



POST-ESMO 2024

ACTUALITÉS EN ONCO-UROLOGIE

Présenté par Pierre JACOB

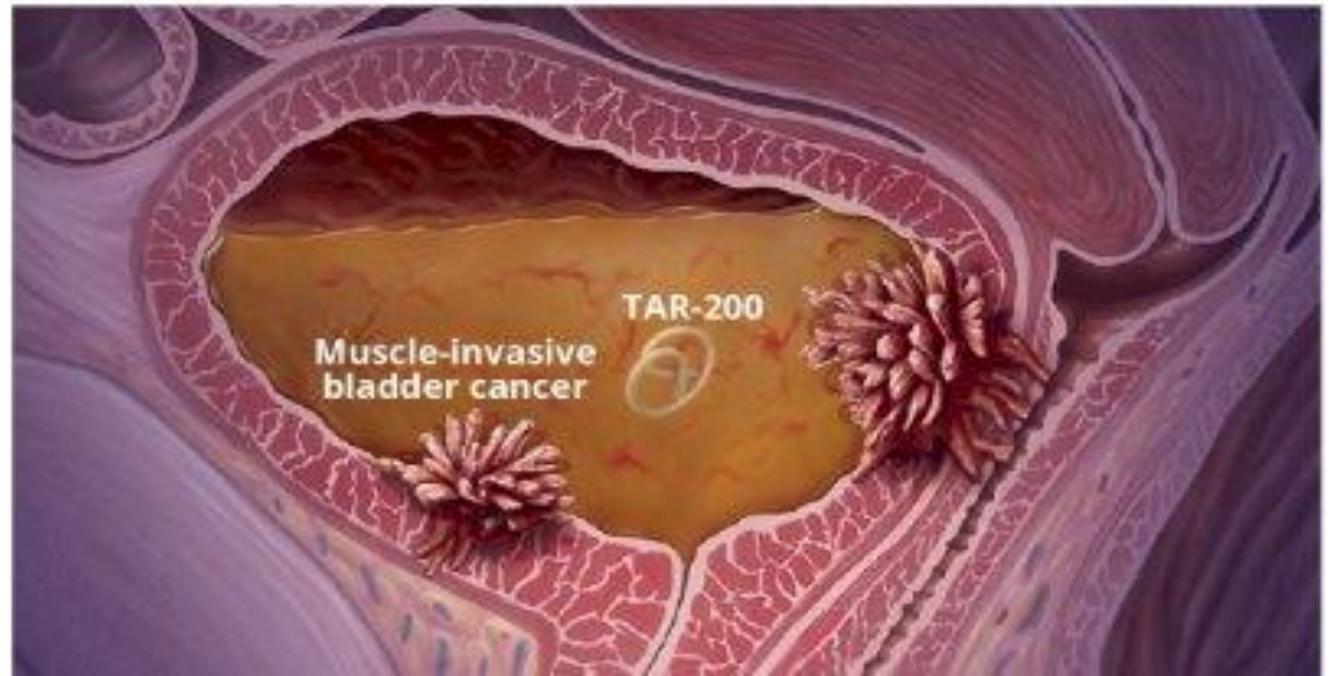
CANCER DE VESSIE

UN PEU DE NOUVEAU À TOUS LES STADES



RECOMMANDATIONS TVIM LOCALISÉES

TAR-200, nouvelle option pour ces patients non éligible au Cisplatine ?



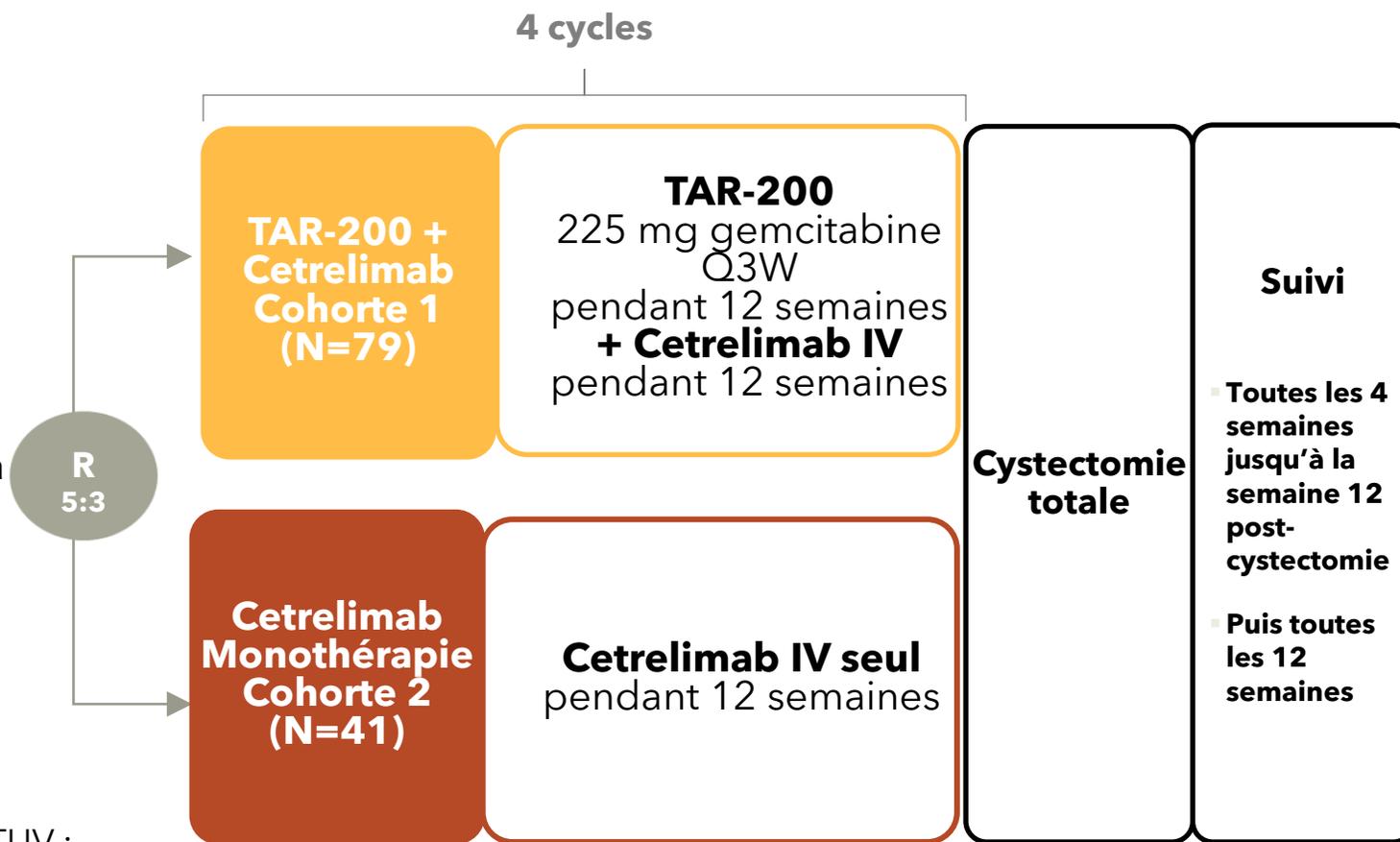
SUNRISE-4

Population

- Phase 2
- ≥18 ans
- TVIM cT2-T4a N0 M0
- Histologie urothéliale prédominante
- ECOG PS 0-1
- Inéligible ou refusant la chimio néoadjuvante
- Programmé pour une cystectomie

Stratification

- Tumeur résiduelle à la RTUV : complète vs incomplète (≤3 cm)
- Stade T au diagnostic : cT2 vs cT3-4a



Objectif primaire :

- RC pathologique (yp T0N0)

Objectifs secondaires :

- SSR
- Tolérance

Objectifs exploratoires :

- Taux de réponse pathologique (≤yp T1N0)
- SG
- Délai avant progression symptomatique
- Qualité de vie selon FACT-BI
- Pharmacocinétique
- Analyse de biomarqueurs

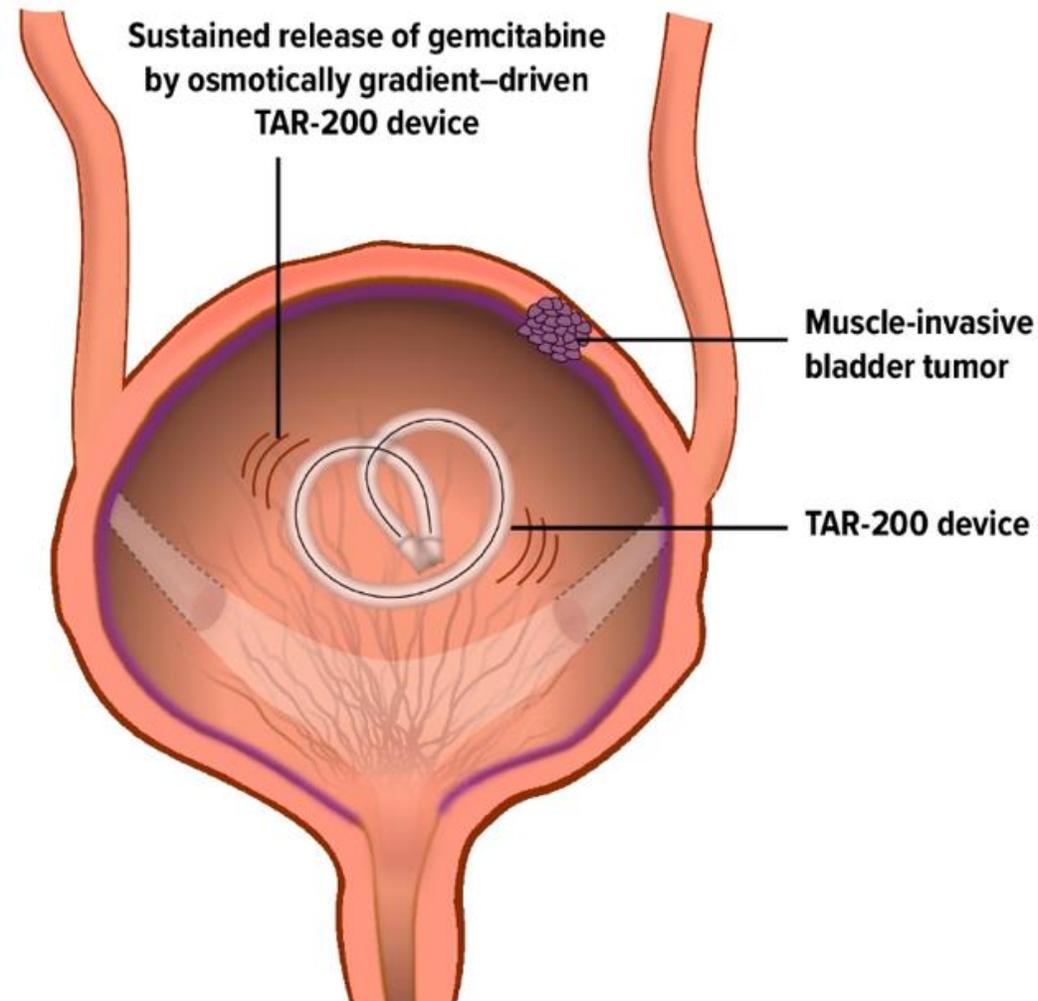
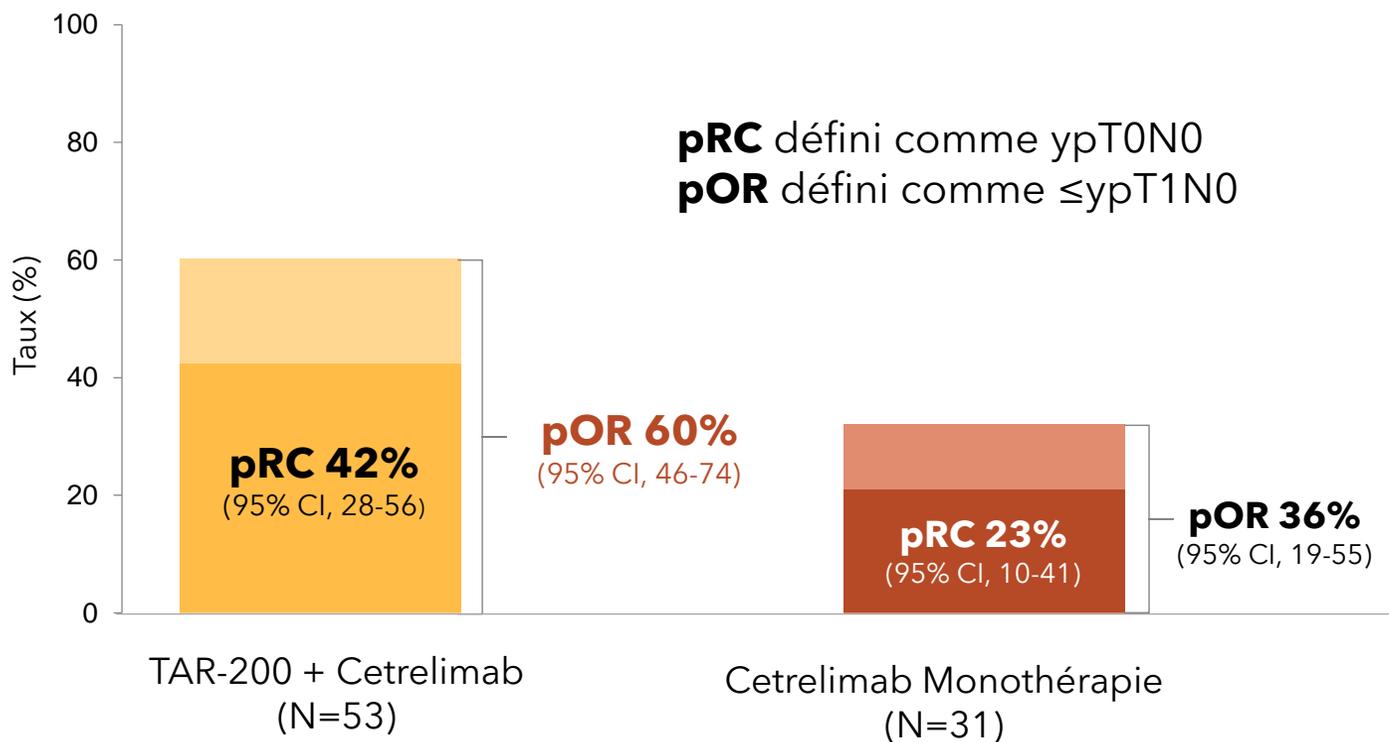
SUNRISE-4

