



# POST ESMO 2020 ONCOLOGIE UROLOGIQUE

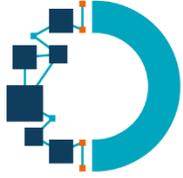
Mardi 6 octobre 2020

---

**Domaine du Griffier**

---

**BOUCHAERT Patrick**



A PARTIR DES DIAPOSITIVES



*Rédaction en Chef*

**Dr Yann Vano**

Hôpital Européen Georges Pompidou – Paris

*Comité Scientifique et de Rédaction*

**Dr Emeline Colomba-Blameble**

Gustave Roussy - Villejuif

**Dr Guillaume Mouillet**

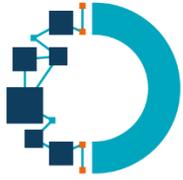
CHRU - Besançon

**Dr Christophe Sajous**

Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon - Bron

# PROSTATE



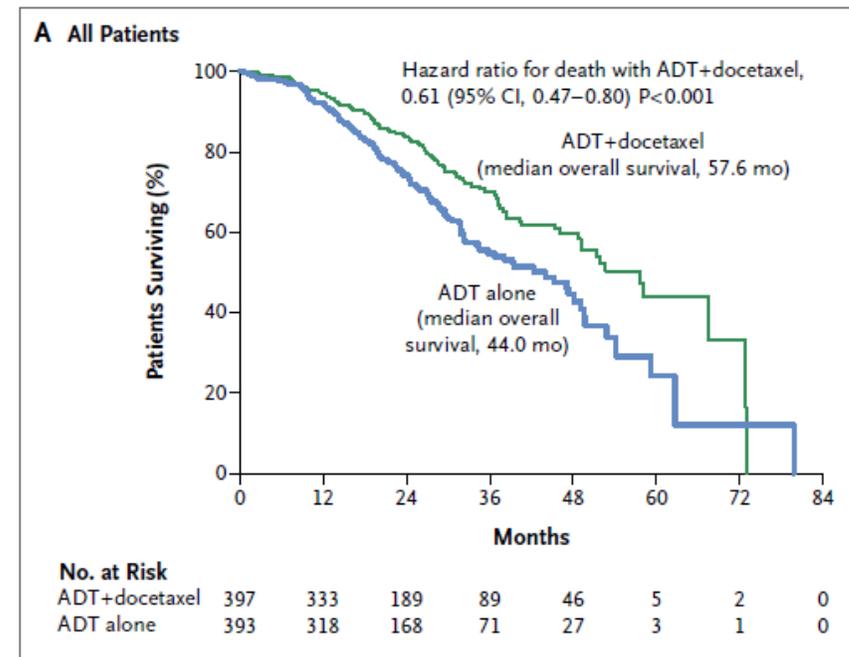


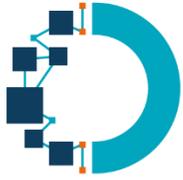
# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE SENSIBLE A LA CASTRATION

- Traitement du cancer de prostate métastatique : suppression androgénique
  - 2015 : Publication essai CHAARTED
    - Bénéfice en survie globale de 6 cycles de DOCETAXEL

## Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer

Christopher J. Sweeney, M.B., B.S., Yu-Hui Chen, M.S., M.P.H., Michael Carducci, M.D., Glenn Liu, M.D., David F. Jarrard, M.D., Mario Eisenberger, M.D., Yu-Ning Wong, M.D., M.S.C.E., Noah Hahn, M.D., Manish Kohli, M.D., Matthew M. Cooney, M.D., Robert Dreicer, M.D., Nicholas J. Vogelzang, M.D., Joel Picus, M.D., Daniel Shevrin, M.D., Maha Hussain, M.B., Ch.B., Jorge A. Garcia, M.D., and Robert S. DiPaola, M.D.



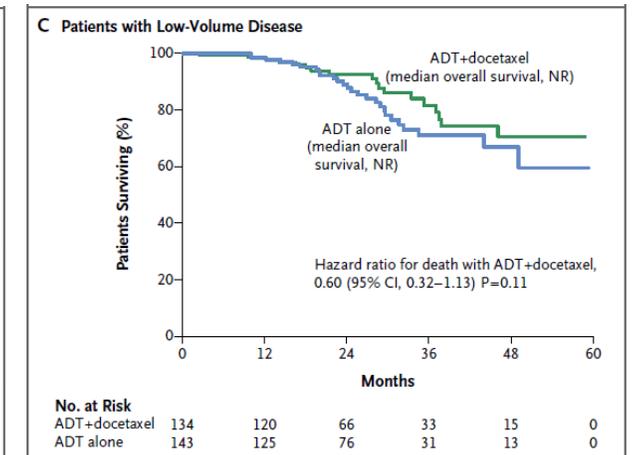
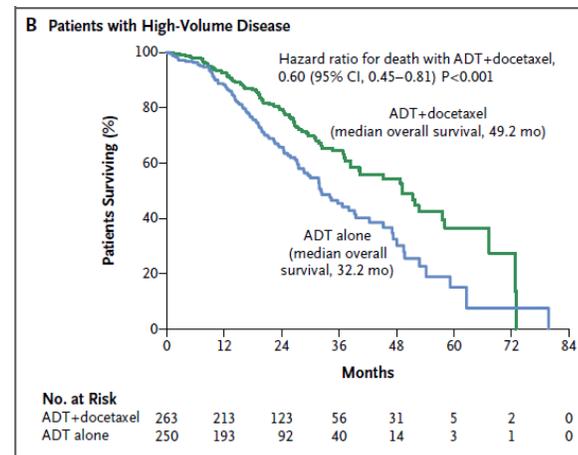


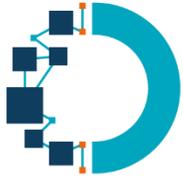
# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE SENSIBLE A LA CASTRATION

- Traitement du cancer de prostate métastatique : suppression androgénique
  - 2015 : Publication essai CHAARTED
    - Bénéfice en survie globale de 6 cycles de DOCETAXEL
    - Bénéfice plus important dans maladies de "haut volume"? (métastases viscérales ou  $\geq 4$  lésions osseuses dont  $\geq 1$  au delà des vertèbres et pelvis)

## Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer

Christopher J. Sweeney, M.B., B.S., Yu-Hui Chen, M.S., M.P.H., Michael Carducci, M.D., Glenn Liu, M.D., David F. Jarrard, M.D., Mario Eisenberger, M.D., Yu-Ning Wong, M.D., M.S.C.E., Noah Hahn, M.D., Manish Kohli, M.D., Matthew M. Cooney, M.D., Robert Dreicer, M.D., Nicholas J. Vogelzang, M.D., Joel Picus, M.D., Daniel Shevrin, M.D., Maha Hussain, M.B., Ch.B., Jorge A. Garcia, M.D., and Robert S. DiPaola, M.D.



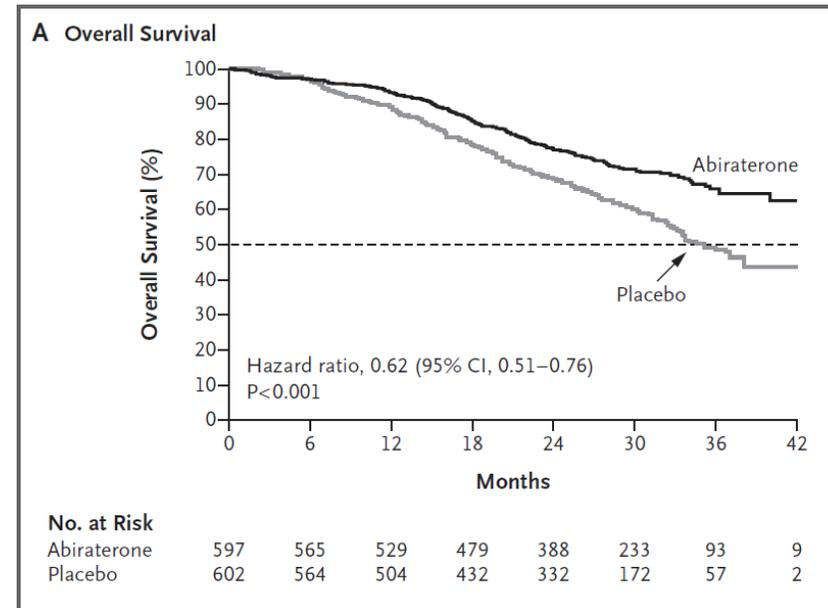


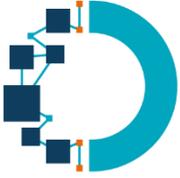
# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE SENSIBLE A LA CASTRATION

- Traitement du cancer de prostate métastatique : suppression androgénique
  - 2017 : Publication essai LATITUDE
  - Inclusion de patients avec maladie à "haut risque" :  $\geq 2$  facteurs de risque parmi : score de Gleason  $\geq 8$ ,  $\geq 3$  métastases osseuses, présence métastase viscérale mesurable
  - Bénéfice en survie globale d'un traitement par ABIRATERONE 1g/j + PREDNISONNE 5mg/j

## Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer

Karim Fizazi, M.D., Ph.D., NamPhuong Tran, M.D., Luis Fein, M.D., Nobuaki Matsubara, M.D., Alfredo Rodriguez-Antolin, M.D., Ph.D., Boris Y. Alekseev, M.D., Mustafa Özgüroğlu, M.D., Dingwei Ye, M.D., Susan Feyerabend, M.D., Andrew Protheroe, M.D., Ph.D., Peter De Porre, M.D., Thian Kheoh, Ph.D., Youn C. Park, Ph.D., Mary B. Todd, D.O., and Kim N. Chi, M.D., for the LATITUDE Investigators\*





- **Arrêté du 27 février 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux**

- La prise en charge des spécialités ci-dessous (ABIRATERONE) est étendue à l'indication suivante :

- traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec la prednisone ou la prednisolone et un traitement par suppression androgénique (ADT).

Autres molécules testées dans le cancer de prostate métastatique sensible à la castration :

- ENZALUTAMIDE (ENZAMET, ARCHES)
- APALUTAMIDE (TITAN)

DOCETAXEL également testé dans GETUG-15 et STAMPEDE  
ABIRATERONE testé aussi dans STAMPEDE

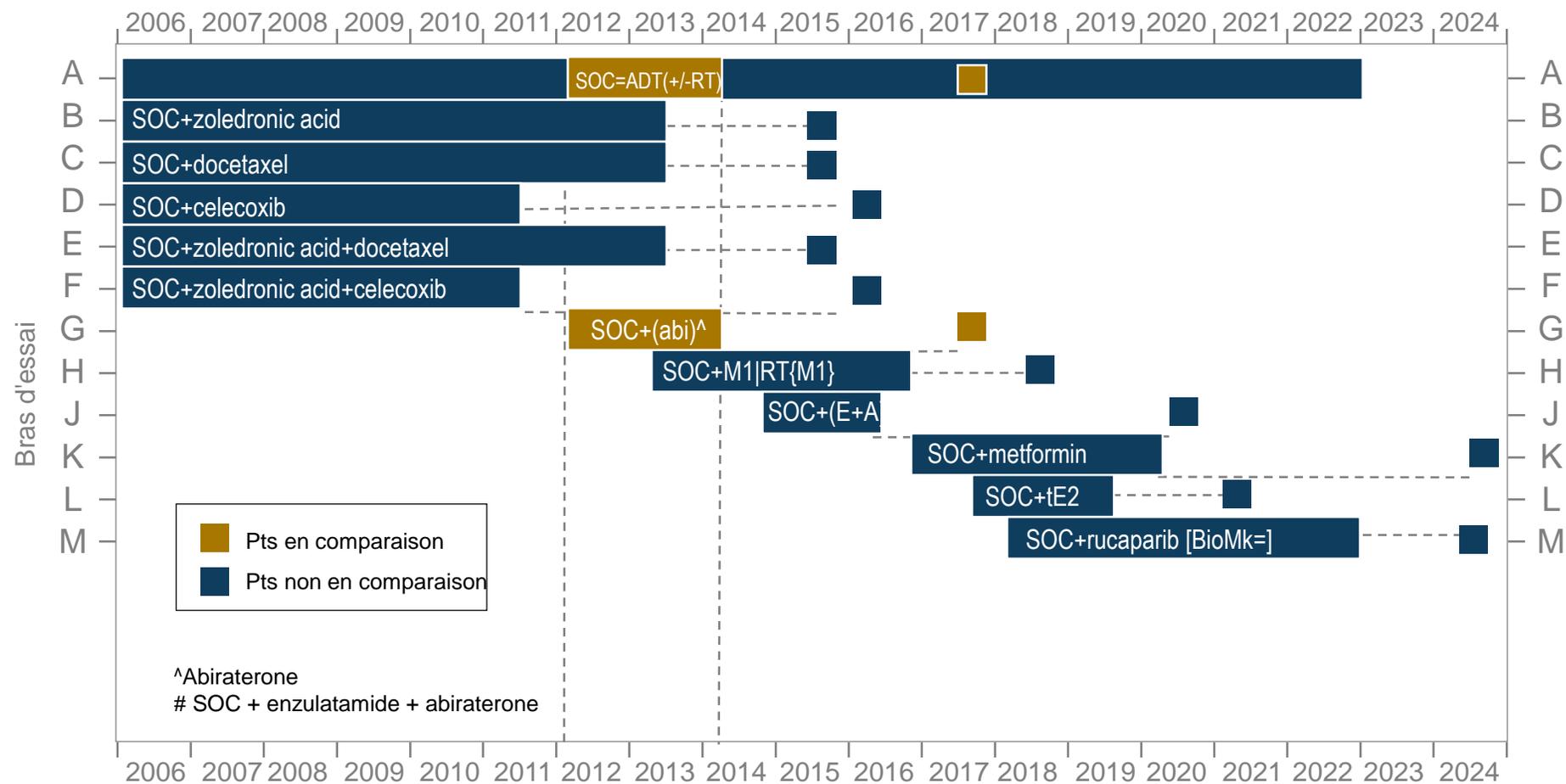
# **6110 :** **Actualisation STAMPEDE Abiratérone** **chez patients CRHSm**



**Nicholas James *et al.*, ESMO<sup>®</sup> 2020, Abs # 6110**

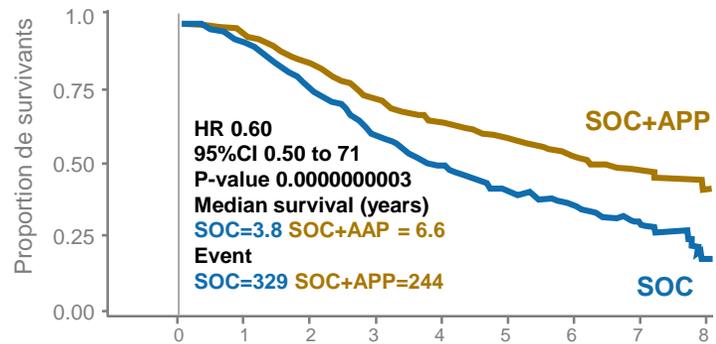
# STAMPEDE : Résultats à long terme du bras Abiraterone chez les patients mHSPC

## STAMPEDE: Abiraterone comparaisons



# STAMPEDE : Résultats à long terme du bras Abiraterone chez les patients mHSPC

## Survie globale

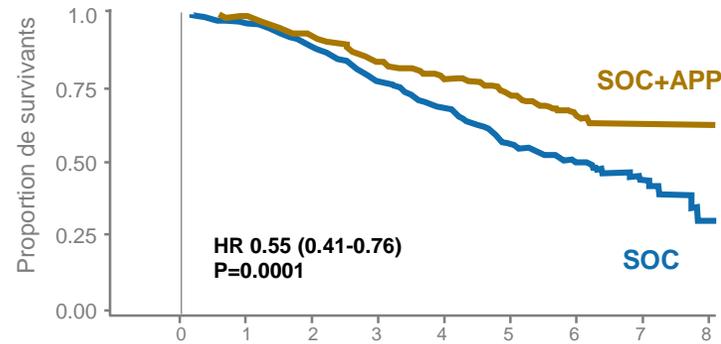


SOC		0	1	2	3	4	5	6	7	8
A risque	502	464	380	297	241	182	100	39	2	
Censuré	0	4	8	9	11	30	91	141	171	
Décédé	0	34	114	196	250	290	311	322	329	
SOC+APP		0	1	2	3	4	5	6	7	8
A risque	501	474	421	357	314	284	176	56	6	
Censuré	0	4	6	10	12	19	95	204	251	
Décédé	0	23	74	134	175	198	230	241	244	

2017 (M1 only)  
HR 0.61  
95% CI 0.49 to 0.75

## SG selon le niveau de risque de l'étude LATITUDE

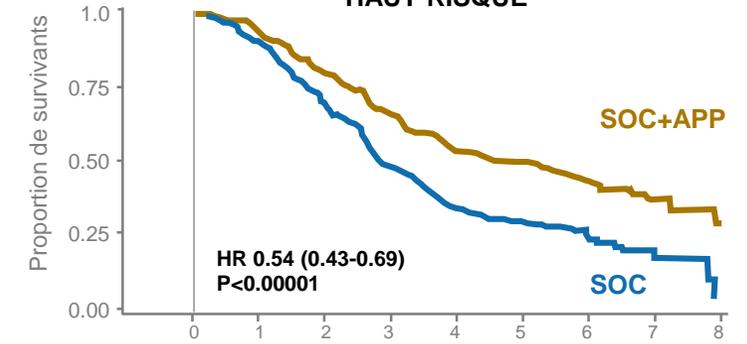
### BAS RISQUE



SOC		0	1	2	3	4	5	6	7	8
A risque	222	213	191	165	146	109	62	29	1	
Censuré	0	2	3	4	5	14	50	77	101	
Décédé	0	7	28	53	71	99	110	116	120	
SOC+APP		0	1	2	3	4	5	6	7	8
A risque	214	211	192	172	161	149	95	31	5	
Censuré	0	0	2	5	5	6	44	106	132	
Décédé	0	3	20	37	48	59	75	77	77	

HR 0.66 (0.44-0.98)  
P=0.041

### HAUT RISQUE

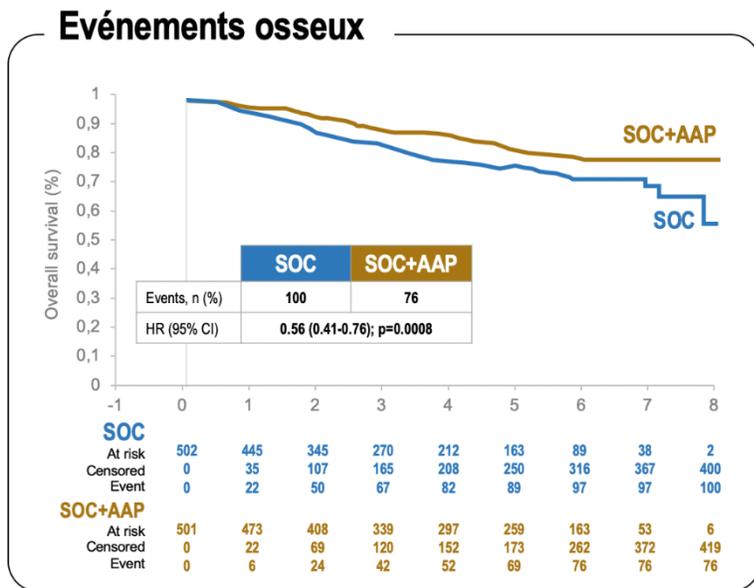


SOC		0	1	2	3	4	5	6	7	8
A risque	232	206	152	106	73	56	28	6	0	
Censuré	0	2	5	5	6	13	33	51	54	
Décédé	0	24	75	121	153	163	171	175	178	
SOC+APP		0	1	2	3	4	5	6	7	8
A risque	241	221	191	154	124	111	66	19	1	
Censuré	0	2	2	3	5	9	39	79	95	
Décédé	0	18	48	84	112	121	136	143	145	

