

Urologie

Cancers de la vessie et du rein

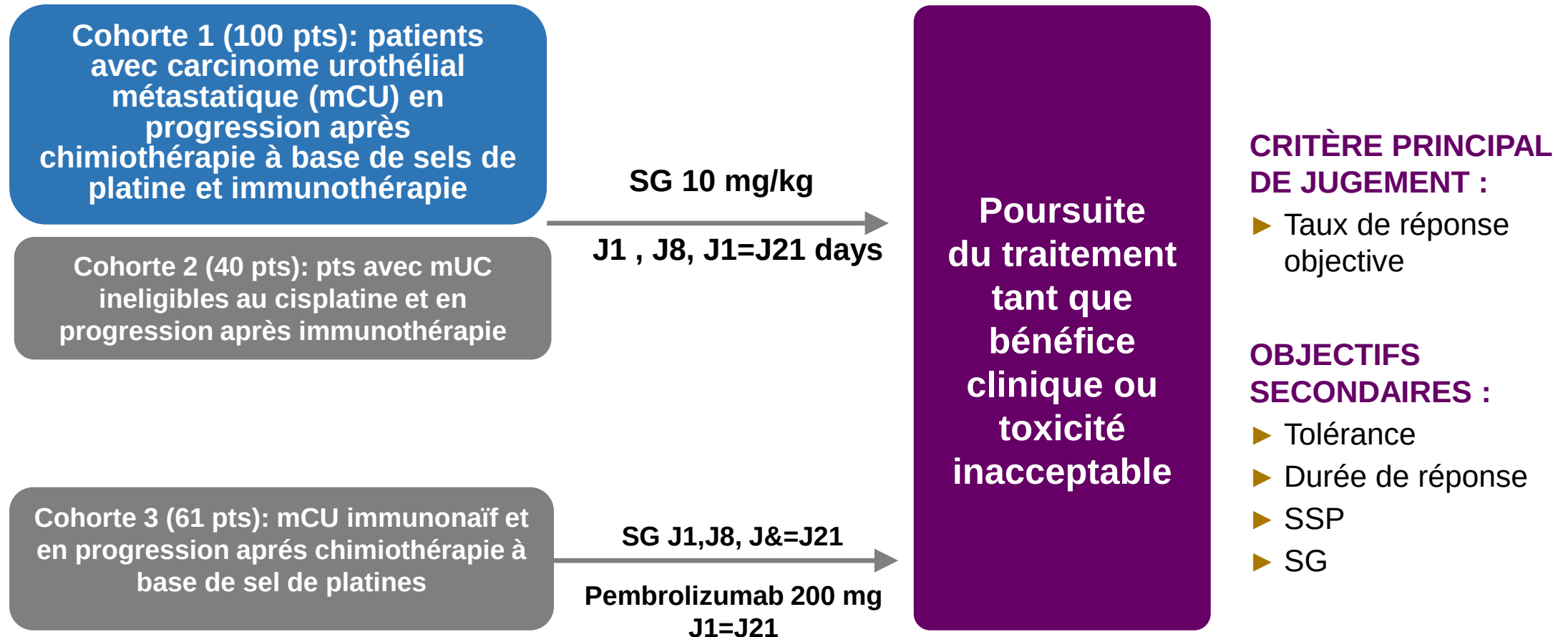
Dr Sabrina Falkowski, Oncologue médicale - Polyclinique de Chénieux (Limoges)

Vessie

Métastatique 2^{ème} L et +

Y. Loriot, *et al.*, ESMO 2020, Abs # LBA24

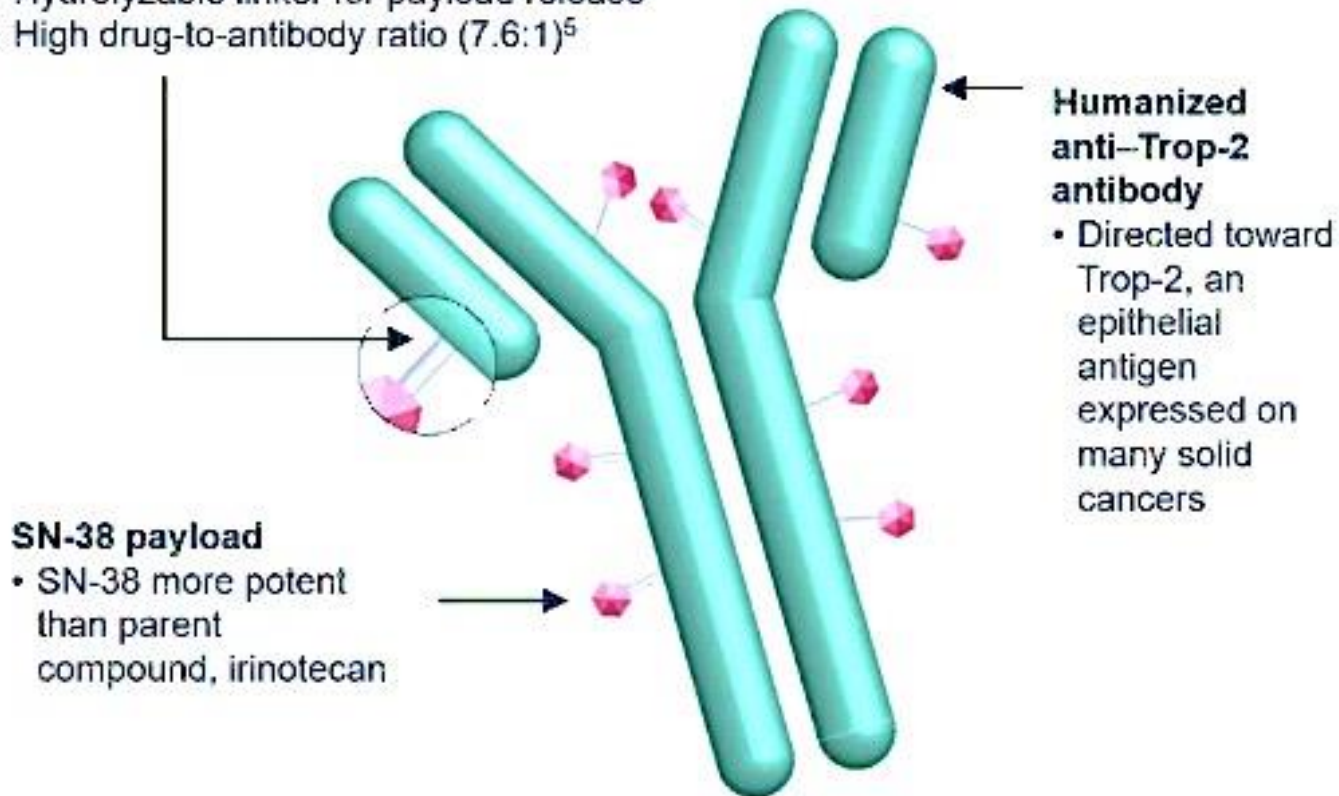
Sacituzumab govitécan: Résultats de la cohorte 1 de la phase 2 en ouvert - TROPHY-U-01



Sacituzumab govitécan

Linker for SN-38

- Hydrolyzable linker for payload release
- High drug-to-antibody ratio (7.6:1)⁵



- Ac dirigé à l'Ag de surface Trop-2 combiné à un cytotoxique (SN-38) directement délivré en intracellulaire

Caractéristiques des patients

- 62% avec M+ viscérales
- 28% avec M+ hépatiques
- 3 lignes de ttt reçus en médiane
- 50% 3L reçues en situation M+

=>Phase III TROPiCS-04 en cours

Endpoint	Cohort 1 (N=113)
ORR, n (%) [95% CI]	31 (27) [19, 37]
CR, n (%)	6 (5)
PR, n (%)	25 (22)
Median duration of response, mos	5.9
[95% CI]	[4.70, 8.60]
(Range)	(1.4–11.7)

