

**Carcinome urothélial avancé :
conseils d'experts pour naviguer
dans un paysage thérapeutique
en pleine évolution**

Clause de non-responsabilité

- *Les produits non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation dans une ou plusieurs juridictions.*
- *L'USF Health et touchIME ont conseillé aux enseignants de s'assurer qu'ils divulguent toute référence à une utilisation non étiquetée ou non approuvée.*
- *La mention de ces produits ou utilisations dans les activités d'USF Health et de touchIME n'implique en aucun cas l'approbation par USF Health ou touchIME de produits ou d'utilisations non approuvés.*
- *USF Health et touchIME déclinent toute responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.*



Optimiser les choix de traitement : intégration des thérapies de première intention émergentes du cancer avancé de la vessie

Prof. Thomas Powles

Directeur

Barts Cancer Centre

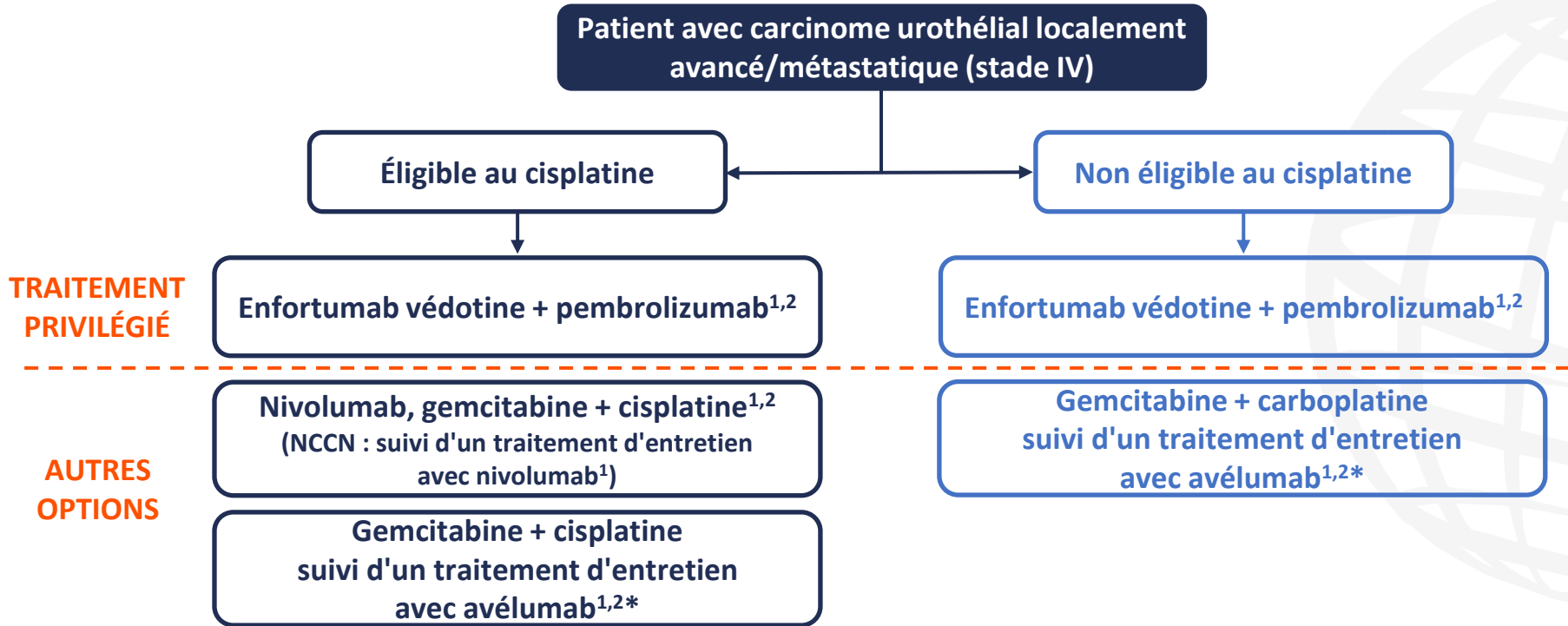
Londres, Royaume-Uni





Comment évolue le traitement de première intention du carcinome urothélial avancé ?

Lignes directrices de l'ESMO et du NCCN : recommandations concernant le traitement de première intention



* Traitement d'entretien avec avélumab uniquement en l'absence de progression après une chimiothérapie de première intention à base de platine.^{1,2}

ESMO, Société européenne d'oncologie médicale ; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

1. NCCN. Bladder Cancer V4.2024. Disponible à l'adresse : www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf (consulté le 23 mai 2024) ; 2. Powles T, et al. *Ann Oncol.* 2024;S0923-7534(24)00075-9 (en ligne avant impression).

**Quelles sont les données qui
ont motivé les mises à jour
des traitements de première
intention recommandés ?**

Données d'essais pour des options de traitement de première intention actualisées

Checkmate-901¹

Phase III, essai multinational, ouvert et randomisé



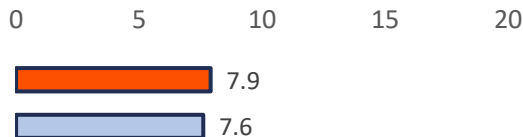
N=608 ; carcinome urothélial/métastatique non résecable non traité précédemment



Nivolumab + gemcitabine + cisplatine (n=304)

Gemcitabine + cisplatine (n=304)

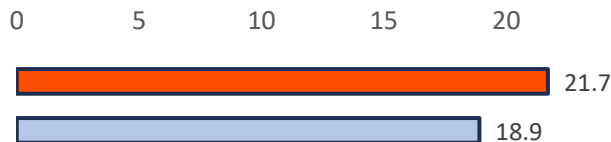
SSR, mois



RR 0,72

IC 95 % 0,59–0,88
p=0,001

SG, mois



RR 0,78

IC 95 % 0,63–0,96
p=0,02

Nivolumab + chimiothérapie Chimiothérapie

EV-302²

Phase III, essai mondial, ouvert et randomisé



N=886 ; carcinome urothélial localement avancé/métastatique non traité précédemment



Enfortumab védotine + pembrolizumab (n=442)

Gemcitabine + cisplatine ou carboplatine (n=444)

