



UNIVERSITÉ DE  
MONTPELLIER



# Comment arriver à un enregistrement dans une sous-population ?

12èmes journées du Club SMAC – 16 et 17 mars 2023 – Toulouse IUCT-Oncopôle



UNIVERSITÉ DE  
MONTPELLIER



# Le point de vue du clinicien Challenge des essais d'immunothérapie

## Exemple de l'urologie

Pr Nadine HOUEDE – ICG - CHU de Nîmes  
Directrice scientifique Cancéropole GSO

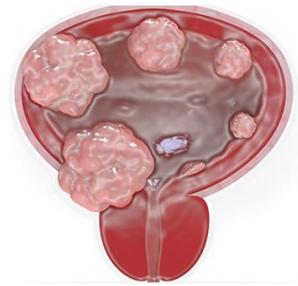


# Liens d'intérêt

- Soutien à la recherche
  - Astellas, Astra Zeneca, Chugai, Novartis, Roche
- Board
  - Astellas, Astra Zeneca, BMS, Ipsen, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi
- Invitée orateur
  - Astellas, Astra Zeneca, Bayer, BMS, Janssen, Ipsen, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre Oncologie, Sanofi



# Modèle carcinome urothélial



Localisation <sup>1</sup>	Homme						Femme					
	Incidence			Mortalité			Incidence			Mortalité		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Lèvre-cavité orale-pharynx	8 186	9 772	8 681	2 167	2 828	2 668	3 858	3 671	3 858	758	829	875
Œsophage	3 541	4 030	3 282	2 423	2 949	2 553	1 298	1 235	1 299	802	847	871
Estomac	4 361	4 723	4 359	2 861	3 134	2 765	2 255	2 442	2 255	1 579	1 743	1 501
Côlon-rectum	24 035	24 807	25 286	9 294	9 997	9 577	20 837	20 725	20 837	8 390	8 859	8 168
Foie	8 273	7 899	8 865	5 568	6 129	6 786	2 432	2 141	2 432	2 758	2 522	2 161
Pancréas <sup>2,3</sup>	7 119	6 332					7 101	6 039				
Larynx	2 746	3 227	2 749	589	875	778	373	426	474	109	130	129
Poumon	32 260	31 938	30 615	20 815	23 334	24 690	16 849	13 228	15 903	10 176	8 930	10 635
Mélanome de la peau <sup>4</sup>	8 061	6 812	8 062	1 036	1 050	1 192	7 343	6 737	7 922	747	802	930
Sein <sup>3</sup>							58 968	56 621		11 883	12 507	
Col de l'utérus <sup>5</sup>							2 835	2 994	2 536	1 084	1 169	944
Corps de l'utérus <sup>5</sup>							8 367	7 970	7 075	2 336	2 300	2 001
Ovaire							4 714	4 953	4 714	3 111	3 496	3 493
Prostate <sup>3,6</sup>				8 207	9 635							
Testicule	2 353	2 279	2 353	83	87	83						
Vessie	10 684	11 029	10 217	3 778	4 138	3 998	2 654	2 532	2 301	1 235	1 303	1 235
Rein	9 492	8 848	9 492	3 182	3 233	3 182	4 647	4 346	4 647	1 486	1 561	1 486
Système nerveux central	3 150	3 078	3 150	2 003	2 057	2 147	2 401	2 363	2 401	1 421	1 514	1 659
Thyroïde	2 979	2 499	2 979	140	157	140	7 626	7 101	9 221	211	248	211
Tous cancers <sup>7</sup>	214 021			84 100			185 605			66 203		

TVIM  
30% des patients

Métastatique  
(N1-N3, M1)  
5-10% des patients

INCa 2019

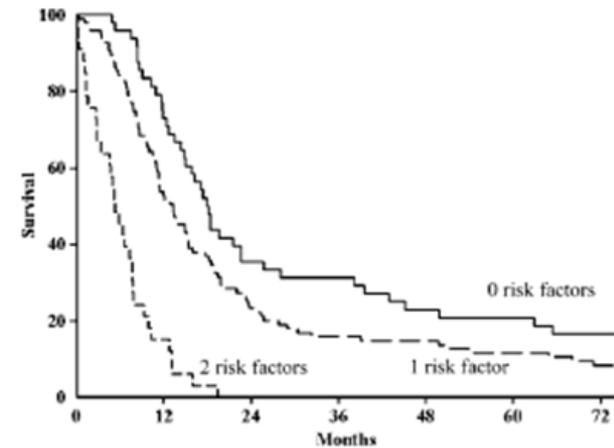
# Etat des lieux avant l'immunothérapie

PEU D'AGENTS EFFICACES DANS LE CANCER DE LA VESSIE



En situation métastatique

- SG 15% à 5 ans
- SG en 1ère ligne : 14-15 mois**
- SG après une 1ère ligne : 4 mois (BSC)**



Jessen et al. 2009



UNIVERSITÉ DE  
MONTPELLIER

Université de Montpellier  
FACULTÉ  
de MÉDECINE  
Montpellier-Nîmes

PREMIER ARRIVÉ

Bellmunt J et al, NEJM 2017;376:1015-1026

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 16, 2017

VOL. 376 NO. 11

Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced  
Urothelial Carcinoma

J. Bellmunt, R. de Wit, D.J. Vaughn, Y. Fradet, J.-L. Lee, L. Fong, N.J. Vogelzang, M.A. Climent, D.P. Petrylak, T.K. Choueiri, A. Necchi, W. Gerritsen, H. Gurney, D.I. Quinn, S. Culine, C.N. Sternberg, Y. Mai, C.H. Poehlein, R.F. Perini, and D.F. Bajorin, for the KEYNOTE-045 Investigators\*

# KEYNOTE-045

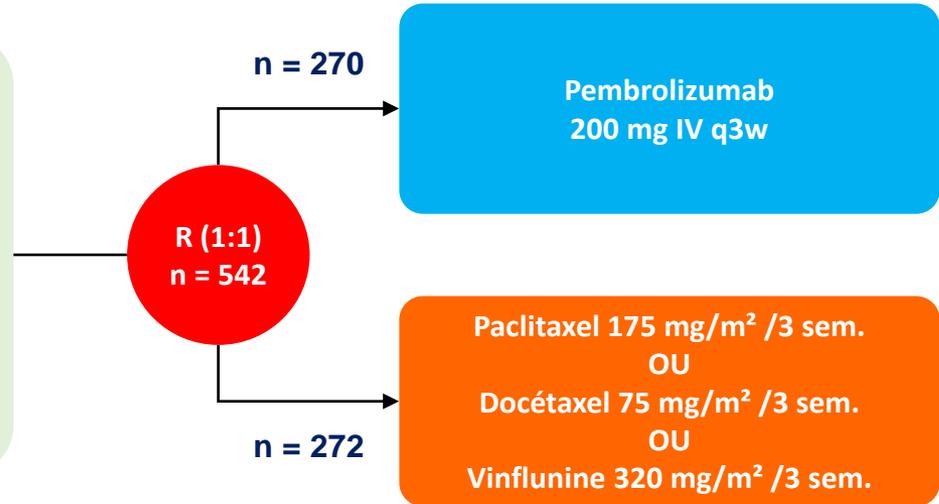
## Traitement de 2ème ligne

### Critères d'inclusion

- Carcinome urothélial (rein, uretère, vessie, urètre)
- Prédominance cellules transitionnelles
- Progression après 1-2 lignes de CT à base de platine ou rechute dans les 12 mois après CT à base de platine péri-opératoire
- ECOG performance status 0-2
- Tissu tumoral disponible pour éval. biomarqueurs