Critères secondaires

- SSP médiane = 5,4 mois
- SG médiane = 10,5 mois
- Tolérance: 46% neutropénie, 10% neutropénie fébrile, troubles digestifs et fatigue fréquents mais peu intenses, 6% arrêt pour toxicité

Vessie

Métastatique 1^{ère}L

Thomas B. Powles *et al.*, ESMO 2020, Abs # 6970

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

Actuellement, 3 stratégies en cours d'évaluation en 1L

Metastatic UC
CR / PR / SD following
platinum-based treatment

R

IO

Placebo
/ BSC

JB100

[NCT02603432]

avelumab

BSC

OS

HOOSIER

[NCT02500121]

pembro

placebo

6-mo
PFS

Metastatic UC
Cisplatin eligible / ineligible

R

IO

IO +
chemo

Chemo

KN361

[NCT02853309]

pembro

pembro + chemo

chemo

OS, PFS

CM901

[NCT03036098]

--

nivo + chemo*

chemo

OS, PFS

IMvigor130

[NCT02807636]

atezo

atezo + chemo

chemo

OS, PFS,
safety

Metastatic UC
Cisplatin eligible / ineligible

R

IO

IO + IO
or ADC

Chemo

DANUBE

[NCT02516241]

durva

durva + treme

chemo

OS

CM901

[NCT03036098]

--

nivo + ipi

chemo

OS,
PFS

EV-302

[NCT04223856]

pembro

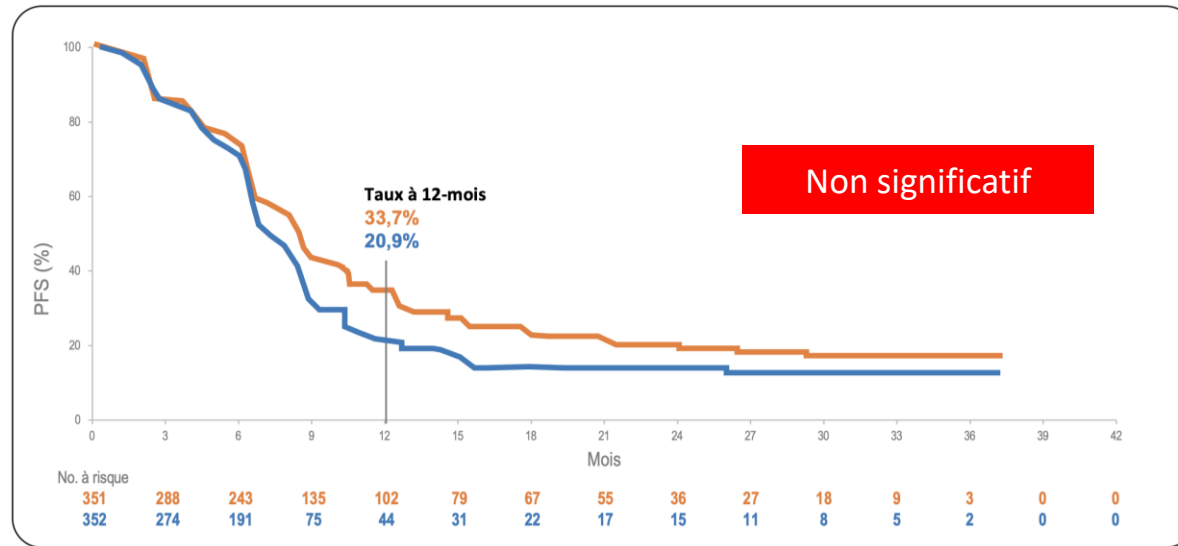
pembro + EV +
chemo

chemo

OS,
PFS

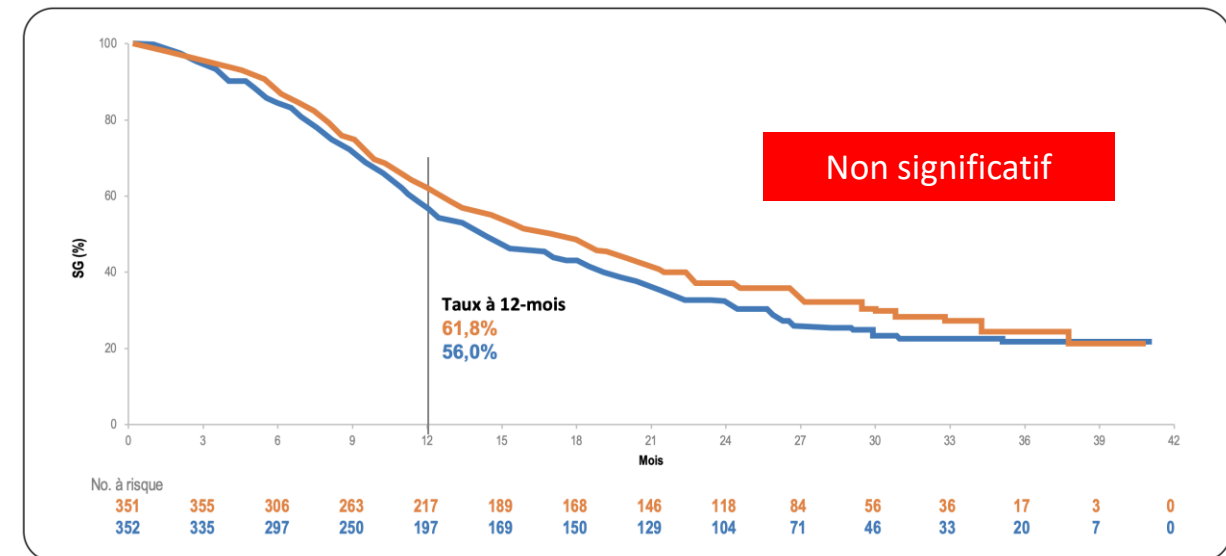
KN 361: étude négative

SSP par BICR:
Pembro + Chimio vs Chimio,
Pop. ITT



BICR Analyses	Pts avec Evénement	Médiane (IC95%)	HR (IC95%)	p
Pembro + Chimio	74,1%	8,3 mo (7,5-8,5)	0,78 (0,65-0,93)	0,0033 ^a
Chimio	66,2%	7,1 mo (6,4-7,9)		

SG:
Pembro + Chimio vs Chimio,
Pop. ITT

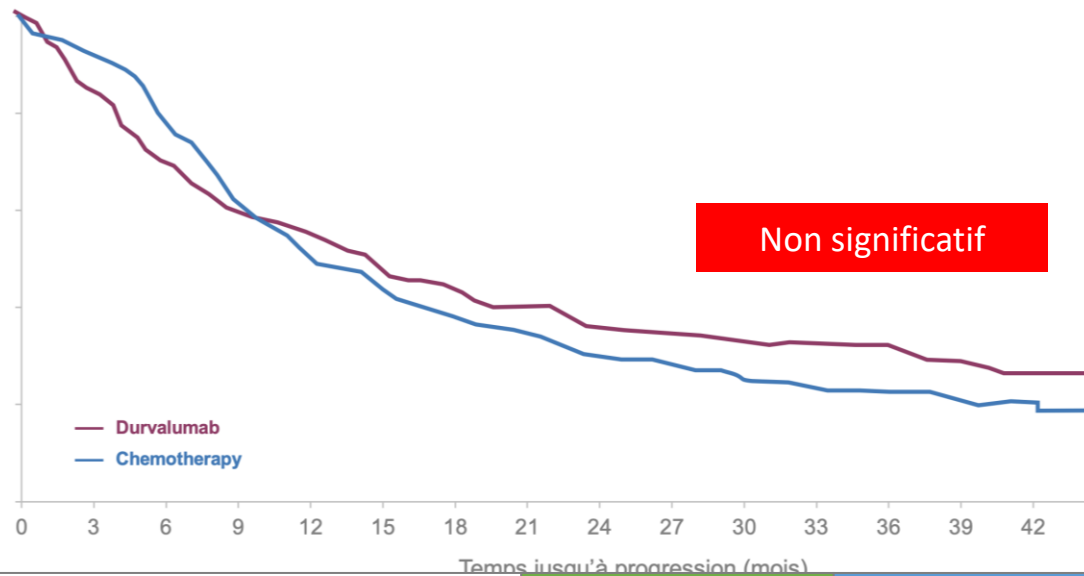


BICR Analyses	Pts avec Evénements	Médiane (IC95%)	HR (IC95%)	p
Pembro + Chimio	69,8%	17,0 mo (14,5-19,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0407 ^a
Chimio	74,7%	14,3 mo (12,3-16,7)		

