

LES CANCERS EN UROLOGIE

ÉCLAIRAGE SUR LES ACTUALITÉS
RÉCENTES DE 2023-2024



UROFRANCE

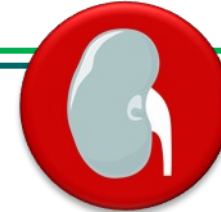
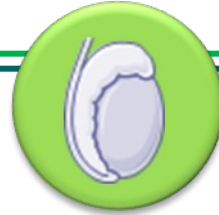
ASCO GU 2024

25-27 Janvier – San Francisco

- Remerciements aux Laboratoires IPSEN et JANSSEN
- et à Dr Nathalie CHARBONNIER

CS ASCO GU 2024

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



PROSTATE (8)

Gilles CRÉHANGE
Guillaume PLOUSSARD
Franck BRUYÈRE
Christophe HENNEQUIN
Olivier CHAPET
Michel SOULIÉ
Romain MATHIEU
Guilhem ROUBAUD

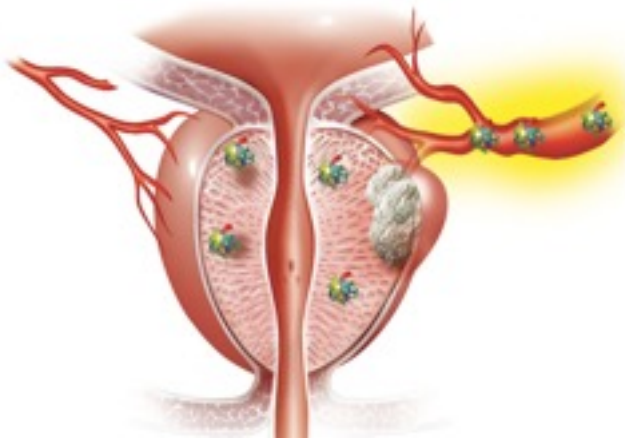
TUMEURS UROTHELIALES & OGE (4)

Yann NEUZILLET
Aude FLÉCHON
Morgan ROUPRÊT
Stéphane SUPIOT

REIN (7)

Philippe BARTHÉLÉMY
Marine GROSS-GOUPIL
Marc-Olivier TIMSIT
Delphine BORCHIellini
Loïc MOUREY
Hakim MAHAMMEDI
Constance THIBault

Cancer de la Prostate



CaP LOCALISÉ

RÉCIDIVE BIOCHIMIQUE

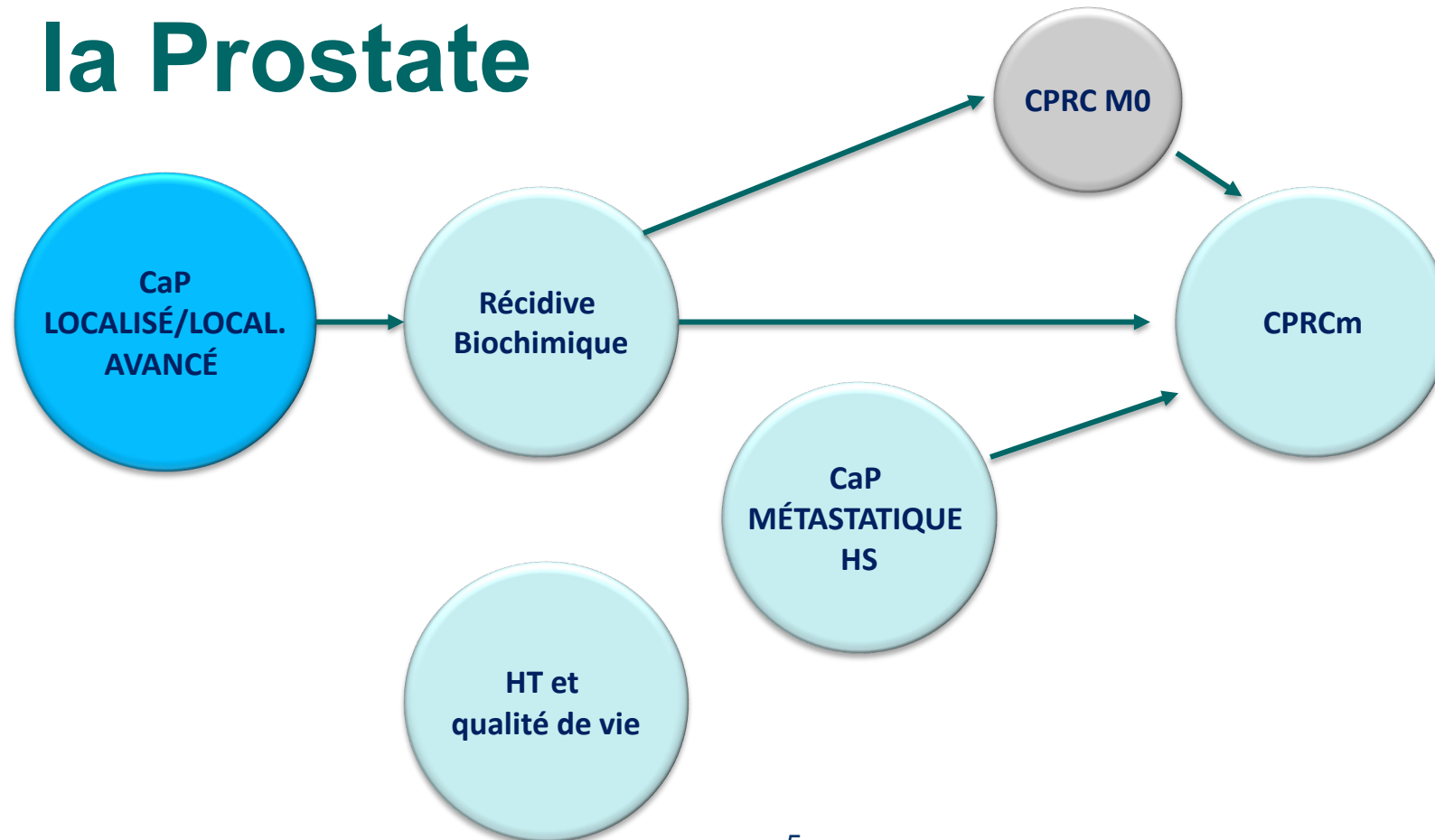
CaP MÉTASTATIQUE HS

CPRC M0

CPRCm

HT et QUALITE DE VIE

Cancer de la Prostate



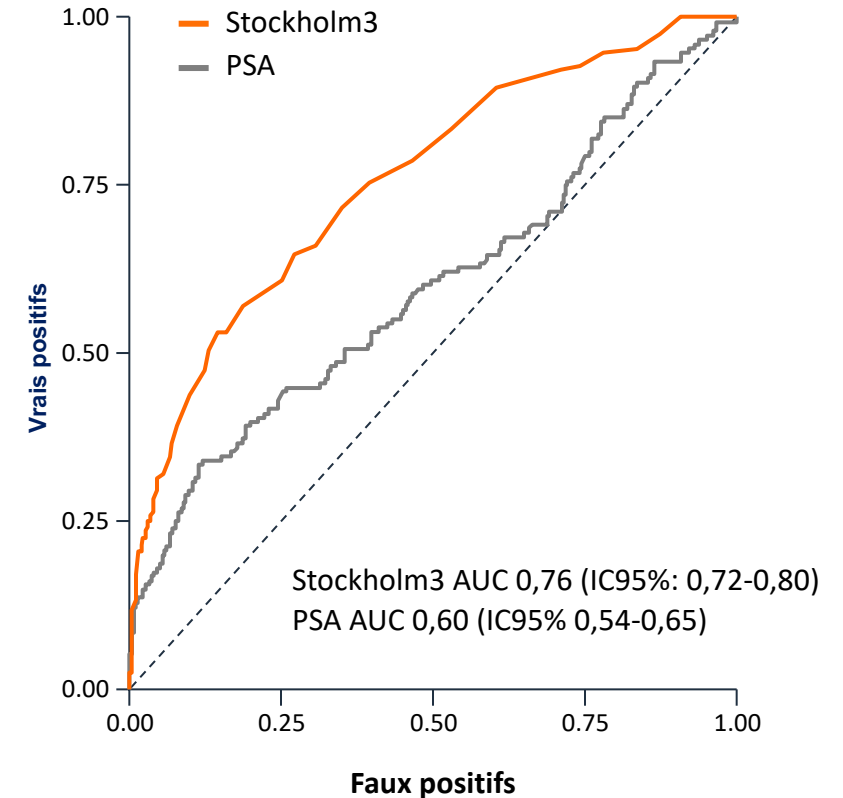
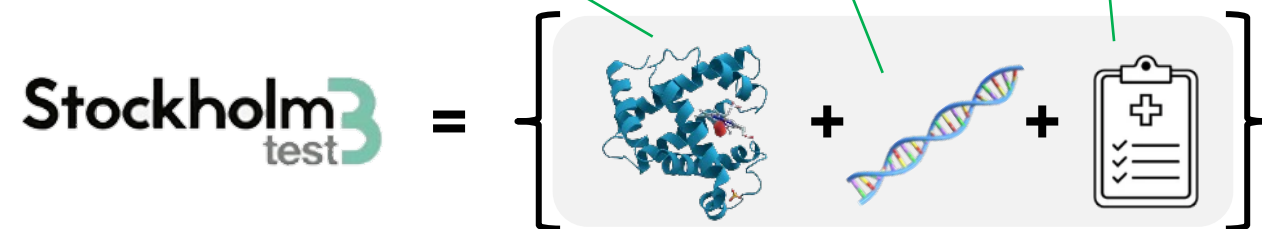
STHLM3-MRI : Stockholm3 vs PSA

Stockholm3 : un test sanguin avec un algorithme pour prédire la probabilité d'un CaP ISUP ≥ 2

Risque polygénique utilisant 101 polymorphismes nucléotidiques (SNPs)

Concentration plasmatique de PSA libre et total, PSP94, GDF15 et KLK2

Données cliniques : âge, ATCD familiaux de CaP, biopsies précédentes



SEPTA : validation de l'outil Stockholm3

Stockholm3 validation study in a multiEthnic cohort for ProSTate cancer detection



- Recrutement prospectif (2019-2023, 17 sites n=912) + patients biopsiés + données sang stockées dans une biobanque (n=1 217)
 1. Pas de CaP connu
 2. Indications en faveur de biopsies
 3. Auto-identifiés :
 - Asiatiques (n=350)
 - Ethnie afroaméricaine (n=505)
 - Hispaniques, latinos et blancs (hispaniques) (n=305)
 - Blancs (n=969)
 4. Age 45-75 ans
- Critère principal : CaP ISUP ≥ 2
- Critères secondaires : affection bénigne ou CaP ISUP 1
- Objectifs principaux :
 - Evaluer la sensibilité relative de l'outil Stockholm3 (≥ 15) vs PSA (≥ 4 ng/ml) pour détecter un CaP ISUP ≥ 2 avec une marge de non infériorité de 0,8
 - Evaluer la spécificité relative de l'outil Stockholm3 (≥ 15) vs PSA (≥ 4 ng/ml) pour éviter les lésions bénignes ou les CaP ISUP 1

SEPTA : résultats (1)

Stratégie	Biopsies évitées pour lésion bénigne ou CaP GG1, n (%)	Spécificité (IC95%)	VPN (IC95%)	GG ≥ 2, n (%)	Sensibilité (IC95%)	VPP (IC95%)
Biopsies	0 (0%)	0%	-	613 (100%)	100%	-
PSA (≥ 3 ng/ml)	158 (10%)	10% (9%-12%)	91% (87%-95%)	597 (97%)	97% (96%-99%)	31% (28%-33%)
PSA (≥ 4 ng/ml)	290 (19%)	19% (17%-21%)	85% (82%-89%)	563 (92%)	92% (90%-94%)	31% (29%-34%)
Stockholm3 (≥ 11)	577 (38%)	38% (36%-41%)	95% (93%-97%)	581 (95%)	95% (93%-97%)	38% (36%-41%)
Stockholm3 (≥ 15)	843 (56%)	56% (53%-58%)	92% (90%-94%)	537 (88%)	88% (85%-90%)	44% (42%-47%)

SEPTA : résultats (2)

AUC et impact sur la réalisation des biopsies

	Aire sous la courbe (AUC)			Diminution du nombre de biopsies non nécessaires *
	PSA	Stockholm3	p	
Tous	0,663	0,820	< 0,001	45%
Asiatiques	0,645	0,815	< 0,001	46%
Afro-américains	0,683	0,823	< 0,001	46%
Hispaniques	0,735	0,827	0,0028	53%
Caucasiens	0,636	0,815	< 0,001	42%

* PSA \geq 4 ng/ml vs Stockholm3 \geq 15

PREVENT : biopsies transpérinéales vs biopsies transrectales

Prévention des complications infectieuses



ARTICLE IN PRESS

EUROPEAN UROLOGY xxx (xxxx) xxx-xxx

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



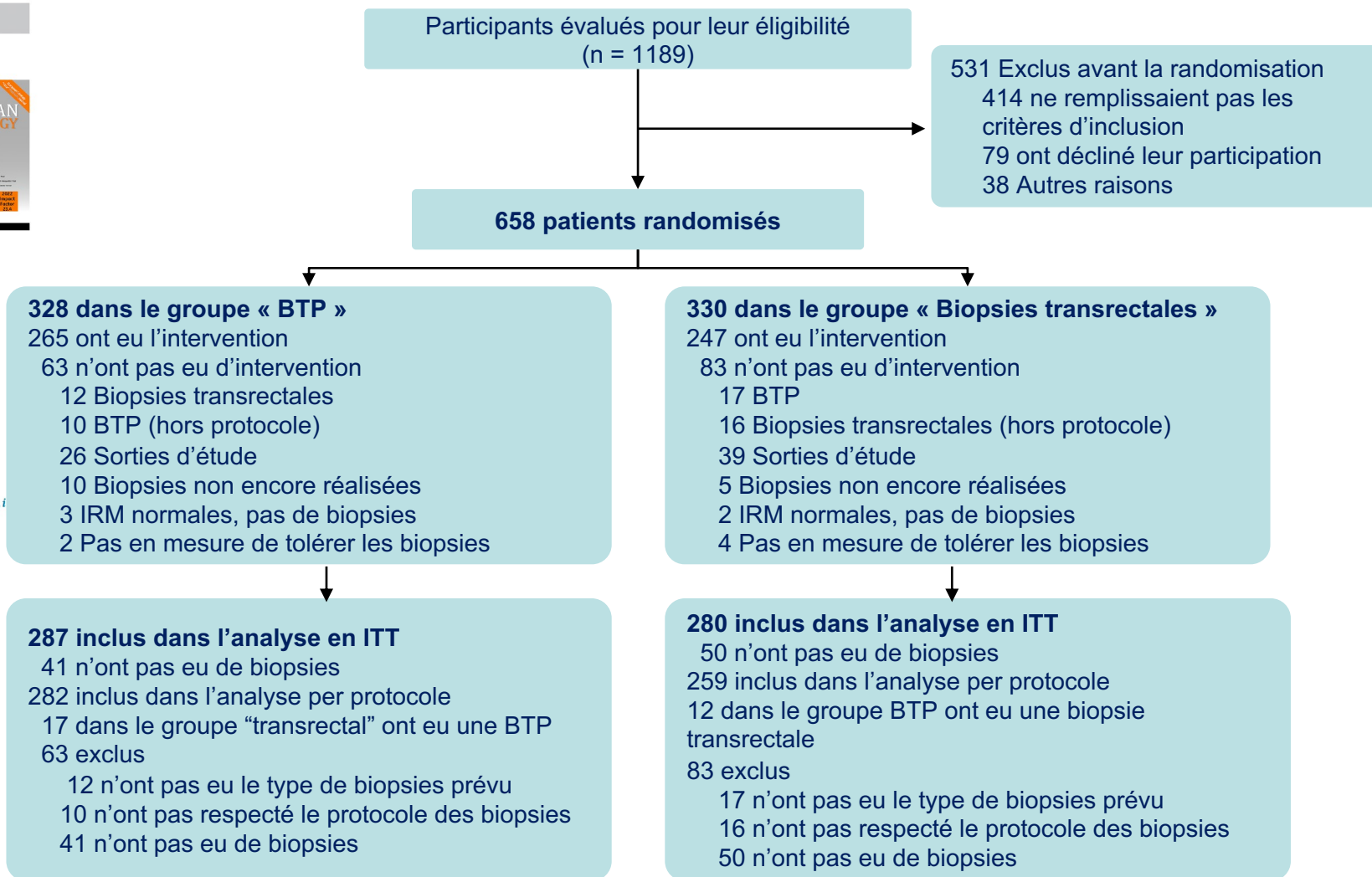
European Association of Urology



Prostate Cancer

Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Prostate Biopsy to Prevent Infectious Complications: The PREVENT Randomized Trial

Jim C. Hu^{a,*}, Melissa Assel^b, Mohamad E. Allaf^c, Behfar Ehdai^d, Andrew J. Vickers^b, Andrew J. Cohen^c, Benjamin T. Ristau^e, David A. Green^f, Misop Han^c, Michael E. Rezaee^c, Christian P. Pavlovich^c, Jeffrey S. Montgomery^g, Keith J. Kowalczyk^h, Ashley E. Rossⁱ, Shilajit D. Kunduⁱ, Hiten D. Patelⁱ, Gerald J. Wang^f, John N. Graham^j, Jonathan E. Shoag^k, Ahmed Ghazi^c, Nirmish Singla^c, Michael A. Gorin^l, Anthony J. Schaeffer^l, Edward M. Schaeffer^l



BTP : Biopsies transpérinéales

PREVENT : biopsies transpérinéales vs biopsies transrectales

Résultats



Els dans les deux groupes : biopsies transpérinéales vs biopsies transrectales

Caractéristiques	Transpérinéale (N = 287) n (%)	Transrectale (N = 280) n (%)	Différence (%)	IC95; (%)	p
Infection	0 (0)	4 (1,4)	-1,4	-3,6 - 0,2	0,059
Rétention urinaire	1 (0,3)	3 (1,1)	-0,7	-2,8 - 1,0	
Saignement nécessitant une intervention	0 (0)	1 (0,4)	-0,4	-2,0 - 1,0	
ISUP 2-5	151 (53)	141 (50)	2,0	-6,0 - 10	
ISUP 1	49 (17)	62 (22)	-5,1	-12 - 1,7	

PREVENT : biopsies transpérinéales vs biopsies transrectales

Perception des patients



Caractéristiques	N	Transpérinéale (N = 287) n (%)	Transrectale (N = 280) n (%)	Différence ajustée (%)	IC 95% (%)
Douleurs liées à la biopsie Non connues	548	3,6 (2,3%) 10	3,0 (2,1%) 9	0,6%	0,2% - 0,9%
Douleurs liées à la biopsie ≥ 7 (sévères) Non connues	548	33 (12%) 10	19 (7,0%) 9	5,0%	-0,1% - 10%
Inconfort de la biopsie Non connu	554	4,2 (2,5%) 9	3,8 (2,3%) 4	0,4%	0,0% - 0,8%
Anxiété liée à la biopsie Non connue	565	3,9 (3,0%) 1	4,2 (2,9%) 1	-0,3%	-0,8% - 0,1%
Inconfort à J+7 Non connu	448	2,1 (2,4%) 61	1,7 (2,2%) 58	0,3%	-0,1% - 0,7%
Douleurs à J+7 Non connues	449	22 (9,7%) 61	32 (14%) 57	-5,2%	-12% - 1,5%
Score de douleur à J+7 > 3 Non connu	444	15 (6,6%) 61	13 (6,0%) 62	0,8%	-4,6% - 6,3%

- Pas moins d'infections, pas moins de découvertes de cancer, plus de douleurs
- Biais : 10 patients dans le groupe « Transpérinéales » ont reçu des antibiotiques

Faut-il encore appeler l'ISUP 1, cancer ?

NON

OUI

Faut-il encore appeler l'ISUP 1 un cancer ?



NON

OUI

- Anapath favorable :
 1. 0,28% T3
 2. 0% de métastases
 3. Le % de grade 4 fait le pronostic
- Cliniquement non pertinent (0% de décès à 15 ans)
- Volonté de ne pas diagnostiquer ISUP 1 (pour ne pas surtraiter)
- 40% des ISUP 1 aux USA sont encore traités radicalement
- Anomalies génomiques présentes dès le stade PIN de haut grade
- Autres : anxiété, problèmes d'assurance...

Faut-il encore appeler l'ISUP 1 un cancer ?



NON

- Anapath favorable :
 1. 0,28% T3
 2. 0% de métastases
 3. Le % de grade 4 fait le pronostic
- Cliniquement non pertinent (0% de décès à 15 ans)
- Volonté de ne pas diagnostiquer ISUP 1 (pour ne pas surtraiter)
- 40% des ISUP 1 aux USA sont encore traités radicalement
- Anomalies génomiques présentes dès le stade PIN de haut grade
- Autres : anxiété, problèmes d'assurance...

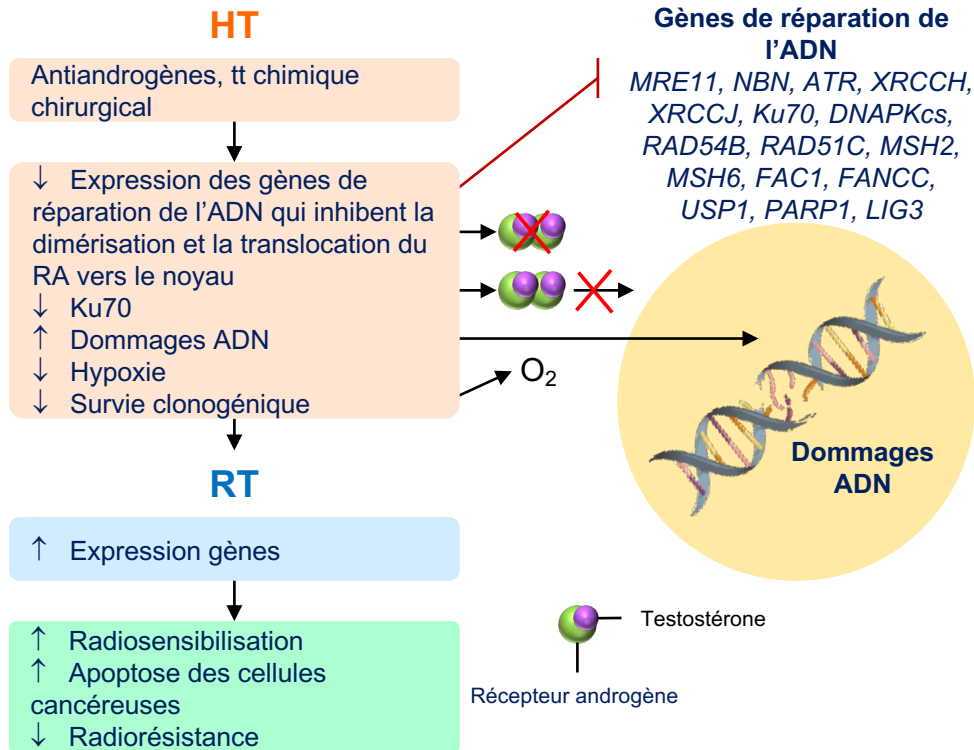
OUI

- Caractéristiques génomiques et morphologiques de cancer (invasion)
- 89% des pathologistes votent pour garder l'appellation actuelle
- Mortalité spécifique faible mais présente
 - 50% des évolutions M1 dans ProtecT = ISUP 1
 - 50% patients en SA* traités à 10 ans
 - 15% de récurrence après traitement
- Risque de surévaluation en ISUP 2 (et donc de surtraitement)
- Une solution = SURVEILLER
 - Améliorer l'adoption de la SA*
 - Education patients et médecins

HT & RT

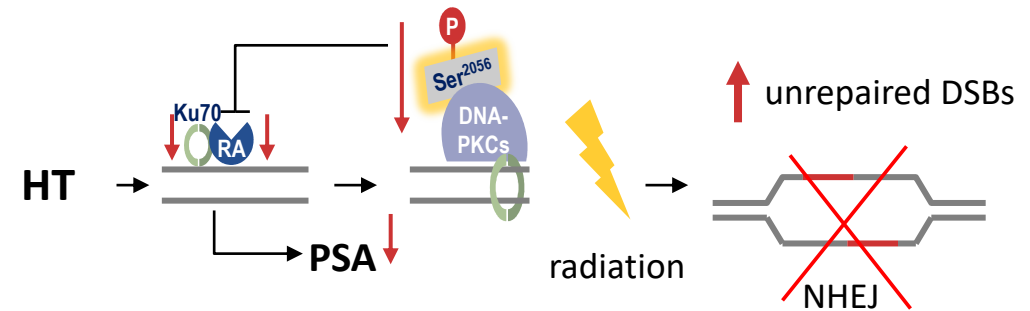
Une association synergique

Interactions cytotoxiques complexes co-dépendantes



Locke, J. A. et al. 2015 Nat. Rev. Urol. 50

Non-homologous end joining (NHEJ) : Mécanisme prédominant de réparation à la phase G1



Al-Ubaidi, FL, et al. Clin Cancer Res. 2013;19(6):1547-56

DSB : cassures double brin

D'après Vapiwala N et al. Discutant

Etude GETUG-AFU 18

Design



- Adénocarcinome histologiquement prouvé
- Groupe défavorable (HR) défini par ≥ 1 facteur :
 - Stade T3 ou T4
 - Score de Gleason ≥ 8
 - PSA ≥ 20 ng/ml et ≤ 100 ng/ml
- **pN0** ou **cN0***
- **M0 : absence de métastases osseuses ou viscérales**
- HT débutée le premier jour de la RT et pas plus tôt que 6 mois avant la RT

*cN0 : pas de ganglion ≥ 15 mm sur le scanner ou l'IRM

Stratification :

- Centre
- Curage ganglionnaire (oui/non)

HT 3 ans
Pour les deux
groupes

80 Gy

RT pelvienne en l'absence
de curage ganglionnaire

70 Gy

Critère principal :

- SSP à 5 ans

Critères secondaires :

- Survie spécifique
- Survie globale
- Toxicité
- QdVie

SSP : survie sans récurrence biochimique ou clinique
Récurrence biochimique : nadir + 2 ng/ml (cf Phoenix)

GETUG-AFU 18

Caractéristiques de la population



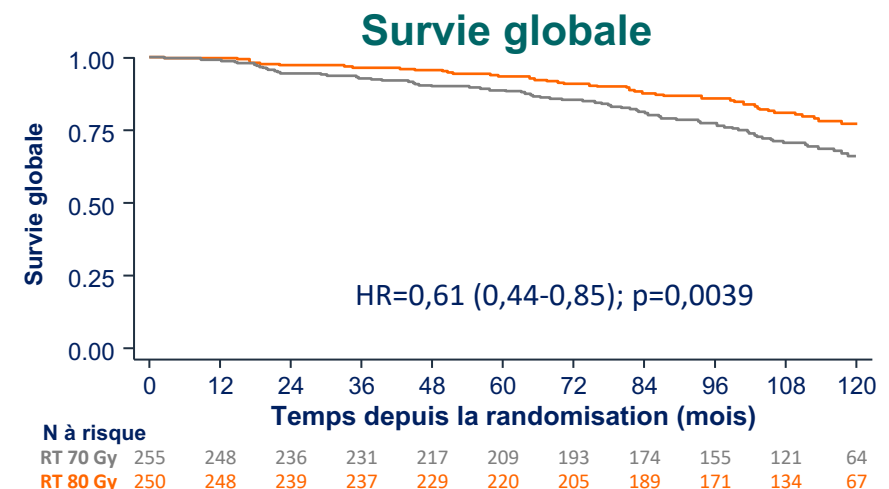
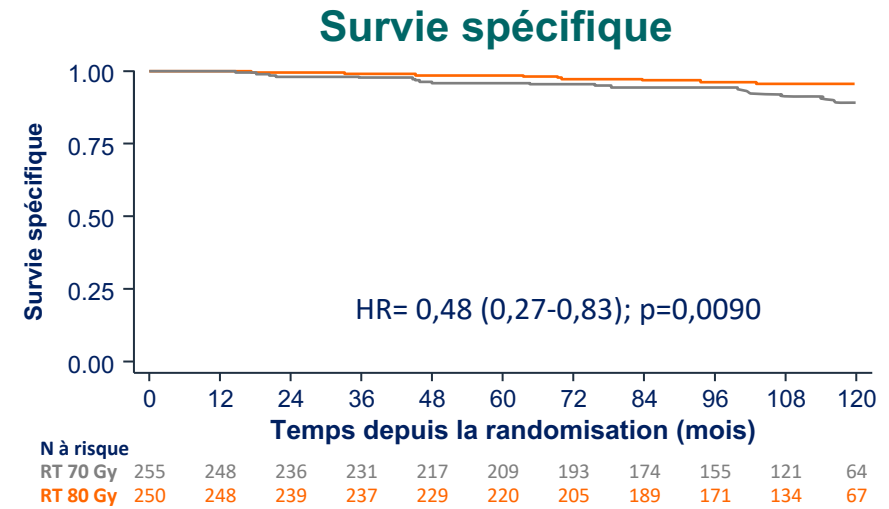
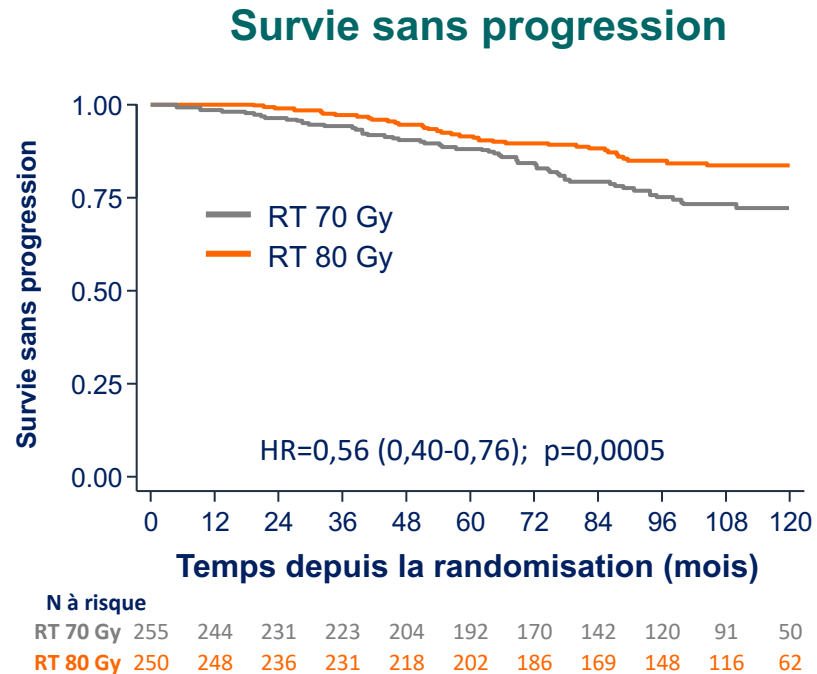
	70 Gy	80 Gy	Tous
Nbre pts	255	250	505
Age médian	70,0 (52,0-80,0)	71,0 (54,0-80,0)	71,0 (52,0-80,0)
PSA ≥ 20 ng/ml	91 (39,4)	78 (35,5)	169 (37,5)
ISUP 4-5	139 (54,5%)	129 (51,6%)	268 (53,1%)
cT3-T4	106 (44,4%)	103 (45,2%)	209 (44,8%)
Un facteur de haut risque	159 (62,4%)	167 (66,8%)	326 (64,6%)
Deux facteurs	62 (25,5%)	55 (22,0%)	120 (23,8%)
Trois facteurs	16 (6,3%)	11 (4,4%)	27 (5,4%)
Curage ganglionnaire	41 (16,1%)	42 (16,8%)	83 (16,4%)
IMRT *	146 (58,6%)	200 (80,6%)	346 (69,6%)

* p < 0,001

- Durée médiane de l'HT : 33,4 mois
- Irradiation pelvienne : 82,9%

GETUG-AFU 18

Efficacité



- Suivi médian de 9,5 ans
- SSP à 10 ans
 - Bras 80 Gy : 83,6%
 - Bras 70 Gy : 72,2%

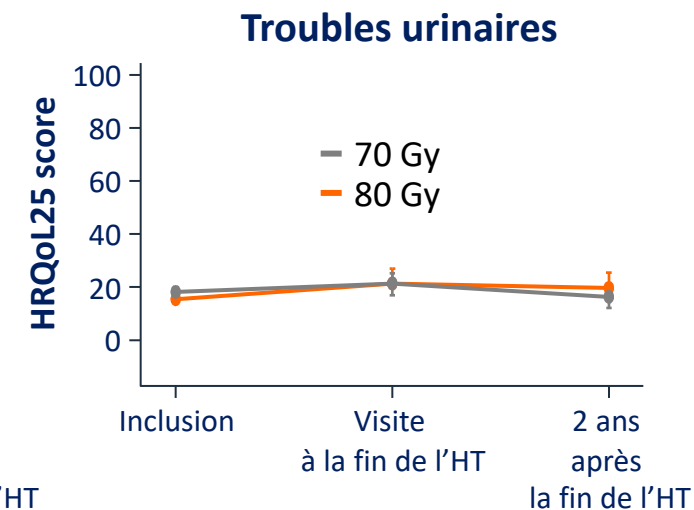
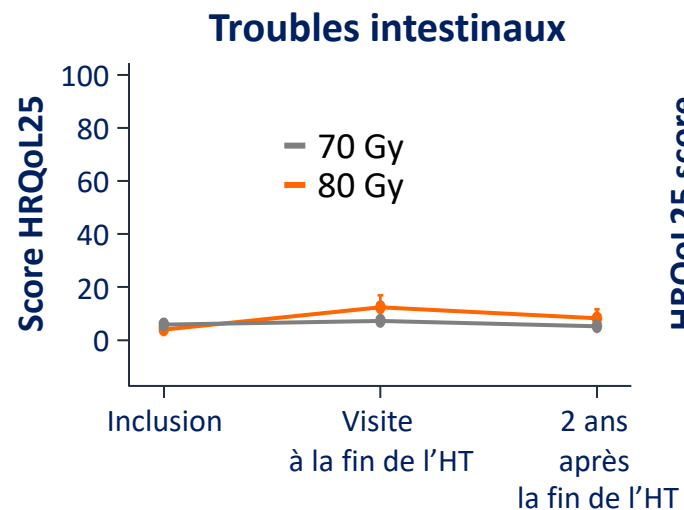
GETUG-AFU 18

Tolérance et qualité de vie



- Pas de différence entre les groupes
 - Questionnaire QLQ-C30
 - Questionnaire QLQ-PR25

	70 Gy	80 Gy
Toxicités génito-urinaires tardives		
Grade ≥ 2	19,9%	20,6%
Grade ≥ 3	3,2%	2,0%
Toxicités digestives tardives		
Grade ≥ 2	8,8%	6,9%
Grade ≥ 3	1,6%	1,6%



GETUG-AFU 18

Limites et conclusions



■ Conclusion

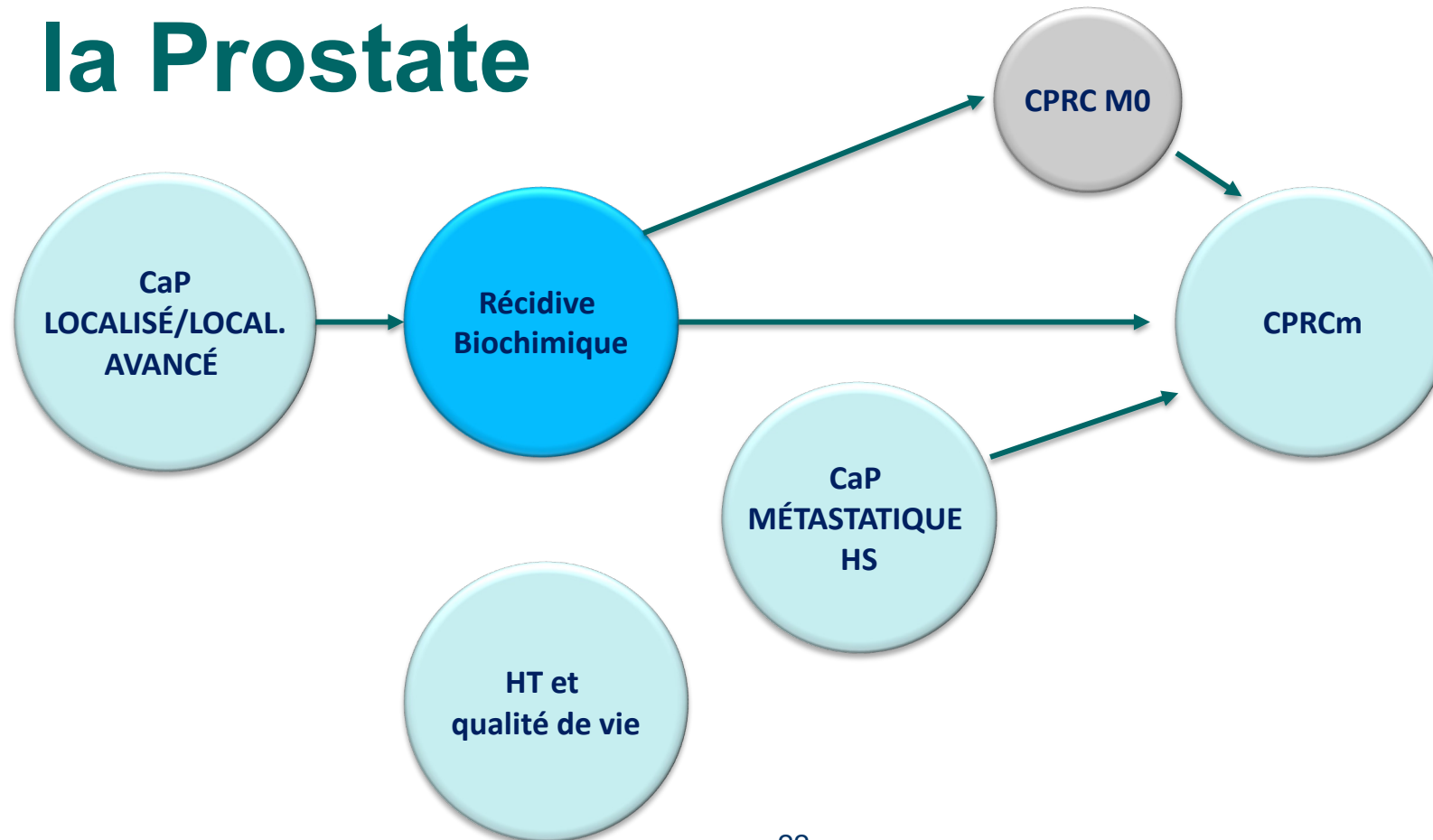
- **Bénéfice de l'escalade de dose** avec une HT longue (3 ans)
- Amélioration de la SSP, de la survie spécifique et de la survie globale avec des doses plus élevées de RT (80 Gy)
- Résultats obtenus dans des CaP HR
- Sans augmentation de la toxicité
- IMRT requis pour obtenir ces résultats

■ Limites

- Population CaP HR : nombreux patients avec 1 seul facteur de risque
- Autres types de RT?
 - Quid du schéma avec une RT hypofractionnée?
 - Quid du boost en curiethérapie?
- Patients « STAMPEDE M0 » traités maintenant par double HT : quel bénéfice de l'escalade de dose dans cette population?

Dose élevée de RT + HT longue :
un nouveau standard de traitement des CaP HR

Cancer de la Prostate



EMBARK

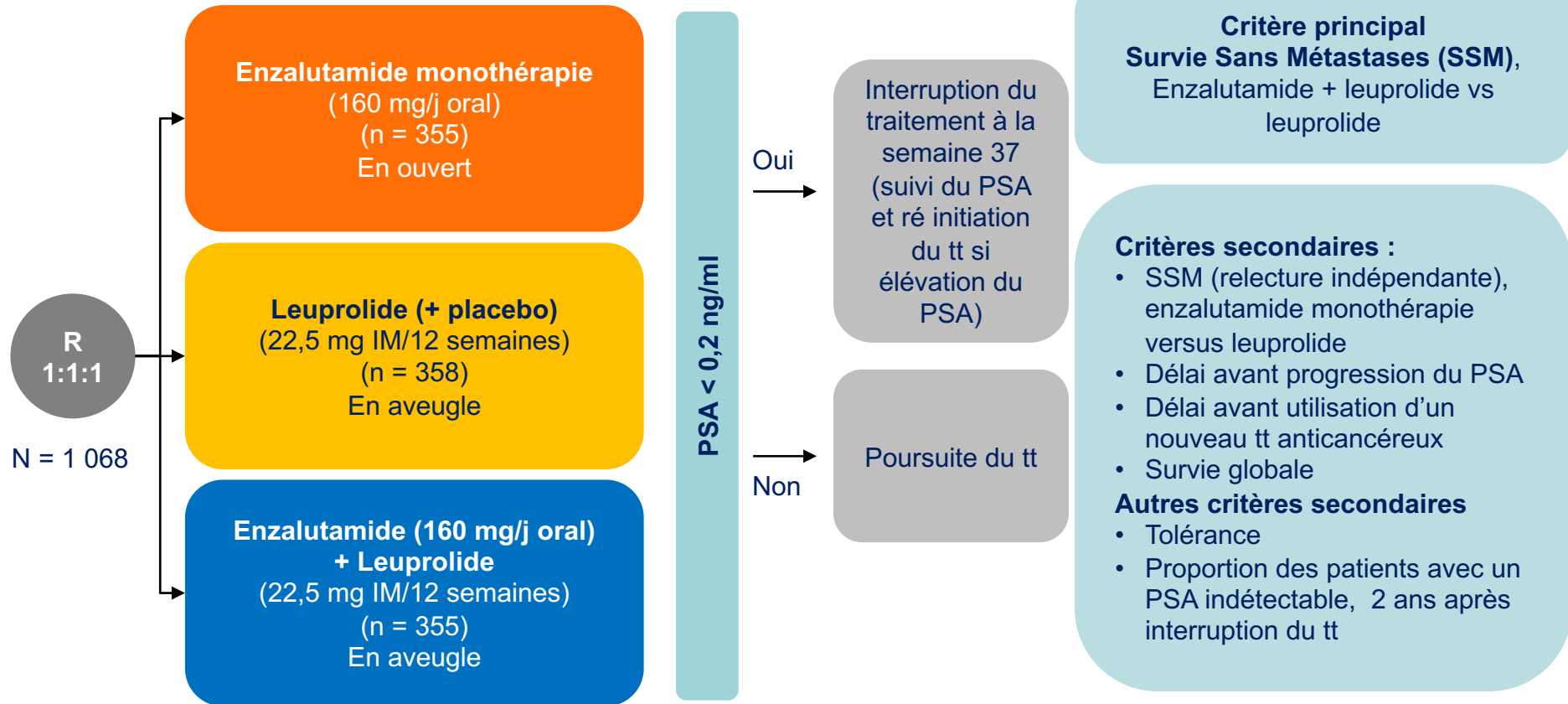
Etude de phase III

Patients :

- Post PT : PSA \geq 1 ng/ml
- Post RTE : nadir + 2 ng/ml
- **PSADT \leq 9 mois**
- M0 sur la scinti osseuse ou le scanner/IRM
- Testostérone \geq 150 ng/dl
- Pas d'HT antérieure \geq 9 mois avant la randomisation

Stratification

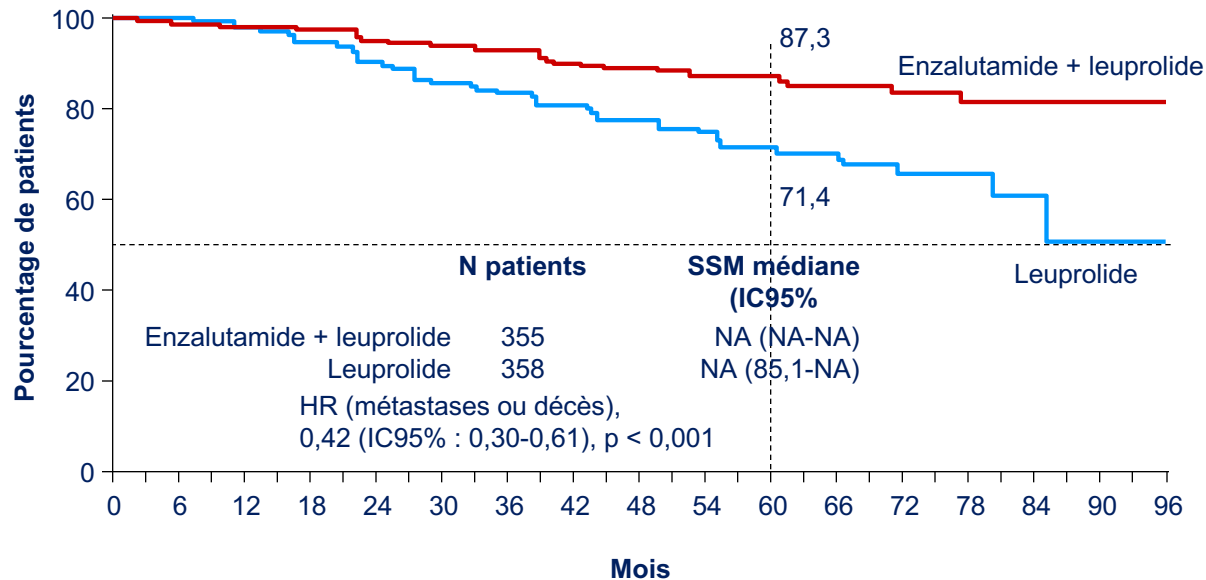
- PSA initial (\leq 10 ng/ml vs $>$ 10)
- PSADT (\leq 3 mois vs $>$ 3 mois)
- HT antérieure (oui vs non)



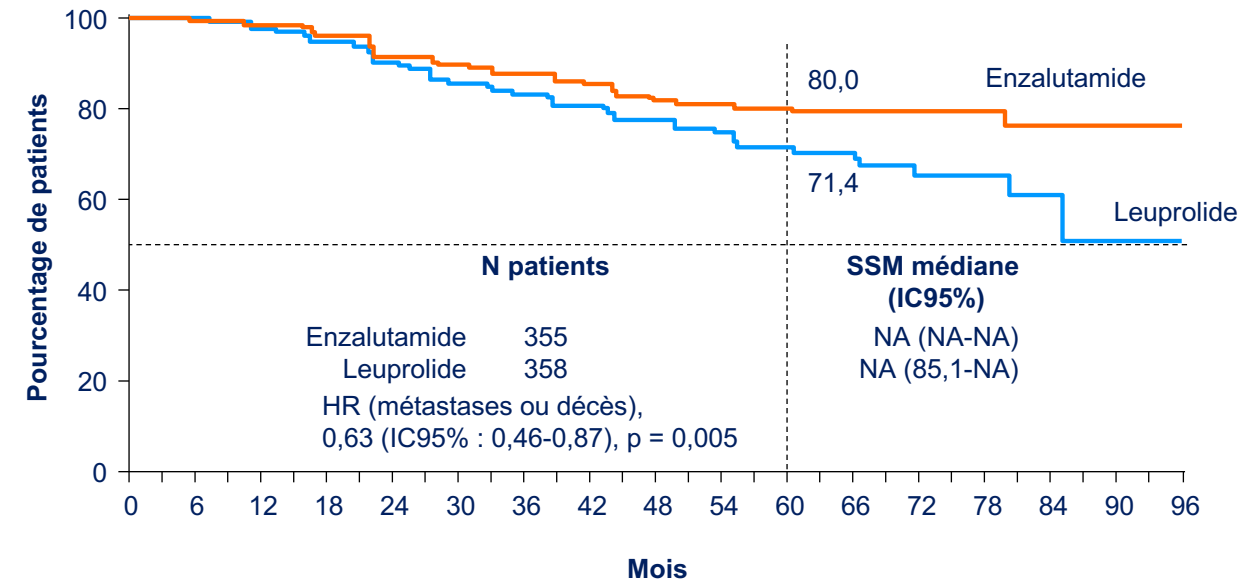
EMBARC

Survie sans métastases (SSM)

Enza + leuprolide vs leuprolide



Enza monothérapie vs leuprolide

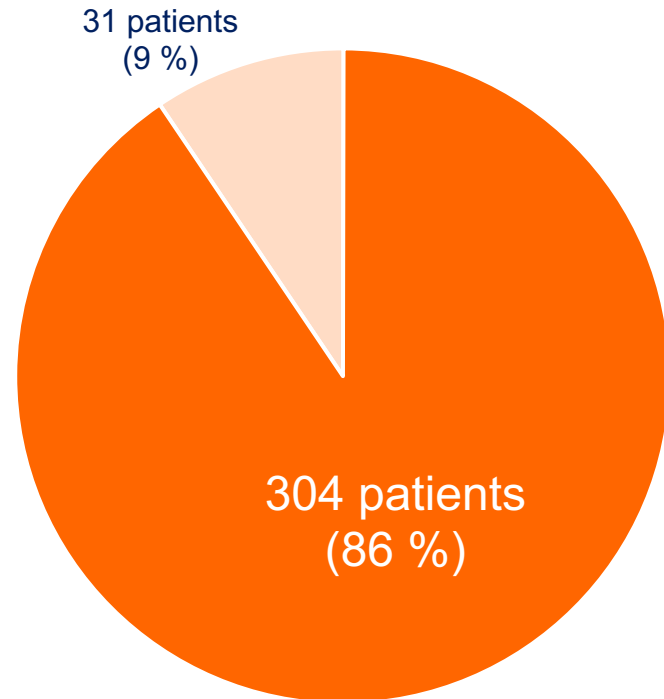


EMBARC : interruption de l'HT chez les bons répondeurs



Interruption du tt à la semaine 37 si PSA indétectable (< 0,2 ng/ml)

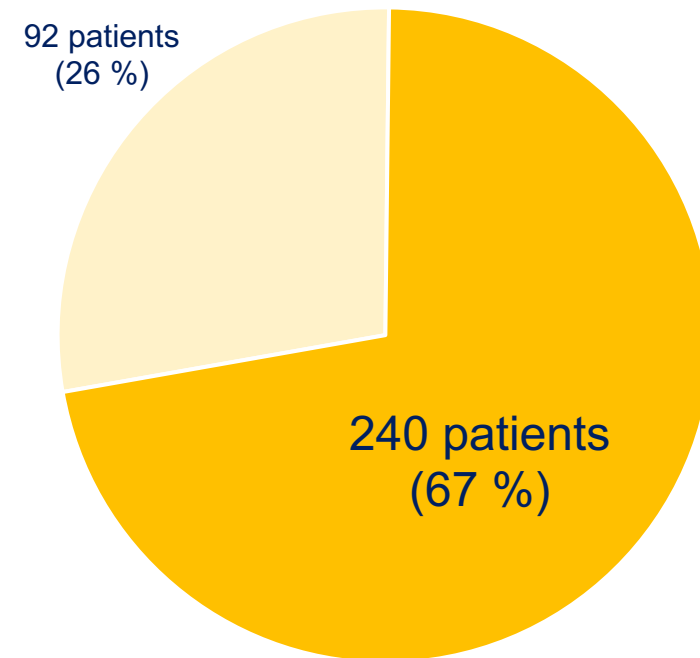
Enzalutamide (n = 355)



