

# LES CANCERS EN UROLOGIE

TABLE RONDE



## ÉCLAIRAGE SUR LES ACTUALITÉS 2024-2025

**La 12<sup>e</sup> édition**

*du programme d'actualités en onco-urologie organisée  
par Ipsen et Johnson & Johnson Innovative Medicine*

*Une vingtaine de réunions dans toute la France*



## Programme scientifique élaboré en partenariat avec un comité scientifique indépendant

- P. BARTHÉLÉMY (oncologue)
- D. BORCHIellini (oncologue)
- F. BRUYÈRE (urologue)
- O. CHAPET (radiothérapeute)
- G. CRÉHANGE (radiothérapeute)
- A. FLÉCHON (oncologue)
- M. GROSS-GOUPIL (oncologue)
- C. HENNEQUIN (radiothérapeute)
- F. JOLY (oncologue)
- I. LATORZEFF (radiothérapeute)
- H. MAHAMMEDI (oncologue)
- D. MAILLET (oncologue)
- L. MOUREY (oncologue)
- Y. NEUZILLET (urologue)
- D. PASQUIER (radiothérapeute)
- G. PLOUSSARD (urologue)
- G. ROUBAUD (oncologue)
- M. ROUPRET (urologue)
- M. SOULIÉ (urologue)
- S. SUPIOT (radiothérapeute)
- C. THIBAUT (oncologue)
- M-O. TIMSIT (urologue)


 <b>PROSTATE (10)</b>	 <b>TUMEURS UROTHELIALES &amp; OGE (5)</b> 	 <b>REIN (8)</b>
<p> <b>Gilles CRÉHANGE</b>  <b>Guillaume PLOUSSARD</b>            Franck BRUYÈRE            Christophe HENNEQUIN            Olivier CHAPET            Michel SOULIÉ            Guilhem ROUBAUD            Delphine BORCHIELLINI            Igor LATORZEFF            Denis MAILLET         </p>	<p> <b>Yann NEUZILLET</b>  <b>Aude FLÉCHON</b>            Morgan ROUPRÊT            Stéphane SUPIOT            Evanguelos XYLINAS         </p>	<p> <b>Philippe BARTHÉLÉMY</b>  <b>Marine GROSS-GOUPIL</b>            Marc-Olivier TIMSIT            Loïc MOUREY            Hakim MAHAMMEDI            Constance THIBAUT            Florence JOLY            David PASQUIER         </p>



TABLE RONDE

# CANCER DU REIN



TABLE RONDE

# Cancer du rein localisé

# Cadonilimab (Ac bispécifique anti PD1 et anti CTLA4) + Lenvatinib en néoadjuvant

## Etude de phase II monobras

### Critères d'inclusion

Indications de néphrectomie partielle dite à « haut risque » chirurgical :

- cT2a (Taille > 7cm)
- cT1b et localisation hilare
- Tumeur endophytique à plus de 75%

N= 27



Cadonilimab (6 mg/kg, /2 semaines, 3 ou 6 cycles), et lenvatinib (12 mg/jour et 8 mg pour poids < 60 kg)

Objectif principal :  
Taux de réponse objective

### Critères secondaires

- Bénéfice clinique (RO+SD)
- Taux de NP\*
- Complications chirurgicales
- Tolérance

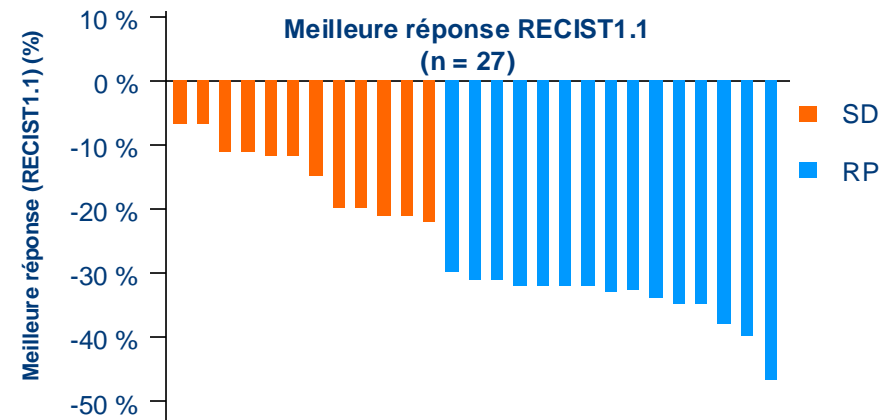
– Critères d'exclusion : métastases ganglionnaires ou à distance

# Cadonilimab (anti PD1 et anti CTLA4) + Lenvatinib en néoadjuvant

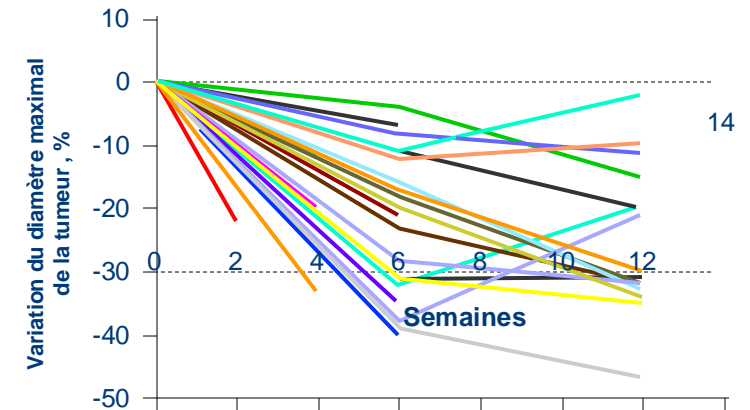
## Résultats

- 100% de réduction de taille tumorale avec une réduction moyenne du diamètre max de 26,5%
- Aucune progression sous traitement
- Seulement 60% de pts ayant reçu 6 cycles de tt

Réponse	%, N
Taux de RO	55,6% (15)
RP	55,6% (15)
SD	44,4% (12)
Contrôle de la maladie	100%



Changement taille maximale au cours du temps



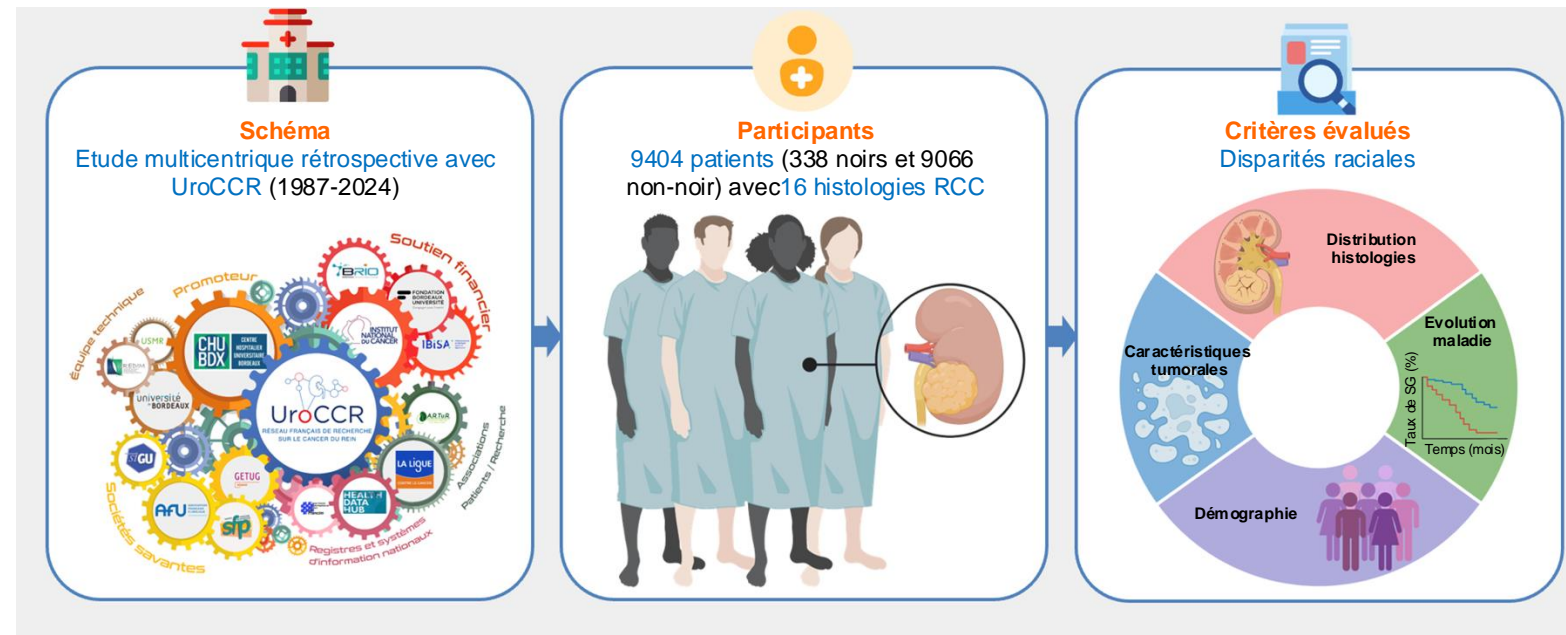
## Conclusions

- Cadonilimab + Lenvatinib en néoadjuvant est faisable et efficace
- Données limitées, application pratique ?

# Cancer du rein : disparités ethniques

## Histologie et évolution de la maladie

- Contexte
- Les disparités ethniques dans les RCC sont bien documentées aux USA :
  - Différences marquées d'incidence
  - Différences de pronostic (pts de peau noire et peau non noire)
- Etude française UroCCR-191 menée sur la base du réseau UroCCR
- Objectif : générer des données sur la disparité ethnique du RCC en France en comparant les caractéristiques histologiques et les résultats cliniques entre les pts de peau noire et non-noire



# Résultats

## Une majorité de nccRcc (40%) dans la population à peau noire

### Enrichissement en sous-types papillaires, RCC à translocation, FH-déficients, médullaires

- **Présentation de la maladie différente dans une population de pts à peau noire :**

- Diagnostic à un âge plus jeune et à un stade tumoral plus précoce
- Taux plus élevé de néphrectomies

- **Impact du système de santé:**

- Contrairement aux données américaines, le RCC dans une population à peau noire ne constitue pas un facteur pronostique indépendant en France, suggérant une influence du système de santé sur ces disparités

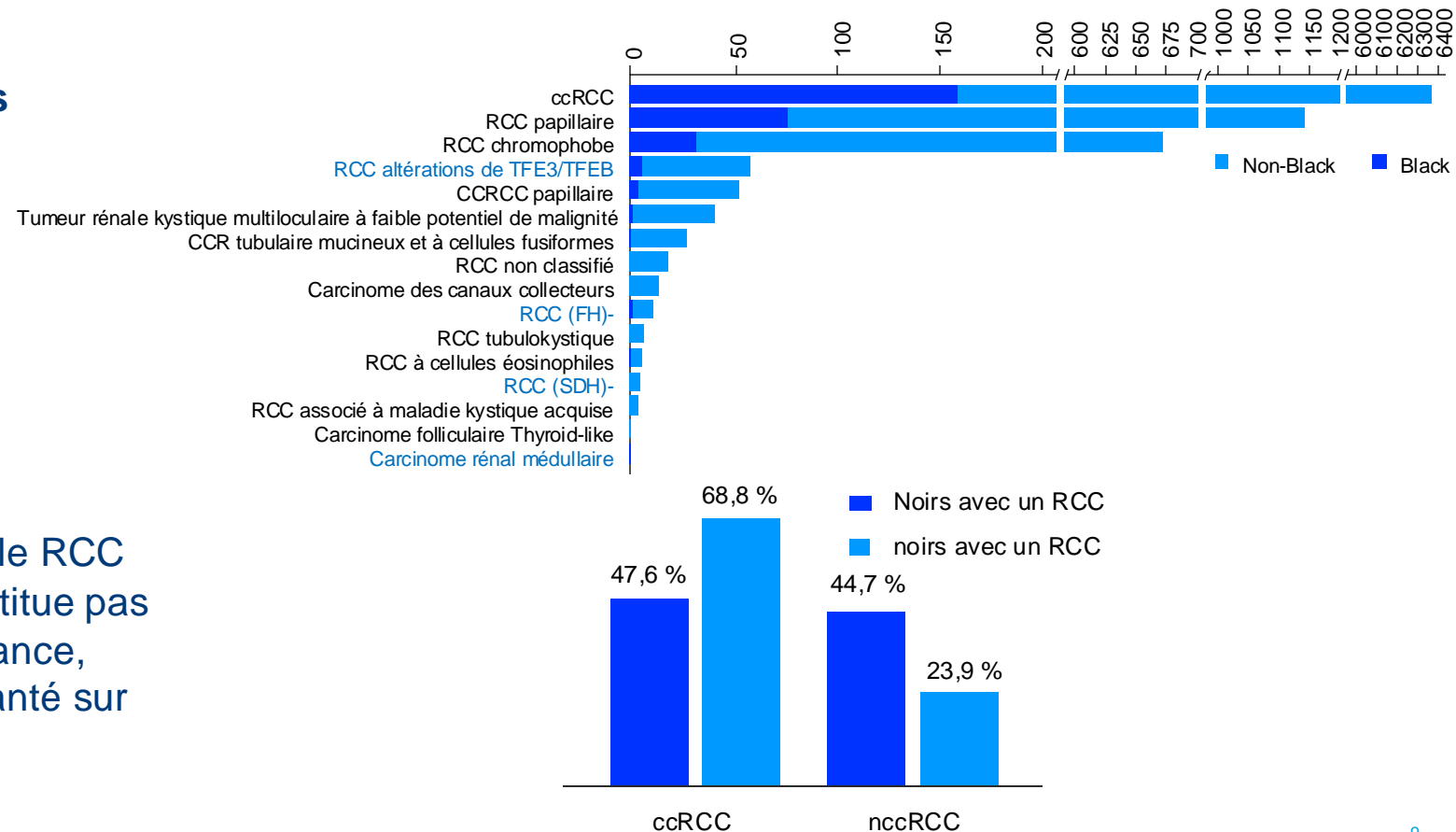


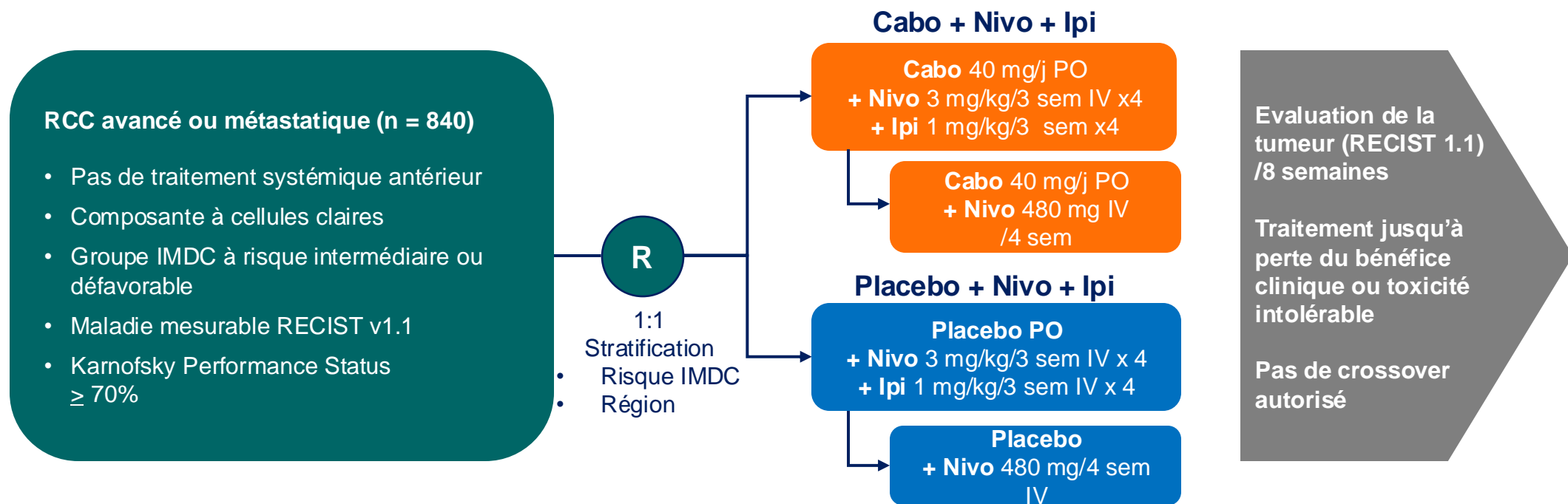


TABLE RONDE

# Traitement de 1<sup>ère</sup> Ligne

# COSMIC-313 : triplet Ipi-Nivo+cabo vs Ipi-Nivo+placebo

## Données actualisées à l'ASCO GU 2025 : SG



**Critère principal :** SSP (RECIST 1.1; revue indépendante) après le 249<sup>ème</sup> evt chez les 550 premiers patients randomisés (population ITT)

**Critère secondaire (en cours) :** SG après 433 evts dans la population ITT

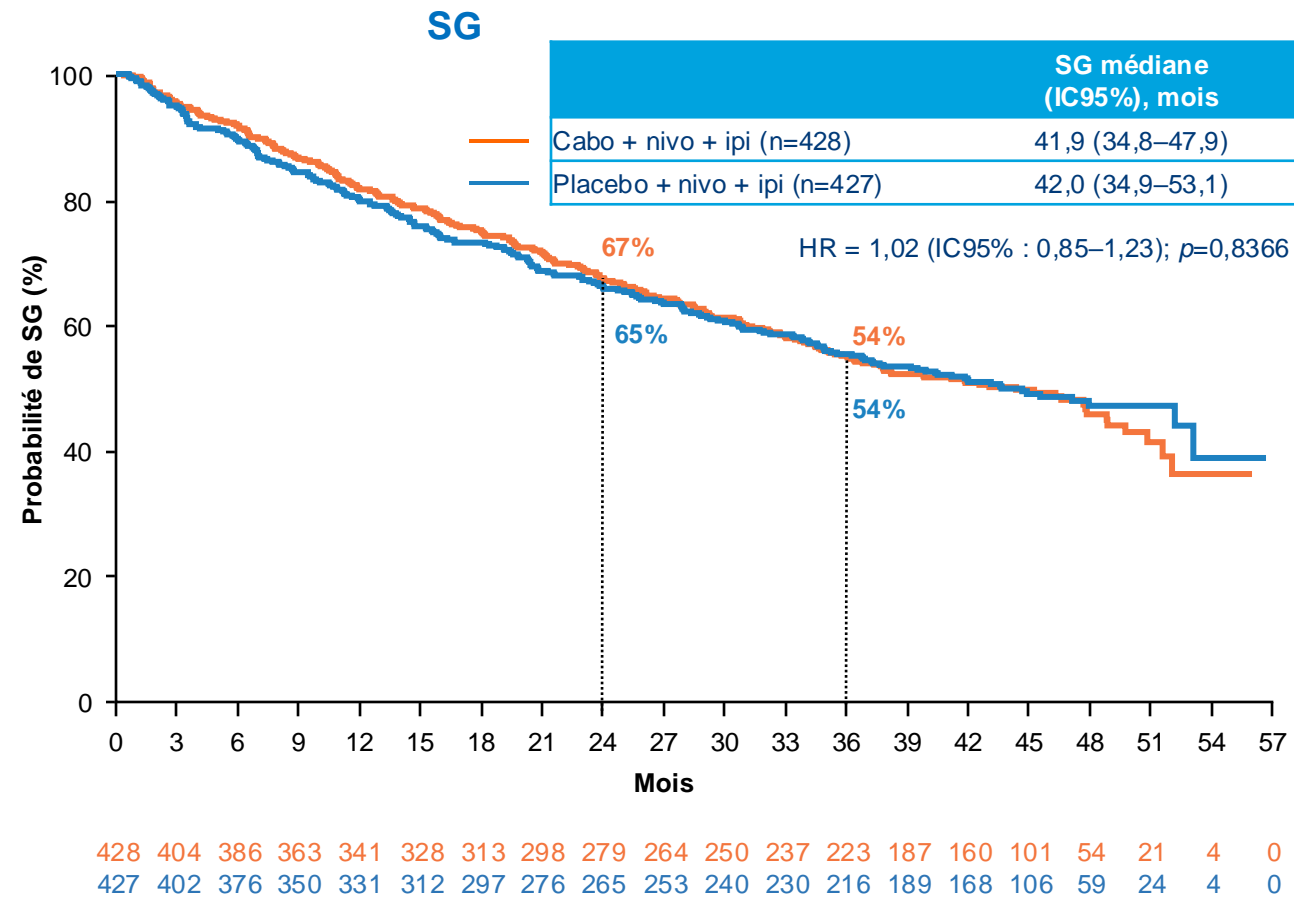
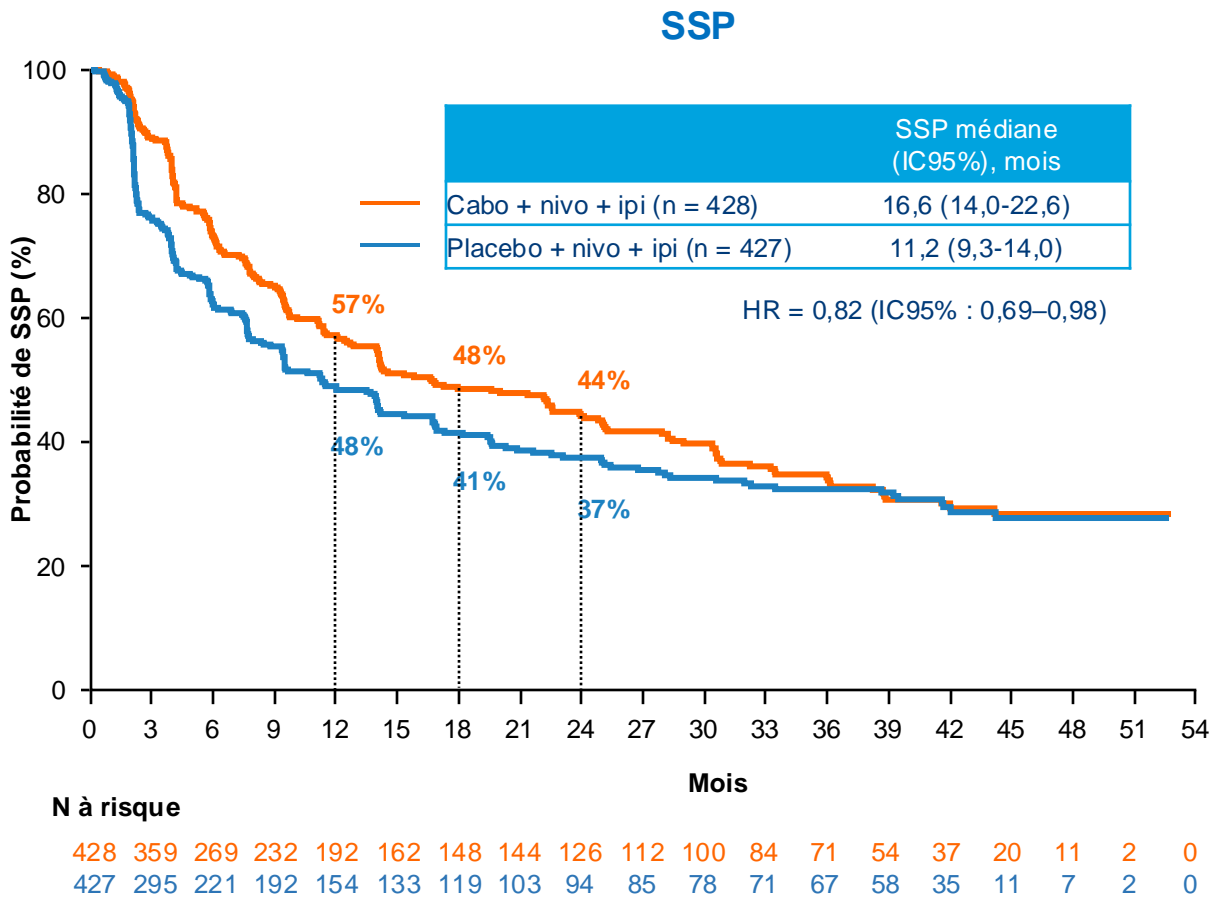
**Autres critères :** taux de RO, durée de la RO et tolérance

# COSMIC-313 : caractéristiques initiales

Caractéristiques initiales	Cabo + nivo + ipi (n=428)	Placebo + nivo + ipi (n=427)
<b>Age médian, ans (écart)</b>	61 (19–85)	60 (28–87)
<b>Hommes, %</b>	76	73
<b>Région, %</b>		
USA, Canada, Europe, Australie, Nouvelle-Zélande	65	65
Amérique latine ou Asie	35	35
<b>Groupe IMDC %</b>		
Intermédiaire	75	75
Défavorable	25	25
<b>Statut PD-L1 %</b>		
<1% / ≥1% / Non disponible	64 / 20 / 17	62 / 22 / 16
<b>Karnofsky Performance Status, %</b>		
100 ou 90 / 70 ou 80	59 / 41	63 / 37
<b>Néphrectomie antérieure, %</b>	65	65
<b>Sites métastatiques les plus fréquents (revue indépendante), %</b>		
Poumon	65	66
Ganglions	47	43
Os	13	20
Foie	17	15

# COSMIC-313 : SSP et SG actualisées (ITT)

## Suivi médian de 45,0 mois (37,4–58,5)

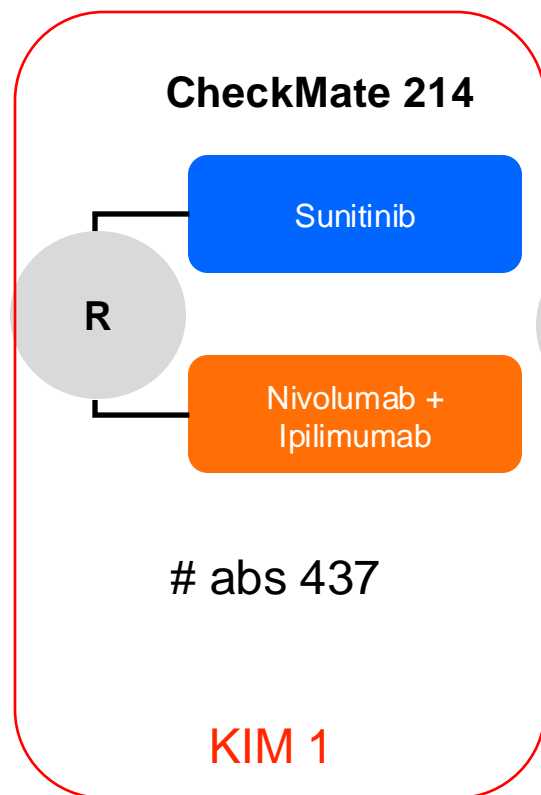


Maintien du bénéfice sur la SSP avec un suivi plus long

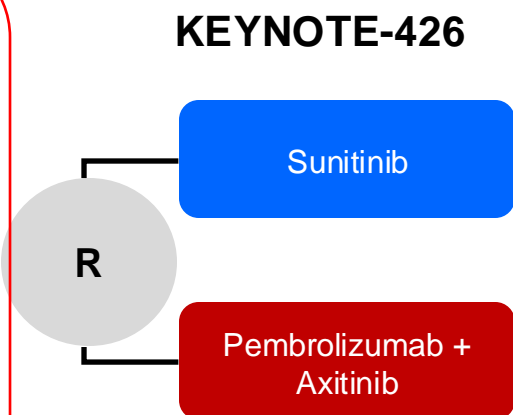
SG comparable dans les deux bras

**Pas de place à l'escalade par triplet IPI-NIVO-Cabo**

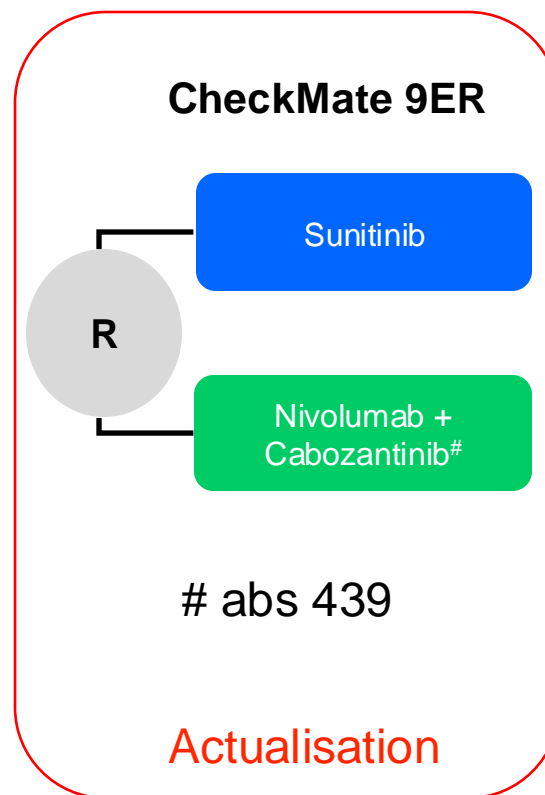
# Actualisation des essais de phase III



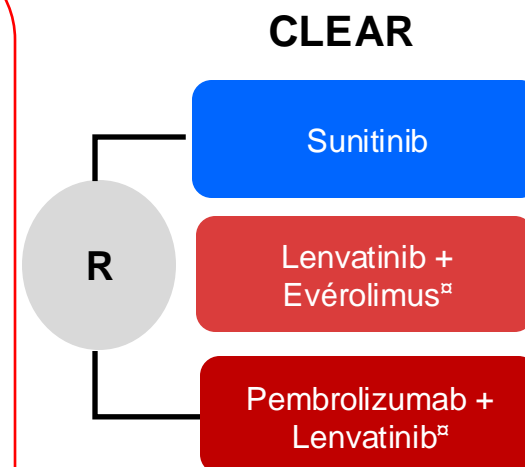
Suivi médian  
99,1 mois



Suivi médian  
67,2 mois



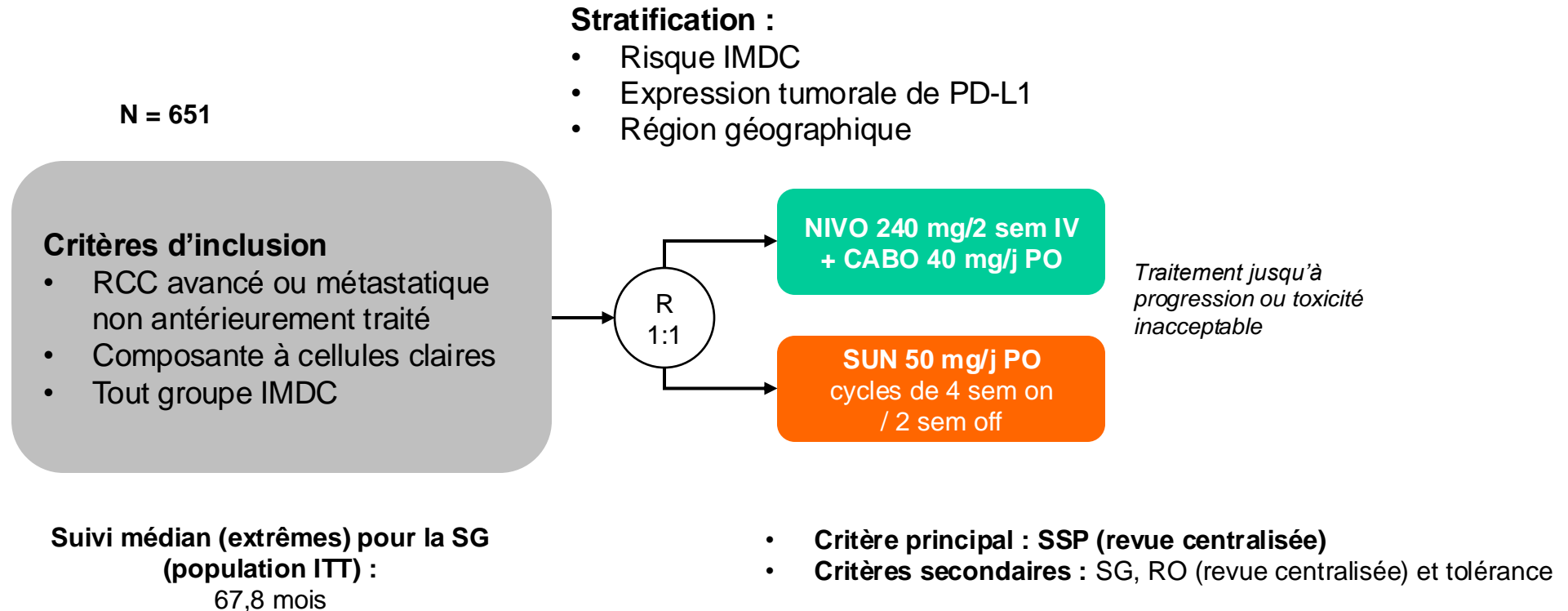
Suivi médian  
67,6 mois



Suivi médian  
4 ans

# CheckMate 9ER : actualisation finale des résultats

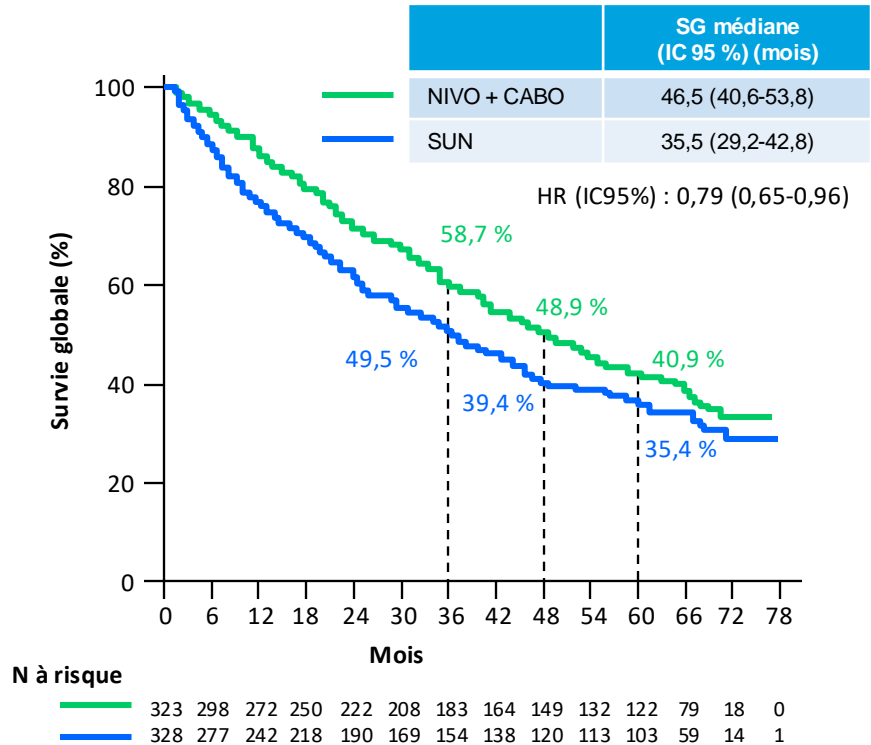
- Etude de phase III randomisée, multicentrique



# CheckMate 9ER : survie globale avec un suivi de 67,8 mois

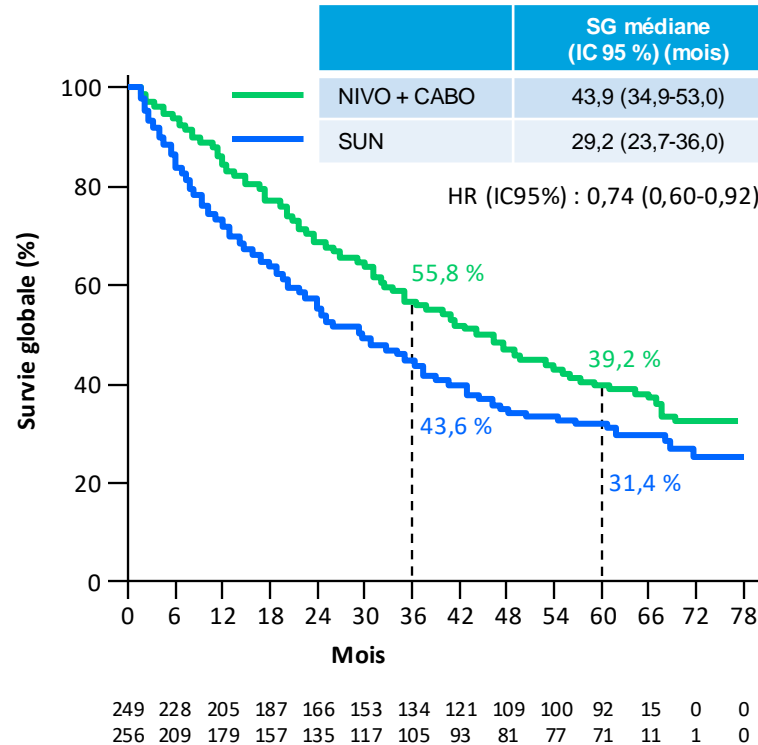
## Maintien du bénéfice pour les Int/Défav

### Population globale



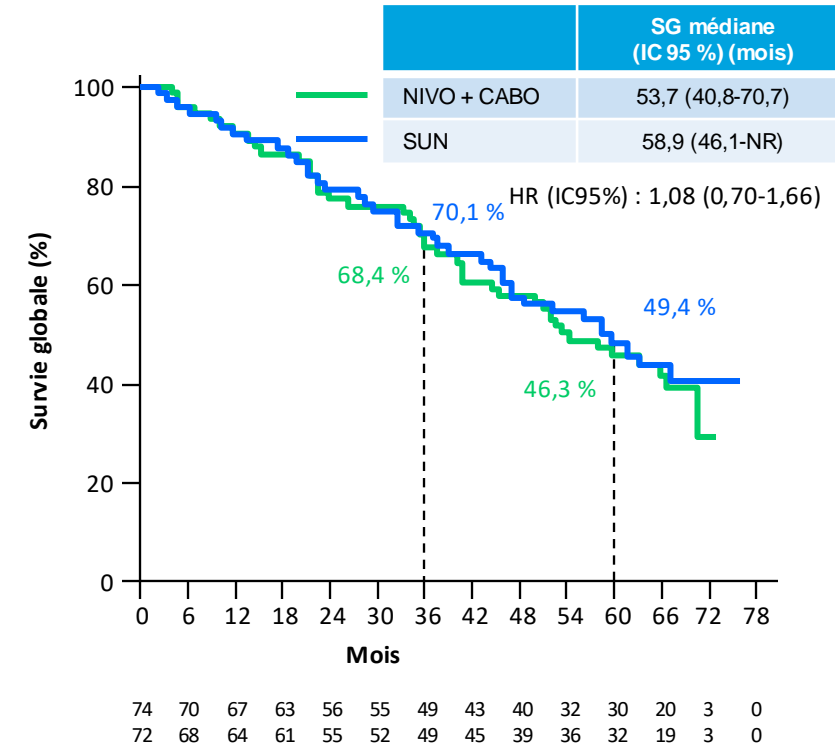
Stabilité du HR  
0,60-0,70- 0,77-0,79

### IMDC Int/Défav



Stabilité du HR  
0,65-0,73-0,74

### IMDC Fav

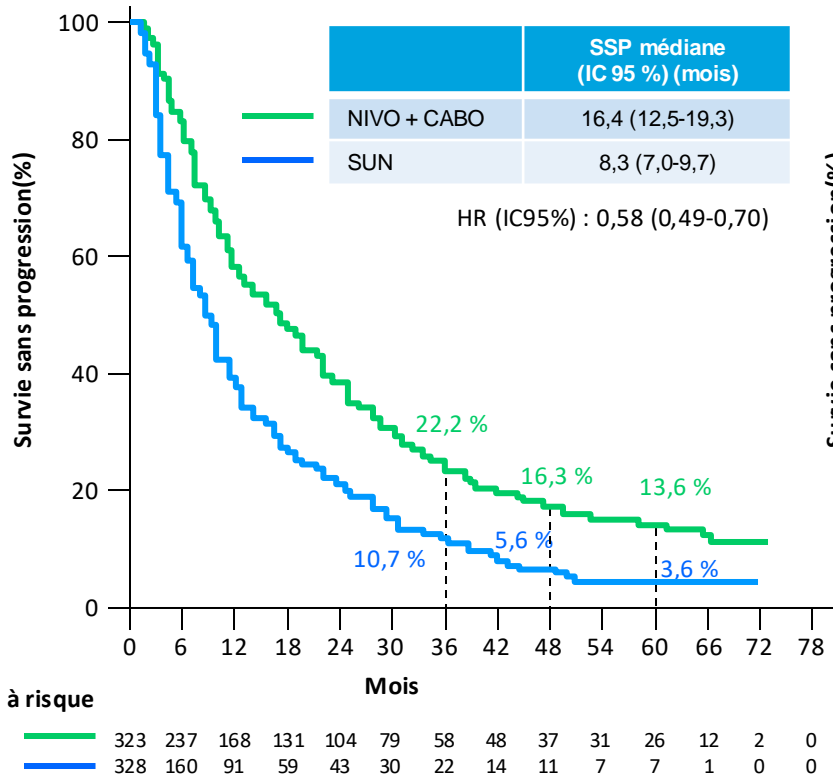


Stabilité du HR  
0,84-1,07-1,10-1,08

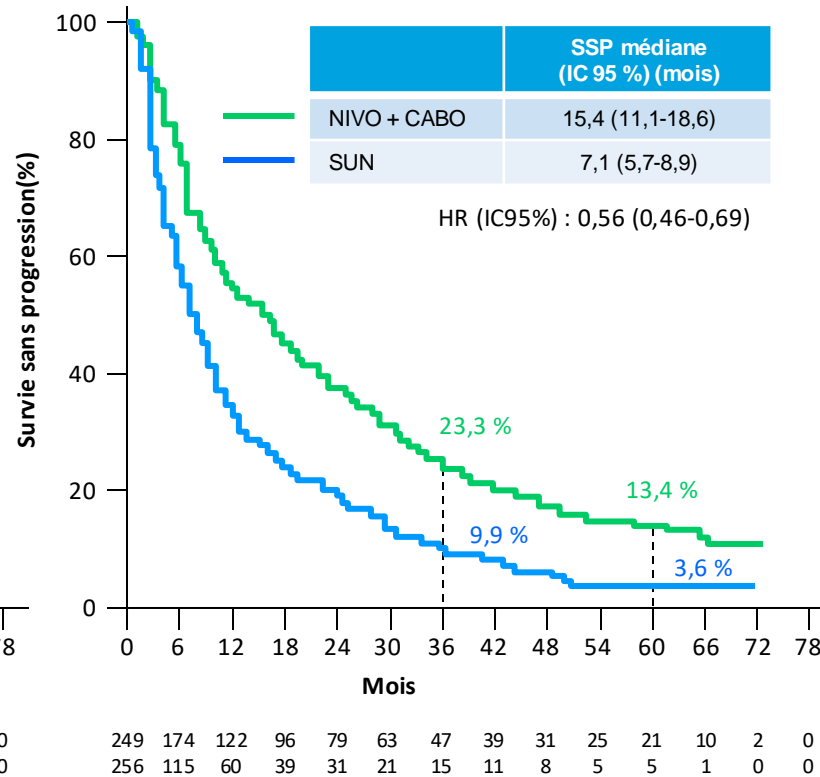
# CheckMate 9ER : survie sans progression

## Maintien du bénéfice dans tous les sous-groupes IMDC

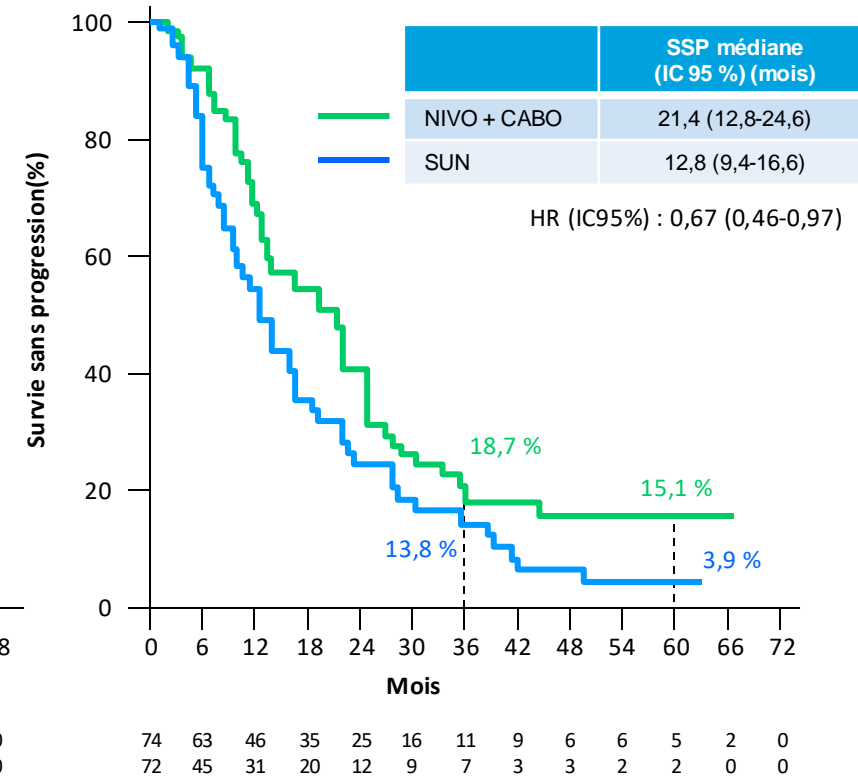
### Population globale



### IMDC Int/Défav



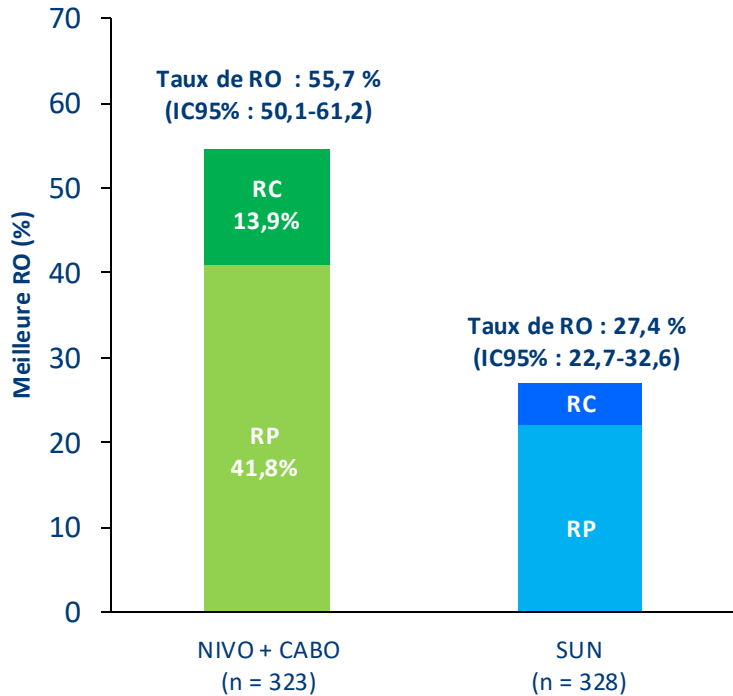
### IMDC Fav



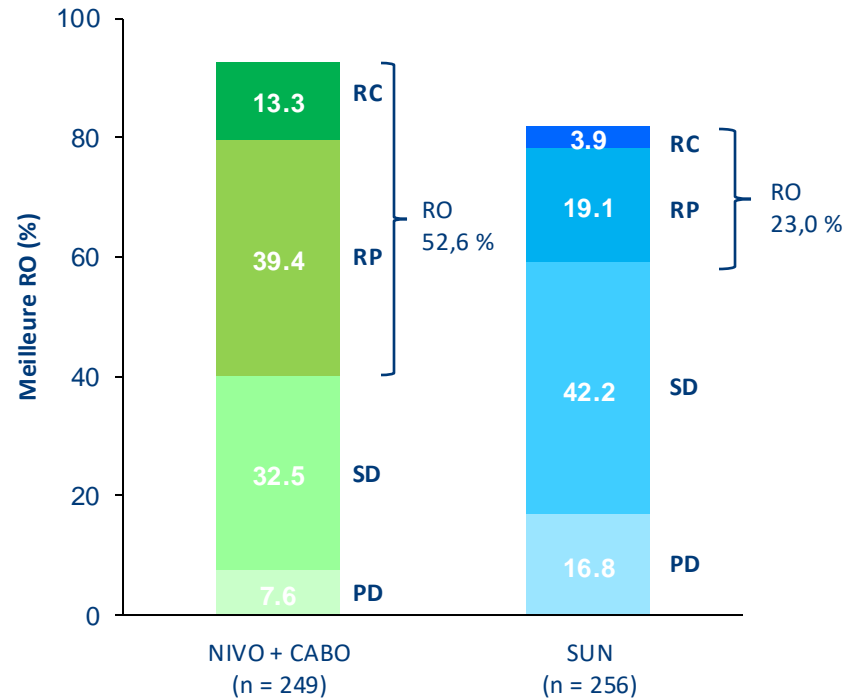
- Absence d'effet plateau

# CheckMate 9ER : taux de réponse 13,9% de réponses complètes en ITT

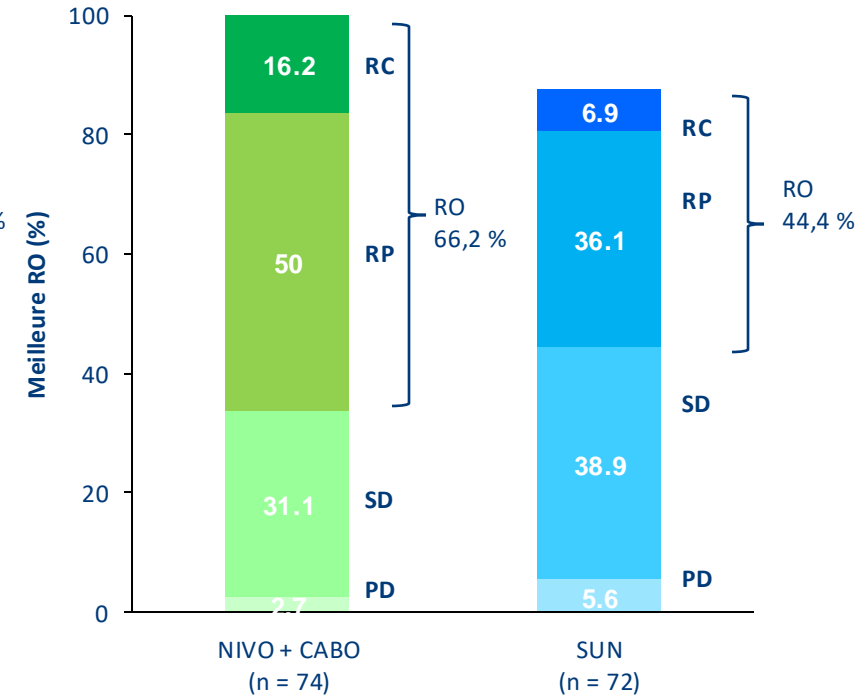
Population globale



IMDC Int/Défav



IMDC Fav



Suivi médian : 67,6 (60,2-80,2) mois – Population ITT

- Pas de nouveau signal de toxicité

# CheckMate 9ER : efficacité en fonction de la localisation des sites métastatiques

- Des résultats de SSP, de SG et de RO en faveur de l'association NIVO + CABO versus SUN dans les différents sous-groupes

	Métastases hépatiques		Métastases osseuses		Métastases pulmonaires	
	NIVO + CABO (n = 73)	SUN (n = 56)	NIVO + CABO (n = 79)	SUN (n = 75)	NIVO + CABO (n = 241)	SUN (n = 251)
<b>SSPm, mois (IC95%)</b>	10,9 (7,0–15,2)	6,2 (2,9–8,3)	13,8 (8,3–20,1)	5,3 (3,9–8,2)	16,4 (12,3–21,4)	8,3 (6,9–9,7)
<b>SSP HR (IC95%)</b>	0,55 (0,37–0,82)		0,43 (0,30–0,64)		0,56 (0,46–0,69)	
<b>SGm, mois (IC95%)</b>	37,6 (23,5–49,9)	22,1 (9,9–29,3)	34,8 (21,4–58,9)	20,7 (12,7–29,2)	47,5 (40,6–55,8)	32,4 (24,6–38,0)
<b>SG HR (IC95%)</b>	0,65 (0,43–0,97)		0,66 (0,45–0,95)		0,75 (0,60–0,94)	
<b>Taux de RO, % (IC95%)</b>	52,1 (40,0–63,9)	21,4 (11,6–34,4)	49,4 (37,9–60,9)	9,3 (3,8–18,3)	57,3 (50,8–63,6)	27,9 (22,4–33,9)

Suivi médian : 67,6 mois (60,2–80,2) (ITT).

