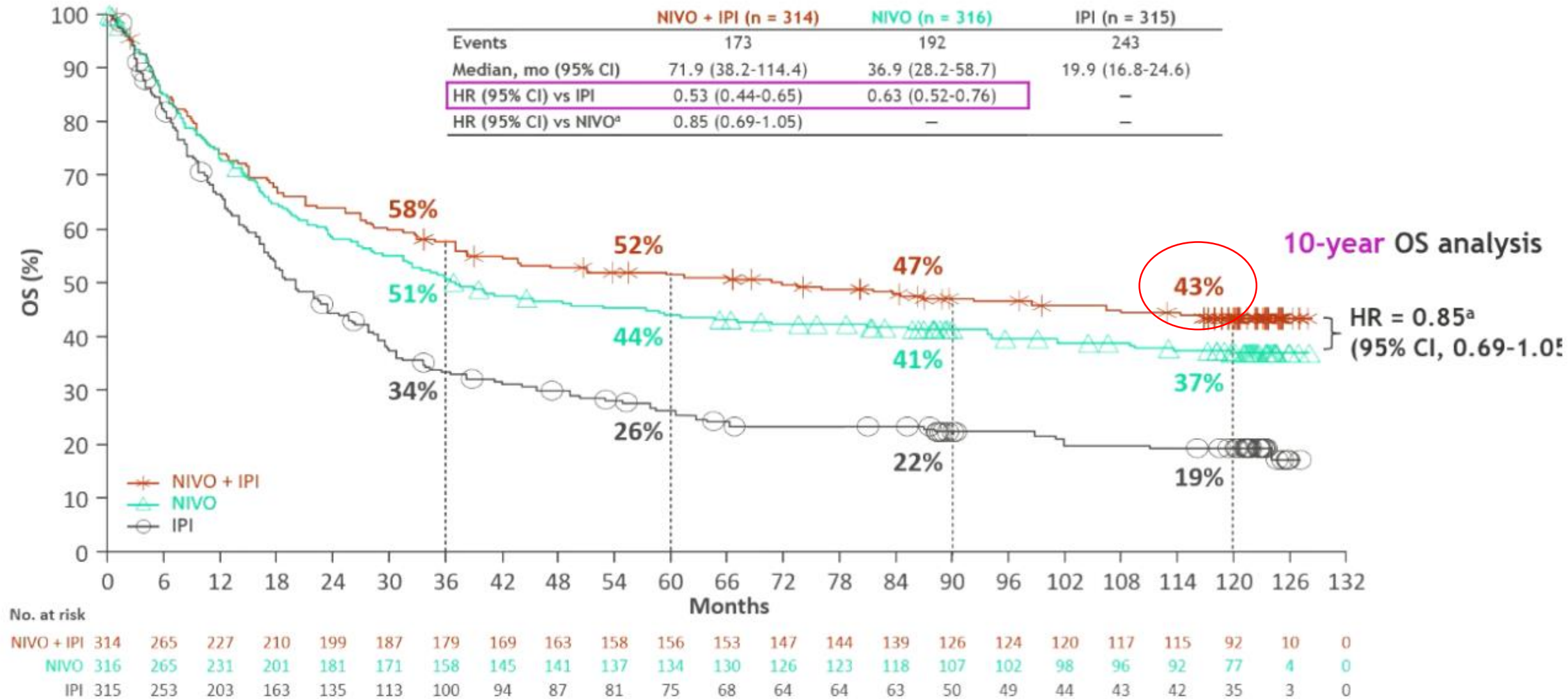


# Survie à 10 ans de la Checkmate 067

## ipilimumab + nivolumab en L1 dans le mélanome méta

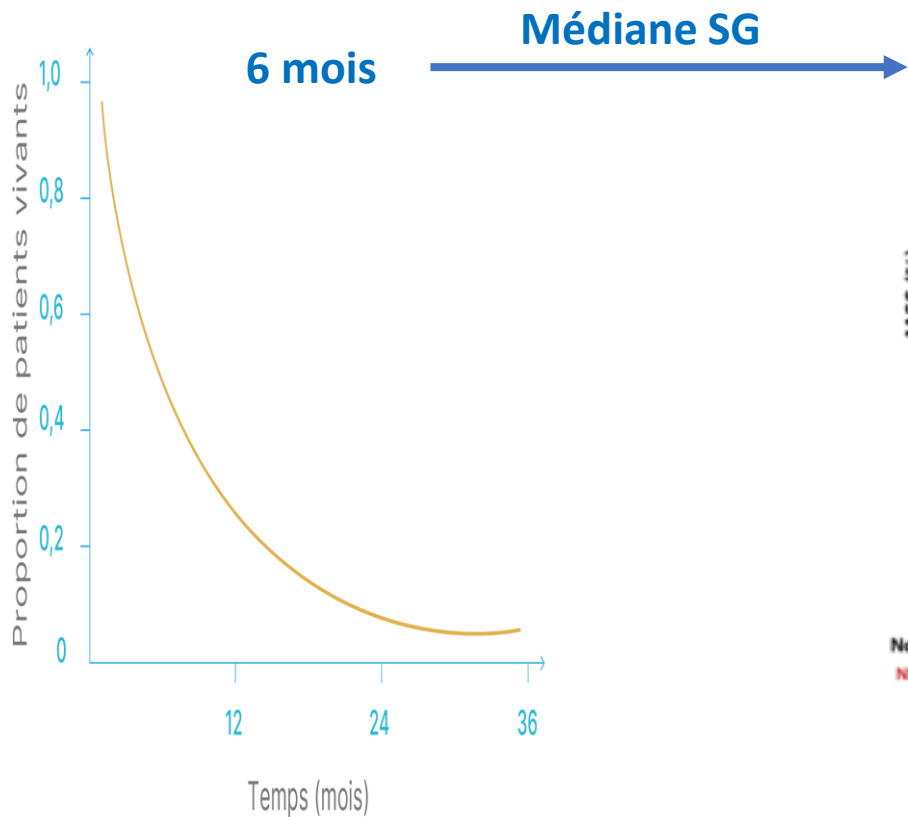


# Survie globale à 10 ans

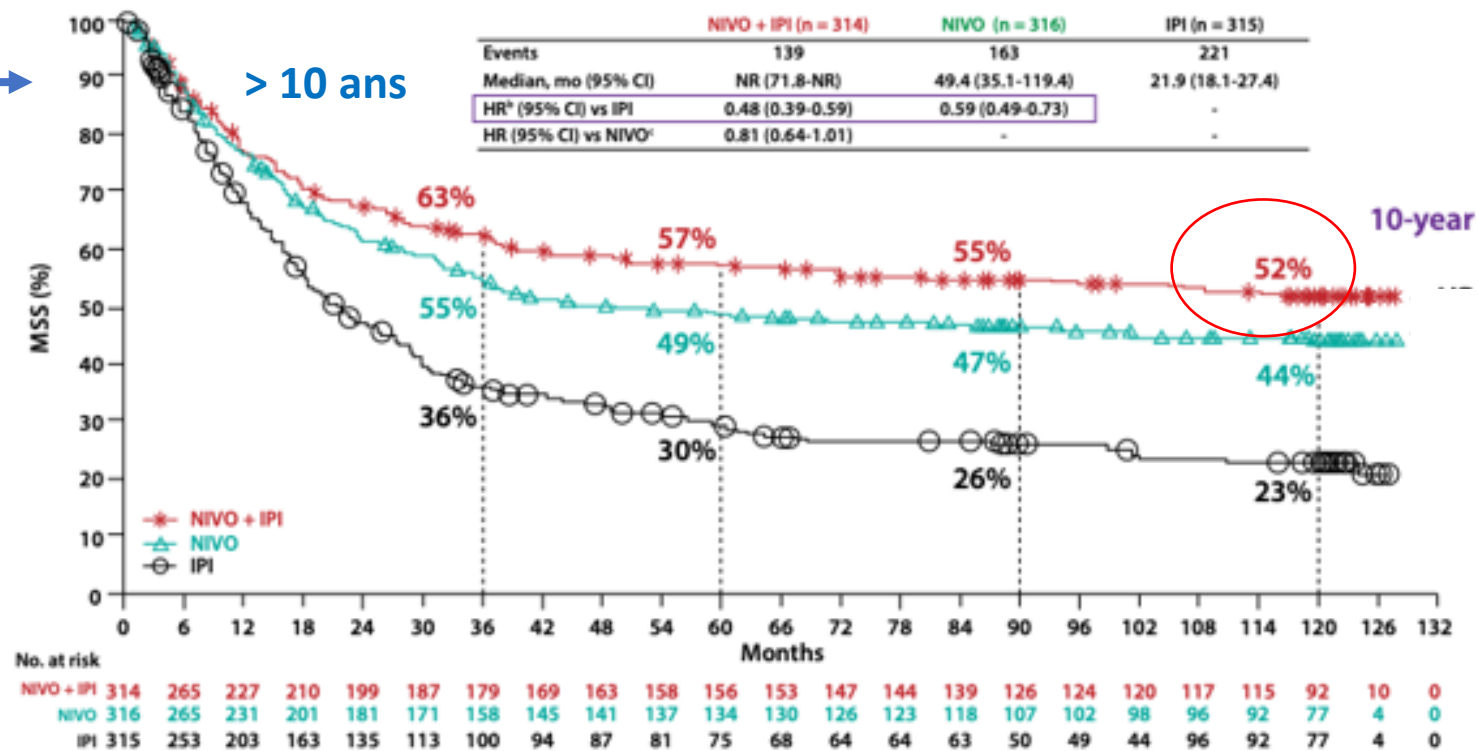


# Survie du mélanome avancé : évolution en 10 ans

SG avec la chimio avant 2014



Survie spécifique du mélanome (2024)



# COMBINAISON D'IMMUNO anti-LAG3 + anti-PD1 en L1 mélanome méta

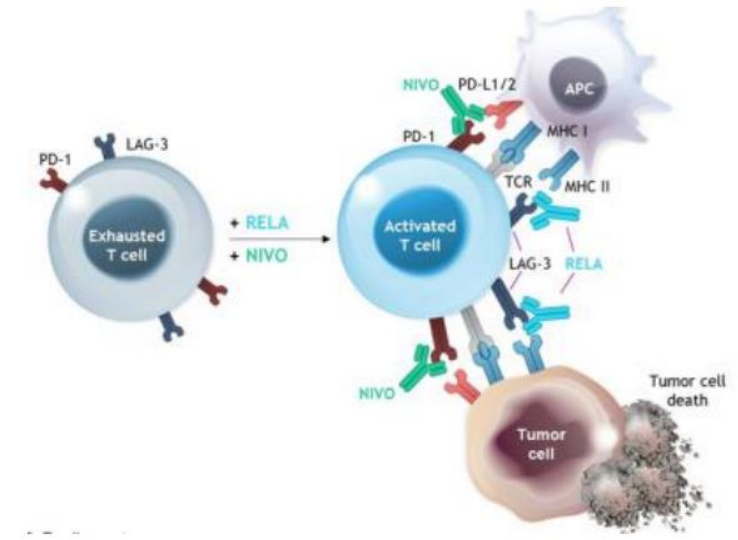
## OPDUALAG (nivolumab/rélatlimab) – Mélanome

AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 25 janv. 2024

ASMR 4

- Suite à une étude de phase III positive Nivo Rela vs Nivo (Tawbi et al NEJM 2022)
  - Plus efficace mPFS 10mois vs 4mois (HR 0,56 IC95% 0,62-0,92)
  - Pas beaucoup plus toxique 22% EI G3/4 vs 12%
- **Avis favorable au remboursement** uniquement « en première ligne de traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %, avec un score ECOG 0 ou 1 et ne présentant pas de métastase cérébrale active ».

