



# Session oncologie urologique de la vessie

06 Octobre 2021

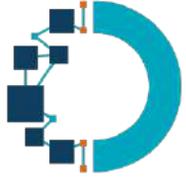
---

Niort

---

**Dr PILLET Armelle – CHU de Poitiers**

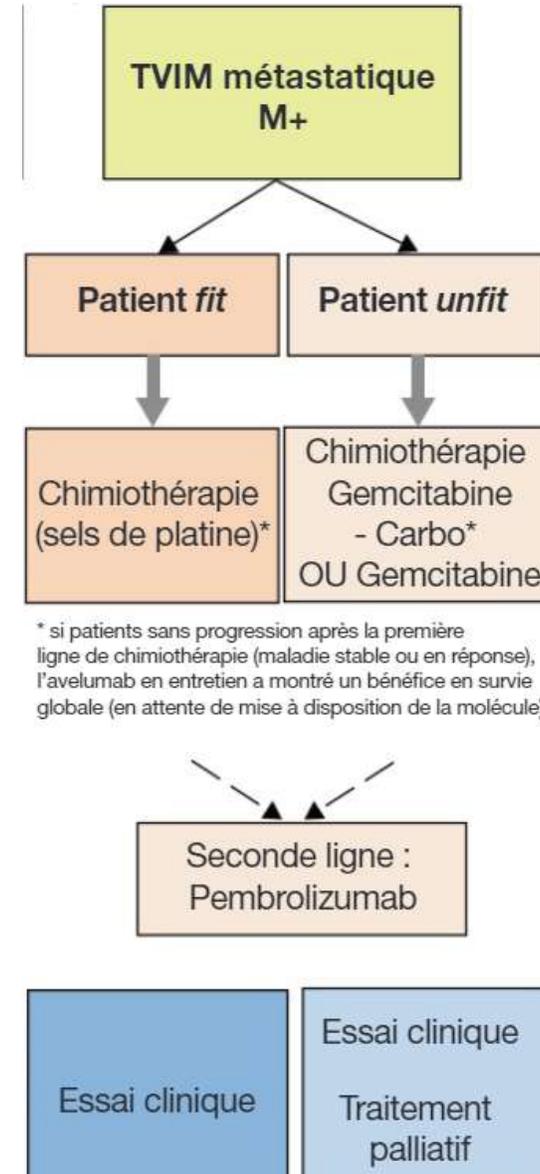
Rétrospective et perspectives en oncologie urologique 2021

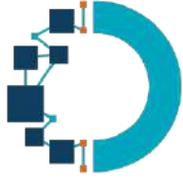


# Recommandations

## French ccAFU guidelines – update 2020-2022: bladder cancer

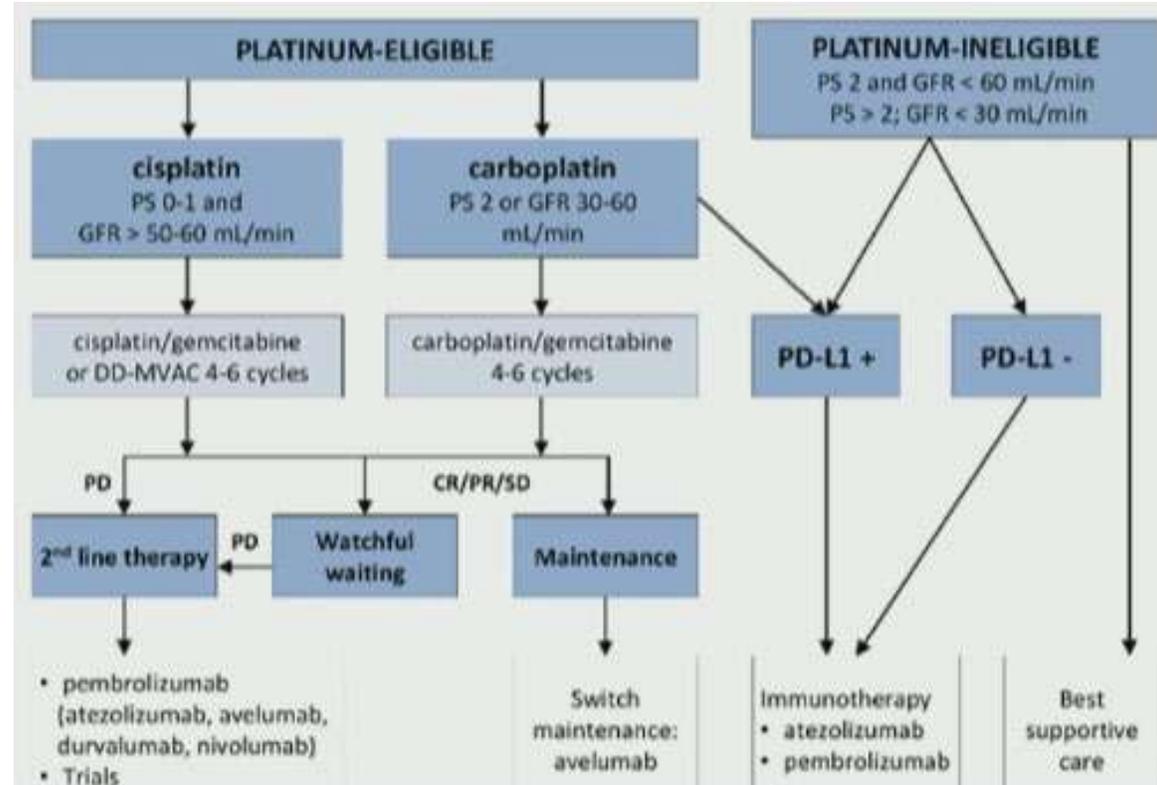
M. Rouprêt<sup>a,b,\*</sup>, G. Pignot<sup>a,c</sup>, A. Masson-Lecomte<sup>a,d</sup>,  
E. Compérat<sup>a,e</sup>, F. Audenet<sup>a,f</sup>, M. Roumiguié<sup>a,g</sup>,  
N. Houédé<sup>a,h</sup>, S. Larré<sup>a,i</sup>, S. Brunelle<sup>a,j</sup>, E. Xylinas<sup>a,k</sup>,  
Y. Neuzillet<sup>a,l</sup>, A. Méjean<sup>a,f</sup>

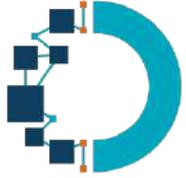




# Recommandations

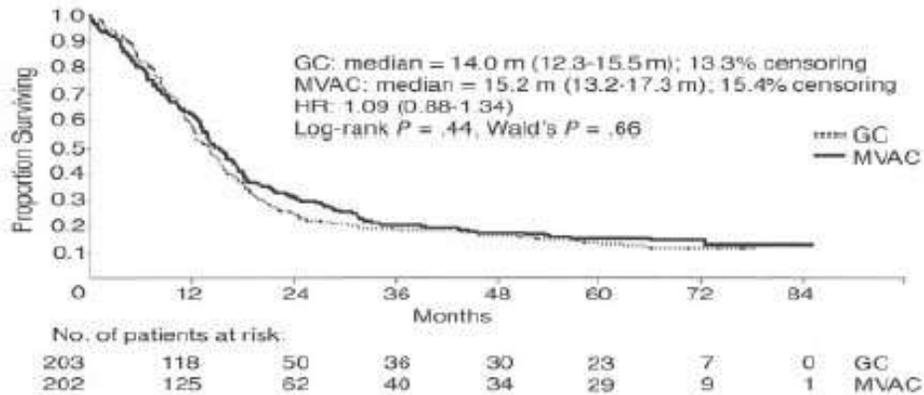
- EAU





# Chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique

- Chimiothérapie standard à base de sel de platine



Von der Maase et al, *J of Clinical oncol*, 2000

	Chimiothérapie à base de Cisplatine	Chimiothérapie à base de Carboplatine
Taux de réponse	50%	35%
PFS, médiane	7 mois	4 mois
OS, médiane	13 mois	9 mois



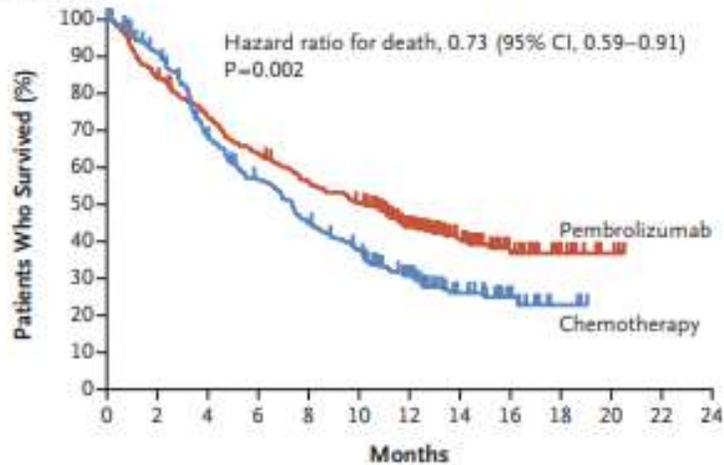
# Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne métastatique

## Pembrolizumab, Keynote-45

Survie globale : 10.3 mois dans le groupe Pembrolizumab vs 7.4 mois dans le groupe chimiothérapie (HR=0.73, IC à 95%: 0.59-0.91, p=0.002)



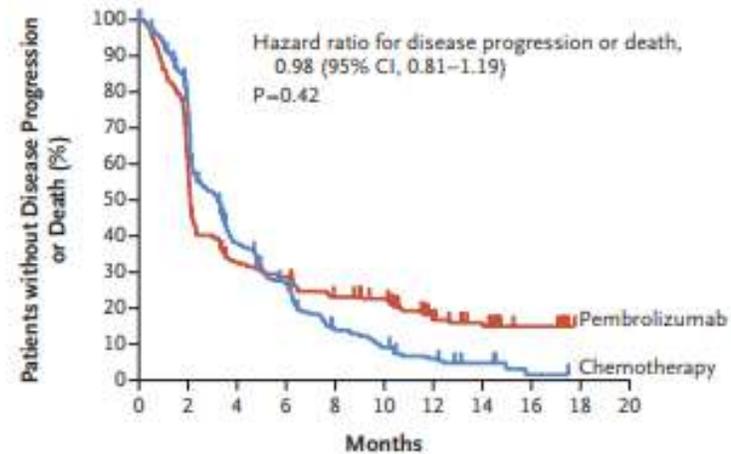
A Overall Survival



No. at Risk

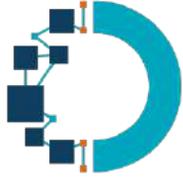
Pembrolizumab	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
Chemotherapy	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

B Progression-free Survival

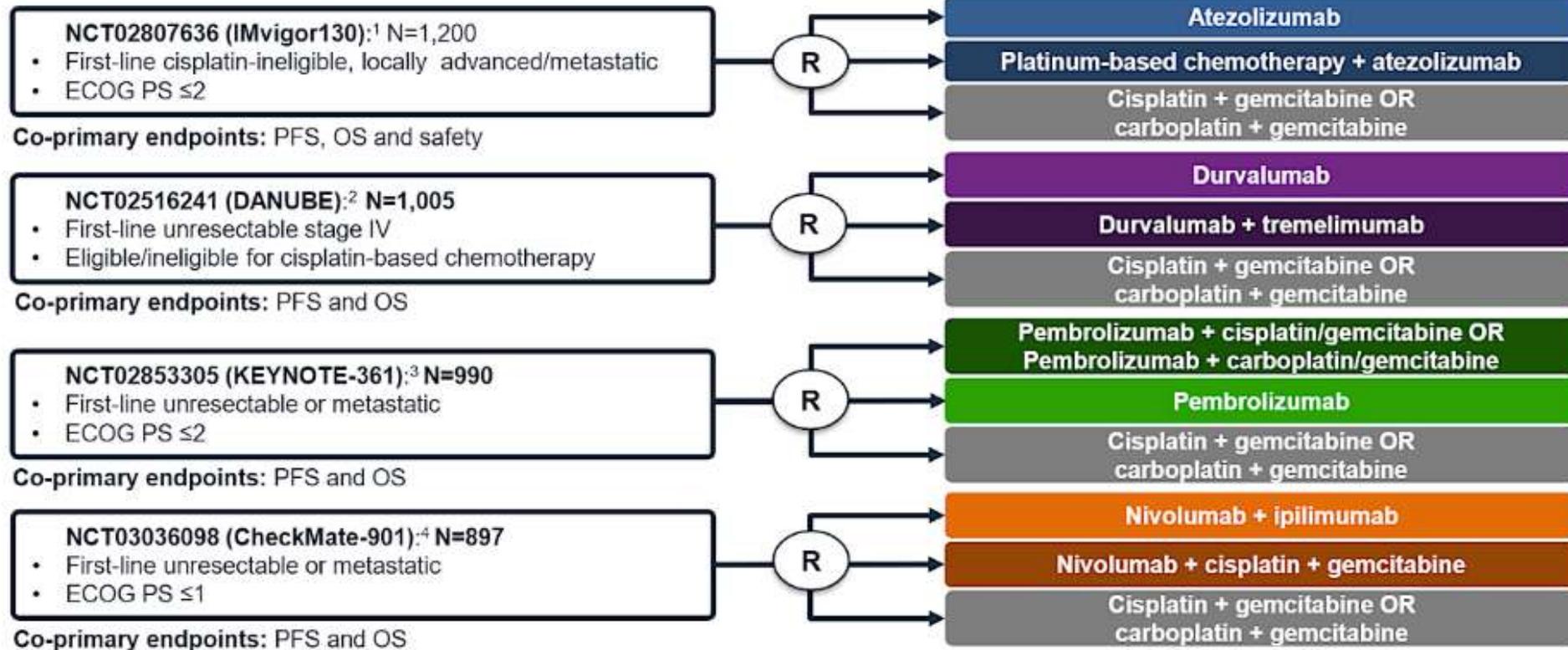


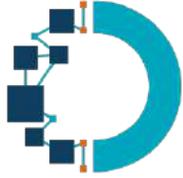
No. at Risk

Pembrolizumab	270	165	85	73	56	51	23	16	7	0	0
Chemotherapy	272	188	85	56	27	17	10	5	1	0	0



# Perspectives en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique





# Etude IMvigor 130

## Atezolizumab

- CU localement avancé ou métastatique
- Pas de traitement systémique en métastatique
- ECOG PS  $\leq 2$
- Éligible au platine (n = 1 200)

Bras A  
ATZ + platine/gemcitabine

Bras B  
ATZ monothérapie

Bras C  
Placebo +  
platine/gemcitabine

### Stratification

- PD-L1 (IC0 versus IC1 versus IC2/3)
- Facteurs de risque
- Platine au choix de l'investigateur (gemcitabine + carboplatine ou gemcitabine + cisplatine)

### Cocritères principaux

- SSP et SG évaluées par l'investigateur (bras A versus C)
- SG (bras B versus C, analyse hiérarchisée)

### Critères secondaires

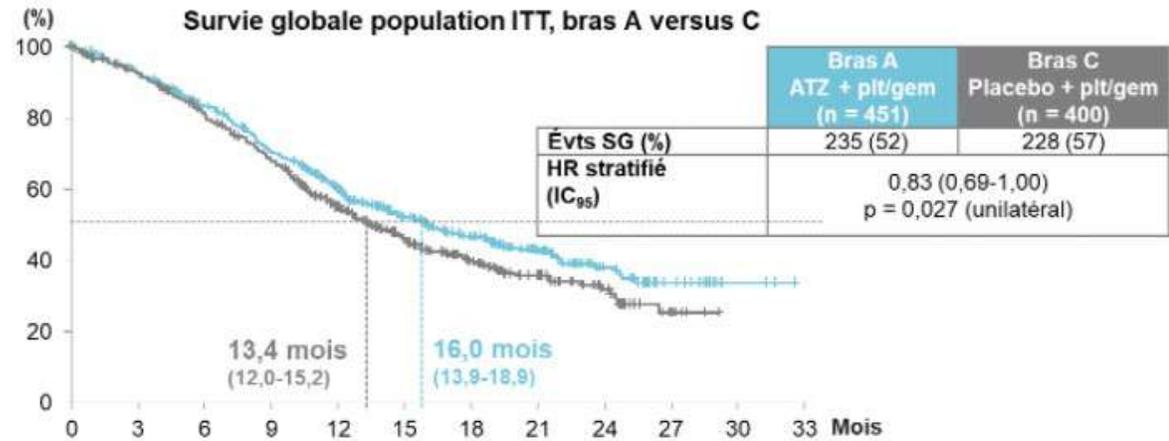
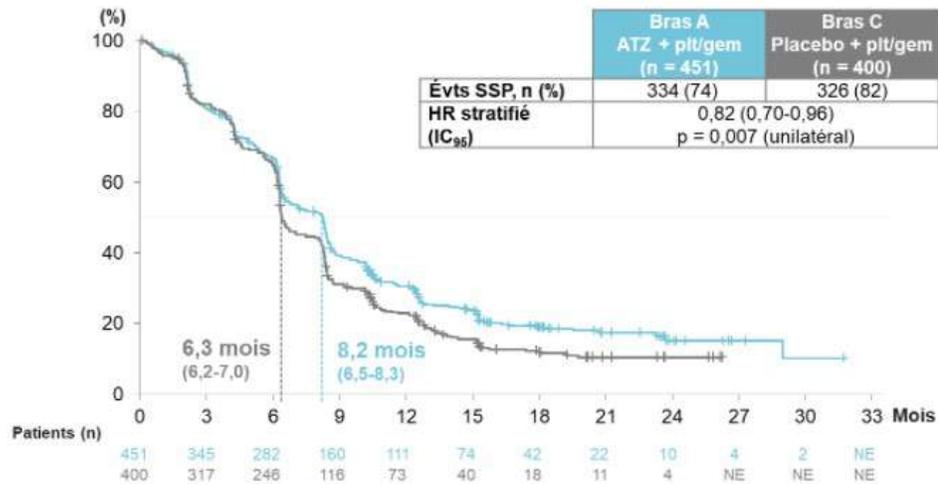
- Taux et durée de réponse
- SSP et SG (bras B versus C ; sous-groupes PD-L1 IC2/3)
- Tolérance

