Session Oncologie Urologique de la Vessie

11 decembre 2024

NIORT

Dr Samuel GOURJAULT

Rétrospectives et perspectives en onco urologie en 2024

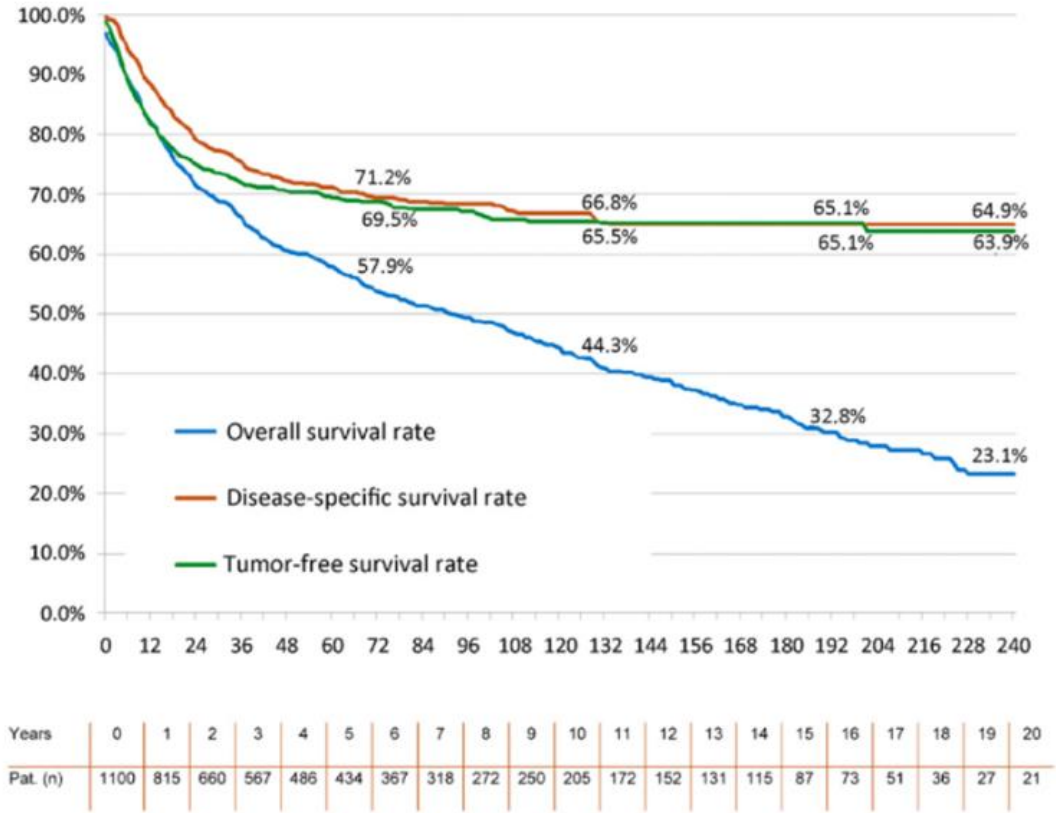
PLAN

- CONFIRMATION DU NEOADJUVANT
- PLACE DE L'ADJUVANT
- NOUVEAUTES PEC METASTATIQUE

GENERALITES

- 13 000 TVIM/an en F 5800 décès
- ! 10-15% : FGFr HER2 BRCA MMR EpCAM
- 5% de TVES : penser LYNCH (MSH2)
- PDL1
- BILAN d'EXTENSION : - standard : TDM URO + THORAX
  - en vogue : IRM (T) + TDM + TEP

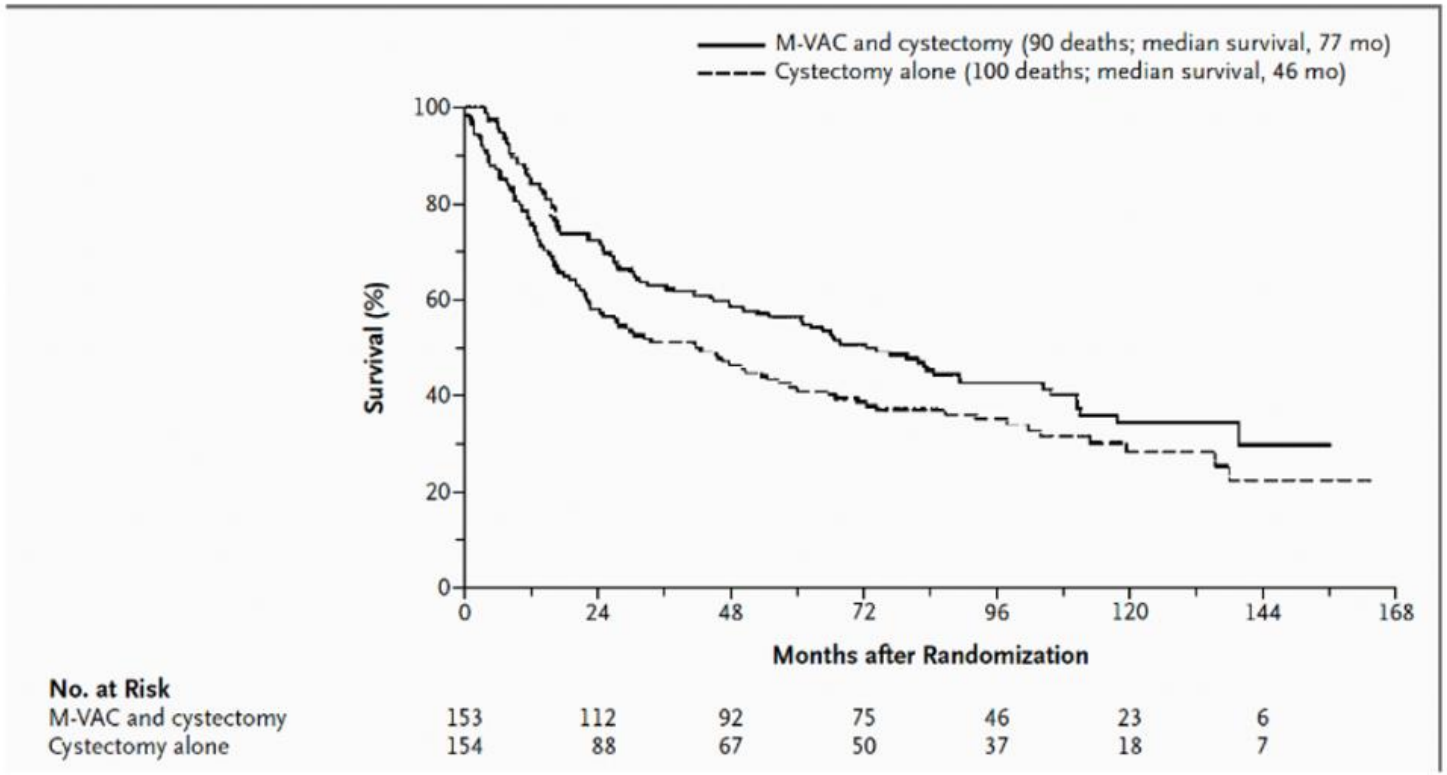
Chirurgie d'emblée…



Years	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Pat. (n)	1100	815	660	567	486	434	367	318	272	250	205	172	152	131	115	87	73	51	36	27	21

Hautmann et al, EUROPEAN UROLOGY 2 0 1 2

Chimiothérapie néoadjuvante



Grossman et al, NEJM 2003

NEOADJUVANT

- **<u>cT2 à cT4a N0M0</u>** et précède CYSTECTOMIE.

(OS cystect seule 30-70% ; 50% seront M ->µméta au diagn)

- !!! histo sur copeaux résection : basal, en nid, malpig ou µpap >50%

  => risque de moins bonne réponse

- Si embols copeaux : bilan extension récent

- Patient <u>FIT CisPlatine</u> : <u>PS<2</u> <u>Cl>60 ml/min</u> à chaque C (si Cl<40 : CI)

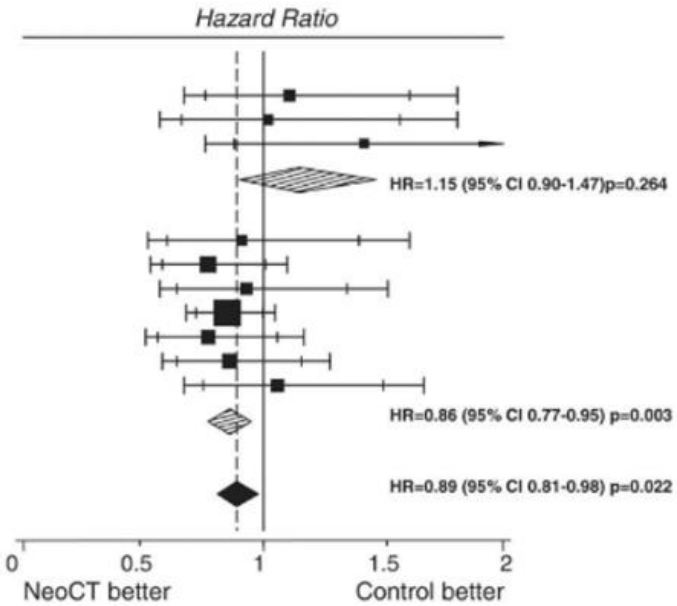
  entre ces 2 valeurs juger de l'amélioration potentielle

  !! IC, hypoacousie ou neurop. sévères

  => sinon CYSTECTOMIE ou TTT TRIMODAL

Chimiothérapie néoadjuvante

	(no. events/no. entered) CT	Control	O-E	Variance
Single agent platinum				
Wallace [2]	59/83	50/76	2.74	27.18
Martinez-Pineiro [3]	43/62	38/59	0.33	20.11
Raghavan [2]	34/41	37/55	5.85	16.51
Sub-total	136/186	125/190	8.92	63.80
Platinum-based combinations				
Cortesi unpublished	43/82	41/71	-1.87	20.84
Grossman [9]	98/158	108/159	-13.61	51.00
Bassi [5]	53/102	60/104	-1.95	28.13
MRC/EORTC [6]	275/491	301/485	-23.69	143.61
Malmström [8]	68/151	84/160	-9.97	37.94
Sherif [8]	79/158	90/159	-6.37	42.18
Sengeløv [7]	70/78	60/75	1.79	31.96
Sub-total	686/1220	744/1213	-55.67	355.65
Total	822/1406	869/1403	-46.75	419.45



Éradiquer les micro-métastases
Réduire la taille tumorale (32 % de ypT0)
Gain de survie significatif :

- **+ 5 % de bénéfice en OS à 5 ans**
- **Confirmé + 6 % en OS à 8 ans**
- **Si NAC à base de sels de platine (M-VAC+++)**
- **Qq soit le traitement local (Chir ou Rxttt)**
- **Qq soit le stade (T2 ou T3/T4)**

Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration, European Urology, 2005

PROTOCOLE de CHIMIO

- STANDARD ACTUEL : 6 MVAC dose dense /14j (mini 4 cycles)

! évaluation cardio ; ! GCSF systq ; ! reéval Cl créat avant chaque C

=> 42% pCR ; OS 5ans 57% -> 66%

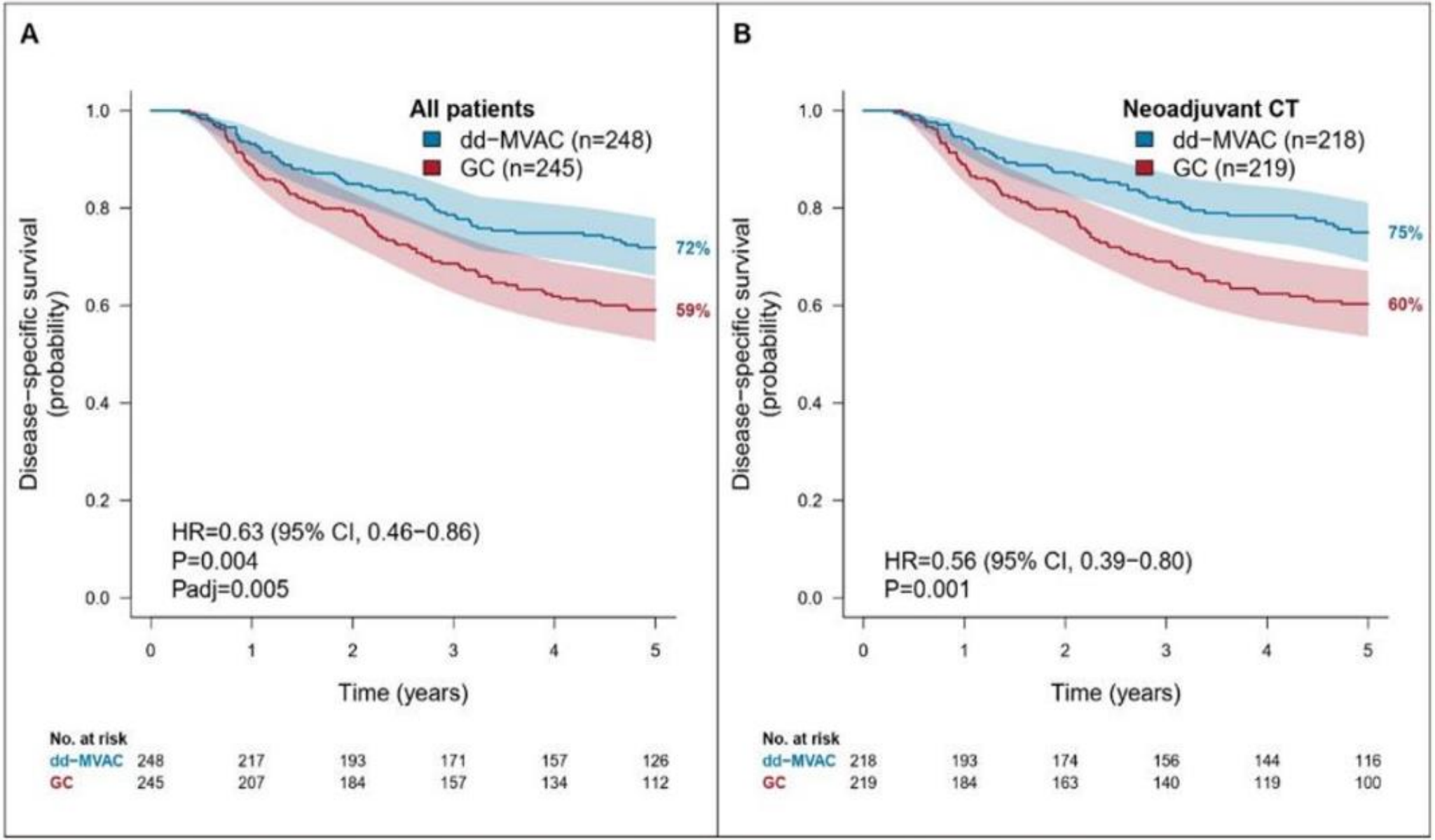
8

- Alternative moins efficace : GC (cf. étude VESPER)