→ **positionnement: à la place de l'anti-PD1 seul en L1 méta (voir parfois à la place de l'IPI NIVO)?**



# COMBINAISON : TRIpletTE D'IMMUNO

## Triplet nivolumab + relatlimab + ipililumab RELATIVITY-048

- Phase I/II: L1 mélanome méta

NIVO 480 mg Q4W  
+  
RELA 160 mg Q4W  
+  
IPI 1mg/KG Q8W

Très faible dose !

*IPI 3mg/kg Q3W habituellement utilisée*

- Objectifs: ORR, survie et toxicité

Characteristic		NIVO + RELA +IPI (N = 46)
Median age, years (range)		61.0 (30-81)
Male, n (%)		34 (74)
ECOG PS 0, n (%)		40 (87)
BRAF mutant, n (%)		23 (50)
Melanoma subtype per AJCC version 7, n (%)	Cutaneous non-acral	33 (72)
	Acral	4 (9)
	Mucosal	3 (7)
	Other	6 (13)
M Stage, n (%)	M0 (unresectable stage III )	4 (9)
	M1A	6 (13)
	M1B	12 (26)
	M1C	24 (52)
LDH, n (%)	>ULN	17 (37)
	>2 x ULN	9 (20)
LAG-3 status,b n (YO)	<1%	9 (20)
	≥ 1%	34 (74)
PD.LI status/ n (%)	< 1	29 (63)
	≥1%	12 (26)
Brain metastases/ n (%)		3 (7)
Liver metastases, n (%)		14 (30)
Prior adjuvant therapy, n (%)		3 (7)

