

Rétrospectives et perspectives en cancérologie urologique : session prostate

11 décembre 2024

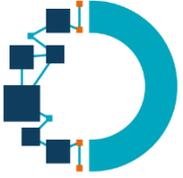
Dr DELPECH Pierre - Olivier

Dr PILLET Armelle

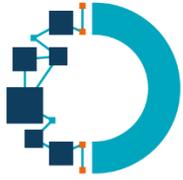


Liens d'intérêts

- Docteur PILLET : Amgen, Sanofi, Ipsen, Janssen, Mercks, MSD
- Docteur DELPECH : aucun

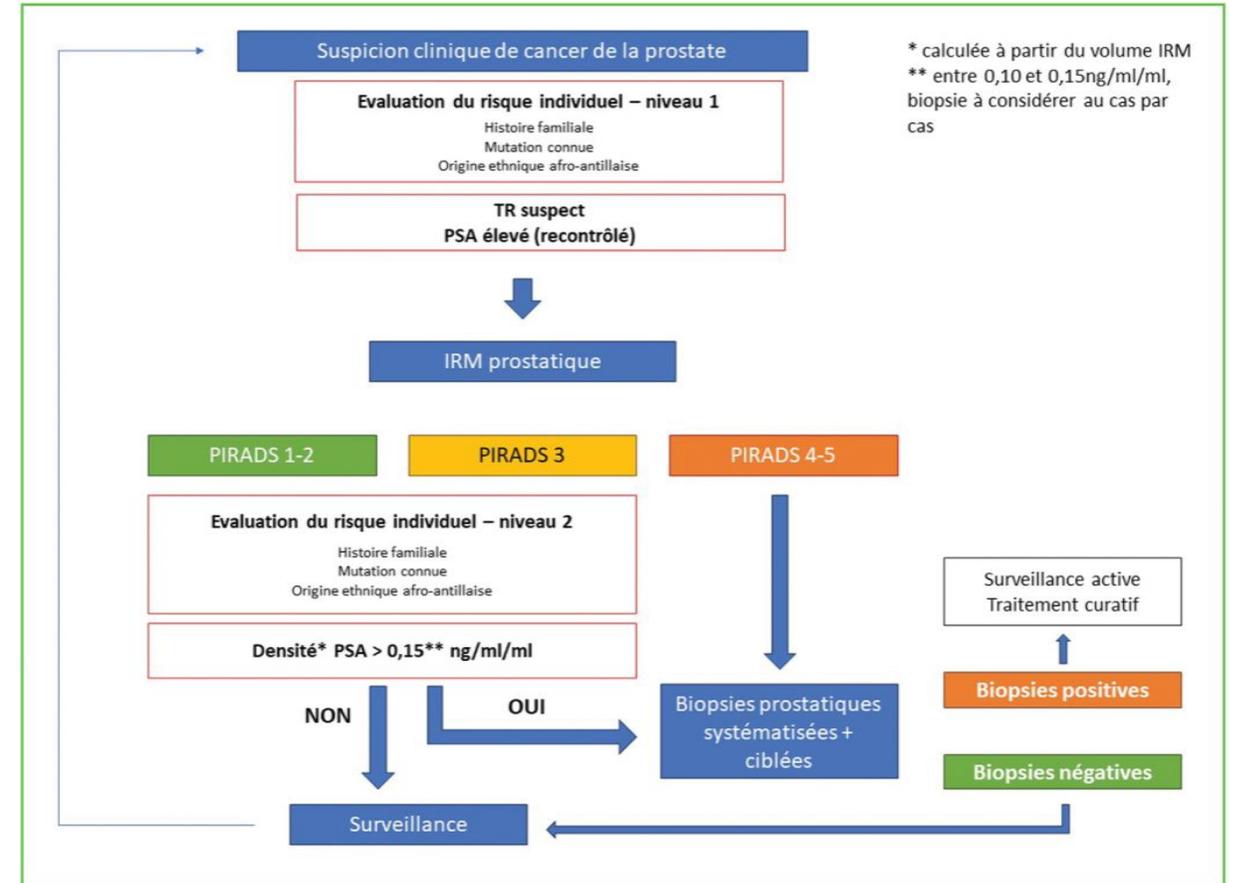
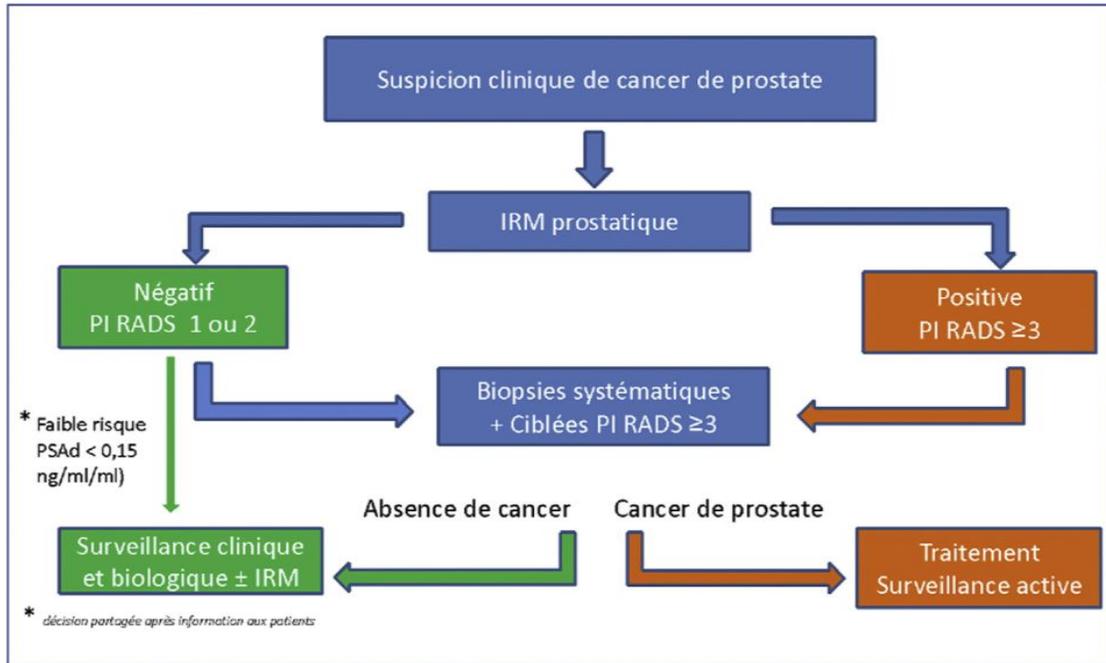


Recommandations AFU : 2024 - 2026



Recommandation AFU 2022-2024 Vs 2024-2026

Stratégie IRM avant biopsies pour la recherche d'un cancer significatif



Le compte rendu de l'IRM doit être détaillé avec en plus l'évaluation des critères qualité de l'examen (PI-QUAL)



Recommandation AFU 2022-2024 Vs 2024-2026

Biopsies

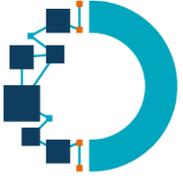
Recommandation	Grade
Une IRM prostatique est systématique avant biopsies	Fort
En cas d'IRM positive avec un score PIRADS 4/5, des biopsies ciblées associées à des biopsies systématiques sont recommandées	Fort
En cas d'IRM non suspecte (PIRADS 1 ou 2) ou équivoque (PIRADS 3), en l'absence de facteur de risque et avec une densité de PSA <0,10 ng/ml/ml, une surveillance est proposée	Faible
En cas d'IRM non suspecte (PIRADS 1 ou 2) ou équivoque (PIRADS 3), chez un homme à risque élevé de cancer ou ayant une densité du PSA >0.15 ng/ml/ml), la réalisation de biopsies systématiques +/- ciblées est recommandée	Faible

Une antibioprophylaxie pour les biopsies prostatiques par voie transrectale :

Les fluoroquinolones systémiques restent recommandées en 2022.....



La molécule recommandée est la fosfomycine-trométamol, une dose unique de 3 g per os ou en cas d'allergie, la Ciprofloxacin, une dose unique de 500 mg.... En 2024

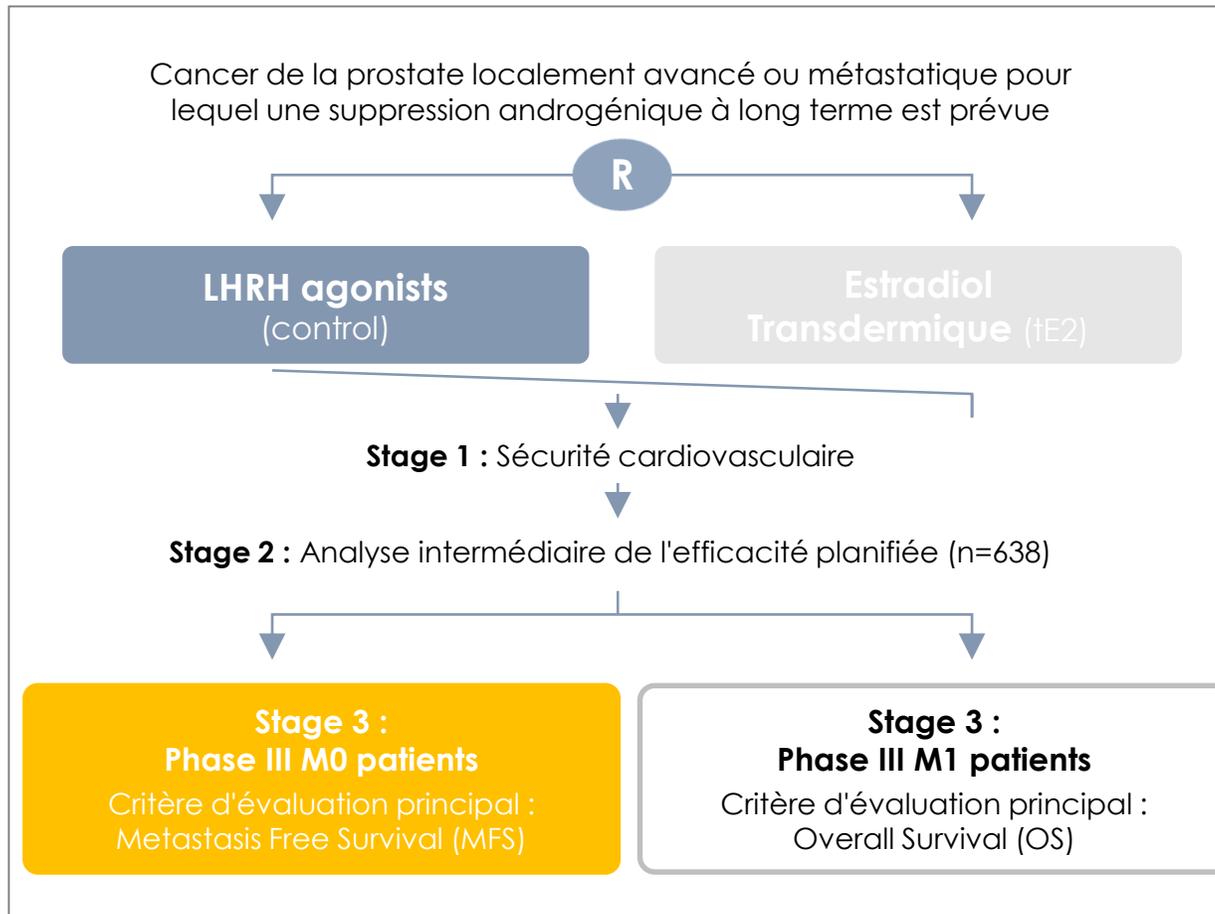


Suppression androgénique



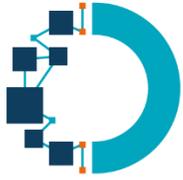
Cancer de prostate localement avancé

Résultats primaires d'un essai clinique randomisé de phase III : Oestradiol transdermique (tE2) versus LHRH pour la suppression androgénique



- Estradiol transdermique permet
 - Taux de testostérone bas sans déplétion en estrogène (ostéoporose, syndrome métabolique, bouffées de chaleur)
 - Evite le premier passage hépatique avec risque thromboembolique
- Traitement
 - 4 patchs deux fois par semaine jusqu'à obtention de la castration
 - Puis 3 patchs deux fois par semaine

Professor Ruth Langley
University college London
On behalf of the PATCH and STAMPEDE participants and investigators



Patch

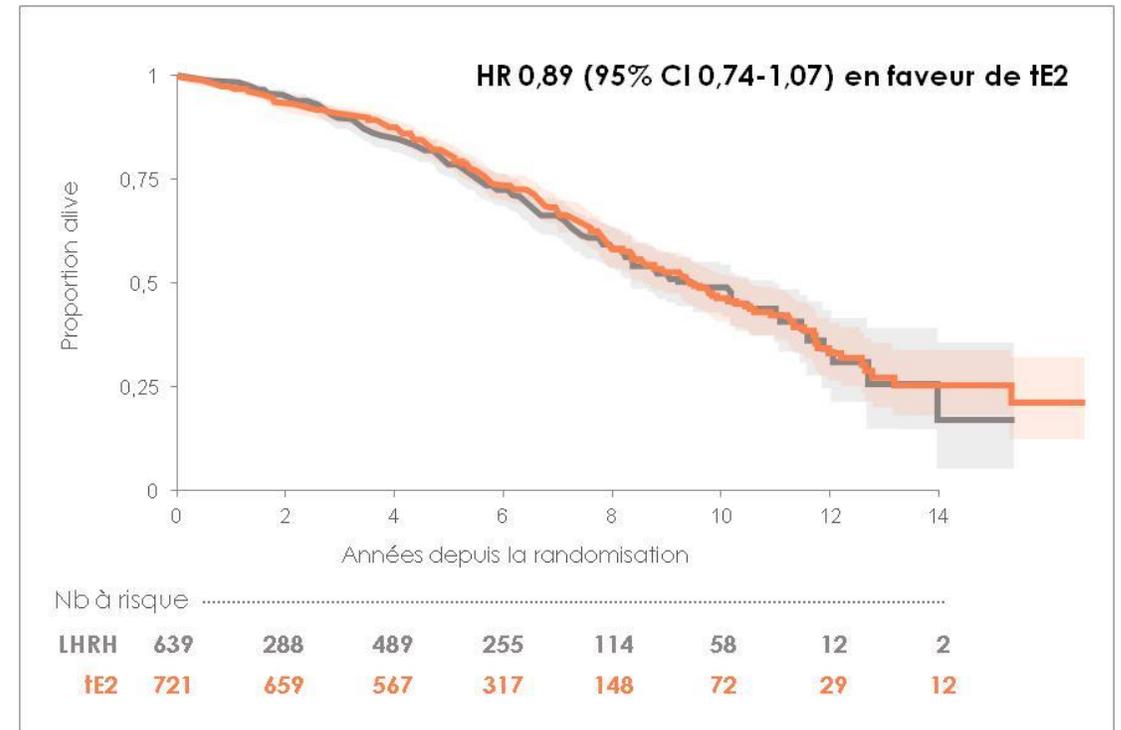
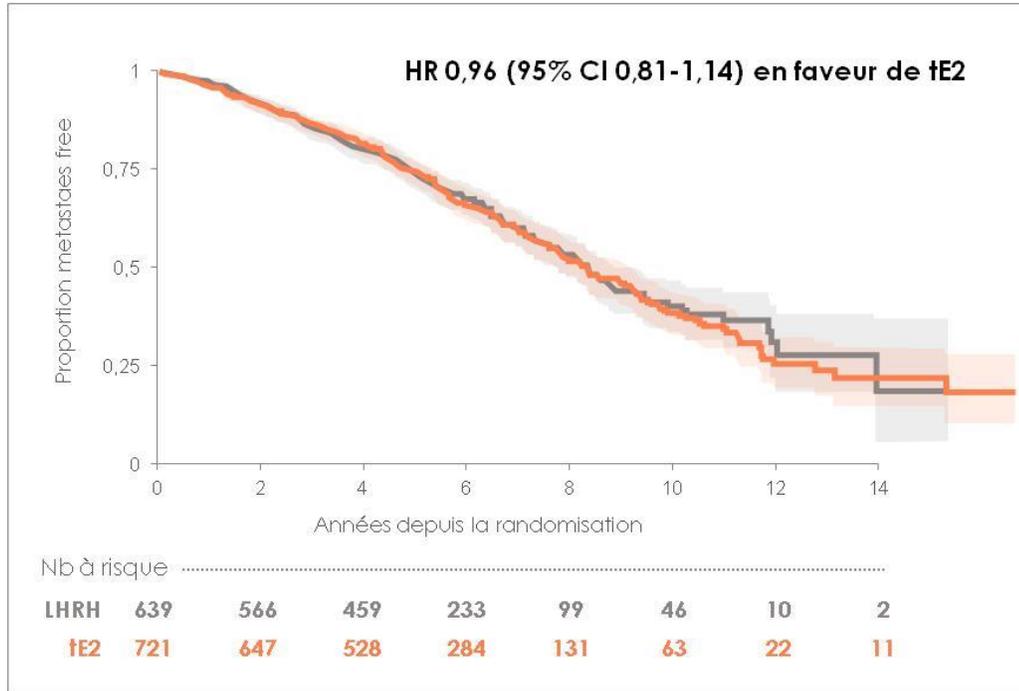
Caractéristique des patients