- Patient plutôt âgé
- Surtout des refus de la chimiothérapie
- RTUV incomplète seulement 20%
- 80% cT2 (même si compliqué d'évaluer à l'imagerie)
- 20% de variants histologiques

		TAR-200 + Cetrelimab (n=79)	Cetrelimab Monothérapie (N=41)
Age médian (range), ans		74,0 (54-85)	68,0 (48-80)
Sexe, masculin, n (%)		68 (86,1)	34 (82,9)
Ethnie, n (%)	Caucasien	52 (65,8)	29 (70,7)
	Asiatique	18 (22,8)	10 (24,4)
	Autre	9 (11,4)	2 (4,9)
Région, n (%)	Amerique	29 (36,7)	12 (29,3)
	Asie	19 (24,1)	11 (26,8)
	Europe de l'ouest	31 (39,2)	18 (43,9)
Tabagisme, n (%)	Actif	20 (25,3)	11 (26,8)
	Sevré	39 (49,3)	22 (53,7)
	Jamais	20 (25,3)	8 (19,5)
ECOG PS 1, n (%)		14 (17,7)	10 (24,4)
Chimio néo-adjuvante, n (%)	Ineligible	31 (39,2)	15 (36,6)
	Refus	48 (60,8)	26 (63,4)
Maladie résiduelle (RTUV incomplète), n (%)		16 (20,3)	6 (14,6)
Stade cT, n (%)	cT2	62 (78,5)	35 (85,4)
	cT3-4a	17 (21,5)	6 (14,6)
Variant histologiques, n (%)		16 (20,3)	11 (26,8)
Traitement endo-vésical antérieur, n (%)		10 (12,7)	8 (19,5)

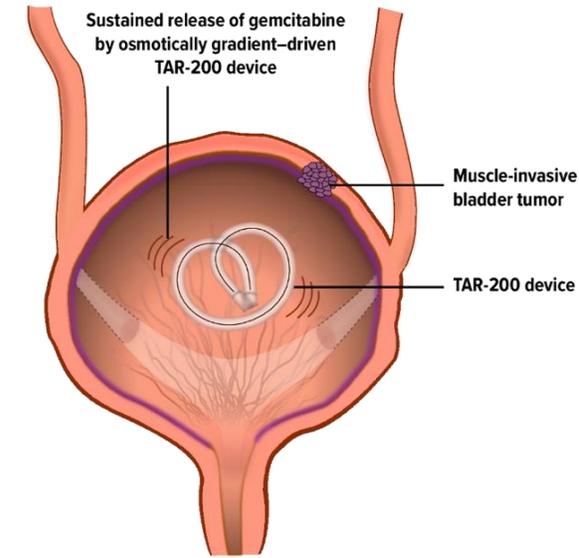
SUNRISE-4

Réponse histologique sur pièce opératoire

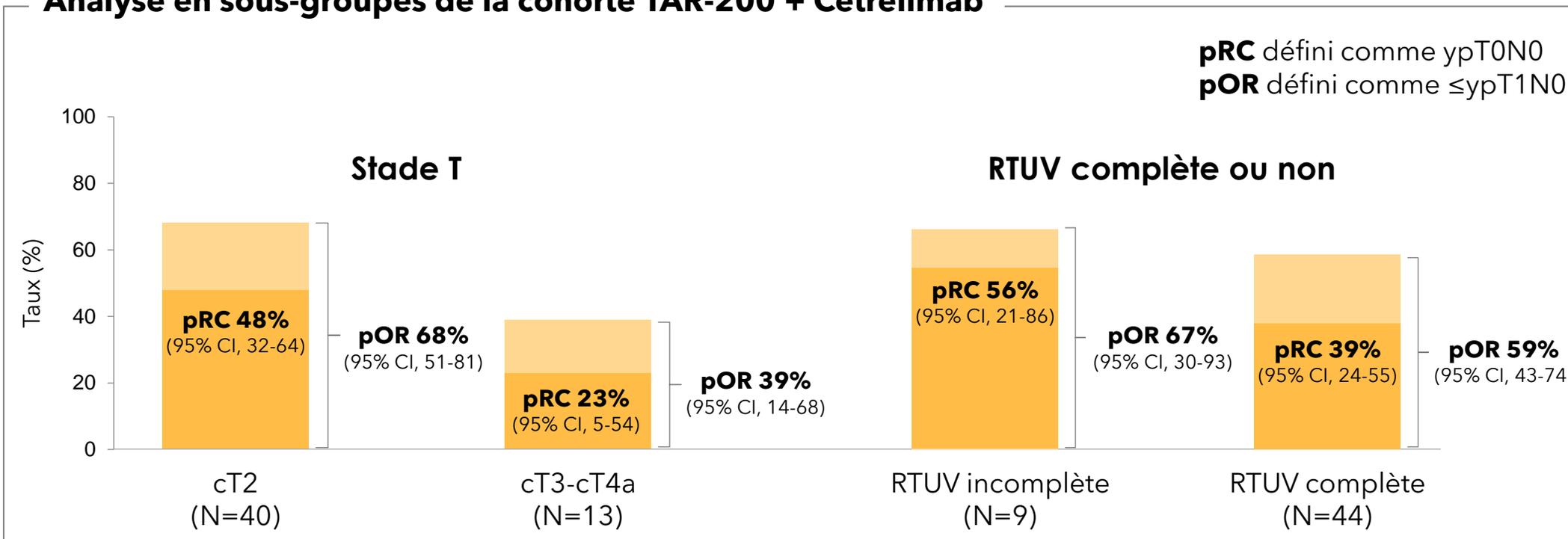


SUNRISE-4

Réponse histologique sur pièce opératoire



Analyse en sous-groupes de la cohorte TAR-200 + Cetrelimab



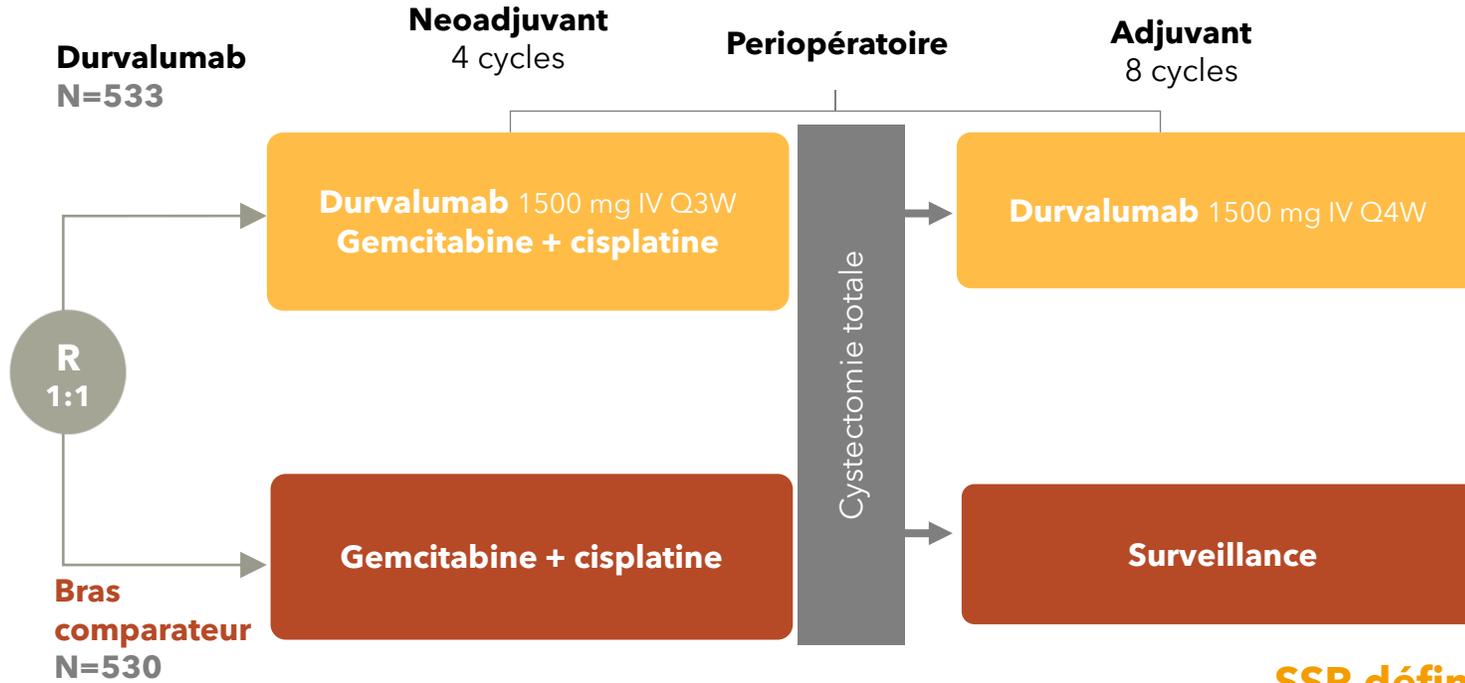
NIAGARA

Population

- Phase 3 randomisée en ouvert
- Adultes
- Cisplatine-éligible TVIM (cT2-T4aN0/1M0)
- Carcinome urothélial majoritaire (variants associés autorisés)
- Indication de cystectomie
- Clairance de la créatinine ≥ 40 mL/min

Facteurs de Stratification

- Stade cT (T2N0 vs >T2N0)
- Fonction rénale (ClCr ≥ 60 mL/min vs ≥ 40 -<60 mL/min)
- Statut PD-L1 (forte vs faible expression ou négatif)



