

Vessie - Prostate

Dr Sabrina Falkowski

Oncologie médicale – Clinique Chénieux, Limoges

Vessie

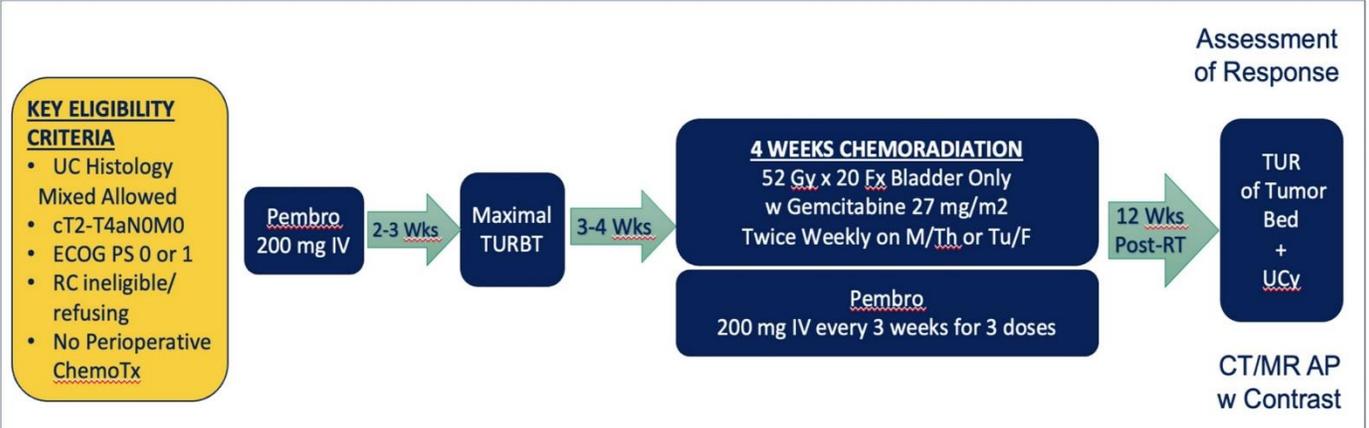
Stade localisé

Stratégie d'épargne vésicale

- **Phase 2 : Cisplatine-Gemcitabine+Nivolumab avec préservation d'organe: HCRN GU 16-257**
Matt D. Galsky et al., ASCO® 2021, Abs #4503
- **Phase 2 : Pembrolizumab + Gemcitabine + RT hypofractionnée avec préservation d'organe**
Arjun V. Balar et al., ASCO® 2021, Abs #4504
- **Phase 2 : Durvalumab + Tremelimumab + RT avec préservation d'organe: IMMUNOPRESERVE**
Xavier Garcia del Muro et al., ASCO® 2021, Abs #4505

Abstracts 4504 & 4505: Combining RT and Immune-checkpoint inhibition

Balar AV, et al, abstract 4504



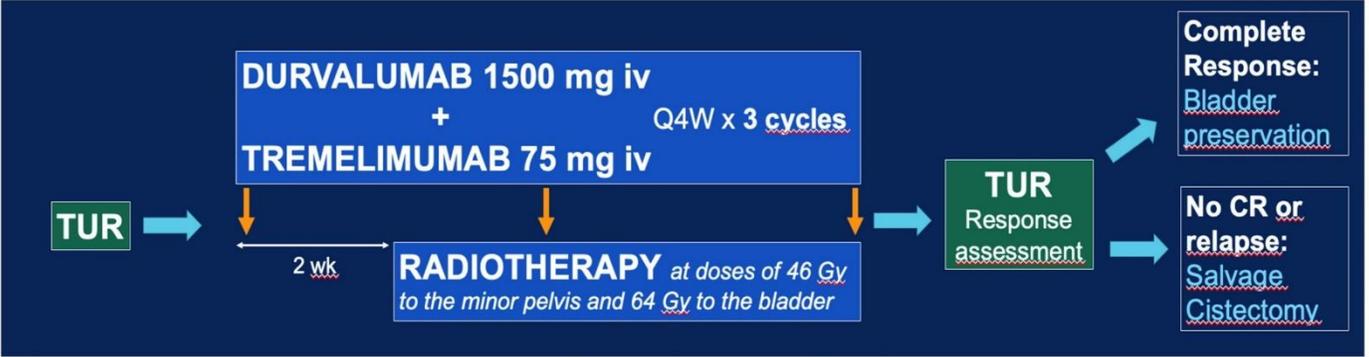
1

Radiosensitizing effect of checkpoint inhibition
Primary Endpoint: cCR (4505)

2

Systemic tumor control of IO added to a putative abscopal effect of local RT
Primary Endpoint: BI-DFS (4504)

Garcia del Muro X, et al, abstract 4505



Dovedi SJ, et al. *Cancer Res.* 2014
Grimaldi AM, et al. *Oncoimmunology.* 2014
Solanki AA, et al. *Eur Urol Oncol.* 2019

Abstracts 4504 & 4505: Combining RT and Immune-checkpoint inhibition

Key differences between studies and remarks:



RESULTATS

	#4504	#4505
Type of IO approach	Single-agent IO	Combination IO
Proportion of T2N0M0	70%	87%
Concomitant CT	YES	NO
Treatment sequence	IO – TURBT – IO/CTRT - TURBT	TURBT – IO/RT - TURBT
RT schedule	Hypofractionation	64Gy/32 fractions
Primary endpoint	BI-DFS	cCR
Definition of cCR	Absence of any viable disease	Absence of MIBC
Adjuvant/maintenance IO	NO	NO
Is there a biomarker of clinical benefit?	NO	NO