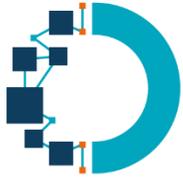
		Bras de traitement					
		LHRHa (n=639)		tE2 (n=721)		Total (n=1360)	
		No	%	No	%	No	%
Age	Median (IQR)	72 (67-77)		72 (68-77)		72 (68-77)	
	Range	50-89		46-90		46-90	
WHO PS	0	488	76%	544	75%	1,032	76%
	1	139	22%	154	21%	293	22%
	2	12	2%	23	3%	35	3%
PSA	Median (IQR)	23,8 (11,3-53,1)		25,2 (12,0-54,9)		24,4 (11,8)	
Gleason Score	≤ 6	39	6%	38	5%	78	6%
	7	213	33%	253	35%	466	34%
	8-10	387	61%	423	59%	810	60M



Patch

Survie sans métastase et Survie globale

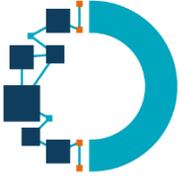




Patch

Profil de tolérance

	LHRH _α			E2 patches			P value *
	n	Any grade	Grade 3	n	Any grade	Grade 3	
Gynaecomastia							
Both cohorts	730	279 (38%)	6 (1%)	807	690 (86%)	34 (4%)	<0.0001
1:2	79	38 (48%)	1 (1%)	147	121 (82%)	19 (13%)	-
1:1	651	241 (37%)	5 (1%)	660	569 (86%)	15 (2%)	-
Hot flushes							
Both cohorts	730	628 (86%)	23 (3%)	807	280 (35%)	1 (0%)	<0.0001
1:2	79	66 (84%)	5 (6%)	147	52 (35%)	1 (1%)	-
1:1	651	562 (86%)	18 (3%)	660	228 (35%)	0 (0%)	-
Skin or subcutaneous toxicity							
Both cohorts	730	474 (65%)	11 (2%)	807	548 (68%)	2 (0%)	0.20
1:2	79	56 (71%)	3 (4%)	147	92 (63%)	0 (0%)	-
1:1	651	418 (64%)	8 (1%)	660	456 (69%)	2 (0%)	-
Sexual or reproductive toxicity							
Both cohorts	730	671 (92%)	48 (7%)	807	732 (91%)	56 (7%)	0.58
1:2	79	71 (90%)	13 (16%)	147	125 (85%)	34 (23%)	-
1:1	651	600 (92%)	35 (5%)	660	607 (92%)	22 (3%)	-



Cancer de la prostate localisé



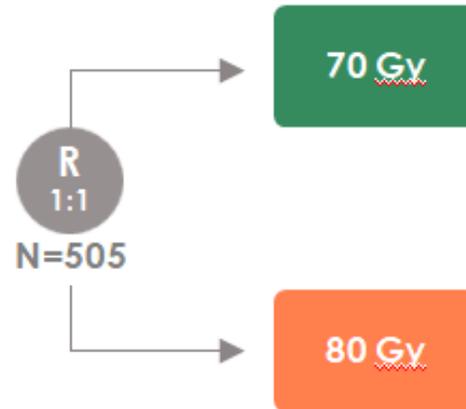
Cancer de la prostate localisé

Etude GETUG 18 : actualisation

- Etude de phase III, escalade de dose 80 vs 70 Gy pour cancer de prostate localisé à haut risque + ADT

- CaP à haut risque définis par :
 - PSA \geq 20 ng/ml ou/et
 - Gleason \geq 8 ou/et
 - cT3-T4
- PS 0-1
- pN0 ou cN0 \leq 15 mm)
- M0

ADT – Longue durée (3 ans)
pour les deux groupes



Objectif primaire :

- Survie sans récurrence biologique*/ clinique à 5 ans

Objectifs secondaires :

- Survie spécifique au cancer
- Survie Globale
- Toxicité aigüe et tardive

- Suivi : 9,5 ans



Cancer de la prostate localisé

Etude GETUG 18 : actualisation

- Caractéristiques des patients

	70 Gy	80 Gy	Tous
Nbre pts	255	250	
Age médian	70,0 (52,0-80,0)	71,0 (54,0-80,0)	71,0 (52,0-80,0)
PSA ≥ 20 ng/ml	91 (39,4)	78 (35,5)	169 (37,5)
ISUP 4-5	139 (54,5%)	129 (51,6%)	268 (53,1%)
cT3-T4	106 (44,4%)	103 (45,2%)	209 (44,8%)
1 facteur	159 (62,4%)	167 (66,8%)	326 (64,6%)
2 facteurs	65 (25,5%)	55 (22,0%)	120 (23,8%)
3 facteurs	16 (6,3%)	11 (4,4%)	27 (5,4%)
Curage ganglionnaire	41 (16,1%)	42 (16,8%)	83 (16,4%)

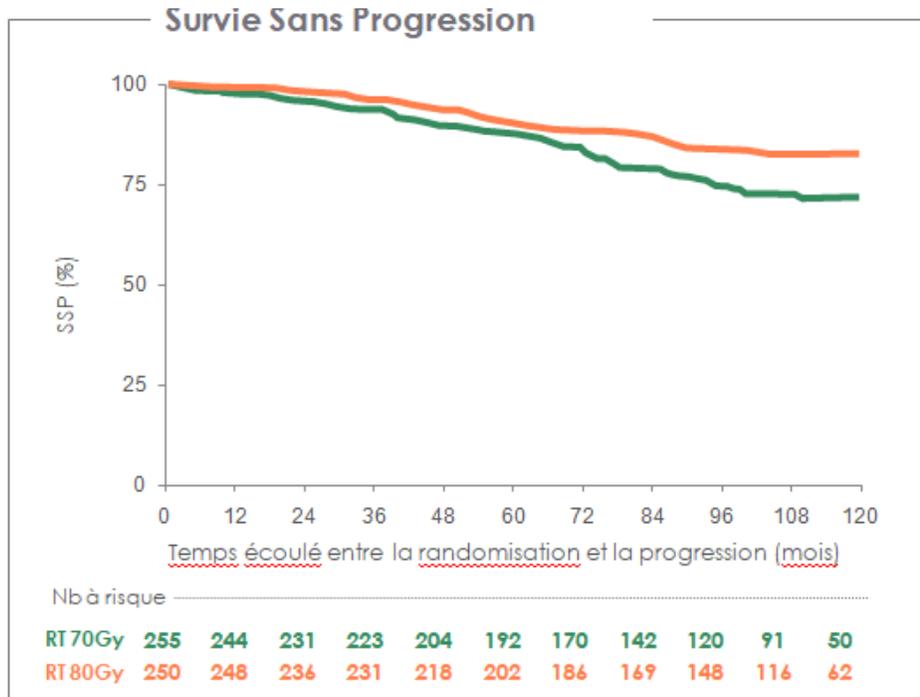
- Type de radiothérapie : IMRT : 58,6 % dans le bras 70 Gy et 80,6 % dans le bras 80 Gy



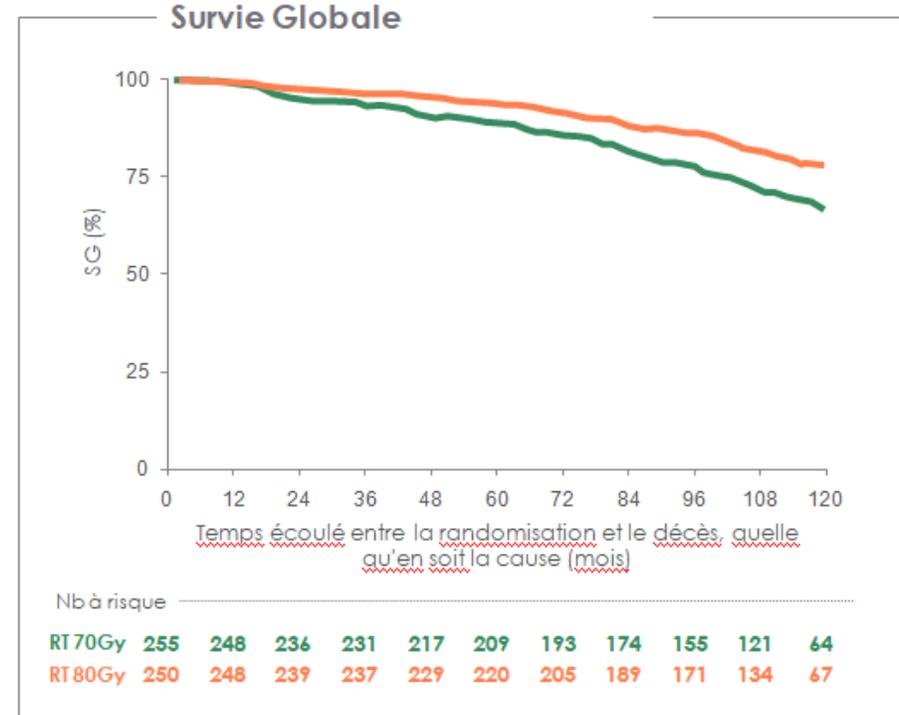
Cancer de la prostate localisé

Etude GETUG 18 : actualisation

- Résultats



HR=0,56 (0,40-0,76) ; $p=0,0005$
en faveur du bras 80 Gy



HR=0,61 (0,44-0,85) ; $p=0,0039$
en faveur du bras 80 Gy



Cancer de la prostate localisé

Etude GETUG 18 : actualisation

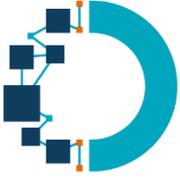
- Tolérance

Toxicité génito-urinaire tardive (troubles rénaux et urinaires)

	70 Gy	80 Gy
Grade \geq 2	19,9 %	20,6 %
Grade \geq 3	3,2 %	2,0 %

Toxicité digestive tardive (troubles gastro-intestinaux)

	70 Gy	80 Gy
Grade \geq 2	8,8 %	6,9 %
Grade \geq 3	1,6 %	1,6 %



Cancer de la prostate en rechute biochimique de haut risque



Rising PSA après traitement local

Etude EMBARK

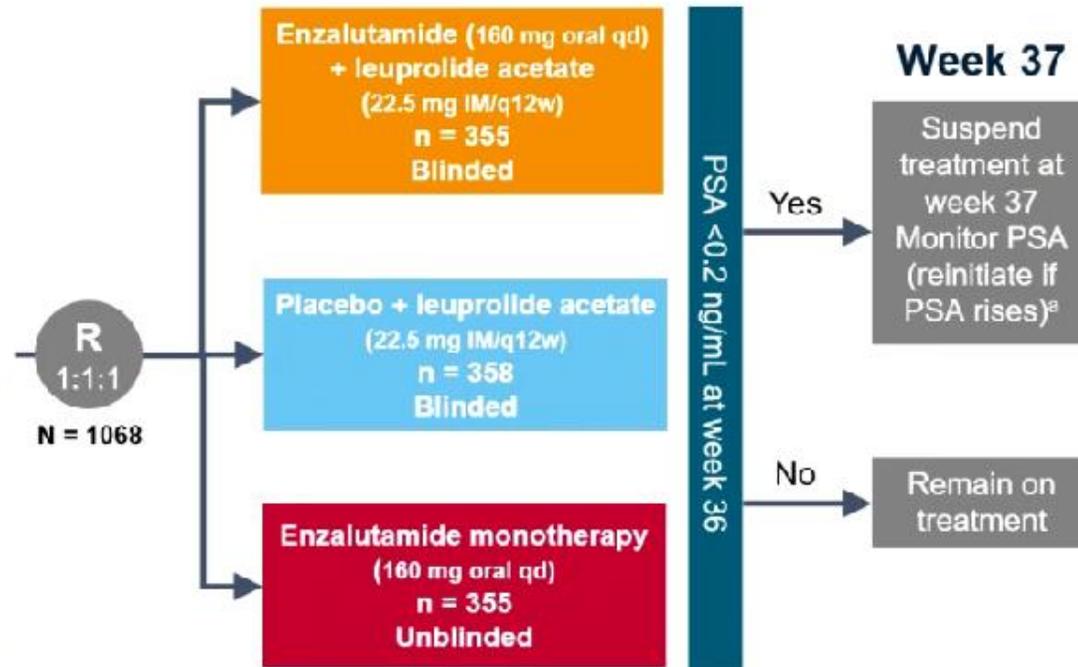
Design de l'étude

Patient population:

- Screening PSA ≥ 1 ng/mL after RP and at least 2 ng/mL above the nadir for primary EBRT
- PSADT ≤ 9 mo
- No metastases on bone scan or CT/MRI per central read
- Testosterone ≥ 150 ng/dL
- Prior hormonal therapy ≥ 9 mo prior to R (neoadjuvant/adjuvant for ≤ 36 mo OR ≤ 6 mo for rising PSA)

Stratification factors:

- Screening PSA (≤ 10 ng/mL vs. > 10 ng/mL)
- PSADT (≤ 3 mo vs. > 3 to ≤ 9 mo)
- Prior hormonal therapy (yes vs. no)



Primary endpoint:^b

MFS by BICR, enzalutamide + leuprolide acetate vs. leuprolide acetate alone

Key secondary endpoints:^{b,c}

- MFS by BICR, enzalutamide monotherapy vs. leuprolide acetate alone
- Time to PSA progression
- Time to first use of new antineoplastic therapy
- OS^c

Other secondary endpoints:

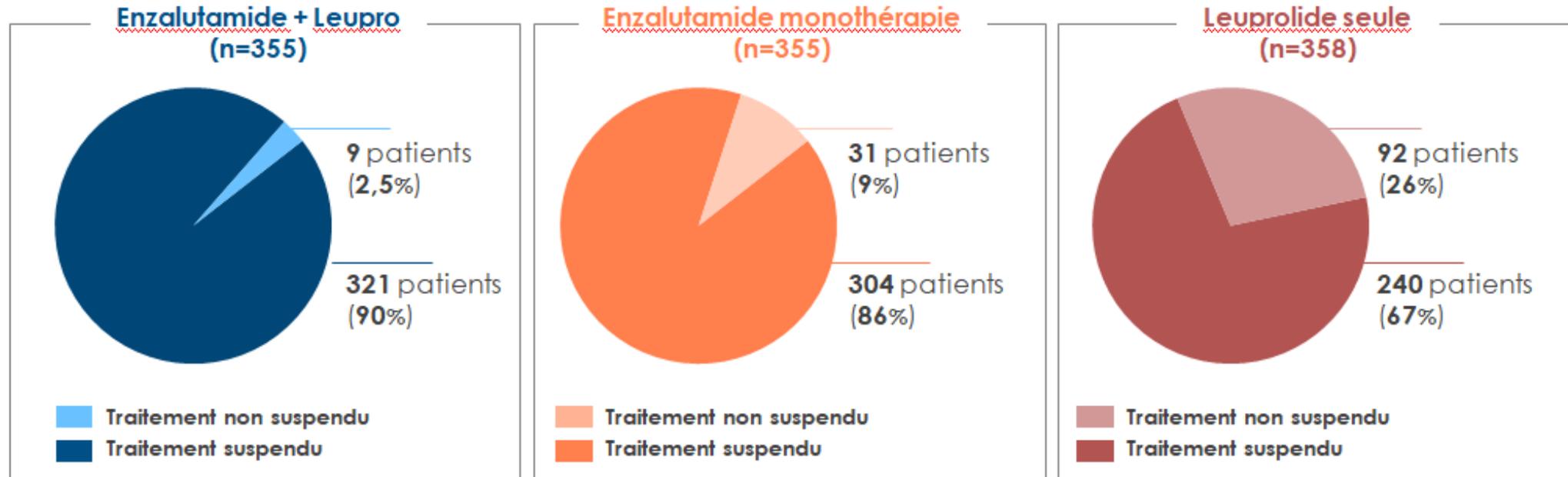
- PROs
- Safety^d

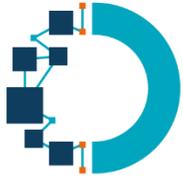


Rising PSA après traitement local

Etude EMBARK

- Données de désescalade

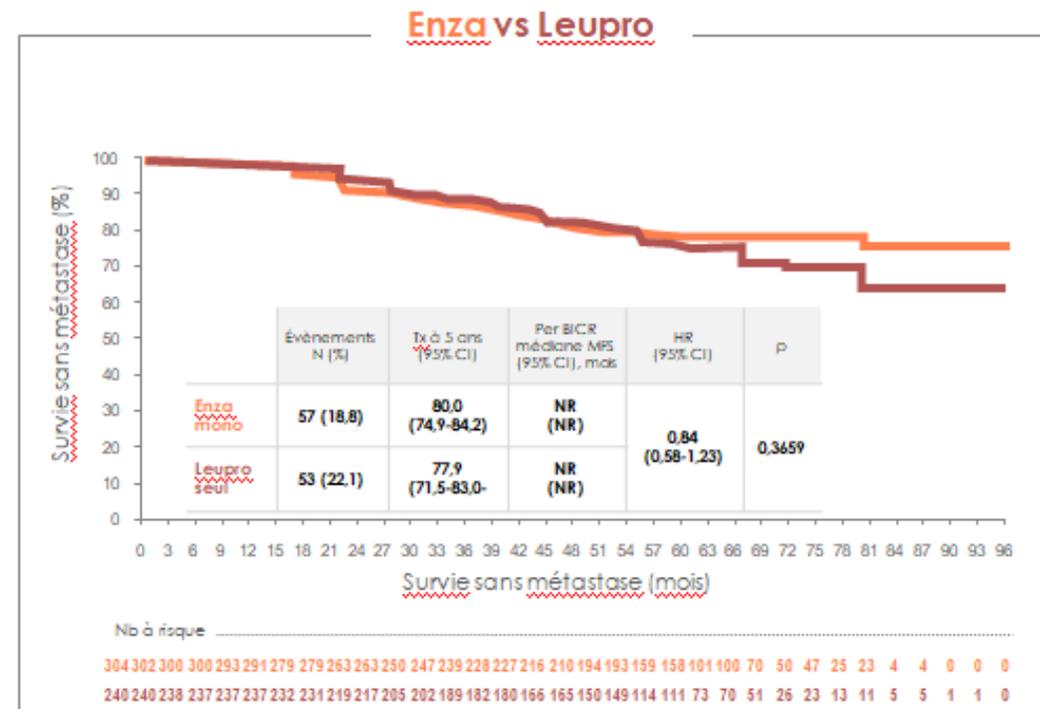
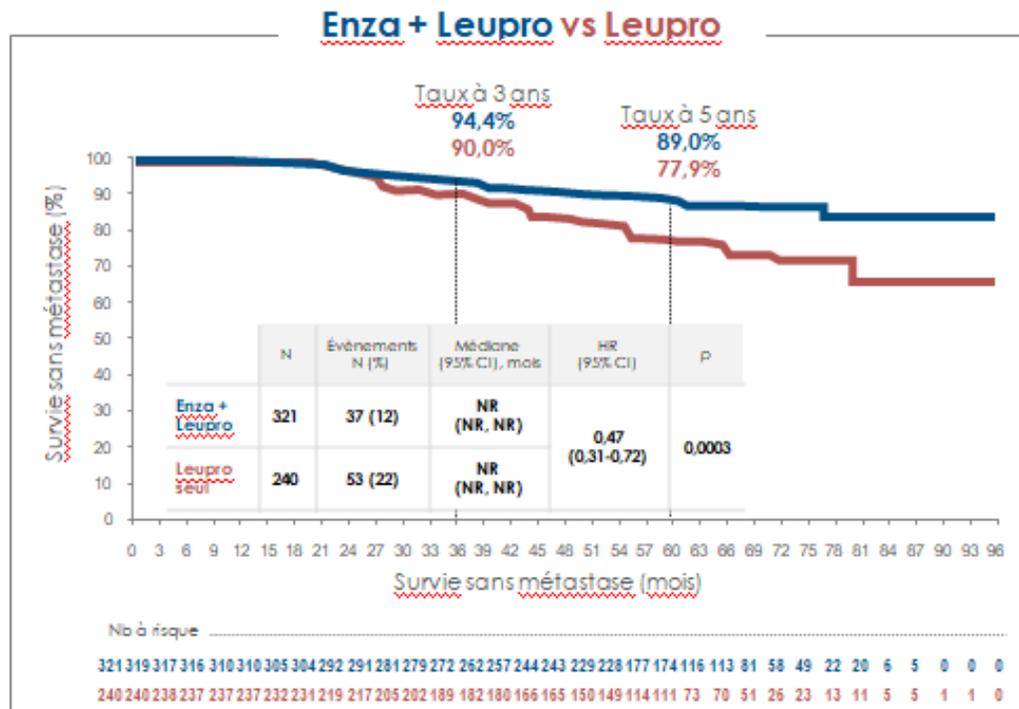




Rising PSA après traitement local

Etude EMBARK

- Survie sans métastases chez les patients ayant stoppé le traitement



Shore ND et al., ASCO GU® 2024, Abs 15 ; SJ Freedland., ASCO GU® 2024, Abs 153

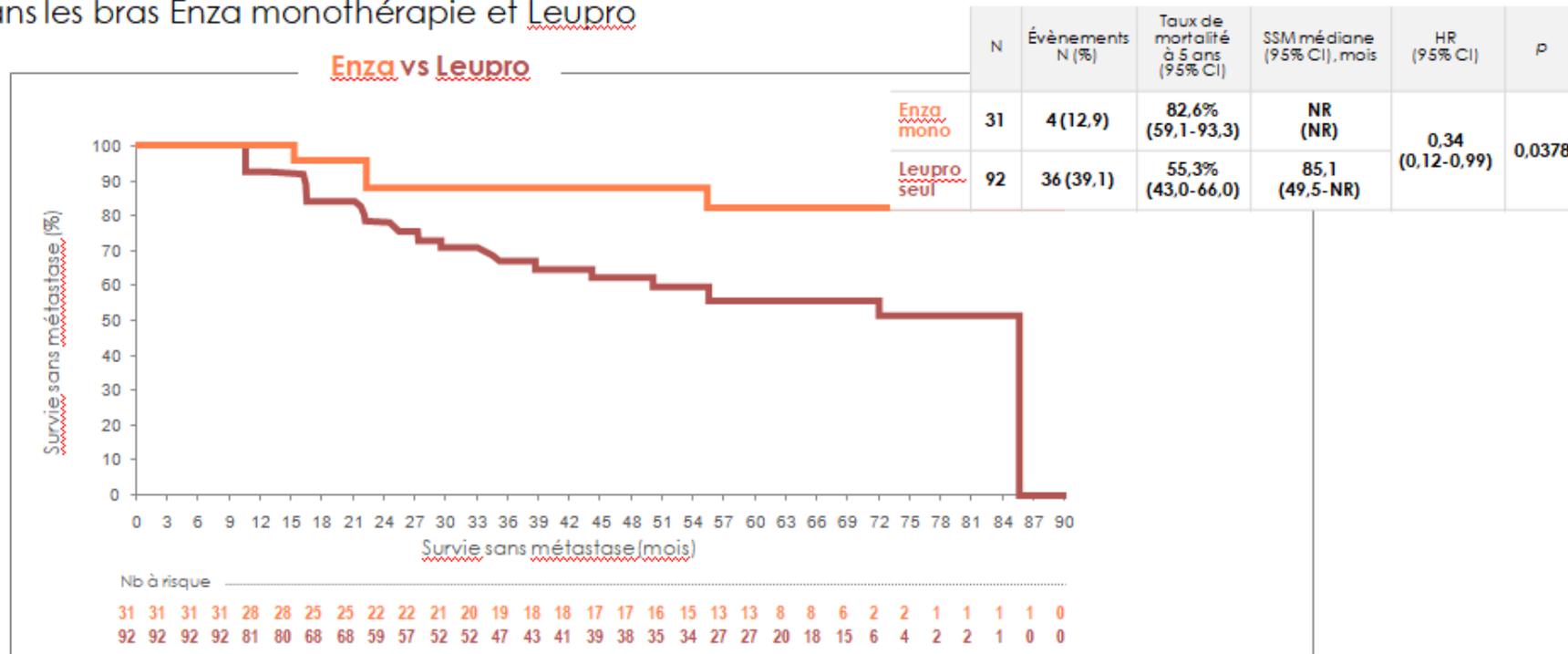


Rising PSA après traitement local

Etude EMBARK

- Survie sans métastases chez les patients ayant continué le traitement

Survie sans métastase (SSM) chez les patients ayant poursuivi le traitement dans les bras Enza monothérapie et Leupro



Shore ND et al., ASCO GU® 2024, Abs 15 ; SJ Freedland., ASCO GU® 2024, Abs 153



Rising PSA après traitement local

Etude EMBARK

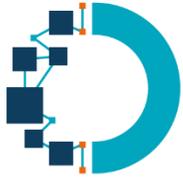
- Pas d'impact sur qualité de vie
- Tolérance

Event	Enzalutamide + Leuprolide (N=353, (%))		Leuprolide Alone (N=354, (%))		Enzalutamide Monotherapy (N=354, (%))	
	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
Hot flash	243 (68.8)	2 (0.6)	203 (57.3)	3 (0.8)	77 (21.8)	1 (0.3)
Fatigue	151 (42.8)	12 (3.4)	116 (32.8)	5 (1.4)	165 (46.6)	14 (4)
Nipple Pain	11(3.1)	0	4 (1.1)	0	54 (15.3)	0
Gynecomastia	29 (8.2)	0	32 (9)	0	159 (44.9)	1 (0.3)
Ischemic heart disease	19 (5.4)	14 (4.0)	20 (5.6)	11 (3.1)	32 (9.0)	21 (5.9)
Fracture	65 (18.4)	14 (4)	48 (13)	9 (2.5)	39 (11)	7 (2)
Cognitive impairment	53 (15)	2 (0.6)	23 (6.5)	2 (0.6)	50 (14.1)	0

Shore ND et al., ASCO GU® 2024, Abs 15 ; SJ Freedland., ASCO GU® 2024, Abs 153



Carcinome prostatique métastasé hormonosensible



mHSPC

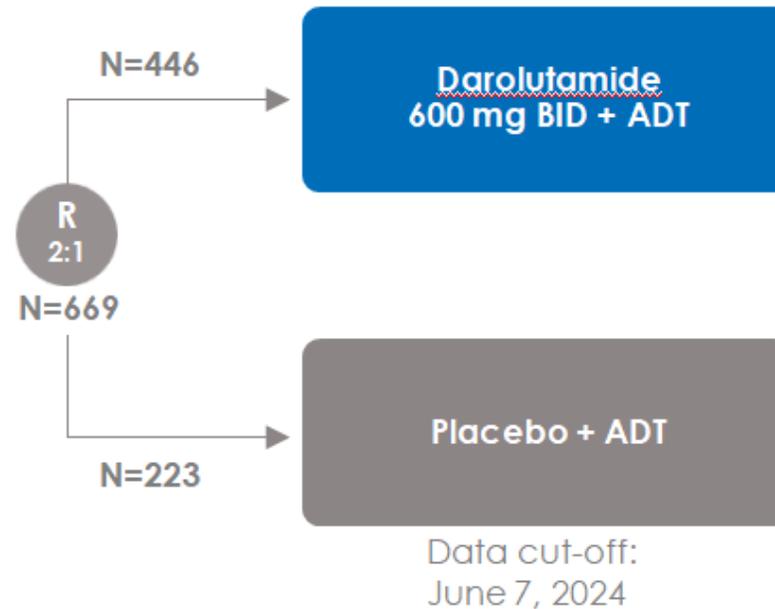
Essai ARANOTE

- Design étude phase III

- CPHSm*
- ECOG PS 0-2

Facteurs de stratification

- Métastases viscérales (O/N)
- Traitement local antérieur (O/N)