**Triplet nivolumab + relatlimab + ipililumab**  
**RELATIVITY-048**

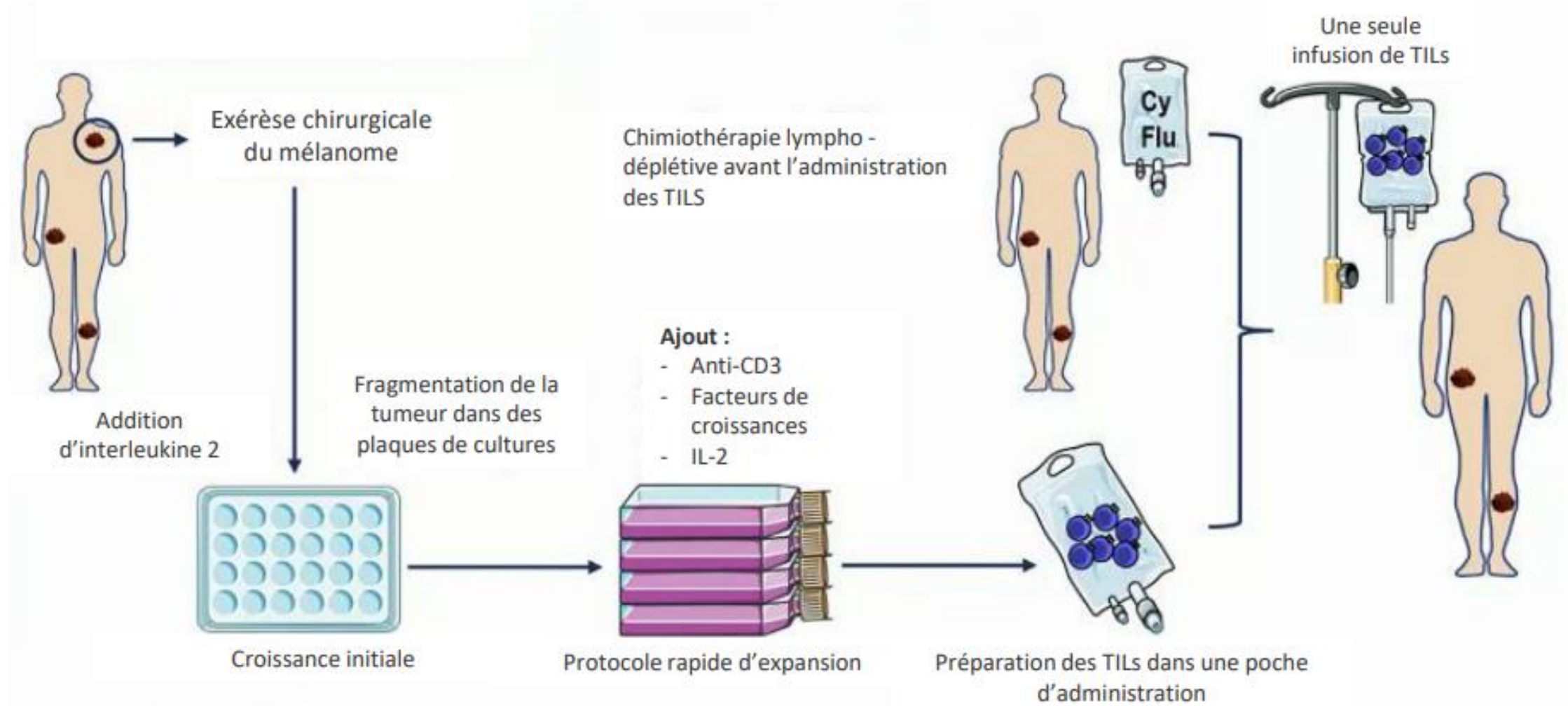
**ORR 58,7%**

	OS at 48 mos	PFS at 36 mos	Grade 3/4 TRAEs
<b>CM 067</b> Ipi+Nivo (n=314)	53%	39%	59%
<b>RELA 047</b> Nivo+Rela (n=355)	52%	31%	21%
<b>RELA 048</b> Ipi+NivO+Rela (n = 46)	72%	52%	39%

*→ Triplette d'immuno : à suivre...*



# TILs (lymphocytes infiltrants la tumeur)



# TILs vs IPI

## mélanome métastatique L2+

- Efficacité (PFS)

### The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

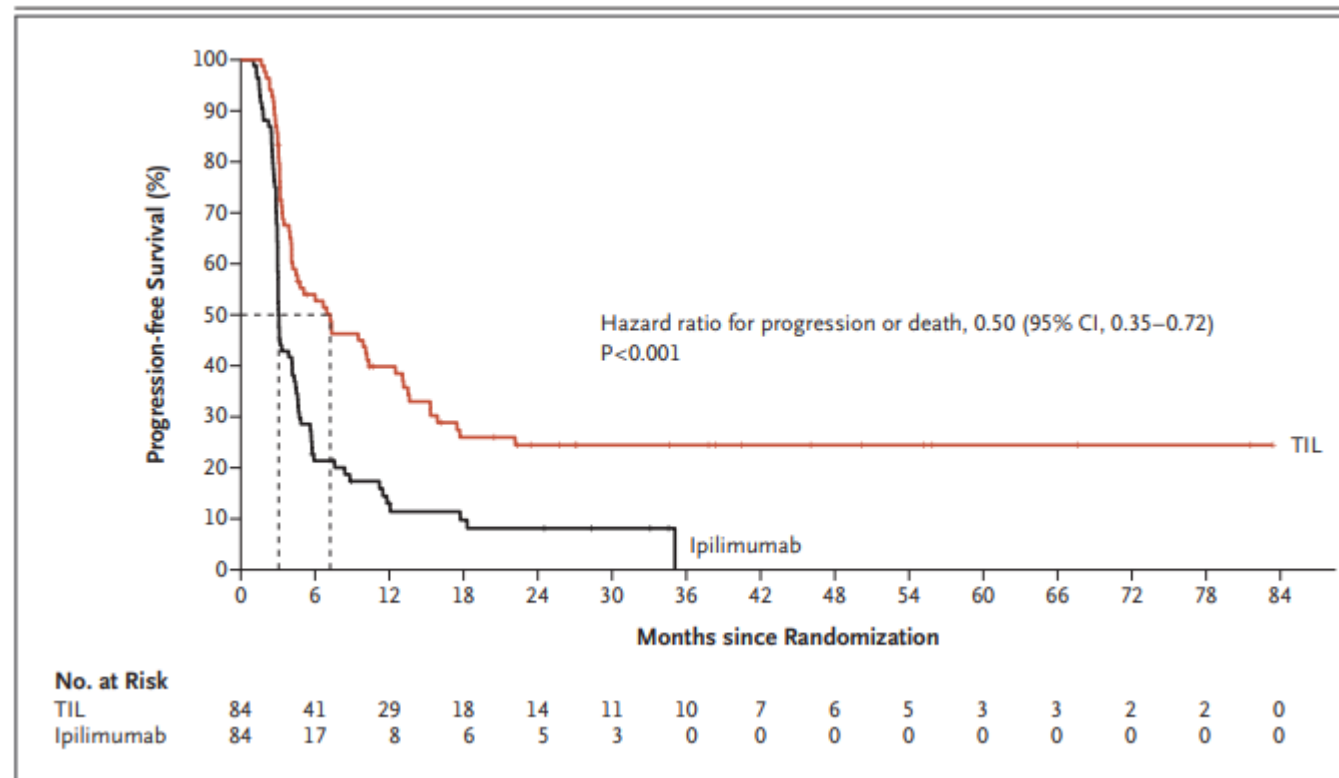
ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 8, 2022

