

LES CANCERS EN UROLOGIE

— TABLE RONDE

ÉCLAIRAGE SUR LES ACTUALITÉS
2025-2026

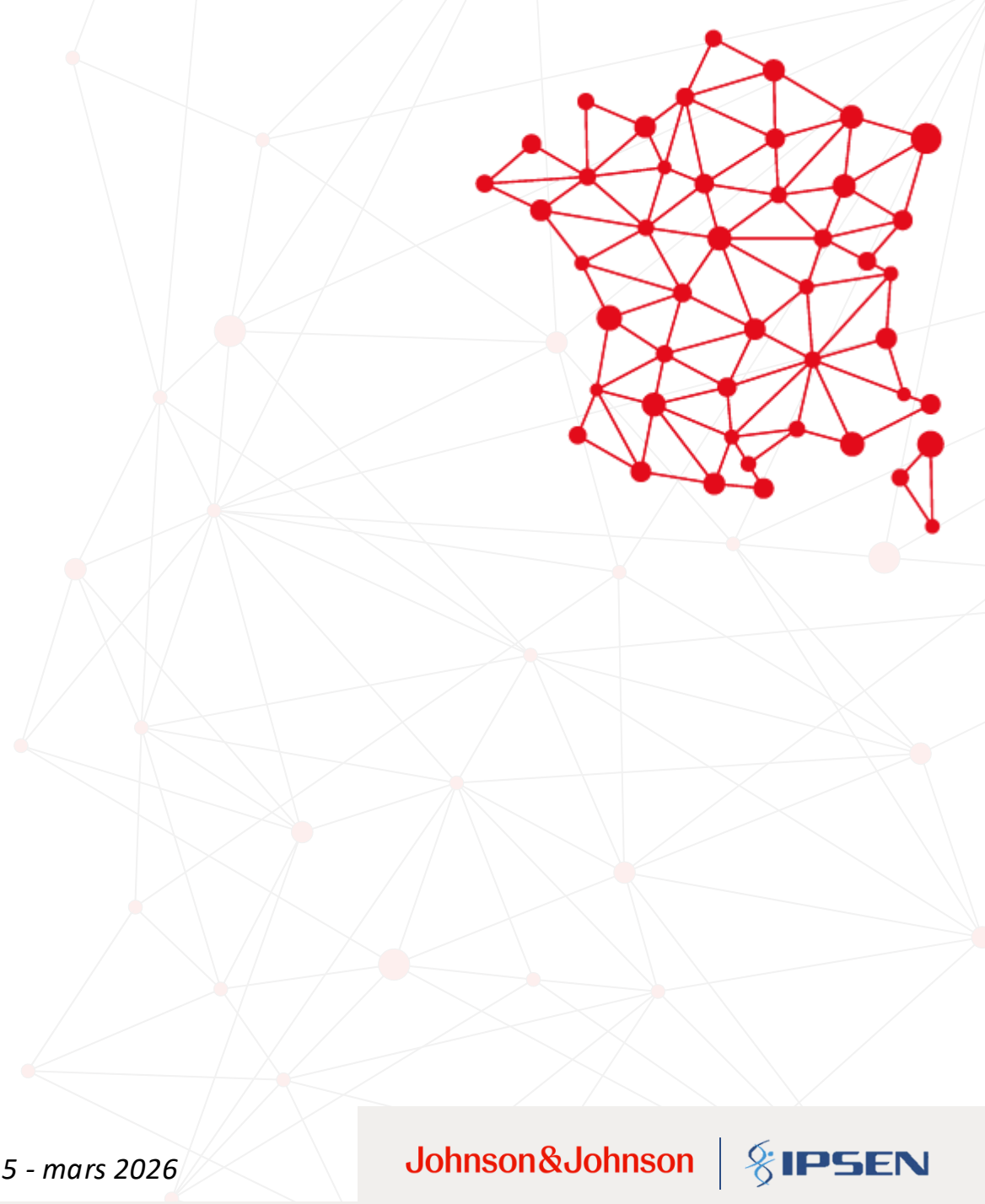
La 13^e édition

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

Une vingtaine de réunions dans toute la France

ALLSC-FR-003615 - mars 2026

Johnson & Johnson |  IPSEN



ASCO Genitourinary
Cancers Symposium

PATIENT-CENTERED CARE:
**FROM DISCOVERY
TO DELIVERY**

February 26-28, 2026

Moscone West / San Francisco, CA



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

- P. BARTHÉLÉMY (oncologue)
- P. BIGOT (urologue)
- D. BORCHIELLINI (oncologue)
- O. CHAPET (radiothérapeute)
- G. CRÉHANGE (radiothérapeute)
- G. FIARD (urologue)
- A. FLÉCHON (oncologue)
- M. GROSS-GOUPIL (oncologue)
- C. HENNEQUIN (radiothérapeute)
- A. INGELS (urologue)
- F. JOLY (oncologue)
- H. MAHAMMEDI (oncologue)
- R. MATHIEU (urologue)
- Y. NEUZILLET (urologue)
- D. PASQUIER (radiothérapeute)
- G. PLOUSSARD (urologue)
- G. ROUBAUD (oncologue)
- M. ROUMIGUIE (urologue)
- S. SUPIOT (radiothérapeute)
- C. THIBault (oncologue)
- M-O. TIMSIT (urologue)
- E. XYLINAS (urologue)

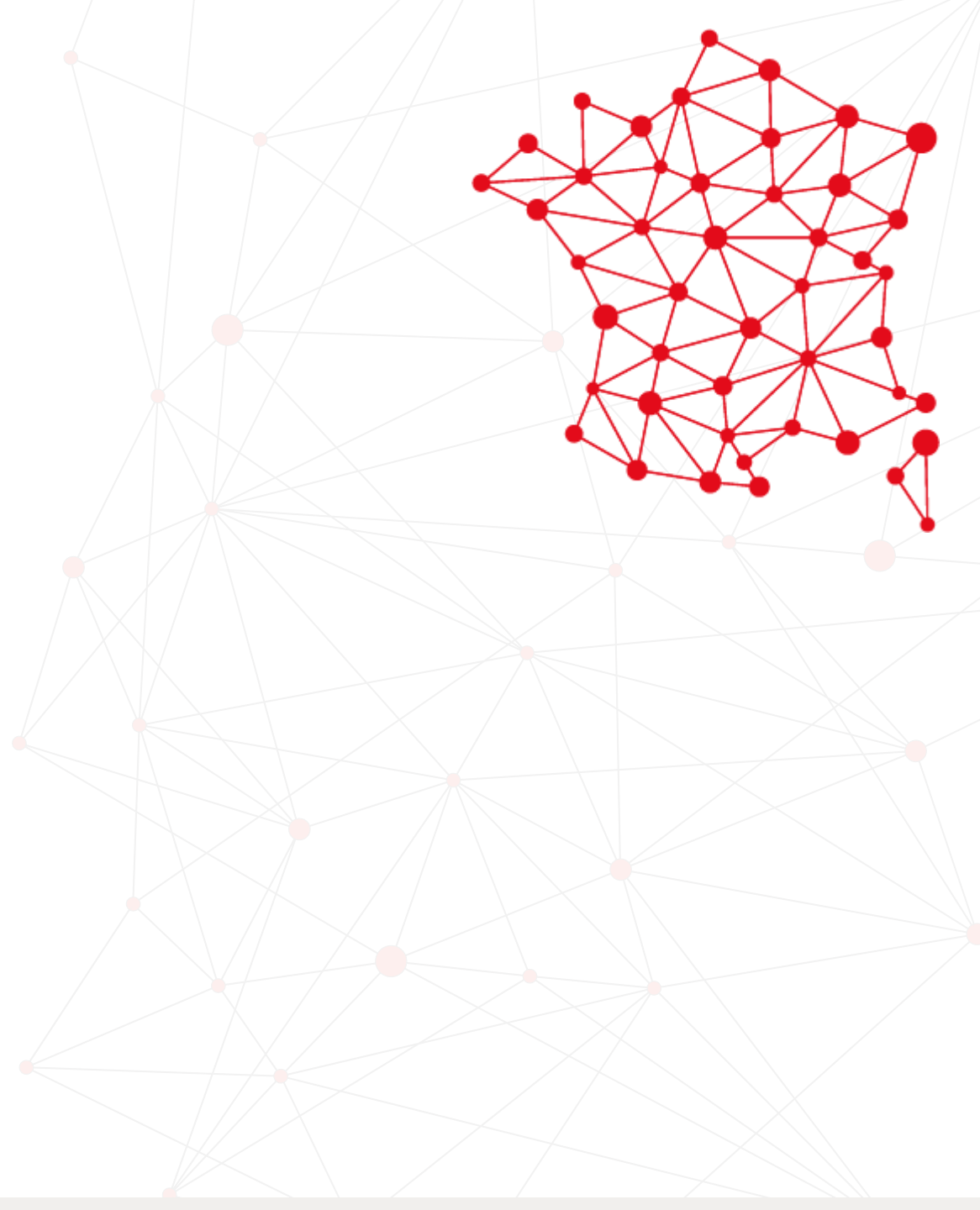
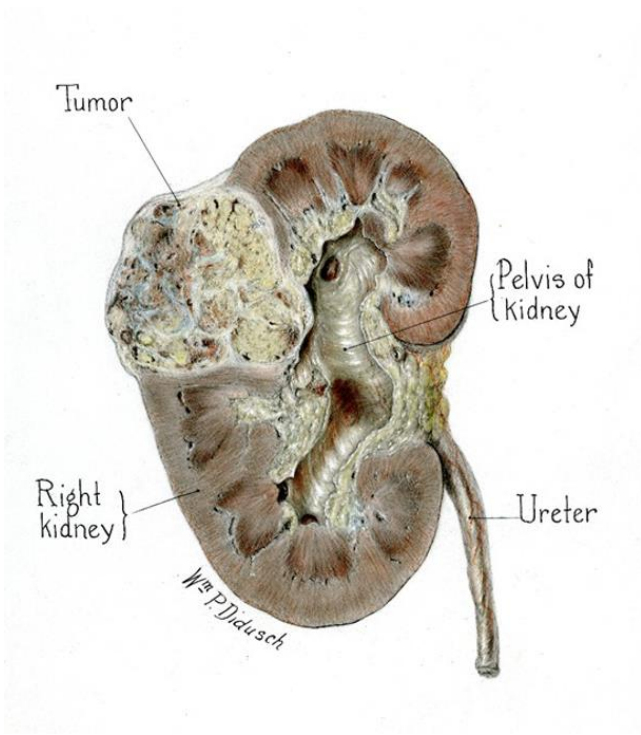
Président d'honneur : M. SOULIÉ (urologue)

Composition graphique

Nathalie CHARBONNIER



CANCER DU REIN



ccRCC localisé

Traitement adjuvant

Ere des immunothérapies



KEYNOTE-564	IMmotion010	CheckMate 914	PROSPER RCC	ASCO GU 2026	
Pembro vs placebo N=994	Atezo vs placebo N=778	Bras A : Nivo + ipi vs placebo Bras B: Nivo + ipi vs Nivo + ipi placebo vs placebo N=1641	Nivo (néoadjuvant + adjuvant) vs observation N=819	RAMPART Durva vs durva + tremé vs observation N=1750	LITSPARK-022 Pembrolizumab + Belzutifan vs Pembrolizumab + placebo N=1600
2021	2022	2022/2023	2022	2025	2026
Tumeurs : RCC avec une composante à cellules claires et avec/sans une composante sarcomatoïde	Tumeurs : ccRCC à haut risque ou RCC sarcomatoïde	Tumeurs : ccRCC prédominant ou composante sarcomatoïde	Tumeurs : RCC de toute histologie, incluant des forms sarcomatoïdes	Tumeurs : RCC à risque intermédiaire-élevé (tous types)	Tumeurs : RCC avec composante à cellules claires avec ou sans caractéristiques sarcomatoïdes
Dose : pembro Q3/3 semaines (17 cycles)	Dose : atézo/3 semaines (16 cycles)	Dose : nivo/2 semaines (12 cycles) + ipi/6 semaines (3 inj.)	Dose : nivo Néoadjuvant : /2 semaines (2 cycles) Adjuvant : /2 semaines puis /4 semaines (6 or 9 cycles)	Dose : durva/4 semaines (13 cycles) ; trémé/4 semaines (2 cycles)	Dose : belzutifan (120 mg/j pendant 12 mois) Pembro/6 semaines (9 cycles)
Durée : 1 an	Durée : 1 an	Durée : 6 mois	Durée : 6 ou 9 mois adjuvant	Durée : 1 an	Durée : 1 an
Critère principal : SSM (inv.) Evs (rechute, décès) survenus depuis la random., jusqu' 42 mois	Critère principal : SSM (rev ind. cent.) Premiers évs (rechute, décès) survenus depuis la randomisation, jusqu'à 88 mois	Critère principal : SSM (rev in. cent.) • jusqu'à 10 ans	Critère principal : SSM jusqu'à rechute de la malade ou décès jusqu'à 5 ans	Critère principal : SSM et SG Evs (rechute, no uveau RCC primitif, décès) survenus pendant 6,25 ans (durva + trémé vs observation) ou 10,54 ans (durva vs observation) depuis la randomisation	Critère principal : SSM Evs (rechute ou décès)
✓	✗	✗	✗	✓ QdV	✓ SSM

1. CHOUERI TK ET AL. N ENGL J MED.
 2. PAL SK ET AL. LANCET. 2022;400(10358):1103-1116.
 3. MOTZER RJ ET AL. LANCET 2023; 401: 821-32.
 4. ALLAF ME ET AL. PRESENTED AT: EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY CONGRESS 2022.
 5. PATEL HD, ET AL. FUTURE ONCOL
 6. CLINICALTRIALS.GOV. HTTPS://WWW.CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/NCT03288532

LITESPARK-022
Study

**Adjuvant Pembrolizumab Plus Belzutifan
vs Pembrolizumab for Clear Cell Renal
Cell Carcinoma : The Randomized Phase 3
LITESPARK-022 Study**

TK Choueiri et al.

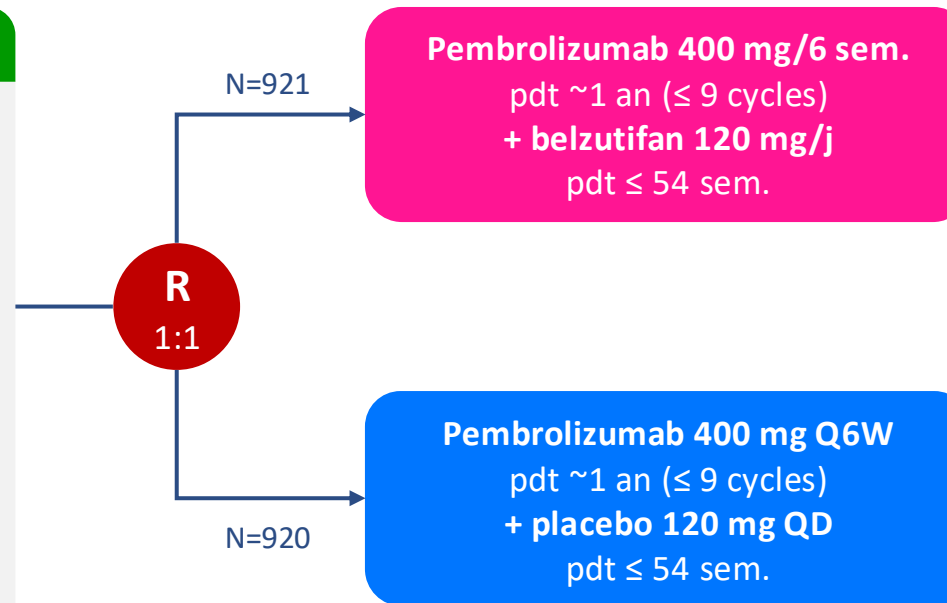
LITESPARK-022 : Étude de phase III randomisée



Pembrolizumab + belzutifan vs pembrolizumab en adjuvant dans les ccRCC

Critères d'éligibilité

- ccRCC localisé naïf de tout traitement
- Chirurgie ≤ 12 semaines
- ECOG PS 0 ou 1
- Un de ces critères :
 - Risque Intermédiaire-élevé de récurrence (M0) :
 - pT2, grade 4 ou sarcomatoïde, N0
 - pT3, tout grade, N0
 - Risque élevé de récurrence (M0) :
 - pT4, tout grade, N0
 - Tout pT, tout grade, N+
- M1 NED



Critère principal :

- SSM (investigateurs)

Critères secondaires

- Survie globale

Autres critères :

- Tolérance

Suivi médian

(analyse au 23 août 2025)

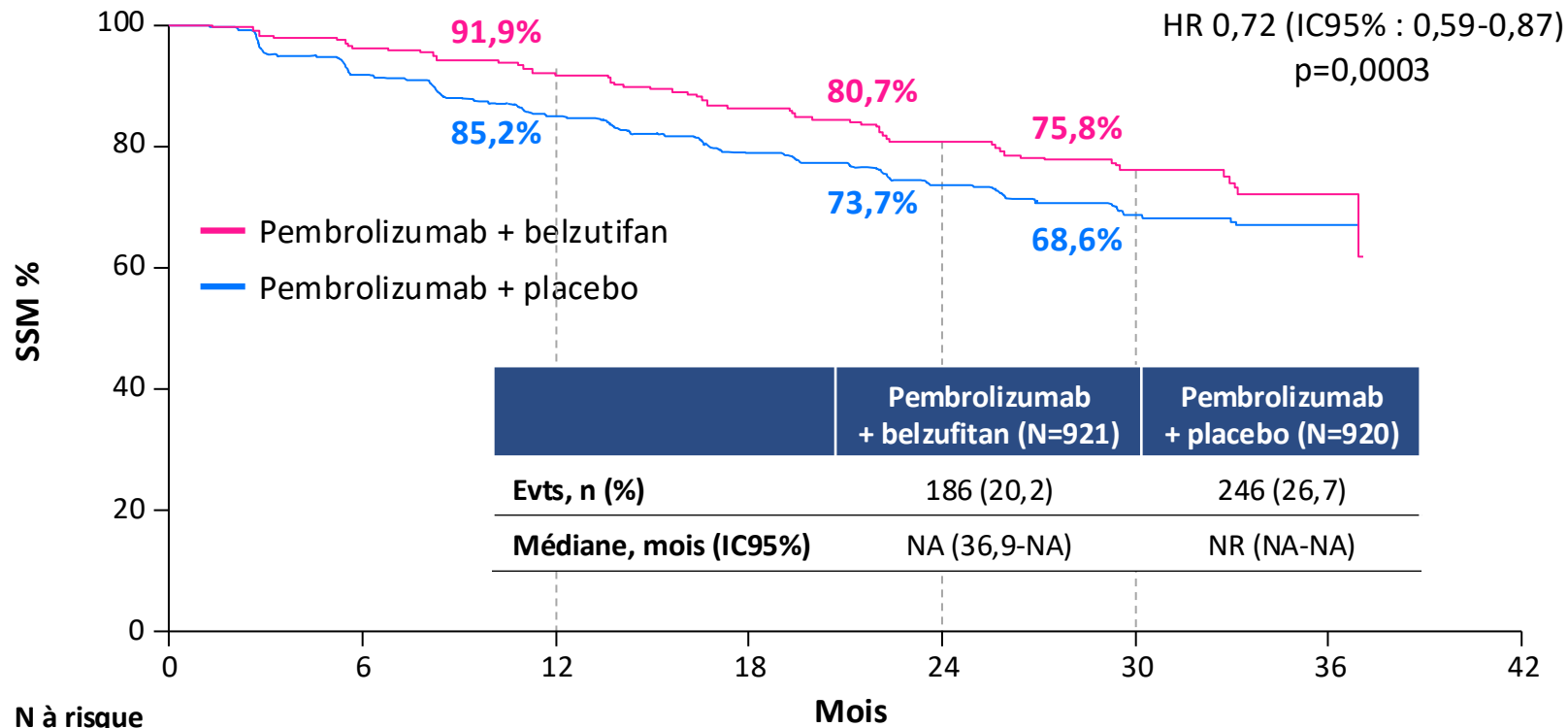
28,4 mois (15,0-40,1)

Stratification :

- Intermédiaire-élevé vs élevé vs M1 NED
- Grade tumoral 1-2 vs 3-4

IMDC n (%)	Pembrolizumab + belzutifan (n=921)	Pembrolizumab + placebo (n=920)
Intermédiaire - élevé	779 (84,6)	782 (85,0)
Élevé	58 (6,3)	53 (5,8)
M1 NED	84 (9,1)	84 (9,1)

LITESPARK-022 : Survie sans maladie en ITT



	N à risque							
	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembro+Bel	921	850	805	669	451	153	35	0
Pembo+Pbo	920	823	756	619	417	140	38	0

Réduction du risque de récurrence de 28%

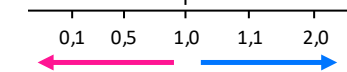
LITESPARK-022 : Survie sans maladie en ITT en sous-groupes



Bénéfice pour des groupes à risque différents dans les 2 études

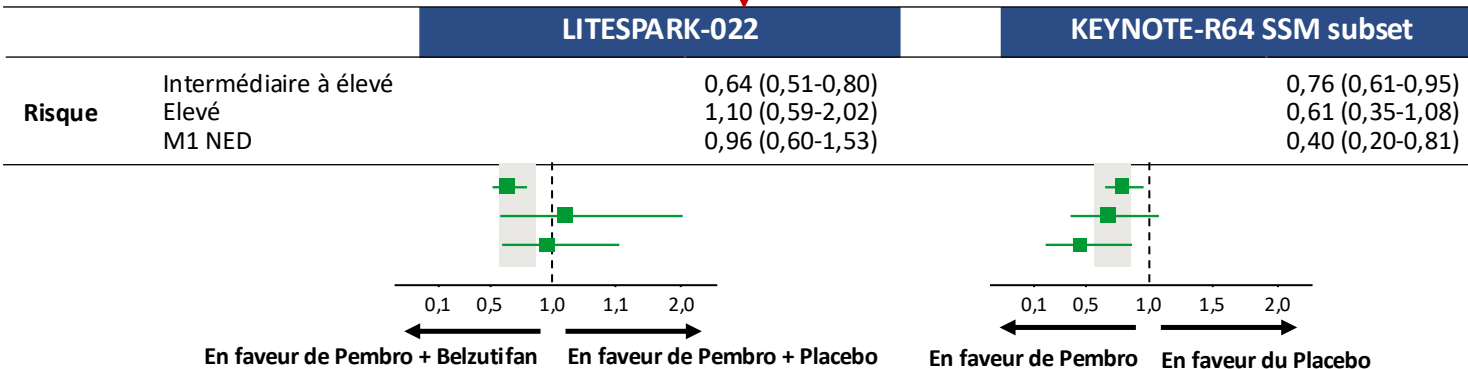
- KN-564 : bénéfice max. pour groupe à risque élevé/M1NED
- LS 022 : bénéfice maximum pour groupe à risque intermédiaire/élevé

		Pembro + bel	Pembro + placebo		Hazard ratio (95% CI)
Tous		186/921	246/920		0,72 (0,59-0,87)
Age	< 65 ans	118/638	160/622		0,68 (0,54-0,86)
	≥ 65 ans	68/283	86/298		0,81 (0,59-1,11)
Sexe	Hommes	138/673	184/642		0,66 (0,53-0,83)
	Femmes	48/248	62/278		0,88 (0,60-1,28)
ECOG PS	0	167/788	193/777		0,80 (0,65-0,99)
	1	24/133	53/143		0,43 (0,26-0,69)
Statut PD-L1	CPS < 1	30/222	41/217		0,65 (0,41-1,05)
	CPS ≥ 1	119/547	149/502		0,70 (0,55-0,89)
Risque	Intermédiaire à élevé	129/779	191/782		0,64 (0,51-0,80)
	Elevé	21/58	20/53		1,10 (0,59-2,02)
	M1 NED	36/84	35/84		0,96 (0,60-1,53)
Grade tumoral	1 or 2	42/322	62/328		0,67 (0,45-0,99)
	3 or 4	144/599	184/592		0,73 (0,58-0,90)

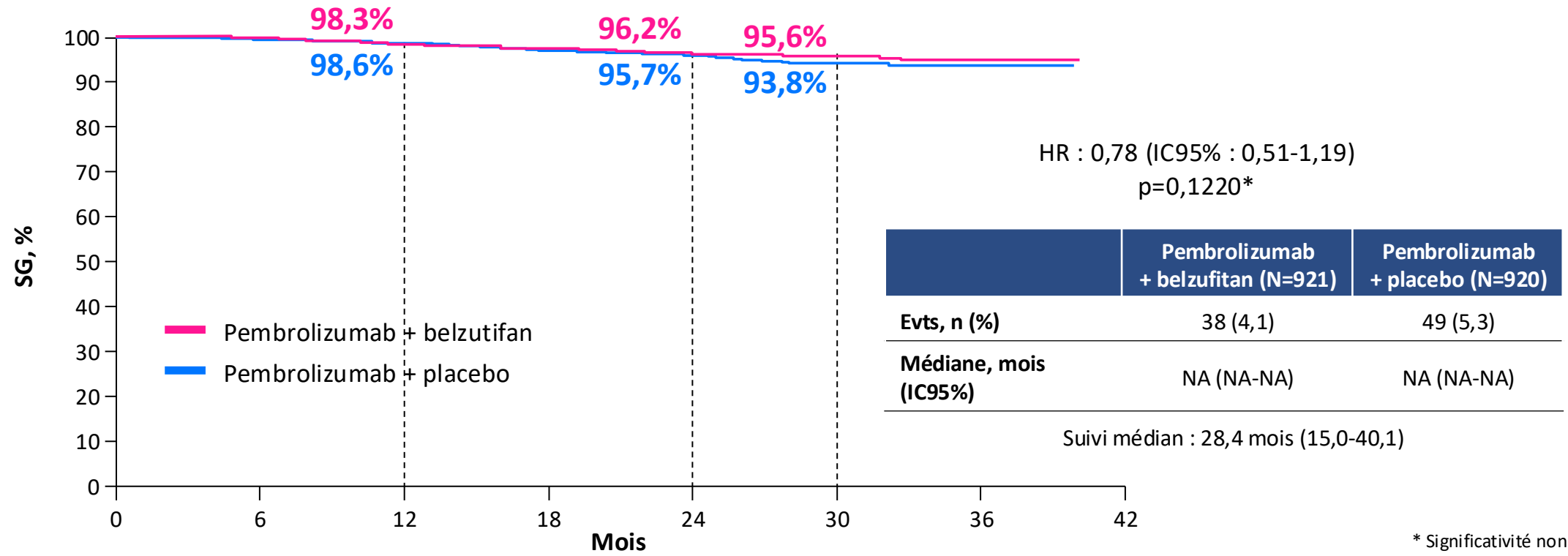


En faveur de Pembrolizumab + Belzutifan

En faveur de Pembrolizumab + Placebo



LITESPARK-022 : Analyse intermédiaire de la SG en ITT



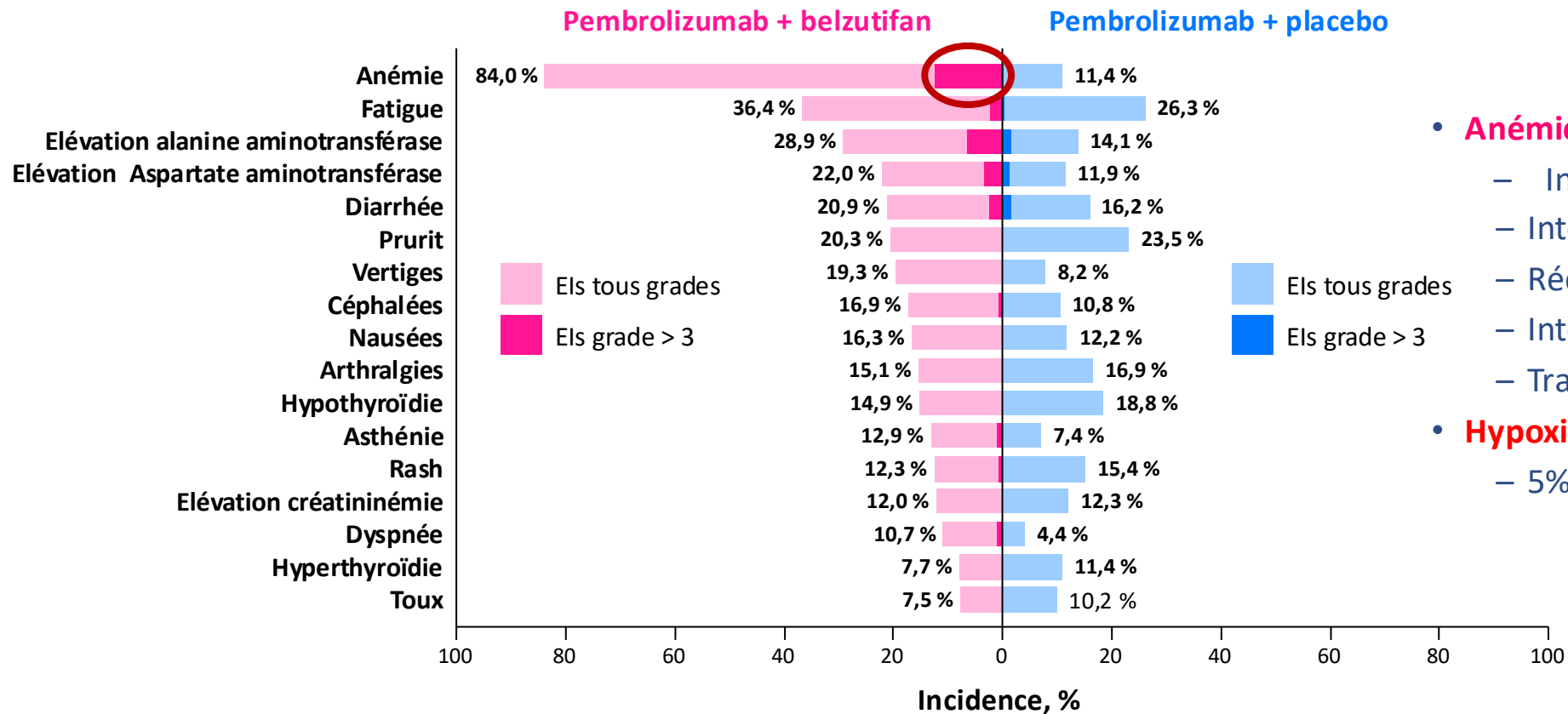
	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumab + belzutifan	921	914	900	805	631	319	70	0
Pembrolizumab + placebo	920	914	907	807	638	319	69	0

Données non matures

* Significativité non atteinte
Analyse finale de la SG prévue après environ 300 evts
Fermeture de la base : 23 août 2025



Els liés au traitement (incidence $\geq 10\%$)



- Anémie :**

- Incidence des grades > 3 : 10% ?
- Interruption du tt : 25% pts
- Réduction de doses : 17% pts
- Interruption du belzutifan : 4% pts
- Transfusion ou EPO : 12% pts

- Hypoxie :**

- 5% de grade 3



- Bénéfice significatif en survie sans maladie de l'adjonction du belzutifan au pembrolizumab pour une durée d'1 an, comparé au pembrolizumab en situation adjuvante chez patients à risque de rechute intermédiaire à élevé
- Tolérance gérable de l'association belzutifan-pembrolizumab
- Données immatures de survie globale : nécessité d'un suivi supplémentaire

RAMPART : Analyse de la qualité de vie (QdV)



RCC confirmé à risque intermédiaire ou élevé (score de risque de Leibovich),
ou avec des métastases surrénaliennes synchrones ipsilatérales entièrement réséquées,
ou avec une métastase des tissus mous entièrement réséquée (dans les 6-24 mois post néphrectomie)

Randomisation

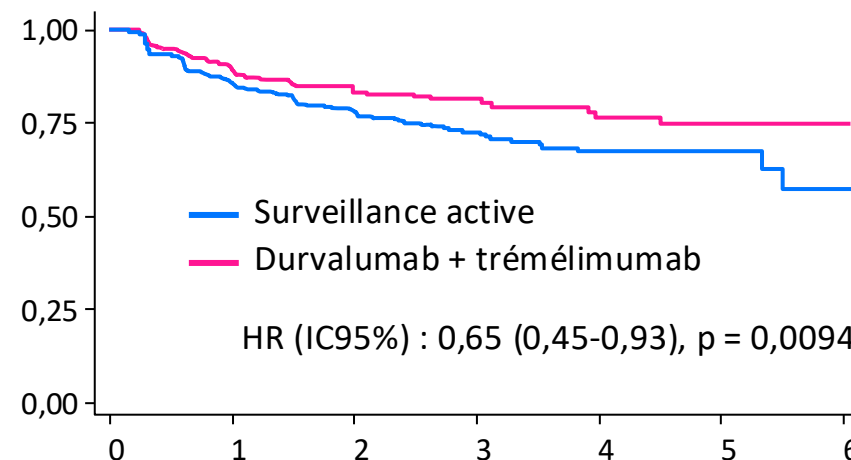
Ratio 3:2:2
 N=790

Bras A
 Surveillance active (SA)
 N=340

Bras B
 Durvalumab 1500 mg/4 semaines pendant 1 an
 N=225

Bras C
 Durvalumab 1500 mg/4 semaines pendant 1 an et trémélimumab (DT) 75 mg à J1 et S4
 N=225

Survie sans maladie SSM (ITT)



	Temps depuis la randomisation (ans)						
N à risque	0	1	2	3	4	5	6
Surveillance active	340	279	223	139	68	37	5
Durvalumab + trémélimumab	225	187	156	94	52	24	7

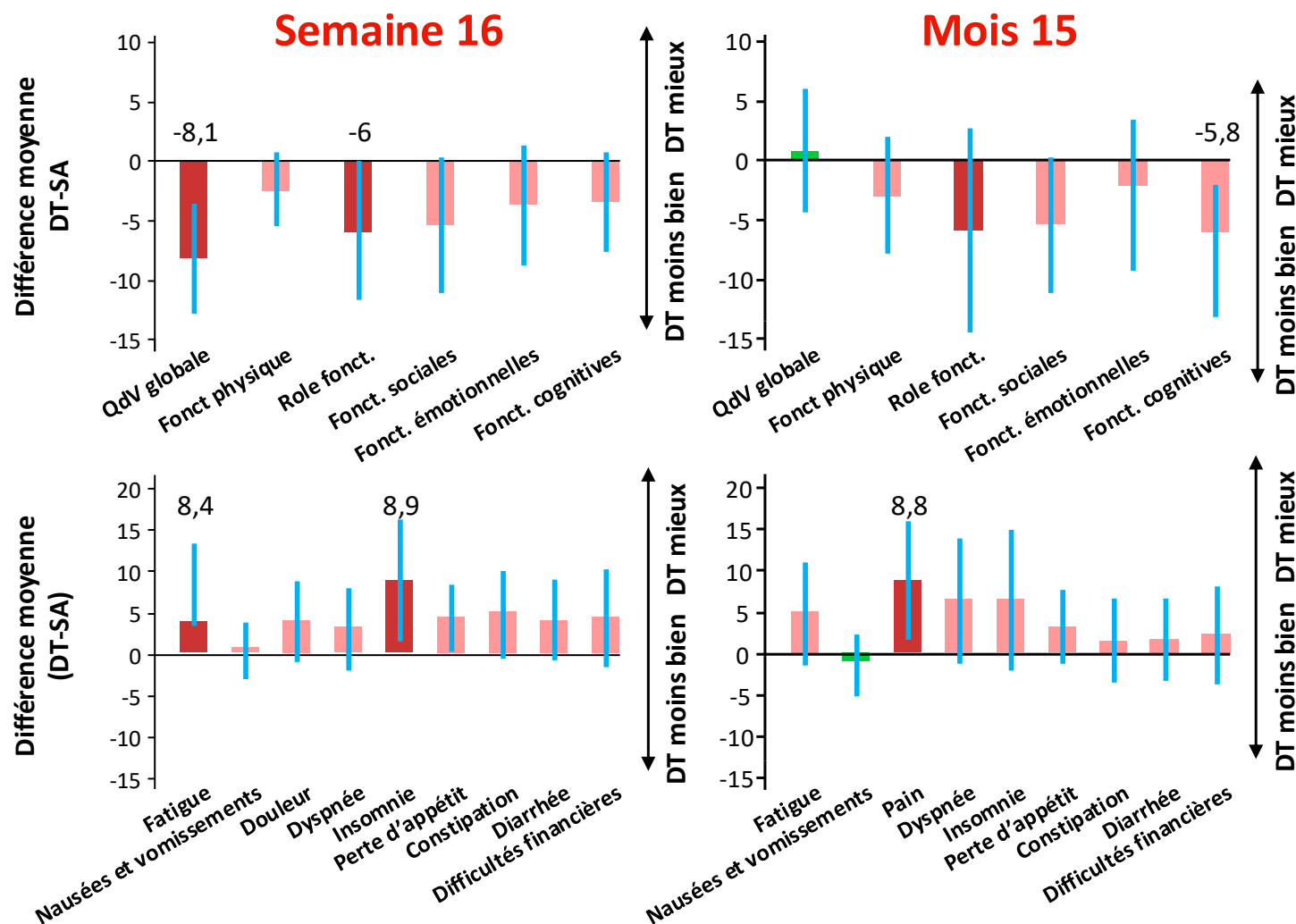
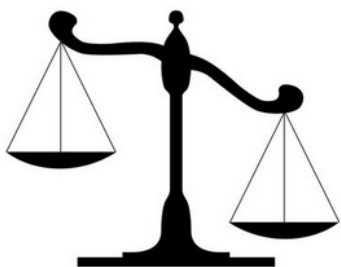
- Etude de QdV (QLQC30) optionnelle (n=245 pts)
- Bras A versus bras C
- Critère principal : QdV globale à 16 semaines

RAMPART : Résultats sur la qualité de vie



Patients traités par D+T :

- A la 16^e sem. :
 - Déclin cliniquement significatif de la QdV globale, sociale
 - Davantage de fatigue et d'insomnie
- Au 15^{ème} mois (soit 3 mois après la fin du traitement adjuvant)
 - Amélioration de la QdV globale
 - Déclin cliniquement significatif pour la douleur et les fonctions cognitives



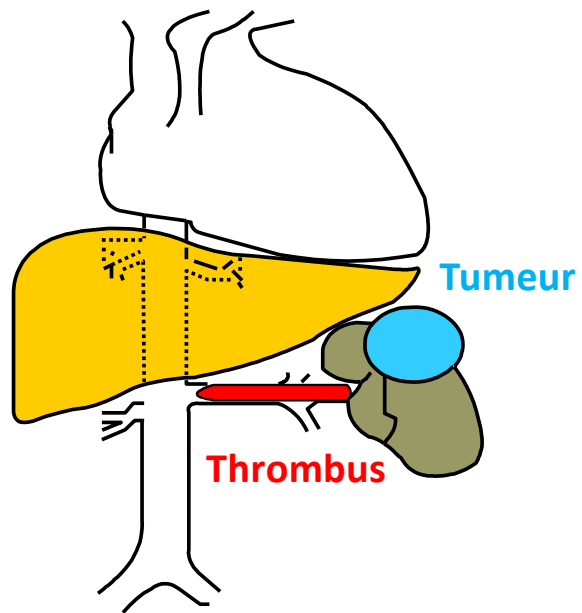
ccRCC

localement avancés

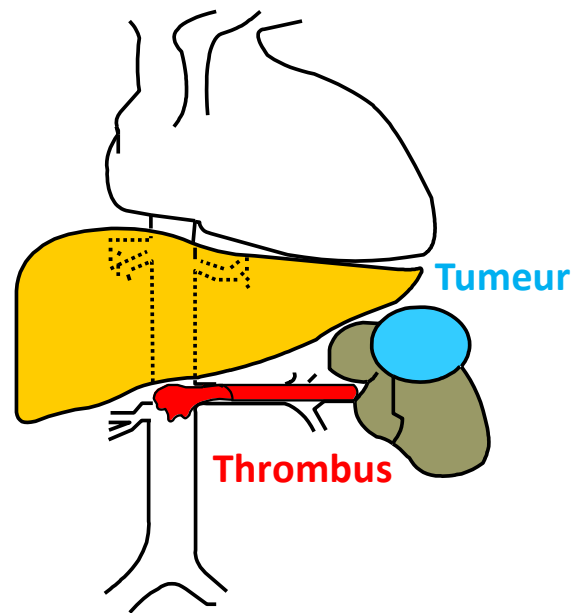
Cancer du rein avec thrombus tumoral : Classification de la Mayo Clinic



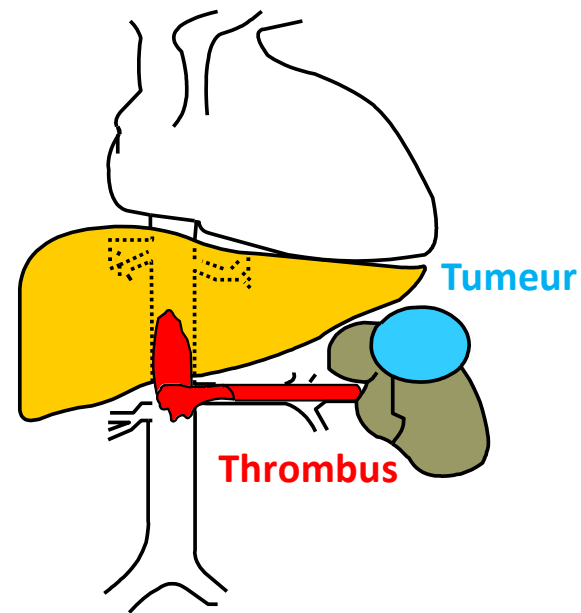
Niveau I



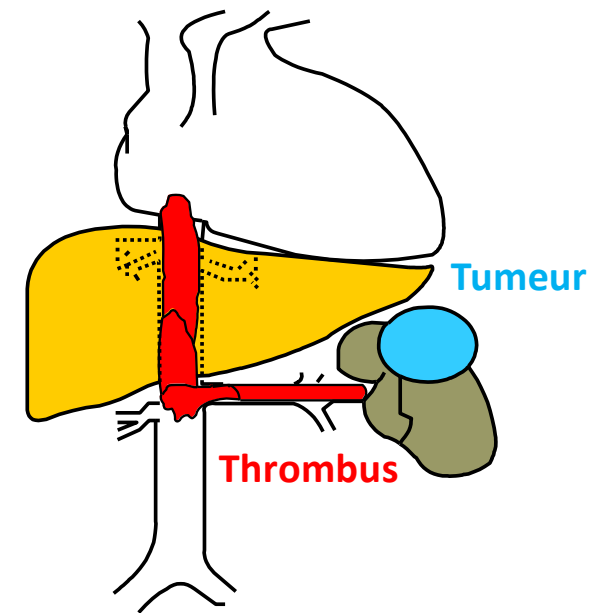
Niveau II



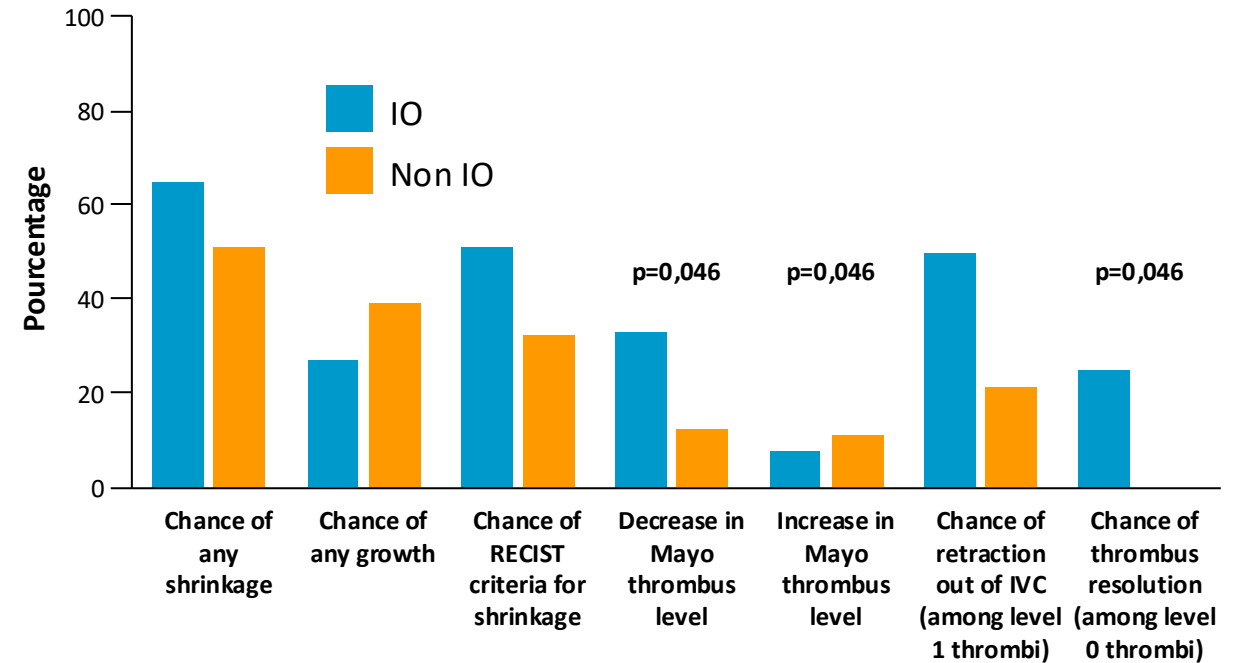
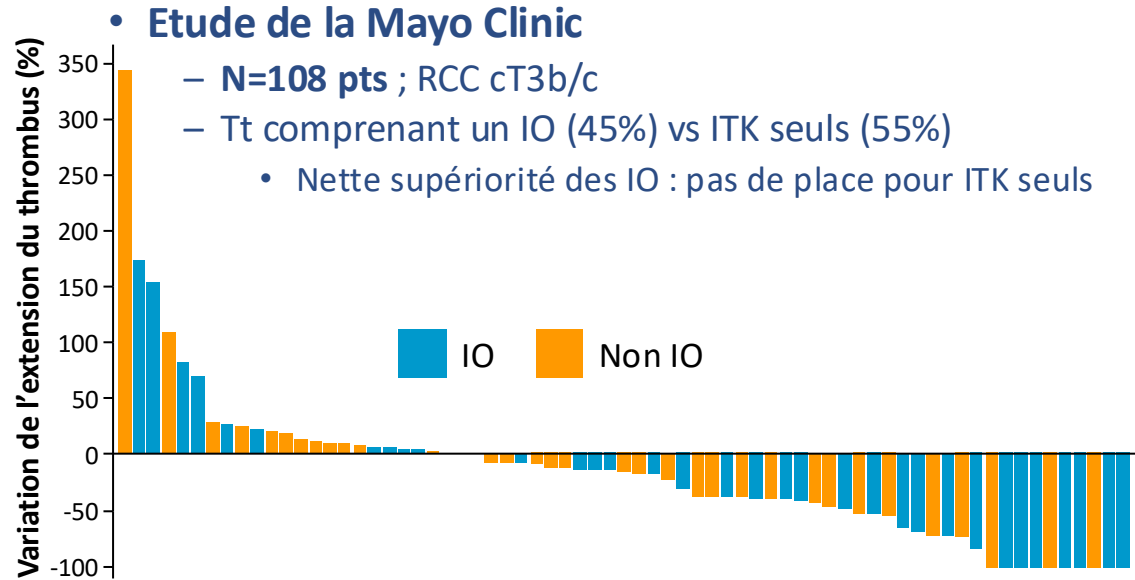
Niveau III



Niveau IV



Traitement systémique et variation de la taille du thrombus

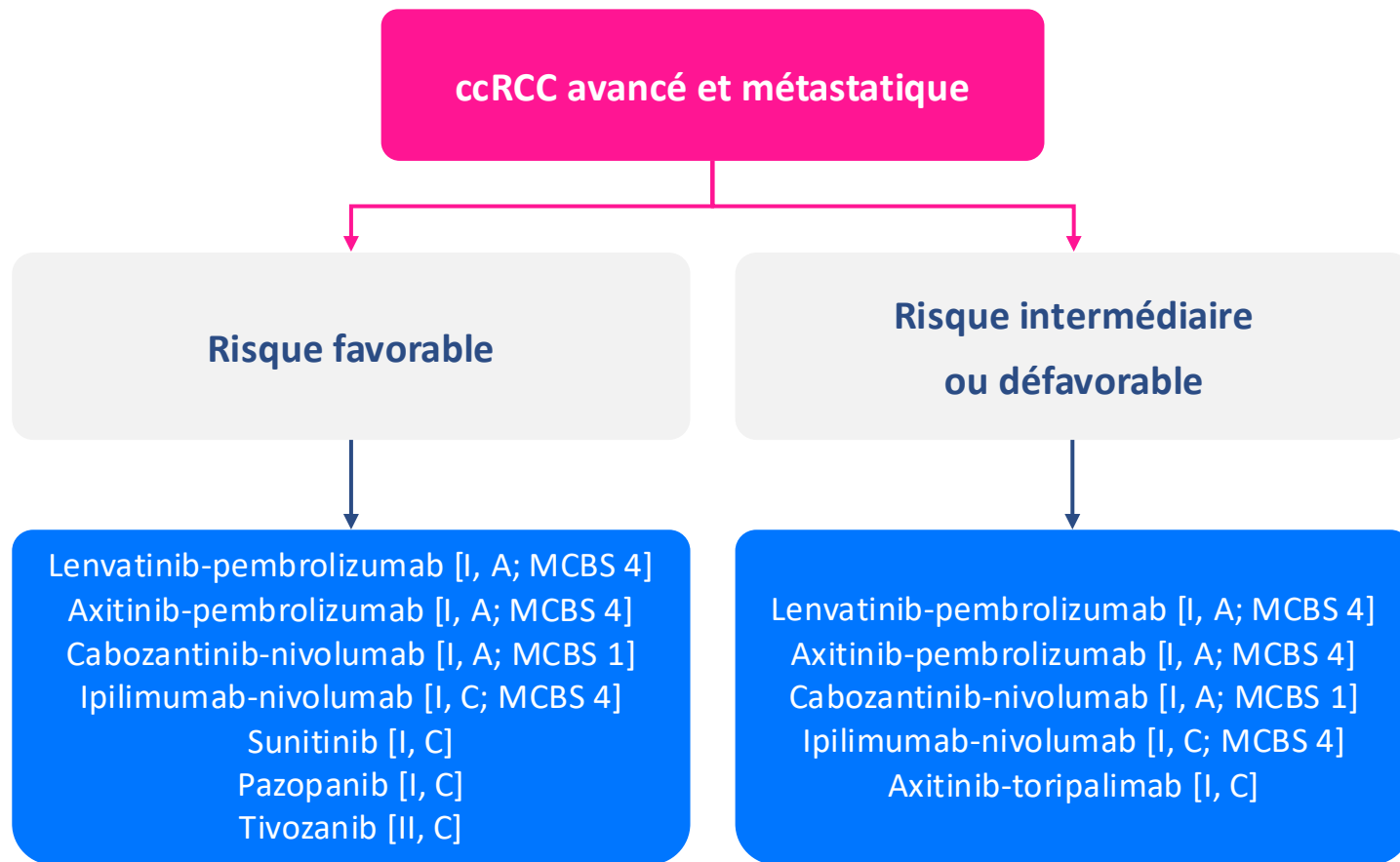


Dans le bras IO :

- 60% réduction de l'extension du thrombus et 30% downstaging Mayo level
- Pour les Niv 1 : 50% de chances de passer au Niv 0
- Pour les Niv 0 : 20% de chances de disparition du thrombus

- Faible réduction de taille : 1 cm en moyenne
- Pas de détail sur l'histologie
- Maladie N+ associée à une moins bonne réponse sur le thrombus
- > 20% de progression du thrombus dont 8% de plus de 50% en taille

ccRCC
métastatique



ASCO GU 2026

Actualisation Essais 1^e ligne

1. CHECKMATE 9ER : profondeur de réponse

Données de vie réelles

1. CABOSEQ : données CABO NIVO

Optimisation

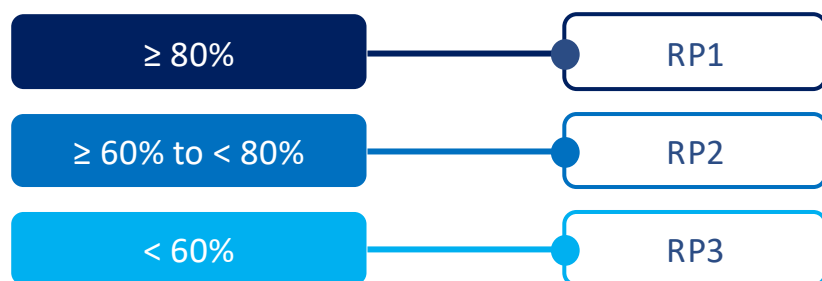
1. Cytoshrink : Place de la SBRT
2. Chronomodulation IPI NIVO

CheckMate 9ER : cabozantinib + nivolumab vs sunitinib

Analyse spécifique de la profondeur de la RO (n=323)



Trois sous-groupes de réponse partielle définis en fonction de la profondeur de réponse de la RO* :

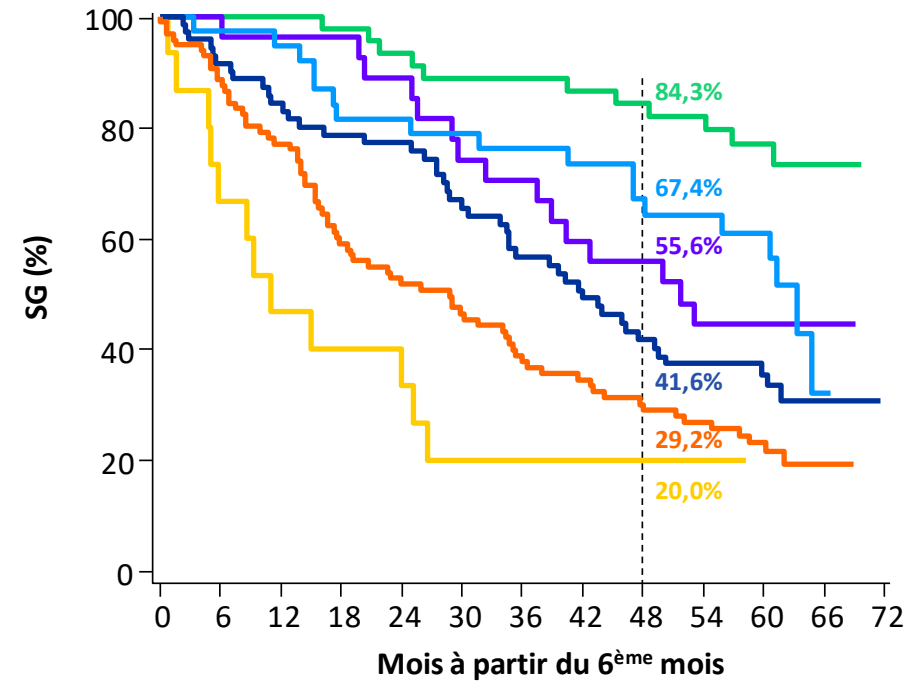
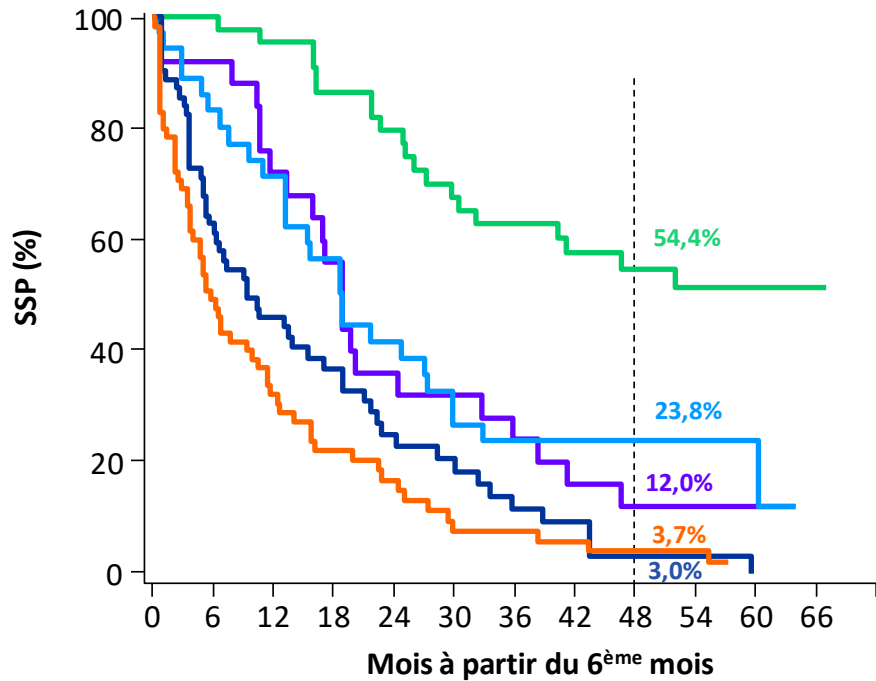