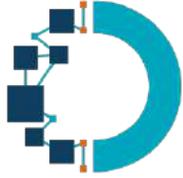


# Etude IMvigor 130

## Atezolizumab

- Critère de jugement principal

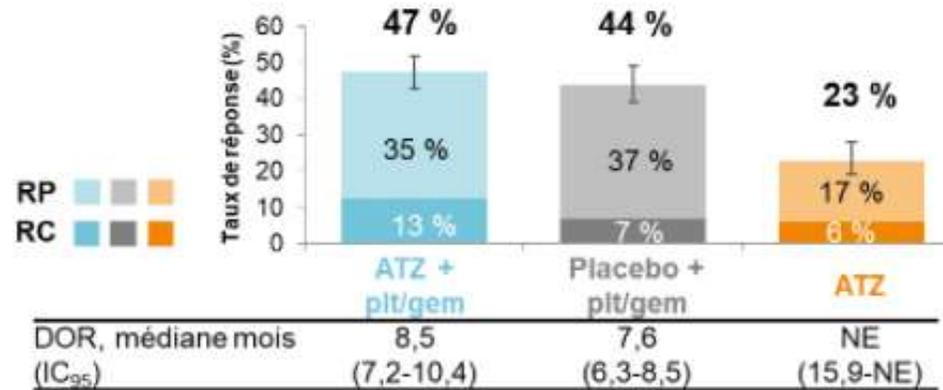




# Etude IMvigor 130

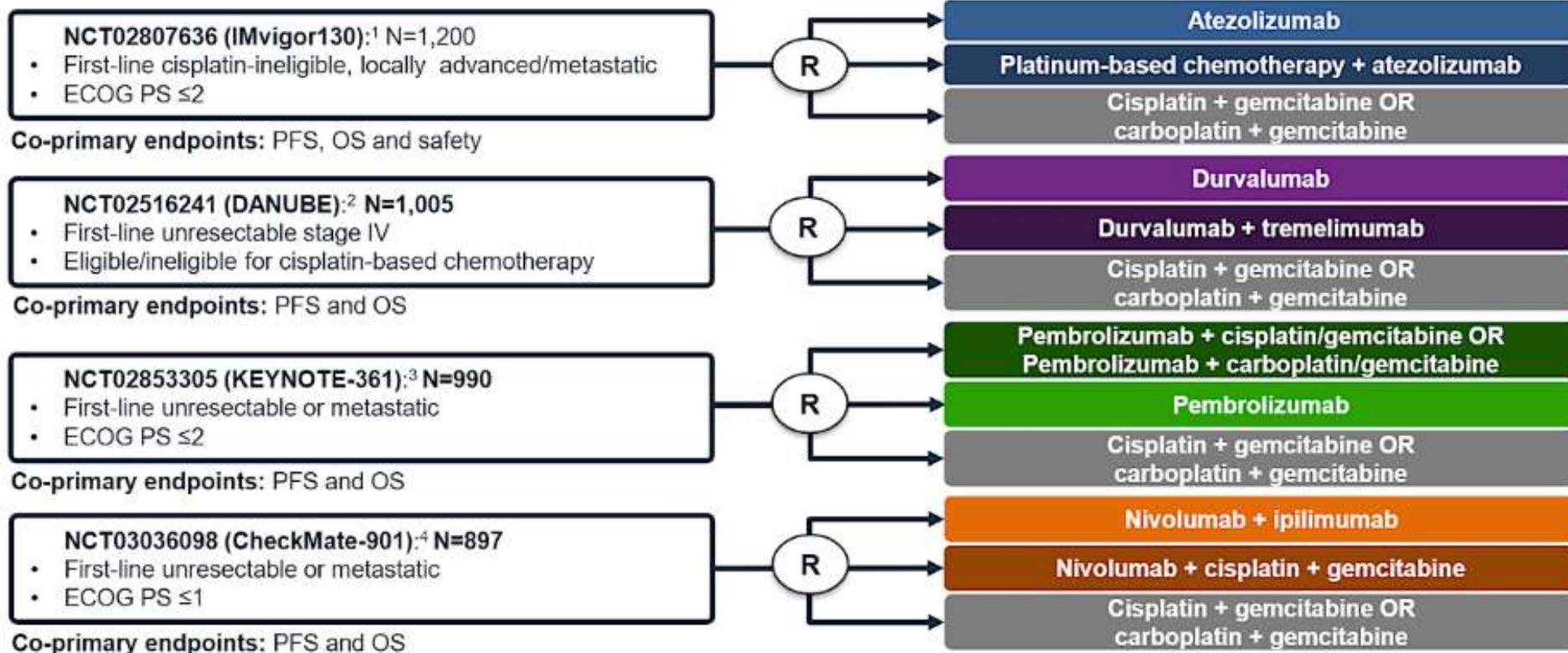
## Atezolizumab

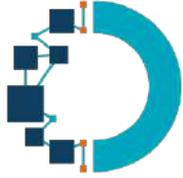
- Survie globale bras B versus C : pas de bénéfice: 15.7 versus 13.1 mois, HR=1.02, IC 95% : 0.83-1.24
- Taux de réponse





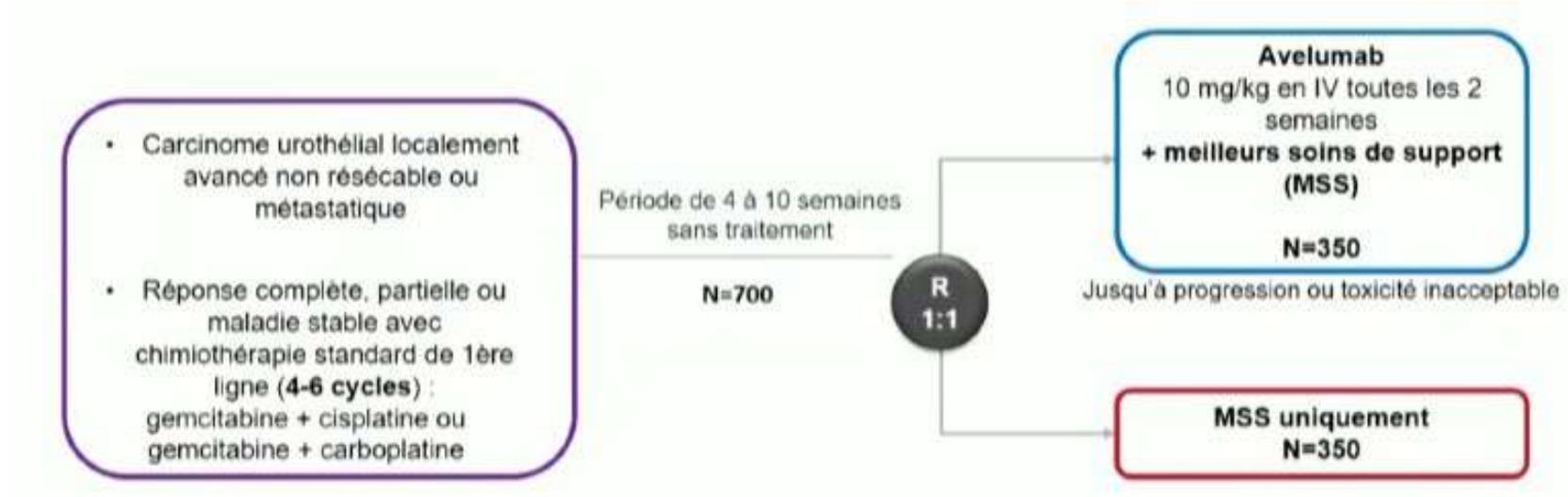
# Perspectives en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique



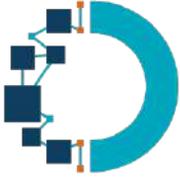


# Etude JAVELIN BLADDER 100

## Design de l'étude

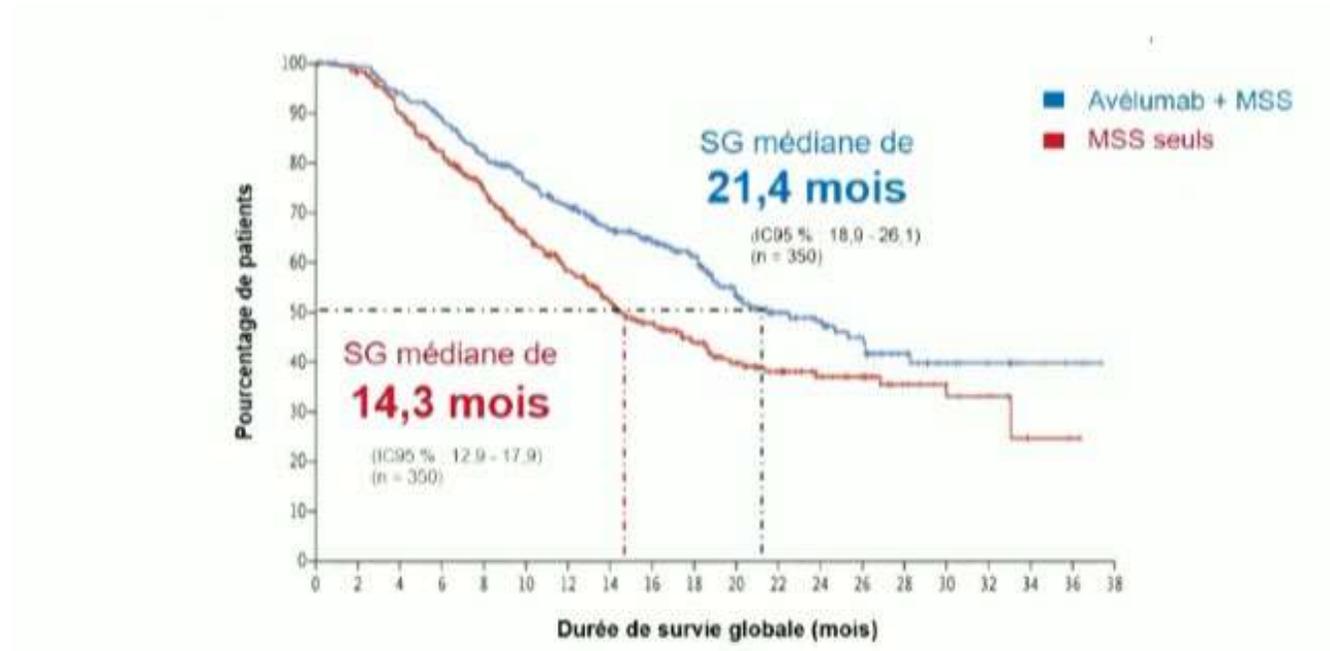


- Objectif: Evaluer le bénéfice de l'Avélumab en traitement d'entretien de 1<sup>ère</sup> ligne pour prolonger la survie globale des patients atteints de carcinome urothélial avancé ayant reçu une chimiothérapie à base de platine en première intention
- Critère de jugement principal : survie globale évaluée dans la population globale et dans la population PDL1 +

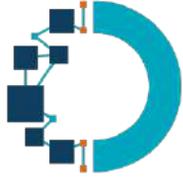


# Etude JAVELIN BLADDER 100

## Résultats



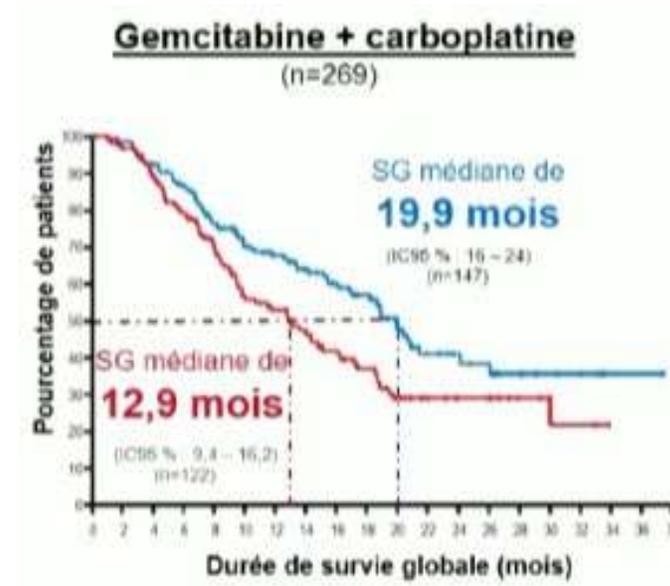
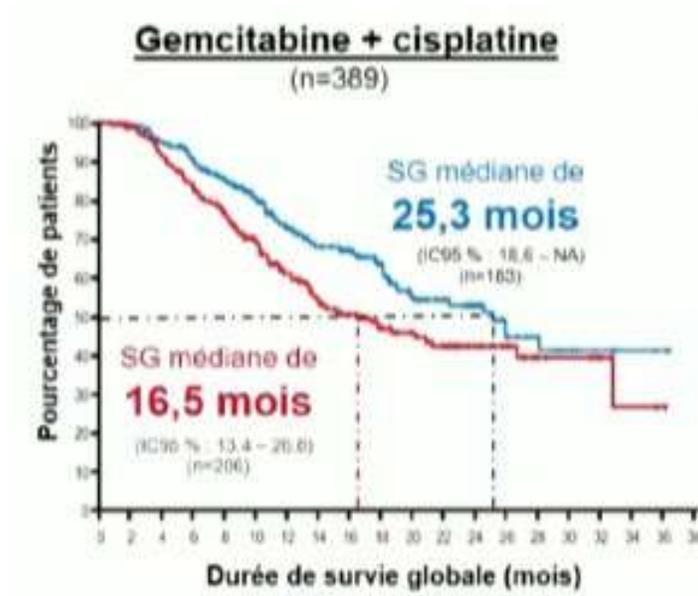
- Amélioration significative de la survie globale avec la stratégie d'entretien
- -31% de risque de décès, HR: 0.69 (IC à 95%:0.56-0.86, p=0.01)

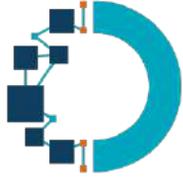


# Etude JAVELIN BLADDER 100

## Résultats / analyse en sous-groupes

- Analyse en sous groupes, en fonction de la chimiothérapie utilisée en première ligne



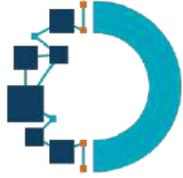


# Etude JAVELIN BLADDER 100

## Résultats / analyse en sous-groupes

- Analyse en sous-groupes en fonction du nombre de cycle de chimiothérapie reçue

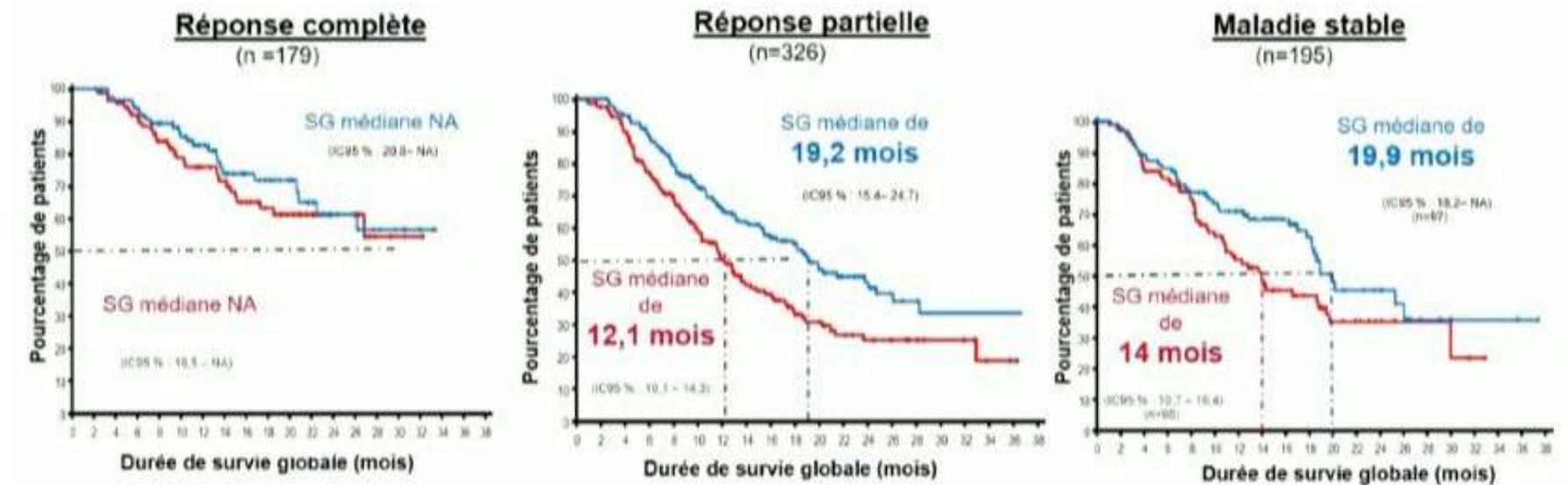


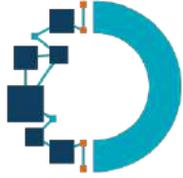


# Etude JAVELIN BLADDER 100

## Résultats / analyse en sous-groupes

- Analyse en sous groupes en fonction de la profondeur de la réponse





# Etude JAVELIN BLADDER 100

- Traitements ultérieurs:
  - 61.7% des patients du bras surveillance / MSS (216/350) ont reçu un traitement ultérieur
  - Dont 70.8% une immunothérapie
- Profil de tolérance

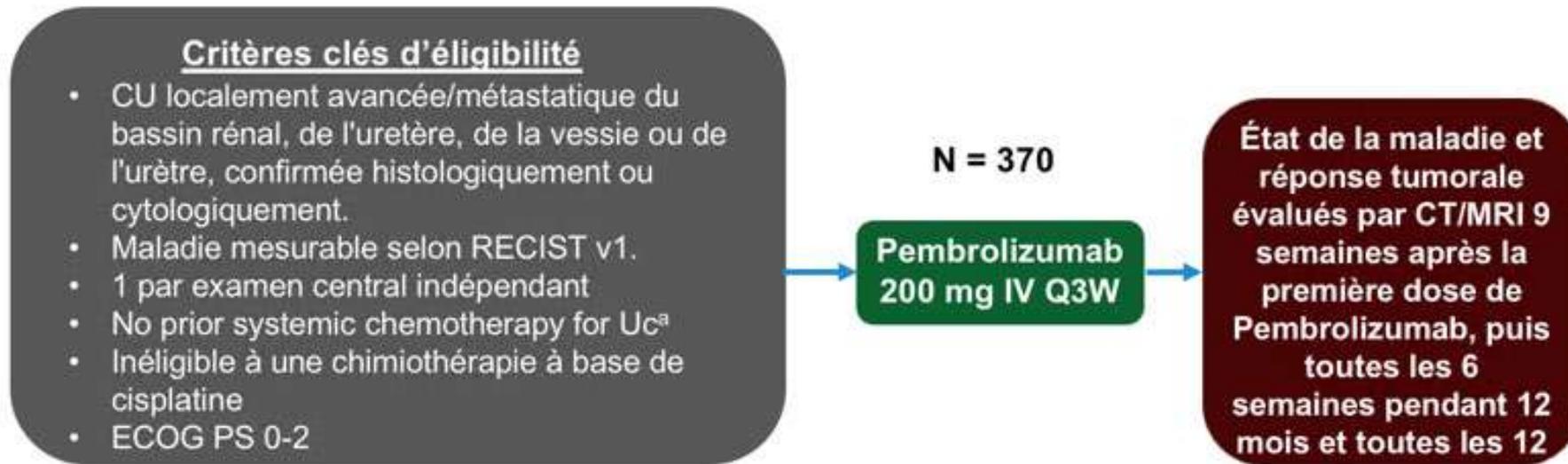
<b>Asthénie</b>	<b>30%</b>
Nausées	23.6%
Diarrhées	18.5%
Constipation	18.1%
Diminution de l'appétit	17.6%
Réactions à la perfusion	15.9%
Vomissements	15.6%
Perte de poids	14.5%



