janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

IPSEN

Innovation for patient care

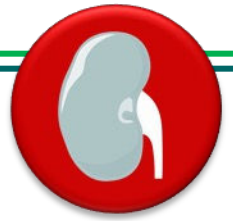
LES CANCERS EN UROLOGIE

ÉCLAIRAGE SUR LES ACTUALITÉS RÉCENTES DE 2022-2023

Ville - Date

Comité Scientifique ASCO GU 2023

27 experts (11 Prostate, 6 Vessie, 10 Rein)



PROSTATE (11)	TUMEURS UROTHELIALES & OGE (6)	REIN (10)
Gilles CRÉHANGE **Guillaume PLOUSSARD** Franck BRUYÈRE Florence JOLY Christophe HENNEQUIN Olivier CHAPET François ROZET Michel SOULIÉ Guilhem ROUBAUD Stéphane CULINE Igor LATORZEFF	**Yann NEUZILLET** **Aude FLÉCHON** Morgan ROUPRÊT Evanguelos XYLINAS Constance THIBAULT Stéphane SUPIOT	**Philippe BARTHÉLÉMY** **Marine GROSS-GOUPIL** Marc-Olivier TIMSIT Nadine HOUÉDÉ Delphine BORCHIELLINI Loïc MOUREY Bernard ESCUDIER Denis MAILLET Antoine THIÉRY-VUILLEMIN Friederike SCHLURMANN

ASCO GU 2023

16-18 février – San Francisco

Remerciements au Docteur Nathalie CHARBONNIER

Carcinomes rénaux

MALADIE LOCALISEE

RCC MÉTASTATIQUES L1

RCC MÉTASTATIQUES L2+

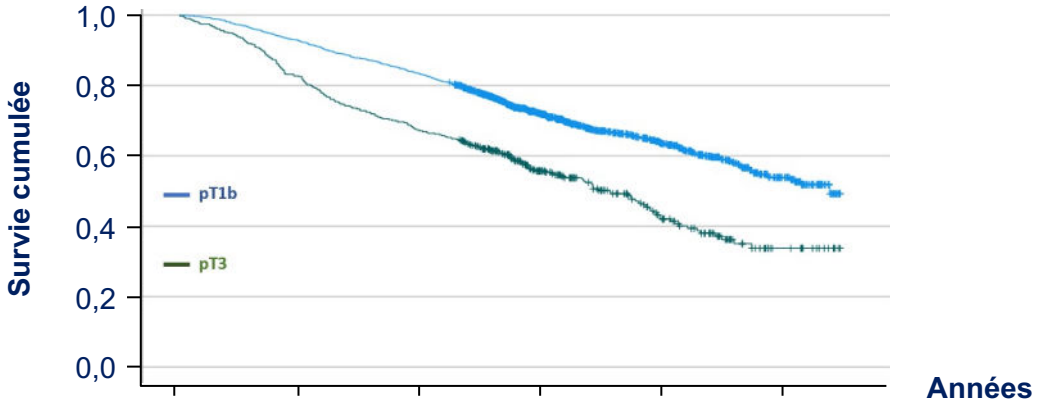
Carcinomes rénaux

UPSTAGING et PRONOSTIC des CCR cT1b

REIN

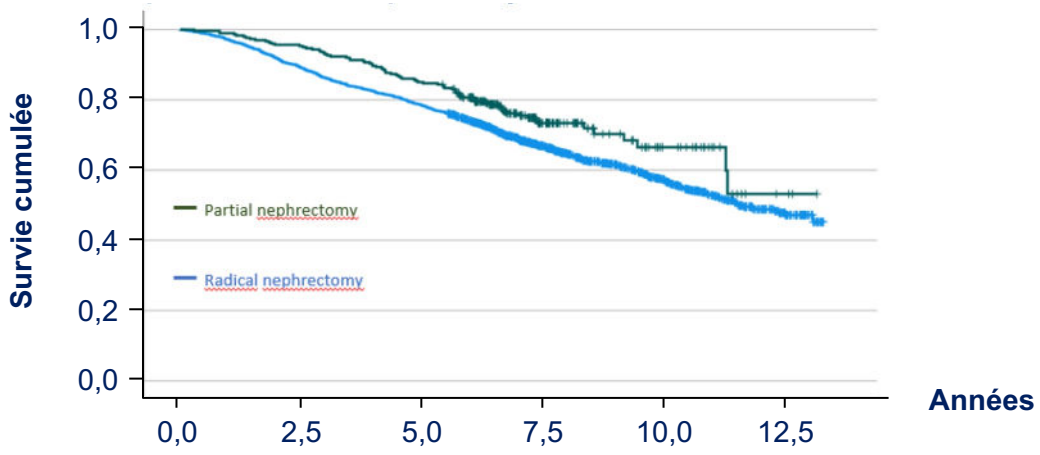
- Cohorte de 2000 patients suédois
- Risque de Upstaging en pT3 : 20%
  - 21% pour les cellules claires
  - 20% pour les chromophobes
  - 13% pour les papillaires
- Risque de récidive : 29% (pT3) et 14% (pT1b)

RCC cT1b : comparaison SG des pT1b et des pT3



SG à 5 ans : 67% pT3 vs 83% pT1b

RCC cT1b : comparaison de la SG avec néphrectomie partielle ou totale

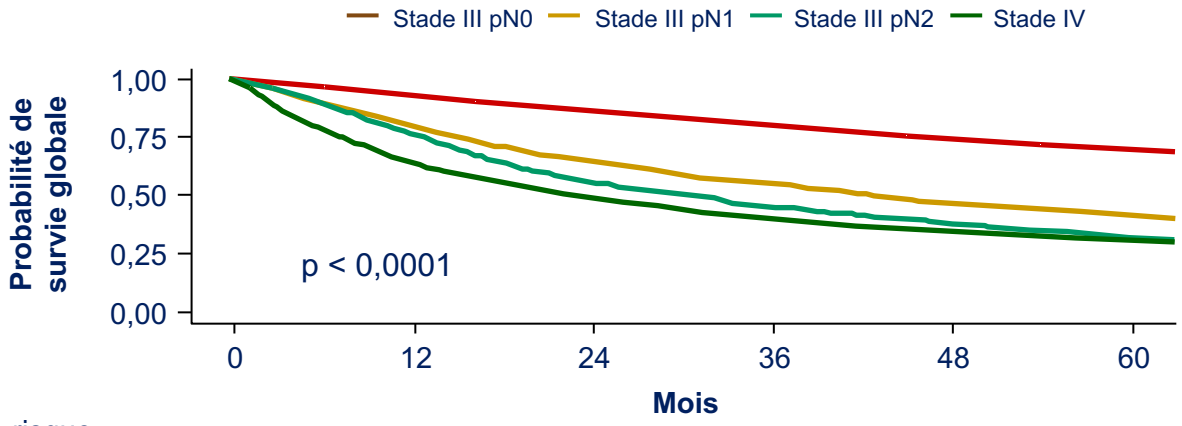


RCC cT1b : absence de différence de SG entre Néphrectomie Partielle vs Totale

ASCO GU 2023 - D'après Lundstam S et al; abst 731

Impact du nombre de ganglions positifs sur le pronostic

REIN



N à risque						
Stade III pN0	9052	8164	7165	5839	4650	3616
Stade III pN1	1968	1539	1180	884	648	480
Stade III pN2	729	538	367	245	174	120
Stade IV	2556	1603	1171	864	661	523

- Cohorte de 29 000 patients RCC M0 dont 13,6% pN+ (N1 de la TNM)
- Définition de pN2 ≥ 3 ganglions envahis

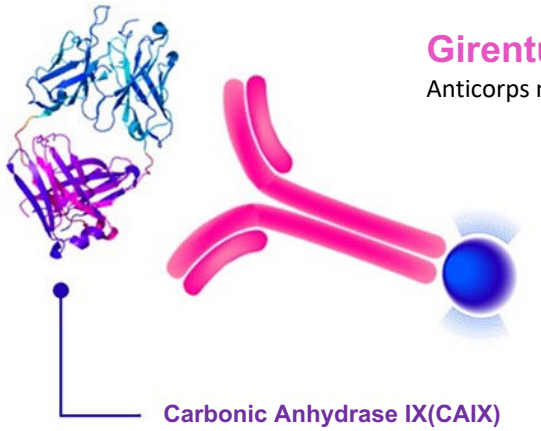
Patients pN2 : augmentation de la mortalité globale de 38% par rapport aux pN1

ASCO GU 2023 - D'après Wang L et al; abst 736

Etude ZIRCON

Pet-scanner 89Zr-girentuximab pour la caractérisation des masses rénales indéterminées (MRInd)

REIN



Girentuximab
Anticorps monoclonal ciblant la CAIX

Zirconium marqué = ^{89}Zr
Chargé sur l'Ac, émetteur de positons

Surexprimée en condition d'hypoxie et dans les cancers du rein à cellules claires (ccRCC)

Critères d'inclusion :
Patients avec une MRInd* ≤ 7cm suspecte d'être un RCCcc, candidats potentiels à une néphrectomie partielle dans les 3 mois après l'examen TEP.

Objectif principal
Déterminer la **sensibilité** (seuil défini >0.7) et la **spécificité** (seuil défini > 0.68) de l'examen dans la détection des **RCCcc**, comparativement à l'histologie

Objectif secondaire
Analyse du sous-groupe de **T≤4cm** (T1a)

* 300 pts dans 36 centres dans la monde
* 288 pts avec une revue histologique centralisée

J0 — Administration du **89Zr-girentuximab** (37MBq +/- 10% ; 10mg girentuximab)

J5-7 — Acquisition du PET/CT (revue centralisée par 3 experts)

< 3 mois — Néphrectomie partielle

Echantillons chirurgicaux évaluables

Caractéristiques des lésions	Total (n = 288)
Taille médiane des lésions, (extrêmes), (cm)	3,7 (0,9-7,7)
Lésions cT1a (< 4 cm, n (%)	179 (62 %)
Lésions cT1b, n (%)	109 (38 %)
Lésions ≤ 2 cm	39 (13,5)
Profil histologique (analyse centralisée)	
RCCcc, n (%)	193 (67 %)
Autres lésions rénales, n (%)	95 (33 %)
RCC papillaires	44 (15 %)
RCC chromophobes	22 (8 %)
Oncocytomes	9 (3 %)
Cellules fusiformes	4 (1,4 %)
Sarcomes	2 (< 1 %)
Autres	14 (5 %)

**MRInd: masse rénale indéterminées*

ASCO GU 2023 - D'après Shuh B et al; abst LBA602

Etude ZIRCON

Pet-scanner 89Zr-girentuximab pour la caractérisation des masses rénales indéterminées (MRInd)

REIN

Cocritères principaux (n = 284)
Seuils de sensibilité et de spécificité dépassés par les 3 lecteurs indépendants

	Lecteur 1	Lecteur 2	Lecteur 3	Tous % (IC95 %)
Sensibilité, %	84,13	85,19	87,30	85,5 (79,8-89,8)
Limites inférieures, IC95 %	78,24	79,42	81,80	
Spécificité, %	88,42	88,42	84,21	87 (78,8-92,3)
Limites inférieures IC95 %	80,45	80,45	75,57	
Valeur prédictive positive, %	93,53	93,60	91,67	93 (78,8-92,3)
Valeur prédictive négative, %	73,68	75,00	76,92	75 (66-82)
Précision	85,56	86,27	86,27	86 (81,5-89,6)

Critères secondaires : cT1a (≤ 4 cm, n = 179)
Seuils de sensibilité et spécificité dépassés par les 3 lecteurs indépendants

	Lecteur 1	Lecteur 2	Lecteur 3	Tous % (IC95 %)
Sensibilité, %	84,05	86,17	86,17	85,5 77-91,2)
Limites inférieures, IC95 %	75,33	77,76	77,76	
Spécificité, %	90,74	90,74	87,04	89,5 (78,6-95,2)
Limites inférieures, IC95 %	80,09	80,09	75,58	
Valeur prédictive positive, %	94,05	94,19	92,05	93,4 (86,1-97)
Valeur prédictive négative, %	76,56	79,03	78,33	78 (66,6-86,5)
Précision	86,5	87,8	86,5	87 (80,6-91,4

- Etude positive : permet de détecter les RCCcc avec précision
- Avantages :
  - Limiter les indications de biopsie avant chirurgie ou traitement ablatif, quelle que soit la taille de la tumeur.
  - Suivi des petites tumeurs ≤ 4cm en surveillance, sans recours à des injections, épargne néphrogénique
- Limitations et questions :
  - Technique non applicable aux RCC noncc (30% dans cette étude) ➔ ne permet pas complètement de répondre à la problématique tumeur bénigne vs maligne pour les masses rénales indéterminées
  - Utilité dans le suivi des RCCcc métastatiques ?

ASCO GU 2023 - D'après Shuh B et al; abst LBA602

Evolution de la classification des tumeurs rénales

REIN

2016 Edition

Renal cell tumors
Clear cell renal cell carcinoma
Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential
Papillary renal cell carcinoma
Chromophobe renal cell carcinoma
Collecting duct carcinoma
Renal medullary carcinoma
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma
MiTF family translocation renal cell carcinomas
Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated RCC
Tubulocystic renal cell carcinoma
Clear cell papillary renal cell carcinoma
Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma
Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma
Renal cell carcinoma, unclassified
Papillary adenoma
Oncocytoma

2022 Edition

Renal cell tumors
Clear cell renal tumours
Clear cell renal cell carcinoma
Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential
Papillary renal tumours
Papillary adenoma
Papillary renal cell carcinoma
Oncocytic and chromophobe renal tumours
Oncocytoma of the kidney
Chromophobe renal cell carcinoma
Other oncocytic tumours of the kidney
Collecting duct tumours
Collecting duct carcinoma
Other renal tumours
Clear cell papillary renal cell tumour
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma
Tubulocystic renal cell carcinoma
Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma
Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma
Renal cell carcinoma NOS
Molecularly defined renal carcinomas
TFE3-rearranged renal cell carcinomas
TFEB-altered renal cell carcinomas
ELOC (formerly *TCEB1*)-mutated renal cell carcinoma
Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma
Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma
ALK-rearranged renal cell carcinomas
SMARCB1-deficient renal medullary carcinoma

ASCO GU 2023 - D'après Kapur P; General Session

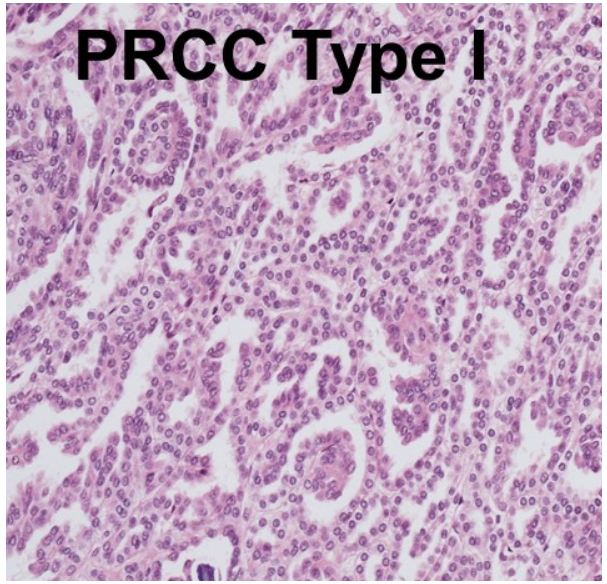
Cancers du rein
Evolution de la classification OMS en 2022 (1)

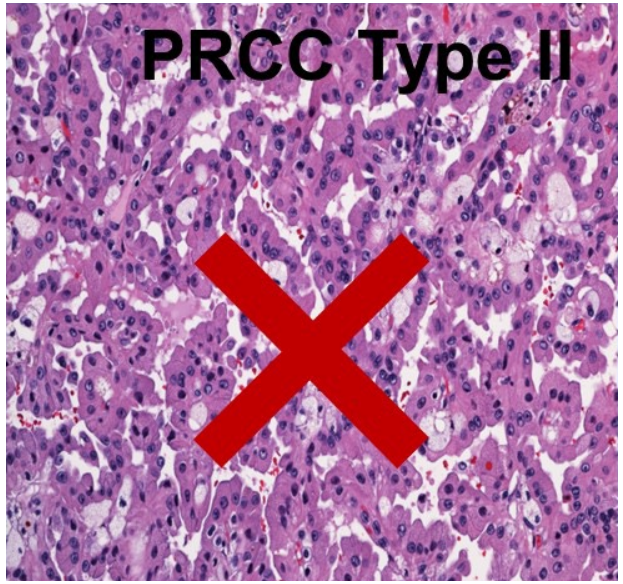
REIN

2022 Edition

Clear cell renal tumours
- Clear cell renal cell carcinoma
- Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential

Papillary renal tumours
- Papillary adenoma
- Papillary renal cell carcinoma





La sous-classification des formes papillaires avec le type 1 et le type 2 n'est plus recommandée

ASCO GU 2023 - D'après Kapur P; General Session

Cancers du rein
Evolution de la classification OMS en 2022 (2)

REIN

Changement de nomenclature

Nom d'origine	Terminologie OMS 2022
PRCC sous-types 1 et 2	Type I
RCC papillaire à cellules claires	RCC papillaire à cellules claires
Famille des RCC avec translocation de MiT	RCc avec réarrangement de TFE3 RCC avec altération de TFEB
Carcinome rénal médullaire	Carcinome rénal médullaire avec déficit en SMARCB1 (INH -)
HLRCC	RCC avec déficit en fumarate hydratase (FH)

Nouvelles entités

Eosinophilic solid and cystic (ESC) RCC
Tumeur oncocytaire de bas grade (LOT)
Tumeurs éosinophiliques vacuolées (EVT)
RCC avec mutation de (TCEB1) : ELOC
RCC avec rearrangement de ALK
Tumeurs oncocytaires hybrides (syndrome) vs. Néoplasies rénales oncocytaires, NOS (sporadiques)

ASCO GU 2023 - D'après Kapur P; General Session

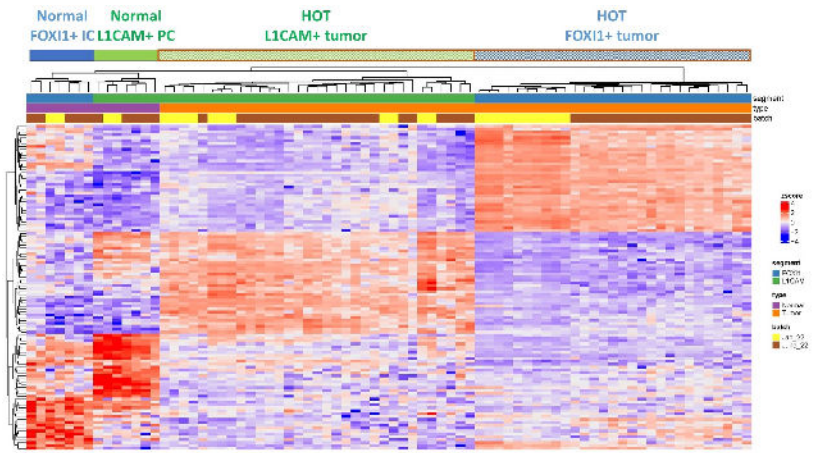
Signatures moléculaires des HOT dans le BHD