### Stratification

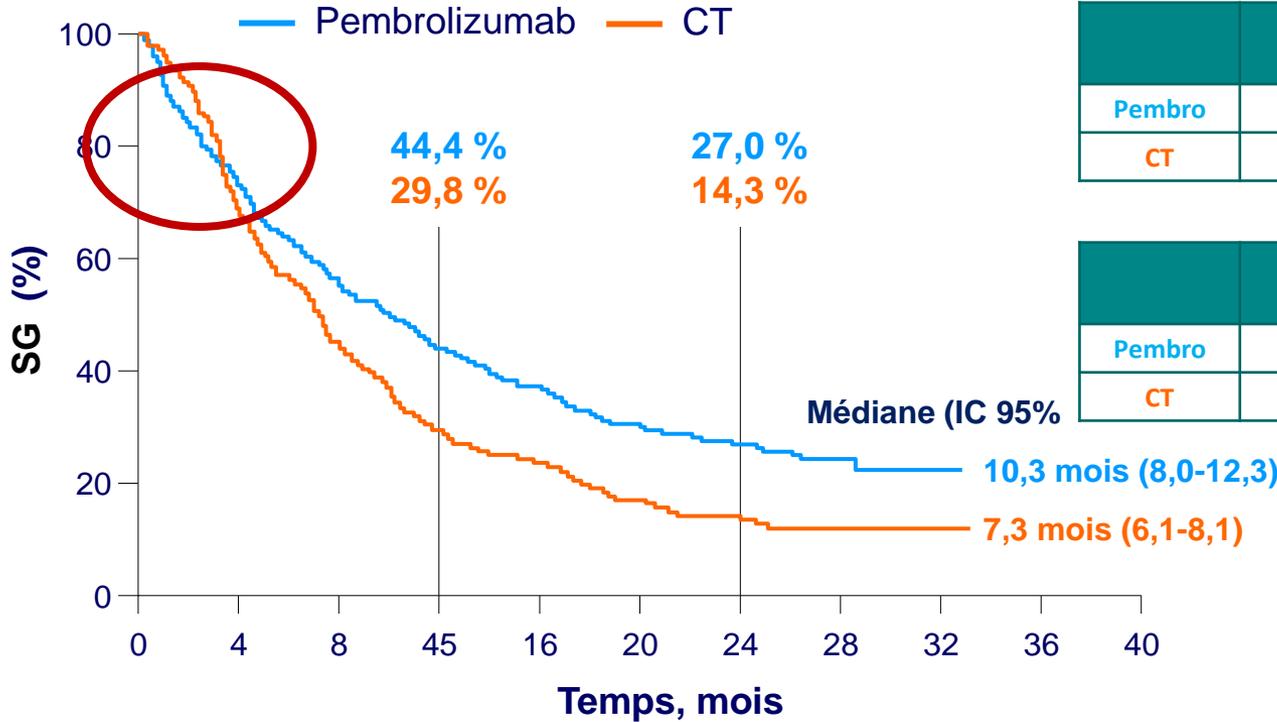
- ECOG performance status (0/1 vs 2)
- Hémoglobine (< 10 vs ≥ 10 g/dl)
- Métastases hépatiques (oui vs non)
- Délai depuis la dernière dose de CT (< 3 vs ≥ 3 mois)



- Deux co-critères principaux :
  - SG et SSP (tous patients et PDL1 + avec CPS>10%)
- Critères secondaires :
  - Taux de RO, durée de RO, tolérance
- Réponse :
  - RECIST v1.1
  - Revue indépendante en aveugle
- Patients non sélectionnés et sélectionnés (biomarqueurs)

# KEYNOTE-045

## Survie Globale



Suivi de 14,1 mois

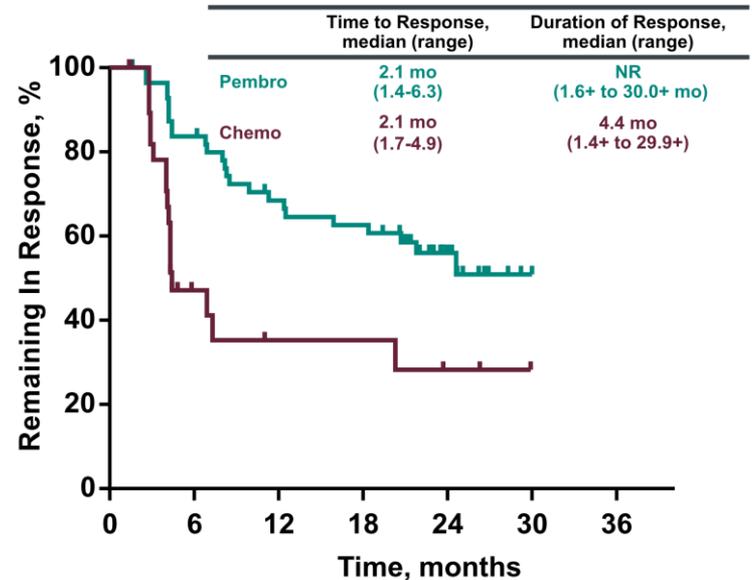
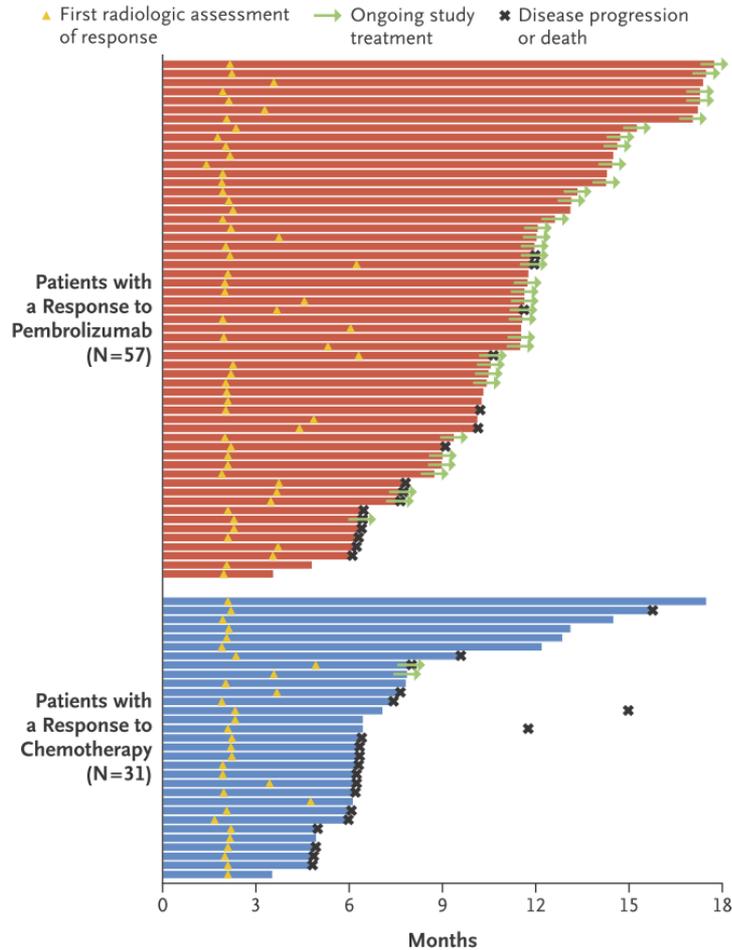
	Evts, n	HR (95% CI)	P
Pembro	155	0,73 (0,59-0,91)	0,0022
CT	179		