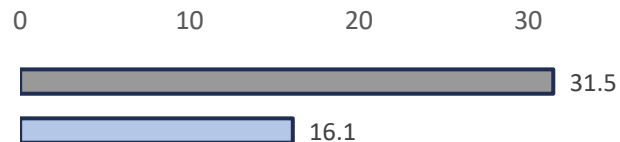
SSR, mois



RR 0,45

IC 95 % 0,38–0,54
p<0,001

SG, mois



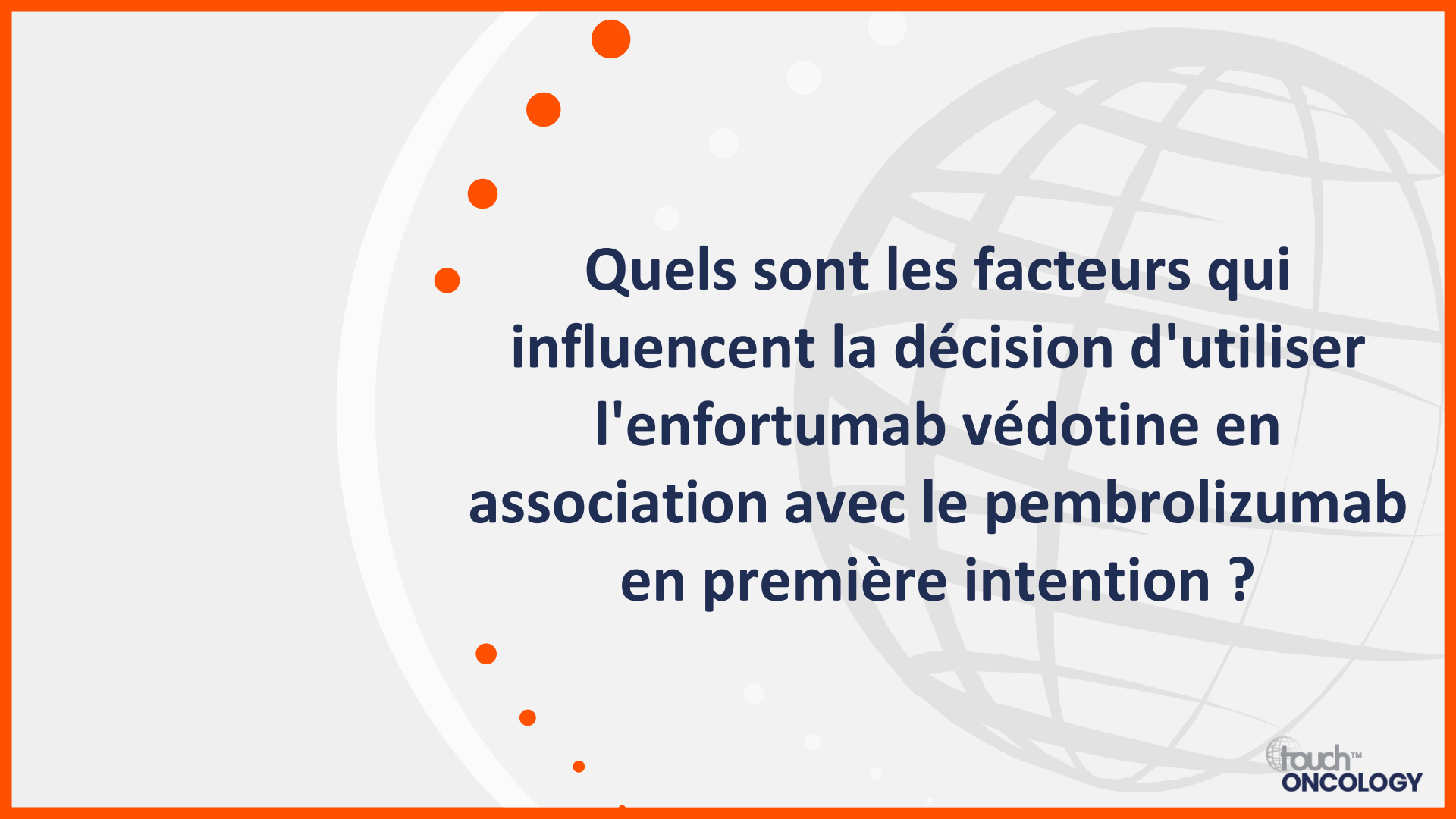
RR 0,47

IC 95 % 0,38–0,58
p<0,001

EV + pembrolizumab Chimiothérapie

EV, enfortumab védotine ; IC, intervalle de confiance ; RR, risque relatif ; SG, survie globale ; SSR, survie sans rechute.

1. van der Heijden MS, et al. *N Engl J Med.* 2023;389:1778–89; 2. Powles TB, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:875–88.



Quels sont les facteurs qui influencent la décision d'utiliser l'enfortumab védotine en association avec le pembrolizumab en première intention ?

Facteurs à prendre en compte lors de l'utilisation de l'enfortumab védotine en association avec le pembrolizumab

Neuropathie périphérique significative ou diabète mal contrôlé au début de l'étude

- Des neuropathies périphériques ont été observées avec l'enfortumab védotine, et les patients présentant une neuropathie périphérique préexistante de grade ≥ 2 ont été exclus des essais cliniques¹
- Des cas d'hyperglycémie et d'ACD ont été observés chez des patients atteints ou non de diabète sucré préexistant traités par enfortumab védotine et les patients présentant une HbA1c initiale $\geq 8\%$ ont été exclus des essais cliniques¹

Maladie auto-immune nécessitant un traitement immunosuppresseur

- Chez les patients sous traitement immunosuppresseur pour une maladie auto-immune active, l'efficacité des ICI peut être réduite et la prise en charge des EIOI est plus difficile²
- Les patients atteints d'une maladie auto-immune pour laquelle ils ont reçu un traitement systémique au cours des deux années précédentes ont été exclus de l'essai EV-302³

Statut de performance >2

- Les patients ayant un statut de performance ECOG >2 ont été exclus de l'essai EV-302³

ACD, acidocétose diabétique ; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group ; EIOI, effet indésirable d'origine immunitaire ; HbA1c, hémoglobine glyquée ; ICI, inhibiteur de point de contrôle immunitaire.