Critères d'évaluation

Primaire

rPFS par revue centralisée à l'aveugle

Secondaire

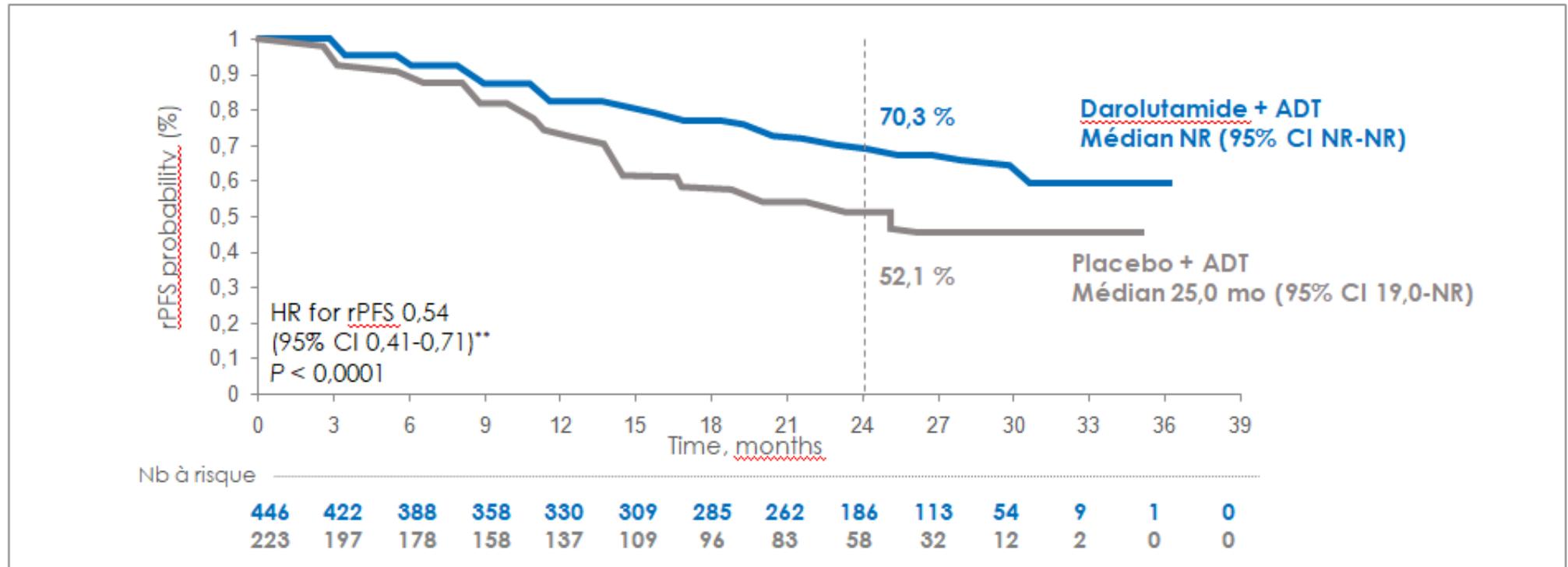
- OS
- Temps à l'initiation du traitement suivant
- Temps à mCRPC
- Temps à progression biologique
- Taux de PSA indetectable (< 0,2 ng/mL)
- Temps à progression douloureuse (BPI-SF)
- Profil de tolérance



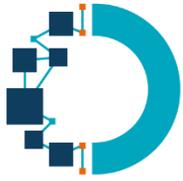
mHSPC

Essai ARANOTE

- Survie sans progression radiologique



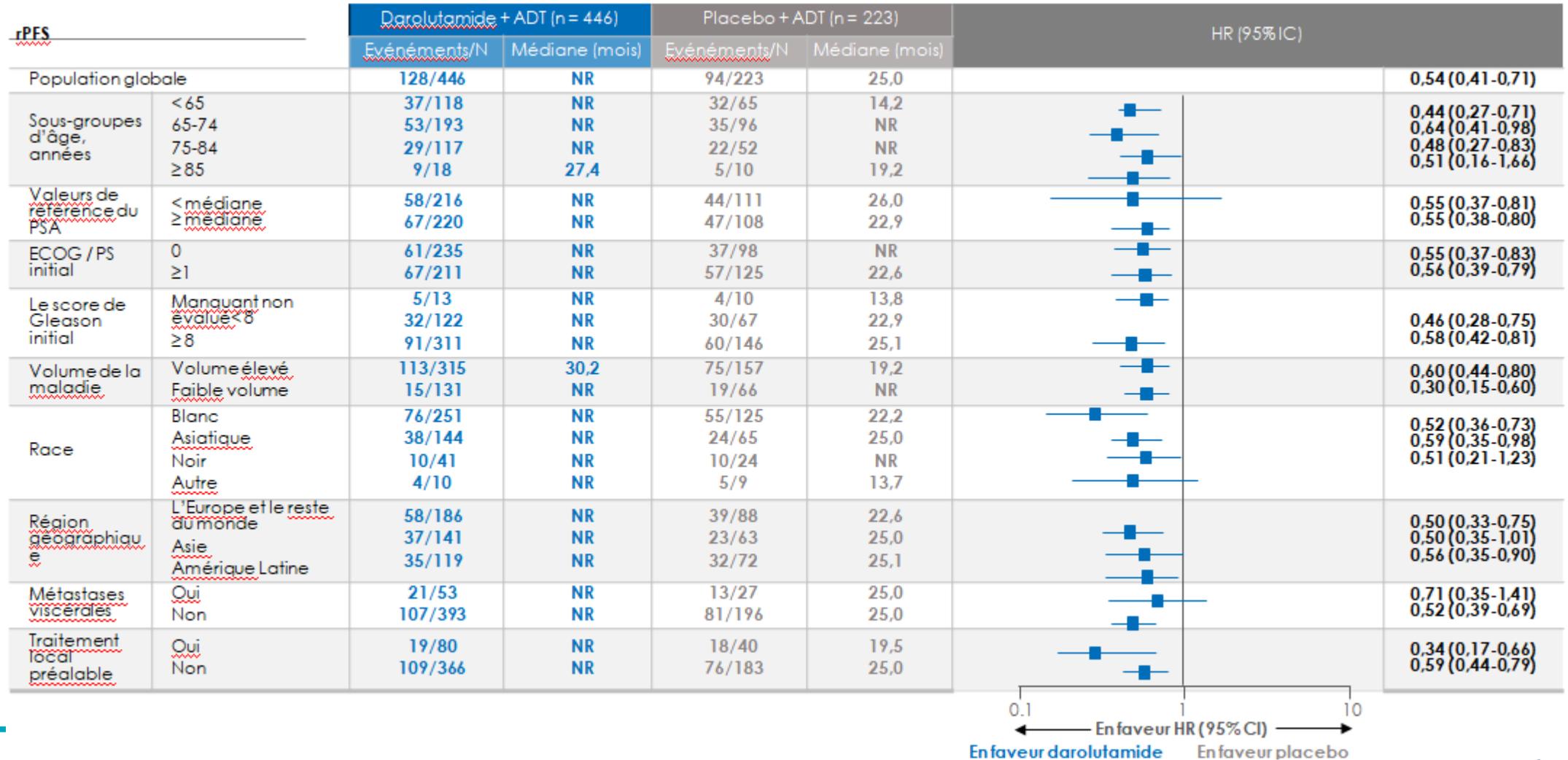
Saad et al, ESMO 2024

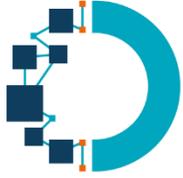


mHSPC

Essai ARANOTE

- Survie sans progression radiologique, analyse en fonction des sous-groupes



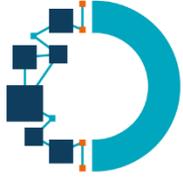


mHSPC

Essai ARANOTE

- Profil de tolérance

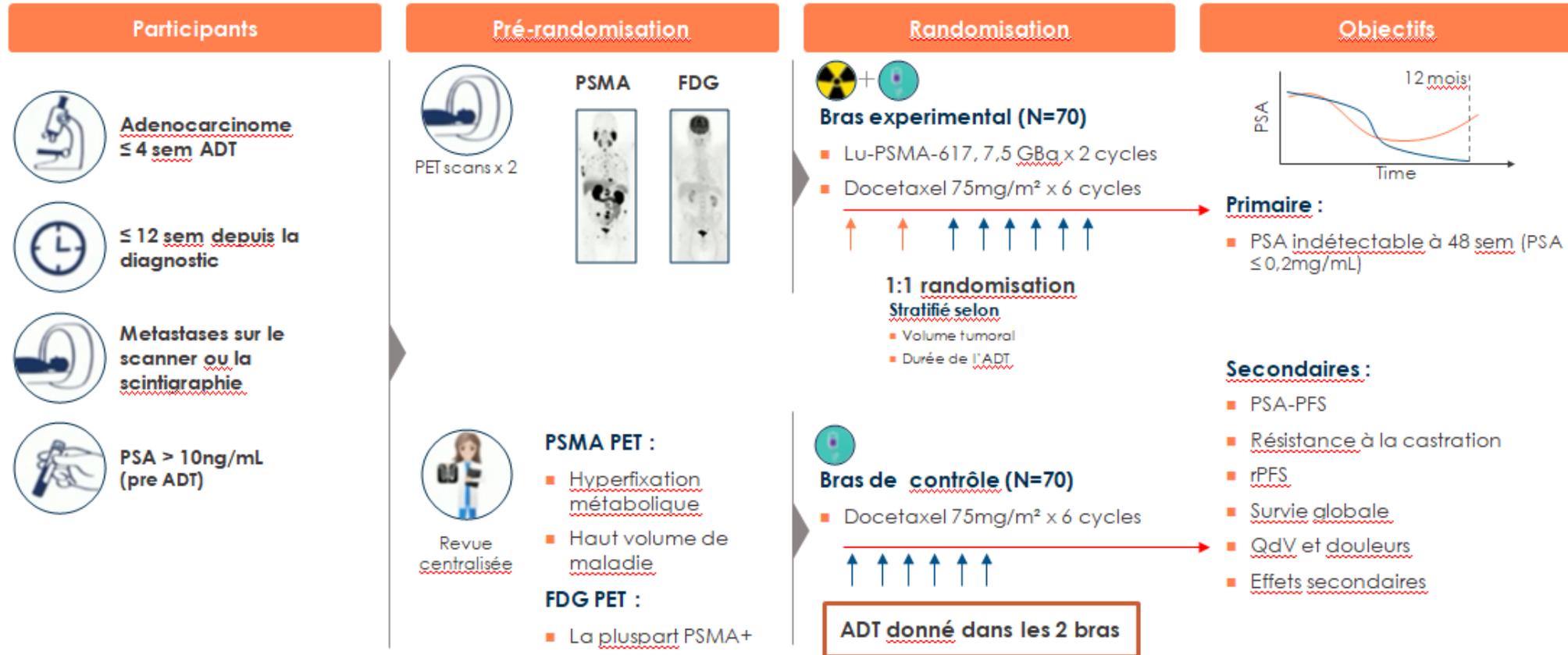
ElI liés au traitement, %	<u>Darolutamide</u> + ADT (n = 445)	Placebo + ADT (n = 221)
Tout grade	91,0	90,0
Pire grade		
Grade 3 or 4	30,8	30,3
Grade 5	4,7	5,4
Sévère	23,6	23,5
ElI liés au traitement entraînant l'arrêt définitif du médicament à l'étude	6,1	9,0

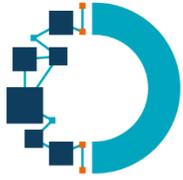


mHSPC

UpFront Lu-PSMA

Design : phase II



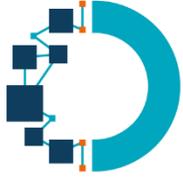


mHSPC

UpFront Lu-PSMA

- Caractéristiques des patients

	Lu-PSMA + docetaxel (N=63)	Docetaxel (N=63)	Tous (N=126)
Age médian (IQR)	69 (69-73)	69 (64-74)	69 (63-74)
ECOG PS 0-1, n (%)	63 (100%)	62 (98%)	125 (99%)
Stade T3-4, n (%)	38 (67%)	45 (75%)	83 (72%)
Stade N1, n (%)	47 (77%)	48 (77%)	95 (77%)
<u>Atteinte viscérale</u> , n (%)	4 (6%)	6 (10%)	10 (8%)
Groupe Grade 4-5, n (%)	48 (89%)	51 (92%)	99 (91%)
PSA (ng/ml), <u>médiane</u> (IQR)	48 (18-113)	31 (15-93)	38 (16-102)
Haut volume tumoral (<u>imagerie conventionnelle</u>), n (%)	60 (95%)	55 (87%)	115 (91%)
≤ 28 jours sous ADT à l'enregistrement, n (%)	54 (86%)	51 (81%)	105 (83%)

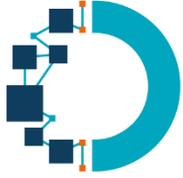


mHSPC

UpFront Lu-PSMA

- Critère principal

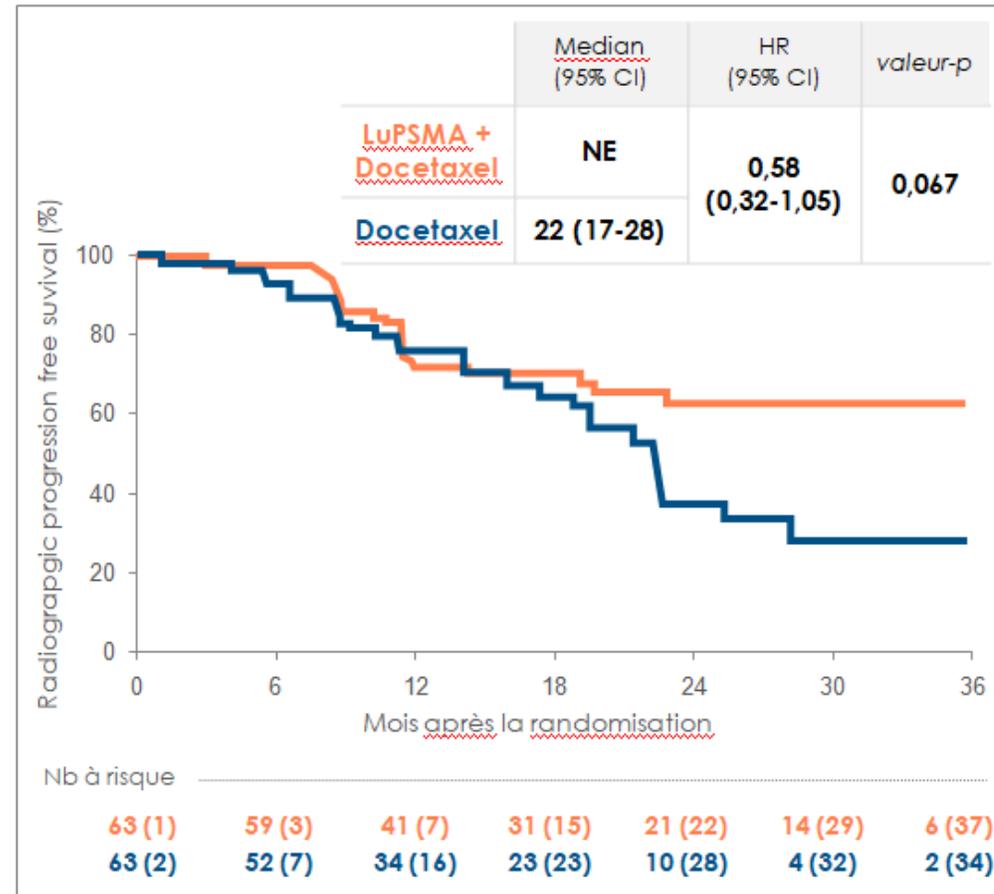
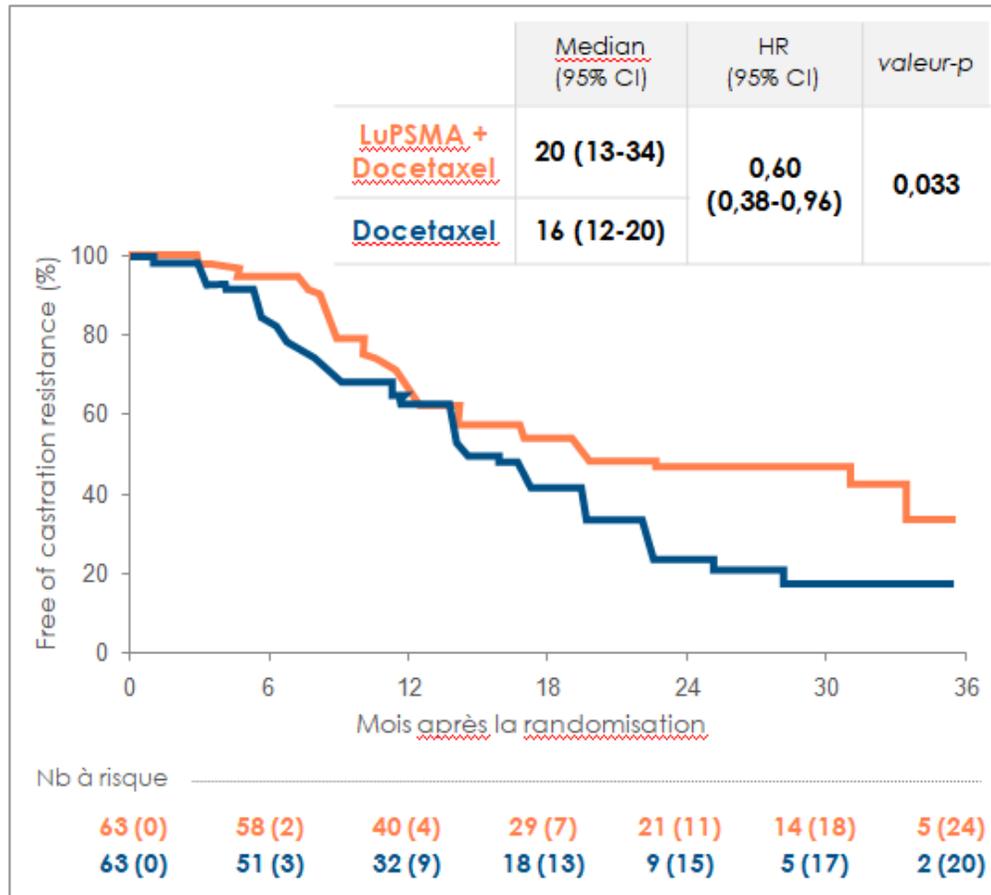
Traitement	Lu-PSMA + docetaxel (N=61)	Docetaxel (N=61)
PSA indétectable à la semaine 48, en %.	41% (95% CI 30-54)	16% (95% CI 9-28)
	OR 3,88 (95% CI 1,61-9,38) ; p=0,002	
PSA indétectable à tout moment, %.	51% (95% CI 39-63)	32% (95% CI 22-45)
	OR 2,14 (95% CI 1,03-4,46) ; p=0,042	
PSA indétectable à la semaine 12, en %.	17% (95% CI 10-29)	18% (95% CI 10-29)
	OR 0,94 (95% CI 0,37-2,36) ; p=0,895	