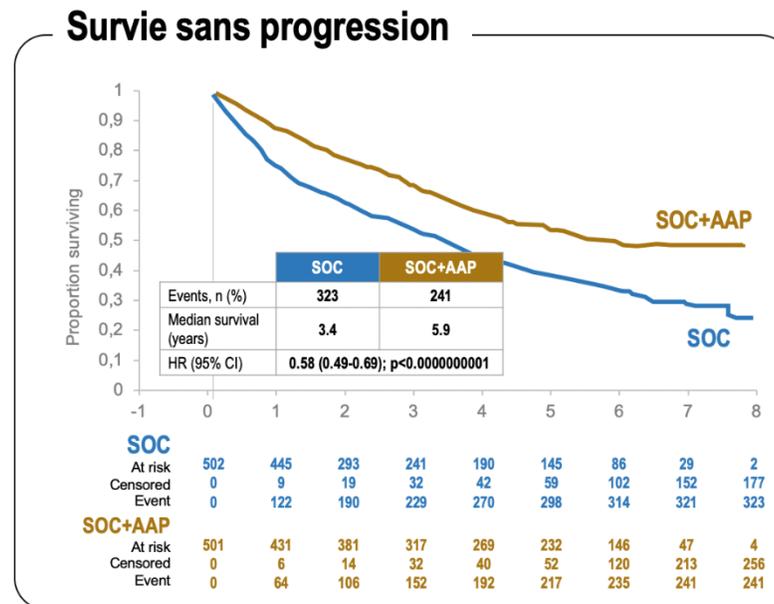
HR 0.54 (0.41-0.70)  
P<0.001

- Suivi médian de 6.1 ans
- 329 évènements dans le bras contrôle
- 125 patients toujours traités par abiraterone

- Critères de haut risque (LATITUDE) :
- Au moins deux des critères suivants :
  - Au moins 3 lésions osseuses
  - Métastases viscérales
  - Score de Gleason > ou = 8

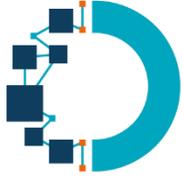


- Douleur osseuse nécessitant RT ou chirurgie
- Fracture pathologique
- Compression médullaire métastatique



- Progression Locale
- Progression ganglionnaire
- Métastases à distances
- Evénements osseux
- Décès secondaire au cancer de prostate

- Nouveau standard pour les hauts risques mais aussi pour les bas risques
- D'autant plus dans le contexte COVID19



## ■ Arrêté du 27 février 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

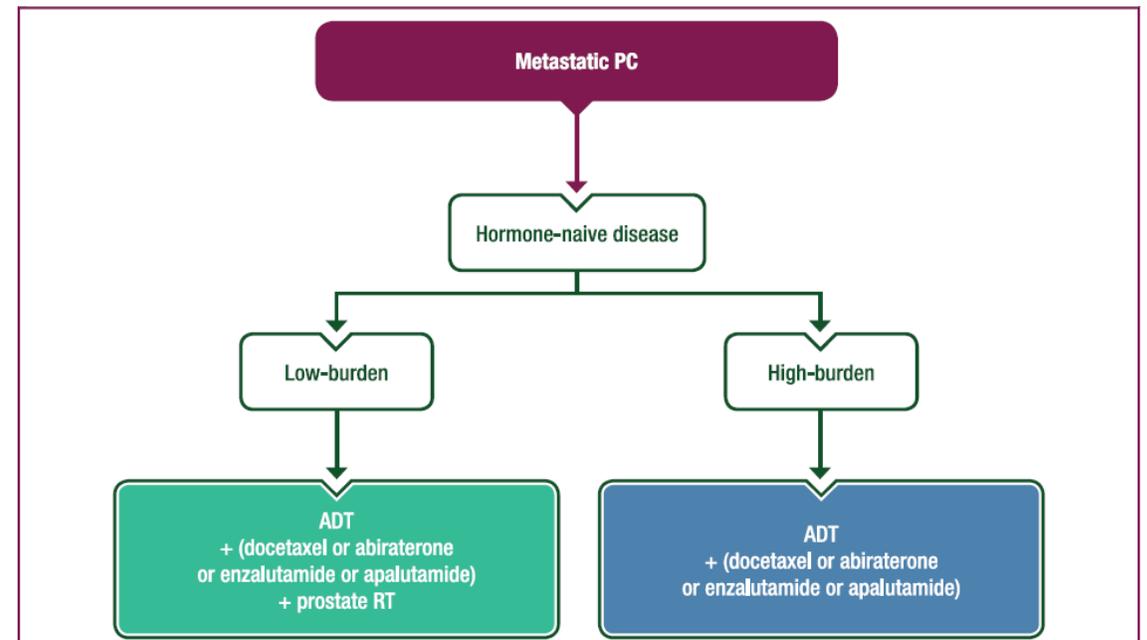
- La prise en charge des spécialités ci-dessous est étendue à l'indication suivante :

- traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec la prednisone ou la prednisolone et un traitement par suppression androgénique (ADT).

### SPECIAL ARTICLE

## Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>†</sup>

C. Parker<sup>1</sup>, E. Castro<sup>2</sup>, K. Fizazi<sup>3</sup>, A. Heidenreich<sup>4</sup>, P. Ost<sup>5</sup>, G. Procopio<sup>6</sup>, B. Tombal<sup>7</sup> & S. Gillessen<sup>8,9,10</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Committee\*

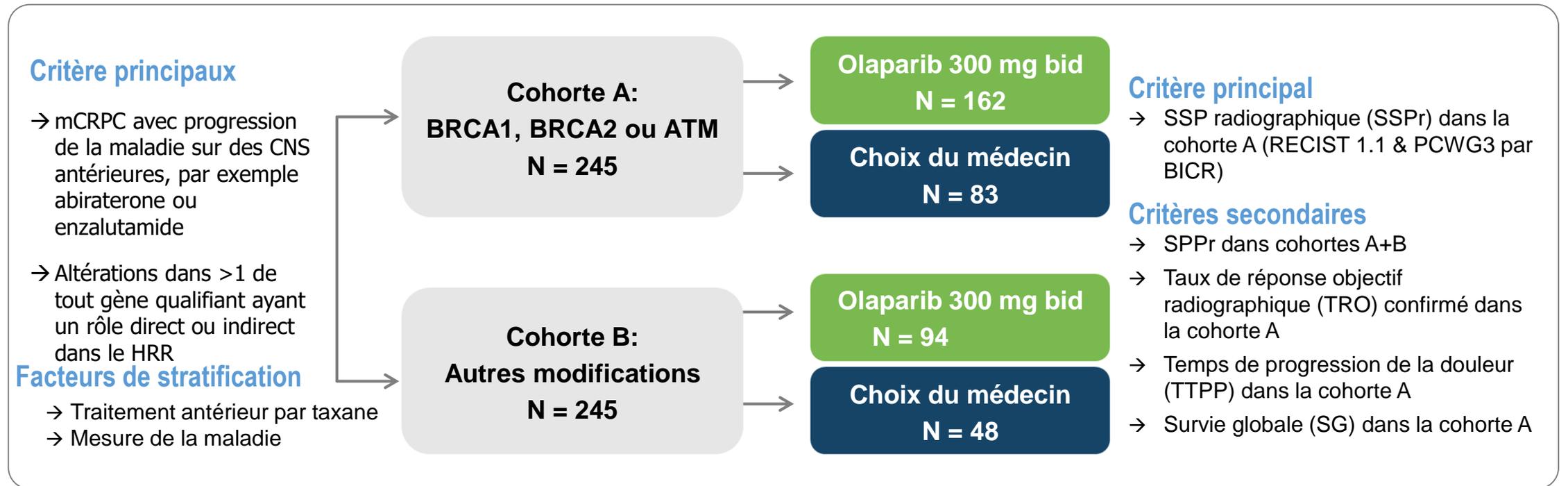


# 6100 : PROfound données de SG actualisées



**Johann S. De Bono *et al.*, ESMO<sup>®</sup> 2020, Abs # 6100**

# PROfound - Schéma de l'étude



**SSP dans la cohorte A, bras Olaparib 7,4 mois versus 3,6 mois dans le bras contrôle (HR 0,34 (IC95% 0,25-0,47), p<0,001)**

\* **Un essai clinique expérimental, basé sur le test de séquençage FoundationOne® CDx de nouvelle génération.** Développé en partenariat avec Foundation Medicine Inc, et utilisé pour sélectionner prospectivement des patients présentant des altérations dans BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1 CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D et/ou RAD54L dans leur tissu tumoral

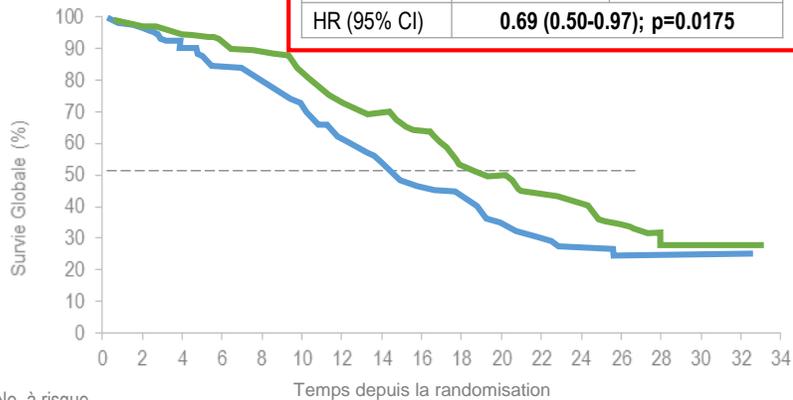
# Etude PROfound : Résultats de l'analyse de survie globale

## Mutation BRCA1, BRCA2 et ATM

### Cohorte A

#### Positif

	Olaparib (n=262)	Contrôle (n=83)
Events, n (%)	91 (56)	57 (69)
SG médiane	19.1 mois	14.7 mois
HR (95% CI)	0.69 (0.50-0.97); p=0.0175	



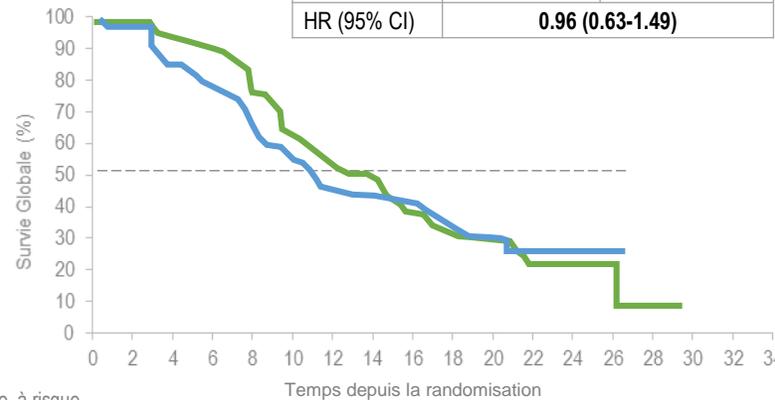
No. à risque	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Olaparib	162	155	150	142	136	124	107	101	91	71	56	44	30	18	6	2	1	0
Contrôle	83	79	74	69	64	58	50	43	37	27	18	15	11	9	6	3	1	0

## Mutation de 12 autres gènes HRR

### Cohorte B

#### Négatif

	Olaparib (n=94)	Contrôle (n=48)
Events, n (%)	69 (73)	31 (65)
SG médiane	14.1 mois	11.5 mois
HR (95% CI)	0.96 (0.63-1.49)	



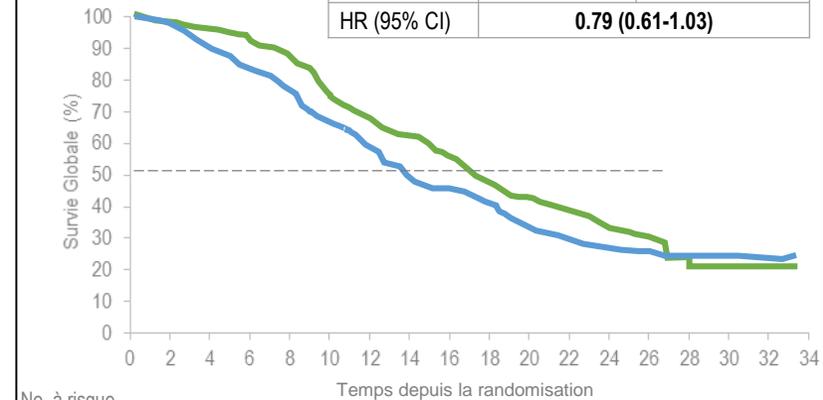
No. à risque	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Olaparib	94	94	90	86	73	58	50	45	35	25	17	12	9	4	1	0	0	0
Contrôle	48	46	41	37	32	25	21	20	18	10	9	7	4	2	0	0	0	0

## Population globale

### Cohorte A +

#### Négatif

	Olaparib (n=256)	Contrôle (n=256)
Events, n (%)	160 (63)	88 (67)
SG médiane	17.3 mois	14.0 mois
HR (95% CI)	0.79 (0.61-1.03)	



No. à risque	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Olaparib	256	249	240	228	209	182	157	146	126	96	73	56	39	22	7	2	1	0
Contrôle	131	125	115	106	96	83	71	63	55	37	27	22	15	11	6	3	1	0

66% des patients du bras contrôle ont eu OLAPARIB à progression (CROSSOVER AUTORISE)

Survival with Olaparib in Metastatic castration-resistant prostate cancer.

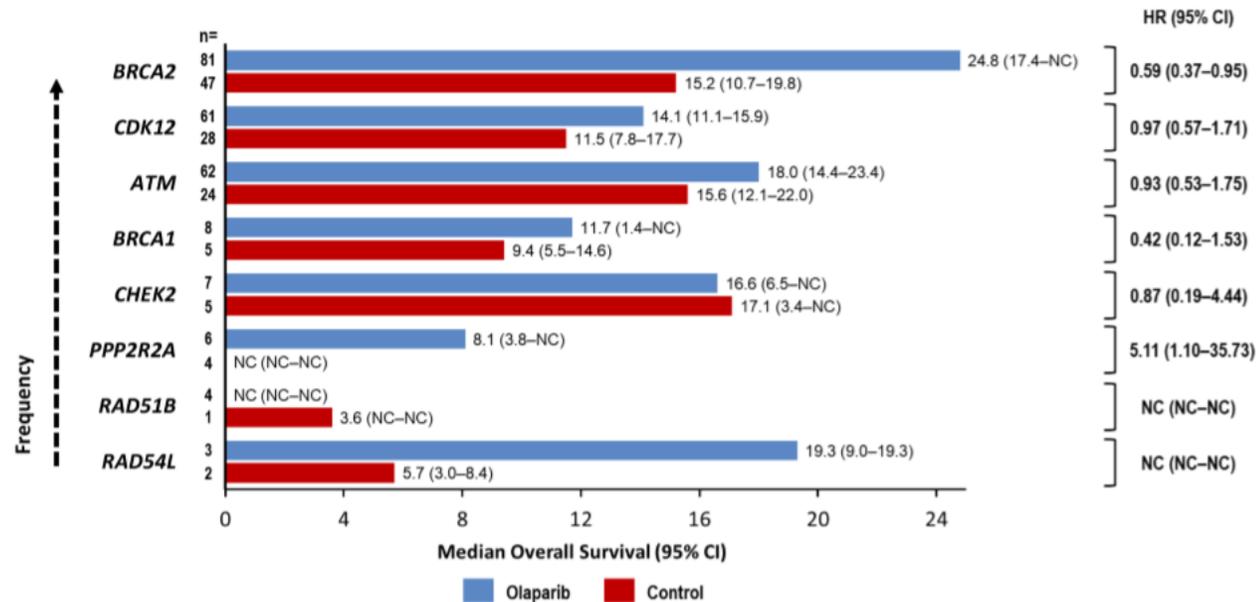
Maha Hussain, M. D., Joaquin Mateo, M. D., Karim Fizazi, M. D., Fred Saad, M. D., Neal Shore, M. D., Shahneen Sandhu, M. D., Kim N. Chi, M. D., Oliver Sartor, M. D., Neeraj Agarwal, M. D., David Olmos, M. D., Antoine Thierry-Vuillemin, M. D., Przemyslaw Twardowski, M. D., *et al.* For the PROfound Trial Investigators, september 20, 2020 DOI:10.156/NEJMoa2022485

# Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

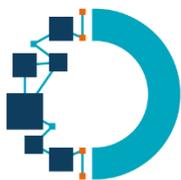
M. Hussain, J. Mateo, K. Fizazi, F. Saad, N. Shore, S. Sandhu, K.N. Chi, O. Sartor, N. Agarwal, D. Olmos, A. Thiery-Vuillemin, P. Twardowski, G. Roubaud, M. Özgüroğlu, J. Kang, J. Burgents, C. Gresty, C. Corcoran, C.A. Adelman, and J. de Bono, for the PROfound Trial Investigators\*

- Les points forts :
- Bénéfice net en survie globale malgré le crossover
- Testing génomique tumoral
- Les points faibles :
- Prévalence des anomalies BRCA (4425 patients screenés)
- Un comparateur peu efficace (cohorte A : 44% prétraités par ENZALUTAMIDE, 37% ABIRATERONE, 19% les 2)

Fig. S6. Gene-by-Gene Analysis of Overall Survival in Patients with Alterations in a Single HRR Gene. Data at the End of Each Bar are Median Overall Survival in Months (95% CI).



Note that for secondary and exploratory outcomes, which were not alpha controlled, definitive treatment effects may not be inferred. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; HRR, homologous recombination repair; NC, not calculable; n, number of patients



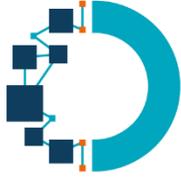
## Opinion

On 17 September 2020, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion recommending a change to the terms of the marketing authorisation for the medicinal product Lynparza. The marketing authorisation holder for this medicinal product is AstraZeneca AB.

The CHMP adopted an extension of an existing indication and a new indication for Lynparza tablets as follows:<sup>1</sup>

### **Prostate cancer**

**Lynparza is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and *BRCA1/2*-mutations (germline and/or somatic) who have progressed following prior therapy that included a new hormonal agent.**



**SPECIAL ARTICLE**

**Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>†</sup>**

C. Parker<sup>1</sup>, E. Castro<sup>2</sup>, K. Fizazi<sup>3</sup>, A. Heidenreich<sup>4</sup>, P. Ost<sup>5</sup>, G. Procopio<sup>6</sup>, B. Tombal<sup>7</sup> & S. Gillessen<sup>8,9,10</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Committee<sup>†</sup>

***Recommendations***

- Tissue-based molecular assays may be used in conjunction with clinicopathological factors for treatment decision making in localised prostate cancer [IV, C].
- Germline testing for *BRCA2* and other DDR genes associated with cancer predisposition syndromes is recommended in patients with a family history of cancer and should be considered in all patients with metastatic prostate cancer [III, B].
- Consider tumour testing for homologous recombination genes and mismatch repair defects (or microsatellite instability) in patients with mCRPC [II, B].
- Patients with pathogenic mutations in cancer-risk genes identified through tumour testing should be referred for germline testing and genetic counselling [IV, A].
- Olaparib can be considered after new hormonal agents for patients with mCRPC with alteration in *BRCA1* or *BRCA2* [I, B].