1. EMA. Enfortumab vedotin SmPC. Disponible à l'adresse : www.ema.europa.eu/en (consulté le 23 avril 2024) ; 2. Rakshit S, Molina JR. *J Thorac Dis.* 2020;12:7032–8;

3. Powles TB, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:875–88.

- **Comment choisir un traitement de première intention pour un patient qui ne recevra pas le pembrolizumab associé à l'enfortumab védotine ?**

**Quels sont les autres
traitements à l'étude
en première intention ?**

Exemples d'essais en cours sur les traitements néo(adjuvants) et de première intention

Approches par (néo)adjuvants

- Durvalumab + enfortumab védotine ± trémélimumab (NCT04960709)
- Pembrolizumab (NCT03244384)
- Atézolizumab (ADNct positif) (NCT04660344)
- Nivolumab guidé par l'ADNct ± relatlimab (NCT05987241)
- Tislélizumab ± APL-1202 (inhibiteur de MetAP2) (NCT04813107)
- Pembrolizumab + gemcitabine (NCT02365766)

Traitement d'entretien

- Cabozantinib + avélumab (NCT05092958)

Ciblage du HER2

- Disitamab védotine + toripalimab (NCT05302284)
- Disitamab védotine + pembrolizumab (NCT05911295)

ICI + chimiothérapie

- Tislélizumab + chimiothérapie (NCT03967977)
- Durvalumab ± trémélimumab + chimiothérapie (NCT03682068)
- Toripalimab + chimiothérapie (PD-L1 positif) (NCT04568304)
- Tislélizumab + chimiothérapie ± trilaciclib (CDK4/6i) (NCT06364904)

Passage au traitement de deuxième intention : intégrer les traitements avec le séquençage de précision dans le cancer avancé de la vessie

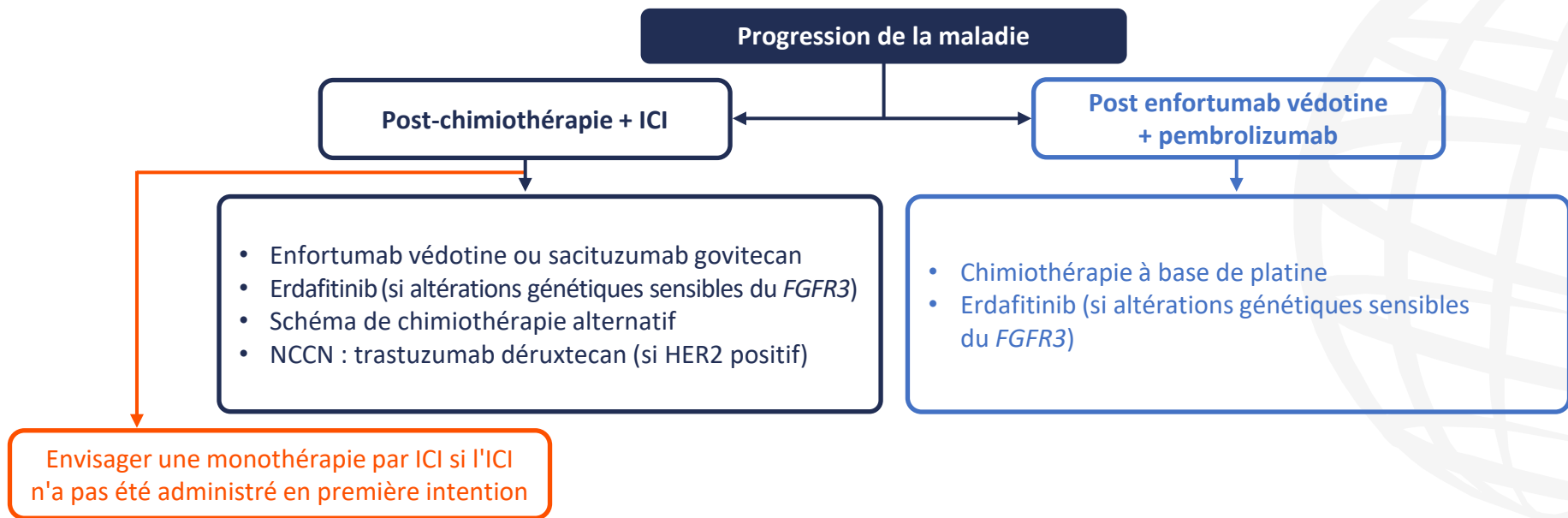
Prof. Thomas Powles

Directeur
Barts Cancer Centre
Londres, Royaume-Uni



**Quelles sont les options
thérapeutiques de deuxième
intention pour le carcinome
urothélial avancé ?**

Lignes directrices de l'ESMO et du NCCN : principales options de traitement de deuxième intention pour le carcinome urothélial localement avancé/métastatique



ESMO, Société européenne d'oncologie médicale ; FGFR3, récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes ; HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; ICI, inhibiteur de point de contrôle immunitaire ; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

1. NCCN. Bladder Cancer V4.2024. Disponible à l'adresse : www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf (consulté le 23 mai 2024) ; 2. Powles T, et al. *Ann Oncol.* 2024;S0923-7534(24)00075-9 (en ligne avant impression).

- **Quelles sont les données qui ont conduit à des mises à jour de l'algorithme de traitement de deuxième intention du carcinome urothélial avancé ?**

Données d'essais pour des options de traitement de deuxième intention actualisées

Cohorte THOR 1¹

Phase III, essai mondial randomisé



N=266 ; carcinome urothélial localement avancé/métastatique avec progression ; altérations du *FGFR3/2*



Erdafitinib (n=136)

Chimiothérapie (docétaxel ou vinflunine ; n=130)

SG, mois

0 5 10 15



RR 0,64

IC 95 % 0,47–0,88
p=0,005

Erdafitinib

Chimiothérapie

Cohorte THOR 2²

Phase III, essai mondial, ouvert et randomisé



N=351 ; carcinome urothélial non résecable/métastatique avec progression ; altérations du *FGFR3/2* ; naïf de ICI



Erdafitinib (n=175)

Pembrolizumab (n=176)

SG, mois

0 5 10 15



RR 1,18

IC 95 % 0,92–1,51
p=0,18

Erdafitinib

Pembrolizumab

TROPHY-U-01³

Phase II, étude ouverte



Cohorte 1 ; N=113
carcinome urothélial localement avancé/métastatique avec progression après chimiothérapie + ICI