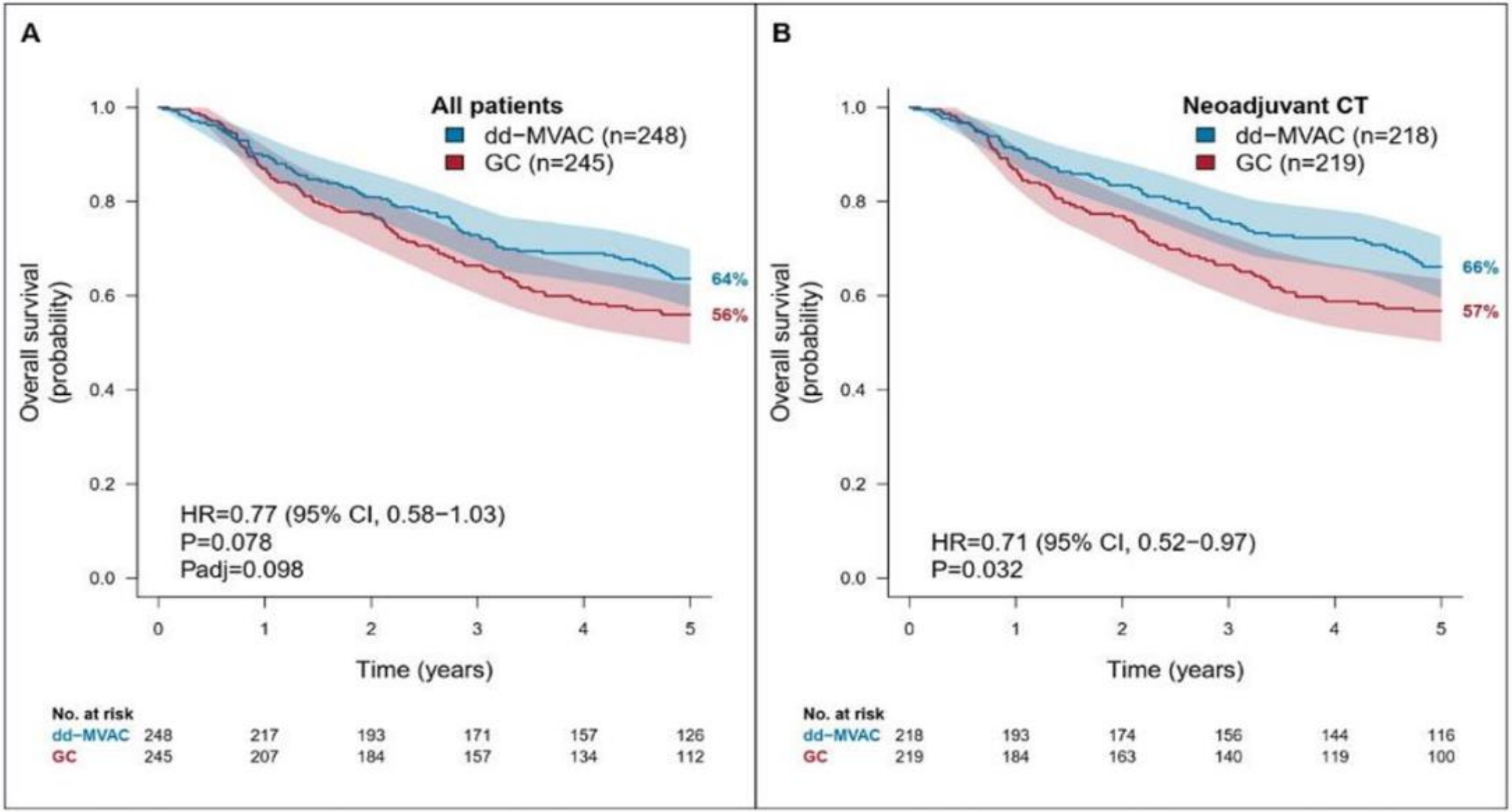
- En cours EV ; EV Pembro

Results (2)

Disease-specific Survival



Results (1) Overall Survival at 5 years



Results (5)

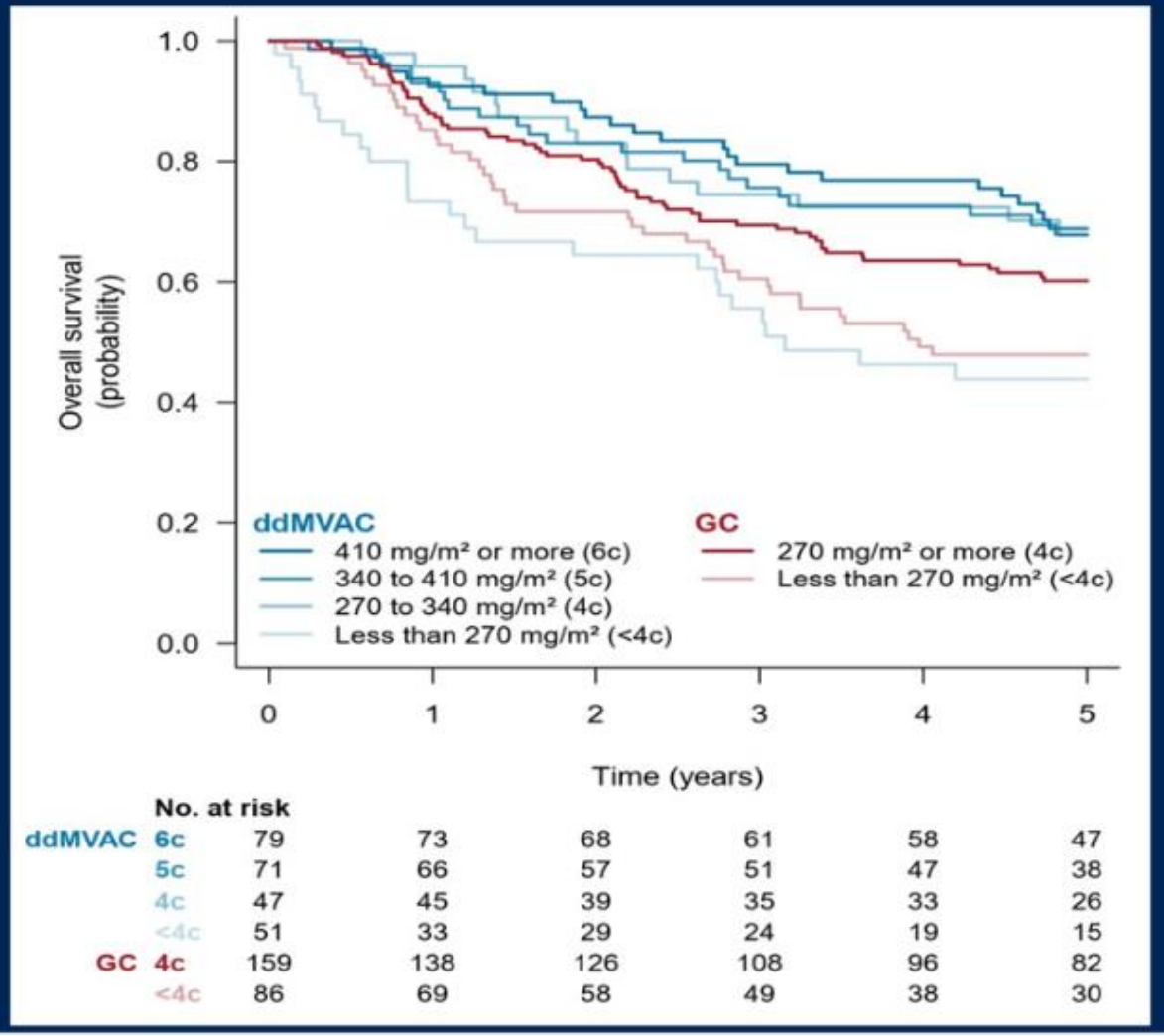
OS stratified by CT arm and number of cycles delivered

Importance of cumulative cisplatin dose

Poor OS *< 4 full doses cisplatin*

Median OS *GC arm 4 full doses cisplatin*

High OS *dd-MVAC arm > 4 full doses cisplatin*



National Comprehensive Cancer Network®

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Neoadjuvant Chemotherapy [preferred for bladder]
Preferred regimen • DDMVAC (dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) with growth factor support for 3–6 cycles[1,2] Other recommended regimens • Gemcitabine and cisplatin for 4 cycles[3,4]

Adjuvant Therapy	
No previous platinum-based neoadjuvant therapy (pT3, pT4a, pN+)	Preferred regimen • DDMVAC with growth factor support for 3–6 cycles[1,2] Other recommended regimens • Gemcitabine and cisplatin for 4 cycles[3,4] • Nivolumab[5]
Previous platinum-based neoadjuvant therapy (ypT2-ypT4a or ypN+)	Other recommended regimen • Nivolumab[5]

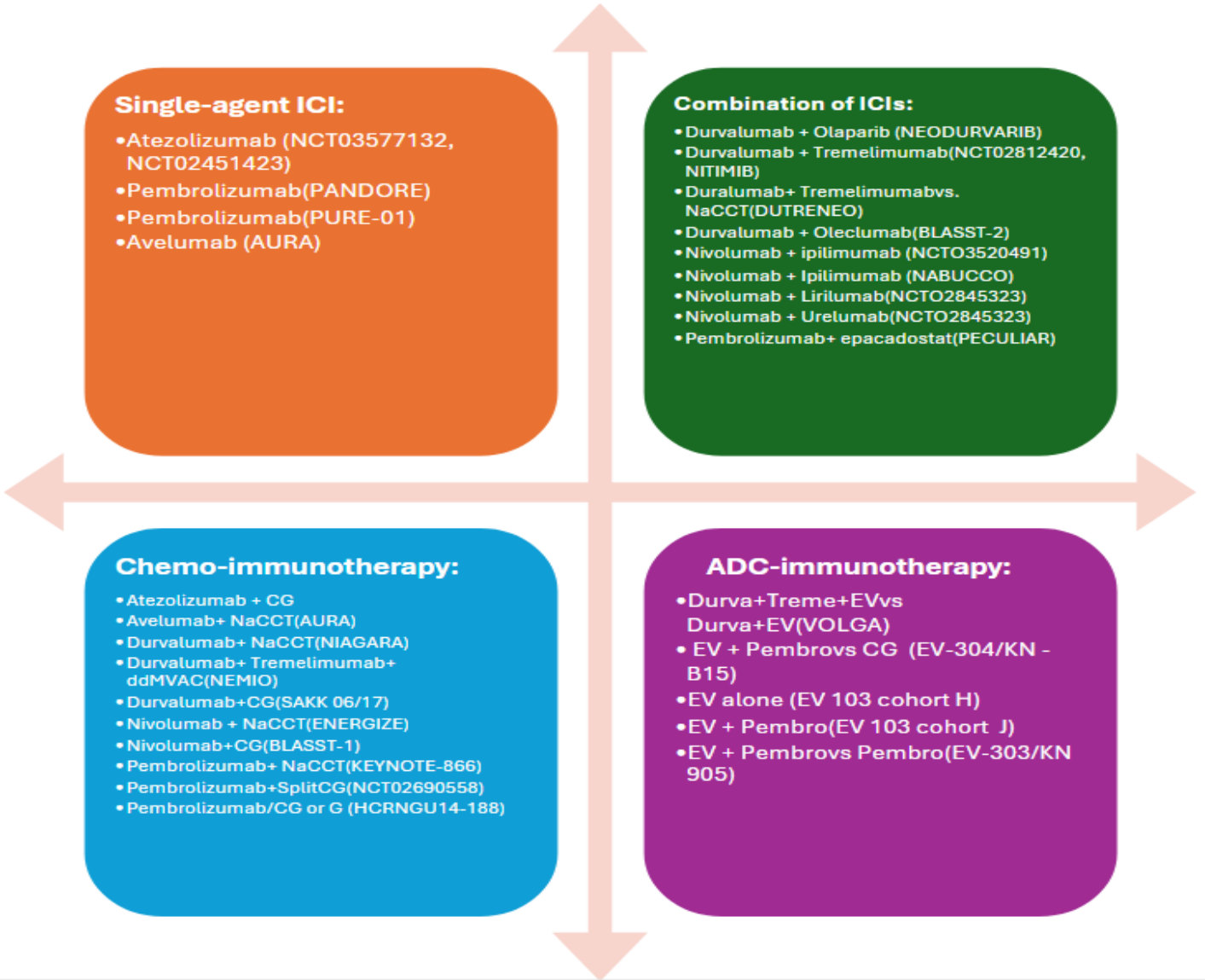
ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

- Three to four cycles of cisplatin-based neoadjuvant ChT should be given for MIBC [I, A]. Cross-sectional imaging should occur after ChT before RC [IV, B].