# **LBA4 :**

# **Ipatasertib+Abiratérone dans le CPRCm**

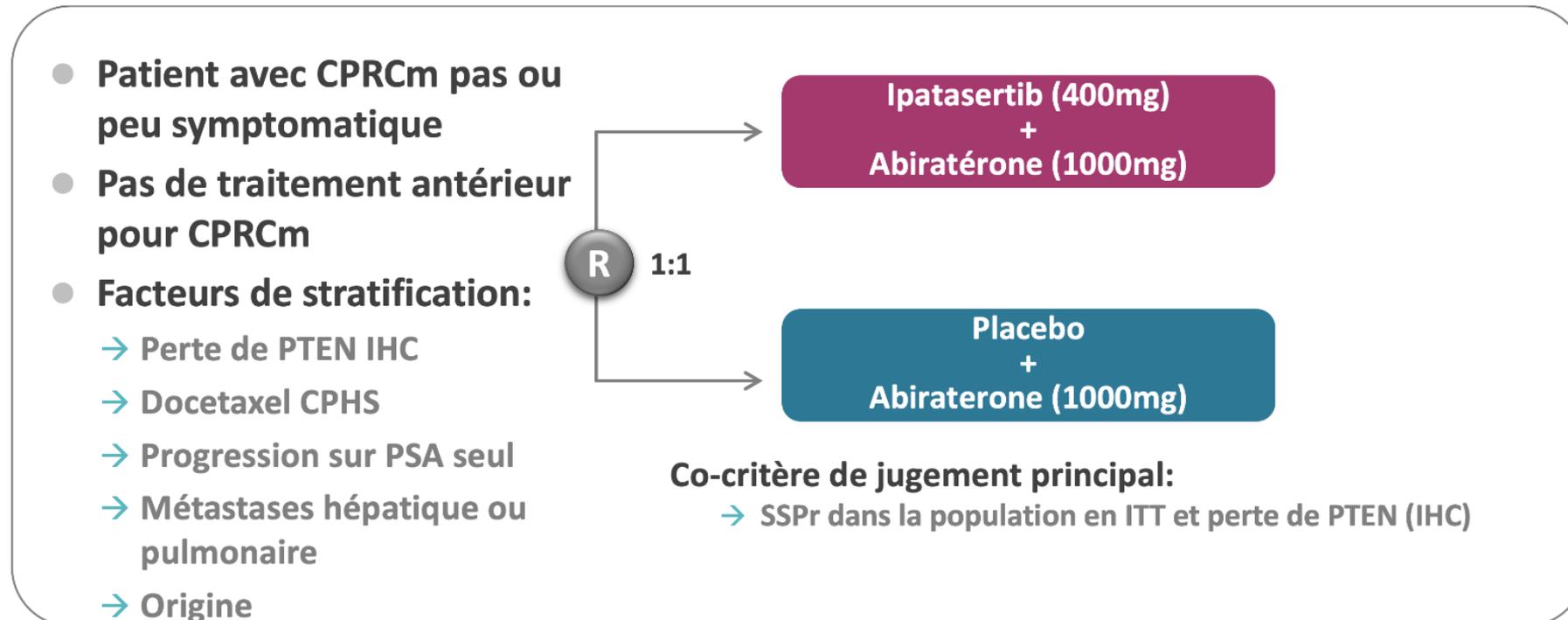


**Johann S. De Bono *et al.*, ESMO® 2020, Abs # LBA4**

# LBA4: Ipatasertib

## Rationnel

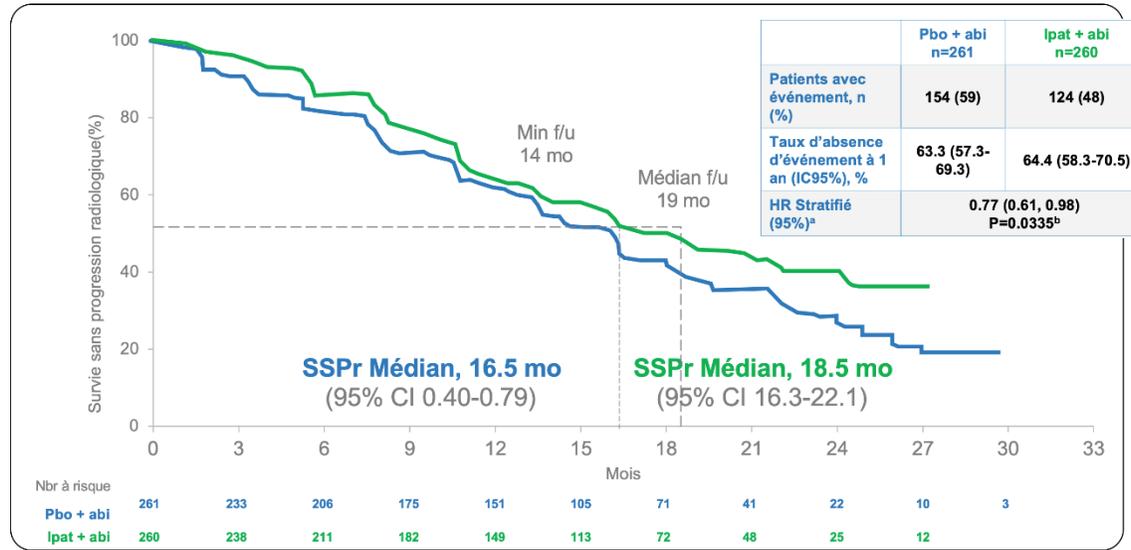
- ▶ 40-50% CPRCm ont une perte de PTEN->Hyperactivation voie PI3K/AKT
- ▶ Interface entre les voies des récepteurs aux androgènes et PI3K/AKT
- ▶ Données d'une phase 2 avec bénéfice en SSPr dans la population perte PTEN
- ▶ Ici données de phase 3



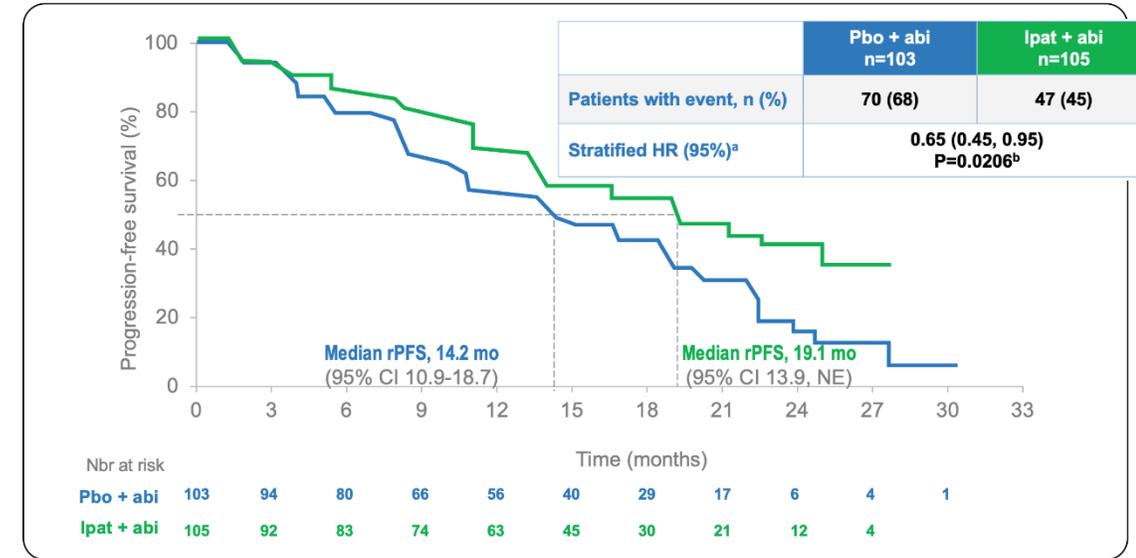
# Caractéristiques démographiques initiales

Caractéristiques	ITT (n=1101)		Perte de PTEN par IHC (n=521)	
	Pbo + abi n=554	lpat + abi n=547	Pbo + abi n=261	lpat + abi n=260
Age, médian (range), y	70 (44-90)	69 (47-93)	70 (47-87)	70 (48-92)
Ethnies, n (%)				
Blanc	386 (69.7)	376 (68.7)	195 (74.7)	197 (75.8)
Asiatique	109 (19.7)	110 (20.1)	41 (15.7)	36 (13.8)
Traitement antérieur par Taxane (%)	99 (17.9)	98 (17.9)	47 (18.0)	47 (18.1)
Progression par PSA seul, n (%)	277 (50.0)	273 (49.9)	125 (47.9)	124 (47.7)
Site de localisation métastatique, n (%)				
Poumon ou hépatique	67 (12.1)	64 (11.7)	33 (12.6)	28 (10.8)
Os	468 (84.5)	459 (86.9)	222 (85.1)	213 (81.9)
Ganglionnaire	230 (41.5)	200 (36.6)	110 (42.1)	93 (35.8)
Autre	36 (6.5)	37 (6.8)	16 (6.1)	19 (7.3)

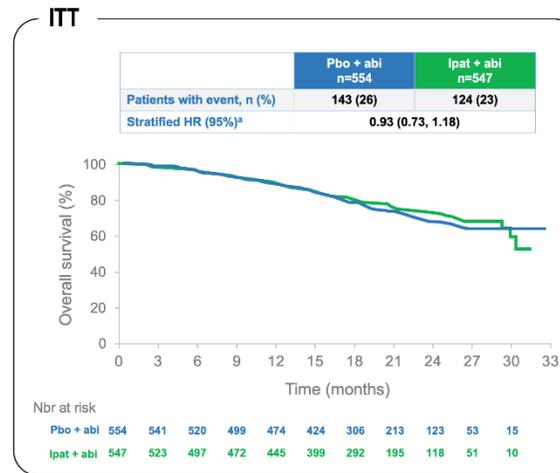
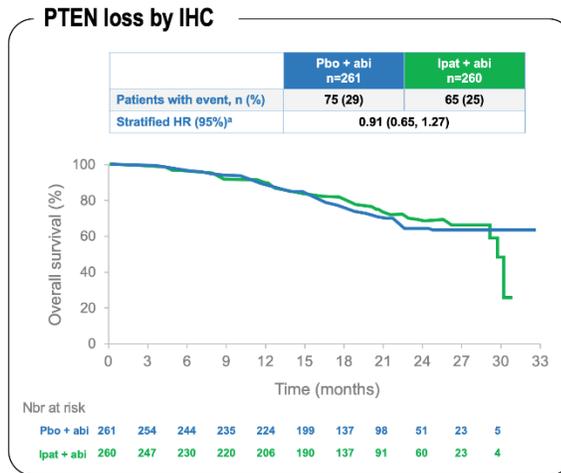
# SSPr dans la population avec perte de PTEN en IHC rPFS in the NGS-defined PTEN-loss population



Data cutoff, 16 mars 2020; median f/u 19 months, f/u, follow-up - <sup>a</sup>Stratified for prior taxane-based therapy and PSA-only progression factor - <sup>b</sup>Statistically significant at a=0.05 level



## Survie Globale



- ▶ La SSPr dans la pop ITT non significative : HR 0,84 (0,71-0,99), p=0,0431
- ▶ Taux de réponse ds pop perte PTEN : 61% (19%) vs 39% (6%)
- ▶ Etude des sous-groupes: Pré-traitement par Taxane=inefficacité

# Exposition au traitement et résumé de tolérance

EXPOSITION	Pbo + abi n=546	Ipat + abi n=551
<b>Durée de traitement, médiane (range), mo</b> Ipat/pbo Abi	14.0 (0-32) 14.0 (0-32)	11.1 (0-31) 14.2 (0-31)
<b>RESUME DE TOLERANCE, n (%)</b>	<b>Pbo + abi n=546</b>	<b>Ipat + abi n=551</b>
<b>Tout grades EIs</b>	<b>519 (95.1)</b>	<b>548 (99.5)</b>
Grade 3-4 EIs	213 (39.0)	386 (70.1)
Grade 5 EIs	20 (3.7)	24 (4.4)
<b>Sérieux EIS</b>	<b>124 (22.7)</b>	<b>218 (39.6)</b>
<b>Eis menant à un arrêt du pbo/ipat</b>	<b>28 (5.1)</b>	<b>116 (21.1)</b>
<b>Eis menant à une diminution de dose du pbo/ipat</b>	<b>34 (6.2)</b>	<b>220 (39.9)</b>
<b>Eis menant à une interruption de la dose du pbo/ipat</b>	<b>125 (22.9)</b>	<b>319 (57.9)</b>
<b>Eis menant à un arrêt de l'abi</b>	<b>22 (4.0)</b>	<b>47 (8.5)</b>

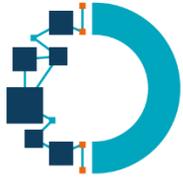
- ▶ Rash
- ▶ Diarrhées
- ▶ Hyperglycémie (3% G3)
- ▶ élévation transaminase
- ▶ Déshydratation
  
- ▶ Consistent avec les données dans le cancer du sein

# Take home message prostate

- ▶ **L'ABIRATERONE** reste l'une des options préférentielles en 1<sup>ère</sup> ligne hormononaïf et devrait être étendu aux bas risques
- ▶ Confirmation de l'intérêt des **Inhibiteurs de PARP**, chez les BRCA 1-2 muté
- ▶ Nouvelle voie thérapeutique intéressante : **inhibiteur d'AKT** (Ipatasertib)

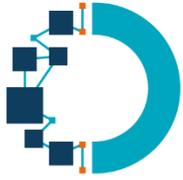
**VESSIE**





# CARCINOME UROTHELIAL METASTATIQUE/AVANCE : PREMIERE LIGNE

- AVELUMAB en maintenance en l'absence de progression après 4-6 cycles de PLATINE GEMCITABINE (JAVELIN100)
- ATEZOLIZUMAB+CHIMIO vs PLACEBO+CHIMIO vs ATEZOLIZUMAB seul (IMvigor 130)
- PEMBROLIZUMAB+CHIMIO vs CHIMIO vs PEMBROLIZUMAB seul (KEYNOTE 361)
- DURVALUMAB vs DURVALUMAB + TREMELIMUMAB vs CHIMIOThERAPIE (DANUBE)



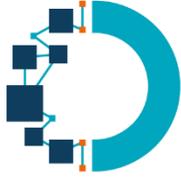
## eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations

Published: 16 July 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee

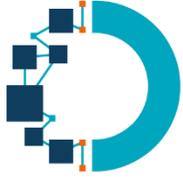
**Recommendation:** Maintenance avelumab is recommended in metastatic UCs which have not progressed on first-line platinum-based ChT (4-6 cycles) [I, A], where available<sup>a</sup>.

Table 1. Recommendations for treatment-naïve advanced or metastatic UC

Patients characteristics <sup>b</sup>	Treatment recommendation
Cisplatin eligible	Cisplatin-based ChT [I, A] followed by maintenance avelumab for tumours which have not progressed on ChT [I, A] <sup>a</sup>
Cisplatin ineligible and PD-L1 unknown or negative	Gemcitabine/carboplatin [II, B] followed by maintenance avelumab for tumours which have not progressed on ChT [I, A] <sup>a</sup>
Cisplatin ineligible and PD-L1-positive	Gemcitabine/carboplatin [II, B] followed by maintenance avelumab for tumours which have not progressed on ChT [I, A] <sup>a</sup> or Atezolizumab or pembrolizumab [III, B]



<b>Spécialité pharmaceutique</b>	<b>BAVENCIO 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion</b>
<b>Substance active</b>	Avélumab
<b>Titulaire</b>	Merck Serono
<b>Statut</b>	ATU cohorte d'extension d'indication du 03/07/2020 Début de l'ATU le 03/07/2020
<b>Indications</b>	Bavencio est indiqué en monothérapie dans le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial (CU) localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après une chimiothérapie d'induction de première ligne à base de sels de platine et présentant un score ECOG 0 ou 1.
<b>Code CIP</b>	<b>34009 589 023 6 9</b>
<b>Documents de référence</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">Bavencio 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion (avélumab) - Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (07/07/2020)</a>  (591 ko)</li><li>• <a href="#">Bavencio 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion (avélumab) - RCP (07/07/2020)</a>  (286 ko)</li><li>• <a href="#">Bavencio 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion (avélumab) - Notice (07/07/2020)</a>  (78 ko)</li></ul>
<b>Date de mise à jour</b>	07/07/2020



# CARCINOME UROTHELIAL METASTATIQUE : PREMIERE LIGNE

- AVELUMAB en maintenance en l'absence de progression après 4-6 cycles de PLATINE GEMCITABINE (JAVELIN100) ->BIOMARQUEURS
- ATEZOLIZUMAB+CHIMIO vs PLACEBO+CHIMIO vs ATEZOLIZUMAB seul (IMvigor 130) ->QUALITE DE VIE
- PEMBROLIZUMAB+CHIMIO vs CHIMIO vs PEMBROLIZUMAB seul (KEYNOTE 361) ->EFFICACITE (obj principaux)
- DURVALUMAB vs DURVALUMAB + TREMELIMUMAB vs CHIMIOThERAPIE (DANUBE) ->EFFICACITE (obj principaux)

# 6990 : Analyses moléculaires JAVELIN-100



Thomas B. Powles *et al.*, ESMO<sup>®</sup> 2020, Abs # 6990

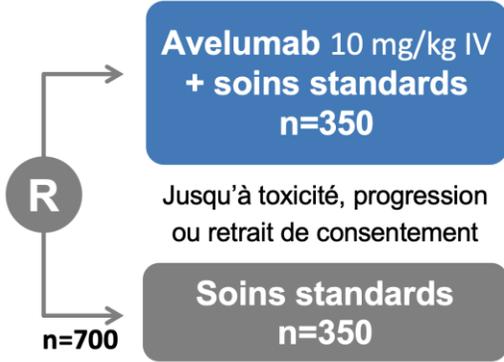
# Etude JAVELIN-100

## RC, RP, ou stabilité après chimiothérapie (4-6 cycles)

- Cisplatine + gemcitabine ou Carboplatine + gemcitabine
- Cancer urothélial métastatique en première ligne

## Stratification

- Meilleure réponse à la chimiothérapie (RC ou RP contre stabilité)
- Site métastatique (viscéral contre non viscéral)



## Critère principal

- Survie globale

## Population d'analyse

- Tous les patients
- Patients PD-L1+

SG Médiane de l'ensemble des patients randomisés :

- **Bras Avelumab** : 21.4 mois (IC95% 18.9-26.1)

- **Bras standard** 14.3 mois (IC95 12.9 – 17.9)

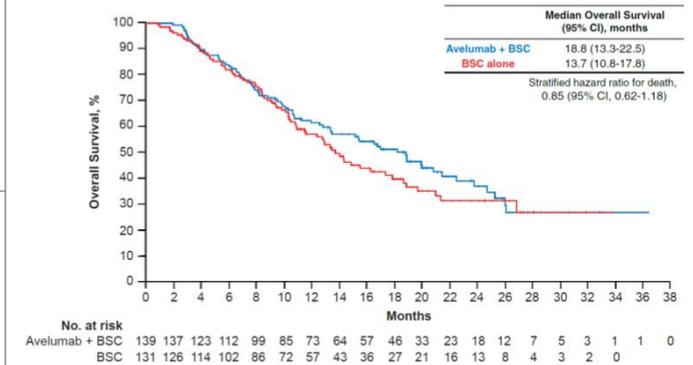
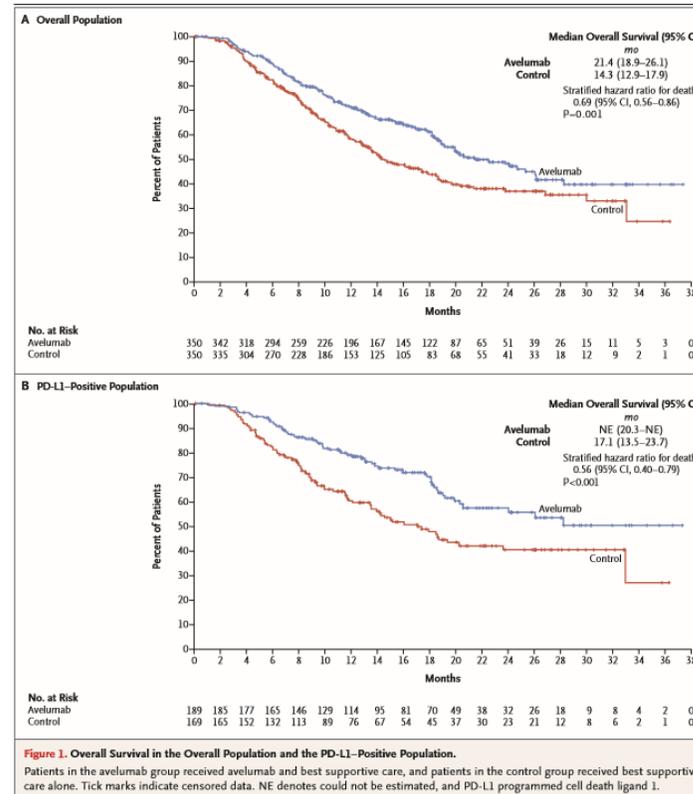
- HR 0.69 (IC95 CI 0.56-0.86) p<0.001