# Actualisation 2025 : 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
<b>Suivi médian</b>	99,1 mois			67,2 mois			67,6 mois			48 mois		
<b>SSP</b>	12 mois	12 mois	11 mois	15,7 mois	20,7 mois	13,8 mois	<b>16,4 mois</b>	<b>21,4 mois</b>	<b>15,4 mois</b>	23,9 mois	28,6 mois	<b>22,1 mois</b>
<b>SG</b>	52,7 mois	77,9 mois	46,7 mois	47,2 mois	60,3 mois	42,2 mois	<b>46,5 mois</b>	<b>53,7 mois</b>	<b>43,9 mois</b>	53,7 mois	NA	43 mois/ 36,9 mois
<b>HR SG</b>	<b>0,72</b>	0,82	0,69	<b>0,84</b>	1,10	0,76	<b>0,79</b>	<b>1,08</b>	<b>0,74</b>	<b>0,79</b>	0,94	0,72/ 0,39

- Pas de comparaison directe des études

# Actualisation 2025 : réponse tumorale

	NIVO-IPI			PEMBRO-AXI*			NIVO-CABO			PEMBRO-LENVA		
	ITT	Fav	Int/Déf	ITT	Fav	Int/Déf	ITT	Fav	Int/Def	ITT	Fav	Int/Déf
<b>Délai de réponse</b>	2,8 mois	-	-	2,8 mois	-	-	2,8 mois*	-	-	1,9 mois	-	-
<b>Taux de RO</b>	39%	30%	42%	60,6%	68,8%	56,8%	55,7%	66,2%	52,6%	<b>71,3%</b>	<b>68%</b>	<b>72%</b>
<b>RC</b>	12%	13%	12%	11,6%	13%	10,9%	<b>13,9%</b>	<b>16,2%</b>	<b>13,3%</b>	<b>18,3%</b>	<b>21%</b>	<b>14%</b>
<b>PD</b>	18%	12%	19%	11,6%	4,3%	15%	6,5%	2,7%	7,6%	5%	3%	6%
<b>Durée médiane de RO</b>	<b>76,2 mois</b>	<b>61,5 mois</b>	<b>82,8 mois</b>	<b>23,6 mois</b>	-	-	<b>22 mois</b>	<b>18,7 mois*</b>	<b>23,1 mois*</b>	<b>25,8 mois</b>	<b>26,3 mois</b>	<b>25,8 mois</b>

- Pas de comparaison directe des études

\* Données 2024 (non actualisées)

# CABRAMET (étude française) : efficacité du cabozantinib pour les métastases cérébrales (MC) non prétraitées - Méthodologie

- Age > 18 ans
- RCCm histologiquement prouvé
- MC > 5mm (> 8mm si unique) incluant ≥1 lésion non traitée localement
- Corticothérapie < 40 mg/j
- < 3 ts systémiques antérieurs excluant le cabozantinib
- ECOG PS 0-1
- Consentement éclairé

Traitement  
Cabozantinib  
60 mg/j

Fin de l'étude  
Visite à 24 mois

- **Critère principal** : survie sans progression cérébrale à 6 mois (6m-BM-SSP) évaluée selon les critères modifiés de RANO-BM par une revue indépendante
- **Critères secondaires** :
  - Taux de meilleure réponse cérébrale et durée de la réponse
  - Taux de meilleure réponse extra crâniale (RECIST 1.1)
  - SSP et BM SSP (RANO)
  - SG
  - Tolérance

Caractéristiques (n = 26)	
Age médian (ans) [écart]	67 [44-861]
Genre, n (%) M / F	21 (81 %) / 5 (19 %)
ECOG PS, n (%) 0/1	10 (39 %) / 16 (61 %)
<b>Type histologique, n (%)</b>	
Cellules claires	24 (92 %)
Non à cellules claires	2 (8 %)
<b>Nombre de métastases cérébrales, n (%)</b>	
1	9 (35 %)
2-5	15 (57 %)
>5	2 (8 %)
<b>Groupe IMDC, n (%)</b>	
Favorable	7 (27 %)
Intermédiaire	10 (38 %)
Défavorable	9 (35 %)
<b>Tt systémique antérieur, n (%)</b>	
Pas	7 (27 %)
Immunothérapie (10)	9 (35 %)
ITK +/- IO	10 (38 %)

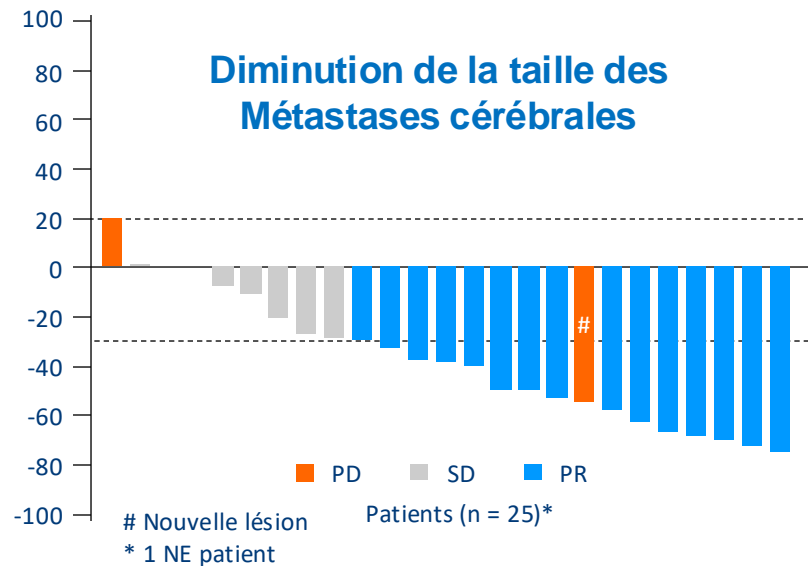
# CABRAMET : efficacité du cabozantinib pour les métastases cérébrales non prétraitées – Résultats

## Taux de réponse cérébrale à 6 mois

14/25** (56 %) - IC95% [37,9;-]	
RP	11/25 (44 %)
SD	3/25 (12 %)
PD	11/25 (44 %)

## Meilleure réponse cérébrale en fonction du tt antérieur

	Pas de tt antérieur	Tt antérieur		Total
		IO	ITK +/- IO	
RP	6 (86 %)	6 (67 %)	4 (40 %)	16 (61 %)
SD	1 (14 %)	3 (33 %)	4 (40 %)	8 (31 %)
PD	0	0	2 (20 %)	2 (8 %)



Suivi médian : 38,8 mois (28,3-52,7)  
Parmi les répondeurs, 58,3 % toujours en réponse à 24 mois

- Efficacité du cabozantinib en cas de métastases cérébrales
- Imagerie cérébrale recommandée à l'instauration du traitement
- A intégrer dans une stratégie de traitement multimodal des métastases cérébrales (RT, chirurgie)



TABLE RONDE

# Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et au-delà

# LITESPARK-003 : belzutifan + cabozantinib

## Méthodologie

### Critère d'éligibilité

- RCC à cellules claires localement avancé/métastatique
- Cohorte 1 : naïfs de traitement
- Cohorte 2 : tt antérieur par immunothérapie et  $\leq 2$  lignes de tt au stade métastatique
- Maladie mesurable (RECIST v1.1)
- ECOG PS 0 ou 1

### Cohorte 1 (naïfs de traitement)

Belzutifan 120 mg/j PO +  
Cabozantinib 60 mg/j PO  
N $\approx$  50<sup>a</sup>

### Cohorte 2 (tt antérieur par immunothérapie ± thérapie ciblée<sup>b</sup>)

Belzutifan 120 mg/j PO +  
Cabozantinib 60 mg/j PO  
N $\approx$ 50<sup>a</sup>

- **Objectif principal**
  - Taux de RO (RECIST 1.1) évaluée par l'investigateur
- **Objectifs secondaires**
  - Durée de la RO, SSP
  - Survie globale
  - Tolérance

<sup>a</sup>Recrutement prévu

<sup>b</sup> $\leq 2$  régimes d'immunothérapie au stade localement avancé/métastatique. Associations inhibiteur de PD-(L)1 + inhibiteur de CTLA-4 ou inhibiteur du VEGF(R) considérées comme 1 régime

# LITESPARK-003 : belzutifan + cabozantinib

## Caractéristiques initiales

### Cohorte 1

- Recrutés : n=50
- Traités : n=50

En cours : n=23

Arrêt du tt : n=27

- Progression : n=15
- EI : n=4
- Souhait du pt : n=2
- Décès : n=1
- Détérioration symptomatique : n=1
- Autres : n=4

### Cohorte 2

- Recrutés : n=52
- Traités : n=52

En cours : n=5

Arrêt du tt : n=47

- Progression: n=31
- EI : n=9
- Souhait du pt : n=2
- Décès : n=2
- Détérioration symptomatique : n=1
- Autres : n=2

	Cohorte 1 n=50	Cohorte 2 n=52
<b>Groupe IMDC</b>		
Favorable	33 (66)	9 (17)
Intermédiaire ou défav	17 (34)	43 (83)
<b>Néphrectomie antérieure</b>	40 (80)	42 (81)
<b>Somme des diamètres des lésions cibles, médiane (écart), mm</b>	60 (10-310)	85 (13-259)
<b>Nombre de lignes antérieures de tt</b>		
1	-	28 (54)
2	-	24 (46)
<b>Type de tt antérieur</b>		
Immunothérapie <sup>a</sup>	-	28 (54)
Immunothérapie + tt anti-VEGF(R) <sup>b</sup>	-	24 (46)

<sup>a</sup> Traitement avec un inhibiteur de PD-(L)1 seul ou associé à un inhibiteur de CTLA-4 (n=23) et immunothérapie + tt non immunothérapie/non inhibiteur du VEGF(R) (n=5)

<sup>b</sup> Inhibiteur de PD-(L)1 + tt anti-VEGF(R) en association ou en séquentiel (n=21) et inhibiteur de PD-(L)1 + tt anti-VEGF(R) en association ou en séquentiel + tt non immunothérapie/non anti-VEGF(R) (n=3)

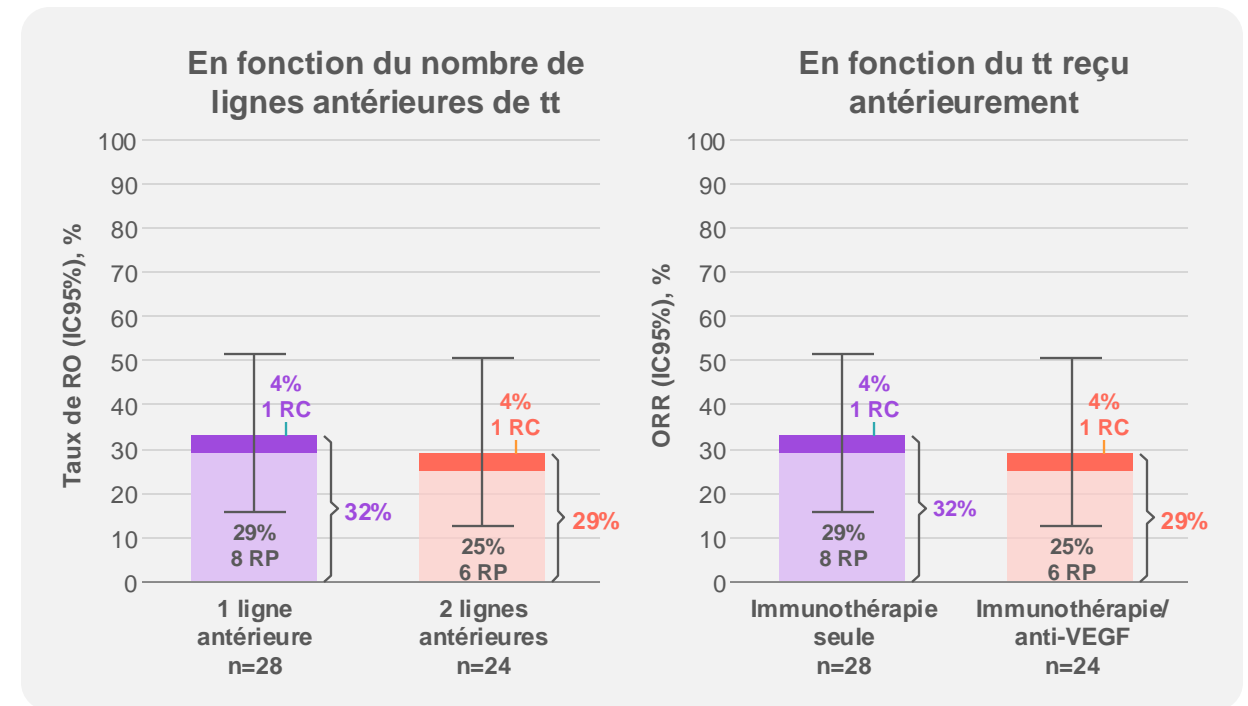
# LITESPARK-003 : belzutifan + cabozantinib

## Réponse objective

- RO évaluée selon les critères RECIST v1.1

	Cohorte 1 n=50	Cohorte 2 n=52
Taux de RO (95% CI), %	70 (55-82)	31 (19-45)
Taux de contrôle de la maladie (IC95%), %	98 (89-100)	92 (81-98)
Meilleure réponse, n (%)		
RC	6 (12)	2 (4)
RP	29 (58)	14 (27)
SD	14 (28)	32 (62)
PD	1 (2)	3 (6)
Non disponible	0	1 (2)
Délai de réponse, médiane (écart), mois	1,9 (1,6-9,2)	3,2 (1,5-16,6)
Durée de la RO, médiane (écart), mois	29,1 (1,9-47,4)	30,4 (4,2-45,6)
Pts avec réponse ≥24 mois, % (IC95%)	62 (41-77)	52 (25-74)

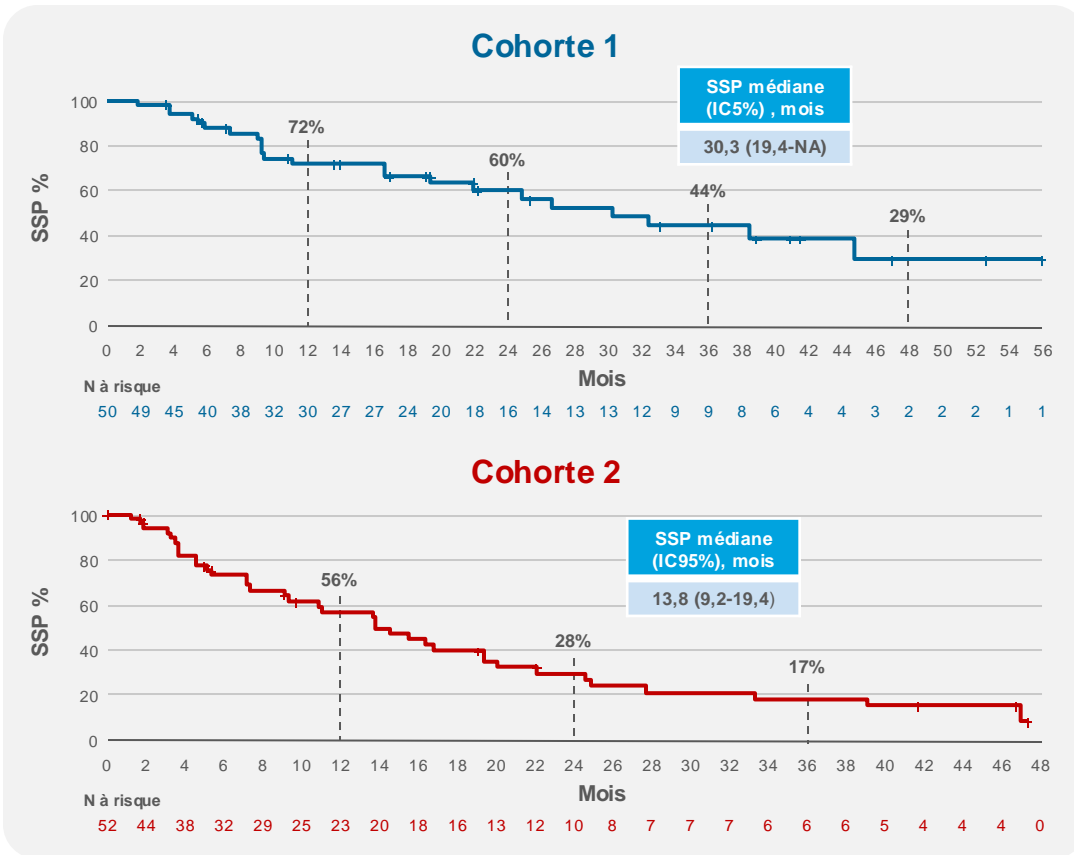
### Taux de RO (cohorte 2)



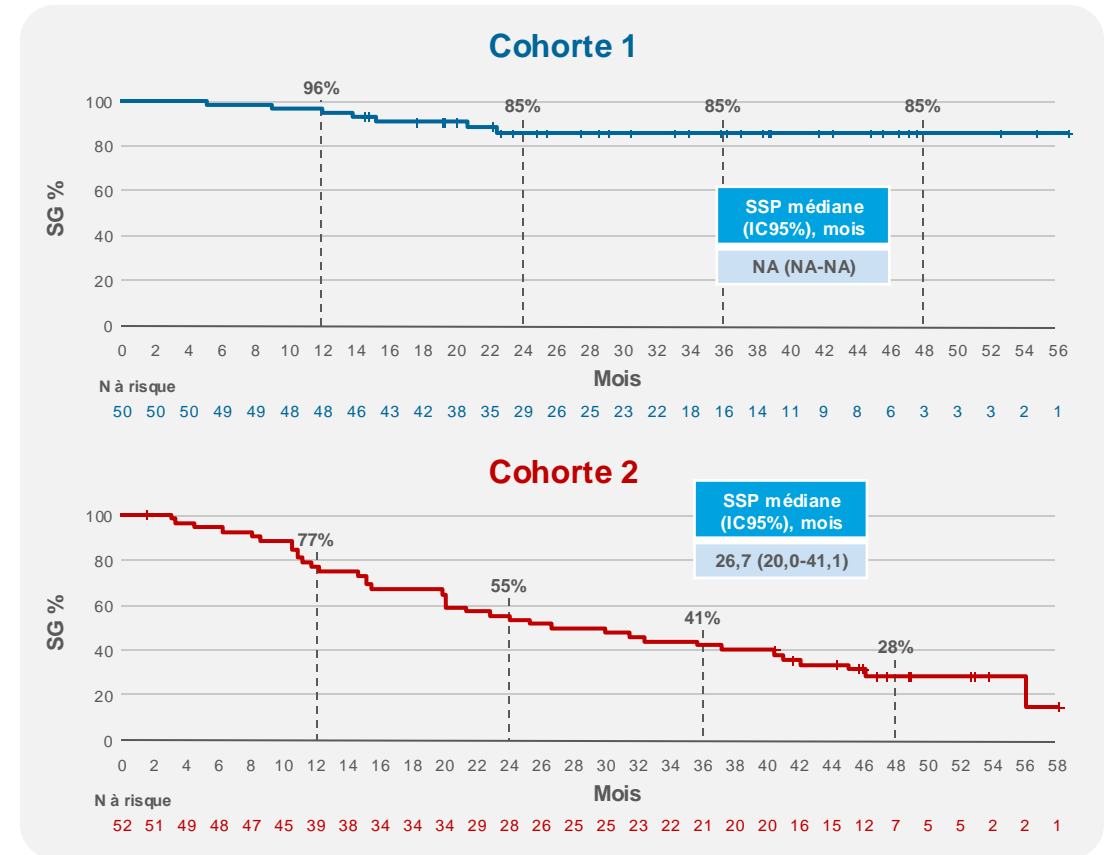
# LITESPARK-003 : belzutifan + cabozantinib

## Survie sans progression et survie globale

### Survie sans progression



### Survie globale

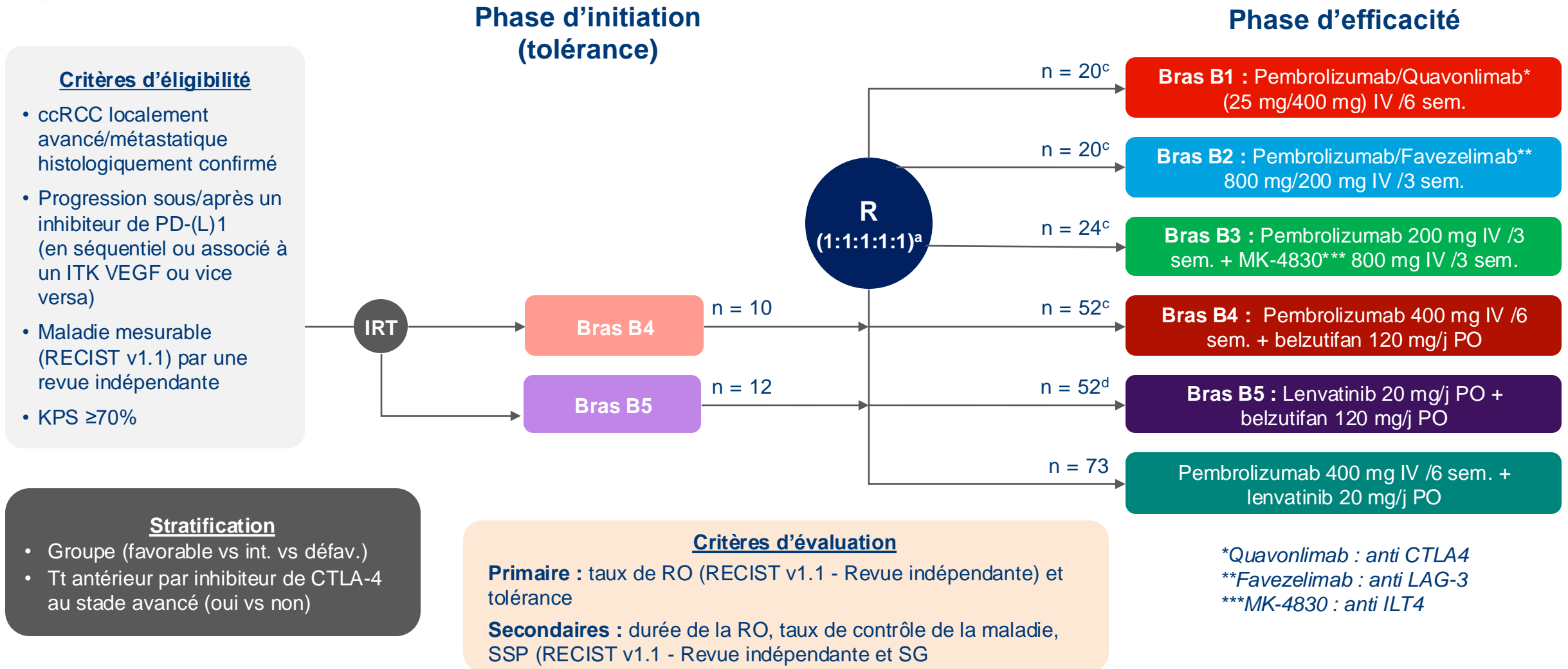


# LITESPARK-003 : belzutifan + cabozantinib

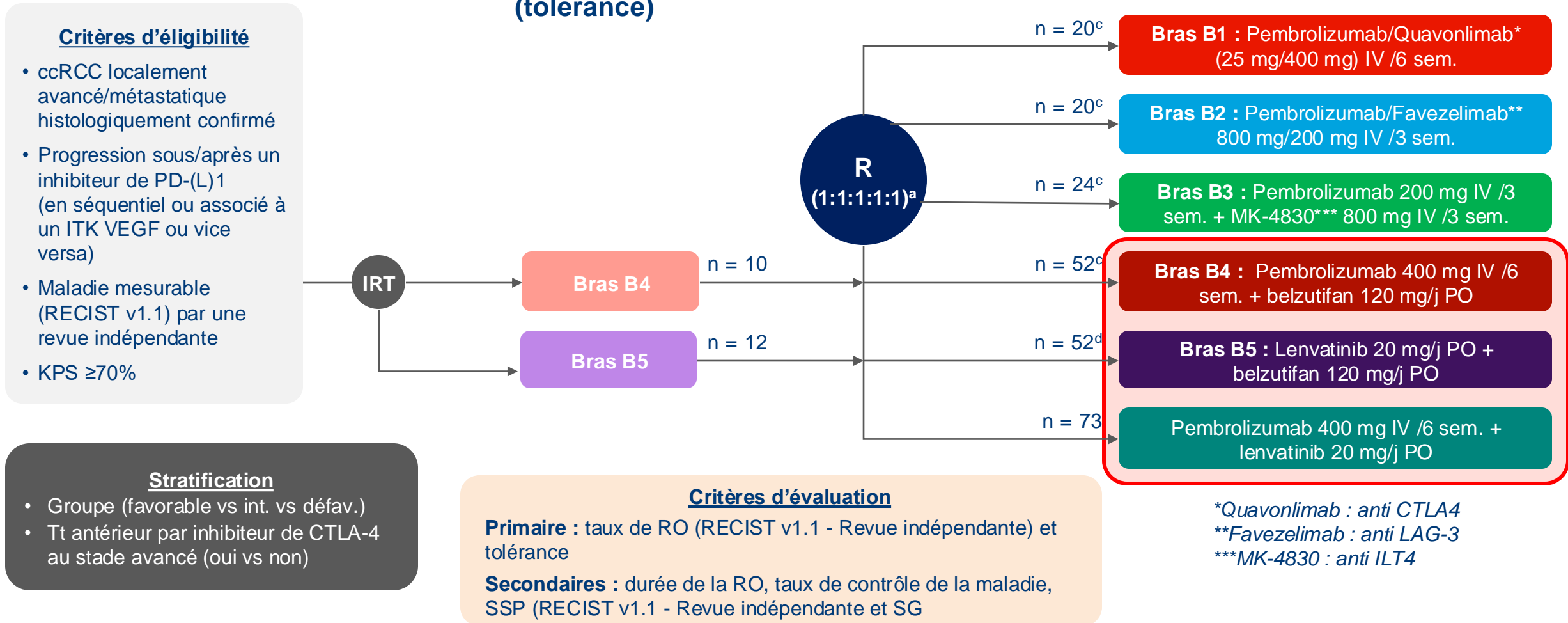
## Conclusions

- L'association belzutifan + cabozantinib continue à montrer une activité antitumorale durable à la fois en 1<sup>ère</sup> ligne (cohorte 1) et dans les lignes ultérieures (cohorte 2)
- Réponse objective consistante quels que soient les sous-groupes : groupe IDMC, charge tumorale initiale et thérapies anti cancéreuses antérieures
- Tolérance compatible avec les observations antérieures
- Ces résultats confirment l'intérêt de poursuivre l'évaluation des combinaisons ITK + inhibiteur HIF-2.

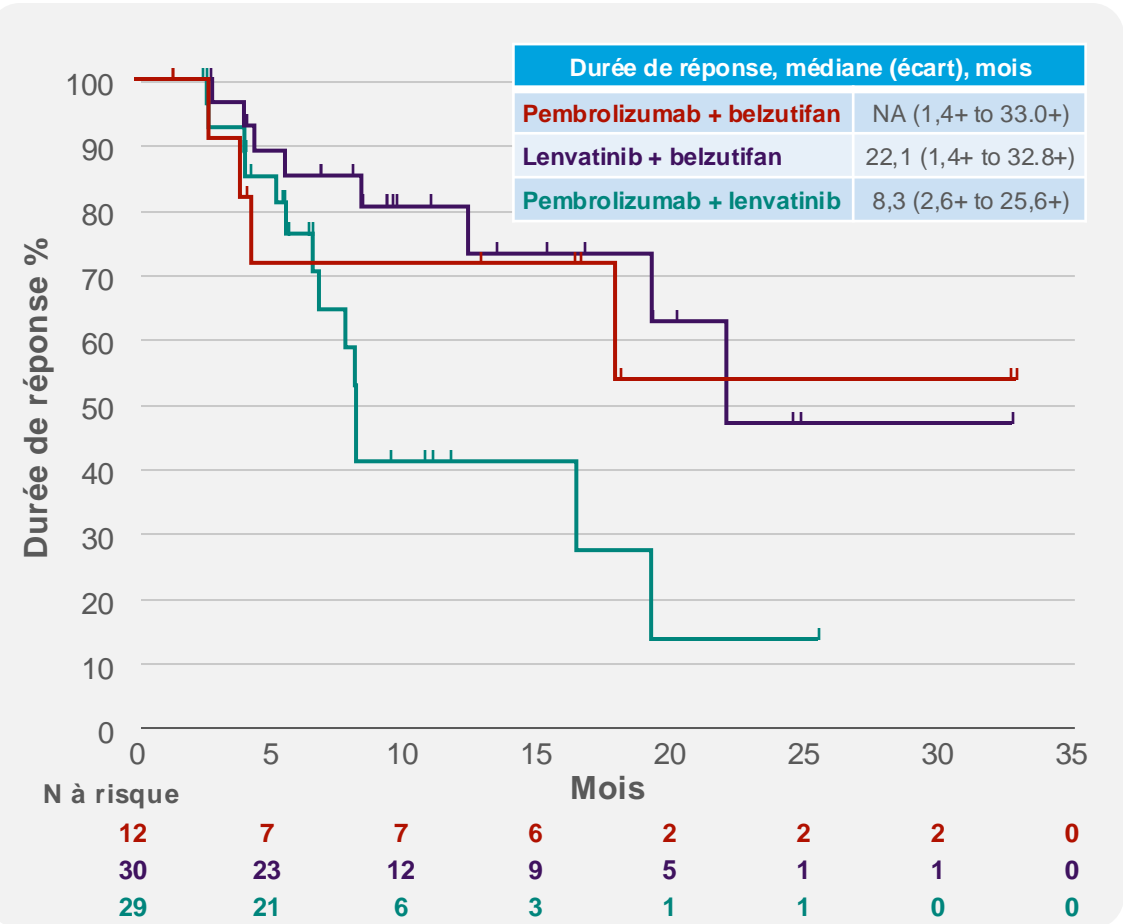
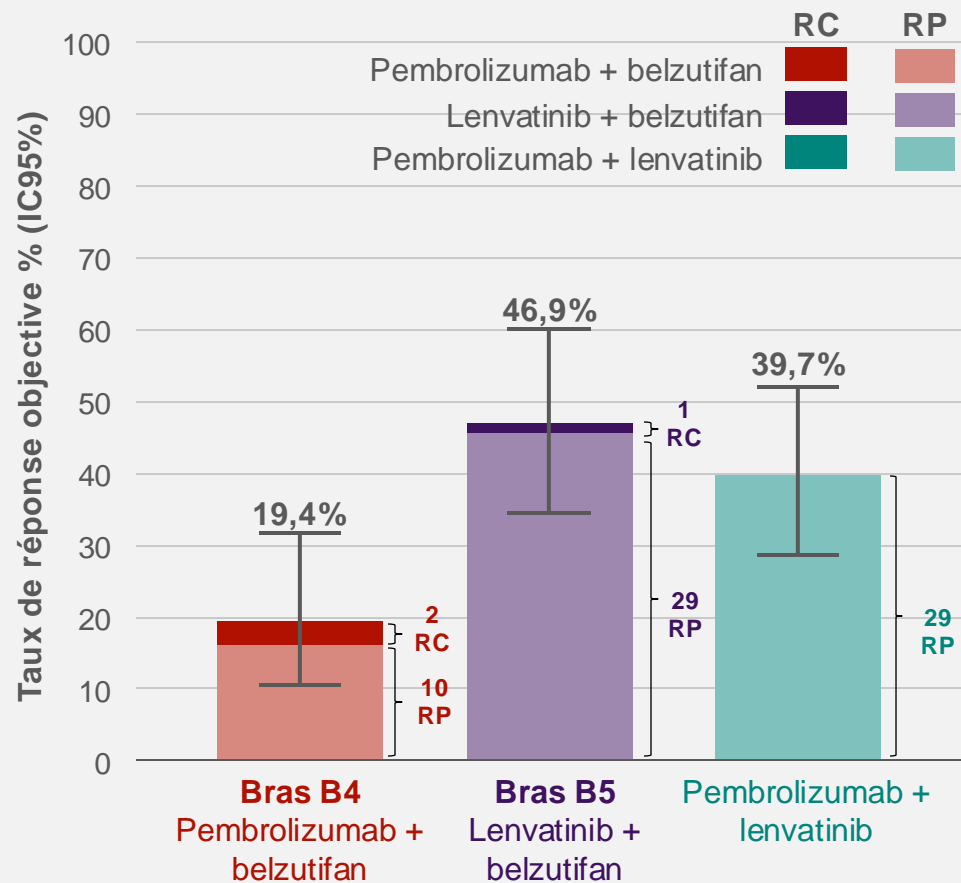
# KEYMAKER-U03 sous-étude 03B : schéma



# KEYMAKER-U03 sous-étude 03B : schéma



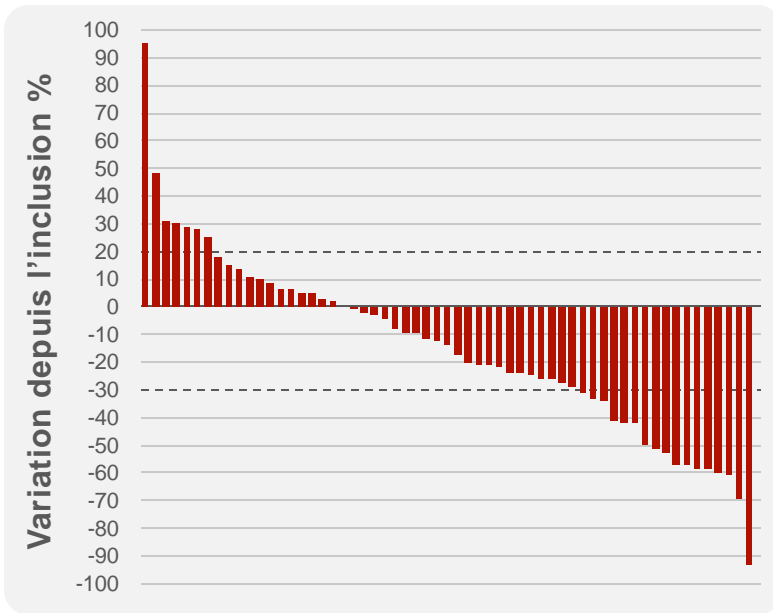
# KEYMAKER-U03 Sous-étude 03B : taux de réponse selon RECIST v1.1 (revue centralisée) et durée de réponse



# KEYMAKER-U03 Sous-étude 03B : réduction de taille des lésions cibles

## Bras B4

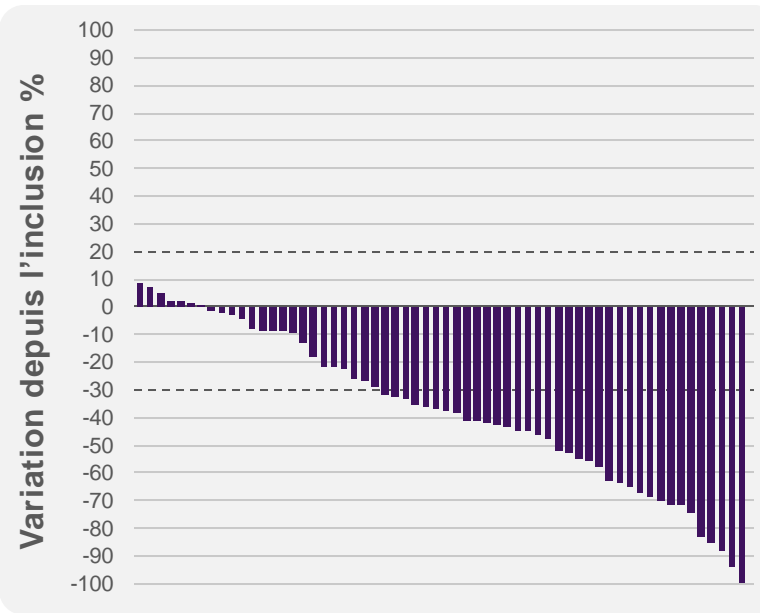
### Pembrolizumab + belzutifan



- Diminution des lésions cibles chez 39/59 (66,1%) pts évaluables
- Diminution  $\geq 30\%$  chez 17/59 (28,8%)

## Bras B5

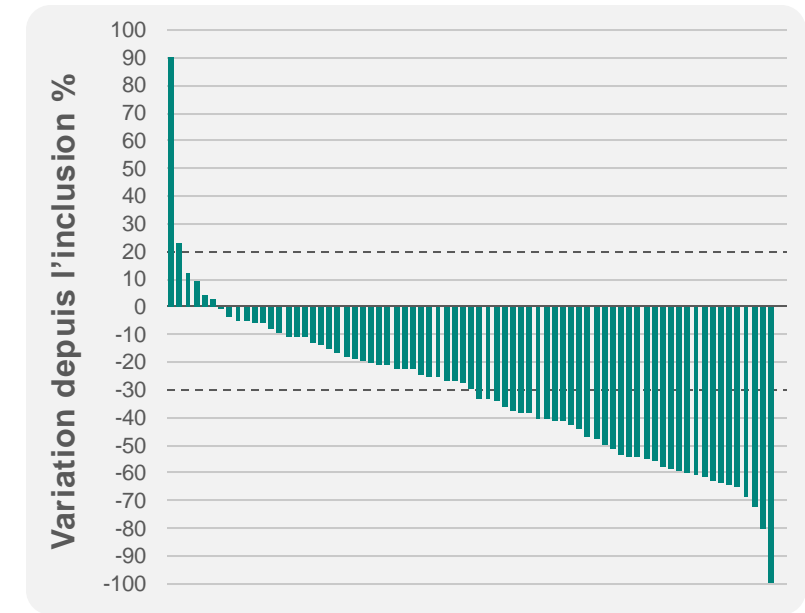
### Lenvatinib + belzutifan



- Diminution des lésions cibles chez 53/60 (88,3%) pts évaluables
- Diminution  $\geq 30\%$  chez 36/60 (60%)

## Pembrolizumab

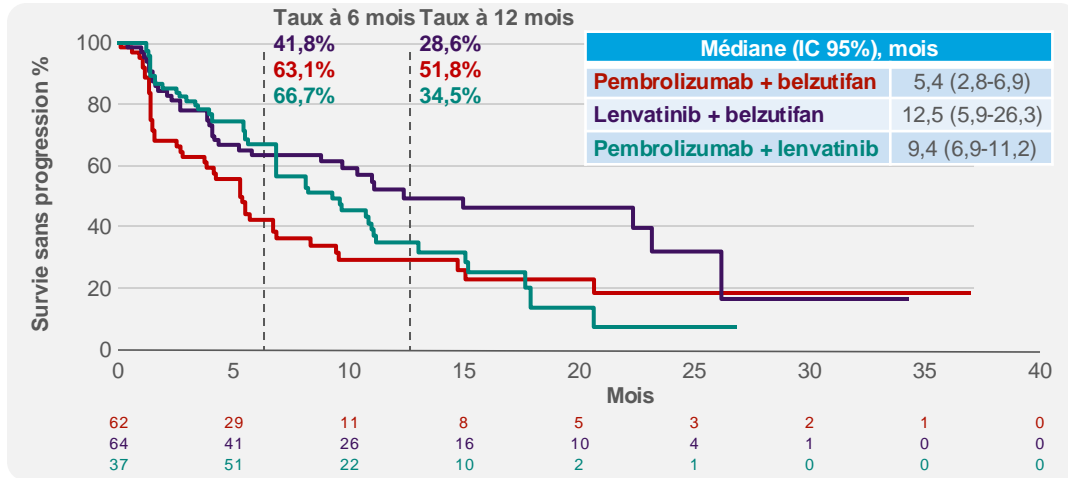
### + lenvatinib



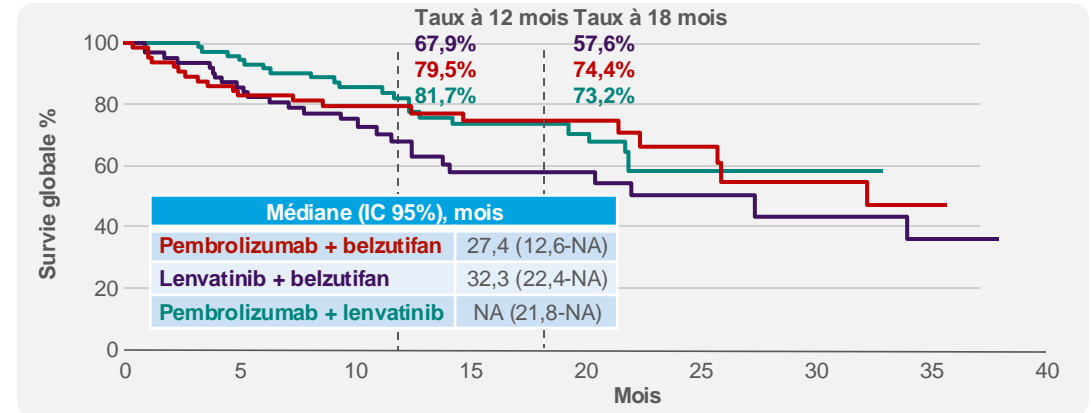
- Diminution des lésions cibles chez 17/59 (91,8%) pts évaluables
- Diminution  $\geq 30\%$  chez 36/73 (49,3%)

# KEYMAKER-U03 Sous-étude 03B : données de survie et de tolérance

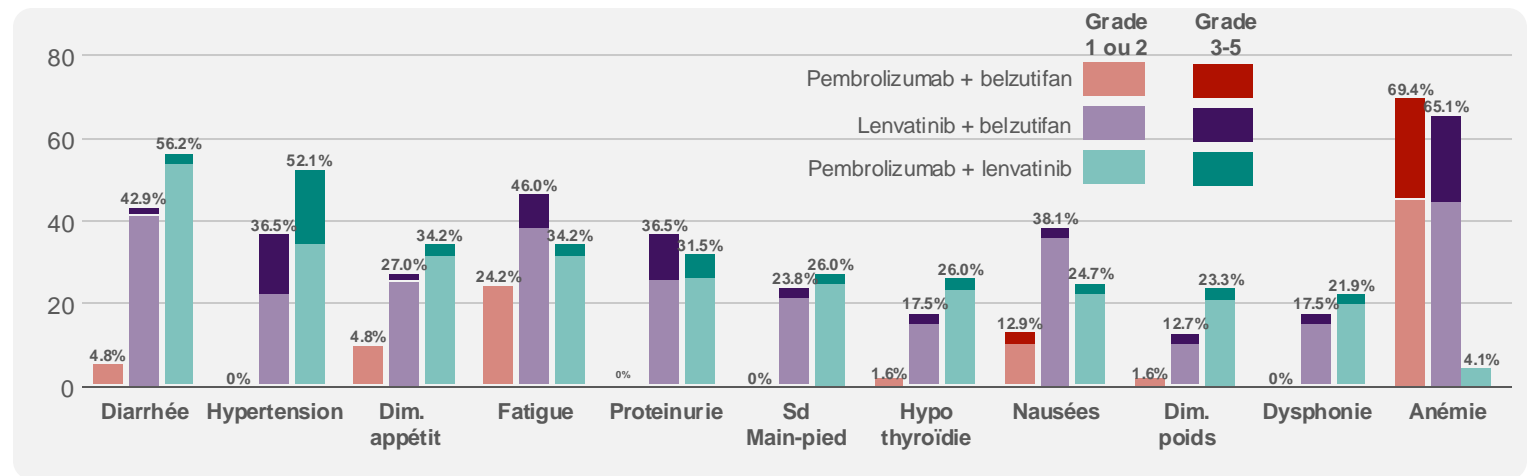
## Survie sans progression



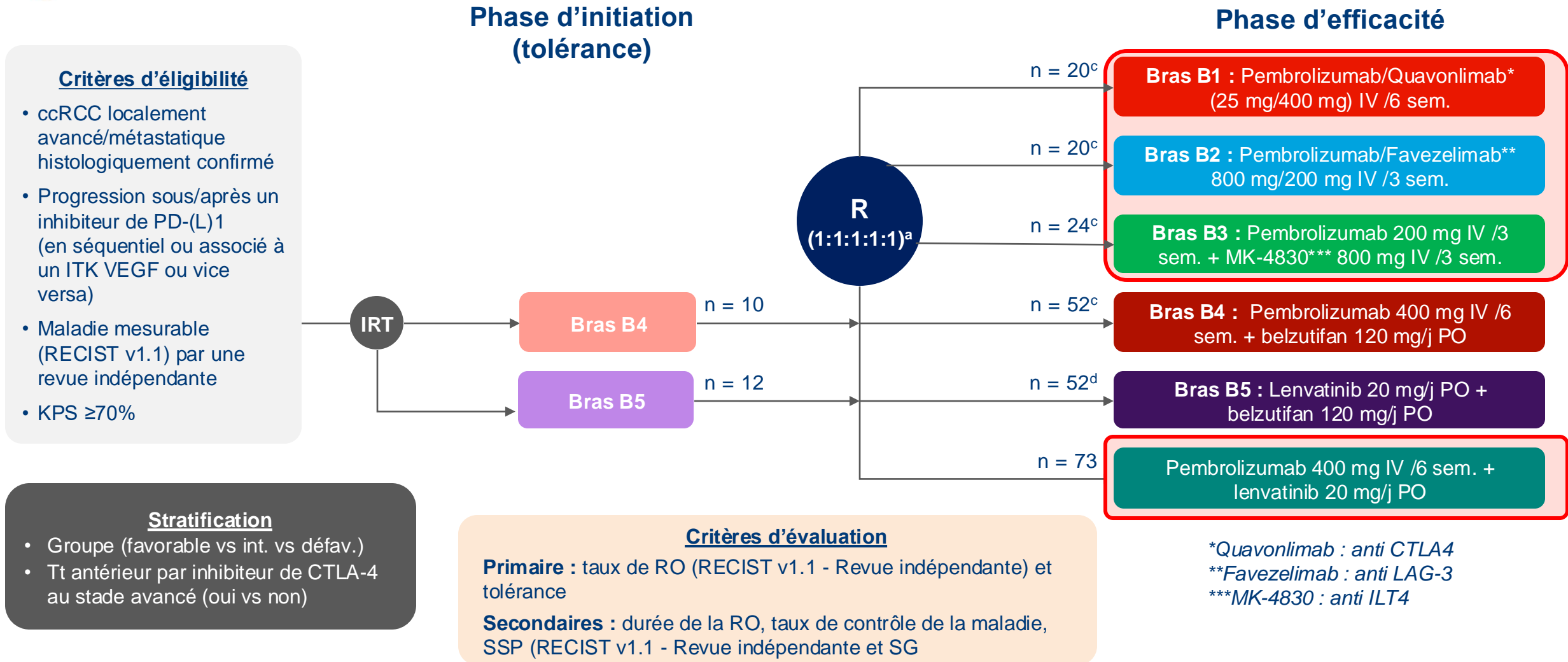
## Survie globale



## Profil de tolérance attendu avec TKI, belzutifan et anti-PD1



# KEYMAKER-U03 sous-étude 03B : schéma



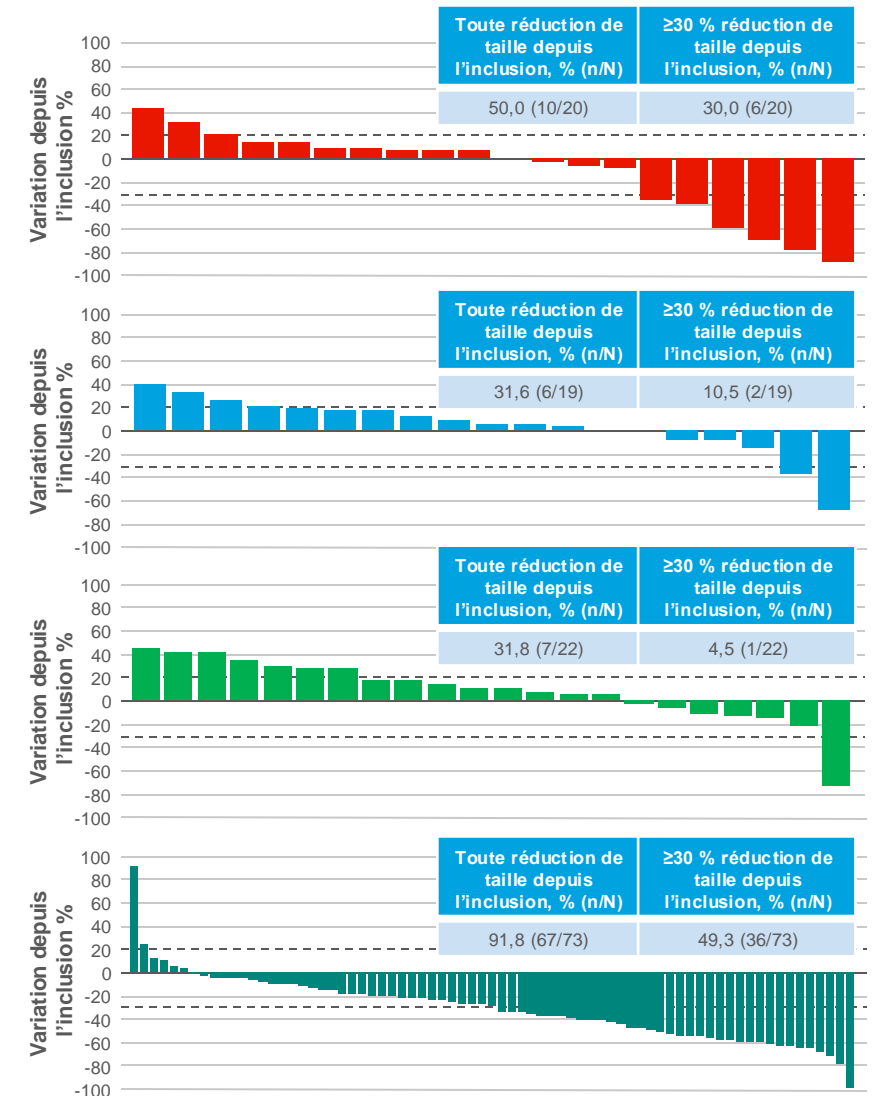
# KEYMAKER-U03 Sous-étude 03B

## Combinaisons d'immunothérapie : une déception

	Pembrolizumab/ quavonlimab n=20	Pembrolizumab/ favezelimab n=20	Pembrolizumab + MK-4830 n=24	Pembrolizumab + lenvatinib n=73
Taux de RO, % (IC95%)	30,0 (11,9-54,3)	0 (0,0-16,8)	0 (0,0-14,2)	39,7 (11,9-54,3)
Taux de contrôle de la maladie, % (IC95%)	35,0 (15,4-59,2)	5,0 (0,1-24,9)	0 (0,0-14,2)	57,5 (11,9-54,3)
Meilleure réponse, n (%)				
RC	0	0	0	0
RP	6 (30,0)	0	0	29 (39,7)
SD	7 (35,0)	9 (45,0)	5 (20,8)	32 (43,8)
SD ≥6 mois	1 (5,0)	1 (5,0)	0	13 (17,8)
PD	7 (35,0)	10 (50,0)	18 (75,0)	12 (16,4)
Non disponible	0	1 (5,0)	1 (4,2)	0
Durée de la RO, médiane (écart), mois	NA (5,6+ - 19,4+)	-	-	8,3 (2,6+ - 25,6+)
Pts avec une durée de réponse ≥18 mois, n (%)	1 (100)	-	-	2 (27,4)

**Absence de réponse thérapeutique en dehors de la  
combinaison anti-PD1/CTLA4 dans les cohortes  
expérimentales**

Suarez C et al. ASCO GU 2025; abst 552



# Conclusions

- Lenvatinib plus belzutifan (*taux de RO de 46,9% ; mSSP de 12,5 mois*) semble être la combinaison la plus prometteuse dans cette population prétraitée (> 2 lignes de traitement)
- La combinaison pembrolizumab - lenvatinib présente une activité intéressante (*taux de RO de 39,7% et mSSP de 9,4 mois*)
- Il n'y a pas de place pour les combinaisons d'immunothérapies «évaluées dans l'étude
- Le profil de tolérance est celui attendu
- La combinaison Lenvatinib + Belzutifan est évaluée dans l'étude de phase 3R LITESPARK-011

## LITESPARK-011 : Etude de phase 3

N = 708

- ccRCC
- Tt antérieur par anti PD-1 /PD-L1
- Maladie métastatique (RECIST 1.1)
- ECOG PS 0 ou 1

R

Belzutifan + Lenvatinib

Cabozantinib

Critères principaux :  
SSP  
SG

(NCT04586231)

- Essais à venir le RCC réfractaire ou menés avec des thérapies ciblées (biomarqueur) :
  - **BOOST-RCC** (Zhang et al) : Evolocumab (inhibiteur de PCSK9) et nivolumab
  - **STARLITE 2** (Feldman et al) : <sup>177</sup>Lutetium-girentuximab (anti-CA-IX) et nivolumab
  - **VORSIN-RCC** (Shen et al) : Vorolanib (inhibiteur du VEGFR) et sintilimab (inhibiteur de PD-1)
  - **SIGNS-RCC** (Zampiva et al) : médecine de précision dans le RCC

Nouveaux traitements en développement dans des essais : CAR-Ts, radioligands, ac. bispécifiques, ADCs

Suarez C et al. ASCO GU 2025; abst 552

Essais en cours

# ARC-20 : casdatifan en monothérapie dans les RCC à cellules claires pré traités

- Etude de phase 1 escalade de dose et expansion de dose

## Critères d'inclusion

- ccRCC
- ≥ 1 lésion mesurable (RECIST v1.1)

## Schéma

**Expansion de dose**  
n = ~30 par cohorte

**ccRCC 2L+  
Casdatifan mono  
50 mgx2/j capsule**

ccRCC 2L+  
Casdatifan mono 150 mg/j

ccRCC Post-IO  
Casdatifan 100 mg/j +  
Cabozantinib 60 mg/j

**ccRCC 2L+  
Casdatifan mono  
50 mg/j capsule**

Risque favorable ccRCC 1L  
Casdatifan mono 100 mg/j

ccRCC 1L  
Casdatifan 100 mg/j +  
Zimberelimab 360 mg/3 sem.

**ccRCC 2L+  
Casdatifan mono  
100 mg/j capsule**

ccRCC post-IO  
Casdatifan mono 100 mg/j

**Critère principal : EIs, DLTs**  
**Critères secondaires : taux de RP, PK/PD**  
**Critères exploratoires : SSP, SG, biomarqueurs**

**Escalade de dose**  
Pts avec tumeurs solides avancées

Casdatifan en monothérapie

200 mg/j

150 mg/j

50 mg/j

50 mg/j

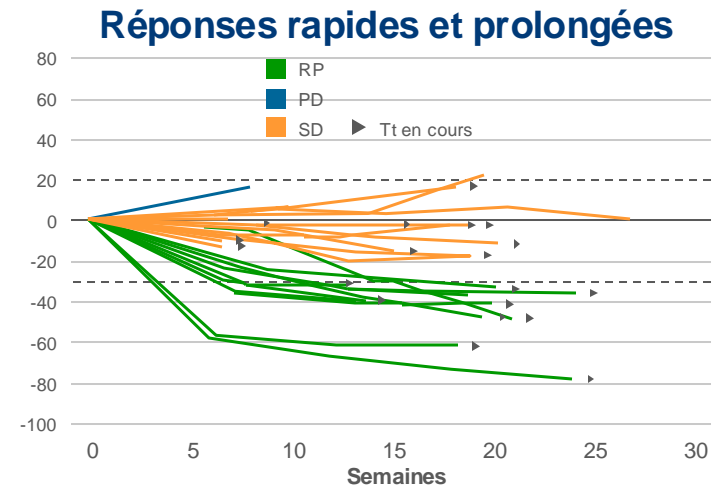
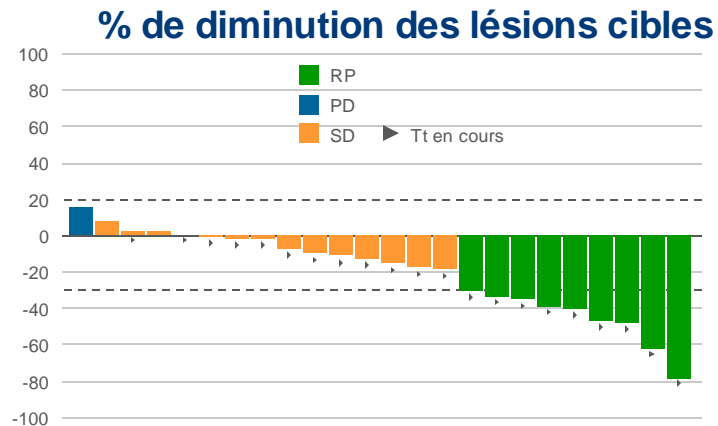
20 mg/j

## Caractéristiques des patients

Population évaluable pour la tolérance	50 mgx2/j (n=33)	50 mg/j (n=31)	100 mg/j (n=29)
Age, ans, médiane (écart)	62 (41-79)	65 (43-82)	60 (45-77)
Sexe, femmes/hommes, n (%)	8 (24) / 25 (76)	10 (32) / 21 (68)	4 (14) / 25 (86)
ECOG PS 0/1, n (%)	16 (49) / 17 (52)	18 (58) / 13 (42)	14 (48) / 15 (52)
Score IMDC, n (%)			
Favorable	10 (30)	8 (26)	6 (21)
Intermédiaire	21 (64)	17 (55)	19 (66)
Défav.	2 (6)	5 (16)	3 (10)
Nombre de lignes, ttes situations, n (%)			
1	2 (6)	5 (16)	5 (17)
2+	31 (94)	26 (84)	24 (83)
Pts traités par inhibiteur d'ITK-VEGFR et inhibiteur de PD-1/PD-L1, n (%)	33 (100)	31 (100)	29 (100)

# ARC-20 : casdatifan en monothérapie dans les RCC à cellules claires pré traités – taux de RO

Population évaluable pour l'efficacité	50 mgx2/j (n=32)	50 mg/j (n=28)	100 mg/j (n=27)
Suivi médian, mois (écart)	15 (7-19+)	12 (9-14+)	5 (2-6+)
Taux de RO confirmée, % (n) (IC95%)	25 % (8) (11,5-43,4)	29 % (8) (13,2-48,7)	33 % (9) (16,5-54,0)
Meilleure réponse, n (%)	10 (31%)	9 (32%)	9 (33%)
RC	0	1 (4%)	0
RO	10 (31%)	8 (29%)	9 (33%)
SD	16 (50%)	15 (54%)	14 (52%)
PD	6 (19%)	4 (14%)	2 (7%)



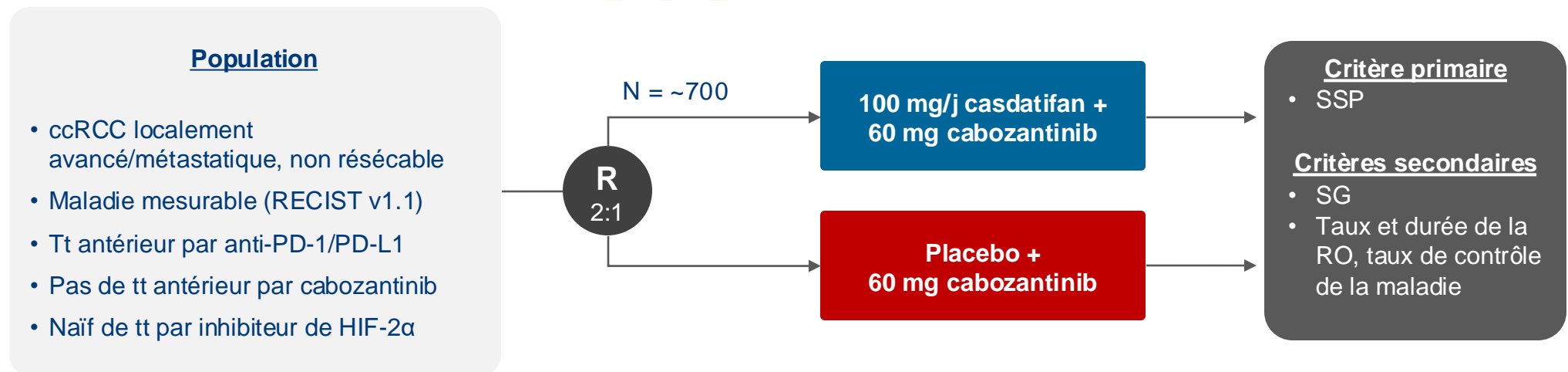
**Casdatifan : 30% de réponses rapides et durables**

# Conclusion

- Le casdatifan présente une activité antitumorale (25-33%)
- Profil de tolérance comparable à celui du belzutifan, lié au mécanisme d'action : anémie, hypoxie
- Développement à la dose de 100 mg/j en phase 3 : PEAK-1

Prévu pour le premier semestre 2025

 **PEAK-1**



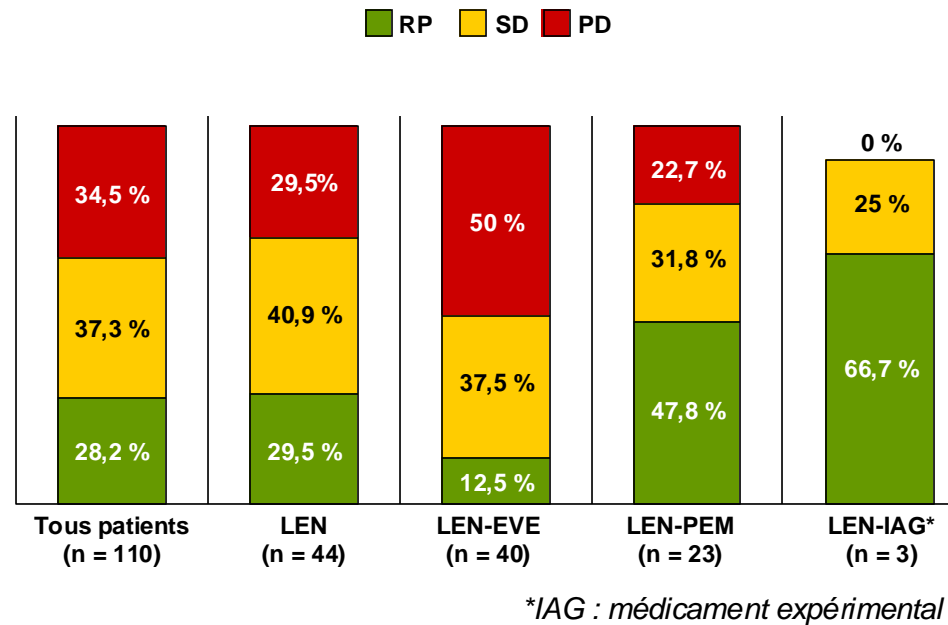
# Efficacité du Lenvatinib en monothérapie chez des patients pré traités

- Etude rétrospective française
- Critère principal : taux de RO et SSP
- Population : 115 pts
  - tt antérieur par IO : 102 (88,7%) pts
  - tt antérieur par ITK : 111 (96,5%) pts
  - 89,6% des pts avaient reçu du cabozantinib
- Histologie
  - RCC à cellules claires : 93 (80,9%) pts
  - RCC non à cellules claires : 22 (19,1%) pts

## Tolérance

- 44 pts (38,3%) ont débuté le LEN at <18mg/j
- Réduction de la dose nécessaire chez 39 pts (33,9%)
- Interruption du tt liée à la toxicité chez 11 pts (9,6%)
- Toxicités principales : fatigue (n=13, 33,3%), tr. gastrointestinaux (n=8, 20.5%), anorexie (n=7, 17.9%), et tr. cutanés (n=4, 10.3%)

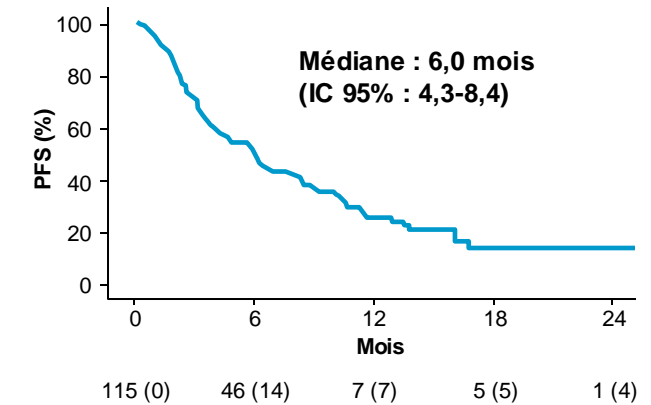
## Taux de réponse



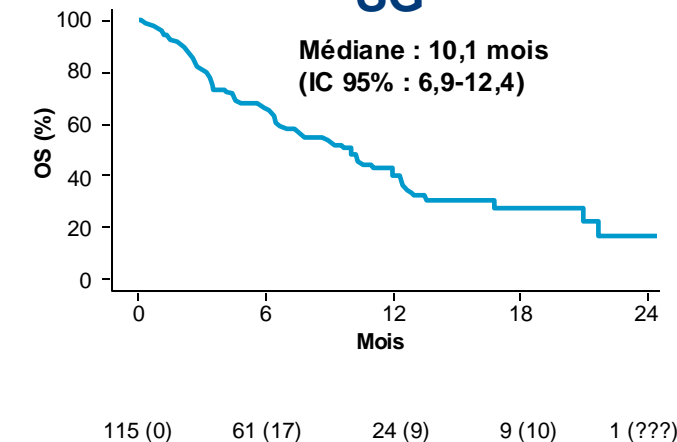
**Le lenvatinib (même en monothérapie) est efficace après ITK et immunothérapie**

(nb : à ce jour, pas de remboursement en France dans cette indication)