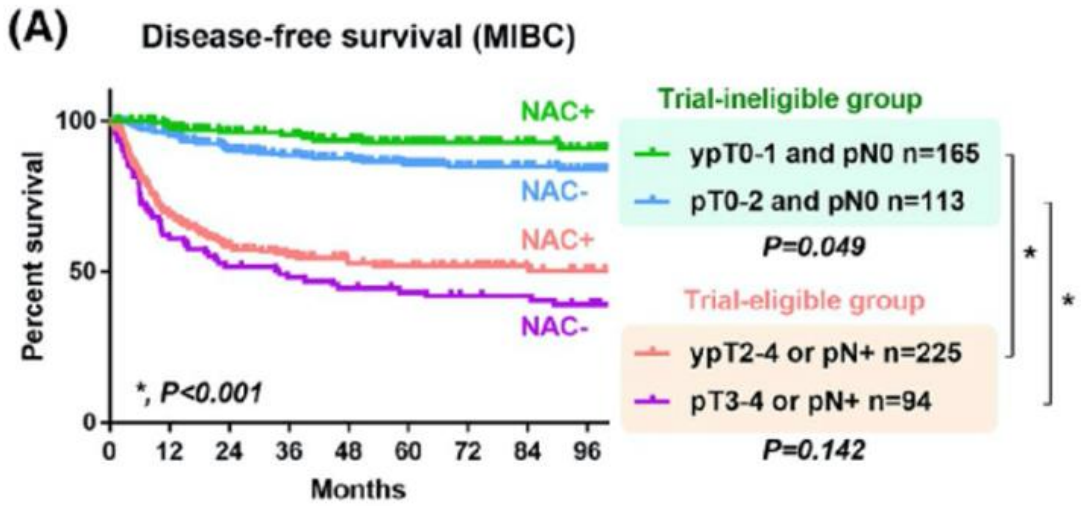
AFU ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE

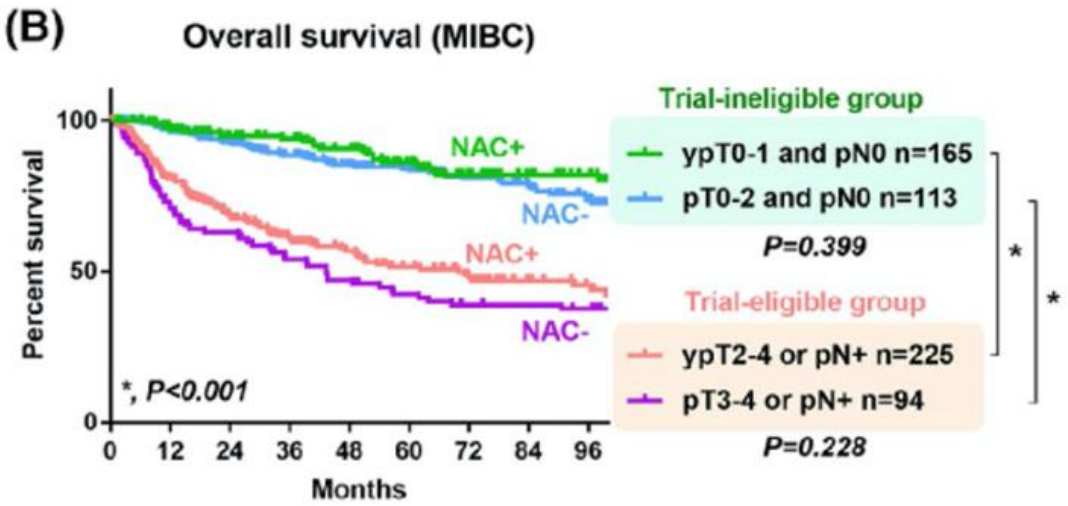
Recommandations : chimiothérapie périopératoire			Niveau
Situation néo-adjuvante	PS ≤ 1 et Clairance ≥ 60 mL/min	MVAC ou HD-MVAC	Fort
		ou GC	Faible
	PS > 1 ou Clairance < 60 mL/min	Pas de chimiothérapie néo-adjuvante	Fort
		À discuter au cas par cas si clairance entre 50-60 mL/min (CDK-EPI)	Faible

L'ère de l'immunothérapie en NA



≥ ypT2?





Hatekeyama et al, ASCO GU 2022

ADJUVANT

- Si **PAS NEOADJ** : CT adj PLATINE-GEMZAR voire MVAC (selon critère éligibilité platine, PS….) OS 6%
- IMMUNOTHERAPIE : CM274 si PDL1>1% DFS ; OS attendu a priori

  - POST NEOADJ (et cystec) ++ : ypT2-ypT4a ou pN+

  - POST CYSTECT seule : pT3-pT4a ou pN+

  (?? étude ambassador PEMBRO bénéfice > si PDL1 nég)

  !! IT ne se substitue pas à la CT néoadj.)
- RADIO-CHIMIO (Cispl, 5FU-MYTO) : PAS UN STANDARD mais :

  R1, pT3-4, <10 N curage (!grele)

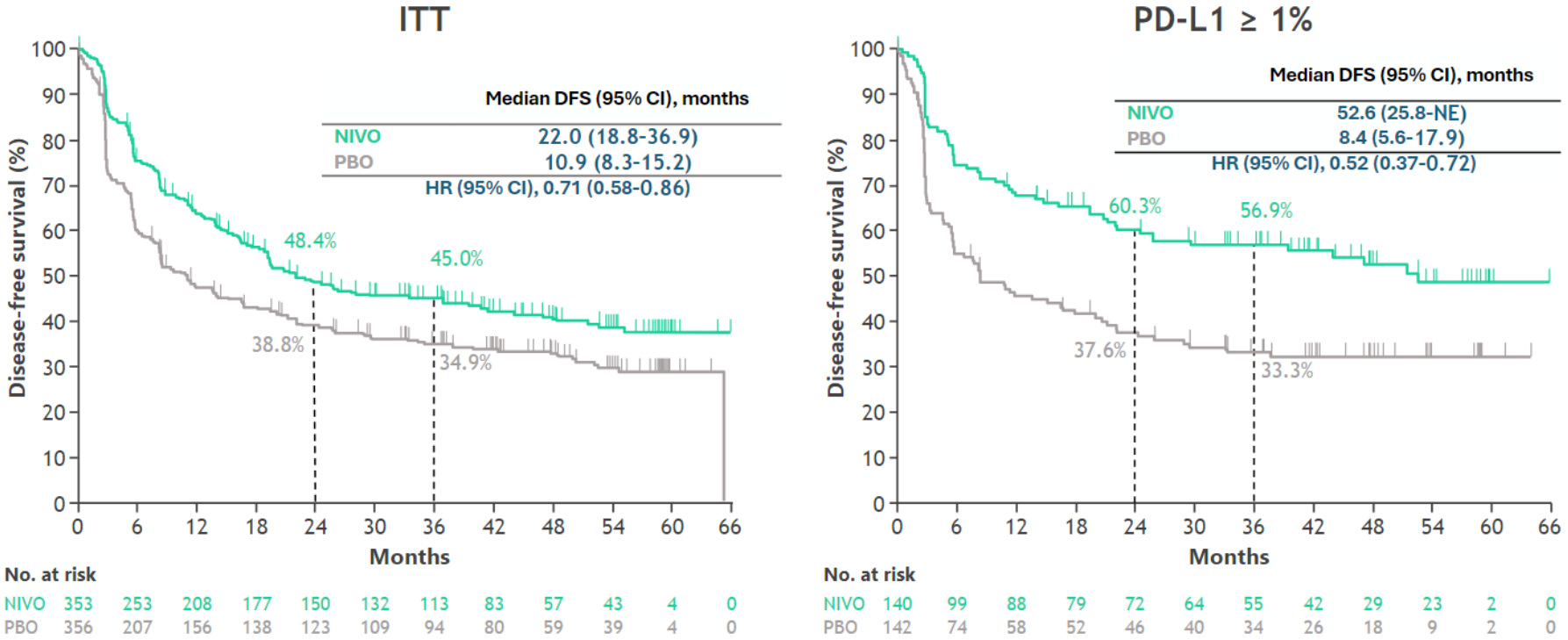
  !! rechute locale et pelv est précoce grave : avant IT ?

IT ADJUVANTE : CM 274

CheckMate 274

Disease-free survival (primary endpoint)

- Continued DFS benefit was observed with NIVO versus PBO both in the ITT and tumor PD-L1 expression ≥ 1% populations

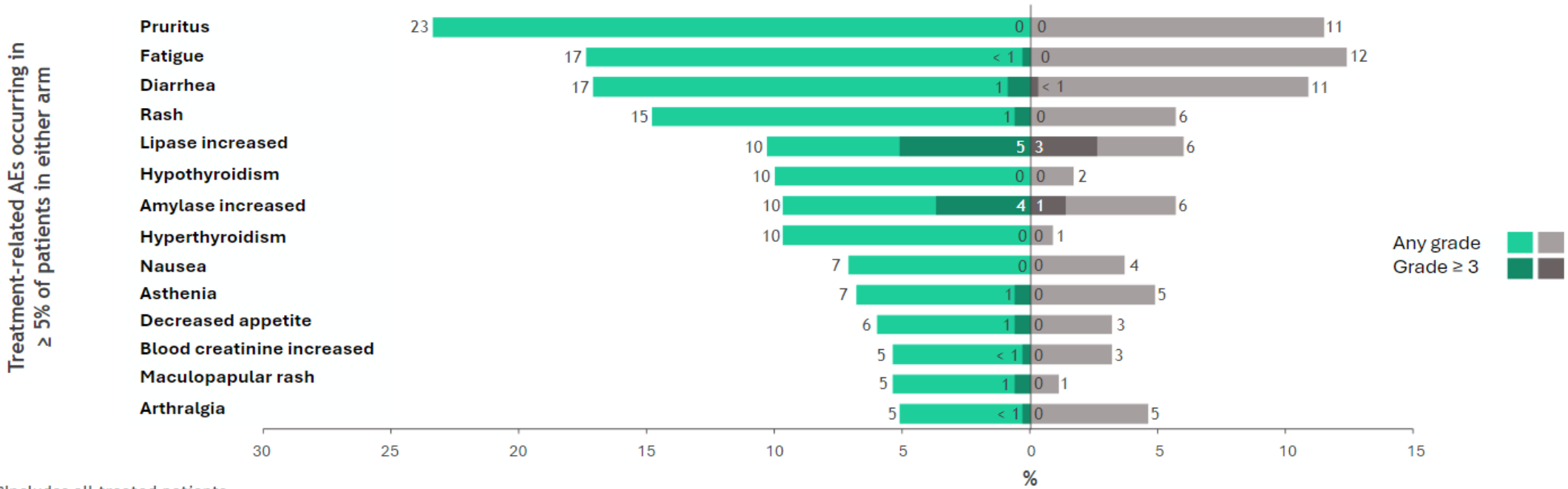


Minimum follow-up in the ITT population, 31.6 months. DFS was defined as the time between the date of randomization and the date of first recurrence (local urothelial tract, local non-urothelial tract or distant) or death. NE, not estimable.

Bajorin et al, NEJM 2021

Safety summary in all treated patients

	NIVO (n = 351)[a]		PBO (n = 348)[a]	
	Any grade	Grade ≥ 3	Any grade	Grade ≥ 3
Treatment-related AEs, %	79	18	56	7
Treatment-related AEs leading to discontinuation, %	14	7	2	1

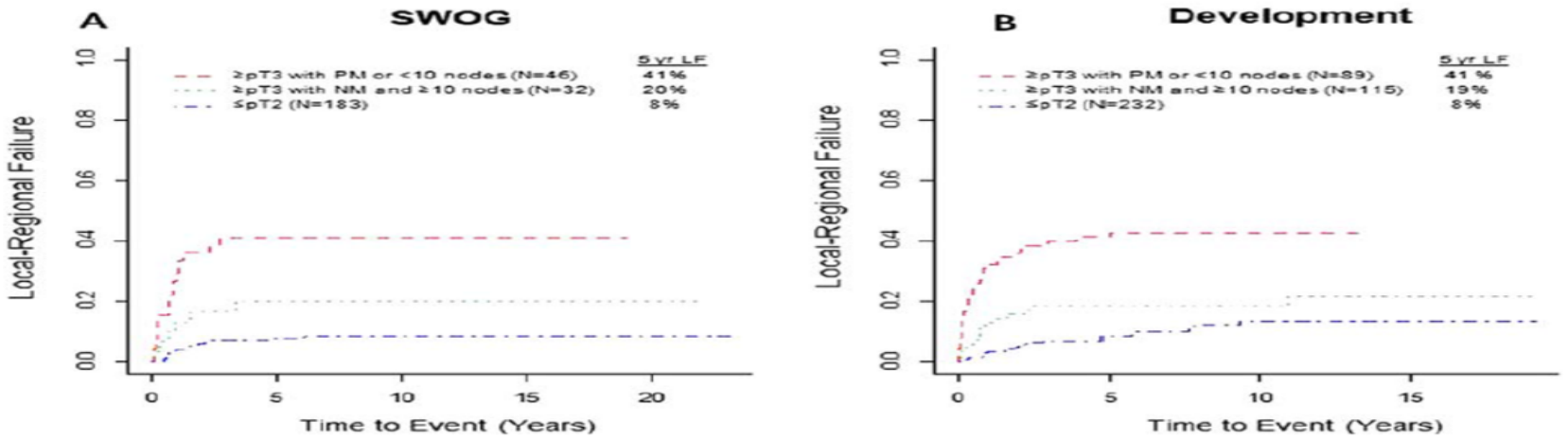


[a]Includes all treated patients.
There were 3 treatment-related deaths in the NIVO arm (2 instances of pneumonitis and 1 instance of bowel perforation).
Includes events reported between the first dose and 30 days after the last dose of study therapy.
Minimum follow-up in the ITT population, 31.6 months. AE, adverse event.

Bajorin et al, NEJM 2021

QUID RADIOTHERAPIE ?

