

Post ESMO 2019: UROLOGIE

15/10/2019

Louis FRANCOIS

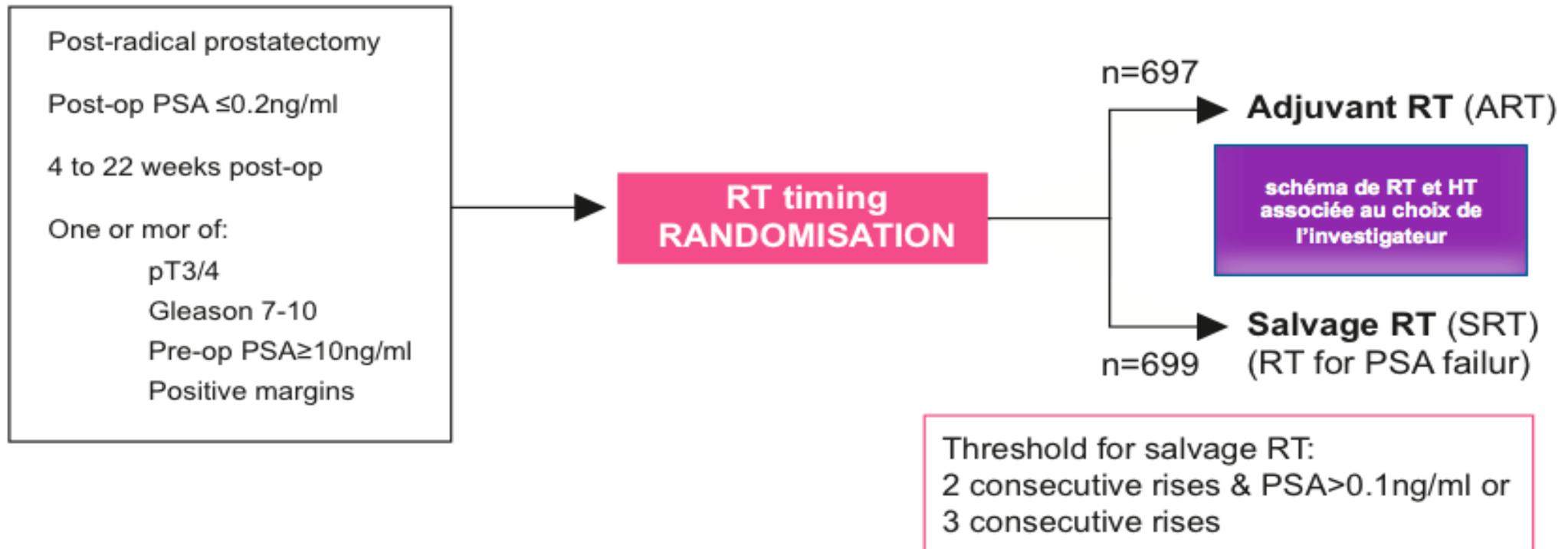
Oncologue médical CH Côte Basque

PROSTATE

- Cancer de prostate localisé:
 - RADICALS
 - Meta-analyse
- Cancer de prostate hormono-naïf M0:
 - STAMPEDE M0
- CRPC M0
 - SPARTAN
- Cancer de prostate hormono-naïf métastatique:
 - STAMPEDE MA
 - Qualité de vie ENZAMET et TITAN
- CRPC métastatique
 - PROFOUND
 - CARD

Essai RADICALS-RT

- **Question : timing optimal de la radiothérapie post-opératoire pour les cancers de la prostate à haut risque opérés : immédiate (ART) ou différée (SRT) ?**
- **RADICALS-RT : étude de phase 3 randomisée**

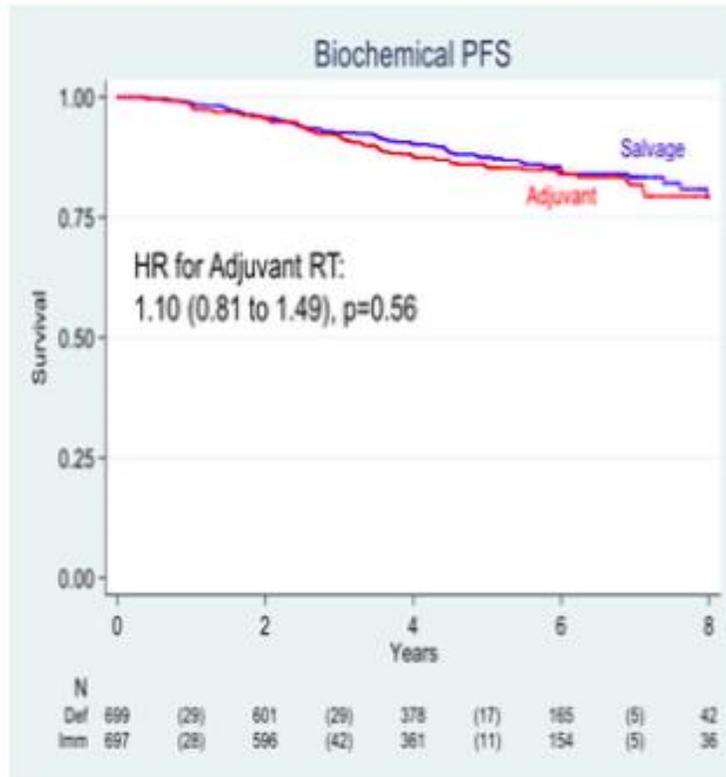


Objectif principal : temps jusqu'à apparition de métastases (données non matures)
 Objectifs secondaires : **SSP biologique, temps jusqu'à initiation d'une HT, toxicité**

TIMING OF RADIOTHERAPY (RT) AFTER RADICAL PROSTATECTOMY (RP)

LBA5191, Parker et al.

RADICALS-RT

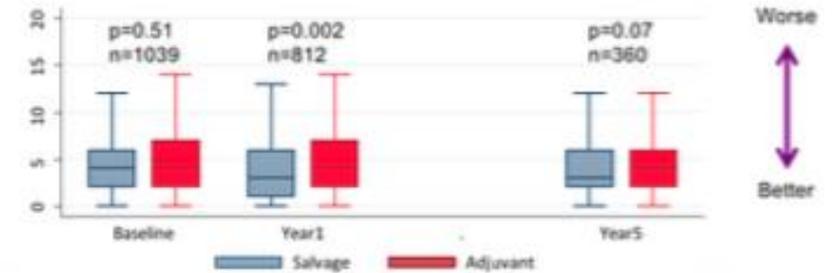


Events:
87 Adjuvant RT
82 Salvage RT

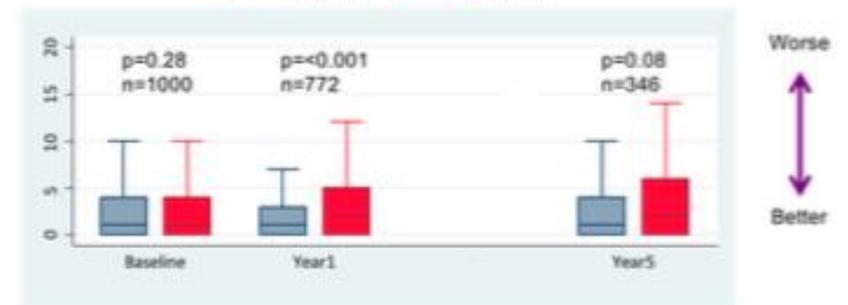
- Safety profile: increased GI and GU toxicities in the adjuvant group

Patient Reported Outcomes

ICS urinary incontinence score



Valzey score



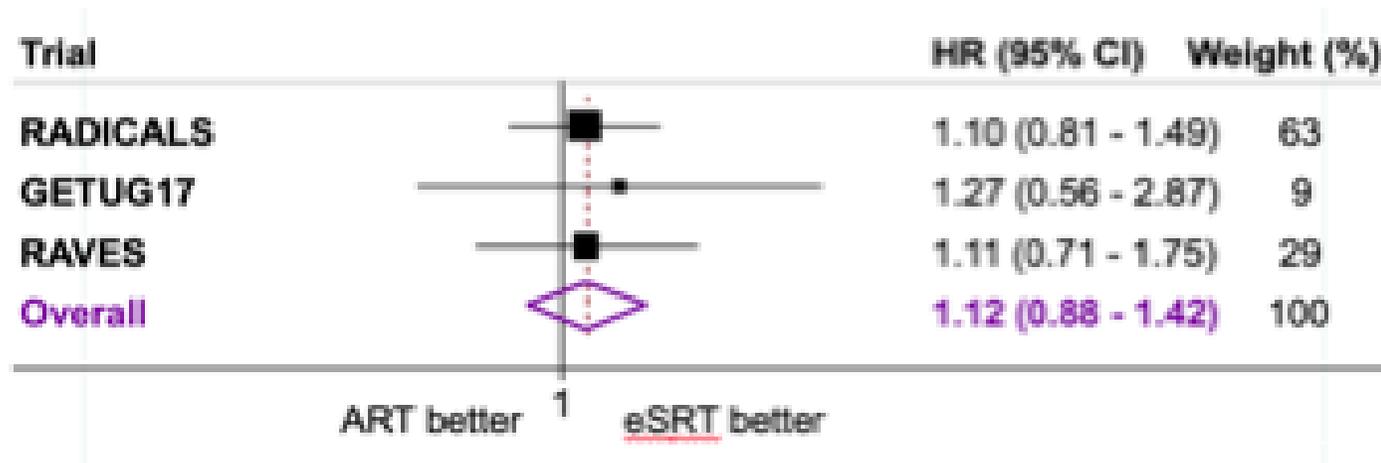
Méta-analyse des 3 essais sur le timing de la RT

- Essais **RADICALS-RT (UK)**, **GETUG-AFU 17 (France)** et **RAVES (Australie)**
 - Méthodologies et populations très hétérogènes
 - Données immatures, à actualiser
 - Résultats préliminaires

	RAVES	GETUG-AFU 17	RADICALS
Key eligibility criteria	Positive margins pT3a / pT3b	Positive margins pT3a / pT3b / pT4	Positive margins pT3a / pT3b / pT4 Gleason 7-10
RT schedule	64/32#	66/33#	66/33# OR 52.2/20#
Use of hormones	No	Yes	Mixed
Trigger for <u>eSRT</u>	PSA ≥ 0.20 ng/ml	PSA ≥ 0.20 ng/ml and rising	PSA > 0.1 ng/ml and rising OR 3 consecutive rising PSA levels
ART timing	≤ 6m of RP	≤ 6m of RP	≤ 6m of RP
<u>eSRT</u> timing	≤ 4m of trigger PSA	PSA > 2 ng/ml	≤ 2m of trigger PSA
Primary outcome	<u>FtBF</u>	EFS	EFS
Trial design	Non-inferiority	Superiority	Superiority

Méta-analyse ARTISTIC

Survie sans évènement (basée sur le PSA)



Différence potentielle absolue de 1% à 5 ans
(95%CI : 1% en faveur de l'ART à 4% en faveur de la SRT)