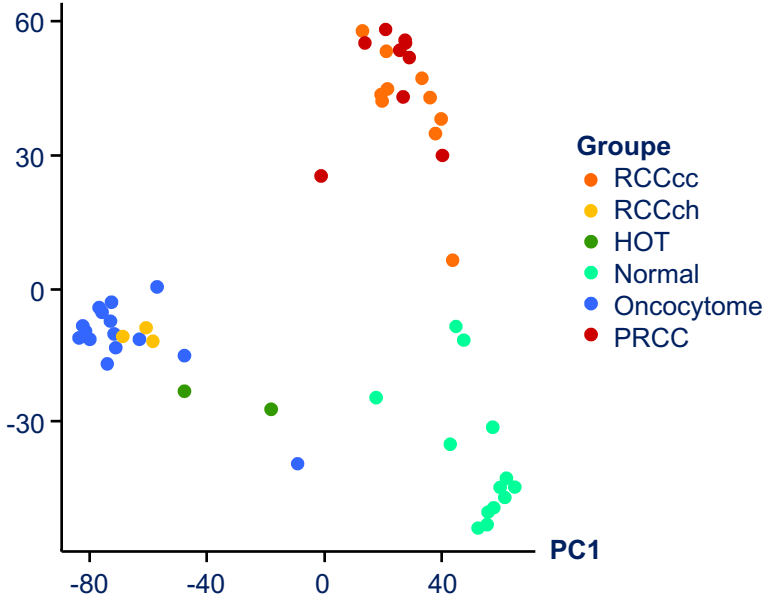
REIN

- Le diagnostic des tumeurs oncocytaires : un enjeu dans la prise en charge (en particulier sur les biopsies) : oncocytome, chromophobe mais aussi LOT, HOT (tumeurs hybrides)
- Deux sous-populations distinctes parmi les HOT (cluster transcriptionnel non supervisé)
- Les HOT sont « transcriptionnellement » très différentes des oncocytomes et chromophobes

  Mais les oncocytomes et chromophobes sont…très similaires

Encore des progrès à faire dans la compréhension de ces tumeurs oncocytaires quant à leur potentiel oncogénique





KEYNOTE-564 : pembrolizumab en adjuvant dans le CCR localisé
Analyse en sous groupes

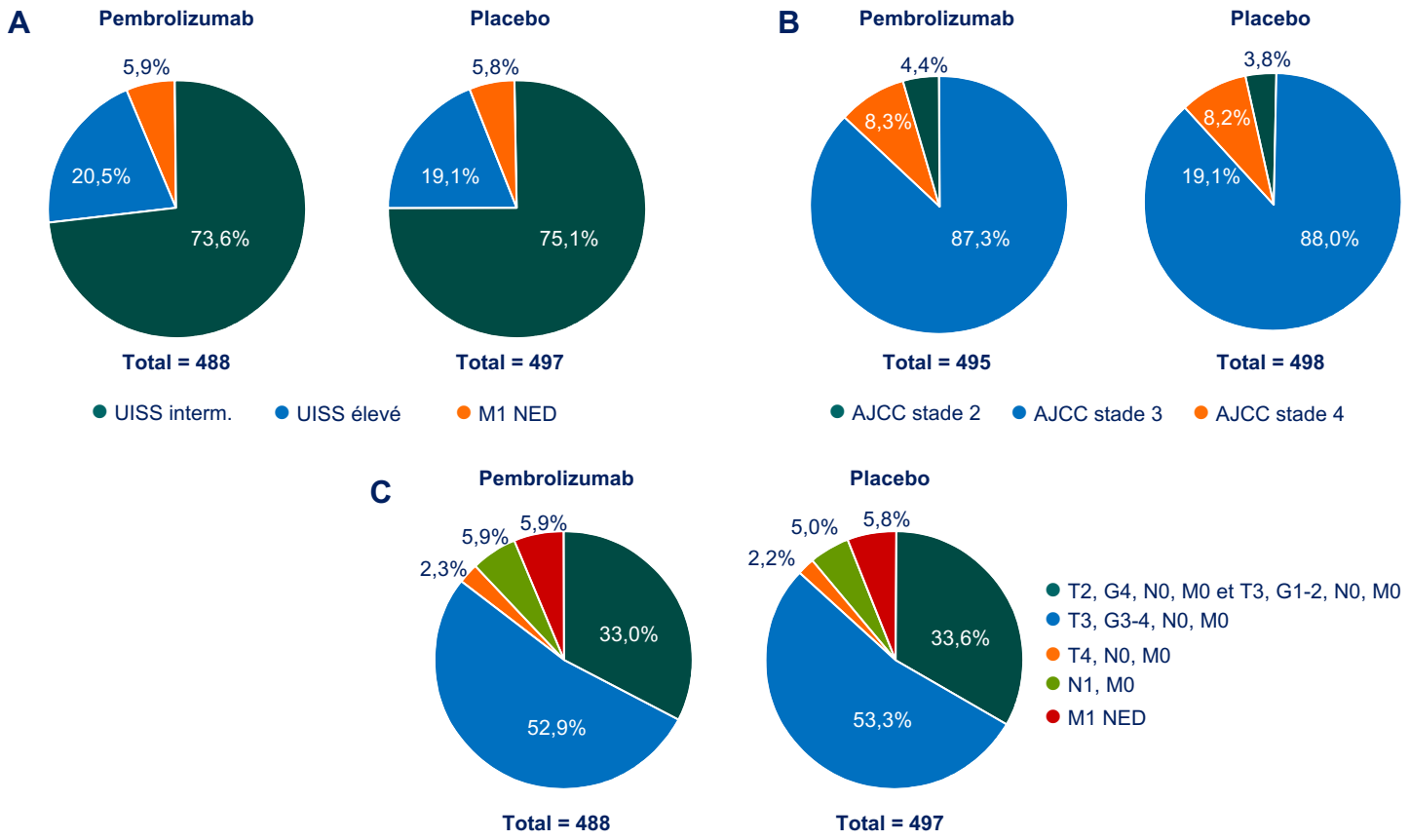
REIN

- Groupes pronostiques UISS : stade, grade, ECOG
- Répartition UISS :
  - 73 à 75% de risque intermédiaire
  - 19-20% de haut risque
  - 5% de M1-NED

Classification UISS

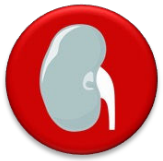
Groupe UISS	Caractéristiques de la maladie
Risque intermédiaire	• pT2, G4, N0, M0 • pT3, G1, N0, M0 • pT3, G2-4, N0, M0, ECOG PS 0
Risque élevé	• pT3, G2-4, N0, M0, ECOG PS 1 • T4, tout G, N0, M0 • N1, M0
Maladie métastatique	• M1, NED

Distribution de la population en fonction du risque UISS (A), du stade de la maladie AJCC (B) et du statut TNM et du grade de Fuhrman (C)



ASCO GU 2023 - D'après Choueiri TK et al; abst 679

KEYNOTE-564 : Pembrolizumab en adjuvant dans le CCR localisé
Caractéristiques initiales par groupe UISS



	Pembrolizumab			Placebo		
	Risque UISS intermédiaire (n = 359)	Haut risque UISS (n = 100)	M1 NED (n = 29)	Risque UISS intermédiaire (n = 359)	Haut risque UISS (n = 100)	M1 NED (n = 29)
Age, médian (extrêmes), ans	58 (27-81)	64 (29-81)	61 (45-79)	59 (25-81)	64 (30-84)	57 (30-77)
Hommes	256 (71,3)	61 (61,0)	24 (82,8)	273 (73,2)	64 (67,4)	22 (75,9)
ECOG PS 0	357 (99,4)	34 (34,0)	23 (79,3)	370 (99,2)	31 (32,6)	24 (82,8)
Néphrectomie totale	329 (91,6)	96 (96,0)	27 (93,1)	340 (91,2)	92 (96,8)	27 (93,1)
Tumeur primitive						
T1	0 (0)	4 (4,0)	6 (20,7)	0 (0)	5 (5,3)	10 (34,5)
T2	16 (4,5)	4 (4,0)	1 (3,4)	18 (4,8)	3 (3,2)	11 (37,9)
T3	343 (95,5)	80 (80,0)	20 (69,0)	355 (95,2)	75 (78,9)	7 (24,1)
T4	0 (0)	12 (12,0)	2 (6,9)	0 (0)	12 (12,6)	1 (3,4)
Grade tumoral						
Grade 1	18 (5,0)	0 (0)	1 (3,4)	16 (4,3)	0 (0)	0 (0)
Grade 2	108 (30,1)	32 (32,0)	11 (37,9)	111 (29,8)	28 (29,5)	11 (37,9)
Grade 3	159 (44,3)	45 (45,0)	11 (37,9)	157 (42,1)	40 (42,1)	15 (51,7)
Grade 4	74 (20,6)	23 (23,0)	5 (17,2)	89 (23,9)	27 (28,4)	3 (10,3)
Manquantes	0 (0)	0 (0)	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stade ganglionnaire						
N0	359 (100)	71 (71,0)	27 (93,1)	373 (100)	70 (73,7)	23 (79,3)
N1	0 (0)	29 (29,0)	2 (6,9)	0 (0)	25 (26,3)	6 (20,7)

ASCO GU 2023 - D'après Choueiri TK et al; abst 679

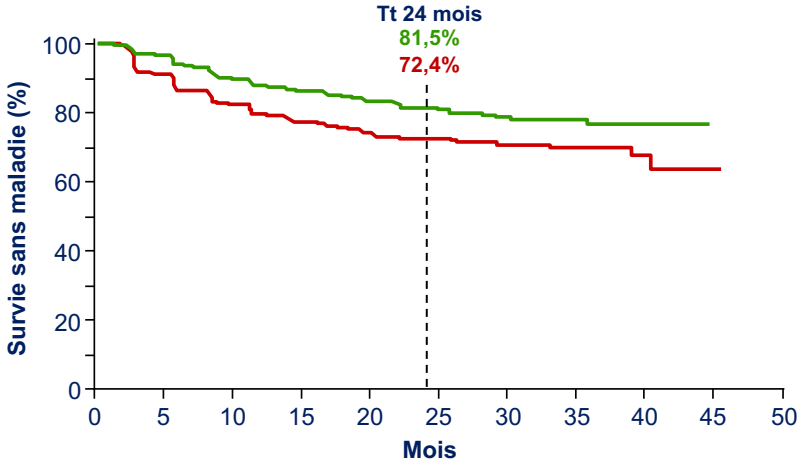
KEYNOTE-564 :
Survie sans maladie selon les groupes UISS

REIN

Risque intermédiaire

A

	Evts, n (%)	Mediane (IC95%), mois	HR (IC95%)
Pembrolizumab	71 (19,8)	NA (NA-NA)	0,65
Placebo	108 (29,0)	NA (NA-NA)	(0,48-0,88)



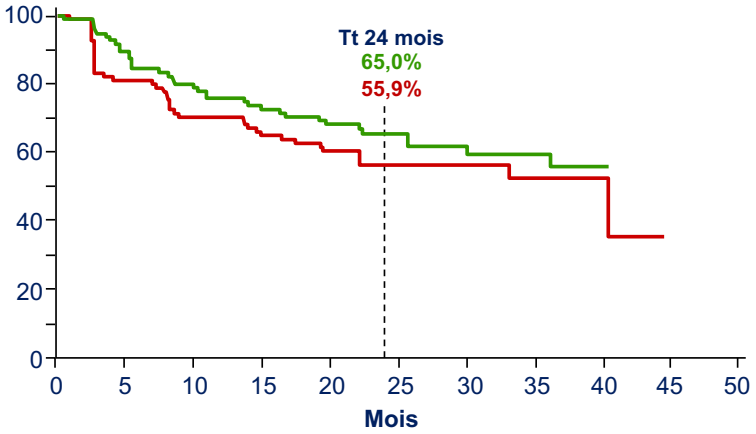
N à risque

359	339	292	292	273	198	101	56	30	0	0
373	337	304	282	259	189	105	63	29	1	0

Haut risque

B

	Evts, n (%)	Médiane (IC95%) mois	HR (IC95%)
Pembrolizumab	36 (36,0)	NA (25,8-NA)	0,77
Placebo	42 (44,2)	40,5 (19,4-NA)	(0,49-1,20)



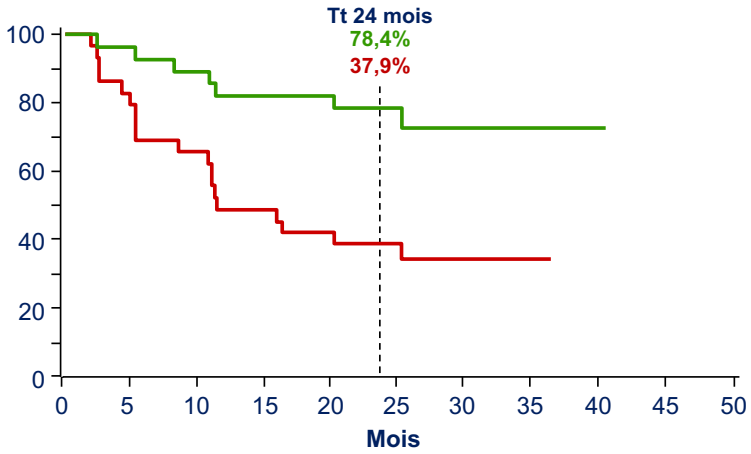
N à risque

100	85	74	67	59	39	26	16	5	0	0
95	75	65	59	53	31	15	9	4	0	0

M1NED (sans maladie visible)

C

	Evts, n (%)	Médiane (IC95%), mois	HR (IC95%)
Pembrolizumab	7 (24,1)	NA (25,7-NA)	0,28
Placebo	19 (65,5)	11,6 (5,6-NA)	(0,12-0,66)



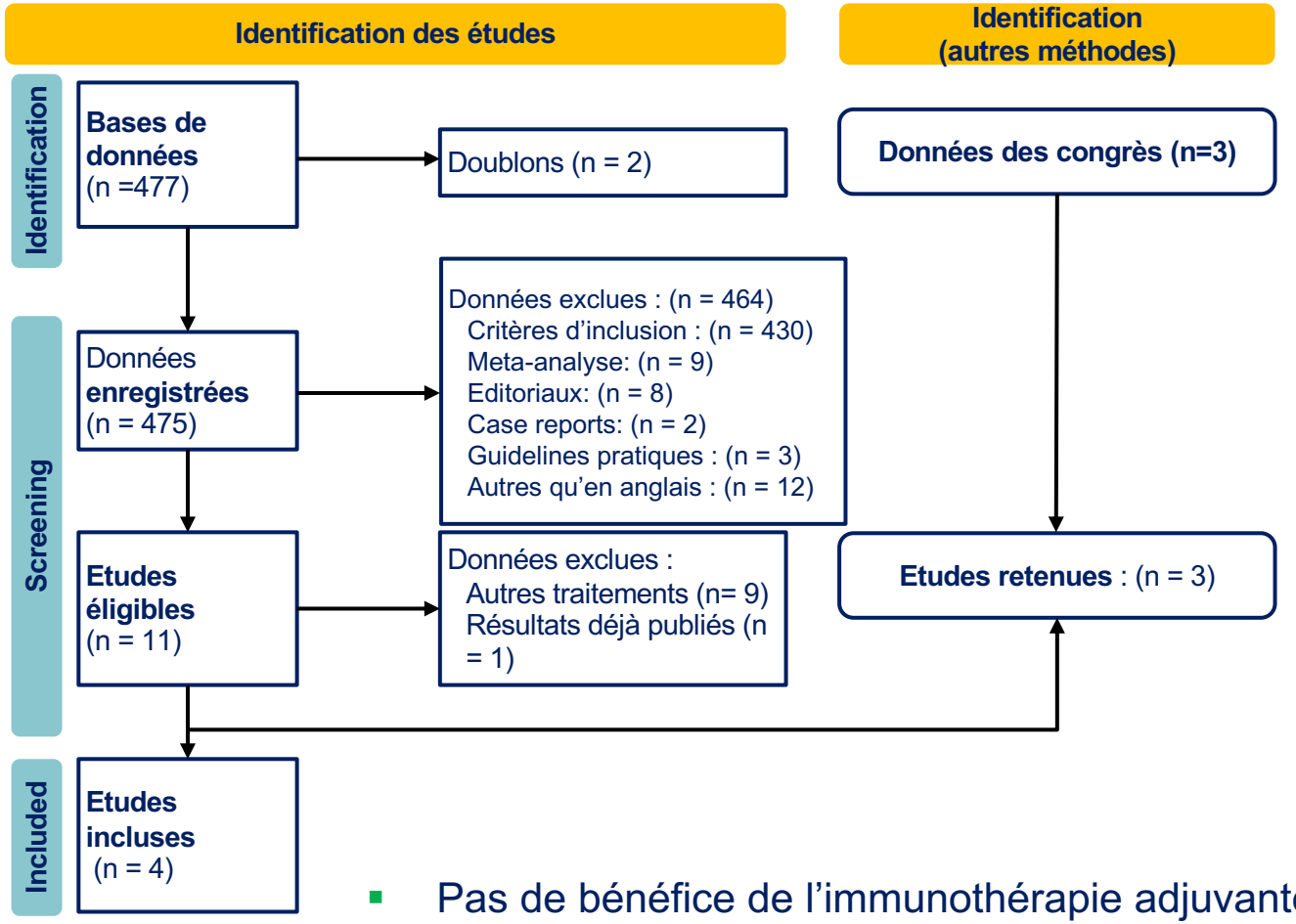
N à risque

29	27	25	23	22	14	6	4	2	0	0
29	24	19	14	12	9	4	2	0	0	0

ASCO GU 2023 - D'après Choueiri TK et al; abst 679

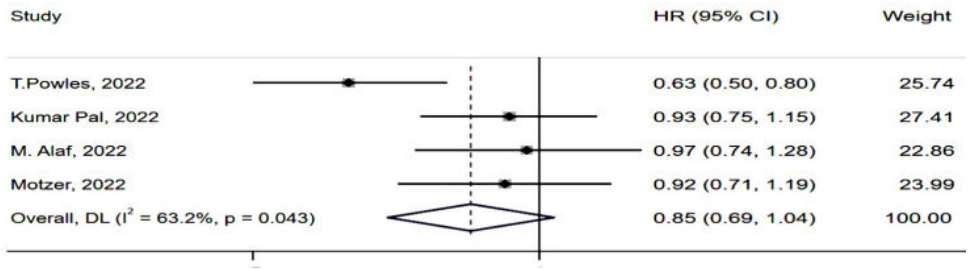
Immunothérapie adjuvante
Données de méta-analyse (1)

REIN



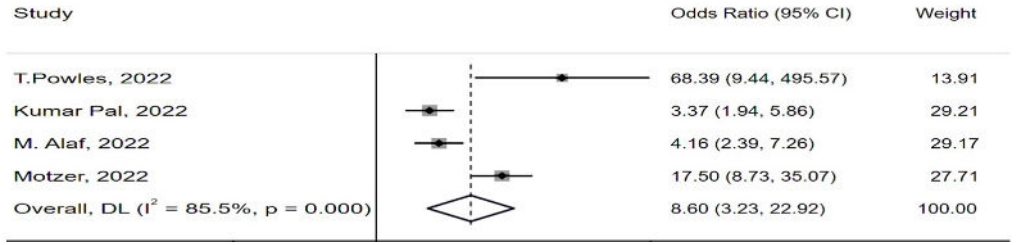
Analyse de la survie sans maladie

HR : 0,847; IC95%: 0,693-1,036; p=0,106



Analyse de la survie globale

HR : 0,728; IC95%: 0,396-1,339; p=0,307



- Pas de bénéfice de l'immunothérapie adjuvante sur la survie sans maladie et la survie globale

ASCO GU 2023 - D'après Villarubia et al; abst 682

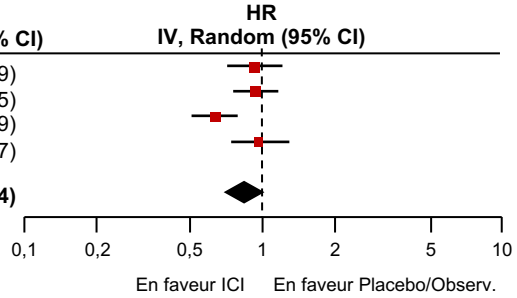
Immunothérapie adjuvante (2)
Données des méta-analyses sur la survie sans maladie

REIN

Population générale

Study or Subgroup	log(Hazard Ratio)	SE	Weight	HR IV, Random (95% CI)
CheckMate 914	-0.0834	0.1322	23.9%	0.92 (0.71-1.19)
IMmotion010	-0.0726	0.1098	27.1%	0.93 (0.75-1.15)
KEYNOTE-564	-0.462	0.1179	25.9%	0.63 (0.50-0.79)
PROSPER	-0.0305	0.1381	23.0%	0.97 (0.74-1.27)
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.85 (0,69-1,04)**

Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 8.37, df = 3 (P = 0.04); I² = 64%
Test for overall effect: Z = 1.61 (P = 0.11)



Analyse en sous groupe selon expression de PDL1 (négative/positive)

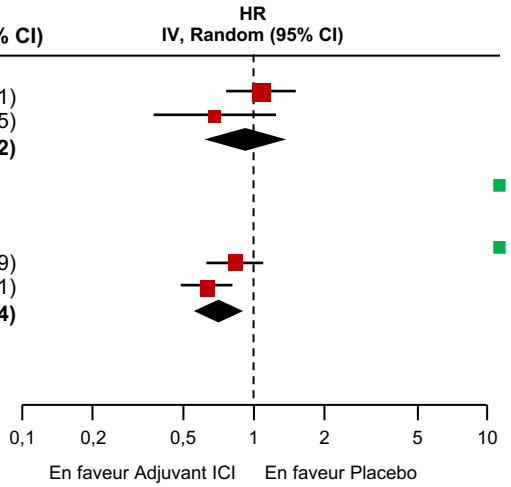
Study or Subgroup	log(Hazard Ratio)	SE	Weight	HR IV, Random (95% CI)
1.3.1 PD-L1 negative				
IMmotion010	0.077	0.1726	65.6%	1.08 (0.77-1.51)
KEYNOTE-564	-0.3857	0.3105	34.4%	0.68 (0.37-1.25)
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**0.92 (0.60-1.42)**

Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 1.70, df = 1 (P = 0.19); I² = 41%
Test for overall effect: Z = 0.37 (P = 0.71)

1.3.2 PD-L1 positive				
IMmotion010	-0.01863	0.1407	47.8%	0.83 (0.63-1.09)
KEYNOTE-564	-0.462	0.1282	52.2%	0.63 (0.49-0.81)
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**0.72 (0.55-0.94)**

Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 2.10, df = 1 (P = 0.15); I² = 52%
Test for overall effect: Z = 2.40 (P = 0.02)

Test for subgroup diffrences; Chi² = 0.91, df = 1 (P = 0.34); I² = 0%



Analyse en sous groupe selon absence/ présence contingent sarcomatoïde

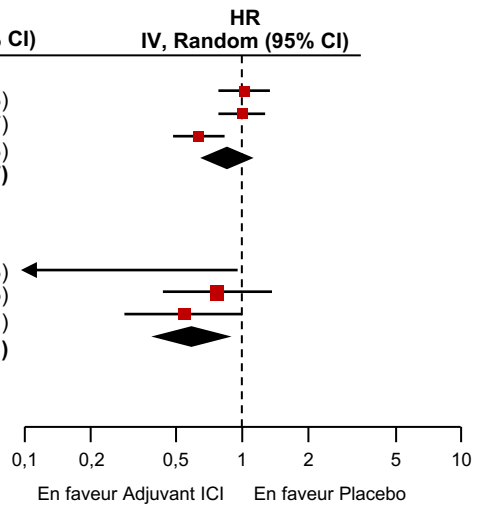
Study or Subgroup	log(Hazard Ratio)	SE	Weight	HR IV, Random (95% CI)
1.4.1 absent				
CheckMate 914	0.0198	0.1369	32.7%	1.02 (0.78-1.33)
IMmotion010	0	0.1203	34.8%	1.00 (0.79-1.27)
KEYNOTE-564	-0.462	0.1387	32.5%	0.63 (0.48-0.83)
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**0.87 (0.64-1.17)**

Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 8.90, df = 2 (P = 0.02); I² = 75%
Test for overall effect: Z = 0.94 (P = 0.35)

1.4.2 Present				
CheckMate 914	-1.2379	0.597	13.1%	0.29 (0.09-0.93)
IMmotion010	-0.2614	0.2855	47.1%	0.77 (0.44-1.35)
KEYNOTE-564	-0.6162	0.3172	39.9%	0.54 (0.29-1.01)
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**0.59 (0.38-0.91)**

Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 2.36, df = 2 (P = 0.31); I² = 15%
Test for overall effect: Z = 2.38 (P = 0.02)

Test for subgroup diffrences; Chi² = 2.04, df = 1 (P = 0.15); I² = 51.1%



- Données limitées : 4 études de phase III et 1 étude de phase II
- Bénéfice potentiellement plus grand pour les patients avec expression PD-L1+ et/ou avec contingent sarcomatoïde

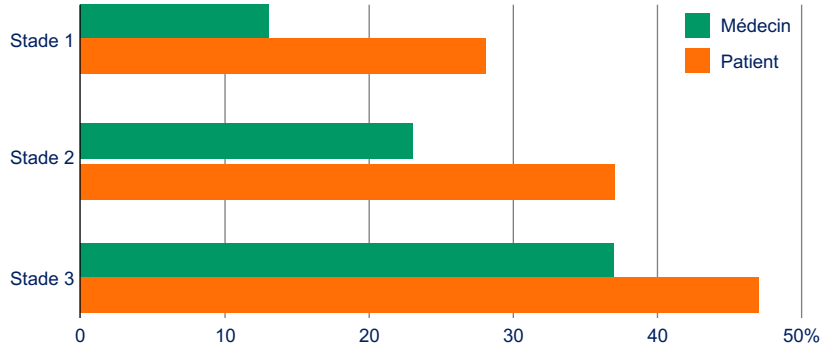
ASCO GU 2023 - D'après Huang E et al; abst 671

Traitement adjuvant et attentes des patients

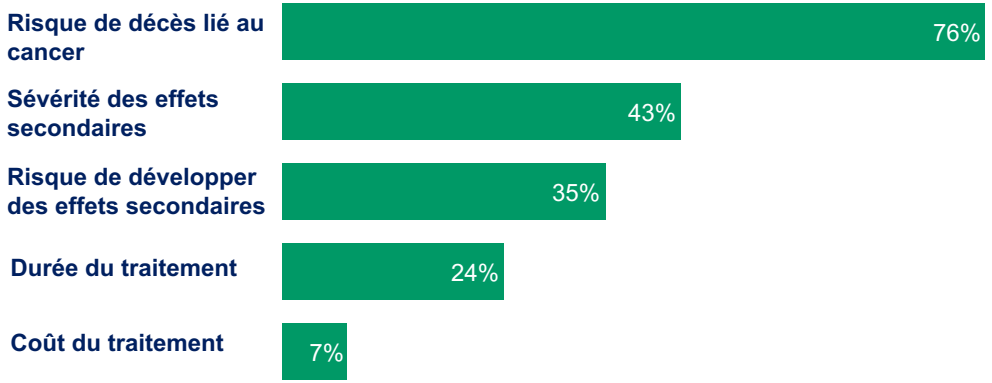
REIN

- Etude KKCCure : enquête web, mails, réseaux sociaux(07/22-09/22)
  - 1062 pts (639 localisés, 223 T3)
  - 46% ont complété le traitement adjuvant
  - 1% ont interrompu le traitement pour toxicité
  - 14% ont rechuté

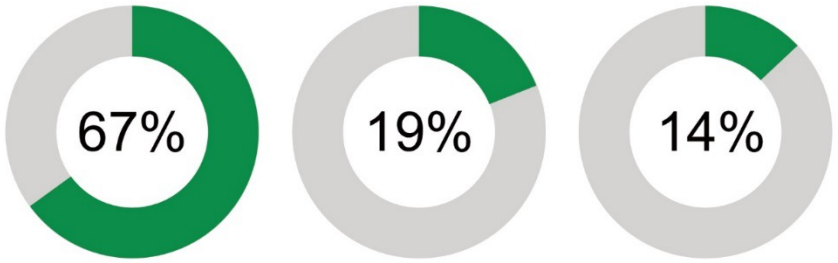
Estimation du risque de rechute par le patient et le médecin selon le stade



Facteurs influençant la décision des patients



Répartition des patients avec indication de traitement adjuvant



Ont reçu un traitement adjuvant | **Refus du traitement adjuvant** | **Inclusion dans un essai avec bras contrôle sans traitement**

- Importance des informations données sur rapport bénéfice/risque pour guider cette décision

ASCO GU 2023 - D'après Battle D et al; abst 663;Vass C et al; abstr 661

RCC : études en adjuvant

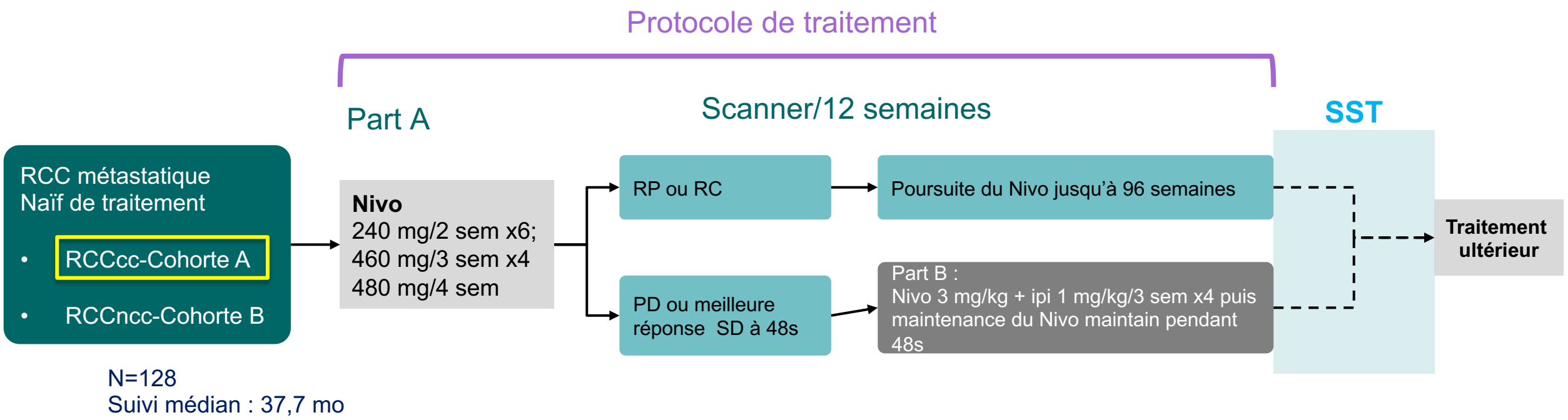
REIN

	Pembrolizumab (KEYNOTE-564)	Atézolizumab (IMmotion010)	Nivolumab + Ipilimumab (CheckMate 914)
Survie sans maladie			
Survie globale			
Suivi médian, mois	30	44,7	37
Stade pTNM minimal-maximal, %	pT1 2% pT2 5% N1 6% M1NED 6%	pT2/T3a 64% M1NED 14%	pT2 15% pT4 ou N1 8%
Durée de traitement, mois	11,1 m	10,4 m	5,1 m
Arrêt de traitement précoce	21%	11,5%	43%
EI reliés, tous grades / grade≥3, %	79% / 19% (IM)	76% / 14%	89% / 28%
%SSM à 24 mois, exp vs P	78% vs 67%	67% vs 65%	76,4% vs 74%
Commentaires	M1NED synchrone HR 0,28	M1NED (synchrone + métachrone) HR 0.93	15% pT2 33% arrêts+++ Durée tt courte

Choueiri T et al., New Engl J Med 2021; *Allaf M et al, LBA67, ESMO 2022; Motzer RJ et al, LBA 4, ESMO 2022*

Etude HCRN GU16-260 Cohorte A
Rattrapage par ipilimumab des patients traités par nivolumab en monothérapie
Survie sans traitement (SST)

REIN



N=128
Suivi médian : 37,7 mo

SST : temps entre la fin de la 1ère ligne quel que soit la cause (arrêt, progression ou toxicité) et la ligne suivante ou le décès

ASCO GU 2023 - D'après Atkins MB et al; abst 604

Etude HCRN GU16-260 : cohorte A
Caractéristiques des patients

REIN

Caractéristiques	N=128
Age (médiane)	65 (32-86)
PS 0, 1, 2	81 (63%), 46 (36%), 1 (1%)
Hommes	92 (72%)
IDMC	
Favorable	38 (30%)
Intermédiaire	78 (61%)
Défavorable	12 (9%)
Sarcomatoïde	22 (17%)
Néphrectomie antérieure	105 (82%)

Suivi médian : 37,7 mois

ASCO GU 2023 - D'après Atkins MB et al; abst 604

Etude HCRN GU16-260 Cohorte A
Efficacité en fonction du risque IMDC

REIN

Meilleure réponse	Groupe IMDC			Tous (N=128)
	Favorable (N=38)	Intermédiaire (N=78)	Défav(N=12)	
Taux de RO, N (%)*	22 (57,9)	20 (25,6)	4 (33,3)	46 (35,9)
(IC95%) %	(40,8-73,7)	(17,9-37,0)		(27,7-44,9)
Stabilité	15 (39,5)	27 (34,6)	4 (33,3)	46 (35,9)
Progression	1 (2,6)	31 (39,7)	4 (33,3)	36 (28,1)
Résultats à 3 ans				
SSP SG	31,2% 96,8%	7,2% 56,6%		14,6% 68,3%
Pts en vie et sans tt ultérieur Sous protocole	65,6% 0%	27,1% 0%		38,5% 0%

* Parts A et B, N=37 passés dans la Part B

ASCO GU 2023 - D'après Atkins MB et al; abst 604

HCRN GU16-260-Cohorte A : Résultats
Survie sans traitement et Survie globale à 36 mois

REIN

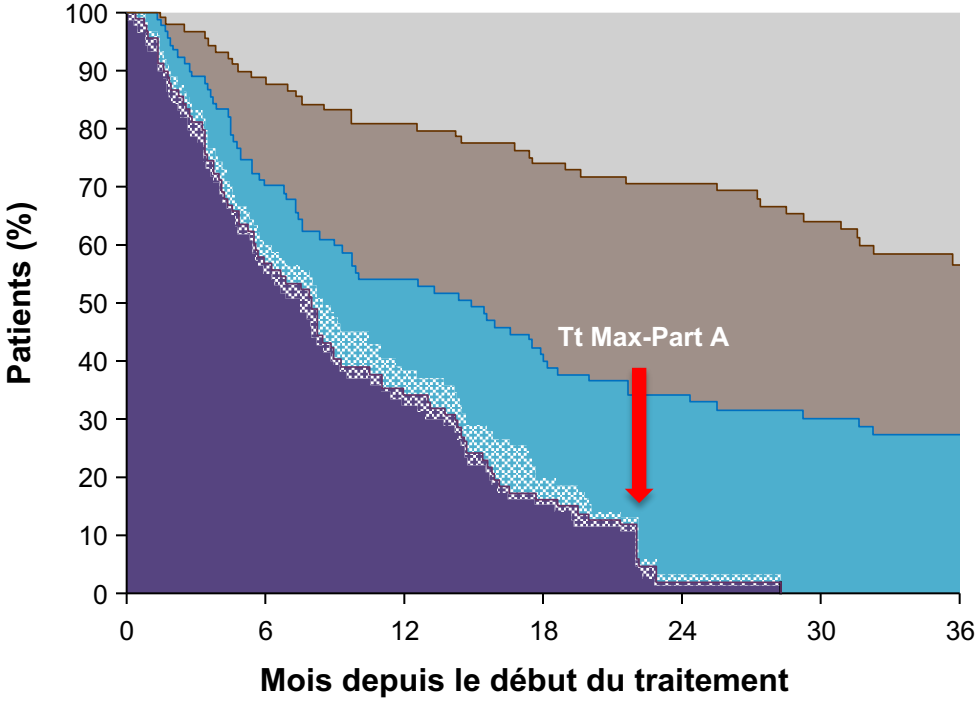
	Survies à 36 mois (%)		
Survies, moyenne, % à 36 mois	**Total (n=128)**	**Fav (n=38)**	**Int/Défav (n=90)**
SG	29,9 (27,9-31,8), 83%	35,7 (35,3-36,2) 99%	27,4 (24,9-29,9) 76%
Temps sous traitement	11,5 (10,2-12,9) 32%	16,0 (13,9-18,1) 44%	9,6 (8,1-11,2) 27%
Avec toxicité liée au TT Gr3+	0,6 (0,2-0,9)	1,0 (0,1-1,9)	0,4 (0,0-0,8)
Survie sans traitement (SST)	9,4 (7,6-11,3) 26%	12,9 (9,7-16,1) 36%	8,0 (5,8-10,2) 22%
Avec toxicité liée au TT Gr3+	1,2 (0,5-1,9)	1,5 (0,1-2,8)	1,0 (0,2-1,7)
Survie après tt ultérieur	8,9 (6,8-11,0) 25%	6,9 (3,4-10,3) 19%	9,8 (7,3-12,4) 27%

ASCO GU 2023 - D'après Atkins MB et al; abst 604

Etude HCRN GU16-260 Cohorte A
Résultats sur le SST

REIN

HCRN GU16-260



SG : 27,4 mois (76%)

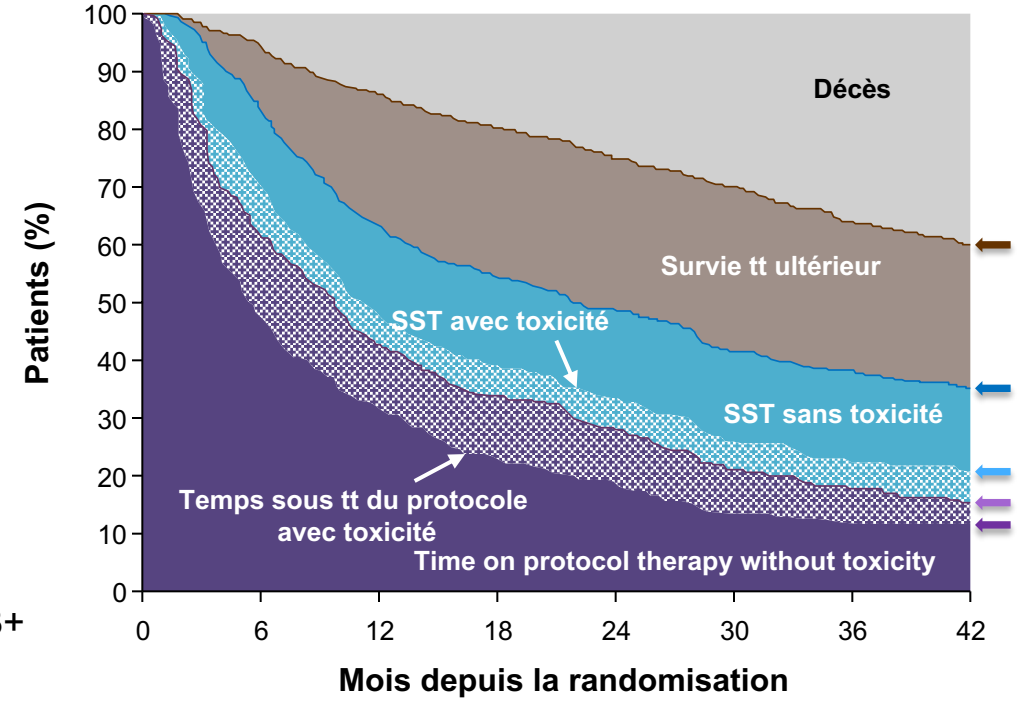
27,1% pts en vie et sans traitement à 36 mois

SST : 8,0 mois (22% à 36 mois)

SST avec EIs Grade 3+

SST* médiane : 8 mois

CheckMate214



SST médiane : 5,8 mois

**SST : temps entre la fin de la 1ère ligne quel que soit la cause (arrêt, progression ou toxicité) et la ligne suivante ou le décès*

ASCO GU 2023 - D'après Atkins MB et al. ; Abstract 604
Regan MM Clinical Cancer Research 2021