■ Interruption du tt

■ Traitement non interrompu

Leuprolide (n = 358)



■ Interruption du tt

■ Traitement non interrompu

EMBARK : survie sans métastases (SSM) Enzalutamide vs leuprolide

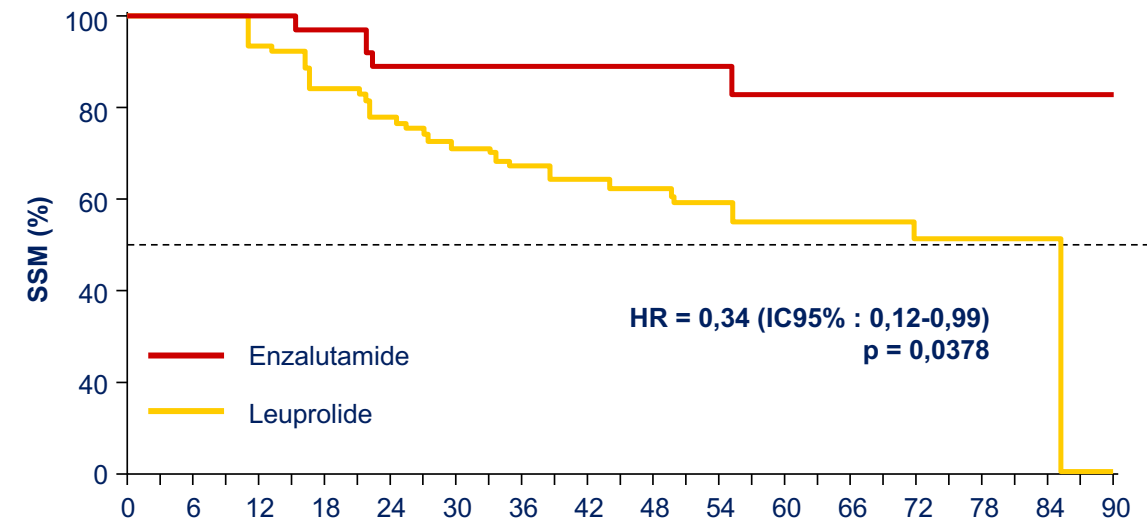
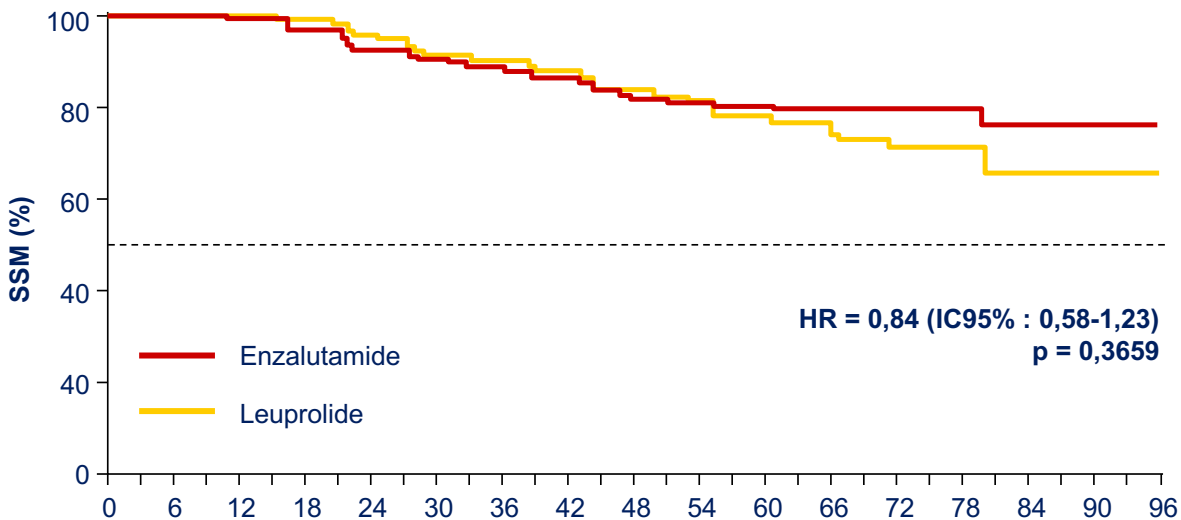


Bons répondeurs : avec interruption du tt

	Enzalutamide (n = 304)	Leuprolide (n = 240)
Evts, n (%)	57 (18,8)	53 (22,1)
SSM à 5 ans (IC95%)	80% (74,8-84,3)	77,9% (71,5-83,0)

Mauvais répondeurs : sans interruption de tt

	Enzalutamide (n = 31)	Leuprolide (n = 92)
Evts, n (%)	4 (12,9)	36 (39,1)
SSM à 5 ans (IC95%)	82,6 % (59,1-93,3 %)	55,3 % (43,0-66,0 %)



Patients à risque	Durée (mois)																
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
Enzalutamide	304	300	293	279	263	250	239	227	210	193	158	100	50	25	4	0	0
Leuprolide	240	238	237	232	219	205	189	180	165	149	111	70	26	13	5	1	0

Patients à risque	Durée (mois)															
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90
Enzalutamide	31	31	28	25	22	21	19	18	17	15	13	8	2	1	1	0
Leuprolide	92	92	81	68	59	52	47	41	38	34	27	18	6	2	1	0

EMBARK

Tolérance



Els liés au tt les plus fréquents (≥15% des patients), n (%)	Interruption du tt (bons répondeurs)		Tt non interrompu (mauvais répondeurs)	
	Enzalutamide (n = 304)	Leuprolide (n = 240)	Enzalutamide (n = 31)	Leuprolide (n = 92)
Fatigue	147 (48,4)	85 (35,4)	11 (35,5)	25 (27,2)
Gynécomasties	142 (46,7)	25 (10,4)	14 (45,2)	7 (7,6)
Arthralgies	70 (23,0)	57 (23,8)	10 (32,3)	14 (15,2)
Bouffées de chaleur	69 (22,7)	143 (59,6)	7 (22,6)	50 (54,3)
Hypertension	62 (20,4)	53 (22,1)	3 (9,7)	16 (17,4)
Douleurs dorsales	54 (17,8)	39 (16,3)	8 (25,8)	15 (16,3)
Douleurs mammaires	50 (16,4)	3 (1,3)	3 (9,7)	1 (1,1)
Chutes	48 (15,8)	37 (15,4)	7 (22,6)	14 (15,2)
Nausées	48 (15,8)	22 (9,2)	5 (16,1)	6 (6,5)
Tension mammaire	42 (13,8)	4 (1,7)	8 (25,8)	0
Diarrhée	37 (12,4)	26 (10,8)	6 (19,4)	4 (4,3)
Vertiges	35 (11,5)	30 (12,5)	5 (16,1)	7 (7,6)
Prise de poids	12 (3,9)	21 (8,8)	5 (16,1)	7 (7,6)

Els (%)	Interruption du tt (bons répondeurs)		Tt non interrompu (mauvais répondeurs)	
	Enzalutamide (n = 304)	Leuprolide (n = 240)	Enzalutamide (n = 31)	Leuprolide (n = 92)
Els entraînant une réduction de dose	40 (13,2)	8 (3,3)	10 (32,3)	6 (6,5)
Els entraînant un arrêt définitif du traitement	35 (11,5)	9 (3,8)	6 (19,4)	10 (10,9)

EMBARC : conclusions

comparaison enzalutamide seul vs leuprolide

- Chez les patients en récurrence biochimique à haut risque, le taux de réponse PSA ($\leq 0,2$ ng/ml) est plus élevé avec l'enzalutamide vs leuprolide (86% vs 67%)
- Chez les patients bons répondeurs (interruption du tt), les taux de SSM étaient comparables entre les deux groupes
- Chez les patients n'ayant pas interrompu leur traitement, la SSM était supérieure avec l'enzalutamide (vs leuprolide)
 - Néanmoins, nombre limité d'évènements enzalutamide (n=4 [13%]) vs leuprolide (n=36 [39,1%])
- Deux ans après l'interruption du traitement, PSA indétectable chez $< 10\%$ des patients dans les deux groupes

Récidive biochimique dans le CaP : Recommandations EAU

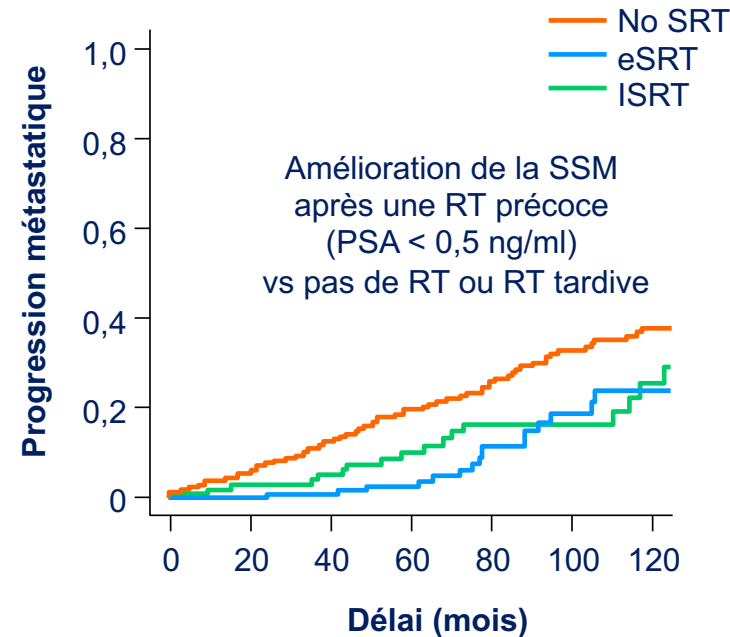
Tilki D et al. Eur Urol 2019

Les recommandations de l'EAU préconisent de stratifier les patients en fonction du risque (faible/élevé) de la récidive biochimique (BCR)

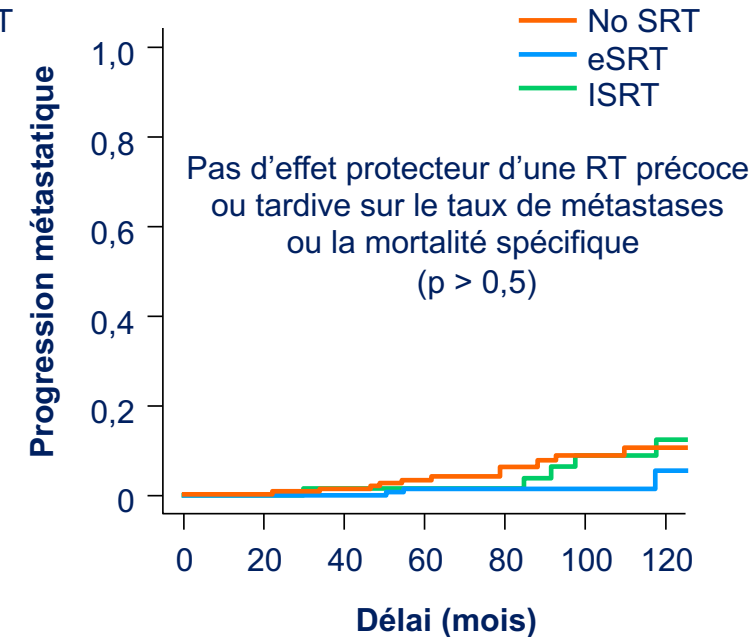
Groupe à risque	Caractéristiques
Récidive biochimique après PT	
BCR à faible risque	PSA-DT > 1 an et pGS < 8 (ISUP grade < 4)
RBCR à risque élevé	PSA-DT ≤ 1 an ou pGS 8-10 (ISUP grade 4-5)

Comford P et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer 2023.
Van den Broeck et al. Eur Urol Focus 2019

BCR à risque élevé (EAU)



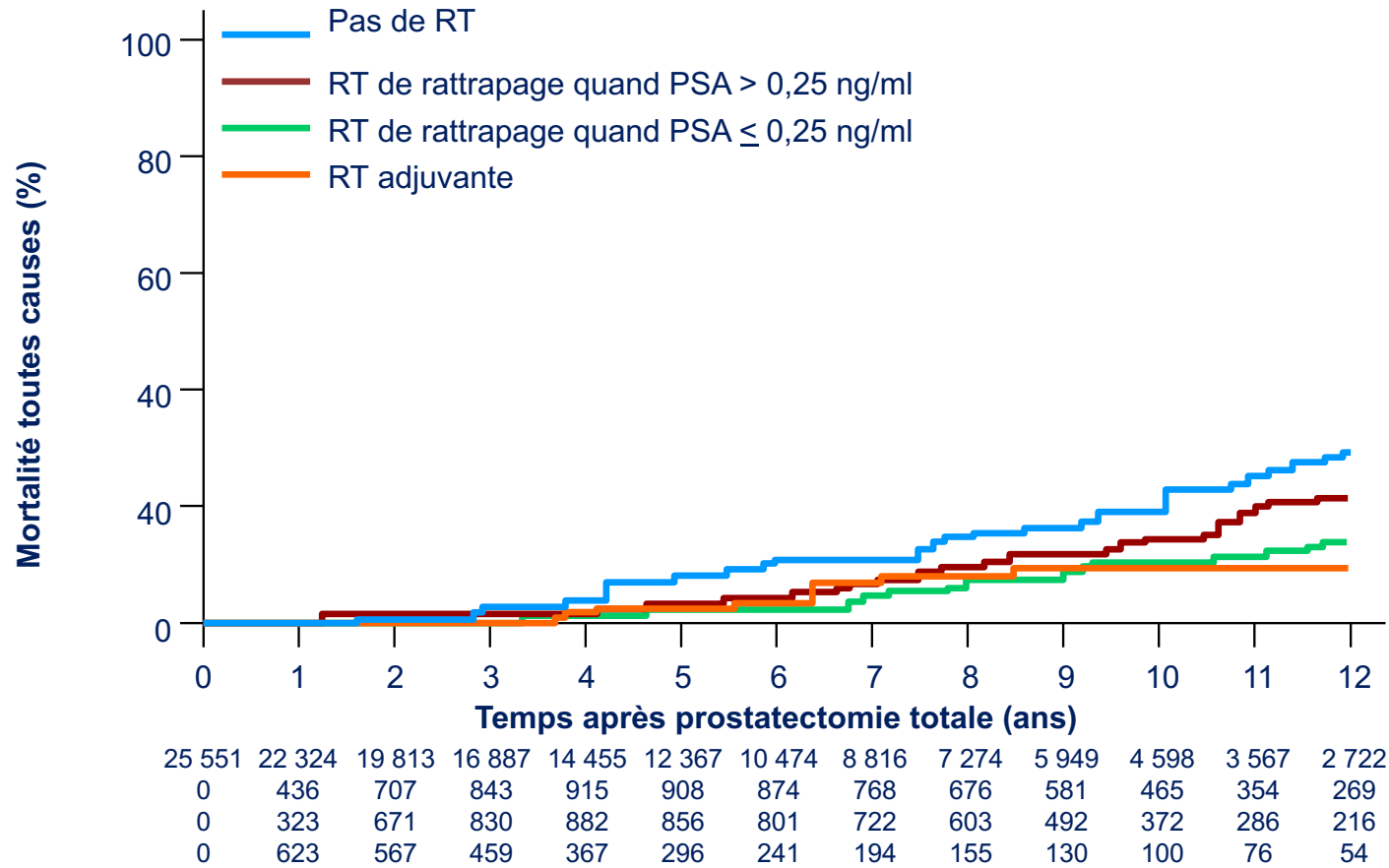
BCR à faible risque (EAU)



No SRT : pas de RT de rattrapage; eSRT : RT de rattrapage précoce (early);
ISRT : RT de rattrapage tardive (late)

D'après Tilki D.

RT de rattrapage quand PSA $\leq 0,25$ ng/ml ou $> 0,25$ ng/ml associée à une \downarrow de la mortalité toutes causes



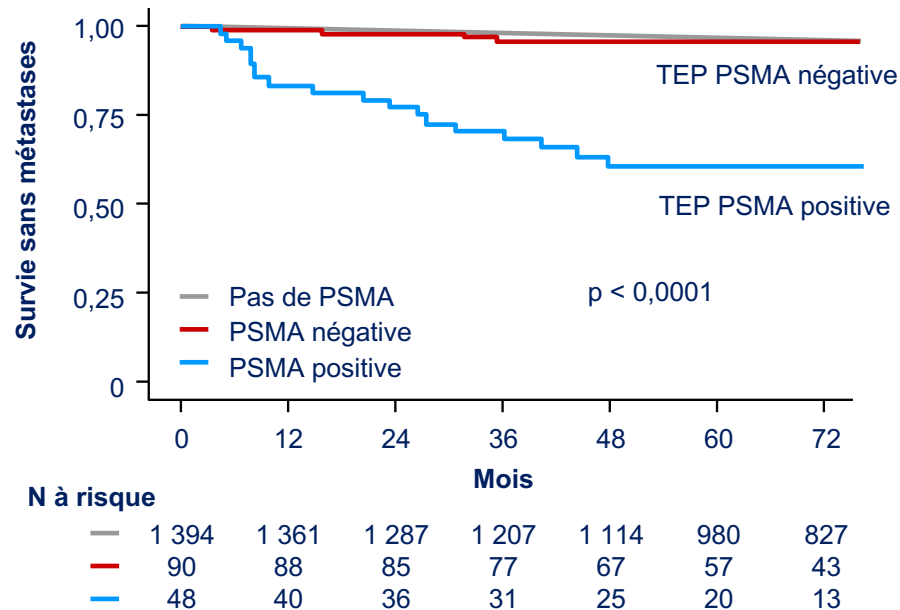
Tilki D et al. JCO 2023

- RT rattrapage quand PSA $\leq 0,25$ ng/ml ou $> 0,25$ ng/ml
- Mortalité toutes causes : HR ajusté : 1,49 (IC95%: 1,11-2,00 ; p = 0,008)

TEP-PSMA et RT de rattrapage

Radiothérapie de rattrapage Résultats en fonction de la TEP PSMA

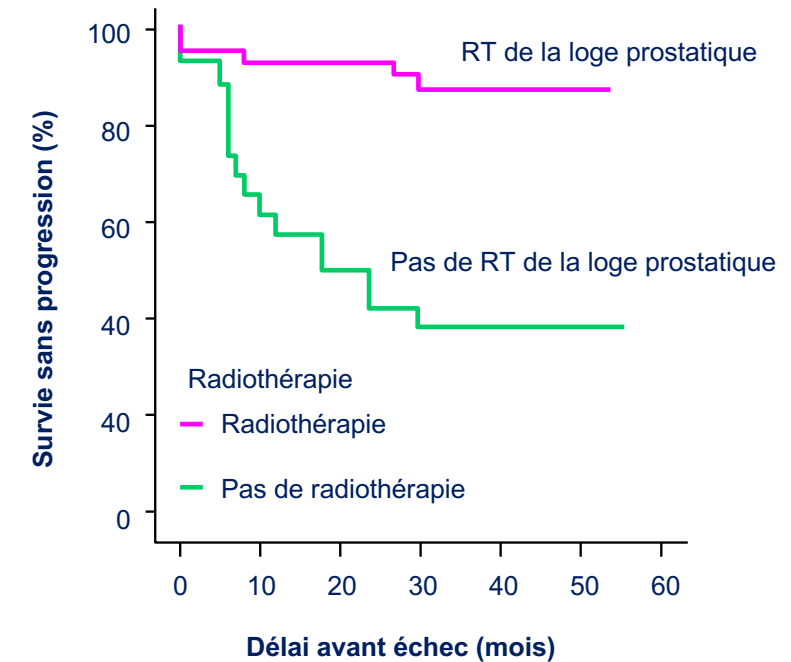
(Wenzel M et al. Urol Oncol 2022)



Ne pas attendre que la TEP soit positive pour irradier

TEP PSMA négative Résultats de la RT

(Emmett et al. J Nucl Med 2020)



Une TEP négative ne doit pas retarder une RT de rattrapage

Récidive biochimique après prostatectomie totale

Radiothérapie de rattrapage

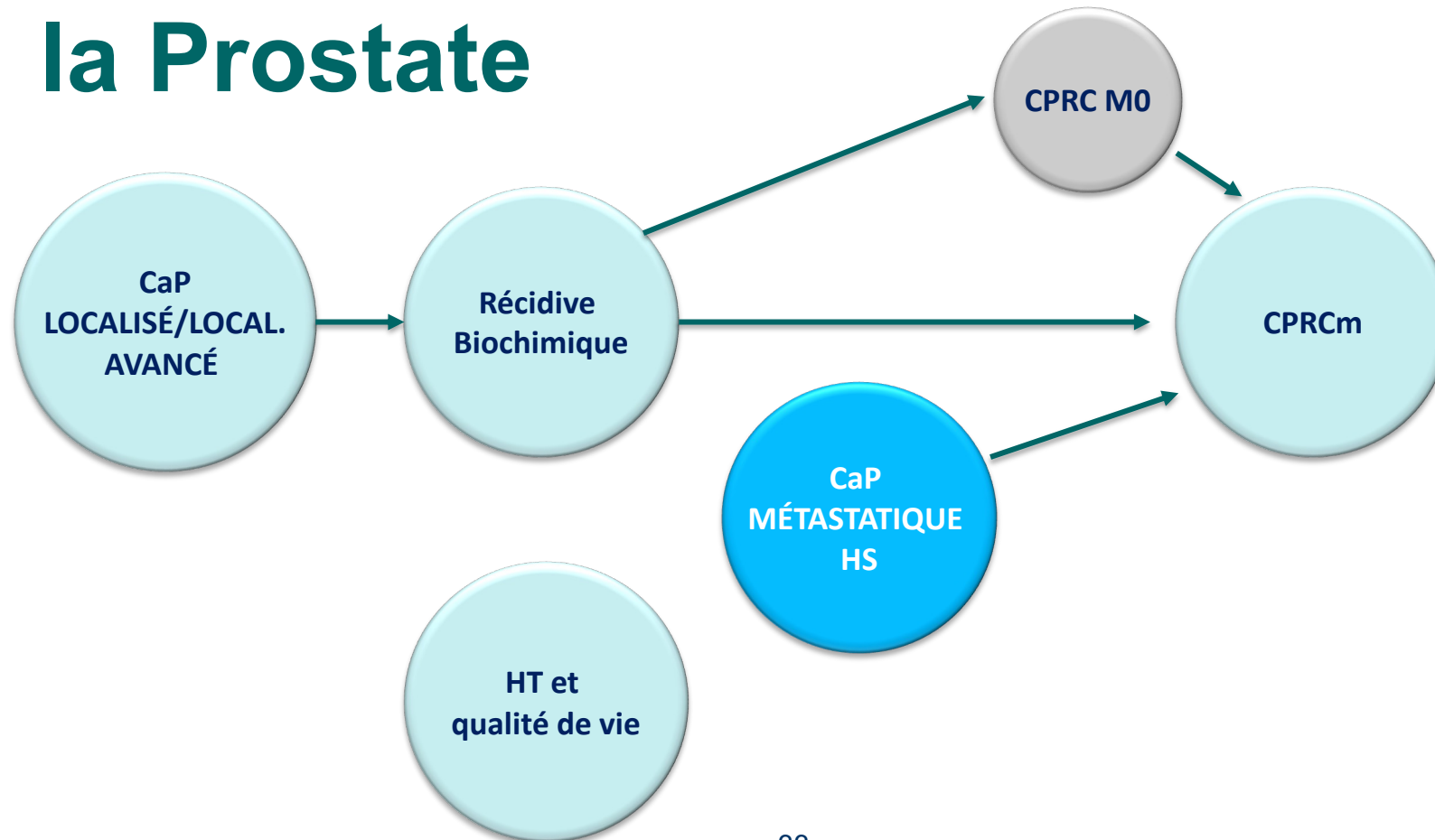


- **RT de rattrapage précoce** associée à de meilleurs résultats
 - Une TEP-PSMA négative ne doit pas retarder la RT de rattrapage
- **Association RT + HT : que faire?**
 - RT de rattrapage seule : PSA < 0,5 ng/ml ET critères de faible risque ET faible index Decipher
 - RT de rattrapage + 6 mois HT : PSA > 0,5 ng/ml OU critères de haut risque (pT3/4 et/ou ISUP \geq 4 et/ou index Decipher élevé).
 - RT de rattrapage + 2 ans HT : sélection des pts à haut risque (PSA > 0,5 ng/ml ET critères de haut risque et/ou index Decipher élevé)
- RT ciblant les ganglions pelviens : amélioration de la SSP et du délai avant une 2^{ème} HT
- Fractionnement conventionnel avec doses de 64-66 Gy (7 semaines) : protocole standard

Récidive biochimique post PT : une situation très hétérogène

- Des biomarqueurs prédictifs pour envisager une intensification ou une désintensification seraient nécessaires

Cancer de la Prostate



Donnée de vie réelle dans le CaP métastatique hormonosensible APA/ENZA (étude ROME) et APA/ABI (étude ROMA) Caractéristiques initiales



- Analyses rétrospectives à partir de bases de données américaines comparant les HTNG en association avec les agonistes
- Critère de jugement : efficacité en Survie Globale

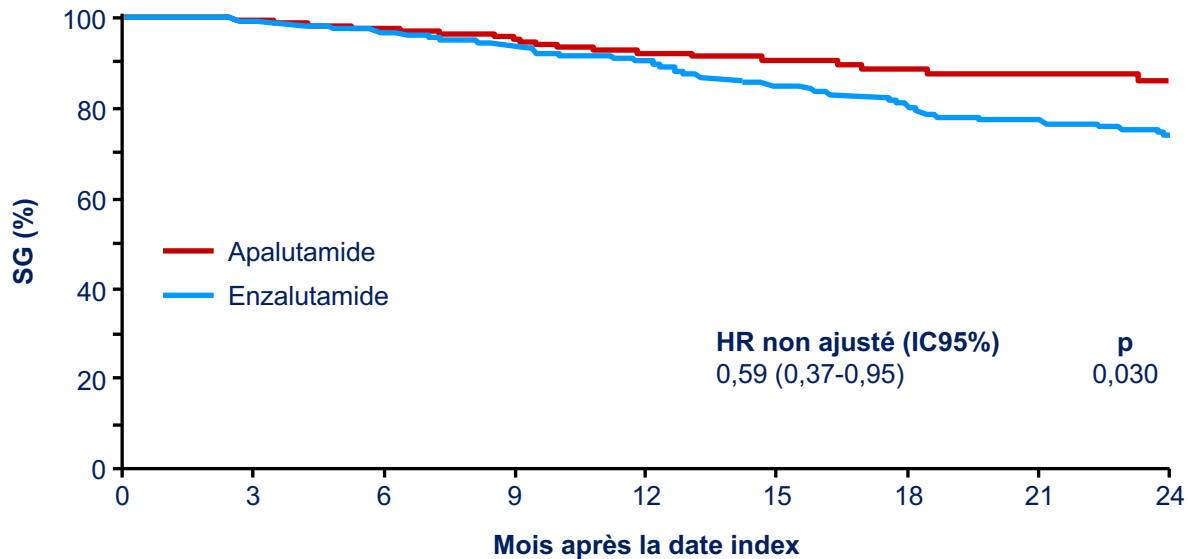
Etude ROME	Apalutamide N = 234	Enzalutamide N = 527
Age, ans, moyenne \pm SD [médian]	73,2 \pm 7,4 (73,0)	73,9 \pm 8,1 (74,0)
Délai entre la métastase et la date index, médiane [Q1, Q3]	2,3 (1,1-9,0)	2,8 (1,2-13,3)
CaP <i>de novo</i> , n (%)	57 (24,4)	147 (27,9)
HT antérieure, n (%)	197 (84,2)	449 (85,2)
Délai \geq 12 mois entre le début de l'HT et la date index	108 (54,8)	253 (56,3)
Score de Gleason au diagnostic initial de CaP, n (%)	198 (84,6)	395 (75,0)
\leq 6	14 (7,1)	37 (9,4)
7	82 (41,4)	129 (32,7)
8	31 (15,7)	84 (21,3)
9	66 (33,3)	123 (31,1)
10	5 (2,5)	22 (5,6)
Score ECOG le plus récent, n (%)	145 (62,0)	360 (68,3)
0	87 (60,0)	170 (47,2)
1	47 (32,4)	146 (40,6)
2	8 (5,5)	40 (11,1)
3	2 (1,4)	4 (1,1)
4	1 (0,7)	0 (0,0)
Traitements liés au CaP, n (%)		
Anti-androgènes de 1 ^{ère} génération	86 (36,8)	149 (28,3)
Traitement contre la résorption osseuse	35 (15,0)	107 (20,3)
Traitement pour un CaP localisé, n (%)	109 (46,6)	261 (49,5)
Prostatectomie totale	73 (31,2)	170 (32,3)
Radiothérapie	72 (30,8)	149 (28,3)

Etude ROMA	Apalutamide N = 242	Abiratérone acétate N = 607
Age, ans, moyenne \pm SD [médian]	73,0 \pm 7,4 (73,0)	73,1 \pm 8,3 (74,0)
Délai entre la métastase et la date index, médiane [Q1, Q3]	2,3 [1,1-9,4]	2,5 [1,2-10,1]
CaP <i>de novo</i> , n (%)	58 (24,0)	202 (33,3)
HT antérieure, n (%)	205 (84,7)	530 (87,3)
Délai \geq 12 mois entre le début de l'HT et la date index	112 (54,6)	281 (53,0)
Score de Gleason au diagnostic initial de CaP, n (%)	205 (84,7)	459 (75,6)
\leq 6	15 (7,3)	49 (10,7)
7	87 (42,4)	139 (30,3)
8	32 (15,6)	89 (19,4)
9	66 (32,2)	153 (33,3)
10	5 (2,4)	29 (6,3)
Score ECOG le plus récent, n (%)	150 (62,0)	394 (64,9)
0	91 (60,7)	203 (51,5)
1	47 (31,3)	154 (39,1)
2	9 (6,0)	31 (7,9)
3	2 (1,3)	5 (1,3)
4	1 (0,7)	1 (0,3)
Traitements liés au CaP, n (%)		
Anti-androgènes de 1 ^{ère} génération	87 (36,0)	208 (34,3)
Traitement contre la résorption osseuse	36 (14,9)	91 (15,0)
Traitement pour un CaP localisé, n (%)	115 (47,5)	290 (47,8)
Prostatectomie totale	75 (31,0)	168 (27,7)
Radiothérapie	76 (31,4)	166 (27,3)

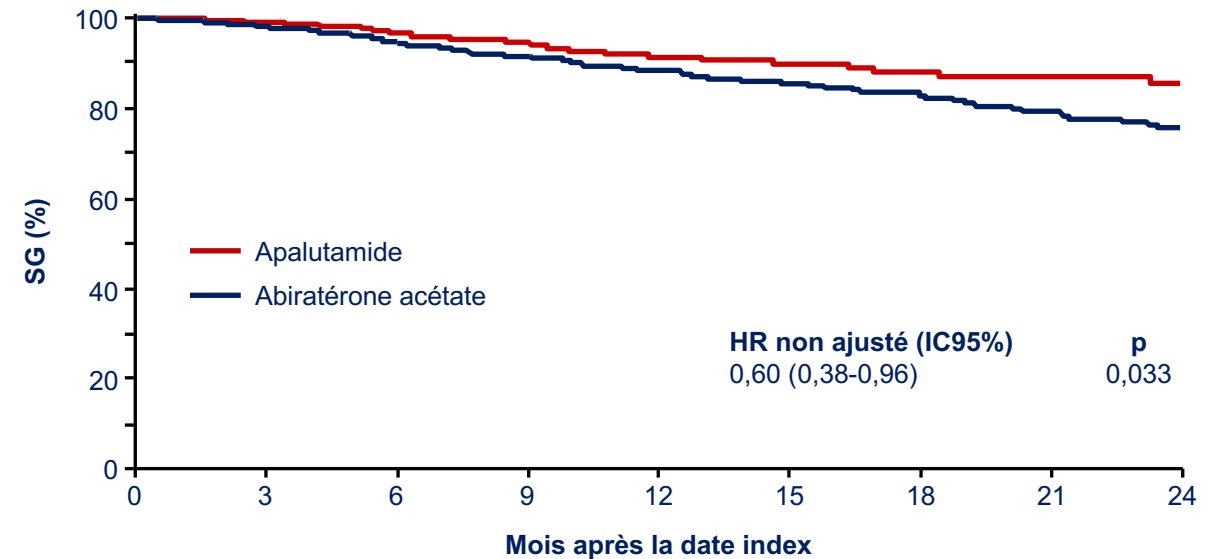
Donnée de vie réelle dans le CaP métastatique hormonosensible APA/ENZA (étude ROME) et APA/ABI (étude ROMA) Survie globale



Etude ROME

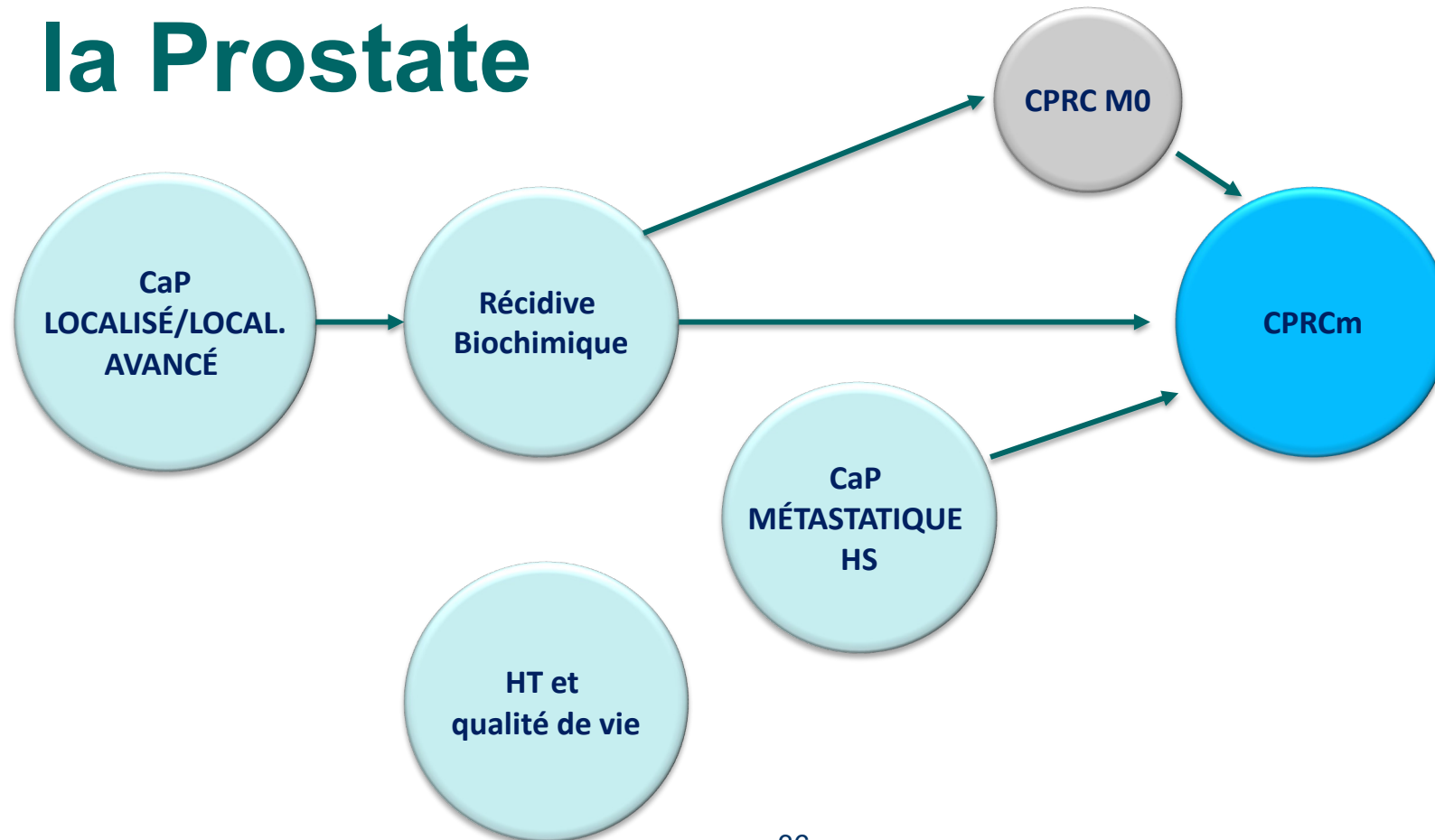


Etude ROMA



- Taux de survie plus élevés à 24 mois chez les patients traités par APA que chez ceux traités par ENZA ou ABI

Cancer de la Prostate



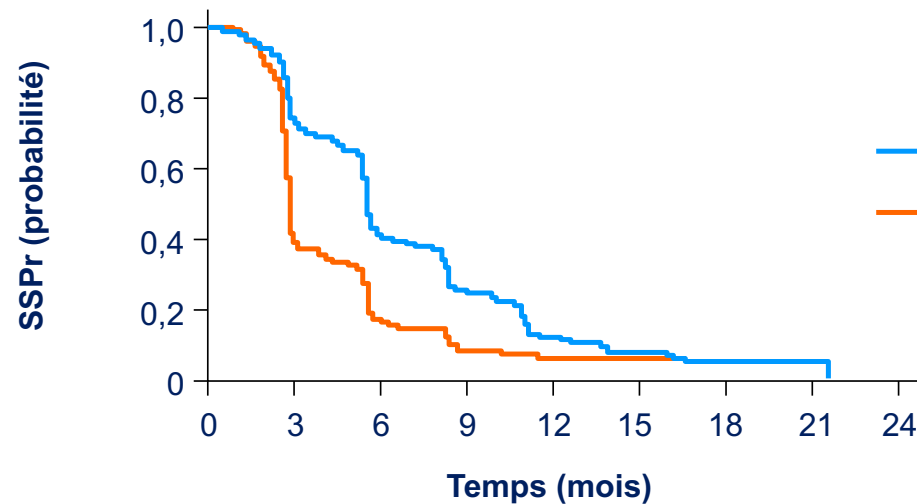
ETUDE CONTACT-02

Etat des lieux du cabozantinib



■ Dans les CPRCm post HTNG/docétaxel :

- Etude randomisée COMET-1 (cabozantinib vs prednisone) : amélioration de la SSPr mais pas de différence sur la SG (sauf dans le sous-groupe des patients avec métastases viscérales)

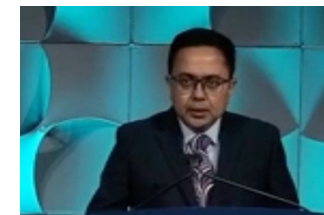


	N (evts)	SSPr médiane (mois) (IC95%)	HR (IC95%)	p
Cabozantinib	682 (375)	6,6 (5,5-5,6)	0,48 (0,40-0,57)	<0,001
Prednisone	346 (220)	2,8 (2,8-2,9)		

- Le cabozantinib favorise un environnement immuno-permissif et pourrait augmenter la réponse aux ICI
- Etude de phase 1b COSMIC 021 de l'association Cabo + Atézo dans les CPRCm post HTNG : activité clinique avec un profil de tolérance acceptable chez les pts avec métastases viscérales

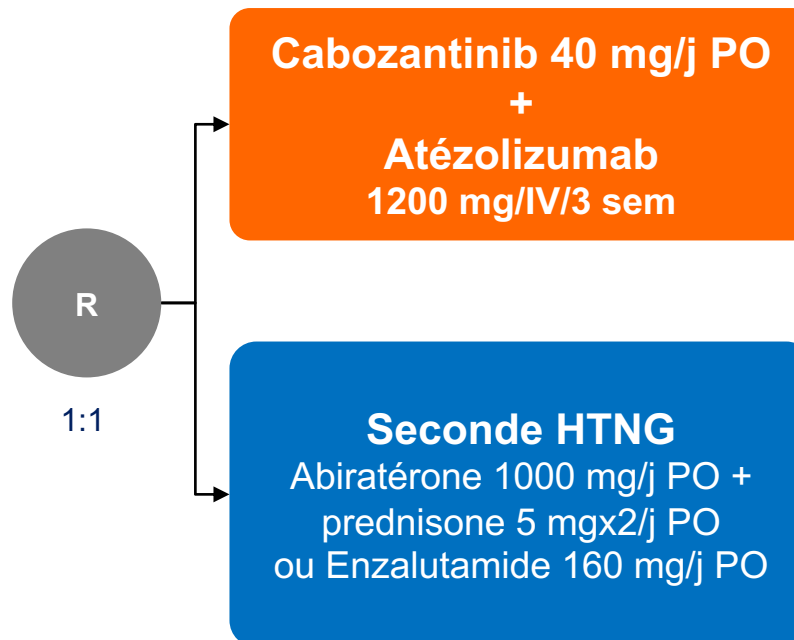
CONTACT-02

Méthodologie



CPRCm

- Adénocarcinome prostatique
- En progression sous HTNG
- Métastases mesurables extra pelviennes (viscérales ou ganglionnaires)
- ECOG PS 0 ou 1
- Docétaxel antérieur au stade localement avancé ou CPHSm autorisé



Co-critères principaux

- SSP dans la population ITT (400 premiers patients)
- SG dans la population ITT

Stratification

- Métastases hépatiques (oui/non)
- Traitement antérieur par docétaxel pour une maladie localement avancée ou un CPHS métastatique (oui/non)
- Stade de la maladie auquel une première HTNG a été administrée (CPHSm/CPRC M0/CPRCm)

CONTACT-02

Caractéristiques initiales



	Cabo + Atézo (n = 253)	Seconde HTNG (n = 254)
Age, médian (écart)	71 ans (48-91)	71 ans (45-89)
Région géographique : Amérique du Nord/Europe/Asie Pacifique/Amérique latine	9% / 51% / 19% / 21%	11% / 50% / 19% / 20%
ECOG performance status 0/1	47% / 53%	54% / 46%
PSA médian (IQR), pg/L	34,3 (8,8-97,7)	25,3 (7,1-97,4)
Score de Gleason \geq 8 au diagnostic	59%	58%
Sites métastatiques (revue indépendante)		
Os	81%	77%
Ganglions	75%	72%
Viscérales	39%	41%
Autres	14%	18%
Diagnostic avec une maladie métastatique <i>de novo</i>	52%	51%
Métastases hépatiques	23%	24%
Tt antérieur par docétaxel au stade CPHSm	23%	23%
Stade de la maladie auquel la 1 ^{ère} HTNG a été administrée CPHSm/CPRC M0/CPRCm	19% / 6% / 74%	19% / 6% / 75%
Durée de la première HTNG, médiane (écart)	12,4 mois (0,4-81,0)	12,0 mois (0,1-78,9)

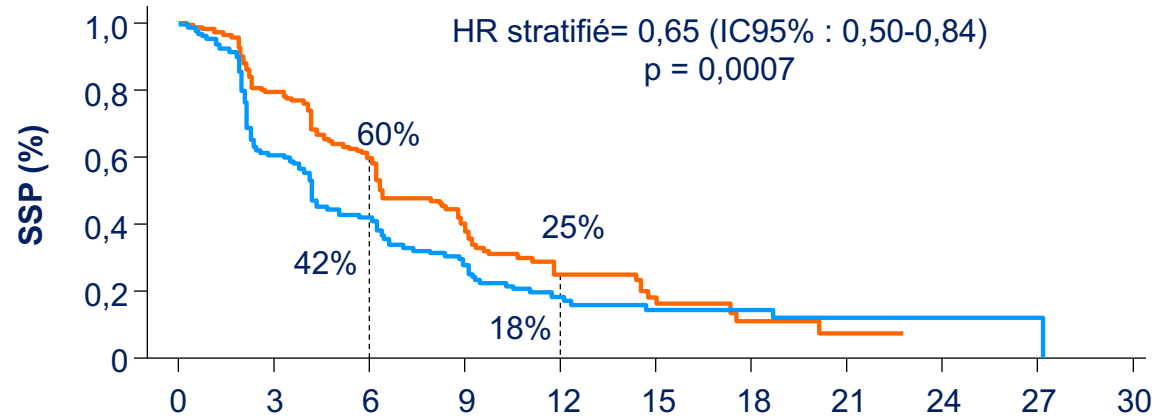
CONTACT-02 : SSP (critère principal)

Revue indépendante



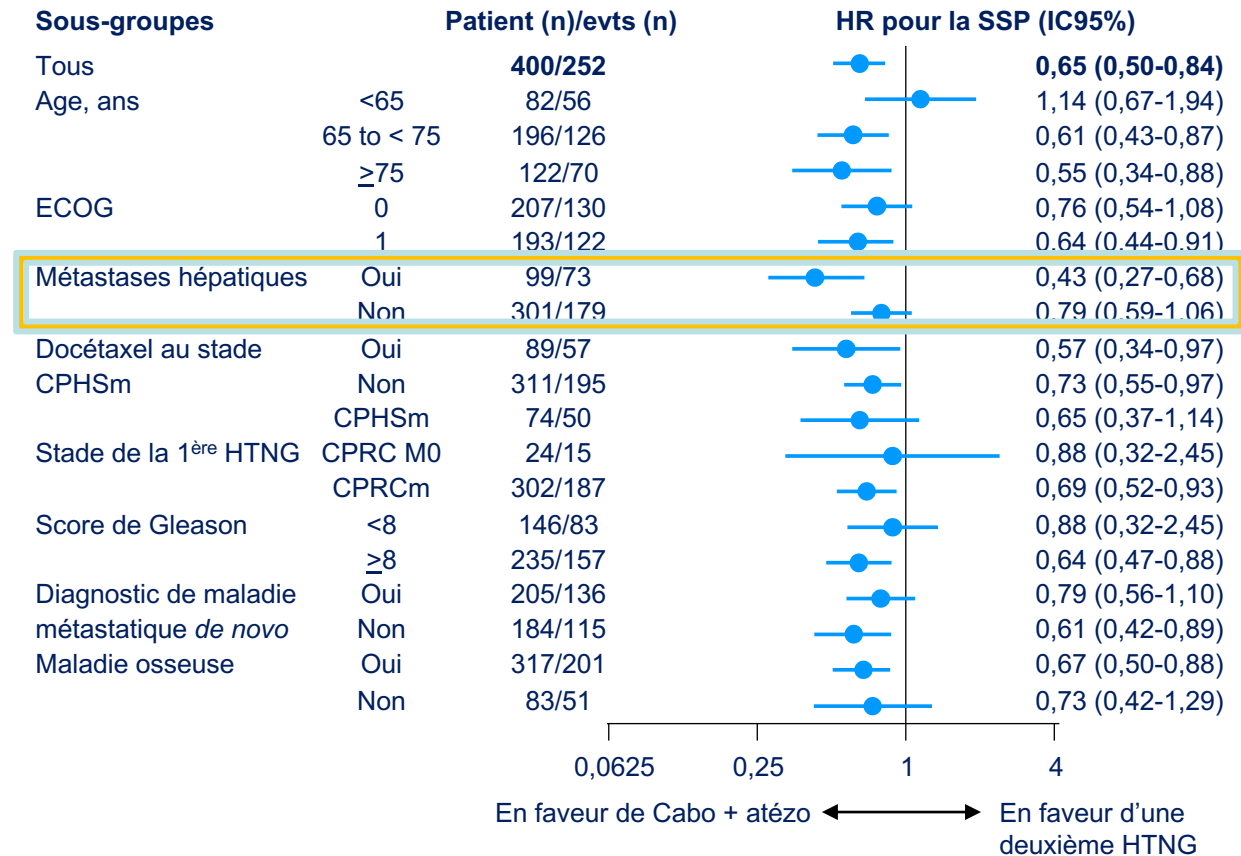
SSP

	N (evts)	Médiane (mois) (IC95%)
Cabo + atézo (n = 200)	117	6,3 (6,2-8,8)
Seconde HTNG (n = 200)	135	4,2 (3,7-5,7)



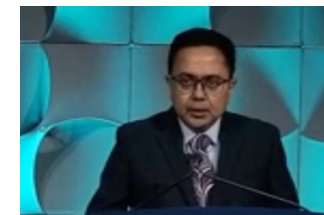
N à risque		Temps (mois)										
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
—	200	135	89	45	17	8	4	2	0	0	0	0
—	200	98	57	35	16	8	6	5	3	1	0	0

SSP : analyses en sous-groupes



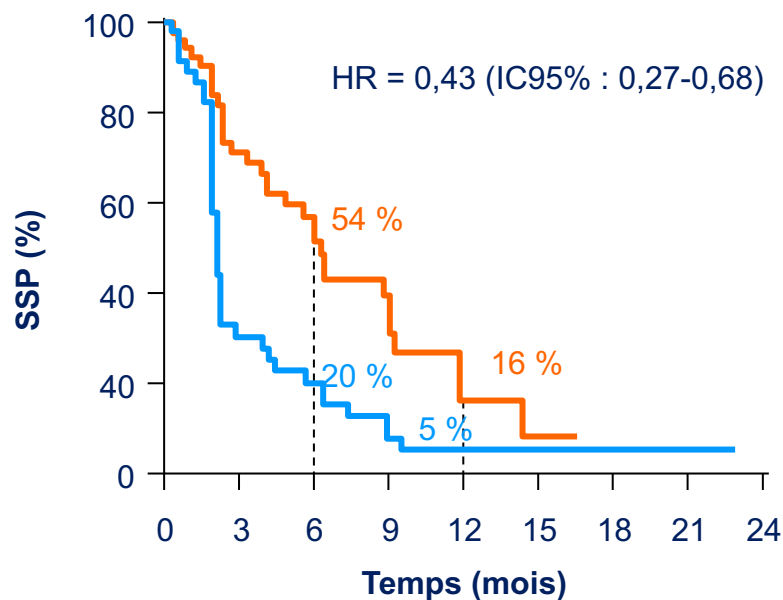
CONTACT-02

SSP dans les sous-groupes

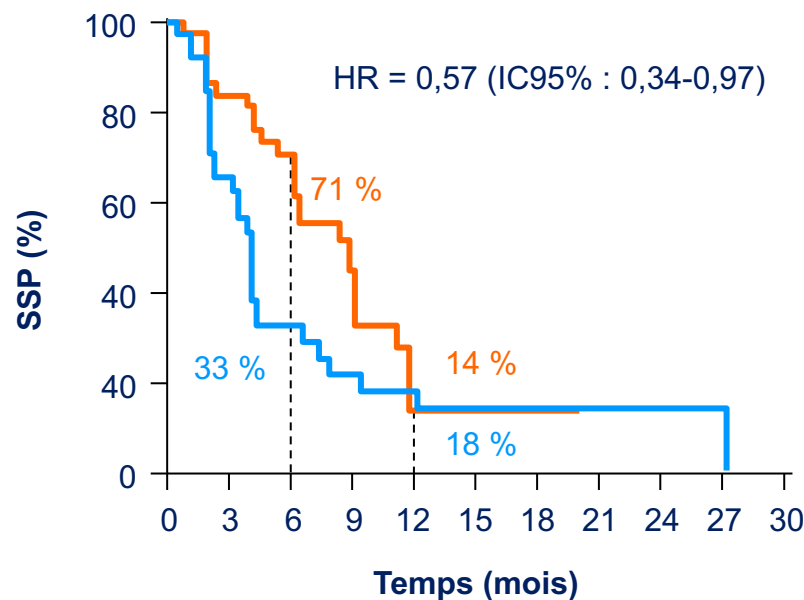


PROSTATE

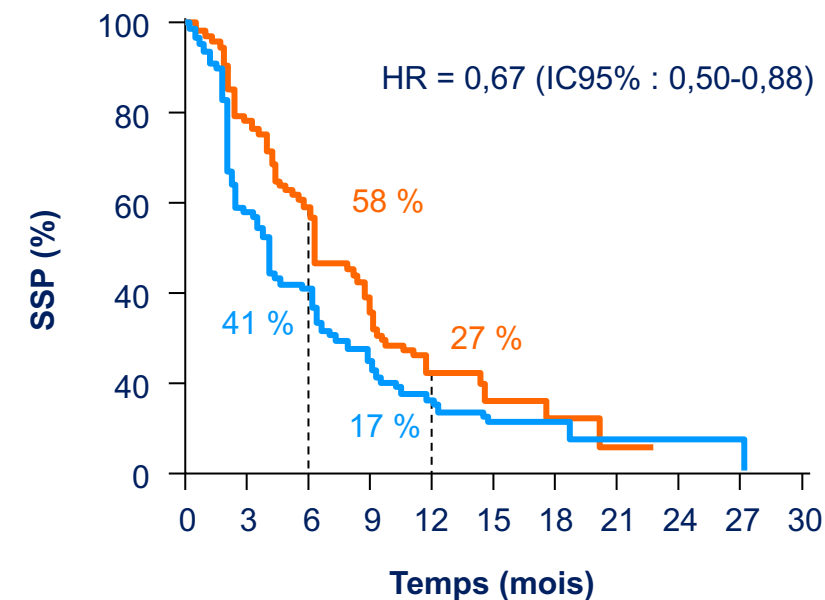
Métastases hépatiques
Réduction du risque – 57%



Docétaxel antérieur
Réduction du risque – 43%



Métastases osseuses
Réduction du risque – 33%



	N (evts)	SSP médiane (mois) (IC95%)
Cabo + atézo (n = 51)	32	6,2 (4,0-9,1)
Seconde HTNG (n = 48)	41	2,1 (2,0-2,3)

	No (evts)	SSP médiane (mois) (IC95%)
Cabo + atézo (n = 45)	27	8,8 (6,2-9,2)
Seconde HTNG (n = 44)	30	4,1 (2,3-4,3)

	N (evts)	SSP médiane (mois) (IC95%)
Cabo + atézo (n = 162)	97	6,3 (6,0-8,8)
Seconde HTNG (n = 155)	104	4,1 (2,8-5,7)

CONTACT-02

Effets secondaires



Synthèse des Els liés au traitement

	Cabo + Atézo (n = 248)		Seconde HTNG (n = 253)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Els	97%	48%	87%	23%
Els liés au traitement	90%	33%	40%	8%
Els liés au traitement \geq 15 %				
Diarrhée	40%	4%	4%	< 1%
Diminution de l'appétit	38%	1%	12%	0%
Fatigue	27%	4%	17%	1%
Nausées	25%	< 1%	11%	< 1%
Asthénie	25%	2%	11%	1%
Elévation Aspartate aminotransférase	24%	3%	4%	1%
Anémie	23%	6%	19%	7%
Elévation Alanine aminotransférase	23%	2%	3%	2%
Perte de poids	18%	1%	4%	0%
Hypothyroïdie	18%	0%	2%	0%
Hypertension	17%	7%	6%	2%
Constipation	16%	< 1%	8%	0%
Els de grade 5	8%		12%	
Els de grade 5 liés au traitement	0%		0%	

CONTACT-02

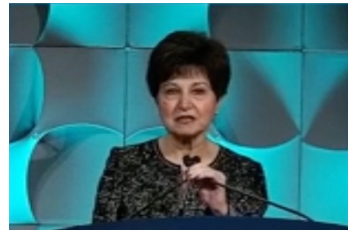
Limites et conclusions



- Etude positive en SSP pour l'association cabo+atézo vs NHT dans une population avec CPRCm agressif
- Données de SG immatures
- Des Els sévères (grade 3 ou 4) plus fréquents dans le bras cabo+atézo : 33% vs 8% (bras contrôle)
- Limites
 - Endpoint = SSP différent de SSPr
 - Echec de screening : 40%
 - Bras contrôle discutable : absence de bras chimiothérapie ou cabozantinib seul
 - Effet de l'atézo ?