Sacituzumab govitécan

TRO : 28 %

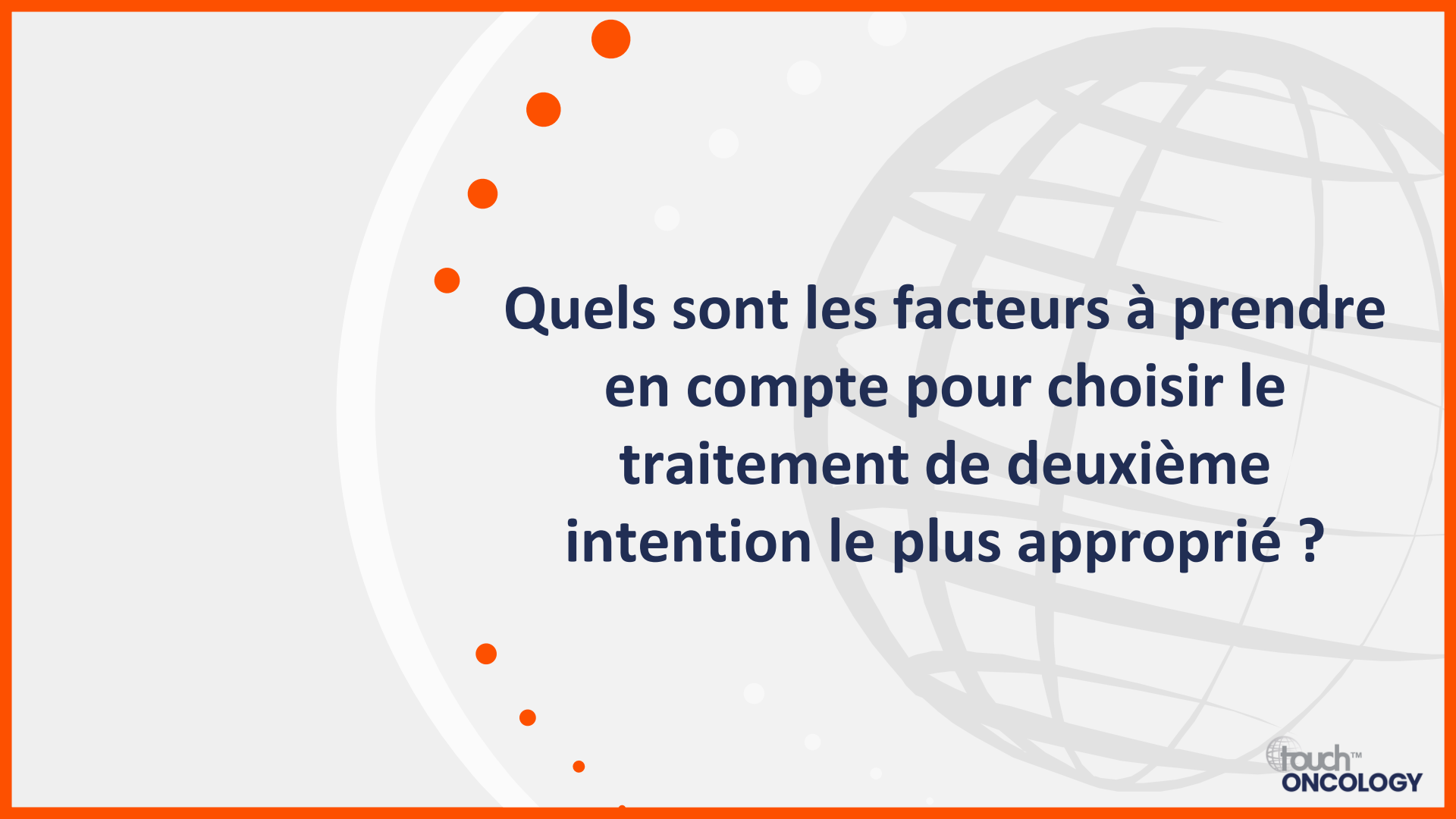
SSR médiane : 5,4 mois

SG médiane : 10.9 mois

Suivi médian de 10,5 mois

FGFR3/2, récepteur 3/2 du facteur de croissance des fibroblastes ; IC, intervalle de confiance ; ICI, inhibiteur de point de contrôle immunitaire ; RR, risque relatif ; SG, survie globale ; SSR, survie sans rechute ; TRO, taux de réponse objective.

1. Loriot Y, et al. *N Engl J Med.* 2023;389:1961–71 ; 2. Siefker-Radtke AO, et al. *Ann Oncol.* 2024;35:107–17 ; 3. Loriot Y, et al. *Ann Oncol.* 2024;35:392–401.



**Quels sont les facteurs à prendre
en compte pour choisir le
traitement de deuxième
intention le plus approprié ?**

-
-
- **Quelles sont les données récentes qui plaident en faveur de l'utilisation d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ou de conjugués anticorps-médicaments en deuxième intention ?**
-
-
-

Données d'essais récents et résultats concrets concernant les CAM et les ICI dans le cadre d'un traitement de deuxième intention



CAM

- Les données en situation réelle ont confirmé le profil de sécurité du **sacituzumab govitécan** et la faisabilité de sa prescription après l'enfortumab védotine¹
- Les données à 24 mois avec **enfortumab védotine** de l'essai EV-301 ont montré des taux de réponse et des résultats de SG durables²
- Les résultats concrets chez les patients atteints d'un carcinome urothélial avancé précédemment traité et ayant reçu de l'**enfortumab védotine** étaient cohérents avec les essais cliniques³⁻⁵



ICI


- Des données provenant de plusieurs centres ont montré que la **thérapie par ICI** donne des résultats durables avec des effets indésirables acceptables lorsqu'elle est utilisée dans le monde réel^{6,7}
- Une analyse rétrospective a révélé que l'**atézolizumab** et le **pembrolizumab** sont des options thérapeutiques efficaces⁸

CAM, conjugué anticorps-médicament ; CU, carcinome urothélial ; ICI, inhibiteur de point de contrôle immunitaire ; SG, survie globale.

1. Parikh M, et al. *J Clin Oncol.* 2024;24:Abstr. 608 ; 2. Rosenberg JE, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:1047-54 ; 3. Zschäbitz S, et al. *EU Open Science.* 2023;53:31-7 ;

4. Endo Y, et al. *Curr Oncol.* 2024;31:759-68 ; 5. Miyake M et al. *JPN J Clin Oncol.* 2024;54:329-38 ; 6. Su R, et al. *Cancer Med.* 2023;12:10587-96 ;

7. Tural D, et al. *Clin Genitourin Cancer.* 2023;21:334-41 ; 8. Váradi M, et al. *Sci Rep.* 2023;13:17378.

The background features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes. The entire scene is set against a light gray background with a white circular arc on the left side.