Gemcitabine/cisplatine dosage

- **ClCr ≥ 60 mL/min:** Cisplatine 70 mg/m² + gemcitabine 1000 mg/m² J1, puis gemcitabine 1000 mg/m² J8, Q3W x 4 cycles
- **ClCr ≥ 40 -<60 mL/min:** Split-dose cisplatine 35 mg/m² + gemcitabine 1000 mg/m² J1 et J8, Q3W x 4 cycles

Objectif primaire :

- Survie sans évènement (EFS)
- RC pathologique

Objectifs secondaires :

- SG
- Tolérance

SSR définie comme :

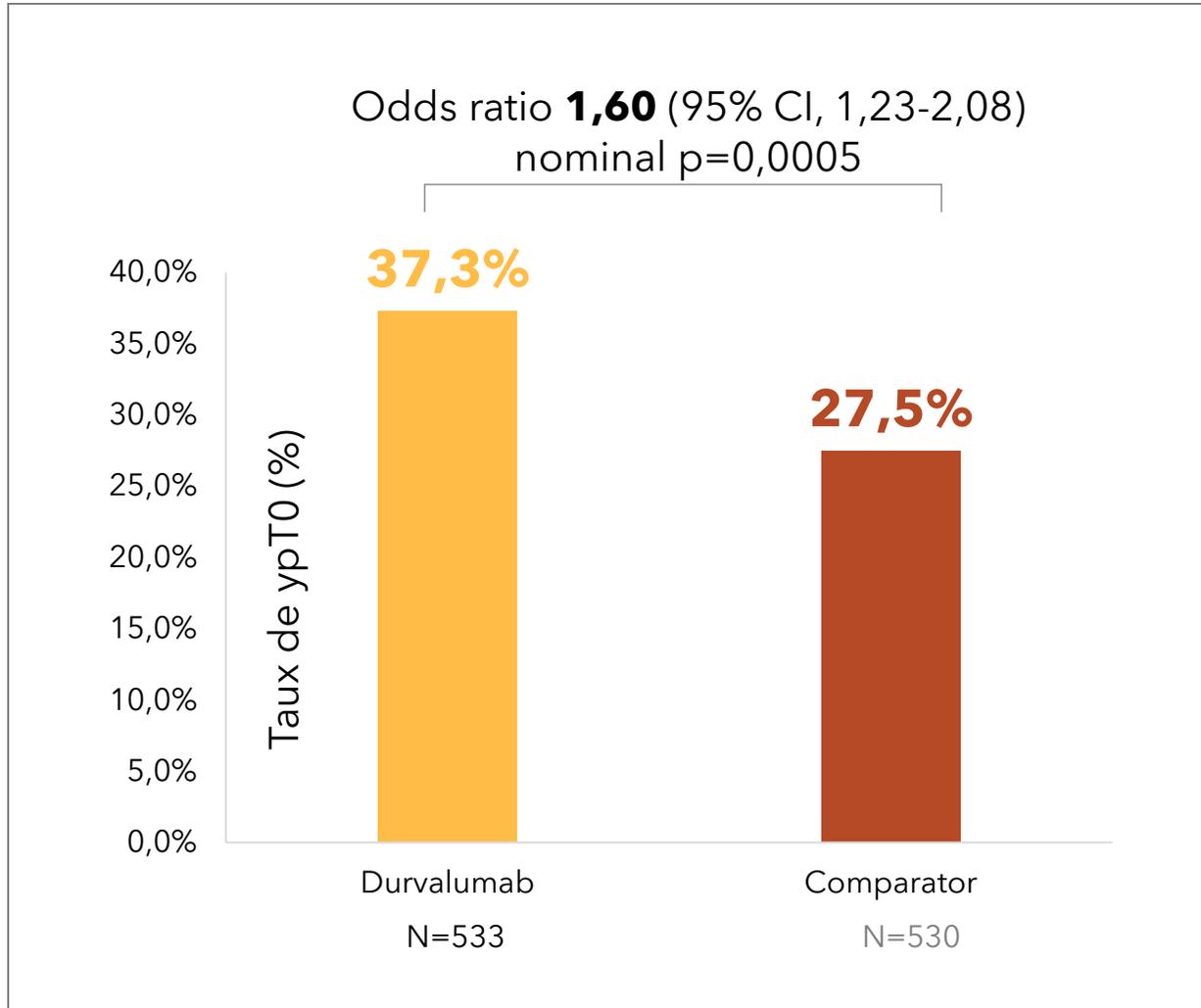
- **Progression avant cystectomie**
- **Récidive après cystectomie**
- **Date de la chirurgie théorique chez les patients qui n'ont pas pu être opérés**
- **Décès de toute cause**

NIAGARA

- **Population habituelle** : hommes, caucasiens de 65ans, fumeurs
- 20% de patients avec une fonction rénale diminuée
- 73% de PD-L1 + (score composé idem JAVELIN-Bladder 100) plus élevé que d'habitude
- 40% T2, 60% \geq T3 (**radiologique**)
- 5% N1+ (radiologique) plus faible qu'habituellement
- 15% de variant histologiques

		Durvalumab (n=533)	Bras comparateur (n=530)
Age médian (range), ans		65 (34-84)	66 (32-83)
Sexe, masculin, %		82	82
Ethnie	Caucasien	66	68
	Asiatique	29	27
	Afro-caribéen	2	1
	Non reporté	3	4
ECOG	0	78	78
	1	22	22
Tabagisme, Oui (actuel ou sevré), %		71	75
Fonction rénale, %	ClCr \geq 60 mL/min	81	81
	ClCr \geq 40-<60 mL/min	19	19
Stade tumoral, %	T2N0	40	40
	>T2N0	60	60
Expression de PD-L1, %	Elevée	73	73
	Faible / Négative	27	27
Histologie, %	Carcinome urothelial	86	83
	Carcinome urothelial avec sous-types histologiques (variants)	14	17
Atteinte ganglionnaire régionale, %	N0	95	94
	N1	5	6

NIAGARA

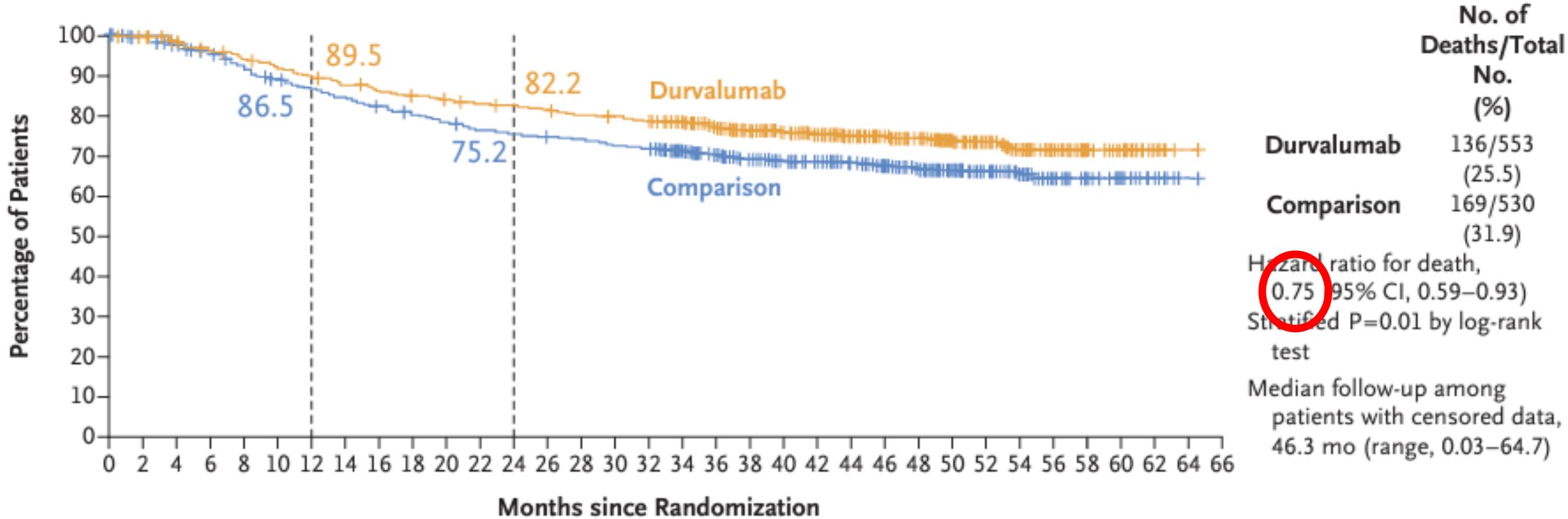


Réponse histologique complète (pCR) sur pièce opératoire

Pour rappel, dans l'étude VESPER,
taux de réponse pathologique complète :
GC = 36%
MVAC = 42%

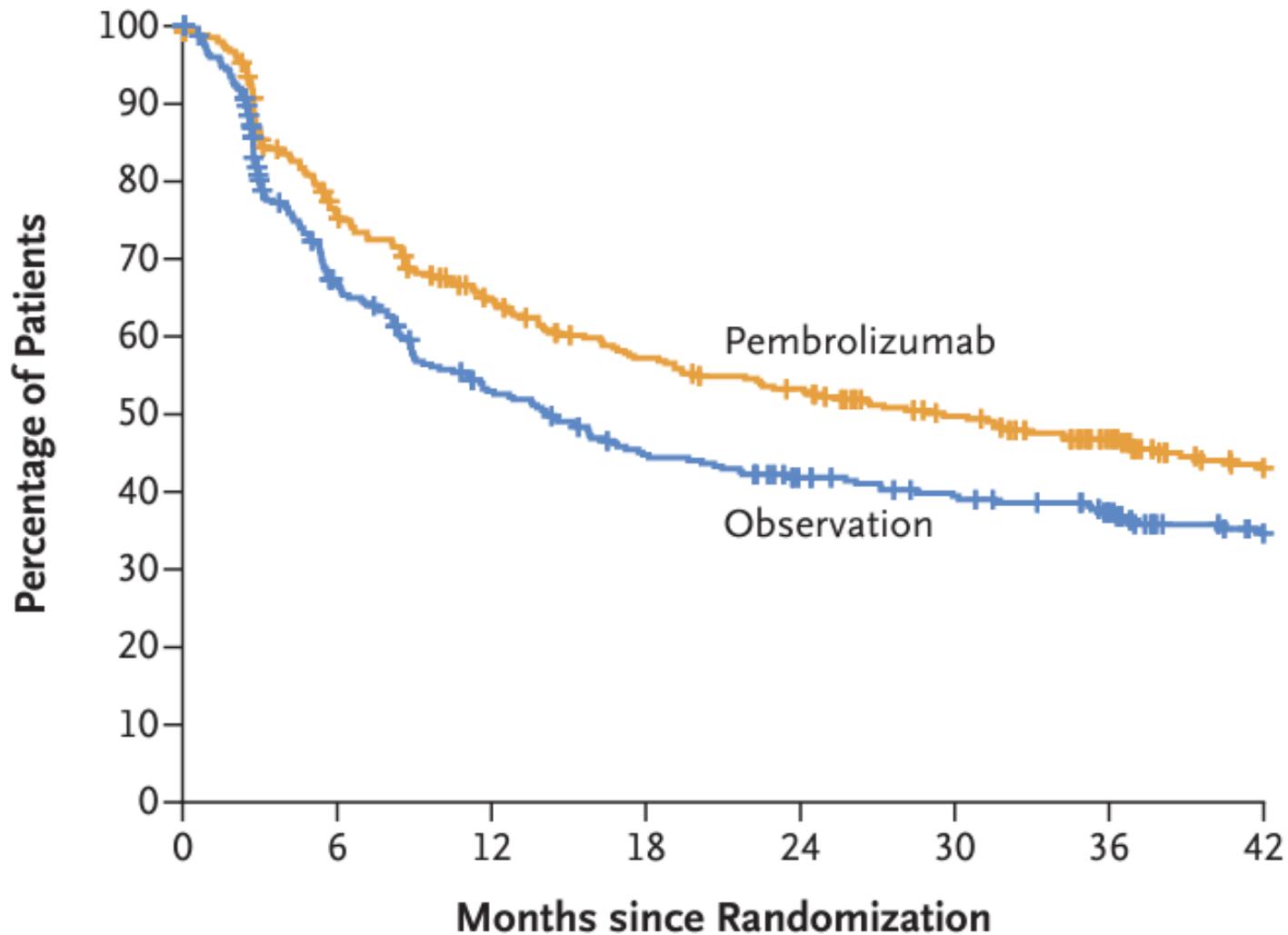
NIAGARA

Overall Survival



Bonne tolérance (effets secondaires habituels) : effets secondaires majoritaires chimio-induit