Taux de RO et profondeur des réponses partielles (RP)

Sous-groupe DepOR	CaboNivo (n = 323)	
	Patients en vie à 6 mois (n = 293)	Patients en vie et sans progression à 6 mois (n = 293)
RC, n (%)	45 (15)	45 (19)
RP1, n (%)	27 (9)	25 (11)
RP2, n (%)	38 (13)	36 (15)
RP3, n (%)	70 (24)	63 (27)
SD, n (%)	98 (33)	65 (28)
PD, n (%)	15 (5)	NA

*Profondeur de la RO : meilleure diminution de la somme des diamètres des lésions cibles

CheckMate 9ER : SSP et SG en fonction de la profondeur de la RO



Sous-groupe DepOR	Evts n/N	Médiane SSP, mois (IC95%)
RC	20/45	NA (30,4-NE)
RP1	22/25	18,8 (13,3-32,7)
RP2	27/36	18,9 (13,3-27,4)
RP3	54/63	9,4 (5,5-17,0)
SD	61/65	5,9 (3,9-10,0)

Sous-groupe DepOR	Evts n/N	Médiane, SG, mois (IC95%)
RC	11/45	NA (NE-NE)
RP1	15/27	51,6 (32,2-NE)
RP2	18/38	63,2 (47,0-NE)
RP3	46/70	41,9 (33,8-49,5)
SD	74/98	28,7 (17,5-35,0)
PD	12/15	11,0 (4,8-25,1)

Conclusion : cabozantinib+nivolumab vs sunitinib (CheckMate 9ER)

Analyse spécifique de la profondeur de la RO



**La profondeur de réponse sous cabo+nivo est pronostique,
Elle est associée à la survie sans progression et à la survie globale.**

CABOSEQ6 : cabozantinib + nivolumab dans les ccRCC métastatiques

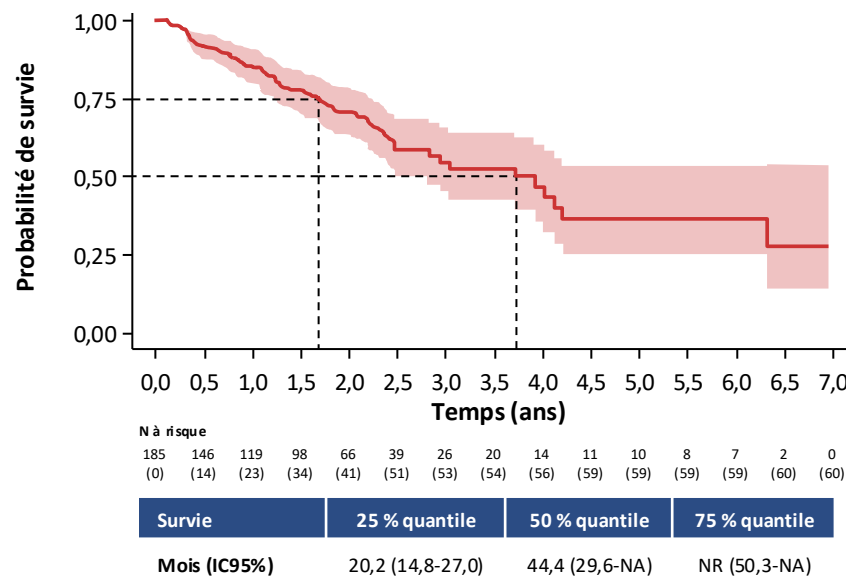
Étude de vraie vie (analyse rétrospective)



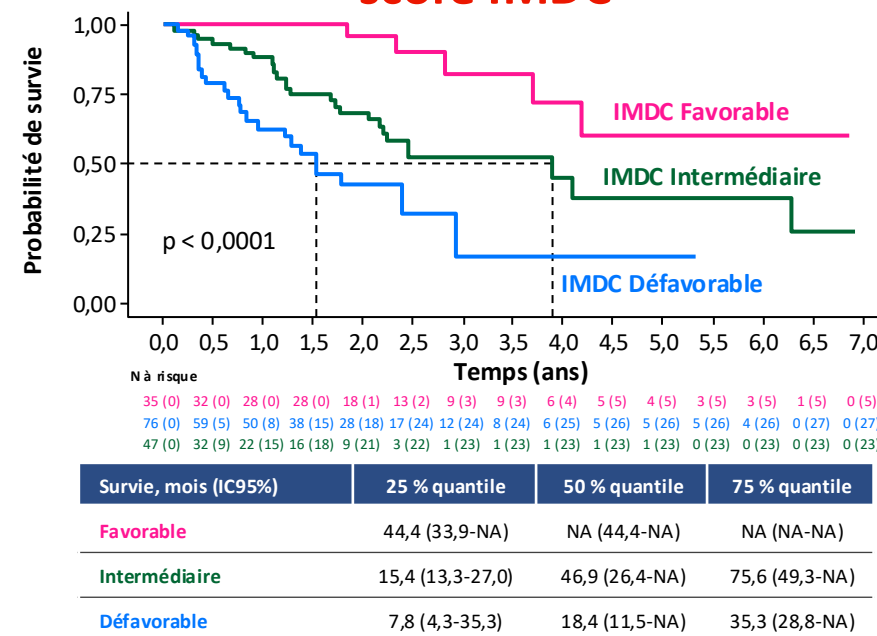
JANV 2016-AOUT 2025

Variable	N=195 (%)
Age médian (IQR)	63 (56-71)
Hommes	157 (80,5)
Score ECOG	
0	100 (58,5)
1	64 (37,4)
2	3 (1,8)
3	4 (2,3)
KPS < 80 %	26 (15,2)
Non à cellules claires	54 (29,8)
Néphrectomie	107 (54,9)
Métastases cérébrales	18 (9,3)
Métastases osseuses	97 (50,3)
Métastases hépatiques	40 (20,7)
≥1 site métastatique	141 (77,5)
Risque IMDC	
Favorable	36 (21,7)
Intermédiaire	81 (48,8)
Défavorable	49 (29,5)

Survie globale



Survie globale en fonction du score IMDC



- Taux de RO pour la cohorte globale n (%) : 69/167 (41,3 %) ; CR 6/167 (3,6%)
 - Favorable : 13/29 (44,8%)
 - Intermédiaire : 25/72 (34,7 %)
 - Défavorable : 18/41 (43,9 %)

**En attendant CABOCOMBO
(EIKCS Avril 2026)**

CYTOSHRINK

Abstract LBA417: A randomized phase II trial of cytoreductive stereotactic hypofractionated radiotherapy with ipilimumab/nivolumab for metastatic kidney cancer

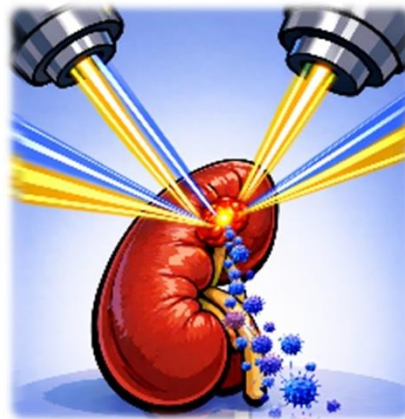
Aly-Khan A. Lalani, et al., ASCO GU 2026, 416

CYTOSHRINK : Optimiser l'IO par ajout de la SBRT sur la tumeur primitive dans les ccRCC avancés



Rationnel en faveur d'une RT stéréotaxique

- Non invasive, ablative, guidée par l'imagerie
- Radiothérapie (1-5 fractions)
- Dans les RCC localisés, taux élevés de contrôle local avec une fonction rénale préservée¹⁻³
- Retard de la progression sous traitement systémique en ciblant les sites métastatiques^{4,5}
- Possibles immunomodulation et synergie avec l'immunothérapie⁶



Hypothèses

- La RT stéréotaxique ciblée sur la masse primitive rénale pourrait augmenter l'efficacité du Nivo/Ipi et fournir un traitement cytoréducteur primaire sûr d'emblée
- L'association RT stéréotaxique + Nivo/Ipi pourrait entraîner sur régulation des composants clés de la modulation immunitaire ainsi qu'une perturbation unique du microbiome de l'hôte

1. Siva S. et al. *Lancet Oncol*. 2024 Mar;25(3):308-316.
2. Glicksman R. et al. *JROBP*. 2025 Nov 23;50360-3016(25)
3. Huang R. et al. *Lancet Oncol*. 2025 Mar;26(3):387-398.
4. Tang C. et al. *Lancet Oncol*. 2021 Dec;22(12):1732-1739.
5. Hannan R. et al. *Eur Urol Onset* 2022 Dec;5(6):695-703.
6. Singh A. et al. *CM Cancer Res*. 2017 Sep 1;23(17):50555065.

CYTOSHRINK : Optimiser l'IO par ajout de la SBRT sur la tumeur primitive dans les ccRCC avancés



Schéma : essai randomisé de phase II

n = 43

Population

1. RCCa prouvé par biopsie et non traité
2. IMDC intermédiaire ou défavorable
3. Lésion rénale primitive pouvant être traitée par RT stéréotaxique (jusqu'à 20 cm)
4. Eligible pour un tt par nivolumab/ipilimumab

Stratification

IMDC intermédiaire (1-2) vs défavorable (3-6)

R
2:1

Bras expérimental

Cycle 1 Nivolumab / Ipilimumab



RT stéréotaxique ciblée sur la lésion rénale primitive (30-40 Gy en 5 fractions)



Cycle 2-4 Nivolumab / Ipilimumab
Maintenance Nivolumab
Schéma standard

Bras contrôle

Cycle 1-4 Nivolumab/ Ipilimumab
Maintenance Nivolumab
Schéma standard

n = 24

Critère principal :

SSP à 1 an
Critères secondaires
Tolérance
Taux de RO
Survie globale (SG)
Qualité de vie (QdV)

Analyses ancillaires

Biopsies tissulaires initiales
Signatures immunitaires sanguines
Microbiome intestinal

Suivi médian : 23,5 mois

CYTOSHRINK : Caractéristiques initiales

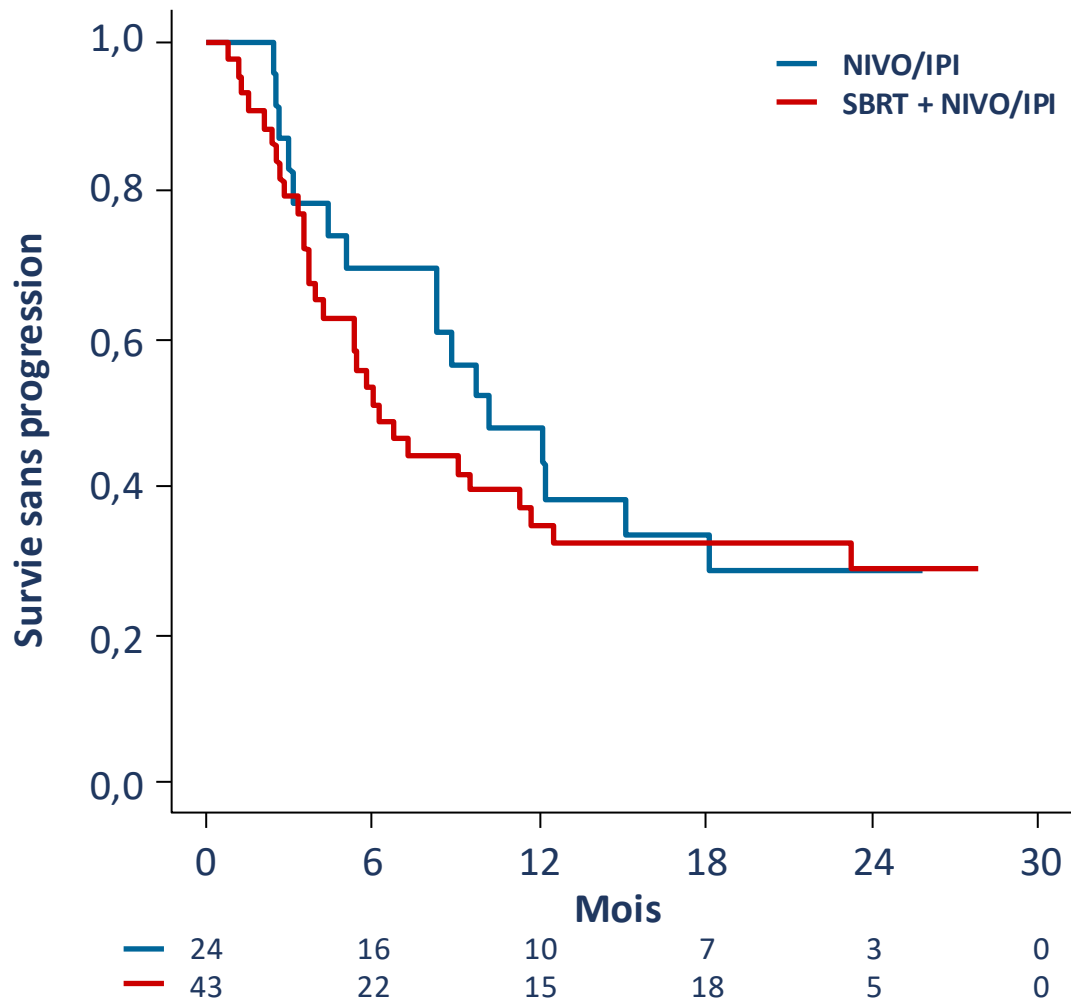


Caractéristiques, N (%)		Nivo / Ipi (n = 24)	RT stéréo + Nivo / Ipi (n = 43)
Critères IMDC	Intermédiaire 1-2	14 (58)	25 (58)
	Défavorable 3-6	10 (42)	18 (42)
Sexe	N (%) Hommes	18 (75)	31 (72)
Age	Moyenne (sd)	66 (7.9)	62 (9.3)
IMC	Médiane (écart)	28 (18.3, 42.2)	28 (19.5, 51.6)
KPS	≥ 80	13 (75)	39 (91)
	< 80	6 (25)	4 (9)
Histologie	Cellules claires	21 (88)	39 (91)
Stade T	T1-T2	13 (54)	13 (30)
	T3-T4	11 (46)	30 (70)

Caractéristiques, N (%)		Nivo / Ipi (n = 24)	RT stéréo + Nivo / Ipi (n = 43)
Nombre de lésions mesurables initiales	1	11 (46)	5 (12)
	2	4 (17)	14 (33)
	3	5 (21)	9 (21)
	≥ 4	4 (16)	15 (35)
Taille des lésions les plus grandes, mm	Médiane (écart)	87.5 (36, 158)	97 (36, 178)
Taille cumulée des lésions, mm	Médiane (écart)	116.5 (36, 385)	141 (36, 410)
Sites métastatiques	Rein gauche	13 (54)	25 (58)
	Rein droit	14 (58)	19 (44)
	Pulmonaire	10 (42)	30 (70)
	Os/squelette	0 (0)	4 (9)
	Foie	2 (8)	10 (23)
	Ganglions	7 (29)	14 (33)
	Muscle/tissus conjonctifs	0 (0)	1 (2)
	Pancréas	1 (4)	2 (5)
Autres	5 (21)	22 (51)	

Facteurs de mauvais pronostic déséquilibrés entre les bras d'étude

CYTOSHRINK : SSP en ITT



	Nivo / Ipi (n = 24)	SBRT + Nivo / Ipi (n = 43)
Evs, n (%)	16 (66,7)	30 (69,8)
Médiane, mois (IC95%)	10,2 (5,1-18,1)	6,3 (3,9-11,7)
SSP à 1 an, % (95% CI)	47,8 (26,8-66,1)	34,9 (21,2-48,9)
HR = 1,20 (IC95% : 0,65-2,21), p = 0,56		

Réponse Objective	Nivo / Ipi (n = 24)	SBRT + Nivo / Ipi (n = 43)
Meilleure réponse, n (%)		
Réponse partielle	10 (41,6)	14 (32,5)
Stabilité	8 (33,3)	15 (34,9)
Maladie progressive	3 (12,5)	6 (14,0)
Pas d'évaluation	3 (12,5)	8 (18,6)
Réponse toujours en cours, n (%)	1 / 10 (10)	7/14 (50)



- Etude négative : pas de signal d'efficacité de la SBRT associée à l'IO
- Limites méthodologiques :
 - bras déséquilibrés à l'inclusion (M1 hépatiques, T4 ...)
 - Schéma avec SBRT « très » ou trop précoce ?
 - Décès précoce dans le bras SBRT (non reliés)
 - Lésions volumineuses ne permettant pas une irradiation optimale

Pas d'indication de traitement de la tumeur primitive par SBRT en 1^e ligne métastatique sous Nivo/Ipi

LITESPARK-011

Abstract LBA417: Belzutifan (bel) plus lenvatinib (lenva) versus cabozantinib (cabo) for advanced renal cell carcinoma (RCC) after anti-PD-(L)1 therapy: Open-label phase 3 LITESPARK-011 study

Robert J. Motzer et al., ASCO GU 2026, LBA 417

LITESPARK-011 : Contexte

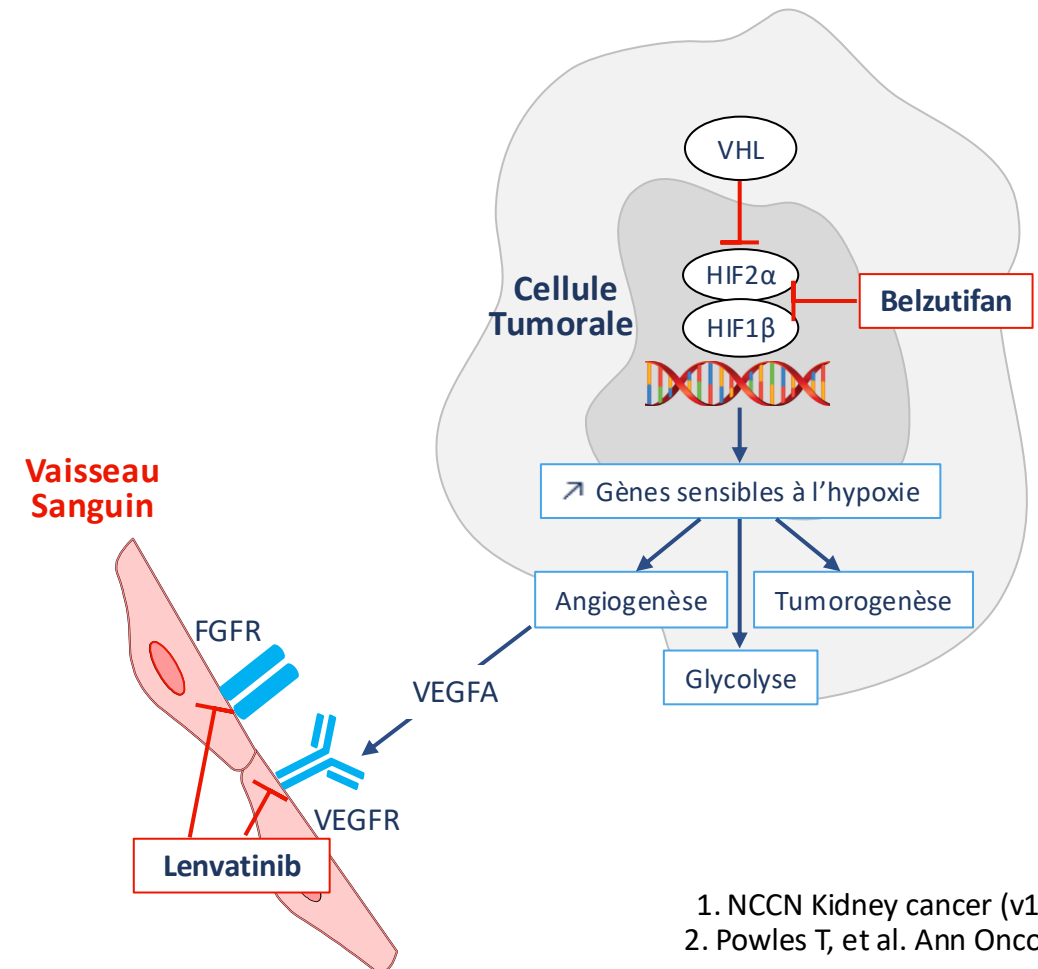


- Pas de traitement standard en 2^e ligne après progression à une thérapie basée sur anti PD1

Recommandations ccAFU 2024-2026

Traitement reçu en 1 ^e ligne	2 ^e ligne	3 ^e ligne
Sunitinib Pazopanib	Cabozantinib Nivolumab	Cabozantinib Nivolumab
Pembrolizumab + axitinib Pembrolizumab + lenvatinib Nivolumab + cabozantinib	ITK anti-VEGF non utilisé en 1e ligne	Autre thérapie ciblée
Nivolumab + ipilimumab	ITK anti-VEGF	Autre thérapie ciblée

- Le belzutifan est un inhibiteur de HIF-2a et le lenvatinib, un ITK anti VEGFR et FGFR
- Rationnel biologique de « double blocage » de la voie de l'angiogénèse
 ➔ Combinaison HIF-2a + TKI



1. NCCN Kidney cancer (v1.2026)
2. Powles T, et al. Ann Oncol 2024

LITESPARK-011 : Schéma

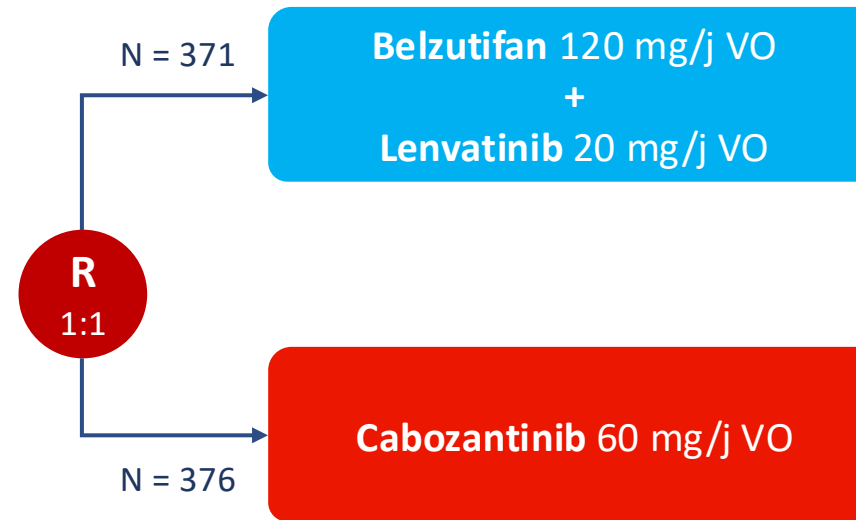


Critères d'éligibilité

- ccRCC non résecable, localement avancé ou métastatique
- Score Karnofsky Performance Status \geq 70%
- \leq 2 tt systémiques antérieurs
- Progression sous/après anti-PD-(L)1 en 1^e ou 2^e ligne, ou progression \leq 6 mois après la dernière dose de tt adjuvant par anti-PD-(L)1
- Tt antérieur par ITK-VEGFR autorisé

Stratification

- Score pronostique IMDC : 0 vs 1-2 vs 3-6
- Ligne de traitement des tts antérieurs : anti-PD-(L)1: 1^e ligne, adjuvant, néoadjuvant-adjuvant vs 2^e ligne
- Région géographique : Amérique du Nord vs Europe de l'ouest vs reste du monde



Co-critères principaux :

- SSP (RECIST 1.1) par une revue ind. centralisée
- SG

Critères secondaires :

- Taux de RO (RECIST 1.1) par une revue ind. centralisée

Autres critères secondaires :

- Durée de la RO (RECIST 1.1) par une revue ind. centralisée
- Tolérance

Critères exploratoires :

- Délai avant détérioration des PROs

LITESPARK-011 : Caractéristiques initiales



Caractéristiques, n (%)	Belzutifan + Lenvatinib (N = 371)	Cabozantinib (N = 376)
Age médian (écart), ans	63,0 (30-85)	62,5 (30-86)
Sexe		
Hommes	273 (73,6)	292 (77,7)
Femmes	98 (26,4)	84 (22,3)
Score KPS		
90 ou 100	276 (74,4)	277 (73,7)
70 ou 80	95 (25,6)	99 (26,3)
Groupes pronostiques IMDC		
Favorable (score 0)	84 (22,6)	95 (25,3)
Intermédiaire (score 1-2)	226 (60,9)	215 (57,2)
Défavorable (score 3-6)	61 (16,4)	66 (17,6)
Lignes antérieures de traitement		
Adjuvant seulement	15 (4,0)	18 (4,8)
1	252 (67,9)	251 (66,8)
2	100 (27,0)	107 (28,5)
3	4 (1,1)	0
Nombre d'ITKs-VEGFR antérieur		
0	158 (42,6)	165 (43,9)
1	203 (54,7)	205 (54,5)
2	10 (2,7)	6 (1,6)

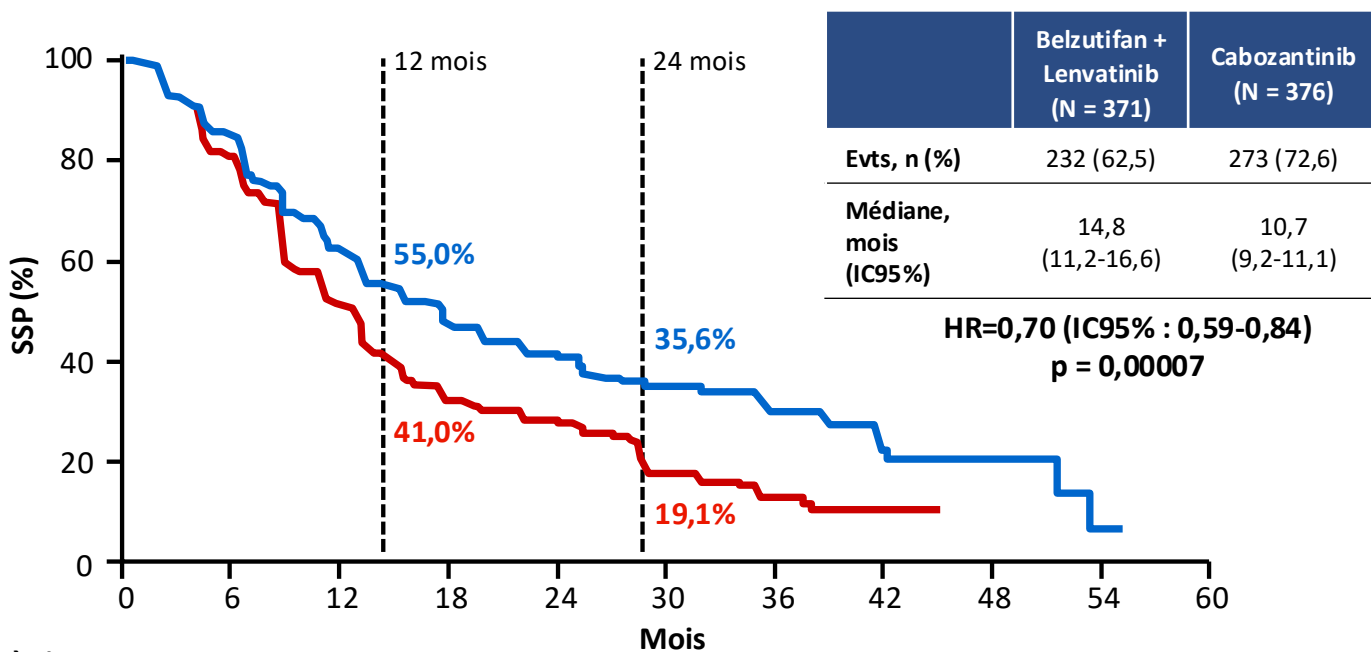
IA2: 9 April 2025

LITESPARK-011 : SSP (objectif principal)



SSP selon RECIST 1.1

Réduction de 30% du risque de progression

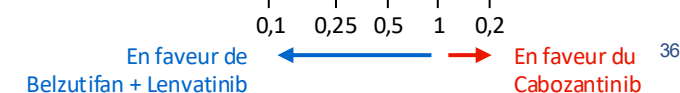


IA2: 9 April 2025

SSP : analyse en sous-groupes

	Evts/participants			HR (IC95%)
	Belzutifan + Lenvatinib	Cabozantinib		
Tous	232/371	273/376	■	0,70 (0,59-0,84)
Age				
< 65 ans	131/209	165/224	■	0,72 (0,57-0,91)
≥ 65 ans	101/162	108/152	■	0,59 (0,45-0,78)
Sexe				
Hommes	170/273	215/292	■	0,66 (0,54-0,81)
Femmes	62/98	58/84	■	0,65 (0,45-0,94)
Race				
Blanche	208/330	230/321	■	0,69 (0,57-0,83)
Autres	23/39	41/51	■	0,53 (0,31-0,91)
Région				
Amér. du Nord	39/64	37/63	■	0,82 (0,52-1,30)
Europe de l'ouest	137/221	157/216	■	0,64 (0,50-0,80)
Reste du monde	56/86	79/97	■	0,66 (0,46-0,94)
ECOG PS				
0	128/216	156/219	■	0,64 (0,50-0,81)
1	99/150	114/153	■	0,66 (0,51-0,87)
IMDC				
Favorable	46/84	65/95	■	0,47 (0,31-0,69)
Intermédiaire	135/226	154/215	■	0,68 (0,54-0,85)
Défavorable	51/61	54/66	■	1,01 (0,68-1,49)
Lignes antérieures de tt				
Adjuvant ou 1	168/267	195/269	■	0,64 (0,52-0,79)
2	61/100	78/107	■	0,70 (0,50-0,98)

Moins de bénéfice pour les pronostics défavorables ?

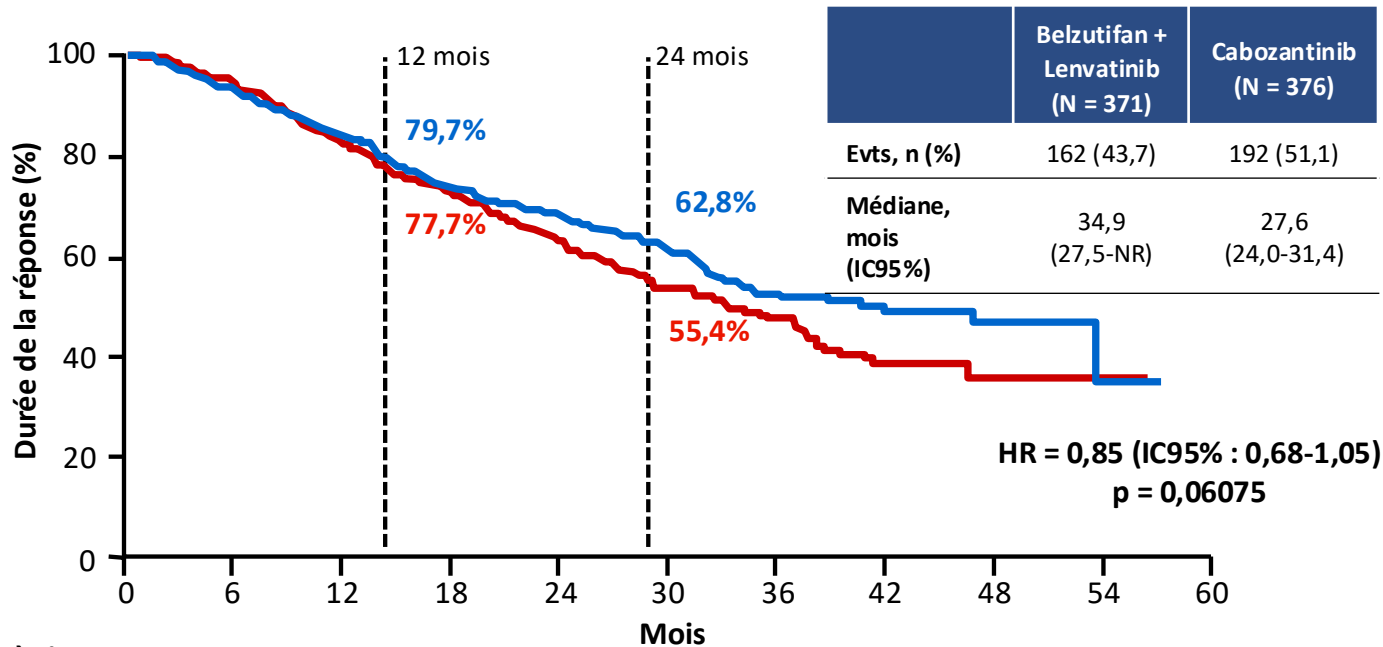


LITESPARK-011 : SG et taux de RO



Survie globale

Taux de RO

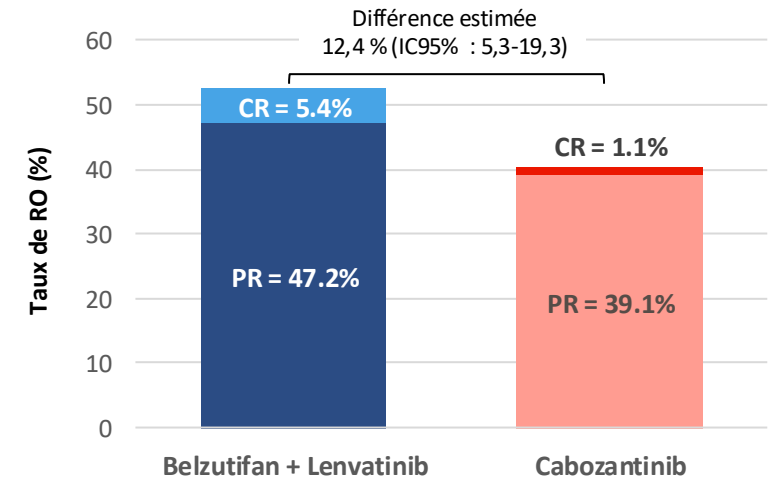


N à risque

Mois	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Belzutifan + Lenvatinib (N = 371)	371	345	311	273	246	148	82	47	14	3	0
Cabozantinib (N = 376)	376	355	307	271	225	136	76	36	23	4	0

Tendance non significative et immature

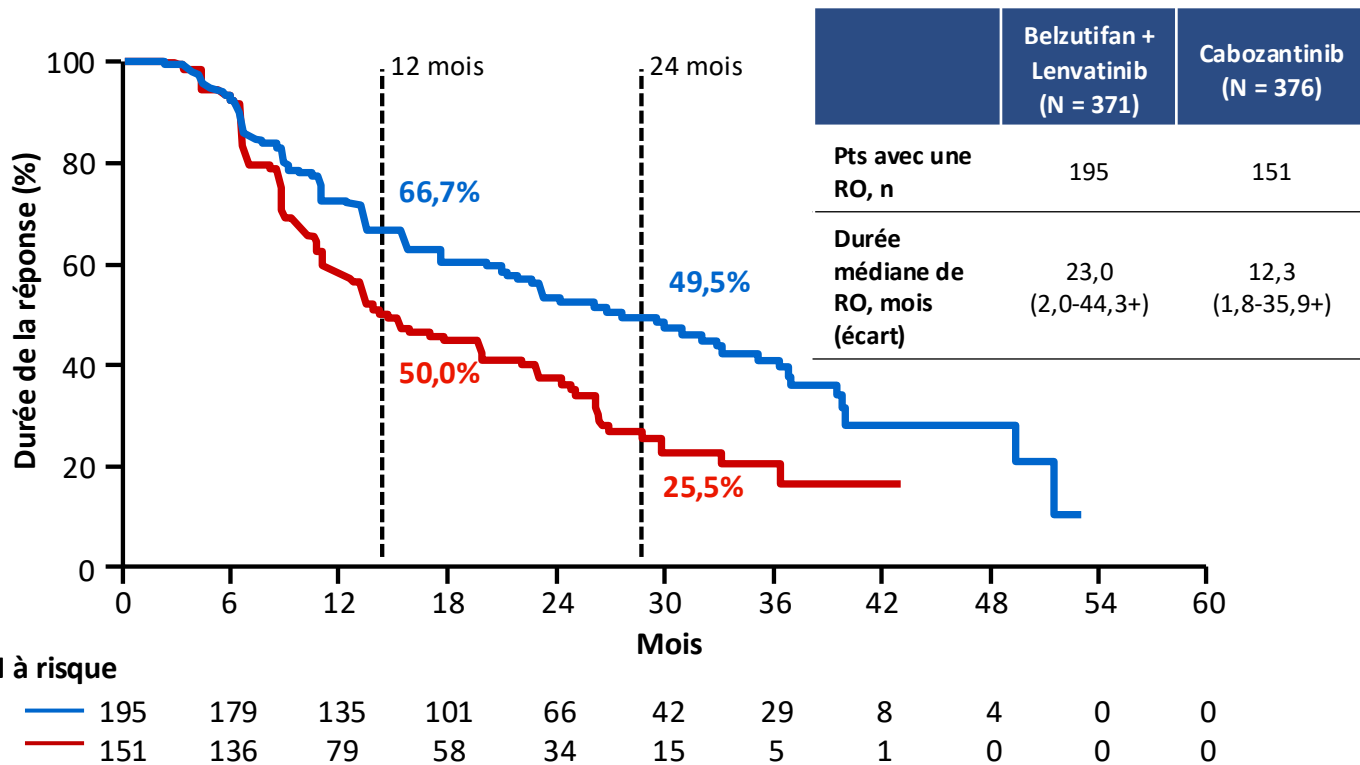
	Belzutifan + Lenvatinib (N = 371)	Cabozantinib (N = 376)
Taux de RO, % (95% CI)	52,6 (47,3-57,7)	40,2 (35,2-45,3)
Différence estimée, % (IC95%)	12,4 (5,3-19,3)	
Meilleure réponse		
RC	20 (5.4)	4 (1.1)
RP	175 (47.2)	147 (39.1)
SD	143 (38.5)	186 (49.5)
PD	21 (5.7)	22 (5.9)
Non évaluable	4 (1.1)	7 (1.9)
Pas d'évaluation	8 (2.2)	10 (2.7)



LITESPARK-011 : Durabilité de la réponse



Durabilité de la RO induite par Belzutifan



Données d'autres études

	Contact-03 (n=254)	Litespark-005 (n=374)	Len-Cabo (n=90)	Litespark-011 (n=747)
Ligne de tt/ Traitement	2 ^e Ligne Cabozantinib	3 ^e /4 ^e Ligne Belzutifan	2 nd /3 rd Ligne Lenvatinib + éverolimus vs cabozantinib	2 nd /3 rd Ligne Lenvatinib+belzutifan vs cabozantinib
SSP (mois)	10,8	5,6	15,7 vs 10,2 HR = 0,51	14,8 vs 10,7 HR = 0,7
Taux de RO	41 %	22,7 %	52,6 vs 38,6%	52,6 vs 40,2
Première progression	5 %	34 %	8% vs 7%	5,7% vs 5,9%
Durée RO (mois)	14,8	19,5	14,4 /vs9,7	23 vs 12,3
SG (mois)	NA	21,4	1 an 87% vs 85%	34,9 vs 27,6 Immature HR = 0,85

LITESPARK-011 : Profil de tolérance



• Réduction de dose

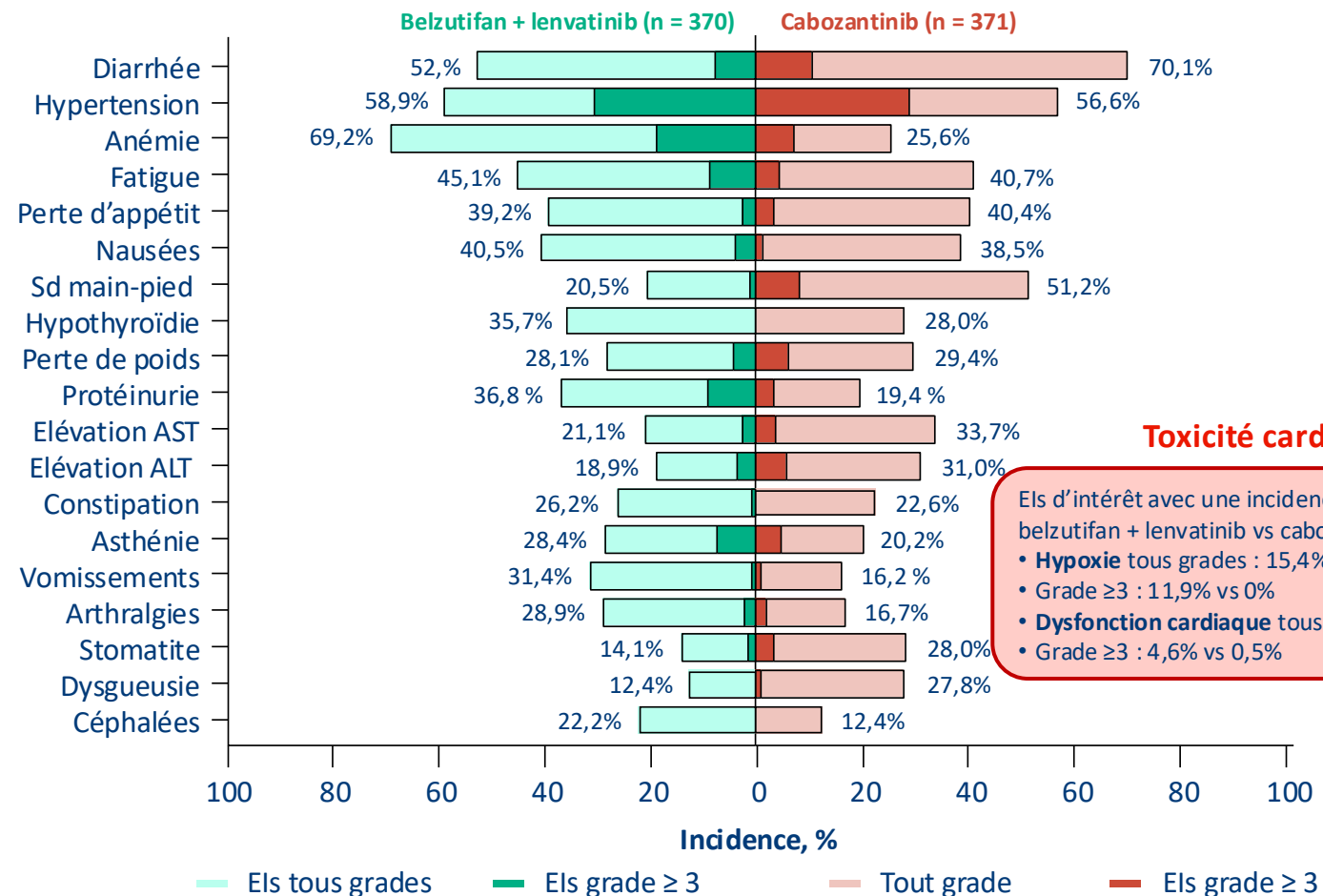
- Réduction la dose de belzutifan : 33% des patients
- Réduction de la dose de lenvatinib : 66% des patients
- Réduction de la dose de la dose de cabozantinib : 77% des patients

• Interruptions de traitement

- Belzutifan : 17%
- Lenvatinib : 21% des patients
- Lenvatinib + belzutifan : 11% des patients
- Cabozantinib : 11% des patients

Els liés au traitement

Incidence \geq 20%



LITESPARK-011 : Conclusion



- **Lenvatinib/Belzutifan** : amélioration de la SSP, du taux de RO et surtout une franche amélioration de la durée de réponse
 - **Pas d'amélioration significative de la SG** (données immatures)
 - **Profil de tolérance acceptable**
 - Toxicité spécifique du belzutifan : anémie, hypoxie
 - Toxicités liées à l'ITK « classiques »
 - **Warning : apparition d'une toxicité cardiaque (7%)!!!!**
- => Essai Cabozantinib +/- Casdatifan en cours (PEAK-1)

	Belzutifan + lenvatinib (n = 371)	Cabozantinib (n = 376)
SSP médiane (IC95%), mois	14,8 (11,2-16,6)	10,7 (9,2-11,1)
HR (IC95%)	0,70 (0,59-0,84)	
p	0,00007	
SG médiane (IC95%), mois	34,9 (27,5-NR)	27,6 (24,0-31,4)
HR (IC95%)	0,85 (0,68-1,05)	
p	0,06075	
Taux de RO, % (IC95%)	52,6 (47,3-57,7)	40,2 (35,2-45,3)
p	NA	
Durée médiane de RO	23,0 (2,0 ; 44,3+)	12,3 (1,8+ ; 35,9+)



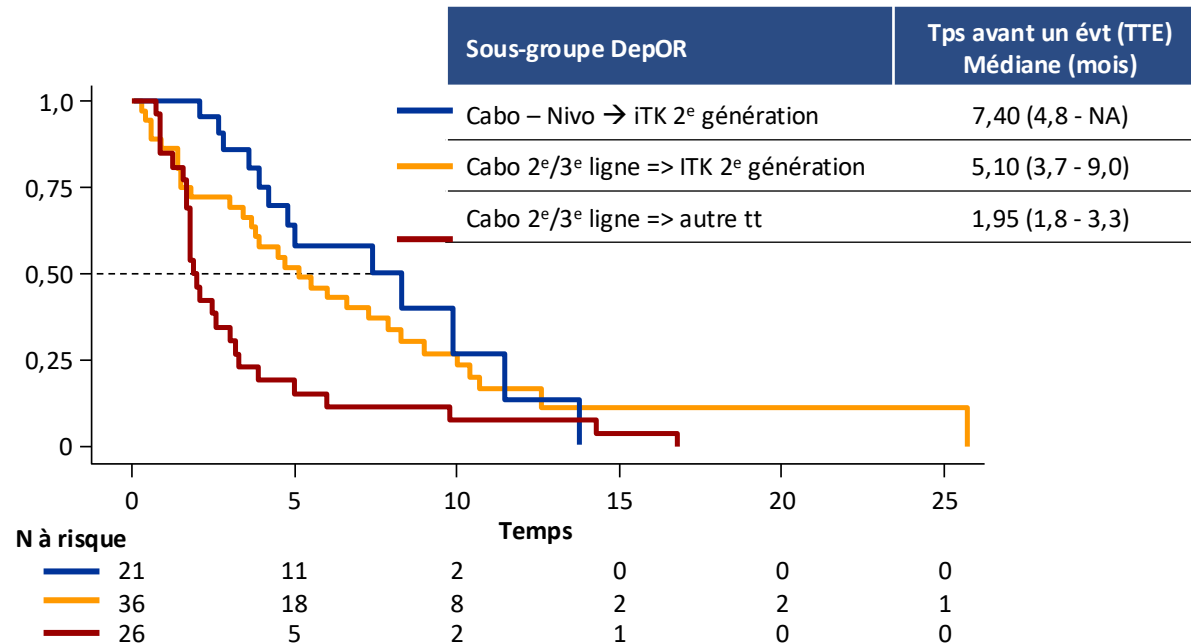
Traitements ultérieurs

Traitement de 2^e ligne et 3^e ligne après une 1^e ligne comprenant un IO

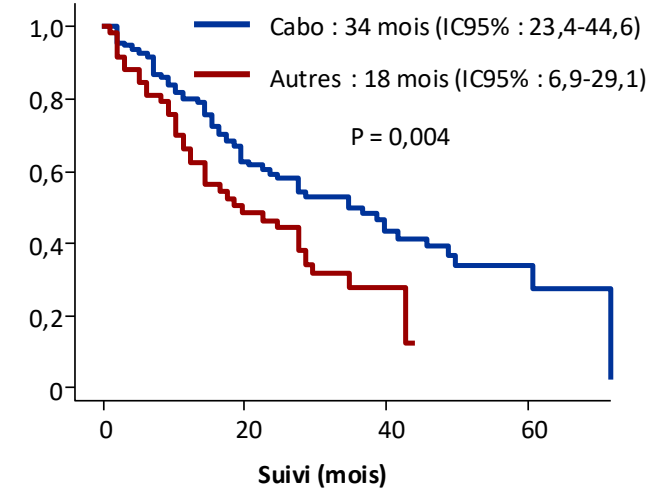
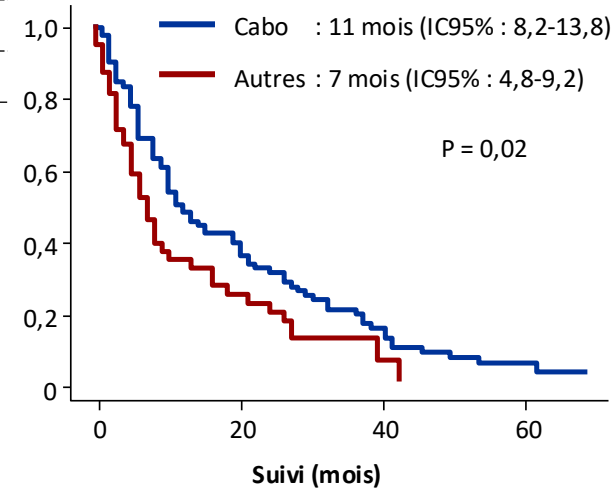
2 études rétrospectives



- **CABONEXT : n = 83 patients, 14 sites européens**
- Cabo+Nivo 1L (n = 21) et à base d'IO 1L - Cabo 2L/3L (n = 62)



- **RWD 2L post Nivolpi n=356 patients**
- 17 centres allemands et suisses,
- 74% ccRCC, 62% intermédiaires, 29% défavorables



- ITK de nouvelle génération (axi, lenva) associé à un TTE plus long en multivarié (HR = 2,99 (IC95% = 1,37-6,54))
- Les ITK de nouvelle génération (axitinib, cabozantinib, lenvatinib) semblent plus efficaces

Survie spécifique et horaire d'administration de l'IO (1)



- Etude rétrospective sur 223 patients RCCm traités par nivo + ipi (n=100) ou nivo seul (n=123)
- En multivariée : impact de l'âge, du score IMDC, de l'existence de métastases osseuses et hépatiques et de l'horaire du C1 sur la survie spécifique

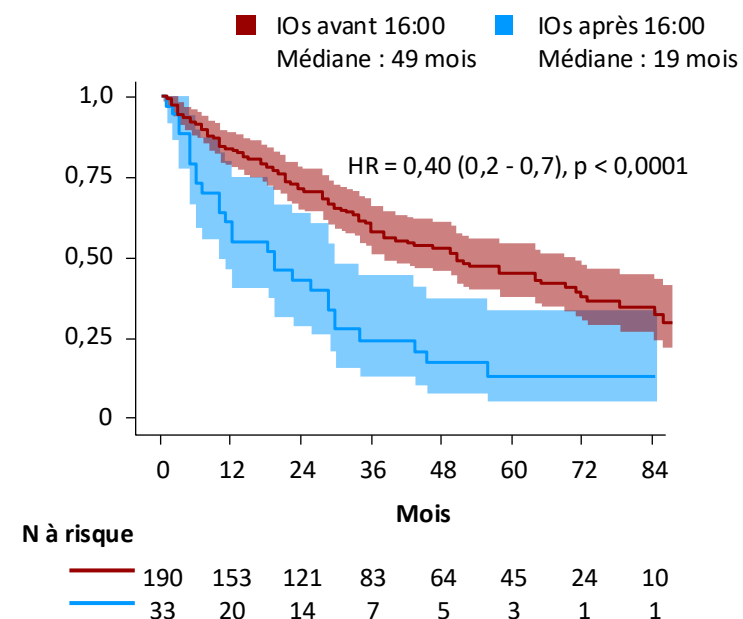
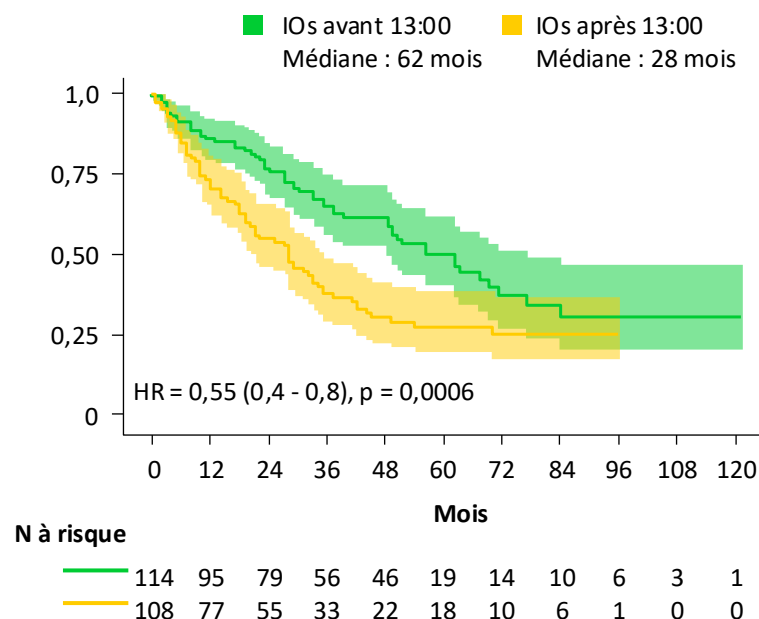
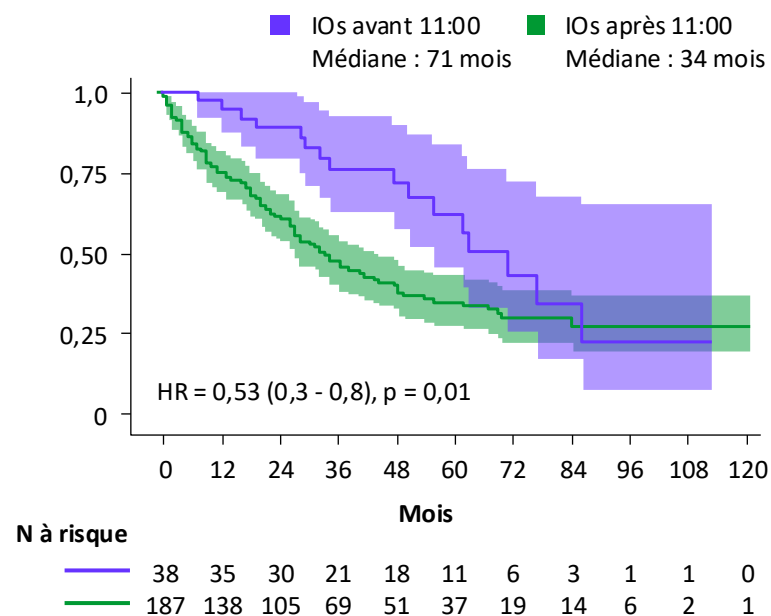
Survie spécifique