**Quels sont les autres
traitements en cours de
développement pour le traitement
de deuxième intention ?**

Essais cliniques en cours en deuxième intention

Patients ayant précédemment reçu une chimiothérapie (à base de platine)

Dates estimées
d'achèvement de l'étude

Anticorps bispécifique

Phase II : SI-B003 (PD-1/CTLA-4) ± BL-B01D1 (RFCExHER3) (NCT05965856)

12/2025

Anticorps monoclonal

Phase II : Atézolizumab et CYT107 (IL-7) (NCT03513952)

10/2024

Phase II : Atézolizumab ± éribuline mésilate (NCT03237780)

01/2025

Patients ayant précédemment reçu une thérapie par PD-(L)1

Phase II : Pémétréxed + etrumadenant (antagoniste des récepteurs A2a et A2b de l'adénosine) + zimbérélimab (NCT05335941)

09/2025

Patients ayant précédemment reçu une chimiothérapie ou une thérapie PD-(L)1 ou les deux

Traitement ciblant la nectine 4

Phase III : 9MW2821 (NCT06196736)

12/2028

Traitement ciblant le HER2

Phase II : Trastuzumab et pyrotinib (NCT05318339)

12/2024

Phase II : Disitamab védotine ± pembrolizumab (NCT04879329)

03/2026

Phase III : MRG002 (NCT05754853)

01/2027

CAM, conjugué anticorps-médicament ; CTLA-4 ; protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques ; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique ; HER, récepteur du facteur de croissance épidermique humain ; ICI, inhibiteur de point de contrôle immunitaire ; IL-7, interleukine 7 ; PD-(L)1, protéine de mort cellulaire programmée-1/ligand de mort cellulaire programmée 1.

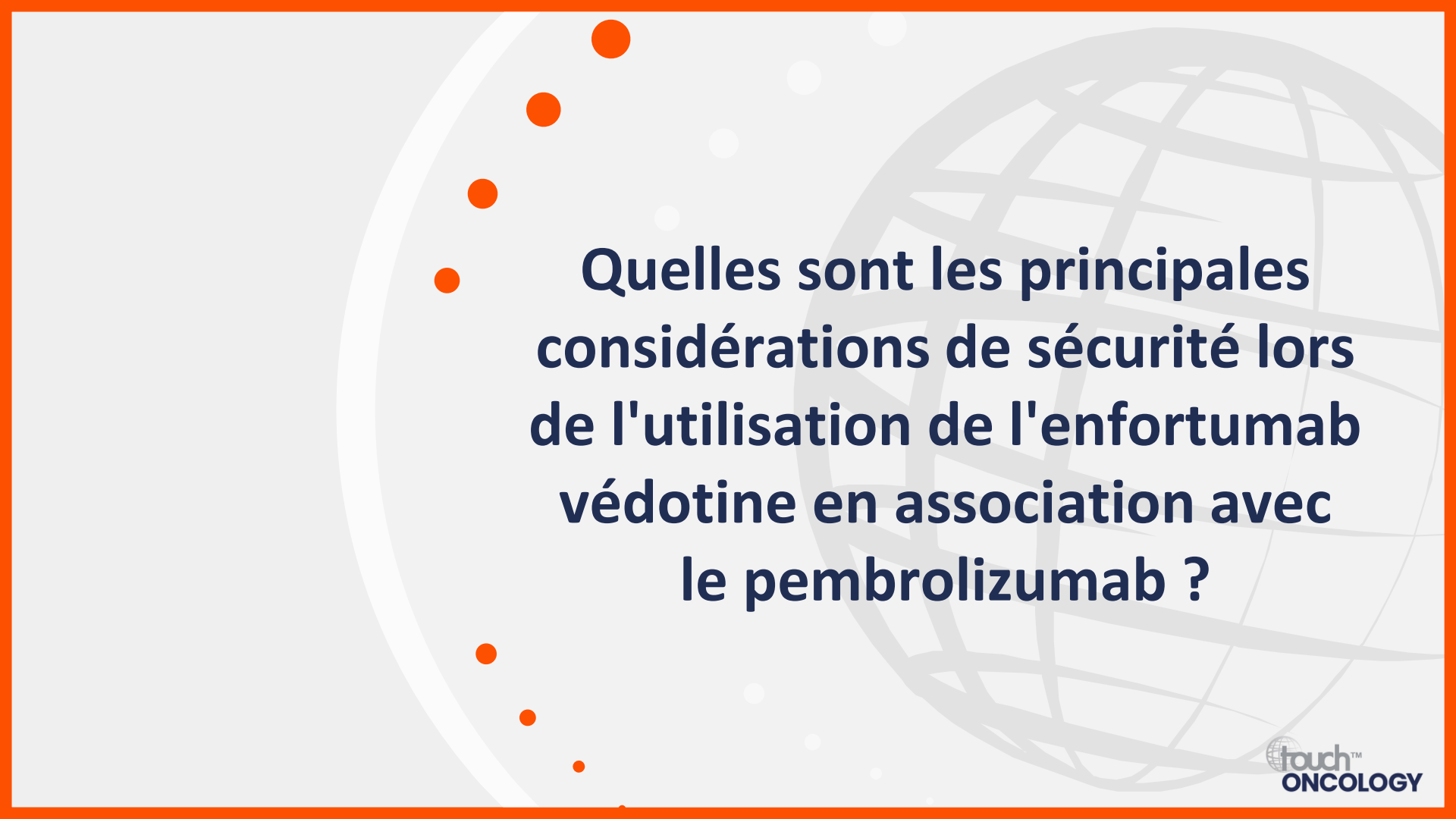
ClinicalTrials.gov. Disponible à l'adresse : www.clinicaltrials.gov (consulté le 28 avril 2024).