## SSP



## SG



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

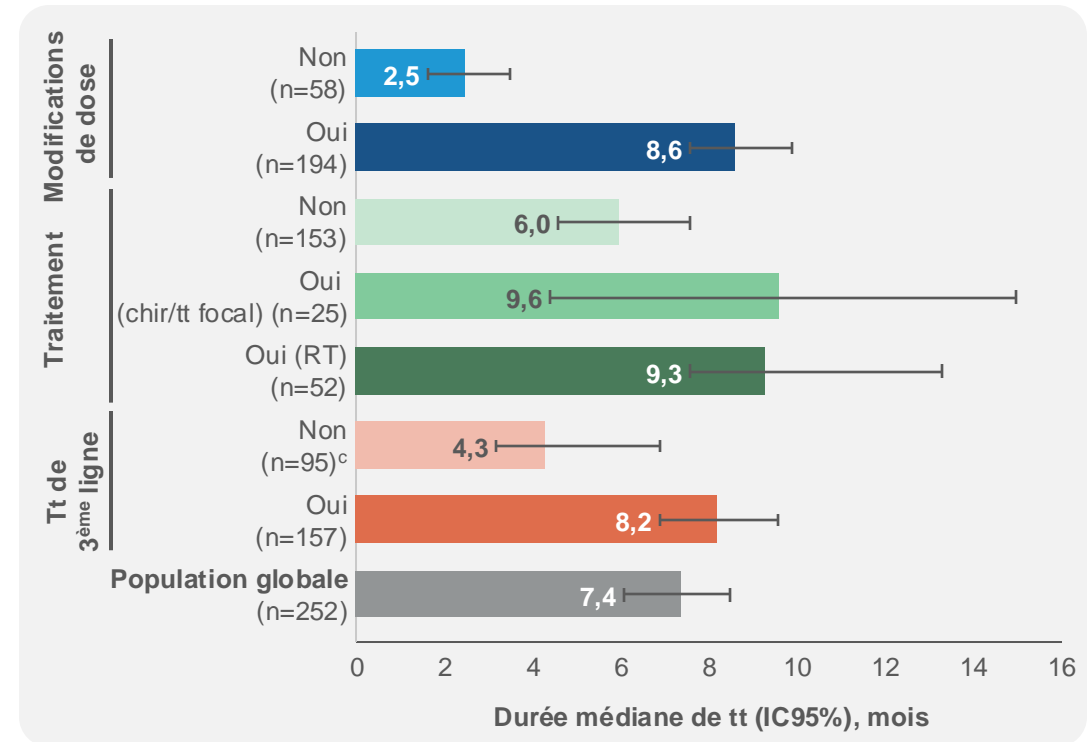
- **Population :**

- 252 patients traités par cabozantinib en 2<sup>ème</sup> ligne
- 61% pts traités en 1<sup>ère</sup> ligne par un ITK (entre 2018 et 2022)

- **Sous groupe d'intérêt :**

- Patients avec modification de dose (77%)
- Patients avec un traitement focal (31%)
- Patients ayant eu une 3<sup>ème</sup> ligne (62%)
  - Pas de différence de réponse
  - Tendance à une + longue durée de traitement par Cabo 2L

## Durée de la 2<sup>ème</sup> ligne (mois)



- Deux tiers des patients ont une 3<sup>ème</sup> ligne après le cabozantinib
- Pas d'impact de la modification de dose sur la réponse au cabozantinib en 2<sup>ème</sup> ligne
- Des traitements focaux peuvent permettre de prolonger la durée de traitement en 2<sup>ème</sup> ligne



TABLE RONDE

# Biomarqueurs

# KIM-1 : vers un nouveau biomarqueur pronostique et prédictif

## Analyse exploratoire *post-hoc* dans CheckMate 214

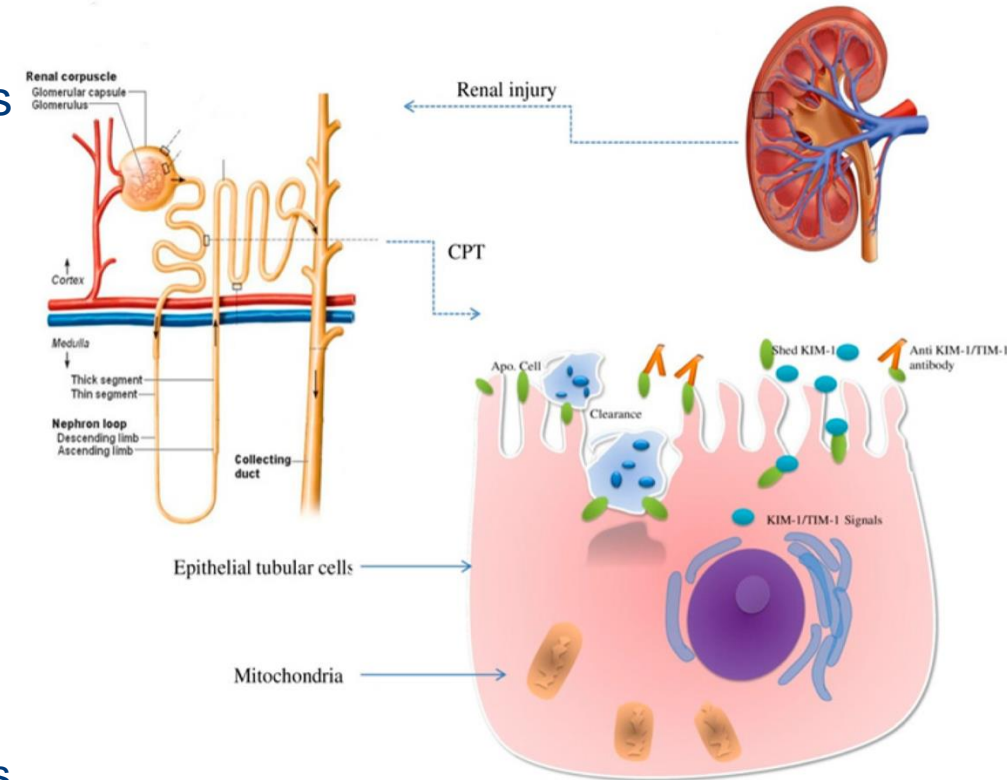
**KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1)** : protéine transmembranaire surexprimée dans les ccRCC avec son ectodomaine détectable dans le sérum => **potentiel biomarqueur circulant**

- **Taux élevé de KIM-1 circulant au stade localisé associé à :**

- Haut risque de récurrence après néphrectomie (**rôle pronostique**) (CheckMate 914 partie A, IMmotion 010)
- Potentiel **rôle prédictif de réponse à l'immunothérapie** (CheckMate 914 partie A, IMmotion 010)

- **Analyses exploratoires en situation métastatique (CheckMate 009)**

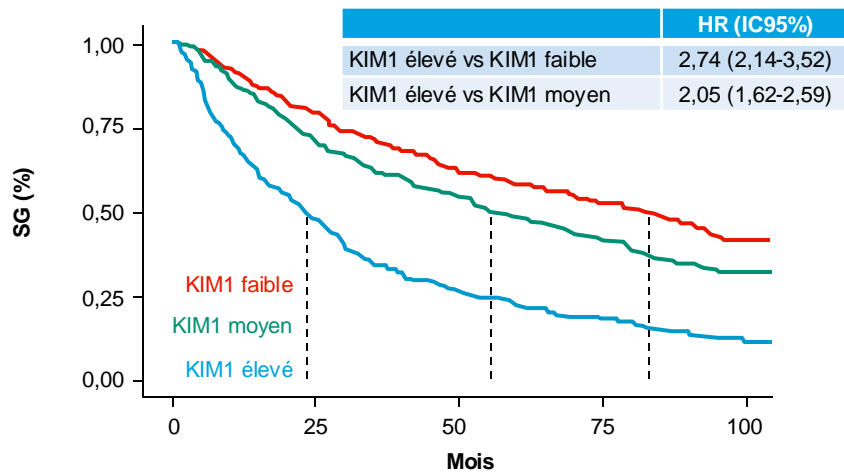
- Taux initial de KIM-1 élevé associé à une moins bonne SG (rôle pronostique)
- Une diminution précoce du taux de KIM-1 (baseline – 3 sem.) semble associée à une meilleure réponse au nivolumab (rôle prédictif)



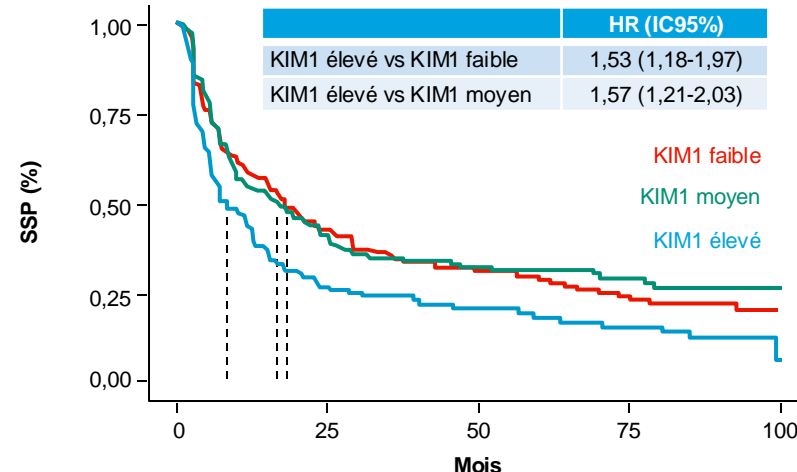
## Evaluation du biomarqueur dans analyse exploratoire de l'étude CheckMate 214

# KIM-1 initial : rôle pronostique dans l'étude CheckMate 214

- Taux de KIM-1 associé à la charge tumorale
- Taux élevé de KIM-1 associé à
  - *IMDC défavorable*
  - *Absence de néphrectomie préalable*

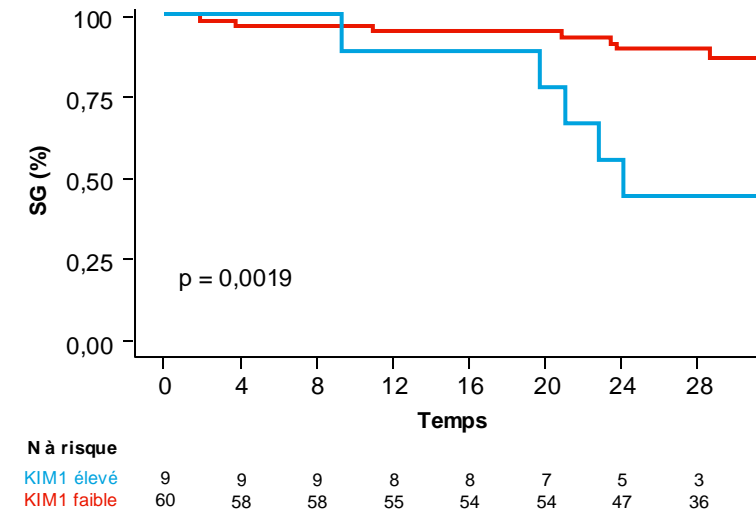


N à risque	0	25	50	75	100
KIM1 faible	274	211	159	133	33
KIM1 Moyen	274	193	146	106	18
KIM1 élevé	273	126	68	43	5



N à risque	0	25	50	75	100
KIM1 faible	274	71	40	24	1
KIM1 moyen	274	67	36	23	1
KIM1 élevé	273	36	17	11	1

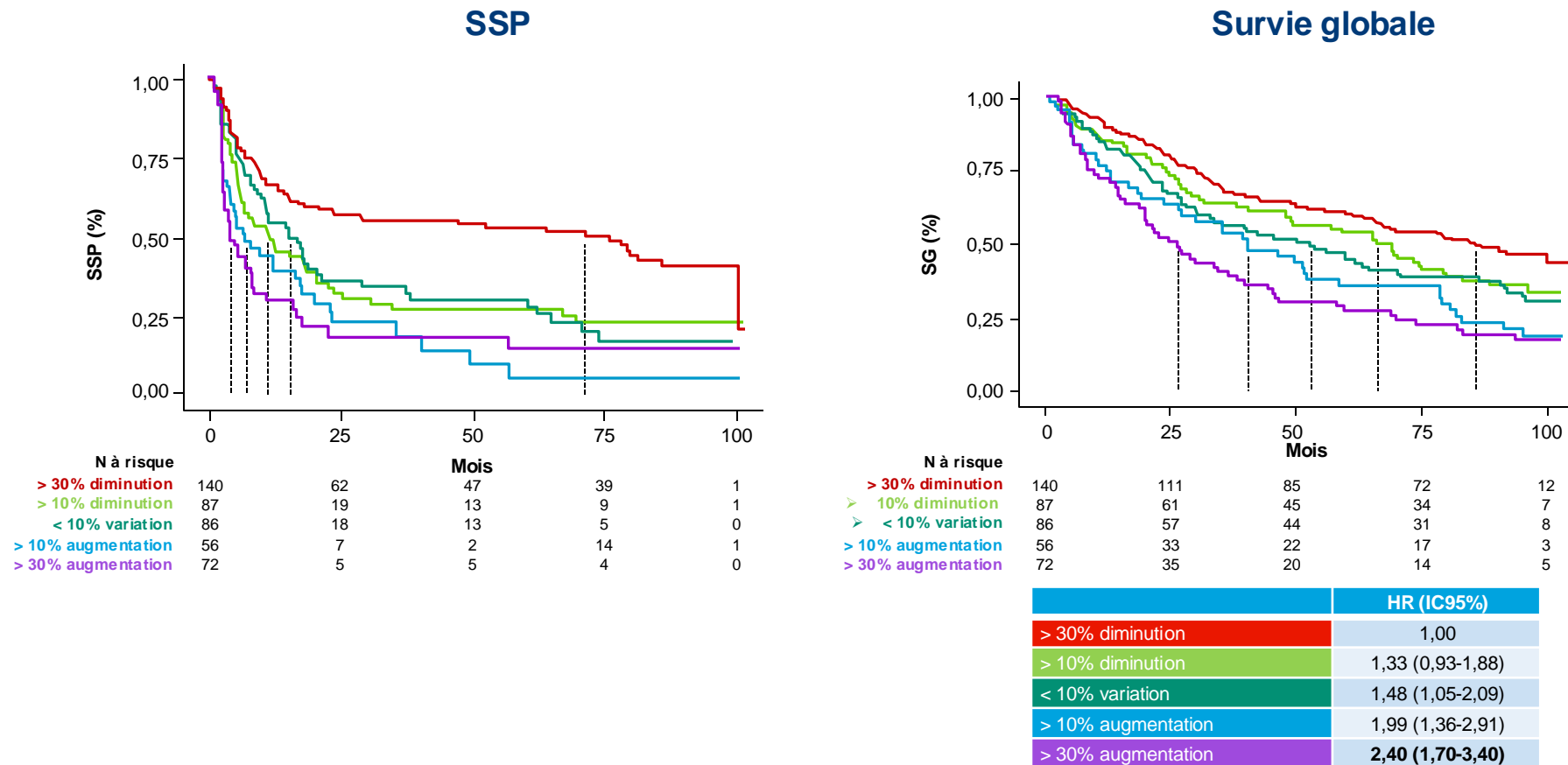
## Données similaires dans l'étude JAVELIN Renal 101



Machalani M et al. ASCO GU 2025; abst 594

# KIM-1 : rôle prédictif dans CheckMate 214 ?

- Cinétique de décroissance de KIM-1 : marqueur précoce de réponse à l'immunothérapie



# KIM-1 : marqueur précoce de réponse à l'immunothérapie

Variation de KIM-1 à 3 semaines	N (%)	Taux de RO, % (IC95%)	mSSP, mois	mSG, mois
>30% diminution	140 (31,7)	<b>69,3</b> (60,9-76,8)	<b>70,8</b> (17,8-NA)	<b>85,4</b> (63,1-NA)
>10-30% diminution	87 (19,7)	<b>36,8</b> (26,4-47,8)	<b>11,4</b> (6,3-18,2)	<b>66,1</b> (40,4-80,1)
<10% variation	86 (19,5)	<b>30,2</b> (20,8-41,1)	15,4 (10,3-20,7)	<b>52,7</b> (30,3-70,7)
>10-30% augmentation	56 (12,7)	<b>23,2</b> (13,0-36,4)	<b>7,1</b> (4,2-16,8)	<b>40,3</b> (23,8-58,4)
>30% augmentation	72 (16,3)	<b>13,9</b> (6,9-24,1)	<b>4,2</b> (3,0-8,1)	<b>26,6</b> (18,8-38,4)

# KIM-1 : conclusion

- Le changement précoce du taux de KIM-1 à 3 semaines du traitement par IPI-NIVO est associé à une efficacité plus longue de la combinaison. Cette association n'est pas observée pour le bras sunitinib
- Un taux élevé de KIM-1 à l'initiation du traitement est associé à un devenir péjoratif dans les 2 bras de traitement IPI-NIVO et sunitinib
- Rôle prédictif de réponse de KIM-1 à confirmer de manière prospective



TABLE RONDE

# RCC non à cellules claires

# RCC papillaires : données IMDC à propos du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

1551 RCC non à cellules claires dont :

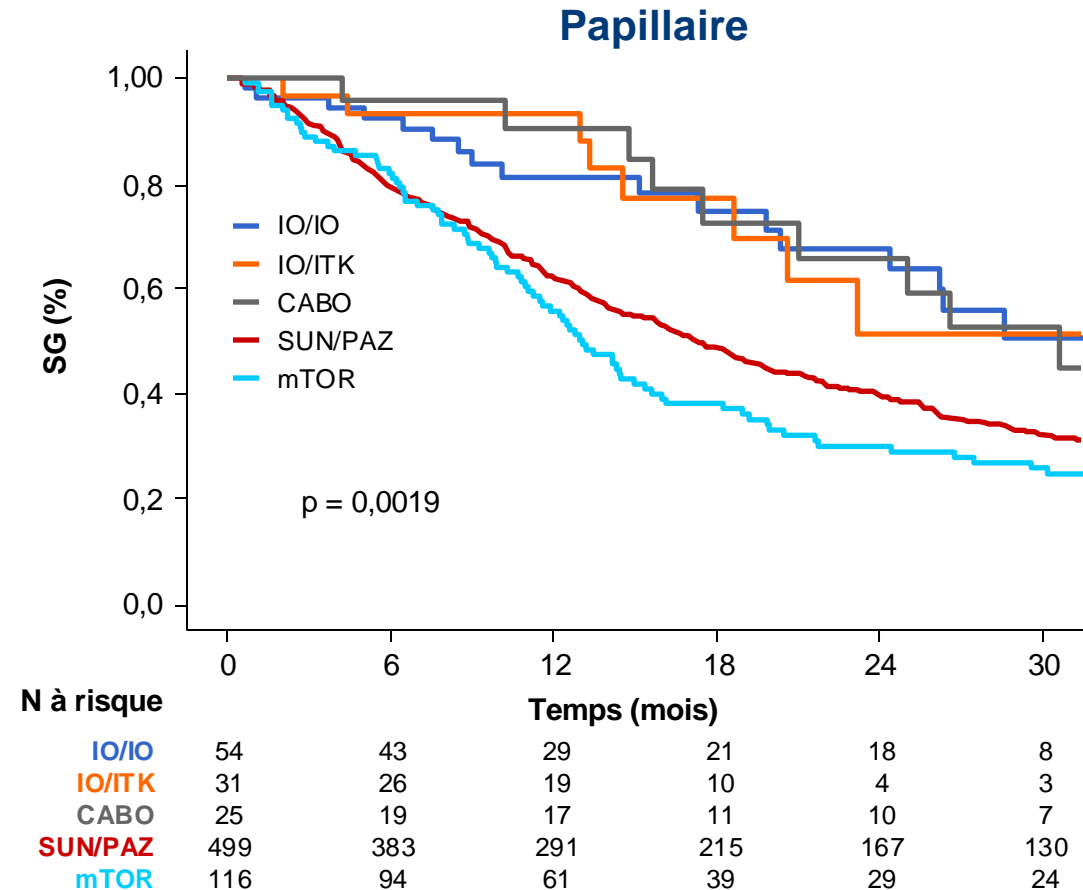
- 47% papillaires
- 19% non classés
- 13% chromophobes

Présence d'une différenciation sarcomatoïde chez 15% des patients

Globalement, les traitements comprenant une IO donnent des résultats « satisfaisants »

Résultats du cabozantinib en monothérapie dans les formes papillaires comparables à ceux obtenus avec les combinaisons

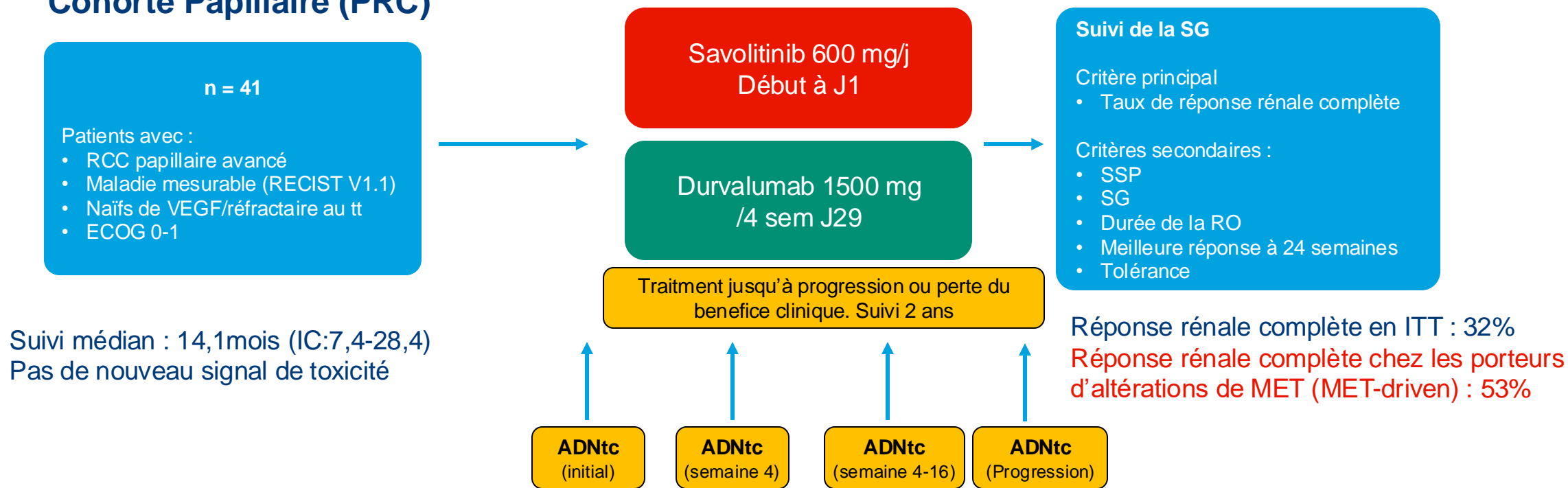
Comme attendu, la double IO semble donner les meilleurs résultats lorsqu'il existe une composante sarcomatoïde (faible effectif)



# CALYPSO : étude de phase II évaluant l'association savolitinib (inhibiteur de MET) + durvalumab dans les RCC papillaires

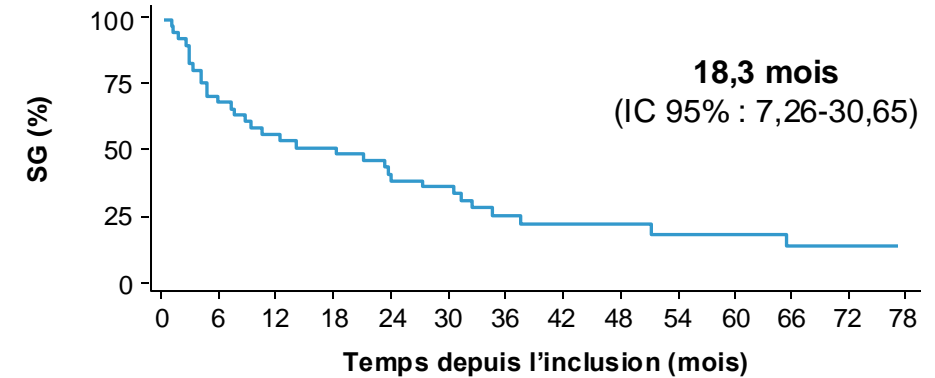
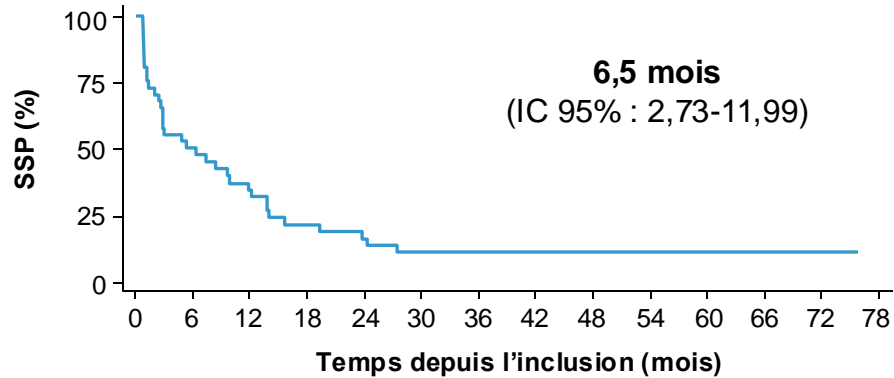
- Données finales de SSP et SG
- Analyse exploratoire sur les biomarqueurs : statut PDL, TMB, ADNtc, altérations MET (gain chrom. 7, amplification MET, amplification HGF, variations du domaine MET kinase)

## Cohorte Papillaire (PRC)

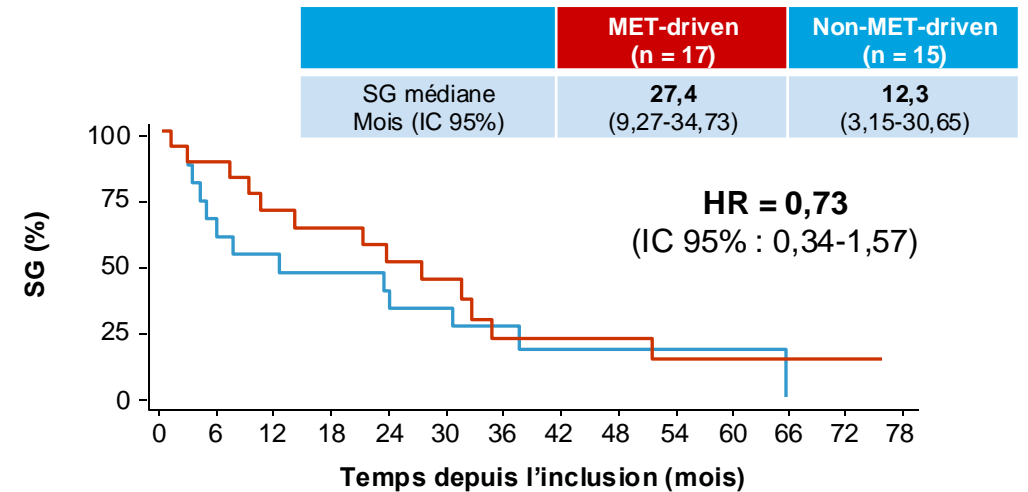
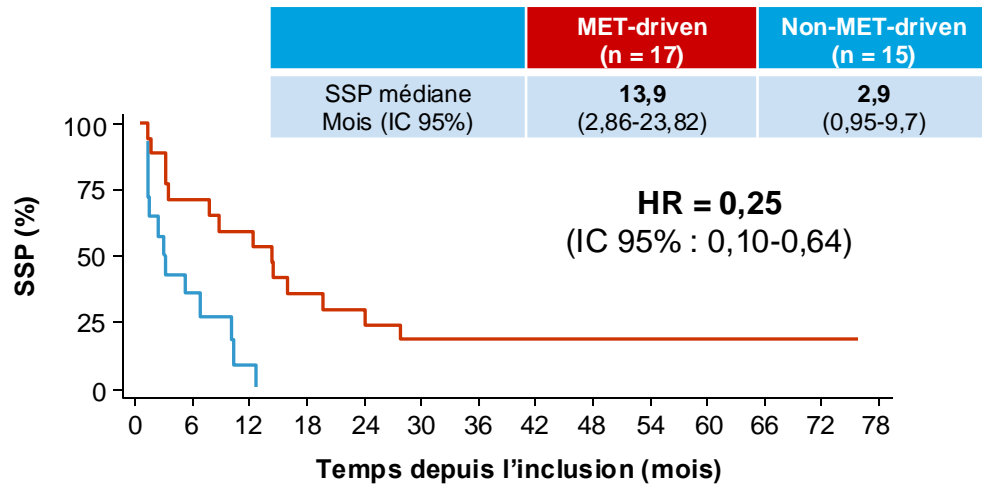


# CALYPSO : savolitinib + durvalumab dans les RCC papillaires

## Population ITT



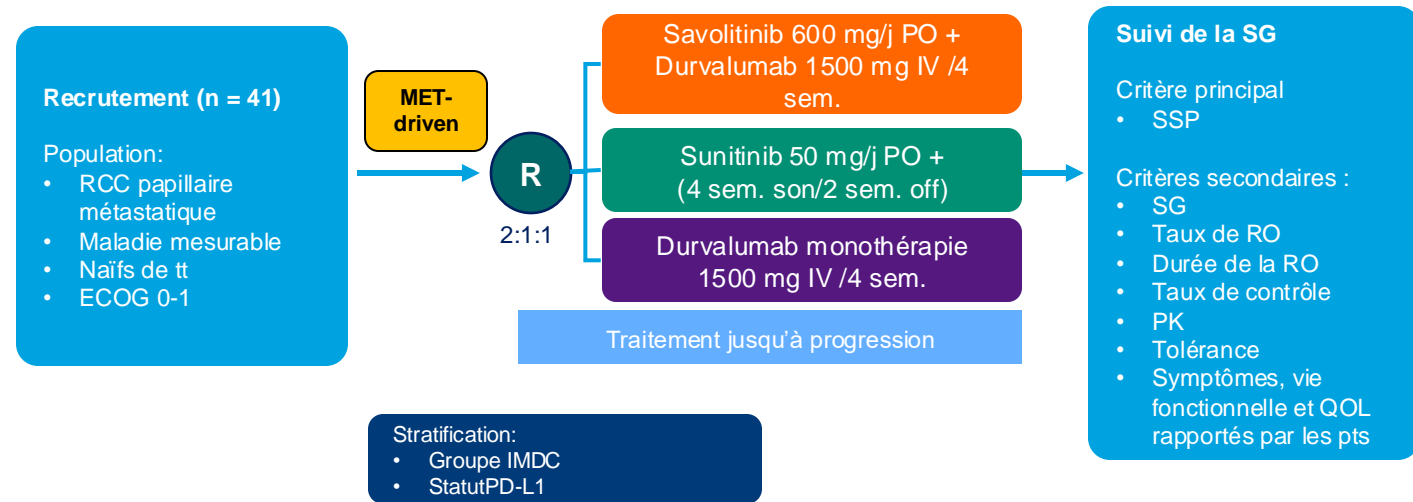
## Population avec altération *MET*



# CALYPSO : conclusions

- Association savolitinib + durvalumab active dans le carcinome papillaire du rein
- Réponses tumorales enrichies dans le groupe MET-driven avec une médiane de SG de 27,4 mois
- Poursuite du développement et évaluation de l'efficacité et de la tolérance du savolitinib en association au durvalumab dans les cancers papillaires du rein in MET-driven dans l'essai SAMETA (NCT05043090).

**SAMETA : étude ouverte de phase III, multicentrique, à trois bras, évaluant les effets de l'association savolitinib + durvalumab contre sunitinib et durvalumab en monothérapie chez des pts atteints d'un carcinome papillaire du rein non résecable, localement avancé/métastatique, MET-driven**



NCT05043090

# RCC FH déficient : lenvatinib + tistelizumab (anti PD-1)

## Schéma de l'étude

### Critères d'éligibilité

- Age  $\geq$  18 ans, < 80 ans
- ECOG 0-2
- Diagnostic confirmé de RCC FH-déficient (Histologie, séquençage)
- Stade IV non résecable, en récurrence/métastatique
- Pas de tt antérieur
- Maladie mesurable (RECIST v1.1)

### Traitement

Tistelizumab 200mg  
IV /3 sem  
+  
Lenvatinib 20 mg/j PO

### Evaluation

- Au cours des 24<sup>èmes</sup> semaines : évaluation clinique et biologique ttes les 3 semaines
- Imagerie ttes les 6 semaines
- Après les 24<sup>èmes</sup> semaines : efficacité et tolérance tous les 3 mois

### Fin du tt si :

- Progression
- Toxicité intolérable
- Décès ou perdu de vue
- Retrait du consentement

NCT05877820

- Critère principal : taux de RO (RECIST 1.1)
- Critères secondaires : SSP, taux de contrôle de la maladie, durée de la RO, taux de SG 1/2 ans, tolérance
- Critères exploratoires : métabolites circulants modificateurs du succinate, caractéristiques de l'infiltration immunitaire

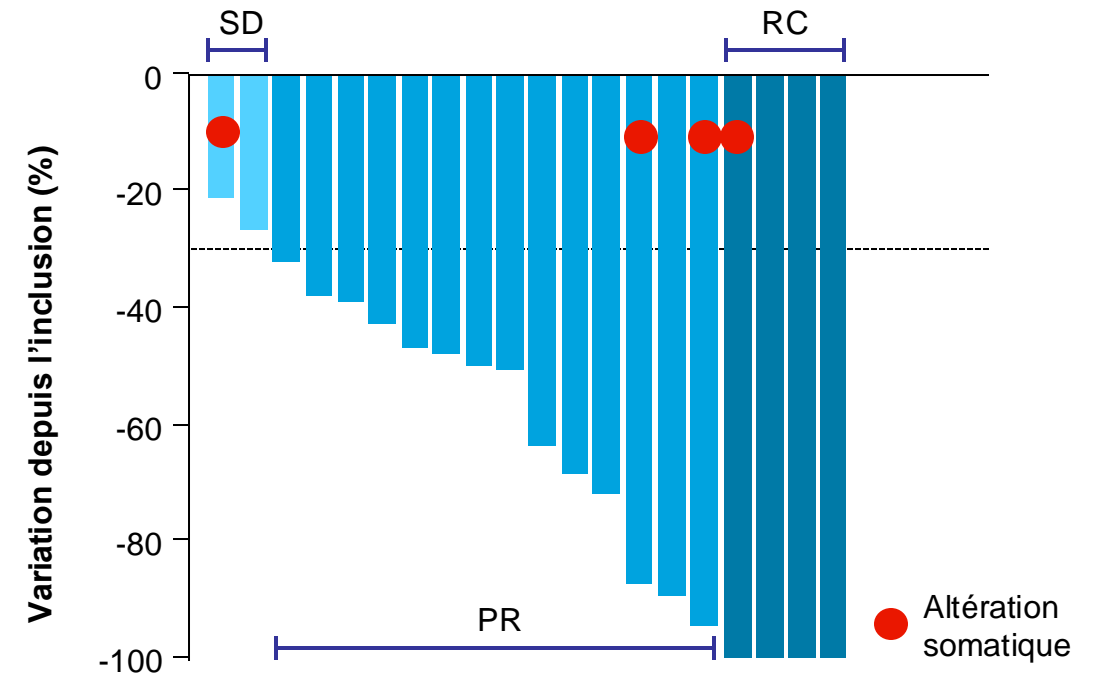
- **20 patients** : 15 avec mutation germinale, 4 avec mutation somatique
- Age médian : 41 ans
- Néphrectomie chez 75% des patients
- IMDC fav/inter/défav : 15% / 55% / 30%
- Médiane de suivi : 9,7 mois

# RCC FH déficient : lenvatinib + tislelizumab

## Réponse objective

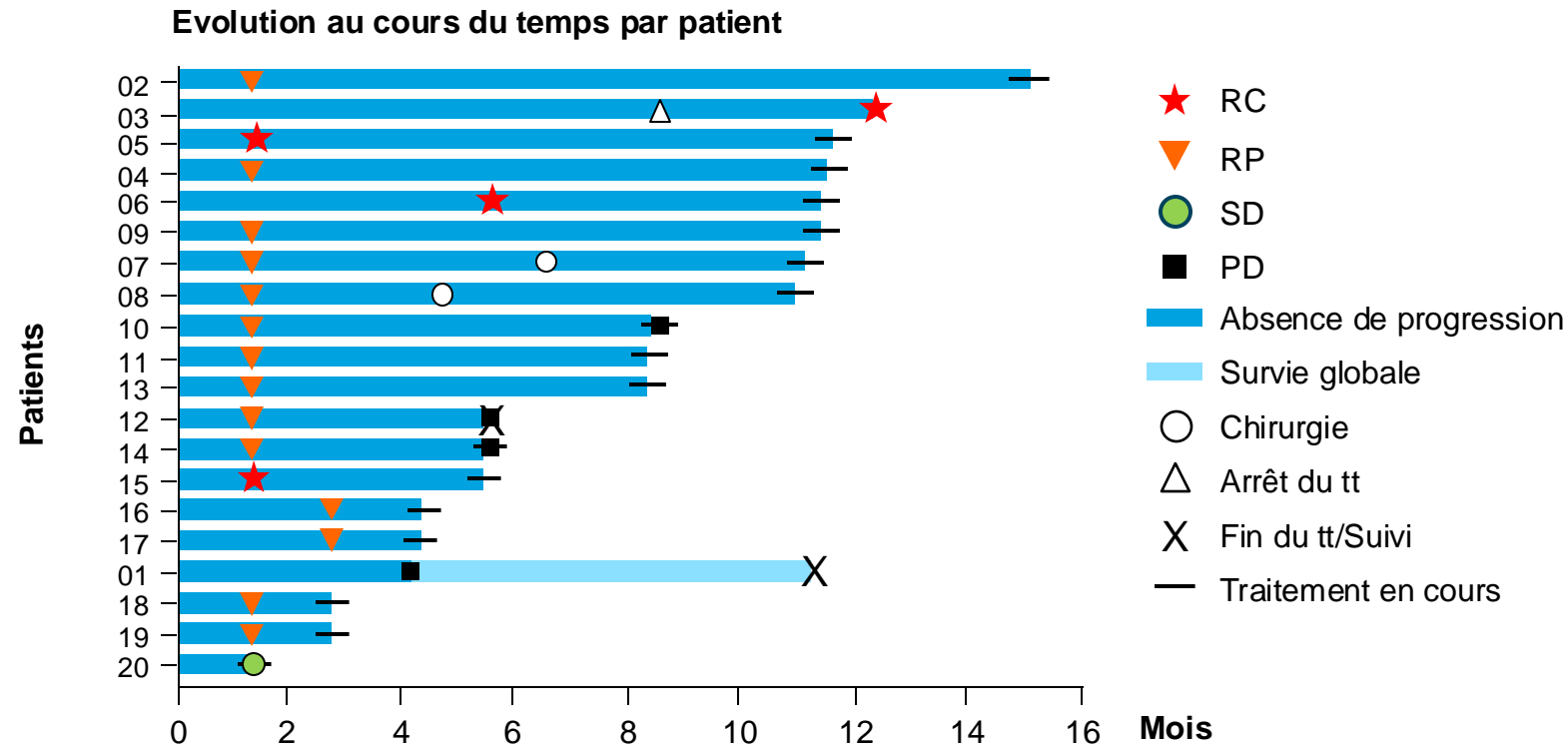
- Suivi médian : 9,7 (1,4-15,2) mois
- Taux de RO : 90% (18/20); taux de contrôle de la maladie : 100%
- Bénéfice chez tous les pts (formes héréditaires et sporadiques)

Réponse	Cohorte (n=20)
Taux de RO, % (IC 95%)	90 (66,9-98,3)
<b>Meilleure réponse, No. (%)</b>	
RC	4 (20)
RP	14 (70)
SD	2 (10)
PD	0 (0)
Taux de contrôle de la maladie, % (IC 95%)	100 (80,0-100)
Taux de bénéfice clinique, % (IC 95%)	85 (61,1-96,0)
SSP médiane, mois	NA



# RCC FH déficient : lenvatinib + tislelizumab

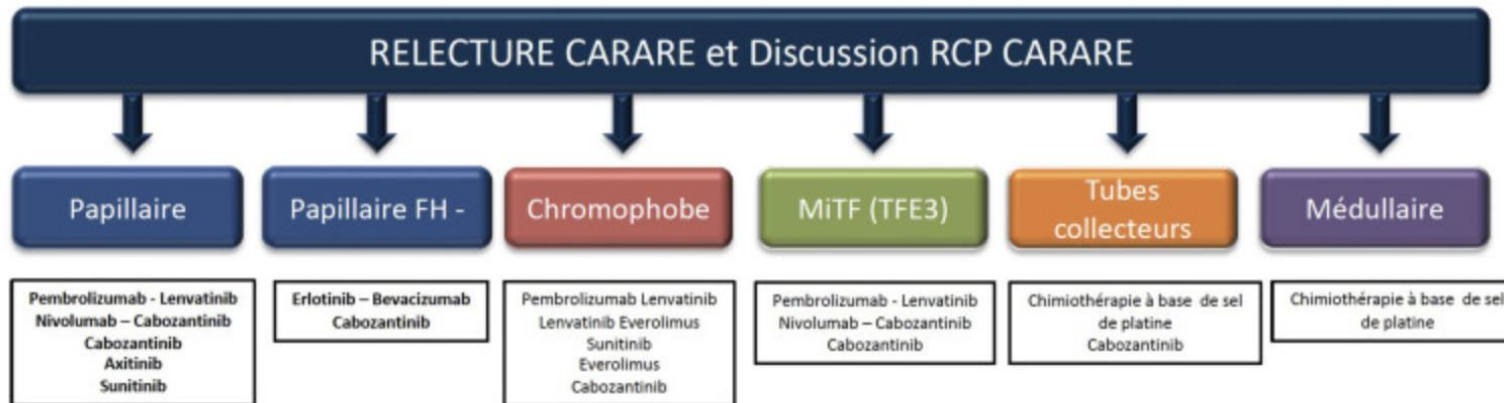
- Efficacité prometteuse, à confirmer à plus large échelle
- Quid de l'efficacité du lenvatinib en monothérapie ?



# Conclusion nccRCC : Papillaires

- En pratique :
  - Importance de discuter les dossiers en RCP CARARE
  - Recherche systématique des anomalies de FUMARATE HYDROGENASE
  - Question de l'immunothérapie toujours ouverte, importance de l'inclusion dans les essais cliniques dont PAXIPEM

## Recommandations ccAFU



*Options thérapeutiques non hiérarchisées en absence d'étude randomisée de phase 3 et de comparaison directe*



TABLE RONDE

# CANCER DE LA PROSTATE



TABLE RONDE

# CaP localisé

# CaP à haut risque : PT vs RT

## Données individuelles de deux essais de phase III randomisés

### Contexte

RT + HT longue

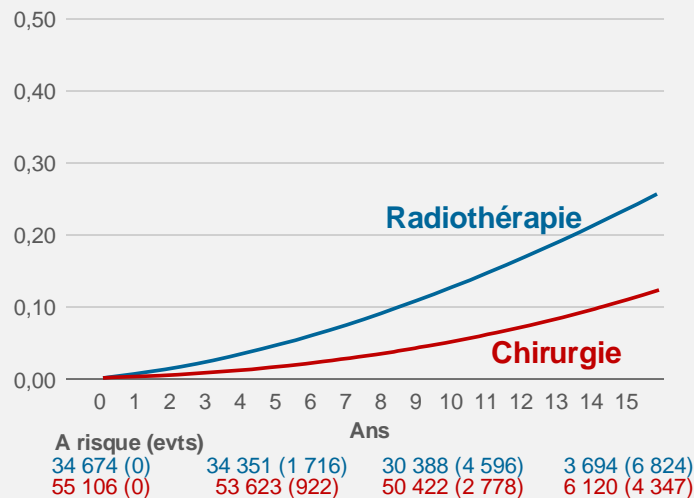
vs

PT + Tt adjuvant personnalisé

Registres de population

Etudes rétrospectives

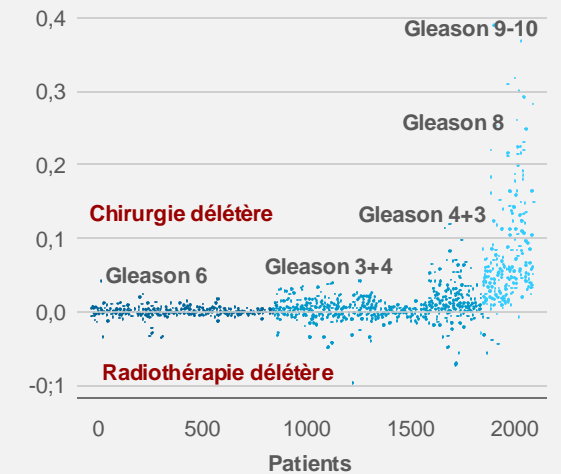
### Mortalité autre que par CaP



### Biais et sources de confusion

- Taux élevé de données manquantes
- Traitements non standardisés
- Suivi non standardisé
- Informations incomplètes sur les Tt
- Biais de sélection

### Métastases à distance (échec clinique)



# CaP à haut risque : PT vs RT

## Méthodologie

### Biais et sources de confusion

- Taux élevé de données manquantes
- Traitements non standardisés
- Suivi non standardisé
- Informations incomplètes sur les traitements
- Biais de sélection

### Recherche systématique

- Medline
- Embase
- Registre des essais

- Bras contrôle : RT standard ou tt incluant la PT
- Grands essais nationaux de groupes coopérateurs
- Recrutement à la même période (suivi similaire)
- Registres des essais cliniques
- Question posée similaire

L'utilisation des données d'essais randomisés de phase III de groupes coopérateurs nationaux portant sur des patients qui ont été recrutés en même temps dans des essais visant à répondre à une question similaire permettrait de réduire ou d'éviter de nombreuses sources de biais.

### CALGB 90203 (PUNCH)

#### CaP haut risque

- cT1-T3a
- PSA ≤100 ng/mL
- Score de Gleason 8-10
- Probabilité de SSPb\* < 60% à 5 ans

#### PT + tt postopératoire personnalisé

23% ont reçu une RT adjuvante  
49% ont reçu un tt de rattrapage

#### PT + tt postopératoire personnalisé + 6 cycles docétaxel en néoadjuvant et HT

13% ont reçu une RT adjuvante  
39% ont reçu un tt de rattrapage

Curage ganglionnaire élargi dans les deux bras

### NRG/RTOG 0521

#### CaP haut risque

- Gleason 9-10
- Gleason 7-8 + PSA >20-150 ng/mL
- Gleason 8 + PSA <20 ng/mL + ≥cT2

#### RT + HT\*\* longue

RT + HT longue + 6 cycles de docétaxel en néoadjuvant

RT : 72-75.6 Gy avec irradiation ganglionnaire

HT : agoniste de la LHRH pendant 24 mois

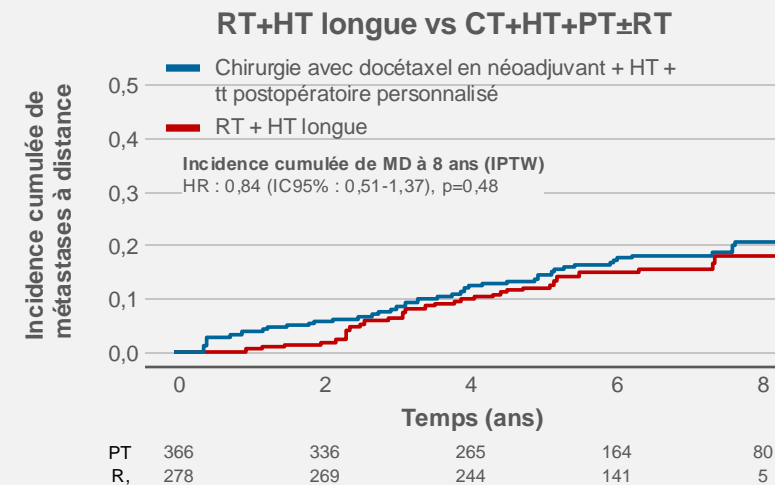
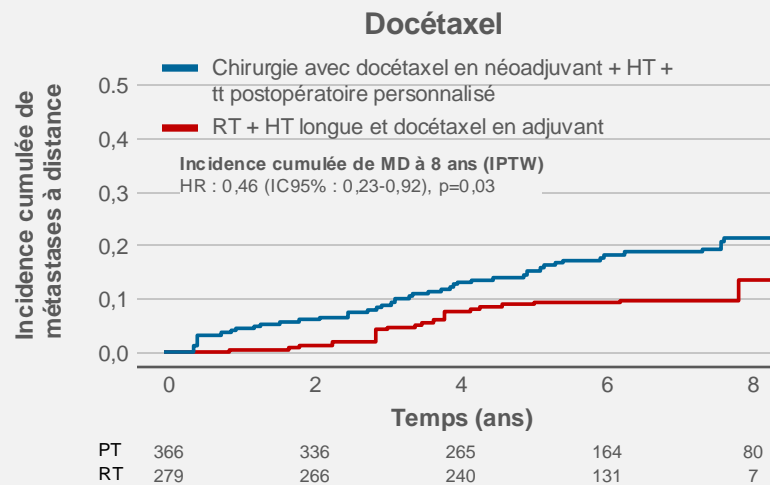
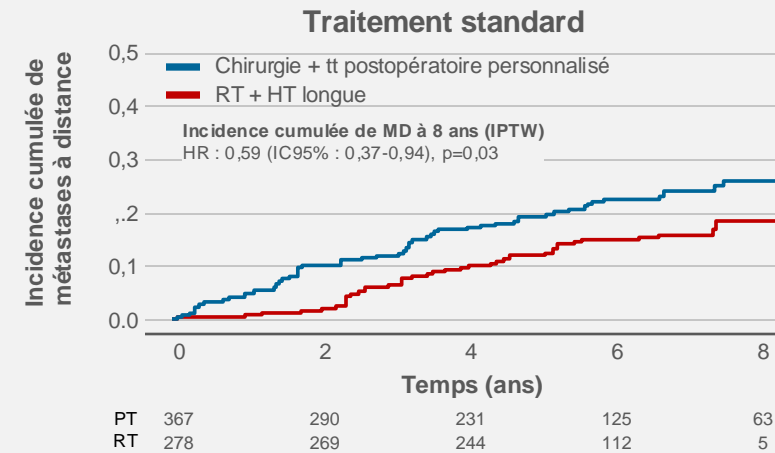
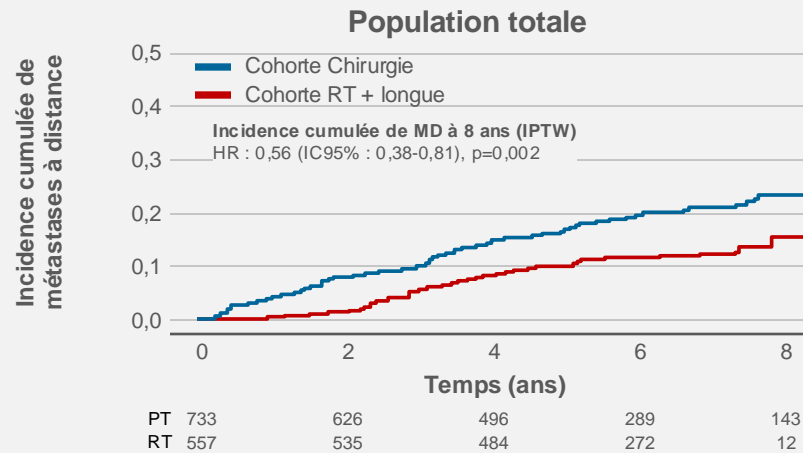
# CaP à haut risque : PT vs RT

## Caractéristiques initiales

		Tt avec chirurgie (n=733)	Tt avec RT (n=557)	p
<b>Age</b>	Médian (IQR) > 70	63 (57-67) 69 (9%)	66 (60-72) 173 (31%)	<0,001
<b>Score Gleason biopsie</b>	6-7 8 9-10	93 (13%) 279 (38%) 361 (49%)	89 (16%) 176 (32%) 292 (52%)	0,03
<b>Stade clinique</b>	T3-T4	127 (17%)	152 (27%)	<0,001
<b>PSA initial</b>	Médian (IQR) > 20 ng/mL	10 (6-20) 187 (25%)	15 (7-34) 236 (43%)	<0,001
<b>Groupes à risque</b>	Elevé (NCCN) Très élevé (STAMPEDE)	578 (79%) 155 (21%)	379 (66%) 178 (34%)	<0,001

# CaP à haut risque : PT vs RT

## Métastases à distance (MD; critère principal)



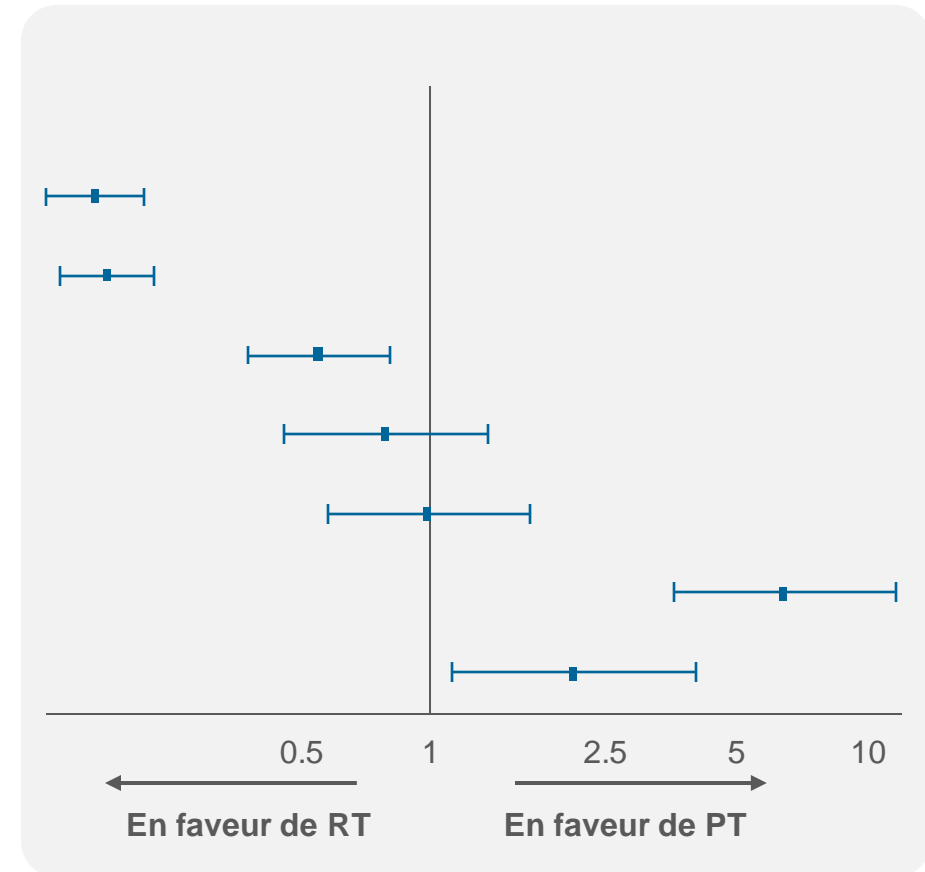
# CaP à haut risque : PT vs RT

## Critères secondaires

Critères	Incidence à 8 ans (PT)	Incidence à 8 ans (RT)	IPTW* HR (IC95%)
Récidive biochimique	0,72 (0,67-0,76)	0,30 (0,24-0,35)	0,17 (0,13-0,22)
Progression	0,77 (0,72-0,80)	0,33 (0,27-0,38)	0,18 (0,14-0,23)
Métastases à distance	0,23 (0,19-0,28)	0,16 (0,10-0,21)	0,56 (0,38-0,81)
Décès après progression	0,15 (0,10-0,19)	0,11 (0,07-0,15)	0,79 (0,46-1,36)
Décès après MD**	0,10 (0,06-0,13)	0,08 (0,05-0,12)	0,99 (0,58-1,71)
Décès sans progression	0,01 (0,004-0,02)	0,11 (0,07-0,15)	6,57 (3,64-11,85)
Décès sans MD**	0,07 (0,03-0,10)	0,14 (0,09-0,18)	2,14 (1,12-4,10)

\*IPTW : score de propension qui efface les différences entre les 2 groupes (âge, gravité initiale de la maladie)

\*\* Métastases à distance



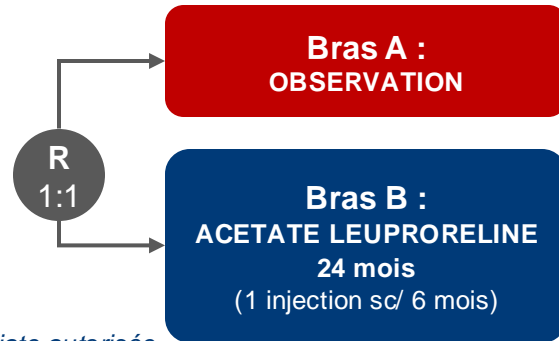
# CaP à haut risque : PT vs RT

## Conclusions

- Le traitement à base de RT semble induire une incidence plus faible de métastases à distance que la chirurgie chez les patients inclus dans les essais cliniques randomisés de phase III
  - Avec des résultats qui ne sont pas différents en survie spécifique
  - Environ 80% des patients atteints d'un CaP à haut risque et traités par chirurgie recevront d'autres traitements ou présenteront une récurrence
    - La RT adjuvante/de rattrapage précoce reste essentielle pour cette population
- Dans l'attente des résultats de l'étude randomisée SPCG-15

# AFU-GETUG-20 : HT adjuvante post PT dans les CaP localisés à haut risque - étude de phase III

- Pts avec facteurs de haut risque (score de Gleason postop > 7 ou ISUP ≥ 3 ou pT3b)
- R0, N0 ou Nx, M0
- PSA postopératoire < 0,1 ng/mL