#4504

Taux RC 100% CS et 83% CE
 0 récurrence CS;
 25% récurrence CE;
 SSM à 1 an = 77%;

EI G3 35%

#4505

Taux RC 81%,
 A 6 mois SSM vessie intacte 76%,
 SSM globale 80%,
 SG 93%

EI G3 31%

1. Choudhury A, et al. *Lancet Oncol.* 2021;22:246-255

Abstract #4503: HCRN GU16-257

44% cT3-4N0M0
Balar et al.: 30%
Garcia el Muro et al.: 12%

76 patients

cT2-4aN0M0



Gemcitabine +
Cisplatin +
Nivolumab
X 4 cycles

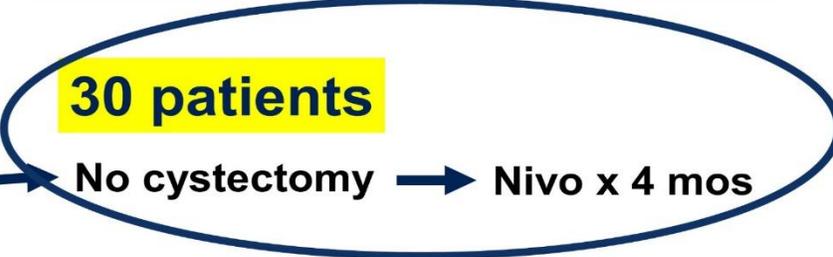
64 patients
Clinical Restaging
Cysto + biopsies
Urine cytology
MRI

≤Ta LG
Normal imaging
(-) cytology

31 patients

Clinical CR

Patients' adherence to novel therapeutic options alternative to surgery/RT is generally high. Important for the next trials design



* Treatment based on p
Adjuvant/maintenance IO treatment

Cystectomy

1 patient

33 patients

No Clinical CR

Cystectomy

Presented By: Matthew Galsky, MD

Résultats

Taux RC 48%
Récurrence locale 25%
TMB≥10mut/MB, mutant ERCC2 associé RC

Quoi retenir?

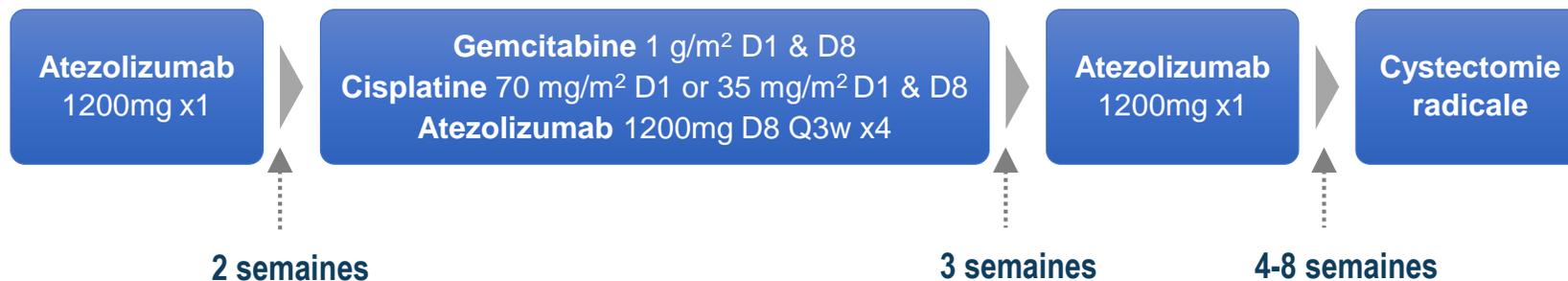
- Pour une population sélectionnée, l'épargne vésicale doit/devra être proposée dans une approche multimodale
- La **radiothérapie** permet un **taux de réponse complète** intéressant autour de **80%**
- **Avec ou sans radiothérapie**, le taux de **récidive locale est de 25%**, des toxicités gérables
- Nécessité pour conclure de définir des objectifs harmonieux (RC mais invasif ? non infiltrant ? SSM ?), un suivi plus long, la place des ADC, des biomarqueurs (ADNt ?...)

Traitement néoadjuvant

Phase 2 : Atezolizumab avec Cisplatine-Gemcitabine chez des patients avec cancer de vessie envahissant le muscle

Samuel Aaron Funt, et al., ASCO[®] 2021, Abs #4517

- cT2N0M0 – cT4aN0M0 carcinome urothelial de vessie
- Confirmation histologique de l'infiltration musculaire
- Cystectomie radicale planifiée (RC)
- Eligible au Cisplatine (DFG ≥ 50)



Objectif primaire :

- Proportion de patients $< pT2N0$ à la RC

Objectifs secondaires :

- Proportion de patients $pT0N0$ à la RC
- Tolérance évaluée par CTCAE v4
- Temps jusqu'à RC
- Survie sans récurrence
- Survie globale