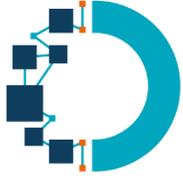


mHSPC

UpFront Lu-PSMA

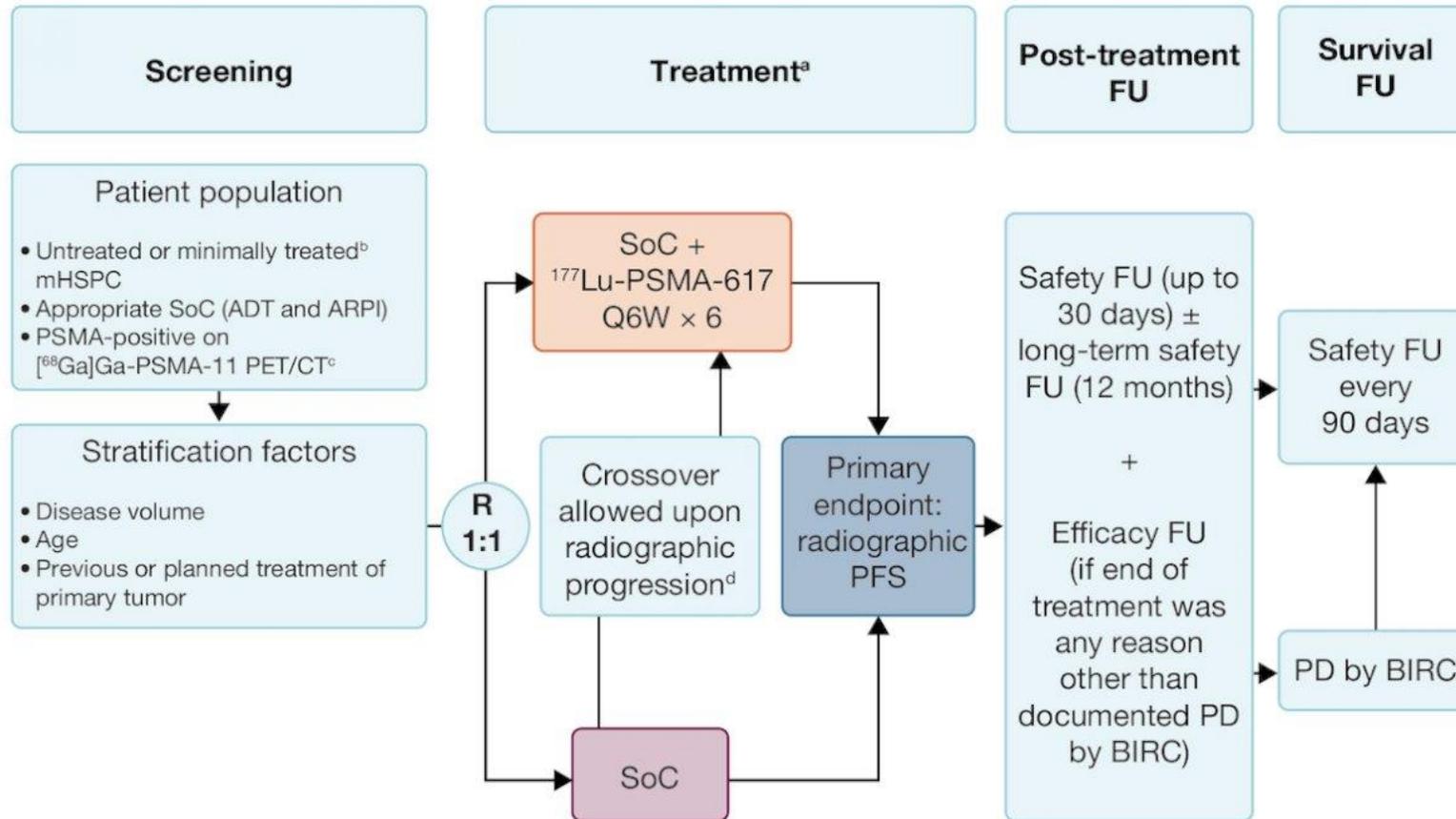
- Critères secondaires

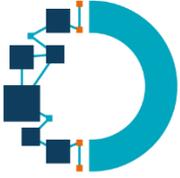




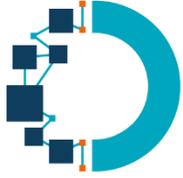
mHSPC

Place du Lu-PSMA : PSMA addition





Carcinome prostatique métastaté hormonorésistant



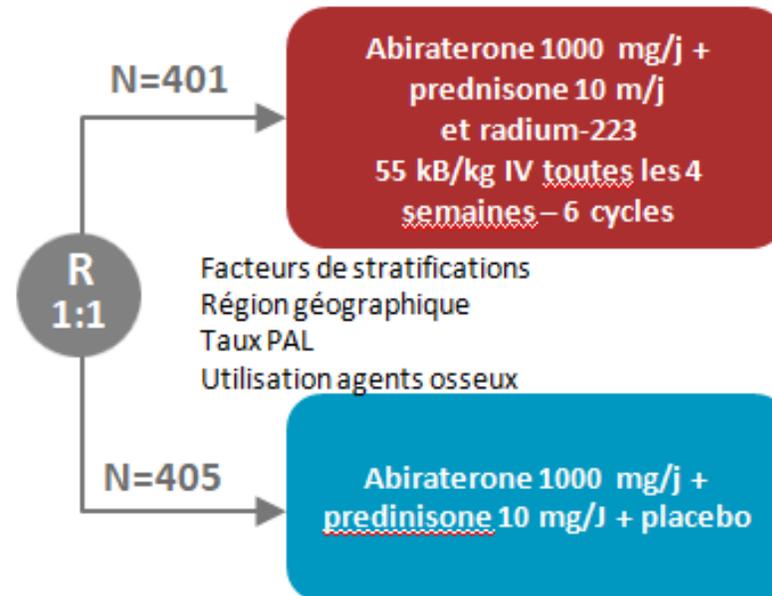
mCRPC : place du Radium

Etude ERA : phase III

▪ Design

Population

- Patient avec un CRPCm prédominant au niveau osseux > 2 lésions osseuses
- Asymptomatique ou peu symptomatique
- ECOG PS 0 ou 1
- Pas de métastases viscérales ou cérébrales
- Inclusions de mars/2014 à août/2016



Objectif primaire :

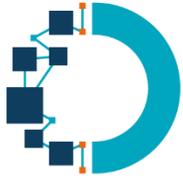
SSE –FS

Objectifs secondaires :

- OS
- rPFS
- Temps à la chimio
- Temps avant introduction des opiacés

Objectifs exploratoires :

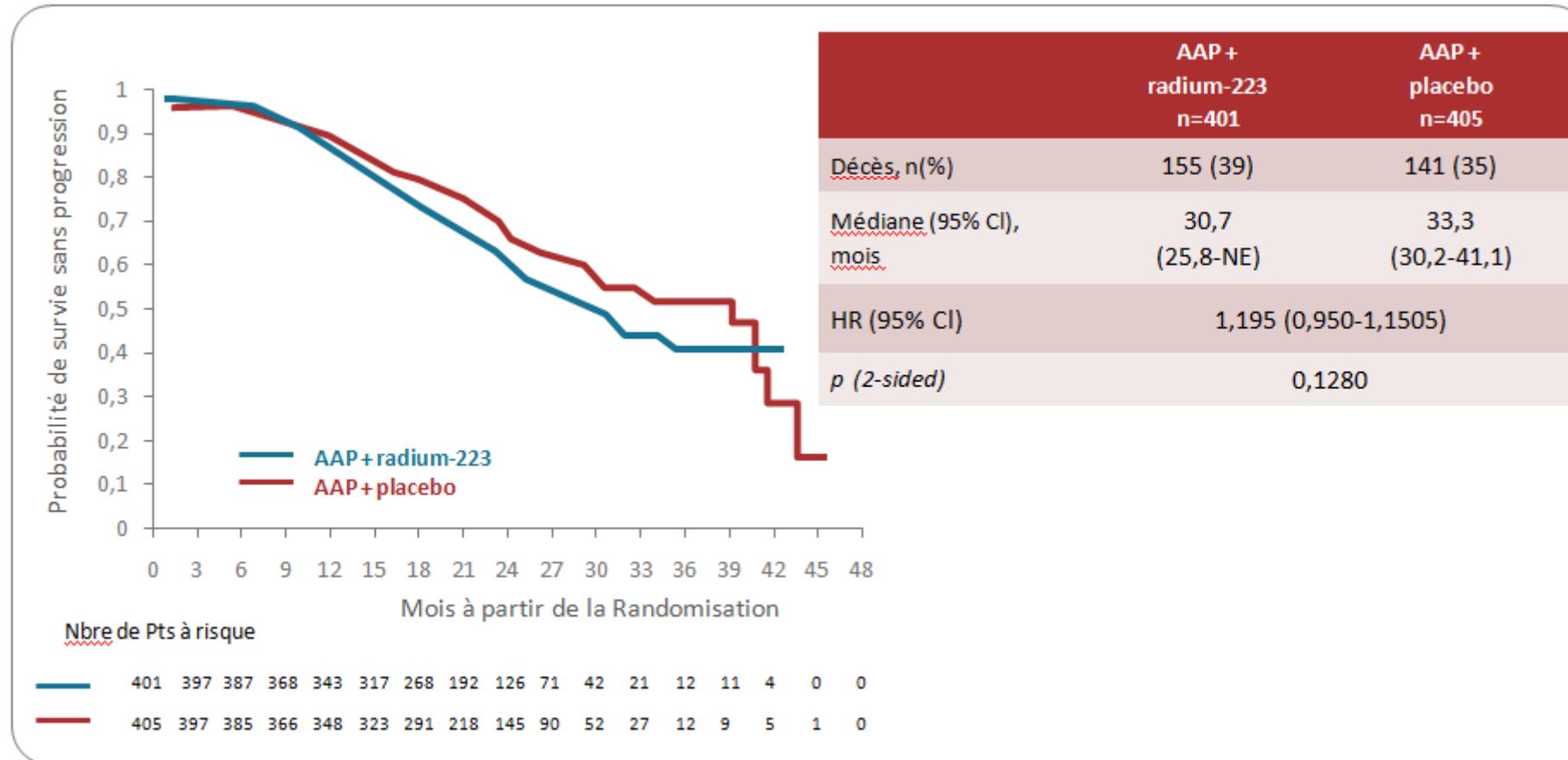
- Réponse PSA
- Temps à la progression PSA
- Réponse PAL
- Temps à la progression du taux des PAL
- HRQoL