Conclusion

REIN

- En théorie, ne pas introduire l'ipilimumab en première intention permettrait d'avoir une période plus importante <u>sans traitement et sans effet secondaire</u>, comparé à la combinaison d'emblée
- Cependant, pas d'effet plateau, pas d'étude de phase III randomisée
- Pas d'indication aujourd'hui de monothérapie
- En attente des résultats de l'essai CheckMate 8Y8 (NCT03873402)

BIONIKK

Cancer du rein à cellules claires métastatique : survie globale

REIN

Schéma de l'étude

RCCcc métastatique

- ≥ 18 ans
- Naïf de tt systémique ECOG PS 0-2
- Pas de M+ cérébrale
- Tissu tumoral congelé

→ **Groupes moléc. 1 et 4** *≤15 jours depuis l'inclusion*

→ **ccrcc1,4** – R →
- **Nivolumab** 3mg/kg/2 sem IV
- **Nivolumab** 3mg/kg + **Ipilimumab** 1 mg/kg IV /3sem 4 cycles puis **Nivolumab** 240 mg/2 sem

→ **ccrcc1,4** – R →
- **ITK-VEGFR** **Sunitinib** 50 mg/j, 4 sem / 2 sem off ou **Pazopanib** 800 mg/j

→ Traitement jusqu'à progression, décès ou fin de l'étude (18 mois)

- **Ccrcc 1 = immune-low 42%**
- **Ccrcc 2 = pro-angiogén. 37%**
- **Ccrcc 3 = normal like**
- **Ccrcc 4 = immune-high 17%**

Objectif principal : Taux de réponse objective

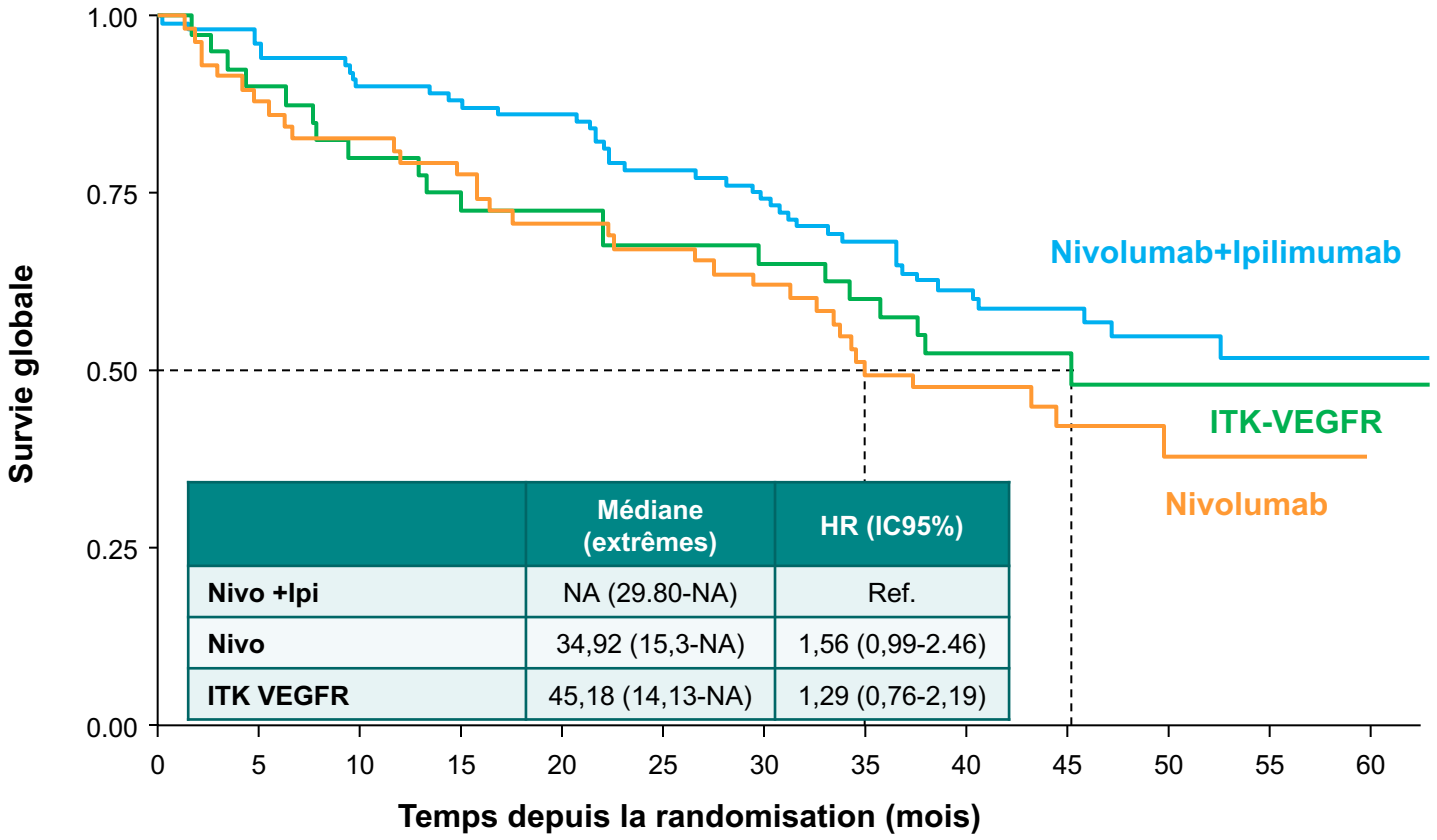
ASCO GU 2023 - D'après Vano YA et al. ; Abstract 607

BIONIKK
SG en fonction du traitement

REIN

- 199 patients inclus
- Caractéristiques à l'inclusion
  - PS 0-1 : 73%
  - Néphrectomie : 72%
  - > 2 sites méta : 74%
  - IMDC favorable : 30%

- Suivi médian : 46,5 mois
- 43% de patients décédés



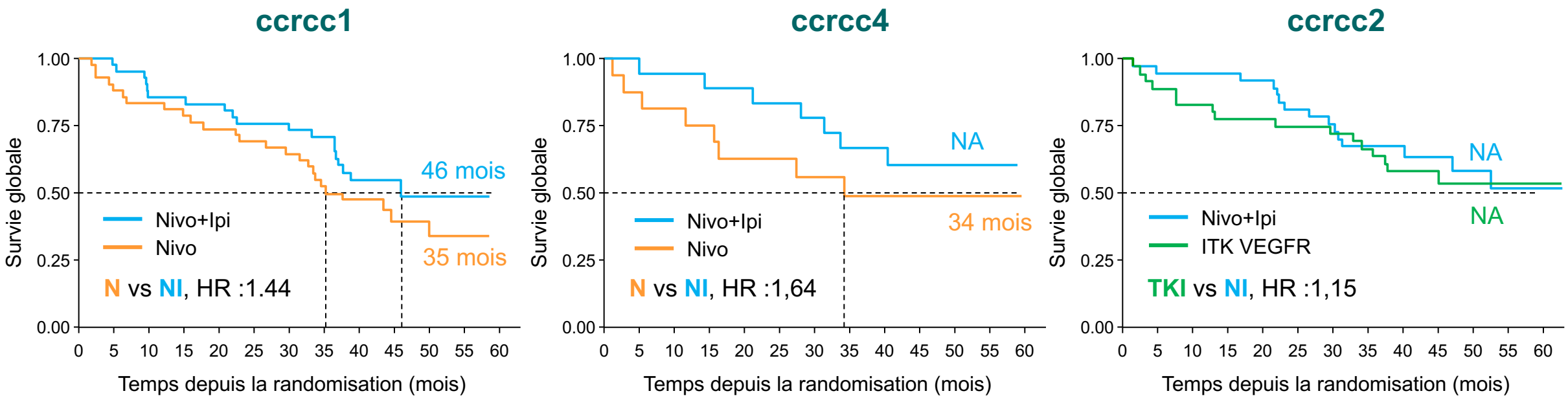
	Médiane (extrêmes)	HR (IC95%)
Nivo +Ipi	NA (29.80-NA)	Ref.
Nivo	34,92 (15,3-NA)	1,56 (0,99-2.46)
ITK VEGFR	45,18 (14,13-NA)	1,29 (0,76-2,19)

N à risque													
Nivolumab+Ipilimumab	101 (0)	97 (0)	91 (0)	89 (0)	87 (0)	79 (0)	75 (0)	66 (3)	48 (15)	33 (28)	23 (36)	10 (48)	1 (57)
Nivolumab	58 (0)	51 (0)	48 (0)	45 (0)	41 (0)	39 (0)	35 (1)	27 (2)	23 (5)	14 (12)	8 (17)	4 (21)	0 (25)
ITK-VEGFR	40 (0)	36 (0)	32 (0)	29 (0)	29 (0)	27 (0)	26 (0)	24 (0)	19 (2)	12 (9)	8 (12)	6 (14)	1 (19)

ASCO GU 2023 - D'après Vano YA et al. ; Abstract 607

BIONIKK
Survie globale en fonction de la classification moléculaire

REIN



N à risque

Nivo +Ipi	41 (0)	40 (0)	35 (0)	35 (0)	34 (0)	31 (0)	30 (0)	27 (2)	17 (6)	11 (12)	6 (16)	1 (21)	0 (22)
	18 (0)	18 (0)	17 (0)	16 (0)	16 (0)	15 (0)	14 (0)	12 (0)	11 (1)	7 (4)	3 (8)	2 (9)	0 (11)
	37 (0)	35 (0)	35 (0)	35 (0)	34 (0)	30 (0)	28 (0)	24 (1)	17 (8)	12 (12)	11 (12)	5 (17)	1 (21)

- NIVO-IPI > NIVO dans les groupes CCRC1 et CCRCC4
- Pas de différence entre NIVO-IPI et ITK dans le groupe CCRCC2
- Données limitées, non interprétables pour les CCRCC3 (9 patients)

ASCO GU 2023 - D'après Vano YA et al. ; Abstract 607

BIONIKK
Traitement de 2ème ligne

REIN

- 2ème ligne chez 133/199 (67%) pts, 106/133 (79%) traités par ITK VEGF
- Suivi médian : 34 [24-38] mois

Cabozantinib 54%,
Sunitinib/pazopanib 30%
Axitinib 14%

Taux de RO avec tt 2ème ligne/groupe moléculaire

Groupe	N	Post-Nivo N=37	Post-Nivo-Ipi N=62	Post-ITK N=7
Tous	**106**	**27%**	**45%**	**57%**
ccrcc1	54	32%	31%	-
ccrcc4	18	11%	**33%**	-
ccrcc2	31	-	**62%**	**57%**
ccrcc3	3	-	67%	-

SSP (mo) avec tt 2ème ligne/groupe moléculaire

Groupe	N	Post-Nivo N=37	Post-Nivo-Ipi N=62	Post-ITK N=7
Tous	**106**	**8,7**	**11,4**	**12**
ccrcc1	54	8,3	9,2	-
ccrcc4	18	9,9	**12**	-
ccrcc2	31	-	**12**	**12**
ccrcc3	3	-	NA	-

- Crcc4 : taux de RO plus élevé après Nivo+Ipi qu'après Nivo
- Ccrcc2 : taux de RO plus élevé

- Ccrcc4 : SSP médiane plus élevée après Nivo-Ipi qu'après Nivo
- Ccrcc2 : SSP médiane prolongée

ASCO GU 2023 - D'après Vano YA et al. ; Abstract 607

BIONIKK
Conclusions

REIN

- Faisabilité d'un essai basé sur un screening moléculaire

- Données qui confirment l'hétérogénéité tumorale des RCCcc, avec des maladies plus sensibles aux ICI et certaines plus sensibles aux ITK

- Quid avec les combinaisons d'aujourd'hui :
  - Axitinib – Pembrolizumab
  - Cabozantinib – Nivolumab
  - Nivolumab – Ipilimumab
- et depuis quelques jours Lenvatinib - Pembrolizumab

ASCO GU 2023 - D'après Vano YA et al. ; Abstract 607

COSMIC-313
Triplet IPI-NIVO+cabo vs IPI-NIVO+placebo

REIN

- Données actualisées avec 5,5 mois supplémentaires

RCC avancé (N~840)

- Pas de traitement systémique antérieur
- Composante à cellules claires
- Groupe IMDC à risque intermédiaire ou défavorable
- Maladie mesurable RECIST v1.1
- Karnofsky Performance Status ≥ 70%

R

1:1
Stratification
- Risque IMDC
- Région

Cabo + Nivo + Ipi

Cabo 40 mg/j PO
+ Nivo 3 mg/kg/3 sem IV x4
+ Ipi 1 mg/kg/3 sem x4

Cabo 40 mg PO QD
+ Nivo 480 mg IV Q4W

Placebo + Nivo + Ipi

Placebo PO QD
+ Nivo 3 mg/kg/3 sem IV x4
+ Ipi 1 mg/kg/3 sem IV x4

Placebo
+ Nivo 480 mg/4 sem IV

Evaluation de la tumeur (RECIST 1.1) /8 semaines

Traitement jusqu'à perte du bénéfice clinique ou toxicité intolérable

Pas de crossover autorisé

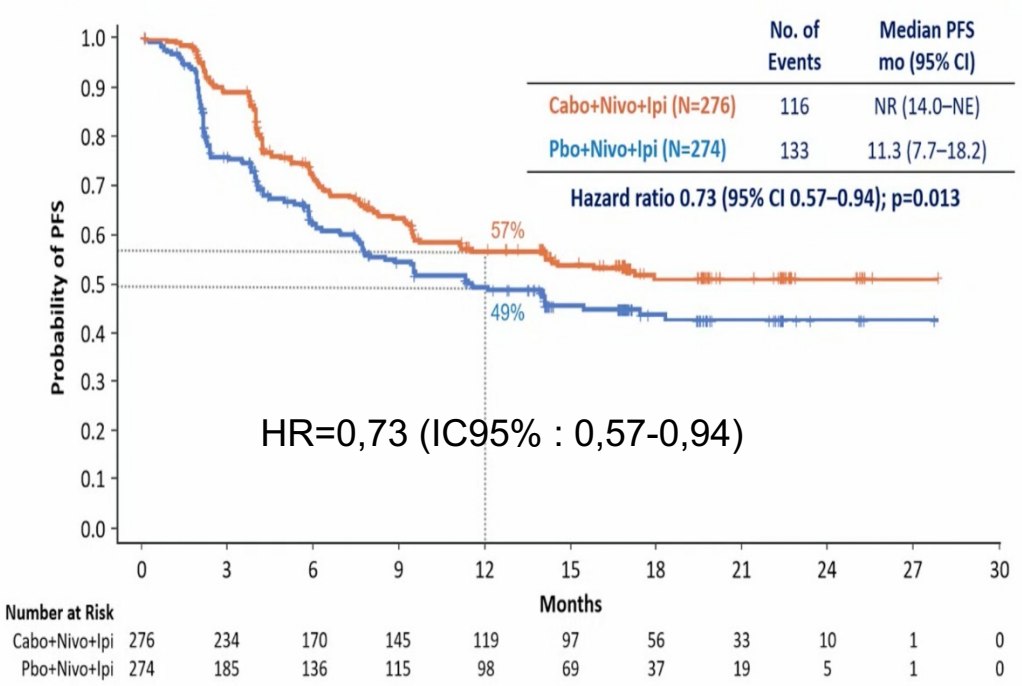
Critère principal : SSP (RECIST 1.1; revue indépendante) après le 249ème evt chez les 550 premiers patients randomisés (population ITT)
Critère secondaire (en cours) : SG après 433 evts dans la population ITT
Autres critères : taux de RO, durée de la RO et tolérance

ASCO GU 2023 - D'après Powles T et al. ; Abstract 605

COSMIC-313
Résultats : actualisation de la SSP

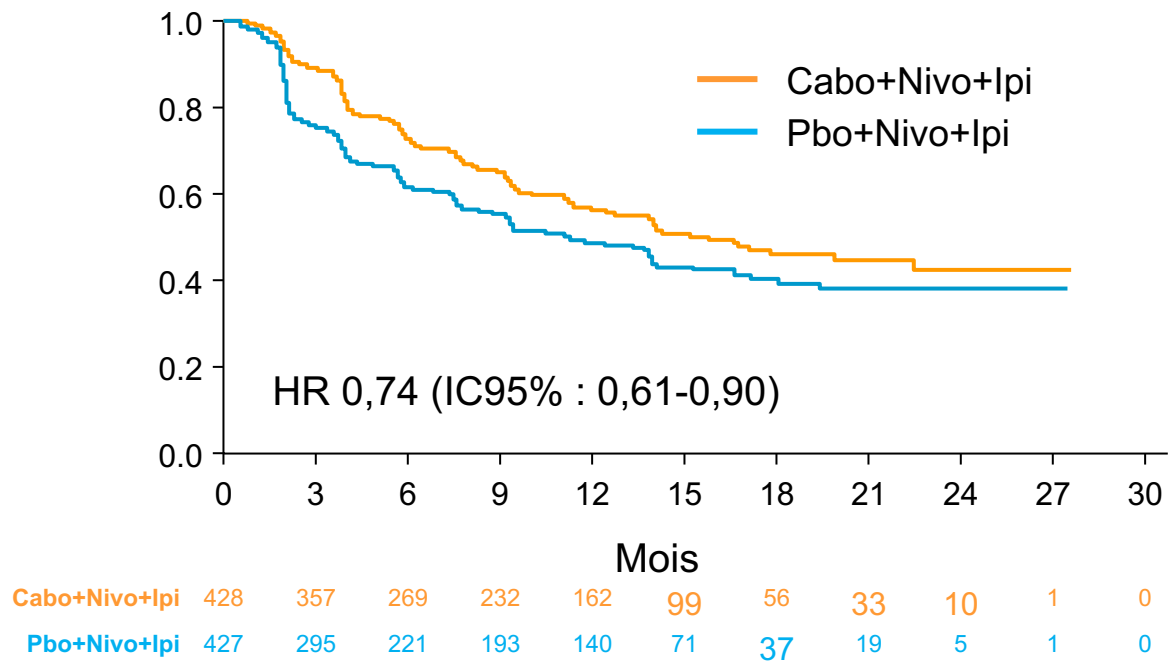
REIN

ESMO : SSP (relecture centralisée) en ITT



=> Maintien du bénéfice en SSP

ASCO GU : SSP (relecture centralisée) en ITT



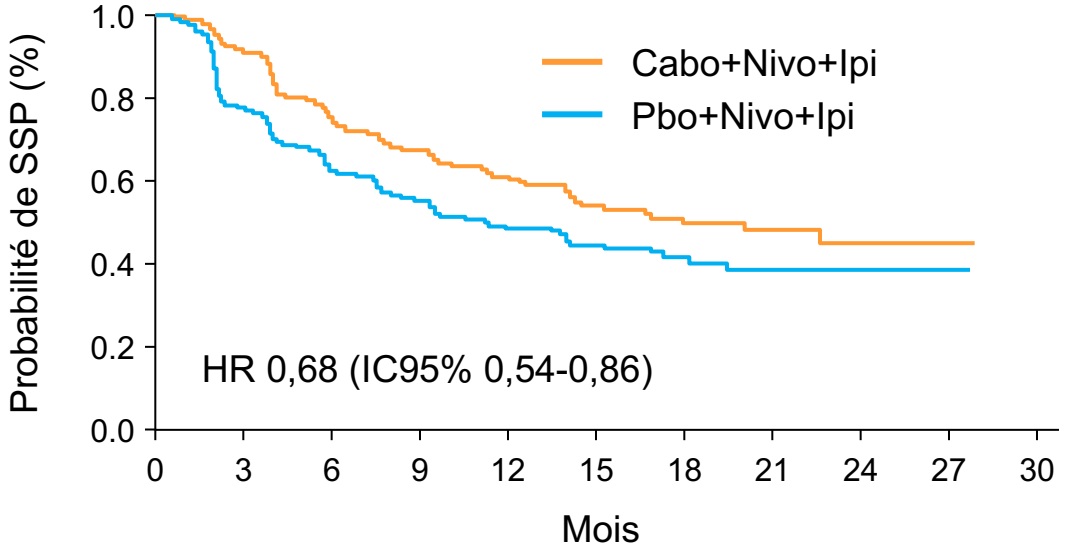
	N	N evts	SSP médiane, mois (IC95%)
Cabo+Nivo+Ipi	428	186	15,3 (12,7-22,5)
Pbo+Nivo+Ipi	427	216	11.3 (9,3-14,0)