DANUBE = étude négative

SG

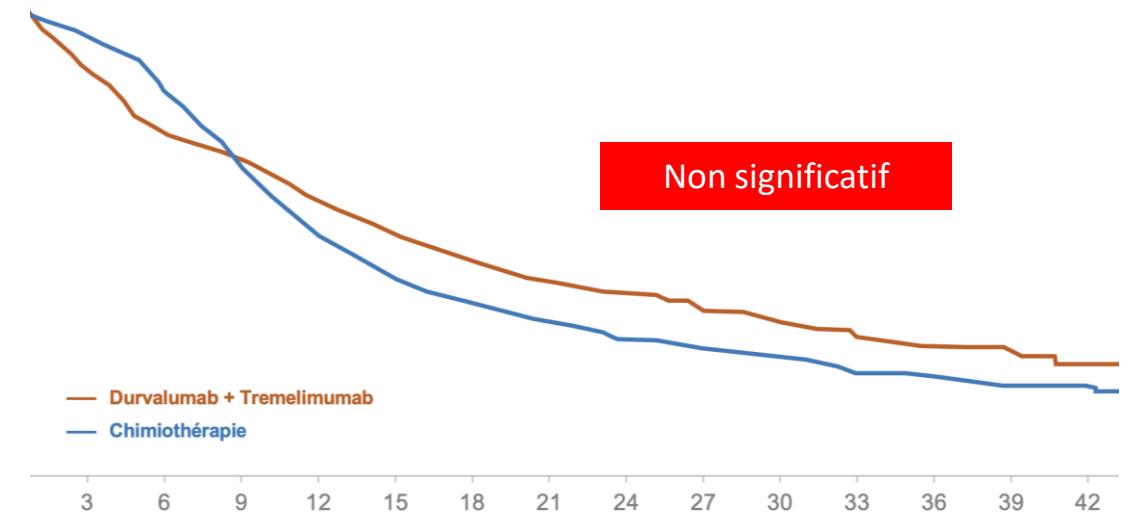
Durvalumab vs chimio
pop. PDL1 élevé



	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

Durvalumab + trémélimumab vs chimio
pop. 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	

Les brèves

- JAVELIN 100: Analyses moléculaires
 - Avélumab en maintenance post GC en cas de SD/RP/RC => en ATU
 - Recherche PD-L1 sur IC, TC et TMB
 - Maintien du gain SG quel que soit sous-groupe, peut-être + marqué si TMB élevée ET PD-L1 +

- « Unfit » Avélumab + CaG vs CaG
 - Phase II 85 patients
 - Etude négative : pas de gain en SSP et SG

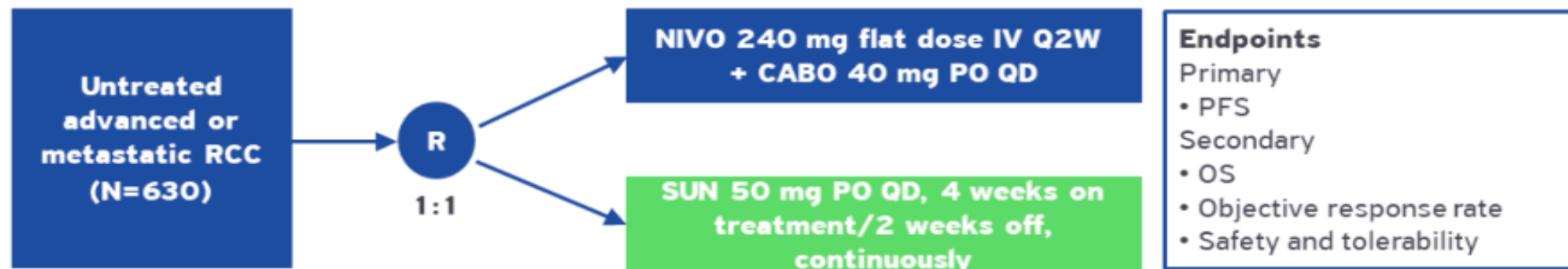
Cancer du rein

Métastatique 1^{ère}L

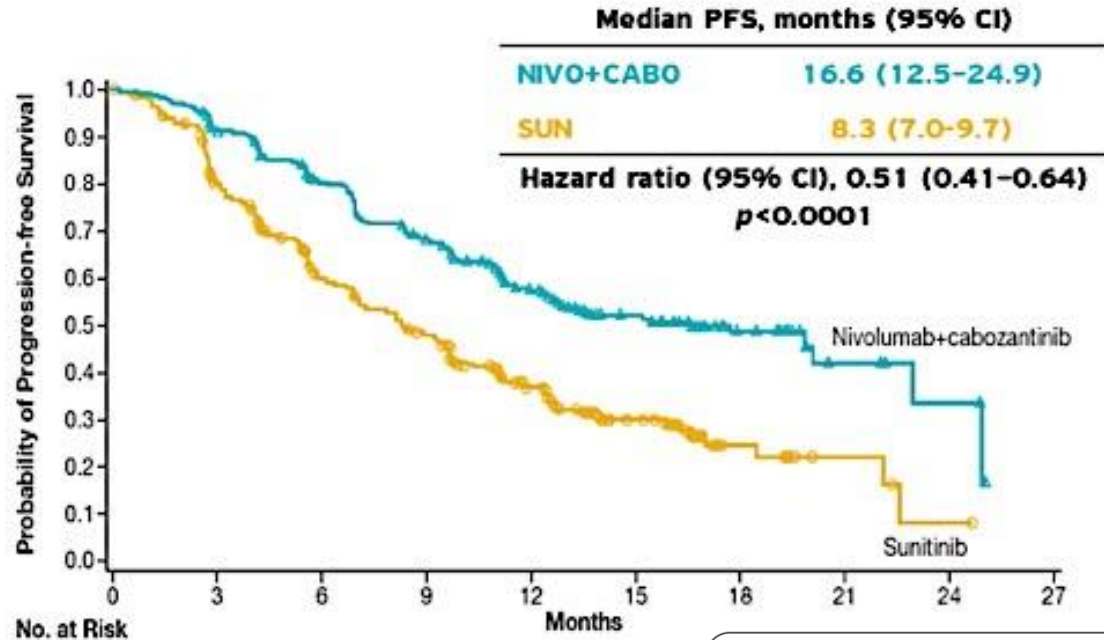
T. Choueiri, *et al.*, ESMO 2020, Abs # 6960