## Critères secondaires

- Survie sans progression et taux de réponse (RECIST 1.1)
- Tolérance
- Qualité de vie

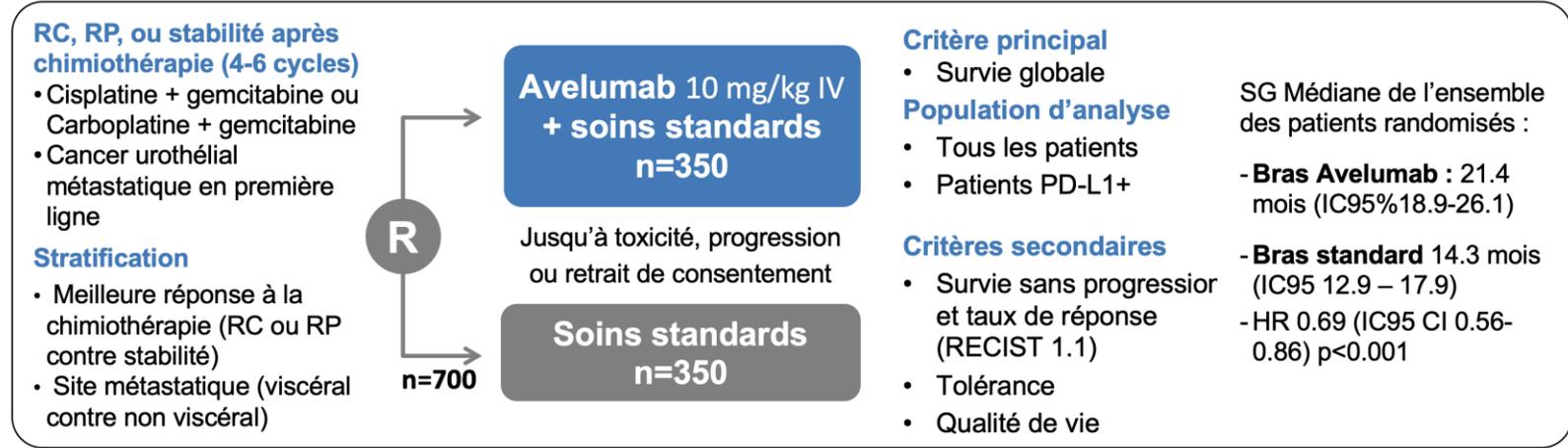
## Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

T. Powles, S.H. Park, E. Voog, C. Caserta, B.P. Valderrama, H. Gurney, H. Kalofonos, S. Radulović, W. Demey, A. Ullén, Y. Loriot, S.S. Sridhar, N. Tsuchiya, E. Kopyltsov, C.N. Sternberg, J. Bellmunt, J.B. Aragon-Ching, D.P. Petrylak, R. Laliberte, J. Wang, B. Huang, C. Davis, C. Fowst, N. Costa, J.A. Blake-Haskins, A. di Pietro, and P. Grivas

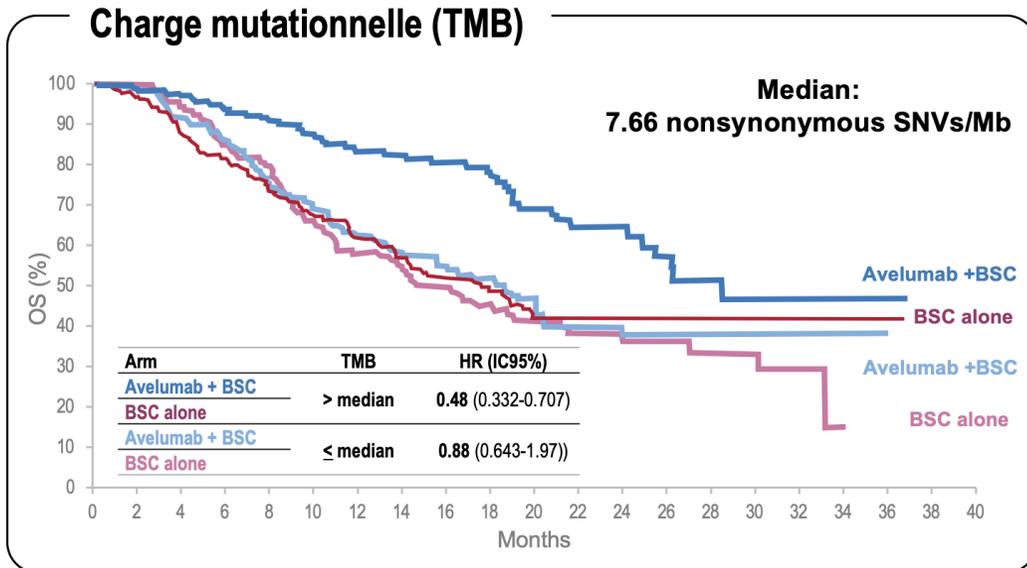


**Figure 1. Overall Survival in the Overall Population and the PD-L1-Positive Population.** Patients in the avelumab group received avelumab and best supportive care, and patients in the control group received best supportive care alone. Tick marks indicate censored data. NE denotes could not be estimated, and PD-L1 programmed cell death ligand 1.

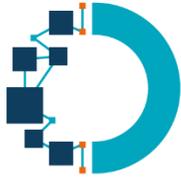
# Etude JAVELIN-100



**Amplitude du bénéfice plus important lorsque charge mutationnelle élevée et PDL1+ > 25% sur les cellules tumorales**



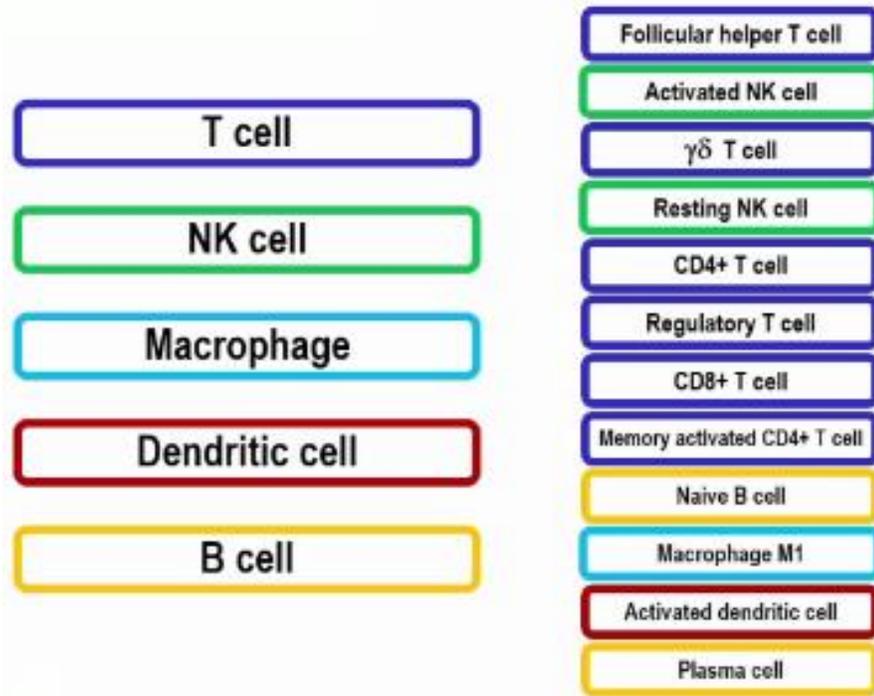
Subgroup	HR (95% CI) Avelumab + BSC vs BSC alone
TMB-high	0.48 (0.332-0.707)
TMB-low	0.88 (0.643-1.197)
PD-L1+	0.56 (0.400-0.790)
PD-L1-	0.85 (0.616-1.181)
TMB-high, PD-L1+ (n=190)	0.51 (0.305-0.868)
TMB-high, PD-L1- (n=105)	0.44 (0.251-0.768)
TMB-low, PD-L1+ (n=148)	0.60 (0.382-0.955)
<b>TMB-low, PD-L1- (n=140)</b>	<b>1.27 (0.799-2.006)</b>



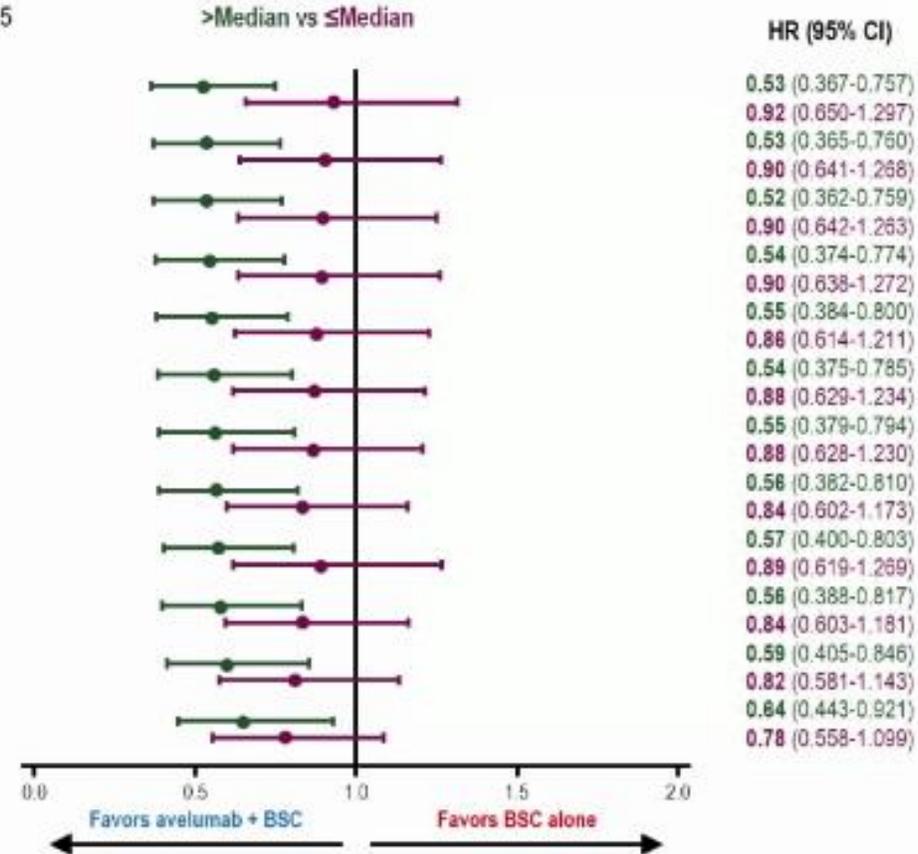
# Relationship between immune cell gene expression signatures and OS with avelumab

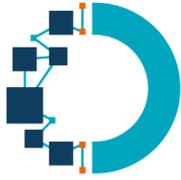
Multiple immune cell signatures may predict OS benefit with avelumab

Signatures with interaction term  $p < 0.15$



Gene signatures are from the Leukocyte gene signature matrix (LM22), Newman AM, et al. Nat Methods 2015;12:453-7.





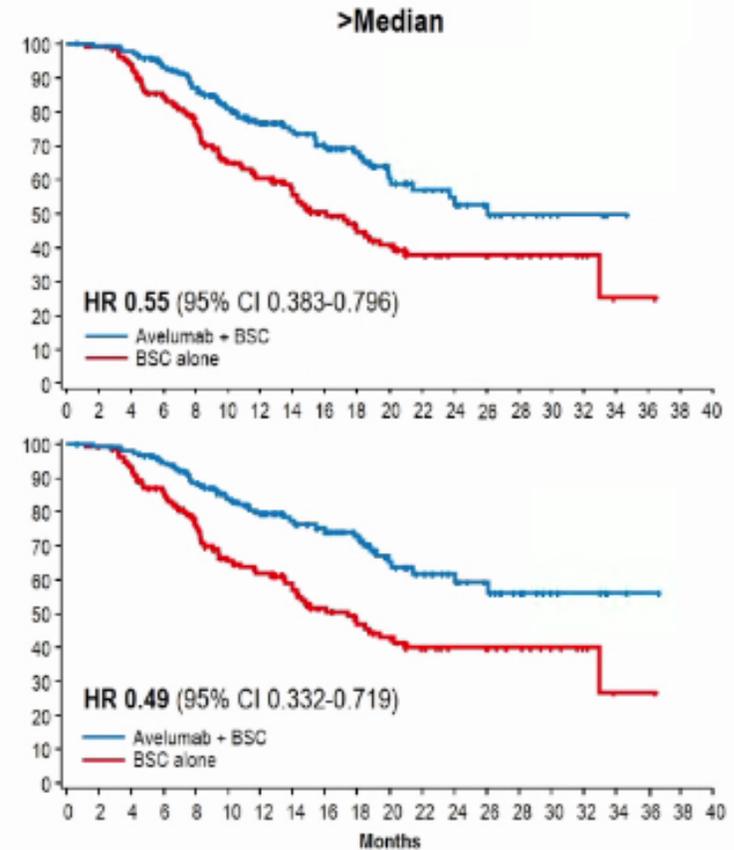
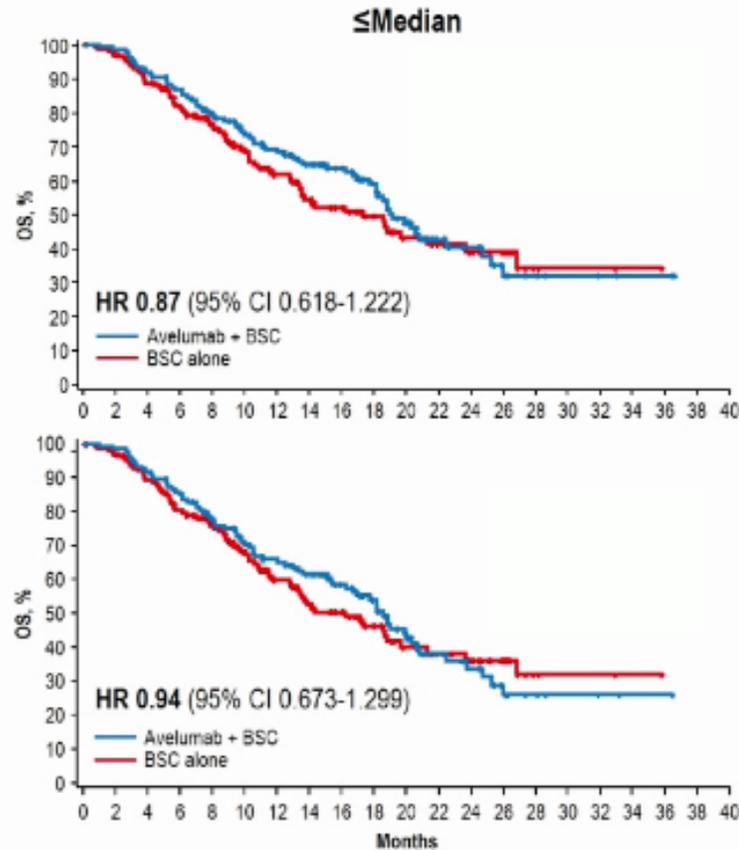
# Exploring relationships between established immune active gene signatures and outcomes

## JAVELIN-Immuno

26-gene signature tested in a trial of avelumab + axitinib in renal cell carcinoma<sup>1</sup>

## T cell-inflamed

18-gene signature defined in 220 patients with 9 tumor types<sup>2</sup>



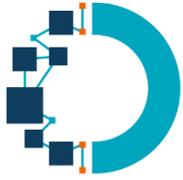
1. Choueiri TK, et al. J Clin Oncol. 2019;37(suppl);Abstract 101; 2. Ayers M, et al. J Clin Invest. 2017;127:2930-40.

# Essai JAVELIN Bladder 100 : analyses biomoléculaires et survie globale

Globalement, le bénéfice en SG de l'Avélumab en maintenance est maintenu quel que soit le statut des biomarqueurs analysés.

Ces analyses moléculaires exploratoires fournissent donc des pistes pour de futures études mais ne constituent pas des éléments utilisables en routine pour sélectionner les patients tant l'avélumab est efficace dans cette stratégie de maintenance.

La réponse viendra peut-être de la combinaison de plusieurs biomarqueurs.



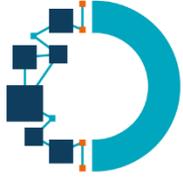
# CARCINOME UROTHELIAL METASTATIQUE : PREMIERE LIGNE

- AVELUMAB en maintenance en l'absence de progression après 4-6 cycles de PLATINE GEMCITABINE (JAVELIN100) ->BIOMARQUEURS
- ATEZOLIZUMAB+CHIMIO vs PLACEBO+CHIMIO vs ATEZOLIZUMAB seul (IMvigor 130) ->QUALITE DE VIE
- PEMBROLIZUMAB+CHIMIO vs CHIMIO vs PEMBROLIZUMAB seul (KEYNOTE 361) ->EFFICACITE (obj principaux)
- DURVALUMAB vs DURVALUMAB + TREMELIMUMAB vs CHIMIOOTHERAPIE (DANUBE) ->EFFICACITE (obj principaux)

**6980 :**  
**Etude IMvigor130 :**  
**analyses de qualité de vie**



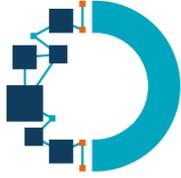
**Aristotelis Bamias, *et al.*, ESMO® 2020, Abs # 6980**



## Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial

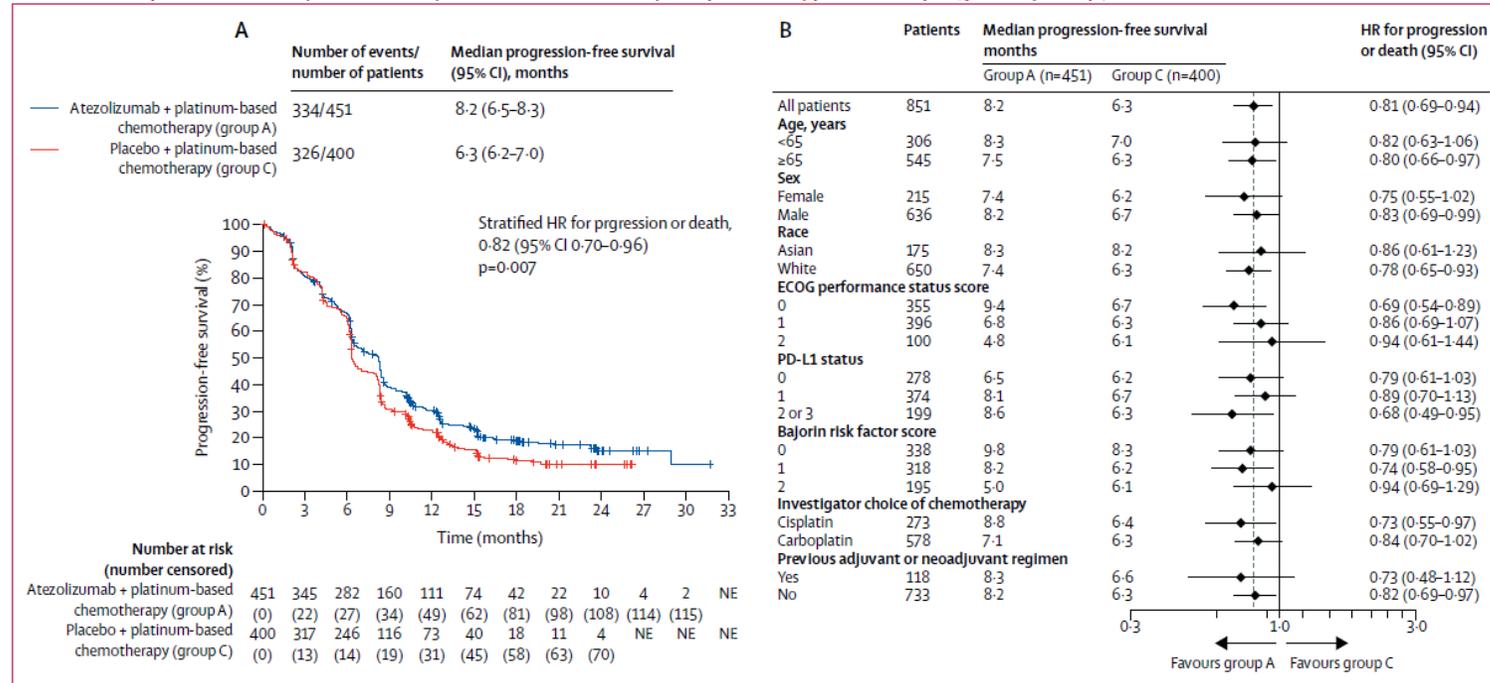
*Matthew D Galsky, José Ángel Arranz Arija, Aristotelis Bamias, Ian D Davis, Maria De Santis, Eiji Kikuchi\*, Xavier Garcia-del-Muro, Ugo De Giorgi, Marina Mencinger, Kouji Izumi, Stefano Panni, Mahmut Gumus, Mustafa Özgüroglu, Arash Rezazadeh Kalebasty, Se Hoon Park, Boris Alekseev, Fabio A Schutz, Jian-Ri Li, Dingwei Ye, Nicholas J Vogelzang, Sandrine Bernhard, Darren Tayama, Sanjeev Mariathasan, Almut Mecke, AnnChristine Thåström, Enrique Grande, for the IMvigor130 Study Group†*