ASCO GU 2023 - D'après Powles T et al. ; Abstract 605

COSMIC-313
SSP* en fonction du sous-groupe IMDC

REIN

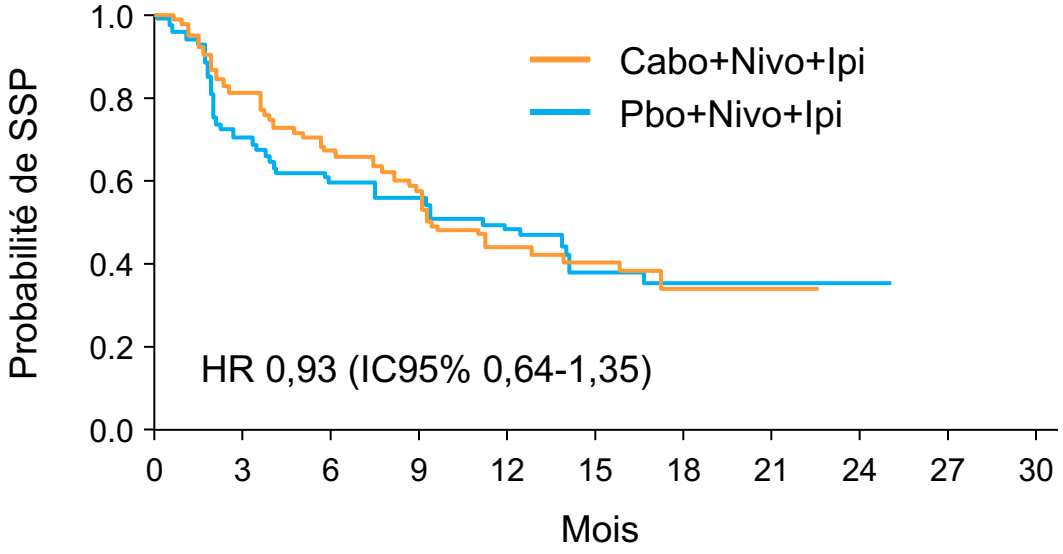
IMDC intermédiaire



Cabo+Nivo+Ipi	321	278	211	182	133	81	48	28	10	1	0
Pbo+Nivo+Ipi	321	226	170	146	105	57	30	16	4	1	0

	N	N evts	SSP médiane, mois (IC95%)
Cabo+Nivo+Ipi	321	131	17,9 (14,1-NA)
Pbo+Nivo+Ipi	321	161	11,3 (8,4-15,3)

IMDC défavorable



107	79	58	50	29	18	8	5	0		
106	69	51	47	35	14	7	3	1	0	

	N	N evts	SSP médiane, mois (IC95%)
Cabo+Nivo+Ipi	107	55	9,5 (8,3-15,8)
Pbo+Nivo+Ipi	106	55	11,2 (6,0-14,2)

**Relecture centralisée*

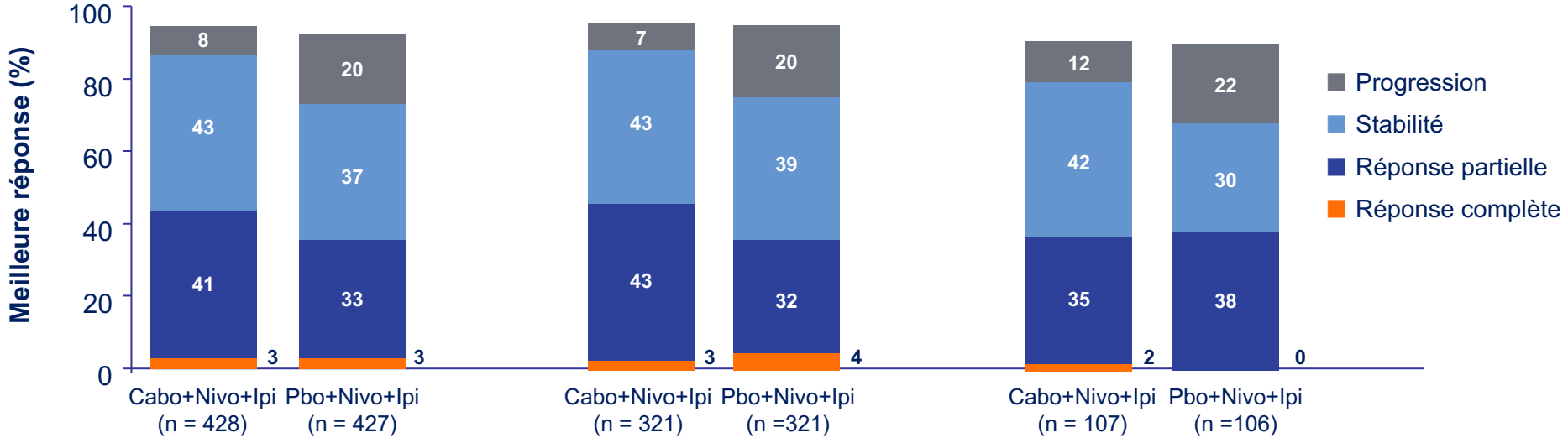
ASCO GU 2023 - D'après Powles T et al. ; Abstract 605

COSMIC-313
Réponse objective dans les 3 groupes pronostiques

REIN

Taux de réponse RECIST (revue centralisée) selon groupe pronostique IMDC

	ITT		Risque intermédiaire		Risque défavorable	
Taux de réponse objective, %	43	36	45	36	36	38
Taux de contrôle de la maladie, %	86	73	88	74	79	68



ASCO GU 2023 - D'après Powles T et al. ; Abstract 605

Exposition au traitement dans les sous-groupes IMDC
(population évaluée pour la tolérance)

REIN

- Exposition au traitement : pas de différences majeures dans les deux groupes de traitement qui pourraient expliquer les différences d'efficacité dans les Risques Intermédiaires et Défavorables

	Risque Intermédiaire		Risque Défavorable	
	Cabo + nivo + ipi (n = 321)	Pbo + Nivo + ipi (n = 320)	Cabo + nivo + ipi (n = 105)	Pbo + Nivo + ipi (n = 104)
Durée d'exposition au traitement, médiane, mois (extrêmes)	11,3 (0,3-28,5)	10,4 (0,3-28,1)	10,1 (0,2-23,7)	7,3 (0,1-27,0)
Durée d'exposition au traitement oral, médiane, mois (extrêmes)	10,4 (0,2-28,5)	10,5 (0,4-28,1)	9,1 (0,7-23,7)	8,7 (0,6-27,0)
Dose quotidienne de Cabo ou de Pbo, médiane, mg (extrêmes)	22,2 (3,6-40,0)	36,2 (5,4-40,0)	25,2 (8,6-40,0)	36,0 (0,8-40,0)
Nombre de perfusions de Nivo, médiane (extrêmes)	10,0 (1,0-27,0)	9,0 (1,0-27,0)	10,0 (1,0-27,0)	8,0 (1,0-27,0)
Doses d'ipi reçues, n (%) **4** **3** **2** **1**	 175 (55) 39 (12) 84 (26) 23 (7)	 236 (74) 42 (13) 24 (8) 18 (6)	 74 (70) 15 (14) 10 (10) 6 (6)	 75 (72) 16 (15) 4 (4) 9 (9)
Suppression de dose pour EI, n (%)	289 (90)	226 (71)	94 (90)	69 (66)
Réduction de dose du Cabo ou Pbo liée à un EI, n (%)	179 (56)	62 (19)	50 (48)	23 (22)

ASCO GU 2023 - D'après Powles T et al. ; Abstract 605

CheckMate 9ER
Actualisation avec suivi médian de 44 mois

REIN

Etude de phase III

N = 651

Critères d'inclusion
- RCC avancé ou métastatique non antérieurement traité
- Composante à cellules claires
- Tout groupe IMDC

Stratification :
- Risque IMDC
- Expression tumorale de PD-L1
- Région géographique

R 1:1

NIVO 240 mg/2 sem IV + CABO 40 mg/j PO

SUN 50 mg/j PO cycles de 4 sem on / 2 sem off

Traitement jusqu'à progression ou toxicité inacceptable

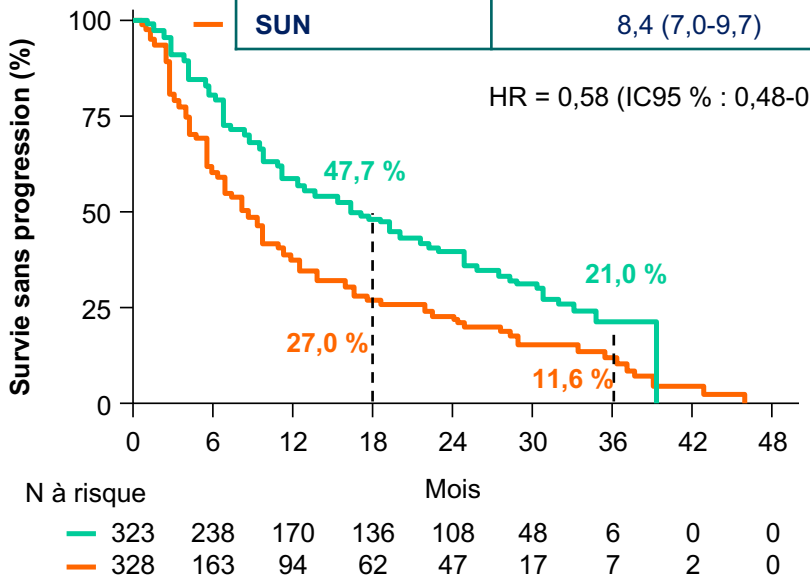
Suivi médian (extrêmes) pour la SG (population ITT) :
44,0 (36,5-56,5) mois
Fermeture de la base de données : 27 mai 2022

- **Critère principal : SSP (revue centralisée)**
- **Critères secondaires :** SG, RO (revue centralisée) et tolérance

SSP en revue centralisée

	SSP médiane (IC 95 %), mois
NIVO + CABO	16,6 (12,8-19,8)
SUN	8,4 (7,0-9,7)

HR = 0,58 (IC95 % : 0,48-0,71)



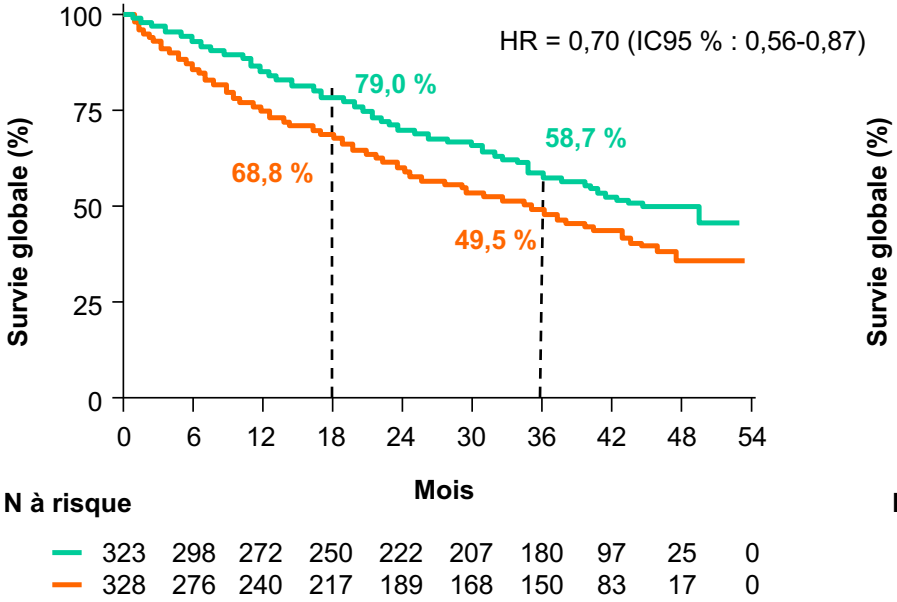
ASCO GU 2023 - D'après Burotto T et al. ; Abstract 603

CheckMate 9ER : Actualisation SG avec suivi médian de 44 mois

REIN

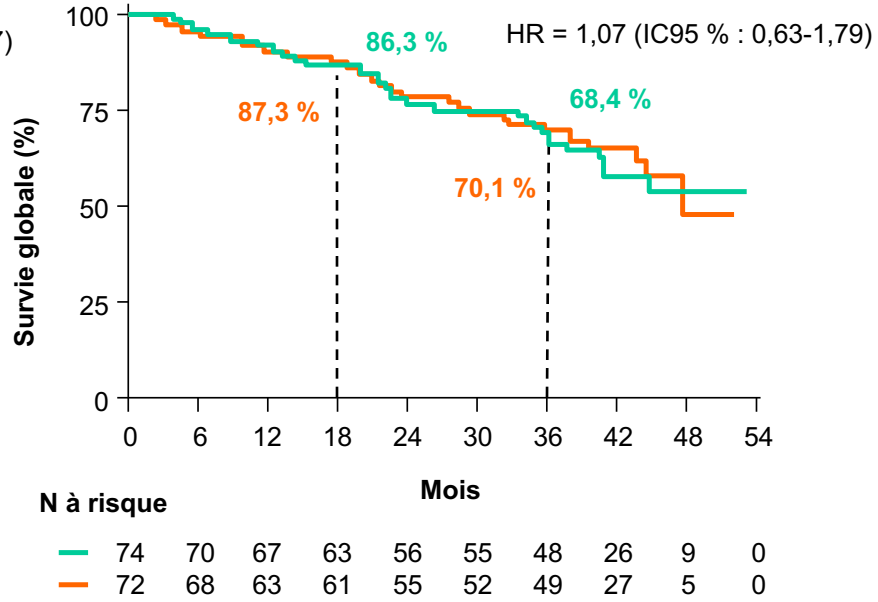
Population totale (ITT)

	SG médiane (IC95 %), mois
NIVO + CABO	49,5 (40,3-NA)
SUN	35,5 (29,2-42,3)



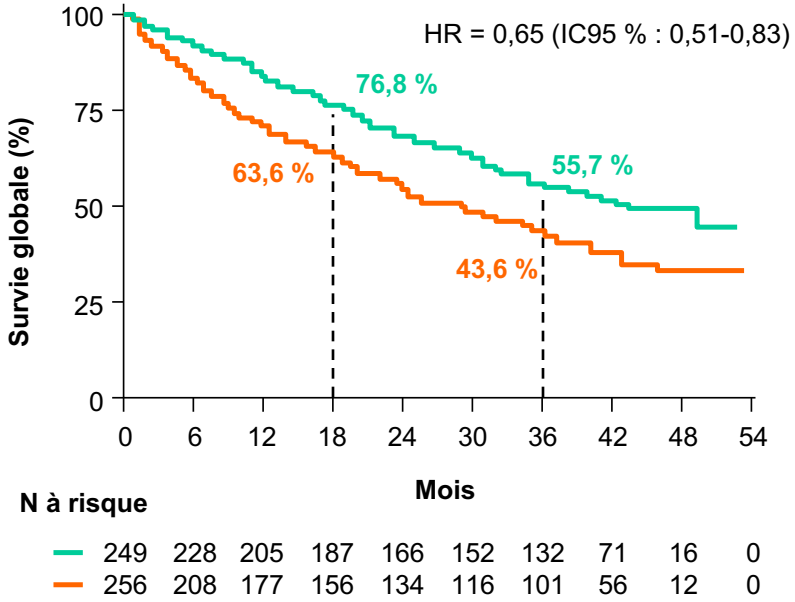
IMDC Favorable

	SG médiane (IC95 %), mois
NIVO + CABO	NA (40,7-NA)
SUN	47,6 (43,6-NA)



IMDC Int/Défav

	SG médiane (IC95 %), mois
NIVO + CABO	49,5 (34,9-NA)
SUN	29,2 (23,7-36,0)



- Taux de réponse en revue centralisée (ITT) : réponses partielles (43,3% vs 23,2%); réponses complètes (12,4% vs 5,2%), progressions (6,2% vs 13,7%)

ASCO GU 2023 - D'après Burotto T et al. ; Abstract 603

CheckMate 9ER : données actualisées avec un suivi médian de 44 mois

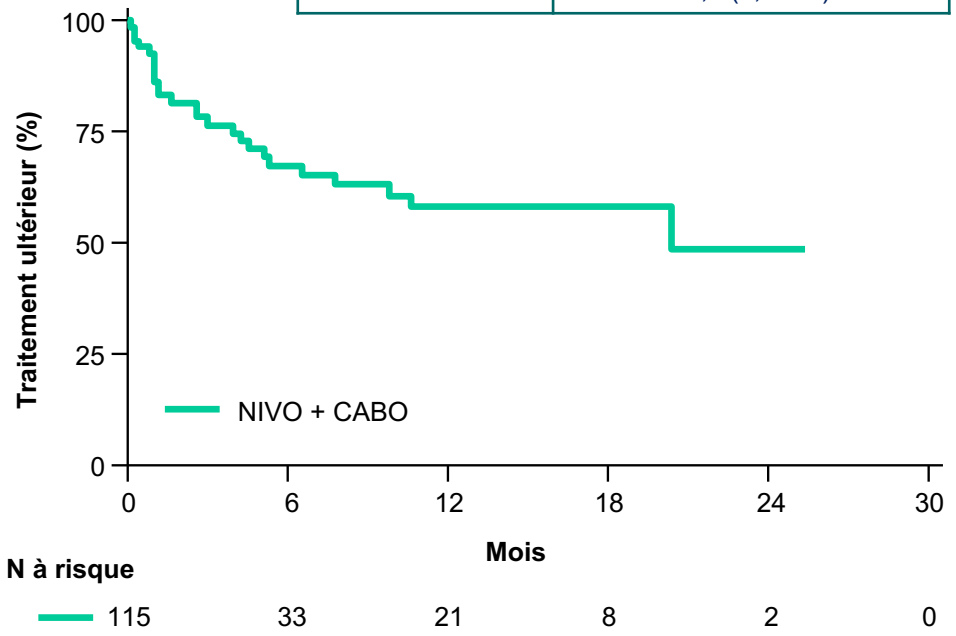
REIN

- Le nivolumab (NIVO) était arrêté au bout de 2 ans de traitement
- Données sur les 115 patients qui ont terminé les 2 ans de NIVO

Caractéristiques	n = 115
Age médian (écart), ans	59 (35-79)
Hommes, %	82
Région, %	
Amérique du Nord/Europe	49
Reste du monde	51
Karnofsky performance status, %	
90 ou 100	85
70 ou 80	15
Pronostic IMDC, %	
Favorable (0)	26
Intermédiaire (1-2)	62
Défavorable (3-6)	12
Néphrectomie antérieure, %	81
Expression tumorale de PD-L1, %	
≥ 1	23
< 1 % ou indéterminée	76

Caractéristiques	n = 115
Composante sarcomatoïde, %	
Oui	9
Non	90
Non rapporté	2
Sites métastatiques les plus fréquents	
Poumon	74
Ganglions	33
Os	20
Foie	20

	STT médian (IC 95 %), mois
NIVO + CABO	20,6 (7,9-NA)



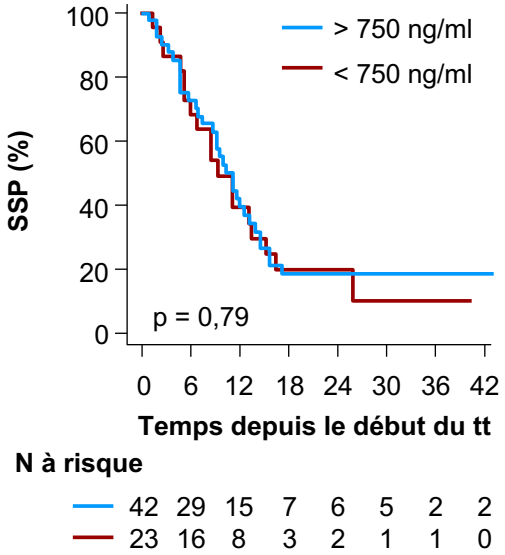
- Le temps médian avant tt systémique ultérieur est de 20,6 mois
- 88 % des patients avaient continué de recevoir du cabozantinib