Sécurité des patients : gestion des événements indésirables dans le cancer avancé de la vessie

Prof. Thomas Powles

Directeur
Barts Cancer Centre
Londres, Royaume-Uni





**Quelles sont les principales
considérations de sécurité lors
de l'utilisation de l'enfortumab
védotine en association avec
le pembrolizumab ?**

Effets indésirables de l'enfortumab védotine + pembrolizumab

EILT fréquents de grade ≥ 3

EV + pembrolizumab (n=440)

Chimiothérapie (n=433)

Tous

55,9 %

Tous

69,5 %

 Éruption maculopapuleuse

7,7 %



Anémie

31,4 %

 Hyperglycémie

5,0 %



Neutropénie

30,0 %

 Neutropénie

4,8 %



Thrombocytopénie

19,4 %

EI d'intérêt particulier (grade ≥ 3) précédemment associés à l'EV

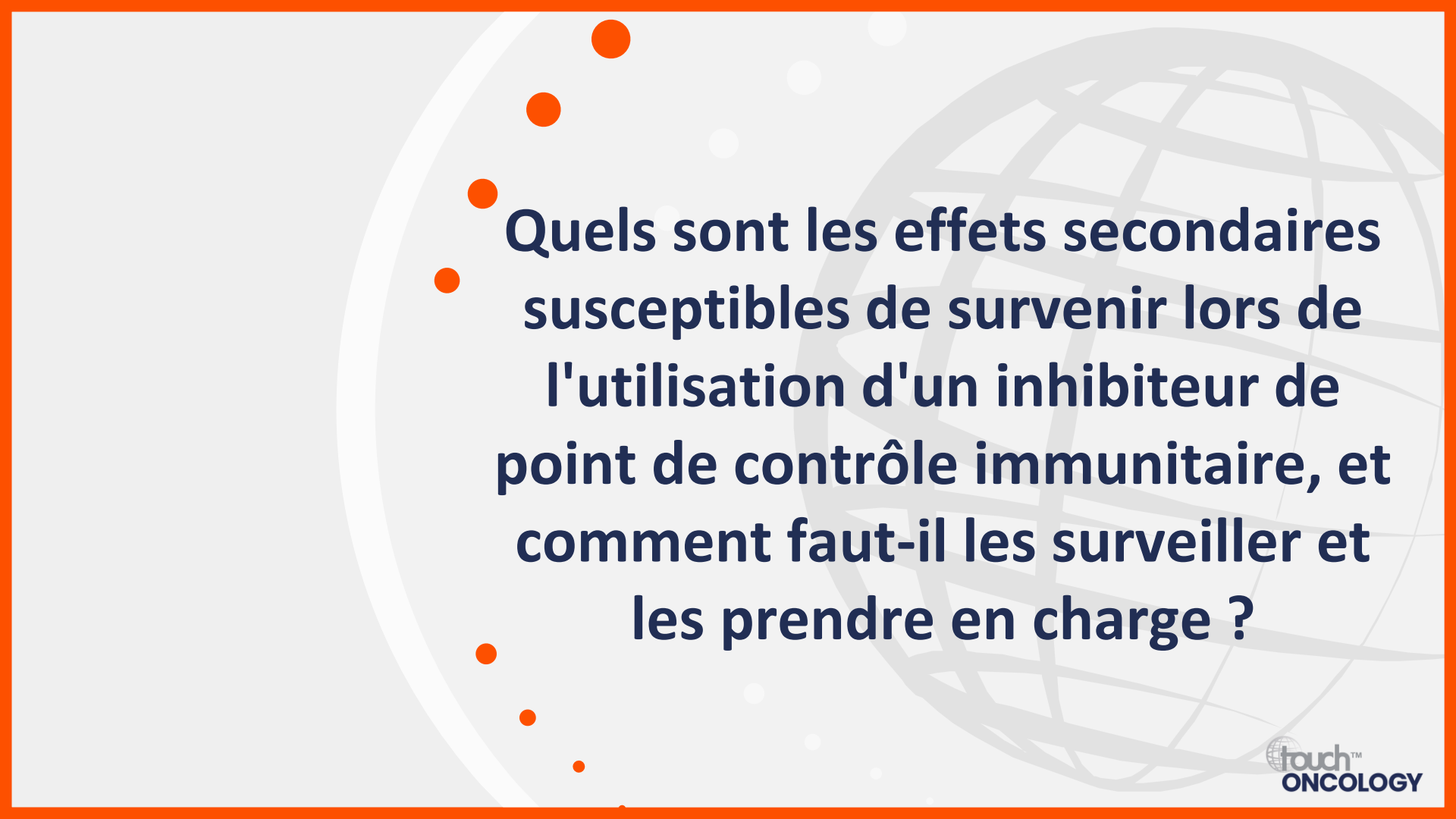
Réactions cutanées	15,5 %
Neuropathie périphérique	6,8 %
Hyperglycémie	6,1 %

EI d'intérêt particulier (grade ≥ 3) précédemment associés au pembrolizumab

Réactions cutanées sévères	11,8 %
Pneumopathie	3,6 %
Hépatite	1,8 %



La plupart des effets indésirables présentant un intérêt particulier ont pu être gérés par des modifications de la dose



Quels sont les effets secondaires susceptibles de survenir lors de l'utilisation d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire, et comment faut-il les surveiller et les prendre en charge ?

Effets indésirables des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire¹⁻⁴



Colite



Surveiller les signes et les symptômes



Hépatite



Surveiller les taux d'ALT, d'AST et de bilirubine



Néphrite



Contrôle de la créatinine sérique



Pneumopathie



Surveiller les signes et les symptômes



Hypothyroïdie/hyperthyroïdie



Surveiller la fonction thyroïdienne, ainsi que les signes et les symptômes



Les stratégies de prise en charge comprennent les corticoïdes, la suspension du traitement et l'arrêt du traitement, en fonction du degré de gravité