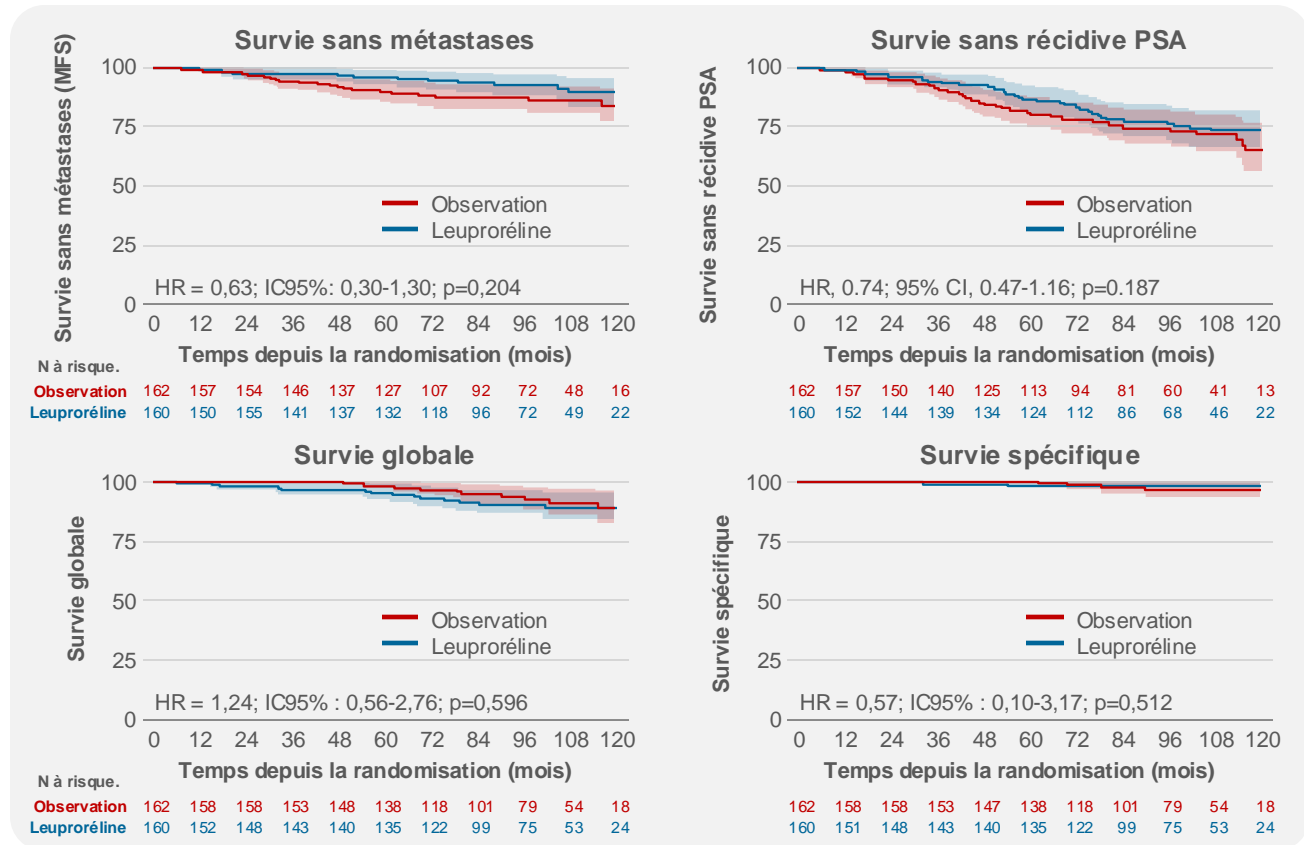


Note : RT postopératoire immédiate autorisée

Caractéristiques		OBSERVATION N=162	ACETATE LEUPRORELINE N=160	Total N=322
Age (ans)	Moy.	64.5	65	64.7
	Méd.	65	65	65
	Ecart	50-73	46-77	46-77
ECOG	0	152	152	304 (95%)
	1	8	8	16 (5%)
	Manquantes	2	0	2
pN	0	112	111	223 (69,3%)
	x	43	43	86 (26,7%)
	+	7	6	13 (4%)
Score de Gleason post opératoire	≤7	76	73	149 (46,3%)
	>7	86	87	173 (53,7%)
RT post opératoire	Non	151	157	308 (95,7%)
	Oui	11	3	14 (4,3%)

Reference

Rozet F et al. ASCO GU 2025; abst 386

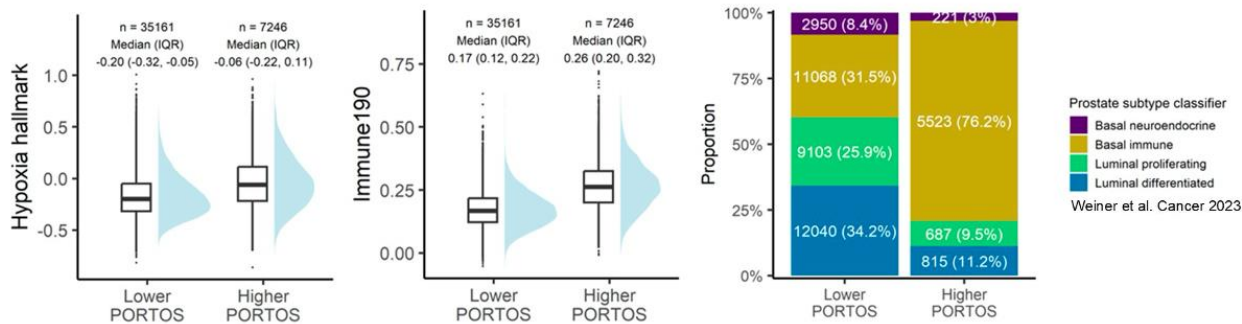


- Suivi médian de 96,1 mois (IC 95% : 93,6-106,1) dans le bras leuproréline et de 97,2 mois (91,8-101,4) dans le bras observation

- L'utilisation d'une HT par ac. leuproréline pendant 2 ans après la PT chez les pts à haut risque avec un PSA post op. indétectable n'a pas amélioré de manière significative la survie sans métastases dans l'essai AFU-GETUG-20
- Limites : la moitié des patients prévus seulement ont été recrutés (325/700)

# Validation de PORTOS (Post-Operative Radiation Therapy Outcomes Score) Signature prédictive de la réponse à la RT basée sur 24 gènes

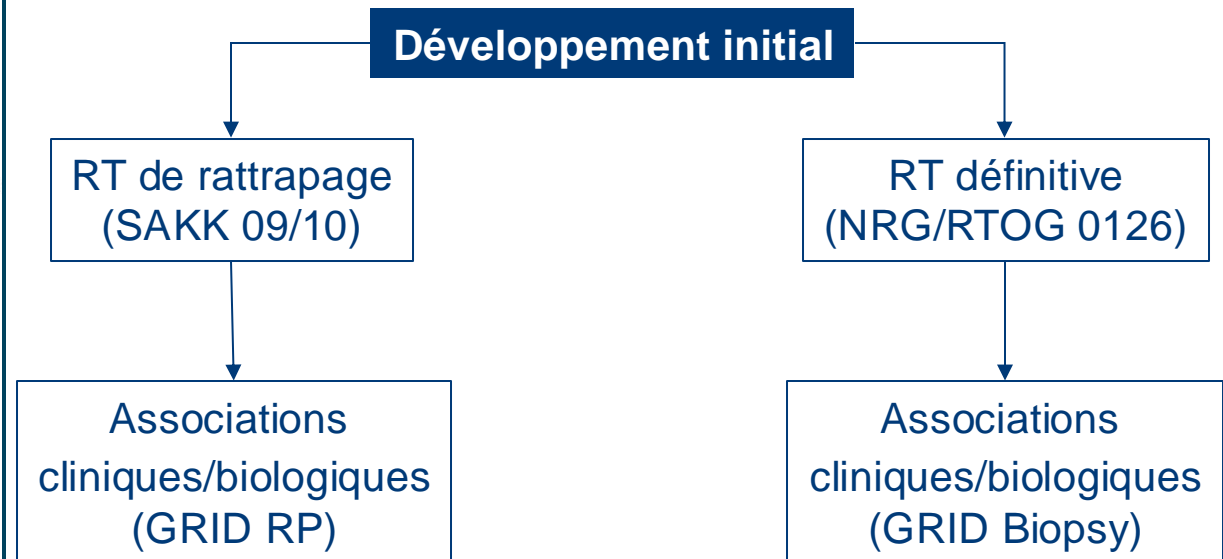
## Données de vraie vie post PT (N=42 407)



**PORTOS : un score élevé est associé à l'hypoxie et à la réponse immunitaire**

## RT postopératoire Score prédictif (PORTOS)

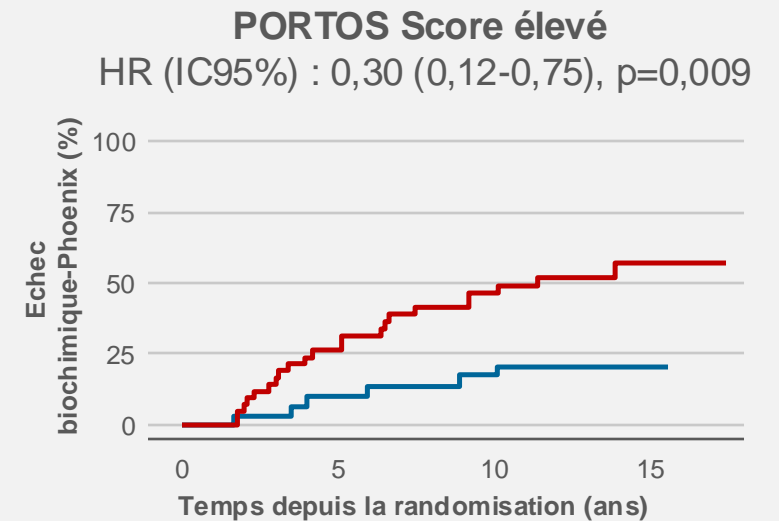
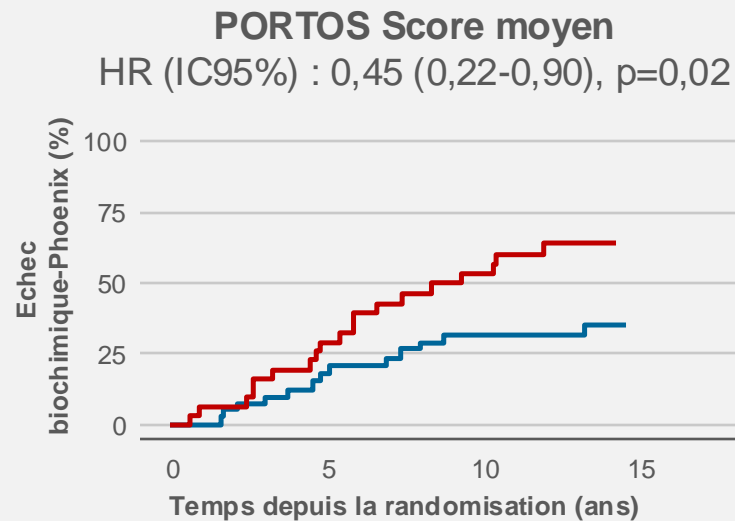
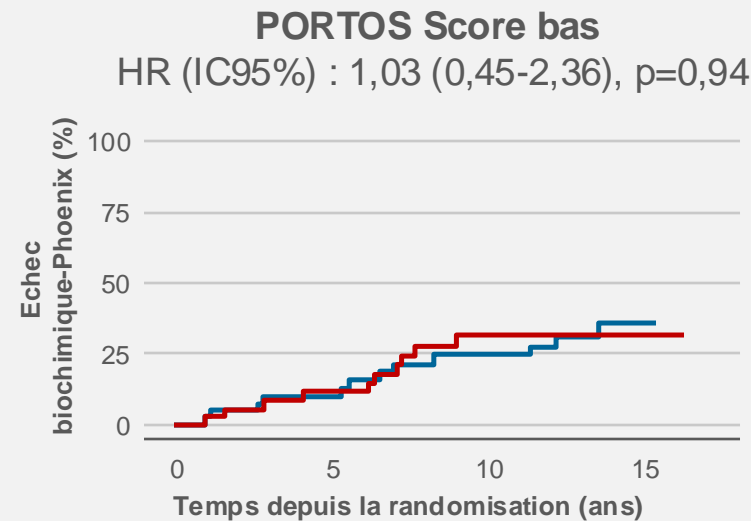
### Développement initial



# Validation de PORTOS

## Réponse à la RT à visée curative chez des patients non opérés

### PORTOS dans l'essai NRG/RTOG 0126 (n=215)



Nombre de pts à risque

<b>3D/IMRT 79.2</b>	38	32	17	4	<b>3D/IMRT 79.2</b>	40	25	14	<b>3D/IMRT 79.2</b>	30	23	15	1
<b>3D/IMRT 70.2</b>	34	25	10	1	<b>3D/IMRT 70.2</b>	31	17	7	<b>3D/IMRT 70.2</b>	42	27	14	1
Taux d'évts													
<b>3D/IMRT 79.2</b>		11%	24%	36%	<b>3D/IMRT 79.2</b>		18%	31%	<b>3D/IMRT 79.2</b>		10%	17%	21%
<b>3D/IMRT 70.2</b>		12%	31%	31%	<b>3D/IMRT 70.2</b>		29%	53%	<b>3D/IMRT 70.2</b>		26%	47%	57%

Zhao S et al. ASCO GU 2025; abst 308

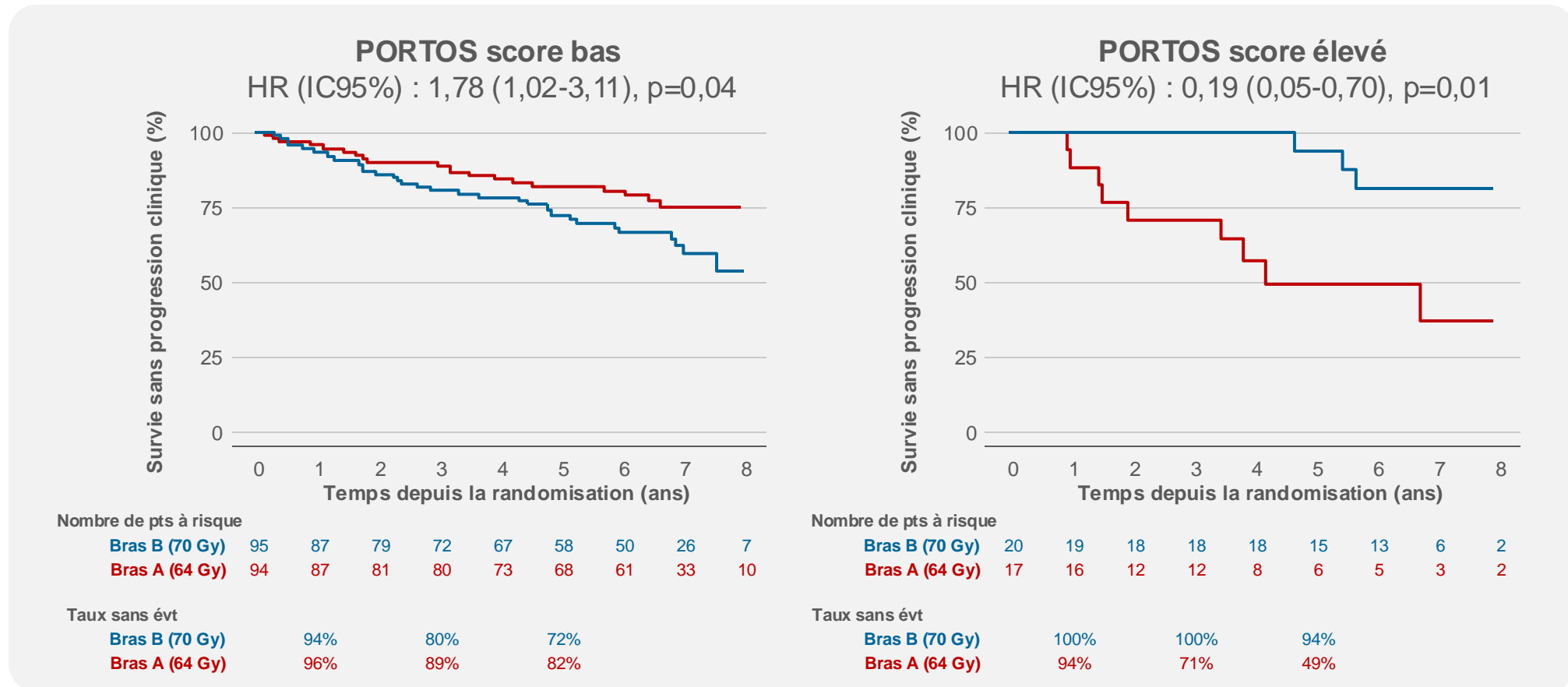
Score bas vs élevé : p = 0,003

**Intérêt de l'escalade de dose en cas de primo traitement si score PORTOS élevé**

# Validation de PORTOS

## Réponse à la RT de rattrapage en post opératoire

### PORTOS dans l'étude SAKK 09/10 (n=226)



Interaction p = 0,003

Dal Pra et al. ASTRO 2022



TABLE RONDE

# Recherche biochimique

# CaP et récurrence post RT

## Incidence des récurrences après radiothérapie

- Incidence des rechutes biochimiques de 25%<sup>1</sup> sur les 65 000 pts traités par RT (en 2018) soit **16 000** nouveaux cas de CaP résistants après RT sept ans plus tard (2025)

Classification D'Amico	Incidence cumulée des récurrences biochimiques (BCR) (IC95%)
Faible	18% (15%-21%)
Intermédiaire	24% (21%-26%)
Elevé	36% (33%-39%)

\*BCR : PSA  $\geq$  0,2 après 2 examens consécutifs ; suivi médian : 7,3 ans

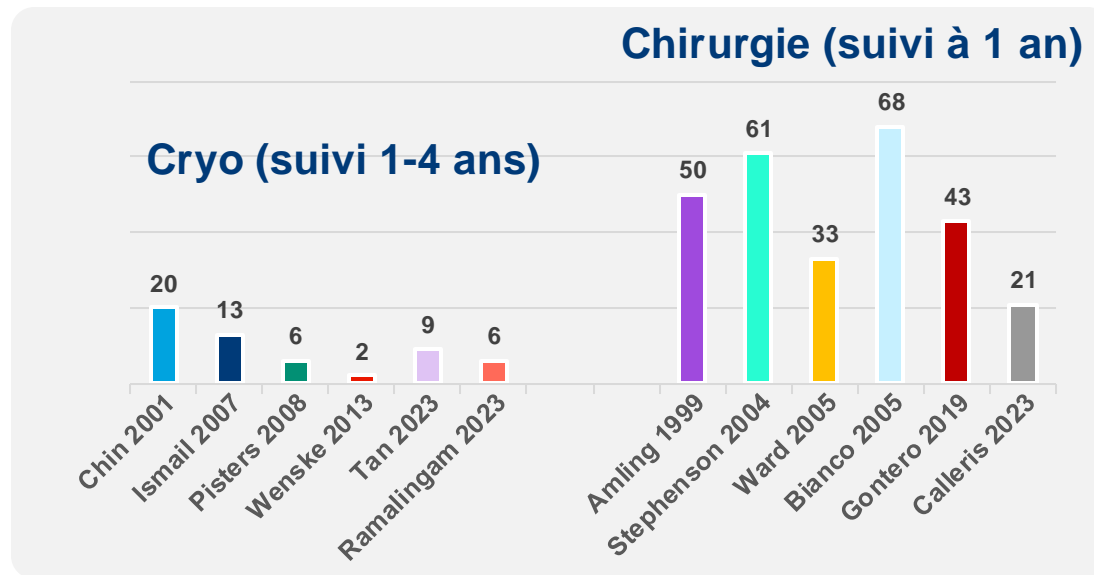
(1) Falagario UG, Abbadi A, Remmers S, et al. Biochemical Recurrence and Risk of Mortality Following Radiotherapy or Radical Prostatectomy. JAMA Netw Open. 2023

# Rechute biochimique après RT : traitements de rattrapage

## Comparaison de la morbidité de la PT et de la cryothérapie

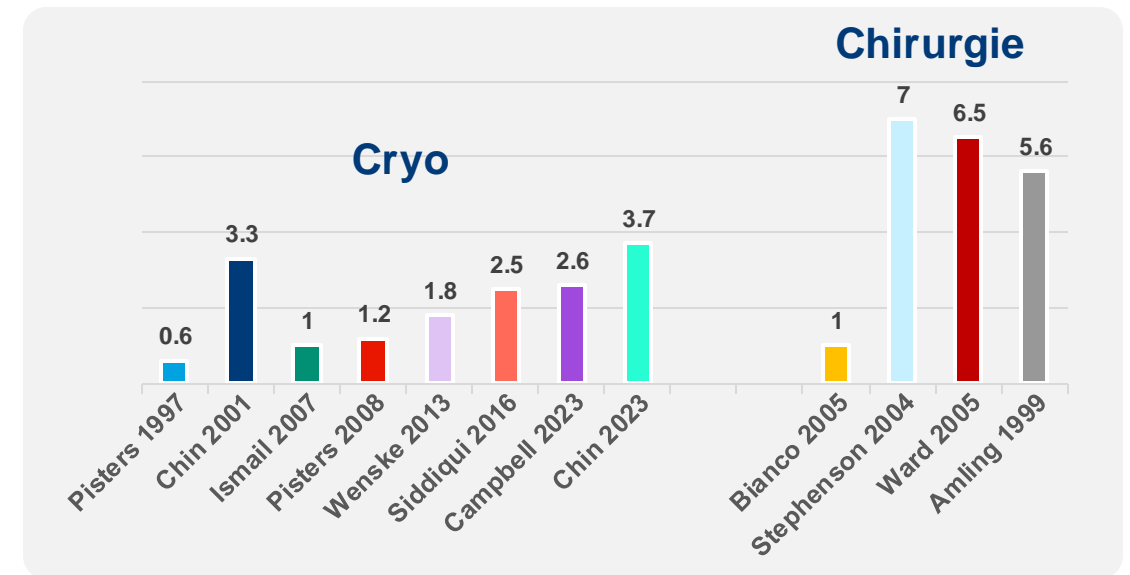
### Taux d'incontinence (Cryo vs PT)

- Taux d'incontinence dans des études >100 pts
- Amélioration des résultats dans les 2 groupes, dans les études les plus récentes



### Taux de lésions rectales (PT vs Cryo)

- Taux de lésions rectales dans des études >100 pts
- Taux de complications rectales plus bas après Cryo



Lee, H.; Thakker, S.; Wysock, J.; Tan, W.P. Salvage Cryoablation for Recurrent Prostate Cancer Following Radiation – A Comprehensive Review. *Cancers* 2024, 16, 2717. 10.3390/cancers16152717; Drobner J, Kaldamy A, Shah MS, Ghodoussipour S. The Role of Salvage Radical Prostatectomy in Patients with Radiation-Resistant Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023 Jul PMID: 37509395

# Traitements focaux de rattrapage : Survie Sans Progression (SSP)

Type de tt	Temps	SSP	Temps	SSP
<b>Total glande</b>				
Tt regroupés	2 ans	63%	5 ans	50%
CRYO	2 ans	77%	5 ans	55%
HIFU	2 ans	48%	5 ans	44%
<b>Focal glande</b>				
Tt regroupés	2 ans	61%	5 ans	54%
CRYO	2 ans	64-78%	5 ans	47-56%
HIFU	2 ans	52%	-	-
Electroporation	2 ans	76%	5 ans	60%

SSP : pas de cancer sur les biopsies de suivi, ni métastase, ni de récurrence clinique, ni de recours à un tt supplémentaire

*Deivasigamani, Sriram, et al. « Systematic Review and Meta-Analysis of Salvage Ablation for Radiation-Recurrent Localized Prostate Cancer – A Focal Therapy Society Project »; DOI 10.2139/ssm.4981096*

# Traitement totalité glande vs Tt focal glande : Survie Globale

Type de Tt	SG à 5 ans (IC95%)	SG à 10 ans (IC95%)
<b>Total glande</b>		
Tt regroupés	88% (82-92)	81% (75-86)
CRYO	89% (81-94)	80% (72-87)
HIFU	83% (79-87)	83% (1 seule étude)
<b>Focal glande</b>		
CRYO	100% (2 études)	83% (1 seule étude)
HIFU	92% (1 seule étude)	

*Deivasigamani, Sriram, et al. « Systematic Review and Meta-Analysis of Salvage Ablation for Radiation-Recurrent Localized Prostate Cancer – A Focal Therapy Society Project »; DOI 10.2139/ssm.4981096*

# Traitement totalité de la glande et traitement focal (FA)

## Morbidité

Condition	Total (%)		Focal (%)
Sténose*	6% (3-11)	=	8% (5-12)
Rétention urinaire	13% (9-19)	>	6% (4-9)
Fistule uréthro-rectale	3%	=	3%
Traumatisme uréthral	0%-15%	=	8%
Douleurs périnéales	4%-40%	=	4%-31%
Infection urinaire	8% (4-13)	=	10% (7-15)

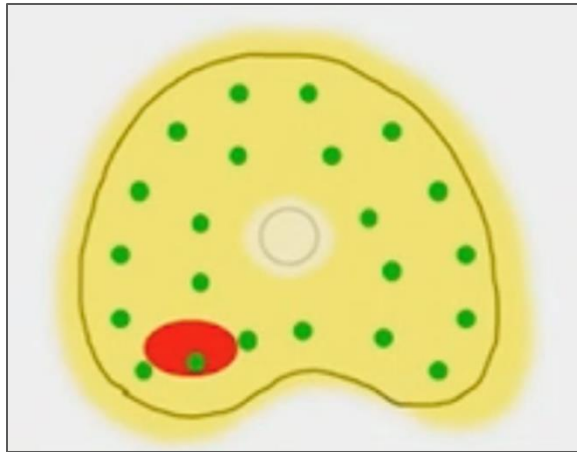
\*Pas de sténose sévère ou de grade 3 rapportée

*Deivasigamani, Sriram, et al. « Systematic Review and Meta-Analysis of Salvage Ablation for Radiation-Recurrent Localized Prostate Cancer – A Focal Therapy Society Project »; DOI 10.2139/ssm.4981096*

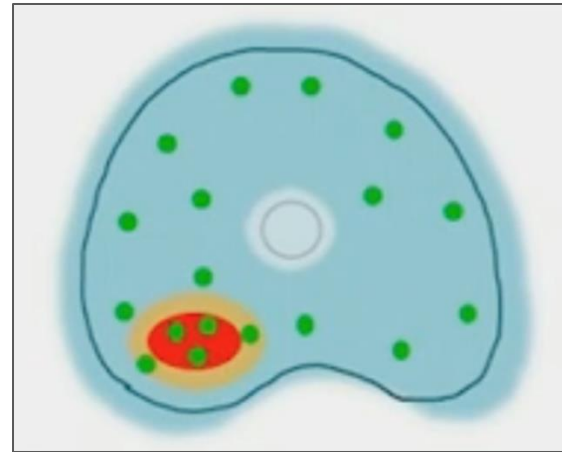
# Rechute biochimique après RT

## Ré irradiation

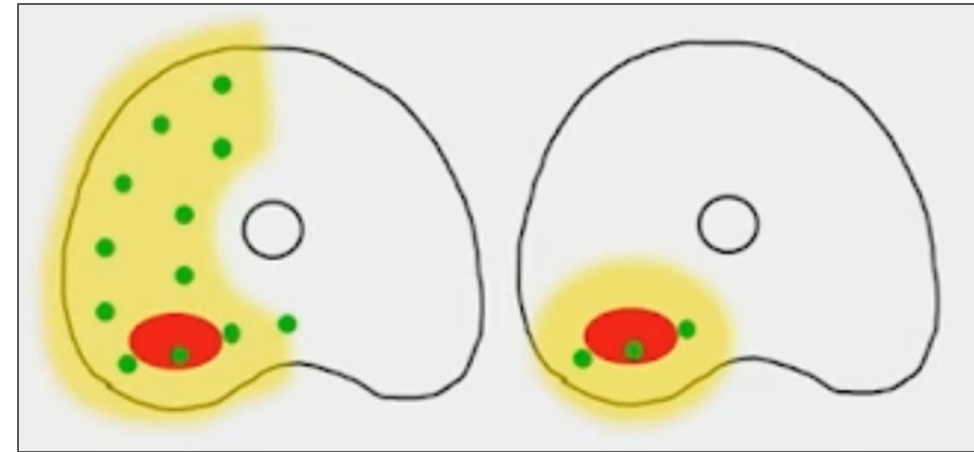
**Choix du volume à traiter en curiethérapie : applicable à toute forme de ré-irradiation**



**Glande entière  
140 Gy**



**Glande entière 90 Gy  
« boost » lésion 140 Gy+**



**Hémi glande  
± boost**

**Ultra focal**

*Meraouna CTRO 2024*

- L'imagerie doit inclure une TEP PSMA et une IRM mp
- Biopsies requises à visée diagnostique (systématiques + dirigées)
- Tt focal approprié si en accord avec l'imagerie et les biopsies (*ARS Guideline. Valle et al, Eur UroOnc 2024*)
- Pour toutes les modalités, dose plus faible sur la glande entière + boost sur le GTV
- Résultats similaires avec la curiethérapie à haut débit ou bas débit de doses
- SBRT couramment disponible et non invasive - *Meta analysis Valle et al. Eur Urol 2021*

# Rechute biochimique après RT

## Traitements systémiques

Synthèse de plusieurs essais réalisés avec des traitements systémiques pour le tt des récurrences biochimiques après tt local

	<b>JR.7</b> (Crook et al)	<b>EMBARK</b> (Freedland et al)	<b>PRESTO</b> (Aggarwal et al)	<b>PATCH</b> (Langley et al)
<b>Caractéristiques</b>	<i>Pas d'imagerie TEP</i> PSA ≥ 3	<i>Pas d'imagerie TEP</i> PSAdt ≤ 9 mois	<i>Pas d'imagerie TEP</i> PSAdt ≤ 9 mois	<i>Pas d'imagerie TEP</i>
<b>Traitements</b>	<b>HT intermittente avec aLHRH</b> vs aLHRH en continu	<b>aLHRH+enza 6 mois →</b> <b>Ou enza 6 mois →</b> (en continu si PSA > 2 si PT, PSA > 5 si RT) vs aLHRH	<b>aLHRH+apa 12 mois</b> vs aLHRH (vs aLHRH+apa+abiP)	<b>Estradiol transdermique (tE2)</b> vs aLHRH
<b>Critères</b>	SG, QOL	% SSM, QOL	% SSP PSA, QOL	SSM à 3 ans, SG, QOL
<b>Résultats clés</b> (vs aLHRH en continu)	aLHRH intermittent avec <b><u>SG non inférieure</u></b> Amélioration de facteurs de QOL	Amélioration de la SSM* avec aLHRH+enza ou enza, <b>mais impact sur la QOL/coûts</b>	Amélioration de la SSP PSA avec aLHRH+apa, <b>mais impact sur la QOL/coûts</b>	<b><u>SSM non inférieure</u></b> avec tE2, amélioration de la QOL et moins d'impact sur les autres critères



TABLE RONDE

**CPHSm**



# STOPCAP dans les CPHSm

## Contexte

Méta-analyse de 7 essais sur données individuelles : 7778 patients

- Les effets varient-ils d'une classe d'HNG à une autre ?
- Les effets des HNG varient-ils en fonction des caractéristiques des patients ou de la maladie ?

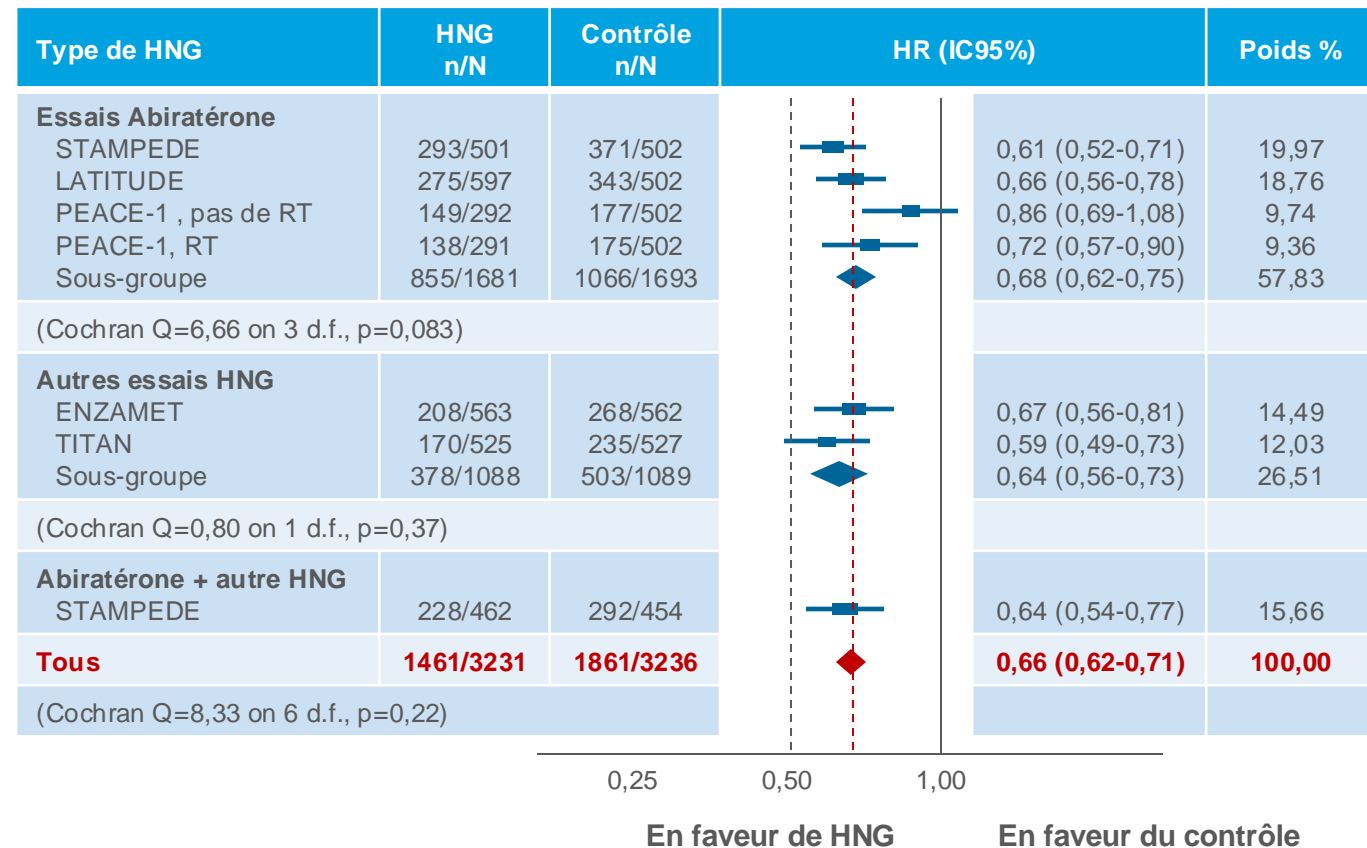
Essai	N participants	Suivi (ans)	Synchrones	Volume élevé	Age médian (IQR)	Docétaxel parmi les tts
STAMPEDE (abi)	1,003	8,0	94%	56%	67 (62-71)	0%
LATITUDE (abi)	1,199	4,3	100%	94%	65 (60-70)	0%
PEACE-1 (abi)	1,172	6,0	100%	57%	67 (60-72)	61%
ENZAMET (enz)	1,125	5,7	68%	54%	69 (64-75)	45%
TITAN (apa)	1,052	3,7	86%	63%	65 (60-70)	11%
STAMPEDE (abi+enz)	916	6,0	93%	53%	69 (63-74)	9%
SWOG 1216 (TAK700)	1,311	6,9	Non connu	Non connu	68 (62-74)	0%

# STOPCAP

## Effets en fonction du type d'HNG

- Bénéfice clair des HNG sur la SG
  - HR = 0,66 (IC : 0,62-0,71)
  - Amélioration absolue de 13% à 5 ans
- Bénéfice clair des HNG sur la SSP
  - HR = 0,51 (IC : 0,48-0,55)
  - Amélioration absolue de 21% à 5 ans
- Pas de différence entre les différentes HNG
  - Basé sur 100% des données abiratéronne et 48% des données “amides”

### Résultats de la méta-analyse sur la SG



# STOPCAP







## Effets des HNG sur la SSP selon les patients et la maladie

- Pas de différence d'effet sur la SSP selon :
  - **Volume des métastases**
  - **Synchrone vs Métachrone**
  - Stade T Clinique
  - Score de Gleason
  - Envahissement ganglionnaire
  - Localisation des métastases
  - Performance status
  - IMC lors de la randomisation
- Analyse de sensibilité : résultats similaires

# STOPCAP : efficacité des HNG en fonction de l'âge

## SSP

## SG

Groupe d'âge	Contrôle n/N	HNG n/N	Hazard-Ratio (IC95%)		Contrôle n/N	HNG n/N	Hazard-Ratio (IC95%)	
< 65	872/1124	627/1092		0,47 (0,43-0,53)	645/1124	480/1092		0,63 (0,56-0,71)
65 à < 75	1129/1502	805/1490		0,50 (0,45-0,54)	847/1502	658/1490		0,65 (0,59-0,72)
75+	451/610	381/649		0,63 (0,54-0,72)	369/610	323/649		0,77 (0,66-0,90)

← 0.50      1.00      2.00 →

En faveur d'une HNG      En faveur du contrôle

← 0.50      1.00      2.00 →

En faveur d'une HNG      En faveur du contrôle

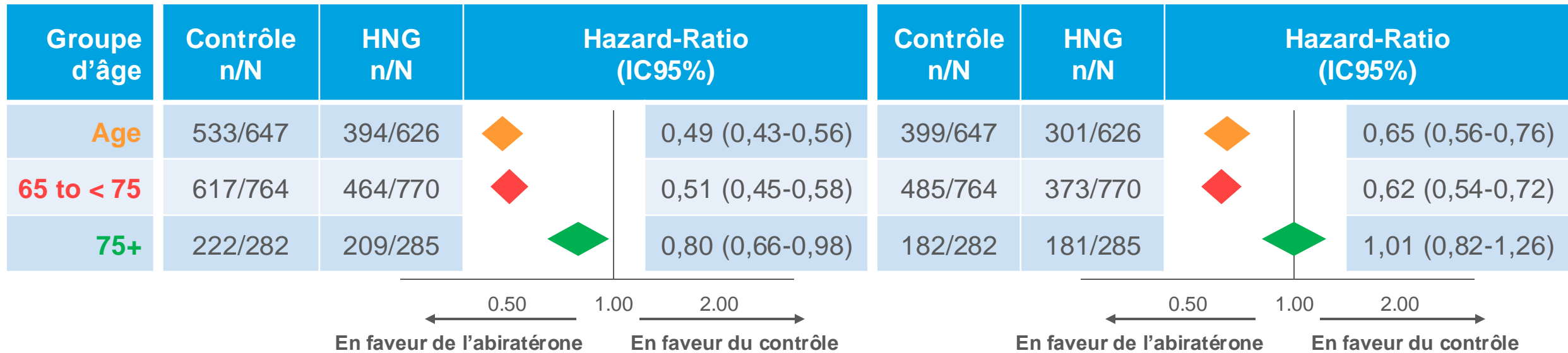
**75+ vs < 65 ans** Interaction HR=1,32 ; p=0,003  
Hétérogénéité p=0,055

Interaction HR=1,22 ; p=0,052  
Hétérogénéité p=0,16

# STOPCAP : efficacité de l'abiratérone dans les essais en fonction de l'âge

## SSP

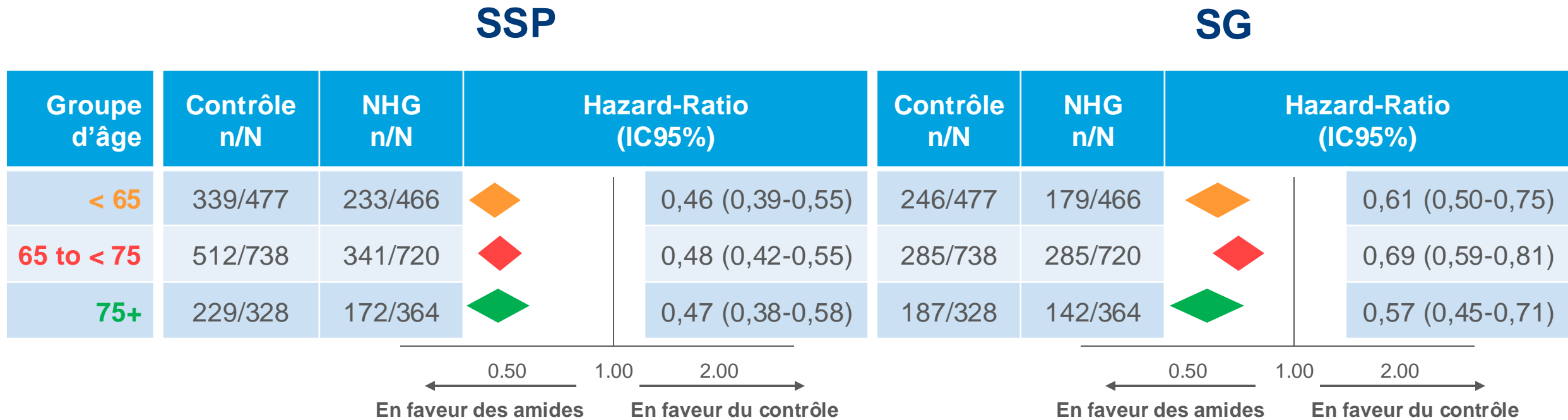
## SG



**75+ vs < 65 ans** Interaction HR=1,64 ; p<0,001

Interaction HR=1,56 ; p=0,001

# STOPCAP : efficacité des « amides » dans les essais en fonction de l'âge



**75+ vs < 65 ans** Interaction HR=1,02 - p=0,88

Interaction HR=0,93 - p=0,61

Note : données disponibles actuellement pour 48% des patients

# STOPCAP : conclusions

- Bénéfice clair des HNG sur la SG et la SSP chez tous les patients CPHSm
- Pour les patients plus jeunes, bénéfice ++ de toutes les HNG
- Pour les patients plus âgés, évaluation du bénéfice/risque de l'abiratérone et des « amides »
  - Score G8 / Evaluation oncogériatrique

# CPHSm : patchs d'œstradiol (tE2) vs aLHRH

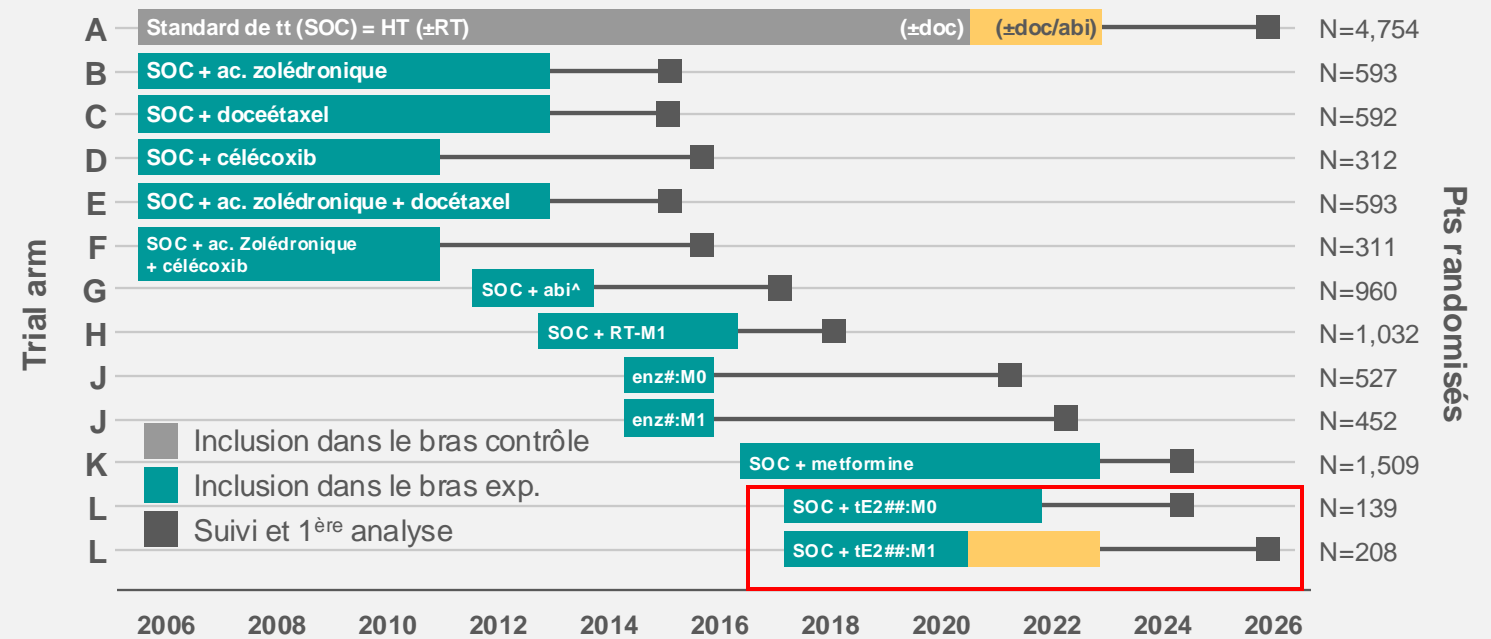
## Contexte : avantages du tE2

- |                            |                                       |
|----------------------------|---------------------------------------|
| ↑ QOL                      |                                       |
| ↑ Densité minérale osseuse | Pas d'excès d'évts thrombo-emboliques |
| ↓ Fatigue                  | ↓ le risque d'effets métaboliques     |
| ↓ Bouffées de chaleur      | Amélioration de la qualité de vie     |
| ↓ Impact sexuel            |                                       |
| ↓ TA/chol/glucose          |                                       |

## Méthodologie

- Population
  - CPHS M1 intensifiée
- Traitement
  - Randomisation entre tE2 et aLHRH
  - Choix du clinicien pour l'HNG
- Critères d'évaluation :
  - % PSA nadir ≤ 0,2 ng/ml à 6/12 mois
  - Evènements indésirables

## STAMPEDE1 : calendrier (N=11 992 pts randomisés)



^Abiratérone + prednisolone  
 # SOC + enzalutamide + abiratérone + prednisolone  
 ## tE2 en substitution de aLHRH

M0 : maladie non métastatique  
 M1 : maladie métastatique

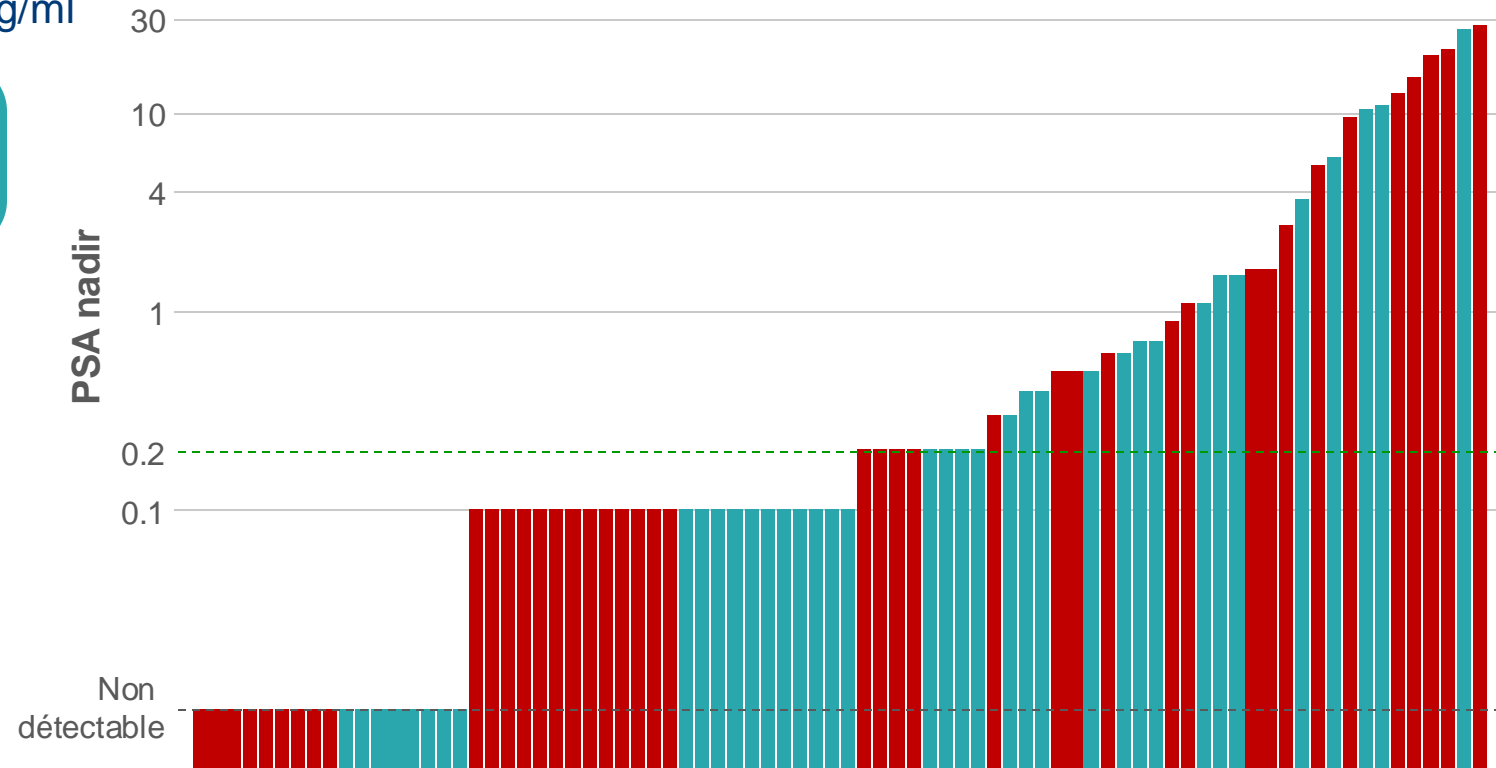
# CPHSm : patchs d'œstradiol (tE2) vs aLHRH

## Résultats : PSA nadir au cours des 24 premières semaines

- Proportion de pts avec un PSA nadir  $\leq 0,2$  ng/ml

**61%**  
**aLHRH**

**61%**  
**tE2**



# CPHSm : patchs d'œstradiol (tE2) vs aLHRH

## Evènements indésirables

### Bouffées de chaleur – Tout grade

54%  
aLHRH

18%  
tE2

### Hypertension – Tout grade

20%  
aLHRH

5%  
tE2

### Gynécomasties – Tout grade

10%  
aLHRH

45%  
tE2

### Prurit – Tout grade

5%  
aLHRH

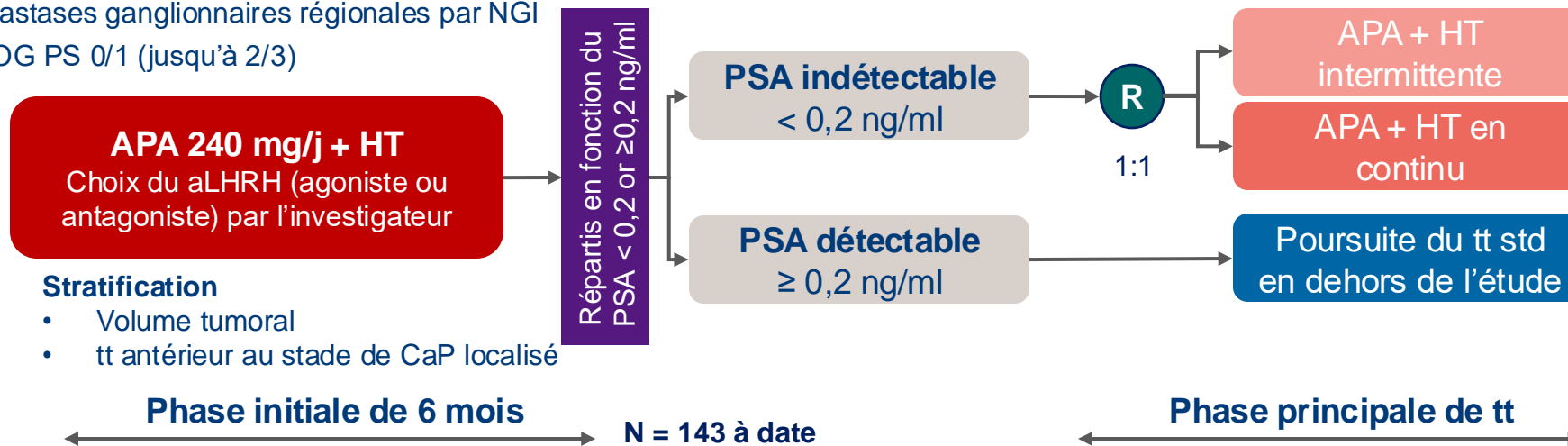
21%  
tE2

# LIBERTAS : apalutamide + HT continue ou intermittente dans les CPHSm

- Etude de phase 3, en cours
- Objectif : évaluer l'intérêt d'une association APA + HT intermittente chez des pts atteints d'un CPHSm avec un PSA < 0,2 ng/mL après 6 mois de tt initial par APA + HT

- **N=420 pts inclus**

- CPHSm nouvellement diagnostiqué
- CaP métastatique documenté avec imagerie conventionnelle et/ou métastases ganglionnaires régionales par NGI
- ECOG PS 0/1 (jusqu'à 2/3)



### Co-critères principaux

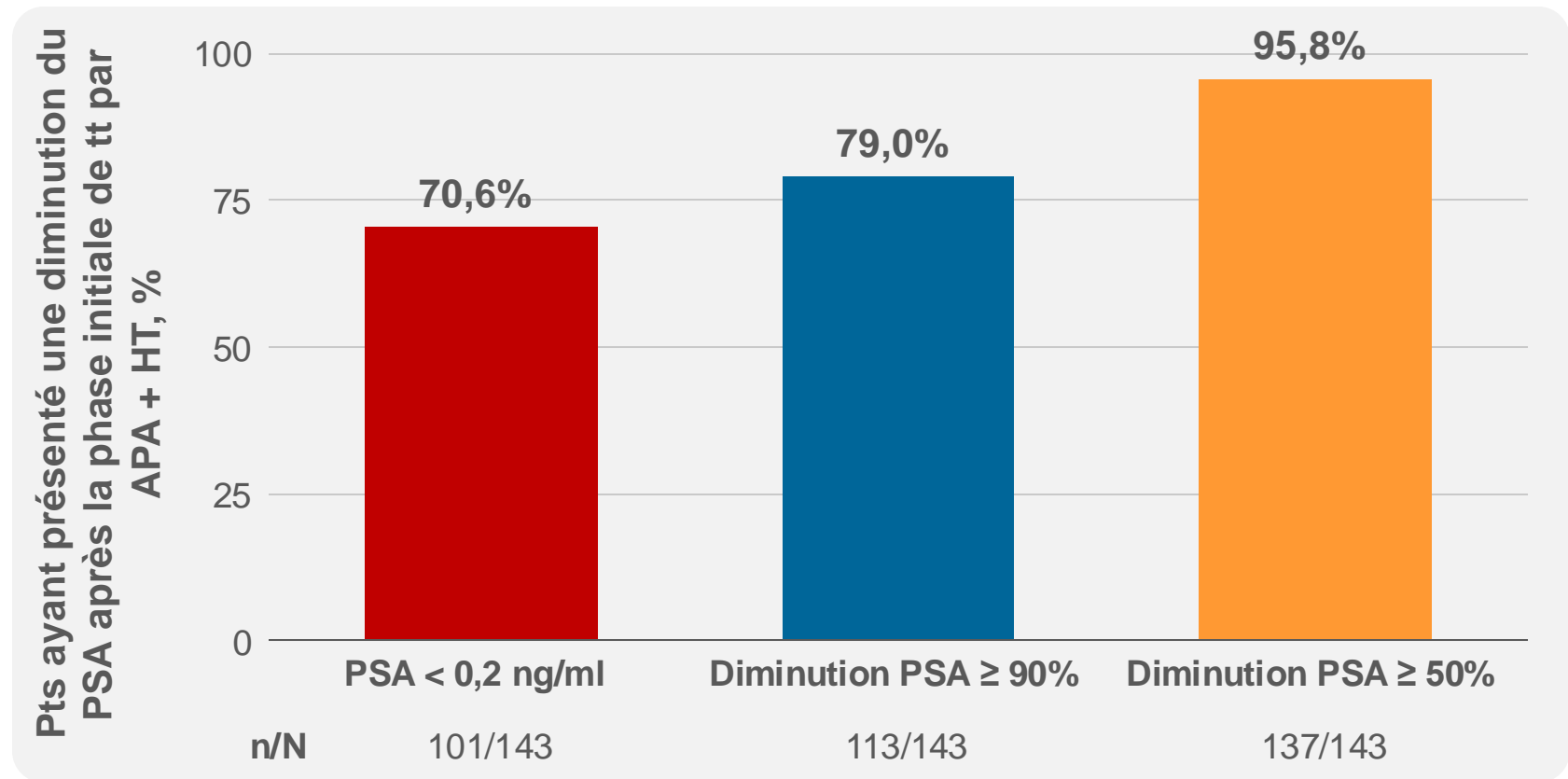
- SSPr à 18 mois depuis la randomisation
- Score de sévérité et fréquence des bouffées de chaleur à 18 mois (depuis la randomisation)

NGI : next generation imaging (TEP-scan)

Azad A et al. ASCO GU 2025; abst 147

# LIBERTAS : efficacité de l'association APA + HT au cours des 6 premiers mois de tt

- Diminution importante du PSA confirmée chez les patients ayant déjà reçu les 6 premiers mois de tt par APA+HT



# WOLVERINE dans les CaP oligométastatiques (CPHS + CPRC) Métanalyse des essais randomisés

## Méthodologie

- Identification des essais randomisés publiés sur les CaP oligométastatiques (< 5 métras) avec un MDT\* + SOC vs SOC (données individuelles des patients)



Caractéristiques des pts	SOC	MDT+SOC
HNG de 2 <sup>ème</sup> génération	134 (60%)	125 (50%)
HT seule	40 (18%)	52 (21%)
Observation	50 (22%)	69 (28%)
PSA à l'inclusion (médiane)	1.9	1.9
Nombre de métastases (médiane)	2	2
CPRC = Oui	104 (46%)	95 (38%)
CPRC = Non	120 (54%)	153 (62%)
Tt primitif antérieur = Non	37 (17%)	42 (17%)
Tt primitif antérieur = Oui	185 (83%)	204 (82%)
Imagerie initiale = Conventionnelle	79 (35%)	110 (44%)
Imagerie initiale = TEP	145 (65%)	138 (56%)