BRCAAway

Etude de phase II randomisée chez les patients CPRCm BRCA1/2 + ATM



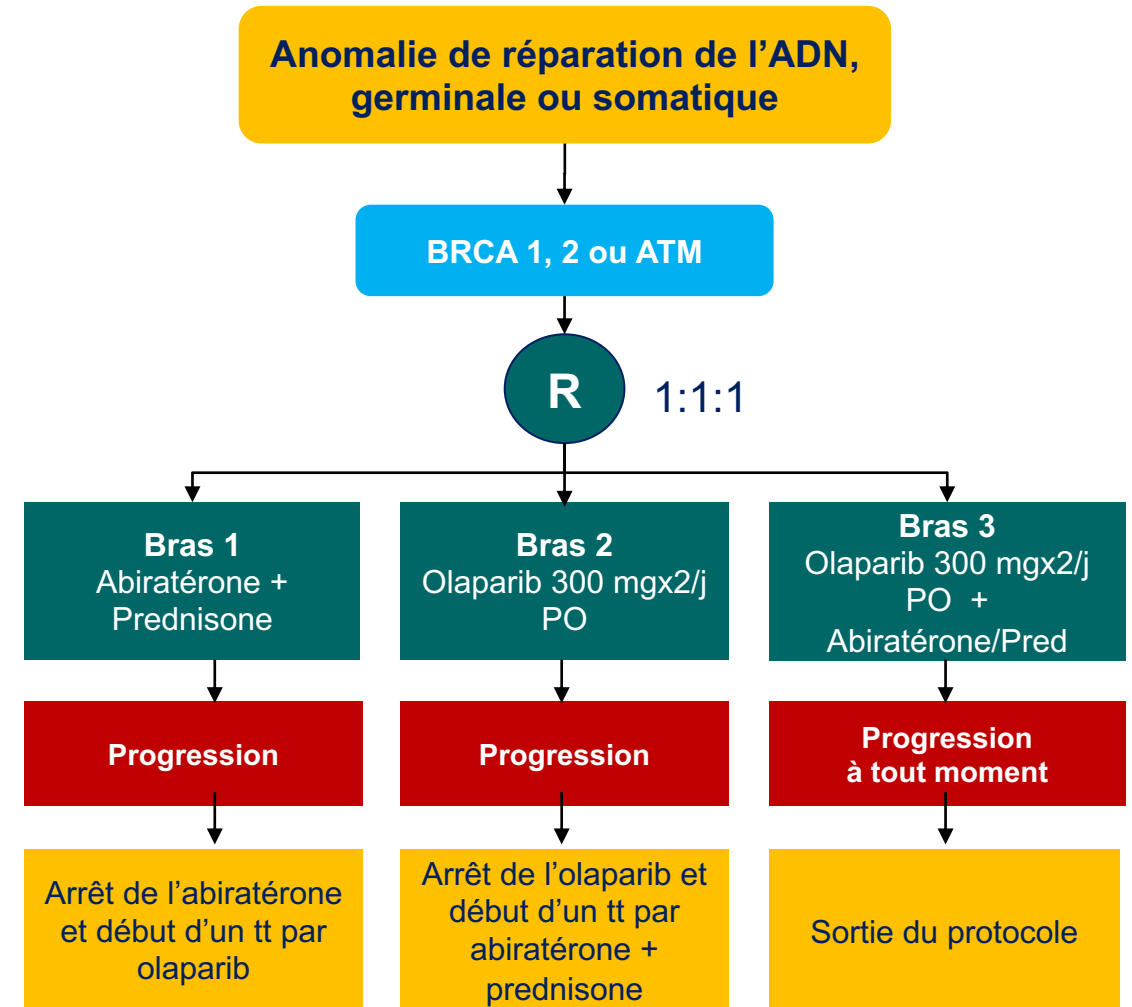
Eligibilité

- CPRCm
- Pas de tt antérieur par iPARP, inhibiteur du RA ou chimiothérapie au stade CPRCm
- A distance d'un traitement par antiandrogène (au stade CPHSm), RT et autres agents

Critères d'évaluation

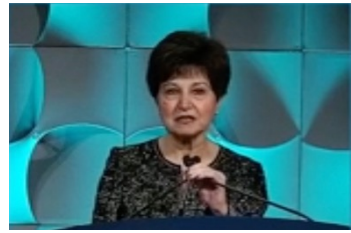
- Critère principal
 - Survie sans progression (SSP)
- Critères secondaires
 - Taux de RO sur maladie mesurable, réponse PSA et toxicité

*Crossover autorisé
à progression
(bras 1 et 2)*



BRCAAway

Caractéristiques initiales

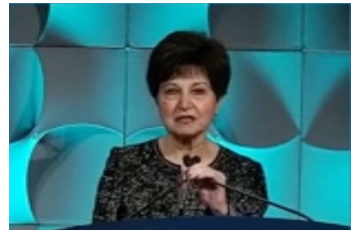


- 165 patients éligibles ; testing germinal et somatique
- 61 pts avec une/des altération(s) génomique(s) randomisés dans les bras 1 à 3

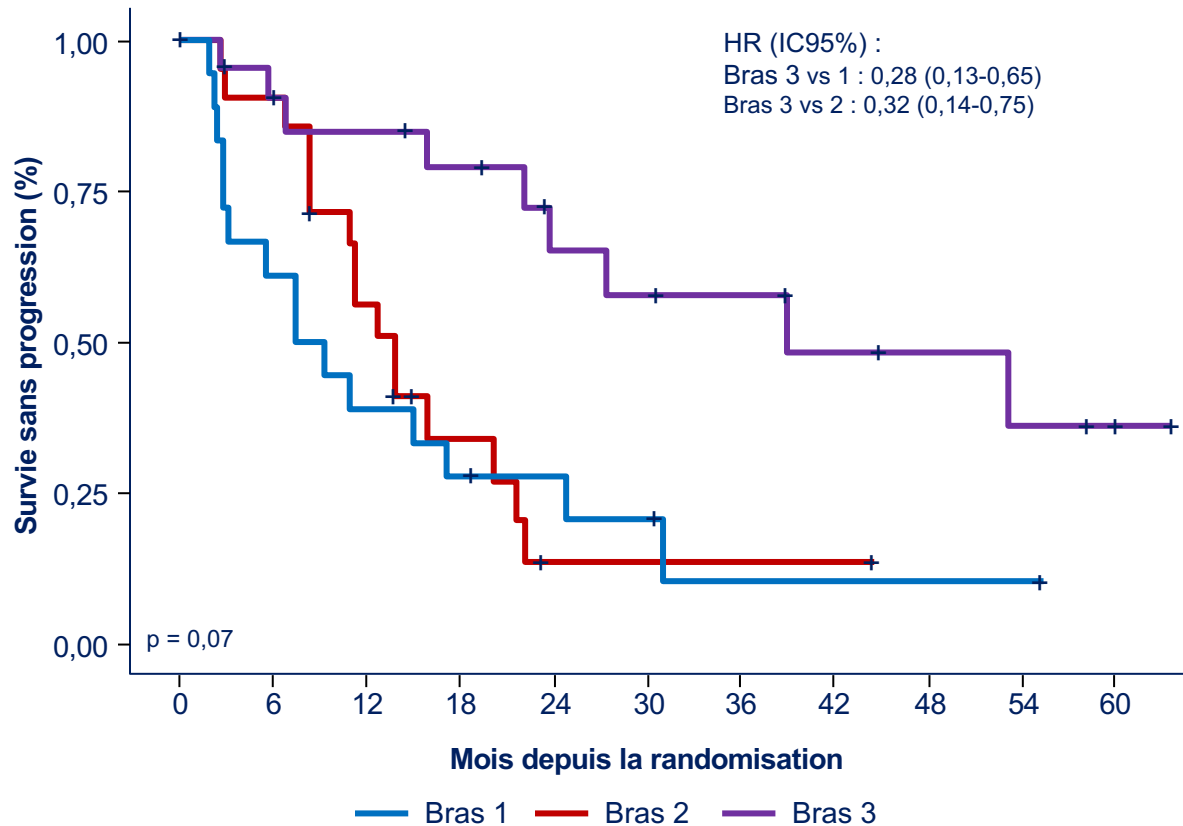
	Bras 1 (n = 19)	Bras 2 (n = 21)	Bras 3 (n = 21)
Age (ans), médian (IQR)	63 (60-69)	68 (66-72)	69 (62-74)
PSA initial (ng/mL), médian (IQR)	14 (3,7-133)	14 (7,7-33)	15 (6,3-39)
Sites métastatiques , N (%)			
Os	16 (84%)	12 (57%)	16 (76%)
Ganglions	9 (47%)	12 (57%)	10 (48%)
Viscérales	2 (11%)	3 (14%)	7 (33%)
Autres ³	1 (5,3%)	2 (9,5%)	0 (0%)
Maladie mesurable , N (%)	8 (42%)	11 (52%)	9 (43%)
Altération génomique , N (%)			
Germinal	9 (47%)	13 (62%)	11 (52%)
Somatique	10 (53%)	8 (38%)	10 (48%)
Type de mutation , N (%)			
ATM	4 (21%)	3 (14%)	5 (24%)
BRCA1	2 (11%)	0 (0%)	1 (4,8%)
BRCA2	13 (68%)	19 (90%)	15 (71%)
Traitements antérieurs , N (%)			
Docétaxel	8 (42%)	4 (19%)	4 (19%)
Darolutamide/Enzalutamide	1 (5,3%)	0 (0%)	1 (4,8%)
Sipuleucel-T	3 (16%)	4 (19%)	2 (9,5%)
Autres agent(s)	2 (11%)	2 (9,5%)	0 (0%)

BRCAAway

Efficacité



SSP

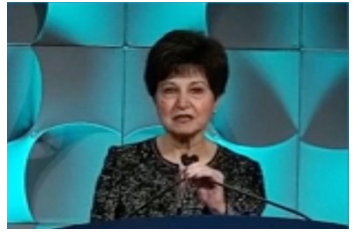


Données d'efficacité

	Bras 1 (n = 19)	Bras 2 (n = 21)	Bras 3 (n = 21)
SSP médiane, mois (IC95%)	8,4 (2,9-17)	14 (8,4-20)	39 (22-NA)
Taux de RO, % (IC95%)	22 (6,4-48)	14 (3-36)	33 (15-57)
Taux de réponse PSA, % (IC95%)	61 (36-83)	67 (43-85)	95 (76-100)
Taux de PSA indétectable, % (IC95%)	17 (3,6-41)	14 (3-36)	33 (15-57)

BRCAAway

Conclusions et limites

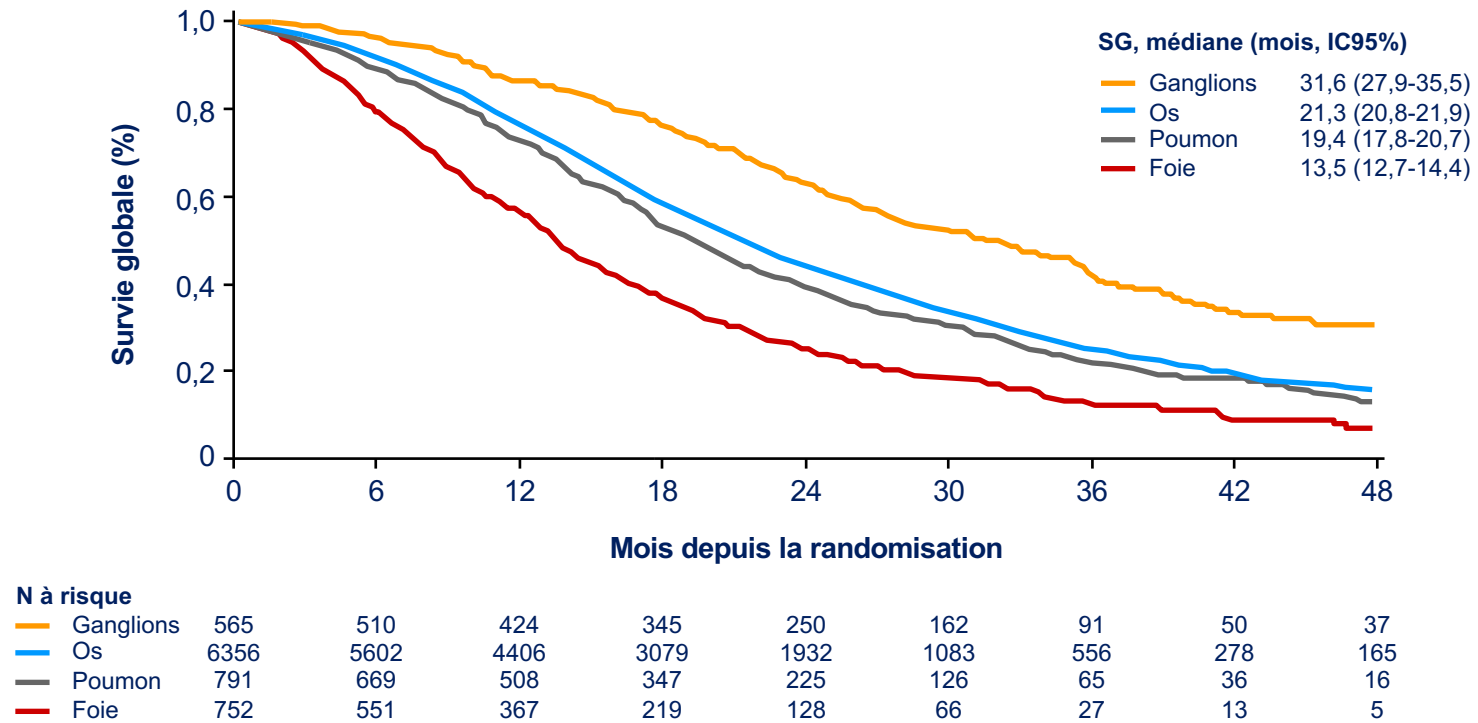


- CPRCm avec altérations de BRCA1/2 ou d'ATM :
 - Bonne tolérance de l'association Abiratérone/prednisone + Olaparib et amélioration de la SSP et du taux de RO vs Olaparib ou Abiratérone/prednisone
- Bien que le nombre de patients ayant bénéficié du crossover soit faible, SSP plus élevée avec l'association Abiratérone/prednisone + Olaparib administrée d'emblée vs traitement séquentiel
- Données en faveur de l'association iPARP-abiratérone/prednisone en 1^{ère} ligne dans les CPRCm HRR
- Limites :
 - Petit essai
 - Crossover limité
 - Anomalies BRCA2 majoritaires dans la population

Caractéristiques et évolution de la maladie en fonction des sites métastatiques



CPRCm : impact pronostique des sites métastatiques



Halabi et al. JCO 2016, 10;34(14):1652-9

Caractéristiques moléculaires selon sites métastatiques

Méthodologie



- Base de données multicentrique

Caractéristiques moléculaires testées :

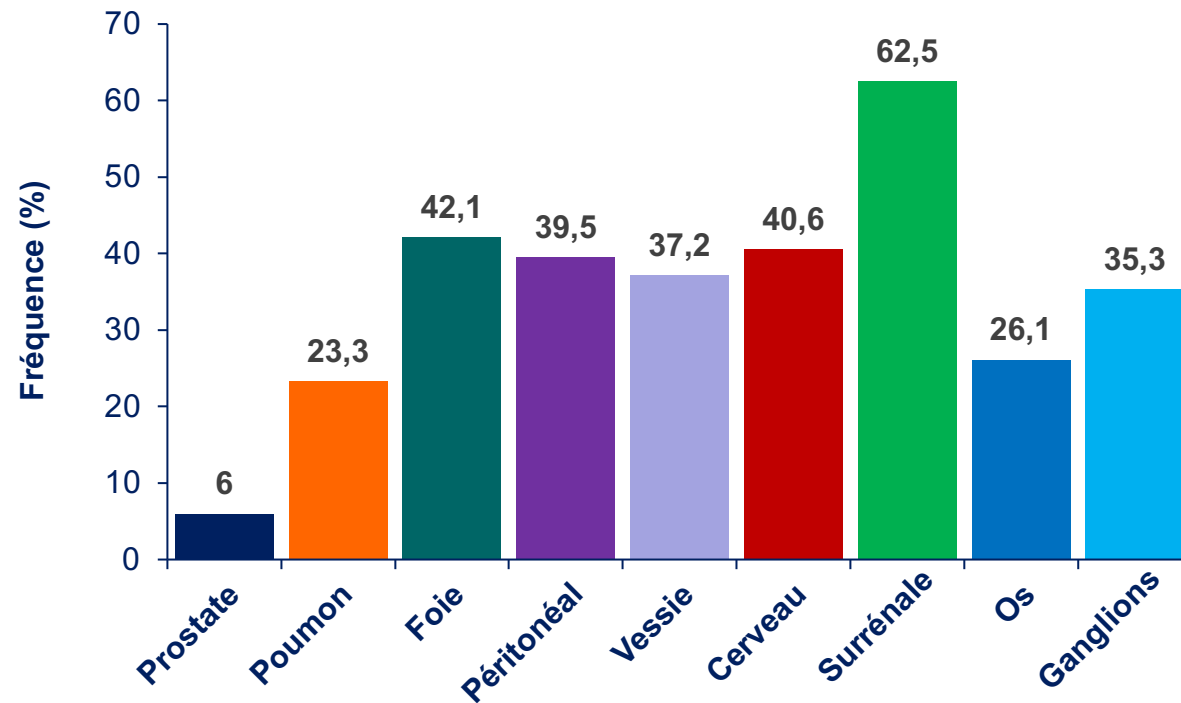
- Analyse ADN (panel de 592 gènes ou exome entier) et ARN (transcriptome entier) dans la tumeur primitive et les sites métastatiques
- Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high* (dMMR/MSI-H)
- Charge tumorale mutationnelle (TMB)
- Signature transcriptomique de l'activité du Récepteur aux Androgènes et profil neuroendocrine

Caractéristiques de la maladie selon les sites métastatiques

Exemple : détection AR-V7



Détection AR-V7 plus fréquente dans les métastases que dans la tumeur primitive



Caractéristiques de la maladie selon les sites métastatiques

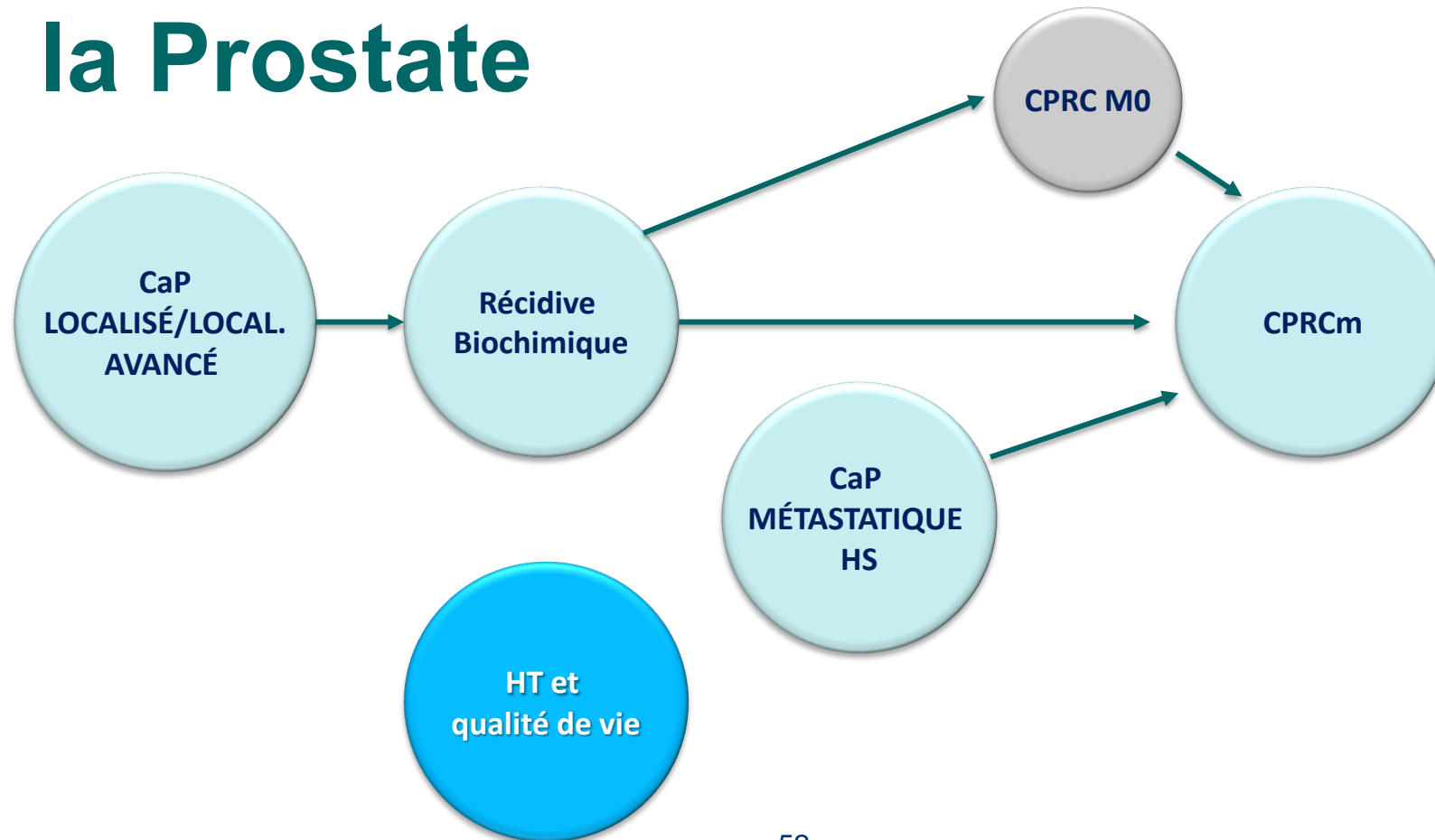
Conclusions



- Hétérogénéité des différents sites métastatiques
 - Profil génomique
 - Marqueurs d'immunothérapie (TMB, statut dMMR/MSI, PD-L1)
 - Microenvironnement tumoral
 - Signature ARN

- Profils différents entre tumeur primitive et sites métastatiques (poumon et foie ++)

Cancer de la Prostate



FORMULA 509

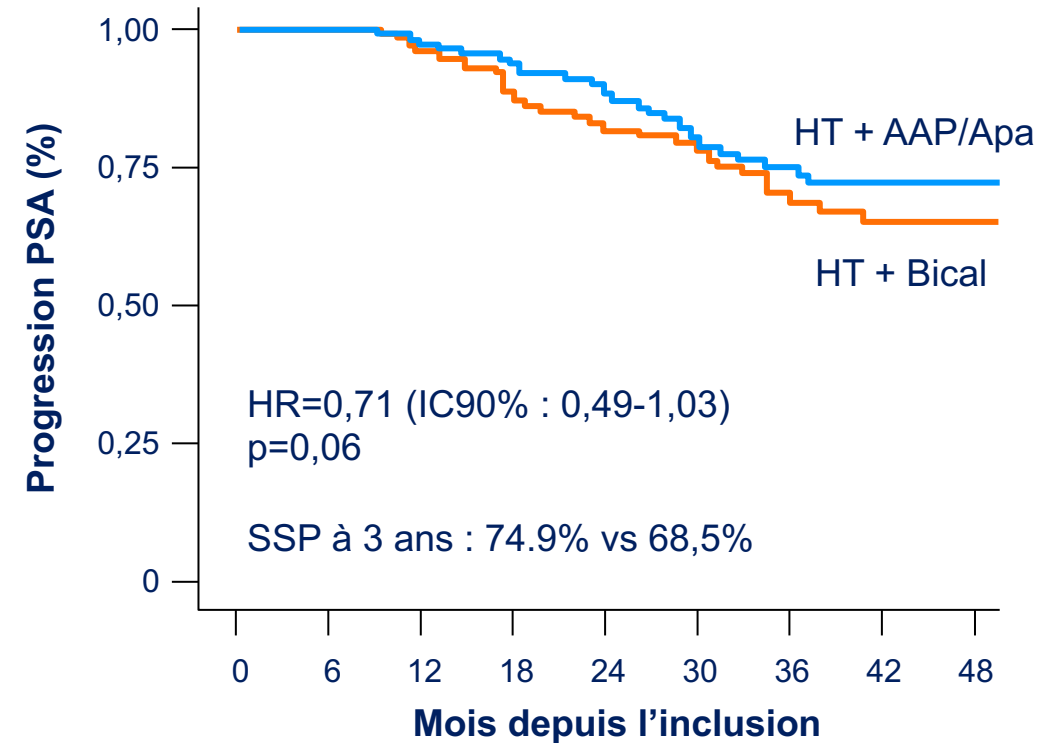
Méthodologie



Patients avec récurrence post prostatectomie



SSP PSA (critère principal)



HT+Bical	166	166	158	142	116	81	44	25	6
HT+AAP/Apa	166	165	158	151	131	88	61	291	7

FORMULA-509 PROMS (EPIC-26)



- Pas de différence entre les bras de traitement pour les toxicités modérées à sévères

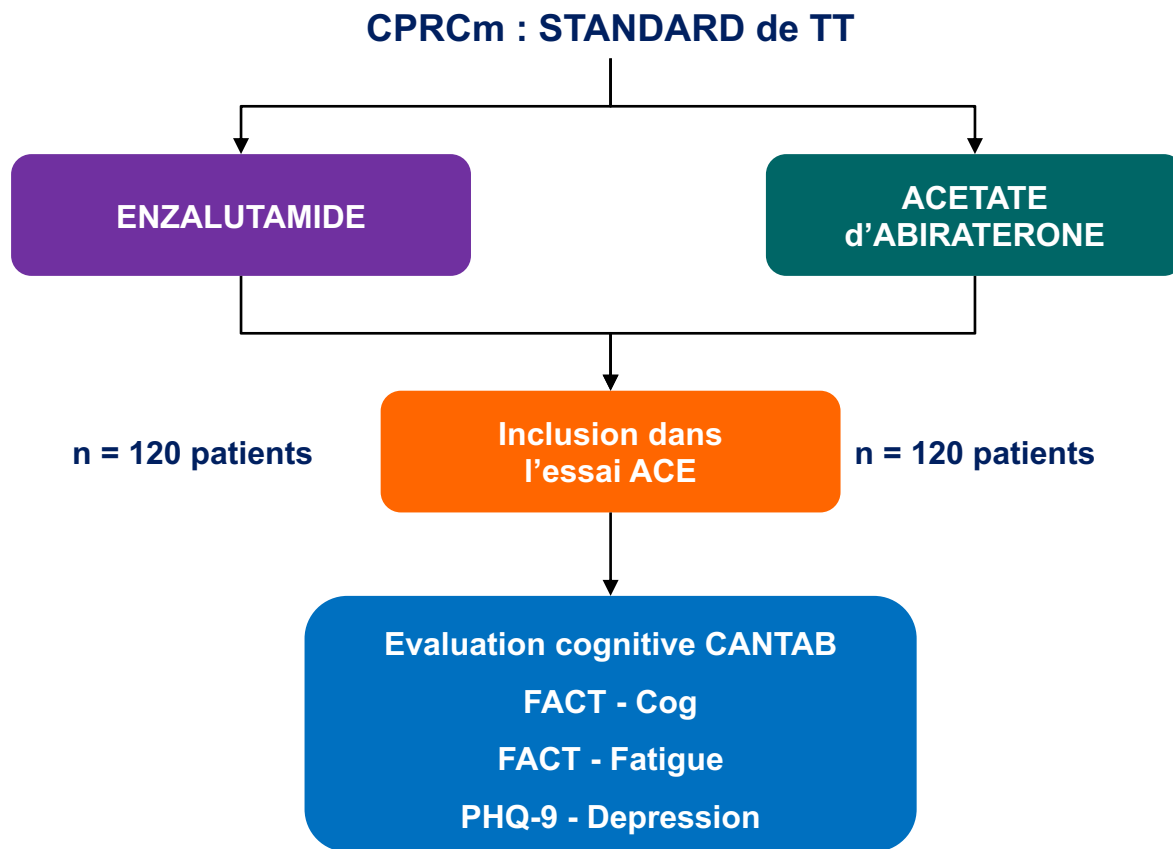
	Inclusion			Fin du traitement			Suivi à 1 an		
	HT + Bical	HT + AAP/Apa	p	HT + Bical	HT + AAP/Apa	p	HT + Bical	HT + AAP/Apa	p
Toxicités modérées à sévères									
Bouffées de chaleur	1%	4%	0,10	36%	48%	0,6	6%	5%	0,78
Tensions mammaires	1%	0%	1	4%	3%	1	4%	6%	0,77
Dépression	5%	5%	0,81	8%	6%	0,64	5%	6%	0,79
Manque d'énergie	4%	9%	0,12	23%	30%	0,17	9%	15%	0,16
Variation du poids	2%	4%	0,21	17%	17%	1	9%	14%	0,30

Etude ACE

Schéma



Schéma de l'étude



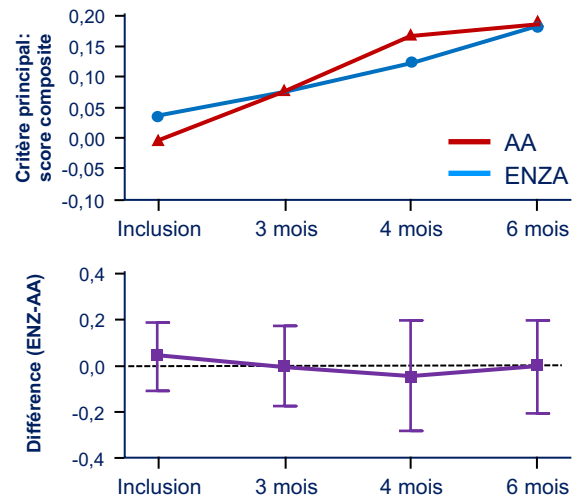
■ Critères d'inclusion :

- Diagnostic de CPRCm
- Patient compliant aux questionnaires de l'essai et à l'évaluation cognitive

■ Choix du tt, AA ou ENZA, par l'investigateur

Etude ACE : impact du traitement (AA ou ENZA) sur la cognition et la qualité de vie

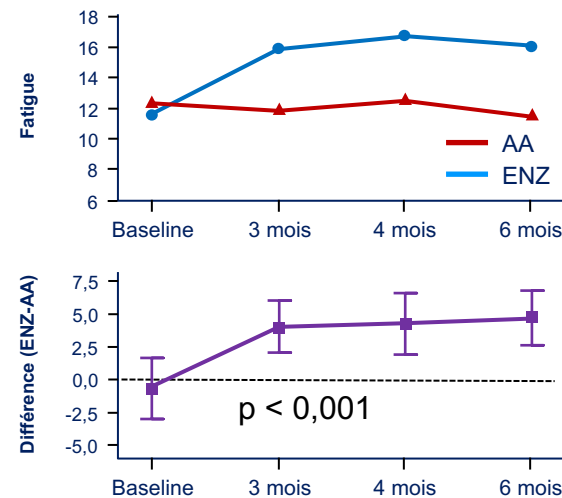
■ Tests cognitifs



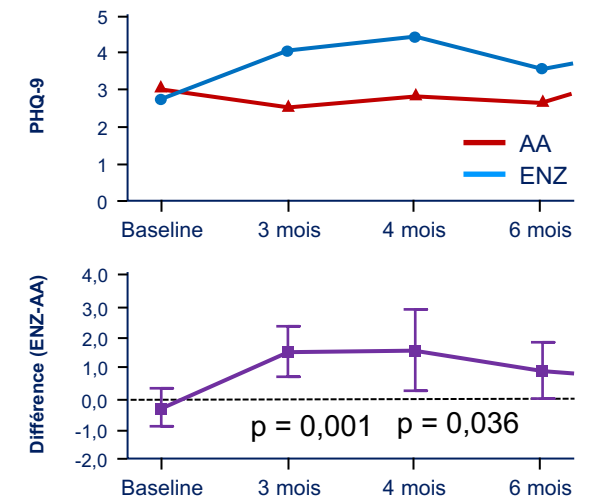
Fonction cognitive globale : pas de différence

■ Patient reported Outcomes (PROs)

Fatigue (FACT-F)



Dépression (PHQ-9)

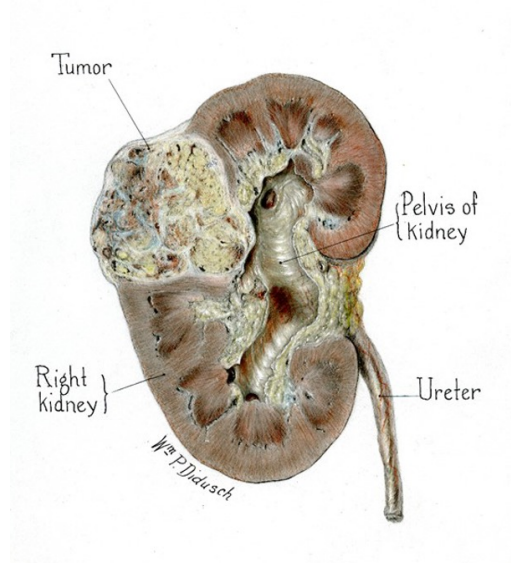


Scores de fatigues et de dépression
Différence significative en faveur d'AA vs ENZ

« TAKE HOME MESSAGES »

- **GETUG-AFU 18.** Radiohormonothérapie de 3 ans : le bénéfice d'un boost de 10 Gy est majeur à long terme sans détériorer la qualité de vie ou les toxicités tardives grâce à l'IMRT
- **EMBARC.** Traitement hormonal intermittent intensifié par enzalutamide vs leuprolide
 - Plus de patients peuvent interrompre leur hormonothérapie pour bonne réponse après 9 mois d'enzalutamide vs leuprolide
 - Les patients mauvais répondeurs (sans interruption de traitement) ont une meilleure survie sans métastases avec enzalutamide
- Radiothérapie de rattrapage postopératoire (PSA < 0,5) : ne pas attendre 0,5 ou une TEP positive pour irradier !
- **CONTACT-02.** CPRCm agressif : cabo+atézo, option à discuter pour des formes agressives (M1 foie, post Docé, M1 os, de novo) au prix d'une toxicité significative
- **FORMULA 509/ACE.** HTNG : pas plus de toxicité avec une double HTNG post opératoire mais plus de fatigue ou de dépression avec enza vs abi au stade CPRCm

Carcinomes rénaux



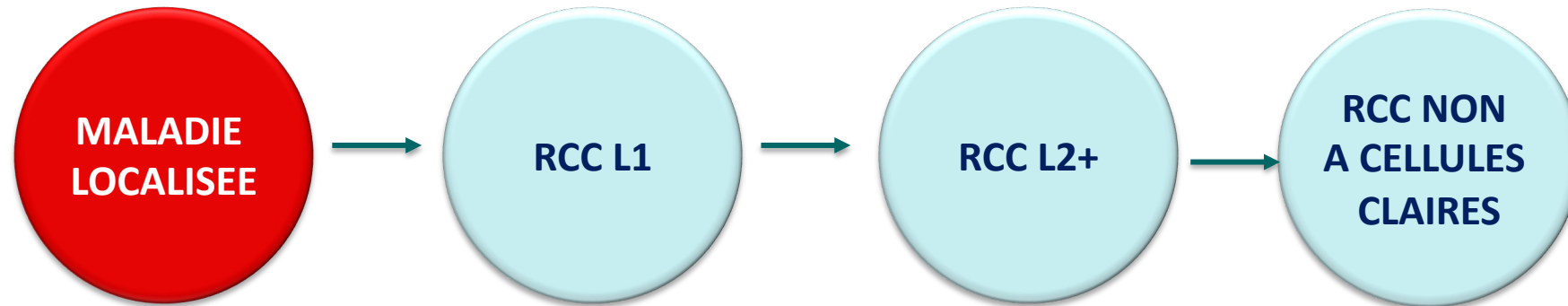
MALADIE LOCALISEE

RCC MÉTASTATIQUES L1

RCC MÉTASTATIQUES L2+

RCC NON A CELLULES CLAIRES

Carcinomes rénaux



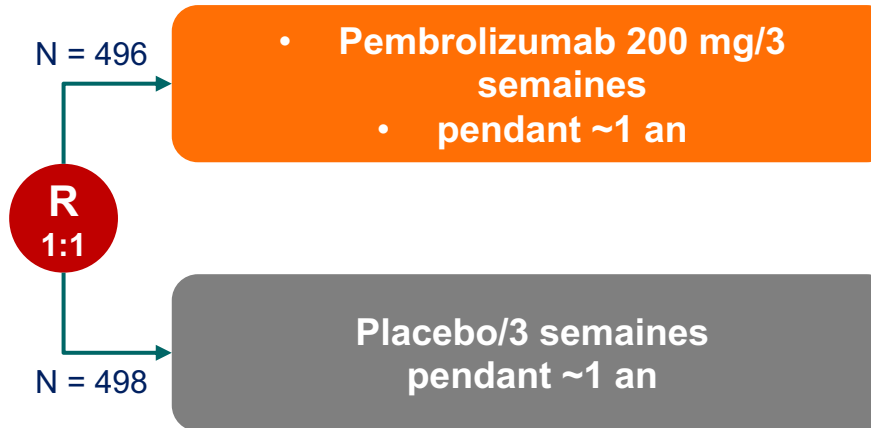
KEYNOTE-564

Pembrolizumab vs placebo (1 an)



Etude de phase III

- Cancer du rein à cellules claires prédominantes
- Intermédiaire-haut risque (M0) :
 - pT2a, grade 4 ou sarcomatoïde, N0
 - pT3 tout grade, N0
- Haut risque (M0) :
 - pT4, G tout grade, N0
 - Tout pT, tout grade, N+
- M1 NED



Objectif principal :

- Survie sans maladie (revue centralisée)

Objectifs secondaires :

- Survie globale
- Toxicité

Risque intermédiaire/élevé		Risque élevé		M1 NED*
pT2 Grade 4 ou sarcomatoïde N0, M0	pT3 Tout grade N0, M0	pT4 Tout grade N0, M0	Tout pT Tout grade N+, M0	NED après résection des sites oligométastatiques ≤ 1 an après la néphrectomie

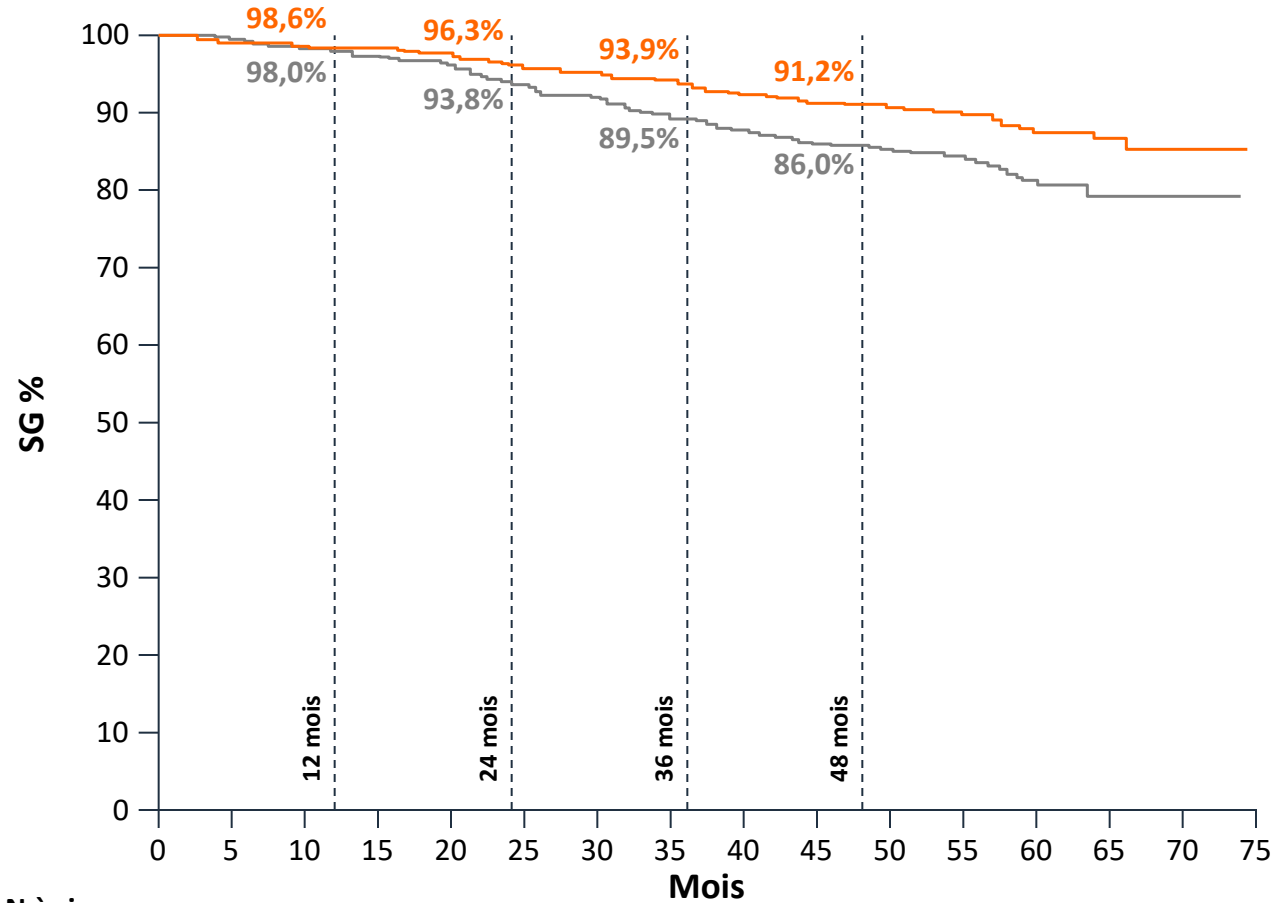
Suivi médian : 57,2 mois
Fin des traitements : décembre 2020

*NED : sans maladie visible

KEYNOTE-564

Pembrolizumab vs placebo (1 an)

Survie globale



N à risque

Pembro	496	489	486	484	479	470	468	462	451	443	397	270	168	81	22	0
Placebo	498	494	487	483	476	463	455	441	433	423	382	248	155	79	22	0

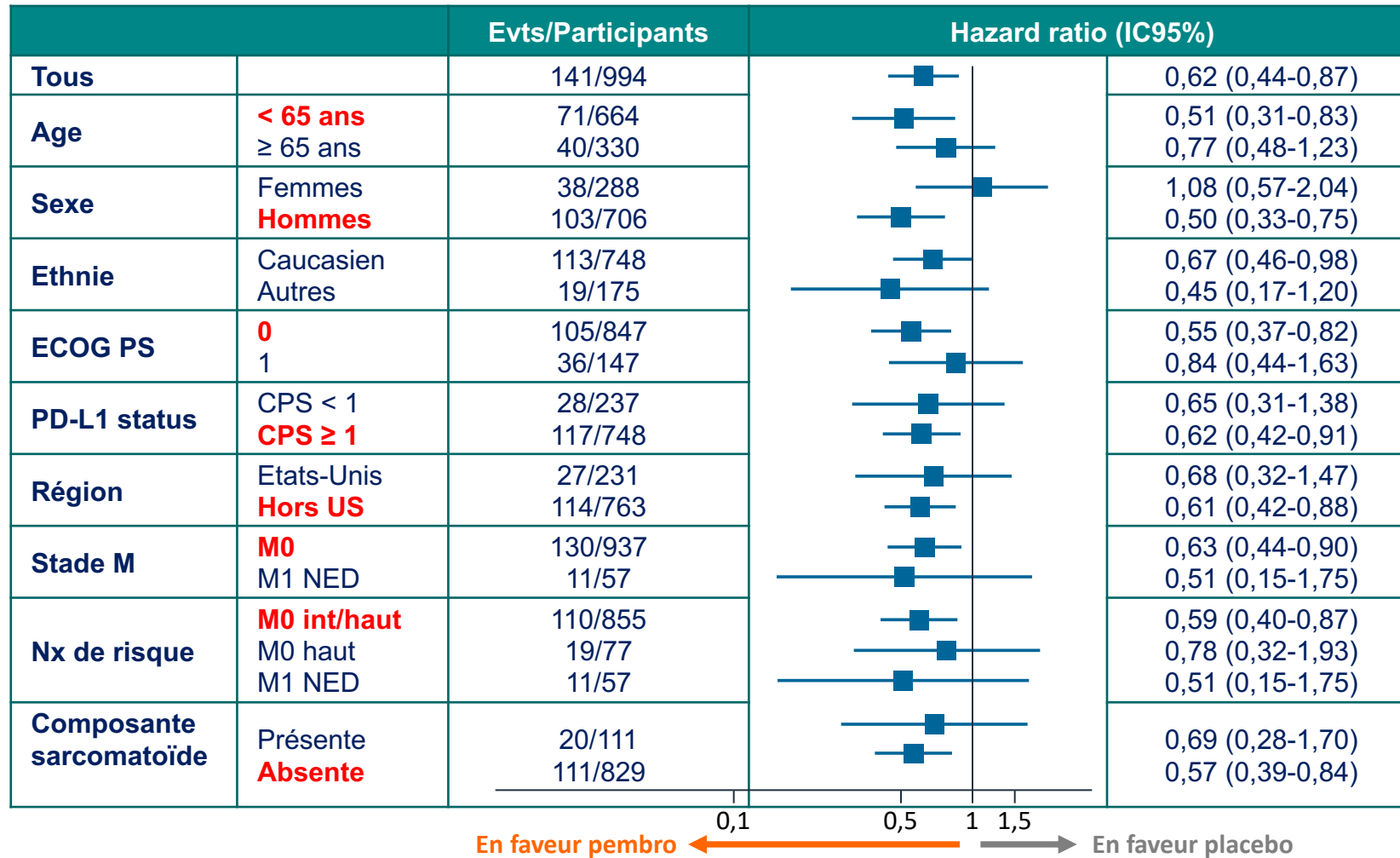
	Pembro (n=496)	Placebo (n=498)
Evts, n	55	86
Médiane, mois (IC95%)	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)
HR (IC95%)	0,62 (0,44-0,87) ; p=0,002	

Suivi médian : 57,2 mois (47,9-74,5)