Facteurs prédictifs de rechute loco-régionale



Group at risk	Characteristics	LRR at 5 yrs
Low	pT0-2	8%
Intermediate	pT3-4 avec ≥10 LN **and** R0	20%
High	pT3-4 avec < 10 LN **or** R1	41%

Predictive nomogram integrating the margin status (R1)

Christodouleas et al, Cancer 2014

DONNEES RECENTES RT adj

Résultats d'études prospectives contemporaines

Adjuvant EBRT

- 6-12 weeks post-RC
- CTV: elective pelvic lymph nodes
  - R1 ➔ + cystectomy bed
- 50Gy/25fractions
  - pN+ on PET-CT ➔ SIB 70Gy
- VMAT

		Number of patients N=72
Age, years		70 (34-87)
Gender		
	Male	54 (75)
	Female	18 (25)
Tumour histology		
	Urothelial	61 (85)
	SCC	8 (11)
	Other	3 (4)
Neoadjuvant chemo		
	Yes	31 (43)
	No	41 (57)
pT stage		
	≤pT2	15 (21)
	pT3	35 (49)
	pT4	22 (31)
pN stage		
	Positive	47 (65)
	Negative	23 (32)
	X	2(3)
Surgical margin		
	Positive	14 (19)
	Negative	58 (81)
Type of urinary diversion		
	Ileal conduit	55 (76)
	Neobladder	17 (23)

Verghote et al, ESTRO 2024

Résultats d'études prospectives contemporaines

Acute toxicity (primary endpoint)

Gastro-intestinal

N = 72	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Diarrhea	19	34	2*
Incontinence	11	2	0
Urgency	18	7	0
Nausea	8	7	2
Vomiting	2	1	0*
Dysphagia	0	0	0
dominal distension	2	0	0
Abdominal cramps	14	16	0
Bloating	0	1	0
Flatulency	2	2	0
Inflammation	1	0	0
Obstruction	0	6	1
Perforation	0	0	0
Anal pain	3	1	0
Frequency	11	12	0
RBPA	2	0	0
Mucus loss	6	0	0
		61%	**6%**

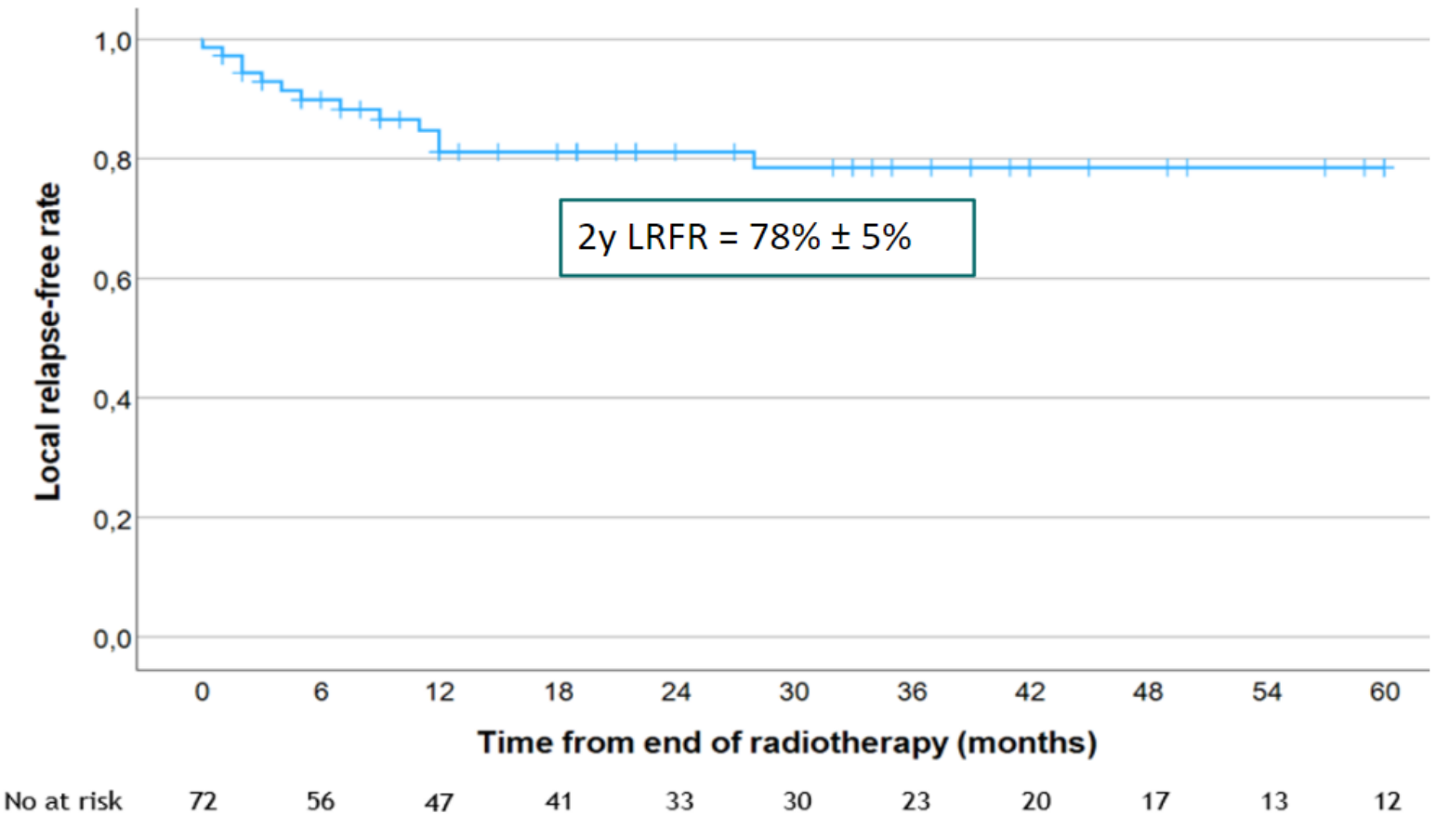
Genito-urinary (neobladder)

N = 17	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Haematuria	0	3	0
Frequency	2	1	0
Incontinence	7	5	2
Urgency	5	0	0
Nocturia	4	5	1
		53%	**18%**

*1 patient died of a bowel obstruction

Verghote et al, ESTRO 2024

Résultats d'études prospectives contemporaines



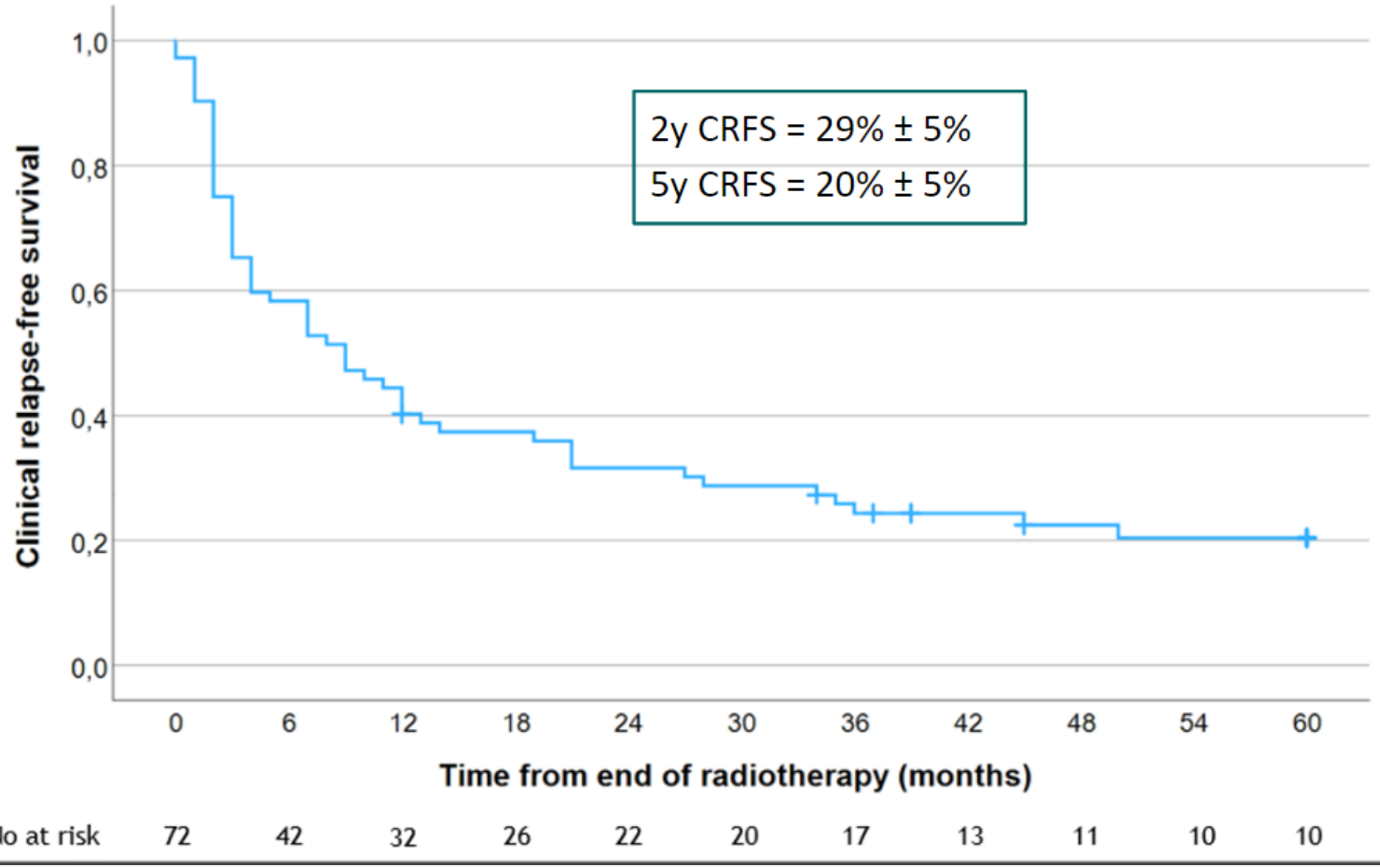
Pelvic failure: N=13
- 12/13 within 1yr
- 10/13 simultaneous M+

Patients with R+ (N=14)
→ Only 3 pelvic failures

Verghote et al, ESTRO 2024

Résultats d'études prospectives contemporaines

Clinical relapse-free survival



CRFS events	N=56
Recurrence	46
Local	3
Distant	33
Distant + local	10
Death	10

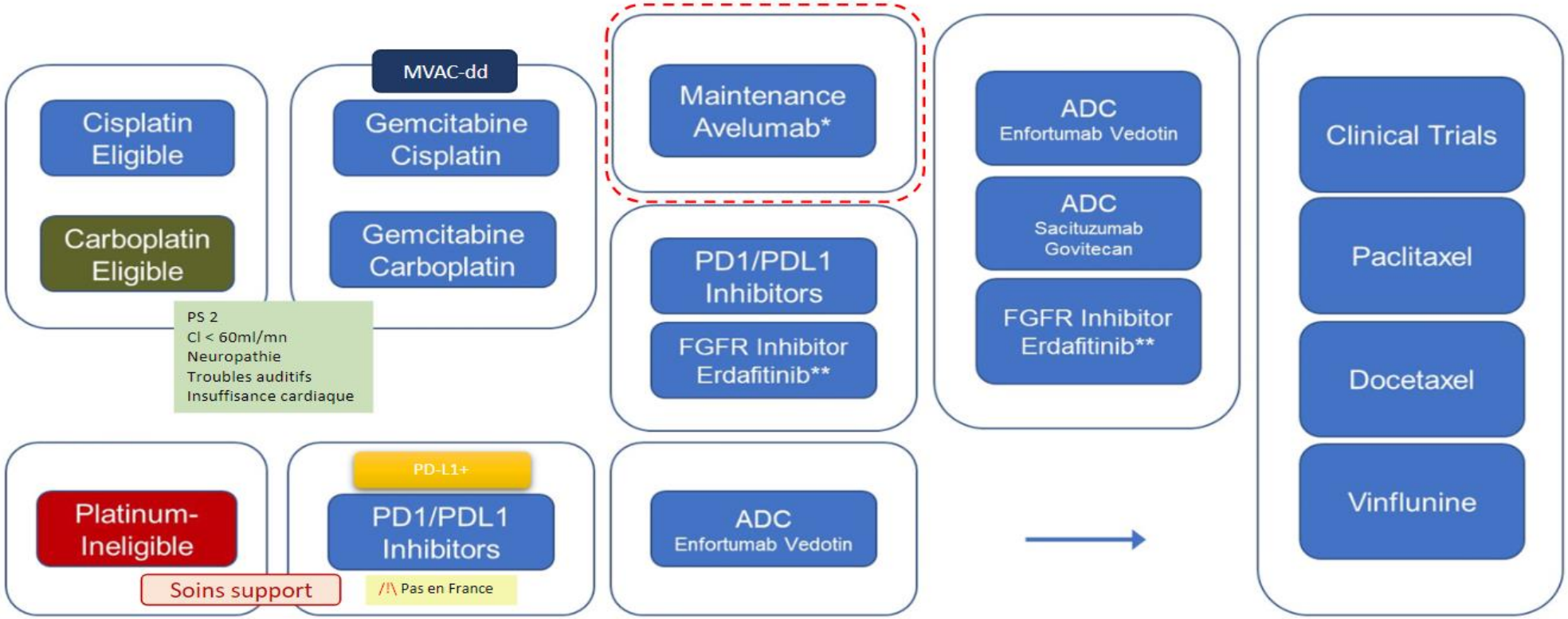
Verghote et al, ESTRO 2024

PERSPECTIVES ADJUVANT

- Intérêt ctDNA ? Recherche biomarqueurs ?
- Attendre confirmation IT adj en OS [23]
- Attente étude GETUG-AFU 30 : place RT et séquence avec IT

TVIM META : AVANT

1 1ère ligne : jusqu'à présent…



*Disease control on platinum-based chemotherapy; ** FGFR 2/3 alterations, no prior Erdafitinib. ADC - Antibody Drug Conjugates