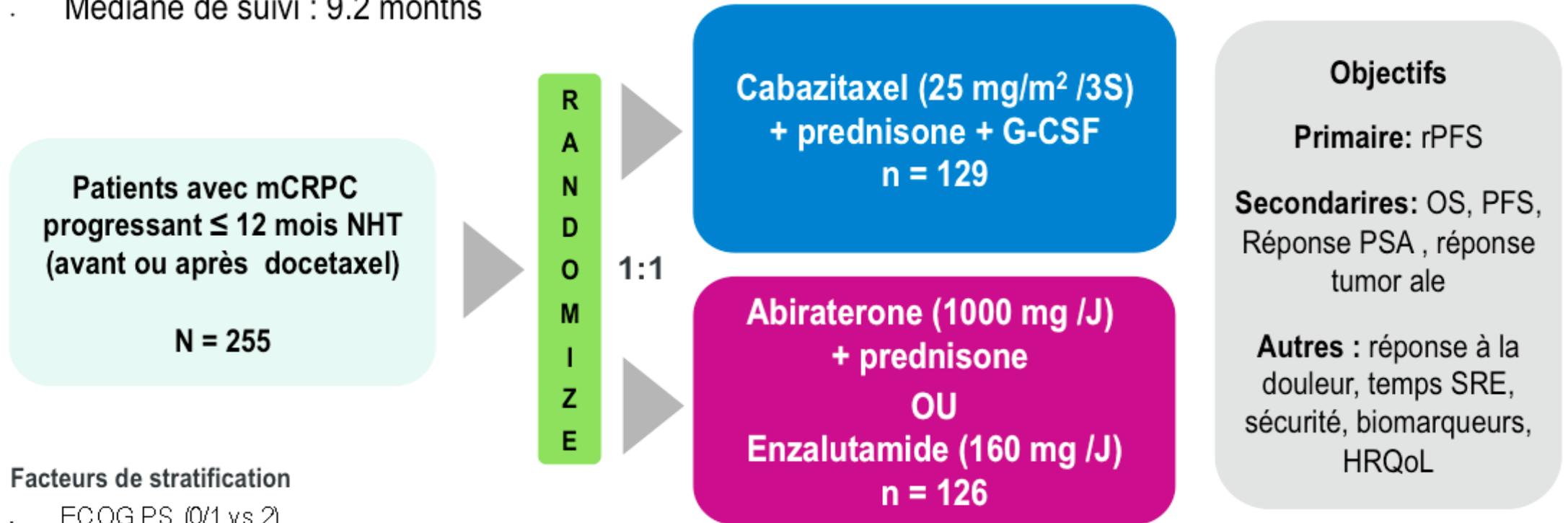
1. Pas de différence entre adjuvant et différé*
2. RT de rattrapage (SRT) = à initier précocement (0,2ng/ml)
3. Discuter l'HT
4. Pour les « très haut risque » = la stratégie multimodale avec ART reste une option valide

* pour les patients représentés dans ces essais

CARD: étude randomisée phase III comparant cabazitaxel (CBZ) à l'abiratérone (ABI) ou l'enzalutamide (ENZ) chez les mCRPC

Inclusion de Nov 2015 – Nov 2018

• Médiane de suivi : 9.2 months



Facteurs de stratification

- ECOG PS (0/1 vs 2)
- Time de progression sous NHT initial (0-6 vs > 6-12 months)
- Moment NHT (avant vs après docetaxel)

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; HRQoL, health-related quality of life; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PSA, prostate-specific antigen; QD, once daily; Q3W, every 3 weeks; rPFS, radiographic progression-free survival.

CARD: caractéristiques des malades

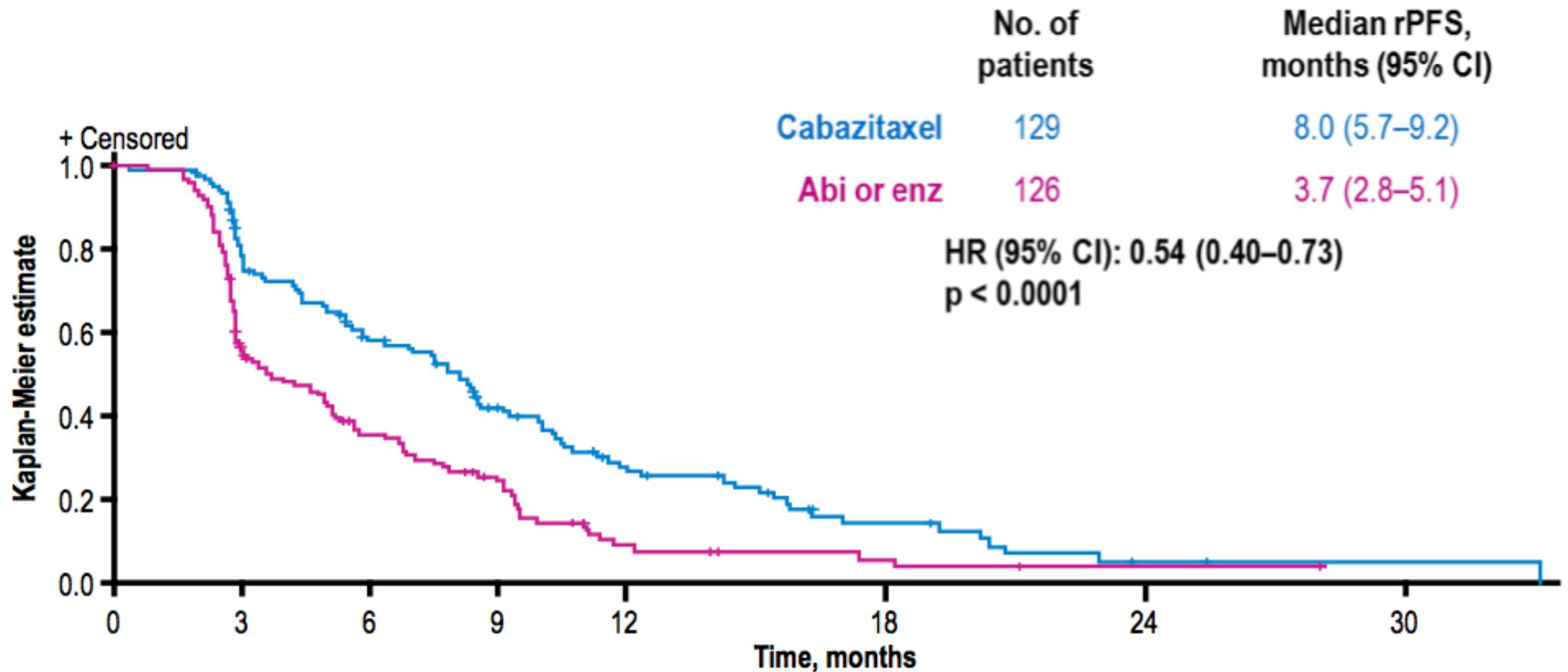
	Cabazitaxel (N = 129)	Abiraterone or enzalutamide (N = 126)
Median age, years (range)	70.0 (46–85)	71.0 (45–88)
≥ 75 years, n (%)	45 (34.9)	34 (27.0)
ECOG PS 0–1, n (%)	123 (95.3)	119 (94.4)
Visceral metastases, n (%)	21 (16.3)	25 (19.8)
Type of progression at study entry, n (%)		
PSA only	11 (8.5)	10 (7.9)
Radiologic (± PSA), no pain	23 (17.8)	16 (12.7)
Pain (± PSA, ± radiologic)	86 (66.7)	90 (71.4)
Gleason 8–10 at diagnosis, n (%)	73 (56.6)	81 (64.3)
M1 disease at diagnosis, n (%)	49 (38.0)	60 (47.6)
Docetaxel/abiraterone in mHSPC, n (%)	14 (10.9)/0	18 (14.3) /1 (0.8)
Prior alternative ARTA, n (%)		
Abiraterone/enzalutamide	56 (43.4)/72 (55.8)	67 (53.2)/59 (46.8)
Received before/after docetaxel	50 (38.8)/79 (61.2)	49 (38.9)/77 (61.1)
Median duration of prior alternative ARTA, months	7.6	8.0

CARD: Tolérance

	Cabazitaxel (N = 126)	Abiraterone or enzalutamide (N = 124)
Median duration of treatment, weeks (range)	22.0 (3–88)	12.5 (2–141)
Median number of cycles administered, n (range)	7 (1–29)	4 (1–45)
At least 1 cycle with dose reduction, n (%)	27 (21.4)	47 (37.9)*
Patients who discontinued study treatment, n (%)	120 (95.2)	117 (94.4)
Reason for treatment discontinuation, n (%)		
Adverse event	25 (19.8)	11 (8.9)
Disease progression	55 (43.7)	88 (71.0)
Investigator's decision**	21 (16.7)	5 (4.0)
Patient's request**	12 (9.5)	4 (3.2)
Poor compliance to protocol	0	1 (0.8)
Lost to follow-up	0	0
Other**	7 (5.6)	8 (6.5)

*17 patients had dose reduction with abiraterone and 30 with enzalutamide; **Discontinuation of cabazitaxel due to investigator decision, patient request or other reason occurred mainly in patients with stable disease who had received a large number of cycles.

Objectif principal: survie sans progression radiologique



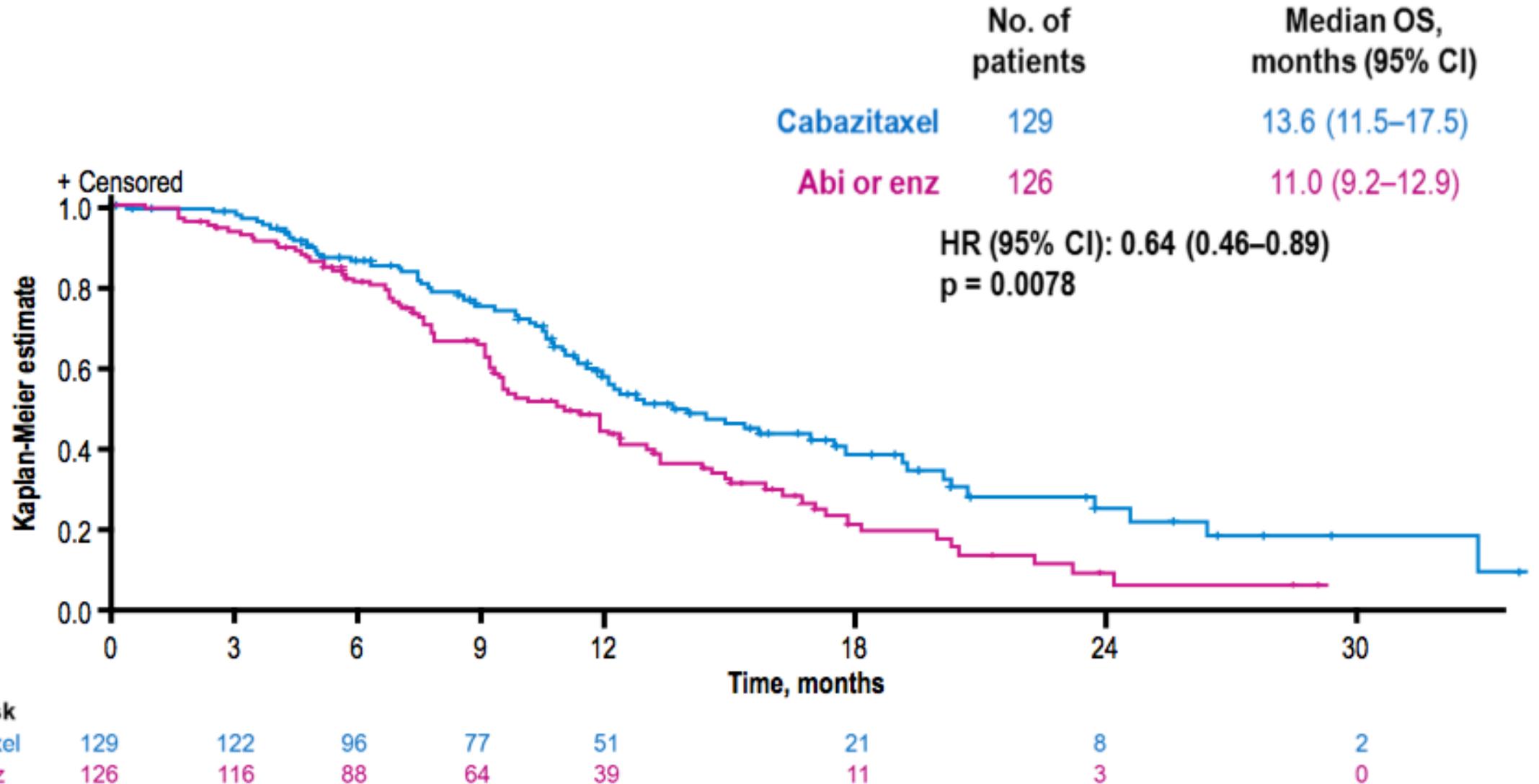
No. at risk	0	3	6	9	12	18	24	30
Cabazitaxel	129	91	64	41	23	9	2	1
Abi or enz	126	61	36	22	7	3	1	0

rPFS: radiologic tumor progression (RECIST 1.1) and/or progression of bone lesions (PCWG2) and/or death from any cause.