Réduction du risque de mortalité de 38%

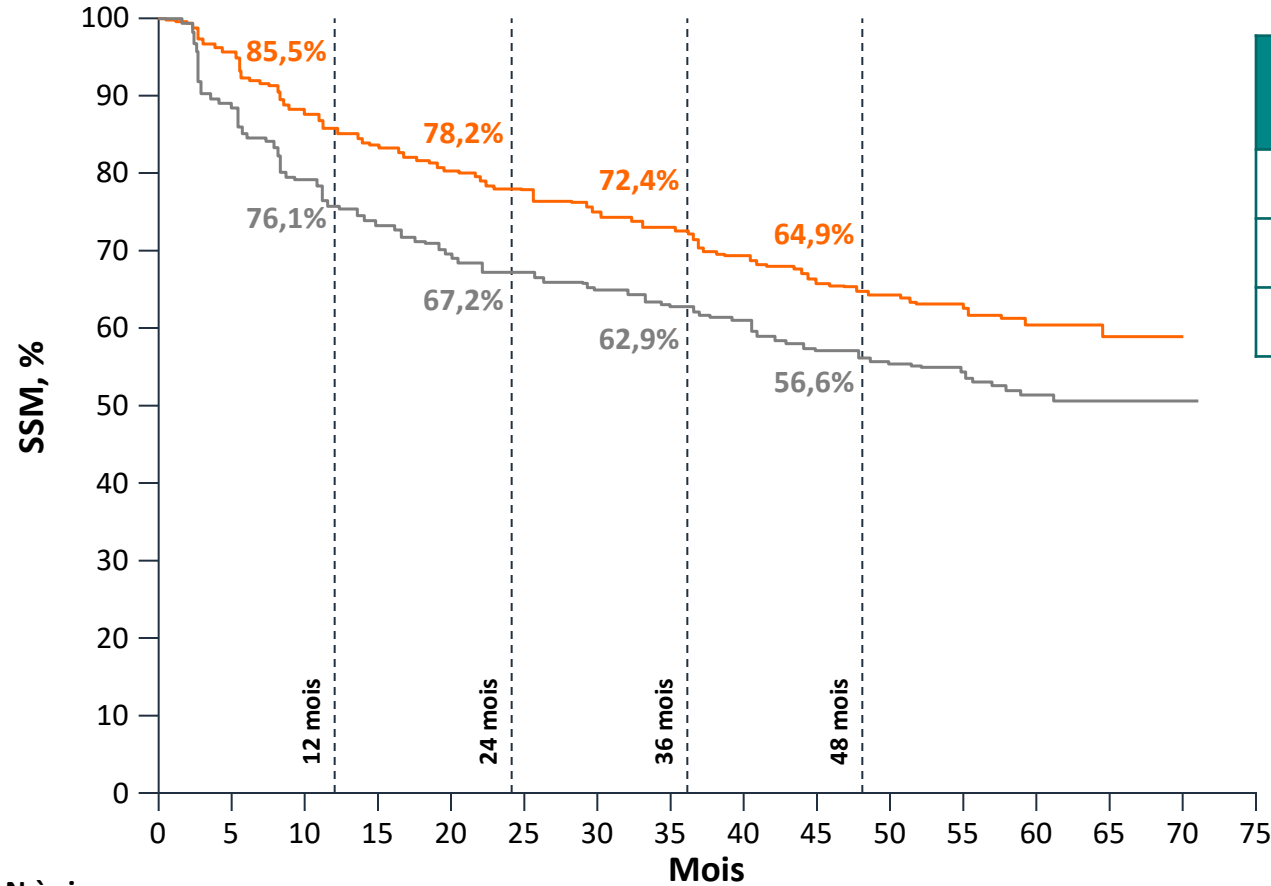
KEYNOTE-564

Survie globale dans les sous-groupes



KEYNOTE-564

Survie sans maladie



N à risque

Pembro	496	458	416	388	370	355	337	327	307	284	221	160	65	19	5	0
Placebo	498	438	390	357	333	320	307	292	282	254	210	139	62	16	2	0

	Pembro (n=496)	Placebo (n=498)
Evts, n	174	224
Médiane, mois (IC95%)	NA (NA-NA)	NA (54,9-NA)
HR (IC95%)	0,72 (0,59-0,87)	

Suivi médian : 57,2 mois (47,9-74,5)

Réduction du risque de rechute de 28%

KEYNOTE-564

Traitements ultérieurs



REIN

Patients avec une récurrence documentée

	Pembrolizumab (n=161)	Placebo (n=210)
Traitements ultérieurs reçus	128/161 (79,5%)	171/210 (81,4%)
Tts anti cancéreux systémiques	102/128 (79,7%)	145/171 (84,8%)
Anti-PD-(L)1	42/102 (41,2%)	101/145 (69,7%)
Inhibiteur VEGF/VEGFR	94/102 (92,2%)	123/145 (84,8%)
Autres	32/102 (31,4%)	60/145 (41,4%)
Radiothérapie	31/128 (24,2%)	33/171 (19,3%)
Chirurgie	35/128 (27,3%)	50/171 (29,2%)
Pas de traitement ultérieur	28/161 (17,4%)	28/210 (13,3%)
Pas de traitement ultérieur disponible	5/161 (3,1%)	11/210 (5,2%)

KEYNOTE-564

Profil de tolérance



REIN

	Analyse antérieure (suivi médian : 30,1 m)		Analyse interm. (AI3) (suivi médian : 57,2 m)	
	Pembrolizumab (n=488)	Placebo (n=496)	Pembrolizumab (n=488)	Placebo (n=496)
Durée du traitement, médiane, (écart), mois	11,1 (0,03-14,3)	11,1 (0,03-15,4)	11,1 (0,03-14,3)	11,1 (0,03-15,4)
Els toutes causes	470 (96,3%)	453 (91,3%)	470 (96,3%)	453 (91,3%)
Grade 3-5	157 (32,2%)	88 (17,7%)	156 (32,0%)	88 (17,7%)
Ayant conduit à une interruption de tt	103 (21,1%)	11 (2,2%)	103 (21,1%)	11 (2,2%)
Ayant conduit à un décès	2 (0,4%)	1 (0,2%)	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Els sévères	101 (20,7%)	57 (11,5%)	101 (20,7%)	57 (11,5%)
Ayant conduit à une interruption de tt	49 (10,0%)	5 (1,0%)	49 (10,0%)	5 (1,0%)
Els liés au traitement	386 (79,1%)	265 (53,4%)	386 (79,1%)	263 (53,0%)
Grade 3-4	91 (18,6%)	6 (1,2%)	91 (18,6%)	6 (1,2%)
Ayant conduit à une interruption de tt	89 (18,2%)	4 (0,8%)	89 (18,2%)	4 (0,8%)
Ayant conduit à un décès	0	0	0	0
Els immunomédiés et réactions à l'injection	174 (35,7%)	34 (6,9%)	178 (36,5%)	36 (7,3%)
Grade 3-4	45 (9,2%)	3 (0,6%)	46 (9,4%)	3 (0,6%)
Ayant conduit à un décès	0	0	0	0
Recours à de fortes doses de corticoïdes (≥40 mg/j)	37 (7,6%)	3 (0,6%)	37 (7,6%)	3 (0,6%)

Pas de nouveau signal de toxicité

KEYNOTE-564

Pembrolizumab vs placebo (1 an)

Conclusions



- 1^{ère} et seule étude adjuvante ayant démontré un bénéfice en **survie globale**
NB : S-TRAC avait montré un gain de 24% en SSM avec le sunitinib (A Ravaud, JJ Patard, NEJM 2016)
- Confirmation du bénéfice significatif en **survie sans maladie**
- Pas de nouveau signal de toxicité
- Accès précoce en France depuis décembre 2023

CheckMate 914 : Nivolumab vs placebo

Méthodologie



Etude de phase III

- Cancer du rein à cellules claires prédominantes
- Post néphrectomie
- Stades pathologiques
 - pT2a, grade 3 ou G4, N0 M0
 - pT2b, tout grade, N0 M0
 - pT3, tout grade, N0 M0
 - pT4, tout grade, N0 M0
 - Tout pT, tout grade, N1 M0

R
1:1:2

N = 208

NIVO 240 mg IV / 2 sem (× 12 doses)
Ipilimumab IV / 6 sem (× 4 doses)

N = 206

Placebo IV / 2 sem (× 12 doses)
+ Placebo IV / 6 sem (× 4 doses)

N = 411

NIVO 240 mg IV / 2 sem (× 12 doses)
+ placebo IV / 6 sem (× 4 doses)

Objectif principal :

- Survie sans maladie (revue centralisée)

Objectifs secondaires :

- Survie globale
- Toxicité

- Suivi médian : 27 mois (18-42,4)
- Randomisation entre 4 et 12 semaines après chirurgie

Partie B (amendement en cours de Partie A) :

NIVO monothérapie versus NIVO + IPI versus placebo

CheckMate 914 : Nivolumab vs placebo

Caractéristiques initiales



REIN

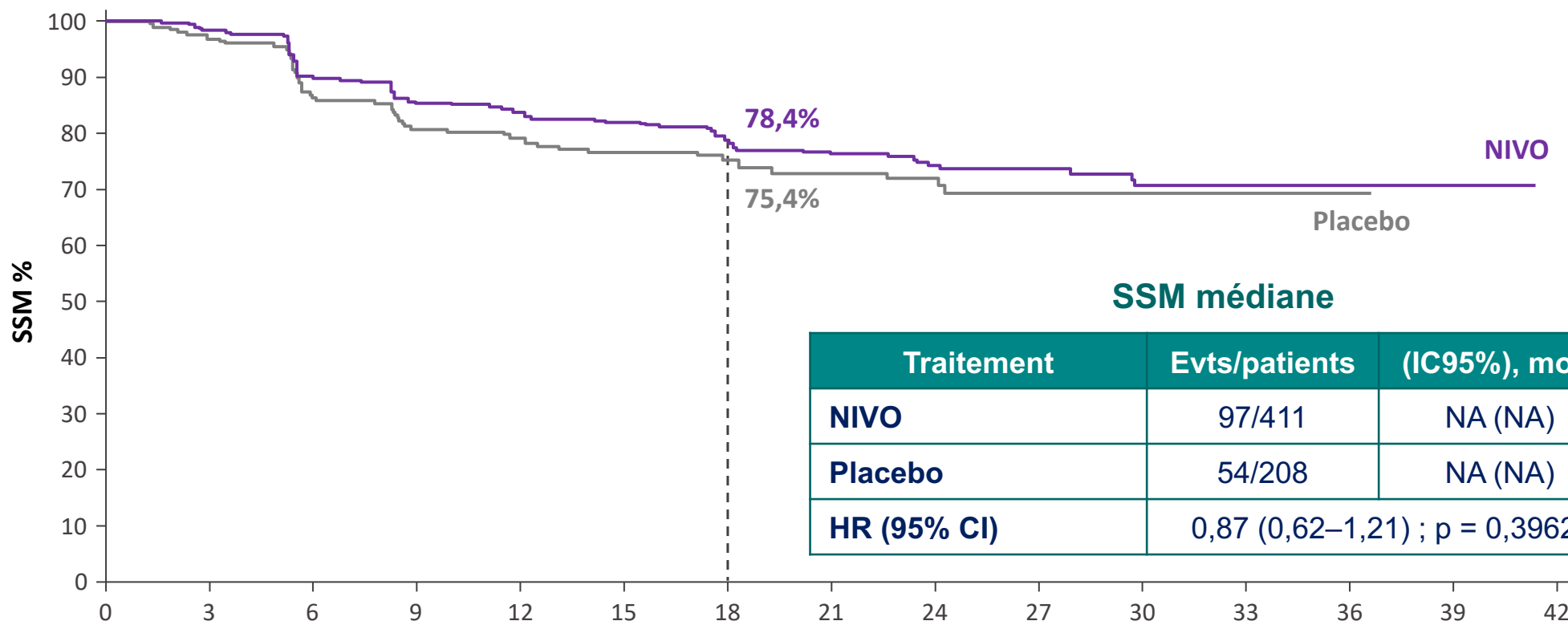
	NIVO (n=411)	Placebo (n=208)	NIVO+IPI (n=206)
Age median (écart), ans	59 (25-86)	59 (25-80)	60 (29-81)
Hommes/Femmes, n (%)	305 (74) / 106 (26)	141 (68) / 67 (32)	147 (71) / 59 (29)
Region, n (%)			
Etats-Unis	59 (14)	22 (11)	30 (15)
Europe et Canada	166 (40)	89 (43)	94 (46)
Reste du monde	186 (45)	97 (47)	82 (40)
Type de néphrectomie, n (%)			
Radicale	383 (93)	193 (93)	193 (94)
Partielle	28 (7)	15 (7)	13 (6)
Stade TNM pathologique, n (%)			
pT2a, G3 ou G4, N0 M0 ou pT2b, tout grade, N0 M0	47 (11)	24 (12)	24 (12)
pT3, tout grade, N0 M0	337 (82)	169 (81)	168 (82)
pT4, tout grade, N0 M0 ou tout pT, tout grade, N1 M0	27 (7)	15 (7)	14 (7)
Composante sarcomatoïde, n (%)	32 (8)	14 (7)	10 (5)
Expression PD-L1 (score tumoral), n (%)			
≥ 1%	47 (11)	16 (8)	22 (11)
< 1% ou non évaluable	350 (85)	186 (89)	177 (86)
Non rapportée	14 (3)	6 (3)	7 (3)

CheckMate 914 : Nivolumab vs placebo

Survie sans maladie (revue centralisée)



Taux de SSM à 18 mois






















N à risque

NIVO	411	393	356	332	317	307	232	189	110	88	32	20	7	1	0
Placebo	208	193	169	158	150	143	105	86	57	46	14	8	2	0	0

CheckMate 914 : Nivolumab vs placebo

Survie sans maladie (revue centralisée) : analyse de sous-groupes

		Evts/Participants		HR non stratifié Pour la SSM (IC95%)	
		NIVO	Placebo		
Tous		97/411	54/208		0,86 (0,62–1,20)
Région	USA	13/59	7/22		0,62 (0,25–1,57)
	Europe et Canada	43/166	27/89		0,80 (0,50–1,30)
	Reste du monde	41/186	20/97		1,05 (0,61–1,79)
Stade TNM pathologique	pT2a, G3 ou G4, N0 M0 ou pT2b, tout grade, N0 M0	12/45	4/22		1,54 (0,50–4,79)
	pT3, tout grade, N0 M0	79/338	44/171		0,86 (0,60–1,25)
	pT4, tout grade, N0 M0/tout pT, tout grade, N1 M0	6/27	6/15		0,46 (0,15–1,43)
Type de néphrectomie	Radicale	93/384	53/194		0,85 (0,61–1,19)
	Partielle	4/27	1/14		1,65 (0,18–14,76)
Grade de Fuhrman	G1–2	18/136	10/68		0,81 (0,37–1,75)
	G2	17/127	9/64		0,87 (0,39–1,95)
	G3	44/187	21/86		0,94 (0,56–1,58)
	G4	35/88	23/54		0,92 (0,54–1,55)
Composante sarcomatoïde	Oui	10/32	8/14		0,42 (0,17–1,07)
	Non	87/379	46/194		0,93 (0,65–1,32)
Expression de PD-L1	≥ 1%	13/47	8/16		0,53 (0,22–1,29)
	< 1% ou non évaluable	80/350	46/186		0,87 (0,61–1,25)
Hémoglobine	< N	21/98	15/40		0,49 (0,25–0,95)
	≥ N	76/313	39/167		1,01 (0,69–1,49)

0,125 0,25 0,5 1 2 4
 En faveur de NIVO ← ————— → En faveur du placebo

CheckMate 914 : Nivolumab vs placebo

Exposition au traitement et toxicité

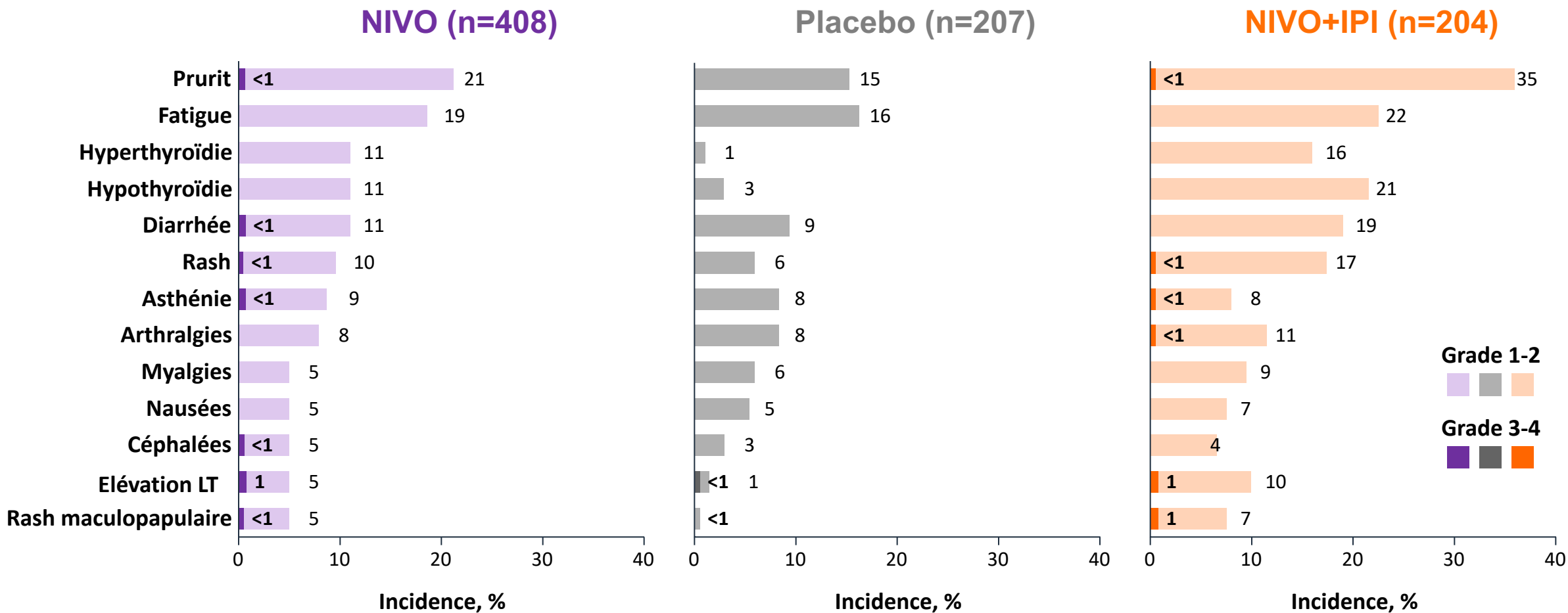


REIN

	NIVO (n=408)	Placebo (n=207)	NIVO+IPI (n=204)
Durée médiane de traitement (écart), mois Q1, Q3	5,1 (< 0,1-8,1) 5,1 - 5,3	5,1 (< 0,1-8,3) 5,1 - 5,2	5,1 (< 0,1-7,4) 2,9 – 5,2
Nombre médian de doses reçues (Q1, Q3)	NIVO 12 (12-12) Placebo 4 (4-4)	Placebo 12 (12-12) Placebo 4 (4-4)	NIVO, 12 (6,5, 12) IPI, 4 (2,5, 4)
Traitement de l'étude terminé, n (%)	327 (80)	182 (88)	118 (58)
Interruption du traitement, n (%) Liée à une toxicité du traitement, n (%)	81 (20) 45 (11)	25 (12) 3 (1)	86 (42) 63 (31)
Els toutes causes, n (%)^d Grade 3-4	362 (89) 70 (17)	182 (88) 31 (15)	193 (95) 59 (29)
Els liés au traitement, n (%) Grade 3-4	296 (73) 36 (9)	107 (52) 4 (2)	173 (85) 41 (20)
Décès toxique, n (%)	0	0	0

CheckMate 914 : Nivolumab vs placebo

Exposition au traitement et toxicité



CheckMate 914 : Nivolumab vs placebo

Conclusions



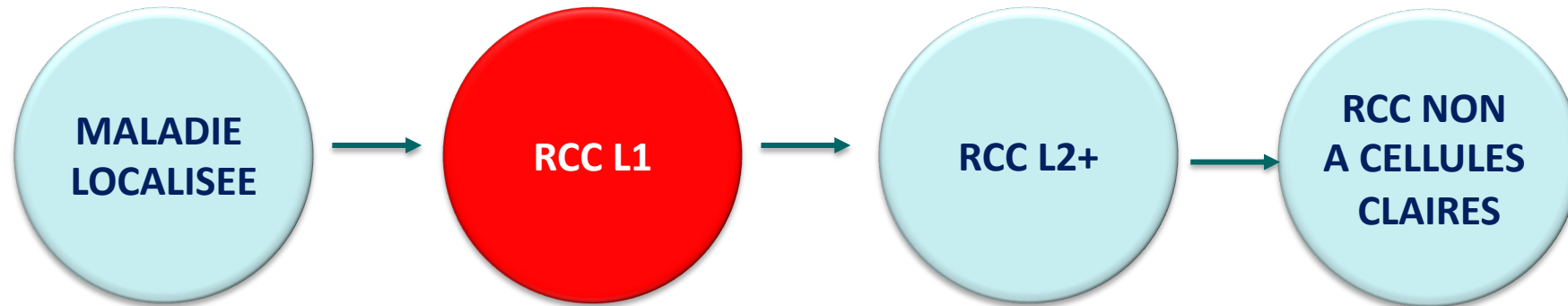
- Pas de bénéfice en survie sans maladie d'une exposition au Nivolumab durant 6 mois en situation adjuvante
- Possibles explications
 - Sélection des patients
 - Durée du traitement (6 mois)

ccRCC : études en adjuvant

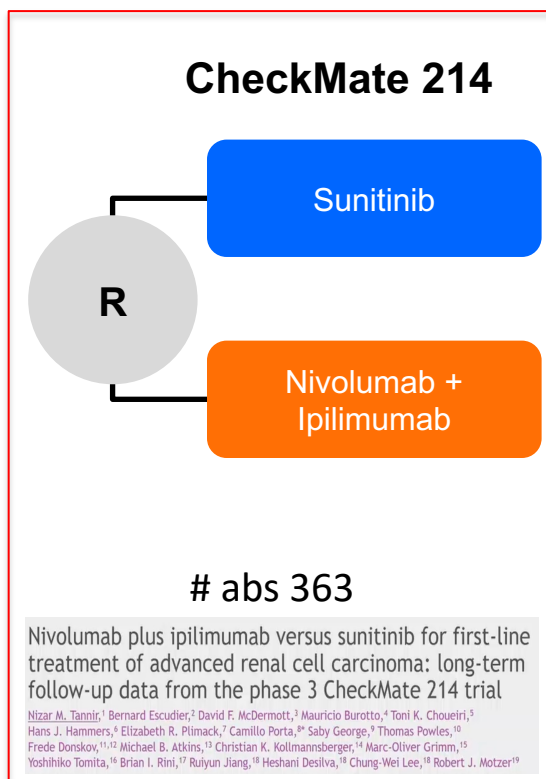


	Pembrolizumab (KEYNOTE-564)	Atézolizumab (IMmotion010)	Nivolumab + Ipilimumab (CheckMate 914)	Nivolumab (CheckMate 914)
Survie sans maladie				
Survie globale				
Histologie	ccRCC	ccRCC Ncc RCC + comp. sarcomatoïde	ccRCC sarcomatoïde minoritaire	ccRCC sarcomatoïde minoritaire
Sélection	pT2 G4, pT3a G3/4, pT3b/c pT4 tout grade; M1NED	pT2 G4, pT3a G3/4, pT3b/c pT4 tout grade M1NED	pT2a/b G3/4, pT3a/T4 tout G, Tx N1	pT2a, G3 ou G4, pT2b, tout grade, N0 pT3, tout grade, N0 pT4, tout grade, N0 Tout pT, tout grade, N1
Suivi médian, mois	30	44,7	37	27
Durée de traitement, mois	11,1	10,4	5,1	5,1
Arrêt de traitement précoce	21%	11,5%	43%	20%
EI reliés, tous grades / grade ≥ 3, %	79% / 19% (IM)	76% / 14%	89% / 28%	73% / 9%
% SSM à 24 mois, exp vs P	78% vs 67%	67% vs 65%	76,4% vs 74%	18 mois : 78,4% vs 75,4%

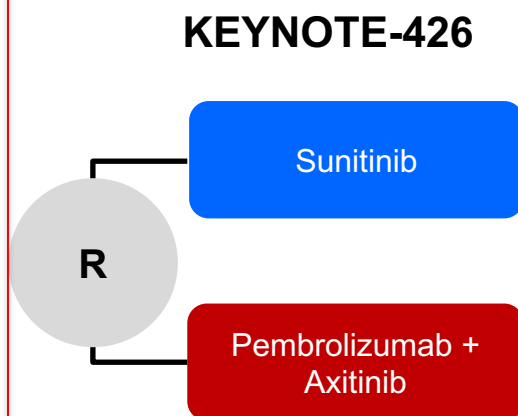
Carcinomes rénaux



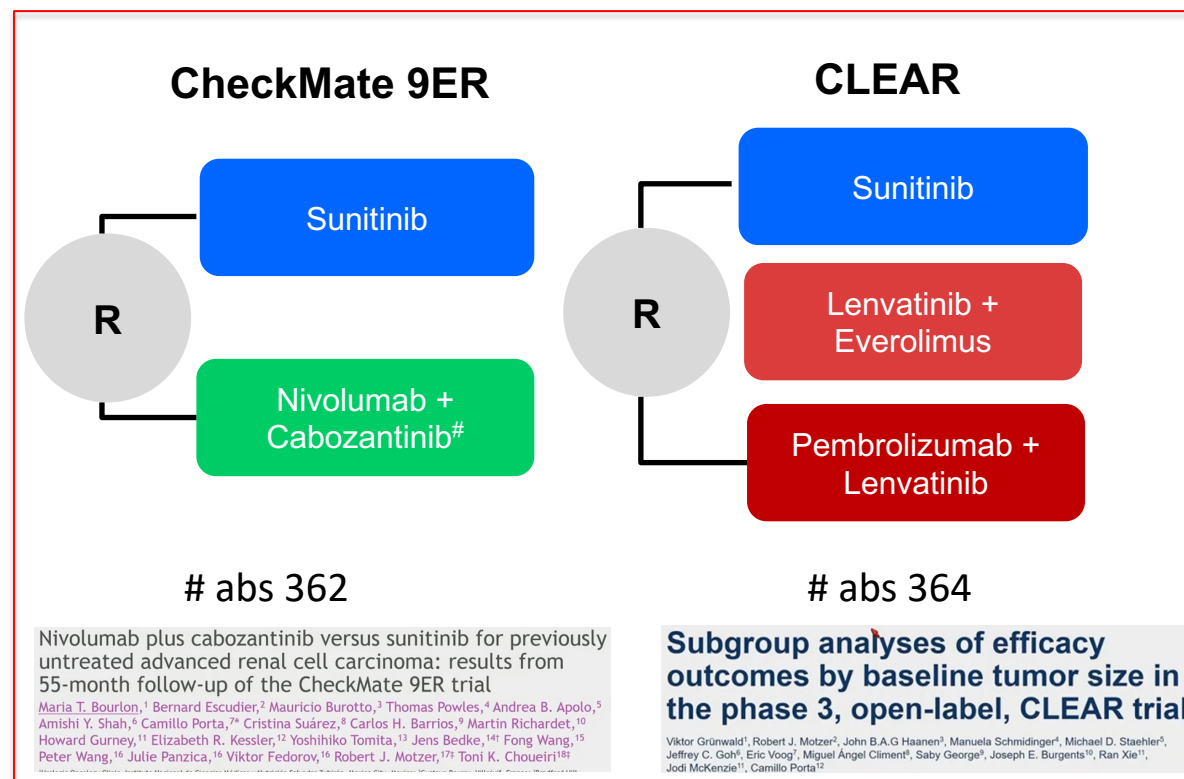
Actualisation des essais de phase III



Suivi médian
99,1 mois



Suivi médian
67,2 mois



Suivi médian
55,6 mois

Suivi médian
49,8 mois

CheckMate 214

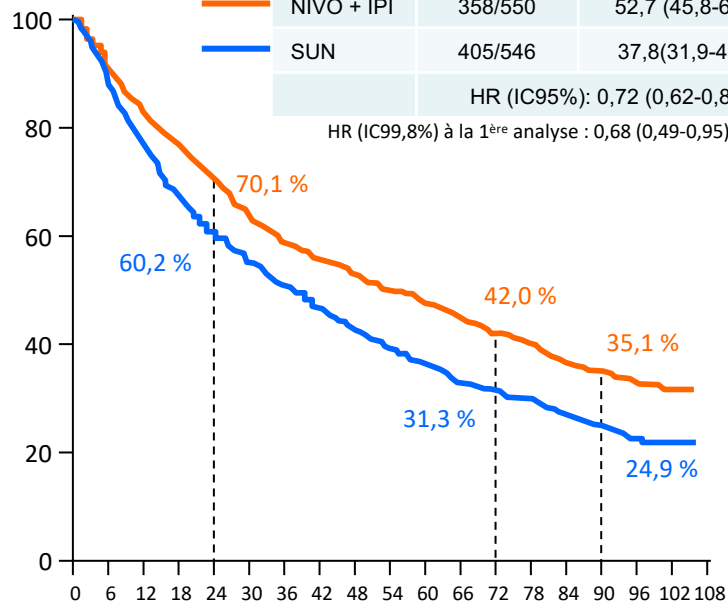
Survie globale avec un suivi de 8 ans



ITT

	Evts/ Patients	SG médiane (IC95%) (mois)
NIVO + IPI	358/550	52,7 (45,8-64,5)
SUN	405/546	37,8(31,9-43,8)
		HR (IC95%): 0,72 (0,62-0,83)

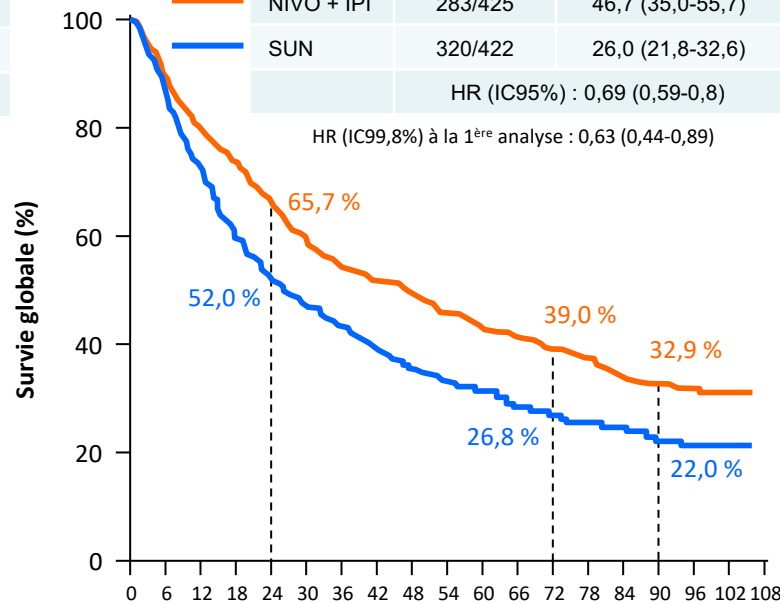
HR (IC99,8%) à la 1^{ère} analyse : 0,68 (0,49-0,95)



IMDC Int/Déf

	Events/ Patients	SG médiane (IC95%) (mois)
NIVO + IPI	283/425	46,7 (35,0-55,7)
SUN	320/422	26,0 (21,8-32,6)
		HR (IC95%) : 0,69 (0,59-0,8)

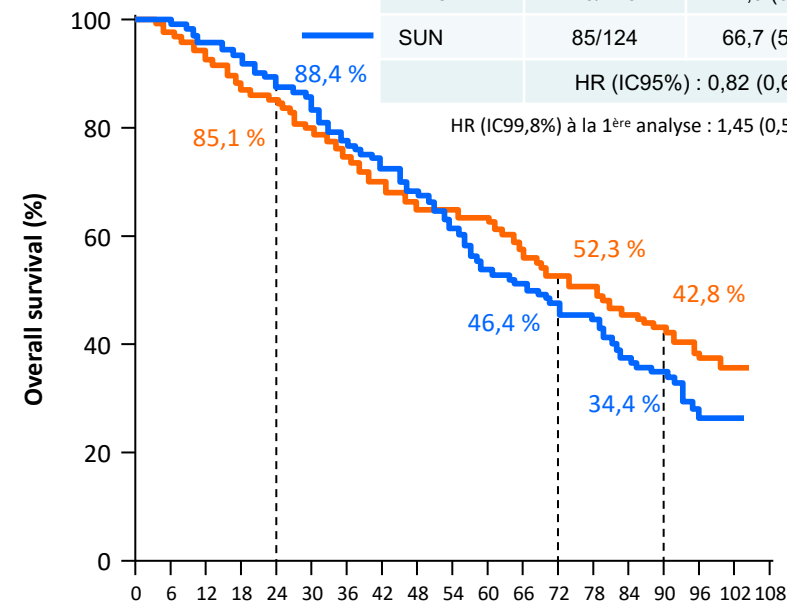
HR (IC99,8%) à la 1^{ère} analyse : 0,63 (0,44-0,89)



IMDC Fav

	Evts/ Patients	SG médiane (IC95%) (mois)
NIVO + IPI	75/125	77,9 (64,6-91,6)
SUN	85/124	66,7 (56,0-79,9)
		HR (IC95%) : 0,82 (0,60-1,13)

HR (IC99,8%) à la 1^{ère} analyse : 1,45 (0,51-4,12)



N à risque

Mois

550 498 448 414 375 340 312 294 278 260 247 231 214 204 182 173 115 13 0
546 479 412 356 317 288 265 240 220 199 182 167 157 145 129 118 79 9 0

N à risque

Mois

425 377 336 309 273 244 223 210 200 184 172 165 153 146 130 125 76 9 0
422 358 296 243 210 187 173 154 140 128 121 109 105 97 89 82 51 3 0

Maintien du HR stable

N à risque

Mois

125 121 112 105 102 96 89 84 78 76 75 66 61 58 52 48 39 4 0
124 121 116 113 107 101 92 86 80 71 61 58 52 48 40 36 28 6 0

Diminution du HR passant de 1,45 à 0,82

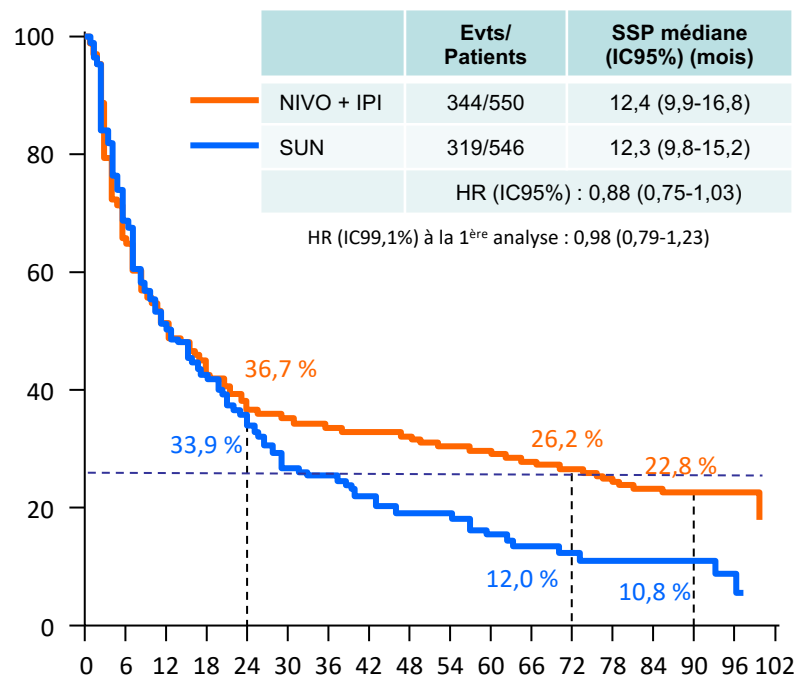
Avec davantage de recul : maintien du bénéfice en SG pour les IMDC Int/Déf

CheckMate 214

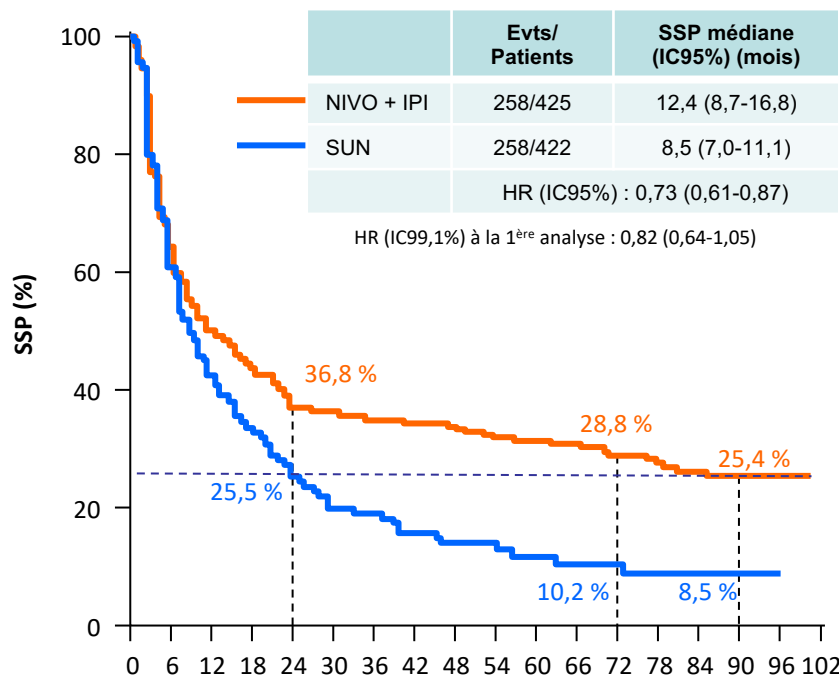
Survie sans progression



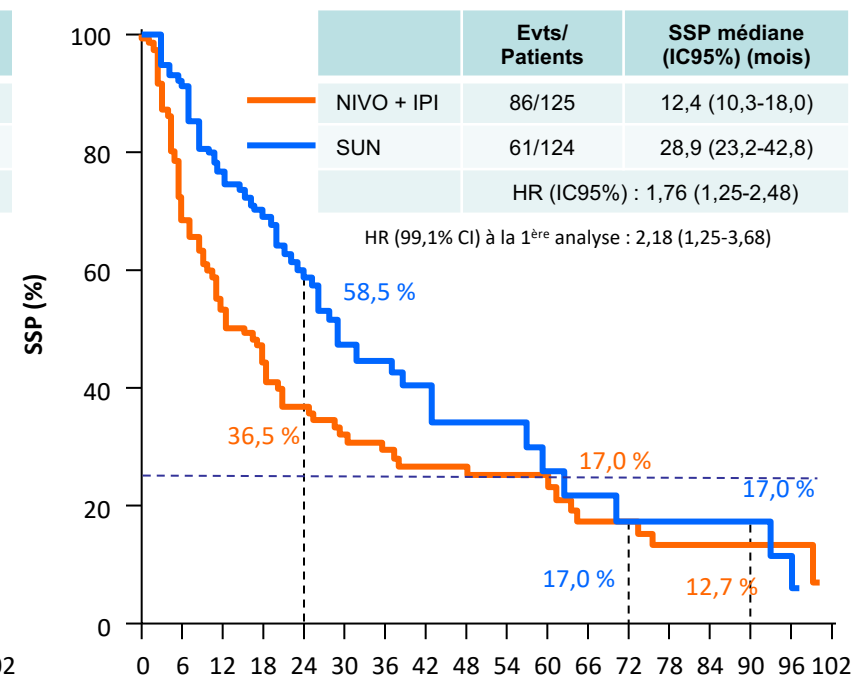
SSP (revue centralisée)



IMDC Int/Déf



IMDC Fav



N à risque

Mois

550 319 222 176 137 126 11 101 97 88 83 74 64 56 51 42 13 0
546 293 184 135 92 65 49 39 27 21 17 11 10 9 7 7 3 0

N à risque

Mois

425 237 168 135 107 100 90 84 82 74 70 65 56 50 46 38 11 0
422 194 110 77 50 33 26 19 14 13 11 6 6 5 4 4 1 0

N à risque

Mois

125 82 54 41 30 26 21 17 15 14 13 9 8 6 5 4 2 0
124 99 74 58 42 32 23 20 13 8 6 5 4 4 3 3 2 0

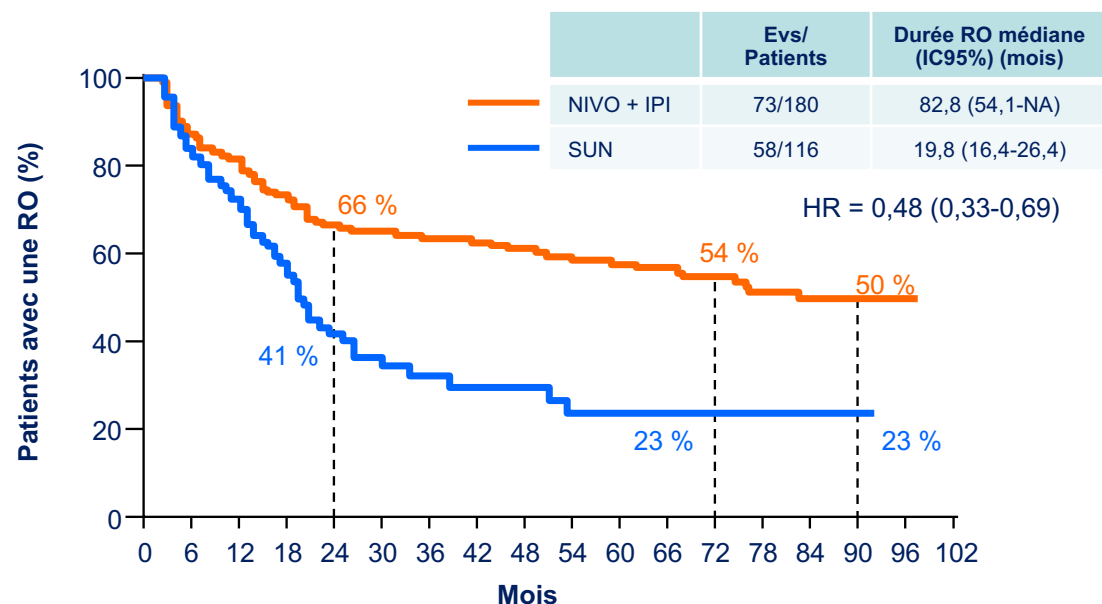
Effet plateau avec 25% de patients sans progression à 90 mois

CheckMate 214

Taux de réponse et durée médiane de réponse



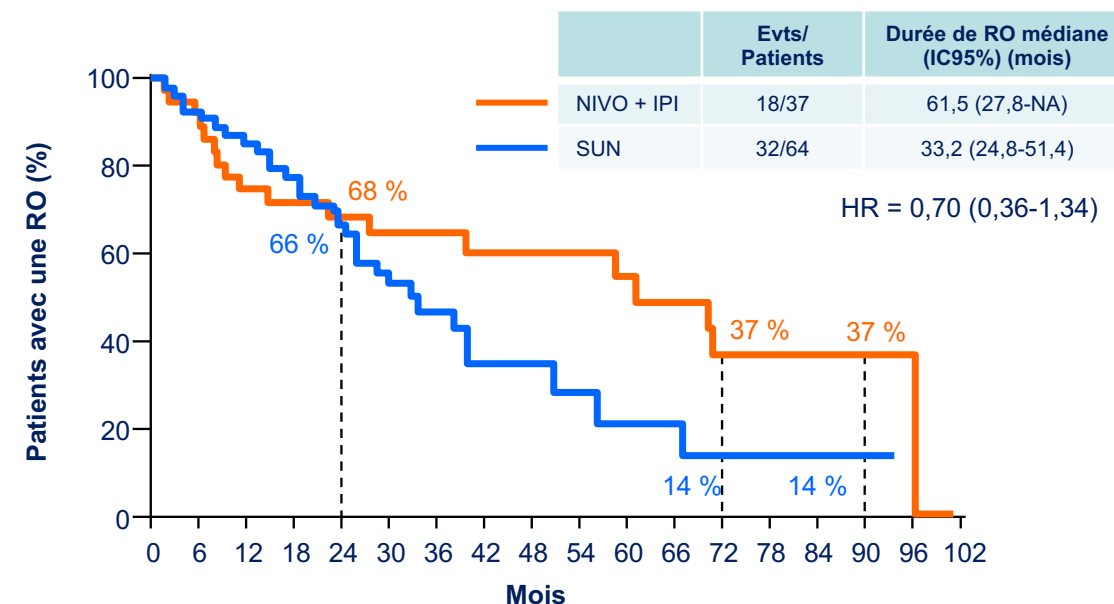
IMDC Int/Déf



N à risque

180	147	127	109	94	87	79	77	74	67	63	59	50	45	42	28	2	0
116	78	61	42	26	19	13	10	10	7	6	5	3	2	2	1	0	0

IMDC Fav



N à risque

37	32	26	25	21	19	16	13	12	11	10	9	6	6	5	3	2	0
64	53	46	37	31	23	15	9	6	4	3	3	2	1	1	1	0	0

Durée médiane de réponse : 82,8 mois

CheckMate 214

Taux de réponse et durée médiane de réponse

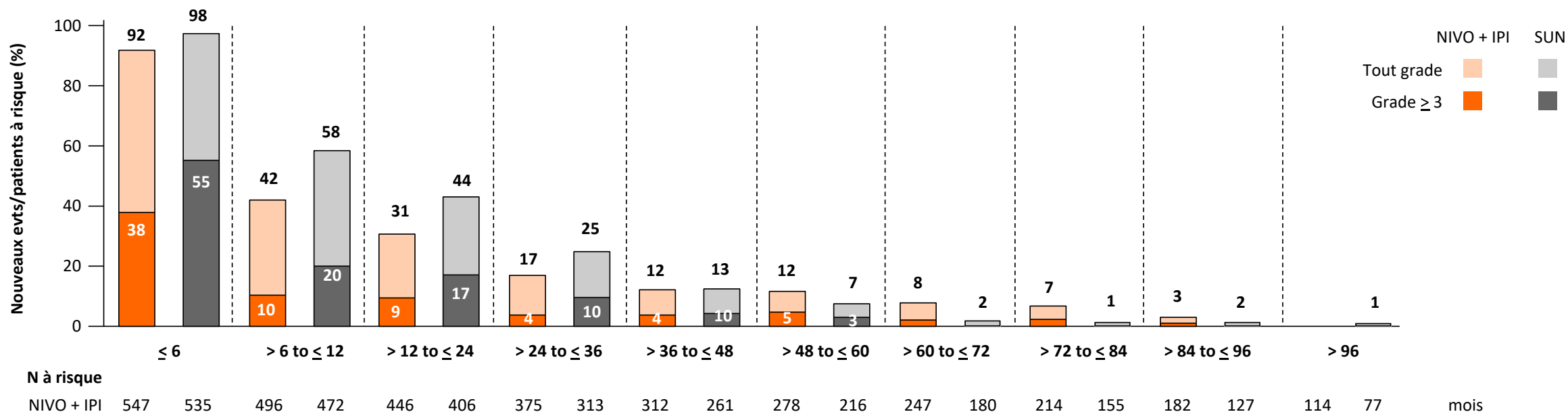


	ITT population		IMDC Int/Déf		IMDC Fav	
	NIVO+IPI N = 550	SUN N = 546	NIVO+IPI N = 425	SUN N = 422	NIVO+IPI N = 125	SUN N = 124
Taux de RO (IC95%), %	39 (35-44)	33 (29-37)	42 (38-47)	27 (23-32)	30 (22-38)	52 (43-61)
Meilleure RO, n (%)						
Réponse complète	66 (12)	19 (3)	50 (12)	11 (3)	16 (13)	8 (6)
Réponse partielle	151 (27)	161 (29)	130 (31)	105 (25)	21 (17)	56 (45)
Stabilité	197 (36)	230 (42)	130 (31)	186 (44)	67 (54)	44 (35)
Progression	97 (18)	77 (14)	82 (19)	71 (17)	15 (12)	6 (5)
Non connue	39 (7)	59 (11)	33 (8)	49 (12)	6 (5)	10 (8)
Toujours en réponse, % (n/N)	58 (126/217)	50 (90/180)	59 (107/180)	50 (58/116)	51 (19/37)	50 (32/64)
Toujours en réponse complète, % (n/N)	80 (53/66)	89 (17/19)	84 (42/50)	91 (10/11)	69 (11/16)	88 (7/8)

Dans la population ITT : durée médiane de RO de 76,2 mois (IC95% : 59,1-NA) avec NIVO + IPI et de 25,1 mois (IC95% : 19,8-33,2) avec SUN (HR = 0,52 ; IC95% : 0,38-0,72)

CheckMate 214

Profil de tolérance



- Taux d'EIs de tout grade liés au traitement comparables dans les groupes NIVO+IPI (94%) vs SUN (98%)
- Néanmoins, moins d'EIs liés au traitement de grade ≥ 3 dans le groupe NIVO+IPI (48%) vs SUN (64%)
 - Arrêts de traitement liés à des EIs : 24% des patients dans le groupe NIVO+IPI et 13% dans le groupe SUN
 - Décès toxiques : 8 patients dans le groupe NIVO+IPI et 5 patients dans le groupe SUN

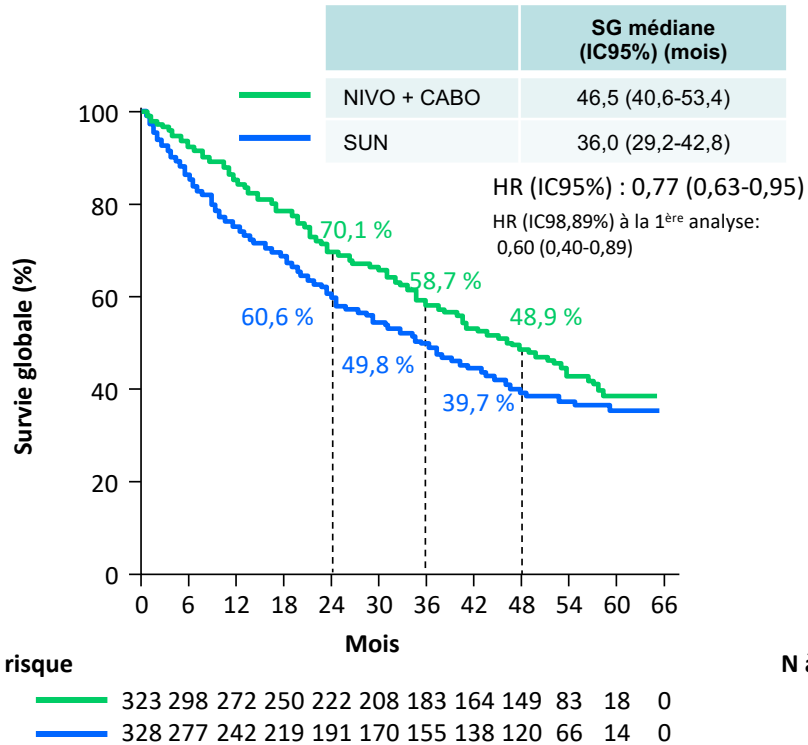
=> Pas de nouveau signal de toxicité à long terme