Chemotherapy-IO combinations

NCT02989584
N= 39
Cisplatin-eligible

BLASST-1
N= 41
Cisplatin-eligible

SAKK06/17
N= 34
Cisplatin-eligible

GU14-188 Cohort 1
N= 43
Cisplatin-eligible

NCT03532451
N= 42
Cisplatin-ineligible/refusal

Gem-Cis + Atezo x4

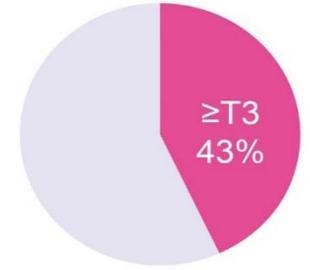
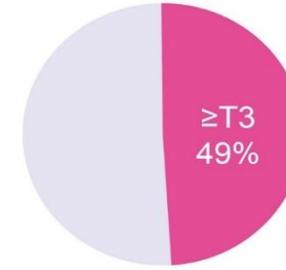
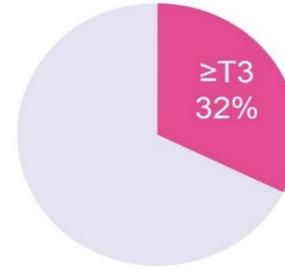
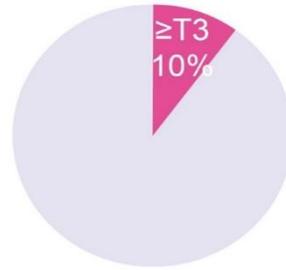
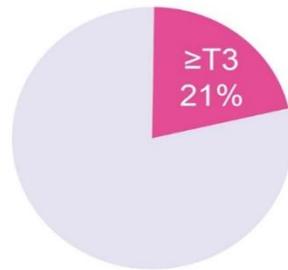
Gem-Cis + Nivo x4