Suivi de 27,7 mois

	Evts, n	HR (95% CI)	P
Pembro	199	0,70 (0,59-0,91)	0,00017
CT	218		

Pembro	270	194	147	116	98	80	67	32	6	0	0
CT	272	173	109	73	58	41	33	18	4	0	0

# Les patients répondeurs répondent longtemps



Pembro	57	46	35	32	13	1	0
Chemo	30	8	5	5	2	0	0

Data cutoff: October 26, 2017.

Bellmunt J et al. ASCO GU 2018

Data cutoff: September 7, 2016

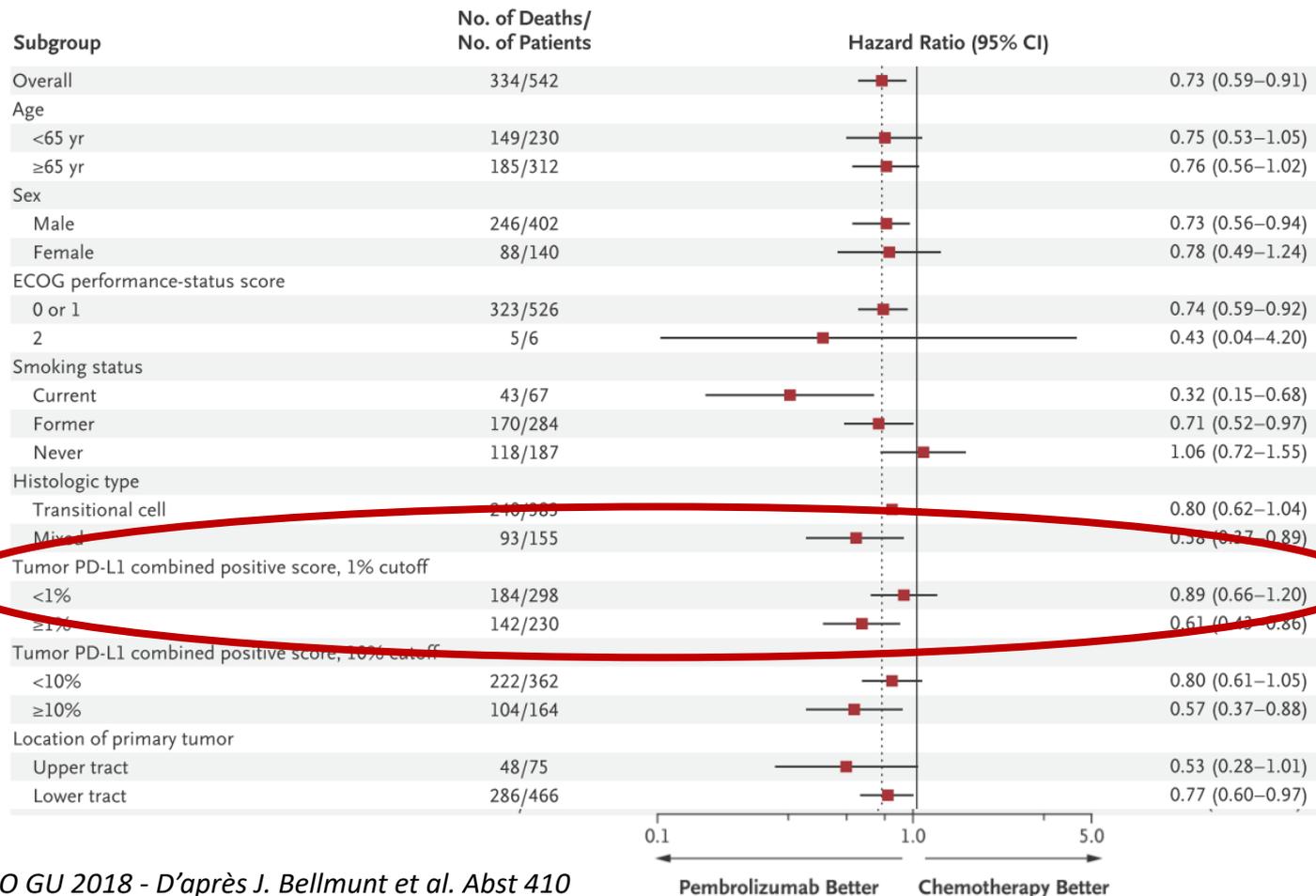
Bellmunt J et al. N Eng J Med. 2017;376:1015-1026