Adapté de Sridhar SS, ESMO 2021

TVIM METASTATIQUE : la NOUVEAUTE
Ac conjugué ENFORTUMAB VEDOTIN (nectine 4)

EV-302/KEYNOTE-A39 :
EV + pembrolizumab vs Chimiothérapie

- Méthodologie

Population
(N=886)
- **CU localement avancé/métastatique non antérieurement traité**
- **Eligible pour un sel de platine et EV**
- **Naïf de tt par un anti PD-(L)1**
- **DFG ≥ 30 mL/min**
- **ECOG PS ≤ 2**

R
1:1

EV + Pembrolizumab
Pas de nombre maximal de cycles d'EV,
Pembro : 35 cycles max

Chimiothérapie
(Cisplatine ou carboplatine + gemcitabine)
Maximum 6 cycles

Traitement jusqu'à progression (revue indépendante), progression clinique, toxicité inacceptable ou atteinte du nombre maximal de cycles de traitement

Co-critères principaux :
- SSP (revue indépendante)
- SG

Critères secondaires :
- Taux de RO (RECIST v1.1; revue indépendante et investigateurs)
- Tolérance

Sous-groupes pré spécifiés :
- Eligibilité au cisplatine (éligible, non éligible)
- Expression de PD-L1 (faible, élevée)
- Métastases hépatiques (présentes, absentes)
- Age (< 65, ≥ 65 ans)
- Région (Amérisque du Nord,, Europe, reste du monde)
- Sexe (femmes, hommes)
- Race (blanche, autres)
- ECOG PS à l'inclusion (0, 1-2)
- Métastases viscérales vs.métastases ganglionnaires seules
- Site primitif (haut appareil, bas appareil)
- Fonction rénale (normale à sévère)

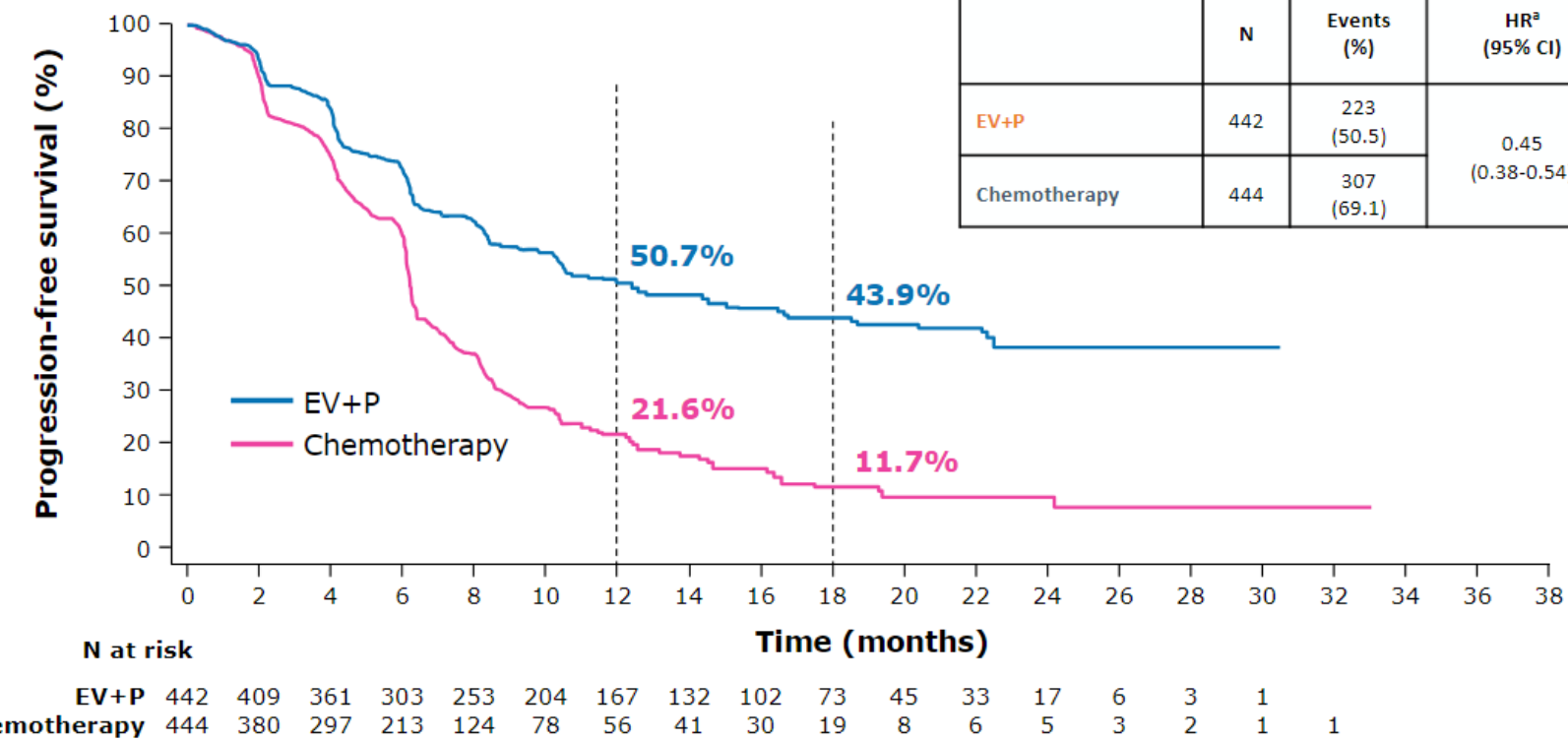
- EV: 1,25 mg/kg IV J1 et J8 toutes les 3 semaines et Pembro : 200 mg IV J1
- Maintenance autorisée après arrêt ou fin du traitement à base de platine

ASCO GU 2024 - D'après van der Heijden MS et al ; Abstract LBA530

Survie sans progression selon la revue centralisée

Réduction du risque de progression ou de décès de 55 % chez les patients traités par EV+P

	N	Events (%)	HR[a] (95% CI)	2-sided P value	mPFS (95% CI), months
EV+P	442	223 (50.5)	0.45 (0.38-0.54)	<0.00001	12.5 (10.4-16.6)
Chemotherapy	444	307 (69.1)			6.3 (6.2-6.5)



N at risk

EV+P	442	409	361	303	253	204	167	132	102	73	45	33	17	6	3	1
Chemotherapy	444	380	297	213	124	78	56	41	30	19	8	6	5	3	2	1	1

Data cutoff: 08 Aug 2023

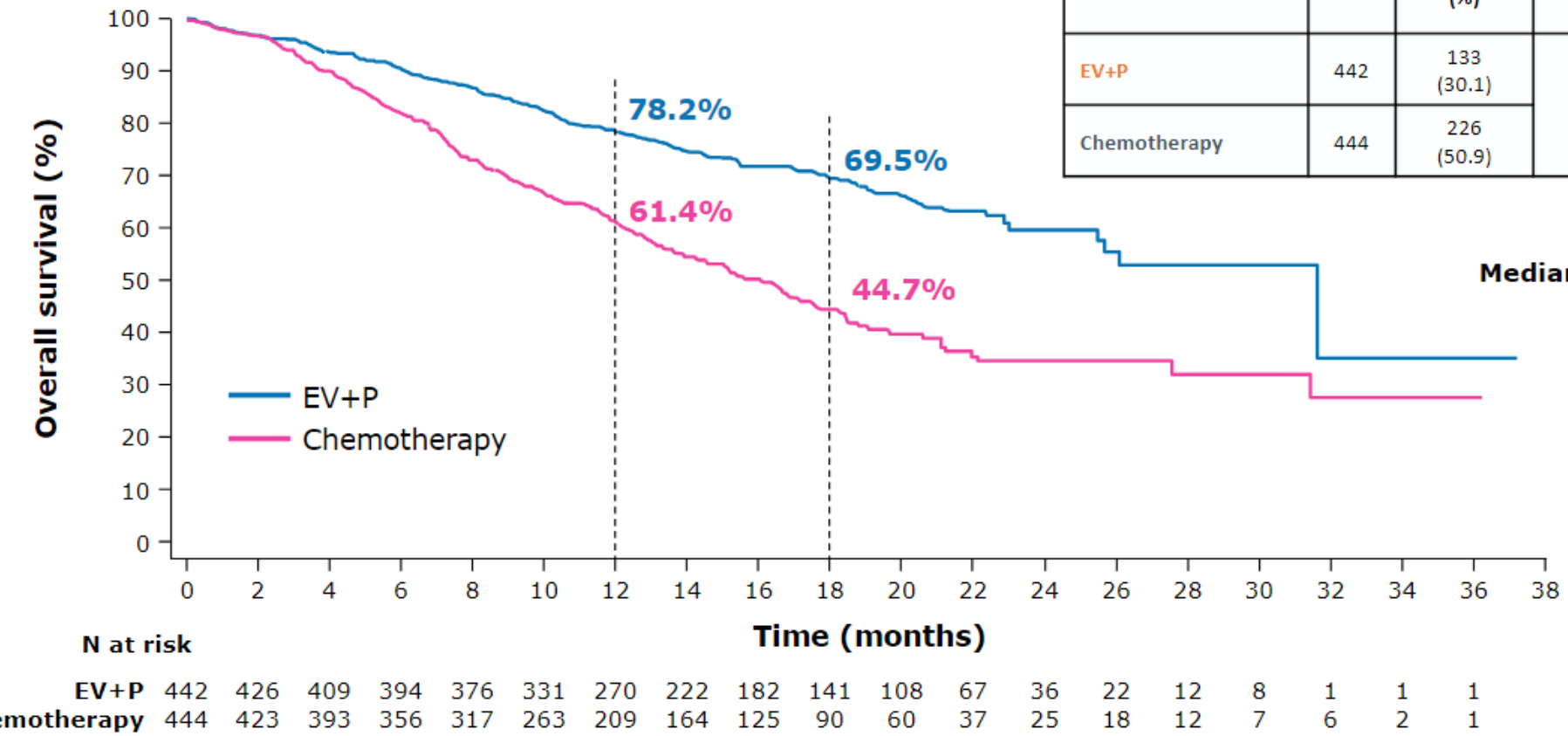
PFS at 12 and 18 months was estimated using Kaplan-Meier method
HR, Hazard Ratio; mPFS, median progression free survival
[a]Calculated using stratified Cox proportional hazards model. A hazard ratio <1 favors the EV+P arm

Powles T. ESMO 2023

Survie globale

Réduction du risque de décès de 53% chez les patients traités par EV+P

	N	Events (%)	HR[a] (95% CI)	2-sided p value	mOS (95% CI), months
EV+P	442	133 (30.1)	0.47 (0.38-0.58)	<0.00001	31.5 (25.4-NR)
Chemotherapy	444	226 (50.9)			16.1 (13.9-18.3)



Median survival follow-up: 17.2 months

N at risk

EV+P	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1
Chemotherapy	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1

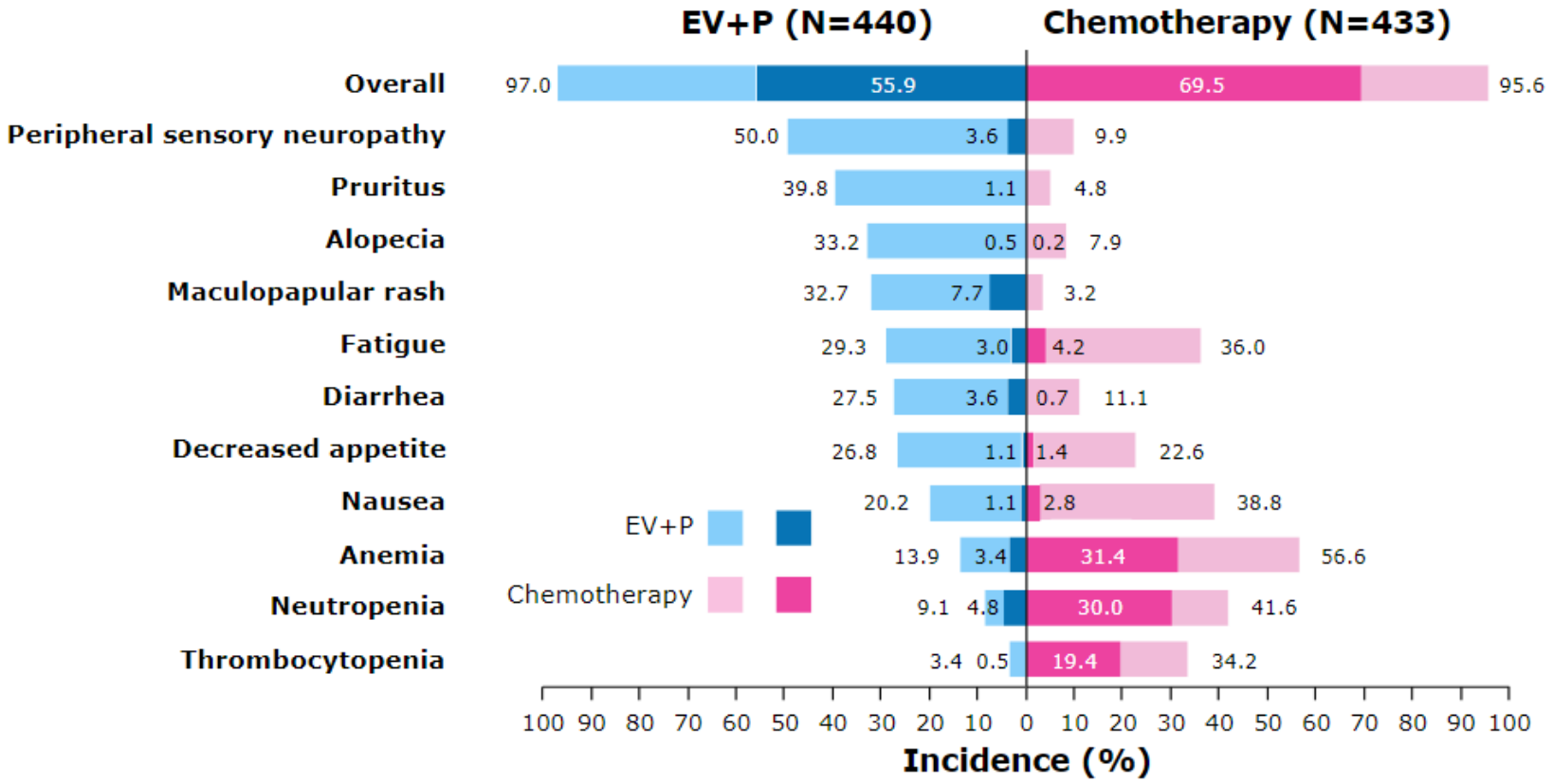
Data cutoff: 08 Aug 2023

OS at 12 and 18 months was estimated using Kaplan-Meier method
mOS, median overall survival; NR, not reached
[a]Calculated using stratified Cox proportional hazards model. A hazard ratio <1 favors the EV+P arm