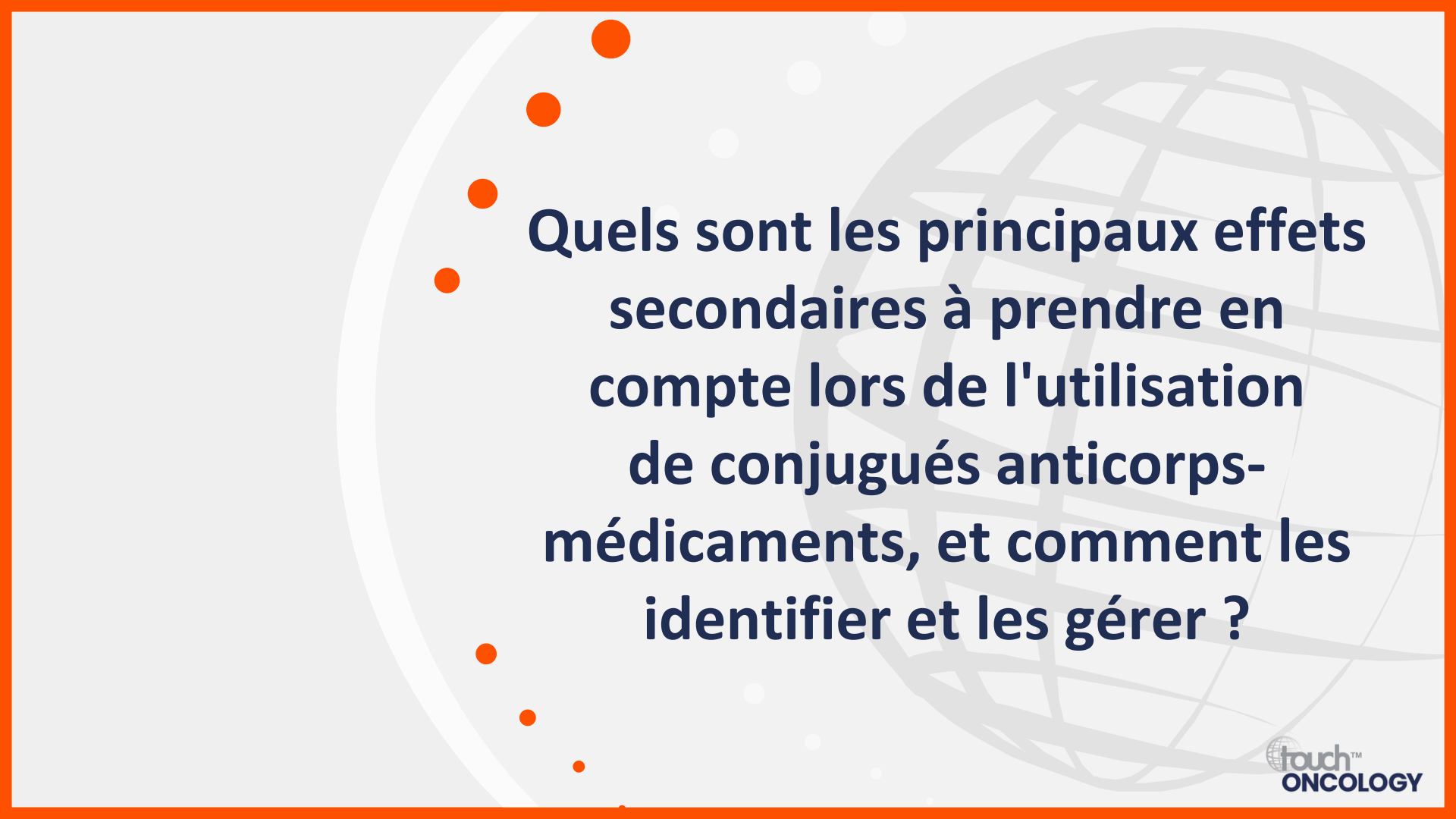


- Les stratégies de prise en charge comprennent les corticoïdes, la suspension du traitement et l'arrêt du traitement, en fonction du degré de gravité
- **En cas d'hypothyroïdie** : utiliser une thérapie thyroïdienne substitutive
- **En cas d'hyperthyroïdie** : utiliser des médicaments antithyroïdiens

ALT, alanine transaminase ; AST, aspartate transaminase.

1. EMA. RCP atézolizumab ; 2. EMA. RCP pembrolizumab ; 3. EMA. RCP avélumab. 4. EMA. RCP nivolumab.

Tous les RCP sont disponibles à l'adresse suivante : www.ema.europa.eu/en (consulté le 23 avril 2024).



Quels sont les principaux effets secondaires à prendre en compte lors de l'utilisation de conjugués anticorps-médicaments, et comment les identifier et les gérer ?

Effets indésirables d'intérêt particulier de l'enfortumab védotine



Neuropathie



Évaluations musculo-squelettiques et neurologiques



- Grade 2 : suspension jusqu'à ce que le grade soit ≤ 1
- Grade ≥ 3 : arrêt définitif



Réactions cutanées



Surveillance dès le premier cycle et tout au long du traitement



- Réactions cutanées légères à modérées : corticoïdes topiques ou antihistaminiques
- Suspicion de SSJ, de NET ou de lésions bulleuses : suspendre immédiatement l'administration et adresser à un spécialiste
- SSJ ou NET confirmés, grade 4 ou récurrence de grade 3 : arrêt définitif
- Aggravation de grade 2, grade 2 avec fièvre ou grade 3 : suspension jusqu'à ce que le grade soit ≤ 1



Troubles oculaires



Examens ophtalmologiques



- Envisager des larmes artificielles pour la prophylaxie de la sécheresse oculaire
- Si les symptômes oculaires s'aggravent ou ne disparaissent pas : évaluation ophtalmologique



Hyperglycémie



Contrôler la glycémie avant l'administration et régulièrement pendant le traitement



- Si la glycémie est élevée ($>13,9$ mmol/l/ >250 mg/dl) : suspension jusqu'à ce qu'elle soit revenue à $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl)

Se reporter à l'information sur le produit pour les modifications de dose

Effets indésirables d'intérêt particulier avec le sacituzumab govitécan



Diarrhée



Rapport du patient



- Si la cause n'est pas infectieuse, instaurer du lopéramide
- Grade 3 ou 4 au moment du traitement prévu : suspendre le traitement et le reprendre après le retour à un grade ≤ 1
- Des mesures de soutien supplémentaires, telles que des solutions de réhydratation pour remplacer l'eau et les électrolytes perdus, peuvent être utilisées si elles sont cliniquement indiquées



Nausées et vomissements



Rapport du patient



- Prémédication avec une combinaison de deux ou trois médicaments
- Nausées de grade 3 ou vomissements de grade 3 ou 4 au moment du traitement prévu : suspendre le traitement et le reprendre avec des mesures de soutien supplémentaires après le retour à un grade ≤ 1
- Anti-émétiques supplémentaires et autres mesures de soutien selon les indications cliniques



Hypersensibilité



Observer pendant la perfusion et pendant 30 minutes supplémentaires



- Traitement avant la perfusion, y compris des antipyrétiques, des bloqueurs des récepteurs H1 et H2 ou des corticoïdes
- En cas de réaction liée à la perfusion : ralentir ou interrompre la perfusion ; arrêter définitivement la perfusion en cas de réaction mettant en jeu le pronostic vital