AMBASSADOR



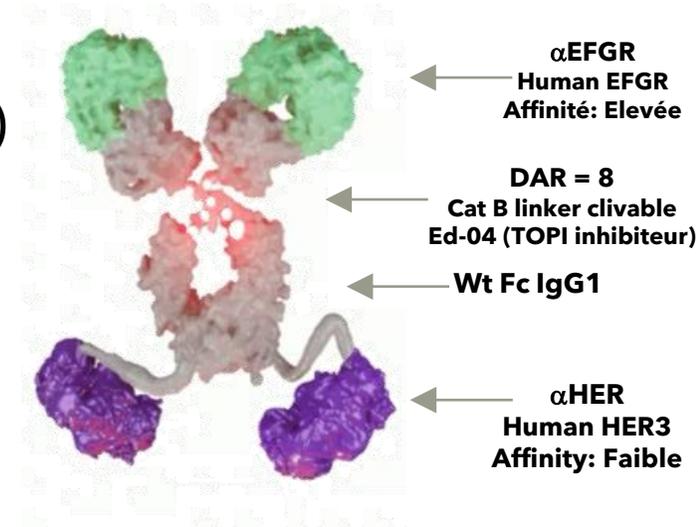
	No. of Events/ Total No. of Patients	Median Disease-free Survival (95% CI) <i>mo</i>
Pembrolizumab	185/354	29.6 (20.0–40.7)
Observation	194/348	14.2 (11.0–20.2)

Hazard ratio for disease progression or death,
0.73 (95% CI, 0.59–0.90)
Stratified P=0.003 by log-rank test

BL-B01D1-201 : NOUVEL ADC BISPÉCIFIQUE

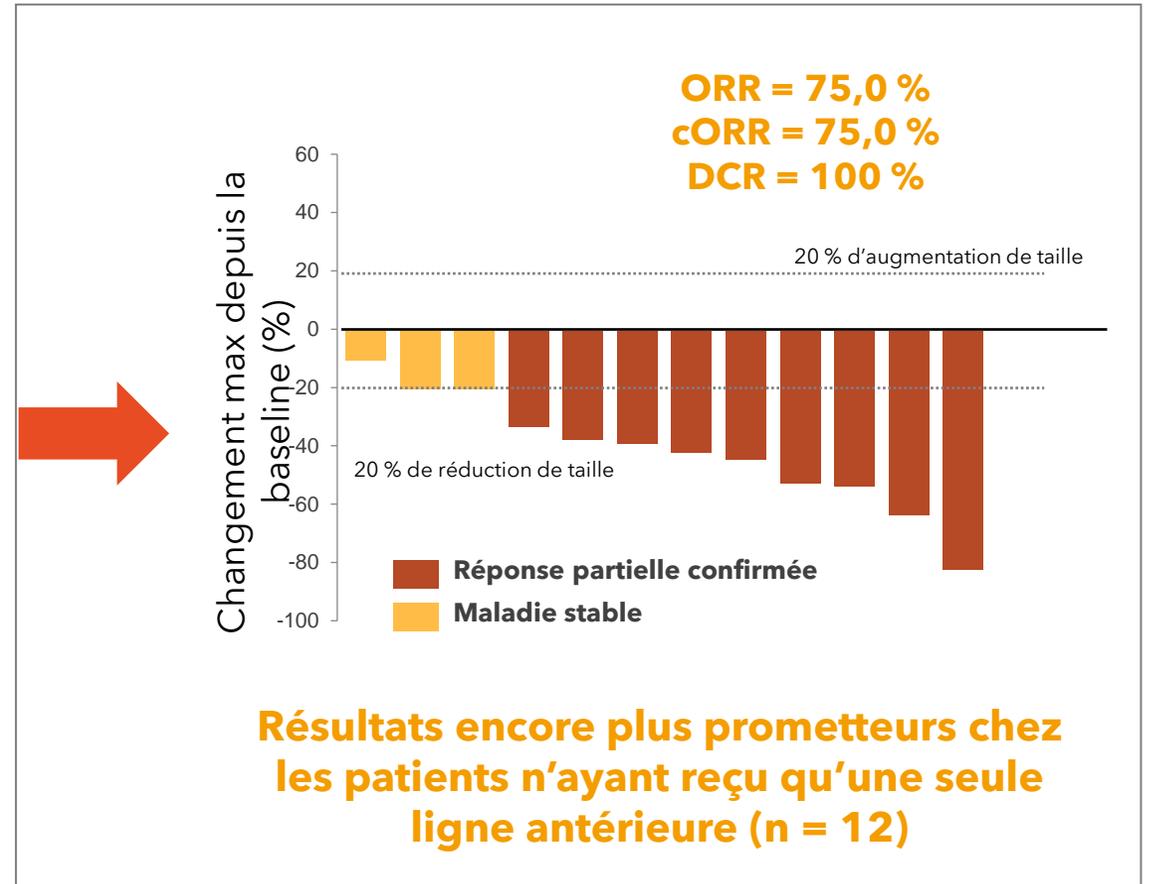
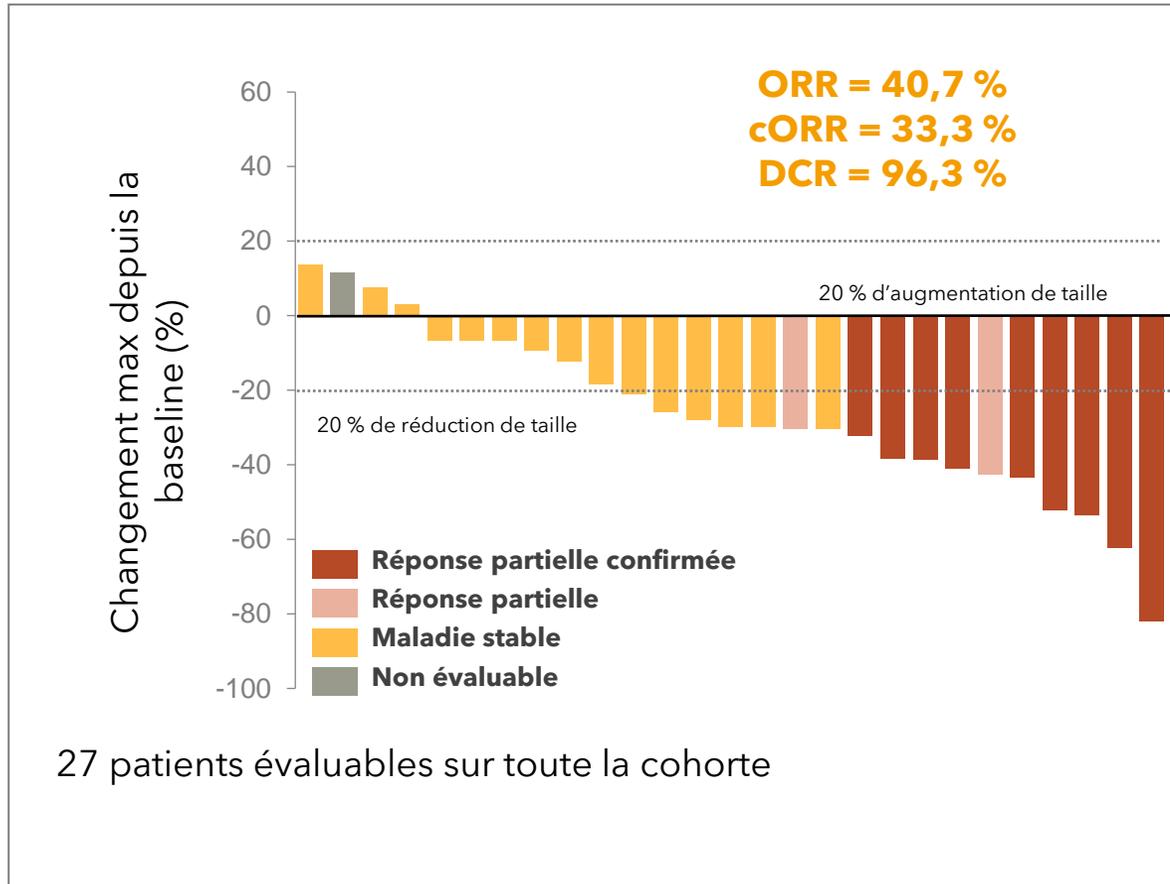
BL-B01D1 (EGFRxHER3 ADC)

- Le BL-B01D1 est un ADC bispécifique **ciblant EGFR et/ou HER3**, couplé à une nouvelle molécule inhibant la topoisomérase-I (Ed-04)
- Etude de phase 2
 - 34 Patients
 - Âge médian : 61,5 ans
 - OMS 0/1
 - Primitif vésical (50 %) ou TVES (50 %)
 - 53 % des patients en L3+, 91 % pré-traités par immunothérapie
- Toxicité :
53% d'EI Grade ≥ 3 (surtout hématologique) ; 15% de réduction de dose ; 6% d'arrêt



wt: wild type; Cat B: cathepsin B; TOPI:
Topoisomerase
Chow NH, Chan SH, Tzai TS, Ho CL, Liu HS. Clin
Cancer Res. 2001 Jul;7(7):1957-62.

BL-B01D1-201 : NOUVEL ADC BISPÉCIFIQUE



62 % sans progression à 6 mois

Aucune progression à 6 mois

CANCER DE PROSTATE

PAS DE GRANDS CHANGEMENTS DE PRATIQUE



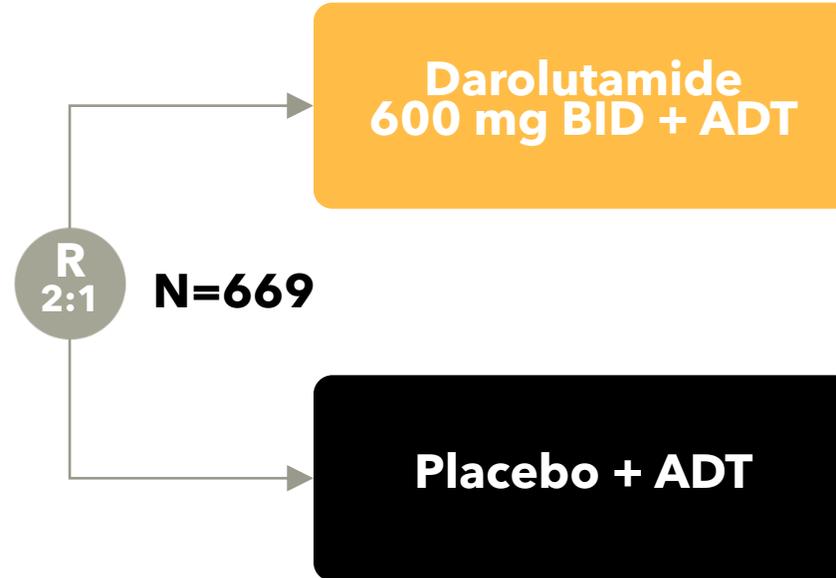
ARANOTE

Design de l'étude d'inclusion

- Phase 3 randomisée en double aveugle
- CPHSm
- PS OMS 0-2
- Exclusion si « super-bone scan » initial ou M+ lymphatique seulement