Powles T. ESMO 2023

Evénements indésirables liés au traitement

L'incidence des EI de grade ≥3 était de 56% avec EV + P et de 70% avec la chimiothérapie



- **Evénements graves :**
- 122 (27.7%) EV+P
- 85 (19.6%) chimiothérapie

- **Evénements conduisant au décès (selon l'investigateur) :**
- EV+P: 4 (0.9%)
- Asthénie
- Diarrhée
- Maladie pulmonaire à médiation immunitaire
- Syndrome de défaillance multiviscérale
- Chimiothérapie: 4 (0.9%)
- Neutropénie fébrile
- Infarctus du myocarde
- Sepsis neutropénique
- Sepsis

Le nombre median de cycles était de 12.0 (1-46) pour EV+P et de 6.0 (1-6) pour la chimiothérapie

Data cutoff: 08 Aug 2023

TRAEs shown in figure are any grade by preferred term in >20% of patients for any grade in either arm
TRAEs, treatment-related adverse events

Powles T. ESMO 2023 #LBA6

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD 100 ans

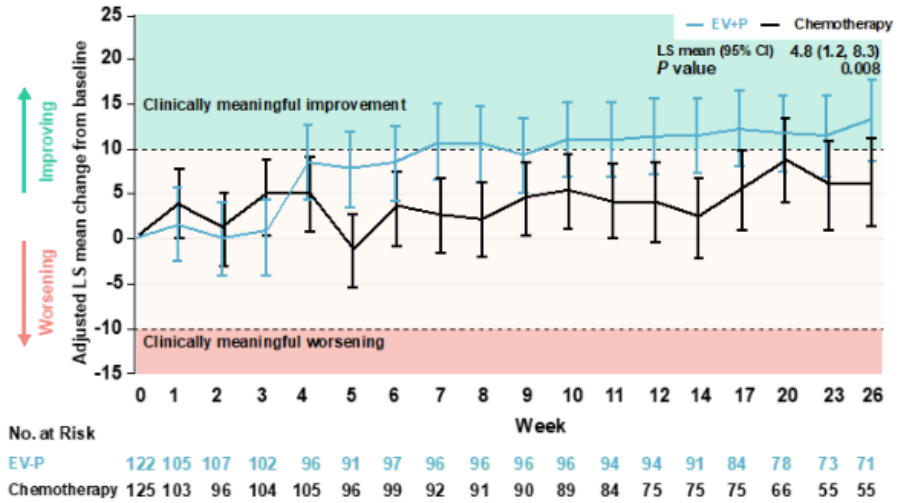
EV-302/KEYNOTE-A39: AE Reliés au traitement par Enfortumab Vedotin

TRAE of Special Interest, n (%)	EV + Pembro (n = 440)		Chemotherapy (n = 433)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Skin reactions	294 (66.8)	68 (15.5)	60 (13.9)	1 (0.2)
Peripheral neuropathy	278 (63.2)	30 (6.8)	53 (12.2)	0
▪ Sensory events	260 (59.1)	19 (4.3)	51 (11.8)	0
▪ Motor events	44 (10.0)	12 (2.7)	5 (1.2)	0
Ocular disorders	94 (21.4)	0	12 (2.8)	0
▪ Dry eye	82 (18.6)	0	8 (1.8)	0
Hyperglycemia	57 (13.0)	27 (6.1)	3 (0.7)	0
Infusion-related reactions	9 (2.0)	0	9 (2.1)	0

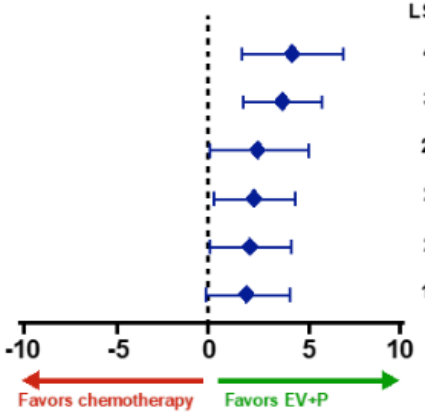
- Faire un dosage de l'HBA1c
- Eliminer une neuropathie de grade II

Powles. ESMO 2022. LBA76.

EV-302 : Enfortumab vedotin –1e ligne métastatique
Données de Qualité de vie



Functioning domain	EV+P LS mean (SE)	Chemotherapy LS mean (SE)	EV+P - Chemotherapy LS mean (95% CI)	P value
Role functioning	-5.36 (1.23)	-9.49 (1.26)	4.13 (1.47, 6.79)	0.0024
Physical functioning	-2.63 (0.96)	-6.25 (0.99)	3.62 (1.54, 5.70)	0.0007
Social functioning	-2.94 (1.22)	-5.52 (1.25)	2.57 (-0.07, 5.22)	0.0561
Global health status/QoL	-0.59 (0.99)	-3.12 (1.01)	2.54 (0.41, 4.67)	0.0197
Cognitive functioning	-0.54 (0.95)	-2.69 (0.97)	2.15 (0.10, 4.20)	0.0400
Emotional functioning	3.85 (0.97)	1.96 (0.98)	1.89 (-0.19, 3.97)	0.0750

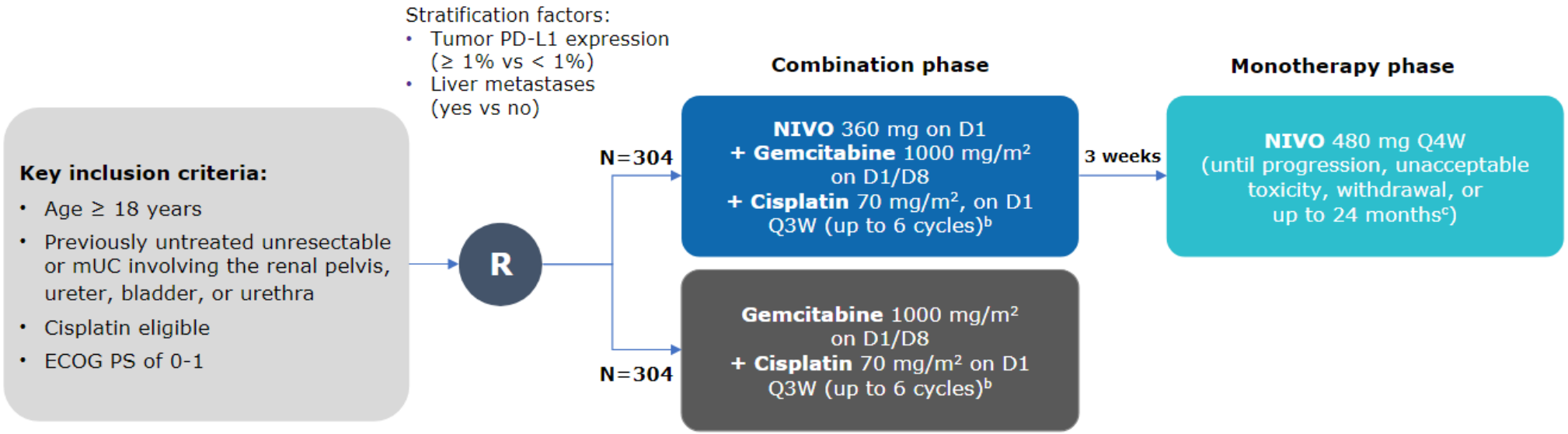


- Pas de détérioration de la QoL sous EV-pembro
- Amélioration chez patients douloureux à l'initiation

Gupta S et al. Abstr 4502, ASCO 2024

CheckMate 901 : Design

Nivolumab+ gemcitabine-cisplatin vs gemcitabine-cisplatin in cisplatin-eligible patients[a]



Median (range) study follow-up, 33.6 (7.4-62.4) months

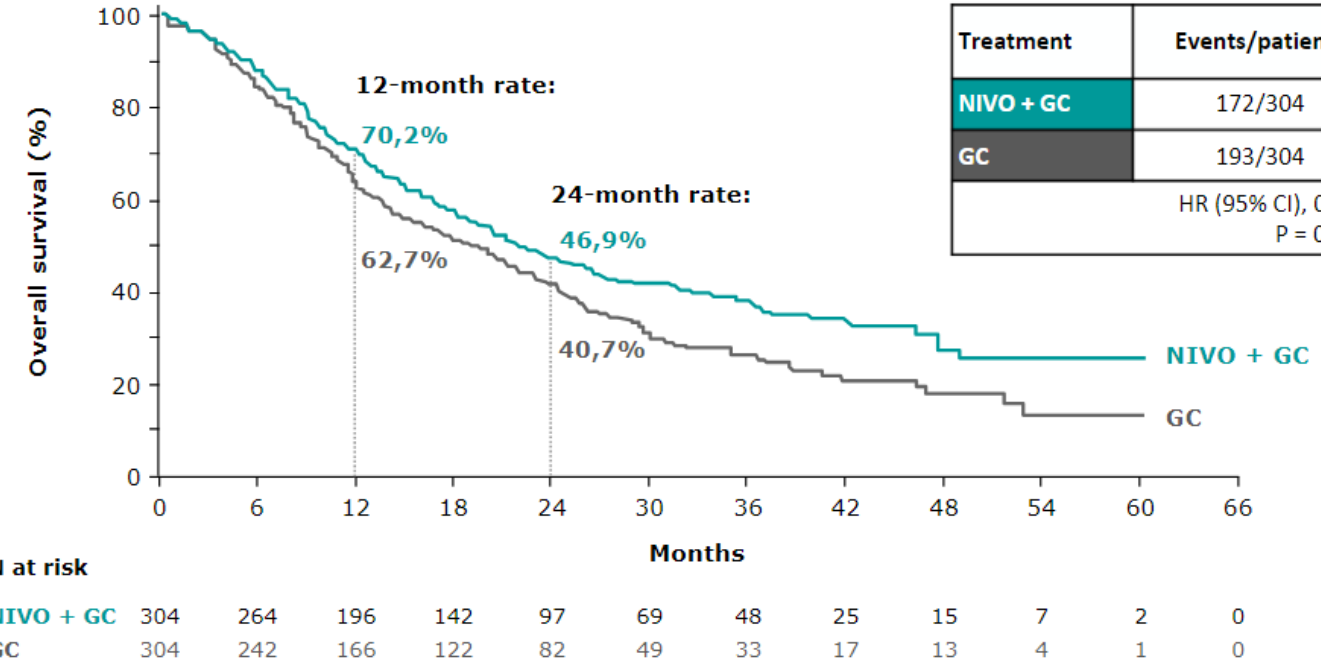
Primary endpoints: OS, PFS per BICR
Key secondary endpoints: OS and PFS by PD-L1 ≥ 1%,[d] HRQoL
Key exploratory endpoints: ORR per BICR, safety

[a]Further CheckMate 901 trial design details are available at https://clinicaltrials.gov/study/NCT03036098
[b]Patients who discontinued cisplatin could be swtiched to gemcitabine-carboplatin for the remainder of the platinum doulbet cycles (up to 6 in total)
[c]A maximum of 24 months from first dose of NIVO administered as part of the NIVO + gemcitabine-cispatin combination
[d]PD-L1 status was defined by the percentage of positive tumor cell membrane staining in a minimum of 100 tumor cells that could be evaluated with the use of the PD-L1 IHC 28-8 pharmDX immunohistochemical assay
BICR, blinded independant central review; D, day; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HRQoL, health-related quality of life; ORR, objective response rate; PD-L1, programmed death ligand 1; PFS, progression-free survival; QxW, every x weeks; R, randomization

Van der Heijden M. ESMO 2023 #LBA

CheckMate 901 : Résultats d'efficacité

OS (primary endpoint)



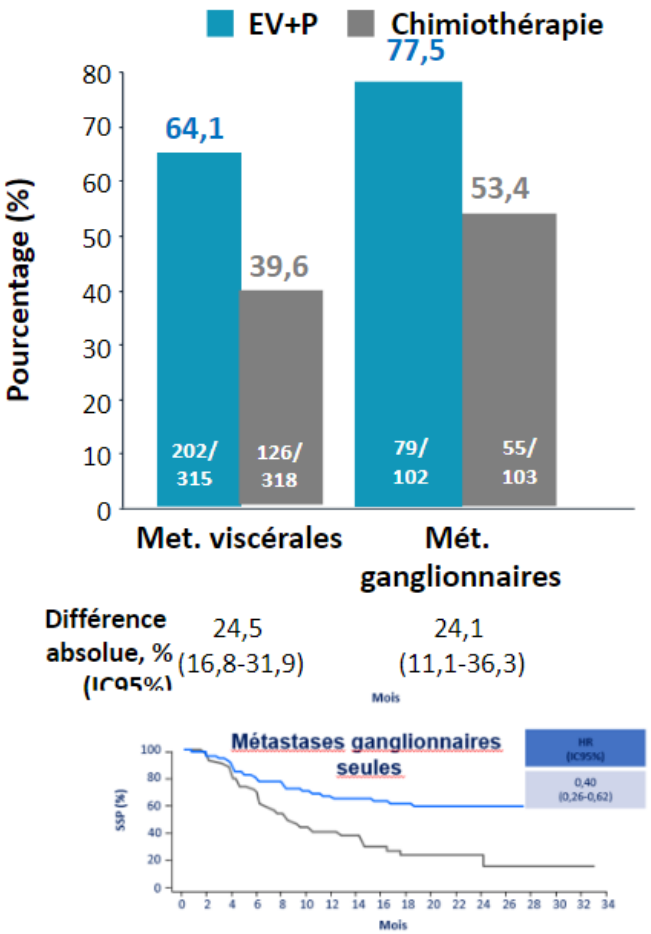
Treatment	Events/patients	Median OS (95% CI) months
NIVO + GC	172/304	21.7 (18.6-26.4)
GC	193/304	18.9 (14.7-22.4)
HR (95% CI), 0.78 (0.63-0.96) P = 0.0171		

Median (range) study follow-up was 33.6 (7.4-62.4) months. OS was estimated in all randomized patients and defined as time from randomization to death from any cause. For patients without documented death, OS was censored on the last date the patient was known to be alive. For randomized patients with no follow-up, OS was censored at randomization.