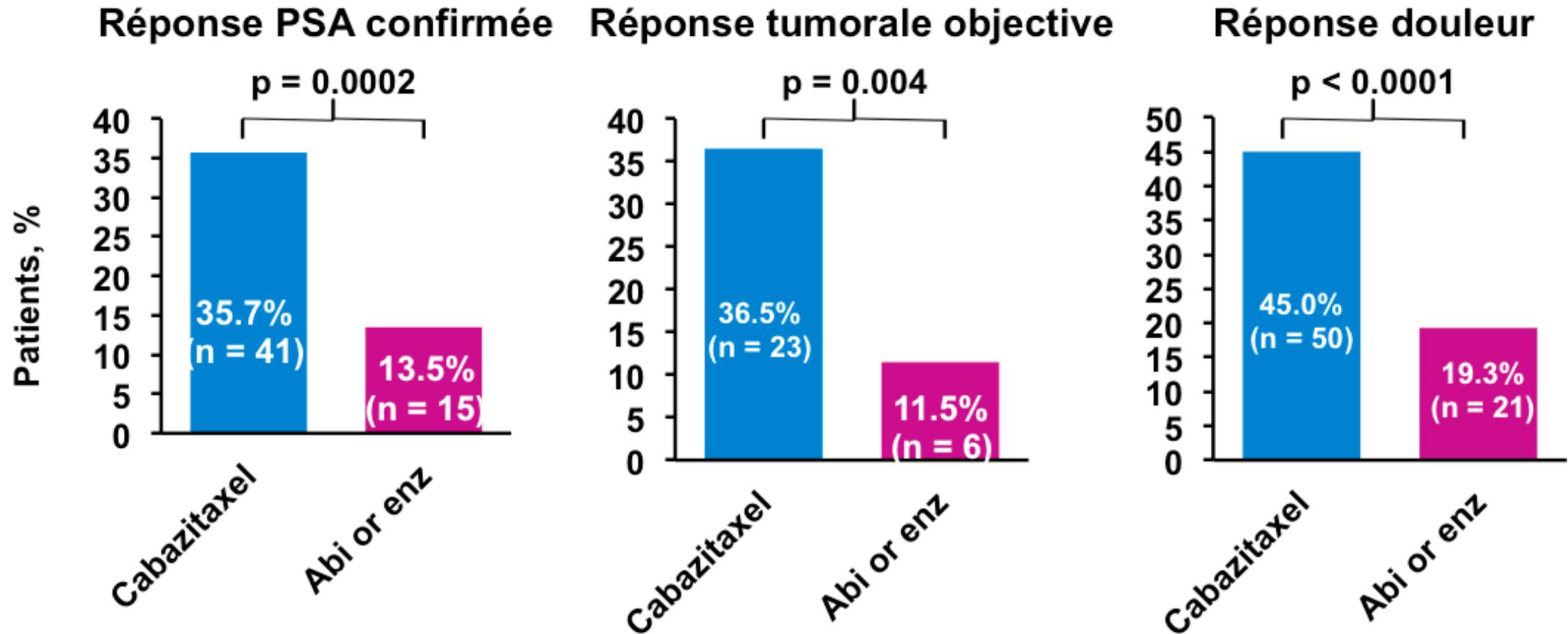
Data cut-off date: 27 March 2019.

Abi. abiraterone; CI. confidence interval; Enz. enzalutamide; PCWG. Prostate Cancer Working Group; RECIST. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

CARD: objectif secondaire: survie globale



CARD: Réponses PSA, tumorale, douleur



Response definitions

PSA: PSA reduction $\geq 50\%$ from baseline, confirmed by a second value at least 3 weeks later. **Tumor:** complete or partial responses according to RECIST 1.1 criteria.

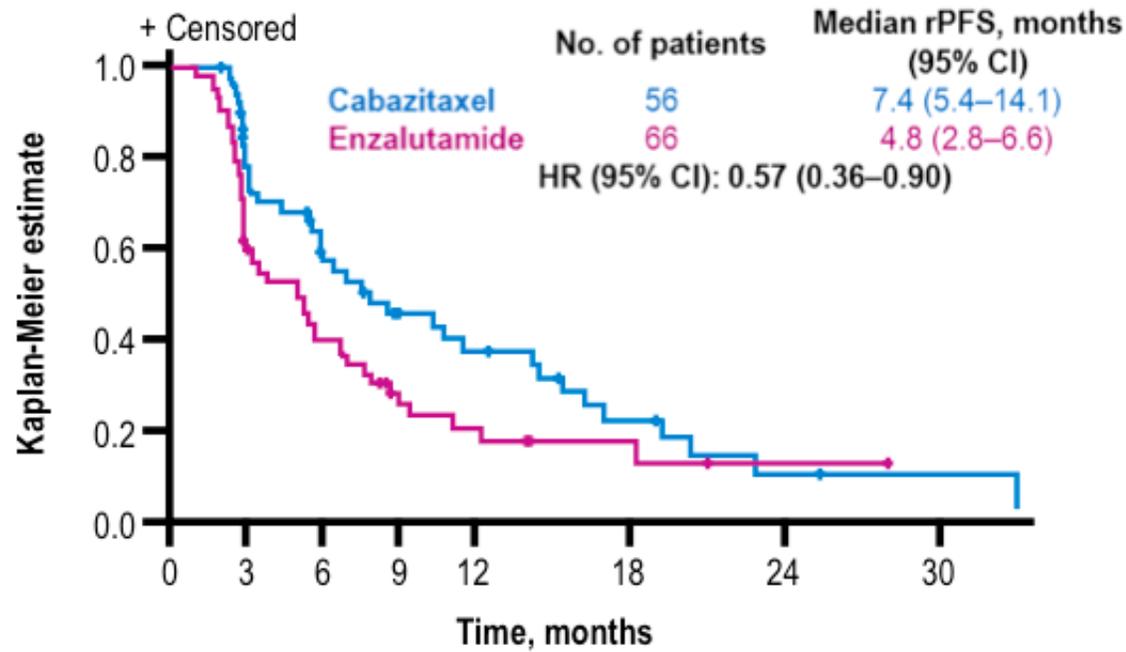
Pain: decrease $\geq 30\%$ from baseline in average BPI-SF pain intensity score at 2 consecutive evaluations ≥ 3 weeks apart without increase in analgesic usage score.

N, patients evaluable for PSA, tumor or pain response.
BPI-SF, Brief Pain Inventory - Short Form.

CARD: rPFS selon la séquence

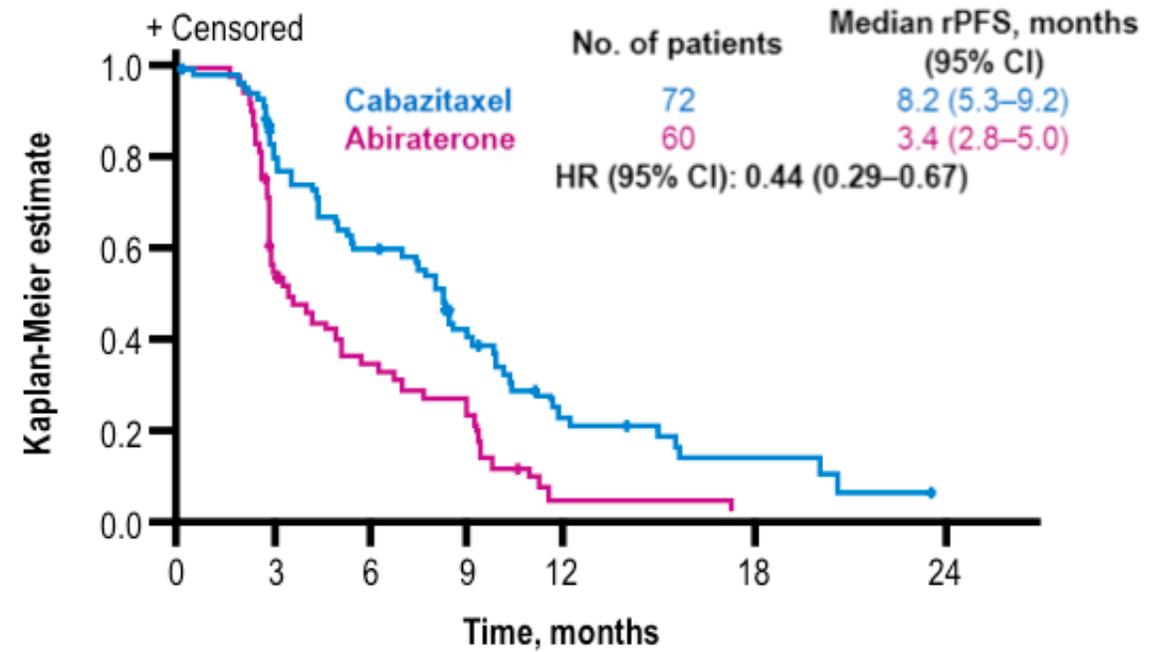
Enzalutamide après docétaxel et abiratérone

Abiratérone après docétaxel et enzalutamide



No. at risk

Cabazitaxel	56	36	24	16	13	6	2	1
Enzalutamide	66	32	19	9	6	3	1	0



No. at risk

Cabazitaxel	72	54	40	25	10	3	0
Abiraterone	60	29	17	13	1	0	0

*Post-hoc analysis.

CARD: Toxicité – Effets secondaires ≥ 3

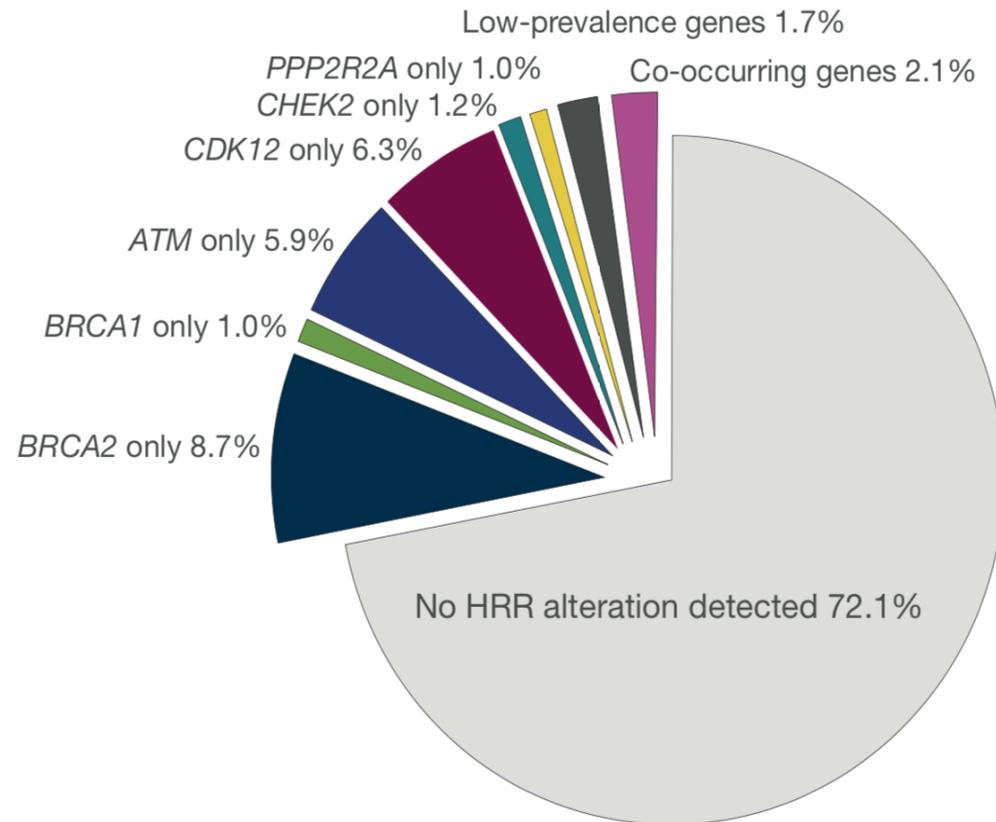
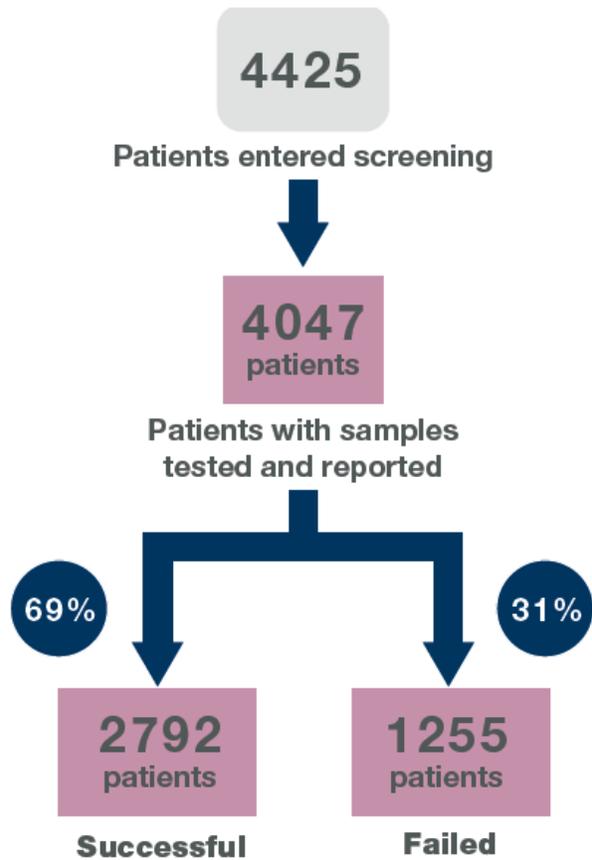
Adverse events, n (%)	Cabazitaxel (N = 126)	Abiraterone or enzalutamide (N = 124)
Infections	10 (7.9)	9 (7.3)
Asthenia/fatigue	5 (4.0)	3 (2.4)
Diarrhea	4 (3.2)	0
Peripheral neuropathy	4 (3.2)	0
Renal disorders**	4 (3.2)	10 (8.1)
Febrile neutropenia	4 (3.2)	0
Spinal cord and nerve root disorders†	3 (2.4)	5 (4.0)
Musculoskeletal pain/discomfort‡	2 (1.6)	7 (5.6)
Cardiac disorders	1 (0.8)	6 (4.8)

*In ≥ 3% of patients in either treatment arm; **Includes acute kidney injury, renal failure and impairment, hydronephrosis, pyelocaliectasis; †Includes sciatica, radiculopathy, spinal cord compression; ‡Includes back pain, flank pain, musculoskeletal discomfort and pain, neck pain, pain in extremities.