VOL. 387 NO. 23

#### Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma

M.W. Rohaan, T.H. Borch, J.H. van den Berg, Ö. Met, R. Kessels, M.H. Geukes Foppen, J. Stolténborg Granhøj,





# TILs

- Tolérance : Toxicités sévères attribuées au tt: TILs: 100% vs 57% IPI

## ✿ Événements indésirables selon le CTCAE V4,03\*

TIL (n = 80)			
Chimiothérapie		TIL plus IL-2	
Événements indésirables	n (%)	Événements indésirables	n (%)
Totale	80 (100)	Total	77 (96,3)
Neutropénie	80 (100)	Neutropénie fébrile	58 (72,5)
Thrombocytopénie	71 (88,8)	Hypophosphatémie	48 (60,0)
Neutropénie fébrile	67 (83,8)	Fièvre	36 (45,0)
Lymphopénie	57 (71,3)	Dyspnée	15 (18,8)
Hypophosphatémie	20 (25,0)	Hypertension	11 (13,8)
Anémie	16 (20,0)	Augmentation de CPK	9 (11,3)
ALT élevé	7 (8,8)	Prurit	9 (11,3)
Augmentation de GGT	6 (7,5)	ALT élevé	8 (10,0)
AST élevé	4 (5,0)	AST élevé	8 (10,0)
Fatigue	4 (5,0)	Fatigue	7 (8,8)
		Frissons	6 (7,5)
		Augmentation de GGT	6 (7,5)
		Hypotension	6 (7,5)
		Hypoxie	5 (6,3)

Ipilimumab (n = 82)	
Événements indésirables	n (%)
Totale	47 (57,3)
Colite	16 (19,5)
Diarrhée	12 (14,6)
ALT élevé	8 (9,8)
AST élevé	7 (8,5)
Augmentation de GGT	7 (8,5)

→ *TILs approuvés par la FDA dans le MM  
méta après échec de l'IT*  
→ *Pas disponible en France*

# Pembrolizumab plus Lifileucel en L1 du mélanome méta

## Essai de phase 2 IOV-COM-202, cohort 1A

MELANOME  
AVANCE, 1L

### Treatment Schema

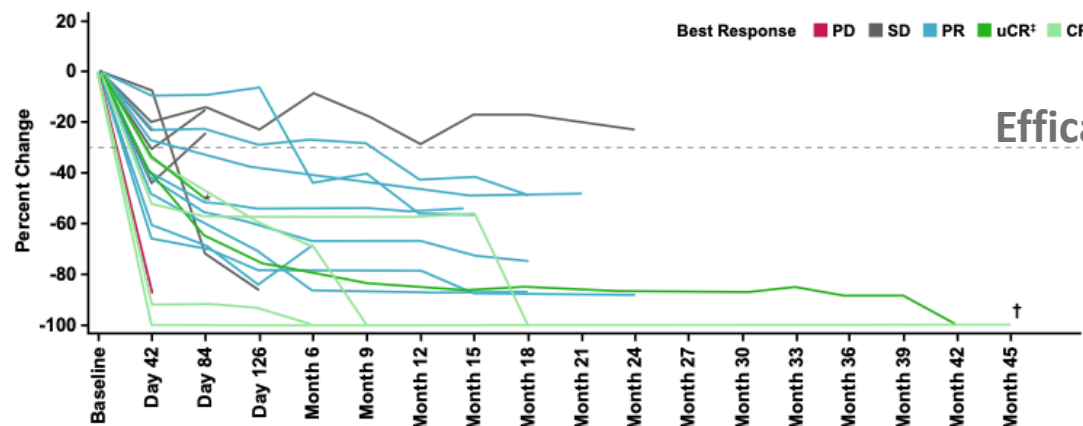


Âge médian 51 ans

• Suivi médian 42 mois

N=23

Percent Change From Baseline in Target Lesion SOD



Efficacité prometteuse:

ORR 65%

RC 30%

TEAE/AEs	Grade 3/4 ≥10%
Chilis	13%
Pyrexia	17.3%
Febrile neutropenia	43.5%
HTN	21.7%
Rash	13%
Neutropenia	100%
Lymphopenia	100%
Leukopenia	95.7%
Thrombocytopenia	95.7%
Anemia	43.5%