UNIVERSITÉ DE  
MONTPELLIER

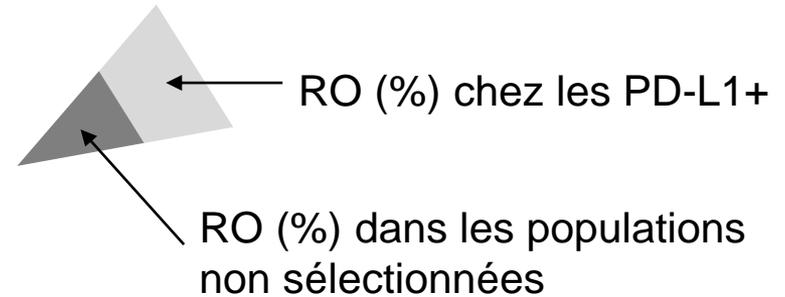
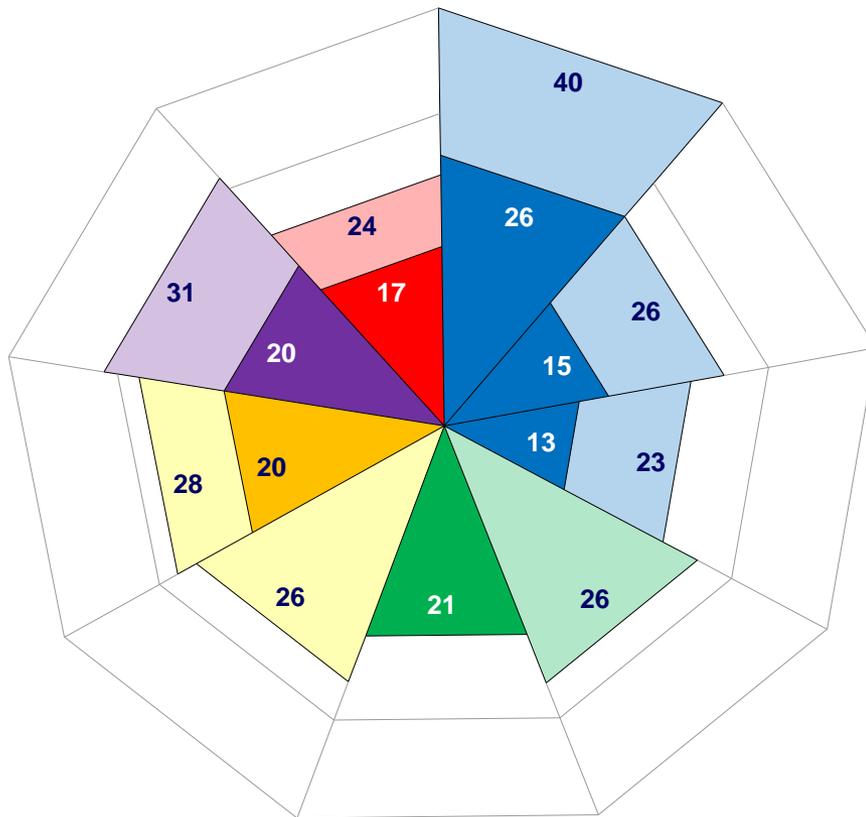
Université de Montpellier  
FACULTÉ  
de MÉDECINE  
Montpellier-Nîmes

# Qui sont-ils?



# Taux de réponse obtenus avec les immunothérapies selon statut PDL-1

**Le statut PD-L1+ (CI et/ou CT) augmente d'environ 10 % le taux de RO**



-  Nivolumab
-  Avélumab
-  Pembrolizumab
-  Atezolizumab
-  Durvalumab

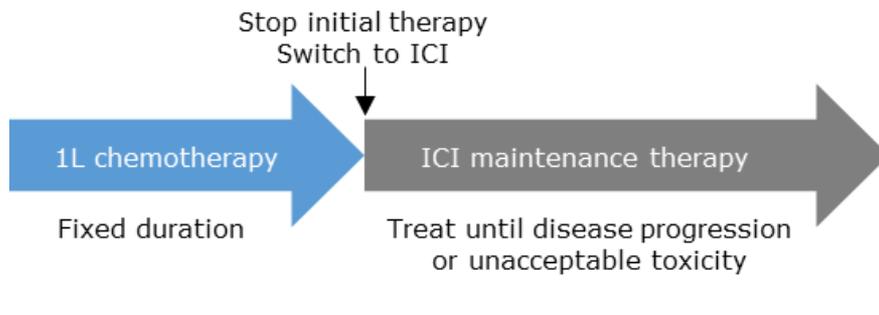
*CT : cellules tumorales*  
*CI : cellules immunitaires*

EN SUIVANT

# Traitement de maintenance

## Traitement après une première ligne de durée prédéterminée

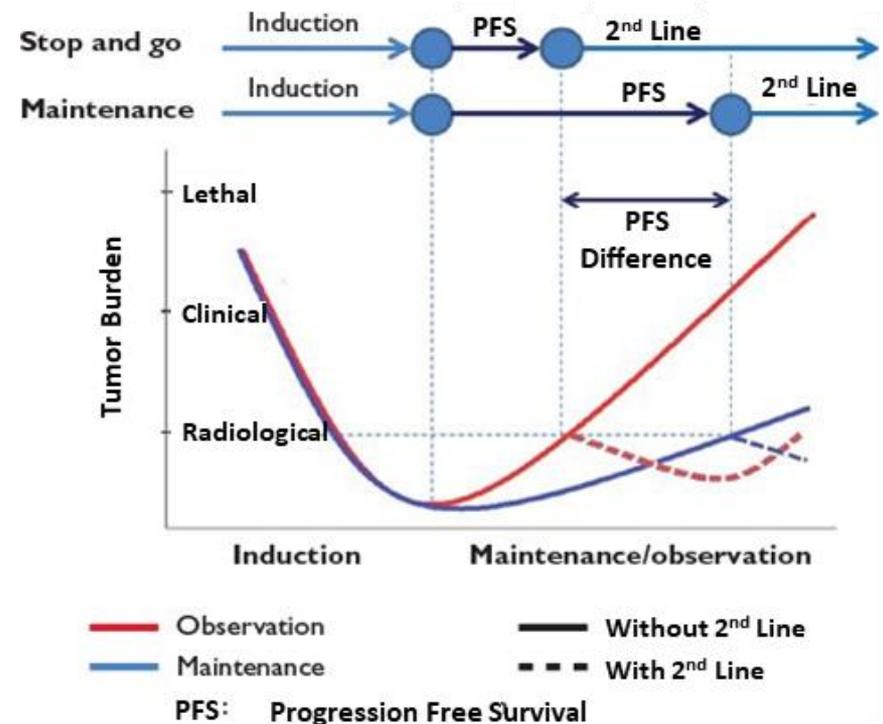
### Switch maintenance strategy <sup>1</sup>



### Objectifs

- Prolonger la réponse induite par la chimiothérapie
- Prolonger la survie et/ou améliorer la qualité de vie