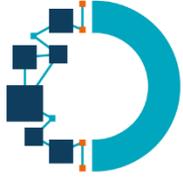
mCRPC : place du Radium

Etude ERA : phase III

- Résultats



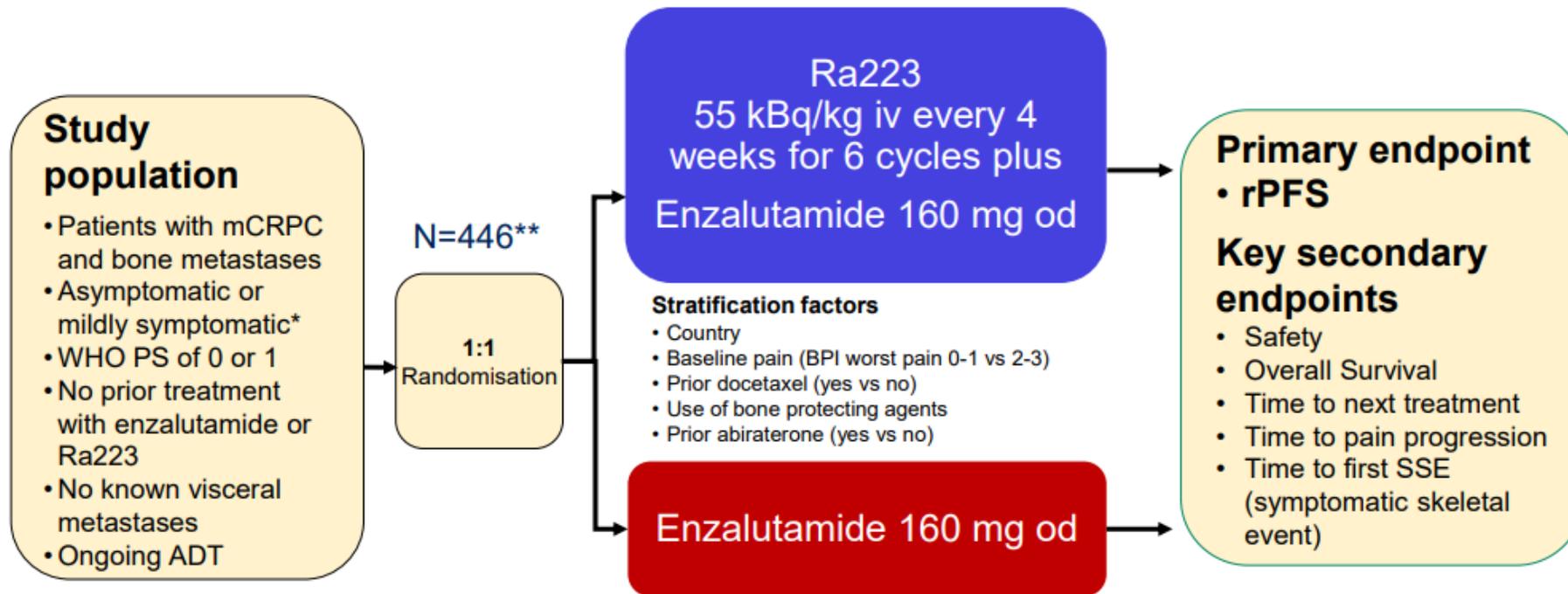
Smith et al, ESMO 2018



mCRPC : place du radium

Essai PEACE - 3

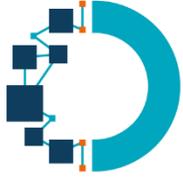
- Design étude



*defined as brief pain inventory WP24 score < 4

** original target accrual N=560, adapted for slow accrual

Use of bone protecting agents (BPA) made mandatory (after inclusion of 119 patients)



mCRPC : place du radium

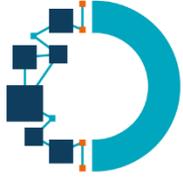
Essai PEACE - 3

- Caractéristiques de la population

	Enza+Ra223 (N=222)	Enza (N=224)
	N (%)	N (%)
Age, Median (range) years	70.0 (43.0 - 90.0)	70.0 (47.0 - 90.0)
PSA, Median (Q25-Q75) ng/mL	25.3 (6.5 - 68.8)	23.0 (8.5 - 54.9)
WHO Performance status 0	152 (69)	154 (69)
Prior docetaxel ⁽¹⁾	67 (30.2)	66 (30)
Prior abiraterone ⁽¹⁾	4 (2)	7 (3)
Bone lesions ⁽²⁾		
<10	109 (49)	105 (47)
≥10	93 (42)	99 (44)
Missing or diffuse lesions	20 (9)	20 (9)
Alkaline phosphatase		
≤ULN	127 (57)	107 (48)
>ULN	82 (37)	110 (49)
Missing	13 (6)	7 (3)
Extra-skeletal disease at baseline	77 (35)	73 (33)

(1) Prior docetaxel or abiraterone was allowed for mHSPC

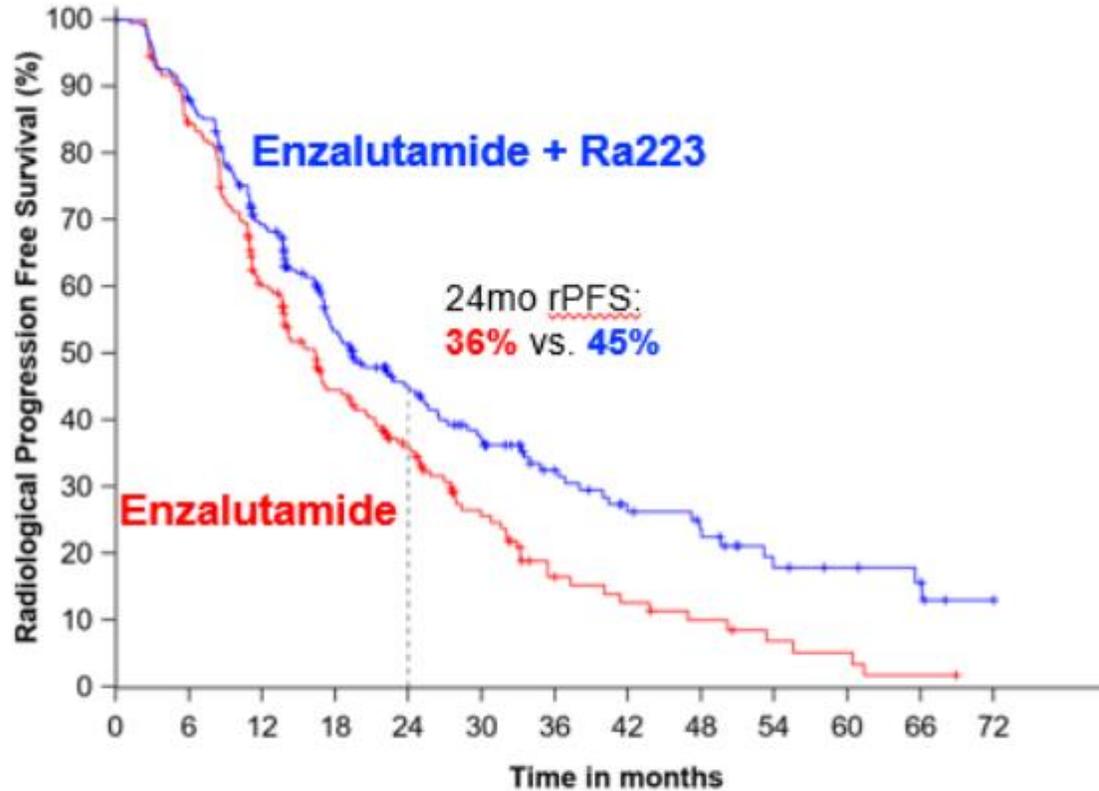
(2) Per imaging guidelines, the type of bone lesions is reported by a radiologist and classified into focal, diffuse or equivocal. Only focal bone lesions can be counted.



mCRPC : place du radium

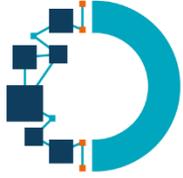
Essai PEACE - 3

- Critère principal : rPFS



Médiane rPFS : 19,4 mois
pour enza + Radium vs
16,4 mois pour enza
HR =0,69 (IC : 0,54 – 0,87)
P=0,0009

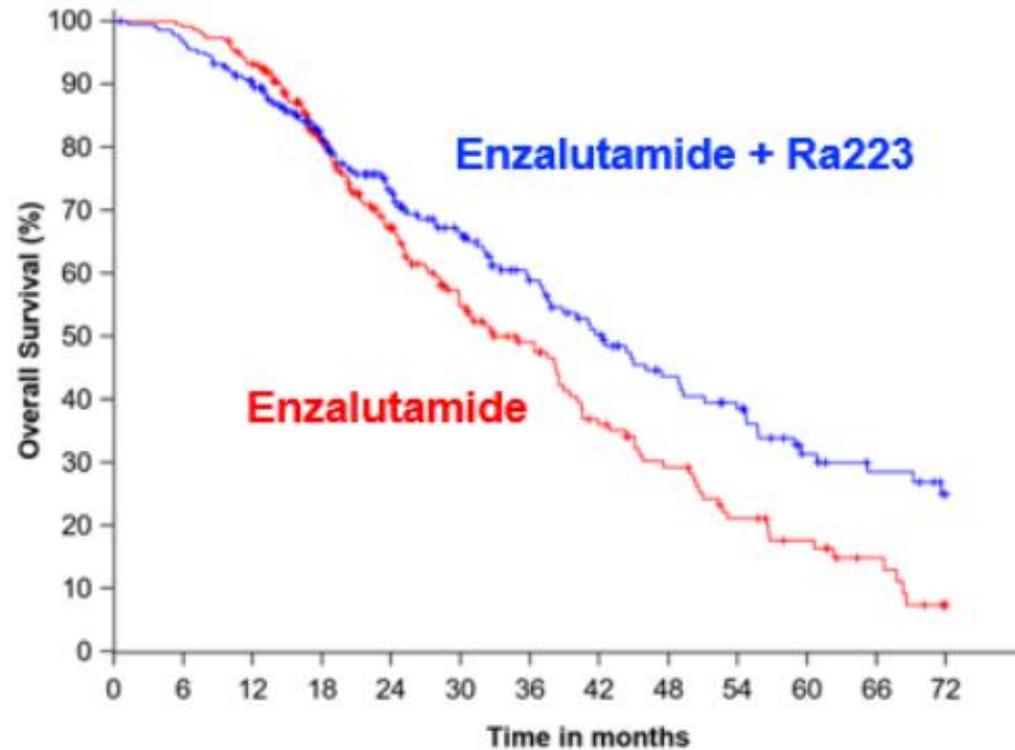
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Enza-	224 (0)	122 (84)	52 (128)	13 (150)	7 (155)	3 (158)	0 (160)						
Enza+Ra223-	222 (0)	138 (65)	64 (107)	32 (123)	19 (131)	9 (135)	3 (137)						



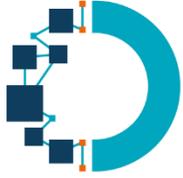
mCRPC : place du radium

Essai PEACE - 3

- Bénéfice aussi en SG



42,3 mois vs 35 mois
HR = 0,69 (IC = 0,52- 0,90)
P=0,031

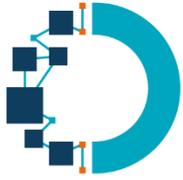


mCRPC : place du radium

Essai PEACE - 3

- Tolérance

Most common grade 3-5 treatment emergent AE (TEAE)	Enza+Ra223 (N=218) N (%)	Enza (N=224) N (%)
All		
Hypertension	73 (33.5)	77 (34.4)
Fatigue	12 (5.5)	4 (1.8)
Fracture	11 (5.1)	3 (1.3)
Anaemia	10 (4.6)	5 (2.2)
Neutropenia	10 (4.6)	0
Bone Pain	9 (4.1)	11 (4.9)
Weight Decreased	7 (3.2)	1 (0.4)
Spinal Cord Compression	6 (2.8)	8 (3.6)
Treatment related		
Hypertension	25 (11.5)	27 (12.1)
Fatigue	9 (4.1)	3 (1.3)
Anaemia	6 (2.8)	0
Neutropenia	7 (3.2)	0



mCRPC : place de la RIV

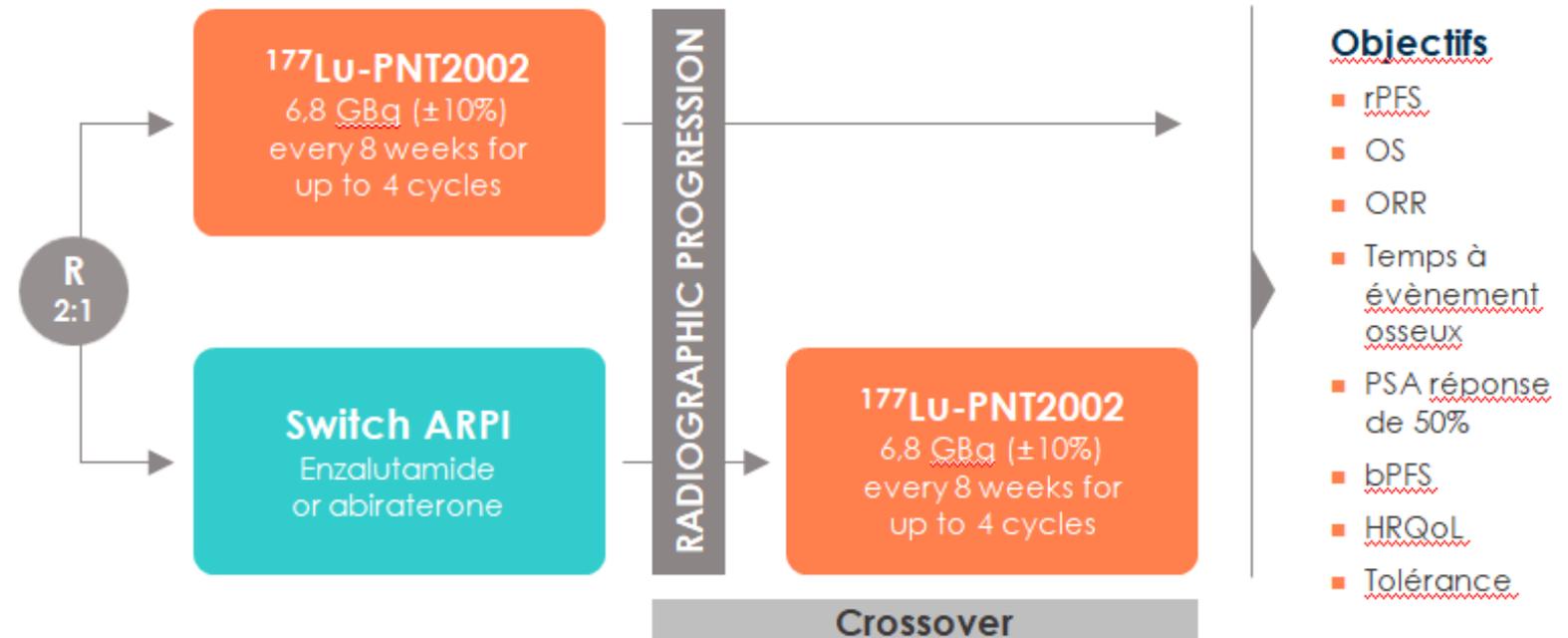
Etude SPLASH

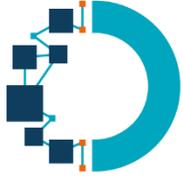
- Design étude

SCREENING

Critères d'inclusion

- CPRCm en progression
- Progression après une 1ère ligne d'HNG
- **TEP PSMA-positif**
- ECOG performance status 0 à 1
- Taxane en situation CPHS autorisé (>1 an avant inclusion)