CheckMate 9ER

Survie globale avec un suivi de 55,6 mois

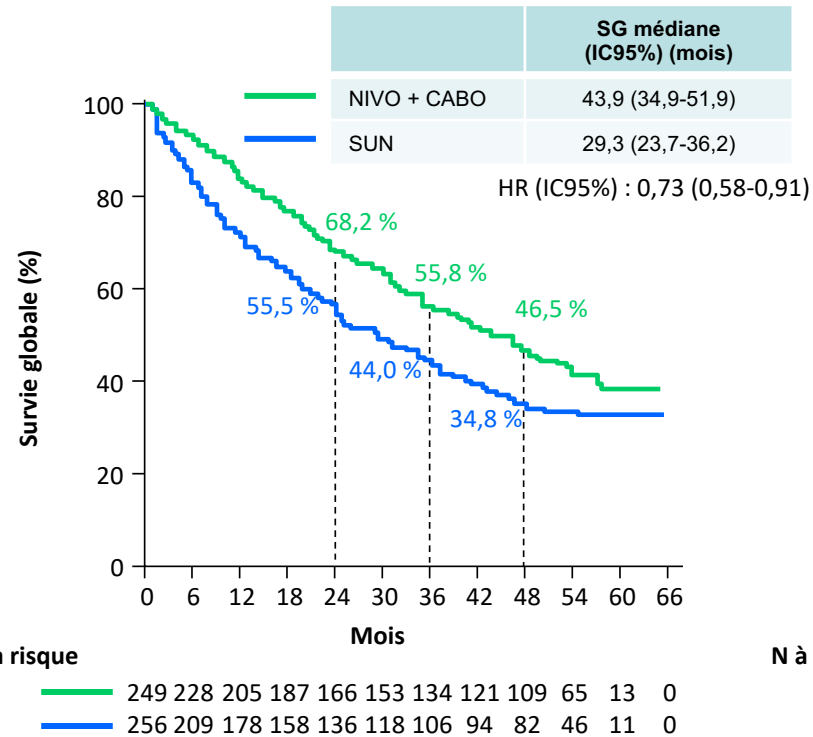


Population globale



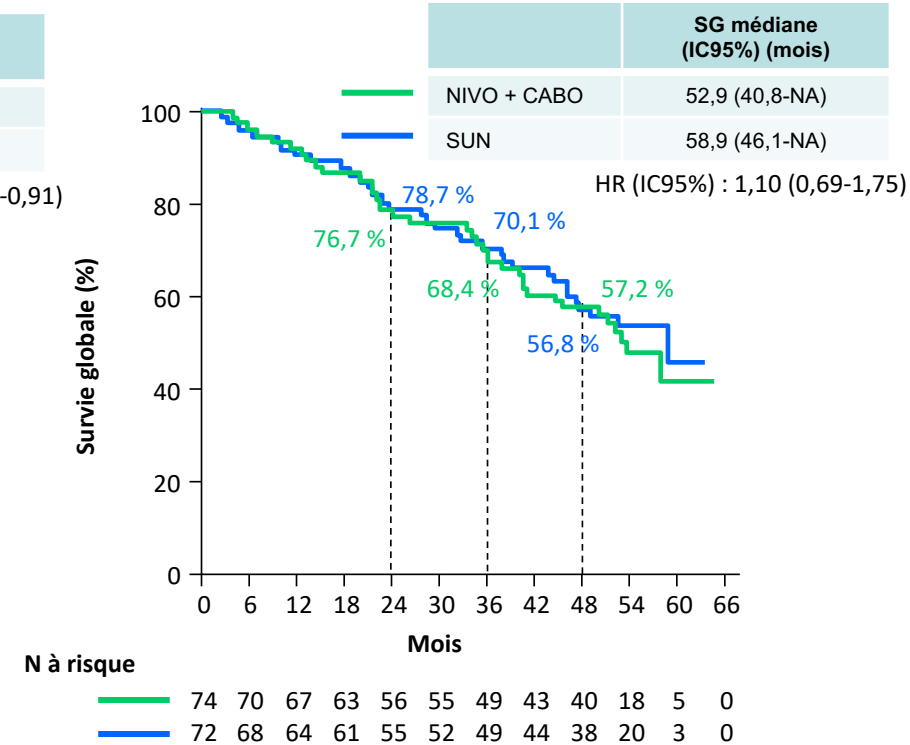
HR : 0,60 - 0,70 - 0,77

IMDC Int/Défav



Stabilité du HR : 0,65 - 0,73

IMDC Fav



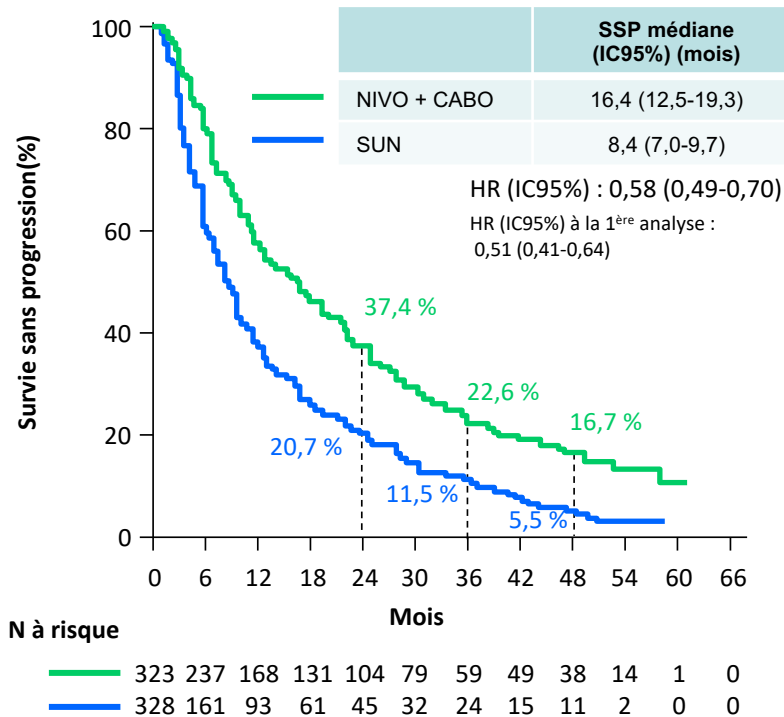
Augmentation du HR : 0,84 – 1,07 – 1,10

Maintien du bénéfice pour les Int/Défav

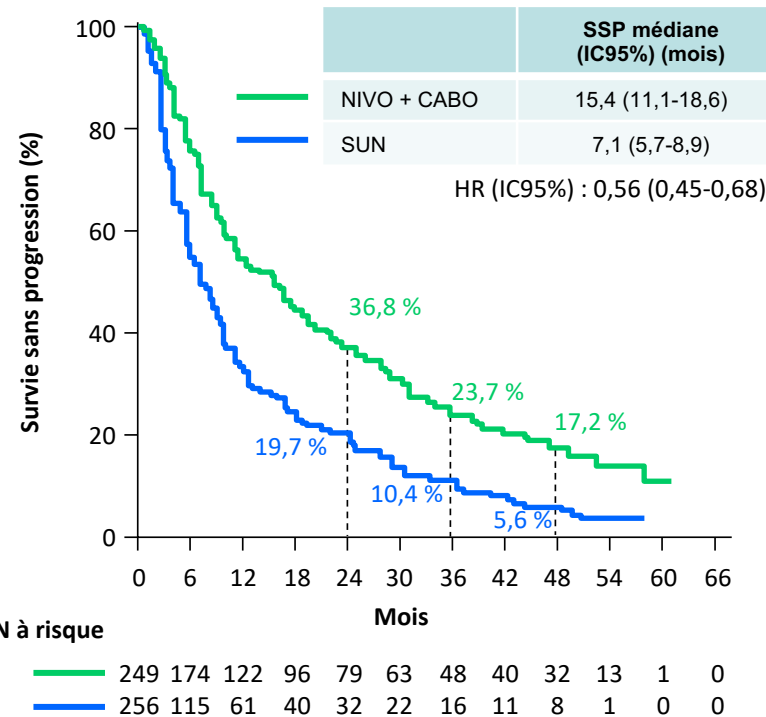
CheckMate 9ER : survie sans progression

Maintien du bénéfice dans tous les sous-groupes IMDC

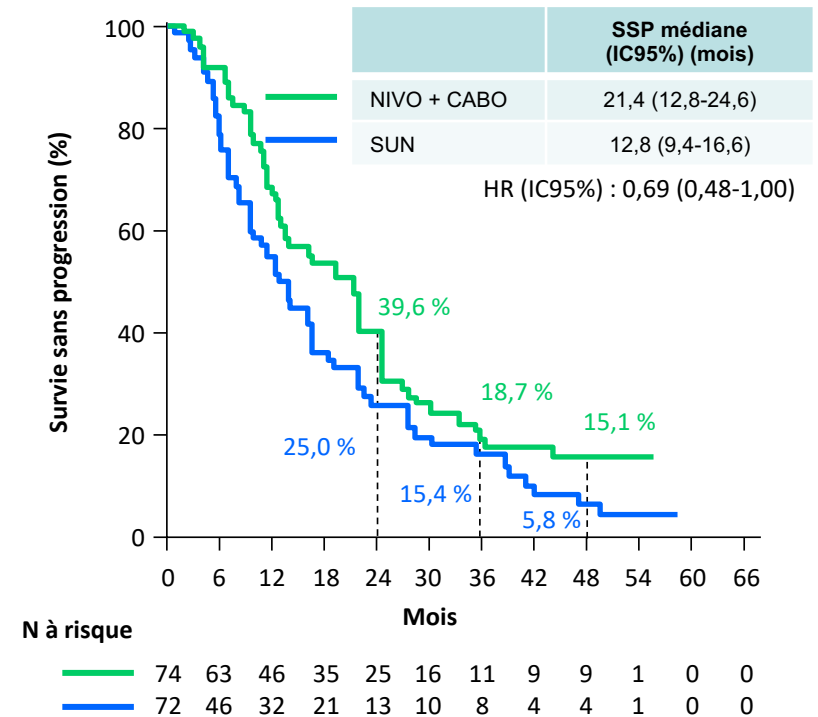
Population globale



IMDC Int/Défav



IMDC Fav



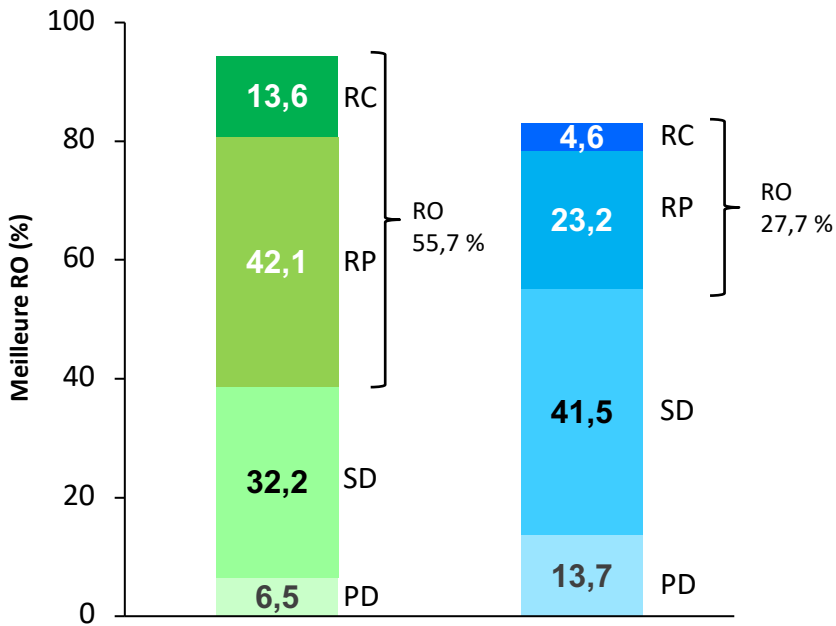
Maintien du bénéfice en survie sans progression
Absence d'effet plateau

CheckMate 9ER

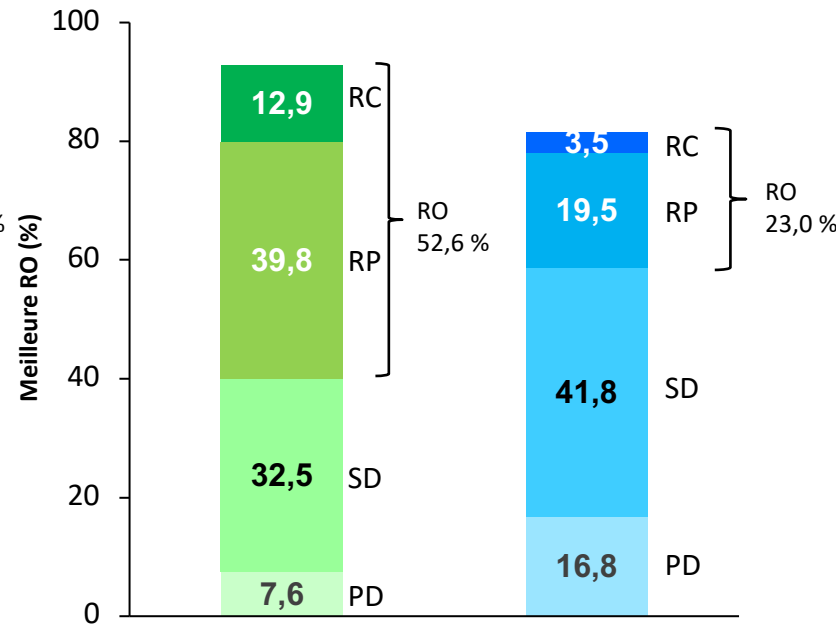
Taux de réponse



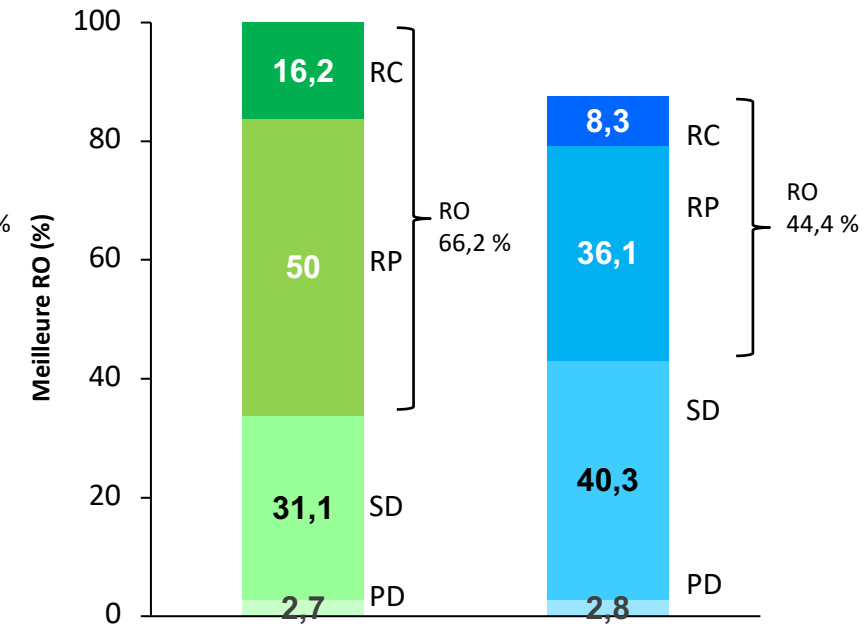
Population globale



IMDC Int/Défav



IMDC Fav



	NIVO + CABO (n = 232)	SUN (n = 328)
Délai médian de RO (écart), mois	2,8 (1,0-22,2)	4,3 (1,7-30,4)
Durée médiane de RO (IC95%), mois	22,0 (18,0-25,2)	15,2 (10,9-19,3)

	NIVO + CABO (n = 249)	SUN (n = 256)
Délai médian de RO (écart), mois	2,8 (1,0-22,2)	4,4 (1,7-18,1)
Durée médiane de RO (IC95%), mois	23,1 (17,3-30,5)	13,8 (7,1-23,5)

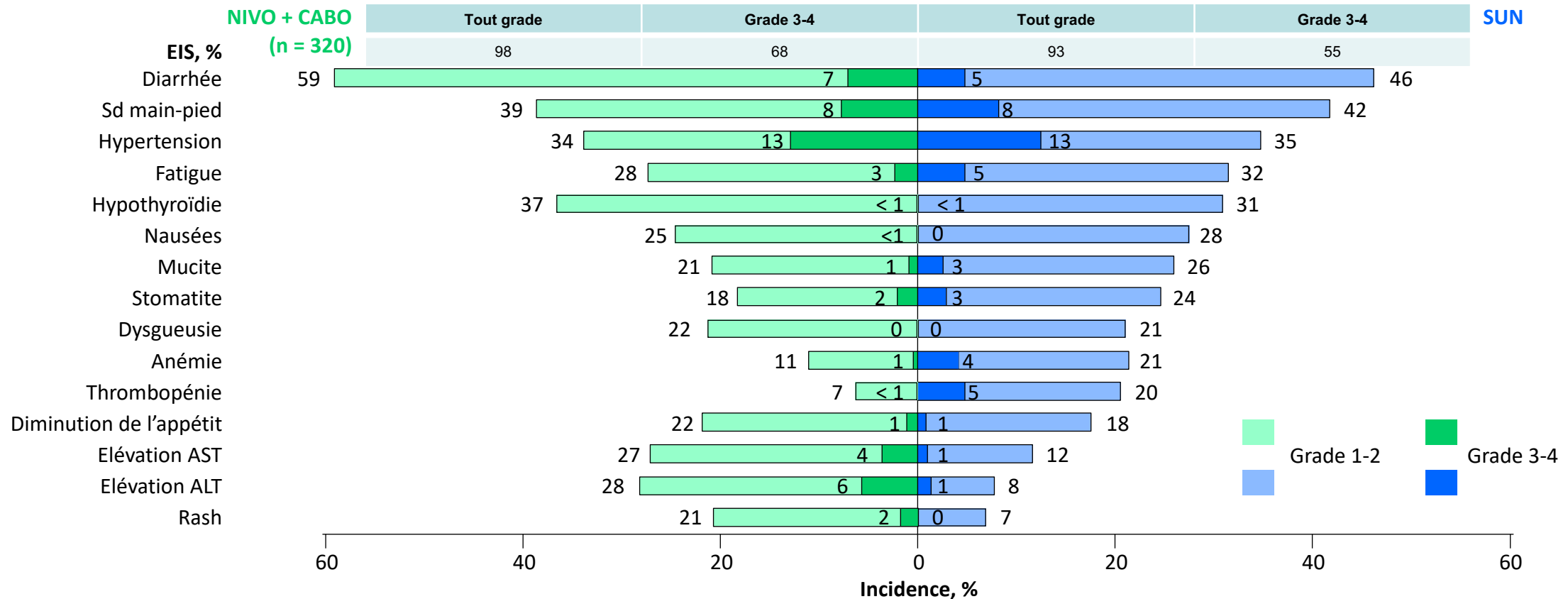
	NIVO + CABO (n = 74)	SUN (n = 72)
Délai médian de RO (écart), mois	2,8 (15-19,8)	4,3 (1,7-30,4)
Durée médiane de RO (IC95%), mois	18,7 (13,9-22,2)	17,8 (11,1-19,4)

CheckMate 9ER

Profil de tolérance

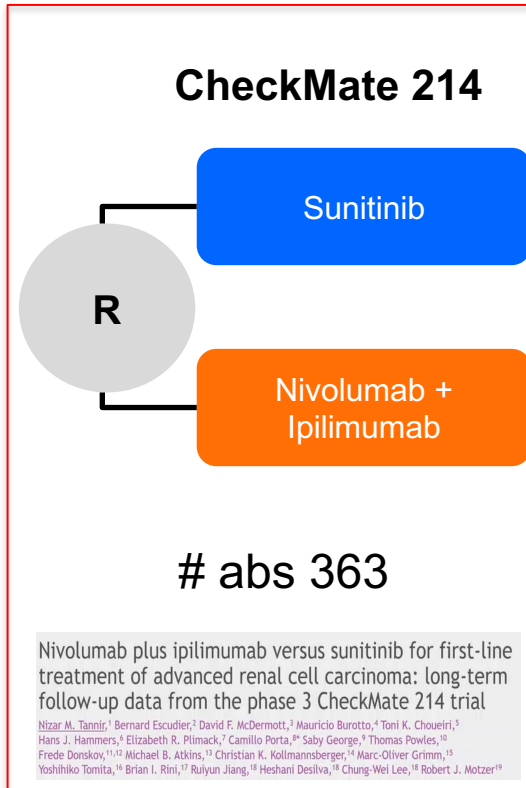


- Arrêts de traitement liés à un EIS : NIVO ou CABO (28 %), NIVO seul (10 %), CABO seul (10%)
- NIVO et CABO : arrêts simultanés (7%), de façon séquentielle (1 %) - SUN (11 %)

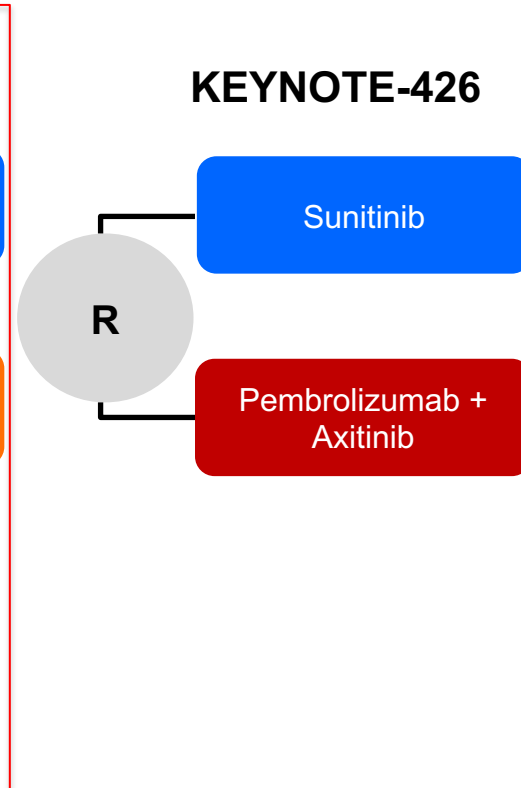


=> Pas de nouveau signal de toxicité à long terme

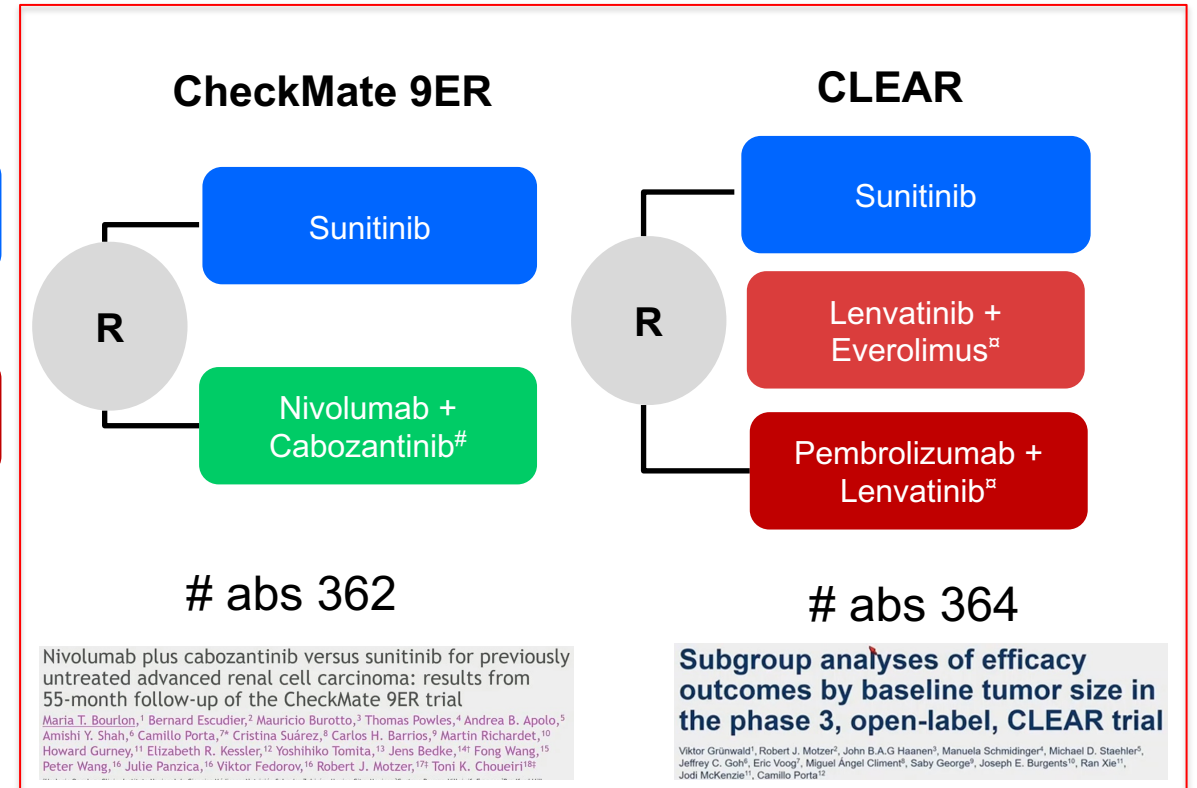
Actualisation des essais de phase III



Suivi médian
99,1 mois



Suivi médian
67,2 mois



Suivi médian
55,6 mois

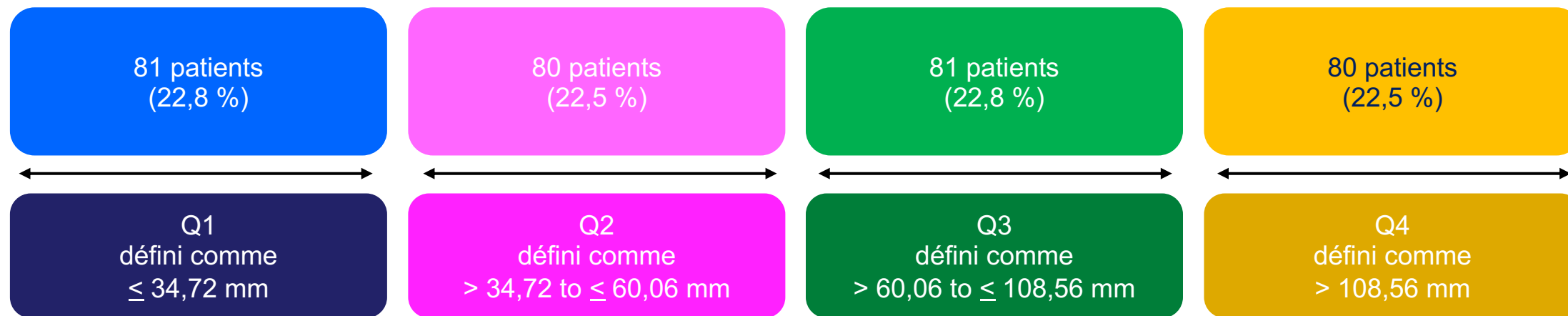
Suivi médian
49,8 mois

CLEAR : SSP et SG selon la charge tumorale

Analyse exploratoire



Charge tumorale = somme des diamètres des lésions RECIST en baseline



Caractéristiques des patients

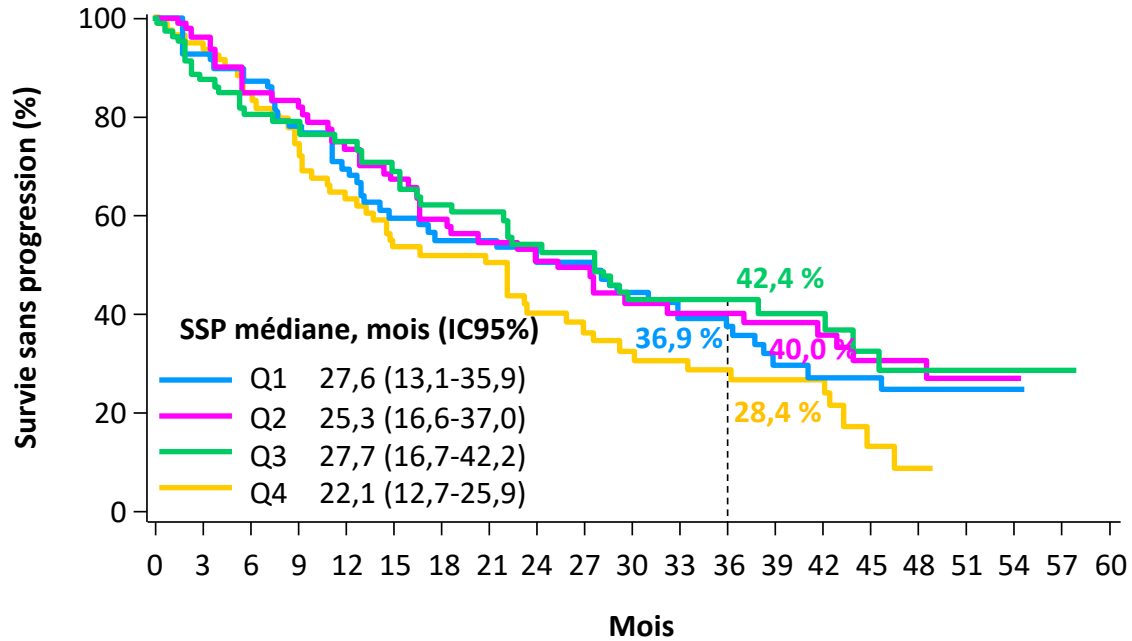
	Q1 (n = 81)	Q2 (n = 80)	Q3 (= 81)	Q4 (n = 80)
Age, médian (écart), ans	63,0 (34-78)	64,0 (36-84)	64,0 (39-80)	64,5 (38-88)
Groupe IMDC, % Fav/Int + Déf/non évaluable	40,7/58,0/1,2	30,0/68,8/1,3	34,6/65,4/0	6,3/93,8/0
Néphrectomie antérieure, %	87,7	88,8	76,5	38,8
Composante sarcomatoïde	9,9	8,8	4,9	6,3



CLEAR

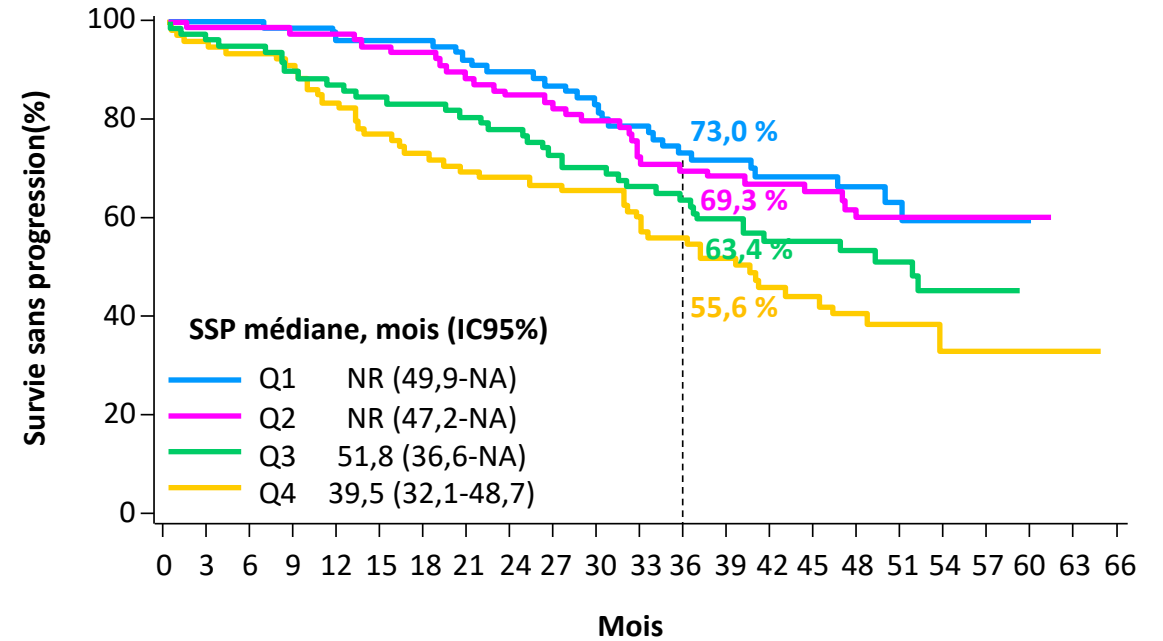
SSP et SG selon la charge tumorale

Survie sans progression



81	73	68	56	48	41	36	35	32	32	27	23	21	14	11	10	8	4	1	0	0
80	75	63	60	48	43	37	33	29	28	23	20	19	17	14	12	9	3	1	0	0
81	67	58	57	50	42	38	37	31	29	21	21	19	14	11	8	5	4	2	1	0
80	71	60	53	45	37	33	30	22	19	17	16	15	11	10	3	1	0	0	0	0

Survie globale



81	80	80	78	76	75	75	70	67	65	59	56	52	45	38	33	30	17	7	1	0	0	0
80	79	79	77	77	74	73	69	66	64	62	55	54	50	46	39	33	24	11	5	2	0	0
81	75	73	69	66	64	63	61	59	55	53	50	48	39	34	30	26	19	7	3	0	0	0
80	76	74	71	64	59	53	53	51	49	48	44	41	35	28	25	19	11	6	2	2	1	0

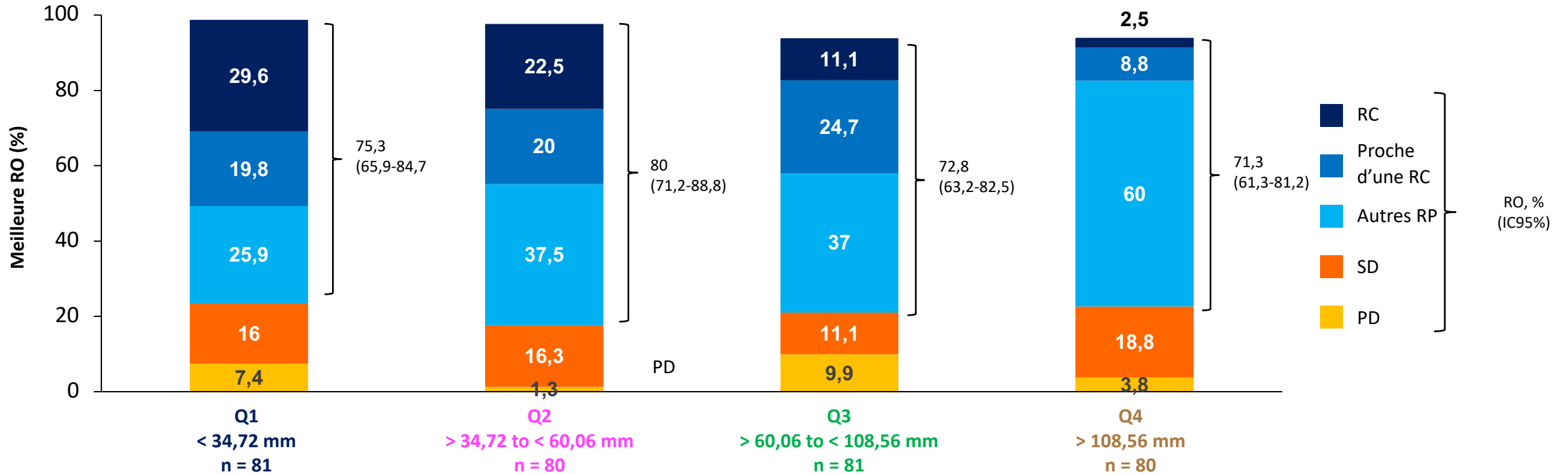
=> Bénéfice de l'association dans tous les sous-groupes

CLEAR

Taux de réponse



Revue centralisée



Patients avec les lésions cibles mesurables à l'inclusion

« RO proche d'une RC » : RP avec diminution de la charge tumorale $\geq 75\%$. « Autres RP » : RP avec diminution max de la charge tumorale $< 75\%$

Patients avec RO non connues/non évaluables : Q1 : 1,2 % ; Q2 : 2,5 % ; Q3 : 6,2 % ; Q4 : 6,3 %

Actualisation 2024

SG et SSP



	NIVO-IPI			PEMBRO-AXI			NIVO-CABO			PEMBRO-LENVA		
	ITT	Fav	Int/Déf	ITT	Fav	Int/Déf	ITT	Fav	Int/Déf	ITT	Fav	Int/Déf
Suivi médian	99,1 mois			42,8 mois			55,6 mois			48 mois		
SSP	12 mois	12 mois	11 mois	15,7 mois	20,7 mois	13,8 mois	16,4 mois	21,4 mois	15,4 mois	23,9 mois	28,6 mois	22,1 mois
SG	52,7 mois	77,9 mois	46,7 mois	45,7 mois	-	-	46,5 mois	52,9 mois	43,9 mois	53,7 mois	NR	43 mois/ 36,9 mois
HR SG	0,72	0,82	0,69	0,73	1,17	0,64	0,77	1,10	0,73	0,79	1,22	0,72/ 0,39

Pas de comparaison directe des études

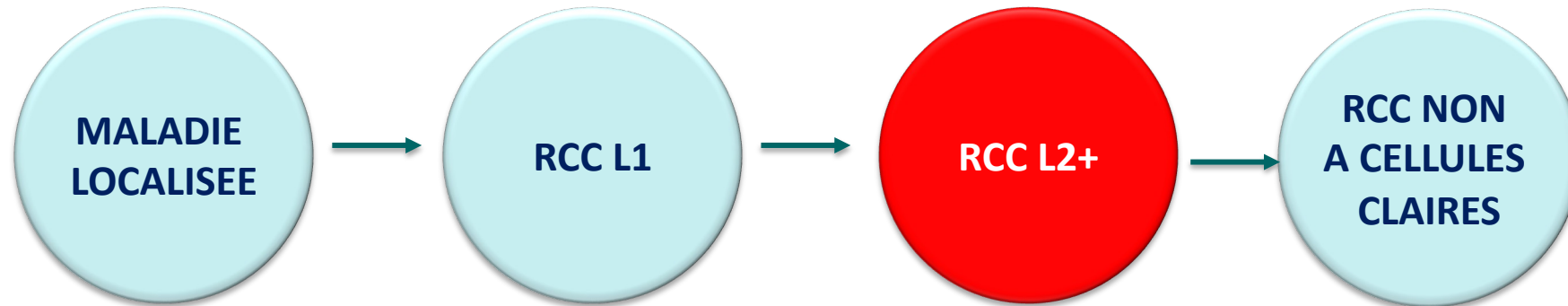
Réponse tumorale



	NIVO-IPI			PEMBRO-AXI*			NIVO-CABO			PEMBRO-LENVA		
	ITT	Fav	Int/Déf	ITT	Fav	Int/Déf	ITT	Fav	Int/Déf	ITT	Fav	Int/Déf
Délai de réponse	2,8 mois	-	-	2,8 mois	-	-	2,8 mois	-	-	1,9 mois	-	-
Taux de RO	39%	30%	42%	60%	69%	56,5%	55,7%	66,2%	52,6%	71,3%	68%	72%
RC	12%	13%	12%	10%	12%	9%	13,6%	16,2%	12,9%	18,3%	21%	14%
PD	18%	12%	19%	11%	-	-	6,5%	2,7%	7,6%	5%	3%	6%
Durée médiane de RO	76,2 mois	61,5 mois	82,8 mois	23,6 mois	-	-	22 mois	18,7 mois	23,1 mois	25,8 mois	26,3 mois	25,8 mois

Pas de comparaison directe des études

Carcinomes rénaux



CheckMate 67T

nivo SC vs nivo IV



Quel(s) effet(s) de l'administration sous-cutanée (SC) du nivolumab (Nivo) ?

- Etude de phase III de non-infériorité évaluant la PK et la réponse tumorale (RO) du Nivo SC pas rapport au Nivo IV, en monothérapie chez des patients avec un ccRCC métastatique en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne

Critères d'inclusion

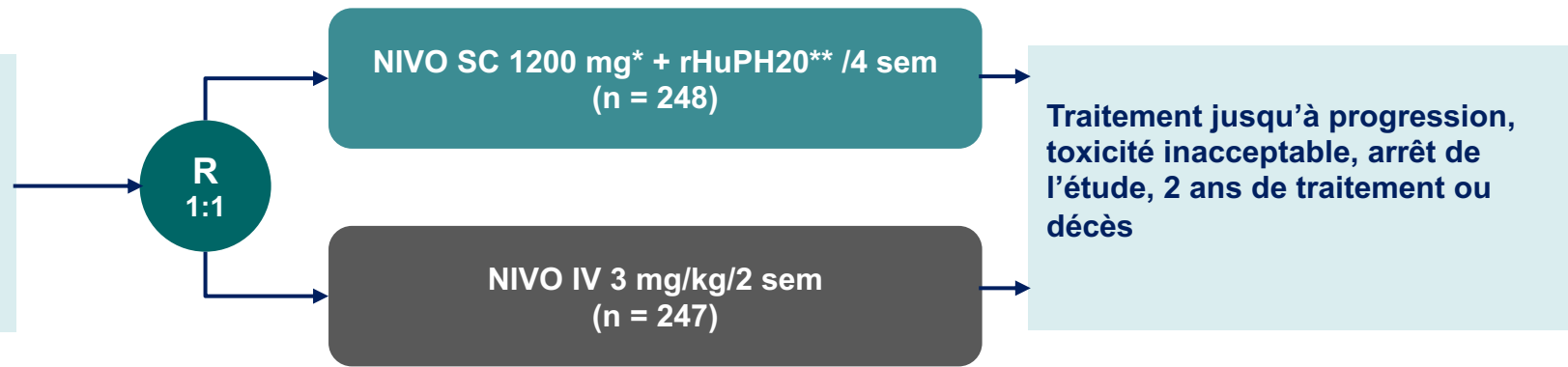
- ccRCC avancé ou métastatique en progression pendant ou après avoir reçu 1-2 lignes antérieures de tt systémique
- Pas de tt antérieur d'immunothérapie
- Karnofsky PS \geq 70

Stratification

- Groupe IMDC
- Poids initial

Suivi

- 73 sites dans 17 pays
- Suivi minimal de 8 mois



*Dose fixe définie à partir d'autres études de PK

**Co-formulation avec le rHuPH20 (enzyme de dégradation de l'acide hyaluronique) : permettre des volumes d'injection plus important en SC

- Objectif principal sur des données de PK : non infériorité sur deux co-critères de PK :**
 - C_{avgd28} and C_{minss}
- Critère secondaire de non infériorité :**
 - Taux de RO (revue centralisée)
- Autres critères secondaires :**
 - Autres critères d'efficacité, de tolérance, PK
 - Incidence des anticorps anti-NIVO et des anticorps neutralisants

C_{avgd28} : concentration plasmatique moyenne dans les 28 premiers jours après l'injection

C_{minss} : concentration plasmatique minimum à l'état d'équilibre

CheckMate 67T

Résultats (1)

- Pas de différence notable dans les caractéristiques des patients (notamment sur le poids corporel), compatibles avec la population étudiée
- Temps moyen d'administration du Nivo SC ≤ 5min vs 30min en IV
- > 95% des patients ont reçu l'ensemble du traitement prévu dans les 2 bras
- Objectifs principaux PK de non infériorité atteints

	NIVO SC + rHuPH20 (n = 242)	NIVO IV (n = 245)	Moyenne géométrique ratio (IC90%)
Moy. géométrique C_{avgd28} , µg/mL (IC90%)	77,373 (74,555-80,297)	36,875 (35,565-38,235)	2,098 (2,001-2,200)
Moy. géométrique C_{minss} , µg/mL (IC90%)	122,227 (114,552-130,416)	68,901 (64,676-73,402)	1,774 (1,633-1,927)

Les paramètres de PK montrent une exposition plus importante avec la formulation SC

CheckMate 67T

Efficacité



Données d'efficacité rassurantes

→ Objectif secondaire clé de non infériorité atteint pour le taux de RO

	NIVO SC + rHuPH20 (n = 248)	NIVO IV (n = 247)
Taux de RO, n (%) IC95%	60 (24,2) 19,0-30,0	45 (18,2) 13,6-23,6
Risque relatif (95% CI)	1,33 (0,94-1,87)	

Réponse tumorale
« numériquement »
plus fréquente avec la
formulation SC

→ Egalement sur les autres critères

RP		
CR, n (%)	5 (2,0)	4 (1,6)
RP, n (%)	55 (22,2)	41 (16,6)
SD, n (%)	96 (38,7)	110 (44,5)
PD, n (%)	62 (25,0)	66 (26,7)
Non déterminée, n (%)	30 (12,1)	26 (10,5)
Taux de contrôle de la maladie, n (%) IC95%	156 (62,9) 56,6-68,9	155 (62,8) 56,4-68,8
Risque ratio (IC95%)	1,01 (0,88-1,15)	
Délai médian de RO, mois (écart)	3,70 (1,7-11,1)	3,68 (1,6-11,3)
SSP médiane, mois (IC95%)	7,23 (5,13-7,49)	5,65 (5,29-7,39)
HR (IC95%)	1,06 (0,84-1,34)	

HR 1,06 (0,84-1,34)

CheckMate 67T

Tolérance et risque de résistance biologique

→ NIVO IV vs NIVO SC : profil de tolérance identique

n (%)	NIVO SC + rHuPH20 (n = 247)		NIVO IV (n = 245)	
	Tout grade	Grade 3/4	Tout grade	Grade 3/4
EI	230 (93,1)	87 (35,2)	229 (93,5)	100 (40,8)
Els liés au traitement	146 (59,1)	24 (9,7)	158 (64,5)	36 (14,7)
Els ayant conduit à un arrêt du traitement	25 (10,1)	18 (7,3)	29 (11,8)	21 (8,6)
Els liés au traitement ayant conduit à un arrêt du traitement	10 (4,0)	6 (2,4)	12 (4,9)	9 (3,7)
Els sévères	69 (27,9)	52 (21,1)	71 (29,0)	56 (22,9)
Els sévères liés au traitement	17 (6,9)	16 (6,5)	17 (6,9)	16 (6,5)
Els sélectionnés				
Réactions d'hypersensibilité	3 (1,2)	1 (0,4)	9 (3,7)	0
Réactions au site d'injection	20 (8,1)	0	5 (2,0)	0

- Pas de réaction anaphylactique
- Peu de réactions au point d'injection SC
- Décès toxiques :
 - ✓ SC : 3
 - ✓ IV 1

- Davantage d'anticorps anti-Nivo (ADA) avec la formulation SC (23%) vs IV (7%)
- Pas d'impact observé dans l'étude, mais à suivre à plus long terme (développement de résistance au traitement ?)