Conclusion

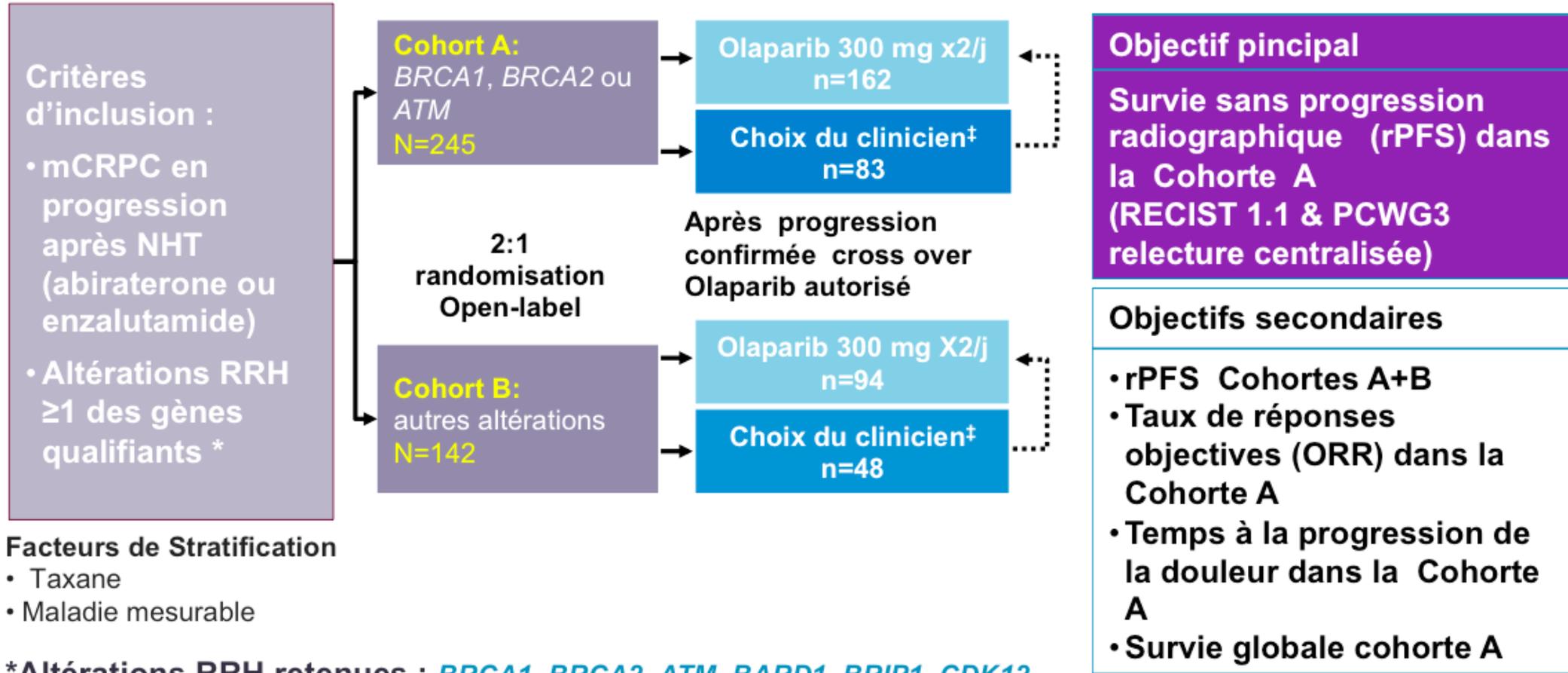
- Objectif principal atteint avec amélioration de la rPFS du cabazitaxel vs abiraterone ou enzalutamide pour les mCRPC pré-traités par docetaxel et NHT < 12 mois
 - Le cabazitaxel réduit le risque de décès de 36% vs ABI ou ENZ
 - Tous les autres objectifs Il sont atteints: PFS, PSA, réponse tumorale, douleur et SRE
 - rPFS supérieure avec cabazitaxel quelle que soit la séquence de NHT
- CABAZITAXEL = STANDARD en 3ème ligne pour ces patients**

PROFOUND: phase III évaluant l'olaparib versus l'enzalutamide ou abiraterone chez les patients mCRPC avec une altération des gènes de la recombinaison homologue de l'ADN (HRR)



PROFOUND

Schéma du traitement / NGS réalisé par la Foundation One®



*Altérations RRH retenues : BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D and/ or RAD54L après analyse du tissu tumoral

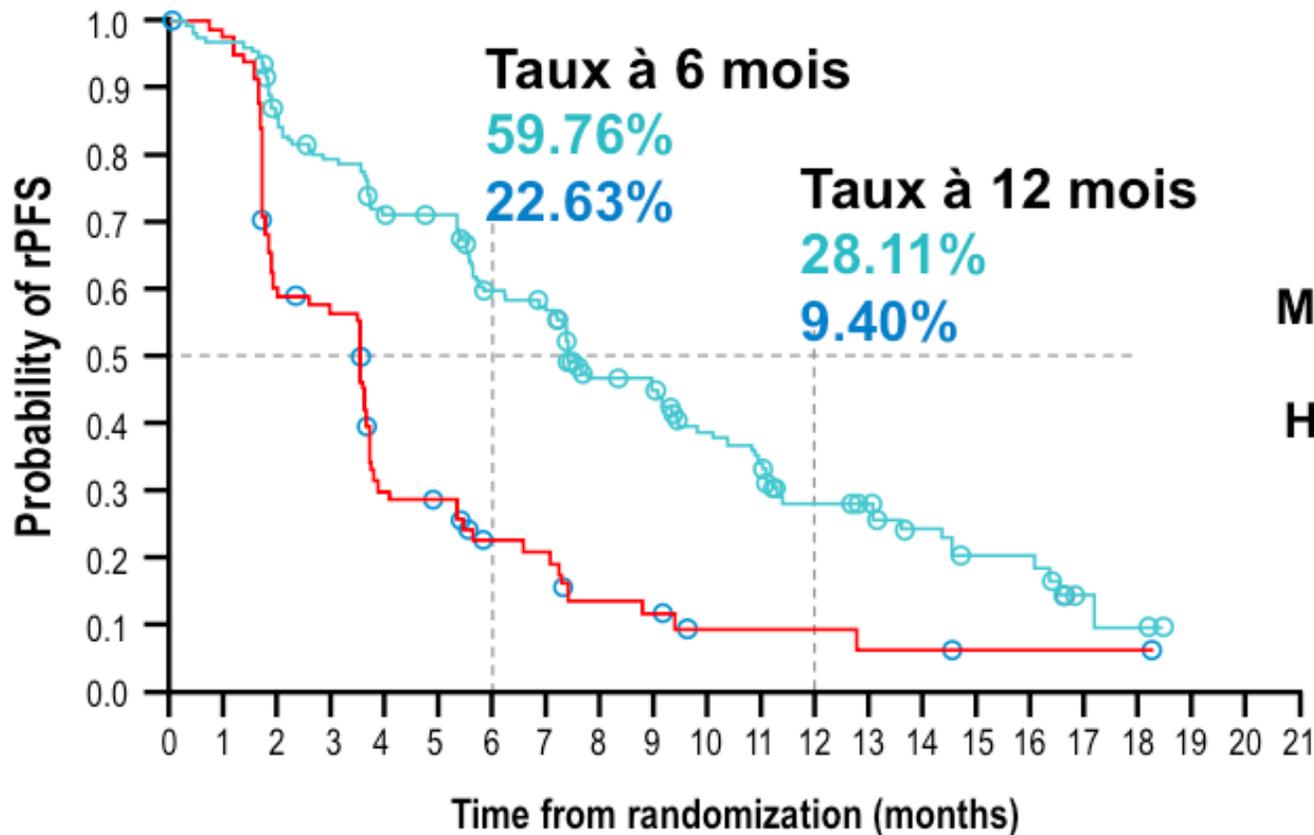
‡ Choix du physicien entre enzalutamide (160 mg /j) ou abiraterone (1000 mg/j + prednisone [5 mg 2x/j]) BICR, relecture centralisée indépendante

Caractéristiques des patients

Patients avec des alteration(s) dans un des gènes <i>BRCA1, BRCA2</i> RRH gene, n (%)	ATM Others
Patients avec plusieurs alterations, n (%)	
Age médian (intervalle), année	
maladie métastatique au diagnostic, n (%)	
Site des metastases, n (%)	Os seulement Atteinte viscérale (poumon, foie) Autre
Maladie mesurable à l'inclusion, n (%)	
Médiane (Q1, Q3) PSA, µg/L	
ECOG performance status, n (%)	0-1 2
Précédente NHT	Enzalutamide seul Abiraterone seul Abiraterone + enzalutamide
prétraitement par taxane, n (%)	Yes Docetaxel seul Cabazitaxel seul Docetaxel+cabazitaxel

Cohort A		Cohorts A+B †	
Olaparib (N=162)	choix du clinicien (N=83)	Olaparib (N=256)	choix du clinicien (N=131)
88 (54.3)	52 (62.7)	89 (34.8)	52 (39.7)
60 (37.0)	24 (28.9)	62 (24.2)	24 (18.3)
-	-	88 (34.4)	44 (33.6)
14 (8.6)	7 (8.4)	17 (6.6)	11 (8.4)
68 (47-86)	67 (49-86)	69 (47-91)	69 (49-87)
38 (23.5)	19 (22.9)	66 (25.8)	25 (19.1)
57 (35.2)	23 (27.7)	86 (33.6)	38 (29.0)
46 (28.4)	32 (38.6)	68 (26.6)	44 (33.6)
49 (30.2)	23 (27.7)	88 (34.4)	41 (31.3)
95 (58.6)	46 (55.4)	149 (58.2)	72 (55.0)
62.2 (21.9, 280.4)	112.9 (34.3, 317.1)	68.2 (24.1, 294.4)	106.5 (37.2, 326.6)
151 (93.2)	80 (96.4)	243 (94.9)	126 (96.2)
11 (6.8)	3 (3.6)	13 (5.1)	4 (3.1)
68 (42.0)	40 (48.2)	105 (41.0)	54 (41.2)
62 (38.3)	29 (34.9)	100 (39.1)	54 (41.2)
32 (19.8)	14 (16.9)	51 (19.9)	23 (17.6)
106 (65.4) ‡	52 (62.7)	170 (66.4)	84 (64.1)
74 (45.7)	32 (38.6)	115 (44.9)	58 (44.3)
2 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)
29 (17.9)	20 (24.1)	51 (19.9)	26 (19.8)