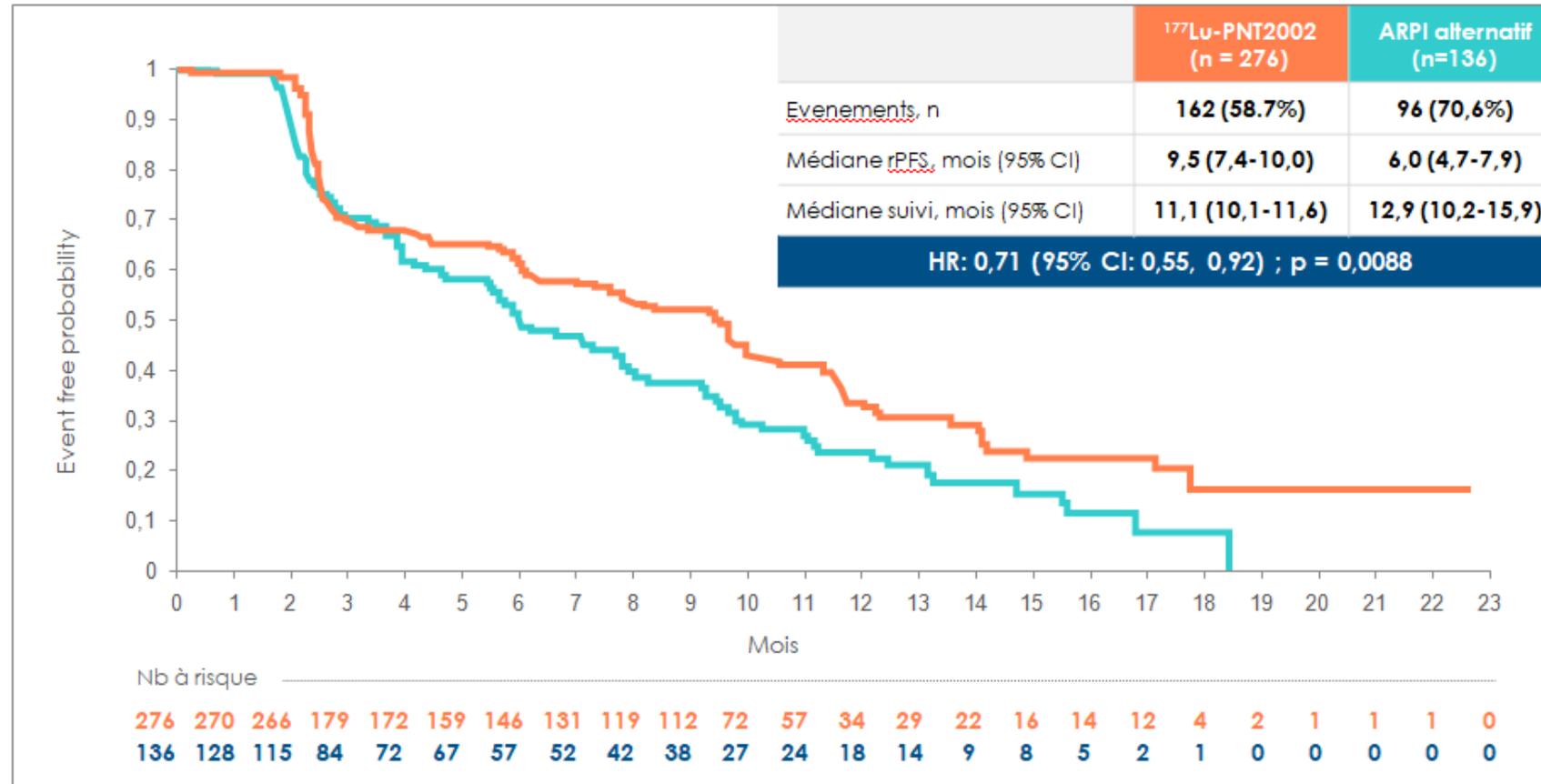




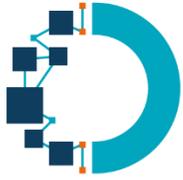
mCRPC : place de la RIV

Etude SPLASH

- Critère principal : rPFS



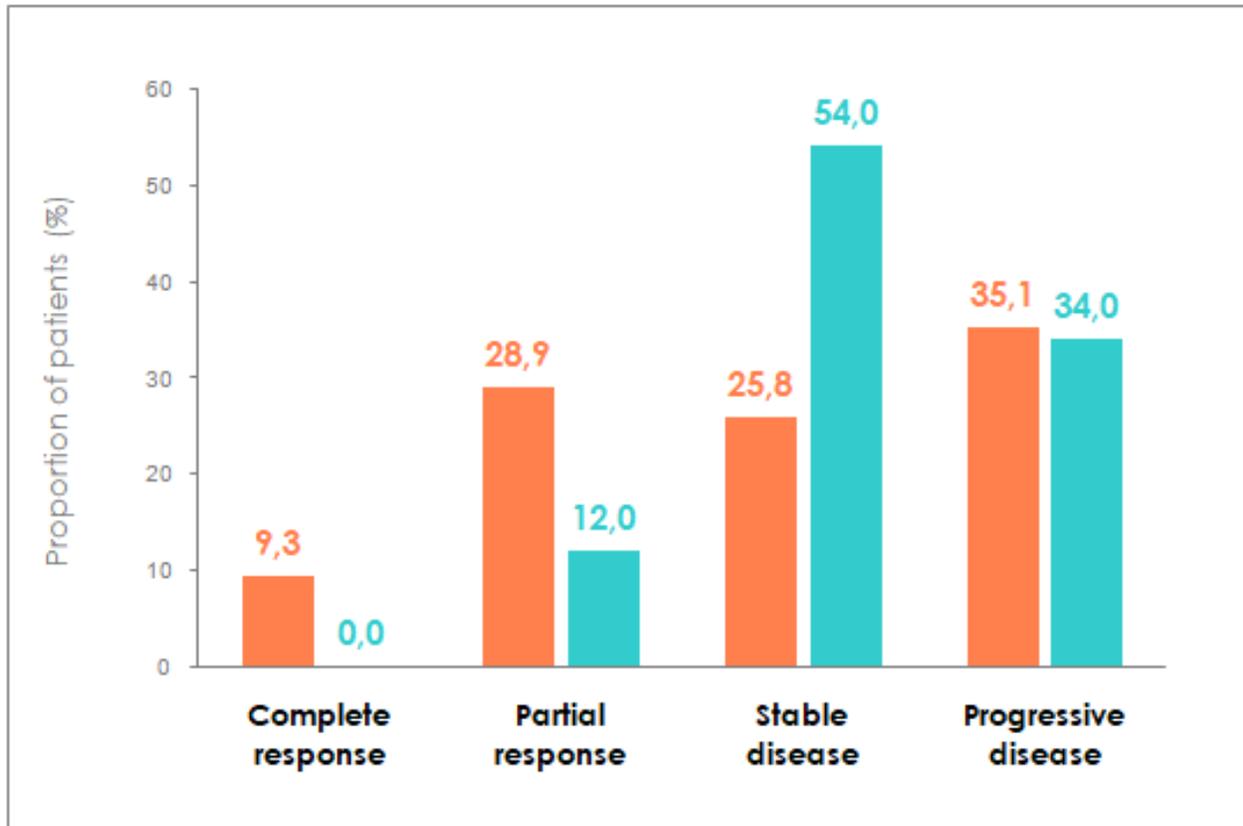
Sartor et al, ESMO 2024

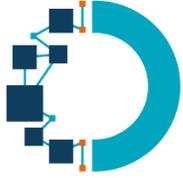


mCRPC : place de la RIV

Etude SPLASH

- Taux de réponse



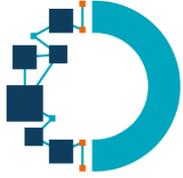


mCRPC : place de la RIV

Etude SPLASH

- Tolérance

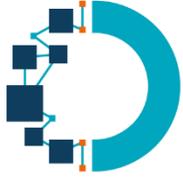
TEAE, n (%)	Tous les grades		Grades 3-5	
	¹⁷⁷ Lu-PNT2002 (n = 269)	ARPI alternatif (n = 130)	¹⁷⁷ Lu-PNT2002 (n = 269)	ARPI alternatif (n = 130)
Fatigue	144 (53,5)	54 (40,0)	3 (1,1)	4 (3,1)
Xérostomie	100 (37,2)	2 (1,5)	0	0
Nausées	84 (31,2)	25 (19,2)	1 (0,4)	0
Arthralgie	76 (28,3)	36 (27,7)	3 (1,1)	6 (4,6)
Maux de dos	56 (20,8)	28 (21,5)	8 (3,0)	8 (6,2)
Constipation	54 (20,1)	23 (17,7)	0	0
Anémie	48 (17,8)	14 (10,8)	15 (5,6)	4 (3,1)
Diminution de l'appétit	40 (14,9)	17 (13,1)	1 (0,4)	0
Diarrhées	40 (14,9)	13 (10,0)	0	1 (0,8)
Œdème périphérique	30 (11,2)	8 (6,2)	0	0
Douleurs aux extrémités	29 (10,8)	17 (13,1)	4 (1,5)	2 (1,5)
Vomissements	28 (10,4)	6 (4,6)	3 (1,1)	0
Covid-19	27 (10,0)	10 (7,7)	1 (0,4)	0



mCRPC : place de la RIV

Comparaison PSMA Fore et SPLASH

	PSMA fore		SPLASH	
	177 Lu PSMA	ARPi	177 Lu PNT 2002	ARPi
Nombre de patients	115	168	276	136
rPFS	11,6 mois	6 mois	9,5 mois	6 mois
ORR	50,7 %	14,9 %	38,1%	12%
PSA 50 response	57,6%	20,4%	35,7%	14,6%
Cross over	84,2%		84,6%	



mCRPC : place de l'immunothérapie

Etude INSPIRE

- Design étude : phase II, place de la double immuno Nivo-Ipi chez patients sélectionnés

460 patients
screenés

77 patients
bioM+

68 patients
inclus

- CPRCm
- SA en cours
- WHO PS 0 ou 1
- Biomarqueur positif
 - MMRd or MSI-H
 - nsTMB $\geq 7,1$ muts/Mb
 - Biallelic CDK12
 - BRCA2m
- Nécessité d'une biopsie avant et pendant le traitement

Cohorte A: Efficacité et sécurité (N=65)
Patients naïfs d'immuno.

A1: évaluation RECIST1.1
A2: évaluation PCWG3

Cohorte B: Sécurité (N=4)
Patients ayant reçu de l'immuno.

Nivo 3mg/kg
+
Ipi 1mg/kg
IV q3w
max 4 doses

Nivo 480mg
IV q4w
max 1 year

Traitement poursuivi jusqu'à progression ou toxicité ou fin du protocole

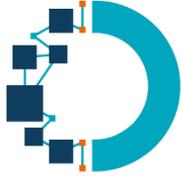
Objectif primaire :

- Taux de contrôle de la maladie >6 mois (DCR)

Objectifs secondaires :

- Réponse objective
- Réponse biochimique
- SSP
- SG
- Effets reliés au traitement grade ≥ 3

Objectifs translationnels

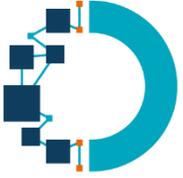


mCRPC : place de l'immunothérapie

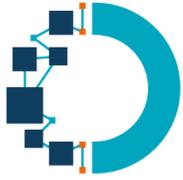
Etude INSPIRE

- Résultats

	Cohort A N=65* (A1+A2) N=37 (A1)	MMRd N=21 (A1+A2) N=12 (A1)	hTMB N=8 (A1+A2) N=3 (A1)	CDK12i N=16* (A1+A2) N=9 (A1)	CRCAm N=20 (A1+A2) N=13 (A1)
Taux de contrôle maladie, % (95% CI)	38 (27-51)	81 (58-95)	25 (3-65)	19 (4-46)	15 (3-38)
Réponse objective, % (95% CI)	38 (22-55)	75 (43-95)	0 (0-71)	22 (3-60)	23 (5-54)
Meilleure réponse, n (%)	CR	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	PR	14 (38)	9 (75)	0 (0)	2 (22)
	SD	10 (27)	2 (17)	1 (33)	3 (33)
	PD	11 (30)	1 (8)	2 (67)	3 (33)
	Pas d'évaluation	2 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (11)
SSP, médiane (95% CI)	4,0 (3,5-12,0)	32,7 (21,8-NR)	3,8 (3,4-NR)	1,6 (1,2-NR)	3,5 (1,2-4,6)
SG, médiane (95% CI)	19,9 (11,1-NR)	NR (24,8-NR)	7,1 (3,9-NR)	10,3 (8,0-NR)	10,3 (7,2-NR)



Anomalies moléculaires

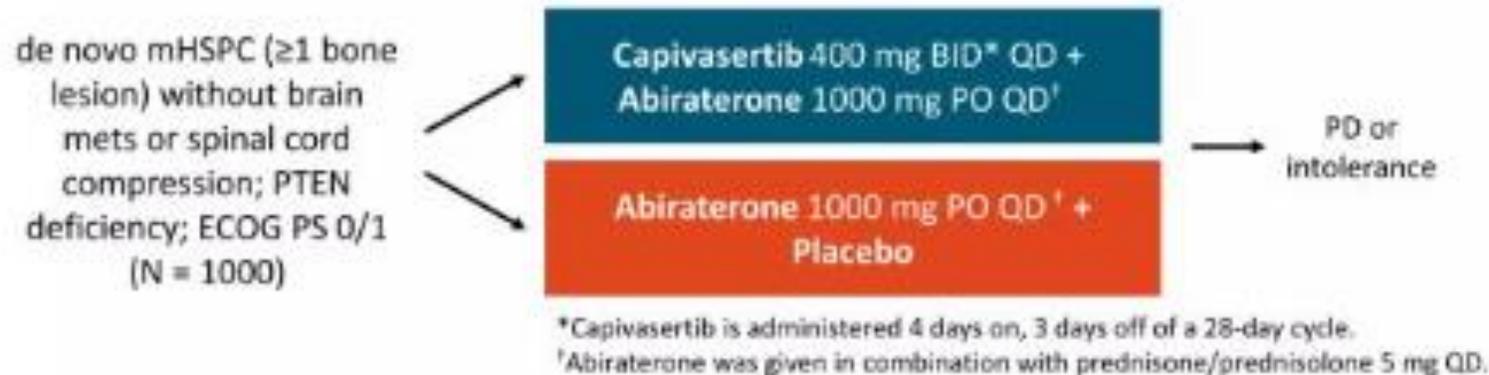


Biologie moléculaire

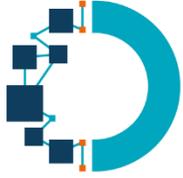
Anomalie PTEN

CAPItello-281: Abiraterone/Prednisone ± Capivasertib in mHSPC With PTEN Deficiency

- Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study



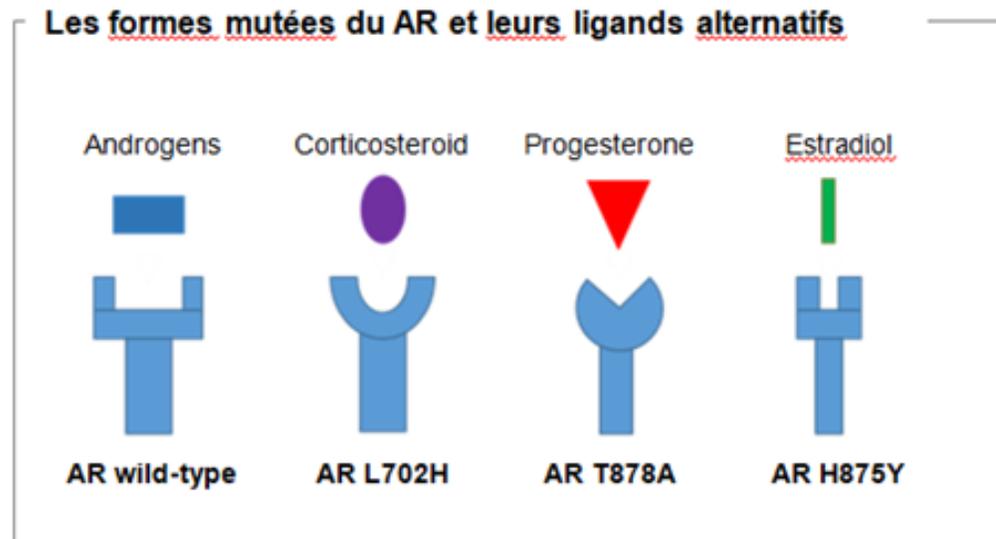
- Primary endpoint: investigator-assessed rPFS
- Secondary endpoints: OS, TFST, SSE-FS, TTP