LITESPARK-005

Belzutifan vs Everolimus



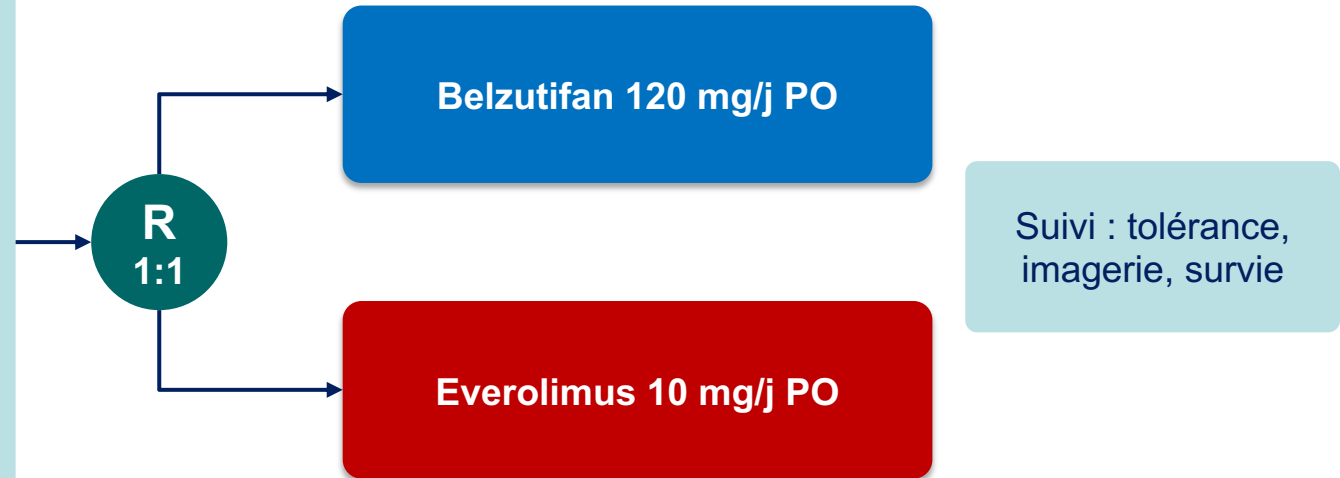
■ ESSAI DE PHASE III randomisée

Critères d'inclusion

- RCC localement avancé ou métastatique à cellules claires, non résécable
- Progression de la maladie après 1-3 lignes antérieures de tt systémique, incluant ≥ 1 anti-PD-1/L1 et ≥ 1 ITK VEGFR
- Karnofsky Performance Status $\geq 70\%$

Stratification :

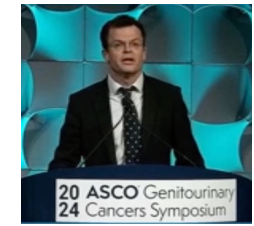
- Score IMDC : 0 vs 1-2 vs 3-6
- Thérapie ciblée antérieure anti VEGF/VEGFR : 1 vs 2-3



- **Critères principaux** : SSP (revue centralisée; RECIST v1.1); SG
- **Critères secondaires** : taux de RO (revue centralisée; RECIST v1.1)
- **Autres critères secondaires** : tolérance, PROs

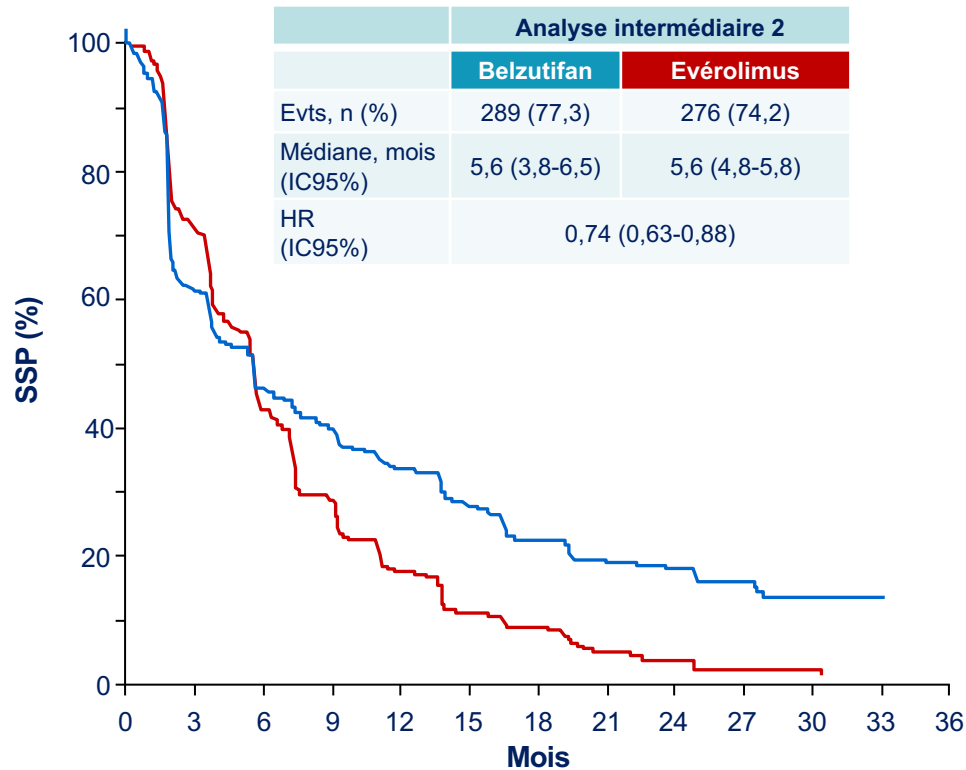
LITESPARK-005

Survie sans progression et survie globale



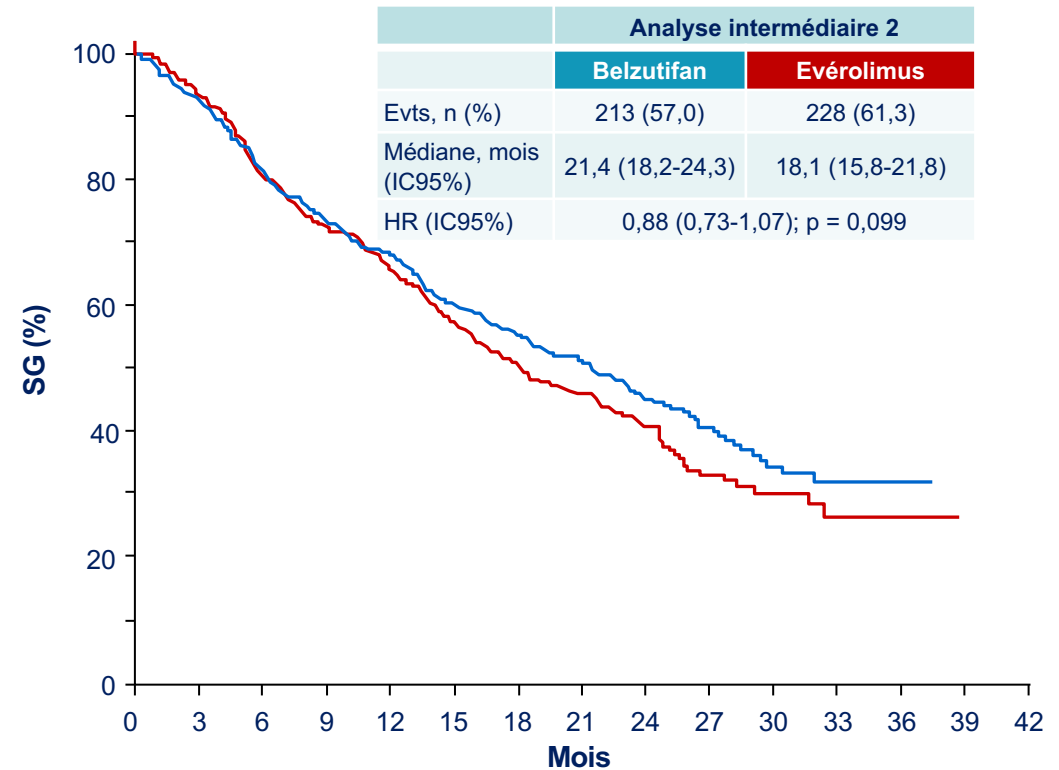
- Critères principaux : SSP (revue centralisée) et SG

Survie sans progression



N à risque	374	218	156	135	113	93	66	45	35	21	14	4	0
Belzutifan	374	218	156	135	113	93	66	45	35	21	14	4	0
Évérolimus	372	226	113	70	41	26	19	10	5	2	2	0	0

Survie globale



N à risque	374	347	305	274	254	224	190	143	95	62	36	16	2	0	0
Belzutifan	374	347	305	274	254	224	190	143	95	62	36	16	2	0	0
Évérolimus	372	347	301	270	244	212	170	124	83	43	23	11	2	0	0

LITESPARK-005

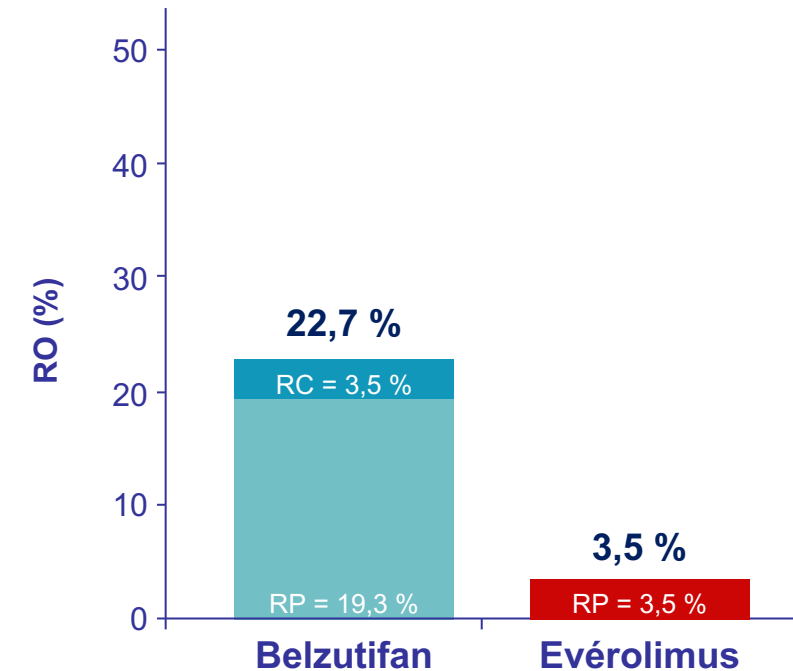
Taux de RO



- Critère secondaire : taux de RO (revue centralisée)

	Belzutifan n = 374	Évérolimus n = 372
AI1		
RO, % (IC95%)	21,9 (17,8-26,5)	3,5 (1,9-5,9)
Différence estimée, %; IC95%	18,4; 14,0-23,2 : p < 0,0000	
RO %		
RC	2,7	0,0
RP	19,3	3,5
SD	39,3	65,9
PD	33,7	21,5
Non-évaluable	1,3	2,2
Non évaluée	3,7	7,0
AI2		
RO, % (IC95%)	22,7 (18,6-27,3)	3,5 (1,9-5,9)
Différence estimée, %; IC95%	19,2 (14,8-24,0)	

RO lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire (AI2)



LITESPARK-005

Evaluation de la qualité de vie



- Dates et outils : FKSI-DRS ET EORTC QLQ-C30



Outils PRO	Focus	Items	Période concernée
FKSI-DRS¹	<ul style="list-style-type: none"> • Centré sur les symptômes associés avec un cancer du rein avancé • Scores totaux : 0 à 36 • Scores plus élevés associés à un meilleur état symptomatique 	9	Les 7 derniers jours
EORTC QLQ-C30²	<ul style="list-style-type: none"> • Centré davantage sur la qualité de vie associée au cancer • 9 échelles (5 échelles fonctionnelles, 3 échelles liées aux symptômes et 1 échelle associée à l'état de santé et la qualité de vie) • 6 échelles avec 1 seul item lié aux symptômes • Scores standardisés pour toutes les échelles: 0 à 100 • Pour l'échelle associée à l'état de santé et à la qualité de vie et les échelles fonctionnelles : score plus élevé associé à une meilleure qualité de vie • Pour les échelles symptomatiques : scores plus élevés qui représentent des symptômes plus importants 	30	Les 7 derniers jours

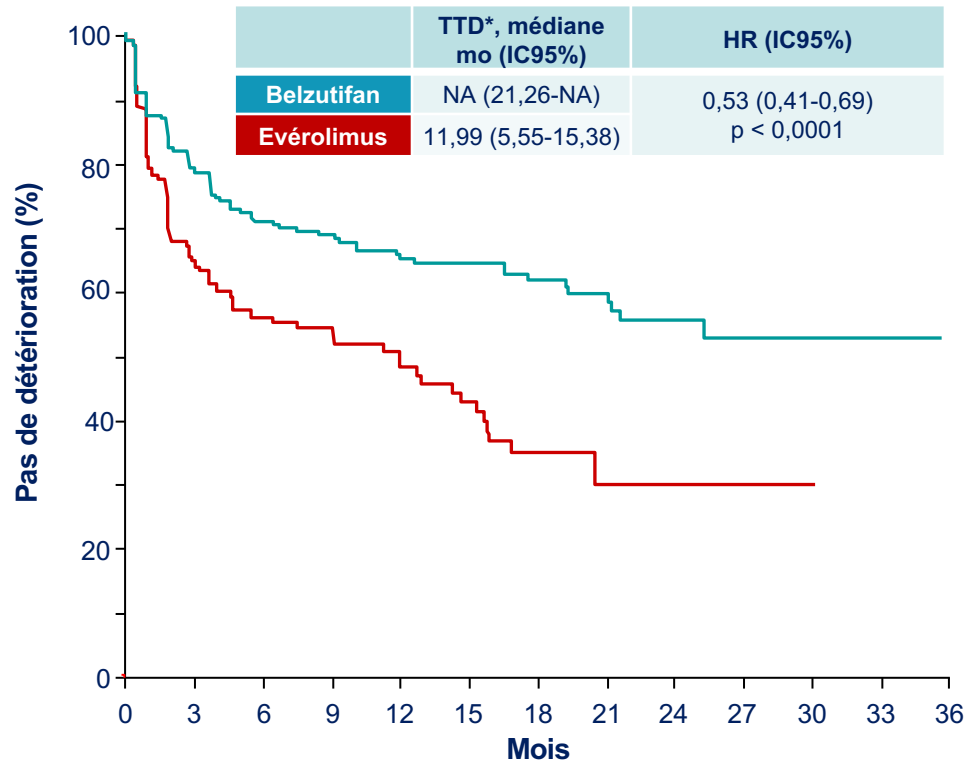
LITESPARK-005 :

Temps avant détérioration avec les scores de QdVie



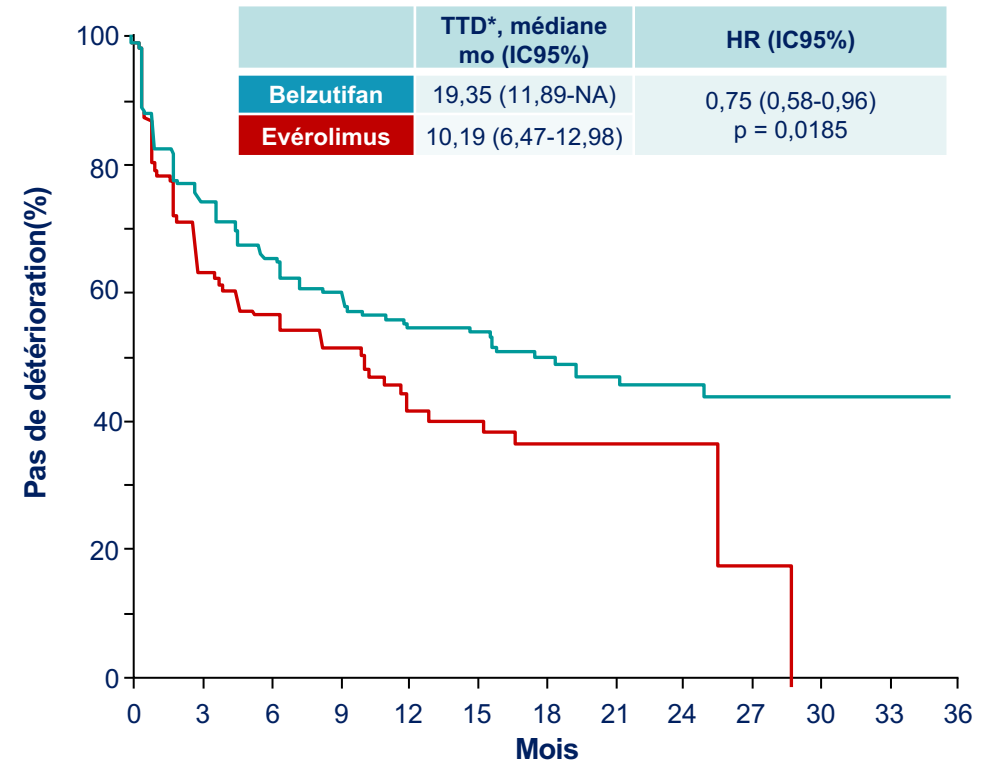
- Le temps avant détérioration de la qualité de vie est augmenté dans le bras belzutifan vs évérolimus

FKSI-DRS



N à risque	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Belzutifan	352	192	143	123	100	84	62	46	25	14	8	4	0
Evérolimus	334	137	83	62	41	30	15	6	3	2	1	0	0

QLQ-C30 GHS/QoL



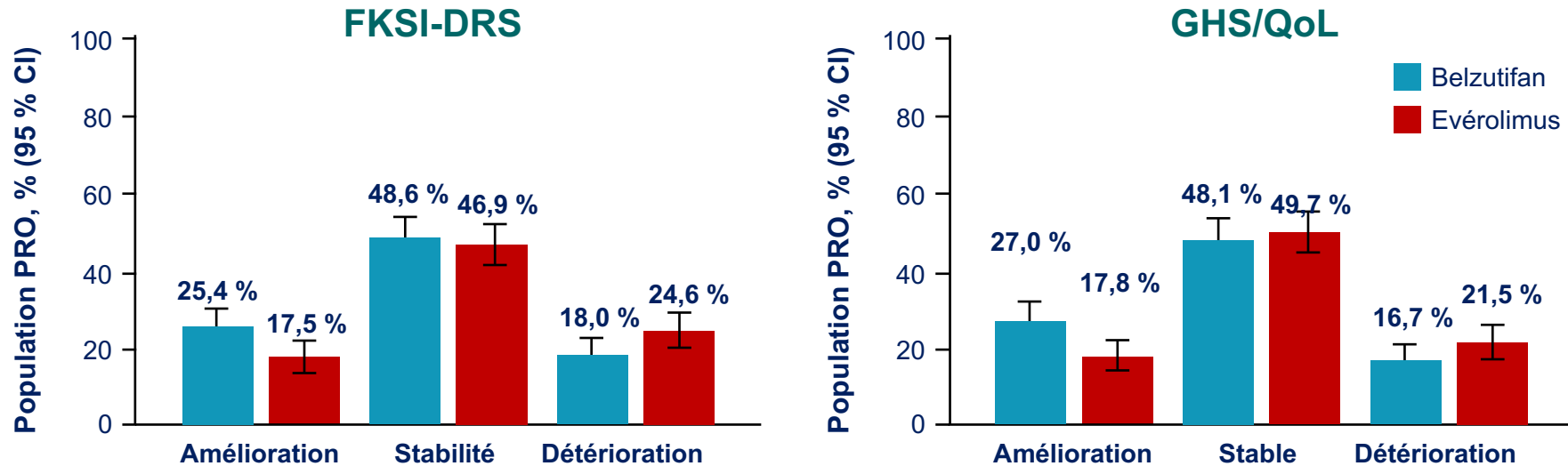
N à risque	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Belzutifan	351	184	131	105	86	75	55	41	28	17	10	4	0
Evérolimus	333	130	80	53	32	25	17	5	3	1	0	0	0

*TTD : temps avant détérioration

LITESPARK-005

Amélioration, stabilité, détérioration selon les scores (% de patients)

- Amélioration de la qualité de vie : 25,4% sous belzutifan vs 17,5% sous évérolimus (différence de 8%)
- Stabilité de la qualité de vie quel que soit le traitement chez la majorité des patients
- Détérioration de la qualité de vie : +5% chez les patients traités par évérolimus vs belzutifan



Définitions	
Amélioration	Augmentation du score (≥ 3 points pour le FKSI-DRS, ≥ 10 points pour le QLQ-C30) depuis le début de l'étude, à un moment donné, confirmée par une augmentation du score à la visite suivante
Stabilité	Evolution ne démontrant pas d'amélioration, variation du score < 3 points pour le FKSI-DRS ou < 10 points pour le QLQ-C30, confirmée à la visite suivante
Détérioration	Diminution du score (≥ 3 points pour le FKSI-DRS, ≥ 10 points pour le QLQ-C30) depuis le début de l'étude, à un moment donné

Mais, outils d'évaluation de la Qualité de vie criticables

Etude pour définir un nouvel outil



Trois phases d'approches :

- Phase 1 : Enquête auprès des patients
- Phase 2 : Revue par un panel d'experts
- Phase 3 : Validation par les patients



Phase 1. Enquête auprès des patients

1

Liste de 54 items issus des questionnaires EORTC QLQ-C30, FKSI-19, EQ-5D

Phase 2. Revue par un panel d'experts

2

Panel d'experts pour catégoriser et valider les items issus de la phase 1

Phase 3. Enquête auprès des patients

3

Validation des items par les associations de patients pour définir leur pertinence et clareté

Elaboration d'un nouveau questionnaire de Qualité de vie allégé (12 items)
=> Validation sur l'étude CARE-1

Questionnaire de qualité de vie allégé : 12 items



Cancer or Treatment-Specific	<p>I have lack of energy</p> <p>I have pain</p> <p>I have good appetite</p>
Cancer Specific	<p>I worry that my condition will get worse</p>
Treatment Specific	<p>I am bothered by side effects of treatment</p>
Emotional non-specific	<p>I am sleeping well</p> <p>I feel depressed</p> <p>My family has been affected by my condition or treatment</p>
Physical non-specific	<p>I am able to work (include work at home)</p> <p>I am able to find enjoyment in life despite my condition or treatment</p> <p>I am capable of care for myself independently</p> <p>I am content with the quality of life right now</p>



REIN

FOCUS sur les études françaises

OCTOPUS : étude de vie réelle décrivant certains sous-groupes d'intérêt chez des patients RCCm traités avec le cabozantinib (1)



Etude française, multicentrique, rétrospective, non-comparative, non interventionnelle, menée chez des patients bénéficiant de cabozantinib 2L (2018-2021)

Population. Caractéristiques	Population générale (N = 252)
Age, ans, médian (écart)	63,0 (20-86)
Hommes, n (%)	199 (79,0)
Type histologique au diagnostic, n (%)	
Cellules claires	185 (84,1)
Non à cellules claires	35 (15,9)
Manquant	32
Traitement antérieur par nivolumab, n (%)	71 (28,2)
Nombre de sites métastatiques, n (%)	
< 3	148 (58,7)
≥ 3	102 (40,5)
Sites métastatiques, n %	250 (99,2)
Poumon	157 (62,8)
Os	130 (52,0)
Ganglions	87 (34,8)
Foie	69 (27,6)
Autres	61 (24,4)
Métastases glandulaires	50 (20,0)
Cerveau	34 (13,6)
Viscéral	10 (4,0)
Néphrectomie antérieure	167 (66,3)

- **Séquences de traitement :**
1^{ère} ligne :
 - ITK (n = 154)
 - ITK + ICI (n = 19)
 - IO (n = 75)**3^{ème} ligne** chez 67 % des patients
- **Sous-groupes d'intérêt :**
Longs répondeurs (≥ 1 an) :
 29 % des patients (n = 72)
- **Non répondeurs :**
 24 % des patients (n = 59)
- **Patients âgés (> 75 ans) :**
 14 % des patients (n = 37)
- **Adaptation dose :**
 77 % des patients (n = 194)

OCTOPUS : étude de vie réelle décrivant certains sous-groupes d'intérêt chez des patients RCCm traités avec le cabozantinib (2)



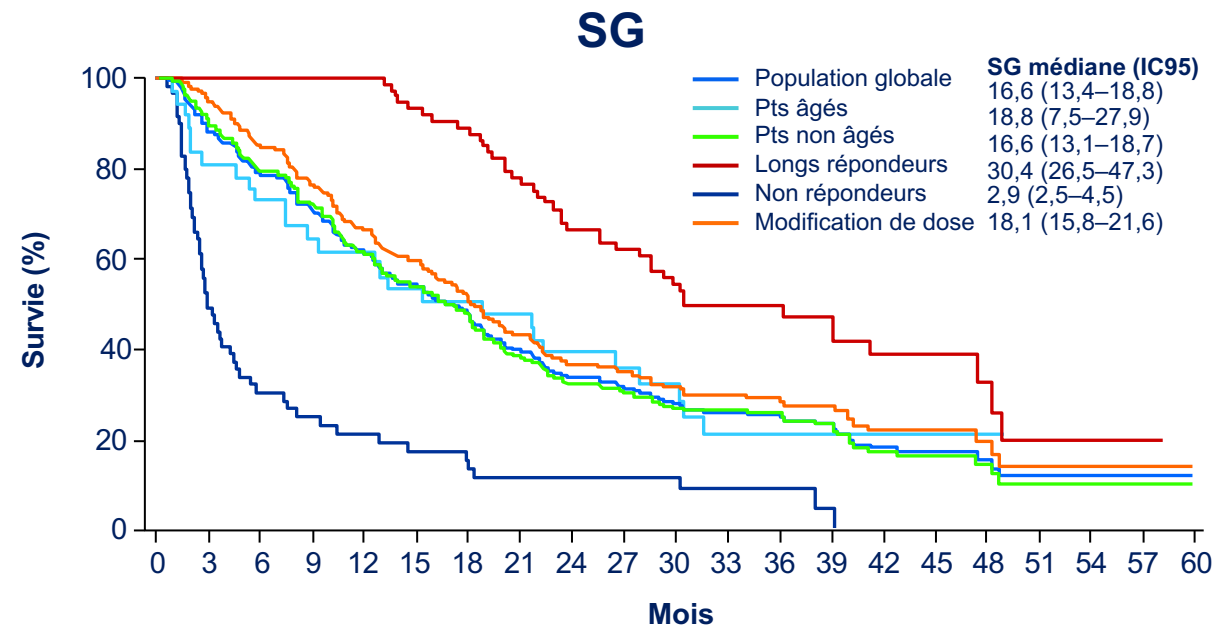
RESULTATS

Durée de RO et SSP

	n	SSP médiane, mois (IC95%)
Population totale	252	6,9 (5,7–8,2)
ITK antérieur	154	6,2 (5,2–8,2)
ICI antérieur	75	8,0 (6,4–9,5)
Association ITK-ICI antérieure	19	5,8 (4,0–8,5)
Patients âgés	37	5,7 (4,7–10,1)
Patients non âgés	215	6,9 (5,7–8,3)
Longs répondeurs	72	16,1 (14,3–18,6)
Non répondeurs	59	1,8 (1,6–2,0)
Pts avec modifications de dose	194	7,6 (6,5–8,7)

Conclusion :

- Efficacité similaire chez patients âgés vs non âgés
- Pas d'impact de la baisse de dose sur la SSP et la SG
- **28,6% de patients longs répondeurs (médiane SG 30,4 mois)**
- Médiane de SG de 20,5 mois chez les patients qui ont reçu un tt post cabozantinib



—	252	222	196	176	151	133	117	97	78	68	58	48	43	32	20	16	8	5	5	4	4
—	37	30	26	23	22	19	18	17	12	10	9	6	6	4	3	3	1	1	1	0	0
—	215	192	170	153	129	114	99	80	66	58	49	42	37	28	17	13	7	5	5	4	4
—	72	72	72	72	72	67	64	55	46	41	34	27	24	18	12	10	5	3	3	2	2
—	59	29	17	14	11	9	8	6	6	5	5	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0
—	194	184	163	148	126	114	98	82	66	58	51	42	37	27	18	15	7	5	5	4	4

Métastases digestives dans les cancers du rein : étude rétrospective du GETUG



- **Cohorte de 74 patients atteints de 87 métastases digestives**

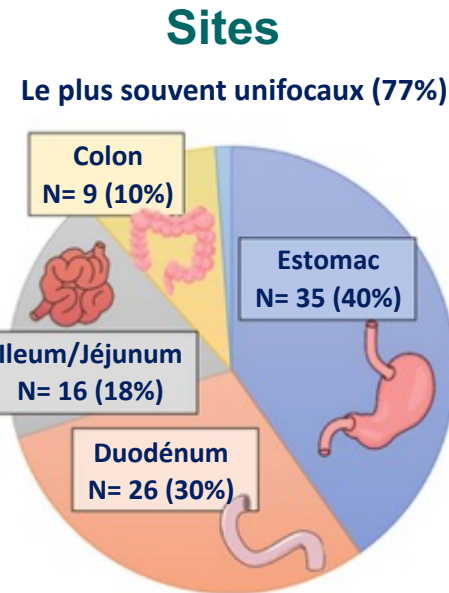
- **Population :**

- 82 % hommes
- 95 % de cellules claires
- 95 % avec métastases extra digestives

- **Métastases digestives**

Délai d'apparition

- 5,4 ans à partir du diagnostic
- 1,9 ans à partir du diagnostic métastatique



- **Traitement :**

- Systémique exclusif (33 %)
- Local exclusif (26 %)
- Local + systémique (21 %)
- Pas de modification (20 %)

Présentation clinique



Anémie: 55% des patients
Médiane Hb : 9,1g/dL



Saignements gastrointestinaux :
42% des patients



Diagnostic fortuit :
30% des patients



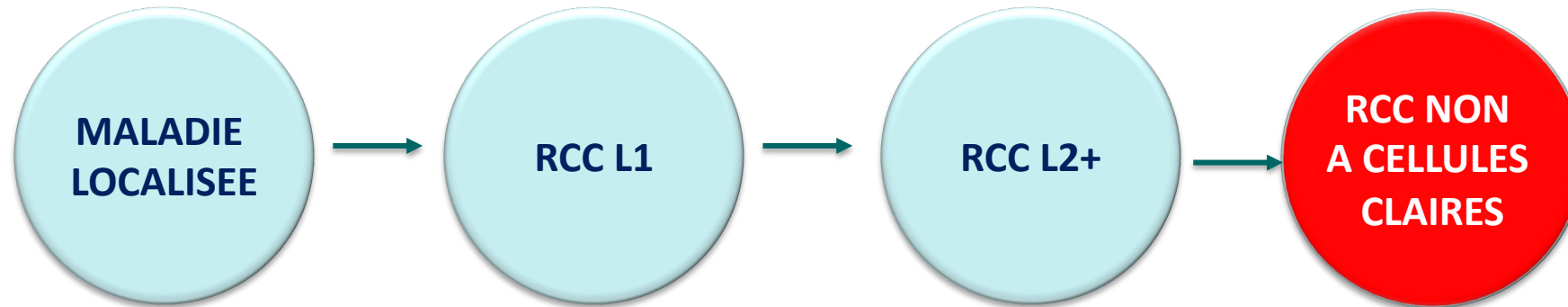
Autres symptômes (douleur, obstruction...):
20% des patients

- **Pronostic :**

- SG médiane (à partir du diagnostic de métastases digestive) : 1,9 mois

Conclusion : site essentiellement gastrique et duodéal ; délai d'apparition tardif associé à un moins bon pronostic

Carcinomes rénaux



KEYNOTE-B61

RCC non à cellules claires - Méthodologie

Critères d'inclusion

- RCC non à cellules claires histologiquement confirmé (par l'investigateur)
- Maladie localement avancée/métastatique
- Pas de tt systémique antérieur
- Maladie mesurable (RECIST v1.1)
- Echantillon de tissu tumoral disponible
KPS \geq 70 %

N = 1580

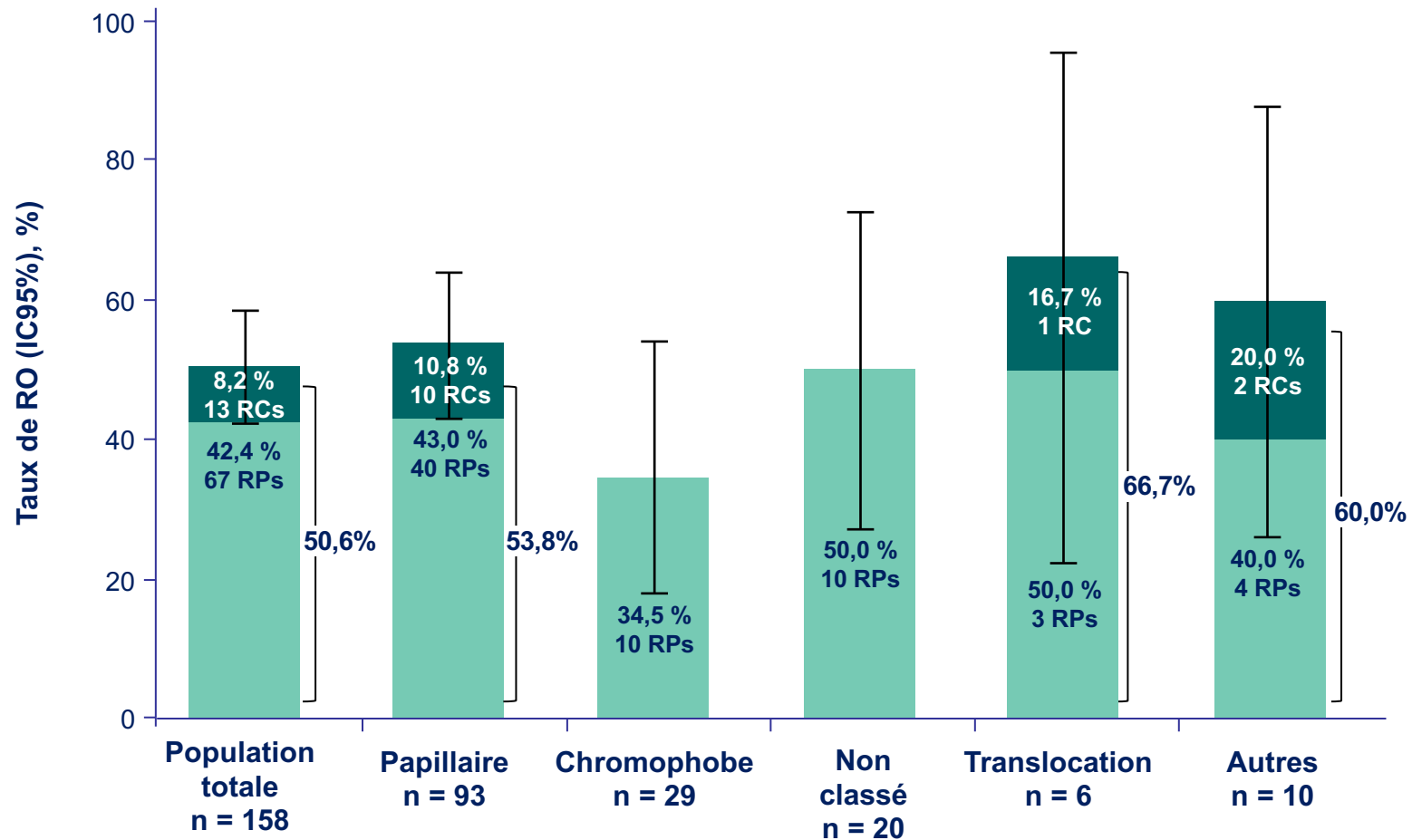
Pembrolizumab
400 mg/6 sem IV pendant
 \leq 18 cycles (~2 ans)
+
Lenvatinib
20 mg/j PO

Evaluation de la tumeur

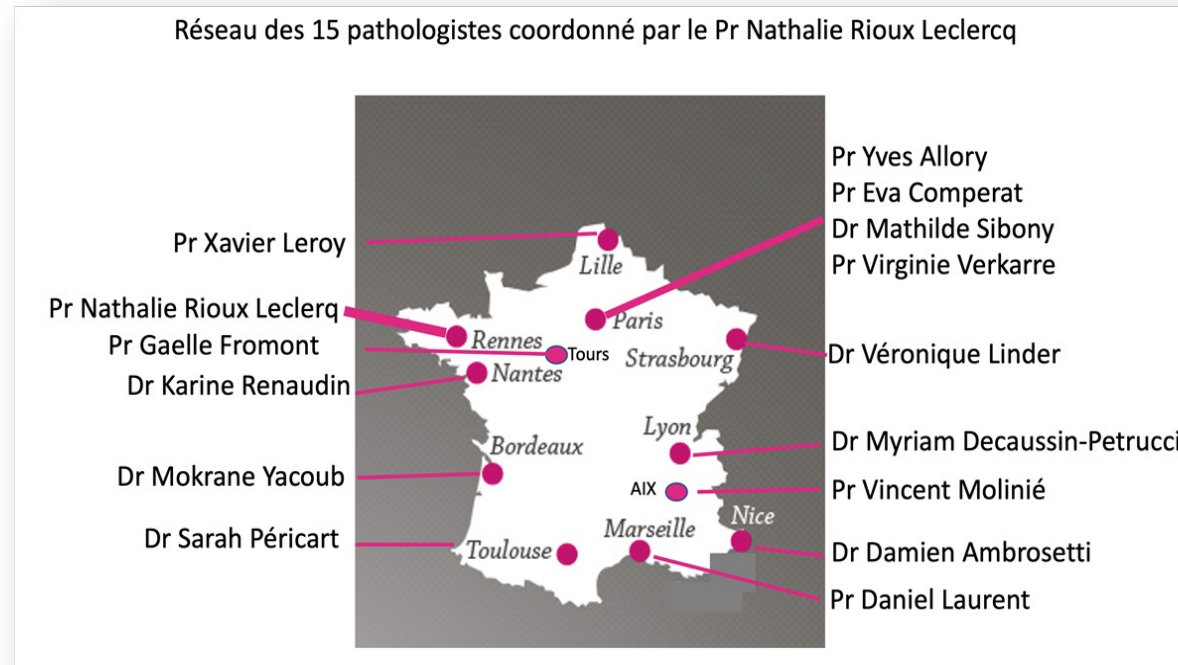
- Semaine 12 depuis la randomisation puis toutes les 6 semaines pendant 54 semaines puis toutes les 12 semaines

Actualisation des données
(suivi médian depuis le début du traitement : 22,8 mois)

KEYNOTE-B61 : Actualisation - taux de RO en fonction de l'histologie tumorale (revue centralisée, RECIST v1.1)



■ Réseau de pathologistes pour relecture



Mais pas que...

Sarah Bellal Angers
Sophie Ferlicot, APHP

e-RCP nationale CAncers RAres du REin (CARARE)

Coordination: Pr G Malouf (oncologie), Pr JC Bernhard et Pr P Bigot (Urologie) et Pr N Rioux-Leclercq (Anapath)



- Tous les 15 jours (mercredi à 17h30)
- Quorum : 2 oncologues, 2 chirurgiens (Membres du bureau de l'AFU des cancers du rein) et 2 anatomopathologistes
- Animation tournante par des oncologues des centres experts nationaux
- Inscription des cas sur le site internet PULSY (e-RCP CARARE) (Procédure dématérialisée):
 - Inscription en ligne des cas possible jusqu'à 24 heures avant la RCP
 - A la fin de la e-RCP, le clinicien demandeur reçoit par mail la décision de la RCP
- Affichage des dates de e-RCP et de la procédure sur les sites GETUG et CARARE :
 - www.carare.fr

Take Home Messages



- Amélioration de la SG sous pembrolizumab en adjuvant = nouveau standard
- Actualisation des essais de phase III en 1^{ère} ligne : confirmation du bénéfice clinique (RO, SSP, SG) des associations ITK-ICI
- Critères de qualité de vie en faveur du bras belzutifan vs évérolimus
- Nouvelle formulation du nivolumab : administration SC

Tumeurs urothéliales

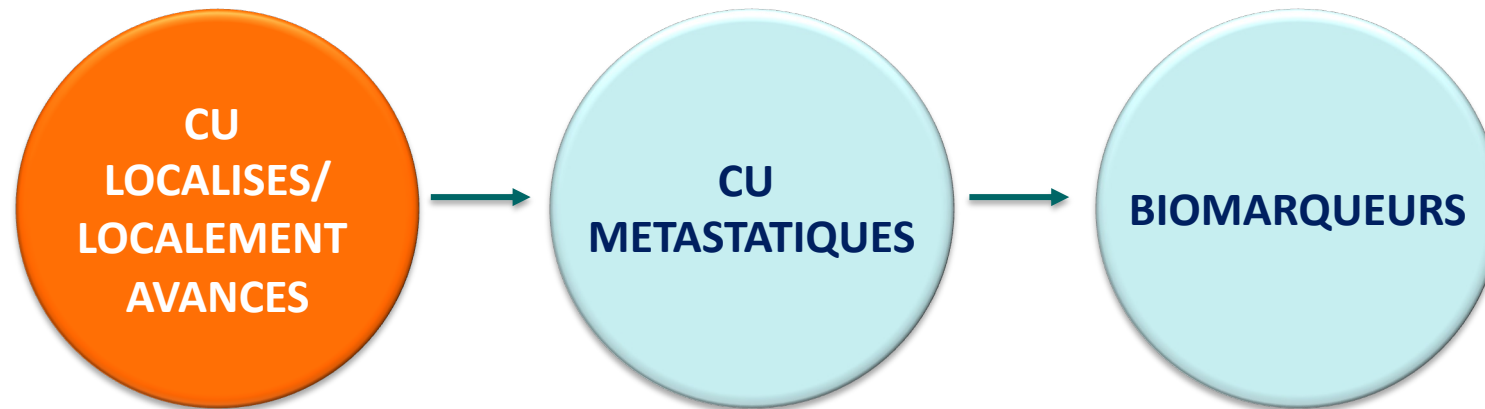


CU LOCALISES/LOCAL. AVANCE

CU MÉTASTATIQUES

BIOMARQUEURS

Tumeurs urothéliales

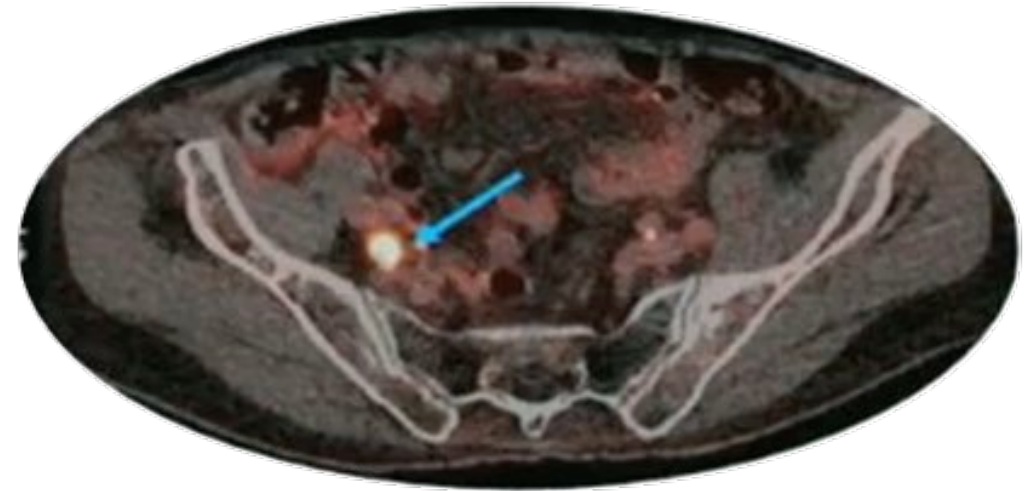


TEP/TDM au 18-FDG pour prédire l'atteinte ganglionnaire dans le contexte de traitement néoadjuvant (1)



Background :

- La preuve de l'intérêt de la TEP/TDM au 18-FDG pour optimiser la prise en charge des tumeurs de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) n'a pas été apportée.
 - Consécutivement, les sociétés savantes (AFU, EAU, ASCO, NCCN) ne recommandent pas son utilisation
- Les méta-analyses disponibles rapportent que :
 - La TEP/TDM : faible sensibilité, mais forte spécificité pour détecter l'atteinte ganglionnaire
 - La TEP/TDM au 18-FDG : sensibilité supérieure, mais spécificité comparable à celle de la TDM conventionnelle pour détecter l'atteinte ganglionnaire
- Dans les faits, la TEP/TDM au 18-FDG est couramment employée par de nombreuses équipes pour l'évaluation de l'extension des TVIM.



TEP/TDM au 18-FDG pour prédire l'atteinte ganglionnaire dans le contexte de traitement néoadjuvant (2)



Question posée par l'étude :

- La détection de l'atteinte ganglionnaire est-elle améliorée par le TEP/TDM comparativement à la TDM conventionnelle ?

Matériel et méthode

- Un centre italien a étudié rétrospectivement les résultats des TEP/TDM de patients inclus dans des essais thérapeutiques en situation néoadjuvante :
 - PURE 1 (pembrolizumab) : n = 114 patients
 - NURE COMBO (paclitaxel + nivolumab) : n = 31 patients
 - SURE 1 (sacituzumab govitécan) : n = 22 patients
- Patients pT2 (52%) pT3-4 (48%) N0-1 M0 → TEP/TDM avant et après traitement systémique / avant chirurgie (curage pelvien avec cartographie ganglionnaire)

Résultats

- Fév. 2017 – Août 2023 → **149 patients**, dont 36 (24%) avec une TVIM + variant histologique

	n (%)
Age	72,0 (65,0-76,0)
Stade tumoral	
cT2	77 (52 %)
cT3-4	72 (48 %)
Histologie	
CU pur	113 (76 %)
Variant histologique	36 (24 %)
Traitement néoadjuvant	
ICI	112 (75.2 %)
ICI + CT	26 (17.4 %)
CT	4 (2,7 %)
ADC (Sacituzumab govitecan)	7 (47 %)
Ganglions positifs	
TEP positive pré traitement	20 (13 %)
TEP positive post traitement	16 (11 %)
TEP positive pré CT	12 (8,1 %)
TEP positive post-CT	9 (6 %)
Stade pTN lors de la CT	
ypT0N0	55 (37 %)
ypTa/is/1N0	37 (25 %)
ypT2-4N0	27 (18 %)
ypT tout N+	30 (20 %)
Récidive	24 (16 %)

TEP/TDM au 18-FDG pour prédire l'atteinte ganglionnaire dans le contexte de traitement néoadjuvant (3)



- Absence d'amélioration des performances diagnostiques pour la détection des N+ résiduels après Tt NéoAd

Pré-traitement Impact prédictif de la TEP et du CT/Atteinte ganglionnaire

	Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Précision (IC95%)
TEP	46,7 (28,3-65,7)	94,9 (89,4-98,1)	69,8 (49,3-84,7)	87,7 (83,6-90,9)	85,3 (78,6-90,6)
TDM	36,7 (19,9-56,1)	99,1 (95,4-99,9)	91,6 (59,4-98,8)	86,2 (82,6-89,1)	86,7 (80,1-91,7)
TEP + TDM	60 (40,6-77,3)	94,1 (88,3-97,6)	71,8 (54-84,7)	90,4 (85,8-93,6)	87,3 (80,8-92,2)

Post-traitement Impact prédictif de la TEP et du CT/Atteinte ganglionnaire

	Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Précision (IC95%)
TEP	43,3 (25,5-62,6)	97,5 (92,8-99,5)	81,1 (56,7-93,4)	87,3 (83,4-90,4)	86,7 (80,1-91,7)
TDM	26,7 (12,3-45,9)	99,1 (95,4-99,9)	88,8 (50,8-98,4)	84,4 (81,3-87)	84,6 (77,8-90)
TEP + TDM	53,3 (34,3-71,7)	97,5 (92,8-99,5)	84,1 (62,2-94,4)	89,3 (85,1-92,5)	88,7 (82,4-93,3)

- Les atteintes ganglionnaires de TVIM avec variant histologique ont été détectées avec une performance moindre
- Les patients avec une atteinte ganglionnaire détectée par TEP/TDM ont eu une survie minorée par rapport à ceux sans atteinte ganglionnaire détectée

TEP/TDM au 18-FDG pour prédire l'atteinte ganglionnaire dans le contexte de traitement néoadjuvant (4)



Conclusions/Commentaires

- Cette étude apporte des éléments de faible niveau de preuve en défaveur d'un gain diagnostique associé à la TEP/TDM au 18-FDG pour détecter les atteintes ganglionnaires après traitements néoadjuvants expérimentaux.

L'usage de la TEP/TDM au 18-FDG sera recommandé si une étude démontre que son résultat induit un changement de prise en charge conduisant à une amélioration du pronostic des patients comparativement à la TDM conventionnelle. Ce type d'étude est attendu.