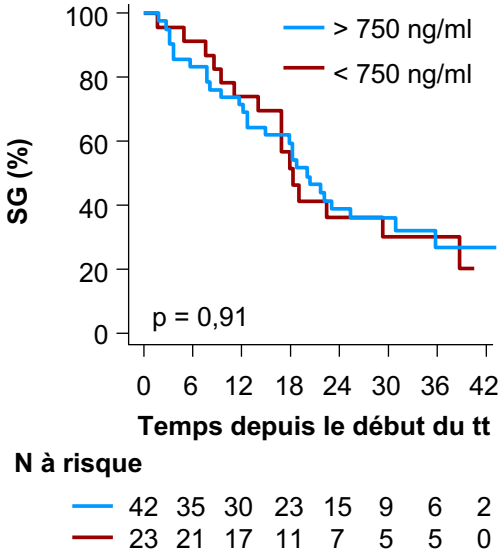
ASCO GU 2023 - D'après Burotto T et al. ; Abstract 603

Peut-on optimiser l'utilisation du Cabozantinib ? Données de pharmacocinétique

REIN

- Cohorte française (3 centres) de 76 patients
- Variabilité interindividuelles de Cmin médianes et AUC médianes de 47,5 % et 39 % respectivement
- Analyse Exposition-Toxicité :
  - Analyse multivariée : les Cmin (≥ 750 ng/mL) et AUC associées au risque de toxicité limitante
- Ce paramètre pharmacocinétique associé de manière + robuste
  - à la toxicité (vs dose initiale de cabozantinib)
- Pas d'association de ces paramètres pharmacocinétiques avec la SSP ou la SG (uni ou multivarié)





ASCO GU 2023 - D'après Xu-Villard et al. ; Abstract 676

Optimisation de l'utilisation du Cabozantinib: Interactions médicamenteuses

REIN

- Cohorte italienne de 104 patients
- Identification de nombreuses interactions potentielles et suggestion de prise en charge

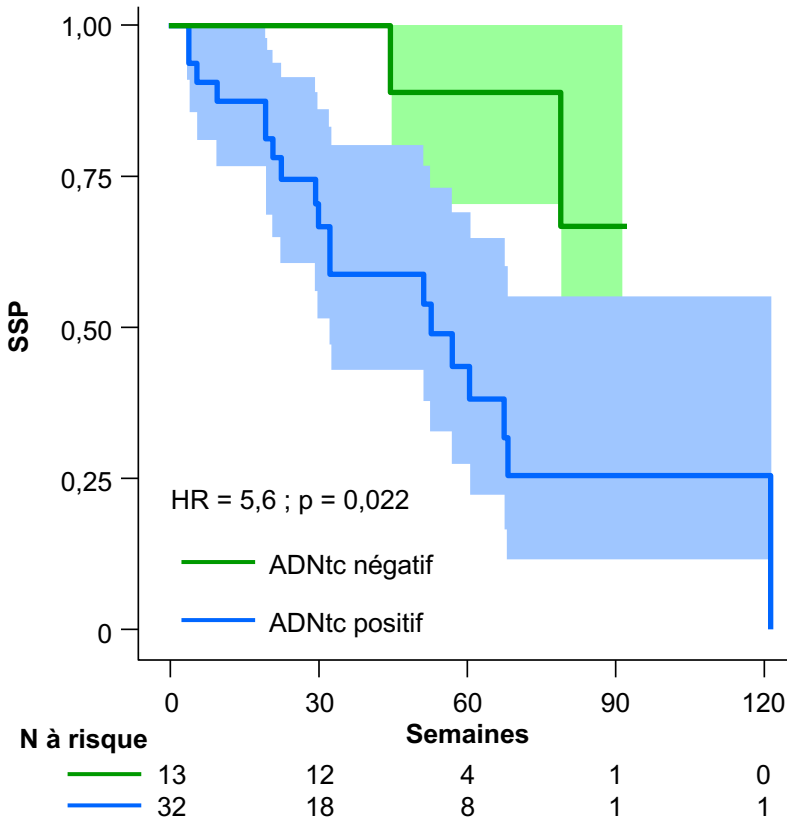
medication	Interaction	Mechanism	Effect DDI	Correlation with G3-4 toxicities	Suggestions
Warfarin (ATC: B01AA03)	PHARMACOKINETIC metabolism-elimination	CABO is a potent inhibitor of UGT1A9 [3;4] CABO may compete with serum protein binding	↑ Warfarin with bleedings	-	Monitor INR frequently, reduce dose of warfarin or switch to Heparin ATC: B01AB01
Apixaban (ATC: B01AF02)	PHARMACOKINETIC metabolism	CABO inhibit CYP2C8, 2C9 [2] and the drug transporters OATP1B1 and OATP1B3 [5].	↑ Apixaban with bleedings	-	Clinical monitoring, or use Heparin ATC: B01AB01
Diltiazem (ATC: C08DB01)	PHARMACOKINETIC metabolism	Diltiazem is a moderate inhibitor of CYP3A4	↑ CABO	*P=ns*	Clinical Monitoring, use other drugs
Voriconazole (ATC: J02AC03)	PHARMACOKINETIC metabolism	Voriconazole is a strong inhibitor of CYP3A4	↑ CABO	*P=ns*	Temporary CABO interruption or reduce CABO
Olmesartan (ATC: C09CA08)	PHARMACOKINETIC absorption	CABO inhibits the drug transporters OATP1B1 and OPAT1B3 [5]	↑ Olmesartan with hypotension	-	Use Valsartan ATC: C09CA03 or others drugs
Simvastatin (ATC: C10AA01)	PHARMACOKINETIC absorption-metabolism	CABO can inhibit CYP2C8 [2] and drug transporter OATP1B1 [5]	↑ Simvastatin with muscle pains and elevation of transaminases	-	Clinical monitoring, use Pravastatin ATC: C10AA08
Rosuvastatin (ATC: C10AA07)	PHARMACOKINETIC absorption -elimination	CABO inhibits the drug transporters OATP1B1 and BCRP [5;6]	↑ Rosuvastatin with muscle pains and elevation of transaminases	-	Clinical monitoring, use Pravastatin ATC: C10AA08
OM3FAs (ATC: C10AX06)	PHARMACOKINETIC absorption	OM3FAs can increase the absorption of CABO in the gastrointestinal tract [7]	↑ CABO	***p=0.02***	Clinical monitoring, reduce CABO or avoid OM3FAs
Ezetimibe (ATC: C10AX09)	PHARMACOKINETIC metabolism	CABO inhibits UGT1A1, UGT1A3 and UGT2B15 [4]	↑ Ezetimibe with muscle cramps and headache	-	Clinical Monitoring
Loperamide (ATC: A07DA03)	PHARMACOKINETIC metabolism-elimination	CABO inhibits CYP2C8 [2]; loperamide is a multi-specific inhibitor of drug transporter MRP2 [8]	↑ Loperamide with constipation ↑CABO	*p=ns*	Clinical Monitoring
Methoclopramide (ATC: A03FA01)	PHARMACOKINETIC elimination	CABO inhibits drug transporter MATE 1 and 2 [6]	↑ Methoclopramide with muscle pain or weakness, diarrhoea, drowsiness	-	Clinical monitoring, avoid Methoclopramide
Metformin (ATC: A10BA02)	PHARMACOKINETIC elimination	Metformin mildly inhibits CYP3A4 CABO inhibits drug transporter MATE 1 and 2 [6]	↑ Metformin with diarrhoea, fever or muscle/back pain ↑CABO	*p=ns*	Clinical monitoring, reduce metformin
Dexamethasone (ATC: H02AB02)	PHARMACOKINETIC metabolism	Dexamethasone induces CYP3A4 [9]; Dexamethasone may reduce elimination of CABO metabolites by renal tubules [10]	↓ CABO; ↑ CABO metabolites	-	Clinical monitoring, use Prednisone ATC: H02AB07
Doxazosin (ATC: C02CA04)	PHARMACODYNAMIC	Doxazosin inhibits both VEGFR-2 and PI3K/AKT/mTOR signalling. [11]	Synergism with CABO (↑ cholesterol/triglycerides)	*p=ns*	Clinical monitoring

ASCO GU 2023 - D'après Mattana et al; abst 648

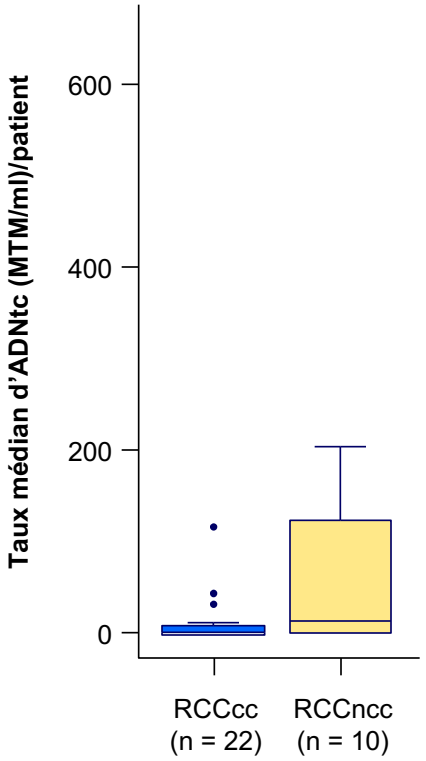
Nouvelle piste : suivi du patient M+ avec l'ADN tumoral circulant (ADNtc)

REIN

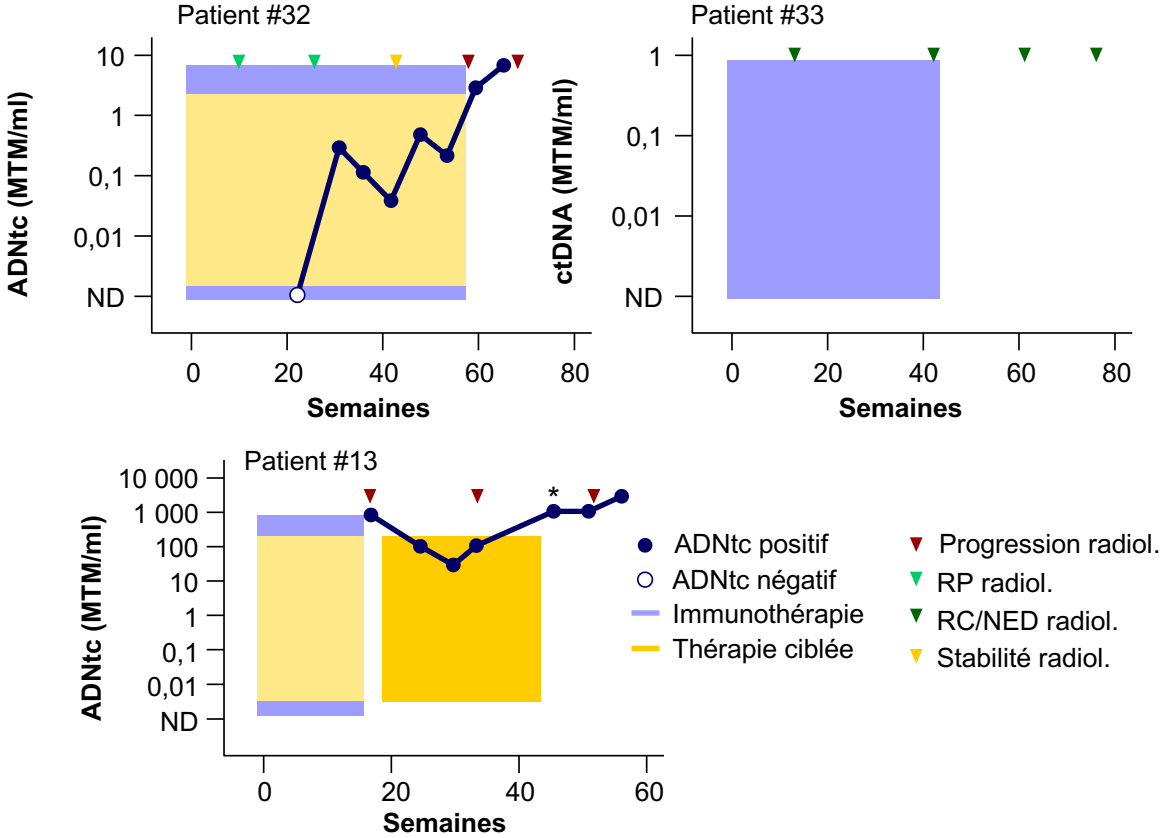
- Cohorte américaine multicentrique de 45 patients, majorité de cellules claires



Association avec la SSP



Taux d'ADNtc supérieur dans les RCC non à cellules claires



- **22 pts (49%) ont eu une progression à l'imagerie tout comme sur l'ADNtc (avant ou au moment de l'imagerie).**
- **Concordance aussi observée (83%) chez les patients considérés contrôlés sur la période de suivi**

ASCO GU 2023 - D'après Basu A et al; abst 715

2023 : actualisation des essais menés dans les RCC IMDC Intermédiaire/Défavorable

REIN

Population globale (tous risques)	CheckMate 214	KEYNOTE-426	CheckMate-9ER	CLEAR
Suivi médian	67,7	42,8	44	33,7
Survie globale, médiane, mois	47 vs 26,6	Non rapportée	49,5 vs 29,2	Rapportée séparément pour les Int et Défav 43 vs 41 and 36,9 vs 10,4
HRSG	0,68	0,64	0,65	0,72 and 0,39
SSP médiane, mois	11,6 vs 8,3	13,8 vs 8,2	16,4 vs 7,1	Non rapportée
HR SSP	0,73	0,67	0,55 (0,61 and 0,38)*	0,41 and 0,30
Taux de RO, %	42 vs 27	56,5 vs 34,9	52,6 vs 23,8	Non rapportée
RC, %	11 vs 2	9,2 vs 2,3	12 vs 3,5	Non rapportée
Durée médiane de RO, mois	NA (50,9-NA)	Non rapportée	Non rapportée	Non rapportée

*HR's pour les Int et Défav

ASCO GU 2023 - D'après Schmidinger M et al. Discutant

2023 : actualisation des essais

REIN

Population globale (tous risques)	CheckMate 214	KEYNOTE-426	CheckMate 9ER	CLEAR
Suivi médian	67,7	42,8	44	33,7
SG médian et réduction du risque de décès	55,7 28 %	45,7 27 %	49,5 30 %	NA 28 %
Taux de RO et RC %	39,3 12	60,4 10	55,7 12,4	71 17,2
Durée de la RO, médiane, mois	NA (59- NA)	23,6	23,1	26
SSP médiane et réduction du risque de progression, %	12,3 14%	15,7 32%	16,6 42%	23,3 58%

ASCO GU 2023 - D'après Schmidinger M et al. Discutant

Traitement de clôture par résection des masses résiduelles après traitement de 1ère ligne à base d'immunothérapie

REIN

- Les combinaisons à base d'immunothérapie ont amélioré la SG, la SSP et le taux de RO avec des taux de RC de 10 à 17%[1,2,3,4]
- Quel impact de l'ajout d'un traitement des masses résiduelles sur le taux de RC ?
- Etude monocentrique rétrospective française : n = 80 pts (2015-2022)

Taux de réponse objective sur cohorte (N=80pts)

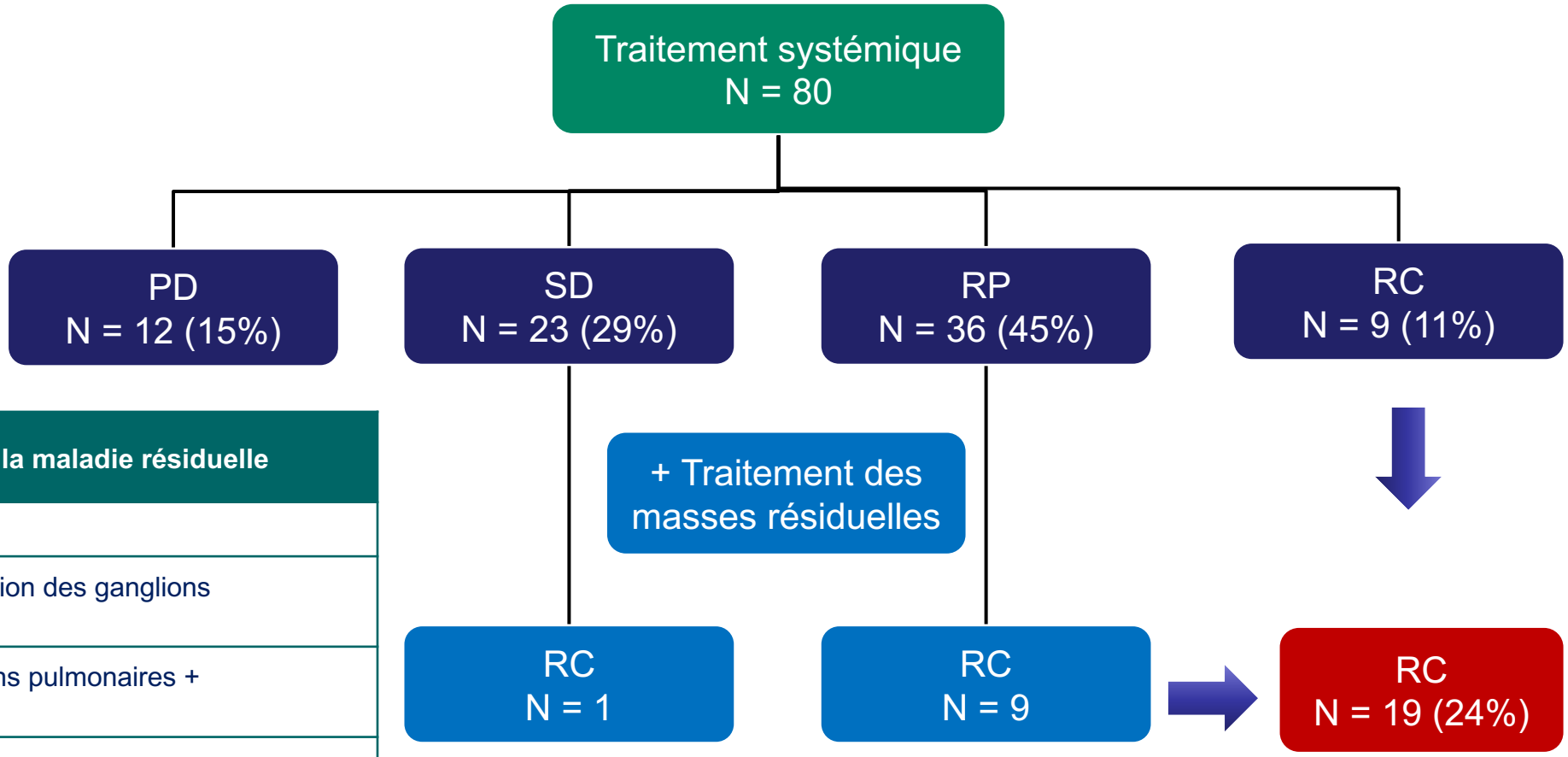
	Total (n = 80)	ICI + ICI (n = 47)	ICI + ITK (n = 24)	ICI + autres (n = 9)
Meilleure réponse, n(%)				
Réponse complète	**9 (11)**	**5 (11)**	**2 (8)**	2 (22)
Réponse partielle	36 (45)	21 (45)	10 (42)	5 (56)
Maladie stable	23 (29)	9 (19)	12 (50)	2 (22)
Progression	12 (15)	12 (25)	0 (0)	0 (0)
Taux de RO	45 (56)	26 (55)	12 (50)	7 (78)

1 Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018;378(14):1277-1290.
2 Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019;380(12):1116-1127.
3 Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(14):1289-1300.
4 Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(9):829-841.