# Chimiothérapie, patients inéligibles aux sels de platine

## Keynote-052

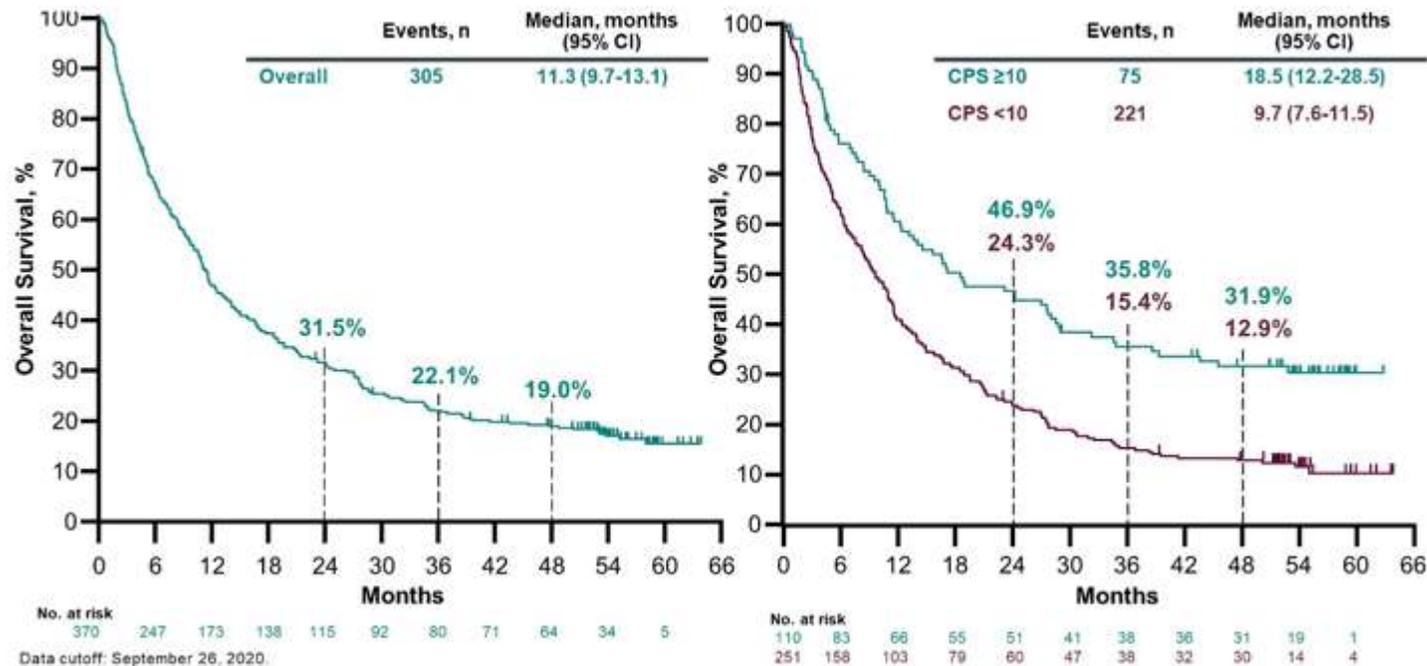
- Etude de phase II

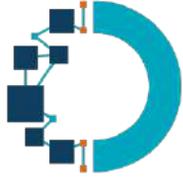




# Chimiothérapie, patients inéligibles aux sels de platine

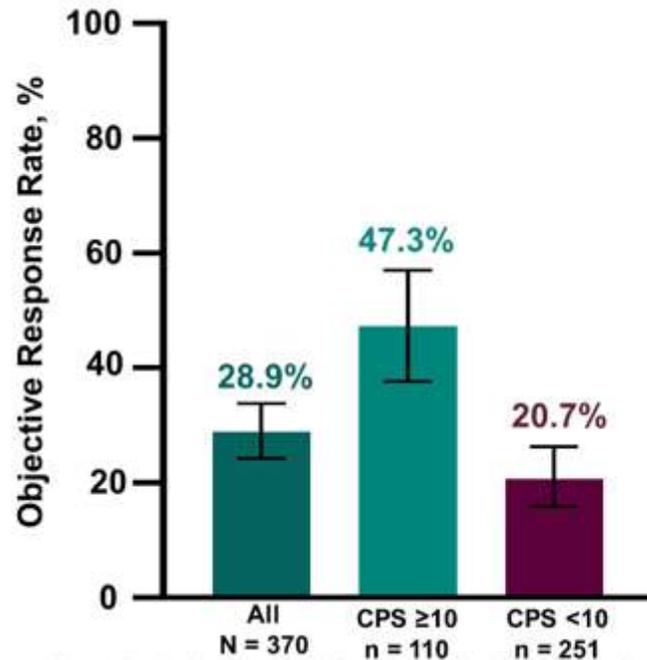
## Keynote-052





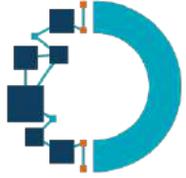
# Chimiothérapie, patients inéligibles aux sels de platine

## Keynote-052



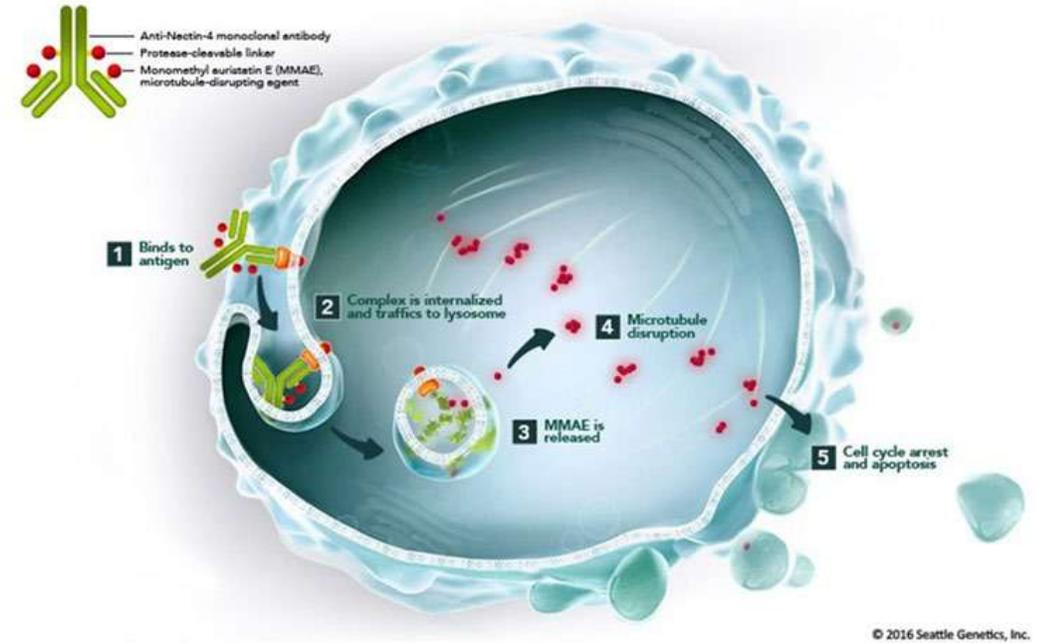
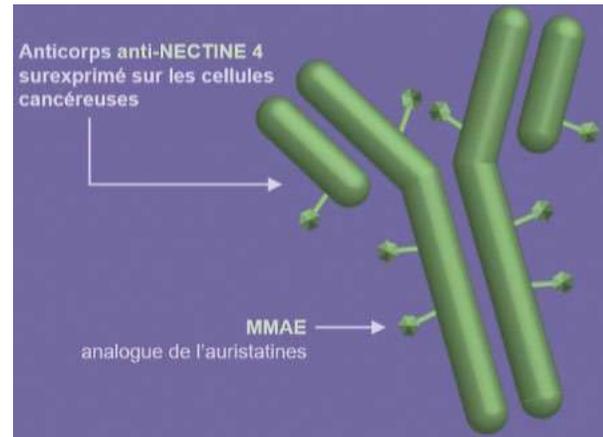
Best Response n (%)	All Patients N = 370	CPS ≥10 n = 110	CPS <10 n = 251
CR	35 (9.5)	23 (20.9)	10 (4.0)
PR	72 (19.5)	29 (26.4)	42 (16.7)
SD	67 (18.1)	22 (20.0)	44 (17.5)
PD	155 (41.9)	30 (27.3)	121 (48.2)
NA <sup>a</sup>	32 (8.6)	6 (5.5)	25 (10.0)
NE <sup>b</sup>	9 (2.4)	0 (0)	9 (3.6)

<sup>a</sup>No available postbaseline imaging data. <sup>b</sup>Had postbaseline imaging, and best objective response was determined to be NE by RECIST v1.1. Data cutoff: September 26, 2020.

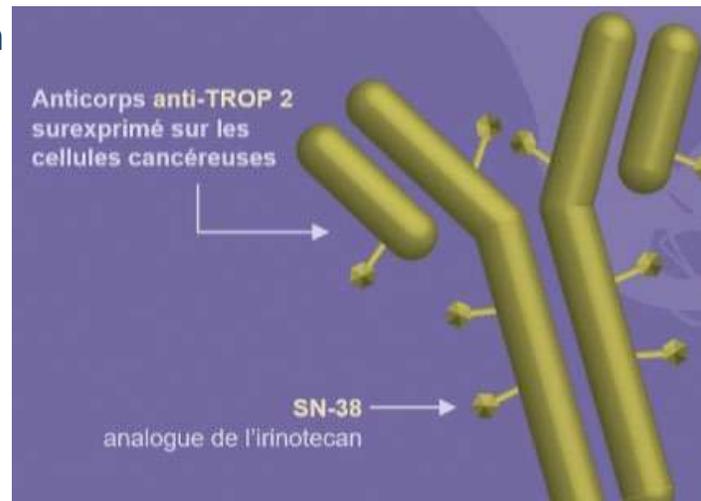


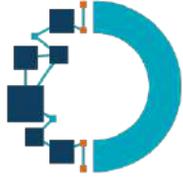
# Les anticorps conjugués

- Enfortumab Vedotin



- Sacituzumab Govitecan

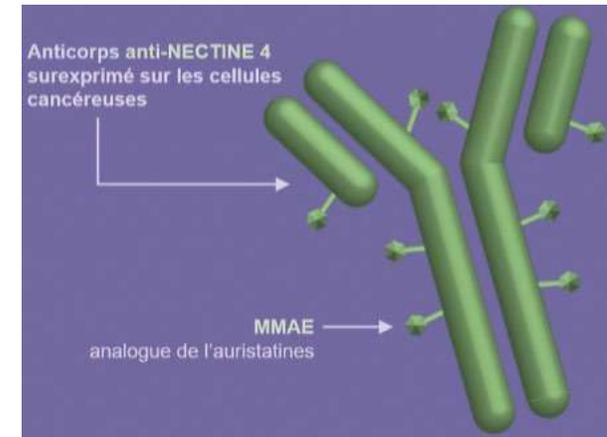




# Etude EV-301

## Enfortumab Vedotin

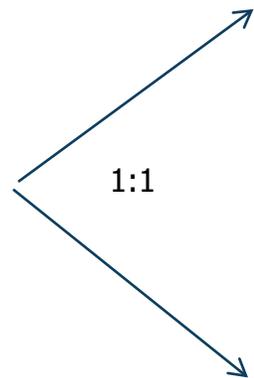
- Anticorps conjugué à une molécule de chimiothérapie
- Etude de phase III



Critère principal:  
-Survie globale

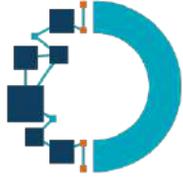
Critères secondaires:  
-Survie sans progression  
-Taux de contrôle de la maladie  
-Taux de réponse global  
-Tolérance

Critères d'inclusion:  
-Carcinome urothélial confirmé histologiquement, incluant des formes épidermoïdes différenciées ou mixtes  
-Progression radiologique ou récurrence après un ttt par anti PD-1 ou PD L 1  
-CT ant à base de platine  
-ECOG PS 0 ou 1



Enfortumab Vedotin (n=301)  
1.25mg/kg  
J1, 8 et 15  
Cycles de 28 jours

Chimiothérapies (n=307)  
Docétaxel 75mg/m<sup>2</sup> ou  
Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> ou  
Vinflunine 320mg/m<sup>2</sup>  
J1  
Cycle de 21 jours

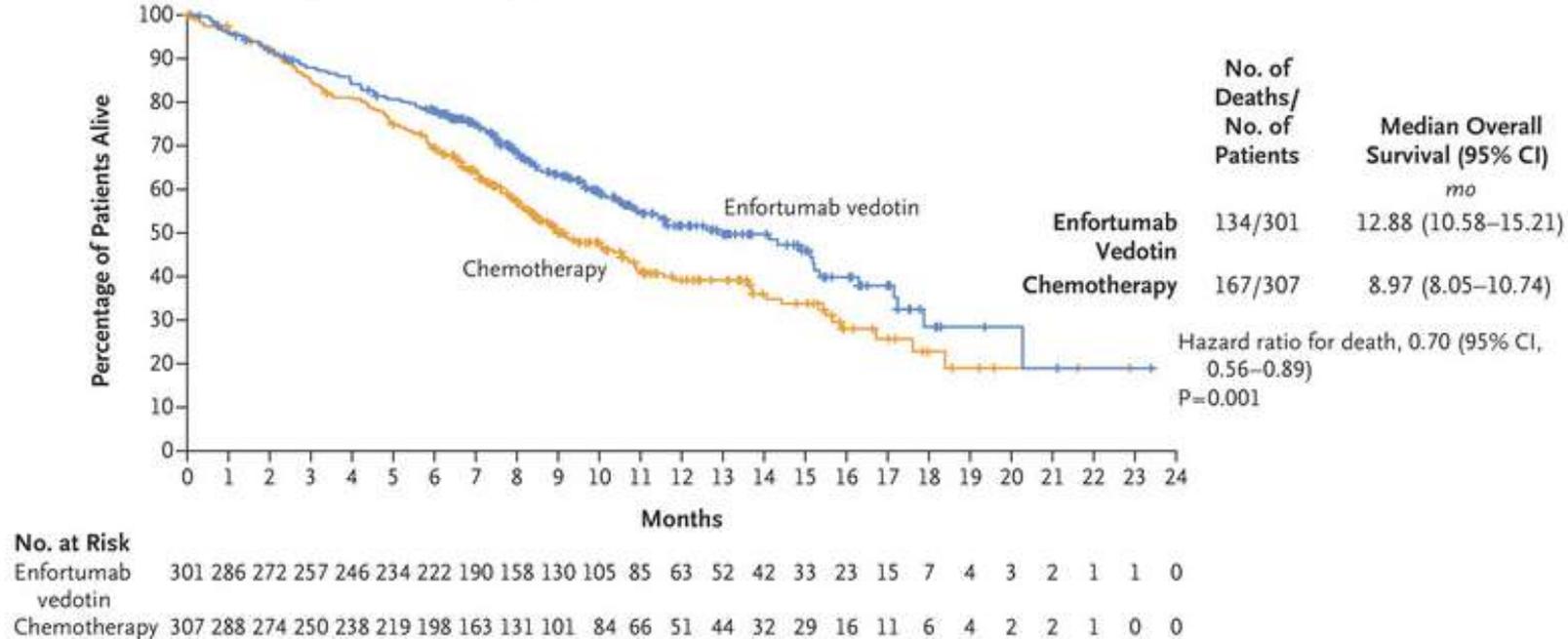


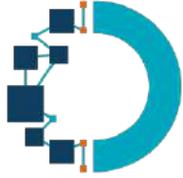
# Etude EV-301

## Enfortumab Vedotin

- Résultat survie globale en intention de traiter

A Overall Survival According to Treatment Group

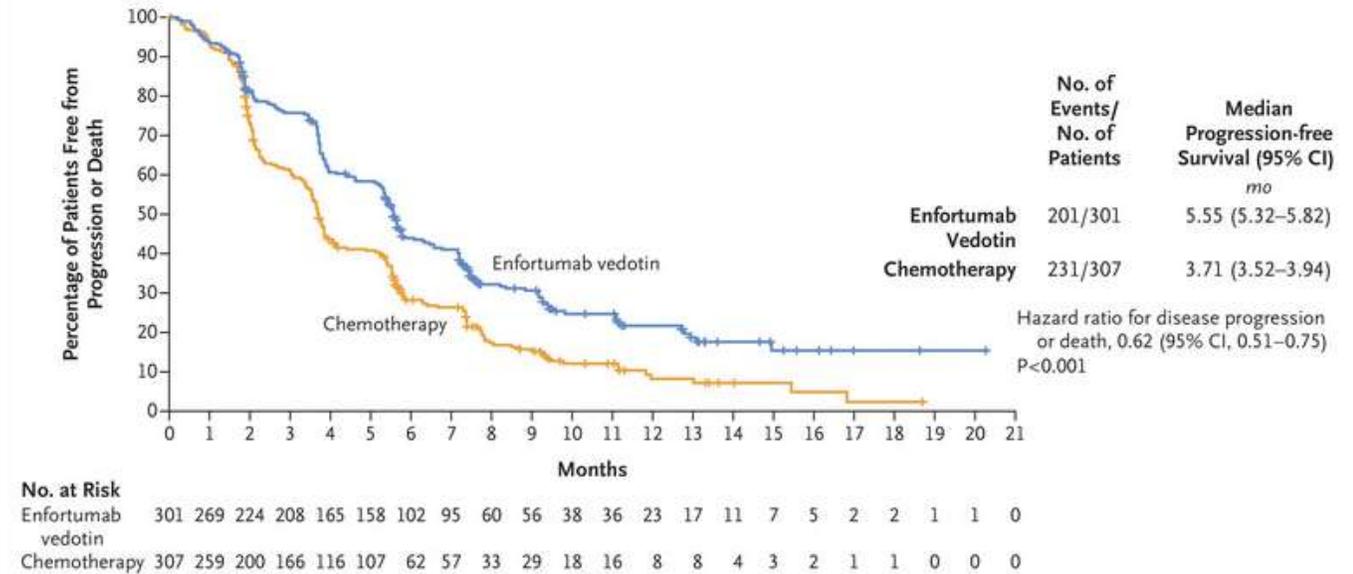




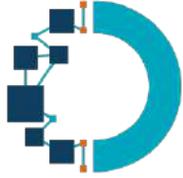
# Etude EV-301

## Enfortumab Vedotin

- Survie sans progression :



- Taux de réponse:
  - 40.6% (IC 95% : 34.9-46.5) versus 17.9% (IC 95% : 13.7 – 22.8)

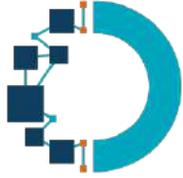


# Etude EV-301

## Enfortumab Vedotin

- Tolérance

Adverse Event	Enfortumab Vedotin Group (N=296)		Chemotherapy Group (N=291)	
	Any Grade	Grade $\geq 3$	Any Grade	Grade $\geq 3$
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	278 (93.9)	152 (51.4)	267 (91.8)	145 (49.8)
Alopecia	134 (45.3)	0	106 (36.4)	0
Peripheral sensory neuropathy†	100 (33.8)	9 (3.0)	62 (21.3)	6 (2.1)
Pruritus	95 (32.1)	4 (1.4)	13 (4.5)	0
Fatigue	92 (31.1)	19 (6.4)	66 (22.7)	13 (4.5)
Decreased appetite	91 (30.7)	9 (3.0)	68 (23.4)	5 (1.7)
Diarrhea	72 (24.3)	10 (3.4)	48 (16.5)	5 (1.7)
Dysgeusia	72 (24.3)	0	21 (7.2)	0
Nausea	67 (22.6)	3 (1.0)	63 (21.6)	4 (1.4)
Maculopapular rash	48 (16.2)	22 (7.4)	5 (1.7)	0
Anemia	34 (11.5)	8 (2.7)	59 (20.3)	22 (7.6)
Decreased neutrophil count	30 (10.1)	18 (6.1)	49 (16.8)	39 (13.4)
Neutropenia	20 (6.8)	14 (4.7)	24 (8.2)	18 (6.2)
Decreased white-cell count	16 (5.4)	4 (1.4)	31 (10.7)	20 (6.9)
Febrile neutropenia	2 (0.7)	2 (0.7)	16 (5.5)	16 (5.5)



# Etude TROPHY-U-01

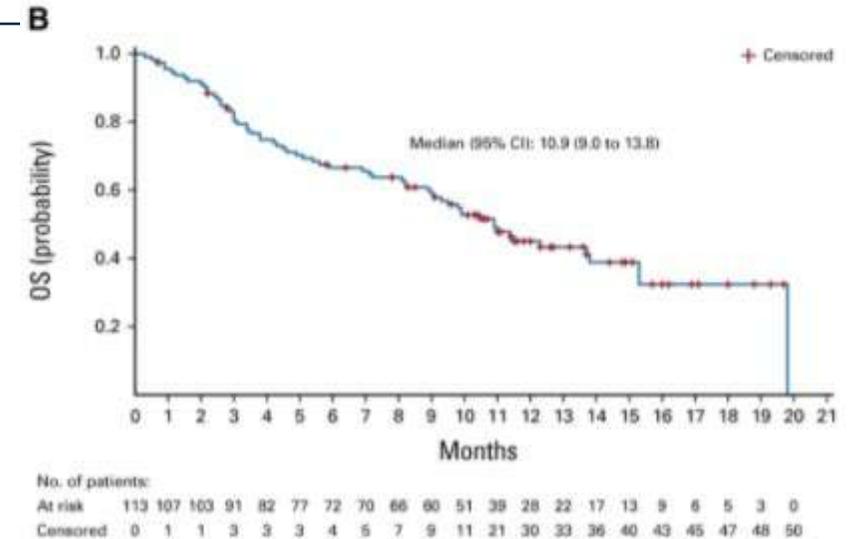
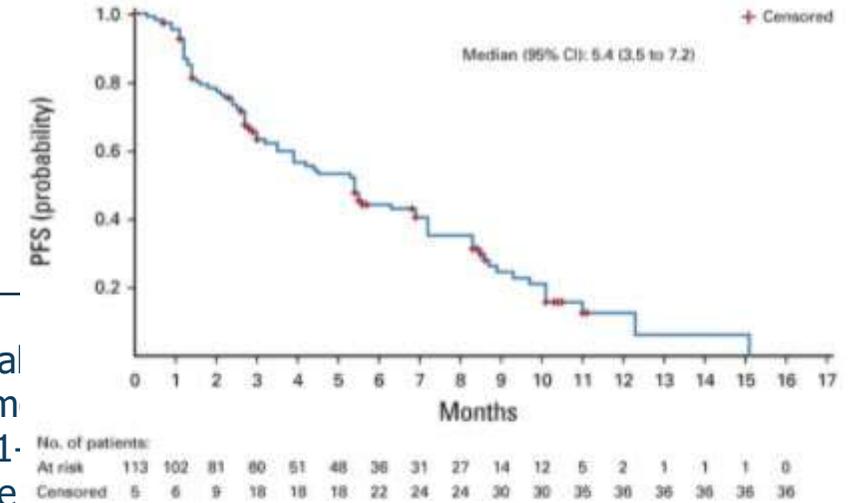
## Sacituzumab Govitecan