ANTICIPATE dans les TVIM : traitement néoadjuvant Nitroxoline APL-1202* (inhibiteur de MetAP2) + anti PD-1 vs anti PD-1

Phase II

Stratification : expression de PD-L1

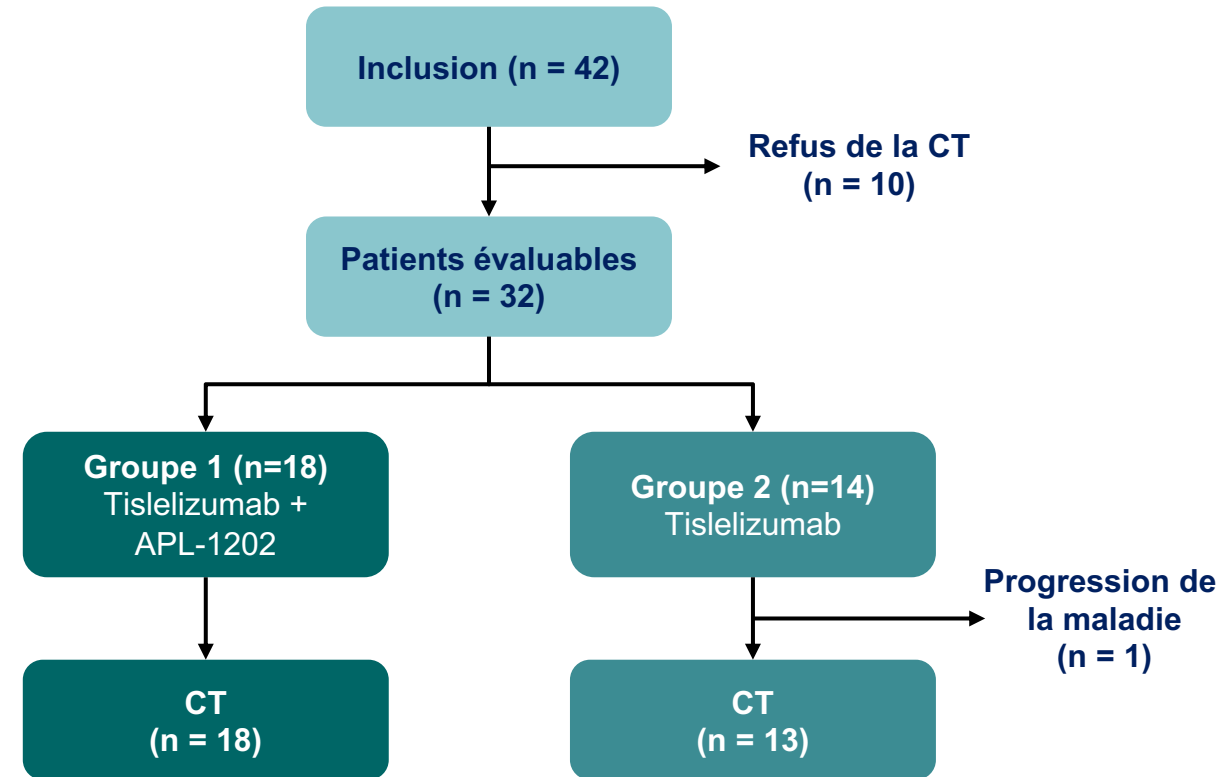


Efficacité clinique

- Critère principal : taux de pCR**

Analyses des biomarqueurs

- Expression de PD-L1 (IHC, CPS)
- TMB (mutations [mut]/Mb)



CT : cystectomie totale

*Antimicrobien oral 3 cp/j effet anticancéreux (apoptotique, antiangiogénique)

**pCR : taux de réponse complète pathologique (pièce de CT)

*** Ac monoclonal (Tevimbra) dirigé contre PD-1 (empêche le lien avec les ligands PD-L1-2)

ANTICIPATE

Taux de réponse pathologique et tolérance

Taux de réponse pathologique complète

Réponse pathologique	Groupe 1 Tislelizumab + APL-1202 (n = 18)	Groupe 2 Tislelizumab (n = 14)
Taux de réponse pathologique complète (pT0N0), n (%)	7 (39%)	3 (21%)
Taux de downstaging pathologique (< pT2N0), n (%)	8 (44%)	3 (21%)

Les taux de pCR dans le groupe 1 (tislelizumab + APL-1202) et dans le groupe 2 (tislelizumab) ont dépassé les seuils déclenchant l'expansion à l'étape 2

Conclusion : 40% de RC dans le bras expérimental avec un profil de tolérance acceptable

Tolérance

Els	Groupe 1 Tislelizumab + APL-1202 (n = 18)	Groupe 2 Tislelizumab (n = 14)
EIS, n (%)	17 (94,4)	11 (78,6)
EIS Grade \geq 3, n (%)	11 (61,1)	6 (42,9)
EIS grade \geq 3 les plus fréquents, n (%)		
Anémie	4 (22,2)	1 (7,1)
Diminution du n de lymphocytes	3 (16,7)	1 (7,1)
Obstruction intestinale, diarrhée	1 (5,6)	3 (21,4)
EIS liés au traitement, n (%)	11 (61,1)	7 (50,0)
Els grade \geq 3, n (%)		
Anémie	4 (22,2)	0
Anomalies de la fonction hépatique	2 (11,1)	0
Diarrhée	1 (5,6)	0
Décès toxique***, n (%)	1 (5,6)	0

***Dans le groupe 1, décès lié à un choc septique post CT (non lié au traitement)

CheckMate 274

Estimation de la SSM* à long terme



Etude IO en adjuvant à la cystectomie

N = 709

Critères d'inclusion

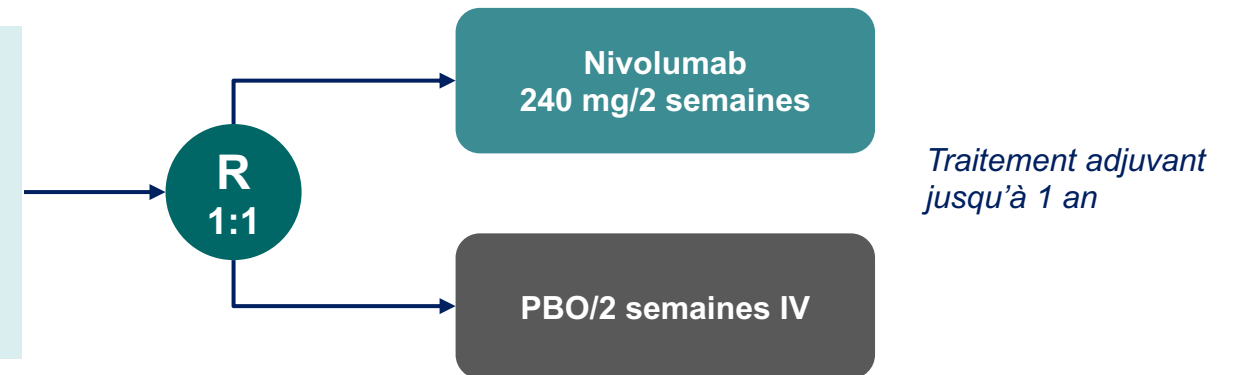
- TVIM à haut risque après CT
 - TVIM ypT2-ypT4a ou ypN+ traitée par CTNA** à base de cisplatine
 - Pts avec TVIM pT3-pT4a or pN+ MIUC non traitée par CTNA à base de cisplatine et non éligibles/refus d'une CT adjuvante à base de cisplatine
- **Cystectomie totale** dans les 120 jours précédents
- Absence de maladie dans les 4 semaines suivant l'administration de la dose

Caractéristiques des patients

- NIVO (N = 353)
 - Age moyen : 65,3 ans, hommes 75,1%; PD-L1 \geq 1% 39,7%
- PBO (N = 356)
 - Age moyen : 65,9 ans, hommes 77,2%; PD-L1 \geq 1% 39,9%

Stratification

- Statut PD-L1 (< 1% or \geq 1%)
- CT néoadjuvante à base de cisplatine
- Atteinte ganglionnaire



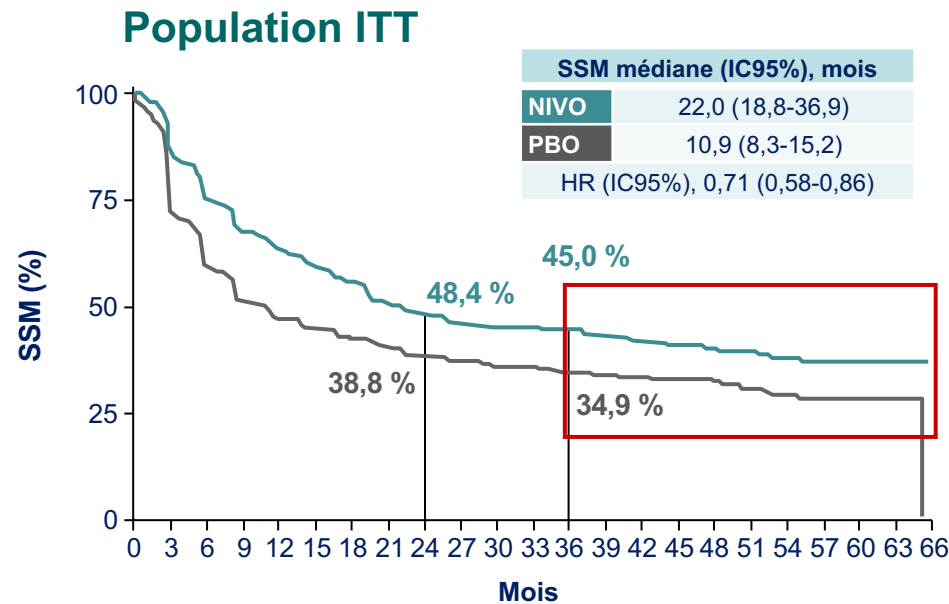
- **Critère principal** : SSM en ITT et dans la population PD-L1 \geq 1%
- **Critères secondaires** : survie sans récurrence hors des voies urinaires, survie spécifique et survie globale
- **Critères exploratoires** : SSM, tolérance, QoL

*SSM : survie sans maladie
CTNA : chimiothérapie néoadjuvante

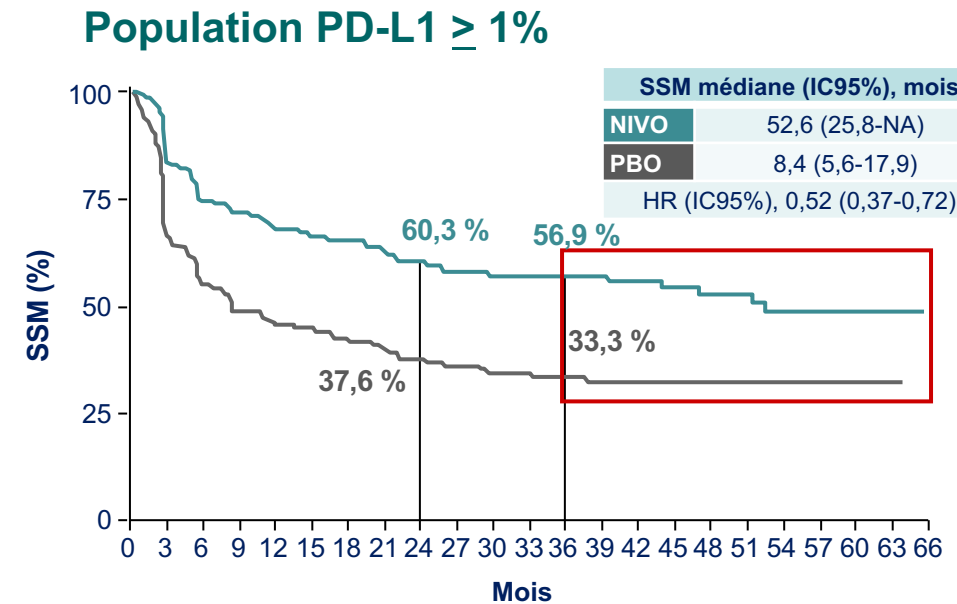
CheckMate 274 : survie sans maladie (SSM) en ITT et dans la population PD-L1+

SSM en plateau après 36 mois de suivi médian

- Plateau après 36 mois dans la population ITT et PD-L1 $\geq 1\%$, et dans les deux groupes de traitement
- Données qui suggèrent l'absence de maladie sur le long terme et une possible guérison de la maladie



N à risque	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66
NIVO	353	297	253	227	208	193	177	140	150	141	132	130	113	95	83	70	58	53	43	17	4	2	0
PBO	354	251	207	172	156	147	138	129	123	116	109	107	94	85	80	49	59	46	39	33	4	2	0

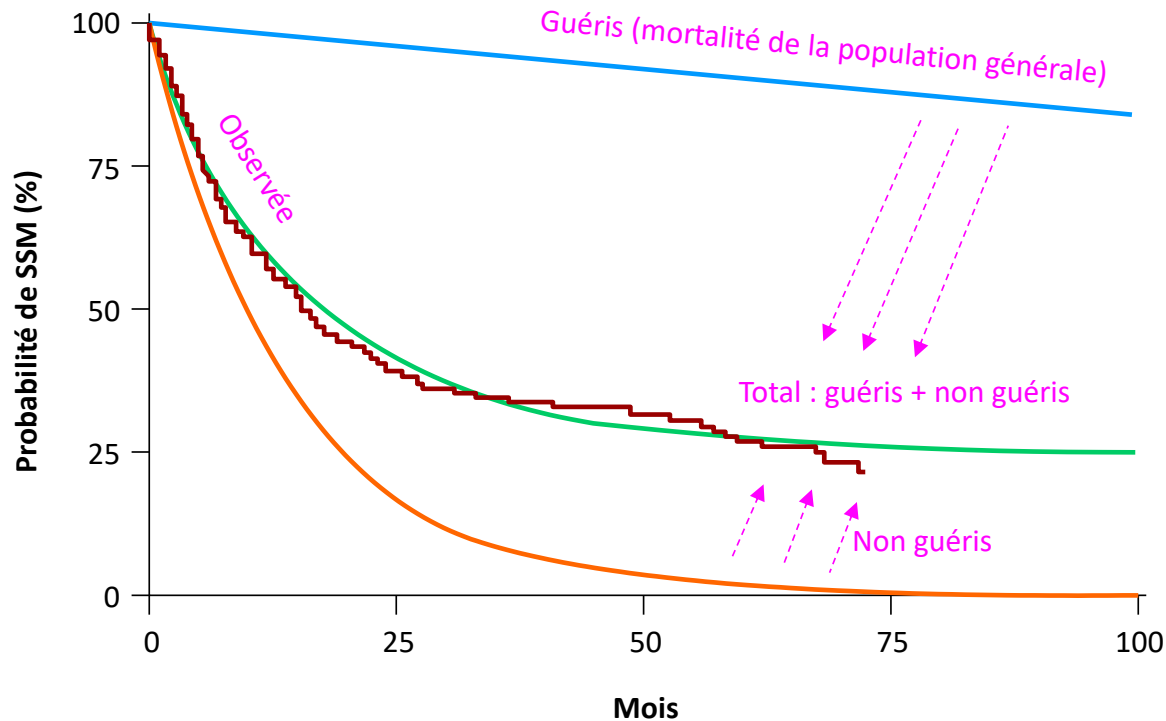


N à risque	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66
NIVO	140	113	99	95	88	83	79	75	72	68	64	63	55	48	42	36	30	22	23	20	2	1	0
PBO	142	90	74	62	58	57	52	49	46	43	40	40	34	29	26	22	18	14	9	9	2	1	0

Outil statistique de mélange permettant de modéliser le taux de guérison dans chaque bras de traitement



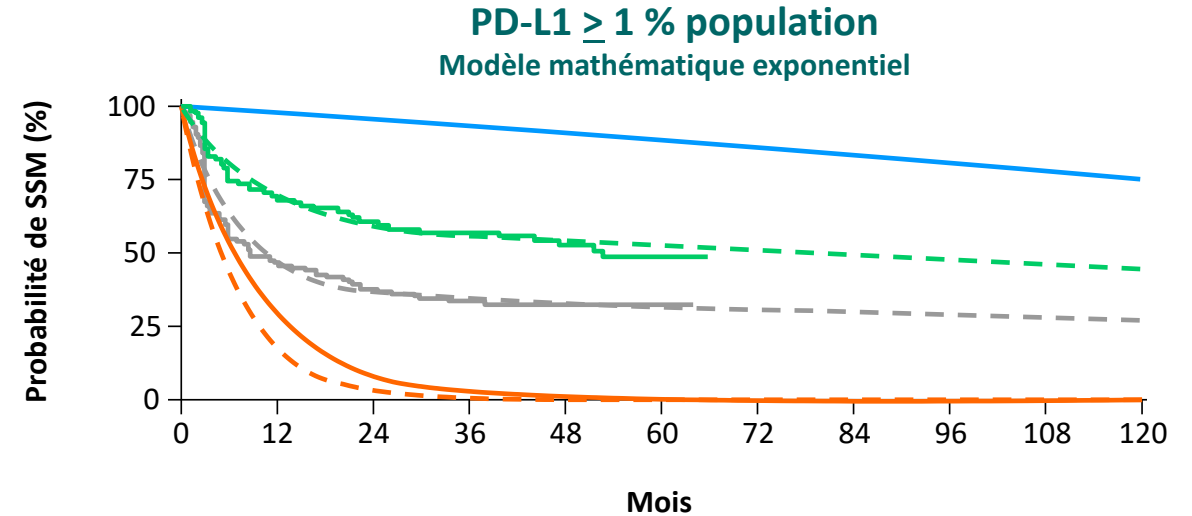
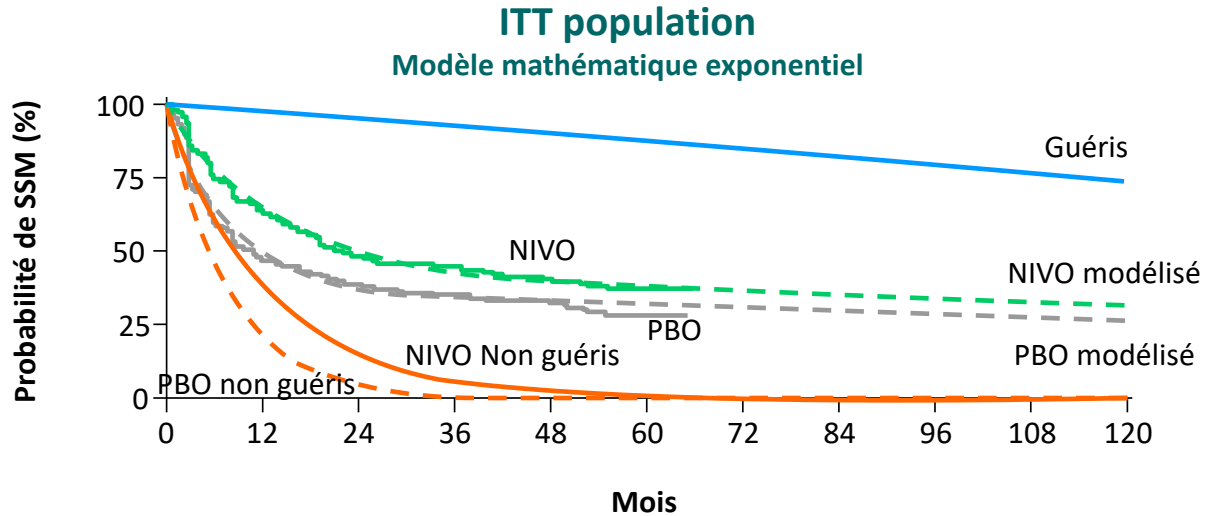
Survie Sans Maladie (SSM) avec données extrapolées par calculs



■ En l'absence de données de survie, grâce au modèle statistique de mélange :

- Il est calculé via les données de la SSM, le taux de guérison des patients sous nivolumab et placebo dans la population globale et PD-L1 > 1 %
- Ce modèle permet d'estimer le nombre de malades guéris et ceux qui vont rechuter et d'extrapoler la survie

Après application du modèle Survie sans maladie (SSM)



- Le modèle prédit la survie de la population à long terme
- Les résultats confortent au travers de ce modèle des données robustes de la SSM dans la population globale et PDL-1 > 1 %
- Les patients sous nivolumab en adjuvant après cystectomie ont une amélioration du taux de guérison par rapport à la population sous placebo de :
 - 6-9% dans la population globale et 23-25% dans la population PDL-1

AMBASSADOR Alliance A031501 : étude de phase III

Pembrolizumab en adjuvant dans les TVIM et TV localement avancées



Contexte

- TVIM : maladie agressive avec des taux élevés de récurrence
- Traitement standard : cystectomie totale +/- CT néoadjuvante à base de cisplatine (CNA)
- Grand nombre de pts non éligibles au cisplatine ou avec une maladie persistante après la CNA et la chirurgie
- CT adjuvante non recommandée chez les patients ayant reçu une CNA
 - Elle améliore la SSM chez les pts n'ayant pas reçu de CNA, mais toxicité et parfois difficile à débiter après la chirurgie
 - Pembrolizumab, ICI indiqué en monothérapie et en association à l'enfortumab vedotin dans le traitement des CU métastatiques et dans les TVNIM à haut risque en absence de réponse au BCG
- IMVIGOR (atezolizumab) négative
- AMM du nivolumab en adjuvant délivrée en 2022 (indication restreinte aux PD-L1+) : pT ≥ 3, ypT ≥ 2, (y)pN+

A031501 AMBASSADOR : méthodologie

TVIM à haut risque : pembrolizumab en adjuvant



Etude académique, non industrielle

NCT03244384

Critères d'inclusion :

- CUIM : vessie, urètre, pelvis rénal, urètre
- Chirurgie totale (cystectomie, néphrectomie, néphro-urétéctomie ou urétérectomie) \geq 4 sem. et \leq 16 sem.
- CT néoadjuvante et pT2 et/ou N+/Marges +
- Non éligibles au cisplatine ou refus et $>$ pT3 et/ou pN+/Marges+

Stratification

- Statut PD-L1
- CT néoadjuvante (oui/non)
- Stade pathologique
 - pT2/3/4aN0
 - pT4aN0
 - pT4bNx/N1-3
 - Marges +

N = 739

R
1:1

Pembrolizumab
200 mg/3 semaines
1 an (18 cycles)

Observation

Critère de jugement composite

= Co-critères principaux

- Survie sans maladie (SSM)
- Survie globale (SG)

Critères secondaires

- SSM/SG PD-L1 +/-
- Tolérance

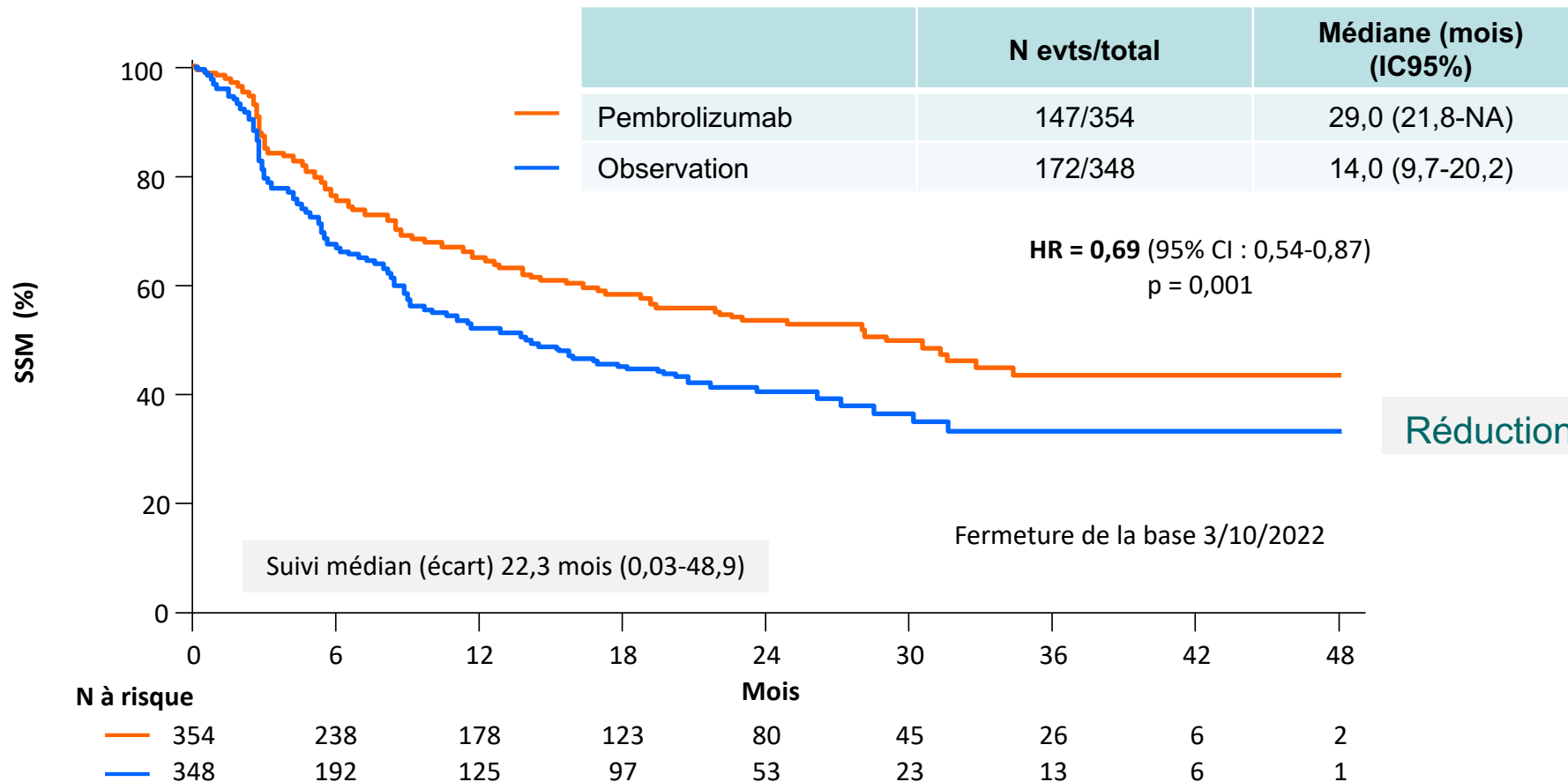
Autres critères

- SSM/SG ADNtc+/-
- SSM/SG signatures géniques immunes
- SSM/SG sous-types moléculaires
- SSM/SG clonalité TCR
- Qdvie

2^{ème} étude intermédiaire

A031501 AMBASSADOR

Survie sans maladie (ITT)



Réduction du risque de 31%

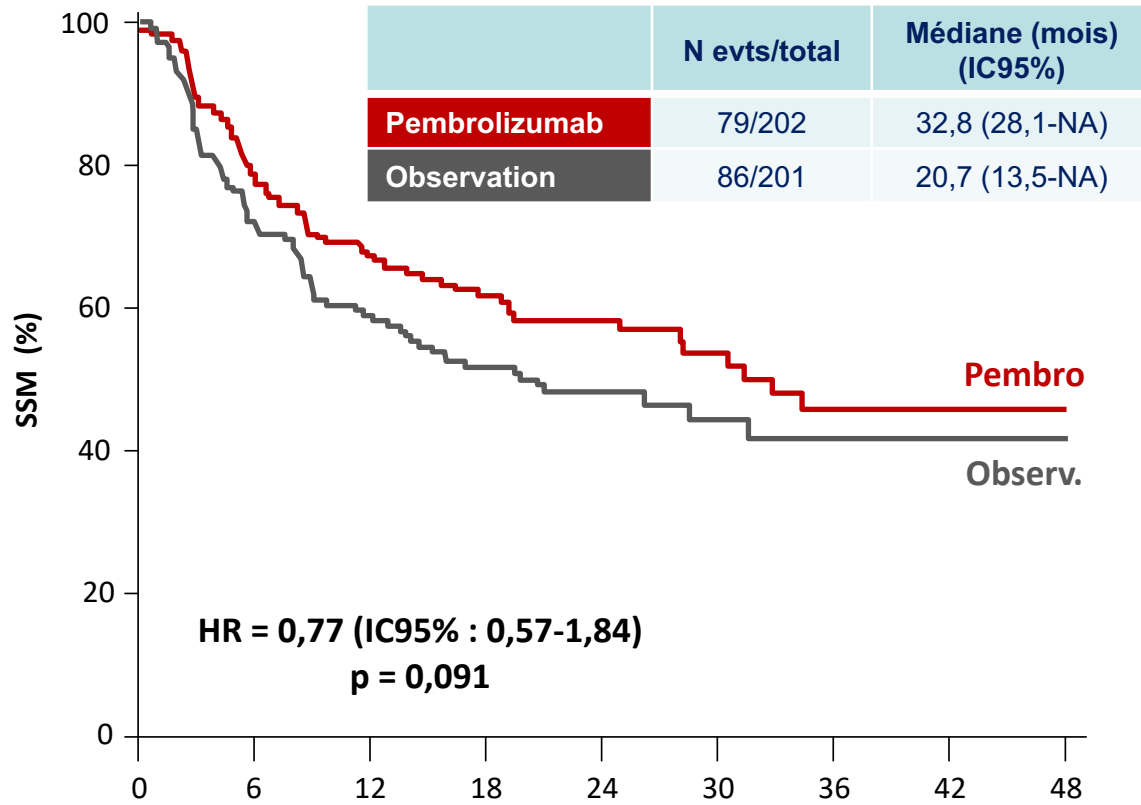
Résultats sur la SSM indépendants du statut PD-L1 et du score CPS

A031501 AMBASSADOR

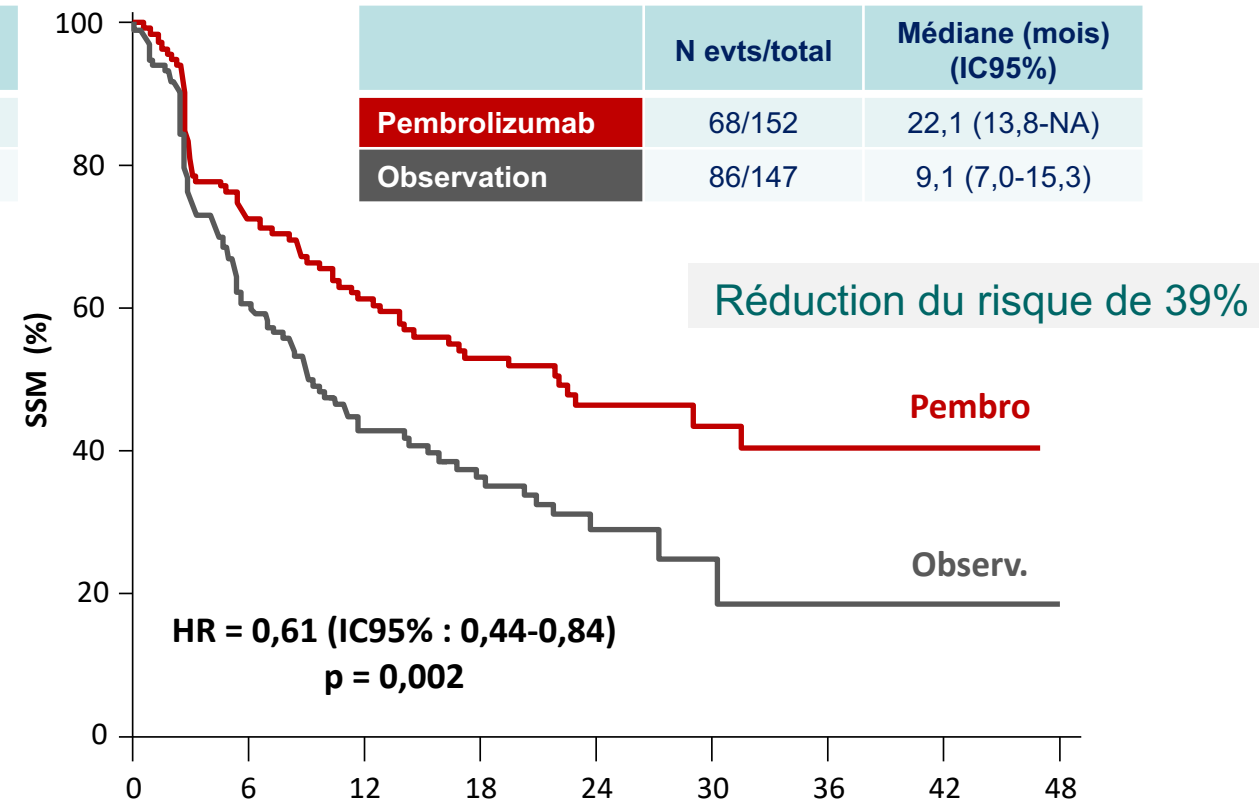
Survie sans maladie en fonction du statut PD-L1



PD-L1+ CPS \geq 10%



PD-L1- CPS < 10%



N à risque

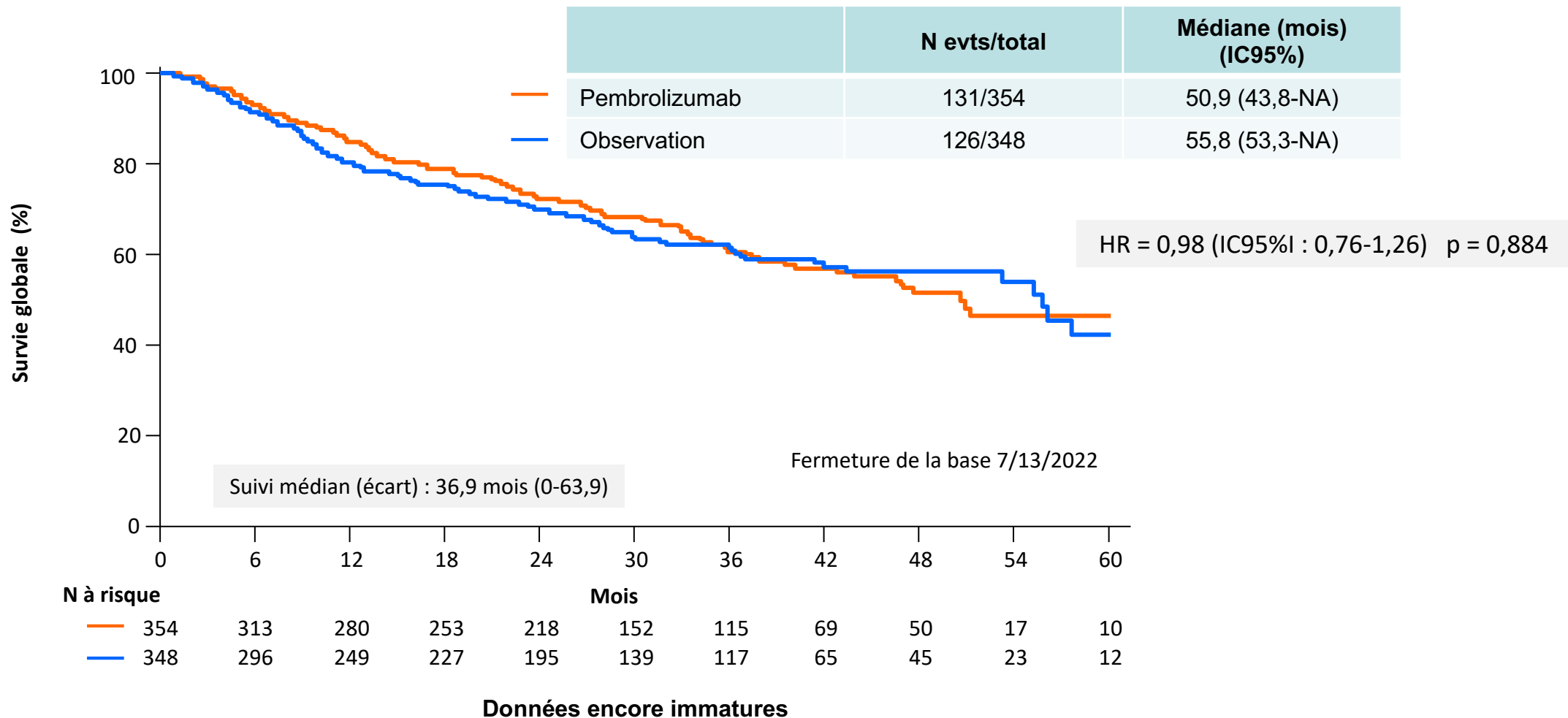
—	202	144	107	76	52	31	18	5	2
—	201	117	81	67	41	19	11	5	1

N à risque

—	152	94	71	44	28	14	8	1	0
—	147	75	44	30	12	4	2	1	0

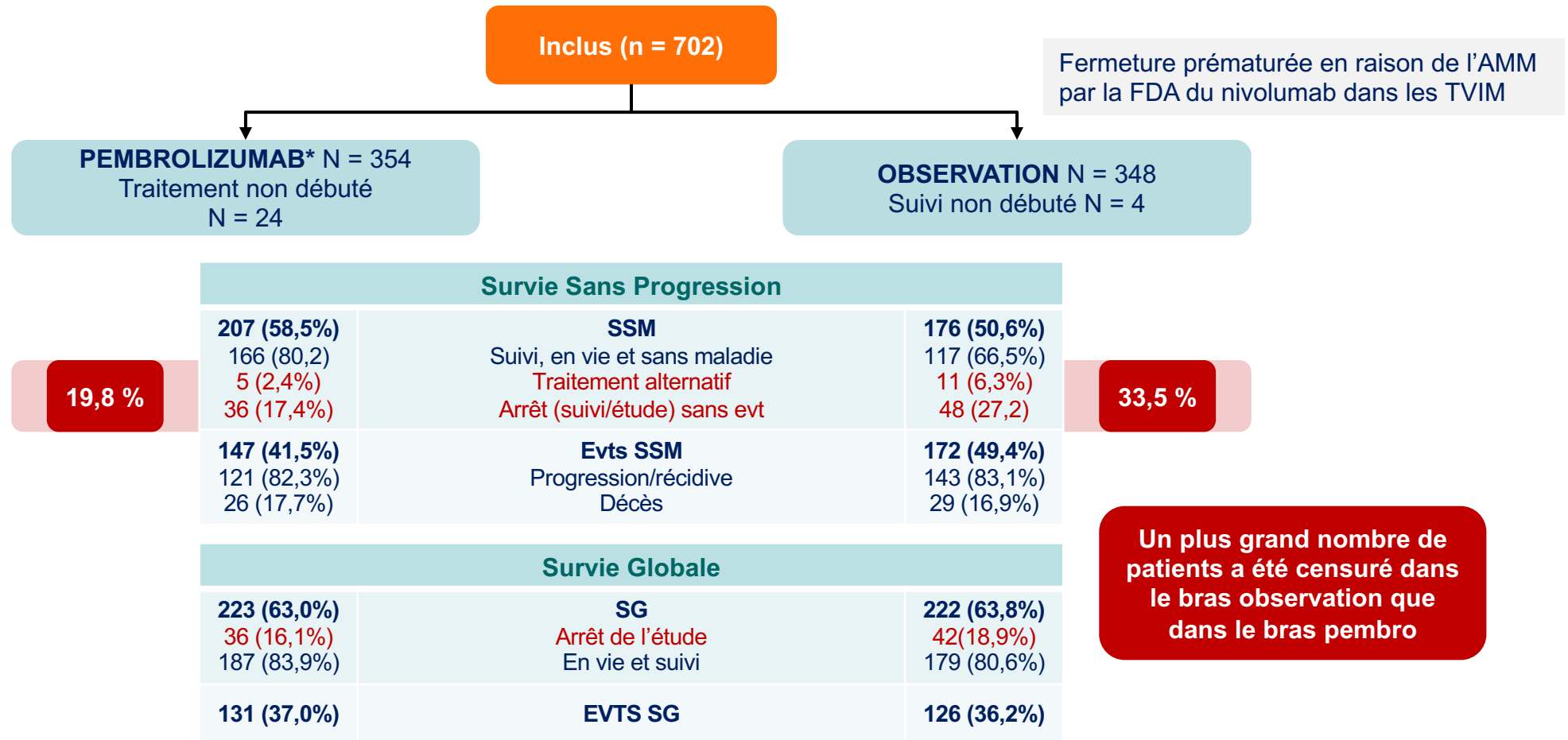
A031501 AMBASSADOR

Survie globale (*interim*)



A031501 AMBASSADOR

Devenir des patients traités



*Nombre moyen de cycles (écart) 11 (1-18)

Tous les patients sans traitement

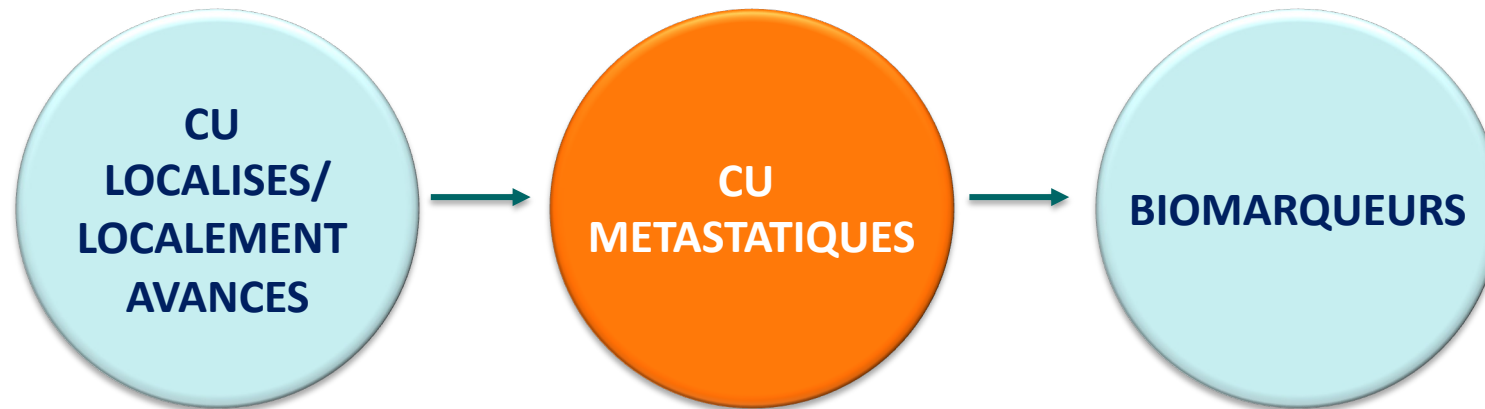
TVIM

Traitement adjuvant

	Invigor-010	CheckMate-274	Ambassador
Médicament	Atézolizumab	Nivolumab	Pembrolizumab
Cible	PD-L1	PD-L1	PD-L1
CT Néoadjuvant	48%	43%	64%
Ganglions +	52%	47%	50%
TVES	7%	21%	22%
SSM médiane (mois)	19,4 vs 16,6	20,8 vs 10,8	29 vs 14
Atteinte de la SSM ?	Non	Oui	Oui
Significativité de PD-L1+	Non	Oui	Non

Moins de réponse avec les TVES et le statut PDL1

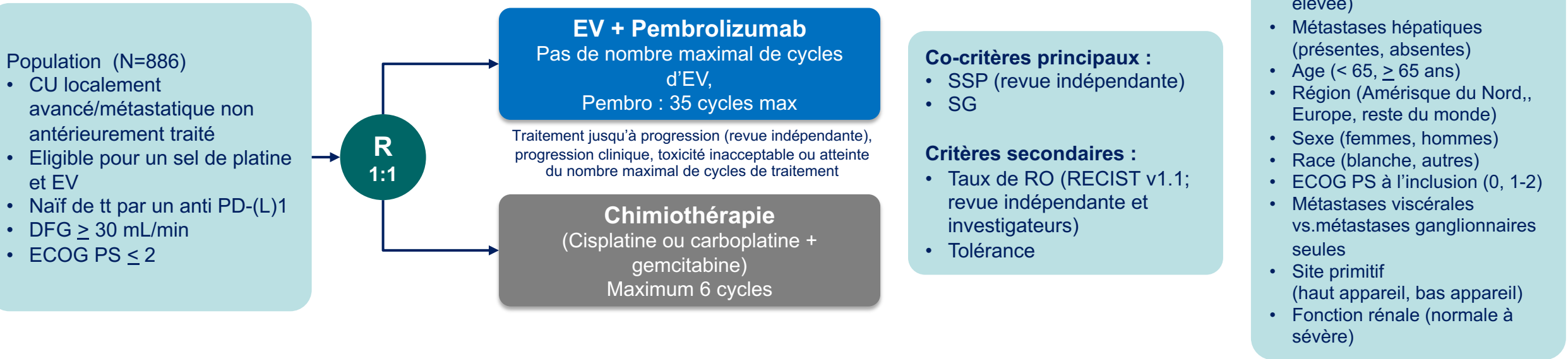
Tumeurs urothéliales



EV-302/KEYNOTE-A39 : analyse en sous-groupes

EV + pembrolizumab vs Chimiothérapie

Méthodologie



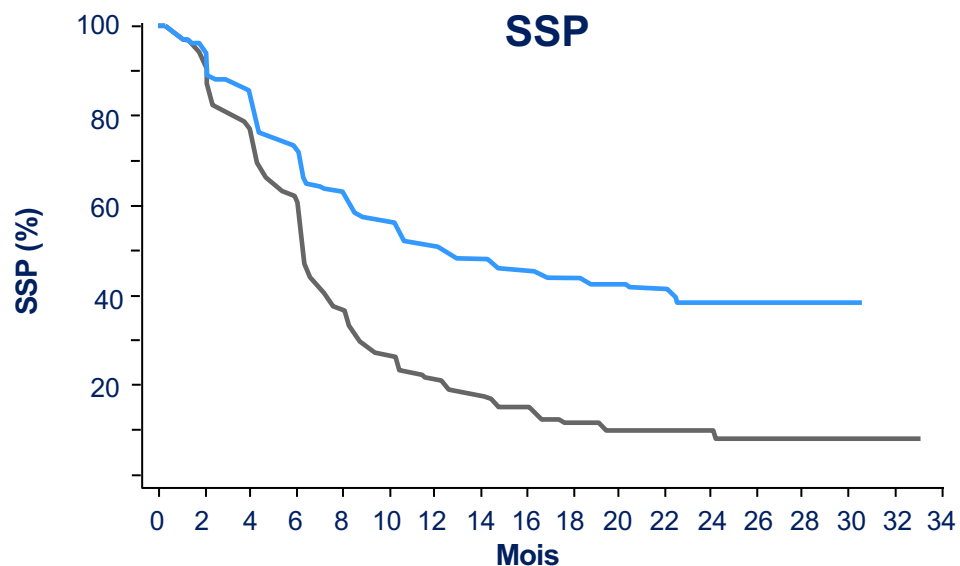
- EV: 1,25 mg/kg IV J1 et J8 toutes les 3 semaines et Pembro : 200 mg IV J1
- Maintenance autorisée après arrêt ou fin du traitement à base de platine

EV-302 SSP et SG



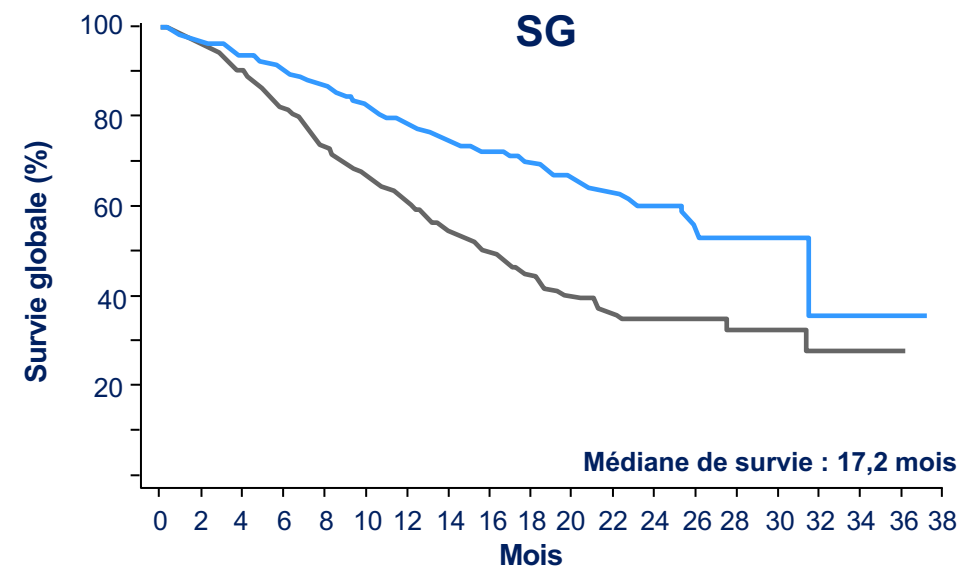
SSP (revue indépendante) et SG en ITT

Médianes de SSP et de SG quasi doublées dans le bras EV+P vs CT



N à risque	442	409	361	303	253	204	157	132	102	73	45	33	17	6	3	1
EV+P	442	409	361	303	253	204	157	132	102	73	45	33	17	6	3	1
Chimiothérapie	444	380	297	213	124	78	56	41	30	19	8	6	5	3	2	1

	HR (IC95%)	p	SSPm (IC95%), mois
EV+P	0,45	< 0,00001	12,5 (10,4-16,6)
Chimio	(0,38-0,54)		6,3 (6,2-6,5)



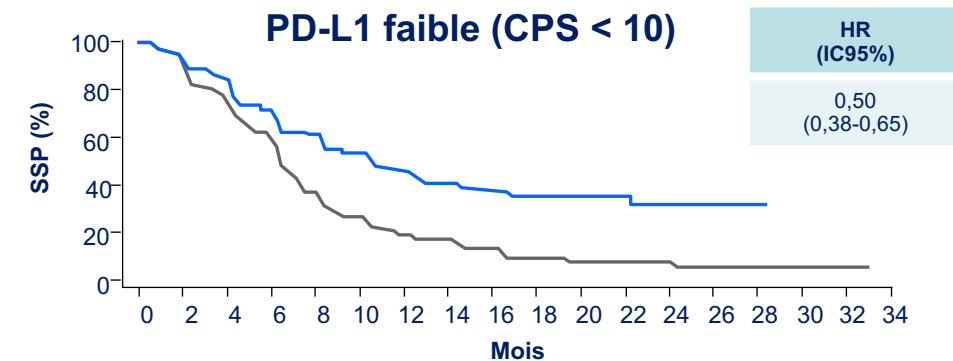
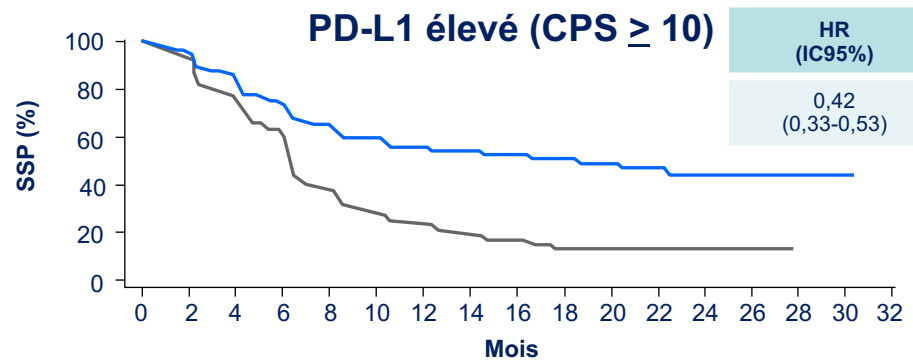
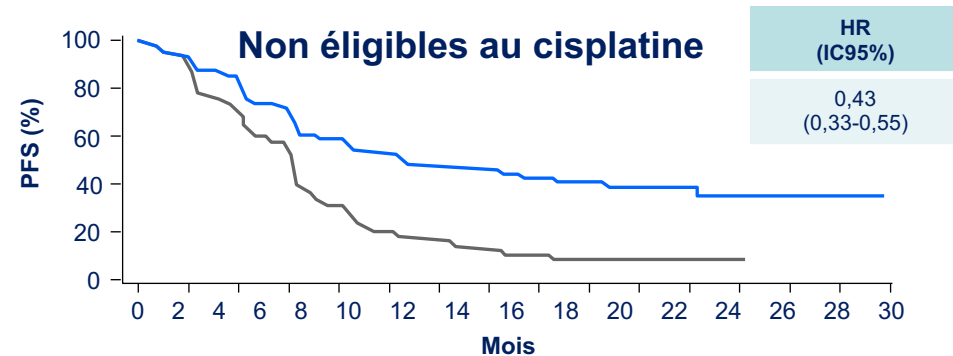
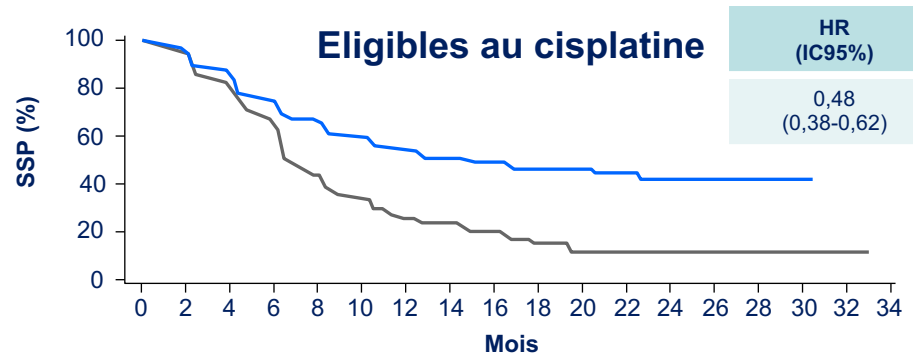
N à risque	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1
EV+P	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1
Chimiothérapie	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1

	HR (IC95%)	p	SGm (IC95%), mois
EV+P	0,47	< 0,00001	31,5 (25,4-NA)
Chimio	(0,38-0,58)		16,1 (13,9-18,3)

EV-302

SSP dans les différents sous-groupes (1)

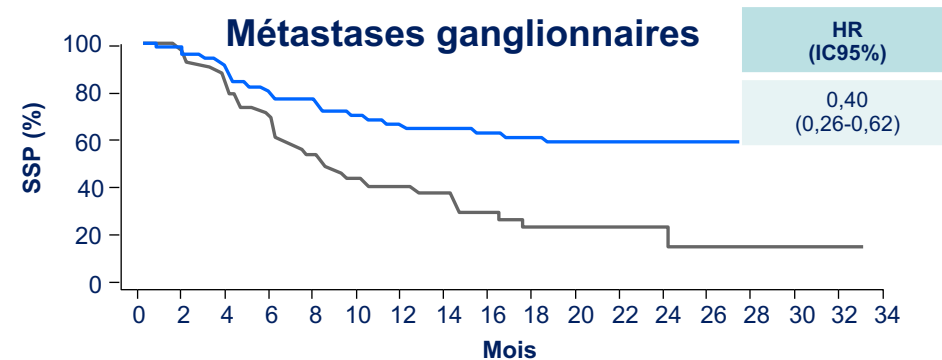
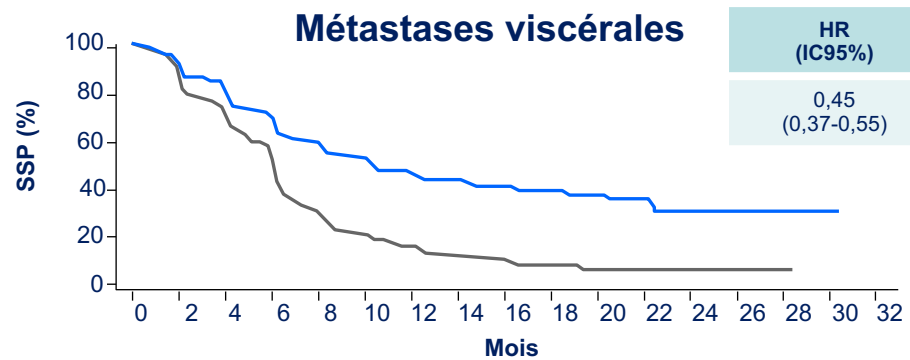
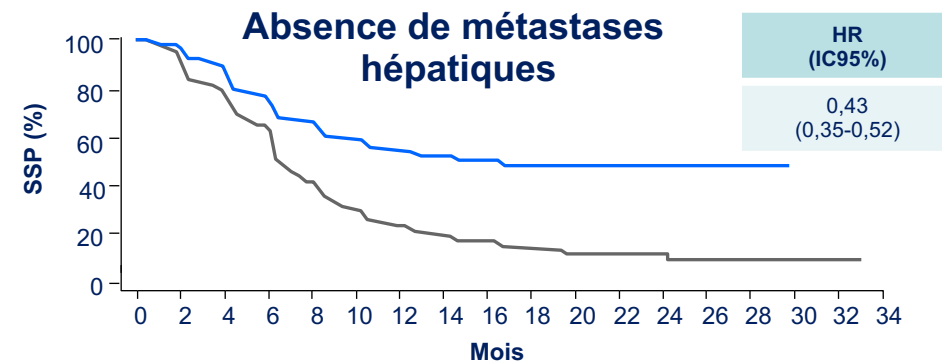
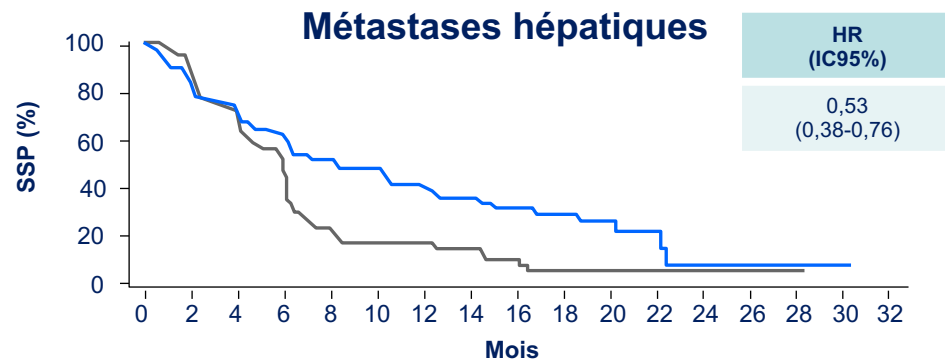
SSP (revue indépendante) dans les sous-groupes : éligibilité au cisplatine et expression de PD-L1
 Bénéfice comparable, dans tous les sous-groupes, à celui rapporté dans la population générale