ASCO GU 2023 - D'après Moinard-Butot F et al. Abst 601

Impact de la résection des masses résiduelles

REIN



N patients N = 10	Traitement de la maladie résiduelle
4	Néphrectomie
2	Néphrectomie + résection des ganglions rétroperitonéaux
1	Résection des ganglions pulmonaires + médiastinaux
1	Résection pulmonaire
1	Radioablation hépatique
1	Résection des ganglions rétropéritonéaux

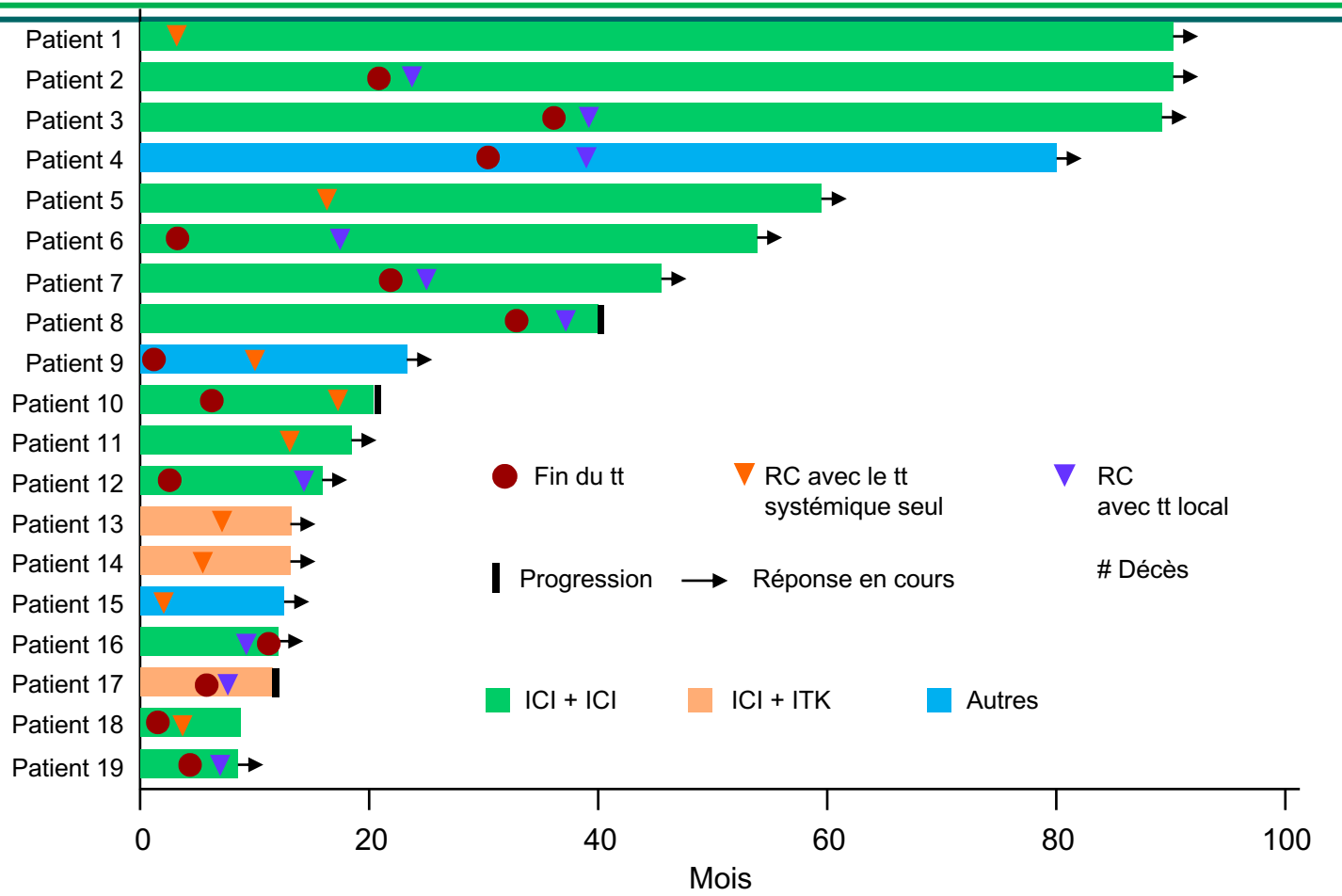
➔ Doublement du taux de RC

ASCO GU 2023 - D'après Moinard-Butot F et al. Abst 601

Devenir des répondeurs cliniques

REIN

	RC tt systémique N = 9	RC tt systémique + tt local N = 10
Suivi médian	23,7 mois	
Délai depuis le début du tt systémique/tt local	10,3 mois (2,5 – 16,3)	19,1 mois (7,7 – 37,1)
Arrêt du tt systémique (n)	3	10
Rechute/Décès (n)	2	2



- Arrêt des traitements systémiques : 100% en cas de résection des masses résiduelles
- Impact sur la survie ? Nécessité d'un suivi supplémentaire et essai prospectifs nécessaires

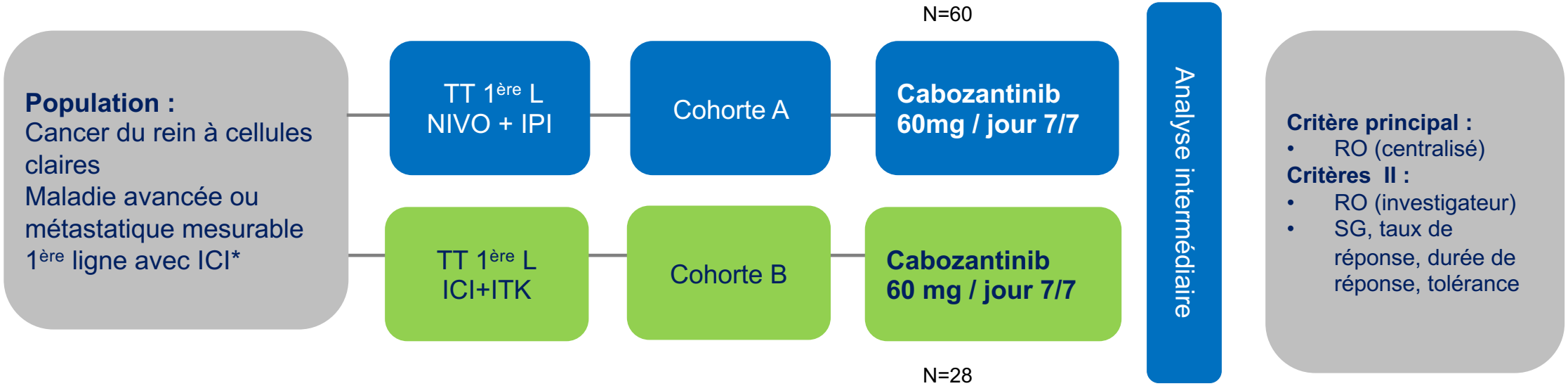
ASCO GU 2023 - D'après Moinard-Butot F et al. Abst 601

Carcinomes rénaux

CaboPoint : cabozantinib 2ème ligne post-Immuno

REIN

- Etude de phase II, multicentrique
- ICI+ ITK
  - Pembrolizumab + axitinib 71,4%,
  - Avelumab + axitinib 28,6%



*ICI : inhibiteur de checkpoint immunitaire

ASCO GU 2023 - D'après Albiges L et al. Abst 606

CABOPOINT : cabozantinib 2ème L post-Immuno
Caractéristiques des patients

REIN

- Au moment de cette analyse intermédiaire, suivi ≥ 3 mois pour 88 patients

	Cohorte A (n = 60)	Cohorte B (n = 28)	Tous (n = 88)
Age, ans			
Médian (extrêmes)	62,0 (41-83)	69,5 (45,83)	64,0 (41-83)
Sexe, n (%)			
Hommes	44 (73,3)	22 (78,6)	66 (75,0)
ECOG PS, n (%)			
0	33 (55,0)	17 (60,7)	50 (56,8)
1	27 (45,0)	11 (39,3)	38 (43,2)
Groupe IMDC, n(%)			
Favorable	2 (3,7)	4 (14,8)	6 (7,4)
Intermédiaire	25 (46,3)	11 (40,7)	36 (44,4)
Défavorable	7 (13,0)	3 (11,1)	10 (12,3)
Non connu/manquant	20 (37,0)/6	9 (33,3)/1	29 (35,8)/7
Stade RCC au diagnostic, n (%)	8 (13,6)	17 (25,0)	15 (17,2)
Localisé	10 (16,9)	5 (17,9)	15 (17,2)
Localement avancé	40 (67,8)	16 (57,1)	56 (64,4)
Métastatique	1 (1,7)/1	0/0	1 (1,1)/1

	Cohorte A (n = 60)	Cohorte B (n = 28)	Tous (n = 88)
Néphrectomie antérieure (pour RCC), n (%)	34 (56,7)	20 (71,4)	54 (61,4)
Sites métastatiques au début du tt par cabozantinib, n (%)			
Poumons	39 (66,1)	21 (75,0)	
Ganglions	28 (47,5)	15 (53,6)	
Os	18 (30,5)	9 (32,1)	
Foie	13 (22,0)	6 (21,4)	
Cerveau	2 (3,4)	1 (3,6)	
Nombre de sites métastatiques, n (%)			
1	18 (30,5)	9 (32,1)	
2	15 (25,4)	7 (25,0)	
≥ 3	26 (44,1)	12 (42,9)	
Tt systémiques antérieurs pour le RCC, n (%)			
Nivolumab plus ipilimumab	59 (98,6)	0	59 (67,0)
Avelumab plus axitinib	0	8 (28,6)	8 (9,1)
Pembrolizumab plus axitinib	0	20 (71,4)	20 (22,7)

ASCO GU 2023 - D'après Albiges L et al. Abst 606

CABOPOINT : cabozantinib 2ème L post-Immuno
Réponse objective

REIN

	Cohorte A (n = 60)	Cohorte B (n = 28)	Total (n = 88)
Taux de Réponse Objective	31,7 (20,3-45,0)	25 (10,7-44,9)	29,5 (20,3-40,2)
Meilleure réponse	n = 57	n = 25	n = 62
RC (%)	0	4	1,2
RP (%)	33,3	24	30,5
SD (%)	50,9	52	51,2
PD (%)	15,8	20	17,1

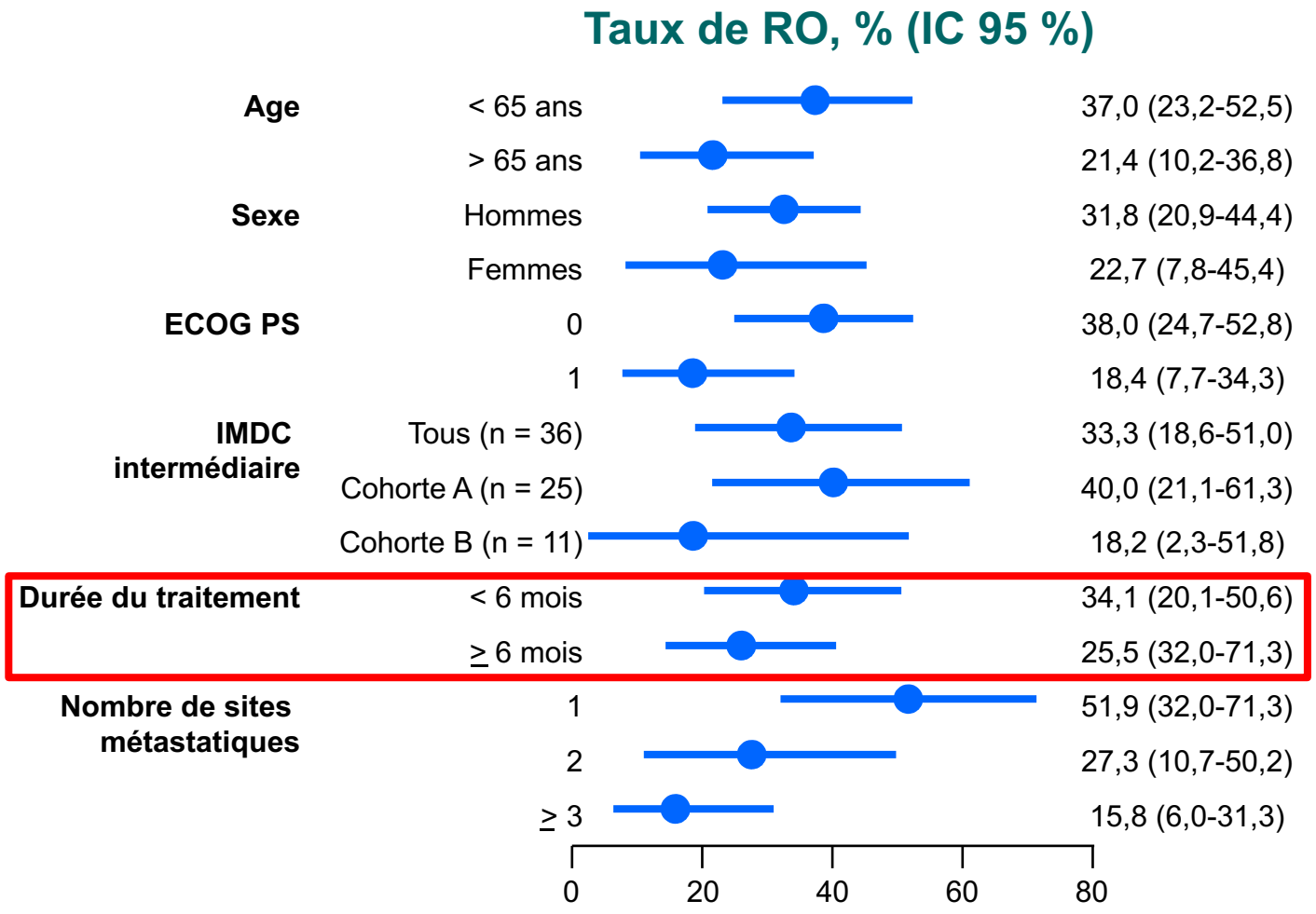
- Efficacité du cabozantinib quelle que soit la combinaison de 1ère ligne

ASCO GU 2023 - D'après Albiges L et al. Abst 606

CABOPOINT : cabozantinib 2ème L post Immuno

REIN

- Efficacité du cabozantinib en 2ème ligne dans tous les sous-groupes
- Patients à risque IMDC intermédiaire : efficacité du cabozantinib observée aussi indépendamment du traitement de 1ère ligne
- Efficacité du cabozantinib chez les patients réfractaires d'emblée à la 1ère ligne



ASCO GU 2023 - D'après Albiges L et al. Abst 606

CABOPOINT : cabozantinib 2ème L post-Immuno Conclusion

REIN

- Le traitement de référence des RCCm en 1ère ligne est basée sur une combinaison à base d'inhibiteur de PD-1/PD-L1

- Cabopoint est la 1ère étude prospective évaluant l'efficacité du cabozantinib en 2ème ligne

- Efficacité indépendante de la 1ère ligne :
  - RO : 31,7% (cohorte A - post ICI/ICI), 25% cohorte B (ICI/ITK)
- Efficacité du cabozantinib chez les patients réfractaire à la 1ère ligne (durée du traitement L1 < 6 mois)

- Analyse finale attendue pour septembre 2023
  - ➔ Quid de la place du cabozantinib en 2ème ligne vue la disponibilité du Nivo+Cabo en 1ère ligne?
  - ➔ Quid de l'efficacité du cabozantinib post Pembro+Lenvatinib dans le futur?

ASCO GU 2023 - D'après Albiges L et al. Abst 606

Recommandations CCAFU
RCCcc : traitement de 1ère ligne

IMDC prognostic classification	1st line	
Favourable	Standard	Pembrolizumab + Axitinib (High) Nivolumab + Cabozantinib (High) Pembrolizumab + Lenvatinib (High)*
	Options	Sunitinib Pazopanib
Intermediate	Standard	Nivolumab + Ipilimumab (High) Pembrolizumab + Axitinib (High) Nivolumab + Cabozantinib (High) Pembrolizumab + Lenvatinib (High)*
	Options	Sunitinib Pazopanib
Poor	Standard	Nivolumab + Ipilimumab (High) Pembrolizumab + Axitinib (High) Nivolumab + Cabozantinib (High) Pembrolizumab + Lenvatinib (High)*
	Options	Sunitinib Pazopanib

Bigot P et al. Prog Urol 2022;32(15):1195-1274

Recommandations CCAFU
RCCcc : traitement de 2ème ligne

Treatment received in 1st line	2rd line	3rd line
Sunitinib Pazopanib	Cabozantinib Nivolumab	Nivolumab Cabozantinib
Pembrolizumab + Axitinib Pembrolizumab + Lenvatinib* Nivolumab + Cabozantinib	Anti-VEGF TKI not used in 1st line treatment	Other targeted therapy
Nivolumab + Ipilimumab	Anti-VEGF TKI	Other targeted therapy

Bigot P et al. Prog Urol 2022;32(15):1195-1274

Cancer du rein : localisations métastatiques particulières
1/ Les métastases cérébrales

REIN

BACKGROUND

- Métastases cérébrales : <10% des pts avec un ccRCC
- Peu de données sur l'efficacité des combinaisons ICI-ICI ou IO-ITK
- Associées à un mauvais pronostic
- Prise en charge multidisciplinaire +++

Cohorte IMDC :
N = 10 224

ccRCC métastatique
L1 : ITK seul ou combinaison (ICI-ICI ou ICI-TKI)
Imagerie cérébrale disponible

Pas de métastase cérébrale
N = 9 421

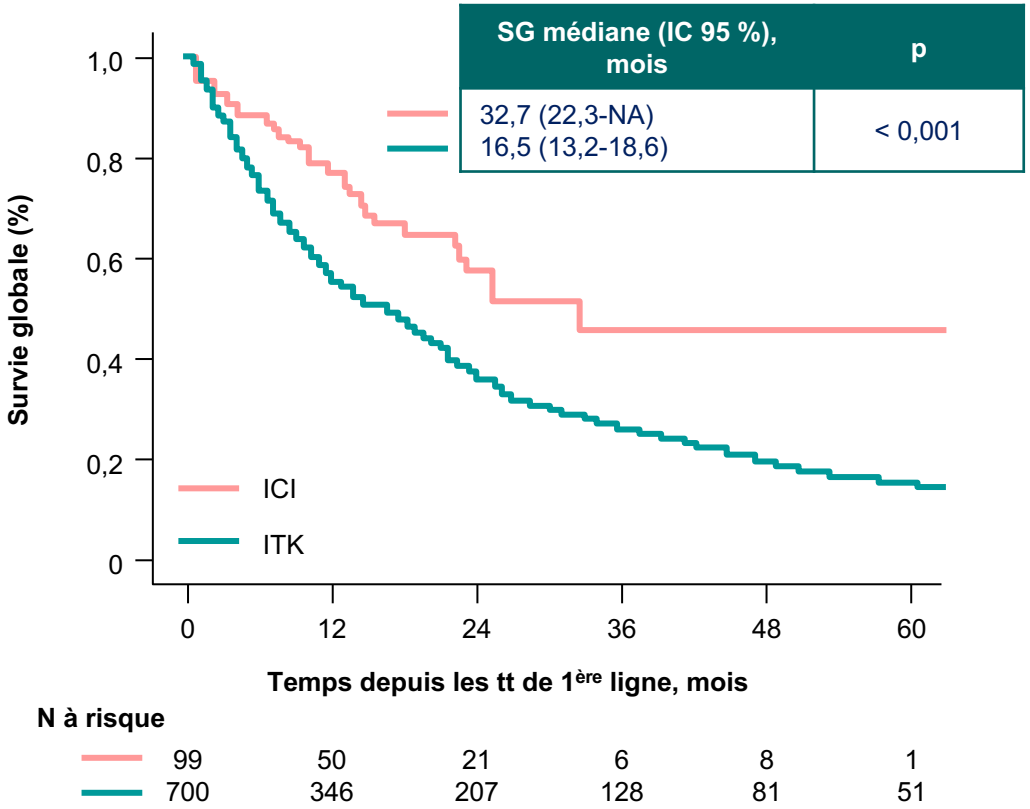
Métastases cérébrales
N = 803 (7,9 %)