Facteurs de stratification

- Métastases viscérales
- Traitement local antérieur



Critères d'évaluation

Primaire

rPFS par revue centralisée à l'aveugle

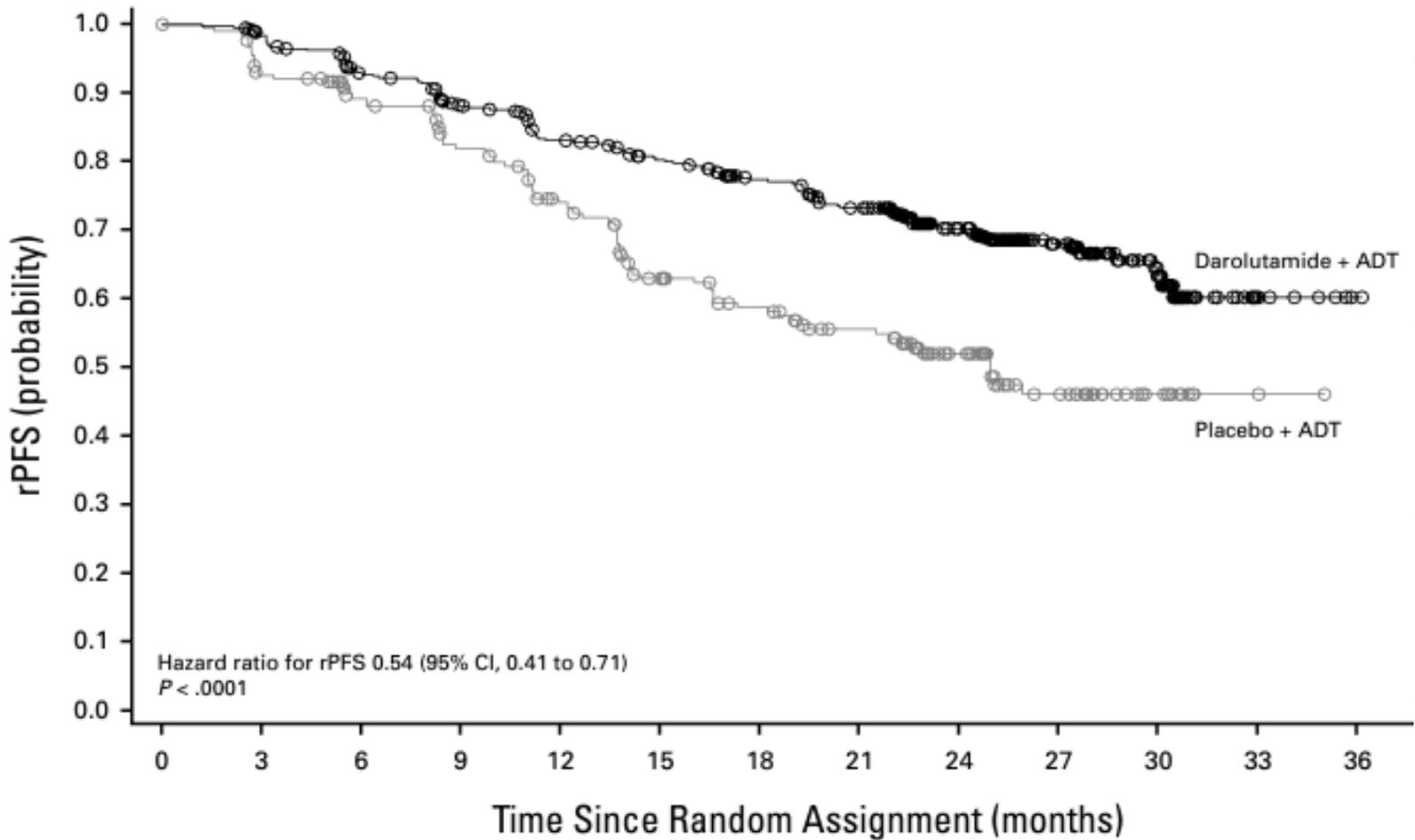
Secondaire

- OS
- Temps à l'initiation du traitement suivant
- Temps à mCRPC
- Temps à progression biologique
- Taux de PSA indetectable (< 0,2 ng/mL)
- Temps à progression douloureuse(BPI-SF)
- Profil de tolérance

Population :

50% PS OMS 1, 75% métastatiques de novo, 70% avait une maladie de Haut Volume (selon CHAARTED), dont 10% de métastases viscérales

ARANOTE



- Bénéfice concordant dans tous les sous-groupes (origine, volume)
- Augmentation du temps avant progression du PSA
- Augmentation du temps avant résistance à la castration
- Survie Globale non mature

ARANOTE

El liés au traitement, %	Darolutamide + ADT (n = 445)	Placebo + ADT (n = 221)
Tout grade	91,0	90,0
Pire grade		
Grade 3 ou 4	30,8	30,3
Grade 5	4,7	5,4
Sévère	23,6	23,5
El liés au traitement entraînant l'arrêt définitif du traitement	6,1	9,0

- Tolérance excellente avec notamment pas d'augmentation des troubles neurologiques, rash, hypothyroïdie, fatigue
- Augmentation des troubles cardiologiques très modeste (2% pour arythmie, coronaropathie)

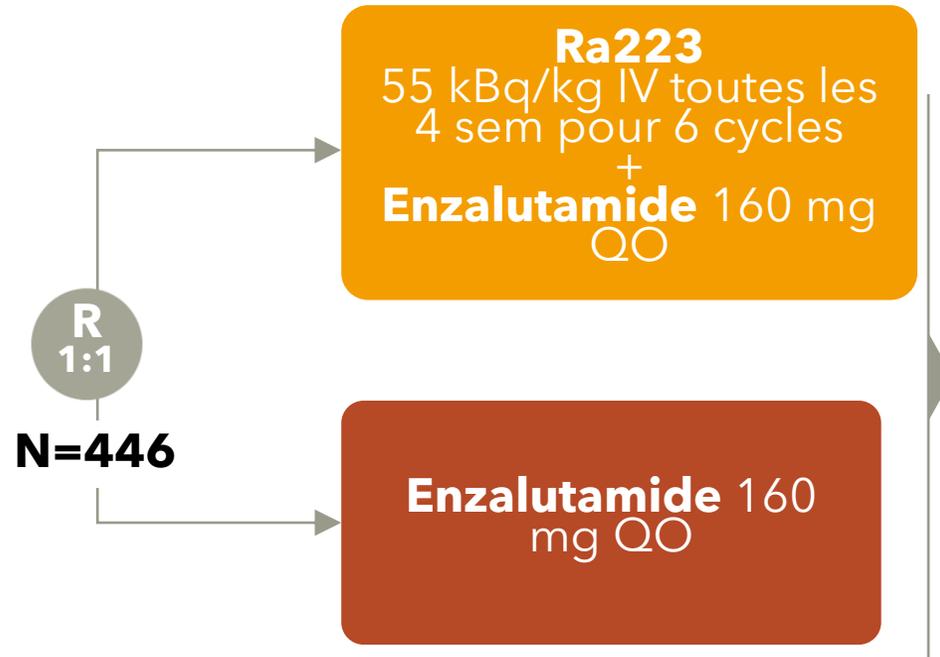
PEACE 3

Population de l'étude

- Phase 3 randomisée en ouvert
- Patients atteints de mCRPC et de métastases osseuses
- Asymptomatiques ou légèrement symptomatiques
- PS OMS 0/1
- Pas de traitement antérieur par enzalutamide ou Ra223
- Pas de métastase viscérale connue
- ADT en cours

Facteurs de stratification

- Pays
- Douleur de base (BPI pire douleur 0-1 vs 2-3)
- Docetaxel antérieur (oui vs non)
- Utilisation d'agents protecteurs osseux
- Abiratérone préalable (oui vs non)



Objectif primaire :

- rPFS

Objectifs secondaires :

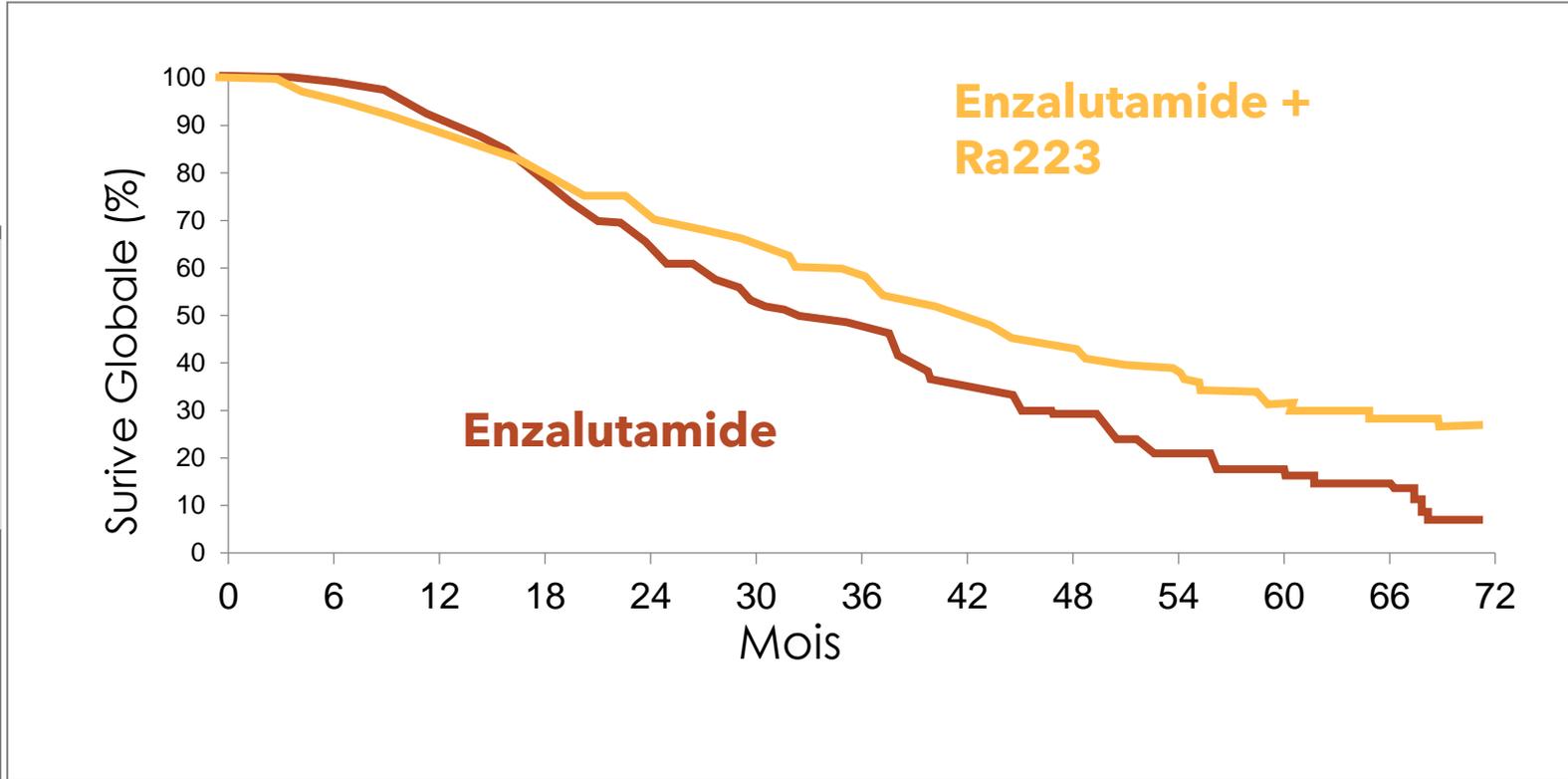
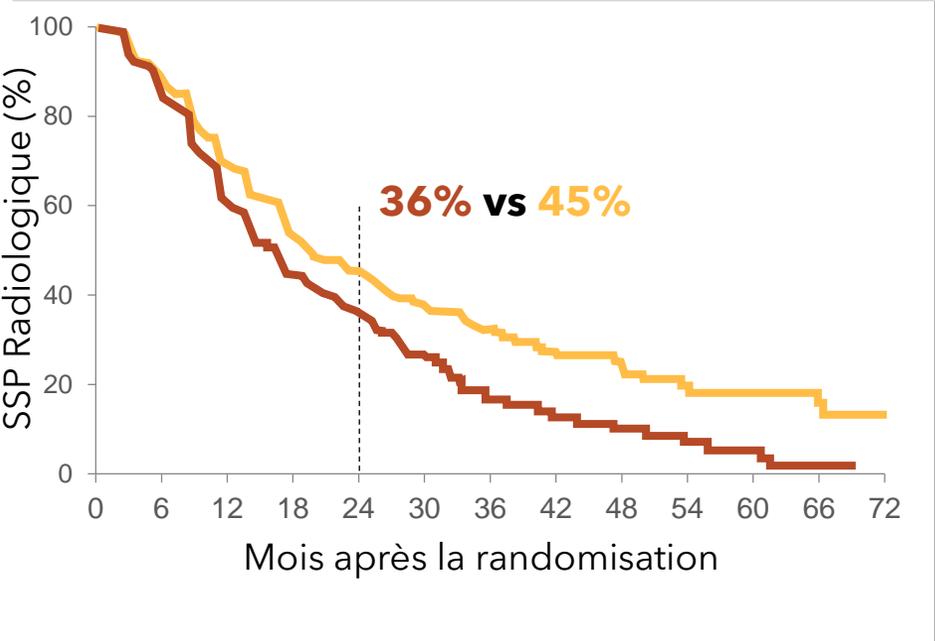
- Tolérance
- Survie globale
- Délai avant le prochain traitement
- Temps jusqu'à la progression de la douleur
- Délai avant le premier évènement osseux