		Univariée n = 223 ; evts = 129		Multivariée n = 221 ; evts = 128	
		HR	p	HR	p
Genre	Femmes vs hommes	0,9 (IC 95 % : 0,6-1,3)	0,6	-	-
Age	(+1 an)	1,02 (IC 95 % : 1,001 - 1,036)	0,04	1,02 (IC 95 % : 1,01 - 1,04)	0,009
IMDC	Int. vs Favorable	1,06 (IC 95 % : 0,62 - 1,83)	0,83	-	-
	Défavorable vs Favorable	2,7 (IC 95 % : 1,5 - 4,8)	0,0009	1,99 (IC 95 % : 1,06 - 3,75)	0,03
Sarcomatoïde	(+1 %)	0,4 (IC 95 % : 1,2 - 2,5)	0,3	-	-
Type IO	Nivo vs IPI/nivo	1,7 (IC 95 % : 1,2-2,5)	0,004	1,17 (IC 95 % : 0,78-1,75)	0,45
ToDA* - Cycle 1	(+1 heure)	1,18 (IC 95 % : 1,09- 1,28)	0,0001	1,12 (IC 95 % : 1,03 - 1,22)	0,006
Métastases hépatiques	Non vs Oui	0,54 (IC 95 % : 0,37-0,8)	0,002	0,64 (IC 95 % : 0,46 - 0,96)	0,03
Métastases osseuses	Non vs Oui	0,59 (IC 95 % : : 0,42-0,84)	0,003	0,70 (IC 95 % : 0,48 - 1,01)	0,06
Métastases cérébrales	Non vs Oui	0,42 (IC 95 % : 0,23 - 0,79)	0,007	0,62 (IC 95 % : 0,31 - 1,22)	0,16
Utilisation de corticoïdes	Oui vs Non	1,16 (0,68 - 1,96)	0,58	-	-
Utilisation d'antibiotiques	Oui vs Non	2,02 (0,82 - 4,94)	0,12	-	-

Survie spécifique et horaire d'administration de l'IO (2)



Survie spécifique



- Pour chaque heure d'administration plus précoce dans la journée (avant 11h du matin), l'immunothérapie est associée à une augmentation de 12% de la survie spécifique
- Nécessité d'une validation prospective et idéalement randomisée

The logo for nccRCC is a red square containing a white network diagram of interconnected nodes and lines. The text 'nccRCC' is written in white, bold, sans-serif font across the middle of the square.

nccRCC

nccRCC : Nouvelle association Fruquintinib + Serplulimab en 1^e ligne



- **Essai de phase II monobras : actualisation des données**

- Fruquintinib (anti VEGFR sélectif) et serplulimab (anti-PD1)
- n = 39 patients métastatiques ou « inextirpables »
- Critère principal : SSP
- Critères secondaires : taux de RO, tolérance, contrôle de la maladie

- **Résultats :**

- **Médiane de SSP non atteinte**
- **Taux de SSP à 9 mois : 87,3%**
- **Taux de RO : 52,8%**
- Pas d'EI sévère ni d'EI ayant entraîné une interruption du traitement ou un décès

Les 3 patients avec progression rapide (< 4 mois) étaient dans le groupe des 5 patients avec différenciation sarcomatoïde

Types histologiques	n (%)
Papillaire	20 (50)
Déficient FH	5 (13,2)
Réarrangement TFE3	3 (7,9)
Chromophobe	2 (5,3)
Autres	9 (23.6)

- **Fruquintinib et Serplulimab : molécules disponibles en France dans d'autres indications**
- **Taux de réponse similaire aux autres associations ITK/IO**

⇒ **Nécessité d'études randomisées dédiées à chacun des sous-types**

Etude rétrospective de vraie vie dans les RCCm papillaires (base de données FLATIRON) - Traitements : Cabozantinib vs Cabozantinib + Nivolumab



Patients

Patients avec un RCCm dans la base FLATIRON (n = 13 909)

Patients avec un RCCp papillaires (n = 1 044)

Patients avec RCCp traités en 1^e ligne par with mPRCC C ou C + N (n = 1 044)

Cabozantinib (n = 65 ; 56,%)

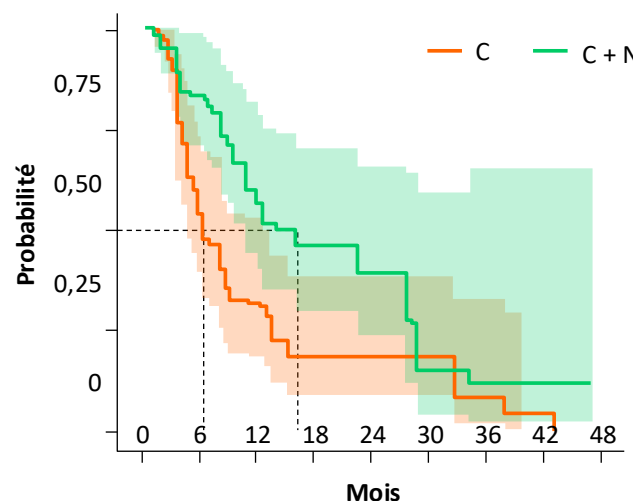
Cabozantinib + nivolumab (n = 50 ; 43,5 %)

	C	C+N	HR (IC95%)	p
rwTTNT	6,4 mois	11 mois	0,70 (0,45 - 1,08)	0,11
RWTTNT après ajustement sur le PS	6,4 mois	16 mois	0,51 (0,28 - 0,92)	0,027
rwSG	19 mois	27 mois	0,92 (0,56 - 1,52)	0,8
rwSG après ajustement sur le PS	20 mois	26 mois	0,87 (0,45 - 1,69)	0,7

Résultats

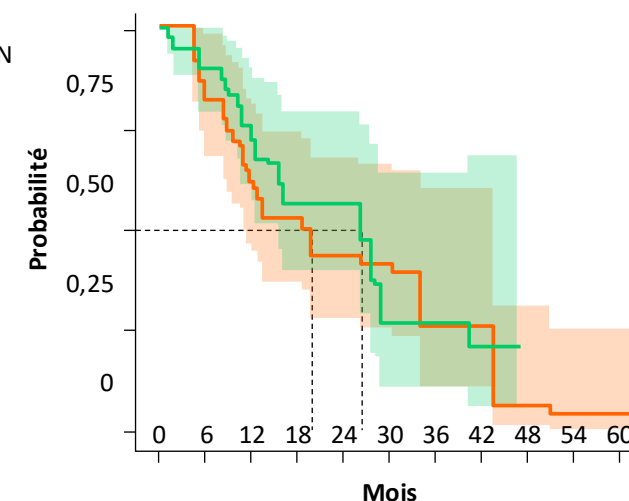
rwTTNT

HR ajusté sur le PS = 0,51 (95% CI : 0,28-0,92), p = 0,027
HR non ajusté = 0,70 (95% CI : 0,45-1,08), p = 0,11



rwSG

HR ajusté sur le PS = 0,87 (95% CI : 0,45-1,69), p = 0,70
HR non ajusté = 0,92 (95% CI : 0,56-1,52), p = 0,80



• Objectifs :

- real world survie globale: **rwSG**
- real world vers le traitement suivant: **rwTTNT**

- (Utilisation du score de propension)

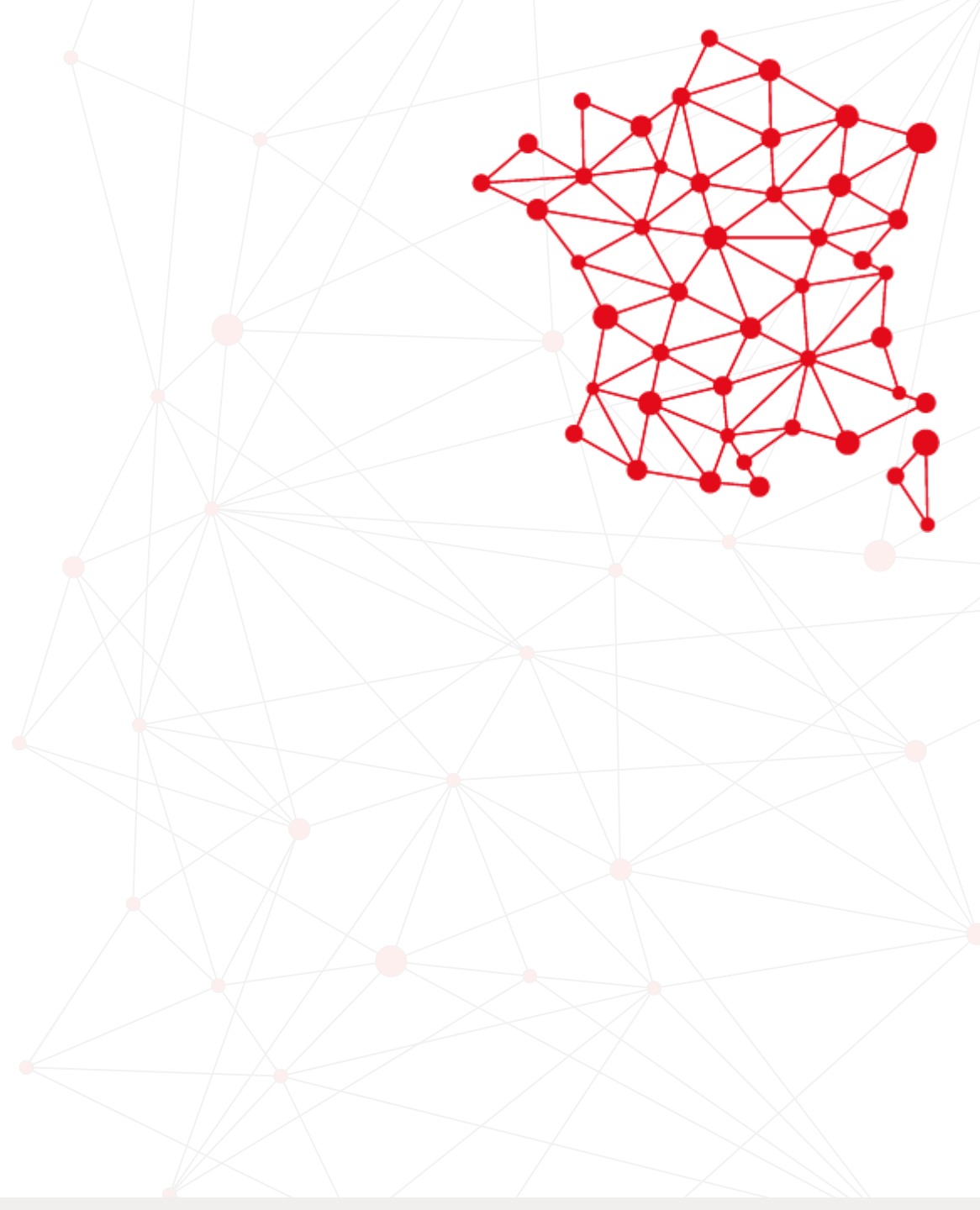
• Conclusion

- Amélioration du délai avant un nouveau traitement avec l'association cabozantinib + nivolumab
- Pas de différence évidente de la rwSG entre les deux groupes
- En France : discuter les cas cliniques au sein du réseau CARARE
- Inclusion dans essai PAXIPEM pour ex-type 2 / haut grade



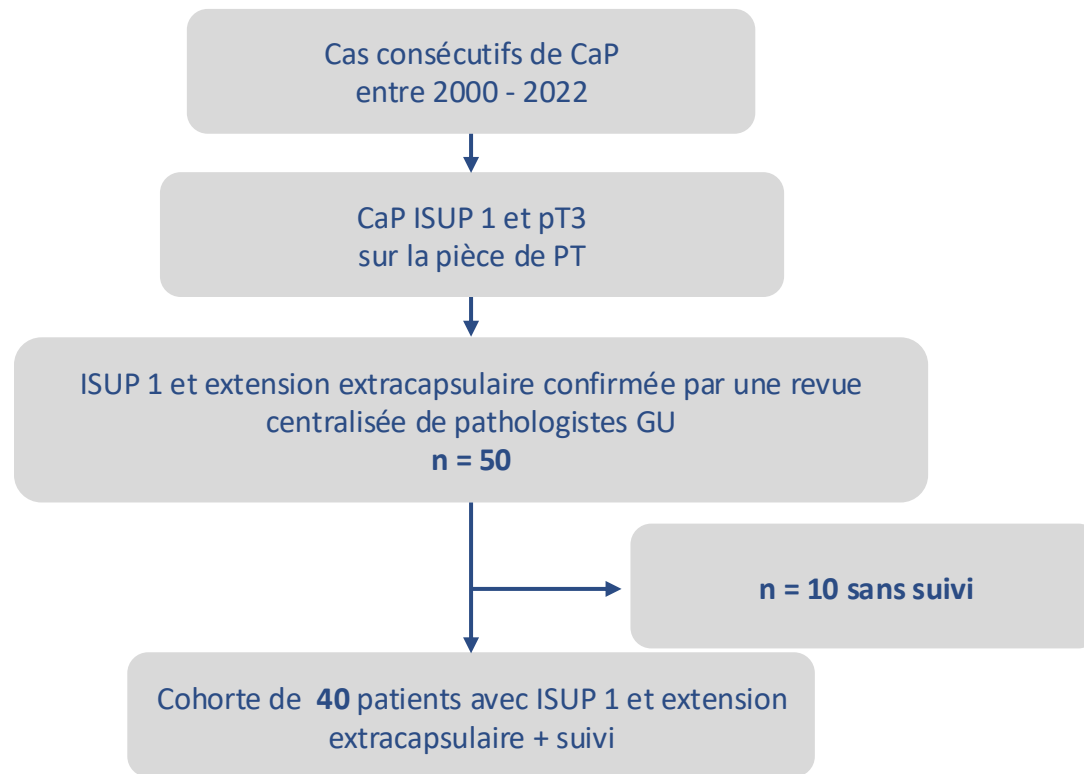
- **Listespark- 022** : amélioration de la SSP mais SG à suivre
- **Litespark-011** : bénéfique pour l'association lenvatinib/belzutifan en SSP mais SG à suivre
 - Vigilance sur le profil de toxicité de cette association
- Attente accès aux molécules

CANCER DE LA PROSTATE



Cancer de la prostate localisé

CaP ISUP 1 avec extension extraprostatique : Évolution de la maladie avec un suivi allant jusqu'à 25 ans (étude rétrospective)



Variable	Patients (n=40)
Age, médiane (IQR)	58 (52-64)
PSA préopératoire, moyenne (SD)	4.5 (3,3)
Diagnostic, n (%)	
T3a Extension extraprostatique	33 (83 %)
T3a Atteinte vésicale (BNI)	6 (15 %)
T3a EPE et BNI	1 (2 %)
Statut ganglionnaire, n (%)	
NX	31 (78 %)
N0	9 (22 %)
Marges chirurgicales, n (%)	
Négatives	21 (53 %)
Positives	19 (47 %)
Approche chirurgicale, n (%)	
Ouverte	20 (50 %)
Laparoscopique	5 (13 %)
Robot-assistée	15 (32 %)
Extension extraprostatique, n (%)	
Focale	23 (58 %)
Etablie	17 (42 %)

Résultats oncologiques (15 ans suivi médian) :

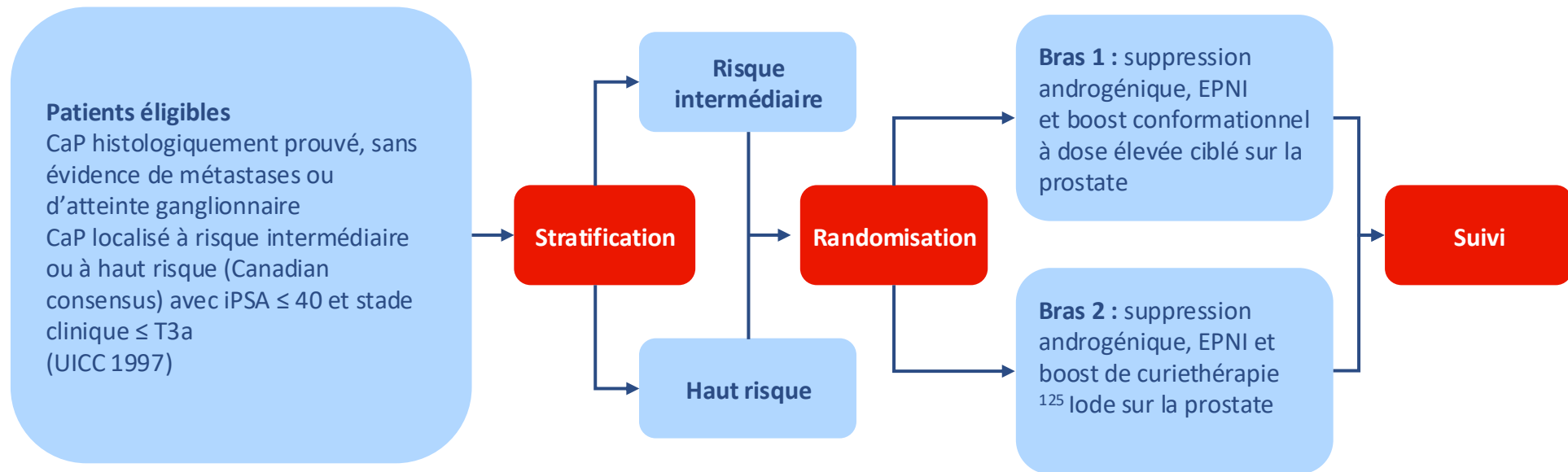
- Récidive biochimique : 10% (4 patients), délai médian 8,6 ans
- **Métastases : 0**
- **Décès/cancer de la prostate : 0**
- Décès d'autres causes : 8

Variables évaluées : PSA postopératoire, récidive biochimique, maladie métastatique et survie globale

- Même en cas d'extension extraprostatique, les cancers ISUP 1 ne sont pas associés à un risque de progression métastatique ou de décès par CaP
- Ces données confortent les recommandations du CCAFU : **la surveillance active est LE traitement recommandé pour tous les cancers ISUP 1**

EPE : extension extraprostatique
BNI : bladder neck invasion (atteinte vésicale)

ASCENDE-RT : Schéma d'étude (phase III)



- **Risque intermédiaire :**
 - ≥ 1 GS 7, PSA 10-20, cT2b (UICC 97)
- **Risque élevé :**
 - ≥ 1 GS ≥ 8 , PSA > 20, cT3a
 - cT3b ou 4, ou PSA > 40 exclus

- PS 0-2
- Espérance de vie > 5 ans
- Fit pour une anesthésie

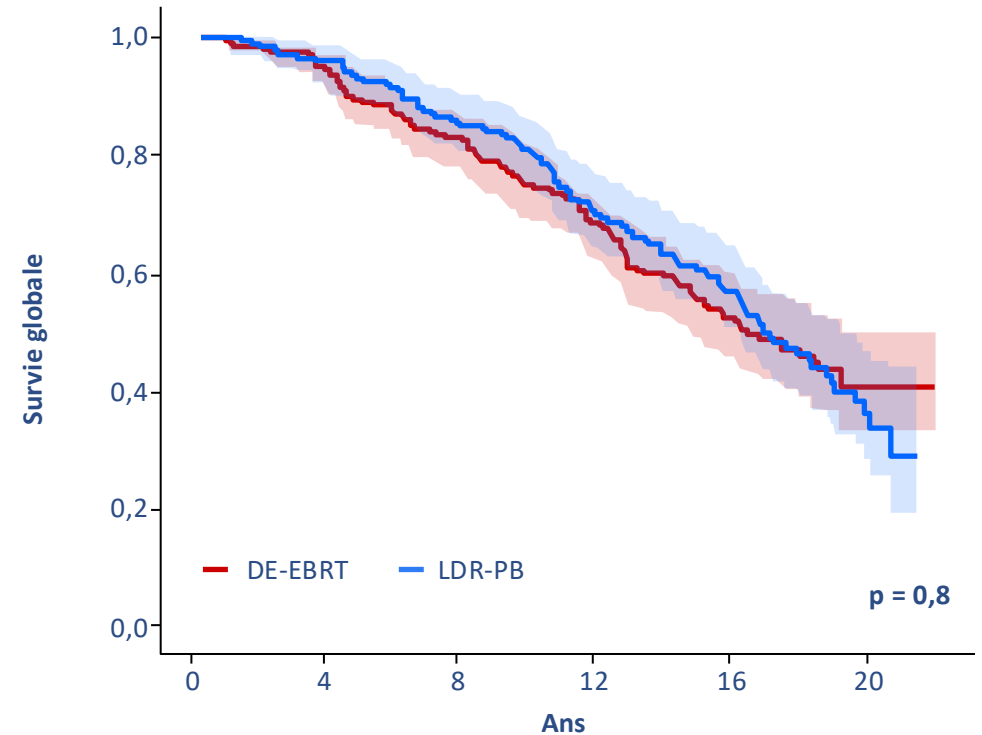
Traitements :

- HT : 12 mois
- Radiothérapie externe (EPNI) : 46 Gy en 23#
- Boost conformationnel externe : 32 Gy en 16#
- Boost de curiethérapie : 115 Gy ¹²⁵Iode

ASCENDE-RT : Survie globale à 15 ans



- Pas de différence significative de SG entre les deux bras
- SG à 15 ans
 - 55% avec la RT
 - 60% avec la curiethérapie
 - $p = 0,8$
- Analyse multivariée
 - HR 1,02 (IC95% : 0,78-1,33)
 - $p = 0,9$



DE-EBRT	200	185	163	134	79	15
LDR-PB	198	190	168	138	87	17

Toxicités en bas débit (2 EIs grade 5)

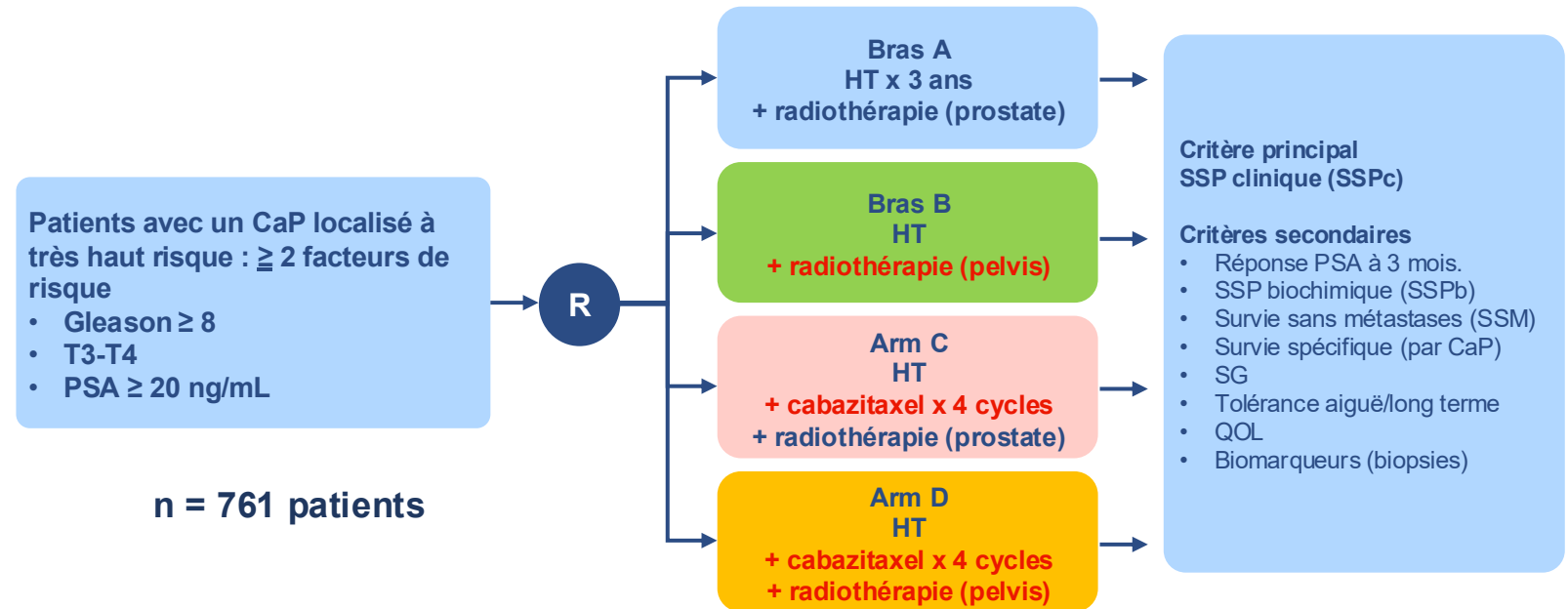
Boost en curiethérapie non recommandé par l'HAS en 2025

PEACE-2 : RT-HT ± cabazitaxel dans les CaP localisés à très haut risque



Schéma (phase III, 2 x 2)

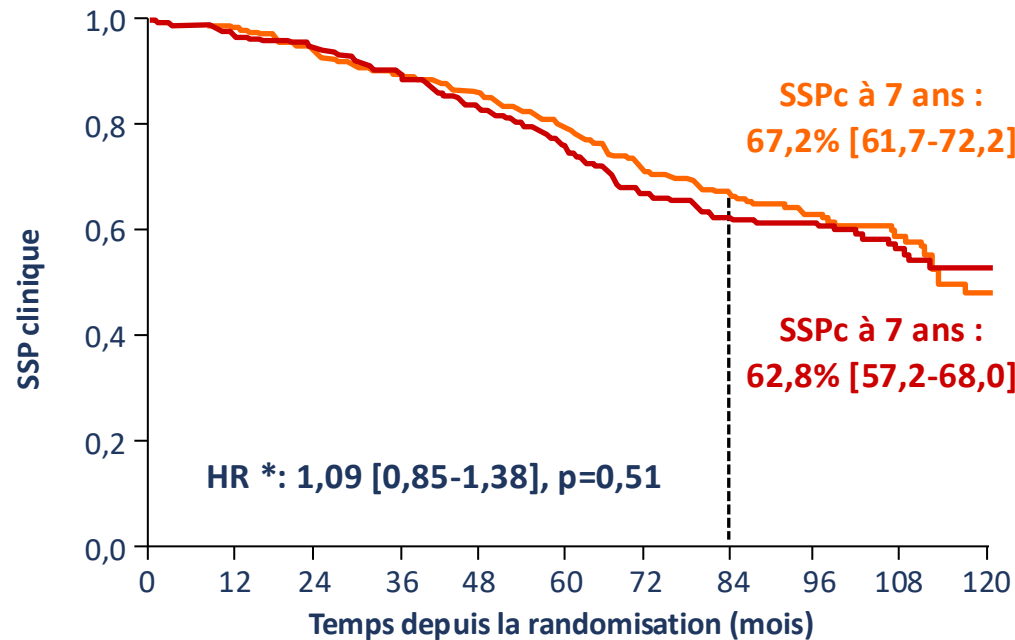
- CaP à très haut risque :
 - ≥ 2 facteurs de risque : T3-4, score de Gleason 8-10, PSA ≥ 20 ng/mL
 - Pas d'atteinte ganglionnaire ni de métastases détectables en imagerie conventionnelle (scintigraphie osseuse, scanner)
- Traitements
 - HT : agoniste ou antagoniste LHRH (3 ans)
 - Radiothérapie : 74-78 Gy (fractions de 2 Gy), IMRT requise, débutée après 3 mois d'HT
Si RT pelvienne : 46-50 Gy
 - Cabazitaxel : 20-25 mg/m²/3 sem. (4 cycles, G-CSF recommandé)



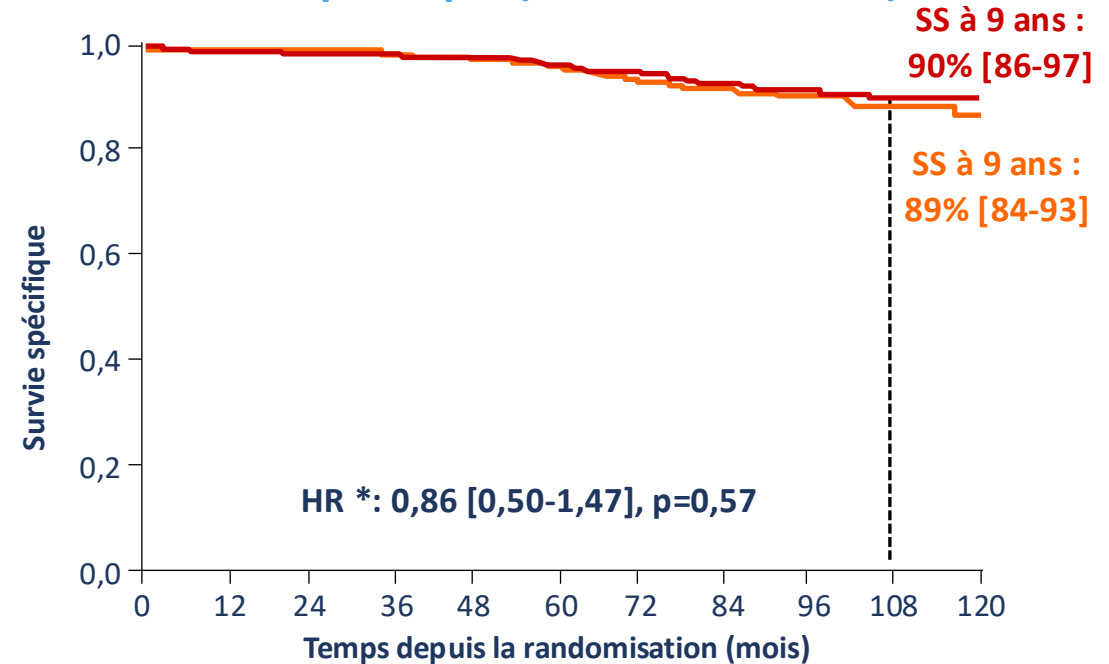
PEACE-2 : Survie sans progression clinique et survie spécifique



SSP clinique (critère principal)



Survie spécifique (critère secondaire)



Pas de cabazitaxel	380 (0)	371 (4)	352 (6)	335 (6)	319 (10)	255 (52)	191 (91)	140 (132)	94 (171)	59 (201)	24 (228)
Cabazitaxel	381 (0)	357 (14)	348 (14)	329 (16)	303 (16)	245 (52)	173 (97)	127 (133)	95 (163)	57 (195)	27 (222)

Pas de cabazitaxel	380 (0)	373 (7)	370 (10)	365 (13)	350 (23)	298 (70)	235 (125)	182 (175)	124 (230)	83 (269)	39 (312)
Cabazitaxel	381 (0)	360 (18)	355 (22)	348 (29)	340 (35)	288 (83)	232 (135)	173 (189)	130 (230)	85 (273)	38 (320)

Els de grade ≥ 3 : diarrhées (4%) et aplasies fébriles (20%)

*HR ajusté sur la RT pelvienne, le nombre de critères de haut risque et l'extension de la maladie



Pas de bénéfice à l'intensification du traitement hormonal par le cabazitaxel dans les cancers de prostate à très haut risque localisés traités par radio-hormonothérapie

Le pronostic de ces patients reste bon avec 1 homme sur 10 qui décède à 8 ans

Les résultats de la radiothérapie pelvienne seront présentés dans l'année

Essais de phase III des CaP à haut risque localisés traités par radio-hormonothérapie



	STAMPEDE	ENZARAD	ATLAS	PEACE 2	PEACE 7	ASCENDE SBRT	ASCENDE
Imagerie	Conv	Conv	Conv	Conv	TEP PSMA	Conv	Conv
Population	VHR (PSA 40+)	Int / HR	HR	VHR	VHR	Int / HR	70% HR (1+FDR) 30% Int défav.
Bras expérimental	Abiratérone +/- Enza	Enzalutamide	Apalutamide	Cabazitaxel RT Pelvis	Darolutamide Boost SBRT	Pelvis / Prostate SBRT	Boost curie LDR
Patients	1974	802	1502	761	700	710	400
Suivi	3,3 ans	8 ans	?	7,3 ans	10 ans	?	15 ans
Obj principal Résultats	SG SSM à 6 ans 80% vs 69%	SSM SSM à 8 ans 74% vs 72%	SSM	SSPc	SSM	SSP	PSA SG / DC par K
Statut	Positif NEJM	Négatif ESMO 2025	2026 ?	Négatif ASCO GU 2026	En cours N~ 70	En cours N~ 185	Négatif ASCO GU 2026

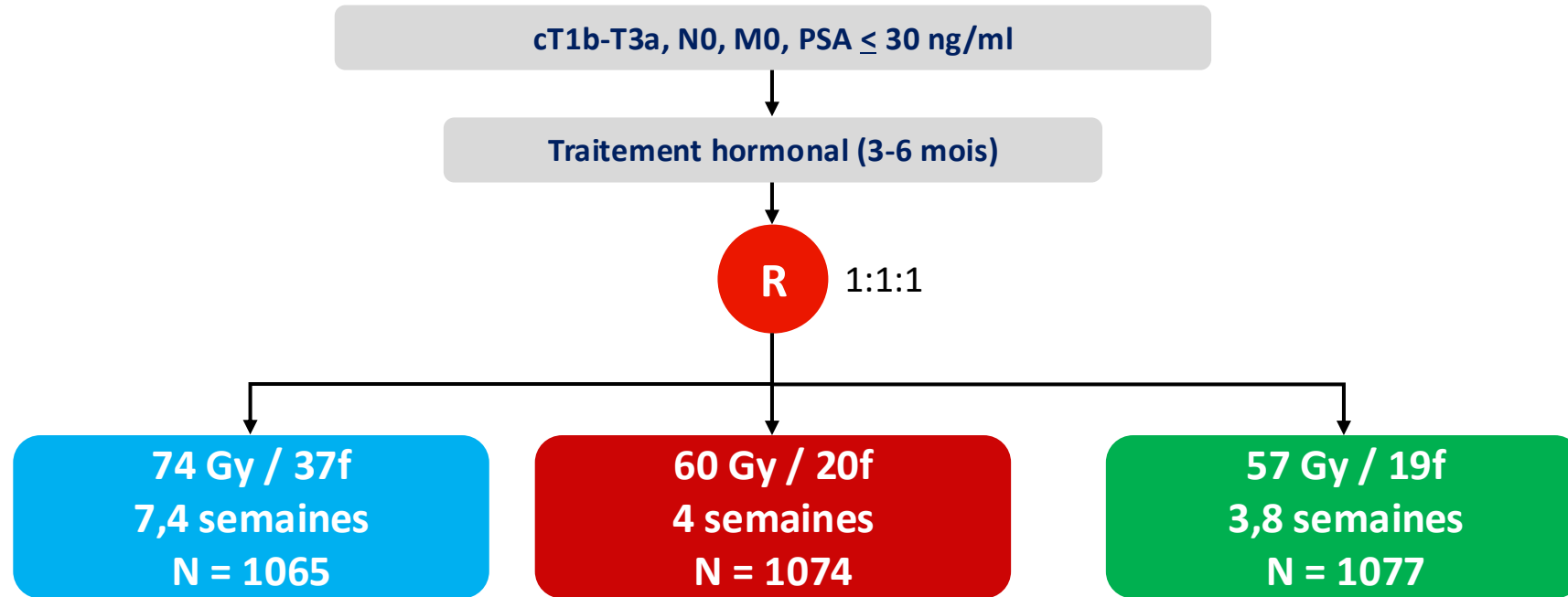
VHR : très haut risque ; HR : haut risque

INTENSIFICATION RADIOTHERAPIE

INTENSIFICATION HORMONOTHERAPIE

CHHiP : Radiothérapie hypofractionnée

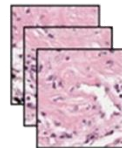
Etude de non-infériorité



Données cliniques



Données de pathomique



Modèle multimodal d'IA
(MMAI)

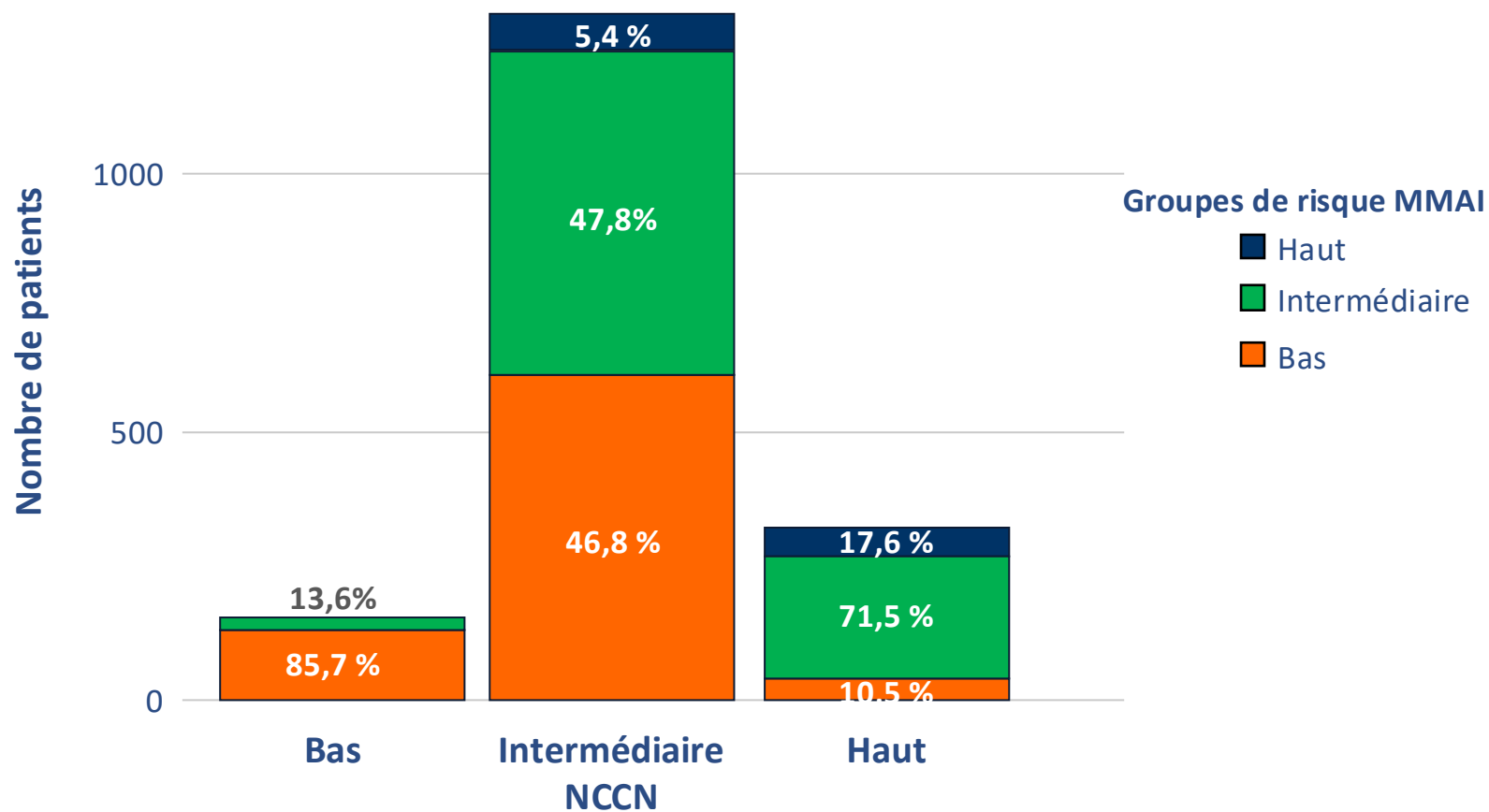
 ARTEA

Esteva et al. Nature Dig Med 2022

Validation de l'outil pronostique d'IA « MMAI » dans l'essai de phase III CHHiP



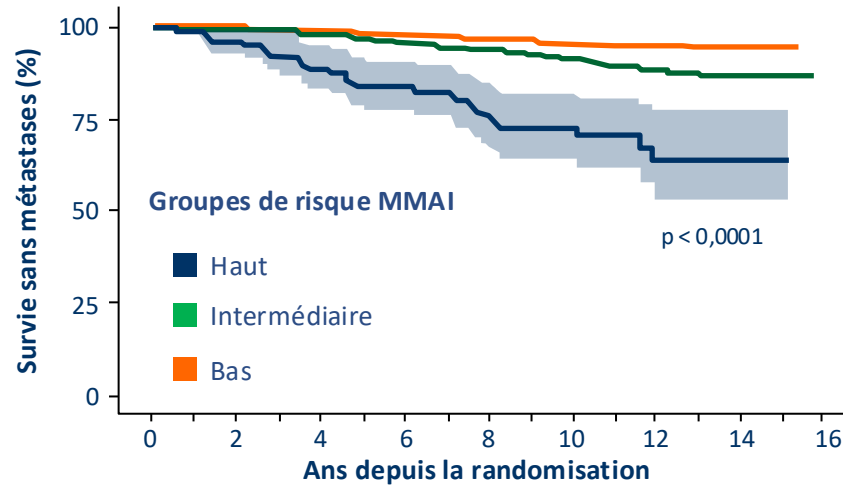
Groupes de risque MMAI au sein des groupes de risque NCCN



Groupes de risque MMAI et survie sans métastases à distance



Groupes de risque MMAI

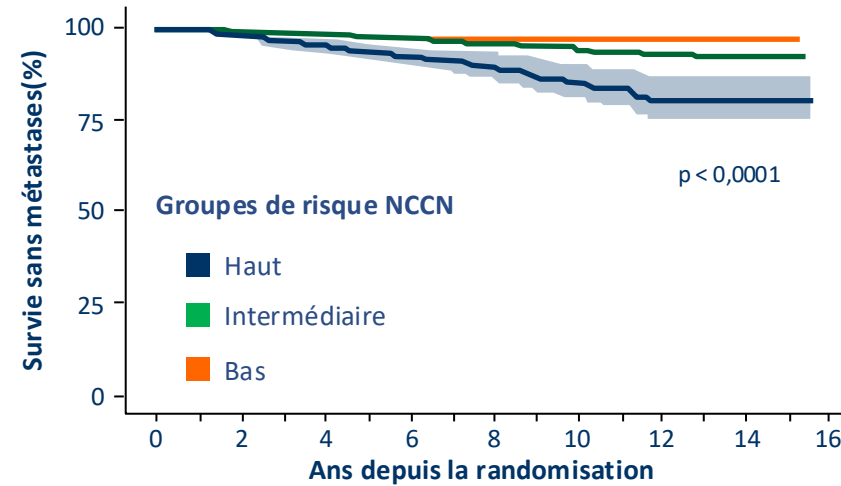


—	783	757	716	654	584	498	212	59	0
—	885	837	773	689	599	464	204	52	0
—	126	120	92	79	62	43	18	5	0

Survie sans métastases à 10 ans

- MMAI Bas : 96,4%
- MMAI Intermédiaire : 92,5%
- MMAI Haut : 73,1%

Groupes de risque NCCN

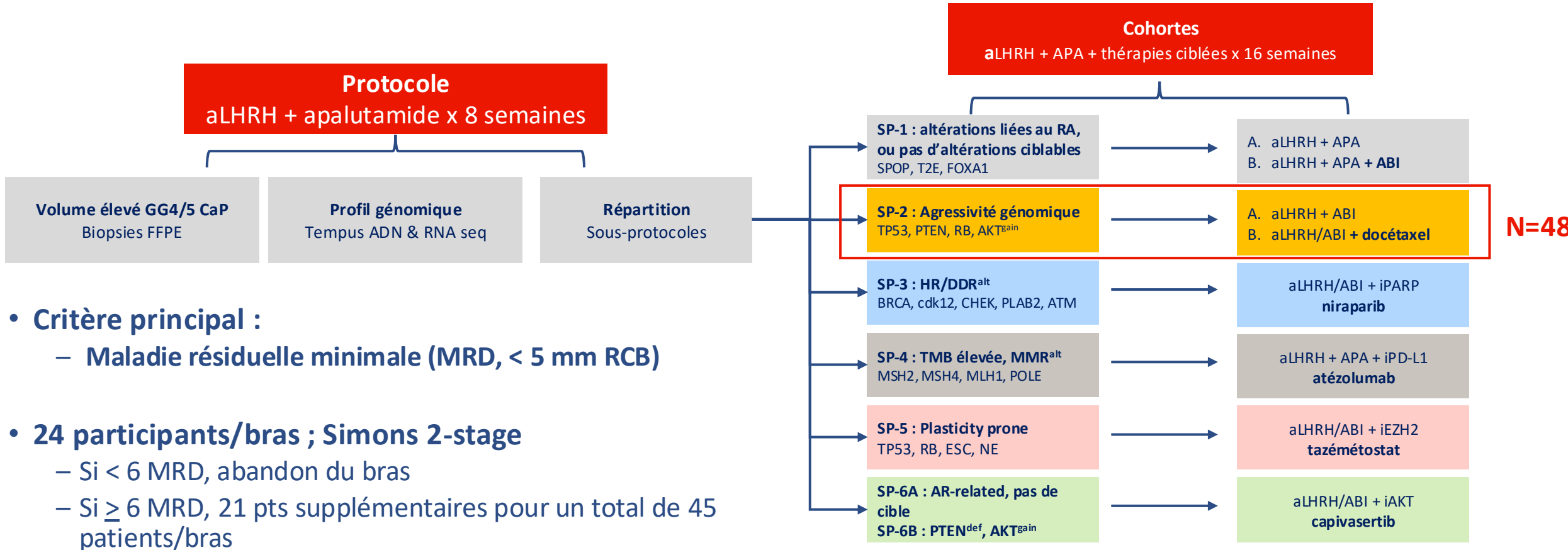


—	154	151	146	137	129	116	59	14	0
—	1318	1263	1171	1051	915	729	307	80	0
—	323	298	262	232	199	159	68	22	0

Survie sans métastases à 10 ans

- NCCN Bas : 96,5%
- NCCN Intermédiaire : 94,5%
- NCCN Haut : 84,8%

GUNS : Triplet associant HT et docétaxel vs doublet HT en néoadjuvant à la prostatectomie totale (phase II)



- **Critère principal :**
 - Maladie résiduelle minimale (MRD, < 5 mm RCB)
- **24 participants/bras ; Simons 2-stage**
 - Si < 6 MRD, abandon du bras
 - Si ≥ 6 MRD, 21 pts supplémentaires pour un total de 45 patients/bras

NCT04812366

GUNS : Réponse pathologique dans les CaP (cohorte SP-2)



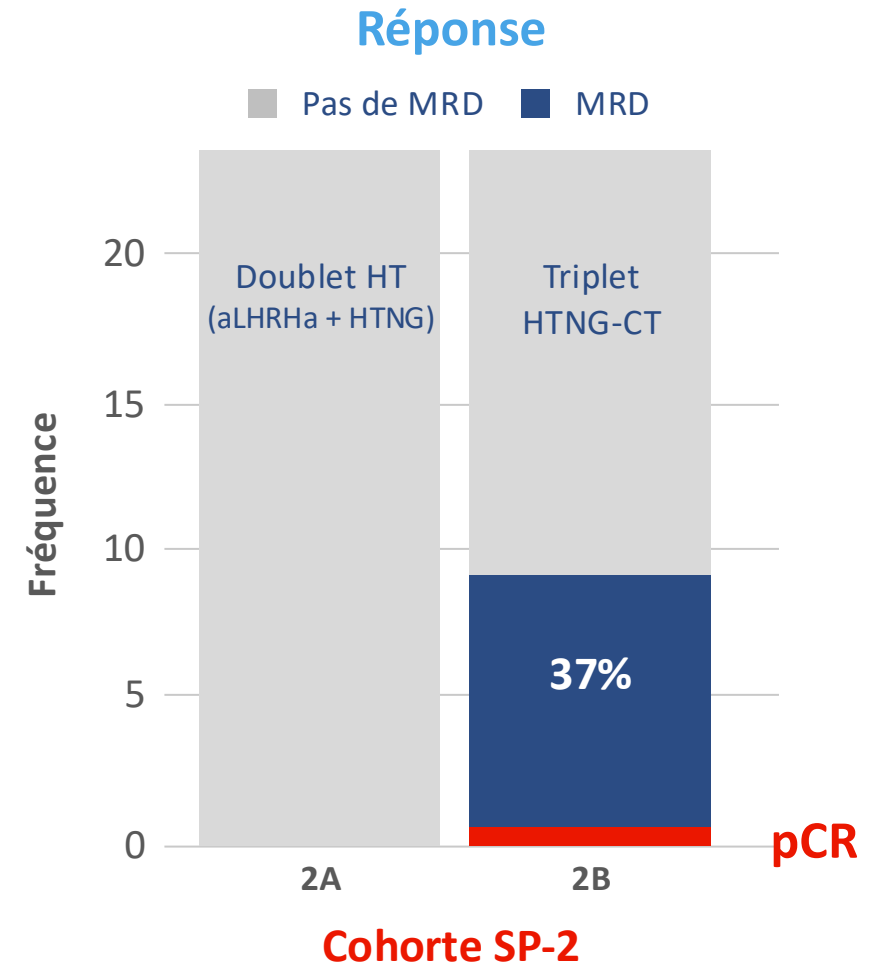
Hypothèse :

Est-ce que les triplets contenant une HTNG et du docétaxel peuvent augmenter le taux de réponse pathologique dans les CaP agressifs avec perte de TSG ?