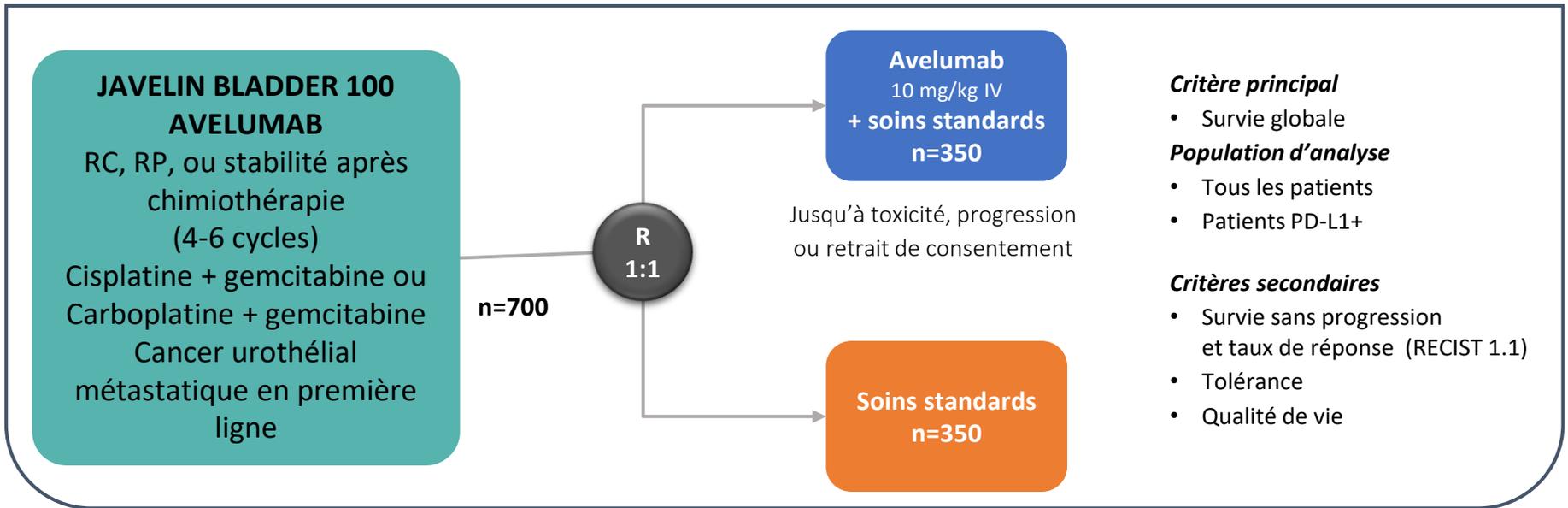
### Goal of maintenance strategy <sup>2</sup>



1- Grivas et al. Targeted Oncology 2019

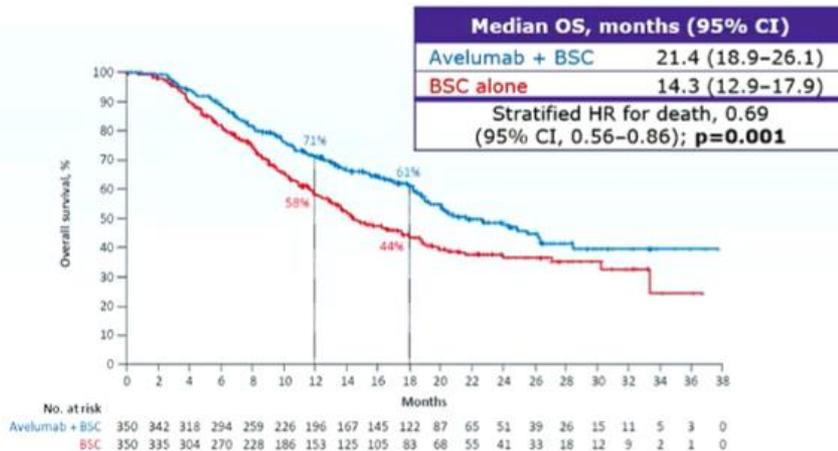
2- R Simon Nat Clin Pract Oncol 2006

# Traitement de maintenance



# Traitement de maintenance

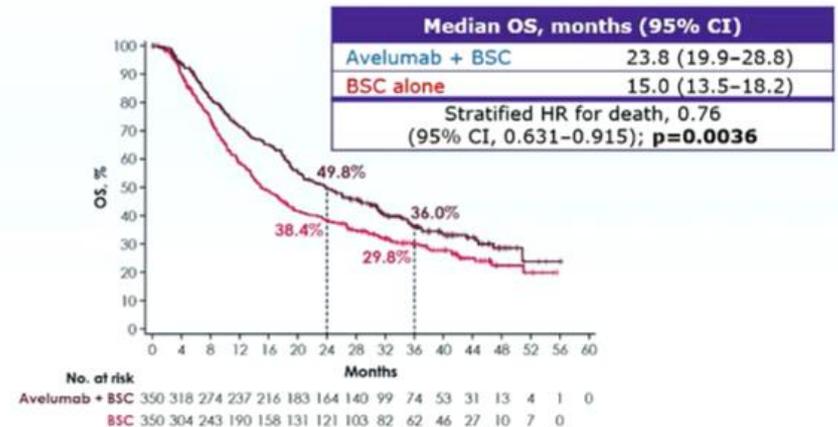
## Initial analysis (data cut-off October 21, 2019)



Powles T, et al. N Engl J Med 2020;383:1218-1230

21,4 mois d'espérance de vie

## Long-term follow-up analysis (data cut-off June 4, 2021)

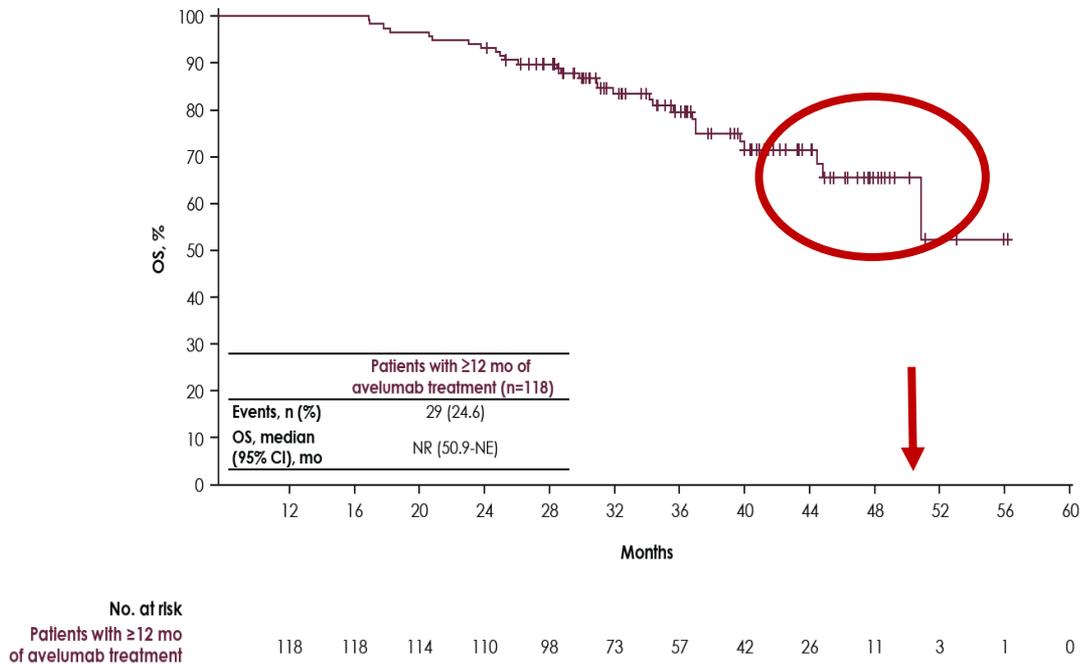


Powles T, et al. ASCO GU 2022 (abstract N° 487 – poster)