Population :

30% avait eu du Docetaxel, 50% avait 10 métastases ou plus, 1/3 avait une atteinte extra-osseuse

PEACE 3

	n/N	Médiane, mo (95% CI)	HR (95% CI)	Log-Rank p-value
Enza + Ra223	139/122	19,4 (17,1-25,3)	0,69 (0,54- 0,87)	0,0009
Enza	160/224	16,4 (13,8-19,2)		



Qualité de vie :

Pas de différence de temps avant progression douloureuse ou évènement osseux

Tolérance :

Augmentation des fractures avant obligation d'association à un protecteur osseux

33% HTA Grade ≥ 3 dans les deux groupes

3% d'anémie, neutropénie, fatigue Grade ≥ 3 ; 3 hémopathies

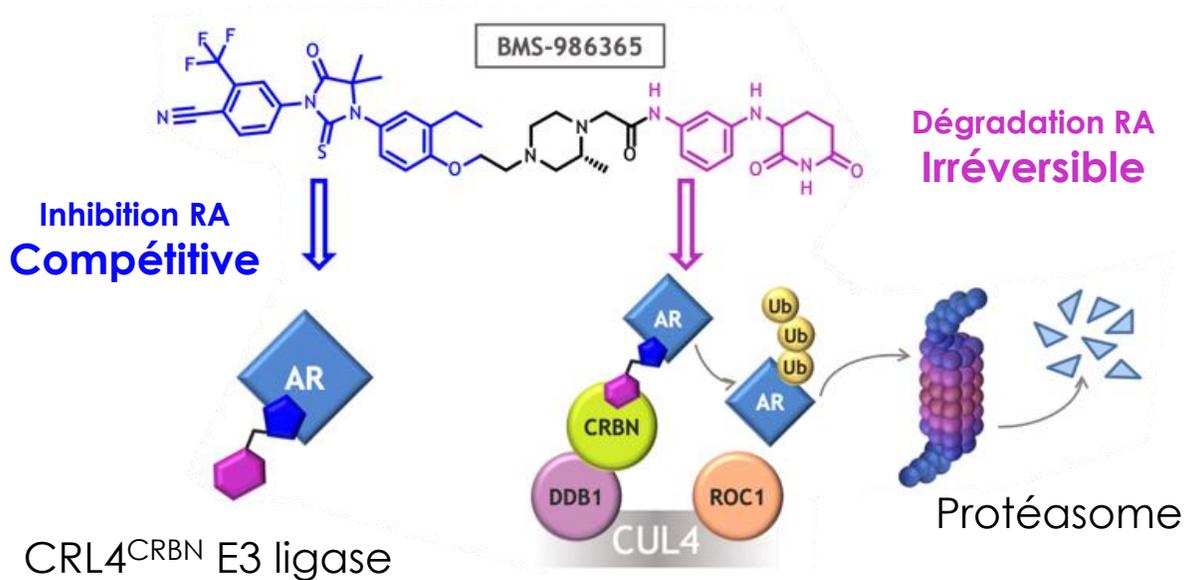
BMS986365 : DÉGRADEUR/ANTAGONISTE DU RA (PROTAC)

Partie fixant le RA:

Fixation et antagonisme du LBD du RA avec potentiel agoniste faible

Partie fixant le CRBN :

Facilite l'ubiquitination ciblée et dégradation du RA médiée par le protéasome



Phase I, Partie B: BMS-986365 expansion de dose (N=68)

Critères d'inclusion

- Pas de chimio par platine
- Pas de méta cérébrale ou hépatique
- PSA ≥ 2 ng/mL

900 mg BID (n=20)

600 mg BID (n=20)

400 mg BID (n=20)

600 mg QD (n=8)

Données d'efficacité pour les schémas BID (N=60)

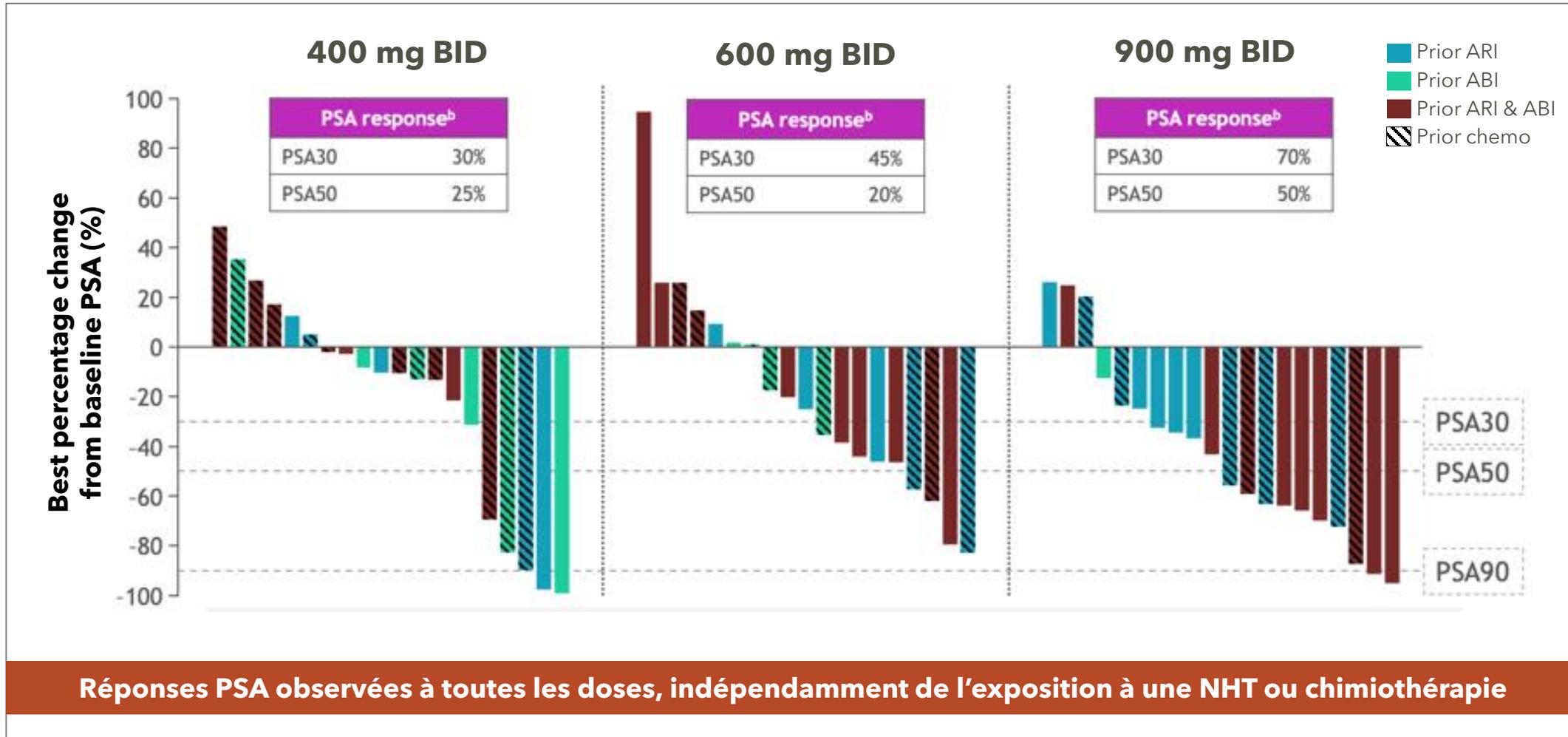
600 mg QD fermé par manque d'efficacité durable

Suivi median : 14,8 mois (range, 9,6-24,3)

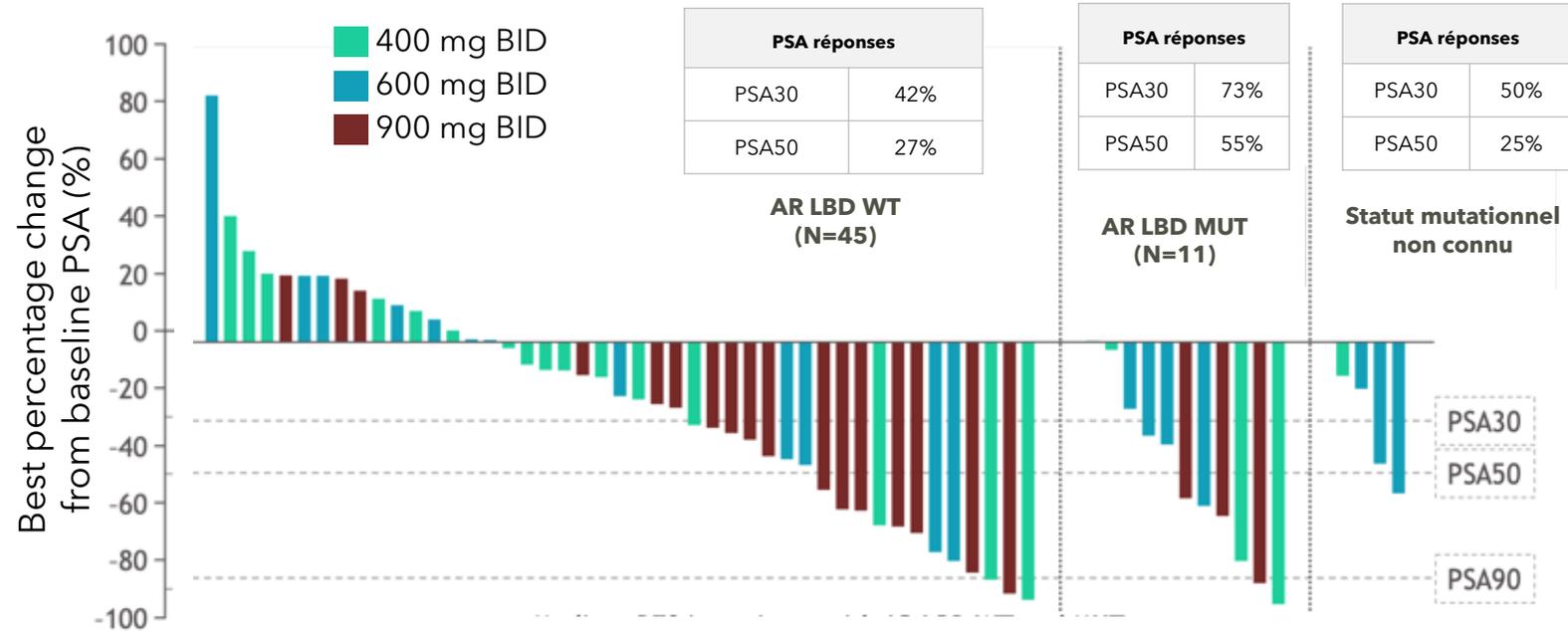
Patients lourdement prétraités :

- Nombre médian de traitements antérieurs : 4
 - Ayant reçu Abiratérone ET enzalutamide : 46%
 - Ayant reçu docétaxel ou cabazitaxel : 46%
- 22% avec des mutations du RA

BMS986365 : DÉGRADÉUR/ANTAGONISTE DU RA (PROTAC)



BMS986365 : DÉGRADÉUR/ANTAGONISTE DU RA (PROTAC)



Sous-groupes : fonctionne quel que soit le statut du RA, de manière dose dépendante