Gem-Cis + Durva x4

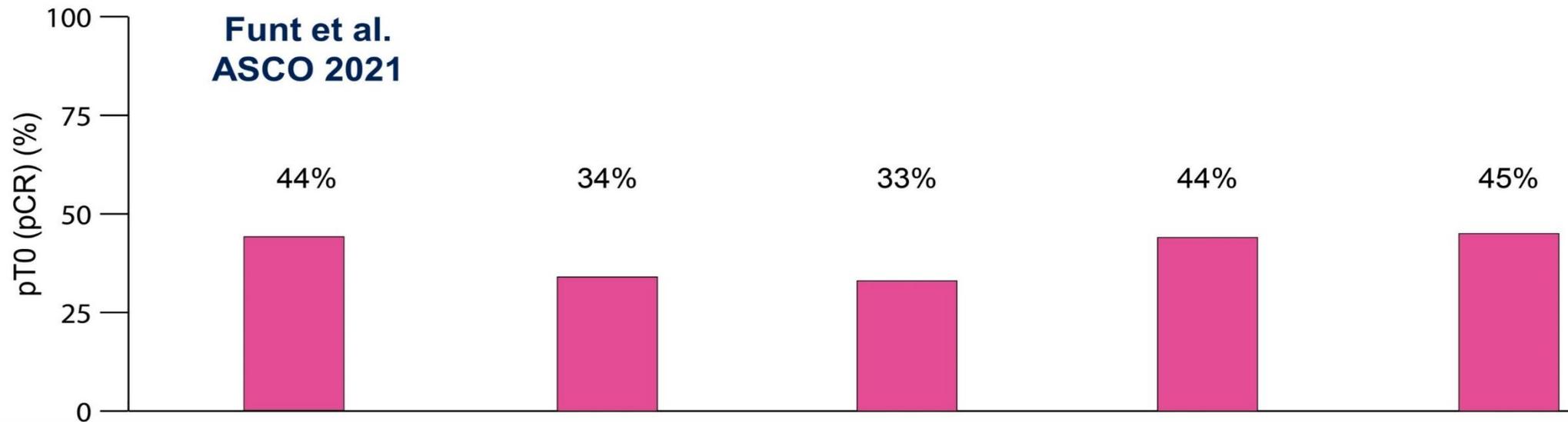
G-Cis x4 + Pembro x5

Gem x3 + Pembro x5

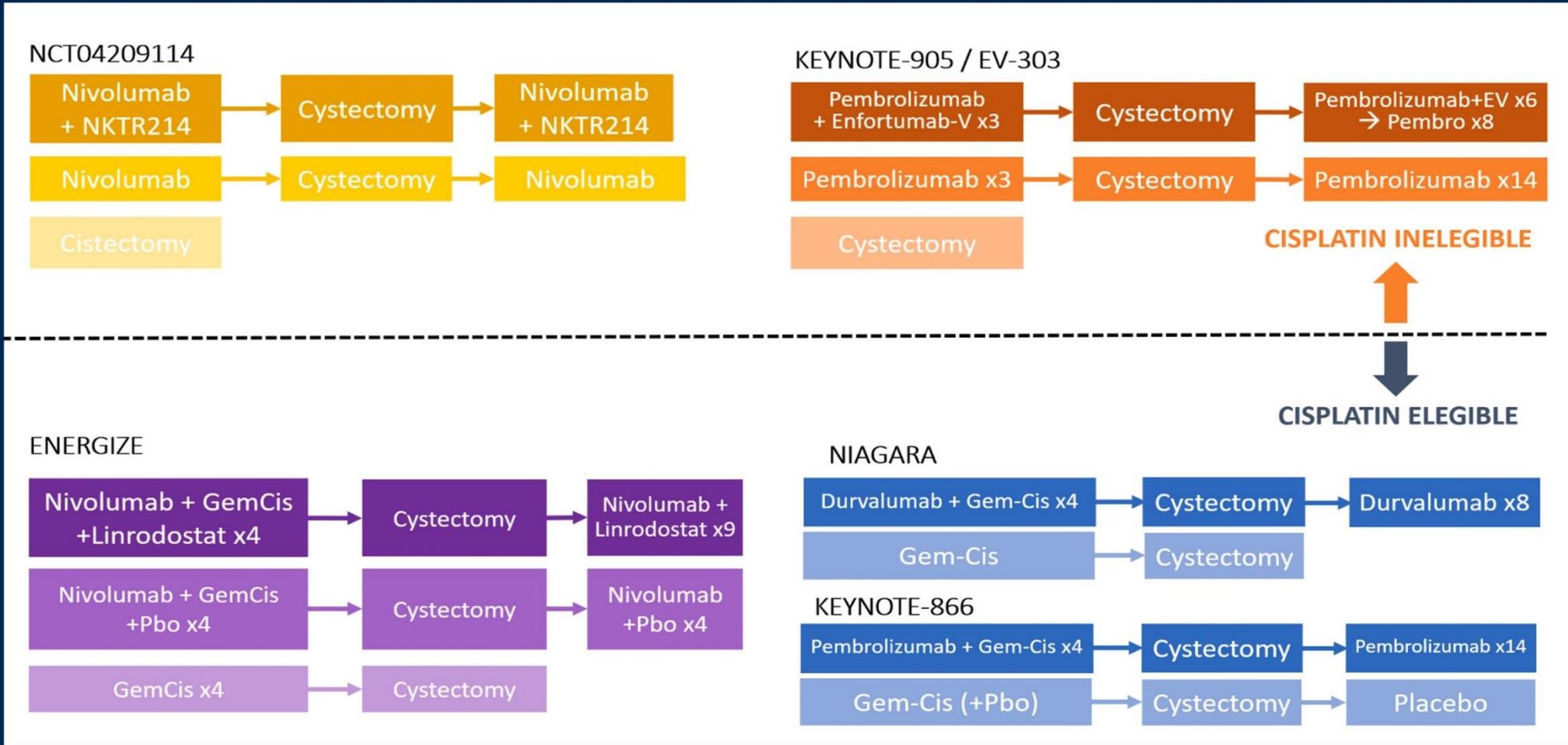
Pre-treatment
clinical tumor stage



Funt et al.
ASCO 2021



Phase III neoadjuvant IO trials



Commentaires

- Résultats de VESPER à attendre (6 MVAC DD vs 4 CDDP GMZ)
- MVAC DD permet + de RO au prix d'un profil de tolérance moins bon

- Mais dans un contexte de néoadjuvant :
 - 4 MVAC DD +IO > 4 CDDP GMZ +IO?
 - Quid IO en post cystectomie après CT néoadjuvante?

Prostate

PEACE 1 : *Karim Fizazi, et al., ASCO® 2021, Abs 5000*

Critères d'inclusion:

De novo CPHSm

Métastase à distance avec ≥ 1 lésion sur la scinti os et/ou TDM

ECOG PS 0 -2

Requis durant l'étude

Poursuite de la ADT

Permis ADT ≤ 3 mois

Stratification

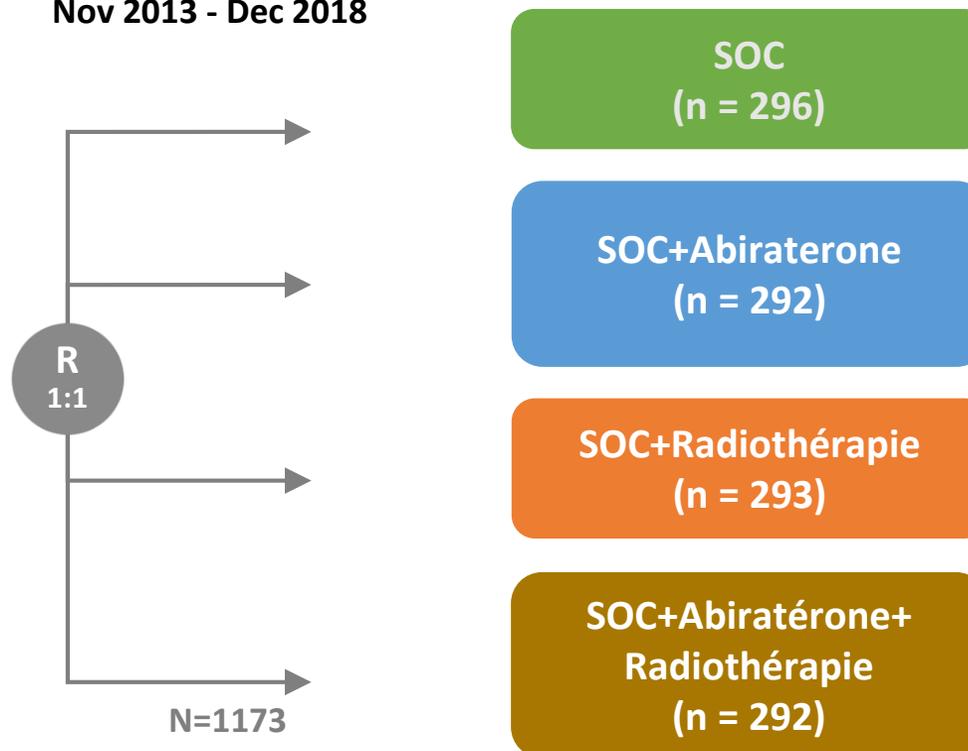
ECOG PS (0 vs 1-2)

Sites métastatiques (GG vs os vs viscéral)

Type de castration (orchidectomie vs agoniste LHRH vs antagoniste LHRH)