EV-302

SSP dans les différents sous-groupes (2)

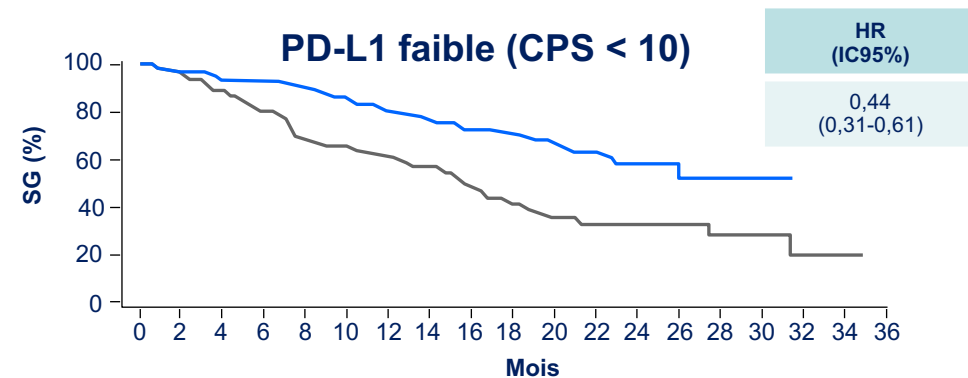
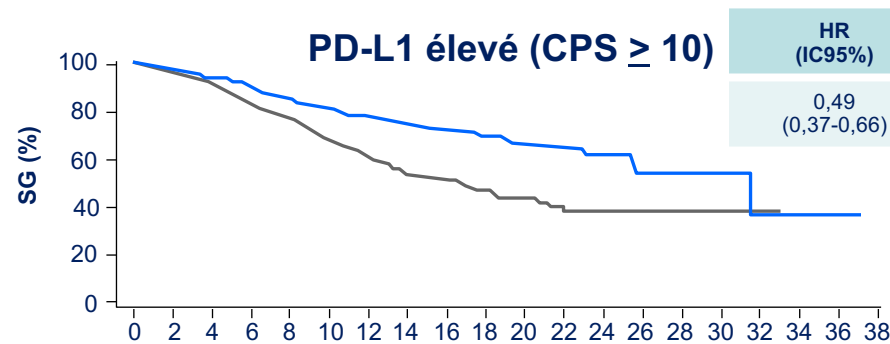
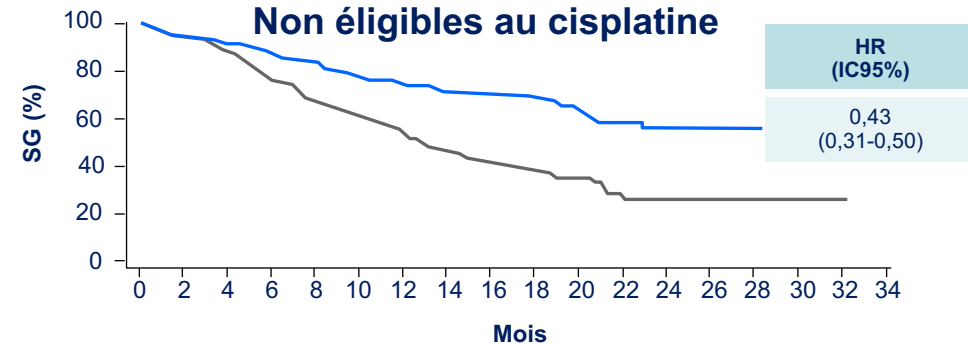
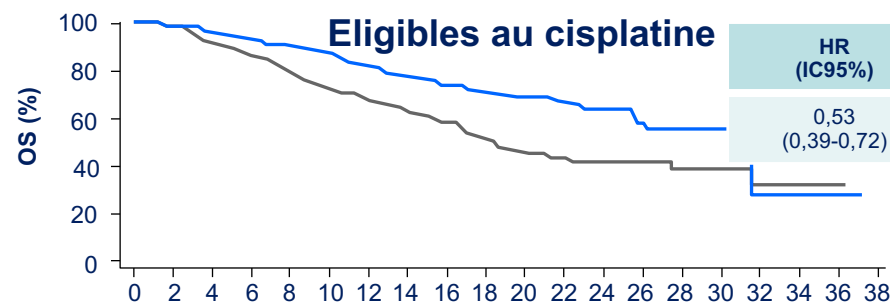
- SSP (revue indépendante) dans les sous-groupes : métastases hépatiques et autres sites métastatiques
Bénéfice comparable, dans tous les sous-groupes, à celui rapporté dans la population générale



EV-302 : SG

SG en fonction des sous-groupes (1)

- SG dans les sous-groupes : éligibilité au cisplatine et expression de PD-L1
Bénéfice comparable, dans tous les sous-groupes, à celui rapporté dans la population générale

















- Bénéfice de l'association EV + pembro en termes de SSP et SG dans tous les sous-groupes de patients : éligibilité ou non au cisplatine, statut PDL-1 positif, métastases viscérales, hépatiques, ganglionnaires

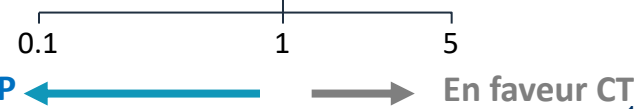
EV-302 : SG

SG en fonction des sous-groupes (2)













Bénéfice de SG, dans tous les sous-groupes pré-spécifiés, comparable à celui de la population générale

SG médiane, mois

Sous-groupes	EV+P	Chimiothérapie	Hazard ratio (IC95%)	
Tous	31,5 (133/442)	16,1 (226/444)		0,47 (0,38-0,58)
Age				
<65 ans	NA (39/144)	19,7 (58/135)		0,45 (0,30-0,71)
≥65 ans	31,5 (94/298)	14,6 (168/309)		0,48 (0,38-0,63)
Race				
Blanche	26,1 (104/308)	15,3 (162/290)		0,47 (0,36-0,60)
Autres	NA (29/134)	19,3 (64/154)		0,45 (0,29-0,72)
Région				
Amérique Nord	25,6 (40/103)	21,2 (42/85)		0,71 (0,44-1,12)
Europe	NA (56/172)	13,9 (110/197)		0,40 (0,28-0,56)
Reste du monde	NA (37/167)	16,4 (74/162)		0,41 (0,27-0,61)
Sexe				
Femmes	25,4 (32/98)	14,6 (54/108)		0,51 (0,32-0,80)
Hommes	31,5 (101/344)	16,6 (172/336)		0,47 (0,36-0,60)
ECOG PS				
0	NA (44/223)	18,4 (94/215)		0,36 (0,25-0,53)
1-2	25,4 (89/219)	13,1 (131/227)		0,54 (0,41-0,72)
Site tumoral primitive				
Haut appareil	NA (38/135)	18,4 (45/104)		0,53 (0,34-0,83)
Bas appareil	31,5 (94/305)	15,6 (180/339)		0,45 (0,36-0,59)



SG médiane, mois

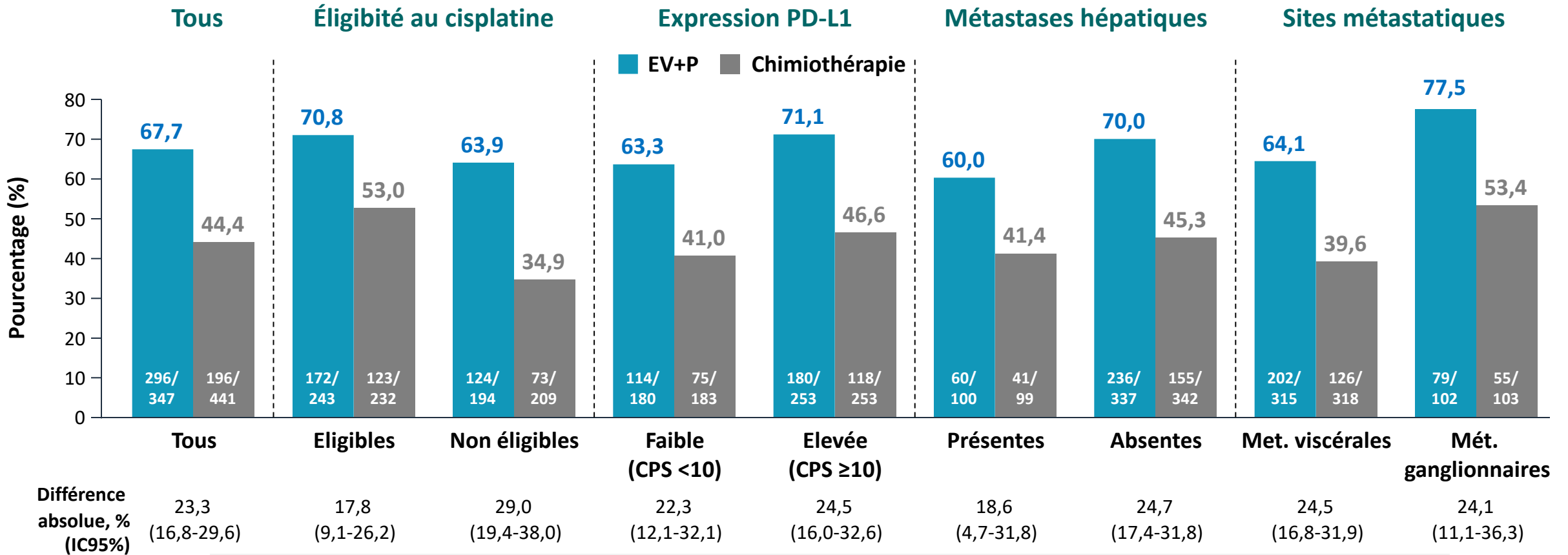
Sous-groupes	EV+P	Chimiothérapie	Hazard ratio (IC95%)	
Tous	31,5 (133/442)	16,1 (226/444)		0,47 (0,38-0,58)
Métastases hépatiques				
Présentes	NA (39/144)	19,7 (58/135)		0,45 (0,30-0,71)
Absentes	31,5 (94/298)	14,6 (168/309)		0,48 (0,38-0,63)
Expression de PD-L1				
Faible (CPS <10)	26,1 (104/308)	15,3 (162/290)		0,47 (0,36-0,60)
Elevée (CPS ≥10)	NA (29/134)	19,3 (64/154)		0,45 (0,29-0,72)
Eligibilité au cisplatine				
Eligible	25,6 (40/103)	21,2 (42/85)		0,71 (0,44-1,12)
Non éligible	NA (56/172)	13,9 (110/197)		0,40 (0,28-0,56)
Sites métastatiques				
Mét. viscérales	25,4 (32/98)	14,6 (54/108)		0,51 (0,32-0,80)
Mét. Ganglionnaires	31,5 (101/344)	16,6 (172/336)		0,47 (0,36-0,60)
Fonction rénale				
Normal	NA (44/223)	18,4 (94/215)		0,36 (0,25-0,53)
Atteinte mineure	25,4 (89/219)	13,1 (131/227)		0,54 (0,41-0,72)
Atteinte Modéré/Sévère	NA (37/167)	16,4 (74/162)		0,41 (0,27-0,61)



EV-302

Taux de réponse dans les différents sous-groupes

- Taux de RO > 60% dans les sous-groupes EV+P



Taux de réponse significativement plus importants dans tous les sous-groupes

PemCab : CU avancés non éligibles au cisplatine

Cabozantinib + pembrolizumab en 1^{ère} ligne



Critères d'inclusion

- Histologie localement avancé/métastatique
- ECOG 0-2
- Lésions cibles mesurables RECIST v1.1
- Pts non éligibles au cisplatine et PD-L1 CPS \geq 10
- Pts non éligibles au cisplatine indépendamment du statut PD-L1
- Refus d'une CT à base de cisplatine



Pembrolizumab
200 mg/3 semaines
IV +
cabozantinib
40 mg/j

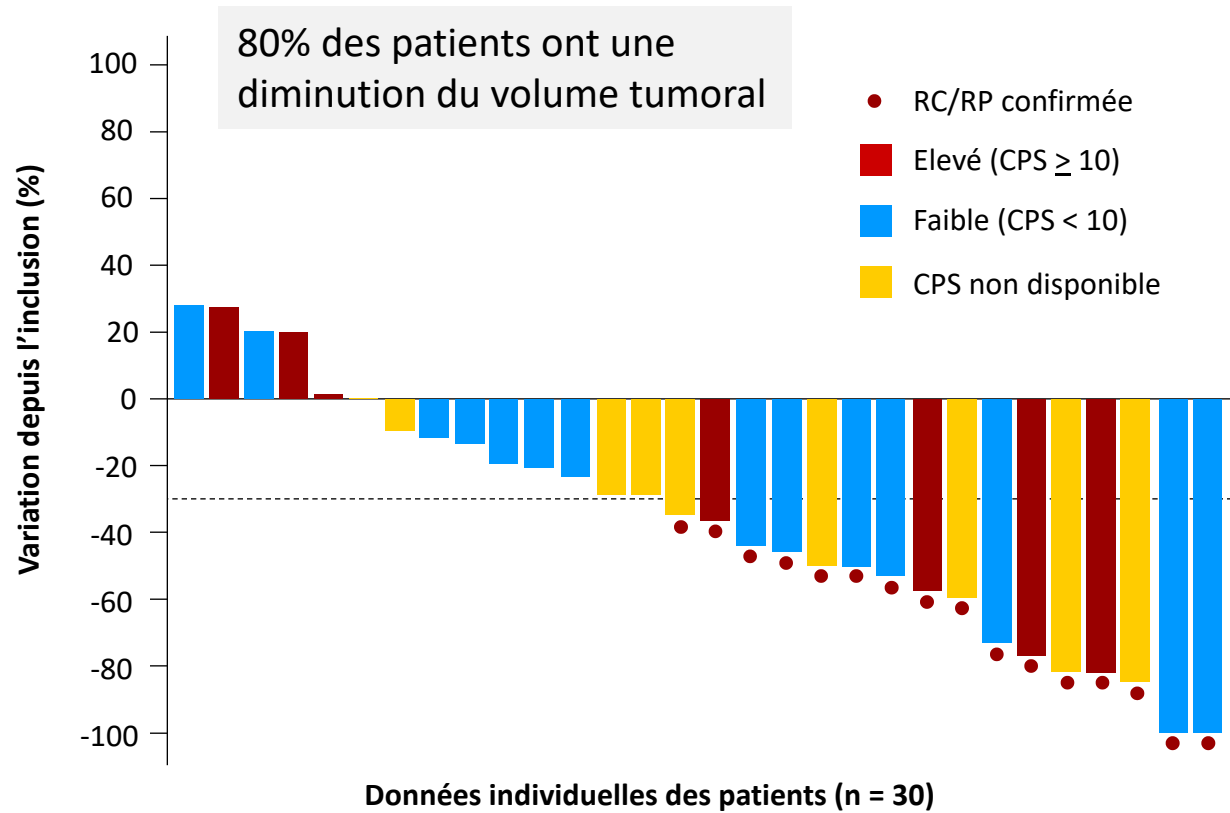


Critères d'évaluation

- **Principal**
- Taux de RO (investigateurs; RECIST v1.1)
- **Secondaires**
- SSP
- SG
- Durée de la RO
- Durée du contrôle de la maladie
- Tolérance

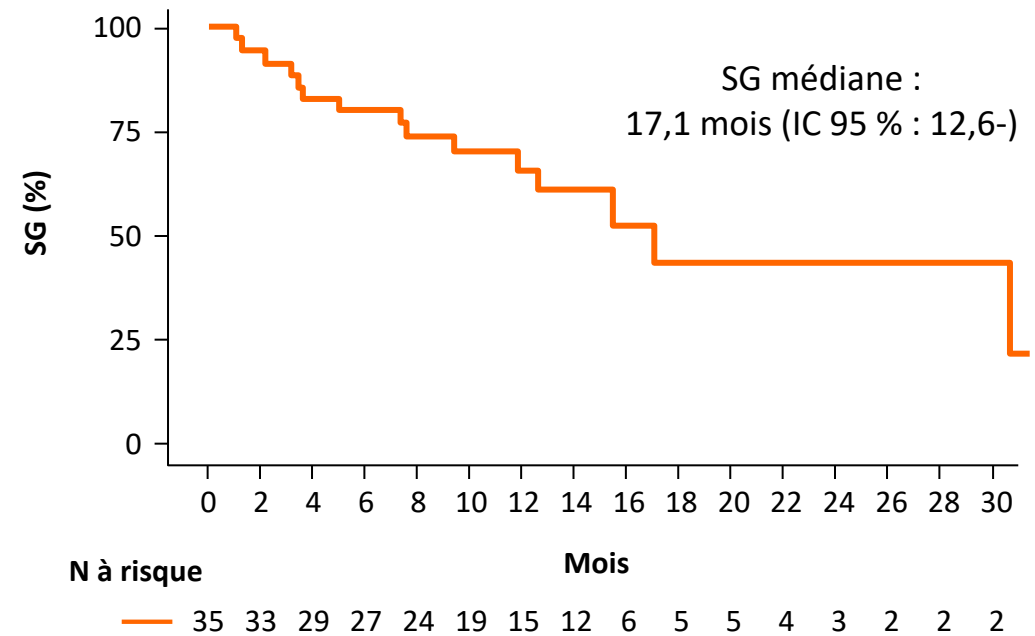
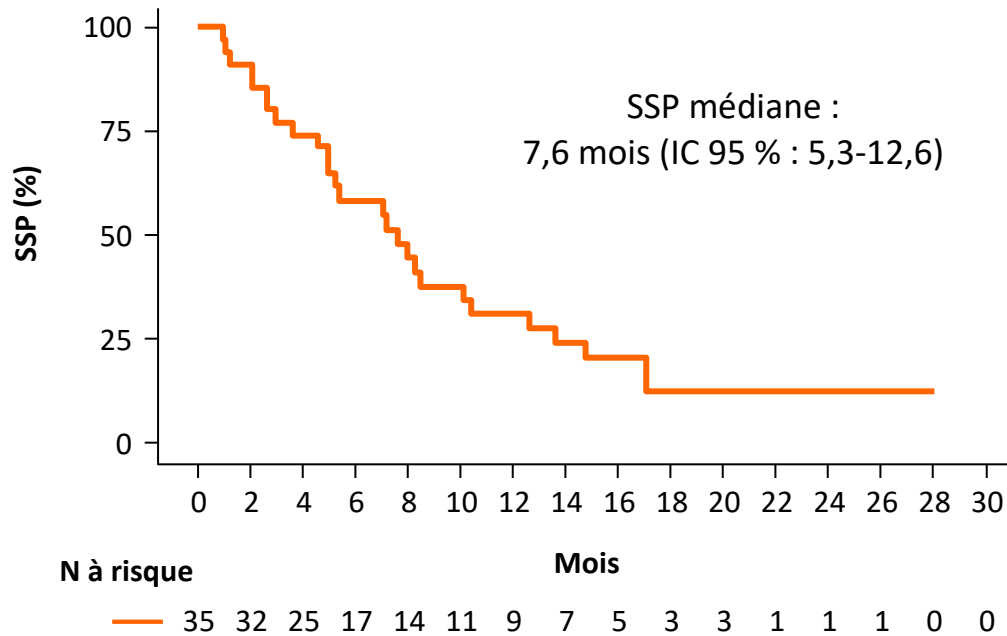
PemCab

Taux de RO



Meilleure RO	Patients (N=36) N (%)
Taux de RO (RC + RP)	16 (45,7 %) (IC 95 % : 30,5 %-61,8 %)
RC	5 (14,2 %)
RP	11 (31,4 %)
SD	9 (25,7 %)
PD	10 (28,5 %)
NE	1
CBR (RC+RP+SD)	25 (71,4 %)

PemCab SSP et SG



Suivi médian : 14,3 mois

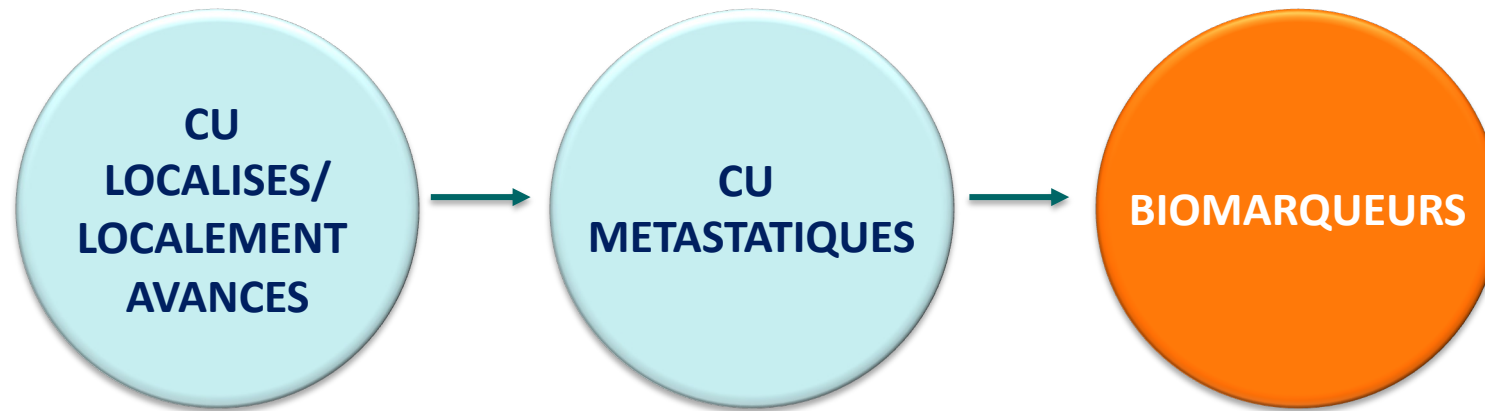
PemCab

Conclusions



- Population PD-L1+ non éligible/refus à une CT à base de cisplatine :
Données encourageantes d'efficacité de l'association cabozantinib + pembrolizumab :
Taux de RO (45,7%), contrôle de la maladie (71,4%), SSPm (7,6 mois) et SGm (17,1 mois)
- Mais l'essai n'a pas atteint son objectif (17 réponses)
- Profil de tolérance gérable ; pas de nouveau signal de toxicité
- Association lenvatinib+pembrolizumab en 1^{ère} ligne dans l'étude LEAP-011 : pas d'amélioration
Essai MAINCAV : évaluation de l'association cabozantinib + maintenance par avélumab

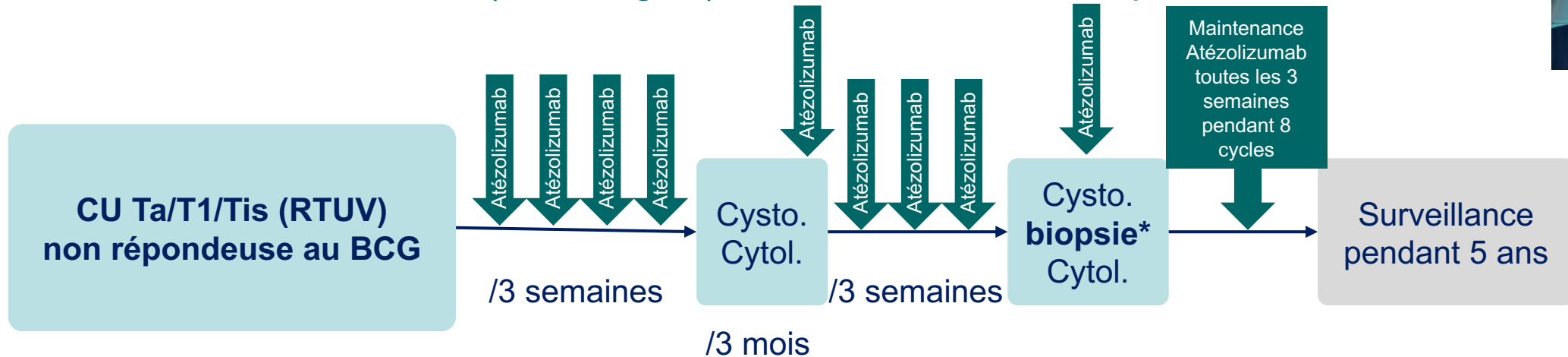
Tumeurs urothéliales



TVNIM non répondeuses au BCG traitées par atézolizumab

Profil génomique urinaire et risque de récurrence

SWOG S1605 : essai de **phase II** monobras
 Atézolizumab* (1200 mg IV) toutes les 3 semaines pendant 1 an



Deux cohortes

- *CIS ± Ta/T1 (57%)
- Ta/T1 (43%)

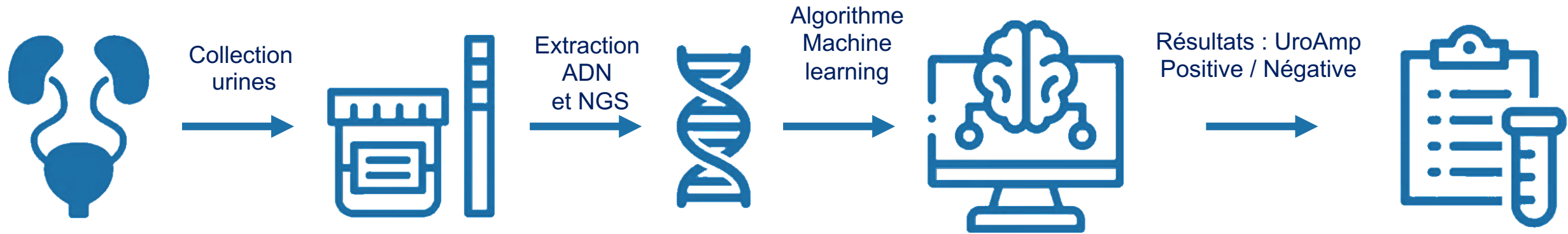
Critères d'évaluation

- RC à 6 mois dans la cohorte CIS ± Ta/T1 : **27%**
 - Durée médiane de réponse : 17 mois
- SSE à 18 mois dans la cohorte Ta/T1 : **49%**
- SSE à 18 mois (population globale) : **33%**

*Hors AMM en France

SWOG S1605

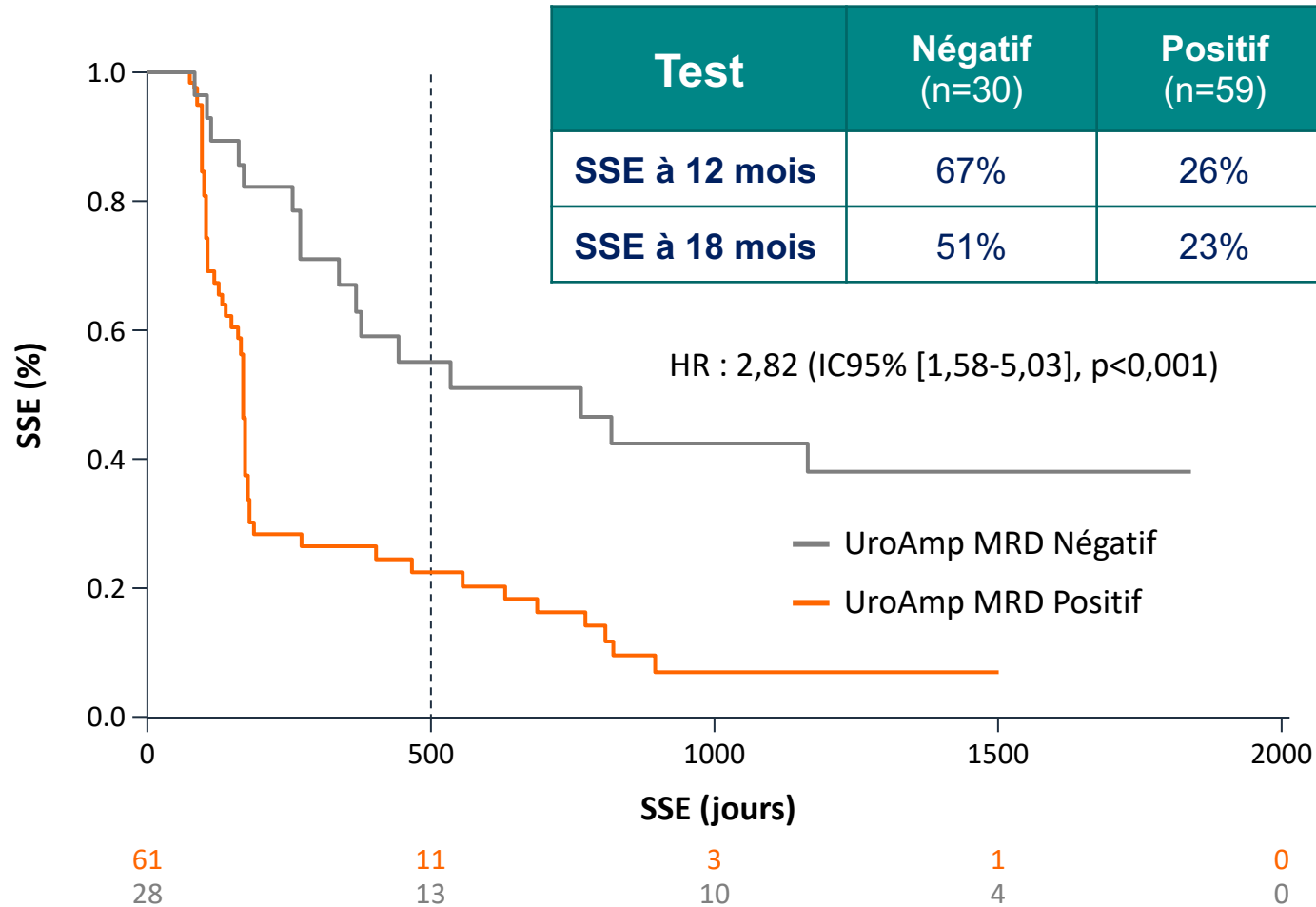
Méthode-utDNA



Profilage génomique réalisé avec UroAmp™ (Convergent Genomics)

- Séquençage profond de 60 gènes (SNVs, INDELs, CNVs, MSI, LOH)
- Etude du génome entier à basse résolution (aneuploïdie)

Statut initial UroAmp associé à la survie sans évènement (SSE) (n=89)



Conclusion

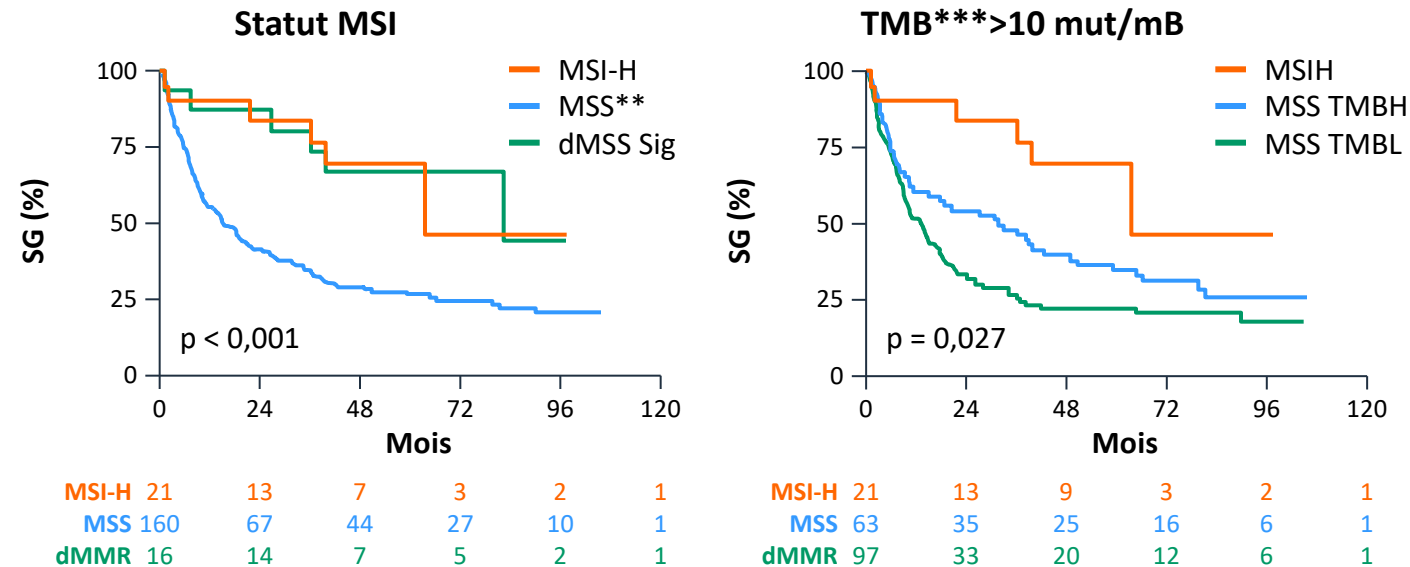
Dans cette étude, le profil génomique du test a permis de stratifier les malades éligibles à un rechallenge d'immunothérapie systémique vs cystectomie

CU

Statut MSI et réponse aux ICI

- 2872 CU : 60 (→ 2,1%) MSI*-H
 - 34 TVES et 26 tumeurs de vessie
- Principalement mutations de MSH2 (57%)
- Tumeurs MSI-H sont enrichies en mutation FGFR-3

CU métastatiques traités par ICI : survie globale



*MSI : instabilité microsatellitaire **MSS Stabilité microsatellitaire

*** TMB: charge mutationnelle (low: faible; high: élevée)

Comparaison moléculaire des tumeurs mutées FGFR3 TVES vs TV



Rationnel

- Altérations génomiques de *FGFR3* :
drivers oncogéniques dans les CU
 - Mutations ponctuelles
 - Réarrangements/fusions
 - **TVES (30%) vs TV (13%)**

Méthodologie

- 10402 TV et 2325 TVES (uretère et pelvis rénal)
- Profilage génomique

Technique NGS

Résultats

- Mutations de *FGFR3* plus fréquentes dans les **TVES** que dans les TV
 - 24,9% (n=580) vs 17,7% (n=1844 ; p<0,0001)

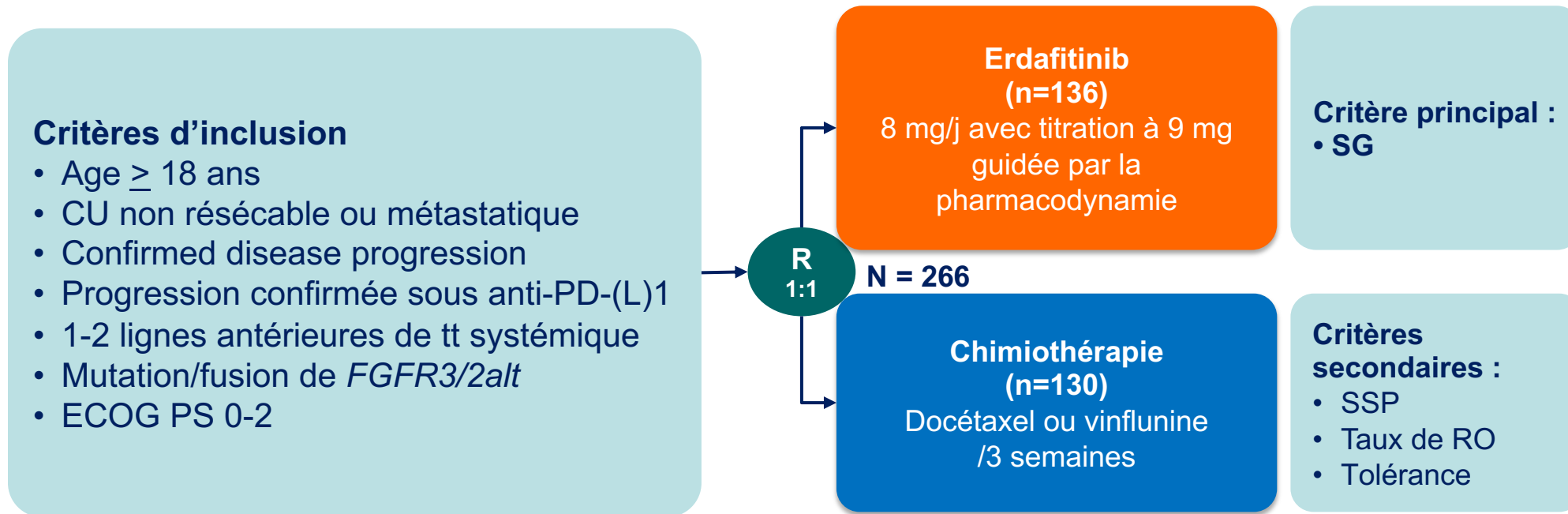
Conclusion

- Mutations *FGFR3* : différence entre les TVES vs TV qui se confirme sur le plan moléculaire

Erdafitinib vs la chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer urothélial avancé ou métastatique avec altérations du récepteur FGFR



■ Cohorte 1

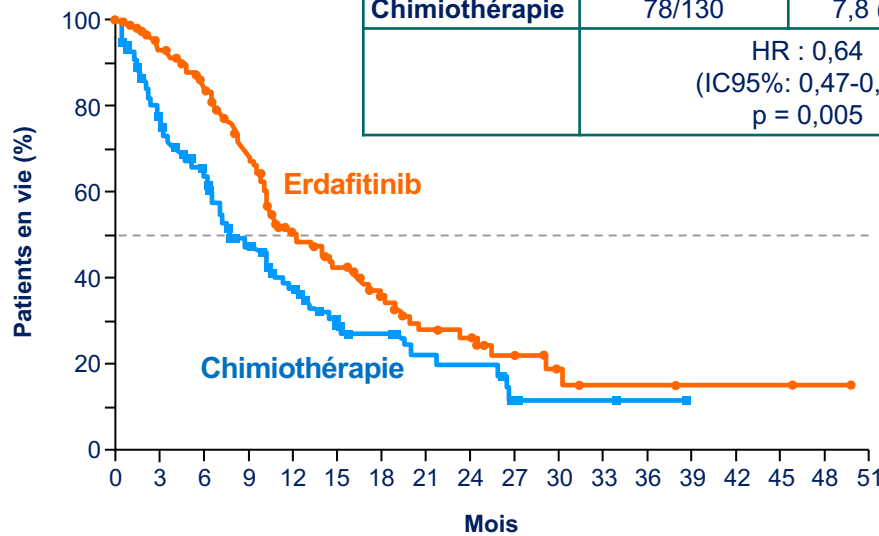


- **Stratification** : région (Amérique de Nord vs Union Européenne vs reste du monde), ECOG PS (0 or 1 vs 2), et sites métastatiques (présence vs absence de métastases viscérales [poumon, foie, os])

Erdafitinib vs la chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer urothélial avancé ou métastatique avec altérations du récepteur FGFR

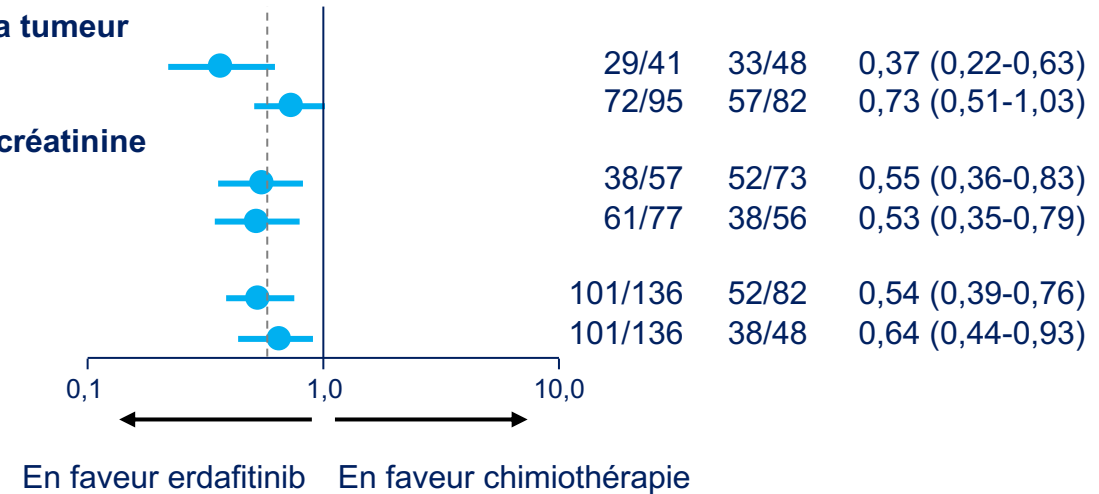


	N décès/N patients	Survie globale médiane (IC 95%)
Erdafitinib	77/136	12,1 (10,3-16,4)
Chimiothérapie	78/130	7,8 (6,5-11,1)
HR : 0,64 (IC95%: 0,47-0,88) p = 0,005		



N à risque	136	117	97	74	46	35	25	17	15	9	5	3	3	2	2	2	1	0
Erdafitinib	(0)	(10)	(20)	(25)	(35)	(39)	(44)	(47)	(48)	(52)	(55)	(56)	(56)	(57)	(57)	(57)	(58)	(59)
Chemotherapy	130	87	66	43	30	18	13	9	8	3	2	2	1	0	0	0	0	0
	(0)	(17)	(25)	(30)	(35)	(41)	(45)	(47)	(47)	(49)	(50)	(50)	(51)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)

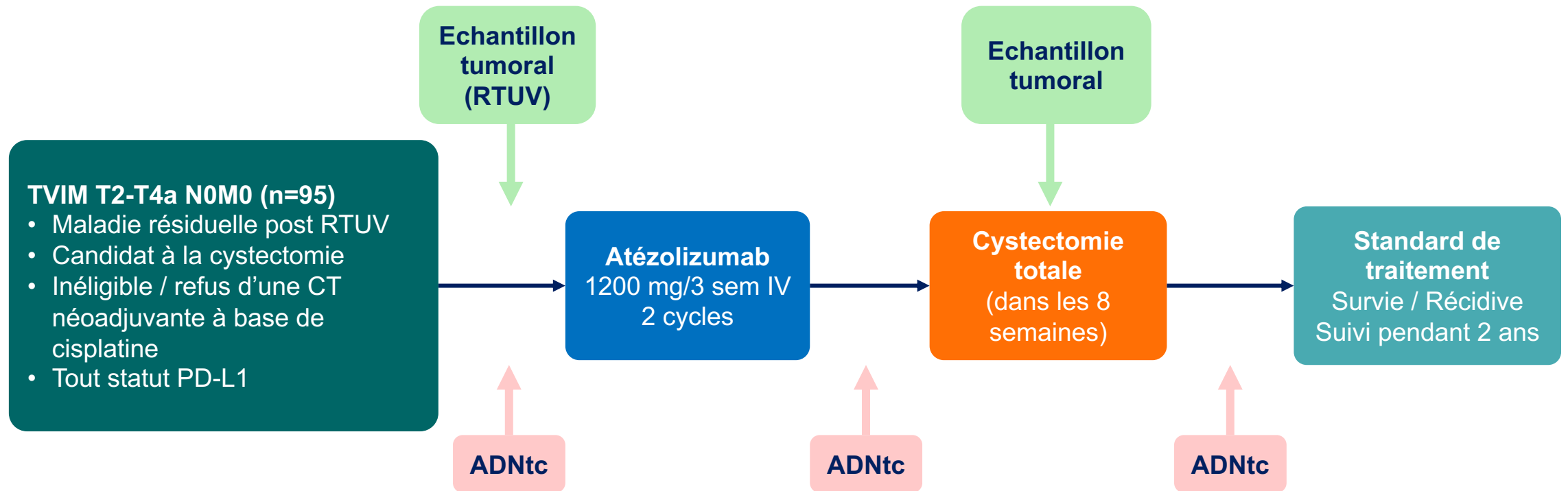
Site primitif de la tumeur
 Haut appareil
 Bas appareil
Cl. initiale de la créatinine
 30 - 60 ml/min
 ≥ 60 ml/min
Chimiothérapie
 Docétaxel
 Vinflunine



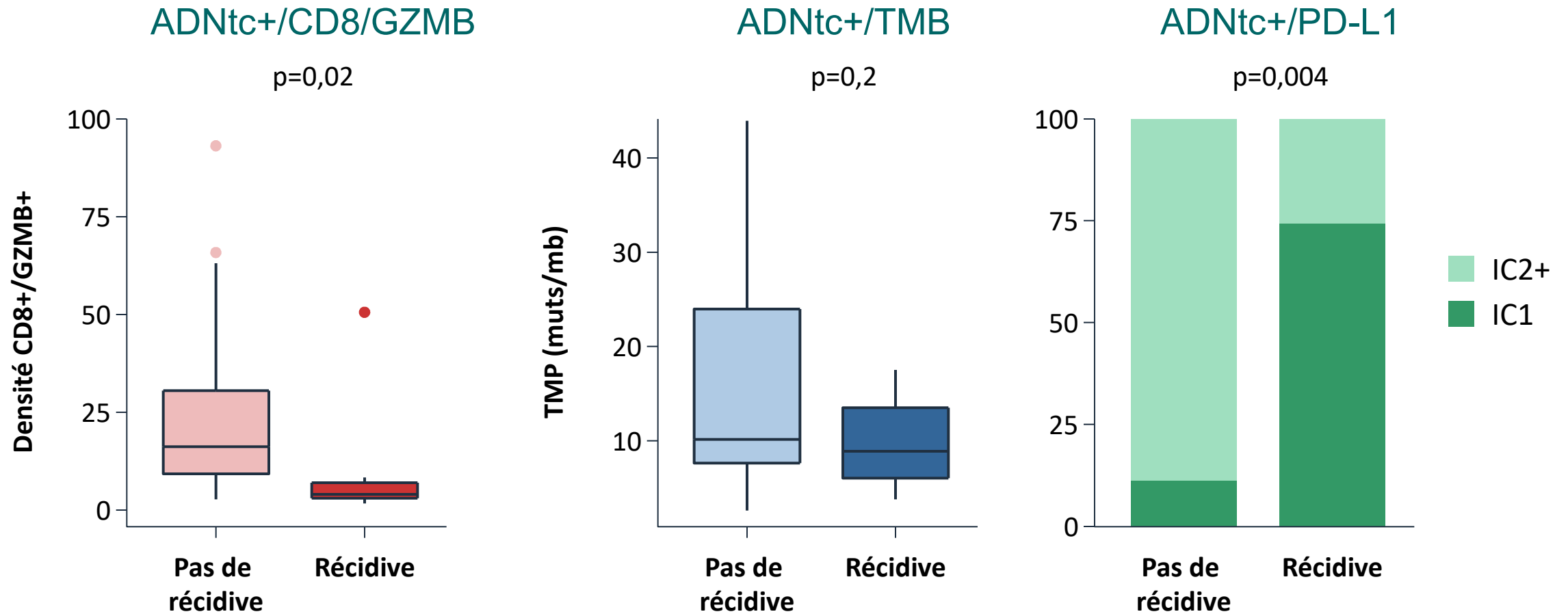
Loriot Y et al. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. NEJM 2023

ABACUS : atézolizumab en situation néoadjuvante dans les TVIM

Valeur prédictive de l'ADNtc avant et sous traitement



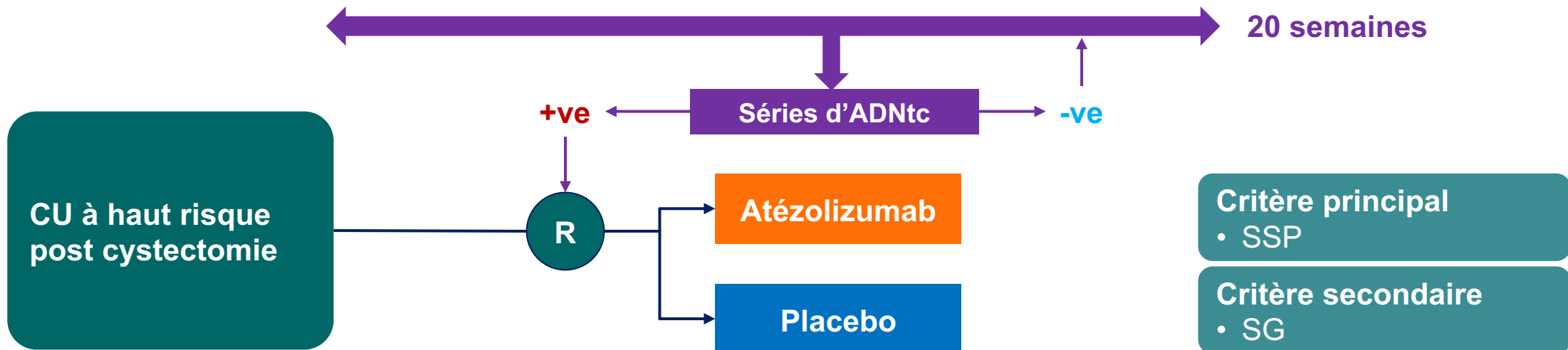
Association ADNtc + biomarqueurs : meilleure valeur prédictive



GZMB = Granzyme B ; TMP = Tumour Mutation Burden

TVIM : utilisation de l'ADNtc pour guider le traitement adjuvant

TVIM à haut risque avec ADNtc+ à l'inclusion :
atézolizumab en adjuvant vs placebo (IMvig011)



Conclusion

- Données qui suggèrent un impact de l'ADNtc sur la survie, la réponse au tt et la possibilité d'une séquence adjuvante
- Intérêt de l'ADNtc à confirmer
- 3 études en cours : IMVIGOR 011 (toujours en cours de recrutement), MODERN et TOMBOLA

Pour la Pratique...

- Développement immature des biomarqueurs, moléculaires, histologiques ou TEP pour guider la décision du « bon traitement pour le bon patient »

Mais surveiller les données à venir sur l'ADNtc, le statut MSI, le statut FGFR3.

- Le nivolumab adjuvant conforté via une extrapolation mathématique

Penser à demander le statut PD-L1 en TPS sur les pièces opératoires pour anticiper la mise en route du traitement chez les patients à haut risque de récurrence après cystectomie.

- Le pembrolizumab adjuvant peine à convaincre par la méthodologie d'AMBASSADOR.

Take Home Messages

- L'association EV + pembro montre un bénéfice dans tous les sous-groupes en 1^{ère} ligne métastatique.
- L'intérêt du traitement adjuvant des TVIM de haut risque PD-L1+ par nivolumab est conforté par les résultats concordant, bien que moins matures, d'AMBASSADOR avec le pembrolizumab et doit être discuté systématiquement en RCP.

Merci de votre attention !

Les Cancers en Urologie 2024