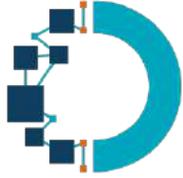
Carcinome urothélial avancé  
progressif sous chimiothérapie et  
immunothérapie

N=113

Sacituzumab  
10m  
J1-  
Cycle de

- ORR =27 (31 patients/113)
- Median duration of response : 7.2 months (95% CI, 4.7 to 8.6 months)
- Median progression-free survival : 5.4 months (95% CI, 3.5 to 7.2 months)
- Mediane OS : 10.9 months (95% CI, 9.0 to 13.8 months)





# Etude TROPHY-U-01

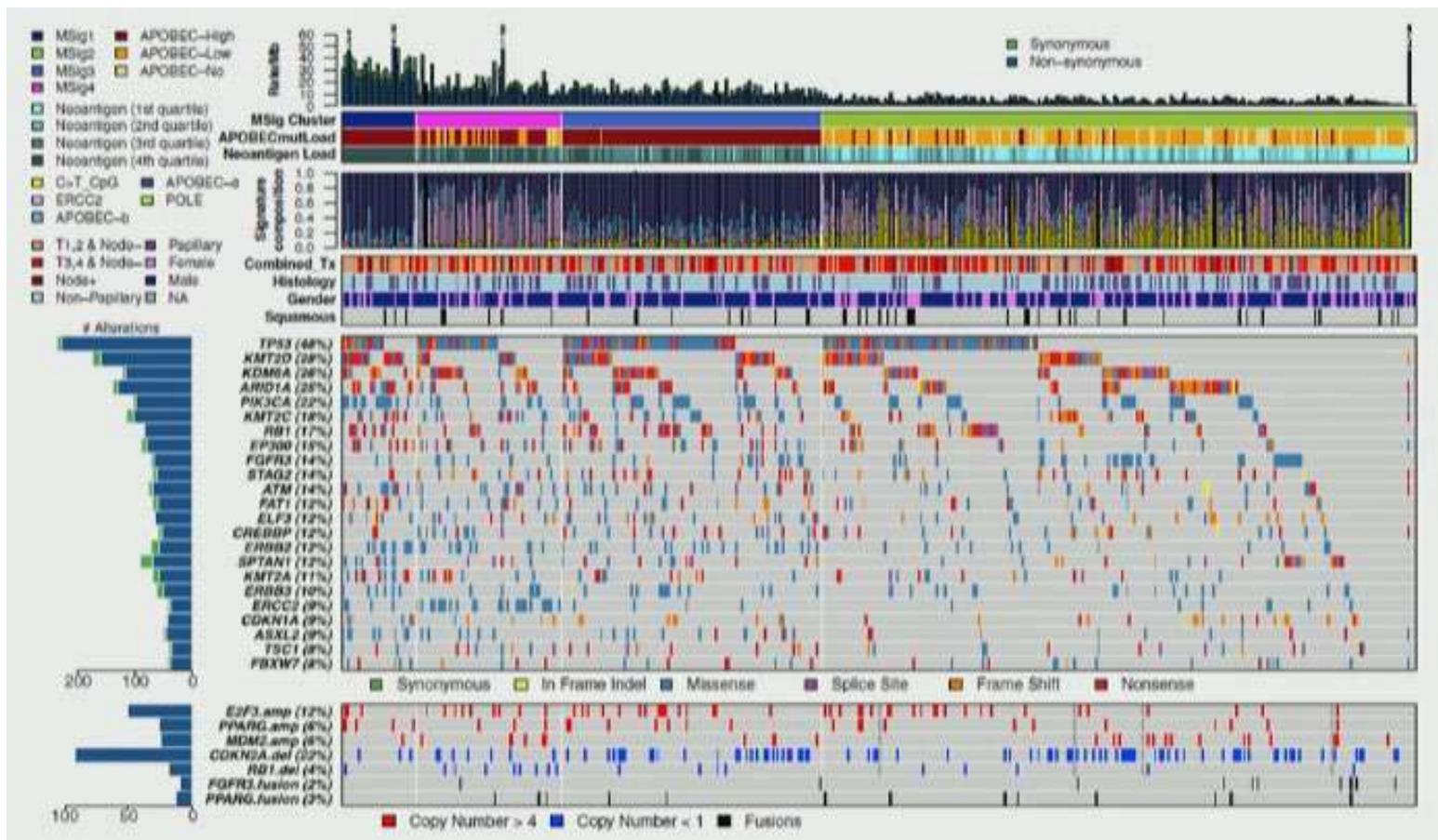
## Sacituzumab Govitecan

- Tolérance

Category	Event	All Grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Hematologic <sup>a</sup>	Neutropenia	46	22	12
	Leukopenia	25	12	5
	Anemia	33	14	0
	Lymphopenia	11	5	2
	Febrile neutropenia	10	7	3
GI	Diarrhea	65	9	1
	Nausea	60	4	0
	Vomiting	30	1	0
General disorders and administrative site conditions	Fatigue	52	4	0
Skin and subcutaneous tissue	Alopecia	47	0	0
Metabolism and nutrition	Decreased appetite	36	3	0
Infections and infestations	Urinary tract infection	8	6	0



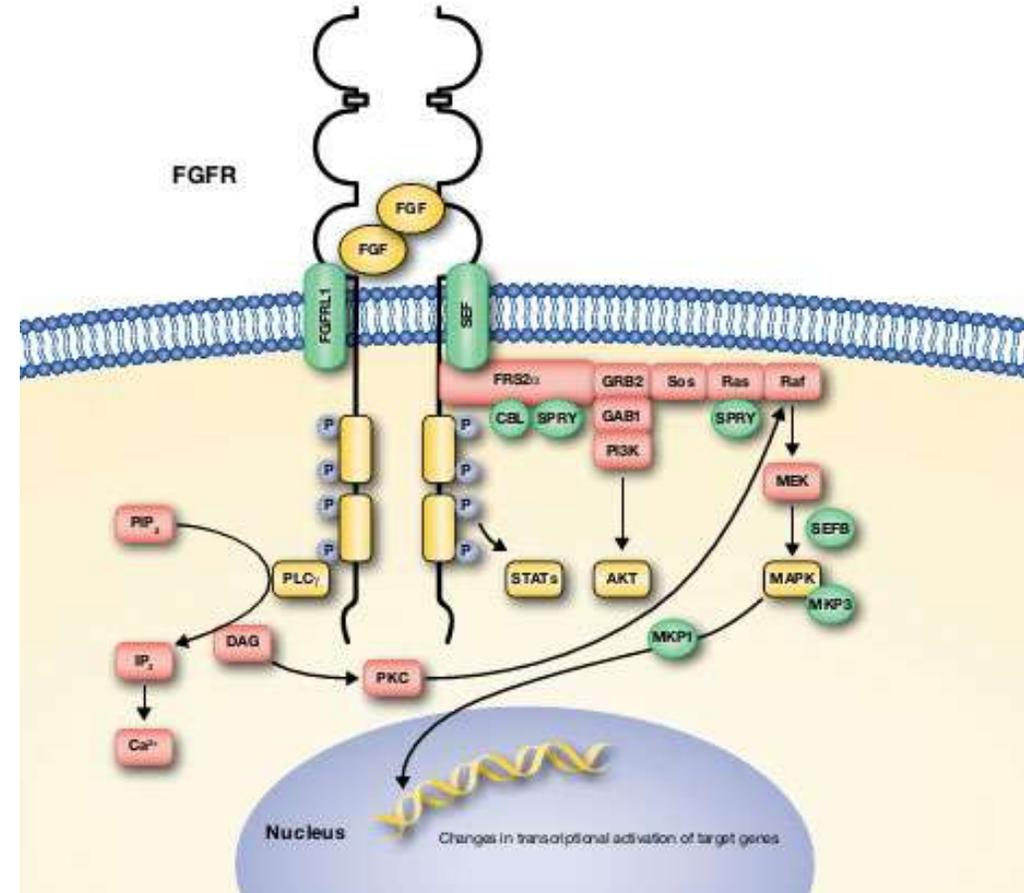
# Place du screening moléculaire

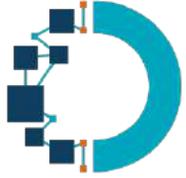




# Anomalies FGFR

- Activation de la voie de FGFR a un impact sur la prolifération, la migration cellulaire et apoptose





# Etude phase II, BLC2001

## Erdafitinib

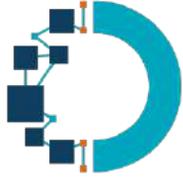
- Etude phase II, 99 traités par erdafitinib

Variable	Value	Rate of Response (95% CI) percent
Response per investigator assessment — no. of patients†		
Any objective response	40	40 (31–50)
Complete response	3	3
Partial response	37	37
Stable disease	39	39
Progressive disease	18	18
Could not be evaluated or unknown	2	2
Median time to response — mo	1.4	
Median duration of response (95% CI) — mo	5.6 (4.2–7.2)	

## ORIGINAL ARTICLE

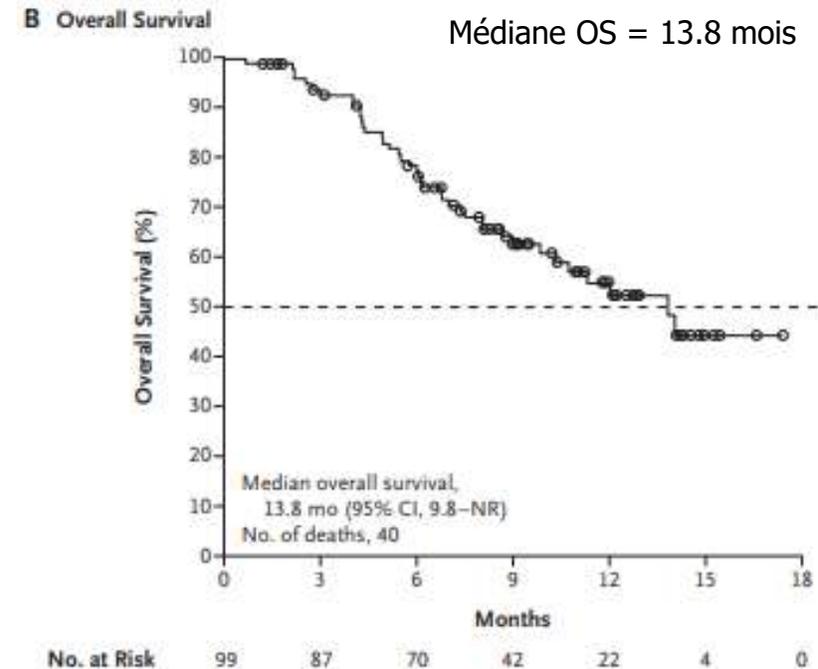
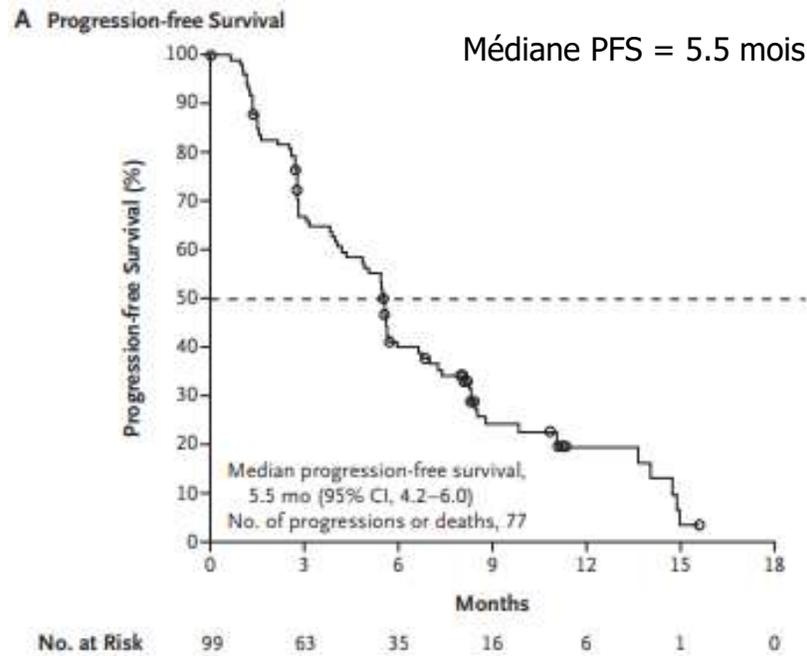
## Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

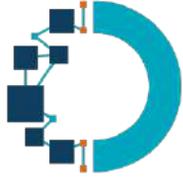
Y. Loriot, A. Necchi, S.H. Park, J. Garcia-Donas, R. Huddart, E. Burgess, M. Fleming, A. Rezazadeh, B. Mellado, S. Varlamov, M. Joshi, I. Duran, S.T. Tagawa, Y. Zakharia, B. Zhong, K. Stuyckens, A. Santiago-Walker, P. De Porre, A. O'Hagan, A. Avadhani, and A.O. Siefker-Radtke, for the BLC2001 Study Group\*



# Etude phase II, BLC2001

## Erdafitinib





# Etude phase II, BLC2001

## Erdafitinib

**Table 3. Adverse Events in the 99 Patients in the Selected-Regimen Group.\***

Adverse Event	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Hyperphosphatemia	76 (77)	53 (54)	21 (21)	2 (2)
Stomatitis	57 (58)	21 (21)	26 (26)	10 (10)
Diarrhea	50 (51)	31 (31)	15 (15)	4 (4)
Dry mouth	45 (46)	34 (34)	11 (11)	0
Decreased appetite	38 (38)	18 (18)	20 (20)	0
Dysgeusia	37 (37)	23 (23)	13 (13)	1 (1)
Fatigue	32 (32)	12 (12)	18 (18)	2 (2)
Dry skin	32 (32)	24 (24)	8 (8)	0
Alopecia	29 (29)	23 (23)	6 (6)	0
Constipation	28 (28)	19 (19)	8 (8)	1 (1)
Hand-foot syndrome	23 (23)	6 (6)	12 (12)	5 (5)
Anemia	20 (20)	9 (9)	7 (7)	4 (4)
Asthenia	20 (20)	2 (2)	11 (11)	7 (7)
Nausea	20 (20)	13 (13)	6 (6)	1 (1)
Dry eye	19 (19)	14 (14)	4 (4)	1 (1)
Onycholysis	18 (18)	6 (6)	10 (10)	2 (2)
Alanine aminotransferase increased	17 (17)	13 (13)	2 (2)	2 (2)
Paronychia	17 (17)	3 (3)	11 (11)	3 (3)
Blurred vision	17 (17)	10 (10)	7 (7)	0
Nail dystrophy	16 (16)	5 (5)	5 (5)	6 (6)
Urinary tract infection	16 (16)	0	11 (11)	5 (5)
Vomiting	13 (13)	10 (10)	1 (1)	2 (2)
Hyponatremia	12 (12)	1 (1)	0	11 (11)
Hematuria	10 (10)	7 (7)	1 (1)	2 (2)
Dyspnea	8 (8)	4 (4)	2 (2)	2 (2)
Nail disorder	8 (8)	4 (4)	1 (1)	3 (3)
Acute kidney injury	6 (6)	2 (2)	2 (2)	2 (2)
Cataract	6 (6)	3 (3)	1 (1)	2 (2)
Colitis	5 (5)	1 (1)	2 (2)	2 (2)
General deterioration in physical health	5 (5)	0	1 (1)	4 (4)
Keratitis	5 (5)	0	2 (2)	3 (3)
Aphthous ulcer	4 (4)	2 (2)	0	2 (2)
Increase in $\gamma$ -glutamyltransferase	3 (3)	1 (1)	0	2 (2)
Urosepsis	3 (3)	0	0	3 (3)



# Développement essai de phase III

## Essai THOR

- Etude de phase III, ERDAFITINIB comparé à Vinflunine, Docétaxel ou pembrolizumab chez les patients avec altérations FGFR





MERCI

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



## Session oncologie urologique de la vessie

06 octobre 2021

---

**Niort**

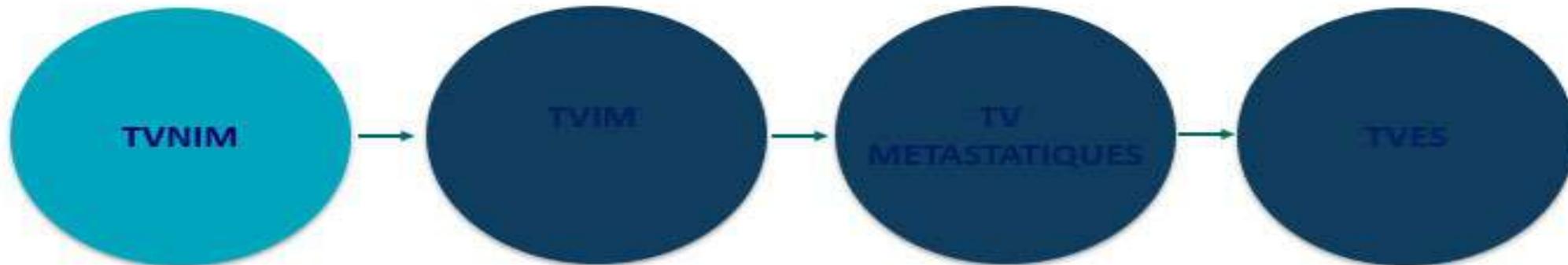
---

**Leon Priscilla, urologue, clinique  
Pasteur, Royan**

Toute l'actualité de 2021 : ASCO, EAU, AUA



# Tumeurs urothéliales





## Désescalade dans la prise en charge des TVNIM de faible risque

Des recommandations hétérogènes pour la surveillance

Tableau 6. Modalités de suivi des TVNIM.

	Cystoscopie	Cytologie	Uro-TDM
Risque faible	- 3 <sup>e</sup> et 12 <sup>e</sup> mois puis - annuelle pendant 5 ans	Non	

RISQUE	AUA	EAU/AFU	NICE
Faible	Cystoscopie à 3 mois Cystoscopie 6-9 mois plus tard Puis cystoscopie annuelle Arrêt du suivi après 5 ans	Cystoscopie à 3 mois Cystoscopie 9 mois plus tard Puis cystoscopie annuelle Pas de cystoscopie après 5 ans	Cystoscopie à 3 mois Cystoscopie 9 mois plus tard Pas de cystoscopie après 12 mois
Intermédiaire	Cystoscopie à 3 mois Cystoscopie tous les 3-6 mois x 2 ans Cystoscopie tous les 6-12 mois Années 3-4 Puis cystoscopie annuelle	Cystoscopie à 3 mois Individualisé en fonction du risque	Cystoscopie à 3 mois Cystoscopie à 9 mois Cystoscopie à 18 mois Puis cystoscopie annuelle

Recommandations CCAFU 2020  
Rouprêt et al. Prog Urol, 2020.12, 30, S78, suppl. 12S

# Surveillance active : TVNIM récidivante bas grade

Etude observationnelle, prospective, de cohorte débutée en 2013 : Bladder cancer Italian Active Surveillance (BIAS) Project prospective

Suivi de la surveillance active sur : la cytologie urinaire + cystoscopie tous les 3 mois au cours de la 1<sup>ère</sup> année puis tous les 6 mois.