5 essais :  
n=472 pts avec CaP  
oligométastatiques

R

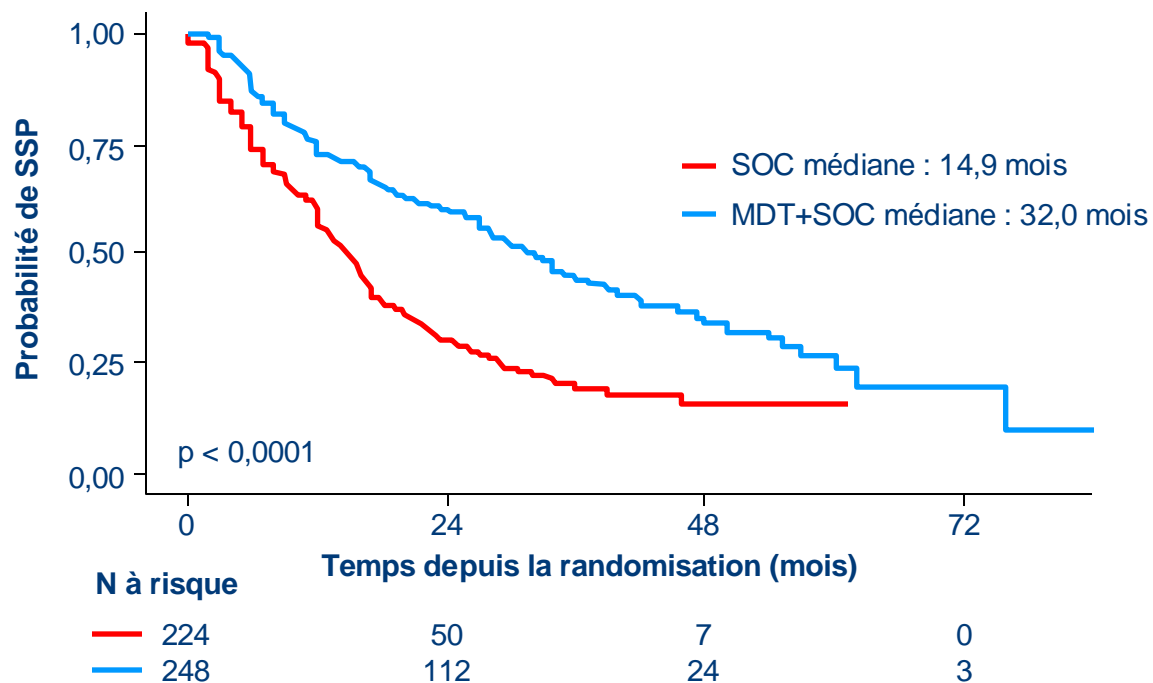
MDT+/-SOC  
n=248

SOC  
n=224

# WOLVERINE : SSP

## Modèle de régression Cox (stratification par essai)

MDT (vs SOC) HR : 0,45 (IC95% : 0,35-0,58), p<0,001



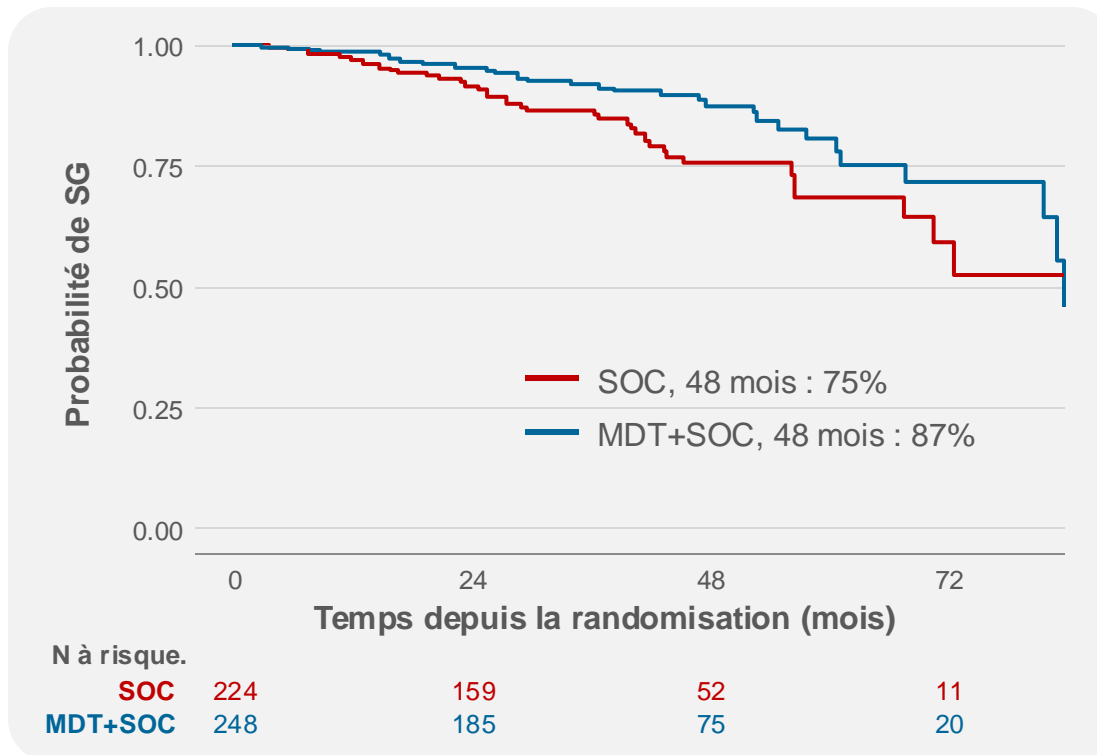
## Interaction évaluée pour tous les sous-groupes et non significative $p > 0,05$

Groupe	Sous-groupe	Events/N	HR (IC 95%)
Cohorte entière		300/472	0,50 (0,39-0,62)
CPRC initial	Resistant	113/199	0,45 (0,30-0,66)
	Sensible	187/273	0,51 (0,38-0,68)
Tt primitif	Oui	258/389	0,51 (0,39-0,65)
	Non	39/79	0,41 (0,21-0,78)
Stade tumoral	N1+M1a	131/202	0,52 (0,36-0,74)
	M1b+M1c	169/269	0,48 (0,36-0,66)
Imagerie	TEP/TDM PSMA	19/61	0,24 (0,09-0,69)
	Conventionnelle	124/189	0,53 (0,37-0,76)
	TEP/CT Fluciclovine	40/58	0,48 (0,26-0,92)
	TEP/CT Choline	117/164	0,52 (0,35-0,75)
	Non TEP/TDM PSMA	281/411	0,51 (0,40-0,64)
N métastases	1-2	202/318	0,50 (0,38-0,67)
	3-5	98/154	0,48 (0,32-0,72)
HT parmi les CPHS	Oui	82/162	0,48 (0,31-0,74)
	Non	104/119	0,42 (0,28-0,63)

# WOLVERINE : conclusions

## Cox Régression (stratification par essai)

MDT (vs SOC) HR = 0,64 (IC95% : 0,40-1,01), p=0,057



L'analyse poolée de tous les essais publiés randomisés dans les CaP oligométastatiques avec +/- MDT suggère une amélioration de la SSP, de la SSPr et de la survie sans récidence clinique

Avantage des MDT confirmé dans tous les sous-groupes

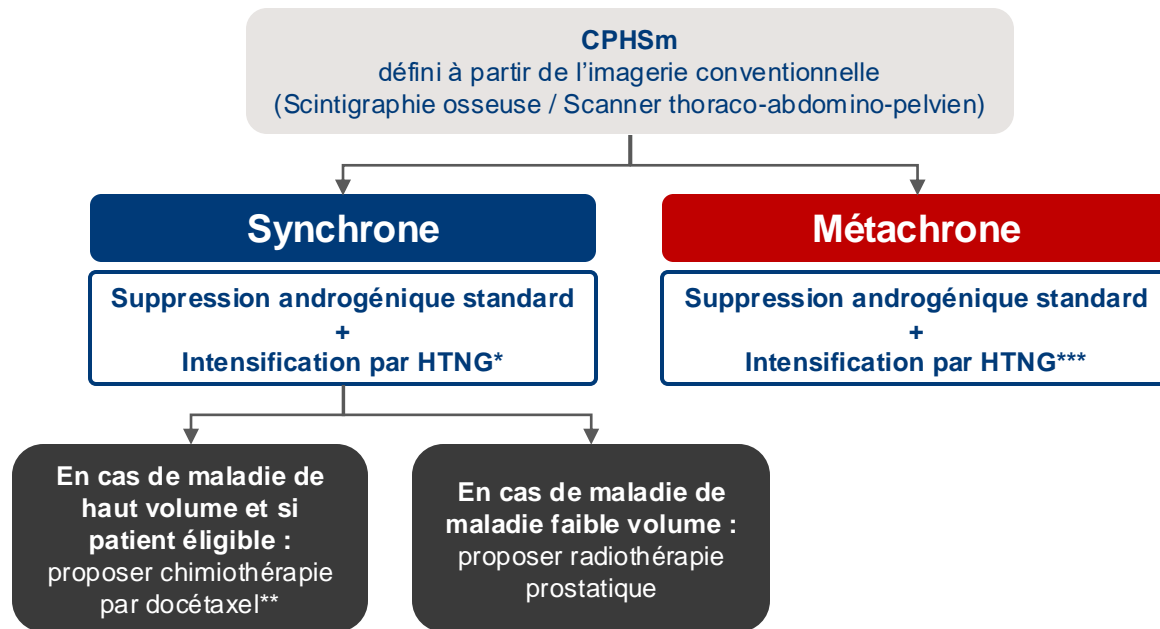
\*MDT : traitement dirigé vers les métastases

# MDT : essais en cours dans les CPHSm

Caractéristiques	PLATON (CCTG PR20) NCT03784755	PRESTO (GETUG-PEACE 6) NCT04115007	STARPORT (VA) NCT04787744	STAMPEDE 2 OLIGOMETS	START-MET NCT05209243
Profil de la maladie	De novo + récidue	De novo + récidue	Récidue	De novo	De novo + récidue
Imagerie	Scinti. osseuse et TDM	F- ou C-TEP/TDM TEP/TDM PSMA, ou IRM/TDM corps entier	IRM/CT Abdomen/pelvis, F- ou C- TEP/TDM, scinti. osseuse, ou TEP/TDM PSMA	Scinti. osseuse et IRM/TDM	Scinti. osseuse + TEP/TDM Choline ou PSMA
Définition « oligométastatique »	Maladie M1 avec ≤ 5 métastases (incluant ≤ 3 métastases dans tt organe sauf os)	Maladie M1 avec ≤ 5 métastases (incluant ≥ 1 lésion osseuse ou pulmonaire)	≤ 5	≤ 3	≤ 5
HT	Oui, continu	Oui, tt continu ou intermittent	Oui, continu	Oui, continu	Oui, continu
Critère principal	Survie sans échec	Survie sans résistance à la castration	Survie sans résistance à la castration	SG	SSPr
Taille de l'échantillon	410	550	464	1939	266

*\*MDT : traitement dirigé vers les métastases*

# Recommandations 2024 du CCAFU : CPHSm



NB : HTNG proposées pour l'association :  
\* Abiratérone, Apalutamide, ou Enzalutamide  
\*\* Abiratérone ou Darolutamide  
\*\*\* Apalutamide ou Enzalutamide

## Cancer de la prostate métastatique hormonosensible Recommandations CCAFU 2024 et HAS / CEPS

Acétate d'abiratérone (LATITUDE / STAMPEDE)	AMM*	Remboursement & Prix	Reco*
Apalutamide (TITAN)	AMM	Remboursement & Prix	Reco
Enzalutamide (ARCHES, ENZAMET)	AMM	Remboursement & Prix	Reco
Darolutamide (ARANOTE)	AMM	Remboursement & Prix	Reco
<hr/>			
Docétaxel (CHAARTED)	AMM	Remboursement & Prix	Reco
Darolutamide + docétaxel (ARASENS)	AMM	Remboursement & Prix	Reco**
Acétate d'abiratérone + docétaxel (PEACE1)	AMM	Remboursement & Prix	Reco**

\* Nouvellement diagnostiqué +/- haut risque selon les AMM respectives des produits. Synchrone selon les recommandations du CCAFU

\*\* Synchrone et haut volume selon les recommandations du CCAFU



TABLE RONDE

**CPRCm**



# GROUQ-PCS 9 : traitement dirigé vers les métastases + traitement systémique dans les CPRC oligométastatiques

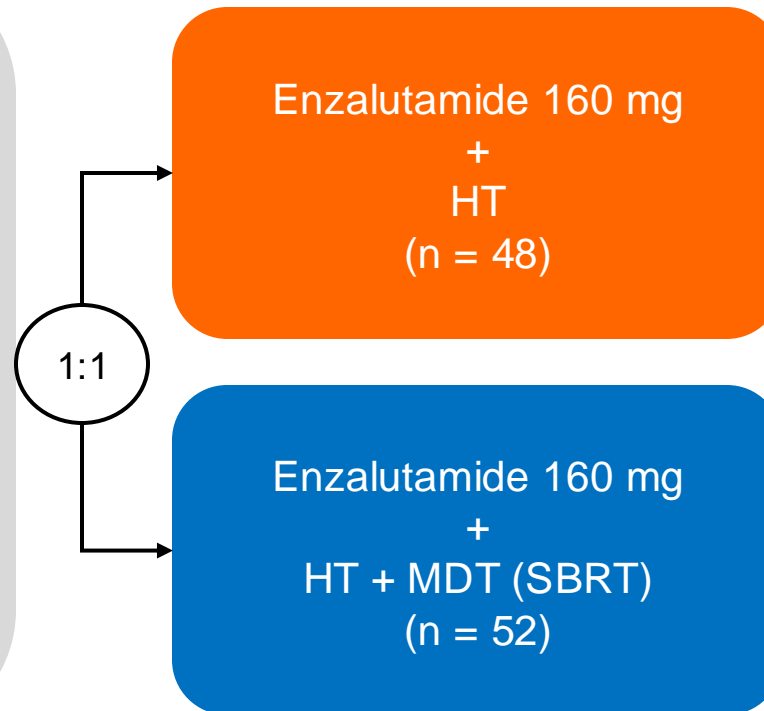
## Population

- CPRCm 1L
- 1-5 métastases
- Docétaxel autorisé au stade CPHSm
- Pas de tt antérieur par HNG
- HT en cours
- ECOG 0-1

## Stratification

- Site des métastases à distance
- N métastases < 4 vs 4+

## Essai de phase II



## Critère principal

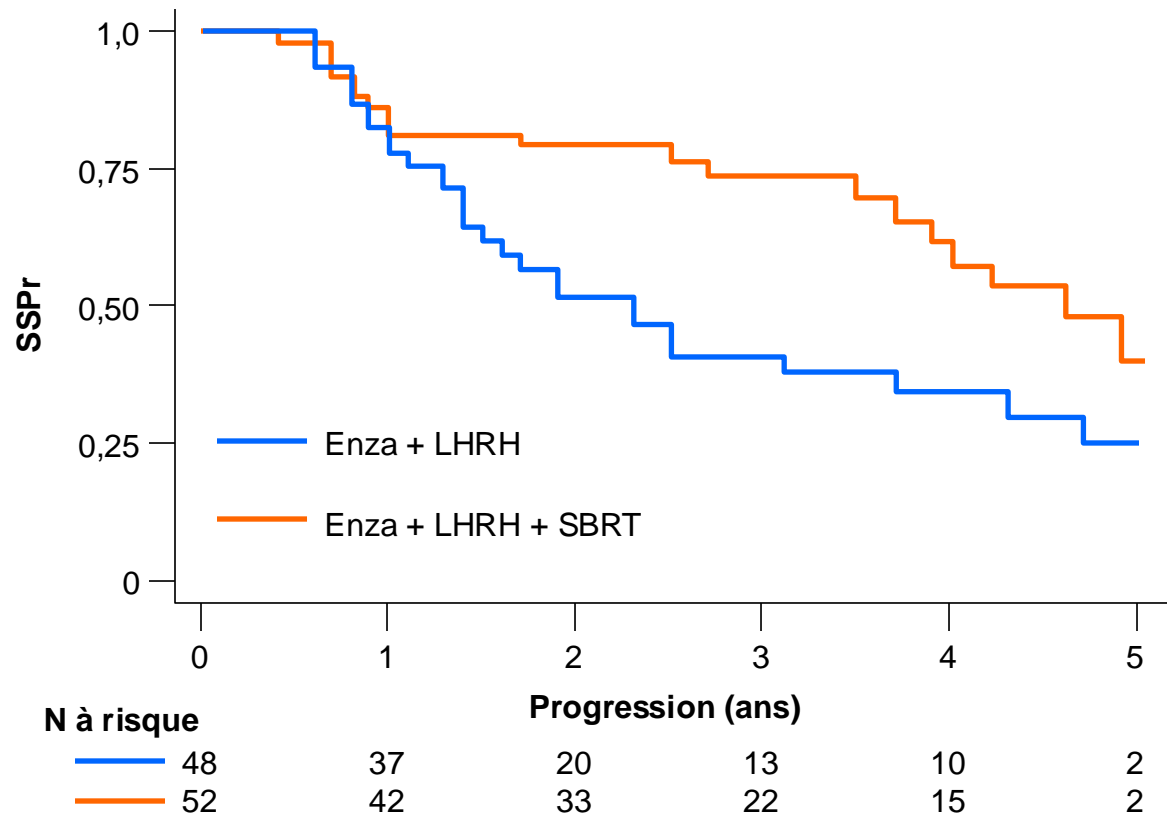
- Survie sans progression radiologique ou décès (SSPr) évaluée par l'investigateur

## Critères secondaires

- Survie sans progression biochimique (SSPb)
- Délai avant nouveau tt
- QOL
- Tolérance
- SG

# PCS-9 : SSPr évaluée par l'investigateur (critère principal)

- Réduction de 52% du risque de progression radiologique ou de décès avec la SBRT



SG : HR (IC95%) : 0,71 (0,31-1,59); p=0,407

Bien que non statistiquement significatif, résultat en faveur de l'association RT + enzalutamide et HT

	Enza + HT (n = 48)	Enza + HT + SBRT (n = 52)
Evts, n (%)	30 (62,5)	19 (36,5)
SSPr médiane (ans)	4,6	2,3
HR (IC95%)	0,48 (0,27-0,86) p = 0,014	

Amélioration de la SSPr de 2,3 ans en faveur du bras SBRT + enzalutamide + HT

# PCS-9 : conclusions

- L'ajout de SBRT dans les CPRC oligométastatiques apporte une amélioration significative et cliniquement pertinente de la SSPr (HR=0,48 [IC95%: 0,27-0,86]) par rapport à l'association seule d'enzalutamide et d'HT : 4,6 ans vs 2,3 ans
- Bénéfice confirmé de l'association SBRT + Enzalutamide/HT vs Enzalutamide/HT sur les critères secondaires et exploratoires
- Profil de tolérance de l'association SBRT + Enzalutamide/HT conforme à celui de Enza/HT
- Un MDT utilisant la SBRT devrait être fortement envisagé pour les patients atteints d'un CaP oligométastatique

*\*MDT : traitement dirigé vers les métastases*

# TALAPRO-2 : talazoparib + enzalutamide dans les CPRCm

## Méthodologie

Résultats de la cohorte HRR déficient présentés à ce congrès  
Amélioration significative et cliniquement pertinente de la SG

**Population**

- CPRCm 1L
- ECOG 0 ou 1
- HT en cours

**Stratification**

- Tt par abiratérone ou docétaxel au stade CPHS (oui vs non)
- Statut HRR (déficient vs non déficient ou inconnu)

Recrutement séquentiel dans deux cohortes :

Non sélectionnée (Cohorte 1), N=805

Non déficient ou inconnu N=636	HRRm N=169	HRRm N=230
-----------------------------------	---------------	---------------

HRRm seuls (Cohorte 2), N=399

R  
1:1

**Talazoparib + enzalutamide**  
(N=402)

Cohorte 1 non sélectionnée (n=805)

**Placebo + enzalutamide**  
(N=403)

**Critère principal**

- SSPr (revue indépendante)

**Critères secondaires**

- SG

**Autres critères secondaires**

- délai avant CT cytotoxique
- SSP2
- Taux de RO
- PROs
- Tolérance

Analyse prospective des altérations des gènes HRR sur échantillons tissulaires (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, NBN, MLH1, MRE11A, PALB2, RAD51C) FoundationOne/FoundationOne®CDx and FoundationOne®Liquid CDx



aPrior orteronel was received by two patients in each treatment arm in Cohort 1 and one patient in each treatment arm in Cohort 2. \*Unselected cohort only.  
BICR=blinded independent central review; CSPC=castration-sensitive prostate cancer; DCO=data cutoff; ORR=objective response rate; PFS2=time to second progression or death.

# TALAPRO-2 : ADN tumoral et profil HRR

Source tissulaire pour l'évaluation prospective du statut HRR n (%)	Talazoparib + Enzalutamide (N=402)	Placebo + Enzalutamide (N=403)
Tissu tumoral	402 (100,0)	403 (100,0)
Tissu tumoral et sang (ADNtc)	57 (14,2)	58 (14,4)

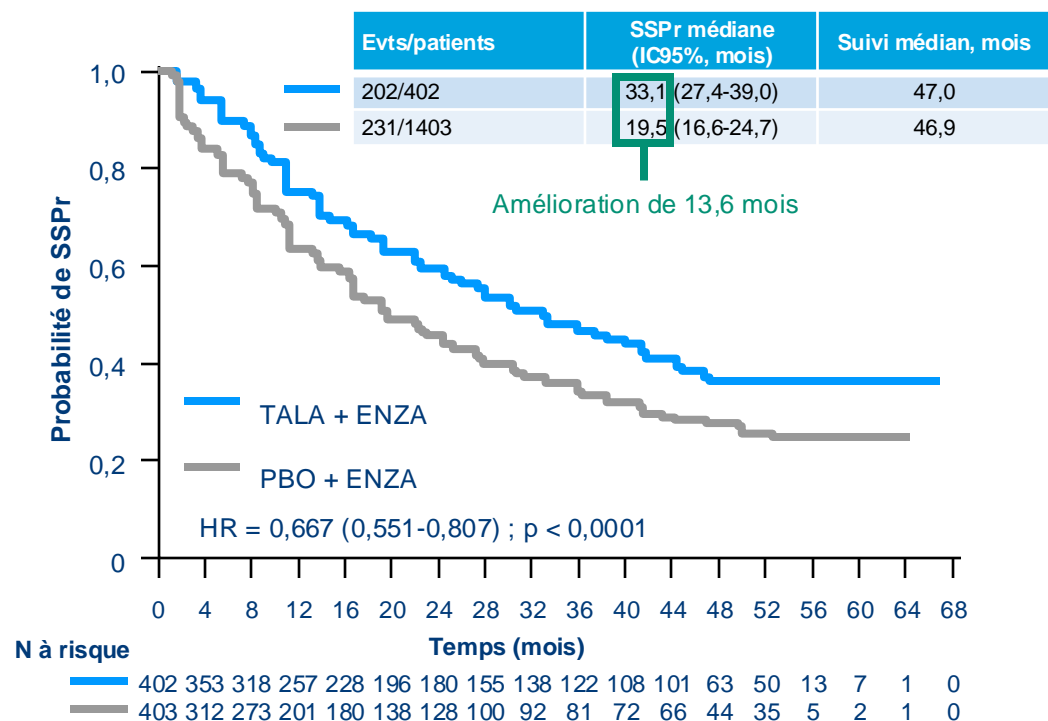
Altérations de *BRCA 1/2* détectées chez 7,3% des patients dans les deux bras

Altérations HRR sur le tissu tumoral, n (%) <sup>1</sup>	Talazoparib + Enzalutamide (N=402)	Placebo + Enzalutamide (N=403)
≥1 altérations	85 (21,1)	82 (20,3)
<i>CDK12</i>	23 (5,7)	29 (7,2)
<i>BRCA2</i>	23 (5,7)	28 (6,9)
<i>ATM</i>	23 (5,7)	14 (3,5)
<i>CHEK2</i>	6 (1,5)	5 (1,2)
<i>BRCA 1</i>	5 (1,2)	4 (1,0)
Autres ( <i>ATR, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51C</i> )	14 (3,5)	13 (3,2)

1. Agarwal N, et al. Lancet. 2023;402:291-303

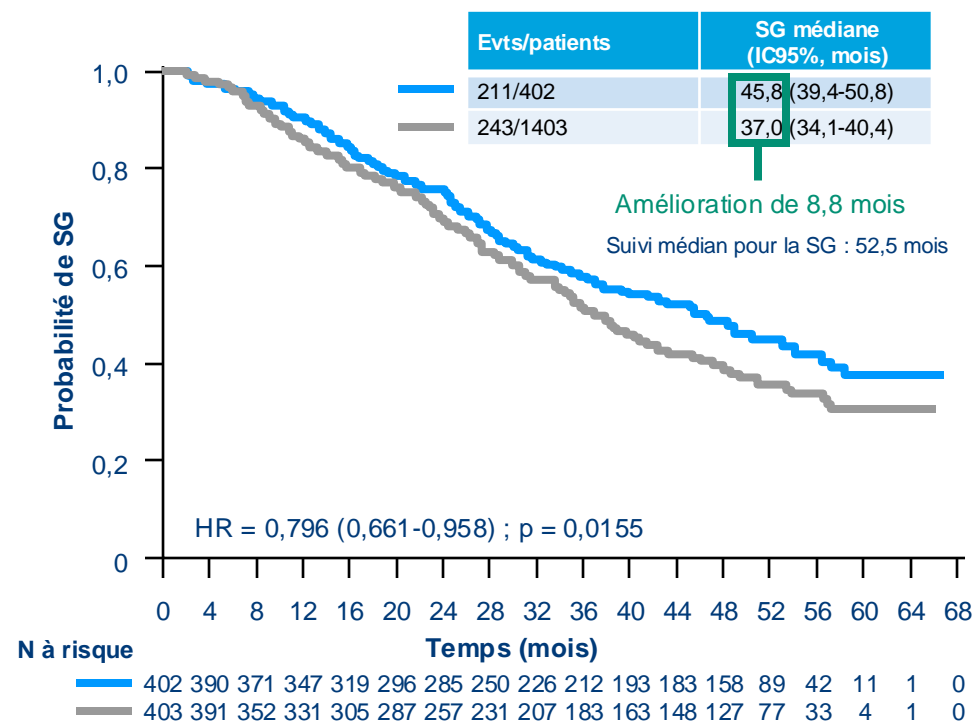
# TALAPRO-2 : SSPr et SG actualisées dans la population générale

## SSPr : données actualisées



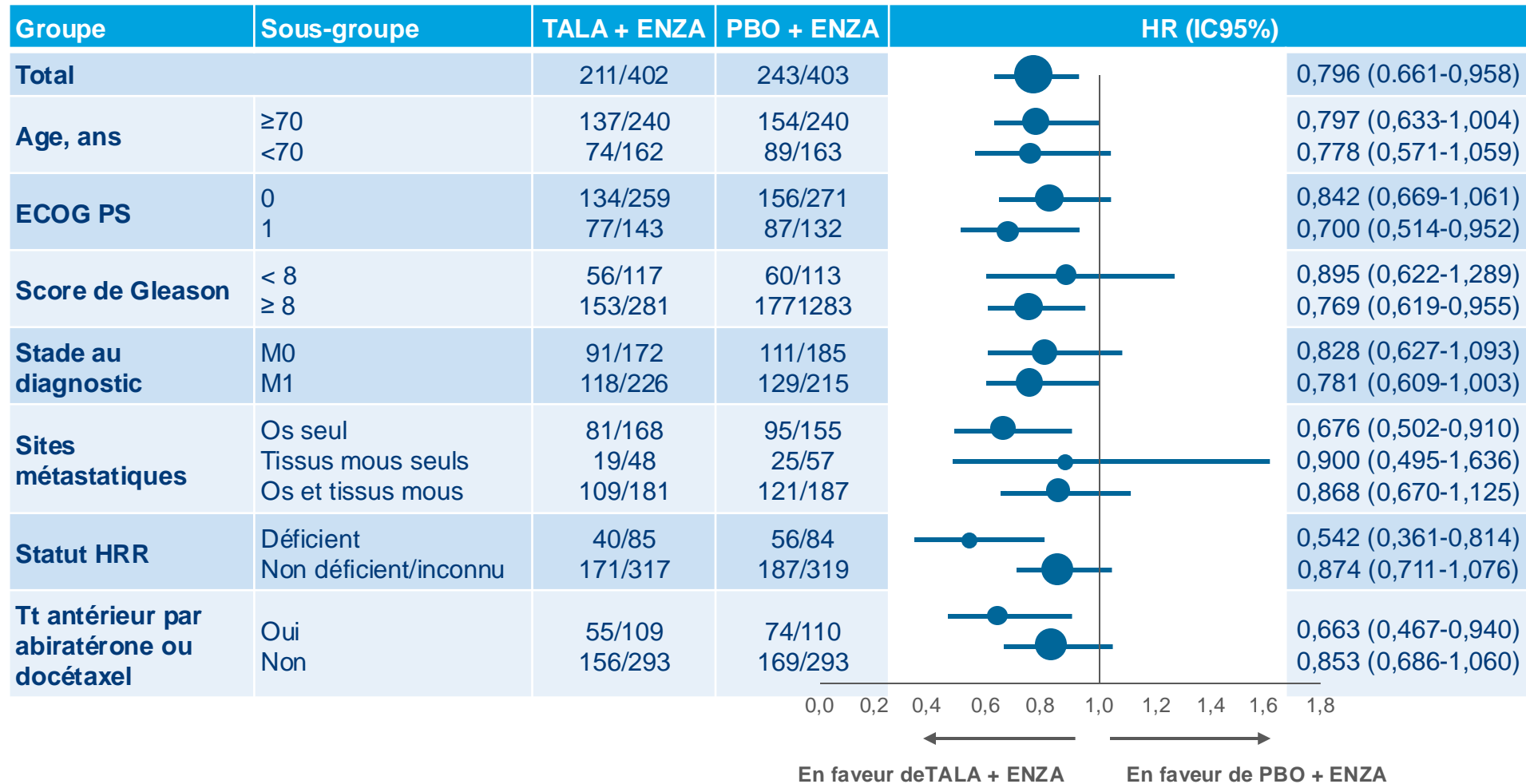
## SG (analyse finale)

Réduction de 20,4 % du risque de décès, amélioration > 8 mois de la SGM

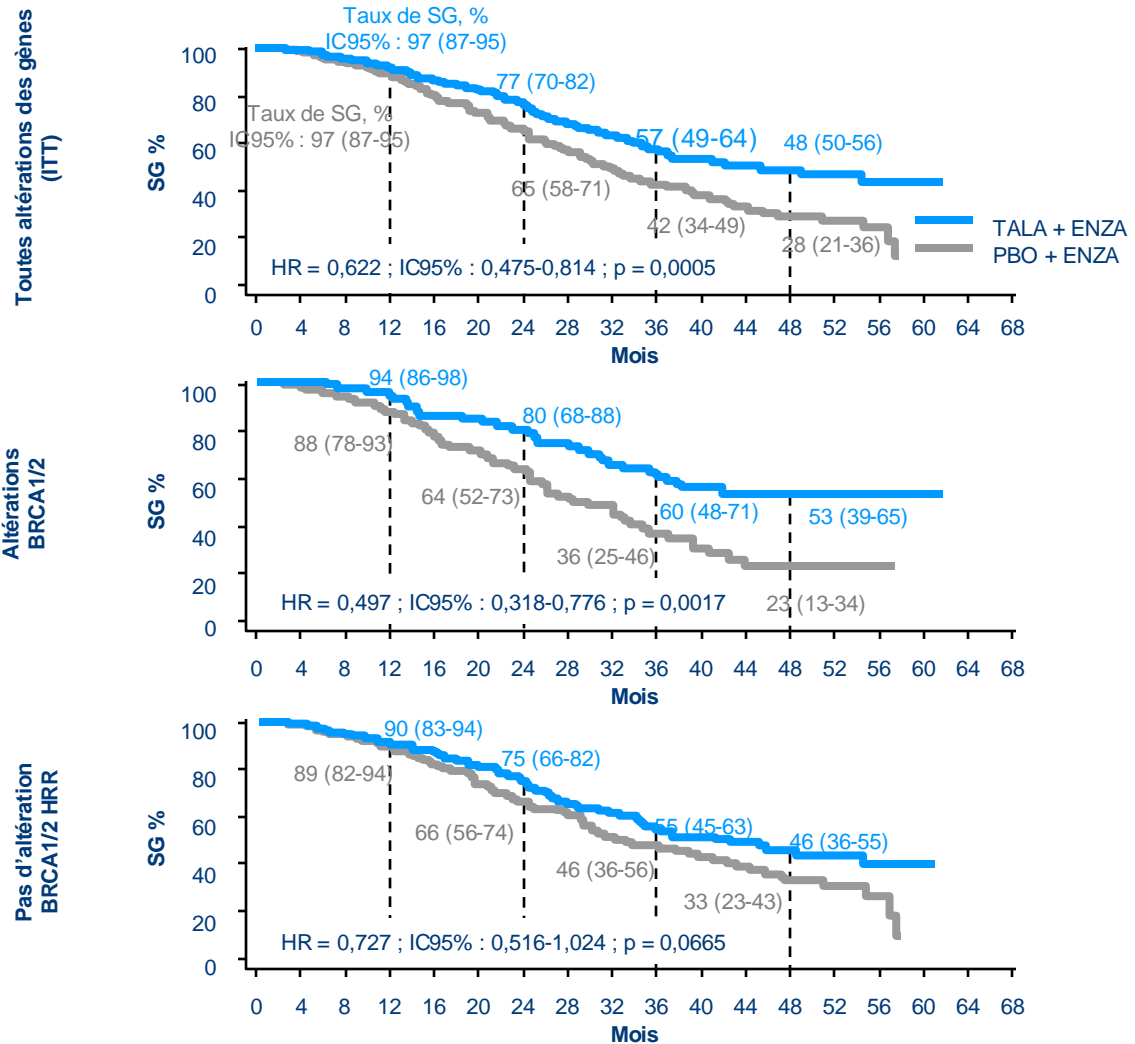


Significativité statistique prévue : p < 0,022

# TALAPRO-2 : SG et analyse de sous-groupes



# TALAPRO-2 : SG dans la cohorte 2 (BRCA et HRR)



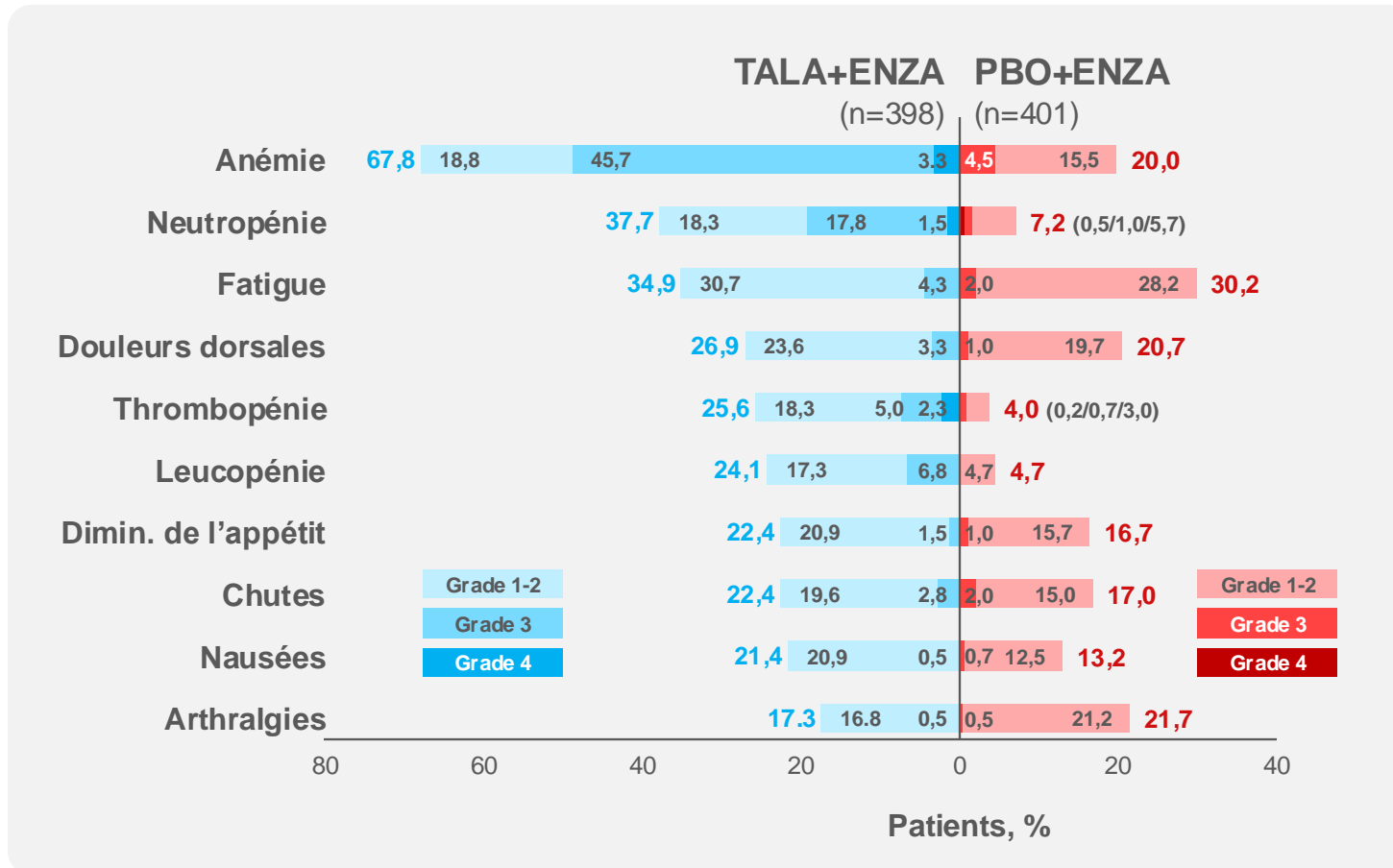
	TALA + ENZA (n = 200)	PBO + ENZA (n = 199)
Evts, n	93	126
Médiane, mois (IC95%)	45,1 (35,4-NA)	31,1 (27,3-35,4)

	TALA + ENZA (n = 71)	PBO + ENZA (n = 84)
Evts, n	30	56
Médiane, mois (IC95%)	NA (35,4-NA)	28,5 (24,5-34,4)

	TALA + ENZA (n = 129)	PBO + ENZA (n = 117)
Evts, n	63	70
Médiane, mois (IC95%)	42,4 (34,2-NA)	32,6 (28,0-42,2)

# TALAPRO-2 : profil de tolérance

## Evènements indésirables les plus fréquents



### Dans le bras talazoparib

- 49% des pts avaient une anémie de grade 1-2 à l'inclusion
- Els les plus fréquents ayant induit une réduction de la dose de talazoparib :
  - Anémie (46;2%)
  - Neutropénie (16,3%)
  - Thrombopénie (6,2%)
- Anémie de grade 3-4
  - 49% des patients
  - Délai médian de survenue : 3.3 mois
  - Transfusion de globules rouges chez 42,2% des pts (médiane de 2 TS)
  - Arrêt du talazoparib pour anémie : 8,5%
- Durée médiane de tt par talazoparib : 19,7 m

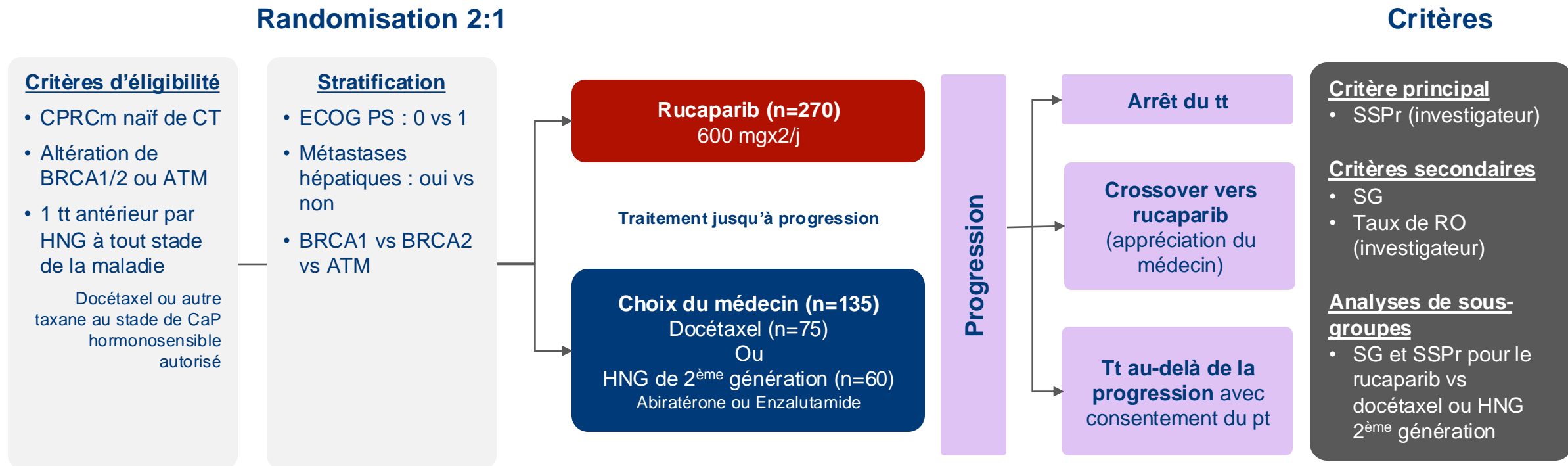
# TALAPRO-2 : conclusions

- TALAPRO-2 : première étude évaluant l'association iPARP+HNG ayant montré une amélioration significative et cliniquement pertinente de la SG vs HNG dans le CPRCm – chez les pts non sélectionnés (cohorte 1) et chez les pts sélectionnés avec altérations des gènes HRR (cohorte 2) ; seulement 6% de patients prétraités par HNG
- SG médiane de 45,8 mois dans le bras talazoparib : allongement de 8,8 mois par rapport au bras contrôle
- SG dans le bras talazoparib similaire en ITT et dans les sous-groupes HRR déficients et non déficients, de 46 à 47 mois
- SSP médiane dans le bras talazoparib de 33,1 mois : allongement de 13,6 mois par rapport au bras contrôle
- Pas de nouveau signal de toxicité

Données qui suggèrent l'association talazoparib+enzalutamide comme nouveau standard de tt dans les CPRCm

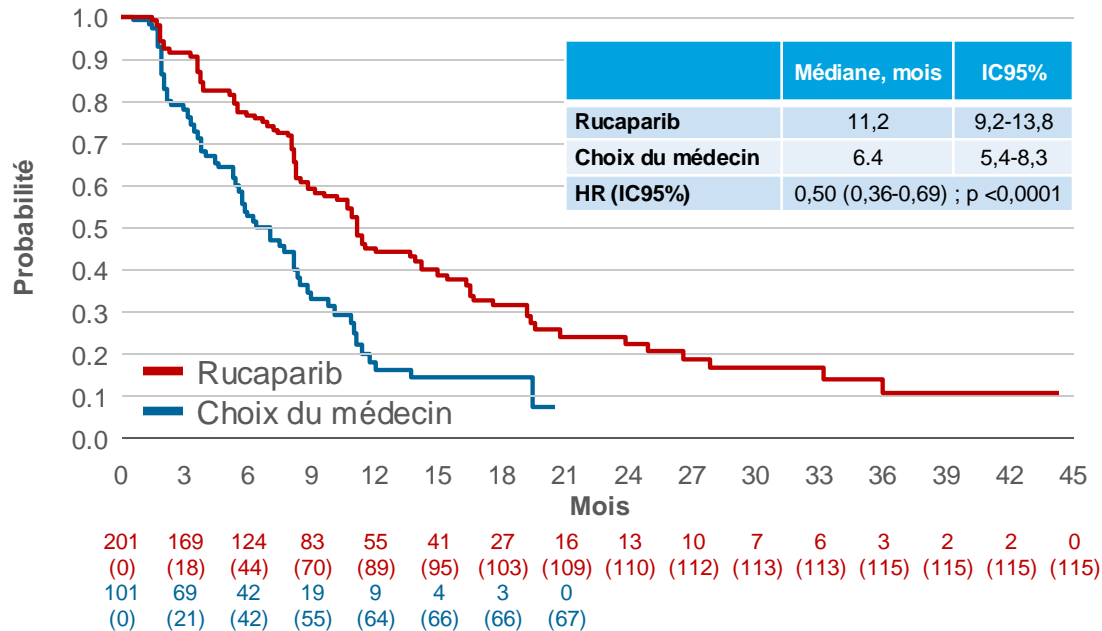
# TRITON3 : rucaparib vs docétaxel ou HNG 2<sup>ème</sup> génération dans le CPRCm

## Schéma de l'étude

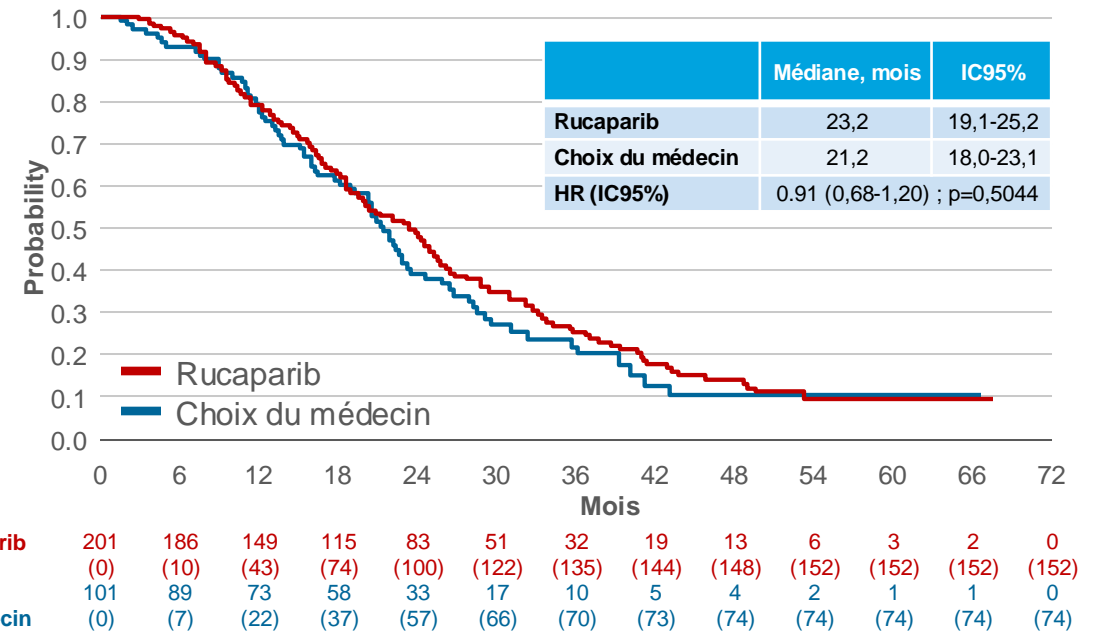


# TRITON3 : analyse finale des résultats

## SSPr dans le sous-groupe BRCA



## SG dans le sous-groupe BRCA



- Résultats actualisés de TRITON3 qui confirment l'efficacité du rucaparib (vs tt par docétaxel ou HNG) sur la SSPr (critère principal) chez des pts atteints d'un CPRCm avec altération de BRCA1/2 ou ATM et chimionaïf
- SG comparable dans les deux groupes de tt (crossover pour 74,5% des pts du bras contrôle)
- Pas de nouveau signal de toxicité

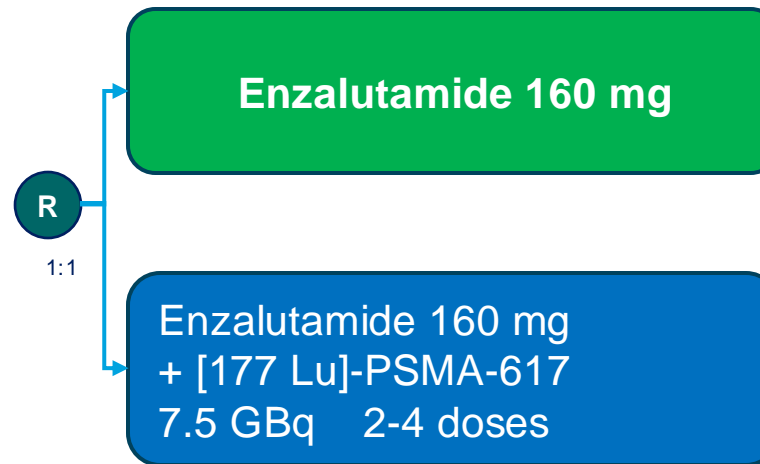
# ENZA-p : 177Lu-PSMA + enzalutamide dans les CPRCm

## Eligibilité

- CPRCm avec élévation du PSA et PSA > 5ng/mL
- Pas de CT au stade CPRC
- ≥ 2 critères de risque d'échec précoce à l'enzalutamide
- TEP/CT 68Ga PSMA positif

## Stratification

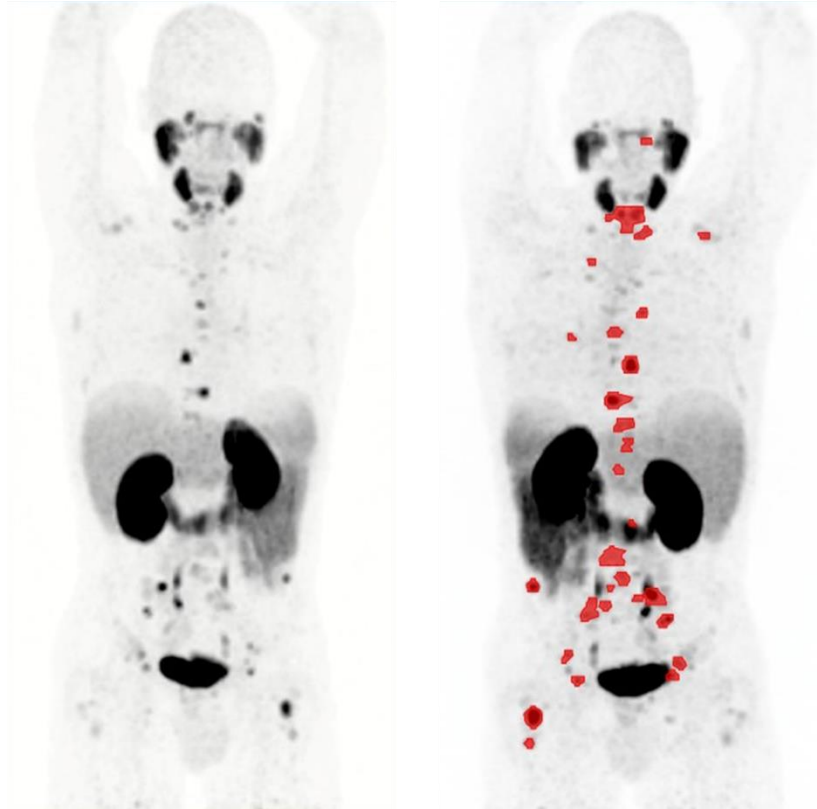
- Site de l'étude
- Volume tumoral > 20 vs ≤ 20)
- Docétaxel précoce au stade de CPHS
- Tt antérieur par abiratérone



## Objectifs

- SSP PSA (critère principal)
- SG
- QOL
- SSPr
- Taux de réponse PSA
- Réponse à la douleur et SSP
- SSP clinique
- Evts indésirables
- Analyse médico-économique
- Analyses translationnelles

# ENZA-p : guide de recrutement



## Critères de recrutement TEP-PSMA

SUV<sub>max</sub> > 15 sur 1 site ET > 10 sur toutes les lésions mesurables

Mismatch avec le diagnostic sur TDM : pas un critère d'exclusion

- Facteurs de risque d'échec précoce au tt par enzalutamide
  - LDH  $\geq$  N
  - ALP  $\geq$  N
  - Albuminémie < 35 g/l
  - Maladie métastatique de novo au diagnostic
  - < 3 ans depuis le diagnostic initial
  - > 5 métastases osseuses
  - Métastases
  - Temps de doublement du PSA < 84 jours
  - Douleurs nécessitant le recours à des opioïdes > 14 jours
  - Tt antérieur par abiratérone

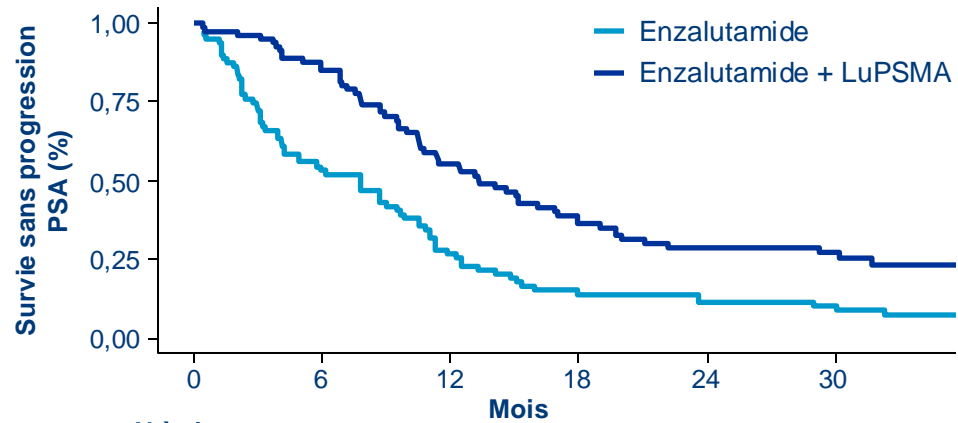
# ENZA-p : caractéristiques initiales des patients

Caractéristiques initiales	Enzalutamide N = 79	Enzalutamide + LuPSMA N = 83
Age, médian (IQR)	71 (63-76)	71 (66-76)
PSA au recrutement (ng/mL), médiane (IQR)	33 (14-85)	39 (13-75)
> 20 métastases PSMA-avides, n (%)	47 (59)	51 (61)
Maladie métastatique de novo au diagnostic, n (%)	46 (58)	43 (52)
Docétaxel précoce au stade hormonosensible, n (%)	45 (57)	44 (53)
Tt antérieur par abiratérone, n (%)	9 (11)	12 (14)
Ancienneté du diagnostic, médiane (ans)	2,8 (1,5-6.,4)	2,2 (1,2- 6,0)

# ENZA-p : SSP

## SSP PSA

HR= 0,40 (IC 95% : 0,28-0,59), p = 0,000001

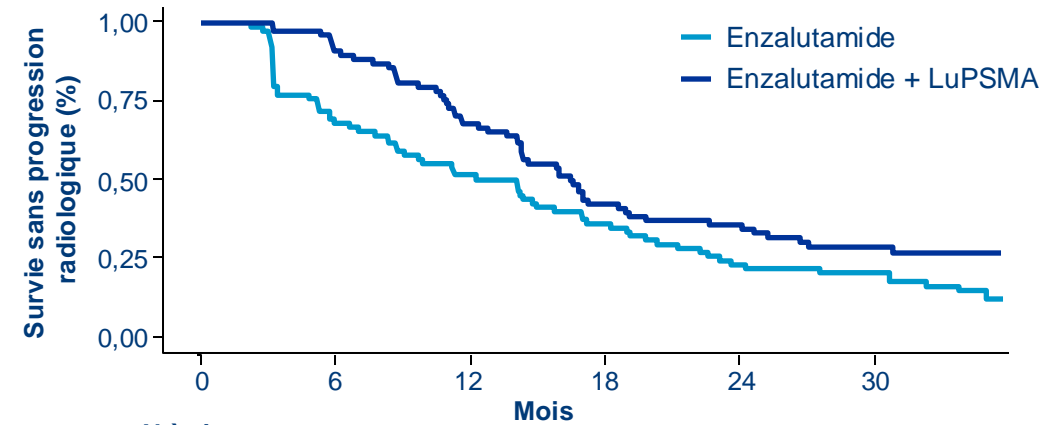


N à risque		Mois					
		0	6	12	18	24	30
—	Enzalutamide	79 (0)	42 (0)	21 (0)	11 (0)	9 (0)	8 (0)
—	Enzalutamide + LuPSMA	83 (0)	69 (2)	44 (3)	29 (3)	22 (4)	15 (10)

SSP PSA	Pts	Evts	Censurés	Médiane, mois
Enzalutamide	79	73	6	7,8
Enzalutamide + [177Lu] LuPSMA617	83	60	23	13

## SSPr

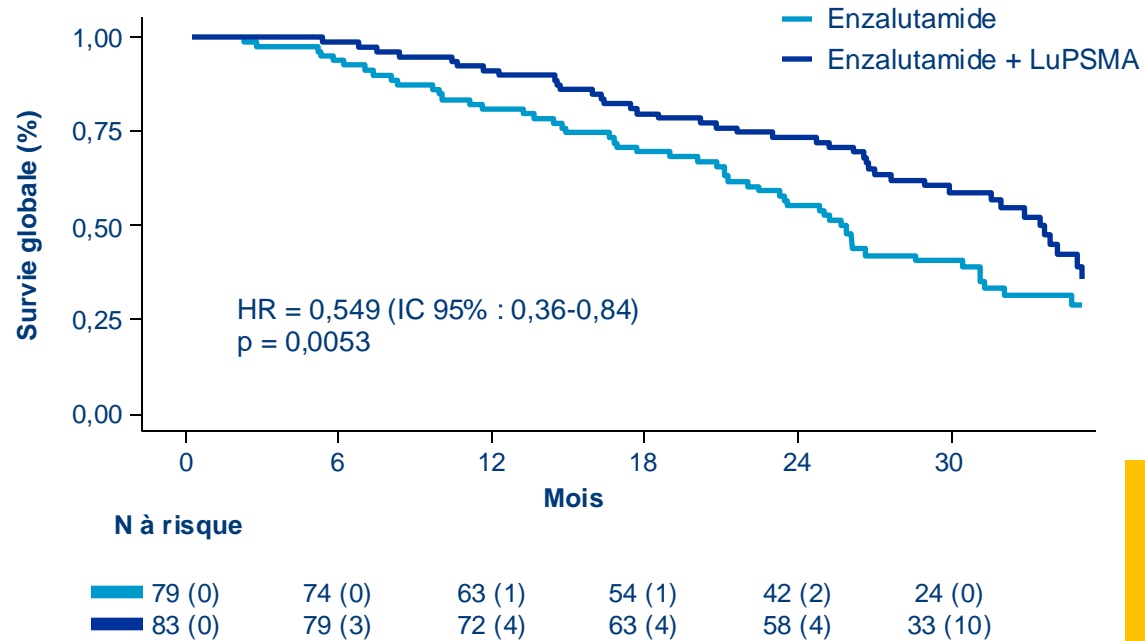
HR = 0,61 (IC 95% : 0,42-0,87)



N à risque		Mois					
		0	6	12	18	24	30
—	Enzalutamide	79 (0)	53 (1)	40 (1)	28 (1)	18 (1)	15 (2)
—	Enzalutamide + LuPSMA	83 (0)	72 (4)	53 (5)	33 (5)	27 (6)	15 (13)

SSPr	Participants	Events	Censurés	Médiane, mois
Enzalutamide	79	69	10	14
Enzalutamide + [177Lu] LuPSMA617	83	56	27	17

# ENZA-p : SG



38% (30/79) des patients traités par enzalutamide seul ont reçu ultérieurement et hors protocole du  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA 617}$

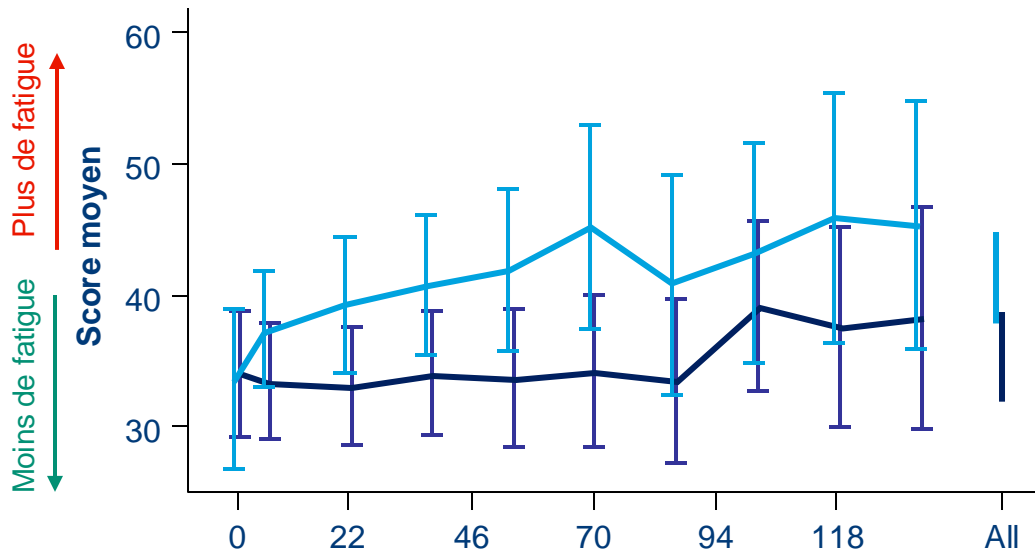
SG	Pts	Evts	Censurés	Médiane en mois
Enzalutamide	79	53	26	26 (IC 95% : 23-31)
Enzalutamide + $[^{177}\text{Lu}]\text{LuPSMA617}$	83	43	40	34 (IC 95% : 30-37)