- Rand° 1:1:1 A) Atézolizumab (aveugle) + chimio (en ouvert) B) Atézolizumab monothérapie en ouvert C) Placebo + chimio
- Choix platine par investigateur avant rando
- TTT : cycles de 21 jours : GEMCITABINE 1000mg/m<sup>2</sup> J1;J8 ; CARBOPLATINE AUC 4,5 J1 ou CDDP 70mg/m<sup>2</sup> J1, ATEZOLIZUMAB 1200mg J1
- Obj principaux : PFS+OS (A vs C) et OS (B vs C)(testé uniquement si OS+ A vs C)

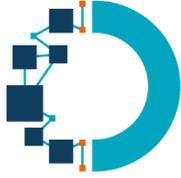


# Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial

Matthew D Galsky, José Ángel Arranz Arija, Aristotelis Bamias, Ian D Davis, Maria De Santis, Eiji Kikuchi\*, Xavier Garcia-del-Muro, Ugo De Giorgi, Marina Mencinger, Kouji Izumi, Stefano Panni, Mahmut Gumus, Mustafa Özgüroglu, Arash Rezazadeh Kalebasty, Se Hoon Park, Boris Alekseev, Fabio A Schutz, Jian-Ri Li, Dingwei Ye, Nicholas J Vogelzang, Sandrine Bernhard, Darren Tayama, Sanjeev Mariathasan, Almut Mecke, AnnChristine Thåström, Enrique Grande, for the IMvigor130 Study Group†

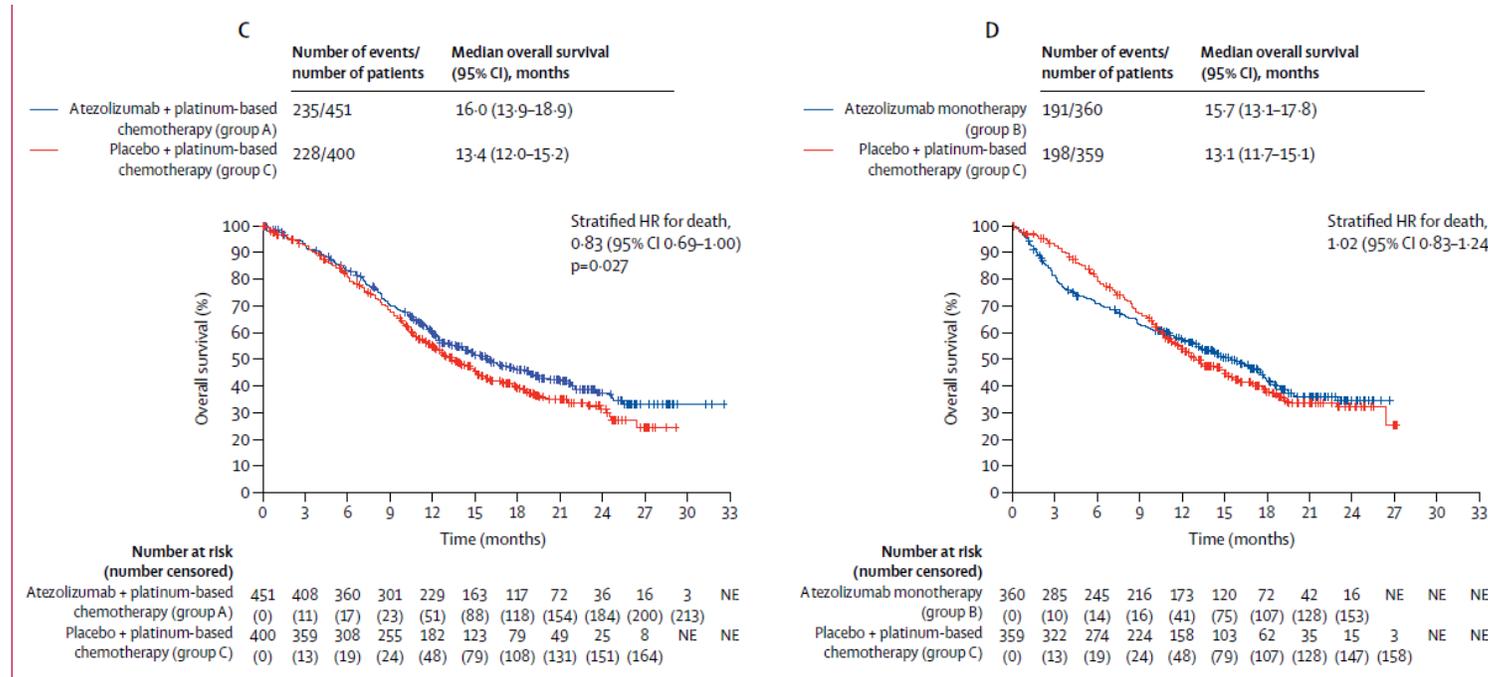


- PFS (CT+ATEZO vs CT) : 8,2 vs 6,3 mois (HR 0,82 ; p=0,007)
- -> critère positif



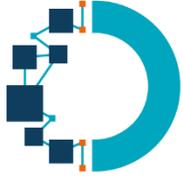
# Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial

Matthew D Galsky, José Ángel Arranz Arijá, Aristotelis Bamias, Ian D Davis, Maria De Santis, Eiji Kikuchi\*, Xavier Garcia-del-Muro, Ugo De Giorgi, Marina Mencinger, Kouji Izumi, Stefano Panni, Mahmut Gumus, Mustafa Özgüroğlu, Arash Rezazadeh Kalebasty, Se Hoon Park, Boris Alekseev, Fabio A Schutz, Jian-Ri Li, Dingwei Ye, Nicholas J Vogelzang, Sandrine Bernhard, Darren Tayama, Sanjeev Mariathasan, Almut Mecke, AnnChristine Thåström, Enrique Grande, for the IMvigor130 Study Group†



- OS (CT+ATEZO vs CT) : 16,0 vs 13,4 mois (HR 0,83 ; p=0,027) -> p=0,007 attendu pour cette analyse intermédiaire -> non significatif (52 et 57% des pts décédés)(suivi médian 11,8 mois)
- OS ATEZO SEUL vs CHIMIO : p non formellement testé





# CARCINOME UROTHELIAL METASTATIQUE : PREMIERE LIGNE

- AVELUMAB en maintenance en l'absence de progression après 4-6 cycles de PLATINE GEMCITABINE (JAVELIN100) -> **BIOMARQUEURS**
- ATEZOLIZUMAB+CHIMIO vs PLACEBO+CHIMIO vs ATEZOLIZUMAB seul (IMvigor 130) -> **QUALITE DE VIE**
- PEMBROLIZUMAB+CHIMIO vs CHIMIO vs PEMBROLIZUMAB seul (KEYNOTE 361) -> **EFFICACITE (obj principaux)**
- DURVALUMAB vs DURVALUMAB + TREMELIMUMAB vs CHIMIOThERAPIE (DANUBE) -> **EFFICACITE (obj principaux)**

# ESSAI KEYNOTE-361

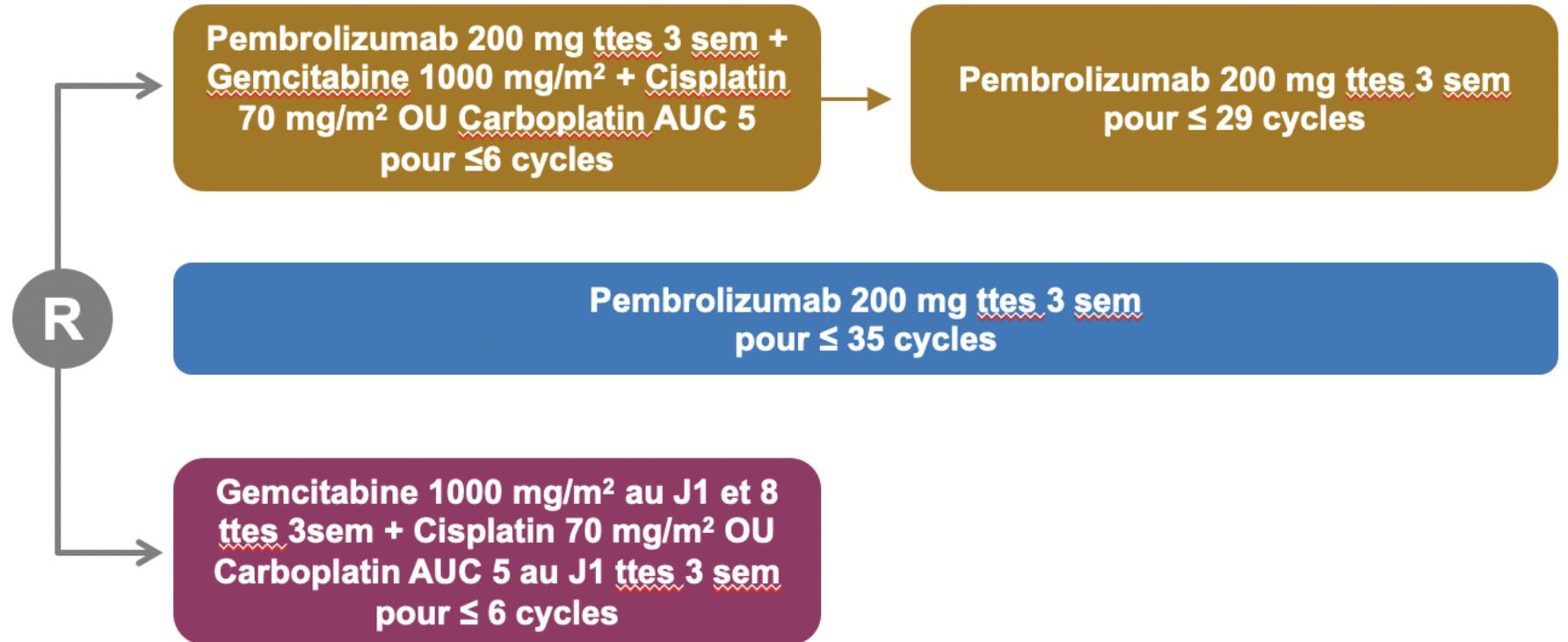


**Aijai Alva *et al.*, ESMO® 2020, Abs # LBA23**

# Keynote-361 design de l'étude (NCT02853305)

## Critères d'éligibilité

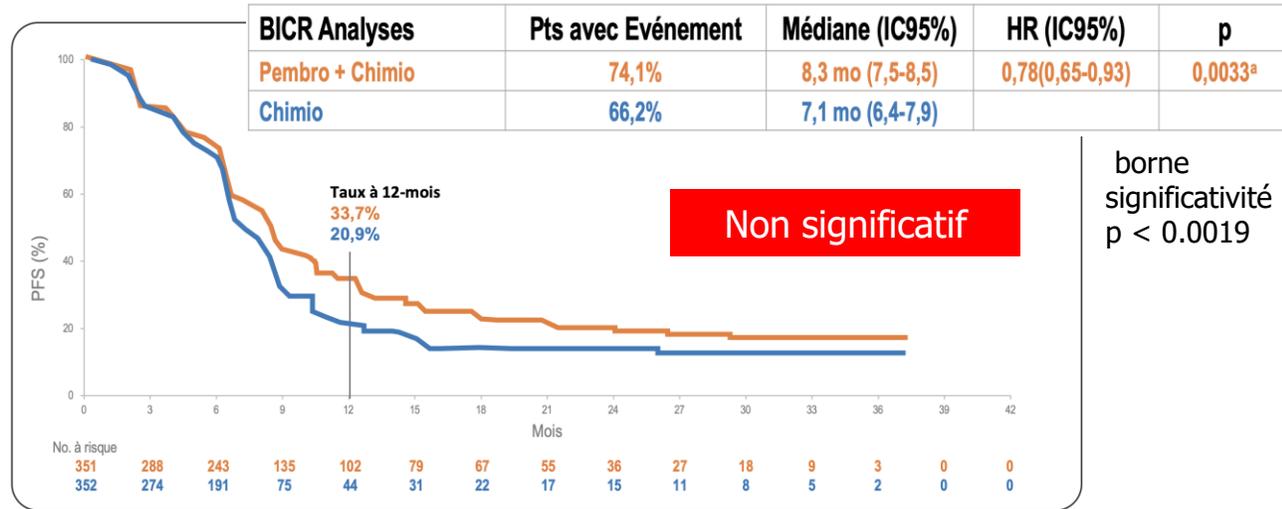
- CU du rein pelvis, uretère, vessie ou urètre
- Localement avancé ou métastatique
- Pas de traitement antérieur pour la maladie avancée
- ECOG PS 0, 1 or 2
- Echantillon tissue pour la détermination du PD-L1



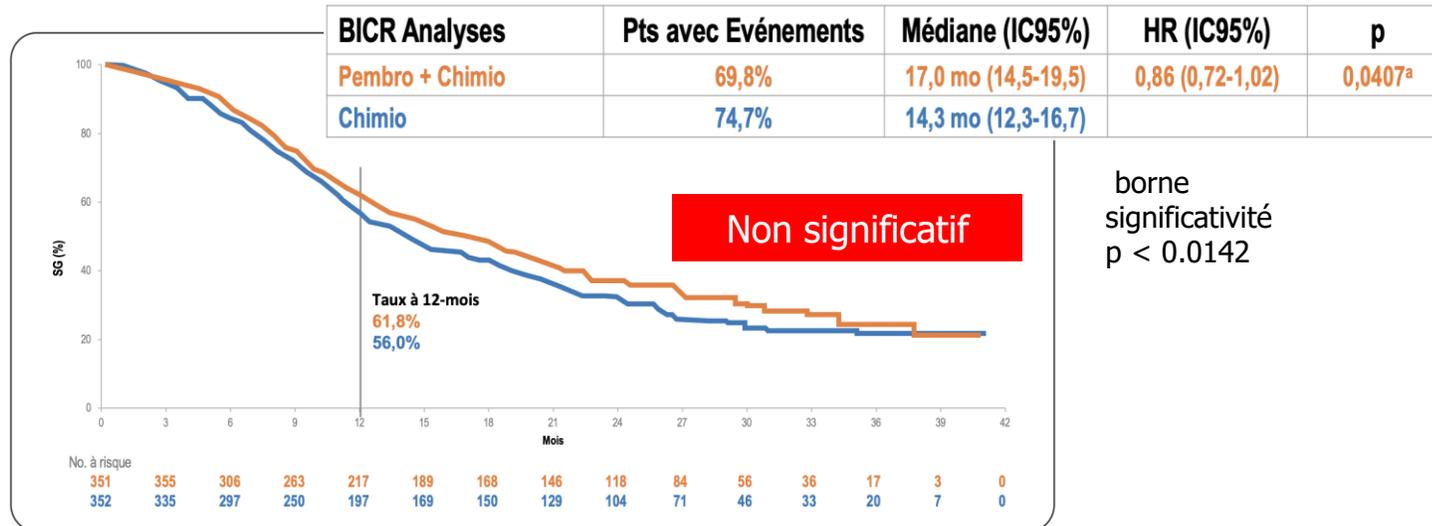
- **DOUBLE OBJECTIF PRINCIPAL:** SSP par RECIST v1.1 par BICR et SG
- **OBJECTIFS SECONDAIRES:** ORR, DCR, et DOR par BICR par RECIST v1.1, tolérance

KEYNOTE-361	Pembro + Chimio (N=351)	Pembro (N=307)	Chimio (N=352)
<b>Age, médian (range), ans</b>	<b>69 (41-91)</b>	<b>68 (29-89)</b>	<b>69 (36-90)</b>
<b>Homme</b>	<b>272 (77,5)</b>	<b>228 (74,3)</b>	<b>262 (74,4)</b>
<b>ECOG performance status</b>			
0	150 (42,7)	134 (43,6)	168 (47,7)
1	178 (50,7)	148 (48,2)	162(46,0)
2	23 (6,6)	25 (8,1)	22 (6,3)
<b>Métastases viscérales</b>	<b>259 (73,8)</b>	<b>239 (77,9)</b>	<b>252 (71,6)</b>
<b>Métastases ganglionnaires seules</b>	<b>81 (23,1)</b>	<b>64(20,8)</b>	<b>94(26,7)</b>
<b>Métastases hépatiques</b>	<b>78(22,2)</b>	<b>65(21,2)</b>	<b>74(21,0)</b>
<b>Hémoglobine &lt;10g/dL</b>	<b>33(9,4)</b>	<b>34(11,1)</b>	<b>26(7,4)</b>
<b>PD-L1 CPS ≥ 10<sup>a</sup></b>	<b>159(45,3)</b>	<b>159(51,8)</b>	<b>159(45,2)</b>
<b>Maladie du bas appareil</b>	<b>287(81.8)</b>	<b>242(78,8)</b>	<b>270(76,7)</b>
<b>Choix de chimiothérapie<sup>a</sup></b>			
Cisplatine	160(45,6)	138(45,0)	160(45,5)
Carboplatine	191(54,4)	169(55,0)	192(54,5)

# KEYNOTE-361: SSP par BICR: Pembro + Chemo vs Chimio, Pop ITT

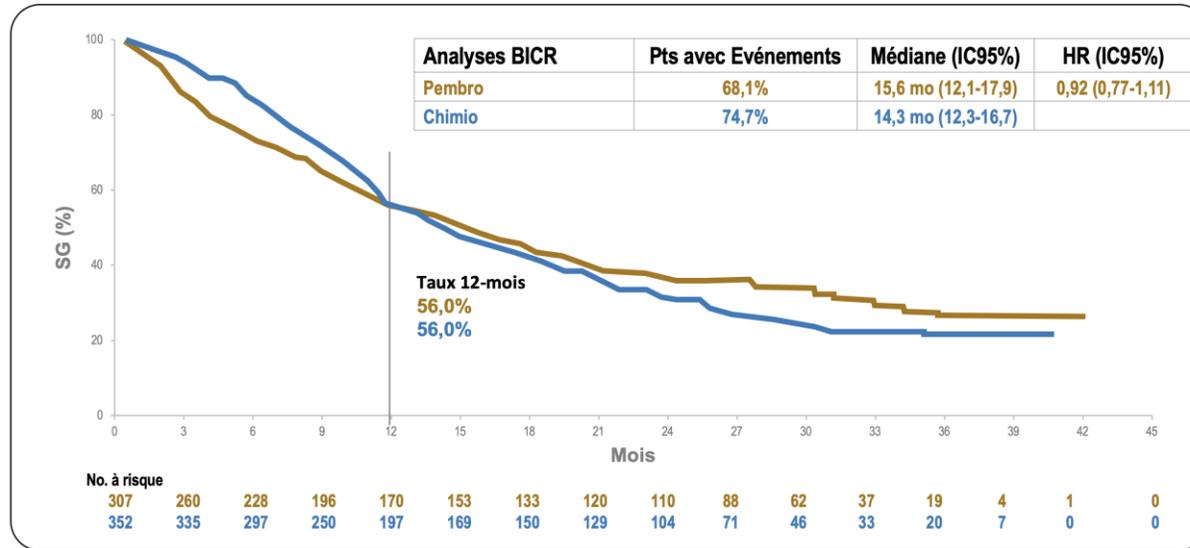


# SG: Pembro + Chimio vs Chimio, Pop ITT

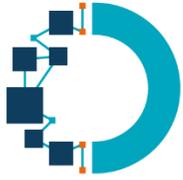


# KEYNOTE-361:

## SG: Pembro vs Chimio, Population ITT



Caractéristiques, n(%)	Pembro + Chimio (N=351)	Pembro (N=307)	Chimio (N=352)
ORR	192 (54,7)	93 (30,3)	158 (44,9)