214 patients (251 tumeurs) avec une tumeur de bas grade confirmée ont présenté une récurrence au cours du suivi et ont été inclus dans cette étude

Suivi médian : 38,8 mois (28,6-55,5)

Durée médiane de SA : 13 mois (7-24)

114 patients sont toujours en observation.

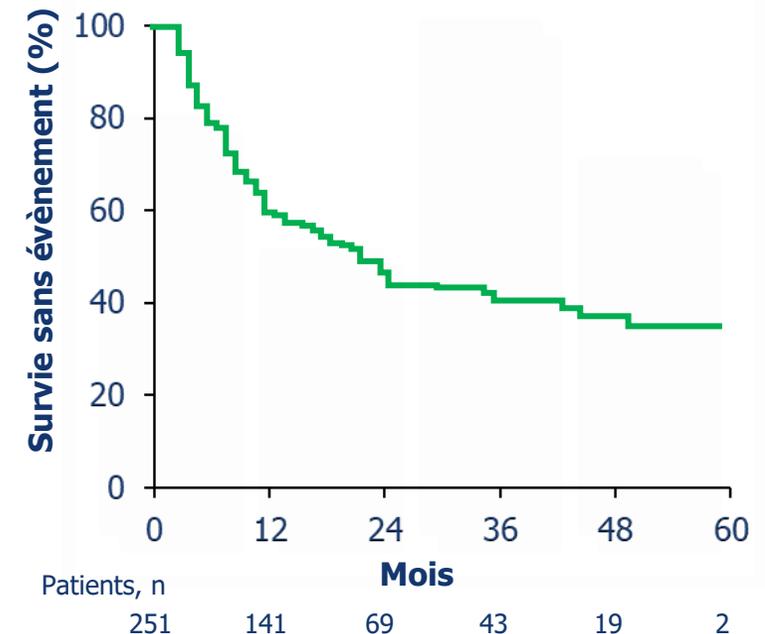
130/251 (51,8 %) échecs de SA :

- Augmentation de la taille des tumeurs (n = 51)
- Augmentation du nombre de tumeurs (n = 34)
- Augmentation de la taille et du nombre des tumeurs (n = 29)
- Cytologie urinaire positive (n = 11)
- Hématurie importante (n = 3)
- Demande du patient (n = 2)

Histologie finale sur la RTUV post échec, n (%)	
Négative	25 (19,2)
LG Ta	92 (70,7)
HG Ta	3 (2,3)
HG T1	9 (6,9)
T2	1 (0,7)

Critères d'Inclusion/Echec :

- < 5 lésions
- < 1 cm
- cytologies négatives
- Pas d'hématurie importante



# BIAS

---

Après la première RETV,

- 55 patients avaient reçu MMC
- et 20 avec du BCG.

Les caractéristiques pathologiques avant l'entrée en SA étaient : 196 TaG1-G2 et 17 T1aG1G2.

L'intervalle médian entre le diagnostic primaire et l'enrôlement dans la SA était de 36 mois (IQR 16-62,5).

## CONCLUSION :

- Les résultats ont confirmé l'innocuité oncologique de la SA, qui pourrait être une stratégie raisonnable pour éviter une RETV inutile chez les patients avec une petite TVNIM récurrente pTa/pT1a.

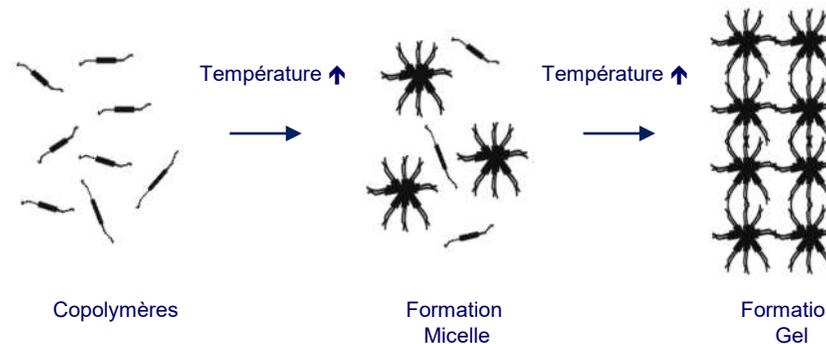
# TVNIM et chimio ablation : UGN-102

étude de phase 3 mondiale, contrôlée et ouverte  
conçue pour évaluer la efficacité et sécurité à long terme de l'UGN-102 (mitomycine) en solution intravésicale avec ou sans (±) RETV vs RETV seule

## Chimio-ablation par mitomycine qui se transforme en gel à température corporelle

UGN-102 : hydrogel thermoréversible contenant de la mitomycine

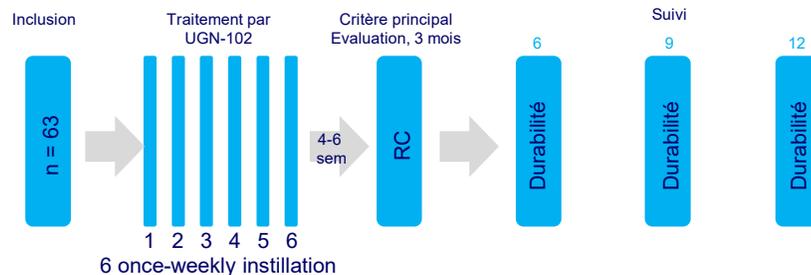
**Gel de mitomycine**



**Augmentation du temps de contact**

### Objectifs

- Évaluer l'efficacité et la tolérance du UGN-102 chez des pts avec une TVNIM à faible risque
- Etude prospective de phase IIb, monobras



### Résultats

- Critère principal : RC à 3 mois
- Durabilité de la réponse à 12 mois estimée à 60 %
- La plupart des EIs : urinaires (dysurie, pollakiurie, hématurie)

Réponse, n (%) [IC95%]	Population ITT (n = 63)
RC	41 (65 % [52% - 77 %])
Non RC	22 (35 % [23 % - 48 %])

# CALIBER : chimiothérapie intravésicale néoadjuvante

Évaluer l'activité de la MMC pour l'ablation des TVNIM récurrent à faible risque et déterminer si cela peut permettre aux patients d'éviter une intervention chirurgicale pour le traitement de la récurrence.

randomisés (2 : 1)

- recevoir un traitement avec 4 instillations intravésicales de 40 mg de MMC 1 fois /sem (bras de chimioablation)
- ou pour une prise en charge chirurgicale.

Le critère d'évaluation principal : réponse complète à la MMC intravésicale dans le bras de chimioablation à 3 mois

critère d'évaluation secondaire : temps jusqu'à la récurrence ultérieure

82 patients avec un diagnostic visuel de TVNIM récurrent à faible risque ont été recrutés

Le suivi médian était de 24 mois.



BJU Int. 2020 Jun; 125(6): 817-826  
Published online 2020 Apr 3. doi: [10.1111/bju.15038](https://doi.org/10.1111/bju.15038)

PMCID: PMC7318672  
PMID: 32124514

CALIBER: a phase II randomized feasibility trial of chemoablation with mitomycin-C vs surgical management in low-risk non-muscle-invasive bladder cancer

# CALIBER : chimiothérapie intravésicale néoadjuvante

## Critère principal

- 98,1 % (53/54) des patients ont reçu toutes les instillations de mitomycine C

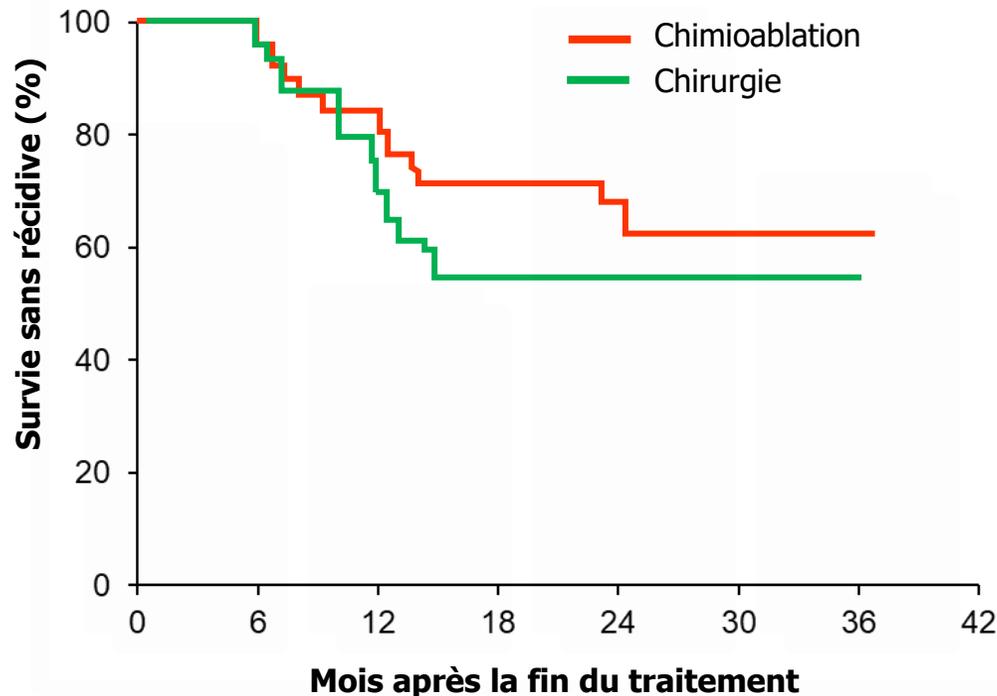
	Chirurgie		Chimioablation	
	N	Taux de réponse (IC95% )	N	Taux de réponse (IC 95%)
Total patients	26		54	
<b>Evaluation visuelle à 3 mois</b>				
Réponse incomplète	3		28	
Réponse complète	23	88,5 (69,8-97,6)	26	48,1 (34,3-62,2)
<b>Evaluation globale (visuelle et histologie quand disponible) à 3 mois</b>				
Réponse incomplète	5		34	
Réponse complète	21	80,8 (60,6 – 93,4)	20	37,0 (24,3-51,3)

# CALIBER : chimiothérapie intravésicale néoadjuvante

Parmi les patients ayant une RC à 3 mois, une proportion similaire était sans récurrence à 12 mois dans les deux groupes (84 %).

Parmi ceux avec une maladie résiduelle à 3 mois, la proportion sans récurrence à 12 mois

- était plus faible dans le groupe prise en charge chirurgicale (40,0 %)
- que dans le groupe chimioablation (84 %).



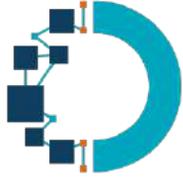
- Taux de SSR à 12 mois :
  - 82,7 % (chimioablation)
  - 75,4 % (chirurgie) ;  $p = 0,09$
- Meilleurs résultats chez les patients ayant présenté une RC après chimioablation
- Moins bons résultats chez les patients n'ayant pas obtenu une RC après la chirurgie

# CALIBER : chimiothérapie intravésicale néoadjuvante

---

## Conclusion

- La chimioablation intravésicale dans les TVNIM à faible risque est faisable et sûre, mais n'a pas démontré une réponse suffisante dans le présent essai.
- Après chimioablation, il peut y avoir une réduction du taux de récurrence, même chez les non-répondeurs, qui est plus importante qu'avec la chirurgie seule.



## Take home message : **TVNIM de** **faible** **risque**

La fulguration/vaporisation en consultation :

- option acceptée sur la base d'opinions d'experts dans les guidelines
- mais pas d'étude prospective comparative

La surveillance active (6 études / 403 patients) apparait comme une possibilité

- attendre, mais la RTUV reste nécessaire pour la grande majorité des patients.
- intérêt pour les patients comorbides lorsque la fulguration/vaporisation n'est pas possible

Chimio-ablation par un gel polymère de MMC (étude OPTIMA II, étude UGN-102) : 65% de réponse complète à 3 mois (après 6 instillations)

# Recommandations EAU 2021 Ta haut grade

	Intermediate Risk	High Risk
AUA	<ul style="list-style-type: none"> <li>HG Ta ≤ 3cm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Any recurrent, HG Ta</li> <li>HG Ta &gt;3cm or multifocal</li> </ul>
EAU 2020		<ul style="list-style-type: none"> <li>All HG Ta tumors</li> </ul>
EAU 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>HG Ta tumors not meeting criteria for high risk</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HG Ta tumors with ≥ 2 clinical risk factors (age &gt;70 years, multiplicity, size &gt;3cm)</li> <li>HG Ta tumors with CIS</li> </ul>

Caractéristiques	HG Ta 0 FR EAU		HG Ta 1 FR EAU		HG Ta 2 FR EAU		HG Ta 3 FR EAU		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Récidive									0,906
Non	23	60,53	36	65,45	25	59,52	8	57,14	
Oui	15	39,47	19	34,55	17	40,48	6	42,86	
Non répondeur au BCG									0,845
Non	33	89,19	46	83,64	37	88,10	13	92,86	
Oui	4	10,81	9	16,36	5	11,90	1	7,14	
Progression sous BCG (tout stade)									0,896
Non	34	89,47	47	85,45	36	85,71	13	92,86	
Oui	4	10,53	8	14,55	6	14,29	1	7,14	
Progression vers une TVIM ou une maladie métastatique									0,855
Non	35	92,11	52	94,55	39	92,86	14	100,00	
Oui	3	7,89	3	5,45	3	7,14	0	0,00	

Pas de différence de réponse au BCG quel que soit le nombre de facteurs de risque cliniques

# EAU 2021 : les variants histopathologiques

L'identification correcte des variantes histologiques (VH) lors de la RETV pourrait orienter le traitement ultérieur.

Objectif : Évaluer la concordance dans la détection des VH entre les échantillons de RETV et de cystectomie radicale (CR)

rétrospectivement | 881 patients atteints de TV qui ont subi une RETV et une CR dans 7 centres entre 1980 et 2018.

Parmi les patients, 14,6 % et 21 % ont reçu un diagnostic de VH sur les échantillons RETV et CR, respectivement.

VH les plus courantes

lors de la RETV : carcinomes épidermoïdes, neuroendocriniens et micropapillaires (5,2 %, 1,5 % et 1,5 %, respectivement).

Lors de la CR : les carcinomes épidermoïdes, micropapillaires et sarcomatoïdes (7,2 %, 3,0 % et 2,7 %, respectivement).

La concordance globale dans la détection de VH a été définie comme une légère concordance (coefficient : 0,18).

Une concordance modérée a été trouvée pour le neuroendocrine, l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde (coefficients : 0,49, 0,47 et 0,41, respectivement).

Les variantes micropapillaire, glandulaire et autres ont montré une légère concordance (coefficient : 0,05, 0,17 et 0,12, respectivement), tandis que les carcinomes nichés et sarcomatoïdes ont montré une concordance passable (coefficient : 0,32 et 0,26, respectivement).

Les résultats peuvent être limités par l'absence d'analyse pathologique centralisée.

Conclusions : Un pourcentage non négligeable de patients a reçu un diagnostic d'HV à la fois à la RETV et à la CR.

RETV a montré une précision relativement faible, allant de faible à modérée, dans la détection des VH.

Cela souligne **le besoin d'outils de diagnostic supplémentaires afin d'identifier correctement les VH au moment de la précystectomie et d'améliorer les résultats de survie des patients.**

## Accuracy of Transurethral Resection of the Bladder in Detecting Variant Histology of Bladder Cancer Compared with Radical Cystectomy

Chiara Lunati, Philipp Baumeister, Paola Irene Ortaggi, Ettore Di Trapani, Ottavio Di Cobelli, Michael Rink, Robert Jeffrey Karney, Cédric Poyet, Giuseppe Simone, Luca Affari, Andrea Necchi, Alberto Briganti, Francesco Montorsi, Wojciech Krajewski, Alessandro Antonelli, Maria Angela Cerruto, Stefania Zamboni, Claudio Simone, Livio Mondasini, Agostino Mattei [Show 1 more](#)

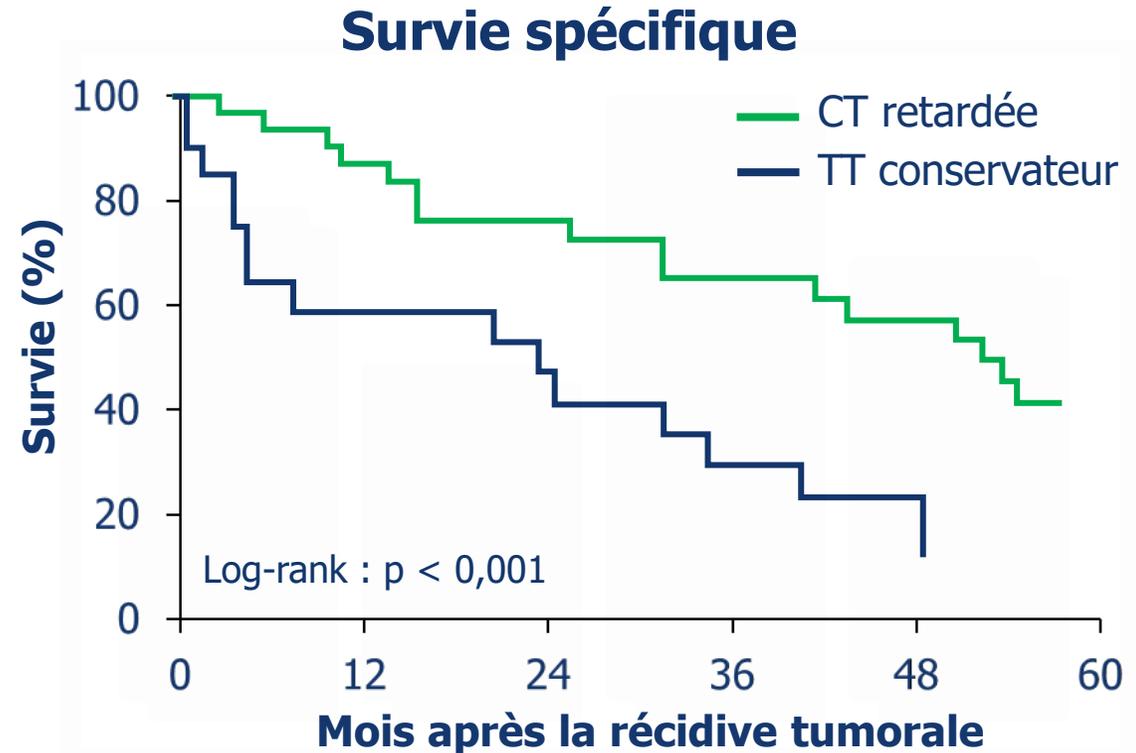
Urology

Research output: Contribution to journal / Article - peer-review

# Tumeurs micropapillaires

## Résultats :

- CT immédiate (16 %) vs TT conservateur (84 %)
- Suivi médian : 35 mois (19-62)
- La stratégie thérapeutique n'est pas un facteur prédictif indépendant de la survie spécifique
- Les patients qui ont bénéficié d'une CT retardée ont présenté un bénéfice significatif sur la survie spécifique en comparaison avec les patients qui sont restés sous traitement conservateur



### Patients (n)

— 20 (8)	11 (1)	9 (4)	5 (1)	4 (2)	2
— 32 (4)	26 (3)	21 (3)	17 (2)	15 (4)	9

## EAU 2021: MITOBCG Study Preliminary

---

Évaluation de l'innocuité du traitement séquentiel à la mitomycine et au BCG par rapport à la monothérapie au BCG chez les patients présentant TVNIM à haut risque

Les critères d'éligibilité sont définis comme suit :

TVNIM à haut risque (tumeur T1, G3, CIS, tumeurs Ta multiples et récurrentes et de grande taille (> 3 cm), tumeurs G1G2 ou patients dans la dernière catégorie de récurrence EAU EAU/ score de récurrence EORTC  $\geq 10$ ), et entre 40 et 75 ans.

Les patients éligibles ont ensuite été randomisés en deux groupes :

- 1) Traitement d'induction par le BCG selon le protocole standard (une instillation une fois par semaine pendant six semaines) avec 81 mg de souche Connaught BCG
- 2) Traitement BCG avec le même protocole mais incluant une instillation supplémentaire de 40 mg de mitomycine la veille du traitement BCG.