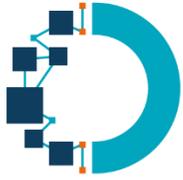


Biologie moléculaire

Anomalie récepteurs androgènes

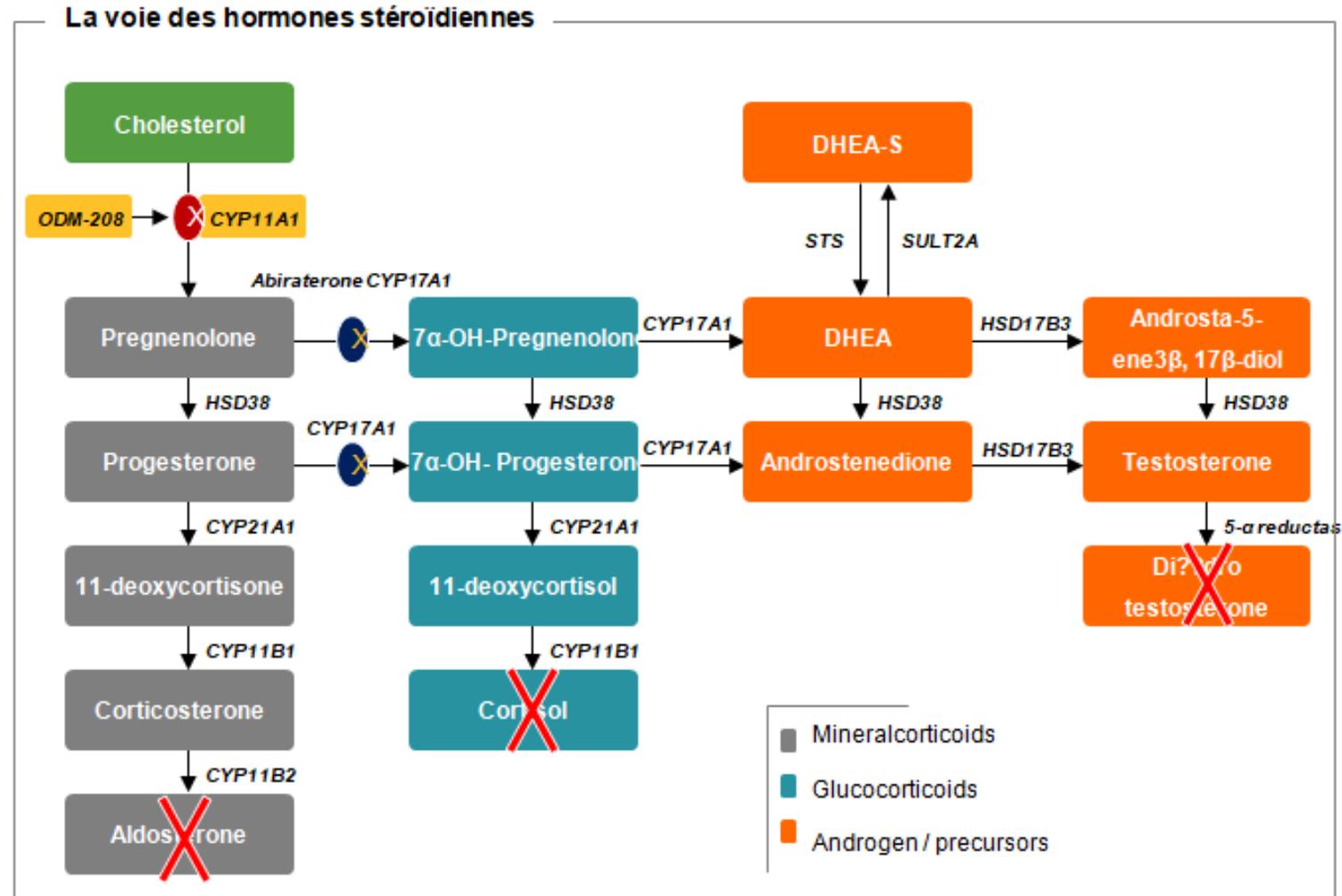
- Les hormones stéroïdiennes jouent un rôle primordial dans mCRPC, même après traitement ciblant le RA.
- Les steroids non-androgéniques peuvent être des ligands de la forme mutée du RA
- ODM-208: inhibiteur sélectif oral de l'enzyme CYP11A1 qui bloque de façon complète la biosynthèse des hormones stéroïdiennes

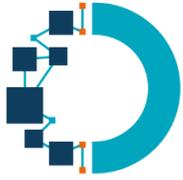




Biologie moléculaire

Anomalie récepteurs androgènes

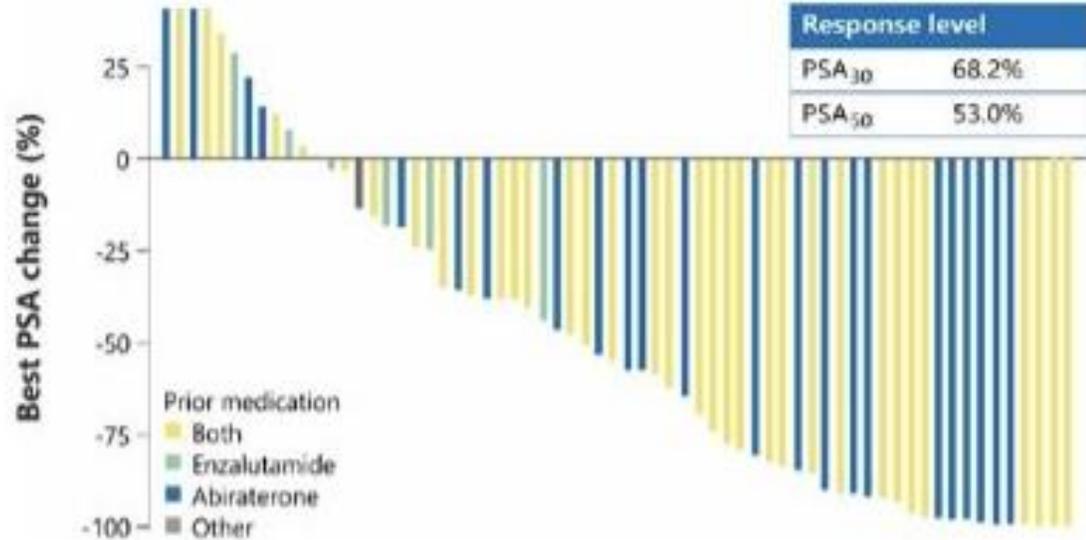




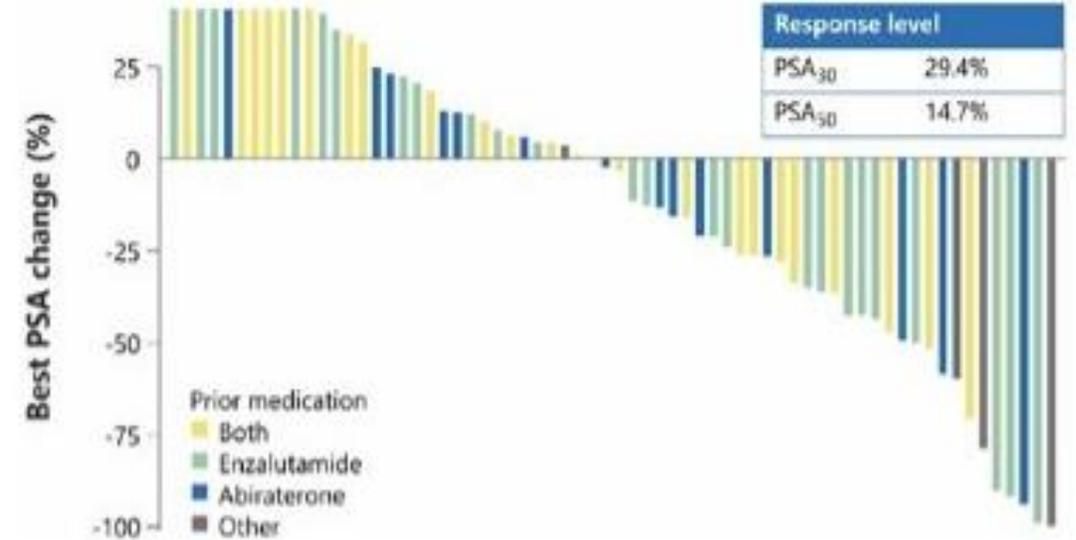
Biologie moléculaire

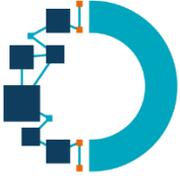
Anomalie récepteurs androgènes

AR-LBD activating mutation

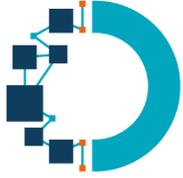


AR-LBD wild-type





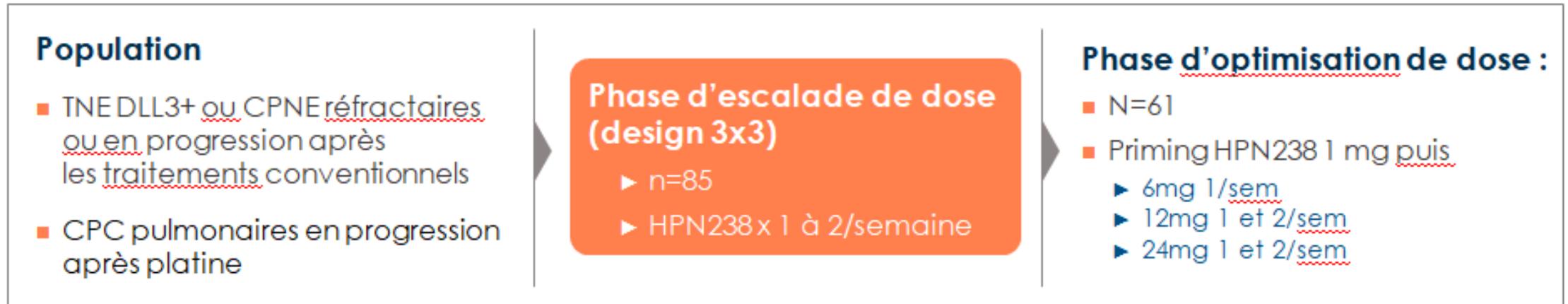
Carcinomes prostatiques neuroendocrines

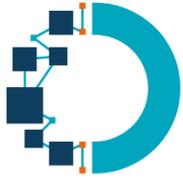


Carcinomes prostatiques neuroendocrine

Ciblage DLL3 – Anticorps trispécifiques HPN 238

- Essai de phase I-II





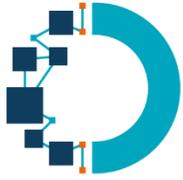
Carcinomes prostatiques neuroendocrine

Ciblage DLL3 – Anticorps trispécifiques HPN 238

Caractéristiques à la baseline		Toutes tumeurs (n=85)	GU NEC (n=21)
Age (ans)	- Median - Range	64 41-81	70 44-81
Sexe	- Femme - Homme	35 (41,2) 50 (58,8)	3 (14,3) 18 (85,7)
ECOG, n (%)	- 0 - 1	37 (43,5) 48 (56,5)	12 (57,1) 9 (42,9)
Traitements antérieurs, n (%)	- Median - Range - inhibiteur PD(L)-1	3 1-7 67 (78,8)	3 1-7 14 (66,7)
Sites de métastases, n (%)	- Cerveau - Foie	35 (41,2) 44 (51,8)	2 (9,5) 13 (61,9)

Effets indésirables (n=85)	Tous Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
Tout EI <u>apparu au cours</u> du TT	85 (100)	44 (51,8)
Tout EI <u>lié au TT</u>	79 (92,9)	21 (24,7)
EI liés au TT chez ≥10% des pts		
Syndrome de libération de cytokines	50 (58,8)	3 (3,5)
Dysgueusie	30 (35,3)	0
Fatigue	28 (32,9)	1 (1,2)
Diarrhée	16 (18,8)	2 (2,4)
Nausée	15 (17,6)	0
Vomissement	12 (14,1)	0
Perte d'appétit	11 (12,9)	0
Neutropénie	8 (9,4)	4 (4,7)

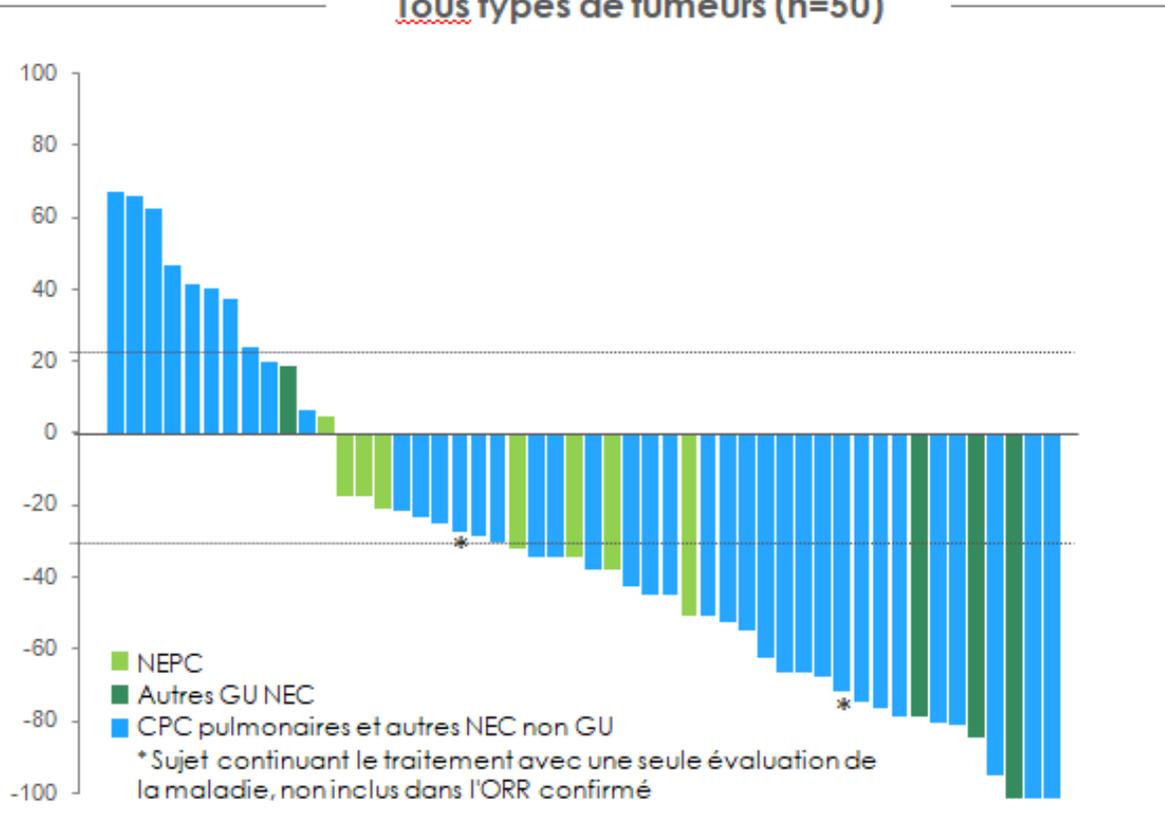
Beltran h et al, ASCO 2024



Carcinomes prostatiques neuroendocrine

Ciblage DLL3 – Anticorps trispécifiques HPN 238

Tous types de tumeurs (n=50)



- Pour carcinomes génito-urinaires :
 - 58 % (10/17 patients) avec une réponse > 10 semaines
 - 24 % (4/17 patients) avec une réponse > 30 semaines
- Pas de nécessité de screening DLL3