23,8 mois d'espérance de vie

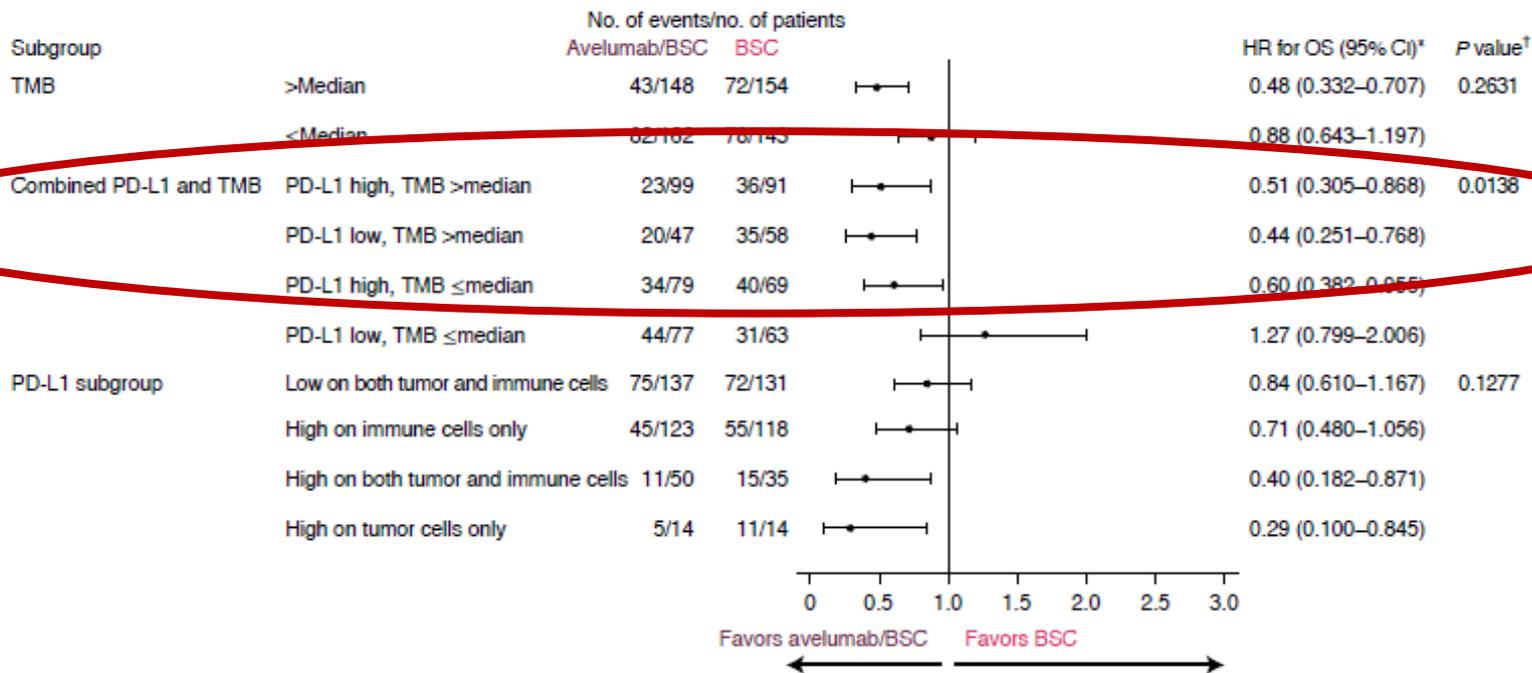
# Traitement de maintenance

## Survie globale chez les patients recevant plus de 12 mois de traitement



50,9 mois d'espérance de vie minimum

# Qui sont-ils?



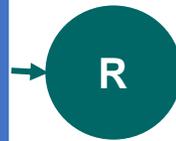
\*HR and 95% CI based on Cox model with no interaction term and no adjustment of baseline covariates. Reference group: BSC arm.

†P value for the interaction term based on Cox model with no adjustment of baseline covariates.

EN ADJUVANT

# CheckMate 274 : TVIM à haut risque

- 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



NIVO IV  
240 mg /2 sem  
(n = 353)

PBO IV  
/2 sem  
(n = 356)

*Durée maximale du traitement adjuvant : 1 an*

**Suivi minimum** : 5,9 mois

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

## Critère principal :

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

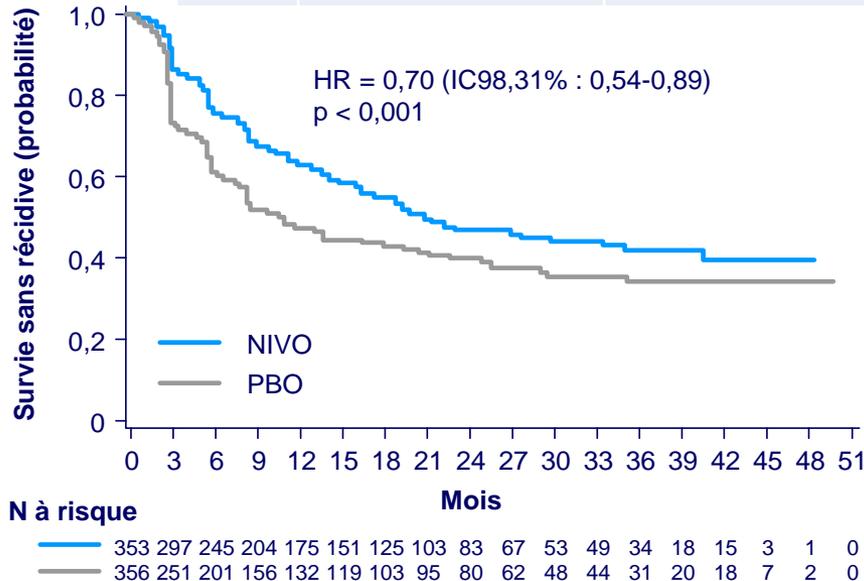
## Stratification

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

# CheckMate 274 : TVIM à haut risque

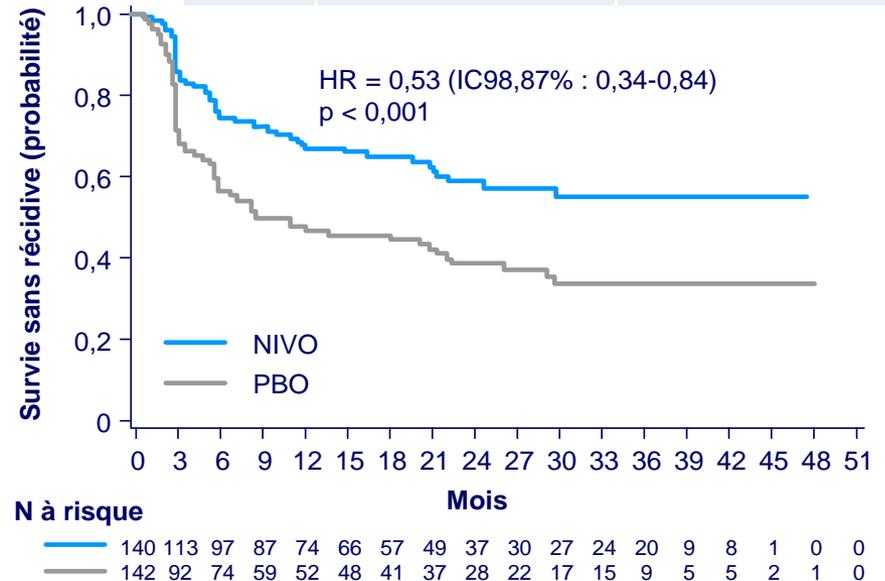
## ITT

	N evts/N patients	Médiane (IC95%), mois
NIVO	166/353	21 (17,1-33,4)
PBO	203/356	10,9 (8,3-13,9)