Survie sans progression radiologique : mSSPr = 5,5 mois (ATCD chimio) ; 16 mois (chimio naïfs)

Tolérance : pas de dose maximal atteinte, 12% El Grade Grade 3 (allongement du QTc asymptomatique), pas de grade 4-5, pas d'arrêt pour toxicité

CANCER DU REIN

CONCENTRONS-NOUS SUR AUTRE CHOSE QUE LE CRCC EN 1^{ÈRE}
LIGNE



TINIVO-2

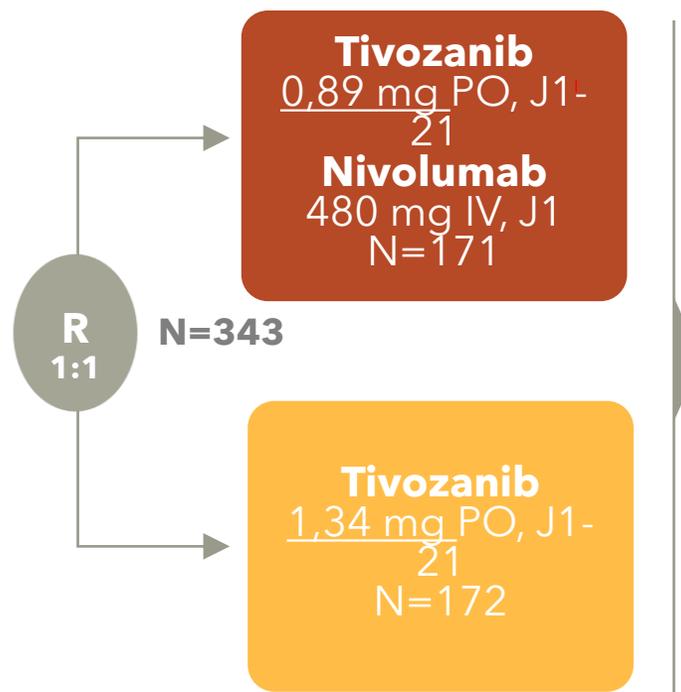
Le tivozanib est un TKI anti-VEGFR dont l'efficacité a déjà été évalué (vs sorafenib)

Critères d'inclusion

- Phase 3 randomisée en ouvert
- CR à cellules claires avancé en progression après 1 ou 2 lignes de traitement dont une immunothérapie (Progression pendant ou après ≥ 6 semaines d'Immunothérapie)
- Temps entre la dernière ligne de traitement et la randomisation ≤ 6 mois
- Maladie mesurable (RECIST v1.1)
- ECOG PS 0 ou 1

Facteurs de stratification:

- Groupe IMDC
- Traitement antérieur (IO comme traitement le plus récent ou non)



Objectif primaire :

- SSP (revue centralisée)

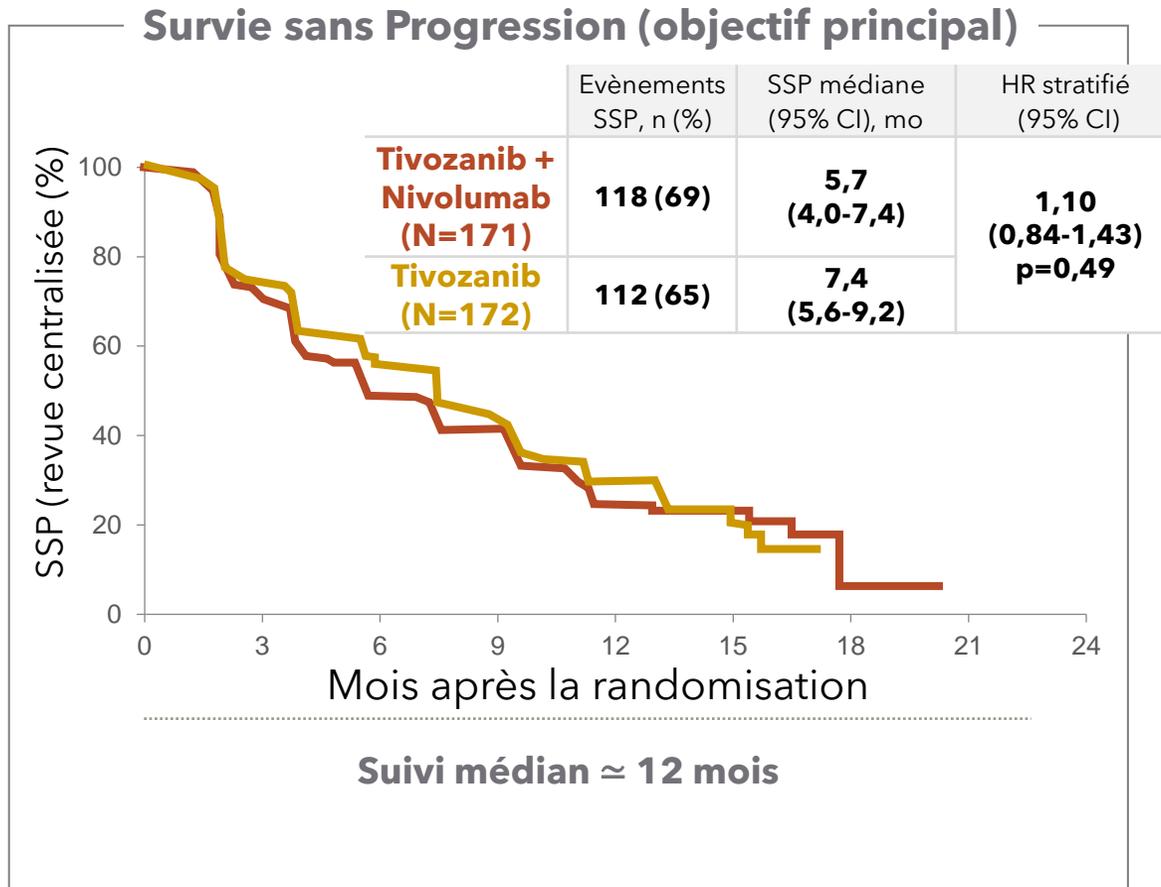
Objectifs secondaires :

- SG
- SSP (investigateurs)
- Réponse tumorale
- Durée de réponse
- Toxicité

Population :

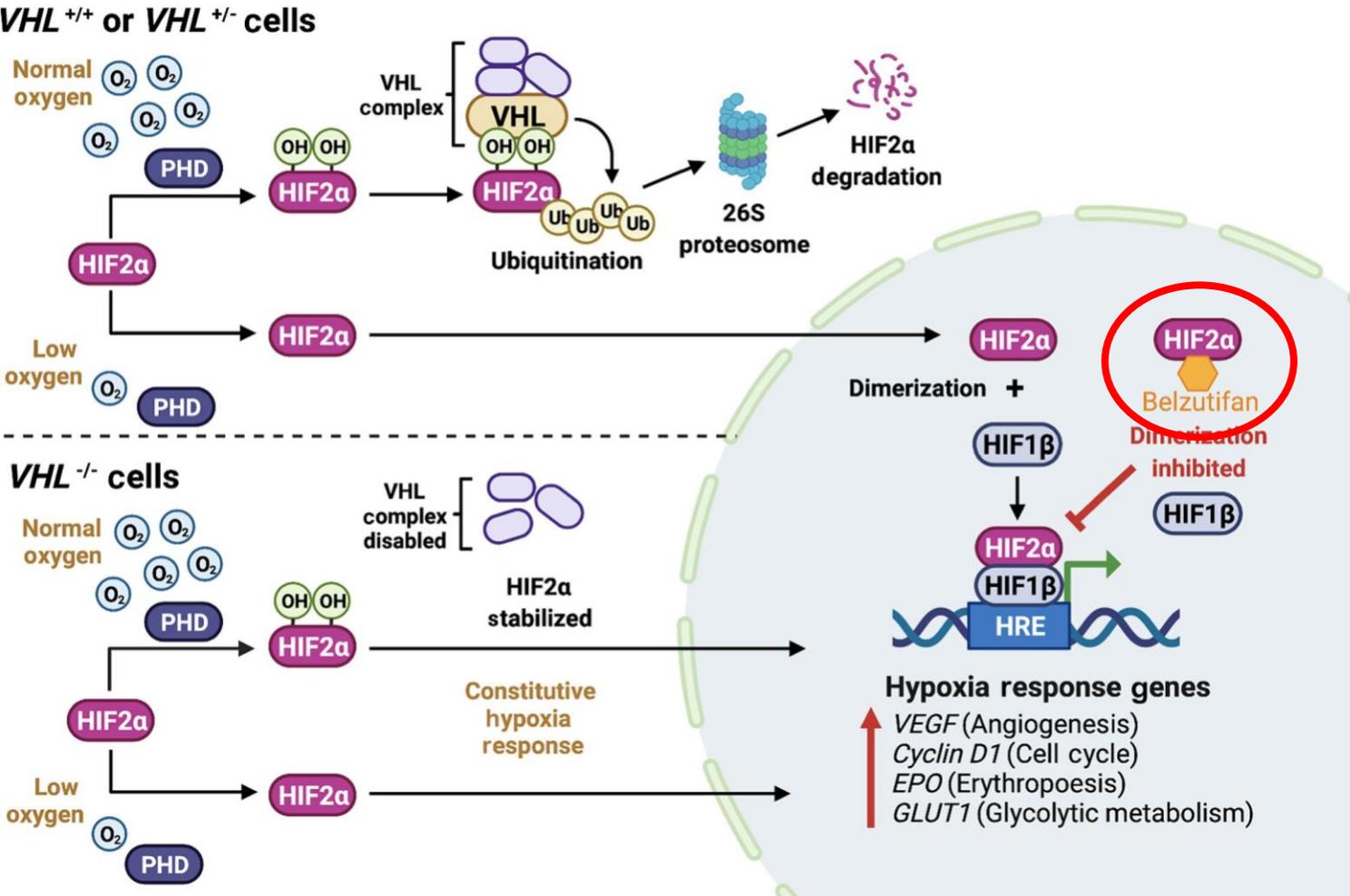
30% n'avait eu que Ipi-Nivo comme traitement précédent, 2/3 des patients n'ont eu qu'une ligne de traitement

TINIVO-2



Nouvelle étude après Contact- 03 à ne montrer aucune amélioration à l'ajout d'une immunothérapie à un TKI de 2^{ème} ligne après progression sous immunothérapie

LITESPARK 005



- La grande majorité des cancers du rein à cellules claires présentent une mutation somatique de VHL
- HIF n'est plus dégradé et active en continu la synthèse de gène de la néo angiogénèse, prolifération etc
- Le Belzutifan est un inhibiteur de HIF

LITESPARK 005

Critères d'inclusion

- Phase 3 randomisée en ouvert
- CR à cellules claires non résecable, localement avancé ou métastatique
- Progression de la maladie après 1 à 3 lignes de traitement systémique antérieur, y compris ≥ 1 anti-PD-(L)1 mAb et ≥ 1 anti-VEGFR-TKI
- Score de performance de Karnofsky $\geq 70\%$.