Taux de MRD plus élevé avec un triplet HTNG-CT vs doublet

- **0/24 (0%) vs 9/23 (39%), p=0,016**
 - **1 pCR dans le bras SP-2B (avec triplet)**

Perte de TSG (Tumor Suppressor Gene) : perte de RB1, TP53 et PTEN ;
MRD : minimal residual disease ; pCR : pathological complete response





Altérations génomiques, pCR et traitement par doublets (HTNG) +/- docétaxel dans les formes SP-2

- **Taux de MRD significativement plus élevé dans les cancers avec altérations de TP53, PTEN, RB1, AKT avec un triplet HTNG-docétaxel vs un doublet (39% vs 0%; p=0,016)**
 - Phase d'expansion avec 45 patients prévus
- Données qui devraient améliorer la compréhension des sensibilités et résistances aux traitements dans les différents sous-types de CaP et guider les stratégies thérapeutiques

Perte de TSG (Tumor Suppressor Gene) : perte de RB1, TP53 et PTEN ;
MRD : minimal residual disease ; pCR : pathological complete response



Cancer de la prostate localisé en rechute

POSEIDON : Radiothérapie de rattrapage ± hormonothérapie dans les CaP en rechute après chirurgie

Méta analyse sur données individuelles



Post-Operative Salvage or Adjuvant Radiotherapy and Anti-Androgen Therapy for Men with Prostate Cancer (POSEIDON)

- **Objectif** : quantifier le bénéfice réel sur la SG / SSM
 1. de l'ajout d'une hormonothérapie
 2. de sa durée : 4-6 mois (ST-HT) vs 24 mois (LT-HT)
- **Données** : 6 essais cliniques randomisés (phase III), incluant **6 037 patients**
- RTOG 9601, GETUG-16, RADICALS (x3), RTOG 0534

Suivi médian de **9 ans**



POSEIDON : Caractéristiques des patients

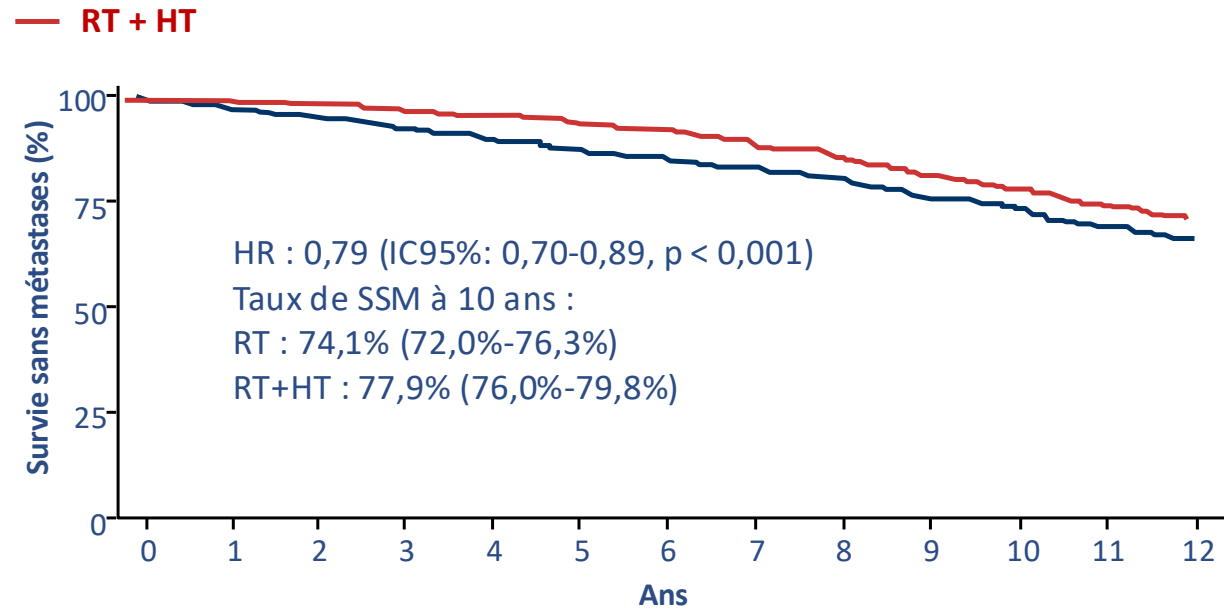
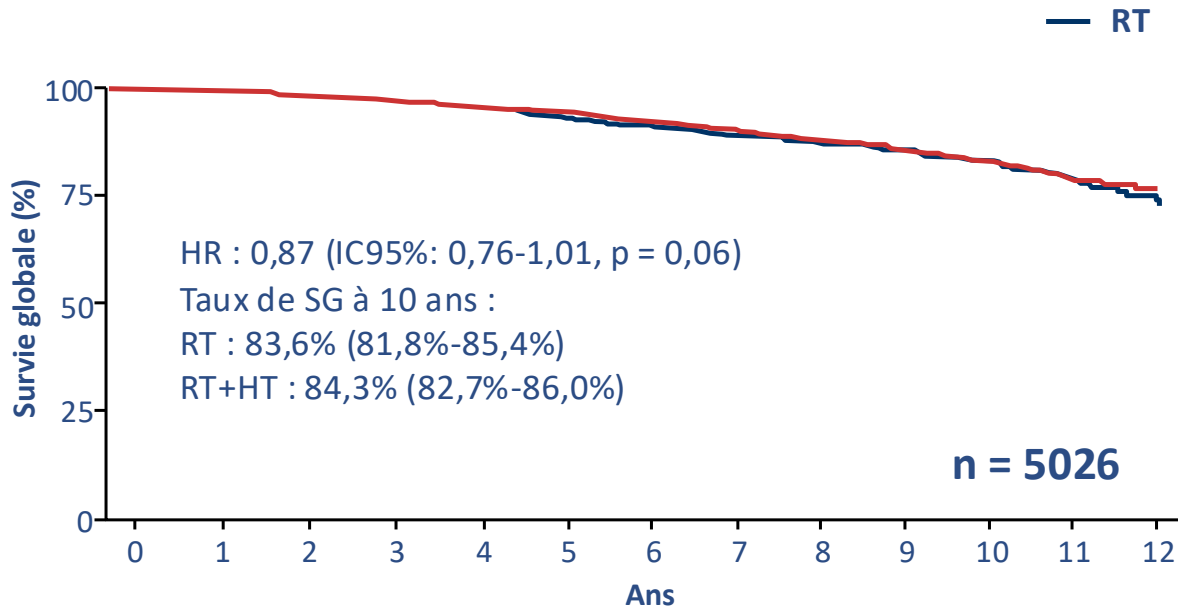


	HT Oui/Non		HT courte durée (ST-HD)		HT longue durée (LT-HT)	
	RT seule	RT+HT	RT seule	RT+ST-HT	RT seule	RT+LT-HT
n	2216	2810	1674	2264	542	546
Suivi (médian, IQR), ans	9,10 (7,30-10,97)		8,80 (7,13-10,10)		12,34 (9,37-13,86)	
Age						
< 65	1030 (46,5%)	1278 (45,5%)	760 (45,1%)	1032 (45,6%)	270 (49,8%)	246 (45,1%)
65-69	638 (28,8%)	858 (30,5%)	494 (29,5%)	691 (30,5%)	144 (26,6%)	167 (30,6%)
≥ 70	548 (24,7%)	674 (24,0%)	420 (25,1%)	541 (23,9%)	128 (23,6%)	133 (24,4%)
PSA (médian, IQR) ng/mL	0,3 (0,2-0,6)	0,3 (0,2-0,6)	0,3 (0,2, 0,5)	0,3 (0,2-0,5)	0,5 (0,3-0,9)	0,5 (0,3-0,9)
Score de Gleason						
6	390 (17,6%)	510 (18,1%)	270 (16,1%)	384 (17,0%)	120 (22,7%)	126 (23,7%)
7	1507 (68,0%)	1882 (67,0%)	1188 (71,0%)	1562 (69,0%)	319 (60,4%)	320 (60,2%)
8-10	305 (13,8%)	404 (14,4%)	216 (12,9%)	318 (14,0%)	89 (16,9%)	86 (16,2%)
Marges positives	1328 (60,2%)	1619 (57,8%)	938 (56,4%)	1225 (54,3%)	390 (72,0%)	394 (72,2%)
Invasion des vésicules séminales	380 (17,3%)	483 (15,9%)	250 (15,1%)	341 (15,3%)	130 (24,3%)	97 (18,2%)
Extension extracapsulaire	931 (43,3%)	1078 (37%)	697 (43,0%)	837 (37,6%)	234 (44,1%)	241 (44,7%)

POSEIDON : Survie en fonction de l'ajout d'une HT



Survie globale et survie sans métastases



RT	2216 (0)	2170 (34)	2146 (43)	2015 (60)	2044 (87)	1965 (125)	1864 (186)	1636 (369)	1400 (582)	1055 (898)	729 (1194)	453 (1440)	273 (1605)
RT + HT	2810 (4)	2765 (45)	2718 (66)	2664 (90)	2604 (117)	2522 (167)	2344 (300)	2034 (566)	1671 (554)	1250 (1261)	841 (1838)	519 (1934)	291 (2152)

RT	2218 (0)	2147 (34)	2090 (43)	2028 (59)	1952 (85)	1856 (118)	1748 (177)	1539 (337)	1303 (528)	966 (823)	663 (1063)	411 (1300)	230 (1451)
RT + HT	2810 (0)	2750 (45)	2696 (66)	2614 (90)	2529 (117)	2426 (166)	2238 (292)	1927 (543)	1580 (544)	1171 (1196)	778 (1549)	480 (1820)	261 (2021)

POSEIDON : Survie globale par sous-groupes et analyse multivariée



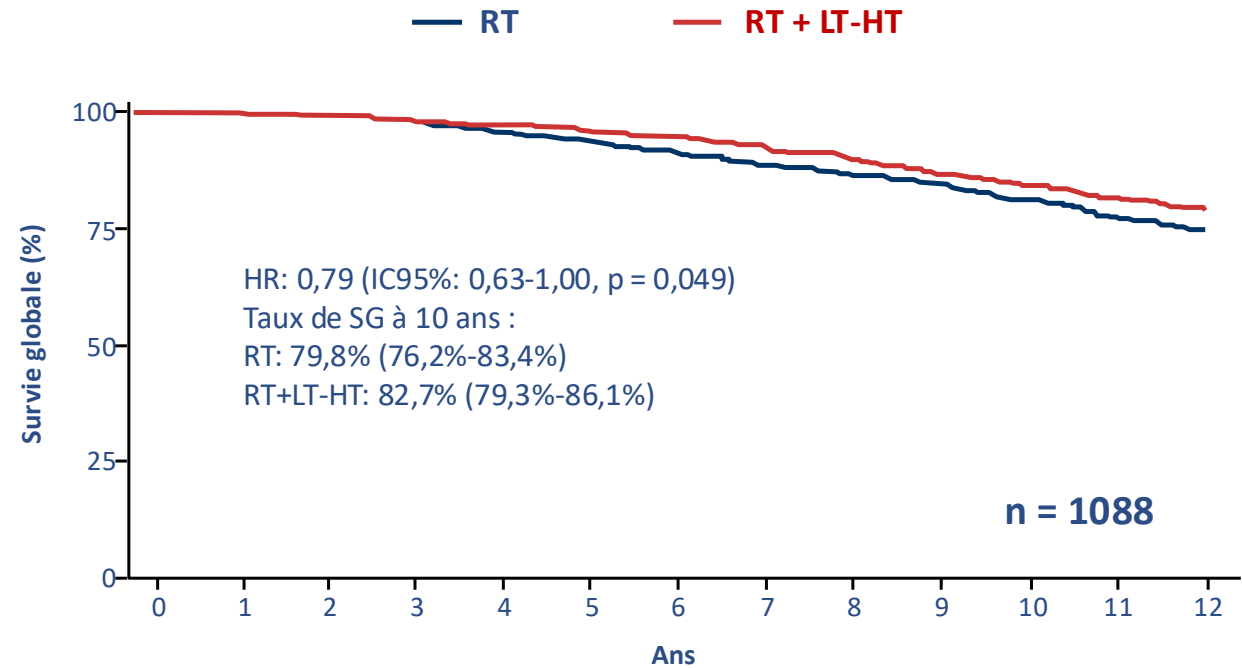
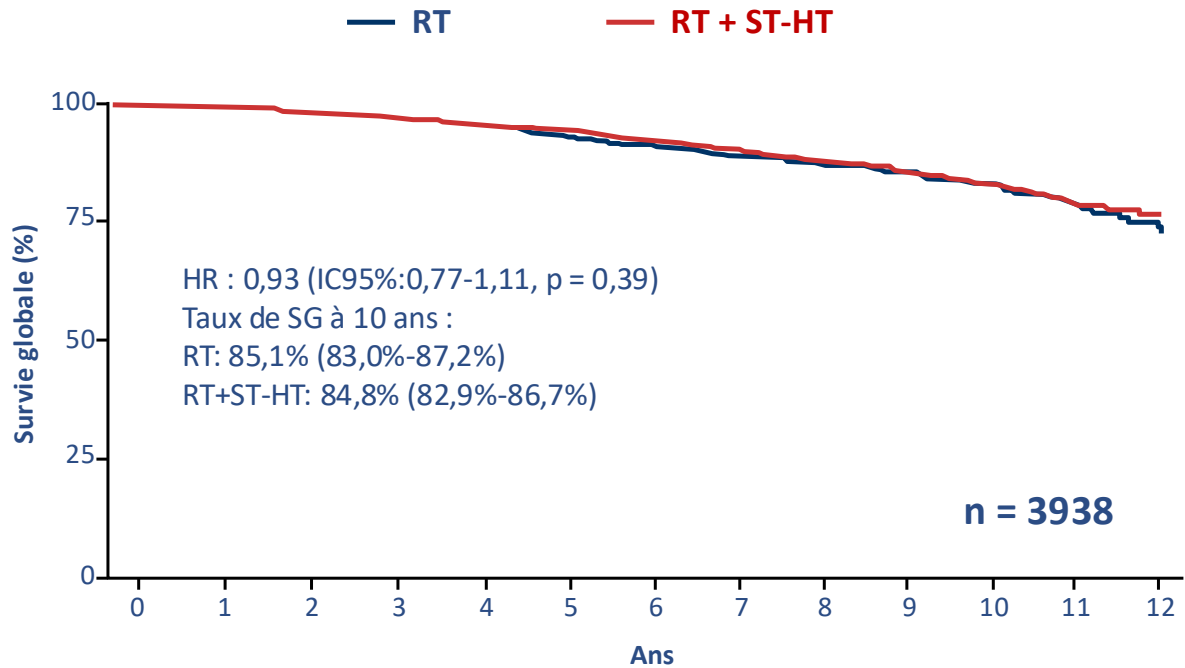
- Pas d'impact significatif de la randomisation pour \pm ST-HT ou \pm LT-HT ($p = 0,17$)
- Tendance vers un impact significatif du PSA pré-RT de rattrapage ($p = 0,08$)
- Modèle multivarié ajusté sur l'âge, le score de Gleason pathologique et le stade pT : significatif au-delà d'un PSA de 0,5 ng/mL ($p=0,03$)

	Sous-groupes		HR (95%)	p	Interaction p
Randomisation	\pm ST-HT		0,93 (0,77-1,11)	0,39	0,17
	\pm LT-HT		0,79 (0,63-1,00)	0,049	
Age	< 60		0,74 (0,48-1,13)	0,15	0,80
	60-64		0,93 (0,68-1,28)	0,62	
	65-69		0,90 (0,69-1,16)	0,39	
	70+		0,88 (0,69-1,11)	0,32	
Gleason	≤ 6		0,93 (0,66-1,29)	0,60	0,75
	7		0,91 (0,75-1,09)	0,30	
	8-10		0,76 (0,55-1,04)	0,09	
PSA (ng/ml)	$\leq 0,20$		1,14 (0,83-1,57)	0,42	0,08
	0,21-0,50		0,94 (0,74-1,19)	0,70	
	0,51-1		0,72 (0,54-0,96)	0,02	
	> 1		0,69 (0,48-0,98)	0,03	
Marges	Négatives		0,89 (0,71-1,13)	0,38	0,54
	Positives		0,85 (0,71-1,02)	0,08	
Envahissement des vésicules séminales	Non		0,94 (0,80-1,10)	0,42	0,20
	Oui		0,75 (0,55-1,02)	0,07	
Extension extracapsulaire	Non		0,84 (0,70-1,02)	0,07	0,61
	Oui		0,88 (0,70-1,10)	0,24	

0,25 0,50 0,75 1,0 1,5

En faveur de l'association RT + HT En faveur de la RT seule

POSEIDON : Survie globale en fonction de la durée d'HT



RT	1674 (0)	1634 (32)	1615 (40)	1586 (54)	1541 (77)	1482 (106)	1401 (160)	1206 (322)	1012 (504)	708 (788)	416 (1064)	184 (1261)	54 (1404)
RT + ST-HT	2264 (4)	2214 (44)	2186 (59)	2142 (81)	2090 (106)	2028 (144)	1864 (270)	1589 (512)	1269 (800)	885 (1154)	513 (1504)	227 (1773)	52 (1948)

RT	542 (0)	536 (2)	531 (3)	519 (6)	503 (10)	483 (19)	463 (26)	428 (47)	388 (78)	347 (110)	313 (130)	269 (159)	219 (201)
RT + LT-HT	546 (0)	541 (1)	532 (7)	522 (9)	514 (11)	494 (23)	480 (30)	445 (54)	402 (84)	365 (107)	328 (134)	292 (161)	239 (204)

PSA médian : 0,3 ng/mL

PSA médian : 0,5 ng/mL

POSEIDON : Le PSA, marqueur décisionnel majeur pour ajouter une hormonothérapie à la radiothérapie de rattrapage postopératoire



- **PSA \leq 0,5 ng/mL** : aucun bénéfice significatif sur la survie globale, que l'HT soit courte ou longue
- **PSA $>$ 0,5 ng/mL** : un bénéfice sur la SG avec **une HT, une HT courte de 6 mois est suffisante**
 - PSA 0,51 - 1,0 ng/mL : HR = 0,72 (IC95%: 0,54-0,96); p= 0,02
 - PSA $>$ 1,0 ng/mL : HR = 0,69 (IC95%: 0,48-0,98); p= 0,03
- **HT longue de 24 mois** : un bénéfice sur la SG n'est attendu que pour des PSA très élevés ($>$ 1,6 ng/mL)
- **Limites :**
 - Patients traités sur une période de 17 ans (1998-2015)
 - RTOG 9601 (70% bicalutamide)
 - Critères de jugement plus précoces améliorés (survie sans evt) par une HT, même si le bénéfice en SG est plus modeste
 - Pas d'utilisation de biomarqueurs ou d'imagerie métabolique

TAKE HOME MESSAGES : CaP localisé et en rechute biochimique



- **Cancers favorables / intermédiaires favorables :**


- Les cancers ISUP 1 même pT3 ont un excellent pronostic : la surveillance active est le traitement de référence des ISUP 1
- Une HTNG courte sans agoniste ou antagoniste LHRH est toxique et ne réduit pas la probabilité de traitement en comparaison à une surveillance active

- **Cancers intermédiaires défavorables / haut risque :**

- L'intensification de la radio-hormonothérapie longue par chimiothérapie ou curiethérapie n'améliore pas le pronostic de ces patients
- La définition des cancers à haut ou très haut risque est à revoir, ces patients présentent un bon pronostic aujourd'hui (1 homme sur 10 décède des cancers à HR)
- La détection d'altérations génomiques pourrait permettre de personnaliser les traitements périopératoires des cancers à haut risque opérés dans le futur

- **Rechute biochimique post-prostatectomie :**

- Une hormonothérapie associée à la radiothérapie de rattrapage n'apporte un bénéfice qu'au-delà de 0,5 ng/mL de PSA
- Une hormonothérapie courte suffit. Une hormonothérapie longue se discute pour les patients à très haut risque (PSA > 1,6)
- Les tests génomiques vont permettre de mieux identifier les patients à risque qui nécessitent une hormonothérapie dans le futur



**Cancer de la prostate
métastatique
hormonosensible
(CPHSm)**

CPHSm et CPRCm : Stratégies de traitement

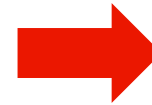


Actuellement :

Agents à associer à l'HT
(suppression testostérone)

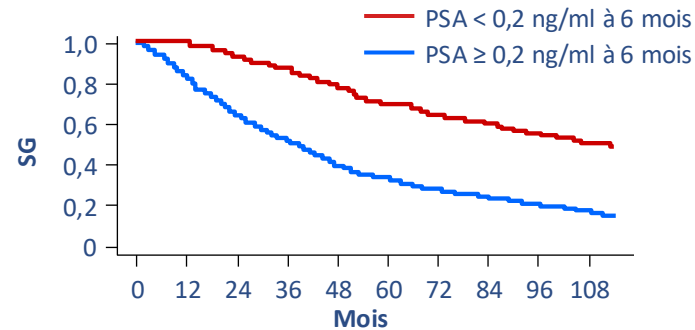
- Docétaxel
- HTNG
 - Abiratérone
 - Enza/Apa/darolutamide
- Radiothérapie prostatique
- +/- SBRT sur les lésions métastatiques

Objectif
d'un tt optimal

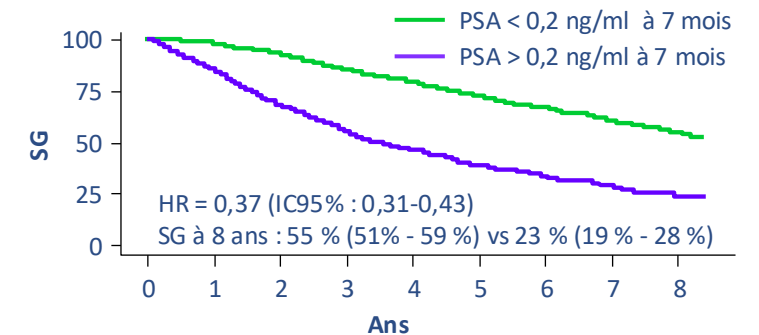


Atteindre un PSA < 0,2 ng/mL
après 6-7 mois de tt et un taux de SG de 50% à 8 ans

CHAARTED: E3805 (débutée en 2005)
Tripathi A et al Ann Oncol 2025



ENZAMET: ANZUP (débutée en 2014)
Zhang A, et al ASCO 2025



L'intensification précoce augmente les chances d'atteindre un PSA < 0,2 et d'améliorer la SG

Toujours aborder :
Exercice physique, santé os, santé cardiovasculaire (tabac, alcool), contexte psychosocial

Réponse PSA90 et PSA < 0,2ng/ml chez des patients traités par apalutamide sans docétaxel



Essai clinique TITAN dans le CPHSm

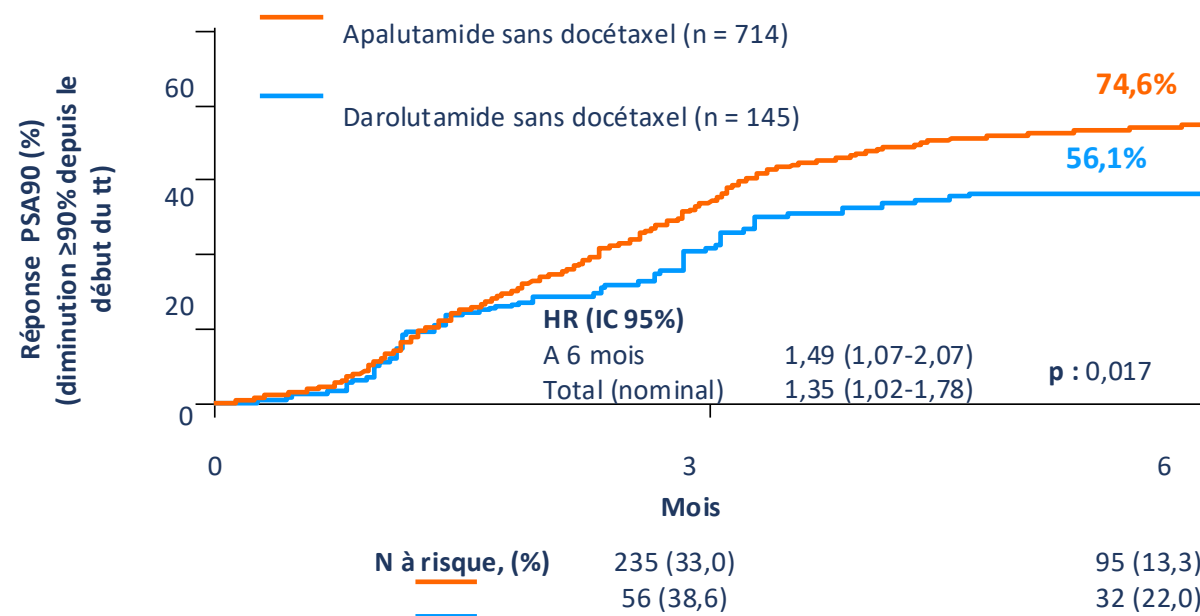
	Apalutamide (n = 525)	Placebo (n = 527)
Meilleure diminution du PSA à 6 mois, n (%)		
Diminution du PSA ≥ 50%	470 (90)	258 (49)
Diminution du PSA ≥ 90%	355 (68)	97 (18)
PSA ≤ 0,2 ng/ml	319 (61)	113 (21)
Diminution du PSA ≥ 90% ou PSA ≤ 0,2 ng/ml	425 (81)	184 (35)
Diminution du PSA ≥ 90% et PSA ≤ 0,2 ng/ml	249 (47)	26 (5)
Meilleure diminution du PSA à 12 mois, n (%)		
Diminution du PSA ≥ 50%	473 (90)	270 (51)
Diminution du PSA ≥ 90%	374 (71)	114 (22)
PSA ≤ 0.2 ng/ml	338 (64)	120 (23)
Diminution du PSA ≥ 90% ou PSA ≤ 0,2 ng/ml	438 (83)	199 (38)
Diminution du PSA ≥ 90% et PSA ≤ 0,2 ng/ml	274 (52)	35 (7)

Chowdury S et al. Ann Oncol 2023

*PSA90 : diminution du taux de PSA de ≥ 90% depuis le début du traitement

Etude de vie réelle dans le CPHSm : vs darolutamide sans docétaxel

Réponse PSA90 chez les patients avec un CPHSm



Réponse PSA90

A 6 mois, taux de réponse PSA90 sous apalutamide (74,6%) et sous darolutamide (56,1%)
(HR = 1,49 (IC 95% : 1,07-2,07) ; p = 0,017)



A venir :

HT + HTNG +...

– Traitement selon biomarqueurs ?

- Docétaxel, “tt ciblé”
 - ASPIRE (NCT06931340) : HT + APA +/- DOCE
 - TRIPLE-SWITCH (NCT06592924) : HT + HTNG +/- DOCE pour les mauvais répondeurs
 - PSA REINFORCE (NCT07333066) : HT + APA +/- DOCE pour les mauvais répondeurs
PSA ; pauses thérapeutiques?
- De-Escalate EORTC (NCT05974774), A-DREAM (NCT052418) : tt hormonal complet intermittent, LIBERTAS (NCT05884398) : HT intermittente))

– iPARP ?

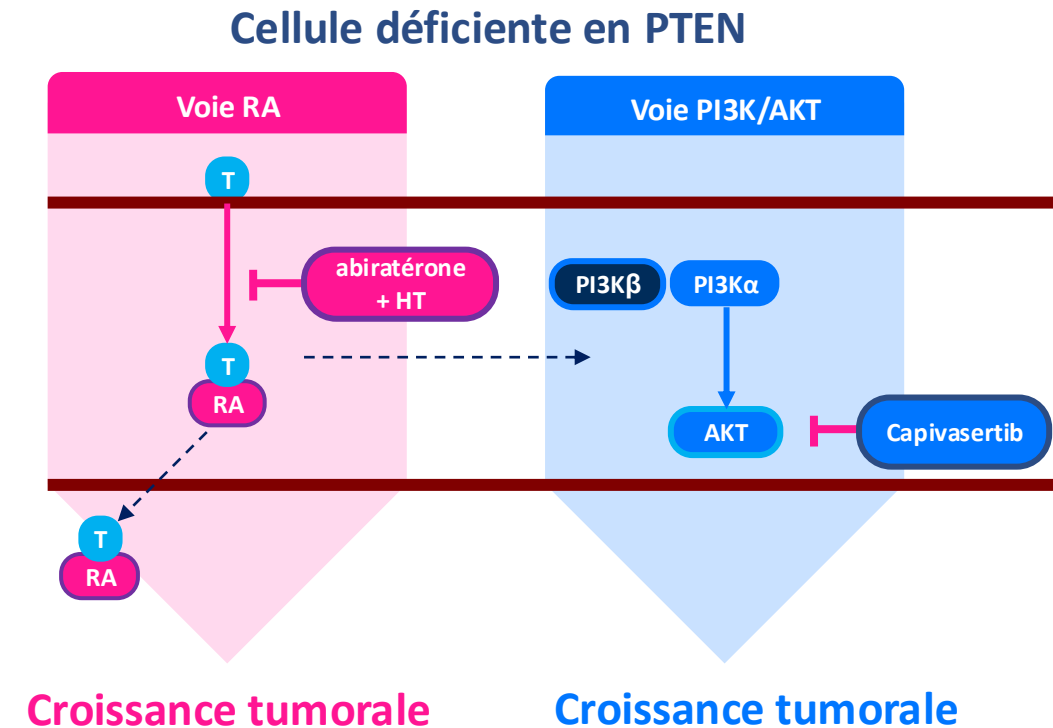
– LuPSMA ?

– iAKT ?

CAPitello-281 : abiratérone + capivasertib ou placebo dans les CPHSm avec perte de PTEN



- Croissance tumorale principalement dépendante de la voie du RA dans les cellules cancéreuses prostatiques avec expression de PTEN préservée¹.
- Perte de PTEN associée à l'activation de la voie PI3K/AKT/mTOR pouvant contourner l'inhibition de la voie du RA²
- **Perte de PTEN** associée à un mauvais pronostic²⁻⁴
- **Capivasertib** est un inhibiteur sélectif des 3 isoformes d'AKT
- **Efficacité de l'ipatasertib (iAKT) + abiratérone démontrée en phase II/III chez les patients avec CPRCm et perte de PTEN (mAPMR)^{2,3}**



RA : récepteur aux androgènes ; mAPMR : metastatic Androgen Pathway Modulation Resistant.

1. Quistini A et al. Res Rep Urol. 2025;17:211-23; 2. De Bono JS et al. Clin Cancer Res 2019;25:928-36; 3. Sweeney C et al. Lancet 2021;398:131-42; 4. Rathkopf D et al. J Clin Oncol 2025;43:abst 5096

CAPitello-281 : Schéma d'étude



- Etude multicentrique de phase III en double aveugle

Patients CPHSm de novo avec déficit de PTEN (mAPMN)

- Déficit de PTEN : (diagnostic avec le seuil $\geq 90\%$ de cellules malignes viables et sans coloration cytoplasmique spécifique en IHC)*
- ie $< 10\%$ de cellules exprimant PTEN en IHC

Environ 6200 patients
Perte de PTEN : 25% des patients

R
1:1

Capivasertib
400 mgx2/j, 4 jours on, 3 jours off

Abiratérone/pred + HT
1000 mg/5 mg/j + HT

1 012 patients

Placebo
400 mgx2/j, 4 jours on, 3 jours off

Abiratérone/pred + HT
1000 mg/5 mg/j + HT

Critère principal :

- SSPr évaluée par les investigateurs

Critères secondaires

- Survie globale
- Délai avant un tt ultérieur
- Survie sans evt squelettique symptomatique
- Délai avant aggravation de la douleur

Critères PRO/tolérance

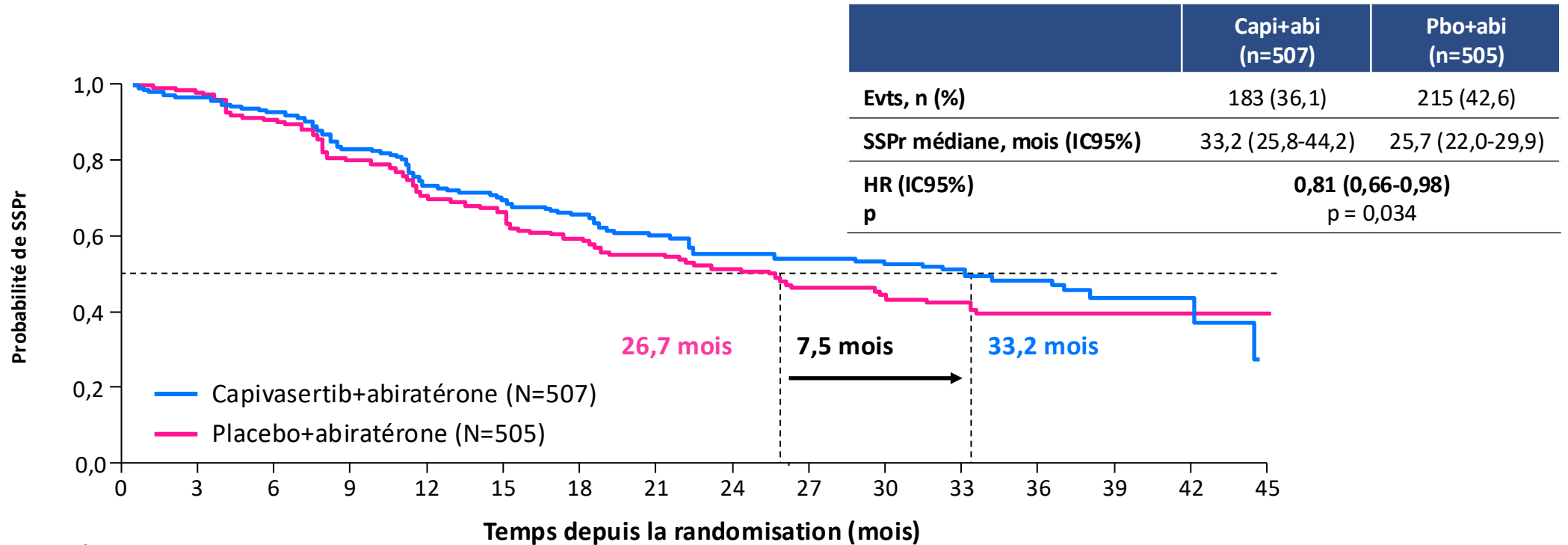
- FACT-P (incluant PWB and FWB)
- Els
- PGI-S (sévérité de la maladie perçue par le pt)

mAPMN : metastatic Androgen Pathway Modulation Naive.

George DJ et al. ASCO GU 2026. Abst 14

Fizazi K et al., Ann Oncol 2025

CAPitello-281 : SSPr évaluée par les investigateurs (critère principal)

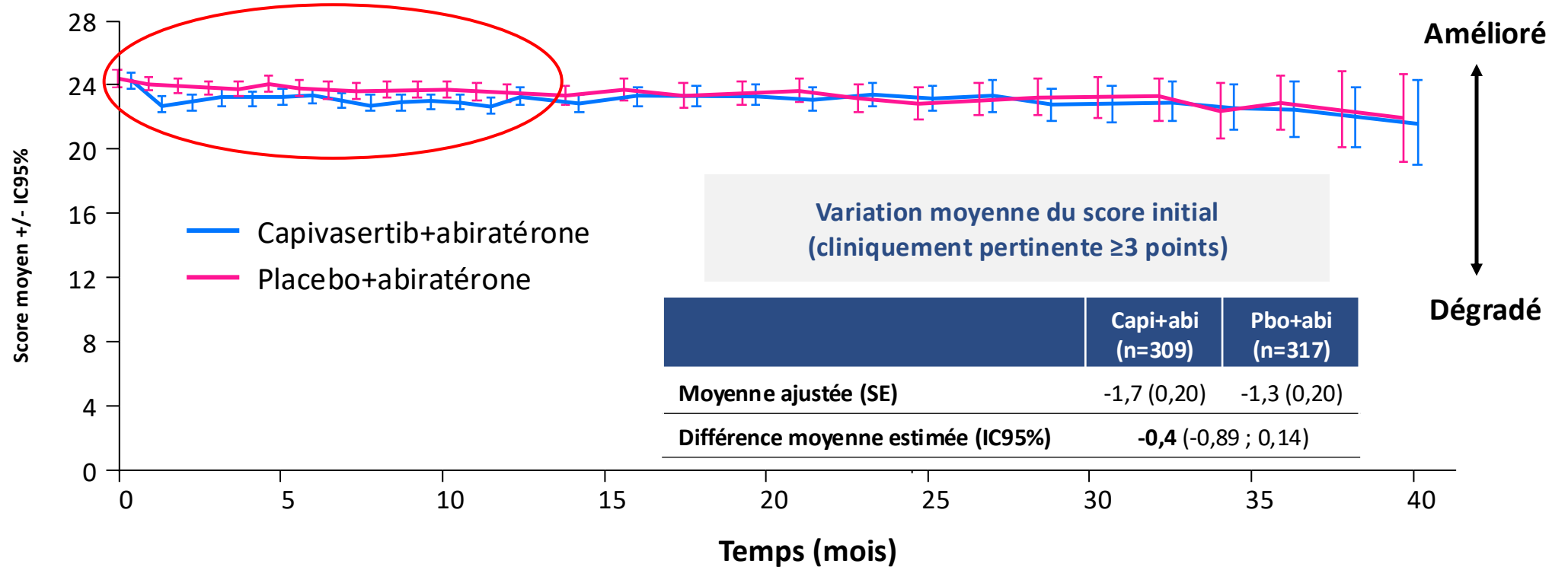


N patients à risque

Capi+Abi	507	460	435	353	282	233	217	165	123	93	69	62	41	21	6	0
Pbo+Abi	505	479	440	359	276	215	198	154	113	83	59	51	37	23	8	0

CAPitello-281 : FACT-P *physical well being (PWB)*

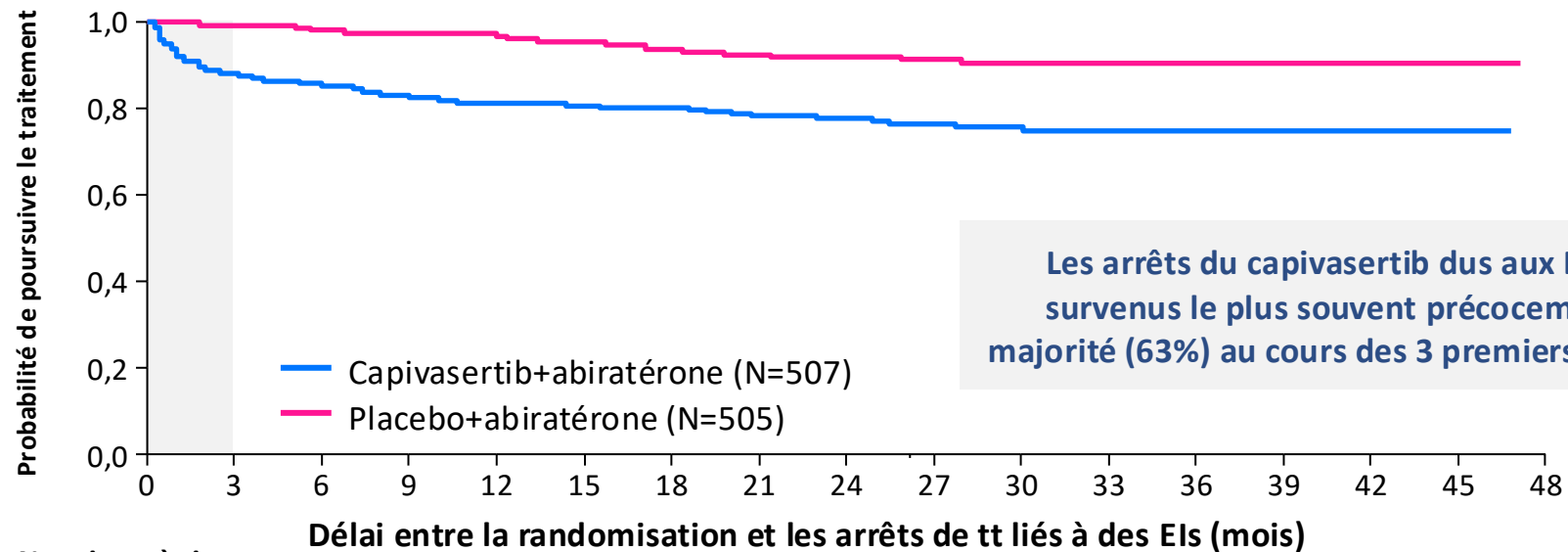
PWB évaluée notamment : effets indésirables, manque d'énergie, nausée et douleur



N patients évaluables	Temps (mois)														
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Capi+Abi	331	396	381	369	350	310	287	225	185	142	109	82	53	32	16
Pbo+Abi	325	420	399	377	368	332	306	231	173	132	98	68	50	32	20

Pas de différence significative entre les 2 bras sur la qualité de vie à long terme mais différence perceptible en phase initiale

CAPItello-281 : Arrêts de traitement liés aux Els



N patients à risque		Délai entre la randomisation et les arrêts de tt liés à des Els (mois)															
Capi+Abi	507	403	369	321	271	230	191	147	113	91	70	53	35	24	13	4	0
Pbo+Abi	505	473	435	376	309	253	197	158	124	97	72	57	38	25	13	4	0

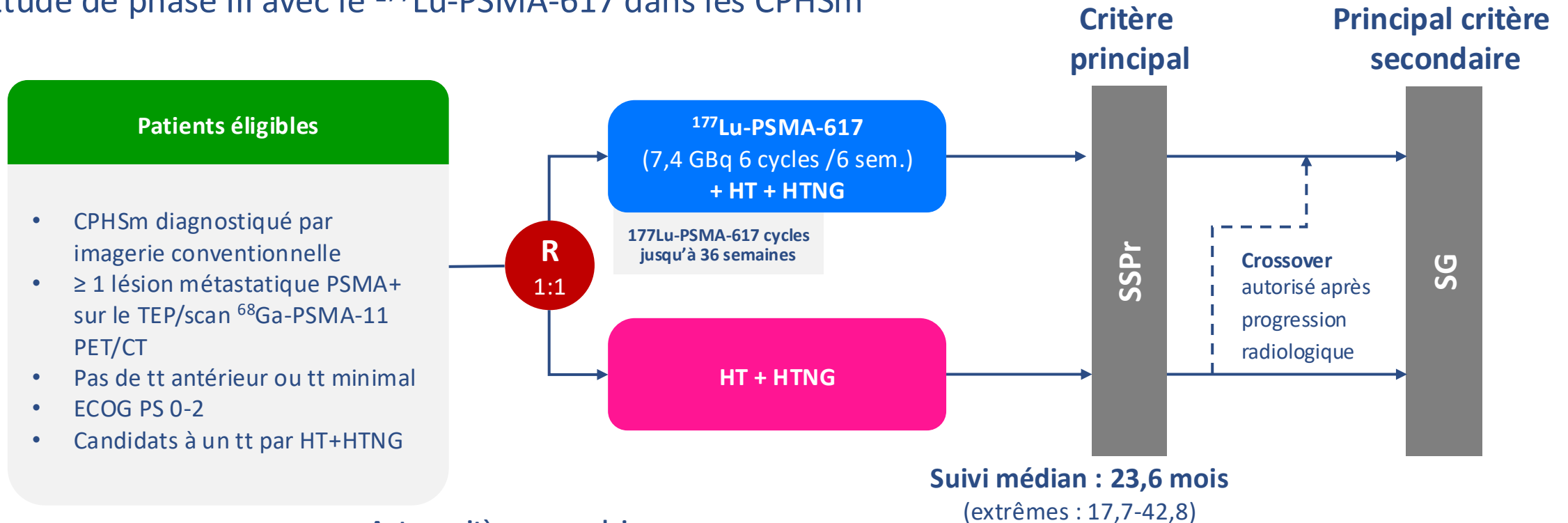
• Els associés aux inhibiteurs d'AKT

	Rash		Diarrhée		Hyperglycémie	
	Capi+abi (n=503)	Pbo+abi (n=503)	Capi+abi (n=503)	Pbo+abi (n=503)	Capi+abi (n=503)	Pbo+abi (n=503)
Els tout grade, n (%)	178 (35,4)	35 (7,0)	261 (51,9)	40 (8,0)	191 (38,0)	65 (12,9)
Els Grade ≥ 3, n (%)	62 (12,3)	1 (0,2)	31 (6,2)	2 (0,4)	52 (10,3)	3 (0,6)
Délai médian (IQR) de survenue, jours	13 (11-43)	78 (37-195)	12 (3-43)	142 (28-339)	54 (15-114)	114 (71-326)

PSMAddition : Lu-PSMA-617 + HT dans les CPHSm



- Etude de phase III avec le ^{177}Lu -PSMA-617 dans les CPHSm



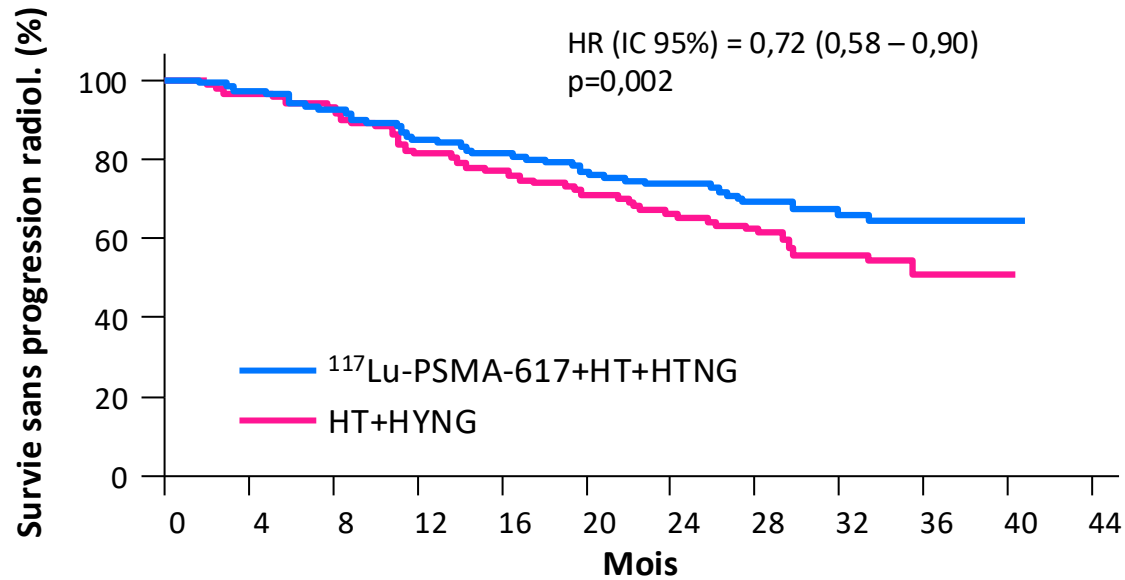
Autres critères secondaires :

- **PROs qualité de vie et douleur** (évalués toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 36, puis toutes les 12 semaines, puis 24 et 48 semaines après la fin du traitement)
- **Délai avant un premier evt osseux** (évalué à partir de la randomisation et jusqu'à la fin du tt)

PSMAddition : Lu-PSMA-617 + HT



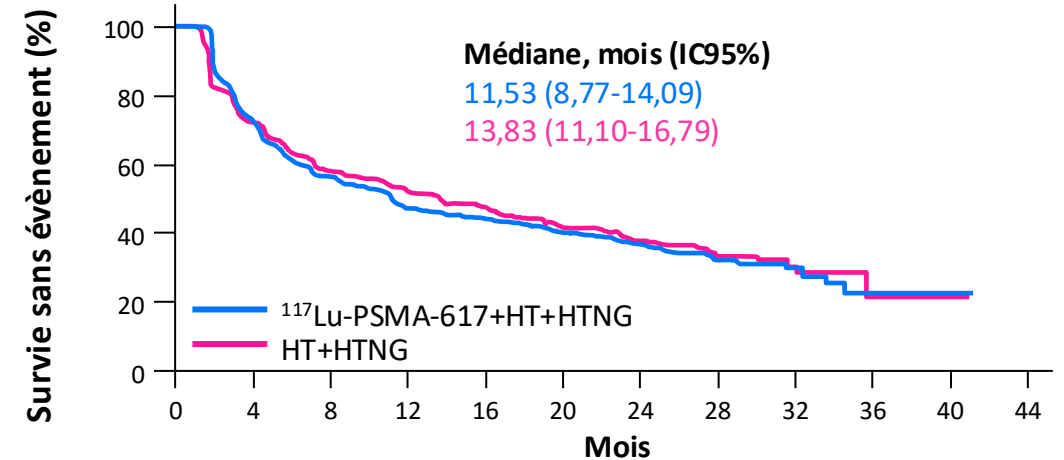
Critère principal : SSPr (BICR)



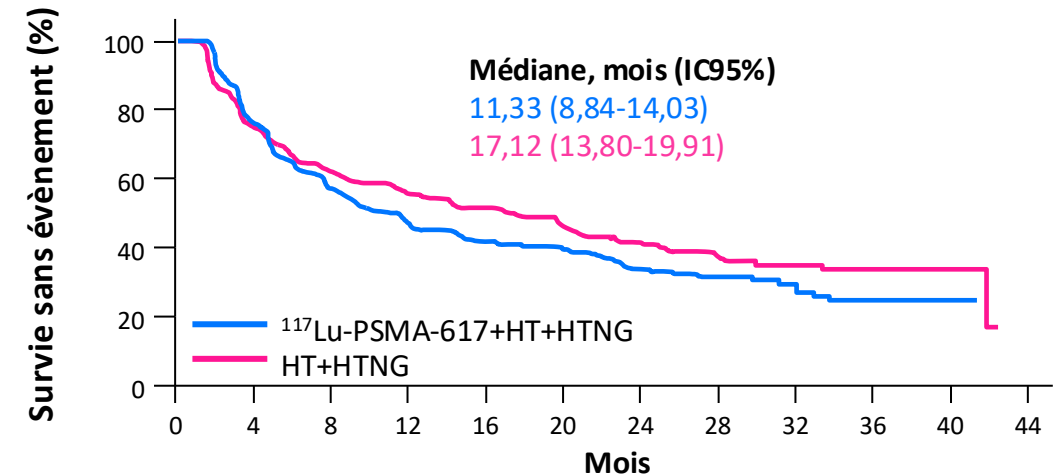
BICR : blinded independent central review (examen central indépendant en aveugle)

Bénéfice significatif en SSPr pour le LuPSMA
QdV négativement impactée dans le bras expérimental
mesurée selon un temps jusqu'à 1^{ère} détérioration.

Temps jusqu'à détérioration de la douleur (BPI-SF)



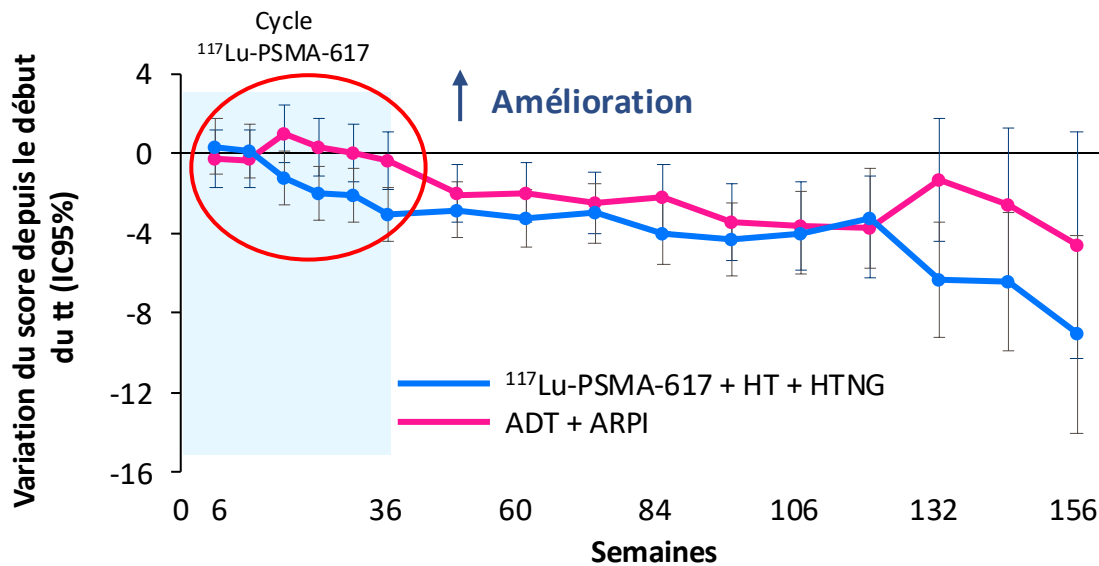
Temps jusqu'à détérioration de la QoL (FACT-P total)



Analyse longitudinale de la QdV et temps jusqu'à 1^{er} EOS

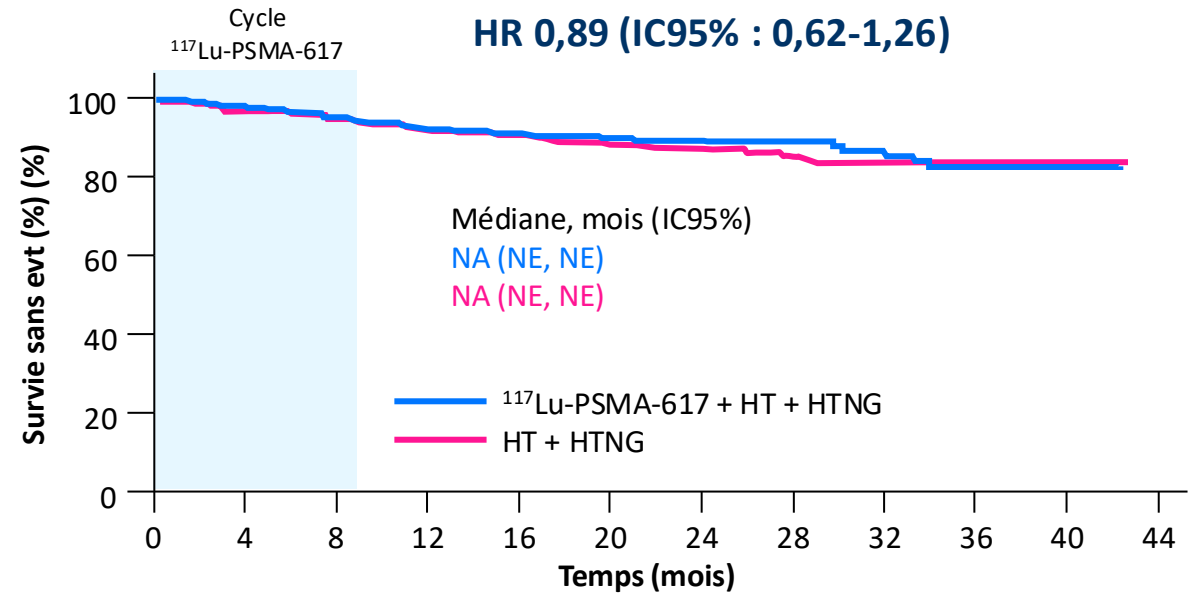


FACT-P total score



—	475	433	376	265	134	62	20
—	435	378	349	241	116	54	15

Délai avant un 1^{er} evt osseux ou décès



—	572	550	511	457	420	312	186	108	70	28	10	0
—	572	533	489	443	397	288	166	100	58	21	7	0

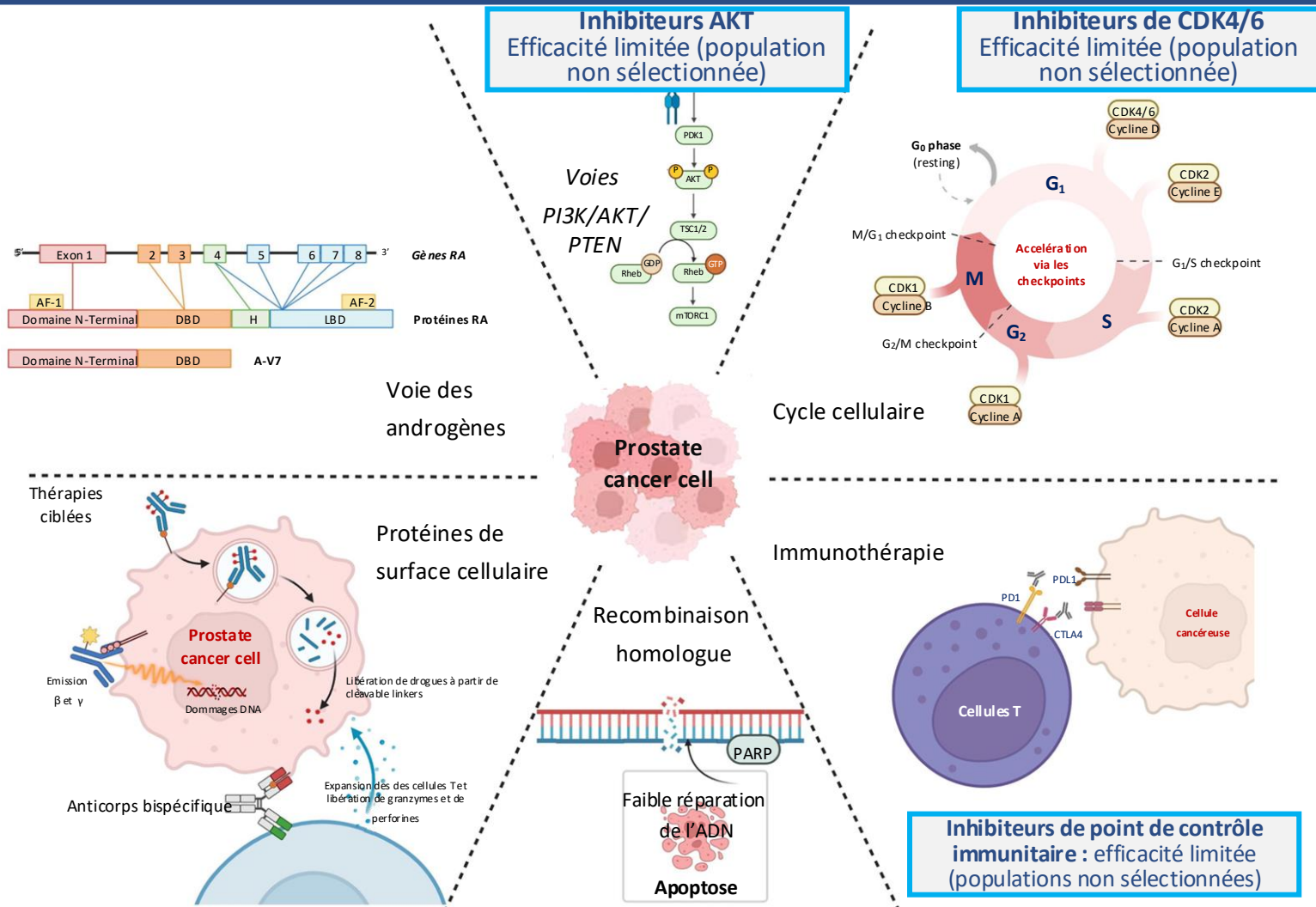
Différence significative en qualité de vie durant le traitement par LuPSMA, mais plus après
Pas de différence en temps jusqu'à 1^{er} événement osseux



- A l'ère de l'intensification
- Si PSA à 6 mois $< 0,2$ ng/ml, au moins 1 chance sur 2 d'être vivant 8 ans plus tard
- Repenser la personnalisation en fonction :
 - De la caractérisation moléculaire : premiers essais publiés (CAPItello, Amplitude)
 - De la réponse PSA à 6-12 mois : Sur-intensification ? Désescalade ? (essais en cours)
 - De l'efficacité rapportée à la qualité de vie :
 - CAPItello-281 : rash, diarrhée durant la phase initiale
 - PSMAddition : bénéfice significatif en SSPr, mais dégradation transitoire de la QdV (phase initiale)

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

Traitement des CPRC : Voies de signalisation ciblables



Voie du RA :

- Dégradeurs
- Inhibiteurs du CYP11
- RIPTACs

Protéines de surface cellulaire :

- T-Cell engagers
- Conjugués anticorps-médicaments
- Radioligands
- CAR T-cells

HRR (Recombinaison Homologue) :

- Inhibiteurs sélectifs de PARP-1
- Associations iPARP

PEACE-3 : Données finales de survie globale



Etude de phase III

Population

- CPRCm avec métastases osseuses
- Pts asymptomatiques ou modérément symptomatiques*
- Score OMS 0 ou 1
- Pas de tt antérieur par enzalutamide ou Ra²²³
- Pas de métastase viscérale connue
- HT en cours

* Définis sur la Brief pain inventory WP24 score < 4

** Objectif initial : N=560, adapté ensuite du fait du faible recrutement

R
1:1

N=446**

Enzalutamide
160 mg/j
+ Ra²²³ 55 kBq/kg iv
toutes les 4 semaines pendant 6 cycles

Stratification :