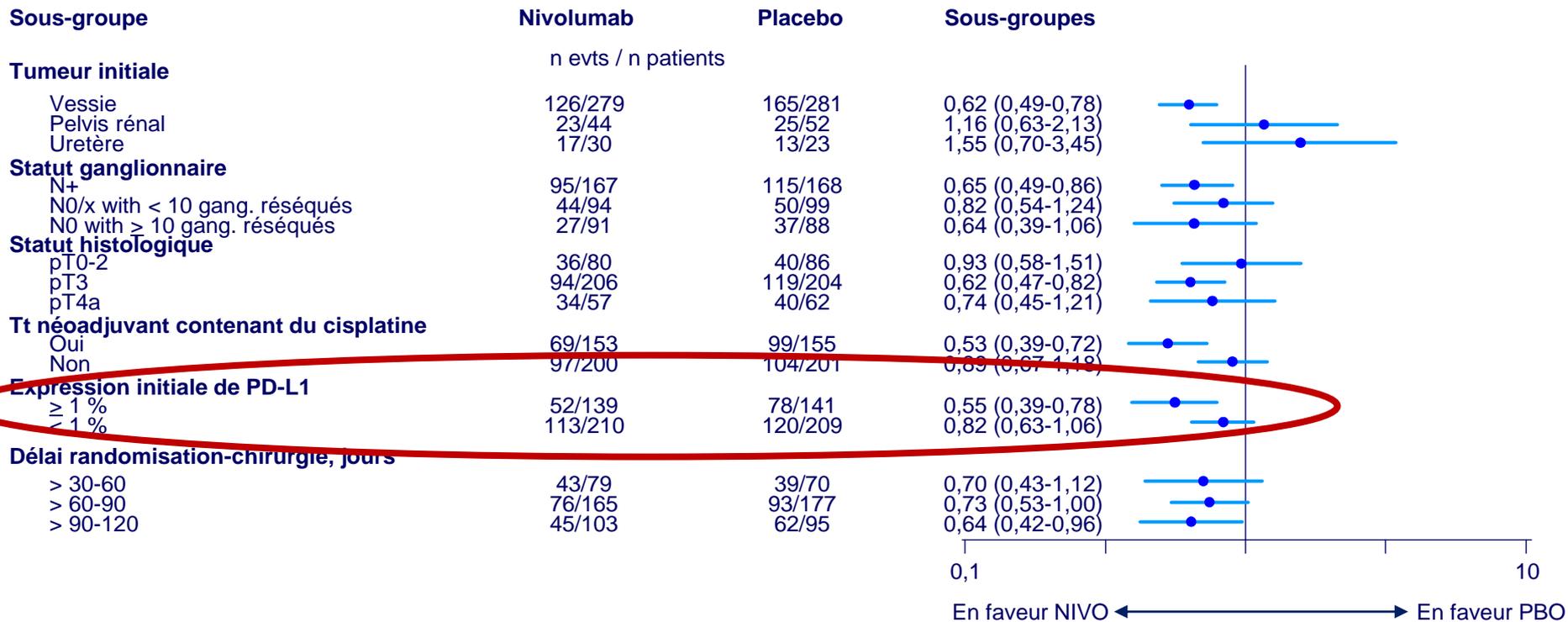
## PD-L1 ≥ 1 %

	N evts/N patients	Médiane (IC95%), mois
NIVO	52/140	NA (22,0-NE)
PBO	80/142	10,8 (5,7-21,2)

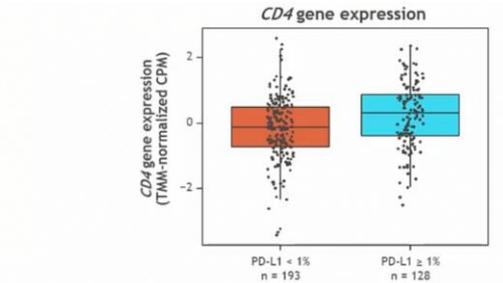
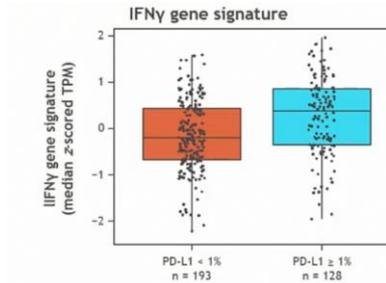
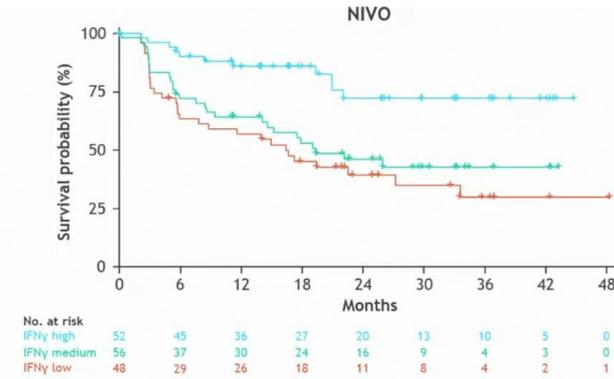
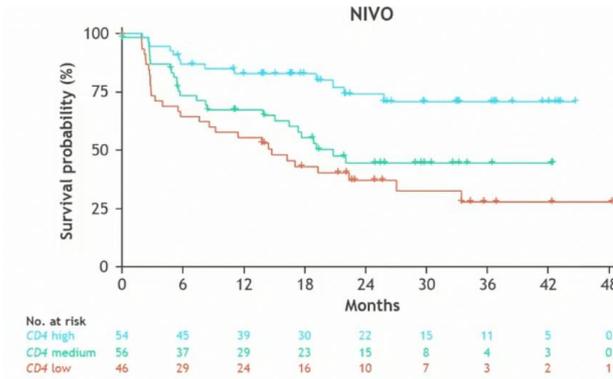
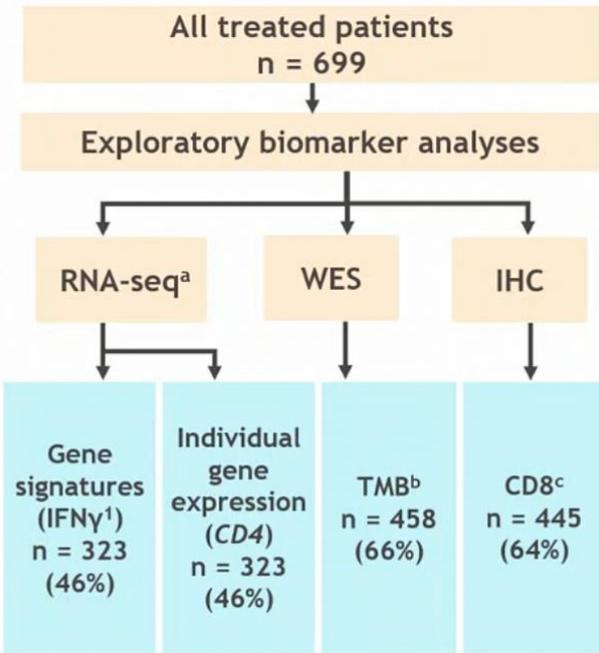