Stratification

- Score pronostique IMDC: 0 vs 1-2 vs 3-6
- Traitement antérieur par anti-VEGFr : 1 vs 2-3

N=374

R
1:1

N=372

Belzutifan
120 mg PO par jour

Everolimus
10 mg PO par jour

Population :

- 50% avait reçu 1 TKI et 50% 2 ou 3
- Population habituelle (hommes, néphrectomie antérieure, IMDC) mais plutôt jeune et en bon EG

Co-objectifs principal:

- SSP per RECIST 1.1 en revue centralisée
- SG
- L'étude a été considérée comme positive si l'un ou l'autre des deux critères d'évaluation primaires a été atteint

Objectifs secondaires :

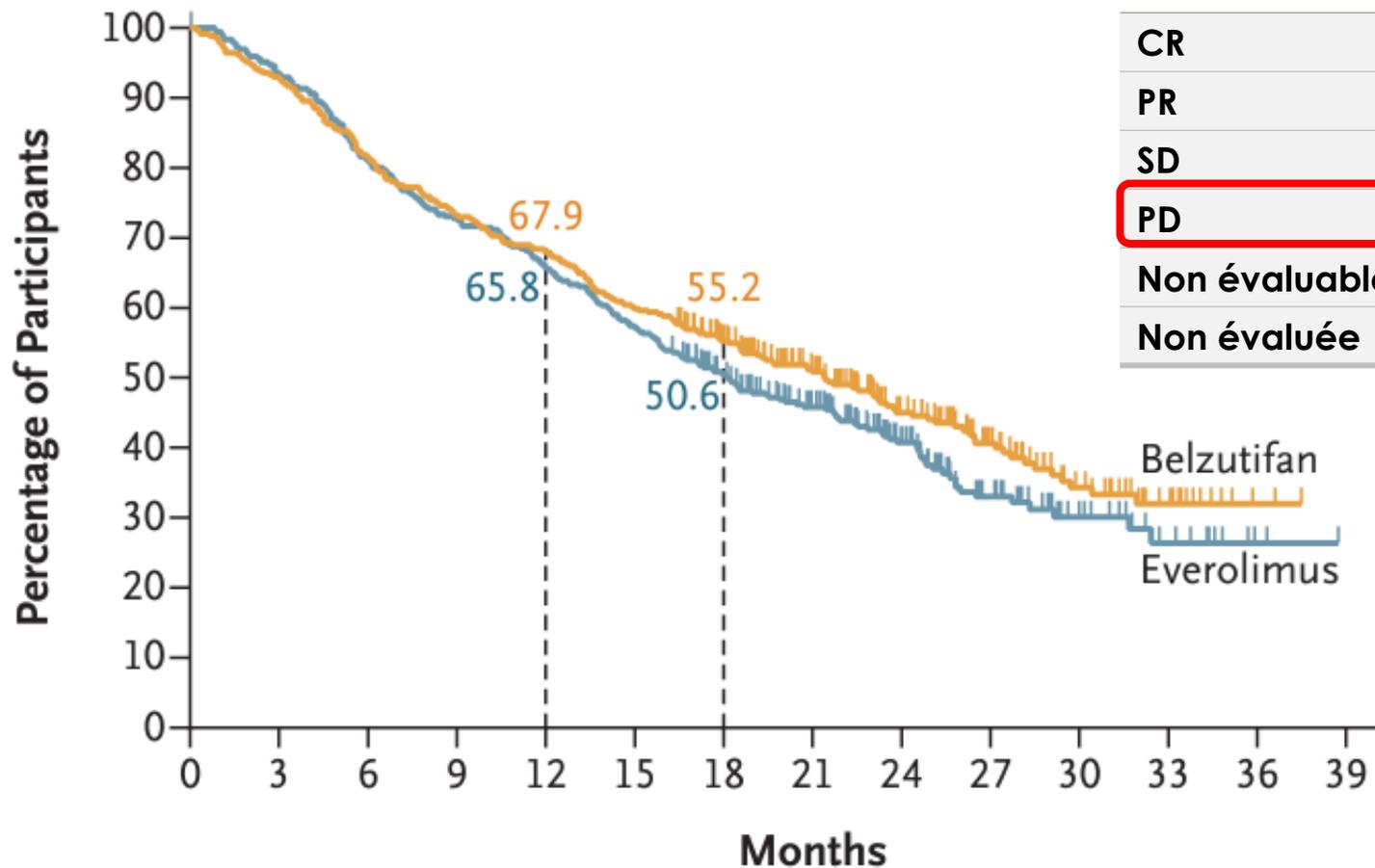
- Taux de réponse selon RECIST 1.1 en revue centralisée

Autres objectifs

- Durée de la réponse selon RECIST 1.1 en revue centralisée
- Tolérance

LITESPARK 005

Overall Survival



	Belzutifan (N=374)	Everolimus (N=372)
ORR, % (95% CI)	22,7% (18,6-27,3)	3,5% (1,9-5,9)
Différence estimée en % (95% CI)	19,2 (14,8-24,1)	
Meilleure réponse estimée, %		
CR	3,5%	0
PR	19,3%	3,5%
SD	38,2%	65,9%
PD	34,0%	21,5%
Non évaluable	1,3%	2,4%
Non évaluée	3,7%	6,7%

	Pts répondeurs, n	Médiane DOR, mois (étendue)
Belzutifan	85	19,3 (1,9-40,1+)
Everolimus	13	13,7 (3,8-29,5+)

LITESPARK 005

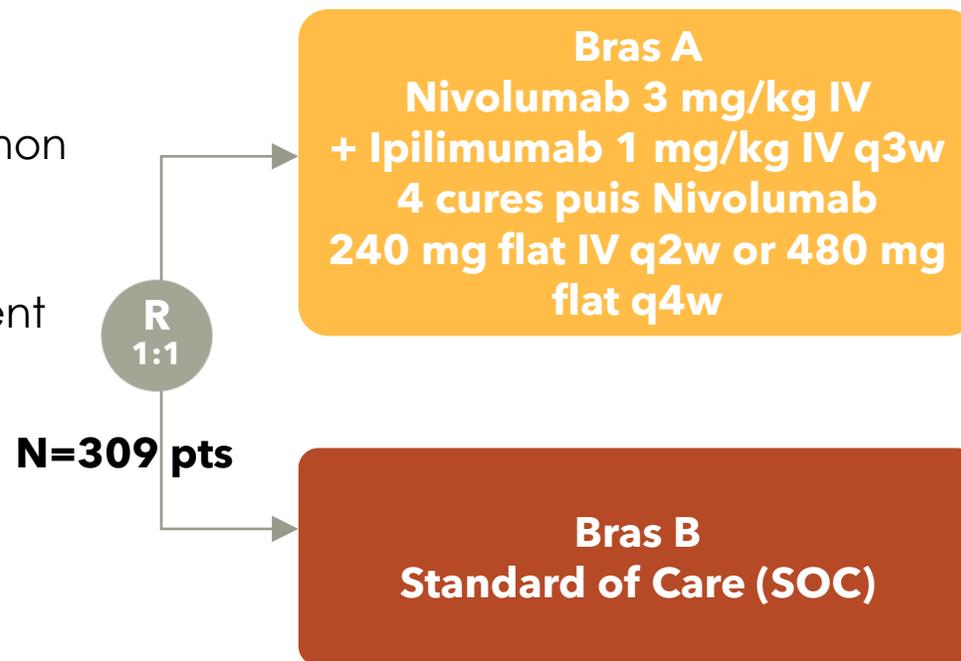
- Effets indésirable Grade ≥ 3 : 40% dans les deux bras dont sévère 13% dans les deux bras
- Arrêt du traitement dans 6% des cas (vs 15%), 1 décès toxique
- 10% des patients placés sous oxygénothérapie
- ↗ transfusion et d'initiation d'EPO

Effets secondaires	Incidence, n (%)
Anémie	310 (83,3)
Hypoxie	53 (14,2)
Vertiges	50 (13,4)
Dyspnée	57 (15,3)
Fatigue	120 (32,3)
Nausée	69 (18,5)
Prise de poids	22 (5,9)

SUNIFORECAST

Critères d'inclusion

- Phase II randomisée
- CR **NON** à cellules claires non résecable, localement avancé ou métastatique
- Première ligne de traitement de la maladie avancée



Objectif primaire :

- Taux de SG à 12 mois

Objectifs secondaires :

- SG, taux de SG à 6 mois et à 18 mois, SSP, taux de réponse objective, temps avant progression, tolérance, qualité de vie

Objectifs exploratoires :

- Biomarqueurs prédictifs (par exemple : expression de PD-L1)

Stratification

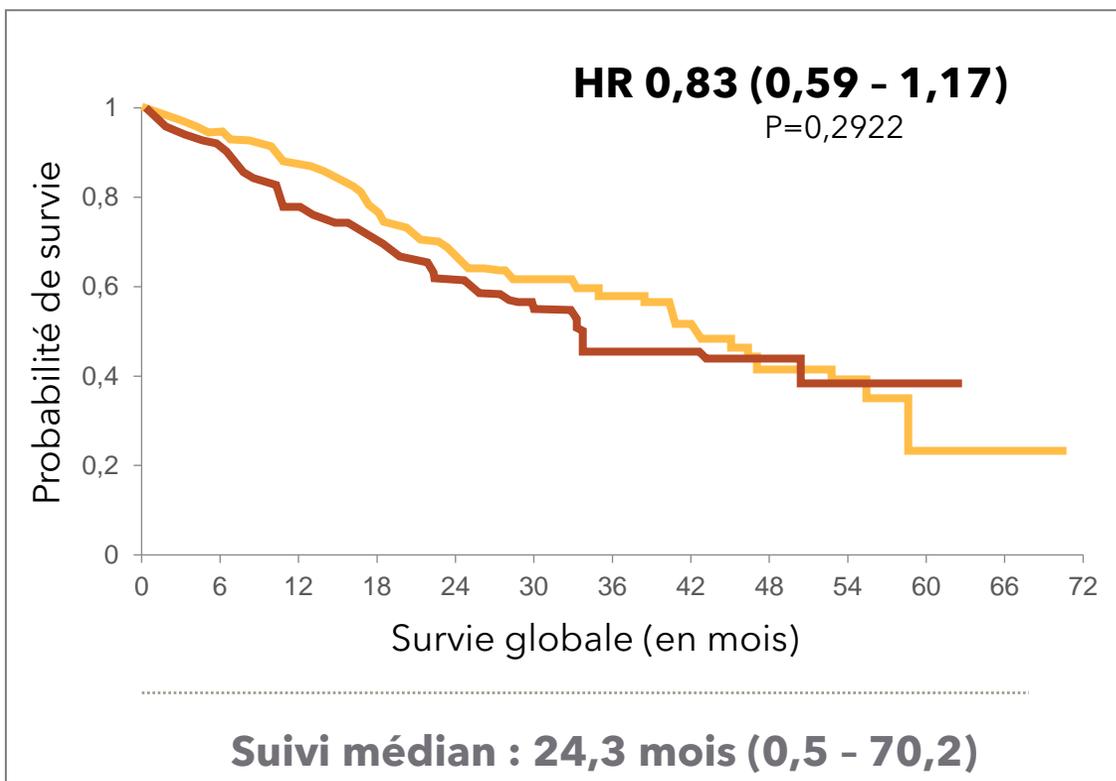
- Histologie (papillaire vs non-papillaire)
- Score IMDC

Revue centralisée anatomopathologique

Population

- 60% papillaires, 20% chromophobe, 20% autres
- 90% de traitement par TKI (concordant avec Guidelines ESMO)

SUNIFORECAST



	Ipilimumab/ Nivolumab N=157	Standard of Care (SOC) N=152	P-value
Taux de SG à 12 mois (95%-CI)	86,9% (80,24% - 91,46%)	76,8% (68,62% - 83,09%)	p=0,0141
Taux de SG à 18 mois (95%-CI)	76,6% (68,69% - 82,79%)	69,1% (60,25% - 76,34%)	p=0,084
Survie globale médiane (en mois) (median, 95%-CI)	42,4 (35,24 - 55,54)	33,9 (25,52 - *)	p=0,292

- SG améliorée à 12 mois mais ne se maintient pas
 - Bénéfice surtout chez les non-papillaires
 - Pas de bénéfice en SSP (SSP médiane : 5 vs 5,5 mois)
 - Un peu moins de toxicités dans le bras Nivo+Ipi
- **Nouvelle option chez ces patients**

TAKE HOME MESSAGES

- **Cancer de la vessie**

- Confirmation de l'utilité de **l'immunothérapie au stade localisé**, vers un nouveau standard en péri-opératoire ?
- Résultats encourageants pour les dispositifs intra-vésicaux (type TAR 200) et les ADC bispécifiques

- **Cancer de la prostate**

- Le Darolutamide confirme son efficacité en situation de mCPHS en association avec une castration
- Association du Radium 223 à l'enzalutamide pour les rares patients sous hormonothérapie seule ?
- Résultats encourageants pour les PROTAC

- **Cancer du rein**

- Double immunothérapie efficace dans les non-ccRCC
- Résultats encourageants pour le Belzutifan
- Pas d'immunothérapie en association à un TKI après échec de l'immunothérapie en L1