- Pays
- Douleur initiale (BPI worst pain 0-1 vs 2-3)
- Tt antérieur par docétaxel (oui vs non)
- Utilisation d'agents protecteurs osseux
- Tt antérieur par abiratérone (oui vs non)

Enzalutamide
160 mg/j

Critère principal :

- SSPr

Critères secondaires :

- **Survie globale**
- Délai avant un nouveau traitement
- Délai avant aggravation de la douleur
- Délai avant survenue d'un premier évnt osseux (évnt squelettique symptomatique)

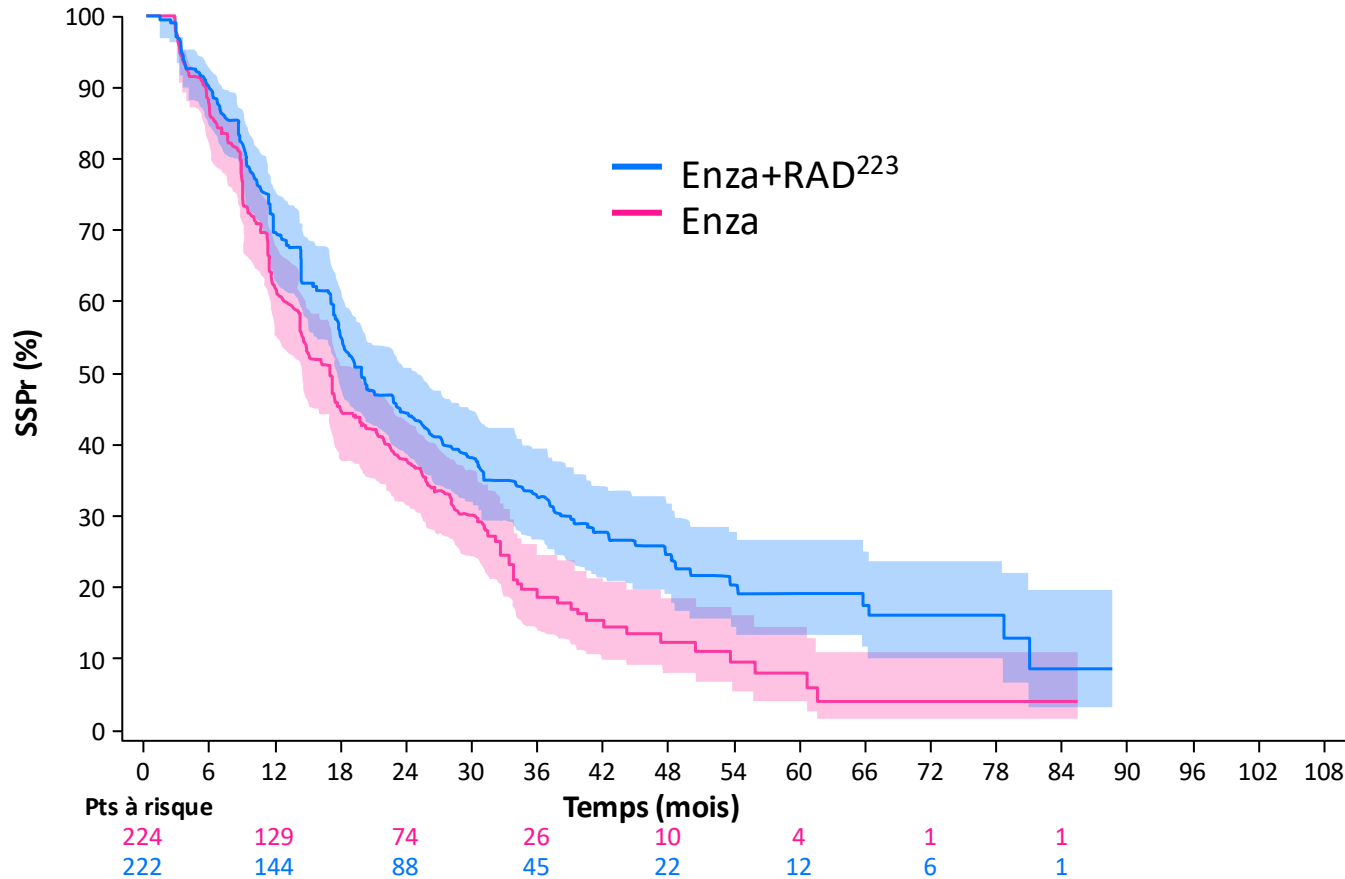
Tolérance

- Els liés au traitement (CTCAE)

Utilisation requise d'agents protecteurs osseux
(Mars 2018 après l'inclusion de 119 patients)

Recommandation IDMC (Sept 2024) : données significatives de SG lors de la 1^{ère} analyse; suivi jusqu'à l'analyse finale de la SG pour confirmer l'amplitude du bénéfice

PEACE-3 : SSPr (analyse finale)



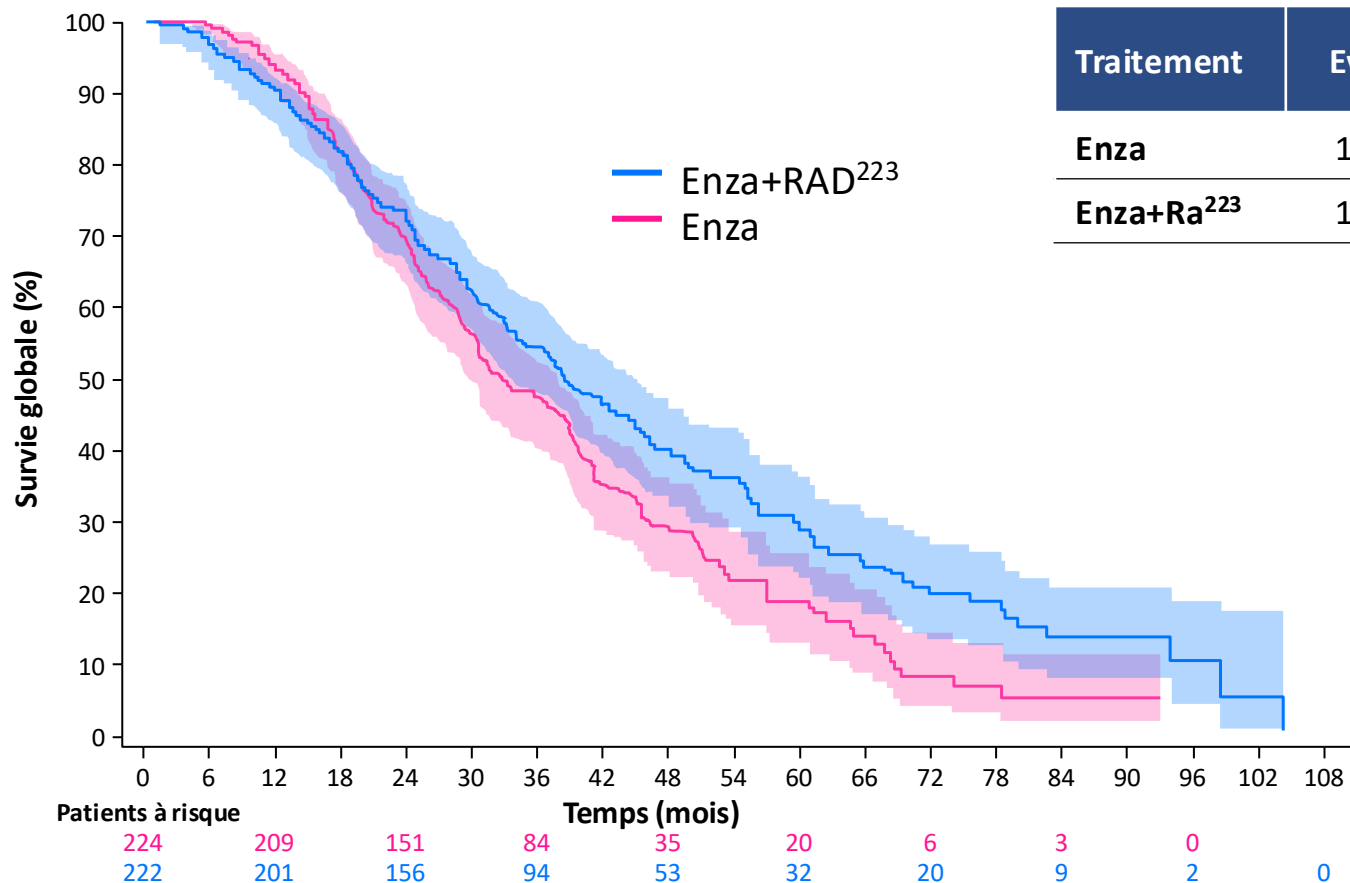
Traitement	Evt/Total	Médiane (IC95%) (mois) ¹	Hazard Ratio (IC95%) ²
Enza	176/224	16,43 (13,77-19,15)	0,71 (0,57-0,89)
Enza+Ra ²²³	156/222	19,19 (16,92-24,57)	

¹ Kaplan-Meier ; ² Cox model

SSPr	Enza+RAD ²²³ (N=222)	Enza (N=224)
6 mois	88,4 (83,3-92,0)	84,6 (79,1-88,8)
12 mois	68,9 (62,2-74,7)	60,6 (53,8-66,8)
18 mois	52,9 (45,9-59,4)	44,5 (37,7-51,0)
24 mois	44,1 (37,2-50,7)	37,2 (30,7-43,7)

Résultats de SSPr confirmés avec un suivi plus important, peu différents de ceux de la 1^{ère} analyse

PEACE-3 : SG (analyse finale)



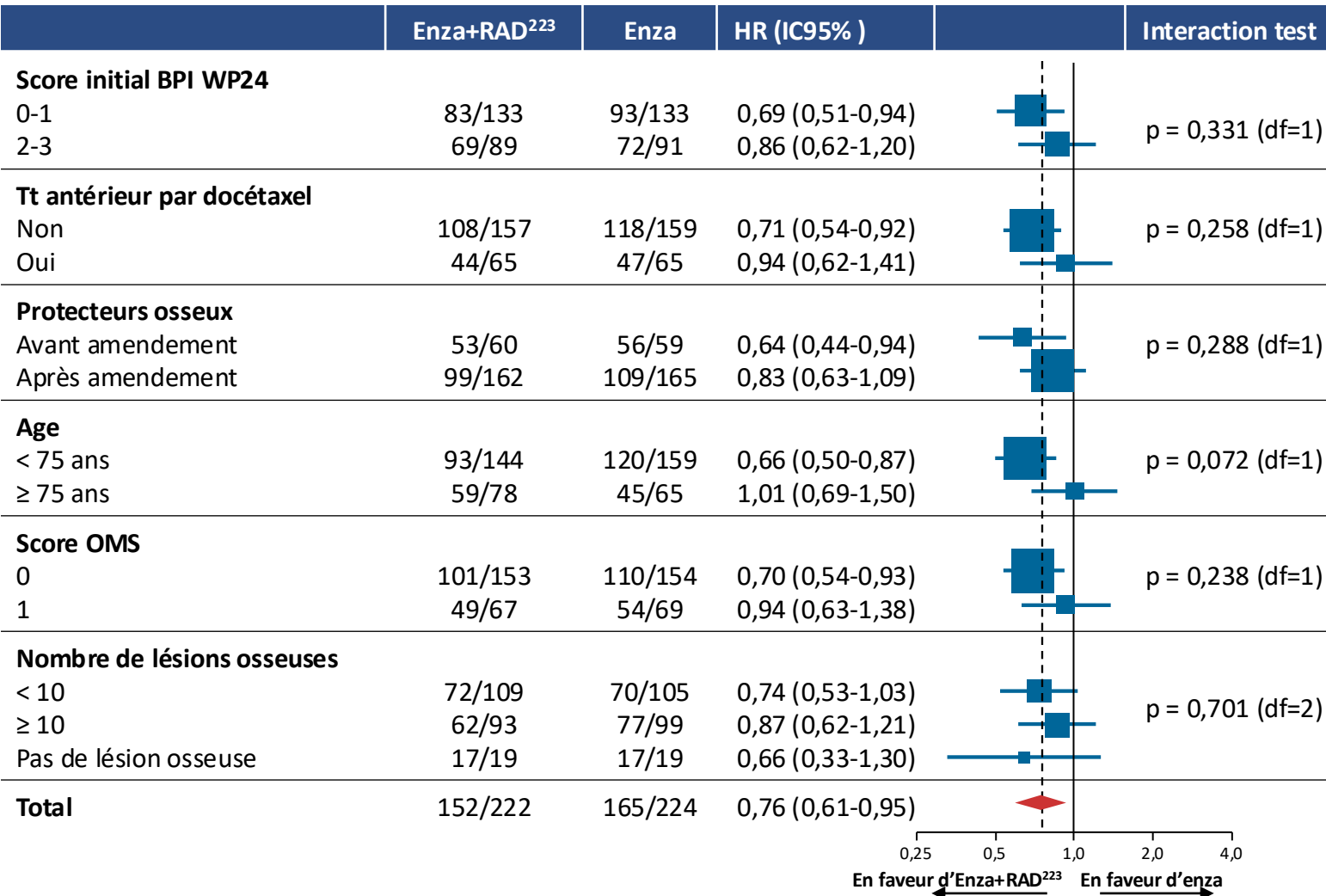
Traitement	Evt/Total	Médiane (IC95%) (mois) ¹	Hazard Ratio (IC95%) ²	p
Enza	165/224	32,62 (29,31-38,24)	0,76 (0,60-0,96)	Logrank : 0,0096 Permutation : 0,0105
Enza+Ra ²²³	152/222	38,21 (33,08-44,75)		

¹ Kaplan-Meier ; ² Cox model

SG	Enza+RAD ²²³ (N=222)	Enza (N=224)
6 mois	96,8 (93,5-98,5)	99,1 (96,5-99,8)
12 mois	90,5 (85,9-93,7)	92,9 (88,6-95,6)
18 mois	81,1 (75,3-85,6)	80,8 (74,9-85,3)
24 mois	71,1 (64,7-76,6)	67,7 (61,2-73,4)
36 mois	54,2 (47,1-60,6)	47,4 (40,6-54,0)

- Taux établi de significativité à l'analyse finale : **< 0,0248**
- Maintien du croisement des courbes à 18 mois
- Seuls 3 patients censurés < 24 mois

PEACE-3 : SG (analyse de sous-groupes)



Diminution de l'effet du traitement chez les **patients plus âgés** (≥ 75 ans)

- < 75 ans : HR = 0,66
- ≥ 75 ans : HR = 1,01

Effet moins prononcé selon :

- L'administration antérieure de docétaxel
- Le score OMS

Diminution de l'effet du traitement qui peut être liée à un plus mauvais pronostic (mais les faibles effectifs empêchent de conclure)



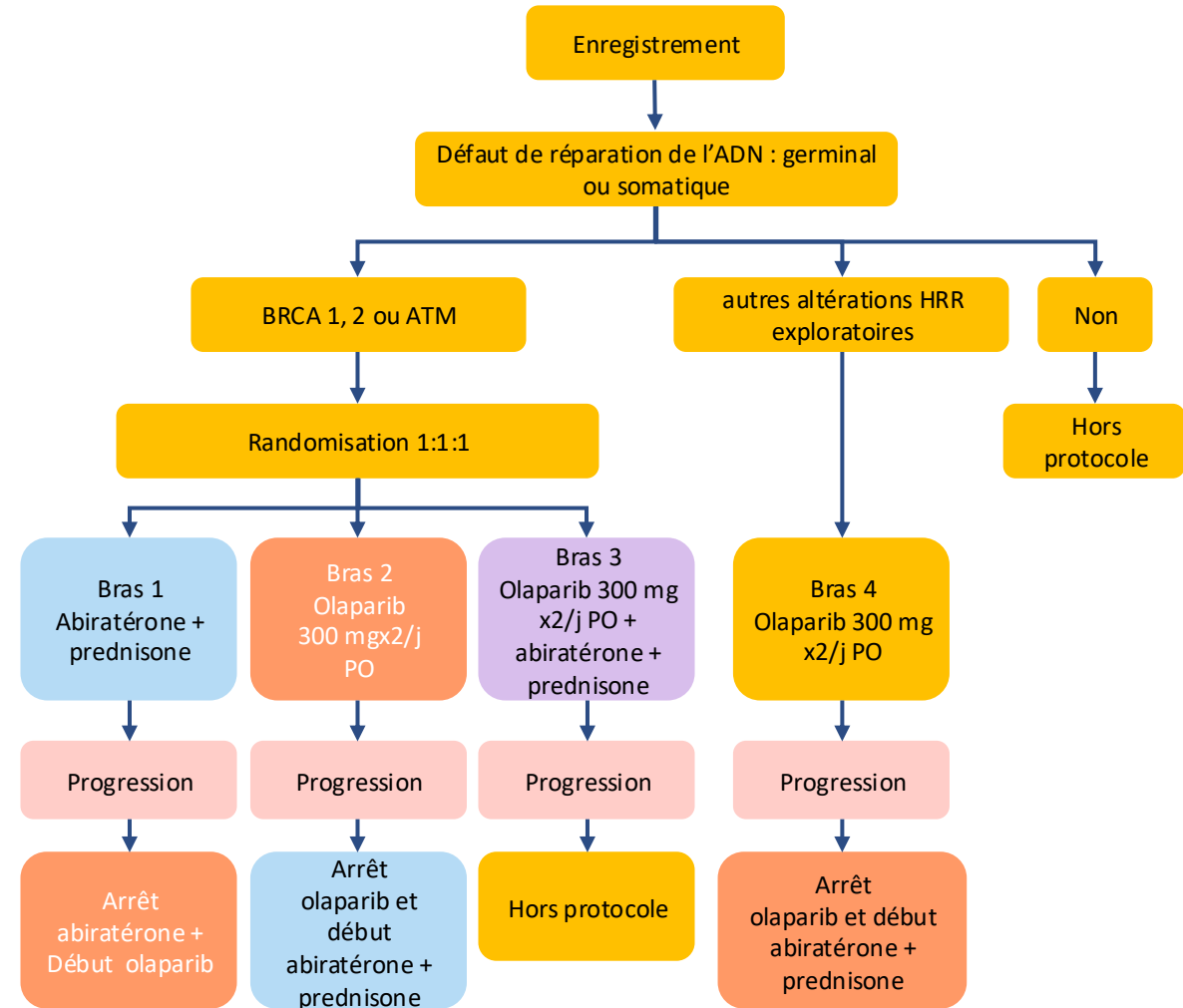
- Confirmation du bénéfice en SG de l'association enzalutamide + radium-223 en 1^e ligne dans le CPRCm
- Confirmation du bon profil de tolérance de l'association enzalutamide + radium-223
 - Sauf HTA de grade ≥ 3 (35,8%)
 - Protocole amendé avec **l'ajout systématique d'un inhibiteur de la résorption osseuse** ayant permis de limiter le nombre d'événements osseux symptomatiques. Ne pas oublier les agents protecteurs osseux avec le radium-223 et le suivi associé (6,4% d'ostéonécrose de la mâchoire !)
- Applicabilité ?
 - L'étude ne correspond pas au standard actuel ADT+HTNG (< 3% des patients avaient reçu un traitement intensifié par abiratérone avant résistance à la castration)
 - Repose la question de la séquence avec le LuPSMA

BRCAAway : Étude de phase II

CPRCm avec altérations des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN



- Méthodologie
 - Eligibilité : CPRCm avec altération HRR (1^{ère} ligne : pas de tt antérieur par iPARP, HTNG ou chimiothérapie pour CPRCm)
- Critère principal
 - SSPr selon RECIST 1.1, PCWG3, évaluation clinique ou décès
- Critère secondaire
 - Survie globale

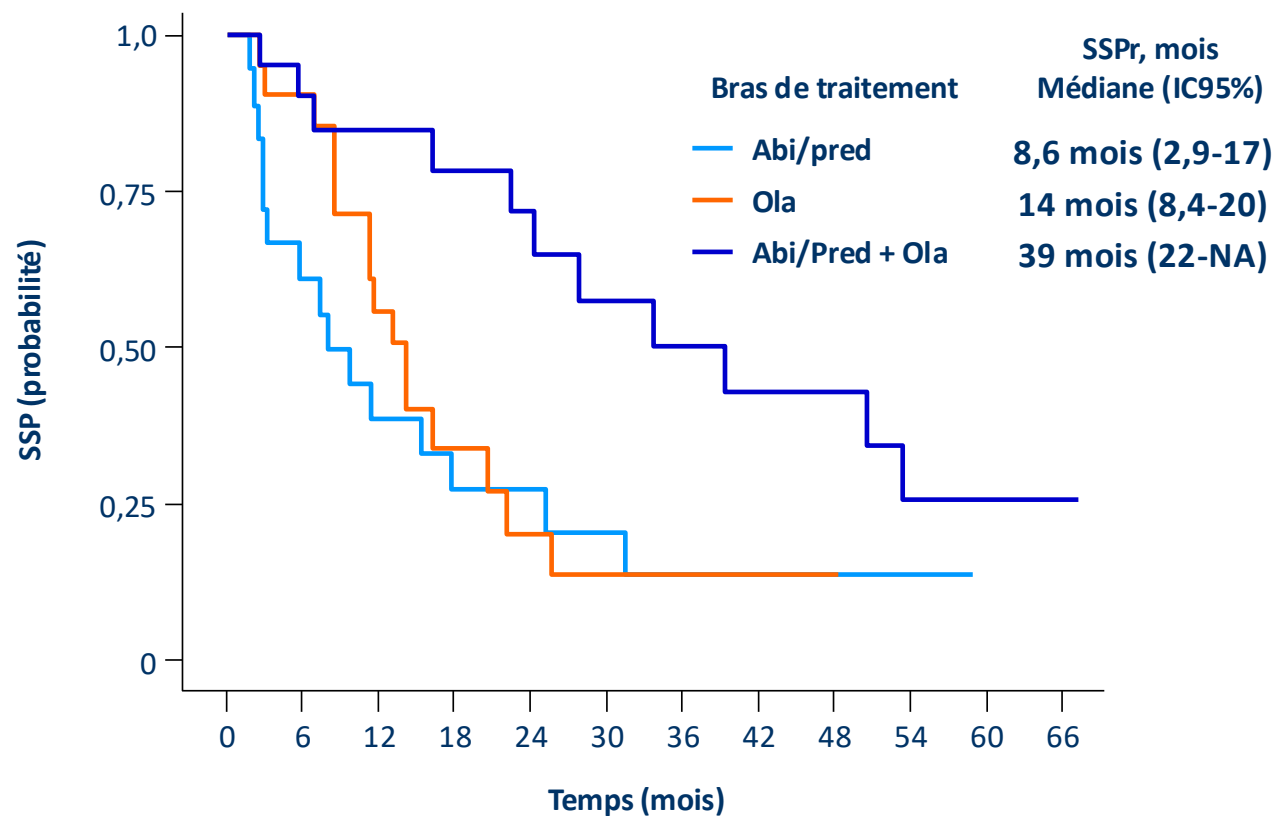


PCWG3 : prostate cancer working group 3.

BRCAAway : SSPr (critère principal)



SSPr (n = 61)



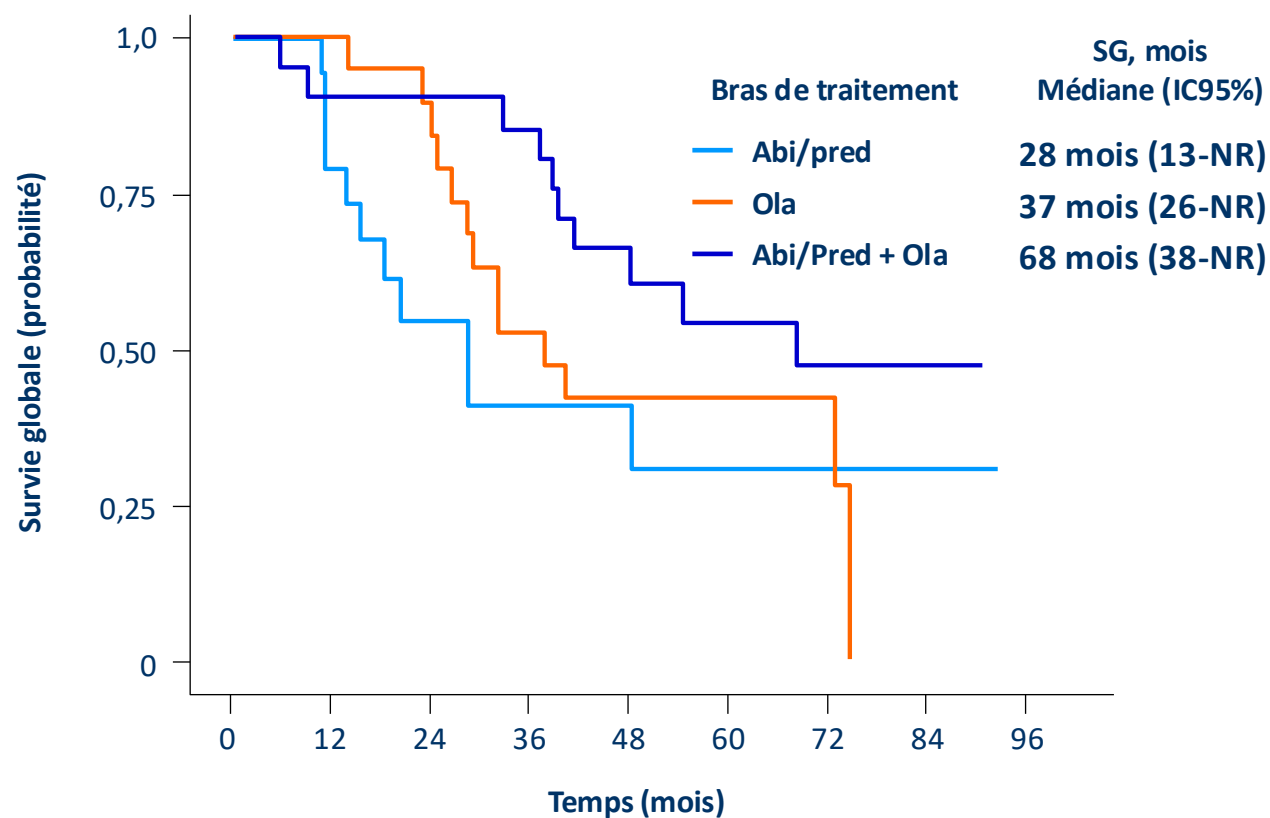
HR (IC95%) :
Abi/pred + Ola vs Abi/pred :
0,33 (0,15-0,72)

Abi/pred + Ola vs Ola :
0,37 (0,17-0,84)

BRCAAway : Survie globale (critère secondaire)



SG (n = 61)



HR (IC95%) :
Abi/pred + Ola vs Abi/pred :
0,9 (0,16-0,93)

Abi/pred + Ola vs Ola :
0,51 (0,22-1,18)

BRCAAway : Conclusions et limites



- Seule étude ayant comparé les 3 traitements : abiratérone, olaparib, et l'association abiratérone + olaparib
 - Mais faible nombre de patients dans chaque bras (19; 21; 21)
- Données qui suggèrent un bénéfice en SG en faveur de l'association abiratérone + olaparib en 1^{ère} ligne CPRCm avec altération BRCA, ATM.
 - Mais bras comparateurs déséquilibrés (statut BRCA, métastases viscérales, ECOG)
 - Patients non intensifiés par une HTNG avant résistance à la castration.
- Pour rappel : bénéfice en SG avec enzalutamide et talazoparib quel que soit le statut HRR (TALAPRO-2).

VIR-5500 (AMX-500) : *Dual-Masked T-cell engager* PRO-XTEN[®]

Étude de phase I avec escalade de dose (n=58)



VIR-5500

PRO-XTEN[™] dual masking

Objectif : obtenir des réponses durables sur le long terme dans un grand nombre de tumeurs

Liaison clivable

Des protéases dans le microenvironnement tumoral clivent les liaisons

Anti-TTA

Région variable qui se fixe sur l'antigène tumoral (TAA)

Anti-CD3

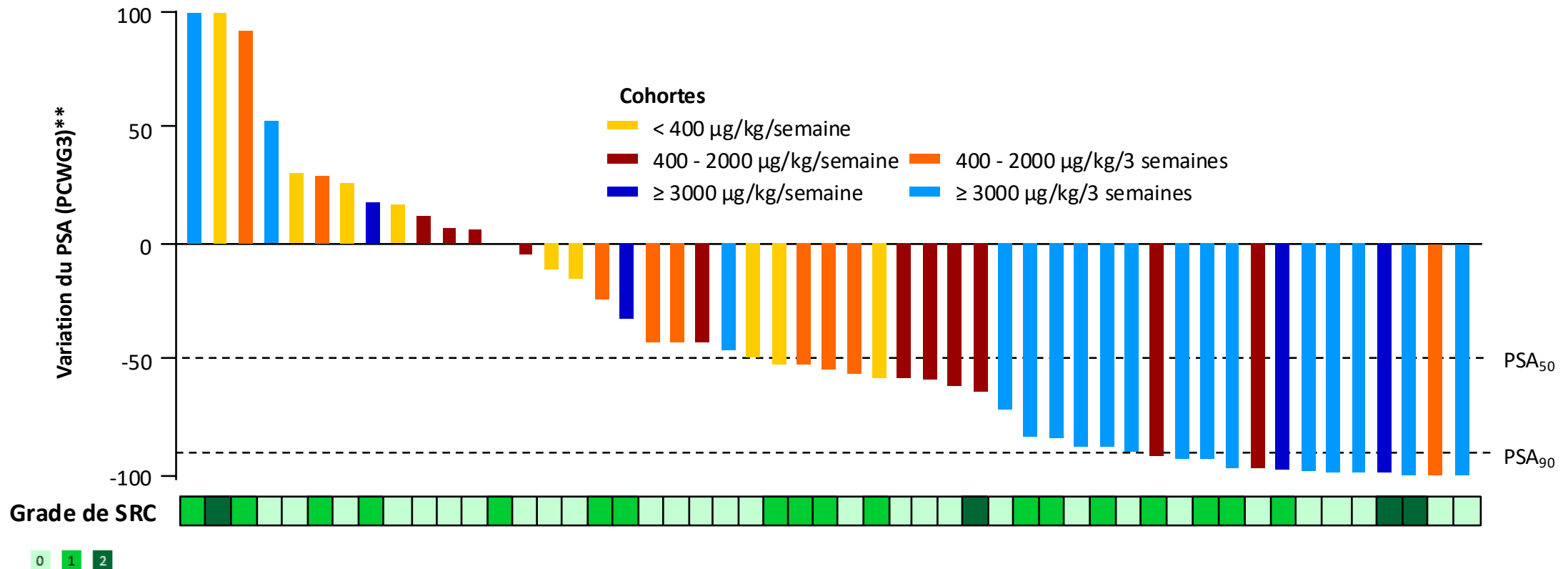
Région variable qui se fixe sur le CD3 pour activer les cellules T

- Ac bispécifique ciblant le PSMA et CD3 (*T cell engager*, *TCE*) “masqué” par un long peptide qui l’entoure
- Le peptide est clivé par des protéases dans le micro-environnement tumoral et active le *TCE* (technologie PRO-XTEN[®])
- Intérêt pour diminuer le syndrome de relargage des cytokines (SRC)
 - Population
 - Patients lourdement pré-traités (n=58)
 - médiane de 4 lignes de traitement
 - Métastases osseuses : 93% des patients
 - Métastases viscérales : 45% des patients

VIR-5500 : Lien entre réponse PSA et dose, syndrome de relargage cytokinique (SRC) peu fréquent et de faible grade



Réponses PSA plus profondes aux doses plus élevées



SRC : syndrome de relargage cytokinique.
PSA évalué ≥ J1 cycle 2 PCWG3



- Données de phase I suggérant une tolérance acceptable et une activité antitumorale du VIR-5500
 - Confirmation d'une bonne tolérance (SRC principalement de grade 1)
 - Diminution rapide et profonde du PSA (53% PSA90) aux doses plus élevées
 - Taux de RO : 45%
 - Résultats suggérant une efficacité sur la maladie durable, mais suivi limité

SRC : syndrome de relargage cytokinique

PAnTHA : BAY3563254 (^{225}Ac -PSMA-Trillium)



- Avantages de l'Actinium-225* (vs particules beta comme le lutetium) :

– Transfert d'énergie linéaire significativement plus élevé

- Moins d'évènements de désintégration pour obtenir un effet cytotoxique

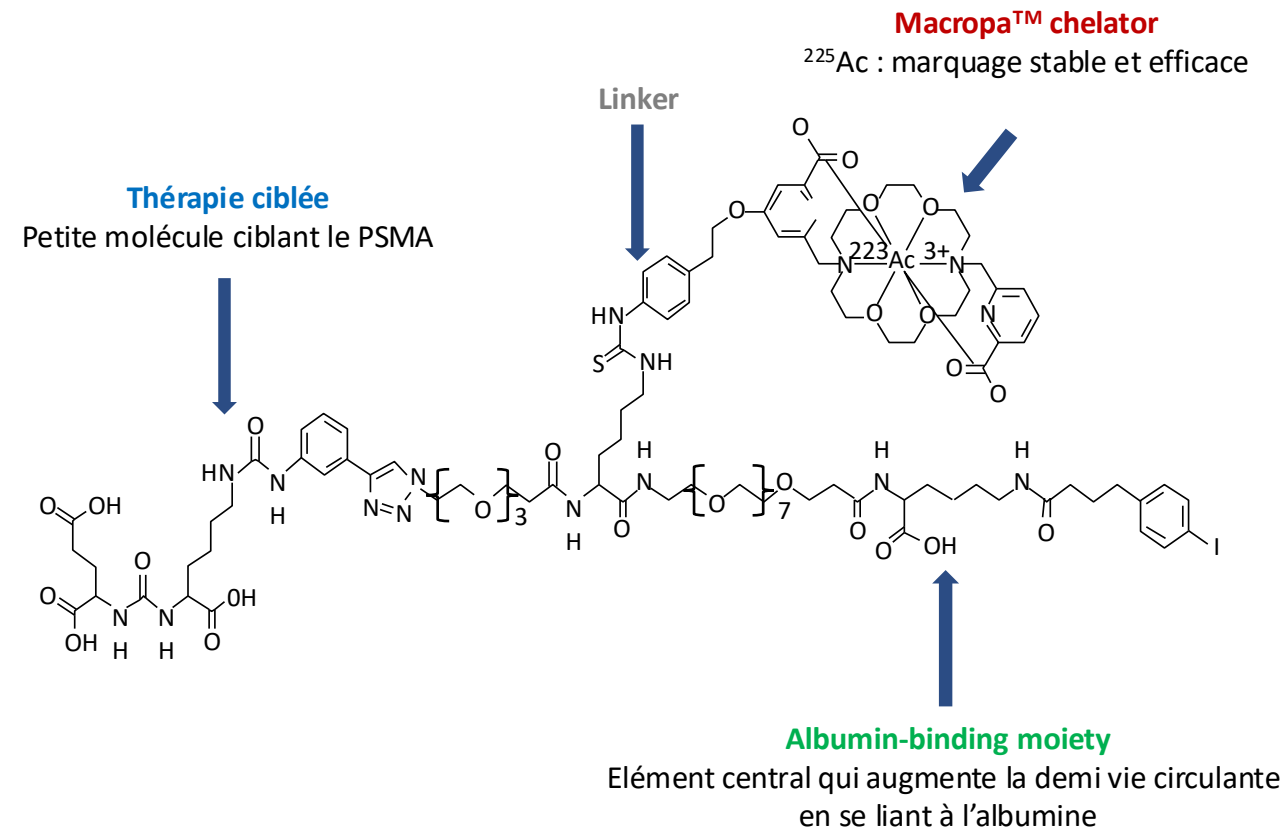
– Périmètre d'irradiation plus réduit :

- Moins d'impact sur les tissus sains environnants

*Elément radioactif - Thérapie alphaciblée

PAnTHA : PSMA-targeted Actinium-225-Trillium FiH study in Advanced mCRPC

^{225}Ac -PSMA-Trillium



PAnTHA : Étude de phase I avec escalade de dose



Population

- ≥ 18 ans
- ECOG PS 0 ou 1
- CPRCm confirmé
- ≥ 1 métastase PSMA-positives
- Tt antérieur par HTNG
- Tt antérieur par 1 ou 2 taxanes
- Pas de Tt antérieur par radionucléide

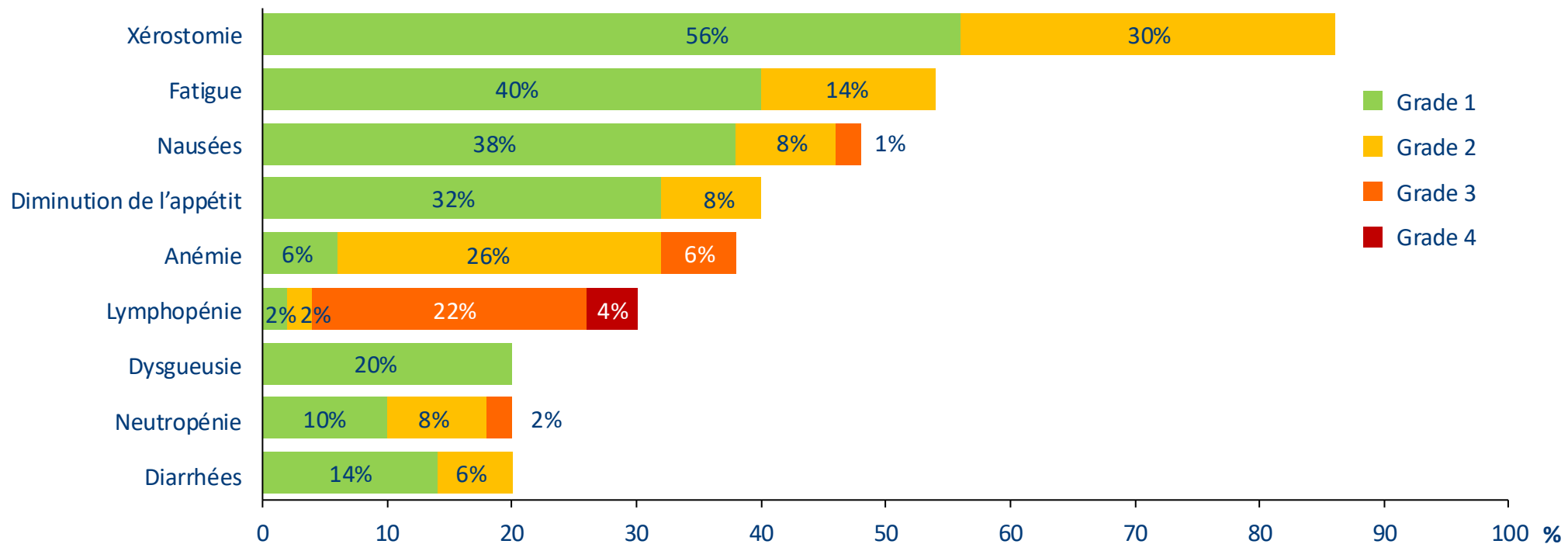
Objectifs

- Objectifs principaux
 - Tolérance
 - Efficacité
 - Dose recommandée pour la phase d'expansion

Traitement : toutes les 6 semaines, maximum de 4 cycles



Effets indésirables (≥20% of patients)

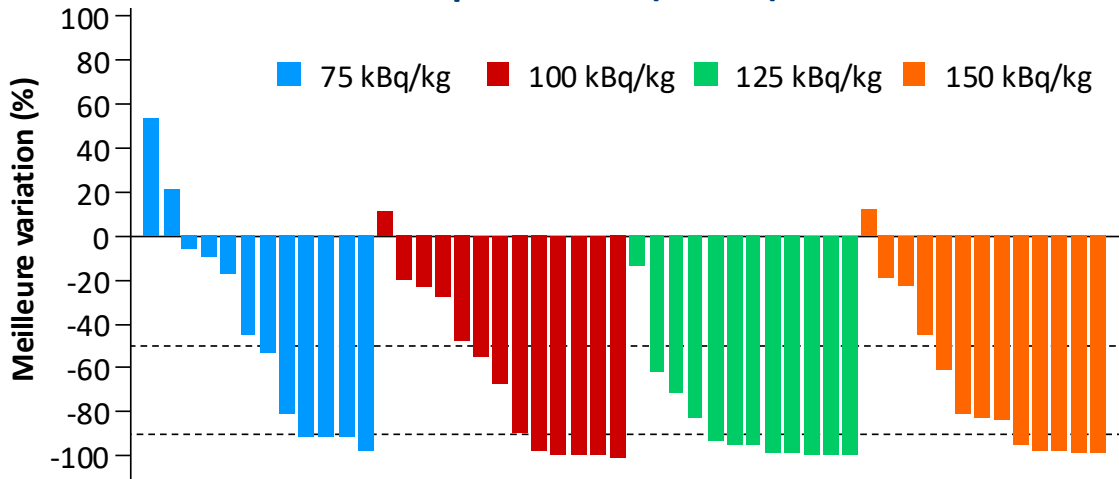


Principaux Els de grade ≥ 3 : lymphopénie et anémie

PAnTHA : Efficacité antitumorale

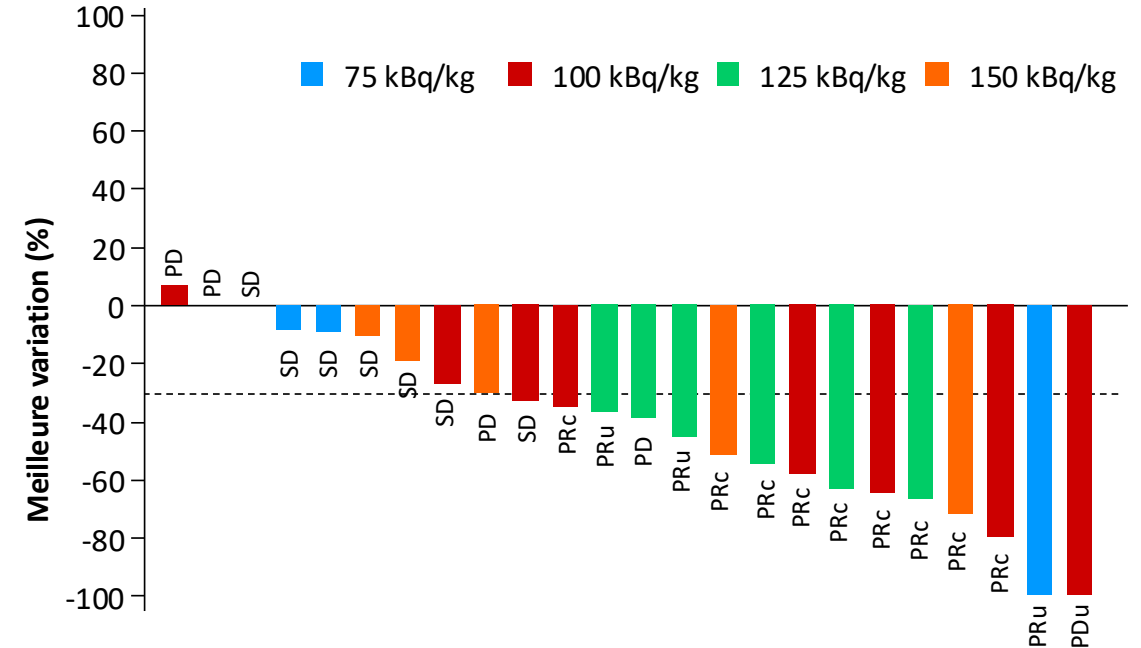


Réponse PSA (n = 50)



	Tous patients (n = 50)	Dose 125 kBq/kg (n = 12)
Taux de réponse PSA50, %	62	83
Taux de réponse confirmée, %	42	43
Taux de contrôle de la maladie	79	71

Réponse radiographique (n = 24)



Dose recommandée de 125 kBq/kg pour la phase d'expansion

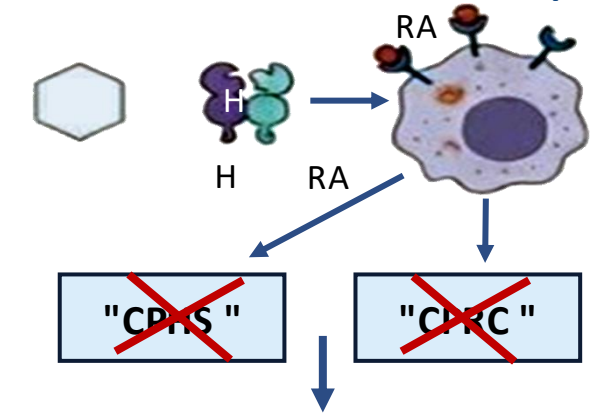


**Evaluation de la
réponse/progression
sous traitement**

PCWG4 : actualisation des critères d'évaluation du CaP

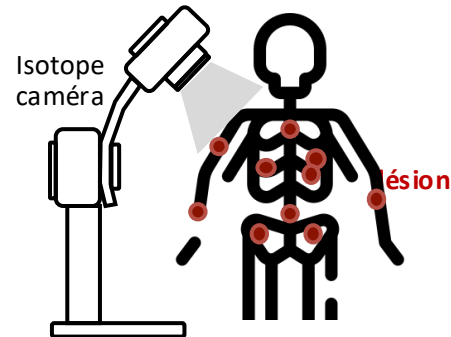


1. Redéfinition de la maladie en fonction de l'hormonothérapie



- 1. APMN : maladie castration/HTNG naïve**
- 2. APMS : maladie castration/HTNG sensible**
- 3. Maladie castration/HTNG résistante**

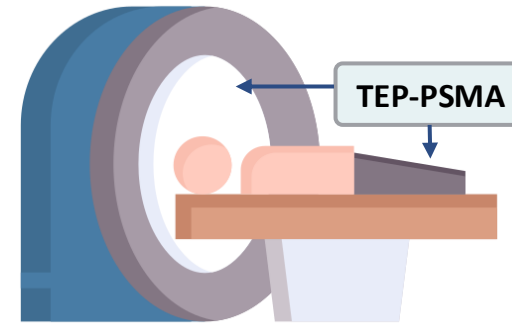
2. Modifications pour la scintigraphie osseuse



Faible volume (< 6 lésions)
(PCWG3) "Règle 2+2" pendant le flare-up
1-5 lésions nouvelles "Règle 2+0" en dehors du flare-up

Volume élevé (≥ 6 lésions)
≥ 6 nouvelles lésions Progression immédiatement confirmée (en dehors du flare-up)

3. Intégration de la TEP-PSMA



NE remplace PAS RECIST 1.1

Scanner	TEP-PSMA
Eval. Scanner recommandée en complément de la TEP-PSMA	
Analyse visuelle seule Pas de SUV ni quantif. volume	

Réponse Complète
Disparition de toutes les cibles métaboliques = **Réponse complète**

Définition de la progression

Os/Ganglions/Poumons → **Progression**

Foie/Autres → **Progression**

Si maladie oligométastatique (< 6 lésions), la progression doit être confirmée sur un 2^e examen réalisé ≥ 5 semaines plus tard
Si apparition de ≥ 5 lésions, progression immédiatement confirmée

Critères requis pour un essai prospectif de validation

Scanner de confirmation optionnel

PCWG4 : Proposition d'un rythme de surveillance



PCWG4 : proposition d'un rythme de surveillance basé sur l'évolution de la maladie

Imagerie	Initiale	6 premiers mois	Après 6 mois	Élévation du PSA ou progression clinique ou sur l'imagerie
Néoadjuvant/adjuvant (critère : survie sans métastase)				
Scintigraphie et scanner	Oui	A 6 mois	Tous les 6 mois	La fréquence de l'imagerie peut être plus élevée pour documenter la rechute de la maladie
PSMA	Oui	A 6 mois	A 12 et 18 mois	La fréquence de l'imagerie peut être plus élevée pour documenter la rechute de la maladie
APMS/N Rechute biochimique avec/sans métastases (critères : survie sans métastases ou SSPr)				
Scintigraphie et scanner	Oui	A 3 et 6 mois	Tous les 6 mois	La fréquence de l'imagerie peut être plus élevée pour documenter la progression de la maladie
PSMA	Oui	A 3 et 6 mois	A 12 et 18 mois	La fréquence de l'imagerie peut être plus élevée pour documenter la progression de la maladie
APMR (HT et/ou HTNG) avec/sans métastases (critères : survie sans métastases ou SSPr)				
Scintigraphie et scanner	Oui	Selon PCWG3	Tous les 3 mois	La fréquence de l'imagerie peut être plus élevée pour documenter la progression de la maladie
PSMA	Oui	Au cours des 3 premiers scanners	Tous les 6 mois	La fréquence de l'imagerie peut être plus élevée pour documenter la progression de la maladie

APMS/N : Androgen Pathway Modulation Sensitive (APMS) or Naïve (APMN) ; APMR : Androgen Pathway Modulation Resistant.