**1 décès  
par sepsis**

**80-90%  
résolutifs à  
J30**

*Phase III TILVANCE 301 en cours*

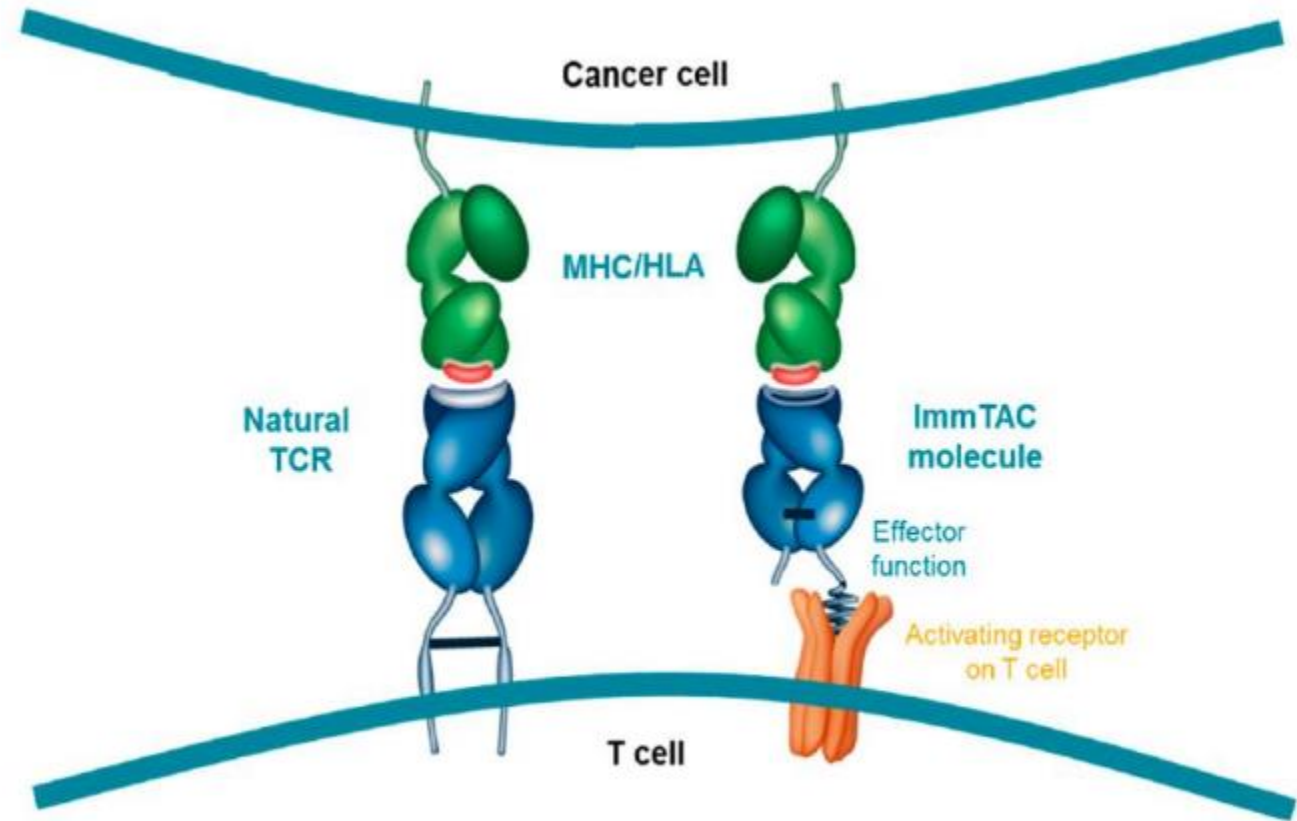
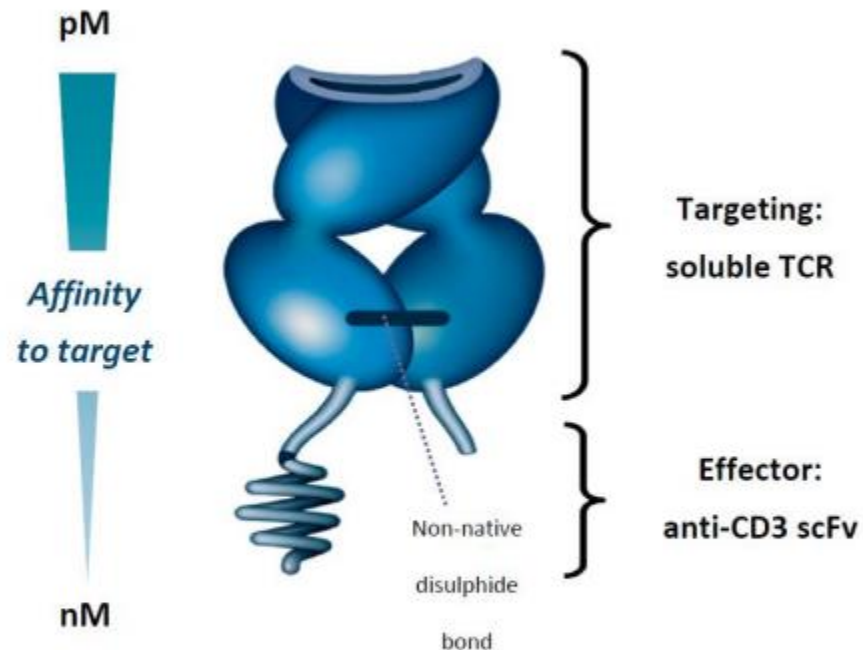
*N'est-ce pas trop toxique en L1?*

*Limites: procédure et sélection de patients peu évolutifs*

*Procédure optimisée de TILs à l'évaluation*

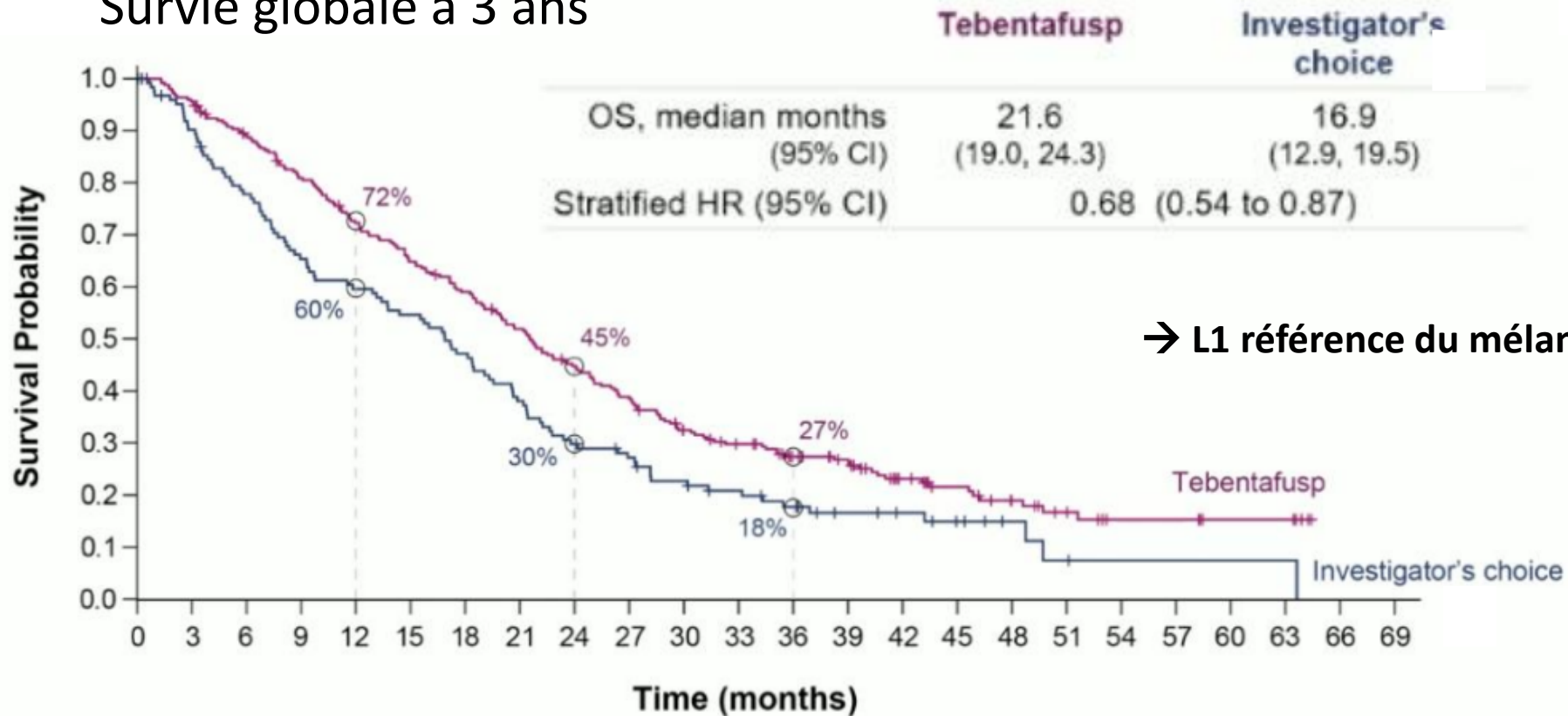
# Récepteurs Bispécifiques (immTAC)