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

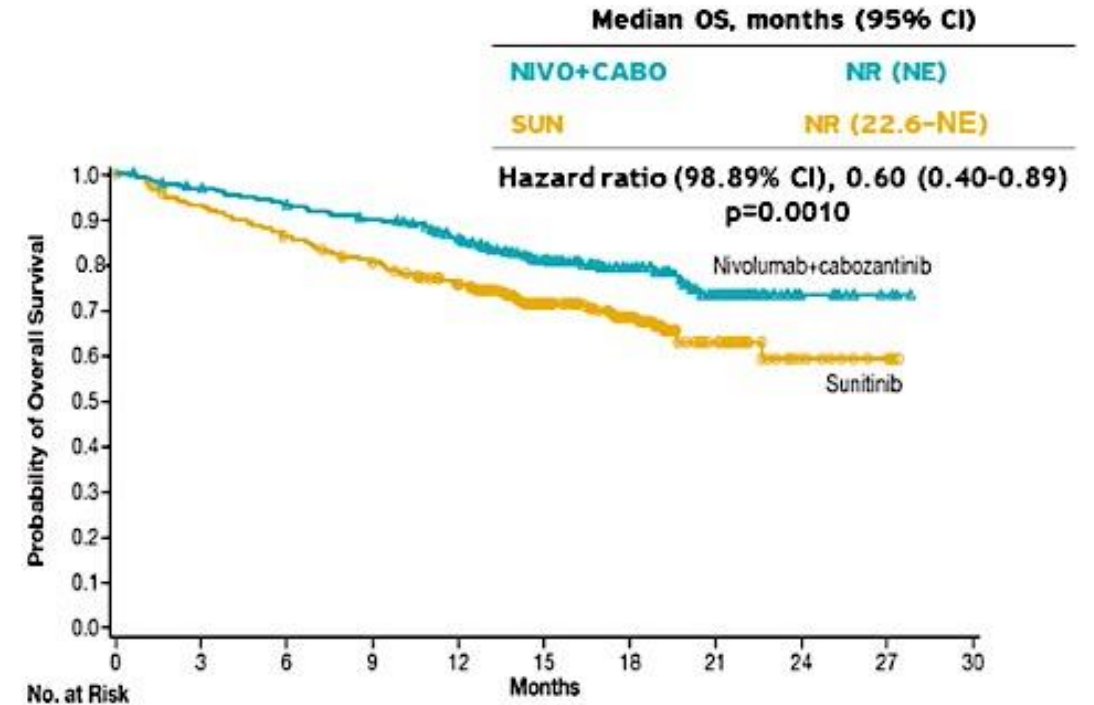
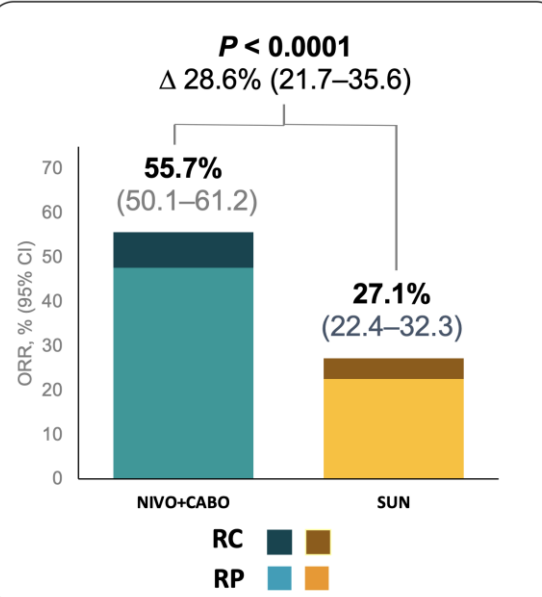
CheckMate 9ER



	KEYNOTE-426 ¹	CheckMate 9ER ²	CheckMate 214 ³
	Pem + Axi vs Sunitinib (n = 432 vs 429)	Cabo + Nivo vs Sunitinib (n = 323 vs 328)	Nivo + Ipi vs Sunitinib (n = 550 vs 546)
Age, median (range), years	62 vs 61	62 vs 61	62 vs 62
Male, %	71 vs 75	77 vs 71	75 vs 72
IMDC risk category, %			
Favorable	32 vs 31	23 vs 22	23 vs 23
Intermediate	55 vs 57	58 vs 57	61 vs 61
Poor	13 vs 12	19 vs 21	17 vs 16
PD-L1 ≥ 1, %	59 vs 62	26 vs 25	23 vs 25
≥ 2 metastatic organs, %	73 vs 77	80 vs 78	78 vs 78
Previous nephrectomy, %	83 vs 84	68.7 vs 71	82 vs 80



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

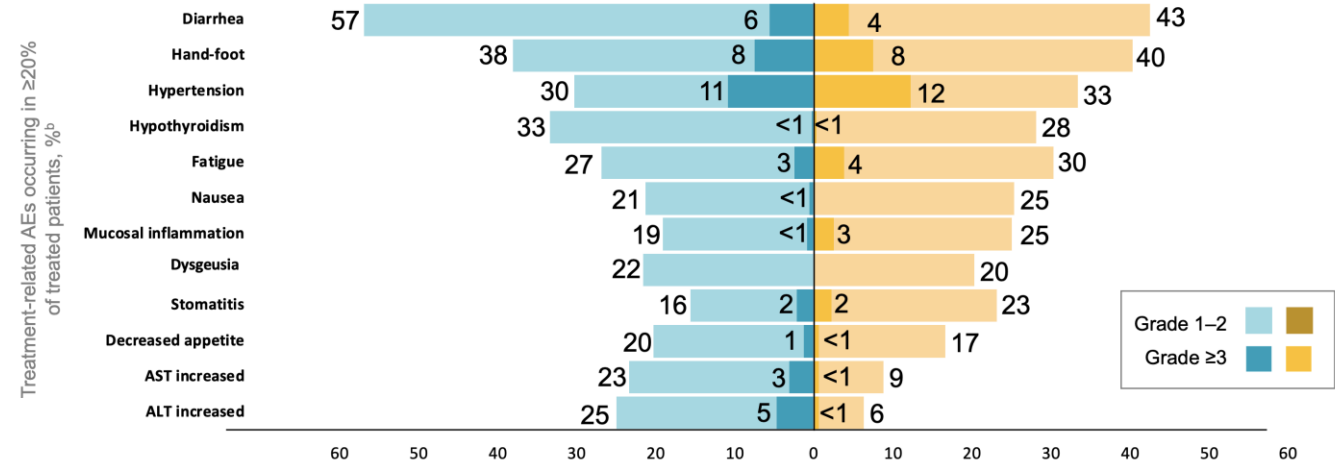


Outcome, %	NIVO+CABO (N = 323)	SUN (N = 328)
Réponse complète (RC)	8.0	4.6
Réponse partielle (RP)	47.7	22.6
Stabilité	32.2	42.1
Progression	5.6	13.7
Non évaluable/non évalué	6.5	17.1
Tems médian de réponse (range), mois	2.8 (1.0-19.4)	4.2 (1.7-12.3)
Durée médiane de réponse (95% CI), mois	20.2 (17.3-NE)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

CheckMate 9ER: tolérance

	NIVO+CABO (n = 320)	SUN (n = 320)
Median duration of therapy (range), months	14.3 (0.2-27.3)	9.2 (0.8-27.6)
Patients with at least 1 dose reduction (CABO or SUN), % ^a	56.3	51.6
Treatment discontinuation, % ^b	44.4	71.3
Treatment discontinuation due to disease progression, %	27.8	48.1
Any grade treatment-related AEs leading to discontinuation, % ^c	15.3 ^d	8.8
NIVO only	5.6	
CABO only	6.6	
NIVO+CABO (both)	3.1	

Evénements, %a	NIVO+CABO, N = 320		SUN, N = 320	
	Tous grade	Grade ≥ 3	Tous grade	Grade ≥ 3
Tous AEs	100	75	99	71
Aes liés au traitement	97	61	93	51