Docetaxel (oui vs non)

Nov 2013 - Dec 2018



2 amendements pour modifier le SOC en s'adaptant aux nouvelles recommandations :

- 1) SOC +/- docetaxel puis
- 2) SOC + docetaxel

Absence d'interaction statistique entre la radiothérapie et l'abiratérone permettant de pooler les 2 bras abiratérone

Objectifs

▪ Co-primaire

- **Survie sans progression radiologique (SSPr):**
 - Critères PCWG2
 - Imagerie à 6 mois de l'ascension du PSA
- Survie globale (SG)

**Présentation des 1^{er} résultats:
ABIRATERONE vs SOC (+/- RTH +/- TXT)**

▪ Secondaires

- **Survie sans résistance à la castration**
- Survie sans événement génito-urinaire sérieux
- Survie spécifique cancer prostatique
- Temps jusqu'à un événement osseux
- Taux de réponse du PSA
- PSA à 8 mois après l'initiation du SOC
- Temps jusqu'à progression de la douleur
- Temps jusqu'à chimiothérapie pour CRPC
- Qualité de vie
- **Toxicité**
- Changement dans la densité minérale osseuse (DMO)
- Biomarqueurs
- Evolution des patients avec différenciation NE

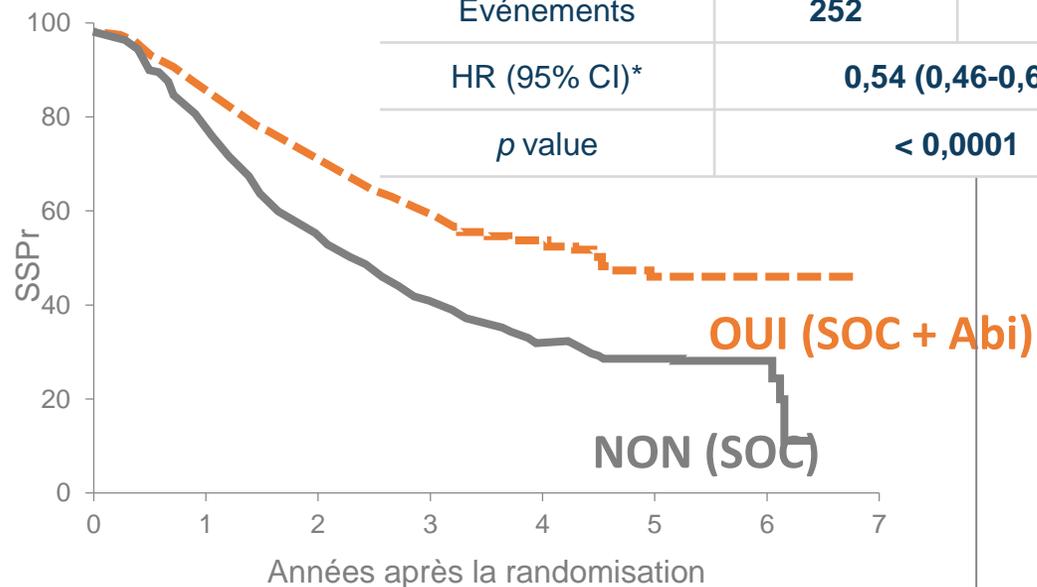
Caractéristiques des Patients

Suivi médian: 42 mois		SOC (+/- RXT) (n = 589)	SOC (+/- RXT) + abiratérone (n = 583)
Age médian, années (IQR)		66 (59–72)	67 (61–72)
ECOG PS score, n (%)	0	412 (70)	412 (71)
	1-2	177 (30)	171 (29)
Score Gleason au diagnostic initial, n (%)	≤ 7	132 (23)	144 (25)
	≥ 8	440 (77)	427 (75)
Temps median depuis le diagnostic, mois (IQR)		2,3 (1,5-3,1)	2,3 (1,6-3,2)
Sites Metastatiques, n (%)	Ganglionnaire uniquement	52 (9)	47 (8)
	Os sans viscéral	475 (81)	472 (81)
	Viscéral	62 (11)	64 (11)
Charge tumorale, n (%)	Basse	252 (43)	250 (43)
	Haute	334 (57)	330 (57)
PSA median initial, ng/mL (IQR)		11,4 (3,1-55,3)	14,2 (3,2-62,1)
Docétaxel, n (%)	Oui	355 (60)	355 (61)
	Non	234 (40)	228 (39)

Survie sans progression radiologique (rPFS)