=immune mobilizing monoclonal T cell receptor against cancer



# Tebentafusp (immTAC ciblant gp100) en L1 du MM uvéal métastatique

Survie globale à 3 ans

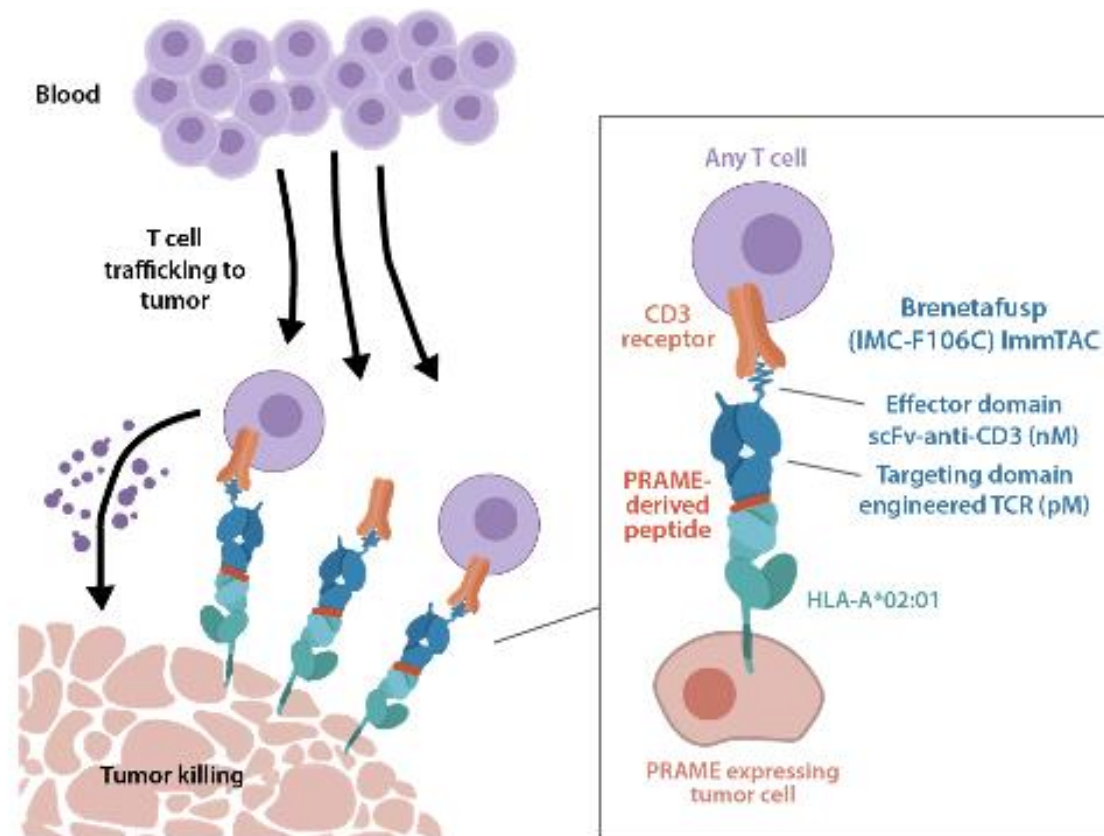


## No. at risk

Tebentafusp	252	239	218	197	175	157	142	124	106	92	73	64	53	47	32	25	18	13	8	8	5	5	0
IC	126	110	94	79	72	66	57	46	36	31	25	21	17	12	10	7	4	2	1	1	1	1	0

# Brenetafusp (IMC-F106C) : cibler PRAME

## Essai de phase 1 Mélanome avancé L2+



- Brenetafusp : protéine de fusion bispécifique PRAME×CD3
- Eligibilité : restriction HLA-A\*02:01
- 47 pts traités en monothérapie et 9 en combo (Pembro)
- Administration hebdomadaire, en hospitalisation



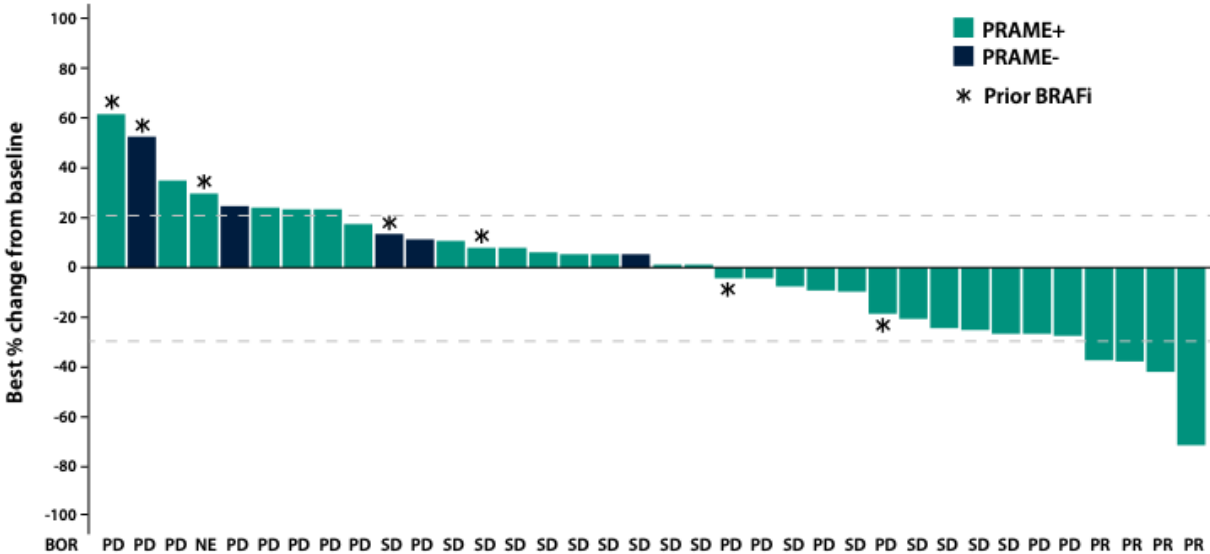
# Brenetafusp (IMC-F106C) : cibler PRAME

## Essai de phase 1

MELANOME AVANCE,  
RATTRAPAGE

N	DCR (PR+SD)	PR + SD with confirmed tumor reduction*	ORR
All mono 36	56%	28%	11%

### Efficacité



TRAE in ≥15% of patients (N=47)