Objectif principal: rPFS cohorte A

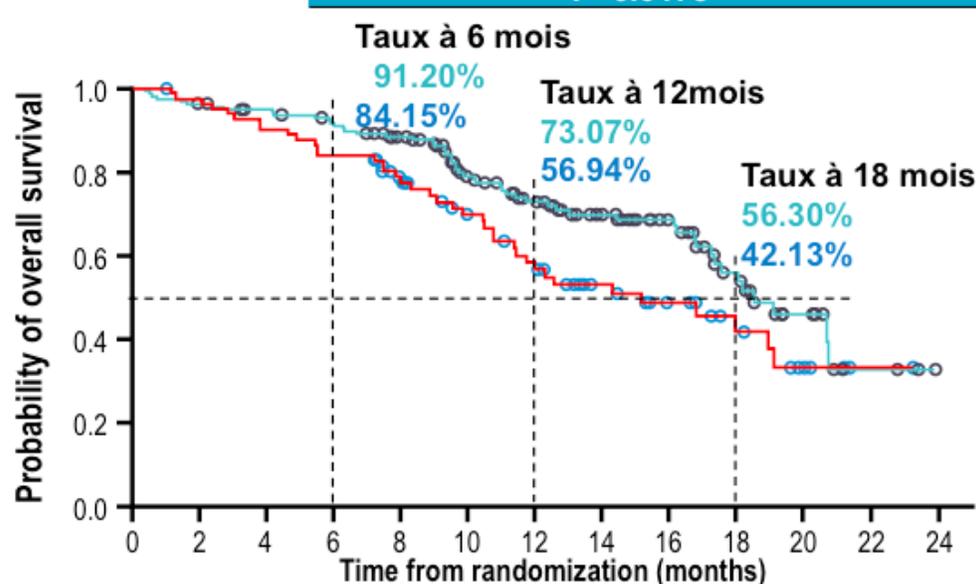


	Olaparib (N=162)	Choix du clinicien (N=83)
Evènements (%)	106 (65.4)	68 (81.9)
Médiane rPFS (mois)	7.39	3.55
Hazard ratio (95% CI)	0.34 (0.25, 0.47) P<0.0001	

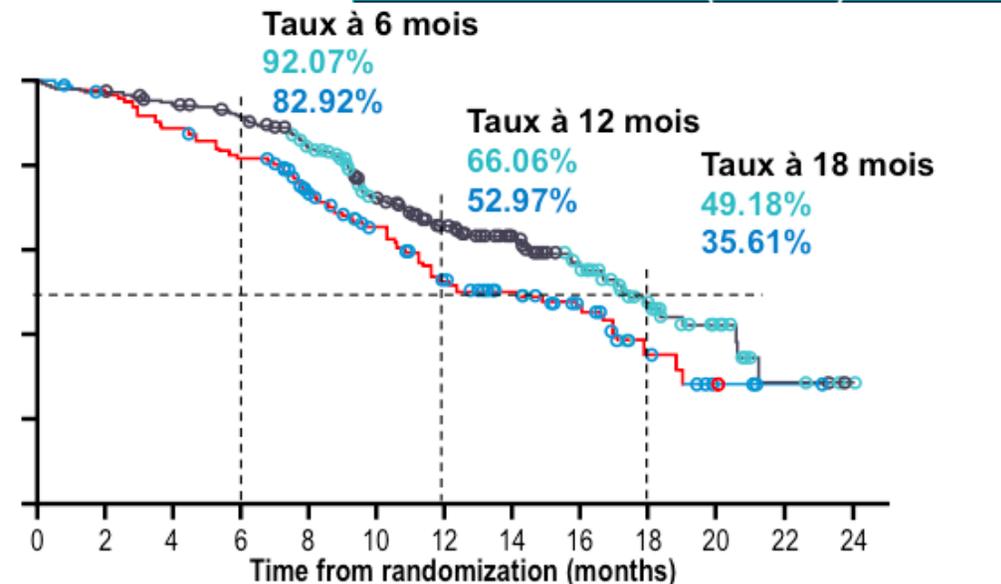
No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Olaparib	162	149	126	116	102	101	82	77	56	53	42	37	26	24	18	11	11	3	2	0	0	0
Physician's choice	83	79	47	44	22	20	13	12	7	6	3	3	3	2	2	1	1	1	1	0	0	0

Objectif II: analyse intermédiaire de la survie Cohorte A et A + B

Cohorte A	Olaparib (N=162)	Choix du clinicien (N=83)	Cohorte A+B	Olaparib (N=256)	Choix du clinicien (N=131)
	Médiane OS (months)	18.50		15.11	Médiane OS (months)
Hazard ratio (95% CI)	0.64 (0.43, 0.97) P=0.0173 [†]		Hazard ratio (95% CI)	0.67 (0.49, 0.93) P=0.0063 (nominal)	



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Olaparib	162	150	125	76	46	11	0						
Physician's choice	83	74	54	34	18	6	0						



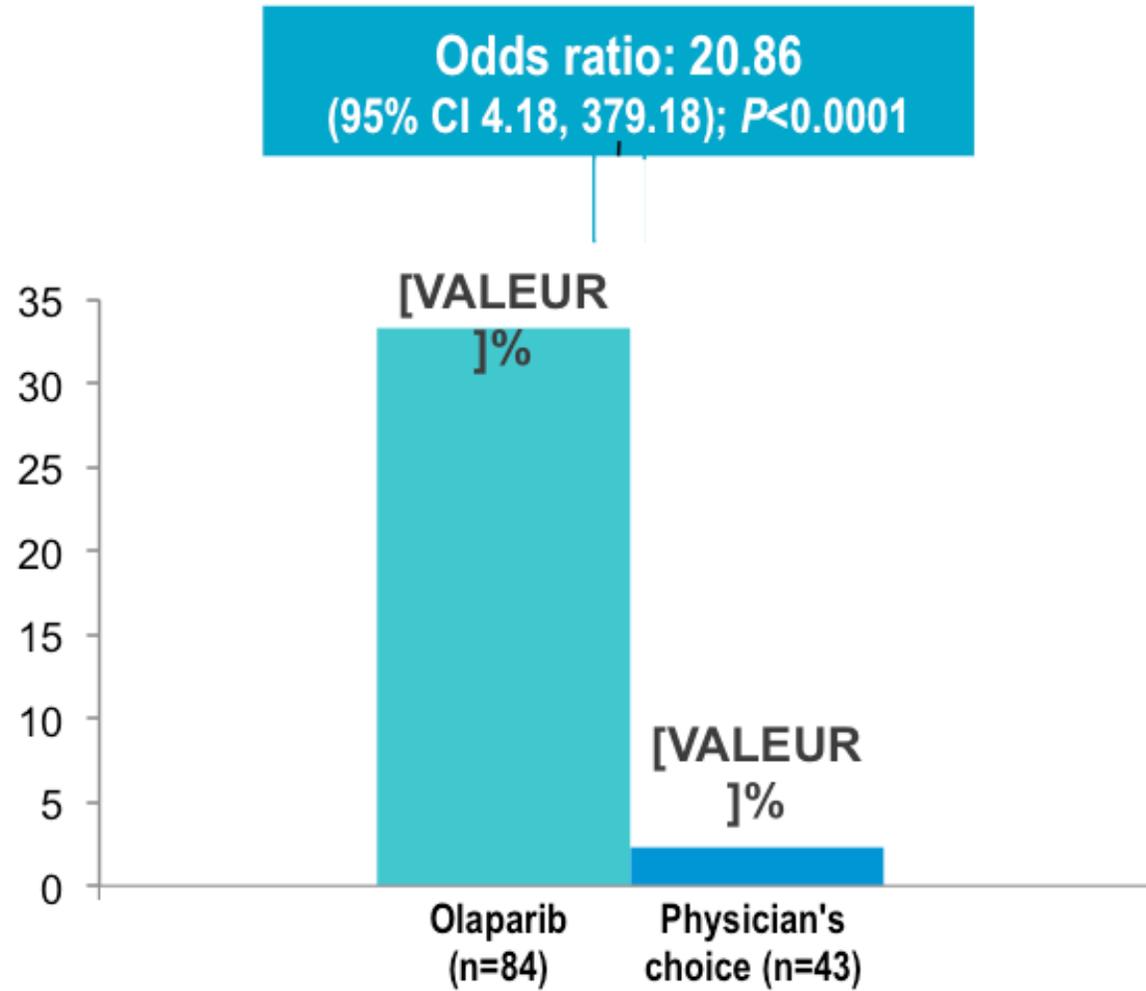
No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Olaparib	256	240	187	106	58	17	1						
Physician's choice	131	115	79	46	25	6	0						

80.6% dans la Cohorte A et 84.6% dans la Cohorte B ont eu un cross over avec l'olaparib

*38% maturity in Cohort A; 41% maturity in Cohort A+B; final analysis planned after ~146 deaths in Cohort A (60% maturity)

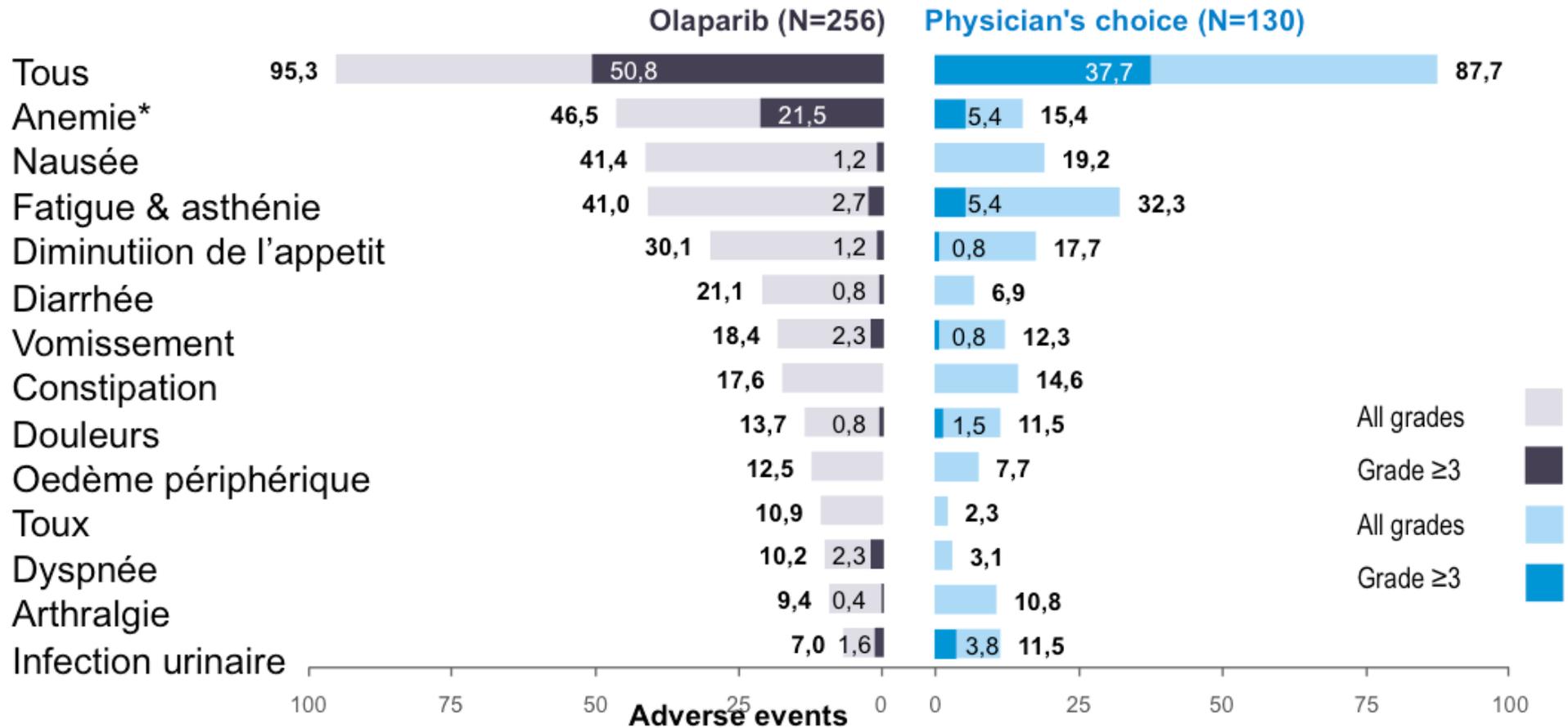
[†]Alpha spend at interim was 0.01; statistical significance not reached