BIONIKK: Phase 2 randomisée, non comparative

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



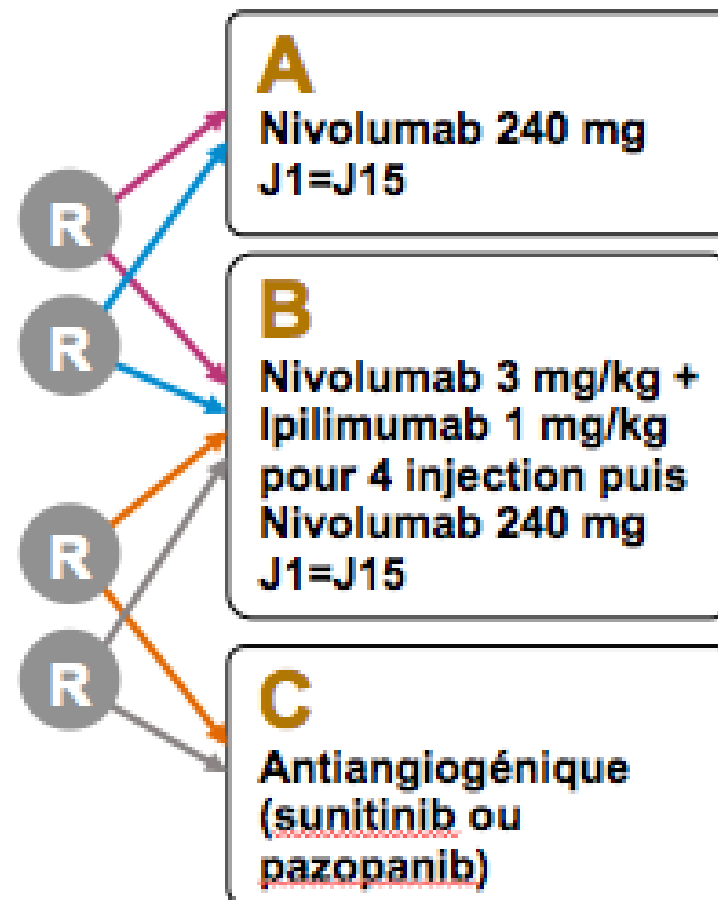
- Détermination des sous groupes moléculaires
- (RT-PCR)
- En 15 jours
- Classement
- dans les sous groupes entre ccrc 1-4

ccrc 1 = immune-low

Ccrcc 4 = immune-high

Ccrcc 2 = pro-angiogenic

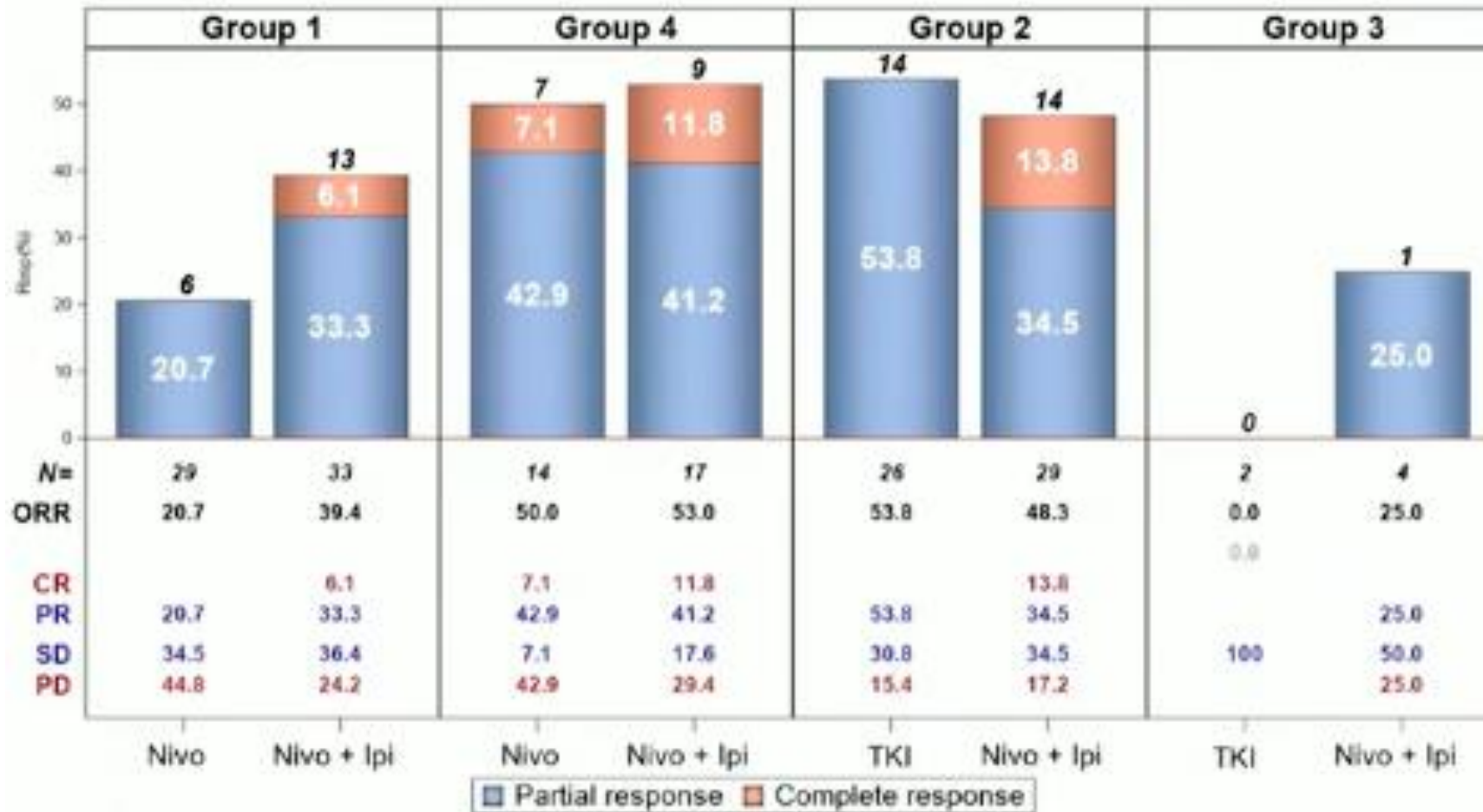
Ccrcc 3 = normal like



Tt jusqu'à progression
ou toxicité inacceptable

Taux de réponse = critère principal

Evaluable patients in Target Cohort (TCE, n=154), RECIST 1.1 (investigator)



CCRCC4 immune High
Nivo=nivo+ipi

CCRCC1 immune low
Gain IO+IO

CCRCC2 pro Angio
Gain TKI seul mais
pas de RC

CCRCC3
Effectif trop petit

Cosnclusion

■ Vessie

- Confirmation de la place de l'avélumab en maintenance après chimiothérapie
- GC seul reste le standard en 1^{ère} ligne
- Confirmation de la future place des ADC pour les 2L et +

■ Rein

- Cabo + nivo = nouveau combo intéressant en 1L
- BIONIKK = vers du traitement personnalisé dès la 1L ?