Evaluer la réponse par cystoscopie et cytologie urinaire toutes les 12 semaines pendant 2 ans.

Les critères d'évaluation principaux étaient la récurrence intravésicale, tandis que les critères d'évaluation secondaires étaient la toxicité globale.

L'étude a commencé en mars 2019 ; à ce jour, ils ont recruté 36 patients.

Dans l'ensemble, 15 (42 %) patients ont été randomisés pour recevoir un traitement combiné séquentiel et 21 (48 %) pour recevoir le BCG en monothérapie.

# BCG/EMDA vs BCG :TVNIM haut risque BCG naïfs

## Conclusions

- Poursuite de l'étude (inclusions débutées en mars 2019 ; objectif : 200 patients)
- Résultats préliminaires suggèrent une tolérance satisfaisante d'un traitement associant mytomicine et BCG dans les TVNIM
- Aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes en termes de qualité de vie et de résultats.
- Ils continueront à recruter pour l'étude.

6 patients ont présenté un EI post-traitement, 3 (50 %) dans le bras de thérapie combinée séquentielle et 3 (50 %) dans le bras de monothérapie par BCG.

5 EI (sous-sténose urétrale, fièvre, asthénie, évanouissement, cystite) étaient de grade I et n'ont pas nécessité de traitement supplémentaire.

Il y a eu 1 EI de grade 3 - épididymo-orchite aiguë avec abcès nécessitant une orchidectomie dans le groupe BCG en monothérapie.

([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) - NCT03790384)

	Monothérapie BCG	Association	p
Patients	21 (58 %)	15 (42 %)	
IPSS	9 (IQR 4/11)	11 (IQR 8/15)	0,21
sIPSS	5 (IQR 1/5)	5 (IQR 2/10)	0,27
vIPSS	2 (IQR 1/5)	5 (IQR 1/6)	0,31
NIH-CPSI total	8 (IQR 6/11)	8 (IQR 6/19)	0,13
NIH-CPSI douleur	2 (IQR 1/3)	1 (IQR 0/7)	0,12
NIH-CPSI mictions	3 (IQR 1/6)	4 (IQR 1/8)	0,74
NIH-CPSI QdVie	3 (IQR 2/4)	5 (IQR 2/6)	0,14
PUF total	15 (IQR 10/21)	15 (IQR 11/21)	0,91
PUF SS	9 (IQR 6/11)	9 (IQR 7/10)	0,89
PUF BS	6 (IQR 5/8)	6 (IQR 5/8)	0,86
EIs	3 (50 %)	3 (50 %)	0,92
Grade I	2 (67 %)	3 (100 %)	0,57
Grade II	0	0	
Grade III	1 (33 %)	0	0,54
Grade IV	0	0	
Grade V	0	0	

# TVNIM réfractaires au BCG

Traitements endovésicaux vs systémiques

Le standard de traitement reste la cystectomie

De nombreux patients sont non éligibles ou la refusent

De nombreux essais en cours dans cette population, avec des données pour l'instant ne concernant que les cis+++

Nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire (onco + uro)

Traitements endovésicaux développés

Chimiohyperthermie

MMC Electromotive

Nouvelles thérapies intravésicales

Nadofaragène firadenovec

Oportuzumab monatox

Virus oncolytique = CG0070

Inodiftagene vixteplasmid = BC819

TLD1433 Thérapie photodynamique

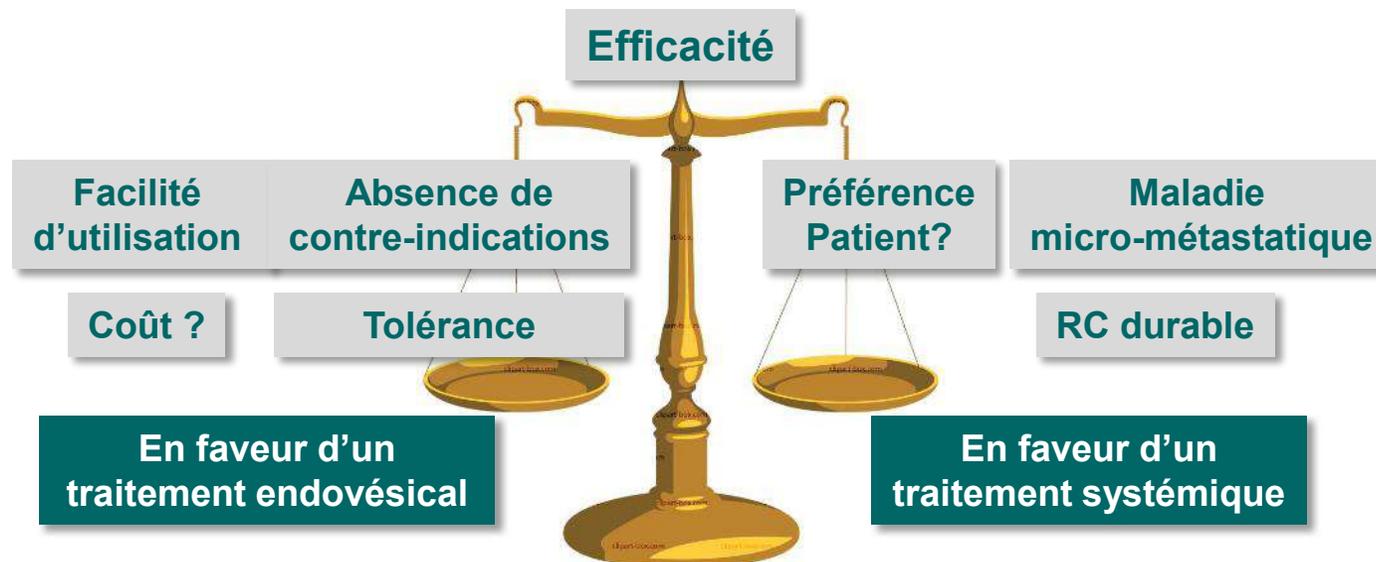
Immunothérapie systémique

Pembrolizumab  
Agrément FDA  
(Keynote-057)

## TVNIM réfractaires au BCG : traitements endovésicaux vs systémiques

	INTRAVESICAL		SYSTEMIQUE	
	Nadofaragène	Oportuzumab	Pembrolizumab	Atézolizumab
<b>RC 3 mois</b>	53 %	40 %	41 %	42 %
<b>RC 12 mois</b>	24 %	17 %	19 %	NR
<b>EIs Gr 3-5 liés au tt</b>	4 %	4 %	13 %	17 %
<b>Intensité du tt</b>	/3 mois x 4 ans	1-2/sem x12 sem + /2 sem x 2 ans	/3 sem x 2 ans	/3 sem x 1 an

**Efficacité comparable**



Efficacité comparable en terme de RC à 3 et 12 mois.

+ d'effets secondaires avec le traitement systémique.

Pb du cout et impact médico-économique.

# Nadofaragene firadenovec : phase 3, analyse en sous-groupes

---

Les patients atteints d'une TVNIM de haut grade qui développent une maladie ne répondant pas au BCG sont confrontés à des options thérapeutiques limitées.

Un essai multicentrique ouvert de phase 3 a recruté des patients dans deux cohortes avec une TVNIM insensible au BCG : carcinome in situ (CIS±Ta/TI) et HG Ta/TI seul.

Pour la cohorte Ta/TI, 48 pts et 50 ont été inclus dans les analyses d'efficacité et de tolérance.

Le nadofaragene ( 75 mL) a été administré une fois tous les 3 mois pdt 1 h , jusqu'à 4 doses.

Le protocole imposait une biopsie sur 5 sites (dôme, trigone, parois latérales droite et gauche, paroi postérieure) à 12 mois.

Tous les patients avec une absence de récurrence de la maladie de l'HG à 12 mois se sont vus proposer un traitement continu une fois tous les 3 mois à la discrétion de l'investigateur.

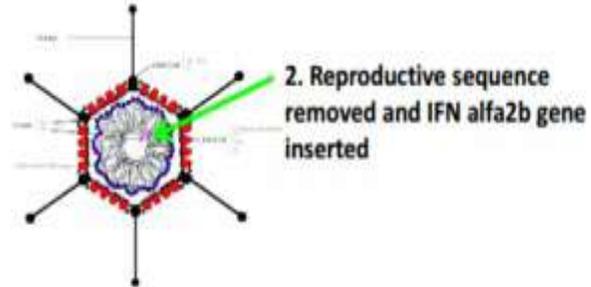
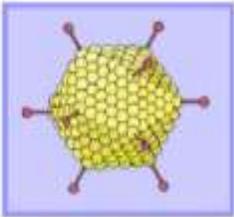
Les patients qui n'ont pas poursuivi le traitement au-delà de 12 mois ont été suivis.

# Nadofaragene firadenovec : phase 3, analyse en sous-groupes

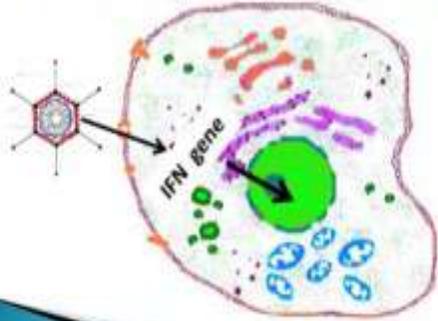
## Instiladrin™ mechanism of Action

### Adenoviral vector gene system

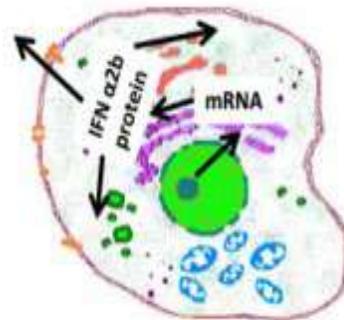
1. Adenovirus Type 5



3. Virus penetrates cell, broken down releasing gene, which is taken to nucleus



4. Gene read by transcriptase and endogenous IFN alpha2b protein produced by cell



5. Protein works in cell and moves to next cells

Commercially sensitive – strictly confidential

Nadofaragene firadenovec est une nouvelle thérapie à médiation génique qui confère le gène IFN $\alpha$ 2b humain à l'urothélium de la vessie après instillation intravésicale et entraîne une expression prolongée et localisée de l'IFN $\alpha$ 2b.

# Nadofaragene firadenovec : phase 3, analyse en sous-groupes

La maladie ne répondant pas au BCG était définie comme :

une récurrence T1 persistante de haut grade survenant dans les 12 mois suivant le début du BCG,

une rechute avec CIS après RC initiale inférieure ou égale à 12 mois après le dernier traitement par BCG,

ou une rechute avec un NMIBC Ta/T1 de haut grade après dernier traitement au BCG.

	<b>CIS (76%) / Ta+CIS(20%) /T1 +Cis (5%)</b>	<b>Ta (70%) /T1 (30%)</b>
Age median	72 ans	71 ans
hommes	89 %	68%
Au moins 2 cures de BCG	99%	90%
2 cures de BCG	42%	56%
3 cures et plus	57%	34%
Délais médian entre dg initial et TT	20 mois	15 mois

# Nadofaragene firadenovec : phase 3, analyse en sous-groupes

Assessment Period	CIS ± Ta/T1 Disease (n=103) CR (% [n])	High-Grade Ta/T1 Papillary Disease (non CIS) (n=48) HGRF Survival (% [n])
Month 3	53.4% (55)	72.9% (35)
Month 6	40.8% (42)	62.5% (30)
Month 9	35.0% (36)	58.3% (28)
Month 12	24.3% (25)	43.8% (21)
Month 24	19,4 % (20)	
Survie sans CPT	64,6 %	69,8 %
Survie globale	94,4 %	93,2 %

## événements indésirables

La majorité étaient des grades I/2.

Durée environ 2 J

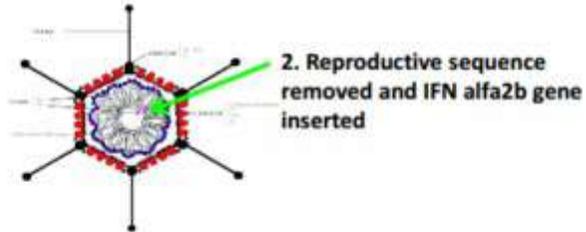
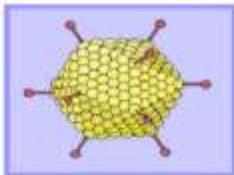
	CIS +/- Ta/T1	HG Ta/T1
écoulement au site d'instillation	24 %	26%
dysurie	0%	16%
spasmes de la vessie	18%	14%
urgences mictionnelles	17%	14%
Fatigue	23%	12%
Frisson	12%	10%
fièvre	10%	10%

# Nadofaragene firadenovec : phase 3, analyse en sous-groupes

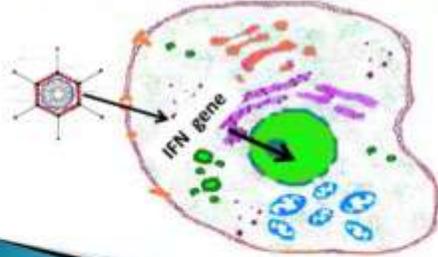
## Instiladrin™ mechanism of Action

### Adenoviral vector gene system

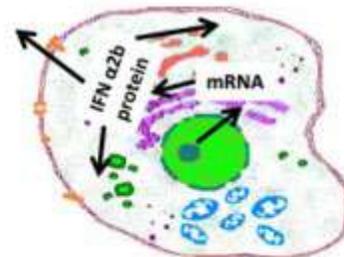
1. Adenovirus Type 5



3. Virus penetrates cell, broken down releasing gene, which is taken to nucleus



4. Gene read by transcriptase and endogenous IFN alpha2b protein produced by cell



5. Protein works in cell and moves to next cells

Commercially sensitive – strictly confidential

Efficacité indépendante :

- ✓ Age
- ✓ Genre
- ✓ Nb de lignes de ttt
- ✓ BCG résistant ou réfractaire

Aussi bien en % de réponse et en durée de réponse

## CONCLUSION :

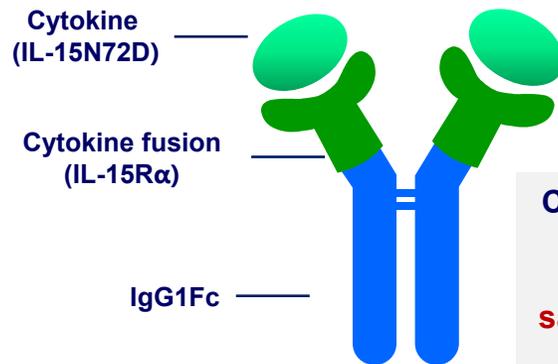
Le nadofaragene firadenovec a été bien toléré et démontre la durabilité de la réponse chez les patients atteints de HG Ta/T1, TVNIM insensible au BCG dans un suivi de 24 mois après le premier traitement intravésical.

# TVNIM réfractaires au BCG

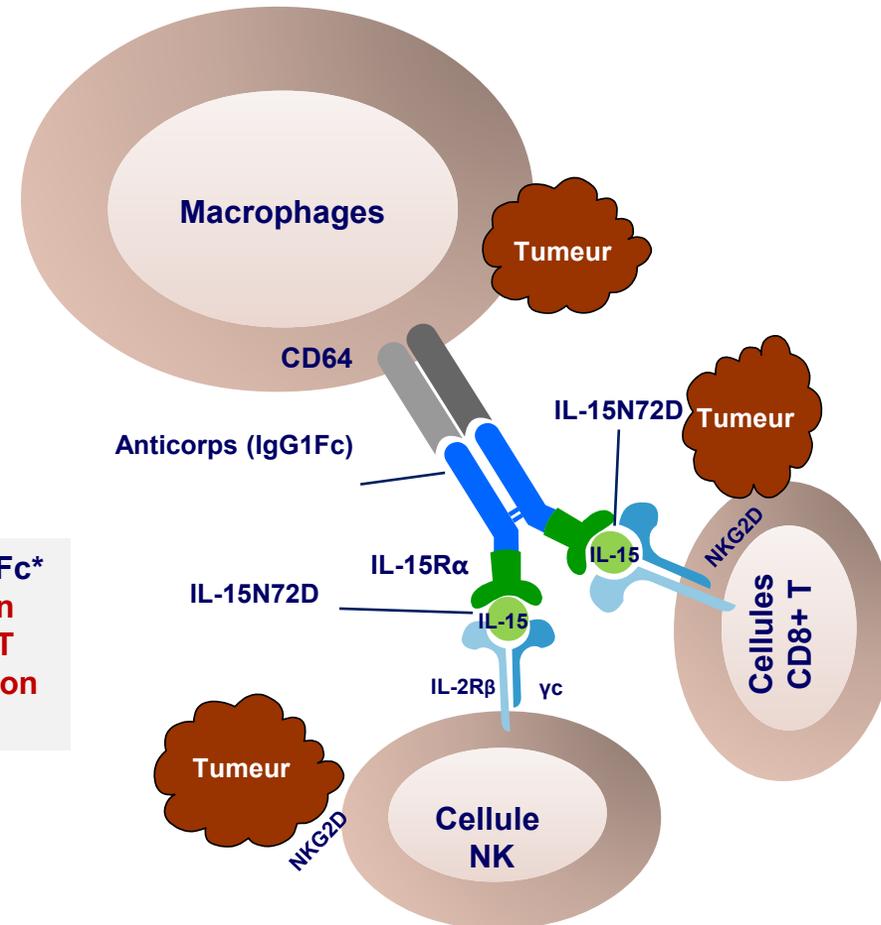
## Superagoniste N-803 + BCG en intra vésical

### N-803 : mécanisme d'action

N-803 IL-15 superagoniste de l'interleukine 15



Cibles IL-15N72D et IgG1 Fc\*  
**Activation et prolifération des cellules NK et CD8\* T sans induire une stimulation des T reg**

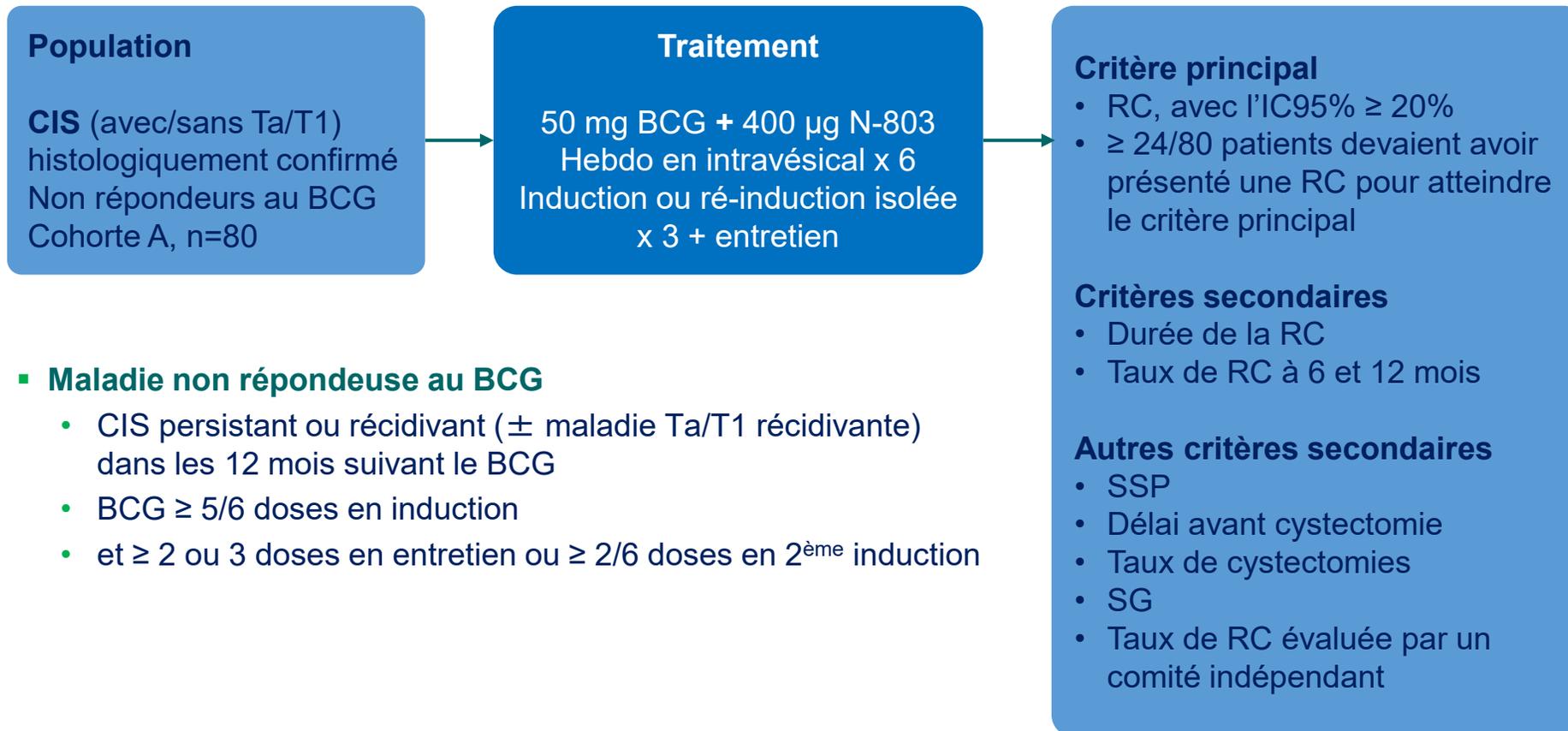


Anticorps superagoniste du récepteur à l'IL-15 en intravésical  
Mécanisme d'action : l'interaction du N803 avec le récepteur à l'IL15 active les cellules NK et CD8+. Pas d'action sur les T reg ce qui a pour conséquence d'avoir moins d'effets induits et moins d'inhibition par les T-reg.