**SOC=ADT+/- TXT
(+/- RXT)**

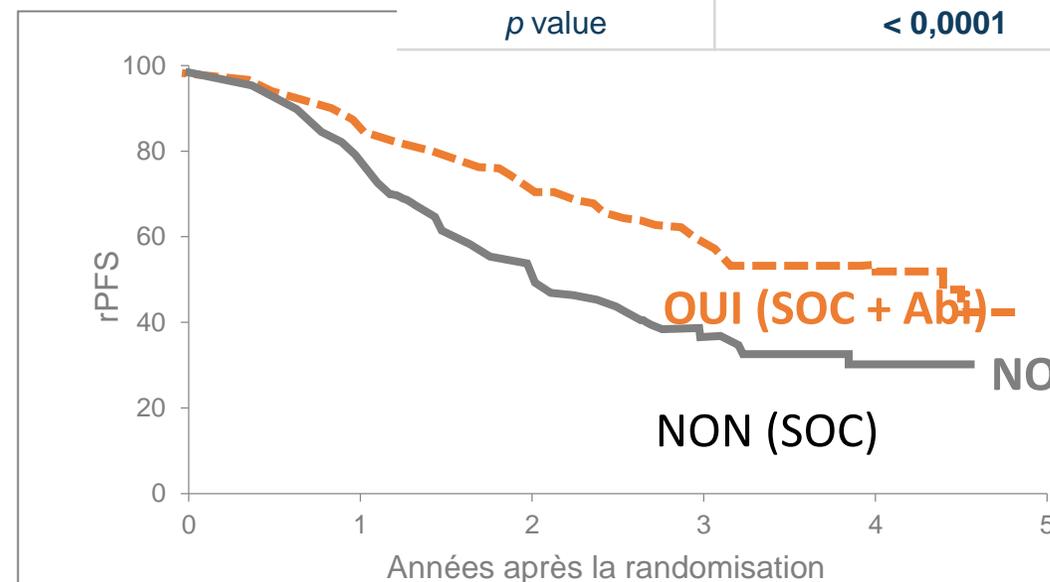
	Soc+Abi (n=583)	Soc (n=589)
Médiane, années (95% CI)	4,5 (3,5-NE)	2,2 (2,0-2,6)
Evénements	252	371
HR (95% CI)*	0,54 (0,46-0,64)	
p value	< 0,0001	



	0	1	2	3	4	5	6	7
NON	589	453	274	158	72	31	7	0
OUI	583	495	355	230	119	47	12	0

**SOC=ADT+TXT
(+/- RXT)**

	Soc+Abi (n=355)	Soc (n=355)
Médiane, années (95% CI)	4,5 (3,5-NE)	2,0 (1,8-2,3)
Evénements	139	211
HR (95% CI)*	0,50 (0,40-0,62)	
p value	< 0,0001	



*Ajusté sur les paramètres de stratification (RXT, PS, type de castration, charge métastatique, docétaxel)

Analyse de sous-groupes de SSPr: Effet de l'abiratérone

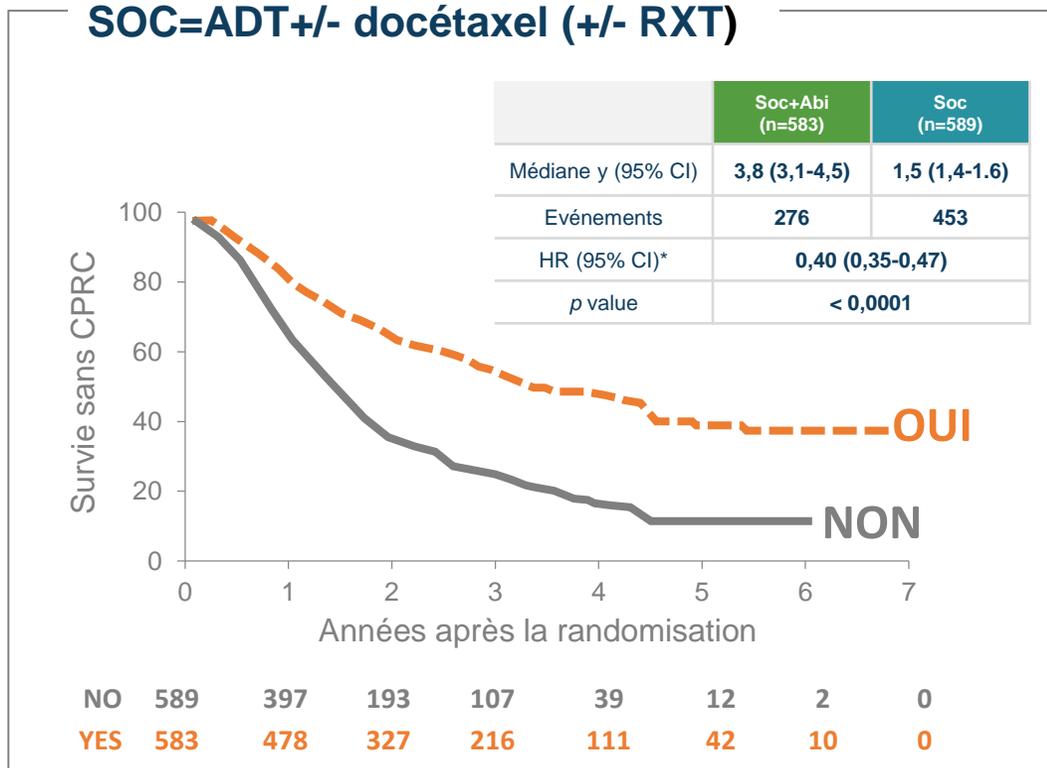
Sous-groupes	Evénements/N		Hazard ratio	HR (95% IC)	P value*
	Abi	Control			
Population totale	249/580	370/586		0,54 (0,46-0,64)	
Radiothérapie					0,64
Non	128/290	187/294		0,56 (0,45-0,70)	
oui	121/290	183/292		0,52 (0,41-0,66)	
Docétaxel					0,17
Pas de Docétaxel (pas encore dans SOC)	69/134	103/137		0,52 (0,38-0,71)	
Pas de Docétaxel (décision invest.)	42/92	56/96		0,77 (0,52-1,15)	
Docétaxel obligatoire dans SOC	138/354	211/353		0,50 (0,40-0,62)	
Performance status					0,22
0	163/410	253/410		0,50 (0,41-0,61)	
1-2	86/170	117/176		0,63 (0,47-0,83)	
Type de castration					0,16
Agoniste LHRH	154/391	233/391		0,53 (0,43-0,65)	
Antagoniste LHRH	94/187	135/193		0,57 (0,44-0,75)	
Castration chirurgicale	1/2	2/2		0,06 (0,01-0,62)	
Charge métastatique					0,41
Haute	157/330	234/334		0,51 (0,42-0,63)	
Basse	92/250	136/252		0,59 (0,45-0,77)	
Score de Gleason					0,36
Inf. Ou égal 7	51/143	80/132		0,46 (0,33-0,66)	
Sup. Ou égal 8	193/425	281/438		0,56 (0,47-0,67)	