■ Prostate

- PARPi = SOC dans la population des BRCA2
- Abiratérone = SOC dans M+ hormonosensibles

Cancer de la prostate

Dr Louis FRANCOIS, Oncologue médical - CH Côte Basque (Bayonne)

IPATential150: Ipatasertib + abiraterone vs placebo + abiraterone, mCRPC

- Phase III

- mCRPC
- Peu ou non symptomatique
- Non prétraité en situation resistance castration
- N=1101

Stratification : tumeur avec perte PTEN (IHC), traitement par docetaxel, progression bio psa isolée, présence de M+ foie / poumon, géographie

Ipatasertib : inhibiteur Akt ; 40-50% des CRPCm présentent une perte de PTEN

N = 547

R*
(1:1)

N = 554

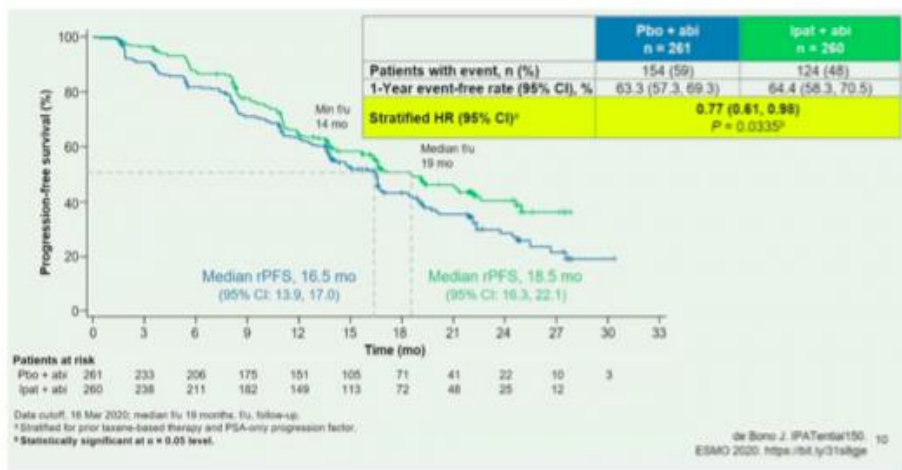
ipatasertib (ipat)400 mg /j plus
abiraterone 1000 mg
(abi + Pred)

placebo (pbo) plus abiraterone
1000 mg (abi+ Pred)

- Co-objectifs primaires : rSSP (PCWG3) en ITT et population PTEN (-)

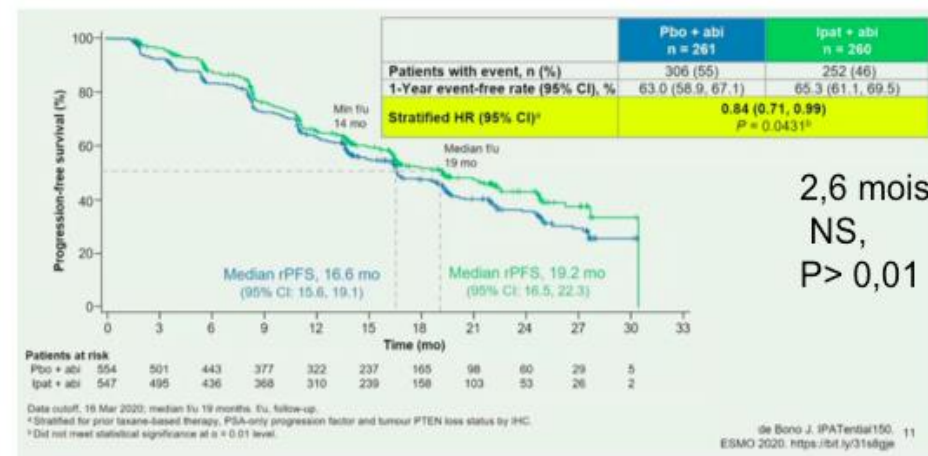
IPATential150: Ipatasertib + abiraterone vs placebo + abiraterone, mCRPC

SSP radio chez population perte PTEN (IHC)