# CARCINOME UROTHELIAL METASTATIQUE : PREMIERE LIGNE

- AVELUMAB en maintenance en l'absence de progression après 4-6 cycles de PLATINE GEMCITABINE (JAVELIN100) ->BIOMARQUEURS
- ATEZOLIZUMAB+CHIMIO vs PLACEBO+CHIMIO vs ATEZOLIZUMAB seul (IMvigor 130) ->QUALITE DE VIE
- PEMBROLIZUMAB+CHIMIO vs CHIMIO vs PEMBROLIZUMAB seul (KEYNOTE 361) ->EFFICACITE (obj principaux)
- DURVALUMAB vs DURVALUMAB + TREMELIMUMAB vs CHIMIOThERAPIE (DANUBE) ->EFFICACITE (obj principaux)

# ESSAI DANUBE



**Thomas B. Powles *et al.*, ESMO<sup>®</sup> 2020, Abs # 6970**

# DANUBE design

- Patients avec CU non traité, irrésécable, localement avancé ou métastatique
- N=1032

1. Eligibilité au Cisplatine
2. Statut PDL-1 («élevé» ou «bas»)
3. Présence ou absence de métastase hépatique et/ou pulmonaire

R

Durvalumab 1500 mg toutes les 4 sem jusqu'à progression  
(n=346)

Durvalumab 1500 mg 1500 mg toutes les 4 sem jusqu'à progression  
+  
Tremelimumab 75 mg ttes les 4 sem jusqu'à 4 cycles  
(n=342)

SoC Chimiothérapie  
(gemcitabine + cisplatine ou carboplatine,  
jusqu'à 6 cycles)  
(n=344)

## Co-critères de jugement principal

- SG (D vs SoC chez PD-L1 haut)
- SG (D+T vs SoC chez ts les pts)

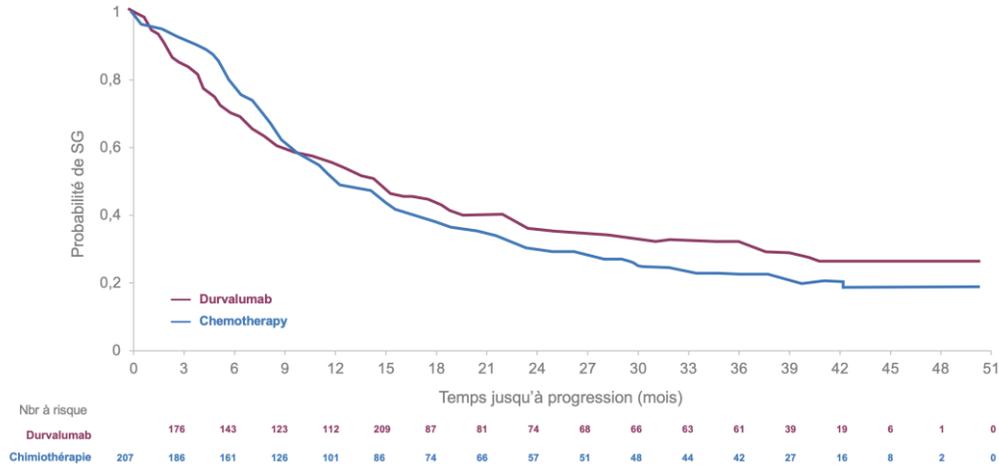
## Critères secondaires

- SG (D vs SoC chez ts les pts)
- SG (D+T vs SoC ds PD-L1 haut)
- SSP, ORR, et DoR

	Durvalumab n=346	Durvalumab + Tremelimumab n=342	Chimiothérapie n=344
<b>Age, ans – médiane</b>	<b>67 (35-89)</b>	<b>68 (35-86)</b>	<b>68 (32-88)</b>
<b>Sexe - Homme</b>	<b>72%</b>	<b>75%</b>	<b>80%</b>
<b>Région</b>			
Europe de l'Est	<b>20%</b>	<b>18%</b>	<b>18%</b>
Europe de l'ouest	<b>44%</b>	<b>45%</b>	<b>45%</b>
Amérique	<b>20%</b>	<b>16%</b>	<b>16%</b>
APEC (Japan, Corée du Sud, et Taiwan)	<b>16%</b>	<b>21%</b>	<b>21%</b>
<b>Carcinoma à cellules transitionnelles</b>	<b>88%</b>	<b>91%</b>	<b>87%</b>
<b>ECOG performance status – 0/1</b>	<b>49%/51%</b>	<b>55%/44%*</b>	<b>55%/45%</b>
<b>Site de tumeur primitive</b>			
Haut appareil (rénal pelvis, uretère)	<b>18%</b>	<b>22%</b>	<b>25%</b>
Bas appareil (vessie, urètre, autres)	<b>82%</b>	<b>78%</b>	<b>75%</b>
<b>Métastases Foie et/ou Poumon</b>	<b>54%</b>	<b>55%</b>	<b>52%</b>
<b>Métastases ganglionnaire uniquement</b>	<b>18%</b>	<b>21%</b>	<b>22%</b>
<b>Expression PD-L1 - Elevé</b>	<b>60%</b>	<b>60%</b>	<b>60%</b>
<b>Eligibilité au Cisplatine</b>	<b>57%</b>	<b>57%</b>	<b>56%</b>
<b><u>Facteurs de risque de Bajorin</u>&gt;1 Bajorin</b>	<b>65%</b>	<b>62%</b>	<b>62%</b>

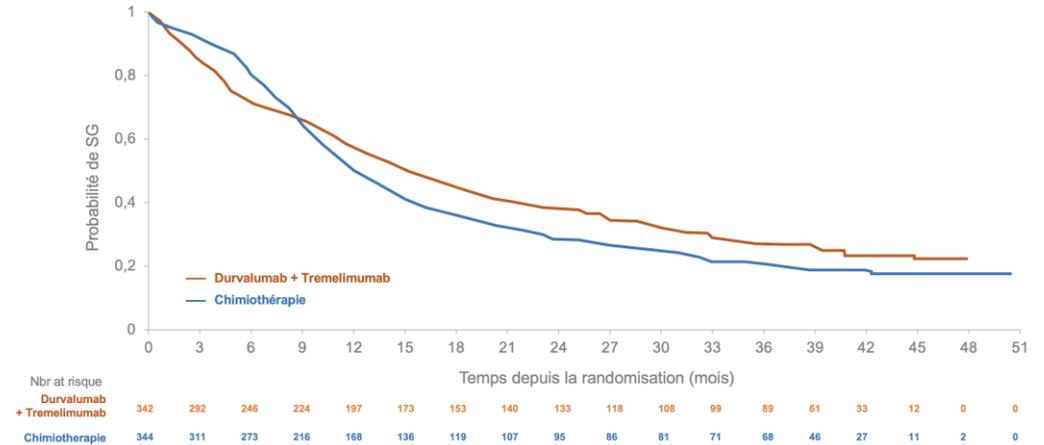
# DANUBE : Co-critère de jugement principal

## SG avec Durvalumab vs chimiothérapie dans la population PDL1 élevé



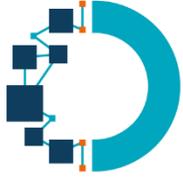
	Durvalumab (n=209)	Chemotherapy (n=207)
SG Médiane, mois (IC95%)	14.4 (10.4-17.3)	12.1 (10.4-15.0)
HR (95% CI)	0.89 (0.71-1.11)	
Log rank P-value*	0.3039	

## SG avec Durvalumab + Tremelimumab vs chimiothérapie dans la population en ITT



	Durvalumab + Tremelimumab (n=342)	Chemotherapy (n=344)
SG médiane, mois (IC95%)	15.1 (13.1-18.0)	12.1 (10.9-14.0)
HR (IC95%)	0.85 (0.72-1.02)	
Log rank P-value*	0.0751	

Caractéristiques, n(%)	Durvalumab (N=346)	Durva+Treme (N=342)	Chimio (N=344)
ORR	26%	36%	49%



# Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial

*Thomas Powles, Michiel S van der Heijden, Daniel Castellano, Matthew D Galsky, Yohann Loriot, Daniel P Petrylak, Osamu Ogawa, Se Hoon Park, Jae-Lyun Lee, Ugo De Giorgi, Martin Bögemann, Aristotelis Bamias, Bernhard J Eigel, Howard Gurney, Som D Mukherjee, Yves Fradet, Iwona Skoneczna, Marinos Tsiatas, Andrey Novikov, Cristina Suárez, André P Fay, Ignacio Duran, Andrea Necchi, Sophie Wildsmith, Philip He, Natasha Angra, Ashok K Gupta, Wendy Levin, Joaquim Bellmunt, for the DANUBE study investigators\**

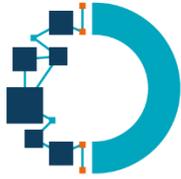
# Panorama de l'immunothérapie dans le cancer de vessie métastatique en 2020

Double immunothérapie	<b>NON</b>
Immunothérapie seule	<b>NON</b>
Immunothérapie + chimio en 1 <sup>ère</sup> ligne	<b>NON à confirmer</b>
Chimio puis maintenance immunothérapie	<b>OUI =&gt; Avelumab en ATU</b>

A venir : Les anticorps conjugués (Enfortumab vedotin, Sacituzumab Govitecan...) et les anti-FGFR chez les patients avec tumeurs mutées

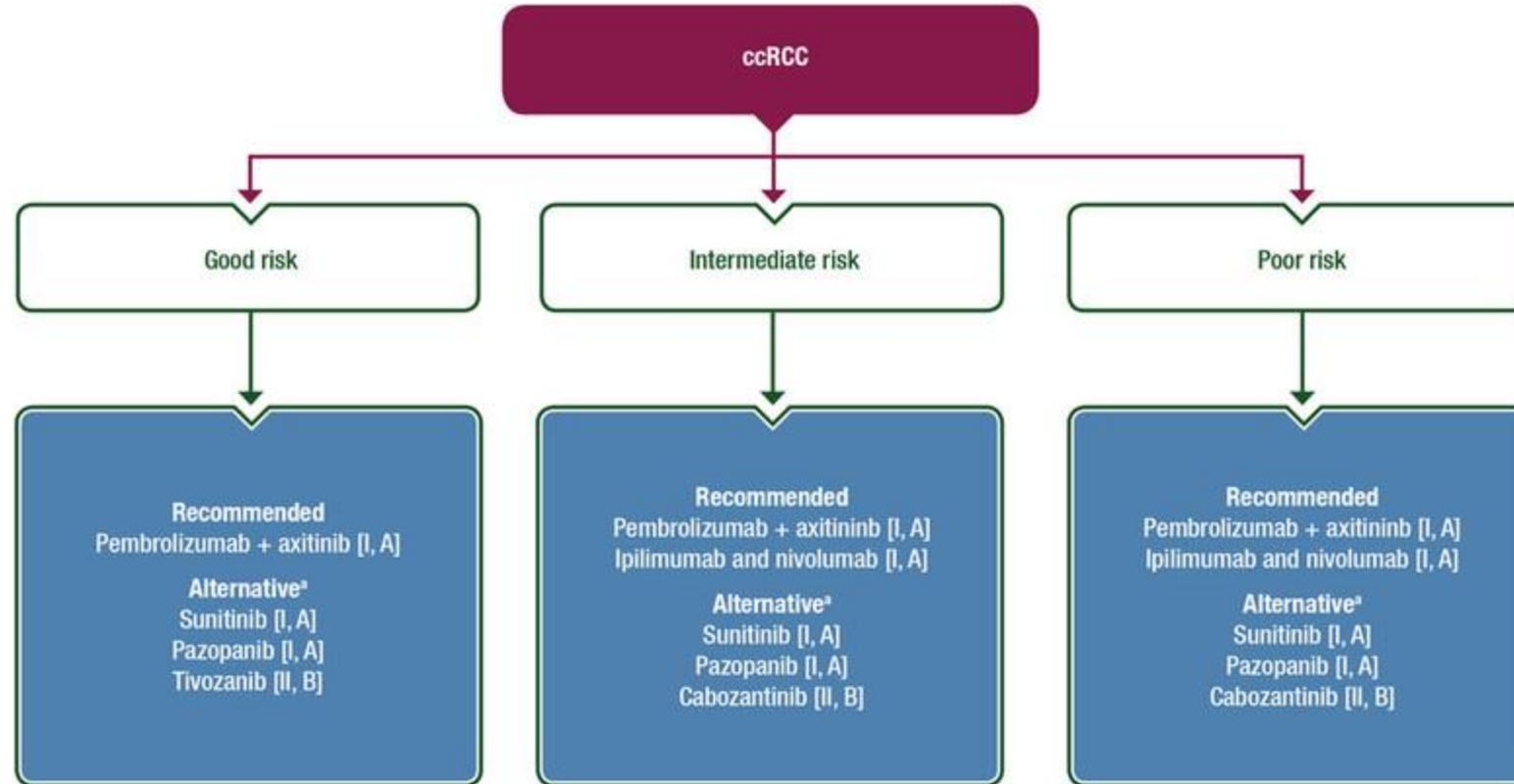
# TUMEURS RÉNALES





## eUpdate – Renal Cell Carcinoma Algorithm

Published: 07 February 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee



<sup>a</sup>Where recommended treatment not available or contra-indicated.  
ccRCC, clear cell renal cell carcinoma.

KEYNOTE-426. Rini et al. N Engl J Med 2019  
CheckMate 214. Motzer et al. N Engl J Med 2018

# **Nivolumab plus cabozantinib vs sunitinib en première ligne dans le cancer du rein avancé : premiers résultats de l'étude de phase 3 randomisée CheckMate 9ER trial**



**T. Choueiri, *et al.*, ESMO® 2020, Abs # 6960**

# CheckMate 9ER : design

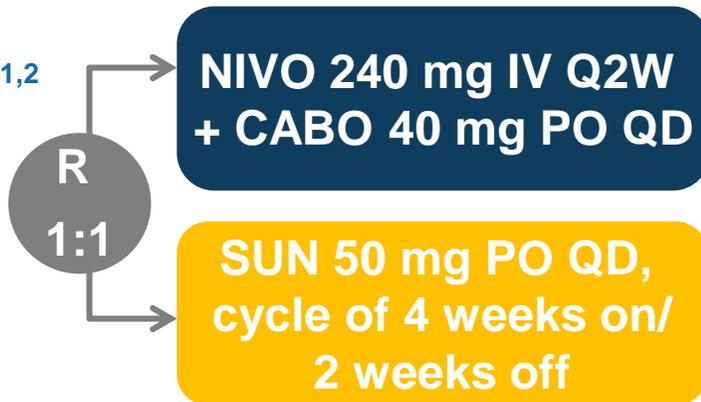
## Facteurs de stratifications

- Score IMDC
- PD-L1 expression sur la tumeur
- Zone géographique

**N = 651**

### Critères d'inclusion clés<sup>1,2</sup>

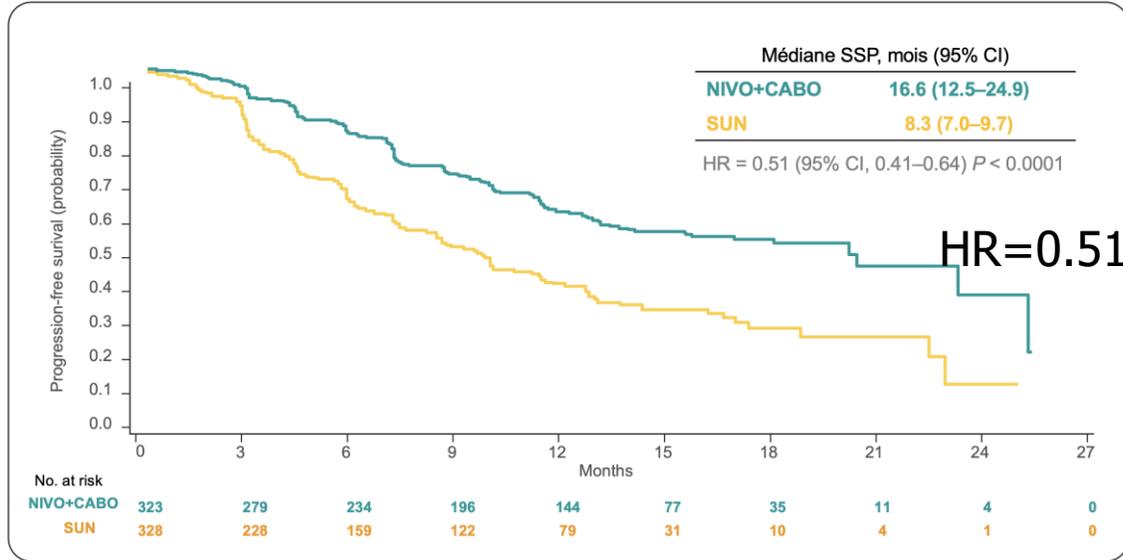
- Patient non traités
- Tout score IMDC
- No prior systemic therapy



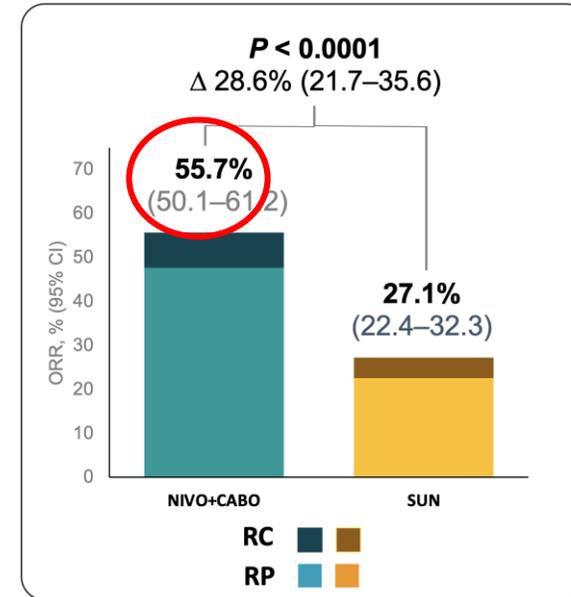
**Suivi médian de l'étude, 18.1 mois (rang, 10.6–30.6 mois)**

Caractéristiques	NIVO + CABO (N = 323)	SUN (N = 328)
Age médian (range), années	62 (29–90)	61 (28–86)
Homme, %	77	71
Score IMDC, %		
Favorable (0)	23	22
Intermédiaire (1–2)	58	57
Défavorable (3–6)	19	21
PD-L1 en tumoral, %		
≥1%	26	25
<1% ou indéterminé	74	75
Région, %		
EU/Europe	49	49
Reste du monde	51	51
No. de sites avec lésions cibles/non cible %		
1	20	21
≥ 2	80	78
Les sites de métastases les plus communs, %		
Poumon	74	76
Ganglions	40	40
Os	24	22
Foie	23	16