Charge métastatique défini par les définitions LATITUDE ou CHAARTED

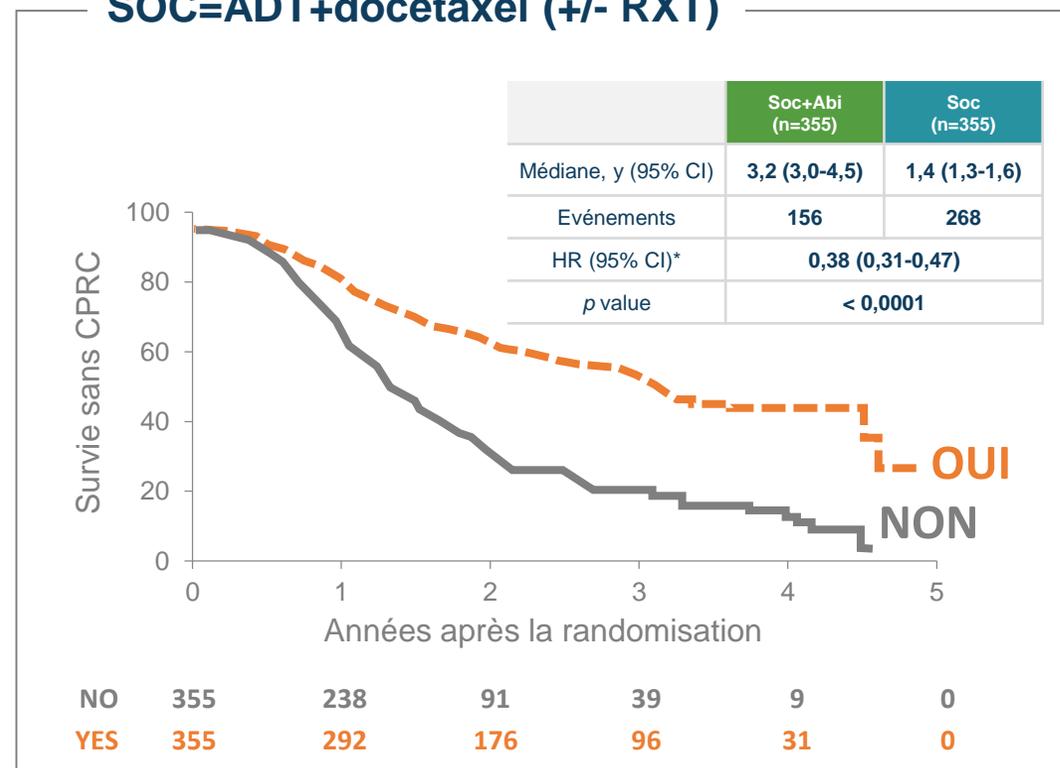
0.0 0.5 1.0 1.5
<- Abi meilleur Control meilleur ->

Survie sans résistance à la castration

Population totale
SOC=ADT+/- docétaxel (+/- RXT)



Population Docetaxel
SOC=ADT+docetaxel (+/- RXT)

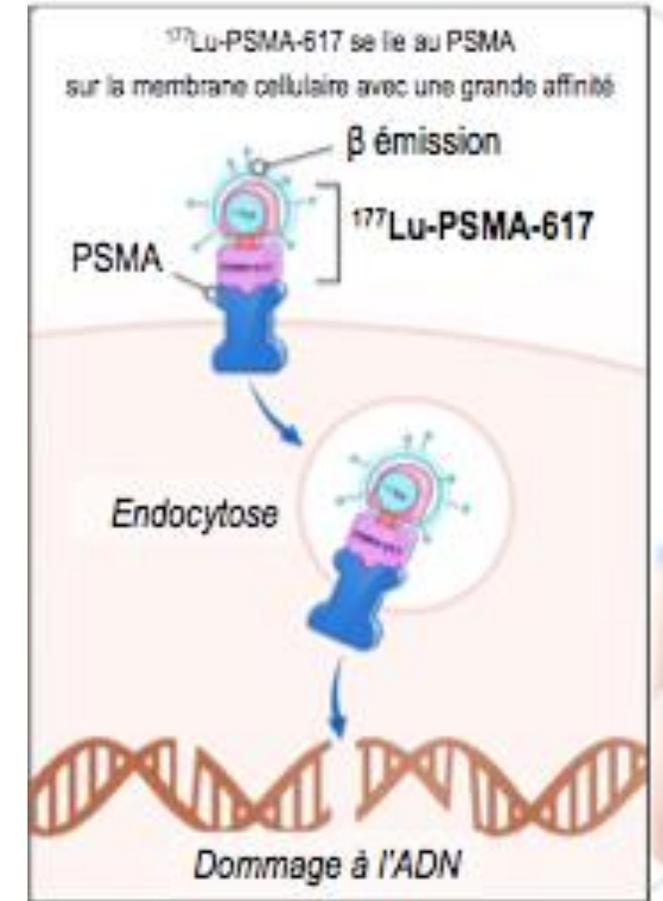


Conclusion:

- **Abiraterone + ADT + docetaxel** augmente significativement la SSPr des CPHSm *de novo*
→ **bénéfice absolu de 2,5 ans de SSPr**
- Tous les objectifs secondaires de SSP (CPRC-free survival, symptom-defined PFS) en faveur de la tripléte
- Pas de surcroît de toxicité à court terme additionnel
- Données sur la SG et la radiothérapie non matures

Phase III: VISION

Lutetium-177-PSMA-617 chez les patients
avec un cancer de prostate métastatique résistant
à la castration

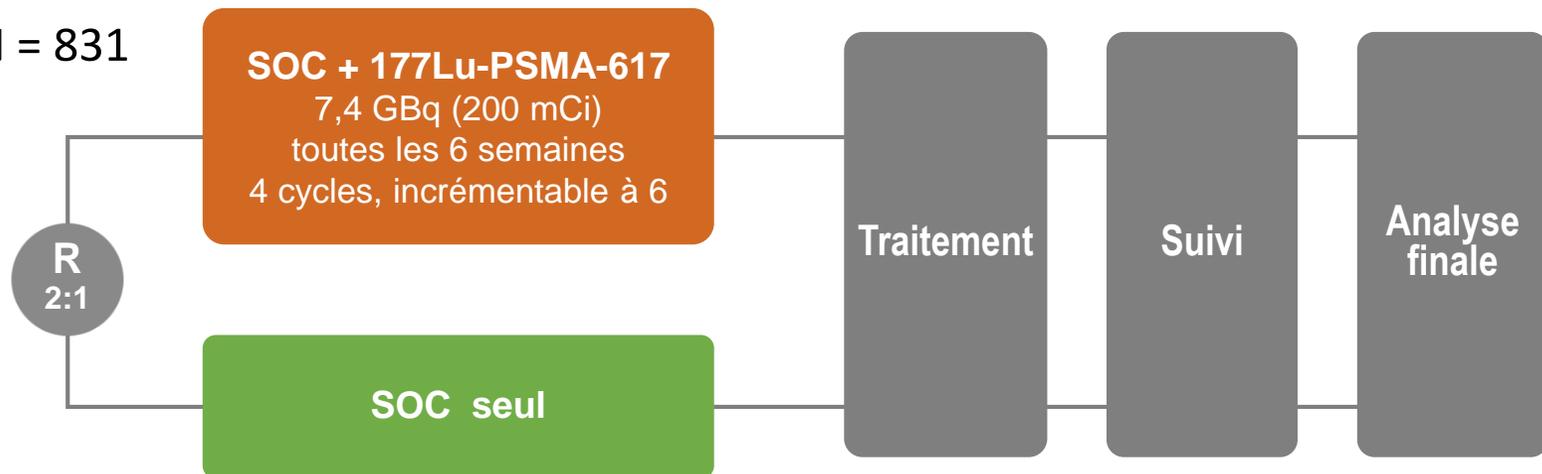


Radiothérapie vectorisée émetteur Beta

Patients Eligibles

- Traitement antérieur avec **les 2 traitements**:
 - ≥ 1 inh voie récepteur androgènes
 - 1 ou 2 taxane
- Protocole permettant traitement en référence (SOC) prévu avant randomisation
 - Excluant chimiothérapie, immunothérapie, Radium-223, drogue expérimentale
- ECOG performance status 0-2
- Espérance de vie > 6 mois
- CPRCm PSMA-positive sur PET/TDM au ^{68}Ga -PSMA-11 (au moins une lésion fixant le ^{68}Ga -PSMA-11)

N = 831



Randomisation stratifiée sur:

- Statut ECOG (0-1 ou 2)
- LDH (haut ou bas)
- Métastases hépatiques (oui / non)
- Inhibiteur de la voie des récepteurs aux androgènes dans SOC (oui / non)

TDM/IRM/Scanner osseux:

- Toutes 8 semaines (traitement)
- Toutes 12 semaines (traitement)
- BICR

Résultats

- **Amélioration des critères de jugement principal :**
 - Augmentation de la SSP radiologique : 8,7 vs 3,4 mois (HR:0,40; IC99:0,29-0,57,p<0,001)
 - SG significativement améliorée : 15,3 vs 11,3 mois (HR:0,61;IC95:0,52-0,74,p<0,001)
- **Tous les objectifs secondaires ont été atteints :** taux de réponse objective, temps de contrôle de la maladie, temps avant 1^{er} évènement osseux
- **Tolérance :** 53% de toxicités de grade 3 ou 4 principalement hématologiques et syndrome sec. Pas de signal d'alerte

Résultats

- **Amélioration des critères de jugement principal :**
 - Augmentation de la SSP radiologique : 8,7 vs 3,4 mois (HR:0,40; IC99:0,29-0,57,p<0,001)
 - SG significativement améliorée : 15,3 vs 11,3 mois (HR:0,61;IC95:0,52-0,74,p<0,001)
- **Tous les objectifs secondaires ont été atteints :** taux de réponse objective, temps de contrôle de la maladie, temps avant 1^{er} évènement osseux
- **Tolérance :** 53% de toxicités de grade 3 ou 4 principalement hématologiques et syndrome sec. Pas de signal d'alerte

Quelle place dans l'arsenal thérapeutique actuel? Et surtout quand ???