# ENZA-p : qualité de vie

## Fatigue

Différence 5,9 (IC : 95% 1,1-11), p = 0,02

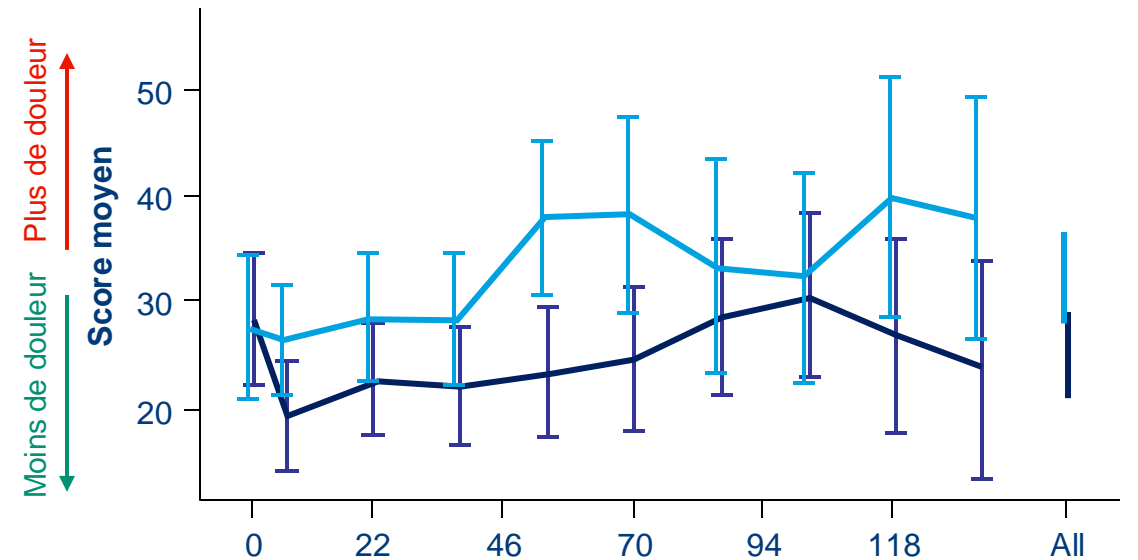
- Enzalutamide
- Enzalutamide + LuPSMA



N à risque		Temps (semaines)									
		0	22	46	70	94	118	All			
—	74	69	42	37	24	13	11	11	8	8	
—	74	68	61	22	37	27	22	20	13	10	

## Douleur

Différence 7,3 (IC : 95% 1,6-13), p = 0,01



N à risque		Temps (semaines)									
		0	22	46	70	94	118	All			
—	74	69	42	37	24	13	11	11	8	8	
—	74	68	62	54	37	27	22	20	13	10	

# ENZA-p : limites et conclusions

- L'association 177Lu-PSMA-617 + enzalutamide améliore significativement la SG chez les patients avec un CPRCm et des facteurs de risque d'échec précoce à l'enzalutamide seul : bénéfice de 8 mois vs enzalutamide seul
- Survie sans détérioration et qualité de vie améliorées par l'association :

Douleur

Fatigue

Fonction physique

Etat de santé global et QOL

## Limites

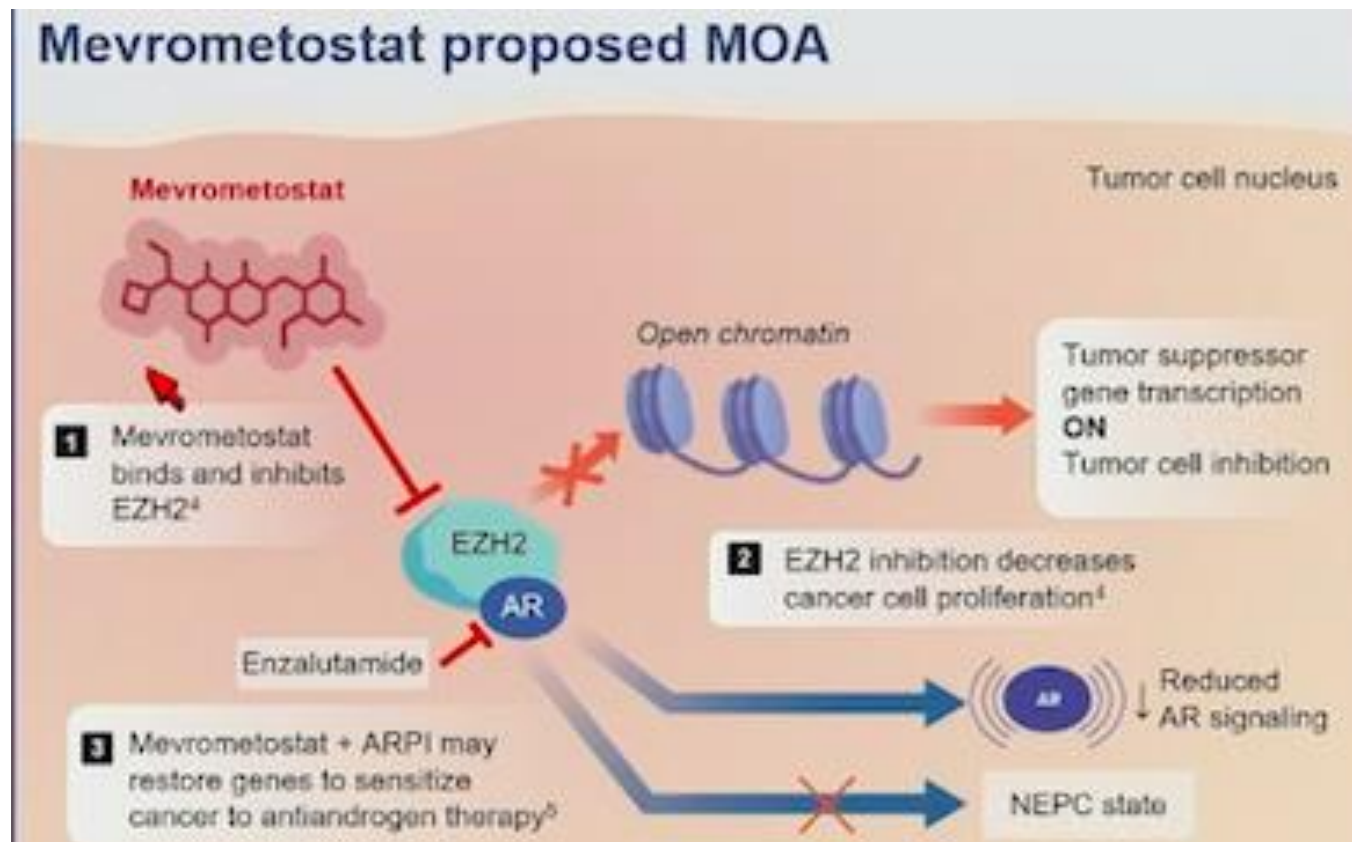
Enzalutamide en 1<sup>ère</sup> ligne pré CT dans les CPRCm  
Impact sur l'applicabilité en pratique du fait de la population sélectionnée

## Directions

Est-ce que le PSMA RLT (tt radio ligand) associé à une HNG doit être administré plus largement ?  
Données qui ouvrent la voie à des essais de phase III utilisant ces associations

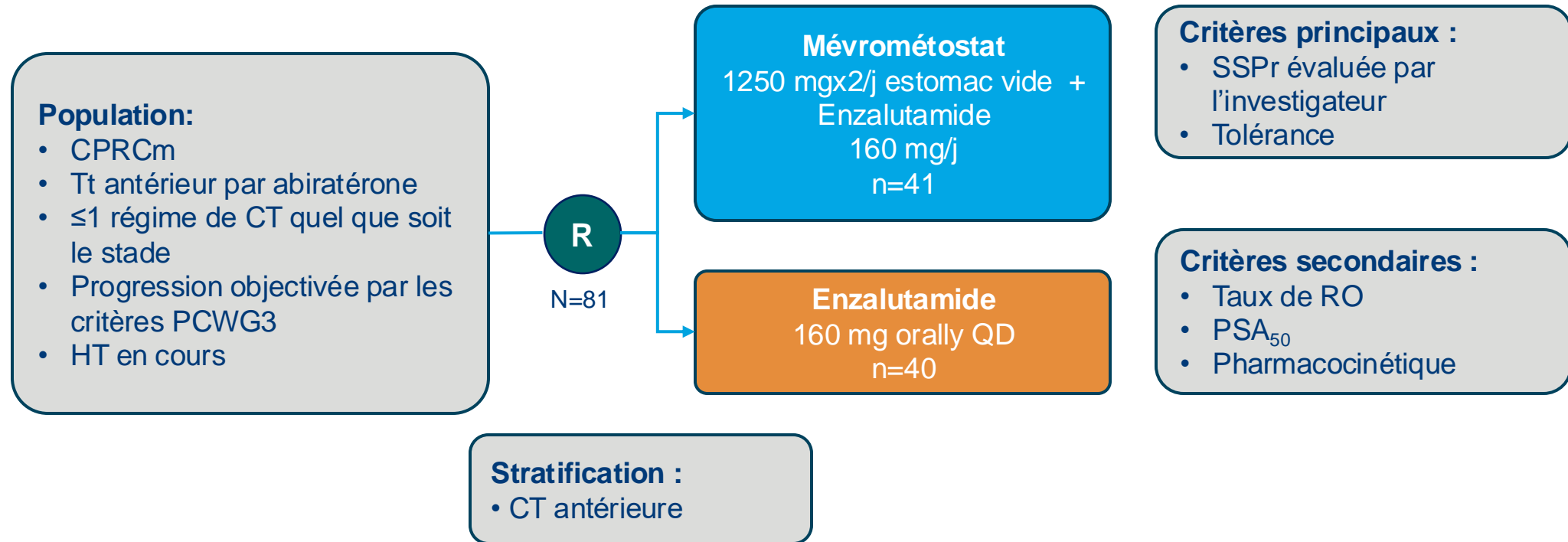
# Le mévrométostat, inhibiteur de EZH2, dans les CPRCm

- Le mévrométostat : inhibiteur sélectif de EZH2
- Surexpression de EZH2 dans les CPRCm : facteur pronostique défavorable



# CPRCm : mévrométostat (inhibiteur de EZH2) + enzalutamide

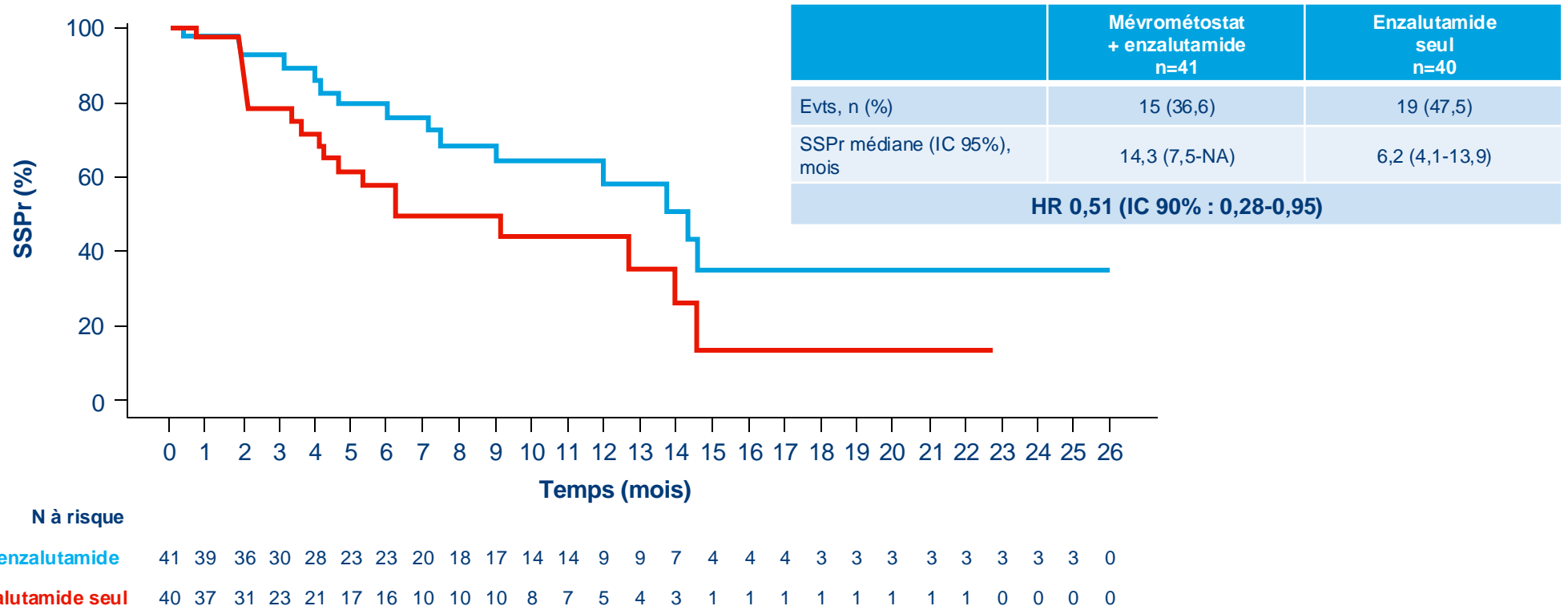
## Méthodologie



# CPRCm : mévrométostat (inhibiteur de EZH2) + enzalutamide

## SSPr évaluée par l'investigateur (critère principal)

Réduction de 49% du risque de progression ou de décès et amélioration de 8 mois de la médiane de SSPr



Suivi médian pour la SSPr de 9.6 (3.1-14,5) mois

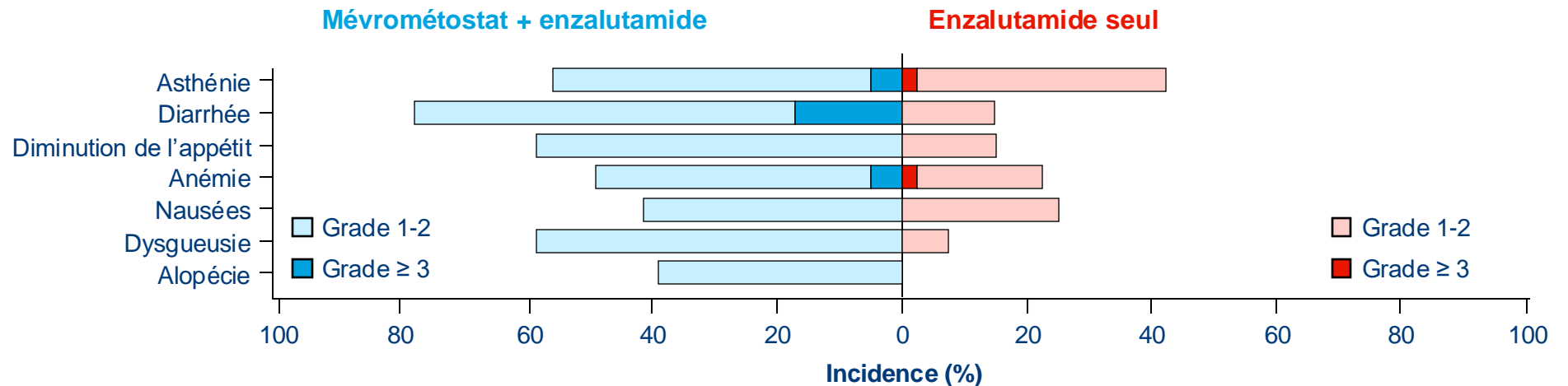
# CPRCm : mévrométostat (inhibiteur de EZH2) + enzalutamide

## Profil de tolérance

Mévrométostat 1250 mgx2/j estomac vide + enzalutamide : tolérance gérable

Evts, n (%)	Mévrométostat + enzalutamide n=41		Enzalutamide alone n=40	
	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3
Tout EIs	40 (97,6)	22 (53,7)	37 (92,5)	17 (42,5)
EIs liés au tt	39 (95,1)	20 (48,8)	33 (82,5)	9 (22,5)
EIs sévères	14 (34,1)	13 (31,7)	11 (27,5)	10 (25,0)
EIs sévères liés au tt	10 (24,4)	10 (24,4)	1 (2,5)	1 (2,5)
EIs sévères liés au tt ayant induit une diminution de la dose	15 (36,6)	7 (17,1)	3 (7,5)	0
EIs sévères liés au tt ayant induit une interruption du tt	1 (2,4)	0	2 (5,0)	1 (2,5)

EIs liés au tt les plus fréquents  
(> 30 % des patients dans  
l'un des groupes)

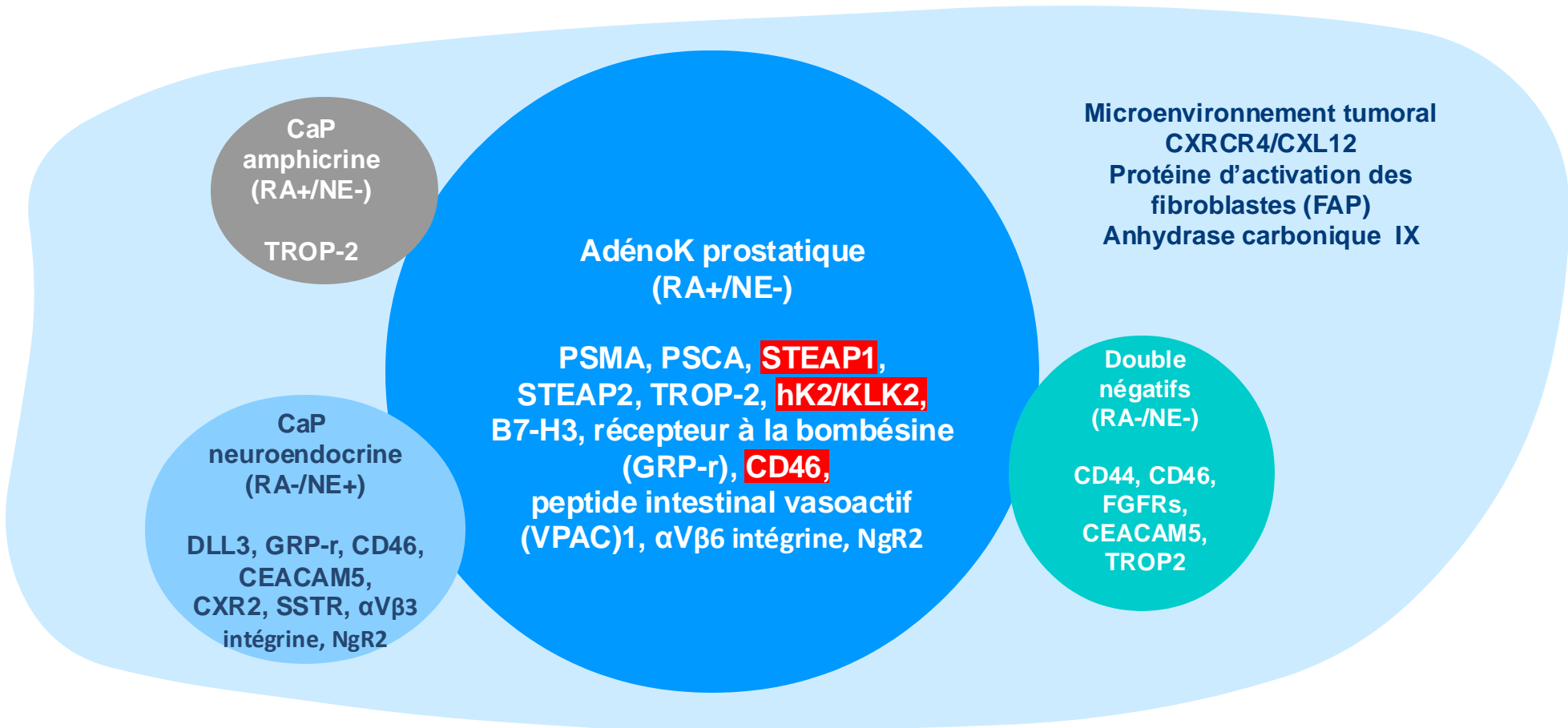


2 études de phase III prévues dans les CPRCm

MEVPRO-1 (NCT06551324) : patients pré traités par abiratérone

MEVPRO-2 (NCT06629779) : patients naïfs d'HNG

# CaP et cibles prometteuses



# Take home messages

- **STOPCAP** : bénéfice clair des HNG sur la SG et la SSP chez tous les patients CPHSm, mais moindre de l'abiratérone après 75 ans (évaluation oncogériatrique à prévoir)
- **Traitement ciblé des oligométastases par stéréotaxie** :
  - Amélioration significative de la SSP des CPHSm et des CPRCm
  - Tendance à une amélioration de la SG ( $p=0,057$ ) à démontrer avec les études en cours (AFU-GETUG 36)
- **TALAPRO-2** : l'association talazoparib + enzalutamide améliore la SG de tous les patients CPRCm L1 avec un bénéfice majeur dans la population HRRm

# Recommandations 2024 du CCAFU : CPHSm et CPRCm

## Cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPHSm)

- 1 Sad seule
- 2 Sad + docétaxel
- 3 Sad + HTNG
- 4 Sad + HTNG + docétaxel

## Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm)

**L1**

HRR inconnu/non muté	BRCA muté	Particularité HRR muté non BRCA
Si 1 ou 2 HTNG ou HTNG + iPARP	Si 1 ou 2 HTNG + iPARP	Discuter HTNG + iPARP si altération <i>CDK12</i> ou <i>PALB2</i>
Si 3 docétaxel (ou HTNG + iPARP)	Si 3 ou 4 iPARP (ou HTNG + iPARP)	
Si 4 cabazitaxel ou LuPSMA	Radium-223	
Radium-223*		

**L2**

BRCA inconnu/non muté	BRCA muté
<ul style="list-style-type: none"> <li>Docétaxel</li> <li>Cabazitaxel ou LuPSMA si déjà exposé à HTNG et docétaxel</li> <li>Rechallenge HTNG</li> <li>Radium-223</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Préalablement exposé à iPARP</li> <li>Non exposé à iPARP : olaparib</li> </ul>

**> L2**

- Cabazitaxel
- LuPSMA
- Rechallenge HTNG
- Radium-223\*
- Olaparib si muté BRCA

\*Sad : suppression androgénique

Ploussard et al, Prog Urol 2024

## Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration Recommandations CCAFU 2024 et HAS / CEPS

Olaparib + acétate d'abiratérone (PROpel)	AMM*	Remboursement & Prix	Reco
Talazoparib + enzalutamide (TALAPRO-2)	AMM*	Remboursement & Prix	Reco
Niraparib + acétate d'abiratérone (MAGNITUDE)	AMM**	Remboursement & Prix <sup>5</sup>	Reco
Olaparib (PROfound)	AMM***	Remboursement & Prix	Reco
Acétate d'abiratérone (COU-AA-302, COU-AA-301)	AMM	Remboursement & Prix	Reco
Enzalutamide (PREVAIL, AFFIRM)	AMM	Remboursement & Prix	Reco
Docétaxel (TAX 327)	AMM	Remboursement & Prix	Reco
Cabazitaxel (TROPIC)	AMM+	Remboursement & Prix	Reco
Lu-PSMA-617 (VISION)	AMM++	Remboursement & Prix <sup>5</sup>	Reco
Radium-223 (ALSYMPCA)	AMM++ <sup>a</sup>	Remboursement & Prix	Reco

\*Patient all comers en L1 \*\*Patient muté BRCA1/2 en L1 \*\*\*Patient muté BRCA1/2 préalablement traité par ARPI + Patients prétraités par docétaxel ++ Patients prétraités par docétaxel et ARPI a Si lésions osseuses exclusives symptomatiques § Avis favorable au remboursement, en attente du prix



TABLE RONDE

# TUMEURS DE LA VESSIE



TABLE RONDE

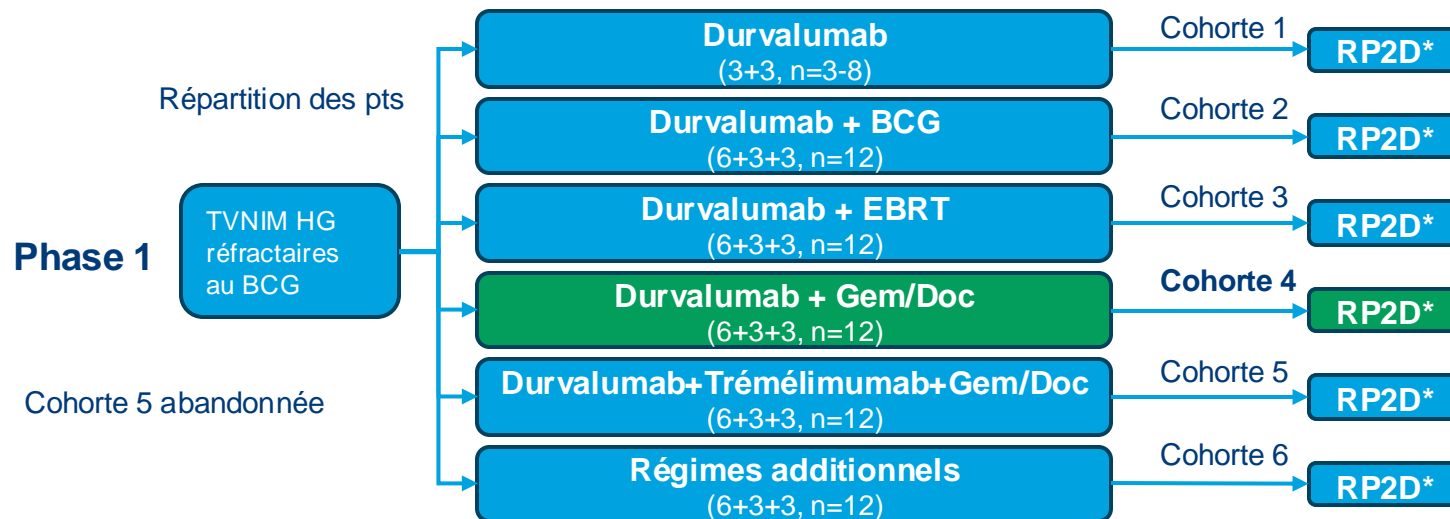
**TVNIM**

# ADAPT-Bladder : durvalumab iv + gemcitabine-docétaxel intra-vésical dans les TVNIM réfractaires au BCG

Etude à bras multiple, ici de la cohorte 4 avec 2 phases :  
établir la sécurité/tolérance puis évaluer le taux de RC\*

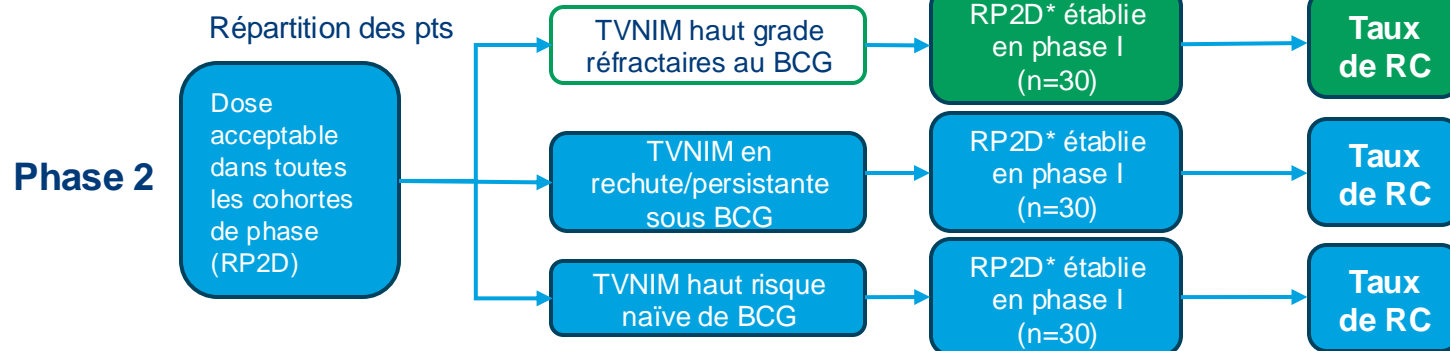
## Cohorte 4 : critères d'éligibilité

- TVNIM haut grade (HG) réfractaires au BCG
- RTUV dans les 60 jours
- CI Créa > 30 ml/min
- Forme papillaire pure autorisée
- Localisations prostatiques/urétrales autorisées
- TVES non invasives autorisées
- Histologies mixtes autorisées
- Tt autre que BCG autorisés



## Cohorte 4

- Durvalumab 1500 mg iv J1/28j x 6
- Gem 1000 mg hebdo intravésical x 6
- Doc 37,5 mg hebdo intravésical x 6
- Gem/Doc en maintenance tous les mois x 2 ans recommandé chez les patients en RC, non requis



## Définition de la RC\*

- Pas de CU de HG sur cystoscopie post tt, cytologie, et/ou biopsies/RTUV

\*RP2D : dose recommandée pour la phase 2

# ADAPT-Bladder : taux de réponses complètes

	A tous les patients (n=37)	CIS (n=20)	Papillaire uniquement (n=17)
<b>Réponse initiale (n=37)</b>			
Réponse complète, n (%)	<b>33 (89,2)</b> (IC90% : 77,0 - 96,2)	18 (90,0) (IC90% : 71,7 - 98,2)	15 (88,2) (IC90% : 67,4 - 97,9)
Absence de réponse, n (%)	4 (10,8)	2 (10,0)	2 (11,8)
<b>3 mois (n=36)</b>			
Réponse complète, n (%)	<b>30 (83,3)</b>	17 (89,5)	13 (76,5)
Réponse indéterminée, n (%)	5 (13,9)	2 (10,5)	3 (17,6)
Absence de réponse, n (%)	1 (2,8)	0 (0,0)	1 (5,9)
<b>6 mois (n=28)</b>			
Réponse complète, n (%)	<b>25 (89,3)</b>	15 (93,8)	10 (83,3)
Récidive, n (%)	3 (10,7)	1 (6,3)	2 (16,7)
<b>12 mois (n=16)</b>			
Réponse complète, n (%)	<b>11 (68,8)</b>	6 (66,7)	5 (71,4)
Récidive, n (%)	5 (31,3)	3 (33,3)	2 (28,6)

Pour rappel, le taux de RC à 12 mois avec pembrolizumab était < dans KEYNOTE-057

# ADAPT-Bladder : conclusion

- L'association durvalumab intraveineux + gemcitabine et docétaxel en intravésical a permis d'obtenir un taux de RC de 89% chez les patients avec une TVNIM haut grade réfractaires au BCG
- Atteinte du seuil d'efficacité pré-spécifié qui permet de considérer cet essai comme positif
- Profil de toxicité cohérent avec celui rapporté dans les études antérieures menées avec le durvalumab chez des patients atteints de carcinome urothélial avancé
- Des réponses complètes durables observées, d'autres résultats à venir
- Le modèle multi-bras et multi-étapes de l'étude ADAPT-BLADDER : une approche efficace pour évaluer la sécurité et les premiers résultats d'efficacité des nouveaux schémas de traitement des TVNIM

# TVNIM : études à venir

## ALBAN

TVNIM HR  
BCG naïves

BCG

BCG +  
atézolizumab

## POTOMAC

TVNIM HR  
Pas de BCG dans  
les 2 ans

BCG

BCG avec  
maintenance +  
durvalumab

BCG  
induction +  
durvalumab

## SUNRISE 3

TVNIM HR  
BCG naïfs

TAR 200 +  
cetrelimab

BCG  
induction +  
maintenance

TAR  
200

## KEYNOTE 6 Cohorte B

TVNIM HR  
Pas de  
BCG dans  
les 2 ans

BCG

BCG +  
pembrolizumab

BCG  
(maintenance  
réduite) +  
pembrolizumab

## CREST Cohorte B

TVNIM HR  
Pas de BCG  
dans les 2  
ans

BCG

BCG avec  
maintenance +  
sasanlimab

BCG  
induction +  
sasanlimab

# Recommandations du CCAFU 2024 – 2026 : TVNIM

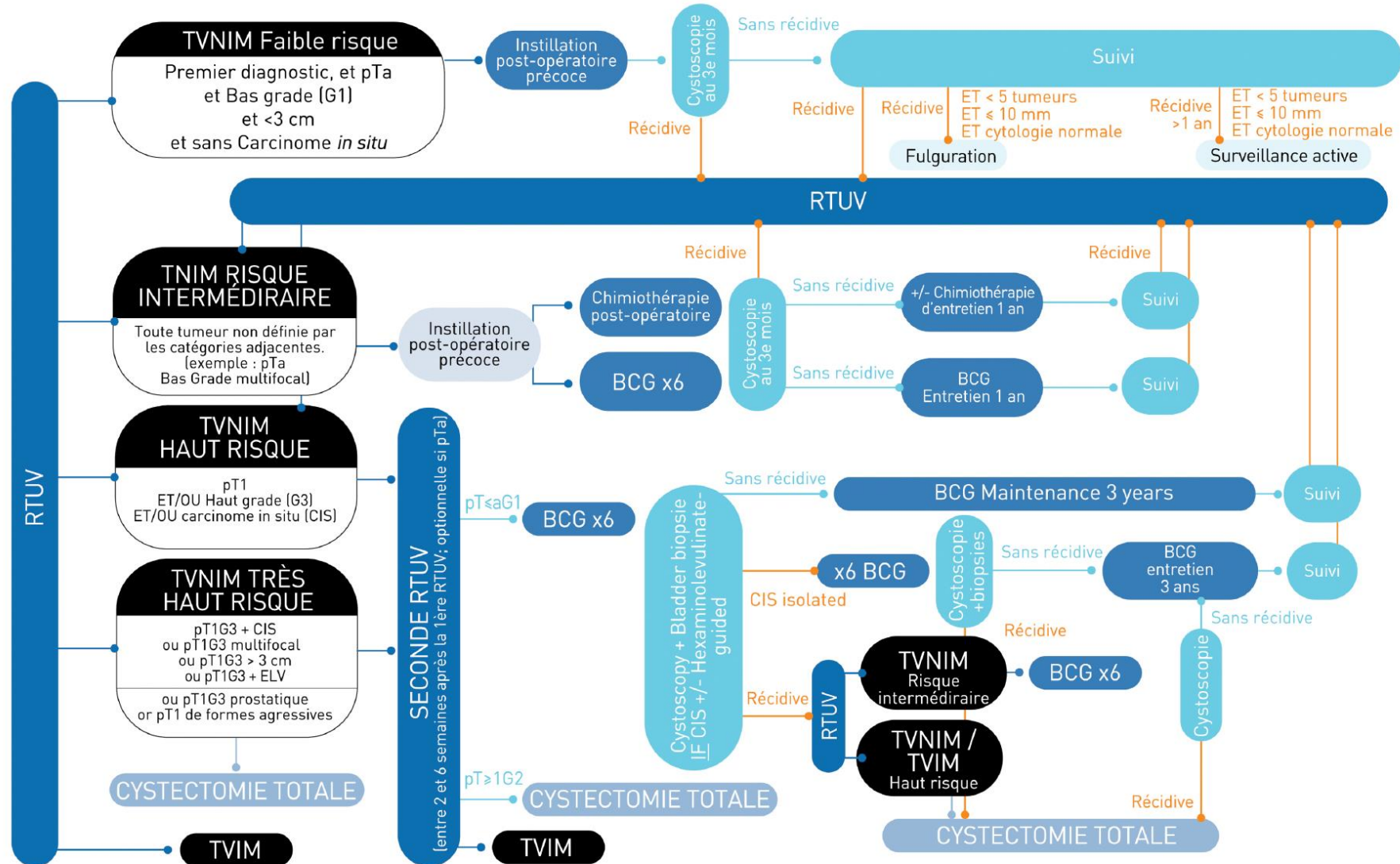




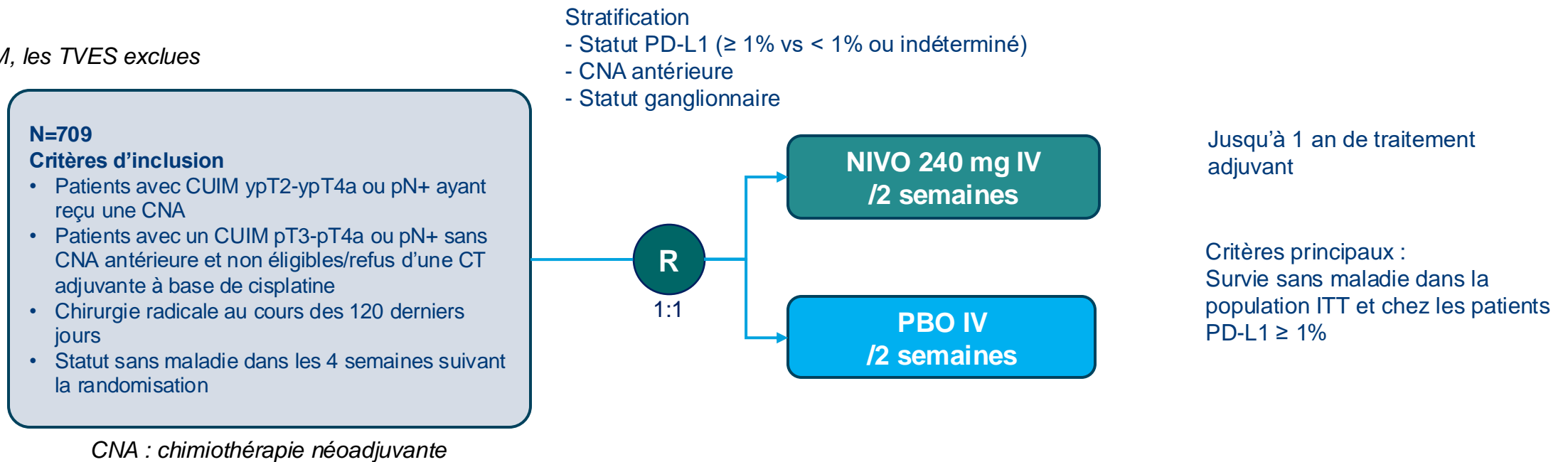
TABLE RONDE

**TVIM**

# CheckMate 274 : méthodologie

Etude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique  
Tt adjuvant par NIVO vs PBO dans les carcinomes urothéliaux (CU) à haut risque

Uniquement TVIM, les TVES exclues



## Critères évalués dans l'analyse *post-hoc* :

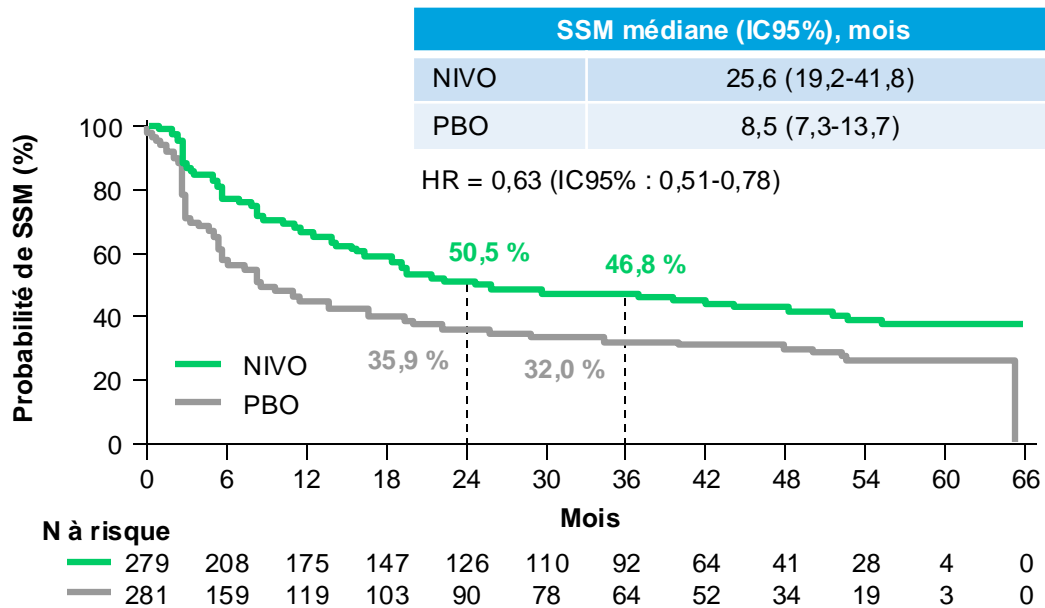
Survie sans maladie (SSM) chez les pts avec une TVIM, et chez les pts avec une TVIM ayant reçu ou non une CNA  
SG chez les pts avec une TVIM, chez les pts PD-L1  $\geq 1\%$  et chez les pts avec une TVIM et ayant reçu ou non une CNA

Suivi médian de 36,1 mois (population ITT) et 34,5 mois (population TVIM)

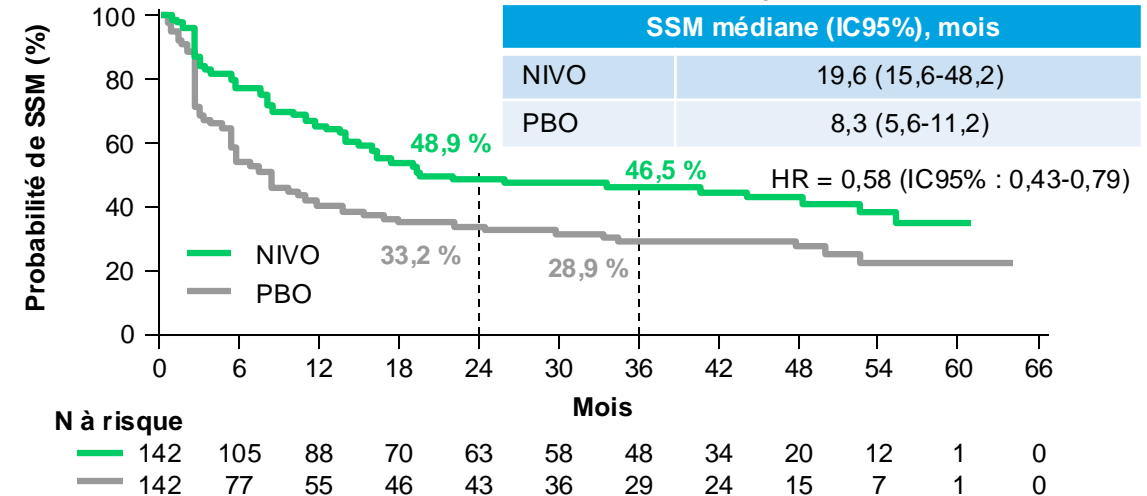
# CheckMate 274 : survie sans maladie (SSM) Population ITT et sous-groupes ayant reçu ou non une CNA

Avec 36,1 mois de suivi

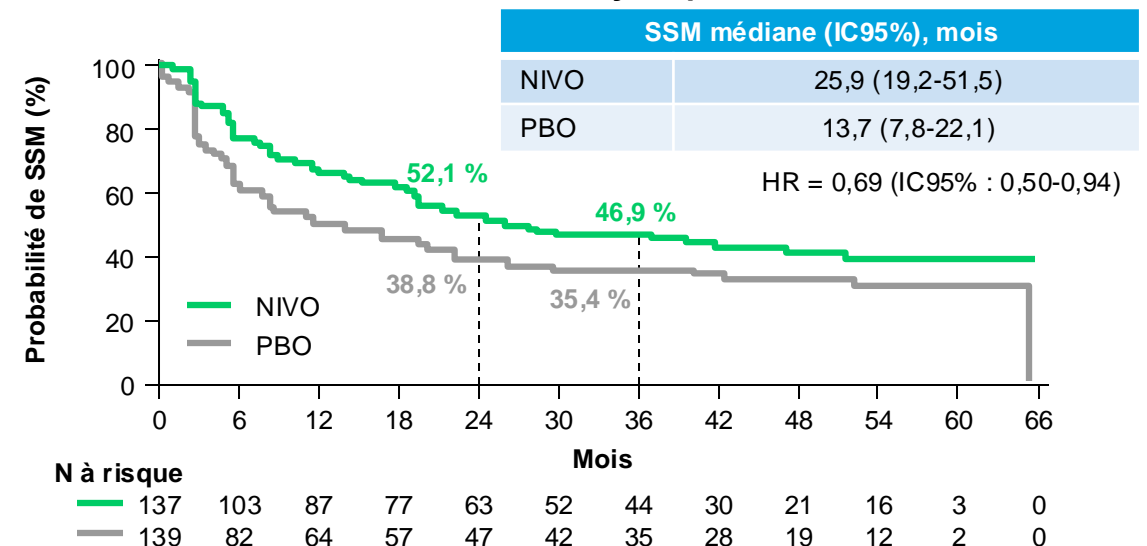
**SSM : tous les pts avec une TVIM**



**Patients avec une TVIM ayant reçu une CNA**



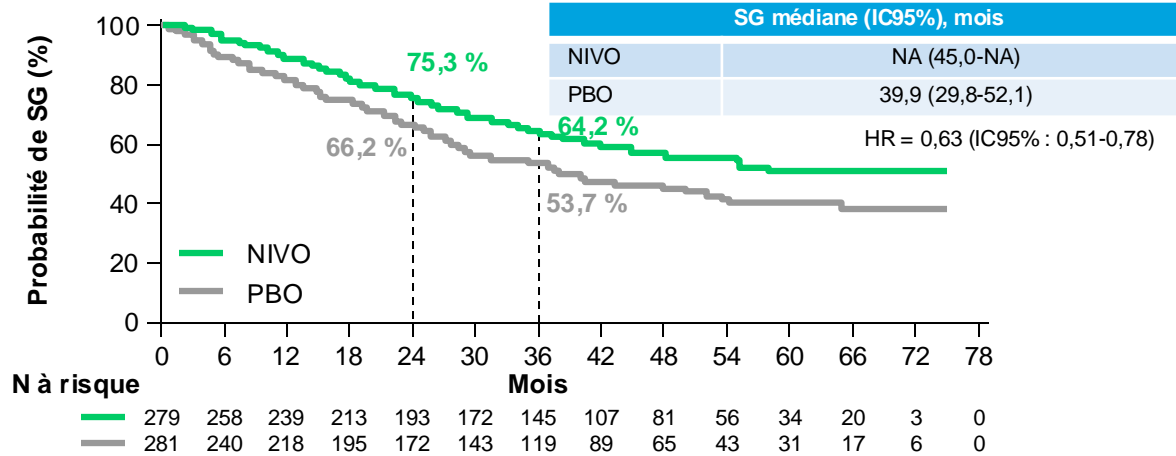
**Patients avec TVIM n'ayant pas reçu de CNA**



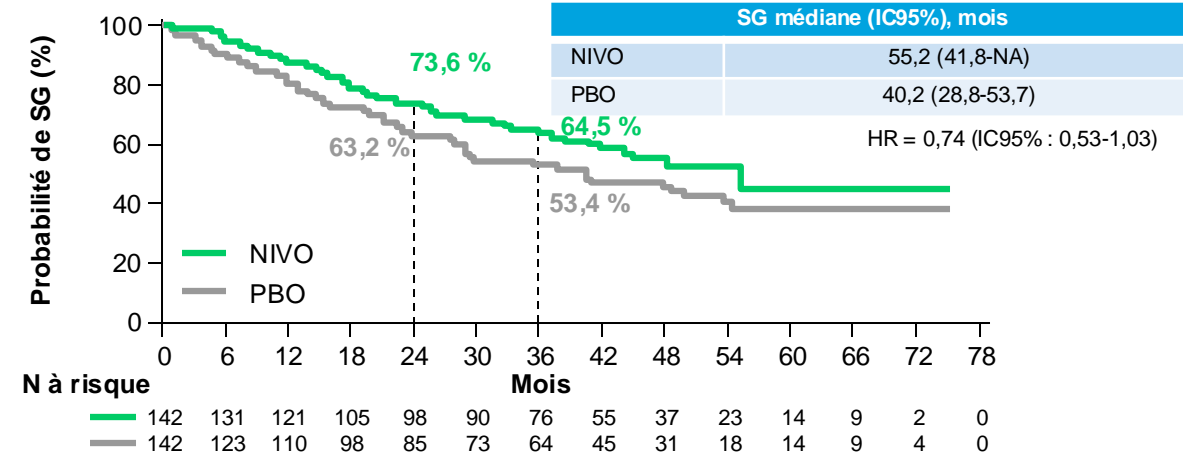
# CheckMate 274 : survie globale

## Population ITT et sous-groupes ayant reçu ou non une CNA

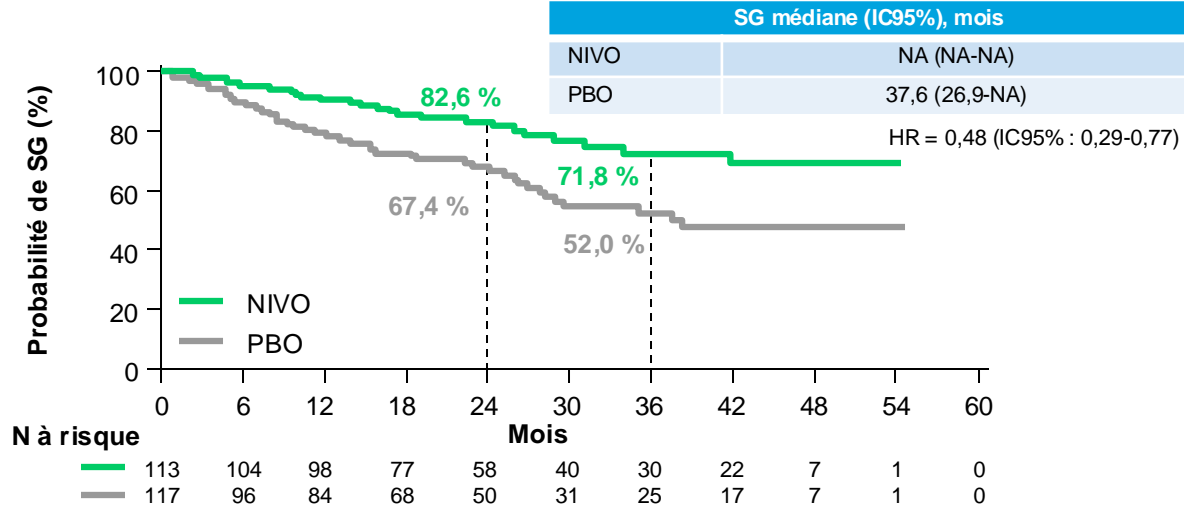
**SG : tous les pts avec une TVIM**



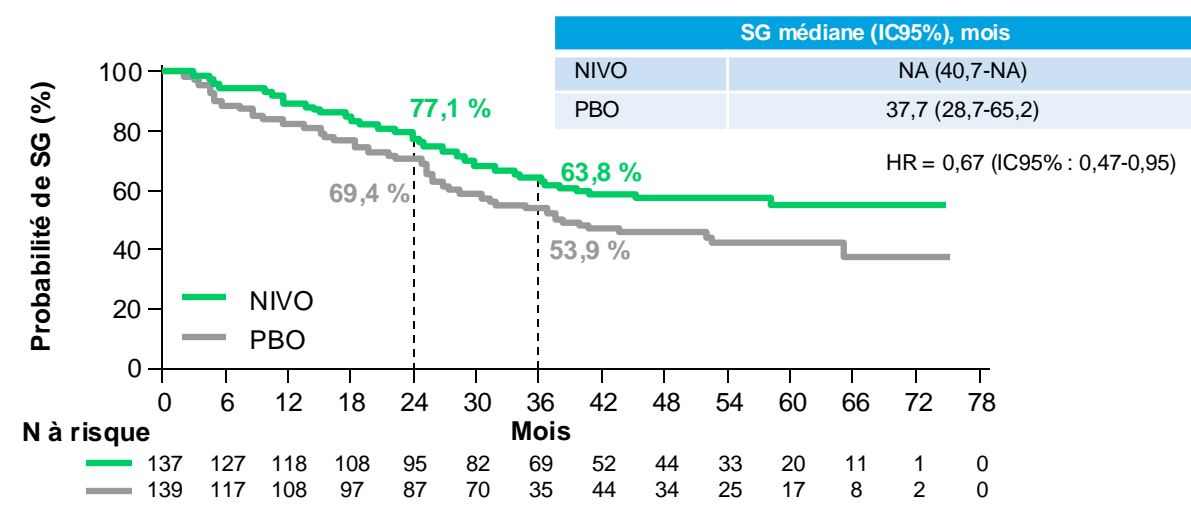
**Patients avec une TVIM ayant reçu une CNA**



**SG : tous les pts avec une TVIM et un statut PD-L1 ≥ 1 %**



**SG : tous les pts avec une TVIM n'ayant pas reçu de CNA**



# CheckMate 274 : conclusions

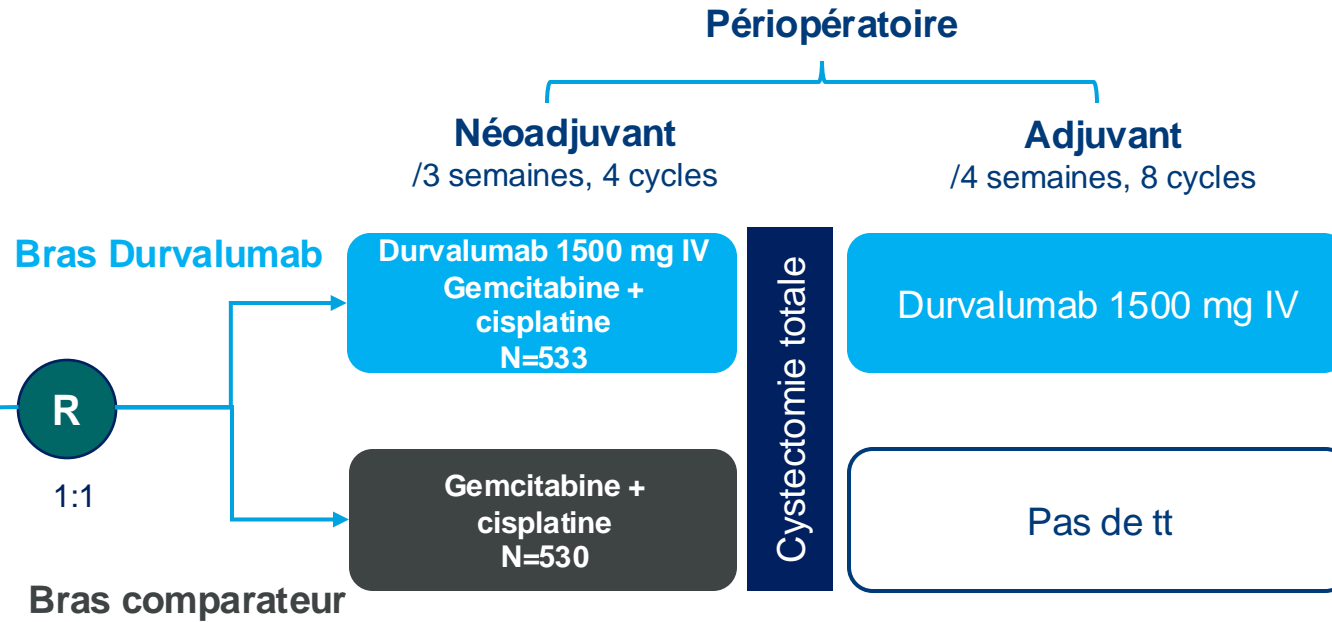
- Avec un suivi prolongé dans l'essai CheckMate 274, confirmation du bénéfice en SSM dans le bras NIVO en adjuvant vs PBO chez les patients atteints de TVIM à haut risque, ayant reçu ou non une CNA
- Données de l'analyse intermédiaire de SG qui montrent un avantage en faveur du NIVO en adjuvant vs PBO chez les patients atteints de TVIM à haut risque et particulièrement celle avec PD-L1  $\geq 1$  %
- Aucun nouveau signal de toxicité détecté
- Ces résultats confirment l'intérêt d'un tt adjuvant par NIVO comme tt de référence pour les CUIM à haut risque, y compris les TVIM après une chirurgie radicale

# NIAGARA : données complémentaires et impact de la pCR sur les données à long terme

## Etude de phase 3

**Population**

- Adultes
- Pts TVIM éligibles au cisplatine (cT2-T4aN0/1M0)
- CU ou CU avec différents sous-types histologiques et de différenciation
- Évaluation et confirmation de la cystectomie radicale
- ClCr  $\geq$  40 mL/min



- Critères principaux**
- Survie sans evt (SSE)
  - pCR

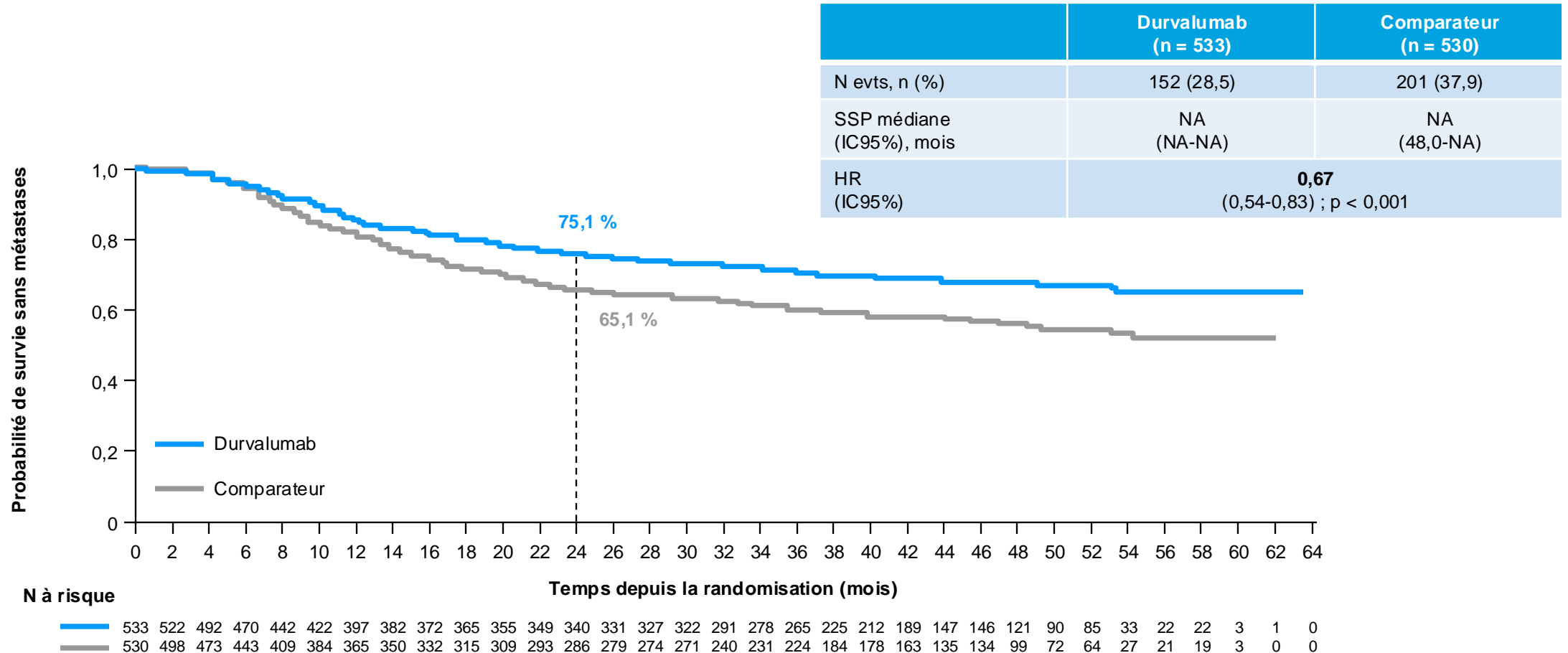
- Critère secondaire**
- SG

- Critères secondaires**
- Survie sans métastases
  - Survie spécifique
  - Tolérance
  - Els immuns