Taux de réponse objective Cohorte A



Confirmed ORR was assessed in patients with measurable disease by BICR using RECIST v1.1 and PCWG3

AEs les + fréquents ($\geq 10\%$ dans chaque bras) dans les cohortes A + B

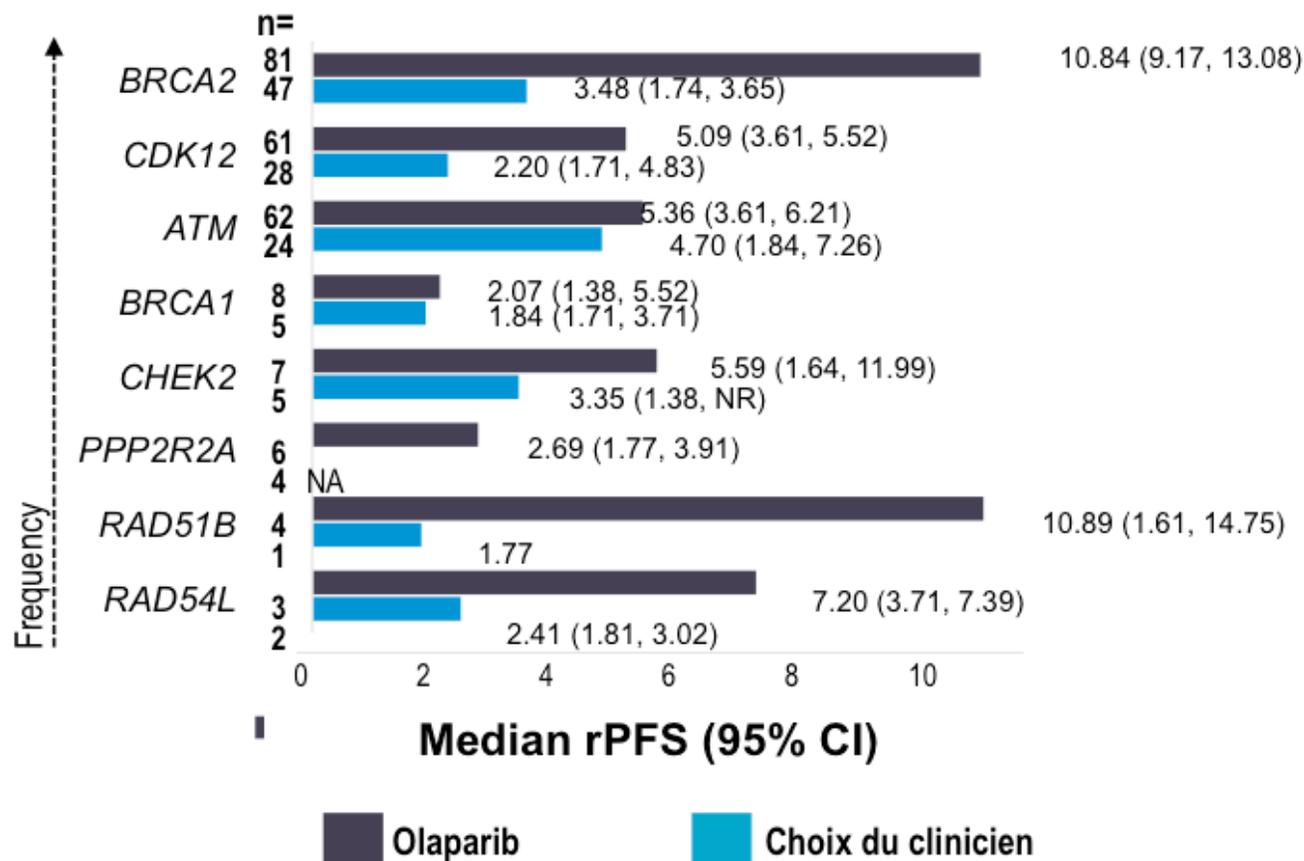


- 4.3% Embolie pulmonaire avec l'olaparib vs 0.8% NHT; aucune n'a entraîné le décès
- Pas de syndrome myelodisplasique de décrit ou de leucémie aigue

*Anémie (46.1%) et diminution de l'Hb (0.4%)

Analyses exploratoires de la rPFS gène par gène

- 7 gènes sur 15 ont une fréquence d'altération trop faible pour une description statistique (<5 patients)
- 97% des patients ont été randomisés sur une altération d'un seul gène RRH (8/15 gènes une anomalie)
- Efficacité de l'olaparib pour d'autres gènes comme CDK12, RAD51B
- L'analyse n'est pas simple en raison de facteurs confondants par de X facteurs



NA, non atteint

Conclusion

- Chez patients mCRPC avec altérations de BRCA 1/BRCA2 et/ou ATM, déjà prétraités par NHT, l'olaparib montre // traitement au choix de l'investigateur (AA + prednisone ou enzalutamide) une amélioration significative:
 - de la survie sans progression radiologique 7,39 vs 3,55 mois (HR 0,34)
 - du taux de RO 33,3 % versus 2,3% (OR 20,86)
 - du retard médian à l'apparition de douleurs
- Malgré un cross over de > 80%, l'analyse intermédiaire montre une tendance favorable à l'amélioration de la survie globale 18,5 vs 15,11 mois (HR 0,64)

**→ 1^{er} essai de phase III positif d'une thérapie ciblée
chez population mCRPC sélectionnée par un biomarqueur**

UROTHELIAL

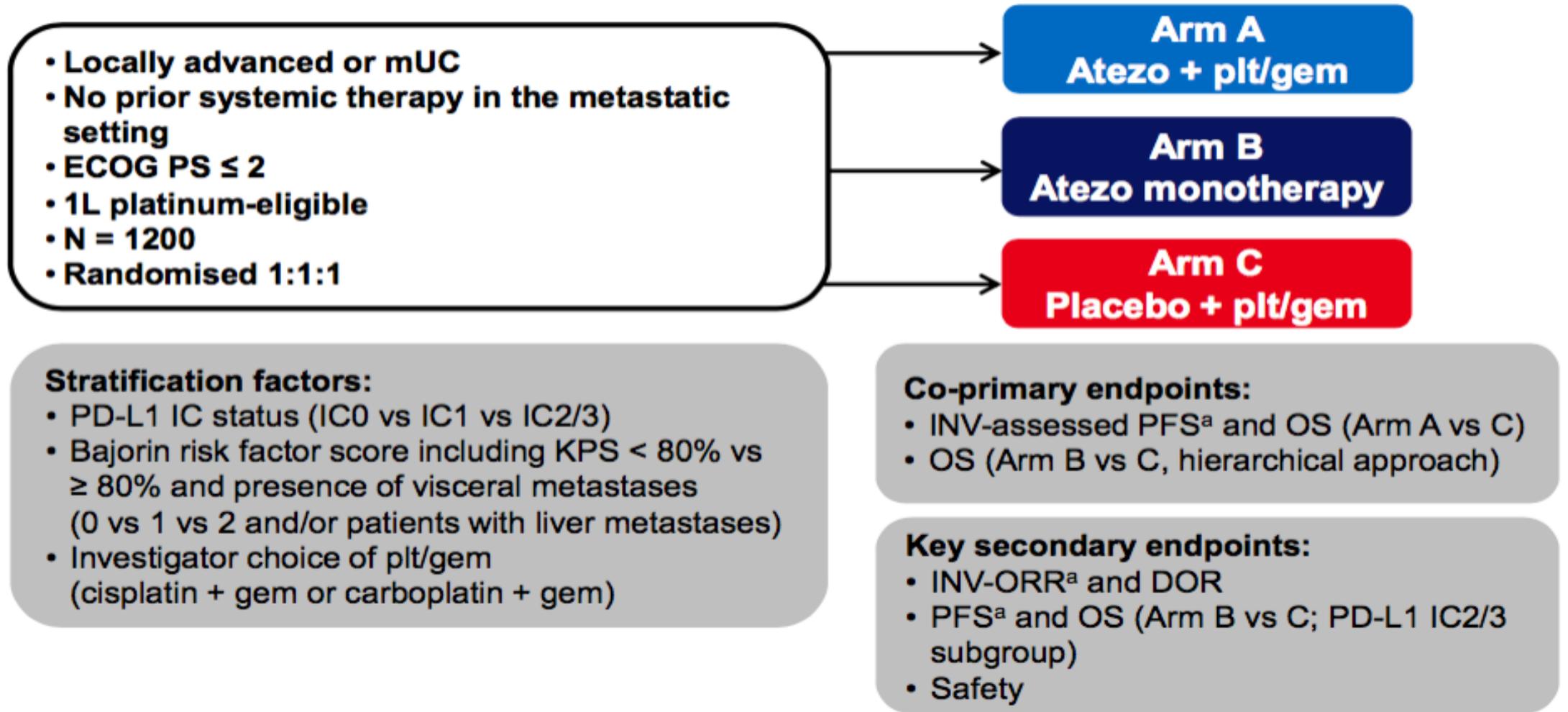


- Néo-adjuvant:
 - NABUCCO
- Métastatique:
 - IMVigor 130 1^{ère} ligne
 - BISCAYE
 - TROPHY 01
 - EV 103

IMVigor 130: association chimiothérapie + IO en 1^{ère} ligne métastatique

- Pas d'avancée depuis > 20 ans pour le traitement de 1^{ère} ligne des carcinomes urothéliaux métastatiques
 - Standard: cisplatine > OS 12-14 mois
 - Si « unfit »: carboplatine > OS 8-12 mois
- Immunothérapie (IO):
 - Bénéfice démontré en 2^{ème} ligne après échec de cisplatine
 - Approuvé en monothérapie en 2^{ème} ligne puis en 1^{ère} ligne chez patients inéligibles au cisplatine PDL1 +