Les nouveaux critères PCWG4 : Conclusions

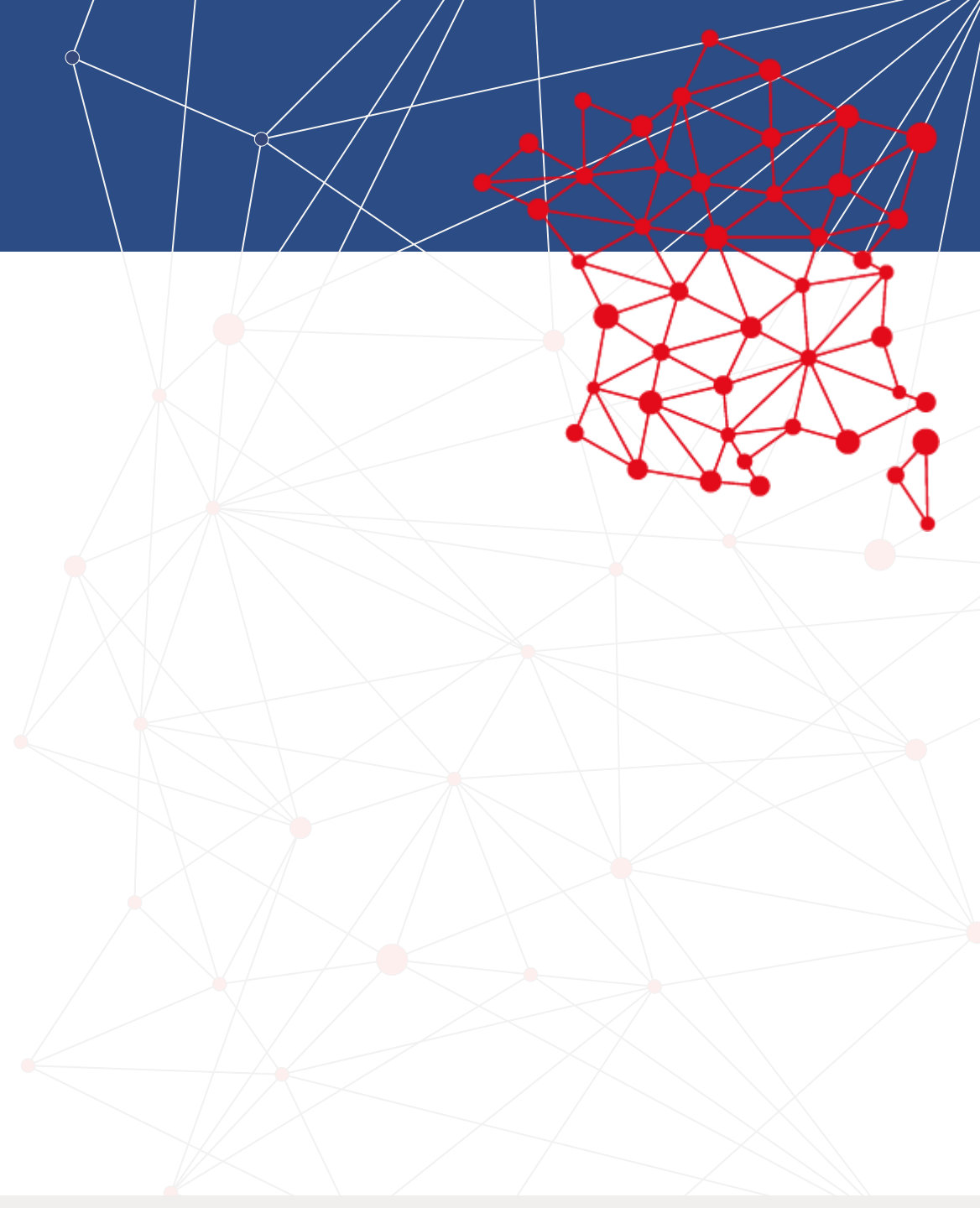


- Nouvelles appellations des entités nosologiques du cancer de la prostate
- Changement des critères de progression
- Incorporation de l'imagerie fonctionnelle



1. PEACE-3 -> Confirmation bénéfique en SG en faveur du radium + enzalutamide (applicabilité ?)
2. BRCAAway -> Suggère un bénéfice en SG en faveur de la combinaison HTNG + iPARP vs monothérapie (HTNG ou iPARP) chez patients avec altérations BRCA ou *ATM* (bénéfice en SG démontré pour enzalutamide + talazoparib (TALAPRO-2))
3. Phases I -> Données prometteuses avec nouvelle technologie (bispécifique « masqué » ; ²²⁵Actinium PSMA)
4. PCWG4 -> Nouvelles appellations et incorporation croissante des imageries fonctionnelles

TUMEURS DE LA VESSIE



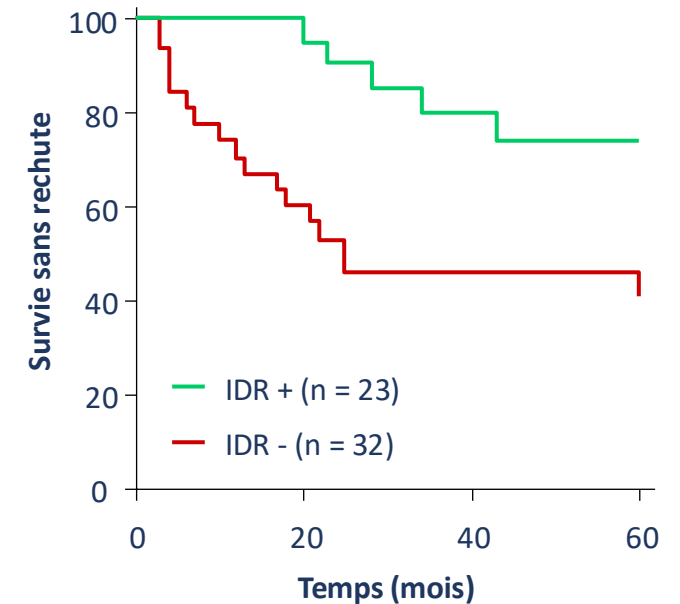
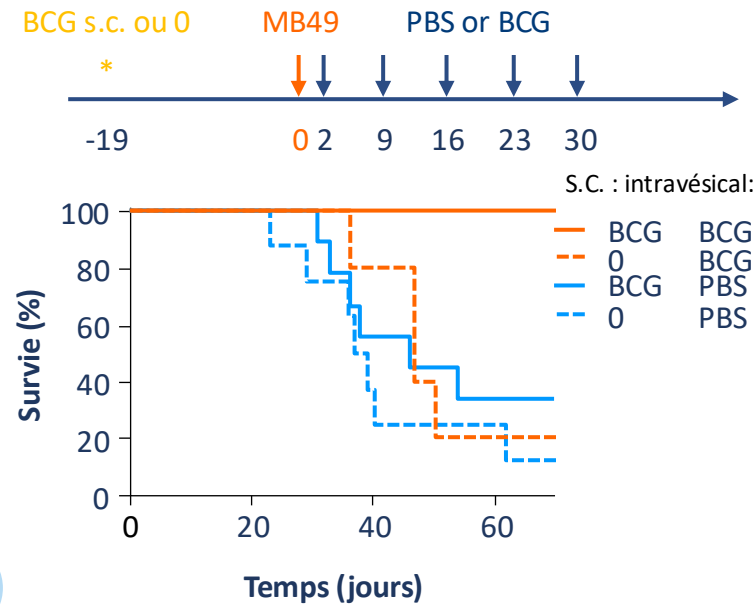
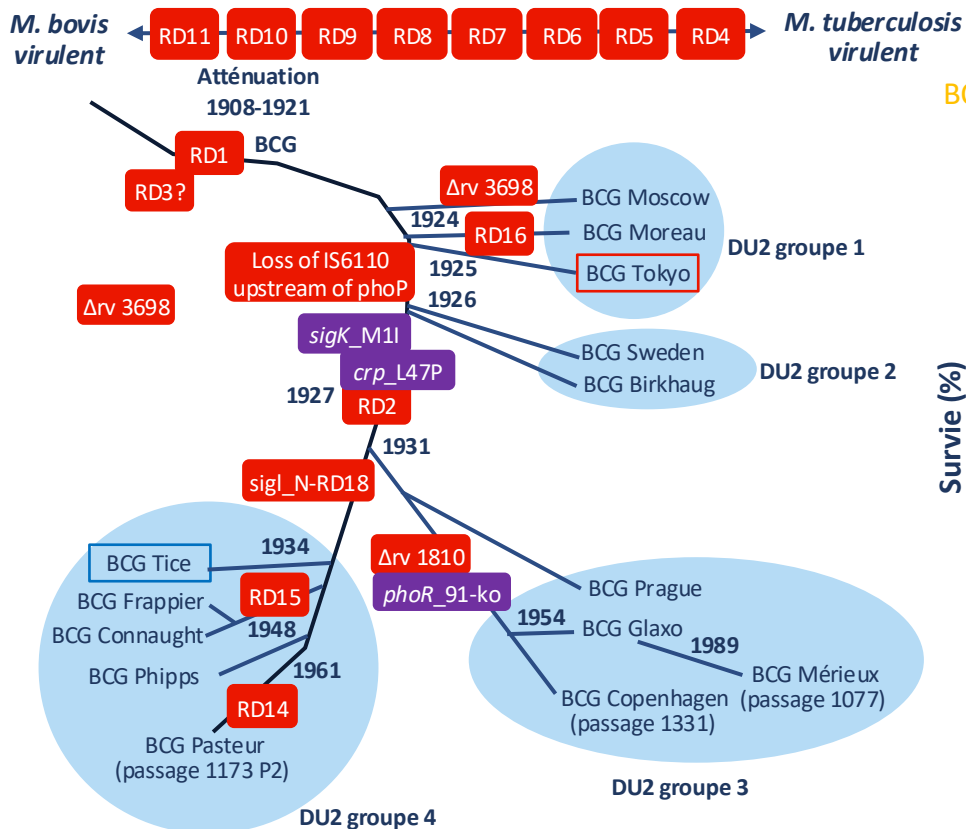
TVNIM



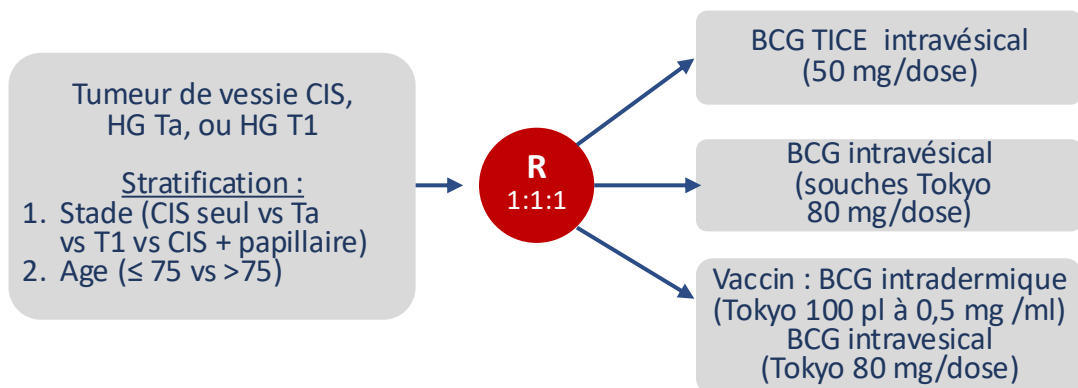
- Souches différentes de BCG
- Aux EU, seulement le TICE est disponible, des pénuries sont toujours d'actualité

Contexte

- Quelques données suggérant que le BCG sous-cutané pourrait potentialiser l'efficacité du BCG



SWOG S1602 : Schéma de l'étude



Caractéristiques	TICE (n=330)	Tokyo (n=327)	Prime (n=327)
Age, médian (écart)	70,6 (26,6-88,7)	70,9 (37,6-99,1)	70,6 (33,5-95,3)
Race, n (%)			
Blanche	313 (94,9%)	282 (86,2%)	296 (90,5%)
Noire	11 (3,3%)	26 (8,0%)	13 (4,0%)
Autres	6 (1,8%)	19 (5,8%)	18 (5,5%)
Hommes, n (%)	270 (81,8%)	270 (82,6%)	276 (84,4%)
Tabagisme actuel	53 (17%)	50 (16%)	63 (20%)
Tabagisme ancien	152 (48%)	144 (46%)	151 (48%)
Stade pathologique Ta seul	117 (35,5%)	116 (35,5%)	117 (35,8%)
T1 seul	77 (23,3%)	84 (25,7%)	84 (25,7%)
Ta+T1	22 (6,7%)	16 (4,9%)	17 (5,2%)
CIS seul	40 (12,1%)	36 (11,0%)	37 (11,3%)
Papillaire + CIS	74 (22,4%)	75 (22,9%)	72 (22,0%)
Variant histologique n (%)	20 (6,1%)	7 (2,1%)	17 (5,2%)
Tumeur multifocale n (%)	81 (24,6%)	91 (27,8%)	88 (26,9%)

Critère principal : SSR* de haut grade (cystectomie, nouveau traitement, décès toutes causes)

Traitement :

BCG : induction (6 hebdo) + maintenance (3 hebdo) à M3, 6, 12, 18, 24, 30, 36
Vaccination : IBCG intradermique 21 jours avant le BCG intravesical

Méthodologie

- IDR initial, 3 et 6 mois
- Population prévue : 924 patients (308/bras)
- Suivi : 5 ans

Résultats

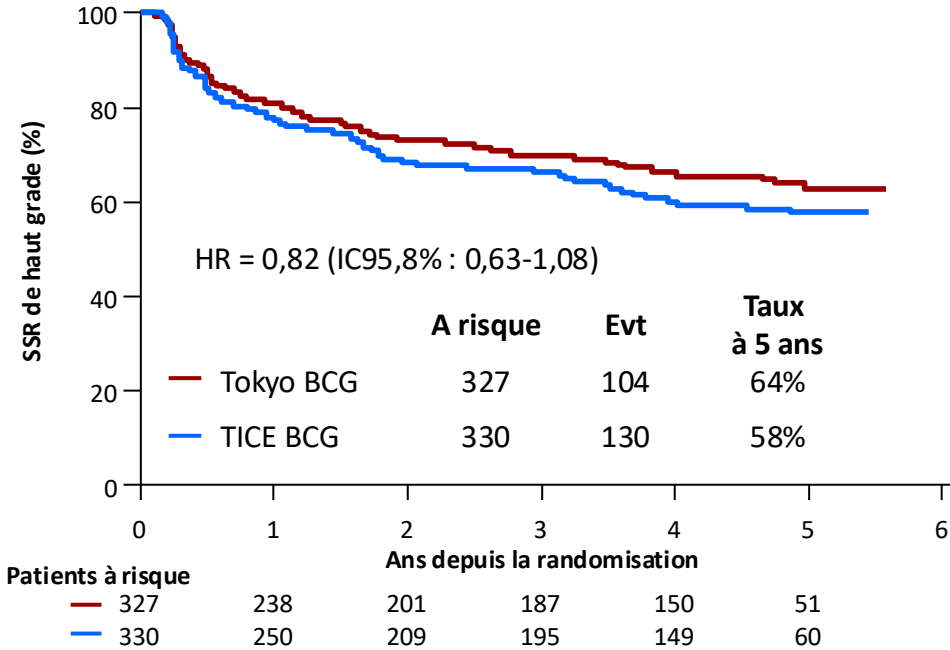
Patients évaluable	TICE (n=333)	Tokyo (n=332)	PRIME (n=335)
Induction terminée	325 (98%)	319 (98%)	315 (96%)
Maintenance ≤ 1 an	116 (34%)	148 (45%)	161 (49%)
Maintenance > 1 an	159 (48%)	126 (39%)	118 (36%)
Perdus de vue ou sortis d'étude	18 (5%)	39 (12%)	29 (9%)

*SSR : survie sans rechute

SWOG S1602 : SSR de haut grade



Non infériorité de la souche Tokyo vs TICE



Le vaccin n'augmente pas les RC dans les CIS

Évaluables patients	Tokyo BCG	
	Pas de vaccin (n = 110)	Vaccin (n = 109)
RC à 6 mois (+/- 21 jours)	73 (66,4%)	73 (67,0%)

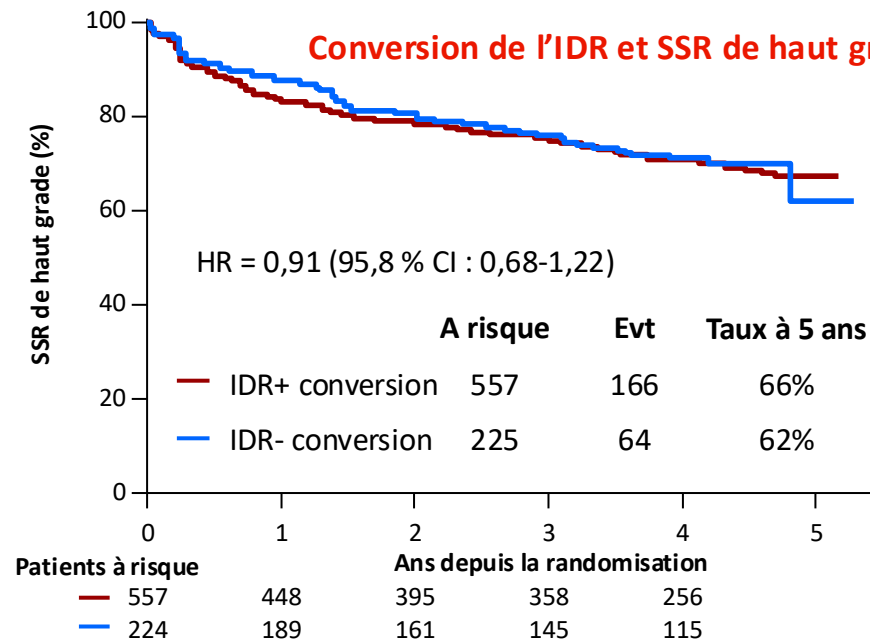
Dans les CIS : non infériorité de la souche Tokyo vs TICE

Patients évaluables	TICE (n = 114)	Tokyo (n = 110)
RC prouvée sur biopsies à 6 mois (+/- 21j)	80 (70,2%)	73 (66,4%)
Durée de la RC de 2 ans	84%	87%

Différence (TICE - Tokyo) : 3,8 % (IC95%: 8,4 %-16,0 %)

- Pas de différence dans la tolérance (% EIs)
- Scores « Bladder Cancer Index urinary domain » à 6 mois : QdV urinaire meilleure dans le groupe TICE (pertinence clinique limitée)

Conversion de l'IDR et SSR de haut grade : pas d'association



Conversion de l'IDR plus élevée avec Tokyo vs BCG TICE

Bras	Taux de conversion de l'IDR
TICE BCG	59/272 (22%)
Tokyo BCG	81/248 (33%)
Vaccin + Tokyo BCG	85/262 (32%)



- Non infériorité de la souche BCG Tokyo vs BCG TICE
Les souches disponibles en France sont la Moscow (Majorelle) et la Copenhagen (Medac) que l'HAS considère comme bioéquivalente
- La pénurie de BCG **aux USA** pourrait être atténuée grâce au BCG Tokyo
- Fréquence des troubles mictionnels et d'EIs de grade ≥ 3 plus élevée avec la souche Tokyo (vs TICE)
- La vaccination à J-21 n'améliore pas les résultats
NB : vaccination par BCG non-obligatoire aux USA
- La conversion de l'IDR n'est pas fréquente ($\sim 30\%$) et n'est pas corrélée avec la réponse

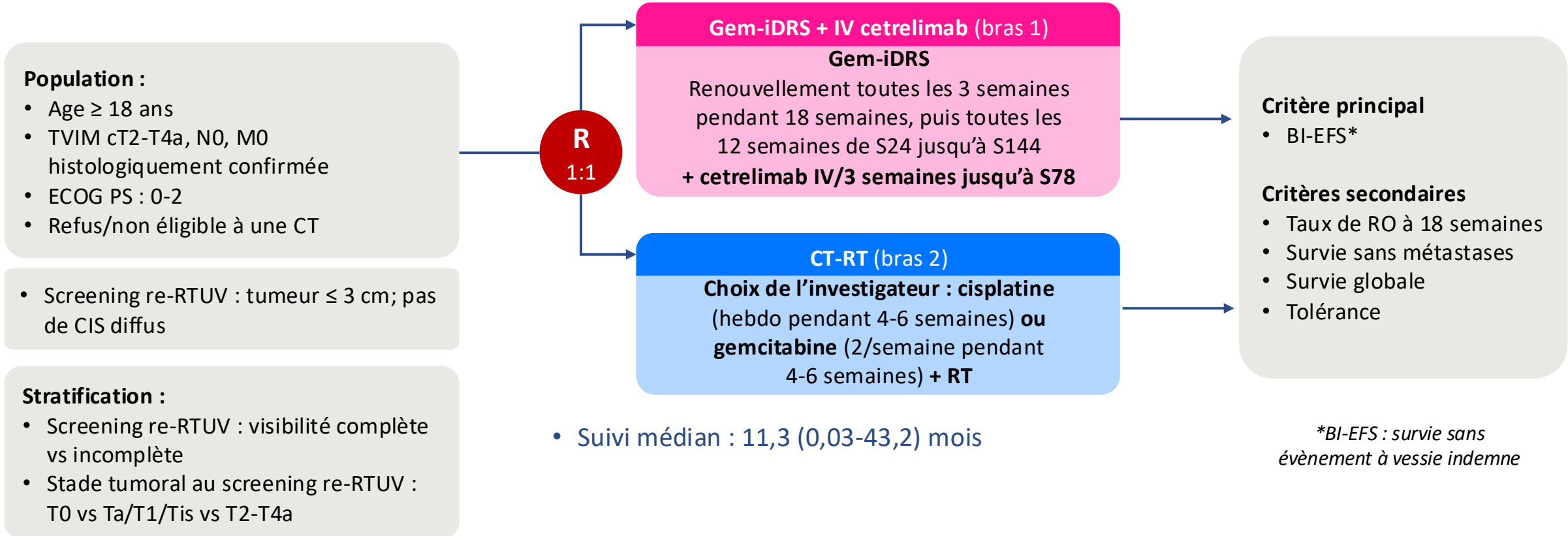


TVIM

Traitements conservateurs

SunRISe-2 : Étude de phase III

Gemcitabine Intravesical System (Gem-iDRS) + cetrelimab versus CT-RT dans les TVIM



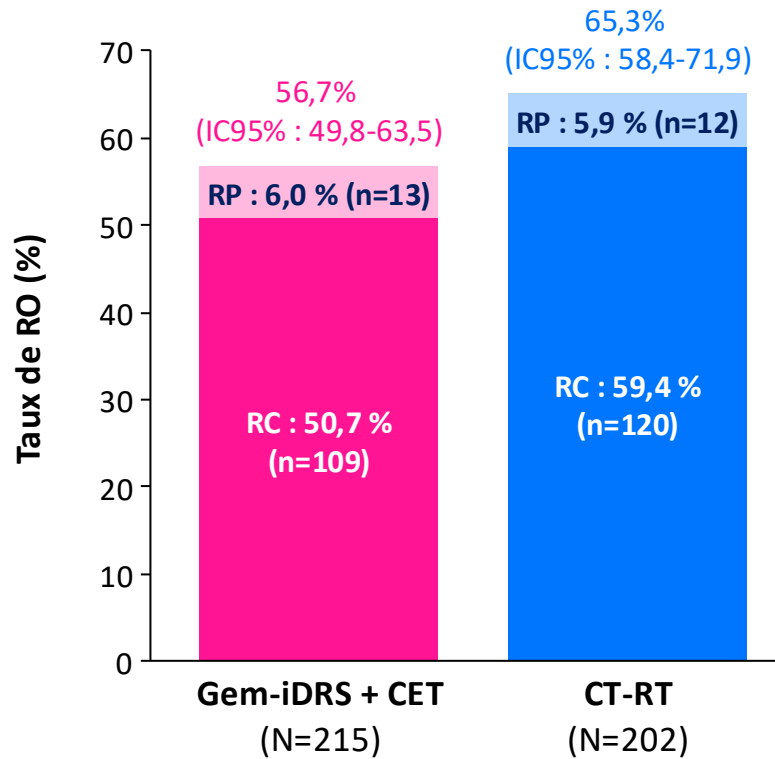
Etude arrêtée pour futilité lors de l'analyse intermédiaire

SunRISe-2 : RC à 18 semaines obtenue chez la majorité des patients dans les 2 bras

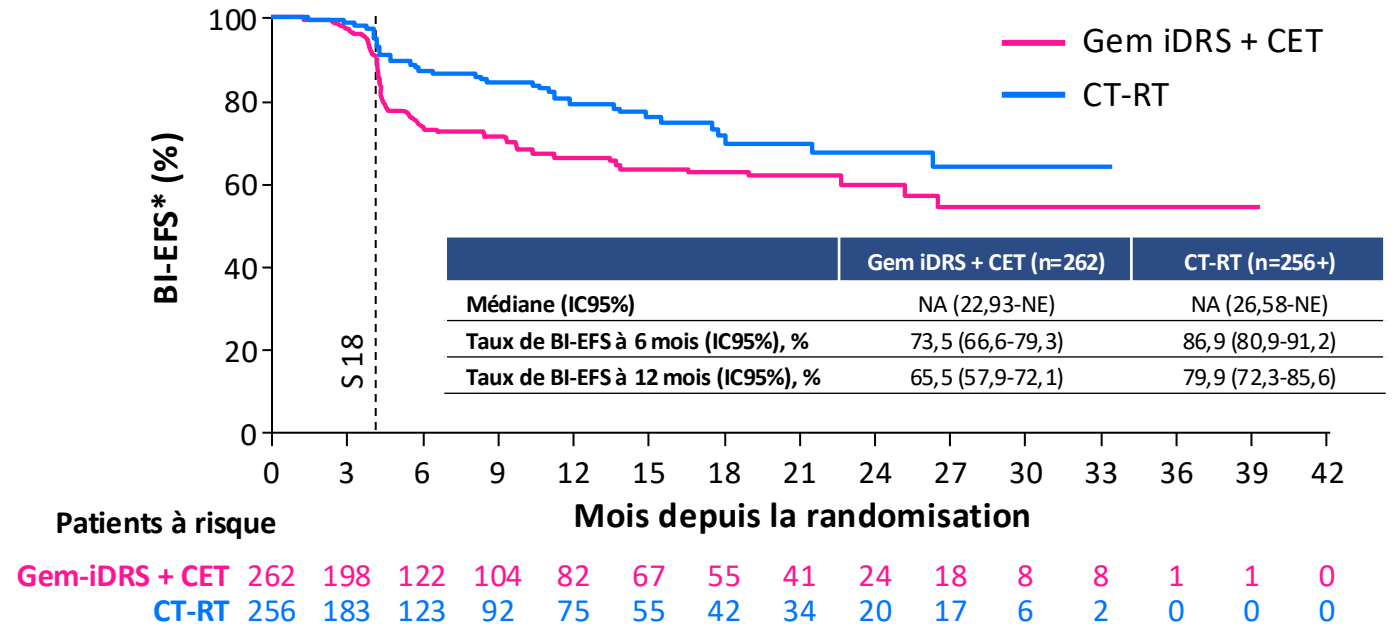
GEM-iDRS + Cetrelimab : pas de supériorité sur la BI-EFS



Taux de RO à S18



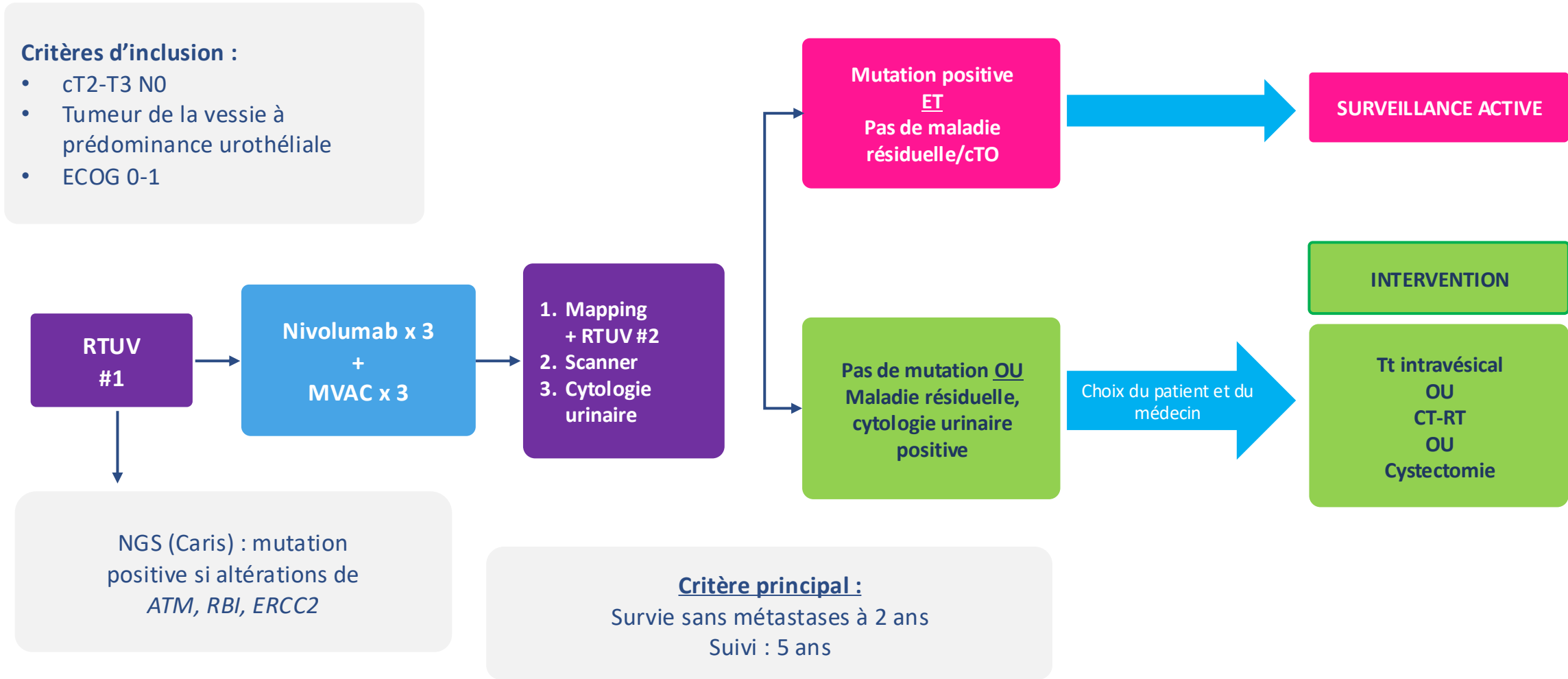
BI-EFS



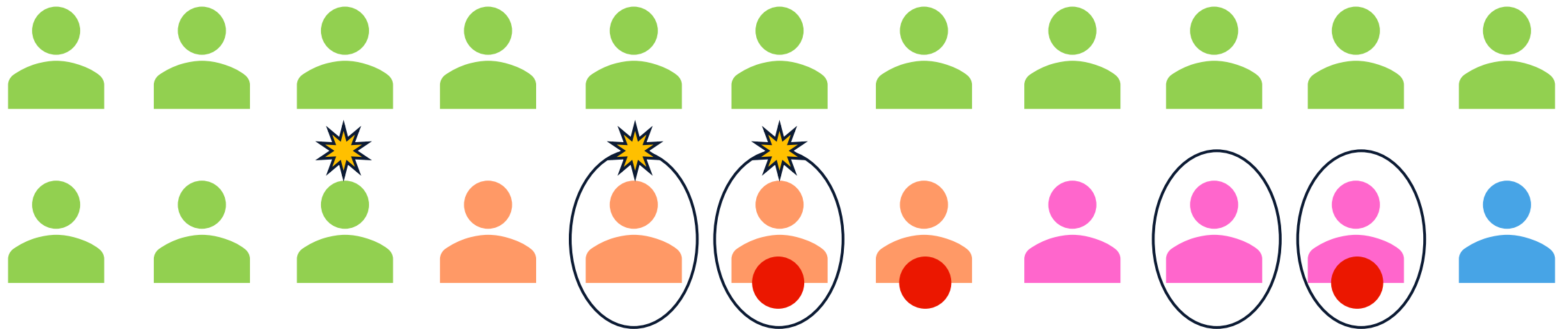
D'autres études évaluent l'administration continue et locale de la chimiothérapie avec le Gem-iDRS dans les TVNIM (SunRISe-1,3 et 5)

*BI-EFS : survie sans évènement à vessie indemne

RETAIN-2 : Schéma



RETAIN-2 : Évolution au sein du groupe « Surveillance active »



Cystectomie de rattrapage



Métastases



Intervention recommandée, mais choix d'une surveillance active



Pas de rechute
(n=14)



Rechute TVNIM
(n=4)

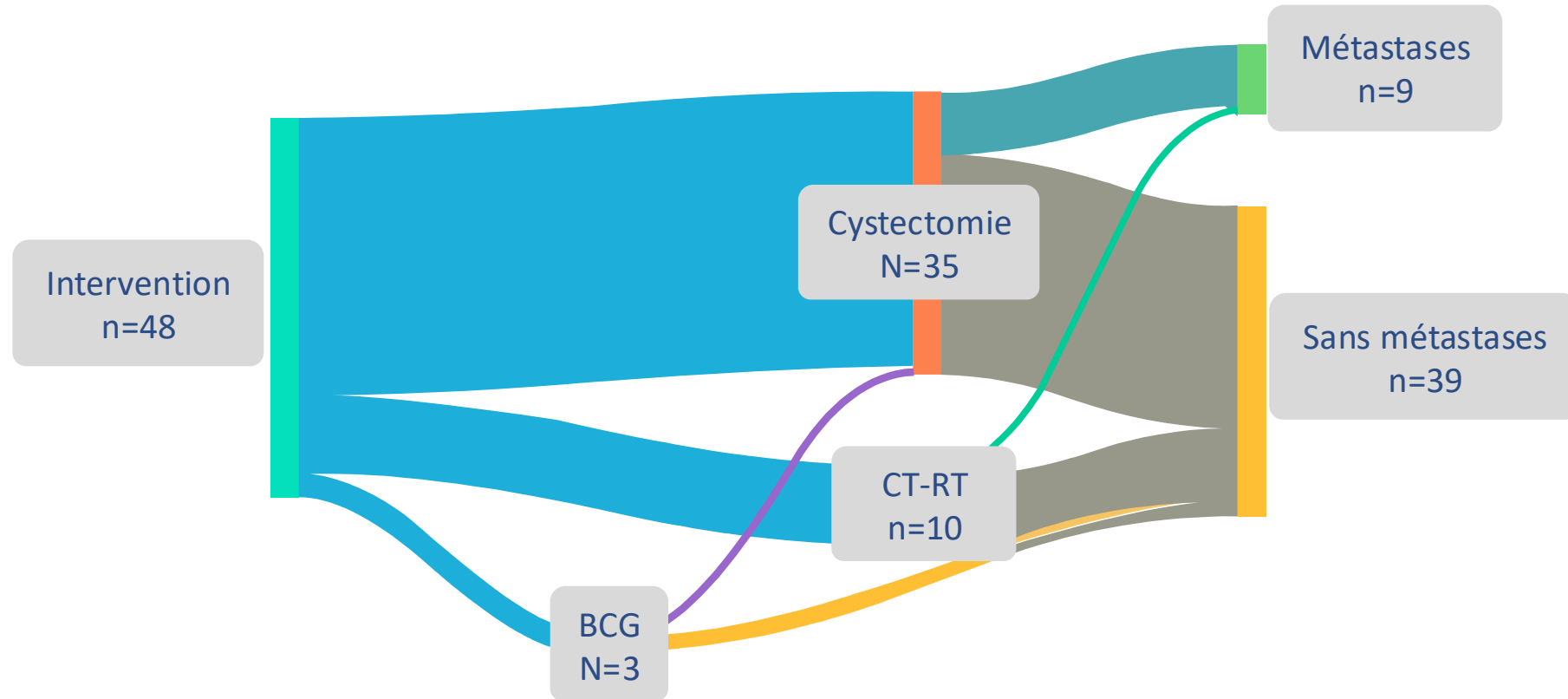


Rechute TVIM
(n=3)



Rechute ganglionnaire pelvienne (n=1)

RETAIN-2 : Évolution au sein du groupe « Intervention »



Parmi les patients ayant eu une cystectomie : **46%** ypT0 et **63%** < ypT1

INDIBLADE : Étude de phase II monobras



N=50

Inclusion

- TVIM cT2-4aN0-2M0
- Ganglions suspects éventuellement candidats à une RT
- WHO 0-1
- Histologie CU >70%

Exclusion

- Irradiation pelvienne antérieure
- Tt systémique antérieur de TVIM
- CU voies excrétrices supérieures ou CIS étendu
- Hydronéphrose bilatérale

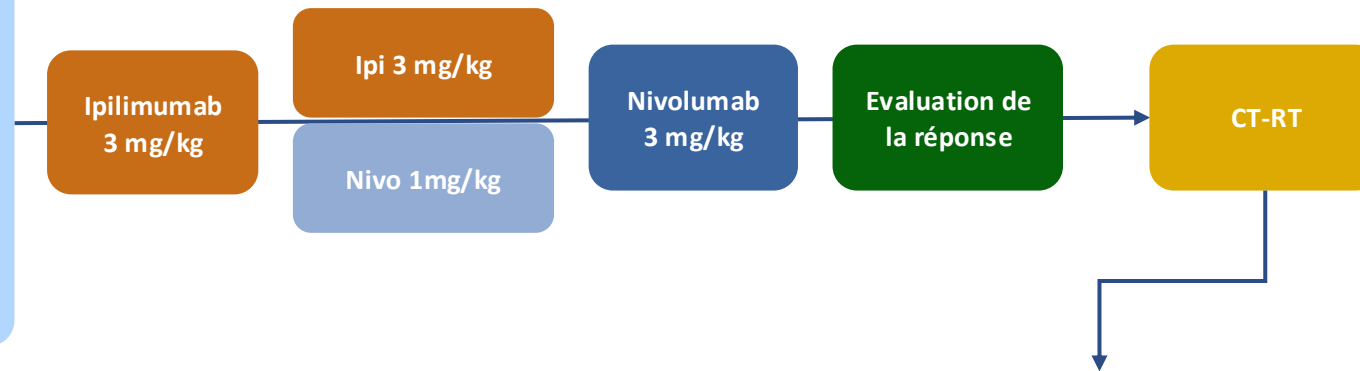


Schéma de suivi	Screening pré inclusion	Evaluation de la réponse (RE) 1	Evaluation de la réponse (RE) 2
RTUV	•	•	
Scanner thoracique/abdominal	•	•	•
IRMmp	•	•	•
Cystoscopie	•	•	•

Schéma de traitement
Radiothérapie 20x2/2,75 Gy
Mitomycine 12 mg/m ²
5-FU 500 mg/m ² OU Capécitabine 2x825 mg/m ²

Traitements reçus	Total (n=50)
IO cycles	n (%)
1	1 (2%)
2	20 (40%)
3	29 (58%)
CT-RT	n (%)
Oui	45 (90%)
Non	5 (10%)

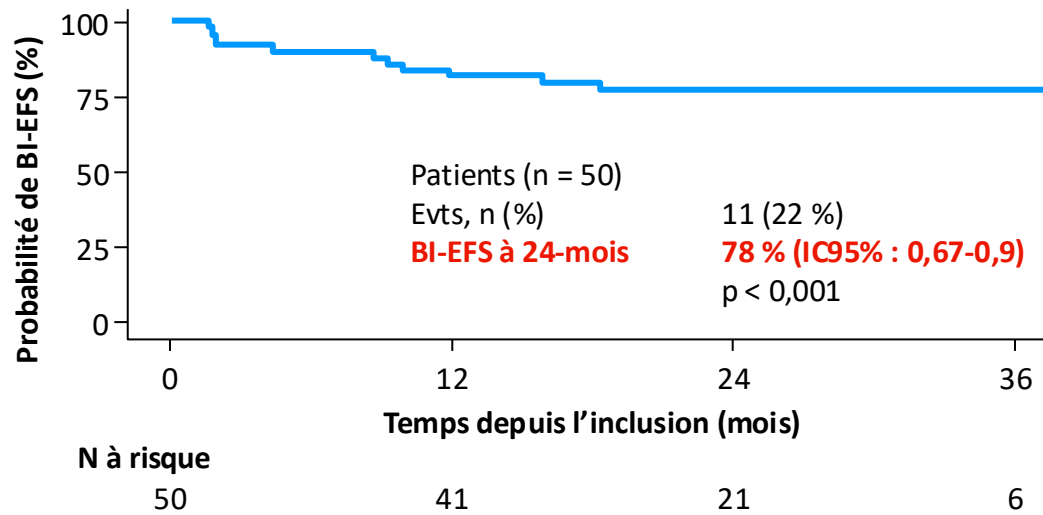
Critère principal : BI-EFS*

*BI-EFS : survie sans évènement à vessie indemne

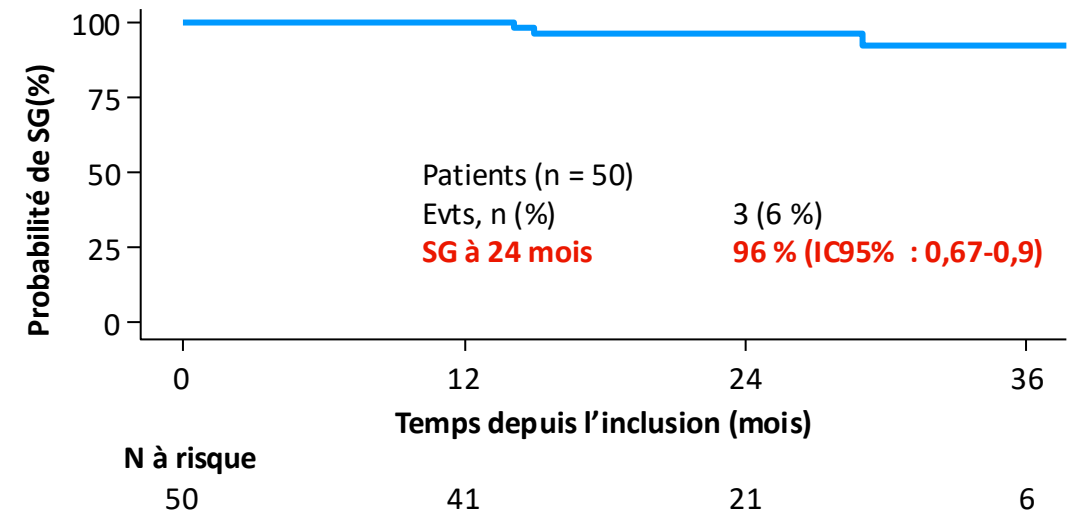
INDIBLADE : Résultats



Critère principal : survie sans évènement à vessie indemne (BI-EFS)



Survie globale



- **Tolérance**

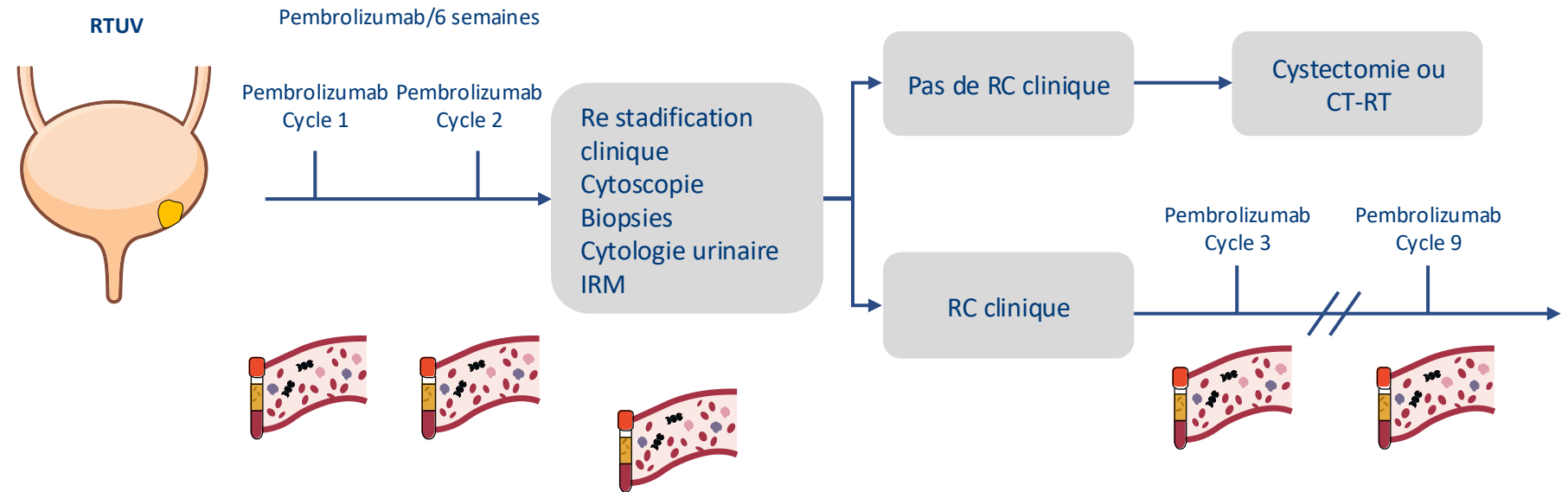
- pas de nouveau signal
- Els de grade 3-4 liés à l'IO de grade 3-4 : 24% des patients
- Els de grade 3-4 liés à la CT-RT : 7% des patients

HCRN GU20-444 : Étude de phase II



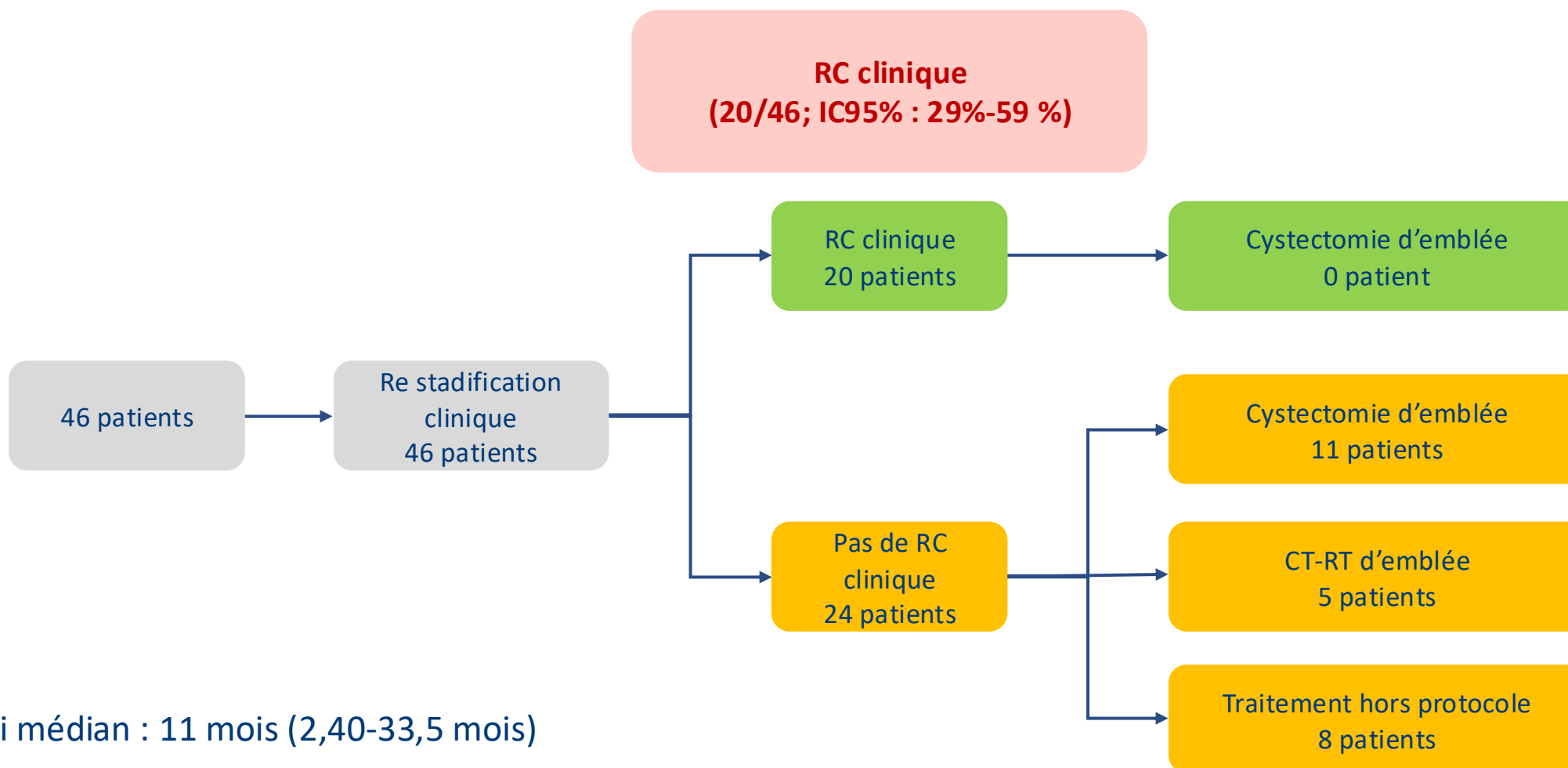
Eligibilité

- CU de vessie cT2-3N0M0
- Refus/inéligibilité au cisplatine
- Cl créatinine ≥ 30 ml/min



- Critères principaux
 - Taux de RC clinique
 - Taux de survie sans métastases à 2 ans chez les patients en RC et n'ayant pas eu de cystectomie d'emblée
- Critères secondaires
 - Tolérance, survie sans métastases à 2 ans, BI-EFS, SG

HCRN GU20-444 : Répartition des patients



- Suivi médian : 11 mois (2,40-33,5 mois)

TVIM

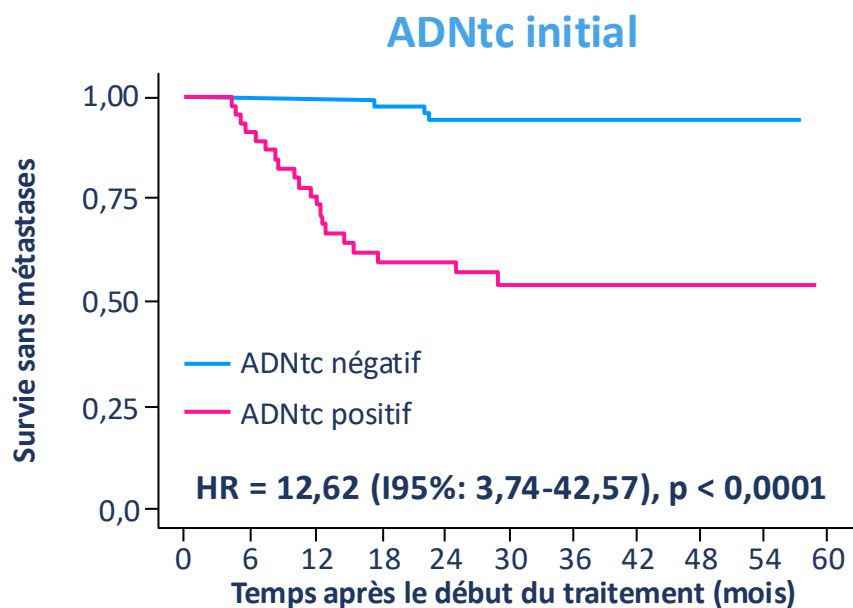
ADN tumoral circulante (ADNtc)

Valeur pronostique de la positivité de l'ADNtc dans les études RETAIN 2

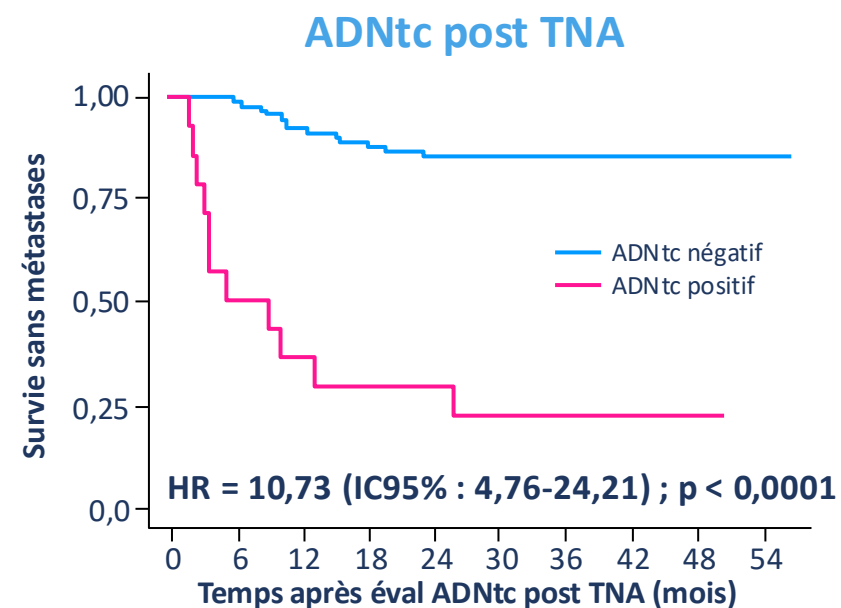


- ADNtc+ à l'inclusion : 42,3% des patients
- ADNtc+ post traitement : 13,6% des patients

Positivité initiale de l'ADNtc et après traitement néoadjuvant fortement associée à un plus mauvais pronostic dans la population globale



—	64	64	64	62	56	41	28	22	15	5	0
—	47	43	34	26	24	17	16	10	6	3	0

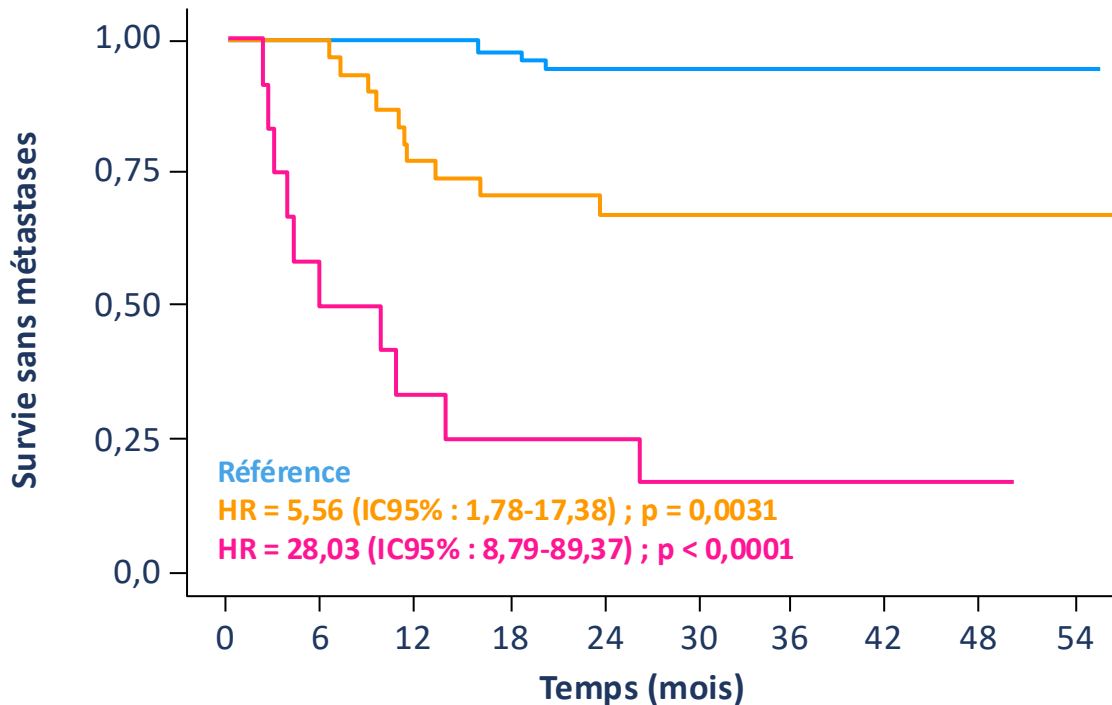


—	89	88	81	75	62	52	39	28	17	5
—	14	7	5	4	4	3	2	1	1	0

Valeur pronostique de la dynamique de l'ADNtc dans les études RETAIN 2



Population globale (RETAIN-1/2) : évolution de l'ADNtc (initial et après traitement néoadjuvant)



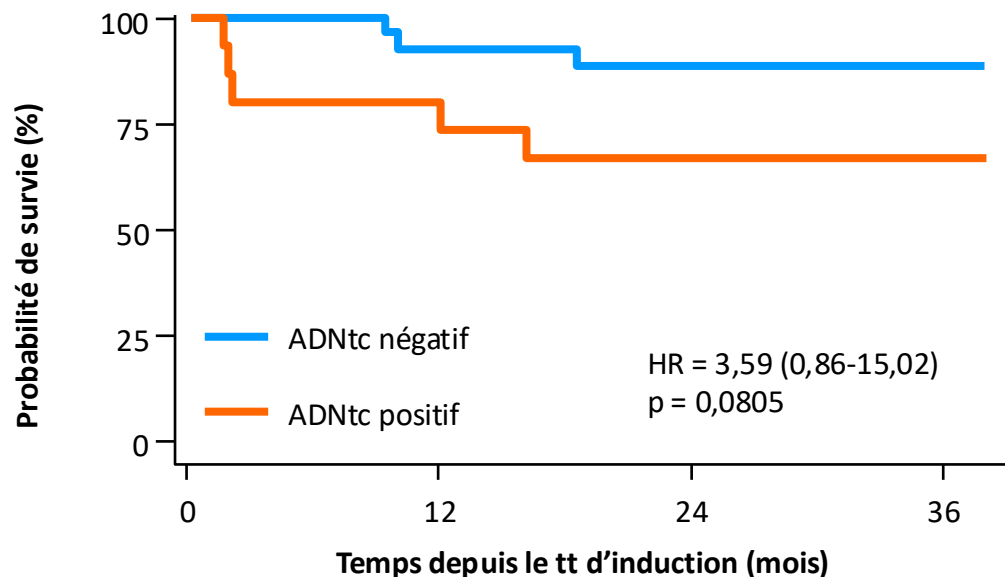
La disparition de l'ADNtc après traitement est associée à un pronostic plus favorable qu'en cas de persistance d'ADNtc
 Mais, moins favorable qu'en l'absence d'ADNtc avant traitement

ADNtc négatif	57	57	57	54	45	37	26	19	13	4
Disparition de l'ADNtc	32	31	24	21	17	15	13	9	4	1
ADNtc positif persistant	12	6	4	3	3	2	1	1	1	0

Valeur pronostique de la positivité de l'ADNtc dans l'étude INDIBLADE

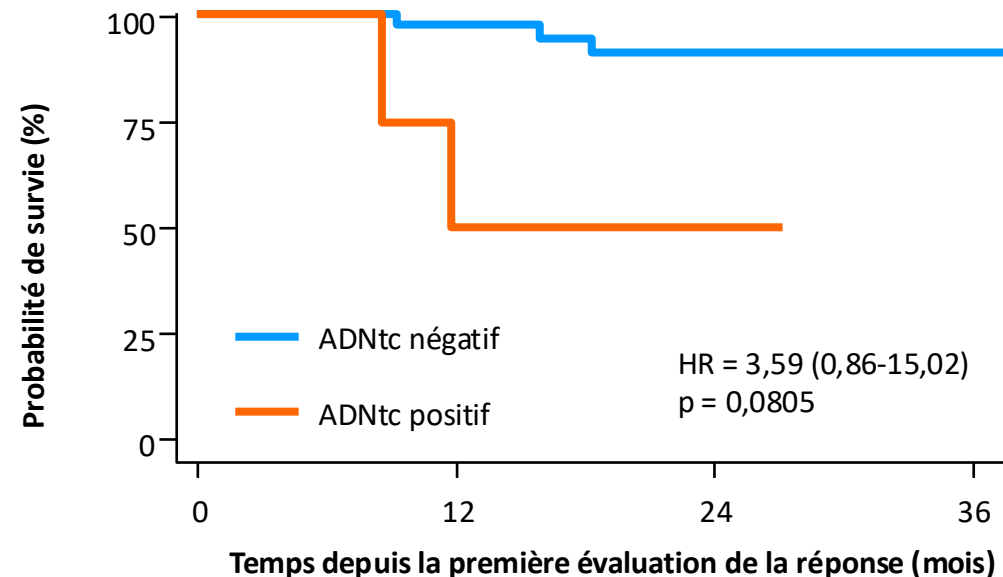


BI-EFS* en fonction du statut initial ADNtc



N à risque		Temps depuis le tt d'induction (mois)			
		0	12	24	36
ADNtc négatif	28	26	12	3	3
ADNtc positif	15	11	8	3	3