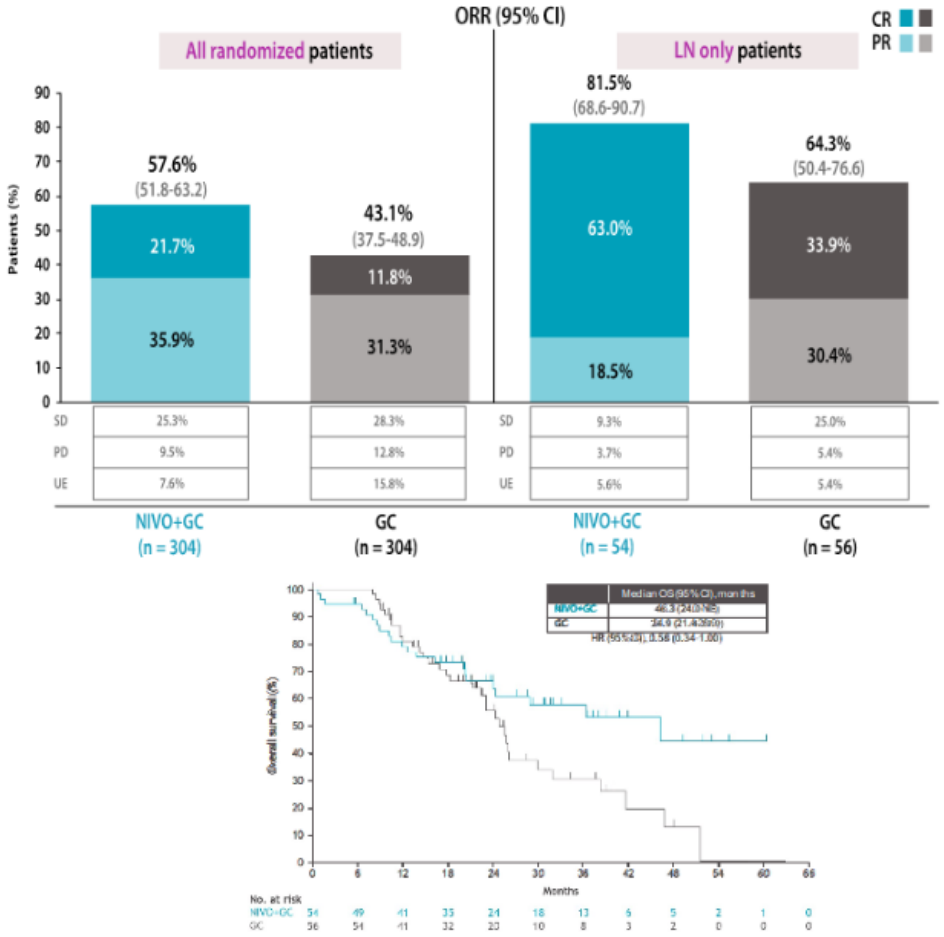
Van der Heijden M. ESMO 2023 #LBA

Réponses chez les patients avec une atteinte ganglionnaire

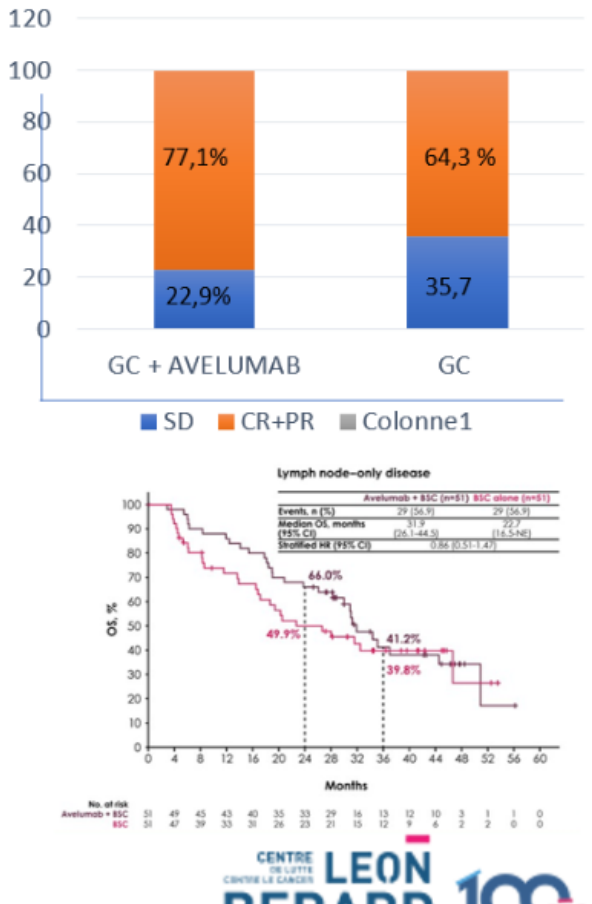
EV302



CHECKMATE 901



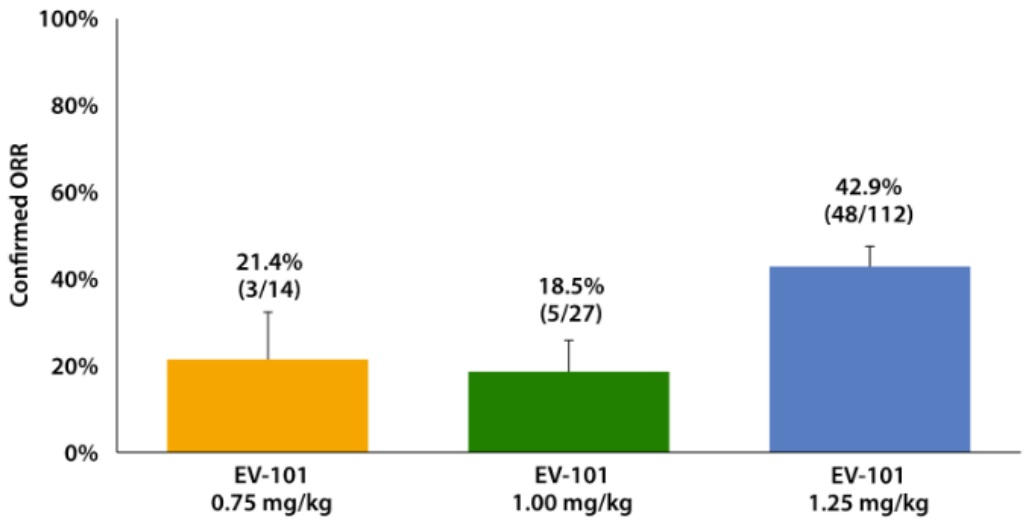
JAVELIN BLADDER 100



ASCO GU 2024 - D'après van der Heijden MS et al ; Abstract LBA530, Bellmunt J et al abs 4566

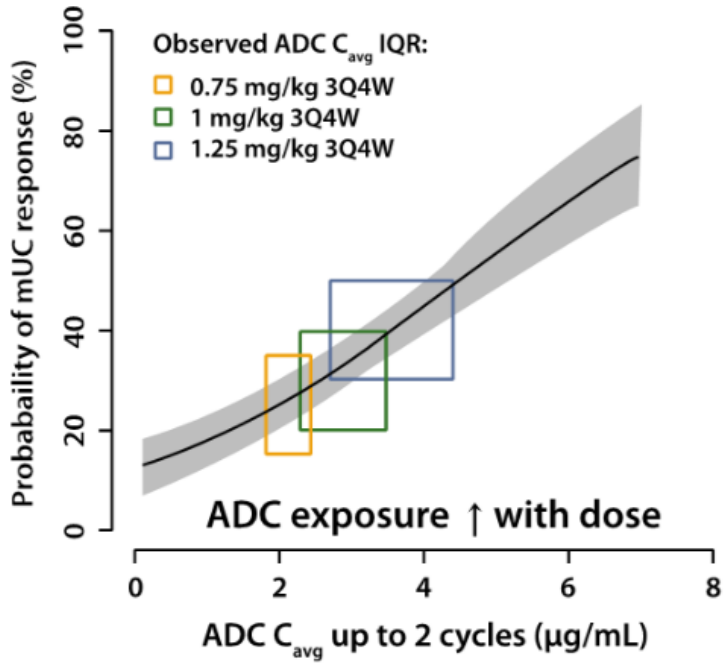
EV : Données d'exposition – efficacité-toxicité en monothérapie

- Taux de réponses selon dose à l'initiation



- Effet dose-réponse lors de l'initiation de l'EV

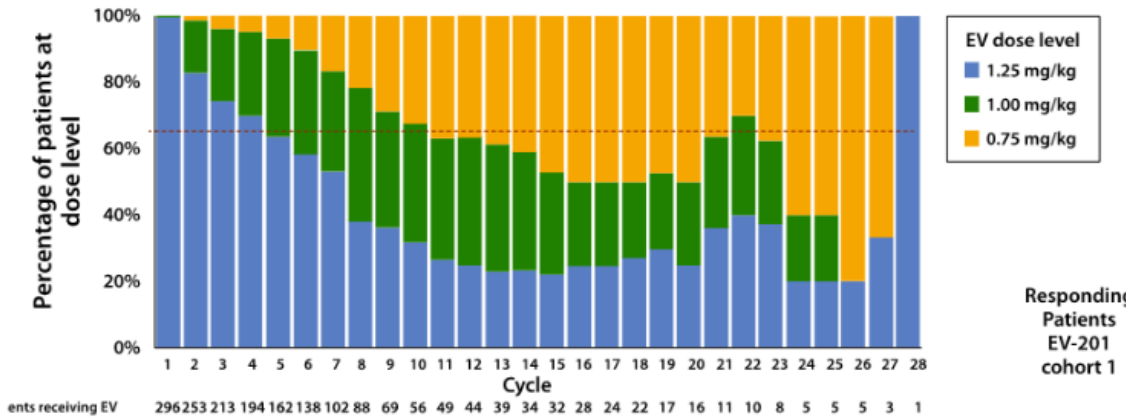
- Exposition/réponse selon dose initiale (EV-101)



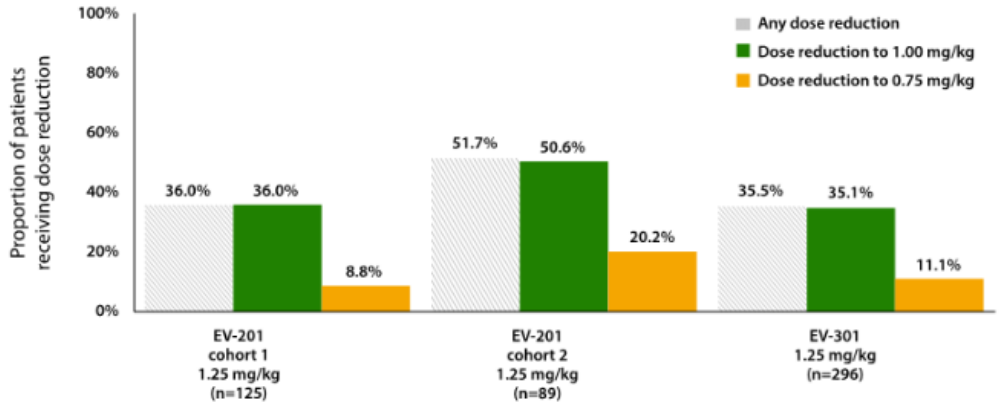
Petrylak D et al. Abstr 4503, ASCO 2024

EV : Données d'exposition – efficacité-toxicité en monothérapie

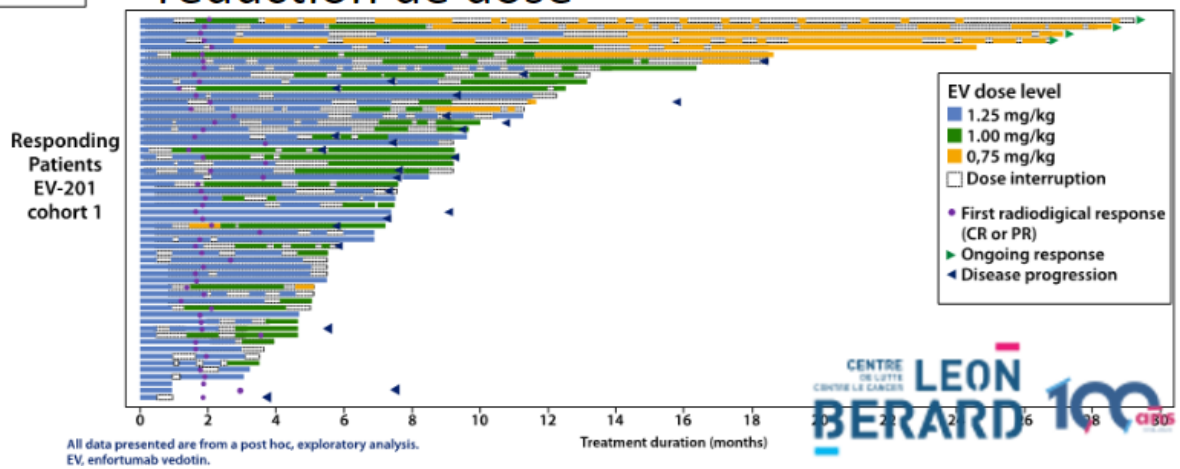
- Dose d'EV selon cycle (EV-101)
  La majorité des patients ont pu recevoir 7 cycles à 1,25mg/Kg