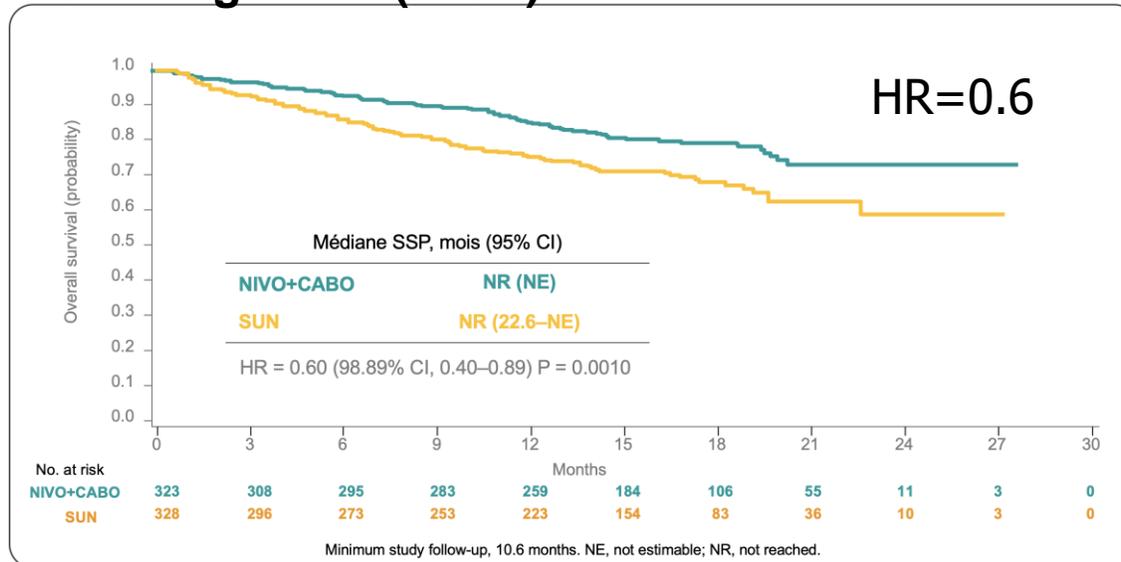
# Survie sans progression (BICR)



# TRO et meilleure réponse selon RECIST (BICR)

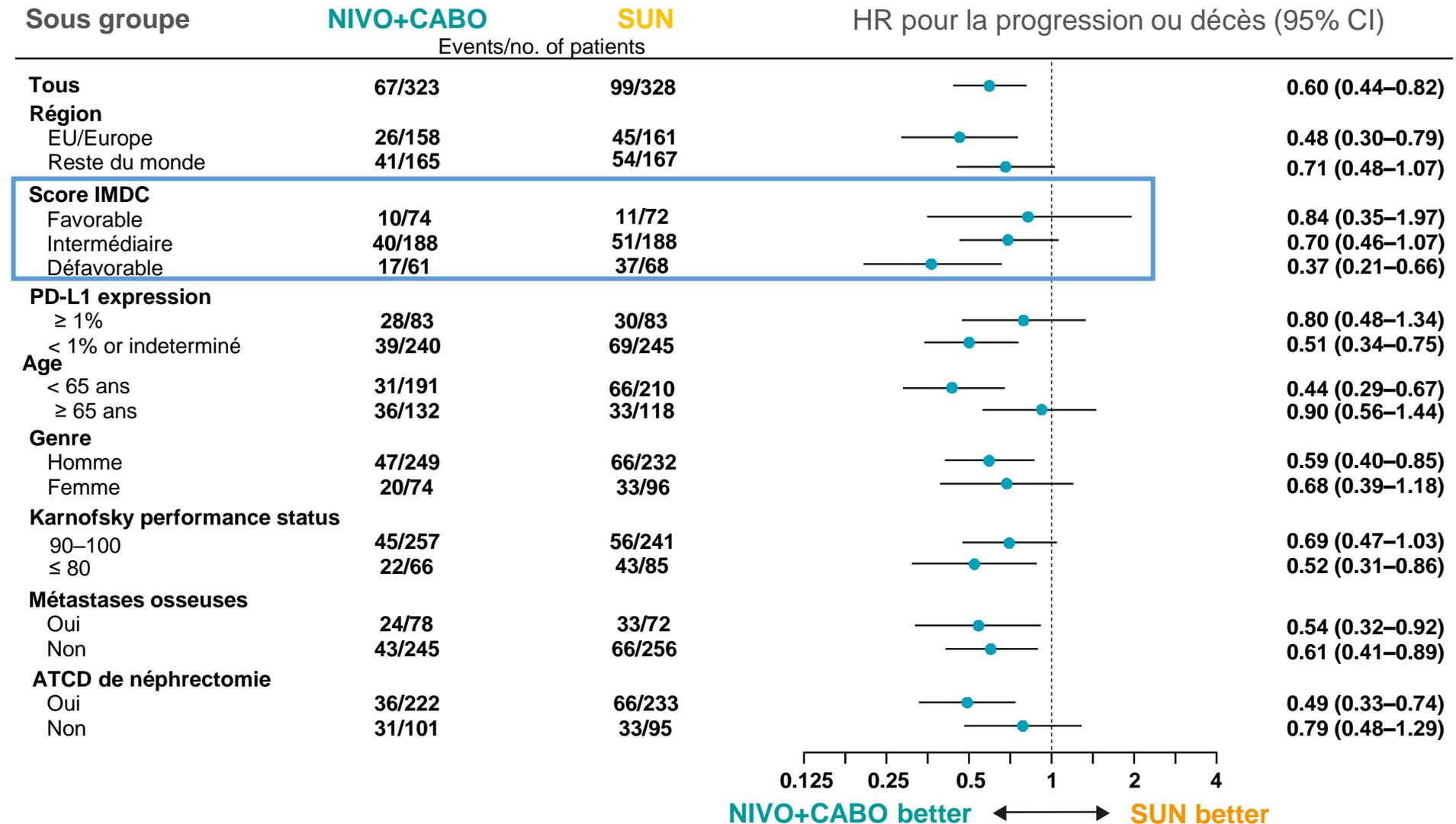


# Survie globale (BICR)

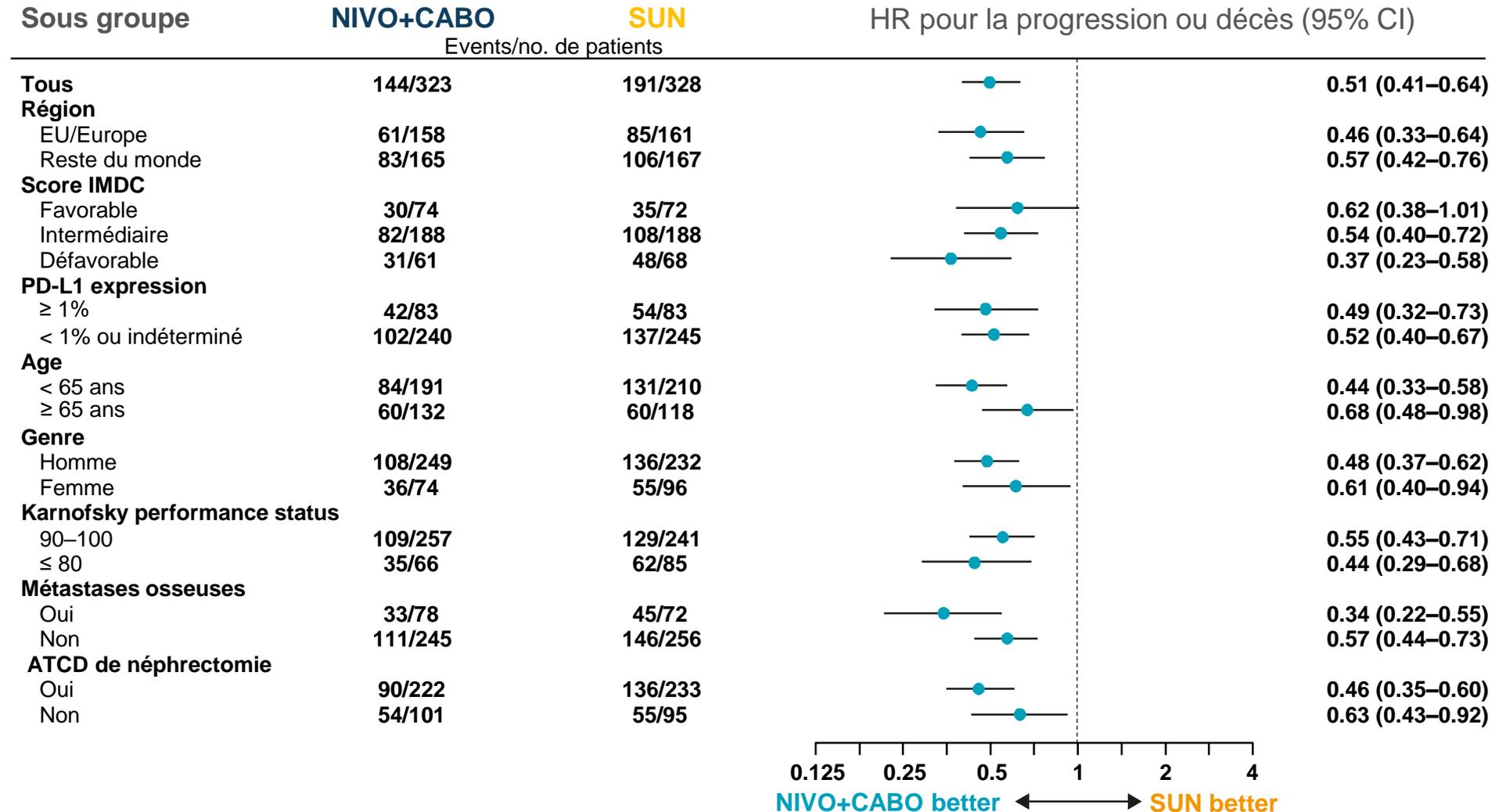


Outcome, %	NIVO+CABO (N = 323)	SUN (N = 328)
Réponse complète (RC)	8.0	4.6
Réponse partielle (RP)	47.7	22.6
Stabilité	32.2	42.1
Progression	5.6	13.7
Non évaluable/non évalué	6.5	17.1
Tems médian de réponse (range), mois	2.8 (1.0-19.4)	4.2 (1.7-12.3)
Durée médiane de réponse (95% CI), mois	20.2 (17.3-NE)	11.5 (8.3-18.4)

# Survie globale selon l'analyse en sous-groupe



# Survie Sans Progression selon l'analyse en sous groupe



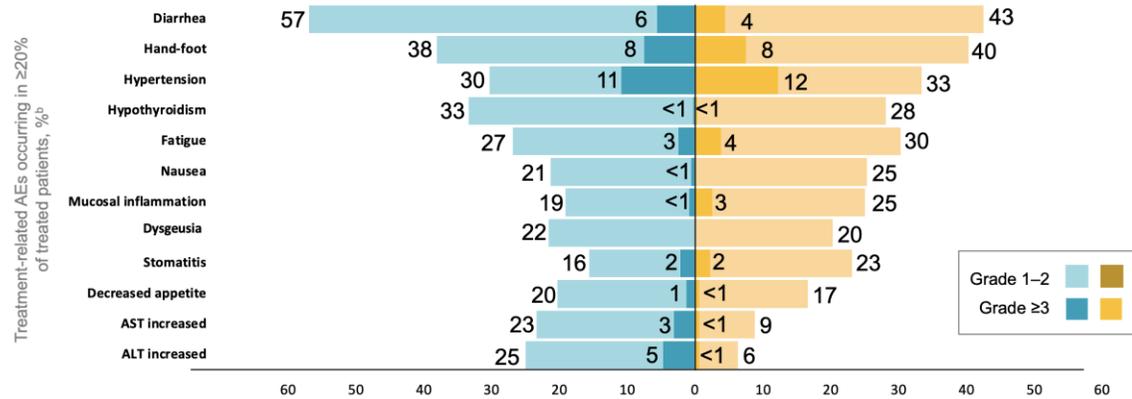
# Toxicités autoimmunes (AI) sous NIVO+CABO

## Toxicités tous grades sous NIVO+CABO

NIVO+CABO, N = 320

SUN, N = 320

Événements, % <sup>a</sup>	Tous grade	Grade ≥ 3	Tous grade	Grade ≥ 3
Tous AEs	100	75	99	71
Aes liés au traitement	97	61	93	51



## Tolérance

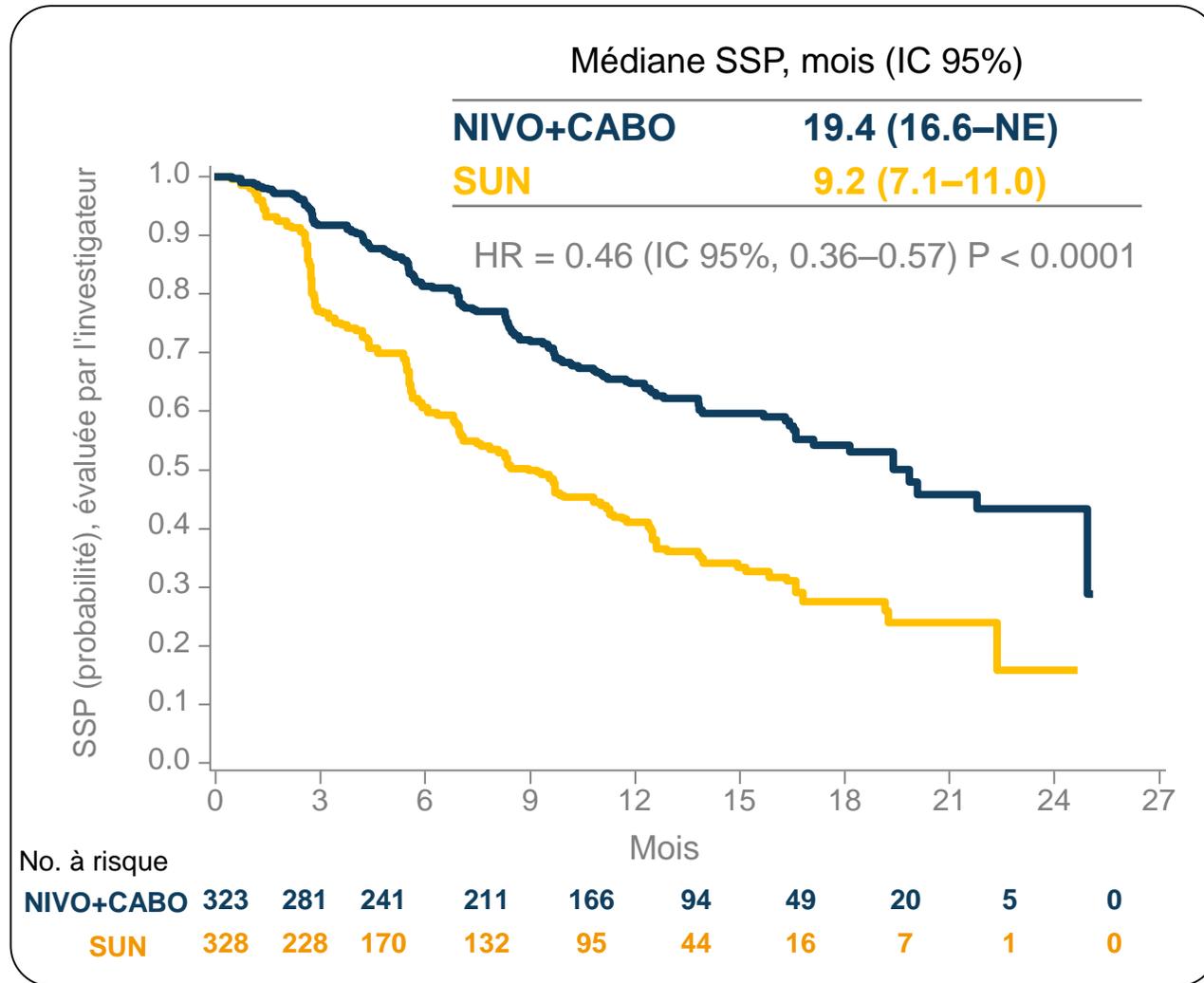
15% ont stoppé au moins une des 2 drogues

Preferred term, %<sup>a</sup>

Preferred term, % <sup>a</sup>	NIVO+CABO (N = 320)	
	Any grade	Grade ≥ 3
Hypothyroidie	25	<1
Hyperthyroidie	9	<1
Rash	6	<1
Diarrhées	5	2
Hepatotoxicité	4	3
Pneumonie	3	<1
Elévation des ALT	3	2
Insuffisance surrénalienne	3	2
Rash maculopapulaire	3	<1
Elevation des AST	2	<1
Hepatitis	1	<1

- Baisse des doses similaires dans les 2 bras 56 et 53%
- Arrêt des 2 traitement pour toxicité 15 versus 8%

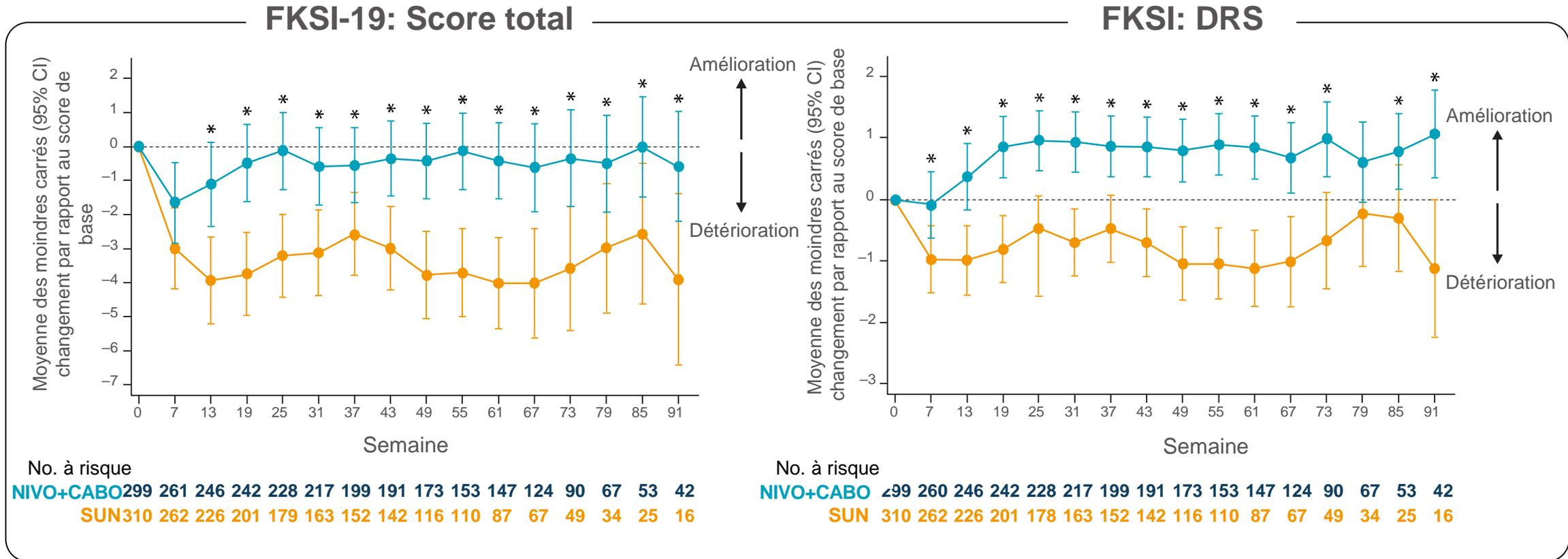
# SSP et TRG confirmés par les investigateurs



Outcome, %	NIVO+CABO (N = 323)	SUN (N = 328)
TRG, % (IC 95%)	59.4 (53.9–64.8)	32.0 (27.0–37.4)
<i>P</i> < 0.0001		
<b>Meilleure réponse globale, %</b>		
Réponse complète	3.4	1.8
Réponse partielle	56.0	30.2
Stabilité	30.0	35.4
Progressive disease	5.3	21.0
Non évaluable <sup>a</sup>	5.3	11.6

TRG et MRG évalués par les investigateurs avec les critères RECIST v1.1.  
<sup>a</sup>Comprend les patients qui n'ont jamais été traités, ceux qui ont interrompu leur traitement ou sont décédés avant l'évaluation de la maladie, ou pour toute autre raison non signalée/précisée.