- Analyse *post-hoc* exploratoire**
- Survie sans evt et SG en fonction de la pCR

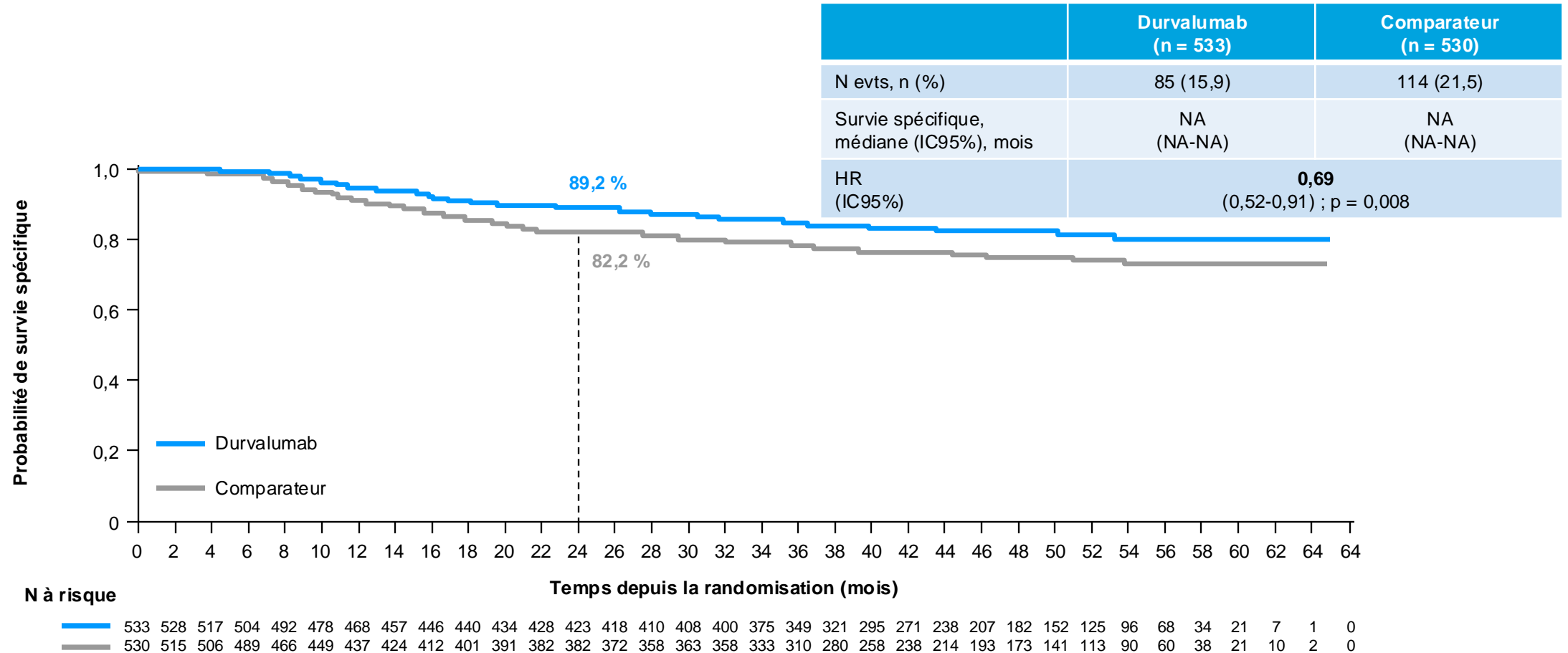
Critères principaux et SG ESMO 2024

# NIAGARA : survie sans métastases (ITT) CNA +/- durvalumab en périopératoire



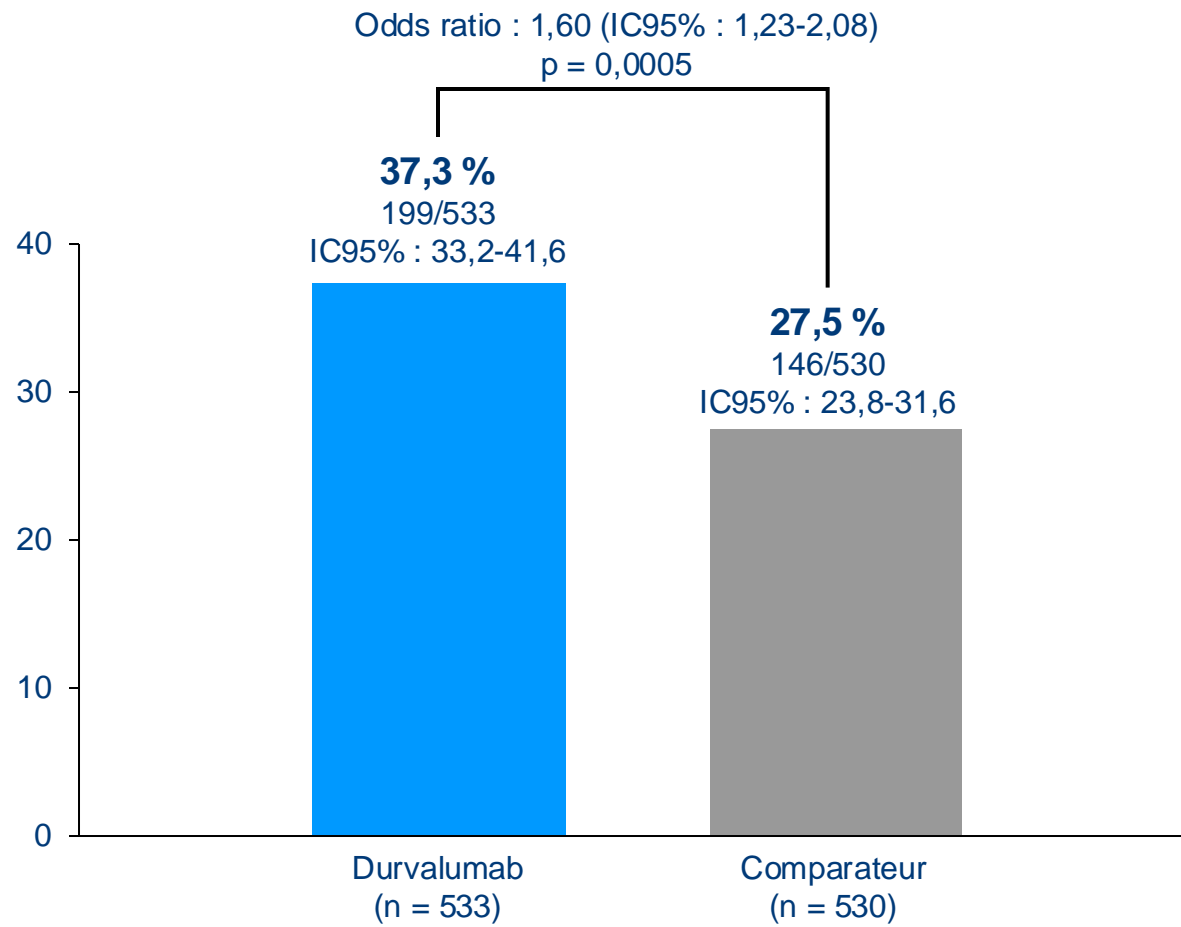
Réduction de 33% du risque de métastases à distance ou de décès chez les patients ayant reçu du durvalumab en périopératoire + CNA

# NIAGARA : survie spécifique (ITT) CNA +/- durvalumab en périopératoire



Réduction de 31% du risque de décès lié au cancer de la vessie  
chez les patients ayant reçu du durvalumab en périopératoire + CNA

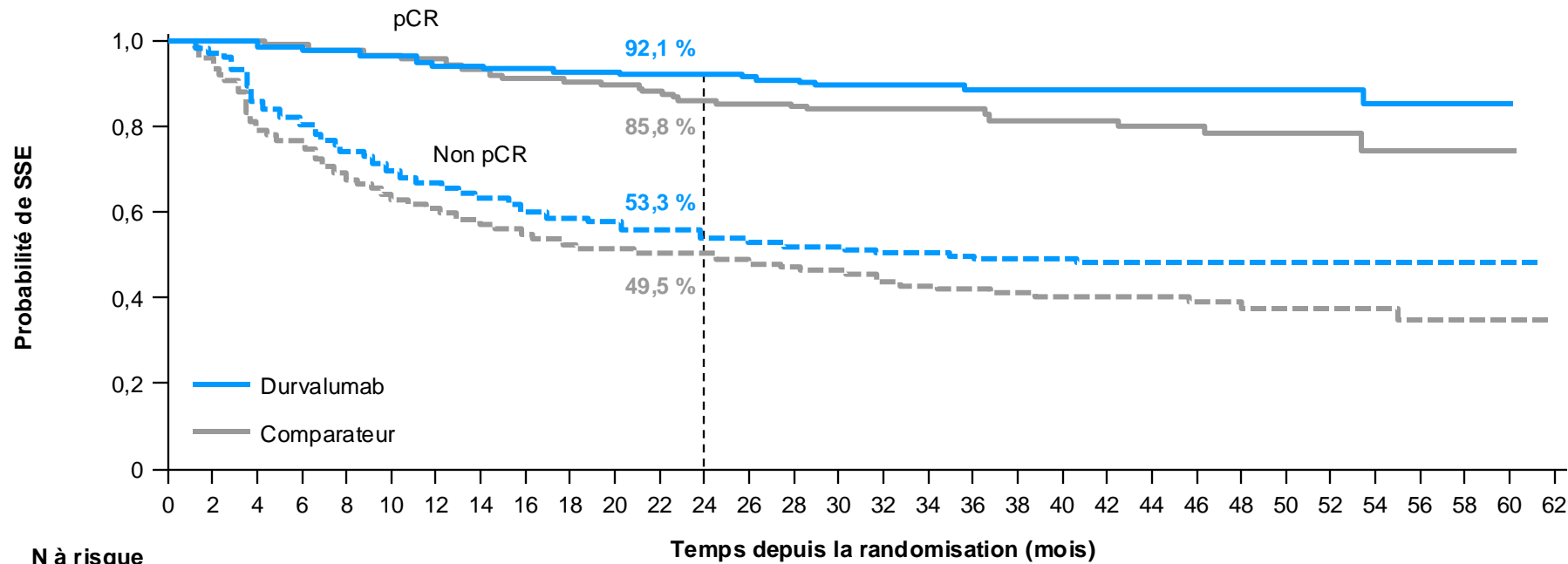
# NIAGARA : réponse pathologique complète (pCR = ypT0) (ITT) CNA +/- durvalumab en périopératoire



- Population équilibrée chez les patients en pCR et non en pCR :
  - âge,
  - sexe,
  - race,
  - ECOG PS,
  - fonction rénale,
  - stade tumoral,
  - histologie,
  - statut ganglionnaire
  - et expression de PD-L1

Amélioration significative (+10%) du taux de pCR  
chez les patients ayant reçu du durvalumab en périopératoire + CNA

# NIAGARA : survie sans évènement (stratification sur pCR et non pCR) CNA +/- durvalumab en périopératoire



N à risque

—	199	199	195	188	185	180	176	174	173	172	171	170	170	166	164	162	145	142	134	111	103	90	70	69	57	40	39	14	9	9	0	0
—	146	146	144	140	139	136	134	131	128	126	124	119	119	118	116	115	105	101	100	79	79	73	58	57	38	30	27	9	6	6	0	0
- - -	334	320	280	266	239	221	210	196	183	176	173	165	160	155	151	150	137	127	121	99	99	89	71	71	58	46	42	18	11	11	1	0
- - -	384	352	293	275	242	222	209	197	185	174	172	167	162	155	148	144	123	118	114	93	93	86	74	72	56	39	35	15	12	10	2	0

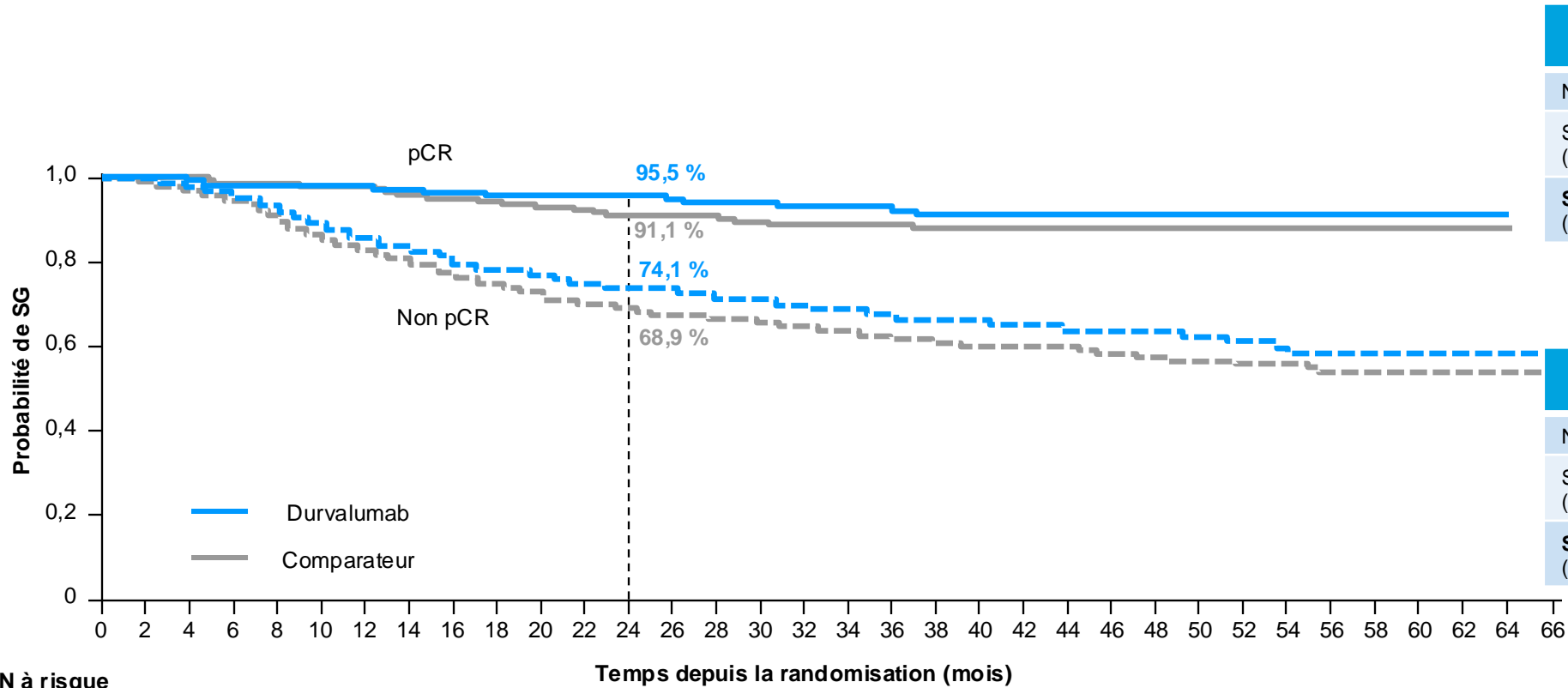
	Durvalumab (n = 199)	Comparateur (n = 146)
N evts, n (%)	23 (12)	29 (20)
SSE médiane (IC95%), mois	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)
<b>SSE HR</b> (95% CI)	<b>0,58</b> (0,332-0,999)	

	Durvalumab (n = 334)	Comparateur (n = 384)
N evts, n (%)	164 (49)	217 (57)
SSE médiane (IC95%), mois	34,7 (20,5-NA)	22,8 (15,5-30,6)
<b>SSE HR</b> (IC95%)	<b>0,77</b> (0,631-0,948)	

	ITT
<b>SSE HR</b> (95% CI)	<b>0,68</b> (0,56-0,82)

Amélioration de la survie sans évènement dans les deux groupes  
(pCR et non pCR) ayant reçu du durvalumab

# NIAGARA : survie globale (pCR et non pCR) CNA +/- durvalumab en périopératoire



pCR	Durvalumab (n = 199)	Comparateur (n = 146)
N evts, n (%)	17 (9)	17 (12)
SG médiane (IC95%), mois	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)
<b>SG HR (IC95%)</b>	<b>0,72 (0,367-1,426)</b>	

Non pCR	Durvalumab (n = 334)	Comparateur (n = 384)
N evts, n (%)	119 (36)	152 (40)
SG médiane (IC95%), mois	NA (NA-NA)	NA (53,9-NA)
<b>SG HR (IC95%)</b>	<b>0,84 (0,660-1,068)</b>	

Durvalumab	ITT
<b>SG HR (IC95%)</b>	<b>0,75 (0,59-0,93)</b>

N à risque

—	199	199	197	194	194	194	193	192	190	189	189	189	189	187	186	185	184	176	164	149	139	129	111	95	83	68	54	44	31	14	11	2	0	0
—	146	146	146	144	144	143	142	140	139	137	136	134	133	133	132	130	130	124	117	109	100	93	85	76	65	51	40	31	23	15	7	3	0	0
---	334	329	320	311	298	284	275	265	256	251	245	239	234	231	224	223	216	199	185	172	156	142	127	112	99	84	71	52	37	20	10	5	1	0
---	384	370	361	346	323	307	296	285	274	265	256	249	245	240	236	233	228	210	194	172	159	146	130	118	109	90	73	59	37	23	14	7	2	0

# NIAGARA : conclusions

- NIAGARA met en évidence une amélioration statistiquement significative et cliniquement significative de la survie sans évènement (HR = 0,68 ; IC 95% : 0,56-0,82) et de la SG (HR = 0,75 ; IC 95% : 0,59-0,93), avec une amélioration de 10% du taux de pCR
- Dans le bras durvalumab, le risque de métastases à distance est réduit de 33% et le risque de décès par cancer de la vessie de 31%
- Dans une analyse exploratoire *post-hoc*, le durvalumab en périopératoire associé à la CNA améliore la survie sans évènement et la SG dans pCR et nonpCR
- Les EIs étaient pour la plupart de faible intensité et conformes au profil de tolérance connu du durvalumab

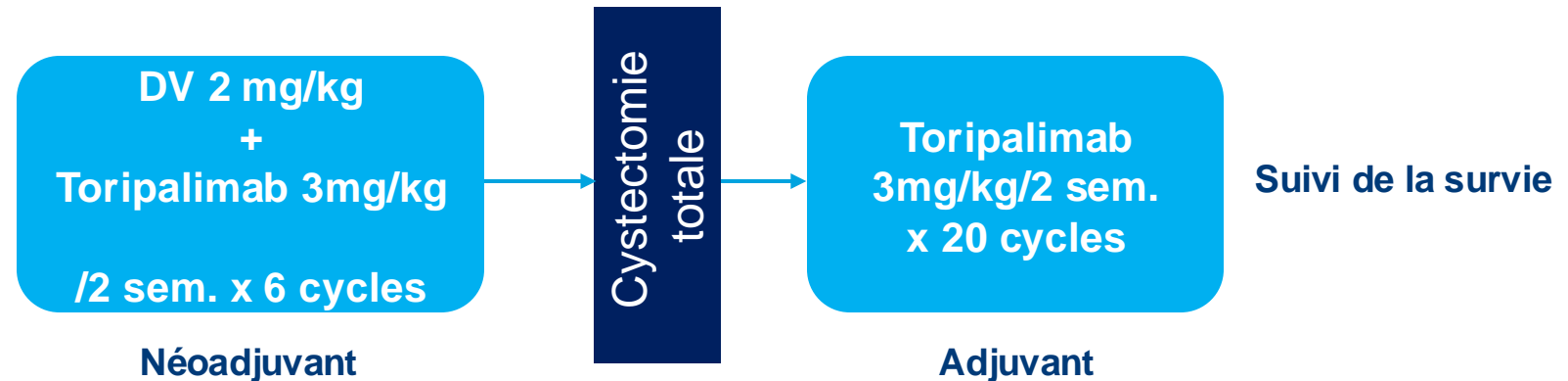
# RC48-C017: schéma de l'étude

## Néoadjuvant TVIM HER2+ : DISITAMAB VEDOTIN (DV) + TORIPALIMAB

### Etude de phase 2

#### Critères d'inclusion

- CU histologiquement confirmé
- TVIM cT2-T4a, No-1 et M0
- Pts éligibles pour la cystectomie totale + curage ganglionnaire pelvien
- Expression de HER2 en IHC dans la population de l'étude :
  - 1+ : 12%
  - 2+ : 49%
  - 3+ : 39%



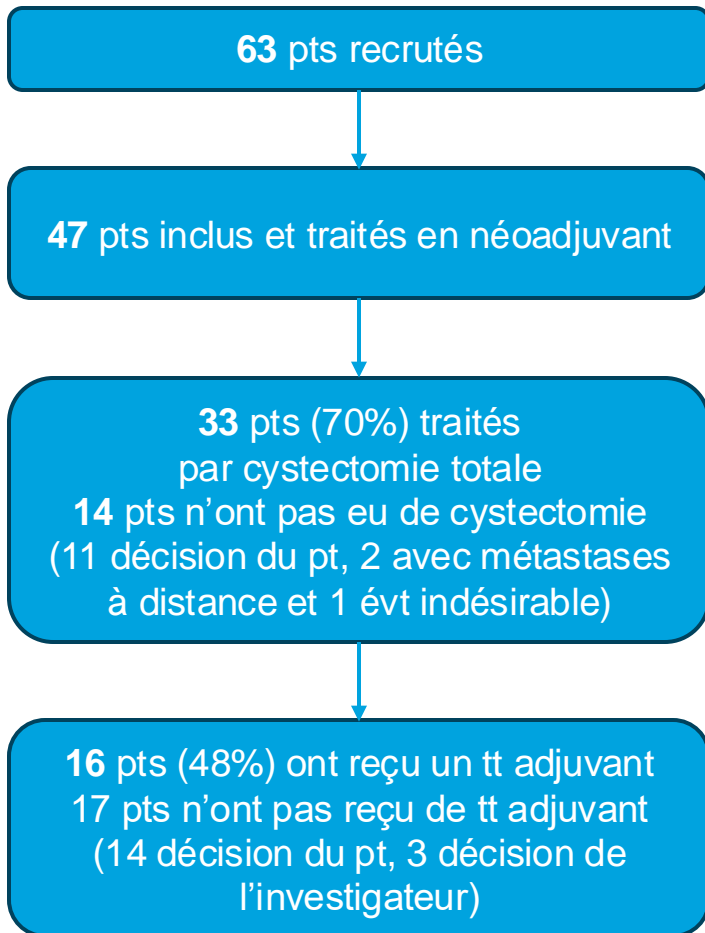
**Critère principal : taux de réponse pathologique complète (pCR, défini par ypT0N0)**

#### Critères secondaires :

- meilleur taux de réponse pathologique (< ypT1N0M0)
- survie sans evt (SSE)
- survie globale (SG)
- tolérance

Disitamab Vedotin (ADC ciblant HER2 associé à MMAE)  
Toripalimab (antiPD-1)

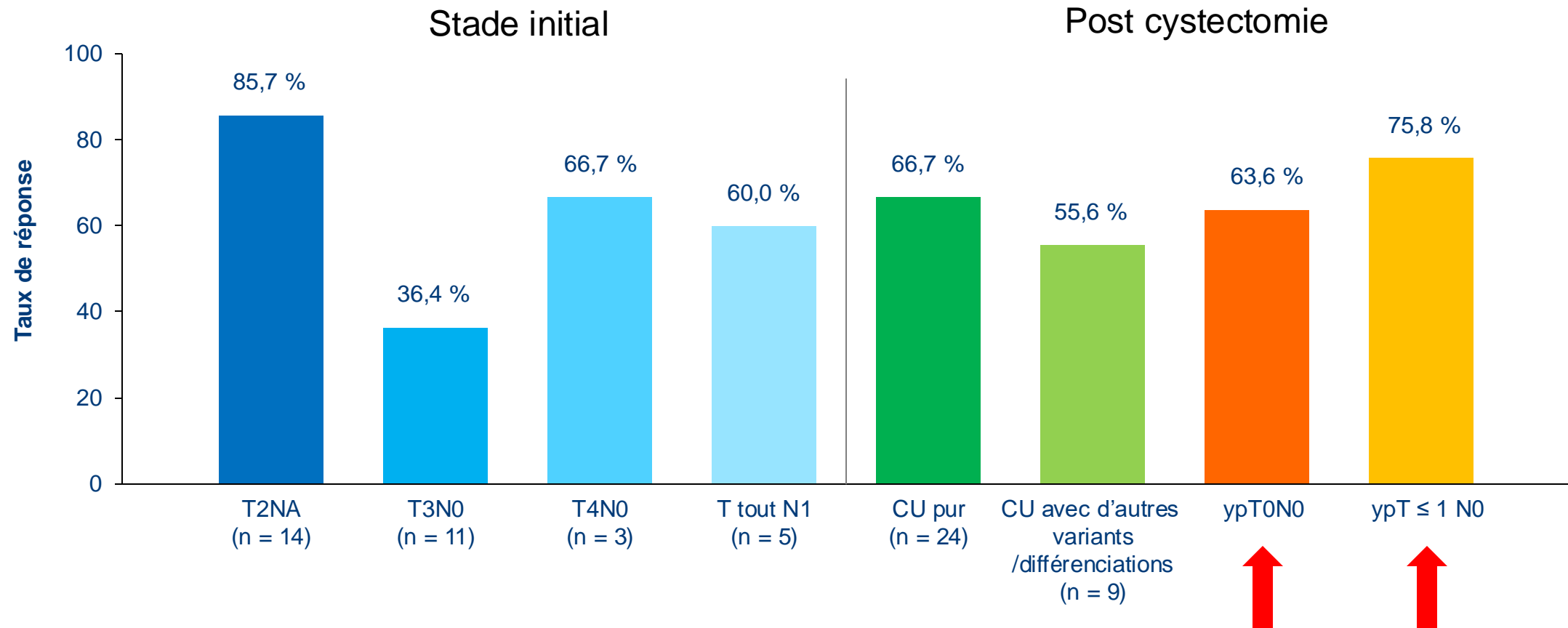
# RC48-C017 : caractéristiques initiales



Caractéristiques initiales	Patients ayant eu une CT N=33
Age médian (écart), ans	64,0 (30, 81)
Hommes, n (%)	23 (69,7)
Histologie, n (%)	
CU pur (CU)	24 (72,7)
CU avec d'autres variants/différenciations	9 (27,3)
Stade initial CUNM, n (%)	
cT2N0M0	14 (42,4)
cT3N0M0	11 (33,3)
cT4N0M0	3 (9,1)
cT2-4aN1M0	5 (15,2)
Expression HER2, n (%)	
IHC 1+	4 (12,1)
IHC 2+	16 (48,5)
IHC 3+	13 (39,4)
Expression PD-L1, n (%)	
Négative	16 (48,5)
Positive	9 (27,3)
Non disponible	8 (24,2)

# RC48-C017 : réponse pathologique

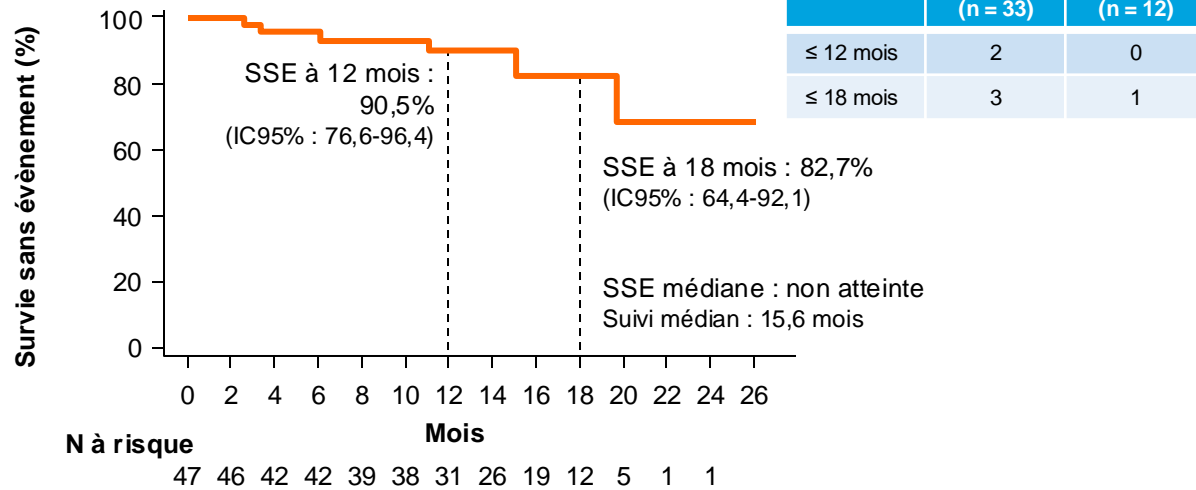
- Stades initiaux et taux de réponse complète : 5,0 semaines (écart : 2,6-13,1)



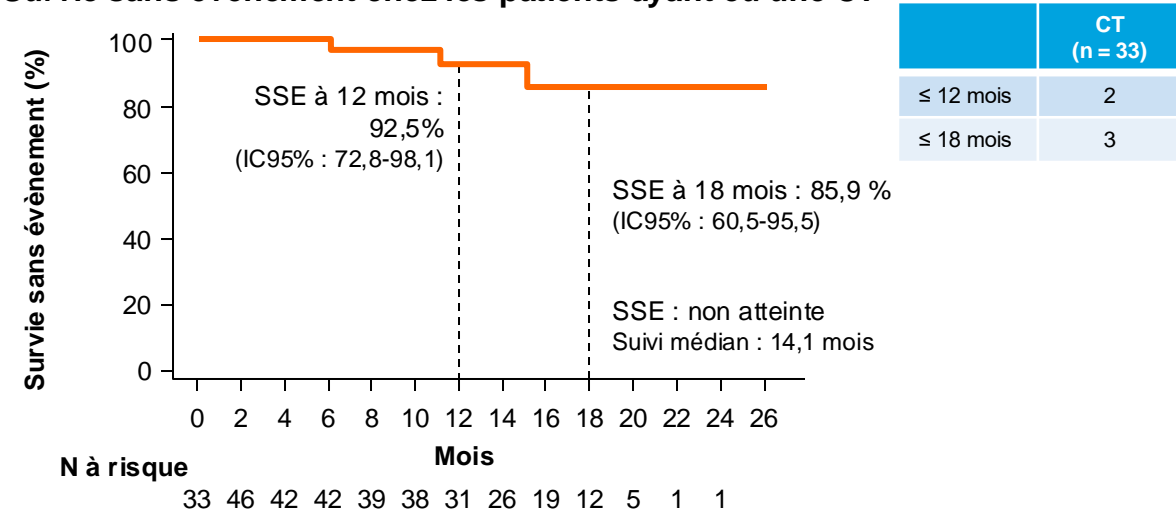
# RC48-C017

## Survie sans évènement et SG

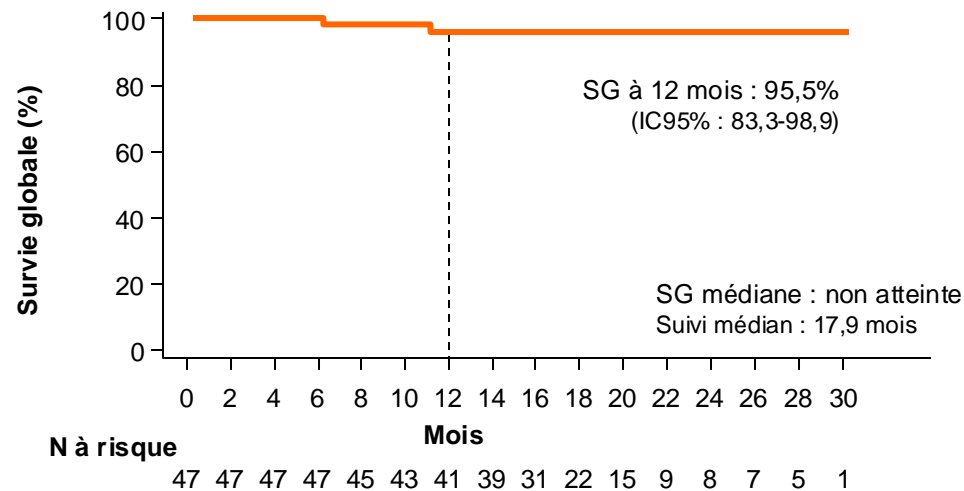
### Survie sans évènement (ITT)



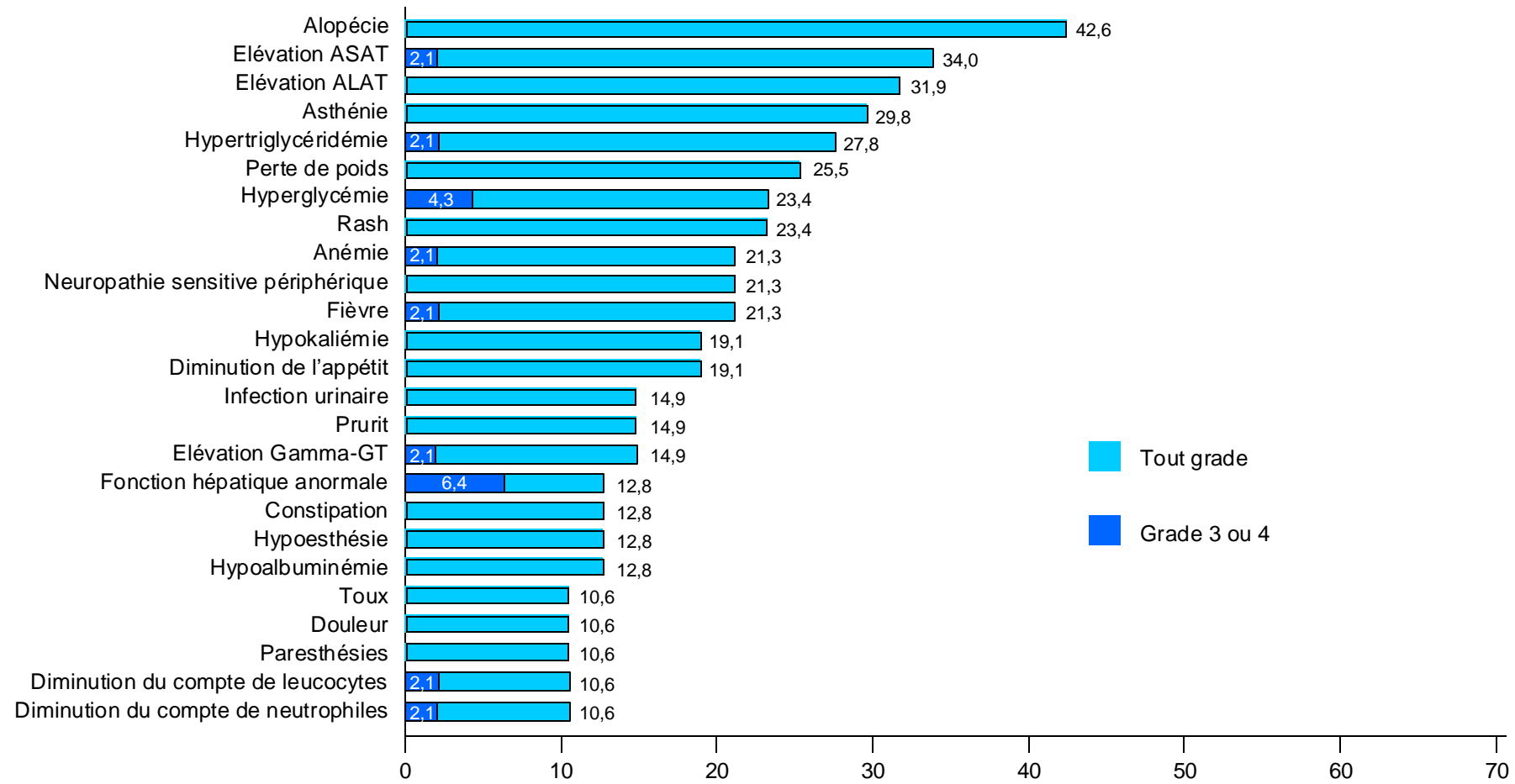
### Survie sans évènement chez les patients ayant eu une CT



### SG (ITT)



# RC48-C017: profil de tolérance



# RC48-C017 : conclusion

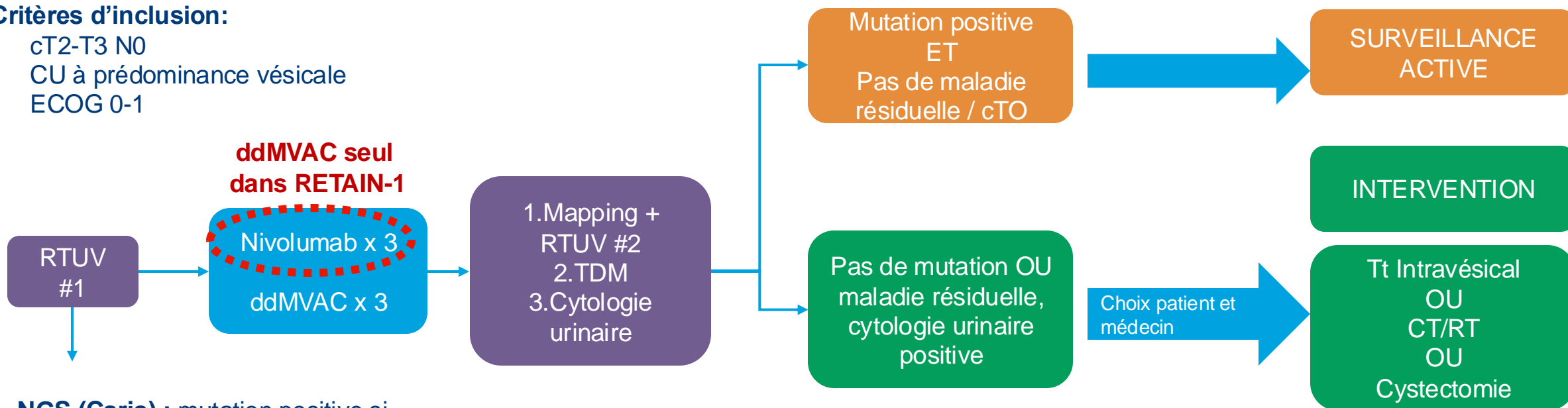
- **Taux de surexpression de HER2 dans les tumeurs de la vessie infiltrantes : 60 à 80%**
- 1<sup>ère</sup> étude prospective suggérant l'intérêt d'une association d'un anticorps armé ADC (disitamab vedotin) + anti-PD-1 (toripalimab) en situation périopératoire dans les TVIM opérables avec :
  - un taux de pCR de 63,6% (IC 95% : 45,1-79,6)
  - et un taux de survie sans événement dans la population opérée de 85,9% (IC 95% : 60,5-95,5) à 18 mois
- Le traitement néoadjuvant par DV et toripalimab n'a pas retardé la cystectomie et n'a pas modifié l'éligibilité des patients à la chirurgie
- Pas de nouveau signal de toxicité
- L'association DV + toripalimab en situation périopératoire, une efficacité prometteuse et une tolérance acceptable chez les patients atteints de TVIM avec surexpression de HER2 qui justifie la poursuite du développement

# RETAIN-2 : immuno-chimiothérapie en néoadjuvant dans les TVIM suivie d'une chirurgie ou d'une surveillance en fonction des altérations moléculaires et de la réponse

## Etude de phase 2 : schéma

### Critères d'inclusion:

- cT2-T3 N0
- CU à prédominance vésicale
- ECOG 0-1



**NGS (Caris)** : mutation positive si altération de *ATM*, *RB1*, *ERCC2*

### Critère principal :

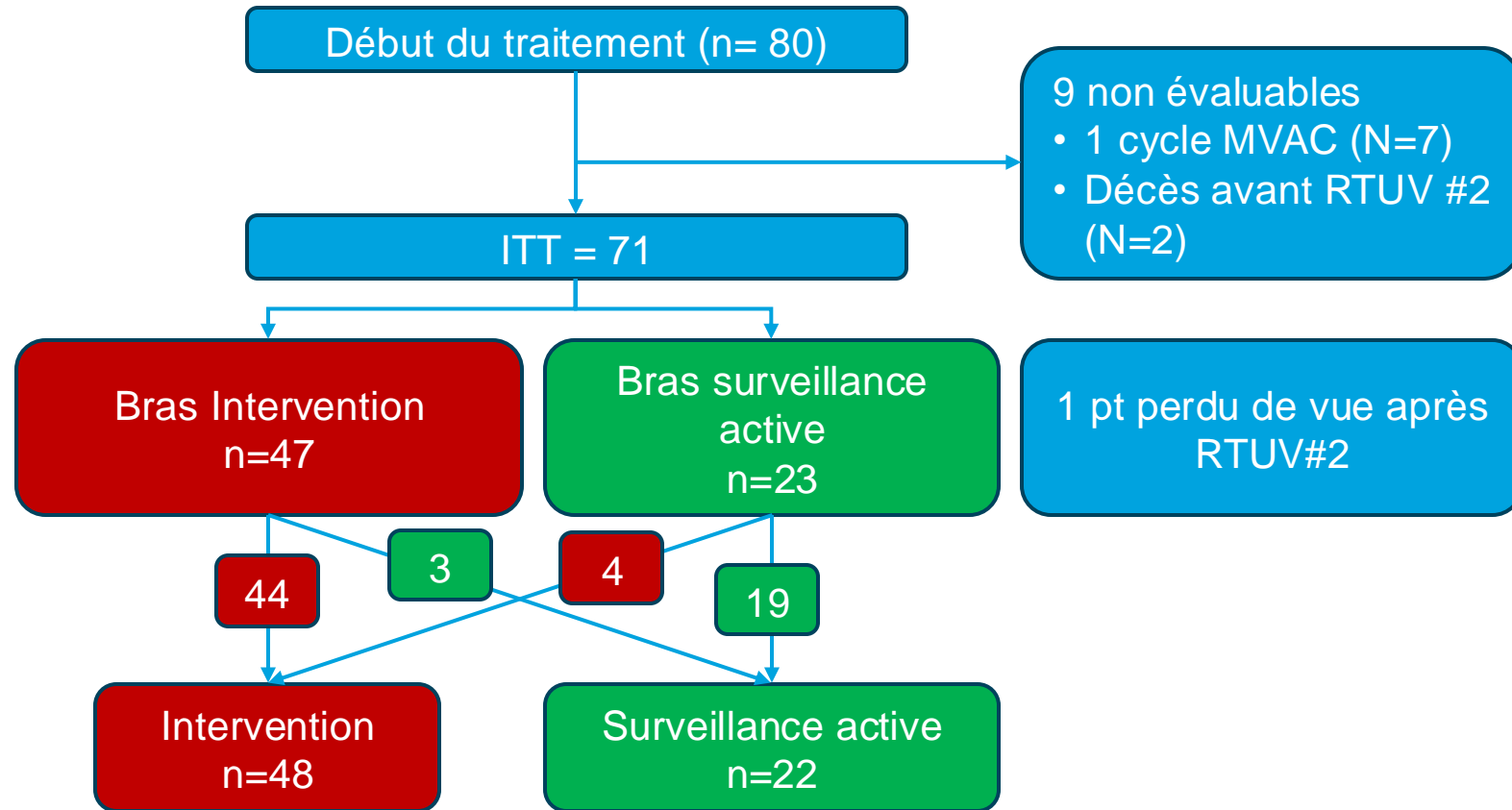
Survie sans métastases à 2 ans  
Suivi : 5 ans

Survie sans métastases : absence de récurrence du CU

Définition de la récurrence :

- CU cN $\geq$ 1 ( $\geq$ 1 ganglion pelvien cliniquement suspect)
- ou récurrence non résectable chirurgicalement (e.g., >cT4a)
- ou maladie métastatique M1

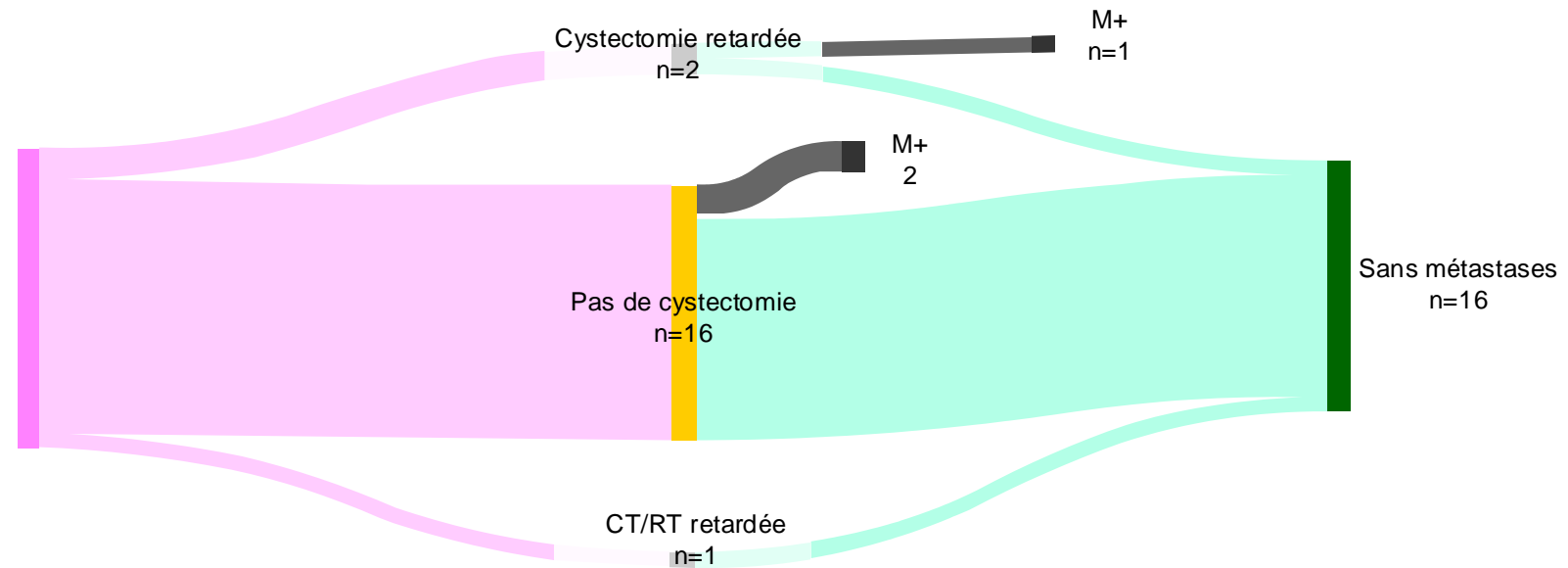
# RETAIN-2 : circuit des patients



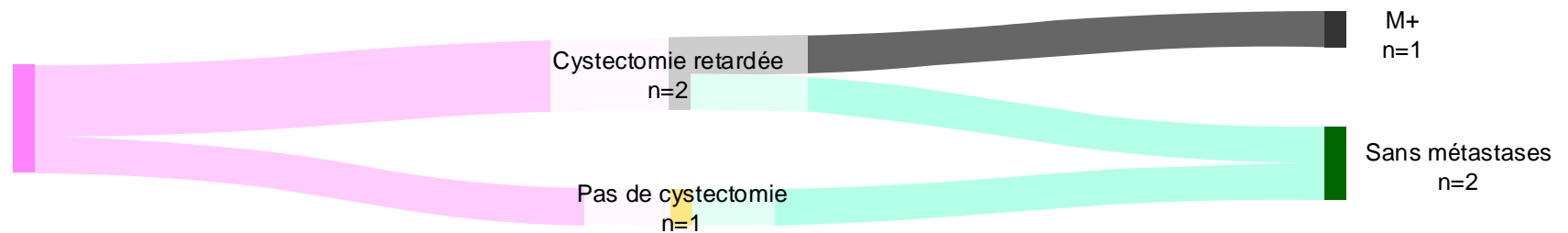
# RETAIN-2 : résultats du bras Surveillance active

Suivi médian : 21,7 mois

**Surveillance active  
(n=19)**



**Intervention/surveillance  
active finalement  
décidée (n=3)**

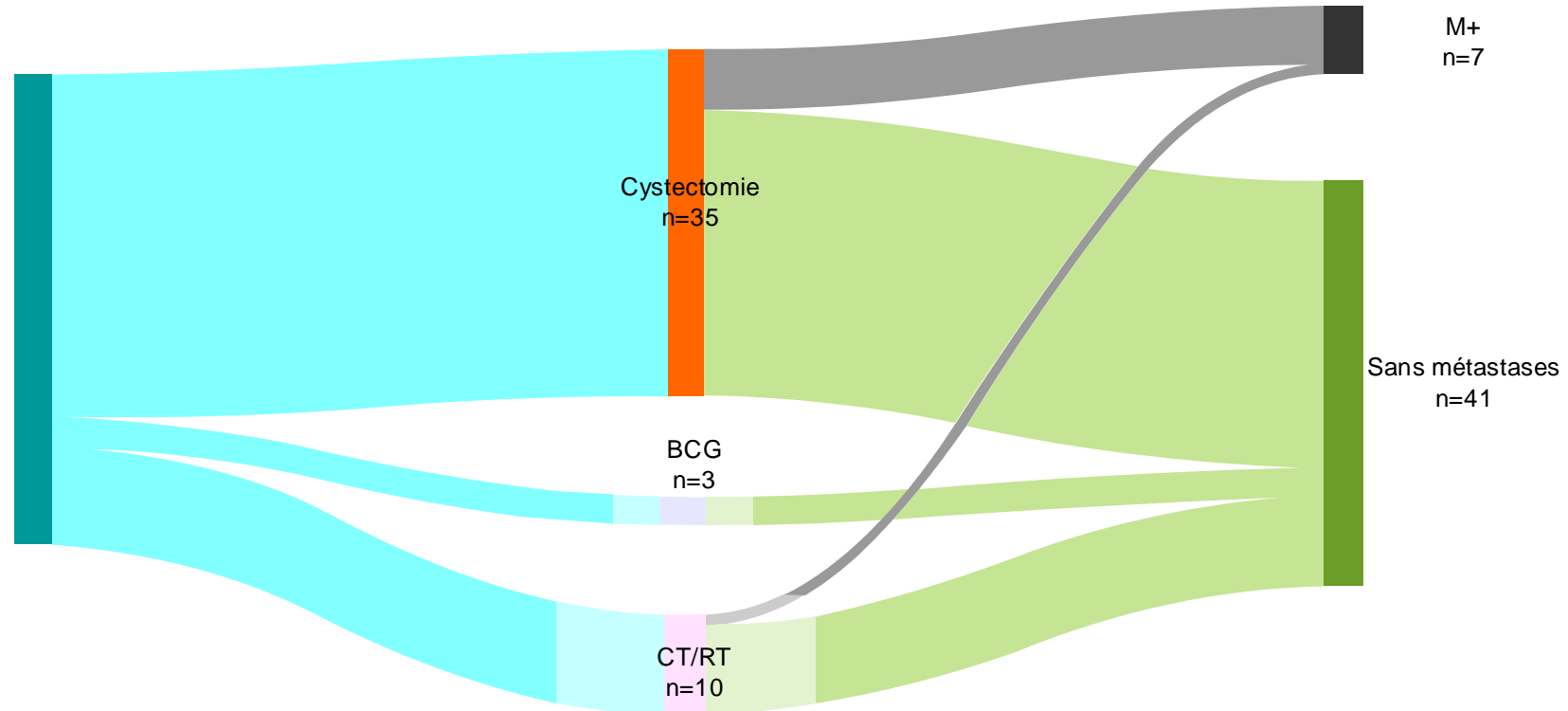


- Parmi les patients en surveillance active, 82% sont restés sans métastases et 60% sans métastases avec vessie conservée

# RETAIN-2 : résultats du bras Intervention

Suivi médian : 21,7 mois

**Intervention  
(n=48)**



- Parmi les patients ayant eu une cystectomie : ypT0 (40%) et < ypT1 (63 %)
- Chez les patients ayant accepté une intervention, 85% sans métastases

# RETAIN-2 : conclusion

- Au moment de l'analyse intermédiaire, après un traitement associant ddMVAC + nivolumab et un suivi médian de 21,7 mois, le taux de survie sans métastases était de :
  - 84,2% dans la population ITT
  - 82% dans le groupe ayant eu une surveillance active
- 60% des patients en surveillance active (pas de maladie résiduelle et présence de mutation d'*ATM*, *RB1*, *ERCC2*) étaient en vie sans métastases et avec leur vessie sans traitement local
- Dans RETAIN-2, les taux d'ypT0 (40%) et d'ypT0 + cCR (54%) étaient plus élevés que dans RETAIN-1, suggérant un bénéfice de l'association du nivolumab au ddMVAC

# Recommandations du CCAFU 2024 – 2026 : TVIM

Recommandations : traitements périopératoires			Niveau
Situation néoadjuvante	FIT	<b>Chimiothérapie</b> MVAC ou HD-MVAC	Fort
		ou GC	Moyen
	UNFIT	Pas de chimiothérapie néoadjuvante	Fort
Situation adjuvante (tumeur ypT2-T4 et/ou ypN+)		<b>Immunothérapie</b> Nivolumab (si PD-L1 (TPS) $\geq 1\%$ )	Moyen
Situation adjuvante (tumeur pT3-T4 et/ou pN+)	FIT	MVAC ou GC	Fort
	UNFIT	<b>Immunothérapie</b> Nivolumab (si PD-L1 (TPS) $\geq 1\%$ )	Moyen

Roumigué M et al. Progrès en Urologie – FMC 2024;34:F296–F312

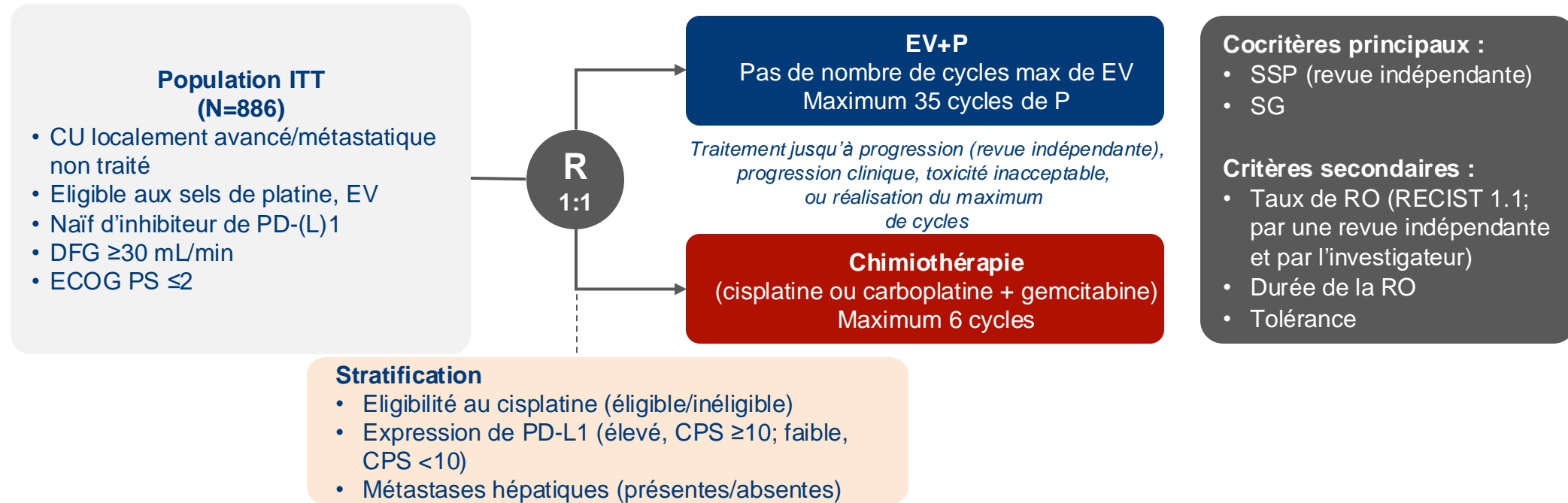


TABLE RONDE

# Carcinomes urothéliaux métastatiques

# Etude EV-302/KEYNOTE-A39 : Enfortumab Vedotin (EV) + Pembrolizumab (P) vs CT

## Etude de phase 3



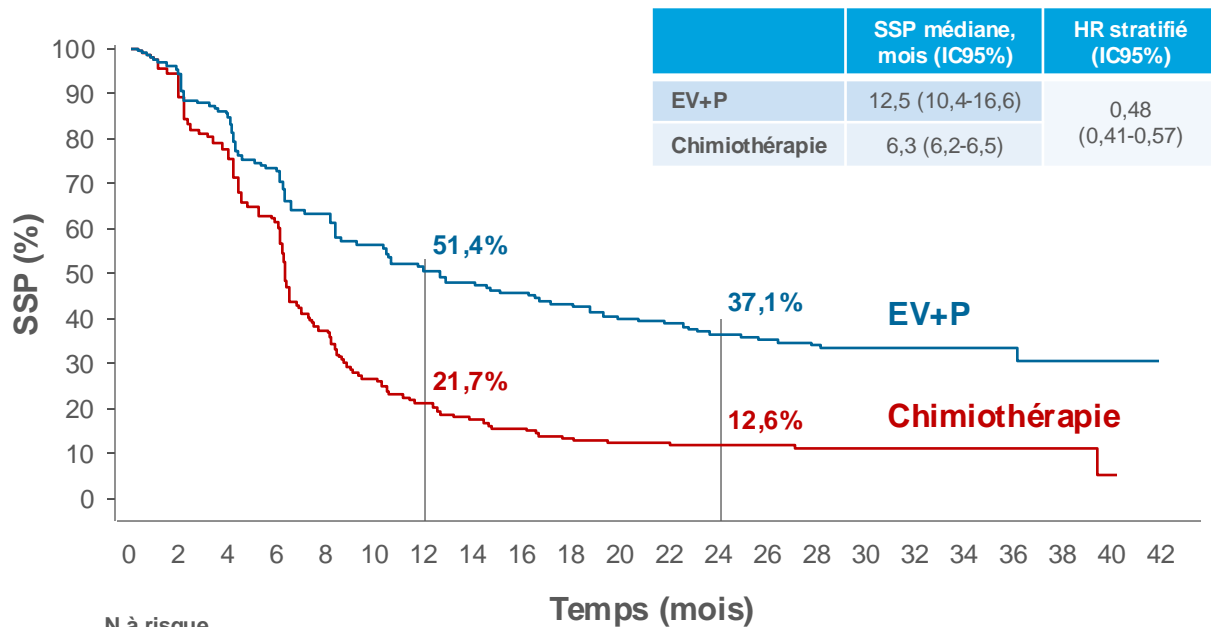
- Avec un suivi médian de 29,1 mois (IC95% : 28,5-29,9) :
  - 54 (12%) pts toujours sous EV+P, aucun patient sous chimiothérapie
  - 218 (49%) pts dans le bras EV+P arm et 131 (30%) pts dans le groupe chimiothérapie étaient toujours dans l'étude