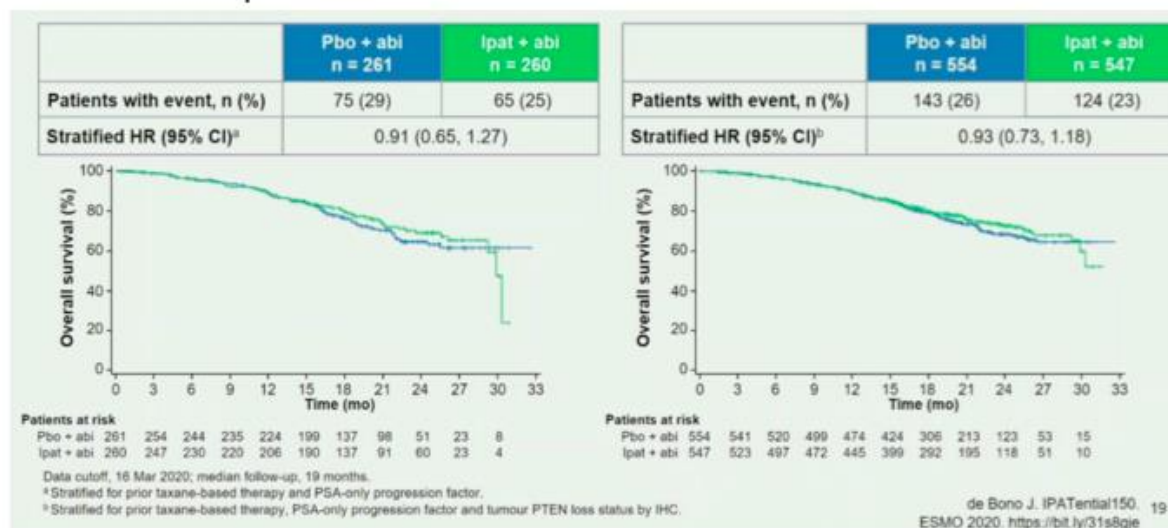
SG perte PTEN IHC

SSP radio chez population ITT



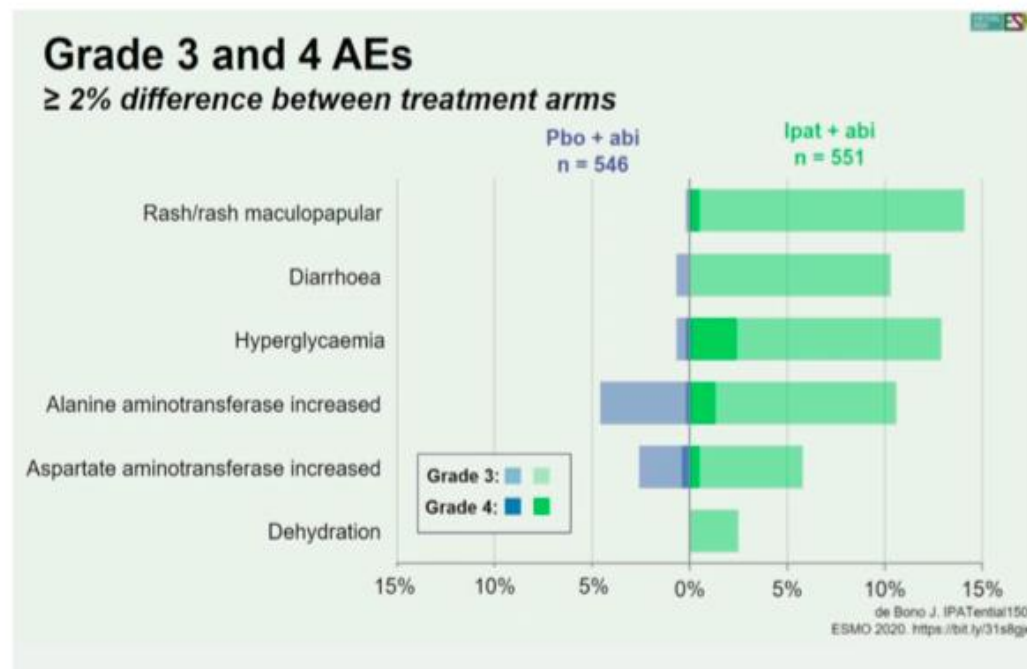
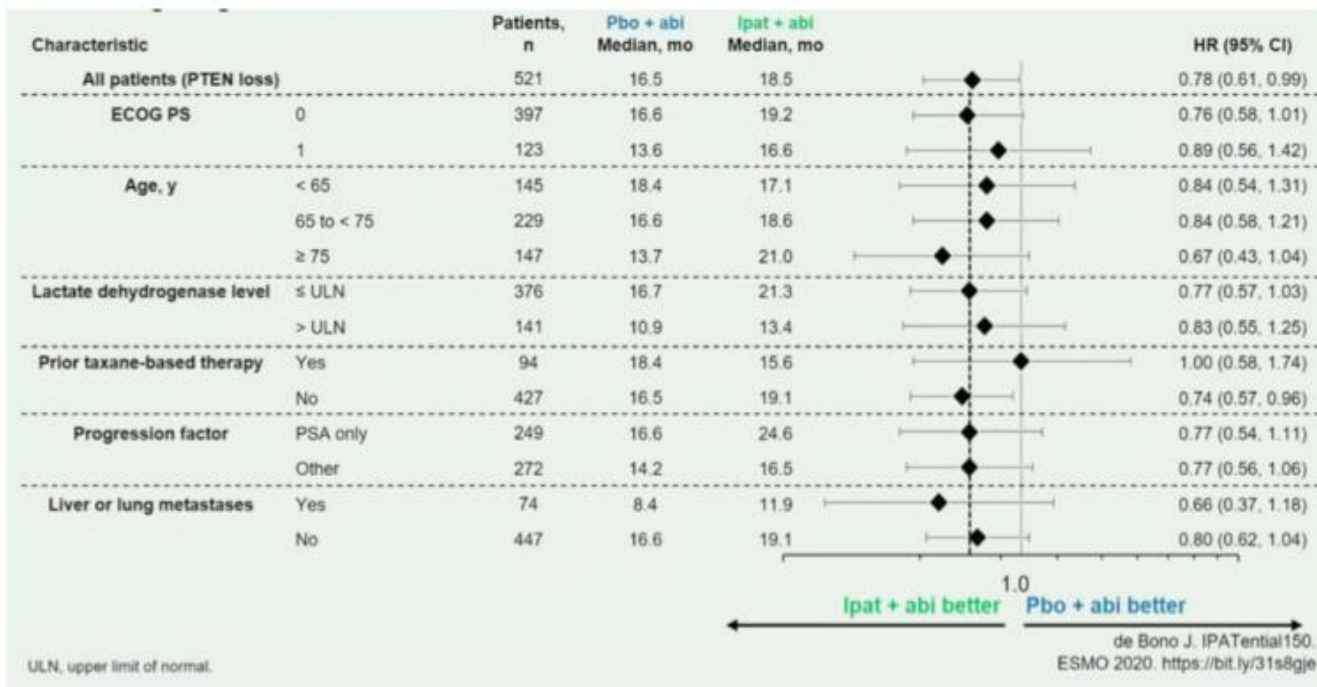
2,6 mois
NS,
P>0,01

SG ITT



IPATential150: Ipatasertib + abiraterone vs placebo + abiraterone, mCRPC

SSP radio perte PTEN IHC – analyse sous-groupes



- Conclusion** : efficacité sur la SSP radio de la combinaison ipatasertib et abiraterone en 1ère ligne comparé à placebo + abiraterone chez patients sélectionnés avec perte PTEN et pauci ou a-symptomatiques, non pré-traités par taxanes.

PROfound : données de SG selon cohortes

• Phase III

Critères d'inclusion :

- mCRPC en progression après NHT (abiraterone ou enzalutamide)
- Altérations RRH ≥ 1 des gènes qualifiants *

Cohort A:
BRCA1, BRCA2 ou ATM
N=245

**2:1
randomisation
Open-label**

Cohort B:
autres altérations
N=142

N = 245

R*
(1:1)

N = 142

Olaparib 300 mg x2/j
n=162

Choix du clinicien†
n=83

Après progression confirmée
cross over Olaparib autorisé

Olaparib 300 mg x2/j
n=94

Choix du clinicien†
n=48

Objectif principal

Survie sans progression radiographique (rPFS) dans la Cohorte A (RECIST 1.1 & PCWG3 relecture centralisée)

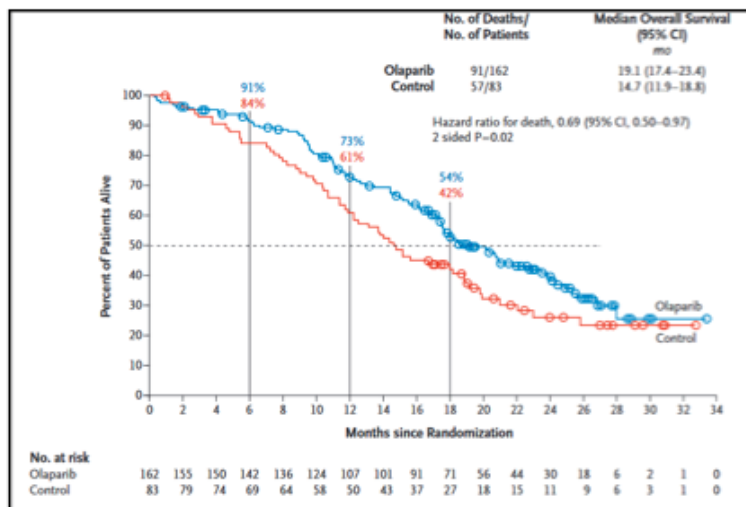
Objectifs secondaires

- rPFS Cohortes A+B
- Taux de réponses objectives (ORR) dans la Cohorte A
- Temps à la progression de la douleur dans la Cohorte A
- Survie globale cohorte A

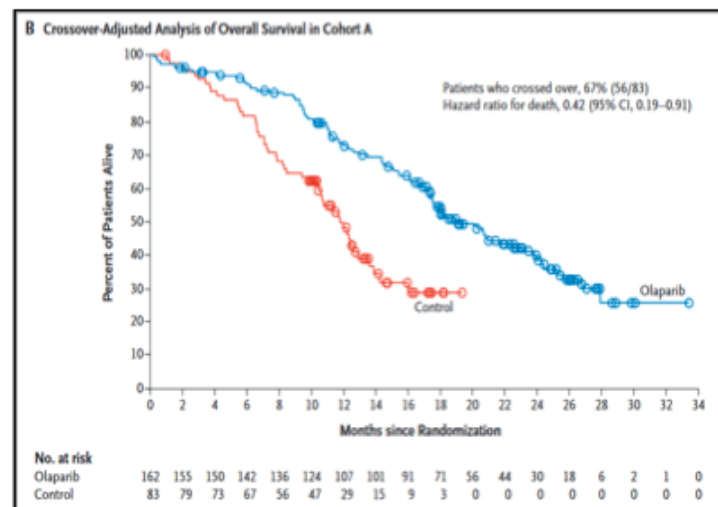
† Choix du physicien entre enzalutamide (160 mg /j) ou abiraterone (1000 mg/j + prednisone [5 mg 2x/j]) BICR, relecture centralisée indépendante

PROfound : données finales de SG

Survie Globale dans cohorte A
(mutation BRCA-1 , BRCA 2 , ATM)



Survie Globale ajustée après cross-over
dans cohorte A (mutation BRCA-1 , BRCA 2 , ATM)