# Qualité de vie



\*La différence entre les bras était statistiquement significative à ce moment ( $P < 0.05$ ).

Le changement par rapport à la référence a été évalué à l'aide de statistiques descriptives et d'une analyse de mesures répétées à modèle mixte, qui a contrôlé le bras de traitement, le point dans le temps, le score des résultats déclarés par le patient à la référence, le score pronostique IMDC, l'expression de la tumeur PD-L1 et la région. No. à risque désigne les patients en intention de traitement avec une évaluation de référence et au moins une évaluation post référence de la qualité de vie avec des données de résultats non manquantes fournies par le patient. Le temps 0 indique la référence. FKSI-19, Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19; FKSI-DRS, FKSI disease-related symptom subscale

# Conclusion

CheckMate 9ER confirme l'association Nivolumab cabozantinib comme un **nouveau standard de soin** en 1<sup>ère</sup> ligne du ccRCC métastatique, ajoutant une 3<sup>e</sup> combinaison IO/VEGRi aux options de première ligne.

Bénéfice sur la SSP, la SG et le TRO quelles que soient les caractéristiques des patients

Cette nouvelle option dans le cancer du rein avancé vient enrichir la prise en charge en première ligne tout en complexifiant la 2<sup>ème</sup> ligne.

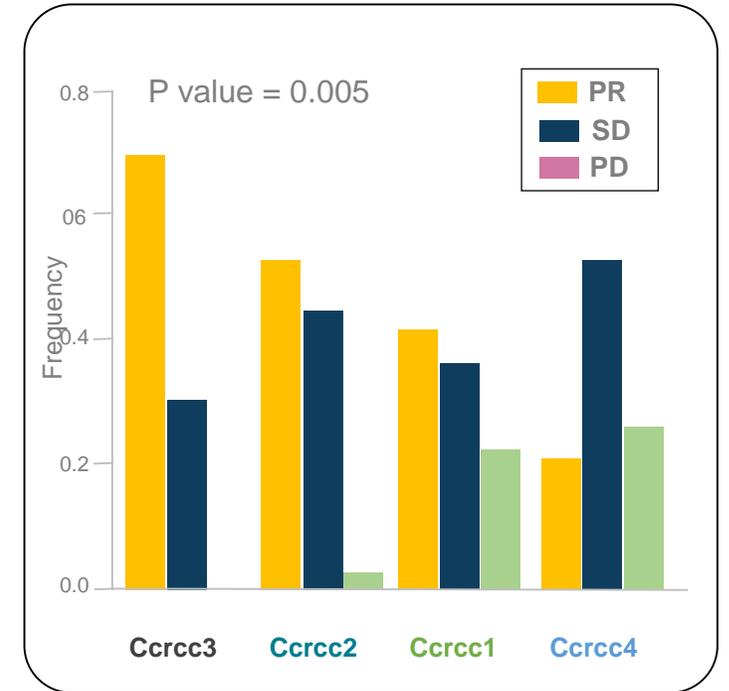
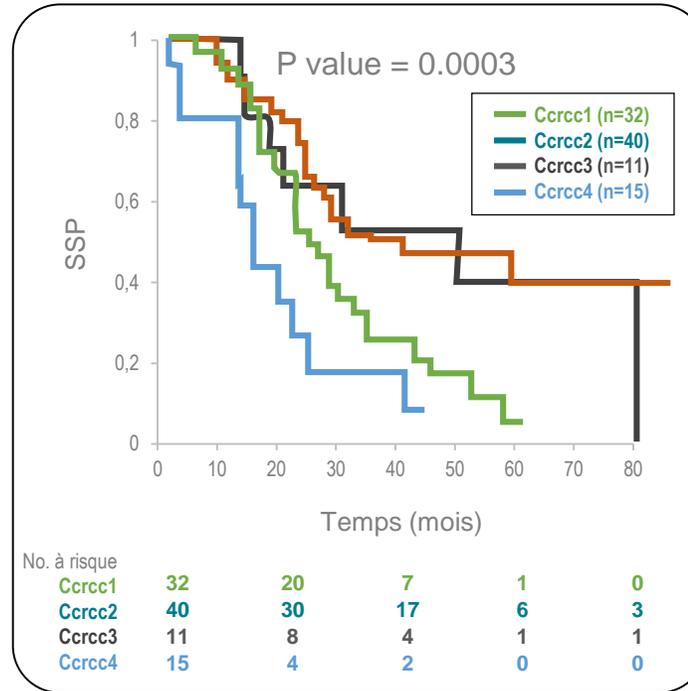
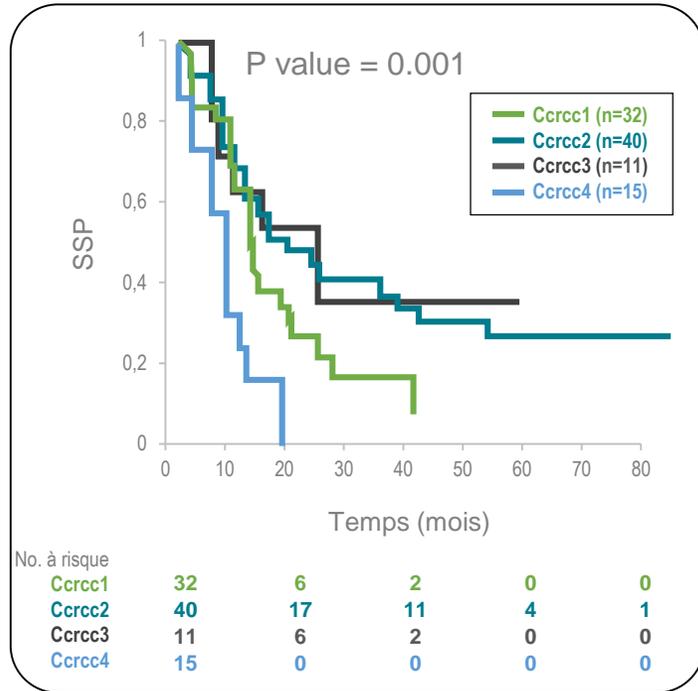
**Résultats de l'étude de phase 2 BIONIKK  
Essai guidé par les BIOMarqueurs évaluant  
l'association Nivolumab et Ipilimumab ou  
inhibiteur du VEGFR chez des patients atteints  
d'un cancer du rein métastatique non traité**



*Y. Vano et al., ESMO® 2020, # LBA 25*

# Rationnel de BIONIKK : des études précédentes ont définis différents sous groupes de ccRCC

Différents sous groupes de CCR avec caractéristiques moléculaires différentes et réponses au sunitinib différentes



**ccRCC2 and 3 avaient :**

- Des RP plus fréquentes
- Mediane SG et SSP plus longue

**ccRCC1 and 4 associé**

- Des réponses plus faibles au sunitinib
- Une infiltration immunitaire différentes

<sup>a</sup>Subtypes based on consensus gene expression clustering analysis

# BIONIKK design

- Carcinome rénal à cellules claires métastatique
- Jamais traité
- Lésions cibles (RECIST)
- ECOG 1-2
- Echantillon tumoral congelé disponible



- Détermination des sous groupes moléculaires
- (RT-PCR)
- En 15 jours
- Classement
- dans les sous groupes entre ccrcc 1-4

**ccrcc 1 = immune-low**

**Ccrcc 4 = immune-high**

**Ccrcc 2 = pro-angiogenic**

**Ccrcc 3 = normal like**

R

R

R

R

**A**

**Nivolumab 240 mg  
J1=J15**

**B**

**Nivolumab 3 mg/kg +  
Ipilimumab 1 mg/kg  
pour 4 injection puis  
Nivolumab 240 mg  
J1=J15**

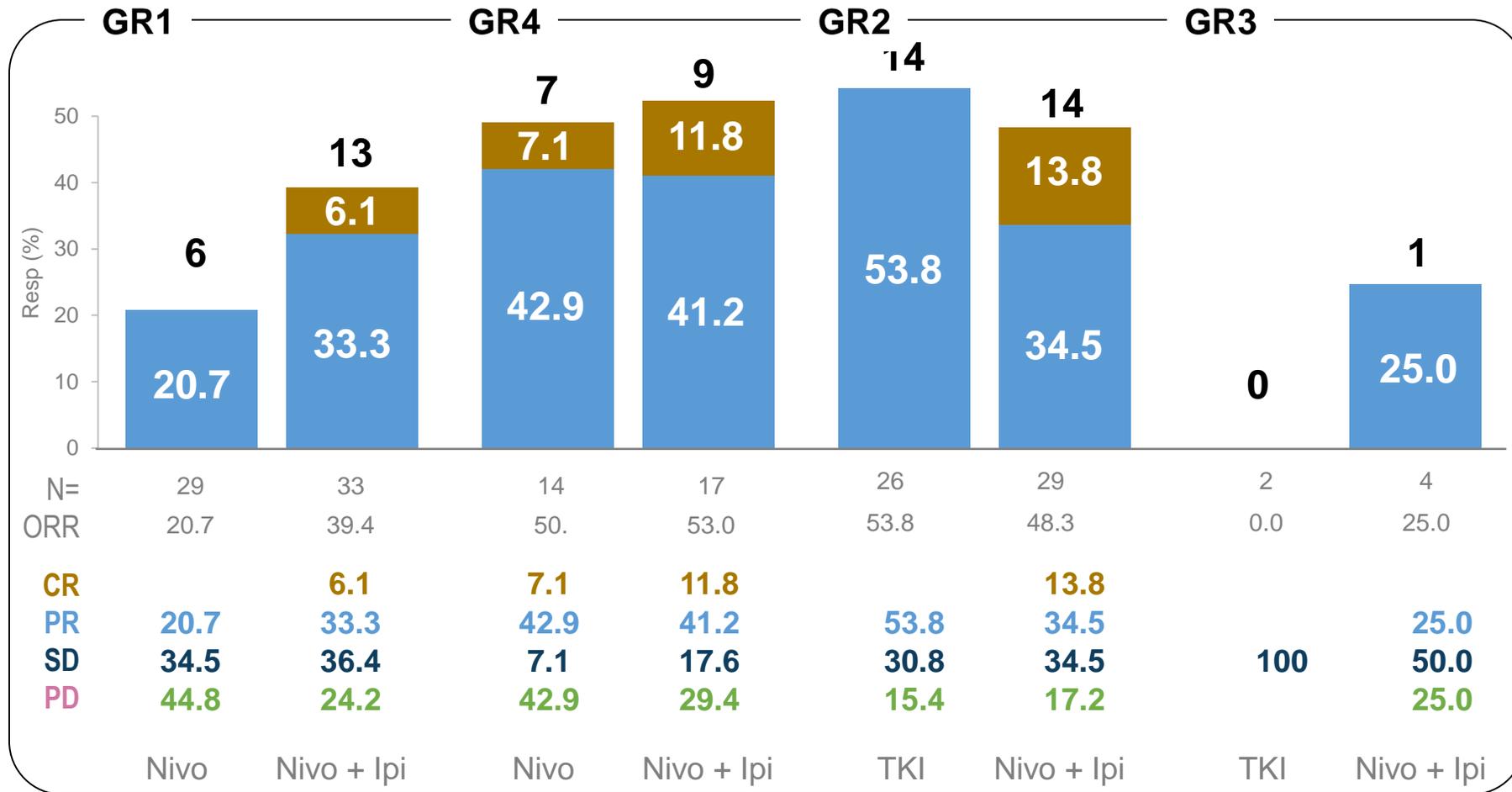
**C**

**Antiangiogénique  
(sunitinib ou  
pazopanib)**

Tt jusqu'à progression  
ou toxicité inacceptable

# RESULTATS : TRO

Patients évaluable ( n=154), RECIST 1.1 (investigator)

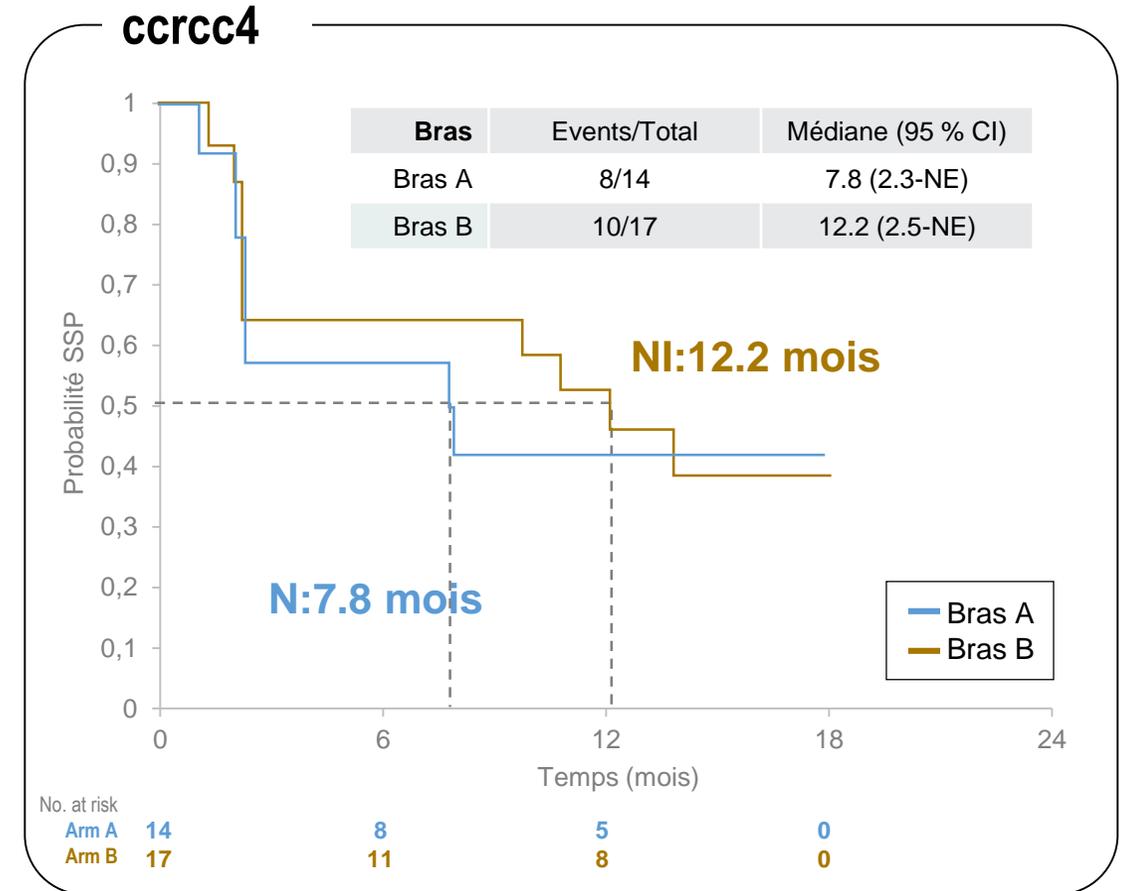
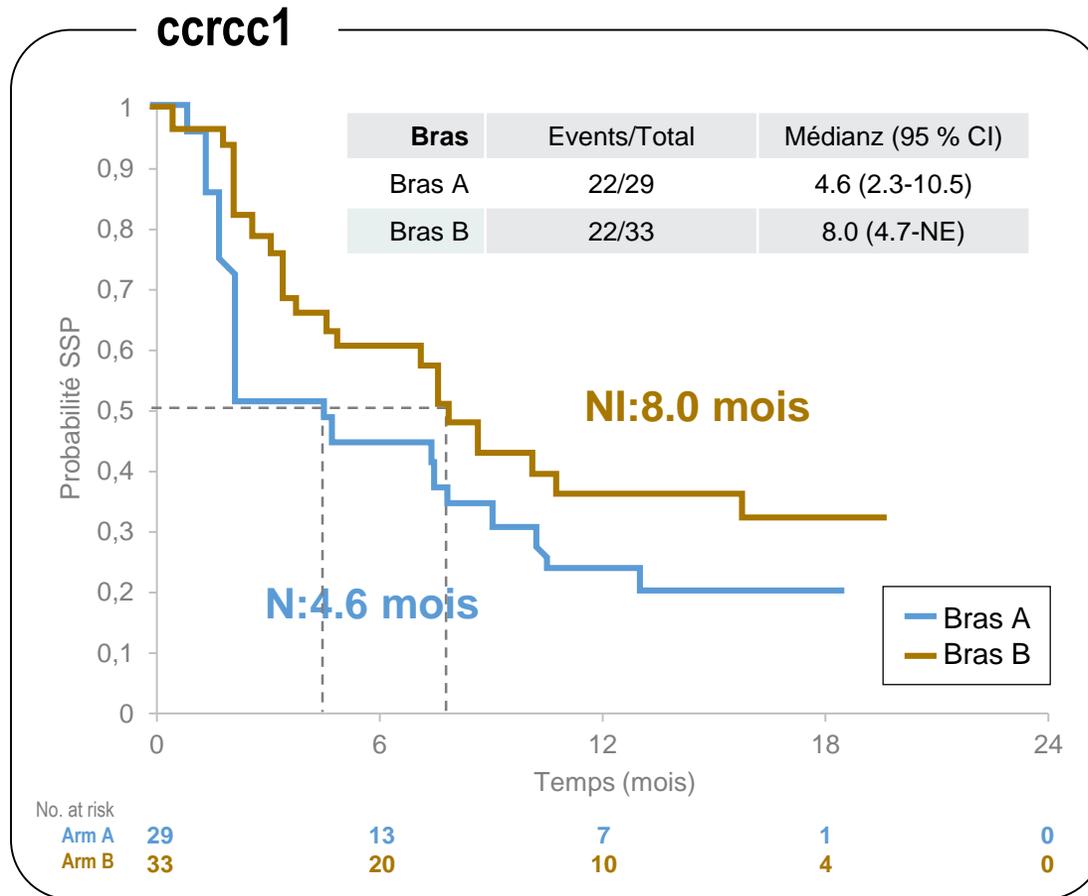


<sup>1</sup>TCE: evaluable pts in target cohort  
<sup>2</sup>ACE: evaluable pts in additionnal cohort

# RESULTS: SSP

## Nivolumab (Bras A) / nivolumab-ipilimumab (Bras B)\*

Médiane de suivi: 16 mois  
Cohorte cible (TCE, n=154)

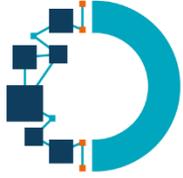


\*No statistical test performed due to the non-comparative design of the study.

# Conclusion BIONIKK

- ▶ Au final, on retient que dans le groupe ccrcc4 les résultats sont similaires (TRO d'environ 55%) avec l'association ipilimumab + nivolumab et nivolumab seul
- ▶ Désescalade thérapeutique ?
- ▶ Dans le groupe ccrcc2 «pro-angiogénique » le TRO et la SSP très élevées sous anti-angiogéniques: Quid combo TKI + IO combo
- ▶ On attend impatiemment la publication de la suite des données de recherche translationnelle et notamment l'analyse de la corrélation entre micro-environnement tumoral et réponse aux traitements.
- ▶ La conception idéale de ce type d'essais est un réel défi surtout quand les études de phase 3 positives se succèdent faisant rapidement bouger les standards de soin (effort académique).





# CONCLUSION

- **CANCER DE PROSTATE**
  - Nouvelle hormonothérapie pour tous les cancers M+ sensibles à la castration?
  - Faut-il tester BRCA au niveau tumoral chez tous les patients métastatiques?
- **CANCER DE VESSIE**
  - Seule immunothérapie validée en 1<sup>ère</sup> ligne : AVELUMAB en maintenance en l'absence de progression sous chimiothérapie
- **CANCER DU REIN**
  - NIVOLUMAB CABOZANTINIB : nouvelle option en 1<sup>ère</sup> ligne?



MERCI

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)