- **Bénéfice sur la survie sans métastase** (HR = 0,74, IC : [0,58-0,93] *analyse ITT*)
- Résultats de SG en attente

# Qui sont-ils?



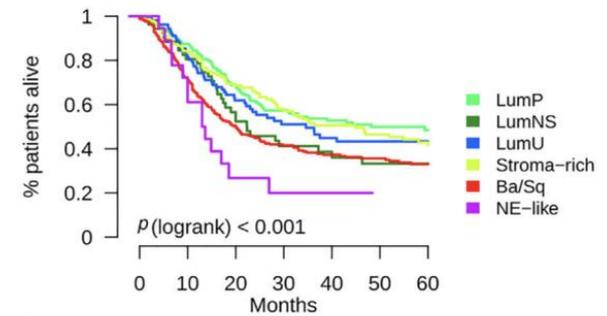
# Qui sont-ils?



% of MIBC	24%	8%	15%	15%	35%	3%
Class Name	Luminal Papillary (LumP)	Luminal Non-Specified (LumNS)	Luminal Unstable (LumU)	Stroma-rich	Basal/Squamous (Ba/Sq)	Neuroendocrine-like (NE-like)
Differentiation	Urothelial / Luminal				Basal	Neuroendocrine
Oncogenic mechanisms	FGFR3 + PPARG + CDKN2A -	PPARG +	PPARG + E2F3 +, ERBB2 + Genomic instability Cell cycle +		EGFR +	TP53 -, RB1 -, Cell cycle +
Mutations	FGFR3 (40%), KDM6A (38%)	ELF3 (35%)	TP53 (76%), ERCC2 (22%) TMB +, APOBEC +		TP53 (61%), RB1 (25%)	TP53 (94%) RB1 (39%)*
Stromal infiltrate		Fibroblasts		Smooth muscle Fibroblasts Myofibroblasts	Fibroblasts Myofibroblasts	
Immune infiltrate				B cells	CD8 T cells NK cells	
Histology	Papillary morphology (59%)	Micropapillary variant (36%)			Squamous differentiation (42%)	Neuroendocrine differentiation (72%)
Clinical	T2 stage +	Older patients + (80+)			Women + T3/T4 stage +	
Median overall survival (years)	4	1.8	2.9	3.8	1.2	1

\* 94% of these tumors present either RB1 mutation or deletion

## B Overall survival (n = 872)



### Number at risk

	0	10	20	30	40	50	60
LumP :	240	119	59	34			
LumNS :	53	27	15	9			
LumU :	110	48	29	20			
Stroma-rich :	137	82	51	34			
Ba/Sq :	314	132	73	45			
NE-like :	18	4	3	0			

# Avancées dans le cancer de la vessie localement avancé ou métastatique

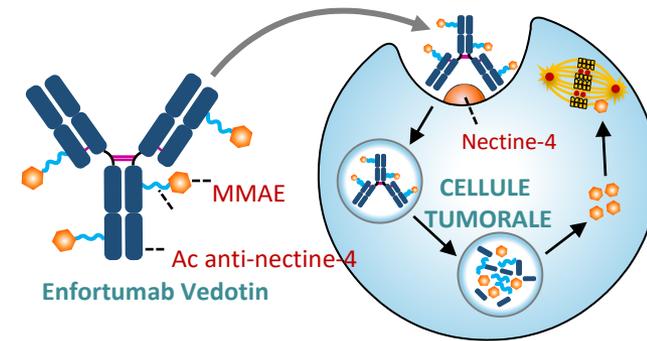
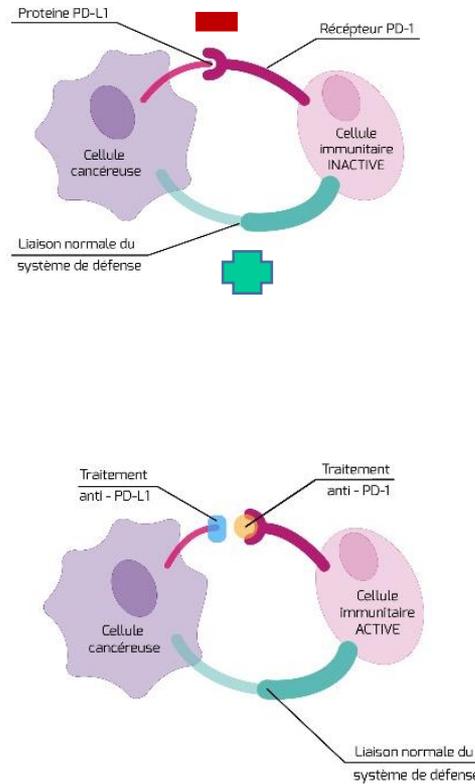
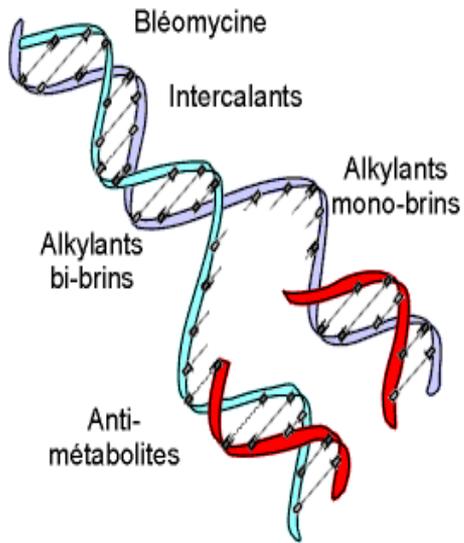
## Chimiothérapie



## Immunothérapie



## ADC



# Avancées dans le cancer de la vessie localement avancé ou métastatique