Preferred Term (%)	Any grade	Grade 3/4
ANY	43 (92%)	19 (40%)
Cytokine release syndrome	24 (51%)	
Rash (composite)	23 (49%)	1 (2%)
pyrexia	17 (36%)	1 (2%)
Chills	13 (28%)	
Lymphocyte decrease	12 (26%)	11 (23%)
Pruritus	11 (23%)	
Nausea	9 (19%)	
Fatigue	7 (15%)	

### Toxicité acceptable

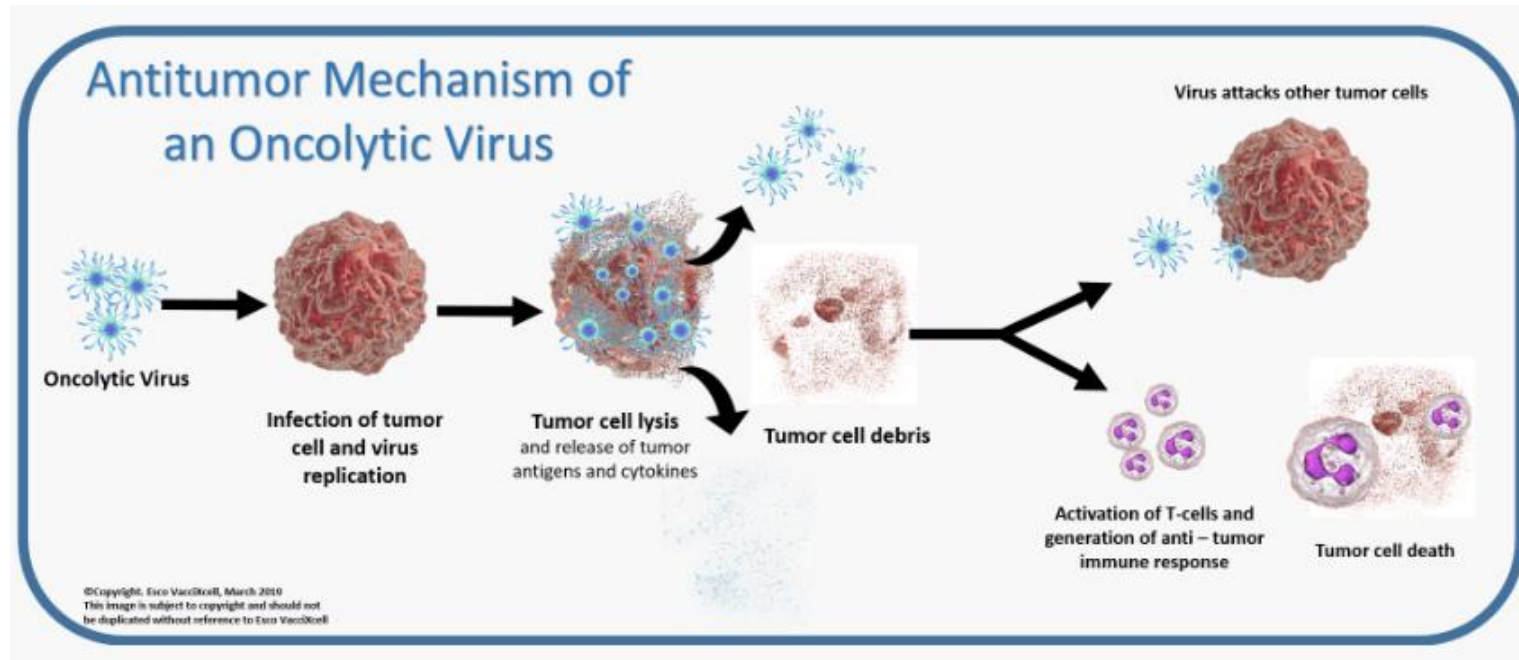
- Signal d'activité clinique chez les patients en échec d'ICI
- PFS médiane : 4,2 mois en monothérapie.

→ Limites : sélection sur le HLA, administration hebdomadaire  
→ Essai de phase III en cours (PRISM-MEL)

# Virus oncolytique

- Développement du RP1 (virus oncolytique HSV-1 exprimant GM-CSF et la protéine fusogène GALV-GP-R-)

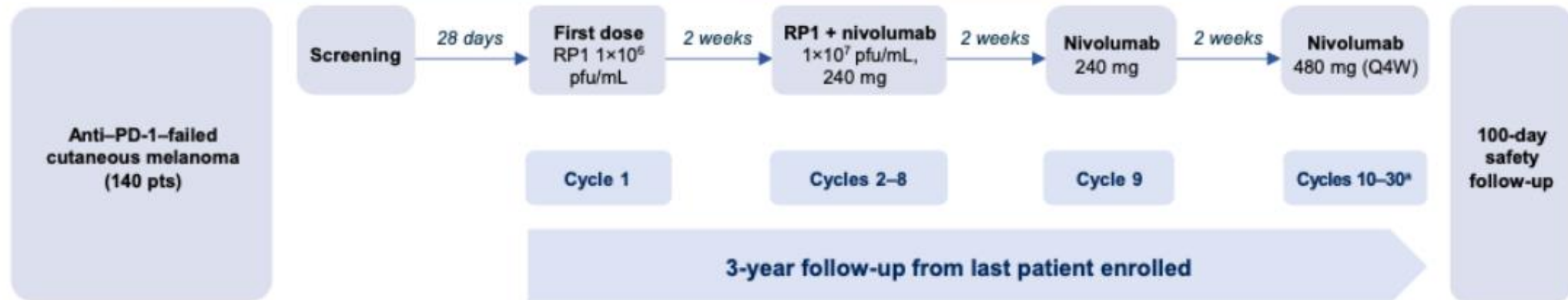
Intratumoral





# Etude IGYTE (phase I/II) : RP1 et nivolumab (mélanome L2+)

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



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

### Primary objective

- Safety and efficacy using mRECIST\* v1.1 by independent central review (sensitivity analysis by RECIST v1.1)

### Secondary objectives

- ORR by investigator assessment (mRECIST\* v1.1)
- DOR, CR rate, DOCB, DCR, and PFS by central and investigator assessment, 1-year and 2-year OS

\* For mRECIST, PD must be confirmed by further progression at least 4 weeks after initial PD; intended to better allow for pseudoprogression than RECIST v1.1

### Key eligibility

Anti-PD-1–failed advanced melanoma; measurable disease; adequate organ function; no prior oncolytic therapy; ECOG performance status 0–1

### Criteria for prior anti-PD-1–failure

**Confirmed progression while being treated with at least 8 weeks of anti-PD-1 therapy, alone or in combination; anti-PD-1 must be the last prior therapy.** Patients on prior adjuvant therapy must have confirmed progression while being treated with adjuvant treatment (PD can be confirmed by biopsy)