# Etude EV-302/KEYNOTE-A39 : EV + P vs CT

## Résultats actualisés : SSP et SG

### SSP (revue indépendante) en ITT

Maintien du bénéfice en faveur du bras EV+P après 1 an de suivi supplémentaire

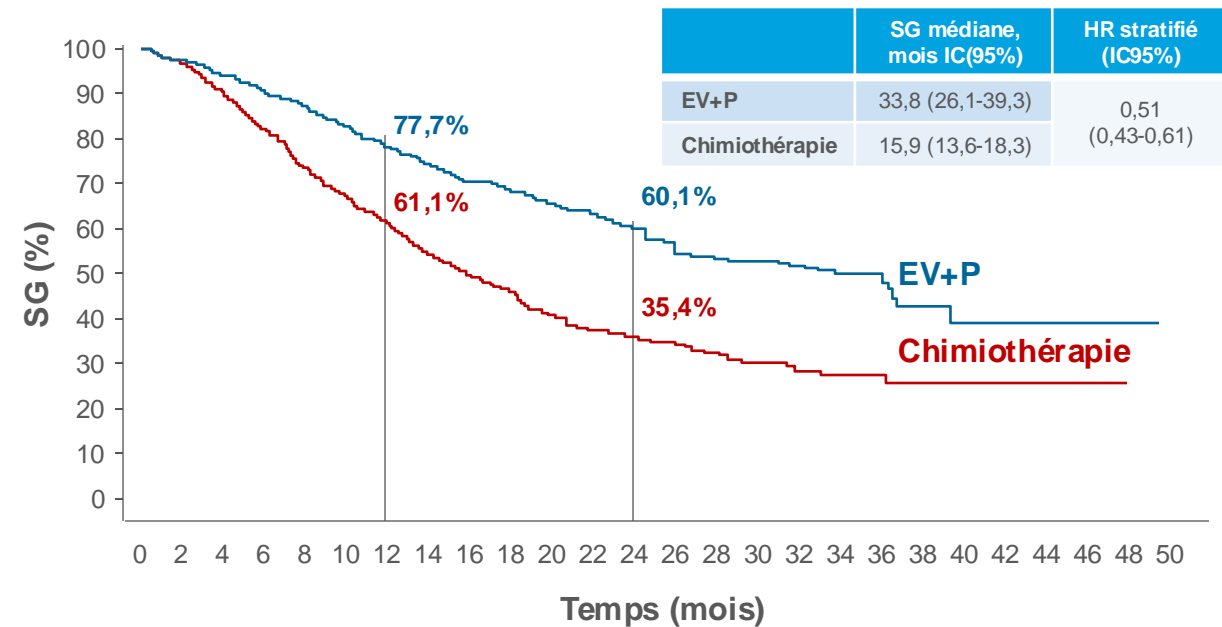


N à risque

EV+P	442	409	361	304	254	223	200	182	172	159	143	128	109	82	62	57	42	22	14	10	4
CT	444	379	296	213	125	86	68	57	50	42	39	37	31	23	16	14	9	5	4	3	1

### SG dans la population générale

Réduction d'environ 50% du risque de décès



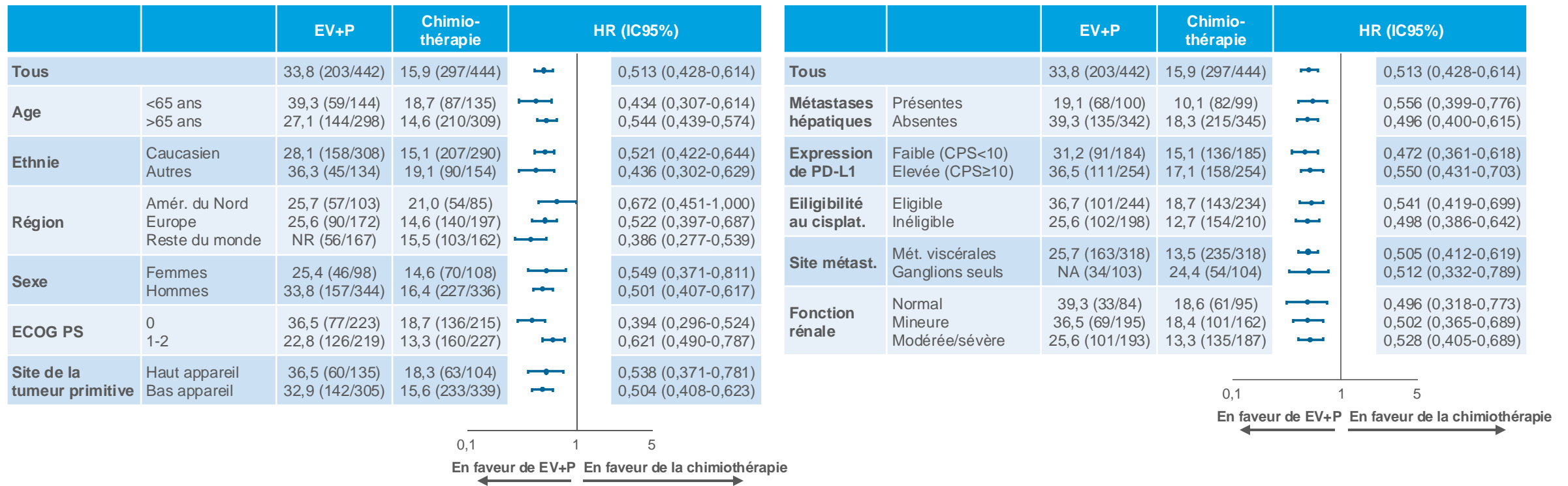
EV+P	442	426	409	394	375	356	336	319	302	293	280	252	206	161	133	102	79	52	32	19	11	6	1	1	1
CT	444	423	393	356	317	290	263	233	214	197	176	148	121	102	81	59	43	24	18	13	9	5	2	2	

# Etude EV-302/KEYNOTE-A39 : EV + P vs CT

## SG : analyse de sous-groupes

### SG dans les sous-groupes présélectionnés

Bénéfice de SG dans tous les sous-groupes



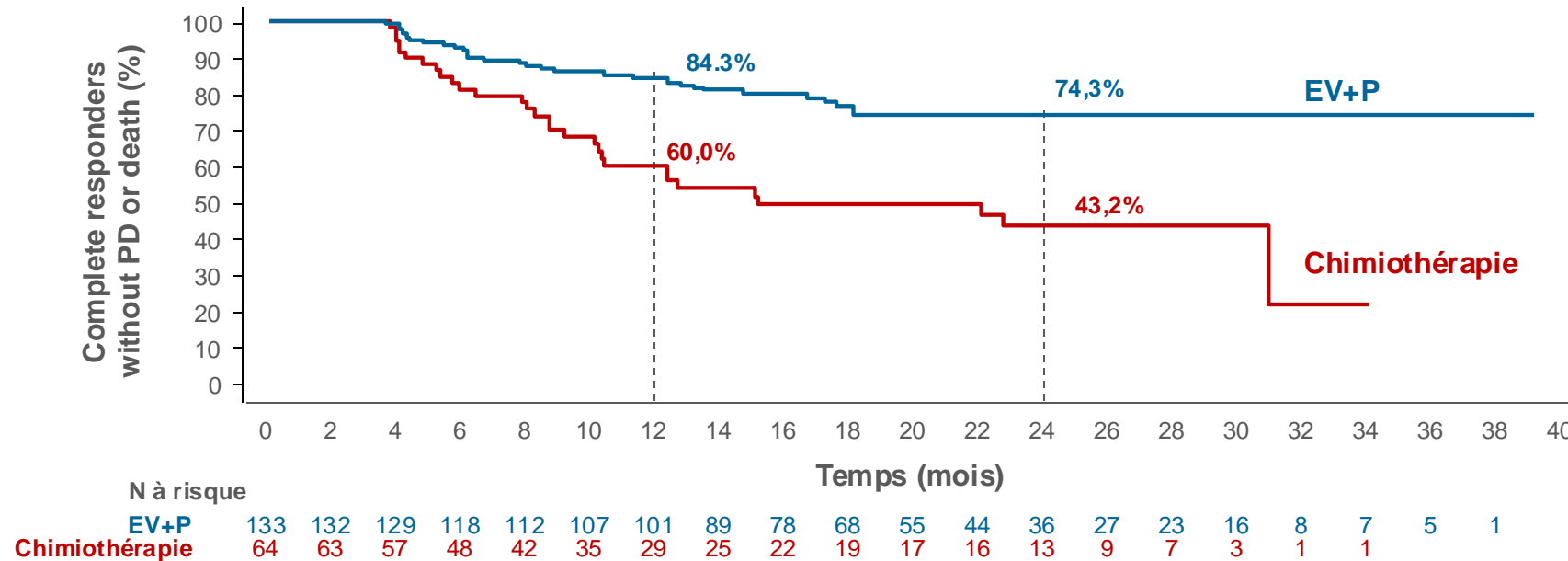
CPS, combined positive score; EV, enfortumab vedotin; P, pembrolizumab

# Etude EV-302/KEYNOTE-A39 : EV + P vs CT

## Durée de la RO

### Durée de la RO confirmée (RCc)<sup>a</sup> par une revue indépendante

Bras EV + P : probabilité de 74% de maintenir une RC à 24 mois



	Durée RO médiane, mois (IC95%)
EV+P <sup>b</sup>	NR (NA-NA)
Chimiothérapie <sup>b</sup>	15,2 (10,3-NA)

<sup>a</sup>Pts avec une meilleure RC confirmée. <sup>b</sup>Evts/N : 30/133 (EV+P) et 30/64 (chimiothérapie)

- Chez les pts avec une RC confirmée :

- SSP HR = 0,36; IC95% : 0,21-0,61; taux de SSP estimée à 24 mois : 78,2% (EV+P) vs 53,7% (chimiothérapie)
- SG HR = 0,37; IC95% : 0,17-0,80; taux de SG estimée à 24 mois : 95,4% (EV+P) vs 85,8% (chimiothérapie)

# Etude EV-302/KEYNOTE-A39 : EV + P vs CT

## Conclusions

- Après environ 2,5 ans de suivi médian, maintien du bénéfice de l'association EV+P ; SG médiane supérieure à 2,5 ans
  - Bénéfice en termes de SSP et de SG observé dans tous les sous-groupes préspecifiés, y compris dans les populations éligibles et non éligibles au cisplatine
  - Réponse à l'EV+P durable, avec une durée de RO médiane de près de 2 ans et probabilité de 74% de rester en RC confirmée à 24 mois avec l'EV+P
- Fréquence et grade des EIs liés au traitement par EV+P conformes à la première analyse; pas de nouveau signal de toxicité
- Données qui confirment l'intérêt de l'association EV+P comme tt standard de 1<sup>ère</sup> ligne chez les pts atteints d'un CU localement avancé/métastatique

# SHR-A2102 : un ADC anti-nectine 4 dans les CU avancés/métastatiques

## Etude de phase 1

### Nectine-4:

- une molécule d'adhésion avec une expression élevée fréquente dans plusieurs types de tumeurs (97% dans les CU)

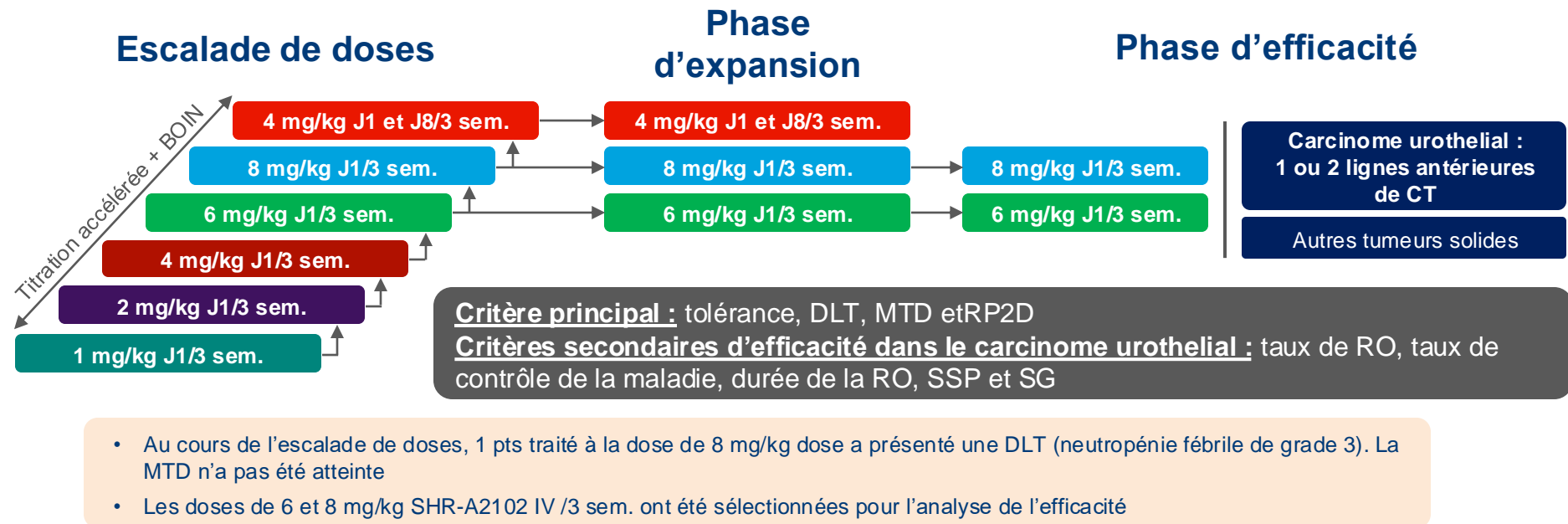
### SHR-A2102 : un nouvel anticorps conjugué (ADC) avec :

- un ac ciblant la nectine-4, un agent de liaison clivable et un agent cytotoxique, inhibiteur de la topoisomérase I

## Etude multicentrique, en ouvert, de phase 1 (NCT05735275)

### Critères d'éligibilité

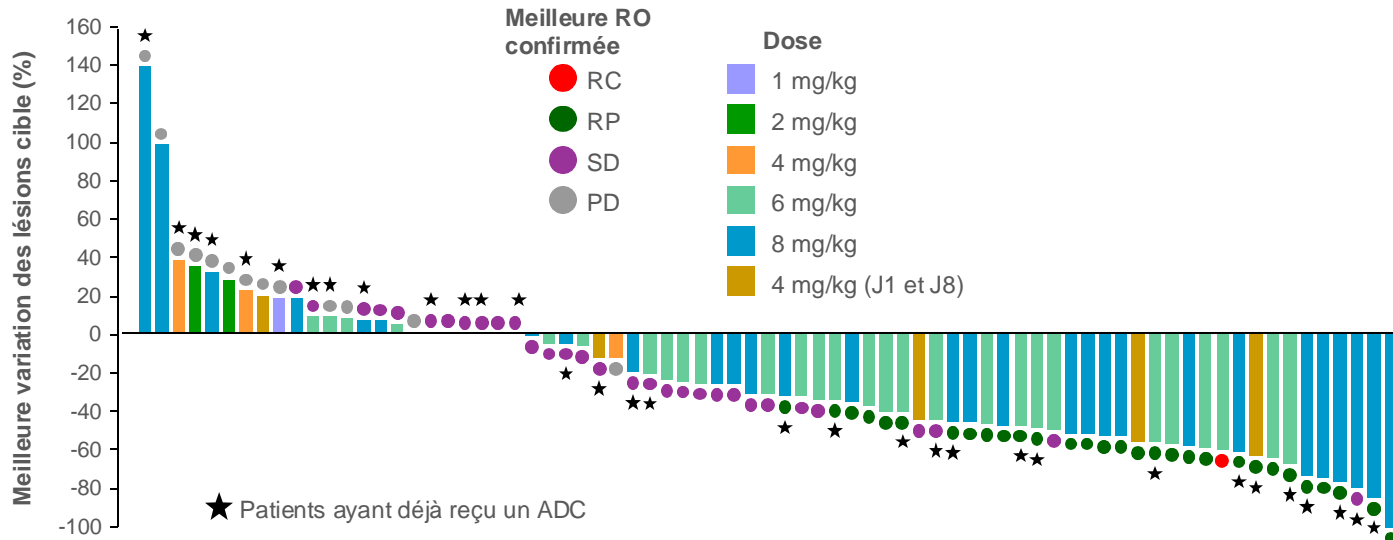
- Tumeurs solides histologiquement confirmées;
- En échec ou mauvaise tolérance aux tt std ou absence de tt std disponible;
- Tt antérieur par ADC contenant une toxine différente de SHR-A2102, autorisé
- ECOG performance status of 0 ou 1;
- Espérance de vie  $\geq 3$  mois;
- $\geq 1$  lésion mesurable (RECIST v1.1)



- Résultats préliminaires concernant le **carcinome urothelial**

# SHR-A2102 : Réponse et tolérance

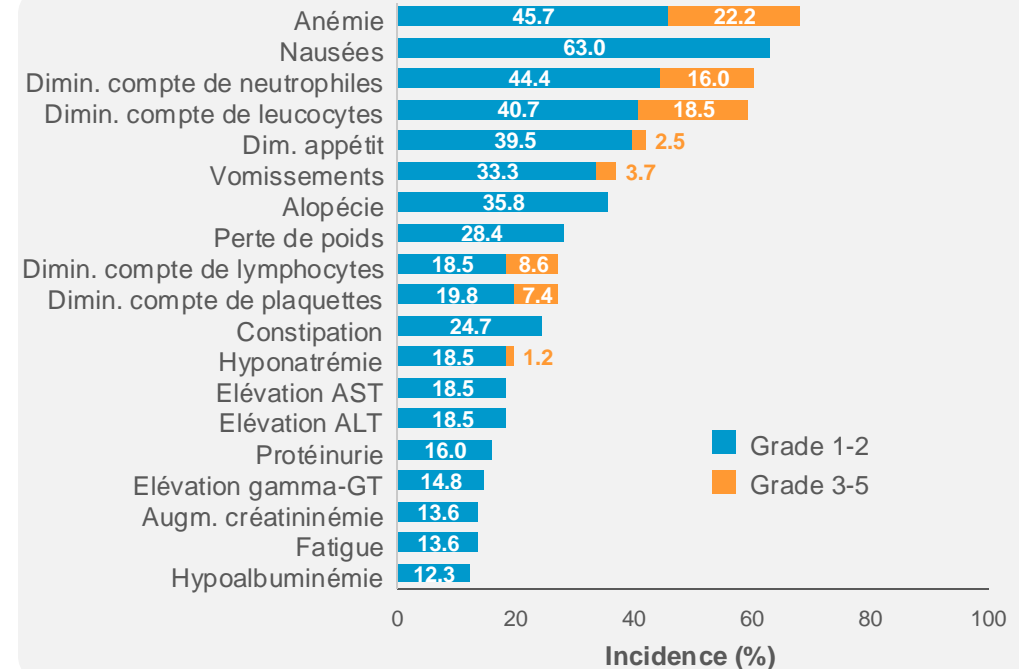
## Réponse tumorale



## Tolérance

- Suivi médian : 5,5 mois (range : 0,4-15,3)
- N médian cycles de tt : 5,0 (range : 1-16)

## Els liés au tt >10% patients



	6 mg/kg (N=31)	8 mg/kg (N=32)	4 mg/kg (D1 et D8) (N=11)	Tous (N=81)
Taux de RO, % (IC95%)	<b>41,9%</b> (24,5-60,9)	<b>50,0%</b> (31,9-68,1)	18,2% (2,3-51,8)	38,3% (27,7-49,7)
Contrôle de la maladie, % (IC95%)	90,3% (74,3-98,0)	84,4% (67,2-94,7)	54,5% (23,4-83,3)	76,5% (65,8-85,3)
	6 mg/kg (N=13)	8 mg/kg (N=16)	4 mg/kg (D1 et D8) (N=2)	Tous (N=31)
Réponses en cours, n (%)	7 (53,9%)	11 (68,8%)	1 (50,0%)	19 (61,3%)
Durée RO, médiane (IC95%), mois	7,6 (2,6-8,2)	5,5 (4,2-NA)	NA (2,8-NA)	7,6 (4,2-NA)
Taux de RO à 6 mois, % (95% CI)	59,5% (23,5-83,0)	43,5% (8,3-75,7)	50,0% (0,60-91,0)	53,1% (27,8-73,1)

# SHR-A2102 : réponse tumorale

## Conclusions

- Profil de tolérance du SHR-A2102 tolérable et gérable chez les patients atteints de carcinome urothélial avancé ou métastatique
- Les effets indésirables les plus fréquents étaient : des toxicités hématologiques et des toxicités gastro-intestinales
- Faible incidence des EIs liés au tt ayant entraîné une réduction de la dose (8,6 %) et une interruption du traitement (2,5 %)
- Toxicité moindre de la dose de 6 mg/kg de SHR-A2102 que la dose de 8 mg/kg
  
- Activité antitumorale prometteuse aux doses de 6 et 8 mg/kg toutes les 3 semaines avec :
  - Un taux de RO de 41,9% à 6 mg/kg et 50,0% à 8 mg/kg
  - Une durée médiane de RO de 7,6 mois à la dose de 6 mg/kg et 5,5 mois à la dose de 8 mg/kg
  - Et une SSP médiane de 5,8 mois à 6 mg/kg et 5,8 mois à 8 mg/kg;
  
- La dose de 6 mg/kg/3 semaines établie comme la dose recommandée de SHR-A2102 en monothérapie dans le carcinome urothélial avancé ou métastatique, et prétraité.

# Le datopotamab deruxtécan (Dato-DXd) dans les CU loc. avancés/métastatiques

## Données actualisées de l'étude de phase 1 TROPION Pan Tumor01

### Schéma

- Datopotamab deruxtécan (Dato-DXd) : ADC anti TROP2 composé d'un an monoclonal anti-TROP2 associé par une liaison covalente à un inhibiteur puissant de topoisomérase I via un agent de liaison stable, clivable et sélectif
- TROPION-PanTumor01 : étude de phase 1, en cours, multi-cohortes, multicentrique, en ouvert, avec escalade de doses et phase d'expansion, évaluant le Dato-DXd chez des pts traités pour différents types de tumeurs avancées, incluant les carcinomes urothéliaux

#### Critères d'éligibilité

- CU non résécable, localement avancé/métastatique (stade III ou IV) (incluant le pelvis rénal, les uretères, la vessie et l'urètre)
- Tt antérieur avec ≥1 ligne de tt incluant un IO
- ECOG PS 0-1
- Non sélectionnés sur l'expression de TROP2
- Pas de tt antérieur par un ADC DXd ou par un tt anti TROP2

**DATO-DXd**  
6 mg/kg/3 sem.  
(N=40)

#### Critère principal

- Tolérance

#### Critères secondaires (revue indépendante; RECIS v1.1)

- Taux de RO
- Durée de RO
- Taux de contrôle de la maladie
- SSP

Suivi médian : 10.0 mois (écart :5.0-28.2)..

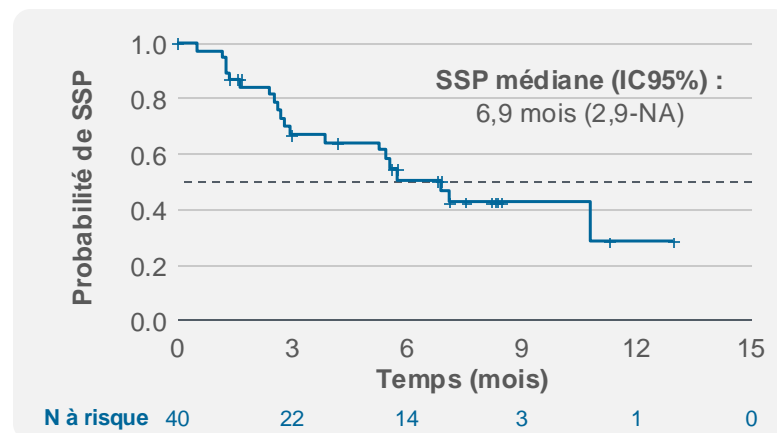
1. Okajima D, et al. Mol Cancer Ther. 2021;20:2329-40.

# Le datopotamab deruxtécan (Dato-DXd) dans les CU localement avancés/métastatiques : efficacité

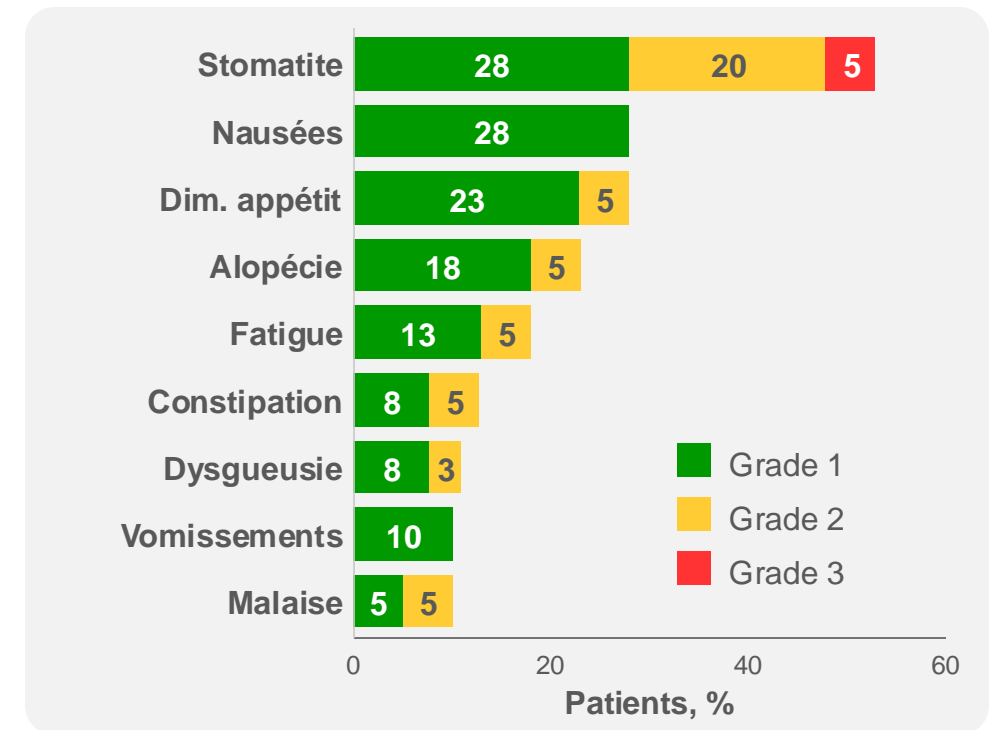
## Réponse et variation de la charge tumorale

Réponse	Dato-DXd (n=40)
Taux de RO, n (%) [IC95%]	10 (25,0) [12,7-41,2]
Taux de contrôle de la maladie, n (%) [IC95%]	31 (77,5) [61,5-89,2]
Meilleure RO, n (%)	
RC	1 (2,5)
RP	9 (22,5)
SD	20 (50,0)
Pas de RC/pas de PD	1 (2,5)
PD	5 (12,5)
NR	4 (10,0)
Durée de la RO, médiane [IC95%], mois	NA (2,6-NA)
6-month DOR rate, % (95% CI)	76,2 (33,2-93,5)

## SSP



## Els liés au tt ≥10% des patients



- Pas de neuropathie et 1 seul évènement de cytopénie (anémie de grade 2)

# Conclusions

- Données actualisées de TROPION-PanTumor01, qui confirment l'activité prometteuse du Dato-DXd chez les patients atteints d'un CU localement avancé/métastatique lourdement traités avec :
  - Un taux de RO confirmée (revue indépendante) de 25,0% et une médiane de SSP de 6,9 mois
  - Une durée de RO toujours non atteinte après 10 mois de suivi ; 76% des répondeurs sont restés en réponse à 6 mois
- Profil de toxicité du Dato-DXd cohérent avec celui des études précédentes ; aucun nouveau signal de toxicité rapporté
- Des résultats qui soutiennent l'évaluation du Dato-DXd chez les patients atteints d'un CU dans l'étude de phase 2, TROPION-PanTumor03 (NCT05489211)

# Recommandations du CCAFU 2024 – 2026 : CU métastatique

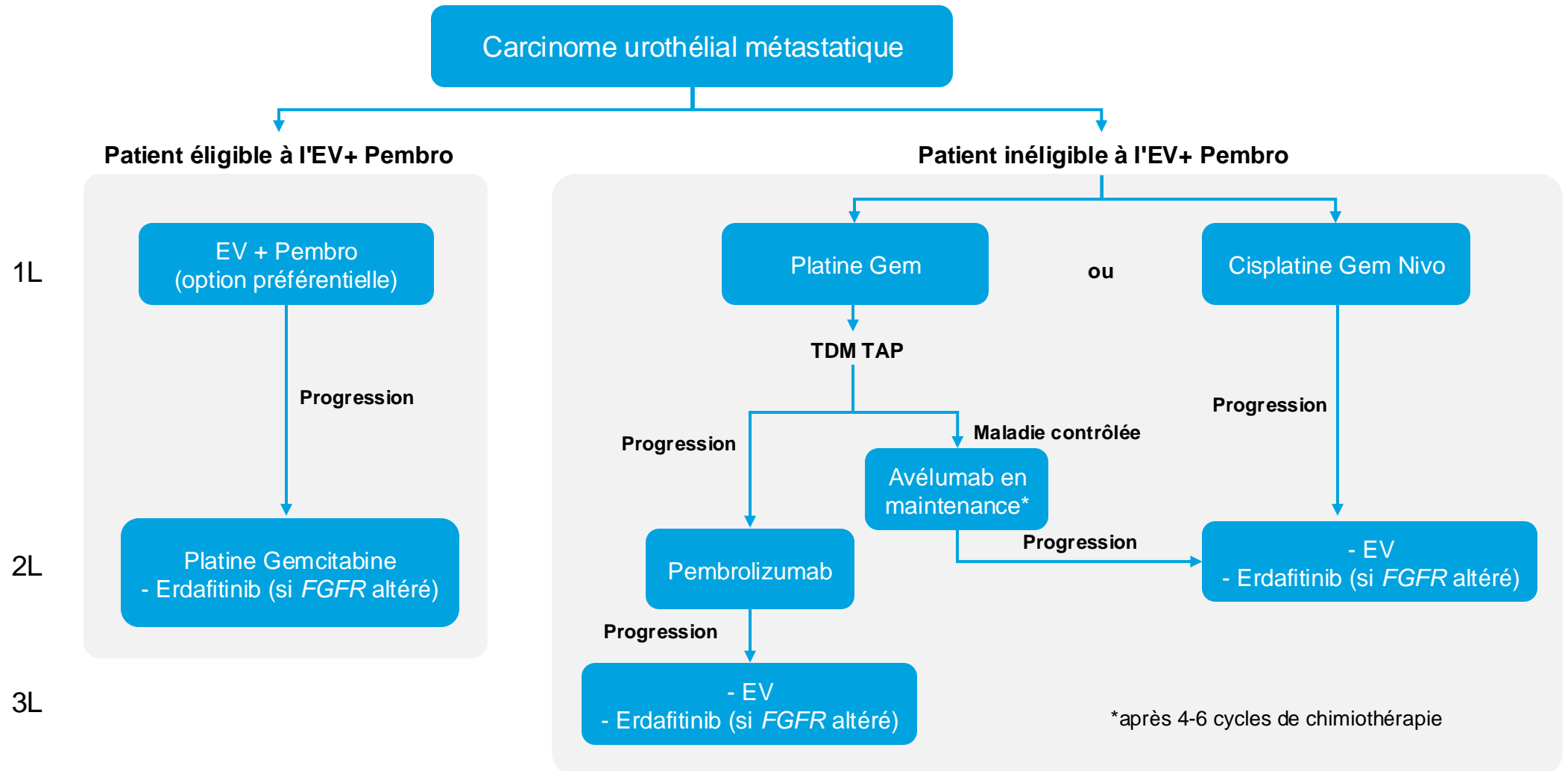




TABLE RONDE

**TVES**

# INDUCT : étude GETUG V 08



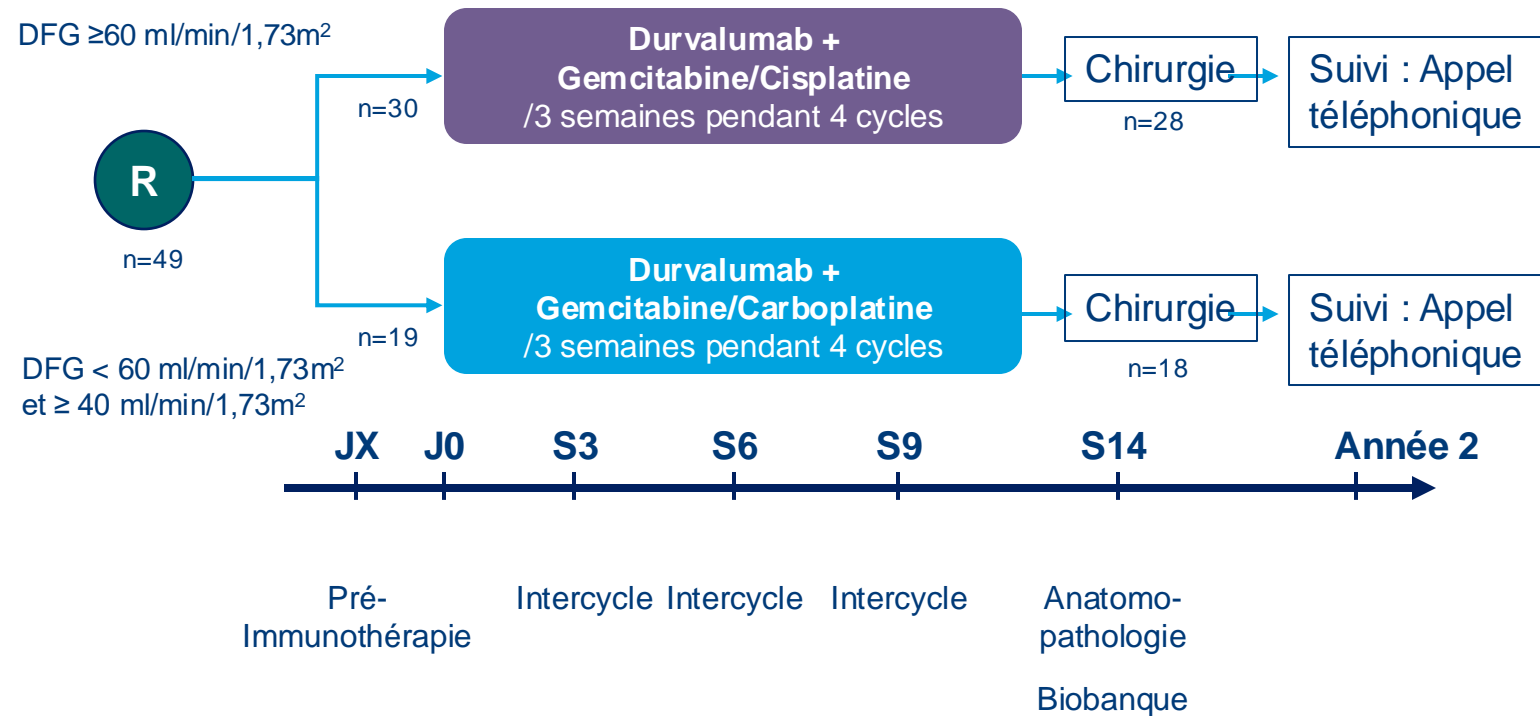
## INDUCT : essai de phase 2

### Critères d'inclusion

- ECOG status  $\leq 1$
- Présence soit :
  - D'une maladie de haut grade sur la biopsie tumorale ou sur la cytologie urinaire ET /OU
  - À l'imagerie un aspect infiltré d'une lésion urétérale ou pyélique avec une cystoscopie négative
- cTNM :  $\leq T3, \leq N1$
- M0

### Critère principal

- Taux de ypT0



# INDUCT : caractéristiques initiales

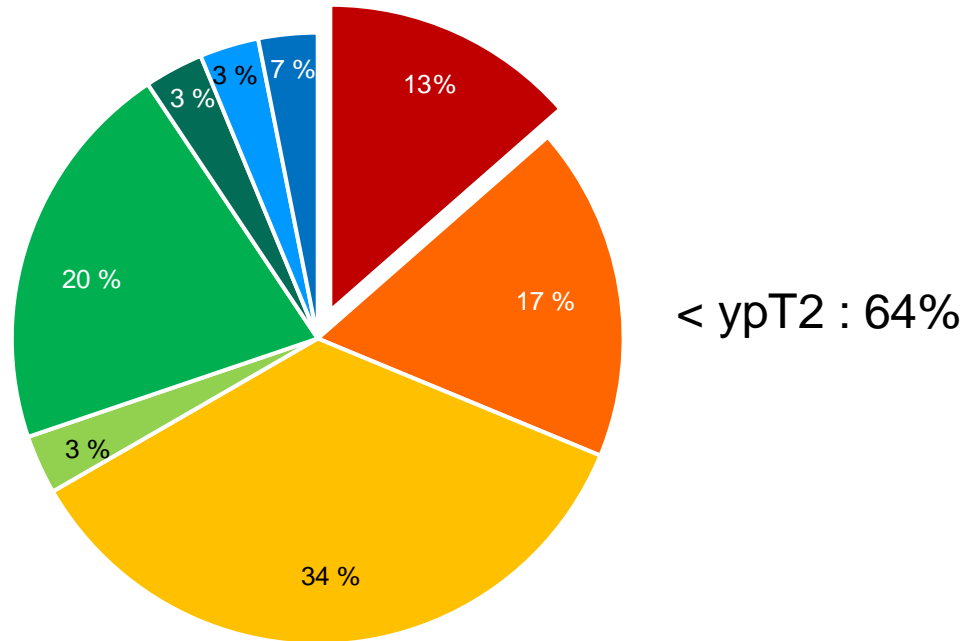
	Patients (n=49)	Cohorte 1 (durva/cisplatine) (30)	Cohorte 2 (durva/carboplatine) (19)
Age (ans), médiane (écart)	68 (38 - 79)	64.5 (38-78)	71 (64-79)
Sexe (femmes), N (%)	20 (41)	14 (47%)	6 (32%)
Taille de la tumeur, mm, médiane (écart)	38.2 (11-140)	33,4 (11-80)	49.6 (2-140)
Données manquantes	1	0	1
Localisation tumorale, N (%)			
Uretère	17 (35%)	12 (40%)	5 (36%)
Cavités pyélocalicielles	31 (63%)	18 (60%)	13 (69%)
Données manquantes	1 (2%)	0	1 (5%)
Stade tumoral, No. (%) (imagerie)			
Tis/Ta/T1	8 (16%)	5 (17%)	3 (16%)
T2	18 (37%)	12 (40%)	6 (32%)
T3	16 (33%)	11 (36%)	5 (26%)
Données manquantes	7 (14%)	2 (7%)	5 (26%)
Envahissement ganglionnaire. N (%)			
N0	39 (80%)	25 (83%)	14 (74%)
N1	3 (6%)	3 (10%)	0
Données manquantes	7 (14%)	2 (7%)	5 (26%)
Biopsie faite, N (%)			
Taux de haut grade, N (%)	13/19 (68%)	10/13 (77%)	4/6 (66%)
Cytologie faite, N (%)			
Taux de haut grade, N (%)	12/29 (41%)	7/16 (43%)	5/13 (38%)

# INDUCT : taux de réponse pathologique

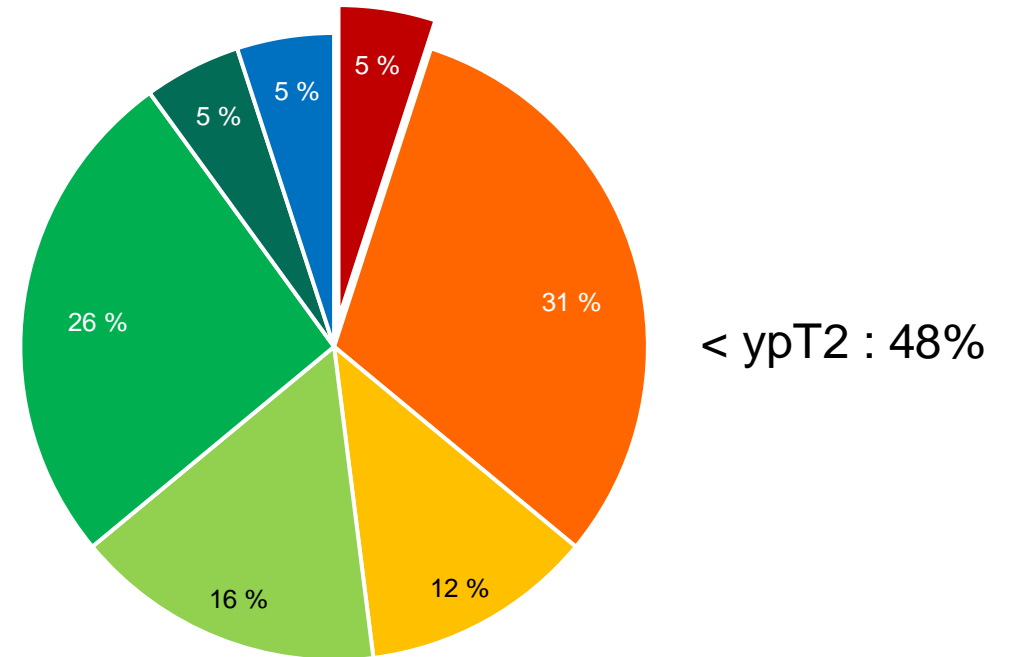


Hypothèse statistique

- Groupe ypT0 Cisplatine >25%
- Groupe ypT0 Carboplatine >21%



**Cohorte 1 (Durva/cisplatine)**



**Cohorte 2 (Durva/carboplatine)**

# INDUCT : conclusions

- Première étude de phase 2 ayant évalué une association immunothérapie + CT à base de platine en néoadjuvant dans les TVES
- Tolérance acceptable de cette association, sans impact négatif sur la chirurgie
- Etude négative, nécessitant une meilleure sélection des malades pour un traitement néoadjuvant pour les tumeurs du haut appareil
- Etude de phase phase 3, **INDUCT-3**, prévue qui va comparer :  
CT seule vs CT + immunothérapie

# TAKE HOME MESSAGES

- TVIM
  - En situation néoadjuvante : vers un ciblage des tumeurs
  - En situation périopératoire : confirmation de deux stratégies thérapeutiques incluant de l'immunothérapie
- CU métastatiques
  - Confirmation de l'efficacité à plus long terme de l'association EV + pembrolizumab
  - Développement de nouveaux ADC aussi efficaces et moins toxiques

The background features a network diagram with various sized nodes and connecting lines. A white horizontal line with two white circular markers is positioned above the main title.

TABLE RONDE

# CANCERS OGE

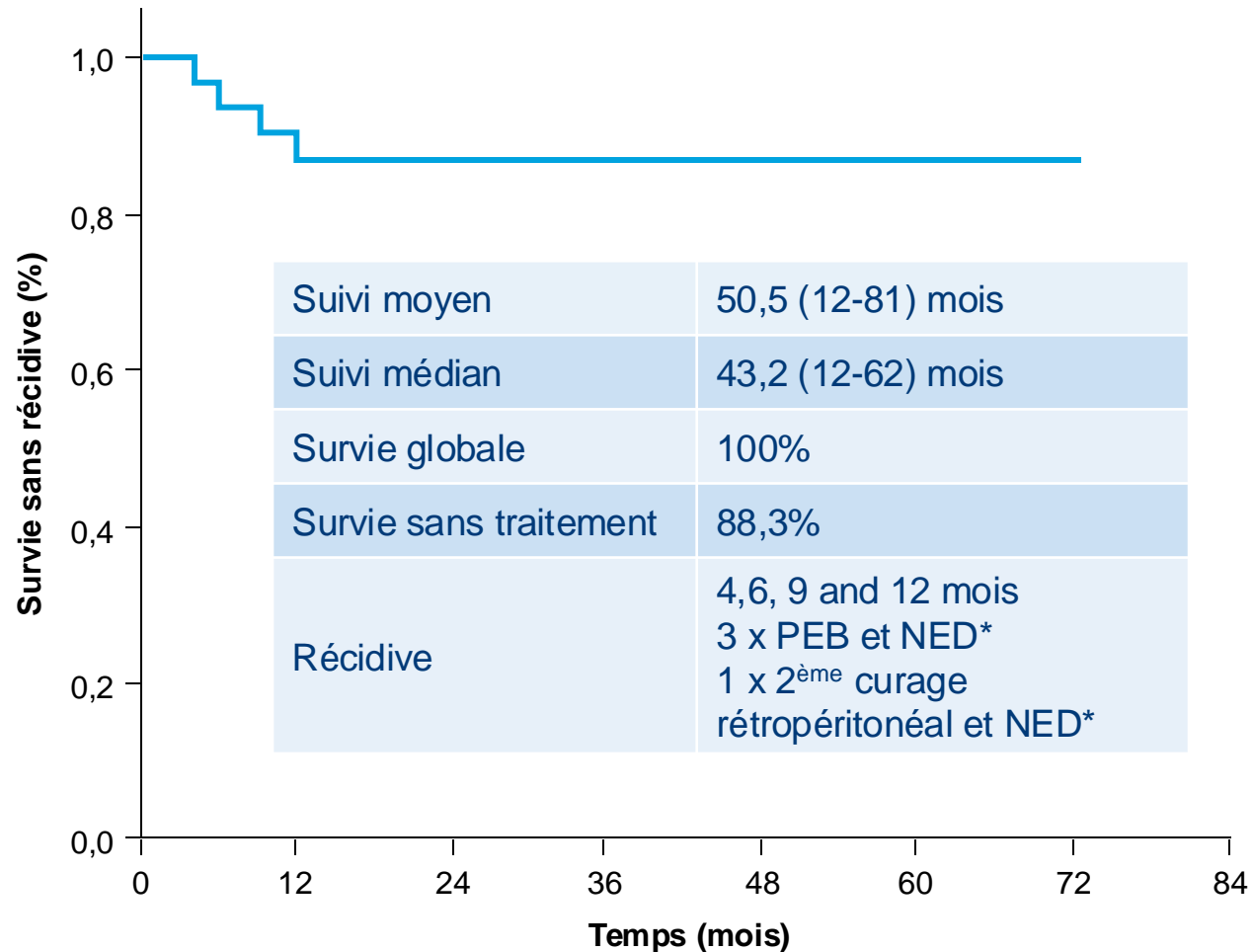
# COTRIMS

- Traitement chirurgical par curage ganglionnaire (lymphadénectomie modifiée avec template spécifique) des séminomes de stade IIA (ggl < 2 cm) et IIB (ggl 2-5 cm)
- Rationnel : épargne de chimiothérapie ou radiothérapie (toxicité à long terme)
- Objectif principal : ≤ 20% de progression à 2 ans
- Evaluation du miR 371
- Laparotomie ouverte n=31 patients ; voie robotique n=3
- Préservation de l'éjaculation antérograde chez 30 patients (88%)
- Complications Clavien ≥ 3 : 12% (lymphocèle, iléus, ascite chyleuse...)

Stade clinique au diagnostic, n (%)	
CS I	16 (47)
CS IIA	14 (41)
CS IIB	4 (12)
Stade clinique lors du curage ganglionnaire rétropéritonéal, n (%)	
CS IIA (< 2 cm)	22 (65)
CS IIB	12 (35)

Histopathologie	
Séminome	29 (85%)
Extension extracapsulaire	8 (27,6%)
Pas de malignité	3 (8,9%)
Carcinome embryonnaire	2 (5,9%)
4 récurrences : pulmonaire, médiastinal, ggl controlatéral para aortique, ggl controlatéral pelvien	

# COTRIMS : résultats oncologiques



Heidenreich A et al. ASCO GU 2025; abst 618

\*NED : absence de maladie résiduelle

## En pratique :

- Pas le standard en France (reco AUA, SWENOTECA et désormais NCCN)
- Désescalade thérapeutique validée pour IIB > 3 cm (SEMITEP), en cours d'évaluation pour IIA/IIB < 3 cm (EDEN)
- Imagerie souvent équivoque, importance de réactualisation du TDM, de la TEP-FDG au cas par cas
- Discussion possible des cas complexes en **RCP nationale ALLIANCE**
- Intérêt de marqueur prédictif de N+ :
  - miRNA-371 qui a 100% de VPN !!  
(Seelemeyer et al. Eur Urol Oncol 2024)

# EPIC-A : cémiplimab\* + CT standard suivi d'une maintenance par cémiplimab dans les cancers du pénis localement avancés/métastatiques

- Données contradictoires de l'efficacité de l'immunothérapie dans la PEC carcinome de verge
- Etude de phase II multicentrique, non randomisée, en ouvert

## Eligibilité

- Pts avec un cancer du pénis localement avancé/métastatique : TxN3M0, TxN2M0, T3N1M0 ou T4 tout N ou M1
- Pas de CT antérieure
- Histologie épidermoïde prouvée
- ECOG performance status 0, 1 ou 2
- Fonctions rénale, hépatique et médullaire adéquates
- Maladie mesurable (RECIST 1.1)

## Intervention

4 cycles CT à base de cisplatine\* IV/ 3 sem. + cémiplimab 350mg IV J1  
Suivi d'une maintenance avec :  
30 cycles de cémiplimab 350mg IV J1 /3 sem.

2 ans de tt au total

Evaluation de la tumeur (RECIST 1.1)

\*Chimiothérapie std :

- 1) cisplatine (80mg/m<sup>2</sup>) J1/5-FU (4000 mg/m<sup>2</sup>) J1-4
- 2) TIP (cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> et ifosfamide 3600 mg/m<sup>2</sup>)

## Critère principal :

Evaluation par l'investigateur (RECIST 1.1)  
Taux de bénéfice clinique (CBR) à 12 semaines

## Critères secondaires :

- Tolérance
- CBR à 1, 2, 3 ans
- Taux de RO
- SSP
- SG
- QOL
- 

Sites : 11 centres aux UK

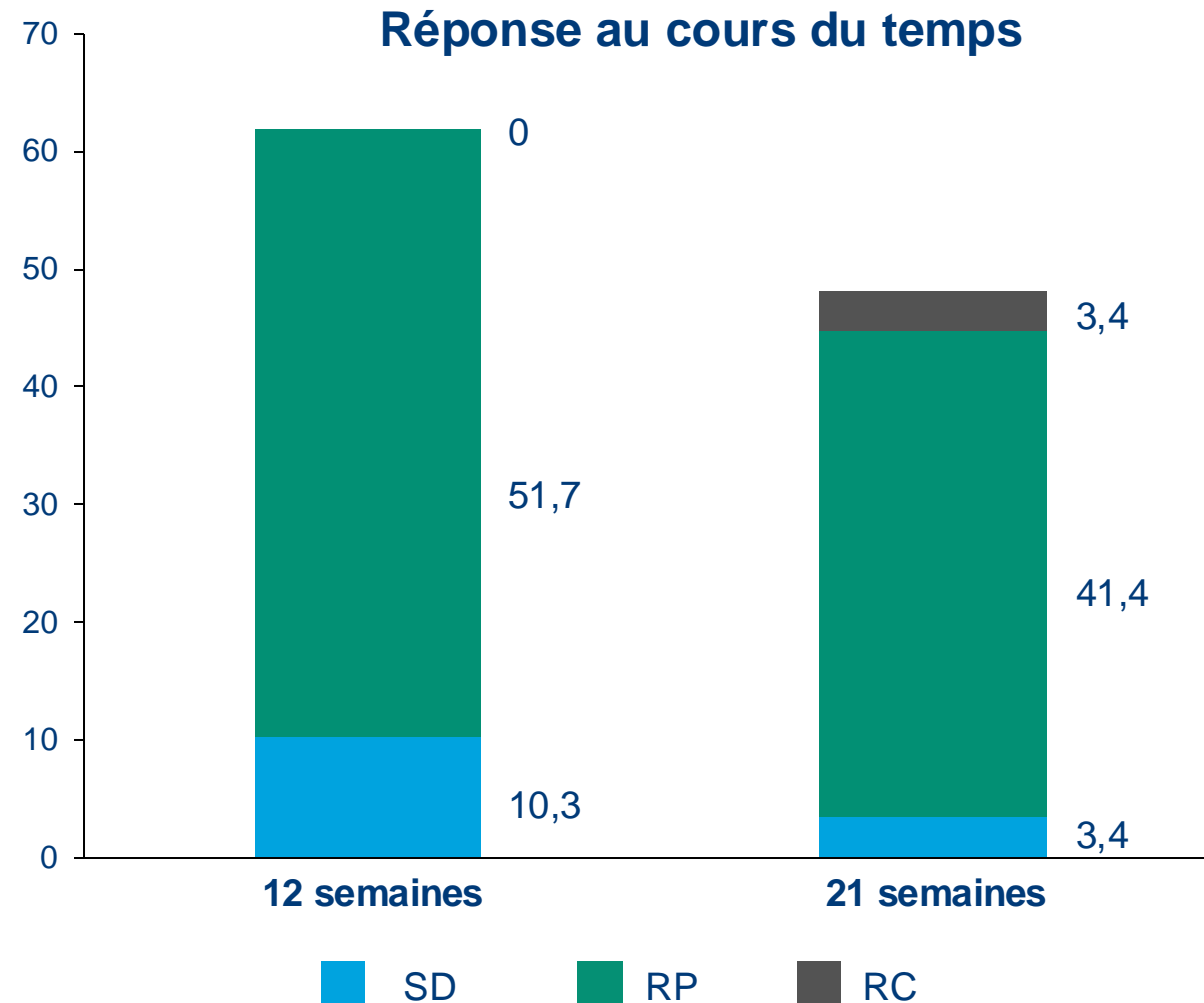
Période de recrutement : Jan 2022- Déc 2023

*Le Céliplimab (Libtayo) est un Ac monoclonal ciblant le PD-L1 utilisé dans les cancers épidermoïdes (col utérin, cutané) ou poumon.*

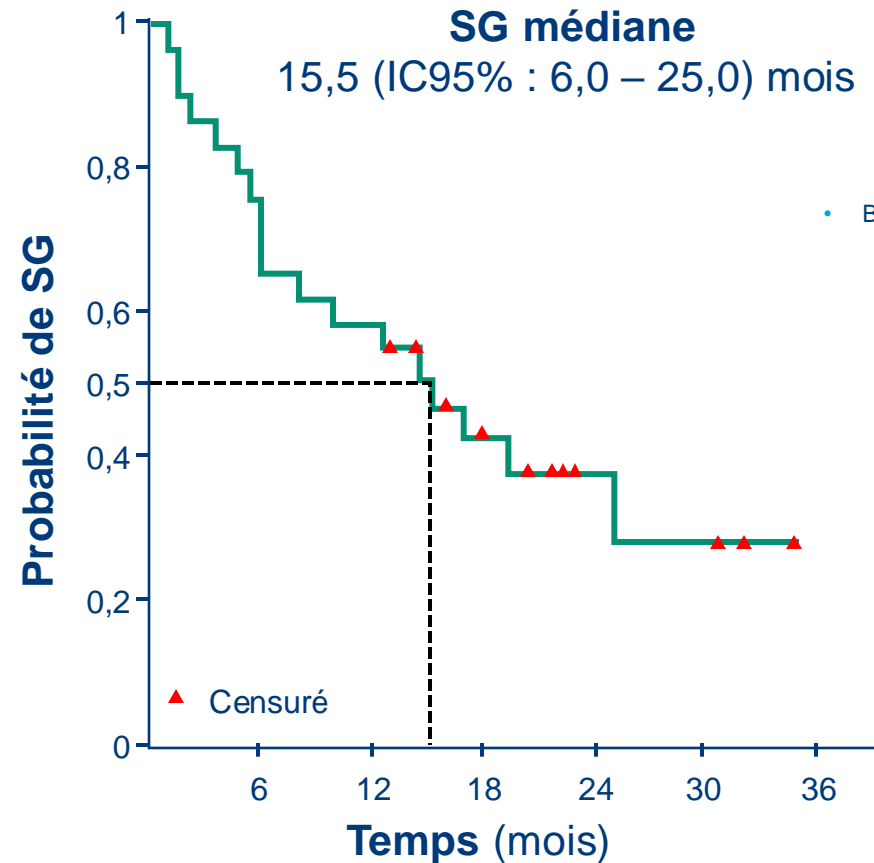
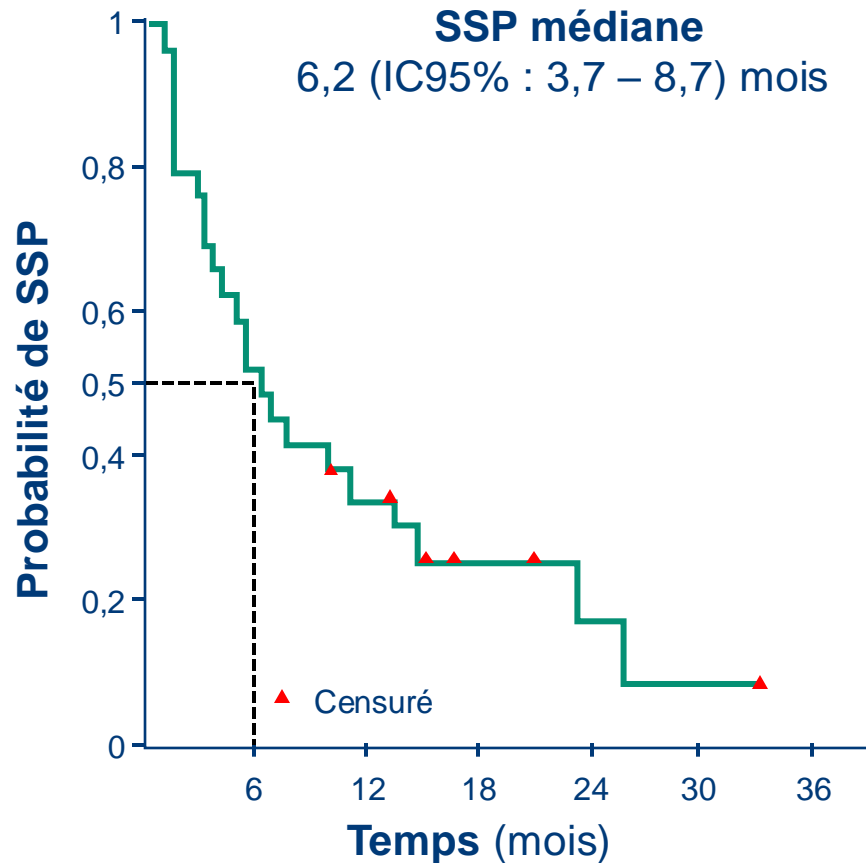
# EPIC-A

## Efficacité : taux de bénéfice clinique (CBR)

Efficacité	N=29
<b>12 semaines</b>	
Taux de bénéfice clinique (CBR)	62,1% (IC95% : 44,4%-79,7%)
RComplète	0
RPartielle	15 (51,7%)
SD (maladie stable)	3 (10,3%)
Taux de réponse objective (taux de RO)	51,7% (IC95% : 34,4%-68,6%)
<b>21 (12+9) semaines</b>	
Taux de bénéfice clinique (CBR)	48,3% (IC95% : 31,4%-65,6%)
RC	1 (3,4%)
RP	12 (41,4%)
SD	1 (3,4%)
Taux de réponse objective (taux de RO)	44,8% (IC95% : 28,4%-62,4%)



# EPIC-A SSP et SG



• Bahl A et al. ASCO GU 2025; abst 1

A 12 semaines  
RC 0%  
RP 51%

A 21 semaines  
RC 10%  
RP 41%

- Tolérance acceptable et attendue, effets II reliés au cémiplimab, 31% à la chimiothérapie
- Etude positive avec taux de RO à 12 semaines de 62,1%
- Mais étude sur petit effectif, non randomisée, difficile de conclure au rôle précis du cémiplimab