# TVNIM réfractaires au BCG

## Superagoniste N-803 + BCG en intravésical

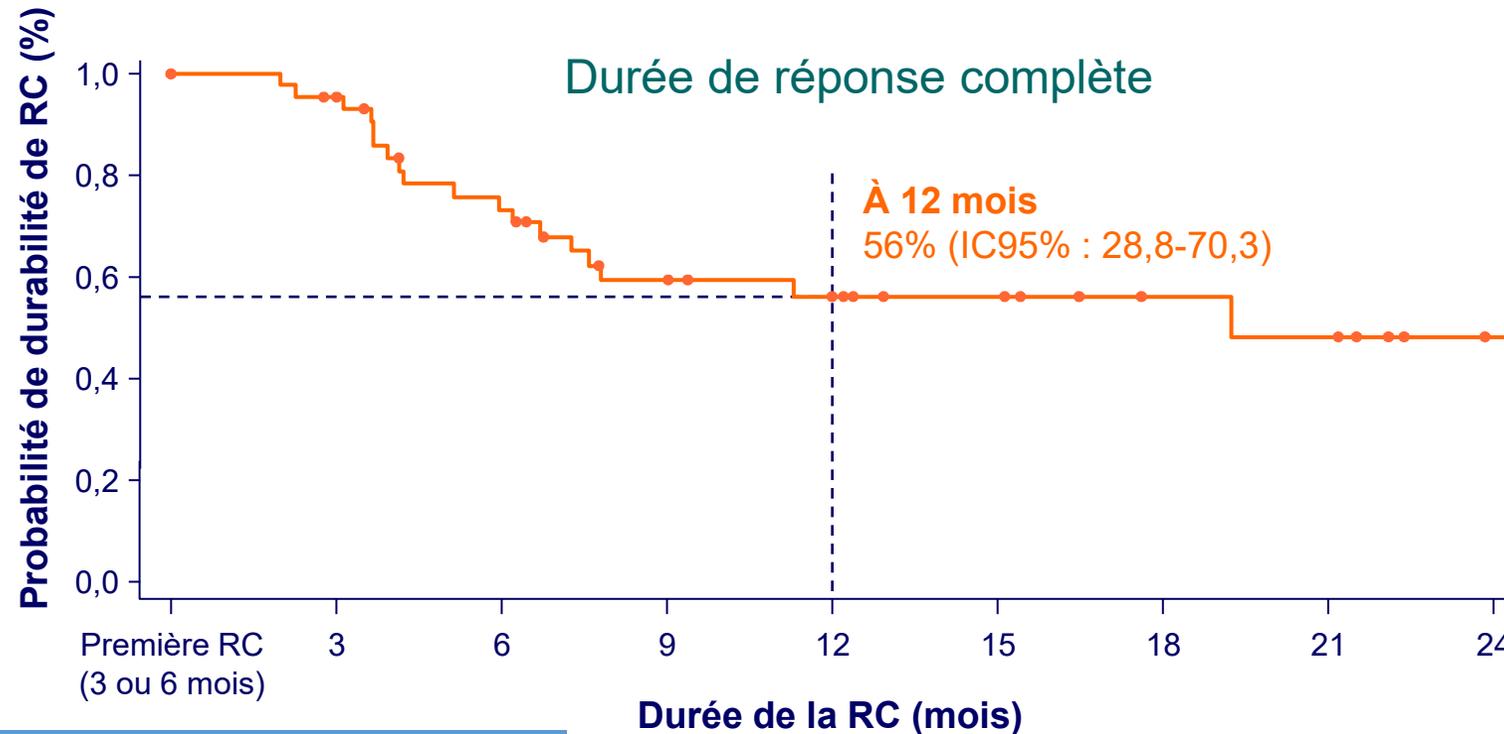
### Méthodologie : étude de phase II/III



# TVNIM réfractaires au BCG

## Superagoniste N-803 + BCG en intravésical

Taux de réponse complète  
**71% de RC** après un suivi médian de 19,2 mois



### Tolérance :

- Pas d'EI immunitaire systémique
- Pas d'arrêt de traitement lié à un EI
- Pas d'EI de grade 5

# TVNIM réfractaires au BCG

## Superagoniste N-803 + BCG en intravésical

Des résultats encourageants / autres études

Traitement	N	RC	RC médiane Répondeurs	Suivi médian	Absence de cystectomie (%)	Maladie extra-vésicale (%)
<b>N-803</b>	80	<b>71 %</b>	19,2 mois*	10,7 mois	88 %	1
<b>Pembrolizumab<sup>1</sup></b>	97	41 %	16,2 mois	24,1 mois	63 %	3
<b>Nadofaragène<sup>2</sup></b>	103	53 %	9,7 mois	19,7 mois	71 %	1

1. ODAC : <https://www.fda.gov/media/133542/download>, ASCO 2020

2. Boorjian et al. Lancet 2020



# Recommandations CCAFU 2020

*Rouprêt et al. Prog Urol, 2020.12, 30, S78, suppl. 12S*

« La cystectomie reste le traitement standard pour les TVNIM réfractaires au BCG dans les recos »

Tableau de recommandation 10

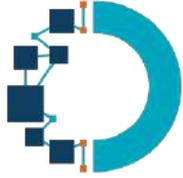
Recommandations : traitement des récurrences après BCG-thérapie			Niveau
Délai récidive	Grade de la TVNIM récidivante	Traitements	
Précoce < 12 mois	Bas grade	Instillations BCG ou chimiothérapie endovésicales	Faible
	Haut grade	Cystectomie	Fort
Tardive > 12 mois	Bas grade	Instillations BCG ou chimiothérapie endovésicales	Faible
	Haut grade	RTV second look et, en l'absence de lésion de haut grade résiduelle, instillations endovésicales BCG	Faible



# TVNIM et marqueurs tumoraux

	<b>Méthode</b> (Qu'est-ce qui est mesuré?)	<b>Utilisation</b> (Comment se pratique-t-il ?)	<b>Performances</b>
<b>Cx Bladder</b>	Expression de 5 gènes + facteurs cliniques	En laboratoire (résultat en 7 jours)	Sensibilité = 93% VPN = 97%
<b>Xpert BC monitor</b>	5 ARNm	En laboratoire (résultat en 90 min.)	Sensibilité = 73% VPN = 94%
<b>EpiCheck</b>	Méthylation de 15 gènes	En laboratoire (résultat en 6 heures)	Sensibilité = 62% VPN = 83%

- D'autres biomarqueurs en cours d'évaluation
- Aucun marqueur recommandé par les sociétés savantes pour la pratique



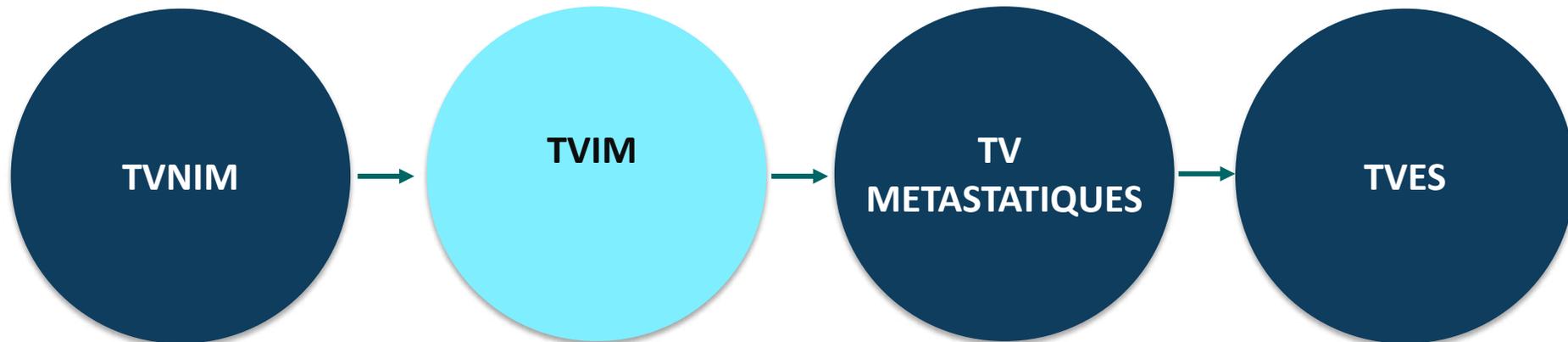
# Take Home Messages

## TVNIM

- Bas grade récidivant : surveillance active, fulguration et chimio-ablation sont des options valides
- Biomarqueurs : aucun pour le moment de validé permettant de diminuer le suivi ou nombre de cystoscopie, ou d'améliorer la prise en charge
- Haut grade : reste à haut risque de récurrence et de progression
- Très hauts risques = cystectomie d'emblée



# Tumeurs urothéliales



# CheckMate 274 : TVIM à haut risque

Nivolumab en adjuvant après cystectomie

## Méthodologie

CheckMate 274 : étude de phase III, en double-aveugle

709 patients inclus

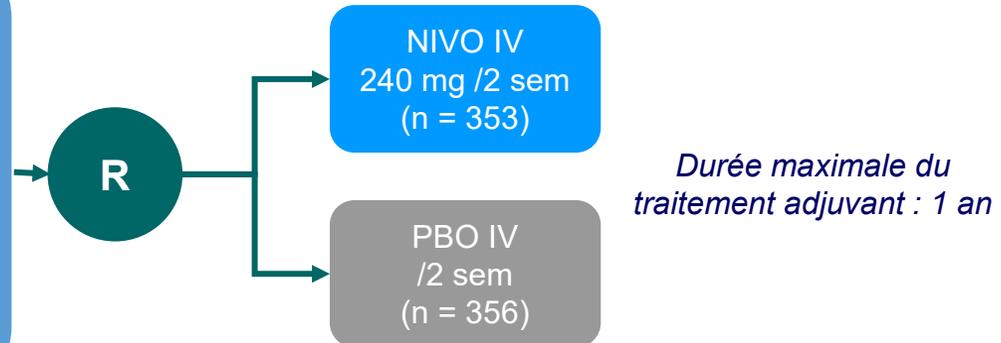
- TVIM ypT2-ypT4a ou ypN+ MIUC traitée par une CT néoadjuvante à base de platine
- TVIM pT3-pT4a ou pN+ sans CT néoadjuvante antérieure à base de platine et non éligibles/refus d'une CT adjuvante
- Chirurgie au cours des 120 jours précédents
- Pas de récurrence dans les 4 semaines précédant le traitement

**Suivi minimum** : 5,9 mois

**Suivi médian dans la population en ITT** : 20,9 mois (NIVO) et 19,5 mois (PBO)

### Stratification

- Statut PD-L1 ( $< 1\%$  vs  $\geq 1\%$ )
- CT néoadjuvante à base de cisplatine (oui/non)
- Atteinte ganglionnaire



### Critère principal :

- Survie sans récurrence : population entière en ITT et population PD-L1  $> 1\%$

# CheckMate 274 : TVIM à haut risque, Nivolumab en adjuvant après cystectomie

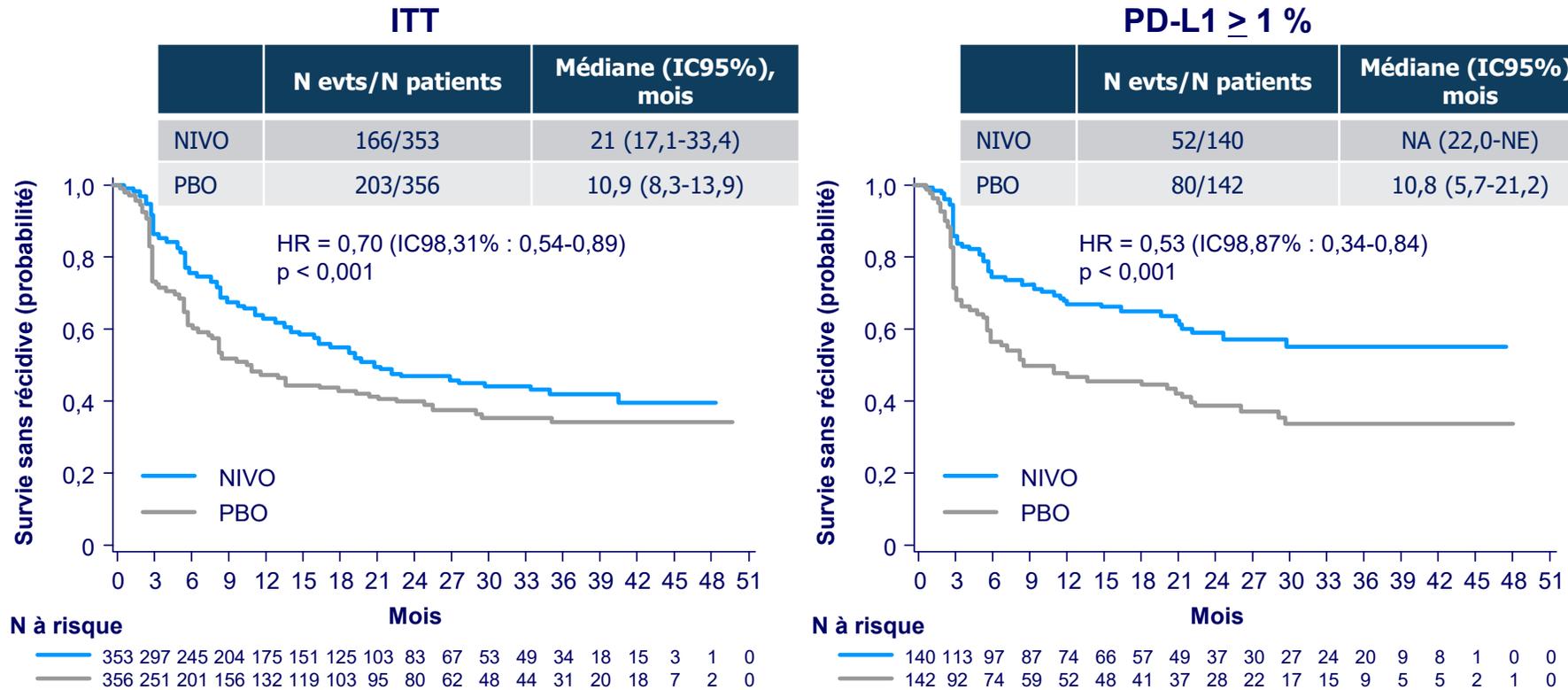
## Caractéristiques de la population

	NIVO (n = 353)	PBO (n = 356)		NIVO (n = 353)	PBO (n = 356)
<b>Age moyen, ans</b>	65,3 (30-92)	65,9 (42-88)	<b>Présence de variants histol. mineurs, %</b>	41,1	39,6
<b>Hommes, %</b>	75,1	77,2	<b>PD-L1 ≥ 1% (IVRS), %</b>	39,7	39,9
<b>Région, %</b>			<b>CT néoadjuvante à base de cisplatine, %</b>	43,3	43,5
US	13,9	14,9	<b>Stade histologique sur la pièce de résection %</b>		
Europe	48,2	48,0	pT0-2	22,7	24,2
Asie	22,7	20,8	pT3	58,4	57,3
Reste du monde	15,3	16,3	pT4a	16,1	17,4
<b>ECOG PS,<sup>a</sup> %</b>			Autres	2,5	0,8
0	63,5	62,1	<b>Statut ganglionnaire lors de la résection, %</b>		
1	34,6	35,1	N+	47,3	47,2
2	2,0	2,5	N0/x avec < 10 gg réséqués	26,6	27,8
<b>Tumeur d'origine au diagnostic initial, %</b>			N0 avec ≥ 10 gg réséqués	25,8	24,7
Vessie	79,0	78,9			
Voies excrétrices sup.	21,0	21,1			

**Interruption du traitement : 53,3% dans le bras NIVO et 56,3% dans le bras placebo, essentiellement par récurrence de la maladie (25,6% versus 42,2%)**

# CheckMate 274 : TVIM à haut risque : Nivolumab en adjuvant après cystectomie

## Survie sans récurrence (critère principal)



- **Bénéfice sur la survie sans métastase (HR = 0,74, IC : [0,58-0,93] analyse ITT)**
- Résultats de SG en attente

# CheckMate 274 : TVIM à haut risque : Nivolumab en adjuvant après cystectomie

En conclusion, le nivolumab en adjuvant augmente significativement la survie sans récurrence des patients ayant une TVIM à haut risque après cystectomie :

- indépendamment du statut PD-L1+ (même si bénéfice plus marqué dans cette sous-population)
- Même chez les patients ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante
- Avec une tolérance acceptable et un maintien de la QOL

Première immunothérapie montrant un bénéfice en adjuvant :

- ImVigor010 : essai négatif avec l'atézolizumab en adjuvant dans la même population de patients
- Attente des résultats de l'essai Ambassador (pembrolizumab en adjuvant)
- Attente des données de survie globale pour voir si ce bénéfice en SSR se confirme avec le nivolumab

# Réponse complète après chimiothérapie néo-adjuvante : faut-il un traitement local ?

Comment sélectionner les patients ?

pT0 = surrogate de la survie à long terme

Les outils actuels ne permettent pas d'identifier correctement les patients en réponse complète

- Une réponse complète clinique (cT0) n'est pas synonyme de pT0
- Résection de réévaluation post-chimio : VPN = 62%

La cystectomie totale reste le standard

Un traitement local définitif est important chez les patients en RC

**Une opportunité de guérison** : en dépit de la morbidité, la cystectomie totale offre d'excellents résultats en termes de survie

**Alternative à la cystectomie totale chez des patients sélectionnés : cystectomie partielle ? Radio-chimiothérapie ?**

En attente de RECHIVE : essai GETUG-AFU évaluant RTUV puis chimiothérapie 6ddMVAC puis RTUV

# Préservation vésicale après CT néoadjuvante

## RETAIN : schéma de l'étude

Etude de phase 2, non randomisée, de préservation vésicale après traitement néoadjuvant (en cas de mutations des gènes de réparation de l'ADN)  
Recherche de mutation des gènes de réparation de l'ADN sur le matériel tumoral (somatique)

### Critères d'inclusion :

- cT2-T3 N0 M0
- ECOG 0-1
- Histologie urothéliale majoritaire

RTUV 1

ddMVAC x 3

RTUV 2



Séquençage (Caris)

Mutation positive

Si altérations de :