**Primary analysis conducted when all patients had  $\geq 12$  months follow-up**

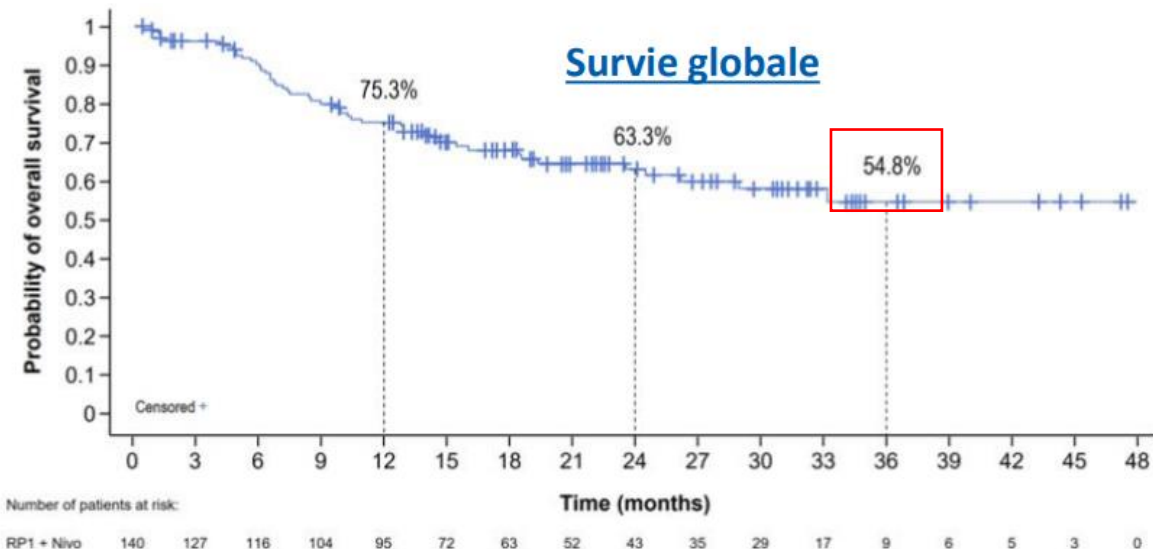
# Etude IGRYTE (phase I/II) : RP1 et nivolumab

- Efficacité : réponse des lésions injectées et non-injectées

	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)

- Tolérance

Toxicités sévères (G3/4) attribuées au traitement:  
12,8% Toxicités G1/2 principalement



→ *Attente de l'étude de phase III*

→ *Optimisation de RP1 (RP2 et RP3...)*

# Conclusion

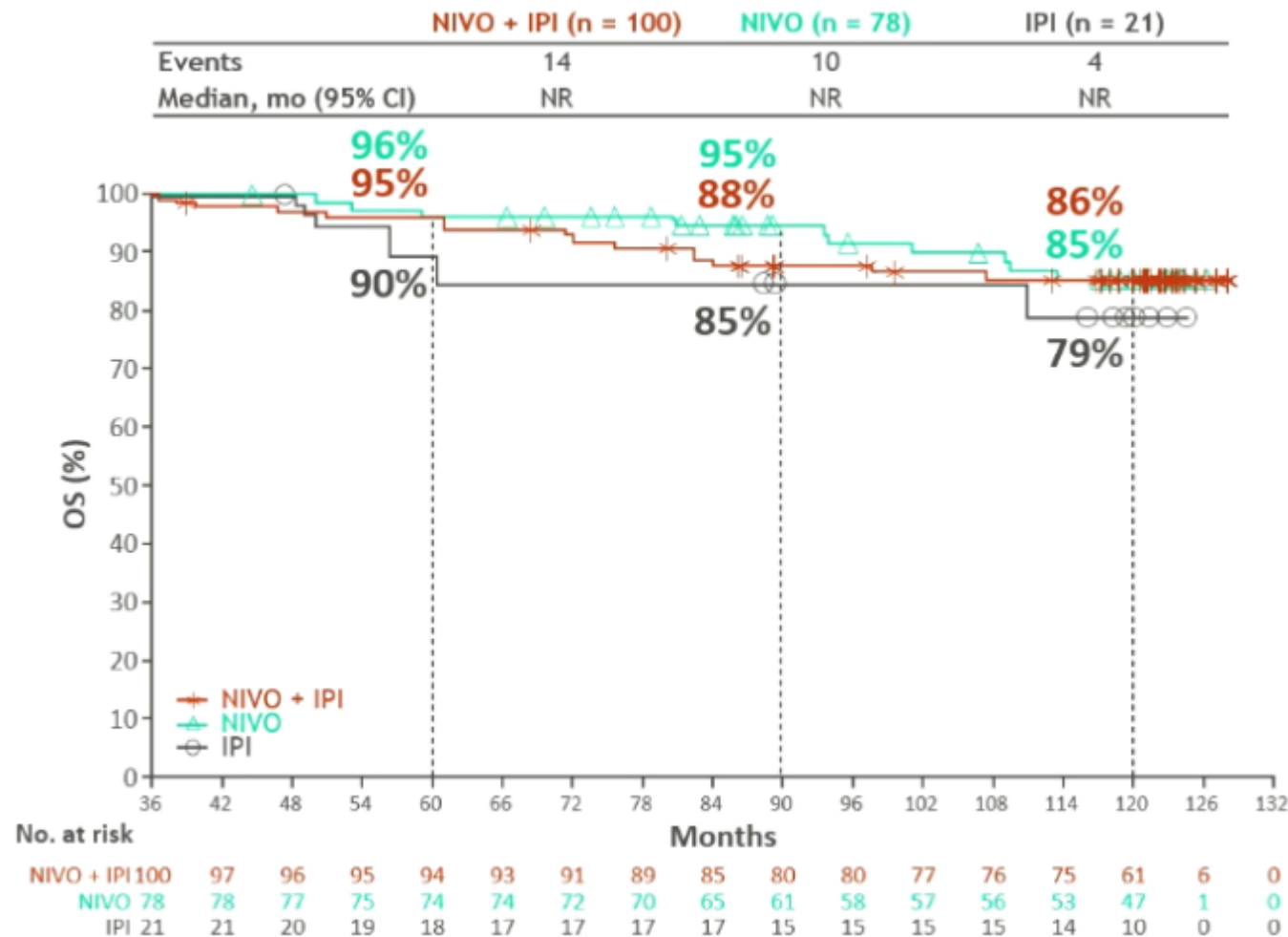
- Inhibiteurs de checkpoint ont révolutionné l'univers de l'oncologie
- Nouvelles immunothérapies
- Nécessité d'optimisation et d'innovation dans le but de traiter tous les cancers (cutanés)
  - Encore de nouvelles molécules (en L2+)
  - Éviter la toxicité
  - Economies de santé

*Merci pour votre attention*



# Excellente survie des pts sans récurrence à 3 ans quel que soit le traitement

OS



Arrêt de traitement si RC maintenue :

MM: ok

CE: ok

Merkel: rechute +++