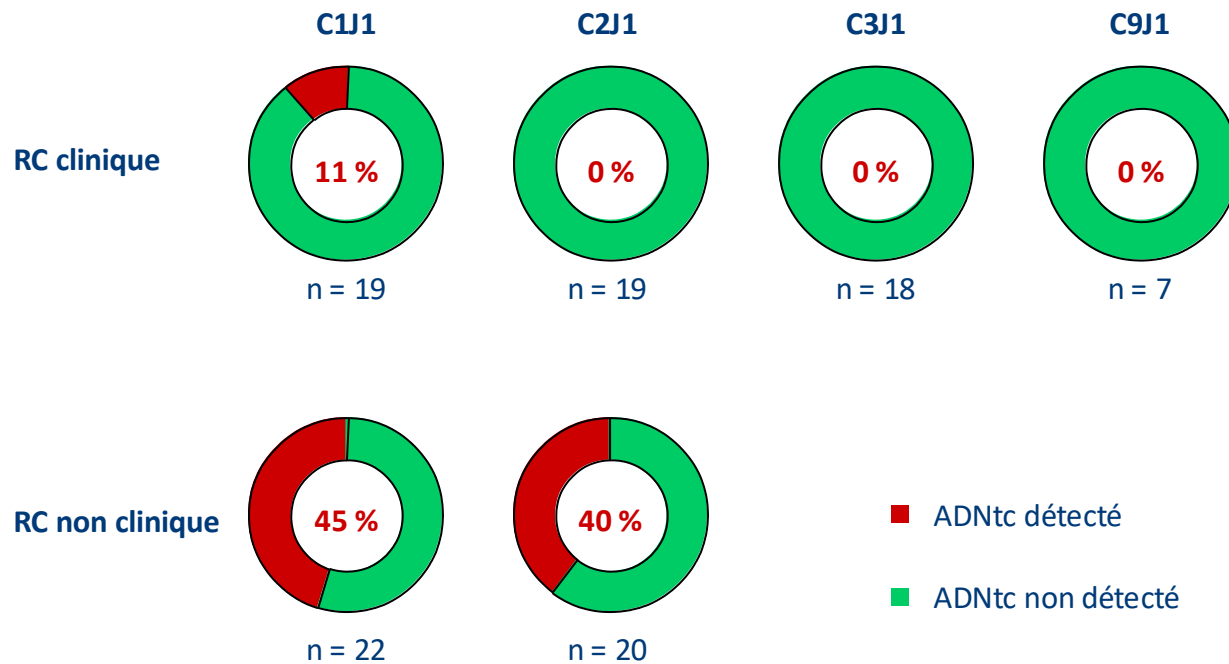
BI-EFS* en fonction du statut ADNtc post-induction



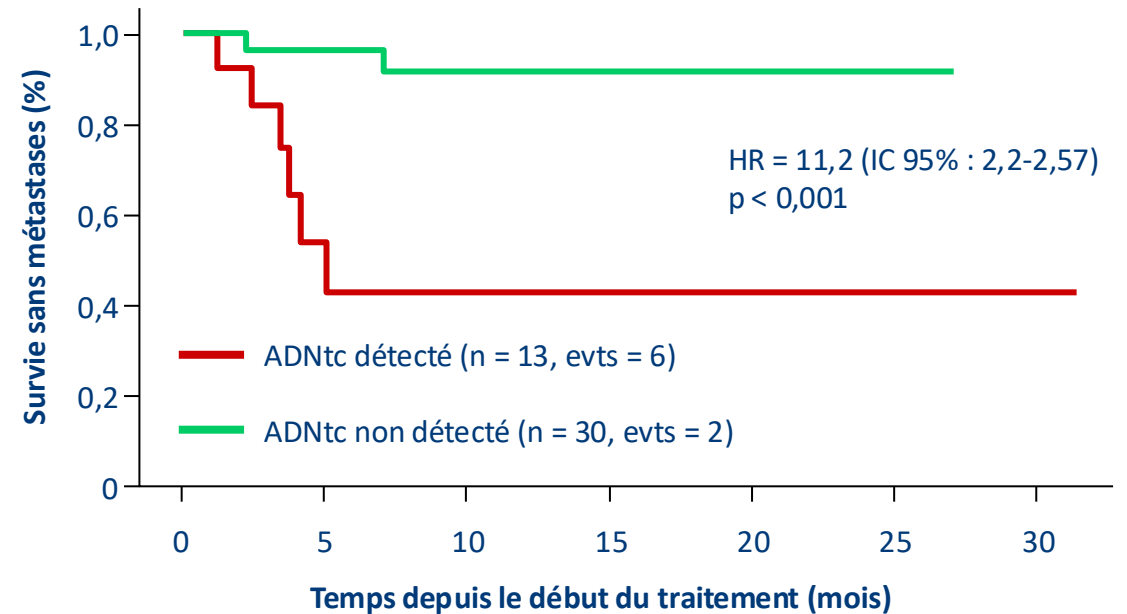
N à risque		Temps depuis la première évaluation de la réponse (mois)			
		0	12	24	36
ADNtc négatif	36	35	19	5	5
ADNtc positif	4	2	1	0	0

*BI-EFS : survie sans évènement à vessie indemne

Valeur pronostique de la positivité de l'ADNtc dans l'étude HCRN GU20-444

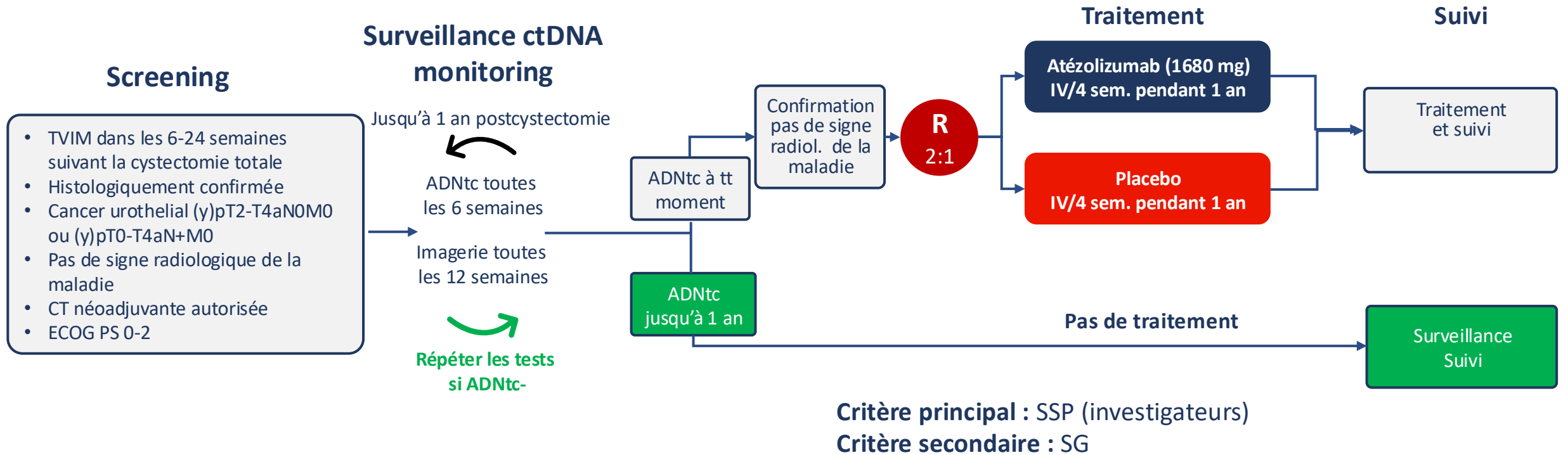


Survie sans métastase en fonction du statut initial d'ADNtc (C1J1)



- Aucun evt métastatique survenu chez les patients avec un ADNtc initial indétectable
Evts survenus chez les patients avec un ADNtc indétectable à C1J1 : (1) décès non lié au cancer, (2) nodule pulmonaire suspect évoquant un 2^{ème} cancer primitif

Valeur pronostique de la positivité de l'ADNtc dans l'étude HCRN IMvigor011. Schéma de l'étude



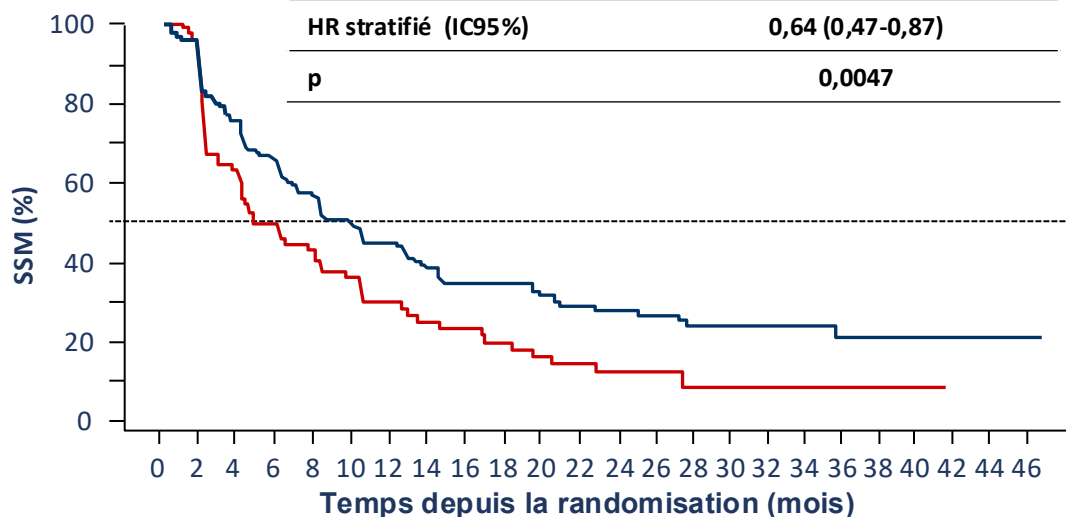
IMvigor011, étude de phase III, menée dans les TVIM pour évaluer l'évolution de l'ADNtc après un traitement adjuvant par atézolizumab vs placebo

Valeur pronostique de la positivité de l'ADNtc dans l'étude HCRN IMvigor011

Rappel des résultats de l'étude

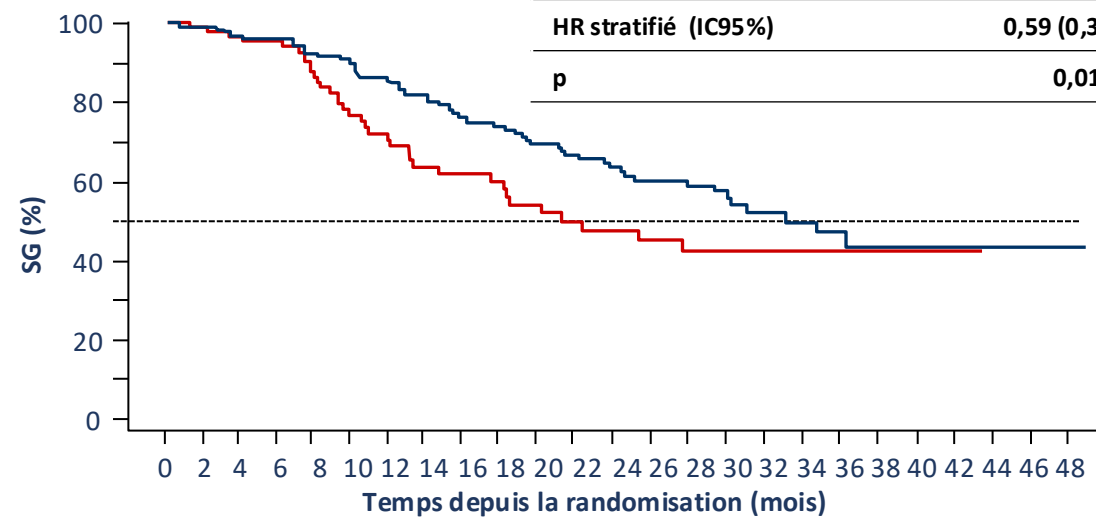


	Atézolizumab (n = 167)	Placebo (n = 83)
Evts, n (%)	112 (67,1)	66 (79,5)
SSM, médiane (IC95%), mois	9,9 (7,2-12,7)	4,8 (4,1-8,3)
HR stratifié (IC95%)	0,64 (0,47-0,87)	
p	0,0047	



Atézolizumab	167	145	122	105	89	73	63	50	42	40	36	28	26	22	16	16	11	9	4	3	3	2	1	1
Placebo	83	69	50	38	32	25	18	15	14	11	9	7	6	5	2	2	1	1	1	1	1	1		

	Atézolizumab (n = 167)	Placebo (n = 83)
Evts, n (%)	60 (35,9)	36 (43,4)
SG, médiane (IC95%), mois	32,8 (27,7-NE)	21,1 (14,7-NE)
HR stratifié (IC95%)	0,59 (0,39-0,90)	
p	0,0131	



Atezolizumab	167	162	155	154	143	130	118	108	92	86	75	65	59	51	43	30	23	19	12	7	5	3	2	1	1
Placebo	83	80	76	74	65	53	44	36	34	30	26	21	19	17	15	13	10	10	8	5	2	1			

Réduction du risque de récurrence et de décès en cas de traitement par atézolizumab vs Placebo, initié à la détection d'ADNtc

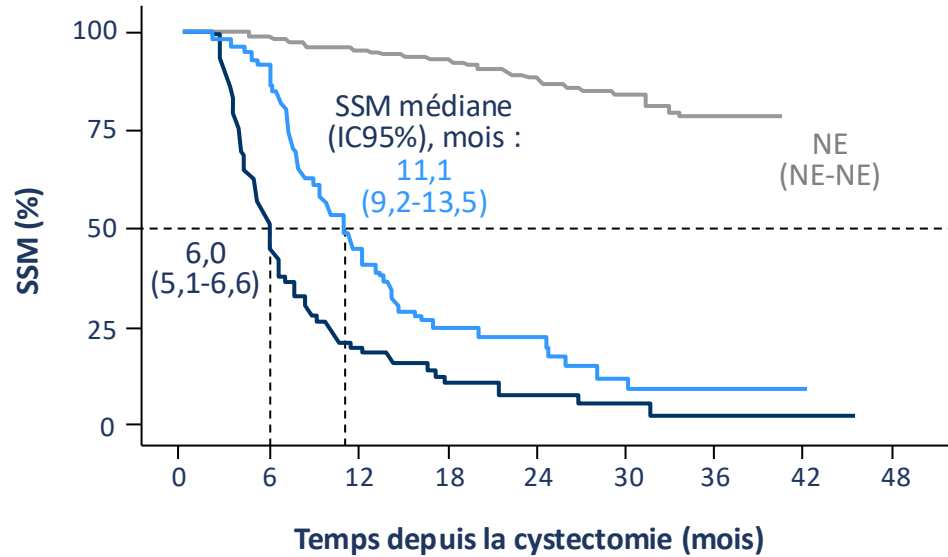
Valeur pronostique de la positivité de l'ADNtc dans l'étude HCRN IMvig011

Une détection précoce de l'ADNtc a été associée à des résultats cliniques inférieurs



Non traités
ADNtc+
(n=212)

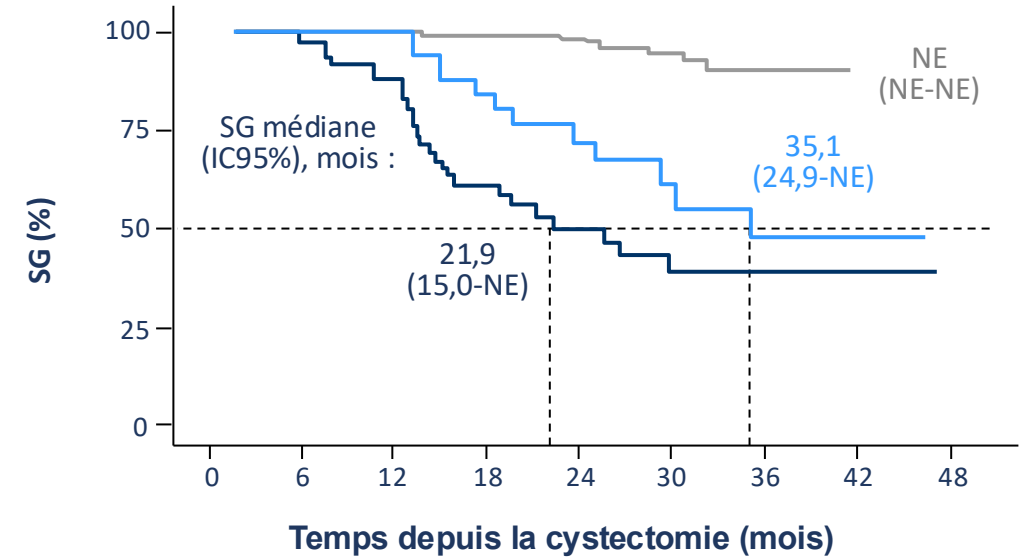
ADNtc-
(n=357)



N à risque		0	6	12	18	24	30	36	42	48
ADNtc-	357	342	303	233	116	66	20	0	0	0
ADNtc+ à un test ultérieur	86	69	28	12	9	4	2	1	0	0
ADNtc+ initial	126	39	15	7	4	3	1	1	0	0

Taux de SSM, % (n à risque)

Mois	ADNtc-	ADNtc initial +	ADNtc à un test ultérieur
6	98,0 (342)	49,9 (39)	89,1 (69)
12	95,4 (303)	19,2 (15)	43,8 (28)
24	88,4 (116)	8,2 (4)	22,3 (9)



N à risque		0	6	12	18	24	30	36	42	48
ADNtc-	357	345	319	250	138	79	26	0	0	0
ADNtc+ à un test ultérieur	86	70	42	25	15	10	6	3	0	0
ADNtc initial	126	47	38	22	14	10	7	3	0	0

Taux de SG, % (n à risque)

Mo	ADNtc-	ADNtc initial	ADNtc à un test ultérieur
6	100 (345)	96,4 (47)	98,8 (70)
12	100 (319)	87,4 (38)	98,8 (42)
24	97,1 (138)	48,5 (14)	71,8 (15)

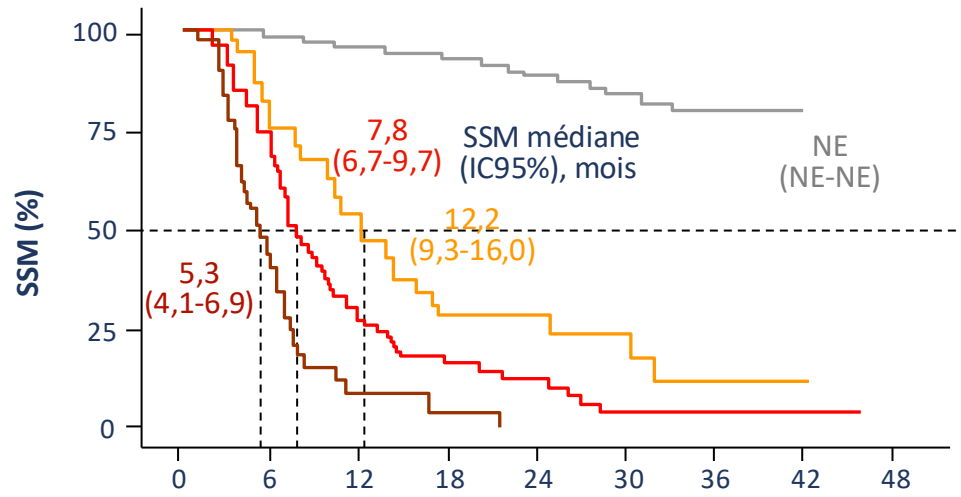
Valeur pronostique de la positivité de l'ADNtc dans l'étude HCRN IMvigor011



Une concentration élevée de l'ADNtc a été associée à des résultats cliniques inférieurs

Non traités
ADNtc+
(n=212)

ADNtc-
(n=357)

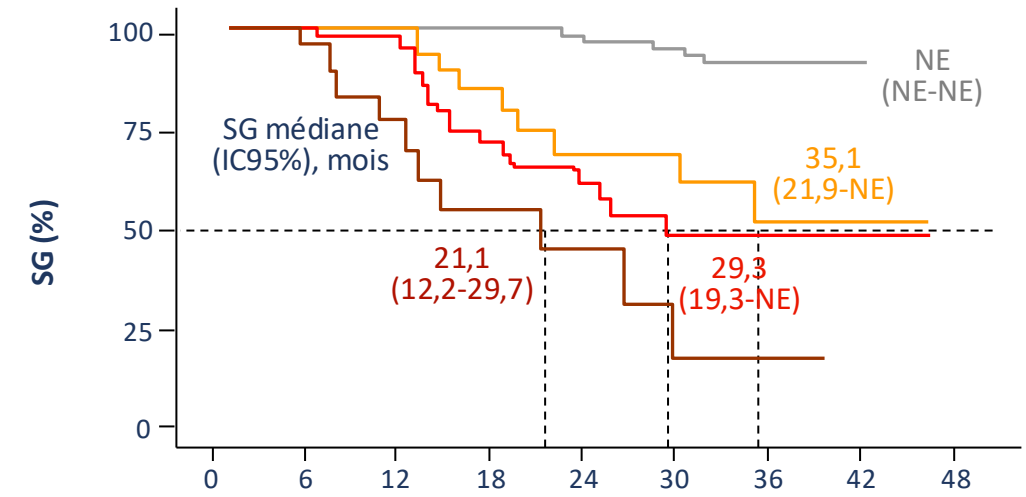


N à risque

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
ADNtc-	357	342	303	233	116	66	20	0	0
< 0,1 MTM/ml	56	39	22	9	7	5	2	1	0
> 0,1 < 3 MTM/ml	99	55	18	9	6	2	1	1	0
> 3 MTM/ml	57	14	3	1	0	0	0	0	0

Taux de SSM, % (n à risque)

Mois	ADNtc-	≤ 0,1 MTM/ml	> 0,1 ≤ 3 MTM/ml	> 3 MTM/ml
6	98,0 (342)	82,1 (39)	71,2 (55)	44,0 (14)
12	95,4 (303)	53,4 (22)	26,6 (18)	9,4 (3)
24	88,4 (116)	28,4 (7)	13,2 (6)	0 (0)



N à risque

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
ADNtc-	357	345	319	250	138	79	26	0	0
< 0,1 MTM/ml	56	40	30	18	11	9	5	3	0
> 0,1 < 3 MTM/ml	99	59	40	23	15	10	7	3	0
> 3 MTM/ml	57	18	10	6	3	1	1	0	0

Taux de SG, % (n à risque)

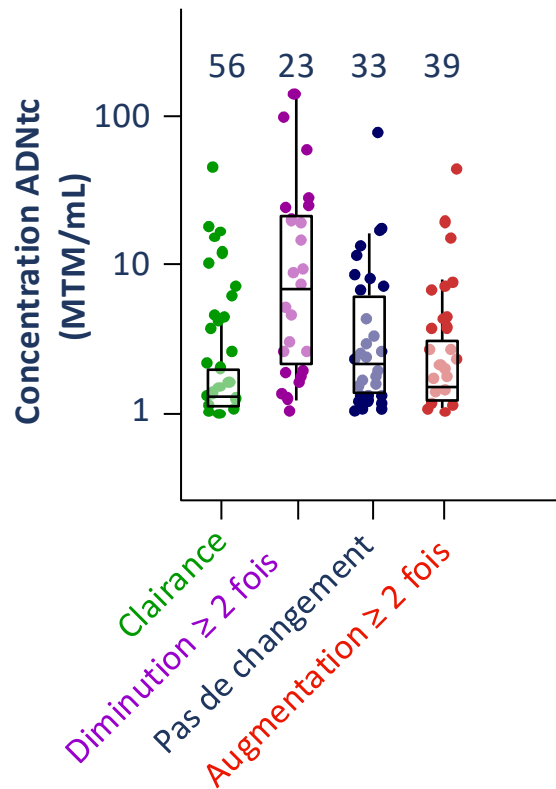
Mois	ADNtc-	≤ 0,1 MTM/ml	> 0,1 ≤ 3 MTM/ml	> 3 MTM/ml
6	100 (345)	100 (40)	97,2 (59)	95,2 (18)
12	100 (319)	100 (30)	95,0 (40)	76,0 (10)
24	97,1 (138)	67,4 (11)	60,1 (15)	42,6 (3)

Atézolizumab : la réduction ou la disparition de l'ADNct était associée à une amélioration de la SSE

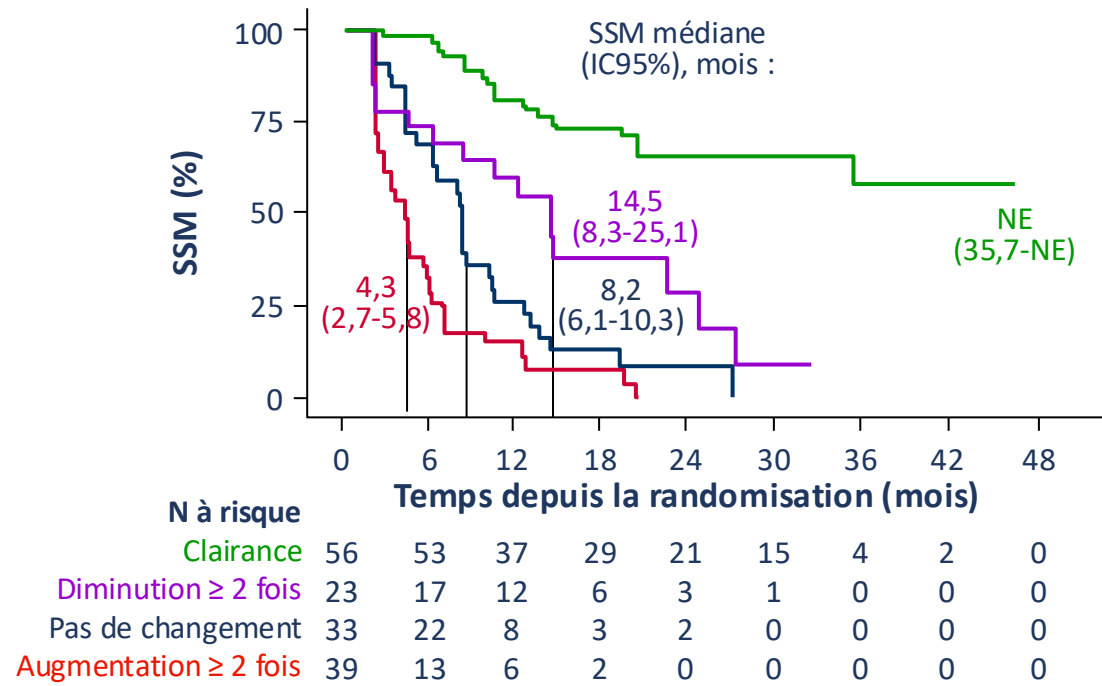


ADNtc+ randomisés (n=228)

Concentration max d'ADNtc avant traitement



SSM



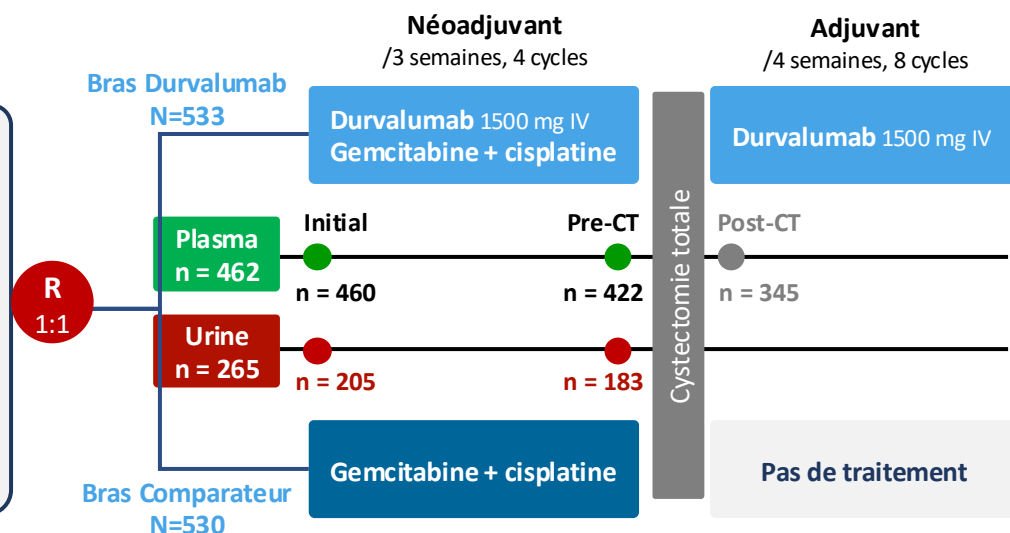
Taux de SSM, % (n à risque)

Mois	Clairance	Diminution ≥ 2-fois	Pas de changement	Augmentation ≥ 2 fois
6	98,2 (53)	73,9 (17)	69,0 (22)	33,3 (13)
12	80,7 (37)	59,9 (12)	26,4 (8)	15,4 (6)
24	65,5 (21)	28,8 (3)	8,8 (2)	0

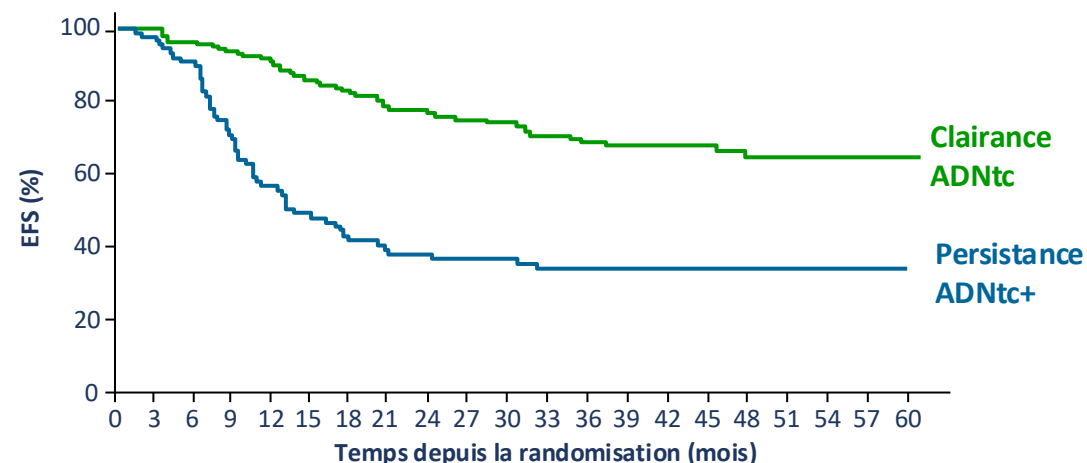
Valeur pronostique de la positivité de l'ADNtc dans l'étude NIAGARA



- Population**
- Adultes
 - Pts TVIM éligibles au platine (cT2—T4aNO/1M0)
 - CU ou CU avec sous-types différents (différenciat./histologiques)
 - Candidats à une cystectomie totale (CT)
 - CrCl of >40 mL/min



Survie sans évènement dans la population ADNtc+ en fonction de l'évolution de l'ADNtc après cystectomie



Clairance ADNtc	151	151	142	136	132	122	116	109	107	101	100	85	76	59	53	45	34	23	10	8	1
Persistance ADNtc	86	84	78	58	46	38	32	28	28	26	26	22	22	19	15	13	10	8	5	4	1

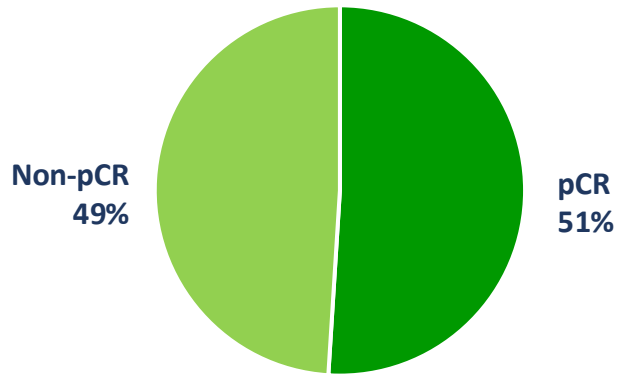
Clairance ADNtc vs Persistance ADNtc : HR = 0,32 (95% CI : 0,22-0,47)

- ADNtc : impact pronostique sur la SSE

NIAGARA : Association ADNtc, ADNtu et pCR avant cystectomie

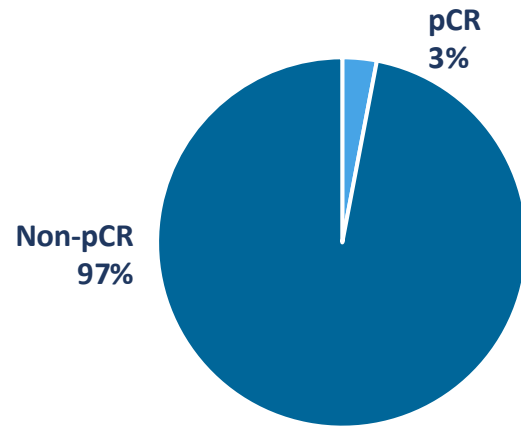


ADNtc- Pré-CT
Bras combinés, N = 315 (78%)



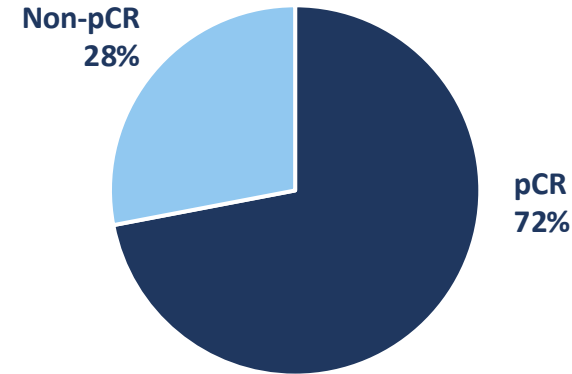
Proportion de patients (%)
Le statut ADNtc- n'est pas associé à la pCR

ADNtc+ pré-CT
Bras combinés, N = 89 (22%)



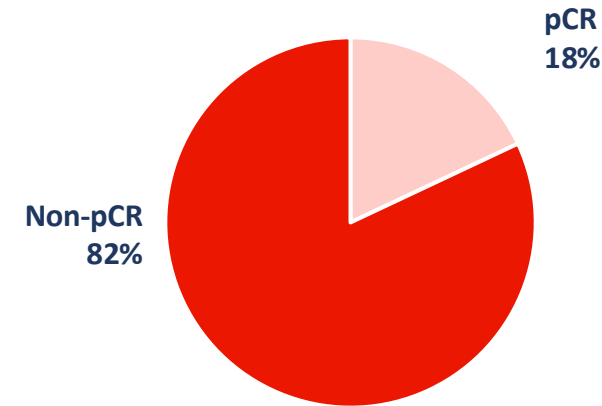
Proportion de patients (%)
Le statut ADNtc+ est fortement corrélé avec l'absence de pCR

ADNtu- pré-CT
N = 76 (44%)



Proportion de patients (%)
Le statut ADNtu- est associé à une probabilité plus élevée de pCR

ADNtu pré-CT
N = 96 (56%)



Proportion de patients (%)
Le statut ADNtu pré-CT est associé à une probabilité plus élevée de non pCR

- En revanche, 51% des patient ayant présenté un ADNtc- après un traitement néoadjuvant ont obtenu une pCR

**Pré-cystectomie : l'ADNtc – n'est pas associé à la pCR
Contrairement à l'ADNtu – qui l'est partiellement**

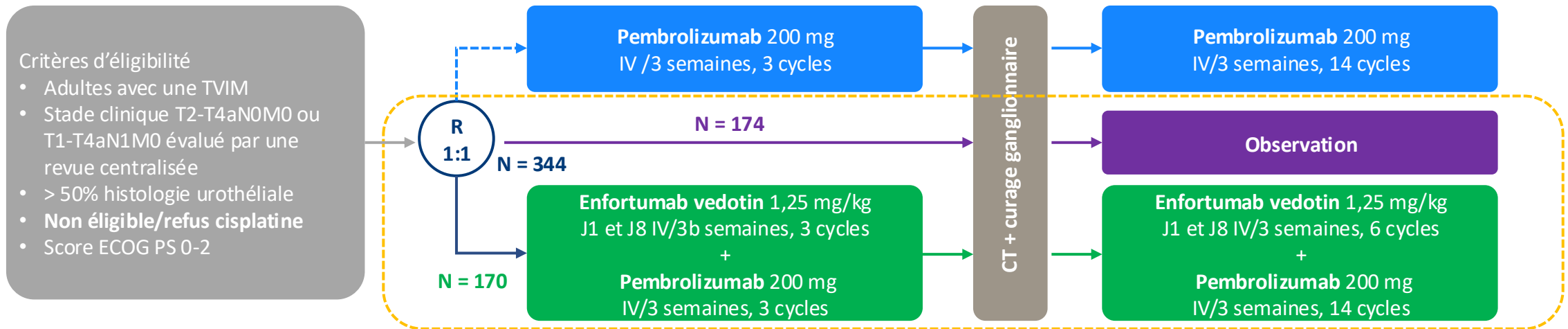
TVIM

Traitement péri-opératoire

KEYNOTE-905/EV-303 : Schéma



Allocation dans les bras de traitement terminée en novembre 2022



Critères d'éligibilité

- Adultes avec une TVIM
- Stade clinique T2-T4aN0M0 ou T1-T4aN1M0 évalué par une revue centralisée
- > 50% histologie urothéliale
- **Non éligible/refus cisplatine**
- Score ECOG PS 0-2

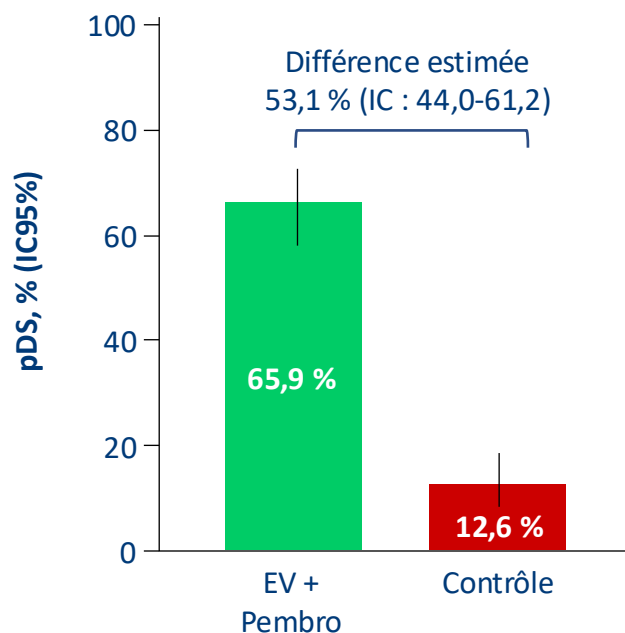
Stratification

- Inéligibilité au cisplatine (inéligible vs éligible mais refus)
- Stade clinique (T2N0 vs T3/T4aN0 vs T1-4aN1)
- Région (Etats-Unis vs UE vs reste du monde)

Critères d'évaluation

- Critère principal : survie sans évènement (SSE) par une revue centralisée indépendante
- Critères secondaires
 - SG
 - Réponse pathologique complète (pCR; absence de cellules viables sur les pièces de CT + curage ganglionnaire (pTON0)
- Autres critères secondaires
 - Downstaging pathologique (pDS : <pT2 (pT0, pTis, pTa, pT1) et tissu N0 (pièces de CT + curage ganglionnaire)
 - Survie sans maladie (SSM: délai entre le post chirurgie et les rechutes locales/à distance, ou décès)

KEYNOTE-905/EV-303 : Réponse pathologique / downstaging (DS)



Caractéristiques, n (%)	EV + pembro N= 170	Contrôle N = 174
pDS (<pT2N0)	112	22
pT0N0	57,1 (49,3-64,6)	8,6 (4,9-13,8)
pTisN0	4,1 (1,7-8,3)	1,1 (0,1-4,1)
pTaN0	0,6 (0,0-3,2)	0,0 (0,0-2,1)
pT1N0	4,1 (1,7-8,3)	2,9 (0,9-6,6)
Non-pDS (≥ pT2N0)	33	112
Résection incomplète	1,2 (0,1-4,2)	4,0 (1,6-8,1)
Pas de chirurgie	12,4 (7,8-18,3)	10,3 (6,2-15,9)
Autres	1,2 (0,1-4,2)	8,6 (4,9-13,8)

- Résultats de réponse pathologique et de survie sans maladie en faveur du traitement néoadjuvant/adjuvant associant EV + P + CT et curage ganglionnaire (vs CT et curage ganglionnaire seuls), confirmant les données de la première analyse
 - Marges chirurgicales négatives : 92,6% versus 78,8%
 - **Taux de pCR : 57,1% vs 8,6%**; différence estimée de 48,3% (IC : 39,5-56,5; p <,001), comparable dans tous les sous-groupes
 - Taux de pDS : 65,9% vs 12,6%; différence estimée de 53,1%; (IC : 44,0-61,2)
 - Survie sans maladie : médiane non atteinte vs 23,6 mois (HR = 0,37; IC : 0,23-0,59)

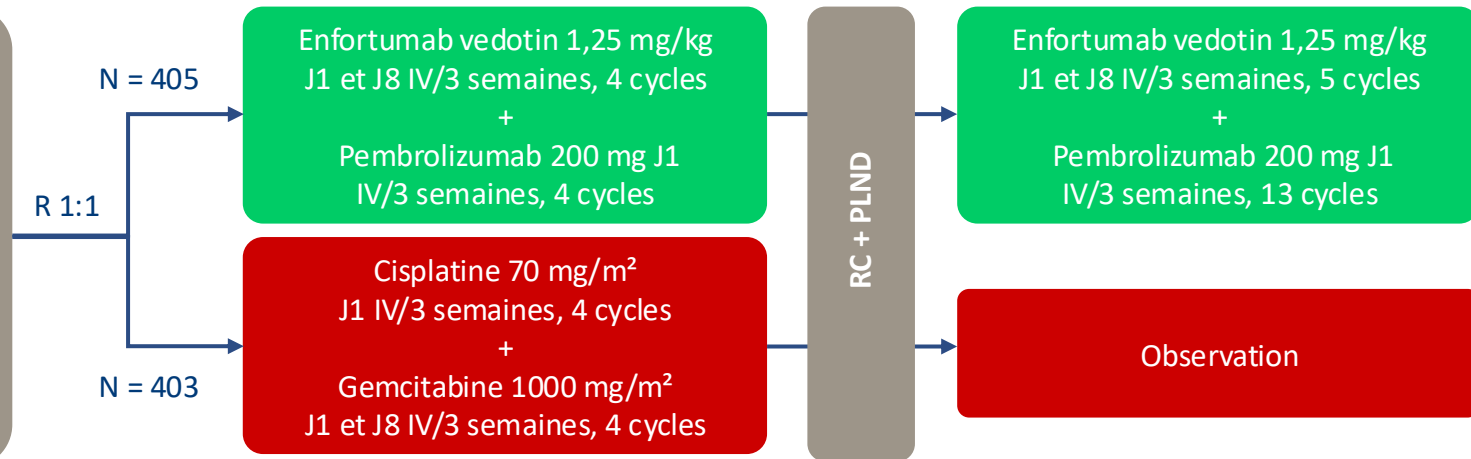
KEYNOTE-B15/EV-304 : Schéma



Critères d'éligibilité

- Adultes avec une TVIM
- Stade clinique T2-T4aN0M0 ou T1-T4N1M0 évalué par une revue centralisée
- Histologie urothéliale $\geq 50\%$
- Eligible pour CT + curage ganglionnaire
- Critères de Galsky non remplis pour l'inéligibilité au cisplatine
- ECOG PS 0-1

- Stratification
- Statut PD-L1 (CPS ≥ 10 vs < 10)
 - Stade clinique (T2N0 vs T3/T4aN0 vs T1-4a N1)
 - Région géographique (Etats-Unis vs UE vs reste du monde)



- **Critère principal** : survie sans évènement évaluée par une revue centralisée indépendante (SSE)
- **Critères secondaires** : SG et réponse pathologique complète (pCR, pT0N0, i.e. absence de cellules tumorales viables sur le tissu analysé après chirurgie) évaluée par une revue centralisée de pathologistes
- **Autres critères secondaires** : tolérance

KEYNOTE-B15/EV-304 : Caractéristiques des patients



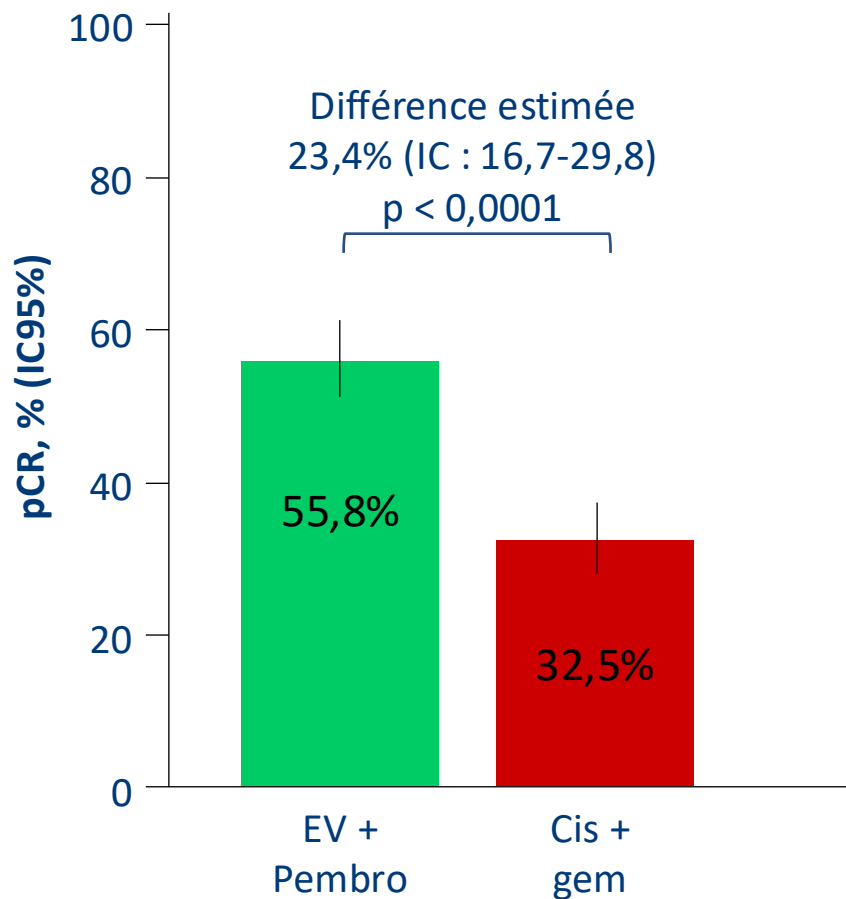
Caractéristiques, n (%)	EV + pembro N= 405	Cis + gem N = 403
Age médian (écart), ans	66,0 (35-83)	66,0 (37-85)
≥ 65 ans	247 (61,0)	247 (61,3)
Hommes	327 (80,7)	327 (81,1)
ECOG PS		
0	317 (78,3)	310 (76,9)
1	88 (21,7)	93 (23,1)
Région		
Etats-Unis	59 (14,6)	59 (14,6)
Union européenne	206 (50,9)	205 (50,9)
Reste du monde	140 (34,6)	139 (34,5)
PD-L1 CPS		
≥ 10	233 (57,5)	230 (57,1)
< 10	171 (42,2)	173 (42,9)
Manquant	1 (0,2)	0
Stade tumoral initial (évaluation centralisée)*		
T2N0	79 (19,5)	77 (19,1)
T3/T4aN0	293 (72,3)	293 (72,7)
T1-4aN 1	33 (8,1)	33 (8,2)
Histologie de carcinome urothélial pur	370 (91,4)	353 (87,6)
Clairance de la créatinine		
≥ 90 mL/min	149 (36,8)	156 (38,7)
≥ 60 et < 90 mL/min	252 (62,2)	245 (60,8)
≥ 30 et < 60 mL/min**	4 (1,0)	2 (0,5)

*Évalué à partir de l'analyse de la pièce tumorale de RTUV + imagerie

Stade initial T2N0 chez 287 pts (70,9%) dans le bras EV + pembro et 296 pts (73,4%) dans le bras the CIS + gem

**Déviation du protocole

KEYNOTE-B15/EV-304 : Réponse pathologique



	EV + pembro N = 405	Cis + gem N = 403
pCR, n	226	131
pCR, taux, % (IC95%)	55,8 (50,8-60,7)	32,5 (28,0-37,3)

- pCR : définie par l'absence de cellules viables sur la pièce de CT + curage ganglionnaire (ypT0N0)
- Les patients ayant arrêté le traitement de l'étude avant chirurgie définitive étaient considérés comme non répondeurs
- Parmi les patients opérés, pCR chez 226/351 (64,4%) dans le groupe EV + pembro et 131/361 (36,3%) le groupe cis + gem

KEYNOTE-B15/EV-304 : Survie sans évènement

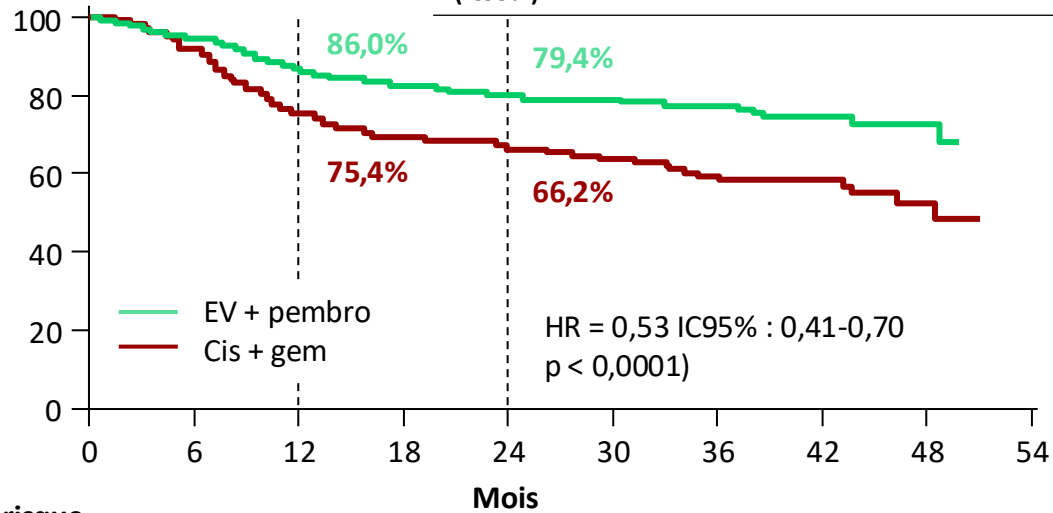
Réduction de 47% du risque d'évènements associé à l'EV + Pembro vs Cis + Gem



Critère primaire : EFS (revue centralisée indépendante)

ITT population

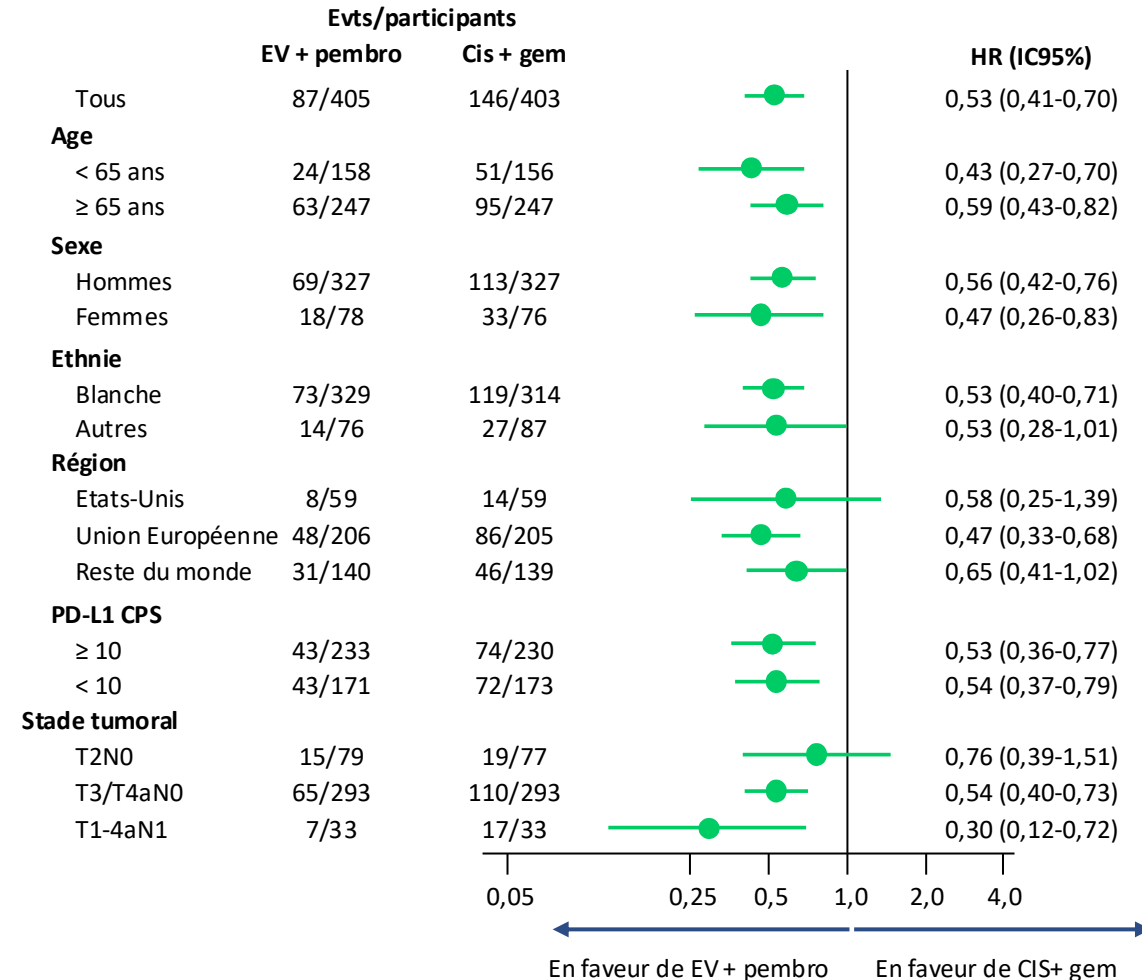
	EV + pembro N = 405	Cis + gem N = 403
Evts, n (%)	87 (21,5)	146 (36,2)
Médiane, mois (IC95%)	NA (NA-NA)	48,5 (43,3-NA)



N à risque

Mois	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
EV + pembro	405	351	317	303	257	154	100	63	23	0
Cis + gem	403	350	286	259	216	131	70	45	16	0

EFS (revue centralisée indépendante)
Dans les différents sous-groupes (population ITT)



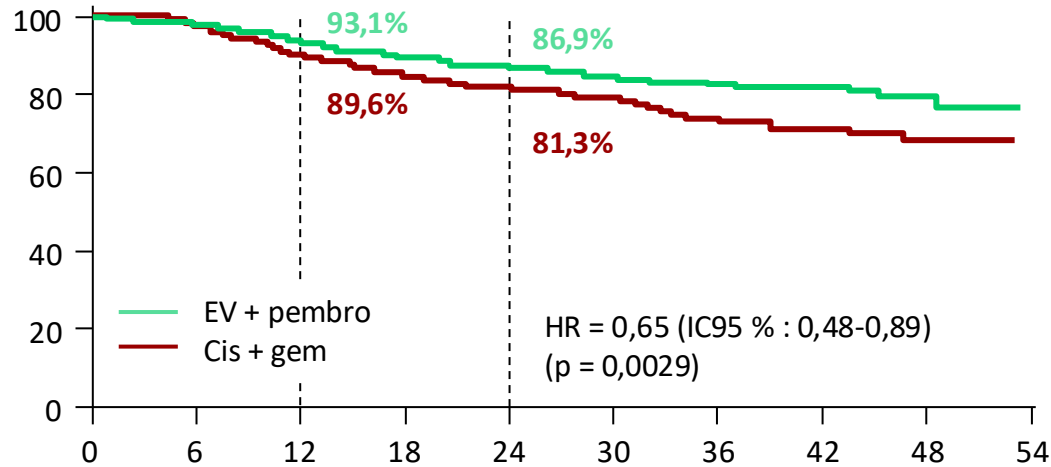
KEYNOTE-B15/EV-304 : SG

Réduction de 35% du risque de décès associé à l'EV + Pembro vs Cis + Gem



Critère secondaire : SG Population ITT

	EV + pembro N = 405	Cis + gem N = 403
Evts, n (%)	69 (17,0)	99 (24,6)
Médiane, mois (IC95%)	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)