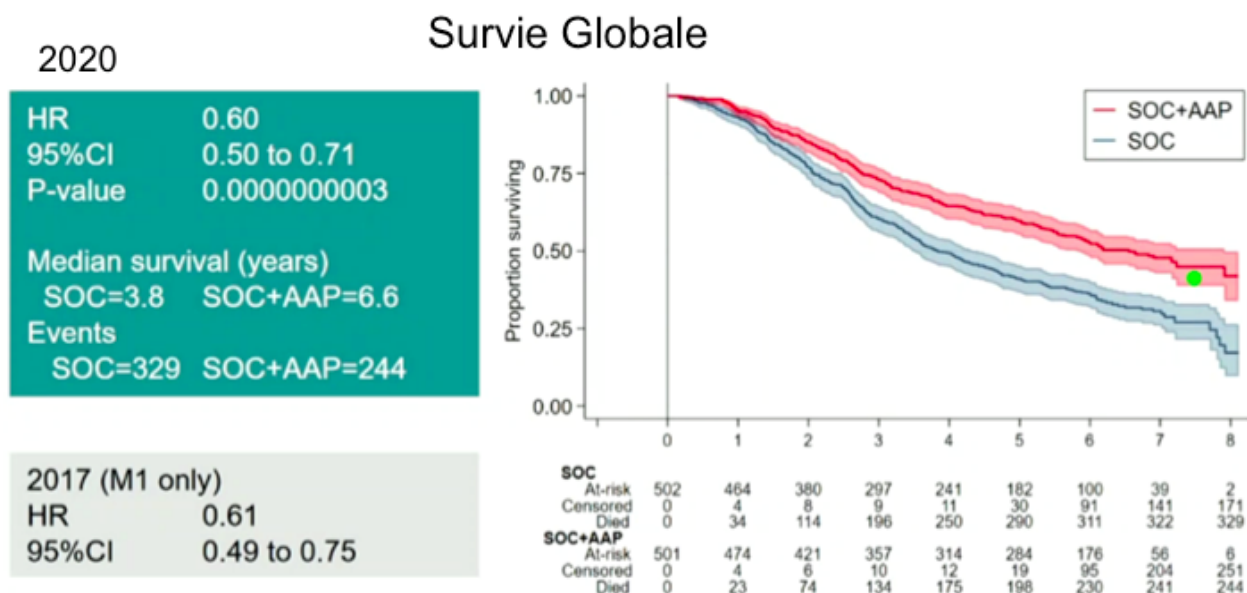


Conclusions :

- Pas de bénéfice sur la SG de l'olaparib dans cohorte B (12 gènes autres) ou dans population globale
- Profil de toxicité inchangée (diarrhées, fatigue, anémie, 1 cas de Leucémie), pas de données de qualité de vie
- bénéfique dans sous-groupes mutés BRCA-1, BRCA-2, NS dans groupe ATM
- quid de l'exposition aux taxanes ?

STAMPEDE : actualisation données finales de SG

- Phase III – cancer de la prostate Hormonosensible métastatique de novo-acétate d'abiratéron + prednisone versus traitement Standard (1-2) ; N= 1003 patients
- Suivi médian: 6,1 an (3,3 ans pour première analyse)

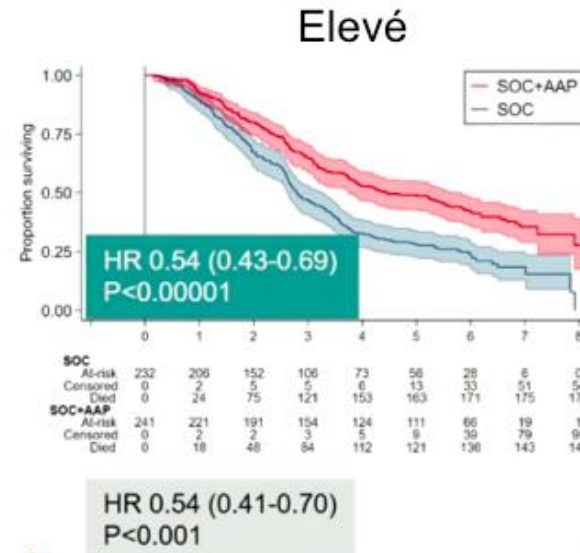
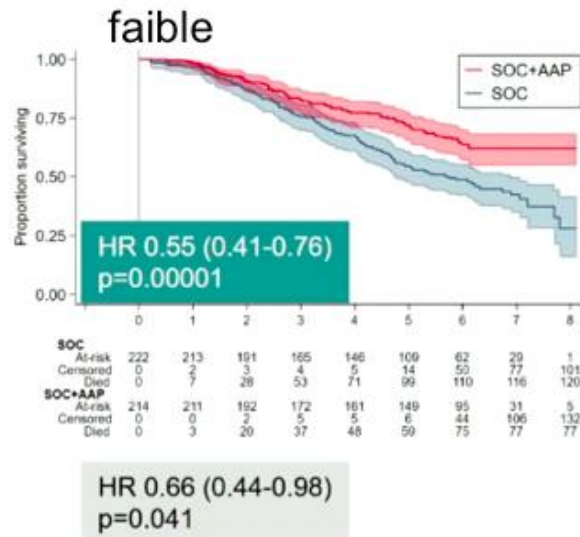


Conclusions :

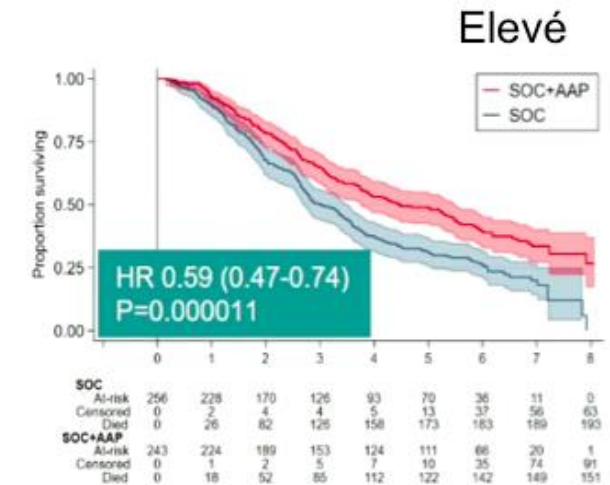
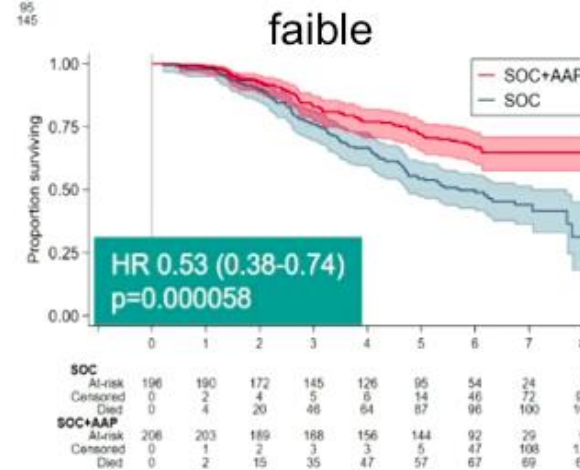
- Bénéfice en SG se maintenant avec recul supplémentaire avec 3 ans de plus
- Pas de signal négatif sur la toxicité
- Bénéfice en Survie sans événement osseux, en survie sans échec, et en survie sans progression
- Consensus d'experts sur nécessité de renforcer ADT d'emblée chez CaPHSe Méta d'emblée ; pas de consensus sur l'option (abiratéron, enzalutamide, apalutamide, docetaxel)

STAMPEDE : actualisation données finales de SG

SG selon groupe à risque selon latitude



SG selon volumemétastatique selon Charteed



Conclusion

- Prostate
 - PARPi = SOC dans la population des BRCA 1 et 2
 - Abiratérone = SOC dans M+ hormonosensibles

Question d'un participant

- L'abiratérone devient donc un standard quel que soit le volume/risque, mais les études concernant les maladies métastatiques synchrones, ce n'est donc pas un SOC chez les patients récidivants ?

Réponse Dr François

- Acétate d'abiratérone bénéfique en OS à tous les patients de STAMPEDE qu'ils soient classés :
 - Risque bas/haut selon LATTITUDE
 - Haut/bas volume selon CHARTEED
- En pratique: pour l'instant est remboursé chez les patients métastatiques d'emblée (et non à la rechute) uniquement haut risque selon LATTITUDE

Merci pour votre attention