- Proportion de réduction de doses/essai



- Poursuite de bénéfice après pause et réduction de dose



- Petrylak D et al. Abstr 4503, ASCO 2024

3 Ciblage FGFR

- FGFR+ : 10-15% des CUm
- **Quel testing ?**

NGS et RNA-seq (recherche de mutations + amplifications et fusions ; surtout FGFR3 +++)

- **Quand tester ?**

Dès la 1ère ligne métastatique car traitement potentiellement indiqué apès CT-IO

- **Quelle molécule prescrire ?**

ERDAFITINIB (accès compassionnel…)

3 Ciblage FGFR

Gestion pratique

- **Dose : 8 mg/j en continu**
  - avec majoration à 9 mg/j à partir de J22 si bonne tolérance (phosphorémie et autres EIs)
  - Cp : 3 mg, 4 mg, 5 mg

- **Heure fixe (pdt ou après repas),** éviter jus de pamplemousse et millepertuis (risque surexposition à l'erdafitinib)

- Pas d'adaptation si insuffisance rénale ou hépatique

- **Interactions médicamenteuses**:
  - Inhibiteurs CYP3A4/2C9: Amiodarone, cotrimoxazole, fluconazole, clarythromycine → risque de surexposition à l'erdafitinib
  - Inducteurs puissants CYP3A4/2C9: antiépiléptiques → augmentation possible de l'exposition aux médicaments
  - Substrats OCT2: metformine → risque d'augmentation de l'exposition à la metformine

CONCLUSION

- EV + pembro un nouveau standard en 1ère ligne de traitement quel que soit l'éligibilité au CDDP
- Pembrolizumab arrêt à 2 ans et comment adapter l'EV en cas de réponses et de toxicités ?
- Arrêt et rechallenge ?
- Diminution de doses
- Modification du schéma d'administration tous les 15 jours
- Pour les atteintes ganglionnaires pures une approche différente ?

1ère ligne : demain ça change vraiment !!!

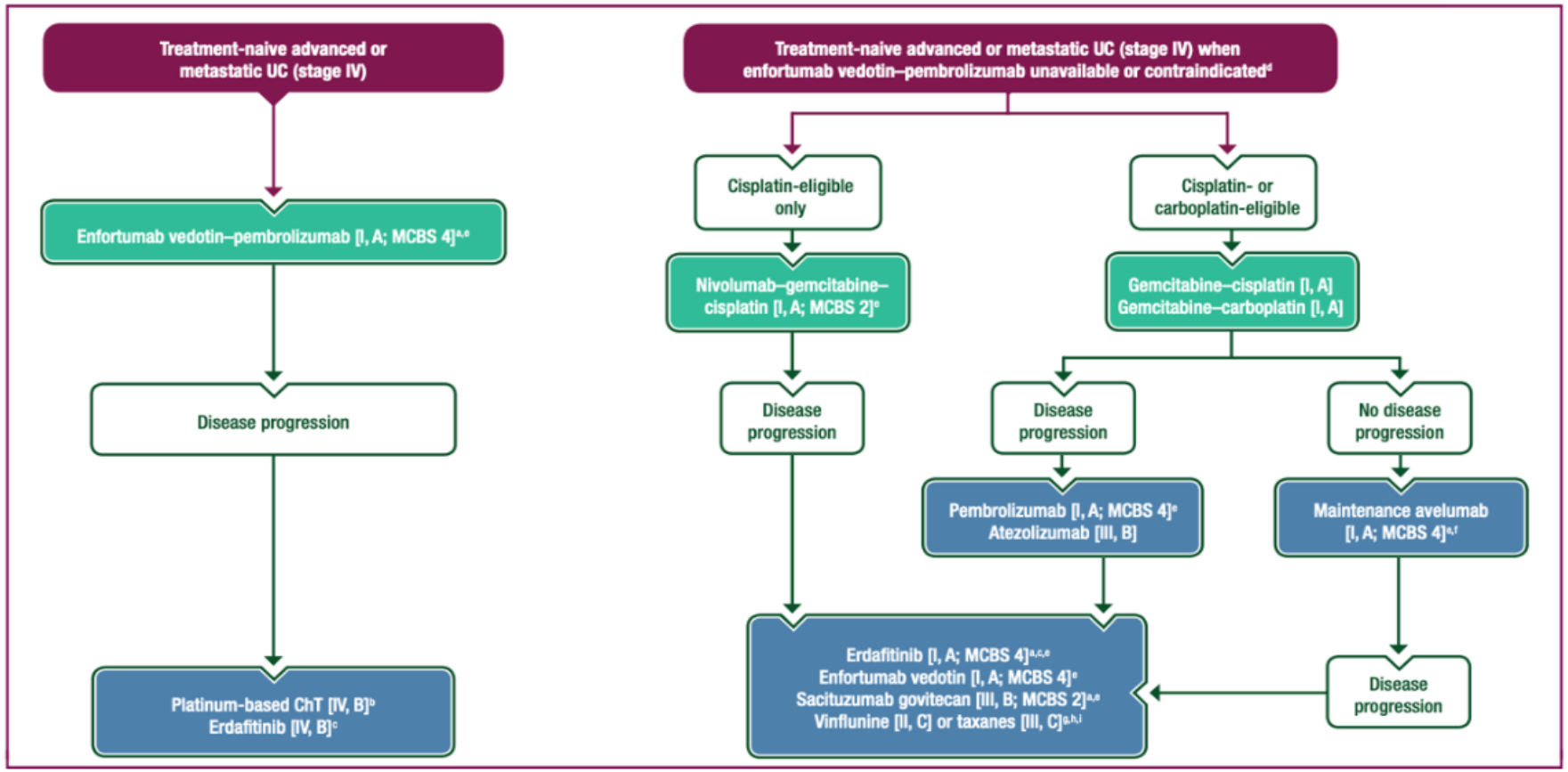
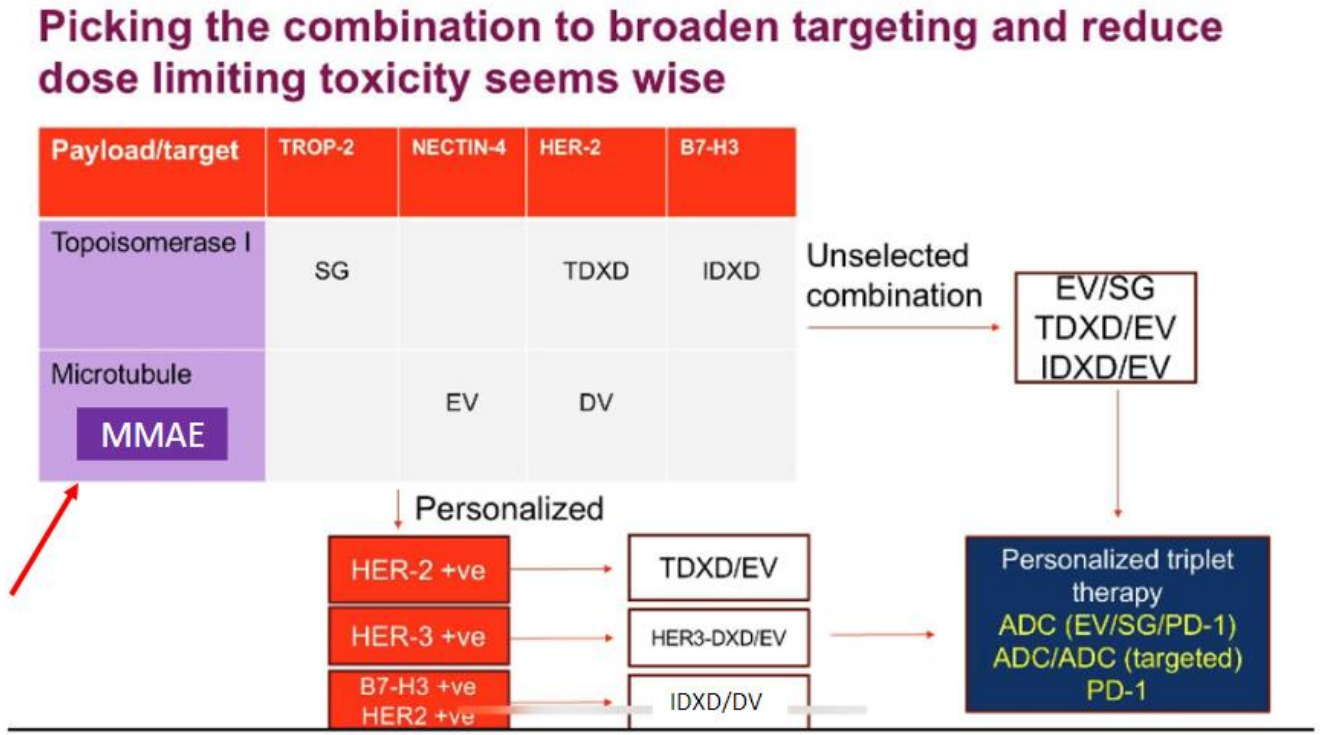


Figure 1. **Management of patients with metastatic urothelial carcinoma.**

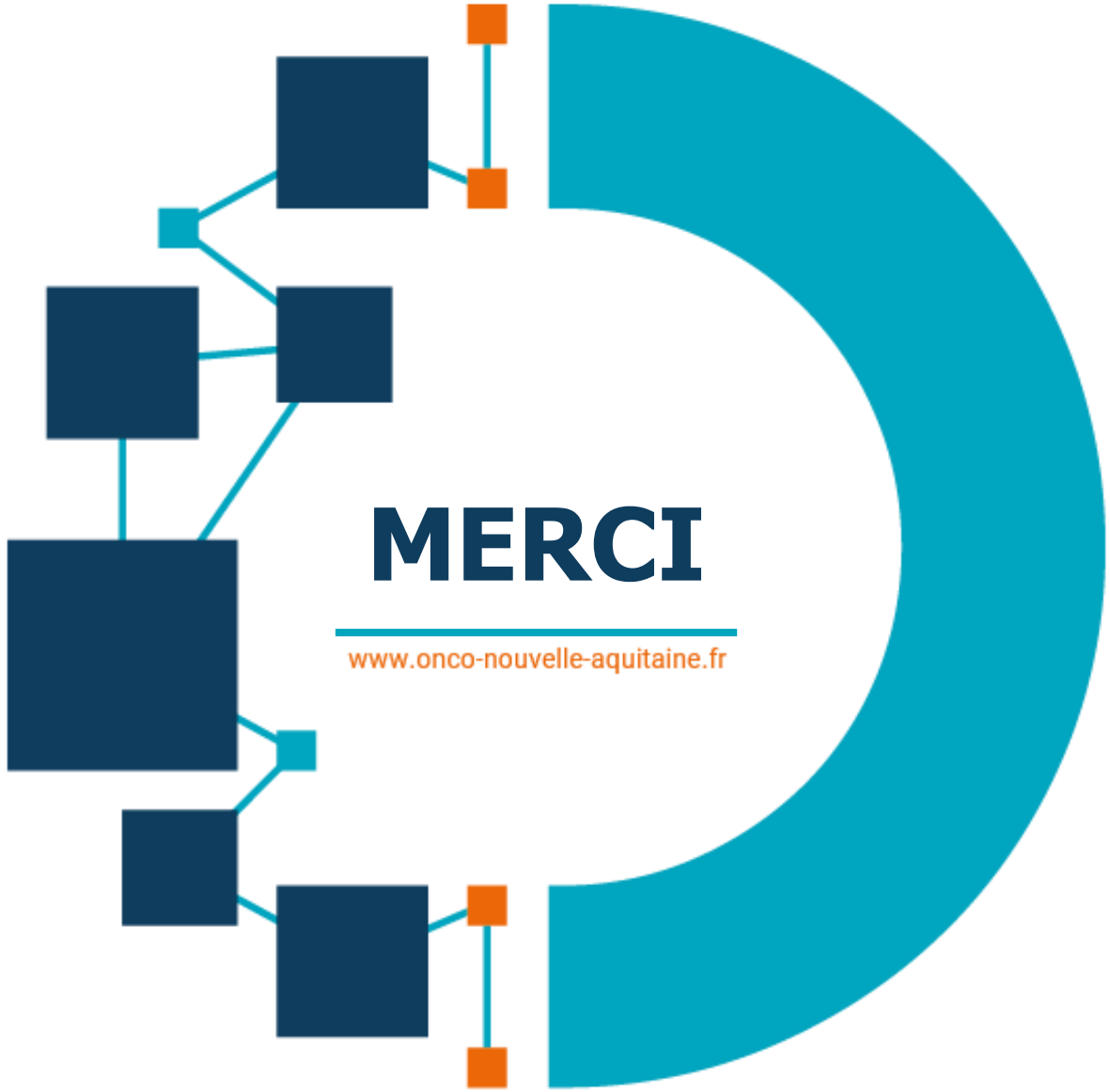
ESMO Guidelines 2024 – Powles, Annals Oncol 2024

2 Les stratégies ADC en développement



EV : Enfortumab Vedotin ; SG : Sacituzumab Govitecan ; TDXD : Trastuzumab Deruxtecan ; DV : Disitamab Vedotin ; IDXD : Ifinatamab Deruxtecan (DS-7300)

Adapté de Powles, ESMO 2023


MERCI
www.onco-nouvelle-aquitaine.fr