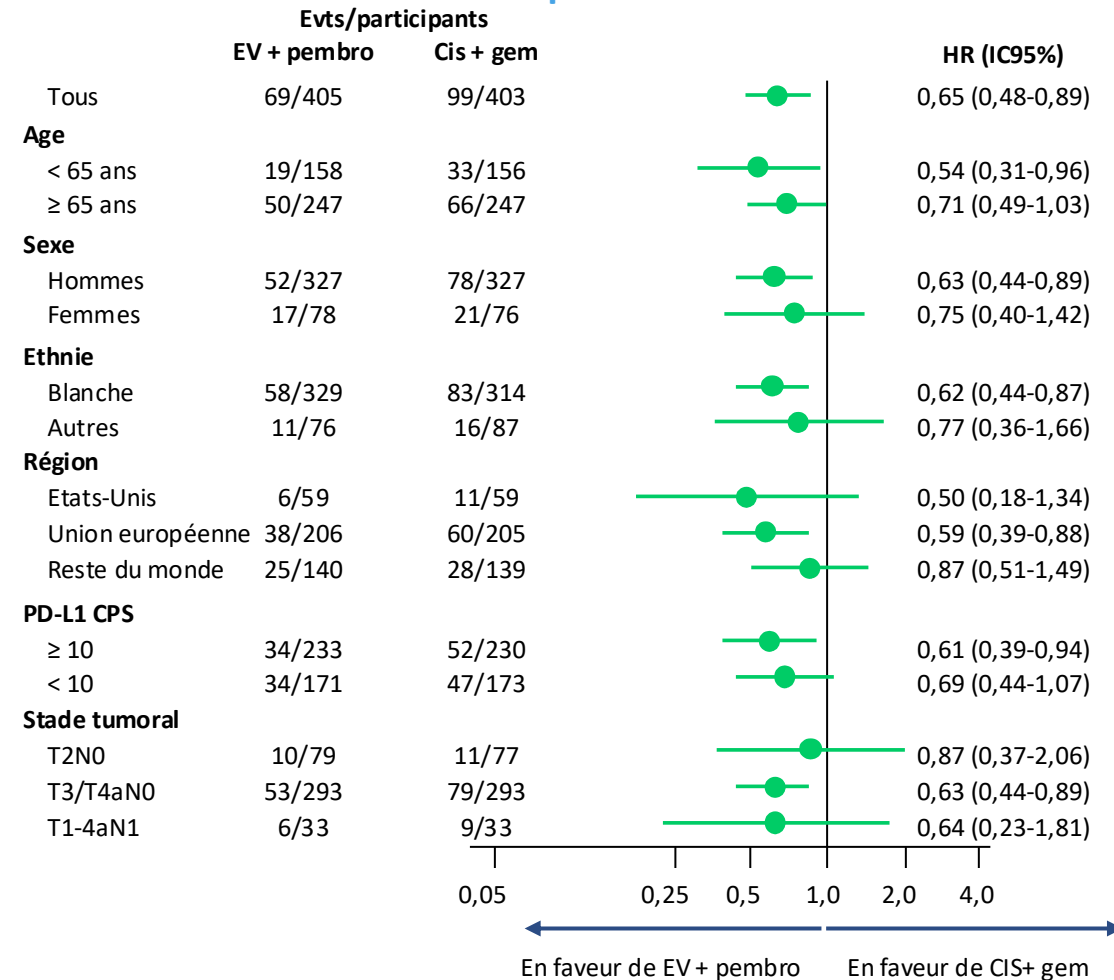


N à risque

Mois	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
EV + pembro	405	396	377	361	325	215	142	90	34	0
Cis + gem	403	392	358	338	295	201	119	67	29	0

- Traitement systémique ultérieur chez les patients ayant présenté un evt : 44/87 (50,6 %) patients dans le groupe EV + pembro et 86/146 (58,9 %) patients dans le groupe cis + gem

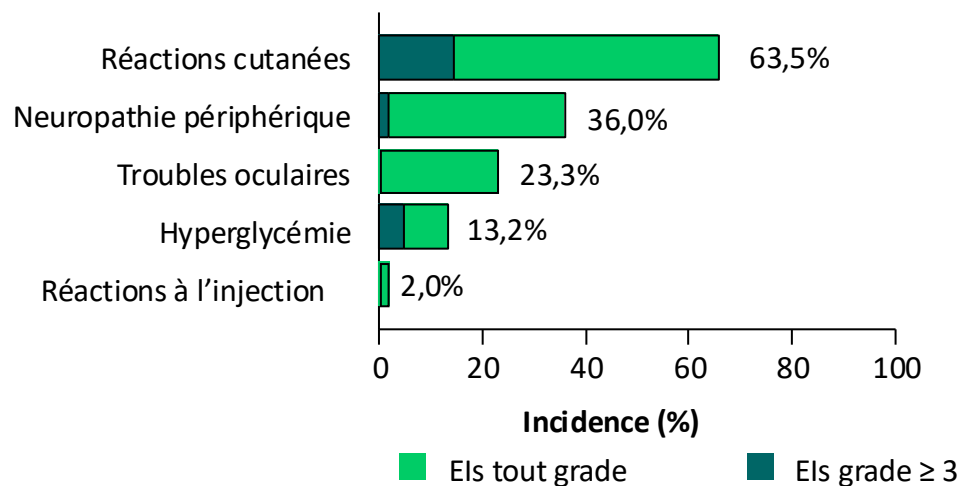
SG dans les différents sous-groupes Population ITT



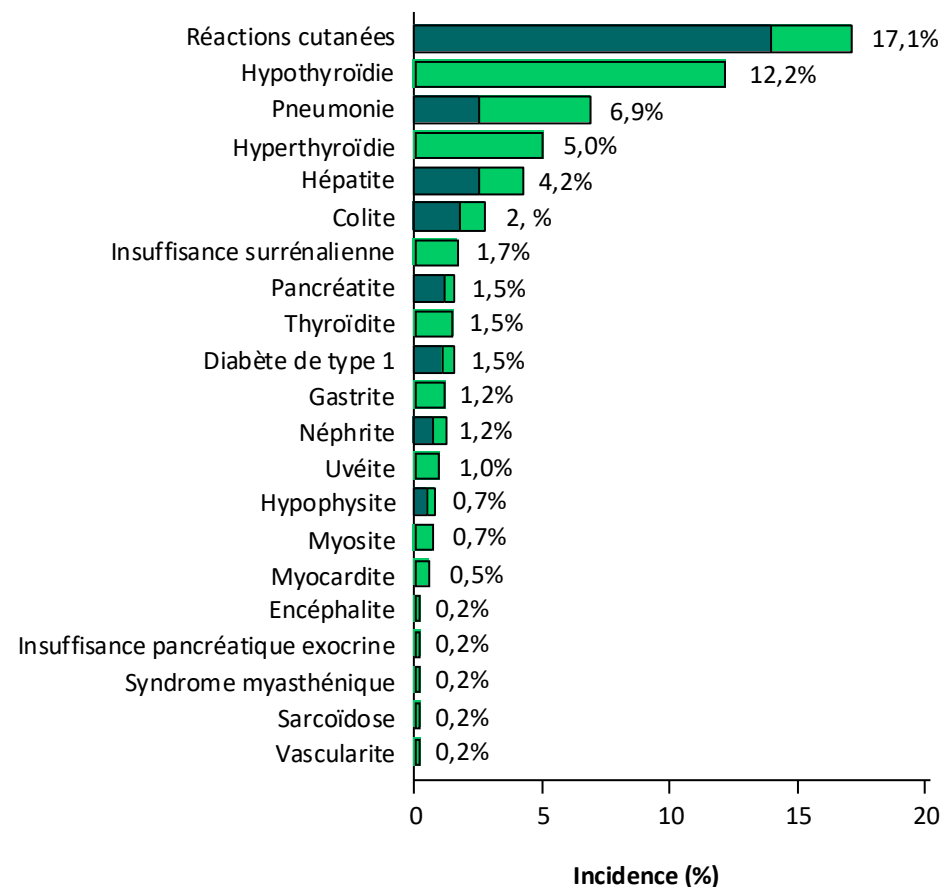
KEYNOTE-B15/EV-304 : Tolérance dans le bras EV + pembro



Els d'intérêt liés au traitement
EV (n = 403)



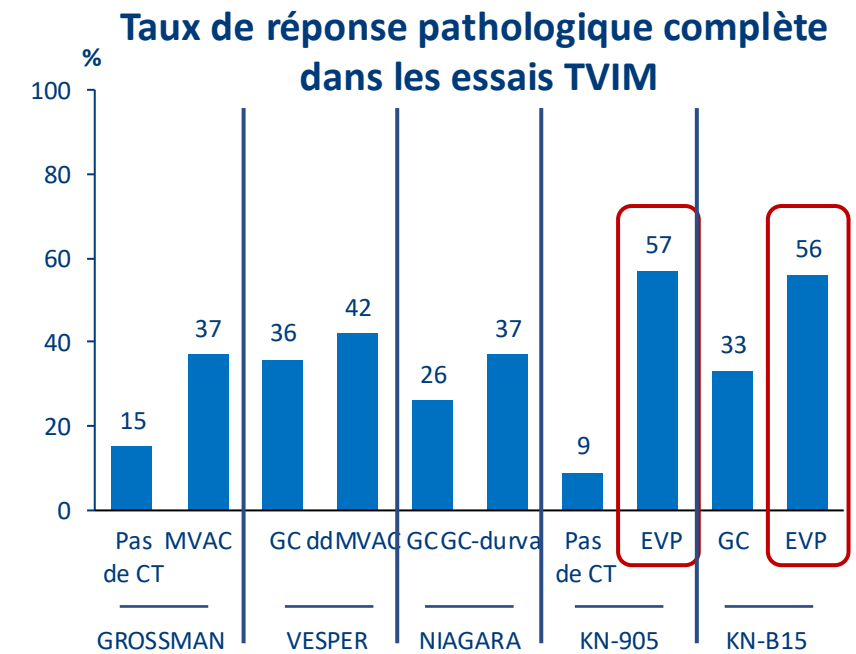
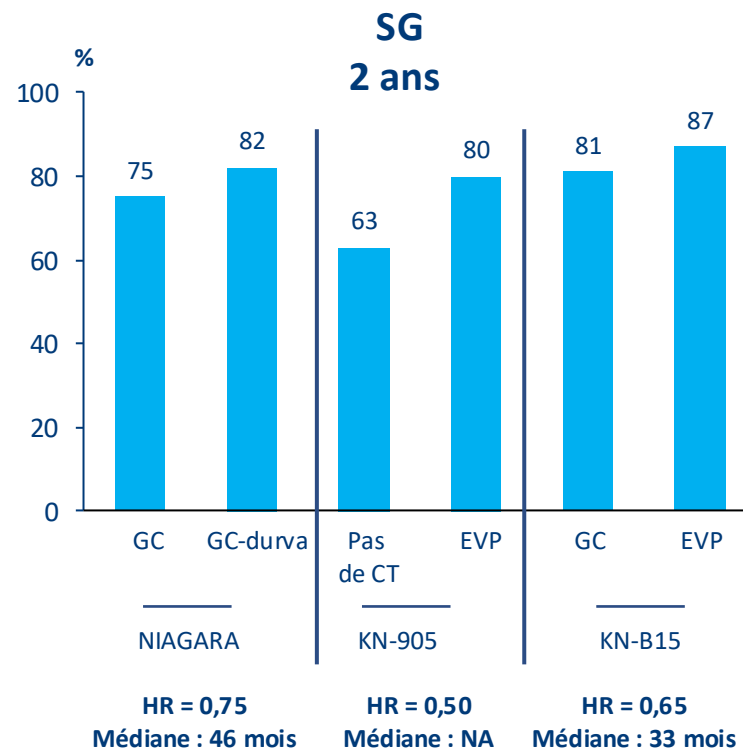
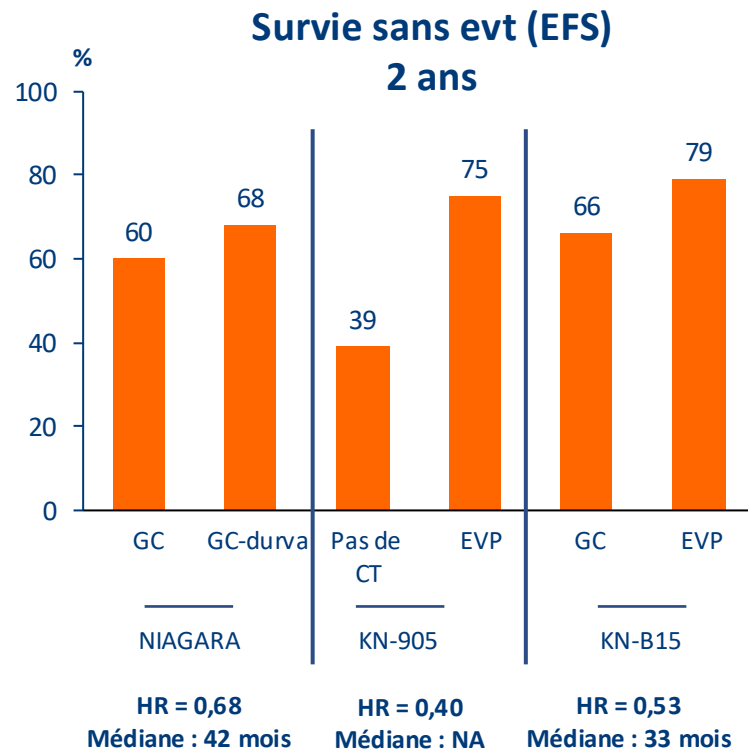
Els d'intérêt liés au traitement
Pembro (n = 403)



Discussion : Changement de paradigme dans les TVIM en situation péri-opératoire ?



- Après les résultats de la KEYNOTE-905 présentés à l'ESMO 2025 chez les patients unfit au cisplatine avec l'association EV + pembro, l'étude KEYNOTE-B15 montre aussi l'impact significatif de cette association en termes de SSE et de SG par rapport à la chimiothérapie par GC en situation péri-opératoire chez les patients éligibles au cisplatine
- Un nouveau standard est né dans les TVIM quelle que soit l'éligibilité au CDDP



Discussion : Changement de paradigme dans les TVIM en situation péri-opératoire ?



De nombreuses questions restent en suspend :

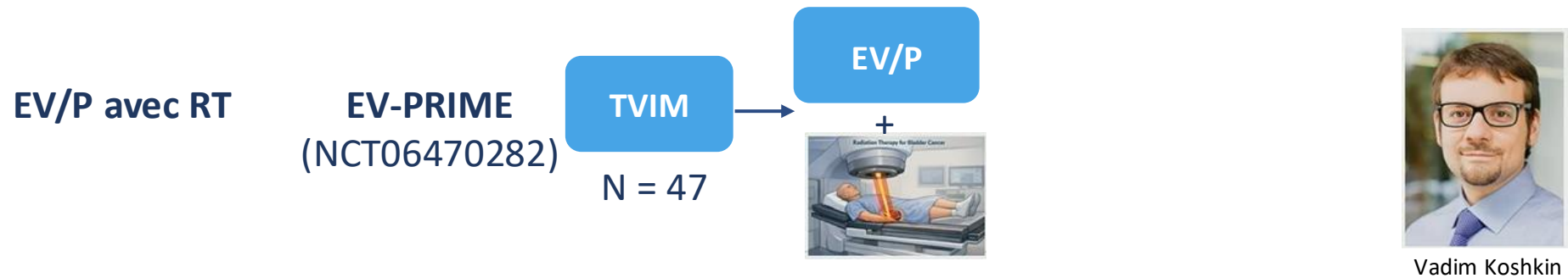
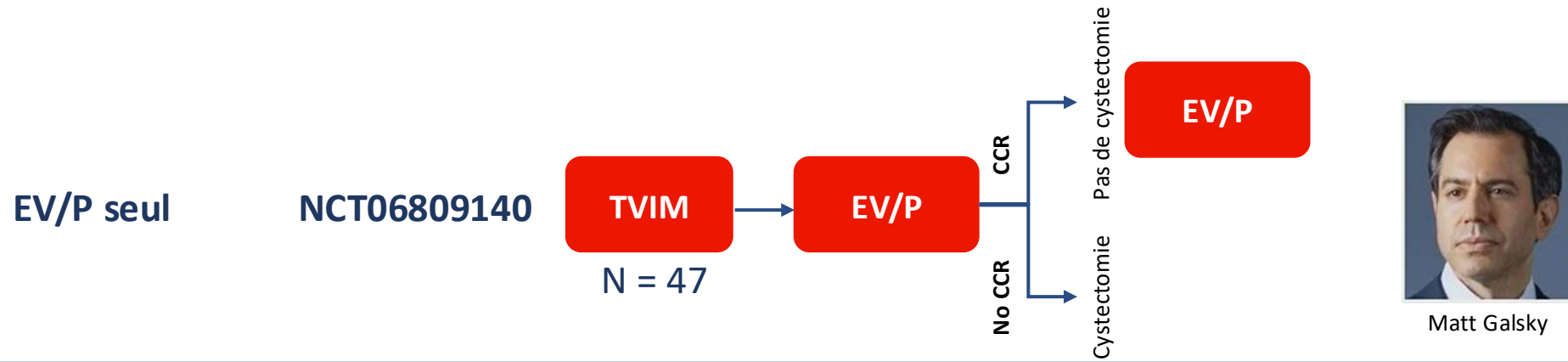
- Doit-on opérer tous les malades alors que plus de la moitié seront ypT0 ?
 - Quelle surveillance ?
 - Quel traitement local ?
- Doit-on proposer le traitement adjuvant chez ces patients ypT0 ?
Quel rôle de la recherche de l'ADNtc pour en décider ?
- Quelle place pour du MVAC néoadjuvant ± I-O ?

Des études en cours permettront de répondre à ces questions...

Quelle place pour la préservation vésicale avec l'EV + P ?



Essais en cours



Carcinomes urothéliaux métastatiques

KEYMAKER-U04 : Etude de phase I/II en 1^e ligne



KEYMAKER-U04 Partie 04B Schéma (NCT05845814)

Critères d'éligibilité

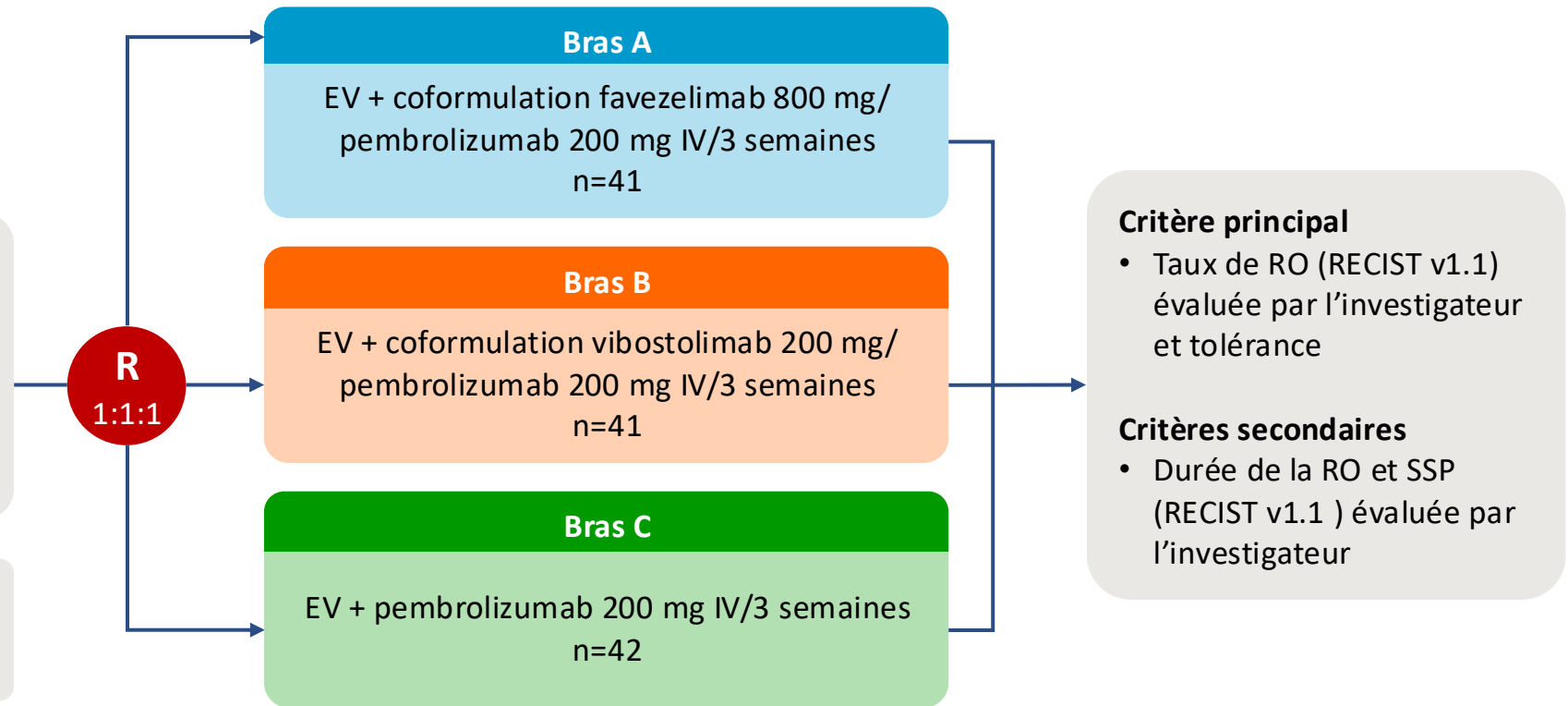
- Age \geq 18 ans
- CUM/la histologiquement confirmé
- Maladie mesurable (RECIST v1.1)
- ECOG PS 0 ou 1
- Pas de tt systémique antérieur au stade CUM/la

Stratification

- Métastases hépatiques (oui vs non)

Favezelimab : anti-LAG3

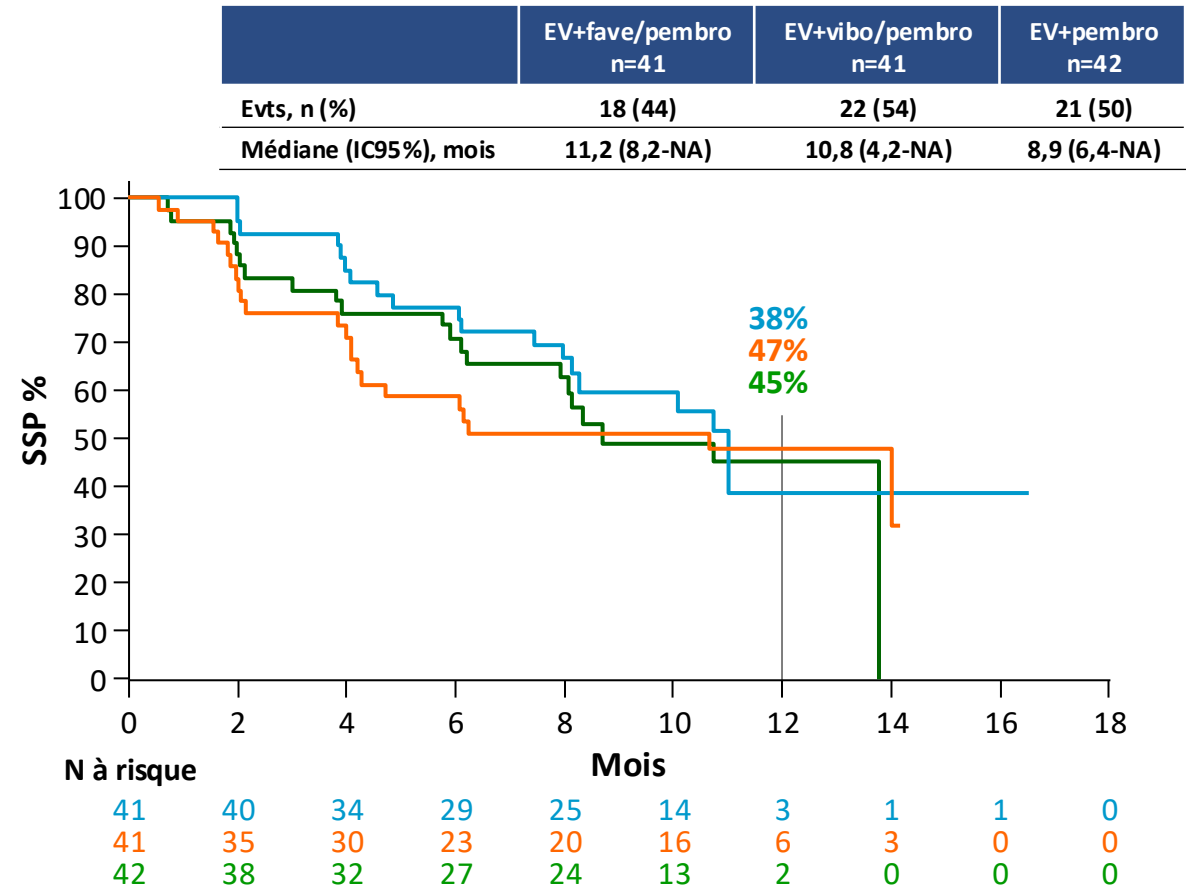
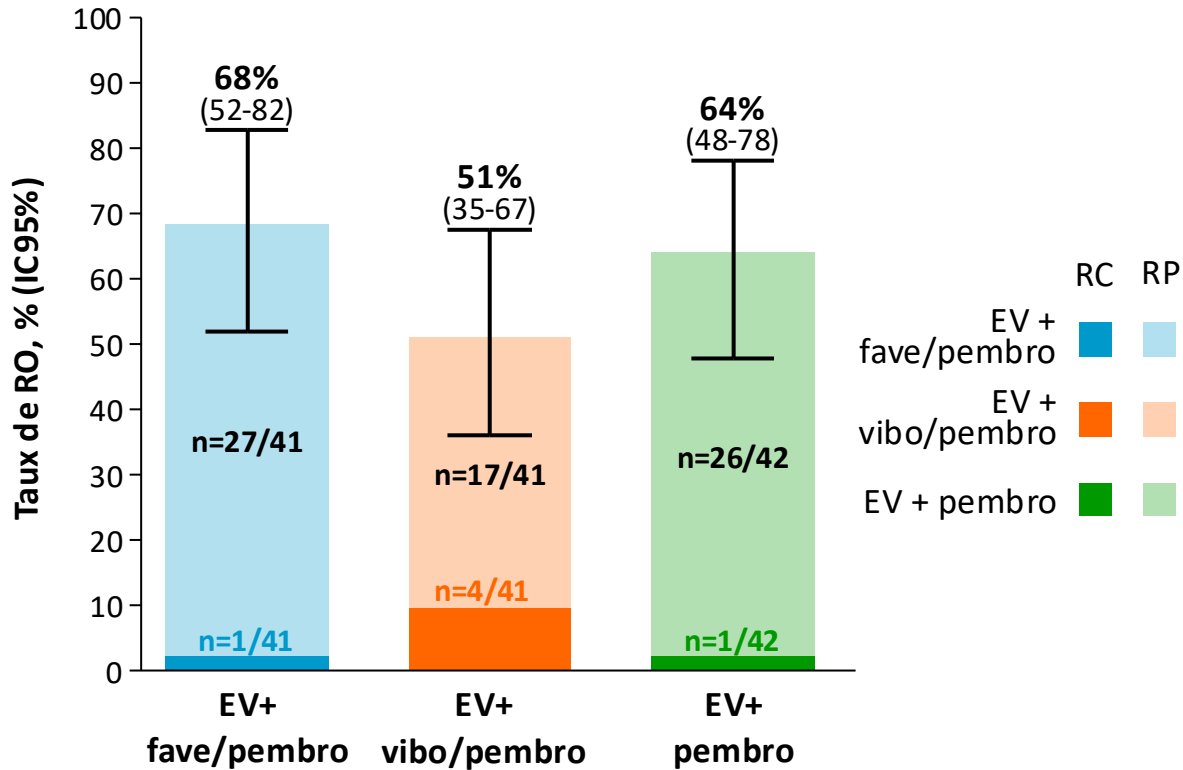
Vibostolimab : anti-TIGIT



Suivi médian

- EV+fave/pembro : 11,9 mois (9,7-17,0)
- EV+vibo/pembro : 11,7 mois (9,7-16,3)
- EV+pembro : 11,8 mois (9,8-16,8)

KEYMAKER-U04 : RO et SSP



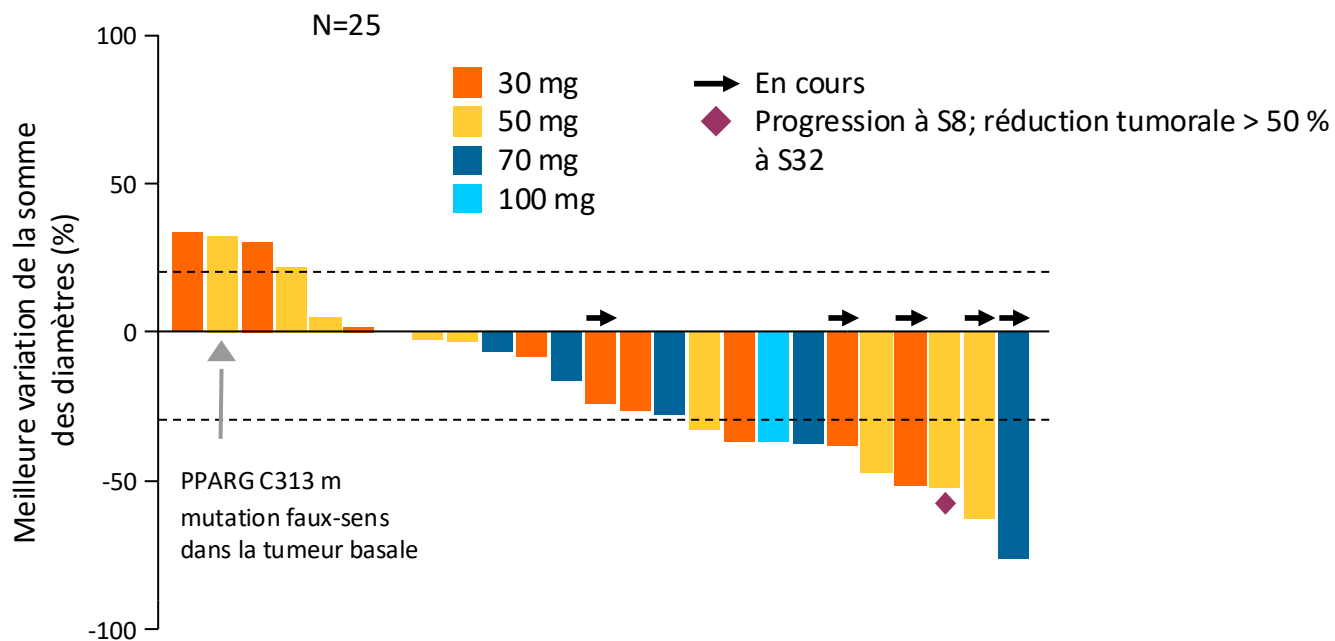
- Pas d'intérêt à optimiser l'immunomodulation avec le pembrolizumab

Classification des tumeurs urothéliales

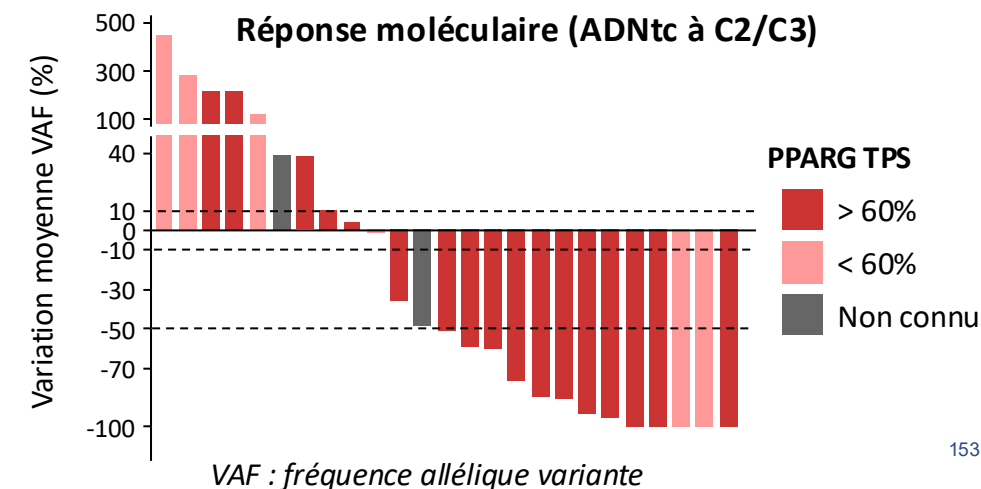
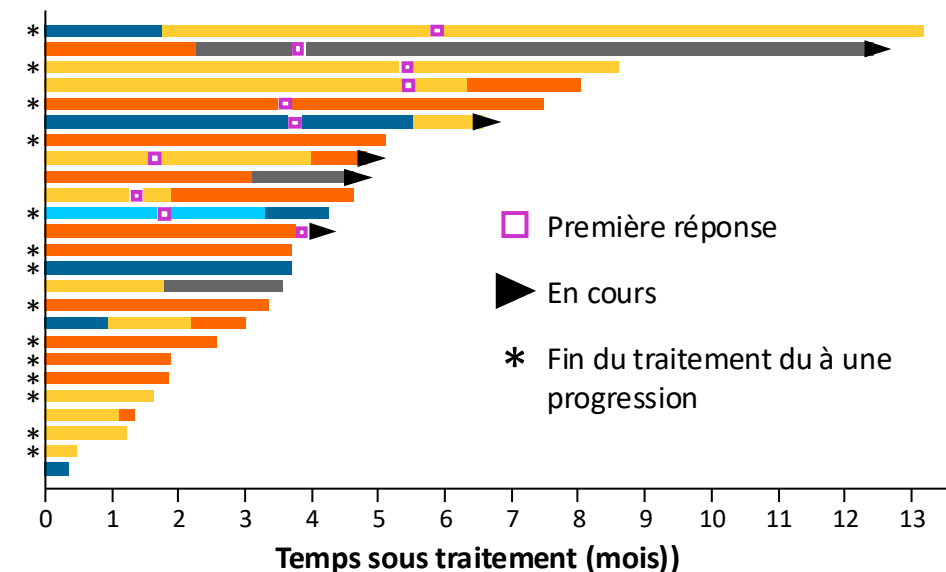


% TVIM	24%	8%	15%	15%	35%	3%
Classe	Luminal Papillaire (LumP)	Luminal non-Spécifié (LumNS)	Luminal Unstable (LumU)	Stroma-rich	Basal/Epidermoïde (Ba/Sq)	Neuroendocrine-like (NE-like)
Differentiation	Urothelial / Luminal				Basal	Neuroendocrine
Mécanismes oncogéniques	FGFR3 + PPARG + CDKN2A -	PPARG +	PPARG + E2F3 +, ERBB2 + Instabilité génomique Cycle cellulaire +		EGFR +	TP53 -, RB1 -, Cycle cellulaire +
Mutations	FGFR3 (40 %), KDM6A (38 %)	ELF3 (35 %)	TP53 (76 %), ERCC2 (22 %) TMB +, APOBEC +		TP53 (61 %) RB1 (25 %)	TP53 (94 %) RB1 (39 %)
Infiltration du stroma		Fibroblastes		Muscles lisses Fibroblastes Myofibroblastes	Fibroblastes Myofibroblastes	
Infiltration immunitaire				Cellules B	Cellules CD8 T Cellules NK	
Histologie	Morphologie papillaire (59 %)	Variant micropapillaire (36 %)			Différenciation épidermoïde (42 %)	Différenciation neuroendocrine (72 %)
Clinique	T2 stage +	Patients plus âgés (80+)			Femmes + Stade T3/T4 +	
Survie globale médiane (ans)	4	1,8	2,9	3,8	1,2	1

Activité antitumorale du FX-909 dans les carcinomes urothéliaux avancés PPARG^{high}



- Environ un tiers des patients avec une altération de FGFR
- Profil de tolérance gérable
 - Els les plus fréquents : hématotoxicité et hyperglycémie



Etude RC48G001 avec un Ac conjugué anti HER2 : Le disitamab vedotin



Cohortes A and B : étude en ouvert multicohortes, chez des patients avec un CU localement avancé/métastatique exprimant HER2

Eligibilité

- 1-2 lignes antérieures de tt systémique pour un CU LAV/métastatique, incluant un régime à base de platine
- Progression de la maladie au cours ou après la plus récente ligne de tt
- Statut HER2 IHC $\geq 1+$ (évaluation centralisée)
- ECOG PS 0 ou 1
- Pas d'ADC contenant une MMAE ou de tt anti HER2

Cohorte A (HER2-positif) :
IHC 3+ ou IHC 2+ et ISH-positif
DV 1,5 mg/kg IV/2 semaines

Cohorte B (HER2-low) :
IHC 2+ et ISH-négatif/non évaluable ou IHC 1+
DV 1,5 mg/kg IV/2 semaines

Critère principal

- Taux de RO (revue centralisée indépendante; RECIST 1.1)

Critères secondaires

- Durée RO, contrôle de la maladie et SSP (revue centralisée indépendante; RECIST 1.1)
- SG
- Tolérance

Traitement jusqu'à progression ou tolérance inacceptable
Evaluation de la maladie/6 semaines à partir de C1J1 pendant 72 semaines, puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression

DV : Disitamab vedotin



Caractéristiques initiales représentatives de la population

	Cohorte A HER2-positif (n=73)	Cohorte B HER2-low (n=78)		Cohorte A HER2-positif (n=73)	Cohorte B HER2-low (n=78)
Age, médian (écart), ans	70 (28-88)	69 (35-85)	N lignes antérieures de tt systémique, n (%)		
Hommes, n (%)	52 (71,2)	55 (70,5)	1	44 (60,3)	56 (71,8)
ECOG PS, n (%)			2	29 (39,7)	21 (26,9)
0	40 (54,8)	31 (39,7)	Tt systémique antérieur au stade métastatique, n (%)	63 (86,3)	60 (76,9)
1	32 (43,8)	47 (60,3)	Localisation de la tumeur primitive, n (%)		
2	1 (1,4)	0	Vessie	60 (82,2)	61 (78,2)
Score HER2 IHC et FISH, et statut ISH, n (%)			Autres	13 (17,8)	17 (21,8)
1+	0	22 (28,2)	Atteintes métastatiques, n (%)		
2+ et ISH-négatif/non évaluable	0	56 (71,8)	Métastases viscérales	50 (68,5)	64 (82,1)
2+ et ISH-positif	22 (30,1)	0	Maladie ganglionnaire seule	22 (30,1)	14 (17,9)
3+	51 (69,9)	0			
Maladie au diagnostic, n (%)					
Stade précoce maladie localisée	48 (65,8)	59 (75,6)			
Métastatique	25 (34,2)	25 (24,4)			

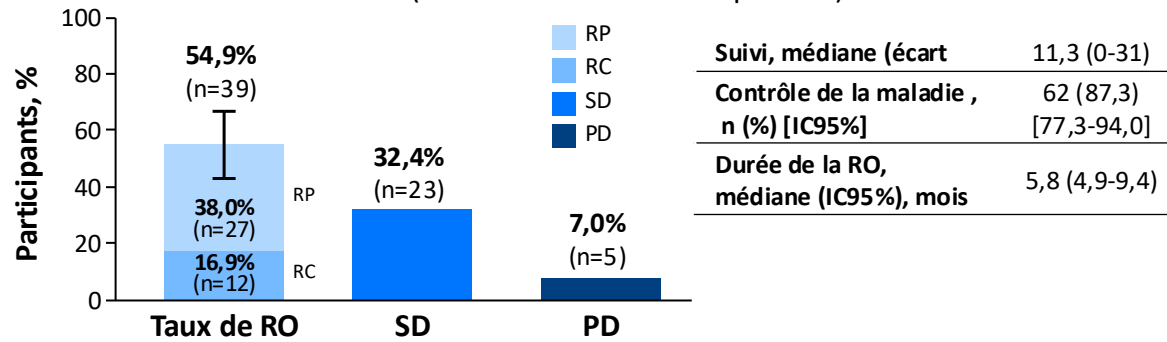
Data cutoff: September 12, 2025

RC48G001 : Résultats

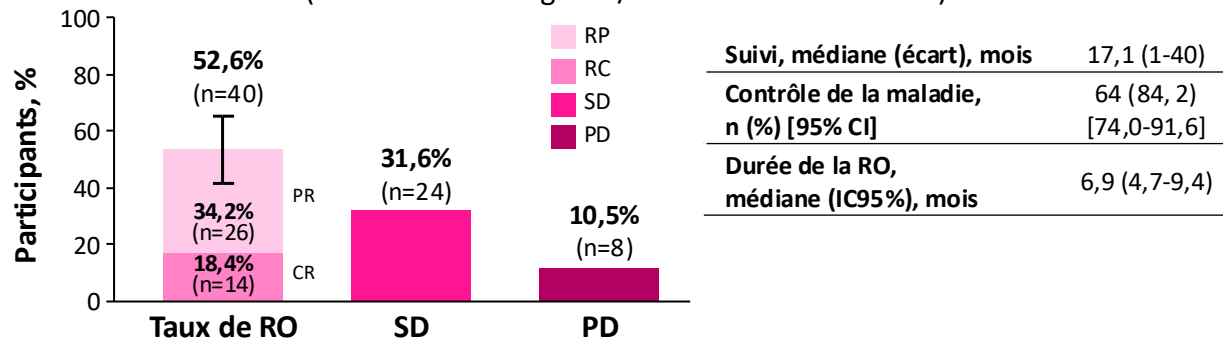


Critère principal : taux de RO et RC confirmée par les investigateurs
Taux de RO comparable dans les cohortes A et B avec un taux de RC > 16%

Cohorte A: HER2-positive (n=71)
 (IHC3+ or IHC2+ and ISH-positive)

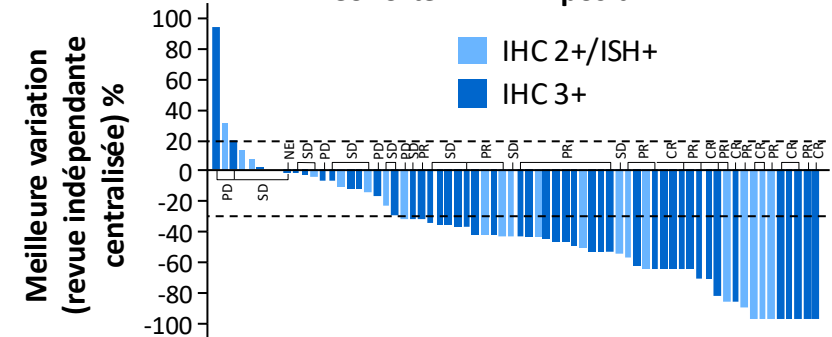


Cohorte B: HER2-low (n=76)
 (IHC2+ and ISH-négative/non évaluable ou IHC1+)

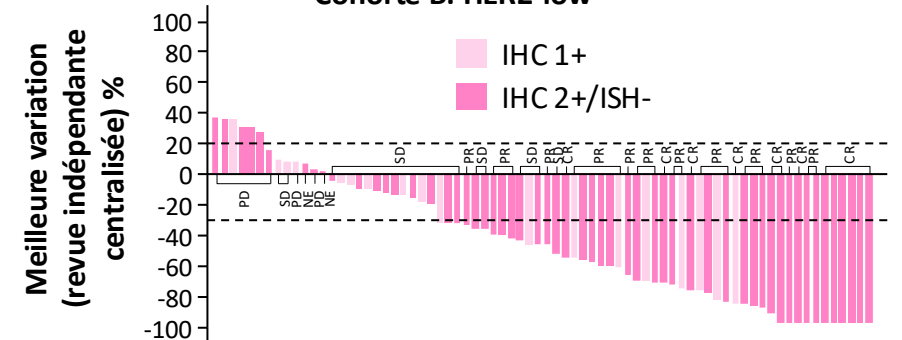


Meilleure variation de la somme des diamètres depuis le début du tt Best (revue indépendante centralisée)
Response was achieved across HER2 expression levels

Cohorte A: HER2-positif



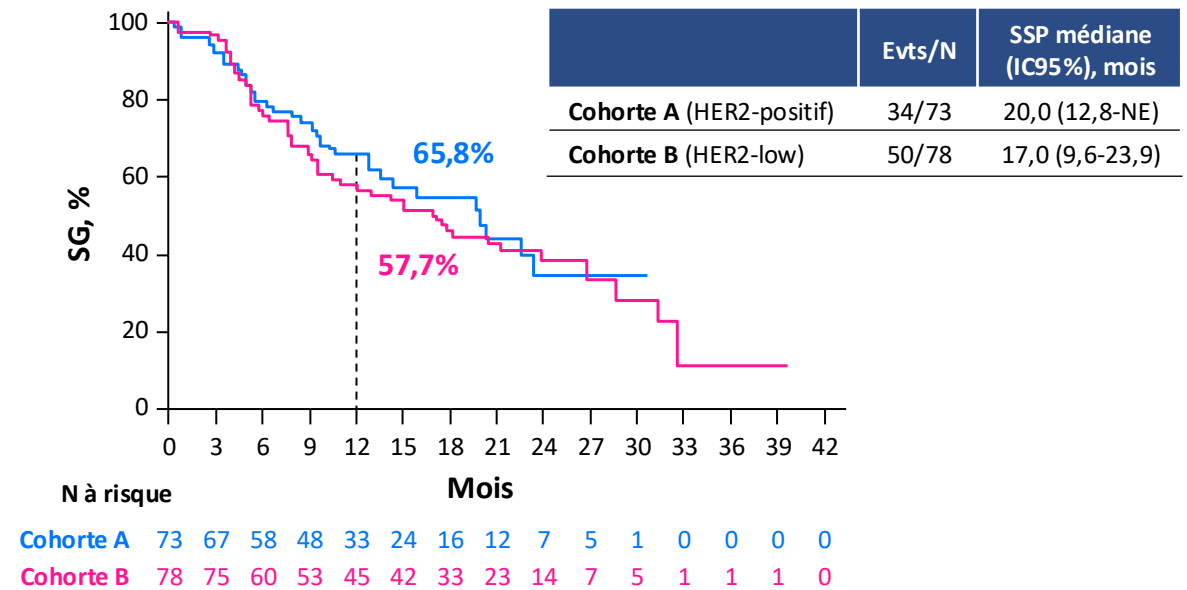
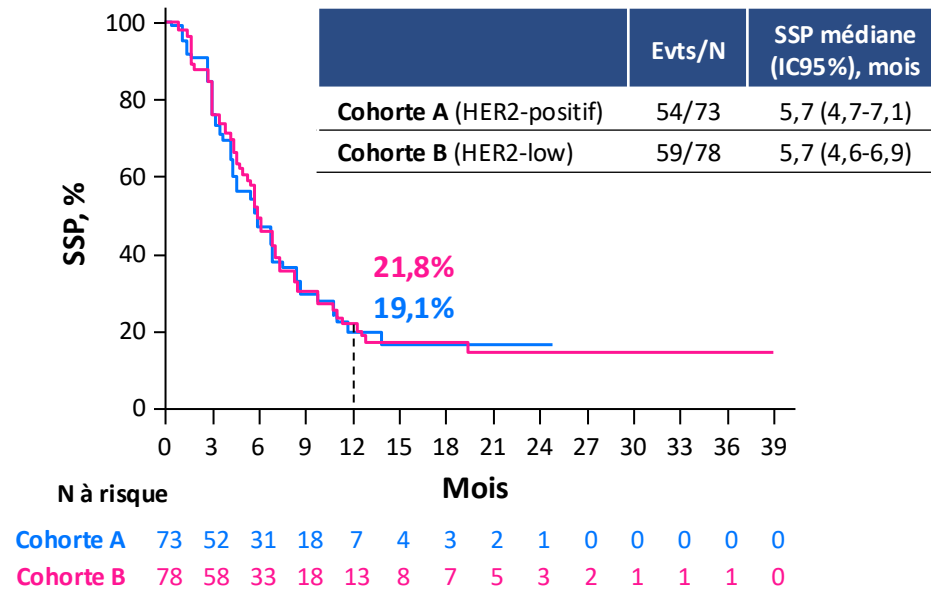
Cohorte B: HER2-low





SSP et SG

SSM et SG comparables dans les deux cohortes

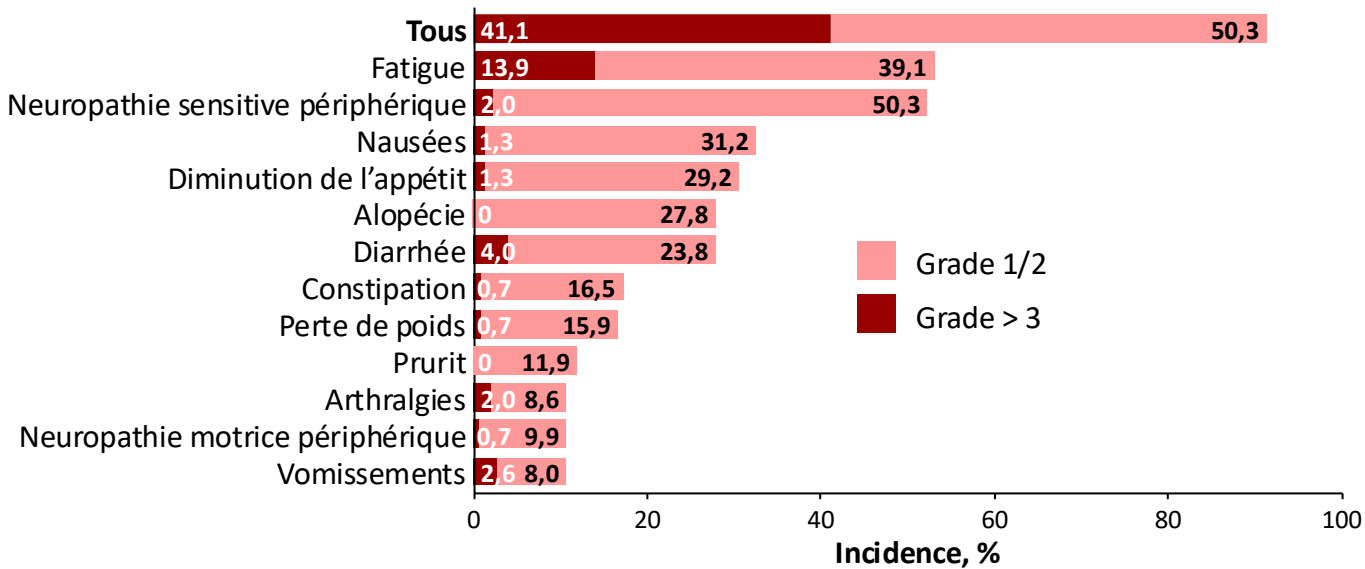


- Médiannes de SSP et SG comparables quels que soient les niveaux d'expression d'HER2
- SG favorable

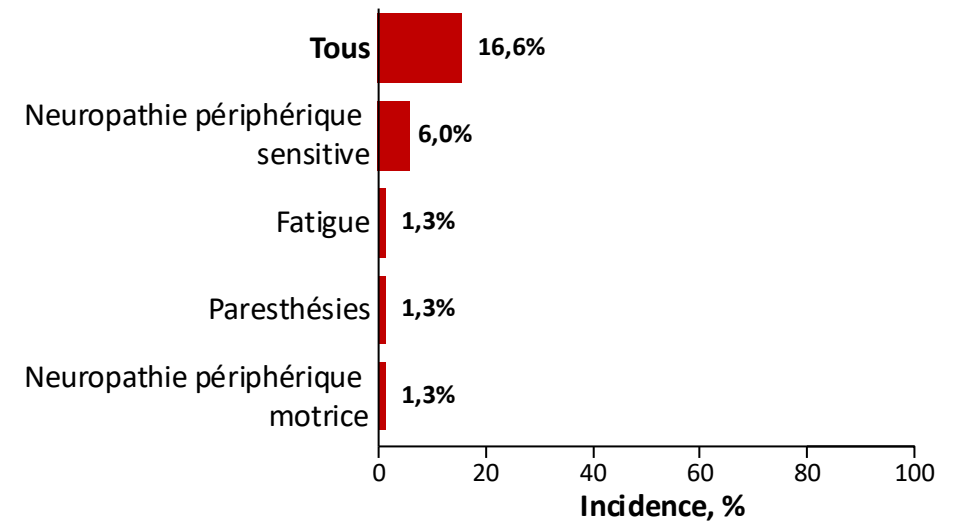


Els liés au traitement (cohortes A et B poolées)

- Profil de tolérance comparable dans toutes les cohortes et aux données de DV déjà connues



Els ayant induit une interruption du traitement (n=151)





- De nouvelles thérapeutiques sont nécessaires chez les patients métastatiques ayant progressé sous EV ± pembro
- Efficacité du disitamab vedotin (étude RC48G001) dans les HER2+ quel que soit le niveau d'expression
- Le trastuzumab deruxtecan est aussi en cours d'évaluation :

Anticorps conjugué anti HER2 en monothérapie dans les CU

Yan et al. Med 2025	Sheng et al. JCO 2024	Powles et al. GU ASCO 2026	Meric-Bernstam et al. JCO 2024
≥ 2^e ligne DV	2^e ligne DV	2^e ligne DV	2^e ligne DV TDxD
<u>RO (n=19)</u>	<u>RO</u>	<u>RO</u>	<u>RO</u>
Tous 26%	Tous 51%	Her2 élevé 55%	*Tous 39%
1+ 38%	3+ ou 2+/IHC+ 62%	3+ 56%	3+ 56%
0 0%	2+/IHC- 40%	2+/ISH+ 52%	2+ 35%
	<u>SSPm</u>	Her2 faible 53%	1+ 0% (N=2)
	Tous 5,9 m	2+/ISH- 59%	0 0% (N=2)
	3+ ou 2+/IHC- 5,7 m	1+ 35%	* Eval HER2 centralisée
	2+/IHC- 6,2 m		

DV/Tori

Sheng et al. NEJM 2025	Sheng et al. GU ASCO 2025
1^e ligne DV/Tori	DV/Tori Néoadjuvant
<u>RO</u>	<u>pCR</u>
Tous 76%	Tous 64%
2+/3+ 79%	3+ 85%
1+ 66%	2+ 50%
<u>SSPm</u>	1+ 50%
Tous 13,1 m	
2+/3+ 13,1 m	
1+ 12,3 m	
<u>SGm</u>	
Tous 32m	
2+/3+ 32 m	
1+ 26 m	

HER2 : plus l'expression est élevée, meilleurs sont les résultats



- L'association EV-Pembro en situation néoadjuvante, un nouveau standard avec :
 - La perspective de la préservation vésicale
 - La problématique des toxicités cumulatives du vedotin et de la chimiothérapie (neuropathies)
 - et la question du choix de traitement pour les lignes ultérieures
- Quid du traitement adjuvant chez les patients en réponse pathologique complète ?
- Plusieurs ADC en développement qui contiennent un autre agent que le MMAE (peut-être moins toxique ?)

Merci pour votre participation !



Les Cancers en Urologie 2026