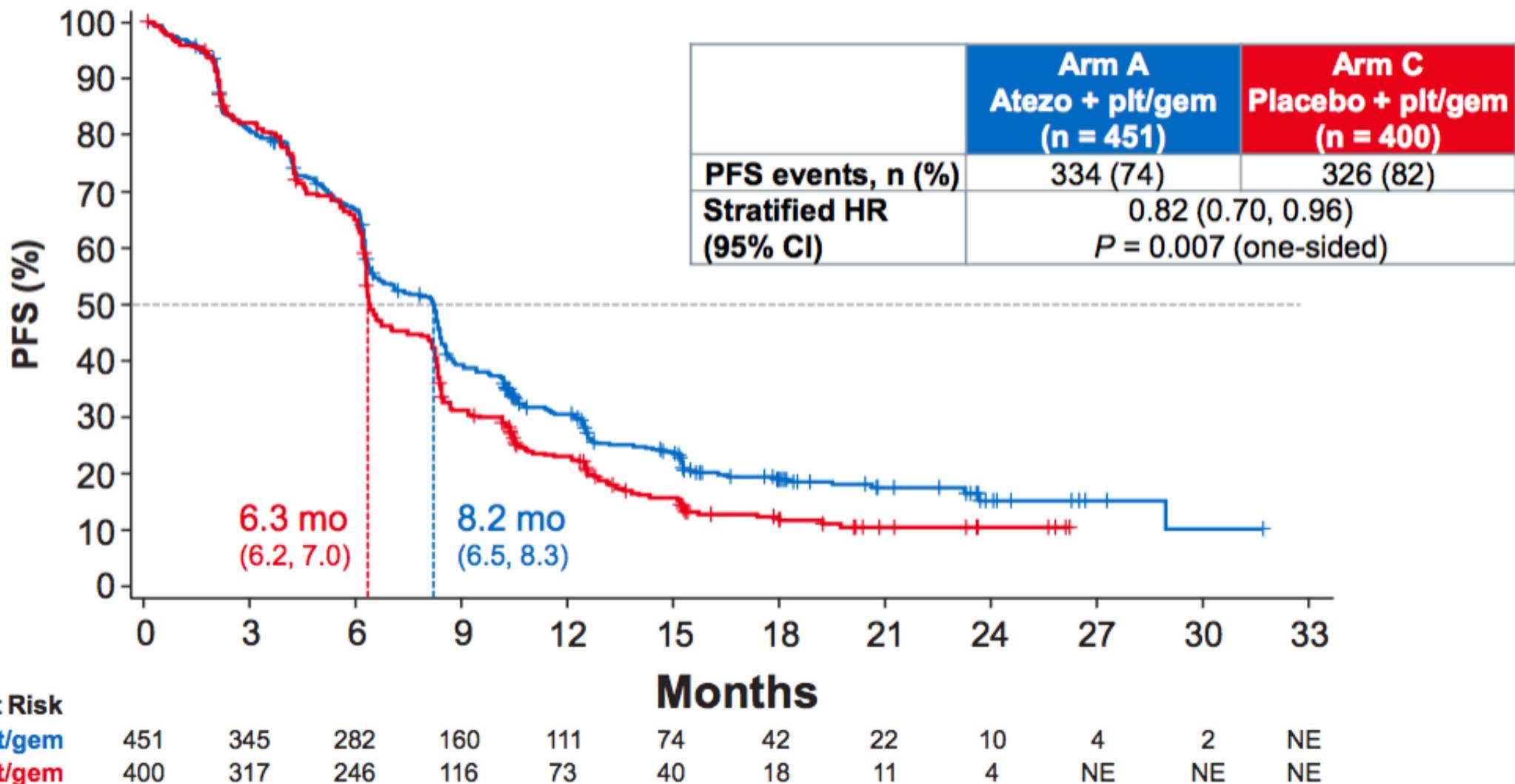
IMvigor130 study design



IMvigor130 baseline characteristics

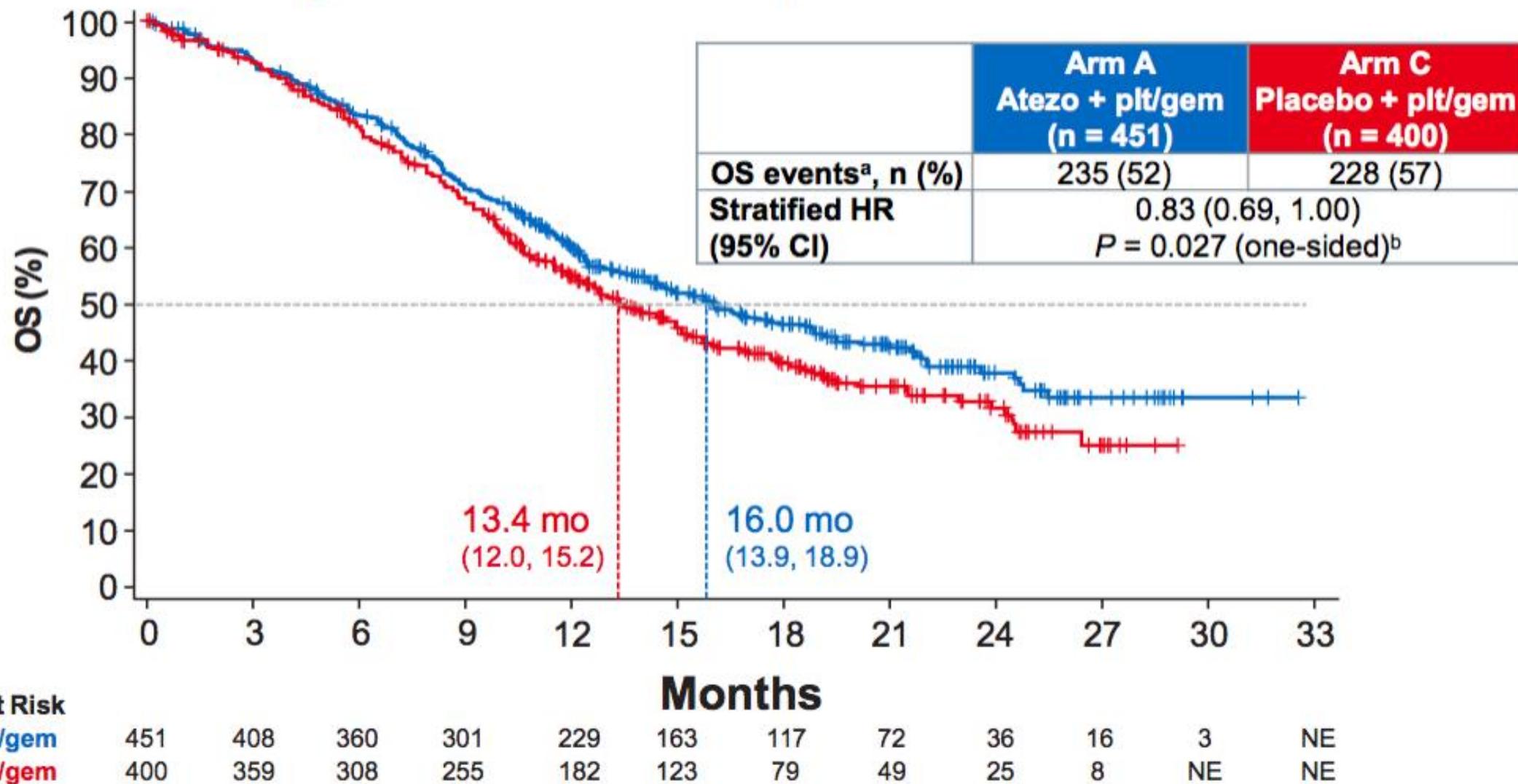
Characteristic	Atezo + plt/gem (n = 451)	Placebo + plt/gem (n = 400) ^a	Atezo (n = 362)
Median age (range), y	69 (31-87)	67 (33-89)	67 (36-87)
ECOG PS, n (%)			
0	182 (40)	173 (43)	157 (43)
1	209 (46)	187 (47)	174 (48)
2	60 (13)	40 (10)	31 (9)
Bajorin risk factor score, n (%)			
0	176 (39)	162 (41)	151 (42)
1	169 (37)	149 (37)	134 (37)
2 and/or liver mets	106 (24)	89 (22)	77 (21)
PD-L1 status on IC, n (%)			
IC2/3	108 (24)	91 (23)	88 (24)
IC1	195 (43)	179 (45)	160 (44)
IC0	148 (33)	130 (33)	114 (31)
Cisplatin ineligibility ^b	204 (45)	140 (35)	107 (30)
Renal impairment	113 (25)	94 (24)	65 (18)
Investigator choice of chemotherapy ^c			
Carboplatin	314 (70)	264 (66)	227 (63)
Cisplatin	137 (30)	136 (34)	135 (37)

Final PFS: ITT (Arm A vs Arm C)

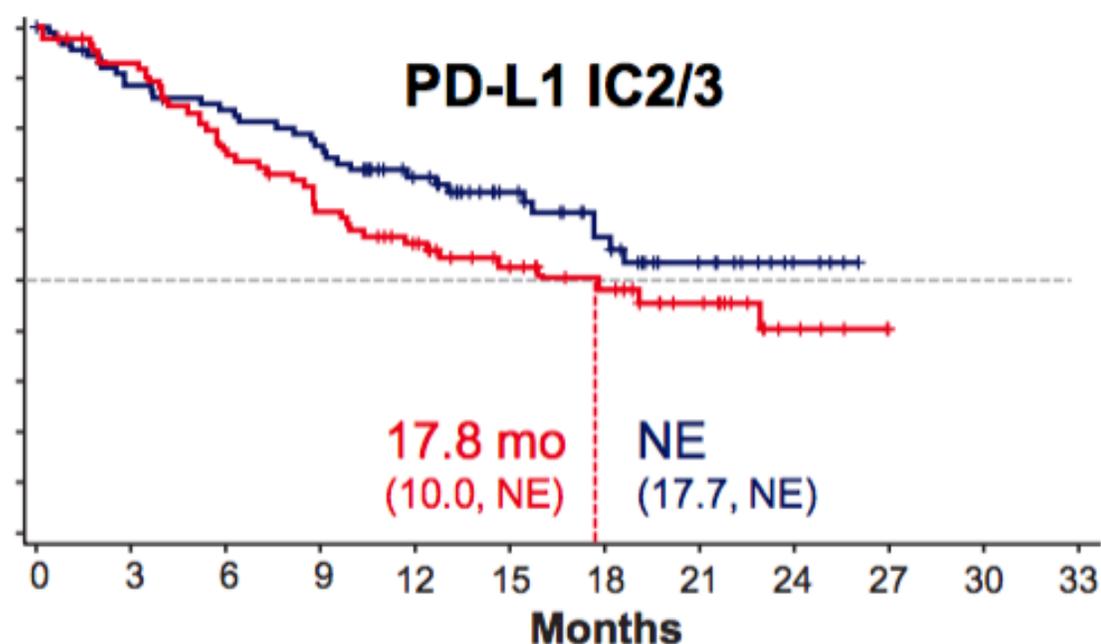
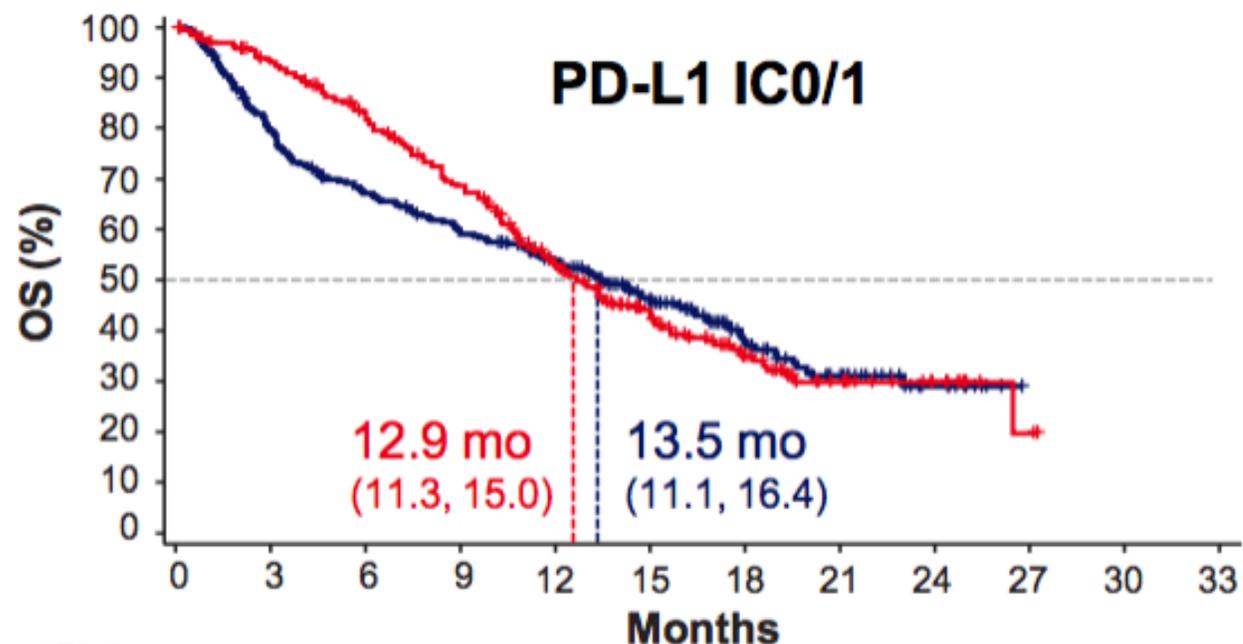


NE, not estimable. Data cutoff 31 May 2019; median survival follow-up 11.8 months (all patients).