Combinaison
(81 % Ipi-Nivo)
(n = 99)

ITK seul
(Pazo ou Sun)
(n = 704)

RTE in-toto (n = 13)
RTE stéréotaxique (n = 39)
Neurochirurgie (n = 24)

RTE in-toto (n = 232)
RTE stéréotaxique (n = 224)
Neurochirurgie (n = 135)



Données rétrospectives de SG en faveur des combinaisons ICI-ICI ou ICI-ITK

ASCO GU 2023 - D'après Takemura K et al. Abst 600

Métastases cérébrales dans le RCCcc : Analyse rétrospective IMDC

REIN

Analyse multivariée

	HR ajusté	(IC 95 %)	p
Tt de 1ère ligne (à base d'ICI vs ITK)	0,36	0,21-0,61	< 0,001
Année du tt de 1ère ligne (≥ 2014 vs < 2014)	0,92	0,70-1,22	0,581
Risque IMDC (Fav/int vs Défav.)	0,43	0,33-0,56	< 0,001
Symptômes à la présentation	1,25	0,95-1,65	0,116
Métastases cérébrales multiples	1,17	0,90-1,52	0,243
Radiothérapie encéphalique totale (WBRT)	1,01	0,73-1,38	0,971
Radiochirurgie stéréotaxique (SRS)	0,59	0,44-0,79	< 0,001
Neurochirurgie (NS)	0,60	0,45-0,81	< 0,001

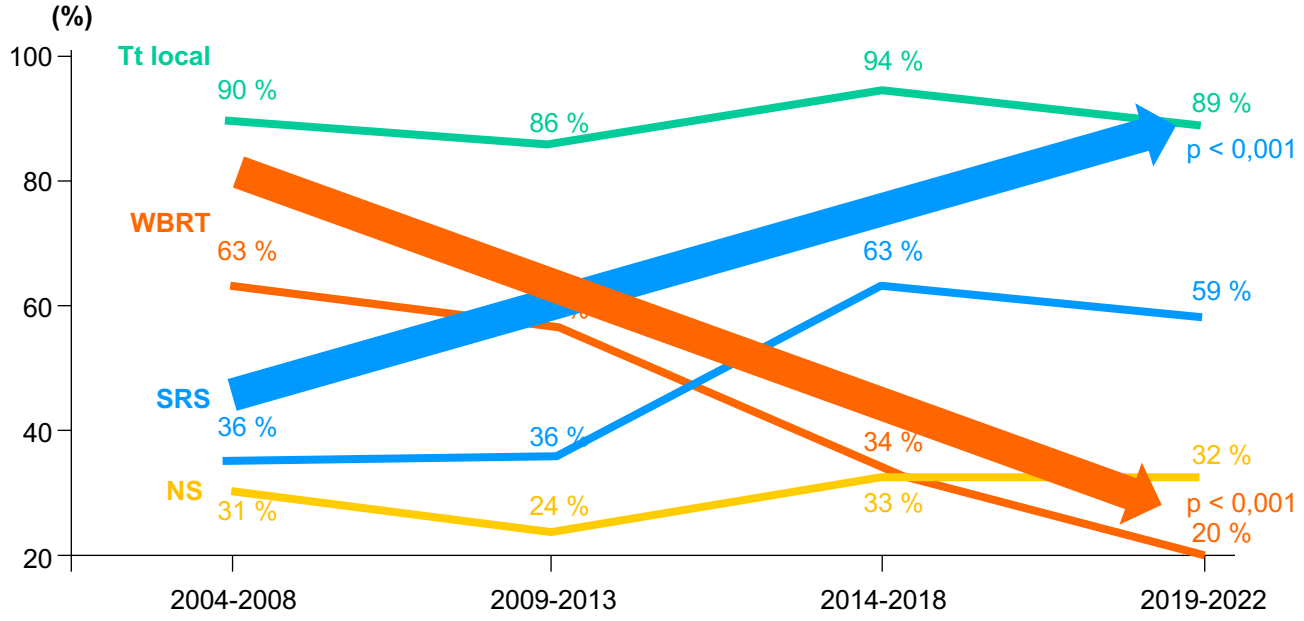
- Les combinaisons ICI-ICI ou ICI-ITK et le contrôle local des métastases cérébrales (par stéréotaxie ou radiothérapie) sont indépendamment associés à une meilleure SG

ASCO GU 2023 - D'après Takemura K et al. Abst 600

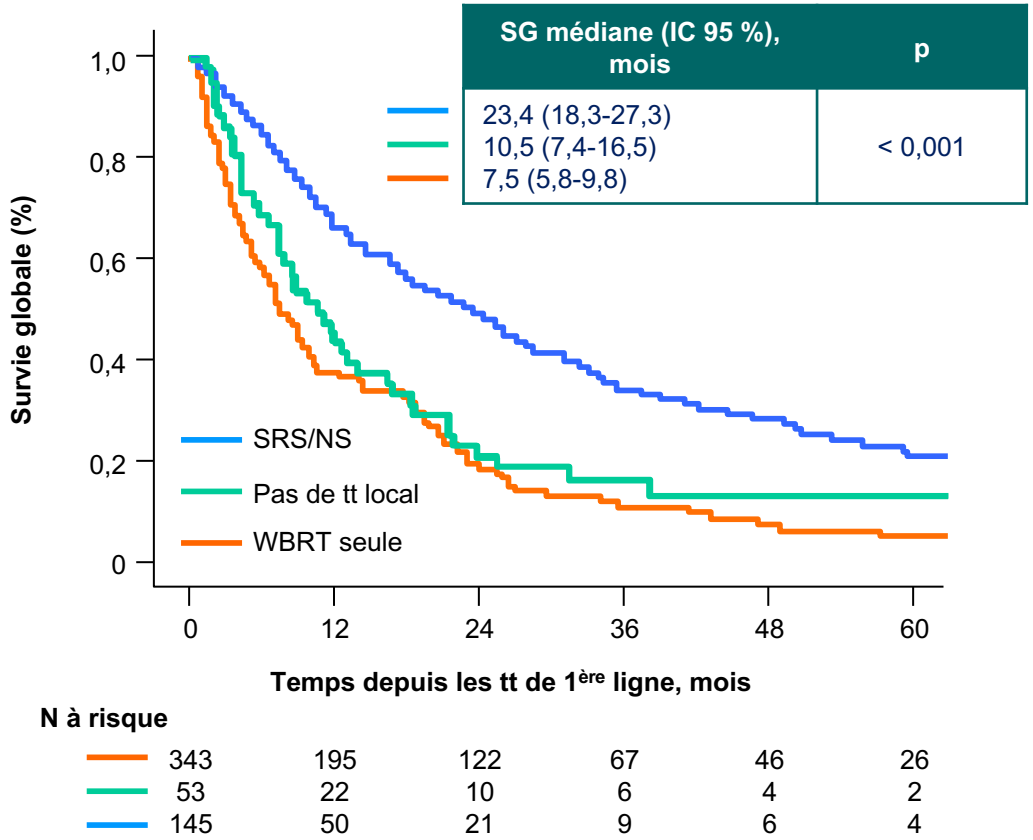
Métastases cérébrales dans le ccRCC
Analyse rétrospective IMDC

REIN

Evolution du type de traitement local des métastases en fonction du temps



Diminution radicale de l'utilisation de la RTE pan-encéphalique en faveur de la RTE stéréotaxique



Importance du contrôle des métastases cérébrales (stéréotaxie ou neurochirurgie) quand cela est possible

ASCO GU 2023 - D'après Takemura K et al. Abst 600

Métastases cérébrales dans le ccRCC
Analyse rétrospective IMDC

REIN

- Cette étude montre l'intérêt :
  - Du dépistage systématique par imagerie cérébrale
  - De l'Importance du contrôle local par RTE stéréotaxique ou neurochirurgie quand celui-ci est possible
  - D'une combinaison ICI-ICI ou ICI-ITK dans le RCCcc même en présence de métastases cérébrales

- Limites :
  - Etude rétrospective
  - Pas de donnée sur les taux de réponse des métastases cérébrales
  - Très peu de patients traités par ICI-ITK : pas de comparaison possible avec l'association ICI-ICI
  - Seulement 3 patients traités par cabozantinib - nivolumab et aucun par cabozantinib seul

- Probable intérêt du cabozantinib dans cette situation à démontrer :
  - Réponse au niveau cérébral : 55% dans une cohorte de 33 patients RCCcc naïfs de radiothérapie[1]
  - Étude CABRAMET en cours de recrutement en 1ère ou 2ème ligne avec du cabozantinib en monothérapie

[1]*Hirsch et al, JAMA Oncol, 2021*

ASCO GU 2023 - D'après Takemura K et al. Abst 600

Histoire naturelle des cancers du rein avec composante sarcomatoïde (sRCC) au stade localisé

REIN

BACKGROUND

- Les sRCC métastatiques ont un pronostic spontanément défavorable
- Les combinaisons à base d'IO (surtout Ipi+Nivo) ont montré leur efficacité dans cette situation
- Peu de données de vraie vie sur l'histoire naturelle des RCC localisés

DESIGN DE L'ÉTUDE

- Etude de registre américaine (National Cancer Database)
- N = 440 230 RCC inclus entre 2004 et 2019
- N= 14 713 **(3,3 %) RCC**

RÉSULTATS

Parmi les RCC inclus :

- 39,3 % avaient des métastases au diagnostic
- SG à 5 ans des RCC localisés = 52,9 %
  - Stade I = 72,9 %
  - Stade II = 60,4 %
  - Stade III = 40,9 %
- La mortalité des RCC localisés était associée à la taille tumorale (HR = 1,04, p < 0,001), l'envahissement ganglionnaire (HR = 1,01, p < 0,001) et le grade histologique (HR = 1,46, p < 0,001).
- Des tumeurs des tubes collecteurs et médullaires avec composante sarcomatoïde ont également été inclus avec un impact très péjoratif sur la survie (HR = 2,33 et HR = 4,75 respectivement)

Les RCCs localisés sont associés à un mauvais pronostic
Intérêt d'un traitement adjuvant par ICI dans cette situation ?
La SSM à 24 mois des RCCs dans la KEYNOTE-564 (Pembro vs placebo) = 71,8 % vs 52 % (HR = 0,54)

ASCO GU 2023 - D'après Wang LL et al. Abst 735

Cancer du rein : localisations métastatiques particulières
2/ Le péritoine

REIN

- Situation clinique rare qui concerne > 1 % des patients
- Série rétrospective italienne (12 centres; 2016-2022) : 91 patients
- 87/91 ont reçu une 1ère ligne 43/87 une 2ème ligne (49 %)

Histologie	n (%)
Cellules claires	65 (71)
Papillaires	12 (13)
Chromophobes	8 (9)

Pronostic (IMDC) n (%)	SSPm (m)	SG (m)	Pronostic (IMDC) n (%)
Bon 21 (23)	37	NA	Bon 21 (23)
Interm. 54 (59)	14	25	Interm 54 (59)
Mauvais 16 (17%)	2,9	3,4	Mauvais 16 (17%)

Tt 1ère L	RO (%)	Contrôle de la maladie (%)	SSPm (m)	RP (%)
ICI+ITK	54	81	10	36
ITK	41	57	NA	7

- Combo plus efficaces en L1
- Les localisations péritonéales synchrones (57%) ont un moins bon pronostic

	RO (%)	Contrôle de la maladie (%)	SSPm (m)	RP (%)
MP. synchrones	31	43	11	35

ASCO GU 2023 - D'après Stellato M et al. Abst 638

Cancer du rein : localisations métastatiques particulières
3/ Musculaires (MM)

REIN

- Etude ambispective, non interventionnelle multicentrique française
- 146 patients (74 pts hommes, âge médian 58 ans)
- Pronostic IMDC : Bon 36% ; Interm 46% ; Défav 18%

Découverte:

➡ 30% sont synchrones

➡ Temps médian
- Dg RCC→MM : 26 mois
- Dg RCC M+ →MM : 8 mois

➡ Sur scanner 69% / Clinique 8%

Pronostic		
SSPm	depuis MM	7 mois
SGm	Depuis MM	20 mois
	Depuis Dg RCC	75 mois
	Depuis Dg M+	60 mois

Traitement local MM	37 pts 25%
RTE	49%
CHIR	27%
CRYO	27%
STEREO RT	5%
EMBOLISATION	2%

Absence de rechute locale : 76%

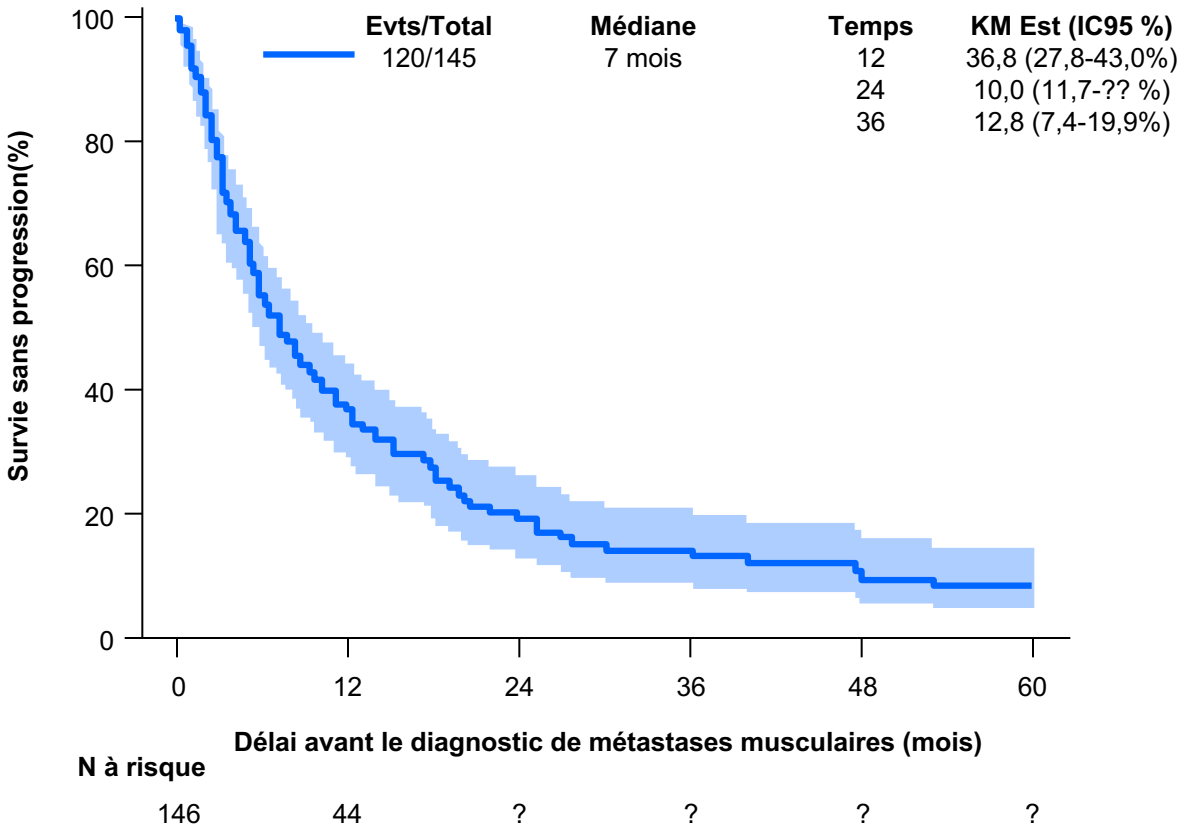
Toujours discuter d'un traitement local

ASCO GU 2023 - D'après Wespiser M et al. Abst 618

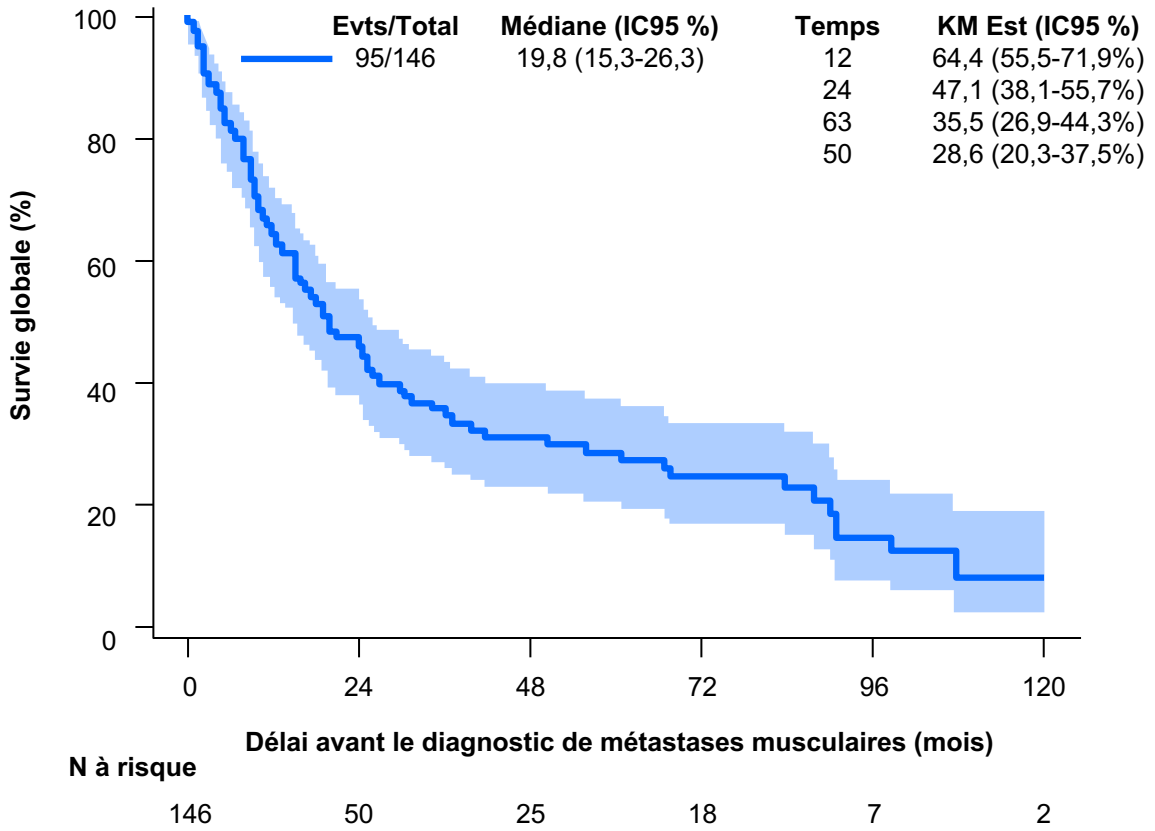
Cancer du rein : localisations métastatiques particulières
3) Musculaires

REIN

Survie sans progression



Survie globale



ASCO GU 2023 - D'après Wespiser M et al. Abst 618

Take Home Messages
Cancer du rein

REIN

- Arrivée de l'imagerie métabolique ciblant CAIX
  - Pet-scanner 89Zr-girentuximab : caractérisation des tumeurs localisées
  - En route vers le métastatique et la théranostique (phase 2 Lu – girentuximab)

- Quoi de neuf en Adjuvant
  - Pour qui ? La question reste sans réponse
  - Rapport bénéfice/risque à discuter avec les patients
  - Essai Rampart

- Stade métastatique
  - Penser au bilan cérébral initial IRM (8% de métastases cérébrales)
  - Confirmation des résultats CheckMate 9ER : bénéfice pour IMDC int/défav.
  - Doublement des réponses complètes par résection des masses résiduelles (11% à 24%)
  - Cabopoint : confirmation de la place du Cabozantinib en 2e ligne après ICI/ICI ou ICI/ITK