Neutropénie



Signes d'infection ; surveillance de la numération globale



- Ne pas administrer si le nombre absolu de neutrophiles est inférieur à $1\,500/m^3$ au jour 1 d'un cycle ou si le nombre de neutrophiles est inférieur à $1\,000/mm^3$ au jour 8 d'un cycle, ou en cas de fièvre neutropénique
- Administrer du G-CSF si cela est cliniquement indiqué

Se reporter à l'information sur le produit pour les modifications de dose

- **Quels sont les effets secondaires qui peuvent survenir lors de l'utilisation des inhibiteurs des FGFR, et comment les identifier et les gérer ?**

Effets indésirables de l'erdafitinib

EI fréquents de grade $\geq 3^{1-3}$

Anémie

Asthénie

Hyperphosphatémie

Hyponatrémie

Onycholyse

Syndrome
d'érythrodysesthésie
palmo-plantaire

Stomatite

EI d'intérêt particulier⁴



Réactions des ongles et de la peau



Rapport du patient

- Grade 3 : suspension du traitement jusqu'à ce que le grade soit ≤ 1 ou revenu au niveau initial
- Grade 4 : arrêt définitif



CSC/DEP



Examens ophtalmologiques

- Prophylaxie de la sécheresse oculaire si nécessaire
- En cas de CSC/DEP, suspendre le traitement ; l'arrêter s'il n'est pas résolu dans les 4 semaines ou si le grade 4 est atteint



Hyperphosphatémie



Surveillance du taux
de phosphate sérique

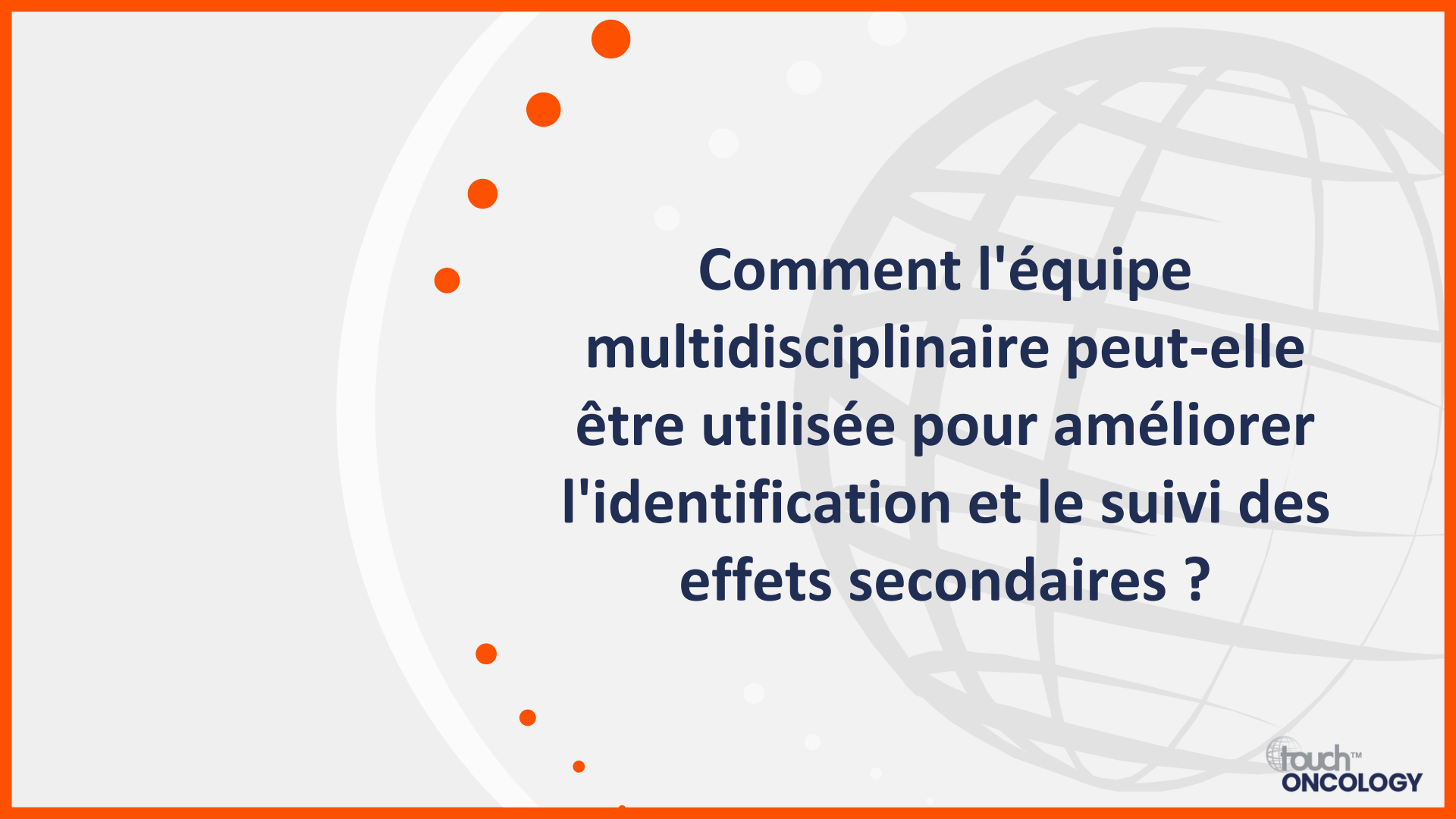
- Restriction des phosphates alimentaires
- Envisager un chélateur du phosphate oral si le taux de phosphate sérique est $>7,0$ mg/dl
- Si le taux de phosphate sérique est $\geq 9,0$ mg/dl, suspendre le traitement jusqu'à ce que le taux revienne à $<7,0$ mg/dl

Se reporter à l'information sur le produit pour les modifications de dose

CRSC, chorioretinopathie séreuse centrale ; DEP, décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine ; EI, événement indésirable.

1. Lorient Y, et al. *N Engl J Med.* 2019;381:338–48 ; 2. Lorient Y, et al. *N Engl J Med.* 2023;389:1961–71 ; 3. Siefker-Radtke AO, et al. *Ann Oncol.* 2024;35:107–17 ;

4. FDA. Erdafitinib PI. Disponible à l'adresse : www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/212018s007s008s009lbl.pdf (consulté le 23 avril 2024).



**Comment l'équipe
multidisciplinaire peut-elle
être utilisée pour améliorer
l'identification et le suivi des
effets secondaires ?**