Interim OS: ITT (Arm A vs Arm C)



Interim OS: PD-L1 status (Arm B vs Arm C)



No. at Risk

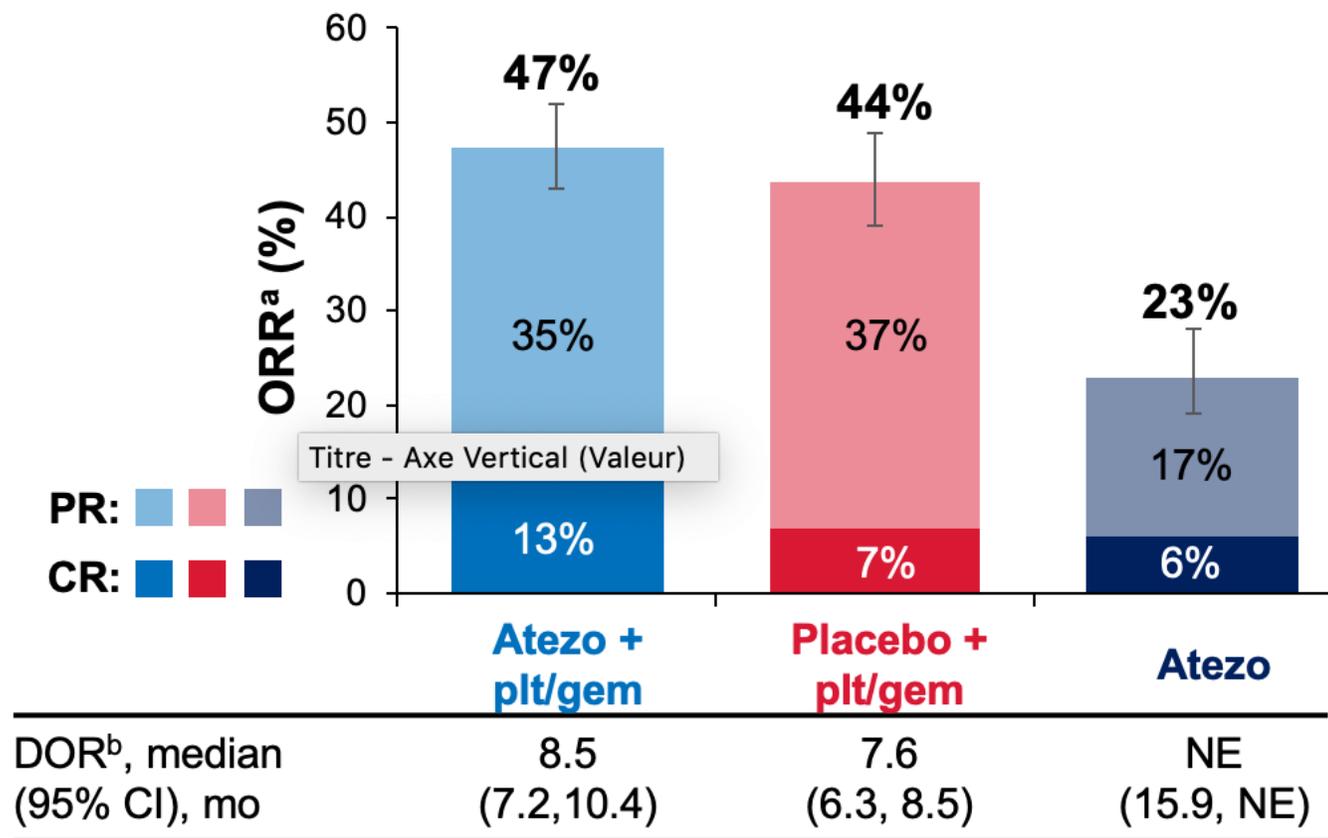
Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Atezo	272	210	175	152	124	85	48	28	11	NE
Placebo + plt/gem	274	246	212	173	116	73	41	21	10	2

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Atezo	88	75	70	64	49	35	24	14	5	NE
Placebo + plt/gem	85	76	62	51	42	30	21	14	5	1

	Arm B Atezo (n = 272)	Arm C Placebo + plt/gem (n = 274)
OS events, n (%)	158 (58)	156 (57)
Unstratified HR (95% CI)	1.07 (0.86, 1.33)	

	Arm B Atezo (n = 88)	Arm C Placebo + plt/gem (n = 85)
OS events, n (%)	33 (38)	42 (49)
Stratified HR (95% CI)	0.68 (0.43, 1.08)	

IMVigor 130: Efficacité – taux de réponse objective et durée de réponse



Data cutoff 31 May 2019; median follow-up 11.8 months.

^a Objective response–evaluable patients: n = 447 in atezo + plt/gem, n = 397 in placebo + plt/gem, n = 359 in atezo.

^b n = 212 in atezo + plt/gem, n = 174 in placebo + plt/gem, n = 82 in atezo.

IMVigor 130: Tolérance

AE, n (%)	Atezo + plt/gem (n = 453)	Placebo + plt/gem (n = 390)	Atezo (n = 354)
Any grade, all cause	451 (100)	386 (99)	329 (93)
Grade 3-4	383 (85)	334 (86)	148 (42)
Grade 5	29 (6)	20 (5)	28 (8)
Any grade, treatment related	367 (81)	315 (81)	54 (15)
Grade 3-4	375 (83)	317 (81)	57 (16)
Grade 5	9 (2)	4 (1)	3 (1)
Any grade, serious	234 (52)	191 (49)	152 (43)
Treatment-related serious AEs	144 (32)	101 (26)	44 (12)
Any grade leading to any treatment discontinuation	156 (34)	132 (34)	22 (6)
Atezo or placebo discontinuation	50 (11)	27 (7)	21 (6)
Cisplatin discontinuation	53 (12)	52 (13)	0
Carboplatin discontinuation	90 (20)	79 (20)	1 (< 1) ^a
Gemcitabine discontinuation	117 (26)	100 (26)	1 (< 1) ^a
Any grade leading to any dose reduction or interruption	363 (80)	304 (78)	112 (32)

AE, adverse event. Safety-evaluable population.

Data cutoff, 31 May 2019; median follow-up, 11.8 months.

^a This patient was randomised to atezo + plt/gem and received atezo; they had an AE of pyrexia that day, and gemcitabine and carboplatin were marked as 'drug withdrawn'. Since no chemotherapy was given, this patient was included in the atezo monotherapy arm for safety analysis.

IMVigor 130: Conclusion

- Etude positive : amélioration de la PFS (co-critère principal) avec la combinaison Atézo-Plat-Gem vs Plat-Gem
- Analyse précoce pour l'OS : bénéfique mais à la limite de la significativité
- Pas de bénéfice PFS/OS de la monothérapie d'Atézo par rapport au Plat-Gem mais meilleure tolérance ==> place à préciser (patients âgés et/ou fragiles PD-L1+ IC2/3 ?)
- Perspectives en 1^{ère} ligne ?

TROPHY -01: Sacituzumab Govitecan post platine ou post IO

- Essai de phase II, analyse intermédiaire programmée
- N=35, post platine, post IO, 80% hommes, âge médian 64a, lourdement pré-traités (69% 3 lignes ou +), 23% de métastases hépatiques
- Sacituzumab govitecan: Ac monoclonal ciblant la trop-2 (/ cellules tumorales), couplé au SN-38 (10mg/kg): ttt IV J1, J8 reprise à J21
- Suivi médian court de 4,1 mois: RO 29% dont 5% de RC
- Tolérance: toxicité hémato (neutropénie)

EV 103: Enfortumab vedotin + Pembrolizumab

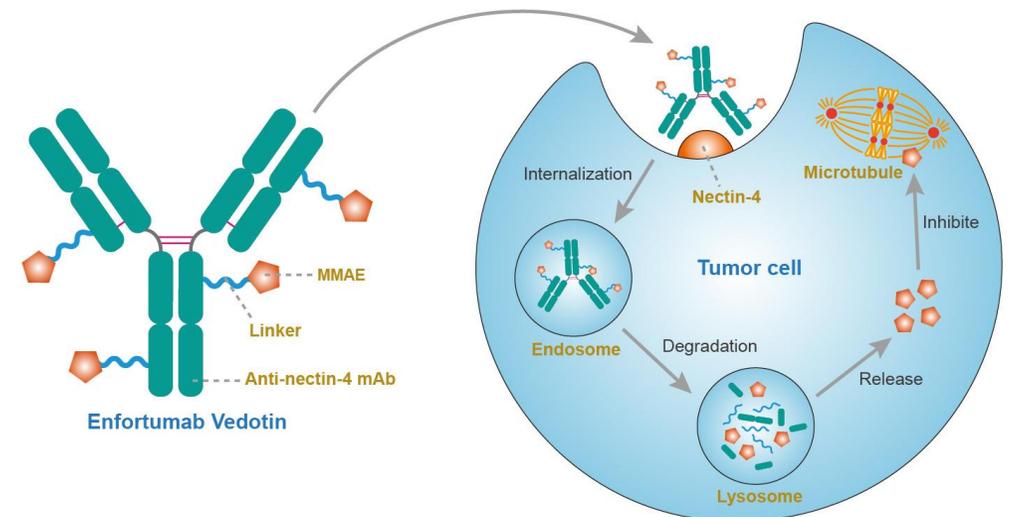
- Combinaison du **Pembrolizumab** et de l'**enfortumab vedotin (EV)**, AC monoclonal ciblant la nectine, et conjugué à l'aurastatine (NCT03288545)

- Phase d'escalade de doses (n=5, en 1ère ligne, cisplatine-inéligibles) + phase d'expansion

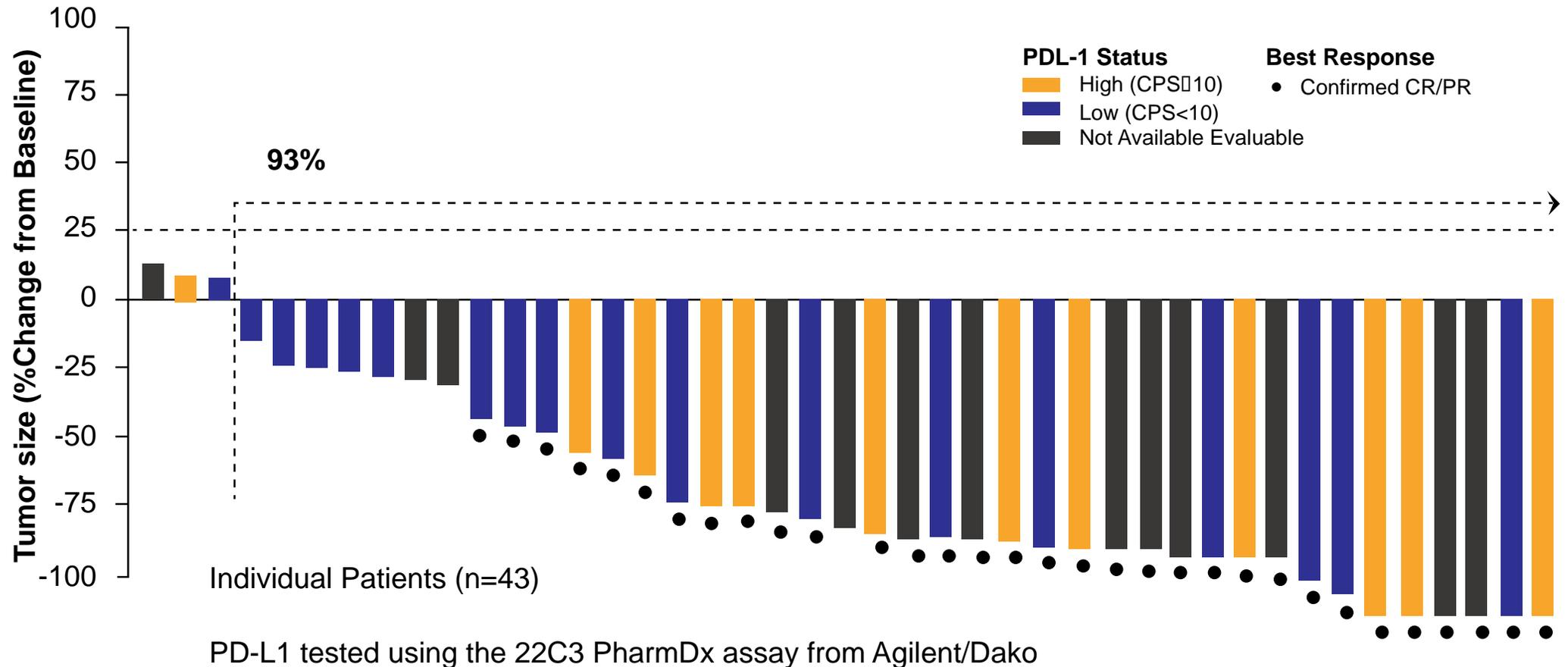
- **N= 40** , cisplatine inéligibles, en 1ère ligne. 80 % d'hommes, âge médian 69 ans (51-90), PS 0 (36%) 1 (51%) 2 (13%), 91% de localisations viscérales, et 33% de localisations hépatiques, PDL1+ > 10 (29%).

- Efficacité : **Taux de réponses objectives : 58% RP et 13 % de RC ; SD : 22%** des patients

- **Tolérance** : Effets II : 51% de grade > 3, dont fatigue (9%), neuropathie périphériques sensorielles (47% tous grades, 4% > gr3), rash (27% tous grades, 7% >Gr3), 11% d'hyperglycémies tous grades, 20% d'effets immuno-induits nécessitant un recours aux corticoïdes. Interruption (9%).



EV 103: Enfortumab vedotin + Pembrolizumab



→ Bénéfice clinique chez 93% des patients (n= 43), tolérance gérable

Merci de votre attention