- ATM
- RB1
- FANCC
- ERCC2

Total n=26	Nombre pts (%)
RB1	13 (50%)
ATM	11 (42%)
ERCC2	8 (31%)
FANCC	1 (4%)
Multiple	7 (27%)

Si patients mutés  
et cT0-pT0 sur la RTUV2



**Proposition de  
surveillance active**

- Objectif principal : survie sans métastase à 2 ans

# Préservation vésicale après CT néoadjuvante

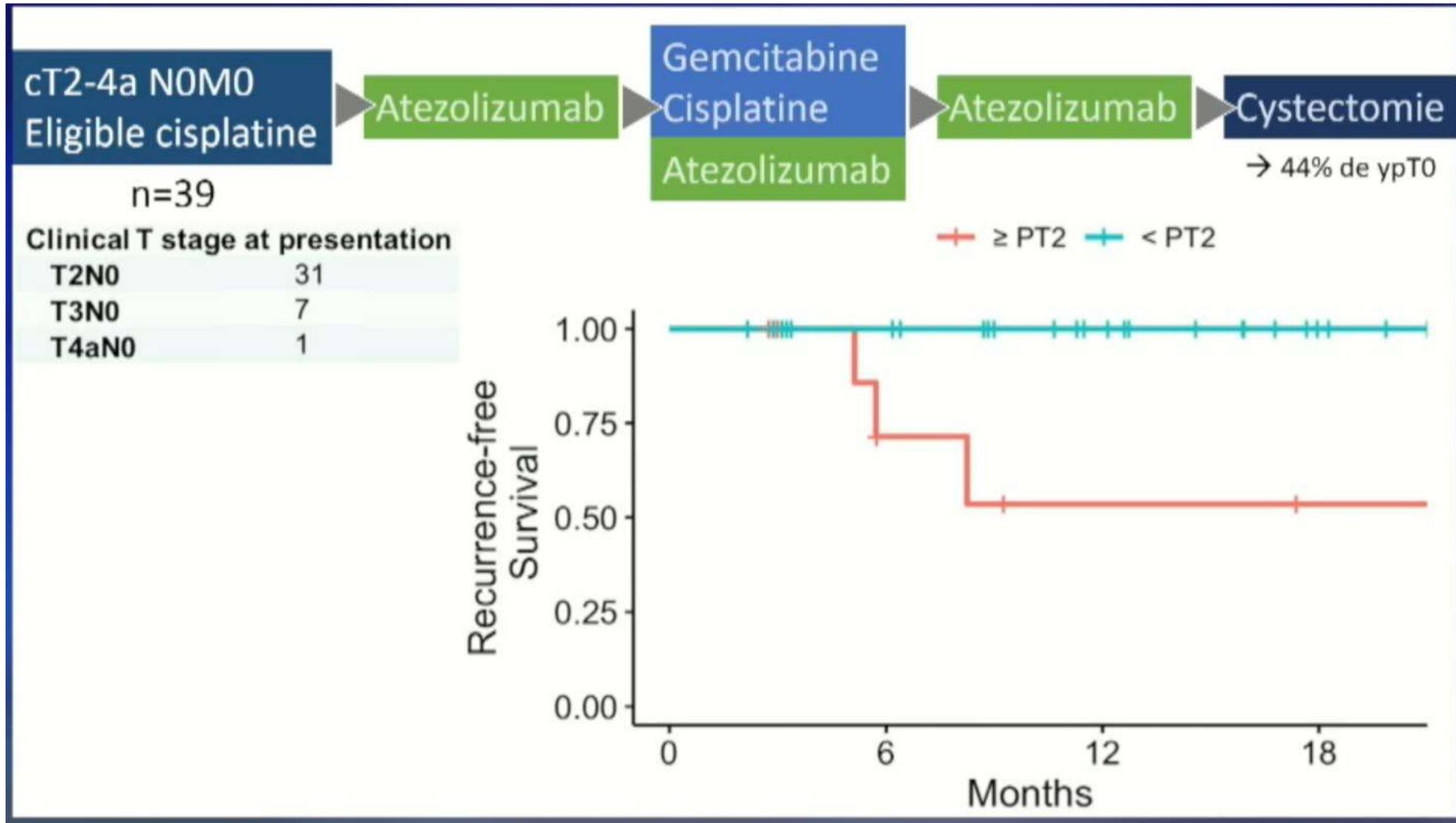
## RETAIN : résultats intermédiaires

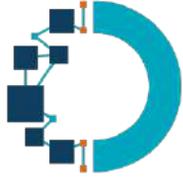
- 71 patients inclus en ITT
- Mutations positives retrouvées chez 46% des patients
- En cas de mutations positives : cT0-pT0 sur RTUV 2 = 76%

- Patients en surveillance active : 77% des patients en surveillance active sont vivants sans évolution métastatique et avec conservation de la vessie
    - Suivi médian = 20,6 mois
    - Récidive 65,3% :
      - 34,6% TVNIM uniquement
      - 19,2% TVIM localisée
      - 11,5% TVIM métastatiques
- (vs 23,6% d'évolution métastatique dans le bras sans mutation)*

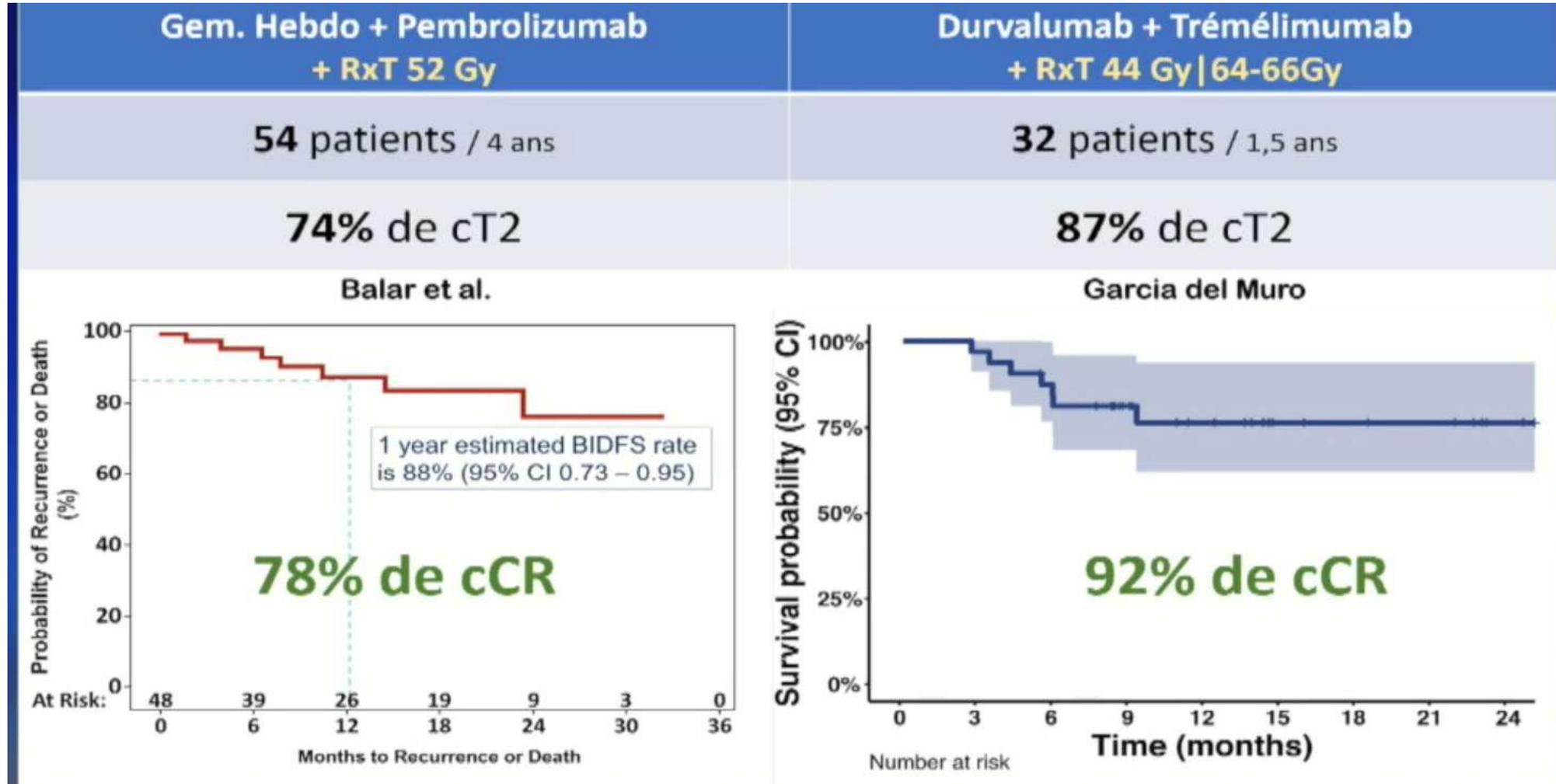


## Atezolizumab en neoadjuvant avant CPT





# Traitement conservateur





# Epargne de la radiothérapie, et si cystectomie

Gem.CisP. + Nivolumab

HCRN GU16-257

76 patients

cT2-4aN0M0



Gemcitabine +  
Cisplatin +  
Nivolumab  
X 4 cycles

64 patients

Clinical Restaging

Cysto + biopsies  
Urine cytology  
MRI

31 patients

Clinical CR

30 patients

No cystectomy → Nivo x 4 mos

\* Treatment based on patient choice

Cystectomy

1 patient

33 patients

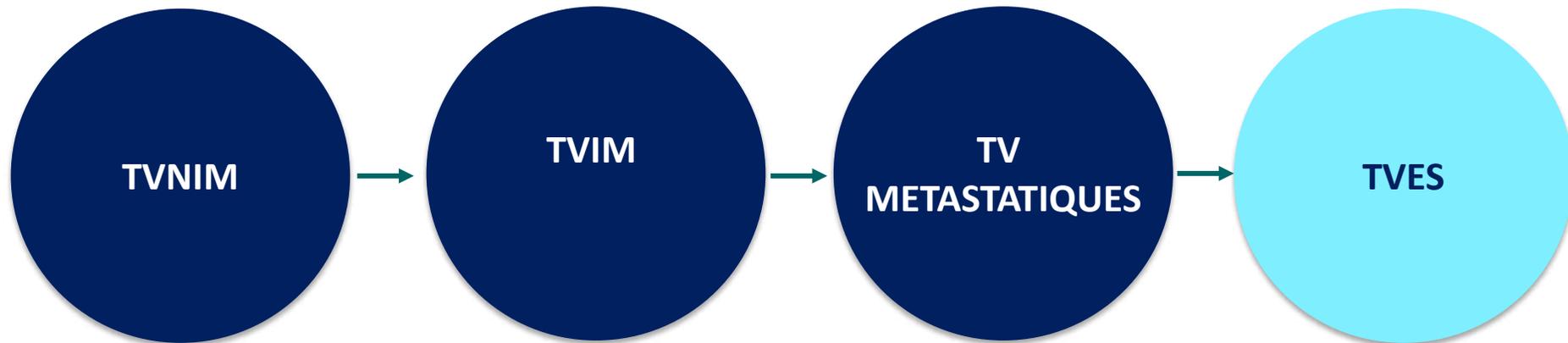
No Clinical  
CR

Cystectomy

Clinical complete response rate = 48% (95% CI 36%, 61%)



## Tumeurs urothéliales



# TVES : actualisation essai POUT : CT adjuvante vs surveillance

Première analyse

Fermeture prématurée de l'étude POUT en raison des résultats d'efficacité obtenus en faveur de la CT

Résultats préliminaires présentés à l'ASCO GU 2018

Suivi médian : jusqu'à 30,3 mois

95 evts, 62 décès

Publication dans The Lancet 2020

Données actualisée : suivi médian de 49 mois

Analyse planifiée après 88 décès

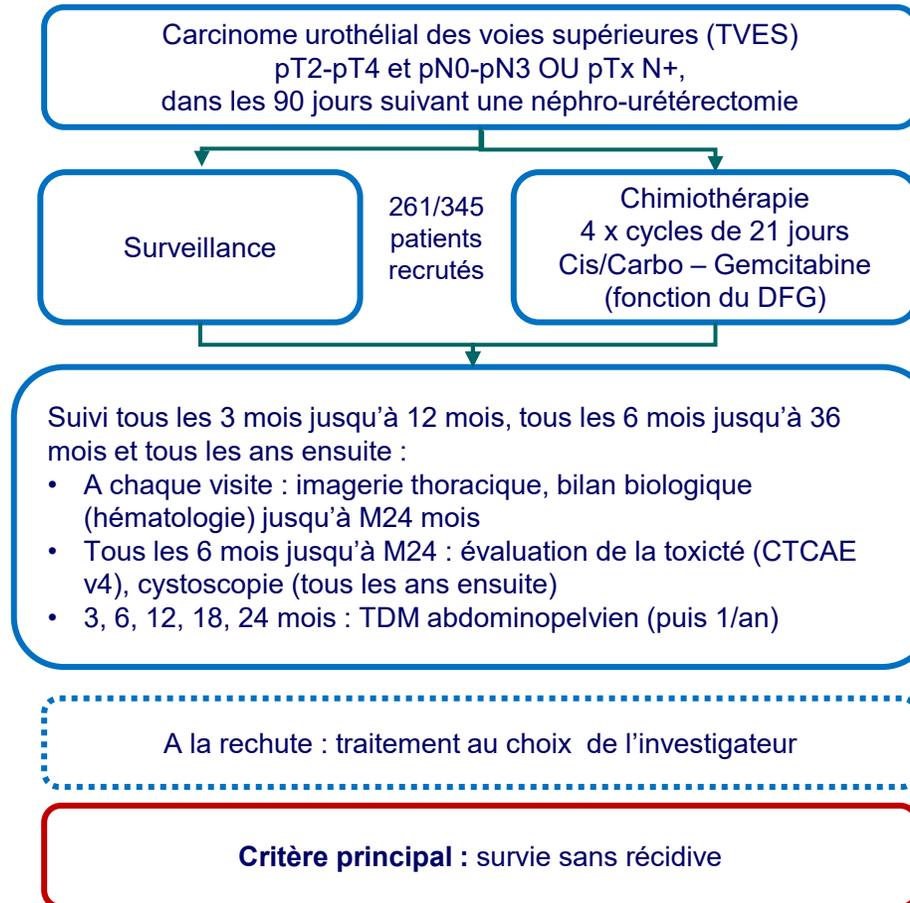
Données au 11 janvier 2021

Suivi médian jusqu'à 49,2 mois

109 evts, 93 décès

Critères étudiés : SSR (sans récurrence), SSM (sans métastase), SG

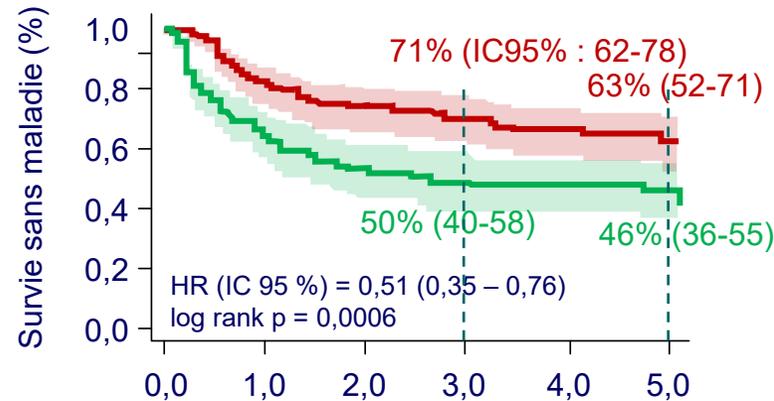
## Schéma



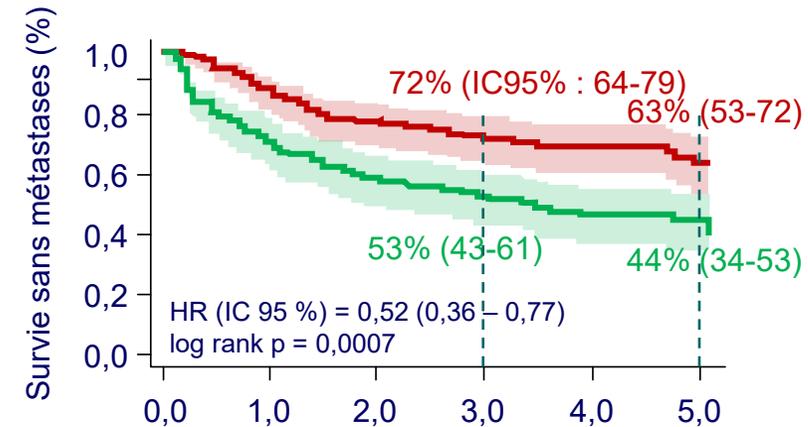
# TVES : actualisation essai POUT : CT adjuvante vs surveillance

Données actualisées, suivi médian de 49 mois

**Survie sans récidence**



**Survie sans métastase**



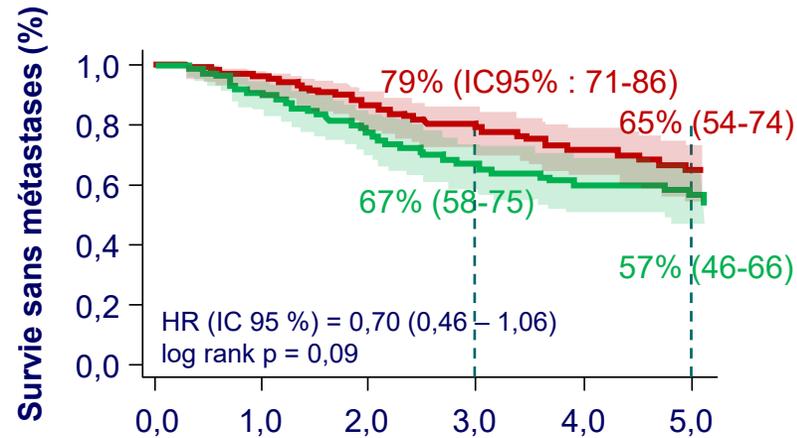
	Ans depuis l'inclusion					
N à risque	0	1	2	3	4	5
Surveillance	129	75	58	43	29	17
Chimiothérapie	131	106	92	76	54	22

	Ans depuis l'inclusion					
N à risque	0	1	2	3	4	5
Surveillance	129	86	67	49	31	18
Chimiothérapie	131	112	97	80	58	24

— Surveillance  
— IC 95 %  
— Chimiothérapie  
— IC 95 %

# TVES : actualisation essai POUT : CT adjuvante vs surveillance

**Survie globale**  
**HR ajusté\* = 0,77 (IC95%:0,50-1,17; p=0,21)**



	Ans depuis l'inclusion					
N à risque	0,0	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0
Surveillance	129	114	95	68	46	26
Chimiothérapie	131	124	108	89	62	24

— Surveillance      — Chimiothérapie  
 ■ IC 95 %            ■ IC 95 %

La qualité de vie à long terme ne montre pas de différence à 2 ans.

On note 10% d'HTA et de fatigue comme principaux effets secondaires à 6 mois de la CT.

## Traitements systémiques après récurrence (locale ou métastatique)

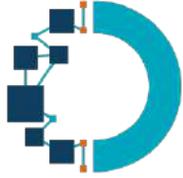
- Surveillance (n=45) vs CT (n=18)
- Récidive comme 1<sup>er</sup> evt: 41/63 (65,1 %) surveillance vs 18/40 (45,0 %) CT

## Conclusions

Bénéfice confirmé sur la SSR et la SSM après un suivi médian de 49 mois

SG : tendance en faveur de la CT adjuvante (non significative)

\* Sur statut ganglionnaire, CT planifié, marges chirurgicales, stade pathologique



# Take Home Messages

## TVNIM :

- Arrivée de nouvelles stratégies endovésicales pour les patients réfractaires au BCG

## TVIM :

- CheckMate-274: bénéfice en survie sans récurrence avec le nivolumab en adjuvant après cystectomie : attente des données de survie globale

## TVES :

- POUT : confirmation du bénéfice en survies sans récurrence et sans métastase à 49 mois de CT adjuvante après NUT (SG : ns)



MERCI

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